

ニボルマブ+イピリムマブ投与後に 早期 Progression of Disease となった症例の検討

嬉野医療センター 泌尿器科¹⁾ 長崎大学病院 泌尿器科・腎移植外科²⁾

大木 雅晴*¹⁾・大庭康司郎²⁾・林田 靖¹⁾・上田 康史¹⁾

(受付日: 2024 年 12 月 4 日, 受理日: 2025 年 4 月 1 日)

抄録:

【目的】当院におけるニボルマブ+イピリムマブ併用療法を使用した患者で早期に Progression of Disease (PD) に至った患者の臨床的特徴を評価し, 治療効果予測因子について検討すること。

【対象と方法】当院において 2018 年 4 月から 2023 年 3 月までに転移性腎癌に対してニボルマブ+イピリムマブ併用療法が施行された 15 名を対象とし, 後ろ向きに観察研究を行った。ニボルマブ+イピリムマブ併用療法を開始後, 初回の画像評価ですでに PD を認めた群 (early PD 群) と初回画像評価で PD を認めなかった群 (non early PD 群) に分類し, 治療効果の予測因子に関して検討した。

【結果】Early PD 群は 5 例, non early PD 群は 10 例だった。無増悪生存期間 (PFS) の平均は early PD 群は中央値 66 日, non early PD 群は中央値 485 日, 全体では 245 日であった。Early PD 群は non early PD 群と比較して, 肝転移を有する症例と 1 コース投与後の CRP 高値の症例が有意に多いという結果であった。

【結語】転移性腎癌に対してニボルマブ+イピリムマブを投与する場合, 投与時点で肝転移を有する症例や 1 コース投与後の CRP 高値の症例は, 早期に PD となる可能性が示唆された。

(西日泌尿. 87: 255-259, 2025)

キーワード: 腎細胞癌, ニボルマブ, イピリムマブ, early PD

緒 言

進行腎癌に対する薬物療法として, 我が国における腎癌診療ガイドラインでは, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) リスク分類中〜高リスクの淡明細胞型腎細胞癌の患者に対してニボルマブ+イピリムマブ併用療法は推奨グレード A として記載されている。当治療は腎癌の薬物療法の中では最も長い追跡調査の結果報告があり, durable response が期待できる一方で, 初回効果判定で約 20% の患者が PD に至る確率も高いことが CheckMate214 試験で示唆されており¹⁾, このような患者を予測可能にするツールが求められる。腎細胞癌の治療効果予測モデルとしては, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) と IMDC のリスク分類が広く用いられてい

るが, いずれも免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が用いられていない頃のものであった。そのため ICI の使用が一般的となった現在においては, 新たな治療効果予測モデルの構築が望まれる。とりわけ, ICI による治療効果が乏しい患者群を事前に予測できれば, 治療選択においた重要な情報となることが期待される。そこで, 当院におけるニボルマブ+イピリムマブ併用療法を使用した患者で早期に PD に至った患者の臨床的特徴を評価し, 予後予測因子について検討した。

対 象 と 方 法

対象: 当院において 2018 年 4 月から 2023 年 3 月までに転移性腎癌に対してニボルマブ+イピリムマブ併用療法が施行された 15 名を対象とし, 後ろ向きに観察研究を行った。

方法: ニボルマブ+イピリムマブ併用療法を開始後, 初回の画像評価ですでに PD を認めた群 (early PD 群) と初回の画像評価で PD を認めなかった群 (non early

* 〒843-0393 佐賀県嬉野市嬉野町大字下宿甲 4760-1
TEL 0954-43-1120, FAX 0954-42-2452

PD 群) に分類し、年齢、性別、ECOG Performance Status, IMDC リスク分類、診断から治療までの期間、転移巣の有無、各種採血項目（ヘモグロビン、好中球、血小板、カルシウム、乳酸脱水素酵素、CRP）について検討した。初回画像評価の期間は主治医の判断に基づいた。効果判定基準は RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ガイドライン改訂版 version1.1 に基づいた。また、PD となった患者の二次治療の有無についてまとめ、二次治療以降の傾向について検討した。

統計学的解析：カテゴリー変数はカイ 2 乗検定で、数値データは Man-Whitney's U test で有意差検定を行った。症例数に限りがあるため、多変量解析は施行できなかった。生存曲線は Kaplan-Meier 法で描出し log-rank test にて有意差を検定した。ソフトは EZR (Easy R) version 1.68 を使用した。

結 果

年齢の中央値は 74 歳 (60-92 歳)、男性 12 例、女性 3 例で ECOG PS 0-1 が 12 例、2 以上が 1 例、不明は 2 例だった。IMDC リスク分類は intermediate が 6 例、poor が 9 例であり、診断から治療までは 1 年以内が 12 例、1 年以降が 3 例だった。治療開始から初回の画像評価までの期間の中央値は 47 日 (6-105 日) だった。ニボルマブ+イピリムマブ併用療法前に根治的腎摘を行っ

