

「肝臓内科レター第80号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

暑さも随分と和らいできました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今月は2018年から2020年までの肝細胞癌治療の化学療法を中心となっていた分子標的薬レンバチニブについてです。

<レンバチニブの開発>

先々号で触れたように、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た米国の外科医 Judah Folkman は、血管新生阻害によるがん治療の概念を提唱しました (Ann Surg 175;409-16:1972)。血管新生阻害療法は多くの癌種に対しての有効性が期待でき、かつ骨髄毒性などの重篤な副作用が起りにくく、また、がん細胞と比べて血管内皮細胞は遺伝子が安定なため薬剤耐性が起きにくいと予想される、などの利点が考えられ、世界的に激しい開発競争が始まりました (TREND 4;3-10:2001)。多くの血管新生阻害剤の臨床開発は失敗しましたが、2004年には血管内皮細胞増殖因子 VEGF (Vascular endothelial growth factor) に対する抗体ベバシズマブが他の抗癌剤との併用で転移性大腸癌に有効性を示しました (NEJM 350;2335-2342:2004)。

日本の製薬会社エーザイの筑波研究所では、2000年頃から血管新生阻害剤の開発研究が開始されており、VEGF 阻害剤に対するがんの耐性化の研究から「線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor: FGF)」などの他の血管新生因子も重要視されていました (日薬理誌 136;204-209:2010)。FGF 受容体 (FGF-R) はがん細胞や血管内皮細胞などに発現しており、がん細胞や線維芽細胞などから分泌される FGF との結合によって活性化され増殖シグナルが発生してがん細胞の増殖を直接促進し、加えて血管新生が誘導されることでがん細胞増殖をさらに促進します。エーザイ筑波研究所では、血管新生に対する薬剤の効果を評価するために、細胞培養系 (in vitro) で血管内皮細胞に特徴的な管腔形成が評価可能な血管新生モデルと、生体 (in vivo) での血管新生を定量的に評価できる動物モデルを構築したうえで候補の化合物 (薬剤) のスクリーニングを開始しました。1週間に7薬剤が限度というスローペースの「ロースループレット・スクリーニング」の結果、VEGF と FGF に誘導される血管内皮細胞の管腔形成を阻害する薬剤 (シード化合物) が見つかり、この薬剤の構造をもとにキナーゼ阻害活性・選択性・毒性などが検討され、最も適切と判断された E7080 (レンバチニブ) が臨床導入薬として選択されました (ファルマシア 56;537-541:2020)。

<肝細胞癌に対するレンバチニブの第1相・第2相試験>

肝細胞癌以外の固形癌に対するレンバチニブの第1相試験は、日米欧で3つの異なる投与量・スケジュールで行われ、その結果、以降の試験では24mgの1日1回投与が推奨用量とされました (日薬理誌 153;242-248:2019)。レンバチニブは肝代謝の薬剤であり、肝機能障害を伴う肝細胞癌患者では副作用の発現状況が異なる可能性が考えられたため、肝細胞癌患者のみの第1相試験が日本で行われ、Child-Pugh A の最大耐量は12mg、Child-Pugh B (7-8点) は8mgと推定されました (Clin Cancer Res. 22;1385-1394:2016)。第2相試験は日本と韓国で行われ、全身化学療法又は肝動注化学療法歴が1レジメン以内の Child-Pugh A の肝細胞癌患者を対象にレンバチニブ12mgを1日1回投与し無増悪期間 (TTP: 無増悪生存期間 PFS と似ていますが TTP では死亡を打ち切り扱いにします) および安全性が主要評価項目とされました。TTP は7.4ヶ月で副次評価項目の奏効率 (ORR) は37%で および全生存期間中央値 (median OS) は18.7ヶ月であり、多くの症例で腫瘍縮小効果が認められました (J

Gastroenterol 52;512-519:2017)。この第2相試験でみられた主な有害事象は高血圧、手足症候群、食欲減退、蛋白尿、疲労などで、約半数の患者が投与開始4週以内に減量または中止が必要になったため、患者背景が調べられ、これらの患者では治療開始時の体重が低い傾向にあることと、15日目の最低血中濃度（トラフ値）が高かったことが判明しました。この結果から第3相試験では低体重患者の早期の減量・中止を減らすために、60kg以上と未満の体重別に投与量を決定することになりました（日薬理誌 153;242-248:2019）。

