

シンポジウム 5: 腎癌; Next 10 Years

有転移腎細胞癌に対する薬物療法の Next 10 Years

徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科

高橋 正幸*・大豆本 圭・佐々木雄太郎・富田諒太郎・上野 恵輝
津田 恵・楠原義人・布川朋也・山口邦久・山本恭代
金山博臣

(受付日: 2023 年 1 月 23 日)

抄録:

この 10 年間に、有転移腎細胞癌(metastatic renal cell carcinoma; mRCC)に対する治療戦略は、免疫チェックポイント阻害剤 (immunecheckpoint inhibitor; ICI) の導入により大きく変化した。今後 10 年の間に、新規薬剤の開発とともに、3 剤を併用する強力な一次治療の有効性や安全性を検証する臨床試験が行われており、一次治療として導入される可能性がある。また hypoxia-inducible factor (HIF)-2 α 阻害剤, Histone Deacetylase (HDAC) 阻害剤, 抗 T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT) 抗体, 抗 Lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) 抗体, 抗 immunoglobulin-like transcript 4 (ILT4) 抗体などの新しい ICI を含めた多くの薬剤が単剤あるいは併用の形で臨床試験が行われており、今後、mRCC に対し、どこかの治療ラインで治療選択肢の中に入ってくるものと考えられる。またこれまで、非淡明細胞型腎細胞癌 (non-clear cell RCC) に対する治療に関して十分なデータが不足していたが、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法 (Nivo+Ipi) や様々な ICI + vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) 併用療法 (ICI+TKI) が導入されたことで、non-clear cell RCC の各組織型に有効な治療レジメンが報告されてきている。今後、non-clear cell RCC のさらなる症例集積や臨床試験により、non-clear cell RCC の各組織型に対する治療法がより明確になってくることが期待される。

(西日泌尿. 85: 145-152, 2023)

キーワード: 有転移腎細胞癌, 薬物療法, 新規薬剤

はじめに

mRCC に対する薬物療法は、この 10 年、実際にはこの 6 年あまりの間に、ICI が、単剤として二次治療以降に、そして免疫複合療法として一次治療に導入され、mRCC に対する薬物療法は大きく変化し、奏効率や生存を含めた治療成績は飛躍的に向上している。一方で有害事象管理は分子標的薬が単剤で使用されていた頃より複雑になっている。ここでは、今後 10 年の間に mRCC に対する薬物治療において予測、期待される 3 つの項目、1)

一次治療として、より強力な複合療法の導入の可能性、2) 新規薬剤の導入、3) non-clear cell RCC の組織型別の治療選択肢の明確化について述べる。

I. 約 10 年前の mRCC に対する薬物療法

約 10 年前の 2010 年に、mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi) の 2 剤が本邦で承認された。テムシロリムスは一次療法として、The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) 分類の poor リスクを主体とした患者群 (全体の 74%) を対象にインターフェロン- α (IFN- α)、テムシロリムス、IFN- α + テムシロリムス併用療法の 3 群が比較され、テムシロリムス単独群のみが IFN- α と比較して、median progression-free survival (mPFS) (5.5 カ月 vs 3.1 カ

* 〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15
TEL 088-633-7159, FAX 088-633-7160
E-mail takahashi.masayuki@tokushima-u.ac.jp

月, $p < 0.001$), median overall survival (mOS) (10.9 カ月 vs 7.3 カ月, Hazard ratio ; HR 0.73, $p = 0.008$) が有意に延長し¹⁾, 2010 年に本邦で初めて mTORi のテムシロリムスが承認された。その後, VEGFR-TKI 後の逐次療法として, mTORi のエベロリムスがプラセボと比較して, mPFS の有意な延長が見られ (4.9 カ月 vs 1.9 カ月, Hazard ratio ; HR 0.33, $p < 0.001$)²⁾, 同様に 2010 年に本邦で承認された。

