

シンポジウム 5 : 進行性腎癌の新しい逐次薬物療法

進行性腎細胞癌に対する HIF-2 α 阻害薬を含む新規薬剤とその役割

熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器科学講座

穴見 俊樹*・神波 大己

抄録 :

進行性腎細胞癌は免疫チェックポイント阻害薬 (Immuno-Oncology : IO) 併用療法で一次治療成績が向上したが、二次治療以降は TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) 中心の逐次治療となり耐性克服が課題である。本稿では HIF-2 α 阻害薬ベルズチファンの機序と臨床成績、耐性機序および併用戦略を概説する。さらに Zanzalintinib, HDAC 阻害薬併用, CAIX 標的放射線, CD70 標的 CAR-T 療法等の新規薬剤を整理し、今後の逐次治療戦略を展望する。

(西日泌尿. 88 : 285-286, 2026)

キーワード : 腎細胞癌, 逐次治療, HIF-2 α 阻害薬, 新規薬剤

進行性腎細胞癌に対する薬物療法は、VEGF-TKI, mTOR 阻害剤, そして IO の導入を経て大きく発展し、現在は IO-IO・IO-TKI 併用療法が一次治療の標準となっている。しかし、二次治療以降は依然として未使用薬剤を順次適用する逐次治療に依存せざるを得ず、耐性クローンの蓄積により治療効果が頭打ちとなることが多いのが現状である。特に複数の治療ラインを経た症例では同系統薬剤間の交差耐性が問題となり、従来の TKI, mTOR 阻害剤, IO といった治療軸とは異なる新たな作用機序薬剤が求められる状況において、HIF-2 α 阻害薬ベルズチファンが実臨床で使用可能となった。透明細胞型腎細胞癌 (clear cell renal cell carcinoma : ccRCC) における VHL 異常は、HIF-2 α 依存的な血管新生・代謝調節・免疫回避などの包括的転写プログラムを恒常的に活性化するが、ベルズチファンは HIF-2 α /HIF-1 β 二量体形成阻害を介し、このプログラムを転写レベルで上流から抑制する初の経口薬剤であり、LITESPARK-005 試験では ICI および VEGF-TKI 既治療症例に対し、エベロリムスとの比較で PFS 中央値は同等ながら 12・18 カ月 PFS 率の改善が認められ、長期病勢制御が特徴であることが示された¹⁾。本剤では貧血および低酸素症が代表的な有害事象であり、HIF-2 α 抑制に伴うエリスロポエチン産生低下や低酸素応答の抑制を反映していると考えられる。このため、治療中は定期的な血液検査と酸素化の評価が不可欠である。一方で、

HIF-2 α 阻害薬に対しても EPAS1/ARNT 遺伝子変異, PHGDH 活性化や FKBP10-LDHA 軸を介した代謝経路の再編成, HIF-2 非依存性腫瘍の存在など多様な耐性機序が報告されており²⁾、単剤のみで長期制御を期待するには限界がある。この克服を目的としてベルズチファン+カボザンチニブ併用を検討した LITESPARK-003 試験では、IO 既治療群において ORR31%, DCR94%, PFS13.8 カ月と良好な成績が得られ、「HIF-2 阻害+多標的 TKI」という新たな併用戦略の有効性が示唆されたほか³⁾、現在レンバチニブ, CDK4/6 阻害薬パルボシクリブ, GCN2 作動薬 HC-7366 などとの併用試験も進行中であり⁴⁾、HIF-2 経路に加え、血管新生・代謝・免疫など複数のシグナル経路を同時に標的とすることで、耐性獲得に関与するネットワークを多層的に抑制する治療戦略として期待されている。さらに、HIF-2 阻害薬以外の新規治療として、MET/TAM ファミリー阻害を介し腫瘍関連マクロファージを含む腫瘍微小環境を再プログラムする次世代マルチ TKI である Zanzalintinib や、HDAC 阻害により HIF-1 α および血管新生関連遺伝子群を調節し VEGF-TKI 耐性腫瘍を再感作する Abexinostat + Pazopanib 併用療法、CAIX 高発現腫瘍に対する ¹⁷⁷Lu-girentuximab による放射線免疫療法、CD70 を標的とした CAR-T 療法など、多様かつ独立した作用軸を有するモダリティが臨床試験段階にあり⁵⁾、これらは既存の VEGF/mTOR/免疫軸と異なった新たな介入として、逐次治療を再構築する可能性を持つ。以上のことから、進行性腎細胞癌の逐次治療において、HIF-2 α 阻害薬ベルズチファンを含め、Zanzalintinib,

* 〒 860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1
TEL 096-373-5240, FAX 096-373-5252
E-mail toshiki_anami@yahoo.co.jp

Abexinostat 併用, CAIX 標的放射線療法, CD70 標的 CAR-T 療法といった多様な新規薬剤が耐性克服および病勢制御の新たな選択肢として期待されており, 今後はメカニズムに基づく導入ラインの最適化, 併用戦略の確立, および実臨床データの体系的蓄積を通じて, 進行性腎癌の長期予後改善に寄与する新たな治療戦略の構築が待たれる。

文 献

- 1) Choueiri, TK. et al.: Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* **391** (8): 710-721, 2024.
- 2) Wu, X. et al.: Belzutifan for the treatment of renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol.* **17**: 17588359251317846, 2025.
- 3) Choueiri, TK. et al.: Belzutifan plus cabozantinib for patients with advanced clear cell renal cell carcinoma previously treated with immunotherapy: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **24** (5): 553-562, 2023.
- 4) Roviello, G. et al.: Hypoxia-Inducible Factor in Renal Cell Carcinoma: From Molecular Insights to Targeted Therapies. *Genes (Basel).* **16** (1): 6, 2024.
- 5) ClinicalTrials.gov. Clinical trial records for novel agents in advanced renal cell carcinoma (NCT05678673: zanzalintinib, NCT03592472: abexinostat, NCT07197580: 177Lu-girentuximab, NCT04438083: CTX130/CAR-T). ClinicalTrials.gov, accessed 2025.

EMERGING THERAPEUTIC AGENTS, INCLUDING HIF-2 α INHIBITORS, AND THEIR ROLES IN THE TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA

TOSHIKI ANAMI AND TOMOMI KAMBA

Department of Urology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Abstract

Advanced or metastatic renal cell carcinoma has improved first-line outcomes with IO combinations, but later lines rely on sequential TKIs and resistance remains a challenge. This review summarises Belzutifan and emerging agents such as Zanzalintinib, HDAC inhibitor regimens, CAIX radionuclide therapy and CD70 CAR T-cell therapy. (Nishinoh J. Urol. **88**: 285-286, 2026)

key words: Renal cell carcinoma, Sequential therapy, HIF-2 α inhibitor, Novel agents