

☆ 肝細胞癌レジメン

—手術およびRFAが適応外と判断された多発肝細胞癌の治療—

1. 肝障害度AまたはBでVp 3-4及びVv2-3以外の症例

①TAE：塞栓物質のみを肝動脈内に注入する方法.

②TACE：リピオドールと抗癌剤のエマルジョン注入（リピオドリゼーション）方法.

- ・ リピオドリゼーション単独治療よりリピオドリゼーション後ゼラチンスポンジによる塞栓治療の方が、有意に腫瘍壊死率が高い.
- ・ TACEでは抗癌剤は腫瘍内に2週間高濃度で停滞する.
- ・ リピオドールエマルジョンに使用される抗癌剤
エピルビシン、ネオカルチノスタチン(SMANCS)、ミリプラチン.

—レジメン1-SMANCS/Lipiodol

SMANCS/Lipiodol (1-6mg)によりまずchemolipiodolizationし、可能な限り、スポンゼルまたはゼルフフォームにてfeeding arteryを塞栓する.

—レジメン2-エピルビシン/ Lipiodol

エピルビシン（ファルモルビシン®粉末）30mgをリピオドール10mlでエマルジョンしてfeeding arteryから選択的に注入. その後ゼルフフォームで塞栓する

—レジメン3-ミリプラチン/ Lipiodol

ミリプラチン70mgを専用懸濁液で、濃度20mg/mlに調整し腫瘍血管に選択的に動注する. 腫瘍血管が懸濁液で満たされたら終了とし上限を1回6ml（ミリプラチンとして120mg）. 4週間以上の投与間隔をおく.

効果判定：一週間後単純CTとエコーと腫瘍マーカー、一カ月後の造影CTとエコーと腫瘍マーカーで次期TAEを考察する.

2. 肝障害度に関係なく、Vp 3-4及びVv2-3以外の症例

→FAITの適応

3. 肝障害度に関係なく、Vp 3-4及びVv2-3以外の症例でFAITのために転院不可能な症例

→肝動注療法（動注リザーバー留置し、外来で可能）

1. CBDCA（カルボプラチン：パラプラチン®）450mgを30分かけて週1回投与

2. 5-FU/CDDP（アイエーコール®）動注

判定：1クール終了毎に造影CTとエコーと腫瘍マーカーを行う.

4. 肝障害度C（非代償性）でVp 3-4及びVv2-3の症例

→肝不全の治療. 全身化学療法は施行しない方針.

—肝癌に対する動注療法—

① Low-dose FP療法変法

5-FUをeffector (key drug)、少量CDDPをmodulatorとしてリザーバーより併用投与する方法

＜投与方法＞CDDP10mg / 1時間および5-FU250mg / 5時間の5日間連続投与2日間休薬を4週間施行し1クールとし、これを反復する. しかしながらCDDPは腎障害作用を有し、低濃度(0.5mg/ml)・大容量のため注入時間を要し肝動注に適さないという問題もあったため、濃度依存性による殺細胞効果を高めかつ注入時間の短縮を図るべく、より高濃度(1.5mg/ml)・少容量に調節可能な微粉末化

CDDP製剤(動注用アイエーコール[®]、日本化薬)が肝動注用として開発された。従来のCDDPより腎障害作用も軽減されている。よって、当施設では5-FU併用、微粉末化シスプラチン製剤(アイエーコール[®])動注をLow-dose FP療法変法と名づけて施行している。

② 対象疾患：肝障害度A及びBのHCCで、血管侵襲(Vp3-4, Vv2-3)のもの。

③ 適応条件：75歳未満, T-Bil<2, AST/ALT<100, Cr<1.5, CCr>60, PS(0-1)。

④ 方法

薬剤	投与量	Day	1	3	5	...	8	10	12	...	15	17	19
シスプラチン	50-100 mg/body		↑	↑	↑		↑	↑	↑		↑	↑	↑
5FU	250mg/body		↑	↑	↑		↑	↑	↑		↑	↑	↑

CVリザーバー留置をする。

Day1:アイエーコール[®]50-100mg/body(1時間)+5-FU250mg/body(2時間)

Day3・5・8・10・12・15・17・19:5-FU250mg/body(3時間)

これを1クールとして2週間休薬し、計5クール。

治療前にアロキシ1V+生食100ml (or グラニセトロン1バック)+デカドロン8mg を投与。

(嘔気・嘔吐が強い時はイメンド125mgを30分前に内服, 80mgを2,3日目に内服)

(イメンド使用時はデカドロンを半量にする)

