

INVITED REVIEW ARTICLE

肺がん免疫療法の今後の方向性

吉田達哉^{1,2}

Future Direction of the Development of Immunotherapy for Lung Cancer

Tatsuya Yoshida^{1,2}¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Experimental Therapeutics, National Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — Immune checkpoint inhibitors (ICIs), such as anti-programmed death receptor-1/programmed death ligand 1 (PD/PD-L1) antibody monotherapy and in combination with chemotherapy, have shown favorable efficacy compared with chemotherapy alone in several phase III trials for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and have become the standard of care. Recently, the indication for ICIs has expanded to include the perioperative treatment for early-stage NSCLC cancer and first-line treatment for small cell lung cancer. However, there are still many cases in which ICIs are not effective, or where resistance is observed after an initial response to ICIs. In addition, the PD-L1 expression on tumor cells, which has been a biomarker of ICIs susceptibility, cannot reliably predict the therapeutic efficacy of immunotherapy. Thus, the further development of novel immunotherapies and identification of biomarkers of ICI susceptibility are warranted. In this article, we review the current status of and issues associated with cancer immunotherapy in lung cancer, the potential utility of novel immunotherapies, such as novel ICIs and bispecific T-cell engager, and the future direction of the development of biomarkers for immunotherapy in lung cancer patients.

(JLCC. 2024;64:2-10)

KEY WORDS — Lung cancer, Immune checkpoint inhibitor, Anti-PD-(L)1 antibody, Anti-CTLA-4 antibody, Bispecific T-cell engager

Corresponding author: Tatsuya Yoshida.

要旨 — 抗 PD-1/L1 (Programmed death receptor-1/Programmed death ligand 1) 抗体などの免疫チェックポイント阻害薬単剤療法および化学療法との併用療法は、進行期非小細胞肺癌患者を対象とした複数の第3相試験によって、標準的な化学療法と比較して、良好な治療成績を示し、進行期非小細胞肺癌患者の初回治療の標準治療となっている。さらに最近では、免疫チェックポイント阻害薬の適応は、早期肺癌における周術期治療および小細胞肺癌患者に対する初回治療にも拡大している。一方で、既存の免疫チェックポイント阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬を含めた複合免疫療法では、治療効果が不十分な症例や一旦奏効はしたが耐性をきたす症例が

数多く存在する。また治療効果予測因子である腫瘍細胞上の PD-L1 発現は、免疫療法の治療効果を確実に予測できるバイオマーカーではないことも問題点となっており、さらなるバイオマーカーの同定が重要となっている。本稿では、肺がんにおけるがん免疫療法の現状と問題点とともに、新規の免疫チェックポイント阻害薬や二重特異性 T 細胞誘導抗体などの新規免疫療法の可能性および免疫療法のバイオマーカー開発の方向性について概説する。

索引用語 — 肺癌, 免疫チェックポイント阻害薬, 抗 PD-1/L1 抗体, 抗 CTLA-4 抗体, 二重特異性 T 細胞誘導抗体

はじめに

近年の悪性腫瘍に対する薬物療法では、殺細胞性抗癌剤、分子標的治療薬に加えて抗 PD-1/L1 (Programmed death receptor-1/Programmed death ligand 1) 抗体など免疫チェックポイント阻害薬 (ICI: Immune checkpoint inhibitor) によるがん免疫療法が、治療の選択肢に加わったことで治療戦略は大きく変化しつつある。

肺癌領域では、既治療の扁平上皮癌を対象とした Checkmate-017 試験において、抗 PD-1 抗体であるニボルマブが、従来の標準治療であったドセタキセルと比較して良好な治療成績を示したのを皮切りに、ICI の有効性を検証する第 3 相試験が数多く行われてきた。特に KEYNOTE-024 試験では、PD-L1 高発現 (TPS: Tumor Proportion Score $\geq 50\%$) の未治療非小細胞肺癌 (NSCLC: Non-small cell lung cancer) 患者を対象として、ペムブロリズマブ単剤治療が、従来の初回標準治療であるプラチナ併用化学療法と比較して、有意に無増悪生存期間 (PFS: Progression free survival) および生存

期間 (OS: Overall survival) の延長効果を示し、ペムブロリズマブ単剤治療が、未治療 NSCLC の標準治療の一つとして認識されるようになった。¹

一方で ICI による単剤治療の治療効果は十分とは言えず、その治療効果を高めるための数多くの治療戦略が開発されてきた。特に進行期 NSCLC 領域では、化学療法、分子標的治療薬と ICI の併用療法 (複合免疫療法) および ICI の併用療法 (抗 PD-1/L1 抗体 + 抗 CTLA-4 [cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4] 抗体) などの治療開発が中心となっており、既に実臨床でも使用可能となっている。さらに最近では、ICI の適応は、進行期 NSCLC だけではなく、早期肺癌の周術期治療、局所進行期 NSCLC における化学放射線治療後の維持療法、進展型小細胞肺癌 (SCLC: Small cell lung cancer) の一次治療などに拡大している (表 1)。

