



NSCLC免疫療法における新しい展望

touchEXPERT OPINIONS

*Novartis*からの独立医学教育要請により資金提供。
この活動は**touchIME**が提供。

専門家:



DR MARINA GARASSINO

National Cancer Institute of Milan, イタリア



PROF. SEBASTIAN KOBOLD

Ludwig-Maximilians-University of Munich, ドイツ



PROF. FABRICE BARLESI

Gustave Roussy, Villejuif, フランス



DR EDWARD GARON

カリフォルニア大学ロサンゼルス校デイヴィッド・ゲフィン医科大学、米国カリフォルニア州

Novartisからの独立医学教育要請により資金提供。
この活動はtouchIMEが提供。

2020年9月

はじめに

この活動では、国際的な肺癌の専門家が非小細胞肺癌 (NSCLC) の管理における免疫治療の最新の役割について考察し、インターロイキン-1(IL-1)経路を焦点として、炎症性メディエータを標的にする最も有望な新たな免疫療法の戦略を概説します。Dr Marina Garassinoが、肺癌患者の治療に対する新型コロナウイルスの世界的な流行のインパクトについて新視点を提供します。

学習目標

touchEXPERT OPINIONSを視聴すると、以下が可能になります:

- チェックポイント阻害剤が可用であるにもかかわらず、NSCLC患者の長期生存率には依然として課題があることがわかる
- 腫瘍免疫サイクルとそれが提供するであろう治療機会について説明できる
- IL-1標的薬による癌の罹患率・死亡率の低減の可能性とそのことがNSCLCの初期治療に対してもっている意味について議論できる

議論されるトピック:

- NSCLC免疫療法の役割の現状と限界
- 抗腫瘍免疫反応との関連における腫瘍微小環境の主な特徴と治療目標候補
- 癌免疫におけるIL-1タンパク質ファミリーの関連性と固形腫瘍に対する新たなIL-1標的療法
- NSCLCにおけるIL-1 β 経路のターゲティングの根拠とIL-1 β 標的薬の臨床開発
- 肺癌患者に対する新型コロナウイルスのインパクト (世界的疫学データ、治療提供に対する新型コロナウイルスの影響など)

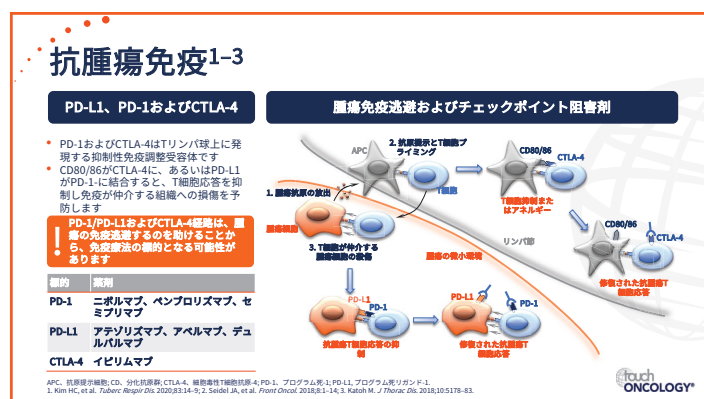
肺癌の免疫療法の将来を評価する

Dr Marina Garassino:

こんにちは。Marina Chiara Garassinoです。イタリアの National Cancer Institute of Milanで胸部腫瘍科部長をしております。

NSCLCの免疫療法においてどのような治療標的が現在研究されていますか？

私たちは2020年に主に2つのチェックポイント阻害剤の探索が可能となっています。この2つのチェックポイント阻害剤は、PD-1/PD-L1軸に対するもので、現在、抗-CTLA-4を使用する研究も開始しています。PD-1およびCTLA-4は、Tリンパ球上に発現しますが、PD-L1は腫瘍上、マクロファージ上および複数のその他の細胞上に発現します。PD-1とPDL-1軸を阻害すると、T細胞の反応が再活性化します。



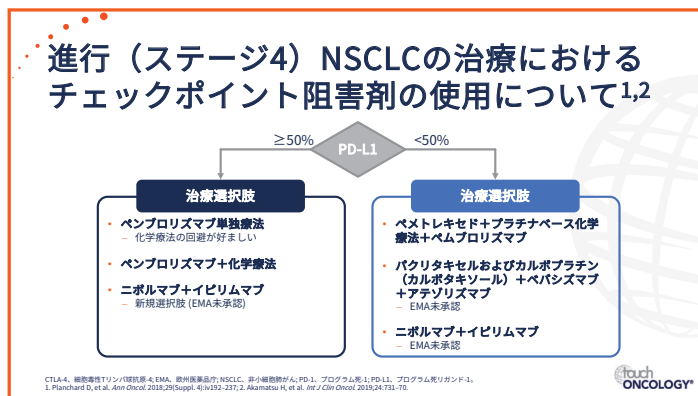
そのため、このタイプの経路が、免疫逃避にとって非常に重要であるということがわかり、この経路を標的にすると免疫逃避を逆転することができます。免疫チェックポイント標的に最も関連のある薬は、ニボルマブ、ペンブロリズマブおよびセミプリマブであり、PD-L1標的薬には、アテゾリズマブ、アベルマブおよびデュルバルマブもあります。抗CTLA-4へ進むとイピリムマブを使用できる可能性が今はあります。

NSCLC治療経路へ現在使用されているチェックポイント阻害剤はいつ使用しそれに関連する転帰はどうですか？

現在、転移性非小細胞肺癌の治療に免疫チェックポイント阻害剤を使用する複数の可能性があります。第一の可能性は、PDL-1を発現している腫瘍が全体の50%を超えている患者を対象にしたものです。2つの可能性があります。1つはPD-1遮断薬の単剤療法であり、これはペムブロリズマブを使うものですが、この患者集団には化学療法と免疫療法の併用療法も使用できる可能性があり、最近のデータに基づく抗PD-1および抗-CTLA-4の併用療法も可能性があります。

では、どのように決定できるのですか？わかりません。なぜなら、臨床試験で直接的な比較をしていないからです。だから、できる限り化学療法を低減するようにしています。患者の多くにはペムブロリズマブ単剤療法が十分である可能性がありますが、患者の病態にもいくつかあり、例えばより大きな腫瘍負荷の患者や喫煙歴のない患者では化学療法との併用が重要である可能性があります。

