

転移性腎細胞癌に対するニボルマブの初期経験

福永 有伸, 山崎 俊成, 奥野 智也, 今井 一登
池内 亮介, 日紫喜公輔, 後藤 崇之, 澤田 篤郎
根来 宏光, 赤松 秀輔, 齊藤 亮一, 小林 恭
井上 貴博, 小川 修
京都大学医学部泌尿器科

INITIAL CLINICAL EXPERIENCE OF NIVOLUMAB FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Arinobu FUKUNAGA, Toshinari YAMASAKI, Tomoya OKUNO, Kazuto IMAI,
Ryosuke IKEUCHI, Kosuke HISHIKI, Takayuki GOTO, Atsuro SAWADA,
Hiromitsu NEGORO, Syusuke AKAMATSU, Ryoichi SAITO, Takashi KOBAYASHI,
Takahiro INOUE and Osamu OGAWA

The Department of Urology, Kyoto University Hospital

Nivolumab was approved as a new agent for advanced renal cell carcinoma (RCC) in Japan on September 2016. Nivolumab is an immune checkpoint inhibitor that activates the cytotoxic immune response and has exerted antitumor effects in a mechanism different from other available molecular targeted agents. Therefore, its response pattern, efficacy and adverse events are different from those of the molecular targeted agents for RCC. Here, we report our initial clinical experience with nivolumab. From December 2016 to September 2017, we applied nivolumab to 7 patients with metastatic RCC. The most common metastatic site was the lungs, followed by lymph nodes, bones and brain. According to the immune-related response criteria, the efficacy was stable disease in 2 patients and progressive disease in 5 patients. In 5 cases with multiple metastases, responses differed with the site of metastasis. The response was best in lung metastasis and worst in brain metastasis. Six cases had minor adverse events. In two cases, we discontinued administration of nivolumab temporarily. The patients recovered completely and we considered nivolumab effective and safe for treatment of metastatic RCC.

(Hinyokika Kiyo 64 : 383-389, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_10_383)

Key words : Nivolumab, Metastatic renal cell carcinoma, Immunotherapy, Immune checkpoint inhibitor, Abscopal effect

緒 言

腎細胞癌は年々増加傾向にあり¹⁾, そのうち, 診断時に転移を有する患者は約30%と言われている²⁾. 転移性腎細胞癌に対する一次治療は, スニチニブやパゾパニブといった分子標的薬が用いられることが多いが³⁾, 逐次治療の薬剤選択の個別化については一定の見解には至っていない¹⁾. 近年, 二次治療として, ニボルマブ (オプジーボ®) がエベロリムスより全生存期間 (OS) を延長し, objective response rate (ORR) も上回ることが CheckMate 025 試験により示された⁴⁾. これを受け, 2016年9月に本邦でも根治切除不能または転移性の腎細胞癌に対して承認され, 二次治療以降の薬物療法としてニボルマブという新しい選択肢が加わった. ニボルマブは, ヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト IgG4 モノクローナル抗体で, PD-1 とそのリガンドである PD-L1 およ

び PD-L2 との結合を阻害し, 癌抗原特異的なT細胞の増殖, 活性化および細胞傷害活性の増強などにより腫瘍増殖を抑制すると考えられている⁵⁾. これまで腎細胞癌に対して使用されてきた分子標的薬とはまったく異なった機序での抗腫瘍効果を持つことから, 対象患者の選択や治療効果予測に関して様々な研究がなされている^{4,6,7)}. 今回われわれは当院における転移性腎細胞癌に対するニボルマブ投与初期7症例の臨床経過から得られた知見を報告する.

対 象 と 方 法

2016年12月~2017年9月の間に京都大学医学部附属病院にて転移性腎細胞癌にニボルマブを投与した7症例を対象とした. ニボルマブの適応に際しては二次治療以降での使用という以外は明確な基準は設けず, 既存の分子標的治療に対する抵抗性, 反応性を考慮し適応を判断した. 投与は3 mg/kg を2週ごとに行った.

