

2013年5月16日

各位

小野薬品工業株式会社

**米国臨床腫瘍学会年次集会(ASCO)において非小細胞肺がんを対象とした
L-BLP25の第Ⅲ相試験の詳細な結果を発表予定**

Merck KGaAの医薬品部門であるMerck Serono(本社:ドイツ・ダルムシュタット市)は、2013年5月16日(ドイツ現地時間)、L-BLP25(以前の呼称はStimuvax[®]、MUC-1を標的とするがん免疫療法薬)の第Ⅲ相臨床試験であるSTART試験の詳細な結果を2013年米国臨床腫瘍学会年次集会(ASCO)で公表する予定であることを発表しましたのでお知らせいたします。

次頁以降にMerck Serono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、ご参照下さい。

なお、日本では、2011年10月に締結したライセンス契約*に基づき、当社とメルクセローノ株式会社(Merck Seronoの日本法人)が共同で非小細胞肺がんを対象とした第Ⅱ相試験(EMR63325-009試験)を実施中です。

*当該ライセンス契約は、当社がMerck KGaAと締結したものです。本契約により、当社はメルクセローノ株式会社と日本においてL-BLP25を共同で開発・販売する権利を取得しています。

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

本リリースは、ドイツに本社をおく MerckKGaA の医薬品部門である Merck Serono 社 2013 年 5 月 16 日
発表英文リリースの翻訳・編集したものです。

ASCO Abstract Number: 7500

News Release

2013 年 5 月 16 日
メルクセローノ株式会社

報道関係各位

メルクセローノ社、米国臨床腫瘍学会年次集会(ASCO)において 非小細胞肺癌を対象とした L-BLP25 の第Ⅲ相試験(START 試験)の 詳細な結果を発表予定

- L-BLP25 は START 試験において全生存期間の有意な延長を示さなかったことが確認された。
- 事後解析の結果、初回治療で同時併用の化学放射線療法を受けた後に L-BLP25 を投与された患者サブグループにおいては、L-BLP25 投与群での全生存期間の中央値が 30.8 カ月であったのに対し、プラセボ投与群では 20.6 カ月(ハザード比:0.78、p 値:0.016)であった。
- 詳細な結果は、本年 6 月 4 日(火) に公表する予定。

Merck KGaA の医薬品部門であるメルクセローノ(本社:ドイツ・ダルムシュタット市)は、MUC1 抗原特異的がん免疫療法剤 L-BLP25(以前の呼称は Stimuvax)の、切除不能で局所進行した III 期の非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化第 III 相臨床試験である START^a 試験の詳細な結果を発表しました。これらは、シカゴで開催される 2013 年米国臨床腫瘍学会年次集会(ASCO)にて公表する予定です。主要評価項目である全生存期間(OS)の延長は達成されませんでした。事後解析の結果、初回治療に同時併用の化学放射線療法(CRT)、つまりは化学療法と放射線療法を同時に受けた後、L-BLP25 を投与された患者サブグループにおいては、全生存期間の中央値が 30.8 カ月であったのに対し、CRT 後にプラセボを投与された患者サブグループにおいては、20.6 カ月でした(ハザード比:0.78、95%信頼区間:0.64-0.95、p 値:0.016、n=806)。START 試験の結果は、本年 6 月 4 日火曜日、口頭発表の「肺がん—局所非小細胞/小細胞/その他の胸部がん」セッションにおいて、現地時間午前 9 時 45 分から午後 12 時 15 分の間に公表する予定です。

News Release

START 試験は、現在の標準治療である化学放射線療法において増悪を認めなかった III 期の切除不能、局所進行非小細胞肺癌に対する L-BLP25 の有効性、安全性、および忍容性を評価した第 III 相試験です。START 試験においては、L-BLP25 またはプラセボ投与の前治療として、3 分の 2 の患者は同時併用の化学放射線療法を受け、3 分の 1 の患者は順次併用の化学放射線療法(化学療法が終了した後に放射線療法を実施)を受けました。本試験での主要な解析対象患者(n=1,239)においては L-BLP25 投与群はプラセボ群と比較して、主要評価項目である OS の有意な延長は認めませんでした。OS 中央値は、L-BLP25 投与群では 25.6 カ月であったのに対し、プラセボ群では 22.3 カ月でした(調整ハザード比:0.88、95%信頼区間:0.75-1.03、p 値:0.123)。過去の臨床試験において、頻繁に報告された有害事象として挙げられているもののうち、投与部位の局所反応は L-BLP25 投与群では 17.3%、プラセボ投与群では 11.9%の患者で報告されました。また、治験薬の皮下投与後 2 日以内にインフルエンザ様症状が報告された患者は、L-BLP25 投与群では 10.9%、プラセボ投与群では 9.9%でした。免疫に関連する疾患ないしイベントの発現頻度は、両群間で同様でした。最も頻繁に報告された有害事象(>10%)は、L-BLP25 投与群では咳嗽、呼吸困難、倦怠感、背部痛、悪心、胸痛、鼻咽頭炎、頭痛、食欲減退、関節痛であり、またプラセボ投与群では咳嗽、呼吸困難、倦怠感、背部痛、頭痛でした。L-BLP25 投与群およびプラセボ投与群共通に最も頻繁に報告されたグレード 3 ないし 4 の有害事象は呼吸困難でした(L-BLP25 投与群 4.8%、プラセボ投与群 4.4%)。

