

腎細胞癌の分子標的治療：免疫療法との位置づけ

野 澤 昌 弘

近畿大学医学部泌尿器科

CURRENT STATUS IN MOLECULAR-TARGETED THERAPY AND IFN α FOR RENAL CELL CARCINOMA IN JAPAN

Masahiro NOZAWA

The Department of Urology, Kinki University School of Medicine

It has been two years since molecular-targeted therapy became available for advanced renal cell carcinoma (RCC) in Japan. It shall be validated whether molecular-targeted therapy really improved the prognosis of patients with advanced RCC in the near future. Here we review the two phase III clinical studies that demonstrated the superiority of sunitinib and temsirolimus over IFN α and discuss optimal therapy including IFN α for advanced RCC in the future biomarker era.

(Hinyokika Kiyo 57 : 153-156, 2011)

Key words : Renal cell carcinoma, Interferon, Molecular-targeted therapy, Tyrosine-kinase inhibitor, mTOR inhibitor

緒 言

進行性腎細胞癌に対して、現在、欧米で承認されている分子標的治療薬は、主な標的分子によって分類すると大きく次の3種類にわけることができる。

①VEGF に対するモノクローナル抗体（ベバシズマブ）

②VEGF 受容体およびその他のチロシンキナーゼ阻害薬（スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ）

③mTOR 阻害薬（テムシロリムス、エベロリムス）

このうち、本邦では2009年12月時点でスニチニブおよびソラフェニブのみが承認されている。非常に近い

将来にエベロリムスおよびテムシロリムスが保険収載される見込みである。本稿では、これらの治療薬に関するエビデンスの考察を通してその問題点とサイトカイン療法を含めた進行性腎細胞癌治療の今後の展望について論じてみたい。

スニチニブ対 IFN α

進行性腎細胞癌に対する全身治療に関する、NCCN のガイドラインを示す (Fig. 1)。これによると欧米の他のガイドラインと同様に、一次治療法の推奨リストのなかに IFN α 単独療法は見当たらない。カテゴリー1の、すなわち最も強く推奨される治療薬としては、

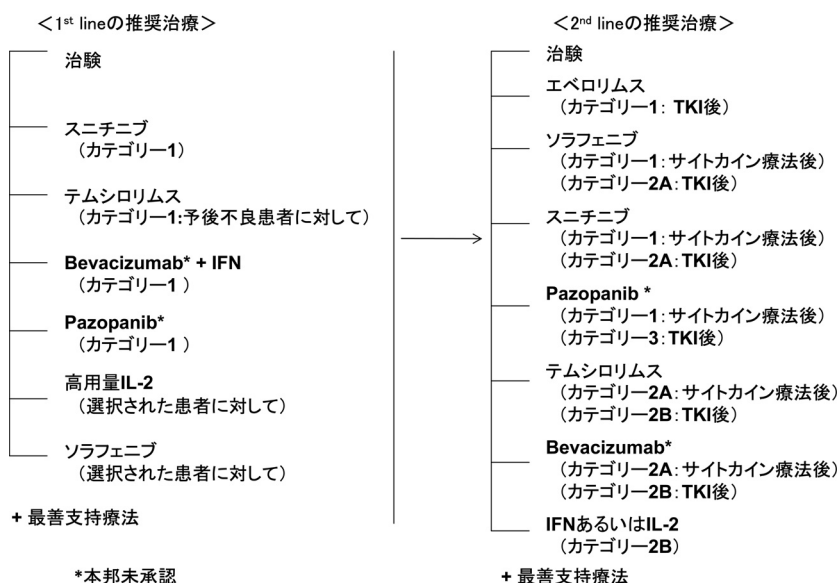


Fig. 1. 進行性腎細胞癌（淡明細胞癌）の治療（NCCN ガイドライン v1.2011 から改編）

スニチニブ、テムシロリムス、ベバシズマブ/IFN α 併用およびパゾパニブが挙げられている。ちなみに上からFDAにより承認された順となっている。このうち、前三者はいずれも無作為化比較臨床試験によってIFN α 単独療法より勝る成績を示したことがその根拠となっている。

