

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

|                  |  |  |
|------------------|--|--|
| 会社名              | ブリストル・マイヤーズ株式会社  |  |
| 要望された医薬品         | 要望番号   | II-32  |
|                  | 成分名<br>(一般名)   | Ipilimumab   |
|                  | 販売名  | YERVOY   |
|                  | 未承認薬・適応外薬の分類<br>(該当するものにチェックする。)   | <input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 |
| 要望内容             | 効能・効果<br>(要望された効能・効果について記載する。)   | 切除不能、転移性悪性黒色腫  |
|                  | 用法・用量<br>(要望された用法・用量について記載する。)   | 3 mg/kg、3 週毎   |
|                  | 備考<br>(該当する場合はチェックする。)   | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br>(特記事項等)                           |
| 現在の国内の開発状況       | <input type="checkbox"/> 現在開発中<br>[ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ]<br><input type="checkbox"/> 現在開発していない<br>[ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし ]<br>(特記事項等)<br>2011年3月に、進行期悪性黒色腫を適応とした国内開発について対面助言を実施した。 |  |
| 企業としての開発の意思      | <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし<br>(開発が困難とする場合、その特段の理由)   |  |
| 「医療上の必要性に係る基準」への | 1. 適応疾病の重篤性<br><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)<br><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患<br><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患   |  |

|   |   |
|---|---|
| <p>該当性<br/>(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p> | <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない<br/>(上記に分類した根拠)<br/>悪性黒色腫はメラノサイト系細胞の癌化によって生じる非常に悪性度の高い腫瘍である。2007年の厚生労働省の人口動態統計によれば、本邦の皮膚がんの死亡数は年間約1200人で、そのうち悪性黒色腫による死亡数は約600人であった<sup>10)</sup>。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない<br/>(上記に分類した根拠)<br/>皮膚悪性腫瘍ガイドライン(2007年版)<sup>2)</sup>によれば、本邦における進行期悪性黒色腫に対する化学療法の基準は、ダカルバジン(以下、DTIC)単独療法であるとされており、シスプラチン、インターフェロン<math>\alpha</math>(IFN-<math>\alpha</math>)、タモキシフェン(TAM)等にDTICを併用する多剤併用療法も実臨床には実施されてはいるものの、DTIC単剤に比べて生存期間を延長した成績はなく、多剤併用療法は二次治療として実施されているのが現状である。<br/>このような状況の中、治療歴を有する進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外3群並行群間ランダム化二重盲検第3相臨床試験(MDX010-20)において、ipilimumab(以下、本剤)3mg/kg単独療法は、gp100ペプチドワクチン単独療法に比べ、有意に生存期間を延長した<sup>3)</sup>。<br/>また、未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外2群並行群間ランダム化二重盲検第3相臨床試験(CA184-024)において、ipilimumab10mg/kgとDTICの併用療法群は、DTIC単独療法群に比べ、有意に生存期間を延長し、本剤10mgのDTICに対する上乗せ効果が示された<sup>4)</sup>。<br/>なお、本剤は、米国では切除不能又は転移性悪性黒色腫の適応にて、欧州、オーストラリアをはじめ複数の国々においては治療歴を有する切除不能又は転移性進行期悪性黒色腫の適応にて、3mg/kgの用量で2011年に承認されている。</p> |
| <p>備考</p>                                     |   |

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況（要望書から変更なし）

|   |   |  |
|---|---|--|
| 欧米等 6 か国での承認状況<br>（該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）                | <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 |  |
|   | [欧米等 6 か国での承認内容]  |  |
|   | 欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）  |  |
| 米国  | 販売名（企業名）  |  |
|   | 効能・効果   |  |
|   | 用法・用量   |  |
|   | 備考  |  |
| 英国  | 販売名（企業名）  |  |
|   | 効能・効果   |  |
|   | 用法・用量   |  |
|   | 備考  |  |
| 独国  | 販売名（企業名）  |  |
|   | 効能・効果   |  |
|   | 用法・用量   |  |
|   | 備考  |  |
| 仏国  | 販売名（企業名）  |  |
|   | 効能・効果   |  |
|   | 用法・用量   |  |
|   | 備考  |  |
| 加国  | 販売名（企業名）  |  |
|   | 効能・効果   |  |
|   | 用法・用量   |  |
|   | 備考  |  |
| 豪国  | 販売名（企業名）  |  |
|   | 効能・効果   |  |
|   | 用法・用量   |  |
|   | 備考  |  |
| 欧米等 6 か国での標準的使用状況<br>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国に | <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 |  |
|   | [欧米等 6 か国での標準的使用内容]   |  |
|   | 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）   |  |
| 米国  | ガイドライン名   |  |
|   | 効能・効果<br>（または効能・  |  |

