

「肝臓内科レター第77号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

異例に早い梅雨入りから晴天の日が続いたり、少々変わった梅雨だと感じます。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、進行肝細胞癌に対する標準治療のソラフェニブに置き換わるべく比較試験に挑んだ分子標的薬やソラフェニブ治療後の二次治療薬について述べます。

＜ソラフェニブを超える治療を求める試み＞

日本では2009年から、ソラフェニブ（ネクサバル®）療法が進行肝細胞癌に対する標準治療でしたが、倦怠・食欲不振・下痢・手足症候群などの副作用が多く、さらには腫瘍が縮小することが少なく、効いている実感がわかりにくい治療でした。そもそも分子標的薬は慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ（グリベック®）のような劇的な効果を狙って創薬されたはずですが、ソラフェニブ vs プラセボで有効性が証明されているとはいえ、多くの肝臓専門医にとって「こんなものか？」という感じだったのです。当然のように世界中で「もっと効く薬があるのでは」「他の薬と組み合わせたら良いだろう」と考えられて数多くの臨床試験が企画されました。

多くの進行癌の第3相試験での主要評価項目は、全生存期間（Overall survival: OS）で、副次項目が無増悪生存期間（Progression free survival: PFS）です。肝細胞癌の臨床試験では6-12週間隔で造影CTを行い、RECIST、mRECISTなどの判定基準に従って評価します。PFSは試験開始（ランダム化時点）との比較の画像でPD（増悪）と判定されるか、もしくは死亡するまでの期間を示します。薬剤がよく効くのであればPFSもOSも結果は同様になりそうなものですが、いろいろな要因があるため必ずしもそうではありません。

進行肝細胞癌の一次化学療法としての各種薬剤vsソラフェニブRCT結果

| | スニチニブ 530人 | ソラフェニブ 542人 | ハザード比 | p値 |
|---------|-------------|-------------|------------------|--------|
| OS (月) | 7.9 | 10.2 | 1.30 (1.13-1.50) | 0.001 |
| PFS (月) | 3.6 | 3.0 | | |
| | ブリバニブ 577人 | ソラフェニブ 578人 | ハザード比 | p値 |
| OS (月) | 9.5 | 9.9 | 1.07 (0.94-1.23) | 0.3116 |
| PFS (月) | 4.2 | 4.1 | | |
| | リニファニブ 514人 | ソラフェニブ 521人 | ハザード比 | p値 |
| OS (月) | 9.1 | 9.8 | 1.05 (0.90-1.22) | NA |
| PFS (月) | 5.4 | 4.0 | | |

本文中の諸文献をもとに作成

一次化学療法としてソラフェニブとの併用化学療法vsソラフェニブRCT結果

| | ソラフェニブ+ ドキシソリン 180人 | ソラフェニブ 176人 | ハザード比 | p値 |
|---------|------------------------|----------------------|-------------------|-------|
| OS (月) | 9.3 | 9.4 | 1.05 (0.83-1.31) | 0.68 |
| PFS (月) | 4.0 | 3.7 | | |
| | ソラフェニブ+ エルロチニブ 362人 | ソラフェニブ+ プラセボ 358人 | ハザード比 | p値 |
| OS (月) | 9.5 | 8.5 | 0.93 (0.78-1.11) | 0.41 |
| PFS (月) | 3.2 | 4.0 | | |
| | ソラフェニブ+ HAIC 102人 | ソラフェニブ 108人 | ハザード比 | p値 |
| OS (月) | 11.8 | 11.5 | 1.009 (0.74-1.37) | 0.955 |
| PFS (月) | 5.3 | 3.5 | | |

HAIC:肝動脈持続動注化学療法

表は本文中の諸文献をもとに作成

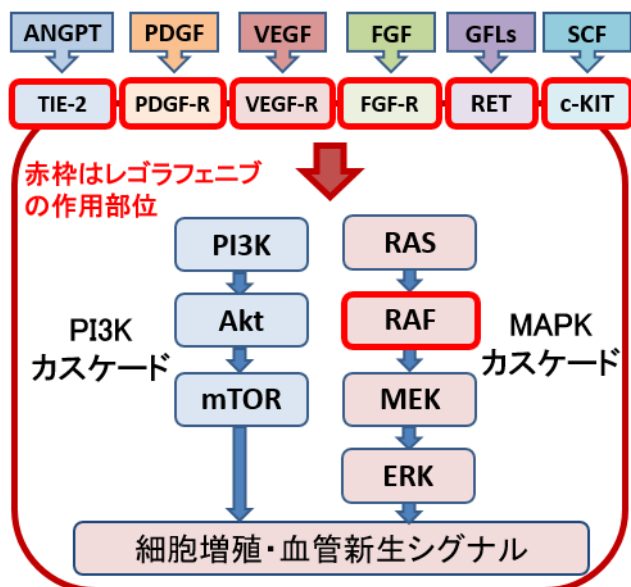
左の表は2015年までに行われた進行肝細胞癌に対する一次化学療法として、標準治療薬ソラフェニブを比較対象として行われた同じく分子標的薬（複数の増殖因子受容体のキナーゼ活性を抑マルチキナーゼ阻害剤）であるスニチニブ、ブリバニブ、リニファニブの第III相のランダム化比較試験 RCT の結果を示しています（JCO 31:4067-75:2013, JCO 31:3517-24:2013, JCO 33:172-9:2015）。これらの単独療法はソラフェニブを超えることが出来ませんでした。有意差をもってソラフェニブに完敗したスニチニブ（スーテント®）は、腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、イマチニブ無効の消化管間質腫瘍（GIST）では有効性が確認されて保険適応となっています。

