

—動脈門脈同時塞栓を目指して— 第47  
回日本肝癌研究会. 2011年7月29日、静岡  
26) 宮山士朗. 教育講演 TACEの最近の進  
歩. 第47回日本医学放射線学会秋季大会  
2011年10月22日、下関

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

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）  
分担研究報告書

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  
有効性と安全性に関する検討

今井 幸紀 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 准教授

**研究要旨：**肝細胞癌に対するミリプラチンの動注に、多孔性ゼラチン粒による塞栓を併用した肝動脈化学塞栓療法（TACE）の効果と安全性を検討した。対象は肝細胞癌441例で、肝癌病期はⅠ 60例、Ⅱ 167例、Ⅲ 188例、Ⅳ 26例。198例で効果判定が可能で、肝癌治療直接効果判定基準（TE）4が79例（39.9%）、TE3が58例（29.3%）、TE2が49例（24.7%）、TE1が12例（6.1%）。TE3以上が得られた例は、病期Ⅰ、Ⅱが85.3%に対して、Ⅲ、Ⅳは52.1%と有意に低率であった。初回治療例はTE3以上が77.4%であるのに対して、再治療例は59.8%と有意に低率であった。CTCAE grade 3以上の有害事象は、ASTないしALT上昇が98例（22.2%）で見られたが、いずれも一過性であり、その他の事象については稀であった。ミリプラチンを用いたTACEは安全性に関しては問題ないが、病期Ⅲ以上の進行例や再治療例では、抗腫瘍効果が十分でなかった。

A. 研究目的

肝細胞癌に対する肝動注療法の新規薬物として発売されたミリプラチンは、リピオドールに高い親和性のある脂溶性プラチナ製剤で、肝細胞癌に対するリピオドリゼーションの適応を取得している。同薬剤はリピオドリゼーション後に腫瘍局所へ長時間滞留し、全身循環への移行が少なく、しかも血管障害の発生がないと報告されていることから、肝動脈化学塞栓療法（TACE）に用いる抗がん剤として適している。しかしミリプラチンの動注に塞栓物質で塞栓を加えるTACEの有効性と安全性については、まだ明らかでない。当院でミリプラチンを用いた肝動脈化学塞栓療法を施行した症例をもとに、

同療法の有効性と安全性を検討した。

B. 研究方法

対象は肝細胞癌 441 例で、男性 301 例、女性 140 例。年齢は 48～91 歳（中央値 71 歳）であった。肝癌病期はⅠ 60 例、Ⅱ 167 例、Ⅲ 188 例、Ⅳ 26 例。肝予備能は Child-Pugh 分類 A 283 例、B 156 例、C 2 例であった。129 例では TACE は初回であった。209 例でミリプラチンの投与歴を有していた。腫瘍径に応じてミリプラチンを最高 120mg まで動注後、多孔性ゼラチン粒（1mm または 2mm）にて塞栓した。多発例では肝機能から可能と判断された範囲内で塞栓を行った。抗腫瘍効果は 1 ヶ月後の CT または MRI 所見から、肝癌治療直接効

果判定基準 (TE) に基づき判定した。ラジオ波焼灼術や肝切除術による追加治療を受けた例と、2 回目以降のミリプラチンによる TACE 施行例は、治療効果判定の対象から除いた。安全性については全症例を対象に、有害事象を CTCAE ver4.0 基準にて評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は埼玉医科大学病院 IRB の承認を得て行った。

### C. 研究結果

ミリプラチン投与量は 10~120mg (中央値 70mg) であった。198 例で治療効果判定が可能で、TE4 が 79 例 (39.9%) , TE3 が 58 例 (29.3%) , TE2 が 49 例 (24.7%) , TE1 が 12 例 (6.1%) 。TE3 以上が得られた例は、病期 I , II が 85.3% に対して、病期 III , IV は 52.1% と有意に低率であった ( $p < 0.001$ ) 。初回治療例は TE3 以上が 77.4% であるのに対して、再治療例は 59.8% と有意に低率であった ( $p < 0.01$ ) 。CTCAE grade 3 以上の有害事象は 102 例 (23.1%) で見られ、AST ないし ALT 上昇 98 例 (22.2%) , 食欲不振ないし悪心 2 例 (0.5%) , 好中球減少と発熱はそれぞれ 1 例だが、いずれも一過性であった。