さらに, VEGFR 選択的阻害剤のアキシチニブが, 前治療としてサイトカイン療法や VEGFR-TKI 投与後の二次治療として, ソラフェニブと比較して有意な PFS の延長 (median 6.7 カ月 vs 4.7 カ月, HR 0.665, $p < 0.0001$) が示され³⁾, 2012 年に本邦でアキシチニブが承認された。その後, VEGFR-TKI 投与後の二次治療として, VEGFR-TKI か mTOR 阻害剤のどちらを選択するべきか多くの議論がなされた。作用機序を変える点で mTOR 阻害剤が期待されたが, 観察研究では, 二次治療として VEGFR-TKI が良好であった報告^{4,5)} や一次治療の VEGF 阻害剤の最良評価が progressive disease (PD) であった患者に対し, 二次治療の mPFS は VEGF 阻害剤 2.8 カ月, mTORi 2.0 カ月, mOS はそれぞれ 7.9 カ月, mTORi 4.7 カ月と有意差は認めなかった報告があり⁶⁾, mTORi の優位性が示されなかった。また前向き無作為化試験として, INTROSECT 試験 (ソラフェニブ vs テムシロリムス) のみが行われ⁷⁾, mPFS はテムシロリムス群 4.3 カ月, ソラフェニブ群 3.9 カ月と両群間で有意差はなく, mOS はテムシロリムス群 12.3 カ月, ソラフェニブ群 16.6 カ月とソラフェニブ群の方が有意に延長した。以上から, アキシチニブとエベロリムスを直接比較する前向き無作為化試験は行われなかったが, VEGFR-TKI 後に逐次療法として VEGFR-TKI を投与した方が, 生存期間が延長する可能性が示唆された。

II. この 10 年間の mRCC に対する薬物療法の変遷

この 10 年間に於いて, mRCC に対する薬物療法の中心は分子標的薬単剤から ICI を中心とした免疫療法へと移行した。抗 PD-1 抗体のニボルマブは, 前治療として VEGFR-TKI を 1 剤あるいは 2 剤投与後に, エベロリムスと比較した第 III 相試験 (CheckMate-025 試験) が行われ, ニボルマブ群はエベロリムス群と比較して, PFS は同様であったが (4.6 カ月 vs 4.4 カ月, $p = 0.11$), より高い奏効率 (25 % vs. 5 %, $p < 0.001$) と mOS の有意な延長 (25.0 カ月 vs 19.6 カ月, $p = 0.002$) が示され

⁸⁾, 2016 年に本邦で mRCC に対しニボルマブが承認された。ニボルマブは, PD 率が 35 % と高いことや慣れていない免疫関連有害事象の出現とその管理などから, VEGFR-TKI 後の二次治療として, ニボルマブかアキシチニブのどちらを選択するか議論されたが, ニボルマブは, OS で有意な延長が示されたこと, durable response が見られる症例があること, VEGFR-TKI で見られる慢性的な有害事象を認めないことが多く, 逐次治療として広く投与された。

その後, mRCC に対し一次治療として, それまでの標準治療であったスニチニブと比較した臨床試験の結果から, 次々に免疫複合療法が導入された。まず, Nivo+Ipi は, スニチニブと比較して, 奏効率, OS において有意な改善を認め⁹⁾, 特に complete response (CR) 率は約 10 % と分子標的薬では到達しえなかった CR 率と durable response が示され, 2018 年に本邦で承認された。また, いくつかの ICI+TKI が, スニチニブと比較して, 高い奏効率, PFS や OS の有意な延長に加えて, 低い PD 率という特徴的な利点が示された。アベルマブ + アキシチニブ併用療法は, 奏効率, PFS において¹⁰⁾, ペムブロリズマブ + アキシチニブ併用療法は, 奏効率, PFS, OS において¹¹⁾, スニチニブよりも有意な改善があり, 2019 年に本邦で承認された。その後ニボルマブ + カボザンチニブ併用療法¹²⁾, ペムブロリズマブ + レンバチニブ併用療法¹³⁾ も同様にスニチニブと比較して, 奏効率, PFS, OS において有意な改善があり, PD 率については, アベルマブ + アキシチニブ併用療法やペムブロリズマブ + アキシチニブ併用療法よりもさらに低いことが示され, それぞれ, 2021 年, 2022 年に本邦で承認された。

以上のように, 現在の mRCC に対する一次治療は, 免疫療法が禁忌の場合を除いて, これらの免疫複合療法が高いエビデンスレベルで推奨されている。

III. 今後 10 年間の mRCC に対する薬物療法の期待

今後 10 年の間に mRCC に対する薬物治療において期待される 3 つの項目として, 1) 一次治療として, より強力な複合療法導入の可能性, 2) 新規薬剤の導入, 3) non-clear cell RCC の組織型別の治療選択肢の明確化が考えられる。

