

NSCLC免疫療法における新しい展望



免責事項

- ・未承認の製品や、承認済みの製品の未承認の使用法が講演者によって論じられる場合があります。そのような状況は、単一または複数の法域における承認ステータス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法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法の推薦が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。

肺癌の免疫療法の 将来を評価する

Dr Marina Garassino

呼吸器腫瘍科主任
National Cancer Institute of Milan、
イタリアミラノ



抗腫瘍免疫1-3

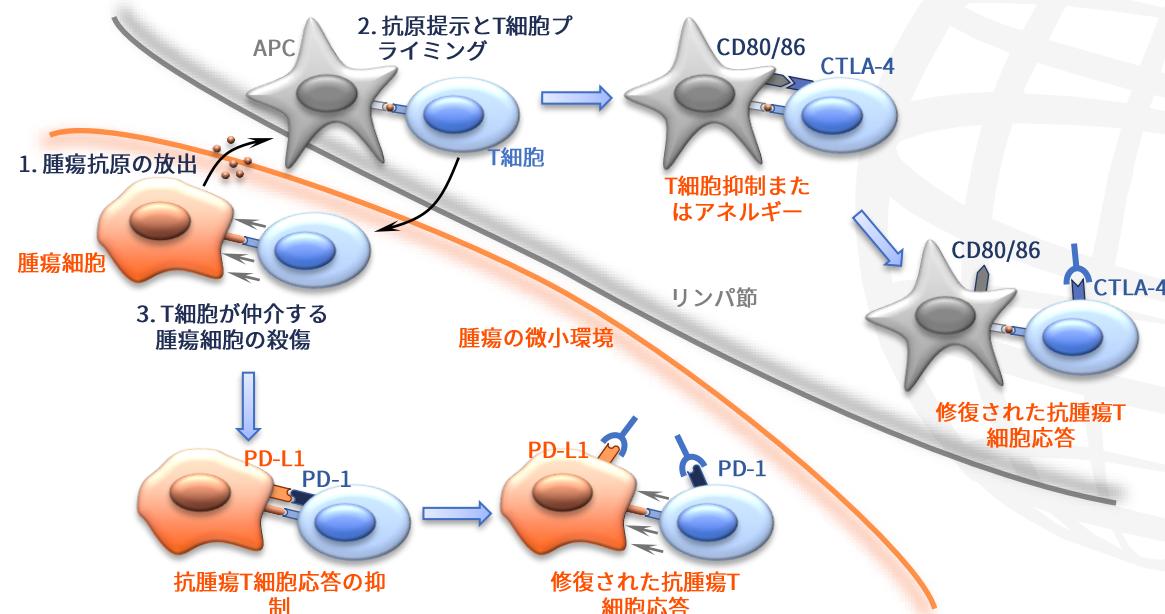
PD-L1、PD-1およびCTLA-4

- PD-1およびCTLA-4はTリンパ球上に発現する抑制性免疫調整受容体です
- CD80/86がCTLA-4に、あるいはPD-L1がPD-1に結合すると、T細胞応答を抑制し免疫が介する組織への損傷を予防します

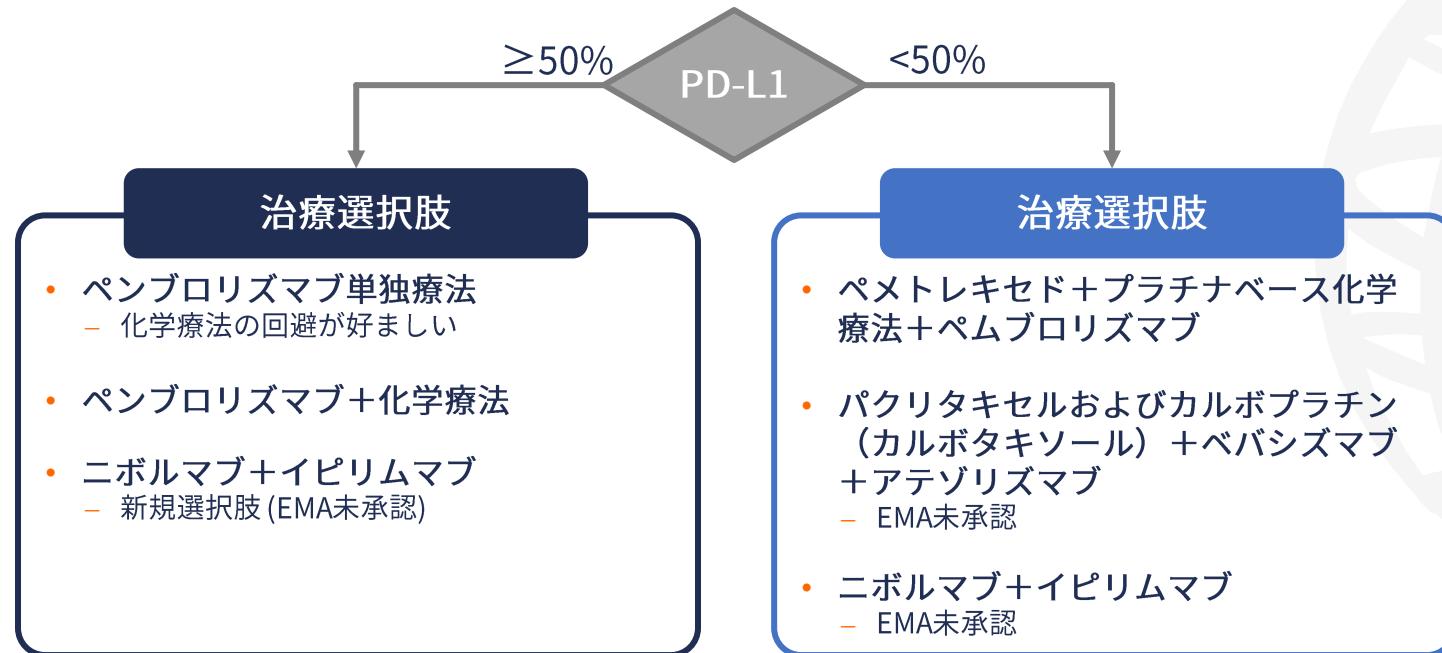
！ PD-1/PD-L1およびCTLA-4経路は、腫瘍の免疫逃避するのを助けることから、免疫療法の標的となる可能性があります

