

てTE4と判定された肝細胞癌65例。3ヶ月毎にCTまたはMRIにて局所再発の有無を評価した。

(2) 多数回施行の安全性

対象はミリプラチンを用いたTACEを5回以上施行した12例。年齢は62～82歳（中央値76歳）であった。肝癌病期は1回目TACE時にI 3例、II 6例、III 3例、5回目にII 2例、III 8例、IV 2例であった。肝予備能は1回目TACE時にChild-Pugh分類A 9例、B 3例、5回目にA 7例、B 5例であった。1回目と5回目のTACE後の有害事象の発現を比較検討した。

（倫理面への配慮）

ミリプラチンを用いた TACE は埼玉医科大学病院 IRB の承認を得て行った。

C. 研究結果

(1) ラジオ波焼灼術の追加例と経過不明例を除いた 57 例で評価が可能であった。累積局所再発率は 6 ヶ月で 27.1%、12 ヶ月で 57.5%であった。

(2) 平均 15.4 ヶ月の期間で 5 回の TACE が繰り返され、累積ミリプラチン投与量は平均 365.1mg であった。自覚症状では Grade2 の事象が 1 回目、5 回目ともに 17% に出現し、Grade1 の事象は 1 回目に 42%、5 回目に 50%に出現した。血液検査値では白血球数、血小板数、プロトロンビン活性のいずれも 1 回目と 5 回目の TACE 後の最低値に差は無かった。また好酸球数、AST、ALT、総ビリルビン、BUN、クレアチニンのいずれも 1 回目と 5 回目の TACE 後の最高値に差は無かった。ヘモグロビンとアルブミンの最低値は 5 回目の TACE 後で有意に

低かったが、治療前の時点でヘモグロビンは 5 回目で有意に低く、アルブミンは 5 回目で低い傾向にあった。

D. 考察

外科的切除や局所療法に比較して、TACE は肝細胞癌の局所制御能が劣ることが知られている。ミリプラチンを用いた TACE でも、TE4 が得られた後の累積局所再発率は 1 年で 57.5%と高い。肝細胞癌の局所制御という点での、ミリプラチンを用いた TACE の優劣については、今後他薬物との比較検討が必要である。ただし再発時に TACE を施行する際に、ミリプラチン使用が多数回に及んでも、有害事象が初回投与時よりも増えることは無いことが確認された。

E. 結論

ミリプラチンを用いたTACEでは、著効が得られた後の局所再発が少なからず認められたが、治療の反復についての安全性は問題ない。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

近山琢、今井幸紀、持田智、肝細胞癌に対するミリプラチンを用いた肝動脈化学塞栓療法の有効性と安全性、第 53 回日本消化器病学会大会、福岡、2011 年

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

III. 肝がんに対する新規抗がん剤使用に関する指針

**肝がんに対する
新規抗がん剤使用に関する指針
2011 年度版**

**平成23年度厚生労働科学研究費補助金
(肝炎等克服緊急対策研究事業)**

肝がんの新規治療法に関する研究班

平成24年1月17日第1版

平成24年2月27日第2版

平成24年3月13日第3版

序

本邦で、肝がんに対し新規抗がん剤として、分子標的薬ソラフェニブとミリプラチンが使用できるようになり2年以上が経過した。これらの新規抗がん剤、特に分子標的薬の登場により、肝がんの治療が大きく変化してきている。また、現在さらに複数の新規抗がん剤の国際臨床試験が進行している。

本研究班、厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）「肝がんの新規治療法に関する研究班」では、これらの新規抗がん剤の使用状況を早期にまとめ、学術情報や企業からの報告を参考に、その時点での薬剤の適正使用に関する見解を昨年指針としてまとめ発表した。

今回、さらに症例数を追加しデータ解析するとともに、発売後2年経過し新規抗がん剤に使用について問題となっている事項について、設置したクリニカルクエスチョンをより具体的にし、現時点での見解をデータ解析の結果と文献報告を用いまとめ、新規抗がん剤使用に対する指針を改訂した。

なお、本ガイドラインは限られたエビデンスの中、刻々変化するこれら新規抗がん剤の情報をより早く提供し、日常臨床に還元することを目的に作製されたものであることに留意されたい。

