転移性腎細胞癌に対する 1st-line sunitinib 治療：投与スケジュールと効果の検討

井上　隆太[1]*，北村　　寛[2]，進藤　哲哉[1]
西山　直隆[1]，舛森　直哉[1]
[1]札幌医科大学医学部泌尿器科学講座，[2]富山大学大学院医学薬学研究部腎泌尿器科学講座

DOSING SCHEDULES AND OUTCOMES IN PATIENTS TREATED WITH FIRST-LINE SUNITINIB FOR ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

Ryuta Inoue[1], Hiroshi Kitamura[2], Tetsuya Shindo[1],
Naotaka Nishiyama[1] and Naoya Masumori[1]
[1]*The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine*
[2]*The Department of Urology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Science for Research, University of Toyama*

The objective of this study was to determine whether alternative sunitinib schedules (AS) could prolong survival of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) compared to the traditional 4-weeks-on/2-weeks-off schedule (TS). Between August 2008 and December 2014, 58 patients with advanced RCC were treated with sunitinib. We retrospectively reviewed the records of the patients who received first-line sunitinib. The progression-free survival, overall survival, relative dose intensity and toxicity in the AS and TS groups were compared. A total of 38 patients were included in the analysis. AS was used for 22 patients who started to receive sunitinib beginning in December 2012. For these patients, sunitinib was administered with a 2-weeks-on/1-week-off, 2-weeks-on/2-weeks-off or 2-weeks-on/3-weeks-off schedule according to the adverse events and clinical characteristics of each patient. The median progression-free survival was 5 months (95% CI : 3-7) for TS compared to 12 months (95% CI : 7-17) for AS ($p = 0.0020$). The median overall survival was 17 months (95% CI : 10-20) for TS compared to 57 months (95% CI : 25-57) for AS ($p = 0.0006$). There was no significant difference between the TS and AS groups (64% versus 71%). The incidence of Grade ≥3 thrombocytopenia in the AS group was smaller than that in the TS group (44% versus 27%). Treatment with sunitinib using AS may provide a better outcome than that with TS. Prospective, randomized trials should be conducted to confirm this speculation.

(Hinyokika Kiyo **62**：173-177, 2016)

Key words：Renal cell carcinoma, Sunitinib, Alternative schedule

緒　　言

腎細胞癌有転移症例および切除不能腎細胞癌に有効な分子標的薬には，さまざまなものがある．本邦では sorafenib，sunitinib，axitinib，everolimus，temsirolimus および pazopanib が保険収載され[1~6]，多岐にわたる治療が可能となったが[7]，sunitinib が初回治療で用いられることが多い．

一方で，sunitinib 治療により無増悪生存期間の延長が認められるものの，有害事象が多く，減量・中断せざるを得ない症例が多い[3]．発売当初の用法・用量は 1 日 50 mg を 4 週間内服し，2 週間休薬するというものであったが，近年，有害事象の低下および長期内服の可能を目的として，2 週間内服し，1 週間休薬するなどの投与方法が提唱され，副作用の軽減や無増悪生存期間の延長といった効果が報告されている[8~12]．

当施設では，2012年12月に 4 週投与/ 2 週休薬のスケジュール（TS，traditional schedule）から 2 週投与/ 1 週休薬などのスケジュール（AS，alternative schedule）に変更した．本研究では AS で sunitinib 治療を行うことによる無増悪生存期間，全生存期間，予後に与える影響などに関して検討を行った．

対 象 と 方 法

2008年 8 月～2014年12月の間に札幌医科大学附属病院で，転移性または切除不能腎癌に対して 1st-line 治療として sunitinib を開始した症例を対象とした．当院における転移性腎癌の 1st-line 治療方針は基本的に，①淡明細胞癌，② MSKCC リスク分類 favorable または intermediate risk，③肺単独の転移で 1 cm 未満かつ

* 現：帯広協会病院泌尿器科

5個未満の転移の症例に対しては interferon-alpha を投与し，それ以外の症例に対しては分子標的薬を投与している．

Sunitinib の投与方法は，2012年11月までに治療を開始した16例に対しては1日 50.0 mg または 37.5 mg で開始し，4週間内服2週間休薬で内服とした．治療中に発生した有害事象のグレードに応じて，適正使用ガイドに従った休薬および減量を行った（TS）．2012年12月以降に投与を開始した22例に対しては，1日 50.0 mg または 37.5 mg で2週間内服した後休薬とし，有害事象の回復後（1，2または3週間）に再開とした（AS）．

