

2018年12月19日

報道関係各位

アストラゼネカ株式会社

【お詫びと訂正】

プレスリリースのお詫びと訂正

平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

2018年12月19日発表のイミフィンジのMYSTIC試験に関するプレスリリースの中で、以下の部分に誤りがございました。関係者各位の皆様にご迷惑をおかけし、深くお詫び申し上げますとともに、以下の通り訂正させていただきます。

—記—

【プレスリリースタイトル】

イミフィンジ®、第III相MYSTIC試験によりステージIVの非小細胞肺癌1次治療における臨床活性を証明

【訂正内容】

誤：

主要評価項目の要約

	デュルバルマブ+ トレメリムマブ (n=163)	化学療法 (n=162)
PFS (主要評価項目) PD-L1 陽性細胞 ≥25%ⁱ		
OS 中央値 [月] (95%信頼区間)	3.9 (2.8, 5.0)	5.4 (4.6, 5.8)

正：

主要評価項目の要約

	デュルバルマブ+ トレメリムマブ (n=163)	化学療法 (n=162)
PFS (主要評価項目) PD-L1 陽性細胞 ≥25%ⁱ		
PFS 中央値 [月] (95%信頼区間)	3.9 (2.8, 5.0)	5.4 (4.6, 5.8)

誤 :

bTMB 高値の患者さんにおいて、併用療法は標準化学療法群に比べて **36%** 死亡リスクを低減し (HR 0.62, 95%信頼区間 0.451-0.855)、単剤療法群の OS HR は標準化学療法群との比較で 0.80 でした (95%信頼区間 0.588-1.077)。

正 :

bTMB 高値の患者さんにおいて、併用療法は標準化学療法群に比べて **38%** 死亡リスクを低減し (HR 0.62, 95%信頼区間 0.451-0.855)、単剤療法群の OS HR は標準化学療法群との比較で 0.80 でした (95%信頼区間 0.588-1.077)。

【別添】

訂正後のリリース

以上

お問い合わせ先
アストラゼネカ株式会社
東京都千代田区丸の内 1-8-3 丸の内トラストタワー本館
コーポレート・アフェアーズ統括本部：倉橋／杉本
JPN.Ex.Comm@astrazeneca.com
Tel: 03-6268-2800／080-4659-9602 (倉橋)／080-6236-9604 (杉本)

本資料はアストラゼネカ英国本社が 2018 年 12 月 13 日に発信したプレスリリースを日本語に翻訳し、みなさまのご参考に提供するものです。本資料の正式言語は英語であり、その内容・解釈については英語が優先します。

2018 年 12 月 19 日

報道関係者各位

アストラゼネカ株式会社

イミフィンジ®、第 III 相 MYSTIC 試験によりステージ IV の 非小細胞肺がん 1 次治療における臨床活性を証明

血中の腫瘍遺伝子変異量(TMB)に基づき TMB 高値と免疫療法による
全生存期間延長との関連性が示された最初の第 III 相試験データ

アストラゼネカ（本社：英国ケンブリッジ、最高経営責任者（CEO）：パスカル・ソリオ [Pascal Soriot]）および当社のグローバルバイオ医薬品研究開発部門であるメディミュオンは、スイスのジュネーブで開催された 2018 年欧州臨床腫瘍学会（ESMO）がん免疫療法会議において第 III 相 MYSTIC 試験の全生存期間（OS）および無増悪生存期間（PFS）に関するデータを発表しました。MYSTIC 試験は、前治療歴のないステージ IV（転移性）非小細胞肺がん（NSCLC）患者さんを対象としてイミフィンジ®（遺伝子組み換え、一般名：デュルバルマブ）（以下、「イミフィンジ®」）単剤療法またはイミフィンジ®と抗 CTLA-4 抗体であるトレメリムマブの併用療法と、白金製剤を用いた標準化学療法とを比較検討した試験です¹。

