分子標的治療の副作用対策
Sorafenib の副作用とその対策

中山　雅志，新井　康之，西村　和郎
大阪府立成人病センター泌尿器科

SIDE EFFECTS OF SORAFENIB AND COUNTERMEASURES

Masashi Nakayama, Yasuyuki Arai and Kazuo Nishimura
The Department of Urology, Osaka Medial Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

Administration of more than 400 mg/day of sorafenib for 1 month prolonged progression-free survival (PFS) in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). This indicated that it is very important to prevent and manage side effects of sorafenib avoiding drug withdrawal or dose reduction. I mention the side effects of sorafenib and countermeasures in this review.

(Hinyokika Kiyo **58**: 635-637, 2012)

Key words: Renal cell carcinoma, Sorafenib, Adverse events

緒　　言

Sorafenib は，2008年にわが国で初めて腎細胞癌に対し臨床使用が可能となった分子標的治療薬である．当初，副作用が軽微であることを期待されていたが，予想に反して副作用による投与中止例も数多く認められた．十分な治療効果を得るためには，副作用対策をしっかりと行い，できるだけ減量や休薬せずに治療を行う事が大切である．市販後調査のデータも公表され，日本人における sorafenib の副作用も明らかになってきた．そこで，本稿では sorafenib の副作用およびその対策に関して論じてみたい．

なぜ副作用対策が大切か

河嶋らは大阪近隣の18施設における sorafenib の使用状況および治療成績を後方視的に調査した[1]．

全159名中，治療効果の評価が可能であった142例の解析結果では，CR が 1 例（0.7%），PR が 30 例（21.1%），SD が54例（36.6%）であり，全体の progression free survival（PFS）は 9 カ月，overall survival（OAS）は24.6カ月であった．Sorafenib 服用量に関する検討では，1 日当たりの平均服用量は投与開始時 735 mg/day であったが，1 カ月後には 415 mg/day となっていた（Table 1）．また，28.5%の患者が副作用のため投与中止となっており，投与中止までの内服期間の中央値は40.5日（3 ～504日）であった．投与中止または休薬の原因となった副作用は，市販後調査の報告とほぼ同様であった．

このような症例群における sorafenib 投与開始 1 カ月の推奨標準治療に対する実際の投与量の割合を示す relative dose intensity（RDI）を求めると71.3%であった．国内第Ⅱ相試験および市販後調査における投与開始 1 カ月の RDI はそれぞれ85.2，69.5%であり，ほぼ同様の結果であった．投与開始 1 カ月の RDI が 50%以上の群と50%未満の群で PFS を検討したところ，RDI が50%以上の群の PFS は10.5カ月であったが，RDI が未満の群の PFS は4.1カ月であり，RDI が50%以上の群の PFS が統計学的にも有意に良好で

Table 1. Sorafenib の 1 日平均服用量

	症例数（割合）							
	開始時	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後	4 カ月後	5 カ月後	6 カ月後	12カ月後
1 日服用量（mg）								
800	129（81.1%）	53（33.3%）	30（18.9%）	25（15.7%）	25（15.7%）	20（12.6%）	18（11.3%）	11（ 6.9%）
400-799	23（14.5%）	40（25.2%）	43（27.0%）	47（29.6%）	37（23.3%）	35（22.0%）	27（17.0%）	20（12.6%）
0-399	4（ 2.5%）	49（30.8%）	38（23.9%）	24（15.1%）	24（15.1%）	22（13.8%）	23（14.5%）	24（15.1%）
不明/中止	3（ 1.9%）	17（10.7%）	48（30.2%）	63（39.6%）	73（45.9%）	82（51.6%）	91（57.2%）	101（63.5%）
平均 dose（mg/day）	735 mg	415 mg	388 mg	426 mg	425 mg	407 mg	389 mg	334 mg

＊ 大阪近隣18施設の調査．

1．投与開始前の副作用に関する十分な説明
2．予防処置
3．副作用出現時の迅速な対応

Fig. 1．副作用による服薬コンプライアンス低下を防ぐために

あった（P＝0.002）．この結果は，sorafenib 投与開始後1カ月間の副作用をコントロールし，休薬や減量を少なくすることが，抗腫瘍効果の点からも重要であることを示している．

Sorafenib の導入

上述のように，副作用による服薬コンプライアンスの低下は，治療効果の減少につながる恐れがある．われわれは，sorafenib 導入時期の副作用対策が服薬コンプライアンスの維持にとって重要であると考えている．具体的には，副作用に対する投与開始前の十分な説明，予防処置，副作用出現時の迅速な対応である（Fig. 1）．

既知の副作用の出現に比べ未知の副作用の出現は，患者の服薬コンプライアンスの低下の原因となる．そこでわれわれの施設では，医師だけでなく，看護師からも sorafenib 使用前に副作用について十分な説明を行っている．また，手足症候群に対する予防処置は sorafenib 投与開始前より行っている．万が一，副作用が出現した場合でも，迅速な対応を取ることにより，患者の不安を軽減し，その後の服薬コンプライアンスの低下を防止する効果があると考えている．多くの副作用は投与開始後早期に出現するため，われわれの施設では sorafenib の導入は原則入院で行っている．

