

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; _____) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; 褐色細胞腫を考える会 _____) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; _____)	
優先順位	5 位 (全 6 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	SUNITINIB (スニチニブリンゴ酸塩)
	販売名	SUTENT (スーテント)
	会社名	ファイザー株式会社 ^①
	国内関連学会	社団法人 日本内分泌学会 (選定理由) 日本内分泌学会は、褐色細胞腫と傍神経節腫の産生するカテコールアミンによる生体反応に関する国内最大の学術団体であり、平成 19 年には同学会の臨床重要課題「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」を定め、米国 NIH の PRESSOR (Pheochromocytoma and Rarangioma Research Support Organization) とも交流があるため。
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	悪性褐色細胞腫
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人にはスニチニブリンゴ酸塩として 1 日 1 回 50mg を 4 週間連日経口投与し、その後 2 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。

	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>褐色細胞腫は、平成 21 年度 厚生労働省科学研究費助成金 難治性疾患克服研究事業の調査研究に取り上げられており、平成 23 年度「がん対策に向けた提案書 ～みんなで作るがん政策～」では、希少がんとして褐色細胞腫が紹介されている。その 90%が良性で、腫瘍を外科的に摘除することで治癒可能であるが、10%は悪性であり、治療法が確立されておらず数年の経過で緩徐に増悪し死に至る疾患である。本疾患の詳細を成書、医療実態を文献等で調査したところ、本疾患が再発・転移を繰り返すことにより、手術不適合となった場合、腫瘍産生カテコールアミンによる循環器系障害を呈すること、骨転移では進行すると運動障害が発生することから、生命維持に著しい影響を及ぼす疾患であると考えられ、「生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」と位置づけた。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1) 日本人における褐色細胞腫 (傍神経節腫を含む) の病型、患者数 (国内外の異同) について</p> <p>平成 21 年度 厚生労働科学研究費助成金 難治性疾患克服研究事業 褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成研究班による全国疫学調査では、全国 23,761 診療科に 2008 年 4 月から 2009 年 3 月までに受診した患者数をアンケート調査した結果、良性褐色細胞腫 (傍神経節腫を含む) の推計患者数が 2,600 人、悪性が 320 人 (11%) と報告された。発病頻度と悪性割合は、外国人 (欧米) における集計と同様である。原発臓器を副腎髄質とする褐色細胞腫と原発臓器を傍神経節とする傍神経節腫は、カテコールアミン産生腫瘍として同じ腫瘍形を示す。</p> <p>(2) 国内で現在承認されている褐色細胞腫 (傍神経節腫を含む) 治療薬について 当該疾患の医薬品としては、フェオ MIBG (I-131MIBG)、ミオ MIBG (I-123MIBG)、</p>	

