

シンポジウム 8: 転移性腎癌の治療

一次治療における IO-IO の適応と二次治療以降の薬剤選択

愛媛大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野

三浦徳宣*・雑賀隆史

(受付日: 2021 年 7 月 26 日)

抄録:

転移性腎細胞癌の 1 次治療として、① IO-IO (Immuno-Oncology therapy: IO) や② IO-TKI (Tyrosine kinase inhibitor: TKI) が標準治療として使用されるようになった。これらの治療の最も注目すべき点は、従来の治療では稀であった Complete response が少なからず存在すること、テイルプラトーと呼ばれる長期奏効継続症例が存在することである。本治療は、保険診療上 1st ラインでしか使用できないため、根治の可能性を逸さないよう、禁忌でなければ選択すべきと考えているが、どのような症例にどちらの治療をおこなうかは一定の見解を得ていない。

我々の施設では、「長期奏効の期待値」と「切迫症状の有無」で① IO-IO と② IO-TKI を使い分けている。切迫症状がある、あるいは重大な症状がおりそうな症例では、進行阻止を優先し IO-TKI を選択する。一方、無症状例では、患者が①「根治」「長期奏効」を最も期待しているならば、IO-IO が最も推奨される治療、②「早い確実な効果」を最も期待されるなら、長期のデータはまだ不明であることを説明したうえで、IO-TKI が最も推奨される治療になると思われる。

二次治療の薬剤選択については、基本的に TKI による治療を選択している。半減期が短く、副作用マネジメントしやすいアキシチニブを優先しているが、カボザンチニブも使用可能となっており、今後有力な選択肢の 1 つである。

(西日泌尿. 84: 22-27, 2021)

キーワード: 転移性腎細胞癌, Immuno-Oncology (IO), Tyrosine kinase inhibitor (TKI)

はじめに

近年の切除不能、転移性腎癌に対する治療は、毎年大きく変化してきている。本邦においては、1987 年にインターフェロン α 、1999 年にインターロイキン 2 が使用可能になった後、10 年近く新たな薬剤がでない時代があったが、2008 年にスニチニブ、ソラフェニブなどの分子標的薬が保険承認され、標準治療として使用されるようになった。さらに、ニボルマブの登場以後、がん免疫療法 (IO) が、癌種を越えて使用される時代になった。腎癌でも一次治療として、2018 年から、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法、2019 年からペムブロリズマブまたはアベルマブ+アキシチニブの併用療法が使用可能となり、

中心的役割を担うようになってきている。

各国のガイドライン

欧州、米国、そして本邦の各研究機関が、腎癌の治療ガイドラインを作成している^{1)~3)}。共通しているのは、淡明細胞型腎細胞がんについては International Metastatic renal cell carcinoma Database Consortium (IMDC) リスク分類で治療薬剤を分類している点であり、臨床試験の結果から、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法は、IMDC intermediate-poor リスクにのみ推奨されている。異なる点としては、本邦では、アベルマブ+アキシチニブ併用療法が保険承認されており、ガイドラインでもすべての IMDC リスクで推奨されている³⁾。一方、欧米ではアベルマブ+アキシチニブ併用療法の全生存期間に関する予後延長が証明されていないことを理由に保険承認されておらず、ガイドラインでも推奨されていない。SITC ガイドラインでは、薬剤選択の前に、

* 〒791-0295 愛媛県東温市志津川 454
愛媛大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野
TEL 089-960-5356, FAX 089-960-5358
E-mail: miura.noriyoshi.mk@ehime-u.ac.jp

①全身療法の必要性があるかどうか、②免疫療法の禁忌症例であるかどうかのチェックがあり、免疫療法が禁忌ではない全身治療が必要な症例は、基本的には IO 剤を含む治療が推奨されている（ニボルマブ+イピリムマブ併用療法については intermediate-poor リスクにのみ推奨）⁴⁾。

