

2022年5月30日

各位

**米国食品医薬品局が、切除不能な進行または転移性食道扁平上皮がんの  
ファーストライン治療薬として、オプジーボ®による2種類のレジメンを承認**

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2022年5月27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癌」、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癌」、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・再発の胃癌」、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」、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・直腸癌」と「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌」、2021年12月に「原発不明癌」、および2022年3月に「尿路上皮癌における術後補助療法」の効能又は効果の承認を取得しました。（11種のがん腫で承認）。

また、肝細胞がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、膵がん等を対象とした臨床試験も実施中です。

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 2022 年 5 月 27 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、切除不能な進行または転移性食道扁平上皮がんのファーストライン治療薬として、オプジーボ®による 2 種類のレジメンを承認

- オプジーボと化学療法の併用療法およびオプジーボとヤーボイ®の併用療法は、化学療法と比較して、全生存期間の改善を示した第Ⅲ相試験に基づいて承認されました<sup>1,2</sup>。
- オプジーボによる治療法は、上部胃食道がんでは 5 つの適応で承認されています<sup>1</sup>。

(ニュージャージー州プリンストン、2022 年 5 月 27 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、PD-L1 発現レベルにかかわらず、切除不能な進行または転移性食道扁平上皮がん (ESCC) 成人患者のファーストライン治療薬として、オプジーボ® (一般名 : ニボルマブ) 点滴静注とフルオロピリミジン系およびプラチナ系薬剤を含む化学療法の併用療法およびオプジーボとヤーボイ® (一般名 : イピリムマブ) の併用療法の両方を承認したことを発表しました。両承認は、ファーストラインの ESCC を対象とした免疫療法薬として最大規模の第Ⅲ相試験であり、オプジーボと化学療法の併用療法 (321 例) およびオプジーボとヤーボイの併用療法 (325 例) をそれぞれ化学療法 (324 例) と比較評価した第Ⅲ相 CheckMate -648 試験の結果に基づいています<sup>1</sup>。

本試験において、オプジーボと化学療法の併用療法は、化学療法と比較して、副次評価項目であり階層的に検定された全無作為化患者における全生存期間 (OS) (ハザード比 [HR] 0.74、95% 信頼区間 [CI] : 0.61 - 0.90、P=0.0021)、および主要評価項目である PD-L1 陽性 (1%以上) 患者における OS (HR 0.54、95% CI : 0.41 - 0.71、P<0.0001) の両方で、良好な結果を示しました<sup>1,2</sup>。全無作為化患者における OS の中央値 (mOS) は、オプジーボと化学療法の併用療法群で 13.2 カ月 (95% CI : 11.1 - 15.7)、化学療法群では 10.7 カ月 (95% CI : 9.4 - 11.9) でした<sup>1</sup>。PD-L1 陽性 (1%以上) 患者における mOS は、オプジーボと化学療法の併用療法群で 15.4 カ月 (95% CI : 11.9 - 19.5)、化学療法群では 9.1 カ月 (95% CI : 7.7 - 10) でした<sup>1</sup>。階層的に検定された副次評価項目である全無作為化患者における無増悪生存期間 (PFS) の中央値は、オプジーボと化学療法の併用療法群で 5.8 カ月 (95% CI : 5.6 - 7.0)、化学療法群では 5.6 カ月 (95% CI : 4.3 - 5.9) でした (HR 0.81 ; 95% CI : 0.67 - 0.99、P=有意差なし)。あらかじめ計画された解析において、PFS の統計学的な有意差は認められませんでした<sup>1</sup>。もう一つの主要評価項目である PD-L1 陽性 (1%以上) 患者における PFS の中央値は、オプジーボと化学療法の併用療法群で 6.9 カ月 (95% CI : 5.7 - 8.3)、化学療法群では 4.4 カ月 (95% CI : 2.9 - 5.8) でした (HR 0.65 ; 95% CI : 0.49 - 0.86、P=0.0023)<sup>1</sup>。

