

抗がん剤開発の今後の動向

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第五部 審査役 野中孝浩

本日の内容

1. 希少疾病用医薬品制度
2. 条件付き早期承認制度
3. 先駆け審査指定制度
4. 新たな方法論の試み
5. 最適使用推進ガイドライン

※ 本講演は演者の個人的見解や検討中の事項を含んでおり、必ずしもPMDAの公的見解ではないことにご留意下さい。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドライン

Ⅲ. 概要

3) 承認申請時の第Ⅲ相試験成績の提出

患者数が多い癌腫を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられる。このため、今回のガイドライン改訂では、非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。ただし、上記癌腫であっても、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない。

また、第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができる。その際は、承認後一定期間内に、第Ⅲ相試験の結果により速やかに、当該抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性及び第Ⅱ相試験成績に基づく承認の妥当性を検証しなければならない。当該第Ⅲ相試験の実施場所に関しては国内外を問わない。また、海外に信頼できる第Ⅲ相試験成績が存在する抗悪性腫瘍薬は、承認申請前に国内で実施する臨床試験数を最小限とし、効率よく、かつ迅速に当該薬剤の導入が図れるように臨床開発計画を立案すべきである。

新たに開発される医薬品は、がん治療成績の現状を考慮すると既承認薬と比較して何らかの優れた特長を示すことが必要である。

4) 臨床開発計画を立案するために従うべき指針について

希少疾病用医薬品に該当する疾患の場合は、収集可能な症例数を用いて臨床試験を行うことが可能である。

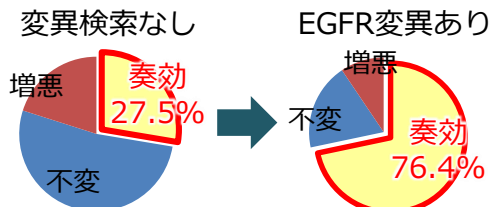
- 「**がん**に立ち向かう国民の命（いのち）を守るため、**がんゲノム医療の計画的な推進を実施**」（がんゲノム医療フォーラム2016（2016.12.27開催）における総理メッセージ）
- **一人ひとりに最適な最先端のがん治療を、医療保険で受けられるようにする**。解析したゲノム情報や臨床情報を集約・管理・活用する体制を構築し、**革新的な医薬品・治療法等の開発を推進**。

がん診療の課題と現状

- ①約2人に1人が、**がん**に罹患
 - 2016年 新たながん罹患数は約100万人の見込み
 - 1981年以降、「がん」が死因の第一位。
- ②がんゲノム情報により分子標的薬の**奏効率が大幅に上昇**

ゲフィチニブ（イレッサ®）

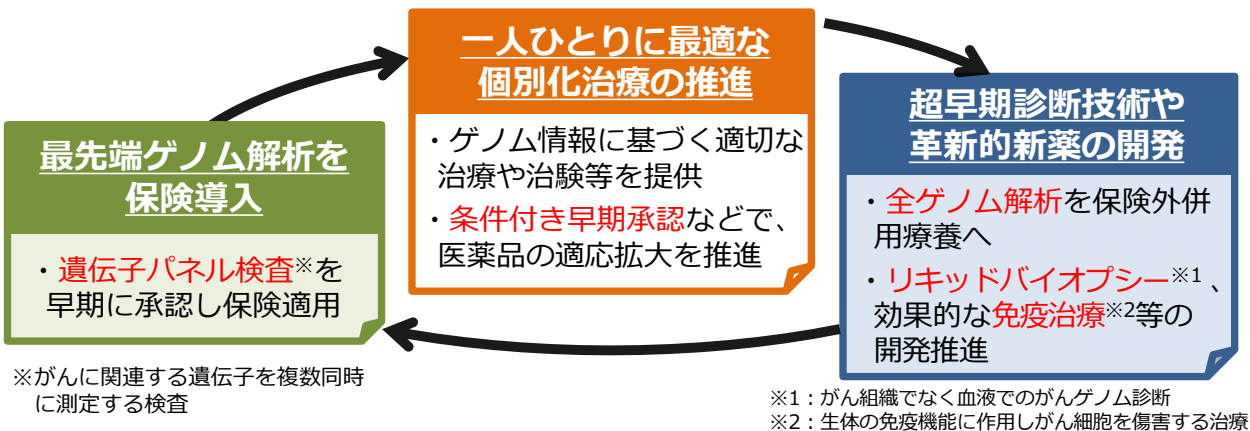
肺腺がんのうち、EGFR※遺伝子変異がある例では奏効率が大幅に上昇。
→無効例への投与が回避。



