新薬紹介総説

新規免疫チェックポイント阻害薬 ヒト型抗ヒト PD-1 抗体ニボルマブ（オプジーボ[®]）点滴 静注 20 mg, 100 mg）の薬理学的特性および臨床効果

吉田 隆雄¹⁾, 幸田 健一¹⁾, 中尾進太郎²⁾, 大山 行也³⁾

要約：ニボルマブ（遺伝子組換え）〔商品名：オプジーボ[®]点滴静注 20 mg, 100 mg, 以下ニボルマブ〕は、ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体であり、「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として、2014 年 9 月より世界に先駆けて日本で発売された新たな免疫チェックポイント阻害薬である。非臨床試験において、ニボルマブは、ヒト PD-1 の細胞外領域に特異的に結合し、PD-1 と PD-1 リガンド（PD-L1 および PD-L2）との結合を阻害した。また、ニボルマブは抗原刺激によるヒト T 細胞の増殖および IFN- γ 産生を増強し、悪性黒色腫患者 T 細胞を用いた悪性黒色腫抗原ペプチド再刺激系においては、腫瘍抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞および IFN- γ 産生細胞を増加させ、ヒト悪性黒色腫細胞に対する CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を増強した。さらに、ニボルマブは各種抗原を接種したサル細胞性および液性免疫応答を増強し、抗マウス PD-1 抗体 4H2 は、マウス同系担がんモデルにおいて腫瘍組織中の免疫関連遺伝子の発現量を増加させ、抗腫瘍効果を示した。このようにニボルマブは、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し、抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化およびがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで抗腫瘍効果を示すことから、悪性腫瘍に対する新たな治療薬になると考えた。臨床試験において、悪性黒色腫患者を対象とした国内第 II 相試験にて有効性、安全性および忍容性が確認されたことから、ニボルマブは悪性黒色腫の有用な治療薬となりえることが示された。本試験結果を踏まえ、2013 年 12 月に製造販売承認申請を行い、2014 年 7 月にニボルマブは世界初の抗 PD-1 抗体として製造販売承認を取得した。現在、様々ながん腫に対するニボルマブの臨床試験が実施されており、今後ニボルマブが、がん治療の選択肢を広げるものと期待される。

1. はじめに

がんは 1981 年以降、日本人の死亡原因の第 1 位の疾患となり、年間死亡者数の約 3 割に相当する 36 万人ががんにより死亡している(1)。近年の基礎研究および診断・治療技術の進歩に伴い、死亡率が減少したがん腫もあるが、多くのがん腫では今後も罹患率や死亡率の上昇が予測されており、有効な新規のがん治療法の確立が望まれている。がんの治療法には、外科療法、化学療法および放射線療法の三大治療法があり、免疫療法はこれらに次ぐ第四の治療法と呼ばれ、ヒトに元来備わっている免疫反応を利用することにより腫瘍を排除する副作用の少ない治療法として期待されている。これまでに、サイトカインなどの生物製剤および非特異的免疫賦活薬などを用いた免疫療法が開発され、がんの治療に用いられてきた。その後、2010 年に新たな免疫療法として前立腺がんワクチン Sipuleucel-T（商品名 Provenge[®]）が米国で承認され、2011 年には免疫チェックポイント分子の 1 つである CTLA-4（Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4）の阻害薬であるヒト型抗 CTLA-4 抗体イピリムマブ（商品名 Yervoy[®]）が悪性黒色腫の治療薬として米国で承認された。2013 年には、キメラ抗原受容体（CAR）を用いた遺伝子改変 T 細胞療法や本稿で紹介するニボルマブを含む免疫チェックポイント阻害薬の高い有効性が臨床試験において確認されたことから、免疫療法が Science 誌による Breakthrough of the Year 2013 に選ばれた(2)。このように免疫療法が新たな時代に突入したことにより、世界中で種々の免疫療法の開発が盛んに行われている。

