

2021年5月21日

各位

**米国食品医薬品局が、術前補助化学放射線療法および完全切除後の
食道がんまたは胃食道接合部がん患者の術後補助療法としてオプジーボ®を承認**

本資料は、小野薬品工業と戦略的提携契約を締結しているブリストル マイヤーズ スクイブが2021年5月20日（米国現地時間）に発表した英語原文のプレスリリースを和文抄訳として提供するものです。和文抄訳の内容につきましては、英語原文が優先されます。
英語原文のプレスリリースは、<https://www.bms.com/media/press-releases.html> をご覧ください。

オプジーボについて

オプジーボは、programmed cell death-1 (PD-1) と PD-1 リガンドの経路を阻害することで身体の免疫系を利用して抗腫瘍免疫応答を再活性化する PD-1 免疫チェックポイント阻害薬です。がんを攻撃するために身体の免疫系を利用するオプジーボは、日本で2014年7月に悪性黒色腫で承認を取得以降、複数のがん腫において重要な治療選択肢となっています。現在、日本、韓国、台湾、中国、米国およびEUを含む65カ国以上で承認されています。

オプジーボの国内承認状況について

日本では、当社が2014年7月に「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能又は効果で承認を取得し、2014年9月に同適応症で発売しました。

その後、2015年12月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2016年8月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞がん」、2016年12月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」、2017年3月に「再発又は遠隔転移を有する頭頸部がん」、2017年9月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃がん」、2018年8月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」、および2020年2月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸がん」と「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道がん」の効能又は効果の追加承認を取得しました（9つのがん腫で承認）。

また、食道胃接合部がん、肝細胞がん、尿路上皮がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、膵がん、胆道がん等を対象とした臨床試験を実施中です。

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

本資料は、ブリistol マイヤーズ スクイブが 2021 年 5 月 20 日に発表しましたプレスリリースの和文抄訳であり、内容につきましては英語原文が優先されます。

米国食品医薬品局が、術前補助化学放射線療法および完全切除後の食道がんまたは胃食道接合部がん患者の術後補助療法としてオプジーボ®を承認

- オプジーボは、この患者集団において承認された初めてで唯一の免疫療法薬です。
- CheckMate -577 試験において、オプジーボは、プラセボと比較して、これらの患者において無病生存期間の中央値を 2 倍に延長しました¹。
- 今回の承認により、3 つのがん腫における術後補助療法として 2 つの適応が認められたことになり、がんの早期ステージにおけるオプジーボの役割が拡大します¹。

(ニュージャージー州プリンストン、2021 年 5 月 20 日) —ブリistol マイヤーズ スクイブ (NYSE : BMY/本社 : 米国ニューヨーク/CEO : ジョバンニ・カフォリオ) は、本日、米国食品医薬品局 (FDA) が、術前補助化学放射線療法 (CRT) を受け病理学的残存病変を認めた完全切除後の食道がんまたは胃食道接合部 (GEJ) がん患者の術後補助療法として、オプジーボ® (一般名 : ニボルマブ) (点滴静注) を承認したことを発表しました¹。この承認は、術前補助 CRT および完全切除後に病理学的残存病変を認めた食道がんまたは GEJ がん患者を対象に、オプジーボ (532 例) とプラセボ (262 例) を比較評価した第Ⅲ相 CheckMate -577 試験の結果に基づいています^{1,2}。

本試験において、オプジーボ群の無病生存期間 (DFS) の中央値は、プラセボ群と比較して 2 倍延長されました [オプジーボ群 : 22.4 カ月 ; 95%信頼区間 (CI) : 16.6 - 34.0 vs プラセボ群 : 11.0 カ月 ; 95% CI : 8.3 - 14.3]。オプジーボ群は、プラセボ群と比較して、再発または死亡リスクを 31% 低減しました [ハザード比 (HR) 0.69 ; 95% CI : 0.56 - 0.85 ; P=0.0003]¹。探索的解析において、腺がん患者 (563 例、70.9%) での DFS の中央値は、オプジーボ群で 19.4 カ月 (95% CI : 15.9 - 29.4)、プラセボ群で 11.1 カ月 (95% CI : 8.3 - 16.8) でした (非層別 HR 0.75 ; 95% CI : 0.59 - 0.96)。扁平上皮がん患者 (230 例、29%) での DFS の中央値は、オプジーボ群で 29.7 カ月 (95% CI : 14.4 - NE)、プラセボ群で 11.0 カ月 (95% CI : 7.6 - 17.8) でした (非層別 HR 0.61 ; 95% CI : 0.42 - 0.88)³。