※epidermal growth factor receptor: 上皮成長因子受容体

がんゲノム医療の戦略的推進

- ゲノム医療の果実を国民・患者に還元。



- 全国の医療機関等が参加し「**がんゲノム医療推進コンソーシアム**」を構築。



③ゲノム解析技術の急速な進歩

一人の**全ゲノム解析**に必要な時間・費用

(2003年) 13年間・30億ドル → (2016年) 1週間・約1000ドル

希少疾病用医薬品制度

法第77条の2第1項の規定による希少疾病用医薬品又は希少疾病用医療用具(以下「希少疾病用医薬品等」という。)の指定は、指定の申請に係る医薬品又は医療用具(以下「医薬品等」という。)につき、次のいずれの要件にも該当するものについて行うものであること。

ア 対象者数

当該医薬品等の用途に係る対象者(感染性の疾病の予防の用途に用いる医薬品にあつては、当該申請時において当該医薬品につき、製造販売の承認が与えられたならば、その用途に使用すると見込まれる者。)の数が、本邦において**五万人未満**であること。

イ 医療上の必要性

当該医薬品等の製造又は輸入の承認が与えられたならば、その用途に関し特に優れた使用価値を有することとなること。

なお法第77条の2第1項第2号の「特に優れた使用価値を有する」とは、いわゆる難病など**重篤な疾病を対象**とするとともに、次のいずれかに該当するなど、特に医療上の必要性の高いことをいうものであること。

(ア) 代替する適切な医薬品等又は治療方法がないこと。

(イ) 既存の医薬品等と比較して、著しく高い有効性又は安全性が期待されること。

ウ 開発の可能性

対象疾病に対して当該医薬品等を使用する**理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当**であると認められること。

「薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について」
(平成5年8月25日付け厚生省薬務局長通知薬発第725号)より抜粋

指定日	医薬品	申請者	効能・効果(承認日)
2011年 1月	クリゾニブ	ファイザー	ALK融合遺伝子 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(2012年3月)
2013年 9月	アレクチニブ	中外製薬	ALK融合遺伝子 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(2014年7月)
2015年 6月	セリチニブ	ノバルティス	クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の ALK融合遺伝子 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(2016年3月)
2016年 8月	クリゾニブ	ファイザー	ROS1融合遺伝子 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(2017年5月)
2016年 9月	ダブラフェニブ &トラメチニブ	ノバルティス	BRAF遺伝子 変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(2018年3月)
(参考) 指定 なし	オシメルチニブ	アストラゼネカ	EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M変異 陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌(2016年3月)

条件付き早期承認制度

以下の1.～4.のいずれにも当てはまるもの 現行の優先審査※の要件

1. 適応疾患の重篤性

- 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患であること）であること
- 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること
- その他

2. 医療上の有用性

- 既存の治療法、予防法若しくは診断法がないこと
- 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法若しくは診断法より優れていること

3. 検証的臨床試験の実施が困難であるか、実施可能であっても患者数が少なく実施に相当の期間を要すると判断されるもの

4. 検証的臨床試験以外の臨床試験等の成績により、一定の有効性・安全性が示されると判断されるもの

プレスリリース日	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた申請者	指定を受けた予定される効能又は効果
2018年6月18日	ロルラチニブ	ファイザー株式会社	ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 2018年1月30日に製造販売承認申請 2018年6月8日付けで医薬品条件付き早期承認制度の適用が通知 → 「ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として承認(2018年9月21日)
2018年6月27日	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)	MSD 株式会社	局所進行又は転移性の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)癌 2018年3月30日に製造販売承認事項一部変更承認申請 2018年6月22日付けで医薬品条件付き早期承認制度の適用が通知

先駆け審査指定制度

①治療方法の画期性について

原則として、既承認薬と異なる新作用機序であること（既承認と同じ作用機序であっても開発対象とする疾患に適応するのは初めてであるもの、革新的な薬物送達システムを用いているものなどで、その結果、大幅な改善が見込まれるものも含む。）

②一刻も早い実用化が求められている疾患について

以下のいずれかの疾患に該当するもの

- ・ 生命に重大な影響がある重篤な疾患
- ・ 根治療法がなく症状（社会生活が困難な状態）が継続している疾患

③対象疾患に係る著明な有効性について

既承認薬が存在しない又は既存の治療薬若しくは治療法に比べて有効性の大幅な改善が見込まれること（著しい安全性の向上が見込まれる場合も含む）

④世界に先駆けて日本で早期開発・申請されるものについて

日本における早期からの開発を重視し、世界に先駆けて日本で申請される（同時申請も含む）予定のもの。なお、国内での開発が着実に進んでいることが確認できる以下のいずれか若しくは両方に該当する治療薬であることが望ましい。