### D. 考察

これまでの検討からはミリプラチンを用いた TACE は、安全性に関しては問題ないと考えられた。その有効性に関しては、病期が III 以上の進行例ないしは再治療の症例では、TE3 以上の効果が得られるのは半数程度で早期例に比して抗腫瘍効果は十分に

なかった。したがって、その有用性に関しては、他製剤を用いた TACE との比較検討が必要と考えられた。

### E. 結論

ミリプラチンを用いた TACE は安全性に関しては問題ないが、病期 III 以上の進行例や再治療例では、抗腫瘍効果が十分になかった。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Imai Y, Chikayama T, Nakazawa M, Watanabe K, Ando S, Mizuno Y, Yoshino K, Sugawara K, Hamaoka K, Fujimori K, Inao M, Nakayama N, Oka M, Nagoshi S, Mochida S, Usefulness of miriplatin as an anti-cancer agent for transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol, 2012 (in press)

#### 2. 学会発表

- 1) 近山琢、今井幸紀、打矢紘、平山和紀、山岡稔、中澤学、渡邊一弘、安藤さつき、吉野廉子、水野芳枝、菅原通子、中尾雅美、齊藤詠子、濱岡和宏、本谷大介、藤盛健二、稲生実枝、中山伸朗、名越澄子、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52回日本消化器病学会大会、横浜、2010年
- 2) 今井幸紀、近山琢、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、第97回日本消化器病学会総会、東京、2011年

- 3) 近山琢、今井幸紀、内田義人、藤井庸平、繁田貴博、打矢紘、平原和紀、山岡稔、中澤学、渡邊一弘、安藤さつき、吉野廉子、水野芳枝、菅原通子、濱岡和宏、本谷大介、藤盛健二、稲生実枝、中山伸朗、岡政志、名越澄子、持田智、肝細胞癌に対する白金製剤を用いた肝動注化学療法・肝動脈化学塞栓療法不応例に対しての薬剤変更による再治療の意義、第47回日本肝臓学会総会、東京、2011年
- 4) 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  
2010 年度版**

**平成22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23年1月12日第1版**

**平成23年2月3日第2版**

## 序

肝がんに対し、分子標的薬ソラフェニブが生存期間の有意な延長を示し、本邦でも 2009 年 5 月に切除不能な肝細胞癌に適応拡大となった。また、2010 年 1 月には、ミリプラチンが肝細胞癌に対するリピオドリゼーションに承認となった。さらに、有望な複数の新規抗がん剤の臨床試験が進行している。このように、肝がんの治療が大きく変化する時期であるが、これらの抗がん剤と従来の治療法の位置づけは不明であり、重篤な副作用も懸念される。

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」は、全体研究として、新規抗がん剤に対してその使用現状をより早く把握し、実際に治療に使用するためのガイドラインを作製することを目的と掲げている。

今回、肝がんの新規抗がん剤としてソラフェニブとミリプラチンについて、当班各研究施設内での使用成績をまとめ、さらに、発表されている論文、学会発表、企業からの報告などを参考にし、現時点でのこれらの薬剤の適正使用に関する見解をまとめ、ガイドラインという形にした。

なお、本ガイドラインは刻々変化するこれら新規抗がん剤の情報の中、より早く情報を提供することを目的に作製された暫定的なものであることに留意されたい。

2011 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，坂井田功，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

## 適応

### CQ1

#### ソラフェニブ療法の適応となる肝細胞癌患者はどのような症例か？

#### Recommendation

- ソラフェニブ療法の適応となる肝細胞癌患者は、外科的切除や局所療法、肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が不能または適応とならない、全身状態が良好で Child-Pugh 分類 A の患者である。
- 肝機能が低下した Child-Pugh 分類 B・C の症例での安全性と有効性は確立されていない。
- 肝細胞癌に対する切除や局所療法、TACE 後の補助化学療法としてのソラフェニブ療法の有用性は明らかではない。

#### 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が適応とならないまたは TACE 不応の症例を対象に行われた<sup>1)2)</sup>。

なお、TACE 不能・不応の定義は、日本肝臓学会から次のように定義されている<sup>3)</sup>。

#### 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 シェント症例

#### 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 ヶ月以後) 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 ヶ月以後) 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は 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



