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）（ONO-4538：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する免疫チェックポイント阻害剤であり、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、食道がん及び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「原発不明癌」を追加することを目的としている。なお、2021 年 2 月末時点において、ニボルマブの原発不明がんに対する適応が承認されている国又は地域はない。

原発不明がんとは、十分な検索にも関わらず原発巣が不明で、組織学的に転移巣と判明している悪性腫瘍であり、確立した一つのがん腫として認識されており[2)~4)]、国内における原発不明がんの患者数は約 3,000～13,680 人[5)~8)]と推定される。原発不明がんは診断時に既に進行・転移している病態であり、複数臓器に転移を認める患者が全体の半数以上を占め[9)]、生存期間の中央値は 6～9 カ月[10)]、5 年生存率は 2～6%[11) 12)]と極めて予後が悪い。なお、原発不明がんには、特定の治療法を有する予後良好な患者群や、特定の治療法は有さないものの予後良好な臨床像（予後良好因子）を呈する患者群が、全体の約 20%存在する。しかし、原発不明がん患者の約 80%は、特定の原発巣のがんの特徴を有しておらず、特異的な治療の適応とならない患者群（以下、「予後不良群」）であり、この予後不良群に対する効果的な治療法はない[2)]ことから、原発不明がんの予後不良群に対するアンメットニーズは高い。

原発不明がんは、①免疫チェックポイント阻害薬が既に標準治療となっているがん腫と同程度に免疫関連遺伝子を高発現する集団が存在する[13)]、②免疫チェックポイント阻害剤の有効性との関連が示唆される Mutational Load の高い集団[14)]が非小細胞肺がんと同程度存在する[15)]、③複数の固形がんと比較して PD-L1 が高発現しており[13)]、腫瘍の排除に抵抗性の状態であると考えられることから、免疫チェックポイント阻害剤による治療に適したプロファイルを持つと推察される。

以上を踏まえ、近畿大学によりニボルマブの原発不明がんに対する医師主導国内第Ⅱ相試験（NM-K2002 試験）が実施され、化学療法既治療例及び全体集団（化学療法既治療例及び未治療例）のいずれの集団においてもニボルマブの有効性が示された。一方、原発不明がん

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） 日本臨床腫瘍学会編. 原発不明がん診療ガイドライン 改訂第 2 版. 2018.
3） NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Cancer of Unknown Primary). 2020.
4） Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Committee. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v133-8.
5） 厚生労働省，平成 29 年患者調査, 閲覧第 95 表　総患者数，傷病基本分類別（C800）.
6） 株式会社 JMDC. P-Market 患者数分析による 2019 年 1 月～2019 年 12 月における C00-C96　悪性新生物＜腫瘍＞の患者数（2020 年 6 月 1 日時点）.
7） 厚生労働省健康局がん・疾病対策課. 平成 29 年　全国がん登録罹患数・率報告. 2020.（2020 年 4 月 24 日発行）
8） 厚生労働省，平成 29 年患者調査，結果の概要 5 主な傷病の総患者数.
9） Seve P, Ray-Coquard I, Trillet-Lenoir V, Sawyer M, Hanson J, Broussolle C, et al. Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. Cancer. 2006;107:2698-705.
10） Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. Eur J Cancer. 2003;39:1990-2005.
11） Greager JA, Wood D, Das Gupta TK. Metastatic cancer from an undetermined primary site. J Surg Oncol. 1983;23:73-6.
12） Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. Cancer. 1986;57:120-4.
13） Haratani K, Hayashi H, Takahama T, Nakamura Y, Tomida S, Yoshida T, et al. Clinical and immune profiling for cancer of unknown primary site. J Immunother Cancer. 2019;7:251.
14） Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science. 2015;348:69-74.
15） Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Comprehensive analysis of cancers of unknown primary for the biomarkers of response to immune checkpoint blockade therapy. Eur J Cancer. 2018;94:179-86.