

2018年4月18日

各位

オプジーボとヤーボイの併用療法が、
中および高リスクの進行腎細胞がん患者のファーストライン治療薬として
米国食品医薬品局の承認を取得

(ニュージャージー州プリンストン、2018年4月16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 とヤーボイ (一般名: イピリムマブ) 1 mg/kg (点滴静注) の併用療法が、米国食品医薬品局 (FDA) により、未治療の中および高リスクの進行腎細胞がん (RCC) 患者に対する、がん免疫療法薬の併用療法による治療薬として、初めて承認されたことを発表しました。

第Ⅲ相 CheckMate -214 試験において、オプジーボとヤーボイの併用療法は、同患者集団において、現在の標準治療であるスニチニブと比較して、有意かつ優れた全生存期間 (OS) の延長を示しました。PD-L1 発現レベルにかかわらず OS のベネフィットが示されました。オプジーボとヤーボイの併用療法では、持続的な奏効および、スニチニブと比較して、より高い奏効率 (ORR) を示しました。CheckMate -214 試験において、患者はオプジーボと低用量のヤーボイの併用療法を 4 サイクルにわたり投与され、その後、オプジーボによる維持療法を受けました。本試験の併用療法群では、患者の 79% 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、オプジーボ単剤療法による治療段階へと進みました。オプジーボによる維持療法では、用法・用量の柔軟な選択が可能でした (480 mg を 4 週間間隔で投与または 240 mg を 2 週間間隔で投与)。

CheckMate -214 試験において、グレード 3~4 の有害事象の全発現数は、スニチニブ群と比較して、併用療法群で少なくなりました (併用療法群 65% vs スニチニブ群 76%)。オプジーボとヤーボイの併用療法群の 31%、スニチニブ群の 21% の患者が、有害事象によって投与を中止しました。オプジーボとヤーボイの併用療法群の 54%、スニチニブ群の 43% の患者が、副作用によって投与を延期しました。スニチニブ群では、患者の 53% において用量の減量を行いました。オプジーボとヤーボイの併用療法群において、減量は許容されていませんでした。重篤な副作用が、オプジーボとヤーボイの併用療法群の 59%、スニチニブ群の 43% で発現しました。

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istol・マイヤーズ スクイブ社が 2018 年 4 月 16 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。

オプジーボとヤーボイの併用療法が、 中および高リスクの進行腎細胞がん患者のファーストライン治療薬として 米国食品医薬品局の承認を取得

- オプジーボと低用量のヤーボイの併用療法は、中および高リスクの進行腎細胞がん患者において、スニチニブと比較して有意に優れた全生存期間を示した初めての唯一の治療薬であり、PD-L1 発現レベルにかかわらず生存ベネフィットが示されました^{1,2}。
- オプジーボとヤーボイの併用療法は、スニチニブと比較して、より高い奏効率、完全奏効を示しました^{1,2}。
- CheckMate -214 試験では、進行腎細胞がんに最適化された用量が使用され、オプジーボとヤーボイの併用療法では、スニチニブと比較して、グレード 3~4 の副作用の発現数はより少数でした^{1,2}。

(ニュージャージー州プリンストン、2018 年 4 月 16 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、オプジーボ (一般名: ニボルマブ) 3 mg/kg とヤーボイ (一般名: イピリムマブ) 1 mg/kg (点滴静注) の併用療法が、米国食品医薬品局 (FDA) により、未治療の中および高リスクの進行腎細胞がん (RCC) 患者に対する、がん免疫療法薬の併用療法による治療薬として、初めて承認されたことを発表しました^{1,2}。

第Ⅲ相 CheckMate -214 試験において、オプジーボとヤーボイの併用療法は、同患者集団において、現在の標準治療であるスニチニブと比較して、有意かつ優れた全生存期間 (OS) の延長を示しました。PD-L1 発現レベルにかかわらず OS のベネフィットが示されました^{1,2,3}。オプジーボとヤーボイの併用療法では、持続的な奏効および、スニチニブと比較して、より高い奏効率 (ORR) を示しました^{1,2}。CheckMate -214 試験において、患者はオプジーボと低用量のヤーボイの併用療法を 4 サイクルにわたり投与され、その後、オプジーボによる維持療法を受けました^{1,2}。本試験の併用療法群では、患者の 79% 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、オプジーボ単剤療法による治療段階へと進みました⁴。オプジーボによる維持療法では、用法・用量の柔軟な選択が可能でした (480 mg を 4 週間間隔で投与または 240 mg を 2 週間間隔で投与)。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社、米国コマーシャル部門責任者の Johanna Mercier は、次のように述べています。「当社の目標は、生存期間を延長する可能性がある治療薬をがん患者さんに提供することです。進行 RCC 患者さんのサブグループに対して、スニチニブと比較して全生存期間を延長する初めての治療選択肢となるオプジーボと低用量のヤーボイの併用療法は、この目標を達成する後押しとなります。今回の承認は、転帰を改善する可能性があるがん免疫療法薬を RCC のより広範な患者さんに届けるという当社のコミットメントを示すものです。」

