

201020056A

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による

新規治療法の確立を目指した臨床試験（ phase III ）

ならびに効果を予測するbiomarkerの探索研究

（H22-がん臨床-一般015）

総括研究報告書

研究代表者 工藤 正俊

平成23(2011)年 3月

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による  
新規治療法の確立を目指した臨床試験(Phase I/IIおよびphase III)  
ならびに効果を予測するbiomarkerの探索研究  
(H22-がん臨床-一般015)

平成22年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 工藤 正俊

平成23(2011)年 3月

## 目 次

|       |  |    |
|-------|--|----|
| I.    | 総合研究報告<br>進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の確立を目指した臨床試験（Phase I / II および phase III）ならびに効果を予測する biomarker の探索研究<br>工藤正俊 近畿大学医学部消化器内科  | 1  |
| 主任研究者 | 工藤正俊 進行・再発肝がんに対する分子標的薬を用いた標準治療の確立に関する研究<br>近畿大学医学部消化器内科 教授   |    |
| 分担研究者 | 西尾和人 肝細胞癌に対する動注動注化学療法・塞栓療法と分子標的薬併用の効果予測バイオマーカーの探索<br>近畿大学医学部ゲノム生物学教室 分子生物学 教授<br>赤澤宏平 進行・再発肝がんに対する臨床試験の統計・解析<br>新潟大学医歯学総合病院 医療情報部 医療統計学・医療情報学 教授<br>奥坂拓志 肝がんに対する治療法の確立に関する研究<br>国立がんセンター中央病院 肝胆膵内科 第一領域外来部 胆・膵臓科 医長<br>熊田 卓 肝がんに対する動注化学療法の研究<br>大垣市民病院 消化器科 部長<br>古瀬純司 分子標的薬治療における安全性と有効性の研究<br>杏林大学医学部内科学 腫瘍科 教授<br>池田公史 進行肝細胞癌に対する化学療法の開発<br>国立がんセンター東病院 肝胆膵腫瘍科 副科長<br>荒井保明 肝がんに対する経動脈的治療に関する研究<br>国立がんセンター中央病院 放射線診断部 部長<br>永野浩昭 進行肝細胞癌に対する集学的治療と効果予測<br>大阪大学大学院医学研究科 消化器外科学 講師<br>波多野悦朗 FDG-PETによる集学的治療の効果予測<br>京都大学外科(肝胆膵・移植外科)肝胆膵・移植外科 助教<br>佐々木裕 肝癌治療抵抗性の分子基盤の解明<br>熊本大学大学院医学薬学研究部消化器内科学 肝発癌進展の分子機構の解明 教授<br>相方 浩 進行肝癌に対する治療法の比較試験遂行<br>広島大学病院 消化器・代謝内科 講師<br>坂井田功 進行肝癌に対するリザーバー動注療法の比較試験<br>山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学 消化器内科 教授<br>田中正俊 肝癌症例の登録と治療、経過観察<br>久留米大学医療センター消化器科肝癌の診断と治療 准教授 消化器科科長<br>金井文彦 肝細胞がんに対する分子標的薬治療の効果安全性の検討<br>千葉大学医学部附属病院 消化器内科 講師<br>泉 並木 肝細胞癌の予後予測における分子マーカーの解析<br>武蔵野赤十字病院 消化器内科 副院長兼消化器科部長<br>大崎往夫 血流動態からみたTAEおよびソラフェニブの抗腫瘍機序の研究<br>大阪赤十字病院消化器科 部長<br>小尾俊一郎 ソラフェニブと動注化学療法の比較試験<br>財団法人 佐々木研究所附属杏雲堂病院 肝臓科 部長<br>山本和秀 進行肝がんに対する動注化学療法<br>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学 教授 |    |
| II.   | 研究成果の刊行に関する一覧表   | 55 |
| III.  | 研究成果の刊行物・別刷  | 87 |

# I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総括報告書

進行・再発肝細胞癌に対する動注化学療法と分子標的薬併用による新規治療法の確立を目指した臨床試験（Phase III）ならびに効果を予測するbiomarkerの探索研究

班長：工藤正俊 近畿大学医学部消化器内科 教授

**研究要旨：**

本試験に先立ち、シスプラチン、フルオロウラシル動注化学療法とソラフェニブ併用療法における推奨投与量を決定すべく、平成21年9月より、Phase I/II試験が施行された。目的はPhase I部分において、推奨投与量の決定と安全性を、Phase II部分においては、併用療法の有効性を探索することである。Phase I部分は、平成22年10月に終了し、推奨用量は、ソラフェニブ800mg、シスプラチン20mg/m<sup>2</sup>、フルオロウラシル330mg/m<sup>2</sup>と決定された。安全性については、問題はなく、DLT（Dose Limiting Toxicity）は、Grade4の血小板減少1例、多形紅斑3例であった。また、Phase I部分において、十分な抗腫瘍効果が確認されたため、Phase II部分は不要と判断し、Phase III（本試験）へ移行することとなった。

Phase III部分は平成22年10月より登録を開始し、平成23年3月現在において班員15施設・研究協力施設14施設の計29施設の全てで倫理委員会・IRBの承認が得られている。現時点で登録症例数は10例である。

**A. 研究目的**

肝細胞癌においては、罹患率の高さや進行した場合の効果的な治療法がない現状から、根治および再発予防、生存期間の延長などの点で有効な新薬の開発や、新たな治療法の開発が望まれている。

本邦において肝動注療法は、切除不能、局所壊死療法および肝動脈化学塞栓療法が適応とされない進行肝細胞癌患者に対して選択される療法である。しかしながら、奏効率が50%を超える報告があるものの、いずれも少数例を対象とした、あるいは対照を伴わない研究である