本稿では、肺がんにおけるがん免疫療法の現状とともに、がん免疫療法の問題点および今後の肺がん免疫療法の治療開発の方向性について概説する。

表 1. 肺癌領域で使用可能な ICI とその治療適応

	Stage	組織型	PD-L1 発現ステータス (アッセイ法)	治療レジメン
NSCLC	進行期 (一次治療)	All	TPS $\geq 1\%$ 以上 (22C3)	ペムブロリズマブ
		All	TC3 or IC3 (SP142)	アテゾリズマブ
		All	-	ニボルマブ + イピリムマブ
		Non-Sq	-	カルボプラチン + パクリタキセル + ベバシズマブ + アテゾリズマブ
		Non-Sq	-	カルボプラチン + パクリタキセル + ベバシズマブ + ニボルマブ
		Non-Sq	-	カルボプラチン/シスプラチン + ペメトレキセド + ペムブロリズマブ
		Non-Sq	-	カルボプラチン/シスプラチン + ペメトレキセド + アテゾリズマブ
		Non-Sq	-	カルボプラチン + ナブパクリタキセル + アテゾリズマブ
		Sq	-	カルボプラチン + パクリタキセル (ナブパクリタキセル) + ペムブロリズマブ
		All	-	プラチナ併用療法 + ニボルマブ + イピリムマブ
	All	-	プラチナ併用療法 + デュルバルマブ + トレメリムマブ	
	進行期 (二次治療以降)	All	<1% (28-8)	プラチナ併用療法 + ニボルマブ
		All	-	ニボルマブ
		All	TPS $\geq 1\%$ 以上 (22C3)	ペムブロリズマブ
All		-	アテゾリズマブ	
局所進行期 (化学放射線治療後)	All	-	デュルバルマブ (1年間)	
	周術期 (術後, 術後病期 II ~ IIIA)	All	$\geq 1\%$ 以上 (SP263/22C3)	アテゾリズマブ (1年間)
	周術期 (術前, 臨床病期 IB ~ IIIA)	All	-	プラチナ併用療法 + ニボルマブ (3 サイクル)
SCLC	進展型	-	-	カルボプラチン + エトボシド + アテゾリズマブ
		-	-	カルボプラチン/シスプラチン + エトボシド + デュルバルマブ

NSCLC: 非小細胞肺癌, SCLC: 小細胞肺癌, TPS: Tumor Proportion Score, TC: tumor cells, IC: immune cells, Non-Sq: 非扁平上皮癌, Sq: 扁平上皮癌

表 2. 代表的な進行期 NSCLC 患者を対象とした ICI 単剤または併用療法の第 3 相試験の結果

ICI の種類	治療 ライン	試験名 (対象集団)	患者数	対象群の治療	奏効割合(%)	PFS (月)	OS (月)
ニボルマブ	既治療	CheckMate017 (Sq)	272		20 (vs. 7)	3.5 (vs. 2.8)	9.2 (vs. 6.0)
		CheckMate057 (Non-Sq)	581	vs. ドセタキセル	19 (vs. 12)	2.3 (vs. 4.2)	12.2 (vs. 9.4)
ニボルマブ + イピリムマブ	未治療	CheckMate227	PD-L1 陽性: 1189	vs. ニボルマブ, プラチナ併用療法	35.9 (vs. 27.5, 30.0)	5.1 (vs. 4.2, 5.6)	17.1 (vs. 15.7, 14.9)
			PD-L1 陰性: 550	vs. ニボルマブ + プラチナ併用療法, プラチナ併用療法	27.3 (vs. 37.9, 23.1)	5.1 (vs. 5.6, 4.7)	17.2 (vs. 15.2, 12.2)
ペムプロリズマブ	既治療	KEYNOTE-010 (PD-L1 TPS \geq 1%)	1034	2 mg/kg, 10 mg/kg vs. ドセタキセル	18, 18 (vs. 9)	3.9, 4.0 (vs. 4.0)	10.4, 12.7 (vs. 8.5)
	未治療	KEYNOTE-024 (PD-L1 TPS \geq 50%)	305	vs. プラチナ併用療法	44.8 (vs. 27.8)	10.3 (vs. 6.0)	30.0 (vs. 14.2)
	未治療	KEYNOTE-042 (PD-L1 TPS \geq 1%)	1274	vs. プラチナ併用療法	27 (vs. 27)	5.4 (vs. 6.0)	16.7 (vs. 12.1)
アテゾリズマブ	既治療	OAK	425	vs. ドセタキセル	14 (vs. 13)	2.8 (vs. 4.0)	13.8 (vs. 9.6)
	未治療	IMpower110	572 (PD-L1 高発現: 205)	vs. プラチナ併用療法	38.3* (vs. 26.8)	7.2* (vs. 5.5)	20.2* (vs. 13.1)

*PD-L1 高発現のサブグループ

進行期 NSCLC に対するがん免疫療法の現状

進行期 NSCLC においては、抗 PD-1/L1 抗体の治療効果予測因子である腫瘍細胞上の PD-L1 発現レベルに応じて治療開発が行われてきた。PD-L1 高発現例では、KEYNOTE-024 試験においてペムプロリズマブが、IMpower110 試験においてアテゾリズマブ単剤治療が、プラチナ併用化学療法と比較して良好な治療成績を示し、抗 PD-1/L1 抗体の単剤治療が標準治療となっている。さらに未治療の NSCLC 患者を対象とした複数の第 3 相試験において、プラチナ併用療法と抗 PD-1/L1 抗体併用の複合免疫療法が、プラチナ併用化学療法のみと比較して、良好な治療成績を示している (表 2)。^{2,15}