オプジーボの「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も含め、「重要な安全性情報」の項目をご参照ください^{1,2}。

未治療の中および高リスクの進行 RCC 患者を対象とした CheckMate -214 試験の結果には、以下が含まれます。

- **全生存期間:** オプジーボとヤーボイの併用療法は、スニチニブと比較して、死亡リスクを 37% 低減しました (ハザード比 0.63 ; 99.8% 信頼区間 : 0.44 - 0.89 ; p<0.0001)^{1,2}。全生存期間 (OS) の中央値は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で未達 (95% 信頼区間 : 28.2 - 評価不能)、スニチニブ群では 25.9 カ月 (95% 信頼区間 : 22.1 - 評価不能) でした^{1,2,3}。

- **奏効率**：奏効率（ORR）は、オブジーボとヤーボイの併用療法群で 41.6%（95% 信頼区間：36.9 - 46.5； $p < 0.0001$ ；425 例中 177 例）、スニチニブ群では 26.5%（95% 信頼区間：22.4 - 31.0；422 例中 112 例）でした^{1,2}。
 - **完全奏効率および部分奏効率**：完全奏効（CR）率は、オブジーボとヤーボイの併用療法群で 9.4%（425 例中 40 例）、スニチニブ群では 1.2%（422 例中 5 例）であり、部分奏効（PR）率は、オブジーボとヤーボイの併用療法群で 32.2%（425 例中 137 例）、スニチニブ群では 25.4%（422 例中 107 例）でした^{1,2}。
 - **奏効期間**：奏効が得られた患者のうち、奏効期間の中央値（持続期間）は、オブジーボとヤーボイの併用療法群で未達（95% 信頼区間：21.8 - 評価不能）、スニチニブ群では 18.2 カ月でした（95% 信頼区間：14.8 - 評価不能）^{1,2}。
- **無増悪生存期間**：無増悪生存期間（PFS）は、オブジーボとヤーボイの併用療法群で 11.6 カ月、スニチニブ群で 8.4 カ月であり（ハザード比 0.82；99.1% 信頼区間：0.64 - 1.05； $p =$ 非有意）、統計学的に有意な差は認められませんでした^{1,2}。

国際転移性腎細胞がんデータベースコンソーシアム（International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium）の基準によると、進行 RCC 患者のうち、75%~80%が 1 つ以上のリスク要因を有しており、中および高リスク患者であると考えられています^{5,6}。これらの患者はこれまで予後不良であり、過去 10 年間で数々の治療の進展が見られたにもかかわらず、全生存期間を延長する新たな治療選択肢がまだまだ必要とされています^{7,8}。現在、進行 RCC 患者の 1 年生存率はわずか 36%であり、5 年生存率はわずか 8%に過ぎません^{7,9}。

メモリアル・スローン・ケタリングがんセンター、クリニカル・オンコロジーの Jack and Dorothy Byrne Chair である腫瘍内科医 Robert J. Motzer (M.D.) は、次のように述べています。

「進行 RCC の患者さんを治療する医師には、これまで生存期間の延長を可能にする治療選択肢がほとんどありませんでした。CheckMate -214 試験のデータは、オブジーボとヤーボイの併用療法による優れた全生存期間を示しており、同併用療法が中および高リスクの進行 RCC 患者さんの新たな標準治療となる可能性を示しています。さらに、併用療法では、スニチニブと比較して、グレード 3~4 の副作用の発現数はより少数でした。これらの勇気付けられる結果によって、PD-L1 発現レベルにかかわらず、新たに診断された進行 RCC 患者さんに新たな治療選択肢がもたらされたのです。」

CheckMate -214 試験において、グレード 3~4 の有害事象の全発現数は、スニチニブ群と比較して、併用療法群で少なくなりました（併用療法群 65% vs スニチニブ群 76%）^{1,2}。オブジーボとヤーボイの併用療法群の 31%、スニチニブ群の 21%の患者が、有害事象によって投与を中止しました。オブジーボとヤーボイの併用療法群の 54%、スニチニブ群の 43%の患者が、副作用によって投与を延期しました。スニチニブ群では、患者の 53%において用量の減量を行いました。オブジーボとヤーボイの併用療法群において、減量は許容されていませんでした。重篤な副作用が、オブジーボとヤーボイの併用療法群の 59%、スニチニブ群の 43%で発現しました^{1,2}。

KCCure の理事長である Dena Battle は、次のように述べています。「腎臓がんは、泌尿器系がんの中で最も致死性の高いがん腫であり、大勢の患者さんがこの恐ろしい診断に直面しています。本日、オブジーボとヤーボイの併用療法が進行 RCC に対して承認されたことにより、腎臓がんのファーストライン治療の環境に変革がもたらされる可能性があります。これは、患者さんにとって新たな治療選択肢以上のものであり、より長期の生存に向けた希望なのです。」