また、ソラフェニブとの併用による上乘せ効果を期待して、それぞれドキシソ

ビシン（静注）、エルロチニブ（経口）、シスプラチン+ 5-FU（持続動注化学療法 HAIC）を加えた比較試験が行われましたが、いずれもソラフェニブ単剤を上回ることにはできませんでした（JAMA Oncol 5:1582-88:2019, JCO 33:559-66:2015, Lancet GH 3:424-432:2018）。ドキシソルビシン、シスプラチン、5-FU は従来の殺細胞性抗癌剤ですが、エルロチニブ（タルセバ®）は上皮成長因子受容体（EGF-R）のみに対する（マルチではない）キナーゼ阻害剤で、非小細胞性肺癌に実臨床で使用されています。ここに挙げた以外にもいくつかの臨床試験が行われましたが、ソラフェニブを上回る治療はなかなか出ませんでした。

<ソラフェニブ後の2次治療薬(キナーゼ阻害剤)-レゴラフェニブ>

レゴラフェニブの作用機序



Hepatology2008; 48:1312-27,日消誌118: 379-399, 2021
Lancet 389; 56-66, 2017 などの文献を参考に作図

ソラフェニブをしのぐ一次治療薬が出現しないのと同じく、ソラフェニブ後の二次治療がないことも問題でした。一次治療と同様に多くの臨床試験が行われましたが、ここでは失敗したものは省略して成功した分子標的薬（マルチキナーゼ阻害剤）のみを挙げていきます。

レゴラフェニブ（スチバーガ®）はソラフェニブにフッ素を結合した薬で、化学式の構造も標的分子も同様ですがキナーゼ阻害効果はより強力であり、日本では2013年3月から標準治療後の大腸癌に対して保険適応となっていました。ちなみにソラフェニブは大腸癌では単剤での奏効例が認められず保険適応になっていません。

肝細胞癌では、ソラフェニブが4週間以上服用できた後に副作用中止ではなくPD（増悪）となった症例を対象に絞って行われた第3相試験「RESORCE試験」で、プラセボに対して約3ヶ月の生存期間の有意な改善が確認されました（Lancet 389;56-66:2017）。ソラフェニブの副作用中止例を対象から外したことがこの試験の成功の原因と言われていますが、この試験の結果、日本でも2017年6月から「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」を適応症として認可されました。

「RESORCE試験」には飯塚病院肝臓内科からも3名の患者さんに参加していただいています。その後、飯塚病院肝臓内科では実臨床で10例以上にレゴラフェニブ投与してきましたが、多くの増殖因子のシグナル経路を強く抑える薬剤であるため、手足症候群や皮疹などの皮膚毒性、高血圧、下痢などの副作用が厳しく忍容性には難がありました。

各種増殖因子

| 略称 | 名称 |
|-------|-------------------------------|
| ANGPT | 血管新生促進成長因子(アンギオポエチン) |
| PDGF | 血小板由来成長因子 |
| VEGF | 血管内皮細胞成長因子 |
| FGF | 繊維芽細胞成長因子 |
| HGF | 肝細胞増殖因子 |
| SCF | 幹細胞増殖因子 |
| GFLs | グリア細胞由来神経栄養因子ファミリー因子 |
| GAS6 | Growth-arrest specific gene 6 |