オプジーボとヤーボイの併用療法も、化学療法と比較して、副次評価項目であり階層的に検定された全無作為化患者における OS (HR 0.78、95% CI : 0.65 - 0.95、P=0.0110) および主要評価項目である PD-L1 陽性 (1%以上) 患者における OS (HR 0.64、95% CI : 0.49 - 0.84、P=0.0010) を改善しました<sup>1,2</sup>。全無作為化患者における mOS は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 12.8 カ月 (95% CI : 11.3 - 15.5)、化学療法群で 10.7 カ月 (95% CI : 9.4 - 11.9) であり、PD-L1 陽性 (1%以上) 患者における mOS は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 13.7 カ月 (95% CI : 11.2 - 17.0)、化学療法群で 9.1 カ月 (95% CI : 7.7 - 10) でした<sup>1</sup>。もう一つの主要評価項目である PD-L1 陽性 (1%以上) 患者における PFS の中央値は、オプジーボとヤーボイの併用療法群で 4.0 カ月 (95% CI : 2.4 - 4.9)、化学療法群で 4.4 カ月 (95% CI : 2.9 - 5.8) でした (HR 1.02 ; 95% CI : 0.78 - 1.34、P=有意差なし)。あらかじめ計画された解析において、PFS の統計学的な有意差は認められませんでした<sup>1,2</sup>。PD-L1 発現レベルが 1%以上の患者集団における PFS の中央値で統計学的な有意差がなかったため、全無作為化患者集団での階層的な検定は行われませんでした。

オプジーボ単剤およびオプジーボとヤーボイの併用療法の「警告および注意」には、次の事象が含まれています : 重度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<sup>1</sup>。詳細は「重要な安全性情報」の項目をご参照ください。

**CheckMate -648** 試験の共同筆頭著者および米国治験責任医師であり、米国テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター消化器腫瘍内科教授の Jaffer A. Ajani (M.D.) は、次のように述べています。

「本日の承認は、進行または転移性食道扁平上皮がんの多くの患者さんと腫瘍科医にとって喜ばしいニュースです。切除不能な進行または転移性食道扁平上皮がんは治療が難しく、ファーストライン治療において生存期間を延長する可能性のある新しい治療選択肢が必要とされています<sup>3,4</sup>。

**CheckMate -648** 試験では、オプジーボによる 2 種類の併用療法が、化学療法と比較して生存ベネフィットを示し、PD-L1 発現レベルにかかわらず使用できる新しい治療選択肢がもたらされました<sup>1</sup>。」

今回の申請は、一刻も早く安全かつ有効な治療薬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<sup>5</sup>。

ブリストルマイヤーズスクイブのシニアバイスプレジデント兼心血管疾患・免疫疾患・がん米国担当のゼネラルマネジャーの Adam Lenkowsky は、次のように述べています。「ブリストルマイヤーズスクイブでは、進行または転移性食道扁平上皮がんを含め、上部胃食道がんの多くの患者さんのニーズを理解しており、PD-L1 発現レベルや組織型にかかわらず生存ベネフィットが実証された新しい治療選択肢をお届けすべく注力しています<sup>6</sup>。本日の承認により、新たに診断された切除不能な進行または転移性食道扁平上皮がん患者さんに対し、オプジーボと化学療法の併用療法と、免疫療法薬 2 剤による初めての治療選択肢となるオプジーボとヤーボイの併用療法という、免疫療法薬による 2 種類のファーストライン治療のレジメンを一度に届けられるようになり、上部胃食道がんにおいてオプジーボによるレジメンの果たす役割がいつそう強化されるでしょう<sup>1</sup>。」

### **CheckMate -648 試験について**

**CheckMate -648** 試験は、未治療の切除不能な進行、再発または転移性食道扁平上皮がんの成人患者を対象に、オプジーボとヤーボイの併用療法またはオプジーボと化学療法（フルオロウラシルとシスプラチン）の併用療法を化学療法（フルオロウラシルとシスプラチンの併用療法）と比較評価した無作為化第Ⅲ相臨床試験です<sup>1,2</sup>。本試験の主要評価項目は、オプジーボによる 2 種類の併用療法を化学療法と比較した PD-L1 陽性（1%以上）患者における全生存期間（OS）および盲検下独立中央評価委員会（BICR）の評価による無増悪生存期間（PFS）です<sup>2</sup>。本試験の副次評価項目である全無作為化患者集団における OS および BICR の評価による PFS は、対応する主要評価項目が有意であった場合のみ階層的に検定されました<sup>1,2</sup>。