一次治療において、IO-IO 療法が勧められる症例はどのような症例か？

ニボルマブ+イピリムマブ療法は、CheckMate214 試験で観察期間 42.0 カ月までの長期成績が報告されている⁵⁾。IMDC intermediate-poor リスク症例に対する一次治療として、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法群はスニチニブ群と比較して、有意に全生存期間（overall survival：OS）にて延長効果を示した。一方 Favorable risk 群では、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法群はスニチニブ群と比較して、全生存期間に有意差を認めなかったため、いずれのガイドラインにおいても推奨されていない。これらの臨床試験の詳細を Table 1 にまとめた。IO-IO 療法が勧められる症例として、IMDC Intermediate-Poor リスク群であることは、CheckMate214 試験の結果、そして各ガイドラインの表記から、統一した見解である。したがって、以後は IMDC

intermediate-poor リスク群において、IO-IO、IO-TKI の治療選択に有用な因子についてディスカッションする。

腎癌治療において、患者さんが求めるものは何か？

KCCure のデータでは、患者さんが治療のアウトカムとして望むこととして、1 位「完全緩解」、2 位「長期緩解」、3 位「早い確実な効果（症状のコントロール）」、4 位「治療中止後も効果が持続すること」と報告されている⁶⁾。これら患者さんが求める項目をもとに、Intermediate-poor risk 群において、各治療の臨床試験データを比較しながら、適切な治療を考えていきたい（Table 1）。

患者さんが最も望むアウトカムは「完全緩解」「長期緩解」であった。このことを示す臨床データは Complete response（CR）率と，durable response である。ニボルマブ+イピリムマブ併用療法群では CR 率は 10.1%，24 カ月以降の Progression-free survival（PFS）のカプランマイヤー曲線がほぼプラトーになっているのに対し、ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用療法群では CR 率は 8.0%で、PFS のカプランマイヤー曲線は、観察期間 27 カ月においては、まだ右肩下がりでテイルプラトーに

Table 1 Comparison of outcomes between IO-IO and IO-TKI therapy for IMDC intermediate/poor risk metastatic renal cell carcinoma

	Ipi + Nivo vs. Sunitinib (Int/poor) Motzer RJ et al. J Immunother Cancer 2020	Pem + Axi vs. Sunitinib (All) Plimack E et al. ASCO 2020	Ave + Axi vs. Sunitinib (All) Choueiri TK et al. Annals of Oncol, 31, 1030-39, 2020
Follow-up	42.0 mos	27.0 mos	19.3 mos
Risk category	Fav 23% Int 61% Poor 17%	Fav 32% Int 55% Poor 13%	Fav 21.3% Int 61.3% Poor 16.3%
PDL1 > 1%	23% vs. 25%	60% vs. 62%	61% vs. 65%
CR rate	10.1% vs. 1.4%	8.8% vs. 3%	3.8% vs. 2%
OR rate	42.1% vs. 26.3%	60.2% vs. 39.9%	52.4% vs. 27.2%
PD rate	19.8% vs. 17.3%	11.3% vs. 17.2%	12.4% vs. 19.4%
OS	HR 0.66	HR 0.68	HR 0.80 (immature)
PFS	HR 0.77	HR 0.71	HR 0.69
TRAEs			
Grade 3-5	47.3% vs. 64.1%	66.9% vs. 62.4%	71.2% vs. 71.5%
Deaths	1% vs. 1%	0.9% vs. 1.4%	0.7% vs. 0.2%
Increase			
AST/ALT	-	26.1/26.8%	14.5/17.1%
All Grade	-	7/13.3%	3.9/6.0%
≥ G3			

Ipi: Ipilimumab, Nivo: Nivolumab, Pem: Pembrolizumab, Axi: Axitinib, Ave: Avelumab, mos: Months, Fav: Favorable, Int: Intermediate, HR: Hazard ratio, TRAEs: Treatment-related adverse events

はなっていない⁷⁾。また、アベルマブ+アキシチニブ併用療法群については、観察期間が19.3カ月と短く、durable responseの評価は難しいが、CR率は3.8%と、他治療と比較すると低い結果であった⁸⁾。これらの結果からは、完全緩解、長期緩解の希望に対して、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法群がより推奨できる治療と思われる。

次に、「症状のコントロール」について検討する。症状がある、あるいは症状出現が切迫している場合、腫瘍増大、すなわちProgressive disease (PD)は症状の悪化を招く重大な事象である。したがって、治療によってPDを抑えることが、患者さんのニーズにつながる。ニボルマブ+イピリムマブ併用療法群ではPD率が19.8%であるのに対し、ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用療法群ではPD率は11.3%⁷⁾、アベルマブ+アキシチニブ併用療法群ではPD率は12.4%⁸⁾で、IO-TKIの方が、PD率が低い。これらの所見からは、症状コントロールの面では、ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用療法、アベルマブ+アキシチニブ併用療法がより推奨できる治療と思われる。