原則としてDay1・3・5は入院観察, Day8より外来通院治療。

2週間毎にリザーバーをヘパリン5000単位原液でフラッシュする。

⑤ 判定

1クール終了ごとに造影CTとエコーと腫瘍マーカーを施行する。

外来化学療法のポイント

i) 毎回、検温・血圧測定・尿の出ぐあい・症状の有無(食欲・嘔気など)を聞く。

ii) 前採血は1週間に一回(Drが指示)。

iii) アロキシ1V+生食100ml (or グラニセトロン1A)+デカドロン4~12mgを点滴(Nrs)。

IV) 終了後、ソルデム3A 200mlでルートをキープして(Nrs)から、リザーバーポート部にヒューバー針を穿刺(Dr)し動注開始する。

v) 1時間毎に血圧をチェック(Nrs)。

vi) 動注終了したらリザーバーポート部より抜針(Dr)、必要時には抜針前にヘパリン

5000単位原液でフラッシュする(Dr)。

vii) 最後に血圧測定(Nrs)。

ミリプラ、アイエーコール、スマンクス比較表（2010 年 12 月 16 日現在）

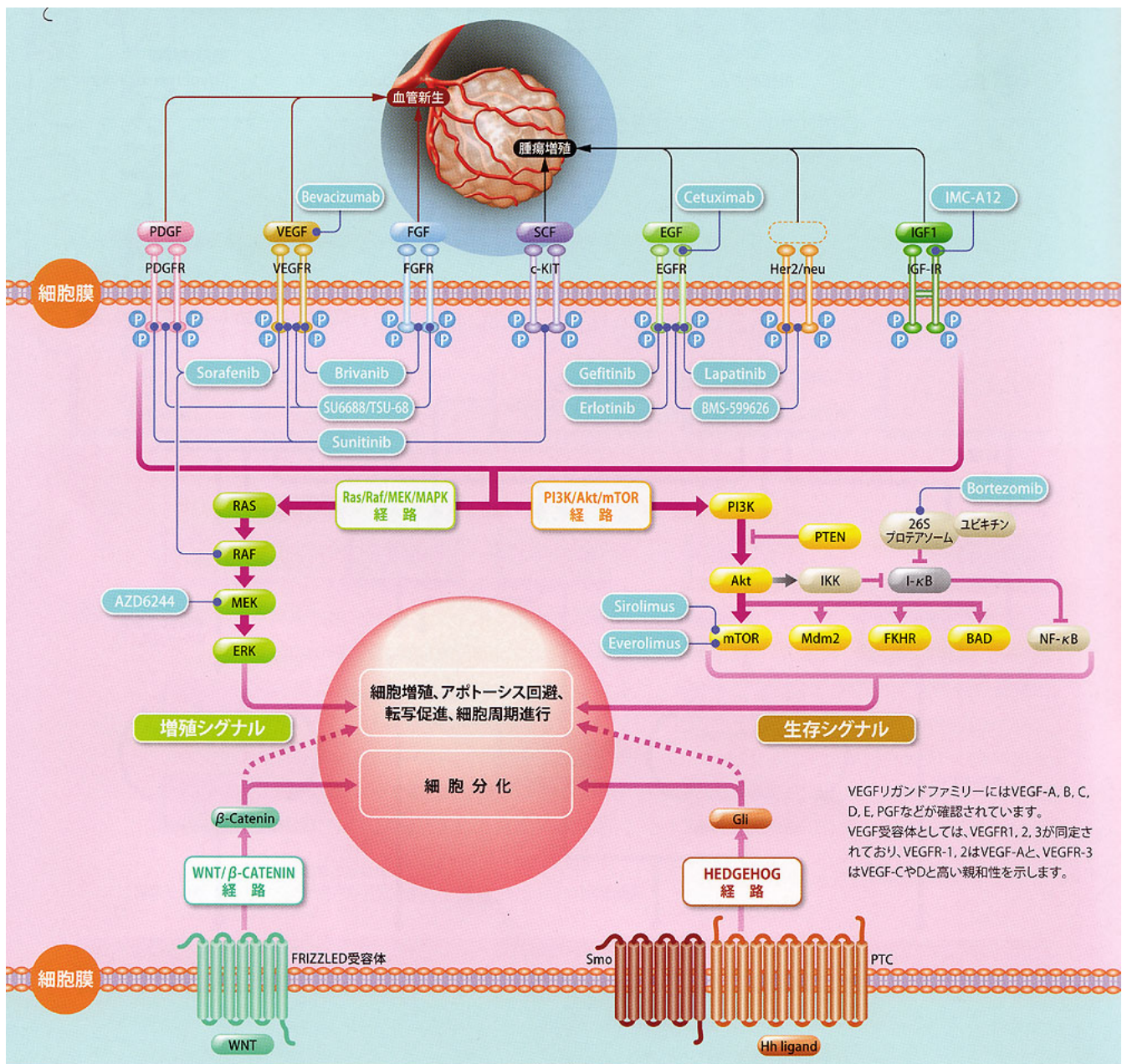
商品名	ミリプラ	アイエーコール	スマンクス
販売元	大日本住友製薬	日本化薬	アステラス製薬
一般名	ミリプラチン水和物	シスプラチン	ジノスタチン スチマラマー
薬価	70mg : 46,623 円 専用懸濁液 4ml : 351 円 (本剤専用懸濁液はリピオドールと同成分)	50mg : 46,013 円 100mg : 84,136 円 (リピオドール 10ml : 3,102 円)	4mg : 48,462 円 専用懸濁液 4ml : 344 円 6mg : 69,300 円 専用懸濁液 : 484 円 (本剤専用懸濁液はリピオドールと同成分)
特長	リピオドールとの懸濁性が良好なため 1. 懸濁操作が簡便 2. 腫瘍箇所にはリピオドールとともに滞留することから正常組織への悪影響が少ない 3. 血管障害、シャント形成などが起きない	肝臓に使用が可能となった初のプラチナ製剤	リピオドールとの懸濁が可能となった初の肝臓治療薬
適応	肝細胞癌におけるリピオドリゼーション	肝細胞癌	肝細胞癌
用法	本剤専用懸濁液に加えて肝動脈にカテーテルより投与	生理食塩水に加えて肝動脈にカテーテルより投与(リピオドールとの懸濁は適応外)	本剤専用懸濁液に加えて約3分間超音波照射を行った後、肝動脈にカテーテルより投与
リピオドールとの懸濁性	脂溶性であるため油であるリピオドールとの懸濁性は良好 混ぜて 20 秒ほど振るだけで懸濁が可能	水溶性のため油であるリピオドールとの懸濁は煩雑な操作が必要	脂溶性であり懸濁性はよいが 適応上超音波照射が必要とある
ハイドレーション	追加のハイドレーションは不要	1. 投与前に 1000～2000ml の輸液を 4 時間以上かけて投与 2. 投与時から投与終了後に 1500ml～3000ml の輸液を 6 時間以上かけて投与	追加のハイドレーションは不要
発熱	ほぼ全例に発現 <u>初回投与時には 7～10 日後に再度発熱が起きる可能性がある</u> <u>るので注意が必要</u>	ほぼ全例に発現	ほぼ全例に発現
その他	・生理食塩水には懸濁しづらい ・シスプラチンとは化学構造が異なるので交叉耐性を示さない		・血管の閉塞や狭小化などの血管障害、シャントの形成などが起こる点が使いつらい

＝分子標的薬による肝細胞癌治療＝

□はじめに

- ・ 分子標的治療薬とは、腫瘍の増殖・転移などに関連する特定の分子を標的とし、その機能を阻害して腫瘍の増大を抑制することで、抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。
- ・ 近年、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF)、上皮細胞増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) などを中心に多くの標的分子が確認され、その機能を阻害する治療薬が開発されている。
- ・ 肝細胞癌においては、Sorafenib (ネクサバル) が腎細胞癌に続いて保険適応となった。

＜肝細胞癌のシグナル伝達と分子標的治療薬の標的部位＞



Sorafenib (ネクサバル®) 療法

- [特徴]・Sorafenibは、細胞膜に存在する増殖因子受容体の血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 受容体や血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor: PDGF) 受容体を阻害し、さらに増殖因子受容体から伝えられたシグナルを核に伝える Ras/Raf/MEK/MAPK 経路も阻害するマルチターゲット型キナーゼ阻害剤の小分子化合物である。
- ・腫瘍における VEGF, PDGF による血管新生を抑制し、Ras/Raf/MEK/MAPK 経路による増殖シグナルを阻害して腫瘍の増殖を阻害する。

[適応]・切除不能な肝細胞癌

- (1) 局所療法 (PEIT, RFA, MCT, TAE/TACE, 放射線療法など) の適応となる肝細胞癌患者に対する有効性, 安全性は確立していない。
 - (2) 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における有効性, 安全性は確立していない。
 - (3) 肝細胞癌患者に使用する場合は、肝機能障害程度, 局所療法の適応の有無, 全身化学療法歴などについて「臨床成績」の結果に準じて適応選択をする。
- ・根治切除不能または転移性の腎細胞癌
- (1) サイトカイン製剤による治療歴のない切除不能または転移性の腎細胞癌に対する有効性, 安全性は確立していない。
 - (2) 術後補助化学療法における有効性, 安全性は確立していない。

[使用方法] 通常投与量	ネクサバル錠 (200mg)	1 回 400mg	1 日 2 回経口投与
1 段階減量	ネクサバル錠 (200mg)	1 回 400mg	1 日 1 回経口投与
2 段階減量	ネクサバル錠 (200mg)	1 回 400mg	隔日 経口投与

* 注意：高脂肪食と同時に服用すると吸収が約 30% 低下するため脂肪食摂取後の服用は避ける。したがって、食前 1 時間前あるいは食後 2 時間（空腹時）に服用する。

[治療効果]

- ・ SHARP 試験：602 人の Child A の未治療進行肝細胞癌患者を対象
Sorafenib 投与 (1 日 800mg) 群 (299 人) とプラセボ投与群 (303 人)
全生存期間中央値：sorafenib 群 10.7 ヶ月, プラセボ群 7.9 ヶ月
(ハザード比 0.69, $p=0.00058$; 死亡リスクを 31% 低下させる)
無増悪生存期間：sorafenib 群 5.5 ヶ月, プラセボ群 2.8 ヶ月
(ハザード比 0.58; 腫瘍増殖リスクを 42% 低下させる)
奏効率 7 例 (2%)
- ・ Asia-Pacific (AP) trial：226 人の Child A の全身治療歴のない進行肝細胞癌患者を対象
Sorafenib 投与 (1 日 800mg)
全生存期間中央値：sorafenib 群 6.5 ヶ月, プラセボ群 4.2 ヶ月 (ハザード比 0.68, $p=0.014$)
無増悪生存期間：sorafenib 群 2.8 ヶ月, プラセボ群 1.4 ヶ月 (ハザード比 0.57, $p<0.001$)