ベイラー大学医学センター、Baylor Scott & White Charles A. Sammons がんセンター長で W.W. Caruth Jr. Endowed Chair of Immunology の Ronan J. Kelly (M.D., MBA) は、次のように述べています。「局所進行性食道がんおよび胃食道接合部がんは悪性度の高いがん腫であり、多くの場合、化学療法、放射線療法、手術を含む複数の治療アプローチを必要とします^{3,4,5,6,7,8}。術前補助 CRT と手術の後でさえ、病理学的完全奏効を達成しなかった患者さんでは再発リスクが高い場合があります^{2,3,7}。CheckMate -577 試験において、オプジーボは、プラセボと比較して、無病生存期間の中央値を 2 倍に延長し、オプジーボがこれらの患者さんにとって新しい標準治療になる可能性が示唆されました^{1,9}。これは喜ばしいニュースであり、新たな希望をもたらしてくれます。」

オプジーボの「警告および注意」には、次の事象が含まれています : 重篤かつ致死的な免疫介在性肺臓炎、免疫介在性大腸炎、免疫介在性肝炎および免疫介在性肝毒性、免疫介在性内分泌障害、免疫介在性腎炎および免疫介在性腎機能障害、免疫介在性皮膚関連副作用、その他の免疫介在性副作用、Infusion reaction、同種造血幹細胞移植 (HSCT) の合併症、胎児毒性、および多発性骨髄腫患者におけるサリドマイド類似体とデキサメタゾンの併用療法にオプジーボを追加投与した際 (比較対照試験以外では推奨されません) の死亡率の増加¹。詳細は「重要な安全性情報」の項目および以下の「CheckMate -577 試験における安全性プロファイルの抜粋」をご参照ください。

ブリistol マイヤーズ スクイブの心血管疾患・免疫疾患・がん担当の米国シニアバイスプレジデント兼ゼネラルマネジャーの Adam Lenkowsky は、次のように述べています。「術前補助 CRT 後に完全切除し、病理学的残存病変が認められた食道がんおよび胃食道接合部がんの患者さんは、再発の高いリスクに直面します。しかし、これらの患者さんに対する主な治療選択肢は、サーベイランスです^{3,7,9}。本日の承認は、患者さんにとって重要な一歩であると同時に、再発リスクを低減できる

可能性のあるがんの早期ステージを対象に、免疫療法による治療選択肢を開発する私たちのコミットメントにおいても意義のある進展です¹。」

今回の申請は、一刻も早く安全かつ有効な治療を患者さんにお届けすることを目的とする FDA のリアルタイムオンコロジーレビュー (RTOR) パイロットプログラムの下で審査されました¹⁰。この審査は、オーストラリア、カナダおよびスイスの保健当局による同時審査が可能である FDA の Project Orbis イニシアチブの下でも実施されました。

CheckMate -577 試験について

CheckMate -577 試験は、術前補助 CRT および完全切除を受け病理学的残存病変を認めた食道がんまたは GEJ がん患者の術後補助療法としてオプジーボを評価した多施設無作為化プラセボ対照二重盲検第Ⅲ相試験です^{1,2}。本試験において、術前に CRT を受けなかった患者、切除可能なステージ IV のがんを有する患者、自己免疫性疾患の患者、または副腎皮質ステロイド (1 日 10 mg を超えるプレドニゾンまたはそれに相当するもの) もしくはその他の免疫抑制剤による全身療法を要する疾患の患者は除外されました¹。本試験の主要評価項目は DFS (治験担当医師の評価による) でした¹。術前補助 CRT および外科的完全腫瘍切除 (トリモダリティ治療) 後に、患者 794 例は、オプジーボ 240 mg (532 例) またはプラセボ (262 例) のいずれかを 2 週間間隔で 16 週間にわたり点滴静注する群に無作為に割り付けられ、第 17 週目より、オプジーボ 480 mg またはプラセボを 4 週間間隔で点滴静注しました^{1,2}。投与は、再発または忍容できない毒性が認められるまで、最長 1 年の合計治療期間にわたり継続されました¹。