さらに、PD-L1陽性細胞が50%未満のより大きな患者集団があり、現在彼らに対して私たちは承認された化学療法との併用療法があります。そして非小細胞肺癌の場合、プラチナ/ペモトレキセドとペムブロリズマブの併用療法、またはカルボタキソール、ペバシズマブおよびアテゾリズマブの併用療法が可能です。最近のデータから、これらの患者に抗-PD-1、抗-CTLA-4および2サイクルの化学療法の併用療法も使用できることが示唆されています。再度確認しますが、これらの状況においていつ1つの併用療法を使用するかまたは別の併用療法を使用するかは未だ議論の余地があります。私たちにわかっているのは、1〜49%のグレーゾーンと、PD-L1陰性の患者には、生存期間の延長の意味から併用療法は非常に重要な役割を持っているということです。いずれの方法を使用するかを知るにはさらに研究が必要です。



NSCLCの治療における現在の免疫療法の限界は何ですか？

例えば、この患者集団にはバイオマーカーが欠如しているなどいくつかの問題があります。現在、バイオマーカーとしてPD-L1のみがあるだけです。最初は、単剤療法、併用療法でベネフィットが得られる患者は誰なのか、全般的に免疫療法でベネフィットが得られる患者は誰なのか、理解することができませんでした。2番目の大きなポイントは、免疫選択と免疫逃避に対処する必要があるということです。耐性のメカニズムについてはまだ良く判っていません。耐性は複数あり重なり合っている可能性があり、低い抗原の発現や最初から非常に免疫抑制的な因子のある微小環境に影響される可能性があります。つまり、標的治療の場合のようにただの単一のメカニズムではなく耐性には複数のメカニズムの組み合わせがある可能性があります。次の非常に重要なステップは、免疫療法により良く応答する集団を選択し、免疫選択と免疫逃避における転帰を向上させることです。

進行ステージNSCLCにおける現在の免疫療法の限界

信頼性のない予測バイオマーカー

- アテゾリズマブ (BIRCH - NCT02031458)¹**
治療歴のない患者
- OS=23.5ヵ月 (合計)
 - OS=26.9ヵ月 (PD-L1>50%)
- ニボルマブ+イピリムマブ (Checkmate227 - NCT02477826)²**
- ニボルマブ+イピリムマブ: OS=17.1ヵ月
 - 化学療法: OS=13.9ヵ月

以下への抵抗性 PD-L1/PD-1遮断

- 一次抵抗または獲得抵抗の複数のメカニズム^{3,4}**
- 低い抗原レベルまたは抗原提示の欠如
 - その他の免疫チェックポイント
 - 免疫抑制細胞

NSCLC、非小細胞肺癌；OS、全生存率；PD-L1、プログラムリガンド-1。
1. Peters S, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35:2781-91. 2. Hellmann MD, et al. *N Engl J Med*. 2019;381:2020-31. 3. Sharma P, et al. *Cell*. 2017;168:707-20.
4. Chiaro G, et al. *Front Pharmacol*. 2020;11:1-13.



将来、NSCLCにおける免疫療法はどのように進展していくと考えていますか？

免疫療法の将来性には課題が多くあり、現在は変化のない平坦な時であると言えます。将来は、新補助療法をできるだけ促進する必要があり、化学療法では得られない大きな病理学的な応答も免疫療法に見つけることができると考えます。そこで外科的切除後の補助療法としての臨床試験を待つこととなりますが、免疫チェックポイント阻害剤の次の明確な波が非常に重要になると思います。つまり、微小環境を標的とするすべての経路および免疫選択のメカニズムを克服するすべての経路です。他よりも興味深いいくつかの経路がありますが、非小細胞肺癌の将来のために研究を正しく推進するには、その有効なバイオマーカーが何かを理解することが必須となります。

NSCLCの免疫療法の将来

早期ステージでのNSCLCの免疫チェックポイント阻害剤の使用¹

- 切除後ステージ IB-IIIa NSCLCを対象とする補助化学療法後（単独または放射線療法との併用療法）の維持療法としての抗PD-1/PD-L1補助療法の進行中の臨床試験

免疫チェックポイント以外の分子標的^{2,3}

- アデノシン経路
- 血管形成経路
- Trp-kyn-aryl 炭化水素受容体経路
- PI3K/AKT/mTOR 経路
- 腫瘍隣接マクロファージ
- 炎症性メディエーター (IL-1)

AKT、プロテインキナーゼB；IL-1、インターロイキン-1；mTOR、哺乳類のラママイシン標的；NSCLC、非小細胞肺癌；PD-1、プログラムリガンド-1；PD-L1、プログラムリガンド-1；PI3K、ホスホイノシチド3-キナーゼ。
1. Lindell A, et al. *J Thorac Dis*. 2020;12:3390-8. 2. Giannone G, et al. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1-22. 3. Gottschlich A, et al. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7:5160-4.



腫瘍微小環境における未開発の可能性

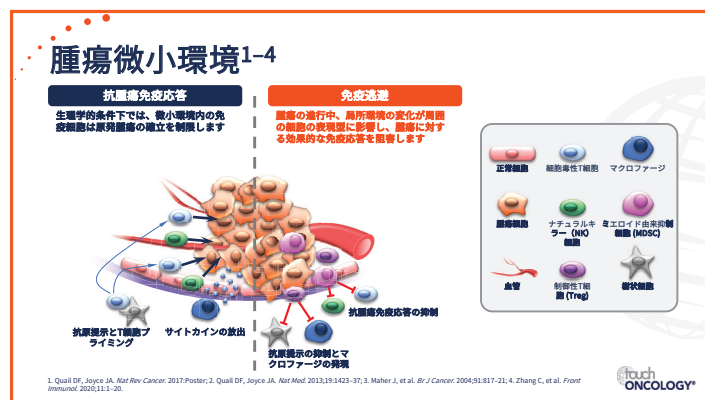
Prof. Sebastian Kobold:

こんにちは。Sebastian Koboldです。MunichのLudwig-Maximilian大学医学部および実験免疫学の教授であり、大学病院の臨床薬理学部の副部長を務めております。

腫瘍微小環境とは何ですか？

腫瘍環境または微小環境とは包括的な用語であり、つまるところ、腫瘍の環境のことをいいます。腫瘍を包含し取り巻く細胞構造および非細胞構造の集合体と言えます。私は、この微小環境中に存在する今日の非常に重要な側面の一つは、事実、互いにまたは腫瘍細胞とコミュニケーションを取る免疫細胞であると考えます。

