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「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」を追加することを目的としている。

上皮系皮膚悪性腫瘍とは、皮膚の上皮系腫瘍として系統別分類される有棘細胞がん、基底細胞がん、乳房外パジェット病、皮膚付属器がん（汗腺がん、脂腺がん、毛包がんなど）及びメルケル細胞がんのことである[2) 3)]。なお、メルケル細胞がんは「WHO Classification of Skin Tumours」の分類では皮膚原発神経内分泌がんとも定義されている[4)]。皮膚悪性腫瘍全体における病理組織型（以下、組織型）別の発生数について、最も多いのは基底細胞がん（44%）であり、次いで有棘細胞がん（28%）が多い[5)]。

日本における上皮系皮膚悪性腫瘍の総患者数は約 25,000～38,315 人と推定され、このうちニボルマブの投与対象となり得る根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者数は年間 804～933 人と推定される。［2.5.1.2 1）］

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍は、全身性の化学療法の適応となり、海外では有棘細胞がんに対して抗 PD-1 抗体であるセミプリマブ及びペムブロリズマブが、基底細胞がんに対してセミプリマブが承認されており、全米総合癌情報ネットワーク（NCCN）ガイドライン[6) ~8)]でも推奨されているが、日本では効能又は効果を有していない。また、皮膚悪性腫瘍ガイドライン[9)]を踏まえると、上皮系皮膚悪性腫瘍に対して標準治療に位置付けられる治療法は存在しない。

今般、慶應義塾大学病院を主幹施設としてニボルマブの根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍に対する医師主導日本第II相試験（KCTR-D014 試験）が実施され、薬物治療歴の有無及び組織型を問わずニボルマブの有効性が示された。一方、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍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） 日本皮膚悪性腫瘍学会編．皮膚悪性腫瘍取扱い規約 第 2 版． 2010 年 8 月

3） さまざまな希少がんの解説 [homepage on the Internet]．日本: 国立研究開発法人国立がん研究センター希少がんセンター; 2014 年 4 月 28 日 [update 2022 年 12 月 13 日; cited 2023 年 4 月 5 日]. 皮膚腫瘍（ひふしゅよう）; Available from: https://www.ncc.go.jp/jp/rcc/about/skin_tumor/index.html

4） Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO classification of skin tumours, 4th edition. IARC. 2018

5） 石原和之．皮膚悪性腫瘍の統計 過去．Skin Cancer. 2007; 22: 209-16.

6） NCCN clinical practice guidelines in oncology squamous cell skin cancer version 1.2023

7） NCCN clinical practice guidelines in oncology basal cell skin cancer version 1.2023

8） NCCN clinical practice guidelines in oncology vulvar cancer version 1.2023

9） 日本皮膚科学会／日本皮膚悪性腫瘍学会編．科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版．2022