今回行った「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査では、91%と高率に前治療が行っており、29%の症例で肝動注化学療法が行われていた。その他の患者背景およびこれまでの臨床試験<sup>1)2)4)5)6)</sup>における患者背景の比較を表1に示す。

本邦における全例調査である副作用検討報告特定使用成績調査<sup>4</sup>では、2009年12月19日までに調査票が回収された777例の副作用の解析が行われ報告されている。777例のうち、投与後30日以内の死亡例51例を「早期死亡群」、61日以上生存の382例を「対照生存群」として臨床背景などを比較している。「早期死亡群」は、全身状態 Performance status (ECOG) が2以上の悪い症例が5.9%と「対照生存群」の0.5%と比較して多い傾向が示されており、全身状態不良例では慎重な経過観察が必要である。「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査では98%がPS 0-1であった。

肝機能に関しては、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、Child-Pugh分類Aの症例を対象としていた<sup>1,2</sup>。

今回行った「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査では評価可能例の81%がChild-Pugh分類Aであり、94%がChild-Pugh score 7点以下であった。Child-Pugh分類Aの症例とBの症例とで治療成績を比較したところ、腫瘍制御率に差はなかったが（腫瘍制御率46%vs 50%； $p=0.52$ ）、全生存期間はChild-Pugh分類Bの症例で劣っていた（生存期間中央値11.5ヵ月 vs 5.2ヵ月； $p<0.01$ ）。

本邦において行われた第I相試験ではChild-Pugh分類Bの症例においても、Child-Pugh分類Aの症例と比較して明らかな毒性の増強はみられなかった<sup>6</sup>。一方、特定使用成績調査では、「早期死亡群」は「対照生存群」に比較して肝予備能が悪かった<sup>4</sup>。

現在、本邦においてChild-Pugh分類Bを含む症例を対象としてソラフェニブ療法の第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症例に対する実臨床での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、Asia-Pacific, Europe, USA, Latin America, Japan の5つの地域の40ヵ国以上400施設以上から3000人以上の切除不能肝細胞癌症例を集積している<sup>7</sup>。その第1回目の中間解析が報告されており、Child-Pugh分類Bを含む511症例が検討された。グレード3または4の重篤な副作用は、Child-Pugh分類Aで31%、Bで38%にみられ、統計的な有意差を認めなかった。全グレードの副作用もChild-Pugh分類AとBで有意差はなかったと報告された<sup>8</sup>。今後の解析結果がChild-Pugh分類B症例の安全性に関する重要な情報を提供するものと期待されている。

本邦および韓国で行われたTACE後の補助化学療法としてソラフェニブ療法とプラセボを比較する第III相試験において、ソラフェニブを投与することの有用性は示されなかった<sup>9</sup>。また、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をプラセボと比較する第III相試験 (STORM 試験) が進行中である<sup>10</sup>。

「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査には補助化学療法として投与された症例は含まれていなかった。

# 投与方法

## CQ2

### ソラフェニブ療法の至適投与方法は？

#### Recommendation

- ソラフェニブ療法の標準投与方法は、1回 400mg を1日 2回投与（1日 800mg）である。
- ソラフェニブ療法と他の抗悪性腫瘍薬や肝動脈化学塞栓療法（TACE）との併用について安全性と有効性は確立していない。

#### 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<sup>1,2</sup>、減量投与での有効性は示されていない。高脂肪食がソラフェニブの血漿中濃度を低下させるとの報告があり、食事 1 時間前から食後 2 時間までの間は服用を避ける。

副作用による減量投与は上記試験では次のように行われている

1 段階減量	1 回 400mg	1 日 1 回投与
2 段階減量	1 回 400mg	隔日投与

今回行った「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査では 77%の症例では標準投与方法である 1 回 400mg の 1 日 2 回投与が行われ、21%の症例では減量して開始されていた。

標準投与方法である 1 日 800mg 投与で開始した群と減量投与で開始した群との比較では、治療期間（117 日 vs 81 日； $p=0.05$ ）、実投与日数（107 日 vs 78 日； $p=0.10$ ）に有意差を認めなかった。また、減量投与開始した群の 22%で増量されていた。1 日あたりの薬剤投与量（dose intensity；DI）は、標準投与方法群で 615mg、減量投与群で 387mg であった。