2012年2月

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

肝がんの新規治療法に関する研究班

全体研究担当

金子周一

新規抗がん剤使用ガイド作成委員会

金子周一，古瀬純司，工藤正俊，池田健次

肝がんの新規治療法に関する研究班

本多政夫，中本安成，恩地森一，汐田剛史，横須賀收，寺井崇二，竹原徹郎，上野義之，廣石和正，西口修平，森脇久隆，山本和秀，佐田通夫，小尾俊太郎，宮山士朗，今井幸紀

事務局

山下竜也，荒井邦明，砂子阪肇，寺島健志

第 1 章 ソラフェニブ

CQ1

肝予備能が Child-Pugh 分類 B 症例に投与してよいか

Recommendation

- Child-Pugh 分類 B 症例に対する安全性と有効性は証明されていないため、現時点で投与は推奨できない。

Scientific statement

ソラフェニブの有用性が示されたプラセボとのランダム化比較試験では、肝機能が Child-Pugh 分類 A の症例を対象としており^{1,2}、現時点でソラフェニブの有用性が証明されているのは Child-Pugh 分類 A の症例のみである。

Child-Pugh 分類 B の症例を対象とした治療成績の報告として、ソラフェニブの第 II 相試験では 137 例中 38 例が Child-Pugh 分類 B であり、薬物動態に差はないが、ビリルビン上昇、腹水、脳症など肝予備能が増悪する頻度が高く、無増悪期間中央値や生存期間中央値も Child-Pugh 分類 A の症例と比べて短い傾向がみられた。また、Child-Pugh 分類 B の症例では、肝障害などの有害事象の頻度が高く、治療成績も不良であることから、投与には注意が必要であるとする報告がある^{3,4}。一方、本邦で行われた進行肝細胞癌を対象とした第 I 相試験では、各群 10 数例の検討で薬物動態に差はなく、有害事象も同等であったと報告されている⁵。

今回行った「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査（以下班調査）では、評価、解析可能であった症例の 76%が Child-Pugh 分類 A で 23%が Child-Pugh 分類 B であった（表 1）。

Child-Pugh 分類 A と B の症例を比較したところ、奏効率に差はない（7% vs. 6% ; $p = 0.61$ ）ものの、Child-Pugh 分類 B 症例で腫瘍制御率が悪い傾向があり（48% vs. 43% ; $p = 0.058$ ）、治療成功期間（time to treatment failure, TTF）も有意に短かった（中央値 2.1 カ月 vs. 1.4 カ月 ; $p = 0.043$ ）。また、全生存期間（overall survival, OS）も有意に短かった（中央値 11.7 カ月 vs. 6.4 カ月）（図 1, 表 2）。

Child-Pugh スコア別に検討したところ、治療成功期間や全生存期間はスコアが高くなるにつれて短くなっていた（図 1）。

副作用に関して Child-Pugh 分類 A と B を比較したところ、下痢や高血圧、脱毛は有意に Child-Pugh 分類 A の症例に多く、臨床検査値では、ALT 上昇や Na 低下、グレード 3 以上の Alb 低下は Child-Pugh 分類 B の症例に有意に多かった（表 3, 表 4）。副作用で治療を中止した症例の割合に有意差は認めなかった（表 5）。

班調査の対象症例の Child-Pugh スコアは 7 点以下が 93%、8 点以下が 99%を占めている。Child-Pugh スコアが 7 点であれば Child-Pugh 分類 A の症例と副作用は同等であるとする報告もあり⁶、Child-Pugh スコアが 7 点までであれば、慎重に経過観察を行うことで投与ができる可能性がある。

現在、本邦において Child-Pugh スコア 8 点までの症例を含む進行肝細胞癌を対象とした第 II 相試験（UMIN000002972）が進行中である。また、全世界的に切除不能肝細胞癌に対するソラフェニブ治療を前向きに検討する大規模臨床試験 GIDEON（global investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib）が進行中であり⁷、

第2回中間解析では、全グレードの頻度は Child-Pugh 分類 A と B とで差はなかったが、重篤な有害事象や薬剤と関連する重篤な有害事象は Child-Pugh 分類 B の症例が多かったと報告された⁸。今後これらの試験の最終解析結果により、Child-Pugh 分類 B の症例における安全性に関する情報が提供されるものとして期待される。

このように現時点では、Child-Pugh 分類 B の進行肝細胞癌症例に対するソラフェニブの安全性や有効性は証明されておらず投与は推奨できない。

投与対象例はどのような肝細胞癌症例か

Recommendation

- 外科的切除や局所療法, 肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が適応とならない, Performance status (PS) が良好な Child-Pugh 分類 A の症例である.
- 現時点で, 外科的切除や局所療法, TACE 後や肝移植前の補助化学療法としての治療は推奨されない.

