表 2. 肝細胞癌に対するソラフェニブによる無作為化比較試験

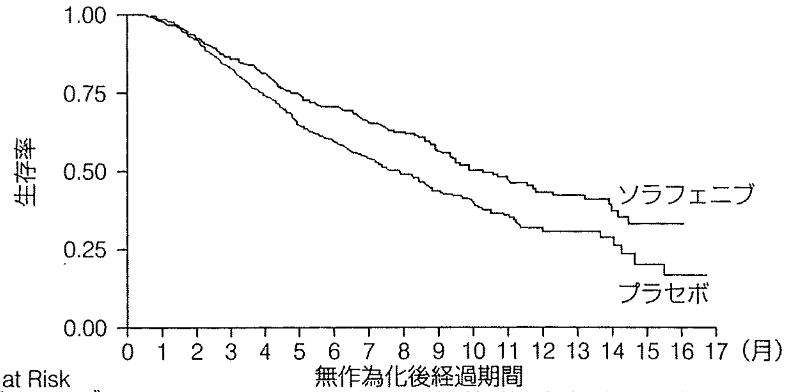
	SHARP study[3]		Asia-Pacific study[14]	
	ソラフェニブ	プラセボ	ソラフェニブ	プラセボ
患者数	299	303	150	76
HCV/HBV/アルコール	29/19/26%	27/18/26%	71/11/NA%	78/4/NA%
ECOG PS 0/1/2	54/38/8%	54/39/7%	25/69/5%	28/67/5%
BCLC stage B/C	18/82%	17/83%	4/96%	4/96%
肉眼的血管浸潤	36%	41%	36%	34%
肝外転移	53%	50%	69%	68%
全生存期間中央値	10.7カ月	7.9カ月	6.5カ月	4.2カ月
無増悪期間中央値	5.5カ月	2.8カ月	2.8カ月	1.4カ月
直接抗腫瘍効果				
部分奏効	2.3%	0.7%	3.3%	1.3%
病変安定	71%	67%	54%	28%
重篤な有害事象	52%	54%	48%	45%
薬物に関連した重篤な有害事象	13%	9%	9%	1%

102例とGrade 2以上101例において，Grade 2以上の群で有意に予後が良好であったと報告されている（$P<0.001$）（**図2**）[2]．つまりGEM＋エルロチニブ併用療法に特徴的な皮疹と生存期間に強い関連がみられ，皮疹の程度は効果の予測となりうることが示唆されている．

わが国においても切除不能進行膵癌の標準化学療法は依然GEM単独治療であり，それを超える治療法の開発は急務である．今回のGEM＋エルロチニブ併用療法はその一つとして期待されているが，間質性肺炎など毒性の確認を含め，日本人における忍容性の評価が必要である．わが国では安全性を主要評価項目，有効性を副次評価項目とした第II相試験が100例を超える規模で実施された．間質性肺炎などの副作用に対する安全性の管理が確立すれば，治療の選択肢が増えるという臨床上のメリットは大きいものと考えられる．

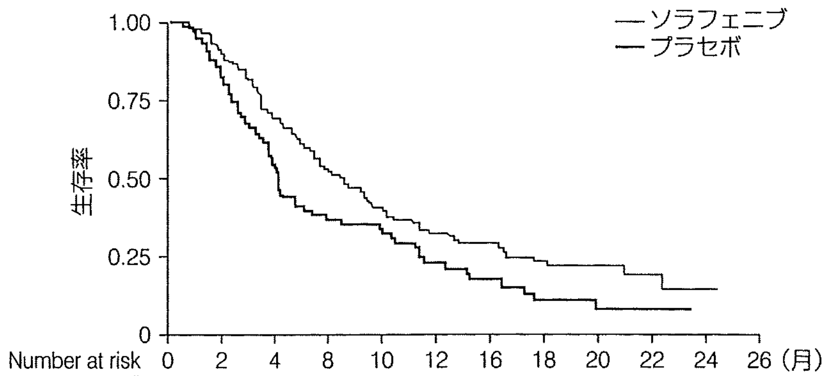
3 ソラフェニブ

ソラフェニブはEGFRの下流であるRAFキナーゼと血管内皮の増殖，血管の壁細胞や平滑筋細胞の誘導など血管新生に関係するVEGFR-1-3, PDGFR-βを標的とするマルチキナーゼ阻害薬である．米国やヨーロッパなどでソラフェニブ400 mgを1日2回の経口投与により進行肝細胞癌に対する有効性と安全性を確認する第II相試験がおこなわれ，奏効率は2%と低率であったが，無増悪期間（time to progression：TTP）中央値5.5ヵ月，OS中央値9.2ヵ月と良好な成績が得られた[12]．わが国では日本人肝細胞癌患者での薬物動態，安全性，推奨用量などを明らかにする目的で第I相試験がおこなわれ[13]，他癌種，米国・ヨーロッパと同様の薬物動態および忍容性が確認されたことから，推奨用量も400 mg，1日2回内服と決定された．進行肝細胞癌を対象としたソラフェニブによる無作為化比較試験として，これまでヨーロッパを中心におこなわれたSHARP trialとアジア中心におこなわれたAsia-Pacific trialの二つの試験がおこなわれている[3)14)]（**表2**）．SHARP trialではソラフェニブ群299例，プラセボ群303例が登録され，ソラフェニブ400 mg/回，1日2回内服，あるいはプラセボ1日2回内服に割り振られた．主要評価項目であるOS中央値はソラフェニブ群10.7ヵ月，プラセボ群7.9ヵ月で



No. at Risk																	
ソラフェニブ	299	290	270	249	234	213	200	172	140	111	89	68	48	37	24	7	1	0
プラセボ	303	295	272	243	217	189	174	143	108	83	69	47	31	23	14	6	3	0

図 3. ソラフェニブによる SHARP trial の生存曲線
生存期間中央値はソラフェニブ群 10.7ヵ月に対し，プラセボ群 7.9ヵ月とソラフェニブ群で有意な生存期間の延長が得られた（ハザード比 0.69；95% CI，0.55-0.87，$P<0.001$）．



Number at risk	0	2	4	8	10	12	16	18	20	22	24	26 (月)
ソラフェニブ	150	134	103	78	53	32	21	15	13	4	1	0
プラセボ	76	62	41	26	23	15	9	5	4	1	0	0

図 4. ソラフェニブによる Asia-Pacific trial の生存曲線
生存期間中央値はソラフェニブ群 6.5ヵ月に対し，プラセボ群 4.2ヵ月とソラフェニブ群で有意に良好あり，SHARP trial と同等のハザード比であった．（ハザード比 0.68；95% CI，0.50-0.93，$P=0.014$）　(Cheng AL *et al*, 2009[14]より引用)

あり，両者間に明らかな有意差を認めた（ハザード比 0.69，$P<0.001$）（**図 3**）[3]．また TTP 中央値もソラフェニブ群 5.5ヵ月，プラセボ群 2.8ヵ月であり，両者間に有意差を認めている（ハザード比 0.58，$P<0.001$）．ソラフェニブ群のおもな有害事象は体重減少，脱毛，手足皮膚反応，食欲低下，下痢，声の変化，腹痛であり，とくに下痢，手足皮膚反応では他の事象にくらべ Grade 3/4 の重篤な例を認めたと報告されている．

一方，Asian-Pacific trial の OS 中央値はソラフェニブ群 6.5ヵ月，プラセボ群 4.2ヵ月と，やはりソラフェニブ群で有意に良好であった（ハザード比 0.68，$P=0.014$）（**図 4**）[14]．また TTP 中央値もソラフェニブ群 2.8ヵ月，プラセボ群 1.4ヵ月と有意差を認めている（ハザード比 0.57，$P=0.0005$）[14]．プラセボ群に対するソラフェニブ群の TTP と OS のハザード比は SHARP trial とほぼ同等であり，B 型肝炎ウイルス感染の多いアジア地域でもソラフェニブの有効性が確認された．ソラフェニブはこれらの臨床試験により，欧米，

日本を含め多くの国々で肝細胞癌での適応が承認されている．

ソラフェニブの成功の前後，多くの分子標的薬が肝細胞癌を対象として開発されている．現在，スニチニブ（VEGFR-2，PDGFR，c-Kitをおもな標的としたマルチキナーゼ阻害薬），brivanib（VEGFRとFGFRのシグナル伝達経路を阻害するTKI）でそれぞれソラフェニブとの比較試験がおこなわれている．そのほか，2次治療，肝切除後の補助療法，肝動脈化学塞栓療法との併用など多くの状況での臨床試験が積極的に計画・実施されている．

おわりに

エルロチニブは膵癌においてGEMの併用治療によりその有効性が示され，進行膵癌における治療法の一つとされているが，GEM単独に代わって標準治療として位置づけられてはいないのが現状である．一方，ソラフェニブにより肝細胞癌において初めて標準化学療法が確立した．肝・胆道・膵癌はそれぞれ病態が非常に特徴的であり，今後その特徴に応じた新しい分子標的薬の開発により治療成績の更なる向上が期待される．

