

根治切除不能または転移性の腎細胞癌患者 に対する1st line TKI療法不応後の エベロリムスの有効性および安全性の検討 — 多施設共同第Ⅱ相試験 —

杉山貴之、小山政史、野澤昌弘、藤本清秀、岸田 健、木村 剛、
徳田倫章、樋之津史郎、下妻晃二郎、赤座英之、大園誠一郎

Japanese Afinitor Clinical Trial Group of RCC
(J-ACTOR)

第104回日本泌尿器科学会総会

COI開示

杉山貴之

私は今回の演題に関連して開示すべきCOIはありません

Funding

This study was funded by Comprehensive Support Project for Oncology Research (CSPOR) of Public Health Research Foundation. The research fund was provided to CSPOR by Novartis Pharma K.K.. Novartis Pharma K.K. took no part in this study other than providing information relevant to proper use of the study drug. All decisions concerning the planning, implementation and publication of this study were made by the executive committee of this study.

目 的

根治切除不能または転移性の腎細胞癌患者に対する受容 体チロシンキナーゼ阻害剤(Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI)療法(ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ、アキシチニブ)1剤のみによる一次療法施行後の新規mTOR阻害剤エベロリムスの有効性および安全性の検討を行う。

(UMIN:000004742)

試験期間

- (1)登録期間:2011年4月～2013年3月(2年間)
- (2)試験期間:2011年4月～2015年3月(4年間)
- (3)追跡期間:2年間

対 象

(1)根治切除不能または転移性の腎細胞癌を有する患者で、淡明細胞型腎細胞癌が組織学的または細胞学的に確認されている患者。

(2)一次療法として1剤のTKI療法(ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ、アキシチニブ)を施行された患者のうち、以下の基準をすべて満たすこと。

- ・TKI療法施行中または施行後に病態の進行した患者で、TKI療法中止後8週間以内
- ・TKI療法開始までの1年間にサイトカイン療法または化学療法未施行
- ・一次療法として併用によるサイトカイン療法または化学療法未施行

主要評価項目

エベロリムス投与における無増悪生存期間
(Progression-free Survival, PFS)

副次評価項目

- (1)一次療法としてのTKI療法開始時点からの全生存期間
- (2)エベロリムス投与開始時点からの全生存期間
- (3)エベロリムス投与における奏効率
(Objective Response Rate, ORR)
- (4)エベロリムス投与における治療成功期間
(Time-to-treatment-failure, TTF)
- (5)エベロリムス投与における安全性
(有害事象の種類、重症度(Grade)、重篤度、発現頻度)
- (6)Health-related Quality-of-life(HRQOL)

患者背景-1

対象症例数		53 (100.0%)
性別	男性	34 (64.2%)
	女性	19 (35.8%)
	不明	0 (0.0%)
年齢(登録時)	平均	64.5
	標準偏差	9.3
	中央値	64
	最小値	40
	最大値	86
	N	53
腎細胞癌診断日からの経過日数 (登録時)	平均	1420
	標準偏差	1615.2
	中央値	835
	最小値	98
	最大値	7110
	N	46
組織病理学的診断	淡明細胞癌	53 (100.0%)
	その他	0 (0.0%)
	不明	0 (0.0%)

腎細胞癌の前治療歴

		ソラフェニブ	スニチニブ	アキシチニブ	合計
		例数(割合)	例数(割合)	例数(割合)	例数(割合)
投与例数		11 (100.0%)	38 (100.0%)	4 (100.0%)	53 (100.0%)
最良総合効果	CR	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	PR	4 (36.4%)	8 (21.1%)	2 (50.0%)	14 (26.4%)
	SD	4 (36.4%)	18 (47.4%)	2 (50.0%)	24 (45.3%)
	PD	3 (27.3%)	11 (28.9%)	0 (0.0%)	14 (26.4%)
	NE	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
	CR+PR	4 (36.4%)	8 (21.1%)	2 (50.0%)	<u>14 (26.4%)</u>

エベロリムス投与状況		
治療期間(日)#1	207±206.9	(14～89, 中央値155)
投与日数(日)#2	190.4±187.7	(14～890, 中央値149)
総投与量(mg)	1474.7±1206.4	(140～5130, 中央値1170)
平均投与量	8.11±2.15	(3.6～10, 中央値8.97)