Scientific statement

ソラフェニブの有用性が示されたプラセボとのランダム化比較試験は, 外科的切除や局所療法, 肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が適応とならない症例を対象に行われた^{1,2}.

なお, TACE 不能・不応の定義が日本肝臓学会から新たに提唱されている^{9,10} (表 6).

今回の班調査では, 全体の年齢中央値は 71 歳であり, 75 歳以上が 33% を占めた. 対象症例の 91% で前治療が行われ, TACE が 78% の症例に行われていた. また, Performance status (PS) は 99% が PS0 または 1 であった (表 1). これまで報告されている海外の臨床試験と比較して, 班調査の症例は, 高齢で前治療歴を有する割合が高く PS が良好な症例が多い. 同様の傾向が GIDEON の中間解析でも示されている⁸.

本邦から, 75 歳以上の症例では副作用で中止する例が多く, 治療成績が不良であることが報告されている¹¹. 班調査では, 75 歳以上と 75 歳未満との比較で副作用発現率には差がなかったものの, 副作用のために治療を中止した症例の割合は 75 歳以上で有意に多かった (38% vs. 24%; $p = 0.023$). 治療効果 (腫瘍制御率, 治療成功期間, 全生存期間) に差はみられなかった (表 8, 表 9).

前治療歴のある肝細胞癌患者においてもソラフェニブは有効で副作用も管理可能であることが報告されている^{12,13}. Asia-Pacific 試験のサブ解析では, 前治療があるグループでソラフェニブの有効性 (予後, 無増悪期間) が低下していたと報告されている¹⁴. 今回の班調査ではほとんどの症例で前治療があるため症例数に偏りがあるが, 前治療の有無で治療効果に差はみられなかった. PS について PS0 と 1~3 を比較すると, 治療効果は PS1~3 で有意に悪かった (表 8, 表 9). しかし, 腫瘍によって PS が低下している場合は, PS が低下しているグループでソラフェニブがより高い有効性を示すことを示唆する報告もある¹⁴.

ソラフェニブは現時点では, 補助化学療法としての有用性は示されていない. 本邦および韓国の症例を対象に行われた, TACE 後の補助化学療法としてソラフェニブ療法の有用性を検討した第 III 相試験では, 有用性は示されなかった¹⁵. ドキソルビシン徐放ビーズを使用したスケジュール TACE とソラフェニブ療法の有用性を検討した第 II 相試験では画像による無増悪期間中央値は 169 日とプラセボ 166 日に比較して 3 日延長したものの ($p = 0.072$), 全生存期間は改善しなかった¹⁶. 他に, 肝細胞癌に対する根治治療 (外科的切除または局所治療) 後の補助化学療法としてソラフェニブ療法の有用性を検討する第 III 相試験 (STORM 試験)¹⁷ や肝細胞癌に対する肝移植までの TACE にソラフェニブを併用することの有用性を検討する第 III 相試験¹⁸ が進行中である.

投与開始は減量開始がいいのか**Recommendation**

- 投与開始量として1日400mg投与の減量開始を推奨する根拠はない。
- 減量開始した場合でも増量を考慮すべきである。

Scientific statement

ソラフェニブ療法の有用性が示されたプラセボとのランダム化比較試験は、1回400mgを1日2回投与（1日800mg）で行われており^{1,2}、減量開始で行われていない。

日本人をはじめとしたアジア人種は手足皮膚反応が多い^{2,5}といった報告もあり、初期の副作用を少なくし、長期治療継続を目指すことを目的として減量開始が望ましいという意見もあるが、それを証明した報告はない。

今回の班調査では、68%の症例で標準投与方法である1回400mgを1日2回投与（1日800mg）にて開始され、減量開始していたのは32%であり、GIDEONの中間解析結果とほぼ同等であった¹⁹。

今回の班調査では、1日800mgで開始した群（800mg開始群）と減量開始した群（減量開始群）の投薬経過を比較すると、減量した症例の割合（67% vs. 51%）、治療成功期間（1.9ヵ月 vs. 2.2ヵ月）、副作用中止の頻度（28% vs. 16%）はいずれも有意差を認めなかった（図2、表5）。

副作用は皮膚落屑（ $p < 0.01$ ）、脱毛（ $p = 0.03$ ）、食思不振（ $p < 0.01$ ）が800mg開始群で多く認められた。グレード3/4の副作用は皮膚落屑のみが800mg投与群で多くみられた（表3）。

