

「肝臓内科レター第32号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

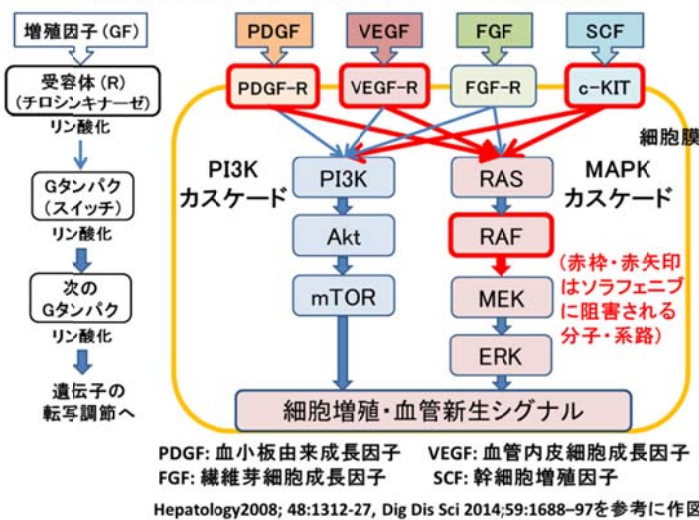
暑さもようやく少しずつやわらいできましたようです。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回も、前号に続いて、7月に行われた第53回日本肝癌研究会の最大のトピック、新たな分子標的治療薬について述べたいと思います。

＜第53回日本肝癌研究会—分子標的治療薬レゴラフェニブ—「RESORCE trial」＞

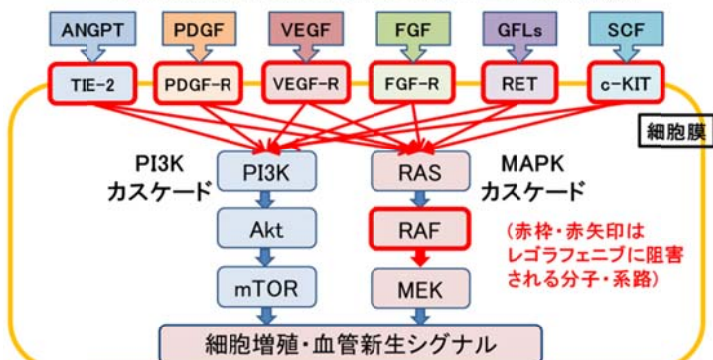
昨年の第21号で、2008年に結果が発表された「SHARP trial」においてソラフェニブという分子標的薬が、BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) 分類の進行期Cの手術不能な進行肝細胞癌に対して有効性を示し、世界の標準治療として認められたことを述べました。その後10年近く経過し、問題だったのは、①ソラフェニブが効かないか、効かなくなったらどうするか (2nd-line 問題) ②ソラフェニブより効く薬はないのか、の2点です。

下図で上にソラフェニブ、下にレゴラフェニブの作用機序を示します。癌細胞の表面に電源スイッチがたくさん並んでいるようなものを想像して頂いたら良いと思います。

肝細胞癌のシグナル伝達とソラフェニブの作用機序



肝細胞癌のシグナル伝達とレゴラフェニブの作用機序



正確には癌細胞ならびに腫瘍内の血管内皮細胞に作用します。それぞれのスイッチ (受容体) に特定の増殖因子が結合するとスイッチがONになり次のGタンパク質 (GTP結合タンパク質) をONにします (リン酸化する)。Gタンパク質は、GDP (グアノシン2リン酸) が結合しているとOFFですが、これがリン酸化されGTP (グアノシン3リン酸) になるとスイッチONになり、つぎのGタンパク質をONに、というように癌の増大と血管新生に向けての信号 (シグナル) が流れます (Wikipedia)。

このしくみは正常な細胞でも同様ですが、正常な細胞では増殖因子が結合した時だけシグナルが流れる、というように厳密に制御されているものが、癌細胞では各受容体やGタンパク質の遺伝子に変異が生じて、常に増殖シグナルが流れ続けるようになっており、これを分子標的薬 (シグナル阻害剤) で制御したいわけです。

レゴラフェニブ (スチバーガ®) は大腸癌と消化管間質腫瘍 (GIST) に対して2013年に使用が開始されたため、ご存知の先生もおられるかと思えます。薬の基本的な構造は似ており、両者ともMAPKカスケードのRAFというGタンパク質のリン酸化を阻害するのが基本的な作用です。加えてマルチキナーゼ阻害剤であるため、複数の受容体の活性化も抑えるのですが、レゴラフェニブの