事後解析の結果、あらかじめ規定された同時併用の化学放射線療法を受けた患者サブグループ(n=806)においては、L-BLP25 投与群の OS 中央値が 30.8 カ月であったのに対し、プラセボ投与群では 20.6 カ月(ハザード比:0.78、95%信頼区間:0.64-0.95、p 値:0.016)でした。一方、初回治療で順次併用の化学放射線療法を受けた患者サブグループ(n=433)においては、L-BLP25 投与群における OS 中央値が 19.4 カ月であったのに対し、プラセボ投与群では 24.6 カ月(ハザード比:1.12、95%信頼区間:0.87-1.44、p 値:0.38)でした。なお、START 試験におけるサブグループ解析項目には、ステージ(IIIA または IIIB)、初回治療の化学放射線療法に対する反応、初回治療における放射線療法の種類(同時併用の化学放射線療法または順次併用の化学放射線療法)、地理的要因が含まれていました。

START 試験の運営委員であり治験調整医師である、カナダ、アルバータ大学(エドモントン)クロスがん協会のチャールズ・バッツ博士は次のように述べています。「主要解析対象患者における結果は、明らかに我々の望んだ結果ではなかったものの、初回治療に同時併用の化学放射線療法を受けた後 L-BLP25 が投与された患者サブグループの結果には希望が持てます。なぜなら、NCCN ガイドライン^bや ESMO ガイドライン^cのいずれにおいても、III 期の切除不能非小細胞肺癌患者に対しては同時併用の化学放射線療法が標準治療として推奨されているからです。本試験は、通常、初回治療に同時併用の化学放射線療法を受けた後は観察期間に入ってしまうよ

News Release

うな患者サブグループにおいて、抗原特異的ながん免疫療法が治療効果を示した、初めての事例です。」

メルクセローノ・グローバル研究開発/メディカル統括本部長のアナリサ・ジェンキンス博士は「START 試験で得られた結果は、腫瘍学における免疫学的アプローチの有用性について科学的知見を提供するものと信じております。今後、がん患者における免疫反応の基にある生物学についての理解が進むとともに、我々が得た知見が腫瘍免疫学分野での更なる発展に貢献することを望んでいます。」と述べています。

L-BLP25 は、MUC1 抗原特異的ながん免疫療法剤として開発中で、体内の免疫システムを刺激することにより細胞表面糖タンパク質である MUC1 を発現する細胞を認識させ標的とするようデザインされています^{1,2}。MUC1 は非小細胞肺がんのみならず、種々の腫瘍組織で発現しており、腫瘍細胞の成長や生存に多くの役割を果たしています^{1,3}。

肺がんは、世界の男性におけるがん関連の死亡では最も多く、また女性では 2 番目に多いがんであり、乳がんと同立腺がんによる死者の合計数のほぼ 2 倍に相当します⁴。非小細胞肺がんは肺がんの中で最も多くみられるタイプで、全肺がんの 80-85%を占めます。非小細胞肺がんに占める局所進行ないしは III 期の患者は全体の約 30%です^{5,6}。残念ながら、診断時にはほとんどの患者では既に病状の進行ないしは転移が見られ、予後不良とされています⁷。進行した切除不能非小細胞肺がん患者に対する新しい治療法の確立は特にニーズが高く、緊急の課題です。

- a. START: Stimulating Targeted Antigenic Responses To NSCLC
- b. NCCNガイドライン: National Compendium Cancer Network Guidelines Version 2.2013 Non-Small Cell Lung Cancer
- c. ESMOガイドライン: Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

参考文献

1. Agrawal B, et al. *Int Immunol* 1998;10(12):1907-16.
2. Palmer M, et al. *Clin Lung Cancer* 2001;3(1):49-57.
3. Sangha R and Butts C. *Clin Cancer Res* 2007;13:(15 pt 2)4652s-4654s.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 11 March 2013.
5. D'Addario G, et al. *Ann Oncol* 2008;19 (suppl 2):ii39-40.
6. Crino L, et al. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 5):v103-v115.
7. Bunn PA, et al. *Oncologist* 2008;13(suppl 1):1-4.

