

世界に先駆けた国内承認申請の事例 抗PD-1抗体 Nivolumab

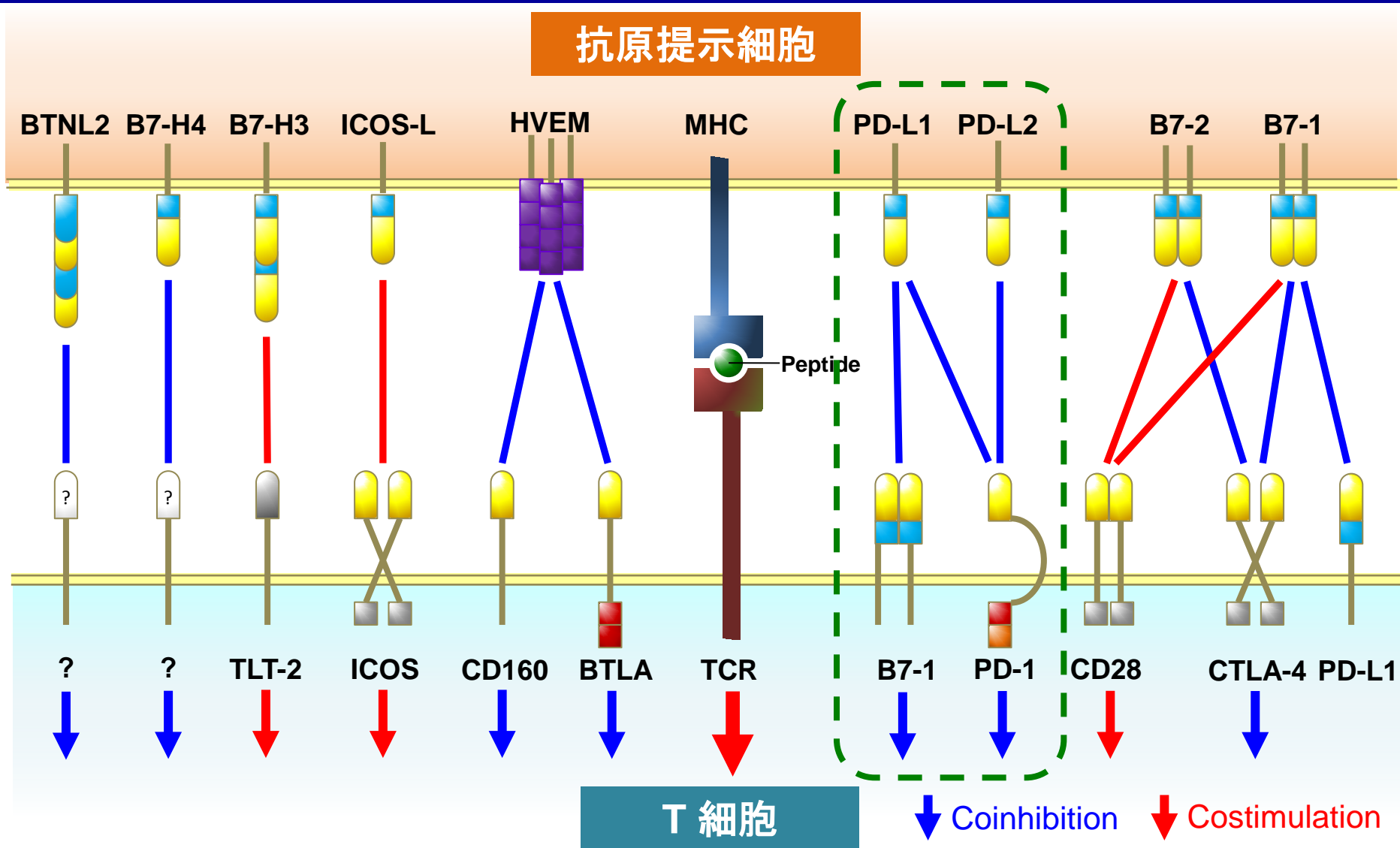
*A case of the world's first submission of NDA
in Japan: anti-PD-1 antibody, nivolumab*

June 14, 2014

大山 行也

小野薬品工業(株) オンコロジー臨床開発企画部

CD28/B7ファミリーの概要



PD-1 研究開発の経緯

1992年 PD-1の単離

T細胞のアポトーシス時に誘導されるmRNA
Programmed cell death-1 (PD-1)

Ishida Y. Honjo T. EMBO J. 1992.

1999年～ PD-1 欠損マウスの解析

2000年 PD-L1の同定

自己免疫疾患を発症
膵炎, 腎炎, 肝炎,
I 型DM, etc

2001年 PD-L2の同定

2002年 PD-1は腫瘍免疫回避に関与

2005年 ヒト型抗PD-1抗体の作成着手 (Medarex社との共同研究)

