

2023年7月作成

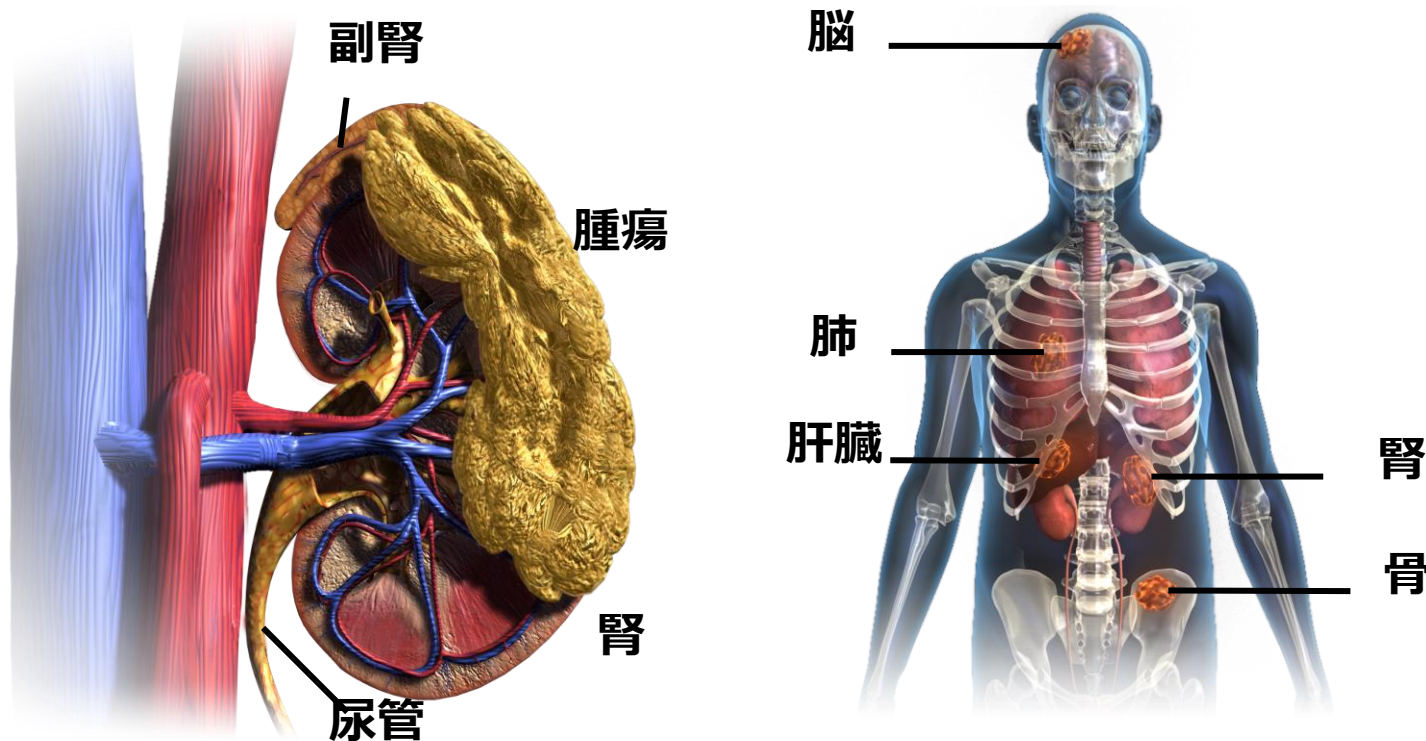
腎癌薬物治療プロトコール Ver.3



福岡大学医学部 腎泌尿器外科学講座
松崎 洋吏

転移性腎細胞癌

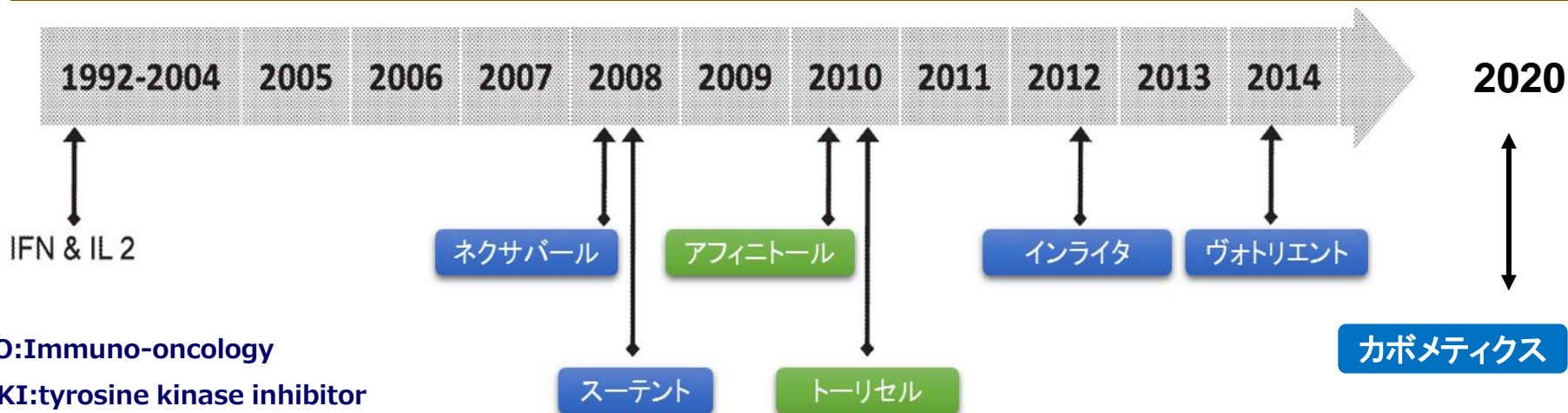
- 主な転移部位は、肺、リンパ節、骨、脳、肝臓および副腎



- 一般的な抗がん剤は効果がない
- 放射線治療は治療的というよりは、骨転移などによる痛みに対して緩和目的に行う場合がほとんど

現在は、免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬が主軸

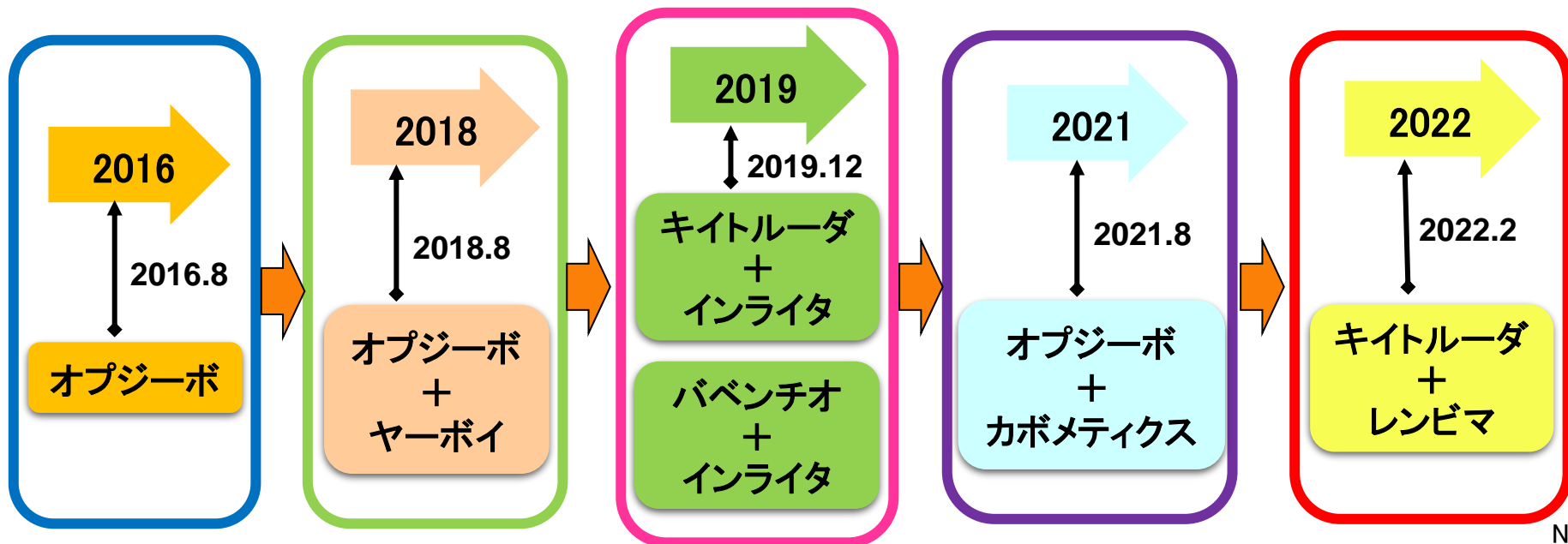
腎細胞癌に対する薬物治療の変遷



IO

IO-IO combo

IO + TKI



腎癌診療ガイドライン2017年版 (2022年4月小改訂)

腎癌

診療ガイドライン

2017年版 日本泌尿器科学会 編

Clinical Practice Guideline for
Renal Cancer

メダカ出版

	分類	推奨治療薬
一次治療	淡明細胞型腎細胞癌(低リスク)	ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用, ニボルマブ+カボザンチニブ併用 , ペムブロリズマブ+レンパチニブ併用 アベルマブ+アキシチニブ併用, スニチニブ, パゾパニブ (ソラフェニブ, インターフェロン- α , 低用量インターロイキン-2)
	淡明細胞型腎細胞癌(中リスク)	イピリムマブ+ニボルマブ併用, ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用, ニボルマブ+カボザンチニブ併用 , ペムブロリズマブ+レンパチニブ併用 , アベルマブ+アキシチニブ併用, カボザンチニブ, スニチニブ, パゾパニブ (ソラフェニブ, インターフェロン- α , 低用量インターロイキン-2)
	淡明細胞型腎細胞癌(高リスク)	イピリムマブ+ニボルマブ併用, ペムブロリズマブ+アキシチニブ併用, ニボルマブ+カボザンチニブ併用 , ペムブロリズマブ+レンパチニブ併用 , アベルマブ+アキシチニブ併用, カボザンチニブ(スニチニブ, テムシロリムス)
	非淡明細胞癌	スニチニブ, テムシロリムス
二次治療	チロシンキナーゼ阻害薬後	ニボルマブ, カボザンチニブ, アキシチニブ (エベロリムス, ソラフェニブ)
	サイトカイン療法後	アキシチニブ, ソラフェニブ(スニチニブ, パゾパニブ)
	mTOR阻害薬後	臨床試験等
三次治療	チロシンキナーゼ阻害薬2剤後	ニボルマブ, カボザンチニブ(エベロリムス)
	チロシンキナーゼ阻害薬/ mTOR阻害薬後	ソラフェニブ, アキシチニブ(スニチニブ, パゾパニブ)
	その他	臨床試験等

昨年小改訂が行われ, Nivo+Cabo, Pem+Lenが追加記載された。

転移性腎細胞癌 NCCNガイドライン 2024 Ver.1

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in certain circumstances
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab(category 1) • Cabozantinib + nivolumab (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab • Cabozantinib (category 2B) • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Active surveillance • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2 (category 2B)
Intermediate Poor	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + pembrolizumab (category 1) • Cabozantinib + nivolumab (category 1) • Ipilimumab + nivolumab (category 1) • Lenvatinib + pembrolizumab (category 1) • Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + avelumab • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 2B) • High-dose IL-2 (category 3) • Temsirolimus (category 3)

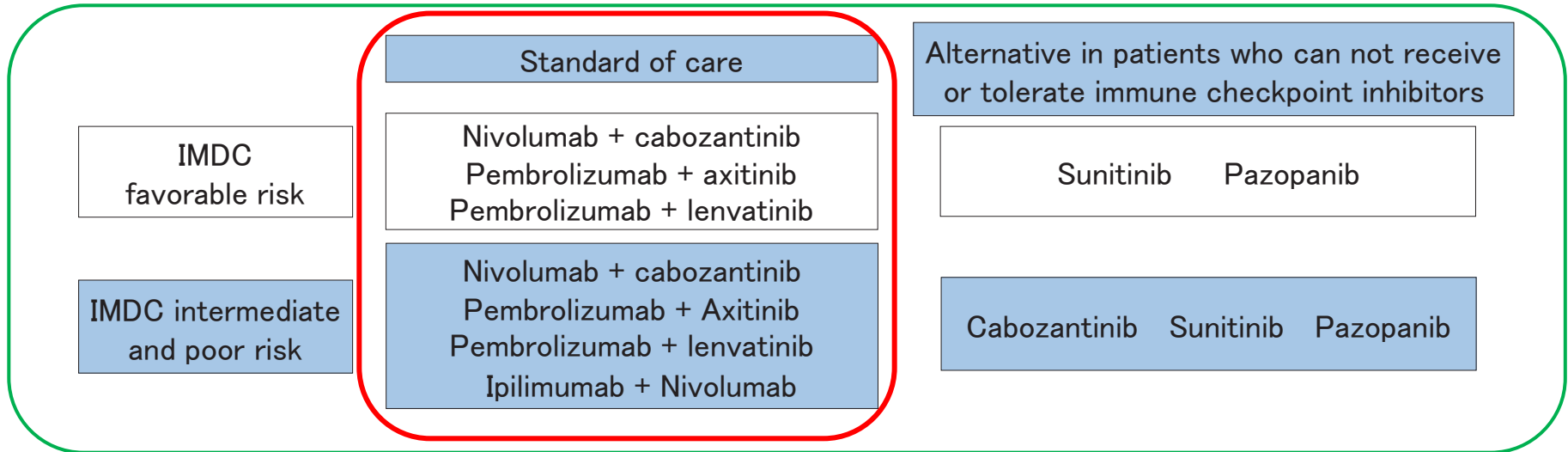
SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
IO therapy history status	Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in Certain Circumstances
IO Therapy Naïve	<ul style="list-style-type: none"> • None 	<ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinib • Nivolumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Everolimus • Pazopanib • Sunitinib
Prior IO Therapy	<ul style="list-style-type: none"> • None 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib • Sunitinib • Everolimus

※本邦未承認のレジメンは除く

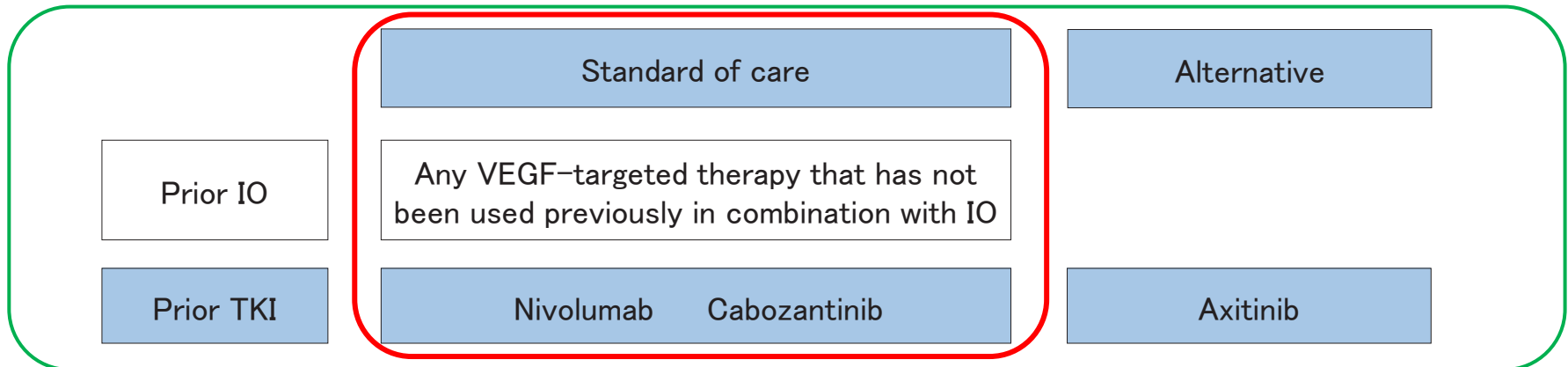
**全てのrisk groupの1st line治療で、IOを用いた併用療法が推奨。
2nd lineは、IOを用いた治療をしているかどうかで変わる。**

EAUガイドライン 2023

・ The treatment of first-line in clear-cell metastatic renal cancer



・ Guidelines Recommendations for later-line therapy



※本邦未承認のレジメンは除く

1st line治療はIOを用いた併用療法が推奨.