オプジーボとヤーボイの併用療法群には、オプジーボ 3 mg/kg を 2 週間間隔およびヤーボイ 1 mg/kg を 6 週間間隔で、病勢進行もしくは忍容できない毒性が認められるまで、最長 2 年間にわたり投与しました<sup>1,2</sup>。オプジーボと化学療法の併用療法群には、4 週間を 1 サイクルとして、オプジーボ 240 mg を 1 日目と 15 日目に、フルオロウラシル 800 mg/m<sup>2</sup>/day を 1 日目から 5 日目まで（5 日間）、シスプラチン 80 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に投与しました<sup>1,2</sup>。オプジーボの投与は、病勢進行もしくは忍容できない毒性が認められるまで、最長 2 年間にわたり継続されました<sup>1,2</sup>。オプジーボと化学療法の併用療法群で、フルオロウラシルおよび／またはシスプラチンの投与を中止した患者には、治療レジメンのほかの薬剤による治療継続が許可されました<sup>2</sup>。ヤーボイ関連の副作用によって併用療法を中止した患者には、オプジーボ単剤による治療継続が許可されました<sup>2</sup>。

### **CheckMate -648 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 39%がオプジーボおよび／または化学療法の投与を中止し、71%が投与を延期しました<sup>1</sup>。重篤な副作用が、オプジーボと化学療法の併用療法群の 62%で発現しました<sup>1</sup>。オプジーボと化学療法の併用療法群で頻繁（2%以上）に報告された重篤な副作用は、肺炎（11%）、嚥下障害（7%）、食道狭窄（2.9%）、急性腎障害（2.9%）および発熱（2.3%）でした<sup>1</sup>。致死的な副作用がオプジーボと化学療法の併用療法群の 5 例（1.6%）で発現し、これらには、肺臓炎、腸壁気腫症、肺炎および急性腎障害が含まれました<sup>1</sup>。オプジーボと化学療法の併用療法群で多く（20%以上）報告された副作用は、悪心（65%）、食欲減退（51%）、疲労（47%）、便秘（44%）、口内炎（44%）、下痢（29%）および嘔吐（23%）でした<sup>1</sup>。

副作用により、患者の 23%がオブジーボおよび／またはヤーボイの投与を中止し、46%が投与を延期しました<sup>1</sup>。重篤な副作用が、オブジーボとヤーボイの併用療法群の 69%で発現しました<sup>1</sup>。オブジーボとヤーボイの併用療法群で頻繁（2%以上）に報告された重篤な副作用は、肺炎（10%）、発熱（4.3%）、肺臓炎（4%）、誤嚥性肺炎（3.7%）、嚥下障害（3.7%）、肝機能異常（2.8%）、食欲減退（2.8%）、副腎不全（2.5%）および脱水（2.5%）でした<sup>1</sup>。致死的な副作用がオブジーボとヤーボイの併用療法群の 5 例（1.6%）で発現し、これらには、肺臓炎、間質性肺疾患、肺塞栓症および急性呼吸促迫症候群が含まれました<sup>1</sup>。オブジーボとヤーボイの併用療法群で多く（20%以上）報告された副作用は、発疹（31%）、疲労（28%）、発熱（23%）、悪心（22%）、下痢（22%）および便秘（20%）でした<sup>1</sup>。

## 食道がんについて

米国では、2022 年だけで約 20,640 人が新たに食道がんと診断され、約 16,410 人が食道がんで亡くなると推測されています<sup>7</sup>。患者の飲食に影響を及ぼす食道がんは、食道の内層（粘膜）で発生し増殖する胃食道がんの一種です<sup>8,9</sup>。通常、この粘膜は扁平細胞で覆われています<sup>9</sup>。この細胞で発生するがんは扁平上皮がんと呼ばれ、食道の上部から中部で最も多く見つかると、米国における食道がんに占める割合は 30%未満です<sup>9</sup>。食道がん患者の約 39%が、より治療困難な場合が多い進行期に診断されます<sup>10</sup>。

