

2014年6月3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「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istol・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50回米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology : ASCO）において、ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体「ONO-4538/BMS-936558」の悪性黒色腫を対象とした Yervoy®（ipilimumab）との併用第 I 相臨床試験の成績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、悪性黒色腫、頭頸部がん、血液がん、膠芽腫、大腸がん、膵がん、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 相臨床試験、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 BMY 社が 2014 年 6 月 2 日（米国現地時間）に発表したプレスリリースを抜粋して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。



進行性悪性黒色腫患者を対象として開発中の
**PD-1 チェックポイント阻害剤である Nivolumab と Yervoy® (ipilimumab) の
併用レジメンの第 I 相臨床試験から 1 年生存率及び 2 年生存率が 94%、88%と発表；
実施中の第 II 相及び第 III 相臨床試験で結果を検証する**

（ニュージャージー州プリンストン、2014年6月2日） - [Bristol-Myers Squibb社](#)（ニューヨーク証券取引所：BMJ）は本日、進行性悪性黒色腫患者（n=127）を対象として開発中のPD-1免疫チェックポイント阻害剤nivolumabとYervoy® (ipilimumab) の同時投与又は逐次投与の安全性及び活性を評価する多群第Ib相用量設定試験（004試験）の追跡調査の結果を発表しました。Nivolumab 1 mg/kgとYervoy 3mg/kgの同時併用レジメンを受けたコホート（n=17）の1年間の追加追跡調査後、1年全生存率（OS）は94%、2年全生存率は88%でした。この用量は、実施中の第II相及び第III相臨床試験（CheckMate 069及び067）で使用されているものです。併用コホートにおける追加追跡調査（n=53）において新たな安全性シグナルの報告はなく、62%の患者にグレード3～4の治療に関連する有害事象が発生しました。最も一般的な有害事象は、無症候性のリパーゼ上昇（15%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇（12%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇（11%）でした。これらのデータは、本日米国臨床腫瘍学会（ASCO）の第50回年次総会で発表され、中部夏時間8:00 amのASCOプレスリリースで取り上げられる予定です（抄録#LBA9003）。

この結果の発表者であるYale University School of Medicine及びYale Cancer CenterのMario Sznol医師は、次のように述べています。「進行性悪性黒色腫の治療は過去数年間で大きく変化しましたが、もっと多くの患者さんが長期生存のベネフィットを享受できるようにならなければなりません。これは第Ib相臨床試験のデータですが、nivolumab とYervoyの併用レジメンによる奏効期間、1年生存率及び2年生存率は非常に有望なものであり、実施中のこの併用レジメンの後期臨床試験の根拠を支持するものです」。

Bristol-Myers Squibb社のsenior vice presidentで腫瘍免疫領域の開発責任者であるMichael Giordano氏は、次のように述べています。「患者の免疫系をがん治療に役立てる腫瘍免疫学は急速に発展しています。これらの結果は、免疫治療剤の併用の可能性を評価した現時点で最も先行したデータセットです。この分野のリーダーとして、これらの結果は免疫療法の併用が基礎を築くものとなり、生存期間を変えることにより治療のスタンダードを変えるという期待を強固にするものです」。

併用レジメンの第Ib相臨床試験（004試験）の結果

004試験は、進行性悪性黒色腫患者（n=127）を対象として、nivolumabとYervoyの同時投与又は逐次投与の安全性、抗腫瘍活性及び薬物動態を評価する第I相用量設定試験です。患者の登録前の全身治療歴は、3つまで許容されました。

同時レジメンコホート（n=53）では、適格な患者にnivolumab及びYervoyを3週間ごとに4回投与した後、nivolumab単剤を3週間ごとに4回投与しました。その後、同時併用レジメンでの治療を12週間ごとに8回ま

で継続しました。各用量レベルに最大17例から成るコホートを登録しました [nivolumab 0.3 mg/kg + Yervoy 3 mg/kg (n=14)、nivolumab 1 mg/kg + Yervoy 3 mg/kg (n=17)、nivolumab 3 mg/kg + Yervoy 1 mg/kg (試験的用量) (n=16)、nivolumab 3 mg/kg + Yervoy 3 mg/kg (n=6)]。拡大コホート (n=41) では、適格となった患者はnivolumab 1 mg/kg + Yervoy 3 mg/kgを3週間ごとに4回投与する同時併用レジメンを受け、その後は進行が認められるまでnivolumab単剤を3mg/kgで2週間ごとに投与する、現在実施中の第II相及び第III相試験と同様のスケジュールで行いました。逐次レジメンコホート (n=33) では、Yervoy投与歴のある患者にnivolumab単剤を1mg/kgもしくは3mg/kgを2週間ごとに投与しました。