治療効果判定は治療開始後から3カ月ごとに computed tomography を撮影し RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumour）version 1.1 で評価し，PD となった時点までを無増悪生存期間として算出した．また有害事象に関しては，CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0 で評価した．TS 群と AS 群間の臨床病理学的背景は，Mann-Whitney *U* test または，chi-square test で比較検討した．無増悪生存期間と全生存期間は Kaplan-Meier 法で算出し，有意差検定は log-rank 検定で行った．統計学的検定は，$p<0.05$ を有意差ありと判定した．

結　　果

TS 群と AS 群の患者背景を Table 1 に示す．両群間で患者背景に大きな違いはなかったが，肝転移が TS 群で有意に多かった（$p=0.034$）．

両群の治療内容について Table 2 に示す．相対用量強度（relative dose intensity : RDI）の中央値は TS 群および AS 群でそれぞれ64％および71％と有意差を認めなかった．Sunitinib の総投与量中央値は TS 群で 2,363 mg，AS 群で 5,556 mg であり，AS 群の方が有意に多かった（$p=0.012$）．有害事象のために suni-

Table 1. Characteristics of traditional schedule and alternative schedule groups

	Traditional	Alternative	p value
Number of patients	16	22	
Median age in years (range)	64 (42–77)	65 (34–79)	0.722
Median follow-up time (months)	15 (1–60)	21 (4–57)	0.164
Sex			0.189
Male	11 (69％)	19 (86％)	
Female	5 (31％)	3 (14％)	
Prior nephrectomy	9 (56％)	14 (64％)	0.646
Histologic type			0.753
Clear cell	14 (88％)	18 (82％)	
Papillary (type unknown)	1 (6％)	0 (0％)	
Xp11.2 translocations	0 (0％)	1 (5％)	
Unknown	1 (6％)	3(14％)	
Sarcomatoid histology	1 (6％)	0 (0％)	
MSKCC risk			0.083
Favorable	2 (13％)	4 (18％)	
Intermediate	9 (56％)	17 (77％)	
Poor	5 (31％)	1 (5％)	
CRP ＞0.30 mg/dl	11 (69％)	10 (45％)	0.153
Metastatic sites			
Lung	11 (69％)	16 (73％)	0.790
Bone	6 (38％)	10 (45％)	0.624
Brain	1 (6％)	0 (0％)	0.235
Liver	3 (19％)	0 (0％)	0.034
Pancreas	0 (0％)	4 (18％)	0.071
Lymph node	5 (31％)	7 (32％)	0.970
Others	4 (25％)	3 (13％)	

Table 2. Characteristics of treatments according to treatment schedule

	Traditional (n = 16)	Alternative (n = 22)	p-value
Schedule			
4-weeks-on/2-weeks-off	16 (100)		
2-weeks-on/1-week-off		15 (68％)	
2-weeks-on/2-weeks-off		6 (27％)	
2-weeks-on/3-weeks-off		1 (5％)	
Median RDI% (range)	64 (36–100)	71 (38–100)	0.870
Median total dose (range) mg	2,363 (500–10,550)	5,556 (700–19,825)	0.012
Starting dose of sunitinib			0.356
37.5 mg	5 (32％)	4 (18％)	
50 mg	11 (68％)	18 (82％)	
Reason for cessation			0.043
Progression of disease	9 (56％)	9 (41％)	
Adverse events	7 (44％)	6 (27％)	
Ongoing	0 (0％)	7 (32％)	

Values are N (%) except where mentioned otherwise.　RDI : relative dose intensity.

tinib 投与が中止になった患者の割合は，TS 群および AS 群でそれぞれ 7 例（44%）および 6 例（27%）であり，両群間に有意差を認めた（p＝0.043）．有害事象で sunitib 投与を中止した13例の中止後の 2nd-line 治療としては everolimus 4 例（31%），axitinib 3 例（22%），nivolumab 1 例（8 %），interferon-alpha 1 例（8 %），2nd-line 治療なしが 4 例（31%）であった．TS 群および AS 群の sunitinib による有害事象で中止するまでの期間を Fig. 1 に示す．それぞれの中央値は，4 カ月および23カ月であった（p＝0.22）．