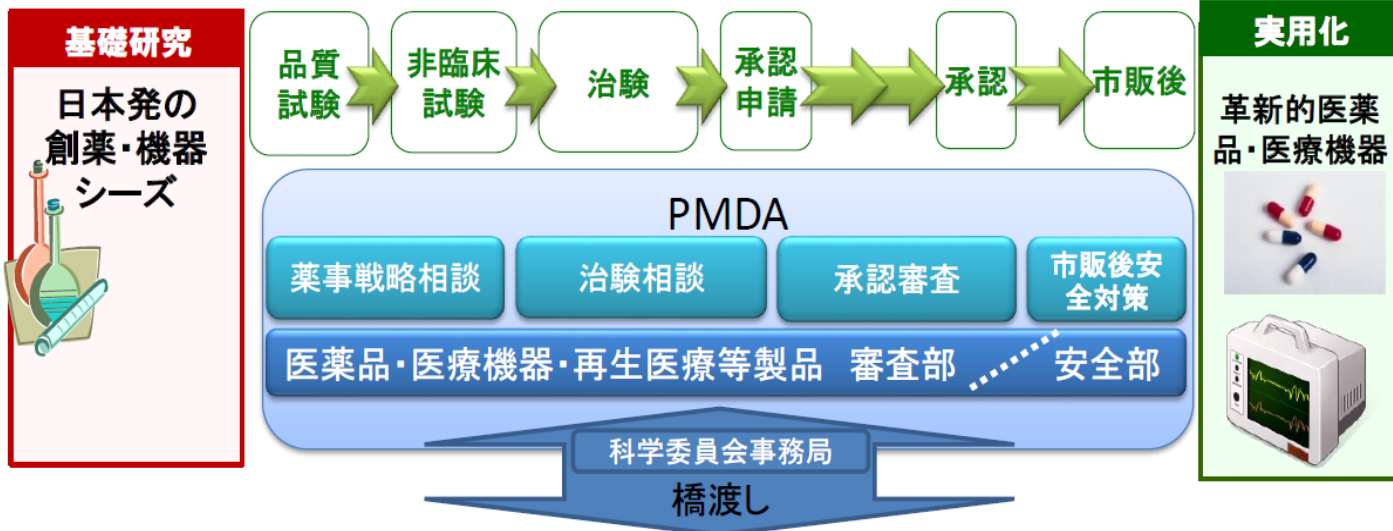
- ・ FIH試験が日本で行われたもの、
- ・ POC試験が日本で行われたもの

※指定段階で、世界で一番早く日本に申請を目指していることが確認できれば、他国の開発優遇制度との重複指定は問題ない。

	指定日	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた申請者	指定を受けた予定される効能又は効果
第一回	2015年 10月27日	ASP2215	アステラス製薬株式会社	初回再発又は治療抵抗性のFLT3遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病 → 「再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」を効能・効果として承認(2018年9月21日)
	2015年 10月27日	ペムブロリズマブ	MSD株式会社	治癒切除不能な進行・再発の胃癌
第二回	2017年 4月21日	SPM-011	ステラファーマ株式会社	<ul style="list-style-type: none"> ● 再発悪性神経膠腫 ● 切除不能な局所再発頭頸部癌並びに局所進行頭頸部癌(非扁平上皮癌) <p>2017年2月28日に先駆け審査指定された医療機器「ホウ素中性子補足療法(BNCT)システム」において用いられるホウ素製剤。京都大学他及びステラファーマ(株)と共同で住友重機械工業(株)が開発。</p>
	2017年 4月21日	ニボルマブ(遺伝子組み換え)	小野薬品工業株式会社	胆道癌
第三回	2018年 3月27日	MSC2156119J	メルクセローノ株式会社	METエクソン14スキッピング変異を有する進行(ⅢB/Ⅳ期)非小細胞肺癌
	2018年 3月27日	Trastuzumab deruxtecan	第一三共株式会社	がん化学療法後に増悪したHER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌
	2018年 3月27日	Entectinib	Ignyta, Inc.	前治療後に疾患が進行又は許容可能な標準治療がないNTRK融合遺伝子陽性の局所進行又は遠隔転移を有する成人及び小児固形がん患者の治療

新たな方法論の試み（科学委員会、CIN）

PMDAの医療イノベーションへの対応



科学委員会の設置

先端科学技術応用製品に係る評価方法について、基礎技術の段階から、開発支援、承認審査、市販後安全対策の各段階まで、アカデミアと審査員等との意見交換を通じて、評価方法等について、模索していく枠組みとしてH24.5より設置。



委員として参画
(基礎研究から実用化・市販後までに渡る分野)