治療効果についても、800mg開始群と減量開始群間に全生存期間、無増悪生存期間に有意差は認めなかった（図2、表2）。

CQ4

ソラフェニブの至適投与量は

Recommendation

- 至適投与量は1日 800mg である。

Scientific statement

ソラフェニブ療法の有用性が示されたプラセボとのランダム化比較試験は、1回 400mg を1日 2回投与（1日 800mg）で行われている^{1,2}。

今回の班調査では、減量開始した群の 18%で増量を行われていたが、1日あたりの薬剤投与量（dose intensity; DI）は、800mg 開始群と減量開始群では有意差を認めていた（613mg vs. 394mg）（ $p < 0.01$ ）。

イタリアにおける市販後の調査研究では、全例 800mg 投与で開始しグレード 3/4 の副作用または重篤なグレード 2 の副作用出現時に減量するという方法で治療を行った結果、治療期間の 70% 以上の期間に 400mg 投与が行われた群が、全期間に 800mg 投与が行われた症例と 400mg 投与が治療期間の 70%未満であった症例を併せた群よりも生存期間が延長していた²⁰。この結果は 800mg 投与を行った上で、減量し副作用による治療中止を防いだことが生存期間の延長を認めたという結果であり、単純に 400mg 投与の有用性を示すものではない。わが国においても、800mg 開始群は治療後に減量されているが、副作用によって適切に減量を行い治療継続することが生存期間を延長する可能性を示唆している。

副作用対策や合併症などのため減量開始することもあり得るが、その有効性は示されていない。減量開始した場合でも慎重な経過観察と十分な副作用対策を行い、経過で問題なければ有効性が示された 1日 800mg に増量を考えるべきである。

治療効果判定の画像診断にて安定(SD)の場合は投与継続すべきか**Recommendation**

- ソラフェニブによる抗腫瘍効果は腫瘍進展抑制であるため、画像診断にて安定 (SD) の場合は投与を継続すべきである。

Scientific statement

プラセボと比較してソラフェニブの有用性が示された臨床試験においても奏効例はわずかであり、腫瘍の縮小は期待できない。ソラフェニブによる抗腫瘍効果は腫瘍進展抑制であり、治療期間中は腫瘍マーカーの測定のみならず、4~8週ごとに dynamic CT や dynamic MRI などの画像診断を行って評価する必要がある。

今回の班調査では、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ver1.1 で評価した全体の奏効率 (CR+PR) は7%と既報に比してやや高く、腫瘍制御率 (CR+PR+SD) は49%であった (表2)。

治療効果判定で安定 (SD) であった症例は進行 (PD) であった症例に比して有意に生存期間が長かったと報告されており²¹、今回の班調査でも腫瘍制御が得られた症例 (CR+PR+SD) と進行 (PD) であった症例の全生存期間中央値はそれぞれ 17.4 ヶ月、6.3 ヶ月であり同様の傾向が示された (図3)。したがって、治療効果判定で SD の場合はソラフェニブの効果が得られていると考え、定期的に画像診断を行い病状進行が確認されるまで、ソラフェニブの投与を継続すべきである。ただし継続にあたっては、画像診断だけではなく、副作用が管理可能かどうか、肝予備能や全身状態の悪化がないかどうか併せて評価すべきである。

治療効果判定の画像診断にて進行(PD)がみられた後も投与継続してもよいか**Recommendation**

- 画像診断にて腫瘍の進展がみられた後、投与を継続することの有用性は示されていないため、中止を検討する。

Scientific statement

ソラフェニブ療法の有用性が示されたランダム化比較試験において、ソラフェニブは画像診断や症状で病状進行が確認された場合や重篤な副作用が認められた場合に投与を中止された^{1,2}。

今回の班調査では、対象症例 388 例のうち対象期間中にソラフェニブ投与を中止したのは 331 例であり、中止理由は腫瘍進展が最も多く 59%を占めた。次いで、副作用または副作用との関連が否定できない患者拒否 (23%)、肝予備能の低下や全身状態の悪化 (6%) であった。

今回の班調査で、画像上腫瘍の進展が確認されたにも関わらず、その後 21 日以上継続した症例は 93 例存在した。腫瘍進展確認後もソラフェニブの内服を継続した症例の腫瘍進展からの予後は、腫瘍進展確認後 20 日以内に治療を中止した症例と差はなかった。

