

2020年12月17日

各位

小野薬品工業株式会社

OPDIVO® 20mg、100mg Inj.
韓国において「進行・再発の非小細胞肺がんのファーストライン治療」に対する
効能又は効果の追加承認を取得

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、当社）は、12月16日に、韓国現地法人である韓国小野薬品工業株式会社（以下、韓国小野）が、ヒト型抗ヒト programmed death-1 (PD-1) モノクローナル抗体「OPDIVO®（一般名：ニボルマブ）20mg、100mg Inj.」（以下、オブジーボ）について、以下の併用療法において「EGFR または ALK 遺伝子変異陰性の進行・再発の非小細胞肺がんのファーストライン治療」の効能又は効果の追加承認を韓国食品医薬品安全処（MFDS）から取得しましたので、お知らせします。

- ① オブジーボとヤーボイ*との併用療法（PD-L1 発現率が 1%以上の患者）
 - ② オブ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
- * ヤーボイ：ヒト型抗ヒト cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) モノクローナル抗体「YERVOY®（一般名：イピリムマブ）点滴静注液」

今回の承認は、当社とブリストルマイヤーズスクイブ社（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。

- 上記①： **CheckMate-227 試験（Part 1a）**：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん（NSCLC）患者を対象に、オブジーボ単剤療法、オブジーボとヤーボイの併用療法またはオブ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
- 上記②： **CheckMate -9LA 試験**：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、オブ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-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、オブジーボ単剤療法、オブジーボとヤーボイの併用療法又はオブ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ブジーボとヤーボイの併用療法又はオブ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ブジーボとヤーボイの併用療法又はオブ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、オブ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 におけるオブジーボとヤーボイの併用療法では、オブジーボ 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 1a の主要評価項目の一つは、PD-L1 発現レベルが 1%以上の患者における全生存期間（OS）でした。

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 でした。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した。

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（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、韓国では年間約 2.9 万人³⁾（世界全体で約 209 万人⁴⁾）が新たに診断されています。肺がんによる死亡者数は、韓国では年間約 2 万人³⁾（世界全体で約 176 万人⁴⁾）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。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。

韓国小野は、オプジーボがより適正に使用されるために、安全性および有効性に関する臨床データを集積して、必要な措置を講じていきます。なお、韓国においては、2014 年 7 月に当社と BMS が締結した戦略的提携関係に基づき、引き続き韓国小野と韓国 BMS が共同で販売を促進していきます。

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; Patient Fact Sheets, Korea, Republic of. World Health Organization:

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/410-korea-republic-of-fact-sheets.pdf>

4) Globocan 2018; Patient Fact Sheets, World. World Health Organization:

