

2018年4月17日

各位

**オプジーボと低用量のヤーボイの併用療法が、
腫瘍遺伝子変異量 (TMB) が高レベルのファーストラインの肺がん患者において、
化学療法と比較して病勢進行または死亡リスクを 42%低減**

(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 と低用量のヤーボイ (一般名 : イピリムマブ) 1 mg/kg の併用療法を、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がん (NSCLC) 患者を対象に評価した重要な第Ⅲ相 CheckMate -227 試験の初回の結果を発表しました。本試験において、併用療法は、主要評価項目の一つである無増悪生存期間 (PFS) において、化学療法と比較して優れたベネフィットを示しました (ハザード比 = 0.58 ; 97.5% 信頼区間 : 0.41 - 0.81] ; p = 0.0002)。PFS のベネフィットは、PD-L1 発現の有無および扁平上皮がんおよび非扁平上皮がんの組織型にかかわらず認められました。さらに、早期の記述的解析において、併用療法は、TMB が高レベル (10 mut/Mb 以上) の患者において、化学療法と比較して有望な全生存期間を示しました (ハザード比 = 0.79 ; 95%信頼区間 : 0.56 - 1.10)。

併用療法群で報告されたグレード 3~4 の治療に関連する有害事象 (AE) は、皮膚反応 (34%)、内分泌系 (23%)、消化器系 (18%)、肝臓系 (15%)、肺系 (8%)、過敏症 (4%)、腎臓系 (4%) でした。全体で、治療に関連する死亡が併用療法群および化学療法群の両群の 1%で報告されました。

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剤の共同開発、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。

オブジーボと低用量のヤーボイの併用療法が、 腫瘍遺伝子変異量 (TMB) が高レベルのファーストラインの肺がん患者において、 化学療法と比較して病勢進行または死亡リスクを **42%低減**

- 第Ⅲ相 CheckMate -227 試験において、TMB が高レベル (10 mut/Mb 以上) のファーストラインの非小細胞肺がん患者における 1 年無増悪生存率は、化学療法群と比較して、併用療法群で 3 倍以上高くなりました (併用療法群 43% vs 化学療法群 13%)。
- 併用療法群の奏効率は、化学療法群と比較してほぼ 2 倍になりました (併用療法群 45.3% vs 化学療法群 26.9%)。併用療法群では、1 年時点で、奏効が認められた患者の 68% で奏効が持続していました (化学療法群では 25%)。
- グレード 3~4 の治療に関連する有害事象の発現率は、オブジーボと低用量のヤーボイの併用療法群で 31%、化学療法群では 36% でした。

(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、オブジーボ (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 の併用療法を、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がん (NSCLC) 患者を対象に評価した重要な第Ⅲ相 CheckMate -227 試験の初回の結果を発表しました。本試験において、併用療法は、主要評価項目の一つである無増悪生存期間 (PFS) において、化学療法と比較して優れたベネフィットを示しました (ハザード比 = 0.58 ; 97.5% 信頼区間 : 0.41 - 0.81 ; p = 0.0002)。PFS のベネフィットは、PD-L1 発現の有無および扁平上皮がんおよび非扁平上皮がんの組織型にかかわらず認められました。さらに、早期の記述的解析において、併用療法は、TMB が高レベル (10 mut/Mb 以上) の患者において、化学療法と比較して有望な全生存期間を示しました (ハザード比 = 0.79 ; 95% 信頼区間 : 0.56 - 1.10)。

本試験の試験担当医師であり、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。「CheckMate -227 試験は、TMB が高レベルのファーストラインの NSCLC 患者さんの治療に、2 つのがん免疫療法薬を併用する重要な臨床ベネフィットを示した初めての第Ⅲ相臨床試験です。これらの結果は、TMB が 10 mut/Mb 以上の NSCLC 患者さんにおいて、ファーストラインのニボルマブとイピリムマブの併用療法が、化学療法と比較して、より高い頻度で、より強い、持続的な効果を提供できる可能性があることを示しています。また本試験は、肺がんの患者さんにおけるバイオマーカーを判定するための分子検査を実施する根拠を裏付けるものです。」

これらのデータは、シカゴで開催中の 2018 年米国がん学会 (AACR) 年次総会において、本日、公式プレスプログラムで取り上げられました (抄録番号#CT077)。また、臨床試験プレナリーセッション「Immunotherapy Combinations: The New Frontier in Lung Cancer」において午前 11 時 35 分~11 時 55 分 (米国中央部夏時間) に発表される予定であり、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌にも同時に掲載されます。