サブグループ解析結果：

- (1) 肉眼的脈管浸潤，肝外転移がない場合，PS が 0-2 の場合では Sorafenib 群がプラセボ群比較して有意に全生存期間の延長あり。
- (2) AST/ALT 値，AFP 値によらず全生存期間の延長傾向あり。
- (3) AST/ALT 値が正常値の 3 倍以上，AFP が 40 以上では有意に全生存期間の延長あり

[副作用]

- (1) 左心不全：12ヶ月以内に狭心症，心筋梗塞の既往がある患者，CABG を受けた患者，慢性心不全患者は慎重投与。服用前，服用中は定期的に ECG，胸部 XP，心エコーを行う。
- (2) 高血圧：17%に報告され，服用開始から最初の 6 週間では注意して血圧測定を行う。
- (3) 出血傾向：消化管出血，気道出血，鼻出血，脳出血など
8～15%で何らかの出血が起こる。消化管出血，創部出血に注意する必要がある，肺転移では腫瘍出血から血痰，喀血の危険性があるため慎重投与が必要。
- (4) 消化器症状：吐き気，嘔吐，胃痛，胸焼け，腹痛，下痢，便秘などまた，アミラーゼやリパーゼの上昇が報告されている。
- (5) 皮膚症状：皮膚乾燥，皮膚炎，発疹，水泡化，色素沈着が手掌，上下肢に出現（手足症候群）。爪周囲炎，口角炎，吹き出物（ざそう様発疹），脱毛，表皮剥離性皮膚炎，粘膜障害：口内炎，舌炎，味覚障害
- (6) 血栓症：下肢静脈血栓，肺梗塞。
- (7) 肝機能障害：AST/ALT 上昇，ビリルビン上昇，ALP 上昇など
- (8) 呼吸器症状：咳，呼吸苦，間質性肺障害
- (9) 急性腎不全
- (10) 血液毒性：白血球減少，リンパ球減少，好中球減少，血小板減少，貧血。
- (11) その他：倦怠感，食欲不振，無気力感，鬱状態，浮腫，頭痛，関節痛，筋肉痛，腰痛

[相互作用]

Sorafenib(ネクサバル)は CYP3A4 による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素 (UGT1A9) によるグルクロン酸抱合により代謝され，また，CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, UGT1A1, UGT1A9 に対する阻害作用があり，これらで代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性があり注意が必要。

併用注意薬剤：イリノテカン，フェニトイン，フェノバルビタール，カルマバゼピン，デキサメサゾン，ワーファリン，ドセタキセル，ドキソルビシン。

[文献]

- (1)Llovet JM,et al. ; Hepatolgy 48:1312-1327,2008
- (2)Tanaka S,et al. : Cancer Sci. 100:1-8,2009

Lenvatinib (レンビマ) 療法

[適応] 全身化学療法歴を有さない進行または切除不能な肝細胞癌（一次治療）

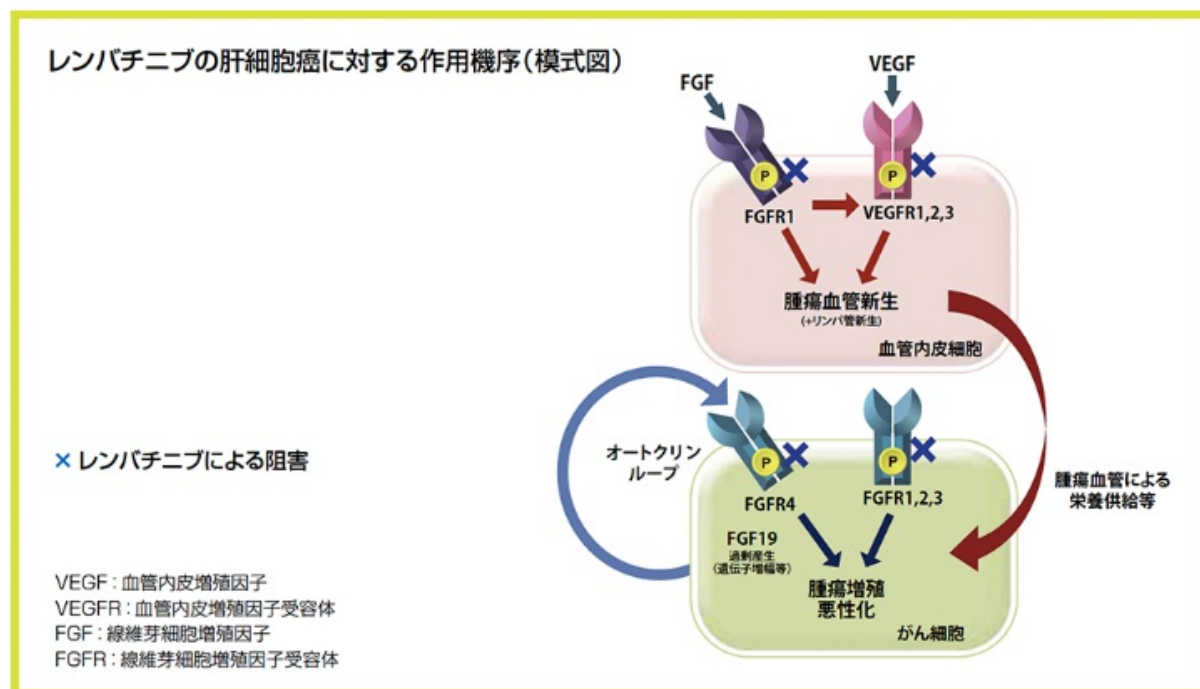
[投与方法]

体重 60kg 未満の場合：8mg/回、1日1回 経口投与

体重 60kg 以上の場合：12mg/回、1日1回 経口投与

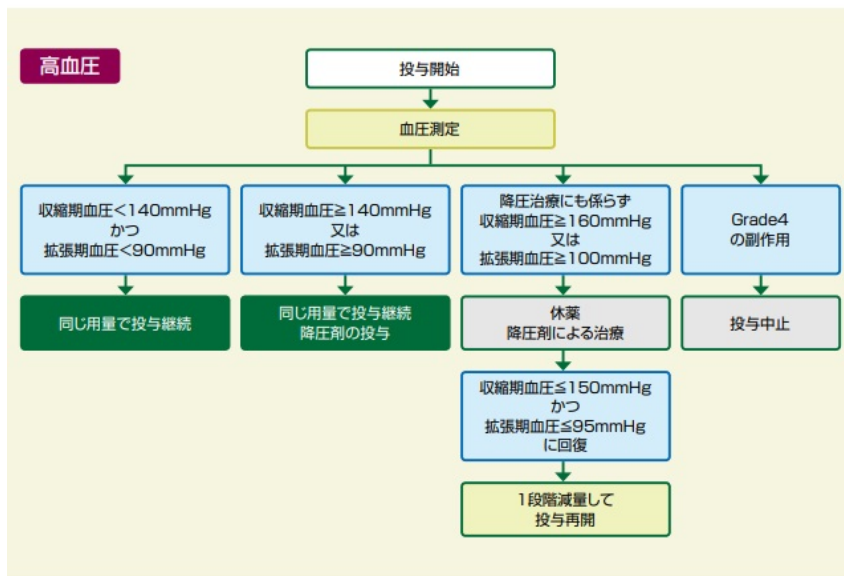
[特徴]