Table 1. Patient characteristics of metastatic renal cell carcinoma treated by nivolumab

Case No	Age (yo)	Sex	Clinical stage at diagnosis	Histology	Therapy for primary site	Diagnosis to metastasis (mo) ^(a)	IMDC risk ^(b)	Prior systemic therapy ^(c)	First systemic therapy to nivolumab {IT/MT} ^(d)	Just before nivolumab treatment		Course ^(e)	Outcome ^(f)
										Sites of metastases	PS		
1	42	M	T3a, N0, M1	Clear/Sarcomatoid	Nx	0	I	1	3 {NA/3}	Lung/Lymphnode	0	20	con/AWD
2	67	F	T3a, N0, M0	Clear	Nx	3	I	3 [†]	24 {8/16}	Lung/Skin/Brain	0	11	dis/AWD
3	64	M	T3a, N0, M1	Clear	Nx	0	I	2 [†]	70 {60/10}	Lung/Bone/Lymphnode	2	4	dis/DOD
4	58	M	T3a, N0, M1	Clear	TAE	0	P	1	2 {NA/2}	Lung/Liver/Lymphnode	0	10	dis/AWD
5	77	M	T1b, N0, M0	Clear	Nx	75	F	2 [†]	24 {15/9}	Lung	2	2	dis/AWD
6	77	F	T1b, N0, M0	Clear	Nx	50	F	6	93 {NA/93}	Lung/Bone/Lymphnode	0	11	con/AWD
7	82	M	T1a, N0, M0	Clear	Nx	71	F	4	45 {NA/45}	Adrenal/Pleura	0	7	con/AWD

a) Interval from diagnosis to metastasis, b) International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) risk classification¹⁹⁾, F: favorable risk, I: intermediate risk, P: poor risk, c) the number of prior systemic therapy before nivolumab was started, [†]: the cases in which immunotherapy using IFN α was applied, d) time from first systemic therapy to nivolumab, {period of immunotherapy/period of molecularly targeted therapy}, e) the number of courses of nivolumab, f) outcome includes the continuation of nivolumab therapy and the mortality. "con" means continuation of nivolumab and "dis" means discontinuation/ "AWD" means alive with disease and "DOD" means died of disease.

Table 2. The sites of metastases of renal cell carcinoma and the efficacy of nivolumab

Case	Lung	LN	Bone	Brain	Other*
1	CR	PR [§]	PR [§]	PD	PD
2	SD	—	—	PD	PD
3	PD	PD	PD	PD	PD
4	PR	PD	—	PD	SD
5	SD	—	—	—	—
6	SD	PD	SD	—	—
7	—	—	—	—	SD [†]

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, LN: lymph node. [§]: the lesions were treated with nivolumab and radiation. [†]: pseudo progression (the lesion shrunk in size after the lesion had progressed once). *: other metastatic lesions included liver, skin, adrenal and pleura.

全例、初回投与は入院で行い、2クール目以降は外来で施行した。1～2カ月ごとに画像検査を行い、治療効果判定は Immune-Related Response Criteria (irRC)⁸⁾を用いた。治療変更・中断はPD症例や治療に伴う副作用を有する症例に対して行った。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。ニボルマブ開始時年齢は中央値67歳(42～82歳)、男性5名、女性2名、腎癌転移時からのニボルマブ治療開始までは中央値24カ月(2～93カ月)であった。ニボルマブは逐次治療として中央値3次治療(2～7次治療)で使用した。ニボルマブ開始時の転移部位は肺が6例と最も多く、ついで腹部リンパ節、骨が多かった。

症例ごとの治療効果判定では寛解(CR)に至った症例はなく、不変(SD)2例、増悪(PD)5例であった。治療効果を部位ごとにまとめたものを Table 2 に示す。部位別では、肺転移巣6例中、CR、部分奏功(PR)が共に1例ずつ認められた。肺転移巣の縮小を認めた2症例(#1, #4)はニボルマブ開始後1, 3カ月で画像上、縮小効果を認めた(Fig. 1)。また、ニボルマブ投与期間中7例中3例に新規脳転移巣の出現を、もともと脳転移のあった1例は脳転移巣の増悪を認めた。脳転移巣に対しては全例放射線治療(定位照射3例、全脳照射1例)を行い、1例で病勢コントロールが可能であったが、3例は再増大もしくは進行性病変であった。

治療奏効期間は中央値4カ月(1～10カ月)で3症例において現在も治療継続を行っている。ニボルマブを中止した4例中、3例が脳転移巣の増悪によるものであり、1例はニボルマブに伴う有害事象によるものであった(Table 1)。

