

2021年7月9日

厚生労働大臣 田村 憲久 殿

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会  
理事長 石岡 千加史

化学療法未実施・HER2 陰性の治癒切除不能な進行又は再発胃がんに対する  
ニボルマブの迅速な承認審査に関する要望書

がんの統計 2021 によると、胃がんは日本のがん罹患数の第2位、がん死亡原因の第3位です。年間約12万9千人が新たに胃がんと診断され、年間約4万3千人の患者さんが胃がんで亡くなっております<sup>1)</sup>。

治癒切除不能な進行又は再発胃がんの約80%はヒト上皮細胞増殖因子受容体2型(HER2)陰性と報告されております。日本及び主要な海外のガイドラインでは、HER2 陰性の治癒切除不能な進行又は再発胃がんに対する一次治療の標準治療として、フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤の二剤併用療法が推奨されておりますが、その治療効果は満足できるものではありません。また、これまでに複数の新規治療薬の開発が進められてきましたが、HER2 陰性の治癒切除不能な進行又は再発胃がんに対する一次治療の標準治療は、過去10年間、フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤の二剤併用療法から進展がなく、新たな治療選択肢が切望されております。

ニボルマブは、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、PD-1 と PD-1 リガンド (PD-L1) との結合を阻害することで、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発揮いたします。日本、米国及び EU を含む 65 以上の国又は地域で様々ながん腫において承認されており、胃がんについては、日本では2017年9月に「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対する治療薬として承認されております。

こうした中で、HER2 陰性の治癒切除不能な進行又は再発胃がんに対する一次治療として、フッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤の併用療法(化学療法)へのニボルマブの上乗せ効果を検証した2つ国際共同第Ⅲ相試験(CheckMate-649 試験及び ATTRACTION-4 試験)の成績が2020年欧州臨床腫瘍学会(ESMO)バーチャル総会において報告されました<sup>2)3)</sup>。CheckMate-649 試験では、Primary endpoint である PD-L1 combined positive score (CPS: 定義は補足情報参照)5以上の集団で、ニボルマブと化学療法の併用療法(ニボルマブ+化学療

法)の化学療法に対する統計学的に有意な全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)の延長が認められました。さらに、全奏効割合の有意な向上(試験群60%、対照群45%)も認められました。また、CPS1以上及び全体集団において、ニボルマブ+化学療法は化学療法に対して統計学的に有意なOSの延長を示しました(補足情報参照)。ATTRACTION-4試験では、全体集団においてニボルマブ+化学療法の化学療法に対する統計学的に有意なPFSの延長が認められました。また、全奏効割合の有意な向上(試験群57.5%、対照群47.8%)も認められました。一方で、OSに有意な差は認められませんでした(補足情報参照)。

CheckMate-649試験及びATTRACTION-4試験でニボルマブ+化学療法によるPFSの延長及び腫瘍縮小効果が一貫して認められたことは、HER2陰性の治癒切除不能な進行又は再発胃癌に対する一次治療としてのニボルマブ+化学療法の有効性の確からしさを示していると考えられます(補足情報参照)。また、CheckMate-649試験のCPS5以上の集団及びATTRACTION-4試験の全体集団で一貫して示されたニボルマブ+化学療法によるPFS延長の効果の大きさは、これまでに開発が進められてきたフッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む三剤併用療法の臨床成績として最良のものでした。さらに、ニボルマブ+化学療法によるPFSの延長及び腫瘍縮小効果は、臨床症状を有する患者の多い治癒切除不能な進行又は再発胃癌において、患者の臨床症状やQOL向上にもつながることが期待され、非常に臨床的意義が高いと考えられます。両試験のOSの結果の差異は、CheckMate-649試験と比較してATTRACTINO-4試験では化学療法群のOSの中央値が5カ月以上長くなっております。この理由としては患者背景の違い、後治療実施割合の違い等がOSの差を薄める方向に働いた可能性などが推察されますが、今後、更なる詳細な分析が望まれます。

