

腎細胞がんの治療 —最近の動きについて—

医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)
江原伸広島市立広島市民病院泌尿器科部長の「腎細胞癌の治療」
(http://www.city-hosp.naka.hiroshima.jp/knet/kensyuukai/210115_02.pdf)、
厚生労働省HP(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/index.html>)等をもとに
作成

問い合わせ先 ishizaka3@gmail.com ちょっと幸せ

2010年11月7日
そらまめの会 第7回関東地区交流会

全体の構成

- **腎細胞がんの治療の変化**

これまで 手術(+免疫療法+ラジオ波)

2年前から 分子標的薬

今年になって 新たな分子標的薬など

これらの治療成績、副作用など

高額になる治療費

- **高額医療費制度**

- **その他の情報**

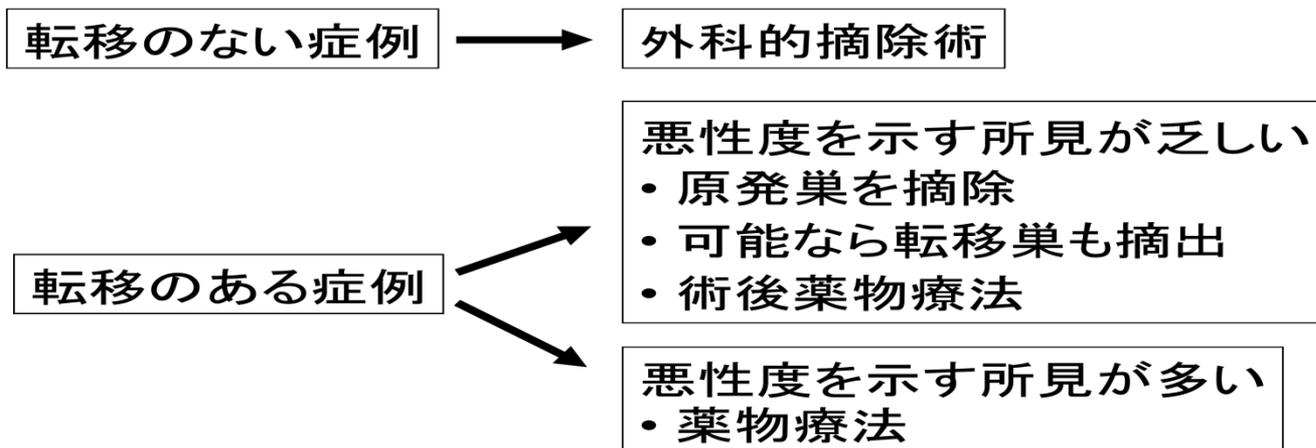
腎細胞がんの治療の変化

(2年前まで)

- 外科的療法中心－外科的摘除術が標準治療
- 必要に応じて免疫療法(インターフェロン α (IFN- α)単独療法、インターロイキン2(IL-2)単独療法、併用療法)、ラジオ波なども
- 抗がん剤は効かない、放射線療法も効かない

(現在)

薬物療法も選択肢の一つに



分子標的薬など新しく登場した治療法

販売名	ネクサバル錠200mg	スーテントカプセル12.5mg	アフィニール錠5mg	トーリセル点滴静注液25mg
製造販売	バイエル薬品株式会社	ファイザー株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	ファイザー株式会社
一般名	ソラフェニブトシル酸塩錠	スニチニブリンゴ酸塩カプセル	エベロリムス錠	テムシロリムス点滴静注液
薬効分類名	抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤	抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤	抗悪性腫瘍剤 (mTOR阻害剤)	抗悪性腫瘍剤 (mTOR阻害剤)
承認	2008年1月	2008年2月	2010年1月	2010年7月
薬価収載	2008年4月	2008年6月	2010年4月	2010年9月
販売開始	2008年4月	2008年6月	2010年4月	2010年9月
効能又は効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
用法及び用量	1回400mgを1日2回経口投与する。状態により適宜減量	1日1回50mgを4週間連日経口投与し、その後2週間休薬。これを1コースとして投与を繰り返す。状態により適宜減量	1日1回10mgを空腹時に経口投与。状態により適宜減量	25mgを1週間に1回、30～60分間かけて点滴静脈内投与。状態により適宜減量
薬価	5,426	8,546	12,711	132,915
使用上の注意、副作用等	http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291017F1025_1_11?view=body	http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291018M1029_2_01/	http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291023F1020_1_02/	http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291418A1025_1_01/
承認条件	データが集積されるまでの間は全症例を対象に使用成績調査を実施	データが集積されるまでの間は全症例を対象に使用成績調査を実施	データが集積されるまでの間は全症例を対象に使用成績調査を実施	データが集積されるまでの間は全症例を対象に使用成績調査を実施

