

表4 ソラフェニブ療法 臨床検査値異常

臨床検査値	班研究 (n=388)		開始量				開始時 Child-Pugh			
	副作用発現率		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(%)
白血球減少	27	25	26	25	29	24	29	26	25	22
好中球減少	35	5	36	5	33	4	36	5	30	4
ヘモグロビン減少	28	8	31	8	23	6	30	8	21	5
血小板減少	55	43	55	10	43	10	51	9	55	10
PT-INR	16	0	16	0	15	0	19*		5	
AST上昇	58	21	57	23	59	16	57	20	62	26
ALT上昇	51	11	51	11	50	9	48	11	62*	12
ALP上昇	31	3	32	3	27	2	33	3	25	3
γ-GTP上昇	29	9	27	9	33	11	28	10	30	8
T.Bil上昇	49	9	48	8	52	11	47	8	58	14
Amylase上昇	48	15	48	16	46	13	49	14	45	19
Lipase上昇	67	37	68	38	64	36	71	39	56	31
Cre上昇	18	1	18	1	17	2	17	1	22	0
Na低下	32	11	35	12	26	9	29	10	47*	16
K低下	18	2	18	2	17	1	20	2	15	0
P低下	65	26	68	29	50	15	61	26	70	26
Alb低下	46	5	47	6	45	2	48	3	44	10*

CTC-AE v3.0

* : $p < 0.05$

表5 ソラフェニブ療法 治療終了理由

	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) (%)
腫瘍進展	59	62	63	63	55
有害事象 患者希望	23	28	16	24	19
肝予備能低下 全身状態悪化	6	4	12	4	12
その他 治療継続中	12	6	21	9	13

表6 TACE 不能・不応の定義

TACE不能の定義

1. 治療血管が荒廃し、栄養血管にカテーテル選択不能
2. 治療を繰り返し、Child-Pugh分類Cに肝機能が悪化
3. Vp3, Vp4症例
4. 巨大A-Pシャント症例

TACE不応の定義

- ① 肝内病変
 - (i) TACEを適切に施行したにもかかわらず直後(ただし、1ヵ月以後)の治療効果判定のCTにてリピオドール®の沈着が不良(50%以下)の場合が2回以上続く
 - (ii) TACE施行後直後(ただし、1ヵ月以後)の治療効果判定のCTにてすぐに新病変が多数出現する
場合が2回以上続く
- ② 脈管浸潤の出現
- ③ 遠隔転移の出現
- ④ 腫瘍マーカー TACE施行後直後にもかかわらず一過性の低下のみで上昇傾向が続く

表7 副作用対策の現況

副作用対策	対策あり	
	全体(%)	予防的(%)
皮膚科併診	18	1
ステロイド外用	35	3
皮膚軟化剤外用	71	60
降圧剤増量	22	0
整腸剤	15	0.5
止瀉薬	18	0.3
制吐剤	4	0.3

表8 ソラフェニブ療法 腫瘍制御に関わる因子解析(RECIST)

		n	腫瘍制御率 (%)	p値*
年齢	75歳以上	119	45	0.41
	75歳未満	250	50	
性別	男性	291	50	0.25
	女性	77	43	
ECOG-PS	0	320	50	0.049
	1-3	46	35	
Child-Pugh分類	A	267	48	0.44
	B	74	45	
前治療	あり	335	48	0.59
	なし	34	53	
HBs抗原	陽性	80	53	0.42
	陰性	289	47	
HCV抗体	陽性	215	42	0.26
	陰性	154	52	
肝内病変	あり	338	47	0.13
	なし	29	62	
肝内結節数	5個以上	210	45	0.10
	5個未満	157	54	
最大腫瘍径	30mm以上	193	42	0.015
	30mm未満	170	55	
高度脈管浸潤	あり	81	53	0.33
	なし	256	47	
肝外病変	あり	179	48	0.95
	なし	188	48	
Stage (肝癌取り扱い規約)	I - II	43	67	0.063
	III	103	46	
	IVA	78	44	
	IVB	140	48	
開始量	通常量	257	50	0.45
	減量	112	46	
治療前Alb値 (g/dL)	3.5以上	193	56	0.002
	3.5未満	172	40	
治療前AFP値 (ng/mL)	100以上	191	41	0.004
	100未満	148	57	
治療前PIVKA II 値 (mAU/mL)	400以上	188	41	0.007
	400未満	147	56	