2nd lineは、IO後ならTKI, TKI後ならNivolumabかCabozantinib.

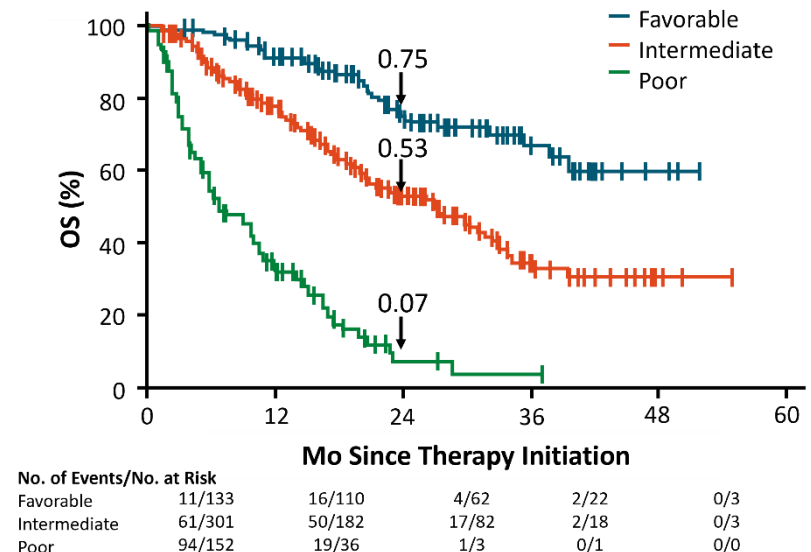
- 一次治療では、すべてのリスクグループでIOを用いた併用療法が推奨。
- IMDCリスク分類はFavorable, Intermediate, Poorの3グループに分けられるが、Favorableと、Intermediate/Poorの2つで治療レジメンを変えている。
- IO併用療法は、一次治療のみに認められている。

IMDCリスク分類

予後と関連する6つの項目 (予後予測因子)	あてはまる項目の数に応じた予後予測分類		
	0項目	1または2項目	3項目以上
(1) 初診時から治療開始まで1年未満 (2) Karnofskyの一般全身状態スコア(KPS)が80%未満※ (3) 貧血 (4) 補正カルシウム値の上昇 (5) 好中球数の増加 (6) 血小板数の増加	低リスク (Favorable risk)	中リスク (Intermediate risk)	高リスク (Poor risk)

生存期間の中央値: 43か月 23か月 8か月

リスク別全生存率



リスク分類と、年齢や全身状態から治療方針を判断。

本邦における一次治療の選択肢

Favorable



- PEM + AXI
- AVE + AXI
- NIVO + CABO
- PEM + LEN
- TKI単剤

Intermediate
Poor



- NIVO + IPI
- PEM + AXI
- AVE + AXI
- NIVO + CABO
- PEM + LEN



バイオマーカーがないため、どの治療レジメンを選択するかは臨床医の判断に委ねられている。

mRCCに対する1st line IO併用療法の各試験における結果

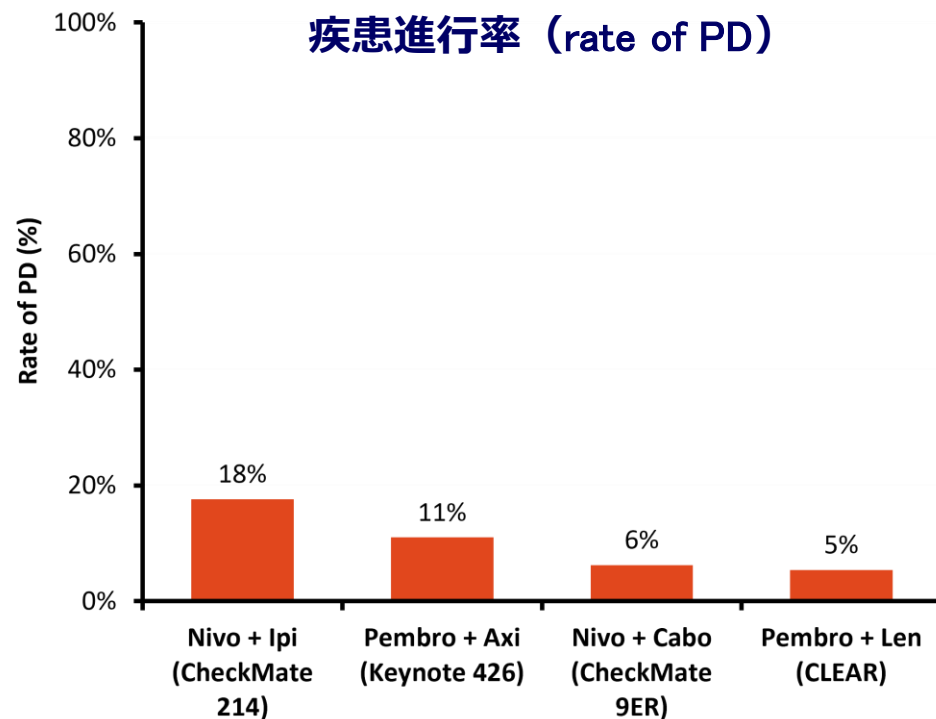
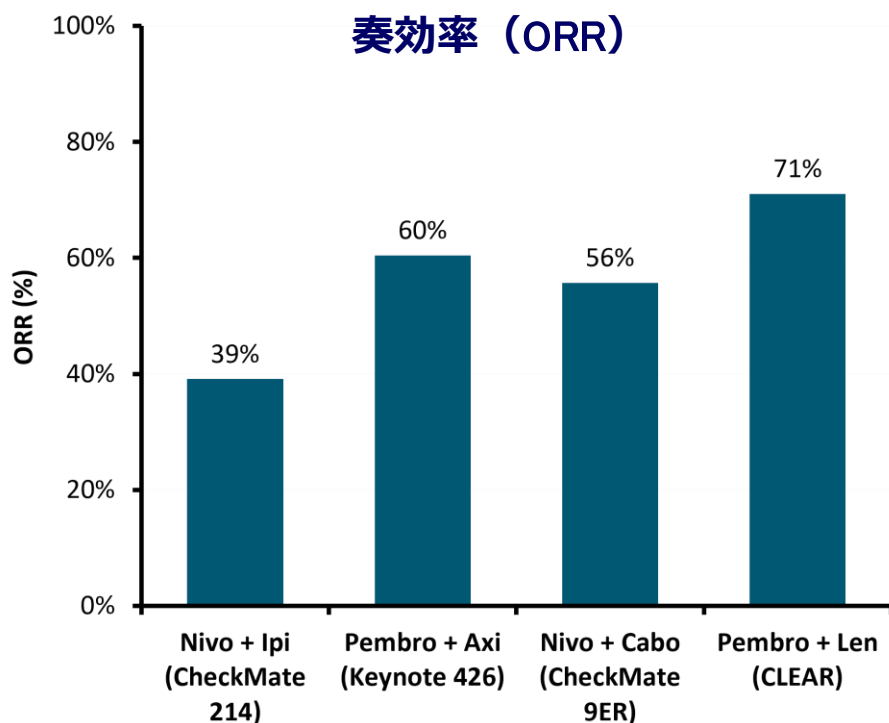
	CheckMate 214* ¹ Ipi/Nivo (N = 1096)	KEYNOTE-426 ^{2,3} Axi/Pembro (N = 861)	CheckMate 9ER ⁴ Cabo/Nivo (N = 651)	CLEAR ^{5,6} Len/Pembro (N = 1069)
Median PFS, mo HR (95% CI)	12.3 0.86 (0.73-1.01)	15.7 0.69 (0.59-0.81)	16.6 0.58 (0.48-0.71)	23.9 0.47 (0.38-0.57)
Median OS, mo HR (95% CI)	55.7 0.72 (0.62-0.85)	47.2 0.84 (0.71-0.99)	49.5 0.70 (0.56-0.87)	53.7 0.79 (0.63-0.99)
ORR, % CR, %	42 12	61 12	56 12	71 18
Sarcomatoid Features, %	13	12	11.5	7.9
AEs leading to d/c	23	10.7	7	37.2
IMDC Risk, % Favorable Intermediate Poor	23 61 17	32 55 13	23 58 20	31 59 9
Median follow-up, mo	67.7	67	44.0	48

※全ての試験で対象はSunitinibであるが、異なる試験であり患者背景が異なるため参考程度

ORR/CRの割合は、Len+Pemが最も高い。

しかし、継続不可となった有害事象の割合も最も高い。

各試験のITT集団における奏効率と疾患進行率



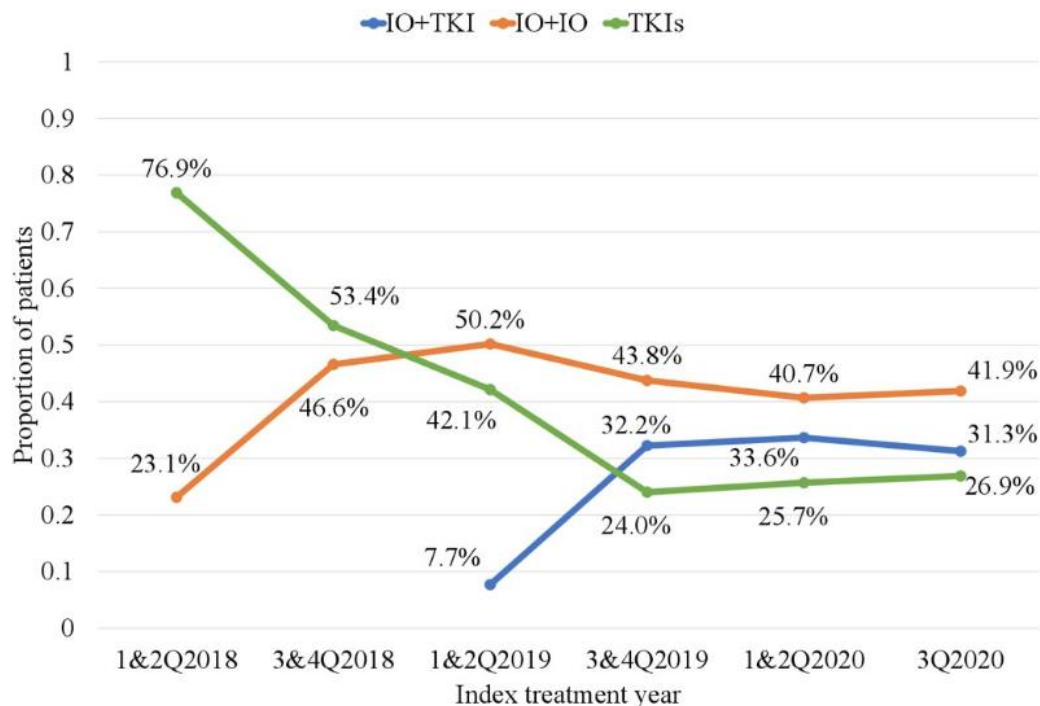
※異なる試験の比較であり、患者背景が異なるため参考程度

各試験の背景が異なるため単純比較は出来ないが、N+IはORRが最も低くPD率が高い。どの患者さんに効果があるか、投与前に予測ができない。

Real-World Assessment of Changing Treatment Patterns and Sequence for Patients With Metastatic RCC in the First-Line Setting

Shah, Neil J, et al.

リアルワールドにおけるmRCC 1st lineの治療選択の割合 (n=1,538)



- ・ 2020年第3四半期では、IO+IOが42%で最多
- ・ 2nd lineへ移行した割合: 35%
- ・ 3rd lineへ移行した割合: 12%



1st lineと2nd lineの治療戦略を組み立てることが重要!

