

転移性腎癌におけるスニチニブ 2 週投与 1 週休薬投与法の安全性と有効性

東郷 容和¹, 嶋谷 公宏¹, 花咲 毅¹, 楊 東益¹
 中西裕佳子¹, 長澤 誠司¹, 橋本 貴彦¹, 白石 裕介¹
 田岡利宜也¹, 鈴木 透¹, 呉 秀賢¹, 樋口 喜英¹
 兼松 明弘¹, 野島 道生¹, 土橋 一成², 牧野 雄樹²
 清水 洋祐², 金丸 聰淳², 河野 有香³, 松本 敬優³
 宇都宮紀明³, 伊藤 哲之², 川喜田睦司³, 山本 新吾¹

¹兵庫医科大学泌尿器科, ²西神戸医療センター泌尿器科

³神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科

THE SAFETY AND EFFICACY OF SUNITINIB USING A MODIFIED REGIMEN (2 WEEKS ON/1 WEEK OFF) FOR TREATMENT OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Yoshikazu TOGO¹, Kimihiro SHIMATANI¹, Tsuyoshi HANASAKI¹, Toeki YO¹,
 Yukako NAKANISHI¹, Seiji NAGASAWA¹, Takahiko HASHIMOTO¹, Yusuke SHIRAISHI¹,
 Rikiya TAOKA¹, Toru SUZUKI¹, Shuken GO¹, Yoshihide HIGUCHI¹,
 Akihiro KANEMATSU¹, Michio NOJIMA¹, Kazunari TSUCHIHASHI², Yuki MAKINO²,
 Yosuke SHIMIZU², Sojun KANAMARU², Yuka KONO³, Keiyu MATSUMOTO³,
 Noriaki UTSUNOMIYA³, Noriyuki ITO², Mutsushi KAWAKITA³ and Shingo YAMAMOTO¹

¹The Department of Urology, Hyogo College Of Medicine

²The Department of Urology, Nishi Kobe Medical Center

³The Department of Urology, Kobe City Medical Center General Hospital

We prospectively investigated the safety and efficacy of sunitinib using a modified regimen (2 weeks on/1 week off) in 24 patients (22 males, 2 females; age range 39-86 years, median 64 years) with metastatic renal cell carcinoma (RCC). During the observation period (3-62 weeks, median 21 weeks), thrombocytopenia was seen in 13 (54.2%), leukopenia in 11 (45.8%), hand-foot syndrome in 5 (20.8%), hypertension in 4 (16.7%), and hypothyroidism in 3 (12.5%) patients, while grade 3 or higher adverse events were found in 4 (16.7%), 1 (4.2%), 1 (4.2%), 2 (8.3%), and 0 patients, respectively. Of the 21 patients evaluable for response, 5 (23.8%) showed partial response, 8 (38.1%) stable disease, and 8 (38.1%) progressive disease. This new modified regimen may lead to a reduction in adverse events for treatment of patients with metastatic RCC as a substitute for the standard dosing regimen of sunitinib.

(Hinyokika Kyo 60 : 209-214, 2014)

Key words : Sunitinib, 2 weeks on/1 week off regimen, Metastatic renal cell carcinoma

緒 言

転移性腎癌に対してスニチニブは広く使用されているが、有害事象により内服中止を余儀なくされる症例も少なくない¹⁾。今回、有害事象軽減を目的として、標準投与方法である4週投与2週休薬(4投2休)を2週投与1週休薬(2投1休)に変更することによる安全性および有効性に関して前向きに調査した。

対象と方法

兵庫医科大学、神戸市立医療センター中央市民病院、西神戸医療センターにおいて2011年10月~2013年

3月の間に転移性腎細胞癌に対して分子標的薬(スニチニブ)治療を開始した24例を対象に、スニチニブを2投1休で投与し、有効性および有害事象の発生頻度について前向きに調査した。2週投与1週休薬を1コースとし、2コースを1サイクルと定義した。スニチニブの初期投与量は50mg/日とし、有害事象が発生した場合には、grade 2(以下G2)以下であれば同量で継続、G3であればG2以下に回復後に同量で再開、G4であればG2以下に回復後減量して再開した。以降同様に、Fig. 1に示すようにコース終了ごとに判定された有害事象を基準に投与量を増減した。最低投与量は37.5mgとした。プロトコルデザインをFig.

