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（遺伝子組換え）（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．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，2016 年 4 月 30 日時点で，日本，米国及び EU を含む 51 カ国で悪性黒色腫，非小細胞肺がん（又は扁平上皮非小細胞肺がん），腎細胞がん（以下，RCC）のいずれか又は複数の適応に対して承認されている．

本申請は，国内における本薬の効能・効果に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を追加することを目的としている．

国立がん研究センターの報告によると，国内の腎・尿路（膀胱を除く）の悪性新生物の推定罹患数は 23082 名（2011 年），死亡者数は 8793 名（2014 年）であり，腎細胞がんは腎悪性新生物の 85～90%を占める[1)]．

進行性又は転移性 RCC の治療について，日米欧いずれの治療ガイドラインでも，MSKCC リスク分類に応じて推奨される薬剤が記載されている．血管新生阻害剤及び mTOR 阻害剤として，海外では VEGFR-TKI（以下，TKI）のソラフェニブ，スニチニブ，パゾパニブ及びアキシチニブ，VEGF 結合モノクローナル抗体のベバシズマブ（インターフェロンαとの併用）並びに mTOR 阻害剤のエベロリムス及びテムシロリムスの計 7 剤が承認されているが，日本ではこのうちベバシズマブを除く 6 剤が承認されている．二次治療に用いる薬剤は，一次治療で用いられた薬剤別に推奨されており，一次治療でインターフェロンαなどのサイトカイン療法が行われた患者には，スニチニブ，ソラフェニブなどの TKI が推奨されている．一方，一次治療で TKI による治療が行われた患者には，各ガイドライン共に mTOR 阻害剤であるエベロリムスが推奨されている[2)～4)]．さらに，ESMO 及び NCCN のガイドラインでは，一次治療において TKI（ソラフェニブ，スニチニブなど）が無効となった患者に対し，同じ TKI であるアキシチニブも二次治療の選択肢として推奨されている[2) 3)]．しかし，RCC の治療に用いられる血管新生阻害剤及び mTOR 阻害剤の有効性について，国内未承認のベバシズマブを含め，全生存期間（以下，OS）を主要評価項目として優越性が検証された薬剤は，日米欧のガイドラインにおいて特定のリスク集団を対象としたテムシロリムス（poor リスクの未治療の RCC 患者を対象とした IFN-α との比較試験）のみであり[5)]，リスク集団を限定せず，すべてのリスク集団を対象に OS の優越性が検証できた薬剤はない．二

次治療で用いられる薬剤の有効性について，エベロリムスは TKI が無効となった進行性又は転移性 RCC 患者を対象に，プラセボに対して無増悪生存期間（以下，PFS）を 3 カ月（エベロリムス群：4.9 カ月，プラセボ群：1.9 カ月）延長したが，OS の延長は認められておらず（RECORD-1 試験）[6]，アキシチニブは一次治療（スニチニブ，ベバシズマブとインターフェロンαの併用療法，テムシロリムス又はサイトカイン療法）に抵抗性を示した進行性 RCC 患者を対象に，ソラフェニブに対して PFS を 2 カ月延長（アキシチニブ群 6.7 カ月，ソラフェニブ群：4.7 カ月）したが，OS の延長は認められなかった（AXIS 試験）[7]．さらに，1 次治療及び 2 次治療に用いられる TKI には，下痢，嘔気及び手足症候群などの副作用による治療の中止や耐性発現の課題がある[8]．したがって，TKI による治療が無効又は中止となった RCC 患者に対して延命効果を有する新規治療薬の必要性は高いと考えられる．

本薬（3 mg/kg，2 週間間隔，静脈内投与）は，国内外の RCC 患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）において，OS を主要評価項目として，エベロリムスに対する優越性が検証された．本薬は，RCC の標準治療であるエベロリムスに対して OS で優越性を示した初めての薬剤であり，安全性上のリスクは試験で定められた安全性アルゴリズムに従うことにより管理可能と考えられる．これらのことから，本薬は根治切除不能又は転移性の RCC に対して高い臨床的有用性を有していると考えられ，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情報サービス「がん登録・統計」
2） Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, et al. Kidney Cancer, Version 3. 2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13:151-9.
3） Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Ann Oncol. 2014;25 (Suppl 3) :iii49–56.
4） 腎癌診療ガイドライン　2011年版　日本泌尿器科学会編
5） Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:2271-81.
6） Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma : Final Results and Analysis of Prognostic Factors. Cancer. 2010;116:4256-65.
7） Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus Sorafenib as Second-Line Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma: Overall

Survival Analysis and Updated Results from a Randomised Phase 3 Trial. Lancet Oncol. 2013;14:552-62.

8） Ravaud A. Treatment-Associated Adverse Event Management in the Advanced Renal Cell Carcinoma Patient Treated with Targeted Therapies. Oncologist. 2011;16 (Suppl 2):32-44.