2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 原発不明がんの臨床的／病態生理学的側面 5
2.5.1.3 原発不明がんに対してニボルマブの試験を行ったことを支持する科学的背景 9
2.5.1.4 原発不明がんを対象としたニボルマブの臨床開発計画 9
2.5.1.5 規制当局との対面助言の経緯 10
2.5.1.6 希少疾病用医薬品としての指定について 10
2.5.1.7 臨床データパッケージ 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.4 有効性の概括評価 11
2.5.4.1 試験デザインの概略 11
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 12
2.5.4.3 有効性成績 12
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 19
2.5.5 安全性の概括評価 20
2.5.5.1 安全性評価の概観 20
2.5.5.2 全般的な曝露状況 20
2.5.5.3 有害事象 20
2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象 24
2.5.5.5 臨床検査値 24
2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 25
2.5.5.7 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 25
2.5.5.8 過量投与、依存症及び乱用の可能性のリスク 25
2.5.5.9 市販後データ 25
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 26
2.5.6.1 治療の背景 26
2.5.6.2 ベネフィット 27
2.5.6.3 リスク 29
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 29
2.5.7 参考文献 30

表

表 2.5.1-1　原発不明がんの予後良好群とその治療方針 7
表 2.5.1-2　2000 年以降に報告された原発不明がん予後不良群の一次化学療法の成績（一部改変） 7
表 2.5.1-3　2000 年以降に報告された原発不明がん予後不良群の二次以降の化学療法の成績 9
表 2.5.1-4　臨床データパッケージ 11
表 2.5.4.3-1　主な有効性の結果の要約（中央判定） 13
表 2.5.4.3-2　奏効率及び最良総合効果（医師判定） 13
表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用の発現頻度の要約 21
表 2.5.5.3-2　発現率が 10%以上の有害事象 21
表 2.5.5.3-3　発現率が 5%以上の副作用 22

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリストル･マイヤーズ スクイブ
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
dMMR	Mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
FAS	Full analysis set	－
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	Not evaluable	評価不能
PD	Progressive disease	進行
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PR	Partial response	部分奏効
PSA	Prostate specific antigen	前立腺特異抗原
PT	Preferred term	基本語
Q2W	Quaque 2 weeks	2 週間間隔
QOL	Quality of life	生活の質
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの効果判定基準
RR	Response rate	奏効率
SAF	Safety set	－
SD	Stable disease	安定

2.5.1 製品開発の根拠

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）は、日本で 2014 年 7 月に「オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg」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、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・直腸がんの効能又は効果が承認された。また、2018 年 9 月に「オプジーボ点滴静注 240mg」、さらに 2020 年 8 月に「オプジーボ点滴静注 120mg」が製造販売承認された。

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、海外で原発不明がんに関する効能又は効果で申請中又は承認されている国又は地域はない。

2.5.1.1 薬理学的分類

ニボルマブは、小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品）と米国 Medarex 社［現、Bristol-Myers Squibb 社（以下、BMS 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し、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)]。

2.5.1.2 原発不明がんの臨床的／病態生理学的側面

1) 原発不明がんの疫学

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のことであり、確立した一つのがん腫として認識されている[2)~4)]。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、複数臓器に転移が認められる患者が全体の半数以上を占め[5)]、生存期間の中央値は 6～9 カ月[6)]、5 年生存率は 2～6%[7) 8)]と極めて予後が悪く、生命に重大な影響がある重篤な疾患である。近年、診断技術の向上に伴い、原発不明がんと診断される患者の割合は減少しつつあるが、生存期間の改善はほとんど認められていない[9)]。

国内における原発不明がんの患者数データとして、厚生労働大臣官房統計情報部による平成 29 年患者調査において、傷病名「原発不明癌（ICD-10 コード：C800）」の総患者数は 3,000 人[10)]との調査結果がある。

株式会社 JMDC のレセプトデータベースの患者数調査（2019 年 1～12 月）の結果、全悪性腫瘍患者に占める傷病名「原発不明癌」患者の割合は約 [redacted]%であった[11)]。また、厚生

労働省健康局がん・疾病対策課による平成 29 年の全国がん登録罹患数・率報告[12]において、2017 年に国内で新たにがんと診断された患者数に占める、傷病名「原発不明癌」を含む ICD-10 分類 C80「部位不明」に該当する患者数の割合は約 0.77%であった。平成 29 年患者調査における「悪性新生物＜腫瘍＞」の総患者数が 178.2 万人[13]であること並びに上記のレセプトデータベース及び全国がん登録罹患数・率報告から算出した全悪性腫瘍患者に占める割合（約 [redacted]～0.77%）を踏まえると、総患者数は[redacted]～13,680 人と推定される。

算出に用いた根拠が異なるため、推定患者数に幅があるものの、国内における原発不明がんの患者数は約3,000～13,680人と推定される。ただし、全国がん登録罹患数・率報告はC80「部位不明」の患者数を示しており、原発不明がん以外の患者が含まれることに留意する必要がある。

原発不明がんには、特定の治療法を有し長期生存が期待できる予後良好な患者群や、特定の治療法は有さないが予後良好な臨床像（予後良好因子）を呈する患者群（以下、「予後良好群」）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、特定の治療法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と考えられる。

2） 原発不明がんの治療の現状と課題

原発不明がんに対して国内外で承認された薬剤はない。

日本臨床腫瘍学会による原発不明がん診療ガイドライン（改訂第 2 版）[2]では、診断・治療の原則として、①治癒可能な患者群、予後良好な患者群を見落とさない、②たとえ原発巣がなくても、あるがん腫からの転移を臨床的に強く疑えば、そのがん腫に基づく治療を行う、③過剰な検査により治療開始を遅らせない、の 3 点が挙げられている。本ガイドラインに基づき、予後良好群と予後不良群の治療について以下に示す。

原発不明がんの予後良好群として診断される患者群及びその治療方針を表 2.5.1-1 に示した。一般的に予後不良とされる原発不明がんの診療において、この予後良好群をいかに同定し、適切な局所療法、全身化学療法を行うかが特に重要とされている。

一方、原発不明がんの予後不良群に対する治療は薬物療法（化学療法）が主体となるが、標準治療は確立されていない。原発不明がんの予後不良群を対象とした一次化学療法の成績を表 2.5.1-2 に、二次以降の化学療法の成績を表 2.5.1-3 に示した。これまでに得られた臨床試験成績に基づき、臨床的に有効性が高いと考えられる一次化学療法として、プラチナ製剤を含む併用療法が推奨されており、プラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法が実地医療で最も頻用される

レジメンである。一方で、二次以降の化学療法については、日本のみならず米欧のガイドラインにも推奨される標準的なレジメンの記載はない。

なお、上述のとおり、原発不明がんに対して承認された薬剤はないが、抗 PD-1/PD-L1 抗体に関して、米国の NCCN ガイドラインには、腺がんの予後不良群に対してペムブロリズマブが「特定の状況で有用［MSI-High（又は dMMR）に限る］」と記載されている[3)]。しかし、2021 年 2 月末時点で MSI-High（又は dMMR）の原発不明がんを対象としたペムブロリズマブの臨床試験成績の報告はない。

表 2.5.1-1　原発不明がんの予後良好群とその治療方針[2)]

患者群	治療方針
腺がん、女性、腋窩リンパ節転移のみ	腋窩リンパ節転移陽性の乳がんに準じた治療（乳房切除あるいは放射線照射／腋窩リンパ節郭清、術前術後化学療法／ホルモン療法）
漿液性腺がん、女性、がん性腹膜炎、CA125 上昇、（腹膜がん）	腹膜がんとして、臨床病期III期の卵巣がんに準じた治療（外科切除／化学療法）
腺がん、男性、PSA 上昇、造骨性骨転移	進行性前立腺がんの治療（内分泌療法）
扁平上皮がん、頸部（鎖骨上以外）リンパ節転移	頭頸部がんの治療（外科切除／放射線照射）
扁平上皮がん、鼠径リンパ節転移	局所療法（外科切除又は放射線療法）
低分化（高悪性度）神経内分泌腫瘍	進展型小細胞肺がんの治療（シスプラチン又はカルボプラチン／エトポシド併用療法、シスプラチン／イリノテカン併用療法）
高分化（低悪性度）神経内分泌腫瘍	膵・消化管神経内分泌腫瘍：NET G1、G2 に準じた治療
正中線上に病変が分布（縦隔、後腹膜リンパ節、肺転移）、50 歳未満の男性、β-hCG/AFP の上昇（性腺外胚細胞腫瘍）	免疫組織化学（PLAP、Oct4）などで確認し、Poor リスクの性腺外胚細胞腫瘍の治療（シスプラチン併用療法：BEP）

表 2.5.1-2　2000 年以降に報告された原発不明がん予後不良群の一次化学療法の成績（一部改変）[2) 14) 15)]