1) 一次治療として, より強力な複合療法の導入の可能性

本邦で Nivo+Ipi は, International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) リスク分類の interme-

diate/poor リスクに対し適応がある標準治療であるが、この Nivo+Ipi をコントロールとし、Nivo+Ipi にカボザンチニブを加えた 3 剤の併用療法 (Nivo+Ipi+Cabo) を比較する第 III 相試験 (COSMIC-313 試験) の結果が、2022 年の European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress で報告された。Nivo+Ipi+Cabo, Nivo+Ipi の奏効率 (43% vs 36%), CR 率 (3% vs 3%) は、ほぼ同様であったが、カボザンチニブを加えることで PD 率は 8% vs 20% と低下し、mPFS は未達 vs 11.3 カ月 (HR 0.73, $p=0.013$) と有意に延長し、Nivo+Ipi より多くの患者で tail plateau が示されている。一方で、有害事象は、grade 3-4 の ALT 上昇、AST 上昇がそれぞれ 26%, 20% とかなり高い割合で生じており、有害事象管理にはより注意が必要と考えられる。

2) 新規薬剤の導入

a) Belzutifan

今後、最も早い時期に導入される可能性のある薬剤として、belzutifan が挙げられる。Belzutifan は、HIF-2 α と HIF-1 β のヘテロダイマー化を抑制する薬剤である。第 I/II 相試験で、前治療歴のある患者 (92% に VEGFR-TKI, 81% に ICI, 71% に ICI および VEGF 阻害剤) に対し belzutifan が投与され、奏効率は 25%, mPFS 14.5 カ月で、IMDC intermediate/poor リスク群においても mPFS 11.0 カ月と、複数の治療歴がある患者に対し、高い有効性が示されている¹⁴⁾。頻度の高い有害事象として、倦怠感や嘔気に加えて、新たな有害事象シグナルとして貧血 (全 grade: 76%, Grade 3: 27%), 呼吸困難 (全 grade: 49%, Grade 3: 5%), 低酸素 (全 grade: 31%, Grade 3: 16%) が報告されており、新たな有害事象管理が求められる。現在、前治療として ICI と VEGFR-TKI が逐次的あるいは併用で投与された mRCC 患者に対し、belzutifan とエベロリムスを比較する第 III 相試験 (NCT04195750) が進行中である。また ICI 薬が前治療で投与されている腎癌患者に対し、belzutifan+ レンバチニブ併用療法とカボザンチニブを比較する第 III 相試験 (NCT04586231) も進行中であり、有効な逐次療法として期待されている。

この belzutifan は一次治療においても、ペムブロリズマブ+レンバチニブ併用療法をコントロールとして、ペムブロリズマブ+レンバチニブ+ belzutifan, ペムブロリズマブ+レンバチニブ+ quavonlimab (抗 CTLA-4 抗体) の 3 剤併用の 3 群を比較する試験が進行中である (MK-6482-012)。

b) Telaglenastat

可逆的グルタミナーゼ阻害剤の telaglenastat がエベ

ロリムスやカボザンチニブとの併用で臨床試験が行われている。エベロリムスとの併用ではエベロリムスと比較して mPFS の延長 (3.8 カ月 vs 1.9 カ月, HR 0.64, $p=0.079$) が示されている。カボザンチニブとの併用では、カボザンチニブ単剤と比較して、mPFS の改善は認めていない (9.2 カ月 vs 9.3 カ月)。

c) Ciforadenant

腫瘍の微小環境でのアデノシンレベルは、免疫の細胞傷害活性の抑制と関連していると言われている。アデノシン 2A 受容体と競合的に結合する ciforadenant が、二次治療以降に ciforadenant 単剤とアテゾリズマブとの併用を比較する試験が行われている。奏効率はアテゾリズマブ併用群で 11%, ciforadenant 単剤で 3%, PFS はそれぞれ 5.8 カ月, 4.1 カ月であった。

d) 現在進行中の臨床試験 (Table 1)

その他にも様々な薬剤に対し、第 II 相や第 III 相試験が行われている (<https://clinicaltrials.gov/>)。興味深い薬剤として、T 細胞の増殖を抑制し、Treg の分化を誘導する indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) を阻害する epacadostat は、ペムブロリズマブとの併用で、スニチニブ/パゾパニブと比較する試験が行われている。また T 細胞表面に発現する共刺激レセプターの OX-40 は T 細胞の活性化およびエフェクター機能の促進に関連し、そのアゴニストである PF-04518600 は、アキシチニブとの併用でアキシチニブ単剤と比較する試験が行われている。HDAC 阻害薬の abexinostat とパゾパニブ併用をパゾパニブ単剤と比較する試験、HDAC 阻害薬の entinostat を Nivo+Ipi と併用する試験などが行われている。また、新しい免疫チェックポイント阻害剤の抗 TIGIT 抗体、抗 LAG-3 抗体、抗 ILT4 抗体をペムブロリズマブ、レンバチニブ、belzutifan と併用する試験なども行われている。

