

当科における転移性腎細胞癌に対するニボルマブの初期経験について

松江市立病院泌尿器科¹⁾ 松江市立病院呼吸器内科²⁾

眞砂俊彦^{*1)}・山口広司¹⁾・瀬島健裕¹⁾・武田賢一²⁾

(受付日:2020年12月1日, 受理日:2021年1月18日)

抄録:

進行性腎細胞癌に対する逐次治療として、従来は分子標的薬剤のみを選択していたが、2016年9月から本邦でも二次治療以降の薬物としてニボルマブの選択肢が加わった。当院では、2017年1月から2020年9月までの間に進行性腎細胞癌の6症例に実施し、ニボルマブの有効性と安全性について評価した。6症例のうち、男性は3例、女性は3例、腎摘除術は5例（開腹下3例、腹腔鏡下2例）、ニボルマブ投与開始時の年齢の中央値と範囲は61.5歳（54～70歳）であった。MSKCC risk 分類では、favorable 2例、intermediate 3例、poor 1例であった。ニボルマブは全症例で2nd line で投与し、投与回数の中央値と範囲は25回（2～56回）であった。転移部位は、脳1例、肺3例、肝臓2例、脾臓1例、骨転移3例、胸膜播種1例、局所再発1例であった。治療効果はRECIST v1.1 で評価し、CR1例、PR1例、SD1例、PD3例であった。有害事象はCTCAE v5.0 で評価し、副腎機能低下1例、筋力低下1例、肝機能障害で死亡した1例を認めた。少数例の中、2症例でニボルマブの有効性を確認できたが、自己免疫疾患を伴う有害事象も複数例確認されたことから、奏効例における投与期間の設定や有害事象に対する適切な対応など、課題も多く、今後の症例数の蓄積とさらなる検討が必要と思われた。

(西日泌尿. 82:584-587, 2021)

キーワード: ニボルマブ, 転移性腎細胞癌, 免疫チェックポイント阻害薬

緒 言

転移性腎細胞癌に対する一次治療は、スニチニブやパゾパニブなどのチロシンキナーゼ阻害薬（TKI 製剤）を中心とした分子標的薬剤を使用することが多いが、逐次治療の薬剤選択の個別化については一定の見解は定まっていない¹⁾。近年では、免疫療法薬（Immuno-oncology drug; I-O drug）であるニボルマブが、分子標的薬剤であるエベロリムスより全生存期間（Overall Survival; OS）と奏効率（Objective response rate）において上回ることがCheckMate 025 試験で示された²⁾。本邦でも2016年9月に根治切除不能または転移性の腎細胞癌に対して承認され、二次治療以降の薬物療法としてニボルマブという新しい選択肢が加わることで、OSの延長や完全奏効（Complete Response; CR）および持続的奏効（Durable response）といった長期間の治療効果が期待できるようになった。一方で、分子標的薬とは全く異なった機序で

の抗腫瘍効果を持つことから、自己免疫疾患や炎症性疾患様の症状といったI-O drug 特有の有害事象の出現が問題とされている。これらは免疫関連有害事象（immune-related adverse effect; irAE）と言われ、症状は多岐にわたるため、その治療には他科との連携が重要となる。

今回、当科における転移性腎細胞癌に対してニボルマブ投与を実施した初期6症例から得られた知見について報告する。

対 象 と 方 法

2017年1月から2020年9月までの間に当科にて転移性腎細胞癌にニボルマブを投与した6症例を対象とした。ニボルマブの適応に際しては、特に明確な基準は設けてはおらず、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法後のニボルマブ継続投与や既存の分子標的治療薬に対する抵抗性、反応性を考慮して適応を判断した。投与は適正使用ガイドに従って2週ごとに実施し、1～2ヶ月ごとに画像検査を行い、治療効果判定はRECIST v1.1 で評価した。治療の変更や中断は、Progressive disease (PD) 症例や治療に伴う副作用を有する症例とした。

* 〒690-8509 松江市乃白町 32 番地 1
TEL 0852-60-8000, FAX 0852-60-8005
E-mail: masago0120@gmail.com