文献	Phase	レジメン	N	RR	mPFS (m)	MST (m)
Doublet—Platinum-containing（プラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法）						
Briasoulis (2000)	II	CBDCA + PTX	77 [#1]	38.7%	NA	13.0
Greco (2000)	II	CDDP + DTX	26	26.0%		8.0
		CBDCA + DTX	47	22.0%		8.0
Park (2004)	II	CDDP + PTX	37	42.0%	4 ※	11.0
El-Rayes (2005)	II	CBDCA + PTX	73 [#2]	23.0%	NA	6.5
Pentheroudakis (2008)	II	CBDCA + DTX	23	17.4%	3.1 ※	5.3
Huebner (2009)	rII	CBDCA + PTX	46	23.8%	6.1	11.0
Mukai (2010)	II	CDDP + DTX	45	65.1%	5.0	11.8
Demirci (2014)	II	CDDP + DTX	29	37.9%	6.0	16.0
Hayashi (2019)	rII	CBDCA + PTX	65	41.2%	4.8	12.5
Doublet—Platinum-containing（その他）						
Voog (2000)	II	CDDP + ETP	22	32.0%		8.0
Dowell (2001)	rII	CBDCA + ETP	17	18.8%	NA	6.5
Saghatchian (2001)	II	CDDP + ETP → CDDP + ETP + BLM + IFM	30 [#3]	40.0%		9.4
		CDDP + 5-FU + αIFN	18 [#4]	44.0%		16.1

2.5 臨床に関する概括評価
ニボルマブ（原発不明がん）

文献	Phase	レジメン	N	RR	mPFS (m)	MST (m)
Culine (2002)	II	DXR + CPA / CDDP + ETP	82	39.0%	NA	10.0
Culine (2003)	rII	CDDP + GEM	39	55.0%	NA	8.0
		CDDP + CPT-11	40	38.0%	NA	6.0
Pittman (2006)	II	CBDCA + GEM	50	30.5%	4.2	7.8
Briasoulis (2008)	II	L-OHP + CPT-11	47	13.0%	2.7 ※	9.5
Yonemori (2009)	II	CBDCA + CPT-11	45	41.9%	4.8	12.2
Gross-Goupil (2012)	III	CDDP + GEM	27	19.0%	5.0	11.0
Tsuya (2013)	II	CDDP + S-1	46	41.3%	7.5	17.4
Shin (2016)	II	L-OHP + 5-FU (FOLFOX6)	23	35.0%	3.0	9.5
Doublet—Non-Platinum						
Dowell (2001)	rII	PTX + 5-FU	17	18.8%	NA	8.4
Hainsworth (2007)	II	Bev + Er	51 #5	10.0%	3.9	7.4
Huebner (2009)	rII	GEM + VNR	46	20.0%	3.2	7.0
Hainsworth (2010)	III	GEM + CPT-11	105	18.0%	5.3	8.5
Holtan (2012)	II	GEM + CPT-11	31	12.0%	NA	7.2
Triplet or more						
Parnis (2000)	II	CDDP + 5-FU + EPI	43	23.0%	NA	5.8
Greco (2000)	II	CBDCA + PTX + ETP	71	48.0%		11.0
Guardiola (2001)	II	CDDP + DTX + CPA (Cape)	22	50.0%	8.8 ※	10.7
Macdonald (2002)	II	CDDP + 5-FU + MMC	31	27.0%	3.4 ※	7.7
Greco (2002)	II	Carbo-G-P	113	25.0%	6.0	9.0
Balana (2003)	II	CDDP + GEM + ETP	30	36.6%		7.2
Piga (2004)	II	CBDCA + DTX + ETP	102	26.5%	4.0	9.0
Greco (2004)	II	CBDCA + PTX + ETP → GEM + CTP-11 sequential	132	29.7%	5.7	9.1
Palmeri (2006)	rII	CDDP + GEM + PTX	33	48.5%	7.0 ※	9.6
		CDDP + GEM + VNR	33	42.3%	7.0 ※	13.6
Schneider (2007)	II	CBDCA + GEM + Cape	33	39.4%	6.2	7.6
Hainsworth (2009)	II	CBDCA + PTX + Bev + Er	60	53.0%	8.0	12.6
Hainsworth (2010)	III	CBDCA + PTX + ETP	93	18.0%	3.3	7.4
Yoon (2016)	II	CBDCA + PTX + Everolimus	45	36.0%	4.1	10.1

日本臨床腫瘍学会による原発不明がん診療ガイドライン（改訂第 2 版）より引用し、2020 年 7 月 1 日までに報告された試験成績を追記した。
Bev：ベバシズマブ、BLM：ブレオマイシン、Cape：カペシタビン、CBDCA：カルボプラチン、CDDP：シスプラチン、CPA：シクロホスファミド、CPT-11：イリノテカン、DTX：ドセタキセル、DXR：ドキソルビシン、ETP：エトポシド、EPI：エピルビシン、Er：エルロチニブ、5-FU：5-フルオロウラシル、GEM：ゲムシタビン、IFM：イホスファミド、IFN：インターフェロン、L-OHP：オキサリプラチン、MMC：マイトマイシン C、PTX：パクリタキセル、S-1：テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム、VNR：ビノレルビン、m：月、mPFS：無増悪生存期間中央値、MST：生存期間中央値、NA：not available、RR：奏効割合、r：無作為化
#1：予後良好群が含まれる、#2：adenocarcinoma、#3：低分化がん・低分化腺がん、#4：高・中分化がん、#5：二次治療以降の症例（37 例）も含まれる。
※：TTP（無増悪期間）

表 2.5.1-3　2000 年以降に報告された原発不明がん予後不良群の二次以降の化学療法の成績 [2)]

文献	Phase	レジメン	N	RR	mPFS (m)	MST (m)
Culine (2001)	II	5-FU + LV	25	0%		3
Hainsworth (2001)	II	GEM	39	8%		3
Hainsworth (2005)	II	GEM + CPT-11	40	10%		4.5
Pouessel (2003)	II	GEM + DTX	15	29%		8
Hainsworth (2007)	II	Bev + Er	51#	10%	3.9	7.4
Hainsworth (2010)	II	Cape + L-OHP	48	19%	3.7	9.7
Møller (2010)	II	Cape + L-OHP	25	13%	2.3	3.9

RR：奏効割合、mPFS：無増悪生存期間中央値、MST：生存期間中央値
5-FU：5-フルオロウラシル、LV：ロイコボリン、GEM：ゲムシタビン、CPT-11：イリノテカン、DTX：ドセタキセル、Bev：ベバシズマブ、Er：エルロチニブ、Cape：カペシタビン、L-OHP：オキサリプラチン
#：未治療の症例（14 例）も含まれる。

2.5.1.3　原発不明がんに対してニボルマブの試験を行ったことを支持する科学的背景

原発不明がん発生の仮説として、①解剖学的存在部位若しくはサイズにより臨床的に原発巣が検出可能となるまでに転移巣が同定される、②がん発生の過程中に宿主の免疫応答などにより原発巣が消失する、などが提唱されている [16)~18)]。

また、原発不明がんでは腫瘍組織における抗腫瘍免疫応答の活性化が示唆されている。原発不明がん 72 例の腫瘍組織検体に対して nCounter® PanCancer Immune Profiling Panel を用いた 730 種類の免疫関連遺伝子発現を測定した解析では、非小細胞肺がんや悪性黒色腫などの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ことが確認されている [19)]。加えて、免疫チェックポイント阻害剤の有効性が認められている複数のがん腫（悪性黒色腫、非小細胞肺がん、頭頸部がん等）では Mutational Load（遺伝子変異量）が高いことが知られているが [20)]、原発不明がんにも High Mutational Load の集団が非小細胞肺がんと同程度存在することが報告されている [21)]。さらに、原発不明がんは、複数の固形がん（悪性黒色腫、非小細胞肺がん、頭頸部がん）と比較して免疫を抑制性に制御するシグナル分子（PD-L1）が高発現しており [19)]、腫瘍の排除に抵抗性の状態になってい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免疫プロファイルを持っていると推察される。

以上を踏まえ、近畿大学は、ニボルマブの原発不明がんに対する効能又は効果を追加すべく、原発不明がんを対象とした医師主導国内第II相試験（NM-K2002 試験）を実施した。

2.5.1.4　原発不明がんを対象としたニボルマブの臨床開発計画

ニボルマブの臨床開発計画について、原発不明がんを対象に近畿大学を主幹施設として医師主導国内第II相試験（NM-K2002 試験）が実施された。その他、国内において実施中の原発不明がんを対象としたニボルマブの臨床試験はないが、本一変申請後に厚生労働省医薬・

生活衛生局審査管理課長通知（平成 28 年 1 月 22 日 薬生審査発 0122 第 7 号）に基づき、原発不明がん患者を対象としたニボルマブの人道的見地から実施される治験（拡大治験）が近畿大学を主幹施設として計画されている。

なお海外では、原発不明がんを含む希少がんを対象としたニボルマブ／イピリムマブ併用療法及びニボルマブの医師主導第II相試験（NCT02834013）並びに原発不明がんを対象としたニボルマブ／イピリムマブ併用療法の医師主導第II相試験（NCT04131621）の 2 試験が実施されている（2021 年 1 月 15 日時点）。

2.5.1.5 規制当局との対面助言の経緯

[redacted]に先立ち、近畿大学は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（薬機審長発第 [redacted] 号）を実施し、[redacted]について相談した。その結果、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）より、近畿大学の提示した[redacted]との見解を得た。さらに、本治験の[redacted]について、近畿大学は当初、[redacted]案を提示したが、機構より[redacted]との助言を得た。

本[redacted]相談での機構の助言を踏まえ、NM-K2002 試験は、原発不明がんを対象に、主要評価項目として化学療法既治療例に対する奏効率（中央判定）、並びに副次評価項目として化学療法未治療例及び既治療例を併せた全体集団に対する奏効率（中央判定）等が設定されたうえで実施された。

その後、NM-K2002 試験の成績を基に、小野薬品は 20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（薬機審長発第 [redacted] 号）を実施し、機構より相談者が提示する[redacted]との見解を得て、本一変申請に至った。

