

2020 年 10 月 27 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

原発不明がんに対するオプジーボ®(ニボルマブ)の早期承認の要望

原発不明がんは、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、国内外で確立した一つのがん腫として認識されています(1-3)。各種疫学情報などからわが国における原発不明がんの年間罹患数は約 7,500 人と推定され(4)、その患者数のうち約 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アンメットニーズの高い「予後不良群」であるとされます。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、化学療法が選択肢となりますが、その希少性や診断が困難なことから治療開発は十分に進んでおらず、標準治療が存在しません。このため生存期間中央値は 6-12 カ月程度とされ予後不良な疾患群です。

オプジーボ®はヒト PD-L1 に対するヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1 と PD-L1 リガン ド(PD-L1 および PD-L2)との結合を阻害します。これにより T 細胞の増殖および活性化を増強することで抗腫瘍効果を示し、悪性黒色腫や非小細胞肺癌など複数の癌腫で標準治療として使用されています。原発不明がんの腫瘍組織を用いた研究から原発不明がんには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ことなどから、原発不明がんに対するオプジーボ®の有効性が期待されます(5)。

米国臨床腫瘍学会(2020 年 5 月 29 日-31 日、virtual 開催)において、原発不明がんに対するオプジーボ®の効果を検討する国内第 II 相試験(NivoCUP)の結果が発表されました(6)。2020 年 4 月時点の解析(データカットオフ日:2020 年 2 月 9 日)において、主要評価の解析対象集団となる化学療法既治療の患者集団 45 名中 10 名(22.2%)にオプジーボ®の奏効が認められました。抗がん剤治療歴のない原発不明がんにおいても、11 名中 2 名(18.2%)でオプジーボ®の抗腫瘍効果が示されました。奏効例の一部ではオプジーボ®の有効性の特徴である腫瘍縮小効果の持続が認められ、化学療法既治療集団における奏効期間中央値は 12.4 カ月と報告されています。また、生存期間中央値は化学療法既治療集団で 15.9 カ月、未治療集団は未到達と既報の抗がん剤治療と比較して良好な結果でした。オプジーボ®の原発不明がんに対する安全性プロファイルは、非小細胞肺癌などにおいて確認されている安全性プロファイルと大きく異なるものではありませんでした。

以上の結果は原発不明がんに対するオプジーボ®の臨床的有用性を強く示唆するものです。推奨される治療選択肢がない原発不明がんの患者さんに一日も早く有効な治療を提供する必要があり、オプジーボ®の早期承認を要望いたします。

参考文献

1. 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.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Occult Primary
www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf
3. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al: Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 26 Suppl 5:v133-8, 2015
4. 厚生労働省. 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; <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000624853.pdf>)
5. Haratani K, Hayashi H, Takahama T, et al. Clinical and immune profiling for cancer of unknown primary site. J Immunother Cancer. 2019;7:251.
6. Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, et al. NivoCUP: An open-label phase II study on the efficacy of nivolumab in cancer of unknown primary. Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 106-106.