大学等アカデミア

科学委員会の具体的役割として、先端科学技術応用製品に対する対応方針やガイドライン作成に関する提言の取りまとめ等が期待されている。

設置時期	部会	取りまとめ報告書
第一期 2012年5月～2014年3月	医薬品専門部会・ バイオ製薬 専門部会	抗がん剤の非臨床薬理試験に関する取りまとめ 医薬品の開発・承認審査に関わる個別化医療の現状評価に関する議論の取りまとめ
第二期 2014年4月～2016年3月	非臨床試験の活用に関する専門部会	抗悪性腫瘍薬開発における非臨床試験の活用に関する提言 英語に翻訳されたもの”Report on the use of non-clinical studies in the regulatory evaluation of oncology drugs”は日本癌学会の機関誌であるCancer Science誌に掲載された(Cancer Sci., 107(2):189-202, February 2016, DOI 10.1111/cas.12857)
第三期 2016年4月～2018年3月	希少がん対策専門部会	希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言2017 — アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点から — 英文概要版“Current state of therapeutic development for rare cancers in Japan, and proposals for improvement”は、日本癌学会の機関誌であるCancer Science誌に掲載された(Cancer Sci., 109(5):1731-1737, May 2018, DOI: 10.1111/cas.13568)

希少がん対策専門部会の報告書

平成 29 年 11 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 近藤 達也 殿

科学委員会
委員長 永田 恭介

科学委員会では、今般、下記について科学的見地からの議論をまとめました。
独立行政法人医薬品医療機器総合機構における通常業務にご活用ください。

記

希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言 2017
— アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点から —
(希少がん対策専門部会)

以上

希少がんの臨床開発を促進するための 課題と提言 2017

—アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点から—

平成 29 年 11 月 28 日

希少がん対策専門部会
部会長 上田 龍三
副部会長 後藤 俊男

【目次】

はじめに	1
1章 報告書のスコープ、言葉の定義	3
2章 希少がんの現状と医療への影響	5
2.1 主要ながんにおける希少フラクション化の現状	5
2.2 希少がんと遺伝子異常、新規薬剤の臨床導入	5
3章 革新的な科学技術による希少がん（広義）の医薬品開発	9
3.1 次世代シーケンス技術を用いた希少がんの医薬品開発の現状と今後の方向性	9
3.2 iPS細胞	11
3.3 希少がんに対する遺伝子・細胞、免疫療法開発の可能性	13
3.4 臨床導入	20
4章 希少がんに対する臨床試験のあり方	22
5章 希少がん登録の推進、臨床試験の体制整備	26
5.1 現行の疾患登録の問題点と解決への道筋	26
5.2 病態の変化に応じた登録	27
5.3 複数の臨床試験の問題	27
5.4 国際共同試験への参加について	27
5.5 希少がん登録の推進、臨床試験の体制整備に関する最も効果的な解決策	27
6章 希少がん（狭義、広義）対策に向けて—小児がん研究の視点から—	28
6.1 希少がん研究に必要な運営組織の整備	28
6.2 希少がん中央診断体制の整備	28
6.3 希少がんデータセンターの整備	29
6.4 希少がんにおける細胞／組織バンク体制整備	29
6.5 希少がんにおける患者フォローアップ体制整備	30
6.6 希少がんにおける希少フラクションの解明と治療における集約化／均てん化	30
6.7 希少がん研究における国際共同研究の展開	30
6.8 ゲノム医療の推進や新薬、新規治療法開発体制の整備に向けて	30
6.9 希少がんの治療開発研究に向けて必要なもの	31
6.10 官民共同による研究支援の促進	31
7章 結語	32
別項：参考事例としての JCCG の現状	35
用語集	38

4章 希少がんに対する臨床試験のあり方

表 8 臨床試験デザインの新しい方法論の概要

Umbrella 試験	あるがん種を対象として、症例選択のためのゲノム解析を組み込んだ臨床試験のプラットフォーム（umbrella, 傘）を構築し、actionable ドライバー遺伝子異常に応じて複数の症例グループ（希少フラクション）に振り分け、それぞれに適合する分子標的薬を投与することで、これらを同時並行的に評価する方法
Basket 試験	臓器横断的に共通した actionable ドライバー遺伝子異常を持つ症例（各臓器がんの希少フラクション）を集めて、そのゲノム異常に対応した薬剤の開発を進める方法。特定のゲノム異常に基づく臓器横断的な治療適応の取得を目指す。
N-of-1 試験	1 人の患者に対し、時期を違えてランダムに複数の治療法を適用し、その効果の比較を試みる試験。治療を同一個体内（同一条件内）で比較することで少数例（希少がん、希少フラクション）での評価が可能となるが、クロスオーバー試験と同様な限界を有する。
適応的（アダプティブ）デザイン	試験の途中で、当該試験から得られたデータに基づき、試験デザインの特定の要素を変更することをあらかじめ計画した試験デザイン（用量群の絞り込み、特定の治療群への割り付け確率の見直し、サンプルサイズの変更など）
ベイズ流デザイン	治療効果等のパラメータに対して、生物学的知見や先行研究データを表す事前分布を導入することで少数例での評価が可能となる。通常の統計的推測（頻度論流の仮説検定や信頼区間）と異なり、事前分布と試験データを合わせた事後分布に基づいて、解析時点によらず一貫した治療効果の推測法が適用できる。Umbrella 試験、Basket 試験、N-of-1 試験、適応的デザインにも適用できる。