文　献

1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J *et al*：Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer：a randomized trial. *J Clin Oncol* **15**：2403-2413, 1997
2) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J *et al*：Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase Ⅲ trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* **25**：1960-1966, 2007
3) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V *et al*：Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **359**：378-390, 2008
4) Herbst RS, Shin DM：Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors：a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* **94**：1593-1611, 2002
5) Yarden Y：The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* **37** Suppl 4：S3-S8, 2001
6) Fjällskog ML, Lejonklou MH, Oberg KE *et al*：Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors. *Clin Cancer Res* **9**：1469-1473, 2003
7) Ueda S, Ogata S, Tsuda H *et al*：The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness：Poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* **29**：e1-e8, 2004
8) Ng SSW, Tsao MS, Nicklee T *et al*：Effects of the epidermal growth factor receptor inhibitor OSI-774, Tarceva, on downstream signaling pathways and apoptosis in human pancreatic adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther* **1**：777-783, 2002
9) Nakazawa K, Dobashi Y, Suzuki S *et al*：Amplification and overexpression of c-*erbB-2, epidermal growth factor receptor*, and c-*met* in biliary tract cancers. *J Pathol* **206**：356-365, 2005
10) Thomas MB：Biological characteristics of cancers in the gallbladder and biliary tract and targeted therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* **61**：44-51, 2007
11) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C *et al*：Phase Ⅱ study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* **24**：3069-3074, 2006
12) Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S *et al*：Phase Ⅱ study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **24**：4293-4300, 2006
13) Furuse J, Ishii H, Nakachi K *et al*：Phase Ⅰ study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* **99**：159-165, 2008
14) Cheng AL, Kang YK, Chen Z *et al*：Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma：a phase Ⅲ randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* **10**：25-34, 2009

腫瘍内科，4(4)：328-335, 2009

特集　肝・胆道・膵がん治療の動向—最新のエビデンス

肝がん
5）全身化学療法の動向*

鈴木英一郎**
長島文夫**
古瀬純司**

Key Words：hepatocellular carcinoma, systemic chemotherapy, sorafenib, molecular targeted drug

はじめに

肝がんにおける全身化学療法はほかのがん腫と比べ，標準治療確立が遅れていたが，近年分子生物学的特徴が明らかになりつつあり，それに基づいた治療開発が行われ，急速な進歩を遂げつつある．本稿はこれまでの全身化学療法における取り組みと，分子レベルでの特徴およびそれを踏まえた治療薬開発について述べる．なお，日本肝癌取り扱い規約では原発性肝がんとして肝細胞がんと肝内胆管がんなどが記載されているが[1]，両者の性質はまったく異なり，肝細胞がんが9割以上を占め，かつ肝内胆管がんは全身化学療法では胆道がんとして分類されることが多いため，ここでは肝細胞がんについて述べる．

全身化学療法の適応

肝細胞がんに対しては，肝切除術，ラジオ波焼灼療法(RFA)などの穿刺壊死療法，肝動脈化学塞栓術(TACE)などの局所療法が標準治療として確立されている[2]．しかし，これらの治療が抵抗性となった例，あるいは適応とならない例は全身化学療法の適応となる．すなわち，肝外転移を有する例，門脈腫瘍塞栓を有する例が主な治療対象となる．海外で主に用いられているバルセロナグループ[3]での治療方針を示す(図1)．

肝細胞がんがほかのがん腫と異なる点は，がんの進展度だけでなく，肝機能も重要な予後因子になることである．すなわち，治療を行う際には肝機能を十分考慮の上で治療選択を行う必要がある．肝細胞がん患者の多くは慢性肝疾患・肝硬変を合併しており，肝機能が低下していることが多く，注意を要する．肝機能には主にChild-Pugh分類が用いられることが多いが[4]，治療対象はChild-Pugh分類AまたはBであり，Child-Pugh分類Cの場合はその適応ではないとされる．

全身化学療法の変遷

これまで進行肝細胞がんに対しては，さまざまな細胞障害性抗がん剤あるいはホルモン剤が試みられてきた．

単剤では代謝拮抗剤である5-fluorouracil(5-FU)は以前より用いられてきたが，奏効率は10％程度であり十分な治療効果は得られていない[5]．Biologocal modulationを期待されたleucovorin[6]あるいはinterferon[7]との併用も有効なレジメンとならず，経口フッ化ピリミジン系薬剤であるUFTも無作為化比較試験が行われたが少数例の検討にとどまりその有用性は明らかではなかった[8]．

Anthracycline系であるdoxorubicinも古くから

* Systemic chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma.
** Eiichiro SUZUKI, M.D., Fumio NAGASHIMA, M.D., Ph.D. & Junji FURUSE, M.D., Ph.D.：杏林大学医学部腫瘍内科〔〒181-8611 三鷹市新川6-20-2〕；Department of Internal Medicine, Medical Oncology, Kyorin University, School of Medicine, Mitaka 181-8611, JAPAN

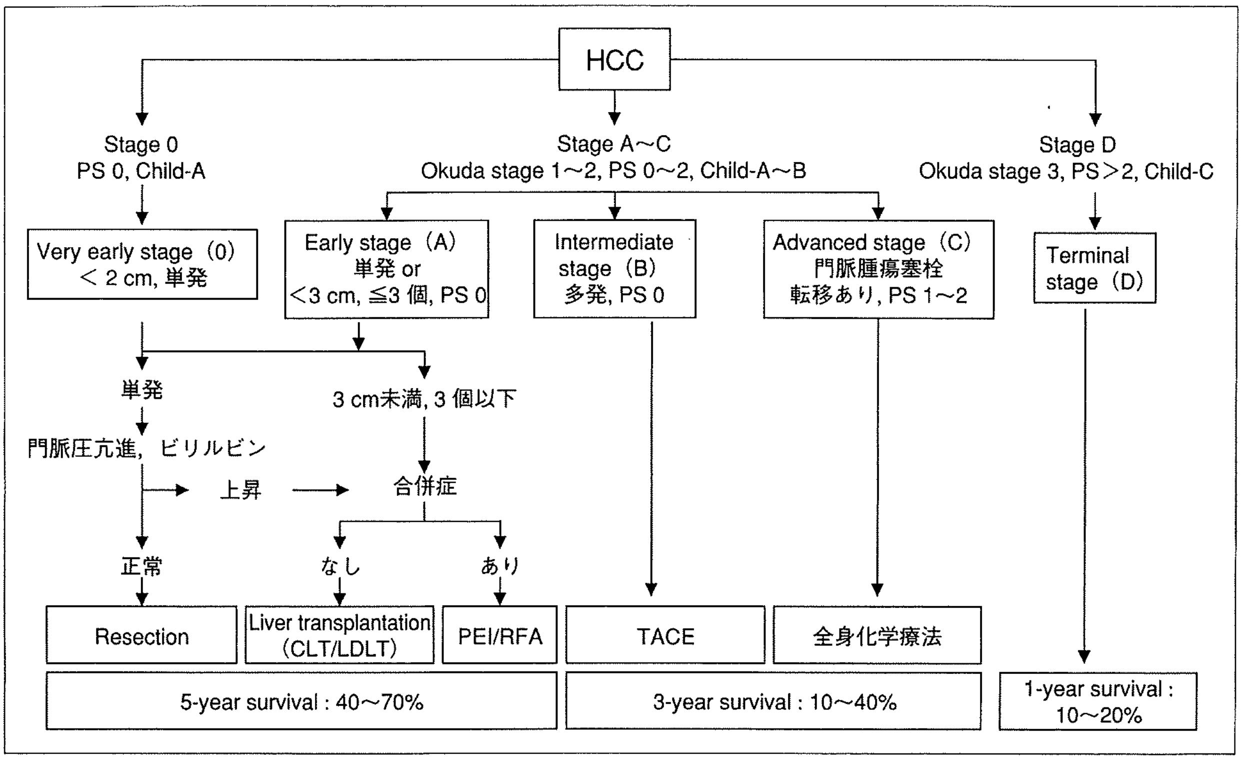


図 1　Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging and treatment schedule
CLT：cadaveric liver transplantation, HCC：hepatocellular carcinoma, LDLT：living donor liver transplantation, PEI：percutaneous ethanol injection, PS：performance status, RFA：radiofrequency ablation, TACE：transcatheter arterial chemoembolization

用いられている抗がん剤であり，無作為化比較試験で無治療群と比べ有意に生存期間の延長がみられたが，25％の症例で致命的な合併症が認められ，標準治療として認知されなかった[9]．