	<p>レギチーン注射液の3種類が承認されている。前者2種類は画像診断薬で、後者は診断および術前・術中の血圧調整に承認されている。これらは、何れも腫瘍を治療するものではない。</p> <p>(3) 現在国内で承認されている褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）産生される抗カテコールアミン作用薬の問題点 当該疾患の治療薬は、承認されたものがない。</p> <p>(4) 要望医薬品スニチニブリンゴ酸塩について 要望医薬品スニチニブリンゴ酸は、複数の受容体チロシンキナーゼ（RTK）をターゲットとするキナーゼ阻害剤である。これまでに <i>in vitro</i> の試験において、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR-α 及び PDGFR-β）、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR-1、VEGFR-2 及び VEGFR-3）、幹細胞因子受容体（KIT）、fms 様チロシンキナーゼ 3（FLT3）、コロニー刺激因子-1 受容体（CSF-1R）及びグリア細胞株由来神経栄養因子受容体（RET）の RTK 活性を阻害し、また、<i>in vivo</i> の腫瘍においても PDGFR-β、VEGFR-2、KIT 及び FLT3 のリン酸化を阻害することが確認されている。</p> <p>現在、「イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍」及び「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を適応として承認されており、75 カ国で承認（2008年2月現在）されている^②。</p> <p>血管増殖性の固形がんの褐色細胞腫への使用は、これまでに 107 例が報告されている。1年以上生存率は、81%以上で Stable disease が 72%で Progressive disease は none であった^{③④⑤}。これら結果を受けて、Study of Sunitinib In Patients With Recurrent Paraganglioma/Pheochromocytoma (SNIPP) (NCT00843037) および First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paraganglioma (FIRSTMAPPP) (NCT01371201) が欧米等で進められている^⑥。</p> <p>要望医薬品スニチニブリンゴ酸塩は、上記の臨床試験結果から遅れることなく、褐色細胞腫治療の可能性があり、国内での利用が可能となることが望まれる。</p> <p>(5) 医療上の有用性の判断基準への該当性について 以上より、要望医薬品スニチニブリンゴ酸塩は、医療上の有用性の判断基準「ア既存の療法が国内にない」に該当すると考える。</p>
備考	<p><要望した関連する薬剤の優先順位について></p> <p>(1) 今回要望した6つの悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療薬について</p> <p>欧米等において、悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療薬として承認され、多くの患者が使用しているものの、本邦で承認されていない治療薬が、現時点において1種類存在する。また、海外で質の高いエビデンスが得られつつ</p>

あり、多くの患者で使用されているものの、本邦で承認されていない治療薬が、現時点において5種類存在している（下表参照）

今回要望した6つの悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療薬の概略

販売名	一般名	製造販売会社	規格	用量	投与経路	投与頻度	適応病型
フェオ MIBG-I131 注射液	3-ヨード ベンジル グアニジ ン(131I) 注射液	富士フイルムRIファ ーマ株式会社	溶 液、 バイ アル	1回 3.7～ 7.4GBq	静脈 内投 与	1回 ／数 ヶ月	褐色 細胞 腫、 甲状 腺髓 様 癌、 神経 芽腫
注射用エン ドキサン 500mg	シクロ ホスフ アミド	シオノギ製薬	凍結 乾 燥、 バイ アル	1日1回 750mg/m ²	静脈 内投 与	3週 間休 薬	悪性 褐色 細胞 腫、 悪性 傍神 経節 腫
オンコビン 注射用 1mg	硫酸ビ ンクリ スチン	日本化薬株式会社	凍結 乾 燥、 バイ アル	1日1回 1.4mg/m ²	静脈 内投 与	3週 間休 薬	悪性 褐色 細胞 腫、 悪性 傍神 経節 腫
ダカルバジ ン注射用 100	ダカル バジン	協和発酵キリン株 式会社	凍結 乾 燥、 バイ アル	1日1回 600mg/m ² 2日間連続	静脈 投与	3週 間休 薬	悪性 褐色 細胞 腫、 悪性 傍神 経節 腫

スーテント	スニチニブリンゴ酸	ファイザー株式会社	カプセル	1日1回 50mg	経口投与	4週間連続投与、 2週間休薬	悪性褐色細胞腫、 悪性傍神経節腫
デムサー (DEMSER)	α-メチルパラ タイロシン	Aton Pharma, LLC	カプセル	1日 2000mgを 上限	経口投与	1日 4回	悪性褐色細胞腫、 悪性傍神経節腫

今回要望した6つの悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療薬の欧米等でのガイドライン上の位置づけ

	一般名	適応病型	
		悪性褐色細胞腫	良性褐色細胞腫
本邦で既承認	レギチーン注射液 10mg		
今回要望した医薬品（上から優先順位が高い順に記載）	3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液 (本邦では別効能で承認されている)		
	シクロホスファミド (本邦では別効能で承認されている)		
	硫酸ビンクリスチン (本邦では別効能で承認されている)		
	ダカルバジン (本邦では別効能で承認されている)		
	スニチニブリンゴ酸 (本邦では別効能で承認されている)		

	認されている)		
	α-メチルパラタイロ シン (本邦で未承認)		

