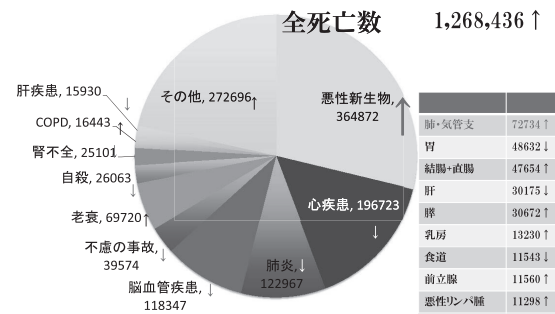


免疫チェックポイント療法を受けた 進行・再発非小細胞肺癌の登録研究

吉野一郎
肺癌登録合同委員会 委員長
日本肺癌学会 学術委員長
千葉大学大学院呼吸器病態外科学

平成25年人口動態統計



部位別がん死亡率

●予測がん死亡数（2014年）

男性			女性		
部位	死亡数	がん全体に占める割合	部位	死亡数	がん全体に占める割合
肺	55,000	25%	大腸	22,900	15%
胃	33,000	15%	肺	21,500	14%
大腸	26,600	12%	胃	17,300	12%
肝臓	19,400	9%	膵臓	15,700	11%
膵臓	16,200	7%	乳房	13,400	9%
前立腺	11,800	5%	肝臓	10,300	7%
食道	9,800	5%	胆嚢・胆管	9,700	6%
胆嚢・胆管	9,500	4%	子宮	6,200	4%
悪性リンパ腫	6,100	3%	卵巣	4,800	3%
腎・尿路（膀胱除く）	5,700	3%	悪性リンパ腫	4,800	3%

国立がん研究センターがん情報サービス ganjoho.jp

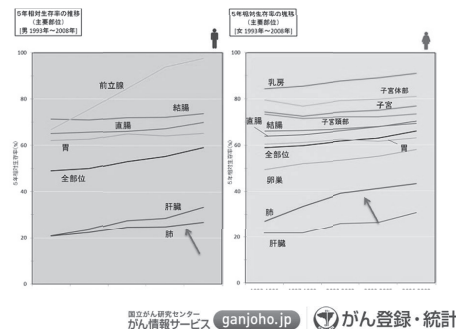
部位別がん罹患率

●予測がん罹患数（2014年）

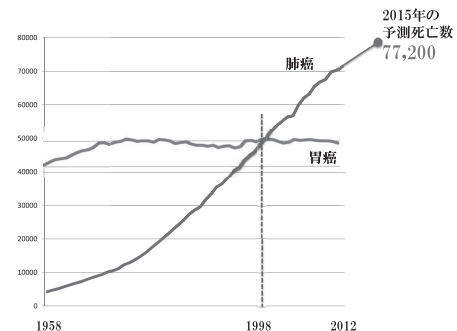
男性			女性		
部位	罹患数	がん全体に占める割合	部位	罹患数	がん全体に占める割合
胃	90,600	18%	乳房	86,700	23%
肺	90,300	18%	大腸	55,300	15%
前立腺	75,400	15%	胃	40,100	11%
大腸	73,200	15%	肺	39,200	10%
肝臓	30,300	6%	子宮	26,800	7%
食道	19,800	4%	膵臓	18,400	5%
膵臓	19,300	4%	肝臓	16,000	4%
膀胱	16,600	3%	胆嚢・胆管	12,700	3%
腎・尿路（膀胱除く）	16,500	3%	悪性リンパ腫	12,600	3%
悪性リンパ腫	15,300	3%	甲状腺	11,300	3%
胆嚢・胆管	13,700	3%	皮膚	10,600	3%

