

## 補 足

『腎癌診療ガイドライン 2017 年版』2019 年アップデートについて、下記内容で小改訂を行いましたので、お知らせいたします。

2020 年 6 月

株式会社メディカルレビュー社

### 記

変更点：赤字部分

●p. 6 表 進行腎癌に対する薬物療法の選択基準

	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 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- $\alpha$ ，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 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- $\alpha$ ，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 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

\*（ ）内の薬剤は、標準的推奨薬の投与が適さない場合の代替治療薬

リスク分類は IMDC 分類による

●p. 83 CA

旧	IMDC 分類 favorable risk の淡明細胞型腎細胞癌については、スニチニブ、パゾパニブが推奨される。【推奨グレード A】
	IMDC 分類 intermediate risk の淡明細胞型腎細胞癌に対して、イピリマブとニボルマブの併用療法が使用しにくい状況ではスニチニブ、パゾパニブが推奨される。【推奨グレード B】
	IMDC 分類 poor risk の淡明細胞型腎細胞癌に対して、イピリマブとニボルマブの併用療法が使用しにくい状況ではテムシロリムスとスニチニブが推奨される。【推奨グレード C1】
新	IMDC 分類 favorable risk の淡明細胞型腎細胞癌については、スニチニブ、パゾパニブが推奨される。【推奨グレード B】
	IMDC 分類 intermediate risk, poor risk の淡明細胞型腎細胞癌については、カボザンチニブが推奨される。【推奨グレード B】
	IMDC 分類 intermediate risk の淡明細胞型腎細胞癌に対して、免疫チェックポイント阻害薬やカボザンチニブが使用しにくい状況ではスニチニブ、パゾパニブが推奨される。【推奨グレード C1】
	IMDC 分類 poor risk の淡明細胞型腎細胞癌に対して、免疫チェックポイント阻害薬やカボザンチニブが使用しにくい状況ではスニチニブ、テムシロリムスが推奨される。【推奨グレード C1】

●p. 85 最終行直後

下記を追加

IMDC 分類 intermediate/poor risk の未治療淡明細胞型腎細胞癌のコンポーネントを含む進行または転移性腎癌に対し、vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 2, MET, AXL 等を阻害するマルチキナーゼ阻害薬であるカボザンチニブ (60mg/日 連日投与) とスニチニブ (50mg/日 4週投与2週休薬) を比較する第Ⅱ相試験 (CABOSUN) が行われた<sup>20)</sup>。全体で157例が登録され、そのうち79例がカボザンチニブ群、78例がスニチニブ群に割り付けられた。主要エンドポイントである主治医判定による無増悪生存期間中央値は、スニチニブ群 5.6 カ月に対してカボザンチニブ群 8.2 カ月 (ハザード比: 0.66, 95%CI: 0.46~0.95, p=0.012) と有意に延長していた。また、副次的エンドポイントの1つである奏効率はスニチニブ群 12%に比べてカボザンチニブ群 33%と良好であった。本試験では、独立画像評価委員会によるレトロスペクティブな評価も行われた<sup>21)</sup>。主要エンドポイントである無増悪生存期間中央値は、カボザンチニブ群 8.6 カ月とスニチニブ群 5.3 カ月に比べて有意に良好であった (ハザード比: 0.48, 95%CI: 0.31~0.74, p=0.0008)。

●p. 86

下記文献を追加

20) Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol. 2017; 35: 591-97. <b>(Ⅱ)</b>
21) Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial) : Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018; 94: 115-25. <b>(Ⅱ)</b>

