

シンポジウム 8: 転移性腎癌の治療

I-O combo 時代の転移性腎細胞癌における二次治療の薬物選択
～TKI の位置づけ～

久留米大学医学部泌尿器科学講座

植田 浩介*・末金 茂高・黒瀬 浩文・小笠原尚之・上村慶一郎

名切 信・西原聖顕・井川 掌

(受付日: 2021 年 4 月 6 日)

抄録:

がん免疫治療薬 (Immuno-oncology drug (I-O drug)) の登場により転移性腎細胞癌の治療は大きな転換期を迎えている。Checkmate214 試験以降, IMDC risk classification で Intermediate または Poor risk 群において Ipilimumab, Nivolumab 併用療法が推奨されている。さらに JAVELIN Renal 101 試験, KEYNOTE 426 試験において, Avelumab, Pembrolizumab と Axitinib の併用療法の有用性が示され, 本邦でも使用可能となっている。現在, 一次治療としては I-O drug と Tyrosine kinase inhibitors (TKI), I-O drug の combination が推奨されているが, I-O combo 時代の二次治療以降の薬剤選択についての明確なエビデンスはない。本邦の腎癌診療ガイドライン 2020 年アップデートにおいても I-O drug 後の推奨薬剤については言及されていない。これまでの報告では, I-O drug 後の治療として mTOR 阻害剤よりも VEGFR-TKI が PFS での優位性を示しているが, 二次治療以降の薬剤選択については明確にはされていない。本稿では I-O combo 時代における二次治療の TKI をはじめとする分子標的薬の役割と位置づけについて考察する。

(西日泌尿, 84: 33-38, 2021)

キーワード: 腎細胞癌, 免疫チェックポイント阻害剤, 分子標的薬, I-O combo

はじめに

転移性腎細胞癌に対する治療は大きな転換期を迎えている。Interferon- α や Interleukin-2 を中心としたサイトカイン療法の時代から, 2008 年に Sorafenib が登場したことを契機に多くの分子標的薬 (チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI), mTOR 阻害剤) が承認され, 分子標的薬時代へ移行した。2016 年にはがん免疫治療薬 (Immuno-oncology drug (I-O drug)) である抗 Programmed cell death-1 (PD-1) 抗体の Nivolumab が承認された。2018 年には Nivolumab と抗 Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) 抗体の併用療法が, 2019 年には分子標的薬である Axitinib と I-O drug (抗 PD-1 抗体: Pembrolizumab, 抗 PD-L1 抗体: Avelu-

mab) の併用療法が承認されたことで, 転移性腎細胞癌の治療は免疫チェックポイント阻害剤時代に突入している。これらの I-O drug を主体とした一次治療は有用な治療効果が認められる患者がいる一方で, 効果が認められず次治療に移行せざるを得ない患者がいる。本発表では I-O combo 時代における二次治療以降の TKI をはじめとする分子標的薬の役割と位置づけについて考察する。

二次治療の薬剤選択

EAU ガイドラインにおいては I-O drug 後の二次治療以降の治療に関してはこれまでに使用されていない TKI と記載されており, 具体的な薬剤の記載はない。TKI 後の薬剤選択については Nivolumab もしくは Cabozantinib が標準治療として挙げられており, その他としては Axitinib が挙げられている。NCCN ガイドラインにおいては二次治療以降の薬剤選択に関しては, 推

* 〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67
TEL 0942-31-7572, FAX 0942-34-2605
E-mail: ueda_kousuke@med.kurume-u.ac.jp

奨薬剤として Cabozantinib, Nivolumab, Ipilimumab + Nivolumab が挙げられており、他の推奨薬剤として多種の薬剤が記載されている (Table 1)。本邦における腎癌診療ガイドライン 2020 年アップデートの二次治療に関しては TKI 後、サイトカイン後の推奨薬剤の記載はあるが、I-O drug 後については言及されていない (Table 2)。我々は TKI 時代において、二次治療として Axitinib を多くの患者に選択してきた¹⁾。Osawa ら²⁾は、多