がん情報サービス ganjoho.jp

癌腫別の5年生存率の推移



肺癌死亡の年次推移と予測



日本の肺がん死亡者数

73,396

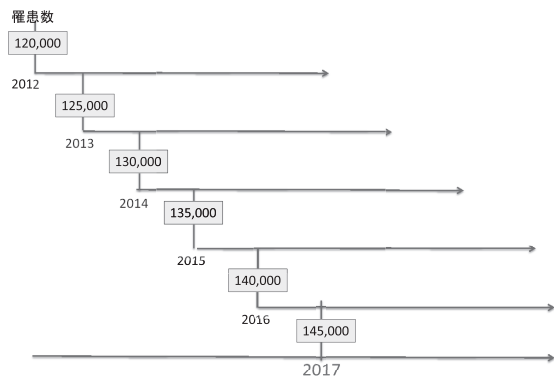
1日あたり201人（2014年）

男性16名に一人（1位）
女性46名に一人（2位）が肺癌で死亡

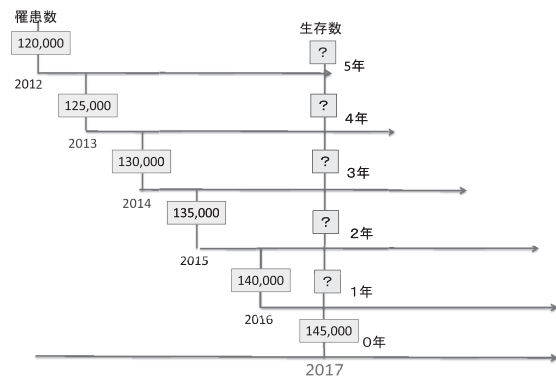
罹患数 12万9200人
継続的治療 14万6000人

2017年現在の我が国の
肺癌患者数は？

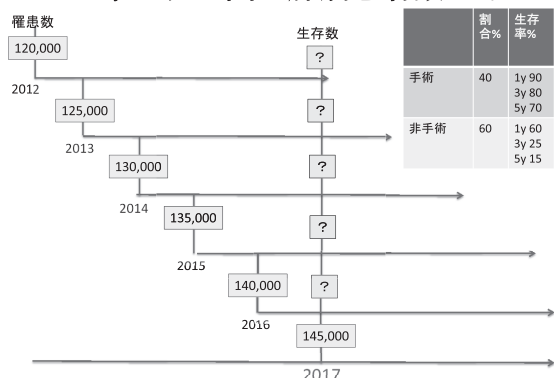
2017年の我が国の肺癌患者数は？



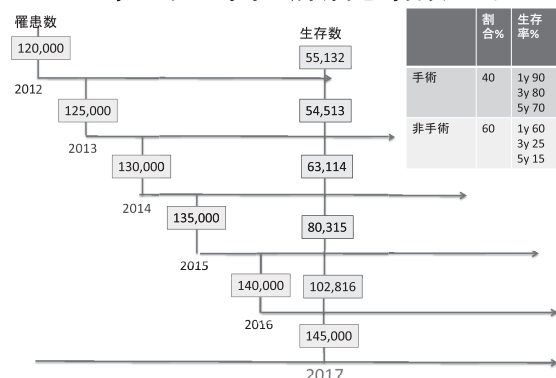
2017年の我が国の肺癌患者数は？



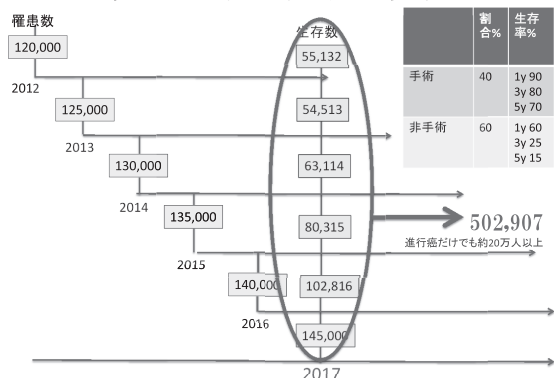
2017年の我が国の肺癌患者数は？



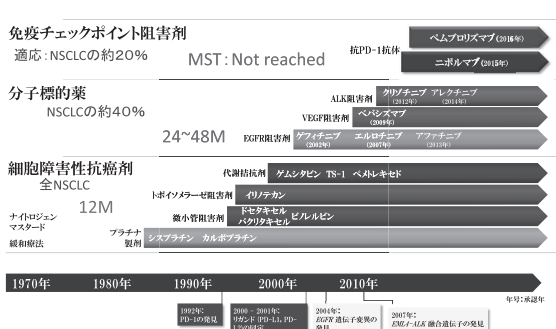
2017年の我が国の肺癌患者数は？



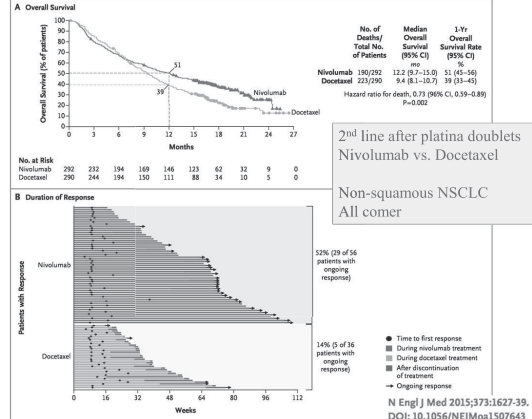
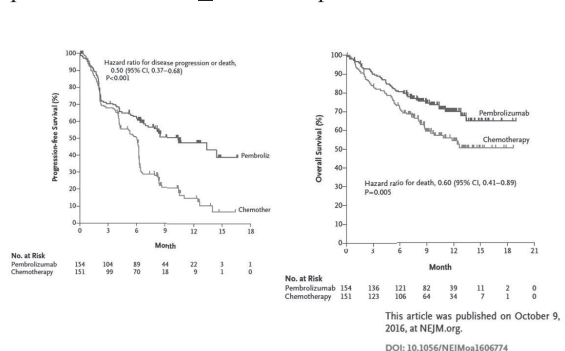
2017年の我が国の肺癌患者数は？



進行・再発非小細胞肺癌に対する治療薬