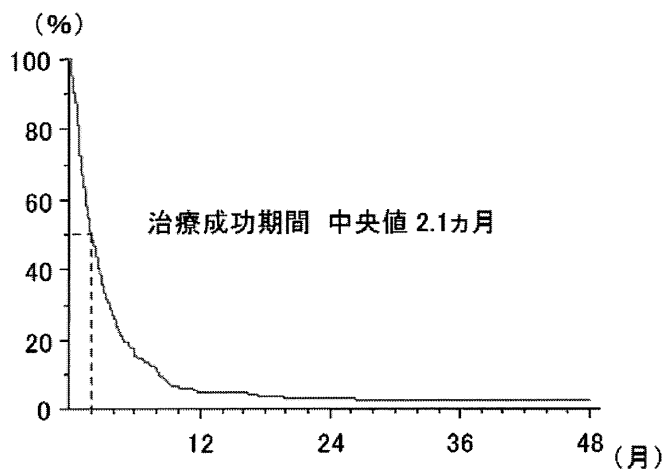
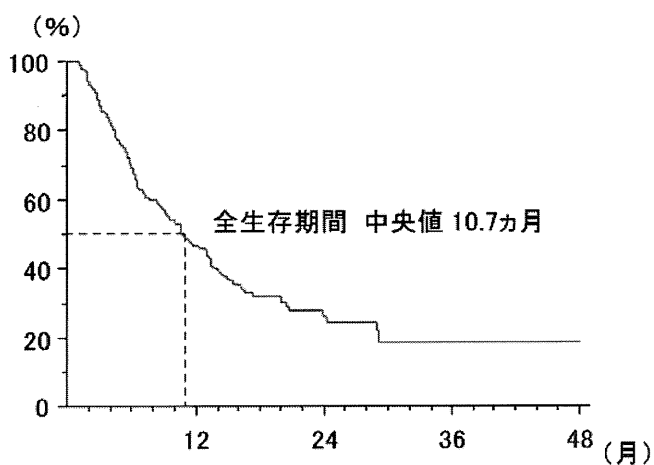
* χ^2 検定

表9 ソラフェニブ療法 治療成功期間に関わる因子解析

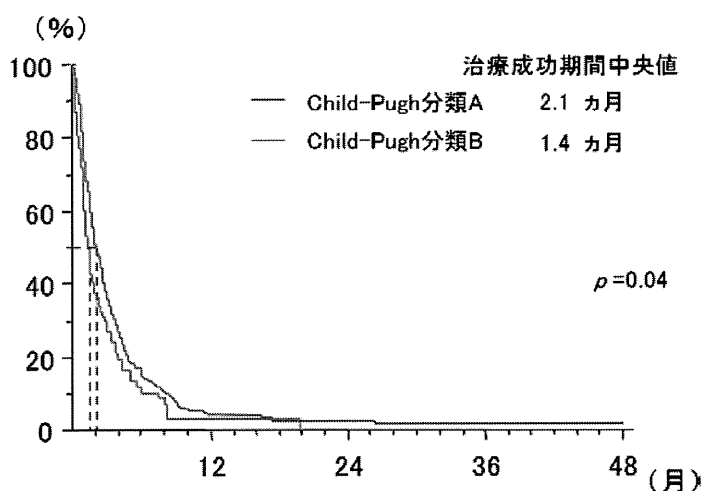
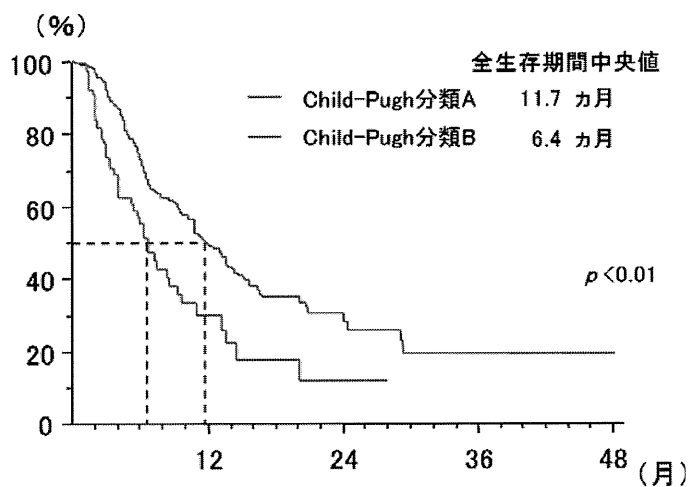
		n	治療成功期間 (月)	p値*
年齢	75歳以上	119	2.3	0.67
	75歳未満	250	1.9	
性別	男性	291	2.1	0.21
	女性	77	2.1	
ECOG-PS	0	320	2.1	<0.01
	1-3	46	1.2	
Child-Pugh分類	A	267	2.1	0.043
	B	74	1.4	
前治療	あり	335	2.1	0.49
	なし	34	2.2	
HBs抗原	陽性	80	2.1	0.45
	陰性	289	1.9	
HCV抗体	陽性	215	1.9	0.31
	陰性	154	2.3	
肝内病変	あり	338	1.9	0.06
	なし	29	3.5	
肝内結節数	5個以上	210	1.9	0.11
	5個未満	157	2.2	
最大腫瘍径	30mm以上	193	1.6	<0.01
	30mm未満	170	2.5	
高度脈管浸潤	あり	81	2.2	0.61
	なし	256	1.9	
肝外病変	あり	179	1.9	0.95
	なし	188	2.1	
Stage (肝癌取り扱い規約)	I - II	43	3	0.063
	III	103	1.8	
	IVA	78	2.1	
	IVB	140	1.8	
開始量	通常量	257	2.2	0.90
	減量	112	1.9	
治療前Alb値 (g/dL)	3.5以上	193	2.5	<0.01
	3.5未満	172	1.6	
治療前AFP値 (ng/mL)	100以上	191	1.7	0.016
	100未満	148	2.3	
治療前PIVKA II 値 (mAU/mL)	400以上	188	1.7	0.099
	400未満	147	2.6	

