

2019年12月25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**オブジーボとヤーボイの併用療法****切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内製造販売承認事項一部変更承認申請**

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）は、本日、ヒト型抗ヒト PD-1（programmed cell death-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（cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 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に対する両剤の併用療法に係る国内製造販売承認事項一部変更承認申請を行いましたので、お知らせします。

今回の承認申請は、小野薬品とブリストル・マイヤーズ スクイブ社（NYSE：BMY、以下、BMS）が、化学療法未治療のステージⅣ又は再発の非小細胞肺癌患者を対象に実施した複数のパートで構成されている国際共同非盲検無作為化第Ⅲ相臨床試験（CheckMate-227 試験）の Part 1 の結果などに基づいています。本結果において、オブジーボとヤーボイの併用療法は、化学療法と比較して、主要評価項目の1つである PD-L1 発現レベルが1%以上の患者における全生存期間（OS）の有意な延長を達成しました。

肺癌について

肺癌は、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。肺癌は、組織型によって小細胞肺癌と非小細胞肺癌（NSCLC）の2種類に分類されます。NSCLCは、肺癌の中で最も一般的な型の一つであり、肺癌の約85%を占めています¹⁾。さらに、NSCLCは腺がん（肺癌の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⁾。肺癌は、世界全体で年間約209万人（日本では約11.8万人）が新たに診断されています。肺癌による死亡者数は、世界全体で年間約176万人（日本では約8.1万人）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。転移性肺癌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: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>

CheckMate-227 試験について

本試験は、化学療法未治療のステージIV又は再発の非小細胞肺癌患者を対象に、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 剤化学療法と比較する複数のパートで構成されている国際共同非盲検無作為化第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 発現率にかかわらず、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 の主要評価項目は、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)、および Part 1a と Part 1b の腫瘍遺伝子変異量 (TMB) が 10 mut/Mb (mutations/megabase) 以上の患者における無増悪生存期間 (PFS) です。

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。

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、および 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などの承認を取得しました。

また、MSI-High を有する結腸・直腸がんおよび食道がんについて、効能又は効果の追加の承認申請をしており、食道がん、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、大腸がん、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。その後、2018 年 5 月にオプジーボとの併用療法による同効能又は効果、および 2018 年 8 月に根治切除不能又は転移性の腎細胞癌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 スクイブ社の提携について

2011年、小野薬品は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社と締結した提携契約により、当時、小野薬品がオブ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ブジーボの開発・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	ブリストル・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&コミュニケーションズ TEL : 03-6705-7013 FAX : 03-6705-7977
---	--