

2014年11月19日

各位

**PD-1 免疫チェックポイント阻害薬として初めて
第3相臨床試験での全生存期間の改善を示した
未治療の進行期悪性黒色腫患者に対して
オプジーボ（ニボルマブ）と化学療法を比較する試験結果について**

ニュージャージー州プリンストン、2014年11月16日） - ブリストル・マイヤーズ スクイブ社（NYSE: BMY）は本日、未治療のBRAF野生型の進行期悪性黒色腫患者418名に対して、PD-1免疫チェックポイント阻害薬オプジーボ（ニボルマブ）と化学療法であるダカルバジン（DTIC）を比較する第3相無作為化二重盲検試験であるCheckmate -066試験の結果を発表しました。

オプジーボは、2005年5月に小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品）と米国メダレックス社が締結した共同研究契約に基づき創製されたヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体です。その後、メダレックス社は、2009年にブリストル・マイヤーズ スクイブ社に買収された際に、この抗PD-1抗体の北米における開発・商業化権をブリストル・マイヤーズ スクイブ社に供与していました。そして、2011年9月に小野薬品とブリストル・マイヤーズ スクイブ社が締結したライセンス契約では、本剤の北米以外の地域のうち、小野薬品が開発および商業化の権利を留保する日本・韓国・台湾を除く全世界において、独占的に開発および商業化する権利をブリストル・マイヤーズ スクイブ社に供与しました。さらに、2014年7月23日にはこの戦略的提携契約をさらに拡張し、日本・韓国・台湾において、オプジーボを含む複数の免疫療法薬を単剤療法および併用療法として両社で共同開発・商業化することに合意しました。9月下旬には、米国食品医薬品局（FDA）は、PD-1免疫チェックポイント阻害薬に関する初めての無作為化第3相臨床試験データに基づき、治療歴を有する進行期悪性黒色腫を対象とした生物学的製剤承認申請（BLA）を、優先審査の対象として受理し、同適応はブレイクスルーセラピー（画期的治療薬）に指定されました。また、欧州医薬品庁（EMA）は、進行期悪性黒色腫を対象とした販売承認申請（MAA）を受理し、迅速審査の対象にも指定しました。さらに、非小細胞肺癌（NSCLC）に対する販売承認申請（MAA）を受理したことも発表しました。

なお、海外においては、現在ブリストル・マイヤーズ スクイブ社がNSCLC、腎細胞がん、悪性黒色腫、頭頸部がん、血液がん、膠芽腫、大腸がん、膵臓がん、胃がん、肝細胞がん、トリプルネガティブ乳がん、小細胞肺癌、膀胱がんなどを対象とした臨床試験を実施中です。一方、日本では、小野薬品が2014年9月に悪性黒色腫の治療薬として発売しました。また、腎細胞がん、NSCLC、頭頸部がん、胃がん、食道がんを対象とした臨床試験を実施中です。

次頁以降にブリストル・マイヤーズ スクイブ社が発表したプレスリリース資料（和訳版）を添付していますので、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
public_relations@ono.co.jp



本資料は、米国プリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2014 年 11 月 16 日(米国現地時間)に発表しましたプレスリリースの日本語訳(抜粋)をご参考までにお届けするものです。内容につきましては原本である英文が優先します。

PD-1 免疫チェックポイント阻害薬として初めて 第 3 相臨床試験での生存率の改善を示した 未治療の進行期悪性黒色腫患者に対して オプジーボ (ニボルマブ) と化学療法を比較する試験結果について

- オプジーボはダカルバジンに対して、全生存期間の改善および 1 年生存率の改善 (オプジーボ 73% に対してダカルバジン 42%)、そして死亡リスクの 58% 低減 (ハザード比 0.42、 $P < 0.0001$) を示しました。
- オプジーボはダカルバジンに対して、高い完全奏効率 (オプジーボ 7.6% に対してダカルバジン 1.0%) を含む、著しく高い奏効率 (オプジーボ 40% に対してダカルバジン 14%) を示しました。
- 治療に関連したグレード 3 または 4 の有害事象はオプジーボの方が少ない結果 (オプジーボ 11.7%、ダカルバジン 17.9%) となり、安全性および忍容性が明確となりました。

