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，ニボルマブ）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，別名：分化抗原群（CD）279］に対するヒト型モノクローナル抗体である．ニボルマブは，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)]．

ニボルマブは，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た．本承認事項一部変更承認申請（以下，本一変申請）は，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象としたニボルマブの術後補助療法の試験結果に基づき，国内のニボルマブの効能・効果を「悪性黒色腫」に変更することを目的としている．

悪性黒色腫は皮膚の色素産生細胞であるメラノサイト又は母斑細胞が悪性化した腫瘍と考えられている．日本における悪性黒色腫の正確な罹患数は不明であるが，年間推定罹患数，総患者数又は年間総発生数の情報から，年間罹患数は 500～4000 人と推定され[2)~5)]，年間死亡数は 600～700 人と報告されている[2) 6)]．ステージⅠ～Ⅲの悪性黒色腫に対する治療は，外科的切除が第一選択である．また，ステージⅣの悪性黒色腫に対しても遠隔転移が単発で完全切除が可能な場合や症状緩和に寄与する場合には外科的切除が選択されることがある．しかし，厚い原発巣やリンパ節転移を有する症例では，術後 2 年で半数以上に再発が認められる[7) 8)]．再発し切除不能になれば治癒は困難であることから，再発を抑制する術後補助療法の確立が望まれる．日本では，悪性黒色腫に対する術後補助療法として，DAVFeron（ダカルバジン，ニムスチン，ビンクリスチン，インターフェロンβの 4 剤併用），インターフェロンβ及びペグインターフェロンα-2b が使用されている．一方，海外では，イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下，イピリムマブ），ペグインターフェロンα-2b 及び高用量インターフェロンαが使用されている．このうち，無再発生存期間及び全生存期間の延長を示した治療法は，イピリムマブ及び高用量インターフェロンαである[9) 10)]．しかし，イピリムマブ及び高用量インターフェロンαは日本では承認されておらず，日本においては，悪性黒色腫に対して十分に確立され広く普及している術後補助療法がない状況にある．

悪性黒色腫患者に対するニボルマブの術後補助療法の有効性及び安全性を検討するため，イピリムマブを対照として，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象に国際共同第Ⅲ相試験（試験番号：ONO-4538-21/CA209238 試験）を実施した結果，本試験の中間解析の時点で，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者に対するニボルマブの高い臨床的有用性が示されたことから，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） Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.11.

3） 藤澤康弘，高橋毅法，山本明史，山崎直也，斎田俊明，石原和之，他．本邦における悪性黒色腫の統計：2006，2007 年度全国定点調査の集計．Skin Cancer. 2008;23:267-79.

4） 厚生労働大臣官房統計情報部．平成 23 年患者調査　閲覧第 97 表　総患者数，傷病基本分類別（C430～C439）．

5） 石原和之，斎田俊明，山本明史．悪性黒色腫の発生数に関する全国アンケート（1992～1998 年）．Skin Cancer. 2000;15:7-14.

6） 財団法人 がん研究振興財団．がんの統計 ’11.

7） Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol.2015;16:522-30.

8） Ives NJ, Suciu S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon-α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. Eur J Cancer. 2017;82:171-83.

9） Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med. 2016;375:1845-55.

10） 土田哲也，古賀弘志，宇原久，清原隆宏，竹之内辰也，安齋眞一，他．皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 版．日皮会誌．2015;125:5-75.