1st line Pembrolizumab vs. Platina-doublets in NSCLC patients with 50% ≥ PD-L1 expression in tumor tissue

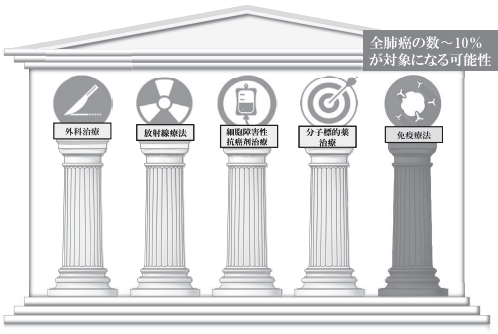


非小細胞肺癌における
免疫チェックポイント阻害剤の使用
Grade A

	一次治療	二次治療
薬剤	Pembrolizumab	Pembrolizumab / Nivolumab
非扁平上皮癌	PSO-1 EGFR/ALK mut (-) PDL1 >50% in Tumor	PSO-1 EGFR/ALK mut (-) PDL1 >1% in Tumor
扁平上皮癌	PSO-1 PDL1>50% in Tumor	PSO-1 PDL1>1% in Tumor for Pem. All for Nivo.

初回治療を受けるNSCLCの約20%が候補者

肺癌治療5本目の柱 - 免疫療法



今後日本で上市される可能性のある
免疫チェックポイント阻害剤

抗体名	製薬会社	標的	対象	開発段階
Ipilimumab	BMS	CTLA-4	IV期or再発SQ NSCLC	PIII進行中
Tremelimumab	MedImmune	CTLA-4	進行NSCLC	PII進行中
Durvalumab	MedImmune/AZ	PD-L1	進行or転移NSCLC	PIII進行中
Atezolixumab	Genentech/Roche/Chugai	PD-L1	切除不能III期NSCLC	PIII進行中

