

2014年12月10日

各位

オブジーボ（一般名：ニボルマブ）が再発性または難治性ホジキンリンパ腫の
治療において 87%と高い奏効率を示す

（ニュージャージー州プリンストン、2014年12月6日）ーブリストル・マイヤーズ スクイブ社（NYSE：BMY/本社：アメリカ・ニューヨーク/CEO：ランベルト・アンドレオッティ）は本日、再発性または難治性血液がんの患者（n=23）に対してPD-1免疫チェックポイント阻害薬のオブジーボ（一般名：ニボルマブ）を評価する進行中の第1b相臨床試験（CheckMate -039試験）から得られた有望な結果を発表しました。

オブジーボは、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年にブリストル・マイヤーズ スクイブ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・商業化権をブリストル・マイヤーズ スクイブ社に供与していました。そして、2011年9月に小野薬品とブリストル・マイヤーズ スクイブ社が締結したライセンス契約では、本剤の北米以外の地域のうち、小野薬品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ブリストル・マイヤーズ スクイブ社に供与しました。さらに、2014年7月23日にはこの戦略的提携契約をさらに拡張し、日本・韓国・台湾において、オブジーボを含む複数の免疫療法薬を単剤療法および併用療法として両社で共同開発・商業化することに合意しました。9月下旬には、米国食品医薬品局（FDA）は、PD-1免疫チェックポイント阻害薬に関する初めての無作為化第3相臨床試験データに基づき、治療歴を有する進行期悪性黒色腫を対象とした生物学的製剤承認申請（BLA）を、優先審査の対象として受理し、同適応はブレイクスルーセラピー（画期的治療薬）に指定されました。また、欧州医薬品庁（EMA）は、進行期悪性黒色腫を対象とした販売承認申請（MAA）を受理し、迅速審査の対象にも指定しました。さらに、非小細胞肺癌（NSCLC）に対する販売承認申請（MAA）を受理したことも発表しました。

なお、海外においては、現在ブリストル・マイヤーズ スクイブ社がNSCLC、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、膵臓がん、胃がん、肝細胞がん、トリプルネガティブ乳がん、小細胞肺癌、膀胱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、小野薬品が2014年9月に悪性黒色腫の治療薬として発売しました。また、腎細胞がん、NSCLC、頭頸部がん、胃がん、食道がんを対象とした臨床試験を実施中です。

次頁以降にブリストル・マイヤーズ スクイブ社が発表したプレスリリース資料（和訳版）を添付していますので、ご参照ください。

以上

<本件に関する問い合わせ>

小野薬品工業株式会社 広報部

TEL：06-6263-5670

FAX：06-6263-2950

public_relations@ono.co.jp



Bristol-Myers Squibb

本資料は、米国プリストル・マイヤーズ スクイブ社が2014年12月6日(米国現地時間)に発表しましたプレスリリースの日本語訳(抜粋)をご参考までにお届けするものです。内容につきましては原本である英文が優先します。

オプジーボ（一般名：ニボルマブ）が再発性または難治性ホジキンリンパ腫の 治療において 87%と高い奏効率を示す

- 自家造血幹細胞移植やブレンツキシマブ ベドチン治療が不応となったホジキンリンパ腫患者の治療に関して米国食品医薬品局（FDA）から取得したオプジーボのブレイクスルーセラピー指定をサポートする結果であった。
- 臨床試験の主要評価項目である安全性および忍容性の結果は、オプジーボの他の臨床試験の結果と一致していた。
- この第1相臨床試験における別の患者群の結果から、非ホジキンリンパ腫におけるオプジーボの有望な作用も明らかになった。

（ニュージャージー州プリンストン、2014年12月6日）—プリストル・マイヤーズ スクイブ社（NYSE：BMY/本社：アメリカ・ニューヨーク/CEO：ランベルト・アンドレオッティ）は本日、再発性または難治性血液がんの患者（n=23）に対してPD-1免疫チェックポイント阻害薬のオプジーボ（一般名：ニボルマブ）を評価する進行中の第1b相臨床試験（CheckMate -039試験）から得られた有望な結果を発表しました。再発性または難治性古典的ホジキンリンパ腫患者において、87%（n=20）の奏効率と13%（n=3）の病勢安定という高い抗腫瘍効果が得られました。これらの結果は本日、The New England Journal of Medicine 誌に掲載され、また12月6日（土）に第56回米国血液学会の記者会見で取り上げられました（抄録番号 #289）。

