

アキシチニブ

インライタ[®]錠 1 mg

インライタ[®]錠 5 mg

第 2 部（モジュール 2）CTD の概要

2.2 緒 言

ファイザー株式会社

2.2 緒言

アキシチニブ [開発番号：AG-013736，分子式 $C_{22}H_{18}N_4OS$ ，分子量 386.47，化学名 *N*-Methyl-2-({3-[(1*E*)-2-(pyridin-2-yl)ethen-1-yl]-1*H*-indazol-6-yl}sulfanyl)benzamide] は、置換インダゾール誘導体であり、強力かつ選択的に血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) -1, -2, -3 を阻害する新規の経口チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) である。

血管新生、すなわち新しい血管の形成と成長は、腫瘍が休止状態から悪性の状態へと移行する際の基礎となるステップである。血管形成のプロセスは血管内皮増殖因子 (VEGF) などの各種因子により開始される。これらの因子の受容体は、病的血管新生、腫瘍の増殖および癌の転移・進行に関与していると考えられる。アキシチニブは、細胞レベルにおいて VEGFR の自己リン酸化を強力に阻害し、VEGFR-1, -2, -3 のリン酸化に対する IC_{50} は 0.1 nmol/L ~ 0.40 nmol/L であった。一方、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR- α , PDGFR- β) および幹細胞因子受容体 (KIT) に対する阻害の程度はその約 1/10 であることが示されている。

今回、進行腎細胞癌の適応症を取得することを目的としてアキシチニブの申請を行う。アキシチニブの推奨開始用量は 5 mg 1 日 2 回 (BID) であり、患者の忍容性に応じて適宜増量または減量する。

腫瘍の血管新生や他のシグナル伝達経路をターゲットとする薬剤が開発されるまで、進行腎細胞癌に対する主な治療法は、サイトカイン [インターロイキン 2 (IL-2) またはインターフェロン (IFN) - α] による全身療法であった。現在、欧米、アジアおよびその他の国では、腫瘍の血管新生、腫瘍細胞増殖・生存をターゲットとする薬剤 6 剤 [ソラフェニブ、スニチニブ、pazopanib, ベバシズマブ (IFN- α との併用)、テムシロリムス、エベロリムス] が進行腎細胞癌患者に対する治療薬として承認されている。日本においても、これらのうち 4 剤 (ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス、エベロリムス) が腎細胞癌患者に対して承認されている。これらの分子標的薬は、作用機序別に、①b-RAF, KIT, PDGFR または FLT-3 などの他の標的も阻害する第 1 世代の VEGFR 阻害薬 (ソラフェニブ、スニチニブ、pazopanib), ②VEGF を標的とし、VEGF とその受容体との結合を阻害するモノクローナル抗体 (ベバシズマブ), ③哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (mTOR) を阻害するラパマイシン誘導体 (エベロリムス、テムシロリムス) の 3 つに分類することができる。

進行腎細胞癌治療の主な課題は、長期にわたる治療による毒性の発現である。アキシチニブの開発目的の 1 つは、VEGFR を選択的に阻害することにより、標的以外の作用による毒性を軽減することができる考えたことである。アキシチニブは VEGFR-1, -2, -3 を選択的かつ強力に阻害する新規の TKI であり、臨床試験の結果から、進行腎細胞癌患者に対して優れた有効性ならびに良好な忍容性が示された。これらのことから、アキシチニブは進行腎細胞癌患者の有用な治療選択肢の 1 つとなると考える。

本申請にあたり、進行腎細胞癌患者に対する治療薬として、アキシチニブの有効性および安全性について包括的な評価、検討を行い、その結果を申請資料に含めた。なお、アキシチニブは重篤な疾病を対象とする医薬品であり、医療上の有用性が既存の治療法より優れていることが示されたことから、医療の質の向上に明らかに寄与すると考えられる。