

NSCLCにおける IL-1 β 経路のターゲティング： 今後の展望

免責事項

- 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

専門家委員会



Dr Pilar Garrido

腫瘍内科准教授
University of Alcalá,
胸部腫瘍科長
University Hospital Ramón y Cajal,
スペイン、マドリード



Dr Barbara Melosky

医学部教授、
University of British Columbia,
腫瘍内科医
BC Cancer,
Vancouver, Canada



Dr Alastair Greystoke

臨床医学上級講師、
名誉顧問
Sir Bobby Robson Clinical
Trials Unit,
Freeman Hospital,
ニューカースル・アポン・
タイン、英国

議題

NSCLC治療の現状

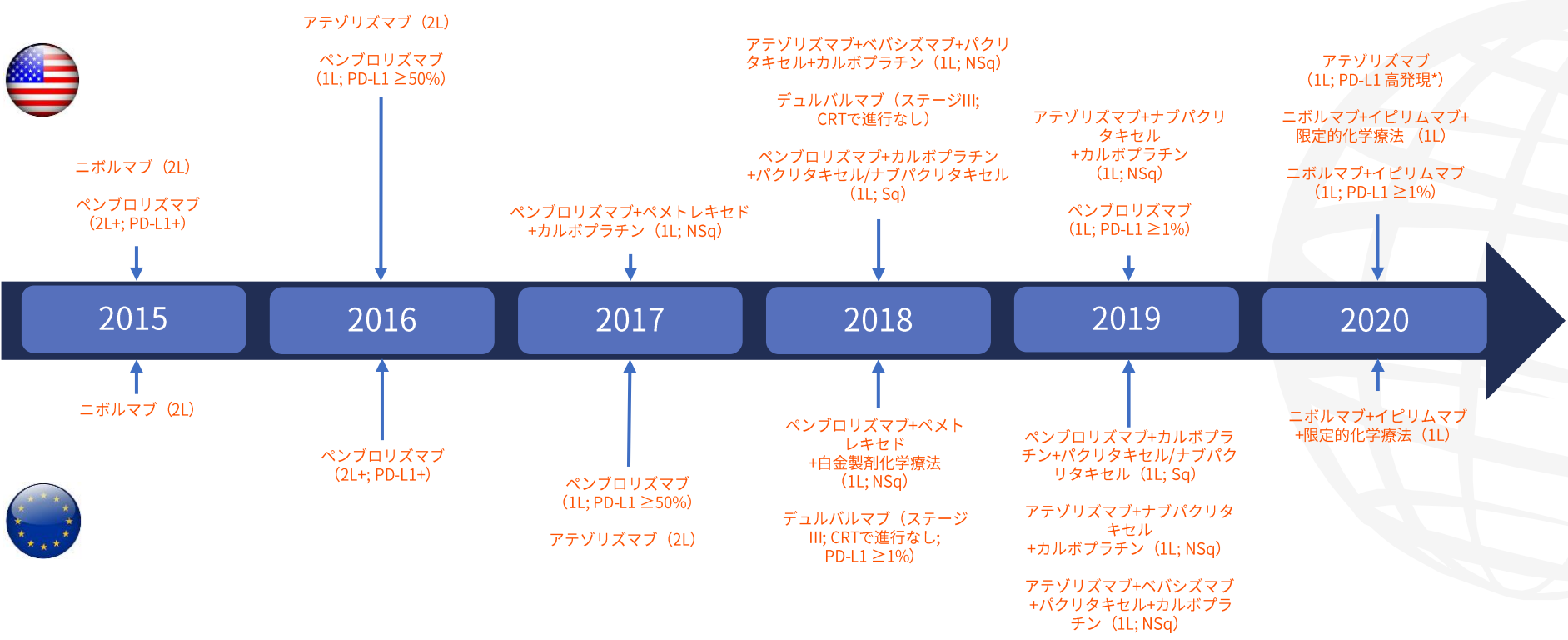
NSCLCにおけるIL-1 β 経路のターゲティングの根拠と臨床開発中の薬剤

NSCLCの管理においてIL-1 β はどのように阻害されるのか？



NSCLC治療の現状

NSCLCの免疫チェックポイント阻害療法



* PD-L1陽性細胞が腫瘍細胞の50%以上または、PD-L1陽性腫瘍浸潤免疫細胞が腫瘍領域の10%以上を占めている。
 1L、第1選択; 2L、第2選択; CRT、化学放射線療法; NSCLC、非小細胞肺がん; NSq、非扁平上皮; PD-L1、プログラム細胞死リガンド1; Sq、扁平上皮。
 承認情報は次のURLで入手できる：米国食品医薬品局www.fda.govおよび欧州医薬品庁www.ema.europa.eu。

進行NSCLCのICI単剤療法の5年生存率

治験	チェックポイント阻害剤	治療歴	PD-L1発現	患者数	5年 OS (%)
CA209-003 ¹	ニボルマブ	治療歴あり	すべて	129	16
CheckMate 057 +017 ²⁻⁴	ニボルマブ	治療歴あり	すべて	427	13.4
KEYNOTE-001 ⁵	ペンブロリズマブ	治療歴あり 治療歴なし	すべて TPS ≥1%	449 101	15.5 23.2
KEYNOTE-024 ⁶	ペンブロリズマブ	治療歴なし	TPS ≥50%	154	31.9

