

□文献紹介□

進行期悪性黒色腫におけるニボルマブ+イピリムマブ併用療法

これまでに、進行期悪性黒色腫患者において、抗CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4)抗体であるイピリムマブ(ipilimumab)は全生存期間を延長させることが、抗PD-1(programmed cell death protein-1)抗体であるニボルマブ(nivolumab)は持続的な腫瘍縮小効果があることが示されている。いずれの薬剤もT細胞による抗腫瘍免疫反応を賦活化することで腫瘍縮小効果をもたらすと考えられている。

本論文では、ニボルマブとイピリムマブの併用療法につき第I相臨床試験を実施しその安全性および有効性につき検討された。

切除不能悪性黒色腫 Stage III~IV の患者 86 名が、イピリムマブの投与歴の有無により同時投与群 53 名と逐次投与群 33 名とに振り分けられた。同時投与群ではニボルマブとイピリムマブを 3 週ごとに 4 回投与した後、ニボルマブ単独で 3 週ごとに 4 回投与し、逐次投与群ではニボルマブを 2 週ごとに最大 48 回投与した。

有効性に関しては、2 剤同時投与群での奏効率は 40% であった。さらに最大耐用量における奏効率は 53% で、その全例で投与 12 週後には 80% 以上の腫瘍縮小を認め、3 例は完全奏効であった。一方で、逐次投与群での奏効率は 20% であった。

有害事象に関しては、2 剤同時投与群の 93% で治療に関連する有害事象を認め、53% が Grade 3 以上であり、ニボルマブおよびイピリムマブ単剤投与時と比較して高頻度であった。しかし、単剤投与時の有害事象と類似しており、かつコントロール可能であり、可逆的であった。なお、2 剤をそれぞれ 3 mg/kg で投与した群では Grade 3 以上のリパーゼ上昇を認め、かつ遷延性であったため、同時投与における最大耐用量はニボルマブ 1 mg/kg、イピリムマブ 3 mg/kg となった。また、逐次投与群では 33% に治療に関連する有害事象を認め、Grade 3 以上は 18% であった。

この第I相臨床試験で、ニボルマブとイピリムマブ同時投与に伴う有害事象はコントロール可能であり、これまでに報告された単剤療法の治療効果と比較して迅速かつ大幅な腫瘍縮小を得ることができることが示された。

Wolchok JD, et al : Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med **369** : 122-133, 2013

(慶應義塾大学 伏間江貴之)