

「肝臓内科レター第76号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

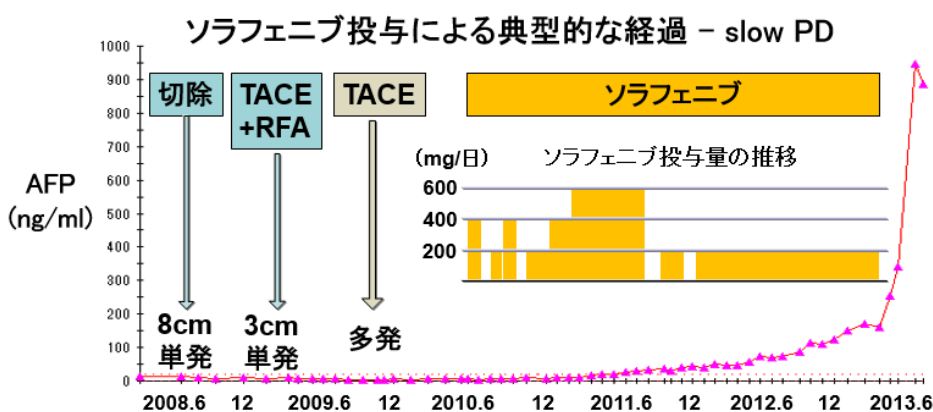
緑が深く気持ちの良い季節になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、飯塚病院肝臓内科での肝細胞癌に対する分子標的薬ソラフェニブ治療についてのまとめが中心です。

<「手応え」がわかりにくかったソラフェニブ治療>

経口のキナーゼ阻害薬ソラフェニブ（ネクサバル®）は、日本では2009年5月に切除不能の進行肝細胞癌に対して保険適応となりました。日本の肝癌診療ガイドライン2009年版の治療アルゴリズムにはすぐには記載されず、2013年版になって初めて記載されました。2009年版で採用する文献は2007年までのもの、と決められていたためですが、コメントとして「2008年に大規模二重盲検試験で有効性が示されたので、将来の標準治療になるかもしれない」と記載されていました（Hepatology Research 40 (Suppl. 1) 74-95:2010）。

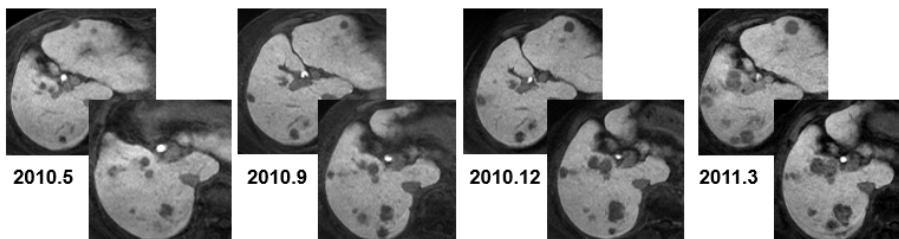
当時はC型肝炎を背景とした肝細胞癌が多く、経口抗C型肝炎ウイルス薬（DAAs）の登場前でウイルス除去が簡単ではなかったこともあって、とにかく再発を繰り返す症例が絶えませんでした。外科的切除、ラジオ波焼灼療法、血管造影下治療（肝動注化学塞栓療法、肝動注療法、持続肝動注化学療法）が治療の3本柱とされており、進行肝癌となった症例に対しては血管造影を使用した治療がさかに行われていました。血管造影による治療は肝動注化学塞栓療法（TACE）であれば治療直後の造影で腫瘍濃染が消えたりしているのに「癌にダメージを与えた実感」が得られることが多いのですが、ソラフェニブによる治療にはそのような手応えがあるわけではないため、大規模RCTで結果が出ているとは言っても、一般的な肝臓専門医が有効性を認識するまでには少し時間がかかりました。