標的	薬剤
PD-1	ニボルマブ、ペンブロリズマブ、セミプリマブ
PD-L1	アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ
CTLA-4	イピリムマブ

腫瘍免疫逃避およびチェックポイント阻害剤



進行（ステージ4）NSCLCの治療における チェックポイント阻害剤の使用について^{1,2}



CTLA-4、細胞毒性Tリンパ球抗原-4; EMA、欧州医薬品庁; NSCLC、非小細胞肺癌; PD-1、プログラム死-1; PD-L1、プログラム死リガンド-1。
1. Planchard D, et al. Ann Oncol. 2018;29(Suppl. 4):iv192-237; 2. Akamatsu H, et al. Int J Clin Oncol. 2019;24:731-70.

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カ月 (合計)
- OS=26.9カ月 (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カ月
- 化学療法: OS=13.9カ月

以下への抵抗性 PD-L1/PD-1遮断

一次抵抗または

獲得耐性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、非小細胞肺がん; OS、全生存率; PD-L1、プログラム死リガンド-1。

1. Peters S, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2781–9; 2. Hellmann MD, et al. *N Engl J Med.* 2019;381:2020–31; 3. Sharma P, et al. *Cell.* 2017;168:707–23;

4. Chocarro de Erauso L, et al. *Front Pharmacol.* 2020;11:1–13.

NSCLCの免疫療法の将来

早期ステージでのNSCLCの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
- 腫瘍隨伴マクロファージ
- 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、哺乳類のラバマイシン標的; NSCLC、非小細胞肺がん; PD-1、プログラム死-1; PD-L1、プログラム死リガンド-1; PI3K、ホスホイノシチド 3-キナーゼ。

1. Indini 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:S160–4.

腫瘍微小環境における未開発の可能性

Prof. Sebastian Kobold

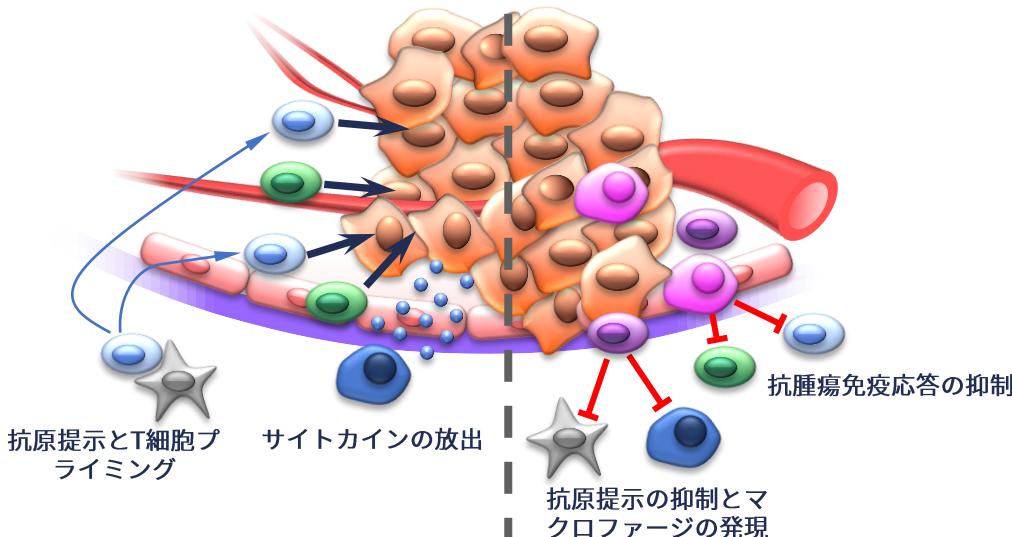
医学部教授、
実験免疫腫瘍学、
Ludwig-Maximilians-University of Munich,
ドイツ、ミュンヘン