切除後の食道がんまたは GEJ がん患者の術後補助療法として、FDA が承認したオプジーボ (点滴静注) の用法用量は次のとおりです: オプジーボ 240 mg を 2 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注、またはオプジーボ 480 mg を 4 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注し、投与は、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで、最長 1 年間にわたり継続します¹。

CheckMate -577 試験における安全性プロファイルの抜粋

副作用により、患者の 12% がオプジーボの投与を中止し、28% が投与を延期しました¹。重篤な副作用がオプジーボ群の 33% で発現しました¹。オプジーボ群の 2% 以上で報告された重篤な副作用は、肺臓炎でした¹。心筋梗塞の致命的な副作用が、オプジーボ群の患者 1 例で発現しました¹。オプジーボ群の 20% 以上で一般的に報告された副作用は、疲労 (34%)、下痢 (29%)、悪心 (23%)、発疹 (21%)、筋骨格痛 (21%)、および咳嗽 (20%) でした¹。

食道がんおよび胃食道接合部がんについて

食道がんおよび胃食道接合部がんは、上部消化器がんに分類されます¹¹。

- **食道がん**は、食道の内層 (粘膜) で発生し増殖する消化器がんのひとつです¹¹。米国では、2021 年に約 19,260 人が新たに食道がんと診断され、15,530 人が亡くなると推定されています¹²。食道がんの最も一般的な組織型は、扁平上皮がんと腺がんの 2 つです¹¹。
- **胃食道接合部 (GEJ)** は、食道下部と胃が接続する領域です¹¹。GEJ がんの罹患率は増加傾向にあります^{13,14}。

オプジーボの適応症および安全性情報について

米国でのオプジーボの適応症および安全性情報については、原文リリースをご参照ください。

ブリストルマイヤーズスクイブ: がん患者さんのためのより良い未来を目指して

ブリストルマイヤーズスクイブは、「サイエンスを通じて、患者さんの人生に違いをもたらす」というビジョンを掲げています。がん研究で私たちが目指すのは、より良い健やかな日々をもたらす医薬品を患者さんにお届けすること、そして、がんの治癒を可能にすることです。私たちはこれまでも、さまざまながん腫において生存期間を改善してきました。その実績を足掛かりに、ブリストルマイヤーズスクイブの研究者は、患者さん一人ひとりに合わせた個別化医療の新たな地平を拓くとともに、革新的なデジタルプラットフォームによって得たデータをインサイトに変え、研究の着眼点を明らかにしています。卓越した科学的知見、最先端の技術および創薬プラットフォームにより、私たちは、あらゆる角度からがん治療にアプローチします。がんは、患者さんの人生のさまざまな場面に深刻な影響を及ぼします。ブリストルマイヤーズスクイブは、診断からサバイバー

シップまで、がん治療のすべての側面に違いをもたらすべく尽力しています。がん治療のリーダーである私たちは、がんと闘うすべての人々の力となり、より良い未来を築くべく取り組んでいます。

ブリストルマイヤーズスクイブ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北米以外の地域のうち、日本、韓国、台湾を除く世界各国におけるオプジーボの開発・商業化に関する権利を獲得しました。2014年7月23日、ブリストルマイヤーズスクイブと小野薬品工業は、この戦略的提携契約をさらに拡張し、日本、韓国、台湾のがん患者さん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・商業化することを合意しました。

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、深刻な病気を抱える患者さんを助けるための革新的な医薬品を開発し、提供することを使命とするグローバルなバイオファーマ製薬企業です。ブリストルマイヤーズスクイブに関する詳細については、BMS.com をご覧くださいか、[LinkedIn](#)、[Twitter](#)、[YouTube](#)、[Facebook](#) および [Instagram](#) をご覧ください。

