

一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会

## 悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引 version 1.2016

## 序文

根治切除不能悪性黒色腫薬物療法の急速な進歩に対応するために

悪性黒色腫は非常に予後の悪い疾患であるにもかかわらず、長期間薬物療法の進歩がみられず、進行症例の予後の改善はなされないままであった。ところが近年、多くの新規薬剤の開発と臨床応用の成功によって新たな道が切り開かれ、海外では根治切除不能悪性黒色腫に対する治療は急速な進歩が続いている。このメラノーマ薬物療法のパラダイムシフトは①新しい免疫療法、すなわち免疫チェックポイント阻害薬と、②低分子性分子標的薬である BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬によってもたらされた。これらにより、我が国においても悪性黒色腫に対する新規薬剤が短期間に次々と保険適用を得ている。

免疫チェックポイント阻害薬（抗 PD-1 抗体）ニボルマブ；2014 年 7 月承認  
 低分子性分子標的薬（BRAF 阻害薬）ベムラフェニブ；2014 年 12 月承認  
 免疫チェックポイント阻害薬（抗 CTLA-4 抗体）イピリムマブ；2015 年 7 月承認  
 低分子性分子標的薬（BRAF 阻害薬）ダブラフェニブ、（MEK 阻害薬）トラメチニブ；2016 年 3 月承認

このような薬物療法の開発は途切れることなく続いており、今後も進行悪性黒色腫の治療戦略は着実に進歩し変化していくと考えられる。

日本皮膚悪性腫瘍学会悪性黒色腫薬物療法の手引作成委員会では、このような状況に迅速に対応するため、2015 年に改訂された「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 版」とは別に「悪性黒色腫新規薬剤に対する治療の手引 version 1.2016」を作成した。今後も最新の情報を柔軟に取り入れ、手引を Web 上で更新、公開し、これによる新たな内容の共有と最新かつ最善の治療の実践によって、進行期悪性黒色腫に対する治療成績のさらなる向上を目指すものである。

本手引は諸外国のメラノーマ診療に関するガイドラインを参考にしながら、現在我が国において承認されている薬剤を元に作成・記載した。より視覚的に理解しやすくするため、極力簡素化したフローチャート 1 枚に表記するよう努め、付記にて詳細を追加した。

補足事項は付記として別ページに記載するため参照していただきたい。

今後我が国で新たな薬剤の承認や既存薬剤の適応拡大がなされた際には、随時更新していく予定である。

2016 年夏

日本皮膚悪性腫瘍学会	悪性黒色腫薬物療法の手引作成委員
委員長：山崎 直也	国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科
委員：清原 祥夫	静岡県立静岡がんセンター皮膚科
宇原 久	信州大学皮膚科
為政 大幾	国立病院機構大阪医療センター皮膚科
竹之内辰也	新潟県立がんセンター新潟病院皮膚科
事務局：緒方 大	埼玉医科大学皮膚科
(順不同)	

※序文につきましては、悪性黒色腫薬物療法の手引 version 1.2016 を流用。

## 悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引 version 1.2017

### 薬物療法の手引改訂に際して

日本皮膚悪性腫瘍学会悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引作成委員会は2016年夏に「悪性黒色腫新規薬剤に対する治療の手引 version 1.2016」を作成、公開した。その後我が国では2016年9月末に新たに免疫チェックポイント阻害薬ペムブロリズマブが製造承認された。日本ではニボルマブ、イピリムマブに次ぐものである。ペムブロリズマブはニボルマブと同様の作用機序を持つ抗PD-1抗体であるが、根治切除不能悪性黒色腫に対してニボルマブには3 mg/kg 2週毎と2 mg/kg 3週毎の2種類の投与方法が存在するのに対し、ペムブロリズマブは2 mg/kg を3週毎に投与方法で一次治療薬として認められた。