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 は、次のように述べています。「肺がんは、さまざまなサブタイプによって定義される非常に複雑な疾患であり、より高精度の治療アプローチを特定する重要性がますます高まっています。化学療法に代わる治療選択肢であるオブジーボと低用量のヤーボイの併用療法により臨床的に意義のある無増悪生存ベネフィットを得られるファーストラインの肺がん患者さんを予測する上で、TMB が重要なバイオマーカーであったことを本試験において立証し、科学に進展をもたらせたことをうれしく思います。これらの結果は、業界をリードする当社のトランスレーショナルリサーチのケイパビリティを通じて、患者さん一人一人のタイプを理解するという目標の達成に向けた取り組みの一例です。」

併用療法群で報告されたグレード3~4の治療に関連する有害事象（AE）は、皮膚反応（34%）、内分泌系（23%）、消化器系（18%）、肝臓系（15%）、肺系（8%）、過敏症（4%）、腎臓系（4%）でした。全体で、治療に関連する死亡が併用療法群および化学療法群の両群の1%で報告されました。

2018年 AACR で発表された CheckMate -227 試験の追加データ

2018年 AACR で発表された CheckMate -227 試験の追加データには、TMB が 10 mut/Mb 以上の患者における PD-L1 発現レベルごとのサブグループ解析が含まれています。これらの解析では、PD-L1 発現レベルが 1%以上の患者（ハザード比=0.62；95% 信頼区間：0.44 - 0.88）および 1%未満の患者（ハザード比=0.48；95% 信頼区間：0.27 - 0.85）において、化学療法群と比較して、併用療法群で PFS の有意な改善が示されました。オプジーボと低用量のヤーボイの併用療法群では、化学療法群と比較して、より高いベネフィットが、扁平上皮がん（ハザード比=0.63；95% 信頼区間：0.39 - 1.04）および非扁平上皮がん（ハザード比=0.55；95% 信頼区間：0.38 - 0.80）のどちらの組織型においても示されました。

本試験では、副次評価項目として、TMB が 13 mut/Mb 以上および PD-L1 発現レベルが 1%以上の患者における PFS が、オプジーボ群と化学療法群で比較評価されました。オプジーボの単剤療法群では PFS の改善は認められませんでした（ハザード比=0.95；97.5% 信頼区間：0.61 - 1.48；P=0.7776）。

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）患者を対象に、非扁平上皮がんおよび扁平上皮がんの両方の組織型にわたり、オプ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。このプログラムは、3 つの Part で構成されています。

- **Part 1a**：PD-L1 陽性患者を対象に、オプジーボと低用量のヤーボイの併用療法またはオプ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、オプジーボと低用量のヤーボイの併用療法または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。
- **Part 2**：広範な患者集団を対象に、PD-L1 または TMB の状態にかかわらず、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。

Part 1 では、オプジーボと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）、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（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。Part 2 の主要評価項目は OS です。

TMB で評価された患者集団の副次評価項目は、階層的に解析されました：TMB が 13 mut/Mb 以上および PD-L1 発現レベルが 1%以上の患者における PFS を、オプジーボ単剤療法群と化学療法群で比較評価／TMB が 10 mut/Mb 以上の患者における OS を、オプジーボとヤーボイの併用療法群と化学療法群で比較評価。この統計学的階層に基づき、TMB が 10 mut/Mb 以上の患者における OS に関するオプジーボとヤーボイの併用療法群と化学療法群との比較評価は、記述的解析で行われました。

本試験の Part 1 において、患者はオプジーボ 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 週間間隔で投与する群、プラチナ製剤を含む 2 剤併用の組織型に基づく化学療法を 3 週間間隔で最長 4 サイクルにわたり投与する群、およびオプジーボ 240 mg を 2 週間間隔（Part 1a）またはオプジーボ 360 mg＋プラチナ製剤を含む 2 剤併用の組織型に基づく化学療法を 3 週間間隔で最長 4 サイクル投与し、続けてオプジーボ単剤投与する群（Part 1b）に無作為に割り付けられました（1：1：1）。

Part 1 で無作為化された全患者（1,739 例）のうち、1,004 例（58%）が TMB 解析での評価が可能でした。TMB について評価可能な全患者のうち、444 例（44%）が 10 mut/Mb 以上の TMB を有しており、オプジーボとヤーボイの併用療法に割り付けられた患者では 139 例、化学療法に割り付

けられた患者では 160 例でした。本試験において、TMB は実証されたアッセイである FoundationOne CDx を用いて測定されました。

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

Bristol・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。

Bristol・マイヤーズ スクイブ社について

Bristol・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。 Bristol・マイヤーズ スクイブ社に関する詳細については、BMS.com をご覧くださいか、[LinkedIn](#)、[Twitter](#)、[YouTube](#) および [Facebook](#) をご覧ください。

Bristol・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、オプジーボの単剤療法またはヤーボイとの併用療法が NSCLC の追加適応の承認を受ける、または本リリースに記載されている適応で TMB のコンパニオン診断薬の開発が成功す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、 Bristol・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 Bristol・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。 Bristol・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。