ため、科学的根拠を持って推奨されている薬剤の組み合わせがないとされているのが実情である。また生存期間の延長については確認されていない。

一方、ソラフェニブは根治不能の進行肝細胞癌患者に対して奏効率は低いものの、唯一、臨床試験にて全生存率を延長させた薬剤である。

以上のことより、ソラフェニブと低用量シスプラチン/フルオロウラシル肝動注療法を併用することにより、前者の生存期間延長と、後者の奏効率上昇の相乗効果が期待されるため、臨床的に大きな意味があり、将来、標準的治療として位置づけられる可能性がある。また

Low-doseFPの上乗効果が証明された場合、これまで前向き比較試験として検証されてこなかった肝動注化学療法（Low-doseFP療法）の有用性も客観的に評価されることとなる。

## B. 研究方法

外科的切除、局所壊死療法および肝動脈化学塞栓療法が適応とならない進行肝細胞癌患者を対象としたソラフェニブとLow-doseFPによる肝動注化学療法の併用療法のソラフェニブ単独治療に対する優越性を確認するため、前向き、無作為化、非盲検、多施設共同、並行群間、第III相、比較臨床試験を計画した。

本年度は初年度であり、まず班員施設における肝細胞癌に対する動注化学療法およびソラフェニブ治療の実態調査を行った。各施設においては、標準的レジメンとして、シスプラチンとフルオロウラシルを用いたいわゆるLow-dose FP治療を施行しており、その奏効率はおおむねどの施設も40%前後と一定であった。またソラフェニブを用いた治療についても、副作用対策などが十分であり、本試験の実行性については問題がないことが確認された。

本試験のプロトコールは十分に討議され、各施設の倫理委員会に諮られた。

本試験の第1例目の登録は近畿大学にて行われ、平成22年11月18日より治療が開始された。

（倫理面への配慮）

### （1）患者の保護について

本試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省告示第415号）に従って本試験を実施している。

### （2）インフォームド・コンセント

登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書（付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明している。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が臨床試験であること
- 3) 本試験のデザインおよび根拠
- 4) プロトコール治療の内容
- 5) プロトコール治療により期待される効果
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
- 7) 費用負担と補償
- 8) 代替治療法
- 9) 予想される利益と可能性のある不利益について
- 10) 病歴の直接閲覧について
- 11) 同意拒否と同意撤回
- 12) 人権保護
- 13) 質問の自由

### （3）同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認している。

### （4）個人情報の保護と患者識別

個々の患者のプライバシーを保護するため、登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号を用いて行う。すべての研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払って

る。

#### (5) プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

#### (6) 利益相反

本試験は、厚生労働省科学研究費補助金により遂行される。いかなる企業とも営利関係はないことを確認している。

### C. 研究結果

平成22年9月30日に近畿大学医学部倫理委員会の承認を得て、2010年10月1日より登録を開始した。参加施設は班員15施設、班長協力施設14施設の計29施設であり、多くの施設で平成23年2月中にIRBあるいは倫理委員会を通過している。平成23年3月30日現在、登録数は12例(6.8%)である。

### D. 考察

本試験に先立ち、シスプラチン、フルオロウラシル動注化学療法とソラフェニブ併用療法における推奨投与量を決定すべく、平成21年9月より、Phase I/II試験が施行された。目的はPhase I部分において、推奨投与量の決定と安全性を、Phase II部分においては、併用療法の有効性を探索することである。Phase I部分は、平成22年10月に終了し、推奨用量は、ソラフェニブ800mg、シスプラチン20mg/m<sup>2</sup>、フルオロウラシル330mg/m<sup>2</sup>と決定された。安全性については、問題はなく、DLT (Dose Limiting Toxicity) は、Grade4の血小板減少1例、多形紅斑3例であった。また、Phase I部分において、十分な抗腫瘍効果が確認されたため、Phase II部分は不要と判断し、Phase III (本試験) へ移行すること

となった。

### E. 結論

本研究は、進行肝細胞癌に対する標準的治療薬であるソラフェニブと、従来わが国で行われてきた。低用量シスプラチン/フルオロウラシルの動注化学療法の併用の有効性を検証するランダム化比較第III相試験である。前者はグローバル第III相試験において、生存期間の延長が明確に証明されている。

また後者においては、明確なエビデンスは存在せず、世界的には標準治療ではないが、約40%の奏効率が得られる治療方法である。併用療法により、前者の生存期間延長と、後者の奏効率上昇が期待されるため、臨床的に大きな意味があり、将来、標準的治療として位置づけられる可能性がある。