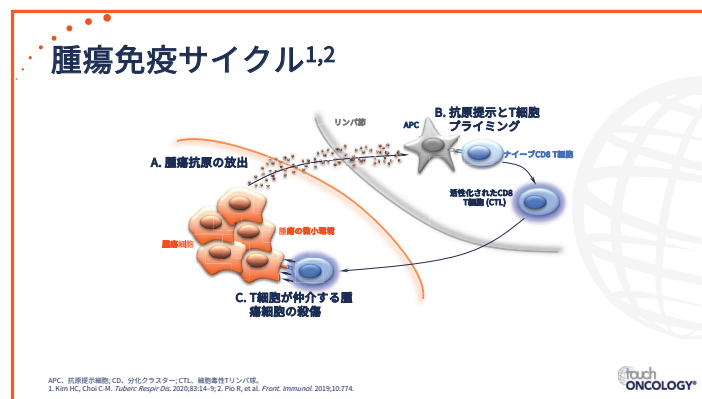
ここで心にとめておきたい重要なことは、この腫瘍環境は一般に、細胞傷害性細胞、NK細胞、炎症を促進する特定のタイプの骨髄性細胞など抗腫瘍免疫応答に貢献する細胞のみならず、なぜ癌の病気に罹るのかの要となるもの、つまり多くの免疫抑制細胞や実際に腫瘍が免疫系を逃避するのに貢献またはそれを支援する多くの細胞からも構成されているということです。



これらの細胞には多くの種類があり、ここではいくつかの例をご紹介しますが、制御性T細胞、骨髄由来抑制細胞、免疫抑制マクロファージ(別名M2マクロファージ)を挙げますが、その他にも多くあります。これらの異なる種類の細胞が腫瘍細胞と関わって働き、その結果、病気をコントロールすることが知られているこの多くの細胞によってまず人が病気になることを回避できるのか、病院で医師が診断するように結果的に病気が進行することになるのかが決まります。ここで次のトピックのためにも心にとめておきたい重要なことは、簡単に言えば、これらの細胞のバランスが、活性化された継続的な免疫監視機構と免疫応答をもたらすのか、それとも進行性の病気をもたらすのか、その違いを生み出すということです。

腫瘍の微小環境は腫瘍の免疫サイクルにどのように影響を与えますか？

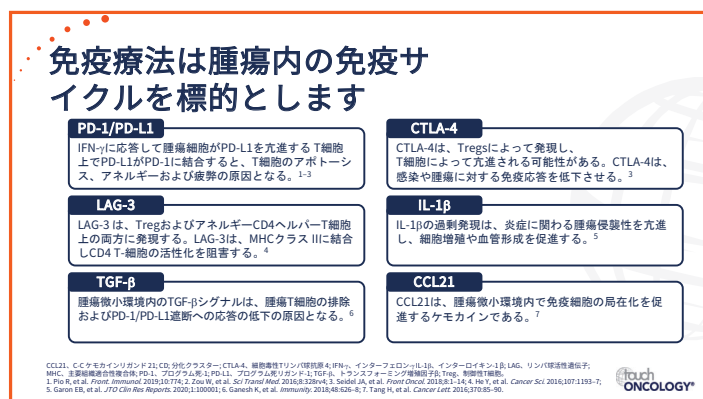
この質問に答える前に、最初に簡単に腫瘍免疫サイクルについてご説明します。そして、腫瘍との相互作用と、それがどのように免疫応答を誘導するのか、この免疫応答が結果としてどのように癌と闘うことができるのかについてご説明します。まず始めに多くの場合特異性免疫の話になると思いますが、腫瘍抗原が放出されると、それはその後局所的または遠位に取り込まれます。例えば、リンパ節の場合、いわゆる抗原提示細胞によって抗原が取り込まれ、次に周囲のT細胞、特にCD8T細胞に提示もしくは交差提示されます。特異的なCD8T細胞が抗原提示細胞(APC)上で抗原を攻撃すると、それは常に活性化されリンパ構造を出て再循環を開始し、腫瘍へ到達してそれを除去することができます。



これは、いうなれば理想世界、あるいは理想的な状況です。しかし現実の世界では、このサイクルは大きく腫瘍環境と、腫瘍環境に由来するあらゆるものから形成されています。ここで、細胞構造、細胞結合構造、可溶性構造を区別する必要があります。私が考える腫瘍の本質または癌疾患の本質とは、腫瘍がさまざまな細胞構造、細胞結合構造、可溶性構造を発生させ、そのことが実際にこの免疫サイクル、免疫応答および進行中の免疫応答の活動におけるさまざまな面を抑制する、というものです。

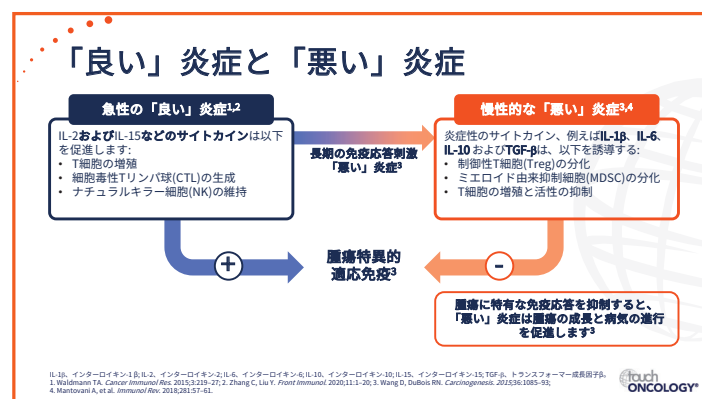
ここに多くの例があります。この免疫サイクルを攻撃する最も顕著な例は、もちろん、プログラム細胞死受容体1、プログラム細胞死受容体1リガンド軸であり、これらは共に腫瘍細胞のT細胞によるサイトの認識において役割を果たすだけでなく、プライミング相でも役割を果たすと考えられています。そして、この相互作用が活性化すると常に、プライミング相またはT細胞による腫瘍の認識が抑制されてしまいます。別の例として、細胞傷害性Tリンパ球抗原4があり、特にリンパ構造で発現が増加し、生産的免疫応答と特異免疫の増加を阻止します。

次にももちろん可溶性因子があります。つまりまとめると、細胞結合性因子があり、可溶性因子があり、最も古くから知られているものにTGF- β があります。トランスフォーマー成長因子 β は、その周囲の腫瘍細胞によって放出され、T細胞の活性と増殖を抑制して、ある程度の細胞死を導く可能性があります。この話の後半でもう1つの別の顕著な因子は、腫瘍の微小環境中に比較的大量にしばしば産生されるインターロイキン-1 β であり、それは複数の作用を持っています。そしてそれは分極化を促し、骨髄性細胞を収集し、特異性T細胞のサブタイプの分極化を増強して何か好ましくないものに变化させます。これらは結果的に非常に免疫抑制的な作用であり腫瘍免疫サイクルを鈍化させることができます。



