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
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

2.2 緒言

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、Nivo）は、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り、日本で 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果として製造販売承認され、その後の効能又は効果に関する製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）の結果、2024 年 7 月時点において、「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」を含む 13 のがん腫に関する効能又は効果が承認されている。

イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、Ipi）は、ヒト cytotoxic T-lymphocyte‐associated antigen 4（CTLA-4）に対するヒト型モノクローナル抗体であり、日本で 2015 年 7 月に「ヤーボイ点滴静注液」の販売名で「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果として製造販売承認され、その後の効能又は効果に関する一変申請の結果、2024 年 7 月時点において、「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」を含む 6 のがん腫に関する効能又は効果が承認されている。

本一変申請は、Nivo と Ipi の併用（以下、Nivo + Ipi）療法による「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」の効能又は効果を追加取得することを目的としている。

日本における結腸・直腸がん（以下、CRC）の年間死亡者数は 60,473 人（2022 年）、年間罹患者数は 145,756 人（2022 年）と報告されており[1]、国内で最も罹患者数の多いがんである。CRC の主な治療法には、内視鏡治療、手術治療、薬物療法及び放射線療法があるが、治癒切除不能な進行・再発の CRC については、腫瘍増大の遅延による延命と症状緩和を目的として、薬物療法が適用される[2]。治癒切除不能な CRC のなかで、約 5%[3]（日本人では 3.78%[4]）に認められる高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復機構欠損（dMMR）（以下、便宜上 MSI-High と略す）を有する患者は、それらを有さない患者と比べてフッ化ピリミジンを含む抗悪性腫瘍剤の治療効果が乏しいことが報告されており[2]、免疫チェックポイント阻害薬の開発が進められてきた。

2024 年 7 月時点において、MSI-High を有する CRC に対する治療薬として、日本においてはペムブロリズマブの単剤療法が「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」、Nivo 単剤療法及び Nivo + Ipi 療法が「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」を効能又は効果として承認されている。MSI-High を有する CRC の一次治療（以下、1L）としてペムブロリズマブが承認されているが、その承

認の根拠となった KEYNOTE-177 試験の主要評価項目の一つとして設定された無増悪生存期間（以下、PFS）について、化学療法と比較してペムブロリズマブで統計学的に有意な延長が認められたものの、PFS 中央値は 16.5 カ月（95% CI［5.4, 32.4］）であり[5)]、半数近くの患者が治療開始後 1 年以内に増悪していることから、その効果は十分とは言えない。したがって、より高い有効性が期待できる新たな治療薬の臨床ニーズは依然として高いと考える。

今般、日本を含む国際共同第III相試験として実施中である ONO-4538-87/CA2098HW 試験において、1L の MSI-High を有する CRC 患者に対して Nivo + Ipi 群が医師選択化学療法群に対して統計学的に有意に PFS を延長する結果が得られた。また、Nivo + Ipi 群は管理可能な安全性プロファイルを示し、新たな安全性上のリスクは認められなかった。

以上より、Nivo + Ipi 療法は 1L の MSI-High を有する CRC に対して高い臨床的有用性を有していると考え、本一変申請に至った。

参考文献

1） Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Available at: https://gco.iarc.fr/en (Accessed on March 12th, 2024).

2） 大腸癌研究会．大腸癌治療ガイドライン医師用 2022 年版.

3） Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN and FOCUS Studies. Clin Cancer Res. 2014;20:5322-30.

4） Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. Cancer Sci. 2021;112:1105-13.

5） André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2020;383:2207-18.