実際、先に行われた第I相試験の結果、本併用療法のTTPは9.7カ月と、ソラフェニブ単独療法5.4カ月及び動注化学療法単独療法4.1カ月を相加した結果であり、奏効率は38.9%であったことから併用による治療効果が大きいと期待される。また、低用量シスプラチン/フルオロウラシルの動注化学療法の上乗せ効果が客観的に証明された場合に、これまで前向き比較試験として検証されてこなかった動注化学療法の有用性も客観的に評価されることになり、世界に向けてエビデンスを日本から発信することができる。本研究で得られた結果は、エビデンスレベルの高い結果として臨床現場にフィードバックされ、肝細胞癌患者の治療に貢献し、予後改善につながる予感が予想される。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Takayasu K, Arii S, Ikai I, **Kudo M**, Matsuyama Y, Kojiro M, Makuuchi M; Liver Cancer Study Group of Japan: Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with and without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. *AJR Am J Roentgenol* 194: 830–837, 2010.
- 2) **Kudo M**: The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: from surveillance to molecular targeted therapy. *J Gastroen Hepatol* 25: 439–452, 2010.
- 3) Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, **Kudo M**, Lee JM, Choi BI, Poon RTP, Shiina S, Cheng AL, Jia JD, Obi S, Han KH, Jafri W, Chow P, Lim SG, Chawla YK, Budihusodo U, Gani RA, Lesmana CR, Putranto TA, Liaw YF, Sarin SK: Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 4: 439–474, 2010.
- 4) Lencioni R, Marrero J, Venook A, Ye SL, **Kudo M**: Design and rationale for the non-interventional Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib (GIDEON) study. *Int J Clin Pract* 64: 1034–1041, 2010.
- 5) **Kudo M**: Current status of molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma: clinical practice. *Int J Clin Oncol* 15: 242–255, 2010.
- 6) **Kudo M**: Management of hepatocellular carcinoma: from the prevention to molecular targeted therapy. *Oncology* 78: S1–6, 2010.
- 7) Ueshima K, **Kudo M**, Takita M, Nagai T, Tatsumi C, Ueda T, Kitai S, Ishikawa E, Yada N, Inoue T, Hagiwara S, Minami Y, Chug H: Hepatic arterial infusion chemotherapy using low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 78: S148–153, 2010.
- 8) **Kudo M**, Ueshima K: Positioning of a molecular-targeted agent, Sorafenib, in the treatment algorithm for hepatocellular carcinoma and implication of many complete remission cases in Japan. *Oncology* 78: S154–166, 2010.
- 9) **Kudo M**: Real practice of hepatocellular carcinoma in Japan: conclusions of the Japan Society of Hepatology 2009 Kobe Congress. *Oncology* 78: S180–188, 2010.
- 10) Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Igaki H, Ikai I, Kaneko S, Kawasaki S, **Kudo M**, Matsuyama Y, Ohtomo K, Okazaki M, Omata M, Takayama T, Takayasu K, Tateishi R: Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma -The Japan Society of Hepatology 2009 update. *Hepatol Res* 40: S1–144, 2010.
- 11) Arii S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, Shimada M, Kumada T, Shiina S, Yamashita T, Kokudo N, Tanaka M, Takayama T, **Kudo M**: Management of hepatocellular carcinoma: Report of consensus meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 40: 667–685, 2010.



12) **Kudo M**, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, Furuse J, Nakamura K, Makuuchi M, for The Liver Cancer Study Group of Japan (Committee for response evaluation criteria in cancer of the liver, Liver cancer study group of Japan): Response evaluation criteria in cancer of the liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 revised version).

Hepatol Res 40: 686-692, 2010.

13) **Kudo M**, Han KH, Kokudo N, Cheng AL, Choi BI, Furuse J, Izumi N, Park JW, Poon RT, Sakamoto M: Liver cancer working group report. Jpn J Clin Oncol 40: 119-127, 2010.

14) Marrero J, **Kudo M**, Bronowicki JP: The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma. Oncologist 15: S23-33, 2010.

15) Kudo K, Arao T, Tanaka K, Kaneda H, Matsumoto K, Tamura D, Aomatsu K, Velasco M, Fujita Y, Saijo N, **Kudo M**, Nishio K: Antitumor activity of BIBF 1120, a vascular endothelial growth factor-2 inhibitor and use of VEGFR2+pTYR+leucocyte as a pharmacodynamic biomarker. Clin Cancer Res 17:1373-1381, 2011

16) Park JW, Roberts L, Schwartz M, Therneau T, Degos F, Harmsen S, Melilli L: The HCC BRIDGE study: design of a longitudinal cohort study in hepatocellular carcinoma. Liver Int, 2011(in press)

17) Furuse J, Okusaka T, Kaneko S, **Kudo M**, Nakachi K, Ueno H, Yamashita T, Ueshima K: Phase I/II study of the pharmacokinetics, safety, and efficacy of S-1 in patients with

advanced hepatocellular carcinoma. Cancer Sci 101:2606-2611, 2010.

## 2. 学会発表

1. **Kudo M**: Special Lecture “Contrast - enhanced US: its role in the management of HCC.” 26<sup>th</sup> International Congress of Radiology, Shanghai, China, April 10, 2010.

2. **Kudo M**: Special lecture “Imaging diagnosis of every stage HCC.” Liver Group Research Meeting at the Pathology Division of the University of Sao Paulo School of Medicine General Hospital, Sao Paulo, Brazil, April 29, 2010.

3. **Kudo M**: Special lecture “Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma.” Liver Group Research Meeting at the Pathology Division of the University of Sao Paulo School of Medicine General Hospital, Sao Paulo, Brazil, April 29, 2010.

4. **Kudo M**: Special lecture “Enhanced sonography of hepatic nodules.” JPR 2010, Sao Paulo, Brazil, April 30, 2010.

5. **Kudo M**: Special lecture “Advanced in US techniques for treatment guidance for liver tumours.” JPR 2010, Sao Paulo, Brazil, April 30, 2010.

6. **Kudo M**: Special lecture “Earlier HCC diagnosis: US, CT and MRI aspects - anatomopathological correlation - US aspects-.” JPR 2010, Sao Paulo, Brazil, April 30, 2010.