腫瘍免疫サイクルにおける炎症の二重の役割とは何か？

一言で言うと、炎症には良いものと悪いものがあるということです。ですが、実際これは状況によって異なります。基本的に治療の側面から考えると、炎症は起こった方が良いものであり、過去から学んだように、遮断や他の方法を使用すると炎症は有益なものとなります。同時に、炎症が実際に癌の発現や進行また免疫抑制を促進するという事も知られています。私の考えでは、急性、または良い炎症と、悪い炎症との違いは炎症の期間がスタートポイントであると考えます。一般に、非常に急性の炎症は病原体を排除するのを助けるため、むしろ良い炎症です。腫瘍の除去も助けることができます。しかし、体は炎症のある時点で治癒したいと考える一方、炎症が長引いて改善せず持続することになると、慢性化し慢性の炎症となり、少なくとも腫瘍免疫学または腫瘍学では、これは悪いこととなります。では、何がこの急性反応と慢性反応を分けるのでしょうか？一般に、急性サイトカインまたは実際に良い炎症に関連している構造の例には、インターロイキン2やインターロイキン15があり、T細胞やNK細胞との非常に生産的な免疫応答を促進しこれらの細胞を活性化し、腫瘍環境の維持と、腫瘍細胞の排除を助けます。



その結果、この段階で、つまり活性化された細胞が腫瘍を除去できない場合、これは明らかに腫瘍学では頻繁に観察されますが、この持続する炎症によって同時または後の段階に放出される前出のインターロイキン-1 β やTGF- β などは、それ自身は悪い因子ではありませんが、放出が続いてその量が増加すると、免疫の維持やコントロールのために望まれる自然の生理学的な機能からは離れて漂い始めるようになります。持続する炎症は、制御性T細胞、骨髄由来抑制細胞などの細胞の産生や分化につながり、既に指摘したとおり、実際に腫瘍の成長を助けたり前述の良い炎症から腫瘍を保護しようとするようになります。従って一言で言うと、状況や期間に応じて炎症が良いものと悪いものになることを区別することが本当に重要であると考えます。従って、いわゆる良い炎症から悪い炎症に進む方がその反対に進むよりもずっと簡単であるということです。

つまり、がん治療に実際に免疫系を利用すること、または炎症を使う治療の選択肢の難しさが説明できます。なぜなら、炎症は容易に慢性化しますが、慢性炎症の除去は容易でないからです。

腫瘍免疫サイクルのどのメカニズムがNSCLCの免疫療法の将来的な標的となる可能性がありますか？

前述の質問でもすでに申し上げたように、腫瘍微小環境に関わっている非常に多くの構造が標的になります。例えば、抑制的または活性的な細胞や細胞結合構造、そして可溶性因子などがそうです。このようにして私は、この問いに対する答えを出したいとも考えています。非常に望ましいのは不要な細胞を枯渇させることですが、問題はお察しのとおり、すべてを枯渇させてしまう可能性があり、選択的にこれを行うことは困難であるということです。したがって、これは実現可能な選択肢ではありません。

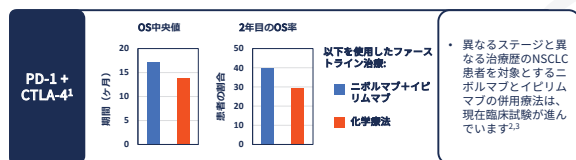
現在まで非常に成功しているものには、細胞結合構造があります。また、先程触れたPD-1阻害剤は非小細胞肺癌治療において明確な成功を示していますし、最近利用されるようになり同じような効果を示している分子に、CTLA-4があります。非小細胞肺癌を標的にするモノクローナル抗体もありますが、現在、黒色腫への適応が承認されており、他の疾患への適応も現在研究中です。従って、既にNSCLCに承認されているPD-1阻害剤とCTLA-4阻害剤の併用療法をファーストライン治療として考慮しています。早期に報告されたデータは非常に期待ができる結果であり、とても歓迎すべき大きな進歩であると思います。LAG-3もNSCLCにおいて開発が進んでいるチェックポイント分子であり、併用療法のパートナーとなると確信していますが、現時点ではまだ第II相試験で考察されている段階であり、データはまだ十分とは言えません。

可溶性因子の中で、TGF- β は免疫腫瘍学において微小分子以前から何度も試験されている非常に古くからある分子ですが、現在臨床試験で再調査が行われており、NSCLCの併用療法において非常に期待できる結果が得られています。先にお話したサイトカインであるインターロイキン β も、ご説明のとおり最も古い免疫の介入分子であると思います。以前古くはリンパドレックと呼ばれていたものもそうだと考えています。なぜならそれはリンパ球から放出されるもので誰もその機能は何かについて知らなかったのです。有望な多くの臨床前研究データによって、IL- β が癌の炎症、成長および転移の促進に重要であることが示されています。そしてごく最近、私が思うにここ2年以内のことだったと思いますが、IL- β 阻害剤に関してCANTOS試験とよばれる大規模な第III相試験が行われています。それは、心血管イベントの高いリスクがある患者集団における心血管アウトカムを調べるものでした。

そのことがこの試験が重視された主たる理由であり、対象となった患者数は数千人にのぼりました。私は、この試験は、心臓血管疾患による死亡率を減らすためのサイトカイン阻害剤を用いた過去最大の臨床試験であったと思います。実は非常に興味深い別の発見があり、それは試験の主要評価項目ではなかったのですが、アウトカムのひとつであり測定が意図されていたものでした。実際に得られた結果を見ると、非小細胞肺癌の発症率と死亡率の両方、および非小細胞肺癌のハイリスク患者の数がいずれも劇的に低下しました。すべてIL- β のこれらの非臨床試験データからも癌治療に大切な役割を持つことが示唆されます。現在、IL- β を中和する薬の臨床試験がいろいろと行われており、非小細胞肺癌の異なる側面または臨床状況におけるIL- β 阻害剤の影響を調べる第III相試験も評価が行われています。

NSCLCにおける免疫療法の新たな標的

細胞関連標的



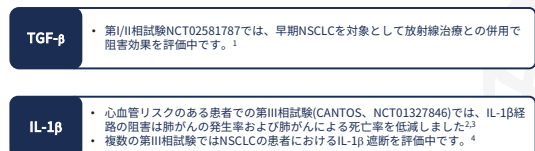
LAG-3⁴ NSCLCを対象としたペムブロリズマブとの併用でのLAG-3遮断効果を評価する第II相試験は、現在登録が進行中です (TACTI-002 study, NCT03625323)

CTLA-4, 細胞毒性Tリンパ球抗原4; LAG-3, リンパ球活性化誘導因子3; NSCLC, 非小細胞肺癌; OS, 全生存期間; PD-1, プログラム細胞死1.
 1. Hellmann MD, et al. *N Engl J Med* 2019;381:2020-30.
 2. Reinson J, et al. *Cancer Manag Res* 2015;1:1489-904.
 3. Kozlowski O, et al. *Int J Med Sci* 2020;21:4427.
 4. NCT03625323. ClinicalTrials.gov 登録番号. 2020年9月17日アクセス.

