

シンポジウム 5: 進行性腎癌の新しい逐次薬物療法

IO-TKI 治療後の逐次治療: 耐性機序と最適な次の一手

高知大学医学部 泌尿器科学講座

山本新九郎*・井上啓史

抄録:

進行性腎細胞癌に対する薬物療法は、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) とチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) を併用した IO 併用療法の登場により大きく進歩した。一方、IO-TKI 治療後の最適な逐次治療戦略は確立されていない。本稿では、NCCN 等の各ガイドラインおよび近年の臨床研究を概説し、耐性機序の観点から二次治療選択の理論的背景と今後の展望を考察する。

(西日泌尿. 88: 283-284, 2026)

キーワード: 腎細胞癌, 免疫チェックポイント阻害薬, チロシンキナーゼ阻害薬, 治療耐性, 逐次治療

1. 緒言

ICI 導入以降、進行性淡明細胞型腎細胞癌の一次治療は IO-IO または IO-TKI 併用療法が標準となった。しかし IO-TKI 後の治療戦略は未確立である。

2. 一次治療における IO 併用療法の位置づけ

NCCN, EAU, ESMO の各ガイドラインにおいて、淡明細胞型腎細胞癌に対する一次治療として、IMDC リスク分類に基づいた IO 併用療法が標準治療として位置づけられている。ネットワークメタアナリシスでは、IMDC intermediate/poor risk 症例における各 IO 併用療法の有効性が比較されている。その結果、無増悪生存期間 (PFS) ではペムプロリズマブ+レンパチニブが最も高い有効性を示す可能性が示唆され、次いでニボルマブ+カボザンチニブが上位に位置づけられた¹⁾。一方、これらの IO-TKI 併用療法後に進行した症例に対する逐次治療のエビデンスは限定的であり、最適戦略は確立されていない。近年、一次治療で使用された TKI の作用機序や耐性経路を踏まえた次治療選択の重要性が注目されている。Table 1 に、代表的 TKI の標的選択性を示す。これにより、一次治療で用いられた TKI に対する耐性経路と、二次治療選択の理論的背景を整理する。

3. IO-TKI 治療後の二次治療の現状

ICI 耐性には、腫瘍微小環境における T 細胞疲弊、免疫抑制性細胞 (Treg, MDSC) の増加, PD-L1 非依存

性免疫逃避機構などが関与するとされる。EAU および NCCN ガイドラインでは、一次治療で ICI を使用した症例に対する二次治療として、ICI の再投与は原則として推奨されていない。

IO-TKI 治療後の二次治療としては、TKI 単剤療法が主な選択肢となっている。VEGF-TKI 耐性機序は、大きく①低酸素応答を介した代替血管新生経路の再活性化、②非血管新生機構や EMT による血管新生非依存性進展、③ AXL/MET/FGF などのバイパスシグナル活性化の三つに整理される²⁾。特に AXL および MET 経路の活性化は、VEGF 阻害回避機構として重要であり、これらを標的とするカボザンチニブの理論的優位性が示唆される。日本人データを含む後ろ向き研究においても、IO-TKI 治療後のカボザンチニブ単剤療法は、一定の PFS および疾患制御率を示しており³⁾、有力な二次治療選択肢と考えられる。Table 2 に、IO-TKI 治療後の二次治療に関する既報の実臨床データを示す³⁾。HIF-2 α 阻害薬 belzutifan の登場により逐次治療は新局面を迎える。LITESPARK-005 試験 (第 III 相) では、既治療 mRCC において everolimus と比較し PFS の有意な延長が示されており、VEGF-TKI 耐性後の新たな選択肢として位置づけられつつある。

4. 結論

一次治療で使用された IO や TKI の標的特性および耐性経路を踏まえた治療選択が、今後の実臨床における重要な判断軸となる。

文献

1) Yanagisawa T, Kawada T, Bekku K et al.:

*〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185 番地 1
TEL 088-880-2402, FAX 088-880-2404
E-mail shinkuro@kochi-u.ac.jp

受付日: 2026 年 1 月 26 日
受理日: 2026 年 2 月 25 日

Table 1 Target selectivity profiles of tyrosine kinase inhibitors based on preclinical IC50 data