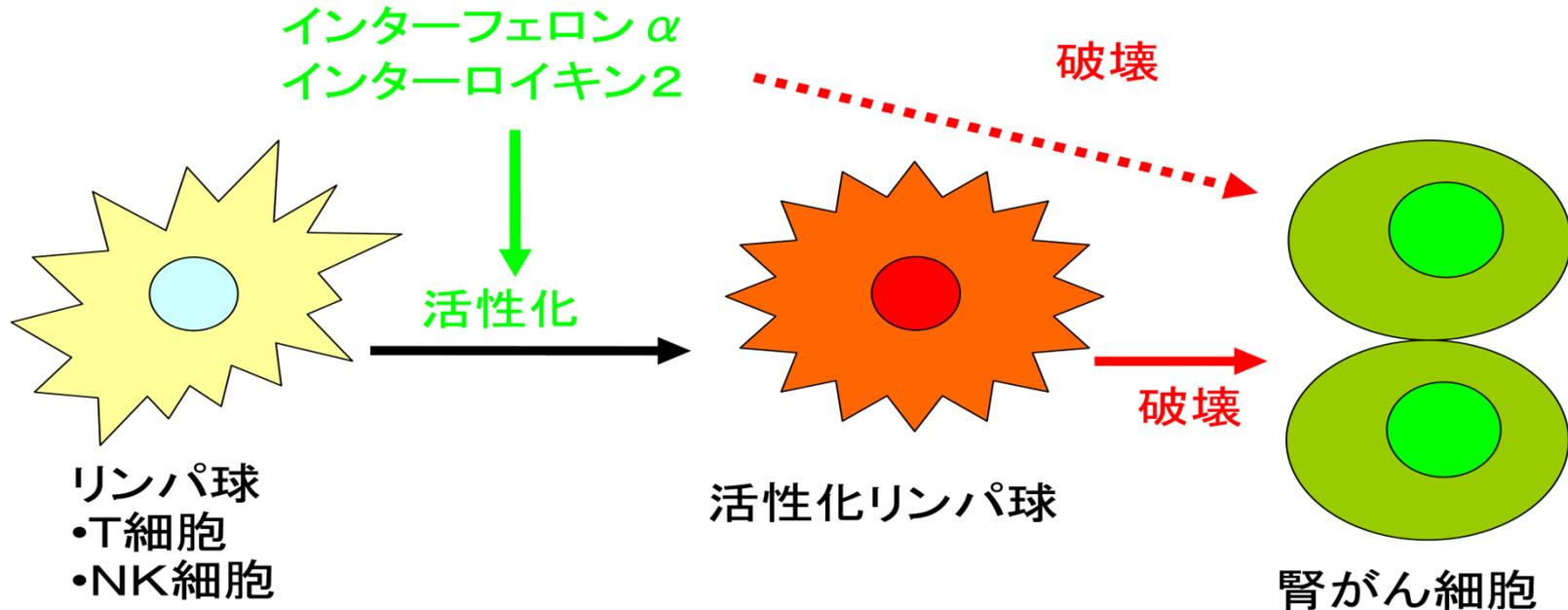
癌標的免疫療法(2010年11月から高度医療) 3コースの患者負担 1,502,790 円