●p. 87 CA

旧	サイトカイン療法あるいは分子標的治療に抵抗性となった進行腎癌に対するアキシチニブを用いた分子標的治療は無増悪生存期間の延長が期待でき、推奨される。【推奨グレードA】
	サイトカイン療法あるいは分子標的治療に抵抗性となった進行腎癌に対して、アキシチニブが使用しにくい状況ではソラフェニブも推奨される。【推奨グレードC1】
	サイトカイン療法に抵抗性となった進行腎癌に対するスニチニブあるいはパゾパニブを用いた分子標的治療は無増悪生存期間の延長が期待でき、推奨される。【推奨グレードB】
	チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性となった進行腎癌に対するエベロリムスを用いた分子標的治療は無増悪生存期間の延長が期待でき、推奨される。【推奨グレードB】
新	サイトカイン療法あるいは分子標的治療に抵抗性となった進行腎癌に対するアキシチニブを用いた分子標的治療は無増悪生存期間の延長が期待でき、推奨される。【推奨グレードA】
	サイトカイン療法あるいは分子標的治療に抵抗性となった進行腎癌に対して、アキシチニブが使用しにくい状況ではソラフェニブも推奨される。【推奨グレードC1】
	サイトカイン療法に抵抗性となった進行腎癌に対するスニチニブあるいはパゾパニブを用いた分子標的治療は無増悪生存期間の延長が期待でき、推奨される。【推奨グレードB】
	チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性となった進行腎癌に対して、カボザンチニブが使用しにくい状況では、エベロリムスを用いた分子標的治療は無増悪生存期間の延長が期待でき、推奨される。【推奨グレードC1】
	チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性となった進行腎癌に対するカボザンチニブを用いた分子標的治療は無増悪生存期間および全生存期間の延長が期待でき、推奨される。【推奨グレードA】

旧	<p>cabozantinib は RET, MET, および vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 2 等の阻害薬であり, 本邦未承認であるが TKI による一次治療に抵抗性となった 658 例を対象とした第Ⅲ相試験 (METEOR 試験) において無増悪生存期間は cabozantinib 群 7.4 カ月, エベロリムス群 3.8 カ月と cabozantinib 群で有意に延長していた<sup>15)</sup>。また, 奏効率も cabozantinib 群 21%, エベロリムス群 5%と cabozantinib 群で有意に良好であった。この試験の最終解析における cabozantinib 群の全生存期間は, エベロリムス群に比べて有意に延長していた<sup>16)</sup>。</p>
新	<p>カボザンチニブは RET, MET, および VEGFR2 等の阻害薬であり, 前治療の VEGFR-TKI に抵抗性となった 658 例を対象とした第Ⅲ相試験 (METEOR) において有効性が検証された<sup>15)</sup>。対象は淡明細胞型腎細胞癌を有する 18 歳以上の進行性あるいは転移性腎癌を有する患者で, 主要エンドポイントは無増悪生存率, 副次的エンドポイントは全生存率および奏効率であった。約 70%は 1 剤の VEGFR-TKI 投与後, 約 30%は 2 剤以上の VEGFR-TKI 投与後であった。無増悪生存期間は無作為化されたはじめの 375 例が解析され, カボザンチニブ群 7.4 カ月, エベロリムス群 3.8 カ月と, カボザンチニブ群で有意に延長していた (ハザード比: 0.58, 95%CI : 0.45~0.75, <math>p &lt; 0.001</math>)<sup>15)</sup>。その後の 658 例全例での解析でも, 両群において初期解析と同様の無増悪生存期間が得られた (ハザード比: 0.51, 95%CI : 0.41~0.62, <math>p &lt; 0.0001</math>)<sup>16)</sup>。全生存期間については, 最終解析にてカボザンチニブ群 21.4 カ月, エベロリムス群 16.5 カ月とカボザンチニブ群で有意に延長していた (ハザード比: 0.66, 95%CI : 0.53~0.83, <math>p = 0.00026</math>)<sup>16)</sup>。奏効率については, 全症例の解析にてカボザンチニブ群 17%, エベロリムス群 3%と, カボザンチニブ群で有意に高かった (<math>p &lt; 0.0001</math>)<sup>16)</sup>。探索的研究ではあるが, 1 剤の VEGFR-TKI 投与後の患者に限定した解析においても, カボザンチニブ群において全生存期間 (ハザード比: 0.65, 95%CI : 0.50~0.85), 無増悪生存期間 (ハザード比: 0.52, 95%CI : 0.41~0.66) とともに延長していた<sup>16)</sup>。</p>