7. **Kudo M**: Special lecture “Management

- of HCC in Japan.” Global HCC investigator’s meeting in Taiwan, Taipei, Taiwan, May 15, 2010.
8. **Kudo M**: Special lecture “Imaging diagnosis of very early stage HCC.” Seoul Laennec meeting 2010, Seoul, Korea, May 12-15, 2010.
  9. **Kudo M**: Special lecture “Sonazoid – enhanced US as a treatment–guidance for HCC.” Korean Society of Ultrasound in Medicine 2010 Open, Seoul, Korea, May 14-15, 2010.
  10. **Kudo M**: Special lecture “Defect re-perfusion imaging for HCC.” Korean Society of Ultrasound in Medicine 2010 Open, Seoul, Korea, May 14-15, 2010.
  11. **Kudo M**: Special lecture “Clinical classification in Asia.” European Association for the Study of the Liver, Dubrovnik, Croatia, June 25-26, 2010.
  12. **Kudo M**: Workshop “Report from working group.” The 1<sup>st</sup> Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting, Incheon, Korea, July 3-4, 2010.
  13. **Kudo M**: Workshop “Treatment algorithm for intermediate and advanced stage of HCC: Japan.” The 1<sup>st</sup> Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting, Incheon, Korea, July 3-4, 2010.
  14. **Kudo M**: Special lecture “Ultrasound diagnosis of pancreatic tumors.” 8 AFSUMB Workshop: 2010, Ulaanbaatar, Mogolia, August 5-7, 2010.
  15. **Kudo M**: Special Lecture “Management and outcome of HCC in Japan: Analysis of 51,430 HCC cases registered in nationwide survey program of Liver Cancer Study Group of Japan.” 4<sup>th</sup> Annual Conference International Liver Cancer Association (ILCA), Montreal, Canada, September 10, 2010.
  16. **Kudo M**: Special lecture “Imaging diagnosis of early HCC.” 4<sup>th</sup> International Forum for Liver MRI, Seoul Korea, October 29-30, 2010.
  17. **Kudo M**: Special lecture “Molecular targeted therapy for HCC: Current situation and future prospective.” Medanta University Hospital, India, November 18, 2010.
  18. **Kudo M**: Special lecture “Imaging diagnosis of early-stage HCC: Role of EOB-MRI.” Medanta University Hospital, India, November 18, 2010.
  19. **Kudo M**: Special lecture “Sonazoid – enhanced US in the management of HCC.” Medanta University Hospital, India, November 18, 2010.
  20. **Kudo M**: Special lecture “Endoscopic CEUS for pancreatic lesions.” 9<sup>th</sup> Congress of Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, New Delhi, India, November 18-21, 2010.
  21. **Kudo M**: Special lecture “Interventional US for GI & pancreaticobiliary disease.” 9<sup>th</sup> Congress of Asian Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, New Delhi, India, November 18-21, 2010.

22. **Kudo M**: Special lecture “Current role of sorafenib in the management of HCC.” All India Institute of Medical Science (AIIMS), New Delhi, India, November 20, 2010.
23. **Kudo M**: Special lecture “On going trial and future role of molecular targeted agent in HCC.” All India Institute of Medical Science (AIIMS), New Delhi, India, November 20, 2010.
24. **Kudo M**: Special lecture “Double contrast US for surveillance of hepatoma.” World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) Centre of Excellence Workshop, Jakarta, Indonesia, February 12, 2011.
25. **Kudo M**: Special lecture “Sonazoid - enhanced US for hepatoma: Value of defect re-perfusion of imaging.” World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) Centre of Excellence Workshop, Jakarta, Indonesia, February 12, 2011.
26. **Kudo M**: Special lecture “Contrast enhanced endoscopic ultrasound value in the diagnosis of small pancreatic cancer.” World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) Centre of Excellence Workshop, Jakarta, Indonesia, February 12, 2011.
27. **Kudo M**: Special lecture “Double contrast US for surveillance of hepatoma.” Innovative Practice in Ultrasound With Live Demonstration, Bangkok, Thailand, February 16, 2011.
28. **Kudo M**: Special lecture “Sonazoid enhanced US for the management of liver cancer.” Innovative Practice in Ultrasound With Live Demonstration, Bangkok, Thailand, February 16, 2011.
29. **Kudo M**: Special lecture “Diagnosis of pancreatic tumors by EUS-FNA and CE-EUS.” Innovative Practice in Ultrasound With Live Demonstration, Bangkok, Thailand, February 16, 2011.
30. **Kudo M**: Special lecture “Interventional US for pancreatic malignancy.” Innovative Practice in Ultrasound With Live Demonstration, Bangkok, Thailand, February 16, 2011.
31. **Kudo M**: Special lecture “Treatment guideline of hepatocellular carcinoma: Asian perspective.” Asan Liver Center Opening Symposium, Seoul, Korea, March 11, 2011.
32. **工藤正俊**: 特別講演「本当は怖いB型慢性肝疾患」, 第11回府中臨床セミナー, 府中病院, 大阪, 平成22年4月8日.
- G. 知的所有権の出願・取得状況
1. 特許取得  
本試験は、全肝細胞癌患者の利益に資することを目的とし、研究者の特別な利益を追求するものではないため、特許関連の申請は行わないことを確認している。
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

肝細胞癌に対する動注化学療法・塞栓療法と分子標的薬併用の効果予測バイオマーカーの探索

分担研究者 西尾 和人 近畿大学医学部ゲノム生物学教室 教授

研究要旨：

ソラフェニブ著効例において、薬剤に関連する遺伝子を含むゲノム領域のコピー数異常を特定した。当該ゲノム異常は臨床的に有効なバイオマーカーになる可能性が高く、有望と考えている。臨床試験およびバイオマーカー研究は順調に進行中である。

A. 研究目的

ソラフェニブを含む肝細胞がん治療に対して、層別化可能なバイオマーカーを特定することにより、がん治療成績の向上を図る。具体的には、下記の3項目である。ソラフェニブの治療効果と相関する(1)がん細胞ゲノムコピー数異常、(2)血清中タンパク、(3)がん細胞遺伝子変異を特定する。

B. 研究方法

(1) がん細胞ゲノムコピー数異常の測定

採取された腫瘍組織生検検体からDNAを抽出し、Comparative Genomic Hybridization (CGH)法を用いてがん細胞ゲノムコピー数異常を検出する。ソラフェニブの標的遺伝子および血管新生関連遺伝子を中心にコピー数異常を解析し、ソラフェニブ治療効果との関連を検討し、効果予測因子を特定する。

