

2020年3月12日

各位

米国食品医薬品局が、ソラフェニブによる治療歴を有する肝細胞がん患者の治療薬として、
オブジーボとヤーボイの併用療法を承認

本資料は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2020 年 3 月 11 日に発表した英語版プレスリリースを和文抄訳として提供するものです。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。英語原文のプレスリリースは、<https://www.bms.com/media/press-releases.html> をご参照ください。

プレスリリース本文、第一段落からの抜粋

(ニュージャージー州プリンストン、2020年3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、オブジーボ (一般名 : ニボルマブ) 1 mg/kg とヤーボイ (一般名 : イピリムマブ) 3 mg/kg (いずれも点滴静注) の併用療法が、ソラフェニブによる治療歴を有する肝細胞がん (HCC) 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^{1,2}。この適応は、第 I/II 相 CheckMate -040 試験のオブジーボとヤーボイの併用療法コホートで認められた奏効率および奏効期間に基づき、迅速承認されました^{1,2,3}。この適応の承認の継続条件は、検証的臨床試験において臨床的有用性を証明し示すことです^{1,2}。

<オブジーボについて>

オブジーボは、programmed cell death-1 (PD-1) と PD-1 リガンドの経路を阻害することで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ブジーボは、日本で 2014 年 7 月に悪性黒色腫で承認を取得以降、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。現在、日本、韓国、台湾、中国、米国および EU を含む 65 カ国以上で承認されています。

日本では、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され、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 月に再発又は遠隔転移を有する頭頸部がん、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、2018 年 8 月にがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫および悪性黒色腫の術後補助療法、2020 年 2 月にがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸がん、およびがん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道がんの承認を取得しました。

また、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、膀胱がん、膵がん、胆道がんなどを対象とした臨床試験も実施中です。

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 2020 年 3 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。

米国食品医薬品局が、ソラフェニブによる治療歴を有する肝細胞がん患者の治療薬として、 オブジーボとヤーボイの併用療法を承認

- オブジーボとヤーボイの併用療法は、この疾患の治療薬として承認された最初で唯一の免疫療法薬 2 剤による併用療法です。
- 今回の承認は、オブジーボとヤーボイの併用療法が、この患者集団において 33%の奏効率（49 例中 16 例；95%信頼区間：20-48）を示した CheckMate -040 試験に基づいています¹。
- オブジーボとヤーボイの併用療法では、4 つ目のがん腫での承認取得になります。

（ニュージャージー州プリンストン、2020 年 3 月 11 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）1 mg/kg とヤーボイ（一般名：イピリムマブ）3 mg/kg（いずれも点滴静注）の併用療法が、ソラフェニブによる治療歴を有する肝細胞がん（HCC）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^{1,2}。この適応は、第 I/II 相 CheckMate -040 試験のオブジーボとヤーボイの併用療法コホートで認められた奏効率および奏効期間に基づき、迅速承認されました^{1,2,3}。この適応の承認の継続条件は、検証的臨床試験において臨床的有用性を証明し示すことです^{1,2}。

米国、南カリフォルニア大学（USC）ケック医学部の臨床内科准教授および USC ノリスがんセンターの第 I 相プログラムディレクターであり、本試験の治験責任医師である Anthony B. El-Khoueiry（M.D.）は、次のように述べています。「HCC は、さまざまな治療アプローチを必要とする悪性度の高い疾患です^{4,5,6}。CheckMate -040 試験のオブジーボとヤーボイの併用療法コホートで認められた奏効率は、この免疫療法薬 2 剤による併用療法が患者さんの新たな治療選択肢となる可能性を示しています¹。」

ソラフェニブによる治療歴を有する HCC 患者の CheckMate -040 試験コホートでは、最短 28 カ月間の追跡調査の後¹、オブジーボとヤーボイの併用療法の奏効率（ORR）は、33%（49 例中 16 例；95%信頼区間：20-48）であり、そのうち、8%（49 例中 4 例）が完全奏効（CR）、24%（49 例中 12 例）が部分奏効（PR）を示しました¹。奏効期間（DOR）は 4.6~30.5 カ月以上にわたり、患者の 88%で 6 カ月以上、56%で 12 カ月以上、31%で 24 カ月以上継続しました¹。ORR および DOR は、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST v1.1）に基づき、盲検下独立中央評価委員会（BICR）により評価されました¹。Modified RECIST に基づき、BICR が評価した ORR は 35%（49 例中 17 例；95%信頼区間：22-50）、CR 率は 12%（49 例中 6 例）、PR 率は 22%（49 例中 11 例）でした¹。