末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン2の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有するγδ型T細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000tdbb-att/2r9852000000tdhg.pdf>

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000teo8-att/2r9852000000tesw.pdf>

従来の腎細胞がんの治療 免疫療法の抗腫瘍効果のしくみ



- インターフェロン α
300万~1000万単位、3~5回/週、皮下または筋肉内注射など
- インターロイキン2
70万~210万単位、連日投与、静脈注射(1ヶ月間)など
- 併用療法
上記投与を併用

進行性腎細胞がんに対する免疫療法の治療成績

	IL-2	IFN- α	IL-2 + IFN- α
1年無症候性生存率(%)	15	12	20
全生存期間中央値 (月)	12	13	17

<副作用>

- インフルエンザ様症状(発熱・悪寒・関節痛)
- 骨髄抑制(白血球減少)
- 間質性肺炎
- うつ状態

(Negrier S, N Engl J Med:1998)

転移性腫瘍に対するラジオ波焼灼術 (Radio Frequency Ablation: RFA)

- 高度医療
- 原発性又は転移性腎がん
(切除が困難なものに限る。)対象
- 小さな腎癌に対してより侵襲の少ない治療法
- CTガイド下に経皮的に電極を刺入して誘電加熱により腫瘍を焼灼する
- 腎機能低下症例、単腎症例で腎部分切除術の適応とならない例でも、腎機能を温存して治療が可能

実施医療機関

岡山県	岡山大学病院
京都府	京都府立医科大学附属病院
三重県	三重大学医学部附属病院
愛知県	愛知県がんセンター 中央病院
茨城県	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター
岩手県	岩手医科大学附属病院
大阪府	大阪市立大学医学部附属病院
石川県	金沢大学医学部附属病院
大阪府	関西医科大学附属 枚方病院
東京都	癌研有明病院
京都府	京都第一赤十字病院
熊本県	熊本大学医学部附属病院
群馬県	群馬大学医学部附属病院
東京都	国立がんセンター 中央病院
沖縄県	敬愛会 中頭病院
栃木県	栃木県立がんセンター
北海道	旭川厚生病院
北海道	北海道大学病院
埼玉県	防衛医科大学校病院

腎細胞がん治療にも抗がん剤が登場 広義の抗がん剤とは？

化学療法剤

(殺細胞性抗がん剤)