小野・京大のActivity

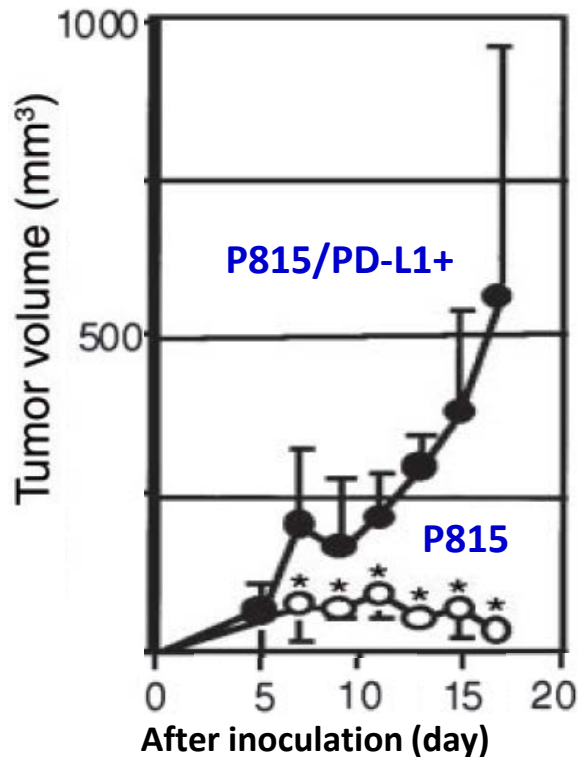
PD-1遺伝子特許出願

PD-1 基礎研究開始

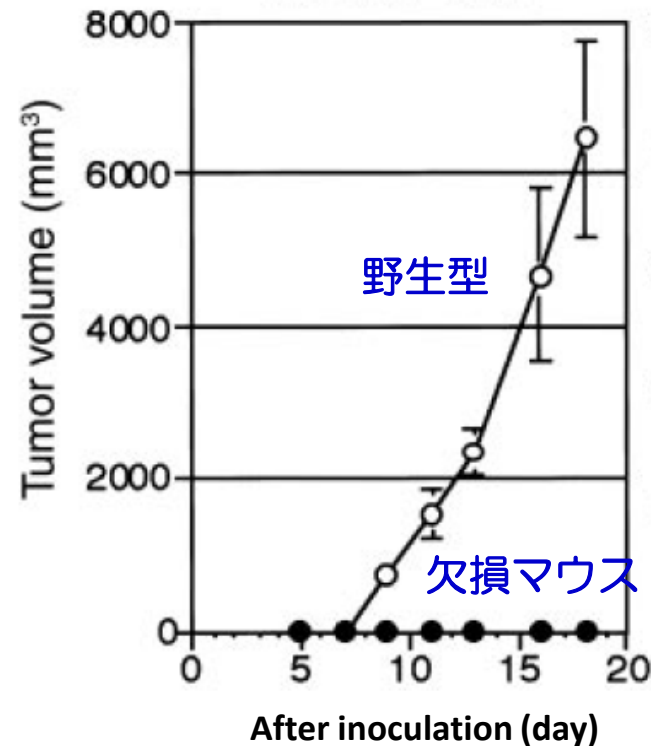
PD-1がん関連特許出願

PD-1による腫瘍免疫の逃避

P815(マウス肥満細胞腫)
同系皮下移植モデル
DBA/2マウス



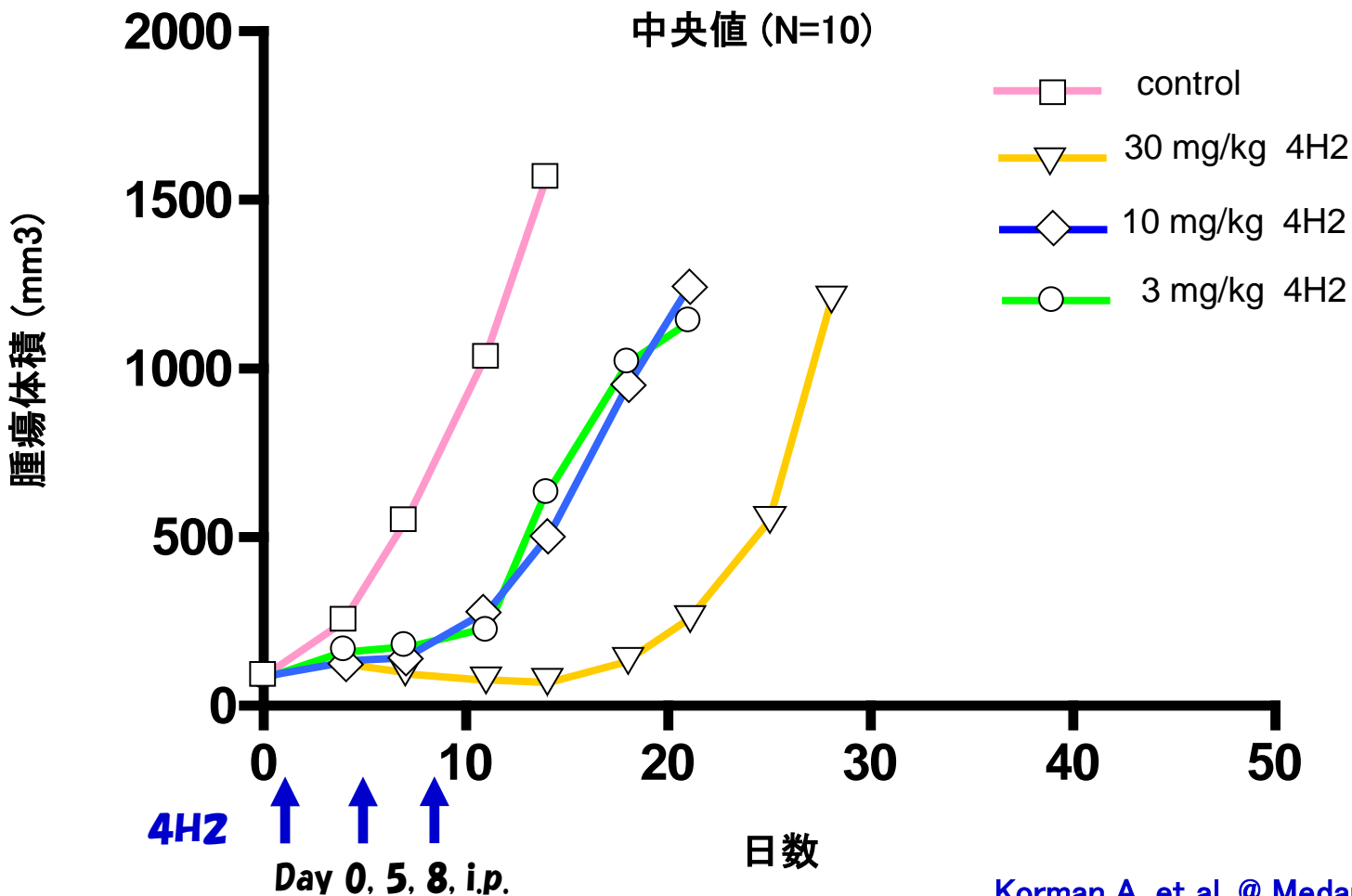
J558L(マウス骨髄腫)
同系皮下移植モデル
PD-1欠損マウス vs WTマウス