3) non-clear cell RCC の組織型別の治療選択肢の明確化

進行性腎細胞癌に対する薬物療法の戦略は、淡明細胞型腎細胞癌 (clear cell RCC) に対する国際第 III 相試験の結果が基になっている。一方で、腎癌の 20~30% を占める non-clear cell RCC を対象とした臨床試験はほとんど行われてこなかったため、non-clear cell RCC に対する薬物療法は clear cell RCC に対するものが外挿されてきた。最近では、新しい薬剤の導入や non-clear cell RCC に対する臨床試験も行われるようになり、以前に比べて、non-clear cell RCC の各組織型に対する治療薬の有効性が示されるようになってきている。

a) 乳頭状腎細胞癌

乳頭状腎細胞癌は、Met 遺伝子の mutation や Met 遺伝子がコードされている第 7 番染色体の増加が示されており¹⁵⁾、理論的に Met 阻害薬の有効性が期待されていた。カボザンチニブは VEGFR, Met, AXLなどを阻害するマルチキナーゼ阻害剤である。乳頭状腎細胞癌に対し、カボザンチニブ、ALK/ROS1 阻害剤の crizotinib、選択的 Met 阻害剤の savolitinib、スニチニブの 4 剤を比較した第 II 相試験（一次治療 93%）では、奏効率は crizotinib 0%, savolitinib 3%, スニチニブ 4%であったのに対し、カボザンチニブ 23%と高い奏効率が示されている¹⁶⁾。また mPFS は crizotinib 2.8 カ月、savolitinib 3.0 カ月、スニチニブ 5.6 カ月、カボザンチニブ 9.0 カ月とカボザンチニブが最も良好であった。以

上から、乳頭状腎細胞癌に対し、Met のみの阻害効果は限定されることを示唆しているのかもしれない。その他、non-clear RCC に対し、カボザンチニブが投与された観察研究（一次治療 20%）では、乳頭状腎細胞癌が 66 例含まれ、奏効率 27%, median TTF 6.9 カ月と同様に有効性が示されている¹⁷⁾。乳頭状腎細胞癌に対する ICI 単剤の効果は、ペムブロリズマブは一次治療の第 II 相試験で、118 例に投与され、奏効率 28.8%, CR 5.9%¹⁸⁾、ニボルマブ（一次治療 65.9%）は第 III/IVb 試験で 24 例に投与され、奏効率 8.3%, median PFS 2.2 カ月、median OS 16.3 カ月¹⁹⁾と同じ抗 PD-1 抗体でも効果に差を認めている。また Nivo+Ipi は一次治療の第 III/IVb 試験で 18 例に投与され、奏効率 27.6%, CR 5.6%, median PFS 3.7 カ月、OS 21.2 カ月とペムブ

Table 1 Clinical trials for advanced renal cell carcinoma (<https://clinicaltrials.gov/>)