◎：第一選択薬、 ○：第二選択薬

本邦で必用とされる臨床試験については、下記の「4.実施すべき試験の種類とその方法案」項に記載したが、それ以外にスニチニブリンゴ酸塩の本邦における承認時及び承認後の課題として、薬剤使用ガイドライン作成、市販後データの分析、医師教育、患者教育と適切なインフォームドコンセント取得の徹底などが必要と考える。

(2) 今回要望した6つの悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療薬の優先順位について

- 優先順位 1 位： 要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品）

要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液は、欧米等のガイドライン（EANM procedure guidelines for

131I-meta-iodobenzylguanidine(131I-mIBG) therapy (2008年))と教科書において、選択薬として位置づけられている。主成分による有効性は、確認されており、製法を意図する商品の臨床試験が米国でも開始されている。悪性褐色細胞腫の新たな選択肢として、本邦でも選択可能となることが望まれる。

以上の理由から、今回要望した6つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液を優先順位 1 位とした。

- 優先順位 2 位： 要望医薬品 シクロホスファミド（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品）

要望医薬品シクロホスファミドは、欧米等の教科書において、要望医薬品硫酸ビンクリスチンおよび要望医薬品ダカルバジンと併用する CVD 治療として、悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療の選択薬として位置づけられている。それにも拘らず、欧米等でも当該疾患治療の承認を得ていない。1989年に報告されてから、当該疾患に有効な化学療法がないこと、有効性を示す症例が 30%程度であるが安全性が高いことから、広く使用されてきた。選択肢として国内での利用が可能となることが望まれる。

以上の理由から、今回要望した6つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品シクロホスファミドを優先順位 2 位とした。

- 優先順位 3 位： 要望医薬品 硫酸ビンクリスチン（本要望書に記載されてい

ない他の関連する要望医薬品)

要望医薬品硫酸ビンクリスチンは、欧米等の教科書において、要望医薬品シクロホスファミドおよび要望医薬品ダカルバジンと併用する CVD 治療として、悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療の選択薬として位置づけられている。それにも拘らず、欧米等でも当該疾患治療の承認を得ていない。1989年に報告されてから、当該疾患に有効な化学療法がないこと、有効性を示す症例が 30%ていどであるが安全性が高いことから、広く使用されてきた。選択肢として国内での利用が可能となることが望まれる。

以上の理由から、今回要望した 6 つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品硫酸ビンクリスチンを優先順位 2 位とした。

- 優先順位 4 位： 要望医薬品 ダカルバジン（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品)

要望医薬品ダカルバジンは、欧米等の教科書において、要望医薬品硫酸ビンクリスチンおよび要望医薬品シクロホスファミドと併用する CVD 治療として、悪性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療の選択薬として位置づけられている。それにも拘らず、欧米等でも当該疾患治療の承認を得ていない。1989年に報告されてから、当該疾患に有効な化学療法がないこと、有効性を示す症例が 30%ていどであるが安全性が高いことから、広く使用されてきた。選択肢として国内での利用が可能となることが望まれる。

以上の理由から、今回要望した 6 つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品ダカルバジンを優先順位 4 位とした。

- 優先順位 5 位： 要望医薬品 スニチニブリンゴ酸（本要望書記載の要望医薬品)

要望医薬品スニチニブリンゴ酸は、カプセル剤の 4 週間連続経口投与であり、要望医薬品 3-ヨードベンジルグアニジン(131I)注射液や要望医薬品シクロホスファミド、要望医薬品硫酸ビンクリスチン、要望医薬品ダカルバジン治療のように入院を必要としない。欧米等で臨床試験が開始され、有効性が証明されつつある。さらに、要望医薬品スニチニブリンゴ酸は、作用機序が異なることから、悪性褐色細胞腫の新たな選択肢として、本邦でも選択可能となることが望まれる。

以上の理由から、今回要望した 6 つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品スニチニブリンゴ酸を優先順位 5 位とした。

- 優先順位 6 位： 要望医薬品 α -パラメチルタイロシン（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品)

