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）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、日本で 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注」の販売名で製造販売承認され、現在、悪性黒色腫、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、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、食道がん、原発不明がん及び尿路上皮がんに関する効能又は効果で承認されている。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、ニボルマブの効能又は効果に「悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）」を追加することを目的としている。

悪性中皮腫の国内の罹患者数は年間 2,283 人と推計されており[2)]、国内の死亡者数は年間 1,605 人（2020 年）と報告されている[3)]。国内における悪性中皮腫の部位別の患者割合は、Gemba K らによる 2012 年の報告において、悪性胸膜中皮腫 85.5%、悪性腹膜中皮腫 13.2%、悪性心膜中皮腫 0.8%、悪性精巣鞘膜中皮腫 0.5%[4)]と報告されている。また、独立行政法人環境再生保全機構による 2020 年（令和 2 年）度 中皮腫登録事業において、2020 年 1 月から 12 月までに悪性中皮腫と認定された 406 人の部位別の患者割合は、胸膜 89.2%（362 人）、腹膜 8.1%（33 人）、その他（胸膜・腹膜、心膜、精巣鞘膜など）2.7%（11 人）と報告されている[5)]。悪性胸膜中皮腫の総患者数が 3,000 人[6)]であること、及び上記の部位別の患者割合を踏まえると、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）の総患者数は 450 人程度と推計される。

国内で、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する効能又は効果を有する薬剤はない。また、適応外使用においても悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する保険償還が認められている薬剤はない[7)]。悪性腹膜中皮腫の治療について、中皮腫取扱い規約では「胸膜中皮腫に準じて全身化学療法としてシスプラチンとペメトレキセドの併用療法が施行される」[8)]と記載されており、また新臨床腫瘍学でも「腹膜中皮腫や心膜中皮腫は発症がまれであることから、薬物療法、外科的治療含め前向きに検討されたエビデンスはほとんどなく、胸膜中皮腫に準じて治療が行われる」[9)]と記載されている。すなわち、悪性胸膜中皮腫以外の悪性中皮腫の治療について、悪性腹膜中皮腫及び悪性心膜中皮腫は患者数が少なく疾患特異的な治療体系の確立が困難であるため、実臨床では悪性胸膜中皮腫に準じた治療がなされているという状況であり、更に悪性精巣鞘膜中皮腫にいたっては治療に関する記載さえない

という状況である。なお、海外でも、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する効能又は効果を有する薬剤はない。

今般、兵庫医科大学病院を主幹施設としてニボルマブの悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）に対する医師主導国内第II相試験（HCM-002 試験）が実施され、原発部位、薬物治療歴の有無及び PD-L1 発現の有無を問わずニボルマブの有効性が示された。一方、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）患者に特有のニボルマブのリスクは認められておらず忍容可能と判断されたことから、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） WHO GLOBOCAN 2020.
3） 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～令和 2 年）人口動態統計（確定数）」
4） Gemba K, Fujimoto N, Kato K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. Cancer Sci. 2012;103:483-90.
5） 独立行政法人環境再生保全機構　令和 2 年度中皮腫登録事業報告書
6） 厚生労働省　令和 2 年患者調査
7） 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて（保医発 0915 第 1 号　平成 21 年 9 月 15 日）
8） 石綿・中皮腫研究会、日本中皮腫研究機構、日本肺癌学会　中皮腫瘍取扱い規約　第 1 版　2018 年 11 月
9） 日本臨床腫瘍学会　新臨床腫瘍学　改訂第 6 版　2021 年 5 月