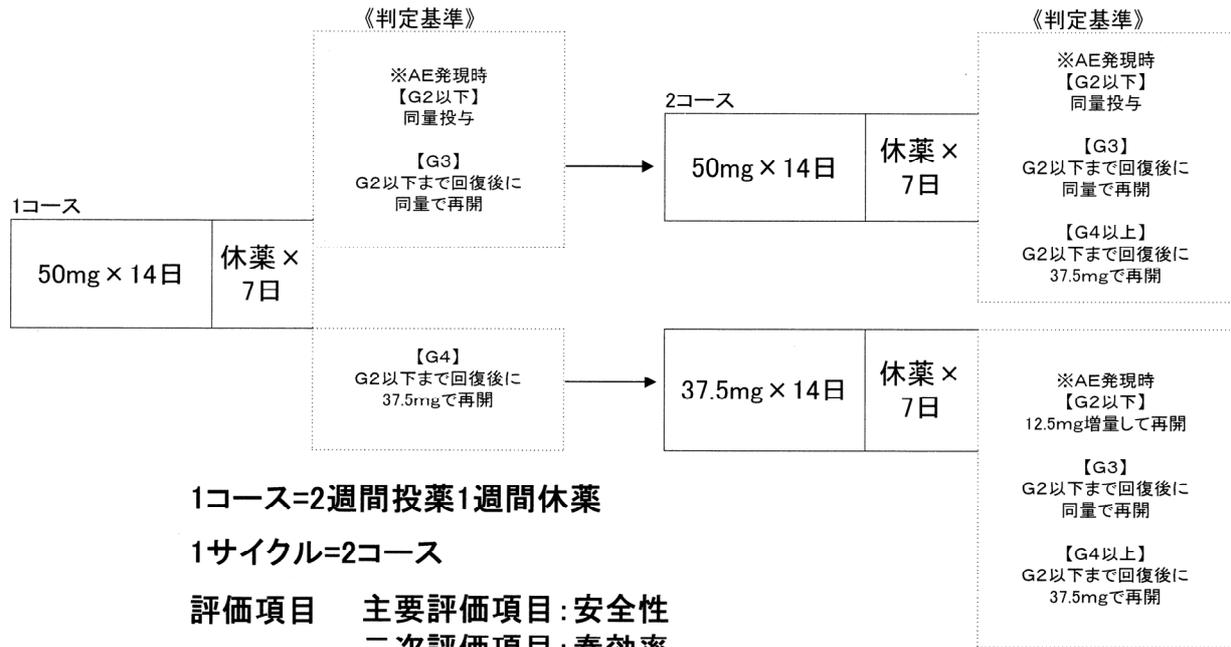


Fig. 1. Study design.

1に示す。投薬中止の基準はRECIST分類でPDになった時、有害事象で内服続行が不可能になった時とした。臨床効果判定は1サイクルごとに行い、投与中止までの間の最大効果判定とし、画像評価前に中止した症例は判定不能とした。

本研究では主要評価項目を安全性、二次評価項目を奏効率とした。本試験は各施設における倫理委員会の承認をうけ、書面で患者本人から同意が得られた症例のみを対象とした。有害事象判定はcommon terminology criteria for adverse events (CTCAE) ver 4.0にて行い、臨床効果判定はresponse evaluation criteria in solid tumors (RECIST) ver 1.1にて評価した。生存期間の有意差検定はStatMate Ver 4.01を用いて、患者背景および有害事象の有無についてLogrank法にて解析し、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

対象患者の年齢は39～86歳(中央値64歳)、性別は男性22例(91.7%)、女性2例(8.3%)で、そのうち19例(79.2%)はperformance status (PS) 0～1であった。9例(37.5%)にはサイトカイン療法または他の分子標的薬での治療歴があり、16例(66.7%)は本研究エントリー時に腎摘除術が施行されていた。組織学的分類としてはclear cell carcinomaが18例(75.0%)と最も多かった。転移部位(重複あり)は肺が18例(75.0%)、次いで骨7例(29.2%)、肝6例(25.0%)、縦隔リンパ節6例(25.0%)であった。MSKCCリスク分類はfavorable 1例(4.2%)、intermediate 18例(75.0%)、poor 5例(20.8%)であった(Table 1)。観察期間は3～62週(中央値21週)であった。