Iwai, PNAS 2002

抗マウスPD-1抗体 4H2 の抗腫瘍効果

マウス大腸癌MC38皮下移植モデル(C57BL/6 ♀)

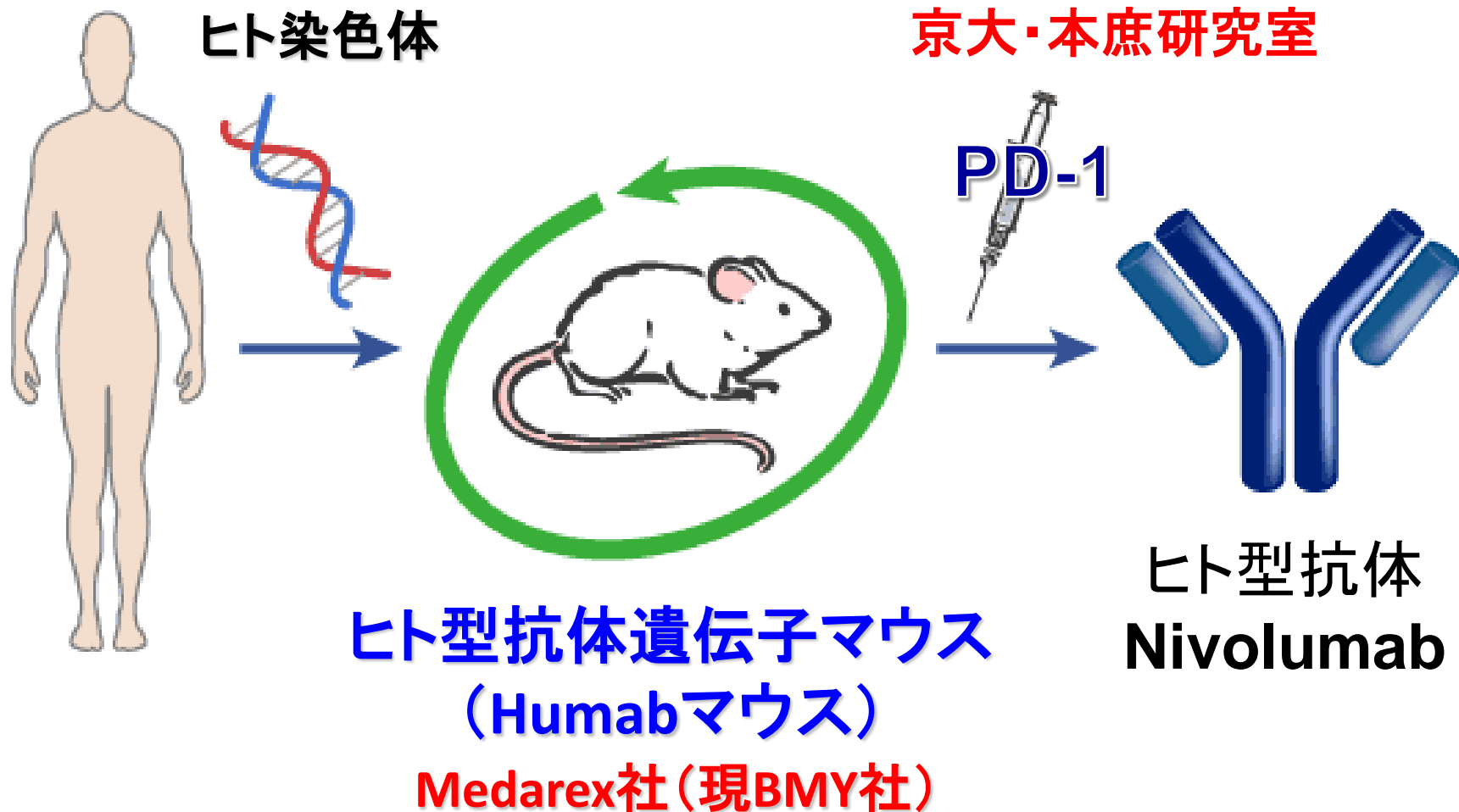


Korman A, et al. @ Medarex/BMS



ONO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.

ヒト型抗ヒトPD-1抗体 Nivolumab の創製



抗PD-1抗体 Nivolumab

(ONO-4538 / MDX-1106 / BMS-936558)

- ヒト型 抗ヒトPD-1モノクローナル抗体(IgG4 S224P)
- ヒトPD-1 に対する親和性 : $K_D \sim 3 \text{ nM}$
- PD-1とそのリガンド(PD-L1 とPD-L2)の結合を阻害
- 抗原特異的T細胞の活性化を増強
- ADCC及びCDC活性は検出されない
- 一般毒性試験では, 毒性所見なし

