

シンポジウム 8: 転移性腎癌の治療

ICI 時代における当科の mRCC 治療戦略

長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科¹⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科学²⁾大庭康司郎*¹⁾・宮田 康 好²⁾・酒 井 英 樹²⁾

(受付日: 2021 年 4 月 14 日)

抄録:

転移性腎癌 (mRCC) の治療では、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が台頭し、現在では ICI の併用や、ICI + チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) 療法が最も推奨される治療として認知されることとなった。ICI 併用については、完全奏効 (CR) 率が約 11% にのぼり、全生存期間 (OS) が中央値で約 4 年と、TKI 単剤による治療効果を上回ることが報告されている。また、ICI + TKI 療法については観察期間が短いものの、CR 率は約 8.8%、OS はまだ中央値に未到達である。いずれの治療も従来 1st line で推奨されていた sunitinib に対し優越性が示されており、今や ICI を 1st line として使用することは治療戦略上ははずせない状況となっている。

一方、ICI 時代においても、大多数の症例は非 CR であるため、治療効果がみられなくなると 2nd line として TKI を用いることになるが、その選択肢に関しては 1st line の選択肢に影響されるものと考えられる。

当科における転移性腎細胞がんに対する治療戦略としては、使用可能な治療 line、2nd line の選択肢、CR を目指すかどうか、早期により確実に治療効果を得る必要があるかどうか、といったことを判断材料としている。本シンポジウムでは、これまでに示されたエビデンスを紹介しつつ、当科での使用成績および治療戦略を述べる。

(西日泌尿. 84: 28-32, 2021)

キーワード: 転移性腎癌, チロシンキナーゼ阻害薬, 免疫チェックポイント阻害薬

はじめに

mRCC の治療は、時代と共に変遷してきた。2000 年代後半まではサイトカイン時代であったが、奏効率 (ORR) は 10-15% 程度であり¹⁾、予後と関連する 5 つの因子をもとに 3 つのグループに分類することが提唱され (MSKCC リスク分類)、低・中・高リスク群それぞれの OS 中央値が 30, 14, 5 カ月で予後不良であった²⁾。

その後分子標的治療の時代となり、TKI を中心とした治療薬が次々と開発された。2008 年に sorafenib³⁾ が保険収載され、それ以降 sunitinib⁴⁾、axitinib⁵⁾、pazopanib⁶⁾ が次々に使用可能となった。その結果、複数の薬剤による逐次治療が一般的になり、年単位での生存が可能になった。また、TKI による治療を受けた患者の予後予測がなされるようになり (IMDC リスク分類)、

低・中・高リスク群それぞれの OS 中央値が未到達、27, 8.8 カ月とサイトカイン時代に比べ改善が示された⁷⁾。しかし、TKI 治療の課題として、①逐次的治療での CR は難しい、②どの TKI をどの順番で用いると予後が延長するのかが示されていない、③高頻度に有害事象が発現する、といったことが挙げられる。

そこで近年脚光を浴びているのが ICI である。がんには、免疫チェックポイントと呼ばれる免疫にブレーキをかける因子が存在し、ヒトの免疫機構から逃れるためのメカニズムとされている。ICI は、この因子を阻害し、ブレーキを外すことで免疫によりがんを攻撃する状態にすることを狙った薬剤である。Nivolumab は抗 PD-1 抗体で、2016 年に TKI 不応性の患者に対する 2 次治療として保険収載された、腎がんに対し本邦で初めて使用可能となった薬剤である。2018 年には、nivolumab に抗 CTLA-4 抗体である ipilimumab を併用した ICI + ICI 療法が、未治療の mRCC 患者の中で IMDC 中・高リスク群に対し保険診療が可能となった。さらに 2019 年に

* 〒 852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1
TEL 095-819-7340, FAX 095-819-7343
E-mail: ohba-k@nagasaki-u.ac.jp