米国においては、CheckMate-649試験の成績に基づき、本年4月にPD-L1の発現状況にかかわらず、治癒切除不能な進行又は再発胃癌、胃食道接合部がん及び食道腺がんに対する一次治療としてニボルマブとフッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤の併用療法が承認されました<sup>4)</sup>。本承認により公開されたCPS1未満及び5未満の部分集団におけるOSの成績は、PD-L1の発現状況にかかわらず、ニボルマブと化学療法の併用療法による生存期間の延長が期待できる患者の存在を示すものと考えられました(補足情報参照)<sup>5)</sup>。腫瘍内不均一性の強い胃癌において、PD-L1の発現状況の評価は、検体の採取時期や部位、検体管理の方法などに影響されることが考えられます。また、本評価が一次治療開始前に必須となった場合は、生検に伴う患者の負担や病理医の負担の増大、並びに測定結果が判明するまで治療介入の遅れが懸念されます。これらの観点を総合的に勘案すると、PD-L1の発現状況にかかわらず、一次治療としてニボルマブ+化学療法の投与が可能となることは、臨床的に極めて大きな意義があると考えます。

つきましては、日本の胃がん患者の診療に携わる医師としては、患者が十分な治療機会を得られるよう、PD-L1 の発現状況にかかわらず、すべての胃がん患者の一次治療としてニボルマブ+化学療法が使用できる適応症を強く希望しております。

我が国における胃がんの新規治療に対する期待感は、罹患率や患者数を考慮すれば、米国と比較して非常に高いものがありますが、既に米国と我が国ではドラッグラグが生じる状況となってしまいました。また、日本と海外でニボルマブの投与対象が異なる環境となった場合は、今後、当該疾患を対象とした国際共同試験に日本から参画する際の障壁となり、将来的に日本の胃がん患者が有望な新規治療薬へアクセスできる時期の遅延を生じかねません。そのため、海外と日本でニボルマブの投与対象が異なる環境に陥る可能性を憂慮します。ニボルマブの国内承認申請が 2020 年 5 月及び 12 月に行われていること<sup>6) 7)</sup>を鑑み、患者さんとそのご家族の為に、ニボルマブが臨床現場で適正に使用出来るように、学術的見地及び人道的見地より、迅速な承認審査を進めていただけますよう、ここに本学会を代表してお願い申し上げます。

## 【補足情報】

### < CheckMate-649 >

- Combined positive score (CPS) は、PD-L1 発現を示す染色された細胞の数（腫瘍細胞、リンパ球、マクロファージ）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた数値として定義されます
- CPS 5 以上の患者における PFS（中央判定）について、ニボルマブ＋化学療法の化学療法に対する優越性が検証されました（PFS 中央値：ニボルマブ＋化学療法 7.7 カ月、化学療法 6.0 カ月、HR=0.68、 $p<0.0001$ ）<sup>2)</sup>
- CPS 5 以上の患者における OS について、ニボルマブ＋化学療法の化学療法に対する優越性が検証されました（OS 中央値：ニボルマブ＋化学療法 14.4 カ月、化学療法 11.1 カ月、HR=0.71、 $p<0.0001$ ）<sup>2)</sup>
- CPS 1 以上の患者における OS について、ニボルマブ＋化学療法の化学療法に対する優越性が検証されました（OS 中央値：ニボルマブ＋化学療法 14.0 カ月、化学療法 11.3 カ月、HR=0.77、 $p=0.0001$ ）<sup>2)</sup>
- 全体集団の OS について、ニボルマブ＋化学療法の化学療法に対する優越性が検証されました（OS 中央値：ニボルマブ＋化学療法 13.8 カ月、化学療法 11.6 カ月、HR=0.80、 $p=0.0002$ ）<sup>2)</sup>
- 全体集団の PFS（中央判定）の結果は、ニボルマブ＋化学療法の良好な病勢進行抑制効果を示すものでした（PFS 中央値：ニボルマブ＋化学療法 7.7 カ月、化学療法 6.9 カ月、HR=0.77）<sup>2)</sup>
- CPS 5 以上の患者における奏効率の結果は、ニボルマブ＋化学療法の良好な抗腫瘍効果を示すものでした（奏効率：ニボルマブ＋化学療法 50%、化学療法 38%）<sup>5)</sup>
- 全体集団における奏効率の結果は、ニボルマブ＋化学療法の良好な抗腫瘍効果を示すものでした（奏効率：ニボルマブ＋化学療法 47%、化学療法 37%）<sup>5)</sup>
- CPS 5 以上の患者における奏効期間の結果は、ニボルマブ＋化学療法の長期にわたる抗腫瘍効果を示すものでした（奏効期間の中央値：ニボルマブ＋化学療法 9.5 カ月、化学療法 6.9 カ月）<sup>5)</sup>
- 全体集団における奏効期間の結果は、ニボルマブ＋化学療法の長期にわたる抗腫瘍効果を示すものでした（奏効期間の中央値：ニボルマブ＋化学療法 8.5 カ月、化学療法 6.9 カ月）<sup>5)</sup>

