

2012年6月4日

報道関係各位

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
New England Journal of Medicine (NEJM) 及び米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で
がん患者を対象とした第 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、BMS) 社は、6月2日 (米国現地時間)、New England Journal of Medicine (NEJM) 及び米国シカゴで開催される第48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」の非小細胞肺癌、転移性悪性黒色腫、腎細胞がんを対象とした第 I 相臨床試験の成績が発表される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 BMS 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 BMS 社に供与しておりました。そして、2011年9月に小野薬品と BMS 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、当社が開発及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及び商業化する権利を BMS 社に供与しました。

なお、海外においては、現在 BMS 社が腎細胞がんを対象とした第 II 相試験を実施中ですが、同社は、今年腎細胞がん及び非小細胞肺癌を対象として、承認申請に用いる検証試験を開始する予定です。また、今年後半又は来年初めに転移性悪性黒色腫を対象として、承認申請に用いる検証試験を開始する予定です。一方、日本では、現在当社が転移性悪性黒色腫を対象とした第 II 相試験を進めておりますが、海外の開発状況を見据えながら、今後、腎細胞がん、非小細胞肺癌での治験も開始する予定です。

次頁以降に BMS 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、ご参照下さい。

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



免疫療法薬である BMS-936558（抗 PD-1 抗体）が第 I 相試験において治療歴を有する非小細胞肺癌、 転移性悪性黒色腫、腎細胞がん患者に対して有効性を示す

- 抗 PD-1 抗体の有効性が *New England Journal of Medicine* (NEJM) に掲載、及び第 48 回米国臨床腫瘍学会 (ASCO) において発表
- 今年非小細胞肺癌及び腎細胞がんを対象として、また、2012 年後半又は 2013 年初めに転移性悪性黒色腫を対象として抗 PD-1 抗体の承認申請を目的とする開発プログラムを開始予定
- データは腫瘍免疫領域の科学的理解を拡大

(PRINCETON, New Jersey - June 2, 2012) – 本日ブリストル・マイヤーズスクイブ (NYSE: BMY) は、免疫療法薬である抗 PD-1 抗体 (BMS-936558) を用いた第 I 相試験 (003 試験: 296 名) の中間成績を発表した。本成績によれば、BMS-936558 は治療歴を有する非小細胞肺癌 (NSCLC)、転移性悪性黒色腫、腎細胞がん (RCC) 患者に対して有効性を示した。抗 PD-1 抗体は完全ヒト型抗体であり、活性化した T 細胞上に発現する抑制性の受容体である PD-1 (又は Programmed death-1) を標的とする。標準的な RECIST 判定基準に従い評価された客観的奏効率は、全用量群を通じて、NSCLC で 6~32%、転移性悪性黒色腫で 19~41%、RCC で 24~31% であった。また、ほとんどの腫瘍反応は持続的であった。

重篤な副作用は、BMS-936558 の治療を受けた患者の 11% に認められた。免疫反応に起因すると考えられる注目すべき副作用には、重篤で致死性のものも含まれていた。

抗 PD-1 抗体に関するデータは本日、*New England Journal of Medicine*¹ に掲載され、第 48 回米国臨床腫瘍学会において 4 演題 (抄録ナンバー 2510, 7509, 4505 及び 8507) の口頭による発表が行われた。更に、003 試験における NSCLC コホート (抄録ナンバー 7509) 及び悪性黒色腫コホート (抄録ナンバー 8507) の抄録はベストオブ ASCO® の教育プログラムに選出された。

Yale Cancer Center 部長兼 Yale-New Haven の Smilow がん病院の内科医長で本試験に参加した Dr. Thomas J. Lynch, Jr. は「第 I 相試験において抗 PD-1 抗体が NSCLC、転移性悪性黒色腫及び RCC に有効性を示したという結果は、がんの治療方法としての腫瘍免疫の潜在力に対する我々の科学的理解を深めた。これらのデータは非常に有望であり、抗 PD-1 抗体の大規模な無作為化第 III 相試験への移行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、Global Development and Medical Affairs の Senior Vice President である Brian Daniels 氏は「腫瘍免疫はブリストル・マイヤーズスクイブで優先順位の高い研究開発領域であり、我々は今年 NSCLC 及び RCC を対象として、また、2012 年後半又は 2013 年初めに転移性悪性黒色腫を対象として、承認申請に用いる検証試験を開始する予定である。腫瘍免疫の科学を進歩させるという我々の責務は ASCO で発表され、*New England Journal of Medicine* で掲載されたデータ、また、YERVOY® (ipilimumab) 及び抗 PD-1 抗体を含む腫瘍免疫に関する現在実施中の開発プログラム、

¹ Topalian et al the Johns Hopkins University School of Medicine and the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center.