試験結果によりイミフィンジ®単剤療法は OS（ハザード比（HR）0.76（97.54%信頼区間 0.564-1.019; 名目 p 値=0.036））において主要解析患者集団であるがん細胞の 25%以上に PD-L1 が発現していた腫瘍を有する患者さんに臨床活性があることが実証されましたが、本結果は統計学的有意差には到達しませんでした。2 年時点での生存割合は標準化学療法群の 22.7%に対しイミフィンジ®単剤療法群では 38.3%でした。標準化学療法群の患者さんのうち 39.5%は、化学療法後に免疫療法を受けていたにもかかわらずこの差異が認められました。イミフィンジ®とトレメリムマブの併用療法は PFS および OS のどちらの主要評価項目も達成しませんでした。これらデータの要約は下記の通りです。

主要評価項目の要約

	デュルバルマブ (n=163)	化学療法 (n=162)
OS（主要評価項目） PD-L1 陽性細胞 ≥25% ⁱ		
死亡数（%）	108（66.3%）	128（79.0%）
HR (97.54%信頼区間) ^{ii,iii}	0.76 (0.564, 1.019)	

	デュルバルマブ (n=163)	化学療法 (n=162)
p 値 ^{ii,iv}	0.036	
OS 中央値 [月] (95%信頼区間)	16.3 (12.2, 20.8)	12.9 (10.5, 15.0)
24 カ月時点生存割合	38.3%	22.7%

	デュルバルマブ+ トレメリムマブ (n=163)	化学療法 (n=162)
OS (主要評価項目) PD-L1 陽性細胞 ≥25%ⁱ		
死亡数 (%)	113 (69.3%)	128 (79.0%)
HR (98.77%信頼区間) ^{ii,iii}	0.85 (0.611, 1.173)	
p 値 ^{ii,iv}	0.202	
OS 中央値 [月] (95%信頼区間)	11.9 (9.0, 17.7)	12.9 (10.5, 15.0)
24 カ月時点生存割合	35.4%	22.7%
PFS (主要評価項目) PD-L1 陽性細胞 ≥25%ⁱ		
死亡数 (%)	118 (72.4%)	112 (69.1%)
HR (99.5%信頼区間) ^{ii,iii}	1.05 (0.722, 1.534)	
p 値	0.705	
PFS 中央値 [月] (95%信頼区間)	3.9 (2.8, 5.0)	5.4 (4.6, 5.8)
12 カ月時点無増悪生存率	25.8%	14.3%

ⁱ データカットオフ日は 2018 年 10 月 4 日 (OS と安全性) と 2017 年 6 月 1 日 (PFS)

ⁱⁱ 組織型により層別化

ⁱⁱⁱ 中間解析により調整された信頼区間

^{iv} OS の最終解析時の統計学的有意差の基準は化学療法に対するデュルバルマブの p 値 ≤ 0.0246、化学療法に対するデュルバルマブ+トレメリムマブの p 値 ≤ 0.0123 (O'Brien Fleming 基準に近似した Lan DeMets 消費関数を使用)

新規バイオマーカーを用いた探索的解析

予め規定された血液中の腫瘍遺伝子変異量 (bTMB) の探索的解析により、メガベースあたり 16 以上の変異と定義された bTMB 高値はイミフィンジ®単剤療法およびイミフィンジ®とトレメリムマブとの併用療法において OS の延長と関連していることが示されました。bTMB 高値の患者さんにおいて、併用療法は標準化学療法群に比べて 38%死亡リスクを低減し (HR 0.62, 95%信頼区間 0.451-0.855)、単剤療法群の OS HR は標準化学療法群との比

較で 0.80 でした（95%信頼区間 0.588-1.077）。これらの予備データは全患者さんの 72.4% に相当する 809 検体をもとにしています。本解析は NSCLC 患者さんを対象に米国食品医薬品局により画期的医療機器指定が最近付与された Guardant Health 社の極めて侵襲性の低い診断検査を用いて判定される血漿ベースの TMB スコアを使用しました²。追加の bTMB 解析は今後の国際学会において発表すべく準備を進めています。