Sunitinib 治療による症例全体の無増悪生存期間中央値は 7 カ月（95%信頼区間：5 〜12カ月）であった．TS 群および AS 群の無増悪生存期間はそれぞれ 5 カ月（95%信頼区間：3 〜 7 カ月）および12カ月（95%信頼区間：7 〜17カ月）で AS 群の方が有意に長い結果であった（p＝0.002，Fig. 2）．

症例全体での全生存期間の中央値は27カ月（95%信

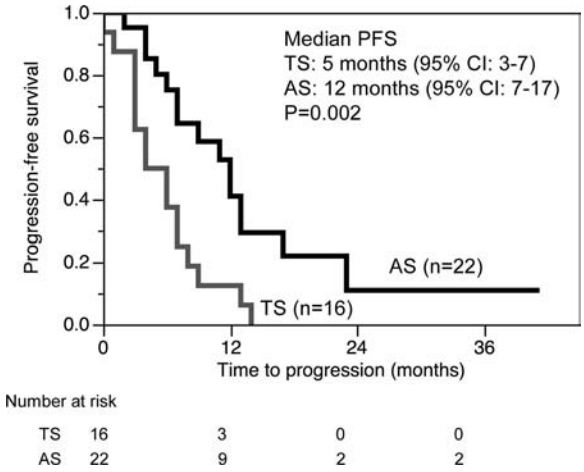

Fig. 2. Kaplan-Meier curves for progression-free survival rates according to treatment schedule.

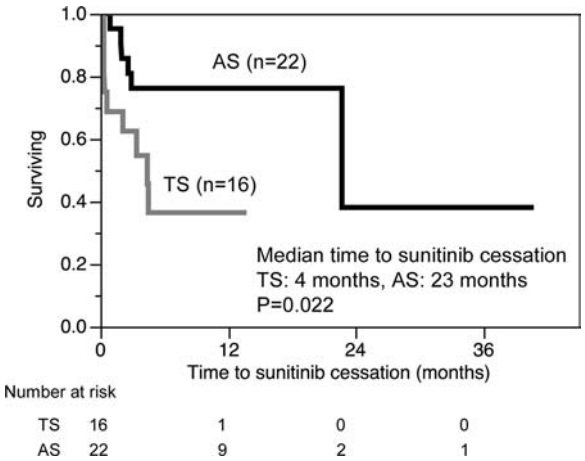

Fig. 1. Kaplan-Meier curves for time to sunitinib cessation according to treatment schedule.

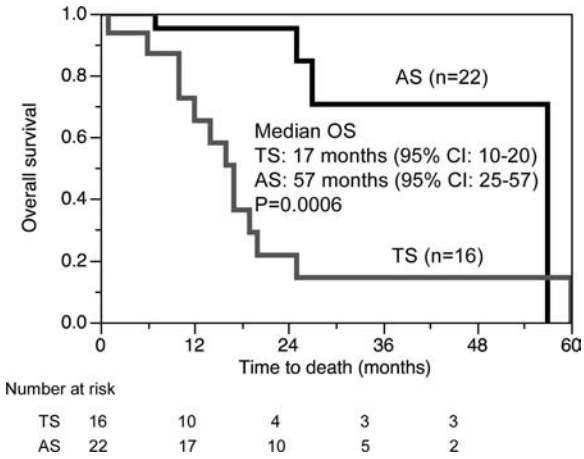

Fig. 3. Kaplan-Meier curves for overall survival rates according to treatment schedule.