オブジーボの「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免疫介在性腎機能障害、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、および多発性骨髄腫患者におけるサリドマイド類似体とデキサメタゾンの併用療法にオブジーボを追加投与した際（比較対象試験以外では推奨されません）の死亡率の増加¹。免疫介在性副作用に関しては、ヤーボイの黒枠警告および CheckMate -040 試験の安全性情報の抜粋を含め、「重要な安全性情報」の項目をご参照ください。

ブルー・フェアリー：エイドリアン・ウィルソン肝がん協会の創業者であり会長の Andrea Wilson は、次のように述べています。「肝がんの発症率は米国で増加しており、HCC は最も一般的かつ悪性度の高い疾患です^{4,5,6,7,8,9}。本日の承認は、ソラフェニブによる治療歴を有する HCC 患者さんに新たな選択肢を提供し、地域社会にさらなる希望をもたらすものです¹。」

オブジーボとヤーボイの併用療法は、この疾患の治療薬として FDA の承認を取得した唯一の免疫療法薬 2 剤による併用療法です。この治療法は、それぞれ異なる 2 つのチェックポイント（PD-1 と CTLA-4）を標的とし、相互補完的に作用するという相乗的な作用機序を特徴としています¹。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社のがん領域、免疫疾患領域、心血管疾患領域の米国責任者でありゼネラルマネジャーの Adam Lenkowsky は、次のように述べています。「私たちは、HCC のような悪性度の高いがんの患者さんに、臨床的に意義があり、最終的には持続的な奏効をもたらす得る新たな治療選択肢を早急に提供する必要があると考えています。本日の発表は、免疫療法のパイオニアとして当社が築いてきた礎をさらに強固にするものであり、サイエンスを通じて患者さんの人生に転換をもたらすという当社の取り組みにおける重要な一歩となるものです。」

オブジーボとヤーボイの併用療法は、この適応に関して FDA からブレイクスルーセラピー（画期的治療薬）に指定され、申請は優先審査の対象として受理されていました。

* Anthony B. El-Khoueiry 医師は、ブリistol・マイヤーズ スクイブ社の有給コンサルタントです。

CheckMate -040 試験の試験デザインについて

CheckMate -040 試験 (NCT01658878) は、ソラフェニブによる治療中に病勢進行した、またはソラフェニブに不耐の HCC 患者を対象にオブジーボとヤーボイの併用療法を受けたコホートを含む非盲検第 I/II 相臨床試験です^{1,10}。本試験には PD-L1 発現患者および非発現患者が含まれました³。主要な適格基準には、組織学的に診断された HCC であり、Child-Pugh 分類 A の肝硬変の状態が含まれました¹。追加の適格基準には、活動性の C 型肝炎ウイルス (HCV) または活動性の B 型肝炎ウイルス (HBV) の感染患者および非感染患者が含まれました^{1,3}。活動性自己免疫疾患、脳転移、肝性脳症の病歴、臨床的に顕著な腹水を有する患者、HIV 感染患者、活動性の HBV/HCV または HBV/HDV に同時感染した患者は、本試験の対象から除外されました¹。Fibrolamellar HCC、肉腫様 HCC、HCC と肝内胆管がんの混合型患者も除外されました³。合計、患者 49 例が、オブジーボ 1 mg/kg とヤーボイ 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注後、オブジーボ 240 mg を 2 週間間隔で点滴静注を受け、患者への投与は、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで継続されました¹。主な有効性の指標は、RECIST v1.1 および mRECIST を用いた BICR の評価による ORR でした¹。DOR も評価されました¹。

CheckMate -040 試験における安全性プロファイルの抜粋

患者 49 例において、オブジーボ 1 mg/kg とヤーボイ 3 mg/kg の併用療法の安全性評価を行いました¹。重篤な副作用は、オブジーボとヤーボイの併用療法を受けた患者の 59% で発症しました¹。副作用により、患者の 29% で投与が中止され、患者の 65% で投与が延期されました¹。患者の 4% 以上で報告された重篤な副作用は、発熱、下痢、貧血、AST 増加、副腎機能不全、腹水、食道静脈瘤出血、低ナトリウム血症、血中ビリルビン増加および肺臓炎でした¹。多く報告された副作用（患者の 20% 以上）は、発疹（53%）、そう痒症（53%）、筋骨格痛（41%）、下痢（39%）、咳嗽（37%）、食欲減退（35%）、疲労（27%）、発熱（27%）、腹痛（22%）、頭痛（22%）、悪心（20%）、浮動性めまい（20%）甲状腺機能低下症（20%）および体重減少（20%）でした¹。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社：オンコロジー研究の最前線