また血管新生阻害薬である抗 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 抗体と ICI の併用療法については、未治療の非扁平上皮癌 NSCLC を対象とした 2 つの第 3 相試験 (IMpower150) において、化学療法 (カルボプラチン+パクリタキセル) とペバシズマブ併用療法と抗 PD-1/L1 抗体 (IMpower150: 化学療法+アテゾリズマブ+ペバシズマブ併用療法および TASUKI-52: 化学療法+ニボルマブ+ペバシズマブ併用療法) が、化学療法+ペバシズマブ併用療法と比較して、有意に PFS および OS を延長することを示している。^{11,14}

ICI の併用療法については、抗 PD-1/L1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用療法の開発が進み、PD-L1 発現例だけでなく、陰性例でも ICI の有効性が示されている。⁵ さらに CheckMate 9LA および POSEIDON 試験におい

ては、プラチナ併用療法と抗 PD-1/L1 抗体と抗 CTLA-4 抗体の併用療法 (ニボルマブ+イピリムマブ, デュルバルマブ+トレメリムマブ) が、PD-L1 発現の有無に関わらず明確な抗腫瘍効果を示している。^{5,10,15} 一方で抗 PD-1/L1 抗体に抗 CTLA-4 抗体を追加することによって、免疫関連有害事象 (irAE: immune related adverse events) の頻度および重症度は、確実に増加する。実際、肝機能障害、肺臓炎、サイトカイン放出症候群など重篤な irAE が発症し、場合によっては治療関連死亡例が増加する可能性も報告されている。

本邦では、現在、進行期 NSCLC に対しては、ICI として抗 PD-1 抗体であるニボルマブ、ペムプロリズマブ、抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブ、デュルバルマブ、抗 CTLA-4 抗体であるイピリムマブ、トレメリムマブが使用可能となっている。実臨床においては腫瘍細胞上の PD-L1 発現レベル、患者背景や全身状態、irAE のリスクファクターに応じて、ICI の単剤治療、併用療法、複合免疫療法など数多くの治療レジメンの中から、患者に適した治療戦略を選択する必要がある (表 1)。

進行期 NSCLC に対するがん免疫療法のバイオマーカーの課題

進行期 NSCLC においては、抗 PD-1/L1 抗体の治療効果予測因子である腫瘍細胞上の PD-L1 発現レベルに応じて治療開発が行われてきたが、PD-L1 発現自体が、免疫療法の治療効果を確実に予測できるバイオマーカーではないことが問題点となっている。一般的に腫瘍細胞上

表 3. 代表的な未治療進行期 NSCLC 患者を対象とした ICI と化学療法併用療法の第 3 相試験の結果

治療レジメン	試験名 (対象集団)	患者数	治療	奏効割合 %	PFS (月)	OS (月)
ニボルマブ+イピリムマブ +プラチナ併用療法	Checkmate9LA	719	vs. プラチナ併用療法	38.2 (vs. 24.9)	6.8 (vs. 5.0)	15.6 (vs. 10.9)
カルボプラチン+パクリタキセル +ニボルマブ+ペバシズマブ	TASUKI-52 (Non-Sq)	550	vs. カルボプラチン +パクリタキセル +アテゾリズマブ	61.5 (vs. 50.5)	12.1 (vs. 8.1)	31.6 (vs. 24.7)
カルボプラチン/シスプラチン +ペメトレキセド +ペムプロリズマブ	KEYNOTE 189 (Non-Sq)	616	vs. カルボプラチン/ シスプラチン +ペメトレキセド	47.6 (vs. 18.9)	8.8 (vs. 4.9)	22.0 (vs. 10.6)
カルボプラチン+パクリタキセル or ナブパクリタキセル +ペムプロリズマブ	KEYNOTE-407 (Sq)	559	vs. カルボプラチン +パクリタキセル or ナブパクリタキセル	57.9 (vs. 38.4)	6.4 (vs. 4.8)	17.2 (vs. 11.6)
カルボプラチン/シスプラチン +ペメトレキセド+アテゾリズマブ	IMpove132 (Non-Sq)	578	vs. カルボプラチン/ シスプラチン +ペメトレキセド	47 (vs. 32)	7.6 (vs. 5.2)	17.5 (vs. 13.6)
カルボプラチン +ナブパクリタキセル +アテゾリズマブ	IMpove130 (Non-Sq)	723	vs. カルボプラチン +ナブパクリタキセル	49.2 31.9	7.0 (vs. 5.6)	18.1 (vs. 13.9)
カルボプラチン+パクリタキセル +アテゾリズマブ+ペバシズマブ	IMpower150 (Non-Sq)	1202	vs. カルボプラチン +パクリタキセル +アテゾリズマブ	63.5* (vs. 48.0)	8.3* (vs. 6.8)	19.2* (vs. 14.7)
プラチナ併用療法+デュルバルマブ +トレメリムマブ	POSEIDON	1013	vs. プラチナ併用療法 +デュルバルマブ, プラチナ併用療法	38.8 (vs. 41.5, 24.4)	6.2 (vs. 5.5, 4.8)	14.0 (vs. 13.3, 11.7)