|                                      |                                       |                                       |  |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| チェックし、<br>該当国の標準<br>的使用内容を<br>記載する。） |                                       | 効果に関連のある記載箇所)                         |  |
|                                      |                                       | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のある<br>記載箇所) |  |
|                                      |                                       | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|                                      |                                       | 備考                                    |  |
|                                      | 英国                                    | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|                                      |                                       | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のある<br>記載箇所) |  |
|                                      |                                       | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のある<br>記載箇所) |  |
|                                      |                                       | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|                                      |                                       | 備考                                    |  |
|                                      | 独国                                    | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|                                      |                                       | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のある<br>記載箇所) |  |
|                                      |                                       | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のある<br>記載箇所) |  |
|                                      |                                       | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|                                      |                                       | 備考                                    |  |
|                                      | 仏国                                    | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|                                      |                                       | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のある<br>記載箇所) |  |
|                                      | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のある<br>記載箇所) |                                       |  |
|                                      | ガイドライン<br>の根拠論文                       |                                       |  |

|  |    |   |  |
|--|----|---|--|
|  |    | 備考  |  |
|  | 加国 | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用<br>法・用量に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文                       |  |
|  |    | 備考  |  |
|  | 豪州 | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用<br>法・用量に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|  |    | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文                       |  |
|  |    | 備考  |  |

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理

由の概略等>

国内外の公表文献について、以下の条件で検索を実施した。

<PubMed> (検索実施日：2011年12月26日)

(ipilimumab AND melanoma)

174件

<EMBASE> (検索実施日：2011年12月26日)

(ipilimumab AND melanoma)

687件

<iyaku search> (検索実施日：2011年12月26日)

( (ipilimumab OR イピリムマブ)

17件

上記の検索方法により検出された報告のうち、海外で実施されたランダム化二重盲検第3相臨床試験を含む5試験を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) Hodi F.S., O'Day S.J. Urba, et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine* 2010 363:8 (711-723)<sup>3)</sup>

治療歴を有する切除不能の Stage III/IV の切除不能の悪性黒色腫患者のうち HLA-A\*0201 陽性患者 676 例を対象としたランダム化二重盲検比較第3相臨床試験である (MDX010-20)。被験者は、ipilimumab と gp100 の併用投与群 (ipilimumab 3 mg/kg と gp100 ワクチンを3週間毎に4回投与、403例)、gp100 投与群 (ipilimumab のプラセボと gp100 ワクチンを3週間毎に4回投与、136例)、ipilimumab 投与群 (ipilimumab 3 mg/kg と gp100 ワクチンのプラセボを3週間毎に4回投与、137例) に3:1:1の割合にて割り付けられた。

主要評価項目である生存期間の中央値は、ipilimumab と gp100 の併用投与群 10.0カ月 (95%信頼区間：8.5~11.5カ月)、gp100投与群6.4カ月 (95%信頼区間：5.5~8.7カ月)、ハザード比は0.68 ( $p < 0.001$ ) であった。ipilimumab投与群の生存期間の中央値は10.1カ月 (95%信頼区間：8.0~13.8カ月) であり、gp100投与群とのハザード比は0.66 ( $p = 0.003$ ) であった。Ipilimumabが投与された群において生存期間の差は認められなかった (ハザード比は1.04、 $p = 0.76$ )。