このほか無作為化比較試験も含め，mitoxantrone, cisplatin, paclitaxel, tamoxifen, octreotide, gemcitabineなどの薬剤による臨床試験が行われてきたがいずれも有意に生存期間を延長するに至らなかった．他がん腫と同様，多剤併用療法も試みられており，5-FU, mitoxantrone, cisplatinの併用療法(FMP療法)[10]や，cisplatin, doxorubicin, 5-FU, interferonの併用療法(PIAF療法)[11]など，高い奏効率の報告もみられたが，第III相試験まで行われたもののうち，無治療群，あるいはdoxorubicinと比べ有意な生存期間延長を示すレジメンはなく，標準治療確立には至らなかった．これまでの無作為化比較試験を中心とした臨床試験の結果を示す(表 1)．

近年は，細胞障害性抗がん剤あるいはホルモン剤での治療での治療に限界がみられたことから分子標的薬による治療開発が行われてきた．

肝細胞がんの分子生物学的特徴

1．血管新生因子

肝細胞がんは腫瘍血管が豊富な腫瘍であり，その発がん・増殖には，血管新生が重要な役割を果たしている[12)～14)]．その血管新生の増殖因子としては，血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor：VEGF)，血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor：PDGF)，線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor：FGF)など数多く知られている．これら因子は肝細胞がんの血管形成や転移など，悪性化の過程にも関与していると言われる．このうちVEGFは，細胞分裂や遊走，分化を刺激したり，微小血管の血管透過性を亢進させたりする働きを持つ強力な血管内皮細胞の増殖因子であり，中心的な関与をしていると言われる．VEGFは肝組織における血管内皮細胞だけでなく，肝細胞がん自体にも発現していることが報告され，肝細胞がん自体の浸潤能の亢進にも関与していることが示唆されている．Poonらは肝細胞がんの進行や予後に

表1 肝細胞がんに対する全身化学療法の治療成績

抗がん剤	症例数	奏効割合(%)	生存期間(月)(中央値)	報告者	報告年
Mitoxantrone	17	23.5	5.0	Colleoni M	1992
Cisplatin	26	15.3	NA	Okada S	1993
Gemcitabine	28	17.9	4.7	Yang TS	2000
CPT-11	14	7.2	8.2	O'Reilly	2001
Paclitaxel	26	0	3.0	Chao Y	1998
5-FU/mitoxantron/cisplatin	51	27.5	11.6	Ileda M	2005
Doxorubicin vs. best supportive care	60 vs. 46	3	2.7 vs. 2.3 (P=0.04)	Lai CL	1988
UFT vs. best supportive care	28 vs. 20	17.8	12.0 vs. 6.0 (P<0.01)	Ishikawa T	2001
Nolatrexed vs. doxorubicin	222 vs. 223	1.4 vs. 4.0	5.5 vs. 8.1 (P<0.01)	Gish RG	2007
TI38067 vs. doxorubicin	169/170	NA	5.7 vs. 5.6 (NS)	Posey JJP	2005
Cisplatin/5-FU/interferon/doxorubicin vs. doxorubicin	94 vs. 94	20.9 vs. 10.5	8.6 vs. 6.8 (P=0.83)	Yeo W	2005
Octreotide vs. placebo	35 vs. 35	0	1.9 vs. 2.0 (NS)	Yuen MF	2002
Tamoxifen (120mg/day) vs. tamoxifen (60mg/day) vs. placebo	120 vs. 74 vs. 130	NA	2.2 vs. 2.1 vs. 2.7 (P=0.01)	Chow PK	2002

CPT-11：irinotecan, 5-FU：5-fluorouracil, NA：not available, NS：not significant

対するVEGFの関与を報告している[15]．肝細胞がん患者と健常人で血清VEGF値を比較すると，肝細胞がん患者で有意に上昇しており，また肝細胞がんの進行度と血清VEGF値を比較すると，サイズ，Edomondoson grade，血管浸潤の有無，微小サテライト病変の有無，TNM分類など腫瘍の進行度に一致して血清VEGF値が高値であった．VEGF値と予後との関連では，高VEGF群で予後不良であったことを報告している．このほかの上皮成長因子ではPDGFはチロシンキナーゼ関連型であるPDGF受容体(PDGFR)を介してその生理作用を発現することが知られており，肝細胞がんでは，PDGFR-βの過剰発現も示されており，PDGFR-βが血管新生に関与していることも示唆されている．また，FGFは内皮細胞や平滑筋細胞，線維芽細胞の増殖および分化の過程において，肝細胞がんに関与している．

2．上皮成長因子受容体およびシグナル伝達経路

大腸がん，肺がんをはじめとするさまざまながん腫で上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor：EGFR)の過剰発現が認められており，肝細胞がんにおいてもEGFRの発現は80％以上と高率であり，2＋以上の過剰発現も52～71％に認められ[16)～18)]，EGFR阻害剤の有効性が期待されている．

また，細胞内シグナル伝達経路の中でmitogen-activated protein kinase (MAPK)，すなわちRas/Raf, mitogen extracellular kinase (MEK), extra-cellular signal-related kinase (ERK)シグナル伝達経路は多くのがん腫において細胞増殖や進行に重要な役割を果たしている．後述する，Rafを標的の一つとするsorafenibが肝細胞がん治療で有効な薬剤であることが確認されており，sorafenib第II相試験においてphosphorylated ERK stainingの程度と無増悪期間に相関関係があることが示された[19)]．

さらに，PIK3K/Akt/mTORへと続くシグナル伝達経路はgrowth factor receptorの重要なシグナル伝達経路であり，細胞増殖や生存など，肝細胞がんの維持に必須であると言われている．

このほかインスリンファミリーであるinsulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-IIも肝細胞がんの増殖や生存を制御する重要な因子であり，治療応用へ期待されている．

分子標的薬

肝細胞がんにおいて分子生物学的特性が明らかになるにつれ，特性に基づいた分子標的薬による治療への期待が高まってきた．これまでの主な分子標的薬の開発とともに，その治療成績を示す(表2)．

表２　肝細胞がんに対する分子標的治療の治療成績

抗がん剤	症例数	奏効割合（%）	増悪までの期間（月）（中央値）無増悪生存期間（月）（中央値）	生存期間（月）（中央値）	報告者	報告年
Sorafenib	137	2	4.2	9.2	Abou-Alfa GK	2006
Sorafenib	27	4	4.9	15.6	Furuse J	2008
Sorafenib vs. Placebo	299 vs. 301	2	5.5 vs. 2.8	10.7 vs. 7.9（P<0.01）	Llovet JM	2008
Sorafenib vs. Placebo	150 vs. 76	3	2.8 vs. 1.4	6.5 vs. 4.2（P<0.01）	Cheng AL	2009
Sorafenib＋Doxorubicin vs. Sorafenib＋placebo	47 vs. 47	4.3 vs. 2.0	8.6 vs. 4.8	14.0 vs. 5.6（P<0.01）	Abou-Alfa GK	2008
Sunitinib	37	3	4.8	10.4	Faivre SJ	2007
Sunitinib	26	4	4.1	11.6	Zhu AX	2009
Bevacizumab	46	13	6.9	12.4	Siegel AB	2008
Bevacizumab＋Erlotinib	34	21	9.0	19.0	Thomas MB	2007
Bevacizumab＋Capecitabine＋Oxaliplatin	30	13	5.4	10.3	Sun W	2007
Bevacizumab＋Gemcitabine＋Oxaliplatin	33	20	5.3	9.6	Zhu AX	2006
Erlotinib	38	9	3.2	13	Philip PA	2005
Erlotinib	40	0	3.3	10.8	Thomas MB	2007
Cetuximab	30	0	1.4	9.6	Zhu AX	2007
Cetuximab	32	0	2.0	NA	Gruenwald V	2007
Cetuximab＋Gemcitabine＋Oxaliplatin	45	24	4.5	9.2	Louafri S	2007
Cetuximab＋Gemcitabine＋Oxaliplatin	45	20	4.7	9.5	Asnacios A	2008
Gefitinib	31	3	2.8	6.5	O'Dwyer PJ	2006
TSU-68	15	7	NA	NA	Kanai F	2006
Imatinib	15	0	1.16	4.4	Lin AY	2008
Lapatinib	37	5	2.3	6.2	Ramanathan RK	2007
Sirolimus	21	4.7	NA	6.5	Rizell M	2008
Thalidomide	68	6	NA	4.7	Hsu C	2003

NA：not available

1．Sorafenib

Sorafenibは前述の，EGFRの下流にあるRafファミリーに対する強力な阻害作用と，MAPキナーゼファミリーに属するp38α，および腫瘍の進行に関与する受容体型チロシンキナーゼ（VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, Flt3およびc-kit）に対する阻害作用などの複数の機序を介して，腫瘍の進行を抑制すると言われているmultikinase inhibitorである．