- 肝細胞癌は、腫瘍血管網が発達した典型的な多血性腫瘍であることから、VEGF（血管内皮細胞増殖因子：vascular endothelial growth factor）およびFGF（繊維芽細胞増殖因子：fibroblast growth factors）誘導性の血管新生が重要な役割を果たしていると考えられている。
- 肝細胞癌はFGFR1～4を発現しており、FGFRシグナルの亢進が癌細胞の悪性化や予後不良に関連することが示唆されている。特にFGF19を過剰産生する肝細胞癌においては、FGF19と対応する受容体FGFR4のオートクリンループ（細胞が産生し分泌した物質がその細胞自身に作用を及ぼすこと）によるFGFRシグナルの亢進が報告されている。
- そのため、VEGFR及びFGFRの阻害による血管新生阻害に加えて、肝細胞癌の悪性化にかかわるFGFRを阻害することで、肝細胞癌に対する抗腫瘍効果を発揮すると考えらる。
- レンバチニブは、VEGFR1～3やFGFR1～4などの受容体チロシンキナーゼに対する選択的な阻害活性を有しており、腫瘍血管新生や悪性化を阻害することにより、肝細胞癌に対する治療効果が期待される。

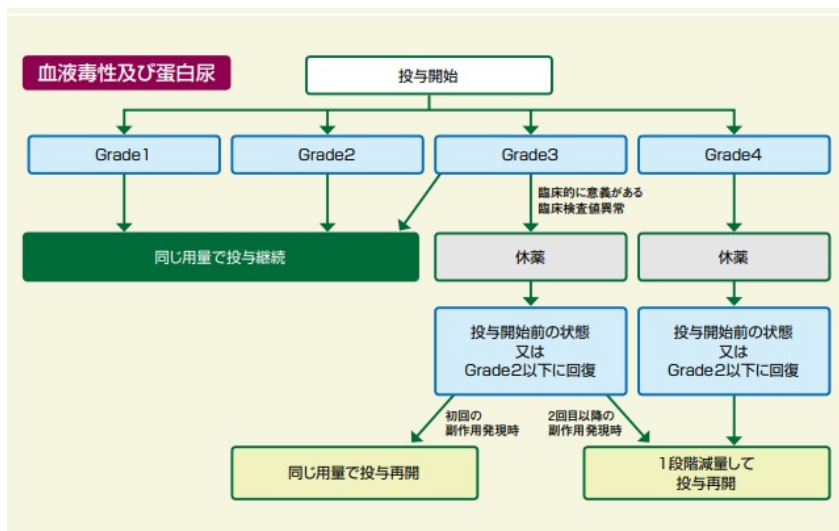


[減量・中止基準]

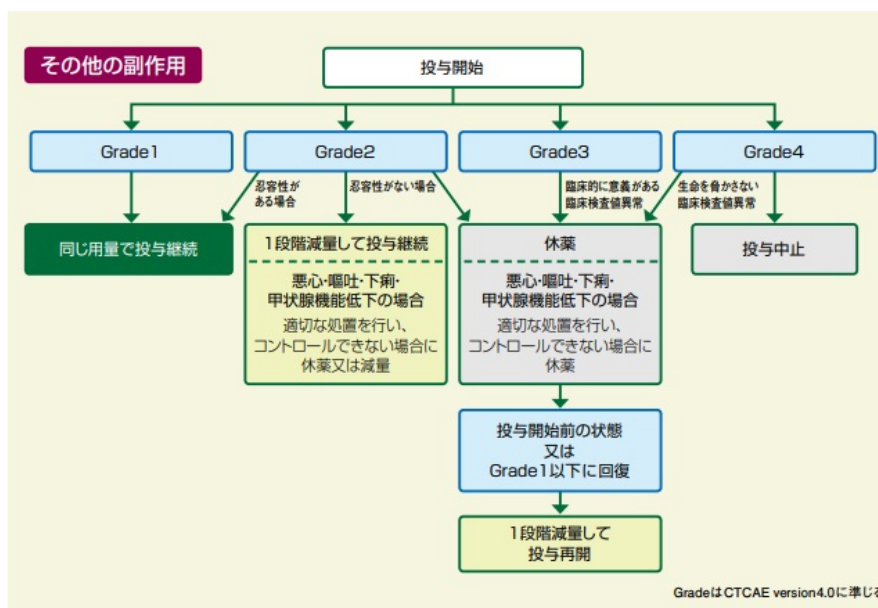
- 高血圧に対する対応



➤ 血液毒性及び蛋白尿に対する対応



➤ その他の有害事象に対する対応



[減量段階基準]

開始用量	1回12mg/1日	1回8mg/1日
1段階減量	1回8mg/1日	1回4mg/1日
2段階減量	1回4mg/1日	1回4mg/隔日
3段階減量	1回4mg/隔日	投与中止

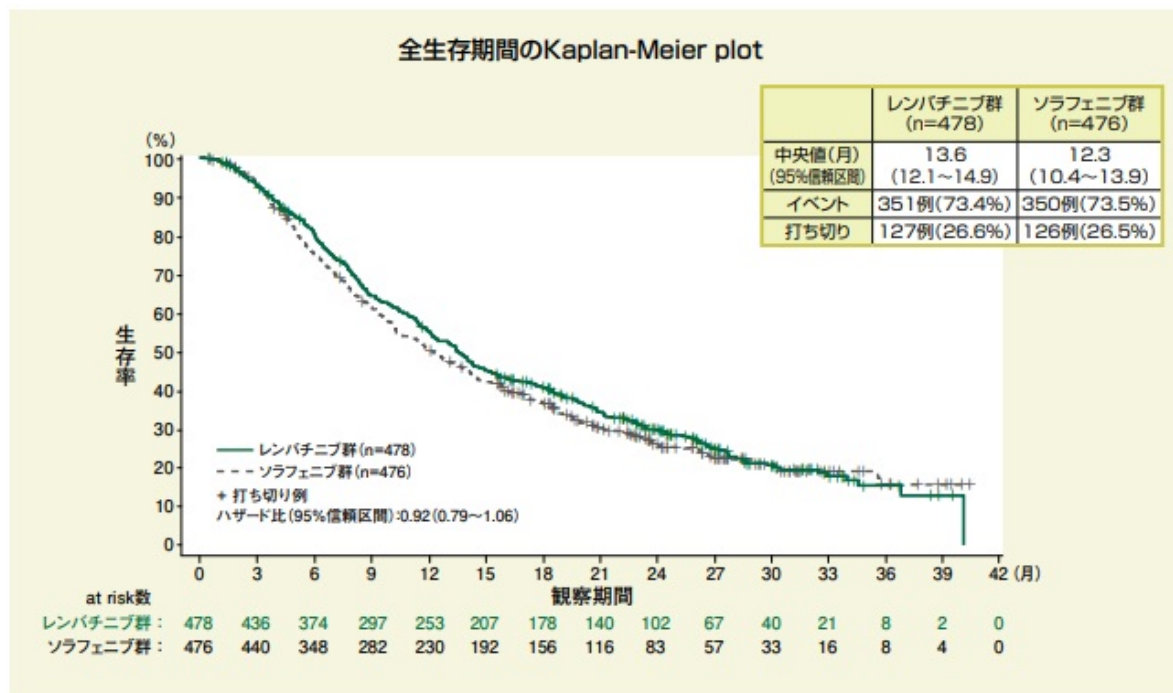
[検査スケジュール]

参考 国際共同第Ⅲ相試験(304試験, REFLECT)における主な検査スケジュール

[illegible]

[治療成績] 304 試験、REFLECT 試験¹⁾

	レンパチニブ群	ソラフェニブ群
症例数	478	476
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	13.6 (12.1~14.9)	12.3 (10.4~13.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.92 (0.79~1.06)	