touch
ONCOLOGY®

NSCLCにおける免疫療法の新たな標的

可溶性の標的



IL-1 β , インターロイキン1 β ; NSCLC, 非小細胞肺癌; TGF- β , トランスフォーミング成長因子 β .
 1. NCT02581787, 2. NCT01327846, 3. Miller PM, et al. *Lancet* 2017;390:3835-42, 4. Litmanovich A, et al. *Oncol Ther* 2018;6:109-27.
 ClinicalTrials.gov 登録番号. 2020年9月17日アクセス.

touch
ONCOLOGY®

NSCLCにおいてどの新しい免疫療法薬が最も期待できる薬剤であると考えますか？

個人的には、PD-1およびCTLA-4阻害剤の2つの薬剤または2つの併用療法に最も期待しています。それは、免疫学的に非常に意味のある作用機序であり、黒色腫など他の病気でも有効性が実証されており、腎臓癌においても有効であると信じているからです。既に申し上げたとおり、非小細胞肺癌にとって期待できるデータも示されています。非小細胞肺癌にとって非常に有望であると考えています。もうひとつ私が非常に大きな期待を感じることがあります。もちろん私の第一の研究分野と興味であるためですが、それはIL-1、特にIL-1β阻害剤です。これは非常に古くから検討されている戦略で浮き沈みがあり、癌治療においてサイトカインを中和する困難さにも直面しています。既に申し上げたとおり、前述の質問のCANTOS試験ではいわゆる副次的な効果として、事実肺癌の発症率と死亡率をいずれも低下させる可能性が示唆され、この薬剤によるIL-1β阻害剤は、非小細胞肺癌の有効な治療選択肢である可能性が示され、それは生物学的および少なくとも研究において臨床上大きな意味を持つことであり、事実私は非常に期待をよせています。これらの進行中の第III相試験において、単剤療法および併用療法のいずれでも多くの素晴らしいデータが得られるものと期待しております。この非常に辛い病気で苦しんでいるすべての患者さんに利益がもたらせるよう願っています。

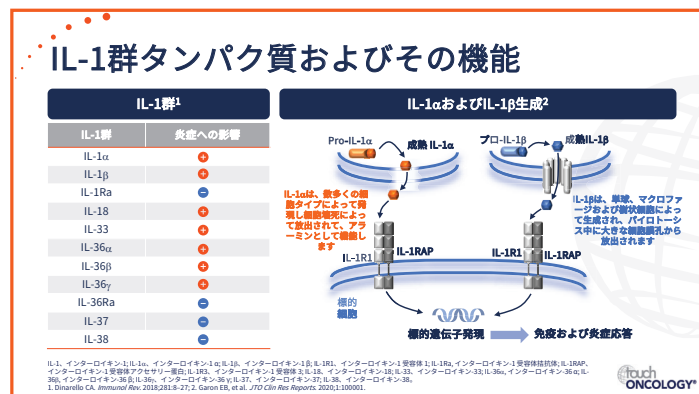
IL-1は固形癌の進歩の鍵となりますか？

Prof. Fabrice Barlesi:

Fabrice Barlesiと申します。内科学教授で、胸部腫瘍学が専門です。現在、フランスのVillejuifにあるGustave Roussy Instituteで医長兼臨床試験責任者を務めています。

IL-1ファミリーの主要分子と身体の免疫応答にそれらが果たす役割は何ですか？

IL-1ファミリーの主要分子と身体の免疫反応におけるその役割および複雑さは、まずIL-1ファミリーメンバー数によって示されます。IL-1サイトカインファミリーには11個のメンバーがあり、IL-1受容体ファミリーには10個の異なるメンバーがあります。IL-1は広範囲の免疫および炎症反応に関与しています。IL-1αとIL-1βはこのファミリーで最もよく研究されているメンバーです。左のパネルにこのファミリーの10個のメンバーが表示されていますが、炎症に対する反応と影響はこれらのさまざまなファミリーメンバー間で異なります。



留意すべき事項は、IL-1αはほとんどが大量の細胞内で構造的に発現されるということです。これに対し、IL-1βは限られた数の細胞、特に単球、マクロファージ、樹状細胞により産生されます。IL-1αは、細胞から特に壊死時に放出され、アラミンとして機能します。一方、IL-1βはパイロトシスと呼ばれる機構により放出されますが、これは異なる形の制御された細胞死で、このプロセスは細胞の大きな孔からのIL-1βの放出を可能にすると同時に体系を活性化します。これは、右図のグラフで示されています。

固形癌はIL-1ファミリーの産生と機能にどのように影響しますか？

固形癌はIL-1ファミリー蛋白質の産生と機能にさまざまな影響を及ぼします。事実、IL-1ファミリー蛋白質には炎症誘発性のものと、反対に炎症を抑制するものがあるため、前述の通り、IL-1の役割によって影響されるバランスを考慮する必要があります。事実、このバランスを見ると、これらの炎症誘発特性がどのように異なる方法で腫瘍を促進するかがわかります。次のスライドをご覧ください。



これらの図に示されている通り、腫瘍によっては、IL-1スーパーファミリーが抗腫瘍機能を持つことの証拠があります。これはさまざまなタイプの血液疾患または固形癌で示されており、一つの側面からすると、この作用は免疫系、細胞増殖、転移からの影響による可能性があります。また、別の側面からすると、このIL-1ファミリー分子の一部は同一の腫瘍タイプに影響するだけでなく、他のものにも影響することがあります。ご覧の通りの腫瘍誘発作用、特に血管新生、侵入、転移の発生が見られる一方で、炎症の促進は当然IL-1スーパーファミリーの影響を受けています。

IL-1経路の機能的な変化がどのように固形癌の病気の進行に影響しますか？

IL-1経路の機能的な変化が、固形癌の病気の進行にさまざまな形で影響を及ぼします。IL-1ファミリーが腫瘍を促進する主な機構は、3つに分類できると言えます。第一は、VEGF経路の活性化によるもので、これは腫瘍の血管新生刺激効果を促進します。血管新生がいかに腫瘍の発現を促進するかは周知のとおりですが、これには他の器官を巻き込む能力もあります。第二は、おそらく今日最も重要だと考えられるもののひとつですが、免疫抑制細胞に働きかけて、制御効果を減じ、免疫抑制細胞を増やすことによるものです。この図に、IL-1スーパーファミリーがいかにNK細胞と活性化リンパ球の活動を低減させるかが示されています。第三は、特定の表現型を変えて、特にGM-CSFやIL-6により腫瘍による転移への関与を促進することです。



IL-1の異常調節がいかに癌の発現に影響するかを見る際のもう一つの留意点は、腫瘍が発現に使用する他の機構によってIL-1がどのような影響を受けるか、そして特に他のすべての免疫機構、および腫瘍が使用する異なるチェックポイントがいかにIL-1経路の影響を受けるかに関するよりよい理解です。利用可能な異なる治療法の組み合わせ方を考慮する場合、一番良い組み合わせは、おそらく大部分の腫瘍において、微小環境を修正するさまざまな機構の組み合わせに基づいたものになるでしょう。

.....