欧米で，切除不能進行肝細胞がん患者137例を対象とした第II相試験が行われ，増悪までの期間（中央値）は5.5か月，生存期間（中央値）は9.2か月と良好な治療成績が得られ[19]，第III相試験が計画された．第III相試験では，sorafenibとplaceboを比較する無作為化比較試験が欧米を中心とした21か国のグローバル試験として行われた（SHARP試験）[20]．本試験は，病理組織学的に診断された肝細胞がんで切除やRFA, TACEなどが適応とならない高度進行例，またはこれらの局所療法に抵抗性を示す進行例で肝機能がChild-Pugh分類Aである症例を対象とした．Sorafenib１回400mg，１日２回（計800mg/日）あるいはplacebo１日２回が，がんの増悪を認めるまで，または忍容性がある限り連日経口投与された．602例の肝細胞がん患者が登録され，sorafenib投与群299人とplacebo投与群303人が無作為に割りつけられた．奏効割合は，sorafenib群で２％と低値であったものの，病勢制御割合［complete response（CR）＋partial response（PR）＋stable disease（SD）］は，sorafenib群で43％，placebo群で32％であり，sorafenib群で有意に良好（P=0.002）であった．また，画像上の増悪までの期間（中央値）は，placebo群が2.8か月，sorafenib投与群は5.5か月と，有意な延長（ハザード比：0.58, P<0.001）を認め，生存期間（中央値）は，placebo群が7.9か月に対して，sorafenib投与群は10.7か月と生存期間の有意な延長を認めた（ハザード比：0.69, P<0.001）（図２）．SorafenibのGrade３以上の有害事象は，下痢11

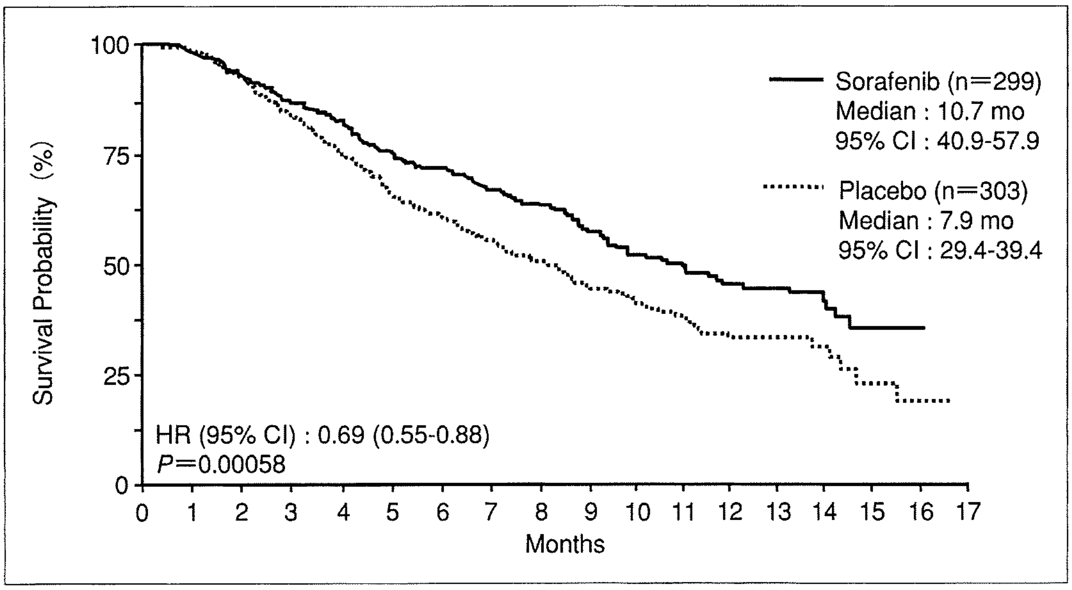


図2 SHARP試験の生存曲線

%，手足皮膚反応8％，高血圧2％，腹痛2％などであり，忍容性は良好と判断された．

また，同様のsorafenibとplaceboを比較する無作為化比較試験が，B型肝炎合併肝細胞がんの多い韓国・台湾・中国各国で行われた(Asian-Pacific study)[21]．適格規準は前述のSHARP試験と同様であり，sorafenib投与群(150人)とplacebo投与群(76人)の2：1に割りつけられた．Sorafenib群の奏効割合は3.3％とやはり低値であったが，病勢制御割合は，sorafenib群で35.3％，placebo群で15.8％であり，sorafenib群で有意に良好(P=0.0019)であった．また，増悪までの期間(中央値)は，sorafenib群で2.8か月に対して，プラセボ群で1.4か月(ハザード比：0.57, P=0.0005)，生存期間(中央値)は，sorafenib群で6.5か月に対して，placebo群で4.2か月(ハザード比：0.68, P=0.014)と有意な差が示された．SorafenibのGrade 3以上の有害事象は，下痢6.0％，手足皮膚反応10.7％，倦怠感3.4％などで，忍容性は良好であると判断された．本試験の増悪までの期間や生存期間はSHARP試験と比べて不良であったことは，performance status(PS)，stageなどより状態の悪い患者が対象になっている影響があったと考えられる．ハザード比が同様であったことより，アジア地区においてもSHARP試験と同様にsorafenibの有用性が示された．

これらの試験でsorafenibは肝細胞がん患者において明らかな延命効果が示され，海外では切除やRFA, TACEなどの局所治療で治療効果が期待できない患者の標準治療として位置づけられている．

本邦においても進行肝細胞がんに対して，sorafenibの薬物動態と安全性を確認し，日本人における推奨投与量を決定するための第I相臨床試験が行われた[22]．Sorafenibは，1回200mgと400mgの1日2回の投与量において，Child-Pugh AとBの肝機能別に計27例が登録された．主な有害事象は，リパーゼ上昇，アミラーゼ上昇，発疹，落屑，下痢，手足皮膚反応であった．投与量規制毒性は400mg/回，1日2回，Child Pugh Bの投与量レベルで，手足皮膚反応を1例に認めたのみであった．また，Child-Pugh AとBの患者において有意な薬物動態の違いは認められず，副作用の頻度は，sorafenib 400mg/回，1日2回で，忍容性はあると判断され，海外と同様，400mg/回，1日2回の連続投与が推奨投与法となった．この試験の奏効割合も3.7％と低値であったが，病勢制御割合は81.5％と良好であり，増悪までの期間(中央値)は4.9か月，生存期間(中央値)は15.6か月であり，SHARP試験と同様の結果が得られたと判断された．これらの試験結果をもとに，本邦でも肝細胞がんに対するsorafenibの保険承認が2009年5月に得られ，実地臨床に用いられている．現在，数多くの無作為化比較試

験はsorafenibを対照群として行われており，sorafenibを超える治療法の開発が期待されている．

Sorafenibと他の薬剤との併用療法も精力的に開発されており，まずsorafenib＋doxorubicinとplacebo＋doxorubicinの無作為化第II相比較臨床試験の結果が発表された[23]．前者と後者の奏効割合，増悪までの期間（中央値），生存期間（中央値）は，それぞれ4.3％と2.0％，8.6か月と4.8か月（ハザード比：0.60，P＝0.076），14.0か月と5.6か月（ハザード比：0.45，P＝0.0049）であり，sorafenibの有用性が示された．また，この試験ではsorafenibとdoxorubicinの併用療法の増悪までの期間，生存期間がSHARP試験と比べて良好であったことより，細胞障害性の抗がん剤との併用療法なども期待されるようになった．

2. Sunitinib

Sunitinibは，VEGFRs, PDGFRs, KIT, RET, FLT3などを標的とする，sorafenibに類似した経口の複数標的型のチロシンキナーゼ阻害剤で，抗血管新生作用のほか，がん細胞の直接殺細胞作用を有する．これまでにimatinib耐性のgastrointestinal stromal tumor（GIST）や腎細胞がんでも有効性が示され，本邦でも保険承認されている．肝細胞がんに対しては，2つの第II相試験の成績が報告されている[24)25]．Sunitinib 50mg/回または37.5mg/回を1日1回内服し，4週間連続内服，2週間休薬の投与スケジュールで行われた．奏効割合は2.7％，3.2％と低値であるものの，増悪までの期間（中央値）で4.8か月，4.1か月，生存期間（中央値）が10.4か月，11.6か月とsorafenibと同等の成績が報告された．現在，sunitinib 37.5mg/回を用いてのsorafenibとの第III相試験が施行中である．また，第II相試験においてはsunitinibのバイオマーカーとしてinterleukin-6（IL-6），循環前駆細胞（CPC）が候補としてあげられ[25]，今後の研究が期待される．

3. Bevacizumab

VEGFは，前述のように肝細胞がんの浸潤や転移にかかわっており，このVEGFに対するヒト化モノクローナル抗体のbevacizumabは，その有効性が期待されている．これまでに大腸がん，肺がん，乳がんなどで他剤との併用で有効性が示されており，肝細胞がんに対しては，単剤での治療成績は無増悪期間中央値6.4か月，奏効割合12.5％を認めた[26]．また，erlotinibとの併用での第II相試験では，奏効割合は21％，無増悪期間中央値は9.0か月，生存期間中央値19.0か月と良好な成績が報告されている[27]．

4. Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab

EGFRに対する阻害剤による治療開発も進んでいる．Erlotinibは，EGFRのチロシンキナーゼ阻害剤である．これまで，肺がん，膵がんで有効性が示されている．肝細胞がんに対しては2つの第II相試験が報告され[16)17]，それぞれ奏効割合9％と0％，無増悪期間中央値3.2か月と2.8か月，生存期間中央値が13か月と10.8か月であった．GefitinibもEGFRのチロシンキナーゼ阻害薬であり，第II相試験が実施された[28]．奏効割合3.3％，無増悪期間中央値2.8か月，生存期間中央値6.5か月であった．CetuximabはキメラIgG1モノクローナル抗体であり，EGFRの細胞外ドメインに結合して抗腫瘍効果をもたらす．肝細胞がんに対してはcetuximab単剤での2つの第II相試験が行われた[18)29]が，奏効例はなく，無増悪生存期間は1.4か月と2.0か月と短く，良好な治療成績は得られなかったため，他剤との併用療法に期待が寄せられている．

5. その他の分子標的治療薬

TSU-68はVEGFR, PDGFR, FGFRを主な標的とする阻害剤であり，わが国で第I/II相試験が実施されている[30]．その他IMC-A12（インスリンファミリーのIGF-IR抗体），AZD6244（MEK阻害剤），cediranib（AZD2171；VEGFR阻害剤），brivanib（VEGFRとFGFRのシグナル伝達経路を阻害するTK阻害剤），RAD-001（m-TOR阻害剤）などの薬剤で開発が進んでいる．さらに，imatinib, lapatinib, sirolimus, thalidomide, everolimus, valatinib, dasatinibなどさまざまな分子標的治療薬も進行肝細胞がんに対する開発が進んでいる．

このほか海外を中心に第III相試験として進行中の試験も多くあり，その結果が待たれる．

術後補助化学療法

肝細胞がんの特徴として障害肝からの発生があげられ，根治後の再発がきわめて多いがんとして知られている．これまで肝切除やRFA後の補

助療法としてinterferonをはじめさまざまな薬剤が試みられてきたが，標準治療は確立されていない[31]．Sorafenibも含め，分子標的薬を中心とした臨床試験が行われており，今後結果が報告されるものと思われる．

おわりに

これまで，肝動脈化学塞栓術やエタノール注入法の開発，ラジオ波焼灼療法の安全な施行など，わが国が肝細胞がん治療をリードしてきた．全身化学療法の分野でもこれまでの蓄積を生かして，質の高いグローバル試験を主導していくことが必要である．

文献

1) 日本肝癌研究会・編．臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約(改訂第5版)．東京：金原出版；2008.
2) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班・編．科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン(2005年度版)．東京：金原出版；2005.
3) Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003 ; 362 : 1907-17.
4) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. Brit J Surg 1973 ; 60 : 646-54.
5) Lin DY, Lin SM, Liaw YF. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 1997 ; 12 : S319-28.
6) Van Eeden H, Falkson G, Burger W, et al. 5-Fluorouracil and leucovorin in hepatocellular carcinoma. Ann Oncol 1992 ; 3 : 404-5.
7) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 421-7.
8) Ishikawa T, Ichida T, Sugitani S, et al. Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced stage IV-A hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2001 ; 16 : 452-9.
9) Chlebowski RT, Brzechwa-Adjukiewicz A, Cowden A, et al. Doxorubicin (75mg/m^2) for hepatocellular carcinoma : clinical and pharmacokinetic results. Cancer Treat Rep 1984 ; 68 : 487-91.
10) Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, et al. A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. Cancer 2005 ; 103 : 756-62.
11) Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2005 ; 97 : 1532-8.
12) Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma. Cancer 2008 ; 112 : 250-9.
13) Furuse J. Growth factors as therapeutic targets in HCC. Crit Rev Oncol Hematol 2008 ; 67 : 8-15.
14) Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2008 ; 48 : 1312-27.
15) Poon RT, Ho JW, Tong CS, et al. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2004 ; 91 : 1354-60.
16) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 6657-63.
17) Thomas MB, Chadha R, Glover K, et al. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer 2007 ; 110 : 1059-67.
18) Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, et al. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cancer 2007 ; 110 : 581-9.
19) Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4293-300.
20) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008 ; 359 : 378-90.
21) Cheng A, Kang Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region

with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009 ; 10 : 25-34.

22) Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. Cancer Sci 2008 ; 99 : 159-65.

23) Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox J, et al. Preliminary results from a phase II, randomized, double-blind study of sorafenib plus doxorubicin versus placebo plus doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma[abstract]. Eur J Cancer 2007 ; 43 Suppl : 14th meeting.

24) Faivre S, Raymond E, Boucher E, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma : an open-label, multicentre, phase II study. Lancet Oncol 2009 ; 10 : 794-800.

25) Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma : a phase II study. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 3027-35.

26) Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 2992-8.

27) Thomas MB, Morris JS, Chadha R, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 843-50.

28) O'Dweyer PJ, Giantonio BJ, Levy DE, et al. Gefitinib in advanced hepatocellular carcinoma : results from the Eastern Cooperative Oncology Group's Study E1203. J Clin Oncol 2006 ; 24 : abstract 4143.

29) Gruenwald V, Wilkens L, Gebel L, et al. A phase II open-label study of cetuximab in unresectable hepatocellular carcinoma : final results. J Clin Oncol 2007 ; 25 : abstract 4598.

30) Kanai F, Yohida H, Tateishi R, et al. Final result of a phase I/II trial of the oral anti-angiogenesis inhibitor TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2008 ; 26 : abstract 4589.

31) Ishii H, Yamamoto J, Ikari T. Adjuvant treatments for resectable hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008 ; 15 : 459-62.

*　　*　　*

肝臓癌―ソラフェニブ導入と肝炎ウイルスキャリアの管理

古瀬純司[*1]・鈴木英一郎[*2]・長島文夫[*3]

abstract

肝細胞癌の化学療法では従来の抗癌剤は一定の抗腫瘍効果を認めるものの生存期間の改善は得られていなかった．2007年，切除不能進行肝細胞癌患者を対象に行われたマルチキナーゼ阻害剤ソラフェニブのランダム化比較試験により初めて生存期間の延長が報告され，ソラフェニブが肝細胞癌の標準的化学療法と位置付けられている．特徴的な毒性として手足皮膚反応，皮疹，下痢，高血圧などが挙げられ，ソラフェニブの臨床導入に際しては，その特徴の十分な理解と適切な副作用対策が必要である．今後ソラフェニブに続く新しい分子標的薬や併用療法，局所療法後の補助療法など肝細胞癌に対する化学療法の重要性が増すものと考えられる．一方，肝細胞癌ではB型およびC型肝炎ウイルスの感染を背景肝にもつ場合がほとんどであり，化学療法時の肝炎再燃が危惧されることから，抗ウイルス治療の適切な実施が必要となる．

I はじめに

肝細胞癌は多くの場合，B型肝炎あるいはC型肝炎ウイルスの感染を認め，肝硬変など慢性肝疾患が併存する．したがって，癌の進行度とともに肝障害の程度に応じて治療選択がなされ，肝切除やラジオ波焼灼療法（RFA）などの局所療法から化学療法まで，その治療法は多岐にわたる．全身化学療法はこれまで多くのレジメンが臨床試験として試みられてきたが，生存期間の延長が確認された標準治療は確立していなかった．2007年，ソラフェニブを用いたランダム化比較試験により初めて化学療法による延命効果が確認され，新しい標準治療として用いられてきている．本稿では肝細胞癌におけるソラフェニブの導入と肝炎ウイルスの管理について概説する．

II 肝細胞癌の疫学

わが国における原発性肝癌の死亡数は2006年で33,662人であり，癌の死因の10.2％を占め，肺，胃，大腸に次いで第4位にある．一方，原発性肝癌の罹患数（地域癌登録全国推計値）は2002年で40,604人，男女別罹患数は男性27,876人，女性12,728人と男性で約2倍多い[1)]．背景肝病変として80％以上に肝硬変または慢性肝炎を有し，そのほとんどが肝炎ウイルスによるものであり，HCV抗体陽性者は約70％，HBs抗原陽性者は約15％である[2)]．