腫瘍微小環境1-4

抗腫瘍免疫応答

生理学的条件下では、微小環境内の免疫細胞は原発腫瘍の確立を制限します

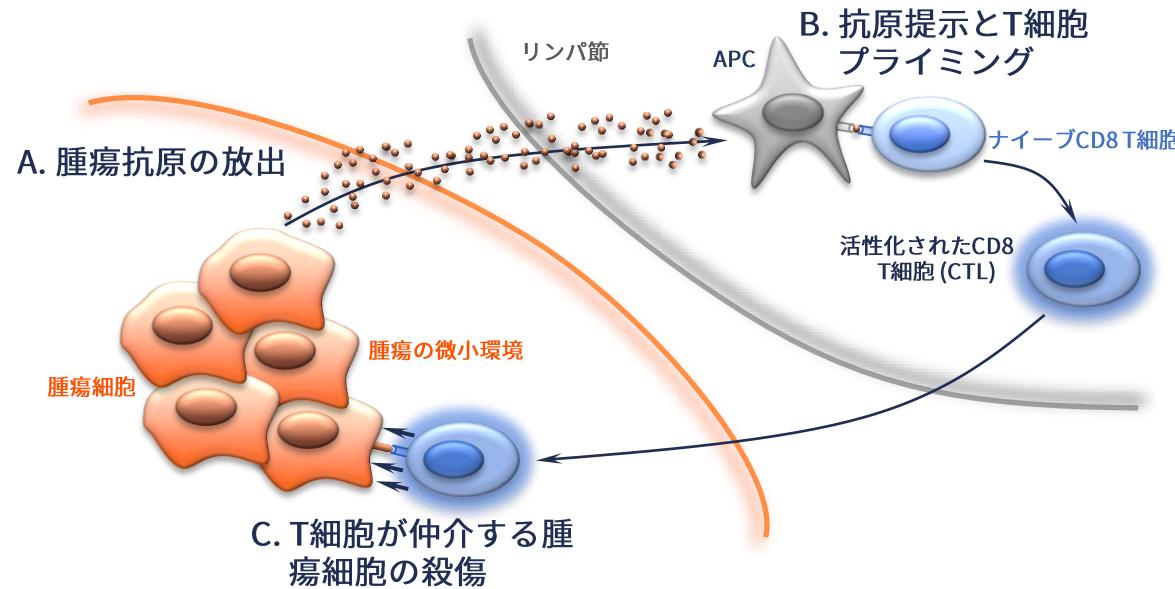


免疫逃避

腫瘍の進行中、局所環境の変化が周囲の細胞の表現型に影響し、腫瘍に対する効果的な免疫応答を阻害します



腫瘍免疫サイクル^{1,2}



APC、抗原提示細胞; CD、分化クラスター; CTL、細胞毒性Tリンパ球。

1. Kim HC, Choi C-M. *Tuberc Respir Dis*. 2020;83:14–9; 2. Pio R, et al. *Front. Immunol*. 2019;10:774.

免疫療法は腫瘍内の免疫サイクルを標的とします

PD-1/PD-L1

IFN- γ に応答して腫瘍細胞がPD-L1を亢進するT細胞上でPD-L1がPD-1に結合すると、T細胞のアポトーシス、アネルギーおよび疲弊の原因となる。¹⁻³

LAG-3

LAG-3は、TregおよびアネルギーCD4ヘルパーT細胞上の両方に発現する。LAG-3は、MHCクラスIIに結合しCD4 T細胞の活性化を阻害する。⁴

TGF- β

腫瘍微小環境内のTGF- β シグナルは、腫瘍T細胞の排除およびPD-1/PD-L1遮断への応答の低下の原因となる。⁶

CTLA-4

CTLA-4は、Tregsによって発現し、T細胞によって亢進される可能性がある。CTLA-4は、感染や腫瘍に対する免疫応答を低下させる。³

IL-1 β

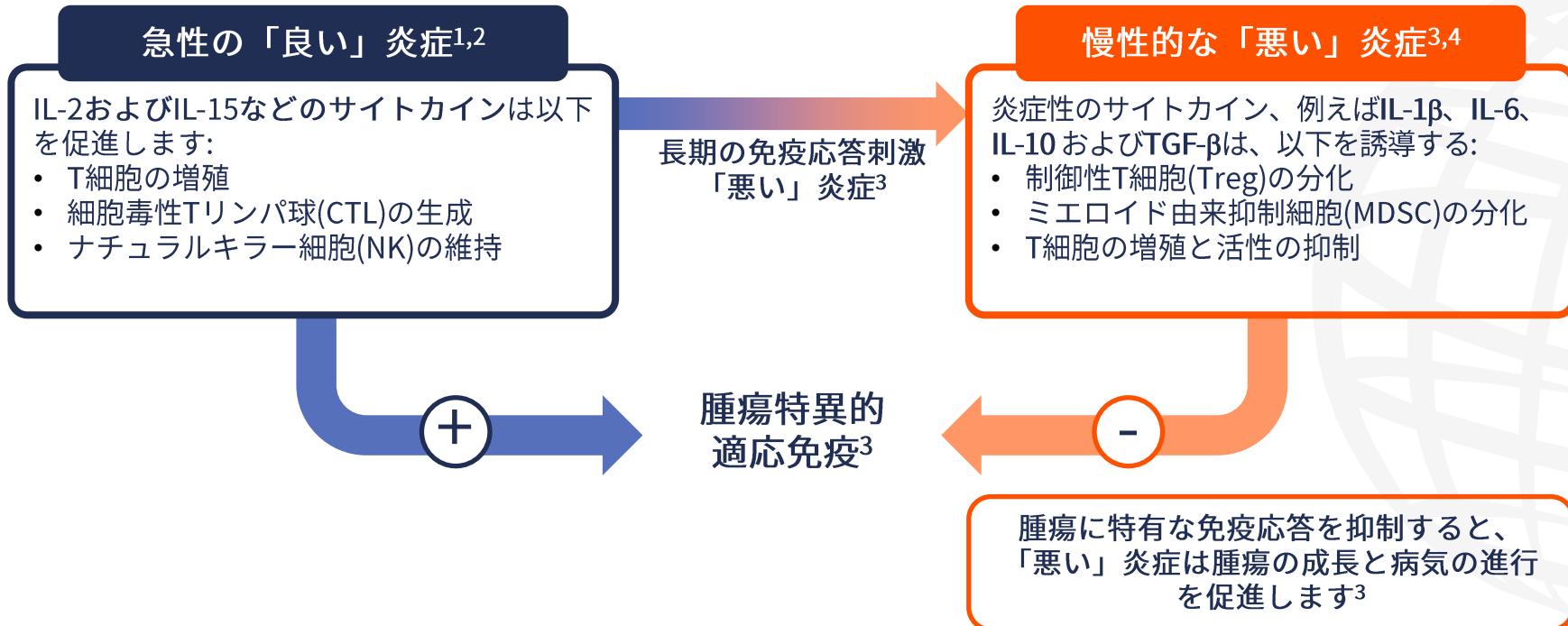
IL-1 β の過剰発現は、炎症に関わる腫瘍侵襲性を亢進し、細胞増殖や血管形成を促進する。⁵

CCL21

CCL21は、腫瘍微小環境内で免疫細胞の局在化を促進するケモカインである。⁷

CCL21、C-Cケモカインリガンド21; CD: 分化クラスター; CTLA-4、細胞毒性Tリンパ球抗原4; IFN- γ 、インターフェロン- γ ; IL-1 β 、インターロイキン-1 β ; LAG、リンパ球活性遺伝子; MHC、主要組織適合性複合体; PD-1、プログラム死-1; PD-L1、プログラム死リガンド-1; TGF- β 、トランスフォーミング増殖因子 β ; Treg、制御性T細胞。
1. Pio R, et al. *Front. Immunol.* 2019;10:774; 2. Zou W, et al. *Sci Transl Med.* 2016;8:328rv4; 3. Seidel JA, et al. *Front Oncol.* 2018;8:1-14; 4. He Y, et al. *Cancer Sci.* 2016;107:1193-7; 5. Garon EB, et al. *JTO Clin Res Reports.* 2020;1:100001; 6. Ganesh K, et al. *Immunity.* 2018;48:626-8; 7. Tang H, et al. *Cancer Lett.* 2016;370:85-90.