図1 ソラフェニブ療法 治療効果

A. 全生存期間 無再発生存期間



B. 開始時 Child-Pugh 分類別の全生存期間と治療成功期間



C. 開始時 Child-Pugh score 別の全生存期間

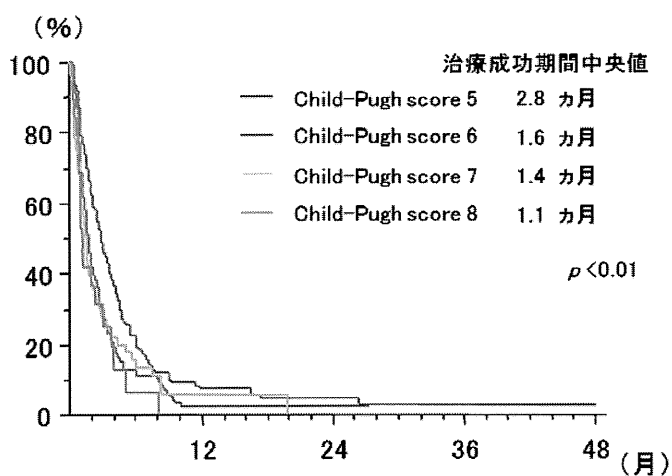
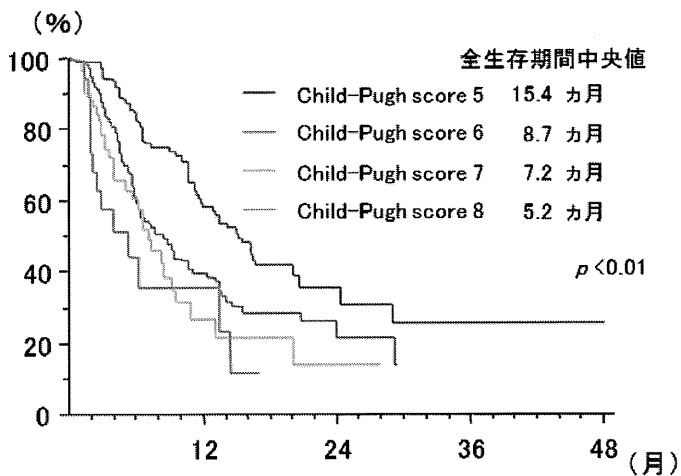