新たなIO+TKIレジメンが増えたことで今後割合が変わる可能性

各試験の治療関連有害事象 (trAE) と高容量ステロイド使用率

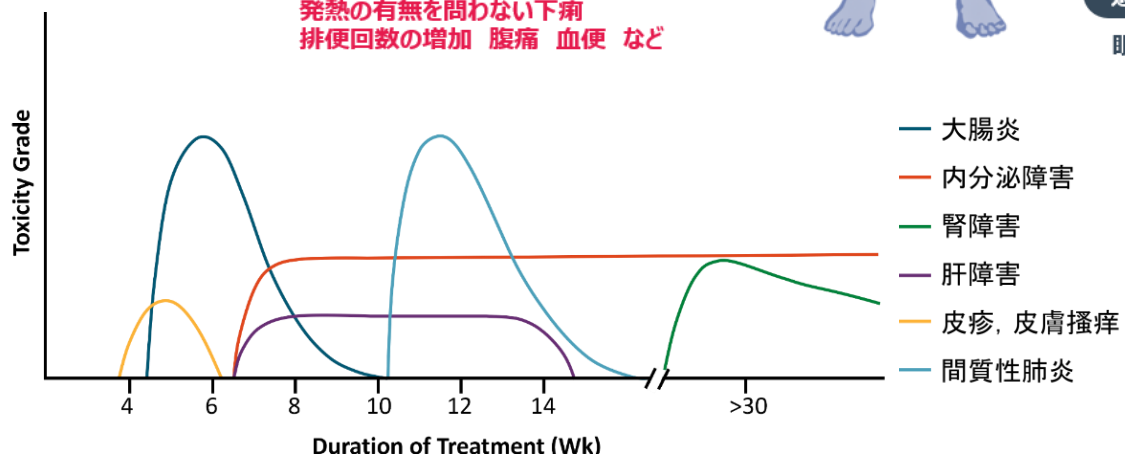
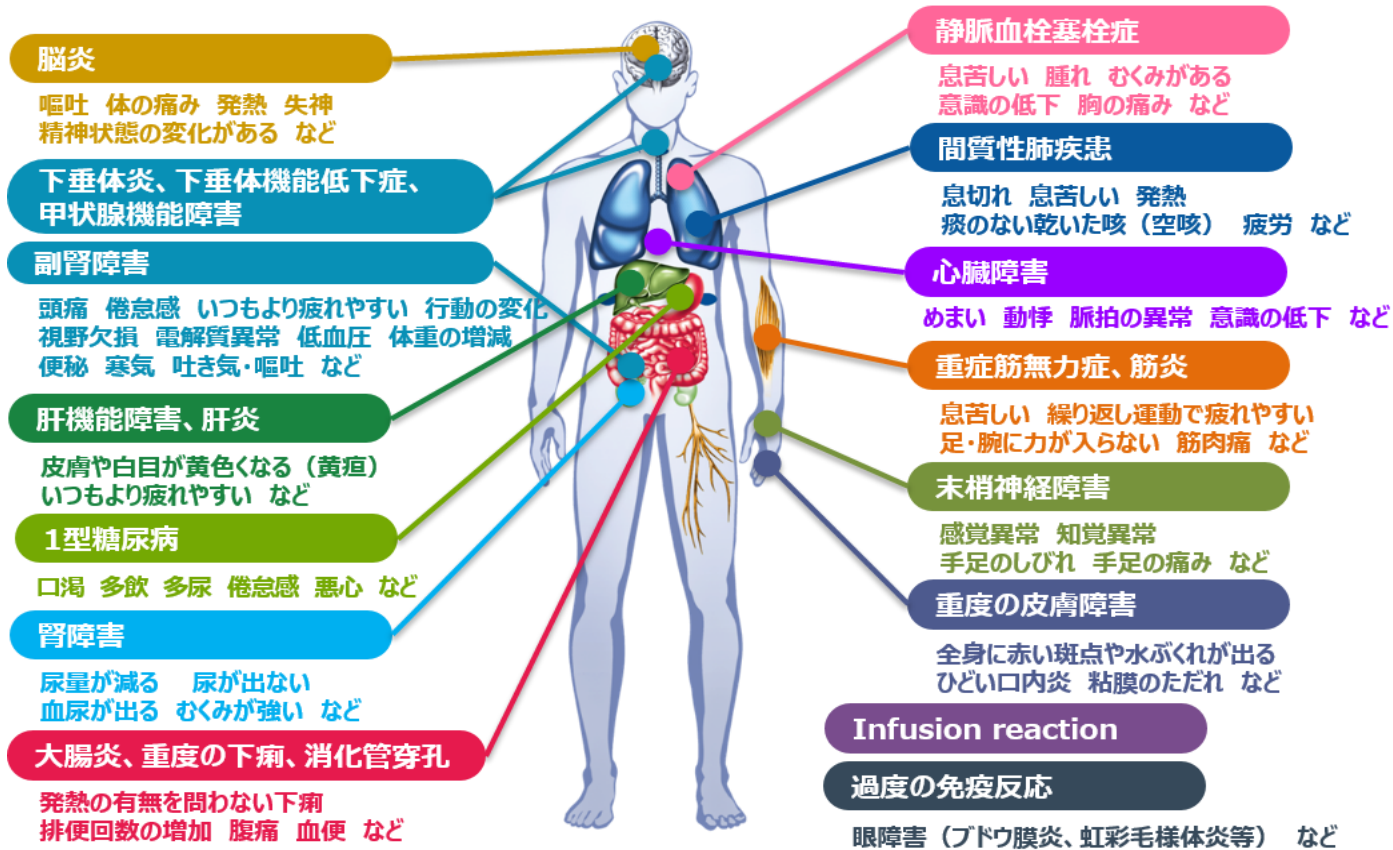
		trAE Grade ≥3 (%)	Treatment-Related Deaths (%)	AE-Associated Discontinuation (%)	Prednisone ≥ 40mg (%)
CheckMate 214	ipilimumab + nivolumab	49	1.5	23**	29
Keynote 426	pembrolizumab + axitinib	67	0.9	31*/11**	27
JAVELIN renal 101	avelumab + axitinib	57	0.7	23*/7.6**	11
CheckMate 9ER	nivolumab + cabozantinib	61	0.3	15*/3.1**	19
CLEAR	pembrolizumab + lenvatinib	72	1.1	37*/13**	15

* 1剤の継続不可 **2剤の継続不可

Pem+LenはG3以上の治療関連有害事象およびAEによる薬剤中止が多い。

Ave+Axiは高容量ステロイド使用率が低い。

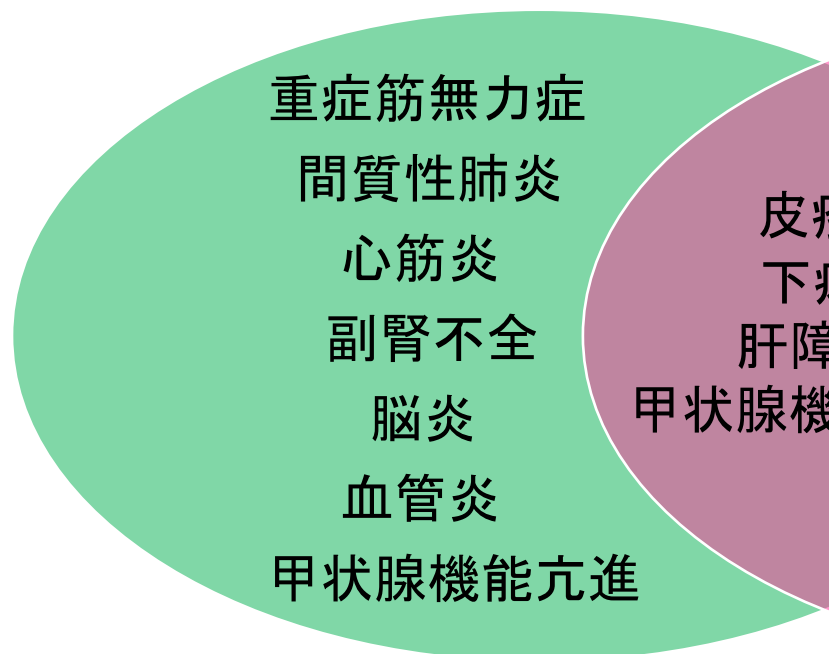
IOによる免疫関連有害事象(irAE)とその発現時期



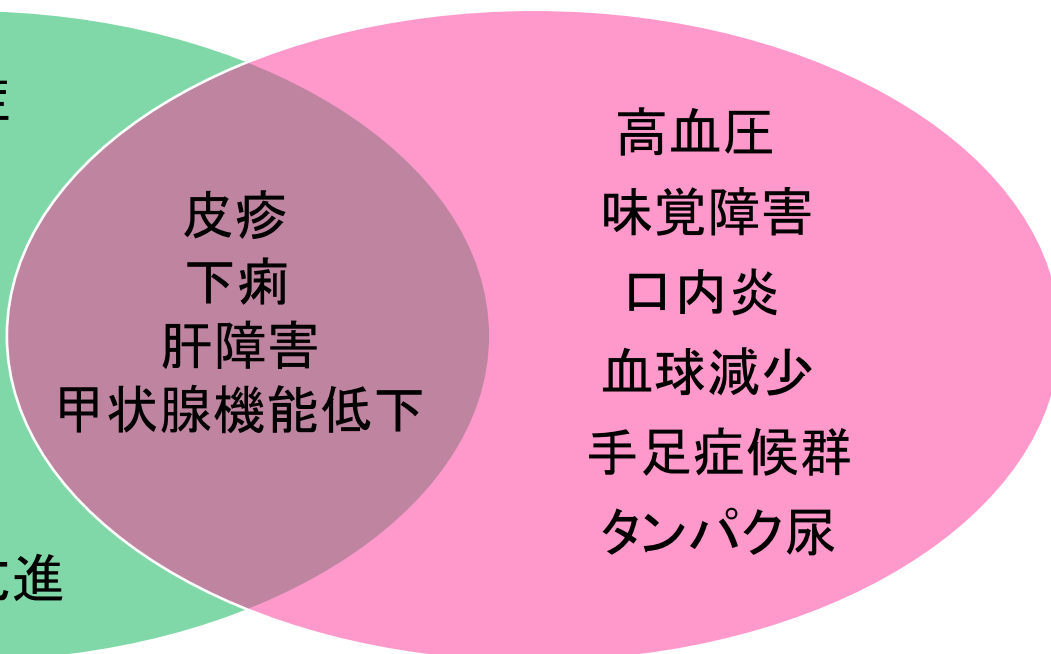
症状が多岐に渡り、いつ何が
生じるかがわからない。
本人はもちろん、家族やかかり
つけ医など、患者を取り巻く
医療スタッフにも周知が必要。

10-TKI併用療法における有害事象プロファイル

免疫チェックポイント阻害薬 による有害事象



分子標的薬による 有害事象



TKIの消失半減期:

レンバチニブ : 35.4時間
アキシチニブ : 5-6時間
カボザンチニブ : 111時間

有害事象が出た場合:

まずTKIを中止して改善するかを判断.
アキシチニブは半減期が短く, どちらの
AEなのかを早期に判断しやすい.

福岡大学におけるリスク分類別の薬物治療(逐次治療)

IMDC	1 st line	2 nd line	3 rd line
Favorable risk	Pem+Len Pem+Axi Ave+Axi 75歳以上, 併存疾患	Cabo 腫瘍量多い, 多発骨転移 Axi	Any TKIs Nivo 1 st Aveの症例
	Pazo IO不適	Cabo 腫瘍量多い, 多発骨転移 Axi	Any TKIs
Intermediate risk	Nivo+Ipi PS良好, CRP高値, Sarcomatoid Pem+Len Pem+Axi Ave+Axi 75歳以上, 併存疾患	Cabo	Any TKIs Nivo 1 st Aveの症例
	Pazo Cabo IO不適	Cabo Axi	Any TKIs
Poor risk	Nivo+Ipi Pem+Len	Cabo	Any TKIs
	Cabo IO不適	Axi	

淡明細胞癌以外 / presurgical症例の薬物治療

NCCNガイドライン 2024 Ver.1

SYSTEMIC THERAPY FOR NON-CLEAR CELL HISTOLOGY		
Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none">• Clinical trial• Cabozantinib	<ul style="list-style-type: none">• Nivolumab• Nivolumab + cabozantinib• Sunitinib	<ul style="list-style-type: none">• Axitinib• Everolimus• Ipilimumab + nivolumab• Pazopanib

※本邦では未承認のレジメンは除く

当院では、Non-clearの症例においても1st line治療では、IOを用いた併用療法を行う。基本的にはNivo+Caboを選択。

presurgicalの症例についての薬剤選択：

腫瘍の周囲浸潤が疑われる症例，下大静脈腫瘍塞栓がある症例，微小転移があるが，薬物治療先行でsurgical CRを狙えそうな症例

有害事象の原因が特定しやすく，術前のwash outの早いAxiの入ったレジメンを考慮。

→ Ave+Axi , Pem+Axi

Intermediate/Poorの一次治療 どちらを選ぶか？

治療の確実性

IO + TKI



治療効果の永続性



Nivo + Ipi

- 初回奏功確認まで時間的余裕が無い
- 重篤なirAEを避けたい
- 有症状
- PS不良
- IrAE管理が難しい

- 若年症例
- Sarcomatoid
- PS良好
- CRP高値

その他にも、家族環境や性格、理解度、治療に対する意思・希望を総合的に勘案し、患者さんと一緒に治療のゴールを設定する必要がある。

治療効果と治療継続性の両立ができる治療レジメンを選択する！

レンバチニブについて

適応疾患：

甲状腺癌，胸腺癌，子宮体癌，腎細胞癌，肝細胞癌

効能又は効果	用法及び用量
根治切除不能な甲状腺癌 切除不能な胸腺癌	成人にはレンバチニブとして1日1回24mgを経口投与する
がん化学療法後に増悪した切除不能な 進行・再発の子宮体癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	ペムブロリズマブとの併用において、成人にはレンバチニブとして1日1回20mgを経口投与する
切除不能な肝細胞癌	成人には体重にあわせてレンバチニブとして 体重60kg以上の場合は12mg、 <u>体重60kg未満の</u> <u>場合は8mg</u> を1日1回，経口投与する