PD-1（programmed cell death 1, 別名：CD279）は、

キーワード：PD-1, ヒト型抗ヒト PD-1 抗体, 免疫チェックポイント阻害薬, ONO-4538/MDX-1106/BMS-936558
小野薬品工業株式会社¹⁾ オンコロジー研究部, ²⁾ 研究推進部, ³⁾ オンコロジー臨床開発企画部
(〒300-4247 茨城県つくば市和台 17-2)

E-mail: taka.yoshida@ono.co.jp 原稿受領日：2015 年 5 月 14 日, 依頼原稿

Title: Pharmacological profile and clinical efficacy of human anti-human PD-1 antibody nivolumab (OPDIVO[®]) as a new immune checkpoint inhibitor Author: Takao Yoshida, Kenichi Koda, Shintaro Nakao, Yukiya Ohyama

2. PD-1 について

PD-L1 は、抗原提示細胞以外にも複数の腫瘍組織において発現が観察されており、ヒトの様々ながん腫において、切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている(7)。その一方で、悪性黒色腫では組織浸潤 T 細胞が産生する IFN- γ によって PD-L1 の発現が誘導されることから PD-L1 の発現と術後の生存期間との間には正の相関関係があるとの報告もある(8)。PD-L1 を発現しないマウス腫瘍細胞株 (P815 細胞) は、PD-L1 を強制発現させることにより細胞傷害性 T 細胞に対する抵抗性を獲得し、PD-L1 を発現するがん細胞株を用いた同系担がんモデルでは、抗 PD-L1 抗体の投与により移植したがん細胞株の増殖が抑制された(5)。これらの知見は、がん細胞が T 細胞からの攻撃を回避するための機構の一つとして PD-1 リガンドを発現しており、PD-1 と PD-L1 リガンドとの相互作用を遮断することで、腫瘍免疫を活性化させ抗腫瘍効果を示すと考えられた。

3. ニボルマブの構造特性

ニボルマブ（開発コード：ONO-4538/MDX-1106/BMS-936558）は、Medarex 社のヒト型抗体作製技術（UltiMAB[®]）により作製したヒト PD-1 に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体であり、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）細胞を用いて製造される。ニボルマブは、214 個のアミノ酸残基の L 鎖 2 本および 440 個のアミノ酸残基の H 鎖 2 本より構成され、H 鎖内のアスパラギンに N-結合型糖鎖を有する糖タンパク質である。ニボルマブは、結合した活性化 T 細胞を傷害しないように、抗体依存性

図1 CD28/B7 ファミリーの概要

細胞傷害 (ADCC) 作用および補体依存性細胞障害活性 (CDC) 作用を有さない IgG4 サブクラスを選択し, IgG4 の H 鎖ヒンジ領域は S228P のアミノ酸置換による構造の安定化(9) を図っている.

4. ニボルマブの薬理学特性(10)

1) 結合特性(11)

(1) ヒト PD-1 に対する結合親和性

表面プラスモン共鳴法によるニボルマブのヒト PD-1Fc (ヒト PD-1 の細胞外領域とヒト IgG1 の Fc 領域 (Fc) との融合タンパク質) に対する解離定数 K_D 値は 3.06 nmol/L であった. また, ヒト PD-1/CHO 細胞 (ヒト PD-1 を強制発現した CHO 細胞) および活性化ヒト T 細胞の細胞膜上に発現する PD-1 に対するニボルマブの結合量は濃度に応じて増加し, フローサイトメトリー法による EC_{50} 値はそれぞれ 1.66 および 0.64 nmol/L であった (図 2). また, ニボルマブは PD-1 が属する CD28 ファミリーの他の受容体 (CD28, ICOS, CTLA-4 および BTLA) に結合せず, その結合は PD-1 に特異的であった.

図 2 ニボルマブの活性化ヒト T 細胞に対する結合能
ニボルマブ (終濃度 0.0028~6 μ g/mL [0.019~40 nmol/L]) またはコントロール抗体を活性化ヒト T 細胞に添加して静置した後, PD-1 に結合したニボルマブをフローサイトメトリー法により検出した.

