

2018年7月12日

各位

オプジーボと低用量のヤーボイの併用療法が、フルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンによる治療後に病勢進行した MSI-H/dMMR の転移性大腸がん患者に対し、がん免疫療法薬の併用療法として初めての承認を取得

(ニュージャージー州プリンストン、2018年7月11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) 3 mg/kg と低用量のヤーボイ (一般名 : イピリムマブ) 1 mg/kg (いずれも点滴静注) の併用療法が、フルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンによる治療後に病勢進行した高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) または DNA ミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) の転移性大腸がん (mCRC) の成人および 12 歳以上の小児患者の治療薬として、米国食品医薬品局 (FDA) の承認を取得したことを発表しました。同適応は、奏効率 (ORR) および奏効期間 (DOR) に基づき、迅速承認されました。この適応の承認の継続条件は、検証試験において臨床的有用性を証明し記載することです。

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法薬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 ヶ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 7 月 11 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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社のオプジーボと低用量のヤーボイの併用療法が、フルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンによる治療後に病勢進行した MSI-H/dMMR の転移性大腸がん患者に対し、がん免疫療法薬の併用療法として初めての承認を取得

- CheckMate -142 試験において、オプジーボとヤーボイの併用療法による奏効率は 46% (95% 信頼区間 : 35 - 58 ; 82 例中 38 例) でした¹。
- オプジーボとヤーボイの併用療法は、現在 3 つのがん腫で承認されており、用法・用量はがん腫により異なります¹。

(ニュージャージー州プリンストン、2018 年 7 月 11 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、オプジーボ (一般名 : ニボルマブ) 3 mg/kg と低用量のヤーボイ (一般名 : イピリムマブ) 1 mg/kg (いずれも点滴静注) の併用療法が、フルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンによる治療後に病勢進行した高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) または DNA ミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) の転移性大腸がん (mCRC) の成人および 12 歳以上の小児患者の治療薬として、米国食品医薬品局 (FDA) の承認を取得したことを発表しました¹。同適応は、奏効率 (ORR) および奏効期間 (DOR) に基づき、迅速承認されました¹。この適応の承認の継続条件は、検証試験において臨床的有用性を証明し記載することです。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社、消化器がん領域、開発責任者の Ian M. Waxman (M.D.) は、次のように述べています。「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が、このタイプの大腸がんに対して承認された初めての 2 種類のがん免疫療法薬による併用療法となったことをうれしく思います。それぞれに異なる、補完的な免疫経路を標的とするオプジーボとヤーボイの併用療法の研究に対する当社のコミットメントは、バイオマーカーによって特定された患者集団に対する論理的な併用療法は、患者さんの臨床的ベネフィットを改善できる可能性があるという当社の確信に基づいています。」

オプジーボとヤーボイの併用療法の「警告および注意」には、次の事象が含まれています : 免疫介在性肺臓炎、免疫介在性大腸炎、免疫介在性肝炎、免疫介在性内分泌障害、免疫介在性腎炎および腎機能障害、免疫介在性皮膚関連副作用、免疫介在性脳炎、その他の免疫介在性副作用、Infusion reaction、胎児毒性。免疫介在性副作用に関しては、ヤーボイの黒枠警告を含め、「重要な安全性情報」の項目ならびに CheckMate -142 試験の追加情報をご参照ください^{1,2}。

本日の承認は、フルオロピリミジン、オキサリプラチン、またはイリノテカンを含む化学療法による治療歴を有する MSI-H または dMMR の mCRC 患者を対象に、オプジーボとヤーボイの併用療法を評価した進行中の第 II 相 CheckMate -142 試験のデータに基づいています^{1,3,4}。申請は、FDA により優先審査の対象として受理され、この適応に関して、同併用療法はブレイクスルーセラピー (画期的治療薬) に指定されていました。

CheckMate -142 試験のオプジーボとヤーボイの併用療法のコホートには、転移に対して 1 種類以上の治療歴を有する MSI-H/dMMR の mCRC 患者が組み入れられ、有効性の解析は、フルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンによる治療歴を有する患者 (全 119 例中 82 例) および全登録患者の両方において実施されました¹。