[副作用] 304試験、REFLECT試験¹⁾

主な副作用(全体又は日本人集団のいずれかにおいて発現率10%以上、安全性解析対象集団)

	全体集団(n=476)		日本人集団(n=81)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
いずれかの副作用	447(93.9)	271(56.9)	81(100)	51(63.0)
高血圧	189(39.7)	105(22.1)	40(49.4)	26(32.1)
下痢	143(30.0)	20(4.2)	30(37.0)	3(3.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	126(26.5)	14(2.9)	42(51.9)	6(7.4)
食欲減退	122(25.6)	16(3.4)	39(48.1)	6(7.4)
蛋白尿	114(23.9)	27(5.7)	37(45.7)	7(8.6)
疲労	111(23.3)	10(2.1)	12(14.8)	0
発声障害	104(21.8)	0	35(43.2)	0
体重減少	86(18.1)	19(4.0)	16(19.8)	4(4.9)
甲状腺機能低下症	72(15.1)	0	33(40.7)	0
血小板数減少	66(13.9)	21(4.4)	23(28.4)	6(7.4)
悪心	64(13.4)	2(0.4)	12(14.8)	0
口内炎	43(9.0)	1(0.2)	14(17.3)	0
好中球数減少	38(8.0)	13(2.7)	10(12.3)	5(6.2)
腹水	31(6.5)	7(1.5)	12(14.8)	2(2.5)
末梢性浮腫	31(6.5)	1(0.2)	18(22.2)	1(1.2)
倦怠感	21(4.4)	0	15(18.5)	0
低アルブミン血症	21(4.4)	2(0.4)	13(16.0)	2(2.5)
味覚異常	19(4.0)	0	10(12.3)	0

その他：

出血、血栓症、肝障害、急性胆嚢炎、消化管穿孔、瘻孔形成、気胸、可逆性後白質脳症候群、心臓障害、手足症候群、骨髄抑制、低カルシウム血症、創傷治癒遅延、間質性肺疾患、

[文献]

(1) Kudo M et al.: Lancet 391:1163-1173, 2018

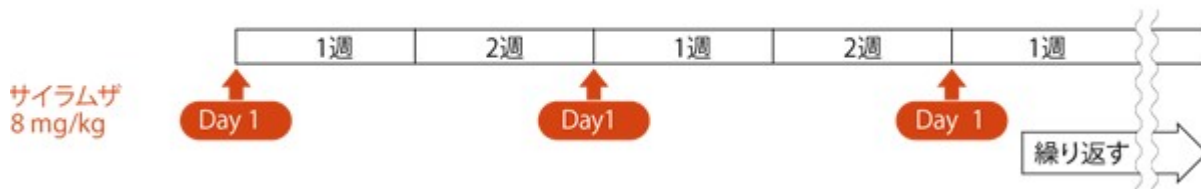
Ramucirumab（サイラムザ）療法

サイラムザの単剤療法

対象：がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌患者

[投与スケジュール]

●2週間に1回投与のスケジュール



●サイラムザ投与日(Day 1)のスケジュール例



<投与例>

- | | |
|------------------------|---------------|
| ① プレメディ：レスタミン5錠 | 点滴開始 30 分前に内服 |
| ② サイラムザ8mg/kg＋生食100m l | 60分 |
| ③ 生食50ml | フラッシュ |

注意！

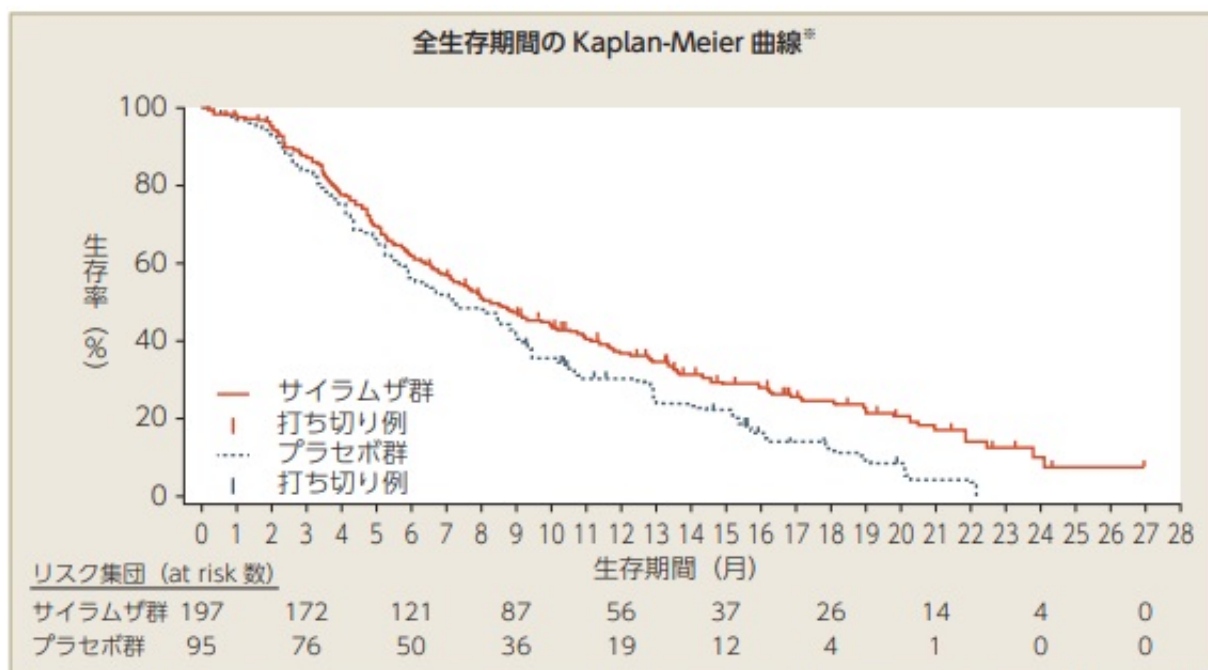
- 専用ルート(テルフュージョン定量輸液セット，(JMS) ニトログリセリン用輸液セット，ニトログリセリン用エクステンションチューブ)を使用する。

[特徴]

- ・ 血管内皮増殖因子受容体2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 : VEGFR-2) に対するヒト型抗VEGFR-2モノクローナル抗体 [遺伝子組換えヒト免疫グロブリンG1。
- ・ VEGF-A、VEGF-C及びVEGF-DのVEGFR-2への結合を阻害することにより、VEGFR-2の活性化を阻害する。
- ・ VEGFR-2の活性化阻害により、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害すると考えられる。

[治療成績] REACH-2 試験¹⁾

		サイラムザ群 (RAM+BSC)	プラセボ群 (RAM+BSC)
症例数		197	95
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)		8.5 (7.0~10.6)	7.3 (5.4~9.1)
ハザード比 (95%信頼区間)		0.710 (0.5313~0.949) p=0.0199* * Log-rank 検定	
生存率 (%) (95%信頼区間)	12 ヶ月	36.8	30.3
	18 ヶ月	24.5	11.3
	24 ヶ月	10.2	0



※社内資料：肝細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験【国際共同試験：REACH-2 試験】（承認時評価資料）より引用

