

2014年6月25日

各位

小野薬品工業株式会社

**ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体 Nivolumab 「ONO-4538/BMS-936558」について  
一次治療の悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相臨床試験（CheckMate-066）において  
ダカルバジンに対する全生存期間の優越性が示される**

ブリistol・マイヤーズ スクイブ（以下、**BMY**）社は、6月24日（米国現地時間）、ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体 Nivolumab 「ONO-4538/BMS-936558」の **BRAF** 遺伝子変異がない未治療の切除不能悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相臨床試験（CheckMate-066）において、**Nivolumab** のダカルバジンに対する全生存期間の優越性が示されたことから、独立データモニタリング委員会より本試験の早期中止が勧告されたことを公表しました。これにより、本試験の盲検性は解除され、ダカルバジン投与群に割り付けられた患者は **Nivolumab** による治療を受けることが可能となります。

**Nivolumab 「ONO-4538/BMS-936558」**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 **BMY** 社に買収された際に、このヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体の北米における開発・商業化権を **BMY** 社に供与していました。そして、2011年9月に小野薬品と **BMY** 社が締結したライセンス契約では、小野薬品は本剤の北米以外の地域のうち、当社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 **BMY** 社に供与しました。

なお、海外においては、現在 **BMY** 社が非小細胞肺癌、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、胃がんなどを対象とした臨床試験を実施中です。一方、日本では、当社が昨年12月に悪性黒色腫の治療薬として製造販売承認申請しました。また、非小細胞肺癌、食道がんを対象とした第Ⅱ相試験、腎細胞がんを対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施中です。

次頁以降に **BMY** 社が発表したプレスリリース資料（和訳版）を添付しておりますので、ご参照ください。

以上

＜本件に関する問い合わせ先＞  
小野薬品工業株式会社 広報室  
TEL：06-6263-5670  
FAX：06-6263-2950

以下の資料は BMJ 社が 2014 年 6 月 24 日(米国現地時間)に発表したプレスリリースを日本語に翻訳したものであり、この資料の内容および解釈については同社の英語原文が優先されます。



### PD-1 チェックポイント阻害剤である Nivolumab の 一次治療の悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅲ相試験においてダカルバジンに対する 全生存期間の優越性が示される；早期に試験を中止

Bristol-Myers Squibb 社は本日、未治療で BRAF 遺伝子変異がない進行性悪性黒色腫患者を対象に nivolumab と dacarbazine (DTIC)を評価する第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験について、独立データモニタリング委員会 (DMC) が実施した解析によって、コントロール群と比較して、nivolumab の投与を受けた患者において優れた全生存期間が認められたため、試験を早期中止したと発表しました。本試験の盲検性は解除され、患者は nivolumab への切り替えが認められます。これらのデータは当社から規制当局に共有されます。

腫瘍領域の開発責任者である Dr.Michael Giordano は、「CheckMate -066 試験の結果は、被験薬である PD-1 チェックポイント阻害剤が、第Ⅲ相無作為化試験において初めて全生存期間の延長を証明したものであり、免疫腫瘍学の分野における重要かつ画期的なできごとです。Bristol-Myers Squibb 社は、腫瘍免疫学領域を牽引し続け、患者に長期生存を達成する最良の機会を提供するための戦略の実行していくことを約束します」と述べました。

CheckMate -066試験の治験担当医師に対し、すでに盲検化比較の部分の中止決定について知らされています。Bristol-Myers Squibb社は、長期生存による影響を検討するという当社の責務として本試験に非盲検拡大パートを設定し、患者には、nivolumabによる治療継続あるいは新規にnivolumabの治療を開始する機会が与えられることを保証します。本試験は、欧州当局と協議の上で計画しており、DTICが一次治療として一般的に使用されている主要な国々で実施しています。この実施国には、カナダは含まれていますが、アメリカの施設は含まれていません。Bristol-Myers Squibb社は、CheckMate -066試験の最終データを評価し、治験担当医師と共にその結果を将来的に発表および公表できるように取り組んでいく予定です。

#### 本試験について

CheckMate -066試験は第Ⅲ相無作為化二重盲検試験で、未治療のBRAF遺伝子変異がない切除不能なⅢ/Ⅳ期の悪性黒色腫患者を対象としています。本試験には418名の患者が登録され、nivolumab 3 mg/kgを2週間隔で投与する群と、DTIC 1000 mg/m<sup>2</sup>を3週間隔で投与する群のいずれかに無作為化されています。主要評価項目は全生存期間です。副次評価項目には、無増悪生存期間や奏効率が含まれています。

