免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーとしてのPD-L1（その問題点）

PD-L1 as a predictive biomarker of immune checkpoint inhibitors

加藤 了資[1]／林 秀敏[2]
Ryoji Kato　Hidetoshi Hayashi

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門助教[1]／講師[2]

KEY WORDS
◆免疫チェックポイント阻害薬 immune checkpoint inhibitors
◆PD-1 PD-1
◆PD-L1 PD-L1
◆免疫組織化学染色 immunohistochemistry
◆バイオマーカー biomarker

SUMMARY　PD-1およびPD-L1などを標的とした免疫チェックポイント阻害薬はさまざまながん腫において有効性が示されている。しかしながら，PD-1阻害薬の奏効率は20%ほどしかなく，PD-1阻害薬の効果予測因子となるバイオマーカーの探索が急務である。免疫組織化学染色（IHC）での腫瘍細胞におけるPD-L1発現はPD-1阻害薬の効果予測因子として実臨床で導入されている。しかし，PD-L1陽性非小細胞肺がん（NSCLC）患者におけるPD-1阻害薬の奏効率は17～45%ほどであり，PD-L1陰性の症例にも奏効しうる。さらに，PD-L1発現の評価は，PD-1／PD-L1阻害薬ごとに抗体クローンが異なることに加え，不均一性や経時的変化など多くの問題を抱えている。

Immune checkpoint inhibitors, such as programmed death-1（PD-1）/PD-1 ligand（PD-L）1 inhibitors, have shown clinical activity in various cancers. However, the response rates are only around 20%. Therefore, there is an urgent need for effective predictive biomarkers. PD-L1 expression detected by immunohistochemical（IHC）analysis has been introduced in clinical practice as a biomarker for selecting responders to PD-1 inhibitors. However, the response rates in PD-L1-positive patients with non-small-cell lung cancer are only around 17-45%, and efficacy has also been seen in PD-L1-negative patients. Furthermore, there are many issues with the evaluation of PD-L1 expression, such as heterogeneity and changes over time in addition to differing antibody clones for each PD-1/PD-L1 inhibitor.

はじめに

近年のがん治療において，programmed death-1（PD-1）およびPD-1 ligand（PD-L）1などを標的とした免疫チェックポイント阻害薬はさまざまながん腫においてパラダイムシフトを引き起こしている。特に非小細胞肺がん（non-small-cell lung cancer；NSCLC）においては，PD-1を標的とした完全ヒト型免疫グロブリンG（IgG）4抗体であるニボルマブが2015年12月に保険承認された。さらに，PD-1を標的としたヒト化IgG4抗体（可変領域はマウス由来）であるペムブロリズマブもPD-L1陽性のNSCLCにおいて2016年12月に保険承認された。これらのPD-1阻害薬はすでに標準治療として実地臨床で広く使用されている。

バイオマーカーで選別しない進行NSCLC患者の２次治療におけるPD-1阻害薬の奏効率は19～20%で，無増悪生存期間（PFS）中央値は2.3～3.5ヵ月である[1)2)]。PD-1阻害薬は一定割合の症例で長期奏効が得られ，治癒を含めた有効性が期待される一方，効果が認められない症例が多く確認されている。よって，PD-1阻害薬の効果予測因子となるバイオマーカーの探索が急務である。

PD-1阻害薬の効果予測因子として最もよく知られているのは，免疫組織化学染色（IHC）での腫瘍細胞におけるPD-L1発現である。進行NSCLCにおいて，PD-1阻害薬の１つであるペムブロリズマブは，腫瘍細胞におけるPD-L1発現が50%以上の症例に対しては１次治療から，１%以上の症例に対しては２次治療から保険承認されている。

本稿では，免疫チェックポイント阻害薬のバイオマーカーとしてのPD-L1の現状とその問題点に関して，NSCLCを中心に概説する。

予後予測バイオマーカーとしてのPD-L1

バイオマーカーを効果予測因子と判断する前に，予後予測バイオマーカーとしての影響を考慮しなければならない。Ⅰ～Ⅳ期のNSCLC患者1,157例を含む６つの研究のメタ解析では，PD-L1高発現は予後不良と関連していた[3)]。対照的に，678例のⅠ～Ⅲ期のNSCLC患者において，22C3抗体を用いてPD-L1発現が解析され，PD-L1高発現例（PD-L1発現が50%以上）は有意に予後良好であった[4)]。当院外科での220例のNSCLC手術検体での評価では，PD-L1発現は腺がんでは予後不良因子であるが，扁平上皮がんでは予後との相関はなかった[5)]。このように，PD-L1の予後予測バイオマーカーとしての位置づけはいまだ不明確である。

SAMPLE

Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.