症例 #7 においては副腎転移巣がニボルマブ開始3コース後に一過性に増大を認めたが、開始後7コース

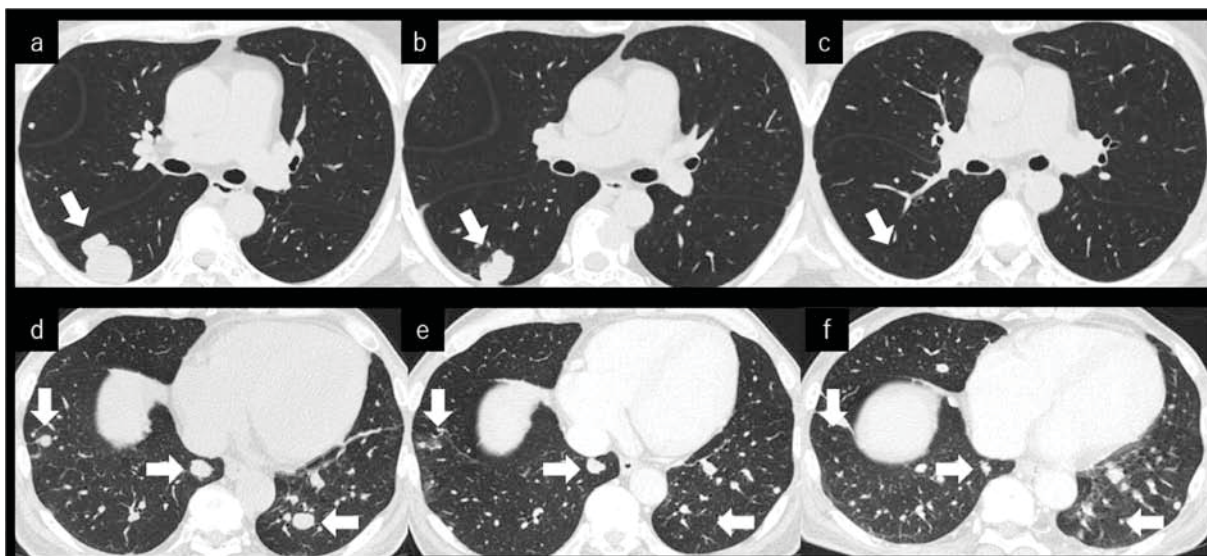


Fig. 1. Chest CT of patient #1 and #4. a) Patient #1: before nivolumab was started, b) Patient #1: lung metastases were reduced in size after 2 courses of nivolumab, c) Patient #1 at the presentation of brain metastasis after 7 courses, d) Patient #4: before nivolumab was started, e) Patient #4: lung metastases were reduced in size after 6 courses of nivolumab, f) Patient #4: brain metastasis appeared after 9 courses of nivolumab.

時点では縮小に転じた。本症例では腫瘍縮小効果を初めて認めたのが治療開始後3.5カ月目であったことからニボルマブの効果が遅延して現れた可能性は否定できないが、前治療の分子標的薬は有害事象によりニボ

ルマブ開始3カ月前に中止しており、分子標的薬中止に伴うリバウンド（腫瘍の急速な再増大）現象を観察する十分な期間があったこと、休薬期間中の緩徐な腫瘍増大傾向に比較してニボルマブ開始後早期に転移巣

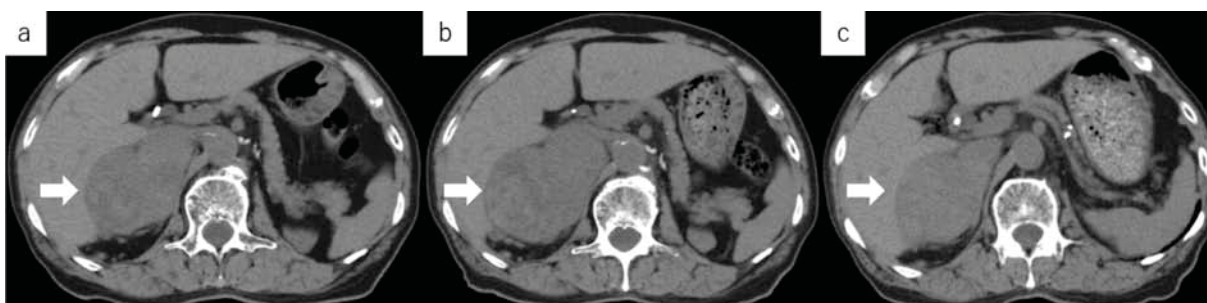


Fig. 2. Abdominal CT: a) right adrenal metastasis (arrow) before nivolumab was started, b) pseudo progression of adrenal metastasis after 2 courses of nivolumab, c) shrinkage of right adrenal metastasis after 7 courses of nivolumab.