このように現時点は、肝細胞癌に対するソラフェニブ療法において画像診断にて進行した後もソラフェニブを継続投与することの有用性を示す報告がないため、治療の中止を検討すべきである。

腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II) 推移は効果予測のみならず予後予測にも有用であることが示唆されている²²⁻²⁴。しかし PIVKA-II については、ソラフェニブ投与下で低酸素状態に陥った肝癌細胞において発現が誘導され、治療中の上昇は肝細胞癌組織における虚血を反映している可能性があるという報告もあるため、治療効果判定時に注意が必要である^{23, 25}。

後治療は、ソラフェニブ療法が終了した症例 320 例中 156 例 (49%) で行われていた。その内訳 (重複あり) は、肝動脈化学塞栓療法 58 例、肝動注化学療法 46 例、全身化学療法 39 例、分子標的薬 27 例、放射線治療 19 例などであった。後治療を行った症例の全生存期間中央値は 13.5 ヶ月と、後治療を行わなかった症例の 5.6 ヶ月に比して有意に延長していた。

どのような副作用に注意する必要があるか**Recommendation**

- 手足皮膚反応，皮疹，下痢，高血圧症が，頻度が高い副作用であり注意する必要がある。
- これらの副作用は治療開始後1ヵ月以内に発生することが多いため治療初期に慎重に経過観察をすることが重要である

Scientific statement

副作用の発現率は，SHARP 試験では 80%，Asia-Pacific 試験で 81.9%であった。副作用として頻度の高いものは，手足皮膚反応，皮疹・落屑，下痢，食欲不振，高血圧，疲労，脱毛，悪心であった^{1,2}。今回の班調査では，副作用の発現率は 93%で，グレード3以上の副作用は 46%に出現した。

副作用別では，手足皮膚反応，下痢，脱毛は Asia-Pacific 試験²と同程度であったが，皮疹・落屑，食欲不振，高血圧，疲労は今回の調査でやや頻度が多かった（表3）。

それぞれの副作用出現日（中央値）は，脱毛以外は治療開始後 1 ヶ月以内であり，治療開始 1 ヶ月以内は週 1 回程度の厳重な経過観察が必要である。

また，年齢別の検討では 75 歳以上の症例でグレード 3/4 の疲労（ $p = 0.025$ ）が多くみられた。副作用のために治療を中止した症例の割合も 75 歳以上で有意に多く（38% vs. 24%； $p = 0.023$ ），75 歳以上の症例への投与には注意が必要である。

どのような血液検査値に注意する必要があるか**Recommendation**

- 肝機能検査値の異常に注意する必要がある。

Scientific statement

臨床検査値の変動の評価は、調査票にてソラフェニブ治療中に薬剤関連性の有無を問わず、最も変動の大きかった値とその検査日を調査した。(表4)。

臨床検査値の変動は、ほぼ全例にみられ、グレード3以上のものは71%にみられた。血球系の減少は、これまでの報告に比較して頻度が高く、血小板減少55%、好中球減少35%、ヘモグロビン減少28%、白血球減少27%と続いた。

肝機能異常も頻度は高く、AST上昇は58%、ALT上昇は51%にみられ、治療開始後グレード3/4の頻度は、それぞれ21%、11%と高かった。ALPおよびγGTPについても同様の傾向がみられた。T-Bil上昇も49%にみられ、グレード3/4の上昇は9%にみられた。

副作用による減量・休薬理由および中止に至った理由の20%が肝障害であった。

アミラーゼ上昇は48%にみられ、正常値上限の2倍を越すグレード3/4の上昇は15%にみられた。電解質異常では、血清Na低下が32%に、血清K低下が18%にみられた。血清P低下も65%以上にみられたが、有効回答率は低かった。

血清Alb低下は、46%でみられ、2.0 g/dLより低下するグレード3/4の低下は5%と少なかった。

800mg開始群と減量開始群の臨床検査値異常出現率についても有意な差は認めなかった。

同様にChild-Pugh分類A群とB群での副作用出現頻度を比較したところ、Child-Pugh分類B群ではALT上昇 ($p = 0.04$)、血清Na低下 ($p < 0.01$)、グレード3/4のAlb値低下 ($p = 0.01$)が多くみられ、肝予備能低下例は慎重に推移を観察する必要がある。