「良い」炎症と「悪い」炎症

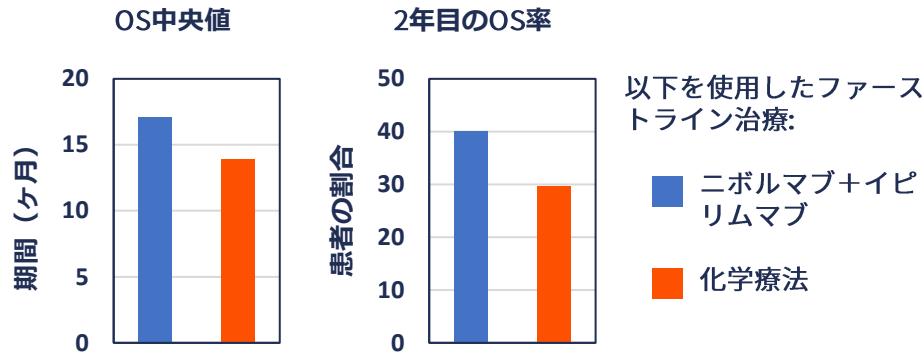


IL-1 β 、インターロイキン-1 β ; IL-2、インターロイキン-2; IL-6、インターロイキン-6; IL-10、インターロイキン-10; IL-15、インターロイキン-15; TGF- β 、トランスフォーマー成長因子 β 。
1. Waldmann TA. *Cancer Immunol Res*. 2015;3:219-27; 2. Zhang C, Liu Y. *Front Immunol*. 2020;11:1-20; 3. Wang D, DuBois RN. *Carcinogenesis*. 2015;36:1085-93;
4. Mantovani A, et al. *Immunol Rev*. 2018;281:57-61.

NSCLCにおける免疫療法の新たな標的

細胞関連標的

PD-1 +
CTLA-4¹



- 異なるステージと異なる治療歴のNSCLC患者を対象とするニボルマブとイピリムマブの併用療法は、現在臨床試験が進んでいます^{2,3}

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、リンパ球活性遺伝子3; NSCLC、非小細胞肺がん; 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;381:2020-3; 2. Remon J, et al. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4893-904; 3. Kooshkaki O, et al. *Int J Mol Sci*. 2020;21:4427;
4. NCT03625323. ClinicalTrials.gov識別番号ごとに掲載されている臨床試験 (2020年8月17日アクセス)。

NSCLCにおける免疫療法の新たな標的

可溶性の標的

TGF- β

- 第I/II相試験NCT02581787では、早期NSCLCを対象として放射線治療との併用で阻害効果を評価中です。¹

IL-1 β

- 心血管リスクのある患者での第III相試験(CANTOS、NCT01327846)では、IL-1 β 経路の阻害は肺がんの発生率および肺がんによる死亡率を低減しました^{2,3}
- 複数の第III相試験ではNSCLCの患者におけるIL-1 β 遮断を評価中です。⁴

IL-1 β 、インターロイキン-1 β ; NSCLC、非小細胞肺がん; TGF- β 、トランスフォーマー成長因子 β 。

1. NCT02581787; 2. NCT01327846; 3. Ridker PM, et al. *Lancet*. 2017;390:1833-42; 4. Litmanovich A, et al. *Oncol Ther*. 2018;6:109-27.
ClinicalTrials.gov識別番号ごとに掲載されている臨床試験 (2020年8月17日アクセス)。

IL-1は固形癌の進歩の鍵となるか？

Prof. Fabrice Barlesi

医学部教授、
医学および臨床研究主任、
Gustave Roussy,
フランス、ヴィルジュイフ



IL-1群タンパク質およびその機能

IL-1群¹

IL-1群	炎症への影響
IL-1 α	+
IL-1 β	+
IL-1Ra	-
IL-18	+
IL-33	+
IL-36 α	+
IL-36 β	+
IL-36 γ	+
IL-36Ra	-
IL-37	-
IL-38	-

IL-1 α およびIL-1 β 生成²

IL-1 α は、数多くの細胞タイプによって発現し細胞壊死によって放出されて、アラミンとして機能します

IL-1 β は、単球、マクロファージおよび樹状細胞によって生成され、パイロトーシス中に大きな細胞膜孔から放出されます

標的細胞

標的遺伝子発現 → 免疫および炎症応答

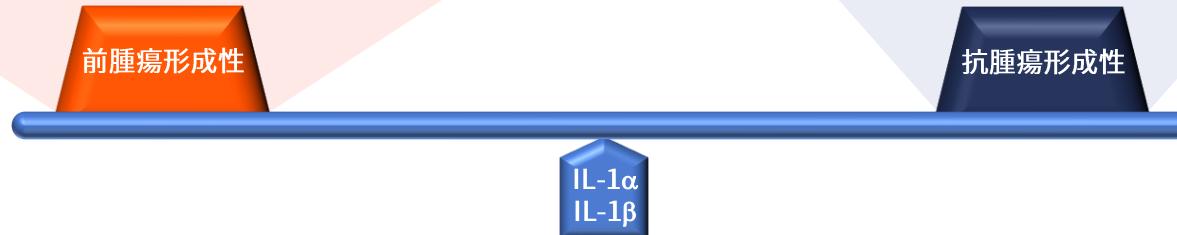
IL-1、インターロイキン-1; IL-1 α 、インターロイキン-1 α ; IL-1 β 、インターロイキン-1 β ; IL-1R1、インターロイキン-1 受容体 1; IL-1Ra、インターロイキン-1 受容体拮抗体; IL-1RAP、インターロイキン-1 受容体アクセサリー蛋白; IL-1R3、インターロイキン-1 受容体 3; IL-18、インターロイキン-18; IL-33、インターロイキン-33; IL-36 α 、インターロイキン-36 α ; IL-36 β 、インターロイキン-36 β ; IL-36 γ 、インターロイキン-36 γ ; IL-37、インターロイキン-37; IL-38、インターロイキン-38。