#1: 治療期間－休薬日数 #2: 治療期間－休薬日数

開始時1日投与量 10mg-52例(98.1%) 5mg1例(1.9%)

休薬有無: なし31例(58.5%)、あり22例(41.5%)

休薬あり内訳: 1回13例、2回5例、3回1例、5回2例、12回1例

休薬理由: 有害事象の発現20例、その他4例。

減量有無: なし29例(54.7%)、あり24例(45.3%)

減量あり内訳: 1回18例、2回5例、4回1例

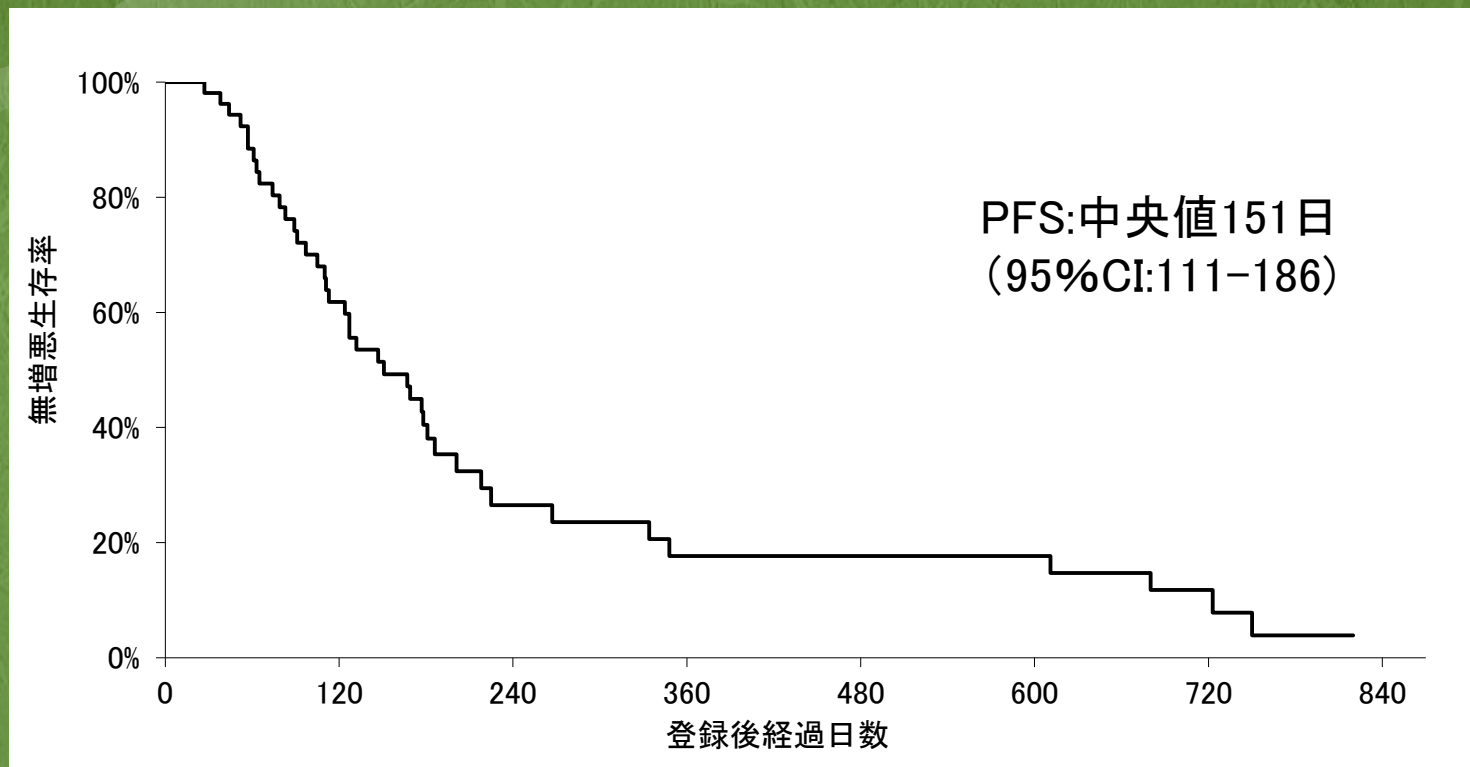
減量理由: 有害事象の発現24例、その他2例

有害事象による投与変更
減量45.3%、休薬37.7%、中止26.4%

中止有無: なし(継続)3例(5.7%)、あり50例(94.3%)

