



未治療の悪性黒色腫に対するニボルマブとイピリムマブの併用，ニボルマブ単独あるいはイピリムマブ単独による治療効果の比較

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al :

Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma.

The New England Journal of Medicine 373 : 23-34, 2015

解説

佐古田 幸美

山口大学大学院医学系研究科免疫学分野助教

背景

進行期悪性黒色腫に対する治療は，免疫チェックポイント阻害薬の開発により過去数年間で飛躍的に進歩してきた。免疫チェックポイント分子である細胞傷害性Tリンパ球抗原(cytotoxic T-lymphocyte antigen ; CTLA)-4とそのリガンドCD80/CD86の結合を阻害する抗CTLA-4抗体(イピリムマブ)，programmed death-1(PD-1)とそのリガンドPD-1 ligand(PD-L)1/PD-L2を阻害する抗PD-1抗体(ニボルマブ)はそれぞれT細胞の活性化を促進することで抗腫瘍効果を誘導する。これら免疫チェックポイント阻害薬は根治手術が不能な進行期悪性黒色腫の患者を対象とした臨床試験において，全生存期間(OS)の延長や奏効率の改善といった従来の免疫療法では得られなかった優れた効果を認めたことから¹⁾⁻³⁾，イピリムマブは2011年3月に米国で，ニボルマブは2014年7月に日本ではじめて承認され，現在ではさまざまながんに対して免疫チェックポイント阻害薬を用いた臨床試験が進行中である。

また，次のステップとして免疫チェックポイント阻害薬同士の併用療法を用いた臨床試験も進んでいる。2015年5月に，未治療で*BRAF* V600野生型の進行期悪性黒色腫患者を対象とする第Ⅱ相無作為化試験において，ニボルマブとイピリムマブの免疫チェックポイント阻害薬同士の併用がイピリムマブ単独よりも優れた効果をもたらすことが示された(CheckMate 069試験)⁴⁾。これに続き，未治療の進行期悪性黒色腫に対するニボルマブとイピリムマブの併用，ニボルマブ単独，イピリムマブ単独の3群を比較したはじめての第Ⅲ相無作為化試験(CheckMate 067試験)が2015年7月に『The New England Journal of Medicine』誌に発表されたので報告する。

方法

豪州や欧州，北米などの137の施設において，未治療で切除不能あるいは転移を有するstageⅢ/Ⅳの悪性黒色腫

患者を対象とした多施設共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験を施行した。PD-L1の発現(5%以上を陽性)や*BRAF* V600変異の有無，およびAmerican Joint Committee on Cancer(AJCC)病期分類(転移)を層別化因子とし，計945例が以下の3群に1:1:1で無作為に割り付けられた。

- ①ニボルマブ+イピリムマブ併用群(n=314)：ニボルマブ(1 mg/kg)+イピリムマブ(3 mg/kg)を3週ごとに4回投与後，ニボルマブ(3 mg/kg)を2週ごとに3回以上投与
- ②ニボルマブ単独群(n=316)：ニボルマブ(3 mg/kg)を2週ごと+プラセボ
- ③イピリムマブ単独群(n=315)：イピリムマブ(3 mg/kg)を3週ごとに4回+プラセボ

表1のように，各群の転移やPD-L1陽性，および*BRAF* V600変異陽性の割合はほぼ同程度であった。治療は病勢の進行や許容不能な毒性の発現まで継続した。主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)とOSだが，本報告ではOSは未到達であったためPFSのみ評価した。副次的評価項目は客観的奏効率(ORR)，腫瘍上のPD-L1の発現レベル，安全性プロファイルとした。

結果と考察

1. 有効性

PFS中央値はニボルマブ+イピリムマブ併用群，ニボルマブ単独群，イピリムマブ単独群でそれぞれ11.5ヵ月，6.9ヵ月，2.9ヵ月であり，ニボルマブ+イピリムマブ併用群とニボルマブ単独群におけるイピリムマブ単独群に対する死亡または病勢進行に関するハザード比(HR)はそれぞれ0.42と0.57であった(図1A)。ORRもニボルマブ+イピリムマブ併用群，ニボルマブ単独群，イピリムマブ単独群でそれぞれ57.6%(完全寛解(CR)率11.5%)，43.7%(8.9%)，19.0%(2.2%)であり(表2)，ニボルマブ+イピリムマブ併用群およびニボルマブ単独群は，イピリムマブ単独群と比較しPFSの延長とORRの改善を誘導することが示された。