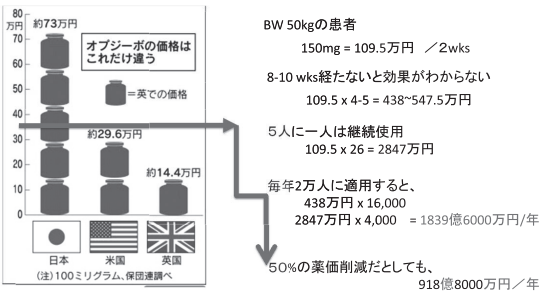
CPD-E008 CP/16-02/0262/18-01

Valisano K, et al. Clin Cancer Res 2015; 21: 976-984 一部改変

非小細胞肺癌における
免疫チェックポイント療法の課題

- ・ 実臨床におけるcost/risk/benefitの評価
高額 Pembrolizumab ¥1,094,776/サイクル
Nivolumab ¥1,459,700/サイクル・男性
使用者数
予想外の有害事象 ⇔ 市販後調査
実臨床における予後 ⇔ ???
- ・ バイオマーカー
腫瘍組織PD-L1発現50%以上でもPFSのHRは0.5
eg. EGFR-TKIの場合は0.3

Nivolumabの薬価問題



平成28年10月 5日(水) リスファクス 第7149号
オプジーボに特例拡大再算定適用へ

厚労省 薬価調査は未実施のため、小野の「自主公表ベース」で
厚生労働省はきょう5日の中央社会保険医療協議会・薬価専門部会で、小野薬品の抗PD-1抗体「オプジーボ」(一般名＝ニボルマブ)について、薬価上の緊急的対応に関する論点を示す。2年に1回の薬価改定(18年度)を待たず、改定のない17年度に薬価を引き下げること念頭に、16年度薬価制度改革で導入した市場拡大再算定の「特例拡大(巨額)再算定」を活用したい考え。薬価調査を行っていないため、小野の「自主公表ベース」の売上げから、年間販売額を見積もる方針だ。
厚労省は論点で「緊急対応する薬剤の範囲」について、効能追加がなされた薬剤で、16年度の販売額が「1000億円以上」、さらに市場拡大再算定ルールで最も厳格な適用要件に当たる「当初予測の10倍以上」という拡大の程度が極めて突出した薬剤に限って対応する考えを掲げる。事実上該当する薬剤は、オプジーボしか存在しない。

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ(遺伝子組換え)

(販売名: オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg)

～非小細胞肺癌～

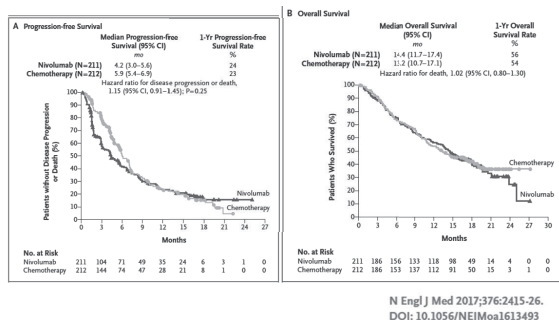
平成29年2月
厚生労働省

- ④ 本剤は海外第Ⅲ相試験において、扁平上皮癌及び非扁平上皮癌のいずれの患者においてもドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、非扁平上皮癌の患者では、PD-L1発現率により有効性の傾向が異なることが示唆される結果が得られていることから、非扁平上皮癌の患者においてはPD-L1発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。
- PD-L1発現率が1%未満であることが確認された非扁平上皮癌患者においては、原則、ドセタキセル等の本剤以外の抗悪性腫瘍剤の投与を優先する。^(注2)
 - ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)のコンパニオン診断薬(販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」)によりPD-L1発現率を確認した非扁平上皮癌の患者であって、本剤の診断薬(販売名: PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」)による再検査が困難な場合には、以下の文献等を参考に本剤の投与の可否を検討できる。

