

2020年11月27日

各位

小野薬品工業株式会社
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社**オプジーボおよびヤーボイに関する併用療法****切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌を対象とした併用療法に係る一部変更承認を取得**

小野薬品工業株式会社（本社：大阪市中央区、代表取締役社長：相良 暁、以下、小野薬品）とブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社（本社：東京都新宿区、代表取締役社長：ジャン＝クリストフ・バルラン、以下、BMSKK）は、本日、ヒト型抗ヒト programmed cell death-1 (PD-1) モノクローナル抗体「オプジーボ®（一般名：ニボルマブ）点滴静注」（以下、オプジーボ）とヒト型抗ヒト cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) モノクローナル抗体「ヤーボイ®（一般名：イピリムマブ）点滴静注液」（以下、ヤーボイ）について、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能又は効果に対して、以下の併用療法に係る国内製造販売承認事項一部変更承認を取得しましたので、お知らせします。

- ① オプジーボとヤーボイとの併用療法（小野薬品/BMSKK）
- ② オプジーボとヤーボイおよびプラチナ製剤を含む化学療法との併用療法（小野薬品/BMSKK）
- ③ オプジーボとプラチナ製剤を含む化学療法との併用療法（小野薬品）

注：カッコ内は、各社の製品について承認を受けた企業です（オプジーボ：小野薬品、ヤーボイ：BMSKK）。

今回の承認取得は、小野薬品とブリistol マイヤーズ スクイブ（NYSE：BMY、以下、BMS）が、実施した以下の臨床試験の結果に基づいています。

- ①と③については、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に、オプジーボ単剤療法、オプジーボとヤーボイの併用療法又はオプジーボとプラチナ製剤を含む2剤化学療法との併用療法を、プラチナ製剤を含む2剤化学療法と比較した複数のパートで構成された多施設国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相臨床試験（CheckMate-227 試験）
- ②については、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、オプジーボとヤーボイの併用療法にプラチナ製剤を含む2剤化学療法（2 サイクル）を追加した併用療法を、プラチナ製剤を含む2剤化学療法と比較した多施設国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相臨床試験（CheckMate -9LA 試験）

CheckMate-227 試験について

本試験は、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、オプジーボ単剤療法、オプジーボとヤーボイの併用療法又はオプジーボとプラチナ製剤を含む2剤化学療法との併用療法を、プラチナ製剤を含む2剤化学療法と比較した複数のパートで構成された多施設国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相臨床試験です。本試験は、以下の3つのパートより構成されています。

- 1) Part 1a : PD-L1 発現レベルが1%以上の患者を対象にオプジーボとヤーボイの併用療法又はオプジーボ単剤療法の有効性及び安全性を検討

- 2) Part 1b : PD-L1 発現レベルが 1%未満の患者を対象にオプジーボとヤーボイの併用療法又はオプジーボとプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法の併用療法の有効性及び安全性を検討
- 3) Part 2 : PD-L1 発現レベルにかかわらず、オプジーボとプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法の併用療法の有効性及び安全性を検討

Part 1 におけるオプジーボとヤーボイの併用療法では、オプジーボ 3 mg/kg (2 週間間隔) およびヤーボイ 1 mg/kg (6 週間間隔) が投与され、病勢進行または忍容できない毒性の発現が認められるまで最長 24 カ月間、継続投与されました。Part 1 および Part 2 におけるオプジーボとプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法の併用療法では、オプジーボ 360 mg (3 週間間隔) および組織型に基づくプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法 (3 週間間隔) を最大 4 サイクル投与し、病勢進行または忍容できない毒性の発現が認められるまで最長 24 カ月間、オプジーボが継続投与されました。なお、非扁平上皮がんの患者については、4 サイクルの化学療法終了後に疾患進行が認められなかった場合、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで、オプジーボとペメトレキセドによる維持療法を継続できることとしました。Part 1 においては、Part 1a の PD-L1 発現レベルが 1%以上の患者における全生存期間 (OS) が主要評価の一つとして設定されました。Part 2 においては、非扁平上皮がんの OS が主要評価項目として設定されました。