(ニュージャージー州プリンストン、2014 年 11 月 16 日) - ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 (NYSE: BMY) は本日、未治療の BRAF 野生型の進行期悪性黒色腫患者 418 名に対して、PD-1 免疫チェックポイント阻害薬オプジーボ (ニボルマブ) と化学療法であるダカルバジン (DTIC) を比較する第 3 相無作為化二重盲検試験である Checkmate -066 試験の結果を発表しました。オプジーボ投与群では全生存期間中央値は未達、DTIC 投与群では 10.8 カ月となり、試験の主要評価項目である全生存期間の改善を達成しました。1 年生存率はオプジーボ群が 73% に対して DTIC 群は 42% となり、オプジーボ群における死亡リスクは 58% 低減されました (ハザード比 0.42、 $P < 0.0001$)。オプジーボ投与群では、この生存率の改善は PD-L1 陽性/陰性にかかわらず見られました。Checkmate -066 試験の結果は本日、The New England Journal of Medicine 誌に掲載され、またスイスのチューリッヒで開催された Society for Melanoma Research 2014 International Congress で口頭発表されました。

ギュスターヴ・ルシー研究所の皮膚科教授、皮膚科ユニット長であり、The New England Journal of Medicine 誌の筆頭著者のキャロライン・ロバートは次のように述べています。「Checkmate -066 試験の結果は、無作為化された第 3 相臨床試験において、PD-1 免疫チェックポイント阻害薬が初めて生存率の改善を示したという点で重要な意味を持っています。これは未治療の BRAF 野生型進行期悪性黒色腫患者の治療の研究における大きな節目となります」。

オプジーボ群、DTIC 群全ての患者での安全性に関しても報告されました。投与中止は DTIC 群の 11.7% と比較してオプジーボ群は 6.8% と少なく、治療に関連するグレード 3 または 4 の有害事象も同様 (オプジーボ群 11.7% に対して DTIC 群 17.6%) で、推奨される対処法アルゴリズムを用いて管理されました。オプジーボ群で最も多く認められた治療に関連する有害事象として「疲労 (20%)」、「かゆみ (17%)」、「吐き気 (16.5%)」がありました。DTIC 群で多く認められた有害事象は以前の報告と同様に、「吐き気 (41.5%)」、「嘔吐 (21%)」、「疲労 (15%)」、「下痢 (15%)」、そして血液関連毒性が含まれています。双方の群において薬剤の毒性に関連する死亡例はありませんでした。

Melanoma Institute Australia、シドニー大学および Mater Hospital のジョージナ・V・ロング医学博士は、「この臨床試験でニボルマブを投与された未治療の進行期悪性黒色腫患者さんには、DTIC 投与群と比較して、全生存期間および奏効率の双方で臨床的に重要な改善が認められました。この臨床試験は進行期悪性黒色腫における PD-L1 の発現の役割に関する仮説を確認するものでもあります。Checkmate-066 試験においては、PD-L1 陽性/陰性双方で、ニボルマブを投与された患者さんは、DTIC 群と比較して明らかな生存期間の改善が認められました」と述べています。

腫瘍領域担当シニア・バイスプレジデント兼開発責任者のマイケル・ジョルダノは「このオプジーボの第3相臨床試験の結果は、2011年のYervoyの発売へとつながった先駆的科学に基づいており、長期生存の可能性をより多くの患者さんに提供するという私たちの戦略的コミットメントを後押しするものです。私たちは、単剤または併用療法により、悪性黒色腫から他の多くのがん腫へと続く腫瘍免疫のポートフォリオをさらに充実させていきます」と述べています。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、保健当局の承認を取得した場合のニボルマブの商標として、Opdivo の名称を申請しています。

Checkmate -066 試験のデザインについて

Checkmate -066 試験は、未治療の BRAF 野生型の切除不能な III および IV 期の悪性黒色腫患者を対象とした第3相無作為化二重盲検試験です。臨床試験においては 418 名の患者さんが登録され、2 週間に 1 回、オプジーボを 3mg/kg 投与される群（210 名）と、3 週間に 1 回、DTIC を 1000mg/m² 投与される群（208 名）のどちらかに、無作為に割り付けられました。治療は病状の進行もしくは許容できないレベルの毒性が確認されるまで続けられました。DTIC 群の 38% が臨床試験の治療中止後に Yervoy（一般名：ipilimumab）の投与を受けました。全ての無作為化された患者さんは、データが固定されるまでの最大 16.7 カ月にわたって観察されました。主要評価項目は全生存期間でした。副次的評価項目には、無増悪生存期間（PFS）や RECIST1.1 に基づく奏効率（ORR）、そして全生存期間の効果予測バイオマーカーとしての PD-L1 発現がありました。PD-L1 陽性は最低 5% の腫瘍細胞が細胞表面の PD-L1 染色を示した場合と定義されました。臨床試験は医薬品委員会（CHMP）と協議してデザインされ、主に DTIC が広く一次治療として採用されている、カナダ、欧州、オーストラリアなどの国で実施され、米国の臨床施設では実施されませんでした。2014 年 6 月 24 日、ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、独立データモニタリング委員会の分析により、オプジーボ群が対照群となる DTIC 群に対して全生存期間の改善を示したことから、Checkmate -066 試験が早期に中止されたことを発表しました。結果として、臨床試験に参加された患者さんは盲検が解除され、オプジーボを投与されることを許可されましたが、本日発表した試験結果は盲検が解除される前の二重盲検のものです。

