

2018年2月6日

各位

オプジーボとヤーボイの併用療法が、重要な第Ⅲ相 CheckMate -227 試験における腫瘍遺伝子変異量 (TMB) が高レベルのファーストラインの非小細胞肺癌患者において、化学療法と比較して無増悪生存期間の優越性を示す

(ニュージャージー州プリンストン、2018年2月5日) ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 (NYSE : BMY/本社 : 米国ニューヨーク/CEO : ジョバンニ・カフォリオ) は、オプジーボ (一般名 : ニボルマブ) とヤーボイ (一般名 : イピリムマブ) の併用療法を化学療法と比較評価した進行中の第Ⅲ相 CheckMate -227 試験において、PD-L1 発現の有無にかかわらず、腫瘍遺伝子変異量 (TMB) が高レベル (10 変異/メガベース以上、以下「mut/mb」) のファーストラインの進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者で、併用療法が無増悪生存期間 (PFS) の主要評価項目を達成したことを発表しました。本試験において、TMB は解析的に実証されたアッセイである、Foundation Medicine (Nasdaq : FMI) 社の FoundationOne CDx を用いて測定されました。また、全生存期間 (OS) の中間解析の結果に基づき、データモニタリング委員会は試験を継続するよう推奨しました。オプジーボとヤーボイの併用療法の安全性プロファイルは、ファーストラインの NSCLC におけるオプジーボ 3 mg/kg を 2 週間間隔および低用量のヤーボイ (1 mg/kg) を 6 週間間隔の併用療法で、これまでに報告されているものと一貫していました。

現在、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 (BMS) は、オプジーボの単剤療法または他のがん免疫療剤などとの併用療法による 350 以上の臨床試験を遂行しています。BMS は、固形がんから血液悪性腫瘍まで約 50 種類のがん腫に対してオプジーボを研究しており、トランスレーショナルメディシンに対する能力を駆使し、患者さん一人一人に最大限のベネフィットをもたらすことを目標に取り組んでいます。

日本では、小野薬品工業株式会社が 2014 年 9 月に根治切除不能な悪性黒色腫の治療薬として発売しました。その後、2015 年 12 月に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、2016 年 8 月に根治切除不能又は転移性の腎細胞がん、2016 年 12 月に再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、2017 年 3 月には再発又は遠隔転移を有する頭頸部がん、および 2017 年 9 月にがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃がんに対する承認を取得しました。また、悪性胸膜中皮腫、悪性黒色腫の術後補助療法などについても承認申請しており、食道がん、食道胃接合部がん、小細胞肺癌、肝細胞がん、膠芽腫、尿路上皮がん、卵巣がん、胆道がんなどを対象とした臨床試験も実施中です。現在、オプジーボは、日本、韓国、台湾、米国および欧州連合を含む 60 カ国以上で承認されています。

なお、日本では小野薬品工業株式会社と BMS (およびその日本法人であるブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社) は、がん患者さん向けに複数のがん免疫療法薬の共同開発、共同商業化、共同販売促進を含む戦略的提携契約を結んでいます。

次頁以降に、BMS が発表したプレスリリースの和文抄訳を添付します。なお、和文抄訳の内容につきましては、英語原文が優先されます。BMS が発表したプレスリリースは、[こちら](#)をご参照ください。

以上

<本件に関する問い合わせ>
小野薬品工業株式会社 広報部
TEL : 06-6263-5670
FAX : 06-6263-2950



本資料は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2018 年 2 月 5 日に発表しましたプレスリリースの和文抄訳であり、内容につきましては英語原文が優先されます。

オブジーボとヤーボイの併用療法が、重要な第Ⅲ相 CheckMate -227 試験における腫瘍遺伝子変異量 (TMB) が高レベルのファーストラインの非小細胞肺癌患者において、化学療法と比較して無増悪生存期間の優越性を示す

- PD-L1 発現の有無にかかわらず、TMB が高レベルのファーストラインの非小細胞肺癌患者において、2 つのがん免疫療法薬の併用療法による無増悪生存期間を評価し、統計学的に高度に有意なベネフィットが示された初めての唯一の第Ⅲ相臨床試験です。
- 結果については、規制当局と共有し、今後、開催される学会で発表する予定です。
- 本試験は、計画通り継続され、もう 1 つの主要評価項目である腫瘍の PD-L1 陽性患者における全生存期間について、オブジーボとヤーボイの併用療法を評価します。

(ニュージャージー州プリンストン、2018 年 2 月 5 日) —ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 (NYSE : BMY/本社 : 米国ニューヨーク/CEO : ジョバンニ・カフォリオ) は、本日、オブジーボ (一般名 : ニボルマブ) とヤーボイ (一般名 : イピリムマブ) の併用療法を化学療法と比較評価した進行中の第Ⅲ相 CheckMate -227 試験において、PD-L1 発現の有無にかかわらず、腫瘍遺伝子変異量 (TMB) が高レベル (10 変異/メガベース以上、以下「mut/mb」) のファーストラインの進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者で、併用療法が無増悪生存期間 (PFS) の主要評価項目を達成したことを発表しました。本試験において、TMB は解析的に実証されたアッセイである、Foundation Medicine (Nasdaq : FMI) 社の FoundationOne CDx を用いて測定されました。また、全生存期間 (OS) の中間解析の結果に基づき、データモニタリング委員会は試験を継続するよう推奨しました。オブジーボとヤーボイの併用療法の安全性プロファイルは、ファーストラインの NSCLC におけるオブジーボ 3 mg/kg を 2 週間間隔および低用量のヤーボイ (1 mg/kg) を 6 週間間隔の併用療法で、これまでに報告されているものと一貫していました。