有害事象はいずれの群においても大半の被験者に発現した (ipilimumab と gp100 の併用投与群 98.4%、ipilimumab 投与群 96.9%、gp100 投与群 97.0%)。このうち、最も高頻度に認められた治験薬に関連した有害事象は、消化管及び皮膚に発現する免疫に関連した有害事象であり、その内容は下痢、そう痒症、発疹であった。Grade 3/4 の免疫に関連する有害事象の発現率は ipilimumab が投与された群で 10-15%、gp100 投与群で 3%であった。治験薬に関連する死亡は 14 例認められ、このうち 7 例は免疫に関連する有害事象によるものであった。

2) Caroline Robert, Luc Thomas, D. Wolchok, et al: Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma *New England Journal of Medicine* 2011 364:26 (2517-2526)<sup>4)</sup>

未治療の進行期悪性黒色腫患者 502 例に対して、ipilimumab とダカルバジンの併用投与群 (ipilimumab 10 mg/kg は 3 週間毎に 4 回投与、ダカルバジン 850 mg/m<sup>2</sup> は 3 週間毎に 8 回投与、250 例) とダカルバジン投与群 (ipilimumab のプラセボは 3 週間毎に 4 回投与、ダカルバジン 850 mg/m<sup>2</sup> は 3 週間毎に 8 回投与、252 例) を比較したランダム化二重盲検第 3 相臨床試験である (CA184-024)。

主要評価項目である生存期間の中央値は、ipilimumab とダカルバジンの併用投与群 11.2 カ月 (95%信頼区間:9.4~13.6 カ月)、ダカルバジン投与群 9.1 カ月 (95%信頼区間:7.8~10.5 カ月)、ハザード比は 0.72 (p<0.001) であった。1 年生存率、2 年生存率及び 3 年生存率はそれぞれ 47.3% vs 36.3%、28.5% vs 17.9%、20.8% vs 12.2% と、ダカルバジン投与群と比べ ipilimumab とダカルバジンの併用投与群はいずれも生存率が高かった。

全有害事象の発現率は、ipilimumab とダカルバジンの併用投与で 98.8%、ダカルバジン投与群で 94.0% であった。このうち Grade 3/4 の有害事象の発現率は ipilimumab とダカルバジンの併用投与群で 56.3%、ダカルバジン投与群で 27.5% であった (P<0.001)。最も高頻度に認められた治験薬に関連する有害事象は免疫に関連する事象であり、ipilimumab とダカルバジンの併用投与群において 77.7% に発現したのに対し、ダカルバジン投与群では 38.2% であった。Ipilimumab とダカルバジンの併用投与群において、高頻度に発現した Grade 3/4 の有害事象は、ALT 増加 (20.7%) 及び AST 増加 (17.4%) であった。なお、ipilimumab とダカルバジンの併用投与群において、治験薬に関連する死亡及び消化管穿孔は認められなかった。

3) Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al: Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 2010 Feb;11(2):155-64.<sup>29)</sup>

治療歴を有する切除不能のステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象としたランダム化二重盲検第 2 相試験 (CA184-022) である。217 例の被験者が、0.3mg/kg 投与群、3mg/kg 投与群、10mg/kg 投与群に 1:1:1 の割合で割り付けられ、214 例 (0.3mg/kg 投与群 72 例、3mg/kg 投与群 71 例、10mg/kg 投与群 71 例) の被験者が induction phase として 3 週間隔で 4 回静脈内投与された。その後、24 週から maintenance phase として、12 週間隔で静脈内投与された。3 群間の患者背景は一貫していた。

主要評価項目である modified WHO 規準による奏効率は、0.3 mg/kg 投与群で 0% (0/72 例、95%信頼区間:0.0~4.9%)、3 mg/kg 投与群で 4.2% (3/72 例、95%信頼区間:0.9~11.7%)、10 mg/kg 投与群で 11.1% (8/72 例、95%信頼区間:4.9~20.7%) であった (傾向検定 p=0.0015)。10 mg/kg 投与群において奏効を示

した8例中2例がCRで、残りの6例がPRであった。0.3 mg/kg投与群、3 mg/kg投与群、10 mg/kg投与群における1年生存率はそれぞれ39.6%、39.3%、48.6%であり、2年生存率はそれぞれ18.4%、24.2%、29.8%であった。

