

2021年5月27日

各位

小野薬品工業株式会社  
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

**オプジーボとヤーボイの併用療法  
「切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」への適応拡大に対する  
製造販売承認事項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 曜、以下、小野薬品）とブリストル・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 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 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）の併用療法について、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対する効能又は効果に対する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。

今回の承認は、未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者を対象に、オプジーボとヤーボイの併用療法をプラチナ製剤を含む標準治療の化学療法（ペメトレキセドとシスプラチニンまたはカルボプラチニンの併用療法）と比較評価した多施設国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相臨床試験（CheckMate -743 試験）であらかじめ計画されていた中間解析の結果に基づいています。本解析において、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、主要評価項目である全生存期間（OS）の有意な延長を達成しました。本試験で認められたオプジーボとヤーボイの併用療法の安全性プロファイルは、本併用療法でこれまでに認められているものと一貫していました。

悪性胸膜中皮腫は、胸腔表面を覆う中皮やその下の結合組織の未分化な間葉細胞に由来する悪性腫瘍です。日本では、悪性胸膜中皮腫の総患者数は約 2,000 人と推定されています\*。その発症原因は職業環境及び生活環境から吸入した石綿（アスベスト）との関連が高く、石綿曝露から約 30~50 年という非常に長い期間を経て発症することが知られています。悪性胸膜中皮腫に対する標準治療としては、ペメトレキセドとシスプラチニンの併用療法が行われています。今回の承認により、オプジーボとヤーボイの併用療法が悪性胸膜中皮腫の患者さんにとって新たな治療選択肢になるものと期待されています。

\*：厚生労働省大臣官房 統計情報部、平成 29 年患者調査

**CheckMate -743 試験について**

CheckMate -743 試験は、未治療の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、オプジーボとヤーボイの併用療法を、化学療法（ペメトレキセドとシスプラチニンまたはカルボプラチニンの併用療法）と比較評価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。本試験では、患者はオプジーボ 3 mg/kg を 2 週間間隔とヤーボイ 1 mg/kg を 6 週間間隔で、最長 24 カ月間投与する群、またはシスプラチニン 75 mg/m<sup>2</sup> またはカルボプラチニン血中濃度曲線下面積（AUC 5）とペメトレキセド 500 mg/m<sup>2</sup> の併用療法を、21 日間を 1 サイクルとして、最大 6 サイクル投与する群に無作為に割り付けられました。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継続されました。本試験の主要評価項目は、全無作為化集団における OS でした。主な副次評価項目は、奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）および無増悪生存期間（PFS）でした。

## オプジー<sup>®</sup>点滴静注の概要

製品名	オプジー <sup>®</sup> 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"> <li>○悪性黒色腫</li> <li>○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</li> <li>○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</li> <li>○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</li> <li>○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌</li> <li>○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</li> <li>○<u>がん化学療法後に増悪した</u>切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫</li> <li>○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</li> <li>○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</li> </ul>
用法及び用量	<p><b>〈悪性黒色腫〉</b>          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 カ月間までとする。</p> <p>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><b>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</b>          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> <p>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 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p><b>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</b>          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> <p>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><b>〈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〉</b>          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> <p><u>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 2 週間間隔又は 1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。</u></p> <p><b>〈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〉</b>          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>

	<p>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、<u>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</u>、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	ブリストル・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	<ul style="list-style-type: none"> <li>○根治切除不能な悪性黒色腫</li> <li>○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</li> <li>○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</li> <li>○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</li> <li>○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫</li> </ul>
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>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <p>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。</p> <p>〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉</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 6 週間間隔で点滴静注する。</p>
製造販売	ブリストル・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

## オプジーボについて

オプジーボは、programmed 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。

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・再発の非小細胞肺がん、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、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、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 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。日本においては、2015 年 7 月に、根治切除不能な悪性黒色腫を適応とする製造販売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 (BMS) 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 BMS 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