CTD 第 2 部

2.2　緒言

ブリストル・マイヤーズ株式会社

1 緒言

Ipilimumab は、細胞傷害性 T 細胞抗原-4（以下、CTLA-4、CD152）に選択的な免疫グロブリン（以下、Ig）G サブクラス 1（κ 軽鎖）の完全ヒト型モノクローナル抗体であり、がん治療の目的で開発されている CTLA-4 免疫チェックポイント阻害薬である。Ipilimumab の作用機序は、活性化した T 細胞サブセットに発現する CTLA-4 とプロフェッショナル抗原提示細胞上の B7（CD80/CD86）分子との相互作用の阻害と考えられている。その結果、Ipilimumab は活性化 T 細胞の抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的な T 細胞を増殖及び活性化させ、腫瘍増殖を抑制する。また、CTLA-4 の阻害は、制御性 T 細胞（以下、Treg）の機能を低下させ、腫瘍免疫反応を亢進させる。更に、Ipilimumab は、腫瘍組織における Treg 数を選択的に減少させ、その結果、腫瘍内の活性化 T 細胞数と Treg 数の比（エフェクターT 細胞/Treg）が増加して腫瘍細胞死を誘導すると考えられる。

Ipilimumab は米国、欧州を含む 40 ヵ国以上で切除不能又は転移性悪性黒色腫（以下、進行期悪性黒色腫）に対し 3 mg/kg 単独療法で承認され、現在、世界で汎用されている National Comprehensive Cancer Network（以下、NCCN）及び European Society for Medical Oncology のガイドラインでも進行期悪性黒色腫に対して使用することが推奨されている。上記を鑑み、本邦において、進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab 3 mg/kg の安全性及び有効性データを提示し、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

本申請における効能又は効果及び用法及び用量の案は以下のとおりである。

【効能又は効果】

切除不能又は転移性悪性黒色腫

【用法及び用量】

通常、成人には、イピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 3 mg/kg を点滴静注し、3 週間間隔で 4 回投与する。

悪性黒色腫に対する Ipilimumab の国内開発に関しては、2011 年 9 月に日本皮膚悪性腫瘍学会を含む 4 団体より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対して、悪性黒色腫に対する Ipilimumab の国内での開発要望書が提出された。同検討会議は、悪性黒色腫に対する Ipilimumab の国内開発は医療上の必要性が高いと判断し、2012 年 4 月、厚生労働省から正式な開発要請が発出された。また、Ipilimumab は悪性黒色腫の効能・効果で 2013 年 3 月に希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号（25 薬）第 300 号］。