

2018年1月10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 和宏



日本肺がん患者連絡会

代表 長谷川 一男



中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会

会長 小林 雅行



切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対する  
オプジーボ® (ニボルマブ) の早期承認の要望

わが国における各種疫学情報などから悪性胸膜中皮腫の年間罹患数は 1200 人程度と推定され、今後も増加することが予想されます(1-3)。悪性胸膜中皮腫は診断・治療ともに困難な疾患であり、診断からの生存期間中央値は 7.9 カ月と予後不良です(4, 5)。早期に診断された症例では外科的切除を中心に放射線療法、術後化学療法が施行されるものの、多くの症例が診断時にすでに進行期であり、化学療法が第一選択となります。悪性胸膜中皮腫の一次治療としてペメトレキセドとシスプラチンの併用療法 (PC 療法) が標準治療ですが、PC 療法に不応又は不耐となった患者において標準的な治療法はなく、これらの患者に対する新たな治療法の開発が求められています(6)。

オプジーボ®は、ヒト 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 及び PD-L2) との結合を阻害し、T 細胞の増殖及び活性化を増強することで抗腫瘍効果を示すと考えられています。悪性胸膜中皮腫の腫瘍組織における PD-L1 の発現率は 20%~70%であり、PD-L1 の発現率が悪性胸膜中皮腫における予後不良と相関するという複数の知見が報告されていることから、オプジーボ®の悪性胸膜中皮腫に対する有効性が期待されています(7-9)。

世界肺癌学会 (2017 年 10 月 15 日-18 日, 横浜) において、悪性胸膜中皮腫の二次及び三次治療を対象とした国内第 II 相試験 (ONO-4538-41 試験) の結果が発表されました(10)。2017 年 4 月 21 日までに得られたデータにおいて、悪性胸膜中皮腫 34 名中 10 名 (29.4%) にオプジーボ®の奏効が認められました。さらに、PC 療法に対する反応性が乏しく、予後不良とされる肉腫型及び二相型の組織型を示す悪性胸膜中皮腫においても、オプジーボ®の抗腫瘍効果 [肉腫型 3 名中部分奏効 (PR) が 2 名 (66.7%)、二相型 4 名中 PR が 1 名 (25.0%)] が示されました(11, 12)。オプジーボ®の悪性胸膜中皮腫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。

以上より、オプジーボ®投与により標準治療に不応又は不耐となった患者集団に腫瘍縮小効果が認められ、さらには標準治療による奏効が得られ難い肉腫型や二相型の悪性胸膜中皮腫にも奏効を示したことは、オプジーボ®の臨床的有用性を強く示唆するものです。このような他に治療の選択肢がない悪性胸膜中皮腫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。

なお、オプジーボ®は米国の NCCN ガイドラインにおいて、化学療法既治療の悪性胸膜中皮腫に対する治療薬として推奨されていること、2017 年 8 月に FDA よりオーファンドラッグ指定を受けていること、そして 2017 年 12 月に厚生労働省より希少疾病用医薬品として指定を受けていることを申し添えます。

#### 参考文献

1. 厚生労働省大臣官房 統計情報部, 平成 26 年患者調査
2. Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, et al. Clinical study on mesothelioma in Japan: Relevance to occupational asbestos exposure. *Am J Ind Med*, 2010;53:1081-7.
3. Myojin T, Azuma K, Okumura J and Uchiyama I. Future trends of mesothelioma mortality in Japan based on a risk function. *Industrial Health*. 2012;50:197-204.
4. Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Science*, 2012;103:483-90.
5. Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncologica*, 2013;52:803-8.
6. NCCN Guidelines, Malignant Pleural Mesothelioma version 2. 2017.
7. Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, Sheinin YM, Harrington SM, Krco CJ, et al. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(7):1036-40.
8. Cedres S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, et al. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *PLoS One*. 2015;10(3):e0121071.
9. Cowan ML, Forde PM, Taube JM, Brahmer J and Illei PB. PD-L1 expression in malignant mesothelioma: an immunohistochemical analysis of 33 cases. [abstract] *Lab Invest*. 2014; 94:476A.
10. Goto Y, Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, et al. A Phase II study of Nivolumab: A Multicenter, open-label, single arm study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). *WCLC 2017;ID9111*.
11. 池田喬哉, 中村洋一, 福田実, 福田正明, 早田宏, 河野茂. 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドの実臨床における有用性の検討. *肺癌*. 2012;52:371-374.
12. アリムタ注射用 500mg 申請資料概要