

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2021年7月12日

TEL 0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町 3-83 <https://aih-net.com>

「肝臓内科レター第78号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

梅雨あけが待ち遠しい時期になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、進行肝細胞癌に対する一次化学療法後のセカンドライン（二次治療）の一つである抗 VEGF 受容体抗体「ラムシルマブ」について述べます。

<血管内皮細胞増殖因子 VEGF>

現時点で肝細胞癌に対する有効性が証明された分子標的薬治療は、すべて血管内皮細胞増殖因子 VEGF (Vascular endothelial growth factor) が、その受容体 VEGF-R (receptor) に結合して発生する増殖シグナルを阻害する作用機序を含んでいます。なお、先月号までは「血管内皮成長因子」と記載していましたが、日本語の文献では「血管内皮増殖因子」としているものが多いので切り替えることにしました。

VEGF の研究は米国の外科医 Judah Folkman (1933-2008) による仮説から始まりました。Folkman はハーバード・メディカルスクールを卒業してマサチューセッツ総合病院で外科研修後、海軍に徴兵され 1960-62 年の間、National Naval Medical Center で代替血液の開発研究に従事しました。1961 年に、彼が代替血液を抽出されたウサギの甲状腺に灌流する実験を行っていた際に、好奇心からその甲状腺にマウスの腫瘍細胞を播種したところ、腫瘍は約 1 ミリメートルまでしか成長しませんでした。生体に植えると、同じ腫瘍細胞は大きく致命的な癌を形成するのです (Nature 451;781:2008)。これを見て腫瘍の増大には腫瘍を栄養する血管が重要であることに気づいた Folkman は、兵役を終えた後、ボストン小児病院で臨床と研究を継続し、1971 年に癌の発育・成長が完全に血管新生に依存していることを突き止めました。さらに彼は、癌細胞は自ら「腫瘍血管新生因子」を放出し血管新生を促すことによって、癌自体が増殖するための栄養を得ているに違いないと考え、血管新生を阻害することが癌の制御につながるという仮説を提唱しました (NEJM 285;1182-1186:1971)。

しかしながら Folkman 自身のグループは「腫瘍血管新生因子」すなわち VEGF を同定できず、1989 年に、他の複数のグループが発見していた血管内皮細胞を増殖させる蛋白が VEGF であることがわかりました (再生・炎症 22;169-177:2002)。そして、ヌードマウスに移植したヒトの腫瘍細胞の増殖は、VEGF に特異的な抗体 (抗 VEGF 抗体) を投与することで阻害されること、腫瘍細胞のみを培養する実験系では抗 VEGF 抗体は腫瘍細胞の増殖速度には影響を与えないこと、が確認されました (Nature 362;841-844:1993)。

これらの研究がもととなって、2004 年に転移性大腸癌に対するイリノテカン・フルオロウラシル・ロイコボリン療法と抗 VEGF 抗体ベバシズマブ (アバスタチン®) の併用の有無という第 3 相試験が行われ、ベバシズマブの臨床での有用性が確認されました。以後、対象となるがんの種類は乳癌、胃癌をはじめ次第に増え、そしてついに 2020 年末には切除不能肝細胞癌に対して、免疫チェックポイント阻害剤アテゾリズマブ (テセントリク®) とベバシズマブの併用療法が適応となり、進行肝細胞癌治療の新時代になっています。この治療については今年中に紹介させていただく予定です。

<VEGF 受容体に対する抗体ラムシルマブ>

今回の主役「ラムシルマブ」(サイラムザ®) は VEGF ではなく、その受容体 VEGF-R2 に対するモノクローナル抗体で、VEGF が VEGF-R に結合することを阻害する作用機序となっています。VEGF-R には 1, 2, 3 の 3 種類があり VEGF-R2 は血管内皮細胞に発現して血管新生に大きく関与していると考えられています (Wikipedia「血管内皮細

胞増殖因子受容体)。ちなみに、ベバシズマブ、ラムシルマブの「マブ mab」はモノクローナル抗体 monoclonal antibody の略語で抗体製剤であることを意味しています。抗体製剤の特徴は対象の標的分子がピンポイントに一つに限られているため、プラチナ製剤やアルキル化剤などの殺細胞性抗癌剤や、ソラフェニブやレゴラフェニブ、カボサンチニブ（「ニブ nib」はキナーゼ阻害剤 kinase inhibitor の略語）などのマルチキナーゼ阻害剤と異なり、患者さんが体感する副作用が穏やかであることが特徴です。主な副作用は、浮腫、血圧上昇、蛋白尿などで、倦怠や手足症候群はほぼ見られません。

