

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	スニチニブ（米での販売名：Sutent）
概要	抗悪性腫瘍剤（マルチキナーゼ阻害）（経口剤）
対象疾病	消化管間質腫瘍（GIST）、進行性腎細胞癌
外国承認状況	米国（消化管間質腫瘍（イマチニブによる治療によっても進行した又はイマチニブに不耐容）、進行性腎細胞癌）
<p>[対象疾病について]</p> <p>消化管間質腫瘍（GIST）は、消化管の筋層神経叢より発生する間葉系腫瘍であり、胃、小腸、大腸および大網/腸管膜より発生する。消化管間質腫瘍の90%が増殖因子の受容体であるKITを発現している。治療は切除可能例には手術療法が標準的治療である。進行切除不能/再発例に対しては、KITのチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブが現時点で有効な薬物療法である。イマチニブの奏効率は50～60%、1年生存率85%程度である。イマチニブにて治癒は得られず、大半は治療抵抗性となる。現時点でイマチニブ抵抗例に対する有効な治療は存在しない。わが国における消化管間質腫瘍の正確な頻度は不明であるが、再発あるいは切除不能例は年間1,000～1,500例と推定されている。このため、現時点ではイマチニブ抵抗の消化管間質腫瘍に対するより有効性の高い薬剤が待ち望まれる状況にある。</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、および治療の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>スニチニブは、腫瘍の増殖、血管新生、および転移に関連する細胞表面に存在する受容体のチロシンキナーゼの働きを阻害する経口の分子標的薬である。スニチニブが標的とする受容体のチロシンキナーゼは、PDGFR$\alpha \cdot \beta$、VEGFR-1～3、KIT、FLT-3、CSF-1、およびRETであり、マルチキナーゼ阻害剤である。</p> <p>○有効性について</p> <p>1) 消化管間質腫瘍</p> <p>イマチニブ治療後の増悪、あるいはイマチニブ不応例の消化管間質腫瘍に対して、スニチニブ 1日 50mg、4週投与 2週休薬とプラセボ投与の二重盲検比較第Ⅲ相試験が米国で実施された。各群では、病状の増悪、あるいは何らかの理由で薬剤投与が継続できなくなるまで投与を継続した。この試験の主要評価項目は無増悪生存期間であった。スニチニブ群 207例、およびプラセボ群 105例へ割り付けられた。両群の患者背景は、65才未満約 70%、PS0/1 99%、前治療歴は手術約 94%、</p>	

放射線治療約 10%であった。前治療のイマチニブの投与状況は、不応例約 4%、投与開始 6 ヶ月以内の増悪約 17%、および 6 ヶ月を越えた後の増悪約 80%であった。無増悪生存期間の中央値は、それぞれ、スニチニブ群 27.3 週、プラセボ群 6.4 週であり、スニチニブ群が有意に優れていた($p < 0.0001$)。奏効率はスニチニブ群 6.8%、およびプラセボ群 0%であった。

2) 進行性腎細胞癌

IL-2 あるいは IFN の前治療歴を有する転移性腎細胞癌に対するスニチニブ 1 日 50mg、4 週投与 2 週休薬の第Ⅱ相試験が米国で実施された。106 例が登録され、患者背景は年中央値 56 才(32-79)、前治療歴は IFN 44%、IL-2 47%、併用 9%、放射線治療 19%であった。転移巣は、肺 81%、肝臓 27%、および骨 26%であった。奏効率は 34%(全て PR)、さらに 29%は 3 ヶ月以上病状が安定していた。無増悪生存期間は 8.3 ヶ月であった(JAMA 295: 2516, 2006)。

薬物治療歴のない転移性腎細胞癌に対して、スニチニブ 1 日 50mg、4 週投与 2 週休薬の投与を行う群と IFN α 9 万単位、週 3 回皮下注射を行う群の第Ⅲ相比較試験が米国で実施された。主要評価項目は無増悪生存期間であった。スニチニブ群、および IFN 群へそれぞれ 375 例ずつが割り付けられた。両群の年齢中央値は 60 才、90%が腎摘出術を受けていた。無増悪生存期間中央値は、スニチニブ群 47.3 週、および IFN 群 24.9 週であった($p < 0.000001$)。奏効率はそれぞれ、スニチニブ群 24.8%、および IFN 群 4.9%であった(ASCO 2006, #LBA3)。

○安全性について

消化管間質腫瘍に対する臨床試験で認められたスニチニブ(207 例)の主な有害事象の割合%(うち grade 3/4 のものは、好中球減少 53(10)、貧血 38(5)、肝機能異常 39(2)、クレアチニン上昇 12(1)、リパーゼ上昇 25(10)、左心駆出率低下 10(1)、全身倦怠感 42(8)、発熱 18(2)、下痢 40(4)、悪心 31(2)、口内炎 29(1)、嘔吐 24(2)、便秘 20(0)、腹痛 33(11)、高血圧 15(4)、発疹 14(1)、皮膚の脱色素 30(0)、手足症候群 14(4)、味覚異常 21(0)、頭痛 13(2)、関節痛 12(1)、筋肉痛 14(1)、食欲不振 33(1)、出血 18(7)であった。

IL-2 あるいは IFN の前治療歴を有する転移性腎細胞癌に対する臨床試験で認められたスニチニブ(106 例)の主な有害事象の割合%(うち grade 3/4 のものは、好中球減少 42(16)、貧血 26(6)、血小板減少 21(6)、リパーゼ上昇 28(17)、全身倦怠感 28(11)、下痢 20(3)、消化不良 16(1)、高血圧 16(6)、手足症候群 15(7)、悪心 13(0)、粘膜炎 13(5)、食欲不振 12(1)、嘔吐 10(0)、四肢の疼痛 7(1)、および皮膚の発疹 3(0)であった(JAMA 295: 2516, 2006)。

[検討結果]

消化管間質腫瘍については、従来の薬物療法であるイマチニブ治療後の増悪、あるいは不応例に対して、スニチ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が示されている。また、進行性腎細胞癌については、従来のサイトカインによる薬物療法歴のない症例に対して、従来の IFN α との比較で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イマチニブ治療後の増悪、あるいは不応の消化管間質腫瘍、および進行性腎細胞癌に対してスニチニブは有効な

治療となりえることが予想される。

安全性について、スニチニブで認められる主な副作用は、骨髄抑制、リパーゼ上昇、高血圧、皮膚障害、悪心、および下痢であり、また心毒性も頻度は低いが認められる。スニチニブの副作用は多岐にわたっており、その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。

これら臨床成績及び現在進められている国内第Ⅱ相試験成績を基に、早期の承認申請がなされるべきと考えられる。