

2024年10月7日

各位

小野薬品工業株式会社

米国食品医薬品局が、切除可能な非小細胞肺がんの治療法として、
オブジーボと化学療法の併用療法による術前補助療法と、それに続く術後の
オブジーボ単剤療法による術後補助療法の周術期療法を承認

本資料は、小野薬品工業と戦略的提携契約を締結しているブリストル マイヤーズ スクイブが2024年10月3日（米国現地時間）に発表した英語原文の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> をご覧ください。

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、米国およびEUを含む65カ国以上で承認されています。

オブジーボの国内承認状況について

日本では、当社が2014年7月に「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能又は効果で承認を取得し、2014年9月に同適応症で発売しました。

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癌」、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癌」、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・再発の胃癌」、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」、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・直腸癌」と「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」、2021年12月に「原発不明癌」、2022年3月に「尿路上皮癌における術後補助療法」、2023年11月に「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」、および2024年2月に「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」の効能又は効果の承認を取得しました。

また、肝細胞癌について、効能又は効果の追加の承認申請中です。

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

本資料は、プリストル マイヤーズ スクイブが 2024 年 10 月 3 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、切除可能な非小細胞肺がんの治療法として、 オプジーボと化学療法の併用療法による術前補助療法と、それに続く術後の オプジーボ単剤療法による術後補助療法の周術期療法を承認

- 今回の承認は、オプジーボを含むレジメンが、化学療法とプラセボの併用療法群と比較して、無イベント生存期間で有意に長期の改善を示し、病理学的完全奏効で高い奏効率を示した CheckMate -77T 試験に基づいています¹。
- オプジーボは、切除可能な非小細胞肺がんにおいて、単独の術前補助療法レジメンおよび周術期療法レジメンの両方で承認された唯一の PD-1 阻害薬です¹。
- 今回のマイルストーンは、プリストル マイヤーズ スクイブの胸部領域におけるポートフォリオを補強するものであり、早期ステージのがん患者に対する治療の進歩に向けた取り組みを強調するものです。

(ニュージャージー州プリンストン、2024 年 10 月 3 日) —プリストル マイヤーズ スクイブ (NYSE : BMY/本社 : 米国ニューヨーク/CEO : クリス・バーナー) は、本日、米国食品医薬品局 (FDA) が、切除可能 (腫瘍径 $\geq 4\text{cm}$ またはリンパ節転移陽性) な非小細胞肺がん (NSCLC) を有し、上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陰性または未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 融合遺伝子の再構成を伴わない成人患者の治療法として、オプジーボ (一般名 : ニボルマブ) とプラチナ製剤を含む化学療法 2 剤の併用療法による術前補助療法と、それに続く術後のオプジーボ単剤療法による術後補助療法を承認したことを発表しました (この療法は、周術期療法とも呼ばれ、手術の前に行われます)¹。この承認は、切除可能な NSCLC 治療において、免疫療法薬を含む併用療法による当社の 2 つ目の肯定的な無作為化第 III 相試験である CheckMate -77T 試験の結果に基づいています¹。現在、この疾患において、オプジーボは、化学療法と比較して術前補助療法レジメンおよび周術期療法レジメンの両方で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した唯一の PD-1 阻害薬です¹。

米国テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター 胸部/頭頸部腫瘍内科の准教授である Tina Cascone (M.D., Ph.D.) は、次のように述べています。「切除可能な NSCLC 患者さんの再発率を考えれば、腫瘍の微小転移を標的として手術前後に投与して、がんの再発リスクを低減し、外科的治療の成功率を高めることができる治療選択肢は明らかに必要とされています^{2,3,4}。オプジーボの周術期補助療法と化学療法の術前補助療法のレジメンが、化学療法単独の術前補助療法と比較して、無イベント生存率 (EFS) の改善をもたらすことができ、患者さん 4 人のうち 1 人において病理学的完全奏効 (pCR) を達成できる可能性があり、今回の承認は、切除可能な患者さんにとって前進です²。」

CheckMate -77T 試験では、切除可能な NSCLC の成人患者を対象に、オプジーボとプラチナ製剤を含む化学療法 2 剤の併用療法による術前補助療法と、それに続く術後のオプジーボ単剤療法による術後補助療法の周術期療法レジメン (n=229) を、プラチナ製剤を含む化学療法 2 剤とプラセボの併用療法による術前補助療法と、それに続く術後のプラセボによる術後補助療法 (n=232) と比較評価しました²。本試験において、オプジーボ群は、化学療法とプラセボの併用療法群と比較して、主要評価項目である EFS で改善を示しました²。また、事前に規定された副次評価項目の 1 つである pCR でも、高い pCR 率が認められました²。

本試験の中央値 25.4 カ月の追跡調査で、オプジーボ群は、化学療法とプラセボの併用療法群と比較して、再発、病勢進行または死亡のリスクを 42%低減しました (EFS ハザード比 [HR] 0.58 ; 95% 信頼区間 [CI] : 0.43 - 0.78 ; p=0.00025)²。