- CPS 5 未満の患者におけるニボルマブ+化学療法の化学療法に対する OS のハザード比は 1 を下回りました (OS 中央値: ニボルマブ+化学療法 12.4 カ月、化学療法 12.3 カ月、HR=0.94) <sup>5)</sup>
- CPS 1 未満の患者におけるニボルマブ+化学療法の化学療法に対する OS のハザード比は 1 を下回りました (OS 中央値: ニボルマブ+化学療法 13.1 カ月、化学療法 12.5 カ月、HR=0.85) <sup>5)</sup>

#### <ATTRACTION-4 試験>

- 主要評価項目の一つである全体集団における PFS (中央判定) は、中間解析において、ニボルマブ+化学療法の化学療法に対する優越性が検証されました (PFS 中央値: ニボルマブ+化学療法 10.45 カ月、化学療法 8.34 カ月、HR=0.68、p=0.0007) <sup>3)</sup>
- 主要評価項目の一つである全体集団における OS では、ニボルマブ+化学療法の化学療法に対する優越性は検証されませんでした (OS 中央値: ニボルマブ+化学療法 17.45 カ月、化学療法: 17.15 カ月、HR=0.90、p=0.257) <sup>3)</sup>
- 副次評価項目である全体集団における奏効率の結果は、ニボルマブ+化学療法の良好な抗腫瘍効果を示すものでした (奏効率: ニボルマブ+化学療法 57.5%、化学療法 47.8%) <sup>3)</sup>
- 副次評価項目である奏効期間の結果は、ニボルマブ+化学療法の長期にわたる抗腫瘍効果を示すものでした (奏効期間の中央値: ニボルマブ+化学療法 12.91 カ月、化学療法 8.67 カ月) <sup>3)</sup>

#### <その他>

- 米国では、CheckMate-649 試験の結果に基づき、本年 4 月に PD-L1 の発現状況にかかわらず、治癒切除不能な進行又再発胃癌、胃食道接合部がん及び食道腺がんに対する一次治療としてニボルマブとフッ化ピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤の併用療法が承認されました。 <sup>4)</sup>
- 日本では、2020 年 5 月 (ATTRACTION-4 試験の結果に基づく) 及び 2020 年 12 月 (CheckMate-649 試験及び ATTRACTION-4 試験の結果に基づく) に、治癒切除不能な進行又は再発胃癌に対する効能又は効果の追加に係る一部変更申請を行いました。 <sup>6) 7)</sup>

参考文献

- 1) 公益財団法人 がん研究振興財団, がんの統計 2021.
- 2) Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. ESMO Virtual Congress 2020 LBA6\_PR.
- 3) Boku N, Ryu MH, Oh D-Y, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. ESMO Virtual Congress 2020 LBA7\_PR.
- 4) ブリストル マイヤーズ スクイブ社 プレスリリース (2021年4月16日)
- 5) ニボルマブ (遺伝子組換え) 米国医薬品添付文書 (2021年5月改訂)
- 6) 小野薬品工業株式会社 プレスリリース (2020年5月14日)
- 7) 小野薬品工業株式会社 プレスリリース (2020年12月10日)