

FDA が初めて癌の臓器に係わらず PD-1 阻害剤を承認—バイオマーカーが適応を決める First FDA Approval Agnostic of Cancer Site — When a Biomarker Defines the Indication [N Engl J Med 2017; 377:1409-1412.](#)

癌の薬物療法はこれまで、発病した臓器ごとに病理学的所見、徴候や症状、組織学的所見によって、レジメンが決まった。臨床腫瘍学は、臓器ごとに腫瘍バイオマーカーに基づいて癌の種類を定義している。バイオマーカーの多くは、治療に対する感受性が高い患者を選別するのに使用される。

2017年5月23日に、FDA（米国食品医薬品局）は、マイクロサテライト不安定性が高い（MSI-H）、ミスマッチ修復欠損（dMMR）のある、切除不能または転移性の固形癌に対して、腫瘍の臓器や組織型に関わらず、PD-1 阻害剤である Pembrolizumab（ペンブロリズマブ）の適応を承認した。臓器ごと別々に薬剤の開発を要するのではなく、臓器や組織型にかかわらない、バイオマーカーに基づく承認がなされた。承認文書には、MSI-H/dMMR 転移性結腸直腸癌の患者における研究に基づいて、PD-1 を投与する前に使用すべき特定の他の承認薬が列挙された。

MSI-H 腫瘍は、リンパ球浸潤、多数の体細胞変異、新抗原（変異抗原）の表出など、共通する病理組織学的な特徴がある。これらの新抗原は免疫系の標的となるため、腫瘍が免疫療法に感受性を示す可能性がある（図）。MSI-H 腫瘍に浸潤したリンパ球は、PD-1 や PD-L1 のような免疫チェックポイントの表出が亢進している。

MSI-H または dMMR の陽性率は、子宮内膜癌で約 30%、結腸または胃癌で約 20%、他のほとんどの腫瘍で 5%未満と報告されている。こうした腫瘍における MSI-H または dMMR の有無は、主に原発巣の切除による腫瘍組織診断に基づいて決定される。転移病変における MSI-H や dMMR の陽性率は、原発巣よりも低いようである（例えば、転移性結腸直腸癌で 5%）。したがって、転移腫瘍の全体における MSI-H や dMMR の陽性率は高くなく、特に稀な癌、例えば胆管癌や小腸癌では低い。MSI-H や dMMR が予後に与える影響は、癌のステージにより違うらしい。例えば、早期あるいは限局性の結腸直腸癌では dMMR 癌の予後は良いが、転移のある患者では悪いようである。

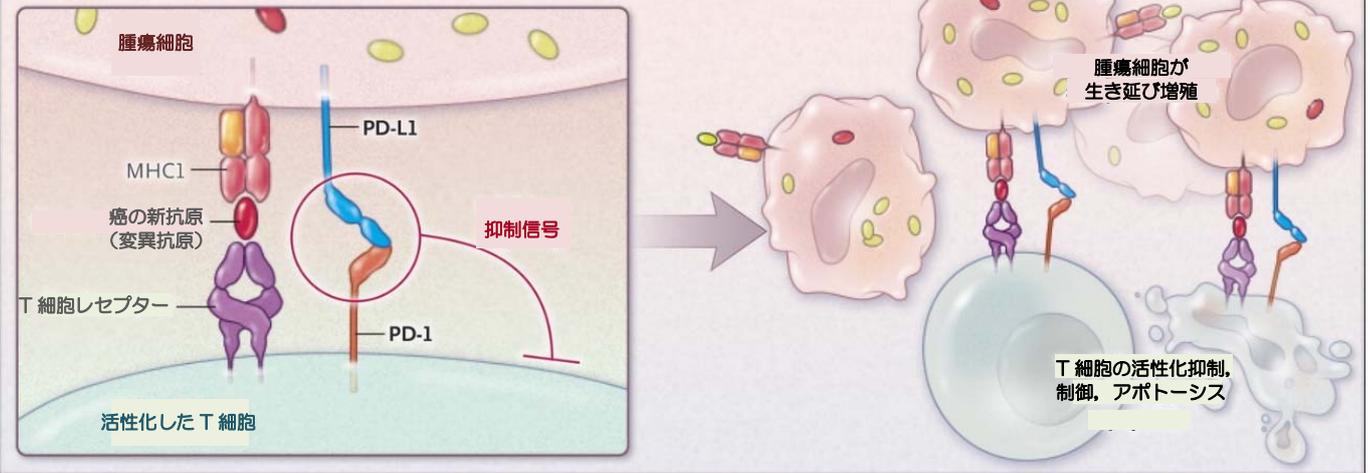
多施設、単一群の5つの臨床試験に登録された149例の、MSI-HまたはdMMR癌患者のデータに基づいて、FDAはPembrolizumabを承認した。ほとんどの患者（結腸直腸癌で84%、他の腫瘍で53%）は、転移性ないし切除不能の癌であり、既に2種類以上の治療を受けていた。90人の患者が結腸直腸癌、59人が他の14種の癌であった（表）。腫瘍サイズの縮小（RECIST1.1基準）に基づいた全奏効率は39.6%（95%信頼区間[CI], 31.7~47.9）であった。反応の見られた患者の78%において、効果は6ヶ月以上持続した。CR（完全寛解）は11例あり、PR（部分寛解）は48例であった。全奏効率は癌の種類にかかわらず同じであり、結腸直腸癌（36%; 95%CI, 26~46）、他の種類の癌（46%; 95%CI, 33~59）であった。