生殖発生毒性試験: 妊娠後期胎児・出生児の死亡

ADCC= antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

CDC= compliment-dependent cytotoxicity

PD-L1 : B7-H1, PD-L2 : B7-DC

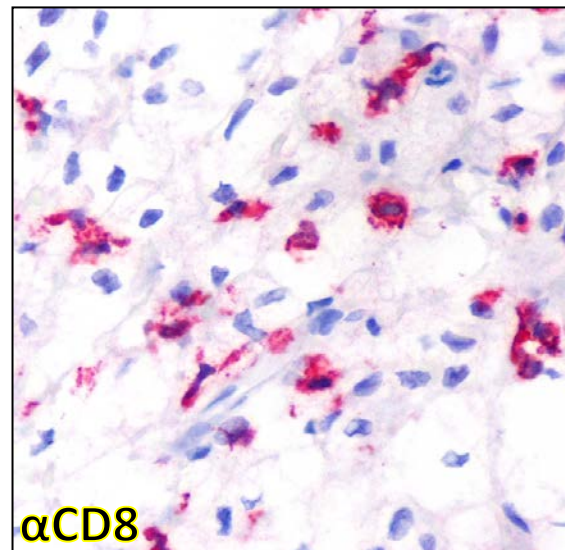
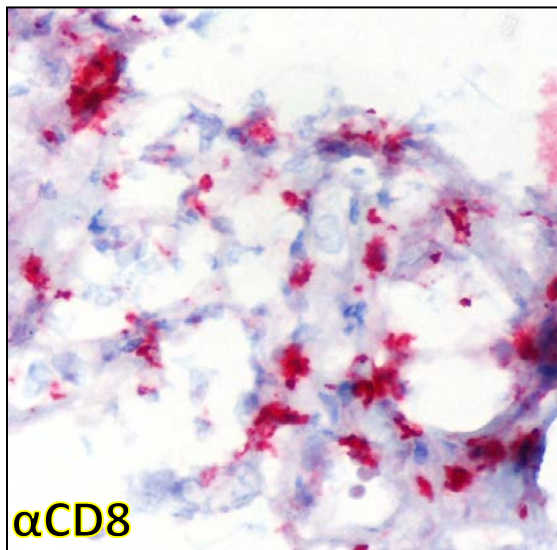
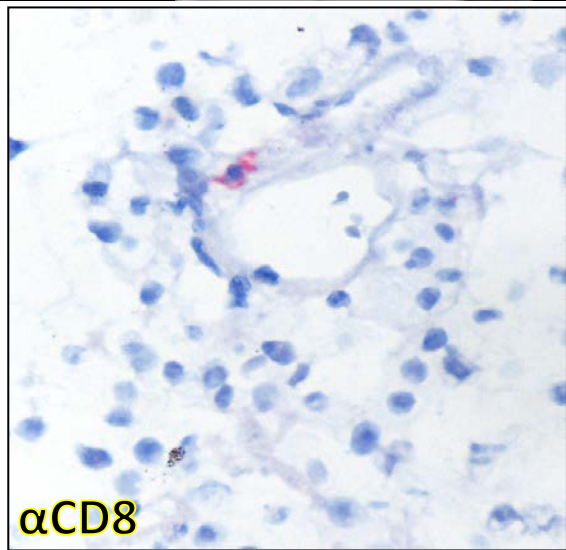
Nivolumab 海外第 I 相試験 (CA209001)

対象: 悪性黒色腫、51歳、女性 投与量: 10 mg/kg

投与前

投与開始後 12 wks (1 dose)

投与開始後 24 wks (3 dose)



投与前

投与開始後 4 wks (1 dose)

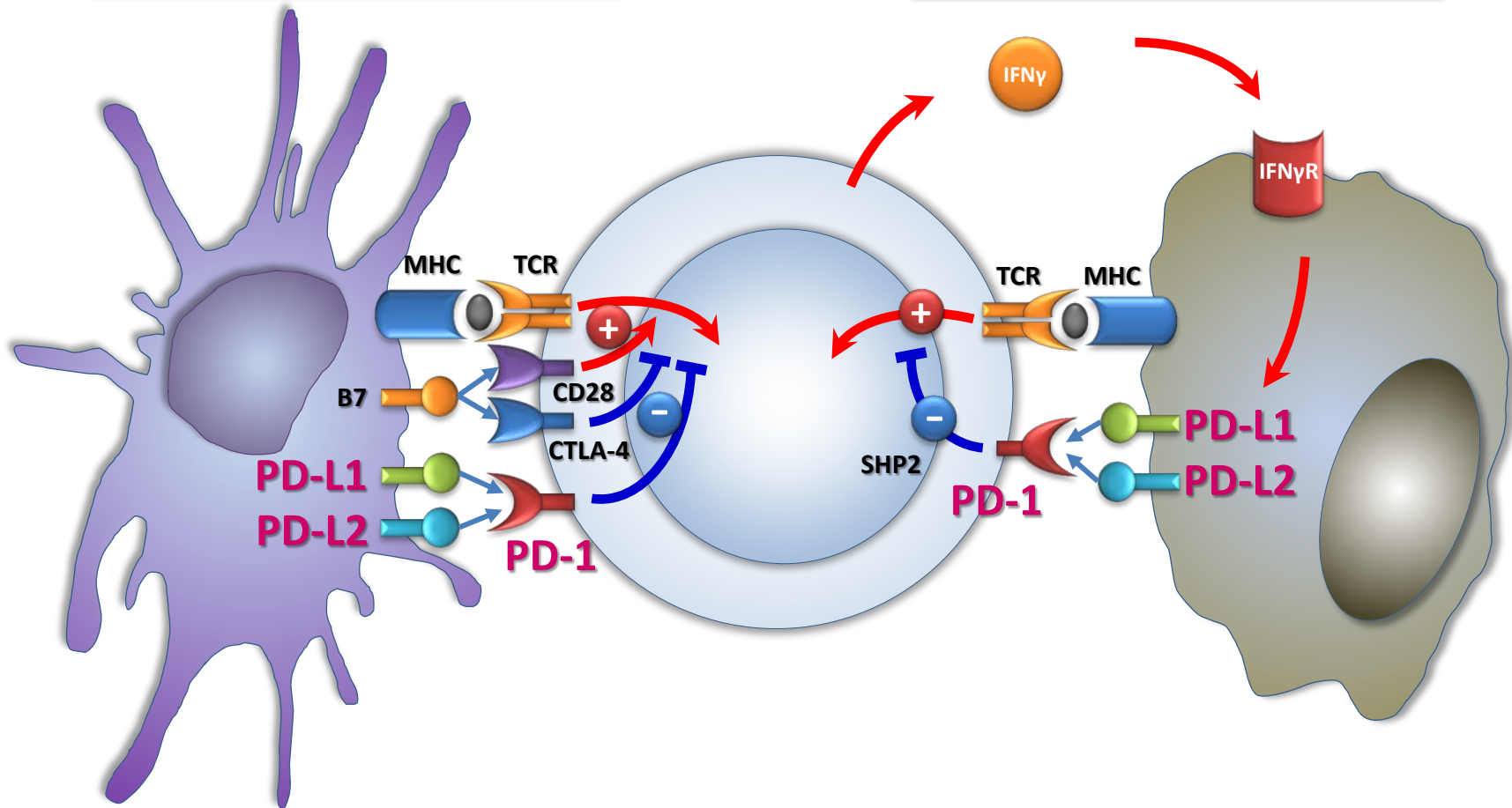
投与開始後 20wks (3 dose)