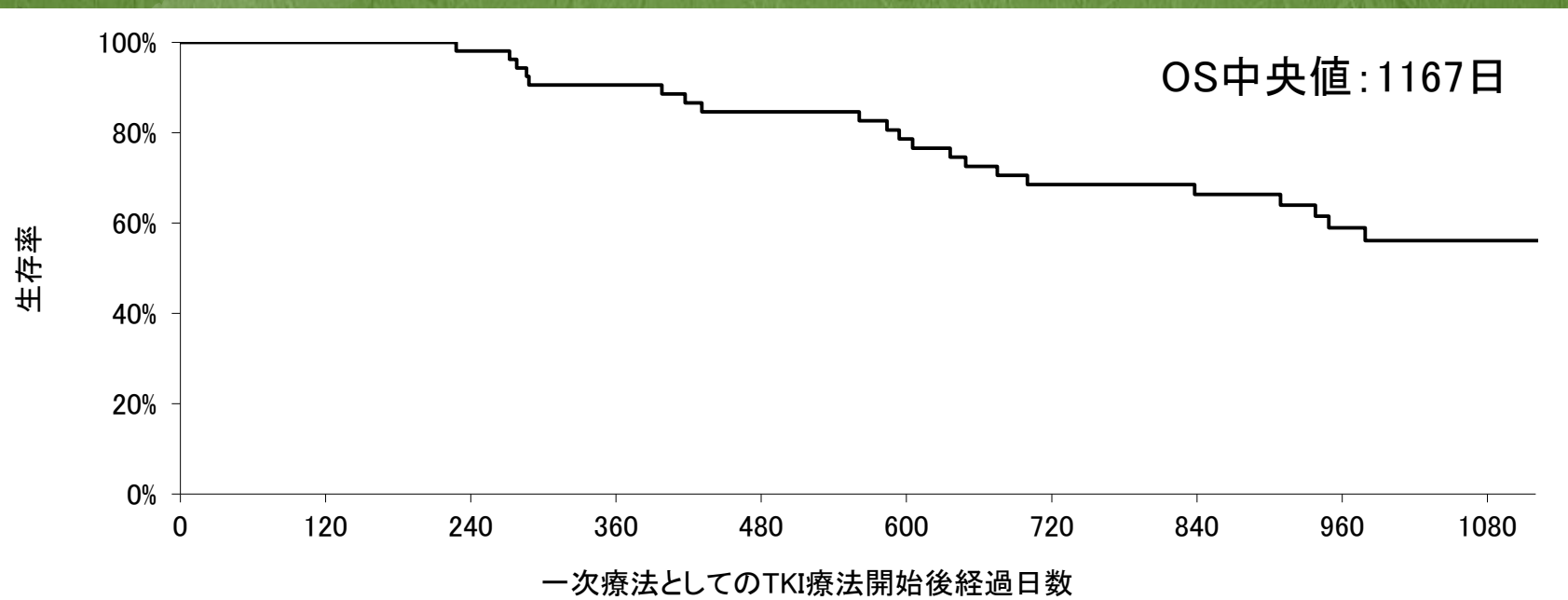
中止理由: PD33例、有害事象の発現14例、転院2例、その他1例

エベロリムス投与における無増悪生存期間(PFS)