2.5.1.6 希少疾病用医薬品としての指定について

ニボルマブは、NM-K2002 試験の試験成績に基づき、2021 年 3 月 11 日付で「原発不明癌」を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品に指定された［指定番号：（R3 薬）第 510 号］。

2.5.1.7　　臨床データパッケージ

本一変申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-4 に示した。

「原発不明癌」を予定される効能又は効果とする本一変申請の評価資料は、医師主導国内第II相試験（NM-K2002 試験）とした。NM-K2002 試験は医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令に基づき実施された。

表 2.5.1-4　臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	試験 デザイン	対象患者	用法・用量	治験薬が投与された 被験者数
医師主導国内 第II相試験 （評価資料）	非盲検 非対照	原発不明がん	ニボルマブ 240 mg、Q2W、 静脈内投与	56 例

Q2W：2 週間間隔

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

本一変申請において評価すべき生物薬剤学に関する新たな情報はない。

2.5.3　　臨床薬理に関する概括評価

本一変申請において評価すべき臨床薬理に関する新たな情報はない。

2.5.4　　有効性の概括評価

ニボルマブの原発不明がんに対する有効性は NM-K2002 試験の結果に基づき評価した。

2.5.4.1　　試験デザインの概略

NM-K2002 試験は、化学療法既治療又は未治療の原発不明がん患者（予後不良群）に対するニボルマブの有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同、非盲検、非対照の第II相試験であり、国内医師主導治験として実施されている。本治験の試験デザインの詳細は［2.7.3.1.1］に記載した。

本治験はスクリーニング期、治療期及び後観察期からなる。ニボルマブの投与は 2 週間を 1 サイクルとして最大 52 サイクル（約 2 年）までとされ、各サイクルの 1 日目にニボルマブ 240 mg を 30 分かけて静脈内投与された。治験実施計画書で規定された評価時点に、胸部、腹部及び骨盤における CT/MRI 撮影が実施され、治験担当医師により RECIST 1.1 版に準じた画像診断（標的病変、非標的病変及び新病変の評価と総合効果の判定）が行われた（以下、医師判定）。また、治験期間中に実施した CT/MRI 撮影などから得られた画像データは画像中央解析機関へ提出され、独立した中央判定（以下、中央判定）でも RECIST 1.1 版に準じ

て判定された。有効性評価対象集団は full analysis set（FAS）とされ、主要評価項目には、化学療法既治療例の奏効率（中央判定）が設定された。

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

NM-K2002 試験の患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性は［2.7.3.3.1　2）］に示した。

全体集団の 56 例について、年齢の中央値は 65.5 歳であり、女性（60.7%）が多かった。病理診断による組織型は、腺がん（分化度不明）（26.8%）が最も多く、次いで低分化腺がん（23.2%）、高分化又は中分化腺がん及びその他（各 14.3%）の順に多かった。なお、病理組織診断でその他と判定された患者 8 例の具体的な内訳は、低分化がん 4 例、ミュラー管由来がん、低分化悪性上皮性腫瘍、粘液性腺がん及び分化不明がん各 1 例であった。

化学療法既治療例は全ての被験者がプラチナ製剤を含む化学療法歴を有し、カルボプラチンとパクリタキセルの併用療法（CBDCA＋PTX）（62.2%）の治療歴を有する被験者が最も多かった。

NM-K2002 試験では、原発不明がん診療ガイドライン（日本臨床腫瘍学会編、2010 年版）などにおける原発不明がんの診断基準を参考に、転移性の腫瘍であることが免疫組織学的検査で確認され、画像検索及び必要に応じた専門的な診察により十分な全身検索を実施したにもかかわらず、原発部位が不明な上皮性腫瘍の患者が対象とされた。ただし、同ガイドラインに規定されている予後良好群（表 2.5.1-1）に該当する患者は対象から除外され、実際に登録された患者もいなかった。

2.5.4.3 有効性成績

2.5.4.3.1 有効性成績の要約

NM-K2002 試験の主な有効性の結果の要約を表 2.5.4.3-1 に示した。また、化学療法既治療例、化学療法未治療例及び全体集団における患者ごとの標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）の推移を図 2.5.4.3-1 に、患者ごとの治療継続期間、奏効時点（中央判定）、増悪時点（中央判定）、死亡時点及びデータカットオフ時点における治療継続状況を図 2.5.4.3-2 に示した。

主要評価項目の化学療法既治療例におけるニボルマブの奏効率（中央判定）は 22.2%（95%信頼区間（CI）［11.2, 37.1］）であり、奏効率の 95%CI の下限値は、プラセボの奏効率を自然経過の目安として設定した閾値奏効率 5.0%を上回った。なお、奏効率及び最良総合効果（医師判定）を表 2.5.4.3-2 に示した。中央判定と医師判定による奏効率及び最良総合効果の結果は概ね一致していた。

表 2.5.4.3-1　主な有効性の結果の要約（中央判定）
解析対象集団：FAS

	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
奏効率	n (%)	10 (22.2%)	2 (18.2%)	12 (21.4%)
	p-value*	0.0001	0.0327	<0.0001
	95%CI	[11.2;37.1]	[2.3;51.8]	[11.6;34.4]
Complete Response (CR)	n (%)	2 (4.4%)	1 (9.1%)	3 (5.4%)
Partial Response (PR)	n (%)	8 (17.8%)	1 (9.1%)	9 (16.1%)
Stable Disease (SD)	n (%)	14 (31.1%)	4 (36.4%)	18 (32.1%)
Progressive Disease (PD)	n (%)	18 (40.0%)	4 (36.4%)	22 (39.3%)
Not evaluable (NE)	n (%)	3 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (7.1%)
病勢制御率	n (%)	24 (53.3%)	6 (54.5%)	30 (53.6%)
	95%CI	[37.9;68.3]	[23.4;83.3]	[39.7;67.0]
Overall survival	Median of Kaplan-Meier estimate	15.9	-	16.2
	95%CI	[8.4;21.5]	[2.6;-]	[8.4;-]
Progression-free survival	Median of Kaplan-Meier estimate	4.0	2.8	3.0
	95%CI	[1.9;5.8]	[1.1;6.5]	[1.9;5.3]
奏効期間	Analyzed number of subjects (Responders) n (%)	10 (100.0%)	2 (100.0%)	12 (100.0%)
	Median of Kaplan-Meier estimate	12.4	3.7	10.2
	95%CI	[2.8;-]	[2.3;5.1]	[2.8;19.1]

*：Binomial distribution p-value

表 2.5.4.3-2　奏効率及び最良総合効果（医師判定）
解析対象集団：FAS

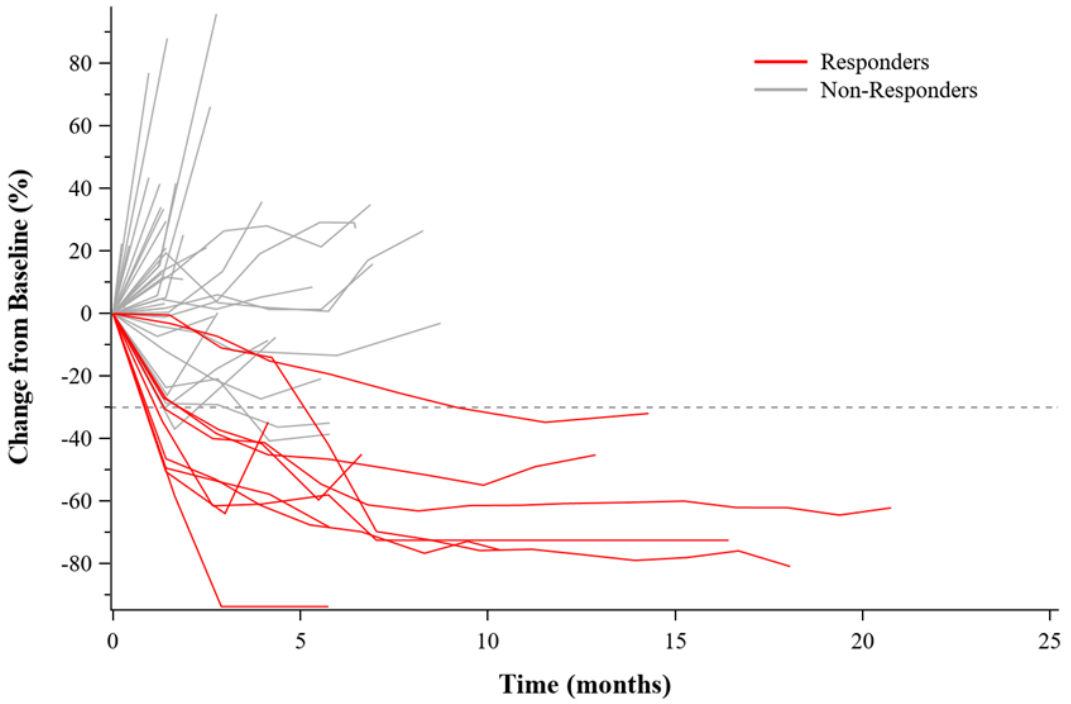
	Statistic	Pretreated (N=45)	Untreated (N=11)	All (N=56)
奏効率	n (%)	11 (24.4%)	1 (9.1%)	12 (21.4%)
	p-value*	0.0004	0.0059	<0.0001
	95%CI	[12.9;39.5]	[0.2;41.3]	[11.6;34.4]
Complete Response (CR)	n (%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)
Partial Response (PR)	n (%)	9 (20.0%)	1 (9.1%)	10 (17.9%)
Stable Disease (SD)	n (%)	14 (31.1%)	6 (54.5%)	20 (35.7%)
Progressive Disease (PD)	n (%)	17 (37.8%)	3 (27.3%)	20 (35.7%)
Not evaluable (NE)	n (%)	3 (6.7%)	1 (9.1%)	4 (7.1%)