III 肝細胞癌における治療選択と全身化学療法の適応

治療選択は癌進行度と肝障害度に応じて決定され，肝切除，RFAなど局所壊死療法，肝動脈化学塞栓療法（TACE）が腫瘍数，腫瘍径，肝機能に応じて

＊1 杏林大学医学部腫瘍内科教授
＊2 杏林大学医学部腫瘍内科
＊3 杏林大学医学部腫瘍内科准教授

選択される[3]．肝動注化学療法は門脈腫瘍塞栓など高度進行癌に対して活発に行われてきたが，前向きな臨床試験による十分な検証は行われていない．全身化学療法は臨床試験での実施がほとんどであり，ソラフェニブのランダム化比較試験が行われるまで標準的な治療法は確立していなかった．

肝細胞癌に対する化学療法は，肝外転移例および局所治療，特にTACEが適応困難あるいは無効な例が適応となる．TACEが適応困難という具体的な基準としては，高度の門脈あるいは肝静脈の腫瘍塞栓，10cmを超すような巨大腫瘍などが当てはまる．また，早期濃染が乏しく切除もRFAもできない症例はまれであるが，TACEの効果は期待できず，化学療法の適応に含まれると考えられる．TACE無効の判断は明確な基準やコンセンサスはないが，複数回実施しても腫瘍の壊死効果（リピオドールの沈着）が得られない，あるいは新病変が多数出現するなどが当てはまる．

ソラフェニブによる比較試験によりその有効性が確認され，肝切除やRFAなど局所治療の適応とならない肝細胞癌を対象にわが国でも2009年5月に適応が承認された．局所治療との併用や治療後の補助療法としての有効性や安全性は確認されておらず，今後臨床試験により検証される必要がある．

Child-Pugh Cの肝機能不良例では局所療法と同様，化学療法においても肝障害が増悪するリスクも大きく，原則として禁忌である．またソラフェニブをはじめ多くの分子標的薬はChild-Pugh Aの肝機能良好例を対象に臨床試験が行われており，Child-Pugh Bなど肝機能低下例での安全性は確立していないことを認識しておく必要がある．

IV ソラフェニブの臨床試験

ソラフェニブはEGFRの下流であるRAFキナーゼとVEGFR-1-3，PDGFR-βなどを標的とするマルチキナーゼ阻害薬である．肝細胞癌においてもRafの高発現が認められ，RAF/MEK/ERKシグナル伝達経路が発癌に関与している[4]．また肝細胞癌は血管新生の豊富な腫瘍であり，進行度や予後と血管内皮増殖因子（Vascular endothelial growth factor：VEGF）との強い関連が報告されている[5]．これらからRafおよびVEGFRを標的とした治療，すなわちソラフェニブの妥当性が示されている．

ソラフェニブの第I相試験により肝細胞癌例で部分奏効（PR）が得られていたことから[6]，米国や欧州などでソラフェニブ 400mg，1日2回，連日経口投与の用法用量により第II相試験が行われた[7]．その結果，奏効率は2%と低率であったが，十分な忍容性が確認され，無増悪期間（TTP）中央値5.5カ月，全生存期間（OS）中央値9.2カ月と有効性も十分期待される結果であった．

このような背景から，肝細胞癌においてプラセボコントロールによるランダム化比較試験SHARP（Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol）試験が実施された[8]．プライマリーエンドポイントはOSと症状増悪までの期間であり，主な患者選択基準は，組織学的な肝細胞癌の確認，進行肝細胞癌，ECOG PS 0-2，Child-Pugh A，全身化学療法歴なし，などである．2005年3月から2006年4月までにソラフェニブ群299例，プラセボ群303例が登録された．OS中央値はソラフェニブ群10.7カ月，プラセボ群7.9カ月であり，両者間に明らかな有意差を認めた（ハザード比0.69，$p<0.001$）（図1）．またTTP中央値もソラフェニブ群5.5カ月，プラセボ群2.8カ月であり，両者間に有意差を認めている（ハザード比0.58，$p<0.001$）．

SHARP試験では欧州からの登録が90%近くと偏っていたことから，地域差の検証のためAsia-Pacific地域で同様のランダム化比較試験（Asian-Pacific trial）が行われた[9]．ソラフェニブの投与量はSHARP試験と同量（400mg bid）であり，OS中央値はソラフェニブ群6.5カ月，プラセボ群4.2カ月とソラフェニブ群で有意に良好であった（ハザード比0.68, $p=0.014$）（図2）．またTTP中央値もソラフェニブ群2.8カ月，プラセボ群1.4カ月と有意差を認めた（ハザード比0.57，$p<0.001$）．プラセボ群に対するソラフェニブ群のTTPとOSのハザード比はSHARP 試験とほぼ同等であり，肝細胞癌の疫学や地域での違いにかかわらずソラフェニブの有効性が確認された．

わが国では日本人肝細胞癌患者での薬物動態，安

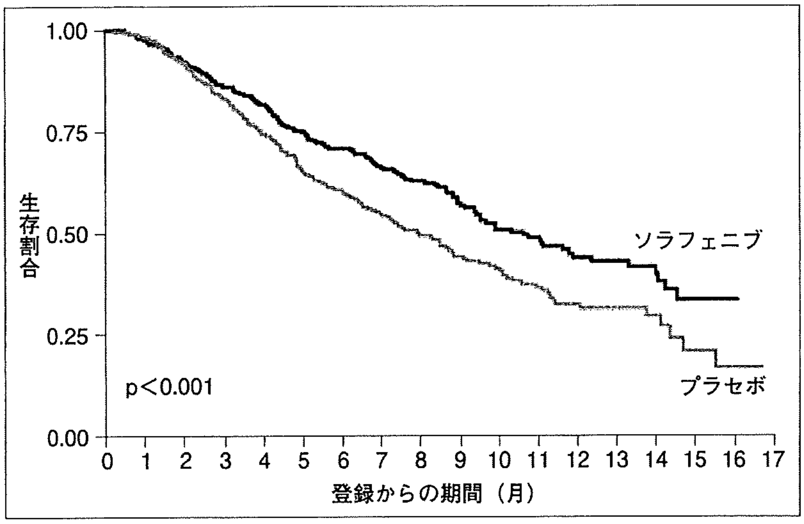


図1
ソラフェニブによるSHARP試験のOS
Median OSはソラフェニブ群10.7カ月に対し，プラセボ群7.9カ月とソラフェニブ群で有意な生存期間の延長が得られた（ハザード比 0.69；95%CI 0.55～0.87，p<0.001）．
〔参考文献8）より改変〕

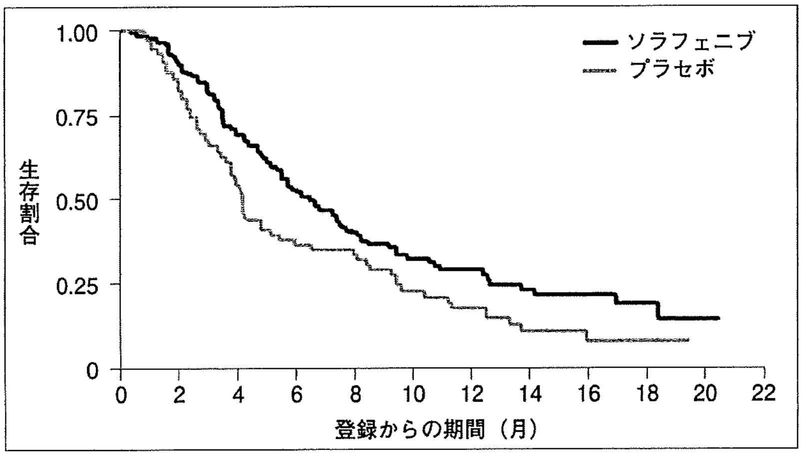


図2
ソラフェニブによるAsia-Pacific試験のOS
Median OSはソラフェニブ群6.5カ月に対し，プラセボ群4.2カ月とソラフェニブ群で有意に良好であり，SHARP試験と同等のハザード比であった（ハザード比0.68；95%CI 0.50～0.93，p=0.014）．
〔参考文献9）より改変〕

全性，推奨用量などを明らかにする目的で第I相試験が行われた[10]．その結果，他癌腫，米国・欧州と同様の薬物動態および忍容性が確認され，推奨用量も400mg，1日2回と決定された．同試験では症例数は少ないものの，有効性も同等であった．

V ソラフェニブにおける有害事象とその対策

肝細胞癌患者を対象として行われたランダム化比較試験で報告された頻度の高い有害事象は手足皮膚反応，下痢，疲労，高血圧，食思不振などである（**表1**）．わが国の第I相試験では，自覚症状として表れる非血液毒性は皮疹，手足皮膚反応，下痢，疲労が1/3以上の症例で認められている（**表2**）．これらは海外での比較試験とほぼ同様の傾向である．一方，血液毒性やリパーゼ・アミラーゼ上昇など検査して初めて分かる有害事象も明らかになっている．従来の抗癌剤に比べ血液毒性は少ないが，肝細胞癌では汎血球減少を伴っていることが多く，注意が必要である．リパーゼ，アミラーゼの膵酵素上昇はほぼ全例に認められている．症状もなく，自然に低下する例がほとんどであるが，1例で投与開始後6カ月に急性膵炎と考えられる経過が報告されている[10]．頻度は少ないとはいえ，腹痛など症状が出現した場合には膵炎も念頭に置いた対応が必要である．