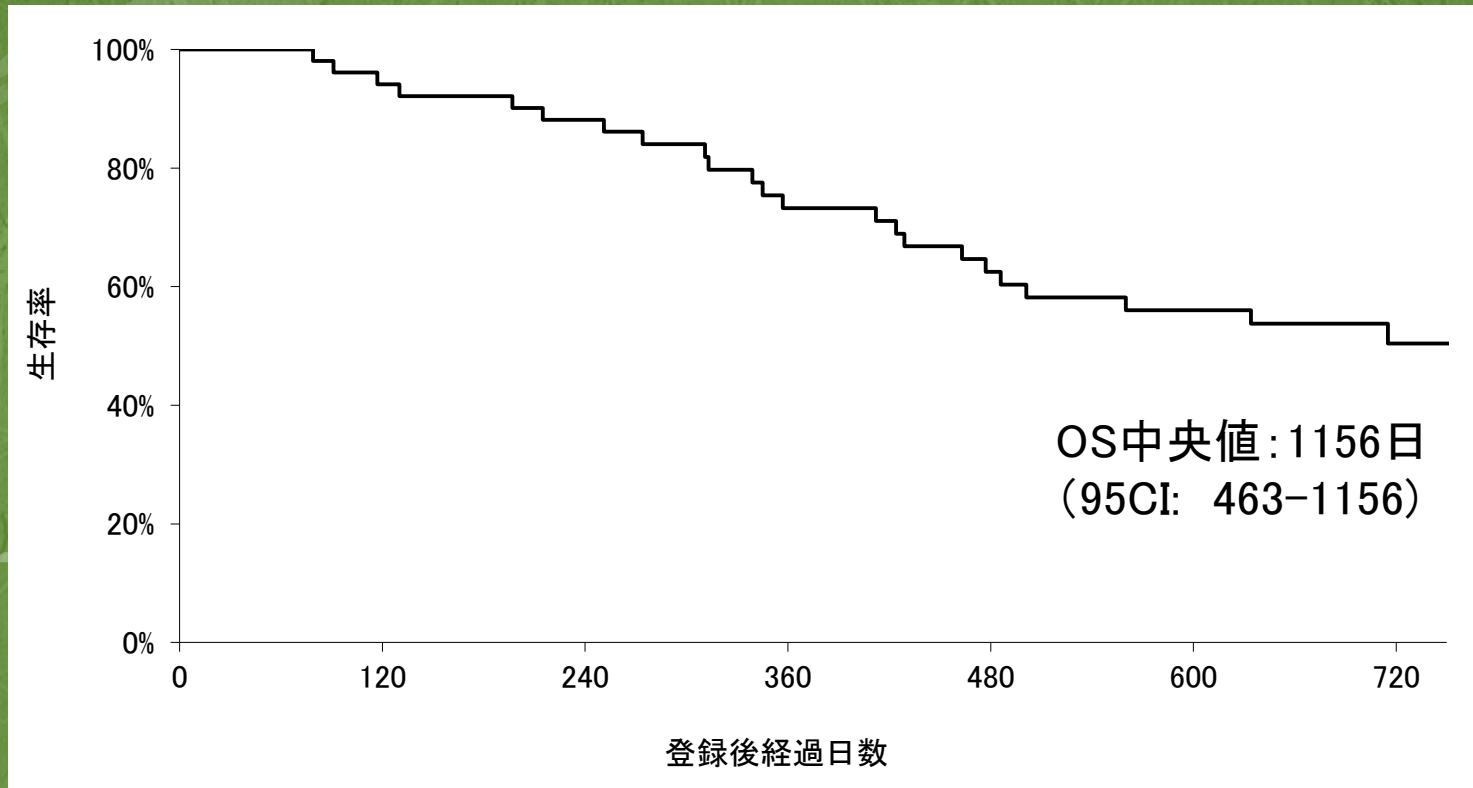
	登録後経過日数					
	120日	240日	360日	480日	600日	720日
無増悪生存率	61.8%	26.5%	17.7%	17.7%	17.7%	11.8%
無増悪生存数	30	9	6	6	6	3

一次療法としてのTKI療法開始時点からの全生存 期間(OS)【全治療例】



	一次療法としてのTKI療法開始後経過日数								
	120日	240日	360日	480日	600日	720日	840日	960日	1080日
生存率	100.0%	98.1%	90.6%	84.7%	78.6%	68.5%	66.3%	58.9%	56.1%
生存数	53	52	46	43	39	33	30	22	17

エベロリムス投与開始時点からの全生存期間 (OS)