要望医薬品 α -メチルパラタイロシンは、他の要望医薬品と異なり、腫瘍のカテコールアミン合成を阻害し、症状を緩和する。欧米等で当該疾患に日常的に使用されていることから、本邦でも使用可能となることが望まれ

る。
 以上の理由から、今回要望した6つの悪性褐色細胞腫治療薬の中で、要望医薬品α-メチルパラタイロシンを優先順位6位とした。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等6か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等6か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	

<p>国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての みに、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。）</p>	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量	

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1) PubMed で、SUNITINIB および pheochromocytoma をキーワードとして検索され、6 報が該当、(検査日: 2011 年 5 月 18 日)し、以下の基準を満たす論文は、無かった。

- ・ 2001 年以降掲載
- ・ 患者数が 10 名以上
- ・ 最終診断が、生化学検査あるいは画像検査
- ・ 患者単位又は病巣単位の有効性を求めることが可能
- ・ スーテントの用量が明らか

参考

(1) Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, Evans A, Broom R, Freeman M. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):5-9.

(2) Park KS, Lee JL, Ahn H, Koh JM, Park I, Choi JS, Kim YR, Park TS, Ahn JH, Lee DH, Kim TW, Lee JS. Sunitinib, a novel therapy for anthracycline- and cisplatin-refractory malignant pheochromocytoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2009 May;39(5):327-31.

<日本における臨床試験等>

1) 日本語論文は、医中誌データベースで、「褐色細胞腫/TH or 褐色細胞腫/AL」及び「SUNITINIB/TH or SUNITINIB/AL」をキーワードとして検索され、3 報が該当、(検査日: 2011 年 5 月 17 日)し、以下の基準を満たす論文は、無かった。

- ・ 2001 年以降掲載
- ・ 患者数が 5 名以上
- ・ 最終診断が、生化学検査あるいは画像検査
- ・ 患者単位又は病巣単位の有効性を求めることが可能
- ・ スーテントの用量が明らか

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Peer-reviewed journal の総説

PubMed で、SUNITINIB および pheochromocytoma をキーワードとして検索され、7 報が該当 (検査日: 2011 年 9 月 24 日)し、2 報の総説が選定された。

(1) Adjalle R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2009 Sep;41(9):687-96.

(2) Santarpia L, Habra MA, Jimenez C. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: molecular signaling pathways and emerging therapies. *Horm Metab Res.* 2009 Sep;41(9):680-6.

日本語論文は、医中誌データベースで、「褐色細胞腫/TH or 褐色細胞腫/AL」及び「SUNITINIB/TH or SUNITINIB/AL」をキーワードとして検索され、3 報が該当、(検査日: 2011 年 5 月 18 日)し、以下の基準を満たす論文は 2 報が選定された。

(1) 成瀬光栄, 立木美香, 中尾佳奈子, 難波多挙, 玉那覇民子, 田辺晶代. 褐色細胞腫

の薬物治療. 最新医学(0370-8241) 2010.09;65(9);1936-1941.

- (2) 田辺晶代, 成瀬光荣, 立木美香, 高野加寿恵. 悪性褐色細胞腫に対する分子標的薬治療の現状と展望. 内分泌・糖尿病・代謝内科(1884-2917) 2010.05;30(5);474-477.

2) メタアナリシス

PubMed で、SUNITINIB および pheochromocytoma をキーワードとして検索され、6 報が該当、(検査日：2011 年 5 月 18 日)し、メタアナリシスは、無かった。

日本語論文は、医中誌データベースで、「「褐色細胞腫/TH or 褐色細胞腫/AL」及び「SUNITINIB/TH or SUNITINIB/AL」をキーワードとして検索され、3 報が該当、(検査日：2011 年 5 月 18 日)し、メタアナリシスは、無かった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Williams Textbook of Endocrinology 11th Edition Website Include
記載ない^⑧。