Phase	Line	Status*	Experimental	Control
Phase II	1st	Not recruiting, active	Pembrolizumab + Epacadostat (IDO 1 inhibitor)	Sunitinib/Pazopanib
Phase II	≥2nd	Not recruiting, active	TAK-228 (TORC1/2 inhibitor)	None
Phase II	2nd	Not recruiting, active	Entinostat (HDAC inhibitor) + Nivolumab + Ipilimumab	None
Phase II	2nd ~ 3rd	Not recruiting, active	PF-04518600 (OX-40 agonist) + Axitinib	Axitinib
Phase II	≥2nd	Not recruiting, active	X4P-001 (CXCR4 inhibitor) + Axitinib	None
Phase Ib/II	1st	Recruiting	Coformulation Pembrolizumab/Quavonlimab (anti-CTLA-4 antibody) + Lenvatinib	None
			Coformulation Favezelimab (anti-LAG-3 antibody) / Pembrolizumab + Lenvatinib	
			Pembrolizumab + Belzutifan (HIF-2α inhibitor) + Lenvatinib	
			Pembrolizumab + Lenvatinib	
			Coformulation Vibostolimab (anti-TIGIT antibody) / Pembrolizumab + Belzutifan(HIF-2α inhibitor)	
Phase III	1st ~ 2nd	Recruiting	Pazopanib + Abexinostat (HDAC inhibitor)	Pazopanib
Phase I/II	≥3rd	Recruiting	Belzutifan(HIF-2α inhibitor) + Palbociclib (CKD4/6 inhibitor)	Belzutifan
Phase II	1st ~ 3rd	Recruiting	Belzutifan(HIF-2α inhibitor) + Cabozantinib	None
Phase III	2nd ~ 3rd	Recruiting	Belzutifan(HIF-2α inhibitor) + Lenvatinib	Cabozantinib
Phase Ib/II	2nd	Recruiting	Coformulation Pembrolizumab/Quavonlimab (anti-CTLA-4 antibody)	None
			Coformulation Favezelimab (anti-LAG-3 antibody) / Pembrolizumab	
			Pembrolizumab + MK-4830 (anti-ILT4 receptor antibody)	
			Pembrolizumab + Belzutifan (HIF-2α inhibitor)	
			Belzutifan (HIF-2α inhibitor) + Lenvatinib	
Phase II	1st	Not yet recruiting	Pembrolizumab + Lenvatinib	None
			Nivolumab+Ipilimumab+Ciforadenant (Adenosine A2a receptor inhibitor)	

*as of October 2022

ロリズマブ単剤と同様の有効性で、イピリムマブ併用による相乗効果は示されていない²⁰⁾。乳頭状腎細胞癌に対する Nivo+Ipi の本邦での観察研究では、奏効率 14.2%, median PFS 2.4 カ月と実臨床での有効性は限定的であり²¹⁾、一貫した治療成績は示されていない。

乳頭状腎細胞癌に対する ICI+TKI として、第 II 相試験でニボルマブ+カボザンチニブ併用療法の治療成績が報告されている²²⁾。コホート 1 は乳頭状腎細胞癌 (n=32)、分類不能型 (n=6)、転座型腎細胞癌 (n=2) と大多数が乳頭状腎細胞癌 (一次治療 65%) で、奏効率 47.5%, mPFS 12.5 カ月、mOS 28 カ月と良好な成績が示されている。また、2022 年の ESMO Congress で発表されたペムブロリズマブ+レンパチニブ併用療法の乳頭状腎細胞癌 (n=51) に対し、52.9% の高い奏効率が示されている。

以上から、乳頭状腎細胞癌に対しては、ニボルマブ+カボザンチニブ併用療法やペムブロリズマブ+レンパチニブ併用療法の高い有効性が期待される。

b) 嫌色素性腎細胞癌

嫌色素性腎細胞癌は、肺転移を除いて、リンパ節転移、骨転移、肝転移がある場合、clear cell RCC や乳頭状腎細胞癌よりも予後が良いことが報告されている²³⁾。Non-clear cell RCC に対し、一次治療としてスニチニブとエベロリムスを比較した第 II 相試験 (ASPEN) では、症例数は少ないが、嫌色素性腎細胞癌の 10 例にスニチニブ、6 例にエベロリムスが投与され、mPFS はそれぞれ、5.5 カ月、11.4 カ月と VEGFR-TKI より mTOR 阻害剤の方が有効な可能性が示唆されている²⁴⁾。また、カボザンチニブが嫌色素性腎細胞癌の 10 例に投与され、奏効率 30%, median time to treatment failure (mTTF) 5.7 カ月と報告されている¹⁷⁾。また、本邦では承認されていないが、レンパチニブ+エベロリムス併用療法が一次治療の第 II 相試験として、9 例に投与され、症例数は少ないが 44% の高い奏効率が示されている²⁵⁾。

一方で、ICI に関しては、嫌色素性腎細胞癌では、他の組織型に比較して PD-L1 の発現が低く (Table 2)²⁶⁾、CD8+T 細胞の浸潤が少ないためか²⁷⁾、有効性が低いことが報告されている。一次治療の第 II 相試験で 21 例にペムブロリズマブが投与され奏効率は 9.6%¹⁸⁾、第 III/IVb 試験 (一次治療 65.9%) で 7 例にニボルマブが投与され、奏効率は 28.6%¹⁹⁾、一次治療の第 III/IVb 試験で 7 例に Nivo+Ipi が投与され、奏効率は 0% であった²⁰⁾。