有害事象は血小板減少が最も多く13例(54.2%)、次いで白血球減少11例(45.8%)、手足症候群5例(20.8%)、高血圧4例(16.7%)、甲状腺機能低下症3例(12.5%)であった。G3以上の有害事象は血小板減少4例(16.7%)、高血圧2例(8.3%)の他に、白血球減少、手足症候群、食欲不振、疲労/倦怠感、肝酵素上昇がそれぞれ1例(4.2%)に認められたのみであった(Table 2)。4コース終了までに有害事象により中止を余儀なくされた症例は6例(25.0%)で、そのうち3例は1コース終了後で中止された。一方、PDによる中止は1、2サイクル終了時でそれぞれ5例、5例の計10例(41.7%)であった(Fig. 2)。

臨床効果判定が可能であったのは24例中21例で、PR 5例(23.8%)、SD 8例(38.1%)、PD 8例(38.1%)であった。無増悪生存期間(PFS)の中央値は20週間(Fig. 3)、全生存期間(OS)の中央値は42週間(Fig. 4)であった。

1サイクル(2コース:6週間)としてrelative dose intensity (RDI)を解析したところ、24例全例の平均は89.6%で、16例(66.7%)がほぼ100%の1サイクルRDIを達成できていた(Fig. 5)。

単変量解析の結果、PFSについては患者背景因子との間に有意な相関は認めなかったが、OSについてはPSおよび腎摘の有無が有意な因子(それぞれ $P = 0.0004, 0.008$)であった(Table 3)。有害事象の有無およびそのgradeとは、PFSおよびOSともに有意な相関関係は認めなかった(Table 4)。

考 察

スニチニブは2013年末現在、転移性腎癌に対して本

Table 1. Patient background factors

項目	
年齢, 歳 (中央値)	39-86 (64)
性別, n (%)	
男性	22 (91.7)
女性	2 (8.3)
PS, n (%)	
0.1	19 (79.2)
2.3	5 (20.8)
全身療法の施行歴, n (%)	
あり (重複あり)	9 (37.5)
IFN- α または IL-2	8 (33.3)
TKI (ソラフェニブ)	3 (12.5)
なし	15 (62.5)
腎摘除術の施行歴, n (%)	
あり	16 (66.7)
なし	8 (33.3)
組織学的分類, n (%)	
Clear cell	18 (75.0)
Sarcomatoid	2 (8.3)
Dialysis-related	1 (4.2)
Unclassified	1 (4.2)
Unknown	2 (8.3)
転移部位, n (%) (重複あり)	
肺	18 (75.0)
骨	7 (29.2)
肝	6 (25.0)
縦隔リンパ節	6 (25.0)
副腎	3 (12.5)
脳	2 (8.3)
胸膜	2 (8.3)
腎門部リンパ節	2 (8.3)
肺門リンパ節	2 (8.3)
腸腰節	1 (4.2)
大腰節	1 (4.2)
MSKCC リスク, n (%)	
Favorable	1 (4.2)
Intermediate	18 (75.0)
Poor	5 (20.8)

Table 2. Adverse events

	全グレード n (%)	グレード3-4 n (%)
手足症候群	5 (20.8)	1 (4.2)
高血圧	4 (16.7)	2 (8.3)
甲状腺機能低下症	3 (12.5)	0
食欲不振	3 (12.5)	1 (4.2)
浮腫	3 (12.5)	0
疲労/倦怠感	2 (8.3)	1 (4.2)
悪心	1 (4.2)	0
下痢	1 (4.2)	0
味覚障害	1 (4.2)	0
頭痛	1 (4.2)	0
発熱	1 (4.2)	0
臨床検査値異常		
血小板減少	13 (54.2)	4 (16.7)
白血球減少	11 (45.8)	1 (4.2)
ヘモグロビン低下	2 (8.3)	0
AST/ALT 上昇	2 (8.3)	1 (4.2)
クレアチニン上昇	1 (4.2)	0

