

Q ソラフェニブは、どのようながんに効果がありますか？

A ソラフェニブには現在本邦で2つのがん腫に適応があります。

一つは肝切除、肝移植、経皮的局所療法、肝動脈化学塞栓術などが適応とならない進行肝細胞がんに対するものです。肝細胞がんの臨床試験として重要なものは欧米の症例を対象にした SHARP 試験²⁾とアジア人を対象にした Asia-Pacific 試験³⁾という2つの二重盲検無作為化比較試験です。両試験とも Child-Pugh 分類 A の症例を対象とし、生存期間 (OS) の延長を証明しています。プラセボに対するハザード比が SHARP 試験で 0.68 (95%CI 0.51~0.93)、Asia-Pacific 試験で 0.69 (同 0.55~0.87) とほぼ同様の結果が得られました。OS のみならず TTP, PFS についてもほぼ同様な有意な延長を認めました。興味深いことにいずれの試験でも奏効率 (CR+PR) は 2~3% しかみられませんでした。一方、SD 以上の効果を 28 日以上維持し

た症例の割合 (disease control rate) は SHARP 試験で 43%、Asia-Pacific 試験で 35% でした。

2つ目の適応は根治切除不能または転移性の腎細胞がんに対するものです。臨床試験は海外で行われたプラセボとの比較による第Ⅲ相試験である TARGET 試験⁴⁾と、日本で行われた第Ⅱ相試験⁵⁾が代表的なものです。TARGET 試験では中間解析において、PFS の中央値はプラセボ群 12 週に対しソラフェニブ群は 24 週であり、PFS を有意に延長しました。国内の試験での抗腫瘍効果は PR 15%、SD 72% で臨床的有用性が 87% にみられました。

いずれのがん腫においても、術後あるいは局所療法後の補助化学療法としての有効性は確立していません。腎細胞がんでは、サイトカイン製剤による治療歴のないものに対する有効性は確立していません。

Q 頻度が高い副作用とその対応は？

A 頻度の高い副作用として手足症候群、剥脱性皮膚炎、高血圧、下痢、肝機能障害、腓酵素 (アミラーゼ、リパーゼ) の上昇などがあります。ソラフェニブによる特に重要な副作用は表 2 をみてください。

手足症候群 (hand-foot syndrome または hand-foot skin reaction) は CTCAE v4.0 では手掌・足底発赤知覚不全症候群に分類されます。この副作用の発症機序は明確にはなっていません。またカペシタビンでみられる症状とやや異なり、発赤や水疱形成が主体でしばしば痛みを伴います。ほとんどの場合、投

表 2 ソラフェニブの使用に際し特に注意が必要な副作用

- | |
|---|
| 1. 出血 (消化管出血, 気道出血, 脳出血, 口腔内出血, 鼻出血, 爪床出血, 血腫) |
| 2. 肝機能障害・黄疸 |
| 3. 間質性肺疾患 (急性肺障害・間質性肺炎) |
| 4. 高血圧 |
| 5. 手足症候群 |
| 6. 皮膚症状 (皮膚粘膜眼症候群; Stevens-Johnson 症候群, 多形紅斑, 発疹など) |
| 7. 心筋虚血/心筋梗塞 |
| 8. 腓酵素の上昇 |
| 9. 血液学的検査値異常 |

(バイエル薬品: ネクサバル[®]適正使用ガイド, 第 4 版より引用)

与から3ヵ月以内に発症します。また日本人では4割以上の症例でみられ⁶⁾、海外の症例よりも頻度が高いといわれています。症状が軽度なうちに対応するのが望ましく、グレード1ではソラフェニブは継続のうえ、尿素配合クリーム塗布などを行います。グレード2になった場合ソラフェニブの1段階減量を行い、ステロイド軟膏外用を行います。

高血圧も国内の特定使用成績調査（中間報告）では肝細胞がん症例において19.5%、腎細胞がん症例で37.1%と報告されています。いずれも海外の報告より高い頻度です。血圧上昇の原因は、VEGF阻害による内因性一酸化窒素の合成酵素活性低下により末梢血管抵抗が増加するためと推測されています。高血圧をすでに合併している症例では特に血圧が

上昇しやすいとされているため、ソラフェニブ開始前に血圧をコントロールすべきです。また投与後の血圧上昇に対しては、収縮期血圧では140 mmHg以下、拡張期血圧では90 mmHg以下を目標に、カルシウム拮抗薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬により降圧をはかります。降圧不良の場合や、もともと循環器疾患を有する症例では早めの循環器内科医へのコンサルトが適切です。

下痢は海外と日本では頻度の差があまりなく、全グレードで30~40%程度です。グレード1または2の場合は休薬せず、止痢薬（ロペラミド、タンニン酸アルブミンなど）や乳酸菌製剤で経過を観察し、グレード3の場合は休薬し輸液などの対症療法を行います。

Q ソラフェニブで注意すべき重大な副作用には、どのようなものがありますか？

A 重大な副作用として出血（消化管、気道、脳、口腔内、鼻など）、急性肺障害・間質性肺炎などがあります。

消化管出血は国内の特定使用調査において肝細胞がん29例3.7%、腎細胞がんでは40例4.7%でみられました。肝細胞がんを対象にした海外の臨床試験では、SHARP試験で10例3.4%、Asia-Pacific試験では4例2.7%にみられ、前者では死亡例も2例含まれます。このため、症例によっては事前の上部消化管内視鏡検査や予防的抗潰瘍薬の投与を考慮する必要があります。ワーファリンな