施設において二次治療以降に使用された Axitinib のデータを解析し、二次治療以降に使用された Axitinib の PFS は 12.9 カ月と良好な治療効果が得られていることが示している。

I-O 時代においては、Graham ら³⁾の後ろ向き解析によると TKI において mTOR 阻害よりも I-O drug 後の治療開始から中止までの期間 (TTD) が延長していることが示されている。本邦における I-O drug を用いた一

Table 1 Treatment options for second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma (NCCN guidelines 2020)

Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful under certain circumstances
Cabozantinib Nivolumab Ipilimumab + Nivolumab	Axitinib Lenvatinib + Everolimus Axitinib + Pembrolizumab Everolimus Pazopanib Sunitinib	Bevacizumab or similar Sorafenib High dose IL-2 Temozolomide

Table 2 Treatment options for second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma (Japanese clinical practice guidelines for renal cancer 2020 update)

	分類	推奨治療薬
一次療法	淡明細胞型腎細胞癌 (低リスク)	Pembrolizumab + Axitinib 併用
		Avelumab + Axitinib 併用
		Sunitinib, Pazopanib
		(Sorafenib, IFN- α , 低用量 IL-2)
	淡明細胞型腎細胞癌 (中リスク)	Ipilimumab + Nivolumab 併用
		Pembrolizumab + Axitinib 併用
		Avelumab + Axitinib 併用
		Cabozantinib, Sunitinib, Pazopanib
		(Sorafenib, IFN- α , 低用量 IL-2)
	淡明細胞型腎細胞癌 (高リスク)	Ipilimumab + Nivolumab 併用
		Pembrolizumab + Axitinib 併用
		Avelumab + Axitinib 併用
		Cabozantinib (Everolimus, Sorafenib)
	非淡明細胞型腎細胞癌	Sunitinib, Temsirolimus
二次治療	チロシンキナーゼ阻害薬後	Nivolumab, Cabozantinib, Axitinib (Everolimus, Sorafenib)
	サイトカイン療法後	Axitinib, Sorafenib (Sunitinib, Pazopanib)
	mTOR 阻害薬後	臨床試験等
三次治療	チロシンキナーゼ阻害薬 2 剤後	Nivolumab, Cabozantinib (Everolimus)
	チロシンキナーゼ阻害薬/mTOR 阻害薬後	Sorafenib, Axitinib (Sunitinib, Pazopanib)
	その他	臨床試験等

* : () 内の薬剤は標準的推奨薬が適さない場合の代替治療薬
リスク分類は IMDC リスク分類による

次治療においては I-O + TKI 併用療法か I-O + I-O 併用療法が選択される。Ged ら⁴⁾は I-O + TKI 併用療法中止後の二次治療について解析を行い、二次治療の PFS の中央値は 12.0 カ月と良好な治療効果が得られていることを報告している。この解析の中では、二次治療において Cabozantinib (37%) や Axitinib (31%) が多くの患者で使用されており、両薬剤が他の薬剤と比較し、やや良好な二次治療以降の OS を示しているようではあるが、この 2 剤間で有意な差は認められていない。二次治療の薬剤選択については明確なエビデンスはないが、本邦においては I-O + TKI 併用療法では現在のところ Axitinib を使用する治療レジメンとなっており Cabozantinib をはじめとする TKI の効果が期待される。

I-O + I-O 併用療法後の二次治療に関しては、Tomita ら⁵⁾は CheckMate214 に参加した日本人のデータを解析しており、Ipilimumab + Nivolumab 併用療法後の二次治療の PFS の中央値が 16.3 カ月と二次治療の TKI の良好な治療効果が得られていることを報告している。この報告では二次治療として Axitinib が最も多くの患者に使用されており (47%), Axitinib の overall response rates (ORR) は 44% と記されている。この報告において、二次治療として Cabozantinib を使用した患者は含まれていないが、Auvray ら⁶⁾の報告では Ipilimumab + Nivolumab 併用療法後の二次治療において有意な差は認めないが、第一世代の TKI (Sunitinib/Pazopanib) よりも第二世代の方が TKI (Axitinib/Cabozantinib) において治療効果が望めそうだと示されている。I-O combo 時代の二次治療の薬剤選択については、まだ明確なエビデンスがないため、今後のデータの蓄積が必要になってくる。