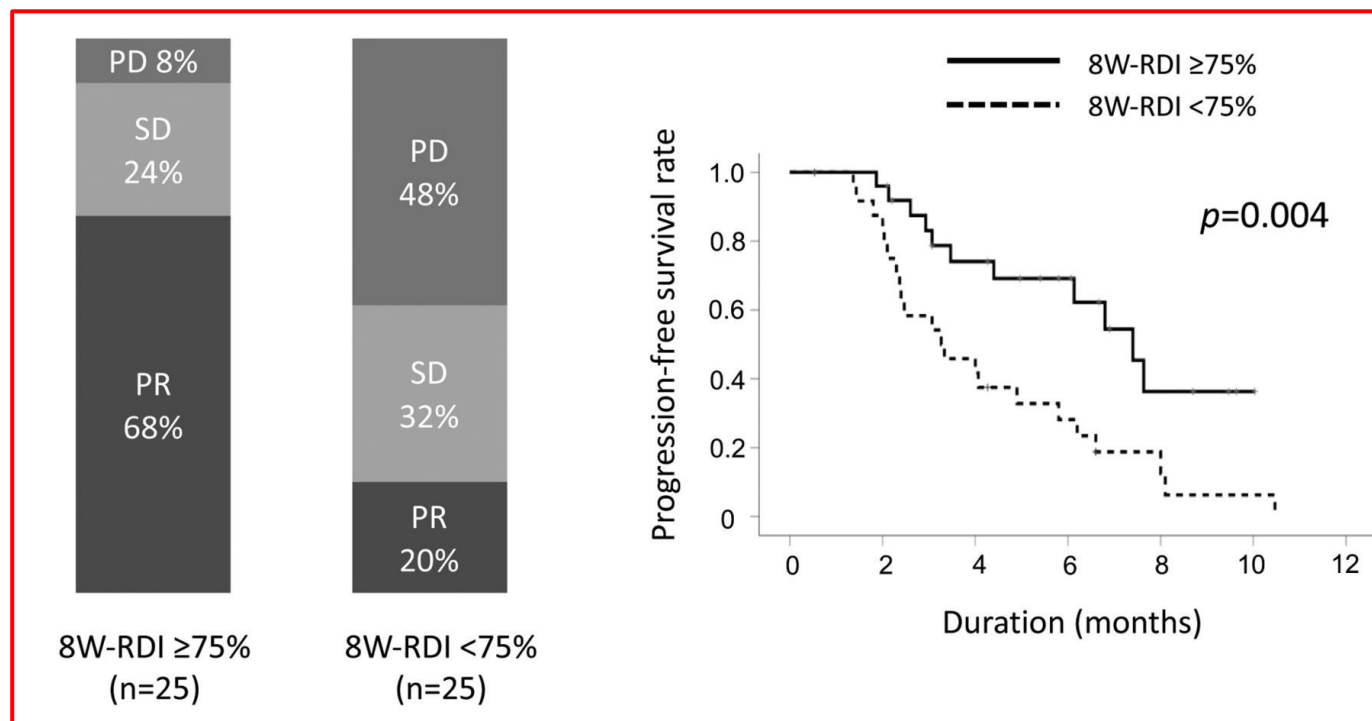
癌腫によって投与量がかなり異なる

肝臓におけるレンバチニブの効果と用量

Impact of Relative Dose Intensity of Early-phase Lenvatinib Treatment on Therapeutic Response in Hepatocellular Carcinoma

Takahashi et al. Anticancer Res.2019

レンバチニブ導入後8週時点での相対用量強度(RDI)による効果の比較



レンバチニブ導入後8週時点のRDIが75%以上だと良好な奏功が得られる。

レンバチニブの減量又は休薬に至った有害事象

第3回中間解析

CLEAR試験(KEYNOTE-581/307試験)

国際共同第Ⅲ相試験

例数(%)

	ペムプロリズマブ+ レンバチニブ併用群 (352例)
レンバチニブの減量又は休薬に至った有害事象*	298(84.7)
下痢	90(25.6)
高血圧	56(15.9)
蛋白尿	44(12.5)
食欲減退	41(11.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	37(10.5)
無力症	32(9.1)
疲労	31(8.8)
悪心	30(8.5)
リパーゼ増加	23(6.5)
口内炎	22(6.3)
嘔吐	21(6.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19(5.4)
アミラーゼ増加	19(5.4)
発疹	18(5.1)

	ペムプロリズマブ+ レンバチニブ併用群 (352例)
体重減少	16 (4.5)
腹痛	15 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (4.0)
血中クレアチニン増加	12 (3.4)
発熱	11 (3.1)
低ナトリウム血症	10 (2.8)
関節痛	10 (2.8)
甲状腺機能低下症	9 (2.6)
筋肉痛	9 (2.6)
呼吸困難	9 (2.6)
頭痛	8 (2.3)
膵炎	7 (2.0)
肺炎	7 (2.0)
好中球数減少	7 (2.0)
血小板数減少	7 (2.0)
高カリウム血症	7 (2.0)

非常に高い確率で、減量・休薬が必要。
 だが、奏効を得るためには高いRDIが必要。
 → 薬物治療に忍容性の高そうな症例を選択。
 基本的には若く、KPS100%の症例。

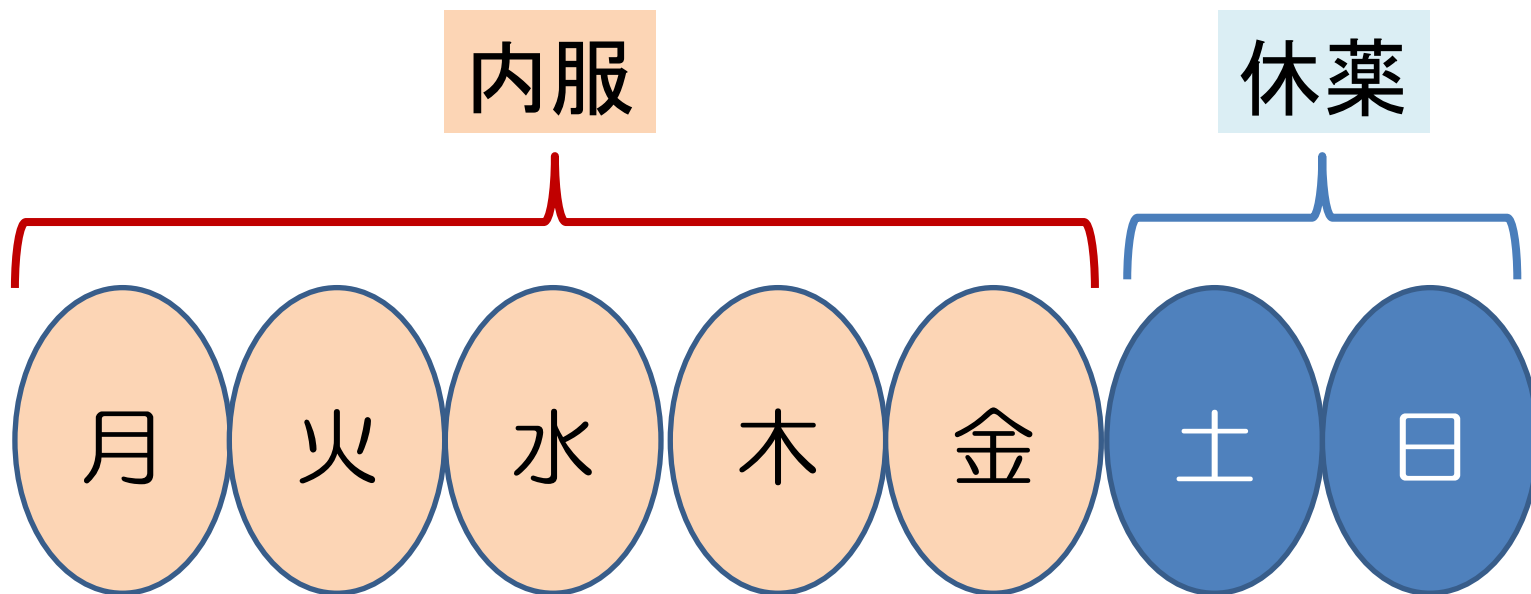
レンバチニブの用法及び用量に関連する注意は以下のとおりです(一部抜粋)。
 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋) <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>
 7.6 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて電子添文記載の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、1日1回14mg、10mg、8mg又は4mgに減量すること。

承認時評価資料:国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-581/E7080-307試験)

当院でのレンバチニブ投与の工夫 -Weekends off法-

Weekends off法: 5投2休

レンバチニブの半減期: 35.4時間



$$\text{RDI} = \frac{20 \text{ mg} \times 5}{20 \text{ mg} \times 7} = 71.4\%$$

2日間の休薬を挟むとレンバチニブはwash outされる。
倦怠感等のAEが軽減でき、翌週の治療意欲にも繋がる。
14mg(1段階減量)連日投与よりも、高いRDIが維持できる。

カボザンチニブの副作用による減量・休薬(海外第3相)

海外第3相他施設共同ランダム化非盲検試験: METEOR試験

全ての副作用の発現頻度: 97%

※添付文書上での推奨開始用量は60mgです

n(%)	カボザンチニブ群 (n=331)	エベロリムス群 (n=322)
投与期間(週)(中央値)	36	19
平均1日投与量(mg)(中央値)	42.8	9.1
用量強度(%)(中央値)	71.4	89.8
減量の実施(n, (%))	<u>211(64)</u>	80(25)
2段階減量を実施(n, (%))	81(25)	6(1.9)
有害事象による休薬(n, (%))	<u>245(74)</u>	195(61)
初回の休薬までの期間(日)(中央値)	42	50

(データカットオフ日:2016年10月2日)

カボザンチニブの副作用による減量は64%, 休薬は74%,
平均1日投与量は42.8mgにとどまっている.

カボザンチニブの副作用による減量・休薬(国内第2相)

国内第2相非盲検単群試験: Cabozantinib-2001試験

全ての副作用の発現頻度: 97.1%

※添付文書上での推奨開始用量は60mgです

n=35

治療継続期間(週)(中央値)	27.0
平均1日投与量(mg)(中央値)	26.0
Dose intensity(%) (中央値)	43.4
有害事象による投与中止*: n(%)	2(5.7)
有害事象による減量: n(%)	<u>30(85.7)</u>
有害事象による休薬: n(%)	<u>27(77.1)</u>
有害事象による用量調整(減量又は休薬): n(%)	<u>32(91.4)</u>

*腎細胞癌との因果関係がないと判断された有害事象: 胃瘵1例, 蛋白尿1例

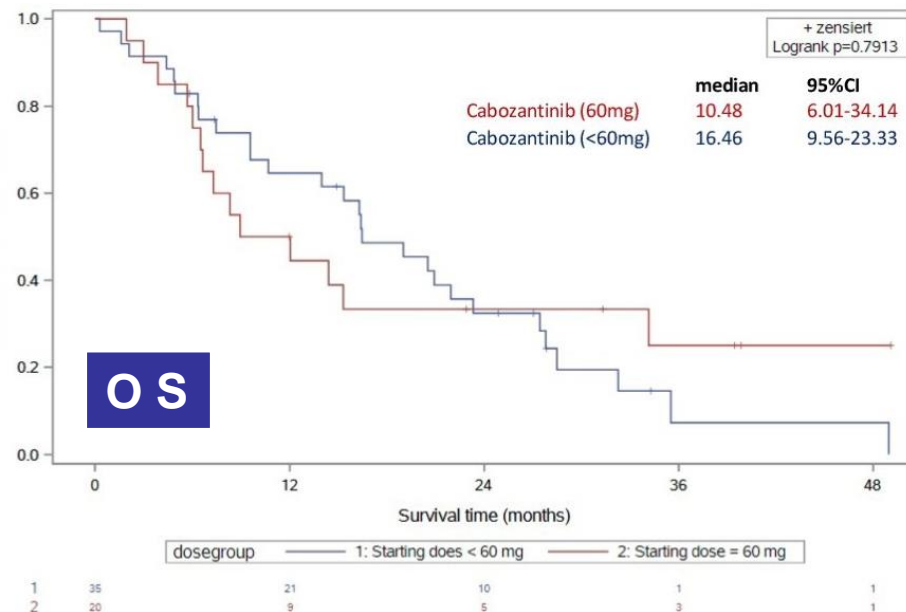
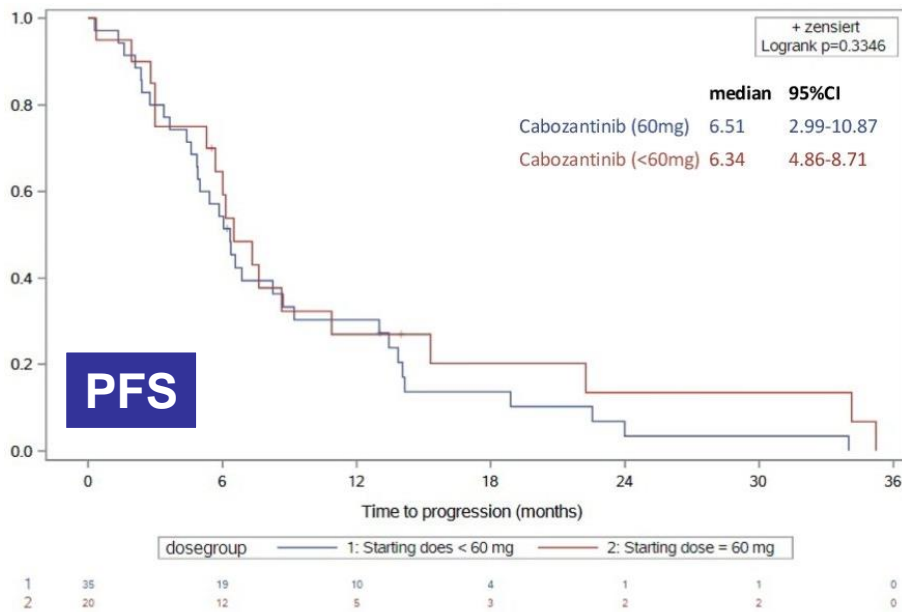
(データカットオフ日: 2018年10月23日)

日本人集団では, カボザンチニブの副作用による減量は85.7%, 休薬は77.1%, 用量調整を要した症例割合は91.4%と非常に効率.

Final analysis of a non-interventional study on cabozantinib in patients with advanced renal cell carcinoma after prior checkpoint inhibitor therapy (CaboCHECK).

Viktor Grünwald, et al.