また、18カ月 EFS 率は、オプジーボ群で 70%、化学療法とプラセボの併用療法群では 50%でした²。さらに、Intent-To-Treat (ITT) 集団での pCR 率は、オプジーボ群で 25%、対照群では 4.7%でした (推定治療差 20.5% ; 95% CI : 14.3 - 26.6)²。

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：重度かつ致死的な免疫介在性副作用（肺臓炎、大腸炎、肝炎および肝毒性、内分泌障害、皮膚関連副作用、腎炎および腎機能障害を含む）、infusion reaction、同種造血幹細胞移植（HSCT）の合併症および胎児毒性¹。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への PD-1 または PD-L1 阻害抗体の追加投与は、比較臨床試験以外では推奨されません¹。詳細は「重要な安全性情報」の項目をご参照ください。

ブリストルマイヤーズスクイブの米国がん・血液疾患領域シニアバイスプレジデントである Wendy Short Bartie は、次のように述べています。「今回のマイルストーンは、オプジーボを含む治療法が果たす役割を拡大するものであり、CheckMate -816 試験に基づく切除可能な NSCLC におけるオプジーボと化学療法の併用療法による術前補助療法の FDA 承認によって構築された基盤をさらに強固にするものです¹。オプジーボを含むこの新たなレジメンによって、患者さんのアウトカム改善に向けた取り組みをさらに強化し、早期ステージの胸部がんにおけるポートフォリオを一層充実させてまいります。」

本適応症におけるオプジーボの推奨用量は、オプジーボ 360 mg をプラチナ製剤を含む化学療法 2 剤と同日に 3 週間間隔で最大 4 サイクルまで、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、術後にオプジーボ 480 mg の単剤療法を 4 週間間隔で最大 13 サイクル（約 1 年間）、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を継続する¹。FDA は、これまでに切除可能（腫瘍径 ≥ 4 cm またはリンパ節転移陽性）な NSCLC の成人患者の術前補助療法として、オプジーボとプラチナ製剤を含む化学療法 2 剤の併用療法を承認しています¹。現在までに、オプジーボ単剤療法とオプジーボを含む併用療法は、肺がん、悪性黒色種、膀胱がんおよび食道/胃食道接合部がんの 4 つのがん腫に対して術前補助療法、術後補助療法または周術期療法として FDA から承認を受けています¹。

CheckMate -77T 試験について

CheckMate -77T 試験は、切除可能な NSCLC 患者を対象に、オプジーボとプラチナ製剤を含む化学療法 2 剤の併用療法による術前補助療法と、それに続く術後のオプジーボ単剤療法による術後補助療法を、プラチナ製剤を含む化学療法 2 剤とプラセボの併用療法による術前補助療法と、それに続く術後のプラセボによる術後補助療法と比較評価した多施設共同無作為化二重盲検第 III 相臨床試験です⁵。

CheckMate -77T 試験では、患者 461 例が術前補助療法としてオプジーボ 360 mg とプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を 3 週間間隔で投与する群、あるいはプラセボとプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を 3 週間間隔で投与する群に無作為に割り付けられ、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで、最大 4 サイクル継続投与し、それに続く術後の術後補助療法としてオプジーボ 480 mg 単剤、あるいはプラセボを 4 週間間隔で投与し、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで、最大 13 サイクル（約 1 年間）投与されました¹。本試験の主要評価項目は、盲検下独立中央評価委員会（BICR）の評価による無イベント生存期間（EFS）です。副次評価項目には、盲検下独立病理評価委員会（BIPR）の評価による病理学的完全奏効（pCR）および Major Pathological Response（MPR）、全生存期間（OS）および安全性が含まれます²。

CheckMate -77T 試験における安全性プロファイルの抜粋

オプジーボと化学療法の併用療法群（n=228）で最も多く（20%以上）報告された副作用は、貧血（39.5%）、便秘（32.0%）、悪心（28.9%）、疲労（28.1%）、脱毛症（25.9%）および咳嗽（21.9%）でした⁶。

重篤な副作用が、オプジーボとプラチナ製剤を含む化学療法 2 剤の併用療法による術前補助療法を受けた患者（n=228）の 21% で発現しました¹。最も高頻度（2%以上）に報告された重篤な副作用は、肺炎でした¹。致死的な副作用が、脳血管障害、COVID-19 感染、喀血、肺炎および肺臓炎（各 0.4%）により、患者の 2.2% で発現しました¹。

CheckMate -77T 試験では、術前補助療法を受けたオプジーボ群の患者 12 例（5.3%）で副作用により手術を受けませんでした。オプジーボ群の患者において手術の中止に至った副作用は、脳血管