以上より、副作用や患者状態により減量投与で開始する場合はあり得るが、その有効性は示されていないことより、経過で副作用など問題なければ、標準投与方法である 1 回 400mg を 1 日 2 回投与（1 日 800mg）に増量を考えるべきである。

ソラフェニブ療法との併用療法に関しては、放射線療法<sup>11)12)</sup>、ドキソルビシン<sup>13</sup>やテガフル/ウラシル<sup>14</sup>、オクトレオチド<sup>15</sup>による全身化学療法との併用を検討した臨床第 I / II 相試験が報告されている。また、本邦において、低用量シスプラチン/フルオロウラシル肝動注化学療法（UMIN000004315）やシスプラチン肝動注化学療法（UMIN000001496）、S-1（UMIN000002418、UMIN000002590）との併用を検討する臨床試験が現在進行中である。したがって、ソラフェニブと他の抗悪性腫瘍薬との併用療法は、現在研究段階であり有効性は示されていない。

ソラフェニブ療法と局所療法との併用に関しては、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をプラセボと比較する第 III 相試験（STORM 試験）が進行中である<sup>10</sup>。肝動脈化学塞栓療法（TACE）との併用に関しては、本邦および韓国で行われた TACE 後の補助化学療法としてソラフェニブ療法とプラセボを比較する第 III 相試験において、ソラフェニブを投与することの有効性は示されなかった<sup>9</sup>。現在、本邦で TACE とソラフェニブの併用療法第 II 相試験（TACTICS）（UMIN 000004316）が進行中である。

### CQ3

## ソラフェニブの投与中止をいつどのように行うか？

### Recommendation

- 重篤な副作用を認めた場合は本剤を速やかに中止する。
- 画像診断や症状にて病状進行が確認された場合，投与の中止を検討する。

### Scientific statement

ソラフェニブ療法の有用性が示されたプラセボとのランダム化比較試験では，画像診断や症状にて病状進行が確認された場合，または重篤な副作用が認められた場合投与を中止していた<sup>1,2</sup>。

今回行った「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査では，ソラフェニブ療法を中止した185例の投与中止理由は，病状進行が63%，副作用中止が22%であった。またソラフェニブ療法中止後，60%の症例で後治療は行われていなかった。

病状進行後の継続投与に関する有効性・安全性のデータは現時点ではない。

# 副作用

## CQ4

### ソラフェニブ療法の副作用はどのようなものがあるか？

#### Recommendation

- ソラフェニブ療法では、ほぼ全症例で何らかの副作用が出現する。
- 副作用は多彩であり、中には死亡につながる重篤な副作用もある。それらの副作用について十分に熟知し、予防策を講じながら、慎重に経過観察し、早めに対応する必要がある。
- 副作用として頻度の高いものとして次のものが知られている。

- 
1. 手足皮膚反応
  2. 皮疹・落屑
  3. 下痢
  4. 食欲不振
  5. 高血圧
  6. 疲労
  7. 脱毛
  8. 悪心
- 

- 頻度は少ないものの、生命に危険を及ぼす重篤な合併症として、肝不全、間質性肺炎、消化管出血などがある。
- また、頻度の高い血液検査異常として次のものが知られている。

- 
1. 白血球減少
  2. 好中球減少
  3. ヘモグロビン減少
  4. 血小板減少
  5. 肝障害 (AST, ALT, ALP,  $\gamma$  GTP 上昇)
  6. T-Bil 上昇
  7. アミラーゼ上昇
  8. 電解質異常 (低 Na, 低 K, 低 Ca, 低 P)
  9. アルブミン低下
-

## 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<sup>1,2</sup>。

今回行った「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査では、副作用の発現率は 87%で、グレード 3 以上の副作用は 36%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<sup>2</sup>および特定使用成績調査<sup>16</sup>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 2）。

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最も変動の大きかった値とその検査日を調査した。そのため SHARP 試験<sup>1</sup>や特定使用成績調査<sup>16</sup>とは異なった頻度となった（表 3）。

臨床検査値の変動は、96%にみられ、グレード 3 以上のものは 64%にみられた。血球系減少は、これまでの報告に比較して頻度が高く、血小板減少 56%、白血球減少 43%、好中球減少 37%、ヘモグロビン減少 34%と続いた。