そして世界有数のがん研究センターとの共同研究という国際的な腫瘍免疫ネットワークにおける投資によって裏付けられている。」と述べている。

小野薬品との戦略的提携契約を通じて、ブリストル・マイヤーズスクイブは抗PD-1抗体（BMS-936558/ONO-4538）の開発及び商業化する権利を、日本、韓国及び台湾を除く全世界に拡大した。なお、日本、韓国及び台湾においては小野薬品が全ての権利を保持している。

003試験の中間成績

標準的なRECIST判定基準に従い評価された客観的奏効率は、BMS-936558の投与を受けた全用量群で認められ、NSCLCでは6～32%、転移性悪性黒色腫では19～41%、RCCでは6～32%であった。ほとんどの腫瘍反応は持続的であり、1年以上の観察を行った奏効例の65%において、奏効期間は1年以上であった。

副作用の分布、頻度及び重篤度は、全用量を通じて概ね類似していた。発現頻度の高い副作用として、疲労、発疹、下痢、食欲不振及び悪心等があり、14%の患者においてグレード3～4の有害事象が認められた。免疫反応に起因していると考えられる注目すべき副作用として、肺臓炎、白斑、大腸炎、肝炎、下垂体炎及び甲状腺炎等が含まれていた。肝臓及び消化器官の有害事象は、必要に応じて、治療中断又はコルチコステロイドの投与により対処可能であった。内分泌障害は代替療法により対処可能であった。治験薬との関連性が否定できない肺臓炎は296名中9名（3%）に確認された。なお、3名（1%）に認められたグレード3～4の肺臓炎は、治験薬との関連性が否定できない死亡3件と関連している。

003試験について

003試験は、転移性悪性黒色腫（104名）、非小細胞肺癌（122名）、腎細胞がん（34名）、去勢抵抗性前立腺がん（17名）及び大腸がん（19名）の患者におけるBMS-936558の安全性、抗腫瘍効果及び薬物動態を評価する第I相試験（296名）である。

本試験では、1サイクルを8週間とし、BMS-936558を2週間に1回静脈内投与を行った。0.1、0.3、1.0、3.0又は10 mg/kgの用量群にそれぞれ3～6名の患者が連続して組み入れられた。完全奏効、許容できない毒性又は疾患進行と判断される、又は同意撤回を行わない限り、患者は最大2年間（12サイクル）治療を継続した。臨床的に安定した患者は、提唱されている免疫反応の判定基準に従い、初回の疾患進行と判断された後も、再度、疾患進行と判定されるまで治療を継続することができた。治療の終了時、安定（SD）又は奏効（Objective Response：OR）が継続している患者は最大1年間の観察を行い、疾患が進行した場合、追加で1年間、再治療を受けることができた。なお、奏効（OR）は完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と規定されている。

ブリストル・マイヤーズ スクイブにおける腫瘍免疫

腫瘍免疫とは、がんと闘うための免疫システムの特異的性質を抑制する科学的潜在力に焦点を当てており、ブリストル・マイヤーズスクイブにおける重要な領域である。当社は、この重要な研究領域において前進していくことを使命とし、様々ながん腫におけるアンメットメディカルニーズに答

えるため、様々な革新的な化合物や免疫療法薬を追求しています。詳細については www.BMSImmunoOncology.com をご覧ください。

ブリストル・マイヤーズ スクイブについて

ブリストル・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、www.bms.com、又はツイッター <http://twitter.com/bmsnews> をご覧ください。

本プレスリリースは、医薬品の研究、開発、及び販売について、1995年私募証券訴訟改革法で定義される場所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全ての化合物が試験的開発段階から全面的な製品開発段階へ移行する、これら全て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、これ全てら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、ブリストル・マイヤーズスクイブの事業に影響を与える不確定要素、特にブリストル・マイヤーズスクイブの2011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。

#

Media: Sarah Koenig, 609-252-4145, sarah.koenig@bms.com

Investors: John Elicker, 609-252-4611, john.elicker@bms.com

ブリストル・マイヤーズ株式会社 パブリック・アフェアーズ/ポリシー部門 03-6705-7013