「治療中止後も効果が持続すること」については、CheckMate 214試験で、irAEで中止した85症例とCRで中止した19例の報告がある。そこでは、irAEで中止となった症例はそうではない症例と比較して、全生存率は劣っておらず、CRで中止した内80%以上が奏効を維持していた。これらの所見から、少なくともニボルマブ+イピリムマブ併用療法群においては、薬剤中止後も効果持続が期待できる可能性があるといえる⁵⁾。

有害事象についても、患者さんの気になる事柄である。Moriら⁹⁾のネットワークメタアナリシスでは、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法群は、ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用療法群、アベルマブ+アキシチニブ併用療法群と比較してGrade 3以上の有害事象が有意に少ないことを示した。もちろん、重篤な有害事象に注意をする必要があるが、有害事象で中止になっても奏効が持続することを加味すると、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法群は、有害事象の点においても許容できるものと思われる。

最後にQOLについて考察する。ニボルマブ+イピリムマブ併用療法群では、FKSI-19 scoreが、ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用療法群では、QLQ-C30 Global Health Status/QOLが測定されていた。評価方法が異なるため、単純な比較はできないが、どちらの治療においても、治療によるQOLの低下は見られず、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法群では治療によりスコアが上

がっていた¹⁰⁾¹¹⁾。これらの結果から、腎癌の1次治療としてIO-IO剤・IO-TKIともにQOLを下げない治療であると思われる。

当院におけるIO-IOとTKI-IOの使い分けの考え方

以上の検討項目をもとに、我々の施設では、①IO-IOと②TKI-IOの使い分けについて「長期奏効の期待値」と「切迫症状の有無」で判断している。切迫症状がある、あるいは進行により重大な症状がおりそうな症例においては進行を止めることを第一に考え、IO-TKIを選択する。一方、切迫症状がない症例においては、患者が①「根治」「長期奏効」を最も期待しているならば、IO-IOが最も推奨される治療、②「早い確実な効果」を最も期待されるなら、長期のデータはまだ不明であることを説明したうえで、IO-TKIが最も推奨される治療になると思われる。

愛媛県多施設共同腎癌薬物療法データベース(DARC-MICAN study)における、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法の初期成績

2018年11月より2020年6月までに、進行性腎癌IMDC Intermediate-Poor riskと診断され、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法が行われた18例を後方視的に検討した。年齢中央値は70歳、PSは0,1,2≤が6,2,10例と、PS不良の症例が多く含まれていた。治療効果はCR 3例、PR 4例、SD 7例、PD 4例であり、有害事象による中断が7例にみられたが、5例は休薬後も効果が継続している(Fig. 1)。このように、実臨床においても、CRやdurable responseがみられ、治療中止後も効果が持続する症例を経験している。

腎癌1次治療の今後の展望

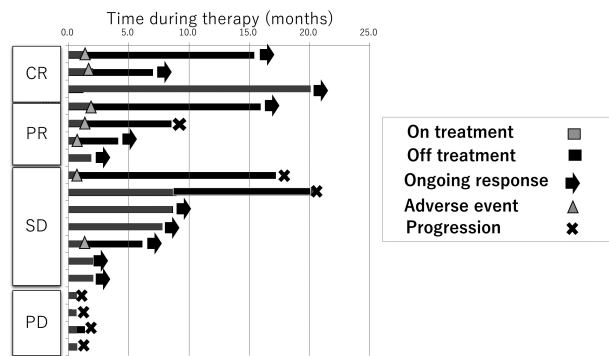


Fig. 1 Response characterization in patients treated with Nivolumab + Ipilimumab

2021 年の ASCO-GU で、IO-TKI にニボルマブ + カボザンチニブ、ペムブロリズマブ + レンバチニブの良好な成績が報告されており、今後は治療選択肢に挙がってくる事が予想される。選択肢が増えることは腎癌患者にとって福音であるが、どの治療を選択すべきか、悩みも多くなるであろう。この点について、Quhal ら¹²⁾が新規治療も含めた興味深いネットワークメタアナリシスを報告している。彼らは、PDL1 ≥ 1% 陽性症例では、イピリムマブ + ニボルマブ治療が最も OS 改善へ寄与する治療であったのに対して、PDL1 < 1% では、ニボルマブ + カボザンチニブ、ペムブロリズマブ + レンバチニブが OS 改善に最も寄与する治療であり、PDL1 の結果は治療選択の一助になると述べている。今後、IO 治療された腎癌症例の大規模な治療成績を基に、新たなリスク分類が開発され、よりきめ細かな治療選択が可能になることが期待される。