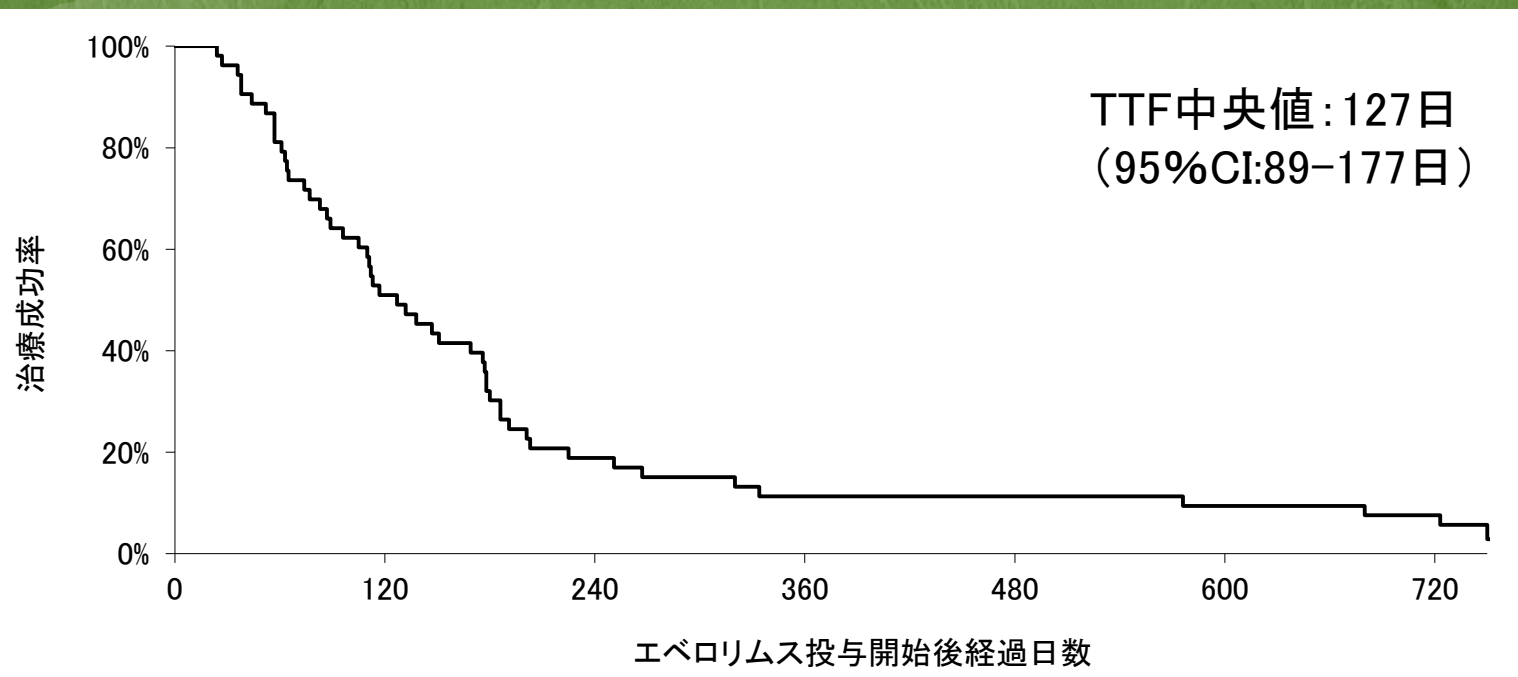


	登録後経過日数					
	120日	240日	360日	480日	600日	720日
生存率	94.2%	88.1%	73.3%	62.5%	56.0%	50.4%
生存数	47	44	34	29	25	12

エベロリムス投与における奏効率

対象例数		53	100.0%
最良総合効果	CR	0	0.0%
	PR	5	9.4%
	SD	33	62.3%
	PD	14	26.4%
	NE	1	1.9%
奏効例数／奏効率		5	9.4%
95%信頼区間		—	(3.1%–20.7%)