2) Pheochromocytoma Pathophysiology and Clinical Management
KARGER

記載ない^⑧。

<日本における教科書等>

- 1) 褐色細胞腫診療マニュアル (第 1 版、2008 年)
要望医薬品スニチニブリノゴ酸塩についての記載はない^⑩。
- 2) 褐色細胞腫 診療指針 2010 (2010 年)
要望医薬品スニチニブリノゴ酸塩についての記載はない^⑩。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1)

<日本におけるガイドライン等>

1) 腎癌診療ガイドライン 2008

化学療法が有効性を示さなかった腎癌において、要望医薬品スニチニブリノゴ酸塩は、数ヶ月の延命効果をしめし、インターフェロン単独投与に勝るが、高額となることと分子標的薬の副作用について注意を払うことが記載されている。

2) 消化管間質腫瘍(GIST)診療ガイドライン第 2 版補訂版 2010 日本がん治療学会・日本胃癌学会・GIST 研究会

要望医薬品スニチニブリノゴ酸塩は、臨床試験中として記載されている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 臨床試験実施状況

- > Study of Sunitinib In Patients With Recurrent Paraganglioma / Pheocromocytoma (SNIPP)
Open-label phase II study in Canada: NCT00843037
- > First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paraganglioma (FIRSTMAPPP)
Phase II in France, NCT01371201
- > Sunitinib and Hydroxychloroquine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors That Have Not Responded to Chemotherapy
Phase I study in US, NCT00813423

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 褐色細胞腫の治療

以下の理由から、要望効能・効果は「褐色細胞腫」と記載した。

- > 当該疾患の診断基準は国内外で差が無く、本邦の医療現場で傍神経節細胞腫を「悪性褐色細胞腫」と診断していること。
- > 当該疾患の診断基準は国内外で差がなく、本邦の医療現場で傍神経節腫を含み「褐色細胞腫」と診断していること。
- > また、本邦で既に承認されている類薬レギチン注射液の効能・効果が「褐色細胞腫」となっていること。

<要望用法・用量について>

- 1) 要望者は本邦でも欧米等と同様に本剤が使用できることを要望する。現時点では、参考文献における用法・用量「通常、」を要望するが、欧米等における承認された用法・用量が無いことから、本邦における最終的な本剤の用法・用量（本邦の承認用法・用量）については、実施される日本人患者対象の臨床試験成績を踏まえて決定することが適切であると考えます。

<臨床的位置づけについて>

要望医薬品スニチニブリンゴ酸塩は特定の受容体チロシンキナーゼ (RTK) のシグナル伝達経路を標的として遮断する経口投与可能なマルチターゲット型 RTK 阻害剤である。作用機序は、???と考えられており、作用機序が現在国内で承認されている。RTK は、多岐にわたる悪性腫瘍において、腫瘍細胞の悪性形質転換、細胞の増殖及び生存並びに浸潤などの種々の過程に関連していることが

示されている。さらに、いくつかのRTKは、血管新生に主要な役割を担うことによって間接的に腫瘍の維持に寄与しており、リンパ管新生による転移にも同様に寄与する可能性が考えられている。

スニチニブは、ATP結合部位を競合的に阻害することにより、腫瘍の増殖、生存、転移並びに血管新生に関与する特定の受容体型チロシンキナーゼ〔血管内皮増殖因子受容体(VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR- α 、PDGFR- β)、幹細胞因子受容体(KIT)、マクロファージコロニー刺激因子受容体(CSF-1R)、Fms様チロシンキナーゼ3受容体(FLT-3)及びret前癌遺伝子(RET)]のチロシンキナーゼ活性を選択的に阻害し、腫瘍血管新生と腫瘍細胞の増殖抑制によって抗腫瘍効果を発揮する。