*：Binomial distribution p-value

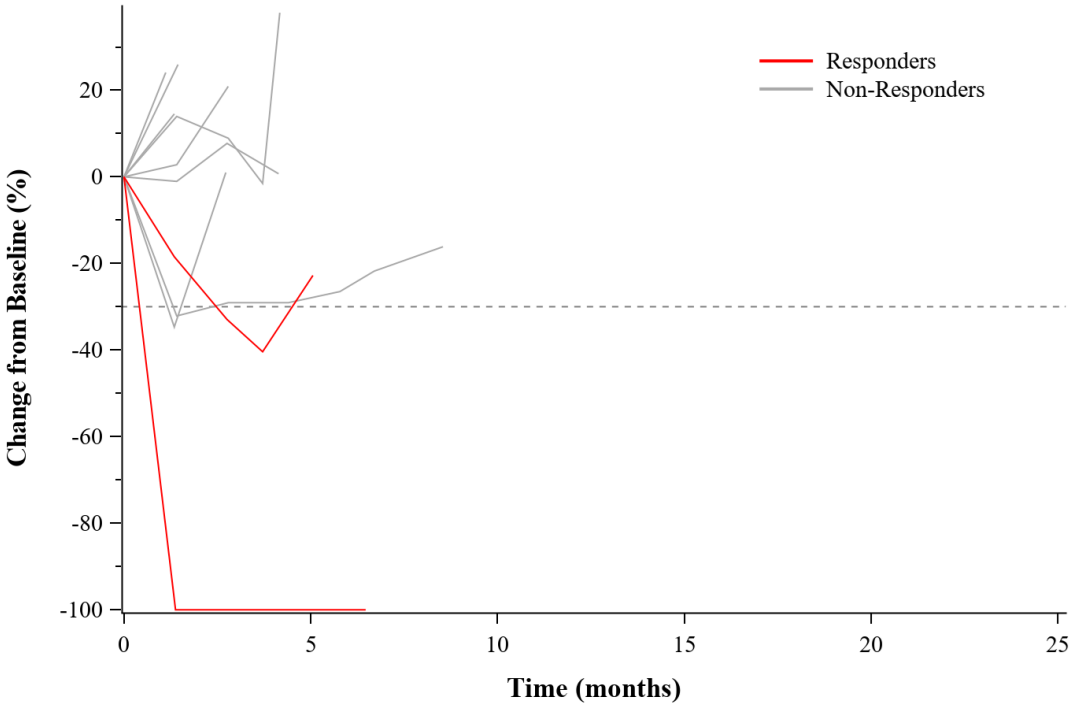
図 2.5.4.3-1　標的病変の腫瘍径和の変化率（中央判定）の推移

解析対象集団：FAS

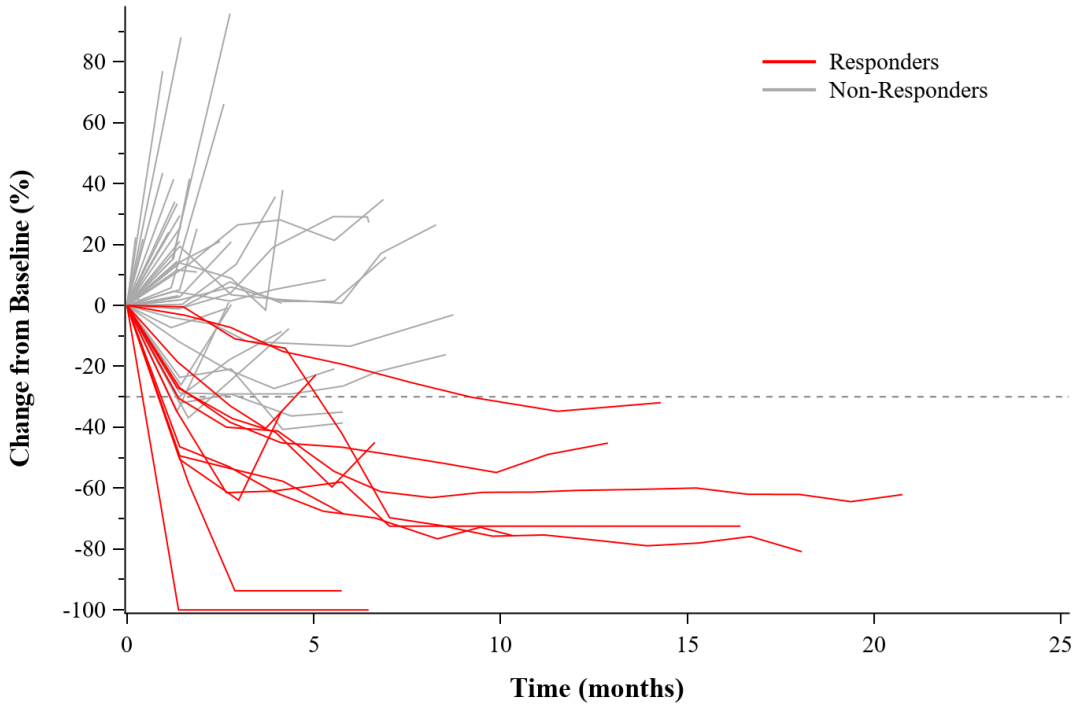
化学療法既治療例



化学療法未治療例



全体集団

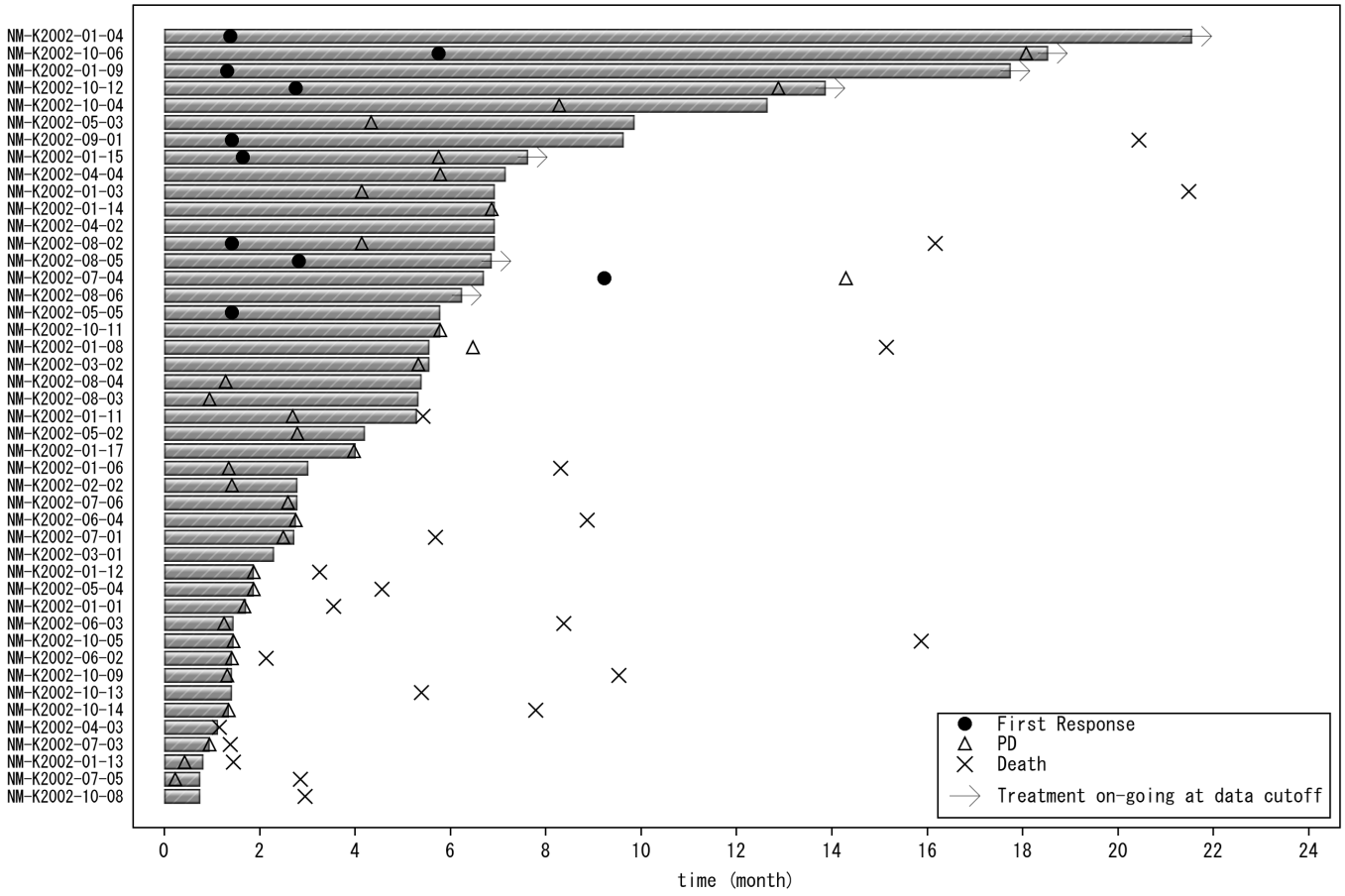


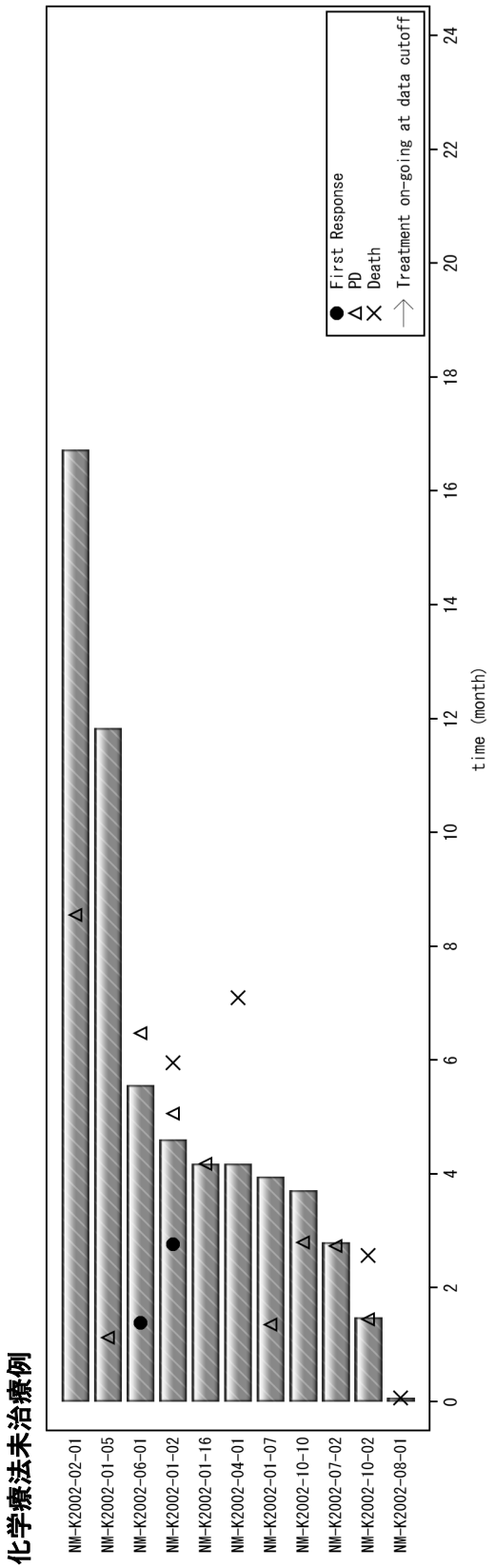
出典［5.3.5.2-1 Figure 14.2-11］

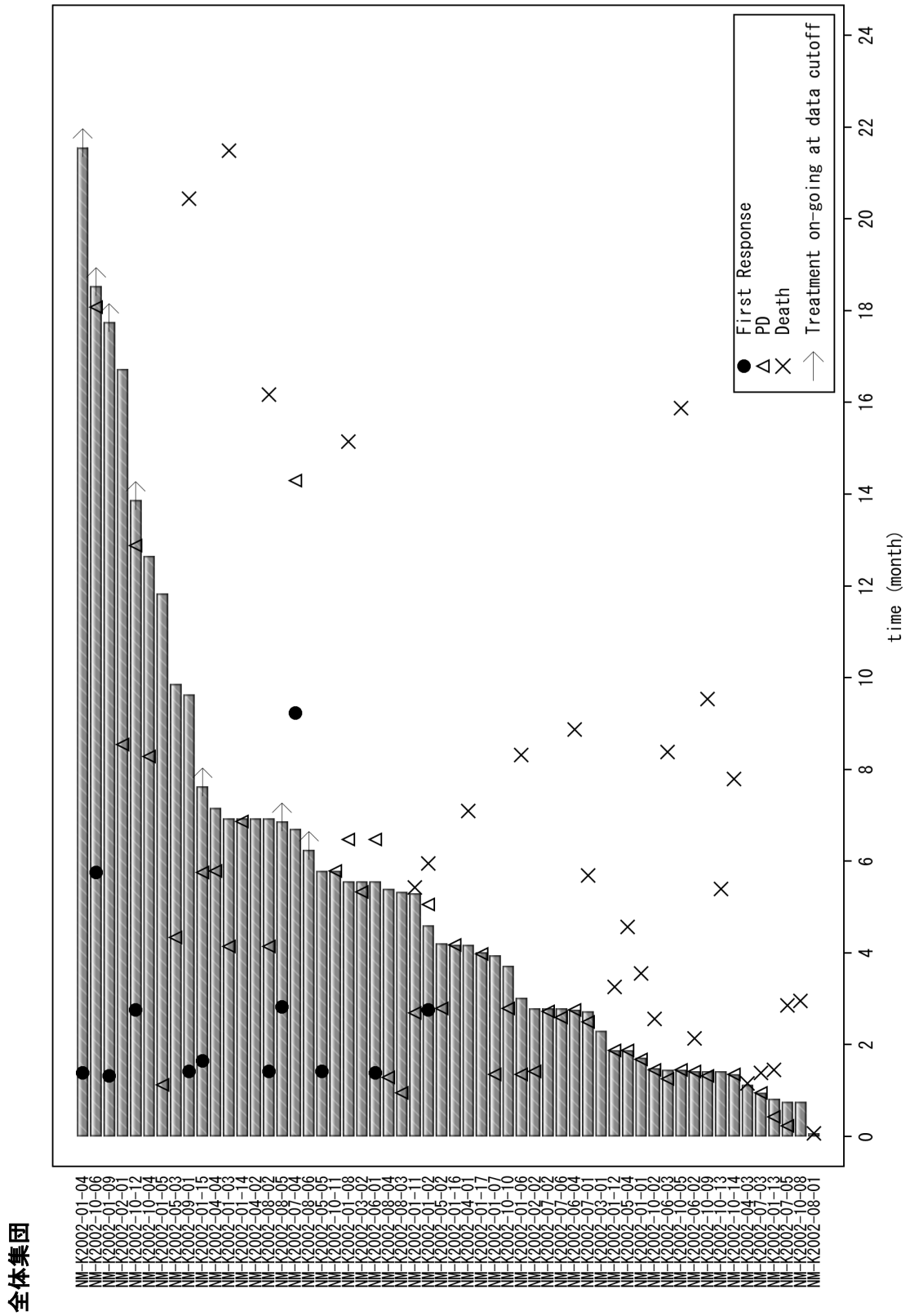
図 2.5.4.3-2　患者ごとの治療継続期間、奏効時点（中央判定）、増悪時点（中央判定）、死亡時点及びデータカットオフ時点における治療継続状況

解析対象集団：FAS

化学療法既治療例




化学療法未治療例
NM-K2002-02-01
NM-K2002-01-05
NM-K2002-06-01
NM-K2002-01-02
NM-K2002-01-16
NM-K2002-04-01
NM-K2002-01-07
NM-K2002-10-10
NM-K2002-07-02
NM-K2002-10-02
NM-K2002-08-01
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
time (month)
First Response
PD
Death
Treatment on-going at data cutoff


全体集団
NM-K2002-01-04
NM-K2002-10-06
NM-K2002-01-09
NM-K2002-02-01
NM-K2002-10-12
NM-K2002-10-04
NM-K2002-01-05
NM-K2002-05-03
NM-K2002-09-01
NM-K2002-01-15
NM-K2002-04-04
NM-K2002-01-03
NM-K2002-01-14
NM-K2002-04-02
NM-K2002-08-02
NM-K2002-08-05
NM-K2002-07-04
NM-K2002-08-06
NM-K2002-05-05
NM-K2002-10-11
NM-K2002-01-08
NM-K2002-03-02
NM-K2002-06-01
NM-K2002-08-04
