

がん腫に関係なくTMB-Highは PD-1/PD-L1阻害薬のバイオマーカーとなりうるか ～KEYNOTE-158試験の結果からの考察～

Could high tumor mutational burden become a predictive biomarker for response to PD-1/PD-L1 blockade across all solid cancers? : A discussion about the subgroup analysis of phase 2 KEYNOTE-158 study.

田中 知宏¹ / 三浦 理²

Tomohiro Tanaka / Satoru Miura

新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科特任助教¹ / 新潟県立がんセンター新潟病院内科内科部長²

はじめに

昨今のがん治療においては免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) が多くのがん腫で適応を取得しキードラッグの位置づけとなっているが、その有効性を予測するバイオマーカーの開発は重要な課題でありつづけている。実地臨床では腫瘍表面上または免疫細胞上のprogrammed death-1 ligand 1 (PD-L1) の発現が非小細胞肺癌や頭頸部がんの領域では用いられているもののいまだ絶対的なバイオマーカーではない¹⁾。Tumor mutational burden (TMB) は後天性に腫瘍細胞に生じた遺伝子変異量を示し、ICIsの新たなバイオマーカーの1つに位置づけられ、本稿ではその有用性について、考察を交えて紹介する。

TMBとは

TMBは100万塩基あたりのエクソンの非同義体細胞遺伝子変異数 (non-synonymous mutation) と定義される。腫瘍がTMB高値 (TMB-High) である結果として合成蛋白の変性が高頻度で起こり、免疫細胞において抗原提示候補となるネオアンチゲンが多く産生されることで免疫応答が惹起され、腫瘍浸潤T細胞の活性化などを誘導する²⁾³⁾。Programmed death-1 (PD-1) / PD-L1阻害薬は主として腫瘍局所免疫の活性化により抗腫瘍効果を発揮するため、TMB-Highの腫瘍はこれらのICIsの効果を発揮するための条件が整った腫瘍環境を有していると考えられる。実際、TMBとICIsの奏効割合 (ORR) は正の相関が示され、有力なバイオマーカー候補として多くの研究がなされている。TMBの問題点としては測定系の不安定性が挙げられていたが、現在では当初用いられていた次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析 (WES) と遺伝子パネル検査により測定されたTMBとの相関関係が示され、実地診療に導入可能となった⁴⁾。このほか、TMB-Highのサロゲートとなる指標として、マイクロサテライト不安定性 (high microsatellite instability ; MSI-High) がある。MSI-Highと

はミスマッチ修復機能が欠損することでマイクロサテライト部位に通常と異なる反復回数が示されることであり、頻度は少ないながら子宮内膜がん、胃がん、小腸がんなど幅広いがん腫で認められる。このような腫瘍では異常遺伝子変異が蓄積しやすくがん化が惹起されることが知られており、MSI-HighとTMB-Highは高い相関が示されている⁵⁾。米国食品医薬品局 (FDA) は149例のMSI-High/ミスマッチ修復遺伝子欠損 (dMMR) 固形がんを対象としたPD-1阻害薬ペムプロリズマブの前向き試験結果を受けて、2017年5月にペムプロリズマブの適応を承認した⁶⁾。これらの対象に対してペムプロリズマブは39.6%の奏効が報告されており⁶⁾、この臓器横断的であり画期的な承認は日本においても2018年12月に得られている。

さらにこれに関する検討は進められており、既治療進行再発固形がんを対象としてペムプロリズマブの有効性と安全性を検討した非ランダム化第II相臨床試験 (KEYNOTE-158) のTMB-Highサブグループの結果が報告され⁷⁾、これに基づきFDAは2020年6月にペムプロリズマブをnon-dMMR/MSIかつTMB-Highの切除不能・進行固形がんに対する適応拡大を迅速承認した。しかし、すべての固形がんにおいてTMB-Highをバイオマーカーしてよいかについて意義を唱える報告がMD Anderson Cancer Center (MDACC) のMcGrailらから発表されており⁸⁾、本稿ではこれら2つの研究をふまえ考察を行う。

KEYNOTE-158試験の概要と結果

KEYNOTE-158試験は既治療進行再発固形がんを対象としてペムプロリズマブの有効性と安全性を検討したマルチコホートの第II相臨床試験である⁷⁾。主要評価項目は中央判定によるORR、副次的評価項目は奏効期間 (DOR)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、安全性であり、TMB-Highの有用性はサブグループとして解析された。TMBはFoundation One[®] CDxで測定され、10mutation/megabase (mut/Mb) 以上がTMB-Highと定義された。