(2) ヒト PD-1 とヒト PD-1 リガンド (PD-L1 および PD-L2) との結合に対する阻害作用

ニボルマブはヒト PD-1 とヒト PD-L1Fc (ヒト PD-L1 の細胞外領域と Fc との融合タンパク質), およびヒト PD-1 とヒト PD-L2Fc (ヒト PD-L2 の細胞外領域と Fc との融合タンパク質) との結合をいずれも阻害し, その IC_{50} 値はそれぞれ 1.04 および 0.97 nmol/L であった (図 3).

(3) エピトープ解析

還元および非還元の条件で, ヒト PD-1Fc を各種エンドプロテアーゼにより限定分解し, 樹脂に固定したニボルマブに吸着させ, ニボルマブに吸着したペプチド配列から, 三種のペプチドがエピトープとして同定された (図 4). ニボルマブのエピトープは, ヒト PD-1 の PD-1 リガンドとの複合体界面に存在するアミノ酸残基を含む領域に位置した.

2) In vitro および in vivo 機能的特性(11)

(1) ヒト T 細胞のアロ抗原に対する作用 (in vitro)

ドナーの異なるヒト CD4 陽性 T 細胞とヒト単球由来樹状細胞 (DC) を混合した後, ニボルマブ (終濃度

図 4 ヒト PD-1 (NP_005009) の細胞外領域のアミノ酸配列およびニボルマブのエピトープ

箱で囲まれた部分: ニボルマブのエピトープとして同定されたペプチド鎖, #: NMR 法により同定された, ヒト PD-L1 との複合体界面に存在するアミノ酸残基, \$: NMR 法により同定された, ヒト PD-L2 との複合体界面に存在するアミノ酸残基.

図 3 ヒト PD-1 とヒト PD-1 リガンド (PD-L1 および PD-L2) との結合に対するニボルマブの阻害作用

ニボルマブ (終濃度 0.005~10 μ g/mL [0.033~67 nmol/L]) またはコントロール抗体をヒト PD-1/CHO に添加して静置した後, ビオチン標識ヒト PD-L1Fc またはビオチン標識ヒト PD-L2Fc を添加した. その後, PE 標識ストレプトアビジンを添加し, ヒト PD-1/CHO の細胞膜上に発現する PD-1 に結合したヒト PD-L1Fc およびヒト PD-L2Fc を検出した.

図5 混合リンパ球反応系におけるT細胞の増殖およびIFN- γ 産生に対するニボルマブの増強作用

CD4T: CD4陽性T細胞, CD4T+DC: CD4陽性T細胞とDCの共培養. データは, 各群3ウェルの平均値+標準誤差を示した.

0.0005~50 $\mu\text{g/mL}$) またはコントロール抗体を添加して培養し, T細胞の増殖は ^3H -チミジン取り込み法により評価し, IFN- γ 産生量はELISA法により測定した. その結果, ニボルマブは濃度に応じてアロ抗原反応(ヒトT細胞の増殖およびIFN- γ 産生)を増強した(図5).
(2) サイトメガロウイルス(CMV)抗原特異的T細胞の免疫応答に対する作用(in vitro)

CMV既感染者の末梢血単核球細胞(PBMC)とCMV感染細胞抽出液(0.5 $\mu\text{g/mL}$)を混合した後, ニボルマブ(終濃度0.0003~30 $\mu\text{g/mL}$)またはコントロール抗体を添加して培養し, ELISA法によりIFN- γ 産生量を測定した. その結果, ニボルマブは濃度に応じてCMV抗原刺激によって産生されるIFN- γ 量を増加させた(図6).

