

□文献紹介□

悪性黒色腫に対するニボルマブとイピリムマブ併用療法の有効性

近年、悪性黒色腫の転移症例に対してニボルマブとイピリムマブの有効性が確認され、臨床の現場で広く用いられるようになってきている。ニボルマブは癌細胞とT細胞間における免疫チェックポイント機構であるPD-1蛋白質を阻害する抗体製剤であり、イピリムマブは抗腫瘍性に働く樹状細胞とT細胞間における免疫チェックポイント機構である抗CTLA-4抗体を阻害する抗体製剤である。これらの抗体製剤はNational Comprehensive Cancer Networkが出している2015年のガイドラインにおいても、切除不能な悪性黒色腫に対する第一選択として挙げられている。いずれの抗体製剤も単独で既存の化学療法と比較し有効な成績を示しているが、作用点が異なる両者を併用した場合の有効性を今回の臨床試験では検討している。

切除不能で未治療のstage III, IVの悪性黒色腫患者142名を対象として、ニボルマブ／イピリムマブ併用群とイピリムマブ単剤群に分けランダム化二重盲検試験を行った。評価項目は客観的奏効率と無進行生存期間、安全性であった。

併用群はイピリムマブ(3 mg/kg)とニボルマブ(1 mg/kg)を3週おきに4回投与し、その後、維持療法として2週間おきにニボルマブ(3 mg/kg)を投与した。単剤群はイピリムマブ(3 mg/kg)とプラセボを同

様のスケジュールで4回投与し、以降プラセボ投与のみを続けた。その結果、併用療法群はイピリムマブ単剤群に比べ、長期間にわたり高い客観的奏効率(併用群:59%, イピリムマブ単剤群:11%)と無進行生存期間(併用群:未達, イピリムマブ単剤群:4.4か月)が得られた。また、有害事象は併用群の54%, イピリムマブ単剤群の24%で認められた。Grade 3, 4の有害事象も併用群で多く認められたが、そのほとんどは管理可能なものであった。

今回の論文は2剤併用療法のPhase 2試験の結果を示しているが、この試験とほぼ同時にPhase 3としてニボルマブ単剤療法、イピリムマブ単剤療法を対照とした無進行生存期間と全生存期間についての比較も行われている。Phase 3の試験においても、併用療法は有害事象の発生は多いものの治療反応性としては良好な成績を示しており、今後の悪性黒色腫治療のファーストラインとなることが期待される。

Postow MA, et al: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 372:2006-2017, 2015

(慶應義塾大学 栗原 佑一)