CheckMate -9LA 試験について

CheckMate -9LA 試験は、PD-L1 発現レベルおよび腫瘍の組織型にかかわらず、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、オプジーボ 360 mg (3 週間間隔)、ヤーボイ 1 mg/kg (6 週間間隔) にプラチナ製剤を含む 2 剤化学療法 (3 週間間隔で 2 サイクル) を追加した併用療法を、プラチナ製剤を含む 2 剤化学療法と比較した多施設国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相臨床試験です。併用療法群の患者は、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 24 カ月間投与されました。対照群の患者は、病勢進行または毒性が認められるまで、最大 4 サイクルの化学療法および (適格であれば) ペメトレキセドによる維持療法を任意で施行しました。本試験の主要評価項目は、Intent-to-treat (ITT) 集団での OS です。副次評価項目は、無増悪生存期間 (PFS)、奏効率 (ORR) およびバイオマーカーに基づく有効性判定です。

肺がんについて

肺がんは、気管、気管支および肺胞の細胞が悪性化した腫瘍であると考えられています。肺がんは、組織型によって小細胞肺がんと非小細胞肺がん (NSCLC) の 2 種類に分類されます。NSCLC は、肺がんの中で最も一般的な型の一つであり、肺がんの約 80-85% を占めています¹⁾。さらに、NSCLC は腺がん (肺がんの 40%)、扁平上皮がん (同 25%)、大細胞がん (同 10%) などに分類されます²⁾。肺がんは、日本では年間約 11.8 万人 (世界全体で約 209 万人) が新たに診断されています。肺がんによる死亡者数は、日本では年間約 8.1 万人 (世界全体で約 176 万人) と推定されており、いずれもがんによる死亡原因の第 1 位となっています³⁾。生存率は、診断された際の進行度 (ステージ) とがんの種類によって異なります。転移性肺がんと診断された患者の 5 年生存率は約 5% です。

- 1) American Cancer Society; What Is Non-Small Cell Lung Cancer? : <https://www.cancer.org/content/cancer/en/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>
- 2) Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, National Cancer Institute: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_12_toc
- 3) Globocan 2018; Lung Cancer: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. World Health Organization. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>

オブジーボ®点滴静注の概要

製品名	オブジーボ®点滴静注 20mg、同100mg、同120mg、同240mg
一般名 (JAN)	ニボルマブ (遺伝子組換え)
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○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 ○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 ○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 ○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
用法及び用量	<p>〈悪性黒色腫〉 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 ヶ月間までとする。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 80mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240 mg を 2 週間間隔又は 1回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>〈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〉 通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。 イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回 240mg を 2 週間間隔又は 1回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</p>

	<p>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、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、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、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〉</p> <p>通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。</p>
製造販売	小野薬品工業株式会社
プロモーション提携	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

※今回の承認による改訂箇所は下線で表示

ヤーボイ®点滴静注液の概要

製品名	ヤーボイ®点滴静注液50mg
一般名（JAN）	イピリムマブ（遺伝子組換え）
効能又は効果	<p>○根治切除不能な悪性黒色腫</p> <p>○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</p> <p>○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</p> <p>○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p>
用法及び用量	<p>〈根治切除不能な悪性黒色腫〉</p> <p>通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回 3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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〉</p> <p>ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回 1mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。</p> <p>〈<u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u>〉</p> <p><u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回 1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。</u></p>
製造販売	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
プロモーション提携	小野薬品工業株式会社
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

※今回の承認による改訂箇所は下線で表示

オブジーボについて

オブジーボは、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ブジーボは、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。

日本では、2014年9月に根治切除不能な悪性黒色腫の治療薬として発売され、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悪性黒色腫の術後補助療法、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、およびがん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道がんの承認を取得しました。

また、食道胃接合部がん、小細胞肺癌、肝細胞がん、膠芽腫、尿路上皮がん、卵巣がん、膀胱がん、膵がん、胆道がんなどを対象とした臨床試験も実施中です。

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の、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を適応として、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の治療薬として60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。

日本においては、2015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ました。

小野薬品工業株式会社とブリストルマイヤーズスクイブの提携について

2011年、小野薬品は、ブリストルマイヤーズスクイブと締結した提携契約により、当時、小野薬品がオプジーボに関する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供与しました。2014年7月、小野薬品とブリストルマイヤーズスクイブは、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。

以上