

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 IO-IO 治療後の逐次治療戦略 :
新たな選択肢とエビデンス

徳島大学大学院医歯薬学研究部 泌尿器科学分野

富田諒太郎*・古川 順也

抄録 :

ニボルマブ+イピリムマブ併用療法 (Nivo+Ipi) は中または高リスクの進行性腎細胞癌に対する標準治療の一つであるが、二次薬物療法に移行する症例は多く逐次治療戦略の確立が重要である。現時点で薬剤選択についてのエビデンスは後ろ向きの報告に限られるが、チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) であるカボザンチニブまたはアキシチニブが有用な選択肢であることが示唆されている。新たに HIF-2 α 阻害薬であるベルズチファンが登場し、逐次治療の成績改善が期待される。(西日泌尿. 88 : 281-282, 2026)

キーワード : 腎細胞癌, 二次治療, ニボルマブ+イピリムマブ併用療法, チロシンキナーゼ阻害薬, HIF-2 α 阻害薬

Nivo+Ipi は International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) リスク分類における Intermediate または Poor リスクの進行性腎細胞癌に対する標準治療として、各種ガイドラインにて推奨されているレジメンの一つである。CheckMate-214 試験は、進行性淡明細胞型腎細胞癌に対する Nivo+Ipi の治療成績がスニチニブと比較して有意に良好であることを示した前向き第Ⅲ相無作為比較試験であり、観察期間の中央値を 99.1 カ月に延長した結果でも Nivo+Ipi の優位性が維持されていることが報告されている¹⁾。一方で、本試験における IMDC Intermediate または Poor リスクの症例では、Nivo+Ipi 群において 55.3% が二次薬物療法に移行しており、Nivo+Ipi 後の二次治療戦略の確立が重要であることが示唆される。この報告において選択されていた薬剤の中心は TKI であった。TKI は標的分子、選択性、薬物動態、安全性プロファイルなど、それぞれ異なる特徴を持つ多様な薬剤群であり、Nivo+Ipi 後の二次治療として最適な薬剤を比較検討したエビデンスは現時点で後ろ向きの研究に限られている。

IMDC のデータベースを用いて Nivo+Ipi 後の二次治療としてのカボザンチニブ (n=121) とスニチニブ (n=120) の治療成績を後ろ向きに比較した研究では、Time to Treatment Failure の中央値はカボザンチニブ

群で 8.5 カ月、スニチニブ群で 4.5 カ月、全生存期間 (OS) の中央値はカボザンチニブ群で 21.4 カ月、スニチニブ群で 10.1 カ月と、カボザンチニブ群の治療成績が有意に良好であり、逆数重み付け法により患者背景を調整した解析においても同様の結果であったことが報告された²⁾。本邦からは Japan Urological Oncology Group (JUOG) の枠組みで行われた複合免疫療法時代の二次治療の TKI の治療成績を後ろ向きに検討した研究において、淡明細胞型腎細胞癌における Nivo+Ipi 後の二次治療でのカボザンチニブ (n=48) とアキシチニブ (n=60) の治療成績を比較した検討が行われ、奏効率はカボザンチニブ群で 40.9%、アキシチニブ群で 39.0%、無増悪生存期間 (PFS) の中央値はカボザンチニブ群で 11.0 カ月、アキシチニブ群で 9.5 カ月、OS の中央値はいずれも未到達、二次治療開始後 12 カ月時点の全生存率はカボザンチニブ群で 72.6%、アキシチニブ群で 72.8% であり、両群間に有意差は認められなかった³⁾。これらの後ろ向き研究は選択バイアスや症例数が少ないといった Limitation を有するものの、現時点では Nivo+Ipi 後の二次治療としてカボザンチニブとアキシチニブはいずれも有用な選択肢になると考えられる。

さらに、進行性腎細胞癌に対する逐次治療として、新たに HIF-2 α 阻害薬であるベルズチファンが本邦において 2025 年 6 月に承認された。その根拠となった LITESPARK-005 試験は免疫チェックポイント阻害薬 (IO) および TKI にて治療後の進行性淡明細胞型腎細胞

* 〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3 丁目 18-15
TEL 088-633-7159, FAX 088-633-7160
E-mail tomidar@tokushima-u.ac.jp

癌に対する二次治療以降でのベルズチファンとエベロリムスの治療成績を比較した前向き第Ⅲ相無作為比較試験であり、一次治療としてNivo+Ipiが使用されていた症例は14.4%含まれていた⁴⁾。この試験において18カ月時点での無増悪生存率はベルズチファン群で24.0%、エベロリムス群で8.3%、奏効率はベルズチファン群で21.9%、エベロリムス群で3.5%とベルズチファン群で有意に良好であった。現時点でベルズチファンはIOおよびTKIにて治療後の症例での有効性が示されているため、一次治療でNivo+Ipiを使用した場合は二次治療でTKIにて治療後の三次治療以降での使用が想定される。現在、ベルズチファンを使用した新たな治療戦略を検証するための臨床試験としてLITESPARK-011試験が進行中である⁵⁾。LITESPARK-011試験は淡明細胞型腎細胞癌に対しIOを含むレジメンで治療後の二次治療以降でのベルズチファン+レンバチニブ併用療法とカボザンチニブ単独療法の治療成績を比較する前向き第Ⅲ相無作為比較試験であり、この結果が注目される。

Nivo+Ipi後の逐次治療戦略について概説した。カボザンチニブとアキシチニブは有用な選択肢であり、ベルズチファンの出現により逐次治療の成績改善が期待される。

文 献

- 1) Tannir NM, et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol.* **35**: 1026-1038, 2024.
- 2) Lemelin A, et al.: CABOSEQ 3-Comparison of Cabozantinib versus Sunitinib Following First-Line Nivolumab- Ipilimumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Target Trial Emulation Using Real-World Data from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). *Clin Genitourin Cancer.* **23**: 102431, 2025.
- 3) Tomida R, et al.: Comparison of Cabozantinib and Axitinib as Second-line Therapy After Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Comparative Analysis of Retrospective Real-world Data. *Clin Genitourin Cancer.* **22**: 102094, 2024.
- 4) Choueiri TK, et al.: Belzutifan versus Everolimus for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* **391**: 710-721, 2024.
- 5) Motzer RJ, et al.: LITESPARK-011: belzutifan plus lenvatinib vs cabozantinib in advanced renal cell carcinoma after anti-PD-1/PD-L1 therapy. *Future Oncol.* **19**: 113-121, 2023.

SEQUENTIAL TREATMENT STRATEGIES AFTER IO-IO THERAPY FOR ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA: EMERGING OPTIONS AND CLINICAL EVIDENCE

RYOTARO TOMIDA AND JUNYA FURUKAWA

Department of Urology, Tokushima University
Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

Abstract

Nivolumab plus ipilimumab is a standard treatment for intermediate- or poor-risk advanced renal cell carcinoma, however, many patients require subsequent treatment. Retrospective studies suggest cabozantinib or axitinib as effective options. The HIF-2 α inhibitor belzutifan may further improve treatment outcomes. (Nishinoh J. Urol. **88**: 281-282, 2026)

key words: renal cell carcinoma, second-line therapy, nivolumab plus ipilimumab, tyrosine kinase inhibitor, HIF-2 α inhibitor