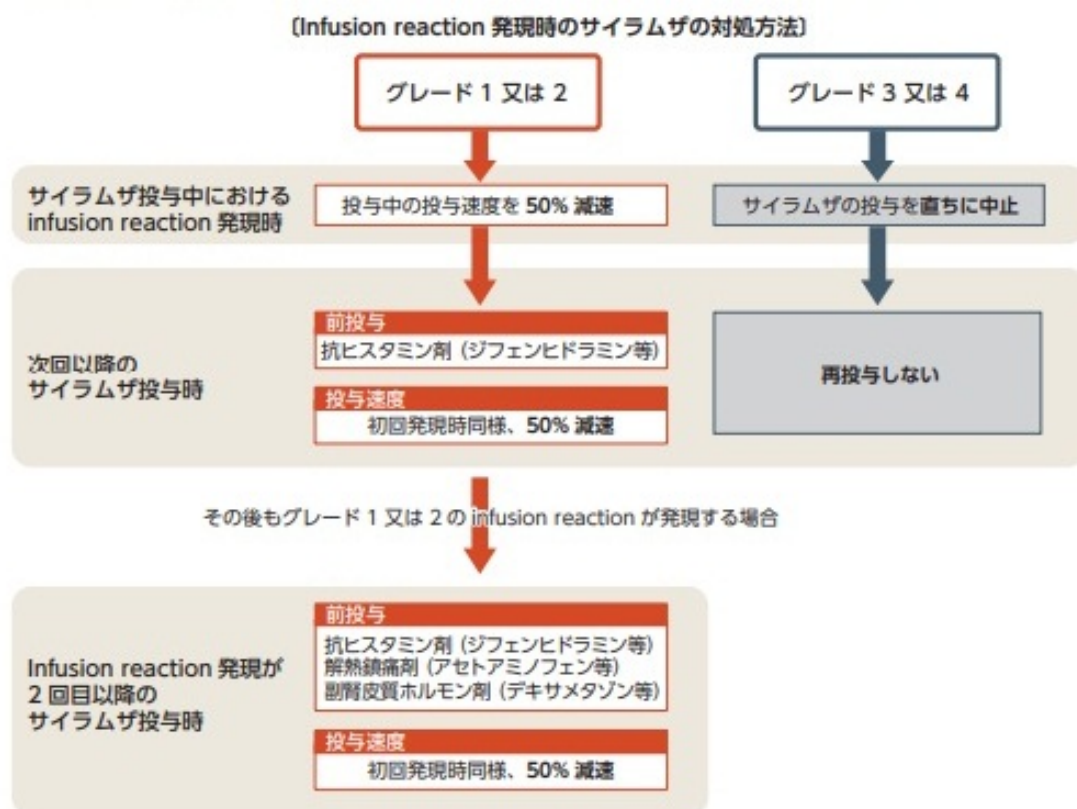
〔副作用〕 REACH-2試験¹⁾

n (%)	サイラムザ群 (n=197)		プラセボ群 (n=95)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
全有害事象	191 (97. 0)	116 (58. 9)	82 (86. 3)	42 (44. 2%)
主な有害事象 (発現率 15%以上)				
末梢性浮腫	50 (25. 4)	3 (1. 5)	13 (13. 7)	0
高血圧	48 (24. 4)	24 (12. 2)	12 (12. 6)	5 (5. 3)
食欲減退	46 (23. 4)	3 (1. 5)	19 (20. 0)	1 (1. 1)
蛋白尿	40 (20. 3)	4 (2. 0)	4 (4. 2)	0
腹痛	39 (19. 8)	3 (1. 5)	12 (12. 6)	2 (2. 1)
悪心	37 (18. 8)	0	11 (11. 6)	0
腹水	35 (17. 8)	8 (4. 1)	7 (7. 4)	2 (2. 1)
下痢	32 (16. 2)	0	14 (14. 7)	1 (1. 1)
貧血	35 (14. 8)	15 (6. 4)	17 (14. 8)	9 (7. 8)
下痢	34 (14. 4)	2 (0. 8)	10 (8. 7)	2 (1. 7)
注意を要する有害事象				
肝障害/肝不全	78 (39. 6)	36 (18. 3)	28 (29. 5)	15 (15. 8)
肝不全/急性肝不全	4 (2. 0)	2 (1. 0)	0	0
肝性脳症	8 (4. 1)	6 (3. 0)	0	0
肝性昏睡	1 (0. 5)	1 (0. 5)	0	0
Infusion reaction	17 (8. 6)	0	3 (3. 2)	0

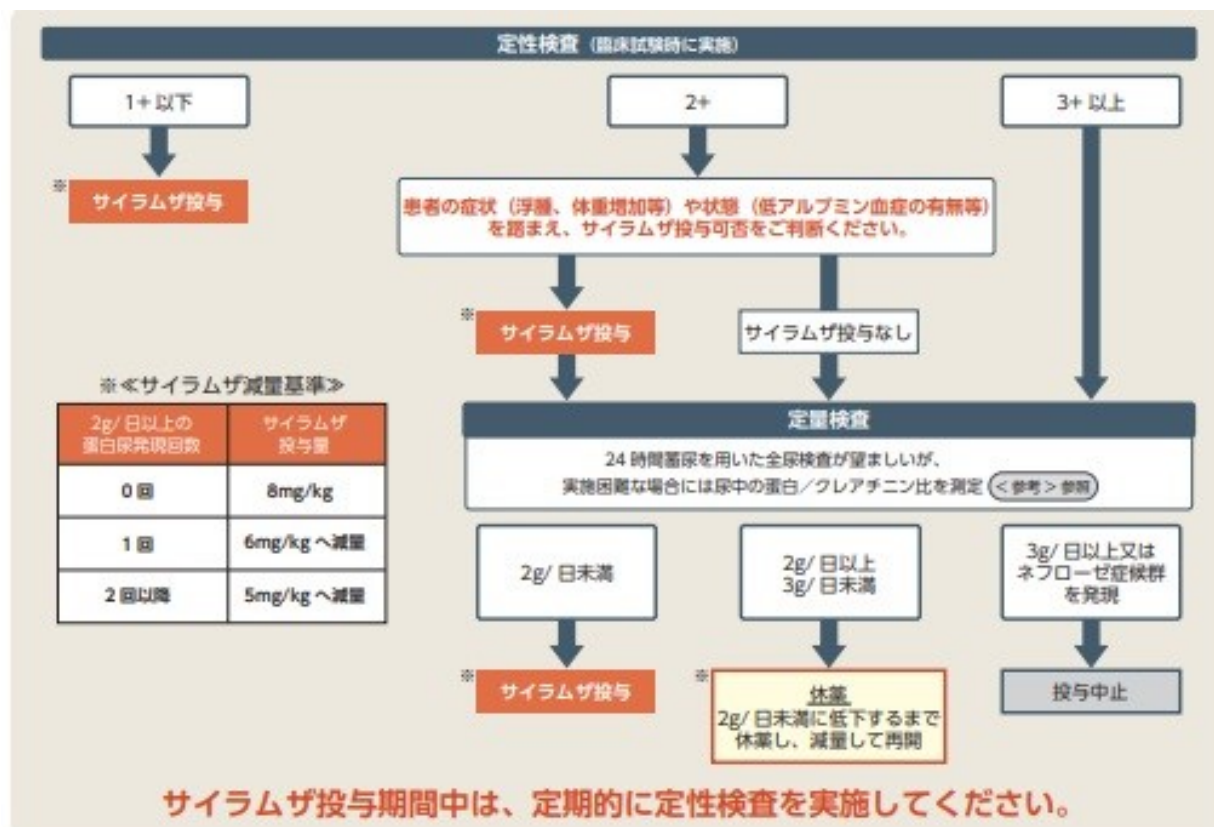
その他：

血栓症、消化管穿孔、出血、好中球減少、血小板減少、うっ血性心不全、創傷治癒遅延、瘻孔、可逆性後白質脳症候群、蛋白尿、ネフローゼ症候群、間質性肺炎、高血圧。

➤ Infusion reactionに対する対応



➤ 蛋白尿に対する対応



[注意]