どを併用している症例では、十分な注意が必要です。

急性肺障害・間質性肺炎は、国内の特定使用成績調査では肝細胞がん5例0.6%（4例が重篤）、腎細胞がんでは5例0.2%（2例が死亡）でみられました。頻度は高くないものの重篤化しやすい副作用であり、患者さんが呼吸困難、乾性咳嗽、発熱を訴えた場合、酸素飽和度の低下や聴診上のfine cracklesの有無を確認しつつ、胸部CTを撮影すべきです。治療については、呼吸器内科へのコンサルトが望ましいと思われます。

Q ソラフェニブの今後の検討課題は何でしょうか？

A 前述のようにソラフェニブは生存期間の延長は認める薬剤であるものの、従

来RECIST分類で判定されていた腫瘍縮小を基準とした奏効率は非常に低く、抗腫瘍効

果の判定には別の基準が必要です。肝細胞がんについては腫瘍内血流が指標になる可能性が示唆されています。

ソラフェニブの薬剤効果を予測するバイオマーカーもまだ明確にはなっていません。肝細胞がんでは SHARP 試験の結果から血清中 HGF (hepatocyte growth factor) と VEGF が予後因子と考えられ、いずれも値が高いほど治療法にかかわらず予後が悪いと報告されています^{7,8)}。同時にソラフェニブにより血清中 HGF が治療前値から低下するほど増悪までの期間 (TTP) が長いと報告⁹⁾されています。将来的には肝細胞がんにおける薬剤効果予測因子として確立されるかもしれません。腎細胞がんにおいては、血清中 VEGF の値が高いほど治療法にかかわらず予後が悪い (予後因子である) と同時に、血清中 VEGF の値が高いほど治療効果が高かった (予後予

測因子でもある) と報告されています⁴⁾。

肝細胞がんについては Child-Pugh 分類 B の症例における生存期間の証明は、まだなされていません。切除あるいは局所療法後の補助化学療法における有用性、他の抗がん剤との併用、または動注化学療法との併用についても十分なエビデンスがありません。

ソラフェニブは肝細胞がん、腎細胞がん以外の悪性腫瘍への適応も検討されています。2010 年の欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) で、進行非小細胞肺がんの初回治療における第 III 相試験でシスプラチンとジェムザール[®]の併用療法へのソラフェニブ上乗せで、OS の延長はなかったものの PFS の有意な延長が報告されています (NExUS 試験⁹⁾)。2011 年の ASCO-GI ではイマチニブあるいはスニチニブに耐性の GIST での有用性を示す第 II 相試験¹⁰⁾が報告されました。



ソラフェニブ投与に当り、コメディカルスタッフとはどのように連携したらよいのでしょうか？



前述のように、特徴的な副作用のプロファイルをもつ薬剤ですので、その対策について患者教育や早期発見に向けての医療チーム内でのコンセンサスが肝要です。例えば、薬剤師による服薬指導、看護師による

手足症候群の予防や日常生活での対処法の指導および血圧自己測定管理などは、副作用を最小限にして治療を継続するうえで重要です。患者情報を共有し、お互いの職能を生かしたチーム医療の実現が望まれます。

[文 献]

- 1) Flaherty KT : Sorafenib in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 13(2 suppl) : 747s-752s, 2007
- 2) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359 : 378-390, 2008
- 3) Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al : Efficacy and safety of sorafenib in patients in Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 10 : 25-34, 2009
- 4) Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al : Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma : Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global

evaluation trial. J Clin Oncol 10 : 3312-3318, 2009

- 5) Akaza H, Tsukamoto T, Murai M et al : Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol 37 : 755-762, 2007
- 6) Furuse J, Ishii H, Nakachi K et al : Phase I study of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cancer Sci 99 : 159-165, 2008
- 7) Peña C, Shan M, Wilhelm S et al : Hepatocyte growth factor (HGF) is a prognostic biomarker for overall survival and a pharmacodynamics biomarker of sorafenib response in the SHARP phase III HCC trial. Ann Oncol 19(suppl 8) : viii153(abstr 460), 2008
- 8) Llovet J, Peña C, Shan M et al : Biomarkers predicting outcome of patients with hepatocellular carcinoma : results from the randomized phase III SHARP trial. Hepatology 48 (suppl 1) : 372 A(abstr 149), 2008
- 9) Gatzemeier U, Eisen T, Santoro A et al : Sorafenib (S) + gemcitabine/cisplatin (GC) vs GC alone in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : Phase III NSCLC Research Experience Utilizing Sorafenib (NExUS) Trial. Ann Oncol 21(suppl 8) : viii7(LBA16), 2010
- 10) Campbell NP, Wroblewski K, Maki RG et al : Final results of a University of Chicago phase II consortium trial of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM)- and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST). J Clin Oncol 29(suppl 4) : abstr 4, 2011

好評発売中

ナーシングケア Q&A 36

そこが知りたい!

がん化学療法とケア Q&A

—臨床現場からの100の質問に答えます—

監修

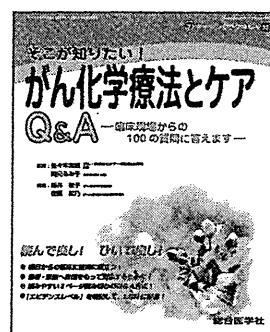
佐々木常雄 がん・感染症センター都立駒込病院
院長

岡元るみ子 がん・感染症センター都立駒込病院
化学療法科 医師

編集

新井 敏子 がん・感染症センター都立駒込病院
がん看護専門看護師

春藤 紫乃 がん・感染症センター都立駒込病院
がん化学療法看護認定看護師



◆AB判/本文248頁

◆定価(本体3,800円+税)



総合医学社

〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-1-4

TEL 03(3219)2920 FAX 03(3219)0410 <http://www.sogo-igaku.co.jp>

