

2022年5月26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

**オブジーボとヤーボイの併用療法およびオブジーボと化学療法の併用療法、
根治切除不能な進行・再発の食道がんを対象とした併用療法に係る
国内製造販売承認事項一部変更承認を取得**

小野薬品工業株式会社（本社：大阪府中央区、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 PD-1 モノクローナル抗体、オブジーボ®（一般名：ニボルマブ）点滴静注（以下、オブジーボ）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）について、根治切除不能な進行・再発の食道がんを対象とした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。

また小野薬品は、オブジーボについて、同適応症に対してオブジーボと化学療法との併用療法に係る一部変更承認も取得しました。

今回の承認は、治療歴のない切除不能な進行性、再発または転移性の食道扁平上皮がん患者を対象に、オブジーボとヤーボイの併用療法およびオブジーボと化学療法*の併用療法を、化学療法*と比較評価した多施設国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験である CheckMate -648 試験（ONO-4538-50/CA209648）の結果に基づいています。本試験において、あらかじめ計画された中間解析で、オブジーボによる上記 2 種類の併用療法が、化学療法と比較して、PD-L1 発現率が 1%以上の患者および全無作為化患者集団において統計学的に有意かつ臨床的に意義のある全生存期間（OS）の延長を示しました。本試験におけるオブジーボとヤーボイの併用療法およびオブジーボと化学療法の併用療法の安全性プロファイルは、これまでに報告されている各薬剤のものの一貫していました。

*フルオロウラシルおよびシスプラチンの併用療法（FP 療法）

CheckMate -648 試験（ONO-4538-50/CA209648）について

CheckMate-648 試験は、治療歴のない切除不能な進行性、再発または転移性の食道扁平上皮がん患者を対象に、オブジーボとヤーボイの併用療法およびオブジーボと化学療法（フルオロウラシルおよびシスプラチンの併用療法）の併用療法を、化学療法（フルオロウラシルおよびシスプラチンの併用療法）と比較評価した多施設国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験です。本試験の主要評価項目は、PD-L1 発現率が 1%以上の患者において、オブジーボによる 2 種類の併用療法を化学療法と比較した 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。副次評価項目は、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 です。

オブジーボとヤーボイの併用療法群では、オブジーボ 3 mg/kg を 2 週間間隔およびヤーボイ 1 mg/kg を 6 週間間隔で最長 24 カ月間とし、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで投与を継続しました。オブジーボと化学療法の併用療法群では、4 週間で 1 サイクルとして、オブジーボ 240 mg を 2 週間間隔、フルオロウラシル 800 mg/m²/day を各サイクルの 1 日目から 5 日まで（5 日間）、並びにシスプラチン 80 mg/m²を各サイクルの 1 日目に投与しました。オブジーボの投与は、最長 24 カ月間とし、病勢進行または忍容できない毒性が認められるまで投与を継続しました。化学療法は、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しました。

食道がんについて

食道がんは、食道の内面を覆っている粘膜から発生する悪性腫瘍で、大きくなると深層（外側）に向かって増殖します。食道がんは主に扁平上皮がんと腺がんの二つの組織型に分類され、日本では、扁平上皮がんが約 90%を占めています。日本では、年間約 2.6 万人¹⁾（全世界では約 60.4 万人²⁾）が新たに食道がんと診断され、年間約 1.2 万人¹⁾（全世界では約 54.4 万人²⁾）の死亡が報告されています。

- 1) Globocan 2020 : Japan. World Health Organization. Available at:
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/392-japan-fact-sheets.pdf>
- 2) Globocan 2020 : World. World Health Organization. Available at:
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>

オプジーボ®点滴静注の概要

製品名	オプジーボ®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○治癒切除不能な進行・再発の胃癌○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○食道癌における術後補助療法○原発不明癌○尿路上皮癌における術後補助療法
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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 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。 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>〈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。</p>

	<p>カボザンチニブと併用する場合は、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 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>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉</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> <p>通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。なお、体重 40kg 以上の小児には、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こともできる。</p> <p>〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌〉</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> <p>〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉</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> <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 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>〈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>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>〈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、食道癌における術後補助療法〉</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。<u>ただし、食道癌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。</u></p> <p><u>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、1回 360mg を 3 週間間隔又は 1回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。</u></p> <p>〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉</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。ただし、投与期間は 12 ヶ月間までとする。</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

※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20mg、同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> <p>○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫</p> <p>○根治切除不能な進行・再発の食道癌</p>
用法及び用量	<p>〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 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〉 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〉 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、根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 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

※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 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、小野薬品が 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」の効能又は効果の追加承認を取得しました。

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を実施中です。

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istol 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istol 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

<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	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 コーポレート・アフェアーズ TEL : 03-6705-7013 FAX : 03-6705-7977
---	---