障害、肺炎、および大腸炎/下痢（各2例）、急性冠症候群、心筋炎、喀血、肺臓炎、COVID-19、および筋炎（各1例）でした。

重篤な副作用が、オプジーボ単剤療法による術後補助療法を受けた患者（n=142）の22%で発現しました¹。頻繁に報告された重篤な副作用は、肺臓炎/間質性肺疾患（2.8%）でした¹。COVID-19による致命的な有害事象が1件報告されました¹。周術期療法レジメンの安全性プロファイルは、NSCLCを対象としたオプジーボの試験でこれまでに報告されているものと一貫しており、新たな安全性シグナルは認められませんでした²。

肺がんについて

肺がんは、米国においてがんによる死亡の主な原因となっています⁷。肺がんは、小細胞肺がんとは非小細胞肺がんの2種類に大きく分類されます⁷。非小細胞肺がん（NSCLC）は、診断のおよそ85%を占めています⁷。早期ステージの非転移性NSCLC患者の場合、手術が唯一の治療選択肢となる可能性があります⁸。しかし、患者の30%~55%は再発を来す可能性があり、長期的なアウトカムを改善するために、手術前に投与（術前補助療法）および手術後に投与（術後補助療法）する治療選択肢が必要とされています²。生存率は、診断された際の進行度（ステージ）とがんの種類によって異なります⁷。

ブリストルマイヤーズスクイブ：がん患者さんのためのより良い未来を目指して

ブリストルマイヤーズスクイブは、「サイエンスを通じて、患者さんの人生に違いをもたらす」というビジョンを掲げています。がん研究で私たちが目指すのは、より良い健やかな日々をもたらす医薬品を患者さんにお届けすること、そして、がんの治癒を可能にすることです。私たちはこれまでも、さまざまながん腫において生存期間を改善してきました。その実績を足掛かりに、ブリストルマイヤーズスクイブの研究者は、患者さん一人ひとりに合わせた個別化医療の新たな地平を拓くとともに、革新的なデジタルプラットフォームによって得たデータをインサイトに変え、研究の着眼点を明らかにしています。ヒトの生物学と疾患の関係に対する深い知見、最先端の技術および独自の研究プラットフォームにより、私たちは、あらゆる角度からがん治療にアプローチします。

がんは、患者さんの人生のさまざまな場面に深刻な影響を及ぼします。ブリストルマイヤーズスクイブは、診断からサバイバーシップまで、がん治療のすべての側面に違いをもたらすべく尽力しています。がん治療のリーダーである私たちは、がんと闘うすべての人々の力となり、より良い未来を築くべく取り組んでいます。

ブリストルマイヤーズスクイブ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について

ブリストルマイヤーズスクイブは、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に関する詳細については、[BMS.com](https://www.bms.com) をご覧くださいか、[LinkedIn](#)、[Twitter](#)、[YouTube](#)、[Facebook](#) および [Instagram](#) をご覧ください。

将来予測に関する記述の注意事項

本プレスリリースは、特に医薬品の研究、開発および商業化について、1995年米国民事証券訴訟改革法に定められている「将来予測に関する記述」を含んでいます。歴史的な事実ではないすべての記述は、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将来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、今後数年間で予測が困難あるいは当社の支配下でない遅延、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い、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。

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、本プレスリリースに記載された適応症でオプジーボ（一般名：ニボルマブ）と化学療法の併用療法が商業的に成功するかどうか、また販売承認が得られたとしても、その使用が著しく制限される可能性、本リリースに記載された適応症に対してそのような併用療法の承認の継続が検証試験における臨床的ベネフィットの証明及び記載を条件とする可能性が含まれています。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の事業と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の2023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、当社が米国証券取引委員会に提出した報告書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。本プレスリリースに記載された将来予測に関する記述は、本プレスリリースの発表日時点での予測であり、準拠法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: October 2024. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
2. Cascone T, Awad M, Spicer J, et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390:1756-1769.
3. Lampridis S, Scarci M. Perioperative systemic therapies for non-small-cell lung cancer: Recent advances and future perspectives. *Front Surg*. 2022; 9: 1126486.
4. Marinelli D, Gallina FT, Pannunzio S, et al. Surgical and Survival Outcomes with Perioperative or Neoadjuvant Immune-checkpoint Inhibitors Combined with Platinum-based Chemotherapy in Resectable NSCLC: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Clinical Trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;Dec:192:104190.
5. ClinicalTrials.gov: NCT04025879. A Study of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Nivolumab Versus Neoadjuvant Chemotherapy Plus Placebo, Followed by Surgical Removal and Adjuvant Treatment With Nivolumab or Placebo for Participants With Surgically Removable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. Available at <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04025879>. Accessed September 19, 2024.
6. Data on file. BMS-REF-NIVO-0293. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2024.
7. American Cancer Society. What is Lung Cancer? Available at <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/what-is.html>. Accessed September 25, 2024.
8. American Cancer Society. Surgery for Small Cell Lung Cancer. Available at <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/treating-small-cell/surgery.html>. Accessed September 25, 2024.