2.4 非臨床試験の概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 4
2.4.3　薬物動態試験 4
2.4.4　毒性試験 4
2.4.5　総括及び結論 4

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は日本語名称
AUC	血清中濃度時間曲線下面積
AUCt	時間 0 から時点 t までの AUC
Cmax	最高血清中濃度
Ct	時間 t における血清中濃度
PD-1	Programmed cell death-1

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

ニボルマブ（遺伝子組換え）［以下，ニボルマブ］は，ヒト PD-1 に対するヒト型モノクローナル抗体であり，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，活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで，抗腫瘍効果を示すと考えられる．本邦において，ニボルマブは「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」として 2014 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果で承認されている．

今回の承認申請における用法・用量は，既承認の用法・用量と異なり，「通常，成人にはニボルマブとして，1 回 3 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する．」に変更している．そのため，申請した用法･用量での血清中曝露と安全性薬理試験の無影響量及び毒性試験の無毒性量での血清中曝露を比較して安全域を算出し，ニボルマブの安全性について考察した（2.4.5）．その結果を踏まえ，2014 年承認時における薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験の成績は，今回の承認申請におけるニボルマブの有効性及び安全性を支持することから，非臨床試験に関する新たな提出資料はない．

2.4.2 薬理試験

2.4.3 薬物動態試験

2.4.4 毒性試験

以上，新たな該当資料なし．

2.4.5 総括及び結論

今回，申請した用法･用量（3 mg/kg，2 週 1 回）での血清中曝露と安全性薬理試験の無影響量及び毒性試験の無毒性量での血清中曝露を比較して算出した安全域を表 2.4.5-1 に示し，ニボルマブの安全性について考察した．

安全性薬理試験の無影響量（50 mg/kg）での血清中濃度は，今回申請の用法･用量での血清中濃度と比較し，6～27 倍高かった［2.6.2.6］．また，毒性試験の無毒性量（50 mg/kg）での反復投与後の血清中曝露は，今回申請の用法･用量での血清中曝露と比較し，AUC で 15～35 倍，血清中濃度で 16～27 倍高かった［2.6.6.9］．

このように，ニボルマブは広い安全域を有していることから，臨床使用において重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた．

以上，2014 年承認時における薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験の成績は，今回の承認申請におけるニボルマブの有効性及び安全性を支持し，ニボルマブは悪性腫瘍に対する治療薬になり得ると考えられた.

表 2.4.5-1　サル反復静脈内投与毒性試験の無毒性量（50 mg/kg）と今回申請の用法・用量（3 mg/kg，2 週 1 回）との血清中ニボルマブ曝露の比較

AUC の比較	毒性試験	無毒性量（mg/kg）	AUC（μg･h/mL）				AUC の比（サル／臨床 c）	
			AUC168h[a]		AUC168h×2[b]			
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
	4 週間	50	242000	224000	484000	448000	16	15
	13 週間	50	531000[d]		1062000		35	

血清中濃度の比較	毒性試験	無毒性量（mg/kg）	血清中濃度（μg/mL）				血清中濃度の比（サル／臨床 e）	
					雄	雌	雄	雌
	4 週間	50	C15min[a]	初回	1120	1200	8	9
				最終	2150	2230	16	17
	13 週間	50	Cmax	初回	743	808	6	6
				最終	3610[f]		27	

a：抗ニボルマブ抗体陽性例を除外して算出した平均値
b：無毒性量における 2 週間あたりの AUC
c：悪性腫瘍患者にニボルマブを 3 mg/kg の投与量で 2 週間ごとに反復投与したときの定常状態における 2 週間あたりの AUC（30640 μg･h/mL）（eCTD251209002，表 2.7.2.2-3）
d：サルにニボルマブの無毒性量（50 mg/kg）を週 2 回の頻度で 13 週間反復投与したときの AUC168h の予測値（eCTD251209002，2.6.4.3.4）
e：悪性腫瘍患者にニボルマブを 3 mg/kg の投与量で 2 週間ごとに反復投与したときの定常状態における Cmax（132 μg/mL）（eCTD251209002，表 2.7.2.2-3）
f：サルにニボルマブの無毒性量（50 mg/kg）を週 2 回の頻度で 13 週間反復投与したときの Cmax の予測値（eCTD251209002，2.6.4.3.4）