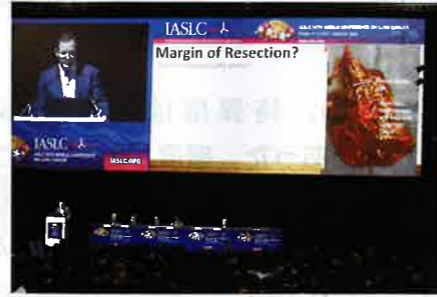


# 第18回世界肺癌学会議 第58回日本肺癌学会学術集会



第18回世界肺癌学会議が10月15～18日、横浜市内で開催された。また、これに先立ち14、15日には同じく横浜市内で第58回日本肺癌学会学術集会（会長・浅村尚生慶應義塾大学医学部外科学教授（呼吸器））が開かれた。両会議のトピックスをまとめた。（吉川 学）

## 日本人集団の部分解析 ダコミチニブとアファチニブ

世界肺癌学会議では、いくつかの臨床試験における日本人集団の部分解析結果がポスターセッションで発表された。

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門の中川和彦主任教授は「日本人におけるEGFR陽性非小細胞肺癌の1次治療におけるダコミチニブとゲフィチニブ（ARCHER1050）」について発表した。ダコミチニブは第2世代のチロシンキナーゼ阻害薬。ARCHER1050は治療歴のないEGFR陽性非小細胞肺癌患者に対する試験で、45mgを1日1回経口投与するダコミチニブ群と250mgを1日1回経口投与するゲフィチニブ群に分け、主要評価項目としてPFS、2次的評価項目としてOS、奏効率、安全性などを比較する。この試験に登録した452人のうち日本人は81人で、ダコミチニブ群（40人）とゲフィチニブ群（41人）に分けられた。

PFSの中央値はダコミチニブ群18.2カ月、ゲフィチニブ群9.3カ月で、ハザード比は0.54(95% CI, 0.31～0.95、 $P = 0.0141$ )。ダコミチニブ群で有意な延長を認めた。奏効率はダコミチニブ群75.0%、ゲフィチニブ群75.6%で類似していた。ダコミチニブ群におけるグレード3以上の有害事象発現率は47.5%で、ゲフィチニブ群の36.3%に比べて高かった。よくみられたグレード3以上の有害事象は、ざ瘡様皮膚炎27.5%、爪周囲炎22.5%、下痢12.5%だった。中川主任教授は「日本人患者のPFSは、全体的な結果と一致しており、1次治療におけるオシメルチニブの18.9カ月に匹敵している。1次治療でダコミチニブ、T790M陽性時にオ

シメルチニブという治療上の戦略も成立するのではないかと述べた。

和歌山県立医科大学呼吸器内科・腫瘍内科の山本信之教授は「EGFR陽性非小細胞肺癌日本人患者におけるアファチニブの市販後調査」について発表した。アファチニブは第2世代のチロシンキナーゼ阻害薬で、国内では2014年1月に製造販売が承認されている。

調査は2017年2月までに国内374施設で、アファチニブ承認後に承認用量（20～50mg/日）で治療を始めた1,602人（女性59%、75歳未満81%）に実施した。アファチニブの開始用量は、40mg 77.5%、30mg 15.4%、20mg 7.2%で、観察期間は治療開始から52週または治療中止まで、主要評価項目は有害事象と重篤な有害事象の発生率および重症度、有効性（客観的奏効率）などを副次評価項目とした。

その結果、有害事象は疾患の進行も含まれるため全グレードで見ると95.2%、グレード3以上で36.3%だった。グレード3以上の主な有害事象は、下痢15.1%、食欲減退4.7%、口内炎3.9%、爪周囲炎3.7%、発疹3.5%。有害事象の発現頻度は用量に比例しているが、高齢者や全身状態不良者で増加していることはなく、間質性肺炎の発現頻度は他のチロシンキナーゼ阻害薬と同程度だったという。

山本教授は「有害事象は予測可能であり、一般的に管理可能であった。アファチニブはEGFR陽性非小細胞肺癌患者の第1選択治療として有効といえる」と話している。

## デュルバルマブ PACIFIC 試験 世界と日本人集団の解析

世界肺癌学会議では17日のPresidential Symposiumで、切除不能局所進行の非小細胞肺癌患者を対象と

したデュルバルマブのPACIFIC試験について、オーストラリア・シドニーにあるWestmead病院のRina Hui

博士が発表した。

デュルバルマブはPD-L1を直接標的とするヒトモノクローナル抗体で、PD-L1とT細胞上のPD-1とCD80の相互作用を阻害し、がん細胞が持つ免疫からの逃避機構が働かないように作用して、免疫効果を発揮させる。今年7月、米食品医薬品局（FDA）から画期的治療薬の指定を受けた。