生物製剤

BRM:biological response modifier

内分泌療法剤

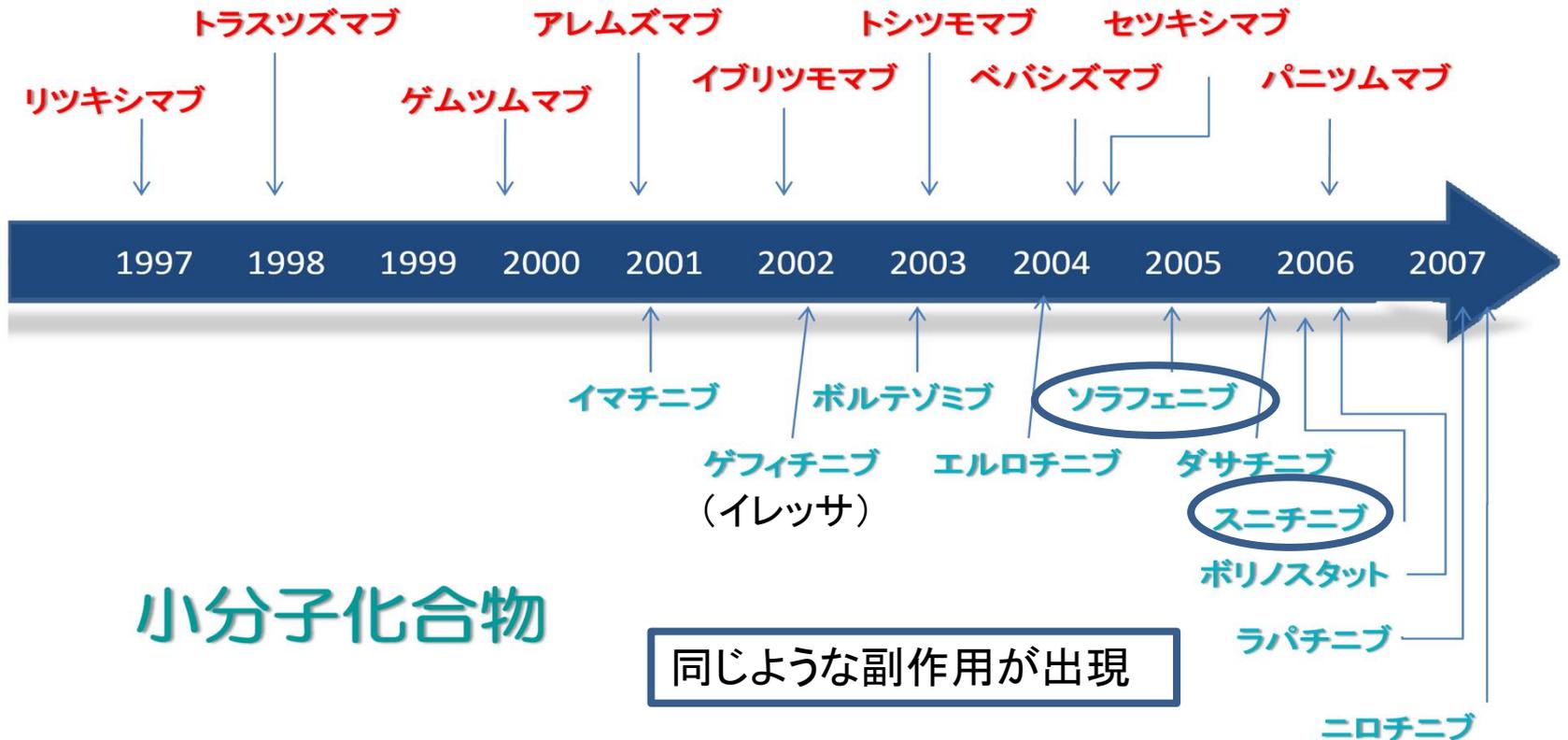
(ホルモン療法剤)

分子標的治療薬

molecular-target therapy

分子標的薬剤のFDA承認年

抗体薬



小分子化合物

同じような副作用が出現

FDA及び国内承認の分子標的薬【小分子化合物】

次々と承認されているが、いずれも高価

一般名	商品名	標的分子	適応(FDA承認年)	国内承認 薬価収載
ゲフィチニブ	イレッサ	EGFR	非小細胞肺癌 (2002) ==	2002.7
エルロチニブ	タルセバ	EGFR	非小細胞肺癌 (2004) ^{3年} →	2007.10
ラパチニブ	タイケルブ	HER2, EGFR	乳癌 (2007) ^{2年} →	2009
メシル酸イマチニブ	グリベック	BCR-ABL, KIT, PDGFR	CML (2001) == GIST (2001) ^{2年} →	2001.12 2003.7
ダサチニブ	ダサチニブ	BCR-ABL, KIT, SRC	CML (2006) ^{3年} →	2009
塩化ニボルマブ	ニボルマブ	EGFR	CML (2007) ^{2年} →	2009
リンゴ酸入	ボルトゾミブ	EGFR, PDGFR, KIT, FLT3	腎癌 (2006) ^{2年} → GIST (2006) ^{2年} →	2008.6 2008.6
ソラフェニブ	ネクサパール	B-RAF, VEGFR2, EGFR, PDGFR	腎癌 (2005) ^{3年} → 肝細胞癌 (2007) ^{2年} →	2008.4 2009
ボルテゾミブ	ベルケード	28S proteasome	多発性骨髄腫 (2003) ^{3年} →	2006.12
ポリノスタット	Zolinza	HDACs	CTCL (2006) X	未承認