転移性腎細胞癌に対する一次治療としてのスニチニブの有効性を証明した無作為化第Ⅲ相臨床試験はIFN α をコントロールとし、淡明細胞癌の組織型を有する患者を対象とした¹⁾。主要評価項目は無増悪生存期間であり、副次評価項目に奏効率、全生存期間、患者満足度および安全性が含まれた。

750名の解析の結果、無増悪生存期間はIFN α 群が中央値5カ月に対してスニチニブ群は同11カ月と統計学的に有意な延長を認めた(HR 0.42, 95% CI 0.32~0.54, $P<0.001$)。奏効率に関してもIFN α 群6%に対しスニチニブ群は31%と有意に良好な結果を得た($P<0.001$)。有害事象に関しては、疲労(グレード3以上)はIFN α 群において有意に多くみられた($P<0.05$)、下痢はスニチニブ群に多くみられた($P<0.05$)。患者満足度の評価からはスニチニブ群の患者が有意に良好なQOLを報告した。この試験の結果をもって、スニチニブが淡明細胞型の進行性腎細胞癌に対する一次治療の第一選択薬として推奨されることとなった。

しかし、この試験の患者背景をみると、80%以上の患者が複数臓器に転移を有していた。すなわち、IFN α 群の患者の転移臓器は肺(79%)、リンパ節(53%)、骨(30%)、肝(24%)であった。両群間でこの割合に大きな違いはないが、肺外転移を有する患者が相当数含まれていたことはIFN α 群にとってはかなり不利な条件といえる。それにもかかわらず、後に報告された、この試験の副次評価項目である全生存期間の比較では両群間に統計学的有意差は認められなかった($p=0.051$)²⁾。これは、IFN α に不応性となった後、過半数の患者がスニチニブを含めた分子標的薬による治療を受けたことによると考えられる。つまり、IFN α を一次治療として使用し、増悪してから分子標的治療を行っても予後には大きな差は認めないとも言えるのではないだろうか。また、使用されたIFN α は天然型ではなく、遺伝子組換え型であり、用量も900万単位を週3回というもので、通常、本邦にて施行されているIFN α 療法とは内容の異なるものであった。さらに、この試験には本邦は参加していない。

後ろ向き解析ではあるが、本邦におけるサイトカイン時代の1,400名以上の進行性腎細胞癌患者の予後に関する報告によると、MSKCCの各リスク・グループにおいて、これまでの欧米からの報告と比較して約2倍近く全生存期間が長い傾向が認められた³⁾。ま

た、COX2阻害薬との併用により、無増悪生存期間は14カ月とする報告も本邦からなされている⁴⁾。これらのことから、本邦でのIFN α による治療成績は欧米と比較してもっと良いのではないかという疑問が多く、泌尿器科医から聞かれる。この疑問に答えるため、筆者らは全国の複数の大学病院および医療施設と共同で、スニチニブとIFN α を比較する臨床試験を企画した。この試験では、原発巣を切除された、肺転移のみを有する、favorableまたはintermediateリスクの淡明細胞型腎癌を対象として、スニチニブ群とIFN α (天然型600万単位週3回)群に無作為に割り付け、無増悪生存期間を主要評価項目としている。現在も登録中なので興味のある方はご連絡いただきたい。

一方、IFN α 療法が有効かどうかをゲノム情報から説明する試みも行われており、特定の遺伝子の一塩基多型がIFN α への反応性を予測する可能性が示されている⁵⁾。これが前向き試験により証明されれば、IFN α 療法の意義が復活するだけでなく、個別化治療の扉を開く大きな一歩になるだろう。