図2 ソラフェニブ療法 開始量別の全生存期間と治療成功期間

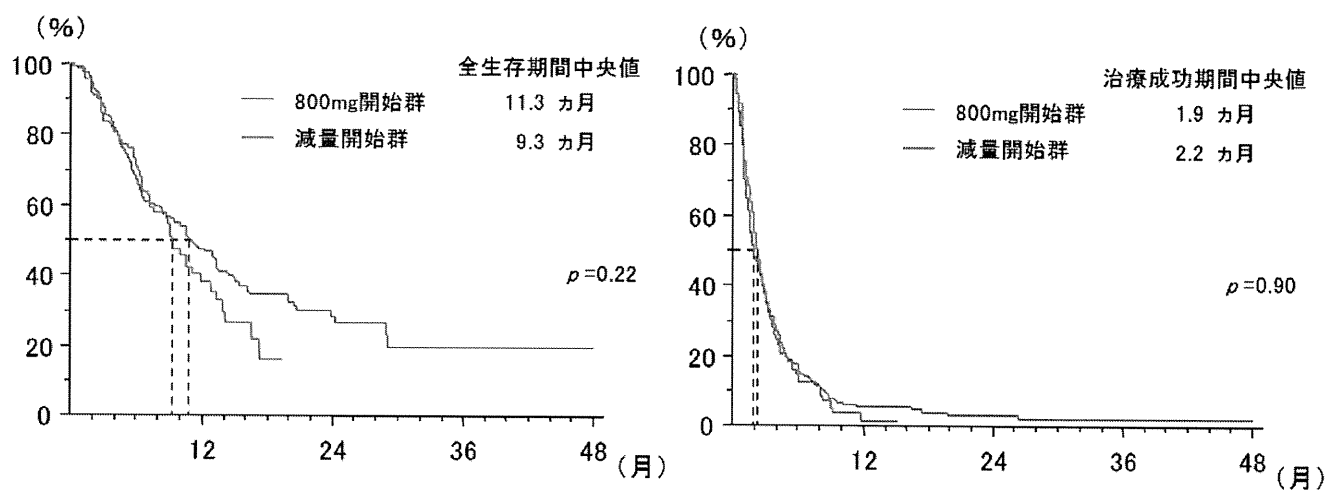


図3 ソラフェニブ療法 RECIST 効果別の全生存期間

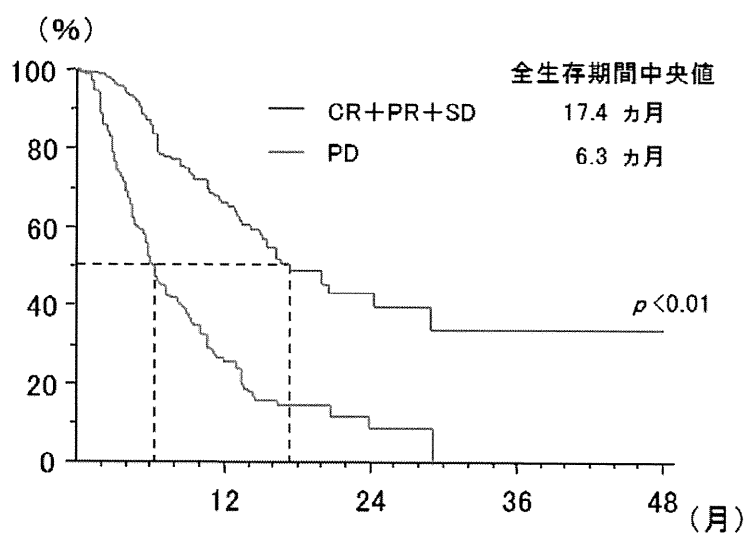
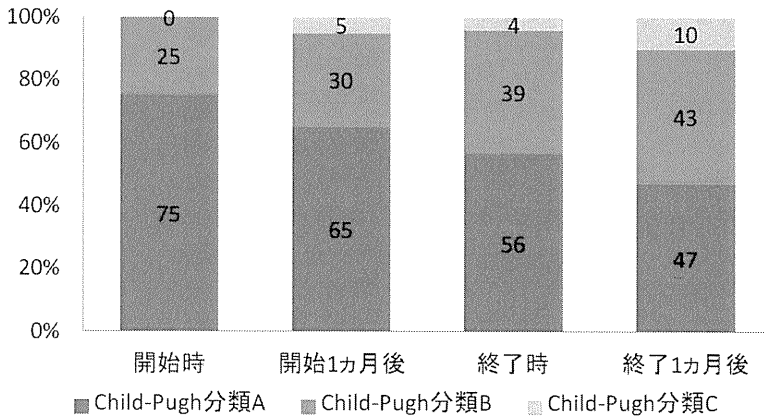


