

2013年10月28日

各位

小野薬品工業株式会社

**完全ヒト型抗 PD-1 抗体「Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558)」について
第 15 回世界肺がん学会で第 I 相臨床試験の非小細胞肺がんを対象とした
最新の臨床試験成績が発表される**

ブリストル・マイヤーズ スクイブ (以下、**BMJ**) 社は、10月25日 (米国現地時間) に、現在オーストラリアのシドニーで開催されている第15回世界肺がん学会 (15th World Conference on Lung Cancer) において、完全ヒト型抗 PD-1 抗体「Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558)」の第 I 相臨床試験の非小細胞肺がんを対象とした最新の臨床試験成績について発表することを公表しました。

「Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558)」は、2005年5月に小野薬品工業株式会社 (以下、当社) 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、メダレックス社が2009年に **BMJ** 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・商業化権は **BMJ** 社に継承されました。そして、2011年9月に当社と **BMJ** 社が締結した戦略的なライセンス契約において、当社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 **BMJ** 社に供与しました。

なお、海外においては、現在 **BMJ** 社が非小細胞肺がん、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、**C** 型肝炎、血液がん、肝細胞がんを対象として第 I 相臨床試験を実施中です。また、トリプルネガティブ乳がん、胃がん、膵臓がん、小細胞肺がんを対象とした第 I / II 相臨床試験を開始しています。一方日本では、当社が非小細胞肺がんおよび悪性黒色腫を対象とした第 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 **BMJ** 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

以下の資料は **BMJ** 社が 2013 年 10 月 25 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

**PD-1 免疫チェックポイント阻害剤である Nivolumab の
第 I 相臨床試験における非小細胞肺癌コホートに関する追加の生存データが
第 15 回世界肺癌学会において発表される**

- 治療歴の多い非小細胞肺癌患者の全投与群を合わせた 1 年生存率は 42 %、2 年生存率は 24% であった（Kaplan-Meier 推定値に基づく）。
- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の種類、発現頻度および重症度は、当初報告されたものと一致していた。
- 開発プログラムは、肺癌、悪性黒色腫及び腎細胞がんの承認申請に用いる可能性のある検証試験 7 試験を含む広範囲の腫瘍を対象とした 25 以上の試験で構成される。

(PRINCETON, NJ, October 25, 2013) – 本日ブリistol・マイヤーズ スクイブ (NYSE : BMJ) は PD-1 免疫チェックポイント阻害剤である Nivolumab の第 I 相臨床試験 (003 試験) の非小細胞肺癌コホート (129 名) における長期の追跡調査の成績 (追跡の中央値 : 20.3 カ月) を発表した。本成績によれば、治療歴を多く有する非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者に対して全投与群を合わせた 1 年および 2 年生存率はそれぞれ 42% および 24% という持続的な有効性を示した。Kaplan-Meier 推定値に基づくこれらのデータは世界肺癌学会において 10 月 29 日に発表される (Abstract # MO18.03)。

BMJ の Oncology & Immunology の senior vice president 兼 Head of Development である Michael Giordano 氏は「腫瘍免疫における私たちの目標は、生存に対する期待と患者ががんと共存する方法を変えることである。世界的にがんによる死亡の主要原因である肺癌患者を対象とした第 I 相臨床試験の拡大コホートの結果は非常に有望であり、現在実施中の第 III 相臨床試験でこれらのデータを検証する予定である」と述べている。

Sarah Cannon Research Institute の肺癌プログラムディレクター兼 003 試験の治験責任医師である David Spigel 医師は「肺癌を治療することは非常に困難で、特に複数の治療歴を有する肺癌患者に対しては高いアンメットメディカルニーズが引き続き存在する。私たちは Nivolumab を用いて、患者自身が持つ免疫システムが働くように設計された肺癌治療へのアプローチを調査しており、これらの第 I 相臨床試験の成績は非常に有望で、より大規模な試験でさらなる調査をサポートするものである」と付け加えた。