(3) がん抗原特異的T細胞の免疫応答に対する作用(in vitro) (12)

がん抗原特異的CD8陽性T細胞の免疫応答に対するニボルマブの作用について, 悪性黒色腫患者T細胞の悪性黒色腫抗原ペプチド再刺激系で評価した. 悪

図6 CMV抗原再刺激によるヒトPBMCのIFN- γ 産生に対するニボルマブの増強作用

データは, ニボルマブ群3ウェル, 抗体無添加群6ウェルの平均値±標準偏差およびコントロール抗体群2ウェルの平均値を示した.

性黒色腫抗原ペプチド(gp100-2Mおよび/またはMART-27L)のワクチン接種を受けた悪性黒色腫患者(HLAA*02:01陽性)14名のPBMCから接着性単球およびCD3陽性T細胞を調製した. 悪性黒色腫抗原ペプチド(終濃度10 $\mu\text{g/mL}$)またはコントロール抗原(HIV RT476-484)を, 接着性単球から分化誘導したDCに添加して抗原を取り込ませた. ニボルマブ(終濃度10 $\mu\text{g/mL}$)またはコントロール抗体をCD3陽性T細胞に添加し, 抗原を取り込ませたDCと11日間共培養した.

①がん抗原特異的T細胞の増殖に対する作用

14名のうち11名のCD3陽性T細胞数, CD4陽性T細胞数, CD8陽性T細胞数および悪性黒色腫抗原特異的CD8陽性T細胞数を, 直接計数法またはフローサイトメトリー法により測定した. その結果, ニボルマブはCD3陽性T細胞, CD4陽性T細胞, CD8陽性T細胞および悪性黒色腫抗原特異的CD8陽性T細胞の数を, コントロール抗体と比較して有意に増加させた(図7). また, IFN- γ 産生細胞数をELISpot法により測定した結果, ニボルマブはIFN- γ 産生細胞数をコントロール抗体と比較して有意に増加させた.

②がん抗原特異的T細胞の細胞傷害活性に対する作用

14名のうち3名のCD3陽性T細胞を, さらに同様の条件でDCと7日間共培養した後, CD8陽性T細胞を調製した. CD8陽性T細胞と ^{51}Cr を取り込ませたヒト悪性黒色腫細胞526mel, 624melまたはA-375を共培養し, 細胞傷害活性の指標として培地中に放出された ^{51}Cr 量を測定した. その結果, ニボルマブはgp100およびMART-1を発現するヒト悪性黒色腫細胞株526melおよび624melに対するCD8陽性T細胞の細胞傷害活性をコントロール抗体と比較して有意に増強した(図8).

(4) 免疫応答に対する作用(サル) (11)

HBsAg(B型肝炎ウイルス抗原), ヒト悪性黒色腫

図7 悪性黒色腫抗原再刺激 T 細胞の増殖に対するニボルマブの増強作用

データは、11名の個別値および平均値を示した。コントロール抗体群とニボルマブ群との比較は、*t*検定(両側)により行った。Fold Difference: コントロール抗体を添加したときの T 細胞数に対する比。
**P*<0.003.

細胞株 SKMel および DNP-Ficoll (2,4-dinitrophenyl-Ficoll) を接種したカニクイザル(雌雄各3例)に、ニボルマブ(10 mg/kg)または生理食塩液(対照群)を1ヵ月に1回(合計3回)静脈内投与した。細胞性免疫応答を HBsAg および SKMel に対する DTH スコア(遅延型過反応)を指標に評価したところ、ニボルマブ投与群の HBsAg に対するスコアは対照群に比較して高く、SKMel の接種部位では大きな腫脹が観察された。液性免疫については、HBsAg、SKMel および DNP-

Ficoll に対する特異的抗体価を指標に評価したところ、ニボルマブ投与群の HBsAg および DNP-Ficoll に対する抗体価は同程度であったが、SKMel に対する抗体価は上昇した。

3) 抗腫瘍効果(10)