[illegible]

.....

.....

免疫療法の標的としてのIL-1 β

IL-1 β

IL-1R1

標的細胞

標的遺伝子発現

- GM-CSF
- ケモカイン
- 細胞因子発現分子
- COX2-PGE2経路
- miRNA制御

- MDSCの動員
- 腫瘍免疫性の促進
- 免疫抑制と免疫回避
- アポトーシス抵抗性
- 血管形成の促進

自己免疫疾患治療薬として承認されているIL-1シグナル阻害薬

リノセプト	組換えIL-1R融合タンパク質
アナキラ	組換えIL-1R阻害薬
カナクマブ	抗IL-1 β モノクローナル抗体

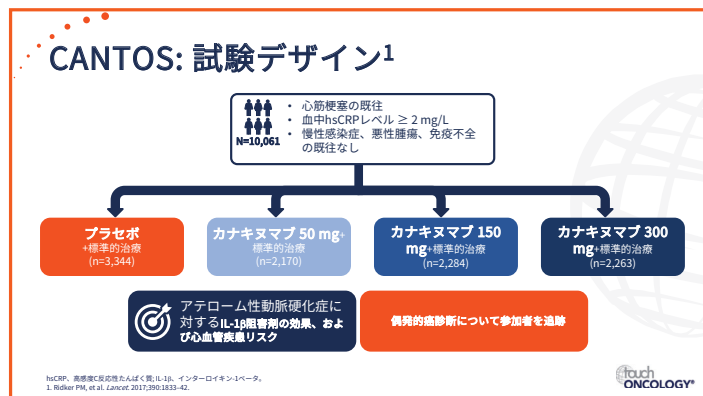
COX2, シクロオキシゲナーゼ2; IL-1 β , インターロイキン-1 β ; IL-1R1, インターロイキン-1受容体; GM-CSF, 顆粒球マクロファージコロニー誘因因子; MDSC, ミセロイド由来抑制細胞; mRNA, メッセンジャーRNA; PGE2, プロstaglandin E2.

1. Garçon EB, et al. *JTO Clin Res Reports*. 2020;1:100001.

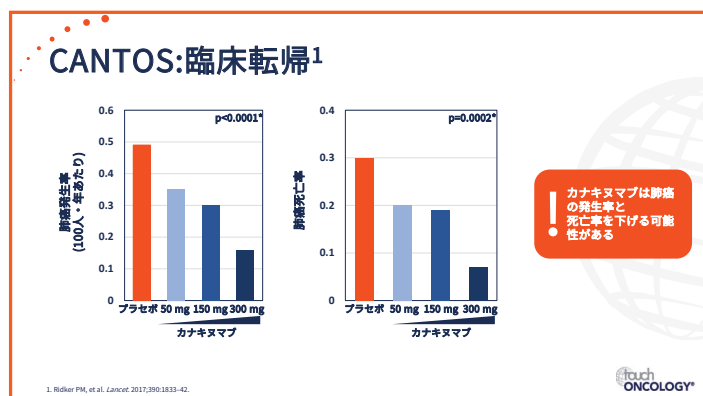
touch ONCOLOGY

肺癌におけるIL-1 β 抑制による治療効果を裏付ける臨床証拠は何ですか？

肺癌におけるIL-1 β 阻害剤の開発は、従来とは多少異なる経路を取りました。事実、臨床データは、癌以外の疾患に関する大規模試験の分析に大部分基づいています。CANTOS試験では、CRPが高く、冠動脈疾患を患う1万人を超える患者さんを対象にした無作為試験で、患者さんはプラセボグループまたはIL-1 β 阻害剤カナキヌマブ投与グループに無作為に組み入れられました。



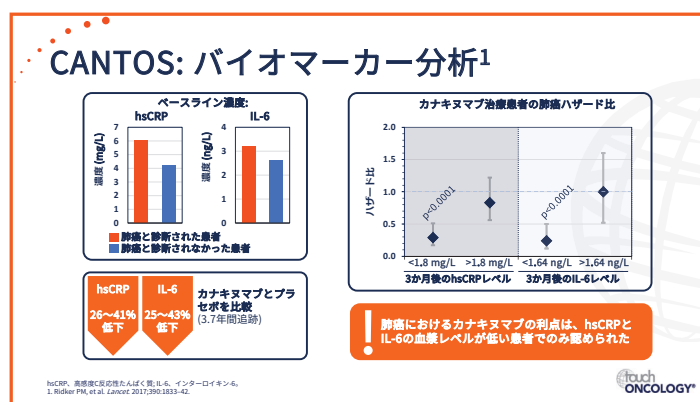
その試験の一部として見られたのは、癌、より具体的には肺癌の比率に対する効果でした。患者さんがCANTOS試験に登録される条件は、患者さんにアクティブな悪性腫瘍がないことでした。この試験の一部として、癌の発現と死亡率が予め評価されました。この非常に大規模な心血管疾患試験の一部として見られたのは、カナキヌマブを投与された患者さんの間で、肺癌の発現と肺がんによる死亡の可能性が低くなったことでした。特に関心を引いたことは、効果がカナキヌマブを投与された患者さんとプラセボを投与された患者さんとの比較で見られただけではなく、発病率と死亡率の双方とも投与量に依存していたことが見られたことです。つまり無作為に最も大量のカナキヌマブを投与された患者さんのグループのリスクが最小になったということです。これに対し、より少量のカナキヌマブを投与されたグループのリスクが中程度で、プラセボグループのリスクが最大でした。



肺癌におけるIL-1 β 抑制の効果が炎症反応の低減によるものであることを示す臨床証拠は何ですか？

これまで、炎症および肺癌におけるその役割に関して、少なくとも前臨床および相関レベルで広範な研究がなされています。もちろん、多くの場合、肺癌は喫煙、肺の損傷の繰り返しの結果であり、これについては非常に綿密に研究されています。

CANTOS試験の一部として見られたことは、CRPとIL-6のレベルが高い患者さんのグループほど肺癌が発現するリスクが高いということでした。事実、この試験の結果、カナキヌマブを投与された患者さんの間ではCRPとIL-6のレベルが大幅に低下したことが明らかでした。もう一つ関心を引いたのは、CRPとIL-6レベルの低い患者さん間での肺癌の相対的な減少が見られた点です。これは、カナキヌマブの抗癌効果が炎症の低減に起因することを少なくとも論じるもので、これは当然この薬から期待された機構です。