## Nivolumabについて

がん細胞は、免疫系から身を隠して免疫攻撃から腫瘍を守るために、チェックポイント経路などの「制御」経路を利用することがあります。Nivolumabは、活性化T細胞に発現するチェックポイント受容体の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剤です。当社は、nivolumabがこの経路を阻害することによって、免疫系ががん細胞を再認識し、攻撃し、破壊する能力を回復するかどうかを研究しています。

Bristol-Myers Squibb社の広範囲で世界的な開発プログラムは、多様ながん腫を対象としてnivolumabを単剤または他剤との併用において調査するもので、35以上の試験で構成され、世界各国で7,000人以上の患者が登録されています。その中には、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、腎細胞がん、頭頸部がん、膠芽腫および非ホジキンリンパ腫を対象とした、承認申請に用いる可能性のある臨床試験がいくつか含まれています。2013年、nivolumabは非小細胞肺癌、悪性黒色腫および腎細胞がんにおいて、米国食品医薬品局 (FDA) からファストトラック指定を受けました。2014年5月、nivolumabはFDAから、自家幹細胞移植およびbrentuximabが奏効しなかったホジキンリンパ腫の治療においてBreakthrough Therapy指定を受けました。

## 進行性悪性黒色腫について

悪性黒色腫は、皮膚の色素産生細胞 (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疾患の中でも最も致死性が高い形態で、がんが皮膚表面からリンパ節、肺、脳またはその他の身体部位などの他の臓器に転移して起こります。悪性黒色腫の発症率は、少なくとも過去30年間で上昇しています。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、後期の段階になると、過去の平均生存期間はわずか6ヵ月間、1年死亡率は75%であり、最も悪性の高い形態のがんの1つとなっています。

## Bristol-Myers Squibb社の腫瘍免疫学について

過去数十年間、がん治療の中心は手術、放射線治療、細胞毒性治療または標的治療でしたが、進行性疾患の多くの患者さんにとって、長期生存および良好な生活の質はなかなか得られないものでした。Bristol-Myers Squibb社はこの満たされていない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という主要機序をもつ薬剤を用いる、腫瘍免疫学として知られる急速に発展しているがんの研究・治療分野の発展をリードしています。当社は、がん治療における、様々な補完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、様々ながん腫において、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。

Bristol-Myers Squibb社は、がん患者さんの予想生存期間およびがんとともに生きる方法を変えることを目標に、腫瘍免疫学の科学の発展に尽力しています。

## Bristol-Myers Squibb社と小野薬品とのパートナーシップについて

2011年に小野薬品と締結した提携契約によって、Bristol-Myers Squibb社はnivolumab (BMS-936558/ONO-4538) を開発および商業化するための地域販売権を、小野薬品がnivolumabに関するすべての権利を留保する日本、韓国、台湾を除く全世界に拡大しました。

## **Bristol-Myers Squibb社について**

Bristol-Myers Squibb社は、深刻な病気を持つ患者さんを助け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バイオフーマ企業です。詳細については、[www.bms.com](http://www.bms.com)またはツイッター <http://twitter.com/bmsnews> をご覧ください。

## **Bristol-Myers Squibb 社の将来予測に関する記述**

本プレスリリースは、医薬製品の研究、開発、商業化に関して、1995年私募証券訴訟改革法で定義されている「将来予測に関する記述」を含んでいます。そのような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、内在的リスクおよび不確実性（そのいずれかの遅延、転換または変更を引き起こす可能性のある要素を含む）を含んでおり、実際の成果および業績は現在の予想とは大きく異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することはできません。特に、nivolumab が薬事承認を受けるという保証または nivolumab と Yervoy の併用が薬事承認を受けるという保証はできず、たとえ承認されたとしても、それらが商業的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、Bristol-Myers Squibb 社の事業に影響を与える多くの不確実性、特に Bristol-Myers Squibb 社の 2013 年 12 月 31 日に終了した事業年度の通期報告書 (Form 10-K)、四半期報告書 (Form 10-Q) および当期報告書 (Form 8-K) の危険因子の考察において特定された不確実性と共に評価されるべきです。Bristol-Myers Squibb 社は、新たな情報や今後の事象などを受けた結果であるかどうかに関わらず、すべての将来予測に関する記述を公に更新する義務を負わないものとします。

# # #

## 連絡先

メディア： Sarah Koenig, 609-252-4145, [sarah.koenig@bms.com](mailto:sarah.koenig@bms.com)

投資家： Ranya Dajani, 609-252-5330, [ranya.dajani@bms.com](mailto:ranya.dajani@bms.com);

Ryan Asay, 609-252-5020, [ryan.asay@bms.com](mailto:ryan.asay@bms.com)