二次治療以降の適切な薬剤選択は何か？

2021 年 6 月時点で、切除不能、転移性腎細胞癌に対して、2nd line 以降で使用可能な薬剤は、TKI では、スニチニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、カボザンチニブ、ソラフェニブの 5 剤、mammalian target of rapamycin inhibitor (mTOR-I) では、エベロリムス、テムシロリムスの 2 剤、IO 剤ではニボルマブが挙げられる (S-1 も保険上使用可能となっている)。これらの薬剤は全て 1 次治療に IO 剤が含まれていない時代で承認された薬剤であり、IO 剤後の臨床試験データではない。近年、IO 剤後のこれらの薬剤の成績が報告されてきている。Table 2 に示すように、IO 治療後の TKI 治療の Objective response rate (ORR), Progression-free survival (PFS)

が評価され、それぞれ、15~45%, 3.7 カ月から 16.3 カ月と、良好な成績を示す報告が多い^{13)~17)}。有害事象については、TKI による副作用は出るものの、G4 に至るような重篤な有害事象は比較的少数であり、毒性も許容される結果が報告されている。ただし、治療中止が必要な AST/ALT 上昇の報告が散見されており、IO 後の TKI 治療の際、注意すべき副作用と思われる。数種類ある TKI のどれを選択すべきかについては、一定の見解を得ていないが、我々は、半減期が短く、副作用マネジメントしやすいアキシチニブを優先使用している。また、カボザンチニブも使用可能となっており、有力な選択肢の 1 つと考えている。

結 語

IMDC Intermediate-Poor リスクでは、切迫症状がある、あるいは進行により重大な症状がおりそうな症例においては IO-TKI を選択するが、そのような切迫症状がない症例においては、患者が「根治」「長期奏効」を最も期待しているならば、IO-IO が最も推奨される治療と思われる。一方で、「早い確実な効果」を最も期待されるなら、長期のデータはまだ不明であることを説明したうえで、IO-TKI が最も推奨される治療と思われる。

謝 辞

DARC-MICAN study 登録施設 (50 音順)
愛媛県立中央病院泌尿器科
菅政治, 山師定, 岡本賢二郎, 二宮郁, 柳原豊, 中西茂雄, 喜多秀仁, 安宅祐一郎, 宗宮快, 山川真季
愛媛大学医学部泌尿器科
雑賀隆史, 菊川忠彦, 宮内勇貴, 三浦徳宣, 福本哲也, 西村謙一, 野田輝乙, 角田俊雄, 大西智也, 前田晃宏, 新井明那, 渡

Table 2 Clinical outcomes among patients treated with TKI or mTOR-I therapies after IO therapy.

No.	Author	Publish year	N	Prior therapy	Treatment line	Agents	ORR	PFS	AE (G3-4)
1	Tomita Y.	2021	19	IO + IO	2nd	Sun 6 Axi 9, Pazo 3 Eve 1	32%	16.3M	G3 49% G4 2%
2	Auvray M.	2019	33	IO + IO	2nd	Sun 17 Axi 6 Pazo 8 Cab 2	36%	8.0M	G3 ≤ 42%
3	Dudani S.	2019	55	IO + TKI 27 IO + IO 28	2nd	Sun 24 Axi 7 Pazo 11, Cab 11, Len + Eve 2	IO + TKI 15% IO + IO 45%	IO + TKI 3.7M IO + IO 5.4M	n.a.
4	Omstein M. C.	2019	40	IO 28, IO + IO 6, IO + TKI 3 IO- other 3	2nd	Axi	45%	8.8M	G4 3%
5	Shah A. Y.	2019	70	IO 12 IO-IO 32, IO-TKI 25	2nd	Sun 6 Axi 25 Pazo 19 Cab 20	41%	13.2M	discontinued 27%