は抗 PD-1 抗体である pembrolizumab と axitinib の併用, および抗 PD-L1 抗体である avelumab と axitinib の併用といった ICI + TKI 療法が, 未治療の mRCC 患者に対し保険診療ができるようになった。現在では mRCC に対する 1 次治療としては ICI + ICI 療法や, ICI + TKI 療法が最も推奨される治療として認知されることとなった。

ICI 併用療法

ICI + ICI 療法 (nivolumab + ipilimumab) は, Checkmate 214 試験において無増悪生存期間 (PFS) は中央値が 11.6 カ月で, 一度奏功した患者の約 7 割に治療奏効延長がみられ, OS では中央値で約 4 年と, これまでの mRCC 治療では得られなかった良好な成績が報告されている⁸⁾。さらに CR が約 11% にみられ, その中の 86% において CR が持続していることは特筆すべきである。また IMDC リスク分類に関わらずおおむね約 4 割の ORR であることもこの治療の特徴である。

一方, ICI + TKI 療法においては 2 つのレジメンが保険収載されている。1 つは Pembrolizumab + axitinib で, Keynote 426 試験では, 観察期間が約 2 年と短いものの PFS は中央値が 15.4 カ月, OS はまだ中央値に未到達と報告されている⁹⁾。また ORR が 60.2% と高く, 治療無効例 (PD) が 11.3% と少ないことが特徴であると考ええる。もう 1 つのレジメンである avelumab + axitinib も治療成績は類似しており, Javelin Renal 101 試験にて PFS は中央値が 13.8 カ月, ORR が 51.4%, PD が 11.5% と報告されている¹⁰⁾。また有害事象は他のレジメンと比較しやや軽いとされており, ICI + TKI の中でもやや mild な印象がある。異なる試験結果を比較す

ることは困難であるが, 参考までに 1 次治療で使用される ICI 併用療法の主な試験結果を Table 1 に示す。いずれの治療も従来 1 次治療で推奨されていた sunitinib に対し優越性が示されており, 今や ICI を 1 次治療として使用することは治療戦略上はずせない状況となっている。

ICI 併用後の 2 次治療

ICI 時代においても, 大多数の症例は非 CR であるため, 治療効果がみられなくなると 2 次治療へ進むこととなる。そして ICI 併用療法の後は, 2 次治療の選択がおのずと TKI になると思われる。この場合, TKI 時代には 1 次治療で使用してきた sunitinib や pazopanib を 2 次治療に使用できる。また, 逐次的に 2 次治療となることを考慮すれば axitinib が, さらに 2020 年 5 月に保険収載された cabozantinib も選択肢に入ってくる。ICI 併用療法後の 2 次治療に関する報告は少ないが, これらの薬剤の中では, axitinib や cabozantinib が比較的有利であるといわれている¹¹⁾。ただしこれら 2 次治療の効果に関しては 1 次治療の内容に影響されるものと考えられる。ICI + ICI 療法後であれば, TKI が未使用の状況であるため, 2 次治療における TKI の成績も従来の 1 次治療としての TKI 治療の成績と比較し, 遜色ない結果が期待される。それに対し, ICI + TKI 療法後では, axitinib という選択肢が 1 つ減るうえに, すでに TKI を使用後の状況下であるため, 2 次治療の治療効果減弱が懸念される¹²⁾。

当科における治療戦略

mRCC に対する現時点での当科における治療戦略と

Table 1 The results of ICI combination therapy from RCTs

	Checkmate-214		Keynote-426		Javelin Renal 101	
	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	Pembrolizumab + axitinib	Sunitinib	Avelumab + axitinib	Sunitinib
Patients	IMDC intermediate/poor risk		All risk		All risk	
Follow-up (months)	48.0		23.0		13.0	
PFS (months)	12.0	8.3	15.4	11.1	13.8	8.4
	HR 0.76 (0.63-0.91)		HR 0.71 (0.60-0.84)		HR 0.69 (0.56-0.84)	
OS (months)	48.1	26.6	NR	35.7	NR	NR
	HR 0.66 (0.55-0.80)		HR 0.68 (0.55-0.85)		HR 0.78 (0.55-1.08)	
ORR (%)	42	26	60.2	39.9	51.4	25.7
CR (%)	11	1	8.8	3.0	3.4	1.8
PD (%)	25	25	11.3	17.2	11.5	18.7