IL-1 β 抑制の肺癌治療における臨床試験の現状はいかがでしょう？

CANTOS試験からのこの非常に興味深いデータ、および肺癌における炎症の役割、特にIL-1 β の役割に関して長年蓄積されたデータに基づき、複数の試験が現在進行中です。これには、カナキマブおよびIL-1/IL-1受容体経路を対象とするその他の薬剤に関する早期の試験が含まれます。大規模な第III相試験に関して言うと、事実3つの大規模な第III相試験が進行中です。最大規模の試験はCANOPY-Aです。これは1,500人の患者さんに対する試験で補助療法に焦点を当てたもので、CANTOSからのデータに基づく、多くの点で補助療法が特にカナキマブの興味深い標的であると言えるようです。アイデアは、癌の発現が低減したため、この疾患の早期相を見て、再発のリスクを低減する可能性があるということです。その試験は、患者さんが適切な術後治療を完了した後にカナキマブの投与とプラセボの投与の結果を比較するものです。他にも進行中の2つの臨床試験があります。1つは治療未経験の進行性非小細胞肺癌の患者さんを対象とし、もう1つは化学療法との併用療法（この場合はドセタキセルと）による治療をすでに受けた患者さんを対象としたものです。これらの小規模な試験の幾つかに加え、カナキマブを標的とする新補助療法、およびこの経路に対する他の薬剤の試験もあります。IL-1 β 抑制の非小細胞肺癌における役割を評価する手助けとなる大規模な第III相試験が3つすでに進行中です。

NSCLCにおけるIL-1 β 阻害を検証する臨床試験

CANOPY-A ¹ 第III相 NCT03447769	CANOPY-1 ² 第III相 NCT03631199	CANOPY-2 ³ 第III相 NCT03626545
- N=1,500 (推定; 登録中) - ステージII-III AおよびIIIB、完全切除NSCLC	- N=673 (実数; 登録中ではない) - 進行NSCLCまたは転移性NSCLC - 治療歴なし	- N=245 (実数; 登録中ではない) - NSCLC - PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤およびPD化学療法による治療歴あり
補助療法としてカナキマブ 対 プラセボ	カナキマブ + ペンブロ + Pt化学療法 対 プラセボ + ペンブロ + Pt化学療法	カナキマブ + ドセタキセル 対 プラセボ + ドセタキセル

CANOPY-N ⁴ 第II相 NCT03968419	CANFOUR ⁵ 第I/II相 NCT03267316	CAN04CLIN002 ⁶ 第I相 NCT04452214
- 早期NSCLC - カナキマブ単独またはペンブロとの併用	- NSCLCなどの固形腫瘍 - CAN04 (抗IL-1RAP mAb) 単独または化学療法との併用	- NSCLCなどの固形腫瘍 - CAN04 (抗IL-1RAP mAb) ペンブロとの併用

IL-1 β : インターロイキン-1 β ; IL-18/36; インターロイキン-1受容体アッセリタン α と β ; mAb, モノクローナル抗体; NSCLC, 非小細胞肺癌; ペンブロ, ペンブロシマス; PD-1, プログラム死1受容体; PD-L1, プログラム死1配対子; Pt化学療法, 白金製剤を用いる化学療法。
1. NCT03447769; 2. NCT03631199; 3. NCT03626545; 4. NCT03968419; 5. NCT03267316; 6. NCT04452214. ClinicalTrials.gov 随時番号別に掲載されている臨床試験 (2020年9月30日アクセス)。

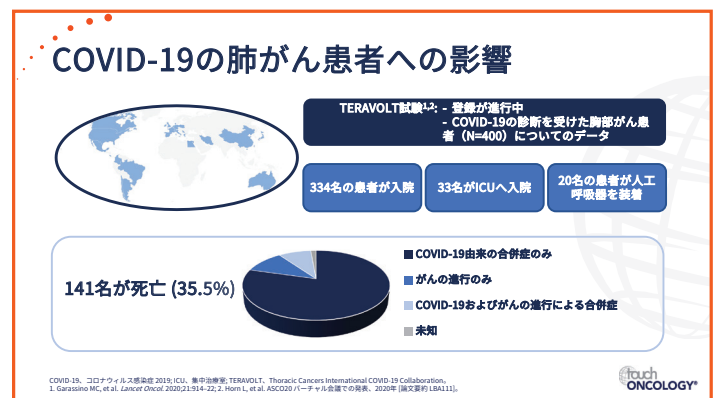
COVID-19と肺癌の管理

Dr Marina Garassino

Marina Chiara Garassinoと申します。イタリアのNational Cancer Institute of Milanの胸部腫瘍科部長です。

COVID-19パンデミックの肺癌患者に対する臨床的な影響は何ですか？

私たちにわかっていることは、肺癌患者は一般患者に比べ、死亡率が高く、他のタイプの腫瘍に比べても死亡率が高いようだという事です。TERAVOLT試験では、コロナウィルスに感染した胸部がん患者を登録中です。現在、1,000人を超える患者さんがこの試験に組み入れられており、死亡の危険率が35%と非常に高くなっています。これに比べ、この登録なしで、どのタイプの腫瘍もない場合の死亡率は15~16%です。肺癌患者は他の患者さんと比べて虚弱な集団であり、その大多数は癌ではなくCOVID-19により死亡しています。



COVID-19に感染した肺癌患者の死亡率に関連するリスクファクターは何でしょうか？

リスクファクターが幾つかありますが、主として高齢です。TERAVOLTでは、65歳以上の高齢者のリスクが高いことが示されました。性別によるリスクの差異はまだ明らかではありませんが、併存症の影響は明白です。併存症としては、糖尿病、COPD、心血管疾患などがありますが、一般に併存症の存在が非常に重要となります。肺癌患者の約30%は3つ以上の併存症を持っている事もわかっており、これがこれらの患者さんのCOVID-19による死亡率がこれほど高い理由であると言えるでしょう。

COVID-19関連死のリスク因子

	胸部がんの患者 (TERAVOLT) ¹	一般集団 (英国データ) ²
高齢者 (65歳以上)	✓	✓
性別 (男性)	✗	✓
併存疾患	✓	✓
民族 (黒人/南アジア)	✗	✓
喫煙	✗	未評価
ECOGパフォーマンスステータス	✓	該当なし
癌のステージ	✗	該当なし

COVID-19: COVID-19 感染患者 2019; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; TERAVOLT: Thoracic Cancer International COVID-19 Collaboration.
1. Horiuchi et al. ASCO 2020 (アブストラクト発表) 2020年10月20日; 2. Williamson EJ, et al. Nature. 2020; doi: 10.1038/s41586-020-2521-4 (同様に発行するオンライン版)。
touch ONCOLOGY®