腸内細菌叢と免疫チェックポイント阻害剤

近年、抗 PD-1/PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体に代表される I-O drug はさまざまながん種において著しい臨床効果をもたらしているが、抗腫瘍効果が得られる患者は限定的であることから、治療効果を予測する biomarker の開発が望まれている。I-O drug の効果を予測する biomarker については様々なものが報告されており、腫瘍細胞の PD-L1 の発現や遺伝子変異の均一性や免疫関連分子の変異、がん組織の遺伝子変異やネオアンチゲン、腫瘍浸潤リンパ球などが挙げられている^{7)~11)}。近年、その候補の 1 つとして腸内細菌叢が注目を集めている (Table 3)。Vetizou ら¹²⁾は特異的病原菌を保菌していない (SPF) マウスまたは無菌マウスにおいて、確立された肉腫に対する免疫療法薬の抗 CTLA-4 抗体の効果を検討し、SPF マウスには有効だが無菌マウスには有効ではないことを報告している。彼らの報告では抗生剤の投与で抗 CTLA-4 抗体の効果が減弱することも示している。さらに、抗 CTLA-4 抗体を投与したマウスにおいては糞便中の Bacteroides 属の細菌叢が減少しており、腸管壁内の Bacteroides 属が上昇し、Bacteroides 属の細菌叢が腸管壁内に移行することで免疫活性を起こすことを証明している。また、抗 CTLA-4 抗体が投与された患者の糞便中には Bacteroides 属の特定の菌種が増加しており、その糞便を無菌マウスに移植することで抗 CTLA-4 抗体の抗腫瘍効果が向上することを報告している。Sivan ら¹³⁾は、異なる腸内細菌叢を有する 2 社の実験動物管理施設由来である同系統等の Jackson Laboratory (JAX) マウスと Taconic Farms (TAC) マウスに、メラノーマ細胞株を移植し、抗 PD-L1 抗体の投与を行い抗腫瘍効果の検討を行い、免疫誘導能が高い JAX マウスにおいてより抗 PD-L1 抗体の抗腫瘍効果が

Table 3 Gut microbiota that promote the antitumor effect of immune checkpoint inhibitors

著者	菌種	腫瘍モデル	治療	免疫細胞への影響
Vetizou ¹²⁾	Bacteroides thetaiotaomicron Bacteroides fragilis	MCA205 皮下腫瘍モデル	抗 CTLA-4 mAb	腫瘍所屬リンパ節における Th1 細胞の増加
Sivan ¹³⁾	Bifidobacterium longum Bifidobacterium breve	B16. SIY 皮下腫瘍モデル	抗 PD-L1 mAb	脾臓における IFN- γ 産生細胞の増加 腫瘍部への腫瘍特異的 CD8T 細胞の集積
Routy ¹⁴⁾	Akkermansia muciniphila	MCA205 皮下腫瘍モデル	抗 PD-1 mAb	腫瘍部への CD4T 細胞の集積
Matson ¹⁶⁾	未定義種 (抗 PD-1 mAb への Responder 便)	B16. SIY 皮下腫瘍モデル	抗 PD-L1 mAb	腫瘍部への腫瘍特異的 CD8T 細胞の集積 (抗 PD-L1 mAb 非投与条件)
Gopalakrishnan ¹⁷⁾	未定義種 (抗 PD-1 mAb への Responder 便)	BRAF ^{v600} EPTEN ^{-/-} 皮下腫瘍モデル	抗 PD-L1 mAb	腫瘍部への腫瘍特異的 CD8T 細胞の集積

CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, mAb: monoclonal antibody, PD-1: programmed cell death-1