Julie R. Brahmer, ASCO 2009

免疫チェックポイント分子 PD-1

① T細胞活性化を抑制

② T細胞の攻撃を減弱



抗原提示細胞

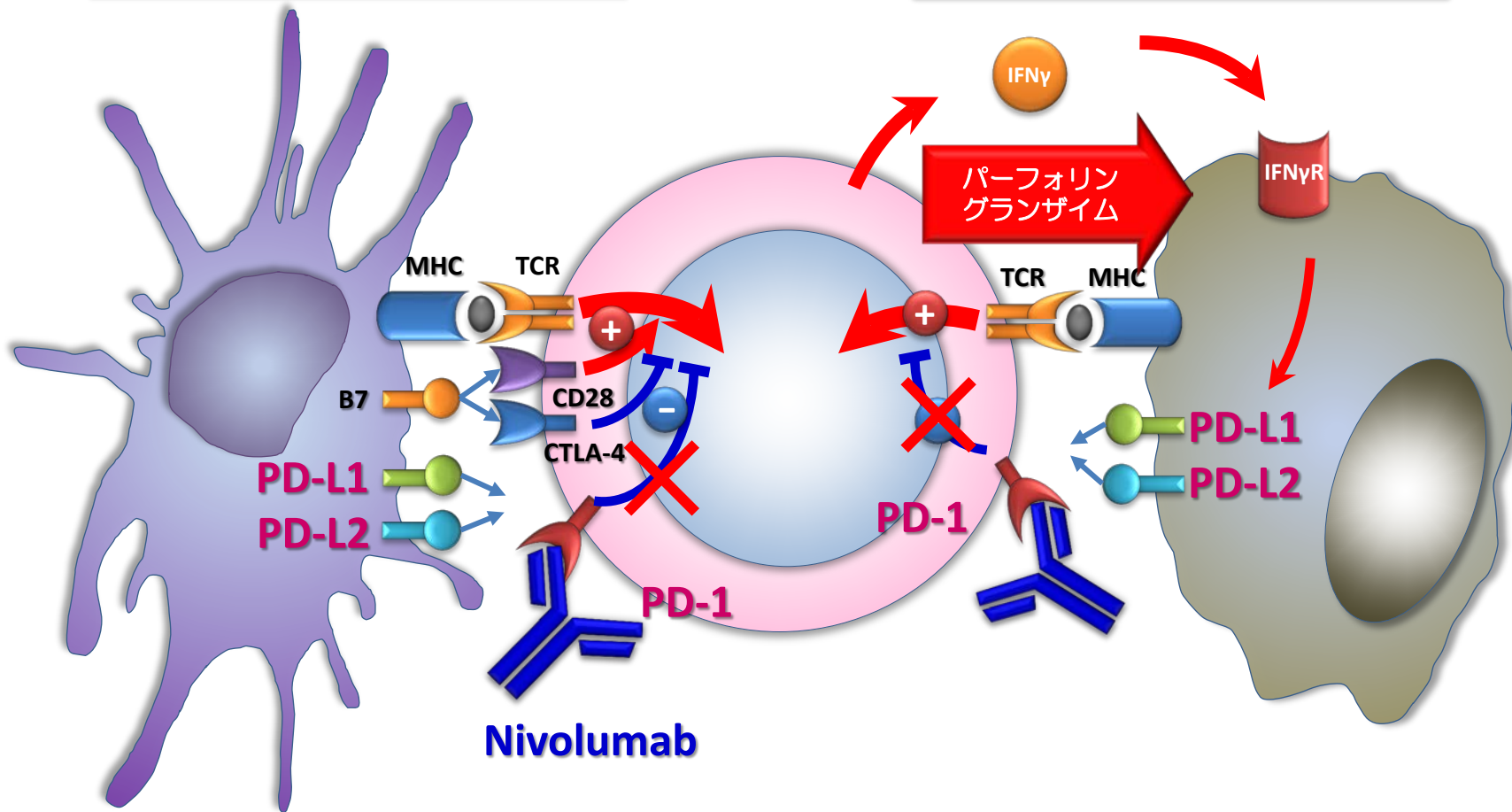
T細胞

腫瘍

免疫チェックポイント阻害 抗PD-1抗体

① T細胞活性化を増強

② T細胞の攻撃を回復



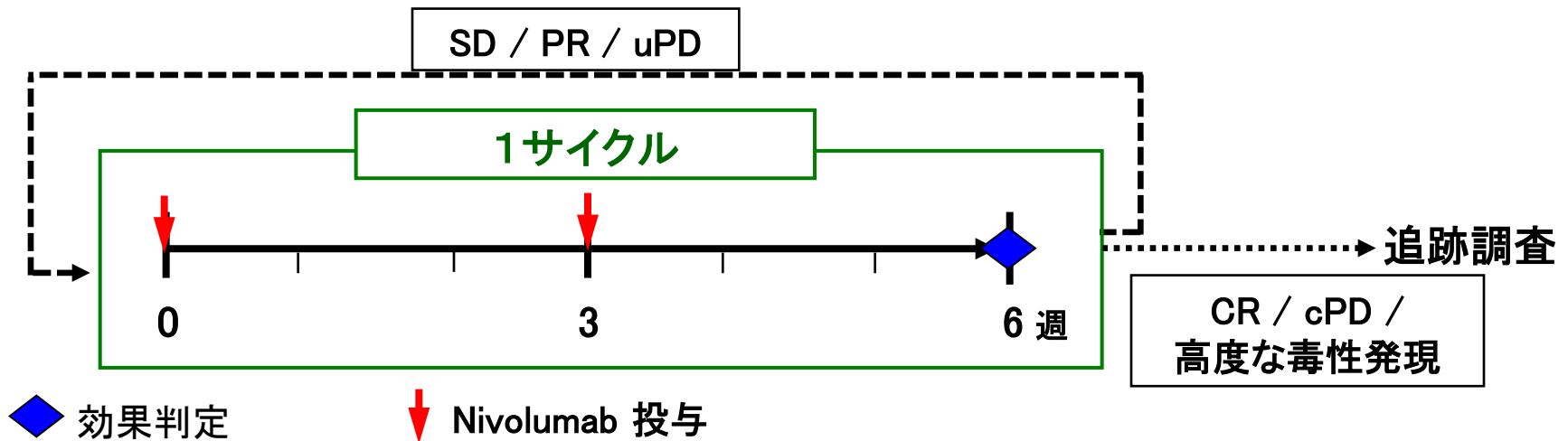
抗原提示細胞

活性化T細胞

腫瘍

Nivolumab 悪性黒色腫 国内第Ⅱ相試験

項目	試験内容
対象患者	ダカルバジンの投薬中又は投薬後に病勢が進行した根治切除不能なステージⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者
デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
用法・用量	Nivolumab 2 mg/kgを3週毎に反復静脈内投与.
被験者数	35名
評価項目	主要評価項目：奏効率 副次的評価項目：無増悪生存期間，無増悪期間，全生存期間，安全性， 薬物動態，免疫関連無増悪生存期間など



Nivolumab 悪性黒色腫 国内第Ⅱ相試験 患者背景

2012年12月18日現在

背景因子	n=35
年齢－中央値, (最小値～最大値)	64 (28-79)
年齢－平均値±標準偏差	60.1±14.7
性別	
男性, (%)	12 (34.3)
女性, (%)	23 (65.7)
ECOG Performance status, (%)	
0	27 (77.1)
1	8 (22.9)
病型分類(診断時)	
表在拡大型	8 (22.9)
結節型	5 (14.3)
末端黒子型	9 (25.7)
不明(8)・粘膜(5)	13 (37.1)
悪性黒色腫のステージ分類	
ⅢC	2 (5.7)
Ⅳ	9 (25.7)
再発	24 (68.5)

Nivolumab 悪性黒色腫 国内第Ⅱ相試験

有害事象及び副作用 (発現頻度20%以上)

データカットオフ：2012年12月18日

内容	被験者数(%)			
	有害事象		治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	
	全グレード (%) N = 35	グレード3-4 (%) N = 35	全グレード (%) N = 35	グレード3-4 (%) N = 35
全有害事象	20(57.1)	15(42.9)	16(45.7)	6(17.1)
C-反応性蛋白増加	9(25.7)	1(2.9)	4(11.4)	1(2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8(22.9)	2(5.7)	4(11.4)	2(5.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	8(22.9)	1(2.9)	3(8.6)	1(2.9)
悪心	7(20.0)	2(5.7)	1(2.9)	1(2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7(20.0)	4(11.4)	4(11.4)	4(11.4)
ヘマトクリット減少	7(20.0)	3(8.6)	1(2.9)	1(2.9)
遊離トリヨードチロニン減少	7(20.0)	0	6(17.1)	0