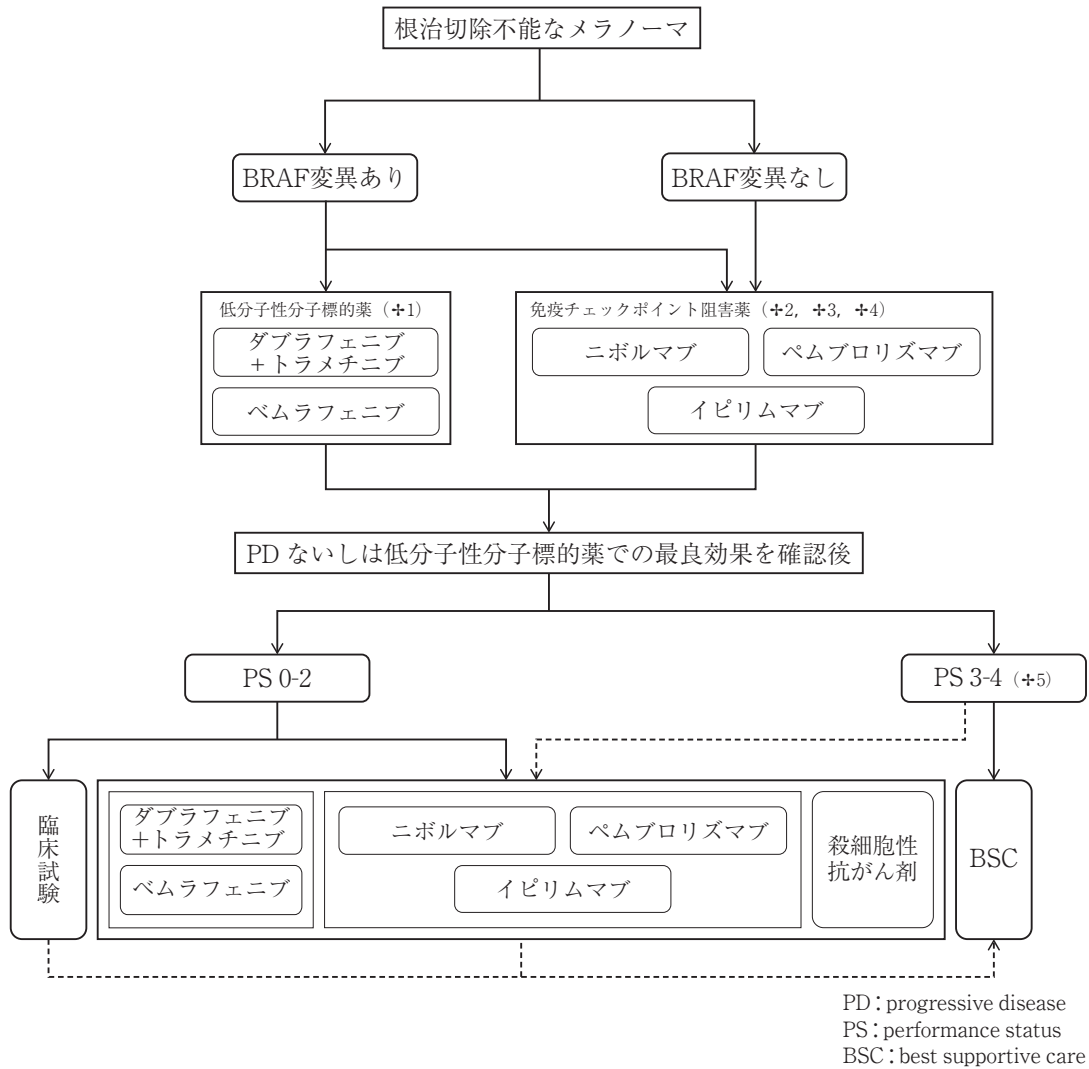
良い薬剤とは言うまでもなく効果が高く毒性の低い薬剤のことであるが、最近の新薬は高価な価格設定ゆえに“financial toxicity（経済的毒性）”とも表現されるような高額な医療費が健康保険財政を揺るがしかねない社会的な問題となってきた。ペムブロリズマブは2017年2月15日に薬価収載となったが、これに先立ち、ニボルマブについても薬価の見直しが行われ、2017年2月1日に2014年の発売時の1/2の価格となった。我々医師にとっては、薬剤の適正使用の一環として医療財政面も考慮しなければならない時代が訪れようとしていると言わざるを得ない。

とはいえ、今回ペムブロリズマブが加わったことで、日本で投与可能な免疫チェックポイント阻害薬は米国、欧州の主要国と同様3種類となった。日本と欧米諸国との間に存在するドラッグラグはさらに縮小されたわけで、患者の方々と治療に従事する医師の双方にとっての朗報であるといえる。

本委員会ではペムブロリズマブの薬価収載がなされたこの機会に悪性黒色腫に対する薬物治療のアルゴリズムの改訂を行い、「version 1.2017」として公開することとした。悪性黒色腫に対する薬物療法の進歩はまだまだ続くため、今後もこの手引の定期的な改訂が必要である。悪性黒色腫に対する治療薬がより効果的かつ安全に使用されるために、ぜひとも本アルゴリズムをご活用いただきたい。