肝障害も頻度は高く、AST 上昇は 70%、ALT 上昇は 55%と 50%以上の症例にみられ、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%、15%と高かった。ALP および  $\gamma$ -GTP に関しても同様のことがみられた。T-Bil 上昇も 53%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 11%にみられた。

アミラーゼ上昇は 49%にみられ、正常値上限の 2 倍を超すグレード 3 以上の上昇は 12%にみられた。電解質異常では、血清ナトリウム低下が 50%に、血清カリウム低下が 25%にみられた。血清カルシウム低下と血清リン低下も 50%以上にみられたが、有効回答率は低かった。

血清アルブミン低下は、48%でみられ、2.0 g/dL より低下するグレード 3 以上の低下は 5%と少なかった。

これら副作用出現率を Child-Pugh 分類 A と分類 B を比較したところ、Child-Pugh 分類 A で 88%、Child-Pugh 分類 B で 83%であり有意差はみられなかった ( $p=0.53$ )。グレード 3 以上の副作用に関しても、それぞれ 35%、39%と有意差はみられなかった ( $p=0.76$ )。

さらに Child-Pugh 分類 A で Child-Pugh スコアが 5 点と 6 点についても同様に比較すると、副作用出現率はそれぞれ 89%、88%と有意差はなく ( $p>0.99$ )、グレード 3 以上の副作用の出現についても、いずれも 35%で有意差を認めなかった ( $p>0.99$ )。

同様に臨床検査値異常出現率についても、Child-Pugh 分類 A と分類 B でも有意差はなかった (Child-Pugh 分類 A 96%、Child-Pugh 分類 B 95%、 $p>0.99$ )。グレード 3 以上の臨床検査値異常も同様に、63%、66%と有意差はみられなかった。Child-Pugh 分類 A で Child-Pugh スコアが 5 点と 6 点についても同様に比較すると、97%、95%と有意差なく ( $p=0.80$ )、グレード 3 以上についても、58%、68%と Child-Pugh スコア 6 点で多かったが有意差はなかった ( $p=0.26$ )。

## ソラフェニブ療法の副作用対策をどのように行うか？

### Recommendation

- 手足皮膚反応や高血圧、肝障害など高頻度に発生する副作用については、予防対策と慎重な経過観察が必要である。
- ソラフェニブ療法は、治療開始後早期に副作用が多い。そのため、開始後 4 週間は週 1 回以上の採血と診察を行うなど慎重な経過観察が望ましい。

### Scientific statement

今回行った「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査では、副作用対策の現況について調査した（表 4）。皮膚軟化剤外用が 69%と最も多く行われており、ステロイド外用が 38%，皮膚科併診が 24%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 21%に増量されており、下痢対策として、整腸剤投与が 19%，止痢薬投与が 16%に行われていた。制吐剤の投与は 5%に行われていた。

今回の「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査では、検査値異常を含む副作用のほとんどは開始後 8 週までの早期に起こっていた。そのため導入早期の慎重な経過観察が重要である。バイエル薬品の「ネクサバル適正使用ガイド」<sup>17</sup>では、投与中に定期的あるいは必要に応じ行う検査として推奨が示されている（表 5）。患者教育では、導入早期に体調が悪くなった場合には休薬し、すぐに診察を受けるように教育することも副作用の重症化を予防するために重要である。

一般的な副作用対策として、重度の副作用を認めた場合は、すみやかに休薬または減量をし、回復した場合には治療再開または増量を考慮することも可能である。

次に代表的な副作用に対する予防と対策のポイントを挙げる。

#### ● 手足皮膚反応

**予防** 手足皮膚反応は、角化肥厚、皮膚硬結部に好発し、皮膚に対する圧迫・熱・摩擦などの物理的刺激が危険因子になるため、治療開始前に手足の観察を必ず行い、角質が肥厚した部位には角質処理を行い、物理的刺激を避けるように履物、入浴などの日常生活の指導を行う。治療開始 1～2 週間前から手足に尿素やサリチル酸を含む皮膚軟化剤を投与する<sup>17</sup>。

**対策** 紅斑などの疼痛のない軽微な皮膚変化の場合は、ステロイド外用薬にて対処し、ソラフェニブ治療を減量なく継続可能である。さらに水疱形成などの増悪があれば減量し、潰瘍や亀裂、疼痛などで日常生活に支障をきたす場合は休薬して、必要に応じ皮膚科専門医を受診する。休薬しても改善がみられれば、減量し再開可能である。再開後は経過をみて増量可能である。

