Theme●分子標的薬の新しいバイオマーカー

免疫チェックポイント阻害薬に関わるバイオマーカー

Biomarkers for immune checkpoint inhibitors

北野 滋久
Shigehisa Kitano
国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院先端医療科

KEY WORDS
◆免疫チェックポイント阻害薬 immune checkpoint inhibitor
◆バイオマーカー biomarker
◆PD-L1 PD-L1
◆体細胞変異数 tumor mutation burden

SUMMARY 近年，免疫チェックポイント阻害薬の臨床開発が各種がんで成功を収めているが，本剤によって臨床効果を認める患者は一部に限られ薬剤費も高額であることから，投与すべき患者を事前に選択するバイオマーカーの開発が重要な課題となっている。コンパニオン診断薬として免疫組織化学染色による腫瘍組織でのPD-L1の発現解析が先行して行われたが，PD-L1の発現は腫瘍微小環境の影響を受け発現が変化する動的なマーカーであり，バイオマーカーとしては一部のがん種にしか適用できないのが現状である。現在，腫瘍微小環境，末梢血を中心に，flow cytometer，mass cytometer，免疫組織化学染色，遺伝子解析などさまざまなアプローチでバイオマーカー候補の探索が行われている。動的に変化して複雑なネットワークを形成するがんと宿主免疫系においては，単一のバイオマーカーで治療効果を予測することは困難であり，腫瘍の性質に応じて複数のバイオマーカーを組み合わせたスコアリング評価が必要となるかもしれない。

Immune checkpoint inhibitors have now become standard therapy for various cancers. However, as immunotherapies are only effective in a limited number of patients, biomarker development remains one of the most important clinical challenges. Biomarkers predicting clinical benefit facilitate the appropriate selection of individualized treatments for patients and maximize clinical benefits. Nowadays, numerous biomarkers derived from tumors and peripheral blood components have been reported, mainly in retrospective settings. This review summarizes recent findings from biomarker studies aimed at predicting the clinical benefits of immunotherapies. Efforts to discover candidate biomarkers are currently ongoing. In the future, verification, by means of a prospective study, may allow some of these candidates to be combined into a scoring system based on bioinformatics technology.

はじめに

近年，免疫チェックポイント阻害薬の臨床開発が各種がんで成功を収め適応の拡大が進んでいる。免疫チェックポイント阻害薬は，従来の抗がん剤治療に比較し，長期に持続する治療効果が報告されている。免疫チェックポイント阻害薬単剤では固形がん患者の約3割に奏効を認め，現在盛んに検討が行われているほかの薬剤との併用療法では，さらなる治療成績の向上が期待されている。今後さらに新たな免疫チェックポイント阻害薬の臨床応用，適応拡大が進み，その対象患者も増加していくものと考えられるが，免疫チェックポイント阻害薬の使用にあたってはいくつか克服すべき問題がある。まず，免疫チェックポイント阻害薬に特徴的な有害事象が挙げられる。本剤は，T細胞活性化に伴い過剰な免疫反応が生じ，免疫関連有害事象（immune-related adverse event；irAE）と称される自己免疫疾患が生じうる。多くの症例ではirAEは治療中に発症するが，治療後に発症する症例も存在し，注意する必要がある。次に，免疫チェックポイント阻害薬はいずれも高額な薬剤であり，対象患者が増えるにつれ，医療費への負担は深刻となる。また，免疫チェックポイント阻害薬は画期的な薬剤といえるが，長期間にわたって治療効果が期待できる患者は限られている。以上のことから，免疫チェックポイント阻害薬の投与に際しては治療効果が期待できる適切な患者の選択，すなわち個別化医療が重要な課題であるため，治療選択の指標となるバイオマーカーの探索研究が積極的に行われている。

バイオマーカーの定義

バイオマーカーは，米国国立衛生研究所（NIH）のBiomarkers Definitions Working Group（1998年）において“a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes or pharmacologic responses to a therapeutic intervention（正常な生物学的過程や病的過程，あるいは治療に対する薬理学的な反応の指標として客観的に測定・評価される項目）”

SAMPLE
Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.