高いことを報告しており、TAC マウスに JAX マウスの糞便を移植することにより抗 PD-L1 抗体の効果を改善させ、腫瘍抗原特異的 T 細胞反応が改善することを報告している。腸内細菌叢の組成を調べたところ、JAX マウスにおいて *Bifidobacterium* 属の菌が多く存在していることが示されており、これは抗腫瘍 T 細胞反応との正の相関を示している。また、Routy ら¹⁴⁾ は、抗 PD-1/PD-L1 抗体の投与を受けた非小細胞性肺癌、腎細胞癌、尿路上皮癌患者において、投与前後に抗生剤を使用した患者では生存期間が短いことを報告しており、抗生剤の投与で引き起こされた腸内細菌叢の乱れ (dysbiosis) が抗 PD-1/PD-L1 抗体の効果を減弱させる可能性が示唆されている。この報告では、奏効例で多く検出された *Akkermansia muciniphila* や *Enterococcus hirae* が、IL-12 依存下において CCR9 + CXCR3 + CD4+ の T 細胞を腫瘍近傍に誘導することで抗腫瘍免疫応答を賦活化させることも示唆されている。さらに彼らは、抗生剤投与により dysbiosis を起こしたマウスに *Akkermansia muciniphila* や *Enterococcus hirae* を補充することにより抗 PD-1 抗体の効果が回復することを示しており、特定の腸内細菌が抗 PD-1 抗体の治療抵抗性の改善に寄与していることを報告している。

我々も転移性腎細胞癌に対する I-O drug 使用 1 カ月前の抗生剤の有無で生存曲線の比較を行ったが、治療前 1 カ月で抗生剤を投与した群においては有意に PFS が不良であることが示された¹⁵⁾。この解析では抗生剤投与群においては免疫関連有害事象の出現も認めておらず、腸内細菌だけの影響かを検証することはできないが、抗生剤の使用が免疫活性を減弱させている可能性が示唆された。実臨床においては転移性腎細胞癌患者のなかには炎症反応の上昇を認める患者に遭遇することがあるが、I-O drug 投与前の抗生剤投与に関しては dysbiosis を引き起こし、免疫活性を減弱する可能性もあり慎重に検討していく必要があるものと考ええる。

このように、I-O drug に対する応答において腸内細菌叢が重要な役割を果たしていることを示唆するものは現在多数報告されており、I-O drug が腸内細菌叢の組成に変化を起こすという報告は散見されている¹²⁾¹⁴⁾。しかしながら、腸内細菌叢が二次治療の薬物療法に与える影響について言及した報告はなく、腎細胞癌における分子標的薬の治療効果に与える影響について言及した報告も少数である。Lalani ら¹⁸⁾ は I-O drug を含む腎細胞癌薬物療法に抗生剤が与える影響について検討している。この報告においてはサイトカイン未使用の TKI 使用症例や mTOR 阻害剤使用症例においては抗生剤使用

の有無で生存曲線に有意な差は認めていないが、インターフェロン投与前の抗生剤の使用は治療効果を減弱させる可能性があり、さらに TKI 前にサイトカインを投与した症例においても抗生剤の使用が有意に生存期間に影響することが示されている。腎細胞癌における TKI の治療効果と腸内細菌叢に関して検討した報告は限られているが、I-O drug 投与後の二次治療においても抗生剤の使用は I-O drug で活性化した免疫を減弱する可能性ならびに TKI の治療効果を減弱させる可能性が示唆される。腸内細菌叢と TKI の治療効果の関係や I-O drug 投与後の二次治療との関係については更なる検討が必要になってくる。

現在、腸内細菌叢、腸管免疫に対する様々な報告がなされ、がん治療との関連性も示されてきており、がん患者の治療向上のために、今後更なる研究の進展が期待される。

おわりに

I-O combo 時代の二次治療の薬物選択に関しては明確なエビデンスはないが、これまでの報告からは I-O combination therapy は二次治療以降の TKI の効果に影響を与えないと考えられており、I-O drug 投与後の二次治療としては前治療で使用していない TKI による加療が考慮される。どの薬剤を選択していくかについては、今後の検討課題と思われるが、Axitinib や Cabozantinib を使用する機会が増えるのではないかと予想される。今後も症例の蓄積ならびに腸内細菌をはじめとした治療効果を予測する更なる biomarker の探索が必要であると考ええる。