がんの希少フラクションに関する遺伝子解析技術・知見の進歩に応じた、遺伝子情報に基づいた臨床試験（Umbrella/Basket 試験）の利用や、N-of-1 試験などの自己対照試験、適応的（アダプティブ）デザイン、ベイズ流デザインなどの試験デザインの新しい方法論の試み（表8）、……省略……、そのようなデータに基づく薬事承認のあり方（効能・効果の標記）についても検討を行っていく必要があるであろう。

実臨床における各種データの承認申請への活用

平成30年度厚生労働省予算事業

現状と課題

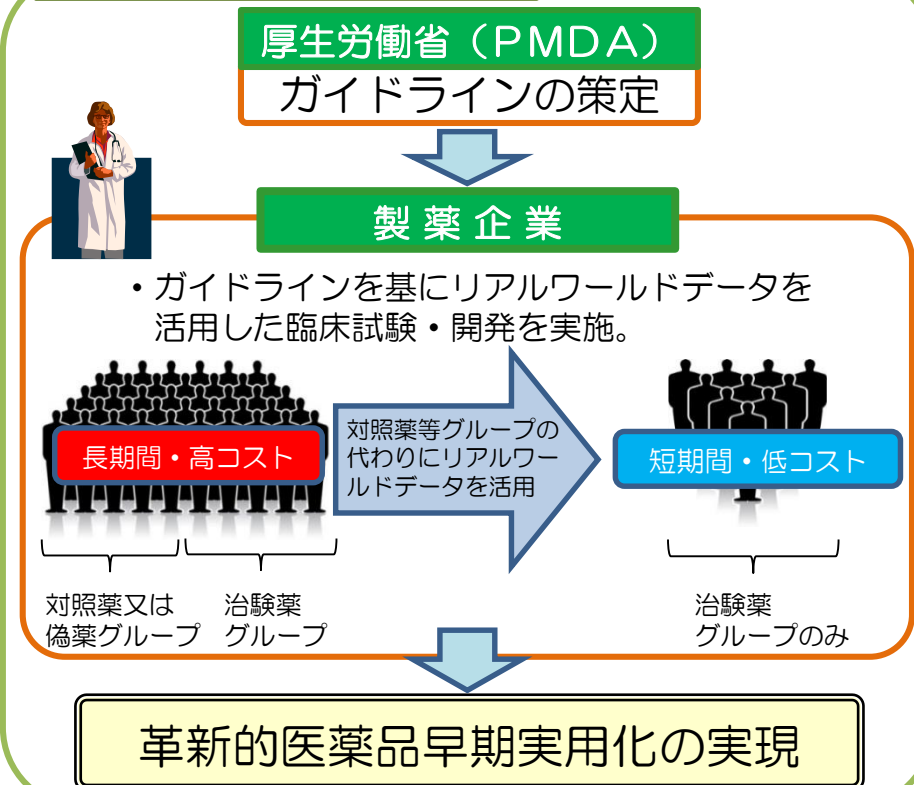
- 難病や希少疾病の医薬品開発は、被験者の数が限られているため、比較対照試験などの多くの患者の参加が必要となる臨床試験を実施することが難しく、それが開発を妨げる一因となっている。
- 欧米では、難病等患者のこれまでの臨床成績など、実臨床における各種データ（リアルワールドデータ）を活用した効率的な臨床試験を行い、医薬品の実用化の促進を図っているが、我が国では活用方法が未整備。

対策

- 国内にもNC（国立高度専門医療研究センター）の疾患登録システムやPMDA（医薬品医療機器総合機構）の医療情報データベース（MID-NET[®]）等のリアルワールドデータのDBを構築中である。
- これらのデータを製薬企業等が適切に活用できれば、長期間・高コストの比較対照試験に代えて、短期間・低コストの臨床試験で、必要な評価が可能となる。