テムシロリムス対IFN α

転移性腎細胞癌に対する一次治療としてのテムシロリムスの有効性を証明した無作為化第Ⅲ相臨床試験では、とくに予後不良と考えられる患者が対象となった⁶⁾。すなわち、MSKCC予後不良因子5項目に、2臓器以上への転移巣という項目を加えた6項目のうち、3つ以上が該当する未治療の患者を対象とした。登録された626名の患者はテムシロリムス群、IFN α 群、およびテムシロリムス/IFN α 併用群の3群に割り付けられた。テムシロリムス群は25mg静注を週1回、IFN α 群は300万単位から順次増量して1,800万単位を週3回、テムシロリムス/IFN α 併用群は、テムシロリムス15mgを週1回およびIFN α 600万単位を週3回とされた。すなわち、併用群ではテムシロリムスの用量が単独群に比較して40%少ないものとなっている。

結果、主要評価項目である全生存期間は、テムシロリムス群が中央値10.9カ月であったのに対し、IFN α 群および併用群はそれぞれ中央値7.3および8.4カ月であった。これは、IFN α 群と比較してテムシロリムス群では全生存期間が有意に延長し(HR 0.73, 95% CI 0.58~0.92, $p=0.008$)、併用群では延長を認めない(HR 0.96, 95% CI 0.76~1.20, $p=0.70$)というものであった。有害事象に関しては、皮疹、末梢浮腫、高血糖および高脂血症がテムシロリムス群において比較的頻度が高かったが、重大な有害事象を来した症例はIFN α 群よりもテムシロリムス群のほうが少なかった。上記の結果から、欧米のガイドラインで、テムシロリムスがpoorリスクの患者に対する一次治療

Table 1. スニチニブによる副作用との関連が示唆される遺伝子変異¹⁰⁾

遺伝子型		OR (95% CI)	P-value
白血球減少			
CYP1A1 2,455A/G	AA vs AG vs GG	6.24 (1.20 to 32.42)	0.029
FLT3 738T/C	TT vs CT+CC	0.36 (0.17 to 0.77)	0.008
NR1I3 ハプロタイプ	CAG-CAG vs CAG-他 vs 他-他	1.74 (1.02 to 2.96)	0.041
グレード3以上の何らかの毒性			
VEGFR2 1191C/T	CC vs TC vs TT	2.39 (1.02 to 5.60)	0.046
ABCG2 ハプロタイプ	TT-TT+TT-他 vs 他-他	0.38 (0.17 to 0.83)	0.016
粘膜炎			
CYP1A1 2,455A/G	AA vs AG vs GG	4.03 (1.24 to 13.09)	0.021
手足症候群			
ABCB1 ハプロタイプ	TTT-TTT+TTT-他 vs 他-他	0.39 (0.16 to 0.94)	0.035

の第一選択薬として推奨されることとなった。

しかし、この試験に登録された患者背景を検討してみると、MSKCC リスク分類では、テムシロリムス群で poor リスク患者が69%および intermediate リスク患者が31%であったのに対して、IFN α 群では同76および24%であり、ややテムシロリムス群に有利な内容といえる。また、興味深いのはテムシロリムス/IFN α 併用群の成績である。すなわち、無増悪生存期間の比較では、IFN α 群の中央値1.9カ月に対し、テムシロリムス群およびテムシロリムス/IFN α 併用群ともに中央値3.7カ月と有意に延長していた。したがって、増悪までの期間に関しては、IFN α と併用することによりテムシロリムスの用量を40%減量することが可能であったといえる。さらに、奏効率の比較では、IFN α 群7%、テムシロリムス群9%に対して併用群は11%ともしっかりと優れていた。したがって、目的によってはテムシロリムスと IFN α の併用は有意義である可能性が示唆される。以上の観点から無増悪生存期間は延長したが全生存期間は延長しなかった原因については是非、解析してもらいたいものである。