Non-Sq：非扁平上皮癌，Sq：扁平上皮癌

*EGFR 遺伝子変異/ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC を除くサブグループ

の PD-L1 発現は、腫瘍微小環境中の浸潤リンパ球 (TIL：Tumor infiltrating lymphocytes) と正の相関を示すが、必ずしも一致はしない。その理由の一つとしては、PD-L1 発現が、EGF (epidermal growth factor) シグナルのような細胞増殖に関与する異常なシグナルなどの内因性の誘導によって亢進することが報告されている。^{16,17} このことは EGFR 遺伝子変異陽性や ALK 融合遺伝子変異陽性などドライバー遺伝子変異を有する NSCLC で、しばしばみられる事象であり、ドライバー遺伝子変異陽性例では、PD-L1 高値でも ICI の治療成績が不良である所以でもある。

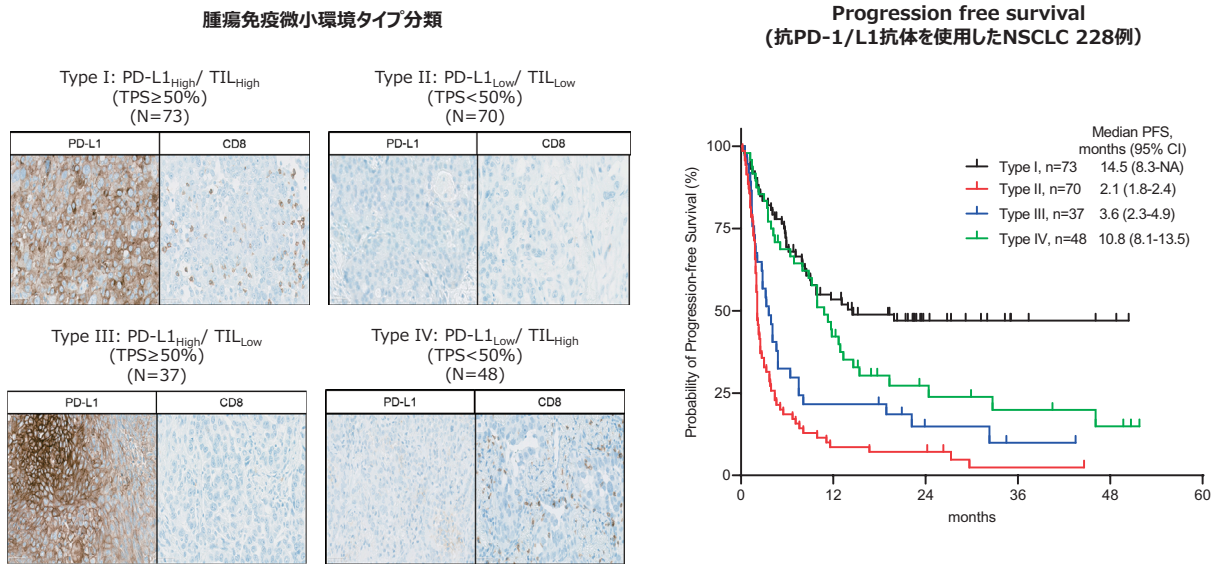
さらに我々は、腫瘍細胞上の PD-L1 発現と TIL の程度によって、腫瘍微小環境を 4 つのタイプに分類して、抗 PD-1/L1 抗体単剤療法の治療効果の違いを検討すると、PD-L1 高値 (TPS \geq 50%) / TIL が高度に浸潤しているタイプ (Type I) で最も治療効果が良好で、その次は PD-L1 低値 (TPS $<$ 50%) / TIL が高度に浸潤しているタイプ (Type IV)、PD-L1 高値/TIL が浸潤していないタイプ (Type III)、PD-L1 低値/TIL が浸潤していないタイプ (Type II) の順で治療効果不良となることを報告した (図 1)。¹⁸ そのため実臨床において免疫療法単独や、免疫療法と化学療法の併用などの複合免疫療法の治療戦略を考える上では、がん免疫サイクルのどの部分が、腫瘍免疫抑制機構に関わっているかを考えることが重要となってきた。

今後のがん免疫療法の開発のためには、腫瘍細胞上の PD-L1 発現の評価や遺伝子変異や遺伝子変異量などの解析だけではなく、腫瘍免疫の状態を評価するために遺伝子発現解析や TIL の解析を行い、個々の患者の腫瘍免疫微小環境を評価することが必須となることが予想される。また腫瘍免疫に関わる患者の宿主要因 (年齢、性別、喫煙歴、生殖細胞系列の遺伝子異常など) の解析も重要であり、患者個々の免疫ゲノム解析によって、それぞれの免疫療法の対象となる患者をあらかじめ同定して適切な治療戦略を確立していくことが重要となると思われる。