NM-K2002-08-03
NM-K2002-01-11
NM-K2002-01-02
NM-K2002-05-02
NM-K2002-01-16
NM-K2002-04-01
NM-K2002-01-17
NM-K2002-01-07
NM-K2002-10-10
NM-K2002-01-06
NM-K2002-02-02
NM-K2002-07-06
NM-K2002-06-04
NM-K2002-07-01
NM-K2002-03-01
NM-K2002-01-12
NM-K2002-05-04
NM-K2002-01-01
NM-K2002-10-02
NM-K2002-06-03
NM-K2002-10-05
NM-K2002-06-02
NM-K2002-10-09
NM-K2002-10-13
NM-K2002-10-14
NM-K2002-04-03
NM-K2002-07-03
NM-K2002-01-13
NM-K2002-07-05
NM-K2002-10-08
NM-K2002-08-01
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
time (month)
First Response
PD
Death
Treatment on-going at data cutoff

2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

2.5.4.4.1 Programmed cell death-ligand 1（PD-L1）の発現状況別の部分集団解析

化学療法既治療例及び全体集団における tumor proportion score（TPS）及び combined positive score（CPS）による PD-L1 の発現状況別の奏効率（中央判定）について、いずれのカットオフ値（1%、10%、50%）でも、PD-L1 陰性の集団に比べ PD-L1 陽性の集団の奏効率（中央判定）が数値的に上回っていたが、CPS（カットオフ値 1%）の PD-L1 陰性の集団を除き、PD-L1 陰性の集団においても奏効例が認められた。［2.7.3.3.3　1）］

化学療法既治療例及び全体集団における TPS 及び CPS による PD-L1 の発現状況別の標的病変の腫瘍径和の最大変化率（中央判定）について、いずれのカットオフ値（1%、10%、50%）でも、PD-L1 陽性及び陰性の集団ともに標的病変の縮小例が認められた。［2.7.3.3.3 2）］

