

2018年6月22日

各位

**オブジーボと低用量のヤーボイの併用療法について、腫瘍遺伝子変異量が 10 mut/Mb 以上のファーストラインの非小細胞肺がんの治療薬として米国食品医薬品局が申請を受理**

(ニュージャージー州プリンストン、2018年6月21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、米国食品医薬品局 (FDA) が、腫瘍遺伝子変異量 (TMB) が 10 変異/メガベース (mut/Mb) 以上のファーストラインの進行非小細胞肺がん (NSCLC) 患者に対するオブジーボ (一般名 : ニボルマブ) と低用量のヤーボイ (一般名 : イピリムマブ) の併用療法の生物学的製剤承認一部変更申請 (sBLA) を受理したことを発表しました。FDA の審査終了の目標期日は、2019年2月20日です。

今回の申請は、国際第Ⅲ相臨床試験である CheckMate -227 試験の Part 1 の結果に基づいています。CheckMate -227 試験の Part 1 は、扁平上皮がんおよび非扁平上皮がんの両方の組織型、また PD-L1 発現の有無を問わない、TMB が 10 mut/Mb 以上のファーストラインの NSCLC 患者集団を対象に、2 種類のがん免疫療法薬による併用療法と化学療法を比較評価した初めての唯一の臨床試験です。これらのデータは、2018年米国がん学会年次総会において発表され、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスン誌にも掲載されました。

現在、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 (BMS) は、オブジーボの単剤療法または他のがん免疫療法治療薬などの併用療法による 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ブ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・再発の非小細胞肺がん、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、小細胞肺がん、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、オブジーボは、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istol・マイヤーズ スクイブ社が 2018 年 6 月 21 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。

オブジーボと低用量のヤーボイの併用療法について、腫瘍遺伝子変異量が **10 mut/Mb** 以上のファーストラインの非小細胞肺がんの治療薬として米国食品医薬品局が申請を受理

- 肺がんに対する 2 種類のがん免疫療法薬の併用療法として受理された初めての申請です。
- 申請は、第Ⅲ相 CheckMate -227 試験の Part 1 の肯定的な結果に基づいています。

(ニュージャージー州プリンストン、2018 年 6 月 21 日) —ブリistol・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、米国食品医薬品局 (FDA) が、腫瘍遺伝子変異量 (TMB) が 10 変異/メガベース (mut/Mb) 以上のファーストラインの進行非小細胞肺がん (NSCLC) 患者に対するオブジーボ (一般名 : ニボルマブ) と低用量のヤーボイ (一般名 : イピリムマブ) の併用療法の生物学的製剤承認一部変更申請 (sBLA) を受理したことを発表しました。FDA の審査終了の目標期日は、2019 年 2 月 20 日です。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社の胸部悪性腫瘍担当開発責任者である Sabine Maier (M.D.) は、次のように述べています。「肺がんは非常に複雑な疾患であり、一人一人の患者さんを助けるためには、バイオマーカーを含め、複数の治療アプローチが必要とされていると考えています。この重要な治療選択肢を患者さんに届けるために、審査プロセスを通じて FDA と連携してまいります。」

今回の申請は、国際第Ⅲ相臨床試験である CheckMate -227 試験の Part 1 の結果に基づいています。CheckMate -227 試験の Part 1 は、扁平上皮がんおよび非扁平上皮がんの両方の組織型、また PD-L1 発現の有無を問わない、TMB が 10 mut/Mb 以上のファーストラインの NSCLC 患者集団を対象に、2 種類のがん免疫療法薬による併用療法と化学療法を比較評価した初めての唯一の臨床試験です。これらのデータは、2018 年米国がん学会年次総会において発表され、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌にも掲載されました。

### 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がん (NSCLC) 患者を対象に、扁平上皮がんおよび非扁平上皮がんの両方の組織型にわたり、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複数のパートで構成された進行中の非盲検第Ⅲ相臨床試験です。

- Part 1a : PD-L1 陽性患者を対象に、オブジーボと低用量のヤーボイの併用療法またはオブジーボ単剤療法を化学療法と比較評価。
- Part 1b : PD-L1 陰性患者を対象に、オブジーボと低用量のヤーボイの併用療法または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。
- Part 2 : PD-L1 または腫瘍遺伝子変異量 (TMB) の状態にかかわらず、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。

Part 1 では、オブジーボと低用量のヤーボイの併用療法 (化学療法と比較評価) 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) (Part 1a に組み入れられた患者で評価、最終評価まで継続)、もう 1 つは、PD-L1 発現の有無にかかわらず、TMB が 10 mut/Mb 以上の患者における無増悪生存期間 (PFS) (Part 1a および 1b に組み入れられた患者で評価) です。TMB の状態は実証されたアッセイである FoundationOne CDx を用いて評価されました。

Part 2 の主要評価項目は OS で、試験は継続中です。

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。

### 肺がんについて

肺がんは、世界的にがんによる死亡の主要な原因となっており、世界保健機関によると、毎年 170 万人近くの方が亡くなっています。米国では、今年 23 万 4,000 人以上が新たに肺がんと診断され、15 万 4,000 人以上が亡くなると推定されており、これはがんによる死亡者の 4 人に 1 人に相当します。

非小細胞肺がん (NSCLC) は肺がんの中で最も一般的な型の一つであり、およそ 85% を占めています。肺扁平上皮がんは肺がん全体の約 25%~30%、非扁平上皮 NSCLC は全体の約 50%~65% に相当します。生存率は、診断された際の病期 (ステージ) とがん腫によって異なります。転移性肺がんと診断された患者の場合、5 年生存率は 5% 未満です。

### ブリストル・マイヤーズ スクイブ社とがん免疫療法：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、がん免疫療法 (I-O) による治療アプローチを含め、治療困難ながん患者さんの予後を改善する革新的な医薬品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、腫瘍細胞および免疫系経路への一体的な科学的理解の進展をリードしており、研究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。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 24 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。

ベネフィットを得られる可能性がある多くの患者さんにごがん免疫療法薬などの革新的医薬品を提供するためには、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、学術界、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。

### オブジーボの適応症および安全性情報について

米国でのオブ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ブジーボの開発・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](#) をご覧くださいるか、[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、オブジーボが単剤療法として、もしくはヤーボイまたは化学療法との併用療法として NSCLC の適応の承認を受ける保証や、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で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 2017 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。