TRAEs: Treatment-related adverse events

辺隆太, 曾我部裕文, 岡市司, 岡本翔, 毛利晨佑
 四国がんセンター泌尿器科
 橋根勝義, 松村正文, 富田諒太郎, 沢田雄一郎, 湊亮詠
 松山赤十字病院泌尿器科
 田丁貴俊, 矢野明, 郷力昭宏, 浅井聖史, 井出健弘, 松崎信
 治, 志熊紘行

文 献

- 1) NCCN Guidelines 2021 v1, National Comprehensive Cancer Network, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
- 2) Bedke J. et al. The 2021 updated European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma: immune checkpoint inhibitor-based combination therapies for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma are standard of care. *Eur. Urol.* 2021 May 29; S0302-2838 00322-5. doi: 10.1016/j.eururo.2021.04.042.
- 3) 腎癌診療ガイドライン 2020 年改訂版 日本泌尿器科学会編, メディカルビュー社 2020. https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/33_renal_cancer_2017_rev2020_info.pdf
- 4) Rini, B. et al.: The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J. Immunother Cancer.* 7: 354, 2019. doi: 10.1186/s40425-019-0813-8.
- 5) Motzer, R. J. et al.: Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J. Immunother Cancer.* 8: e000891, 2020.
- 6) Battle, D. et al.: Patient preferences and expectations of systemic therapy in renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 5083-5083. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5083.
- 7) Powles, T. et al.: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 21:1563-1573, 2020.
- 8) Choueiri, T. K. et al.: Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 31: 1030-1039, 2020.
- 9) Mori, K. et al.: Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 70: 265-273, 2021.
- 10) Cella, D. et al.: Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 20: 297-310, 2019.
- 11) Bedke, J. et al.: EAU20 Virtual Congress, 17-26 July 2020, Game-changing Session 4.
- 12) Quhal, F. et al.: First-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Eur. Urol. Oncol.* 2021 Mar 20: S2588-9311 00045-6. doi: 10.1016/j.euo.2021.03.001. Online ahead of print.
- 13) Tomita, Y. et al.: Efficacy and safety of subsequent molecular targeted therapy after immuno-checkpoint therapy, retrospective study of Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma (AFTER I-O study). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 28; 51: 966-975, 2021.
- 14) Auvray, M. et al.: Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer.* 108: 33-40, 2019.
- 15) Dudani, S. et al.: First-line immuno-oncology combination therapies in metastatic renal-cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal-cell Carcinoma Database Consortium. *Eur. Urol.* 76: 861-867, 2019.
- 16) Ornstein, M. C. et al.: Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 20: 1386-1394, 2019.
- 17) Shah, A. Y. et al.: Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with second-line VEGFR-TKI after first-line immune checkpoint inhibitors. *Eur. J. Cancer.* 114: 67-75, 2019.

SELECTING THE BEST REGIMEN FOR PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

NORIYOSHI MIURA AND TAKASHI SAIKA

Department of Urology, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan

Abstract :

Abstract

Systematic first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) is rapidly evolving. Nivolumab and ipilimumab, as well as the combination of an immuno-oncology (IO) and vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (TKI), reportedly improved the response rate, progression-free survival, and overall survival more than sunitinib, the former standard of care. According to the latest guidelines, IO-based combinations are the new standard of primary systemic treatment for mRCC patients. However, no head-to-head trials comparing these novel strategies have been conducted. Thus, choosing the most appropriate regimen for a patient is challenging.

In our institute, the decision between "IO-IO" and "IO-TKI" depends on the "expected value of long-term response" and the "presence of urgent symptoms." IO-TKIs are mainly used to hinder the progression in cases with urgent symptoms or when severe symptoms are likely to occur due to progression. For patients without urgent symptoms, when a "curative" and "long-term" response is expected, IO-IO is the preferred treatment. Meanwhile, if a "fast and reliable response" is needed, then IO-TKIs are recommended.

TKIs have mainly been used as the second-line treatment following an IO-based combination. Specifically, axitinib, which has a short half-life and easily manageable side effects, is given. Cabozantinib is also a viable second-line treatment option. (Nishinoh J. Urol. **84**: 22-27, 2021)

key words: Metastatic renal cell carcinoma (mRCC), Immuno-Oncology (IO), Tyrosine kinase inhibitor (TKI)