- 独立放射線評価委員会 (IRRC) の評価において、フルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンによる治療歴を有する患者 82 例で、オプジーボとヤーボイの併用療法の奏効率は、46% (95% 信頼区間 : 35 - 58 ; 82 例中 38 例) でした¹。
 - 完全奏効率は 3.7% (82 例中 3 例)、部分奏効率は 43% (82 例中 35 例) でした¹。奏効が得られた患者 38 例において、DOR の中央値は未達でした (範囲 : 1.9~23.2+ カ月)¹。奏効が得られた患者の 89% で 6 カ月以上奏効が持続し、21% で 12 カ月以上奏効が持続していました^{1,5,6}。試験は継続中です³。

- 全登録患者のうち、オプジーボとヤーボイの併用療法による奏効率は、**49%**（95%信頼区間：39 - 58；119例中58例）でした。完全奏効は**4.2%**（119例中5例）、部分奏効は**45%**（119例中53例）でした¹。奏効が得られた58例において、DORの中央値は未達でした（範囲：1.9 - 23.2+カ月）^{5,6}。奏効が得られた患者の**83%**で6カ月以上奏効が持続し、**19%**で12カ月以上奏効が持続しました¹。併用療法のコホートでは、奏効が得られた患者58例中51例がデータベースロック時点で奏効が持続していました。奏効が持続している患者の**78%**が、奏効開始から12カ月未満でした¹。

推奨投与スケジュールは、オプジーボと低用量のヤーボイの併用療法（オプジーボ3 mg/kgを30分以上かけて点滴静注した後、同日中にヤーボイ1 mg/kgを30分以上かけて点滴静注：3週間間隔で4回投与）、および併用療法の4回の投与終了後のオプジーボの維持療法（240 mgを30分以上かけて点滴静注：2週間間隔）で、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで投与します¹。投与の開始前に、ヤーボイの米国添付文書全文を確認してください。

CheckMate -142試験のオプジーボとヤーボイの併用療法のコホートにおいて、患者の**86%**が、オプジーボとヤーボイの併用療法の全4回の投与を完了しました⁷。副作用により、患者の**13%**でオプジーボの投与が中止され、**45%**で投与が延期されました¹。重篤な副作用が、患者の**47%**で発現しました¹。

USC ノリス 総合がんセンターにおける本試験の治験責任医師であり、南カリフォルニア大学ケック医学校、消化器がん研究の J. Terrence Lanni Chair である Heinz-Josef Lenz (M.D., FACP) は、次のように述べています。「dMMR または MSI-H のバイオマーカーを有する転移性大腸がんの治療は困難である場合があり、さらなる治療選択肢が必要な患者さんもおられます。2種類のがん免疫療法薬による併用療法が FDA により承認されたことで、3種類の標準化学療法後に病勢進行した患者さんにおいて、治療困難なこの疾患に対する有望なアプローチがもたらされます。」

オプジーボとヤーボイの併用療法は、他の2つのがん腫でも承認されています。オプジーボ3 mg/kg と低用量のヤーボイ1 mg/kg の併用療法は、未治療の中および高リスクの進行腎細胞がん患者の治療薬として承認されています。オプジーボ1 mg/kg とヤーボイ3 mg/kg の併用療法は、切除不能または転移性悪性黒色腫の患者の治療薬として、無増悪生存期間に基づき迅速承認されています。オプジーボの単剤療法は、フルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンによる治療後に病勢進行した MSI-H または dMMR の転移性大腸がんの成人および小児（12歳以上）患者の治療薬として、ORR および DOR に基づき迅速承認されています。これらの適応の迅速承認による継続条件は、検証試験において臨床的有用性を証明し記載することです。点滴時間は各適応症によって異なります。詳細は、オプジーボとヤーボイの米国添付文書をご参照ください¹。