●ドラッグ・ラグ短縮
●「日本発」なし

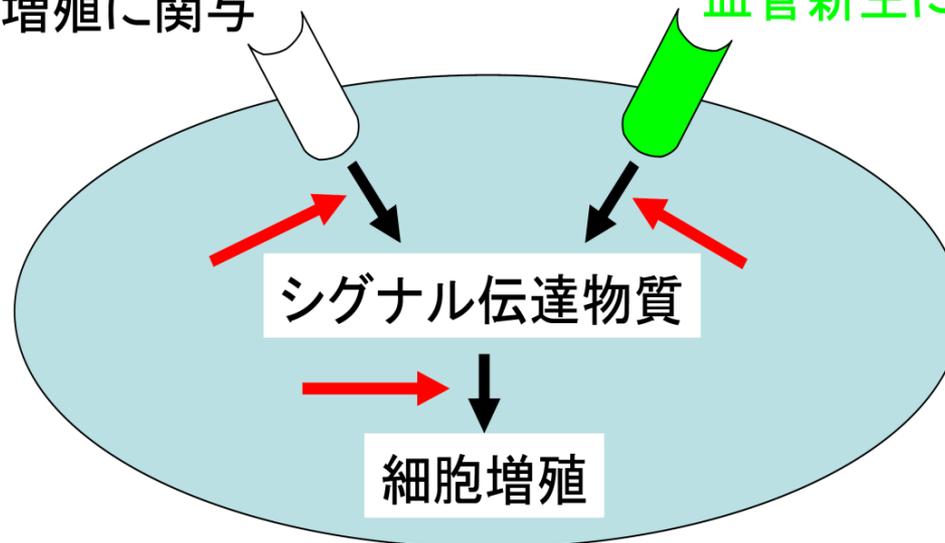
分子標的治療の機序

本邦での腎がんに対する分子標的薬(キナーゼ阻害剤)

- ソラフェニブ (商品名:ネクサバル)
- スニチニブ (商品名:スーテント)

上皮増殖因子受容体(EGFR)
がん細胞の増殖に関与

血管新生因子受容体(VEGFR)
血管新生に関与



分子標的治療の未治療転移性腎がんに対する有効性 — 先行した2つの薬の場合 —

(米国における多施設第III相臨床試験の結果)

	CR+PR(%)	CR+PR+SD(%)	無増悪生存期間 中央値(月)
ソラフェニブ	5	79	5.7
IFN	9	64	5.6
	CR+PR(%)		無増悪生存期間 中央値(月)
スニチニブ	31		11
IFN	6		5

CR: 完全寛解、PR: 部分寛解、SD: 不変

分子標的治療の「予後不良未治療転移性腎がん」に対する有効性 —テムシロリムスの場合—

(米国における多施設第III相臨床試験の結果)

	CR+PR (%)	CR+PR+SD (%)	無増悪生存期間 中央値(月)	全生存期間 中央値(月)
テムシロリムス	8.6	32.1	5.5	10.9
IFN	4.8	15.5	3.1	7.3

CR: 完全寛解、PR: 部分寛解、SD: 不変

米国での未治療転移性腎がんに対する薬剤 選択アルゴリズム

- スニチニブ (推奨)
- テムシロリムス (予後不良患者に対して推奨)
- ソラフェニブ (選択された患者に対して)
- ベバシズマブ+IFN (選択された患者に対して)
- 高用量IL-2 (選択された患者に対して)

(NCCNガイドライン、Version1, 2008)

国内臨床試験における分子標的治療の副作用

	ソラフェニブ (%)	スニチニブ (%)
手足症候群	55	65.4
膵酵素の上昇(リパーゼ・アミラーゼ)	55.7	51.9
高血圧	27.5	49.4
出血(口腔内・鼻・消化管・肺など)	5.3	19.8
心筋梗塞/心不全	1.5	3.7
骨髄抑制(血小板減少)	2.3	91.4