セルジーン社およびジュノ・セラピューティクス社は、ブリストルマイヤーズスクイブの100%子会社です。米国以外のいくつかの国では、現地法の規定により、セルジーン社およびジュノ・セラピューティクス社は「Celgene, a Bristol Myers Squibb company」および「Juno Therapeutics, a Bristol Myers Squibb company」と称されています。

将来予測等に関する記述の注意事項

本プレスリリースは、特に医薬品の研究、開発および商業化について、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。歴史的事実ではないすべての記述は、将来予測であるか、将来予測であると見なされるものです。そうした将来予測に関する記述は過去の実績ならびに将来の業績、目標、計画および目的に関する現在の予想および予測に基づくものであり、今後数年間で予測が困難あるいは当社の支配下でない遅延、転換または変更を来す内的または外的要因を含む内在的リスク、仮定および不確実性を伴い、将来の業績、目標、計画および目的が、本文書で記述または示唆されている内容と大きく異なる結果となる可能性があります。これらのリスク、仮定、不確実性およびその他の要因には、特に、オプジーボが本プレスリリースに記載された追加の適応症で商業的に成功する可能性、およびそのような製品候補の本プレスリリースに記載された追加の適応症の承認の継続が検証試験における臨床的有用性の証明および記載を条件とする可能性が含まれます。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。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の事業と市場に影響を与える多くのリスクおよび不確定要素、特にブリストルマイヤーズスクイブの2020年12月31日に終了した事業年度通期報告書（Form 10-K）、その後の四半期報告書（Form 10-Q）および当期報告書（Form 8-K）など、当社が証券取引委員会に提出した報告書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。本プレスリリースに記載された将来予測等に関する記述は、本プレスリリースの発表日時点での予測であり、準拠法で特段の定めのない限り、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、公に更新または修正する義務を負うものではありません。

参考文献

1. *Opdivo* Prescribing Information. *Opdivo* U.S. Product Information. Last updated: May 2021. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
2. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy: first results of the CheckMate 577 study. Poster presented at: 2020 European Society for Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress. September 19-21, 2020.
3. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384:1191-203.

4. Kamarajah S, Navidi M, Wahed S, et al. Significance of Neoadjuvant Downstaging in Carcinoma of Esophagus and Gastroesophageal Junction. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:3182-3192.
5. Myint ZW and Goel G. Role of modern immunotherapy in gastrointestinal malignancies: a review of current clinical progress. *J. Hematol. Oncol.* (2017) 10:86,
6. Shah AB, Sommerer KR, Almhanna K. Immune checkpoint inhibitors in gastrointestinal malignancies: what can we learn from experience with other tumors? *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4:73.
7. Murphy MB, Lianchun X, Patel VR, et al. Pathological Complete Response in Patients With Esophageal Cancer After the Trimodality Approach: The Association With Baseline Variables and Survival—The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer*2017;123:4106-13.
8. Saeed NA, Mellon EA, Meredith KL, et al. Adjuvant chemotherapy and outcomes in esophageal carcinoma. *J Gastrointest Oncol*2017;8(5):816-824.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf2021. Updated March 9, 2021. Accessed April 27, 2021.
10. U.S. Food & Drug Administration. Real-Time Oncology Review Pilot Program. <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/real-time-oncology-review-pilot-program>. Updated March 31, 2021. Accessed April 26, 2021.
11. American Cancer Society. What is Cancer of the Esophagus? <https://www.cancer.org/cancer/esophagus-cancer/about/what-is-cancer-of-the-esophagus.html>. Updated March 20, 2020. Accessed April 26, 2021.
12. American Cancer Society. Key Statistics for Esophageal Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/esophagus-cancer/about/key-statistics.html>. Updated January 12, 2021. Accessed April 26, 2021.
13. Murphy AG, Lynch D and Kelly RJ. State of the art management of metastatic gastroesophageal cancer. *Ann Transl Med*. 2015;3(16):236.
14. Bhurwal A, Brahmbatt B, Choudhry A, et al. Incidence of GE junction cancer continues to rise - analysis of SEER database. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;89(6):AB362.<https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.03.522>.