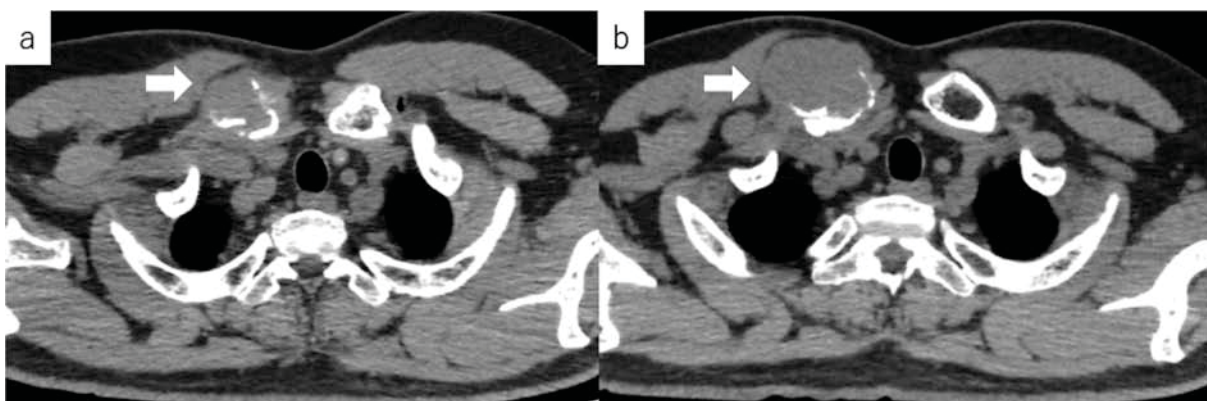


Fig. 3. CT of #1 patient. a) CT before nivolumab was started shows right clavicle metastasis (arrow), b) CT after 3 courses of nivolumab shows progression of right clavicle metastases, in contrast to shrinkage of lung metastases (Fig. 1a-c).

が著明に増大したことから偽性増悪 (pseudo progression) の可能性が示唆される (Fig. 2). 症例 #1 では治療早期に多発肺転移巣の縮小を認めるにもかかわらず (Fig. 1a~c), 右鎖骨病巣の急速な増悪を認めた (Fig. 3). 組織生検を施行し腎細胞癌の増悪と診断した.

また症例 #1 では5コース目に増大傾向を認める有症状の右腸骨・大腿骨転移巣への放射線外照射を追加したところ, 照射部位骨転移巣の縮小を認めるだけでなく, 照射範囲外の左腸骨転移の縮小も認められアブスコパル効果と考えられた (Fig. 4).

各症例の有害事象について Table 3 に示す. 計6症例10種類の有害事象を認め, grade 1~2 が大半を占めていた. Grade 2 の細菌性肺炎と grade 3 の免疫関連

大腸炎 (下痢) においては, 感染によるものと免疫関連有害事象との鑑別が症状発現時には困難であり休薬での対応を要した. また有害事象の発症時期は, 治療開始1~3コース以内が多かった.

考 察

CheckMate 025 試験においてニボルマブ投与群で25%にCR, PRを認めている⁴⁾のに対して, 今回の症例ではCR, PRは認められなかった. 初期7例と限定された症例であり, 観察期間も短いことから全体の治療効果を臨床治験結果と比較することは難しいが, 二次治療としての使用例が少ない点や, 一次治療開始からニボルマブ開始までの期間が長い患者が多く含ま