PFS: progression-free survival, OS: overall survival, ORR: objective response rate, CR: complete response, PD: progressive disease

しては、原則として ICI 併用療法を採用するが、それぞれのレジメンの特徴を生かすような選択を心掛けている。まず ICI + ICI 療法は、① ipilimumab が 1st line の使用しかできない、②治療効果の持続が期待できる、③ 2nd line での TKI 治療が期待できる、④悪性度が高い症例にも効果が期待できる、⑤治療経験が最も豊富である、という点から、IMDC 中・高リスク群において優先的に使用することが多い。一方、ICI + TKI 療法は、IMDC 低リスク群において第 1 選択とし、① ORR が極めて高く、“外す”可能性が低い、② axitinib の使用経験が豊富であり有害事象のコントロールが行いやすい、と

いう点を考慮し、症状緩和を急ぐような切迫した症例や、pre-surgical setting において選択することを考慮している。

また 2 次治療においては、1 次治療後の進行速度などを考慮し、切迫している場合は axitinib や cabozantinib を、切迫していない場合はより多くの逐次治療を目指して sunitinib や pazopanib を選択するようにしている。

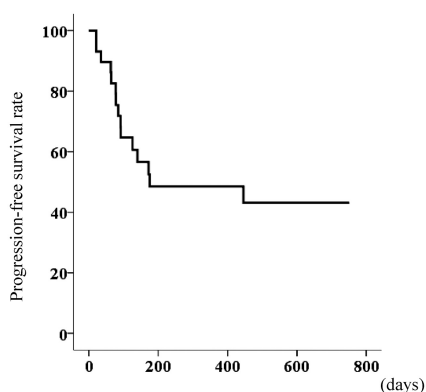
以上の治療戦略および保険診療が可能となった歴史的背景から、我々は ICI + ICI 療法を用いることが多い。これまでに我々のグループで ICI + ICI 療法を施行した 30 例を解析してみると、ipilimumab を完遂できた症例は 19 例で (Table 2), Grade3 以上の有害事象が 6 例にみられたが、概ねコントロール可能であった (Table 3)。ORR や生存率は概ね諸家の報告と同様であった (Table 2, Fig. 1)。なお、30 例中 19 例が生存しており、そのう

Table 2 Patients' characteristics

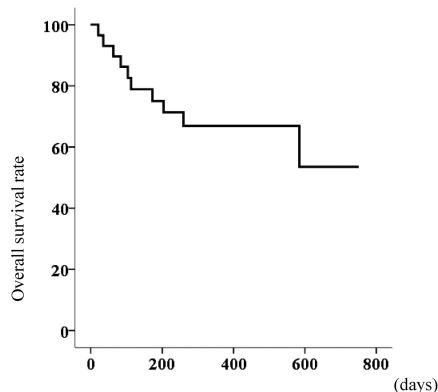
	N=30	
Gender	Male: 26	Female: 4
Median age (y.o)	69 (range: 46 - 84)	
Nephrectomy	Done: 16	None: 14
IMDC risk	Intermediate: 14	Poor: 16
Histopathology	Clear cell: 17	
	Sarcomatoid: 6	
	Chromophobe: 3	
	Unknown: 4	
Median follow-up (days)	400 (range: 21-751)	
Ipilimumab	Complete: 19	Interrupt: 11
ORR	CR: 1 (3.3%)	
	PR: 12 (40.0%)	
	SD: 11 (36.7%)	
	PD: 6 (20.0%)	