結 果

患者背景を **Table 1** に示す。ニボルマブ投与開始時の年齢の中央値と範囲は 61.5 歳 (54 ~ 70 歳), 男性 3 名, 女性 3 名, 患側腎は左腎 1 例, 右腎 5 例, 全例のうち 5 例に根治的腎摘除術を実施した。ニボルマブ投与開始時の転移部位は, 肺転移が 3 例, 局所再発 1 例, 骨転移 3 例, 肝転移 2 例, 脳転移 1 例, 胸膜播種 1 例, 膵臓 1 例であった。投与回数の中央値と範囲は 25 回 (5 ~ 56 回) であった。一次治療として, 3 例でスニチニブを, 3 例でニボルマブ + イピリムマブ併用療法を実施した。

有害事象では, 肝機能障害 (患者 #1), 副腎機能低下 (#2), 筋力低下 (#3) を認めた。#1 では, 自己免疫性肝炎の診断の下, ステロイドパルス療法や血漿交換療法を実施したが, 発症から 3 週間で死亡した。治療効果判

定では, CR1 例 (#2), Partial response (PR) 1 例 (#6), Stable disease (SD) 1 例 (#1), PD3 例 (#3, 4, 5) であった。患者 #2 では, 26 コース目から局所再発部と肝転移巣の画像上の変化は認めず, 30 コース終了から 1 ケ月後に肝部分切除術を実施した (**Fig. 1a, b, c, d**)。病理組織検査結果では, 明らかな viable cell は確認されず, 瘢痕組織のみであった。また, 患者 #6 は胸椎および腰椎への転移を認めていたが, 5 コース終了から著明に縮小し, 現在も縮小した状態を維持している (**Fig. 2a, b, c, d**)。

考 察

免疫チェックポイント阻害剤は, 腎癌を含む多くの進行癌で既存の化学療法を上回る腫瘍縮小効果と生存期間の延長が確認されており^{2)~6)}, 今後さらなる使用頻度の増加が予想される薬剤である。CheckMate 025 試

Table 1 Patient characteristics of metastatic renal cell carcinoma treated by nivolumab

Case	Age	Sex	Clinical stage	Laterality	Therapy for primary site	MSKCC risk classification	Prior systemic therapy	Sites of metastasis	Course	Outcome
1	68	F	cT3bN0M1	R	Nx	Int	Ipi+Nivo	Bone	30	SD
2	54	M	cT3aN0M0	R	Nx	Int	Ipi+Nivo	Liver	30	CR
3	55	F	cT3aN0M0	R	Nx	Fav	Sunitinib	Lung/Bone/Liver	56	PD
4	70	M	cT1bN0M0	L	Nx	Int	Sunitinib	Lung/Chest	20	PD
5	67	F	cT3aN0M0	R	Nx	Fav	Sunitinib	Brain/Pancreas/Lung	2	PD
6	56	M	cT3aN0M1	R	None	Poor	Ipi+Nivo	Bone	5	PR

F: female, M: male, R: right, L: left, Nx: nephrectomy, Fav: favorable, Int: intermediate, Ipi+Nivo: ipilimumab+nivolumab, PD: progressive disease, SD: stable disease, PR: partial response, CR: complete response

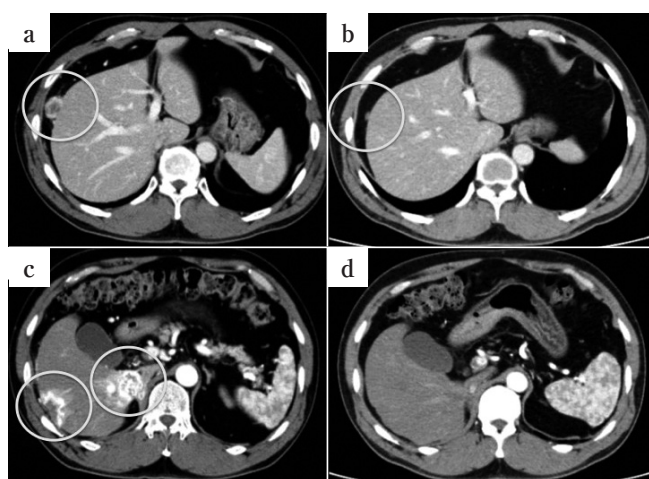


Fig. 1 Abdominal CT of patient #2
a, c) Liver metastases were detected before nivolumab treatment (circles).
b, d) The size was reduced after 4 courses of nivolumab (circle).