2.5.4.4.2 組織型別の部分集団解析

組織型別の奏効率（中央判定）について、化学療法既治療例及び全体集団のいずれにおいても、種々の組織型で奏効例が認められた。化学療法既治療例で奏効が認められた組織型は、高分化又は中分化腺がん（1/6 例）、低分化腺がん（3/11 例）、未分化がん（1/5 例）、扁平上皮がん（2/6 例）、腺がん（分化度不明）（2/12 例）、その他（1/5 例）であった。また、全体集団で奏効が認められた組織型は、高分化又は中分化腺がん（2/8 例）、低分化腺がん（3/13 例）、未分化がん（1/5 例）、扁平上皮がん（2/7 例）、腺がん（分化度不明）（2/15 例）、その他（2/8 例）であった。［2.7.3.3.3　3）］

各サブグループの母集団が少ないため結論づけることはできないが、組織型による有効性の差異を示唆する結果は得られていないと考える。

2.5.4.4.3 転移が認められた臓器及びリンパ節転移が認められた部位ごとの部分集団解析

全体集団における、転移が認められた臓器及びリンパ節転移が認められた部位ごとの奏効率（中央判定）について、胸膜、脳、副腎、リンパ節（後腹膜）では奏効例が認められなかったものの、肝臓、肺、骨、腹膜、皮膚、リンパ節（頸部、鎖骨上部、腋窩、縦隔、腹腔内、鼠径部）では奏効例が認められた。［2.7.3.3.3　4）］

各サブグループの母集団が少ないため結論づけることはできないが、転移が認められた臓器及びリンパ節転移が認められた部位による有効性の差異を示唆する結果は得られていないと考える。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

ニボルマブの原発不明がん患者における安全性はNM-K2002試験の結果に基づき評価した。安全性の評価方法は［2.7.4.1.1.2］に記載した。安全性の評価対象は、治験薬が1回以上投与された被験者の集団（SAF）とされた。有害事象名の読み替えには、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 22.1J が用いられ、有害事象の重症度判定には、National Cancer Institute-common terminology criteria for adverse events（NCI-CTCAE）v4.0日本語訳が用いられた。なお、安全性の評価は既承認効能・効果の臨床試験に準じて行われており、特筆すべき変更は行われていない。ただし、有害事象の観察期間について、治験責任医師等は、治療期（治験薬の投与期間中）及び後観察期（治療期終了 28 日後又は後治療の開始まで）にわたり有害事象に関して被験者を観察することとされたが、有害事象の集計は eCRF によって収集された全ての有害事象が対象とされた。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

NM-K2002試験では56例（化学療法既治療例：45例、化学療法未治療例：11例）の原発不明がん患者にニボルマブ（240 mg、2週間間隔）が投与され、投与期間は最大2年間とされた。

ニボルマブが投与された56例において、投与期間の中央値（最小値～最大値）は99.0（1～651）日、相対用量強度の平均値±標準偏差は92.93±12.39%であった。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表2.5.5.3-1に示した。

表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用の発現頻度の要約
解析対象集団：SAF

項目	Pretreated n (%)	Untreated n (%)	All n (%)
	N=45	N=11	N=56
有害事象	42 (93.3)	11 (100.0)	53 (94.6)
Grade 3 以上の有害事象	28 (62.2)	6 (54.5)	34 (60.7)
死亡に至った有害事象	5 (11.1)	1 (9.1)	6 (10.7)
重篤な有害事象	21 (46.7)	6 (54.5)	27 (48.2)
投与中止に至った有害事象	4 (8.9)	2 (18.2)	6 (10.7)
休薬に至った有害事象	19 (42.2)	7 (63.6)	26 (46.4)
副作用	27 (60.0)	8 (72.7)	35 (62.5)
Grade 3 以上の副作用	9 (20.0)	2 (18.2)	11 (19.6)
死亡に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用	7 (15.6)	2 (18.2)	9 (16.1)
投与中止に至った副作用	4 (8.9)	1 (9.1)	5 (8.9)
休薬に至った副作用	11 (24.4)	4 (36.4)	15 (26.8)
死亡者数	2 (4.4)	1 (9.1)	3 (5.4)

死亡者数は、治療期開始から治験薬最終投与後 28 日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに死亡した被験者について集計した。
出典［5.3.5.2-1 表 12.2.1-1 改変］

ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、有害事象は 53 例（94.6%）に認められた。全体集団で発現率が 10%以上の有害事象を表 2.5.5.3-2 に示した。

表 2.5.5.3-2　発現率が 10%以上の有害事象
解析対象集団：SAF

Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての有害事象	42	(93.3)	11	(100.0)	53	(94.6)
便秘	11	(24.4)	2	(18.2)	13	(23.2)
貧血	10	(22.2)	0	(0.0)	10	(17.9)
下痢	7	(15.6)	3	(27.3)	10	(17.9)
甲状腺機能低下症	6	(13.3)	3	(27.3)	9	(16.1)
発疹	5	(11.1)	4	(36.4)	9	(16.1)
食欲減退	5	(11.1)	1	(9.1)	6	(10.7)
皮膚乾燥	5	(11.1)	1	(9.1)	6	(10.7)
そう痒症	6	(13.3)	0	(0.0)	6	(10.7)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.
出典［5.3.5.2-1 Table 14.3-9］

ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、副作用は 35 例（62.5%）に認められた。全体集団で発現率が 5%以上の副作用を表 2.5.5.3-3 に示した。

表 2.5.5.3-3　発現率が 5%以上の副作用
解析対象集団：SAF

Preferred Term	Pretreated (N=45)		Untreated (N=11)		All (N=56)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全ての副作用	27	(60.0)	8	(72.7)	35	(62.5)
甲状腺機能低下症	6	(13.3)	3	(27.3)	9	(16.1)
発疹	5	(11.1)	4	(36.4)	9	(16.1)
そう痒症	6	(13.3)	0	(0.0)	6	(10.7)
下痢	5	(11.1)	0	(0.0)	5	(8.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(8.9)	0	(0.0)	4	(7.1)
好中球減少症	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
甲状腺機能亢進症	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
肺臓炎	2	(4.4)	1	(9.1)	3	(5.4)
斑状丘疹状皮疹	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(6.7)	0	(0.0)	3	(5.4)

NOTE: Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA/J coding dictionary version 22.1.
出典［5.3.5.2-1 表 12.2.2.1-1 改変］

ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、死亡に至った有害事象は 10.7%（6 例）に認められた。認められた死亡に至った有害事象は、悪性新生物進行 7.1%（4 例）並びに肺塞栓症及び胆汁うっ滞性黄疸各 1.8%（1 例）であった。いずれの事象も、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 48.2%（27 例）に認められた。認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 4 例（7.1%）、癌疼痛、肺臓炎、イレウス、急性腎障害及び医療機器閉塞各 2 例（3.6%）並びに菌血症、蜂巣炎、細菌性肺炎、尿路感染、腫瘍熱、高カルシウム血症、運動失調、低酸素症、肺塞栓症、腹痛、腹水、上部消化管出血、胆管狭窄、肝不全、肝機能異常、胆汁うっ滞性黄疸、皮膚潰瘍、腎血腫、尿細管間質性腎炎、顔面浮腫、活動状態低下及び注入に伴う反応各 1 例（1.8%）であった。このうち、肺臓炎 2 例並びに腹水、上部消化管出血、肝不全、皮膚潰瘍、急性腎障害、尿細管間質性腎炎及び注入に伴う反応各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

Grade 3 以上の有害事象は 60.7%（34 例）に認められた。認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血 8 例（14.3%）、悪性新生物進行及び低ナトリウム血症各 4 例（7.1%）、好中球減少症、高アミラーゼ血症、高血糖及び腹水各 3 例（5.4%）、尿路感染、腫瘍疼痛、高リパーゼ血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、高血圧、イレウス、急性腎障害、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び医療機器閉塞各 2 例（3.6%）並びに菌血症、胆道感染、蜂巣炎、細菌性肺炎、癌疼痛、腫瘍熱、白血球減少症、血小板減少症、食欲減退、高カルシウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、不眠症、運動失調、呼吸困難、低酸素症、肺塞栓症、口内乾燥、悪心、上部消化管出血、胆管狭窄、肝不全、肝機能異常、胆汁うっ滞性黄疸、薬疹、

皮膚潰瘍、背部痛、蛋白尿、顔面浮腫及び体重減少各 1 例（1.8%）であった。このうち、好中球減少症、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 2 例並びに食欲減退、高尿酸血症、腹水、上部消化管出血、肝不全、薬疹、皮膚潰瘍及び急性腎障害各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10.7%（6 例）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、食欲減退、高クレアチニン血症、肺塞栓症、下痢、関節炎、急性腎障害及び尿細管間質性腎炎各 1 例（1.8%）であった。このうち、食欲減退、高クレアチニン血症、下痢、関節炎、急性腎障害及び尿細管間質性腎炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬に至った有害事象は 46.4%（26 例）に認められた。認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、肺臓炎 3 例（5.4%）、好中球減少症及び高クレアチニン血症各 2 例（3.6%）並びに菌血症、胆道感染、蜂巣炎、帯状疱疹、インフルエンザ、肺炎、尿路感染、腫瘍熱、甲状腺機能低下症、高尿酸血症、運動失調、びまん性汎細気管支炎、腹水、下痢、イレウス、肝不全、肝機能異常、胆汁うっ滞性黄疸、薬疹、ばら色粃糠疹、皮膚潰瘍、急性腎障害、顔面浮腫、倦怠感、医療機器使用部位疼痛、血管穿刺部位疼痛及び医療機器閉塞各 1 例（1.8%）であった。このうち、肺臓炎 3 例並びに肺炎、好中球減少症、甲状腺機能低下症、高クレアチニン血症、高尿酸血症、びまん性汎細気管支炎、腹水、下痢、肝不全、薬疹、ばら色粃糠疹及び皮膚潰瘍各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

