

2013年6月3日

各位

小野薬品工業株式会社

**完全ヒト型抗 PD-1 抗体「ONO-4538/BMS-936558」について
米国臨床腫瘍学会（ASCO）で悪性黒色腫を対象とした
第 I 相臨床試験の成績が発表される**

ブリストル・マイヤーズ スクイブ（以下、BMY）社は、6月2日（米国現地時間）、米国シカゴで開催されている第49回米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology : ASCO）において、完全ヒト型抗 PD-1 抗体「ONO-4538/BMS-936558」の悪性黒色腫を対象とした Yervoy[®]（ipilimumab）との併用第 I 相臨床試験の結果が発表されたことを公表しました。

「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完全ヒト型抗 PD-1 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、この抗 PD-1 抗体の北米における開発・商業化権を BMY 社に供与しておりました。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、腎細胞がんおよび悪性黒色腫を対象とした第 III 相臨床試験を実施中です。一方、日本では、現在当社が非小細胞肺癌および悪性黒色腫を対象とした第 II 相試験を進めており、また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 2013 年 6 月 2 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。



Bristol-Myers Squibb

ブリistol・マイヤーズ スクイブは 進行性悪性黒色腫患者を対象とした免疫チェックポイント阻害剤である **nivolumab** と **Yervoy® (ipilimumab)** の併用第 I 相試験の結果を発表した。

- 53%の奏効率が、第III相試験で用いられる用量である 1 mg/kg の **nivolumab** と 3 mg/kg の **Yervoy** の併用投与を受けている患者（17名のうち9名）に認められ、奏効が認められた患者すべてにおいて、12週間以内に少なくとも80%の腫瘍縮小が認められた。
- 治験薬との因果関係が否定できないグレード3又は4の有害事象は、併用投与群において53%、順次投与群において18%の患者に認められた。
- 本データは6月2日に *New England Journal of Medicine* にて発表された。
- 本第 I 相試験の生存期間データは第49回米国臨床腫瘍学会（*American Society of Clinical Oncology*）にて発表された。
- 進行性悪性黒色腫を対象とした **nivolumab** と **Yervoy** の併用第III相試験が実施中である。

(PRINCETON, NJ - June 2, 2013) – 本日 [ブリistol・マイヤーズ スクイブ](#) (NYSE: BMJ) は、進行性悪性黒色腫を対象としてPD-1受容体阻害剤である **nivolumab** と **Yervoy® (ipilimumab)** との併用投与（53名）又は順次投与（33名）における安全性及び抗腫瘍効果を検討することを目的とした用量漸増の第 I 相試験である004試験（86名）の成績を発表した。本成績によれば、第III相試験で用いられる用量（1 mg/kgの **nivolumab** と 3 mg/kgの **Yervoy**）の併用投与を受けた患者のうち、53%（17名のうち9名）においてmWHO基準による奏効が認められた。これら9名の腫瘍は、最初の予定された腫瘍評価を行うまで（12週間）に少なくとも80%縮小し、うち3名において完全奏効が認められた。すべての併用投与群を通じて有効性評価が可能であった患者のうち、40%（52名のうち21名）において奏効が認められた。16名（31%）の患者において、最初の予定された腫瘍評価を行うまで（12週間）に少なくとも80%の腫瘍縮小が認められ、うち5名において完全奏効が認められた。奏効が認められた21名のうち19名において、腫瘍反応が持続しており、持続期間はデータ解析時点で6.1～72.1週間であった。抗腫瘍効果は併用投与及び順次投与で認められた。併用投与群における全生存期間の中央値は、平均約13カ月のフォローアップ終了時点で求まっていない。すべての併用投与群を通じて1年生存率は82%（95%信頼区間、69.0～94.4%）であった。

治験薬との因果関係が否定できないグレード3又は4の有害事象は、併用投与群において53%、順次投与群において18%の患者に認められた。治験薬との因果関係が否定できない死亡は報告されなかった。

Nivolumab と **Yervoy** の併用データは6月2日の *New England Journal of Medicine* (NEJM) で発表された。生存期間データは第49回米国臨床腫瘍学会 (ASCO: アブストラクト番号9012) で発表された。