アストラゼネカのグローバル医薬品開発部門がん免疫治療領域の責任者である Hesham Abdullah は次のように述べました。「PD-L1 および TMB 両方の役割を完全に解明し、当社のがん免疫治療薬によってベネフィットが得られる可能性のある患者さんの選択に役立てるため、引き続き熱意をもってサイエンスを追求していきます。当社は前治療歴のないステージ IV の NSCLC 患者さんにおいて、イミフィンジ[®]単剤療法が抗 PD-1 クラスの薬剤と一貫した活性が見られることは有望であると考えています。本探索的解析で認められた血中 TMB 高値と免疫療法に対する反応との明らかな関連性は更なる検討を行うに値することが分かりました」。

MYSTIC 試験の治験責任医師である Naiyer A. Rizvi は次のように述べました。「NSCLC 患者さんの約 40%を占める TMB 高値の転移性がん患者さんが、併用免疫療法により生存期間が延長する可能性があることが判明したことは有望です。これらの早期データにより、免疫療法を力強く解き放ちがんとの闘いに役立てるため、腫瘍特異的な性質をより良く理解する必要があることが明確になりました。MYSTIC 試験の更なる TMB に基づく解析を楽しみにしています」。

MYSTIC 試験のイミフィンジ[®]およびイミフィンジ[®]とトレメリムマブとの併用療法の安全性ならびに忍容性プロファイルは過去の試験と一貫していました。イミフィンジ[®]の単剤療法群患者さんの 40.4%がグレード 3 もしくは 4 の有害事象（AE）を経験したのに対し、イミフィンジ[®]とトレメリムマブの併用療法群患者さんでは 47.7%、化学療法群患者さんでは 46.0%でした。患者さんの 5.4%が治験薬に関連した有害事象が原因でイミフィンジ[®]を中止したのに対し、併用療法群患者さんの 13.2%ならびに化学療法群患者さんの 9.4%がそれぞれの治療を中止しました。

イミフィンジ[®]は米国、EU および日本を含む 40 カ国以上において、PACIFIC 試験に基づき切除不能なステージ III NSCLC 患者さんの治療薬として承認されています³⁻⁸。ステージ IV NSCLC 患者さんを対象にイミフィンジ[®]を評価する一連の第 III 相試験が現在進行中です^{8,9}。

ステージ IV NSCLC 1 次治療のがん免疫治療第 III 相試験^{8,9}

PEARL	標準化学療法とデュルバルマブ単剤療法との比較
NEPTUNE	標準化学療法とデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法との比較
POSEIDON	標準化学療法と標準化学療法+デュルバルマブ、又は標準化学療法+デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法との比較

以上

MYSTIC について

MYSTIC 試験は、上皮成長因子受容体（EGFR）および未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）野生型進行性又は転移性（ステージIV）NSCLC 患者さんの1次治療において、イミフィンジ®（デュルバルマブ）単剤療法またはイミフィンジ®とトレメリムマブの併用療法を、白金製剤を用いた標準化学療法と比較した多施設共同無作為化非盲検国際第III相試験です¹。

本試験は、米国、カナダ、欧州、ロシア、オーストラリアならびに日本、韓国、タイ、台湾およびベトナムを含むアジアの一部を含む、17カ国の167医療機関において実施されました。主要評価項目には併用療法に関しては無増悪生存期間（PFS）、単剤療法および併用療法に関しては全生存期間（OS）が含まれていました¹。

イミフィンジ®について

イミフィンジ®（デュルバルマブ）はヒトPD-L1に対するヒトモノクローナル抗体であり、PD-L1に結合しPD-L1とその受容体であるPD-1およびCD80の相互作用を阻害することで、腫瘍の免疫逃避機構を抑制し抗腫瘍免疫反応を誘発します^{3,10-13}。