(2) 血中血管新生因子・増殖因子の測定

患者血清中の血管新生関連因子（サイトカイン・ケモカイン）および増殖因子の定量測定をmultiple x ELISAあるいはELISAを用いて行なう。測定は治療前、Day29、PD後の血清を対象に、BIORAD社のBioplex suspension array systemを用いて行う。

(3) がん細胞遺伝子変異の測定

ソラフェニブの標的分子である各種VEGFR2類似受容

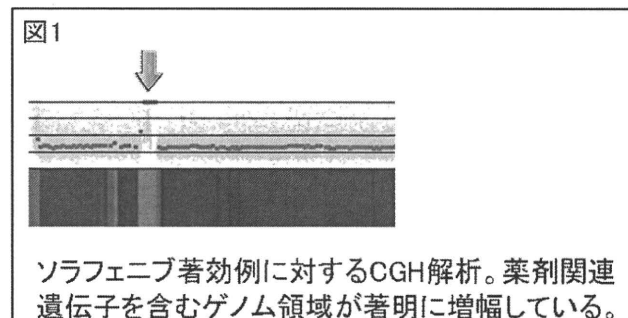
体群(VEGFRs, FGFRs, PDGFRs, KITなど)およびBRAFの遺伝子変異を検討する。そのほかにダイレクトシーケンスを組み合わせて遺伝子変異を検出し、ソラフェニブ治療効果との関連を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究では同意説明文書・同意書に基づき、事前に本研究の意義、目的、方法、予測される結果や不利益について検体提供者に説明し、文書により自由意思による検体提供者の同意を得ている。

C. 研究結果

(1) ソラフェニブ著効例組織の遺伝子解析  
解析サンプルとしてソラフェニブ著効例の凍結手術標本組織を用いた。測定・解析方法は、Affymetrics社製CGH arrayによりゲノムワイドなコピー数変化を解析し、著効例でみられるコピー数異常領域を同定した。さらにもその領域に存在するソラフェニブに対する感受性と関連する遺伝子を絞り込



んだ。本著効例では薬剤に関連する遺伝子を含むゲノム領域のコピー数が、20倍以上増加していた（図1）。

本領域の遺伝子は、Sorafenibの感受性に関わる因子であるため、有力なバイオマーカー候補遺伝子のひとつと考えている。一方、パラフィン包埋スライドは、DNAが切断されていることが多く、ゲノム解析が困難とされている。そのため、パラフィン包埋スライドで当該遺伝子増幅のスクリーニングが可能な検出技術を開発中である。

#### (2) サンプル集積

平成22年度は、本臨床試験に登録された症例のサンプル収集を行なった。全国の参加施設を対象に共通プロトコールを作成し、各施設における倫理委員会に提出した。ほとんどの施設が倫理委員会の承認が終了し、臨床試験の登録が順調に開始されている。

#### D. 考察

ソラフェニブ著効例組織の遺伝子解析によって、有力な定性的なゲノムの異常を特定した（特許出願準備中）。当該遺伝子異常は、生物学的背景、検出の容易さから臨床的に有効なバイオマーカーになる可能性が高い。本研究によって、ソラフェニブの効果予測が可能になれば、治療層別化を通じて、がん治療成績の向上に貢献できると考えている。

#### E. 結論

ソラフェニブ著効例において、薬剤に関連する遺伝子を含むゲノム領域のコピー数異常を特定した。臨床的に有効なバイオマーカーになる可能性が高く、本臨床試験において検証が可能である。本臨床試験およびバイオマーカー研究は順調に進行している。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

##### 論文発表

1. Kato, H., Nishimura, T., Ikeda, N., Yamada, T., Kondo, T., Saijo, N., Nishio, K., Fujimoto, J., Marco-Varga, G., et al. Developments for a growing Japanese patient population: Facilitating new technologies for future health care. *J Proteomics*, E-pub ahead of print, 2011.
2. Nagai, T., Arao, T., Furuta, K., Sakai, K., Kudo, K., Kaneda, H., Tamura, D., Aomatsu, K., Kimura, H., Fujita, Y., Matsumoto, K., Saijo, N., Kudo, M., Nishio, K. Sorafenib inhibits the hepatocyte growth factor-mediated epithelial mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma *Mol Cancer Ther*, 10(1): 169-77, 2011.
3. Kudo, K., Arao, T., Tanaka, K., Nagai, T., Furuta, K., Sakai, K., Kaneda, H., Matsumoto, K., Tamura, D., Aomatsu, K., Marco DA., Fujita, Y., Saijo, N., Kudo, M., Nishio, K. Antitumor activity of BIBF 1120, a triple angiokinase inhibitor, and use of VEGFR2+pTyr+ peripheral blood leukocytes as a pharmacodynamic biomarker. *Clin Cancer Res*, E-pub ahead of print, 2010.
4. Hagiwara, S., Kudo, M., Ueshima, K., Chung, H., Yamaguchi, M., Takita, M., Haji, S., Kimura, M., Arao, T., Nishio, K., Park, AM., Munakata, H. The cancer stem cell marker CD133 is a predictor of the effectiveness of S1+ pegylated interferon alpha-2b therapy against advanced hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol*, E-pub ahead of print, 2010.

5. Okamoto, I., Satoh, T., Okamoto, W., Miyazaki, M., Morinaga, R., Ueda, S., Terashima, M., Tsuya, A., Sarshina, A., Konishi, K., Arao, T., Nishio, K., Kaiser, R., Nakagawa, K. Phase I safety, pharmacokinetic, and biomarker study of BIBF 1120, an oral triple. *Mol Cancer Ther*, 9(10): 2825-33, 2010.