邦で使用可能な3種類のチロシンキナーゼ阻害剤の内
で唯一、1次治療のエビデンスを有する薬剤である。
スニチニブはインターフェロンと比べてPFSが有意
に延長したと報告され²⁾、広く使用されている。海外
および^{3,4)}本邦⁵⁾のガイドラインにおいても中心的な
薬剤である。スニチニブは薬物濃度に依存して効果
がある⁶⁾ため、いかに有害事象を良好にコントロールし
つつ、プロトコルどおりの量の内服継続ができるか
が模索されている^{7,8)}。実際に臨床において、有害事
象により内服中止を余儀なくされる症例は少なく
ない。その有害事象により中止される時期の約4割は1
コース内である¹⁾。有害事象を減らし、かつスニチ
ニブの効果を最大化するために様々な投与法や用量の工
夫が試されているが⁹⁻¹¹⁾、一定の結論が得られてい
ない。また日本人を対象とし、スニチニブの modified
schedule を用いた前向き試験は存在しない。今回、わ
れわれはスニチニブを2投1休の投与法にて使用し、

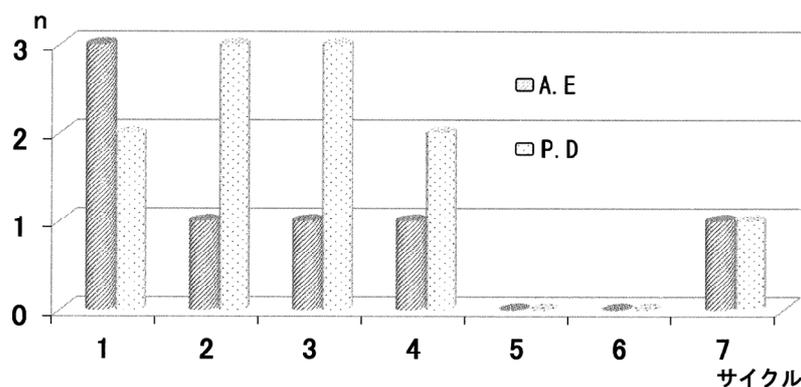


Fig. 2. Reasons for discontinuing oral administration and timing.

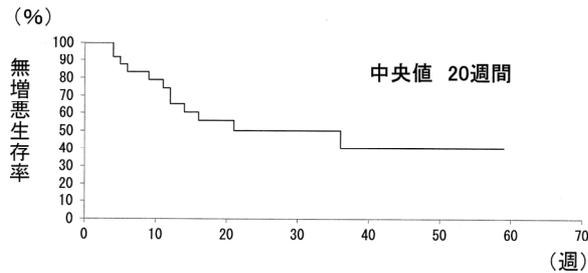


Fig. 3. Progression-free survival (median 20 weeks).

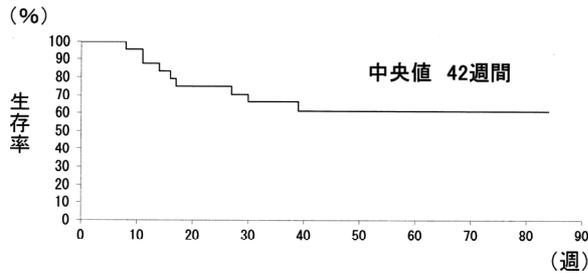


Fig. 4. Overall survival (median 42 weeks).

安全性および有効性を前向きに検討した。

国内第二相臨床試験¹²⁾では標準投与方法である4投2休により血小板減少96%，白血球減少88%，高血圧56%，手足症候群48%であったと報告されているが、本スケジュールでは血小板減少54%，白血球減少46%，高血圧17%，手足症候群21%といずれも頻度が低い傾向にあった。特に grade 3 以上の有害事象においては、国内第二相臨床試験では血小板減少56%，白血球減少24%，高血圧12%，手足症候群16%であったのと比べ、本スケジュールでは血小板減少17%，白血球減少4%，高血圧8%，手足症候群4%とかなり頻度が低い結果となった。

血小板減少のピークが投与2週から3週に発現すること¹³⁾や grade 3 の血小板減少から grade 2 以下までの改善に要する期間が平均約7日を要する¹⁴⁾と報告

されていることから、2週間の投与後に1週間の休薬期間を設定する本スケジュールは血小板減少をはじめ、有害事象の発生を低く抑えるのに有用であると考えられる。1サイクル以内での有害事象による中止例は、いずれも食欲不振や倦怠感であった。臨床検査値異常は休薬期間で回復するが、こういった症状が出現した場合は本投与方法においても継続は困難と考える。