Nivolumab 悪性黒色腫 国内第Ⅱ相試験 重篤な副作用

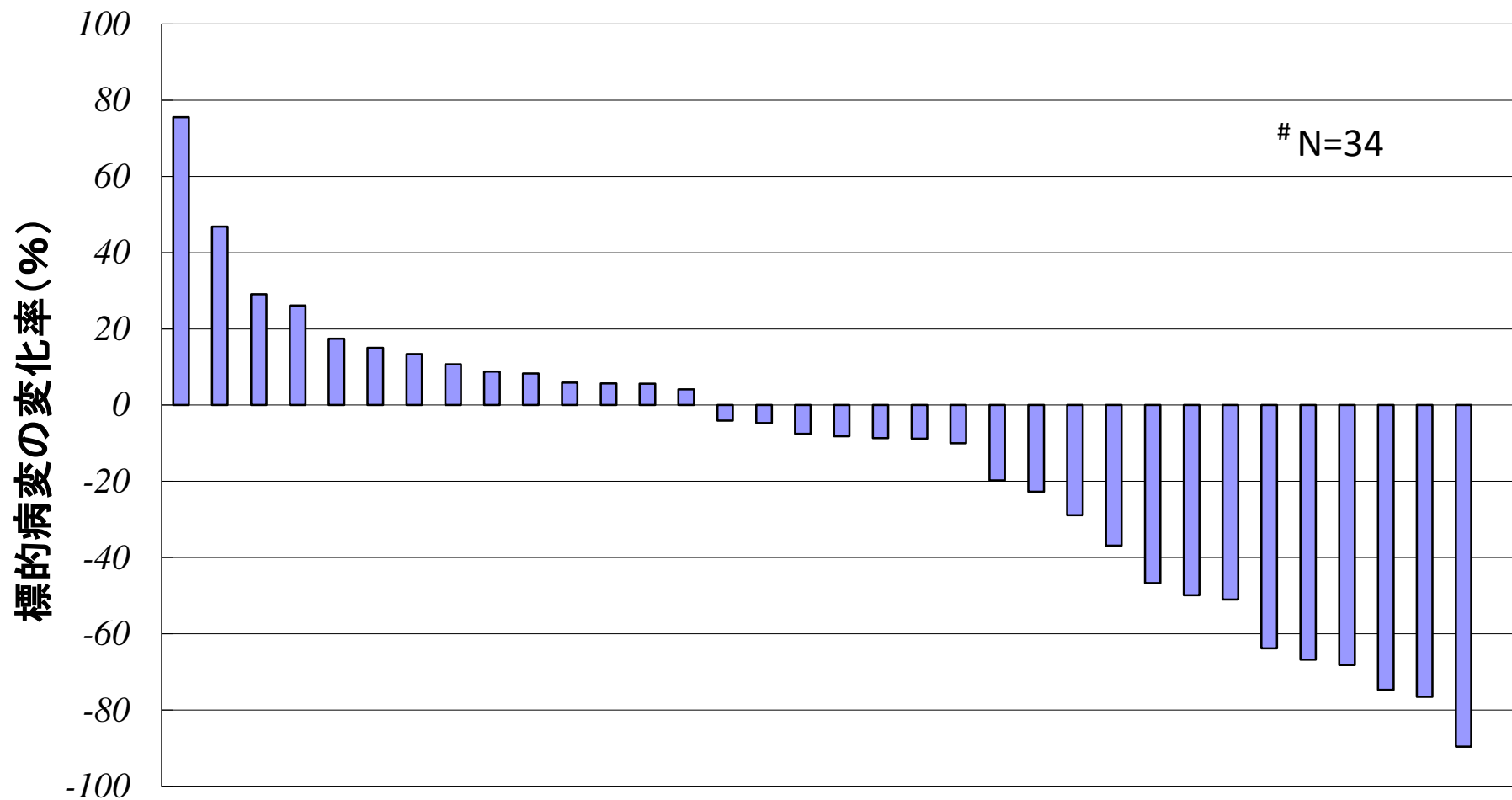
データカットオフ：2013年 9月 30日

内容	2 mg/kg N=35	グレード
因果関係が否定できない重篤な有害事象発現者数	5 (14.3)	
因果関係が否定できない重篤な有害事象発現件数	6	
肝障害	2 (5.7)	3
細菌性肺炎	1 (2.9)	3
間質性肺炎	1 (2.9)	2
乾癬	1 (2.9)	3
甲状腺機能低下症	1 (2.9)	2

()内は%を示す。

Nivolumab 悪性黒色腫 国内第Ⅱ相試験 (腫瘍縮小効果 waterfall plot)

2012年12月18日現在



1例 NE:評価不能