#### 学会発表

1. 永井知行、荒尾徳三、坂井和子、工藤可苗、金田裕靖、田村大介、青松圭一、木村英晴、藤田至彦、松本和子、西條長宏、工藤正俊、西尾和人 ソラフェニブは肝細胞癌株において、HGF起因の上皮間葉移行 (Epithelial mesenchymal transition) を阻害する、第69回日本癌学会学術総会、2010年9月
2. 松本和子、荒尾徳三、工藤可苗、古田一行、坂井和子、永井知行、金田裕靖、田村大介、青松圭一、藤田至彦、木村英晴、西尾和人 血管内皮細胞におけるVEGFR2チロシンキナーゼ阻害薬の耐性機構、第69回日本癌学会学術総会、2010年9月
3. Nagai, T., Arao, T., Furuta, K., Sakai, K., Kudo, K., Kaneda, H., Tamura, D., Aomatsu, K., Fujita, Y., Matsumoto, K., Saijo, N., Kudo, M., Nishio, K. Sorafenib inhibits hepatocyte growth factor-induced epithelial mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *American Association for Cancer Research 101<sup>st</sup> Annual Meeting 2010*, 2010.
4. Matsumoto, K., Arao, T., Furuta, K., Sakai, K., Nagai, T., Kudo, K., Kaneda, H., Tamura, D., Aomatsu, K., Fujita, Y., Nishio, K. Characterization of human

umbilical vein endothelial cell clones resistant to VEGFR2 tyrosine kinase inhibitor. *American Association for Cancer Research 101<sup>st</sup> Annual Meeting 2010*, 2010.

#### H. 知的財産等の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

(特許出願中)

1. 薬剤性肺障害の発生リスク予測、該リスク予測のための遺伝子の検出方法及び検出用キット (特願2010-130992) 発明者: 小泉史明、西尾和人、他

平成22年度厚生労働省がん研究助成金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

AFP 低値（20ng/mL）肝細胞癌における高感度 AFP-L3 分画の有用性

研究分担者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器科部長

研究要旨：

高感度AFP-L3分画の測定が開発され、AFP-L3%のAFP低値例（20ng/mL未満）での測定が可能となった。今回われわれはAFP 20ng/mL未満の肝細胞癌270例と同時期に経験した慢性肝疾患396例で高感度AFP-L3分画の測定を行い、診断および予後に与えるインパクトについて検討した。AFP-L3%のカットオフ値を5%とした場合の感度と特異度はそれぞれ41.5%、85.1%であった。一方、予後について検討するとAFP-L3分画5%以上の症例は5%未満の症例に比して有意に予後が不良であった。多変量解析でもAFP-L3分画高値は独立した有意な予後不良因子であった。以上から高感度AFP-L3分画はAFP低値例での診断および予後推定に極めて有用と考えた。

共同研究者

豊田秀徳 大垣市民病院消化器科 医長

多田俊史 大垣市民病院消化器科 医長

A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）にはAFP、AFP-L3分画、PIVKA IIの3種類の腫瘍マーカーがあり、日常臨床においては適宜組み合わせ測定されている。AFP-L3分画はAFPの特異性を向上させることを目的としてAFPの複合型糖鎖の癌性変化の一つをとらえたものである。従来の測定法では、測定限界が高く、AFP低値例でのAFP-L3%の検討は困難であった。今回われわれは高感度化された全自動蛍光免疫測定装置（ $\mu$ TAS Wako i30）を用いて肝細胞癌と慢性肝疾患においてAFP-L3%を測定したので、その臨床的意義について述べる。

B. 研究方法

1995年1月から2007年12月の間に大垣市民病院で経験したHCC1004例中、①AFPが20ng/mL未満である、②患者の了解が得られ血清保存がなされている、③Child-Pugh分類AもしくはCに属するを満

たす270例を対象とした。HCCの診断は組織学的もしくは画像診断によった。腫瘍の進行度は日本肝癌研究会のTNM分類によった。コントロールとした症例は同時期に経験した慢性肝疾患で、①AFPが20ng/mL未満である、②患者の了解が得られ血清保存がなされている、③経過観察中にHCCの発生を認めなかった396例である。98例が組織学的に、298例が画像診断、血液生化学的所見から診断した。HCCの治療は肝癌診療ガイドライン（2009年）に従い、肝切除、局所療法（経皮的エタノール注入療法 [PEIT]、ラジオ波焼灼療法 [RFA] など）もしくは肝動脈化学塞栓療法（TACE）を行った。死亡時点もしくは2008年12月で打ちきりとした。経過観察期間は0.3ヵ月から101.6ヵ月（中央値28.2ヵ月）であった。

C. 成績

ROC解析から高感度AFP-L3分画のカットオフ値を5%に設定すると感度は41.5%、特異度は85.1%であった。AFP10ng/mL未満の症例でも感度は36.2%、特異度は88.5%であった。Stage I、II、III、IVにおける感度はそれぞれ34.8%、42.5%、

53.2%、28.6%を示していた。

予後においては、AFP-L3分画5%以上の症例は5%未満の症例に比して有意に予後は不良であった ( $p < 0.001$ )。多変量解析を行うと予後に関与する因子は高感度AFP-L3分画、総ビリルビン、アルブミン、治療法、stageの5因子であった。

#### D. E. 考察および結論

AFP低値例でのAFP-L3分画の測定が可能となり、保存血清を用いてAFPが20ng/mL未満のHCCにおける診断・予後推定における有用性を検討した。AFP低値例でも正確な測定が可能であり、診断的な意義は高く、AFP-L3%高値例の予後は不良であり、従来の測定法とは異なり極めて有用性が高いことが証明された。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A. Amino Acid Substitutions in the Hepatitis C Virus Core Region are Associated with Post-operative Recurrence and Survival of Patients with HCV Genotype 1b-associated Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery* (in press).
2. Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, Satomura S. Clinical Utility of High Sensitive *Lens Culinaris* Agglutinin-Reactive Alpha -Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma Patients with Alpha-Fetoprotein Less Than 20 ng/mL. *Cancer Science* (in press).
3. Kumada T, Toyoda H, Arakawa T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, Ishikawa T. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase using Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Roentgenol* (in press).
4. Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamoti A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H. Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* (in press).
5. Kudo M, Hatanaka K, Kumada T, Toyoda H, Tada T. Double contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* (in press).
6. Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Arakawa T, Fujimori M, Niinomi T, Ando N, Yasuda S, Sakai K, Kimura J. High ability to predict the treatment outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy based on the reduction in HCV RNA levels at 4 weeks after starting therapy and amino acid substitutions in hepatitis C virus in patients infected with HCV genotype 1b. *J Gastroenterol* (in press).
7. Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. Outcome in partial early virologic responders to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* (in press).



8. Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. An early viral response to standard interferon- $\alpha$  identifies resistance to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected by HCV genotype 1. *J Med Virol* 2010; 82: 1537-1544.
9. Ariei S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, Kumada T, Shiina S, Yamashita T, Kokudo N, Tanaka M, Takayama T, Kudo M. Management of hepatocellular carcinoma: report of consensus meeting in the 45th annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 2010; 40: 667-685.
10. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, Kumada T. Survival benefit of hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma in comparison to hepatectomy or pancreatoduodenectomy. *World J Surg* 2010; 34: 2662-2670.
11. Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus genotype 1b and correlation with response to pegylated-interferon- $\alpha$  2b and ribavirin combination therapy. *J Viral Hepat* (in press).
12. Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, Sato Y, Najima M, Aramaki T, Sone M, Kumada T, Tanigawa N, Anai H, Yoshioka T, Ikeda M for Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG). Phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301). *Am J Clin Oncol* (in press).
13. Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. Transient reappearance of serum hepatitis C virus RNA observed by real-time PCR during antiviral therapy with peginterferon and ribavirin in patients with HCV genotype 1b. *J Clin Virol* 2010; 47: 258-262.
14. Shigoka M, Tsuchida A, Matsudo T, Nagakawa Y, Saito H, Suzuki Y, Aoki T, Murakami Y, Toyoda H, Kumada T, Bartenschlager R, Kato N, Ikeda M, Takashina T, Tanaka M, Suzuki R, Oikawa K, Takanashi M, Kuroda M. Deregulation of miR-92a expression is implicated in hepatocellular carcinoma development. *Pathol Int* 2010; 60: 351-357.
15. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Arakawa T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H. Association between HCV amino acid substitutions and outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy in HCV genotype 1b and high viral load. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1072-1078.
16. Yasuda E, Kumada T, Toyoda H, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Yoshimi N, Kozawa O. Evaluation of clinical utility of Glypican-3 (GPC3), measured by a commercially available ELISA kit with GPC3 antibody, as a serological and histological

- marker for hepatocellular carcinoma.  
Hepatol Res 2010; 40: 477-485.
17. Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Arakawa T, Fujimori M. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values. J Med Virol 2010; 82: 539-545.
18. Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yoshioka K, Yano M, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence and clinical characterization of patients with acute hepatitis B induced by lamivudine-resistant strains. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 745-749.
19. Honda T, Katano Y, Shimizu J, Ishizu Y, Doizaki M, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Efficacy of peginterferon-alfa 2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C. Liver Int 2010; 30: 527-537.
20. 多田俊史, 熊田卓, 桐山勢生, 豊田秀徳 生存分析からみた進行肝細胞癌に対するソラフェニブ投与例の検討 肝臓 (0451-4203) 51 巻 11 号 Page684-685 (2010. 11)
21. 小川定信, 川地俊明, 船坂佳正, 石川照芳, 熊田卓, 豊田秀徳, 曾根康博 【肝臓の EOB・プリモビスト造影 MRI 本検査を有効に活用するための理解すべき課題】 肝細胞癌 肝細胞造影相で hypointensity を呈する乏血性結節(非濃染結節)のリスクについて 日独医報 (0912-0351) 55 巻 2 号 Page151-158 (2010. 09)
22. 熊田卓 【肝癌治療と DPC】 DPC とは 消化器内科 (1884-2895) 51 巻 3 号 Page267-272 (2010. 09)
23. 前田敦行, 磯谷正敏, 金岡祐次, 高橋祐, 熊田卓, 豊田秀徳, 内山良 【肝癌治療と DPC】 診断群包括評価(DPC)時代の肝細胞癌肝切除 消化器内科 (1884-2895) 51 巻 3 号 Page292-297 (2010. 09)
24. 熊田卓, 松田康雄, 飯島尋子, 小川眞広, 工藤信樹, 小原和史, 紺野啓, 高倉玲奈, 西田睦, 南康範, 森秀明, 山田昌彦, 日本超音波医学会用語・診断基準委員会肝腫瘍の超音波診断基準(案) 超音波医学(1346-1176) 37 巻 2 号 Page157-166 (2010. 03)
25. 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 多田俊史, 高木万起子, 細川貴範, 荒川恭宏, 藤森将志, 濱口知成 【肝疾患における血液生化学検査、肝炎ウイルスマーカー、腫瘍マーカーの見方】 肝疾患における血液生化学検査の臨床的意義 AST、ALT、AST/ALT 肝・胆・膵 (0389-4991) 60 巻 4 号 Page521-530 (2010. 04)
26. 多田俊史, 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 竹島賢治, 小川定信, 乙部克彦, 中野雅行 肝細胞癌の診断における perfluorobutane 造影超音波と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の有用性に関する検討 肝臓 (0451-4203) 51 巻 3 号 Page99-106 (2010. 03)
27. 多田俊史, 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏 【肝癌診療のアルゴリズム 2010】 肝癌の診断 肝癌スクリーニングにおける腫瘍マーカー 臨床消化器内科 (0911-601X) 25 巻 4 号 Page437-442 (2010. 03)

