2.6.6 毒性試験の概要文

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 4
2.6.6.3 反復投与毒性試験 4
2.6.6.4 遺伝毒性試験 4
2.6.6.5 がん原性試験 4
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 4
2.6.6.7 局所刺激性試験 4
2.6.6.8 その他の毒性試験 4
2.6.6.9 考察及び結論 4
2.6.6.10 図表 5

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

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ニボルマブ（遺伝子組換え）［以下，ニボルマブ］の毒性試験の成績は，「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果とした申請（2014 年 7 月承認）での既提出資料（eCTD251209002，2.6.6 及び 2.6.7）で報告した．

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反復投与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（2.6.6.9）．その結果を踏まえ，2014 年承認時における毒性試験の成績は，今回の承認申請におけるニボルマブの安全性を支持することから，毒性試験に関する新たな提出資料はない．

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.5 がん原性試験

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.8 その他の毒性試験

以上，新たな該当資料なし．

2.6.6.9 考察及び結論

今回，申請した用法･用量での血清中曝露と反復投与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

既提出資料（eCTD251209002，2.6.6.3）に示したように，サルを用いた 4 週間及び 13 週間反復静脈内投与毒性試験の結果，いずれの試験においても死亡及び毒性変化は認められず，これらの試験における無毒性量はいずれも 50 mg/kg と判断した．

反復投与毒性試験の無毒性量と今回申請の用法･用量（3 mg/kg，2 週 1 回）との血清中曝露の比較を表 2.6.6.9-1 に示した．毒性試験の無毒性量での血清中曝露は，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 倍高く，ニボルマブは広い安全域を有していた．

また，既提出資料（eCTD251209002，2.6.6.7 及び 2.6.6.6）に示したように，ニボルマブは，臨床製剤濃度である 10 mg/mL において局所刺激性を示さなかった．一方，サルを用いた生

殖発生毒性試験では，催奇形性，出生児の成長，行動及び免疫機能に対する影響は認められなかったが，妊娠末期における胚・胎児死亡率又は出生児死亡率の増加が認められた．したがって，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするべきと考えられるが，やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することが望ましいと考えられる．

以上より，ニボルマブの臨床使用において，重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた．

表 2.6.6.9-1　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]	2150	2230		16	17
	13 週間	50	Cmax	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）

2.6.6.10　図表

図表は本文中に記載した．

2.6.7 毒性試験の概要表

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.7　毒性試験の概要表.....3

2.6.7　　毒性試験の概要表

今回の承認申請は，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「オプジーボ点滴静注 20 mg，同 100 mg」への効能追加申請であり，毒性試験に関する新たな提出資料はない.