ICIでは長期的なOSの利点と持続的応答だけでなく忍容性のある安全性プロファイルも得られるが、一部の患者集団に限られる

ICI、免疫チェックポイント阻害剤; NSCLC、非小細胞肺癌; OS、全生存率; PD-L1、プログラム細胞死リガンド1;

TPS、PD-L1免疫染色による腫瘍細胞における陽性率。

1. Gettinger S, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36:1675–84; 2. Borghaei H, et al. *J Clin Oncol*. 2021;JCO2001605. doi:10.1200/JCO.20.01605 (Online ahead of print);

3. Brahmer J, et al. *N Engl J Med*. 2015;373:123–35; 4. Borghaei H, et al. *N Engl J Med*. 2015.373:1627–39; 5. Garon E, et al. *J Clin Oncol*. 2019;37:2518–27;

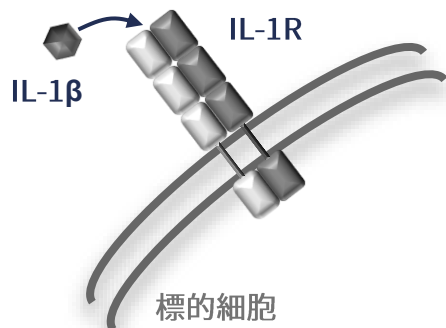
6. Brahmer JR, et al. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 4):S1142–215.



NSCLCの治療でIL-1 β を標的とすること
の根拠と臨床開発中の薬剤

免疫療法の標的としてのIL-1 β

IL-1 β は炎症誘発性サイトカインであり、標的細胞の表面でIL-1R1に結合する。¹



IL-1 β が腫瘍形成を促進するメカニズム：

- 上皮間葉転換の調節¹
- 腫瘍の増殖、浸潤性、転移および血管新生¹
- アポトーシス抵抗性¹
- 免疫抑制性腫瘍微小環境を促進²

癌の臨床試験中のIL-1標的薬

薬剤	作用機序	臨床試験の相	腫瘍部位
アナキンラ ¹	組換えIL-1Ra	I	再発または難治性 進行がん
カナキヌマブ ²⁻⁵	(抗IL-1 β モノクローナル抗体)	II,III	NSCLC
CAN04 ^{6,7} (ニダニリマブ)	抗IL-1Rアクセサリータンパク質抗体	I,II	NSCLCなどの固形腫瘍
ゲボキズマブ ^{8,9}	抗IL-1 β アロステリックモノクローナル 抗体	I	転移性結腸直腸癌、 胃食道癌および 腎癌
アイスナキンラ ¹⁰	IL-1 β /IL-1Ra融合タンパク質	I	転移性または切除不能な進行性 固形腫瘍

IL-1 β 、インターロイキン-1ベータ; IL-1Ra、インターロイキン-1受容体拮抗薬; IL-1R、インターロイキン-1受容体; mAb、モノクローナル抗体;
NSCLC、非小細胞肺癌。
1. NCT01624766; 2. NCT03447769; 3. NCT03968419; 4. NCT03631199; 5. NCT03626545; 6. NCT04452214; 7. NCT03267316; 8. NCT03798626;
9. Issafras H, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;348:202-159; 10. NCT04121442.
Clinicaltrials.gov (2021年2月2日アクセス) から入手できる臨床試験情報。



NSCLCの管理において、
どのようにIL-1 β を阻害できるか

NSCLCの治療のためにIL-1 β 標的薬を探索する 臨床試験

単剤療法

- カナキヌマブvsプラセボ¹
(NCT03447769; CANOPY-A; 補助療法)
- カナキヌマブvsペンブロリズマブvs両剤併用²
(NCT03968419; CANOPY-N; 術前補助療法)
- アイスナキンラ³
(NCT04121442; 用量設定試験; 治療歴 \geq 1)

+化学療法

- カナキヌマブ+ドセタキセル
vs ドセタキセル単剤⁴
(NCT03626545; CANOPY-2; 白金製剤化学療法およびPD-(L)1阻害剤による治療歴あり)
- CAN04+シスプラチン、ゲムシタビン、
またはナブパクリタキセル⁵
(NCT03267316; CANFOUR; 第一または第二選択)

+化学療法+チェックポイント阻害剤

- カナキヌマブ+化学療法+ペンブロリズマブ
vs 化学療法+ペンブロリズマブ⁶
(NCT03631199; CANOPY-1; 第一選択)

+チェックポイント阻害剤

- CAN04+ペンブロリズマブ⁷
(NCT04452214; PD-(L) 1阻害剤を含む
レジメンで進行)

+mTORキナーゼ阻害剤

- エベロリムスおよびアナキンラvsエベロ
リムスまたはデノスマブ⁸
(NCT01624766; 再発/難治性疾患)

Chemo、化学療法; IL-1 β 、インターロイキン-1ベータ; NSCLC、非小細胞肺癌; mTOR、ラパマイシン標的タンパク質。

1. NCT03447769; 2. NCT03968419; 3. NCT04121442; 4. NCT03626545; 5. NCT03267316; 6. NCT03631199; 7. NCT04452214; 8. NCT01624766.

Clinicaltrials.gov (2021年2月2日アクセス) から入手できる臨床試験情報。