⇒30年度：実臨床における各種データ（リアルワールドデータ）を活用した、効率的な医薬品開発に資する考え方をPMDAで整理

期待される効果



疾患登録システム（レジストリ）の医薬品等の開発への利用

H27年度厚生労働科学特別研究事業（武田班）報告書より一部改変

- ✓ 市場調査
- ✓ 治験実施可能性の調査
- ✓ 治験への患者リクルート
- ✓ 治験計画の作成

従来の多くの
レジストリ

- ✓ 治験等の対照群としての活用
 - 承認申請時の評価資料
- ✓ 製造販売後調査・安全対策への活用
 - 再審査（製造販売後情報の評価）申請時の評価資料

通常の治験実施が
困難な領域 等

- CINで新たに目指す
レジストリ
- H28年秋にAMED新
規事業採択

医薬品・医療機器等の開発費高騰
アンメットニーズへの対応

医薬品・医療機器等の開発や製造販売後の
情報収集へのさらなる活用が期待されている

最適使用推進ガイドライン

最適使用推進ガイドラインの取扱いについて
 (平成29年9月15日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬
 品審査管理課長・保険局医療課長通知) 発出

1 趣旨

昨今、革新的かつ非常に高額な医薬品が承認される中、これらを真に必要な患者に提供し、使用の最適化を図ることが喫緊の課題となっている。新規作用機序医薬品は、有効性の発現の仕方や安全性プロファイルが既存の医薬品と大きく異なることがあり、最適な使用を進めていくためには、当該医薬品を真に必要な患者や医薬品を使用する医師や医療機関の要件等を示すことが重要である。そのため、新規作用機序医薬品を対象とする最適使用推進ガイドラインを個別医薬品毎に承認に併せて策定していくもの。

2 対象医薬品

以下の観点を総合的に判断。

- ① 薬理作用が既存の医薬品と比較して大きく異なる
- ② 安全性のプロファイルが既存の医薬品と比較して大きく異なり、使用の上で特別な注意が必要
- ③ 既存の医薬品と比較した有効性が著しく高い
- ④ 既存の医薬品と比較した臨床的位置づけが異なり、より広い患者に使用される可能性が高い
- ⑤ 他の疾患を対象とした開発(効能又は効果の追加)等による使用患者の拡大の可能性

3 ガイドラインに盛り込む内容

- ・対象医薬品の使用が最適だと考えられる患者の選択基準
- ・対象医薬品を適切に使用できる医師・医療機関等の要件等

4 ガイドライン策定の流れ

- ・厚生労働省の依頼により、関係学会及びPMDAが科学的根拠に基づき検討
- ・ガイドラインは、策定後も、市販後に得られるデータに基づき、必要に応じて改訂

5 その他

- ・最適使用推進ガイドラインが作成される医薬品については、最適使用推進ガイドラインを踏まえた内容を保険適用上の留意事項として医療課長が通知(留意事項通知)

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg）

～非小細胞肺癌～

5. 投与対象となる患者

【有効性】

④ 本剤は海外第Ⅲ相試験において、扁平上皮癌及び非扁平上皮癌のいずれの患者においてもドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、非扁平上皮癌の患者では、PD-L1発現率により有効性の傾向が異なることが示唆される結果が得られていることから、非扁平上皮癌の患者においてはPD-L1発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。

- PD-L1発現率が1%未満であることが確認された非扁平上皮癌患者においては、原則、ドセタキセル等の本剤以外の抗悪性腫瘍剤の投与を優先する。^(注2)
- ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」）によりPD-L1発現率を確認した非扁平上皮癌の患者であって、本剤の診断薬（販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」）による再検査が困難な場合には、以下の文献等を参考に本剤の投与の可否を検討できる。

^(注2) ただし、他の抗悪性腫瘍剤の投与について、禁忌、慎重投与に該当することの他、臨床問題となる副作用の発現のおそれがある等、医学薬学上不適当と判断された患者（別紙参照）についてはその限りではない。

平成29年2月

厚生労働省

（参考情報）

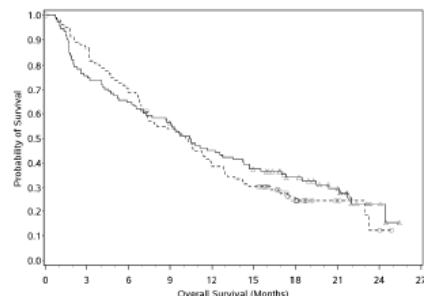
PD-L1発現状況別の有効性及び安全性

海外第Ⅲ相試験（CA209017試験及びCA209057試験）に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下「PD-L1発現率」という。）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