ASCOでの発表者であり、*New England Journal of Medicine*の筆頭著者であるMemorial Sloan-Kettering Cancer CenterのLudwig Center for Cancer Immunotherapyに所属するJedd D. Wolchok医師は「これは、がん細胞が免疫システムによる認識及び傷害を回避するために利用する経路を標的とした二つの免疫チェックポイント阻害剤の併用による有効性及び安全性を評価した最初の臨床試験である。進行性悪性黒色腫患者を対象とした本第I相試験において、nivolumabとipilimumabの同時併用によって認められた抗腫瘍効果はとても勇気づけられるものであり、相補的に機能する異なる免疫チェックポイント経路を標的とした薬剤の併用というコンセプトを評価するために、ランダム化試験による更なる研究を支持するものである。」と述べている。

ブリストル・マイヤーズ スクイブのGlobal Development and Medical Affairsのsenior vice presidentであるBrian Daniels氏は「様々なタイプの進行がんに対するアンメットメディカルニーズが残っている。そして、患者自身に備わっている免疫システムを使ってがんと闘うことに重点を置いた革新的な治療法であり、急速に発展している腫瘍免疫のような新しい研究分野をブリストル・マイヤーズ スクイブはリードしている。この併用第I相試験の結果は、腫瘍免疫における併用療法の潜在能力に対する重要な見識をもたらすものであり、どのようにしてがん細胞が免疫システムを逃れているのか、私たちの理解を深めるものである。」と述べている。

ブリストル・マイヤーズ スクイブは様々ながん腫において免疫システムを直接調整する幅広い化合物パイプラインを開発中である。そのパイプラインにはnivolumabの開発プログラムがあり、nivolumabの開発プログラムには、現在、非小細胞肺癌、進行性腎細胞がん及び進行性悪性黒色腫の3がん腫を対象とした承認申請に用いる可能性のある検証試験が7試験含まれており、うち1試験はYervoyとの併用である。Yervoyの第III相開発プログラムも現在実施中であり、その中には悪性黒色腫のアジュバンド療法、非小細胞肺癌及び転移性去勢抵抗性前立腺がんを対象とした第III相試験が含まれている。

004試験の結果

抗腫瘍効果が併用投与群及び順次投与群において認められた。併用投与群において、mWHO基準による奏効が、第III相試験で用いられる用量である1 mg/kgのnivolumabと3 mg/kgのYervoyで治療を受けた患者17名のうち9名（53%）に認められた。これら9名は最初の予定された腫瘍評価を行うまで（12週間）に80%以上の腫瘍縮小を示しており、うち3名は完全奏効であった。すべての併用投与群を通じて有効性評価が可能であった患者52名のうち21名（40%）において奏効が認められた。16名（31%）の患者は、最初の予定された腫瘍評価を行うまで（12週間）に少なくとも80%の腫瘍縮小を示した。また、4名の患者は免疫に関連する判定基準による奏効を示し、2名は未確定の奏効であった。これら6名は奏効率の算出に含めなかった。現在も21名のうち19名は奏効を示しており、奏効の持続期間はデータ解析時点で6.1～72.1週間であった。併用投与群において追跡期間の中央値である13カ月後では、全生存期間は中央値に達していない。すべての併用投与群を通じた1年生存率は82%（95%信頼区間、69.0～94.4%）であった。

順次投与群において、30名のうち6名（20%）に奏効が認められ、うち1名は完全奏効であった。4名（13%）の患者は、8週時点で80%以上の腫瘍縮小を示した。また、3名の患者は免疫に関連する判定基準による奏効を示し、3名は未確定の奏効であった。これら6名は奏効率の算出に含められなかった。前治療のYervoy投与時に奏効が認められなかった患者においても、nivolumabの順次投与により奏効が認められた。

有害事象の発現頻度は、nivolumab又はYervoy単剤投与時と比較して併用投与群で高頻度であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡は報告されなかった。併用投与群において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は93%の患者で認められ、高頻度であった事象は、発疹（55%）、そう痒症（47%）、疲労（38%）及び下痢（34%）であった。治験薬との因果関係が否定できないグレード3又は4の有害事象は53%の患者に認められ、高頻度であった事象はリパーゼ上昇（13%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇（13%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇（11%）であった。3名の患者にグレード1又は2の肺臓炎（6%）、1名にグレード3の肺臓炎（2%）が認められた。順次投与群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が73%の患者に認められ、高頻度であった事象はそう痒症（18%）及びリパーゼ上昇（12%）であった。治験薬との因果関係が否定できないグレード3又は4の有害事象は18%の患者に認められ、リパーゼ上昇（6%）が最も高頻度の事象であった。1名の患者においてグレード1～2の肺臓炎（3%）が認められた。