ICI+TKI においては、第 II 相試験で 7 例にニボルマブ+カボザンチニブ併用療法が行われ、奏効率 0% であった。2022 年の ESMO Congress で発表されたペムブロリズマブ+レンパチニブ併用療法が 15 例に投与され、13.3% の奏効率が示されている。

以上から、嫌色素性腎細胞癌に対し、VEGF 阻害剤、ICI のみの免疫療法では効果が低く、mTOR 阻害剤においてある程度の有効性が示されており、治療シークエンスの中で、mTOR 阻害剤の投与を考慮した方が良いのかもしれない。

c) TFE3/TFEB rearranged RCC

TFE3/TFEB rearranged RCC に対し、VEGF 阻害剤の有効性については、観察研究で 15 例に VEGF 阻害剤が投与され、(スニチニブ: n=10, ソラフェニブ: n=3, ベバシズマブ: n=1, Ramucirumab: n=1, 10/15 例が一次治療)、奏効率 20%, mPFS 7.1 カ月、OS 14.3 カ月であった。また non-clear RCC に対し、カボザンチニブが投与された観察研究 (一次治療 20%) では、TFE3/TFEB rearranged RCC が 17 例含まれ、奏効率 29%, median TTF 8.3 カ月であった¹⁷⁾。以上から VEGFR-TKI はある程度の有効性が示されてきた。また、45 例の TFE3/TFEB rearranged RCC に対し、ICI+TKI や様々な分子標的薬が投与され、mPFS は mTOR 阻害剤 2.1 カ月、VEGFR-TKI 4.3 カ月、ICI+TKI 7.1 カ月、mOS は ICI+TKI 以外 11.0 カ月、

Table 2 PD-L1 expression in each subtype of non-clear cell RCC

Histology	Tumor cell membrane: PD-L1 (+)*:	TIMC**: PD-L1 (+)#
Papillary RCC	10 % (5/50)	60 % (30/50)
Chromophobe RCC	5.6 % (2/36)	36.1 % (13/36)
Collecting duct carcinoma	20 % (1/5)	100 % (5/5)
Xp11.2 translocation RCC	30 % (3/10)	90 % (9/10)

*PD-L1 (+): ≥ 5% positive

**TIMC: tumor-infiltrating mononuclear cells

#PD-L1 (+): any positive

Modified from Choueiri TK et al., Ann Oncol. 2014; 25 (11): 2178-84

ICI+TKI 17.3 カ月と ICI+TKI が最も有効であることが示されている²⁸⁾。さらに 2022 年の ESMO Congress で発表されたペムプロリズマブ+レンバチニブ併用療法は TFE3/TFEB rearranged RCC に対し、症例数が 5 例と少ないものの一次治療として 60 % の高い奏効率が示されている。

以上から、現状では、TFE3/TFEB rearranged RCC に対し、ペムプロリズマブ+レンバチニブ併用療法をはじめとした ICI+TKI の有効性が最も期待される。

d) Fumarate Hydratase (FH) 欠損腎細胞癌

FH 欠損腎細胞癌 21 例に対し、血管新生阻害剤、mTOR 阻害剤、ICI が投与された観察研究では、奏効率は血管新生阻害剤がもっと高く (49 %, 0 %, 18 %), mTTF はそれぞれ 11.6 カ月, 4.4 カ月, 2.7 カ月と血管新生阻害剤が最も良好であった。このうち一次治療の mTTF は血管新生阻害剤 11.0 カ月, Nivo+Ipi 2.5 カ月と有意に血管新生阻害剤の方が有効であった ($p=0.027$)²⁹⁾。また本邦では承認されていないが、ベバシズマブ+エルロチニブ (EGFR 阻害剤) が 10 例に投与され (一次治療 4 例), 奏効率 50 % であった観察研究や第 II 相試験で奏効率 65 %, mPFS 24.2 カ月と良好な治療成績も報告されている³⁰⁾。また 77 例の FH 欠損腎細胞癌に対し、VEGFR-TKI, ICI+TKI, ベバシズマブ+エルロチニブなどが投与され、奏効率は VEGFR-TKI 単剤が 0 ~ 17 % と低く、ベバシズマブ+エルロチニブ 30 %, ICI+TKI は 25 ~ 50 % で、TKI としてカボザンチニブやレンバチニブを併用した場合の奏効率は、それぞれ 15 例, 4 例と少なかったものの 40 ~ 50 % と高かった³¹⁾。mPFS は、VEGFR-TKI 単剤が 12 カ月, ベバシズマブ+エルロチニブ 10 カ月, ICI+TKI 18 カ月, mOS はそれぞれ、30 カ月, 16 カ月, 未達で、ICI+TKI の生存率が最も良好であった。