分子標的治療薬に特徴的な主な副作用

一般名	輸注反応	心毒性	肺毒性	肝障害	皮膚障害	消化管穿孔	創傷治癒遅延	血栓塞栓症	出血	高血圧症	QT延長	低Mg血症	低P血症	神経毒性
抗体薬	セツキシマブ	○	○	○	◎							○	○	
	トラスツズマブ	◎	◎	○	○					○				
	ベバシズマブ	○	○			◎	◎	◎	◎	◎				
	リツキシマブ	◎	○	○	○	○								
小分子	ゲフィチニブ			◎	◎									
	エルロチニブ			○	○	○								
	ラパチニブ		○	○	◎						○			
	イマチニブ		◎		○	○	○		○					
	ダサチニブ		○	○		○			○		○			
	ニロチニブ		○	○	○		○		○		◎			
	スニチニブ		○				○	○	○	◎	○	○		
	ソラフェニブ		○		○	◎	○	○	○	○				
ボルテゾミブ		○	◎										◎	

主な副作用「手足症候群」とは

てあししょうこうぐん
「手足症候群」は、抗がん剤によって手や足の皮膚の細胞が障害されることで起こる副作用です。「手足症候群」を起こしやすい抗がん剤は、主に乳がんや大腸がん、婦人科がん、腎臓がんじんぞうに用いられている一部の薬です。抗がん剤の治療を受けていて、次のような症状に気づかれた時には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「手足症候群」にみられる症状

- 手や足の「しびれ」「痛み」などの「感覚の異常」
- 手や足の皮膚の
 - 「赤み（発赤、紅斑）」「むくみ」「色素沈着」
 - 「角化（皮膚表面が硬く、厚くなってガサガサする状態）」
 - 「ひびわれ」「水ぶくれ（水ほう）」
- 爪の「変形」「色素沈着」

分子標的薬による有害事象例(手足症候群)



写真A, B
腎細胞癌－最新の治療と安全性－：
[新薬と臨床, 平成20年11月発行]より抜粋
写真C
スーテント適正使用ガイド, 第2版より抜粋

手足症候群早期発見と早期対応のポイント

抗がん剤の治療が始まったら自分の手や足をよく観察してください。手足症候群の初期症状に気づいたら、できるだけその部位に刺激を与えず、安静を保つようにして、すぐに担当医に相談してください。手足症候群は症状が軽い初期段階のうちに対処すれば良くなる副作用です。長時間または繰り返し同じ部位に圧力がかからないようにすることも予防に役立ちます。

手足症候群の予防、悪化防止のために、 以下のことに心がけてください

- 長時間の歩行や立ち続けることを避けて
足に力になるべくかからないようにします
- 靴は柔らかい材質で足にあったものを履くようにします
- 厚めの靴下やジェル状の靴の中敷を使用して足を保護
します
- きつい靴下をはかないようにします
- 手足に保湿クリームを塗り、爪の手入れをします
- 熱い風呂やシャワーを控えてください
- 直射日光にあたらないようにします

担当医は、重症度（グレード）により治療の継続、薬の減量、休薬、中止、治療再開の時期などを決定します。手足症候群は、適切な処置により良くなることがわかっています。また、手足症候群によって、一時的に薬を休んでもがんの治療効果には差がないという報告があります。

薬は勝手に中止せず、必ず主治医に相談してください。この時には「痛みの有無や程度」「日常生活に支障を来しているかどうか」、「いつ頃から症状があったか」などの情報を担当医に伝えてください。症状によっては、担当医は皮膚科の医師に紹介する場合があります。