その一方で有害事象が出現する方が効果が高いという報告が散見される¹⁵⁻¹⁸⁾。しかし、本スケジュールにおいても有害事象の有無またはその grade と臨床効果の相関について検討したが、PFS, OS ともに有意な差は見られなかった。症例数が少ない影響もあると考えるが、本試験においては諸家の報告と同様の結論は見いだせなかった。

最近、いかに予定された投与量が確保されたかを RDI というパラメーターで数値化して、それぞれの薬剤の有効性を評価しようとする試みがなされている。Kawashima らは60%以上の1カ月 RDI および2コース以上の施行が PFS と有意に相関していたと報告している¹⁹⁾。Kawashima らの報告では、1カ月 RDI が60%以上であった症例が52%であったのに比べて、本研究については、RDI が60%以上の症例は92%にも上る。平均も89.6%と高く、15例(62.5%)は減量することなく3カ月以上の内服継続が可能であったことから、本投与スケジュールの忍容性の高さが伺える結果となった。いかにして1コース目を乗りきるかに関して、本投与方法は有効と考える。

本研究では臨床効果判定については、奏効率(CR+PR)は23.8%であり、本研究同様に判定不能を除くスニチニブ市販後調査¹⁾の奏効率の結果(24.5%)とほぼ同等であったが、国内第二相臨床試験¹²⁾の結果(52.9%)と比べると劣っていた。本研究ではPS不良例がやや多く含まれており、標準投与方法との有効

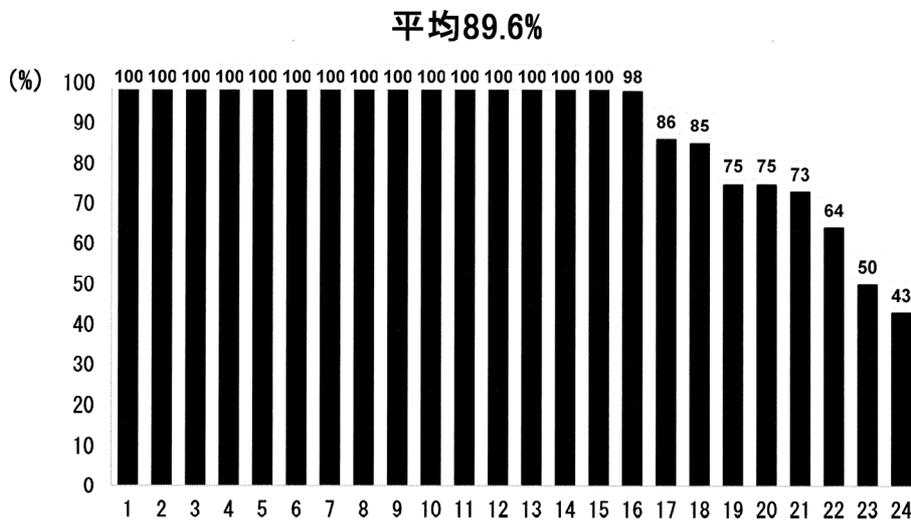


Fig. 5. Relative dose intensity in 1 cycle.

Table 3. Risk factors in patients backgrounds related to progression-free and overall survival

患者背景	PFS	OS
	P value	
年齢		
70歳未満 (n=20)		
70歳以上 (n=4)	0.14	0.09
PS		
0 or 1 (n=19)		
2 or 3 (n=5)	0.39	0.0004
全身治療の有無		
あり (n=9)		
なし (n=15)	0.55	0.67
腎摘の有無		
あり (n=16)		
なし (n=8)	0.77	0.008
組織型		
Clear cell (n=18)		
Non-clear cell (n=4)	0.95	0.41
MSKCC 型		
Favorable/Intermediate (n=19)		
Poor	0.41	0.08

Table 4. Risk factors of adverse events related to progression-free and overall survival

有害事象	PFS	OS
	P value	
手足症候群		
あり (n=4)		
なし (n=20)	0.47	0.54
高血圧		
あり (n=4)		
なし (n=20)	0.06	0.11
甲状腺機能低下症		
あり (n=3)		
なし (n=21)	0.15	0.74
血小板低下症		
あり (n=13)		
なし (n=11)	0.50	0.88
白血球減少症		
あり (n=11)		
なし (n=13)	0.72	0.65