004 試験について

004 試験は、進行性悪性黒色腫患者を対象に nivolumab と Yervoy を順次又は同時投与した際の安全性、抗腫瘍効果及び PK を評価する第 I 相用量漸増試験（n=86）である。

本試験は2つの治療レジメンにより構成され、両剤は静脈内投与される。同時投与のレジメン（n=53）においては、被験者は nivolumab と Yervoy を3週間ごとに4回投与した後に nivolumab を3週間ごとに4回投与する。その後両剤を併用で12週間ごとに最大8回投与する。各コホートには最大17名の患者が組入れられた（0.3 mg/kg nivolumab + 3 mg/kg Yervoy, 1 mg/kg nivolumab + 3 mg/kg Yervoy, 3 mg/kg nivolumab + 1 mg/kg Yervoy, 3 mg/kg nivolumab + 3 mg/kg Yervoy）。順次投与群（n=33）では、Yervoy の治療を受けた患者は、nivolumab を2週間ごとに投与した。用量（1, 3 mg/kg）ごとに6名の患者が組入れられた。計画された治療レジメン終了後に、原疾患の進行が認められない患者は最大2.5年までの追跡調査を行った。初期の病勢制御を経た後に原疾患が進行した患者は、もとの治療レジメンで再び治療を受けることができる。初期の病勢制御とは、完全奏効、部分奏効又は24週間以上継続する安定と定義される。全てのコホートは継続的に組入れられた。

2つの異なる免疫チェックポイント阻害剤について

Nivolumab と Yervoy はどちらも免疫チェックポイント阻害剤であるが、T細胞のチェックポイント経路に関わる異なるレセプターを標的とするモノクローナル抗体である。

Nivolumabは活性化T細胞に発現するチェックポイントレセプターであるPD-1 (programmed death-1) に結合する完全ヒト型抗PD-1モノクローナルIgG4抗体である。NivolumabはPD-1が腫瘍上に発現するリガンドであるprogrammed death-ligand 1 (PD-L1/B7-H1) 及びPD-L2 (B7-DC) と結合するのを阻害する。PD-1受容体とそのリガンドとの結合を阻害することで、T細胞による抗腫瘍免疫反応が亢進されると考えられる。

YervoyはCTLA-4をブロックするヒト型モノクローナル抗体である。CTLA-4はT細胞の活性化を負に制御する。IpilimumabはCTLA-4に結合し、CTLA-4とそのリガンドであるCD80/CD86との結合を阻害する。CTLA-4が阻害されると、T細胞の活性化と増殖が促進される。悪性黒色腫患者におけるipilimumabの効果の作用機序は、T細胞による抗腫瘍免疫反応を介した間接的なものである。2011年3月25日、FDAは切除不能または転移性悪性黒色腫患者に対する、Yervoy単剤(3 mg/kg)の使用を承認した。Yervoyは現在41カ国で承認されている。

ブリistol・マイヤーズ スクイブと小野薬品とのパートナーシップについて

2011年に小野薬品とブリistol・マイヤーズ スクイブ社が締結したライセンス契約では、ブリistol・マイヤーズ スクイブはnivolumab (BMS-936558/ONO-4538)を開発及び商業化する地域の権利を小野薬品が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。

ブリistol・マイヤーズ スクイブについて

ブリistol・マイヤーズ スクイブは、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、<http://www.bms.com/>、又はツイッター<http://twitter.com/bmsnews>をご覧ください。

ブリistol・マイヤーズ スクイブの将来予測に関する記述

本プレスリリースは、製品開発について、1995年私募証券訴訟改革法で定義されるものの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、転換又は変更を来す内在的リスクと不確実性を伴っており、実際の成果又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、本リリースで説明したこの化合物の臨床試験が規制当局への申請の裏づけとなる、あるいは、この化合物が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等に関する記述は、ブリistol・マイヤーズ スクイブの事業に影響を与える不確定要素、特にブリistol・マイヤーズ スクイブの2012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istol・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。

#

Media: Sarah Koenig, 609-252-4145, sarah.koenig@bms.com
Investors: Ranya Dajani, 609-252-5330, ranya.dajani@bms.com
Ryan Asay, 609-252-5020, ryan.asay@bms.com