IO後にカボザンチニブを60mgで開始した群と減量して開始した群の比較



60mg群と減量群では、PFS、OSに有意差は無かった。

当院では、カボザンチニブの開始doseは40mg/日に設定。

まとめ

- どのリスクグループにおいても、推奨レジメンが複数あり、どの治療を選択するかは臨床医の判断に委ねられている。
- IO-IOなのかIO-TKIなのかを症例ごとに判断しなければならないが、選択基軸となるバイオマーカーは存在しない。
- 個々の患者さんの治療目的・ゴールをどこに設定するか、どの治療法でどの用量だったら継続できるかということも、治療選択を決定する上で重要である。

各臨床試験のデータ

Cabozantinib+Nivolumab (CheckMate 9ER)

進行性・転移性淡明細胞型
腎細胞癌患者

- IMDCリスク分類の全カテゴリー
- KPSスコア \geq 70%
- 測定可能病変あり (RECISTガイドライン第1.1版)
- 進行性(治癒切除又は放射線療法の適応なし)又は転移性(American Joint Committee on Cancer IV期)の患者
- 腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない患者

ランダム化
1:1
(N=651)

カボザンチニブ
+ニボルマブ群(N=323)

カボザンチニブ:40 mg/日、経口
+
ニボルマブ:240 mg、
2週間に1回、静脈内投与

層別因子

- IMDCリスク分類
- 地域(米国/カナダ/西欧/北欧 vs その他の地域)
- 腫瘍のPD-L1発現

スニチニブ群(N=328)
50 mg/日、経口
4週間投与、2週間休薬

• 有効性評価^a:

腫瘍縮小効果
(RECISTガイドライン第1.1版):

CT又はMRI検査

60週目まで:ベースライン時、ランダム化から12週目、それ以降は6週ごと

60週目以降:12週ごと

• 安全性評価^b:

有害事象をMedDRA第22.1版を用いて読み替え、重症度をNCI CTCAE第4.0版を用いて評価

a: ITT解析対象集団:ランダム化されたすべての患者

b: 安全性解析対象集団:1回以上治験薬の投与を受けたすべての患者

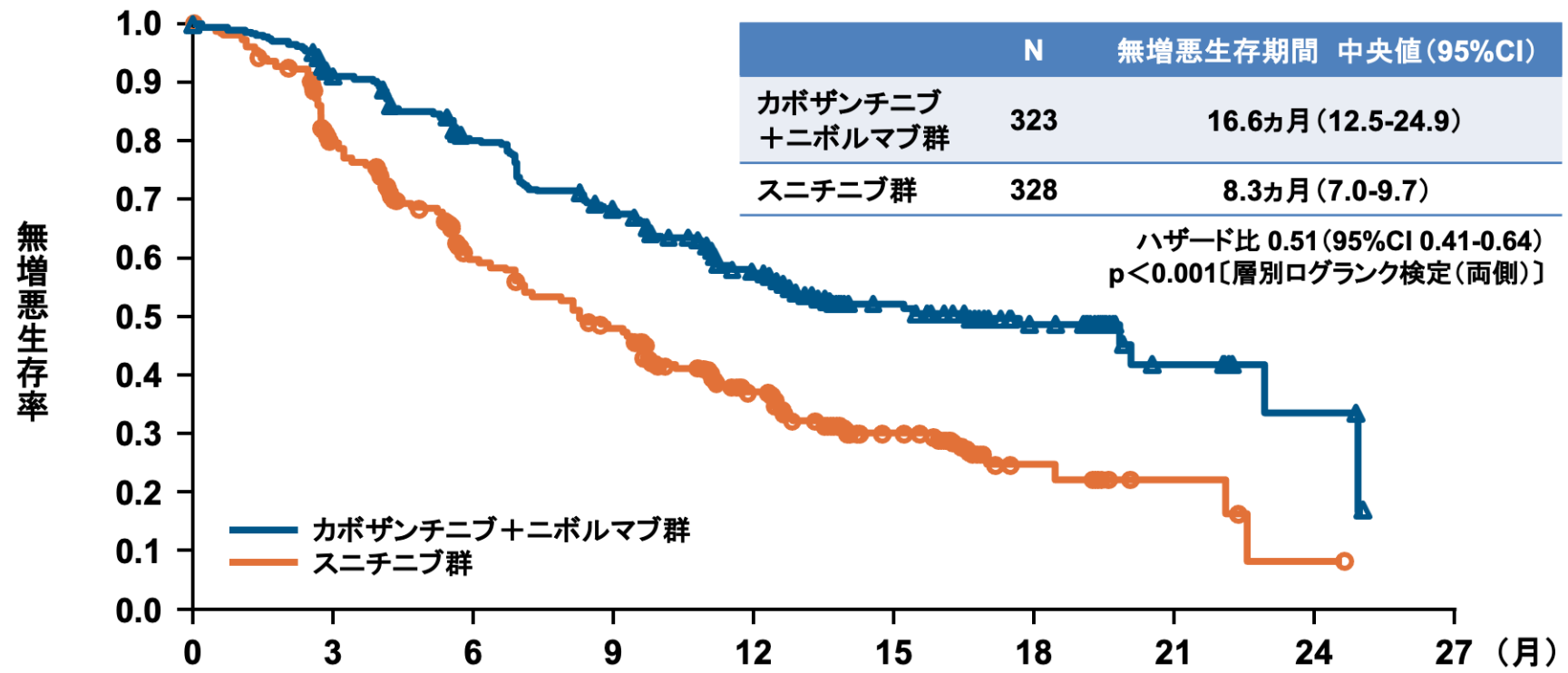
• 主要評価項目:無増悪生存期間(BICR判定)

• 副次評価項目:全生存期間、奏効率(BICR判定)、安全性及び忍容性

注:本治験開始時にはカボザンチニブ、ニボルマブ、イピリムマブの3剤を併用する投与群も設定されていたが、試験中に治験実施計画書が改訂され、その群へのランダム化は中止された。

主要評価項目: 無増悪生存期間(PFS)

ITT解析対象集団



症例数 (at risk数)	期間 (月)									
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
カボザンチニブ + ニボルマブ群	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0
スニチニブ群	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0

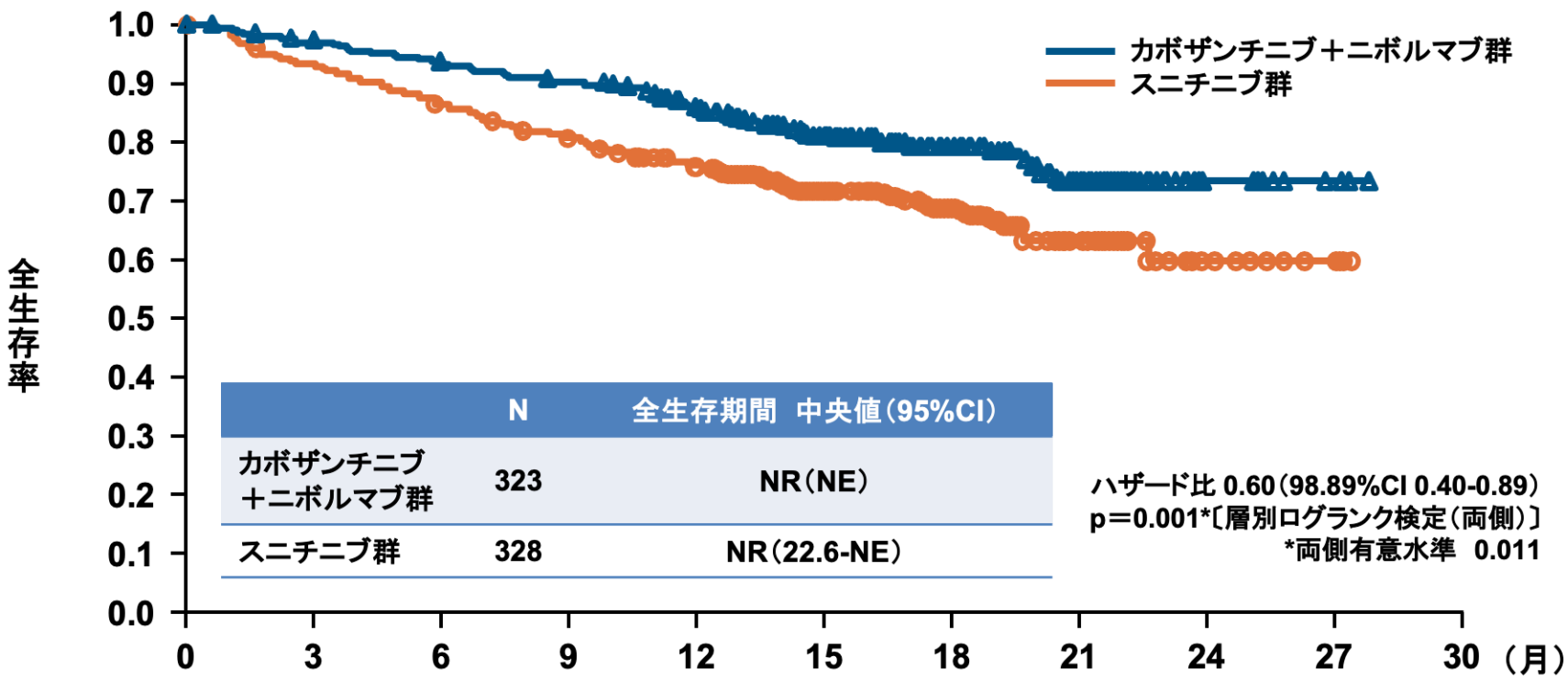
(データカットオフ日: 2020年2月12日)

BICR: 盲検下独立中央審査

Choueiri TK, et al. N Engl J Med. 2021; 384(9): 829-841.

副次評価項目: 全生存期間(OS)

ITT解析対象集団



	N	全生存期間 中央値 (95%CI)
カボザンチニブ +ニボルマブ群	323	NR (NE)
スニチニブ群	328	NR (22.6-NE)

ハザード比 0.60 (98.89%CI 0.40-0.89)
 p=0.001*[層別ログランク検定(両側)]
 *両側有意水準 0.011

症例数 (at risk数)	期間 (データカットオフ日: 2020年2月12日)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
カボザンチニブ +ニボルマブ群	323	308	295	283	259	184	106	55	11	3	0
スニチニブ群	328	296	273	253	223	154	83	36	10	3	0

NE: 推定不能、NR: 未到達

Choueiri TK, et al. N Engl J Med. 2021; 384(9): 829-841.

・ Median follow up: 18.1ヵ月

副次評価項目: 奏効率(BICR判定)

その他の評価項目: 奏効期間、奏効に至るまでの期間(BICR判定)

ITT解析対象集団

	カボザンチニブ+ニボルマブ群 N=323	スニチニブ群 N=328
完全奏効+部分奏効、n	180	89
奏効率、%(95%CI)	55.7 (50.1-61.2)	27.1 (22.4-32.3)
群間差、%(95%CI)	28.6 (21.7-35.6)	
p値 ^a	<0.0001	
オッズ比 ^b (95%CI)	3.52 (2.51-4.95)	
最良総合効果、n(%)		
完全奏効	26 (8.0)	15 (4.6)
部分奏効	154 (47.7)	74 (22.6)
安定	104 (32.2)	138 (42.1)
病勢進行	18 (5.6)	45 (13.7)
評価不能	21 (6.5)	55 (16.8)
報告なし	0	1 (0.3)
奏効期間の中央値、月(95%CI)	20.17 (17.31-NE)	11.47 (8.31-18.43)
奏効に至るまでの期間の中央値、月(最小値-最大値)	2.83 (1.0-19.4)	4.17 (1.7-12.3)

^a 層別Cochran-Mantel-Haenszel検定。

^b Mantel-Haenszel法を用いたカボザンチニブ+ニボルマブ群のスニチニブ群に対する調整オッズ比。

BICR: 盲検下独立中央審査、ITT: intention-to-treat、NE: 推定不能

主要評価項目のサブグループ解析: 患者背景別の無増悪生存期間(BICR判定)

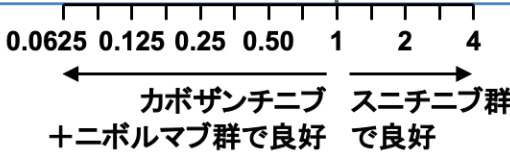
- 民族、性別、KPSスコア、IMDCリスク分類 -

ITT解析対象集団

	例数	イベント数/例数		ハザード比(95%CI)	
		カボザンチニブ +ニボルマブ群	スニチニブ群	カボザンチニブ+ニボルマブ群 vs スニチニブ群	
民族					
ヒスパニック又はラティーノ	77	19/38	34/39	0.38 (0.21-0.67)	
ヒスパニック又はラティーノ以外	300	62/149	83/151	0.43 (0.31-0.61)	
報告なし	274	63/136	74/138	0.68 (0.49-0.95)	
性別					
男性	481	108/249	136/232	0.48 (0.37-0.62)	
女性	170	36/74	55/96	0.61 (0.40-0.94)	
KPSスコア					
90-100	498	109/257	129/241	0.55 (0.43-0.71)	
90未満	151	35/66	62/85	0.44 (0.29-0.68)	
報告なし	2	0	0/2		
ベースライン時のIMDCリスク分類(IRT)					
Favorable: 0項目	146	30/74	35/72	0.62 (0.38-1.01)	
Intermediate: 1-2項目	376	82/188	108/188	0.54 (0.40-0.72)	
Poor: 3-6項目	129	32/61	48/68	0.37 (0.23-0.58)	
ベースライン時のIMDCリスク分類(CRF)					
Favorable: 0項目	147	30/74	35/73	0.60 (0.37-0.98)	
Intermediate: 1-2項目	375	83/189	108/186	0.54 (0.41-0.73)	
Poor: 3-6項目	128	31/60	48/68	0.36 (0.23-0.58)	
報告なし	1	0	0/1		

年齢、地域、人種及び性別以外のサブグループでは、患者数が10例未満の場合はハザード比を算出しない。

BICR: 盲検下独立中央審査、CRF: 症例報告書、IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium、IRT: interactive response technology、KPS: Karnofsky Performance Status



Pembrolizumab+Axitinib (Keynote-426)

