

進展型小細胞肺癌患者を対象としたデュルバルマブと化学療法の併用療法の早期承認の要望

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 弦間昭彦



日本肺がん患者連絡会
理事長 長谷川一男



肺癌はわが国の癌死亡原因の第一位であり、毎年8万人近くの方が亡くなっています(1)。肺癌のうち10-15%程度を占める小細胞肺癌は、急速な腫瘍増殖及び早期の広範にわたる転移を特徴とする悪性度の高い癌です(2)。早期段階の化学療法や放射線療法が奏効した場合でも急速に難治性または抵抗性となるため、小細胞肺癌の予後は全般的に不良であり、そのなかでも特に進展型小細胞肺癌患者の予後は不良で、5年生存率は1~2%と報告されています(3)。進展型小細胞肺癌の標準治療においては、従来からの標準治療であるシスプラチンとイリノテカンの併用療法、及びシスプラチンあるいはカルボプラチンとエトポシドの併用療法に加え、昨年8月にアテゾリズマブとカルボプラチンとエトポシドの併用療法が承認されました。一方、シスプラチンをベースにした化学療法と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法は現時点では使用することが出来ず、それらの選択肢を含めた治療選択肢の拡充、並びに今後の小細胞肺癌患者の予後改善に期待が寄せられています。

デュルマルマブはPD-L1に対する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、腫瘍の免疫逃避機構を抑制することで免疫反応を誘導し、抗腫瘍効果を示すことが知られています。また、化学療法が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、化学療法と併用でデュルマルマブを投与することにより、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(4)。デュルマルマブ(イミフィンジ®)は「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法」を効能効果として、すでに薬価収載され一般臨床で広く使用されています。

日本を含む国際共同第III相比較試験(CASPIAN)の結果によると、進展型小細胞肺癌患者に対する一次治療として、デュルバルマブとエトポシドと白金製剤(シスプラチンまたはカルボプラチン)の併用療法は、中間解析において、エトポシドと白金製剤の併用療法と比較して、統計学的に有意で、臨床的に意義のある主要評価項目である全生存期間の延長(ハザード比0.73、生存期間中央値:デュルバルマブ

群 13.0 ヲ月、プラセボ群 10.3 ヲ月) を示すことが報告されました。また、サブグループ解析の結果より、併用する白金製剤の種類 (シスプラチン又はカルボプラチン) によらず、有効性が期待できることも併せて報告されています。なお、本試験における安全性プロファイルは良好かつ管理可能でした。CTCAE グレード 3 又は 4 の有害事象及び死亡の発現率はデュルバルマブと化学療法の併用群と化学療法群で同様でした(5)。

以上より、進展型小細胞肺癌に対するさらなる治療選択肢の拡充への期待、かつ、デュルバルマブとエトポシドと白金製剤 (シスプラチン又はカルボプラチン) の併用療法の進展型小細胞肺癌の予後改善への貢献が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、米国において 2019 年 11 月に進展型小細胞肺癌治療薬として FDA より優先審査指定され、2020 年 3 月に承認を受けていること、並びにシンガポールで 2020 年 2 月に進展型小細胞肺癌に対する承認を受け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'18. 東京, 公益財団法人 がん研究振興財団
https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2018/cancer_statistics_2018.pdf
2. 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン 2019 年度版
https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3
3. Spigel DR and Socinski MA. Rationale for chemotherapy, immunotherapy, and checkpoint blockade in SCLC: beyond traditional treatment approaches. *J Thorac Oncol.* 2013;8(5):587-98.
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, Mikhail Dvorkin, Yuanbin Chen, et al. : Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial : *Lancet* 394:1929-39, 2019