

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 7 月 28 日

医薬品名	ソラフェニブ（米での販売名：Nexavar）
概要	抗悪性腫瘍剤（マルチキナーゼ阻害）（経口剤）
対象疾病	進行性腎細胞癌
外国承認状況	米国（進行性腎細胞癌）
<p>[対象疾病について]</p> <p>腎細胞癌は、年間約9,000人が罹患し、経年的に増加傾向を示している疾患である。また、死亡数は2003年の統計で3,573人であり、罹患例の約1/3が死亡に至る難治性の疾患である。自覚症状に乏しいために、早期診断、および治療が困難な悪性腫瘍として認識されている。最近では、CTスキャンや腹部超音波検査の普及に伴い、早期に発見される症例が増加している。遠隔臓器への転移例や手術不能の進行性疾患に対する全身治療として、インターフェロン(IFN) $\alpha \cdot \gamma$、またはインターロイキン-2(IL-2)による免疫療法がある。それぞれ薬剤の治療効果は、IFNが奏効率15%、無増悪生存期間6ヶ月であり、一方、IL-2は奏効率15%、無増悪生存期間18ヶ月である。現時点では進行性腎細胞癌に対する免疫療法の治療効果は十分とは言えず、より有効性の高い薬剤が待ち望まれる状況にある。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>ソラフェニブは腫瘍の増殖に関与する酵素であるキナーゼを阻害する経口剤であり、細胞内に存在する CRAF、および BRAF、受容体である KIT、FLT-3、VEGFR-2、VEGFR-3、および PDGFR-β 上のキナーゼを標的とする分子標的薬である。In vitro、および vivo の検討で腎細胞癌に対する増殖抑制効果が示されている。さらに、血管新生を抑制することも示されている。</p> <p>治療歴のある進行性腎細胞癌に対するソラフェニブ 800mg/日とプラセボ投与の二重盲検第Ⅲ相比較試験が米国で実施された。ソラフェニブ群(451例)とプラセボ群(451例)が登録され、各群ともに男女比 7:3、65歳以上 30%、PS 1/2 98%、IL-2の治療歴あり 80%を占めていた。各群について、MSKCC の risk category low/intermediate risk の無増悪生存期間中央値は、ソラフェニブ群(384例)167日、プラセボ群(385例)84日であり(p<0.000001)、奏効率はそれぞれ、2%と 0%であった(ASCO 2005 #4510)。</p> <p>さらに、薬物療法の治療歴のない進行性腎細胞癌に対して、ソラフェニブ 800mg/日群と IFN 9万単位/週 3回投与群の第Ⅱ相比較試験が米国で行われた。ソラフェニブ群(97例)、IFN 群(92例)が登録され、各群の年齢中央値は 62歳であった。中間解析の結果では、無増悪生存期間中央値は、ソラフェニブ群 7ヶ月、および IFN 群 5ヶ月であった(ASCO 2006 #4501)。</p> <p>継続投与に関して、ソラフェニブ 800mg/日投与を受けている進行性腎細胞癌症例で、治療開始前と比較して開始 12週後に腫瘍の大きさが 25%以上縮小している例に対して、ソラフェニブ投与継続とプラセボ投与の 2重盲検第Ⅱ相試験が米国で実施された。ソラフェニブ群(32例)とプラセボ群(33例)の無増悪生存期間中央値は、それぞれ 24週と 6週であった(p=0.0087)。(J Clin Oncol 24: 2505, 2006)。</p> <p>安全性について、既治療の進行性腎細胞癌に対する比較試験で認められた主な有</p>	

害事象の割合%(うち grade 3/4)は、ソラフェニブ群、プラセボ群でそれぞれ、高血圧 17(4)、2(<1)、全身倦怠感 37(6)、28(4)、発赤/紅斑 40(1)、16(1)、手足症候群 30(6)、7(0)、脱毛 27(1)、3(0)、掻痒症 19(1)、6(0)、皮膚乾燥感 11(0)、4(0)、下痢 43(2)、13(1)、悪心 23(1)、19(1)、食欲不振 16(1)、13(1)、嘔吐 16(1)、12(1)、便秘 15(1)、11(1)、出血 15(2)、8(1)、知覚障害 13(1)、6(1)、腹痛 11(2)、9(2)、関節痛 10(2)、6(1)であった(ASCO 2005#4510)。

薬物療法歴のない症例に対するソラフェニブ(97例)とIFN(92例)の比較試験で認められた主な有害事象の割合%(うち grade 3/4)は、それぞれ、高血圧 26(2)、4(0)、倦怠感 44(3)、49(10)、手足症候群 52(10)、3(0)、発赤 40(5)、3(0)、感冒様症候群 3(0)、21(2)、下痢 57(4)、1(0)、疼痛 60(12)、46(7)であった(ASCO 2006#4501)。

[検討結果]

従来の薬物療法であるIL-2の治療歴を大半が有する進行性腎細胞癌に対してソラフェニブはプラセボと比較して無増悪生存期間を延長させること、および薬物療法歴のない症例に対して、従来のIFNとの比較でも無増悪生存期間を延長させることが示されている。これらの臨床試験結果より、有効な薬物療法のない進行性腎細胞癌に対する有効な治療となりえることが予想される。

安全性について、ソラフェニブで認められる主な副作用は、高血圧、皮膚障害、下痢、および疼痛であり、今のところ、従来のIFNやIL-2療法と比較してソラフェニブの方が特に毒性が高いとは報告されていないが、ソラフェニブ投与に際してはこれらの副作用への対応が十分になされるべきである。

本剤については、6月末に国内での承認申請が行われたところであり、上記の点も踏まえつつ、迅速な審査が行われることが望まれる。