ホジキンリンパ腫の患者に対する初期の治療は、一般に化学療法と放射線療法のいずれかもしくは両方が行われ、その後、再発が認められた場合に自家造血幹細胞移植（ASCT）へと移行します。ASCTなどの標準療法を受けてから1年以内に再発した患者における生存期間中央値は、進行後わずか1.3年です。

ダナ・ファーバーがん研究所の腫瘍内科医であり、ハーバード大学医学大学院内科学部助教授であるフィリップ・アルマン医学博士は、「現在の治療状況においても、未だにこの患者群は奏効期間が比較的短く、しばしば再発に至っています。そのため、治療成績を改善できる新たな選択肢を見出すことが重要です。今回のオプジーボの結果は、チェックポイントを阻害するという腫瘍免疫のアプローチが、リンパ腫に適用できる可能性があることを示しており、非常に勇気づけられるものです」と述べています。

CheckMate -039試験の結果は、2014年5月に、自家造血幹細胞移植およびブレンツキシマブ ベドチン治療が不応となったホジキンリンパ腫患者の治療薬としてオプジーボがFDAから取得した最初のブレイクスルーセラピー指定をサポートするものです。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社腫瘍領域担当シニア・バイスプレジデント兼開発責任者であるマイケル・ジョルダーノは、「ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、血液がんの治療に長年取り組んできました。今後も腫瘍免疫領域でのリーダーシップを生かし、この患者群に対する治療オプションの可能性を進展させていきます。今回のオプジーボの新しいデータは、さまざまながん腫において標準療法を変えていくという私たちの目標に向けた新たな一歩となります」と述べています。

12月8日（月）に、再発性または難治性非ホジキンリンパ腫患者の治療におけるオプジーボの可能性をサポートする CheckMate -039 試験の追加結果が、別の講演（抄録番号 #291）で取り上げられます。この進行中の第1相臨床試験では、血液がんに対するオプジーボと Yervoy との併用についても評価が行われています。臨床試験の患者群から得られたデータは、近いうちに発表される予定です。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、保健当局の承認を取得した場合の nivolumab の商標として、Opdivo の名称を申請しています。

CheckMate -039 試験について

CheckMate -039 試験は、再発性および難治性血液がんの患者を対象とする進行中の第1相用量漸増臨床試験であり、自家造血幹細胞移植およびブレンツキシマブ ベドチン治療が不応となったホジキンリンパ腫患者に対してオプジーボを評価する患者群が含まれています。この患者群では、23例が1週目、4週目、それ以降は、病勢進行または完全奏効が認められるまで、あるいは最長2年間、2週ごとに、オプジーボ 3 mg/kg の投与を受けました。主要評価項目には、オプジーボの安全性と忍容性の評価が含まれました。副次的評価項目には、抗腫瘍効果の評価、ニボルマブの薬物動態および免疫原性の特性の検討、そして予測可能なバイオマーカーとしての PD-L1 および PD-L2 の発現に関する評価が含まれました。

臨床試験では、87% (n=20) が奏効を達成し、うち 17% (n=4) が完全奏効、70% (n=16) が部分奏効を達成しました。残りの 13% (n=3) は病勢安定でした。完全奏効および部分奏効を達成した症例のうち、60% (n=12) で 8 週間以内に最初の奏効が見られました（範囲：3～39 週間）。また、臨床試験のデータから、86% で 24 週間の無増悪生存率が認められ、病勢が悪化することなく 6 カ月間長く生存したことがわかりました。

安全性は、すべての患者で報告されました。全体として、グレードを問わない薬剤に関連した有害事象は、被験者の 78% (n=18) で報告され、最も多く認められたものは、発疹 (22%) および血小板減少 (17%) でした。このうち、グレード 3 の有害事象は、被験者の 22% (n=5) で発現しました。治療に関連するグレード 4 または 5 の有害事象は認められませんでした。

オプジーボについて

がん細胞は、チェックポイント経路などの「制御」経路を悪用して免疫系から身を隠し、腫瘍が免疫系から攻撃されないようにします。オプジーボは、活性 T 細胞に発現するチェックポイント受容体 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薬です。

ブリistol・マイヤーズ スクイブ社は、世界中の 7,000 人以上の登録患者さんを対象とし、オプジーボを複数のがん腫において単剤療法または他の治療薬との併用療法として検討する 50 件以上の臨床試験から構成される幅広いグローバル開発プログラムを展開しています。これらの臨床試験には、非小細胞肺癌 (NSCLC)、悪性黒色腫、腎細胞がん (RCC)、頭頸部がん、膠芽腫、および非ホジキンリンパ腫に関する承認申請資料として利用される可能性がある複数の臨床試験があります。