ソラフェニブは肝予備能を悪化させるか**Recommendation**

- 肝予備能を悪化させる可能性がある。

Scientific statement

海外の大規模臨床試験ではソラフェニブ投与による肝機能障害の頻度はまれと報告されている^{1,2}。SHARP 試験のサブ解析では、ソラフェニブ治療中の肝機能は安定していたと報告されている²⁶。本邦では肝細胞癌に対してソラフェニブが用いられるようになってから重篤な肝障害の報告が相次ぎ、2009年11月には肝性脳症、肝不全に関する安全性情報が出された。

ソラフェニブ治療開始時、治療開始1ヵ月後、治療終了時、治療終了1ヵ月後のChild-Pugh分類の推移を評価した。評価可能であった117例のChild-Pugh分類(A/B/C)はそれぞれ、75%/25%/0%、65%/30%/5%、56%/39%/4%、47%/43%/10%であり、ソラフェニブ投与後肝予備能が悪化する可能性が示唆された(図4A)。

ついで、ソラフェニブ投与開始時および投与開始1ヵ月後のAST値、ALT値、Alb値、T.Bil値、PT活性%の推移を検討すると、AST/ALTは投与開始時平均66/48 IU/Lから1ヵ月後平均87/61 IU/Lへ有意に上昇し($p < 0.01$)、Alb値は開始時3.5 g/dLから1ヵ月後3.4 g/dLへ有意に低下し($p < 0.01$)、T.Bil値は投与開始時0.9 mg/dLから1.2 mg/dLへ有意に上昇し($p < 0.01$)、PT活性は84%から80%へ有意に低下した($p < 0.01$) (図4B)。

このことより、ソラフェニブ療法開始1ヵ月後で、肝予備能への影響を及ぼす可能性が示唆された。

ただし、肝機能検査値異常や肝予備能の悪化する原因として、ソラフェニブ治療による薬剤そのものの影響のほかに、肝内病変の進展も原因となっている可能性も考えられることを留意する必要がある。今回の班調査では腫瘍進展のない症例で検討しても同様に肝予備能の低下がみられた。

CQ10

副作用対策は治療成績に効果があるか

Recommendation

- 皮膚軟化剤とステロイド外用による手足皮膚反応の対策は治療成功期間を延長させる

Scientific statement

今回の班調査では、副作用対策の現況について調査した（表 7）。皮膚軟化剤外用が 71%と最も多く行われており、ステロイド外用が 35%、皮膚科併診が 18%と手足皮膚反応に対する対策が多く行われていた。降圧薬は 22%に増量されており、下痢対策として、整腸剤投与が 15%、止瀉薬投与が 18%に行われていた。制吐剤の投与は 4%に行われていた。

本班調査では有害事象および患者希望の治療中止が 23%であった。

減量・休薬理由および中止に至った副作用は、頻度の多いものから手足皮膚反応 15%、肝障害 6%、下痢 3%であった。

本班調査の結果では、副作用対策で皮膚軟化剤予防的投与は 71%に行っていた。皮膚軟化剤予防的投与の有無で手足皮膚反応の発現頻度に有意差は認めなかったが、皮膚軟化剤とステロイド外用により治療成功期間の有意な延長を認めた（2.8 ヲ月 vs. 1.6 ヲ月； $p < 0.01$ ）。

ほとんどの症例に副作用が出現するため QOL の維持、重篤化予防を念頭に置いた副作用対策は重要である。

更に、最近、下痢などの副作用が治療効果予測因子となる可能性が報告されており²⁷⁻²⁹ この側面からも副作用への予防・対策は今後さらに重要性を増すと考えられる。

効果判定に腫瘍内血流を評価すべきか**Recommendation**

- 腫瘍内血流を評価すべきである。
- ただし治療中止の基準となるPDについては腫瘍内血流を用いない基準で評価しても問題ない。

Scientific statement

固形癌に対する化学療法の効果判定には一般的に RECIST が用いられている³⁰。

肝細胞癌に対するソラフェニブ療法では、腫瘍内部の血流低下を認めることが多く、RECIST による腫瘍径の変化を評価するだけではなく、腫瘍内の血流低下領域を評価する modified RECIST (mRECIST)³¹や Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL)³²などを用いることが提唱されてきている^{33,34}。腫瘍サイズが軽度増大しても腫瘍内部の血流が低下した領域が拡大している場合、治療効果ありと判断し、治療を継続する場合もある。ただし、これらの評価法は肝外病変で血流を評価できない場合や腎障害やアレルギーなどで造影剤を使用できない場合などは適応できない症例が存在するという問題点がある。また、どの程度の血流低下を有意と判断するかなど、客観性に欠ける点も今後の検討課題である。