## ● 肝障害, 肝不全, 肝性脳症

**予防** 重度の肝障害のある症例, 特に治療開始前の AST, ALT が 200 IU/L を超す症例に対しては投与を避ける.

**対策** 投与開始から 1 ヶ月間は週 1 回, 以後 3 ヶ月までは 2 週に 1 回, その後は 1 ヶ月に 1 回の頻度で診察および肝機能検査を行い, 慎重に経過観察する. 肝性脳症や腹水などの肝不全症状がみられた場合や AST, ALT の急激な上昇がみられた場合は, 減量, 休薬, 投与中止を考慮する. AST, ALT が上昇し 200 IU/L を超える場合や T-Bil が 3.0 mg/dL を超える場合はただちに休薬し, 外来または入院にて慎重な経過観察を行うことが推奨されている<sup>17</sup>. 回復後は減量にて再開可能であり, 経過をみて増量可能である.

## ● 下痢

**予防** 香辛料の強いものや脂肪分やカフェインの多いものの摂取を控える. 緩下剤や食物繊維サプリメントの摂取を控える.

**対策** 排便回数が 1 日 3 回までの増加の場合は, 整腸剤 (ビフィズス菌製剤散, タンニン酸アルブミンなど) や止痢剤 (ロペラミド, コlestチラミンなど) の投与を行い<sup>18</sup>, 脱水予防のため水分摂取を促す. 排便回数が 1 日 4 回以上の増加がみられた場合や脱水症状を認めた場合は, 減量, 休薬, 投与中止を考慮する. 脱水症状には, 補液などの全身管理を行う. 回復後は減量にて再開可能であり, 経過をみて増量可能である.

## ● 高血圧

**予防** 投与前に高血圧を認める場合は, 血圧が収縮期血圧 (SBP) 140 mmHg 以下, 拡張期血圧 (DBP) が 90 mmHg 以下にコントロールする.

**対策** 投与初期は治療日誌を用いるなど家庭血圧を測定してもらい, 慎重に経過観察する. 血圧上昇がみられた場合は, 降圧薬を投与または増量する. 降圧薬には, Ca 拮抗薬やアンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) が用いられることが多い. 通常は単剤より開始し, 降圧が不十分であれば他の種類の降圧薬を併用する. 治療にもかかわらず, SBP 180 mmHg 以上または DBP 110mmHg 以上の場合にはソラフェニブを休薬する. 回復後は減量にて再開可能であり, 経過をみて増量可能である.

## ● アミラーゼ上昇

**対策** 通常は一過性の上昇で治療を継続しても徐々に軽快する. しかし, 膵炎の報告があることから, 腹痛など膵炎を示唆する症状があらわれた場合や, 上昇が持続する場合は休薬し, dynamic CT などの画像検査を行い, 膵炎の有無を確認する<sup>17</sup>.

## ● 間質性肺炎

**対策** 呼吸困難や乾性咳嗽, 発熱など臨床症状, 身体所見で肺捻髪音や SpO<sub>2</sub> 低下がみられた場合は間質性肺炎を疑い直ちに投与を中止し, 呼吸器内科と相談の上すみやかに胸部 X 線や胸部 CT(HRCT)などの画像診断や KL-6 などの血液検査を行い診断し適切な対処をする<sup>17</sup>.



# 効果判定

CQ6

## ソラフェニブ療法の効果判定はいつ、どのように行うか？

### Recommendation

- ソラフェニブ投与の抗腫瘍効果は 4～6 週間投与を 1 サイクルとし、dynamic CT もしくは dynamic MRI にて画像診断を行い、腫瘍サイズを測定して評価するのが標準的である。
- ソラフェニブ投与による腫瘍内血流変化を認めることが多く、腫瘍サイズに加えて、腫瘍濃染部のサイズを測定して評価することも考慮する。
- AFP および PIVKA-II (DCP) の腫瘍マーカーも画像評価に合わせて 4～6 週ごとのサイクルで判定するのが標準的である。
- ソラフェニブ療法時には PIVKA-II (DCP) の上昇は病状進行によらない場合があり、効果判定の際には注意が必要である。
- 副作用による治療中断例でも腫瘍評価を考慮する。