以上から、FH 欠損腎細胞癌に対しては、ICI+TKI, 特にカボザンチニブやレンバチニブの併用が望ましいと考えられる。

e) 集合管癌

集合管癌は非常に予後の悪い組織型で、尿路上皮癌の標準的化学療法であるゲムシタビン+シスプラチン/カルボプラチンで、奏効率 26 %, mPFS 7.1 カ月, mOS 10.5 カ月とある程度の有効性が示されてきた³²⁾。分子標的薬としては、第 II 相試験として、23 例に一次治療としてカボザンチニブが投与され、奏効率は 35 % と比較的高かったものの、mPFS 4 カ月, mOS 7 カ月と長い生存期間は示されていない³³⁾。また、症例報告ではあるが、Nivo+Ipi で 2 例中 1 例が PR になった報告³⁴⁾,

4 サイクル後に CR となった 1 例³⁵⁾, 1 サイクルで間質性肺炎を起こしたもののその後 CR となった 1 例³⁶⁾ の報告があり、今後の検討が必要ではあるが、集合管癌に対し Nivo+Ipi は期待される治療法かもしれない。

おわりに

mRCC に対する治療戦略は、ICI の導入により大きく変化した。今後 10 年の間に、3 剤を併用するような強力な一次治療の導入が行われる可能性がある。また HIF-2 α 阻害剤, HDAC 阻害剤, 抗 TIGIT 抗体, 抗 LAG-3 抗体, 抗 ILT4 抗体などの新しい ICI を含めた多くの薬剤が単剤あるいは併用で臨床試験が行われており、今後の治療選択肢の中に入ってくるものと考えられる。また Nivo+Ipi や ICI+TKI が導入されたことで、非淡明細胞型腎細胞癌においても、各組織型に有効な治療法が報告されてきており、今後治療方法がより明確になってくることが期待される。

文献

- 1) Hudes, G. et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **356**: 2271-2281, 2007.
- 2) Motzer, R. J. et al.: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* **116**: 4256-4265, 2010.
- 3) 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.
- 4) Vickers, M. M. et al.: Clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma patients after failure of initial vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Urology.* **76**: 430-434, 2010.
- 5) Harrison, M. R. et al.: Outcomes of "real world" treatment for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J. Clin. Oncol.* **30**: 406, 2012.
- 6) Heng, D. Y. et al.: Primary anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-refractory metastatic renal cell carcinoma: clinical characteristics, risk factors, and subsequent therapy. *Ann. Oncol.* **23**: 1549-1555, 2012.
- 7) Hutson, T. E. et al.: Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic

- renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **32**: 760-767, 2014.
- 8) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **373**: 1803-1813, 2015.
- 9) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **378**: 1277-1290, 2018.
- 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) Rini, B. I. et al.: Pembrolizumab plus Axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **380**: 1116-1127, 2019.
- 12) Choueiri, T. K. et al.: Nivolumab plus Cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **384**: 829-841, 2021.
- 13) Motzer, R. et al.: Lenvatinib plus Pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **384**: 1289-1300, 2021.
- 14) Bauer, T. M. et al.: Phase 2 study of the oral hypoxia-inducible factor 2 α (HIF-2 α) inhibitor MK-6482 in combination with cabozantinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Updated follow-up of a phase I/II study. *J. Clin. Oncol.* **39**: 273, 2021.
- 15) Linehan, W. M. et al.: Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **374**: 135-145, 2016.
- 16) Pal, S. K. et al.: A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* **397**: 695-703, 2021.
- 17) Martínez Chanzá, N. et al.: Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* **20**: 581-590, 2019.
- 18) McDermott, D. F. et al.: Open-Label, single-arm, phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **39**: 1029-1039, 2021.
- 19) Vogelzang, N. J. et al.: Safety and efficacy of nivolumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase IIIb/IV checkmate 374 study. *Clin. Genitourin. Cancer.* **18**: 461-468 e3, 2020.
- 20) Tykodi, S. S. et al.: Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. *J. Immunother. Cancer.* **10**: e003844, 2022.
- 21) Tachibana, H. et al.: Modest efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with papillary renal cell carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **51**: 646-653, 2021.
- 22) Lee, C. H. et al.: Phase II trial of cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear-cell renal cell carcinoma and genomic correlates. *J. Clin. Oncol.* **40**: 2333-2341, 2022.
- 23) Dudani, S. et al.: Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival. *JAMA Netw. Open.* **4**: e2021869, 2021.
- 24) Armstrong, A. J. et al.: Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **17**: 378-388, 2016.
- 25) Hutson, T. E. et al.: A single-arm, multicenter, phase 2 study of lenvatinib plus everolimus in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* **80**: 162-170, 2021.
- 26) Choueiri, T. K. et al.: PD-L1 expression in non-clear-cell renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* **25**: 2178-2184, 2014.
- 27) Zhang, S. et al.: Immune infiltration in renal cell carcinoma. *Cancer Sci.* **110**: 1564-1572, 2019.
- 28) Yan, X. et al.: Systemic therapy in patients with metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer.* **20**: 354-362, 2022.
- 29) Carril-Ajuria, L. et al.: Response to systemic therapy in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer.* **151**: 106-114, 2021.
- 30) Zhang, C. et al.: Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: recent insights into mechanisms and systemic treatment. *Front. Oncol.* **11**: 686556, 2021.
- 31) Xu, Y. et al.: Genomic profiling and response to

- immune checkpoint inhibition plus tyrosine kinase inhibition in FH-deficient renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2022.
- 32) Oudard, S. et al.: Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. *J. Urol.* **177**: 1698–1702, 2007.
- 33) Procopio, G. et al.: Cabozantinib as first-line treatment in patients with metastatic collecting duct renal cell carcinoma: results of the BONSAI trial for the Italian network for research in Urologic-Oncology (Meet-URO 2 Study). *JAMA Oncol.* **8**: 910–913, 2022.
- 34) Danno, T. et al.: Nivolumab and ipilimumab combination immunotherapy for patients with metastatic collecting duct carcinoma. *Case Rep. Urol.* 2021: 9936330, 2021.
- 35) Watanabe, K. et al.: Complete response to combination therapy with nivolumab and ipilimumab for metastatic collecting duct carcinoma of the kidney. *Int. Cancer Conf. J.* **9**: 32–35, 2020.
- 36) Fuu, T. et al.: Complete response to combination therapy using nivolumab and ipilimumab for metastatic, sarcomatoid collecting duct carcinoma presenting with high expression of programmed death-ligand 1: a case report. *J. Med. Case Rep.* **16**: 193, 2022.

THE NEXT TEN YEARS OF SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

MASAYUKI TAKAHASHI, KEI DAIZUMOTO, YUTARO SASAKI,
RYOTARO TOMIDA, YOSHITERU UENO, MEGUMI TSUDA,
YOSHITO KUSUHARA, TOMOYA FUKAWA, KUNIHISA YAMAGUCHI,
YASUYO YAMAMOTO AND HIRO-OMI KANAYAMA

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

Abstract :

Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) has changed dramatically since immune-checkpoint inhibitors (ICIs) were introduced during these past 10 years. During the next ten years, several new things may occur. Firstly, a clinical trial to investigate the efficacy and safety of more intensive treatment with triplet drugs including a new drug is ongoing and may be introduced as a first-line therapy.

Secondly, many drugs including a hypoxia-inducible factor (HIF)-2 α inhibitor, a histone deacetylase (HDAC) inhibitor, new ICIs such as an anti-T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT) antibody, an anti-lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) antibody, and an anti-immunoglobulin-like transcript 4 (ILT4) antibody have been investigated in various clinical trials either as single agents or in the form of combination therapy and may be considered in any treatment line. Thirdly, effective treatment has been reported for each subtype of non-clear cell RCC since nivolumab plus ipilimumab combination or ICI plus vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitors (VEGFR-TKIs) were introduced, although adequate data on the treatment strategy for non-clear cell RCC was previously lacking. In the near future, it is anticipated that a treatment strategy for each subtype of non-clear cell RCC would become more definitive based on the accumulation of further data of patients with non-clear cell RCC and clinical trials targeting those patients.

(Nishinohon *J. Urol.* **85**: 145–152, 2023)

key words : metastatic renal cell carcinoma, systemic therapy, new drugs