副作用とその対策

続いて，副作用とその対策に関して具体的に述べる．発症頻度や発症時期に関しては，ネクサバール錠200 mg 特定使用成績調査　第2回中間報告のデータ[2)]を用いている．

手足症候群

出現頻度は55%，重篤例は5.7%．発症時期のピークは開始後1～2週間である．手足症候群に関しては，予防が何より大切である．繰り返しとなるが，われわれの施設では刺激除去および保湿などの予防処置は sorafenib 投与開始前より行っている．

発　疹

出現頻度は23.3%，重篤例は6.6%．投与開始後1～2週間が発症のピークとなる．多くは一過性であるが，全身症状や粘膜症状を伴う場合は，多形紅斑や Stevens-Johnson 症候群の可能性があるため，速やかな投薬中止と皮膚科へのコンサルテーションが必要となる．

治療は顔面の発疹に対しては中強度のステロイド外用薬，四肢･体幹に対しては超強度のステロイド外用薬を使用する．それに加え，症状に応じてヘパリン類似物質軟膏，抗ヒスタミン剤内服となる．

高血圧

出現頻度は34.3%，重篤例は2.2%．多くは投与開始後8週間以内に発症する．われわれの施設では，投与開始前に十分な説明を行い，自宅で血圧測定をしてもらい，受診時に測定値を持参してもらっている．収縮期血圧が 140 mmHg 以上となった場合は，sorafenib の投与は継続しつつ，降圧剤の投薬を検討する．投薬はカルシウム拮抗薬を第一選択薬とし，第二選択薬として ARB や ACEI を考慮する．

われわれの施設では，2剤の投与が必要となった時点で循環器内科にコンサルトしている場合が多い．

膵酵素上昇

出現頻度は22.5%．投与開始後1～2週間で発症することが多く，膵炎となる頻度は0.5%と低い．2～3週間で回復することが多いため，出現しても投与は継続することが多い．

下　痢

出現頻度は19.1%，重篤例は1.4%．投与開始後，時期に関わらず出現するのが特徴である．短期間の休薬または止痢剤で対応している．

肝機能異常

出現頻度は15.8%，重篤例は5.9%．多くは投与開始後3カ月以内に出現するが，重症例の場合は2週間以内に出現する事が多い．海外の報告に比べ，日本人では出現頻度が高い．稀に重篤例に遭遇することがある．われわれも数例経験しているが，早急に専門医へコンサルトすることが大切である．

血小板減少

出現頻度は5.1%，重篤例は1.6%．Sunitinib に比べ，出現頻度は低いがやはり注意が必要な合併症である．投与開始後時期を問わず発現する．

出血性事象

出現頻度は9.5%，重篤例は5.8%．投与開始後，時期を問わず出現する．消化管出血，鼻出血，歯肉出血などの他，脳出血も報告されている．

脱　毛

出現頻度は17.4%，重篤例は0.1%．投与開始後3カ月以降も出現する事がある．治療中止により回復するが，回復まで約3カ月かかる．特に女性の患者さんには事前に説明しておくことが大切である．

虚血性心疾患･うっ血性心不全

虚血性心疾患の出現頻度は0.9%，うっ血性心不全の出現頻度は0.1%．うっ血性心不全は死亡例も報告されている．原因として，VEGF 阻害による血栓塞栓症増加や心筋障害などが考えられている．

嗄　声

出現頻度は1.3%，重篤例は0.7%．投与中止で改善する．

腎不全

出現頻度は1.3%，重篤例は0.7%．最近われわれも2例経験した．いずれも長期投与例であった．1例はsorafenib投与中止後も腎機能の改善を認めず，ステロイド投与にて腎機能が改善した．

ま　と　め

特定使用成績調査により，日本人におけるsorafenibの副作用について，出現頻度および発現時期が解ってきた．最近の研究報告により，sorafenibの治療効果を最大にするためには，副作用を上手にコントロールし，投与量を減らさずに治療を継続していくことが大切であることが示された．副作用による服薬コンプライアンスの低下を防ぐためには，副作用に対する予防処置や発症時の迅速な対応に加え，患者さんやその家族に副作用に関して十分な知識を得てもらうことが重要であると考える．

副作用の発現機序に関しては，不明な点が多い．今後副作用の発現機序が解明され，予防につながることが期待される．

本論文の要旨は第61回日本泌尿器科学会中部総会において報告した．

文　　献

1）Kawashima A, Takayama H, Arai Y, et al.: One-month relative dose intensity of not less than 50% predicts favorable progression-free survival in sorafenib therapy for advanced renal cell carcinoma in Japanese patients.　Eur J Cancer **47**: 1521–1526, 2011

2）ネクサバール錠200 mg特定使用成績調査　第2回中間報告（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）

(Received on June 26, 2012
Accepted on August 6, 2012)