News Release

L-BLP25 について

L-BLP25 は MUC1 抗原特異的がん免疫療法剤で、体内の免疫システムを刺激することにより細胞表面糖タンパク質である MUC1 を発現する細胞を認識させ標的とするようデザインされています。MUC1 は非小細胞肺癌のみならず、種々の腫瘍組織で発現しており、腫瘍細胞の成長や生存に多くの役割を果たしています。L-BLP25 は第 III 相試験である START 試験および INSPIRE 試験の治験が進行中であり、いずれも切除不能な III 期非小細胞肺癌の治療を目的としています。

Merck KGaA は 2007 年に米国ワシントン州シアトル (Seattle, WA, USA) の Oncothyreon Inc. から、L-BLP25 に関する全世界を対象とする独占的な使用許諾権を取得しております。日本では、小野薬品工業株式会社 (本社: 大阪市) と共同開発・販売する契約を締結しています。

START 試験は、少なくとも 2 サイクルの白金製剤ベースの化学放射線療法により奏効、もしくは病勢安定であった、IIIA または IIIB 期の切除不能非小細胞肺癌における L-BLP25 の有効性、安全性、および忍容性を評価する、第 III 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験です。本試験には 33 カ国の 1,239 名の患者が組み入れられ、主要評価項目は OS とされました。

INSPIRE 試験 (BLP25 liposome vaccine trial In Asian NSCLC Patients: Stimulating Immune REsponse) は、少なくとも 2 サイクルの白金製剤ベースの化学放射線療法により奏効、もしくは病勢安定であった、IIIA または IIIB 期の切除不能非小細胞肺癌における L-BLP25 の有効性、安全性、および忍容性を評価する、第 III 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験です。INSPIRE 試験のデザインは START 試験とほぼ同様であり、中国、香港、韓国、シンガポール、および台湾から、約 420 名の患者を組み入れる予定です。

L-BLP25 は現在臨床試験中であり、米国、カナダ、欧州及び他の地域において治療目的での使用が認可されているものではありません。L-BLP25 は安全性及び有効性が未だ証明されておらず、有効性及び安全性の正当な資格は得られたデータに関する承認審査が行われ、当局から効能効果の承認が得られた後に初めて与えられるものです。

メルクセローノ株式会社について

メルクセローノ株式会社は、ドイツに本社を置くメルク (Merck KGaA) のバイオ医薬品事業部門の日本法人です。2007年10月1日より、がんと不妊治療領域を重点領域とし日本での事業を開始しました。また、メルクセローノ株式会社の本社はドイツ、ダルムシュタット市にあり、同年1月に設立されました。がん治療薬、多発性硬化症治療薬、不妊、循環器代謝疾患治療薬をはじめとする世界トップクラスの医療用医薬品を150カ国以上で販売しています。なお、メルクセローノの子会社である米国とカナダでは EMD セローノとして事業展開をしております。

メルクセローノは化学および生物由来の医療用医薬品の研究開発、製造、市販しています。重点領域である神経変性疾患、がん、自己免疫・炎症性疾患における革新的な治療法の提供に注力しています。

メルクセローノ株式会社についての詳細は www.merckserono.co.jp をご覧ください。

メルクについて

メルク (Merck KGaA) はドイツのダルムシュタットに本社を置く世界的な医薬品・化学品会社です。会社としての起源は 1668 年まで遡り、現在は世界 66 カ国で事業を展開しています。グループ従業員総数は約 39,000 人により、起業家精神あふれる社員のイノベーションによって成功を収めてきました。2012 年総売上高は約 112 億ユーロでした。Merck KGaA の株式は全体の 30% が市場で取り引きされており、残りの 70% はメルクファミリーが合資会社を通じて保有しています。なお、1917 年に当時の米国子会社 Merck & Co. の資産が接収された後、同社はメルクグループから完全に独立しています。

メルクセローノ本社についての詳細は www.merckserono.com もしくは www.merckgroup.com をご覧ください。