ラムシルマブについては、肝癌を含む様々な固形癌に対する第1相試験（JCO 28;780-7:2010）を経て、進行肝細胞癌に対する第2相試験が行われました（CCR 19;6614-23:2013）。結果は、生存期間 OS 中央値が 12.0 ヶ月、無増悪生存期間 PFS 中央値が 4 ヶ月でした。第2相試験にはプラセボの対照群はありませんが、ソラフェニブの有効性が証明された「SHARP 試験」でのソラフェニブ群の OS 中央値 10.7 ヶ月と比べて遜色ないため、ラムシルマブは充分有望と判断されました。一次化学療法としてソラフェニブとの比較試験を行って有意差をつけるのは難しいと判断されたのかもしれませんが、ラムシルマブはソラフェニブ投与後の症例にも奏効していたため、ソラフェニブ治療後の二次治療薬としての有用性が期待され国際共同の大規模第3相試験「REACH 試験」が行われました。この臨床試験には飯塚病院肝臓内科から7名の患者さんが参加されていました。

ソラフェニブ治療後の2次治療薬としてのラムシルマブの第3相試験「REACH試験」

REACH試験	ラムシルマブ 283人	プラセボ 282人	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
OS(月)	9.2	7.6	0.87(0.72-1.05)	0.14
PFS(M)	2.8	2.1	0.63(0.52-0.75)	<0.0001
ORR(CR+PR)	20(7%)	2(<1%)	-	NA
DCR(CR+PR+SD)	159(56%)	129(46%)	-	NA

「REACH試験」のうちAFP400ng/ml以上の症例に限ったサブグループ解析結果

AFP > 400ng/ml	ラムシルマブ 119人	プラセボ 131人	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
OS(月)	7.8	4.3	0.67(0.51-0.90)	0.006
PFS(M)	2.7	1.5	NA	NA

Lancet Oncol 16: 859-70, 2015を元に作成

残念ながら「REACH 試験」の結果は、上の表のように、肝腎の OS でプラセボに対して有意差をつけることができませんでした（Lancet Oncol 16;859-70:2015）。ですが、肝細胞癌の腫瘍マーカーAFPが400 ng/ml以上の症例のみに絞って解析してみると明らかな有意差がありました。ただし、これは試験開始前にあらかじめ設定されていた検討ではなく、後付けのサブグループ解析であるため、有用性の証明にはなりません。そこで、最初からAFP400 ng/ml以上の症例を対象を絞った国際共同の大規模第3相試験「REACH-2 試験」が行われました（Lancet Oncol 20;282-296:2019）。

<REACH-2 試験>

REACH-2 試験の正式名称は「ソラフェニブによる一次治療後にアルファ-フェトプロテイン（AFP）高値を示す肝細胞癌患者を対象に、二次治療としてベストサポータティブケア（BSC）の併用下でラムシルマブとプラセボを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験」というものでした。そして、試験の結果は下の表のようにプラセボに対してわずか 1.2 ヶ月の差ですが、生存期間 OS の有意な延長が示されました。ただ、1.2 ヶ月差では

インパクトが小さいため、REACH 試験での AFP400ng/ml 以上の症例と REACH-2 試験の症例を合わせたプール解析が加えられ、OS の差は 3.1 ヶ月となっています (Lancet Oncol 20;282-296:2019)。

ソラフェニブ治療後のAFP400ng/ml以上の進行肝細胞癌症例に対する 2次治療薬としてのラムシルマブの第3相試験「REACH-2試験」

REACH-2試験	ラムシルマブ 197人	プラセボ 95人	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
OS(月)	8.5	7.3	0.71 (0.53-0.95)	0.0199
PFS(M)	2.8	1.6	0.45 (0.34-0.60)	<0.0001
ORR (CR+PR)	9 (4.6%)	1 (1.1%)	-	0.1697
DCR (CR+PR+SD)	118 (59.9%)	37 (38.9%)	-	0.0006

「REACH試験」のAFP400ng/ml以上の症例と「REACH-2試験」の症例を合わせた解析

POOL解析	ラムシルマブ 316人	プラセボ 226人	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
OS(月)	8.1	5.0	0.69 (0.57-0.84)	0.0002
PFS(M)	2.8	1.5	0.57 (0.47-0.69)	<0.0001
ORR (CR+PR)	17 (5.4%)	2 (0.9%)	-	0.0064
DCR (CR+PR+SD)	178 (56.3%)	84 (37.2%)	-	<0.0001

Lancet Oncol 20: 282-296, 2019を元に作成

REACH-2 試験においても、飯塚病院肝臓内科から 8 名の患者さんが参加されました。おかげさまでこの論文には共著者として加えて頂いたため、投稿後の査読を目にすることができました。大規模なランダム化比較試験は研究の構造が完璧なので、新薬の効果が良ければ New England Journal of Medicine や Lancet などの一流紙に掲載される可能性があります。結果がやや物足りずに過去の研究の症例も含めた解析を付け加えたりすると厳しい査読になります。査読者からは、「(せいぜい) 1-3 ヶ月の生存期間の延長を、著者は“臨床的に意味がある”と述べている」と言った皮肉なコメントや、「(本来の研究目的である) REACH-2 試験の結果のみを示すべきで、背景因子が異なる可能性がある過去の REACH 試験の症例を加えた解析を紹介すべきではない」という指摘がありました。

では、実際に患者さんに使用してみて「臨床的に意味があるか」という点については、次号で飯塚病院肝臓内科での使用経験をまとめたうえで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

