

# Clinical Trials

# 1

宇原 久 Hisashi Uhara 札幌医科大学医学部皮膚科学講座 教授

## がんに対する抗 PD-1 抗体の安全性，効果および免疫学的関連性 Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer.

Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. N Engl J Med. 2012 ; 366 : 2443–54.

### SUMMARY

#### 背景

T細胞が発現している抑制性受容体であるprogrammed death 1 (PD-1)を遮断することにより，免疫耐性を克服することができる。われわれは，PD-1 を特異的に遮断する抗体であるBMS-936558 の抗腫瘍活性と安全性を評価した。

#### 方法

悪性黒色腫（メラノーマ），非小細胞肺癌，去勢抵抗性前立腺癌，腎細胞癌または大腸癌の患者を登録し，2週間ごとに抗PD-1抗体を用量0.1～10.0 mg/kgで投与した。8週間の投与サイクルごとに反応を評価した。病勢進行または完全奏効を認めるまで，最大12サイクルの投与を行った。

#### 結果

2012年2月24日までに，合計296例の患者が投与を受けた。グレード3または4の薬剤関連有害事象を患者の14%に認めた。肺毒性のため3例が死亡した。最大耐量は明らかにできなかった。また，免疫が原因であると考えられる有害事象を認めた。反応を評価することができた患者236例中，完全奏効または部分奏効を認めたのは，非小細胞肺癌，メラノーマまたは腎細胞癌の患者であった。奏効率は，非小細胞肺癌患者では18%（76例中14例），メラノーマ患者では28%（94例中26例），腎細胞癌患者では27%（33例中9例）であった。効果は長期間持続した。追跡調査期間が1年以上の奏効患者31例中20例では臨床効果が1年以上持続した。腫瘍内のPD-1リガンド（PD-L1）発現の役割を評価するため，患者42例から採取した投与前腫瘍検体を免疫組織化学的に分析した。PD-L1陰性の患者17例に奏効例はなかったのに対し，PD-L1陽性の患者では25例中9例（36%）に奏効が得られた（ $p=0.006$ ）。

#### 結論

抗PD-1抗体により，非小細胞肺癌，メラノーマまたは腎細胞癌患者のおよそ1/4から1/5に奏効が得られた。治療を中止しなければならない有害事象はなさそうである。Preliminaryなデータは，腫瘍細胞のPD-L1発現と奏効との間に相関があることを示唆している。

（ブリストル・マイヤーズ スクイブほかによる資金提供：ClinicalTrials.gov番号 NCT00730639）