図4 治療開始後肝機能推移

A. Child-Pugh 分類の推移



B. 肝機能の推移

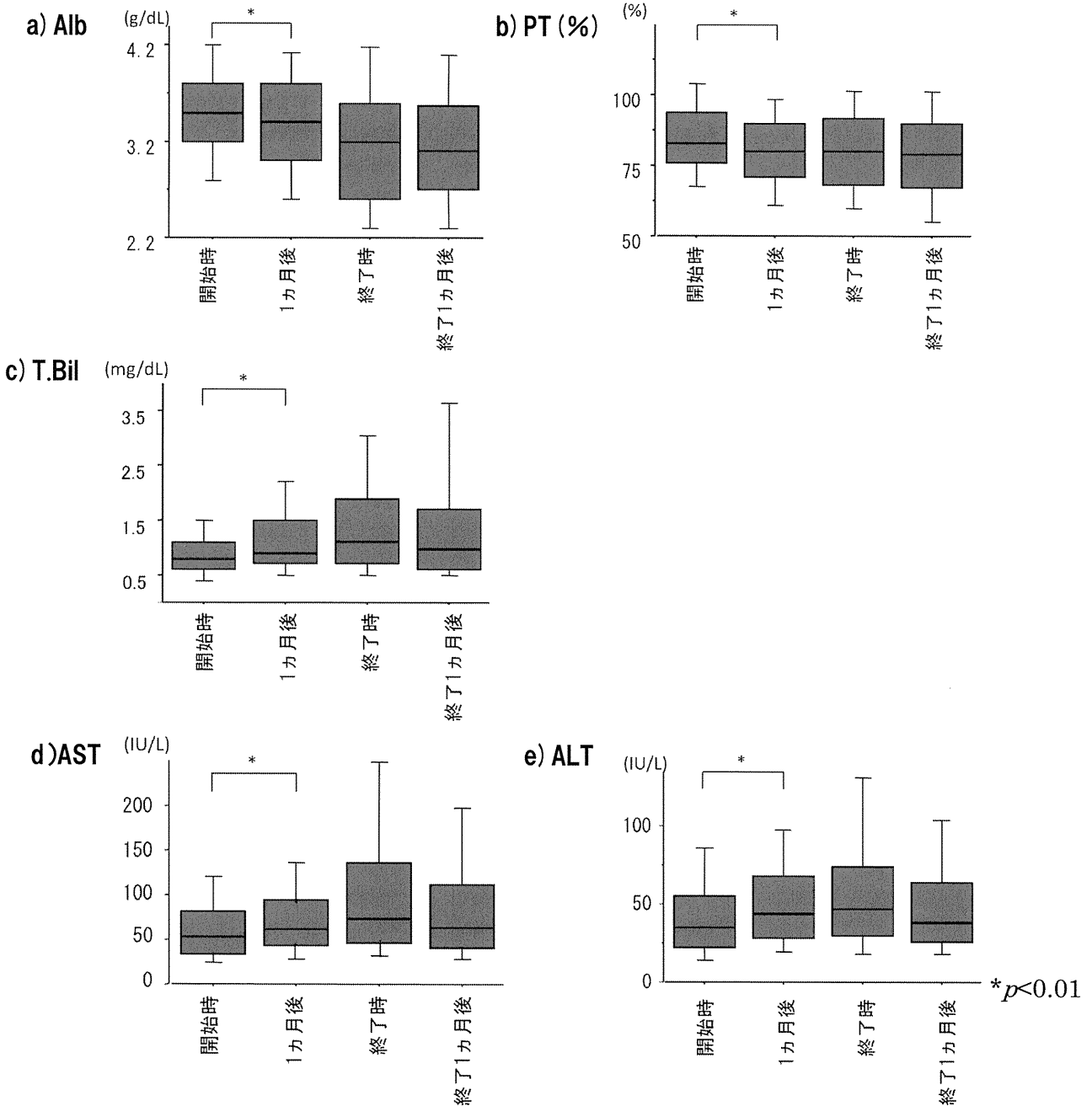


図5 ソラフェニブ療法各効果判定基準による抗腫瘍効果

		mRECIST			
		CR	PR	SD	PD
RECIST	CR	1	0	0	0
	PR	3	16	0	0
	SD	2	14	111	2
	PD	0	0	2	117

		RECICL			
		CR	PR	SD	PD
RECIST	CR	1	0	0	0
	PR	4	15	0	0
	SD	2	16	105	6
	PD	0	0	2	117

第 2 章 ミリプラチン

CQ1

ゼラチンスポンジ細片塞栓を併用する効果や副作用は

Recommendation

- ゼラチンスポンジ細片塞栓により奏効率の上昇が示唆される。
- 塞栓による副作用は、通常の TACE と変わらないと考えられる。

Scientific statement

肝動脈カテーテル療法を行う上で、一般的に塞栓物質を併用すると、その血流遮断効果から併用しない場合に比べ抗腫瘍効果が高まるとされ、多くの場合で塞栓物質を併用する方法が選択されている。しかしミリプラチンを用いた第 I 相試験、第 II 相試験ではミリプラチンと塞栓物質との併用は行われていない³⁸⁻⁴⁰。

少数例での検討報告では、塞栓物質の併用にて TE3+TE4 が 60.0-77.7%と、高い奏功率が得られるとの報告がある^{41, 42}。

今回の班調査では、1185 例中 991 例(83.6%)に塞栓物質が併用されていた。後ろ向き研究であり、塞栓物質併用例と未併用例の症例背景が異なるため単純な比較はできないが、TE3+TE4 で判定した抗腫瘍効果は、塞栓物質あり 52% と塞栓物質なし 33%に比較し高かった(図 1)。また、ミリプラチンを用いた肝動脈カテーテル療法の TE3/4 達成に寄与する独立因子を解析した検討では、塞栓物質の使用がリスク比 2.00 ($p = 0.002$)で挙げられた(表 1)。

最近、ミリプラチン用いて TACE を施行した 236 例の検討で、奏効率は 70.0%であり、奏効に寄与する因子として、臨床病期でステージ I または II が挙げられた⁴³。他に、ミリプラチンを用いた TACE を TAI と比較した検討では、TACE にて奏効率 57%と TAI の奏効率 33%と比較して有意に高く、奏効に寄与する因子として、AFP-L3 分画 10%以下、TACE 歴なし、1mm のゼラチンスポンジ細片にての塞栓ありが挙げられている⁴⁴。

班調査では、塞栓物質併用例では、塞栓後症候群と推測される発熱の頻度が高く、食欲不振が多かった。また臨床検査値では AST 上昇、ALT 上昇とアルブミン低下の頻度が高いものの、その他の副作用出現頻度に有意差は認めなかった(表 2)。

塞栓物質を併用した少数例のパイロット試験(臨床第 II 相試験)でも軽微な合併症は認めるものの、重篤な合併症は認めず⁴²、その他の少数例での検討でも重篤な合併症は認めなかったと報告されている⁴¹。最近ミリプラチンを用いた TACE と過去のシスプラチンを用いた TACE と比較した検討で、副作用出現率はミリプラチンを用いた TACE で有意に低く、画像上の治療効果は有意差がなかったと報告している⁴⁵。