ブリistol・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、患者さんに質の高い長期生存をもたらす、治療を実現することにフォーカスして研究を行っています。トランスレーショナルサイエンスに基づく独自の学際的アプローチを通じて、がん領域およびがん免疫療法 (I-O) 研究における豊富な経験を生かし、患者さん一人一人のニーズを満たす革新的治療法を探索しています。当社は、計画的に構築された多様なパイプラインを有しており、さまざまな免疫経路を標的とした分子や、腫瘍、腫瘍の微小環境および免疫系の複雑かつ特異的な相互作用の開発に取り組んでいます。当社は、I-O をはじめとする革新的な医薬品を患者さんに提供するため、社内でイノベーションを創出するとともに、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。

オブジーボとヤーボイ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とヤーボイの適応症および安全性情報については、原文リリースをご参照ください。

ブリistol・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istol・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 をご覧くださいか、[LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/bms)、[Twitter](https://twitter.com/bms)、[YouTube](https://www.youtube.com/channel/UC1v31111111111111111111)、[Facebook](https://www.facebook.com/bms) および [Instagram](https://www.instagram.com/bms) をご覧ください。

セルジーン社およびジュノ・セラピューティクス社は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の完全子会社です。米国以外の国では、各地の法律により、セルジーン社およびジュノ・セラピューティクス社は、それぞれ「ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の子会社であるセルジーン社」、「ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の子会社であるジュノ・セラピューティクス社」と記載されます。

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。歴史的事実ではない全ての記述は、将来予測であるか、将来予測であると見なされるものです。そうした将来予測に関する記述は過去の実績ならびに将来の業績、目標、計画および目的に関する現在の予想および予測に基づくものであり、今後数年間で遅延、転換または変更を来す内的または外的要因を含む内在的リスク、仮定および不確実性を伴っており、これらを予測することは困難で、制御できないものであり、将来の業績、目標、計画および目的が、本文書で記述または示唆されている内容と大きく異なる結果となる可能性があります。これらのリスク、仮定、不確実性およびその他の要因には、特に、オブジーボとヤーボイの併用療法が本プレスリリースに記載された追加の適応症で継続的に承認されるかどうかは、検証試験における臨床的有用性の証明および記述に左右される可能性があること、将来の試験結果がこれまでの結果と一貫すること、またオブジーボとヤーボイの併用療法が本プレスリリースに記載された追加の適応症で商業的に成功するかどうかは不明であるという点が含まれています。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 スクイブ社の事業および市場に影響を与える多くのリスクおよび不確定要素、特にブリストル・マイヤーズ スクイブ社の2019年12月31日に終了した事業年度通期報告書 (Form 10-K)、その後の四半期報告書 (Form 10-Q) および当期報告書 (Form 8-K) など、当社が証券取引委員会に提出した報告書に注意事項および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。本プレスリリースに記載された将来予測等に関する記述は、本プレスリリースの発表日時点での予測であり、該当する法律で特段の定めのない限り、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、公に更新または修正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: March 2020. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
2. Yervoy Prescribing Information. Yervoy U.S. Product Information. Last updated: March 2020. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
3. Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Nivolumab + Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results From CheckMate 040. Presentation at American Society of Clinical Oncology congress, May 31-June 4, 2019.
4. Kumari R, Sahu MK, Tripathy A, et al. Hepatocellular Carcinoma Treatment: Hurdles, Advances and Prospects. *Hepatic Oncology*. 2018;5(2):1-14.
5. Carusa S, Calatayud AL, Pilet J, et al. Analysis of Liver Cancer Cell Lines Identifies Agents With Likely Efficacy Against Hepatocellular Carcinoma and Markers of Response. *Gastroenterology* 2019;157:760-776.
6. Alqahtani A, Khan Z, Alloghbi A, et al. Hepatocellular Carcinoma: Molecular Mechanisms and

- Targeted Therapies. *Medicina* 2019; 9 (55):526.
7. Cronin KA , Lake AJ, Scott S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part I: National Cancer Statistics. *Cancer*. 2018; 2785-2800.
 8. SEER. Liver and Intrahepatic Bile Duct Cancer, CSR 1975-2016. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/results_merged/sect_14_liver_bile.pdf. Accessed February 25, 2020.
 9. American Cancer Society. What is Liver Cancer? <https://www.cancer.org/cancer/liver-cancer/about/what-is-liver-cancer.html>. Accessed February 25, 2020.
 10. ClinicalTrials.gov. An Immuno-therapy Study to Evaluate the Effectiveness, Safety and Tolerability of Nivolumab or Nivolumab in Combination With Other Agents in Patients With Advanced Liver Cancer (CheckMate040). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658878>. Published August 7, 2012. Updated January 21, 2020. Accessed February 25, 2020.