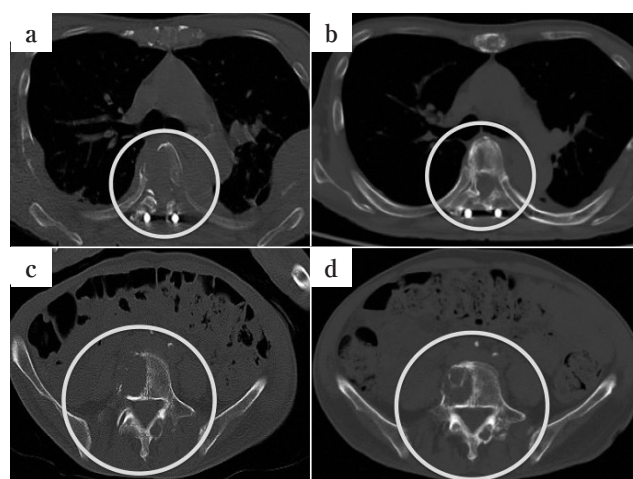


Fig. 2 Chest CT of patient #6
a, c) The osteolytic metastases of thoracic vertebrae were detected before nivolumab treatment (circles).
b, d) The size was reduced and ossification appeared gradually after 5 courses of nivolumab (circles).

験では、ニボルマブ投与群の25%でCR、PRを認めたと報告されている²⁾。治験での大規模臨床試験の結果との比較は困難だが、少数例ながらCRとPRを1例ずつ認めたことから、今後の本薬剤のさらなる治療効果が期待された。一方、転移部位ごとの治療効果で、SDの状態にもかかわらず、新規病変を認めたため、PDと判断した2症例を経験した。ニボルマブなどの免疫療法後の転移部位ごとの治療効果は多様であり、症例によっては偽増悪(Pseudo progression)を考慮すべき場合も存在することが報告されている⁷⁾。本症例の判定結果より、転移巣の治療効果にはばらつきが多いことから、従来の固形癌の治療効果判定の基準であるRECIST評価を用いた総合的評価には限界があり、Immune-Related Response Criteria(irRC)などの局所の治療効果で判断する新たな評価法が、今後の免疫療法の効果判定として適しているのではないかと考えられた⁸⁾。

縮小効果を認めた転移巣において、同部位に対し、転移巣切除術(Metastatectomy)を実施することでCRを得られた1症例を経験した。転移巣の状態を判断する上で、画像評価に加え、組織生検による病理学的見地から病変の状態を確認することは、総合的判断を行う上で非常に重要な検査手段と考える。腎癌診療ガイドラインにおいても、Metastatectomyは推奨グレードBとされており⁹⁾、治癒切除が可能な場合は、本症例のように積極的に癌組織部位の切除を実施し、完全寛解を目指すことが重要と考える。

免疫チェックポイント阻害薬は、T細胞系免疫機構により抗腫瘍効果を介して臨床効果を発揮するため、腫瘍免疫を回復させる反面、自己免疫反応によるirAEが問題となる。irAEの発症時期はさまざまで、肝障害は投与開始から約8～12週で認めることが多いとされる¹⁰⁾¹¹⁾。免疫チェックポイント阻害剤単剤でのCTCAE全グレードの肝障害の発生率は、ニボルマブで6.4%、イピリムマブで7.1%であり、グレード3もしくは4の肝障害の発生率はニボルマブ2.6%、イピリムマブ1.6%とされる¹²⁾。また、ニボルマブとイピリムマブの併用療法は、単剤よりも高い抗腫瘍効果に加え、副作用の発生率も同様に高くなる。ニボルマブとイピリムマブを併用した際の肝障害発生率は、全グレードで30%、グレード3もしくは4では18.8%と報告されている¹²⁾。肝障害の鑑別診断として、他の薬剤による薬物性肝障害や各種ウイルス性肝炎や肝転移の増悪が否定されれば、ステロイド投与で早期対応することが重要とされている¹³⁾。また、初期のステロイドには一時的に反応しても肝障害が再増悪する二峰性の経過を認める症例が存在すること

