2025年6月24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**オプジーボとヤーボイの併用療法による「切除不能な肝細胞癌」に対する
効能又は効果の追加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：滝野 十一、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：東京都千代田区、代表取締役社長：勝間 英仁、以下「BMSKK」）は、本日、小野薬品の抗 PD-1 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 BMSKK の抗 CTLA-4 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）」との併用療法について、「切除不能な肝細胞癌」に対する効能又は効果の追加に係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、抗がん剤の全身療法による治療歴のない切除不能な肝細胞がん患者を対象に、オプジーボとヤーボイの併用療法を治験担当医師が選択したレンバチニブまたはソラフェニブの単剤療法と比較評価した国際共同第Ⅲ相臨床試験である CheckMate -9DW 試験（CA209-9DW：ONO-4538-92）の結果に基づいています。本試験において、オプジーボとヤーボイの併用療法は、レンバチニブまたはソラフェニブの単剤療法（85%がレンバチニブ、15%がソラフェニブの投与を受けました）と比較して、主要評価項目である全生存期間（OS）で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し、主要評価項目を達成しました。オプジーボとヤーボイの併用群（n=335）の OS 中央値は 23.7 カ月（95% CI: 18.8-29.4）であったのに対し、レンバチニブまたはソラフェニブの単剤療法群（n=333; HR=0.79; 95% CI: 0.65-0.96 P=0.018）の OS 中央値は 20.6 カ月（95% CI: 17.5-22.5）であり、オプジーボとヤーボイの併用群では死亡リスクが 21%低下することが示されました¹⁾。本試験における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報告されているものと一貫しており、新たな安全性シグナルは認められませんでした。

CheckMate -9DW 試験（CA209-9DW：ONO-4538-92）について

CheckMate -9DW 試験は、抗がん剤の全身療法による治療歴のない切除不能な肝細胞がん患者を対象に、オプジーボとヤーボイの併用療法を治験担当医師が選択したレンバチニブまたはソラフェニブの単剤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。

患者 668 例が、オプジーボとヤーボイの併用療法群（オプジーボ 1 mg/kg とヤーボイ 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与し、その後オプジーボ 480 mg を 4 週間間隔で投与）、レンバチニブまたはソラフェニブ単剤を経口投与する対照群のいずれかに無作為に割り付けられました（オプジーボとヤーボイの併用療法群 335 例、対照群 333 例）。本試験の主要評価項目は OS です。主な副次評価項目は、奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）および症状悪化までの期間（TTSD）です。

肝細胞がんについて

肝がんは、世界のがんによる死因で 3 番目に多いがんで、2022 年に肝がんの新規罹患患者数は約

86.6万人と推定され、約75.8万人が亡くなったと推定されています²⁾。日本では、2022年に年間新規罹患患者数が約4.1万人と推定され、年間約2.6万人が亡くなったと推定されています²⁾。肝細胞がん（HCC）は、原発性肝がんの最も一般的な型で肝がん全体の90%を占めます³⁾。HCCは、B型肝炎ウイルス（HBV）またはC型肝炎ウイルス（HCV）感染などに起因するウイルス性肝疾患から発生する症例が多かったものの、近年は非ウイルス性肝疾患を起因とする症例が増加傾向にあります⁴⁾。

HCCは非ウイルス性肝がんの増加に伴い、進行期に診断されることが増えており、進行期では効果的な治療選択肢が限られ多くは予後が不良です。

患者の約70%が5年以内に再発を経験し、特に切除またはアブレーション後でも再発リスクは依然として高いと考えられています⁵⁾。

参考文献

- 1) : Opdivo Prescribing Information. Opdivo U.S. Product Information. Last updated: April 2025. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb Company
- 2) : Globocan 2022: Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
- 3) : Kim E, Viatour P. Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks. Exp Mol Med. 2020; 52: 1898–07.
- 4) : 一般社団法人日本肝臓学会 肝がん白書 令和4年度
- 5) : Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018; 391: 1301–14.

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	○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○非小細胞肺癌における術前補助療法 ○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 ○悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く） ○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 ○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 ○根治切除不能な尿路上皮癌 ○根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍 ○切除不能な肝細胞癌

用法及び用量

〈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 カ月間までとする。

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。

〈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。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は 3 回までとする。

〈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。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。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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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。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。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

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。 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉 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。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。 〈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。 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 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、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。 〈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〉 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ヵ月間までとする。 〈根治切除不能な尿路上皮癌〉 ゲムシタビン塩酸塩及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360mgを3週間間隔で6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。 〈切除不能な肝細胞癌〉 イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用において、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。
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	○根治切除不能な悪性黒色腫 ○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 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○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 ○切除不能な肝細胞癌
用法及び用量	〈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。 〈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。 〈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。 〈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。 〈切除不能な肝細胞癌〉 <u>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 3mg/kg (体重) を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。</u>
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 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、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 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、2014 年 9 月に同適応症で発売しました。

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」、2022 年 3 月に「尿路上皮癌における術後補助療法」、2023 年 11 月に「悪性中皮腫 (悪性胸膜中皮腫を除く)」、2024 年 2 月に「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」、2024 年 12 月に「根治切除不能な尿路上皮癌」の効能又は効果の追加承認を取得しました。

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 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

<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	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 Email: ca@bms.com