本臨床試験のデータは、最初に*New England Journal of Medicine*で発表され、2013年のASCOで発表されました。以下のデータを含む最新データは中央値22ヵ月間の追跡調査に基づくものであり、最初に臨床試験に登録した患者の1年間の追加追跡調査を反映するものです。

有効性の要約：同時コホートと逐次コホート

| Nivolumab (mg/kg) + Yervoy (mg/kg) [n] | ORR、% | CR、% | 1年OS、% | 2年OS、% |
|--|-------|------|---------|--------|
| 同時コホート [53] | 42 | 17 | 85 | 79 |
| 0.3 + 3 [14] | 21 | 14 | 57 | 50 |
| 1 + 3 [17] | 53 | 18 | 94 | 88 |
| 3 + 1 [16] | 44 | 25 | 94 | NC |
| 3 + 3 [6] | 50 | 0 | 100 | NC |
| 拡大コホート 1 + 3 [41] | 43 | 10** | NC | NC |
| 逐次コホート [33] | 31 | 3 | 70 [23] | NC |

NC：計算せず、追跡調査不十分、ORR：奏効率、CR：完全奏効
**効果未確定が2例

効果はBRAF遺伝子変異の有無又はPD-L1の発現に関わらず認められました。

追加追跡調査において新たな安全性シグナルの報告はありませんでした。同時コホートの62%にグレード3～4の治療に関連する有害事象が発生し、標準アルゴリズムによる管理が行われました。最も一般的な有害事象は、無症候性のリパーゼ上昇（15%）、ALT上昇（12%）及びAST上昇（11%）でした。22例（23%）が治療に関連する有害事象のために治療を中止しました。薬物関連死亡は1例認められ、その原因は大腸炎の初期事象に続発した致死的多臓器不全でした。

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、脳又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、末期の段階になると、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。

悪性黒色腫を対象としたBristol-Myers Squibb社の腫瘍免疫試験について

Bristol-Myers Squibb社は悪性黒色腫治療の革新的なアプローチとしての腫瘍免疫学の研究開発に尽力し、広範囲な開発プログラムによって、さまざまな治療法、病期及びバイオマーカー発現において、既承認又は研究中の免疫治療剤を単剤又はレジメンの一部として評価しています。この中には第III相臨床試験が5つ含まれています。実施中の第III相臨床試験のうち2つは、未治療の患者（CheckMate 066）及び既治療の患者（CheckMate 037）を対象としてnivolumab 3 mg/kgの単剤投与を評価するものです。実施中の第III相臨床試験（169試験）は、既治療又は未治療の転移性悪性黒色腫患者を対象としてYervoy 3 mg/kgとYervoy 10 mg/kgを比較するものです。第III相臨床試験（029試験）は、外科的全切除後に再発リスクの高いIII期悪性黒色腫患者を対象としてYervoy 10 mg/kgの試験投与を評価するもので、その最初の結果は本日の中部夏時間 8:00 amのASCOプレスリリースで取り上げられ、中部夏時間 3:00 p.mの口頭セッションで発表される予定です（抄録#LBA9008）。また、実施中の第III相臨床試験（CheckMate 067）では、未治療の患者を対象としてnivolumabとYervoyの併用レジメンを評価しています。

Nivolumab及びYervoy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」経路を悪用することがあります。NivolumabとYervoyはどちらもモノクローナル抗体であり免疫チェックポイント阻害剤ですが、明らかにT細胞チェックポイント経路に関わっている異なる受容体を標的とします。

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を単剤又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、腎細胞がん腎細胞がん、頭頸部がん、神経膠芽細胞腫及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、悪性黒色腫及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。先月、nivolumabはFDAから、自家幹細胞移植及び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。

Yervoyは組換え型ヒトモノクローナル抗体であり、細胞傷害性Tリンパ球抗原-4（CTLA-4）を阻害します。CTLA-4はT細胞活性化の負の調節因子です。IpilimumabはCTLA-4に結合し、CTLA-4とそのリガンドであるCD80/CD86との相互作用を阻害します。CTLA-4を阻害すると、T細胞の活性化及び増殖が促進されることが明らかになっています。Ipilimumabが悪性黒色腫に奏功する作用機序は、T細胞介在性の抗腫瘍免疫反応による間接的なものです。FDAは2011年3月25日、切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対するYervoyの3 mg/kgの単剤投与を承認しました。現在では、Yervoyは40カ国以上で承認されています。

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、細胞毒性治療又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、長期生存及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成長中のがんの研究・治療分野の発展をリードしています。これには、がん治療における、様々なまた補完的な経路を標的とした腫瘍免疫療法の併用の可能性に関する研究の実施が含まれます。

Bristol-Myers Squibb社は、がん患者さんの予想生存期間及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)を開発及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。