手足症候群の重症度

グレード	症 状
1	日常生活に支障を来していない しびれ 物に触れた時の不快な感覚 軽い焼けるような、またはチクチク刺すような感覚 ピリピリするような感覚 痛みを伴わない腫れ ^は 痛みを伴わない赤み 爪の変形
2	痛みを伴い日常生活に制限を来す 痛みを伴う赤み 痛みを伴う腫れ 皮膚の角化 ^{かくか} （皮膚表面が硬く、厚くなってガサガサする状態）とひびわれ 爪の強い変形・脱落
3	強い痛みがあり日常生活ができない 水ぶくれ 高度な皮膚の角化 ^{かくか} （皮膚表面が硬く、厚くなってガサガサする状態）とひびわれ 手または足の激しい痛み 皮膚の潰瘍 ^{かいよう}

手足症候群の好発時期(ソラフェニブの場合)

①ソラフェニブでは投与開始から3週までに発現することが多くほとんどが9週までに発現していた。(図6)

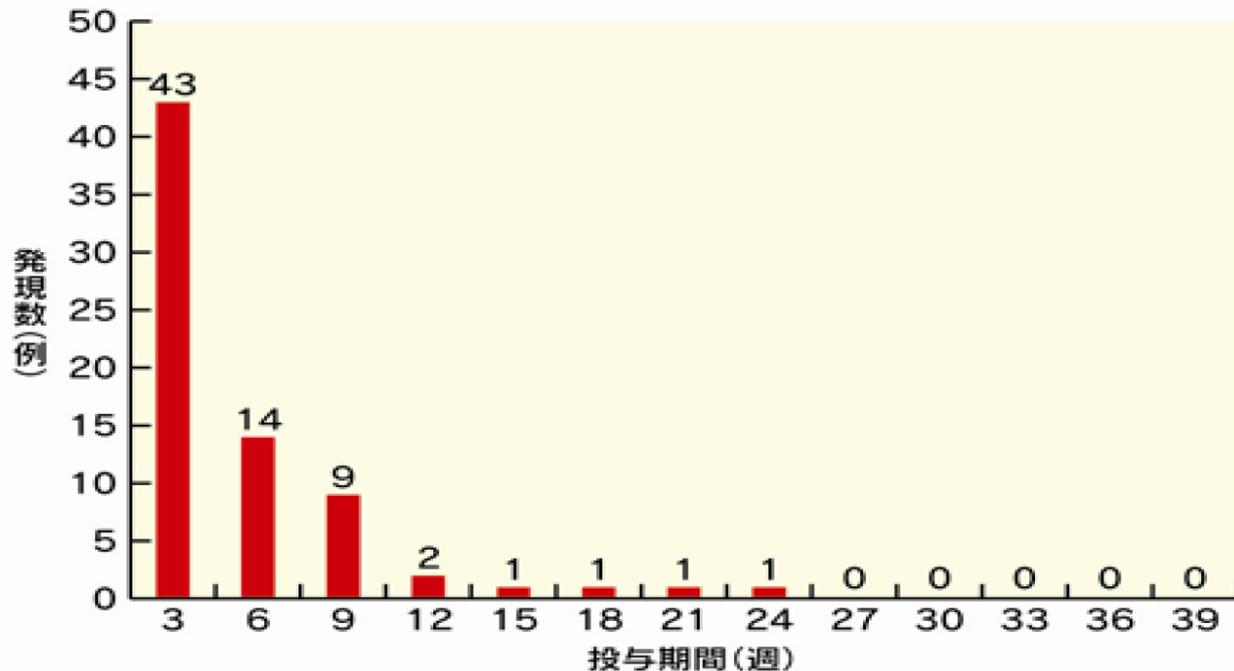


図6 ソラフェニブ 投与後の初発時期 (N=131)
腎細胞がん 国内第Ⅱ相試験 (適正使用ガイドより 一部改編)

手足症候群の好発時期(スニチニブの場合)