要望医薬品スニチニブリンゴ酸塩は、悪性褐色細胞腫に対する有効性が示され、欧米等にて臨床試験が開始されており、国内での利用が可能となることが望まれる。

なお、本邦における本剤の位置づけについては、実施される日本人患者対象の臨床試験成績等を踏まえて判断することが適切であると考えます。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 本邦において、悪性褐色細胞腫は320人と推定されている。奔放に置ける患者数が少ないことから、大規模な試験を実施することは難しいと考える。当該要望医薬品は、既承認薬であり、日本人に対する投与経路とその安全性が証明されているが、日本人患者への有効性が検討できるような臨床試験の実施が必要と考える。欧米で実施されている臨床試験成績と本邦で実施される臨床試験成績とが比較可能となるように、本邦における臨床試験プロトコールについては、欧米等で実施されている臨床試験プロトコールも参考にしながら計画し、実施することが適切と考える。
- 2) 要望医薬品スニチニブリンゴ酸塩の開発対象については、欧米等の臨床試験プロトコールで対象となっている、悪性褐色細胞腫に対する開発は必要である。
- 3) 実施されている臨床試験プロトコールが複数に渡り異なる場合には、開発企業側にて、それぞれの臨床試験プロトコールを入手し、海外臨床試験プロトコールが異なる理由を十分に調査した上で、本邦での臨床試験プロトコールの適切性について議論することが適切と考える。
- 4) 上記の臨床試験以外に、スニチニブリンゴ酸塩の本邦における承認時及び承認後の課題として、薬剤使用ガイドライン作成、最新の海外の市販後データの分析、医師教育、患者教育と適切なインフォームドコンセント取得の徹底などが必要と考える。

5. 備考

<その他>

1) 副作用^②

国内臨床試験において、要望医薬品スニチニブリンゴ酸塩を投与された 81 例前例において副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少 74 例（91.4%）、白血球減少 69 例（85.2%）、皮膚変色 67 例（82.7%）、好中球減少 67 例（82.7%）、手足症候群 53 例（65.4%）、食欲不振 52 例（64.2%）、肝機能異常[AST(GOT)増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GPT 増加]51 例（63.0%）、疲労 50 例（61.7%）、リンパ球減少 50 例（61.7%）等であった。（承認時までの調査集計）

2) 副作用件数（2008 年 4 月 16 日（承認日）～2011 年 7 月 25 日）

上記集計期間中に特定使用成績調査、製造販売後臨床試験、自発報告が 2607 例 21336 件の副作用報告があり、作用は 1148 例 2705 件でした。なお、重篤な副作用のうち、死亡に至るものは 80 例 113 件でした^②。

3) 褐色細胞腫あるいは褐色細胞腫を合併症とした患者の重篤な副作用^①

悪性褐色細胞腫を診断名あるいは合併症として要望医薬品スニチニブリンゴ酸塩が投与され、3 例の副作用報告がある。

40 歳代女性：貧血、倦怠感、食欲減退および高血圧が発症するも回復した。

70 歳代男性：肝機能異常があったが回復した。

40 歳代女性：胸水は回復するが、甲状腺機能低下症は未回復となった。

6. 参考文献一覧

①スーテント 能書

②SUTENT ホームページ

<http://www.sutent.jp>

③Endotext.org ホームページ

<http://www.endotext.org/adrenal/adrenal34/adrenalframe34.htm>

④Brouwers, F.M., et al., *Pheochromocytoma as an endocrine emergency*. Rev Endocr Metab Disord, 2003. 4(2): p. 121-8

⑤Pacak, K., et al., *Pheochromocytoma: progress in diagnosis, therapy, and genetics.*, in *Adrenal Disorders*, A. Margioris and G.P. Chrousos, Editors. 2001, Humana Press: Totowa. p. 479-523.

⑥ClinicalTrials.gov ホームページ

<http://clinicaltrials.gov>

⑦腎癌診療ガイドライン 2008

⑧Williams Textbook of Endocrinology 11th Edition Website Include

⑨Pheochromocytoma Pathophysiology and Clinical Management KARGER

⑩褐色細胞腫診療マニュアル（第 1 版、2008 年）

⑪褐色細胞腫 診療指針 2010 （2010 年）

要望番号; II-108.1