●p. 91 CA

旧	進行淡明細胞型腎細胞癌の三次治療として、 <b>前治療が2種類の VEGFR-TKI であればエベロリムスが推奨される。【推奨グレードB】</b>
	進行淡明細胞型腎細胞癌の三次治療として、前治療が1種類の VEGFR-TKI と1種類の mTOR 阻害薬であればソラフェニブ等の VEGFR-TKI が推奨される。【推奨グレードC1】
新	進行淡明細胞型腎細胞癌の三次治療として、 <b>前治療が2種類の VEGFR-TKI の場合、カボザンチニブが使用しにくい状況ではエベロリムスが推奨される。【推奨グレードC1】</b>
	進行淡明細胞型腎細胞癌の三次治療として、前治療が1種類の VEGFR-TKI と1種類の mTOR 阻害薬であればソラフェニブ等の VEGFR-TKI が推奨される。【推奨グレードC1】
	<b>進行淡明細胞型腎細胞癌に対する三次治療として、前治療に少なくとも1種類の VEGFR-TKI を使用している患者に対してカボザンチニブが推奨される。【推奨グレードB】</b>

●p. 91 2～3行目

旧	現在までに施行された進行腎癌に対する三次治療としての分子標的薬の前向き臨床試験は数少なく、RECORD-1 試験 <sup>1, 2)</sup> および GOLD 試験 <sup>3)</sup> に限られる。
新	現在までに施行された進行腎癌に対する三次治療としての分子標的薬の前向き臨床試験は数少なく、RECORD-1 試験 <sup>1, 2)</sup> 、GOLD 試験 <sup>3)</sup> および METEOR 試験 <sup>4, 5)</sup> に限られる。

※文献4, 5)の挿入に伴い、以降の文献番号を2つ繰り下げ。

●p. 92, 14行目

下記を追加

<p>METEOR 第Ⅲ相臨床試験において、前治療の VEGFR-TKI に抵抗性となった 658 例を対象としたカボザンチニブの有効性が検証された<sup>4, 5)</sup>。約 70%が1剤の VEGFR-TKI 投与後、約 30%が2剤以上の VEGFR-TKI 投与後であった。最終解析において、無増悪生存期間はカボザンチニブ群 7.4 カ月、エベロリムス群 3.8 カ月とカボザンチニブ群で有意に延長していた (ハザード比: 0.51, 95%CI : 0.41~0.62, <math>p &lt; 0.0001</math>)<sup>5)</sup>。全生存期間についても、カボザンチニブ群 21.4 カ月、エベロリムス群 16.5 カ月とカボザンチニブ群で有意に延長していた (ハザード比: 0.66, 95%CI : 0.53~0.83, <math>p = 0.00026</math>)<sup>5)</sup>。探索的研究ではあるが、2剤以上の VEGFR-TKI 投与後の群 (三次治療以降の群) における解析にて、カボザンチニブ群において全生存期間 (ハザード比: 0.73, 95%CI : 0.48~1.10), 無増悪生存期間 (ハザード比: 0.51, 95%CI : 0.35~0.74) が延長している傾向があった<sup>5)</sup>。</p>
--

●p. 92 17 行目～最終行

下記の文章を削除

薬剤としては、前治療が2種類の VEGFR-TKI であればエベロリムスが、各1種類の VEGFR-TKI と mTOR 阻害薬であれば他の VEGFR-TKI が推奨される。

しかしながら、この推奨は近い将来大きく変更される可能性がある。最近の VEGFR-TKI 治療後の二次治療としてエベロリムスを対照とした2つの前向き臨床試験（CheckMate 025 試験<sup>8)</sup> および METEOR 試験<sup>9)</sup>）では、ともに試験薬剤であるニボルマブおよび cabozantinib のエベロリムスに対する優位性が示されている。2016年8月、ニボルマブは本邦でも腎癌に対して保険適用が承認され、今後三次治療としての分子標的薬の選択、役割は変わっていくものと予想される。