対象

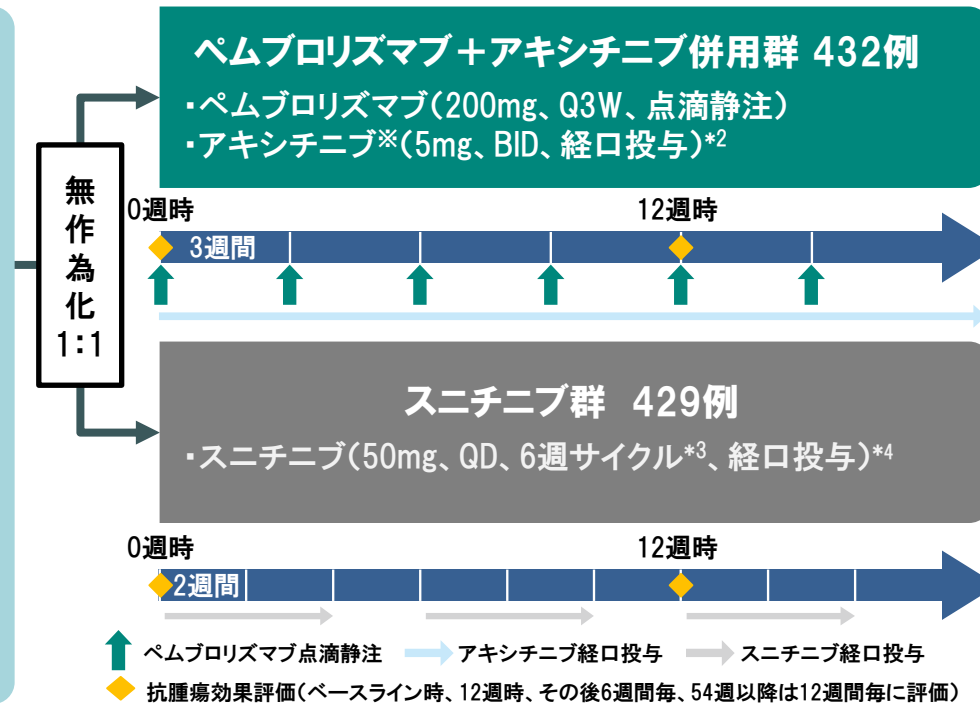
化学療法未治療の
局所進行性又は
転移性腎細胞癌患者
861例(日本人94例)

- ・ 淡明細胞型腎細胞癌
- ・ 全身化学療法歴なし
- ・ Karnofsky PS70以上
- ・ 測定可能病変を有する

層別因子

- ・ IMDCリスク分類*1
(favorable、intermediate、poor)
- ・ 地域(北米、西欧、その他)

方法



疾患進行、許容できない有害事象の発現、医師又は患者による中止決定まで投与を継続(ペムブロリズマブ投与は最大35サイクル)

抗腫瘍効果評価
ベースライン時、12週時、その後6週間毎、54週以降は12週間毎に評価

*1 IMDC(International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium)リスク分類:6つのリスク因子[Karnofsky PS80未満、初診から治療開始までの期間(本試験の無作為化までの期間)が1年未満、ヘモグロビン値が正常範囲の下限未満、補正血清カルシウム値が正常範囲の上限超、好中球絶対数が正常範囲の上限超、血小板数が正常範囲の上限超]で構成され、IMDCスコア0をfavorable、1-2をintermediate、3-6をpoorに分類 *2 安全性基準[5mg BIDが連続する2コース(6週間)以上忍容であり、Grade2を超えるアキシチニブの副作用が認められず、血圧が150/90mmHg以下に管理された場合]を満たす場合に7mg BID、同様の基準で10mg BIDへの増量、副作用管理を目的として3mg BID、2mg BIDへの減量を可能とした *3 4週間連日投与後、2週間休薬 *4 副作用管理を目的として各6週サイクルの最初の4週間は37.5mg QD、25mg QDへの減量を可能とした

※ アキシチニブの効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりです。

- 効能又は効果 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 用法及び用量 通常、成人にはアキシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回10mg1日2回まで増量できる。
- 用法及び用量に関連する注意 7.1 抗悪性腫瘍剤(サイトカイン製剤を含む)による治療歴のない患者に対しては、PD-1/PD-L1阻害剤と併用すること。 7.2 1回5mg1日2回、2週間連続投与し、本剤に忍容性が認められる場合には、1回7mg1日2回投与に増量することができる。連続2週間投与して本剤に忍容性が認められる場合には、更に最大1回10mg1日2回に増量することができる。 7.3 副作用がみられた場合は、必要に応じて、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合は、副作用の症状、重症度等に応じて、1回3mg1日2回、又は1回2mg1日2回に減量すること。

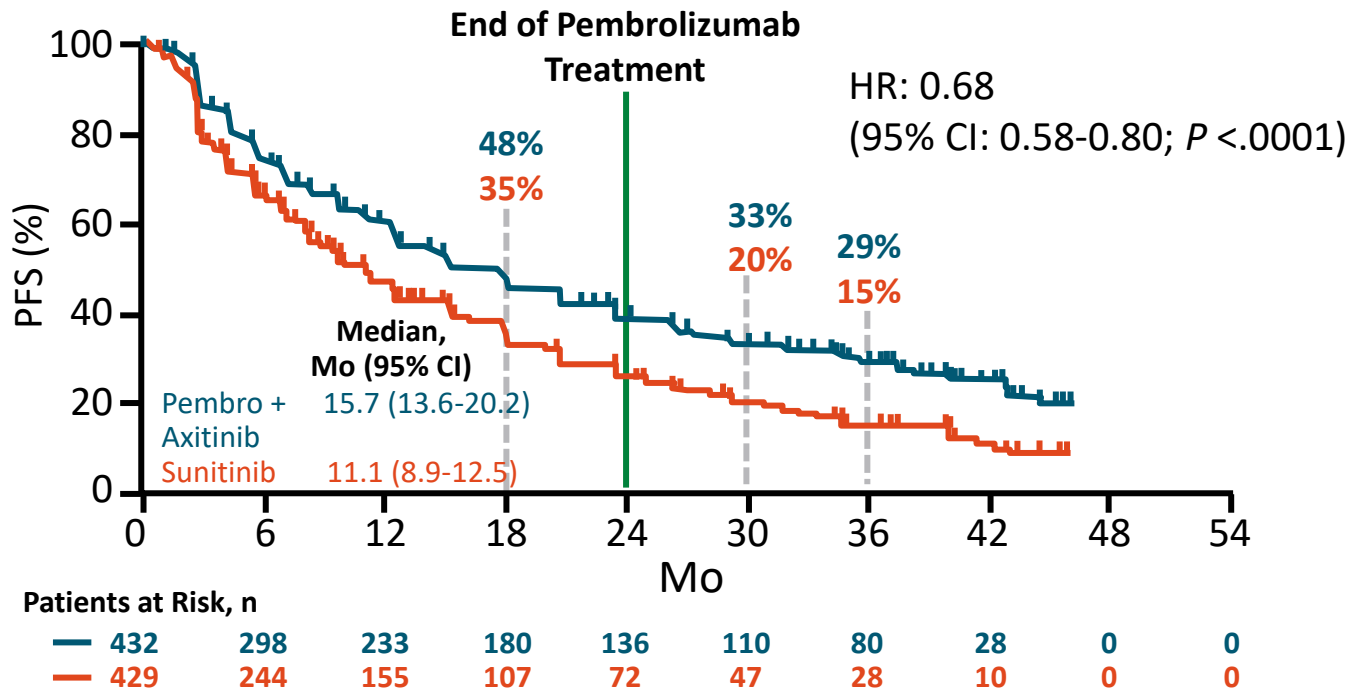
承認時評価資料:国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-426試験) Rini BI et al. *N Engl J Med* 2019; 380: 1116-1127

KEYNOTE-426試験はMSD社の資金提供により行われた。著者に同社から顧問料などを受領している者、MSD社員が含まれる。 Powles T et al. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1563-1573

Keynote-426 Final Analysis: 無増悪生存率

PFS

ITT Population



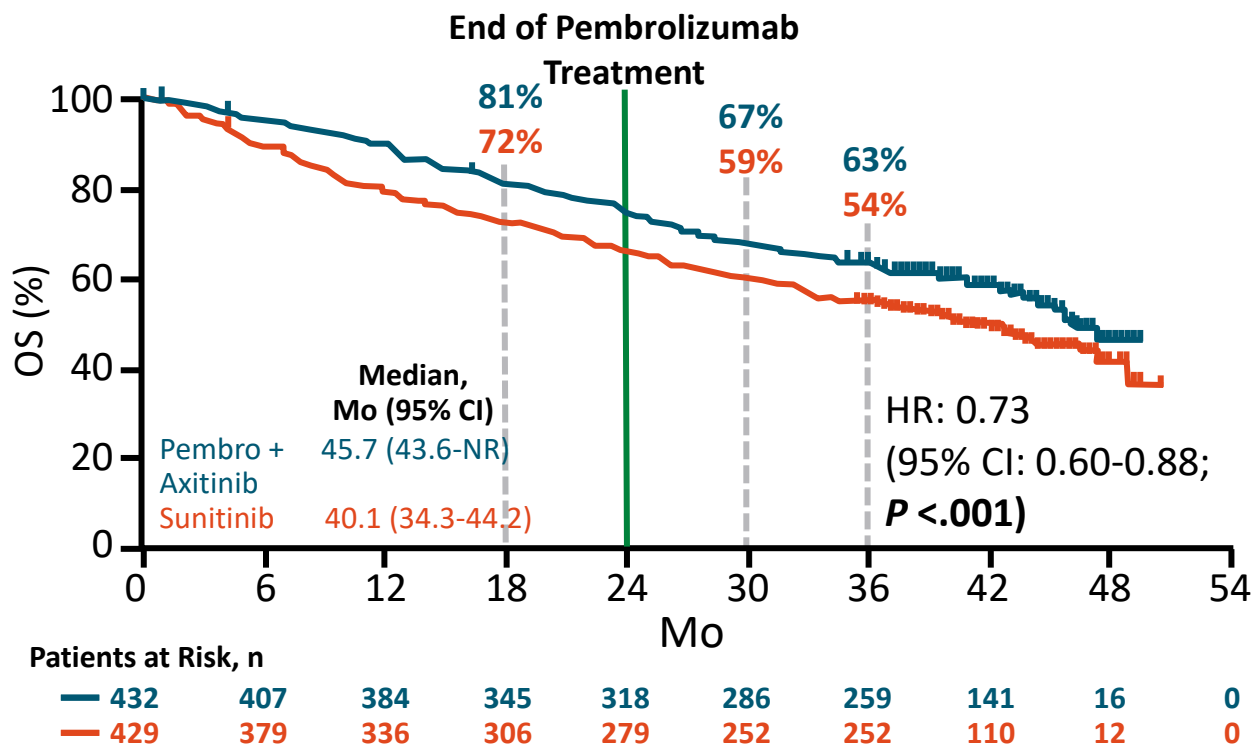
Data cutoff: January 11, 2021; **median follow up: 42.8 mos**

- Continuing tx: 14.5% with pembro + axi vs 9.4% with sunitinib
- Discontinued tx (most for radiographic PD): 81.4% with pembro + axi vs 90.6% with sunitinib

Keynote-426 Final Analysis: 全生存率

OS

ITT Population



PFS, OSどちらの評価項目においても、24カ月でペムブロリズマブを終了した後も2群間の差が維持されていた。

Keynote-426 Final Analysis: Response

Response (ITT Population)	Pembro + Axitinib (n = 432)	Sunitinib (n = 429)
ORR, % (95% CI)	60.4 (55.6-65.1)	39.6 (35.0-44.4)
<i>P</i> value*	<.0001	
Best response, n (%)		
▪ CR	43 (10)	15 (3.5)
▪ PR	218 (50.5)	155 (36.1)
▪ SD	99 (22.9)	152 (35.4)
▪ PD	49 (11.3)	73 (17.0)
▪ NE	7 (1.6)	6 (1.4)
▪ NA	16 (3.7)	28 (6.5)

*Nominal *P* values reported.

ORRが60.4%と高い, CRが10%に延長, PD率が低い

Keynote-426 Final Analysis: IMDCリスク別効果

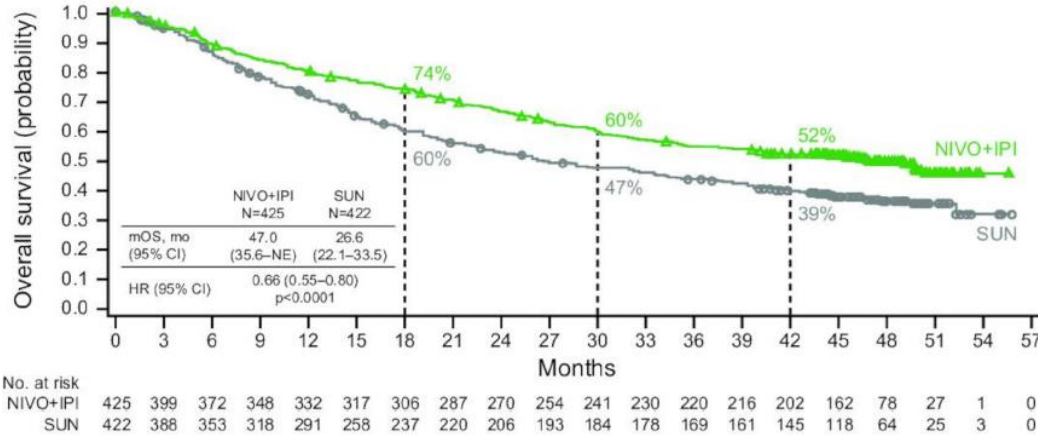
Outcome	ITT		Favorable Risk		Intermediate/Poor Risk	
	Pembro + Axitinib (n = 432)	Sunitinib (n = 429)	Pembro + Axitinib (n = 138)	Sunitinib (n = 131)	Pembro + Axitinib (n = 294)	Sunitinib (n = 298)
OS HR (95% CI)	0.73 (0.60-0.88)		1.17 (0.76-1.80)		0.64 (0.52-0.80)	
▪ 42-mo OS rate, %	57.5	48.5	72.3	73.0	50.6	37.6
PFS HR (95% CI)	0.68 (0.58-0.80)		0.76 (0.56-1.03)		0.67 (0.55-0.81)	
▪ Median PFS, mo	15.7	11.1	20.7	17.8	13.8	8.2
ORR, %	60.4	39.6	68.8	50.4	56.5	34.9
▪ CR, %	10.0	3.5	11.6	6.1	9.2	2.3
▪ PR, %	50.5	36.1	57.2	44.3	47.3	32.6

低リスク ; 全生存期間HR:1.17, 42か月OS : 併用群72.3%, スニチニブ群73.0%
中/高リスク ; 全生存期間HR:0.64, 42か月OS : 併用群50.6%, スニチニブ群37.6%

Ipilimumab+Nivolumab (CheckMate 214 update)