進行期 NSCLC に対するがん免疫療法の開発の方向性

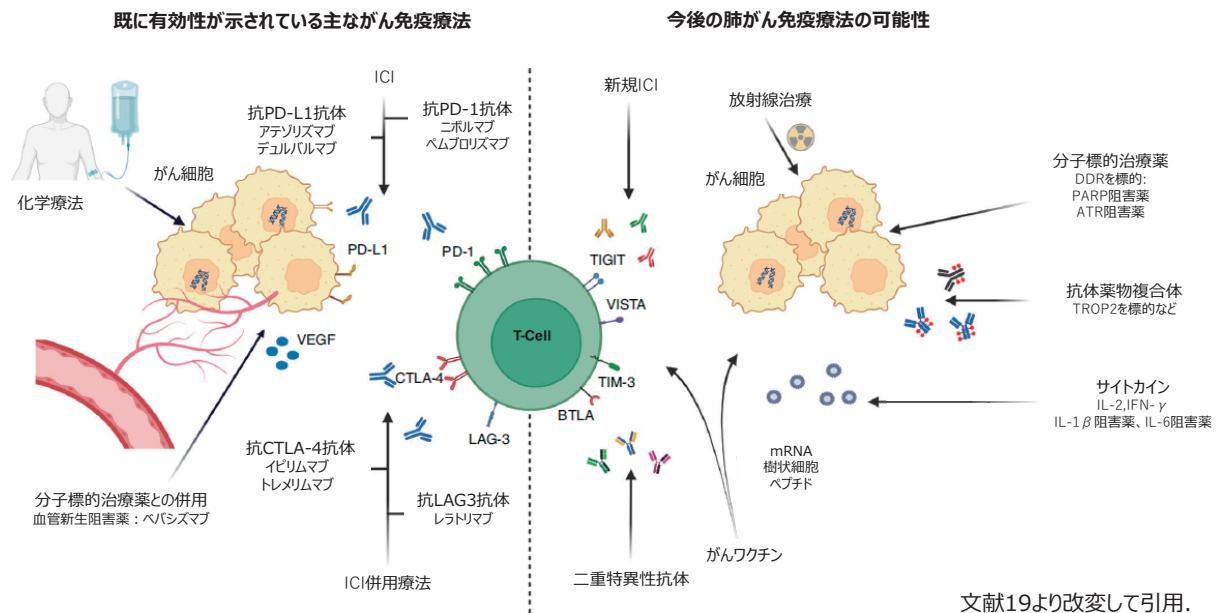
実臨床においては、既存の免疫療法で効果を示さない患者や一旦奏効したが耐性を示す患者が数多く存在し、さらなるがん免疫療法の開発が求められている。がん免疫療法の治療開発の方向性は、PD-1 (L1) および CTLA-4 とは異なる免疫チェックポイント分子に対する新規の ICI、複数の免疫チェックポイント分子を標的とした二重特異性抗体や腫瘍免疫抑制機構を克服するための分子標的治療薬、抗体薬物複合体、サイトカイン療法、がんワクチン療法や放射線治療などとの併用による複合免疫療法の開発が盛んとなっている (図 2)。¹⁹

その中で注目すべきは、LAG3 (lymphocyte activation



文献18より編集して引用。

図1. 進行期 NSCLC における腫瘍免疫微小環境タイプ別の抗 PD-1 (L1) 抗体の治療成績



文献19より改変して引用。

図2. 進行期 NSCLC に対するがん免疫療法の開発の方向性

gene 3) や TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) を標的とした新規の ICI や分子標的治療薬と抗 PD-1/L1 抗体との併用療法である。既に未治療悪性黒色腫患者では、抗 LAG3 抗体であるレマトリマブとニボルマブとの併用療法が海外では承認となっており、肺癌領域でも抗 LAG3 抗体を用いた臨床開発が進んでいる。²⁰ さらに抗 TIGIT 抗体についても、抗 PD-1 抗体および抗 PD-L1 抗体との併用療法で臨床開発が進んでいる。²¹

分子標的治療薬の併用については、DNA 損傷応答 (DDR: DNA damage response) 経路を標的とした PARP (Poly ADP-ribose polymerase) 阻害薬や ATR (Ataxia telangiectasia and Rad3-related) 阻害薬と抗 PD-1/L1 抗体の併用療法が注目されている。実際、PARP 阻害薬や ATR 阻害薬によって、DNA 損傷が蓄積して細胞死を誘導し、STING (Stimulator of interferon genes) 経路を活性化することによって、腫瘍微小環境に T 細胞を誘導し、抗腫瘍活性を引き起こすことが報告されており、