Target / Pathway	VEGFR1 (FLT1/Flt-1)	VEGFR2 (KDR)	VEGFR3 (FLT4/Flt-4)	FGFR1-4	PDGFR α	PDGFR β	KIT	MET	AXL	RET	TIE2	FLT3
Lenvatinib	$\triangle$ (22 nM)	$\circ$ (4.0 nM)	$\circ$ (5.2 nM)	$\triangle$ (FGFR1 46nM)	$\triangle$ (51nM)	$\triangle$ (39nM)	$\triangle$ (100 nM)	NA	NA	NA	NA	NA
Cabozantinib	NA	$\odot$ (0.035 nM)	NA	NA	NA	NA	$\circ$ (4.6 nM)	$\circ$ (1.3 nM)	$\circ$ (7 nM) ‡	$\circ$ (5.2 nM)	$\triangle$ (14.3 nM)	$\triangle$ (11.3 nM)
Axitinib	$\odot$ (0.1 nM)	$\odot$ (0.20 nM)	$\odot$ (0.1–0.3 nM)	NA	$\circ$ (5.0 nM)	$\circ$ (1.6 nM)	$\circ$ (1.7 nM)	NA	NA	NA	NA	– (>1000 nM)

This table summarizes the kinase inhibition profiles of axitinib, lenvatinib (E7080), and cabozantinib based on published preclinical studies. Inhibitory activity against each target kinase was categorized according to reported IC50 values as follows: $\odot$: IC50 < 1 nM (strong inhibition), $\circ$: IC50 1–10 nM (moderate inhibition), $\triangle$: IC50 10–100 nM (weak inhibition), –: IC50 >100 nM or no reported inhibitory activity. NA: no reliable preclinical IC50 data available or not assessed in the referenced studies. IC50 values were derived from different experimental systems and publications; therefore, these data are presented to illustrate relative target selectivity rather than to enable direct quantitative comparison among agents. Data were derived from representative preclinical studies and reviews describing kinase inhibitory profiles of axitinib, lenvatinib (E7080), and cabozantinib. Key references include Matsui et al. (Int J Cancer, 2007) for lenvatinib, Gross-Goupil et al. (Drugs, 2013) for axitinib, and Yakes et al. (Mol Cancer Ther, 2011) for cabozantinib.

Table 2 Real-world outcomes of second-line therapy following IO-TKI treatment in advanced renal cell carcinoma

Author, year	First-line therapy	Second-line therapy	PFS	TTF	Follow-up
Sazuka T, et al. 2023	Avelumab + Axitinib, Pembrolizumab + Axitinib	TKI (Cabozantinib)	8.3 months (median)	NA	NA
Nannini S, et al. 2025	Nivolumab + Cabozantinib	TKI (Axitinib, Lenvatinib, Everolimus, etc.)	NA	5 months	NA
Panian J, et al. 2025	Pembrolizumab + Lenvatinib	TKI (Axitinib, Cabozantinib, Sunitinib, Pazopanib)	NA	5.8 months	4.9 months (median)

This table summarizes published real-world data on second-line treatments administered after disease progression on first-line IO-TKI therapy. Progression-free survival (PFS), time to treatment failure (TTF), and follow-up duration are shown when available. Data were derived from both peer-reviewed original articles and a conference proceeding, reflecting the limited and heterogeneous evidence currently available for treatment sequencing after IO-TKI therapy. Nannini S et al. reported data from a conference proceeding, whereas the other studies were original articles. Abbreviations: IO, immuno-oncology therapy; TKI, tyrosine kinase inhibitor; PFS, progression-free survival; TTF, time to treatment failure; NA, not available.

First-line immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma: an updated network meta-analysis including triplet therapy. *BJU Int* 2024; **134**: 323–36.

2) Sekino Y, Teishima J, Liang G et al.: Molecular mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitor in clear cell renal cell carcinoma. *Int J Urol*

2022; **29**: 1419–28.

3) Sazuka T, Matsushita Y, Sato H et al.: Efficacy and safety of second-line cabozantinib after immuno-oncology combination therapy for advanced renal cell carcinoma: Japanese multicenter retrospective study. *Sci Rep* 2023; **13**: 20629.

SEQUENTIAL THERAPY AFTER IO-TKI TREATMENT :
RESISTANCE MECHANISMS AND OPTIMAL NEXT STEP

SHINKURO YAMAMOTO AND KEIJI INOUE
Department of Urology, Kochi Medical School, Kochi University, Nankoku, Japan

Abstract

Systemic therapy for advanced renal cell carcinoma has evolved with immuno-oncology (IO)-based combinations, specifically immune checkpoint inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). However, optimal sequential strategies after IO-TKI therapy remain unclear. This study reviews current guidelines and clinical evidence, focusing on TKI resistance mechanisms and logical second-line treatment selection.

(Nishinohon J. Urol. **88**: 283–284, 2026)

key words: renal cell carcinoma, immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, treatment resistance, sequential therapy