

## 免疫チェックポイント阻害剤

### ⑫【メラノーマ】メラノーマの術後補助療法の展望

武藤雄介

Yusuke MUTO

国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科

山崎直也

Naoya YAMAZAKI

国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科 科長

#### はじめに

進行期メラノーマの治療は長くダカルバジンを超える有効性の高い薬剤が存在せず、新たな治療法の開発が望まれてきた。そんななか2011年イピリムマブ(抗CTLA-4抗体)が欧米で承認され、2014年には世界に先駆けニボルマブ(抗PD-1抗体)がわが国で承認され、治療の選択肢が急速に広がった。

近年では術後メラノーマの予後改善を目指し、複数の術後補助治療に関する臨床試験が行われ優れた結果が報告されている。本稿では、これまで報告された臨床試験の結果を基にメラノーマの術後補助療法の展望について概説する。

#### 術後抗CTLA-4抗体単独療法

2015年にステージⅢAの一部、ⅢB、ⅢCの全切除後のメラノーマを対象にイピリムマブ投与群(投与量10mg/kg)とプラセボ群を比較した第Ⅲ相試験の結果が報告された。主要評価項目である無再発生存期間(relapse-free survival: RFS)を評価したところ、イピリムマブ投与群に優位な改善を認めた(イピリムマブ投与群: RFS中央値26.1カ月vs.プラセボ群: RFS中央値17.1カ月)<sup>1)</sup>。2016年には全生存期間(overall survival: OS)の報告もされ、プラセボ群と比較したイピリムマブ投与群の5年生存率に改善を認めた(イピリムマブ投与群: 65.4% vs. プラセボ群: 54.4%)<sup>2)</sup>。

その一方、体重あたり10mgと高用量のためGrade3以上の重篤な有害事象が42%に生じ、導入後に治療継続ができなかった症例も多数報告された<sup>1)</sup>。さら

に薬剤関連の有害事象でイピリムマブ投与群の1%にあたる5人の死亡も報告された<sup>1)</sup>。実臨床での安全性と忍容性に問題があり、適応には慎重な判断が求められているが2015年に食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)ですでに承認された。わが国では2018年6月の時点で未承認である。

#### 術後抗PD-1抗体単独療法

抗CTLA-4抗体の問題点を踏まえ、進行期メラノーマ治療において奏効率と安全性の面でより優れる抗PD-1抗体(ニボルマブ・ペムブロリズマブ)での術後補助療法の検討が行われた。まず2017年にはステージⅢB、ⅢC、Ⅳの全切除後のメラノーマを対象にニボルマブ投与群(投与量3mg/kg)とイピリムマブ投与群(投与量10mg/kg)を比較した第Ⅲ相試験の結果が報告された。主要評価項目であるRFSを評価したところ、ニボルマブ投与群により優れた結果を認めた(ニボルマブ投与群: 12カ月のRFSの割合70.5%vsイピリムマブ投与群: 60.8%, **図1**)<sup>3)</sup>。また、Grade3以上の重篤な有害事象もイピリムマブ投与群が45.9%と高値であったが、ニボルマブ投与群では14.4%であり安全性においても優れた結果が得られた<sup>3)</sup>。有害事象の頻度が減少したことで、薬剤への忍容性も高まりニボルマブ投与群ではイピリムマブ投与群より治療継続できた症例が多かった<sup>3)</sup>。

2018年4月にはステージⅢAの一部、ⅢB、ⅢCの全切除後のメラノーマを対象にペムブロリズマブ投与群(投与量200mg 固定)とプラセボ群を比較検討した結