ほうがより多数の増殖因子のシグナル伝達を阻害します。

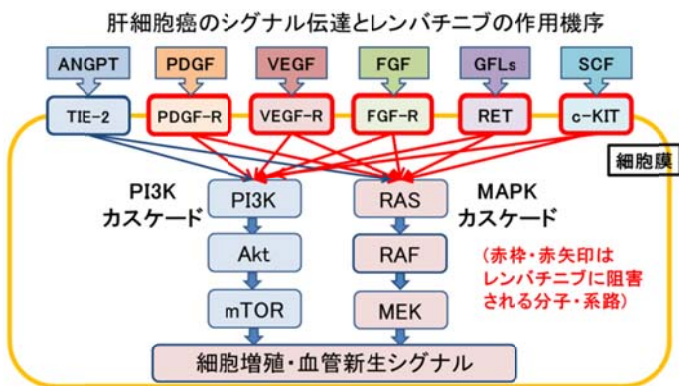
ソラフェニブ治療で肝細胞癌が増悪した患者に対する 2nd-line としてのレゴラフェニブ投与の第Ⅲ相試験「RESORCE trial」が、2013年から2016年にかけて全世界で行われました（飯塚病院も参加施設です）。全573例の登録例は無作為にプラセボ群194例、レゴラフェニブ群379例に割りつけられ、結果は主要評価項目の全生存期間OS中央値はプラセボ群7.8ヶ月 vs レゴラフェニブ群10.6ヶ月で、PFS（無増悪生存期間）、奏効率（著効+有効/全症例）などすべてがレゴラフェニブ群で良好という結果でした（Lancet 389:56-66:2017）。この発表を受けて今年の6月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」に対して効能追加となり、飯塚病院でも保険診療での投与が始まっています。

<第53回日本肝癌研究会－レゴラフェニブに関する演題>

現時点では、まだレゴラフェニブの使用例が多い施設はないので、出されていた演題は、過去のソラフェニブ投与例の何%が病勢増悪後にレゴラフェニブを投与できたはずだったか（そこまでして演題を作る!）というもので、私のメモに残っているものでは、13%（広島大学）、29%（武蔵野赤十字病院）といったところでした。

昨年は Beyond PD（ソラフェニブを投与して病勢が増悪した「その先」）という言葉が良く聞かれていましたが、今回は PPS=Post Progression Survival（病勢増悪後生存期間）という言葉が出てきていました。ソラフェニブでの病勢増悪例のなかで PPS に関わる因子が解析されており、例えば広島大学では、大血管浸潤がなくアルブミン 3.5g/dL 以上がレゴラフェニブ投与の良い候補になるのでは、という結論となっていました。

<第53回日本肝癌研究会－レンバチニブに関する講演>

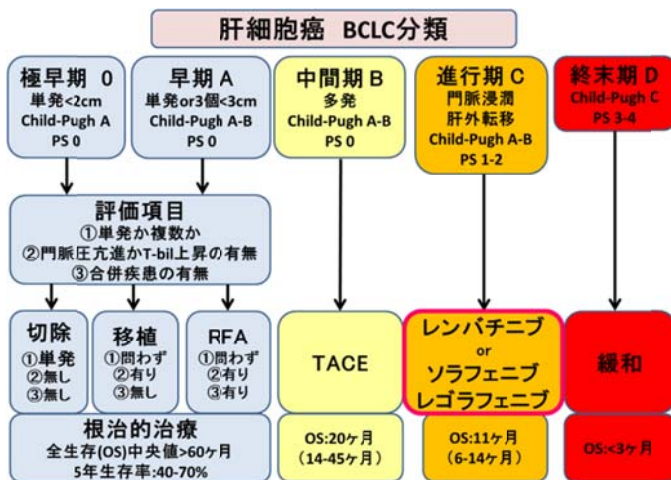


ANGPT:アングリオポエチン(VEGFとは異なる血管新生を促進する成長因子)
 TIE-2:アングリオポエチンの受容体 SCF:幹細胞増殖因子 c-KIT:SCF受容体
 RET:Rearranged During Transfectionがん原遺伝子
 GFLs:グリア細胞由来神経栄養因子ファミリー因子