●p. 93

下記文献を追加

- 4) Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015; 373: 1814-23. (II)
- 5) Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al; METEOR Investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR) : final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 917-27. (II)

※以降の文献番号を2つ繰り下げ。

下記文献を削除

- 8) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015; 373: 1803-13. (II)
- 9) Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al; METEOR Investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR) : final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 917-27. (II)

●p. 94 CA

旧	IMDC 分類 intermediate risk, poor risk の淡明細胞型腎細胞癌に対するイピリムマブとニボルマブの併用療法は、一次治療として推奨される。【推奨グレード A】
	進行腎癌に対するニボルマブは、血管新生阻害薬による治療後の二次治療（以降）として推奨される。【推奨グレード A】
	進行腎癌に対するサイトカインを用いた一次治療は、患者を選択して施行することが推奨される。【推奨グレード C1】
新	IMDC 分類 intermediate risk, poor risk の淡明細胞型腎細胞癌に対するイピリムマブとニボルマブの併用療法は、一次治療として推奨される。【推奨グレード A】
	<b>進行腎癌に対するペムブロリズマブとアキシチニブの併用療法は、一次治療として推奨される。【推奨グレード A】</b>
	<b>進行腎癌に対するアベルマブとアキシチニブの併用療法は、一次治療として推奨される。【推奨グレード B】</b>
	進行腎癌に対するニボルマブは、血管新生阻害薬による治療後の二次治療（以降）として推奨される。【推奨グレード A】
	進行腎癌に対するサイトカインを用いた一次治療は、患者を選択して施行することが推奨される。【推奨グレード C1】

●p. 95 29 行目

「……注意深い経過観察と対応が必要である。」の後

下記を追加

化学療法歴のない根治切除不能または転移性の腎癌（淡明細胞型腎細胞癌を含む組織型）患者においてペムブロリズマブとアキシチニブの併用療法（ペムブロリズマブ 200mg 3 週間隔点滴静注とアキシチニブ 5 mg 1 日 2 回経口投与）とスニチニブ単独療法（50mg/日 4 週投与 2 週休薬）を比較する国際第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426）が行われた<sup>15)</sup>。全体では 432 例がペムブロリズマブとアキシチニブの併用療法を、429 例がスニチニブ単独療法を受けた。本試験ではすべての IMDC 分類の患者が登録され、主要エンドポイントは全患者における全生存期間と無増悪生存期間であった。1 回目の中間解析（中央値 12.8 カ月のフォローアップ）において、ペムブロリズマブ＋アキシチニブ併用群ではスニチニブ単独群と比べて有意に全生存期間が延長し（HR: 0.53, 95%CI: 0.38～0.74）、無増悪生存期間も有意に延長した（HR: 0.69, 95%CI: 0.57～0.84）。また、客観的奏効率においても併用群の成績が有意に優れていた（59.3% vs 35.7%,  $p < 0.001$ ）。一方で層別解析の結果からは、IMDC 分類 favorable risk の患者群での中間解析における全生存期間における統計学的な優位性は示されなかった（HR: 0.64, 95%CI: 0.24～1.68）。なお、有害事象については併用群でわずかに Grade 3 以上の有害事象が多かったが（76% vs 71%）全体では両群でほぼ同等であり、外国人患者と比較して日本人患者で重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかった。一方で、ペムブロリズマブとアキシチニブの併用療法による有害事象において、外国人と比べて日本人患者に Grade 3 以上の肝機能異常が多くみられた（1 例; 0.3% vs 6 例; 13.6%）ことから、この点に注意が必要である。