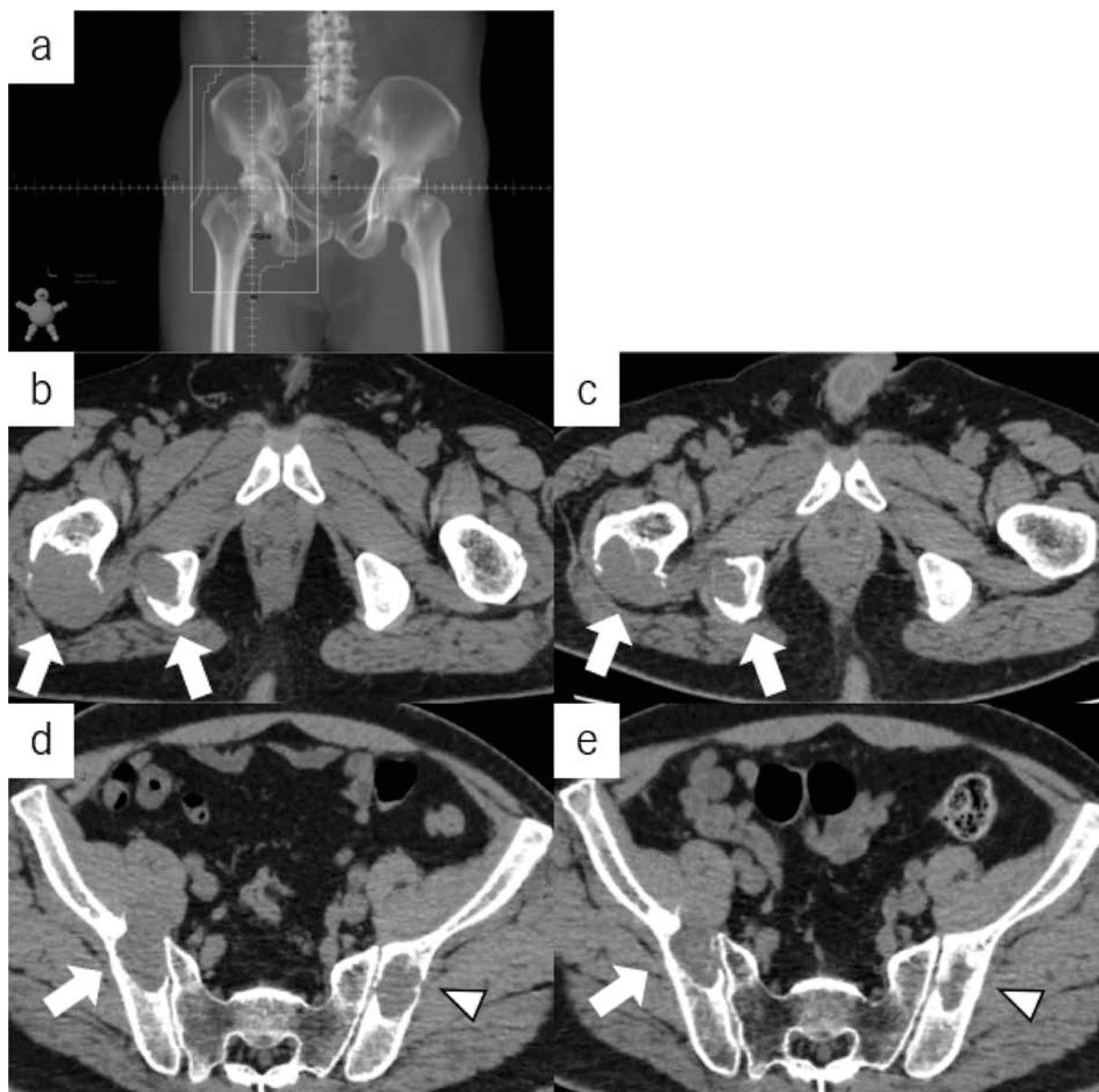


Fig. 4. a) Radiotherapy targeted right ilium and thighbone, b) and d) CT before the radiation shows right ilium and thighbone (arrows) and left ilium metastases (arrow head), c) abdominal CT after the radiation (30 Gy/10 fr) shows the reduction of tumor size in right thighbone (arrows), e) CT reveals left ilium metastasis (arrow head) also reduced out of radiation-targeted area (abscopal effect).

Table 3. Adverse events of nivolumab treatment

Case	Adverse event	Grade ^{a)}	Course	Therapy ^{b)}	Nivolumab withdrawal ^{c)}
1	Herpes zoster	2	10	Oral medicine	N
2	Bacterial pneumonia	2	1	Antibiotic therapy	Y
3	Diarrhea	2	3	Oral medicine	N
4	Wheal	1	1	Observed	N
4	Febrile	1	1	Observed	N
4	Fatigue	1	2	Observed	N
5	Bacterial pneumonia	2	1	Antibiotic therapy	N
6	Psoriasis	1	1	Observed	N
6	Decreased appetite	1	1	Observed	N
6	Diarrhea	3	10	Oral medicine	Y

a) Grade was classified by CTCAE4.0, b) no case needed steroid therapy, c) “Y” means nivolumab was discontinued to manage the adverse event. “N” means nivolumab was not discontinued.