- ・ 投与前チェック事項あり

チェック項目			注意事項	適正使用ガイド
ECOG PS 0 又は 1	☐ はい	☐ いいえ	有効性、安全性は ECOG PS 0 又は 1 の患者において確立されています。 PS 2 以上の患者は臨床試験に組入れられていません。	(P.48) REACH-2 試験 選択基準
Child-Pugh 分類が A (スコア 5-6)	☐ はい	☐ いいえ	肝機能が悪化することがあるため、以下の病態を有する患者への本剤の投与は推奨できません。 ・ 重度の肝硬変 (Child-Pugh 分類 B 又は C) ・ 肝性脳症を伴う肝硬変 ・ 肝硬変による著明な腹水 ・ 肝腎症候群	(P.16) 肝障害 / 肝不全 (P.48) REACH-2 試験 選択基準・除外 基準
蛋白尿 定性検査で 1+ 以下	☐ はい	☐ いいえ	2+ 以上の場合、24 時間蓄尿又は尿蛋白 / クレアチニン比による尿蛋白の定量検査の実施を考慮してください。 臨床試験では、1 日尿蛋白量が 2g 以上の患者へは本剤の投与を実施していません。	(P.32) 蛋白尿 / ネフ ローゼ症候群
コントロール不良な 高血圧症	☐ なし	☐ あり	高血圧が悪化することがあります。 血圧がコントロール可能となるまで本剤の投与開始を延期してください。	(P.35) 高血圧
出血性素因・凝固系異常	☐ なし	☐ あり	出血することがあります。	(P.25) 出血
抗凝固剤の投与	☐ なし	☐ あり	本剤の投与可否を慎重に検討してください。	
消化管穿孔のおそれ のある病変 / 消化管の慢性炎症性疾患	☐ なし	☐ あり	消化管穿孔があらわれることがあります。以下の病態を有する患者への本剤の投与可否は慎重に検討してください。 ・ 潰瘍 ・ 腸管の通過障害 ・ 腹腔内の炎症等	(P.24) 消化管穿孔
血栓塞栓症又はその既往	☐ なし	☐ あり	心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあります。 臨床試験には、6 カ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管障害、一過性脳虚血発作などを含む動脈血栓塞栓症の既往がある、又は有している患者は組入れられていません。 本剤の投与可否を慎重に検討してください。	(P.20) 静脈血栓塞栓症 (P.19) 動脈血栓塞栓症 (P.50) REACH-2 試験 除外基準
未治癒の術創 / 手術の予定	☐ なし	☐ あり	創傷治癒障害による合併症があらわれることがあります。 大手術前の本剤の投与開始は避けてください。 術後は手術から回復したことを確認した上で本剤の投与可否を慎重に検討してください。	(P.29) 創傷治癒障害

[文献]

- (1) Zhu AX, et al. : Lancet Oncol 20:282-296,2019

アテゾリズマブ+ペバシズマブ併用療法

[適応] 全身化学療法歴のないChild-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者

[投与スケジュール] q3w

Day	1	8	15	22
アテゾリズマブ（テセントリク） （1200 mg/body） 60 分で点滴	↓			↓
ペバシズマブ（アバスチン） （15mg/Kg） 90 分で点滴	↓			↓

<投与例>

- | | |
|---------------------------|-------|
| ① 生食 250ml | ルート確保 |
| ② テセントリク 1200mg+生食 250ml | 60 分 |
| ③ ルートフラッシュ | |
| ④ アバスチン 15 mg/kg+生食 100ml | 90 分 |

* 注意事項

➤ 投与時間について

テセントリク：初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 30 分間隔まで短縮できる。

アバスチン：初回の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 60 分間まで、さらに忍容性が良好であれば、3 回目以降は 30 分間まで短縮できる。

➤ 投与ルートについて

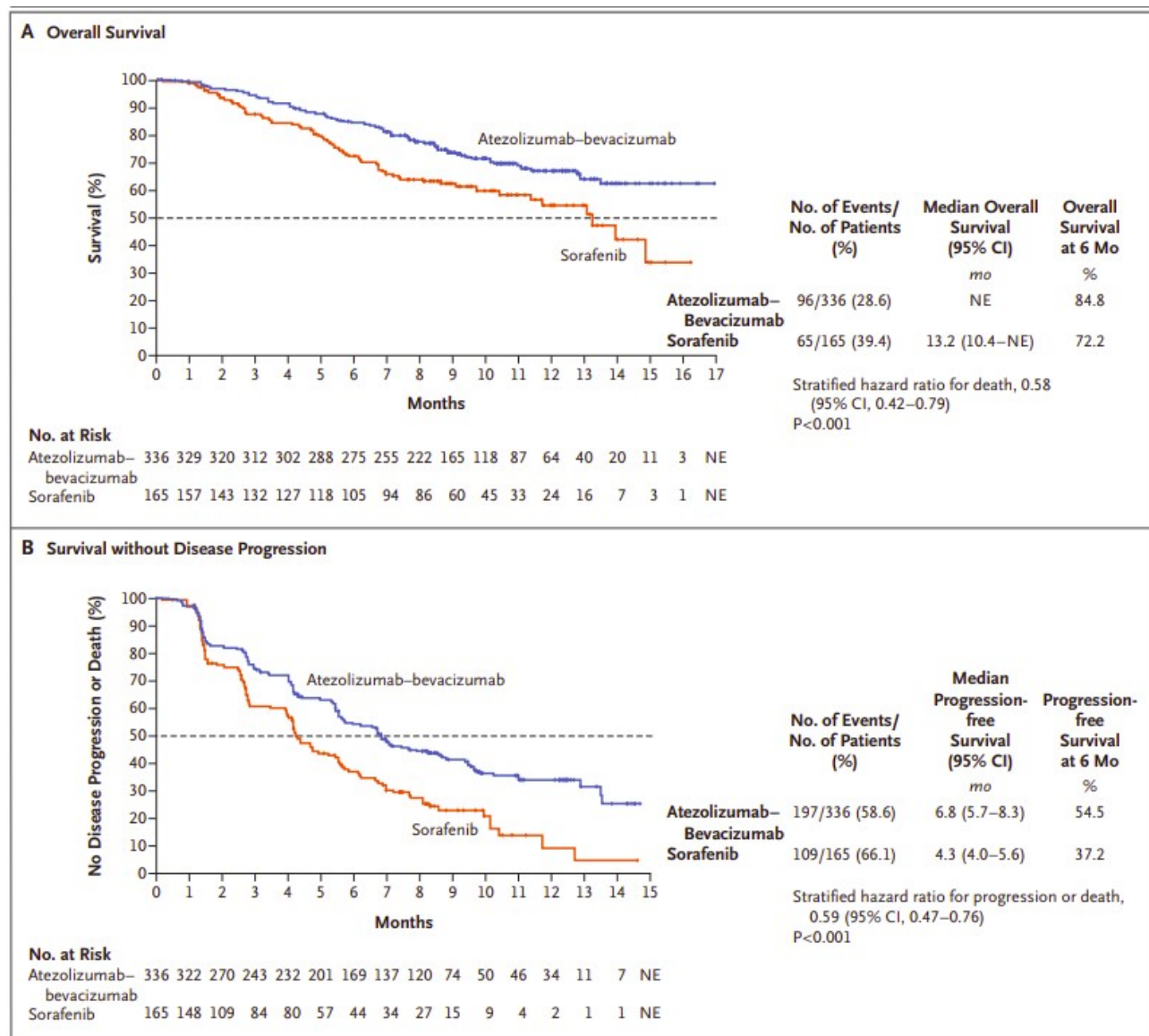
テセントリク投与時は 0.2 又は 0.22 μ m のインラインフィルターを使用すること。