文 献

- 1) Ueda, K. et al.: Efficacy of axitinib as second-line treatment in locally advanced and metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Res.* **38**: 5387-5392, 2018.
- 2) Osawa, T. et al.: Oncological outcomes of a multicenter cohort treated with axitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Sci.* **111**: 2460-2471, 2020.
- 3) Graham, J. et al.: Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy after immuno-oncology checkpoint inhibitors. *Eur. Urol. Oncol.* **4**: 102-111, 2021.
- 4) Ged, Y. et al.: Systemic therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma after discontinuation

- of immune-oncology and VEGF targeted therapy combinations. *BMC Urol.* **20**: 84, 2020.
- 5) 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.* **17**: 1-11, 2021.
 - 6) Auvray, M. et al.: Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer.* **108**: 33-40, 2019.
 - 7) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* **373**: 1803-1813, 2015.
 - 8) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **378**: 1277-1290, 2018.
 - 9) Patel, S. P. et al.: PD-L1 Expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol. Cancer Ther.* **14**: 847-856, 2015.
 - 10) Zhu, J. et al.: Biomarkers of immunotherapy in urothelial and renal cell carcinoma: PD-L1, tumor mutational burden, and beyond. *J. Immunother. Cancer.* **6**: 4, 2018.
 - 11) Miao, D. et al.: Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma. *Science.* **359**: 801-806, 2018.
 - 12) Vetizou, M. et al.: Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* **350**: 1079-1084, 2015.
 - 13) Sivan, A. et al.: Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* **350**: 1084-1089, 2015.
 - 14) Routy, B. et al.: Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* **359**: 91-97, 2018.
 - 15) Ueda, K. et al.: The impact of antibiotics on prognosis of metastatic renal cell carcinoma in Japanese patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Anticancer Res.* **39**: 6265-6271, 2019.
 - 16) Matson, V. et al.: The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science.* **359**: 104-108, 2018.
 - 17) Gopalakrishnan, V. et al.: Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* **359**: 97-103, 2018.
 - 18) Lalani, A. A. et al.: Effect of antibiotic use on outcomes with systemic therapies in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Oncol.* **3**: 372-381, 2020.

TREATMENT OPTIONS FOR SECOND-LINE THERAPY IN METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA DURING THE I-O COMBO ERA

KOSUKE UEDA, SHIGETAKA SUEKANE, HIROFUMI KUROSE, NAOYUKI OGASAWARA,
KEIICHIRO UEMURA, MAKOTO NAKIRI, KIYOAKI NISHIHARA AND TSUKASA IGAWA

Department of Urology, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan

Abstract :

With the advent of immuno-oncology drugs (I-O drugs), the treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC) has reached a major turning point. Molecular targeted agents have been recommended as first-line therapy until now. Currently, combination therapy comprising Ipilimumab plus Nivolumab has been recommended for RCC patients of intermediate or poor risk according to the IMDC risk classification since the Checkmate214 trial. Furthermore, the combination therapy of comprising Avelumab or Pembrolizumab, and plus Axitinib has shown therapeutic efficacy compared with Sunitinib, and these regimens are also available in Japan. However, there is no clear evidence for treatment selection following first-line therapy during the I-O combo era. The 2020 update of the Japanese clinical practice guidelines for renal cancer also does not mention recommended agents following an I-O drug. Previous reports have shown that VEGFR-TKI agents are superior to the mammalian target of rapamycin inhibitors in progression-free

survival as treatment following an I-O drug. This report discusses the role and position of molecular targeted agents such as TKI for second-line therapy during the I-O combo era.

(Nishihon J. Urol. **84**: 33-38, 2021)

key words : Metastatic renal cell carcinoma, Immune checkpoint inhibitor, Molecular target therapy, I-O combo