非小細胞肺癌における
免疫チェックポイント療法の課題

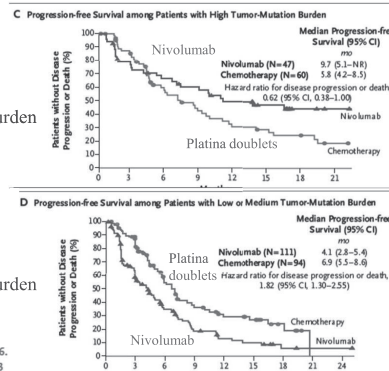
- ・ 実臨床におけるcost/risk/benefitの評価
高額 Pembrolizumab ¥1,094,776/サイクル
Nivolumab ¥1,459,700/サイクル・男性
使用者数
予想外の有害事象 ⇔ 市販後調査
実臨床における予後 ⇔ ???
- ・ バイオマーカー
腫瘍組織PD-L1発現50%以上でも
PFSのHRは0.5 eg. EGFR-TKIの場合は0.3

1st line Nivolumab vs. Platina-doublets for NSCLC patients with 5% ≥ PD-L1 expression in tumor tissue

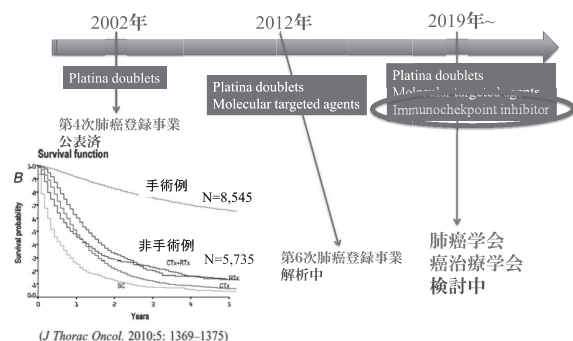


PFS and status of tumor mutation burden

High Tumor mutation burden



進行/再発NSCLC治療における実臨床のベンチマーキング



分子標的治療・免疫チェックポイント療法時代における肺癌治療のベンチマーキング

意義

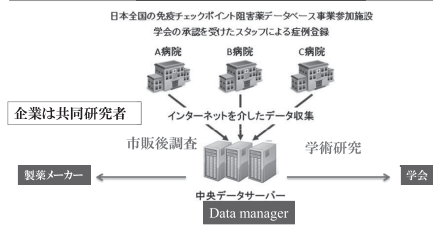
- ・ 急激に多様化する肺癌治療の全体像の把握
- ・ メーカー主導の市販後調査ではわからない実臨床の成績
- ・ 持続可能な医療を提供するための基礎資料

課題

- ・ 研究協力者の動機と労力 → 義務化、インセンティブ？
- ・ インフラ → NCD、がん登録、レセプト？
- ・ 資金 → 肺癌登録事業、公的資金、メーカー、学会、病院？

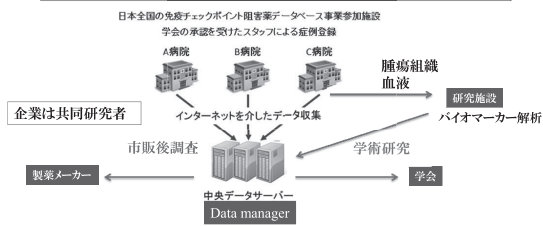
免疫チェックポイント阻害療法を受けた非小細胞肺癌患者の登録事業と観察研究

症例登録: メーカーの市販後の全例調査とマージ
対象患者: 抗PD1抗体薬を投与された非小細胞肺癌患者
研究: 実臨床における治療状況の把握
2002年、2012年に治療開始された同様のプロファイルの患者と予後比較 (肺癌登録委員会第4、6次事業)
研究協力施設: 約600施設を目標