### Scientific statement

ソラフェニブ療法の効果判定は有用性が示されたプラセボとのランダム化比較試験<sup>1)2)</sup>では画像的効果判定は 6 週ごとに行われていた。

今回行った「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査では、全生存期間中央値 10.8 ヶ月、6 ヶ月生存率 65%、1 年生存率 45%で、無増悪生存期間中央値は 2.1 ヶ月であった (図 1)。これまでの臨床試験<sup>1,2,5</sup>との比較を表 6 に示す。

ソラフェニブ治療では、腫瘍内部血流の低下を認めることが多く、従来の Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) による腫瘍サイズのみでの評価ではなく、腫瘍内の壊死領域を評価した治療効果判定である modified RECIST<sup>19</sup>や Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL)<sup>20</sup>等を用いることが最近提唱されてきている<sup>21,22</sup>。腫瘍サイズが軽度増大しても腫瘍内部血流の低下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。

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 PIVKA-II (DCP) 発現が誘導されると報告されており<sup>23</sup>、ソラフェニブ治療においては PIVKA-II (DCP) 上昇は肝細胞癌組織における虚血のサロゲートマーカーである可能性がある<sup>24</sup>。しかし、病状進展でも上昇を認める場合もあり、治療効果判定時に注意が必要である。

「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査データでも 20%の症例が効果判定未施行となっているが、副作用による治療中断例の中に、短期投与により抗腫瘍効果を認める症例もあり、治療中断例でも定期的腫瘍評価を考慮する。



**ソラフェニブはいつまで投与を継続するか？****Recommendation**

- ソラフェニブ投与は効果判定で明らかな病状進行と判断されるまで投与を継続することが望ましい
- 画像診断で明らかな病状進行が確認されない場合は、リスクとベネフィットを考慮して投与を継続する。
- 病状進行が確認された後の継続投与に関する有効性・安全性のデータは現時点ではない。

**Scientific statement**

「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査症例の 31%にソラフェニブ療法終了後、何らかの後治療が施行されていた。その内訳は肝動脈化学塞栓療法（TACE） 12%，全身化学療法 8%，肝動注化学療法 7%，放射線療法 4%，肝切除・局所療法が 2%であった。

「肝がんの新規治療法に関する研究」班調査症例本研究観察期間中、PD が確認された 165 例のうち、23 例（14%）に PD 確認後 1 ヶ月以上内服が継続されていた。これらの PD 確認後内服継続した症例と中止した症例とを比較したところ、全生存期間に有意差は認めず、現時点で PD が確認された後のソラフェニブ継続投与に関する有効性・安全性のデータはない。

# 効果予測因子

CQ8

ソラフェニブ療法の効果予測因子としてどのようなものがあるか？

## Recommendation

- ソラフェニブ療法の明らかな効果予測因子は確立されていないが、肝内病変の個数や治療前の腫瘍マーカー値（AFP、PIVKA-II（DCP））が効果予測因子となる可能性がある。

## Scientific statement

ソラフェニブ治療例のバイオマーカーの検討から、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が示唆されている<sup>25</sup>。また、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<sup>5,26</sup>。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、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。

最近、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<sup>27</sup>。

今回の「肝がんの新規治療法に関する研究」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、ECOG-PS、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、最大腫瘍径、脈管浸潤、Stage）について検討した結果、肝内病変が 5 個未満の症例では 5 個以上の症例と比較して腫瘍制御率が高い傾向があった（54% vs 40% ;  $p=0.058$ ）。その他、治療前 AFP 値が 10 ng/mL 未満の症例では、10 ng/mL 以上の症例と比較して腫瘍制御率が有意に高かった（68% vs 43% ;  $p=0.021$ ）。また、治療前の PIVKA-II (DCP) 値が 40 mAU/mL 未満の症例では 40 mAU/mL 以上の症例と比較して腫瘍制御率が高い傾向があった（60% vs 42% ;  $p=0.051$ ）（表 7）。

