

原 著

当院におけるデュルバルマブの使用状況 — PD-L1 発現率と効果の関係性についての検討 —

長岡中央総合病院、薬剤部；薬剤師

さとう やすし たけの ひろあき ほかり しん かね こ ちかし こんどう ひろし
佐藤 康、竹野 裕晶、穂苺 慎、金子 睦志、近藤 宏

目的：デュルバルマブはPD-L1 阻害薬であり、PD-L1 発現の有無や発現率が治療効果や副作用発現に関係しているか検討した。

方法：2018年8月から2023年3月に切除不能局所進行非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法としてデュルバルマブを投与された41名を対象とし、PD-L1 発現率、副作用の発現状況、完遂率、その後の再発状況等を、カルテを用いて後方視的に調査した。

成績：調査期間終了時点で投与を継続していた7名を除く34名のPFS中央値は516日（17.2ヵ月）だった。34名のうち、PD-L1 が1%以上発現していた患者は14名、50%以上発現していた患者が7名、それぞれのPFS中央値は633日（21.1ヵ月）と515日（17.2ヵ月）だった。

結論：34名のPFS中央値は、国際共同試験PACIFIC試験におけるPFS中央値（16.9ヵ月）に比べると、ほぼ同等の数値となっていた。PD-L1 が1%以上発現していた14名の患者は、全体の34名に比べるとPFSが延長していたことより、PD-L1 の発現はデュルバルマブの治療効果を高める可能性があると考えられる。

キーワード：デュルバルマブ、PD-L1 発現率、PFS中央値

緒 言

切除不能局所進行非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法として使用されるデュルバルマブは、PD-L1 を阻害する免疫チェックポイント阻害薬であり、2018年7月に国内における製造販売承認を取得してから5年が経過した。国際共同試験PACIFIC試験において、5年フォローアップ解析時における無増悪生存期間（以下PFS）中央値や全生存期間中央値が公表されている(1)。

他の免疫チェックポイント阻害薬ではPD-L1 の発現強度が治療効果に影響を及ぼし、更に高発現（PD-L1 \geq 50%）ではより治療効果が高いと報告されている(2)。PACIFIC試験ではPD-L1 が25%以上発現している群の中でデュルバルマブがプラセボに対してPFSの延長が見られたと報告されている(1)。しかしながら、この報告はデュルバルマブ投与群中のPD-L1 発現の有無や発現率を評価した比較ではないため、PD-L1 の発現が効果を高めるかは不明である。また、副作用とPD-L1 の

発現に関連した報告はない。そこで、当院におけるデュルバルマブの使用状況を、カルテを用いて後方視的に調査し、その中でPD-L1 の発現の有無や発現率が効果や副作用発現に関係しているか検討した。

対 象 と 方 法

2018年8月から2023年3月に切除不能局所進行非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法としてデュルバルマブを投与された患者を調査対象にし、調査終了時点で継続している患者は除外した。調査項目は、PD-L1 発現率、副作用の発現状況、完遂率、再発の有無とした。またPD-L1 発現の有無や発現率の違いが、デュルバルマブの効果、完遂率、その後の再発率、副作用発現状況に関係しているのか併せて検討した。更にPD-L1 発現群と未発現群＋未検査群におけるPFSについてKaplan-Meier曲線を用いてlog-rank検定にて比較検討した。

結 果

調査対象は34名、そのうち12ヵ月間投与を完遂した患者は18名、投与中に再発した患者は8名、副作用又は患者希望又は体調不良で中止となった患者は8名であった(図1)。34名のPFS中央値は516日（17.2ヵ月）だった。

34名のうち、PD-L1 を測定していた患者は19名、そのうちPD-L1 が1%以上発現していた患者は14名、50%以上発現していた患者は7名であり(図2)、未検査は15名であった。PFS中央値はそれぞれ633日（21.1ヵ月）と515日（17.2ヵ月）(図3)であり、完遂率はそれぞれ57.1%と71.4%であった(図4)。PD-L1 発現群と未発現群＋未検査群におけるPFSのlog-rank検定では有意差はつかなかった(図5)。

副作用は41名中16名で見られ、そのうち副作用で投与中止となった患者は6名（間質性肺炎1名、大腸炎1名、放射線肺臓炎1名、肺炎3名）であった。その他の症状として1型糖尿病、白斑、甲状腺機能低下症、皮疹などがあった(図6)。放射線肺臓炎は化学放射線治療後ということもあり、8名の患者で見られた。副作用が出現しながら、投与を完遂できた患者は9名で、そのうち8名が無治療で経過を観察していた。

投与を完遂できた18名のうち、4名は再発していたが、14名はその後も無治療で経過観察していた。その

半数の7名はデュルバルマブの最終投与から1年以上経過していた。また副作用などで投与中止となった8名のうち、2名は中止となった後も無治療で経過観察していた。

考 察

34名のPFS中央値(17.2ヵ月)は、国際共同試験PACIFIC試験におけるPFS中央値(16.9ヵ月)に比べると、ほぼ同等の数値となっている。PD-L1発現群と未発現群+未検査群では有意差はつかなかった(図5)が、PFSは発現群の方が延長していたことより、PD-L1の発現はデュルバルマブの治療効果を高める可能性があると考えられる。PD-L1が50%以上の高発現の患者は完遂率こそ高かったが、PFS中央値は1%以上の患者より短くなっていった。これは50%以上の高発現の患者が調査期間の後半に投与開始となっている割合が多かったことが要因と思われる。実際に50%以上の高発現では1%以上よりPFSが延長されているという報告もあり(3)、完遂率の高さから今後PFSが伸びていくことが予想される。