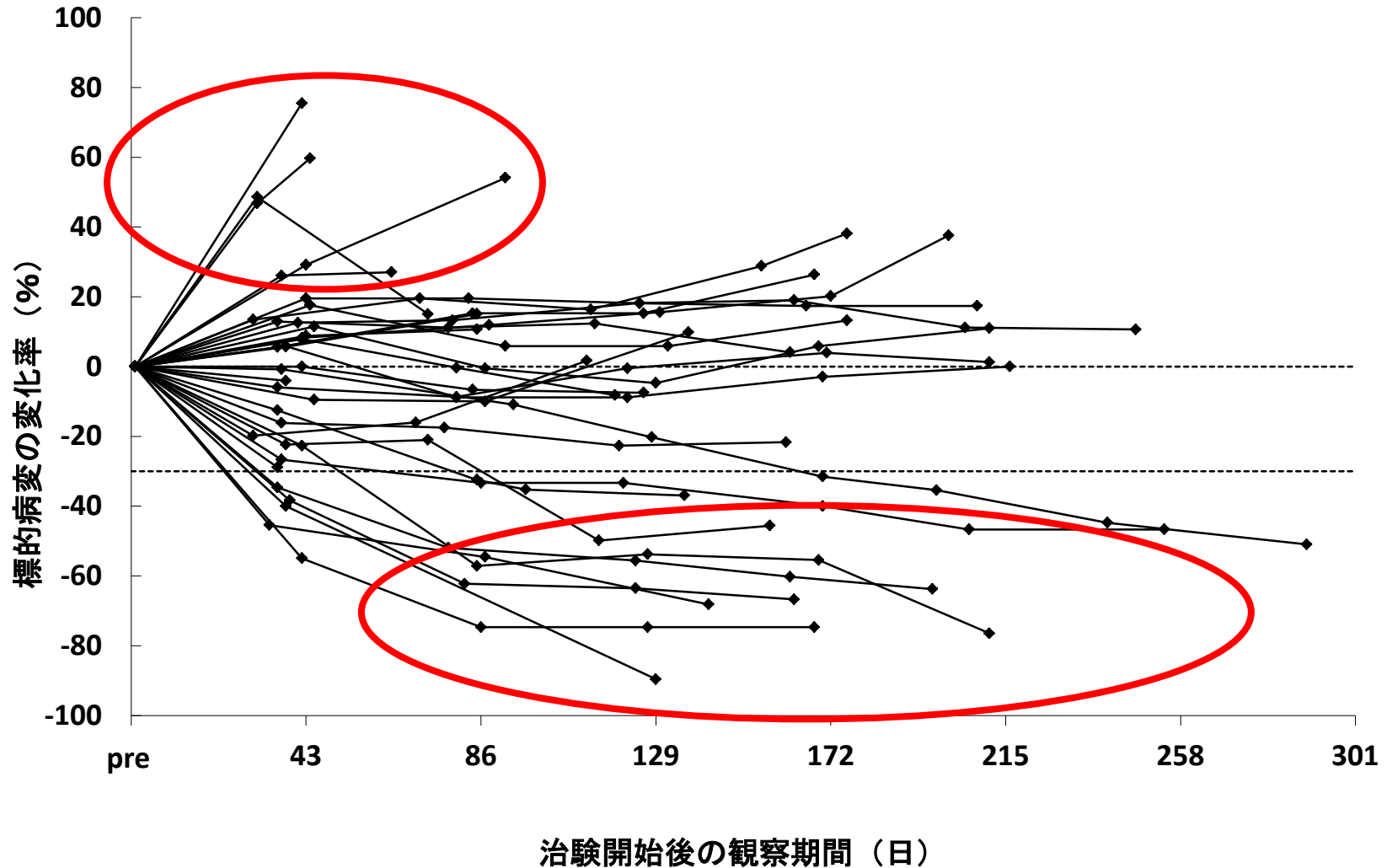
Yamazaki N, et al., ESMO 2013

各がん腫に対するNivolumabの抗腫瘍効果

Histology (dose, mg/kg)	No. pts	ORR (CR/PR) % (N)	PFS (months, median)	OS (months, median)	%survival	
					1年	2年
NSCLC (1~10)	129	17 (22)	2.3	9.9	42	24
メラノーマ (0.1~10)	107	32 (34)	3.7	17.3	63	48
腎細胞がん (1 or 10)	34	29 (10)	7.3	>22	70	50
卵巣がん (1 or 3)	18	17 (3)	—	—	—	—