(1) 4H2 の結合特性

マウス同系担がんモデルで抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を評価するために作製した 4H2 は、ラット由来抗マウス PD-1 抗体の可変領域およびマウス IgG1κ の定常領域からなるマウス化キメラ抗体である。4H2 はマウス PD-1/CHO に結合し、EC₅₀ 値は 2.91 nmol/L であった。また、4H2 はマウス PD-1 とマウス PD-1 リガンド(マウス PD-L1Fc およびマウス PD-L2Fc) との結合を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 3.59 および 4.91 nmol/L であった。

(2) 4H2 のマウス大腸がん細胞 MC38 担がんモデルにおける作用(マウス)

①抗腫瘍作用

2×10⁶ 個の MC38 を皮下移植した C57BL/6 マウス(各群 10 例)に 4H2 (3, 10 および 30 mg/kg) またはコントロール抗体(マウス IgG1 およびラット IgG1 をそれぞれ 10 mg/kg) を移植 6, 10 および 13 日目に腹腔内投与し、3~5 日間隔で腫瘍体積を測定しコントロール抗体投与群に対する腫瘍増殖抑制率(TGI)により抗腫瘍効果を評価した。移植 20 日目の腫瘍体積(中央値)より算出した TGI は、3, 10 および 30 mg/kg 投与群で、それぞれ 60, 68 および 96%であった(図9)。

図8 悪性黒色腫抗原再刺激 T 細胞の細胞傷害活性に対するニボルマブの増強作用

コントロール抗体群とニボルマブ群との比較は、*t*検定(両側)により行った。LU/10⁷ Effector Cells: 10⁷ 個の CD8 陽性 T 細胞あたりの細胞傷害活性。
**P*<0.05.

図9 マウス大腸がん細胞 MC38 担がんモデルにおける 4H2 の抗腫瘍効果

2×10^6 個の MC38 を C57BL/6 マウスの皮下に移植し、移植 6 日目の腫瘍体積を指標に各群の腫瘍体積平均値に偏りがないようにマウスを群分け (各群 10 例) した。4H2 (3, 10 および 30 mg/kg) またはコントロール抗体 (マウス IgG1 およびラット IgG1 をそれぞれ 10 mg/kg) を移植 6, 10 および 13 日目に腹腔内投与した。腫瘍体積の測定は 3~5 日間隔で行った。データは、腫瘍体積の中央値を示した (各群 10 例)。

移植 59 日目の試験終了時に、腫瘍が完全に排除されたマウスは 10 および 30 mg/kg 投与群で各 1 例、3 mg/kg 投与群で 2 例であった。

②腫瘍組織における免疫関連遺伝子の発現に対する作用

腫瘍組織における免疫関連遺伝子の発現に対する 4H2 の作用を検討した。 2×10^5 個の MC38 を皮下移植した C57BL/6 マウス (各群 15 例) に 4H2 (10 mg/kg, 移植 0 日目のみ 20 mg/kg) またはコントロール抗体 (マウス IgG, 10 mg/kg, 移植 0 日目のみ 20 mg/kg) を移植 0, 6 および 12 日目に腹腔内投与した。定量 RT-PCR 法を用いて、移植 15 日目の腫瘍組織中の IFN- γ , perforin および granzyme B の mRNA コピー数を測定し HPRT の mRNA コピー数に対する比率 (mRNA 発現量 (Ratio)) を算出した。その結果、4H2 投与群の

腫瘍組織中の免疫関連遺伝子 (IFN- γ , perforin および granzyme B) の mRNA 発現量 (Ratio) は、対照群と比較して有意に増加していたことから (図 10), 4H2 は腫瘍組織中の免疫細胞の活性化を増強することによって抗腫瘍効果を示したと考えられた。

(3) 腫瘍特異的免疫応答の持続作用 (マウス)