表 4. 代表的な早期 NSCLC 患者を対象とした ICI を含む周術期治療の第 3 相試験の経過

	試験名 (対象集団)	患者数	対象病期	対象群の治療	DFS/EFS (月)	pCR/MPR	OS
術前	CheckMate816	358	IB～ⅢA* (臨床病期)	ニボルマブ+ プラチナ併用療法 vs. プラチナ併用療法	EFS: 31.6 vs. 20.8 (HR: 0.63, 95%CI: 0.43 ~ 0.91, P=0.005)	pCR: 24.0% vs. 2.2% (P<0.001) MPR: 36.9% vs. 8.9%	2年: 82.7% vs. 70.6% (HR: 0.57, 95%CI: 0.30 ~ 1.07, P=0.008)
術前+ 術後	KEYNOTE- 671	797	ⅡA～ ⅢB** (臨床病期)	ペムプロリズマブ+ プラチナ併用療法→ 手術→ ペムプロリズマブ vs. プラチナ併用療法→ 手術→経過観察	EFS: NR vs. 17.0 (HR: 0.58, 95%CI: 0.46 ~ 0.72, P<0.00001)	pCR: 18.1% vs. 4.0% (P<0.0001) MPR: 30.2% vs. 11.0% (P<0.0001)	2年: 80.9% vs. 77.6% (P=0.02)
	AEGEAN	799	ⅡA～ ⅢB** (臨床病期)	デュルバルマブ+ プラチナ併用療法→ 手術→ デュルバルマブ vs. プラチナ併用療法→ 手術→経過観察	EFS: NR vs. 25.9 (HR: 0.68, 95%CI: 0.53 ~ 0.88, P=0.03902)	pCR: 17.2% vs. 4.3% (P<0.0001) MPR: 33.3% vs. 12.0% (P<0.0001)	-
術後	IMpower010	1005	IB～ⅢA* (術後病理 病期)	プラチナ併用療法→ アテゾリズマブ vs. プラチナ併用療法→ 経過観察	DFS: NR vs. 35.3 (HR: 0.66, 95%CI: 0.50 ~ 0.88, P=0.0039)***	-	3年: 82.1% vs. 88.9% 5年: 76.8% vs. 67.5% (HR: 0.71, 95%CI: 0.49 ~ 1.03, P=0.067)***
	PEARLS/ KEYNOTE- 091	1177	IB～ⅢA* (術後病理 病期)	ペムプロリズマブ vs. プラセボ	DFS: 53.6 vs. 42.0 (HR: 0.76, 95%CI: 0.63 ~ 0.91, P=0.0014)	-	3年: 82.0% vs. 80.0% (HR: 0.87, 95%CI: 0.67 ~ 1.15, P=0.17)

pCR (pathological Complete Response): 病理学的完全奏効, MPR (Major pathological response): 病理学的奏効割合

*UICC/AJCC 病期分類第 7 版, **UICC/AJCC 病期分類第 8 版, ***Stage II～ⅢA, PD-L1 (SP263)≥1%

早期の臨床試験において、抗 PD-1/L1 抗体との併用療法は、有望な治療成績を示している。²²⁻²⁵

局所進行期 NSCLC に対するがん免疫療法

局所進行期 NSCLC に対する治療の中心は、化学放射線療法であるが、PACIFIC 試験において、化学放射線療法後のデュルバルマブ治療が、有意に PFS および OS を延長することを示した。この結果を元に、化学放射線療法後に病勢進行を認めなかった局所進行期 NSCLC 患者に対しては、デュルバルマブ維持療法 (1 年間) が保険適応となっている。²⁶

現在、局所進行期においても進行期同様に ICI の治療効果を高める複数の試みが行われている。実際、化学放射線療法後のデュルバルマブに抗 TIGIT 抗体、抗 CD73 抗体などの新規の免疫療法を併用することによって、治療成績が改善する可能性が示されており、現在、第 3 相試験において新規免疫療法との併用療法の有効性の検証が行われている。²⁷

周術期治療におけるがん免疫療法の現状と問題点

がん免疫療法の開発は、進行期および局所進行期に引き続き、早期肺癌における周術期治療に拡大している。全身の免疫機能および免疫微小環境の観点からも、早期

肺癌に対するがん免疫療法は、リーズナブルな治療法であり、複数の臨床試験において術前および術後の ICI の有効性が示され、実臨床では使用可能となっている (表 4)。

IMpower010 試験では、完全切除された病理病期 IB 期 (原発巣の長径が 4 cm 以上)～ⅢA 期、かつプラチナ併用療法による術後補助化学療法を受けた NSCLC 患者を対象として、1 年間のアテゾリズマブの有効性が検証された。²⁸ 主要評価項目である腫瘍細胞上の PD-L1 発現 1% 以上の病理病期 II～ⅢA 期の集団における無病生存期間 (DFS: disease-free survival) において、アテゾリズマブ群の Best supportive care 群に対する優越性が示され、術後病理病期 II～ⅢA 期の PD-L1 発現 1% 以上の NSCLC 患者に対して、アテゾリズマブによる術後補助療法が保険適用となった。

術前治療については、CheckMate-816 試験において、手術可能な臨床病期 IB 期 (原発巣の長径が 4 cm 以上) から ⅢA 期の NSCLC 患者を対象として、術前導入療法としてのプラチナ併用療法+ニボルマブによる複合免疫療法の有効性が検証された。²⁹ 主要評価項目である EFS (Event-free survival) (病勢の進行または死亡までの期間) と病理学的な完全奏効率のいずれにおいても、プラチナ併用療法+ニボルマブによる複合免疫療法群の化