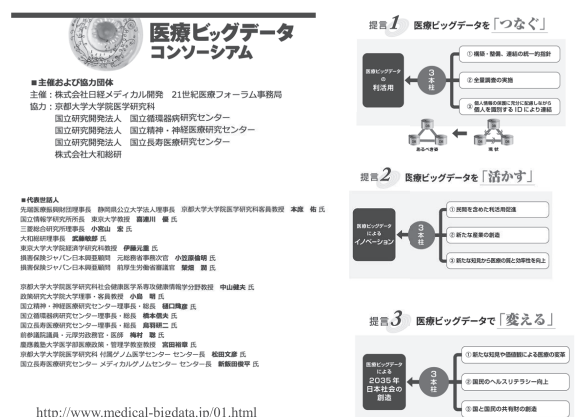
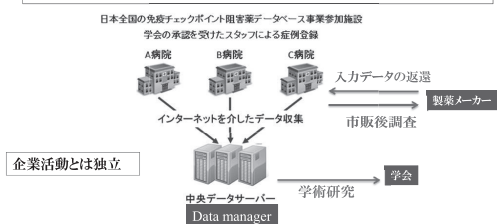
免疫チェックポイント阻害療法を受けた非小細胞肺癌患者の登録事業と観察研究

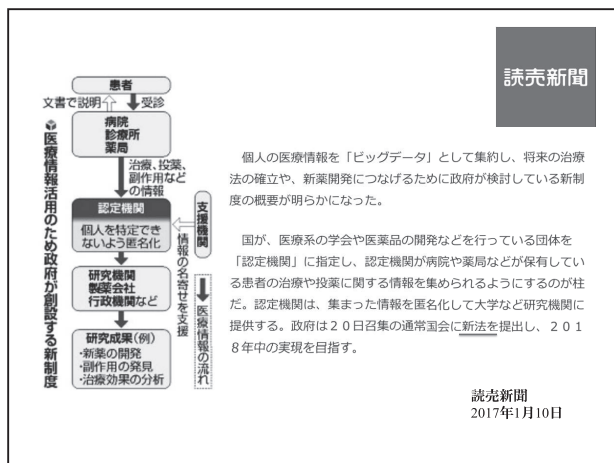
症例登録: メーカーの市販後の全例調査とマージ
対象患者: 抗PD1抗体薬を投与された非小細胞肺癌患者
研究: 実臨床における治療状況の把握
2002年、2012年に治療開始された同様のプロファイルの患者と予後比較 (肺癌登録委員会第4、6次事業)
研究協力施設: 約600施設を目標



免疫チェックポイント阻害療法を受けた非小細胞肺癌患者の登録事業と観察研究

症例登録: メーカーの市販後の全例調査とマージ
対象患者: 抗PD1抗体薬を投与された非小細胞肺癌患者
研究: 実臨床における治療状況の把握
2002年、2012年に治療開始された同様のプロファイルの患者と予後比較 (肺癌登録委員会第4、6次事業)
研究協力施設: 約600施設を目標





THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

N Engl J Med 2015;373:1627-39.
DOI: 10.1056/NEJMoa1507643

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer

2nd line after platinum doublets
Nivolumab vs. Docetaxel

Non-squamous NSCLC
All comers

H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, D.R. Spigel, M. Steins, N.E. Ready, L.Q. Chow, E.E. Vokes, E. Felip, E. Holgado, F. Barlesi, M. Kohlenstein, O. Arrieta, M.A. Burgio, J. Fayette, H. Lena, E. Podalskaya, D.E. Garber, S.N. Gettinger, C.M. Rudin, N. Rizvi, L. Crino, G.R. Blumenschein, Jr., S.J. Antonia, C. Dorrance, C.T. Harbison, F. Graf Finckenstein, and J.R. Brahmer

BACKGROUND
Nivolumab, a fully human IgG4 programmed death 1 (PD-1) immune-checkpoint-inhibitor antibody, disrupts PD-1-mediated signaling and may restore antitumor immunity.

