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、日本で 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg」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、その後、非小細胞肺がん、腎細胞がん、古典的ホジキンリンパ腫（cHL）、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫、食道がん及び高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸がんに関する効能・効果が承認された。また、2018 年 8 月にはニボルマブの体重換算用量（3 mg/kg、2 週間間隔投与）から固定用量（240 mg、2 週間間隔投与）への変更が承認され、同年 9 月には「オプジーボ点滴静注 240mg」が製造販売承認された。さらに、2020 年 8 月に「オプジーボ点滴静注 120mg」が製造販売承認され、同年 9 月には本薬単独投与時の用法・用量として 480 mg、4 週間間隔投与の追加が承認された。一方、本薬は日本で小児に対しては未承認である。海外では米国で 12 歳以上の「microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer」に対する小児用法・用量が承認されている。本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本一変申請）は、再発又は難治性の cHL の小児患者に対する本薬の承認取得を目的としている。

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、症状は無痛性のリンパ節腫脹、発熱、寝汗、体重減少、そう痒、脾腫及び肝腫などである。これらの症状は小児も成人と同様[1)]で、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。日本における小児 HL の年間患者数は、2～15 例程度と推計される[2) ~7)]。初発の小児 cHL は標準治療が確立して予後も良好である一方、再発又は難治性の小児 cHL に対する確立された治療法はなく、臨床現場では救援化学療法が実施されている。二次治療に対して反応が乏しい、又は不応の症例における 5 年無増悪生存率は 20%前後と予後不良である[8)]。再発又は難治性 CD30 陽性 HL に対して 2019 年にブレンツキシマブ ベドチンの小児用法・用量が承認され[9)]、今後の使用が想定されるものの当該治療後の選択肢はない状況である。

難治小児悪性固形腫瘍及び HL 患者を対象に実施された本薬の国内医師主導第 I 相試験（NCCH1606 試験）において、cHL 患者が 1 例組み入れられ、その最良総合効果は完全寛解であった。また、固形腫瘍患者を合わせた小児 26 例での忍容性が確認され、成人と比較して薬物動態に大きな差異は認められなかった。この結果より、「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について（薬生薬審発 1227 第 5 号）[10)]」を踏まえ、既承認の再発又は難治性の成人 HL を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）（既提出資料：eCTD 受付番号 280316001）の結果を小児 cHL に外挿することが可能と判断し、本一変申請に至った。

参考文献

1） 一般社団法人 日本小児血液・がん学会編．小児血液・腫瘍学．診断と治療社
2） 厚生労働省健康局がん・疾病対策課．平成 29 年 全国がん登録罹患数・率報告 [update 2020 年 4 月 27 日]．Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000624853.pdf
3） Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. 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） 厚生労働省政策統括官（統計・情報政策、政策評価担当）．平成 29 年 患者調査（傷病分類編）．Available from:https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h29syobyo.pdf
6） CancerMpact Hodgkin Lymphoma - Japan (Epidemiology/Incidence) [update 2020]
7） 古賀友紀、熊谷昌明．小児ホジキンリンパ腫．日小血会誌．2010;24:255-60.
8） Satwani P, Ahn KW, Carreras J, Abdel-Azim H, Cairo MS, Cashen A, et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2015;50:1416-23.
9） ブレンツキシマブ ベドチン（アドセトリス点滴静注用 50 mg、武田薬品工業株式会社）医薬品添付文書．2019 年 12 月改訂（第 1 版）
10） 小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について　薬生薬審発 1227 第 5 号　平成 29 年 12 月 27 日