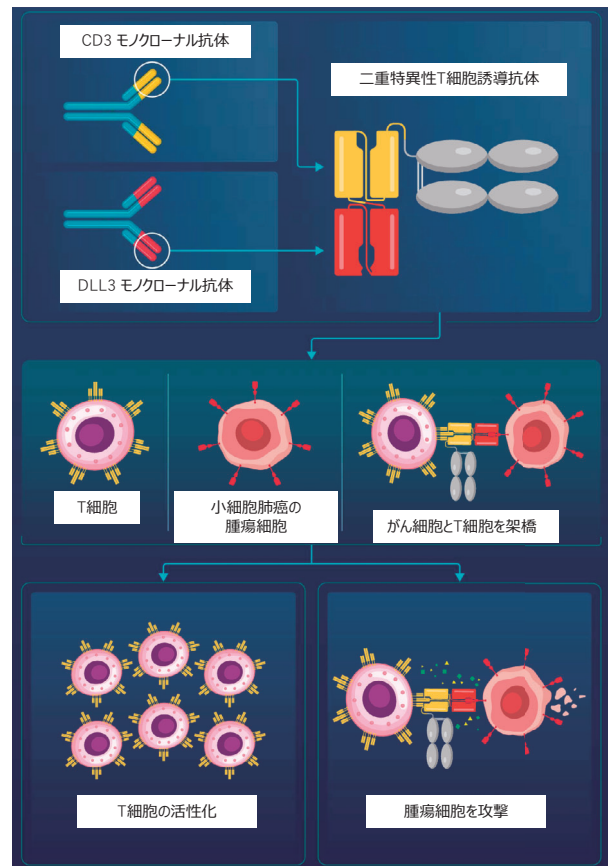
学療法単独群に対する優越性が示され、切除可能 NSCLC の術前療法としてニボルマブと化学療法の併用療法が保険適用となっている。

上記の2試験以外でも、術後補助療法としてペムプロリズマブを用いた PEARLS/KEYNOTE-091 試験では、主要評価項目である術後病理病期 IB～IIIA 期の全集団の DFS について、ペムプロリズマブ治療群はプラセボ群と比較して、PD-L1 発現を問わず有意な改善を示した。³⁰ さらに術前の ICI (ペムプロリズマブまたはデュルバルマブ+化学療法併用療法) による術前補助療法とそれに続く切除、ICI の術後補助療法を継続する周術期治療の有用性を検証した KEYNOTE-671 試験および AEGEAN 試験など複数の第3相試験で、手術可能な臨床病期 IIA 期から IIIB 期の NSCLC 患者において、ICI を含んだ周術期治療は、化学療法のみと比較して主要評価項目である EFS と病理学的な完全奏効率のいずれにおいても有意な改善を認めている。^{31,32}

これまで前臨床モデルや悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験において、術前治療からの ICI の方が、術後治療からの ICI と比較して、微小な転移病変を抑制する可能性が示唆されており、良好な治療成績が示されている。^{33,34} 一方で前臨床モデルや悪性黒色腫などは、元々 ICI の治療効果が期待できる状態であるため、そのような結果になった可能性がある。実際、PD-L1 高発現例では、術前および術後のどちらも良好な治療成績を示しているが、陰性例では有効性が示されていないのが現状である。そのため術前、術後または術前+術後など ICI を含む周術期治療の適応については、ICI のバイオマーカー、irAE のリスクファクターの同定など解決しなければならない課題も多い。

SCLC に対する新規がん免疫療法の可能性

NSCLC に引き続いて、SCLC においても ICI の開発が行われてきた。IMpower133 試験および CASPIAN 試験においては、未治療の進展型 SCLC 患者を対象として、化学療法 (プラチナ製剤、エトポシド)+抗 PD-L1 抗体 (アテゾリズマブ、デュルバルマブ) 併用療法が、化学療法のみと比較して有意に OS の延長を示し、初回治療の標準治療となっている (表 1)。^{35,36} 一方で抗 PD-L1 抗体による生存延長効果は少ないため、ICI の治療効果を高める新規治療の開発が行われてきた。SKYSCRAPER-02 試験では、進展型 SCLC を対象として、標準治療であるアテゾリズマブ+化学療法と抗 TIGIT 抗体であるチラグルマブの併用療法の有効性が検証されたが、PFS および OS の延長効果を認めることができなかった。³⁷ SCLC において、ICI の治療開発が難渋する理由の一つは、NSCLC と比較して HLA クラス I 分子の発現低下な



文献40より改変して引用。

図3. DLL3 を標的とした二重特異性 T 細胞誘導抗体

どによる免疫抑制性の微小環境によるものである。³⁸ 実際、SCLC は、PD-L1 を発現している腫瘍がほとんどなく、いかにして免疫反応性の腫瘍微小環境に誘導するかの治療戦略を検討することが重要である。

近年、この免疫抑制機構を克服するように開発されてきたのが、既に造血器腫瘍領域で使用されている二重特異性 T 細胞誘導抗体であり、がん細胞と T 細胞を架橋し、さらに T 細胞を活性化させることでがん細胞を攻撃する薬剤である。既に早期臨床試験で、デルタ様リガンド 3 (DLL3 : Delta-like protein 3) と CD3 を標的とした二重特異性 T 細胞誘導抗体が、長期間の奏効など有望な抗腫瘍効果を示すことが報告されており、今後の治療開発が期待されている。一方で有害事象として、サイトカイン放出症候群を高頻度に認めるため、これまでの ICI では経験しないような有害事象の管理も、今後は対処していかなければならない状況となっている (図 3)。^{39,40}

おわりに

ICI は、進行期肺癌だけではなく、術前・術後などの早

期肺癌においても標準治療となってきた。一方で既存のICIだけでは、治療効果が十分ではない症例も少なくないため、ICIを含めた複合免疫療法などの臨床開発が進んできたが、限界に達してきているのが現状である。