②スニチニブにおいても投与12週までに発現する傾向を示したがそれ以降の発症例もみられた(図7, 図8)。

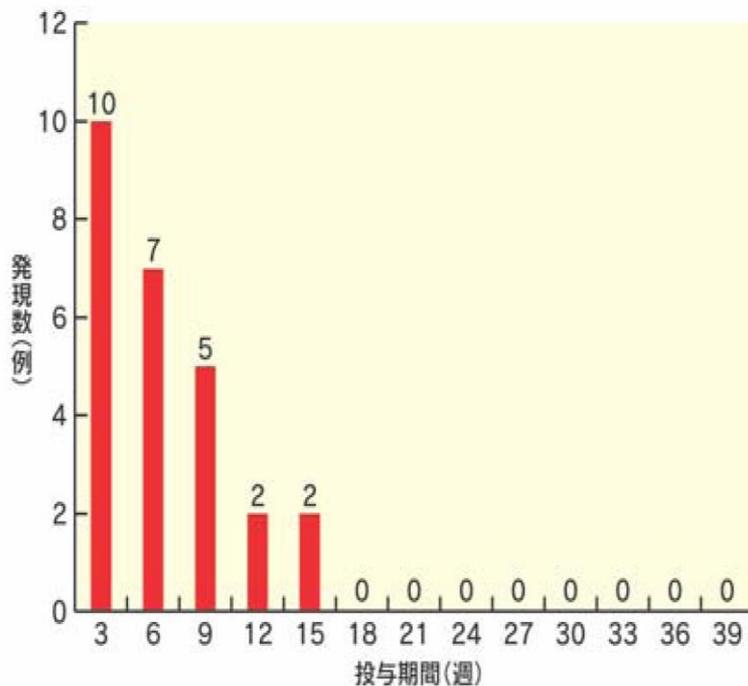


図7 スニチニブ投与後の初発時期 (N=30)
GIST 国内第I/II相試験 (ファイザー社内資料)

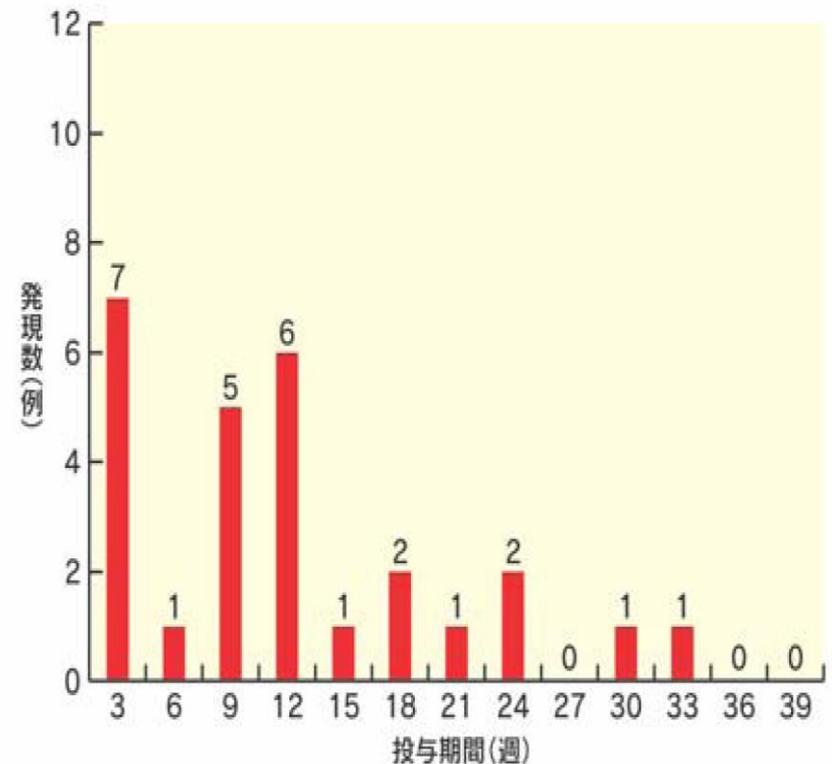


図8 スニチニブ投与後の初発時期 (N=51)
腎細胞がん 国内第II相試験 (ファイザー社内資料)