バイオマーカー

今後、個別化治療の必要性がますます高まることは言うまでもない。そもそも、分子標的治療薬は癌細胞の生存・増殖にとって鍵となる特定の分子の働きを抑制することを目指して開発されてきたわけであるから個別化治療に向かっているのは必然といえる。特定のタンパクをコードする遺伝子に一定の変異が認められた患者には有効だが、そうでない患者には無効であるといったことなどが考えられるからである。例えば、腫瘍組織中において carbonic anhydrase IX が高発現している症例ではソラフェニブにより腫瘍縮小がみられたが、低発現の場合は縮小がみられなかったとする報告⁷⁾、ベスラインの血清 TNF- α および MMP-9 のレベルがスニチニブに対する反応性を予測し、さらに TNF- α は生存期間の、また、MMP-9 は増悪までの期

間の予測因子となりうるとする報告⁸⁾、さらに、ベスラインの血清 VEGF および neutrophil gelatinase-associated lipocalin のレベルがスニチニブによる治療の無増悪生存期間をそれぞれ独立して予測しうるとする報告⁹⁾などがこれまでなされてきた。ただ、これまでの報告はいずれも、比較的少ない数の患者を後ろ向きに解析した結果に過ぎない。今後、これらの結果を踏まえた前向き研究の成果が報告されることに期待したい。

また、有害事象に関しては、スニチニブによる各種有害事象と特定のゲノム遺伝子変異との関連が報告されている (Table 1)¹⁰⁾。これまで、分子標的治療薬による有害事象に関して、欧米人と比較して日本人あるいはアジア人種において、少なくとも特定の有害事象についてはその発生頻度や程度が高いことが示唆されているが¹¹⁾、これもゲノム上にその原因を追及できるかもしれない。先述した、筆者らの共同研究グループは、有害事象を規定する特定の遺伝子の一塩基多型に関する前向き臨床研究も並行して進めているので、こちらも興味のある医療施設のかたは是非、ご参加いただきたい。

こうした前向き研究によって有効性や有害事象を予測するバイオマーカーが確立すれば、個々の患者にとって最適な治療法の選択が可能になり、良好な QOL を維持しながらいかに予後を改善していくかという目標に向かう大きな前進となると考えられる。

結 語

今後も進行性腎細胞癌に対する新規の分子標的治療薬が出てくることは間違いない。その際、われわれ、実地臨床医はエビデンスの内容を十分吟味し、あらかじめ用意された結論ではなく、患者本位の立場に立ち、データが語りかける真の意味に耳を傾ける姿勢を忘れてはならない。

文 献

- 1) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. : Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356** : 115-124, 2007
- 2) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. : Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **27** : 3584-3590, 2009
- 3) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al. : Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era : a cooperative group report of 1,463 patients. *Eur Urol* **57** : 317-325, 2010
- 4) Shinohara N, Kumagai A, Kanagawa K, et al. : Multicenter phase II trial of combination therapy with meloxicam, a cox-2 inhibitor, and natural interferon-alpha for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **39** : 720-726, 2009
- 5) Ito N, Eto M, Nakamura E, et al. : STAT3 polymorphism predicts interferon-alfa response in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **25** : 2785-2791, 2007
- 6) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. : Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356** : 2271-2281, 2007
- 7) Pantuck AJ, Klatte T, Seligson D, et al. : Carbonic anhydrase IX as a predictive biomarker for clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **26** : 3105-3107, 2008
- 8) Perez-Gracia JL, Prior C, Guillén-Grima F, et al. : Identification of TNF-alpha and MMP-9 as potential baseline predictive serum markers of sunitinib activity in patients with renal cell carcinoma using a human cytokine array. *Br J Cancer* **101** : 1876-1883, 2009
- 9) Porta C, Paglino C, De Amici M, et al. : Predictive value of baseline serum vascular endothelial growth factor and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in advanced kidney cancer patients receiving sunitinib. *Kidney Int* **77** : 809-815, 2010
- 10) van Erp NP, Eechoute K, van der Veldt AA, et al. : Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity. *J Clin Oncol* **27** : 4406-4412, 2009
- 11) Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, et al. : A phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma : insights into the treatment, efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol* **40** : 194-202, 2010

(Received on November 18, 2010)
(Accepted on November 19, 2010)