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>

OPDIVO® 20mg、100mg Inj.の概要

製品名	OPDIVO® 20mg、100mg Inj.
一般名 (INN)	ニボルマブ
効能又は効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 悪性黒色腫 <ul style="list-style-type: none"> • 切除不能または転移性の悪性黒色腫の単剤療法またはイピリムマブとの併用療法 • 根治切除後のリンパ節転移を伴うまたは転移性悪性黒色腫患者の術後補助療法 2. 非小細胞肺癌 <ul style="list-style-type: none"> • <u>イピリムマブとの併用による、PD-L1 発現率が 1%以上で、EGFR または ALK 遺伝子変異陰性の進行・再発の非小細胞肺癌のファーストライン治療</u> • <u>イピリムマブおよびプラチナ製剤を含む化学療法 2 サイクルとの併用による、EGFR または ALK 遺伝子変異陰性の進行・再発の非小細胞肺癌のファーストライン治療</u> • 単剤療法として、プラチナ製剤を含む化学療法に不応の局所進行非小細胞肺癌 3. 進行期腎細胞がん <ul style="list-style-type: none"> • 単剤療法として、血管新生抑制の治療歴を有する進行期腎細胞がん • イピリムマブとの併用療法として、未治療の中および高リスク進行期腎細胞がん 4. 古典的ホジキンリンパ腫 <ul style="list-style-type: none"> • 自家造血幹細胞移植 (HSCT) および移植前または移植後のブレンツキシマブベドチンによる治療後に再発または進行した古典的ホジキンリンパ腫 5. 頭頸部扁平上皮がん <ul style="list-style-type: none"> • プラチナ製剤による治療中または治療後に病勢進行した再発または転移性頭頸部扁平上皮がん 6. 尿路上皮がん <ul style="list-style-type: none"> • プラチナ製剤を含む化学療法による治療中または治療後に病勢進行した局所進行または転移性尿路上皮がん • プラチナ製剤を含む化学療法による術前または術後補助療法から 12 カ月以内に病勢進行した局所進行または転移性尿路上皮がん 7. 胃腺がんまたは食道胃接合部腺がん <ul style="list-style-type: none"> • 2 レジメン以上の化学療法後の進行または再発の胃腺がんまたは食道胃接合部腺がん 8. 食道扁平上皮がん <ul style="list-style-type: none"> • フッ化ピリミジン系薬剤およびプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応または不耐の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮がん
用法及び用量	<p><単剤療法></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部扁平上皮がん、尿路上皮がん、胃腺がんまたは食道胃接合部腺がん 以下のいずれかの用法・用量で点滴静注する。悪性黒色腫の術後補助療法の場合、投与期間は、最長で1年までとする。 <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg を 2 週間間隔 • 240 mg を 2 週間間隔 • 480 mg を 4 週間間隔 2. 食道扁平上皮がん オブジーボとして、以下のいずれかの用法・用量で点滴静注する。 <ul style="list-style-type: none"> • 240 mg を 2 週間間隔 • 480 mg を 4 週間間隔

	<p><併用療法></p> <p>1. 悪性黒色腫 イピリムマブ併用療法として、3週間間隔で4回、オブジーボ 1 mg/kg を点滴静注した後、同日イピリムマブ 3 mg/kg を90分以上かけて点滴静注する。その後、以下のいずれかの用法・用量でオブジーボを点滴静注する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg を2週間間隔 • 240 mg を2週間間隔 • 480 mg を4週間間隔 <p>2. 非小細胞肺癌 イピリムマブ併用療法として、オブジーボ 3 mg/kg を2週間間隔で、イピリムマブ 1 mg/kg を6週間間隔で点滴静注する。投与期間は、最長で2年までとする。</p> <p><u>イピリムマブおよびプラチナ製剤を含む化学療法との併用療法として、オブジーボ 360 mg を3週間間隔で、イピリムマブ 1 mg/kg を6週間間隔で、プラチナ製剤を含む化学療法 2 サイクルを3週間間隔で点滴静注する。投与期間は、最長で2年までとする。</u></p> <p>3. 腎細胞がん イピリムマブ併用療法として、3週間間隔で4回、オブジーボ 3 mg/kg を点滴静注した後、同日イピリムマブ 1 mg/kg を点滴静注する。その後、以下のいずれかの用法・用量でオブジーボを点滴静注する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg を2週間間隔 • 240 mg を2週間間隔 • 480 mg を4週間間隔 <p>※特に記載がない限り、オブジーボおよびイピリムマブは30分以上かけて点滴静注する。</p>
承認取得日	2020年12月16日
製造元	小野薬品工業株式会社
輸入販売元	韓国小野薬品工業株式会社
販売提携	BMS Pharmaceutical Korea Limited.

※今回の承認による改訂箇所は下線で表示。

韓国小野薬品工業株式会社について

韓国小野薬品工業株式会社（所在地：韓国・ソウル特別市）は、2013年12月に、当社の100%出資の現地法人として設立しました。オブジーボをはじめとする抗がん剤などの一部のスペシャリティ製品について自社販売を行っています。韓国市場において、当社製品のさらなる浸透に努め、自社で生み出した製品の開発、販売に取り組んでいます。

オブジーボについて

オブジーボは、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、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、前立腺がんなどを対象とした臨床試験も実施中です。

小野薬品工業株式会社とブリストル・マイヤーズ スクイブ社の提携について

2011年、当社は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社と締結した提携契約により、当時、当社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、当社とブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、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独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

<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