経口剤による治療は原則として外来通院で開始されることが多く，頻度の高い有害事象については，あらかじめ患者に十分な説明を行い，対策を講じておく必要がある（**表3**）．皮疹，手足皮膚反応，下痢，高血圧などは治療開始から1，2週の早期に起こることが多く，発現すると患者に大きな不安を与えることになる．軽度であれば心配がないこと，悪化する場合は内服を中止して適切な治療薬を用い，早々に来院すること，などの説明を行う．治療開始時に抗

	SHARP試験（n=297）		Asia-Pacific試験（n=149）	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Constitutional symptoms				
Fatigue	22%	4%	20.1%	3.4%
Weight loss	9%	2%	−	−
Dermatologic events				
Alopecia	14%	0	24.8%	0
Dry skin	8%	0	−	−
Hand-foot skin reaction	21%	8%	45%	10.7%
Rash or desquamation	16%	1%	20.1%	0.7%
Gastrointestinal events				
Anorexia	14%	<1%	12.8%	0
Diarrhea	39%	8%	25.5%	6%
Nausea	11%	<1%	11.4%	0.7%
Vomiting	5%	1%	−	−
Voice changes	6%	0	−	−
Hypertension	5%	2%	18.8%	2%
Abdominal pain	8%	2%	−	−
Bleeding	7%	1%	−	−

表1
ソラフェニブの主な有害事象
（ランダム化比較試験から）

表2　日本人での主な有害事象（日本の第Ⅰ相試験から）

	n=27	
	Any Grade	Grade 3/4
Hematological		
Leukocytopenia	11.1%	0
Lymphopenia	22.2%	18.5%
Thrombocytopenia	22.2%	7.4%
Non-hematological		
Hypertension	18.5%	18.5%
Fatigue	37.0%	0
Fever	11.1%	0
Weight loss	29.6%	0
Hand-foot skin reaction	44.4%	7.4%
Rash	55.6%	7.4%
Alopecia	18.5%	0
Dry skin	11.1%	0
Pruritus	29.6%	0
Anorexia	22.2%	0
Diarrhea	55.6%	3.7%
Stomatitis	11.1%	0
Lipase	88.9%	59.3%
Amylase	59.3%	14.8%

ヒスタミン剤，角化軟化剤，止痢剤などをあらかじめ処方しておくことも勧められる．血圧についても自宅で定期的な測定をしてもらうよう指導する．これらの対策は個々の患者からの情報収集がきわめて重要であり，看護師・薬剤師などを含めたシステムを作る取り組みが行われている．

Ⅵ　肝炎ウイルスへの対応

疫学の項で述べたように肝細胞癌ではB型肝炎あるいはC型肝炎の感染が基礎疾患にある場合がほとんどである．特にB型肝炎患者では，化学療法により免疫機構の均衡が破綻し，ウイルスの増殖を認め，重症肝炎が惹起されることがあり，対策が必要である．2009年，免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策に関して，厚生労働省の研究班合同報告が出されている[11]．それによるとHBs抗原陽性はもちろんHBs抗原陰性でもHBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性の既往感染例ではHBウイルスの再活性化によりB型肝炎が発症し，劇症化することもあり，HBV-DNA定量で検出感度以上の場合はエンテカビルあるいはラミブジンの核酸アナログの投与が勧められている．投与期間については明確な基準はないが，化学療法開始前1週間から化学療法終了後少なくとも12カ月間継続することが推奨されている[11),12)]．

表3　ソラフェニブの主な有害事象に対する対策

	予防	処方
手足皮膚反応	窮屈な靴，身体に密着・圧迫する衣服，熱い湯，過剰のマッサージ，長時間の立ち仕事や歩行などを避ける．冷水浴が勧められる．	保湿クリーム，尿素，サリチル酸を含む軟膏，重症例ではステロイド軟膏，疼痛に対しては鎮痛消炎剤を使用する．
皮疹	皮膚を清潔に保つ．刺激の少ない石鹸の使用．直射日光を避ける．ぬるま湯のシャワー，など．	抗ヒスタミン剤（軟膏，内服）．重症例ではステロイド軟膏．
下痢	――――	整腸剤，ロペラミドの内服など．
高血圧	自宅での連日の血圧測定を勧める．高血圧の既往歴がある場合は特に注意．	カルシウム拮抗剤，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシンⅡ受容体ブロッカーなど血圧に応じて降圧剤を併用する．

Ⅶ　おわりに

これまでエビデンスに基づく有効な全身療法がなかった肝細胞癌において，新たな治療選択が加わった意義は大きい．全身治療の利益を得るためには，薬剤の特徴を十分理解したうえで適切な適応と副作用対策が肝要である．

参考文献

1) 財団法人がん研究振興財団：がんの統計'08（http://www.fpcr.or.jp/publication/pdf/statistics2008.pdf）
2) 日本肝癌研究会追跡調査委員会：第17回全国原発性肝癌追跡調査報告（2002～2003）．肝臓 **48**：117-140，2007
3) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班(編)：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン　2005年版．金原出版，東京，2005
4) Huynh H, Nguyen TT, Chow KH, et al：Over-expression of the mitogen-activated protein kinase(MAPK)kinase(MEK)-MAPK in hepatocellular carcinoma：its role in tumor progression and apoptosis. BMC Gastroenterol **3**：19, 2003
5) Poon RT, Ho JW, Tong CS, et al：Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. Br J Surg **91**：1354-1360, 2004
6) Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al：Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. J Clin Oncol **23**：965-972, 2005
7) Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al：Phase II study of Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol **24**：4293-4300, 2006
8) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al：Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med **359**：378-390, 2008
9) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al：Efficacy and safety of Sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma：a phase Ⅲ randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol **10**：25-34, 2009
10) Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al：Phase I study of Sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. Cancer Sci **99**：159-165, 2008
11) 坪内博仁ほか：免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策－厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査委研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告－．肝臓 **50**：38-42，2009
12) Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB：Antiviral prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. Clin Liver Dis **11**：965-991, 2007

連載

● 薬の知識

ソラフェニブ(ネクサバール®)

古瀬　純司* 鈴木英一郎*
長島　文夫*

はじめに

ソラフェニブ(ネクサバール®)の登場により，肝細胞癌において初めて化学療法の生存に対する有効性が確認され，全身化学療法は局所治療が適応にならない，あるいは無効な患者に対する標準治療として確立した．わが国においても2009年5月，切除不能肝細胞癌に対し保険適応が承認された．しかし，ソラフェニブのこれまでの臨床試験ではほとんどの対象がChild-Pugh Aの肝機能良好例であり，肝機能不良例での安全性と有効性は確立していない．また従来の殺細胞性抗がん剤とは異なる副作用も多くみられ，適切なマネージメントが必要である．

本稿では肝細胞癌におけるソラフェニブの臨床試験の治療成績，具体的な投与法と副作用対策について概説する．

I．作用機序

ソラフェニブは上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor；EGFR)の下流であるRafキナーゼとVEGFR-1-3，PDGFR-βなどを標的とするマルチキナーゼ阻害薬である[1,2]．肝細胞癌においてもRafキナーゼの高発現が認められ，Raf/MEK/ERKシグナル伝達経路が発癌や増悪・進展に関与している[3]．また肝細胞癌は血管新生の豊富な腫瘍であり，進行度や予後と血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor；VEGF)との関連が報告されている[4]．ソラフェニブはRafおよびVEGFRなどを標的とすることにより，腫瘍細胞自体の増殖抑制と腫瘍周囲の血管内皮細胞や線維芽細胞などの増殖抑制による血管新生阻害から抗腫瘍効果が期待される薬剤である(図)[5]．

II．臨床試験

ソラフェニブの第I相試験はヨーロッパで行

Key words: ソラフェニブ，進行肝細胞癌，全身化学療法

Junji Furuse／Eiichiro Suzuki／Fumio Nagashima
*杏林大学医学部腫瘍内科(〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2)