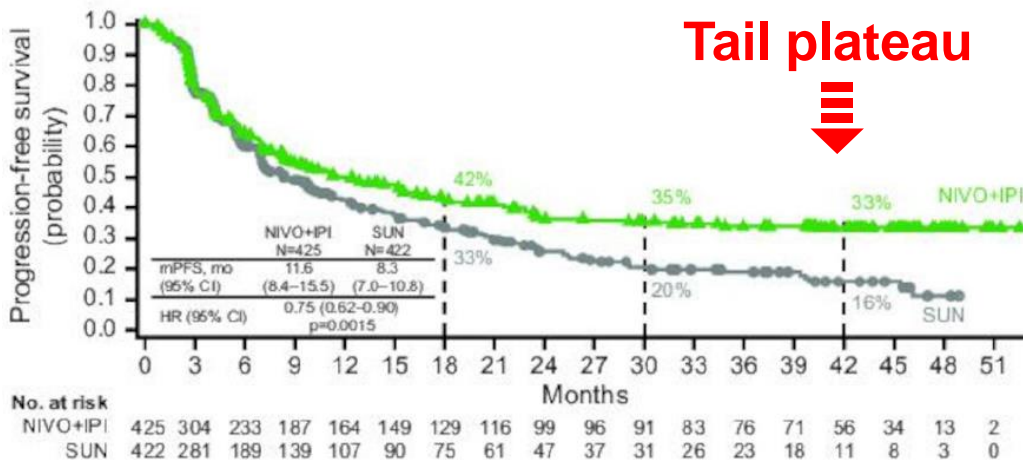
※ Intermediate/poor riskの症例が対象

OS



最少追跡期間	OS	Nivo+Ipi N=425	SUN N=422
17.5カ月	Median.mo	NR	26.0
	HR	0.63 (0.44-0.89)	
30カ月	Median.mo	NR	26.6
	HR	0.66 (0.54-0.80)	
42カ月	Median.mo	47.0	26.6
	HR	0.66 (0.55-0.80)	

PFS

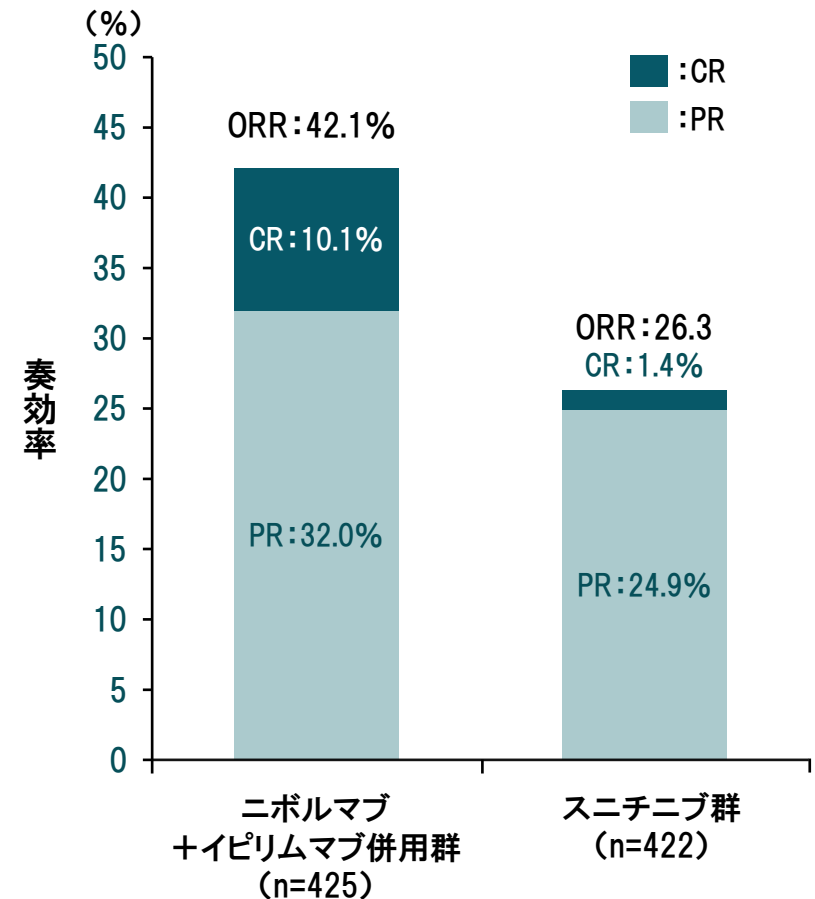


- IOを用いたコンビネーション治療の中では最も長期成績がある。
- **Durable response**
- Favorable riskではスニチニブに対する有用性は無い。

奏効率(ORR, フォローアップデータ) CheckMate 214 update

● ORR(IMDC Intermediate/Poorリスク集団、IRRC判定)

	IRRC判定	
	ニボルマブ +イピリムマブ併用群 (n=425)	スニチニブ群 (n=422)
確定奏効率 (ORR)、% [95% CI] ^{a)}	42.1 [37.4, 47.0]	26.3 [22.2, 30.8]
	P=0.0001 ^{c)}	
確定最良総合効果(BOR)、 例数(%)		
CR(完全奏効)	43 (10.1)	6 (1.4)
PR(部分奏効)	136 (32.0)	105 (24.9)
SD(安定)	130 (30.6)	187 (44.3)
PD(進行)	84 (19.8)	73 (17.3)
不明、報告なし	32 (7.5)	51 (12.1)
奏効に至るまでの期間 中央値(TTR) ^{※、b)} 、月 [IQR]	179例 2.8ヵ月 [2.7, 3.3]	111例 3.6ヵ月 [2.8, 5.6]
奏効継続例(CR+PR)	67.6% (121/179例)	52.3% (58/111例)
CR継続例	83.7% (36/43例)	6例
PR継続例	62.5% (85/136例)	49.5% (52/105例)



RECIST 1.1、IRRC判定、最小追跡期間: 42ヵ月

a) Clopper-Pearson法、b) Kaplan-Meier法、c) DerSimonian-Laird検定

※: その他の評価項目

Pembrolizumab+Lenvatinib (CLEAR試験)

対象

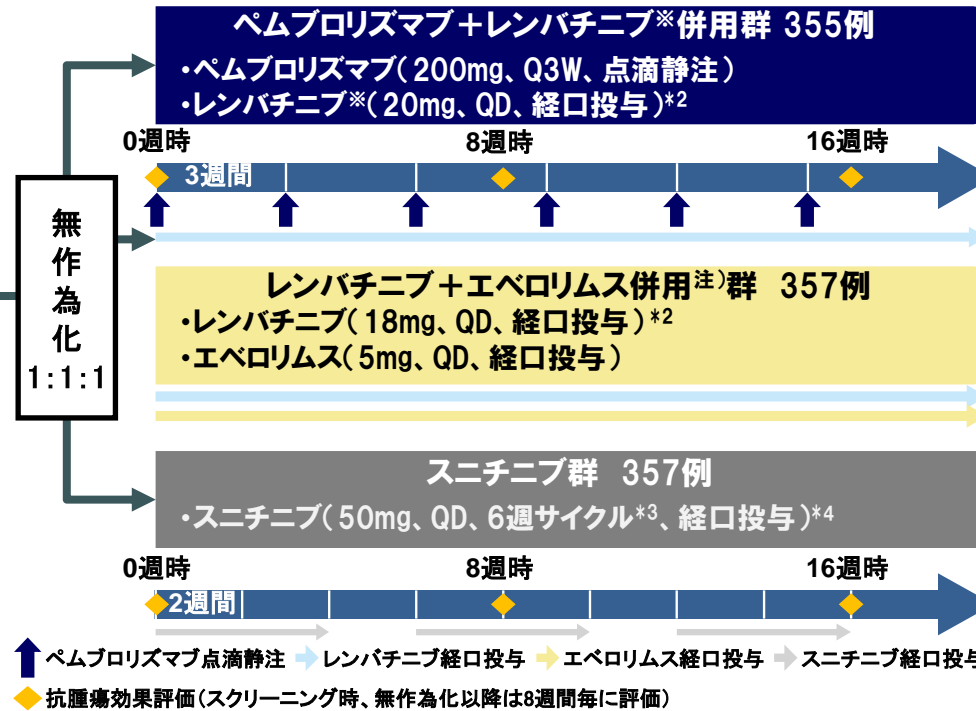
化学療法未治療の
根治切除不能又は
転移性腎細胞癌患者
1,069例

- ・ 淡明細胞型腎細胞癌
- ・ 全身化学療法歴なし
- ・ Karnofsky PS70以上
- ・ 測定可能病変を有する

層別因子

- ・ 地域(西欧及び北米、その他)
- ・ MSKCCリスク分類*1 (favorable、intermediate、poor)

方法



盲検下独立中央判定による
進行(PD)の確定、許容でき
ない毒性の発現、患者の要
望、同意撤回、ペムブロリズ
マブ35回投与の完了又は治
験依頼者による治験中止ま
で投与を継続

抗腫瘍効果評価
スクリーニング時、無作為化
以降は8週間毎に評価

注) 国内未承認 ※ レンバチニブの効能又は効果、用法及び用量は次スライド参照

*1 MSKCC(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)リスク分類:5つのリスク因子[Karnofsky PS80%未満、初診から治療開始までの期間(本試験の無作為化までの期間)が1年未満、ヘモグロビン値が正常範囲の下限未満、乳酸脱水素酵素が正常値上限の1.5倍超、補正血清カルシウム値が10.0mg/dL超]で構成され、MSKCCスコア0をfavorable、1-2をintermediate、3以上をpoorに分類 *2 副作用管理を目的として、段階的な減量(14mg、10mg、8mg)を可能とした *3 4週間連日投与後、2週間休薬 *4 副作用管理を目的として、段階的な減量(37.5mg QD、25mg QD)を可能とした

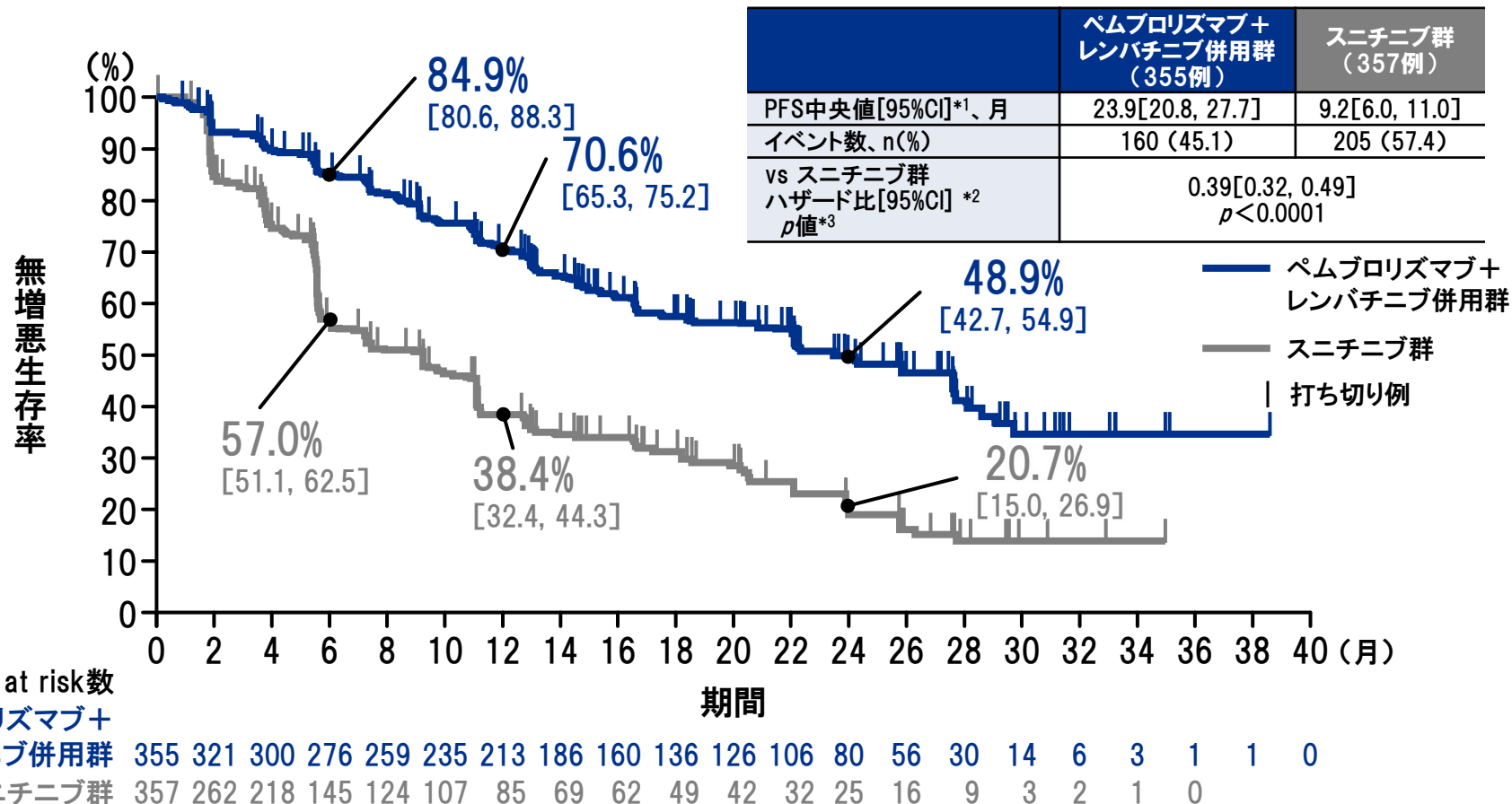
ペムブロリズマブの効能又は効果、用法及び用量に関する注意は以下のとおりです(一部抜粋)。

- 効能又は効果(抜粋) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 効能又は効果に関する注意(抜粋) <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>5.13 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 用法及び用量に関する注意(抜粋) <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>7.3 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
- 重要な基本的注意 8.1 本剤のT細胞活性化作用による、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患、8.2 間質性肺疾患、8.3 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害、8.4 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、8.5 1型糖尿病、8.6 腎障害、8.7 筋炎、横紋筋融解症、8.8 重症筋無力症、8.9 心筋炎、8.10 ぶどう膜炎(虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む)等の重篤な眼障害があらわれることがあるので注意が必要です。詳細はDをご参照ください。

主要評価項目：無増悪生存期間(PFS)