1. Dinarello CA. *Immunol Rev*. 2018;281:8-27; 2. Garon EB, et al. *JTO Clin Res Reports*. 2020;1:100001.

癌におけるIL-1異常1-3

腫瘍への効果:	以下へのエビデンス:
血管形成	線維肉腫、肺癌、膵臓癌、メラノーマ、乳癌
脱分化	乳癌
浸潤および転移	頭頸部扁平上皮癌、胃癌、膵臓癌、乳癌、肺癌、大腸癌
増殖	膵臓癌、乳癌、線維肉腫
腫瘍促進性炎症	膵臓癌、線維肉腫
TME調節	乳癌

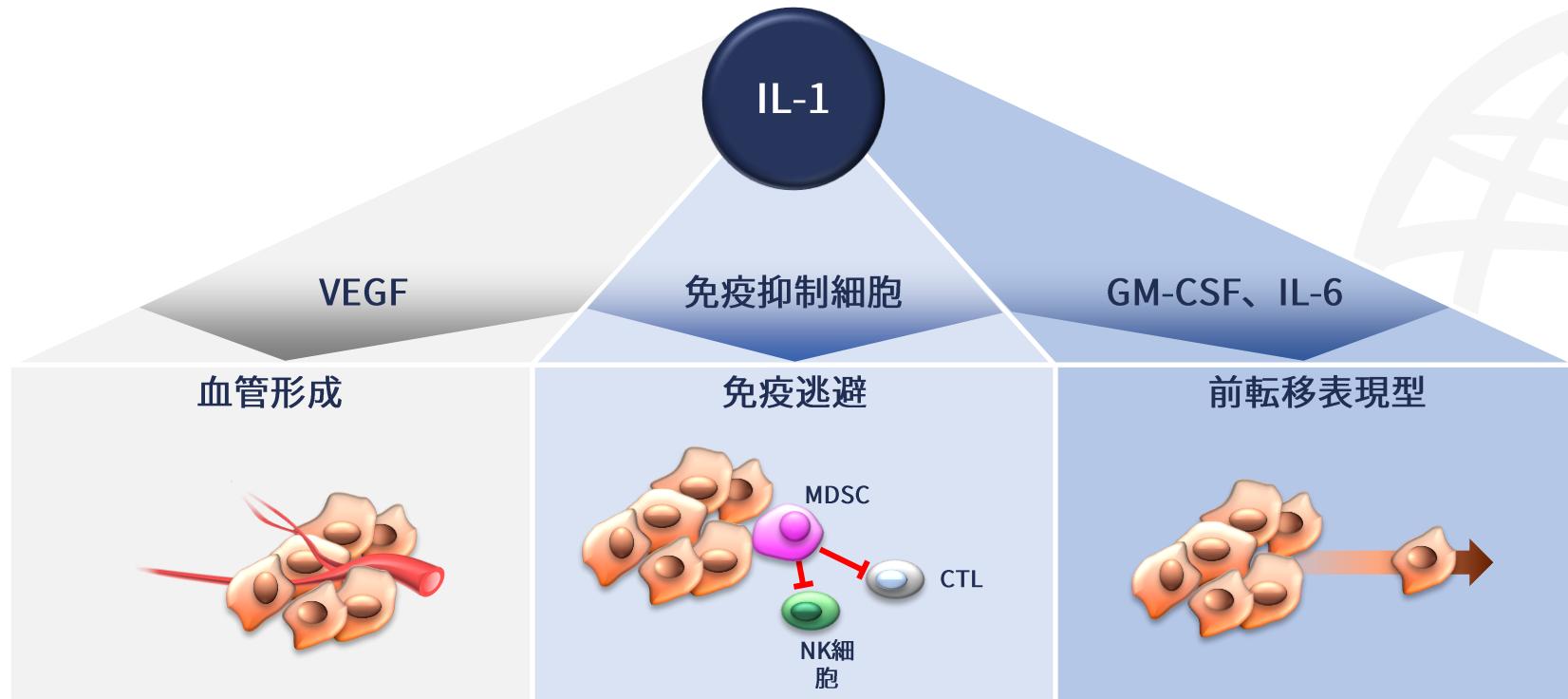
腫瘍への効果:	以下へのエビデンス:
免疫細胞補強	線維肉腫、リンパ腫、B細胞ミエローマ
増殖	乳癌、メラノーマ、膵臓癌
転移	乳癌



IL-1、インターロイキン-1; IL-1 α 、インターロイキン-1 α ; IL-1 β 、インターロイキン-1 β ; TME、腫瘍微小環境。

1. Van Gorp H, Lamkanfi M. EMBO Rep. 2019;20:1–15; 2. Garon EB, et al. JTO Clin Res Reports. 2020;1:100001; 3. Baker KJ, et al. Front Immunol. 2019;10:1197.

癌におけるIL-1異常¹



CTL、細胞毒性T細胞; GM-CSF、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子; IL-1、インターロイキン1; IL-6、インターロイキン-6; MDSC、ミエロイド由来抑制細胞; NK、ナリュラルキラー;
VEGF、血管内皮成長因子。
1. Van Gorp H, Lamkanfi M. EMBO Rep. 2019;20:1–15.

