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と米国 Medarex 社（現，Bristol-Myers Squibb 社）が作製した，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，日本において 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，非小細胞肺がん，腎細胞がん，古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部がん，胃がんの適応も追加承認されている．本一変申請は，日本における本薬の効能・効果に「切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫」を追加することを目的としている．

悪性胸膜中皮腫の発症原因は職業環境及び生活環境から吸入した石綿（アスベスト）との関連が高いことが知られており，石綿曝露から約 30～50 年という非常に長い期間を経て発症するとされる．日本における悪性胸膜中皮腫の正確な新規発症患者数は不明であるが，各種疫学情報などから，年間罹患数は 1200 人程度と推定され，今後も増加することが予想される[2)～4)]．悪性胸膜中皮腫は，診断時には既に大半の症例が進行期に達しており，診断から死亡に至るまでの生存期間の中央値は 7.9 カ月との報告があることから[5) 6)]，診断・治療ともに困難な予後不良な疾患である．早期に診断された場合には外科的切除を中心に放射線療法，術後化学療法も治療選択肢として考えられるが，大半の症例は診断の時点で第一選択は化学療法となっている．悪性胸膜中皮腫に対する標準的な一次治療は，ペメトレキセドとシスプラチンの併用療法（PC 療法）であるが[7)]，PC 療法後に進行又は再発した悪性胸膜中皮腫を効能・効果として日本で承認されている薬剤はなく，新たな治療法の開発が切望されている．

本薬（240 mg，2 週間間隔，静脈内投与）は，ペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法に不応又は不耐で，前治療歴が 2 レジメンを超えない進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象に実施した国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41 試験）において奏効を示した．また，本試験では PC 療法に対する反応性が乏しく予後不良とされる肉腫型及び二相型の組織型を示す悪性胸膜中皮腫においても抗腫瘍効果を示すことが確認された．一方，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，当該疾患に対する新たな治療選択肢になり得ると考え，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） Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, et al. Clinical study on mesothelioma in Japan: Relevance to occupational asbestos exposure. Am J Ind Med. 2010;53:1081-7.

3） 厚生労働省大臣官房 統計情報部，平成 26 年患者調査

4） Myojin T, Azuma K, Okumura J and Uchiyama I. Future trends of mesothelioma mortality in Japan based on a risk function. Ind Health. 2012;50:197-204.

5） Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. Cancer Sci. 2012;103:483-90.

6） Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. Acta Oncol. 2013;52:803-8.

7） NCCN Guidelines, Malignant Pleural Mesothelioma version 2. 2017.