003試験の結果

本解析は、非小細胞肺癌患者 129 名（扁平上皮がんおよび非扁平上皮がん両方の組織型を含む）を対象に実施した。非小細胞肺癌患者の全てが Nivolumab 投与前に少なくとも 1 つ以上の治療を受けており、54%が 3 つ以上の治療を受けていた。Kaplan-Meier 推定法に基づいた 1 年生存率は 42%、2 年生存率は 24%であり、全生存期間の中央値は 9.9 カ月であった。また、Nivolumab の投与を受けた患者全体の RECIST 判定基準で評価された客観的奏効率は 17%であった。本試験の非小細胞肺癌患者 129 名を対象とした患者背景の解析から、Nivolumab は肺がんの病態に関与している EGFR や KRAS 遺伝子変異を有する患者を含め、幅広い患者に対する効果が示された。

2013 年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）で発表された 1 年以上の追跡調査を実施した全患者のデータで、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の種類、頻度、重篤度が示されたが、それらは 2012 年に最初に報告された内容と同じであった。2013 年の ASCO で報告された通り、患者に共通して認められる治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、疲労、食欲不振、下痢、悪心、便秘、咳嗽、呼吸困難であった。免疫学的機序に基づくと考えられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象（定義：より高頻度の観察および/または特別な治療が必要な有害事象）には、発疹、下痢、およびそう痒症が含まれていた。

003 試験について

003 試験は、非小細胞肺癌（n=129）、進行性悪性黒色腫（n=107）、腎細胞がん（n=34）、去勢抵抗性前立腺がん（n=17）、結腸直腸がん（n=19）を対象に行われた Nivolumab の安全性、抗腫瘍効果および薬物動態を評価する第 I 相臨床試験（n=306）である。修正後のプロトコルに基づいて、生存追跡調査を実施した。

本試験では、1 サイクルを 8 週間とし、Nivolumab を 2 週間に 1 回静脈内投与を行った。0.1, 0.3, 1.0, 3.0 または 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。完全奏効と判定されるか、許容できない毒性が認められるか、疾患進行と判断されるか、同意が撤回されない限り、患者は最大 2 年間（最大 12 サイクル、1 サイクルを 8 週間とし 4 回投与）治療を継続した。臨床的に安定した患者は、計画された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

で治療を継続できた。治療の終了時に抗腫瘍効果が安定していたか奏効が継続していた患者は最大 1 年間の観察を行い、疾患が進行した場合には追加で 1 年間、再治療を受けることができた。奏効の定義は、完全奏効および部分奏効とした。

Nivolumab について

がん細胞は免疫システムによる認識および攻撃を回避するためにチェックポイント経路のような調整経路を悪用する。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 免疫チェックポイント阻害剤である。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) および 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を回復することができると考えられる。

Nivolumab の開発プログラムには、多様ながん腫（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性黒色腫、腎細胞がん、肝細胞がん、血液悪性腫瘍、トリプルネガティブ乳がん、胃がん、膵臓がん）を対象とした単剤または他剤との併用による 25 以上の試験から構成されている。これらのなかには非小細胞肺癌、進行性腎細胞がんおよび悪性黒色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 試験含まれている。

肺がんについて

肺がんは世界的にがんによる死亡の主因であり、世界保健機関によると毎年 130 万人以上が死亡している。非小細胞肺癌は本疾患の最もよくみられる病型の一つであり、全体の約 85% を占める。

ブリストル・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

ブリストル・マイヤーズ スクイブは 2009 年にメダレックス社を買収した際に Nivolumab の権利を獲得しました。2011 年に小野薬品とブリストル・マイヤーズ スクイブが締結したライセンス契約では、ブリストル・マイヤーズ スクイブは Nivolumab (BMS-936558/ONO-4538) を開発およ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、<http://www.bms.com/>、またはツイッター<http://twitter.com/bmsnews>をご覧ください。

ブリストル・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、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製品として商業的に成功を収め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。ブリストル・マイヤーズ スクイブは、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