2×10^6 個のマウス繊維肉腫細胞 SA1/N を皮下移植した A/J マウス (各群 10 例) に 4H2 (0.3, 1, 3, 10 および 30 mg/kg) を腹腔内投与し、腫瘍が完全に排除された 9 例に対して 50 日目に再度 SA1/N 2×10^6 個を皮下移植した。また、対照として正常マウスに同数の SA1/N を移植して検討した。その結果、再移植 62 日目において、9 例全例に腫瘍の形成は認められなかったが、対照の正常マウスは 9 例全例で腫瘍の形成が認められた。この結果から、4H2 投与により腫瘍が完全に排除されたマウスは、投与終了後も 4H2 によって増強された腫瘍特異的な免疫応答が持続していたと考えられた。

以上の薬理的な検討により、ニボルマブは PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することで、がん抗原特異的な T 細胞の活性化およびがん細胞に対する T 細胞の細胞傷害活性を増強し、持続的な抗腫瘍効果を示すと考えられた (図 11)。

5. ニボルマブの臨床効果

悪性黒色腫は皮膚がんの一種で、皮膚、眼窩内組織および口腔粘膜上皮などに発生する色素細胞 (メラノサイト) や母斑細胞由来の悪性腫瘍であると考えられている。日本における悪性黒色腫の正確な年間罹患数は不明であるが、約 1400 人と推定されている (14)。これまで進行期の悪性黒色腫患者に対する標準薬物療法は、日本では長い間ダカルバジンの単剤療法のみで

図 10 マウス大腸がん細胞 MC38 担がんモデルの腫瘍組織における免疫関連遺伝子の発現増強作用

(A) IFN- γ の mRNA 発現量 (Ratio), (B) perforin の mRNA 発現量 (Ratio), (C) granzyme B の mRNA 発現量 (Ratio). データは対照群 (14 例) および 4H2 投与群 (13 例) の平均値 ± 標準誤差を示した。対照群と 4H2 投与群との比較は、Welch 検定により行った。* $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

図 11 ヒト型抗ヒト PD-1 抗体ニボルマブの作用機序

図 12 悪性黒色腫を対象とした日本第Ⅱ相試験における標的病変の変化率の推移

あった。ダカルバジンの奏効率は6.8~12.1% (15-17) であり、ニボルマブの国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02) 開始当時は、悪性黒色腫の予後を有意に改善する薬物療法は存在しなかった(18) ことから新たな治療薬の開発が必要とされていた。

1) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02) (19)

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期または再発の悪性黒色腫患者 35 例を対象に、ニボルマブ 2 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された 35 名の被験者は平均 2.1 レジメンの前治療歴を有し、27 名の被験者の ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status は 0 であった。

(1) 有効性

①奏効率 (中央判定) 【主要評価項目】

中間解析時点では、奏効が 35 名中 8 名に認められ、奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効 [以下 CR] または部分奏効 [以下 PR]) は 22.9% であり、腫瘍縮小効果は持続的であった (図 12)。また、粘膜原発の悪性黒色腫患者の 5 名中 1 名に奏効が認められ、ニボルマブは日本人悪性黒色腫患者に比較的多いとされる粘膜原発の悪性黒色腫に対しても有効性が期待できると考えられた。なお、本試験に組み入れられた 35 名中 21 名において BRAF 遺伝子変異の有無が確認されており、BRAF 遺伝子変異型の 7 名中 1 名 (14.3%)、野生型の 14 名中 5 名 (35.7%) に奏効が認められた。

②奏効率（治験実施施設の医師判定）、全生存期間、無増悪生存期間【副次評価項目】

中間解析時点では、奏効が35名中8名に認められ、奏効率は22.9%であった。この結果は中央判定による全奏効率と同様であった。また、Kaplan-Meier法を用いて推定した全生存期間（OS）の中央値は473.0日であった。なお、全生存期間の90%信頼区間の上限は推定されていない。無増悪生存期間（PFS）については、中央判定で169.0日、治験実施施設の医師判定で184.0日であった。