イミフィンジ®は切除不能なステージIII NSCLCの治療薬として米国、EUおよび日本を含む40カ国以上において第III相PACIFIC試験に基づき承認されています³⁻⁸。また、イミフィンジ®は前治療歴のある進行膀胱がん患者さんの治療薬としても米国、カナダ、ブラジル、イスラエル、インド、アラブ首長国連邦、オーストラリアおよび香港において承認されています^{8,9}。

広範な開発プログラムの一環として、イミフィンジ®は、NSCLC、小細胞肺癌（SCLC）、膀胱がん、頭頸部がんならびにその他の固形がんの治療として、単剤療法ならびに、抗CTLA-4モノクローナル抗体であるトレメリムマブおよび新規薬剤との併用療法においても検討されています^{8,9}。

トレメリムマブについて

トレメリムマブは細胞傷害性T-リンパ球抗原4（CTLA-4）の活性を標的とする開発中の新薬候補であるヒトモノクローナル抗体です。トレメリムマブはCTLA-4の作用を阻害し、T細胞の活性化に寄与し、がんに対する免疫反応を増強します¹⁴。トレメリムマブはイミフィンジ®との併用療法で、NSCLC、SCLC、膀胱がん、頭頸部がん、肝臓がんおよび血液がんにおける広範な臨床試験プログラムにおいて検討中です^{8,9}。

ステージIV NSCLCについて

肺癌は、男女双方のがん死因の第1位であり、すべてのがんによる死亡の約5分の1を占めています。また、肺癌による死亡者数は、乳がん、前立腺がんおよび大腸がんによる死亡者合計を上回ります¹⁵。肺癌はNSCLCとSCLCに大別され、患者さんの80-85%がNSCLC

に分類されます¹⁶。ステージIVは、最も進行したがんであり転移がんとされます。ステージIVの患者さんの約85%は診断時に肺以外の臓器にがんが転移しています¹⁷。診断後に5年間生存するのはこれら患者さんの僅か10人に1人であることから、予後は特に悪いとされています¹⁸。

肺がんにおけるアストラゼネカについて

アストラゼネカはすべての病期および治療段階にわたる既承認薬および後期開発段階にある医薬品候補を含む肺がん治療薬の包括的なポートフォリオを有しています^{8,9}。当社は、当社の既承認薬であるイレッサ[®]およびタグリッソ[®]ならびに現在進行中の FLAURA、ADAURA、LAURA の第 III 相試験を持って、欧米の NSCLC 患者さんの 10-15%に、アジアにおける NSCLC 患者さんの 30-40%に発現する疾患のドライバー遺伝子としての EGFR 変異陽性腫瘍を有する患者さんのアンメットニーズに応えることを目指しています^{8,9,19-21}。

当社の広範ながん免疫療法の後期開発プログラムは、全肺がん患者さんの最大 50%にあたる既知の遺伝子変異を持たない肺がん患者さんを対象にしています²²。抗 PD-L1 抗体であるイミフィンジ[®]は、単剤療法として (ADJUVANT、BR.31、PACIFIC-2、PACIFIC-5 および PEARL 第 III 相試験) および抗 CTLA-4 抗体であるトレメリムマブとの併用において (NEPTUNE、POSEIDON、ADRIATIC、CASPIAN 第 III 相試験) において検討中です^{8,9}。

がん免疫療法 (IO) に対するアストラゼネカの取組みについて

IO はヒトの免疫システムを刺激し腫瘍を破壊するよう設計された治療アプローチです²³。アストラゼネカおよび当社のバイオ医薬品研究開発部門であるメディミュンにおける IO ポートフォリオは、抗腫瘍免疫抑制を克服するよう設計された免疫治療薬により支えられています^{8,9}。当社は、IO に基づく治療は大多数の患者さんの人生に変革をもたらすがん治療となる可能性を提供するものと信じています。

