

□文献紹介□

未治療進行悪性黒色腫に対する抗LAG-3抗体(レトリマブ)と 抗PD-1抗体(ニボルマブ)の併用療法の有効性について

進行期悪性黒色腫の治療において免疫チェックポイント阻害薬の登場は治療成績の向上に大きく寄与しており、現在、抗PD-1抗体および抗CTLA-4抗体の単剤療法あるいは併用療法が標準治療として確立されている。さらにPD-1やCTLA-4のほかに、LAG-3、TIGIT、TIM-3などの免疫チェックポイントにおいても、他の免疫チェックポイントと併せて標的とすることで抗腫瘍免疫活性をより効果的に高めることを狙いとした併用療法の開発が進んでいる。

本研究は、抗LAG-3抗体製剤(レトリマブ)と抗PD-1抗体製剤(ニボルマブ)の併用療法と抗PD-1抗体単剤療法を比較した第II/III相国際二重盲検無作為化試験である。治療歴のない転移性または切除不能なstage III/IVの悪性黒色腫患者を対象とし、適格基準(腫瘍組織に免疫組織化学的にPD-L1、LAG-3の発現がある、術前術後補助療法から少なくとも6か月以上経過している、ぶどう膜原発でない、活動性の未治療脳・軟膜転移がない、など)を満たす症例が登録された。無作為化二重盲検下で併用療法群またはニボルマブ単剤療法群に1:1に割り付けし、4週間ごとに投

与する試験治療を行った。主要評価項目は無増悪生存期間とし、独立中央判定委員会が盲検下で評価した。その結果、併用群(355例)における無増悪生存期間中央値は10.1か月(95%信頼区間:6.4, 15.7)で、単剤群(359例)の4.6か月(3.4~5.6)に比べ有意に延長を認めた(ハザード比:0.75, 95%信頼区間:0.62, 0.92, $p=0.006$)。また、Grade 3/4の治療関連有害事象の発生率は併用群で18.9%、単剤群で9.7%であり、新たな安全性への懸念は認められなかったと報告している。

この結果をもって、本併用療法は2022年3月18日に米国食品医薬品局より切除不能または転移性悪性黒色腫治療として承認された。CTLA-4、PD-1阻害療法に続く新たな治療選択肢として期待される。

Tawbi HA, et al: Relatlimab and nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med* **386**:24-34, 2022

(慶應義塾大学 松梨 智子)