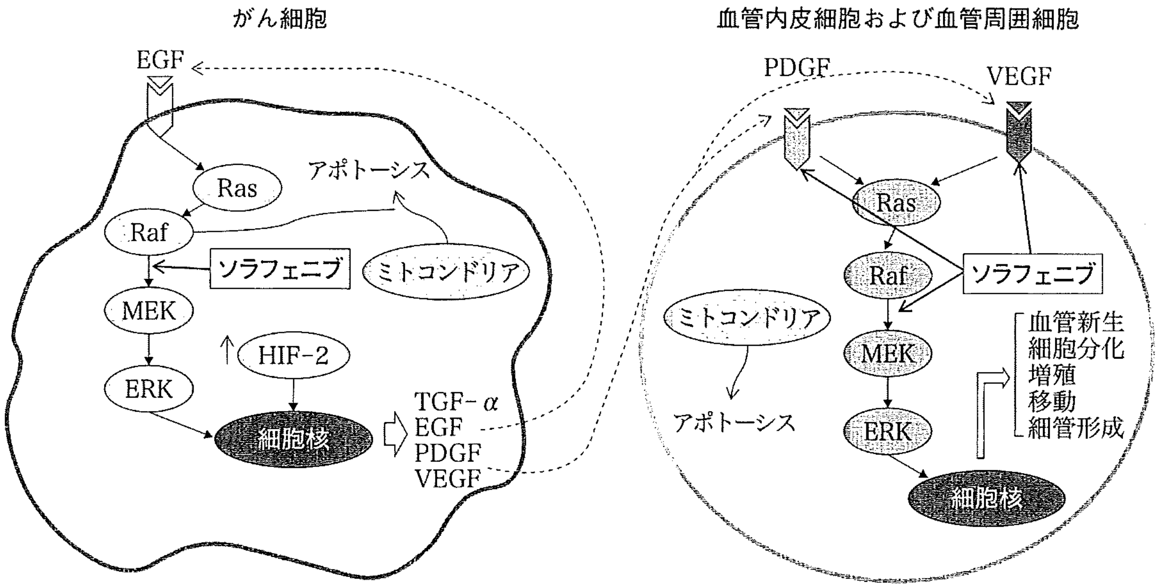


図　ソラフェニブの作用機序
〔Gollob, J. A., et al.：Semin Oncol　33：392-406, 2006[5]を基に作成〕

われ[6]，用量規制毒性は下痢，疲労感，皮膚毒性であり，400 mg，1日2回が推奨用量として決定された．抗腫瘍効果が評価された66例中肝細胞癌患者1例で腫瘍縮小（部分奏効）が得られたことから，進行肝細胞癌患者を対象に第Ⅱ相試験が実施された[7]．その結果，奏効率は2%と低率であったが，十分な忍容性が確認され，無増悪期間（TTP）中央値5.5カ月，全生存期間（OS）中央値9.2カ月と，効果も十分期待される結果であった．

このような背景から，肝細胞癌においてプラセボコントロールによるランダム化比較試験SHARP（Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol）trialが実施された[8]．プライマリーエンドポイントは全生存期間と症状増悪までの期間であり，おもな患者選択基準は，組織学的な肝細胞癌の確認，進行肝細胞癌，ECOG PS 0-2，Child-Pugh A Class，全身化学療法歴なし，などである．2005年3月から2006年4月までにソラフェニブ群299例，プラセボ群303例が登録された．OS中央値はソラフェニブ群10.7カ月，プラセボ群7.9カ月であり，両者間に明らかな有意差を認めた（ハザード比0.69，p<0.001）．またTTP中央値もソラフェニブ群5.5カ月，プラセボ群2.8カ月であり，有意差を認めている（ハザード比0.58，p<0.001）．

SHARP trialはヨーロッパを中心に行われたため，肝細胞癌，とくにB型肝炎の多いAsia-Pacific地域で同様のランダム化比較試験（Asia-Pacific trial）が行われた[9]．その結果，OS中央値はソラフェニブ群6.5カ月，プラセボ群4.2カ月と，SHARP trialと同様，ソラフェニブ群で有意に良好であった（ハザード比0.68，p=0.014）．またTTP中央値もソラフェニブ群2.8カ月，プラセボ群1.4カ月と有意差を認めた（ハザード比0.57，p<0.001）．SHARP trialとAsia-Pacific trialにより肝細胞癌の疫学や地域での違いにかかわらずソラフェニブの有効性が確認された．

わが国では日本人肝細胞癌患者での薬物動態，安全性，推奨用量などを明らかにする目的で第Ⅰ相試験が行われた[10]．その結果，肝細胞癌以外の日本人患者およびヨーロッパで行なわ

表1　ソラフェニブの用法・用量

<table>
<tr><td>用法・用量</td><td>《治療開始時》
1回400 mg，朝夕食後1日2回，連日内服</td></tr>
<tr><td rowspan="3">減　量</td><td>CTCAE v3.0のGrade 3あるいは継続困難な有害事象が出現した場合は中止．
有害事象が改善後，治療継続のメリットを判断し，減量して再開する．</td></tr>
<tr><td>《減量：第一段階》
1回400 mg，朝または夕食後1日1回，連日内服</td></tr>
<tr><td>《減量：第二段階》
1回400 mg，朝または夕食後1日1回，隔日内服</td></tr>
</table>

れた第Ⅰ相試験と同様の薬物動態および忍容性が確認され，推奨用量も400 mg，1日2回と決定された．同試験では症例数は少ないものの，有効性も同等であった．

Ⅲ．投与法

これまでの臨床試験からソラフェニブの標準用法・用量は，400 mg/回，1日2回，朝夕食後，連日内服である．海外と日本人での第Ⅰ相試験では薬物動態に明らかな差はなく[10),11)]，欧米人と同様の用法・用量となっている．体重や体表面積での規定はなく，身体の大小にかかわらず同じ投与量であり，それが適当かどうか，今後多数例での検討を待つ必要がある．有害事象による減量は，その状況に応じて適切に行う(**表1**)．内服薬は患者自身の管理となることから，有害事象が発現した場合は内服を中止し，速やかに来院するよう十分な指導が必要である．とくに高齢者での投与量については明確なエビデンスはないが，慎重な投与が必要であり，早めの減量が勧められる．

Ⅳ．有害事象とその対策

肝細胞癌患者を対象として行われたランダム化比較試験で報告された頻度の高い有害事象は，手足皮膚反応，下痢，疲労，高血圧，食思不振などである．わが国の第Ⅰ相試験では，自覚症状として現れる非血液毒性は皮疹，手足皮膚反応，下痢，疲労感が1/3以上の症例で認められている(**表2**)．これらは海外での比較試験とほぼ同様の傾向である．一方，血液毒性やリパーゼ・アミラーゼ上昇など検査して初めてわかる有害事象も明らかになっている．従来の抗がん剤に比べ血液毒性は少ないが，肝細胞癌では汎血球減少を伴っていることが多く，注意が必要である．リパーゼ，アミラーゼの膵酵素上昇はほぼ全例に認められている．症状もなく，自然に低下する例がほとんどであるが，1例で投与開始後6カ月に急性膵炎と考えられる経過が報告されている[10)]．頻度は低いとはいえ腹痛など症状が出現した場合には，膵炎も念頭においた対応が必要である．

経口剤による治療は原則として外来通院で開始されることが多く，頻度の高い有害事象についてはあらかじめ患者に十分な説明を行い，対策を講じておく必要がある(**表3**)．皮疹，手足皮膚反応，下痢，高血圧などは治療開始から1〜2週の早期に起こることが多く，初めの2週間は少なくとも1，2度来院を指示する必要がある．これらの副作用の発現は患者に大きな不安を与えることになり，軽度であれば心配がないこと，悪化する場合は内服を中止して早々に来

表2 日本人でのおもな有害事象(%)—日本の第I相試験から

	n＝27	
	Any Grade	Grade 3/4
<Hematological>		
Leukocytopenia	11.1	0
Lymphopenia	22.2	18.5
Thrombocytopenia	22.2	7.4
<Non-hematological>		
Hypertension	18.5	18.5
Fatigue	37.0	0
Fever	11.1	0
Weight loss	29.6	0
Hand-foot skin reaction	44.4	7.4
Rash	55.6	7.4
Alopecia	18.5	0
Dry skin	11.1	0
Pruritus	29.6	0
Anorexia	22.2	0
Diarrhea	55.6	3.7
Stomatitis	11.1	0
Lipase	88.9	59.3
Amylase	59.3	14.8

〔Furuse, J., et al.：Cancer Sci. 99；159-165, 2008[10)]〕

表3 ソラフェニブのおもな有害事象に対する対策

	予 防	処 方
手足皮膚反応	窮屈な靴，身体に密着・圧迫する衣服，熱い湯，過剰のマッサージ，長時間の立ち仕事や歩行等を避ける．冷水浴が勧められる．	保湿クリーム，尿素，サリチル酸を含む軟膏，重症例ではステロイド軟膏，疼痛に対しては鎮痛消炎剤を使用する．
皮　疹	皮膚を清潔に保つ．刺激の少ない石鹸の使用．直射日光を避ける．ぬるま湯のシャワー，など．	抗ヒスタミン剤(軟膏，内服)．重症例ではステロイド軟膏．
下　痢	—	整腸剤，ロペラミドの内服など．
高血圧	自宅での連日の血圧測定を勧める．高血圧の既往歴がある場合はとくに注意．	カルシウム拮抗剤，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシンII受容体ブロッカーなど血圧に応じて降圧剤を併用する．