2017年春

日本皮膚悪性腫瘍学会	悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引作成委員会
委員長：山崎 直也	国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科
委員：清原 祥夫	静岡県立静岡がんセンター皮膚科
宇原 久	札幌医科大学皮膚科
爲政 大幾	大阪府立大阪国際がんセンター腫瘍皮膚科
竹之内辰也	新潟県立がんセンター新潟病院皮膚科
事務局：緒方 大	埼玉医科大学皮膚科
(順不同)	



メラノーマ薬物療法の手引 version 1.2017

付記

✦1

ダブラフェニブとトラメチニブの併用と BRAF 阻害薬単剤による治療の効果を比較した2つの試験がある。ダブラフェニブ単剤と比較した試験では、奏効率はそれぞれ69% 対 53%、生存期間の中央値は25.1ヵ月 対 18.7ヵ月、ベムラフェニブ単剤と比較した試験では、奏効率はそれぞれ64% 対 51%、生存期間の中央値は25.6ヵ月 対 18ヵ月、と報告されている<sup>1)2)</sup>。

奏効率、生存期間共に併用療法が勝っているが、合併症等の理由によって併用療法が困難な場合には、BRAF 阻害薬単剤による治療も考慮する。

✦2

ニボルマブとイピリムマブの併用（本邦未承認）もしくはニボルマブ単剤をイピリムマブ単剤と比較した試験では、奏効率はニボルマブ単剤44%、イピリムマブ単剤19%、PFS 中央値はニボルマブ単剤6.9ヵ月、イピリムマブ単剤2.9ヵ月と報告されている<sup>3)</sup>。

✦3

ペムプロリズマブと従来からの殺細胞薬による化学療法を比較した試験では、6ヵ月時点での無増悪生存率がペムプロリズマブの1回投与量が2 mg/kgで34%、10 mg/kgで38%であり、化学療法群の16%よりも有意な改善が得られたことが報告されている<sup>4)</sup>。

✦4

ニボルマブからイピリムマブの順とイピリムマブからニボルマブの順で連続投与した2群の比較試験では、OS 中央値においてニボルマブ先行群の方が優れていたと報告されている（not reached 対 16.9ヵ月<sup>5)</sup>）。

✦5

PSの悪化要因が一部の臓器転移による場合には、薬物療法も考慮する。

参考文献

- 1) Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. N Engl J Med. 2015; 372: 30-9.
- 2) Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Lancet. 2015; 386: 444-51.
- 3) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. N Engl J Med. 2015; 373: 23-34.
- 4) Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Lancet Oncol. 2015; 16(8): 908-18.
- 5) Weber J, Gibney G, Sullivan R, et al. Lancet Oncol. 2016; 17(7): 943-55
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma. Version 1. 2017.

メラノーマに対して本邦で2014年以降に承認された薬剤（承認順/一般名）

\* 低分子性分子標的薬

- ・ベムラフェニブ
- ・ダブラフェニブ
- ・トラメチニブ

\* 免疫チェックポイント阻害薬

- ・ニボルマブ
- ・イピリムマブ
- ・ペムプロリズマブ

#### 改訂について

本邦において今後新規薬剤が承認されたり，適応拡大がなされた際には，随時更新を予定している。

#### 公表

日本皮膚悪性腫瘍学会会員向けに日本皮膚悪性腫瘍学会ホームページに掲載するとともに日本皮膚悪性腫瘍学会機関誌である「Skin Cancer」誌に発表する。

#### 資金源

本手引作成のための費用は全て日本皮膚悪性腫瘍学会が負担した。委員は会議参加のための交通費，宿泊費，原稿作成，会議参加に対する報酬を受け取っていない。資金提供者である日本皮膚悪性腫瘍学会によるガイドラインの内容に影響を及ぼすような介入はなかった。

#### 利益相反

本手引で取り上げた薬剤および医療機器の開発・販売に関連した個人および団体への報酬で，日本皮膚悪性腫瘍学会の定める利益相反規定に抵触するものはなかった。

#### 免責事項

本手引は個々の状況に応じて診療ガイドラインの補助として柔軟に使いこなすべきものであって，医師の裁量権を規制するものではない。本手引を医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは，本来の目的から逸脱するものである。本手引は作成時における健康保険の適用と学術的根拠に基づき作成されているが，保険診療の手引書ではなく，またガイドラインに記載のある未承認薬が保険診療において自由に使用可能であることも意味しない。未承認薬の使用および保険適用されている薬剤同士でも認可外の使用法は，各施設において倫理委員会の使用申請・承認を受けるなどの適切な対応が必要である。