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）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 [1)]．本薬は，国内では 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．2016 年 7 月末時点で，日本，米国及び EU を含む 54 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，古典的ホジキンリンパ腫のいずれか若しくは複数の適応に対して承認されている．

本一変申請は，国内における本薬の効能・効果に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」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がん対策情報センターの全国がん罹患モニタリング集計によると，2011 年時点の国内における悪性リンパ腫の年間罹患数は 24778 人と推計されている [2)]．悪性リンパ腫に占めるホジキンリンパ腫（以下，HL）の割合は 4.4～7.4%と報告されていることから [3)] [4)]，HL の年間罹患数は約 1100～1800 人と推定される．また，厚生労働省による患者調査では，2014 年時点の HL の総患者数は 2000 人と推計されている [5)]．

HL はリンパ細網系から生じた細胞の限局性又は播種性の悪性腫瘍であり，WHO 分類第 4 版（2008 年）では，古典的 HL（以下，cHL）と結節性リンパ球優位型 HL に大別されている．cHL では典型的な Hodgkin 細胞又は RS（Reed-Sternberg）細胞が認められ，結節性リンパ球優位型 HL ではポップコーン細胞又は L&H（Lymphocytic & Histiocytic）細胞が認められる．

HL は主にリンパ節組織，肝臓，脾臓及び骨髄に浸潤し，症状として無痛性のリンパ節腫脹，発熱，寝汗（盗汗），体重減少，そう痒，脾腫及び肝腫などが認められる．その中でも，発熱，盗汗及び体重減少の 3 つの症状（以下，B 症状）が HL を含む悪性リンパ腫患者に特徴的な全身症状であり，B 症状の発現の有無は予後との相関が報告されている [6)]．HL はこれらの症状を繰り返しながら進行し，死に至る重篤な疾患である．

国内における cHL の治療は，造血器腫瘍診療ガイドライン [7)] を参考に行われている．cHL は Ann-Arbor 分類により，限局期 cHL（病期Ⅰ～Ⅱ）と進行期 cHL（病期Ⅲ～Ⅳ）に分けられる．限局期 cHL に対する標準療法は ABVD 療法（ドキソルビシン，ブレオマイシン，ビンブラスチン及びダカルバジン）4 コース及び病変への領域放射線照射とされており，未治療の進行期 cHL に対する標準療法は ABVD 療法 6～8 コースとされている．国内で実施された JCOG 9305 試験では，ABVD 療法の 5 年無増悪生存率は 78.4%，5 年生存率は 91.3%で

あり，海外と類似した治療成績が得られている[8)]．しかし，ABVD 療法の 5 年無増悪生存率が約 80%であることから，約 20%の患者は再発又は難治性になると想定される[8)]．再発又は難治性の cHL に対しては救援化学療法が施行され，救援化学療法に感受性があり，65 歳以下で臓器機能が保持されている場合には自家造血幹細胞移植（以下，ASCT）併用大量化学療法が施行される[7)]．再発又は難治性の HL を対象とした，ASCT 併用大量化学療法と従来の化学療法単独治療の比較では，ASCT 併用大量化学療法は従来の化学療法単独治療に比べて無イベント生存率及び無増悪生存率で高い治療成績が得られている[9)]．しかし，ASCT 併用大量化学療法を施行された患者のうち約半数は再発し[10)]，ASCT 施行後 1 年以内に再発又は進行した患者の予後は特に悪く，生存期間の中央値は約 1.2 年と報告されている[6)]．なお，ASCT 併用大量化学療法非適応の患者に対しては，従来の化学療法単独治療が施行されている．

ASCT 併用大量化学療法施行後あるいは ASCT 併用大量化学療法非適応の再発又は難治性の cHL に対しては，多剤併用化学療法並びに国内で 2014 年 4 月より販売されたブレンツキシマブ ベドチンを用いた救援療法が施行されている．多剤併用化学療法については様々な治療法が行われているが，検証的な比較試験は実施されておらず，標準療法としては確立していない．一方，ブレンツキシマブ ベドチンの臨床成績は，再発又は難治性 CD30 陽性 HL を対象とした海外第Ⅱ相試験（102 名）で奏効率が 75%，完全寛解（CR）率が 34%，無増悪生存期間（PFS）の中央値が 5.6 カ月であり[11)]，再発又は難治性の CD30 陽性 HL を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相試験の第Ⅱ相試験パート（9 名）で奏効率が 67%，CR 率が 56%であった[12)]．また，ブレンツキシマブ ベドチンの海外第Ⅱ相試験の長期フォローアップ結果では，ブレンツキシマブ ベドチンの投与により CR を達成しなかった患者（67%）において，PFS の全イベントのうち 78%が 1 年以内と比較的早期に起こることが報告されている[13)]．以上のように，再発又は難治性の cHL 患者に対しては，ブレンツキシマブ ベドチンを含む既存の救援化学療法が施行されるが，延命効果が示された標準的な治療法が存在しないことから，新たな治療選択肢を提供することは臨床的意義があると考えられる．

本薬（3 mg/kg，2 週間間隔，静脈内投与）は，再発又は難治性の HL を対象に本薬単剤療法の有効性及び安全性を検討した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）において，当該疾患に対する有効性を示し，安全性上のリスクは既承認の適応がん腫と大きく異ならないと考えられたことから，当該疾患に対する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） Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007;19:813-24.

2） 独立行政法人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（MCIJ2011）．2015.

3） The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. Pathol Int. 2000;50:696-702.

4） Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int. 2008;58:174-82.

5） 厚生労働省大臣官房統計情報部編．平成 26 年患者調査（傷病分類編）．

6） Von Tresckow B, Müller H, Eichenauer DA, Glossmann JP, Josting A, Böll B, et al. Outcome and risk factors of patients with Hodgkin lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplant. Leuk Lymphoma. 2014;55:1922-4.

7） 一般社団法人日本血液学会編．造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版．金原出版 p.246-66.

8） Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, et al. Phase II study of ABVd therapy for newly diagnosed clinical stage II-IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). Int J Hematol. 2010;92:713-24.

9） Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin’s disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet. 1993;341:1051-4.

10） Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:326-33.

11） Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30:2183-9.

12） Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Ishizawa K, Uike N, Uchida T, et al. Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. Cancer Sci. 2014;105:840-6.

13） Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2015;125:1236-43.