今回の班調査症例のうち、上記3つの判定基準にて評価可能であった268例の抗腫瘍効果を図5に示す。今回の対象症例では、RECISTで安定(SD)と判定された症例をmRECISTおよびRECICLで評価すると、それぞれ12%、14%がCRまたはPRと判定された。RECISTでSDと判定された症例を、mRECISTで判定すると予後が層別化されたとする報告があるが³⁴、今回の班調査では層別化されなかった。

一方、mRECISTでPDと判定された症例の98%はRECISTでもPDと判定されており、RECICLでPDと判定された症例も95%はRECISTでPDと判定されていた。このことから、ソラフェニブ療法を継続するか否かのPDの判定にはどの判定基準を用いても概ね問題ないことが示唆された(図5)。

治療効果の予測は可能か

Recommendation

- 明らかな効果予測因子は確立されていないが、治療前のアルブミン値や腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II), 最大腫瘍径, Performance Status が効果予測因子となる可能性がある。
- 治療開始早期の腫瘍マーカーの変動が効果予測因子となることが示唆されている。
- 最大腫瘍径は治療成功期間に寄与する因子である可能性がある。

Scientific statement

ソラフェニブ治療例の検討から、腫瘍組織での ERK の高発現とソラフェニブの効果との関連が報告されている^{35,36}。また、治療前の血漿 HGF 低値, c-KIT 高値とソラフェニブの有効性との関連や血中のサイトカイン値が効果予測因子となること^{36,37}が示唆されている。しかし、これらはまだ十分確認された効果予測因子とはいえず、現在、前向きなソラフェニブの臨床試験において、バイオマーカーの検索が行われている。

今回の班調査では、効果予測因子として、治療開始前の患者背景 (年齢, 性別, BMI, Performance Status, 肝予備能, 前治療, 肝障害原因, 臨床検査値) や腫瘍因子 (肝内病変・肝外病変の有無, 肝内病変の個数, 最大腫瘍径, 脈管浸潤, Stage), ソラフェニブ療法の開始量などについて検討した (表 8)。その結果、腫瘍制御率が高い因子として、Performance Status が 0 (50% vs. 35%; $p=0.049$), 最大腫瘍径が 30mm 未満 (55% vs. 42%; $p<0.01$), 治療前 Alb 値が 3.5 g/dL 以上 (56% vs. 40%; $p<0.01$), AFP 値が 100 ng/mL 未満 (57% vs. 41%; $p<0.01$), PIVKA-II が 400mAU/mL 未満 (56% vs. 41%; $p<0.01$) が挙げられた。

治療開始前の因子ではないが、早期の腫瘍マーカーの変動が腫瘍の病勢を反映していることが報告されている。ソラフェニブを含む血管新生阻害薬による全身治療において、治療開始 2~4 週後の早期に AFP が 20%以上減少する症例では、それ以外の症例に比べ、奏効率、腫瘍制御率、生存期間で良好な治療成績が得られ、早期の効果予測因子として有用性が報告されている²⁴。同様の報告は国内からもなされているが²², PIVKA-II は逆に上昇する症例の方が、無増悪生存期間が長いとする報告がある²²。

今回の班調査でも、治療開始 1 ヶ月後の値を測定し得た症例につき検討したところ、AFP 値が治療前に比して低下した症例では、低下しなかった症例に比して有意に mRECIST で判定した奏効例が高率であった (AFP 低下例 25% vs. 上昇例 8%; $p<0.01$)。

また、治療成功期間に寄与する因子を検討したところ、単変量解析では、Performance Status, 肝予備能, 最大腫瘍径, 治療前 Alb 値, AFP 値が挙げられ、多変量解析で最大腫瘍径 30mm 未満 (HR 1.29; $p=0.037$) が抽出された (表 9)。