から、治療薬の増量や変更を行うためにも、肝生検による組織学的裏付けが重要と考えるが、その必要性については否定的な意見もある¹⁴⁾。ステロイド抵抗性の肝障害には、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の併用の有効性に関する報告もあり¹⁵⁾、適正使用ガイドでもMMFの使用を推奨している。しかし、MMFは本邦では肝移植後の症例を除き、使用機会が少なく、irAEに対してのMMFの使用も少ないのが現状である。本症例では、ニボルマブとイピリムマブを併用することで肝障害発生リスクが高まり、長期間のニボルマブ投与が肝障害の重症化の引き金になったと考えられた。状態が不安定であったため、肝生検なしでステロイドパルス療法や血漿交換を実施したが、改善傾向に乏しく、治療開始から3週間後に永眠となった。複数の免疫チェックポイント阻害剤の使用は、今後多くの症例で検討されることから、本症例のようなステロイド抵抗性の難治性の肝障害の発症リスクはますます高くなることが懸念される。そのため、院内の倫理委員会を通じて、MMFなどの免疫抑制剤の使用を可能にすることや、予期せぬirARに対しても即座に対応できる院内チームの成熟が今後の重要課題と思われた。

結 語

当院におけるニボルマブの初期経験について報告した。本薬剤の治療効果判定や致死性の副作用に対する対応方法など、不明確な点も多く、他科との連携を深めながら症例を蓄積していくことが重要と思われた。

文 献

- 1) King, S. C. et al.: Continued increase in incidence of renal cell carcinoma, especially in young patients and high grade disease: United States 2001 to 2010. *J. Urol.* **191**: 1665-1670, 2014.
- 2) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **373**: 1803-1813, 2015.
- 3) Hodi, F. S. et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* **363**: 711-723, 2010.
- 4) Brahmer, J. et al.: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**: 123-135, 2015.
- 5) Ferris, R. L. et al.: Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Eng. J. Med.* **375**: 1856-1867, 2016.

- 6) Ansell, S. M. et al.: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **372**: 311-319, 2015.
- 7) West, H. J.: Immune checkpoint inhibitors. *JAMA Oncol.* **1**: 115, 2015.
- 8) Wolchok, J. D. et al.: Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.* **15**: 7412-7420, 2009.
- 9) 腎癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編 2017 年版
- 10) Scott, L. J.: Nivolumab: A review in advanced melanoma. *Drugs.* **75**: 1413-1424, 2015.
- 11) Villadolid, J. and Amin, A.: Immune checkpoint inhibitors in clinical practice; update on management of immune-related toxicities. *Transl. Lung Cancer Res.* **4**: 560-575, 2015.
- 12) Larkin, J. et al.: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.* **373**: 23-34, 2015.
- 13) 野島美久: 肝疾患: 診断と治療の進歩. Ⅲ. 治療法の実践. 3. 副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬. *日本内科学会雑誌.* **97**: 1008-1015, 2008.
- 14) Chmiel, K. D. et al.: Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J. Clin. Oncol.* **29**: 237-240, 2011.
- 15) Cheng, R. et al.: Ipilimumab induced toxicities and the gastroenterologist. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **30**: 657-666, 2015.

INITIAL CLINICAL EXPERIENCE OF NIVOLUMAB FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

TOSHIHIKO MASAGO, HIROSHI YAMAGUCHI AND TAKEHIRO SEJIMA

Department of Urology, Matsue City Hospital, Shimane, Japan

KENICHI TAKEDA

Department of Respiratory Medicine, Matsue City Hospital, Shimane, Japan

Abstract:

Nivolumab, which was approved as a new immunotherapeutic agent for advanced renal cell carcinoma (RCC) in Japan in September 2016, is an immune checkpoint inhibitor that activates the cytotoxic immune response and exerts antitumor effects via a mechanism that differs from those of other molecular targeted agents. Nivolumab's response pattern, efficacy, and adverse events are very different from those of other molecular targeted therapies. Herein, we report our initial clinical experience with nivolumab for metastatic RCC. From January 2017 to September 2020, we administered nivolumab to six patients with metastatic RCC. The metastatic sites were the brain, lungs, liver, pancreas, and others. Based on the RECIST guidelines (ver. 1.1), the efficacy was as follows: CR (n=1), PR (n=1), SD (n=1), and PD (n=3). Three patients experienced minor adverse events, but one of them later died from autoimmune hepatitis. Even if an immune checkpoint inhibitor such as nivolumab is very effective against metastatic RCC, further prospective evaluations of its efficacy and adverse effects are needed, as is the cooperation of the internal medical team treating patients with this cancer.

(Nishinoh J. Urol. **82**: 584-587, 2021)

key words : nivolumab, metastatic renal cell carcinoma, immune checkpoint inhibitor