た症例は 4 例でいずれも non early PD 群であった。組織は clear cell carcinoma が 6 例、chromophobe が 1 例、不明が 9 例だった。転移巣については肺転移 13 例、リンパ節転移 9 例、骨転移 6 例、肝転移 4 例であった。

続いて early PD 群と non early PD 群に分類し背景因子、IMDC リスク分類の項目に基づく採血項目を検討した表を Table 1 に示した。Early PD 群は 5 例、non early PD 群は 10 例だった。PFS は early PD 群は中央値 66 日、non early PD 群は中央値 485 日、全体では中央値 245 日であった (Fig. 1)。Early PD 群は non early PD 群と比較して、肝転移の症例が有意に多く、1 コース投与後の CRP 値が有意に高かった。

二次治療以降については Table 2 に示す。15 例中 Best supportive care (BSC) が 9 名、スニチニブが 3 例、ソラフェニブ、アキシチニブ、カボザンチニブがそれぞれ 1 例であった。二次治療の 6 例中 early PD 群が 2 例であり、二次治療の最大効果はいずれも PD であり、PFS は中央値 96 日であった。また non early PD 群は 4 例であり、二次治療の最大効果は Partial response (PR) が 2 例、Stable disease (SD) が 2 例、PFS は中央値 273 日だった。

考 察

ニボルマブ+イピリムマブ併用療法の early PD に関する報告自体は数少ない。当院において early PD 群は

Table 1 early PD 群と non early PD 群の背景、血液検査の比較

	Early PD (n=5)	Non early PD (n=10)	P
Background			
Age (median, range)	73 (61-79)	75.5 (60-92)	1
Sex (male : female)	4 : 1	8 : 2	1
ECOG PS (0-1/≥2/unknown)	3 / 1 / 1	9 / 0 / 1	0.12
IMDC Intermediate / poor	1 / 4	5 / 5	0.26
Time from diagnosis to treatment (less than 1 year / more than 1 year)	7 / 3	5 / 0	0.17
Multiple metastases Yes/No	4 / 1	6 / 4	0.44
Metastatic organ			
lung	4	9	0.59
bone	3	3	0.26
liver	3	1	0.04
lymph node	4	5	0.25
Blood data (median, range)			
Before administration			
Hb (g/dL)	11.7 (10.9-11.8)	11.7 (9.9-13.4)	0.67
Neut (/μL)	4,520 (2,640-5,140)	3,670 (1,420-6,920)	0.77
PLT (10 ⁴ /μL)	34.5 (15.5-37.5)	21.5 (13.6-58.8)	0.44
Ca (mg/dL)	9.3 (8.3-10.2)	8.9 (8.6-10.2)	0.35
LDH (U/L)	178 (123-201)	169 (115-313)	0.95
CRP (mg/dL)	4.6 (1.4-8.5)	0.7 (0.2-6.2)	0.09
After administration			
CRP (mg/dL)	7.3 (1.1-10.2)	3.8 (0.1-9.0)	0.03

non early PD 群と比較して、肝転移の症例が有意に多く、ニボルマブ+イピリムマブ1コース投与後のCRP値が有意に高いという結果となり、この2項目が本治療の効果予測因子になる可能性が示唆された。

腎細胞癌の肝転移が全生存期間（OS）の予後不良因子であるという報告は過去にもあるが、原因ははっきり分かっていない。Kondoら²⁾の転移性腎細胞癌に対するソラフェニブの使用に関する検討によると、ソラフェニブの奏効率が高い患者群は、奏効率が低い患者に比べて肝転移巣の最長径が大きく、他の転移巣ではその傾向は観察されなかった。肝転移症例に対しては血管新生阻害薬が有効である可能性が示されると同時に、他転移部位とは血管新生などの腫瘍環境や発生機序が違ふことが示唆されており、今後さらなる症例の蓄積が新たな治療戦略につながることを期待したい。