本試験の治験担当医師であり、メモリアル・スローン・ケタリングがんセンターの腫瘍内科医である Matthew D. Hellmann (M.D.) は、次のように述べています。「TMB は、免疫療法の活性に対する重要なバイオマーカーとして新たに浮上しました。この第Ⅲ相試験では、TMB が高レベルの NSCLC 患者さんという事前に設定された患者集団において、ファーストラインの免疫療法薬の併用療法により、PFS の優越性が初めて示されました。CheckMate-227 試験は、TMB が、オブジーボとヤーボイの併用療法に奏効する可能性のあるファーストラインの NSCLC 患者さんを識別することができる、重要かつ独立した効果予測バイオマーカーであることを示しました。」

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 取締役会会長兼 CEO のジョバンニ・カフォリオ (M.D.) は、次のように述べています。「CheckMate -227 試験のこれらのデータは、がん研究におけるブレークスルーであり、オブジーボとヤーボイの併用療法から最もベネフィットを受ける可能性のあるファーストラインの肺癌患者さんを特定する上で意義のある進展です。これらの結果は、当社のがんの生物学に対する深い理解、業界をリードするトランスレーショナルメディシンのケイパビリティ、がん患者さんのために新たな治療アプローチを開発するコミットメントを示しています。」

CheckMate -227 試験について

CheckMate -227 試験は、ファーストラインの進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者 2,500 例以上を対象に、非扁平上皮がんおよび扁平上皮がんの組織型にわたり無作為に割り付け、オブジーボを含むレジメンとプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を比較評価した非盲検第Ⅲ相臨床試験です。この大規模なプログラムは、Part 1a、Part 1b および Part 2 の 3 つの Part で構成されています。

Part 1a では、PD-L1 陽性患者を対象に、オブジーボとヤーボイの併用療法およびオブジーボ単剤療法を化学療法と比較評価しています。Part 1b では、PD-L1 陰性患者を対象に、オブジーボとヤーボイの併用療法およびオブジーボと化学療法の併用療法を化学療法と比較評価しました。PD-L1 の

発現レベルは、Dako 社が開発した PD-L1 免疫組織染色 (IHC) 28-8 pharmDx 検査薬を用いて測定されました。

本日の発表は、オプジーボとヤーボイの併用療法群および化学療法群に関する、Part 1 全体の解析結果に基づいています。Part 1 では、オプジーボとヤーボイの併用療法について、2つの主要評価項目を設定しました。1つは、PD-L1 陽性患者における全生存期間 (OS) であり、Part 1a に組み入れられた患者で評価されました。もう1つは、PD-L1 発現の有無にかかわらず、腫瘍遺伝子変異量 (TMB) が高レベルの患者における無増悪生存期間 (PFS) であり、Part 1a および 1b に組み入れられた患者で評価されました。本試験で TMB が評価可能な患者のうち、約 45%が高レベル (10 mut/mb 以上) の TMB を有していました。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、現在、Foundation Medicine 社と提携を結んでおり、今後もこのパートナーシップの下、ファーストラインの NSCLC で適応追加の可能性のあるオプジーボとヤーボイの併用療法での TMB を測定するコンパニオン診断薬として、FoundationOne CDx の承認を取得すべく協働していきます。

Part 2 では、広範な患者集団を対象に、OS を主要評価項目として、オプジーボと化学療法の併用療法を化学療法と比較評価しています。

本試験におけるオプジーボとヤーボイの用法・用量は次の通りです：オプジーボ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与 + 低用量のヤーボイ (1 mg/kg) を 6 週間間隔で投与。

腫瘍遺伝子変異量 (TMB) について

正常細胞とは異なり、がん細胞では、時間の経過とともに遺伝子変異が蓄積していきます。腫瘍遺伝子変異量 (TMB) は、がん細胞における遺伝子変異の総量を示す定量的バイオマーカーです。TMB が高レベルのがん細胞では、ネオアンチゲンの発現レベルが高くなります。ネオアンチゲンは、体の免疫系が腫瘍を認識するのを助け、がんを攻撃する T 細胞や抗腫瘍応答を活性化させると考えられています。TMB は、免疫療法薬に患者が奏効するか否かを予測するのに役立つ可能性があるバイオマーカーの 1 つです。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社：がん免疫の科学とオンコロジー研究の最前線

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、患者さんを全ての活動の中心に据えています。当社は、がん治療の未来に関し、治療困難ながん患者さんの予後を改善する革新的ながん免疫療法 (I-O) 薬の研究開発に焦点を置いたビジョンを持っています。