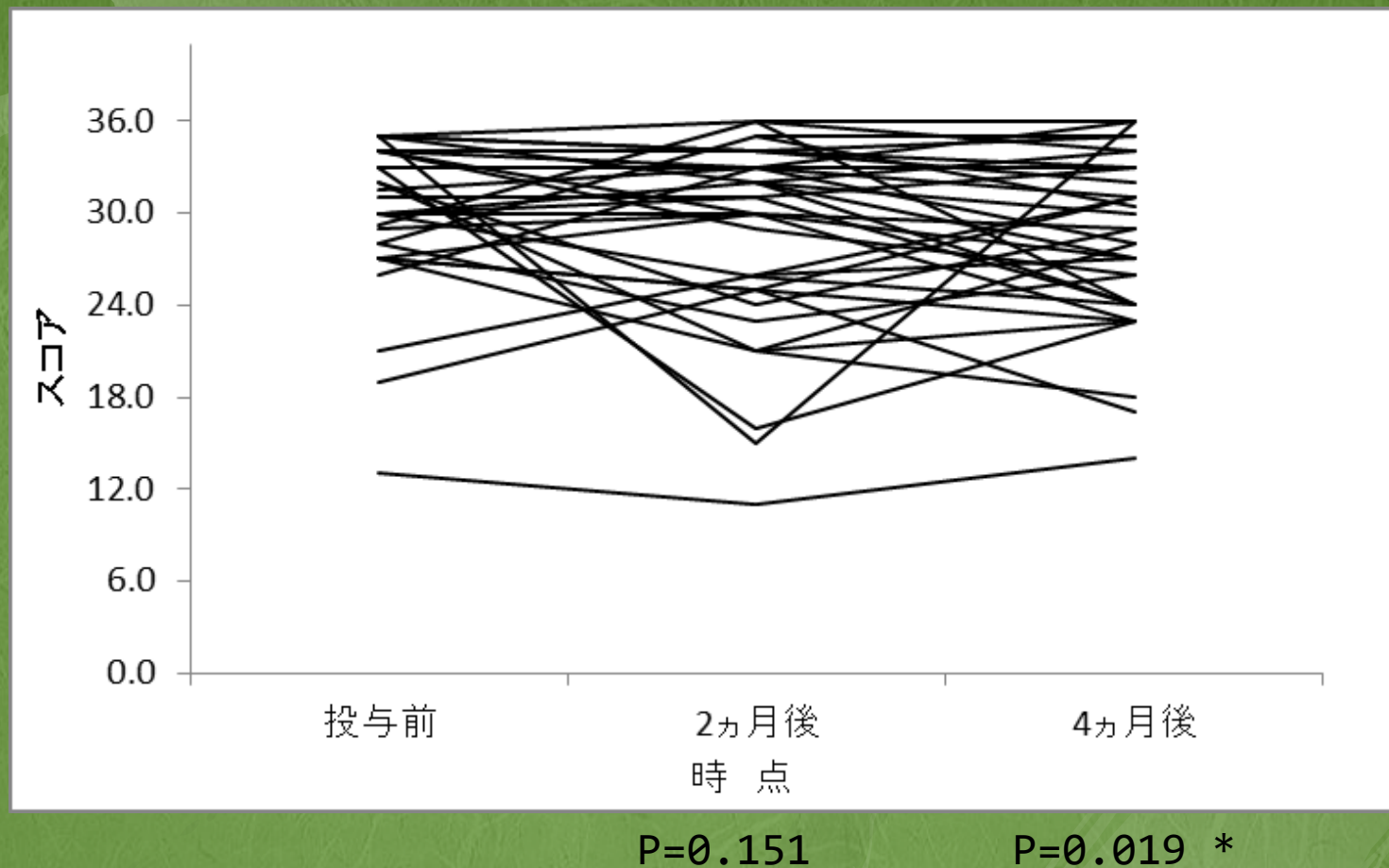
エベロリムス投与における治療成功期間(TTF)



	エベロリムス投与開始後経過日数					
	120日	240日	360日	480日	600日	720日
治療成功率	50.9%	18.9%	11.3%	11.3%	9.4%	7.5%
治療成功数	27	10	6	6	5	4

