

癌化学療法後に増悪した進行・再発のマイクロサテライト不安定性の高い(MSI-Highを有する)固形癌に対するヒト化抗ヒトPD-1抗体であるペムブロリズマブ単独療法試験では、胆管癌4例、乳頭部癌4例を含む12癌種86例が登録され、MSTは未到達、2年生存割合は64%、奏功割合は53%と報告されている¹⁾。なお、胆管癌4例中1例に完全奏効が得られた(奏効割合25%)。その後、国際共同第II相試験(KEYNOTE-158)に登録されたMSI-Highを有する27癌種223例において、MST23.5ヶ月、2年生存割合は48.9%、奏功割合は34.3%であり、そのうち胆道癌22例(全体の9.4%)では、MST24.3ヶ月、奏功割合40.9%、完全奏功2例(9%)と報告されている²⁾。また、KEYNOTE-158試験に登録された腫瘍遺伝子変異量高スコア(TMB-High)を有する105例のうち有効性が解析された102例のMSTは11.7ヶ月、2年生存割合は34%、奏功割合は29%と報告されている³⁾。ただし、本試験において胆道癌のTMB-High症例の登録はなかった。なお、TMB-High固形癌に対するペムブロリズマブの投与可否は、コンパニオン診断として承認されたFoundationOne CDxで算出されたTMBスコア(10 mut/Mb以上)をもとに判定されることとなっている。これらの結果、2018年12月に癌化学療法後に増悪した進行・再発のマイクロサテライト不安定性の高い(MSI-Highを有する)固形癌に対して、2022年2月25日には癌化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量(TMB-High)を有する進行・再発の固形癌に対して、標準的治療が困難な場合、ペムブロリズマブが保険適応となった。

1. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-13
2. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10
3. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365