当社は、患者さんにとって最善となる治療の方向性を見極める決定ツールとして PD-L1 バイオマーカーを使用し、複数のがん腫、病期、および治療の段階におけるイミフィンジ[®] (抗 PD-L1 抗体) 単剤療法およびトレメリムマブ (抗 CTLA-4 抗体) との併用療法における包括的な臨床プログラムを追求しています。さらに、当社の IO ポートフォリオを当社オンコロジー全パイプラインあるいはパートナーの標的 low 分子化合物の中から広く併用療法を検討していくことにより、広範な腫瘍に対する新たな治療選択肢を提供できる可能性があります^{8,9}。

アストラゼネカにおけるオンコロジー領域について

アストラゼネカはオンコロジー領域において歴史的に深い経験を有しており、患者さんの人生と当社の将来を変革する可能性のある、急速に拡大しつつある新薬ポートフォリオを保持しています。2014 年から 2020 年までの期間に発売を予定する少なくとも 6 つの新薬、および低分子・バイオ医薬品の広範な開発パイプラインを有する当社は、肺がん、卵巣がん、乳がんおよび血液がんに焦点を当てたオンコロジー領域をアストラゼネカの成長基盤として進展させることに注力しています^{8,9}。中核となる成長基盤に加え、当社は、血液学領域におけ

る Acerta Pharma 社への投資に象徴されるような、戦略を加速する革新的な提携および投資についても積極的に追求していきます。

アストラゼネカは、がん免疫治療、腫瘍ドライバー遺伝子と耐性、DNA 損傷修復および抗体薬物複合体の4つの科学的基盤を強化し、個別化医療を推し進める併用療法の開発に挑戦し続けることでがん治療のパラダイムを再定義し、将来的にはがんによる死亡をなくすことをビジョンに掲げています。

メディムーンについて

メディムーンは、低分子化合物およびバイオ製剤の医療用医薬品の研究、開発および商業化に特化するグローバルなイノベーション志向のバイオ・医薬品企業アストラゼネカのバイオ医薬品研究開発部門です。メディムーンは、革新的な研究を先駆的に進めており、オンコロジー、呼吸器、循環器・腎・代謝疾患、および感染症・ワクチン等の重点疾患領域において新規治療経路の検討に取り組んでいます。メディムーンの本社は、アストラゼネカの3つのグローバル研究開発拠点のひとつとして、米国メリーランド州ゲイザースバーグにあり、これに加え英国ケンブリッジおよび米国カリフォルニア州サウスサンフランシスコにも研究所があります。詳細については<https://www.medimmune.com>をご覧ください。

アストラゼネカについて

アストラゼネカは、サイエンス志向のグローバルなバイオ・医薬品企業であり、主にオンコロジー、循環器・腎・代謝疾患、および呼吸器の3つの重点領域において、医療用医薬品の創薬、開発、製造およびマーケティング・営業活動に従事しています。当社は、100カ国以上で事業を展開しており、その革新的な医薬品は世界中で多くの患者さんに使用されています。詳細については <http://www.astrazeneca.com> または、ツイッター@AstraZeneca（英語のみ）をフォローしてご覧ください