また本研究では、1コース投与後のCRP値がearly PD群で有意に高いという結果であったが、投与前の

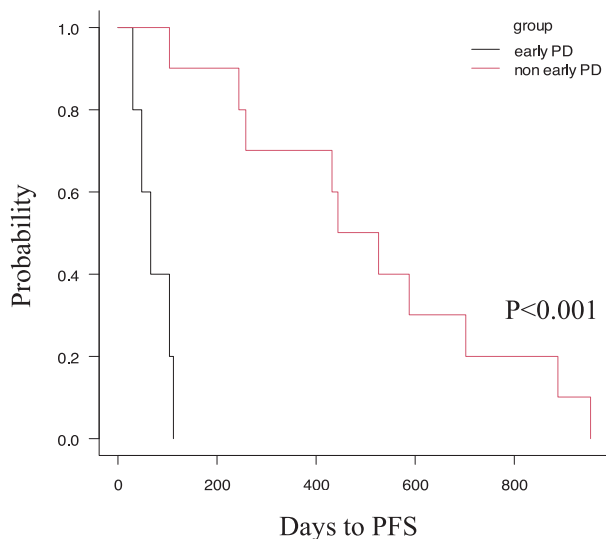


Fig. 1 early PD 群と non early PD 群における PFS の Kaplan-Meier 曲線

CRP も early PD 群で高い傾向を示しており、治療前後に関わらず CRP が治療効果の予測因子になることが示唆された。CRP は 1973 年の報告から外科療法、サイトカイン療法、分子標的薬など様々な治療方法の予後予測因子としての有用性が報告されている³⁾。ICI に関しても報告が散見され、Ishihara ら⁴⁾の転移性腎細胞癌の二次治療以降にニボルマブを使用した症例の検討によると、投与前 CRP が 1.0 mg/dl 以上で投与後に改善しなかった非正常化群の OS が 8 カ月であったのに対し、投与前 CRP が 1.0 mg/dl 未満の正常群の OS は中央値未達、投与前 CRP が 1.0 mg/dl 以上で投与後に改善した正常化群の OS は 26 カ月と有意な延長効果を認めた。ICI 時代にも CRP が有用な予後予測因子となる可能性が示唆された。

肝転移や CRP 以外にも予後予測に関する報告がある。日本人の腎細胞癌を対象にした JEWEL Study の一次解析によると⁵⁾、性別、年齢、PS、肝転移または骨転移、CRP、WHO/ISUP グレード、LDH、アルブミンが OS の予後不良因子であったと報告されている。ただしこの検討は TKI 時代の報告である。本検討で early PD のリスク因子と示唆された 2 つの項目を含んでおり、これらの因子は治療効果の予測因子というより、治療の種類に関わらず、そもそもの腎細胞癌の予後不良因子を反映している可能性は考慮すべきである。

IMDC リスク分類の項目（治療開始までの期間、KPS、貧血、補正カルシウム、好中球数、血小板数）についても今回検討を行ったが、いずれの項目も有意差を示さなかった。第 III 相 Checkmate 214 試験における個々の IMDC リスク因子の多変量解析によると、6 因子中 4 因子（貧血、好中球数、血小板数、治療開始までの期間）はニボルマブ+イピリムマブ併用療法後の OS の予後因子ではなかったとする報告があり⁶⁾、本検討でもそのような結果となった。IMDC リスク分類は TKI 治療を行った患者の予後についての分類方法である。当分類には治

Table 2 ニボルマブ+イピリムマブ併用療法後に二次治療が行われた 6 例

group	age	sex	2nd_TKI	pathology	risk	primary PFS_(days)	primary best response	secondary PFS_(days)	secondary best response
Non early PD	74	M	Su	clear	poor	899	CR	ongoing	PR
Non early PD	60	F	Su	clear	poor	882	SD	194	SD
Non early PD	70	M	Axi	unknown	poor	245	PR	248	PR
Non early PD	72	M	So	chromo	inter	588	SD	378	SD
Early PD	61	M	Su	clear	poor	113	PD	84	PD
Early PD	79	M	Cabo	unknown	poor	49	PD	108	PD

Su : sunitinib Axi : Axitinib So : Sorafenib Cabo : Cabozantinib

療期間といった主観的要素が含まれており、転移部位や腫瘍組織型などは考慮できていないという limitation がある。

臨床的には、early PD と Pseudo progression の判断が難しいことがある。報告によると、Pseudo progression を示す症例は 10 % 未満で、大多数の症例で最終的に奏功を示さないとされている⁷⁾。また、Pseudo progression であれば、本検討の early PD 群で二次治療を行った 2 例で durable response を示す可能性があるが、いずれの症例も PD であり、後方視的にも Pseudo progression の可能性は低かったと考える。また、治療効果の予測因子を early PD と定義して評価した文献は少なかったが、高腫瘍量の患者は低腫瘍量の患者と比較して PFS が短いとする報告や⁸⁾、免疫関連有害事象 (irAE) 発症者は未発症者と比較して PFS や OS が有意に長いとする報告⁹⁾、腫瘍随伴症状の有無などに関する観察研究の報告が存在する¹⁰⁾。しかし前向き研究による治療効果の予測因子の解析はなされておらず、今後の検討課題であろう。