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担報告書

進行肝細胞癌患者における全身化学療法的安全性と有効性に関する研究

研究分担者：古瀬純司 杏林大学医学部内科学腫瘍内科 教授

**研究要旨：**

進行肝細胞癌に対する全身化学療法として、マルチキナーゼ阻害剤ソラフェニブとプラセボによる第Ⅲ相試験が実施され、ソラフェニブ治療群で生存期間の改善が確認された。現在、ソラフェニブは進行肝細胞癌に対する標準治療薬として汎用されている。しかしこれまでの比較試験では、対象はChild-Pugh Aの肝機能良好な患者に限られており、肝機能不良例での安全性や有効性は確立していない。一般臨床では化学療法の適応となる中等度肝機能が低下したChild-Pugh Bの患者も少なくない。本研究では肝機能低下例を含めた進行肝細胞癌患者を対象として、安全性と有効性を検証する前向き第Ⅱ相試験を実施し、平成23年1月現在、22例が登録されている。

A. 研究目的

進行肝細胞癌に対する化学療法として、マルチキナーゼ阻害剤ソラフェニブのプラセボ対照第Ⅲ相試験が行われ、ソラフェニブ治療群で生存期間の改善が確認されたことから、ソラフェニブは進行肝細胞癌に対する標準治療薬として位置づけられている。わが国でも2009年5月保険適応が承認され、一般臨床でも用いられている。しかし、わが国では前向きな臨床試験として、27例による第Ⅰ試験のみであり、有効性と安全性の確認のため、多数例での検討が必要である。またこれまでの比較試験では対象はChild-Pugh Aの肝機能の良好な患者に限られており、肝機能低下例での安全性や有効性は確立していない。以上から、本研究では肝機能低下例を含めた進行肝細胞癌におけるソラフェニブの安全性と有効性について明らかにするため、前向き第Ⅱ相試験を実施する。

B. 研究方法

ソラフェニブによる単アーム前向き第Ⅱ相試験を実施する。対象は肝切除や肝移植、局所壊死療法、肝動脈化学塞栓療法など局所治療により根治が期待できない進行肝細胞癌患者とした。

1) 主な適格規準

- (1) 組織学的もしくは臨床的に肝細胞癌（但し、混合型を除く）であることが確認されている
- (2) 肝切除術や肝移植術の適応がなく、局所壊死療法（エタノール注入療法やラジオ波焼灼術など）および肝動脈化学塞栓療法により根治が見込めない
- (3) 年齢は20才以上79歳以下
- (4) 測定可能病変を有する
- (5) ECOG Performance Status 0-2
- (6) 主要臓器の機能が保持されている。
- (7) 肝機能がChild-Pugh scoreで5-8点
- (8) 前治療から少なくとも4週間以上経過して

いる

- (9) 全身化学療法の治療歴を有さない
- (10) 患者本人からの文書による同意
- (11) 少なくとも8週以上の生存が期待できる

## 2) 除外規準

- (1) 治療に反応しない中等量または大量の腹水、胸水を有する
- (2) 重篤な合併症を有する
- (3) 妊婦・授乳中および妊娠の可能性または意思がある症例、又は挙児を希望する
- (4) 経口摂取が困難である
- (5) 強力なCYP3A4を誘導する薬剤を内服している。(ワーファリンなどのクマリン誘導体の内服は慎重投与の上許容される)
- (6) その他、医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断する

## 3) 治療方法

使用薬剤： ソラフェニブ

ソラフェニブは、1回投与量400mg、1日2回連日経口投与する。原則として、病勢の増悪を認めず、忍容性がある限り継続する。6-8週ごとにCTまたはMRIにて評価を行う。

## 4) 評価項目2-1-1 有効性評価項目

- (1) 主要評価項目： 無増悪期間
  - (2) 副次的評価項目： 奏効割合、全生存期間
  - (3) 安全性評価項目
- 有害事象の種類、発現頻度およびその重症度
- (4) バイオマーカーの検討

末梢血、腫瘍組織の解析

### (倫理面への配慮)

本研究における治療に際しては、患者には文書を用いて十分な説明を行い、患者自身による同意を本人より文書で取得する。データの取り扱いに関して、直接個人を識別できる情報を用

いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報の保護を遵守する。

## C. 研究結果

平成22年4月より登録を開始し、平成23年1月現在、7施設から22例が登録されている。患者背景は、年齢中央値66歳、男性19例、女性3例、performance status 0 17例、15例、肝炎ウイルス B型7例、C型14例、非B非C 1例、Child-Pugh A 20例(score 5点12例、6点8例)、B 2例である。評価のできた14例において、治療期間は中央値1.8ヵ月、3ヵ月以上継続できたのは5例(36%)であった。これまで報告された重篤な有害事象は、Grade 3肝障害3例(21%)、Grade 3手足皮膚反応、Grade 3骨髄抑制、咽頭浮腫、各1例(7%)を認めたが、肝障害の3例はいずれもChild-Pugh score 6点であった。また、Child-Pugh Bの1例は食道静脈瘤出血を認めた。

## D. 考察

肝細胞癌の治療は一般に癌進行度と肝障害度に応じて治療選択が行われ、肝切除、ラジオ波焼灼療法、肝動脈塞栓化学療法(TACE)などの局所療法が中心となっている。しかし、肝外転移例やTACEが無効な例など化学療法が適応となる症例も少なくないことから、有効な治療法が必要である。

近年、分子標的薬の開発が盛んに行われ、肝細胞癌でも多くの臨床試験が行われるようになってきていた。その中で、RAFキナーゼ、VEGFR-1-3、PDGFR- $\beta$ などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブを用いたプラセボ対照のランダム化比較試験(SHARP試験)の結果、ソラフェニブ治療群はプラセボ群に比べ有意