れている点が患者背景の違いとしてあり、これらが治療効果へ影響した可能性は否定できない。実臨床における奏効率に関してはさらなる症例の集積が待たれる。

全体としての治療効果とは異なり部位ごとの治療効果では、肺転移巣への抗腫瘍効果は他の転移巣と比較して良好であった (Table 2)。一般的に腎細胞癌は肺、骨、肝臓に転移することが多く⁹⁾、CheckMate 025 試験において肺転移巣を有する群は有意差をもってニボルマブ群の OS の延長を認めており⁶⁾、ニボルマブの肺病巣への治療効果が期待される。一方で、今回の症例 7 例中 4 例に脳転移巣の新規病変もしくは増悪を認め、脳転移への治療抵抗性を認めた。Albiges らは腎細胞癌に対してニボルマブを使用した 8 人の脳転移症例すべてにおいて、脳転移巣以外の病勢とは異なり、脳転移巣は早期に増悪を認め、早期に神経症状が出現したことから、ニボルマブ単独ではなく中枢神経系転移への局所治療や全身治療の変更が必要であった、と報告している¹⁰⁾。自験例も同様に、全例に放射線外照射を追加する必要がある、脳転移巣へのニボルマブ単独での治療効果は乏しい可能性が示された。転移性腎細胞癌に対するニボルマブの安全性と有効性を調べる前向き二相試験である GETUG-AFU 26 (Nivoren) 試験では脳転移症例 55 例が含まれており、53 例でニボルマブを使用し、脳転移巣に対する治療効果を判定した 44 例では 10 例 (23%) で奏功し、21 例 (48%) で局所進行となった。また、局所進行に伴う神経症状に対してステロイド剤の使用が 15 例 (34%) に必要であったと報告している¹¹⁾。一方で、非小細胞肺癌の脳転移患者 5 名に対するニボルマブ治療においては、1 例に CR、1 例に PR を認めたとの報告がある¹²⁾。癌種の差はあるが、免疫活性変化が脳関門を超えて脳内へおよびうる可能性もあり、腎細胞癌に

おける脳転移への症例蓄積が求められる。

ニボルマブなどの免疫療法の治療効果判定は、従来の分子標的治療に用いられている固形癌の治療効果判定の基準 RECIST にそぐわない症例がある。その要因として転移部位ごとの治療効果が多様であること (Table 2) や、pseudo progression を考慮すべき症例が存在することが挙げられる。免疫療法では治療反応としての免疫賦活化により多くの活性型 T 細胞や他の免疫関連物質が集簇し一時的な腫瘍の増大後に治療効果が発現する pseudo progression¹³⁾ が時に生じることが知られている。他の免疫チェックポイント阻害薬であるペンブロリズマブのメラノーマへの治療成績では 6.7% に pseudo progression が報告されており、発生頻度としては比較的少ない¹⁴⁾。今回この pseudo progression を考慮した irRC を用いることで PD の判定に至らず治療を継続することができた症例もあったが、実際には生検を行って治療効果を判断した症例もあり、実臨床においては画像のみならず総合的な判断が求められる。

また、治療効果が多様であることから特定の転移巣のみが進行する症例も経験した。特に骨病変のみが PD でありかつ有症状の場合には、実臨床においては薬物治療と放射線治療の併用を検討することが多い。症例 #1 において照射範囲外も骨転移の縮小を認めた。これは一般的にアブスコパル効果と呼ばれる現象である。局所放射線照射を受けた部位に細胞破壊が生じることで抗原提示が活性化し、細胞傷害性 T 細胞の腫瘍組織内浸潤を促進することが機序として考えられている。その結果として照射野以外の部位での免疫反応を高め、腫瘍縮小効果が得られる¹⁵⁾。免疫反応の活性化という観点から放射線併用によるニボルマブの治療効果増強の可能性が示唆されるが、腎細胞癌に対してニボルマブ使用によるアブスコパル効果の報告は