性比較に関しては今後の課題と考える。

背景別に臨床効果判定を行ったが、PFS に関しては有意な差は見られなかった。一方、OS に関しては PS と腎摘の有無が有意な差を認めた (P=0.0004, 0.008)。PS 不良例には本投与法をすることにおいても有効性は低い結果であった。症例数が少ないため、多変量解析は行っていないが、本研究における結果は、免疫療法時代と同様^{20,21)}、分子標的薬の現在に

においても腎摘は有効な治療法である可能性があること、PS が重要な予後予測因子であることが示唆された。

結 語

転移性腎癌患者に対して2投1休投与法を用いて、安全性・有効性に関して前向きな多施設共同研究を行った。

従来投与法と比較して副作用軽減に繋がる可能性があるが、本投与法が良いかに関しては、さらなる症例の蓄積と大規模な RCT が必要であろう。

謝 辞

参加施設
神戸市立医療センター中央市民病院
西神戸医療センター
兵庫医科大学
ご協力いただきました先生方に心より感謝いたします。

文 献

- 1) ファイザー株式会社: スニチニブ®カプセル 12.5 mg 特定使用成績調査—腎細胞癌に対する調査—最終報告書, pp 8, 2012
- 2) 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
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney Cancer Version 2, pp 7-8, 2012
- 4) Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al.: Guidelines on renal cell carcinoma. *Eur Assoc Urol* pp 44-49, 2013
- 5) 日本泌尿器科学会, 腎癌診療ガイドライン 2011年版作成委員会: 腎癌診療ガイドライン. pp 66-72, 金原出版, 東京, 2011
- 6) Hutson TE: Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anti-cancer Ther* **8**: 1723-1731, 2008
- 7) 野澤昌弘, 植村天受: 進行性腎細胞癌患者におけるスニチニブの長期投与法の検討. *泌尿器外科* **22**: 1135-1140, 2009
- 8) 高橋正幸, 金山博臣: 新規キナーゼ阻害薬「スニチニブ」の長期投与をめざした副作用マネジメントと用量コントロール. *泌尿器外科* **22**: 907-914, 2009
- 9) Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al.: Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **30**: 1371-1377, 2012
- 10) Buti S, Donini M, Lazzarelli S, et al.: A new modified schedule of sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis. *Acta Biomed* **83**: 88-94, 2012

- 11) Neri B, Vannini A, Brugia M, et al. : Biweekly sunitinib regimen reduces toxicity and retains efficacy in metastatic renal cell carcinoma: a single-center experience with 31 patients. *Int J Urol* **20** : 478-483, 2013
- 12) Tomita Y, Shinohara N, Yuasa T, et al. : Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **40** : 1166-1172, 2010
- 13) 神田英輝, 梶井 覚, 山田泰司, ほか : Sunitinib 投与に関する副作用対策. *泌尿紀要* **58** : 639-646, 2012
- 14) 玉木宏樹, 小林紀子, 土江佳香, ほか : 進行性腎細胞がん患者におけるスニチニブの副作用調査と適正使用への取り組み. *日病薬師会誌* **46** ; 951-954, 2010
- 15) Sella A, Herbergs AH, Hanovich E, et al. : Does sunitinib-induced hypothyroidism play a role in the activity of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma? *Chemotherapy* **58** : 200-205, 2012
- 16) Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. : Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* **103** : 763-773, 2011
- 17) Di Fiore F, Rigal O, Ménager 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
- 18) Poprach A, Pavlik T, Melichar B, et al. ; Czech Renal Cancer Cooperative Group : Skin toxicity and efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: a national registry-based study. *Ann Oncol* **23** : 3137-3143, 2012
- 19) Kawashima A, Tsujimura A, Takayama H, et al. : The Osaka Renal Cell Carcinoma Clinical Study Collaboration : importance of continuing therapy and maintaining one-month relative dose intensity in sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol* **29** : 3298-3305, 2012
- 20) Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. : Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* **171** : 1071-1076, 2004
- 21) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al. : Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1,463 patients. *Eur Urol* **57** : 317-326, 2010

(Received on August 26, 2013)
(Accepted on January 10, 2014)