そのため、最近では新規のICIや二重特異性T細胞誘導抗体などの新規免疫療法の開発が進んでいる。一方で、がん免疫療法によるirAEなどのマネジメントなど、新たな課題も出現しており、肺癌治療に携わる全ての臨床医は、ICIをはじめとしたがん免疫療法の習熟が求められる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：吉田達哉 [日当・講演料]アストラゼネカ株式会社, 中外製薬株式会社, 小野薬品工業株式会社 [研究費・助成金などの総額]アストラゼネカ株式会社, アムジェン株式会社, 第一三共株式会社, ノバルティスファーマ株式会社, メドベイス・ジャパン株式会社, 中外製薬株式会社, メルクバイオフーマ株式会社, MSD 株式会社

REFERENCES

- Li F, Dong X. Pembrolizumab provides long-term survival benefits in advanced non-small cell lung cancer: The 5-year outcomes of the KEYNOTE-024 trial. *Thorac Cancer*. 2021;12:3085-3087.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-1833.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-1639.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135.
- Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2020-2031.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-1550.
- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1819-1830.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-265.
- Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383:1328-1339.
- Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:198-211.
- Sugawara S, Lee JS, Kang JH, Kim HR, Inui N, Hida T, et al. Nivolumab with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for first-line treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2021;32:1137-1147.
- Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2040-2051.
- Nishio M, Barlesi F, West H, Ball S, Bordoni R, Cobo M, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16:653-664.
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378:2288-2301.
- Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2023;41:1213-1227.
- Chen N, Fang W, Zhan J, Hong S, Tang Y, Kang S, et al. Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation. *J Thorac Oncol*. 2015;10:910-923.
- Parsa AT, Waldron JS, Panner A, Crane CA, Parney IF, Barry JJ, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med*. 2007;13:84-88.
- Shirasawa M, Yoshida T, Shimoda Y, Takayanagi D, Shiraishi K, Kubo T, et al. Differential Immune-Related Microenvironment Determines Programmed Cell Death Protein-1/Programmed Death-Ligand 1 Blockade Efficacy in Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16:2078-2090.
- Walsh RJ, Sundar R, Lim JSJ. Immune checkpoint inhibitor combinations-current and emerging strategies. *Br J Cancer*. 2023;128:1415-1417.
- Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutierrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386:24-34.
- Cho BC, Abreu DR, Hussein M, Cobo M, Patel AJ, Secen N, et al. Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo

- plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23:781-792.
22. Ramalingam SS, Thara E, Awad MM, Dowlati A, Haque B, Stinchcombe TE, et al. JASPER: Phase 2 trial of first-line niraparib plus pembrolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2022;128:65-74.
 23. Brown JS, Sundar R, Lopez J. Combining DNA damaging therapeutics with immunotherapy: more haste, less speed. *Br J Cancer.* 2018;118:312-324.
 24. Besse B, Awad M, Forde P, Thomas M, Park K, Goss G, et al. HUDSON: An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Phase II Platform Study in Patients with NSCLC, who Progressed on Anti-PD(L)1 Therapy. *Journal of Thoracic Oncology.* 2021;16:S118-S119.
 25. Stewart RA, Pilie PG, Yap TA. Development of PARP and Immune-Checkpoint Inhibitor Combinations. *Cancer Res.* 2018;78:6717-6725.
 26. 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. *J Clin Oncol.* 2022;40:1301-1311.
 27. Herbst RS, Majem M, Barlesi F, Carcereny E, Chu Q, Monnet I, et al. COAST: An Open-Label, Phase II, Multidrug Platform Study of Durvalumab Alone or in Combination With Oleclumab or Monalizumab in Patients With Unresectable, Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40:3383-3393.
 28. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csozsi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398:1344-1357.
 29. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:1973-1985.
 30. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:1274-1286.
 31. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Abstract CT005: AEGEAN: A phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. *Cancer Research.* 2023;83(8_Supplement):CT005.
 32. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389:491-503.
 33. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP Jr., Yost KJ, Hynstrom JR, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2023;388:813-823.
 34. Liu J, Blake SJ, Yong MC, Harjunpaa H, Ngiow SF, Takeda K, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov.* 2016;6:1382-1399.
 35. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394:1929-1939.
 36. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2220-2229.
 37. Rudin CM, Liu SV, Lu S, Soo RA, Hong MH, Lee JS, et al. SKYSCRAPER-02: Primary results of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide (CE) with or without tiragolumab (tira) in patients (pts) with untreated extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *J Clin Oncol.* 2022;40(17_suppl):LBA8507.
 38. Doyle A, Martin WJ, Funa K, Gazdar A, Carney D, Martin SE, et al. Markedly decreased expression of class I histocompatibility antigens, protein, and mRNA in human small-cell lung cancer. *J Exp Med.* 1985;161:1135-1151.
 39. Paz-Ares L, Champiat S, Lai WV, Izumi H, Govindan R, Boyer M, et al. Tarlatamab, a First-in-Class DLL3-Targeted Bispecific T-Cell Engager, in Recurrent Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Phase I Study. *J Clin Oncol.* 2023;41:2893-2903.
 40. Tendler S, Rudin CM. Tarlatamab: New Star on the Horizon for Small-Cell Lung Cancer? *J Clin Oncol.* 2023;41:2877-2880.