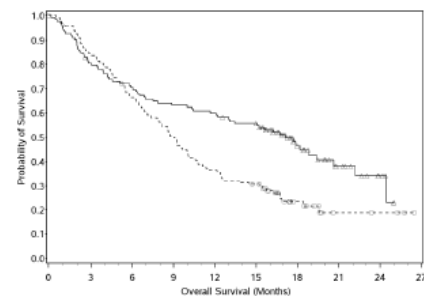
有効性に関しては、扁平上皮癌では、PD-L1の発現率によらず、ドセタキセル群と比較して本剤群でOSが延長する傾向が認められた。

非扁平上皮癌では、PD-L1発現率が1%未満の場合にドセタキセル群とほぼ同様の結果であった（下図）。

なお、扁平上皮癌、非扁平上皮癌ともに、PD-L1の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。



Number of Subjects at Risk
Nivolumab 3 mg/kg
108 82 70 60 48 39 26 17 4 0
Docetaxel
101 87 69 53 38 30 13 5 2 0
— Nivolumab 3 mg/kg (events : 77/108), median and 95% CI : 10.41 (7.29, 14.26)
- - - Docetaxel (events : 75/101), median and 95% CI : 10.09 (7.36, 11.93)
Hazard Ratio (Nivolumab 3 mg/kg over Docetaxel) and 95% CI : 0.90 (0.66, 1.24)



Number of Subjects at Risk
Nivolumab 3 mg/kg
123 98 86 77 73 65 27 13 5 0
Docetaxel
123 102 80 61 44 36 13 4 3 0
— Nivolumab 3 mg/kg (events : 68/123), median and 95% CI : 17.15 (12.05, 20.63)
- - - Docetaxel (events : 93/123), median and 95% CI : 9.00 (7.10, 10.55)
Hazard Ratio (Nivolumab 3 mg/kg over Docetaxel) and 95% CI : 0.59 (0.43, 0.82)

CA209057 試験の PD-L1 発現率別での OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線

（左図：PD-L1<1%の患者集団、右図：PD-L1≥1%の患者集団）

ニボルマブ(遺伝子組換え)

ペムブロリズマブ

効能・効果

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

効能・効果に関連する使用上の注意(一部抜粋)

- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

- PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(TPS)について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

臨床成績の記載内容

- プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期

- 化学療法歴のない、EGFR遺伝子変異陰性、ALK融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性(TPS \geq 50%)の切除不能な進行・再発
- プラチナ製剤を含む化学療法歴を有するPD-L1陽性(TPS \geq 1%)の切除不能な進行・再発

最適使用推進ガイドライン(一部抜粋)

本剤は海外第Ⅲ相試験において、扁平上皮癌及び非扁平上皮癌のいずれの患者においてもドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、非扁平上皮癌の患者では、PD-L1発現率により有効性の傾向が異なることが示唆される結果が得られていることから、非扁平上皮癌の患者においてはPD-L1発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。

- PD-L1発現率が1%未満であることが確認された非扁平上皮癌患者においては、原則、ドセタキセル等の本剤以外の抗悪性腫瘍剤の投与を優先すること。^(注2)

省略

(注2)ただし、他の抗悪性腫瘍剤の投与について、禁忌、慎重投与に該当することの他、臨床上問題となる副作用の発現のおそれがある等、医学薬学上不相当と判断された患者(別紙参照)についてはその限りではない。

薬生薬審発 0214 第 1 号
平成 29 年 2 月 14 日

各 { 都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区 } 衛生主管部 (局) 長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤及びペムプロリズマブ (遺伝子組換え) 製剤の最適使用推進ガイドライン (非小細胞肺癌及び悪性黒色腫) について

経済財政運営と改革の基本方針 2016 (平成 28 年 6 月 2 日閣議決定) において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしました。

今般、ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤 (販売名: オプジーボ点滴静注 20mg 及び同 100mg) 及びペムプロリズマブ (遺伝子組換え) 製剤 (販売名: キイトルーダ点滴静注 20mg 及び同 100mg) について、非小細胞肺癌又は悪性黒色腫に対して使用する際の留意事項を別添 1 ~ 別添 4 のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

保医発 0214 第 4 号
平成 29 年 2 月 14 日

地方厚生 (支) 局医療課長
都道府県民生主管部 (局)
国民健康保険主管課 (部) 長
都道府県後期高齢者医療主管部 (局)
後期高齢者医療主管課 (部) 長 } 殿

厚生労働省保険局医療課長
(公 印 省 略)

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤「オプジーボ点滴静注」及び「キイトルーダ点滴静注」については、ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤及びペムプロリズマブ (遺伝子組換え) 製剤の最適使用推進ガイドライン (非小細胞肺癌及び悪性黒色腫) について (別添: 平成 29 年 2 月 14 日付け薬生薬審発 0214 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知) のとおり、最適使用推進ガイドラインが策定されたところですが、これに伴う当該製剤の保険適用上の留意事項を下記のとおりとするので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。なお、参考として同通知を添付します。