まだ少なく、頻度などに関しては明らかではない。

免疫チェックポイント阻害薬はT細胞系免疫機構による抗腫瘍効果を介して臨床効果を発揮するため、腫瘍免疫を回復させる一方で自己免疫疾患の発症の可能性もあり、副作用の発現内容と発現パターンは従来の分子標的薬のものとは大きく異なる。CheckMate 025試験では、ニボルマブ投与群の約80%に有害事象を認め、grade 3以上の有害事象は約20%に認められた⁴⁾。特に留意すべき免疫関連有害事象としては、間質性肺炎、大腸炎・下痢、肝機能障害・肝炎、甲状腺機能障害、infusion reaction、皮膚障害、副腎障害、神経障害、1型糖尿病、脳炎、下垂体炎などがある¹⁶⁾。治療歴や転移巣による有害事象の発現頻度には差は認められず、有害事象の生じやすい群の予測は難しいため、全例に十分な配慮が必要である。副作用の発現時期としては、6カ月以内に生じる率が高く、6カ月以降は10%未満で推移し30カ月以降の発症率は0%であった¹⁷⁾。今回の症例では、まだ長期間の経過観察に至っていないが、6カ月を超えて発症したものは認めなかった。実際、対症療法、免疫チェックポイント阻害薬の休薬、副腎皮質ステロイド剤の投与でほとんどの場合対応可能であるが¹⁸⁾、早期の合併症に対する観察のため初回の入院加療や投与初期の密な外来診察は有用である。有害事象の初期症状だけでは、免疫関連合併症かどうかの判断が難しい場合もあるため、専門領域診療科との連携を取り副作用の早期診断・早期治療を心がけることが大切である。

ニボルマブは二次治療以降の進行性腎癌治療薬として使用症例が蓄積されつつあるが、効果予測因子の同定、早期に使用すべき症例の選択、奏功例における投与期間の設定など課題を解決すべく引き続き臨床症例の蓄積が必要である。

今回の報告の限界として、症例数が限られており、患者背景が均一ではないことがあげられるが、単一施設での実臨床における初期の経験として報告した。

結 語

京都大学医学部附属病院におけるニボルマブの初期治療経験について、転移部位ごとの治療効果の違い、有害事象に関して報告した。転移巣ごとの治療効果の差や偽性増悪やアブスコパル効果など分子標的薬とは異なった臨床経過を経験した。

文 献

- King SC, LA Pollack LA, Li J, et al.: Continued increase in incidence of renal cell carcinoma, especially in young patients and high grade disease: United States 2001 to 2010. *J Urol* **191**: 1665-1670, 2014
- Motzer RJ, Neil HB and David MN: Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **335**: 865-875, 1996
- Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al.: Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* **3**: 17009, 2017
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **373**: 1803-1813, 2015
- Wang C, Thudium KB, Han M, et al.: In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res* **2**: 846-856, 2014
- Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al.: CheckMate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* **72**: 962-971, 2017
- Escudier B, Motzer MJ, Sharma P, et al.: Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab in CheckMate 025. *Eur Urol* **72**: 368-376, 2017
- Wolchok JD, Hoos A, O' Day S, et al.: Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* **15**: 7412-7420, 2009
- Meyer CP, Sun M, Karam JA, et al.: Complications after metastasectomy for renal cell carcinoma- a population-based assessment. *Eur Urol* **72**: 171-174, 2017
- Albiges L, Flippot R, Arfi-Rouche J, et al.: Brain metastases (BM) from renal cell carcinoma treated with nivolumab: evidence of early brain flare? *J Clin Oncol* **35**: 520, 2017
- Escudier B, Chabaud S, Borchellini D, et al.: Efficacy and safety of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and brain metastases: preliminary results from the GETUG-AFU 26 (Nivoren) study. *J Clin Oncol* **35**: 4563, 2017
- Dudnik E, Yust-Katz S, Nechushtan H, et al.: Intracranial response to nivolumab in NSCLC patients with untreated or progressing CNS metastases. *Lung Cancer* **98**: 114-117, 2016
- West HJ: Immune checkpoint inhibitors. *JAMA Oncol* **1**: 115, 2015
- Chiou VL and Burotto M: Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* **33**: 3541-3543, 2015
- Reynders K, Illidge T, Siva S, et al.: The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev* **41**: 503-510, 2015
- オプジーボ®適正使用ガイド, 2016年2月
- McDermott DF, Motzer RJ, Atkins MB, et al.: Long-term overall survival (OS) with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies. *J Clin Oncol* **34**: 4507, 2016
- 木村 剛: 進行性腎細胞癌に対するニボルマブ ASCO 2016 のデータをふまえて。泌尿器外科

- 30** : 9–16, 2017
- 19) Heng DY, Xie W, Regan MM, 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
- (Received on February 28, 2018)
(Accepted on June 8, 2018)