Table 3. Adverse events according to treatment schedule

Adverse events	Traditional		Alternative		P-value	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
Fatigue	8 (50%)	0 (0%)	9 (41%)	2 (9%)	0.58	0.22
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	9 (56%)	0 (0%)	13 (59%)	2 (9%)	0.86	0.22
Mucositis, oral	6 (38%)	0 (0%)	11 (50%)	0 (0%)	0.44	—
Diarrhea	2 (13%)	0 (0%)	6 (27%)	1 (5%)	0.27	0.75
Anorexia	9 (56%)	1 (6%)	7 (32%)	3 (14%)	0.13	0.46
Dysgeusia	2 (13%)	0 (0%)	5 (23%)	0 (0%)	0.42	—
Hypothyroidism	9 (56%)	0 (0%)	18 (82%)	0 (0%)	0.09	—
Hypertension	15 (94%)	10 (63%)	19 (86%)	12 (55%)	0.46	0.62
Fever	6 (38%)	0 (0%)	8 (36%)	0 (0%)	0.94	—
Hematological toxicities						
Anemia	14 (88%)	0 (0%)	20 (91%)	2 (9%)	0.74	0.22
Neutrophil count decreased	13 (81%)	3 (19%)	20 (91%)	5 (23%)	0.38	0.77
Platelet count decreased	14 (88%)	7 (44%)	22 (100%)	6 (27%)	0.09	0.31
All events	16 (100%)	12 (75%)	22 (100%)	16 (73%)	—	0.88

頼区間：17～60カ月）であった．TS 群における全生存期間中央値が17カ月（95％信頼区間：10～20カ月）であったのに対し，AS 群では57カ月（95％信頼区間：25～57カ月）であり，両群間に統計学的有意差を認めた（p＝0.0006，Fig. 3）．

TS 群および AS 群の両者において，有害事象を全例に認めた．Grade 3/4 の有害事象は TS 群で75％に，AS 群で73％に認められた（p＝0.88）．頻度の高い有害事象として疲労，手掌・足底発赤知覚不全症候群，口腔粘膜炎，下痢，食欲不振，味覚障害，甲状腺機能低下，高血圧，発熱，貧血，好中球数減少，血小板数減少が認められたが，両群間で頻度に有意差のある事象はなかった（Table 3）．グレード 3 以上の血小板数減少は，統計学的な有意差は認めなかったものの，TS 群よりも AS 群で頻度が低い傾向があった（44％ vs. 27％）．

AS 群22例中 9 例においては，TS で sunitinib 投与が開始されたが，グレード 3 以上の有害事象により AS へ変更されていた（Table 4）．9 例に発生した11のグレード 3 以上有害事象のうち，9 事象（82％）は投与スケジュールの変更により，グレード 2 以下に改善していた．特に血小板数減少は全例で改善を認めた．スケジュール変更後も有害事象に改善を認めなかった 2 症例のうち 1 症例は sunitinib を減量し，もう 1 症例は sunitinib の内服を中止していた．

考　　察

Sunitinib は腎癌有転移症例や切除不能症例に有効であるが，有害事象が多く，継続が困難であることが問題であった[3]．Atkinson らにより sunitinib の投与方法の変更が報告され[12]，良好な継続率と治療効果が示されている．実臨床では，2 週間程度でグレード 3 または 4 の有害事象で休薬する症例が多かったが，今回の検討でも投与方法を変更しても sunitinib を継続することによって治療効果があることが示された．

今回の検討では，TS 群と AS 群の有害事象プロファイルに大きな差を認めなかったが，AS で治療を行うことにより，より長い期間にわたって sunitinib 治療を実施することができた．TS 群でグレード 3 または 4 の有害事象が発症した場合，休薬の後，最終的に治療薬の変更が必要になる症例が多かった．一方，AS 群では 1 週間で sunitinib 治療を再開できない症例も多かったが，2 週間または 3 週間休薬することにより，sunitinib 治療の継続が可能となった．このことが無増悪生存期間や全生存期間の差に反映されたと考えられる．Table 4 に示したように，グレード 3 または 4 の有害事象を認めても，TS 群から AS 群へ投与方法を変更することによりこれらの制御が可能になった．投与方法を変更することによって継続が可能になればより長期に分子標的薬の投与が可能になり，より治療による利益が得られると考えられる．