METHODS
In this randomized, open-label, international phase 3 study, we assigned patients with nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) that had progressed during or after platinum-based doublet chemotherapy to receive nivolumab at a dose of 3 mg per kilogram of body weight every 2 weeks or docetaxel at a dose of 75 mg per square meter of body-surface area every 3 weeks. The primary end point was overall survival.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 22, 2017 VOL. 376 NO. 25

N Engl J Med 2017;376:2415-26.
DOI: 10.1056/NEJMoa1613493

First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer

1st line
Nivolumab vs. Platina-doublets

5% ≥ PD-L1 expression
in tumor tissue

D.P. Carbone, M. Reck, L. Paz-Ares, B. Creelan, L. Horn, M. Steins, E. Felip, M.M. van den Heuvel, T.E. Ciuleanu, F. Barlesi, H. Ready, T.J.M. Hillemann, S. Nair, R. Jorgensen, S. Peters, E. Mironov, J.M. Wrangé, D. Rodríguez-Albreu, H. Borghaei, G.R. Blumenschein, Jr., L.C. Villaruz, L. Havel, J. Krizek, J. Cortal Jaime, H. Chang, W.J. Geese, P. Bhargava-Hessner, A.C. Chen, and M.A. Socinski, for the CheckMate 024 Investigators*

BACKGROUND
Nivolumab has been associated with longer overall survival than docetaxel among patients with previously treated non-small-cell lung cancer (NSCLC). In an open-label phase 3 trial, we compared first-line nivolumab with chemotherapy in patients with programmed death ligand 1 (PD-L1)-positive NSCLC.

METHODS
We randomly assigned, in a 1:1 ratio, patients with untreated stage IV or recurrent NSCLC and a PD-L1 tumor-expression level of 1% or more to receive nivolumab (administered intravenously at a dose of 3 mg per kilogram of body weight once every 2 weeks) or platinum-based chemotherapy (administered once every 3 weeks for up to six cycles). Patients receiving chemotherapy could cross over to receive nivolumab at the time of disease progression. The primary end point was progression-free survival, as assessed by means of blinded independent central review, among patients with a PD-L1 expression level of 5% or more.

ORIGINAL ARTICLE

This article was published on October 9, 2016, at NEJM.org.
DOI: 10.1056/NEJMoa1606774

Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

1st line
Pembrolizumab vs. Platina-doublets

50% ≥ PD-L1 expression
in tumor tissue

Martin Reck, M.D., Ph.D., Delays Rodriguez-Albreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., Rina Hui, M.B., B.S., Ph.D., Tibor Csizsi, M.D., Andrea Folló, M.D., Maya Gottfried, M.D., Nir Peled, M.D., Ph.D., Ali Tafreshi, M.D., Sinead Cuffe, M.D., Mary O'Brien, M.D., Surman Rao, M.D., Katsuyuki Hotta, M.D., Ph.D., Melanie A. Lasky, Ph.D., Gregory M. Lubinski, M.D., Yue Shentu, Ph.D., Reshma Rangwala, M.D., Ph.D., and Julie R. Brahmer, M.D., for the KEYNOTE-024 Investigators*

BACKGROUND
Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody against programmed death 1 (PD-1) that has antitumor activity in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), with increased activity in tumors that express programmed death ligand 1 (PD-L1).

METHODS
In this open-label, phase 3 trial, we randomly assigned 305 patients who had previously untreated advanced NSCLC with PD-L1 expression on at least 50% of tumor cells and no sensitizing mutation of the epidermal growth factor receptor gene or translocation of the anaplastic lymphoma kinase gene to receive either pembrolizumab (at a fixed dose of 200 mg every 3 weeks) or the investigator's choice of platinum-based chemotherapy. Crossover from the chemotherapy group to the pembrolizumab group was permitted in the event of disease progression. The primary end point, progression-free survival, was assessed by means of blinded, independent, central radiologic review. Secondary end points were overall survival, objective response rate, and safety.