現在、ミリプラチンを用いた TACE の第 III 相試験が進行中であり、その結果が塞栓物質併用の有効性を検討するうえで参考になるとと思われる。

CQ2

反復投与は安全か

Recommendation

- 血管障害（狭窄・閉塞・動脈-門脈シャントなどは）ほとんどみられず，反復投与は安全に施行できる。

Scientific statement

これまでのミリプラチン投与を行った国内第 I 相試験および国内第 II 相試験では，非血液学的毒性で血管損傷の報告はない^{39, 40}

塞栓物質を用いない肝動脈注入(transcatheter arterial infusion : TAI)にて，ミリプラチンとジノスタチン・スチマラマー（スマンクス®）と比較した無作為化比較第 II 相試験では，血管障害はジノスタチン・スチマラマー群 31 例中 48.4%にみられたが，ミリプラチン群では，73 例中 0%であった³⁸。ミリプラチン治療後 2-6 ヶ月後に再度血管造影を行った 9 例を検討した報告では，動脈狭窄，動脈閉塞，動脈門脈シャントはみられなかった⁴¹。また，エピルビシンとマイトマイシン C を用いた TACE とミリプラチンを用いた TAI と TACE を比較した検討では，動脈閉塞と動脈狭窄はエピルビシンとマイトマイシン C を用いた TACE で有意に多く，ミリプラチンを用いた TACE や TAI で少ないと報告されている⁴⁶。

今回の班研究調査でも，ミリプラチン投与治療回数は平均 1.7 回（1-6 回）で血管損傷の報告はなかった（表 3）。

このため，血管障害を来すことがなく安全に反復投与が可能であると考えられる。

反復投与により治療効果は向上するか**Recommendation**

- ミリプラチン初回投与で TE3(2)以上であれば効果は期待できる。
- ミリプラチン初回投与が塞栓しない TAI（リピオドリゼーションのみ）であれば、ゼラチン粒塞栓併用を試みる価値がある。

Scientific statement

ミリプラチンによる初回治療例でその治療効果が TE3 または TE2 以上の効果を認める場合は、反復投与することにより腫瘍制御が期待できる。

また単回投与と複数回投与を行った症例の副作用を比較すると二峰性発熱や嘔気、腹痛は単回投与例に多く、また臨床検査値においても γ -GTP の上昇とクレアチン上昇が単回投与に多かった。治療背景や塞栓範囲などの手技が異なる可能性もあり単純な比較はできないものの、複数回投与にて増加した合併症はみられなかったことより、反復して複数回投与しても安全性に問題がない可能性がある（表 4）。

また、初回投与が塞栓物質を用いないミリプラチンとリピオドールの肝動脈注入のみであった場合、先に示したように塞栓物質を用いた TACE が TAI に比較してより腫瘍効果が期待でき、副作用も通常の TACE と変わらないことより、ゼラチン粒などを用いた TACE を試みる価値があると考えられる。

ミリプラチンによる直接治療効果はどの程度か

Recommendation

- TAI（リピオドリゼーション）での奏効率（TE4+TE3）は33%、TACE（ゼラチン粒塞栓併用）では52%だが、腫瘍径・腫瘍個数などのほか、治療範囲・治療手技などによる差異が大きい。

Scientific statement

今回の班研究で解析した1219例の臨床背景を示す（表5）。Child-Pugh分類Aが62%、Bが35%、Cが3%であり、初回治療例が15%であった。また前治療歴のある症例の55%がTACE施行歴を有し、その施行回数は平均3.5回であった。

これらの症例全例の直接治療効果は、TE4 24%、TE3 25%、TE2 34%、TE1 17%で、TE4とTE3を併せた奏効率は49%であった（図2）。塞栓物質の有無別で検討すると、塞栓物質なし（TAI（リピオドリゼーション））では33%、塞栓物質あり（TACE（ゼラチン粒塞栓併用））では52%と塞栓物質ありで奏効率は高かった（図1）。主腫瘍径別では、10mm以下では64%、11～20mmでは53%、21～30mmでは48%、31mm以上では40%と腫瘍径が小さいほど奏効率は高く（図3）、腫瘍数別の検討では、単発で70%、2～3個で51%、4個以上で34%と腫瘍数が少ないほど奏効率は高かった（図4）。TACE施行歴別では、TACE施行歴のない場合68%、1～2回では52%、3回以上では36%とTACE施行回数が少ないほど奏効率は高かった（図5）。

実際の治療では、主腫瘍径、腫瘍個数や肝予備能、TACE施行歴を考え治療範囲などを決定することが多いため、これらの差異は治療手技による影響が大きいものと考えられる。