なお、ニボルマブの減量は許容されていなかったため、治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.2　　原発不明がん患者で新たに認められたニボルマブの未知の副作用の検討

原発不明がん患者を対象とした NM-K2002 試験で認められた副作用、及びニボルマブ単独投与の既承認適応症の主たる治験［2.7.4.2.1.8 参照］で報告された副作用を比較し、原発不明がん患者で新たに認められたニボルマブの未知の副作用を確認した。NM-K2002 試験で新たに認められた副作用は、高クレアチニン血症及び高リパーゼ血症各 2 例（3.6%）並びに腫瘍熱、びまん性汎細気管支炎、直腸炎、肝不全、ばら色粃糠疹、皮膚潰瘍及びフィブリン D ダイマー増加各 1 例（1.8%）であった。

既承認適応症の主たる治験において、これまでに高クレアチニン血症（MedDRA PT）の報告はなかったが、関連する副作用として血中クレアチン増加が報告されており、添付文書には「血中クレアチン増加」として記載している。本一変申請の添付文書（案）では、これらの事象を合算し、事象名を「高クレアチニン血症」に変更した。同様に、高リパーゼ血症は関連する副作用としてリパーゼ増加が報告されており、添付文書には「リパーゼ増加」と

して記載しているが、本一変申請の添付文書（案）では、これらの事象を合算し、事象名を「高リパーゼ血症」に変更した。腫瘍熱は関連する副作用として発熱が報告されており、添付文書には「発熱」として記載していることから、これに合算した。直腸炎は関連する副作用として大腸炎が報告されており、添付文書には「大腸炎」として記載していることから、これに合算した。肝不全は、添付文書の重大な副作用の「劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎」の項に、肝不全（単独投与：頻度不明、併用投与：頻度不明）として記載しているが、NM-K2002 試験で本事象が認められたことを踏まえ、本一変申請の添付文書（案）では、単独投与の頻度を「0.1%未満」に変更した。びまん性汎細気管支炎、ばら色粃糠疹、皮膚潰瘍及びフィブリン D ダイマー増加については、上記の既承認適応症の主たる治験で報告はなかったが、NM-K2002 試験でも 1 例の報告であることから、添付文書（案）には反映しないこととした。

2.5.5.4　　器官別又は症候群別有害事象

ニボルマブ投与に関連する臨床的に特に注目すべき有害事象を検討するため、留意すべき有害事象を特定し、内分泌障害、胃腸毒性、肝毒性、過敏症／注入反応、肺毒性、腎毒性及び皮膚毒性の各カテゴリーにまとめて検討した。ニボルマブが投与された 56 例の被験者において、留意すべき有害事象の発現率は 58.9%（33 例）であった。最も発現率が高かった留意すべき有害事象のカテゴリーは皮膚毒性［30.4%（17 例）］であり、次いで胃腸毒性［17.9%（10 例）］、内分泌障害［16.1%（9 例）］の順に高かった。Grade 3 以上の留意すべき有害事象の発現率は 7.1%（4 例）であり、腎毒性［3.6%（2 例）］並びに肝毒性及び皮膚毒性［各 1.8%（1 例）］のカテゴリーで認められた。認められた Grade 3 以上の留意すべき有害事象は、急性腎障害 2 例並びに肝不全及び薬疹各 1 例であった。［2.7.4.2.1.6］

また、ニボルマブ投与に関連するその他の留意すべき有害事象のカテゴリーとして、脱髄、脳炎、移植片対宿主病、ギラン・バレー症候群、筋無力症候群、膵炎、ぶどう膜炎、筋炎、心筋炎及び横紋筋融解症の NM-K2002 試験における発現状況を確認したが、該当する有害事象は認められなかった。［2.7.4.2.1.7］

2.5.5.5　　臨床検査値

NM-K2002 試験において、NCI-CTCAE ver4.0 日本語訳による Grade 判定が可能な血液学的検査値異常及び血液生化学的検査値異常について、ニボルマブの投与前後における Grade のシフトテーブルを用いて検討した結果、並びに尿検査の臨床検査値の変動及びホルモン検査／免疫学的検査の臨床検査値の変動について検討した結果は［2.7.4.3］に示した。臨床検査値の異常変動について、臨床的に問題となる変動あるいは変化は有害事象として報告された。

発現率が 5%以上の血液学的検査に関連する Grade 3 以上の有害事象は、貧血 14.3%（8 例）及び好中球減少症 5.4%（3 例）であった。また、発現率が 5%以上の血液生化学的検査に関連する Grade 3 以上の有害事象は、低ナトリウム血症 7.1%（4 例）並びに高アミラーゼ血症及び高血糖各 5.4%（3 例）であった。これらはいずれも添付文書の 11.2 その他副作用（単独投与の発現率 1～5%未満）に記載して注意喚起している事象であった。

2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として、身体／理学的所見、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、胸部 X 線、妊娠検査及び Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）などについてモニタリングされた。これらの観察項目について、臨床的に問題となる変動あるいは変化が認められた場合は、有害事象として報告された。

また、収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、経皮的酸素飽和度、体温及び体重の変動、12 誘導心電図（HR、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔）の変動並びに胸部 X 線の検査結果の変動についてニボルマブの投与前後に特筆すべき傾向はみられなかった。［2.7.4.4］

2.5.5.7 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

NM-K2002 試験において、年齢、性別、組織型並びに PD-L1 の発現状況（TPS 及び CPS）を層別因子としてサブグループ解析を行った。各サブグループに含まれる被験者数が少なく対象者数に偏りがあること、あるいは認められた事象の発現数が少ないことから、結果の解釈には限界があるが、有害事象及び副作用の発現率についてニボルマブ投与時の安全性に懸念のある因子は認められなかった。［2.7.4.5.1］

2.5.5.8 過量投与、依存症及び乱用の可能性のリスク

ニボルマブの重大な過量投与の報告はない。なお、ニボルマブは日本第I相試験（ONO-4538-01 試験）において最大 20 mg/kg の投与経験があるが、用量制限毒性（DLT）に該当する有害事象は認められなかった。

ニボルマブの薬物乱用の報告はない。ニボルマブはがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が患者に静脈内投与する薬剤であり、薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられる。

2.5.5.9 市販後データ

日本におけるニボルマブの使用患者数について、2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認）から 2018 年 7 月 3 日までの使用成績調査の登録患者数は [redacted] 例であった。また、

2018 年 7 月から 2019 年 3 月及び 2019 年 4 月から 2020 年 3 月までの IQVIA のデータから算出した推定使用患者数を加えると、2020 年 3 月 31 日までの使用患者数は、[redacted] 例と推定される。日本以外の全世界におけるニボルマブの使用患者数は、2014 年 12 月 22 日（米国での販売承認）から 2020 年 3 月 31 日までの IQVIA のデータから、[redacted] 例と推定される。以上より、日本を含む全世界におけるニボルマブの使用患者数は [redacted] 例と推定される（小野薬品及び BMS 社主導の臨床試験、並びに拡大アクセスプログラム／コンパッショネートユースプログラムによる投与患者は除く）。

ニボルマブについて、2019 年 7 月 4 日から 2020 年 7 月 3 日までの調査期間データで、副作用は 27,591 件（重篤な副作用：19,348 件、非重篤な副作用：8,243 件）が報告された。重篤な副作用のうち 11,216 件が自発報告、文献情報及び当局からの情報、8,132 件が市販後の非介入試験又はその他の依頼に基づく非自発的な情報源（solicited sources）からの報告であった。非重篤な副作用は全て自発報告、文献情報及び当局からの情報であった。

2020 年 7 月 3 日までの累積データで、副作用は 123,454 件（重篤な副作用：84,161 件、非重篤な副作用：39,293 件）報告され、重篤な副作用のうち 53,361 件が自発報告、文献情報及び当局からの情報、30,800 件が市販後の非介入試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源（solicited sources）からの報告であった。非重篤な副作用は全て自発報告、文献情報及び当局からの情報であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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 [10)~13)] 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 [5)]、生存期間の中央値は 6～9 カ月 [6)]、5 年生存率は 2～6%[7) 8)] 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）を呈する患者群である「予後良好群」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「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く [2)]、アンメットニーズが高い。

2.5.6.1.2 現行の治療

原発不明がんに対して国内外で承認されている薬剤はない。

日本臨床腫瘍学会による原発不明がん診療ガイドライン（改訂第 2 版）[2] では、診断・治療の原則として、①治癒可能な患者群、予後良好な患者群を見落とさない、②たとえ原発巣がなくても、あるがん腫からの転移を臨床的に強く疑えば、そのがん腫に基づく治療を行う、③過剰な検査により治療開始を遅らせない、の 3 点が挙げられている。本ガイドラインに基づき、予後良好群と予後不良群の治療について以下に示す。

原発不明がんの予後良好群として診断される患者群及びその治療方針を表 2.5.1-1 に示した。一般的に予後不良とされる原発不明がんの診療において、この予後良好群をいかに同定し、適切な局所療法、全身化学療法を行うかが特に重要とされている。