最も高頻度に認められた治験薬に関連する有害事象は免疫に関連する事象であり、0.3 mg/kg投与群で19/72例、3 mg/kg投与群で46/71例、10 mg/kg投与群で50/71例に認められた。Grade 3/4の免疫に関連する有害事象発現例数は0.3 mg/kg投与群で0例、3 mg/kg投与群で5例、10 mg/kg投与群で18例であった。Grade 4の免疫に関連する有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。高頻度に発現したGrade 3/4の有害事象は下痢であり、その発現例は、0.3 mg/kg投与群で0例、3 mg/kg投与群で1例、10 mg/kg投与群で10例であった。消化管穿孔は認められなかったが、10 mg/kg投与群の1例に消化管出血を伴う免疫性の大腸炎が認められた。

4) Ajay V. Maker, James C. Yang, Richard M. Sherry, et al: Inpatient Dose Escalation of Anti-CTLA-4 Antibody in Patients With Metastatic Melanoma. *J Immunother.* 2006 ; 29(4): 455-463.<sup>30)</sup>

転移性悪性黒色腫46例を対象に、同一患者内で抗CTLA-4抗体 (ipilimumab) を増量し、本剤の高用量が及ぼす自己免疫増強と腫瘍縮小との関連について評価した試験である。最初の被験者23例は本剤 3mg/kgから投与を開始し、3週間隔で投与された。その後、腫瘍縮小が確認されない、あるいはGrade 3/4の自己免疫毒性が確認されなかった被験者は、2コース毎に5mg/kgと9mg/kgへ増量した。残りの被験者23例は本剤5mg/kgから投与を開始し、3週間隔で投与され、腫瘍縮小が確認されない、あるいはGrade 3/4の自己免疫毒性が確認されなければ、9mg/kgまで増量した。

客観的臨床反応は、5/46 (11%) に認められ、これら5例は9mg/kg投与後に確認された。

Grade 3/4の自己免疫毒性は16/46 (35%) に認められ、これら16例は5mg/kg又は9mg/kg投与後にGrade 3/4の自己免疫毒性が確認された。従って、多くが開始用量より高い用量において確認されているが、これら16例の被験者は長期にわたり本剤を投与していることから、実際の投与量ではなく投与期間が毒性発現に影響している可能性も考えられる。最も高頻度に発現したGrade 3/4の自己免疫毒性は下垂体炎7/16(44%)であった。この7例のうち、6例は9mg/kgを投与した被験者で発現した。

5) Hamid O, Schmidt H, Nissan A, et al: A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *J Transl Med.* 2011; 9: 204<sup>31)</sup>

切除不能のステージ III 又は IV の未治療又は既治療の悪性黒色腫患者を対象としたランダム化二重盲検第 2 相臨床試験である (CA184-004)。被験者は、



ipilimumab 3 mg/kg 投与群 (40 例) と 10 mg/kg 投与群 (42 例) にそれぞれ割り付けられ、induction period として 3 週間隔で 4 回静脈内投与された。その後、24 週から Maintenance period として 12 週間隔で静脈内投与された。両群間の患者背景は概ね一貫しており、未治療例は 20 例、既治療例は 62 例であった。

本試験の主要評価項目は候補バイオマーカーを探索的に評価することであった。遺伝的多型と臨床的有用性との関連性は見られなかった。免疫組織化学及び腫瘍生検にて、FoxP3 (P=0.014) 又は免疫調節酵素インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (P=0.012) のベースライン時の高発現と臨床的有用性に有意な関連性が見られた。さらに、ベースラインから投与開始 3 週間までの腫瘍浸潤リンパ球増加と臨床的有用性に有意な関連性が見られた (p=0.005)。投与前後に採取した腫瘍標本の mRNA にてマイクロアレイ解析を行った結果、免疫応答性のいくつかの遺伝子の発現が増加し、一方、悪性黒色腫の抗原として知られている遺伝子の発現が減少した。