二次治療を行った症例は 6 症例のみであった。二次治療の最大効果は non early PD の 4 症例中 PR が 2 例、SD が 2 例であり、early PD の 2 症例はいずれも PD という結果であり、early PD 症例は TKI を用いた二次治療以降の予後も厳しいことが示唆された。一方、After I-O study のサブグループ解析によると、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法後に二次治療として分子標的薬を使用する際の無増悪生存期間は、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法の time-to-treatment failure (TTF) によらず良好な成績であったことが報告されている¹¹⁾。TTF のカットオフ期間を治療開始から 6 カ月としており、early PD 群とカットオフ期間の定義が異なるため、early PD 群の二次治療以降の成績については症例の蓄積が必要と思われる。

本検討の limitation として、後方視的検討であるため様々な交絡因子が影響を与えている可能性があること、症例数が少ないため多変量解析ができていないこと、主治医や患者の臨床経過によってニボルマブ＋イピリムマブ投与後の初回の画像評価の時期が異なるため治療効果判定に影響を及ぼしている可能性があること、薬剤投与量や転移巣のサイズや個数などを考慮していないことなどが挙げられる。しかし、early PD となるリスクを検討した報告はなく、今後の治療選択に有用な情報になりうると考える。

結 語

転移性腎がんに対してニボルマブ＋イピリムマブを投与する場合、投与時点で肝転移を有する症例や 1 コース投与後の CRP 高値の症例は、早期に PD となる可能性が示唆された。また、early PD であった場合は、二次治療以降の治療成績も厳しいことが示唆された。

文 献

- 1) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **378**: 1277-1290, 2018.
- 2) Kondo, T. et al.: Clinical efficacy and prognostic factors of tumor progression in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **45** (3): 274-280, 2015.
- 3) 藤田哲夫・他: 腎細胞癌と C 反応性蛋白. **50**: 87-91, 2020.
- 4) Ishihara, H. et al.: Predictive impact of an early change in serum C-reactive protein levels in nivolumab therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol. Oncol.* **38**: 526-532, 2020.
- 5) Ohba, K. et al.: Comprehensive investigation of clinicopathological and immunological features to determine prognostic impact in metastatic renal cell carcinoma: The JEWEL study. *Int. J. Urol.* **30** (11): 977-984, 2023.
- 6) Ishihara, H. et al.: Association of tumor burden with outcome in first line therapy with nivolumab plus ipilimumab for previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **51**: 1751-1756, 2021.
- 7) Borcoman, E. et al.: Novel patterns of response under immunotherapy. *Annals of Oncology* **30** (3): 385-396, 2019.
- 8) Ueda, K. et al.: Immune-related adverse events are clinical biomarkers to predict favorable outcomes in advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **52**: 479-485, 2022.
- 9) Ohba, K. et al.: Predictive factors of nivolumab plus ipilimumab treatment efficacy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **54** (7): 827-832, 2024.
- 10) Motzer, R. J. et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up

of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **20** (10): 1370–1385, 2019.

- 11) Yoshihiko, T. et al.: Subgroup analysis of the AFTER IO study: a retrospective study on the

efficacy and safety of subsequent molecular targeted therapy after immune-oncology therapy in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **51** (11): 1656–1664, 2021.

A STUDY OF PATIENTS WITH EARLY PROGRESSION OF DISEASE AFTER RECEIVING NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB THERAPY

MASAHARU OKI, YASUSHI HAYASHIDA AND YASUHUMI UEDA

Department of Urology, Ureshino Medical Center, Saga, Japan

KOJIRO OHBA

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

Abstract :

Purpose: This study was performed to identify predictors of the treatment response to nivolumab plus ipilimumab by evaluating the clinical characteristics of patients who developed early progression of disease after receiving this combination therapy at our hospital.

Patients and Methods: We conducted a retrospective observational study involving 15 patients treated with nivolumab plus ipilimumab for metastatic renal cancer from April 2018 to March 2023 at our institution. The patients were divided into two groups: those with progression of disease (PD) at the first imaging evaluation after starting therapy (early PD group) and those without PD at the first imaging evaluation (non-early PD group).

Results: The early PD group comprised 5 patients, and the non-early PD group comprised 10 patients. The median progression-free survival duration was 66 days in the early PD group, 485 days in the non-early PD group, and 245 days overall. Compared with the non-early PD group, the early PD group had a significantly higher number of patients with liver metastases and elevated C-reactive protein levels after one treatment course.

Conclusion: Among patients with metastatic renal cancer receiving nivolumab plus ipilimumab, those with liver metastases at the time of treatment and elevated C-reactive protein levels after one course may be at a higher risk of developing early PD. (Nishinohon J. Urol. **87**: 255–259, 2025)

key words: Renal cell carcinoma, nivolumab, ipilimumab, early progression of disease
