

免疫チェックポイント阻害剤 【泌尿器科癌】

富田善彦

Yoshihiko TOMITA

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学分野 教授

はじめに

それまでサイトカインのみが若干の有効性を示すに過ぎなかった腎細胞癌に対する薬物療法はソラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、バゾパニブのtyrosine kinase inhibitor (TKI)や、エベロリムス、テムシロリムスのmTOR阻害薬が導入されて大きく変わり、予後は改善されたが、長期にわたる完全奏効は非常にまれである。また、尿路上皮癌の薬物療法は、1984年に使用可能となったシスプラチンを中心とした併用療法M-VACが長らく標準治療であった。2008年に認可されたゲムシタビンとシスプラチンの併用療法(GC療法)は有害事象の頻度、程度はM-VACよりも軽減できたが、有効性はそれを超えるものではなく、30年以上、予後はまったく改善しなかった。腎細胞癌はサイトカイン療法が奏効することがあり、膀胱癌(尿路上皮癌)の一部ではBCGの局所療法が奏効するため、免疫学的治療の良い標的と考えられていたが、直近の数年で免疫チェックポイント治療の有用性が示されてきている。

抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体の臨床効果と開発状況

1. 腎細胞癌

抗PD-1抗体ニボルマブの第I相試験が悪性黒色腫(メラノーマ)、非小細胞肺癌、腎細胞癌、去勢抵抗性前立腺癌、大腸癌に対し行われた¹⁾。ニボルマブの投与は、2週ごとの投与8週間を1サイクルとし、最高で2年間(または12サイクル)の投与が行われた。各がん種の奏効率(overall response rate: ORR)は非小細

胞肺癌で76例中14例(28%)、メラノーマで94例中24例(27%)、腎細胞癌33例中9例(27%)で認められ、1年以上経過観察できた奏効例31例のうち、20例は1年以上効果が持続する、いわゆるdurable responseを示していた。その後、腎細胞癌に対しての第II相ランダム化試験において、3週ごとに投与するニボルマブの量を0.3mg/kg、3mg/kg、10mg/kgの3群にランダム化し効果と有害事象を比較する検討が行われた²⁾。それぞれ60例、54例、54例の症例が割り付けられ、ORRは、20、22、20%、全生存期間(overall survival: OS)の中央値は18.2(80% CI, 16.2-24)月、25.5(80% CI, 19.8-28.8)月、24.7(80% CI, 15.3-26)月であった。最も高頻度であった有害事象は疲労で(それぞれ、24、22、35%の症例で発現した)、全体で19例11%の症例でgrade3~4の有害事象が出現したとしている。有害事象で投与中止に至った例は11例(7%)でAST上昇のための2例が一番多いものであった。原因によらずステロイドの投与が、それぞれ、9例(15%)、10例(19%)、18例(33%)で行われていたことから20%内外の症例では自己免疫的な機序が疑われる有害事象が発生していることが推察される。この研究ではPD-L1の発現と効果についての関係も検討されており、168例中107例でPD-L1が検討され、5%をカットオフとして比較すると5%以上PD-L1が発現していた群(29例27%)と、5%未満の群(78例73%)では、無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)で4.9カ月と2.9カ月、ORRで31%と18%、OSで、到達せずと18.2カ月という