<「slow PD」はソラフェニブ治療が効果を示している状態>



私自身が最初にソラフェニブの効果を実感したのは、図に示している70歳代の症例でした。肝細胞癌の勢いを良く示しているのに、腫瘍マーカーAFP（αフェトプロテイン）をグラフにしています。ソラフェニブ投与開始後の定期的な画像検査では、全体としてはゆっくりと増悪していくのですが、多発した腫瘍の中には、不変からやや縮小するものもあり、毎回の変化は少しずつなので癌の進行がスローモーションになったように感じました。倦怠、下痢などの副作用で休薬が数回あった後は、最小用量の200mg/日で治療を継続していましたが、全身状

MRI所見の推移(肝細胞相)



態が悪化して投与を中止したあとの AFP の急激な上昇はソラフェニブが 200mg/日でも肝細胞癌の増大を抑えていたことを示していると思われます。

後述する「RECIST」や「mRECIST」などの治療効果判定基準に従って評価すると PD (Progressive Disease = 増悪) という判定になりますが、ソラフェニブをはじめとするキナーゼ阻害剤を使用する治療では、この患者さんのような「slow PD」という状態は、治療が無効なのではなく、それなりの効果を示しているということになります。

<飯塚病院肝臓内科でのソラフェニブ投与症例の背景>

ソラフェニブ投与233症例 (飯塚病院肝臓内科2009.6-2021.2)	
年齢(中央値 [範囲])	73 [41-90]
男性/女性	189/44
背景肝疾患(B/C/B+C/NBNC)	35 / 126 / 2 / 70
Child-Pughスコア(5/6/7/8/9/10)	105 / 83 / 32 / 8 / 4 / 1
BCLC stage (A/B/C)	11 / 104 / 116
脈管浸潤あり	46 (19.7%)
肝外転移あり	91 (39.1%)
脈管浸潤 + 肝外転移	21 (9.0%)
AFP (ng/ml, 中央値 [範囲])	30.3 [1.5 - 280627]
PIVKA-II (mAU/ml)	192 [3.6 - 2700000]
導入時投与量(800/400/200mg)	20 / 162 / 51

飯塚病院肝臓内科で 2009 年 6 月から 2021 年 2 月までにソラフェニブを導入したのは 233 症例でした。左の表に示した患者背景の項目のうち「導入時投与量」について説明しておきます。ソラフェニブ (ネクサバル®) は 1 錠 200mg の錠剤で、国際共同第三相試験「SHARP 試験」(NEJM 359:378-90:2008) では、ソラフェニブ投与例は全て導入時 4 錠 800mg 分 2/日に固定されていたため、日本でも当初は必ず 800mg/日で導入することになっていました。ところが、実際に 800mg/日投与を始めると倦怠、食欲不振、下痢、手足症候群などの皮膚症状などの副作用が

ほぼ必発で、すぐに減量・中止を余儀なくされるのです。このため国内の多くの施設では半量の 400mg/日で投与開始するようになり、800mg/日での治療開始と比べて治療成績に差がないことも報告されています(肝臓 54:169-177:2013、Int J Oncol 45:2295-2302:2014)。