今回行った班調査では、ミリプラチンの副作用として発熱を主とする「塞栓後症候群」が約90%の症例にみられたが、以前からミリプラチンに特徴的といわれていた二峰性発熱は2.6%と比較的少なかった。また、嘔気・嘔吐の頻度はそれぞれ22.5%、8.1%と、他の白金製剤に比べて頻度は低かった（表6）。血液学的副作用は、白血球減少21.6%、血小板減少35.2%、好中球減少19.5%であった。本剤に特徴的といわれている好酸球増加も16.1%と比較的少なかった。肝機能異常は高頻度であり、AST上昇は62.7%、ALT上昇は56.7%の症例にみられ、治療開始後200 IU/L超を示すグレード3以上の頻度は、それぞれ25.3%、12.1%であった。T-bil.上昇も42.1%にみられ、正常値上限の3倍を超すグレード3以上の上昇も3.3%にみられた（表7）。

CQ5

治療効果に影響する投与方法があるか

Recommendation

- リピオドール中での濃度変更，水溶性造影剤との混和，緩徐注入，注入油滴小型化などの工夫がなされている。
- 体温程度へのミリプラチンサスペンションの軽度加温で粘稠性が改善するとの報告がある

Scientific statement

今回の班研究で検討した 1219 例のミリプラチンの投与方法は，治療回数は 1.7 回，ミリプラチン投与量は平均で 72.7mg であった。ミリプラチンの投与濃度については，通常使用濃度であるミリプラチン 60mg に対してリピオドール 3mL で投与していた症例は 68%，ミリプラチン 60mg に対してリピオドール 3.5mL と希釈して投与していた症例は 28%，ミリプラチン 105mg に対してリピオドール 3mL と濃縮して投与していた症例は 5% であった。これらの投与濃度については，症例によって使い分けている訳でなく，施設によって異なっていた。投与血管は，区域動脈からの投与が 41% と最も高く，次いで左右肝動脈 28%，亜区域動脈またはこれより末梢動脈からの投与は 27% であった。塞栓物質使用は 83.6% であった（表 2）。

これまで学会なども含めて治療効果を上げるために様々な工夫が行われている。塞栓物質の使用（TACE）は前述の通りであるが，他には，他の抗癌剤の同時使用，局所への大量使用，短期間内反復投与，超選択的局所投与などの報告がある。

血管内投与の際に，ミリプラチンとリピオドールの混和液の粘稠度が問題といわれることがあり，この場合体温程度の加温により粘稠度が改善するといわれている⁴⁷。

CQ6**ラジオ波焼灼療法の際、同時にミリプラチン投与を行うと焼灼範囲が大きくなるか****Recommendation**

- 大きくなる。ミリプラチンによる抗腫瘍効果よりも、リピオドールによる局所血流低下作用が焼灼域増大に寄与していると考えられる。

Scientific statement

肝動脈バルーンを閉塞することにより肝動脈血流を遮断しながらラジオ波焼灼療法を行うことで焼灼範囲が大きくなることが知られている⁴⁸。同じようにラジオ波焼灼療法を行う前にミリプラチン投与を行うことにより焼灼範囲の拡大がみられる。この作用はミリプラチンによる抗腫瘍効果よりもリピオドールによる投与局所の肝動脈血流低下作用によるものが考えられ、ミリプラチン特有のものではない可能性もあり、今後検討が必要である。

有効(TE4/3)となりやすいのはどのような症例か**Recommendation**

- 腫瘍の性状（小型）、塞栓併用、初回投与例などが直接治療効果に関連している。

Scientific statement

今回の班研究では、塞栓物質ありで、より TE3 と TE4 達成頻度は高く（図 1）、腫瘍径が小さいほど（図 3）、腫瘍個数が少ないほど（図 4）、TACE 初回治療でより TE3 と TE4 達成率は高かった。これらの結果から TE3 または TE4 達成に寄与する独立因子を検討した結果、塞栓物質あり、腫瘍個数（単発または 3 個以下）、過去の TACE 歴なしが挙げられた（表 1）。

ミリプラチンによる TACE を施行した症例での、ミリプラチン有効（TE3/4）達成に寄与する因子を検討した結果、過去の TACE 歴なし、AFP 200 ng/mL 未満、血小板数 10 万/mm³ 以上、年齢 70 歳以上が独立因子として挙げられた（表 8）。

最近報告されたミリプラチンにて TACE を施行した 236 例の検討では、奏効率は 70.0% であり、奏効に寄与する因子として、臨床病期でステージ I または II が挙げられた⁴³。同様にミリプラチンにて TACE を施行した 122 例の検討で、奏効に関わる因子として、前回 TACE 奏効例、腫瘍数単発、区域枝よりも末梢の動脈からの投与が挙げられたという報告もある⁴⁹。

長期治療効果・予後改善がみられるか**Recommendation**

- 長期の抗腫瘍効果持続・全生存率に関しては、まだ十分な成績が出ていない。

Scientific statement

今回の班研究でミリプラチンを投与した症例で生存期間が解析可能であった 1193 例の検討ではミリプラチン投与後の 6 ヶ月生存率は 91.1%，1 年生存率は 78.8%であった。