Table 3 The frequency of adverse events

	Any grade	≥ Grade 3
Pruritus	9	1
Fatigue	4	0
Appetite loss	3	0
Fever	2	0
Interstitial pneumonia	2	2
Hypothyroidism	2	0
Diarrhea	2	1
Liver dysfunction	2	1
Joint pain	1	0
Rhabdomyolysis	1	1



A



B

Fig. 1 Kaplan-Meier curves of (A) progression-free survival (PFS) and (B) overall survival (OS) in the patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab and ipilimumab. The median PFS was 175 days, and the median OS was not reached.

ちの14例は1次治療を継続している。

結 わ り に

ICI時代に入り、mRCCに対する初期治療にはICI併用療法を用いることが主流となった。我々のデータからも、ICI + ICI療法の成績が良好であることが確認できた。しかし、複数のレジメンを使い分けるためには、まだ情報が不十分であり、治療効果を予測できるバイオマーカーの開発や有効な逐次治療の選定など、課題はまだ多く、今後のさらなる検討が不可欠である。

謝 辞

症例データ集積にご協力いただいた長崎みなとメディカルセンター、JCHO 諫早総合病院、国立病院機構長崎医療センター、佐世保市総合医療センター、国立病院機構嬉野医療センターの諸先生に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Medical Research Council Renal Cancer Collaborators.: Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet*. **353**: 14-17, 1999.
- 2) Motzer, R. J. et al.: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **20**: 289-296, 2002.
- 3) Escudier, B. et al.: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **356**: 125-134, 2007.
- 4) Motzer, R. J. et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **356**: 115-124, 2007.
- 5) Rini, B. I. et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. **378**: 1931-1939, 2011.
- 6) Motzer, R. J. et al.: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **369**: 722-731, 2013.
- 7) Heng, D. Y. C. et al.: Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J. Clin. Oncol.* **27**: 5794-5799, 2009.
- 8) Albiges, L. et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. **5**: e001079, 2020.
- 9) 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.
- 10) Motzer, R. J. et al.: Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **380**: 1103-1115, 2019.
- 11) Auvray, M. et al.: Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer*. **108**: 33-40, 2019.
- 12) Nadal, R. et al.: Safety and clinical activity of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)- tyrosine kinase inhibitors after programmed cell death 1 inhibitor treatment in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* **27**: 1304-1311, 2016.

TREATMENT STRATEGY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA DURING THE ICI ERA

KOJIRO OHBA

Department of Urology and Renal Transplantation, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

YASUYOSHI MIYATA AND HIDEKI SAKAI

Department of Urology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

Abstract :

In recent years, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have appeared, and ICIs combination therapy or ICIs plus TKI therapy have been known to be the most recommended treatments for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). The characteristics of ICIs are that they are able to achieve a complete response (CR), and they may continue to be effective. In patients treated with nivolumab + ipilimumab, the CR rate was about 11% and the median overall survival was about 4 years. In patients treated with pembrolizumab + axitinib, the CR rate was about 8.8% and the median overall survival was not reached. Both regimens were superior to treatment with sunitinib which had traditionally been recommended as first-line therapy. Treatment combined with ICIs as a first-line is now essential for mRCC treatment. Even during the ICI era, the majority of cases are non-CR, so if patients appear to suffer treatment failure, they will need second-line treatment. In this situation, they would most likely receive TKI treatment. However, which TKI is selected would be affected by their first-line treatment. Our strategy considers the following: (1) whether to use ipilimumab which can only be used in first-line treatment, (2) whether second-line TKI is effective, (3) whether to aim for CR, and (4) whether it is necessary to avoid primary progression. We herein discuss our experience with nivolumab and ipilimumab therapy while introducing some evidence of treatment for mRCC. (Nishinoh J. Urol. 84 : 28-32, 2021)

key words : metastatic renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitor, immune checkpoint inhibitor