腫瘍型による Pembrolizumab の奏効率*			
腫瘍型	腫瘍の個数	効果のあった患者	効果の持続期間
		人 (%)	月
結腸癌, 直腸癌	90	32 (36)	1.6+ to 22.7+
子宮体癌	14	5 (36)	4.2+ to 17.3+
胆道系の癌	11	3 (27)	11.6+ to 19.6+
胃癌, 食道癌	9	5 (56)	5.8+ to 22.1+
膵癌	6	5 (83)	2.6+ to 9.2+
小腸癌	8	3 (38)	1.9+ to 9.1+
乳癌	2	2 (100)	7.6 to 15.9
前立腺癌	2	1 (50)	9.8+
他の癌	7	3 (43)	7.5+ to 18.2+

表. 腫瘍型による Pembrolizumab の奏効率

*奏効率はRECISTによって判定した。他の癌は、膀胱癌、食道癌、肉腫、甲状腺癌、後腹膜腫瘍、肺小細胞肺癌、および腎細胞癌である（評価されなかった2人の患者[不応と判定]を含む）。+はデータ集計時に効果が持続していたことを示す。

A PD-1 および PD-L1 のシグナル伝達機構



B マイクロサテライト不安定性が高い癌における PD-1 シグナル伝達の阻害



図. マイクロサテライト不安定性が高い癌における PD-1 および PD-L1 のシグナル伝達機構および PD-1 シグナル伝達の阻害

マイクロサテライト不安定性(MSI)

マイクロサテライト不安定性とは、DNAの複製の際に生じる塩基配列の間違いを修復する機能の低下により、マイクロサテライト反復配列※1が腫瘍組織において非腫瘍（正常）組織と異なる反復回数を示す現象である。

マイクロサテライト不安定性は、リンチ症候群以外の散発性大腸がんでも10-20%程度に認められるが、リンチ症候群（HNPCC）の患者では80-90%と高頻度に見られる。

マイクロサテライト不安定性検査の結果判定

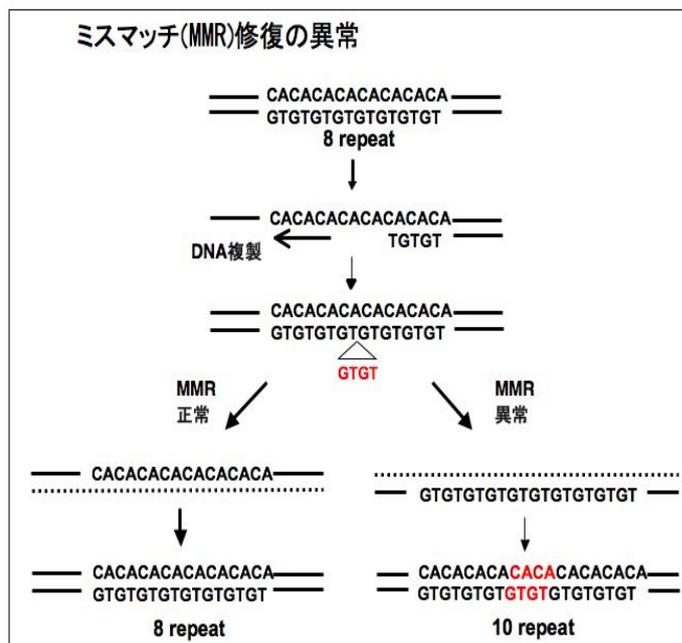
5種類（ベセスダパネル）のマーカーを使用する場合

MSI-H ……2ヶ所以上のマーカーがMSIを示した場合

MSI-L ……1ヶ所でMSIが認められた場合

MSS ……MSIが認められなかった場合

それ以上のマーカーを使用してMSI検査を行う場合には、全マーカーの30-40%以上にMSIを認めた時「MSI-H」、それ以下の場合に「MSI-L」と判定する。



※1 マイクロサテライト：ゲノムDNAの中で、1～数塩基程度の短い塩基配列が繰り返す場所を示す。