一方、原発不明がんの予後不良群に対する治療は薬物療法（化学療法）が主体となるが、標準治療は確立されていない。しかしながら、これまでに得られた臨床試験成績に基づき、臨床的に有効性が高いと考えられる一次化学療法として、プラチナ製剤を含む併用療法が推奨されており、プラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法が実地医療で最も頻用されている。一方で、二次以降の化学療法については、日本のみならず米欧のガイドラインにも推奨される標準的なレジメンの記載はない。

なお、上述のとおり、原発不明がんに対して承認されている薬剤はないが、抗 PD-1/PD-L1 抗体に関して、米国の NCCN ガイドラインには、腺がんの予後不良群に対してペムブロリズマブが「特定の状況で有用［MSI-High（又は dMMR）に限る］」と記載されている [3]。しかし、現時点で MSI-High（又は dMMR）の原発不明がんを対象としたペムブロリズマブの臨床試験成績の報告はない。

2.5.6.2 ベネフィット

化学療法既治療及び未治療の原発不明がん患者を対象とした国内第II相試験（NM-K2002 試験）において、以下に示す有効性が確認された。

表 2.5.4.3-1 に示したように、主要評価項目である化学療法既治療例におけるニボルマブの奏効率は 22.2%（95%CI［11.2, 37.1］）であり、事前に設定した統計仮説（奏効率の 95%CI の下限値が、プラセボの奏効率を自然経過の目安として設定した閾値奏効率 5.0%を上回る）を満たす結果であった。また、副次的評価項目である治療歴を問わない全体集団における奏効率は 21.4%（95%CI［11.6, 34.4］）であり、化学療法既治療例及び全体集団間でニボルマブの奏効率に大きな差異はなかった。このことから、治療ラインを問わずニボルマブは原発不明がんに対して有効であると判断した。

2.5.4.4.1 に示したように、PD-L1 の発現状況別（1%、10%、50%）の奏効率について検討したところ、PD-L1 陰性例と比較して陽性例の奏効率が数値上上回っていたものの、PD-L1 陰性例においても奏効例及び標的病変の縮小例が認められた。また、2.5.4.4.2 に示したように、種々の組織型で奏効が認められた。以上の結果から、PD-L1 発現状況及び組織型を問わず、ニボルマブは原発不明がんに対して有効であると判断した。

表 2.5.4.3-1 に示したように、奏効期間中央値は、化学療法既治療例において 12.4 カ月（95%CI［2.8, - ］）、全体集団において 10.2 カ月（95%CI［2.8, 19.1］）であった。現状、参照可能な二次又は三次化学療法の奏効期間の報告はないものの、一次化学療法の奏効期間の報告は複数存在する。その中で、実地医療で最も頻用されるプラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法の奏効期間中央値は 4.1～7 カ月 [22) ~24)] であった。本試験での化学療法既治療例及び全体集団におけるニボルマブの奏効期間中央値はそれぞれ 12.4 カ月及び 10.2 カ月であり、全ての既報告のプラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法による奏効期間中央値を数値上上回っていた。また、［2.7.3.3.2 2）（2）］で示したように、ニボルマブの奏効例では腫瘍縮小効果の持続も認められた。

原発不明がん患者において奏効が得られることの臨床的意義については次のように考えている。抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン [25)] では、「第II相試験における臨床的意義のある治療効果とは、通常、一定の規準で評価される腫瘍縮小効果を指す」と記載されており、抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について [26)] では、「第II相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由」として、「奏効率、生存期間に関連する代理指標、QOL 等で、極めて高い効果が認められる場合や、極めて優れた安全性が認められる場合を指す。」と記載されている。そこで、原発不明がん患者の治療において奏効が得られることの臨床的意義について公表情報を基に検討した。奏効率等の有効性評価項目と無増悪生存期間及び生存期間との関連について、原発不明がんを対象とした 38 の臨床試験を基に検討した結果、奏効率と無増悪生存期間及び生存期間との間に相関が認められたとの報告があった [27)]。本報告に基づくと、NM-K2002 試験において化学療法既治療例及び全体集団ともに一定の奏効が得られていることから、治療ラインを問わずニボルマブによる生存期間及び無増悪生存期間の延長が期待される。

これらを踏まえ、原発不明がん患者においてニボルマブによる奏効が確認されたことは臨床的に意義があると考えた。

以上より、確立された治療の存在しない原発不明がん患者に対して、ニボルマブは持続的な奏効及び生存期間の延長が期待できる有効な治療薬であると考えられ、当該患者の治療に大きな進展をもたらすと考えられる。

2.5.6.3 リスク

ニボルマブは日本では 2014 年 7 月に承認され、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 MSI-High を有する結腸・直腸がんに関する適応が承認されている。これまでに得られた臨床試験及び市販後のデータから重要な特定されたリスクとして、間質性肺疾患、重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害・下垂体機能障害・副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、並びに臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用が特定されている。また、重要な潜在的リスクとして、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔、並びにニボルマブ投与後の同種造血肝細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加［造血器腫瘍］が特定されている。

NM-K2002 試験において、上記のニボルマブのリスクに関連する死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用として肺臓炎 2 例並びに腹水、上部消化管出血、肝不全、皮膚潰瘍、急性腎障害、尿細管間質性腎炎及び注入に伴う反応各 1 例が認められたが、新たにニボルマブの添付文書の「重大な副作用」に追記すべきと考えられる事象はなかった。

また、既承認の適応がん腫の主たる試験では認められておらず、NM-K2002 試験で 2 例以上に認められた新たな副作用はなかった。

以上、NM-K2002 試験において、原発不明がん患者で認められた副作用は、ニボルマブの既承認の効能又は効果で注意が必要と判断されているリスクの範疇であり、早期に診断し、適切な治療を行うことで管理可能であると判断した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

化学療法既治療及び未治療の原発不明がん患者を対象とした国内第II相試験（NM-K2002 試験）において、ニボルマブは原発不明がんに対して治療ライン、PD-L1 発現状況及び組織型を問わず一定の奏効を認め、実地医療で最も頻用されるプラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法を数値上上回る奏効期間が認められた。ニボルマブの最大の臨床的特徴は長期にわたる奏効の持続 [28] であり、これが優れた延命効果に繋がっている。よって、既にニボルマブ

の延命効果が証明された他がん腫と同様に、原発不明がんにおいても優れた延命効果が期待できると考える。

また、NM-K2002 試験におけるニボルマブの安全性プロファイルは、これまでに報告されているニボルマブの臨床試験で認められた安全性プロファイルと一貫しており、既存の有害事象の対処法アルゴリズムを用いて早期に診断及び適切な治療を行うことでニボルマブ投与時の安全性リスクは管理可能と考えた。

以上より、確立された治療がなくアンメットニーズが高い原発不明がん患者に対して、ニボルマブのベネフィットはリスクを上回ると考えた。ニボルマブは原発不明がん患者に対する治療において、新たな治療選択肢の一つになると考える。

2.5.7 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） 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.

6） 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.

7） Greager JA, Wood D, Das Gupta TK. Metastatic cancer from an undetermined primary site. J Surg Oncol. 1983;23:73-6.

8） Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. Cancer. 1986;57:120-4.

9） Urban D, Rao A, Bressel M, Lawrence YR, Mileshkin L. Cancer of unknown primary: a population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities. Br J Cancer. 2013;109:1318-24.

10）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）.

11）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）.

12）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）.

13）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.

14）Yoon HH, Foster NR, Meyers JP, Steen PD, Visscher DW, Pillai R, et al. Gene expression profiling identifies responsive patients with cancer of unknown primary treated with Carboplatin, Paclitaxel, and Everolimus: NCCTG N0871 (alliance). Ann Oncol. 2016;27:339-44.

15）Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, Arai M, Takeda K, Akiyoshi K, et al. Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expression profiling with Carboplatin and Paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site. J Clin Oncol. 2019;37:570-9.

16）Holmes FF, Fouts TL. Metastatic cancer of unknown primary site. Cancer. 1970;26:816-20.

17）Carcinoma of Unknown Primary Treatment (PDQ®)–Patient Version. Updated: October 23, 2019.

18）Montero AJ, Varadhachary GR, Abbruzzese JL. Unknown primary carcinomas. In: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, eds. MD Anderson Manual of Medical Oncology. New York, NY: McGraw-Hill; 2006: 937-54.

19）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.

20）Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science. 2015;348:69-74.

21）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.

22）Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, Samantas E, Fountzilas G, Xiros N, et al. Carboplatin plus Paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2000;18:3101-7.

23）Greco FA, Erland JB, Morrissey LH, Burris HA 3rd, Hermann RC, Steis R, et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with Docetaxel plus Cisplatin or Carboplatin. Ann Oncol. 2000;11:211-5.

24）El-Rayes BF, Shields AF, Zalupski M, Heilbrun LK, Jain V, Terry D, et al. A phase II study of Carboplatin and Paclitaxel in adenocarcinoma of unknown primary. Am J Clin Oncol. 2005;28:152-6.

25）抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 17 年 11 月 1 日；厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

26）抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について（平成 18 年 3 月 1 日；厚生労働省医薬食品局審査管理課）

27） Penel N, Ryckewaert T, Kramar A. What is an active regimen in carcinoma of unknown primary sites? Analysis of correlation between activity endpoints reported in phase II trials. Correlation of activity endpoints in phase II trials. Bull Cancer. 2014;101:E19-24.

28） Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, et al. Five-year follow-up of Nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: Results from the CA209-003 study. J Clin Oncol. 2018;36:1675-84.