有害事象	全グレード		Grade3以上	
	n	(%)	n	(%)
有害事象有無				
なし	2	3.8	31	58.5
あり	51	96.2	22	41.5
粘膜炎/口内炎	26	49.1	4	7.5
間質性肺疾患	14	26.4	5	9.4
貧血	12	22.6	2	3.8
皮疹	9	17.0	3	5.7
全身倦怠感	7	13.2	1	1.9
食欲不振	5	9.4	0	0.0
咳嗽	4	7.5	0	0.0
体重減少	4	7.5	0	0.0
鼻出血	3	5.7	0	0.0
検査値異常				
トリグリセリド上昇	14	26.4	1	1.9
コレステロール上昇	12	22.6	0	0.0
Platelets decreased	10	18.9	2	3.8
LDH上昇	10	18.9	0	0.0
血等上昇	8	15.1	2	3.8
Platelets decreased	7	13.2	1	1.9
ALP上昇	5	9.4	0	0.0
血性クレアチニン上昇	3	5.7	0	0.0
HbA1c 上昇	3	5.7	0	0.0
KL-6 上昇	3	5.7	0	0.0
GOT 上昇	2	3.8	0	0.0
GPT 上昇	2	3.8	0	0.0

FACIT FKS1-DRS推移



下位尺度		統計量	投与前	2ヵ月後	4ヵ月後
疲労感 Fatigue	測定値	N	41	42	38
		平均	40.9	36.8	39.5
		SD	26.9	21.0	25.1
	投与前からの変化量	N	—	34	31
		平均	—	2.3	5.0
		SD	—	27.9	31.0
		1標本t検定	—	P=0.635	P=0.375
嘔気嘔吐 Nausea and vomiting	測定値	N	41	42	38
		平均	2.8	7.1	4.8
		SD	7.4	18.5	10.9
	投与前からの変化量	N	—	34	31
		平均	—	2.5	2.7
		SD	—	12.4	9.7
		1標本t検定	—	P=0.257	P=0.134
痛み Pain	測定値	N	41	42	38
		平均	26.8	21.8	22.4
		SD	30.0	26.4	28.0
	投与前からの変化量	N	—	34	31
		平均	—	-0.5	0.5
		SD	—	32.2	29.7
		1標本t検定	—	P=0.930	P=0.920
呼吸困難 Dyspnoea	測定値	N	41	41	37
		平均	19.5	22.8	23.4
		SD	25.8	28.3	24.7
	投与前からの変化量	N	—	33	30
		平均	—	6.1	10.0
		SD	—	21.2	23.4
		1標本t検定	—	P=0.110	P=0.026 *
下痢 Diarrhoea	測定値	N	41	40	38
		平均	17.9	7.5	5.3
		SD	30.8	16.0	14.6
	投与前からの変化量	N	—	33	31
		平均	—	-9.1	-14.0
		SD	—	35.6	34.2
		1標本t検定	—	P=0.152	P=0.030 *

median PFS

RECORD-1: 4.9 months (95%CI : 4.0–5.5 months)

This study : 5.0 months (95%CI : 3.7–6.2 months)

Best response

RECORD-1: PR and SD : 1.8% and 66.8%

This study: PR and SD : 9.4% and 62.3%

Limitation

single-armであること

少数例であること

結 語

日本人を対象とした本試験の治療成績はRECORD 1 とほぼ同等であり、安全性・忍容性の点として許容される範囲であると思われた。今後は効率的なレスポonderの選択法、有害事象対策に関する研究などが望まれる。

謝辞

今回の研究に関し、参加されたすべての参加施設関係者、ならびに参加患者及びその関係の方々に対し感謝申し上げます

症例登録施設（登録数順）

埼玉医科大学国際医療センター、近畿大学、奈良県立医科大学、浜松医科大学、神奈川県立がんセンター、日本医科大学、佐賀県立病院好生館、札幌医科大学、広島大学、山口大学、京都大学、大阪府立成人病センター、岩手医科大学、岡山大学、香川大学、金沢大学、熊本大学、倉敷中央病院、東京慈恵会医科大学、東京女子医科大学、信州大学、帝京大学ちば総合医療センター、東海大学、徳島大学、広島市民病院、藤田保健衛生大学、宮崎大学、横浜市立大学、横浜市立大学市民総合医療センター、和歌山県立医科大学