2012 年には、NSCLC、悪性黒色腫、RCC において、FDA よりファストトラック（優先承認審査）の指定を受けました。2014 年 4 月、当社は、3 次治療の肺扁平上皮がん (NSCLC) に関し、段階的申請を開始しました。申請は、年末までに完了する見込みです。2014 年 5 月には、自家造血幹細胞移植およびブレンツキシマブ ベドチン治療が不応となったホジキンリンパ腫において、FDA よりブレイクスルーセラピーの指定を受けました。小野薬品工業は、7 月 4 日に根治切除不能な悪性黒色腫患者の治療薬として、日本でオプジーボの製造販売承認を取得したこと、そして 9 月 2 日に新発売したことを発表しました。これにより、オプジーボは、世界で初めて規制当局の承認を取得し、発売された PD-1 免疫チ

ェックポイント阻害薬となりました。9月26日、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、FDAが同薬の生物学的製剤承認申請（BLA）を、治療歴を有する進行期悪性黒色腫に関して優先審査の対象として受理したことを発表しました。処方薬ユーザーフィー法（PDUFA）に基づく目標期日は、2015年3月30日です。また、同適応に関し、FDAよりブレイクスルーセラピーの指定を受けました。欧州連合（EU）では、欧州医薬品庁（EMA）が進行期悪性黒色腫におけるオプジーボの販売承認申請（MAA）を受理しました。この申請については、すでにEMAの医薬品委員会（CHMP）による迅速審査の対象に指定されています。また、また、欧州医薬品庁（EMA）は、NSCLCに関しても販売承認申請（MAA）を受理しました。

ホジキンリンパ腫について

ホジキンリンパ腫は、白血球に発現するリンパ系のがんであり、ホジキン病とも呼ばれます。ホジキンリンパ腫は、2つの主なリンパ腫のうちの1つです。米国では、進行期ホジキンリンパ腫の5年生存率は約65%¹です。米国での診断年齢中央値は39歳²です。今年、新たに9,100例以上が診断され、1,100例以上が死亡すると推定³されます。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の腫瘍免疫領域への取り組みについて

過去数十年間、がん治療の中心は手術、放射線治療、殺細胞薬または分子標的治療による治療でしたが、進行性疾患の多くの患者さんにとって、生存期間の改善や生活の質の向上はなかなか得られないものでした。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社はこの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闘争機序を主とした薬剤による腫瘍免疫療法という革新的な分野の発展をリードしています。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、がん治療における、さまざまな相補的経路を標的とした腫瘍免疫療法における併用の可能性に関する研究を含め、さまざまながん腫において、種々の化合物および免疫学的アプローチを探索しています。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、がん患者さんの生存期間の改善やがんとともに生きる患者さんの生活の質の向上を目標に、腫瘍免疫学の科学の発展に尽力しています。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社と小野薬品工業の提携について

2011年、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、小野薬品工業と締結した提携契約により、当時、小野薬品工業がすべての権利を保有していた日本、韓国、台湾を除く各国でオプジーボを開発・販売する地域的権利を拡張しました。2014年7月23日、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社と小野薬品工業は、この戦略的提携契約をさらに拡張し、日本、韓国、台湾のがん患者向けに複数の免疫療法薬を単剤療法および併用療法として共同開発・商業化することに合意しました。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社について

ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、重篤な疾患を持つ患者を治療す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製薬企業です。詳細については、www.bms.com <米国本社のウェブサイト（英語）>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 スクイブ社の将来予測等に関する記述

本プレスリリースは、医薬品の研究、開発、および販売について、1995年民間有価証券訴訟改正法の趣旨の範疇に含まれる「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、転換または変更を来す内在的リスクと不確実性を伴っており、実際の成果また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、オプジーボが米国で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に関する記述は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社の事業に影響を与える多くの不確定要素、特にブリストル・マイヤーズ スクイブ社の2013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。

¹ 米国がん協会 Website 「ステージ別ホジキン病の生存率」 (2014年12月8日時点)

<http://www.cancer.org/cancer/hodgkindisease/detailedguide/hodgkin-disease-survival-rates>

² 米国国立がん研究所 監視疫学遠隔成績プログラム Website 「SEER 統計ファクトシート：ホジキンリンパ腫」

<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html> (2014年12月8日時点)

³ 米国がん協会 Website 「ホジキン病の主要統計とは？」 (2014年12月8日時点)

<http://www.cancer.org/cancer/hodgkindisease/detailedguide/hodgkin-disease-key-statistics>