・・・ 固形癌治療のためのIL-1標的治験薬

IL-1 β シグナル阻害薬

カナキヌマブ IL-1に対するmAb β

- NCT03447769、第III相、NSCLC¹
- NCT03631199、第III相、NSCLC²
- NCT03626545、第III相、NSCLC³
- NCT03968419、第II相、NSCLC⁴
- NCT02900664、第I相、CRC、乳がん、NSCLC⁵
- NCT03742349、第I相、乳がん⁶
- NCT04028245、第I相、腎細胞がん⁷

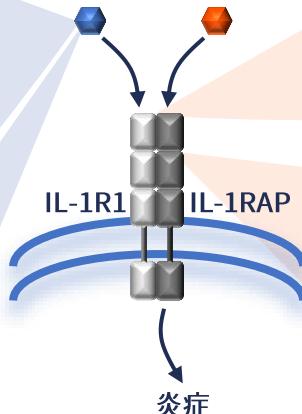
ゲボキズマブ IL-1に対するmAb β

- NCT03798626、第I相、転移性大腸がん、胃食道および腎臓がん⁸

IL-1 α およびIL-1 β シグナル阻害薬

アナキンラ リコンビナント IL-1R阻害薬

- NCT01624766、第I相、進行がん、⁹
- NCT02550327、第I相、膵臓がん¹⁰



CAN04 IL-1RAPを標的としたmAb

- NCT03267316、第I/II相、NSCLC、膵管腺がん、トリプルネガティブ乳がん、CRC¹¹
- NCT04452214、第I相、NSCLC、尿路上皮がんがん、悪性メラノーマ、HNSCC¹²

CRC、大腸癌; HNSCC、頭頸部非扁平細胞癌; IL-1, インターロイキン-1; IL-1 α 、インターロイキン-1 α ; IL-1 β 、インターロイキン-1 β ; IL-1R、インターロイキン-1受容体; IL-1RAP、インターロイキン-1受容体アセサリー蛋白; mAb、モノクローナル抗体; NSCLC、非小細胞癌。

1. NCT03447769; 2. NCT03631199; 3. NCT03626545; 4. NCT03968419; 5. NCT02900664; 6. NCT03742349; 7. NCT04028245; 8. NCT03798626; 9. NCT01624766; 10. NCT02550327; 11. NCT03267316; 12. NCT04452214. ClinicalTrials.govに識別番号ごとに掲載されている臨床試験(2020年8月25日アクセス)。