(2) 安全性

グレード3または4（有害事象共通用語規準v4.0日本語訳JCOG版による、以下同じ）の副作用は17.1%の被験者に認められた。重篤な副作用は、グレード3の肝障害が2名、グレード3の細菌性肺炎、グレード2の間質性肺炎およびグレード2の甲状腺機能低下症が各1名に認められた。

6. ニボルマブの臨床薬理試験

1) 国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01）(20)

進行性または再発性の悪性腫瘍患者17名を対象に、ニボルマブ（1 mg/kg 群：3名、3 mg/kg 群：5名、10 mg/kg 群：6名、20 mg/kg 群：3名）を単回静脈内投与および反復静脈内投与した。RECISTガイドライン1.0版に従い抗腫瘍効果を判定した結果、17名中1名（3 mg/kg 群の悪性黒色腫患者）にCR、2名（1 mg/kg 群の大腸がん患者および10 mg/kg 群の甲状腺がん患者各1名）にPRが認められた。安全性について、重篤な有害事象が17名中4名（23.5%）に認められた。重篤な副作用は10 mg/kg 群の1名に脱水が認められたが、治療により軽快した。

2) 海外第Ⅰ相単回投与試験（MDX-1106-01）(21)

既存治療抵抗性の進行性または再発性の悪性腫瘍（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、腎細胞がん、前立腺がんおよび大腸がん）患者39名を対象に、ニボルマブ（0.3 mg/kg 群：6名、1 mg/kg 群：6名、3 mg/kg 群：6名、10 mg/kg 群：21名）を静脈内投与した。悪性黒色腫の10名（1 mg/kg 群：2名、10 mg/kg 群：8名）について、RECISTガイドライン1.0版に従い抗腫瘍効果を判定した結果、10 mg/kg 群の1名にPRが認められた。安全性について、重篤な有害事象が39名中23名（59.0%）に認められた。重篤な副作用は1 mg/kg の1名に2件（貧血、大腸炎）認められた。

3) 海外第Ⅰ相反復投与試験（CA209003）(22)

既存治療抵抗性の進行性または再発性の悪性腫瘍（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、腎細胞がん、前立腺が

んおよび大腸がん）患者306名を対象に、ニボルマブ（0.1 mg/kg 群：17名、0.3 mg/kg 群：18名、1 mg/kg 群：86名、3 mg/kg 群：54名、10 mg/kg 群：131名）を2週間間隔で反復静脈内投与した。悪性黒色腫の107名について、RECISTガイドライン1.0版に従い抗腫瘍効果を判定した結果、0.1 mg/kg 群の17名中6名（35.3%）、0.3 mg/kg 群の18名中5名（27.8%）、1 mg/kg 群の86名中11名（12.8%）、3 mg/kg 群の54名中7名（12.9%）および10 mg/kg 群の131名中4名（3.1%）に奏効が認められた。安全性について、治験薬の最終投与後100日以内に死亡した被験者は75名（24.5%）であった。主な死因は悪性疾患（70名）であり、2013年2月4日時点のカットオフデータでは、1 mg/kg 群の非小細胞肺癌の1名および10 mg/kg 群の大腸がんの1名はいずれも肺炎の発症後、敗血症により死亡した。また、1 mg/kg 群の非小細胞肺癌の1名は肺炎および原疾患の進行後、呼吸不全により死亡した。重篤な有害事象は306名中159名（52.0%）に認められ、このうち重篤な副作用は42名（13.7%）であった。最も発現頻度が高かった重篤な副作用は肺炎（7名、2.3%）であり、このうち4名（1.3%）はグレード3または4（Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0による）であった。なお、2013年2月4日時点のデータカットオフ以降で、2名の被験者に肺炎、および肺炎の発現後に生じた感染（薬剤との因果関係は否定されている）による死亡が認められている。

ニボルマブを使用する際は、ニボルマブの作用によると考えられる免疫に関連した有害事象（肺毒性、胃腸毒性、肝毒性、内分泌毒性、皮膚毒性、腎毒性、神経毒性など）が発現する可能性を考慮する必要がある。特に、肺障害関連の事象には注意が必要であり、定められた安全性アルゴリズムに従って、早期に診断し早期に適切な治療を行うことで安全性を確保することができると考えられた。

