第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

小野薬品工業株式会社

2.2 緒言

ニボルマブ（以下，本薬）は，小野薬品工業株式会社（以下，小野薬品）と米国 Medarex 社（現，Bristol-Myers Squibb 社［以下，BMS 社］）が作製した，ヒト PD-1（Programmed cell death-1，［別名：CD279］）に対するヒト型モノクローナル抗体である．本薬は，PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている．固形がんを対象とした国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）及び米国第 I 相試験（CA209003 試験）において，悪性黒色腫，腎細胞がん及び非小細胞肺がんに対する本薬の有効性が示唆されたことから，それぞれのがん腫に対する臨床開発を進め，本薬は世界初の PD-1 免疫チェックポイント阻害剤として，日本において 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認された．一方，欧米では，米国で 2014 年 12 月に「OPDIVO」の販売名で「イピリムマブ及び BRAF V600 遺伝子変異陽性の場合は BRAF 阻害剤での治療後に病勢進行が認められた切除不能又は転移性悪性黒色腫」を効能・効果として迅速承認され，2015 年 3 月に「プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行が認められた転移性扁平上皮非小細胞肺癌」，2015 年 10 月に「プラチナ製剤を含む化学療法による治療中又は治療後に進行が認められた転移性非小細胞肺癌」が効能・効果として追加承認された．また，欧州で 2015 年 6 月に「BRAF 変異の有無にかかわらず，成人の進行期（切除不能又は転移性）悪性黒色腫」の効能・効果で承認され，2015 年 7 月に「化学療法による治療歴を有する成人の局所進行又は転移性扁平上皮非小細胞肺癌」が効能・効果として追加承認された．本薬は，2015 年 10 月 9 日現在，非小細胞肺がん又は扁平上皮非小細胞肺がんを適応として，米国及び EU を含め 35 カ国で承認されている．

本申請は，国内における本薬の効能・効果に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を追加することを目的としている．

国内における肺の悪性新生物（全体の 15～20%を占める小細胞肺がんを含む）の罹患数は 111858 人（2011 年）[1)]，死亡数は 72734 人（2013 年）であり，いずれも年々増加する傾向を示している [2)]．肺がんの約 85%が非小細胞肺がんであり，非小細胞肺がんのうち約 80%が非扁平上皮がん，約 20%が扁平上皮がんである．

国内外の治療ガイドライン [3)~5)] では，1 次治療に抵抗性の患者に対して，ドセタキセル，エルロチニブ又はペメトレキセド（非扁平上皮がんのみ）の単剤投与が 2 次治療として使用されており，そのうち，最も推奨されているドセタキセルの治療効果は [3)]，無増悪生存期間（中央値）が 2.3～3.1 カ月，全生存期間（中央値）が 7.2～10.0 カ月と報告されている [6)~9)]．上記のように，根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の非小細胞肺がんに対する既存薬の治療効果は十分とは言えず，新規治療薬の医療上の必要性は高いと考えられる．

扁平上皮非小細胞肺がんを対象に実施した本薬の海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）及び非扁平上皮非小細胞肺がんを対象に実施した本薬の海外第Ⅲ相試験（CA209057 試験）の成績から，本薬 3 mg/kg の 2 週間間隔での静脈内投与はドセタキセルの治療効果を上回ることが示され，本薬の安全性上のリスクは管理可能と考えられた．更に，扁平上皮非小細胞肺がんを対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）及び非扁平上皮非小細胞肺がんを対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06 試験）の成績は，それぞれ CA209017 試験及び CA209057 試験の成績と類似していたことから，本薬は日本人の当該疾患患者に対しても有用な治療薬になり得ると考え，本一変申請に至った．

参考文献

1） 国立がん研究センター がん対策情報センター 全国がん罹患モニタリング集計 2011 年罹患数・率報告，2015 年
2） 厚生労働省大臣官房統計情報部編，人口動態統計 第 7 表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率
3） 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン，Stage IV 非小細胞肺がんの 2 次治療以降，2014 年版
4） 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン，肺癌の診断（危険因子と臨床症状，検出方法），2013年版
5） National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Version 4, 2015.
6） Gebbia V, Gridelli C, Verusio C, Frontini L, Aitini E, Daniele B, et al. Weekly docetaxel vs. docetaxel-based combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients, The DISTAL-2 randomized trial. Lung cancer. 2009;63:251-8.
7） Pallis AG, Agelaki S, Agelidou A, Varthalitis I, Syrigos K, Kentepozidis N, et al. A randomized phase III study of the docetaxel/carboplatin combination versus docetaxel single-agent as second line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2010;10:633-40.
8） Krzakowski M, Ramlau R, Jassem J, Szczesna A, Zatloukal P, von Pawel J, et al. Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. J Clin Oncol. 2010;28:2167-73.
9） Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22:1589-97.