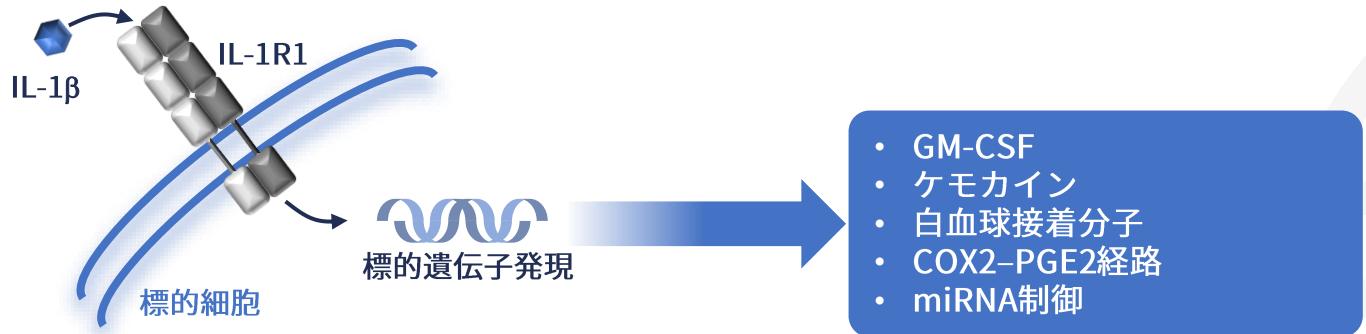
NSCLC免疫療法における 将来的選択肢としてのIL-1 β

エドワード・ガロン博士

内科学教授、胸部腫瘍学プログラムディレクター
カリフォルニア大学ロサンゼルス校
デイヴィッド・ゲフィン医科大学院、米国カリフォルニア州



免疫療法の標的としてのIL-1 β ¹



自己炎症性症候群治療用として承認されているIL-1シグナル標的薬

リロナセプト 組換えIL-1R融合タンパク質

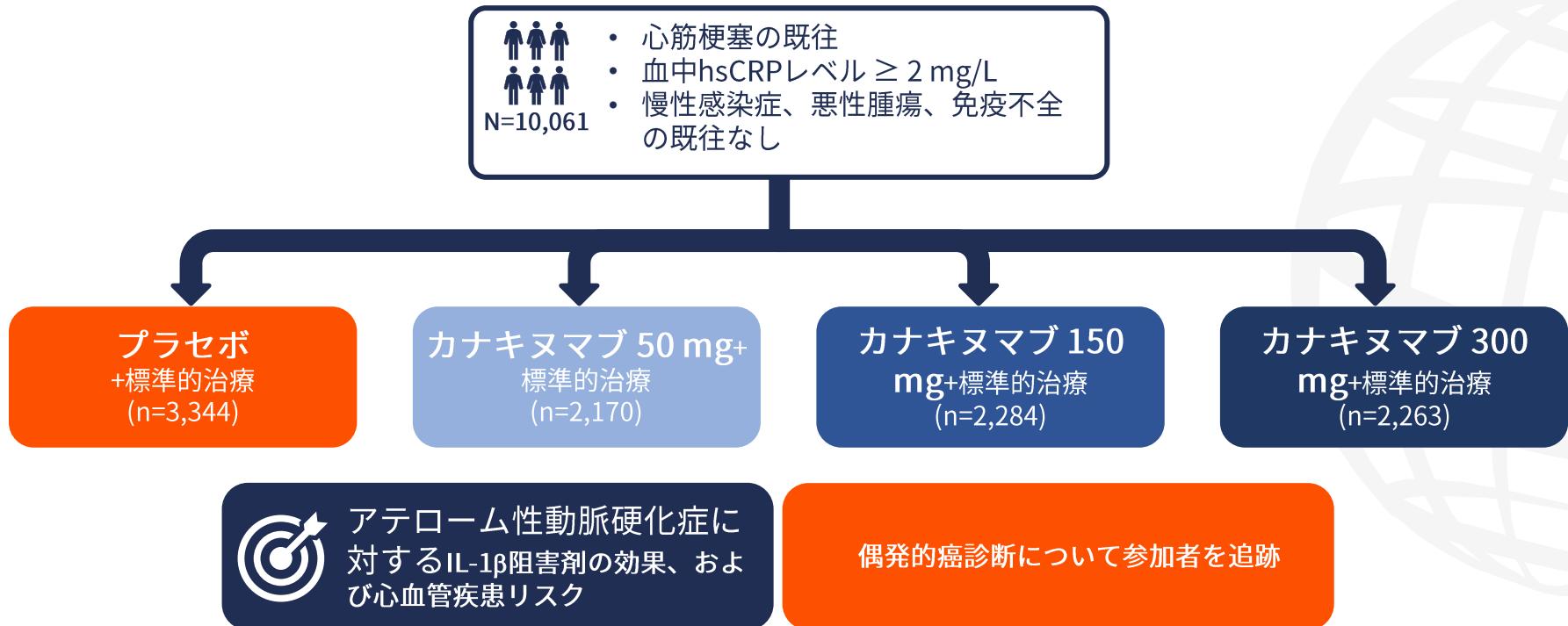
アナキンラ 組換えIL-1R阻害薬

カナキヌマブ 抗IL-1 β モノクローナル抗体

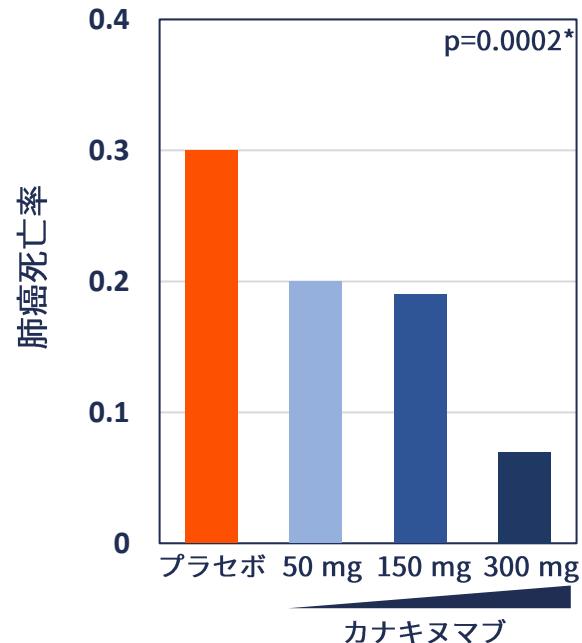
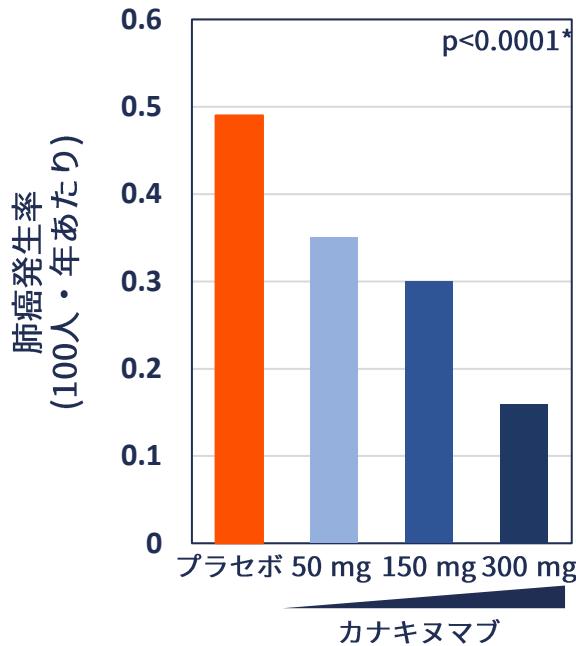
- MDSCの動員
- 腫瘍侵襲性の促進
- 免疫抑制と免疫回避
- アポトーシス抵抗性
- 血管形成の促進

COX2、シクロオキシゲナーゼ2; IL-1 β 、インターロイキン-1ベータ; IL-1R、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刺激因子; MDSC、ミエロイド由来抑制細胞; miRNA、マイクロリボ核酸; PGE2、プロスタグランジンE2。
1. Garon EB, et al. JTO Clin Res Reports. 2020;1:100001.

CANTOS: 試験デザイン¹

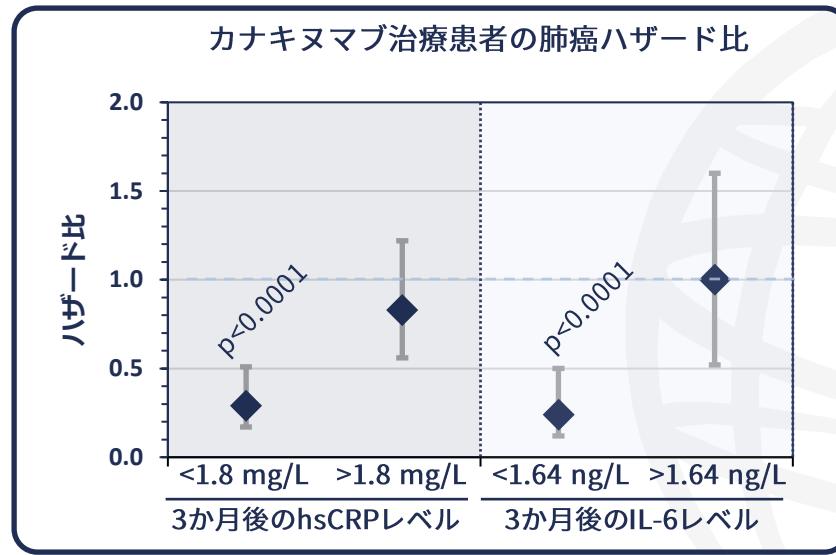
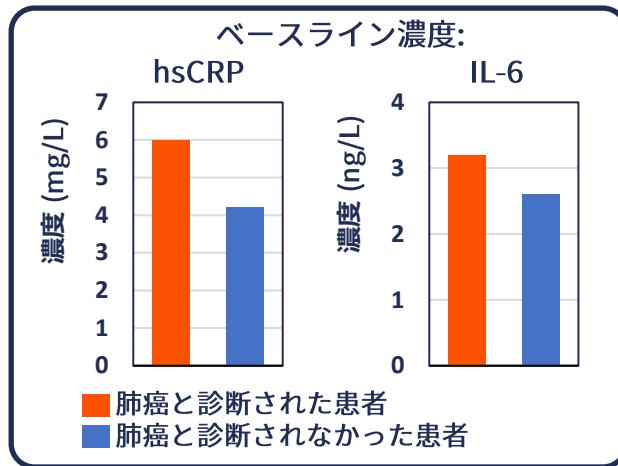