Checkmate -066 試験の結果詳細について

オプジーボ群では全生存期間中央値は未達、DTIC 群では 10.8 カ月（95%信頼区間 9.3-12.1）でした。1 年生存率はオプジーボ群が 73%（95%信頼区間 66-79）に対して DTIC 群は 42%（95%信頼区間 33-51）でした。オプジーボ群における死亡リスクは 58% 低減されました（ハザード比 0.42、99.79%信頼区間 0.25-0.73、P<0.0001）。無増悪生存期間（PFS）の中央値はそれぞれ 5.1 カ月と 2.2 カ月でした（ハザード比 0.43、95%信頼区間 0.34-0.56、P<0.0001）。

奏効率（ORR）はオプジーボ群が DTIC 群と比較して著しく高い結果（オプジーボ群 40% に対して DTIC 群 14%、P<0.0001）でした。完全奏効はオプジーボ群の 7.6%、DTIC 群の 1.0% で認められました。奏効期間の中央値はオプジーボ群では未達、DTIC 群は 6 カ月（95%信頼区間 3.0-評価不能）でした。オプジーボ群の 86% が奏効継続中であるのに対して、DTIC 群では 51% でした。

PD-L1 陽性および陰性/不確定のサブ・グループいずれにおいても、オプジーボ群は DTIC 群に対して全生存期間の改善を示しました（非階層化ハザード比 0.30、PD-L1 陽性患者における 95%信頼区間

0.15-0.60、PD-L1 陰性/不確定患者における 95%信頼区間 0.32-0.71)。オブジーボ群の PD-L1 サブグループの双方において全生存期間の中央値は未達でした。DTIC 群における全生存期間の中央値は、PD-L1 陽性サブグループの方がわずかに長い結果 (12 カ月に対して 10 カ月) となりました。

オブジーボ群、DTIC 群双方の安全性について報告されました。治療に関連する有害事象の発生率はオブジーボ群と DTIC 群では同等 (オブジーボ群 74.3%に対して DTIC 群 75.6%) でした。しかしながら、治療中止は DTIC 群の 11.7%と比較してオブジーボ群は 6.8%と少なく、グレード 3 または 4 の有害事象も同様で (オブジーボ群 11.7%に対して DTIC 群 17.6%)、推奨される対処法アルゴリズムを用いて管理されました。グレード 3 または 4 の重篤な有害事象の発生率はオブジーボ群と DTIC 群では同等 (5.8%に対して 5.9%) でした。オブジーボ群で最も多く認められた治療に関連する有害事象として「疲労 (20%)」、「かゆみ (17%)」、「吐き気 (16.5%)」がありました。DTIC 群において多く認められた有害事象は以前の報告と同様に、「吐き気 (41.5%)」、「嘔吐 (21%)」、「疲労 (15%)」、「下痢 (15%)」、そして血液関連毒性が含まれます。双方の群において薬剤の毒性に関連する死亡はありませんでした。

オブジーボについて

がん細胞は、チェックポイント経路などの「制御」経路を悪用して免疫系から身を隠し、腫瘍が免疫系から攻撃されないようにします。オブジーボは、活性 T 細胞に発現するチェックポイント受容体 PD-1 (programmed death-1) に結合するヒト型 PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。

ブリストル・マイヤーズスクイブ社は、世界中の 7,000 人以上の登録患者さんを対象とし、オブジーボを複数のがん腫において単剤療法または他の治療薬との併用療法として検討する 35 以上の臨床試験から構成される幅広いグローバル開発プログラムを展開しています。これらの臨床試験には、非小細胞肺癌 (NSCLC)、悪性黒色腫、腎細胞がん (RCC)、頭頸部がん、神経膠芽細胞腫、および非ホジキンリンパ腫に関する承認申請資料として利用される可能性がある複数の臨床試験があります。