## 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、診断からサバイバレッジまで、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。

## オブジーボについて

オブジーボは、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ブジーボは、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。

業界をリードするオブジーボのグローバル開発プログラムは、ブリストルマイヤーズスクイブのがん免疫療法における科学的知見に基づいており、さまざまながん腫を対象に、第Ⅲ相試験を含む全段階において広範な臨床試験が実施されています。今日に至るまで、オブジーボの臨床試験プログラムには、35,000 人以上の患者さんが参加しています。オブジーボの臨床試験は、治療におけるバイオマーカーの役割、特に、一連の PD-L1 の発現状況においてオブジーボが患者さんにどのようなベネフィットをもたらすかについて理解を深めることに役立っています。

オブジーボは、2014 年 7 月に承認を取得した世界初の PD-1 免疫チェックポイント阻害薬となり、現在、米国、欧州、日本および中国を含む 65 カ国以上で承認されています。2015 年 10 月、ブリストルマイヤーズスクイブは、オブジーボとヤーボイの併用療法において転移性悪性黒色腫の適応でがん免疫療法薬の併用療法として初めて承認を取得し、現在、米国と欧州を含む 50 カ国以上で承認されています。

## ヤーボイについて

ヤーボイは細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) に結合する遺伝子組み換えヒトモノクローナル抗体です。CTLA-4 は、T 細胞の活性化を抑制する調節因子です。ヤーボイは CTLA-4 と結合し、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 が阻害されると、腫瘍浸潤エフェクター T 細胞の活性化と増殖など、T 細胞の活性化と増殖が促されることが明らかになっています。また、CTLA-4 のシグナル伝達が阻害されると、制御性 T 細胞の機能が低下し、抗腫

瘍免疫応答を含む T 細胞の反応性が全体的に向上する可能性があります。2011 年 3 月 25 日、米国食品医薬品局 (FDA) は、切除不能または転移性悪性黒色腫患者の治療薬として、ヤーボイ 3 mg/kg 単剤療法を承認しました。現在、ヤーボイは切除不能または転移性悪性黒色腫患者の治療薬として 50 カ国以上で承認されています。ヤーボイに関しては、複数のがん腫で、幅広い開発プログラムが進められています。

### オブジーボとヤーボイの適応症および安全性情報について

米国でのオブジーボとヤーボイ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ブジーボの開発・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](http://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にない遅延、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、オブジーボとヤーボイまたは化学療法の併用療法の本プレスリリースに記載された追加の適応症が商業的に成功する可能性、販売承認が得られた場合にその使用が著しく制限される可能性、およびそのような併用療法の本プレスリリースに記載された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ています。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 2021 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 2022. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.
2. Chau I, Doki Y, Ajani JA, et al. Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab plus Chemotherapy versus Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: First Results of the CheckMate 648 study. Poster presented at: 2021 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Virtual Congress. June 4-8, 2021.
3. American Cancer Society. Treating Esophageal Cancer by Stage. <https://www.cancer.org/cancer/esophagus-cancer/treating/by-stage.html>. Updated May 21, 2021. Accessed April 7, 2022.
4. Dahiya DS, Kichloo A, Singh J, et al. Current Immunotherapy in Gastrointestinal Malignancies A Review. J Investig Med. 2021;69:689-696.
5. U.S. Food & Drug Administration. Real-Time Oncology Review Pilot Program. <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/real-time-oncology-review>. Updated March 10, 2022. Accessed May 24, 2022.
6. Myint ZW, Goel G. Role of Modern Immunotherapy in Gastrointestinal Malignancies: a Review of Current Clinical Progress. J Hematol Oncol. 2017 Apr 24;10(1):86.
7. American Cancer Society. Key Statistics for Esophageal Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/esophagus-cancer/about/key-statistics.html>. Updated January 12, 2022. Accessed May 24, 2022.
8. PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Esophageal Cancer Treatment (Adult). <https://www.cancer.gov/types/esophageal/patient/esophageal-treatment-pdq>. Last updated: November 18, 2021. Accessed May 24, 2022. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
9. 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 May 24, 2022.
10. SEER. Cancer Stat Facts: Esophageal Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>. Accessed May 24, 2022.