CANTOS:臨床転帰1



!
● カナキヌマブは肺癌の発生率と死亡率を下げる可能性がある

CANTOS: バイオマーカー分析¹



肺癌におけるカナキヌマブの利点は、hsCRPとIL-6の血漿レベルが低い患者でのみ認められた

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
<ul style="list-style-type: none">N=1,500 (推定; 登録中)ステージII-IIIAおよびIIIB、完全切除NSCLC	<ul style="list-style-type: none">N=673 (実値; 登録中でない)進行NSCLCまたは転移性NSCLC治療歴なし	<ul style="list-style-type: none">N=245 (実値; 登録中でない)NSCLCPD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤およびPt化学療法による治療歴あり
補助治療としてカナキヌマブ 対 プラセボ	カナキヌマブ + ペンブロ+ Pt化学療法 対 プラセボ + ペンブロ + Pt化学療法	カナキヌマブ + ドセタキセル 対 プラセボ + ドセタキセル

早期臨床試験

CANOPY-N ⁴ 第II相 NCT03968419	CANFOUR ⁵ 第I/II相 NCT03267316	CAN04CLIN002 ⁶ 第I相 NCT04452214
<ul style="list-style-type: none">早期NSCLCカナキヌマブ単独またはペンブロとの併用	<ul style="list-style-type: none">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	<ul style="list-style-type: none">NSCLCなどの固形腫瘍CAN04 (抗IL-1RAP mAb) ペンブロの併用

IL-1 β 、インターロイキン-1ベータ; IL-1RAP、インターロイキン-1受容体アクセサリーたんぱく質; mAb、モノクローナル抗体; NSCLC、非小細胞肺癌; ペンブロ、ペニプロリズマブ; PD-1、プログラムされた細胞死-1; PD-L1、プログラムされた細胞死リガンド-1; 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識別番号別に掲載されている臨床試験 (2020年9月3日アクセス)。

COVID-19および肺がん管理

Dr Marina Garassino

呼吸器腫瘍科主任

National Cancer Institute of Milan、
イタリアミラノ



COVID-19、2019年コロナウィルス感染症。

COVID-19の肺がん患者への影響



TERAVOLT試験^{1,2}: - 登録が進行中

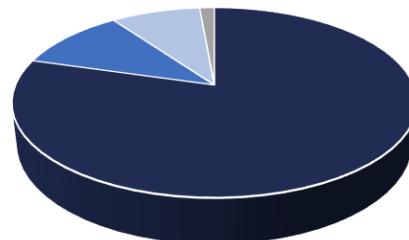
- COVID-19の診断を受けた胸部がん患者 (N=400) についてのデータ

334名の患者が入院

33名がICUへ入院

20名の患者が人工呼吸器を装着

141名が死亡 (35.5%)



■ COVID-19由来の合併症のみ

■ がんの進行のみ

■ COVID-19およびがんの進行による合併症

■ 未知

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と肺がん患者のケア



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

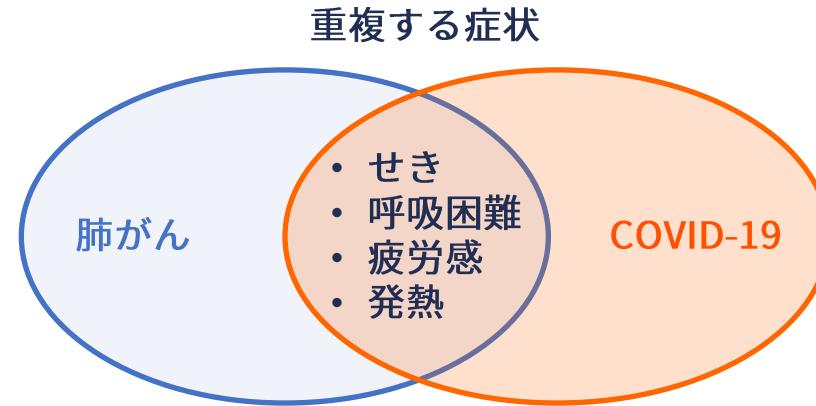
スクリーニング

- 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年コロナウィルス感染症。

- European Society for Medical Oncology. COVID-19時代の推奨を適応した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26日);
- British Thoracic Society. COVID-19パンデミック中の肺癌および中皮腫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26日アクセス);
- Mori M, et al. Surg Today. 2020;50:794–808.

COVID-19と肺癌の画像診断¹⁻⁴



- COVID-19肺炎のX線画像は、肺癌患者のCT所見と重複する可能性がある¹
- 肺がんおよびCOVID-19の診断の識別には、標本または血清学的検査が必要とされるであろう

ESMO、European society for medical oncology; COVID-19、コロナウィルス感染症2019; CT、コンピュータ断層撮影。

1. Calabro L, et al. *Lancet Respir Med.* 2020;8:542-4; 2. European Society for Medical Oncology. COVID-19時代の推奨を適応した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26日アクセス); 3. British Thoracic Society. 肺癌におけるCsの差別化: Cancer vs. COVID. 参照 www.bto.org/latest/covid-19-information-for-thoracic-oncology-healthcare-professionals/ (2020年8月26日アクセス); 4. Pasikhova Y, et al. *Cancer Control.* 2017;24:193-7.

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

- 化学療法歴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