1 緒言

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）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、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）から固定用量（240 mg）への変更、2020 年 9 月には固定用量（480 mg、4 週間間隔投与）の追加が承認され、2018年9月には「オプジーボ点滴静注240mg」、2020年8月には「オプジーボ点滴静注120mg」が承認された。

イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、イピリムマブ）は、日本では 2015 年 7 月に「ヤーボイ点滴静注液 50mg」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。なお、イピリムマブは悪性胸膜中皮腫に対して承認されていない。

ニボルマブとイピリムマブの併用療法については、2018 年 5 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、同年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、2020 年 9 月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」の効能・効果に対して承認された。

本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本承認申請）は、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブとイピリムマブの併用療法の承認取得を目的としたものである。

悪性中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜及び精巣鞘膜に発生する悪性腫瘍であり、発生部位によって悪性胸膜中皮腫、悪性腹膜中皮腫、悪性心膜中皮腫及び悪性精巣鞘膜中皮腫に分類され、中皮腫の 80%以上は悪性胸膜中皮腫である[1,2,3]。男女比はおよそ 4:1 と男性に多く、年齢は 60～70 代に好発する[2,3,4]。悪性胸膜中皮腫の主な症状として、胸の痛みや咳のほか、胸水が大量に溜まることで起こる呼吸困難や胸部圧迫感などが挙げられる。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。悪性胸膜中皮腫の組織分類は世界保健機関（WHO）の分類に従い、上皮型、肉腫型及び二相型に分類することが推奨されている[1]。組織分類は予後を反映し、肉腫型の予後が最も悪く、上皮型は肉腫型や二相型と比較するとやや良好である[3]。

悪性胸膜中皮腫は診断、治療ともに困難な疾患であり、病期別 5 年生存率は、I 期 14.6%、II 期 4.5%、III 期 8.0%、IV 期 0.0%と予後不良であることが報告されている[1]。国内における中皮腫の死亡者数は年間 1512 人（2018 年）と報告されている[5]。正確な悪性胸膜中皮腫の新規発症患者数は不明であるが、各種疫学情報などから悪性胸膜中皮腫の年間罹患数は 1500 人程度と推定されており[6]、今後も増加することが予想されている[1,7]。人口動態統計・患者調査（2017 年）では、悪性胸膜中皮腫の総患者数は約 2000 人と推計されている[8]。

日本における悪性胸膜中皮腫の治療は、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン[9]や悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン 2018 年版[1]を参考に行われている。NCCN ガイドラインで推奨されている悪性胸膜中皮腫に対する治療法は、tumor node metastasis（TNM）病期分類、組織型あるいは手術可能性により異なる。肉腫型を除く手術可能な臨床病期 I～III A 期の悪性胸膜中皮腫には集学的治療（化学療法＋手術±放射線療法）が推奨され、手術不能、臨床病期 III B 又は IV 期及び肉腫型には化学療法単独治療が推奨されている。

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、大半の症例が診断時には既に進行期に達しており、化学療法が第一選択となる。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（以下、PC 療法）である[1,9]。海外では、化学療法歴のない悪性胸膜中皮腫患者を対象にシスプラチン単剤療法と PC 療法を比較するランダム化第 3 相試験が実施され、PC 療法により有意な生存期間の延長がみられた（生存期間中央値：PC 療法群 12.1 ヵ月、シスプラチン単剤群 9.3 ヵ月；ハザード比 0.77；p = 0.02）[10]。NCCN ガイドラインにおいて、化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫に対して PC 療法がカテゴリー1 として推奨されている。また、シスプラチンと安全性プロファイルの異なるカルボプラチンをペメトレキセドと併用する試みも行われ、生存期間、無増悪期間ともに PC 療法と同等の効果であったとの報告もある[11,12,13]。PC 療法後に進行又は再発した悪性胸膜中皮腫に対して、NCCN ガイドラインにおいて、ビノレルビン単剤、ゲムシタビン単剤、ニボルマブ単剤、ニボルマブとイピリムマブの併用及びペムブロリズマブ単剤がカテゴリー2A として推奨されている[9]。このうち、国内ではニボルマブの単剤療法が、「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」を効能・効果として承認されている[14]。

上述のように、手術不能例の悪性胸膜中皮腫に対する標準的な一次治療として PC 療法が存在するが、生存期間の中央値は 12.1 ヵ月と短く[10]、一次治療後の 2 年以内の再増悪率は 80%以上であるとされることから[15,16]、十分な治療成績が得られているとはいえない。また、国内において承認されている一次治療は PC 療法しか存在しないことから、新たな治療法の開発が切望されている。

今般、化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫を対象とした国際共同第 3 相試験（CA209743 試験/ONO-4538-48 試験）において、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の臨床的有用性が示されたことから、本承認申請を行うこととした。

参考文献

[1] 悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン　2018 年版　日本肺癌学会編　Available from: URL: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2018/2/0/180200000100.html (Accessed 11-Sep-2020).

[2] Gemba K, Fujimoto N, Kato K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. Cancer Sci. 2012;103:483-90.

[3] Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. Acta Oncol. 2013;52:803-8.

[4] 平成 30 年度石綿健康被害救済制度運用に係る統計資料　独立行政法人環境再生保全機構石綿健康被害救済部編　Available from: https://www.erca.go.jp/asbestos/relief/uketsuke/pdf/toukei_30.pdf (Accessed 28-Sep-2020).

[5] 厚生労働省「都道府県別にみた中皮腫による死亡数の年次推移（平成 7 年～30 年）人口動態統計（確定数）」　Available from: URL: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyu/chuuhisyu18/dl/chuuhisyu.pdf (Accessed 11-Sep-2020).

[6] 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん登録）　「全国がん罹患データ（2016 年～2017 年）」　Available from: URL: https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/dl/cancer_incidenceNCR(2016-2017).xls (Accessed 11-Sep-2020).

[7] Myojin T, Azuma K, Okumura J, et al. Future trend of mesothelioma mortality in Japan based on a risk function. Ind Health. 2012;50:197-204.

[8] 平成 29 年患者調査　厚生労働省大臣官房統計情報部編　Available from: URL: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124803&stat_infid=000031790842 (Accessed 11-Sep-2020).

[9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Malignant Pleural Mesothelioma Version 1. 2020. National Comprehensive Cancer Network. 2019.

[10] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003;21:2636-44.

[11] Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). Ann Oncol. 2008;19:370-3.

[12] Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2006;24:1443-8.

[13] Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaive patients with malignant pleural mesothelioma: Results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol. 2008;3:756-63.

[14] オプジーボ®点滴静注 20mg　オプジーボ®点滴静注 100mg　オプジーボ®点滴静注 240mg　医薬品添付文書　2020 年 9 月改訂（第 2 版、用法変更、用量変更）

[15] Buikhuisen WA, Hiddinga BI, Baas P, et al. Second line therapy in malignant pleural mesothelioma: A systematic review. Lung Cancer. 2015;89:223-31.

[16] Mott FE. Mesothelioma: a review. Ochsner J. 2012;12:70-9.