[特徴] テセントリクは、PD-L1 を標的としたヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、PD-1 と PD-L1 並びに B7-1 と PD-L1 の結合を阻害することにより、T 細胞の再活性化を促進し、抗腫瘍免疫応答を示す。

[効果]

国際共同第Ⅲ相臨床試験：IMbrave150 試験¹⁾

	Atezolizumab/bevacizumab (n=336)	Sorafenib (n=165)	ITT 解析
全生存期間 中央値	未達 (推定不能)	13.2 力月 (10.4–推定不能)	HR0.58 95%CI:0.42–0.79 P=0.0006
無再発生存期間 中央値	6.8 力月 (5.7–8.3)	4.3 力月 (4.0–5.6)	HR0.59 95%CI:0.47–0.76 P<0.0001



[副作用]

	Atezolizumab/bevacizumab (n=329)	Sorafenib (n=156)
Grade 3 or 4 event	186 (56.5%)	86 (55.1%)
Grade 5 event	15 (4.6%)	9 (5.8%)

10%以上の有害事象¹⁾

	Atezolizumab/bevacizumab (n=329)		Sorafenib (n=156)	
	Any Grade	Grade3 or 4	Any Grade	Grade3 or 4
高血圧	98 (29.8)	50 (15.2)	38 (24.4)	19 (12.2)
倦怠感	67 (20.4)	8 (2.4)	29 (18.6)	5 (3.2)
蛋白尿	66 (20.1)	10 (3.0)	11 (7.1)	1 (0.6)
AST 増加	64 (19.5)	23 (7.0)	26 (16.7)	8 (5.1)
かゆみ	64 (19.5)	0	15 (9.6)	0
下痢	62 (18.8)	6 (1.8)	77 (49.4)	8 (5.1)
食欲不振	58 (17.6)	4 (1.2)	38 (24.4)	6 (3.8)
発熱	59 (17.9)	4 (1.2)	15 (9.6)	2 (1.3)
ALT 増加	46 (14.0)	12 (3.6)	14 (9.0)	2 (1.3)
便秘	44 (13.4)	0	22 (14.1)	0
ビリルビン増加	43 (13.1)	8 (2.4)	22 (14.1)	10 (6.4)
発疹	41 (12.5)	0	27 (17.3)	4 (2.6)
腹痛	40 (12.2)	4 (1.2)	27 (17.3)	4 (2.6)
嘔気	40 (12.2)	1 (0.3)	25 (16.0)	1 (0.6)
咳嗽	39 (11.9)	0	15 (9.6)	1 (0.6)
インフュージョン リアクション	37 (11.2)	8 (2.4)	0	0
体重減少	37 (11.2)	0	15 (9.6)	1 (0.6)
血小板減少	35 (10.6)	11 (3.3)	18 (11.5)	2 (1.3)
鼻出血	34 (10.3)	0	7 (4.5)	1 (0.6)
無力症	22 (6.7)	1 (0.3)	21 (13.5)	4 (2.6)
脱毛症	4 (1.2)	0	22 (14.1)	0
手足症候群	3 (0.9)	0	75 (48.1)	13 (8.3)

[重大な副作用]

間質性肺疾患 (2.7%)、肝機能障害、肝炎、大腸炎 (1.3%)、重度の下痢 (1.6%)、肺炎 (0.2%)、1型糖尿病 (0.1%)、甲状腺機能低下症 (7.6%)、甲状腺機能亢進症 (2.8%)、甲状腺炎 (0.5%)、副腎機能不全 (0.4%)、急性副腎皮質機能不全 (0.1%未満)、下垂体炎 (0.3%)、脳炎 (0.1%)、髄膜炎 (0.1%)、末梢性ニューロパチー (3.2%)、多発ニューロパチー (0.2%)、ギラン・バレー症候群 (0.2%)、重症筋無力症、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、多形紅斑 (0.2%)、急性腎障害 (0.5%)、腎不全 (0.4%)、尿細管間質性腎炎 (0.3%)、腎炎 (0.2%)、筋炎 (0.1%)、横紋筋融解症 (0.1%)、心筋炎 (0.1%未満)、血球貪食症候群 (頻度不明)

11.1.17 Infusion reaction (2.9%)、発熱性好中球減少症 (カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ (遺伝子組換え) 併用時)。

[文献]

1) Finn RS, et al. NEJM 382: 1894-1905, 2020

免疫チェックポイント阻害薬（ICI：immuno checkpoint inhibitor）による 免疫関連有害事象マネジメント

副作用	程度	処置
間質性肺炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで ICI を休業する。なお、4 週間を超えて Grade 1 以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を 3 週間として再開する。 12 週間を超える休業後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、ICI を中止する
	Grade 3 以上または 再発性の Grade2 の場合	ICI を中止する
大腸炎・下痢	Grade 2 又は 3	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休業する。 なお 12 週間を超える休業後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する
	Grade 4	ICI を中止する
肝機能障害	AST または ALT が基準値上限の 3～5 倍または総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍に増加した場合	左記の基準以下に回復するまで休業する。12 週間を超える休業後も左記の基準まで回復しない場合は ICI を中止する。
	AST または ALT が基準値上限の 5 倍超または総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合。 肝転移がある患者では、AST 又は ALT が治療開始時に Grade 2 で、かつベースラインから 50% 以上の増加が 1 週間以上持続する場合	ICI を中止する
腎機能障害	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで、休業する。 12 週間を超える休業後も Grade1 以下まで回復しない場合は、投与中止を検討する
	Grade 3 以上	ICI を中止する
内分泌障害	Grade 3 以上の高血糖	血糖値が安定するまで、ICI を中止
	・症候性の甲状腺機能低下症 ・症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値 0.1 μ U/L 未満の無症候性の甲状腺機能亢進症	左記の状態が回復するまで、本剤投与を休業する
	Grade 2 以上の副腎機能不全	Grade 1 以下に回復するまで投与中止する 12 週を超える休業後も Grade1 以下まで回復しない場合は、ICI 投与中止する

	・ Grade 2 又は 3 の下垂体炎 ・ Grade 2 又は 3 の下垂体機能低下症	Grade 1 以下に回復するまで、ICI を中止する 12 週間を超える休薬後も Grade 1 まで回復しない場合は、ICI を中止する
	・ Grade 4 又は再発性下垂体炎 ・ Grade 4 又は再発性下垂体機能低下症	ICI を中止する
脳炎・髄膜炎	全 Grade	ICI を中止する
皮膚障害	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ICI を中止する 12 週を超える休薬後も、Grade 1 まで回復しない場合は、ICI を中止する
	Grade 4 の場合	ICI を中止する
腎炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ICI を休薬する。 12 週を超える休薬後も Grade 1 まで回復しない場合は、ICI を中止する
	Grade 3 以上の場合	ICI を中止する
眼障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、ICI を休薬する。 12 週を超える休薬後も Grade 1 まで回復しない場合は、ICI を中止する
	Grade 3 以上の場合	ICI を中止する
Infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を 50%に減速する。なお、軽快した後 30 分経過し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。
	Grade 2 の場合	ICI の投与を中断し、軽快後に投与速度を 50%減速して再開する
	Grade 3 以上の場合	ICI を直ちに中止する
上記以外の副作用	Grade 4 の副作用 副作用の処置として PSL 換算で 10mg/日相当以下まで、12 週以内に減量できない場合 12 週間を超える休薬後も Grade1 以下まで回復しない場合	本剤を中止する