PACIFIC試験は白金製剤を使った根治的同時化学放射線療法後に進行が認められなかった切除不能局所進行（ステージIII）の非小細胞肺癌患者を対象にデュルバルマブを投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照の多施設国際共同試験。米国、カナダ、ヨーロッパ、中南米、日本、韓国、オーストラリアなど26カ国、235施設で実施されている。

試験は、デュルバルマブ10mg/kgを2週間ごとに12カ月投与する群（476人）と、プラセボ群（237人）に分け、主要評価項目の無増悪生存期間（PFS）と全生存期間（OS）、副次的評価項目のランダムPFSとOS、客観的奏効率、奏効期間などを比較した。その結果、PFS中央値はデュルバルマブ群で16.8カ月、プラセボ群で5.6カ月。ハザード比は0.52(95% CI, 0.42～0.65、 $P < 0.0001$ )で有意に延長した。奏効期間の中央値はデュルバルマブ群で未達、プラセボ群で13.8カ月だった。

Rina Hui博士は「デュルバルマブによりPFSは有意に延長した。OSについての解析結果が待たれる。QOLに関連する有害な影響はなく、切除不能な非小

細胞肺癌の治療における重要な進歩である」とまとめた。

一方、日本肺癌学会では10月14日のシンポジウム1「Immunotherapy Update」で、久留米大学医学部呼吸器神経膠原病内科の時任高章助教が「切除不可能な局所進行性（stage 3）非小細胞肺癌患者におけるデュルバルマブの第III相試験：PACIFIC」と題して、日本人集団の部分解析結果について発表した。

PACIFIC試験の全体集団は713人で、そのうち日本人は112人。デュルバルマブ群（72人）とプラセボ群（40人）に分けPFSなどを比較した。PFSの中央値はプラセボ群の7.2カ月に対し、デュルバルマブ群では未達で、全体集団と同様、統計学的に有意な延長が示された。遠隔転移についての比較でも良好な結果だった。主な有害事象は肺臓炎と放射線性肺臓炎がデュルバルマブ群で73.6%、プラセボ群で60.0%、鼻咽頭炎が19.4%と10.0%、掻痒19.4%と5.0%、食欲減退15.3%と7.5%。グレード3以上の有害事象発現率はデュルバルマブ群で23.6%、プラセボ群12.5%、投与中止につながる有害事象は12.5%、10.0%と、全体集団と同様の傾向で、日本人集団で出やすいものは認められなかったという。

時任助教は「結果は日本人、グローバルで共通のものであり、新たな標準治療になると思われる。OSの結果が来年には出ると思うので、この点も慎重にみなければならない」とまとめた。

### 抗PD-1抗体薬の治療効果予測

日本肺癌学会の14日のプレナリーセッションでは、埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科（各務博教授）の山口央助教が「治療前末梢血CD4<sup>+</sup>T細胞免疫評価を用いた抗PD-1抗体治療効果予測」をテーマに話した。抗PD-1抗体は進行期非小細胞肺癌に対し有意な生存期間の延長を示した一方で、治療効果の観点からは、効果が乏しい群、効果が長期にわたり持続する群、この両者の中間群の3群に分けられると指摘。がん免疫サイクルを考慮すると、腫瘍の局所で抗PD-1抗体が効果的に作用するためには、患者個々の免疫学的な準備状況が必要であると述べた。

そこで、治療前に効果を予測するため、ニボルマブを使用する非小細胞肺癌患者から同意を得て、末梢血単核細胞（PBMC）の解析を40人で実施。2週間ごとに投与し、8週間後の腫瘍縮小効果を評価した。その結果、ニボルマブが有効な患者は、無効な患者に比べて末梢血中のCD62L<sup>low</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞の割合が有意に高かった（ $P = 4.9 \times 10^{-6}$ ）。また、制御性T細胞（Treg）は無効な患者で有意に多かった（ $P = 0.034$ ）ことを突き止めた。これらの因子は独立しているため、ロジスティック回帰モデルにより予測式を作成したところ、感度85.7%、特異度100.0%、 $P < 0.0001$ で無効群と有効群を判別可能と報告した。最後に山口助教は「末梢血のCD62L<sup>low</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞割合と制御性T細胞割合に基づいた予測式で、無効患者を予測することができる。治療前のCD62L<sup>low</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞の量的、質的な差が、抗PD-1抗体の治療効果を決定する」と結論づけた。