肺癌を新たに診断された患者さんと既存の患者さんの医療提供において、COVID-19はどのように影響していますか？

パンデミックが始まったとき、これらの患者さんの感染の可能性を低減するために無駄な来院を避けるという何らかの指針がほとんどの学会により策定されたと思います。できる限りその指針を実施すべく、可能な場合には遠隔医療や電話による診療を取り入れました。症候性の強い患者に対しては、これは明らかに可能ではありませんでした。治療の利点に議論の余地がある場合、例えば、III期または進行癌はCOVID-19のカーブが平坦化するまで待つことを決定しました。これらの患者さんを治療しなかったとは言えませんが、これらの患者さんのほとんどは遠隔医療や、例えば治療を遅らせるための免疫療法の予定を立てるなどにより、異なる方法による治療を受けたと思います。大きな影響を受けたと思われるのはスクリーニングですが、これは肺癌だけでなくすべての腫瘍について言えます。

例えば、イタリアでは現在これらのスクリーニングを開始していますが、COVID-19による死亡のリスクとスクリーニングの利点のバランスを取るために、最良な決定に関して各患者さんと話し合う必要があります。

COVID-19と肺癌患者のケア

EU	英国	日本
高い治療基準を維持しながらも接触は最低限にするためのガイドライン ¹⁻³		
通院 - 不要の場合には避ける - 可能であればサテライト診療や電話による相談を受ける	治療 - 病院滞在時間を減らせるようスケジュールを計画する - 患者への利益が不確かな場合には治療を遅らせる	スクリーニング - パンデミック中は保留する - 再開時には、スクリーニングは各患者ごとに考慮する

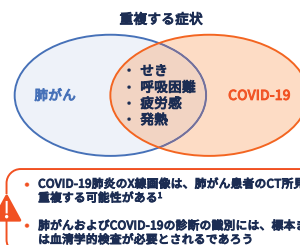
COVID-19: 2019年コロナウイルス感染症。
1. European Society for Medical Oncology: COVID-19時代の癌患者を適切にESMO管理と治療: lung cancer. 参照: www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/lung-cancer-in-the-covid-19-era (2020年8月24日); 2. British Thoracic Society: COVID-19/パンデミック中の肺癌および呼吸器科のサービスガイドライン. 参照: www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/lung-cancer-pathway-guidance-covid-19 (2020年8月24日アクセス); 3. Mori M, et al. Surg Today. 2020;50:794-808.

touch ONCOLOGY®

肺癌患者のイメージングにおいてCOVID-19はどのような課題をもたらすのでしょうか？

COVID-19の症状と肺癌の症状は時として非常に重複することがあるため、これは非常に困難な問題です。発熱と疲労感があり、呼吸困難でCTスキャンがCOVID-19を示唆する患者さんがいるとします。症状が非常に重複しており、X線写真の特徴も非常に重複しており、多くの場合、スワブまたは血清検査を行って診断を鑑別する必要があるため、このような患者さんの鑑別診断は非常に重要です。

COVID-19と肺癌の画像診断¹⁻⁴



ESMO: European society for medical oncology COVID-19: COVID-19 感染患者 2019; CT: コンピュータ断層撮影。
1. Calabrò L, et al. Lancet Respir Med. 2020;8:542-4; 2. European Society for Medical Oncology: COVID-19時代の癌患者を適切にESMO管理と治療: lung cancer. 参照: www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/lung-cancer-in-the-covid-19-era (2020年8月24日アクセス); 3. British Thoracic Society: 肺癌におけるCOVID-19の鑑別診断: Cancer vs. COVID. 参照: www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/lung-cancer-pathway-guidance-covid-19 (2020年8月24日アクセス); 4. Poddhwa N, et al. Cancer Control. 2017;24:193-7.

touch ONCOLOGY®

近い将来およびCOVID-19後の肺癌患者の医療についてどのような構想をいただいていますか？

遠隔医療が患者さんの治療の基礎をなし、患者さんが自宅に留まっているときにも繋がりを保つことが重要だと理解しています。これはCOVID-19がなくても同様で、オンラインで可能な場合は無駄足を避けるようにすべきです。遠隔医療は誰にでも利用可能であるわけではなく、2020年の現在でも誰もがインターネットを利用できるわけではないため、格差という大きな問題があります。肺癌の場合、患者さんには高齢層集団があり、これらの患者さんの大部分はスマートフォンを使用できず、スカイプやズームなどもうまく使いこなせないのが現状です。そのことにも学習曲線が必要だと思えます。もう一つは、TERAVOLTで、免疫療法を受けている患者さんや標的薬剤の投与を受けている患者さんは、化学療法や化学療法と組み合わせた治療を受けている患者さんと比較して、COVID-19による死亡リスクが低いことが示されている点です。将来、これらの患者さんに見られる異なるリスクに基づいてガイドラインを形成できることを期待しています。

未承認医薬品や、承認医薬品の未承認の使用について講演者が考察を行うことがあります。そのような状況は、少なくとも1法域における承認状況を反映している可能性があります。講演者は、適応外使用や未承認使用についての言及を必ず開示するよう、touchIMEにより助言されています。touchIMEの活動においてこれらの製品や使用方法が言及されても、未承認製品や未承認の使用法の推薦がtouchIMEによってなされたり暗示されたりするものではありません。touchIMEは、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません。

本コンテンツは医療従事者向けです。

発行日：2020年9月

COVID-19後の肺がんの管理

不要な通院を減らすため、パンデミック後はサテライト診療を利用する可能性がある

- 特に高齢の患者について、インターネットおよび必要な技術への利用可能性を考慮する必要がある
- 肺がん患者の診断時の年齢の中央値はほぼ70歳である

化学療法がCOVID-19へ与える潜在的な影響を考慮するための、新たなガイドラインが必要となるだろう

- 化学療法群が死亡リスクの増加と関連する一方で、免疫療法またはTKIでは関連しない¹

COVID-19: コロナウイルス感染症 2019-nCoV. シンポジウム報告書.
1. Hsu L, et al. ASCO 2020 パートン会議での発表. 2020年. [論文要約18A111].

touch
ONCOLOGY

略語

APC: 抗原提示細胞、CD8: 分化抗原群8、COVID: 新型コロナウイルス感染症、CRP: C反応性蛋白、CTLA-4: 細胞傷害性Tリンパ球抗原4、GM-CSF: 顆粒球単球コロニー刺激因子、IL-1: インターロイキン-1、IL-1RAP: インターロイキン-1受容体アクセサリ蛋白質、

IL-1β: インターロイキン-1β、IL-6: インターロイキン-6、LAG-3: リンパ球活性化遺伝子-3、NK: ナチュラルキラー、NSCLC: 非小細胞肺癌、PD-1: プログラム細胞死-1、PD-L1: プログラム細胞死リガンド-1、TGFβ: トランスフォーミング増殖因子-β、VEGF: 血管内皮増殖因子