CheckMate -214 試験に基づく承認：スニチニブと比較して優れた全生存期間および奏効率を示す

CheckMate -214 試験は、未治療の進行 RCC 患者を対象に、オブジーボとヤーボイの併用療法をスニチニブと比較評価した無作為化非盲検第 III 相臨床試験です。中および高リスクの被験者集団のうち、患者 425 例は、オブジーボ 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、オブジーボ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与されました。患者 422 例は、スニチニブ 50 mg を 1 日 1 回 4 週間にわたり投与され、その後 2 週間休薬してサイクルを継続しました^{1,2}。オブジーボとヤーボイの併用療法の推奨用法・用量は、オブジーボ 3 mg/kg の後にヤーボイ 1 mg/kg を、3 週間間隔で、それぞれ同じ日に 30 分以上かけて、4 回点滴静注します。4 回の併用投与後は、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで、オブジーボ 240 mg を 2 週間間隔または 480 mg を 4 週間間隔で 30 分以上かけて点滴静注します^{1,2}。

本試験の主要評価項目は、中および高リスク患者における OS、ORR（CR + PR）および独立放射線評価委員会（IRRC）の評価による PFS でした。患者は、PD-L1 の発現状況にかかわらず組み

入れられました^{1,2}。CheckMate -214 試験のデータは、2017年9月の欧州臨床腫瘍学会年次総会および2017年11月のがん免疫学会年次総会にて発表されたほか、2018年3月、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^{3,10,11}。

CheckMate -214 試験：安全性プロファイルの抜粋

オプジーボとヤーボイの併用療法群の2%以上で頻繁に報告された重篤な副作用は、下痢、発熱、肺炎、肺臓炎、下垂体炎、急性腎損傷、呼吸困難、副腎機能不全および大腸炎でした。オプジーボとヤーボイの併用療法群で多く（20%以上）報告された副作用は、疲労（58%）、発疹（39%）、下痢（38%）、筋骨格痛（37%）、そう痒症（33%）、悪心（30%）、咳嗽（28%）、発熱（25%）、関節痛（23%）、食欲減退（21%）、呼吸困難（20%）および嘔吐（20%）でした^{1,2}。

腎細胞がんについて

腎細胞がん（RCC）は成人の腎臓がんの中で最も一般的な型であり、毎年、米国で15,000人以上の方が亡くなっています^{12,13}。淡明細胞型腎明細胞がんはRCCの中で最も多い型であり、全RCCの70-80%を占めています¹⁴。RCCは、男性が女性の約2倍発症します¹⁵。米国において、転移性または進行期の腎臓がんと診断された患者の5年生存率は8%です⁷。

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ァーマ製薬企業です。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istol・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istol・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istol・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istol・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。

参考文献

1. *Opdivo* Prescribing Information. *Opdivo* U.S. Product Information. Last updated: April 2018. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
2. *Yervoy* Prescribing Information. *Yervoy* U.S. Product Information. Last updated: April 2018. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
3. Motzer R, Tannir N, McDermott D, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.
4. Data on file. NIVO 136. Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb.
5. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):293-300.
6. Heng DYC, Xie W, Regan M, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):141-148.
7. American Cancer Society. Survival Rates for Kidney Cancer by Stage. <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Accessed March 27, 2018.
8. Sun M, Thuret R, Abdollah F, et al. Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis. *Eur Urol*. 2011;59(1):135-141.
9. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Kidney and Renal Pelvis Cancer SEER Survival Rates by Time Since Diagnosis, 2003-2013 By Stage at Diagnosis. National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/explorer/application.php?site=72&data_type=4&graph_type=6&compareBy=stage&chk_sex_1=1&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&chk_race_1=1&chk_age_range_1=1&chk_stage_101=101&chk_stage_106=106&advopt_precision=1&showDataFor=sex_1_and_race_1_and_age_range_1. Published April 14, 2016. Updated December 1, 2018. Accessed March 27, 2018.
10. Escudier B, Tannir N, McDermott D, et al. CheckMate 214: efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma, including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. Presentation at: European Society of Medical Oncology Annual Meeting; September, 2017; Madrid, Spain.
11. Motzer R, Tannir N, McDermott D, et al. Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for treatment - naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups. Presentation: Society for Immunotherapy of Cancer Annual Meeting; November, 2017; National Harbor, Maryland.
12. American Cancer Society. Key Statistics About Kidney Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/about/key-statistics.html>. Accessed January 12, 2018.
13. Cancer.net. Kidney Cancer: Introduction. <https://www.cancer.net/cancer-types/kidney-cancer/introduction>. Published August 2017. Accessed March 27, 2018.
14. Mehdi A, Riazalhosseini Y. Epigenome aberrations: Emerging Driving Factors of the Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 16;18(8):1774.

15. Terris M, Klaassen Z, Kabaria R. Renal Cell Carcinoma: Links and Risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016;9:45-52.