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
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

2.2 緒言

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，ニボルマブ）は，ヒト Programmed cell death-1（PD-1）に対するヒト型モノクローナル抗体であり，日本で 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．ニボルマブは「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として 2016 年 8 月に一部変更承認追加されたが，化学療法による治療歴を有する患者に限定され，未治療患者における有効性及び安全性は確立していない．

イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下，イピリムマブ）は，Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4（CTLA-4）に対する完全ヒト型モノクローナル抗体であり，日本で 2015 年 7 月に「ヤーボイ点滴静注液 50 mg」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫患者」を効能・効果として製造販売承認された．

本申請は，ニボルマブについて，「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対するイピリムマブとの併用療法の用法・用量の追加，並びにイピリムマブについて，「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果及びその場合のニボルマブとの併用療法の用法・用量の追加を目的としている．

国立がん研究センターの報告によると，日本の腎・尿路（膀胱を除く）の悪性新生物の推定罹患数は 24865 名（2013 年）であり，腎細胞がん（RCC）はこのうち 85%～90%を占める[1) 2)]．腎がん（腎盂を除く）による死亡数は，2010 年で 4049 名（男性：2738 名，女性：1311 名），2015 年で 4766 名（男性：3182 名，女性 1584 名）と報告されており，増加傾向にある[3) 4)]．

進行性又は転移性 RCC の治療について，分子標的薬である血管新生阻害剤及び mammalian target of rapamycin（mTOR）阻害剤は，海外では vascular endothelial growth factor receptor（VEGFR）-tyrosine kinase inhibitor（TKI）のソラフェニブ，スニチニブ，パゾパニブ，アキシチニブ，Cabozantinib，レンバチニブ（エベロリムスとの併用）及び Tivozanib，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（IFN-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 10 剤が承認され，日本ではこのうち Cabozantinib，レンバチニブ，Tivozanib 及びベバシズマブを除く 6 剤が承認されている．これらの分子標的薬に加えて，免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブが日本及び海外で承認されている．

推奨される薬剤は，日米欧いずれの治療ガイドラインでもリスク分類又は前治療で分類されている．National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインでは，一次治療には，リスクを問わずスニチニブ，パゾパニブ及びベバシズマブ（IFN-α との併用）が推奨さ

れており，poor リスクの患者にはテムシロリムスが推奨されている[5]．欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドラインでは，favorable リスク及び intermediate リスクの患者にスニチニブ，パゾパニブ及びベバシズマブ（IFN-α との併用）が推奨され，poor リスクの患者にテムシロリムス及びスニチニブが比較的高く推奨されている[6]．また，日本のガイドラインでは，favorable リスク及び intermediate リスクの患者にはスニチニブ及びパゾパニブが推奨され，poor リスクの患者にはテムシロリムス及びスニチニブが推奨されている[7]．

薬物治療を要する遠隔転移を有する RCC 患者の 5 年生存率は 11.6%と報告されている[5]．未治療の RCC 患者の全生存期間（OS）の中央値は，IFN-α と比較したスニチニブの第Ⅲ相試験では，スニチニブ群で 26.4 カ月，IFN-α 群で 21.8 カ月[8]，スニチニブに対する非劣性を検討したパゾパニブの第Ⅲ相試験（COMPARZ 試験）では，パゾパニブ群で 28.4 カ月，スニチニブ群で 29.3 カ月と報告されている[9]．これら一次治療で用いられている薬剤の中で，OS の有意な延長を示した薬剤は，poor リスクの患者を対象として IFN-α と比較したテムシロリムスのみであり[10]，その他の一次治療で用いられている薬剤は，無増悪生存期間を指標とした有効性は検証されているが，OS の延長効果は検証されていない．また，現在一次治療の標準治療として汎用されているスニチニブに対して，これまでに有効性で優越性が検証された薬剤はない．さらに，スニチニブなどの VEGFR-TKI は耐性の問題もあり[11]，未治療の RCC 患者の予後をより改善する新規治療法の必要性は高いと考える．

ニボルマブとイピリムマブの併用療法は，国内外の未治療の進行性又は転移性の RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214）において，RCC に対する一次治療の標準治療であるスニチニブに対して，OS を指標に優越性を検証した初めての治療法である．また，本併用療法による安全性上のリスクは試験で定められた有害事象の対処法アルゴリズムに従うことにより管理可能であった．以上より，ニボルマブとイピリムマブの併用療法は，根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対して高い臨床的有用性を有していると考え，本申請に至った．

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） 日本泌尿器科学会編　腎癌診療ガイドライン　2011 年版　金原出版株式会社
3） 財団法人　がん研究振興財団　がんの統計’11
4） 公益財団法人　がん研究振興財団　がんの統計’16
5） National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer Version 2.2018

6） Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(Suppl 5):v58–68.

7） 日本泌尿器科学会編　腎癌診療ガイドライン　2017 年版　株式会社メディカルレビュー社

8） Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.

9） Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):722-31.

10） 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 May 31;356(22):2271-81.

11） Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. Lancet Oncol. 2009 Oct;10(10):992-1000.