臨床的有用性において両群で意味のある差は認められなかったが、効果発現までのパターンは過去の試験結果と一貫していた。奏効率は 3 mg/kg 投与群で 7.5%、10 mg/kg 投与群で 11.9% であり、病勢コントロール率は 3 mg/kg 投与群で 32.5%、10 mg/kg 投与群で 19% であった。CR は 10 mg/kg 投与群のみに 1 例認められたが、SD は 10 mg/kg 投与群 (3 例) より 3 mg/kg 投与群 (10 例) に多く認められた。1 年生存率は 3 mg/kg 投与群で 60.9%、10 mg/kg 投与群で 44.2% であり、過去に行われた第 2 相試験及び第 3 相試験の結果と類似していた。

治験薬と関連のある有害事象の発現率は、3mg/kg 投与群で 82.5%、10mg/kg 投与群で 76.2% であり、Grade 3/4 は、それぞれ 15.0%、31.0% であった。免疫に関連する有害事象については、群間で明らかな差は認められなかったものの (3 mg/kg 投与群 : 55.0%、10 mg/kg 投与群 : 66.7%)、Grade 3/4 の免疫に関連する有害事象の発現率は 3 mg/kg 投与群で 7.5%、10 mg/kg 投与群で 19.0% であり、重症度については 3mg/kg 投与群が 10mg/kg 投与群より軽度の傾向であった。死亡に至った治験薬に関連する有害事象として、大腸穿孔が各投与群で 1 例ずつ認められた。

#### <日本における臨床試験等>

日本においては、悪性黒色種を適応とした ipilimumab の臨床試験に関する公表文献は検出されなかった。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

### <PubMed>

要望書に記載されている以下の検索方法により、再度国内外の公表論文の検索を 2011 年 12 月 21 日に行った。

(ipilimumab AND review)

72 件

要望書に記載されている検索件数より 18 件が追加されていたため、最新の公表論文 1 件の概略を下記に記載する。

1) Mansh M. Ipilimumab and cancer immunotherapy: a new hope for advanced stage melanoma. Yale J Biol Med. 2011 Dec;84(4):381-389. <sup>27)</sup>

<Abstract>

転移性悪性黒色腫は、致死的で有用な治療法のない癌腫の 1 つである。その罹患率は上昇しているものの、過去 40 年間に於いて生存期間を延長した治療法は開発されなかった。その状況は、米国食品医薬品局 (FDA) にて承認された抗 CTLA-4 抗体 ipilimumab (Yervoy) によって変えられ、既治療もしくは未治療の転移性黒色腫患者の生存期間を延長することが示された。CTLA-4 は、T 細胞の活性化を抑制的に制御する受容体である。本レビューでは、CTLA-4 受容体機能に対する初期の研究経緯、癌治療における CTLA-4 阻害の有用性に関する非臨床試験成績及び進行期悪性黒色腫患者にて有効性が示された最近の臨床試験について述べる。Ipilimumab は開発中の癌免疫療法の一分野を代表するものであり、このような薬剤の臨床における将来展望と未発展の知見について述べる。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

要望書から変更なし。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN Clinical practice guideline in Oncology™

Melanoma V3. 2012<sup>28)</sup> では、進行期もしくは転移性悪性黒色種に対する 1st line 及び 2nd line の全身治療法として、ipilimumab は category 1 に分類されている (Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate)

2) ASCO Clinical Practice Guidelines

記載なし。

3) ESMO Clinical Practice Guidelines

記載なし。

#### 4) National Cancer Institute (NCI) 2011<sup>13)</sup>

Melanoma Treatment (Physician Data Query) では、ステージⅣの再発悪性黒色腫に対する治療オプションとして ipilimumab を挙げている。

<日本におけるガイドライン等>

要望書から変更なし。

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

- 1) 悪性黒色腫に対する臨床試験は実施されていない。
- 2) 非小細胞肺癌患者に対する ipilimumab とパクリタキセル及びカルボプラチンの併用第 1 相臨床試験を実施中である。