Journal of Cancer Therapy 4:426-439, 2013を参考に作図

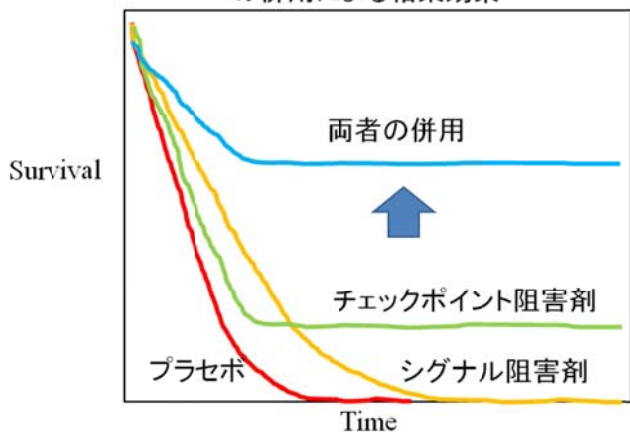
近畿大学医学部消化器内科の工藤正俊教授による特別講演「レンバチニブ」は、今回の肝癌研究会における最大のトピックで、米国臨床腫瘍学会（ASCO2017）の発表内容にいろいろな情報を足した講演でした。

レンバチニブに関する内容を要約すると、「ソラフェニブ登場以後、7~8種類の分子標的薬が試されたが、ことごとくソラフェニブに対する非劣性を示すことができなかった。エーザイが開発したレンバチニブは VEGF レセプター1-3、FGF レセプター1-4、PDGF レセプターα、KITなどを阻害するシグナル阻害剤で、すでに放射性ヨード耐性の甲状腺癌に対して世界で承認されている。今回 global な第Ⅲ相試験「REFLECT trial」で、レンバチニブは、世界で初めてソラフェニブに対して全生存期間（OS）において非劣性を示した。OS中央値がレンバチニブ群13.6ヶ月 vs ソラフェニブ群12.3ヶ月、ハザード比0.92（95%信頼区間：0.79~1.06）。奏効率は、レンバチニブ群24.1%vs ソラフェニブ群9.2%、完全奏効は1.3% vs 0.4%とレンバチニブ群で有意に高い結果であった。無増悪生存期間（PFS）や無増悪期間（TTP）でも有意差があり、最初から非劣性ではなく優越性を示すための条件で試験を組んでいたら結果がだせたかもしれない（AFP>200ng/ml以上の患者のサブグループ解析ではOSで有意差あり）。」というものでした。来夏には国内で認可されると予想され、海外でも同様でしょうから、BCLC分類は左図のように変わるかもしれません。



J Hepatol 56:908-943.2012より引用、改変

シグナル阻害剤+チェックポイント阻害剤
の併用による相乗効果



近畿大学 工藤正俊教授の講演をもとに作成

さらに付加された話題として、レンバチニブとペンブ
ロリズマブ（免疫チェックポイント阻害剤：昨今話題の
オプジーボ®と同じ抗 PD-1 抗体）の併用療法が、第 I
相試験として他に治療法のない固形癌患者（腎細胞癌や
子宮内膜癌、肺癌など 13 名）に投与され、奏効率が 7
割近くであったこと、将来的にはシグナル阻害剤と免疫
チェックポイント阻害剤の組み合わせが非常に有望視
されていることが紹介されました。いずれ免疫チェック
ポイント阻害剤についてはもう少し踏み込んでお伝え
する時がくると思います。工藤先生いわく、ソラフェニ
ブやレンバチニブなどのシグナル阻害剤は全ての症例

の予後を少しだけ伸ばし、チェックポイント阻害剤は一部の症例のみ著効する（どの癌種でも 10~20%程度）、
という異なる奏功の仕方をするのですが、併用するとかなりの相乗効果があるのだそうです。

飯塚病院肝臓内科ではこのような新世代の治療の治験に積極的に参加しています。われわれは経口抗ウイルス
薬 DAA の登場で、難治であった C 型肝炎が奇跡のように簡単に治せるようになったことを経験させてもらったの
ですが、肝細胞癌治療においても大きな進歩が近づいていることが予感されます。

今回は、肝癌研究会のサテライトとして開催された、「バイポーラ研究会」というラジオ波焼灼療法の研究会
で発表した演題の内容を紹介したいと思います。

□外来スケジュール 受付時間（○初診・●再診） 8:00~11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●