当社は、がん免疫の科学をリードしており、研究中の化合物および承認済みの医薬品からなる広範囲に及ぶポートフォリオを有しています。また、臨床開発プログラムにおいては、50 以上のがん腫にわたる幅広い患者集団を対象に、様々な免疫系経路を標的とする 14 種類の分子について臨床研究を進めています。当社は、深い専門知識と革新的な臨床試験デザインにより、複数のがん腫において、I-O/I-O、I-O/化学療法、I-O/分子標的薬および I-O/放射線療法といった併用療法を進歩させ、治療法の次なる波を一日も早く実現すべく取り組んでいます。また、免疫バイオマーカーの役割に対する理解を深め、患者さんそれぞれの腫瘍が持つ生物学的特性をいかに治療決定の指針として利用することができるかという研究においても、最前線に立ち続けています。

がん免疫療法による治療をより多くの患者さんに提供するためには、社内のイノベーションだけでなく、この領域を率いる専門家との密接な協働が不可欠です。当社は、臨床現場での標準治療を上回る新たな治療選択肢を臨床現場に提供することを共通の目標として、学术界、政府、アドボカシー団体、バイオテクノロジー企業と提携しています。

オプジーボについて

オプジーボは、身体の免疫系を利用して抗腫瘍免疫応答を再活性化する PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。がんを攻撃するために身体の免疫系を利用するオプジーボは、複数のがん腫において重要な治療選択肢となっています。

業界をリードするオプジーボのグローバル開発プログラムは、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社のがん免疫療法における科学的知見に基づいており、さまざまながん腫を対象に、第Ⅲ相試験を含む全段階において広範な臨床試験が実施されています。今日に至るまで、オプジーボの臨床試験プログラムには、25,000 人以上の患者さんが参加しています。オプジーボの臨床試験は、治療におけるバイオマーカーの役割を理解すること、特に、PD-L1 の発現によりオプジーボが患者さんにどのような利益をもたらすかを理解することに役立っています。

オプジーボは、2014年7月に承認を取得した世界初のPD-1免疫チェックポイント阻害薬となり、現在、米国、欧州および日本を含む60カ国以上で承認されています。2015年10月、ブリストル・マイヤーズスクイブ社は、オプジーボとヤーボイの併用療法において転移性悪性黒色腫の適応でがん免疫療法薬の組み合わせとして初めて承認を取得し、現在、米国と欧州を含む50カ国以上で承認されています。

オプジーボの適応症および安全性情報について

米国でのオプジーボの適応症および安全性情報については、[こちら](#)から原文リリースをご参照ください。

ブリストル・マイヤーズスクイブ社と小野薬品工業の提携について

2011年、ブリストル・マイヤーズスクイブ社は、小野薬品工業と締結した提携契約により、当時、小野薬品工業がすべての権利を保有していた北米以外の地域のうち、日本、韓国、台湾を除く世界各国におけるオプジーボの開発・商業化に関する権利を獲得しました。2014年7月23日、ブリストル・マイヤーズスクイブ社と小野薬品工業は、この戦略的提携契約をさらに拡張し、日本、韓国、台湾のがん患者さん向けに複数の免疫療法薬を単剤療法および併用療法として共同開発・商業化することを合意しました。

ブリストル・マイヤーズスクイブ社について

ブリストル・マイヤーズスクイブ社は、深刻な病気を抱える患者さんを助けるための革新的な医薬品を開発し、提供することを使命とするグローバルなバイオフーマ製薬企業です。ブリストル・マイヤーズスクイブ社に関する詳細については、[BMS.com](#)をご覧ください。また、[LinkedIn](#)、[Twitter](#)、[YouTube](#) および [Facebook](#) をご覧ください。

ブリストル・マイヤーズスクイブ社の将来予測等に関する記述

本プレスリリースは、医薬品の研究、開発および商業化について、1995年民間有価証券訴訟改正法の趣旨の範疇に含まれる「将来予測に関する記述」を含んでいます。そうした将来予測に関する記述は現在の予想に基づくものであり、遅延、転換または変更を来す内在的リスクと不確実性を伴っており、実際の成果または業績が現在の予想と大きく異なる結果となる可能性があります。将来予測に関するいかなる記述も保証されるものではありません。特に、オプジーボとヤーボイの併用療法がNSCLCの適応で承認される保証や、TMBのコンパニオン診断薬が本リリースに記載された適応について成功裏に開発される保証はありません。本プレスリリースの将来予測に関する記述は、ブリストル・マイヤーズスクイブ社の事業に影響を与える多くの不確定要素、特にブリストル・マイヤーズスクイブ社の2016年12月31日に終了した事業年度通期報告書（Form 10-K）、四半期報告書（Form 10-Q）および当期報告書（Form 8-K）にリスク要因として記されている不確定要素と共に評価されるべきです。ブリストル・マイヤーズスクイブ社は、新たな知見、今後の出来事等に因るか否かを問わず、一切の将来予測等に関する記述について、公に更新する義務を負うものではありません。