#### (6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

悪性黒色腫は様々な特異的な腫瘍抗原を発現しており、免疫系に認識されやすい悪性腫瘍と言われている。Ipilimumab は遺伝子組み換えヒトモノクローナル抗体であり、細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) を標的としており、悪性黒色腫に対する免疫療法となりうる。治療歴を有する悪性黒色腫患者を対象とした海外第 3 相試験において、ipilimumab は 10 ヶ月もの全生存期間 (中央値) (対照薬 gp100 は 6 ヶ月)、さらに 1 年生存率 46%、2 年生存率 24% という成績を示した。その結果、米国では切除不能または転移性悪性黒色腫で承認され、欧州、オーストラリアをはじめとする複数の国々では治療歴を有する切除不能または転移性悪性黒色腫で 2011 年に承認された。本剤が、アンメットメディカルニーズの極めて高い悪性黒色腫の治療としての位置づけを示せたことは、本邦の現状を踏まえても注目し得ると考える。

以上のことから、今回要望された効能・効果は妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

現在、ipilimumab の海外で承認されている用法・用量は「3 mg/kg を 90 分かけて点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 クールとして 4 クール繰り返す」であり、これは上述した治療歴を有する進行期悪性黒色腫を対象とした第 3 相試験の用法・用量と同様である。この用法・用量は、これまで実施されてきた ipilimumab の第 1 相、第 2 相臨床試験において、効果及び安全性を評価しながら決定されたものであり、第 3 相試験でも十分な効果と安全性を示したことに基づいて海外で承認されている。以上のことから、今回要望された用法・用量は妥当であると考えられる。

#### <臨床的位置づけについて>

Ipilimumab は、治療歴を有する進行期悪性黒色腫を対象とした第3相試験において、単独療法で生存期間の有意な延長を示し、米欧豪その他の国々で承認されている。米国では治療歴の有無に関わらず、ipilimumab が投与できる承認内容となっており、欧州、豪、その他の国では治療歴を有する、いわゆる二次治療としての位置付けで承認を取得している。

2011年の米国臨床腫瘍学会（ASCO2011）では、治療歴を有さない一次治療の位置づけで実施したもう一つの第3相試験の成績が発表され、悪性黒色腫の標準治療薬であるダカルバジンへの有意な上乗せ効果（生存期間の延長）が示された。

本剤は、2つのランダム化二重盲検比較試験において、一貫して生存期間の有意な改善が確認された初めての薬剤である。ガイドラインの記載内容及び各国での承認審査状況を踏まえると、本剤は進行期悪性黒色腫の全身治療の標準的治療の一つとの位置づけで使用されると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

3 mg/kgでの既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外ランダム化第3相比較試験（MDX010-20）において生存期間の有意な延長が示され、現在のところ、3 mg/kgにおいて、米国・欧州をはじめとする、各国で承認されている。今回、4団体からも3 mg/kgでの進行期悪性黒色腫開発要望書が提出されたとおり、本邦において悪性黒色腫に対する有効な治療法がないこと、海外ランダム化第3相比較試験（MDX010-20）が悪性黒色腫に対して生存期間に対する効果を示した初めての試験であり十分なエビデンスがあることから、まずは海外試験成績に基づき ipilimumab 3 mg/kgにおける進行期悪性黒色腫での承認申請を緊急措置的に実施するのが適切であると考ええる。海外においては悪性黒色腫患者以外にも含め約10,000人に ipilimumab が投与され安全性は管理可能であることが示されているが、日本人の悪性黒色腫患者の投与経験はないため、臨床試験を実施することは必要であると考えており、試験デザイン等の詳細については、機構と相談をして検討したいと考える。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1) ~ 2 6) 要望書の文献から変更なし

2 7) Mansh M. Ipilimumab and cancer immunotherapy: a new hope for advanced stage melanoma. Yale J Biol Med. 2011 Dec;84(4):381-389.

2 8 ) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guildlines in Oncology for Melanoma. Version 3, 2012.

2 9 ) Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al: Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 2010 Feb;11(2):155-64.

3 0 ) Ajay V. Maker, James C. Yang, Richard M. Sherry, et al: Inpatient Dose Escalation of Anti-CTLA-4 Antibody in Patients With Metastatic Melanoma. *J Immunother.* 2006 ; 29(4): 455–463.

3 1 ) Hamid O, Schmidt H, Nissan A, et al: A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *J Transl Med.* 2011; 9: 204