CheckMate -142 試験に基づく承認

CheckMate -142 試験には、フルオロピリミジン、オキサリプラチン、またはイリノテカンを含む化学療法による治療中または治療後に病勢進行した局所的に判定された dMMR または MSI-H の mCRC 患者を対象に、オプジーボとヤーボイの併用療法を評価した多施設共同非無作為化複数コホート並行非盲検臨床試験が含まれました^{1,8}。併用療法のコホートにおいて、患者はオプジーボ3 mg/kg とヤーボイ1 mg/kg を3週間間隔で4回投与され、その後オプジーボ3 mg/kg を単剤療法として2週間間隔で投与されました¹。投与は、忍容できない毒性または画像上で進行が認められるまで継続されました¹。腫瘍の評価は、最初の24週間は6週間間隔、その後は12週間間隔で実施されました¹。有効性の評価項目には、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST 1.1）を用いた IRRC の評価による ORR および DOR が含まれました¹。本試験のデータは、今年1月に2018年消化器がんシンポジウムで発表され、ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー誌にも同時に掲載されました。

CheckMate -142 試験：安全性プロファイルの抜粋

患者の2%以上で最も頻繁に報告された重篤な副作用は、大腸炎/下痢、肝臓系事象、腹痛、急性腎障害、発熱および脱水症でした。最も多く（20%以上）報告された副作用は、疲労（49%）、下痢（45%）、発熱（36%）、筋骨格痛（36%）、腹痛（30%）、そう痒症（28%）、悪心（26%）、発疹（25%）、食欲減退（20%）および嘔吐（20%）でした¹。

MSI-H または dMMR の大腸がんについて

大腸がん（CRC）は、身体の消化器系の一部である結腸または直腸に発生するがんです¹⁰。米国において、CRC は 3 番目に多いがん腫です¹⁰。2018 年には約 14 万人が新たに診断され、男女を合わせたがんによる死亡原因の第 3 位を占めると推定されています¹⁰。

DNA ミスマッチ修復機構欠損（dMMR）は、DNA 複製時のミスマッチエラーを修復する蛋白が欠損または機能していない場合に生じ、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）の腫瘍が発生する原因となります^{11,12}。転移性 CRC 患者の約 5%が、dMMR または MSI-H の腫瘍を有しています¹³。これらのバイオマーカーを有する患者は、従来の化学療法でベネフィットを得られない場合が多く、一般的に予後不良です^{11,13,14}。

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、がん免疫の科学を進展させており、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。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、業界をリードするトランスレーショナルなケイパビリティを通じて、免疫生物学研究の最前線に立ち、PD-L1、TMB、MSI-H/dMMR および LAG-3 を含め、効果予測に役立つ可能性のある数々のバイオマーカーを特定し、より多くのがん患者さんへのプレジジョン・メディシン（精密医療）の可能性を推進しています。

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。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、今後の出来事等によるか否かを問わず、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。

参考文献

1. Opdivo Prescribing Information. Opdivo U.S. Product Information. Last Updated: July 2018. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
2. Yervoy Prescribing Information. Yervoy U.S. Product Information. Last Updated: July 2018. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
3. ClinicalTrials.gov. An investigational immune-therapy study of nivolumab, and nivolumab in combination with other anti-cancer drugs, in colon cancer that has come back or has spread (CheckMate142). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02060188?term=NCT02060188&rank=11>. Published November 22, 2017. Updated January 23, 2018. Accessed April 23, 2018.
4. The ASCO Post. FDA accepts sBLA for nivolumab plus ipilimumab in previously treated MSI-H or dMMR metastatic colorectal cancer. <http://www.ascopost.com/News/58676>. Published March 30, 2018. Accessed April 23, 2018.
5. Overman M, Lonardi S, Yeung KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):773-779.
6. Data on file. NIVO 319, Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb.
7. Data on file. NIVO 377, Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb.
8. Bever K, Le D. An expanding role for immunotherapy in colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(3):410-410.
9. McLean J, Rho YS, Kuruba G, et al. Clinical practice patterns in chemotherapeutic treatment regimens for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(2):135-140.
10. American Cancer Society. About Colorectal Cancer. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8604.00.pdf>. Updated February 21, 2018. Accessed May 18, 2018.
11. Koopman M, Kortman G, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Brit J Cancer*. 2009;100:266-273.
12. Yacoub G, Nagalla S, Aklilu M. Oncologic Management of Hereditary Colorectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2012;25:118-122.
13. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5322-5330.
14. Müller CI, Schulmann K, Reinacher-Schick A, et al. Predictive and prognostic value of microsatellite instability in patients with advanced colorectal cancer treated with a fluoropyrimidine and oxaliplatin containing first-line chemotherapy. A report of the AIO Colorectal Study Group. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:1033-1039.