表 1 ソラフェニブ療法 臨床背景

	班調査 (n=388) (%)	開始量		開始時Child-Pugh	
		800mg開始 (n=264) (%)	減量開始 (n=124) (%)	A (n=276) (%)	B (n=83) (%)
年齢 (歳)					
中央値	71	69	74	71	69
範囲	33-89	33-88	44-89	33-89	41-85
≥75歳 (%)	33	27	47	32	33
性別 (%)					
男性	79	81	75	80	73
PS (%)					
0	87	87	86	89	80
1	12	11	13	11	16
2-3	1	2	1	<1	5
Child-Pugh分類 (%)					
A	76	75	80	100	0
B	23	24	20	0	100
C	1	1	0	0	0
HBs抗原 (%)					
陽性	21	24	17	22	19
HCV抗体 (%)					
陽性	59	57	62	57	64
前治療 (%)					
あり	91	88	97	91	89
切除	33	33	33	34	27
局所治療	51	48	56	53	46
TACE	78	76	80	78	75
動注化学療法	23	25	19	24	25
全身化学療法	17	19	13	17	14
肝内病変 (%)					
あり	92	90	94	91	98
最大腫瘍径 (mm)					
中央値	30	30.5	30	30	38
範囲	0-170	0-170	0-150	0-159	0-170
≥30mm (%)	53	53	55	51	65
肝内病変個数 (個)					
中央値	6	6	6.5	6	9
範囲	0-10以上	0-10以上	0-10以上	0-10以上	0-10以上
5個以上 (%)	56	58	55	57	63
高度脈管浸潤 (%)					
あり	22	23	19	19	33
肝外病変 (%)					
あり	48	54	36	48	51
リンパ節	20	24	12	19	27
肺	23	26	17	27	13
Stage (%)					
I	1	1	2	1	0
II	11	8	16	12	6
III	29	29	28	30	28
IVA	22	20	25	19	30
IVB	38	42	29	39	36
T-Bil (mg/dL)					
中央値	0.8	0.8	0.8	0.7	1.0
範囲	0-7.7	0.2-7.7	0-2.8	0.3-2.2	0-7.0
Alb (g/dL)					
中央値	3.5	3.5	3.5	3.6	3.1
範囲	1.7-4.8	1.7-4.8	2.3-4.8	2.8-4.8	1.7-3.7
AFP (ng/mL)					
中央値	180.1				
範囲	0.8-299800				
≥100ng/mL (%)	55				
PIVKA-II (mAU/mL)					
中央値	764				
範囲	8-731920				
≥400 mAU/mL	56				
導入状況 (%)					
入院	54	53	56	54	55
開始量 (%)					
800mg/日	68	100	0	69	73

表2 ソラフェニブ療法 治療効果比較

	班調査 (n=369)	開始量		開始時Child-Pugh	
		800mg開始 (n=257)	減量開始 (n=112)	A (n=267)	B (n=79)
全生存期間 (月)					
中央値	10.7	11.3	9.3	11.7	6.4
1年生存率 (%)	46.3	48.5	38.8	49.2	30.2
6ヵ月生存率 (%)	69.0	68.1	71.5	71.3	55.7
無増悪生存期間 (月)					
中央値	3.0	3.0	2.9	2.9	2.8
治療成功期間 (月)					
中央値	2.1	1.9	2.1	2.1	1.4

	班調査 (n=369) (%)	開始量		開始時Child-Pugh	
		800mg開始 (n=257) (%)	減量開始 (n=112) (%)	A (n=267) (%)	B (n=79) (%)
完全奏効	0.3	0.4	0	0.4	0
部分奏効	7	7	6	7	6
安定	41	42	39	41	37
増悪	40	40	40	42	42
奏効率	7	8	6	7	6
腫瘍制御率	49	50	46	48	43

表3 ソラフェニブ療法 副作用比較

副作用	班研究 (n=388)		出現日 中央値 (範囲)	開始量				開始時 Child-Pugh			
				800mg開始群 (n=264)		減量開始群 (n=124)		A (n=276)		B (n=83)	
	全(%)	G3/4(%)	全(%)	G3/4(%)	全(%)	G3/4(%)	全(%)	G3/4(%)	全(%)	G3/4(%)	
手足皮膚反応	49	10	12 (1-571)	53	12	43	6	51	10	42	14
下痢	35	4	16 (1-159)	36	3	35	5	39*	4	24	2
高血圧	31	10	10 (1-387)	31	11	30	9	34*	11	20	7
食欲不振	28	4	24 (1-441)	31*	5	19	2	27	3	30	12
皮疹・落屑	24	3	13 (2-389)	29*	5*	13	0	25	3	22	2
疲労	22	2	24 (1-197)	23	2	19	2	24	2	19	5
脱毛	19	-	46 (7-138)	23*	-	10	-	22*	-	8	-
悪心	9	1	13 (2-188)	10	1	5	0	8	0.4	10	2

CTC-AE v3.0
*: p < 0.05