2012 年には、NSCLC、悪性黒色腫、RCC において、米国食品医薬品局 (FDA) よりファストトラック (優先承認審査) の指定を受けました。2014 年 4 月、ブリストル・マイヤーズスクイブ社は、3 次治療の肺扁平上皮がん (NSCLC) に関し、段階的申請を開始しました。申請は、年末までに完了する見込みです。2014 年 5 月には、自家幹細胞移植やブレンツキシマブベドチン治療が不応となったホジキンリンパ腫において、FDA よりブレイクスルーセラピー (画期的治療薬) の指定を受けました。小野薬品工業は、7 月 4 日に根治切除不能な悪性黒色腫患者の治療薬として、日本でオブジーボの製造販売承認を取得したこと、そして 9 月 2 日に新発売したことを発表しました。これにより、オブジーボは、世界で初めて規制当局の承認を取得し、発売された PD-1 免疫チェックポイント阻害薬となりました。9 月 26 日、ブリストル・マイヤーズスクイブ社は、FDA が同薬の生物学的製剤承認申請 (BLA) を、治療歴を有する進行期悪性黒色腫に関して優先審査の対象として受理したことを発表しました。処方薬ユーザーフィー法 (PDUFA) に基づく目標期日は、2015 年 3 月 30 日です。また、同適応に関し、FDA よりブレイクスルーセラピー (画期的治療薬) の指定を受けました。欧州連合 (EU) においては、欧州医薬品庁 (EMA) が進行期悪性黒色腫におけるオブジーボの販売承認申請 (MMA) を受理しました。この申請については、すでに EMA の医薬品委員会 (CHMP) による迅速評価の対象に指定されています。また、欧州医薬品庁 (EMA) は、NSCLC に関しても販売承認申請 (MAA) を受理しました。

進行期悪性黒色腫について

悪性黒色腫は、皮膚にある色素産生細胞 (メラノサイト) の無秩序な増殖を特徴とする皮膚がんの一形態です。転移性悪性黒色腫は、この病気の中でも最も致死性が高く、皮膚表面だけでなく、他の臓器

(リンパ節、肺、脳、その他の部分) にもがんが転移した状態です。悪性黒色腫の発症率は、少なくとも過去 30 年間にわたり上昇しています。2012 年には、全世界で推定 232,130 人*が悪性黒色腫と診断されました。悪性黒色腫は、早期の段階に治療すれば大部分が治癒可能です。しかし、末期の段階にな

ると、過去の平均生存期間はわずか6カ月間、1年死亡率は75%であり、最も悪性度の高いがんの1つとなっています。

※GLOBOCAN2012より

ブリストル・マイヤーズスクイブ社の腫瘍免疫領域への取り組みについて

過去数十年間、がん治療の中心は手術、放射線治療、殺細胞薬または分子標的治療による治療でしたが、進行性疾患の多くの患者さんにとって、生存期間の改善や生活の質の向上はなかなか得られないものでした。ブリストル・マイヤーズスクイブ社はこの医療ニーズを満たすために、身体の免疫系に直接作用してがんを闘う機序を主とした薬剤による、腫瘍免疫療法という革新的な分野の発展をリードしています。ブリストル・マイヤーズスクイブ社は、がん治療における、さまざまな相補的経路を標的とした腫瘍免疫療法における併用の可能性に関する研究を含め、さまざまながん腫において、種々の化合物および免疫学的アプローチを探索しています。ブリストル・マイヤーズスクイブ社は、がん患者さんの生存期間の改善やがんとともに生きる患者さんの生活の質の向上を目標に、腫瘍免疫学の科学の発展に尽力しています。

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、重篤な疾患を持つ患者を治療するための革新的な医薬品を発見、開発し、提供することを使命とする世界的な製薬企業です。詳細については、www.bms.com <米
国本社のウェブサイト（英語）>またはツイッター（<http://twitter.com/bmsnews>）をご覧ください。

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、および販売について、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、オプジーボが米国で規制当局の承認を受ける、また承認を受けたとしても商業的に確実に成功するという保証はできません。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に影響を与える多くの不確定要素、特にブリストル・マイヤーズスクイブ社の2013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、公に更新する義務を負うものではありません。