7. おわりに

日本で発見されたPD-1を起源とするヒト型抗ヒトPD-1抗体ニボルマブは、悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅱ相試験の中間解析結果で良好な結果が得られたことから、2013年12月に製造販売承認申請を行い、2014年7月に世界に先駆けて日本で製造販売承認（効能・効果：根治切除不能悪性黒色腫）を取得した。BRAF遺伝子変異がない未治療の切除不能悪性黒色腫を対象とした第Ⅲ相試験（CheckMate-066）において、ニボルマブはダカルバジンと比較して有意に生存期間

を延長（ハザード比 0.42, $P < 0.0001$ ）することが確認され(23), 2014 年 12 月には, 米国においても BMS 社が抗 CTLA-4 抗体イピリムマブでの治療後または BRAFV600 変異陽性で, BRAF 阻害薬での治療後に病勢進行が認められた切除不能または転移性悪性黒色腫の治療を適応とするニボルマブの承認を取得している. さらに, 扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした第Ⅲ相試験 (CheckMate-017) において, ニボルマブはドセタキセルと比較して全生存期間を有意に延長（ハザード比 0.59, $P = 0.00025$ ）することが確認されたことから, 2015 年 3 月には, BMS 社が米国においてプラチナ製剤による化学療法の治療歴を有する扁平上皮非小細胞肺癌患者の治療を適応とする承認を取得した.

現在, 悪性黒色腫や非小細胞肺癌以外にも腎細胞がん, 頭頸部がんおよび胃がんを対象とした第Ⅲ相試験や卵巣がん, 食道がん, ホジキンリンパ腫など様々ながん腫を対象とした臨床試験が並行して進められており, 今後ニボルマブが, がん治療の選択肢を広げるものと期待される.

著者の利益相反: 吉田隆雄, 幸田健一, 中尾進太郎, 大山行也 (小野薬品工業株式会社).

文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 25 年人口動態統計月報年計(概数)の概況. p. 8-13.
- 2) Couzin-Frankel J. Science. 2013;342:1432-1433.
- 3) Ishida Y, et al. EMBO J. 1992;11:3887-3895.
- 4) Nishimura H, et al. Int Immunol. 1998;10:1563-1572.
- 5) Iwai Y, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99:12293-12297.
- 6) Okazaki T, et al. Nat Immunol. 2013;14:1212-1218.
- 7) Zou W, et al. Nat Rev Immunol. 2008;8:467-477.
- 8) Taube JM, et al. Sci Transl Med. 2012;4:127ra37.
- 9) Stubenrauch K, et al. Drug Metab Dispos. 2010;38:84-91.
- 10) 小野薬品工業社内資料 (非臨床薬理試験).
- 11) Wang C, et al. Cancer Immunol Res. 2014;9:846-856.
- 12) Wong RM, et al. Int Immunol. 2007;10:1223-1234.
- 13) Wang W, et al. Int Immunol. 2009;9:1065-1077.
- 14) WHO GLOBOCAN 2012.
- 15) Avril MF, et al. J Clin Oncol. 2004;22:1118-1125.
- 16) Bedikian AY, et al. J Clin Oncol. 2006;24:4738-4745.
- 17) Middleton MR, et al. J Clin Oncol. 2000;18:158-166.
- 18) 斎田俊明, 他. 日皮会誌. 2007;117:1855-1925.
- 19) 小野薬品工業社内資料 (国内第Ⅱ相試験).
- 20) 小野薬品工業社内資料 (国内第Ⅰ相試験).
- 21) 小野薬品工業社内資料 (海外第Ⅰ相単回投与試験).
- 22) 小野薬品工業社内資料 (海外第Ⅰ相反復投与試験).
- 23) Robert C, et al. N Engl J Med. 2015;372:320-330.