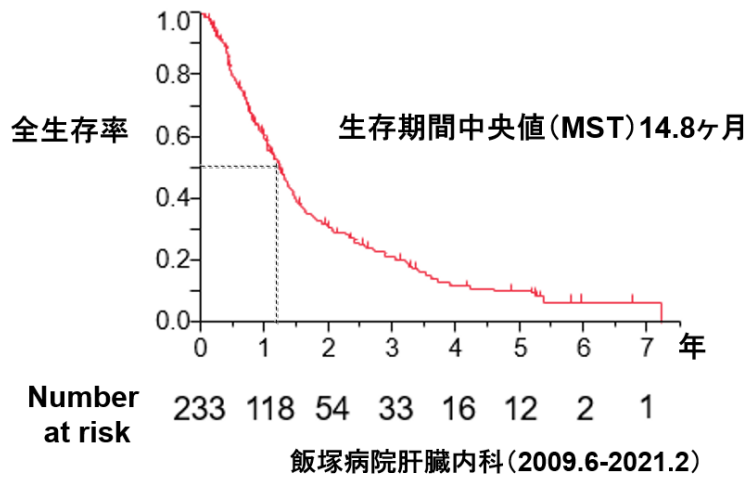
<飯塚病院肝臓内科でのソラフェニブ投与による治療成績>

肝細胞癌の画像による治療効果判定基準は、2009 年に改訂された「固形がんにおける効果判定基準 Response Evaluation Criteria In Solid Tumor (RECIST)」(Eur J Cancer 45:228-247:2009) もしくは、肝細胞癌特有の腫瘍濃染の消失も壊死として判定する「modified (m) RECIST」(Semin Liver Dis 30:52-60:2010) が良く使用されます。いずれも水平断画像で 2 か所以上の標的病変の腫瘍径の和を比較して判定する方法です。治療開始前(ベースライン)の標的病変の腫瘍径の和と、以後の画像検査での標的病変の腫瘍径の和を比較し、30%以上低下していれば「縮小 (PR)」、20%以上増加していれば「増悪 (PD)」、この範囲内を「不変 (SD)」と判定します。最良総合評価とは、経過中、最も良い効果判定となった時点の評価のことで、一旦治療が奏功して腫瘍が縮小したあとに再度増大するような場合でも最良総合評価は「縮小」になります。

ソラフェニブ投与例での最良総合評価 (Best over-all response)	
2009.6月~2021.2月 ソラフェニブ導入 233症例	治療効果画像判定 204症例 (mRECIST)
初回画像評価未到達もしくは 画像評価なし 29症例	
奏効率 (ORR : objective response rate / ORR=CR+PR) : 9%	効果 (n=204)
病勢コントロール率 (DCR : disease control rate / DCR=CR+PR+SD) : 26%	CR (消失) 2% (4)
	PR (縮小) 7% (15)
	SD (不変) 17% (35)
	PD (増悪) 74% (150)

飯塚病院肝臓内科でソラフェニブを導入された 233 例のうち、治療効果判定が行われた 204 症例で「mRECIST」を使用した効果判定を行いました。結果、「消失」と「縮小」を合わせた「奏効率 (ORR)」は 9% で、さらに「不変」を合わせた「病勢コントロール率 (DCR)」は 26% でした。あまり奏功していないように思われるかもしれませんが、先述の slow PD のように、ソラフェ

ソラフェニブ投与例の全生存期間(OS)



ニブは癌の進行を遅らせるように働くことが多いのです。

最も重要な全生存 (Overall survival: OS) の中央値 (Median survival time: MST) は14.8ヶ月でした。世界中でソラフェニブ市販後のデータをまとめた「GIDEON」という観察研究があり、そのうちの日本人508症例を見ると、進行度はBCLC stage A 6.5%、B 31.9%、C 54.7%と飯塚病院に比較的近く、MSTも14.5ヶ月と同等でした (J Gasteroenterol 51;1150-60:2016)。飯塚病院のソラフェニブ治療成績は標準的と言って良いようです。

ソラフェニブ症例の生存期間の改善はグローバルに見られており、2005-06年のSHARP試験ではソラフェニブ群のMSTは10.7ヶ月だったのが、2016-19年の「Checkmate 459」というニボルマブ (オプジーボ®: 免疫チェックポイント阻害剤) とソラフェニブの一騎打ちの無作為化多施設共同第三相試験において、ニボルマブ群のMST 16.4ヶ月に対してソラフェニブ群のMSTが14.7ヶ月に達したため、ハザード比 (HR) =0.85 (95% CI: 0.72-1.02, p=0.0752) で統計学的な有意差がつかなかった (Ann Oncol 30 Suppl. 5 v874-v875)、ということで話題になりました。MSTが延びてきた原因については、ソラフェニブ治療後の分子標的薬がいくつか登場してきたこと、ソラフェニブを導入するタイミングがより早くなってきたこと、副作用のマネジメントの改善などが言われています。ソラフェニブは標準治療になった後、いくつもの新たな分子標的薬との比較試験が行われましたが、10年以上不敗を続けることになりました。

次号では今回入りきらなかった、ソラフェニブに挑んだ分子標的薬、ソラフェニブ治療後の二次治療薬などについて触れたいと思います。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳		○/●		●	●
田中 紘介		●	●	○/●	
榎野 哲史	○/●		●		●
森田 祐輔	●				○/●
長澤 滋裕			○/●		
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00