3) 本製剤を非扁平上皮癌患者であって、PD-L1 発現率が確認できた患者に投与する場合は、PD-L1 発現率を確認した検査の実施年月日及び検査結果 (発現率)。PD-L1 発現率が 1%未満の場合は、本製剤を投与することとした理由。

デュルバルマブ：抗PD-L1抗体

- 2017年8月30日：
アストラゼネカ株式会社から国際共同第Ⅲ相試験(PACIFIC試験)を主要な試験成績として承認申請
- 申請効能・効果：
切除不能な局所進行の非小細胞肺癌
- 2018年7月2日：
以下の効能・効果で承認：
切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

表 17 PFS の中間解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2017 年 2 月 13 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	476	237
イベント数 (%)	214 (45.0)	157 (66.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.8 [13.0, 18.1]	5.6 [4.6, 7.8]
ハザード比 [98.9%CI] *1	0.52 [0.39, 0.70]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1: 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性別 (男性、女性) 及び喫煙歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定の検定統計量に基づき算出、*2: 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性別 (男性、女性) 及び喫煙歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.011035

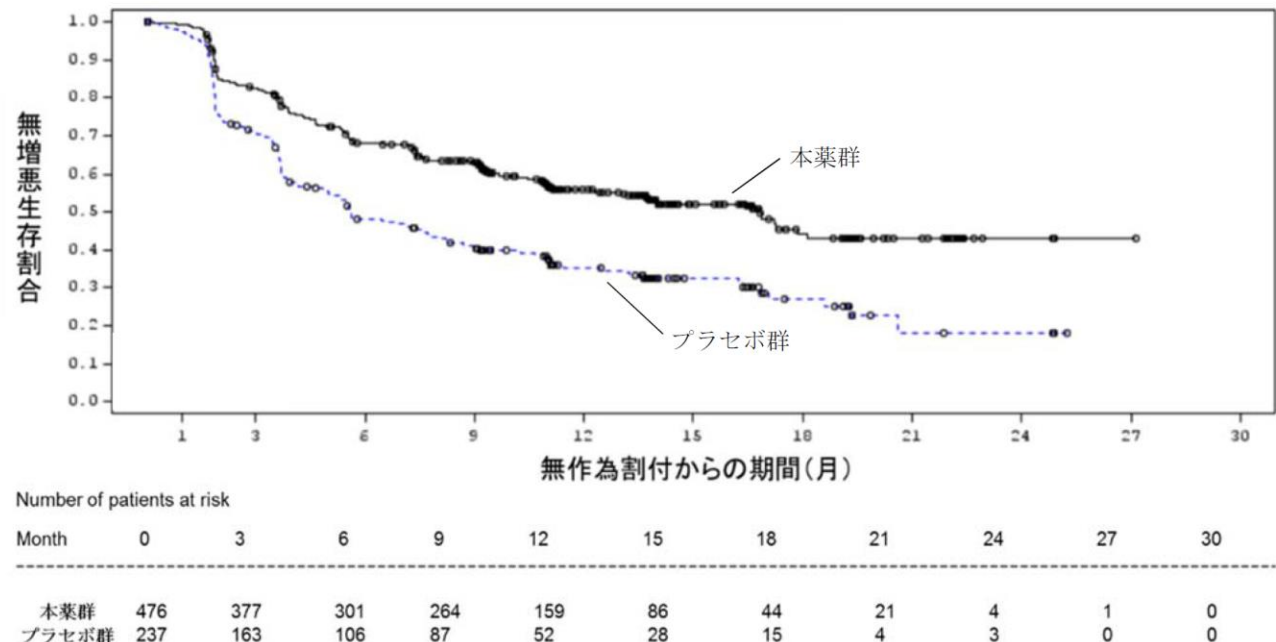


図 1 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、ITT 集団、2017 年 2 月 13 日データカットオフ)

(平成30年5月2日付け審査報告書から抜粋)

	申請日	承認日	効能・効果(承認日)
米国	2017年 8月	2018年 2月16日	IMFIZI is indicated for the treatment of patients with unresectable Stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has not progressed following concurrent platinum-based chemotherapy and radiation therapy.
日本		2018年 7月2日	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法
EU		2018年 9月24日	Imfinzi as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on $\geq 1\%$ of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy. <PD-1発現に関する部分集団解析の結果に基づく>

ご清聴ありがとうございました

PMDA HP: <http://www.pmda.go.jp/>

野中孝浩: nonaka-takahiro@pmda.go.jp