副作用が出現し、投与を12ヵ月間完遂できた患者は治療効果が得られやすい可能性があると考えたが、副作用とPD-L1の発現に有意な相関は認めなかった。このため、PD-L1の発現は副作用の出現に関係していないと考えられる。また化学放射線療法は放射線肺臓炎のリスクファクターとなる報告があり(4)、本研究においても8例の放射線肺臓炎が発生したことから注意が必要であることを再認識した。

本研究結果から12ヵ月間投与を完遂した患者は、その後も無治療で経過観察している割合が多く、PFSも伸びてきている。このことから12ヵ月間投与を完遂することにより、再発リスクを抑えられる可能性があると考えられる。しかしながら、デュルバルマブの投与が中止となり、たとえ12ヵ月間投与を継続できなくても、効果が継続する患者もいる。

PD-L1の発現がデュルバルマブの治療効果を高める可能性があることを示せた。しかし、本研の限界として十分な症例数が得られていないことが挙げられる。更にPD-L1の検査が投与に必須ではないため、検査が行われていない症例が一定数いたため、PD-L1発現群と未発現群+未検査群の比較検討となった。そのため今後継続して経過を観察しPD-L1の発現の有無で比較検討していく必要があると考える。

文 献

1. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L et al. Five-Year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 40(12): 1301-11.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A et al. Pembrolizumab versus chemo-

therapy for PD-L1-Positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823-33.

3. Bryant AK, Sankar K, Strohbehn GW, Zhao L, Daniel V, Elliott D et al. Prognostic and predictive role of PD-L1 expression in stage III non-small cell lung cancer treated with definitive chemoradiation and adjuvant durvalumab. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2022; 113(12): 752-8.
4. Antonia SJ, Villegas A, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(20): 1919-29.

英 文 抄 録

Original Article

Usage Status of Durvalumab at Our Hospital
— Examination of the Relationship Between PD-L1 Expression Rate and Efficacy —

Department of Pharmacy, Nagaoka General Central Hospital;
Pharmacist

Yasushi Sato, Hiroaki Takeno, Shin Hokari,
Chikashi Kaneko, Hiroshi Kondo

Purpose : Durvalumab is a PD-L1 inhibitor, and we investigated whether the presence or absence of PD-L1 expression and its expression rate were related to therapeutic efficacy and side effects.

Methods : Subjects were 41 patients who received durvalumab as maintenance therapy after radical chemoradiotherapy for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer from August 2018 to March 2023. PD-L1 expression rate and side effects were evaluated. The occurrence status, completion rate, subsequent recurrence status, etc. were retrospectively investigated using medical records.

Results : Median PFS for 34 patients, excluding 7 patients who were continuing treatment at the end of the study period, was 516 days (17.2 months). Of the 34 patients, 14 patients had PD-L1 expression of 1% or more, and 7 patients had PD-L1 expression of 50% or more, with median PFS of 633 days (21.1 months) and 515 days (17.2 months).

Conclusion : The median PFS of the 34 patients was almost the same as the median PFS (16.9 months) in the international collaborative PACIFIC study. The 14 patients with PD-L1 expression of 1% or more had a longer PFS than the overall 34 patients, suggesting that PD-L1 expression may enhance the therapeutic efficacy of durvalumab. Conceivable.

Key words : Durvalumab, PD-L1 expression rate, Median PFS

投与状況

完遂	18名	12ヵ月間投与を継続できた患者
再発	8名	投与中に再発した患者
中止	8名	irAE6名、患者希望1名、体調不良1名
継続	7名	調査期間終了時点で投与を継続していた患者

図1. デュルバルマブ投与状況

PD-L1発現率と完遂状況

PD-L1を測定している患者19名

PD-L1	人数	内訳
1%未満	3	完遂3名
1-10%	7	完遂3名、中止2名、再発2名
50-90%	3	完遂2名、再発1名
90-100%	4	完遂3名、再発1名
評価不能	2	完遂2名

図2. PD-L1発現率と完遂状況

当院のPFS中央値

	人数	PFS中央値
全体	34	516日(17.2ヵ月)
PD-L1 \geq 1%	14	633日(21.1ヵ月)
PD-L1 \geq 50%	7	515日(17.2ヵ月)
PACIFIC試験		16.9ヵ月

図3. 当院のPFS中央値

完遂率

	人数	完遂人数	完遂率
全体	34	18	52.9%
PD-L1 \geq 1%	14	8	57.1%
PD-L1 \geq 50%	7	5	71.4%

図4. 完遂率

PD-L1発現群と未発現群+未検査群 PFSのKaplan-Meier曲線

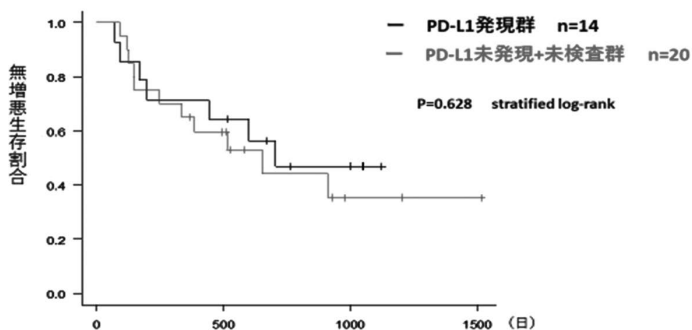


図5. PD-L1発現群と未発現群+未検査群のPFSのKaplan-Meier曲線

副作用発現状況

放射線肺蔵炎 8例	1型糖尿病 1例
間質性肺炎 2例	肺炎 3例
大腸炎 1例	皮疹 1例
副腎不全 1例	白斑 1例
甲状腺機能低下症 2例	

図6. 副作用発現状況