表1 ソラフェニブ療法 臨床背景

	班研究 (n=264)	特定使用 成績調査 <sup>4)</sup> (n=777)	SHARP 試験 <sup>1)16)</sup> (n=299)	Asia- Pacific 試験 <sup>2)</sup> (n=150)	Sorafenib phase II <sup>5)</sup> (n=137)
	%	%	%	%	%
年齢 (歳)					
中央値	70		64.9±11.2	51	69
範囲	33-87		(mean±SD)	23-86	28-86
性別					
男性	79		87	84.7	71
PS					
0	83	69.5	54	25.3	50
1	15	26.5	38	69.3	50
Child-Pugh分類					
A	81	88.2	95	97.3	72
B	19	9.9	5	2.7	28
HBs抗原					
陽性	20	24.6	19	70.7	17
HCV抗体					
陽性	62	52.2	29	10.7	48
前治療					
あり	91	91.2	49		
切除	31		19		
局所治療	47		15		
TACE	78		29		
動注化学療法	29				
高度脈管浸潤					
あり	18		36	36.0	
肝外病変					
あり	51	54.4	53	68.7	-
リンパ節	22	15.4	30	52	-
肺	26	30.6	22	30.7	-
最大腫瘍径(mm)	34				
範囲	7-170				
>=30mm	59				
Stage	*1	*2	*3	*3	*2
I	1	1.2			0
II	9	4.8			3
III	30	20.7	B: 18	B: NE	31
IVA	17	23	C: 82	C: 95.3	66
IVB	43	47.6			
T-Bil(mg/dL)					
中央値	0.8		0.7		
範囲	0-7.7		0.1-16.4		
Alb(g/dL)					
中央値	3.5		3.9		
範囲	1.7-4.8		2.7-5.3		
AFP(ng/mL)					
中央値	218		44.3		
範囲	0.8-252150		0-2080000		
>=10	84			77.3	76

\*1: 肝癌取り扱い規約分類, \*2: UICC分類, \*3: BCLC分類

表2 ソラフェニブ療法 副作用

副作用	班研究 (n=264)		特定使用成績調査 <sup>16)</sup> (n=777)		SHARP試験 <sup>1)16)</sup> (n=267)		Asian-Pacific試験 <sup>2)</sup> (n=149)	
	全(%)	G3/4(%)	全(%)	重篤(%)	全(%)	G3/4(%)	全(%)	G3/4(%)
手足皮膚反応	44	10	47.9	2.8	21.2	7.7	45.0	10.7
皮疹・落屑	31	5	20.7	3.1	15.8	1.0	21.1	0.7
下痢	32	5	21.9	1.4	39.1	8.4	25.5	6.0
食欲不振	27	4	13.8	1.9	13.8	0.3	12.8	0
高血圧	26	8	19.2	0.6	5.1	1.7	18.8	2.0
疲労	24	2	4.6	0.6	—	—	20.1	3.4
脱毛	15	0	11.4	—	13.8	—	24.8	—
悪心	10	1	4.0	0.3	11.1	0.3	11.4	0.7

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v3.0

表3 ソラフェニブ療法 臨床検査値異常

臨床検査値	班研究(n=264)		特定使用成績調査 <sup>16)</sup> (n=777)		SHARP試験 <sup>1)16)</sup> (n=297)	
	副作用発現率		全(%)	重篤(%)	全(%)	G3/4(%)
	全(%)	G3/4(%)				
白血球減少	43	8	1.9	0.3	0.3	0.3
好中球減少	37	6	0.9	0.2	—	—
ヘモグロビン減少	34	11	0.8	0.2	4.4	1.3
血小板減少	56	12	8.5	0.9	1.7	0.7
PT-INR	25	2	—	—	—	—
PT%減少	—	—	—	—	—	—
AST上昇	70	25	1.4	—	1.7	1.7
ALT上昇	55	15	0.9	0.2	0.7	0.7
ALP上昇	35	5	0.3	—	—	—
γGTP上昇	36	19	0.2	—	—	—
T.Bil上昇	53	11	2.6	0.2	0.7	—
Amylase上昇	49	12	4.2	—	—	—
Lipase上昇	78	37	3.7	—	1.3	—
BUN上昇	—	—	—	—	—	—
Cre上昇	23	2	—	—	—	—
Na低下	50	14	—	—	—	—
K低下	25	6	—	—	—	—
Ca低下	55	1	—	—	—	—
P低下	66	29	3.6	0.5	34.9	10.5
Alb低下	48	5	1.1	—	—	—

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v3.0