References

1. NIH. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials. AstraZeneca. Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) . (MYSTIC) . NCT02453282. (2018) Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453282>. Accessed December 2018.
2. Guardant Health. Guardant Health Partners with AstraZeneca to Develop Blood-Based Companion Diagnostic Tests for *Tagrisso* and *Imfinzi*. Available at: <http://investors.guardanthealth.com/press-releases>. Accessed December 2018.
3. US Food and Drug Administration. IMFINZI™ (durvalumab) Prescribing Information. Available at <https://www.azpicentral.com/imfinzi/imfinzi.pdf>. Accessed December 2018.
4. European Medicines Agency. IMFINZI™ (durvalumab) SmPC. Available at https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_en.pdf. Accessed December 2018.
5. AstraZeneca PLC. Imfinzi approved in Japan for unresectable Stage III non-small cell lung cancer. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/imfinzi-approved-in-japan-for-unresectable-stage-iii-non-small-cell-lung-cancer-02072018.html>. Accessed December.
6. MoneyControl. AstraZeneca gets marketing permission for cancer drug in India. Available at: <https://www.moneycontrol.com/news/business/astrazeneca-gets-marketing-permission-for-cancer-drug-in-india-2618931.html>. Accessed December 2018.

7. AstraZeneca PLC. First and Only Immuno-Oncology Treatment, Imfinzi® (durvalumab) , for Stage III, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer Now Approved in Canada. Available at: <https://www.astrazeneca.ca/en/media/press-releases/2018/first-and-only-immuno-oncology-treatment--imfinzi---durvalumab--.html>. Accessed December 2018.
8. AstraZeneca PLC. Year-to-date and Q3 2018 results. Available at: https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2018/Q3/Year-To-Date_and_Q3_2018_Results_Presentation.pdf. Accessed December 2018.
9. AstraZeneca PLC. Clinical trials appendix Q3 2018 results update. Available at https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2018/Q3/Year-To-Date_and_Q3_2018_Clinical_Trials_appendix.pdf. Accessed December 2018.
10. Stewart R, et al. Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer ImmunolRes*; 2015. Published OnlineFirst May 5, 2015; doi: 10.1158/2326-606.
11. Patel S P and Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *MolCancer Ther*; 14 (4) April 2015:847-856.
12. Haile S et al. Tumor Cell Programmed Death Ligand 1-Mediated T Cell Suppression Is Overcome by Coexpression of CD80. *J Immunol*2011; 186: 6822-6829.
13. Haile S et al. Soluble CD80 Restores T Cell Activation and Overcomes Tumor Cell Programmed Death Ligand 1-Mediated Immune Suppression. *J Immunol*2013; 191: 2829-2836.
14. NIH. National Cancer Institute. NCI Drug Dictionary. Tremelimumab. Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/tremelimumab>. Accessed December 2018.
15. World Health Organization. International Association of Cancer Registries. Globocan 2018 Fact Sheet. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. Accessed December 2018.
16. LUNgevityFoundation. Types of Lung Cancer. <https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer>. Accessed December 2018.
17. Ridge C, et al. Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30:93-98.
18. Global Lung Cancer Coalition. Lung Cancer Facts <http://www.lungcancercoalition.org/lung-cancer-facts.html>. Accessed December 2018.
19. Szumera-Ciećkiewicz A, et al. EGFR Mutation Testing on Cytological and Histological Samples in Non-Small Cell Lung Cancer: a Polish, Single Institution Study and Systematic Review of European Incidence. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6:2800-12.
20. Keedy VL, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Testing for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Considering First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29:2121-27.
21. Ellison G, et al. EGFR Mutation Testing in Lung Cancer: a Review of Available Methods and Their Use for Analysis of Tumour Tissue and Cytology Samples. *J Clin Pathol*. 2013;66:79-89.
22. Korpanty G, et al. Biomarkers that currently affect clinical practice in lung cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Frontiers in Oncology*. 2014 (4) .
23. Dimberu, P.M., & Leonhardt, R.M. (2011) . Cancer Immunotherapy Takes a Multi - Faceted Approach to Kick the Immune System into Gear. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 84 (4) ,371–380. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3238317/>. Accessed December 2018.

お問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社

東京都千代田区丸の内 1-8-3 丸の内トラストタワー本館

コーポレート・アフェアーズ統括本部：倉橋／杉本

JPN.Ex.Comm@astrazeneca.com

Tel: 03-6268-2800／080-4659-9602 (倉橋)／080-6236-9604 (杉本)