

2017年9月25日

厚生労働大臣 加藤 勝信 殿

特定非営利活動法人日本肺癌学会
理事長 光富 徹哉
保険委員会委員長 高橋 和矢



切除不能な局所進行性の非小細胞肺癌患者を対象とした
同時併用化学放射線療法後のデュルバルマブ維持療法の早期承認の要望

肺癌はわが国の癌死亡原因の第一位であり、毎年8万人近くの日本人が亡くなっています。肺癌のうち90%程度が非小細胞肺癌であり、わが国において切除不能な局所進行性の患者の割合は27%と報告されています¹⁾。切除不能な局所進行肺癌(III期)の標準治療は、現在でも化学療法と放射線療法の同時併用ですが、その大半は後に局所再発あるいは遠隔転移を起こすため予後は不良であり、5年生存率は約15%となっています²⁾。IV期症例においてはEGFR-TKIなどの分子標的薬や抗PD-1抗体であるニボルマブなどより著明な予後改善が認めますが、切除不能な局所進行肺癌(III期)に対する治療の進歩はほとんどみられず新しい治療の開発が求められています。

デュルマルマブはPD-L1に対する新規ヒトモノクローナル抗体であり、PD-1及びCD80とPD-L1の相互作用を阻害し腫瘍の免疫逃避機構を抑制することで抗腫瘍効果を示すことが知られています。また、化学療法および放射線療法がPD-L1発現レベルを高めることが報告されていることから、化学放射線療法を実施することによりPD-L1発現レベルを高め、それを抗PD-L1抗体で阻害することで抗腫瘍免疫活性を示すことが期待されています。³⁾⁴⁾

最新の日本を含む国際共同第III相比較試験(PACIFIC)において、切除不能な局所進行性肺癌患者で同時併用化学放射線療法後に進行を認めなかった患者において、デュルバルマブは主要評価項目である無増悪生存期間をプラセボと比較して統計学的に有意に延長し(ハザード比0.52、中央値で11.2ヵ月の差)、臨床的に意義のある改善(デュルバルマブ群16.8ヵ月、プラセボ群5.6ヵ月)を示すことが報告されました⁵⁾⁶⁾。この結果は、デュルマルマブによる維持療法が切除不能局所進行性肺癌の予後を大きく改善することを強く示唆しています。また、本試験における安全性プロファイルは良好で管理可能でした。重篤な有害事象及び死亡の発現率はデュルバルマブ群とプラセボ群で同様でした。軽症の間質性肺炎及び放射線性肺炎がデュルバルマブ群においてより高頻度には認められましたが、重篤な間質性肺炎及び放射線肺炎の発現率についてはデュルバルマブ群とプラセボ群で明確な差はありませんでした。

以上より、切除不能局所進行性肺癌(III期)の多くが後に局所再発あるいは遠隔転移を起こし、予後が不良であること、過去約20年間ほとんど治療の進歩がみられず、新しい治療の開発が求められていること、デュルマルマブによる化学放射線療法後の維持療法が切除不能局所進行性肺癌の予後を大きく改善することが強く示唆されていることから、学術的見地ならびに人道的見地よりデュルバルマブの早期承認を要望いたします。なお、デュルバルマブは、2017年7月に切除不能な局所進行性の非小細胞肺癌治療薬としてFDAより画期的治療薬に指定されていることを申し添えます。

文献

1. がんの統計編集委員会：がんの統計’16. 東京, 公益財団法人 がん研究振興財団, 2017
2. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (13): 2181-90.
3. Deng L, Liang H, Burnette B, et al: Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 124:687-95, 2014
4. Zhang P, Su DM, Liang M, et al. Chemopreventive agents induce programmed death-1-ligand 1 (PD-L1) surface expression in breast cancer cells and promote PD-L1-mediated T cell apoptosis. *Mol Immunol.* 2008; 45 (5): 1470-6.
5. Luis Paz-Ares, Augusto Villegas, Davey Daniel, et al: PACIFIC: A double-blind, placebo-controlled Phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy in patients with Stage III, locally advanced, unresectable NSCLC. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Congress, 8-12 September 2017
6. Scott J. Antonia, Augusto Villegas, Davey Daniel, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* [online] 2017 [cited September 8, 2017]
(<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709937?rss=searchAndBrowse>)