塞栓物質を用いない肝動脈注入(transcatheter arterial infusion：TAI)にて、ミリプラチンとジノスタチン・スチマラマー（スマンクス®）と比較した無作為化比較第 II 相試験では、2 年、3 年生存率はそれぞれ、ミリプラチン群で 75.9%，58.4%であり、ジノスタチン・スチマラマー群で 70.3%，48.7%であった³⁸。

最近、エピルビシンとマイトマイシン C を用いた TACE とミリプラチンを用いた TAI と TACE を比較した検討では、ミリプラチンを用いた TACE でより局所再発が多かったという報告がされ、その原因としてミリプラチンの血管障害性が少ないために塞栓した肝動脈が数日で再開通するため十分な阻血壊死効果を発揮できないためではないかと考察されている⁴⁶。

現在、ミリプラチンを用いた TACE の第 III 相試験が進行中であり、その結果が塞栓物質併用の有効性を検討するうえで参考になるとと思われる。

表1 ミリプラチン有効(TE3/4)達成に寄与する独立因子

要因	カテゴリー	リスク比	95%信頼限界	p値
塞栓物質	なし	1		0.002
	あり	2.00	1.30-3.09	
腫瘍個数	単発	1		0.006
	多発	0.60	0.41-0.86	
	3個以下	1		0.022
	4個以上	0.62	0.42-0.94	
過去のTAE歴	なし	1		<0.001
	あり	0.46	0.33-0.67	

ロジスティックモデル

表2 ミリプラチン投与 塞栓物質の有無別の副作用と臨床検査値異常

	塞栓物質あり	塞栓物質なし
	(%)	(%)
副作用		
発熱*	91.0	76.4
二峰性発熱	2.7	1.9
腹水*	1.1	3.7
肝不全*	0.2	2.8
下痢	0.9	0.0
嘔気	21.6	28.0
嘔吐	10.6	10.3
食欲不振*	33.1	23.1
疼痛	20.1	26.2
疲労	14.6	20.8
臨床検査値異常		
白血球減少	22.1	17.0
好中球減少	20.3	14.1
好酸球上昇($\geq 500/\text{mm}^3$)	17.0	9.5
貧血	31.7	36.4
血小板減少	34.8	39.4
AST増加*	63.9	53.5
ALT増加*	58.2	43.6
ビリルビン増加	42.1	41.6
γ -GTP増加	17.4	23.2
ALP増加	13.0	19.4
クレアチニン上昇	11.4	13.1
アルブミン低下*	45.6	30.6

*: p<0.05

表3 ミリプラチン投与 投与方法

		班研究 (n=1219)
		%
治療回数		
	平均	1.7
	範囲	1-6
ミリプラチン投与量 (mg)		
	平均	72.7
	範囲	9-158
ミリプラチン/リピオドールの使用法 (n=1160)		
	希釈使用*1	28
	通常使用*2	68
	濃縮使用*3	5
投与血管 (n=1160)		
	左右肝動脈	28
	区域動脈	41
	亜区域動脈またはこれより末梢動脈	27
	固有肝動脈	2
塞栓物質併用 (n=1185)		
	あり	83.6
	なし	16

*1: ミリプラチン60mgに対してリピオドール3.5mL

*2: ミリプラチン60mgに対してリピオドール3mL

*3: ミリプラチン105mgに対してリピオドール3mL

表4 ミリプラチン投与 単回投与と複数回投与の副作用と臨床検査値異常

	単回投与	複数回
副作用		
発熱	87.6	91.8
二峰性発熱*	3.8	1.0
腹水	1.5	1.3
肝不全	0.7	0.3
下痢	0.8	0.8
嘔気*	25.0	18.9
嘔吐	11.2	9.7
食欲不振	28.8	32.0
疼痛*	23.7	16.9
疲労*	14.6	20.8
臨床検査値異常		
白血球減少	21.0	22.1
好中球減少	20.3	18.7
好酸球上昇(≥500/mm ³)	15.5	17.0
貧血	34.4	29.3
血小板減少	37.6	31.8
AST増加	63.0	62.7
ALT増加	56.5	57.1
ビリルビン増加	40.9	43.8
γ-GTP増加*	20.8	14.8
ALP増加	14.8	12.4
クレアチニン上昇*	13.4	9.0
アルブミン低下	44.0	43.2

*: p<0.05

表5 ミリプラチン投与 臨床背景

		班研究 (n=1219)
		%
年齢(歳)		
	中央値	72
	範囲	33-110
性別		
	男性	64
Child-Pugh分類		
	A	62
	B	35
	C	3
HBs抗原		
	陽性	14.1
HCV抗体		
	陽性	80.4
前治療		
	あり	60
	切除	7.3
	局所療法	23
	TACE	55.1
	肝動注化学療法	2
	なし	15
	不明	25
前TACE施行回数		
	平均	3.5
	範囲	0-20
最大腫瘍径(mm)		
	平均	33.8
	範囲	5-173
Stage		
	I	11
	II	39
	III	31
	IVA/B	8
	不明	11