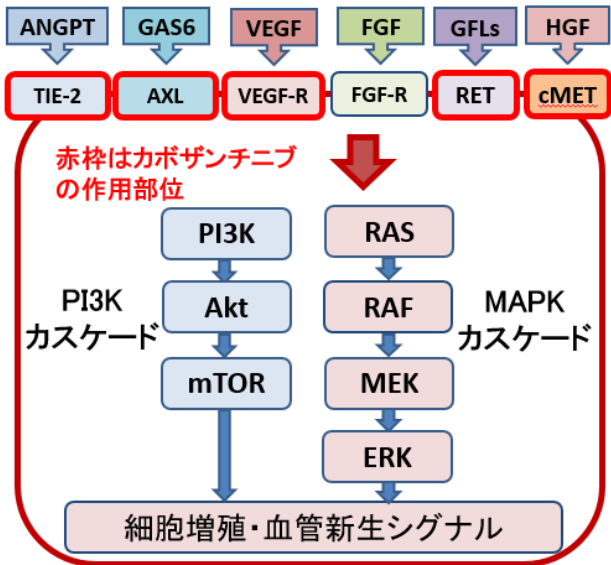
ソラフェニブ治療後の2次治療薬(キナーゼ阻害剤)-レゴラフェニブの第3相試験

| RESORCE試験 | レゴラフェニブ 379人 | プラセボ 194人 | ハザード比 | P値 |
|---------------|--------------|-----------|-----------------|---------|
| OS(月) | 10.6 | 7.8 | 0.63(0.50-0.79) | <0.0001 |
| PFS(M) | 3.1 | 1.5 | 0.46(0.37-0.56) | <0.0001 |
| ORR(CR+PR) | 40(11%) | 8(4%) | - | 0.0047 |
| DCR(CR+PR+SD) | 247(65%) | 70(36%) | - | <0.0001 |

Lancet 389; 56-66, 2017を元に作成

＜ソラフェニブ後の2-3次治療薬(キナーゼ阻害剤)-カボザンチニブ＞

カボザンチニブの作用機序



Hepatology2008; 48:1312-27,日消誌118: 379-399, 2021
NEJM 379; 54-63, 2018 などの文献を参考に作図

カボザンチニブもマルチキナーゼ阻害剤で、肝細胞癌に有効な分子標的薬に共通する VEGFR (血管内皮細胞成長因子受容体) のキナーゼ阻害に加えて、HGF (肝細胞増殖因子) の受容体である cMet のキナーゼを阻害する点など、作用する範囲がソラフェニブやレゴラフェニブとはやや異なっています。

カボザンチニブは第3相試験の設定も少し変わっていて、ソラフェニブ治療後の2次治療、および、ソラフェニブ後にもう一つ化学療法を受けた後の3次治療でも参加可能、という幅広い設定で行われました。ソラフェニブ治療での副作用中止例も含まれるところもレゴラフェニブの「RESORCE試験」と異なっています。カボザンチニブ群、プラセボ群ともに約3割の症例が3次治療で、2次治療薬はレゴラフェニブ、ラムシルマブから免疫チェックポイント阻害剤等多岐にわたっていました。この「CELESTIAL試験」においてプラセボ群に対して約2ヶ月の生存期間の有意な改善が確認されました (NEJM 379;54-63:2018)。

ソラフェニブ治療後の2-3次治療薬(キナーゼ阻害剤)-カボザンチニブの第3相試験

| CELESTIAL試験 | カボザンチニブ470人 | プラセボ 237人 | ハザード比 | P値 |
|----------------|-------------|-----------|------------------|---------|
| OS(月) | 10.2 | 8.0 | 0.76 (0.63-0.92) | 0.0049 |
| PFS(M) | 5.2 | 1.9 | 0.44 (0.36-0.52) | <0.0001 |
| ORR (CR+PR) | 18 (4%) | 1 (<1%) | - | 0.0086 |
| DCR (CR+PR+SD) | 300 (64%) | 79 (33%) | - | 0.0006 |

NEJM 379; 54-63, 2018を元に作成

「CELESTIAL試験」には日本の施設は参加していなかったため、国内での適応を得るためのbridging試験(安全性確認のための第2相試験)

が行われ、飯塚病院肝臓内科からも2名の患者さんに参加していただきました (J Gastroenterol 56:181-190:2021)。副作用として高率に手足症候群・下痢・倦怠などが見られ、全34例中31例で投与量の減量が行われるなど、やはり厳しい治療ではありましたが、結果としては「CELESTIAL試験」での副作用報告と同様の安全性結果であり、2020年11月にカボザンチニブ(カボメティクス®)はレゴラフェニブと同様に「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」を適応症として認可されました。

レゴラフェニブ、カボザンチニブともに1次治療が奏効しなくなった後に有効性を示す強力なマルチキナーゼ阻害剤ですが、その副作用は厳しく、治療に耐えられる患者さんが限られます。次号では、優しい2次治療薬ラムシルマブについて述べたいと思います。

| | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 本村 健太 | | ○/● | | ● | |
| 矢田 雅佳 | | ○/● | | ● | ● |
| 田中 紘介 | | ● | ● | ○/● | |
| 栗野 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