同様に、化学療法歴のない根治切除不能または転移性の腎癌（淡明細胞型腎細胞癌を含む組

織型) 患者において、アベルマブとアキシチニブの併用療法 (アベルマブ 1 回 10mg/kg (体重) 2 週間隔点滴静注とアキシチニブ 5mg 1 日 2 回経口投与) とスニチニブ単独療法 (50mg/日 4 週投与 2 週休薬) を比較する国際第Ⅲ相試験 (JAVELIN Renal 101) が行われた<sup>16)</sup>。本試験でもすべての IMDC 分類の患者が登録され、442 例がアベルマブとアキシチニブの併用療法、444 例がスニチニブ単独療法を受けた。主要エンドポイントは PD-L1 陽性患者 (アベルマブ+アキシチニブ併用群 270 例, スニチニブ単独療法群 290 例) における無増悪生存期間と全生存期間であった。アベルマブ+アキシチニブ併用群中央値 9.9 カ月, スニチニブ単独群中央値 8.4 カ月のフォローアップにおいて、PD-L1 陽性患者での無増悪生存期間が、スニチニブ単独群に比べてアベルマブ+アキシチニブ併用群で有意に延長していた (HR : 0.61, 95%CI : 0.47~0.79)。また、PD-L1 陽性患者での客観的奏効率においても併用群の成績が有意に優れていた (55% vs 26%)。なお、全患者集団においてもスニチニブ単独群に比べてアベルマブ+アキシチニブ併用群で有意に無増悪生存期間が延長していた (HR : 0.69, 95%CI : 0.56~0.84)。しかしながら全生存期間については、PD-L1 陽性患者集団, 全患者集団ともイベント発生数が少なく、治療群間に有意な差は認めていない。なお、Grade 3 以上の有害事象については併用群と単独群において同等であった (いずれも 71%)。

●p. 95 最終行~p. 96 2 行目

下記に変更

旧	エビデンスレベルが高いものは IFN- $\alpha$ とベバシズマブの併用のみであり、ESMO や NCCN のガイドラインでは淡明細胞型腎細胞癌の一次治療として推奨されている。ただし、ベバシズマブは本邦では腎癌に保険適用されていない。
新	エビデンスレベルが高いものは IFN- $\alpha$ とベバシズマブの併用のみであったが、現在は ESMO や NCCN のガイドラインでも一次治療として推奨されておらず、本邦でも腎癌に保険適応はされていない。



●p. 96 上から 11～13 行目

下記に変更

旧	<p>また、一次治療として I-O drug と血管新生阻害薬の併用療法の 2 つの RCT において有効性と安全性が示され<sup>15, 16)</sup>、今後イピリムマブとニボルマブの併用療法とともに一次治療の選択肢となることが予想される。</p>
新	<p>また、上述したように一次治療として IO drug と血管新生阻害薬の併用療法の 2 つの RCT において有効性と安全性が示された<sup>16, 17)</sup>。これらの結果を受けて、NCCN ガイドライン (Version2. 2020) では IMDC 分類のすべてのリスクにおける Preferred regimen として ペムブロリズマブとアキシチニブの併用療法が記載された。Favorable risk 群では、血管新生阻害薬の単独治療に加えてペムブロリズマブとアキシチニブの併用療法は新たな治療選択肢となっている。一方で、アベルマブとアキシチニブの併用療法は全生存期間での優位性が示されていないことから、NCCN ガイドラインにおいて Other recommended option との記載に止まっている。なお、intermediate/poor risk 群では、イピリムマブとニボルマブの併用療法との使い分けが問題となる。直接比較のデータは存在しないが、イピリムマブとニボルマブの併用療法 (intention to treat 解析) における完全寛解率/病勢進行率が 11%/22%であるのに対して<sup>18)</sup>、ペムブロリズマブとアキシチニブの併用療法における完全寛解率/病勢進行率は 5.8%/10.9%、アベルマブとアキシチニブの併用療法における完全寛解率/病勢進行率は 4.4%/11.1%と報告されている。このような両者の治療の特徴を十分に考慮し、薬物治療を選択する必要がある。なお、ペムブロリズマブとアキシチニブの併用療法およびアベルマブとアキシチニブの併用療法については、最終解析結果とともに長期経過観察のデータが待たれる。それぞれの優劣については、今後実臨床で検討していく課題であると考えられる。</p>

●p. 97

下記文献を追加

15) Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019; 380: 1116-27. (II)

※以降の文献番号を 1 つ繰り下げ。

下記文献を追加

18) Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al; CheckMate 214 investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019; 20: 1370-85. (II)