CLEAR試験(KEYNOTE-581/307試験) 国際共同第Ⅲ相試験

● 無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線(ITT集団)



RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

*1 打ち切りデータはproduct-limit(Kaplan-Meier)法に基づく *2 投与群を共変量とし、地域(西欧及び北米、その他)及びMSKCCリスク分類(favorable、intermediate、poor)を層別因子(無作為化に用いた層別因子)とした層別Cox比例ハザードモデルに基づく *3 層別ログランク検定[両側](層別因子は無作為化に用いた層別因子)、有意水準 $\alpha=0.0411$

[追跡期間(PFSの打ち切りイベントを反転させたデータを用いKaplan-Meier推定法で算出)中央値(95%CI)ペムブロリズマブ+レンバチニブ併用群: 22.3(21.1, 25.6)ヵ月、スニチニブ群: 16.6(13.1, 18.5)ヵ月]

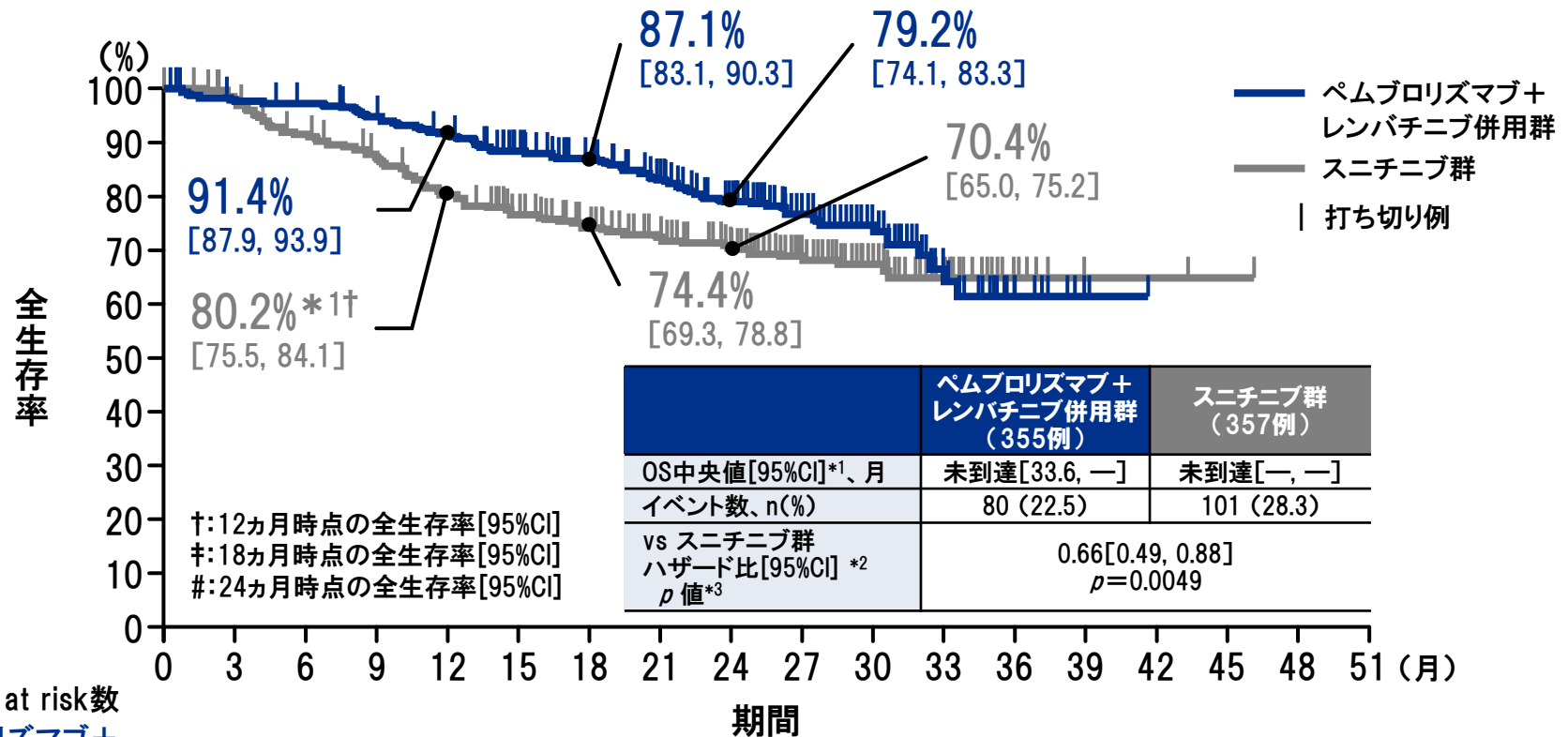
副次評価項目：全生存期間(OS)

CLEAR試験(KEYNOTE-581/307試験)

国際共同第Ⅲ相試験

Median follow up: 26.7ヶ月

● 全生存期間(OS)のKaplan-Meier曲線(ITT集団)



	ペムブロリズマブ+レンバチニブ併用群 (355例)	スニチニブ群 (357例)
OS中央値[95%CI]*1、月	未到達[33.6, —]	未到達[—, —]
イベント数、n(%)	80 (22.5)	101 (28.3)
vs スニチニブ群 ハザード比[95%CI] *2 p値*3	0.66[0.49, 0.88] p=0.0049	

at risk数

期間 (月)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
ペムブロリズマブ+レンバチニブ併用群	355	342	338	327	313	280	253	222	188	129	66	26	10	2	0			
スニチニブ群	357	332	307	289	264	236	207	186	160	112	60	25	7	2	2	1	0	

*1 打ち切りデータはproduct-limit(Kaplan-Meier)法に基づく

*2 投与群を共変量とし、地域(西欧及び北米、その他)及びMSKCCリスク分類(favorable、intermediate、poor)を層別因子(無作為化に用いた層別因子)とした層別Cox比例ハザードモデルに基づく

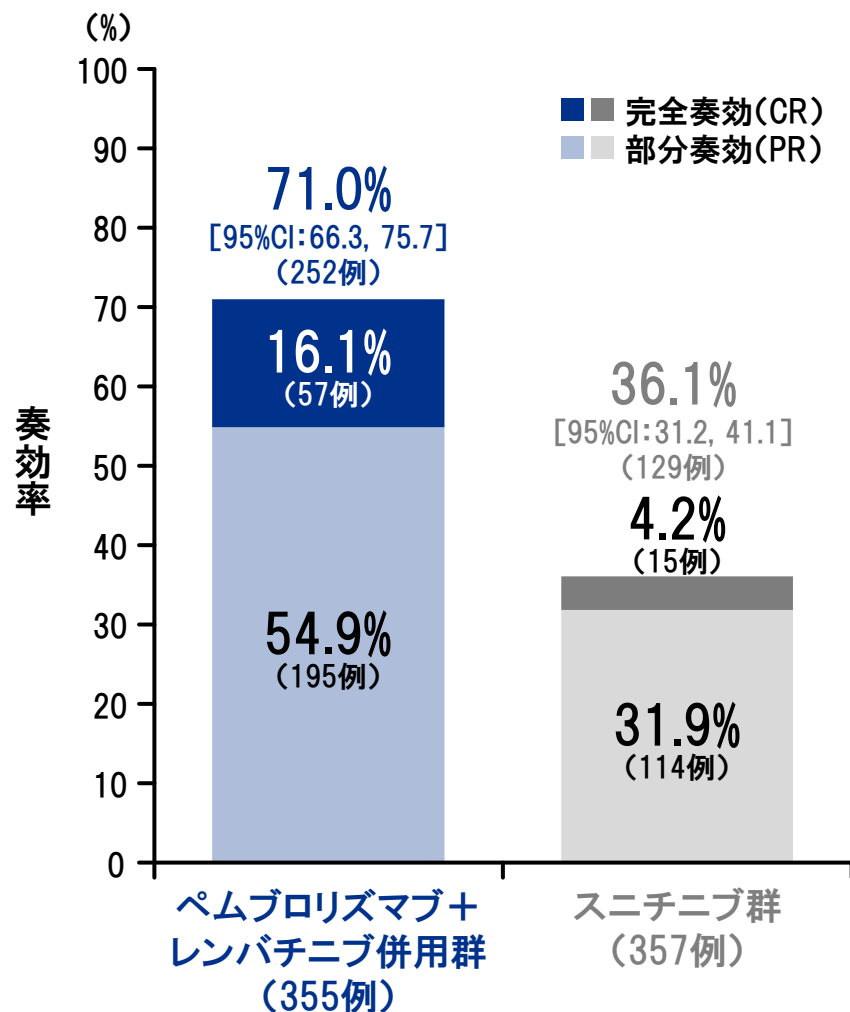
*3 層別ログランク検定[両側](層別因子は無作為化に用いた層別因子)、有意水準 $\alpha=0.0161$

[追跡期間(OSの打ち切りイベントを反転させたデータを用いKaplan-Meier推定法で算出)中央値(95%CI)ペムブロリズマブ+レンバチニブ併用群:26.7(25.9, 27.4)ヶ月、スニチニブ群:26.3(25.4, 27.2)ヶ月]

副次評価項目：奏効率(ORR)

CLEAR試験(KEYNOTE-581/307試験) 国際共同第Ⅲ相試験

● 奏効率(ORR:CR+PR)(ITT集団)



● ORR及び奏効期間(DOR;その他の評価項目)(ITT集団)

	ペムブロリズマブ+レンバチニブ併用群 (355例)	スニチニブ群 (357例)
ORR [95%CI]、%	71.0 [66.3, 75.7]	36.1 [31.2, 41.1]
最良総合効果、n(%)		
完全奏効(CR)	57(16.1)	15(4.2)
部分奏効(PR)	195(54.9)	114(31.9)
安定(SD)	68(19.2)	136(38.1)
進行(PD)	19(5.4)	50(14.0)
不明・評価不能	16(4.5)	42(11.8)
奏効期間(DOR)	(252例)	(129例)
中央値[95%CI]、月	25.8 [22.1, 27.9]	14.6 [9.4, 16.7]

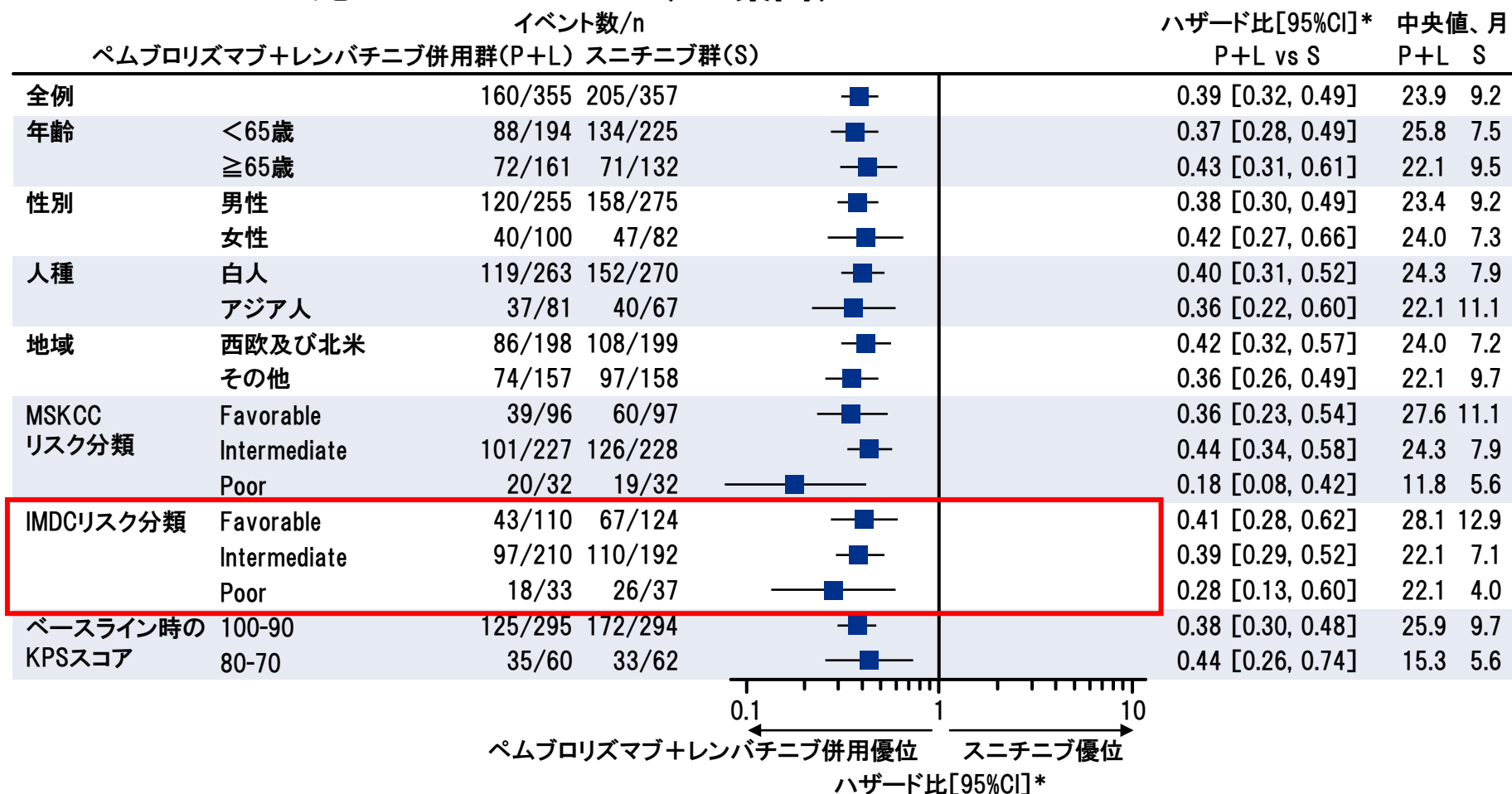
RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
* 第3回中間解析は補助的な目的で行うことが事前に規定されていた

部分集団因子別の無増悪生存期間(PFS)

CLEAR試験(KEYNOTE-581/307試験)

国際共同第Ⅲ相試験

● PFSのハザード比のフォレストプロット(ITT集団)



RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

* 投与群を共変量とし、地域(西欧及び北米、その他)及びMSKCCリスク分類(favorable、intermediate、poor)を層別因子(無作為化に用いた層別因子)とした層別Cox比例ハザードモデルに基づく

ご覧いただきありがとうございました