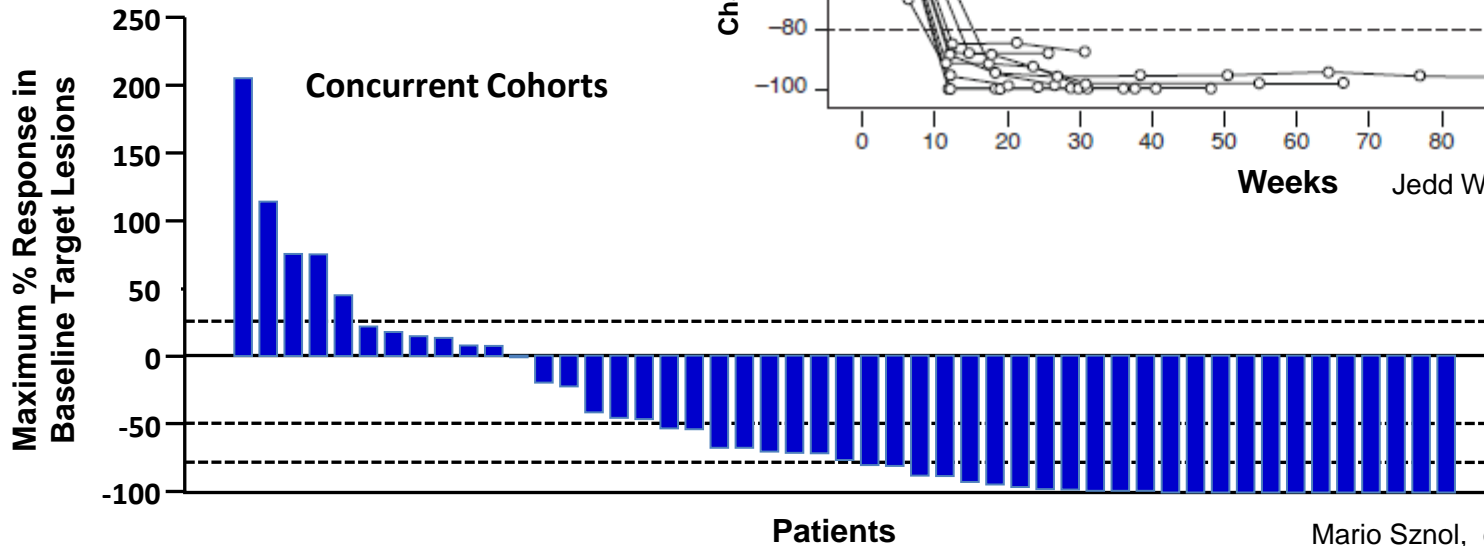
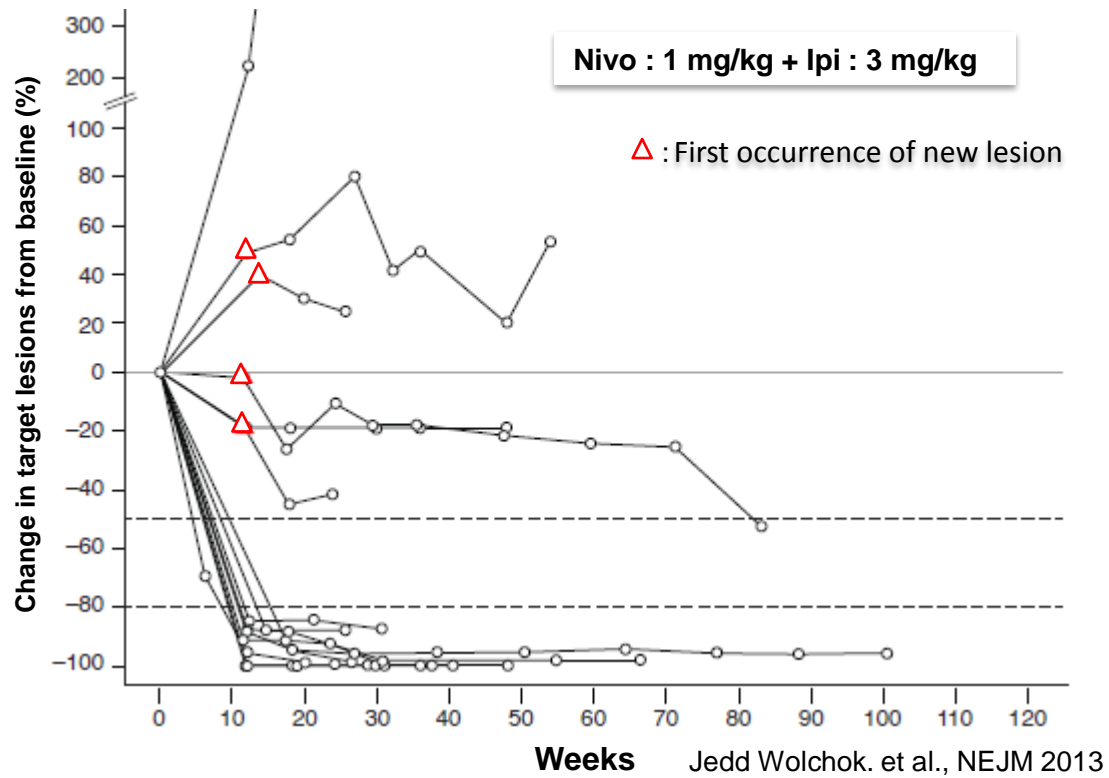
CA209003試験では、大腸がん19名、前立腺がん17名に奏効は認められなかった。

Nivolumab 悪性黒色腫 国内第Ⅱ相試験 標的病変の変化率の推移



Yamazaki N, et al., ESMO 2013

悪性黒色腫 Nivolumab / Ipilimumab 併用第 I 相試験



悪性黒色腫 Biomarker 探索

腫瘍におけるPD - L1発現

治療レジメン	治療開始前の PD-L1 Status	奏効率
Nivolumab monotherapy	+	41% (7/17)
	-	14% (3/21)
Concurrent Ipi + Nivo	+	46% (6/13)
	-	41% (9/22)
Sequenced Nivolumab (after ipilimumab)	+	50% (4/8)
	-	8% (1/13)

* PD-L1陽性 : 5%以上の腫瘍細胞膜の染色

Margaret Callahan. et al ASCO 2013

Nivolumabとの併用療法の開発

