

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	佐々木 健太
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 1114 号
学位授与の日付	令和5年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Sunitinib therapy for imatinib-resistant and/or intolerant gastrointestinal stromal tumors: comparison of safety and efficacy between standard and reduced dosage regimens. (イマチニブ耐性または不耐の消化管間質腫瘍に対するスニチニブ治療における標準投与法と減量投与法の安全性と有効性の比較)
論文審査委員	主査 教授 寺井 崇二 副査 教授 平島 正則 副査 准教授 瀧澤 淳

博士論文の要旨

【背景と目的】

消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor、以下 GIST と略) は消化管に発生する非上皮性腫瘍の中で最も多い腫瘍である。切除不能や転移性の GIST には分子標的薬の有効性が示されており、イマチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブがそれぞれ一次、二次、三次治療として承認されている。

スニチニブは幹細胞因子受容体 (KIT)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) などの複数の受容体型チロシンキナーゼを標的とする阻害薬である。スニチニブの標準投与法は第 I ~ III 相臨床試験の結果に基づき 50mg/日の 4 週間投与 2 週間休薬とされているが、骨髄抑制、手足症候群、高血圧、甲状腺機能低下症などの多彩な有害事象を生じ、投与量減量や治療中断、時には中止を余儀なくされることもあり、臨床上の課題となっている。標準投与法以外の方法としては、欧州と米国の共同研究グループがイマチニブ耐性 GIST に対するスニチニブ 37.5mg 連日投与の第 II 相試験を行い、標準投与法の代替となりうる可能性を報告している。

申請者らは 2007 年からイマチニブ耐性または不耐 GIST 患者にスニチニブを使用し始めたが、有害事象により標準投与法をスケジュール通りに行うことができない例に多く遭遇し、2011 年以降、スニチニブ開始当初から 37.5mg/日に減量して投与する方法を採用してきた。本研究では、それら患者の臨床データを後方視的に調査・解析し、標準投与法と減量投与法の安全性と有効性を比較検討することを目的とした。

【方法】

2007 年から 2020 年に新潟大学医歯学総合病院および三条総合病院でスニチニブ治療を導入したイマチニブ耐性または不耐 GIST 患者 41 名について、後方視的に調査した。スニチニブ開始用量に基づいて標準投与群 (50mg/日、21 名) と減量投与群 (37.5mg/日、20 名) に分類し、忍容性、安全性、有効性について比較検討した。

【結果】

有害事象によりスニチニブ中止に至った患者は標準投与群3名(14%)、減量投与群3名(15%)であり両群に差はみられなかった($P=1.000$)。何らかのGrade3以上の有害事象は標準投与群の90%、減量投与群の75%で起きており、両群に有意差は検出されなかったが($P=0.238$)、Grade3以上の血小板減少に関しては標準投与群の52%、減量投与群の20%にみられ、減量投与群で有意差に近い程度に低かった($P=0.052$)。また、標準投与群の死亡例のうち2名に治療関連死の可能性が考えられた。

スニチニブの有効性に関して、time to treatment failure (TTF) および全生存期間 (overall survival; OS) の解析を行ったところ、TTF 中央値、OS 中央値は標準投与群ではそれぞれ4.5か月 [四分位範囲 (IQR), 3.6-9.0]、13.7か月 (IQR, 7.5-22.9)、減量投与群ではそれぞれ4.6か月 (IQR, 2.7-17.0)、13.4か月 (IQR, 9.3-36.8) であり、両群でTTF ($P=0.805$)、OS ($P=0.119$) いずれもほぼ同等であった。ただし、2013年にレゴラフェニブが三次治療として承認されており、それが生存期間延長に寄与している可能性も考慮し、レゴラフェニブの使用状況を調査したところ、標準投与群では2名(10%)、減量投与群では7名(35%)において使用されていた。レゴラフェニブの影響を取り除くため、同薬の使用患者を除いた患者に対して生存期間解析を行ったところ、OS 中央値は標準投与群12.7か月、減量投与群12.1か月であり、やはり両群で同等であった($P=0.326$)。

【考察と結論】

スニチニブの標準投与群と減量投与群でGrade3以上の有害事象の頻度に有意差は検出されなかったが、血小板減少の頻度が減量投与群ではほぼ有意に低かったこと、標準投与群で2名の治療関連死亡の可能性が考えられたこと、また、患者背景において減量投与群は標準投与群に比べて年齢が高い、体重が低い、Performance status が低い傾向にあり、それらを考慮すると、減量投与群で有害事象がより軽度である傾向が考えられた。スニチニブの有効性に関しては、TTF や生存期間は両群で同等であった。スニチニブの減量投与法は標準投与法の代替となりうることが考えられた。

審査結果の要旨

スニチニブは切除不能・転移性GISTの二次治療薬として承認されている経口分子標的薬であるが、多彩な有害事象による治療中断や中止が臨床上的の問題であった。本研究は、標準投与法(50mg/日)と減量投与法(37.5mg/日)の安全性と有効性を後方視的に調査し比較検討することを目的に行われた。41名の患者(標準投与群21名、減量投与群20名)を対象に調査・解析が行われた結果、両群で有害事象の頻度に有意差は検出されなかったが、Grade3以上の血小板減少は減量投与群で有意差に近い程度に低かった。又、標準投与群では2名に治療関連死が疑われたこと、さらに、減量投与群では患者背景において年齢がより高い、体重が低い等の特徴があったことを考慮すると、減量投与群で有害事象がより軽度である傾向が考えられた。一方、有効性はtime to treatment failure および全生存期間を比較し、それぞれ標準/減量投与群で4.5/4.6か月、13.7/13.4か月と、いずれもほぼ同等であった。

本研究は、スニチニブの減量投与法は標準投与法の代替となりうること、特に高齢や体重が低い患者においてよい適応である可能性を示唆した点で、学位論文としての価値がある。