従来の投与方法から，2 週間投与 1 週間休薬または 2 週間投与 2 週間休薬することによって治療効果を落とすことなく，有害事象による中止率が低くなったと考えられた．今までの報告では 2 週投与 1 週休薬がほとんどであるが[8~12]，今回の検討では 2 週投与 2 週休薬と 2 週投与 3 週休薬が合わせて32％含まれていた．このことが TS 群と AS 群の RDI に有意差を認めなかったことに影響しているかもしれない．しかし，AS 群において有意に sunitinib 総投与量が多くなっており，より長期にわたって sunitinib 治療を継続することが臨床的効果に影響を与える可能性が示唆された．

投与スケジュールが予後に影響を与える可能性としては，1 つには AS 群で sunitinib の総投与量が多いことが挙げられる．もう 1 つには，種々の有害事象が出た症例の方で sunitinib の効果が高いという可能性があり[13]，2 週間の内服で有害事象が出やすく，4 週間継続できないため AS 群となっている症例は sunitinib による抗腫瘍効果が期待できるのかもしれない．いずれにせよ，sunitinib の有害事象を十分にコントロールして長期間投与することが重要と考えられる．大きな有害事象なく内服が継続できる症例は TS で良いと思われるが，特に 3 週目以降に治療継続に影響する有害事象を認める症例に対しては，AS への変更を積極的に考慮すべきである．

本研究にはいくつかの limitation がある．少数例の後方視的検討であり，予後不良因子として報告[14]がある肝転移が TS 群に多く，有意差はないものの同様に TS 群に MSKCC poor risk 群も多く含まれ，結果に影響を与えている可能性は否定できない．また AS 群の進行および死亡イベントが TS 群よりも少ないため，生存期間の差に反映されている可能性もある．今

Table 4. Improvement of adverse events after changing schedule from TS to AS

Case	AE Grade 3/4	Improvement
1	Platelet count decreased	Yes
2	Platelet count decreased	Yes
3	Diarrhea	No
4	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Yes
5	Platelet count decreased	Yes
	Neutrophil count decreased	Yes
6	Platelet count decreased	Yes
7	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Yes
	Neutrophil count decreased	Yes
8	Platelet count decreased	Yes
9	Neutrophil count decreased	No

回得られた結果について，ランダム化試験による検証が望まれる．

結　　語

Sunitinib の投与スケジュール別の治療効果を検討した．投与方法を TS から AS に変更することにより，sunitinib 治療の長期継続が可能となった．AS による sunitinib 治療は TS よりも良好な治療成績をもたらす可能性が示唆された．

文　　献

1）Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med **356**: 125–134, 2007
2）Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med **356**: 2271–2281, 2007
3）Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med **356**: 115–124, 2007
4）Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet **372**: 449–456, 2008
5）Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet **378**: 1931–1939, 2011
6）Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al.: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med **369**: 722–731, 2013
7）井上隆太，北村　寛，進藤哲哉，ほか：転移性淡明腎細胞癌に対する分子標的薬の効果と予後因子の検討．泌尿紀要 **61**：135–139，2015
8）Ohzeki T, Fukasawa S, Komaru A, et al.: Efficacy of traditional and alternative sunitinib treatment schedules in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. Int J Urol **21**: 1065–1068, 2014
9）東郷容和，嶋谷公宏，花咲　毅，ほか：転移性腎癌におけるスニチニブ 2 週投与 1 週休薬投与方法の安全性と有効性．泌尿紀要 **60**：209–214，2014
10）Najjar YG, Mittal K, Elson P, et al.: A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer **50**: 1084–1089, 2014
11）Kondo T, Takagi T, Kobayashi H, et al.: Superior tolerability of altered dosing schedule of sunitinib with 2-weeks-on and 1-week-off in patients with metastatic renal cell carcinoma--comparison to standard dosing schedule of 4-weeks-on and 2-weeks-off. Jpn J Clin Oncol **44**: 270–277, 2014
12）Atkinson BJ, Kalra S, Wang X, et al.: Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. J Urol **191**: 611–618, 2014
13）Di Fiore F, Rigal O, Menager C, et al.: Severe clinical toxicities are correlated with survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib and sorafenib. Br J Cancer **105**: 1811–1813, 2011
14）井上隆太，高橋　敦，高杉尚吾，ほか：転移性腎癌症例の予後因子の検討．泌尿紀要 **56**：75–79，2010

(Received on September 9, 2015
Accepted on November 27, 2015)