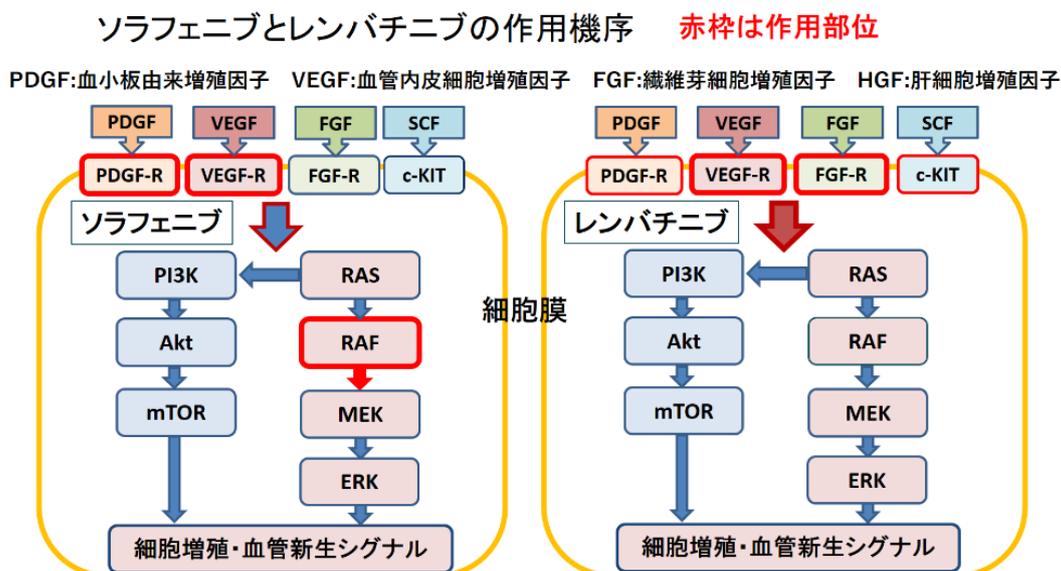
＜肝細胞癌に対するレンバチニブの第3相試験「REFLECT試験」＞

REFLECT試験は、「全身化学療法歴のない切除不能肝細胞癌患者」を対象にレンバチニブとソラフェニブの有効性と安全性を比較したランダム化比較試験 RCT です（Lancet 391;1163-1173:2018）。日本を含む20カ国154施設から登録された954症例をレンバチニブ群とソラフェニブ群に1:1に無作為に割り付け、レンバチニブ群は前述のような理由で体重60kg未満は8mg、以上では12mgを1日1回投与、ソラフェニブ群は一律に1日800mg分2で経口投与し、主要評価項目が全生存期間OS、副次評価項目がPFS、TTP、奏功率、安全性およびQOLとされました。また、大きな特徴として、この試験はソラフェニブ群に対するレンバチニブ群のOSでの非劣性を検証するというデザインで実施されたことが挙げられます。これは、ソラフェニブを対象として行われた新規治療薬の臨床試験がことごとく失敗してきたことも踏まえて、ソラフェニブに対する優越性を証明するのではなく、劣らないことを証明するという、一段狙いを下げた設定となっていたわけです。

結果は次頁の表のとおりで、主要評価項目である全生存期間OSの中央値はレンバチニブ群13.6ヶ月、ソラフェニブ群12.3ヶ月でした。ほぼ同様だったわけですが、この結果の最大のポイントは「OSのハザード比0.92（0.79~1.06）」という部分で、この95%信頼区間の（0.79~1.06）の上限が、事前に規定した「非劣性マージン値」1.08を下回っている

ことで、「非劣性が証明された」ことになりました。

この非劣性マージン値の設定は試験のデザイン時に米国食品医薬品局（FDA）のような治療薬を承認する当局との事前の協議で設定されるそうで、例えば他の癌腫では1.25や1.33などの数値に設定された試験もあり、そのような場合はOSでは有意差がない程度に不利でも良いのですが、対照薬



Hepatology2008; 48:1312-27, Dig Dis Sci 2014;59:1688-97, Journal of Cancer Therapy 4:426-439, 2013を参考に作図

よりも毒性が低いなどの大きなメリットが必要になります。REFLECT試験の非劣性マージン値1.08は、少しでもOSがソラフェニブ群より良くないと非劣性が証明できないというハードルが高いものでした（肝臓 59;517-544:2018）。この1.08という設定は、過去にソラフェニブに挑戦した分子標的薬リニファニブ、ブリバニブの試験を参考にされています。これらの試験はソラフェニブに続く肝細胞癌の化学療法薬を臨床の場に出しやすくするための非劣性デザイン試験の皮切りでしたが、そのかわりに1.04、1.08という厳しいマージン値に設定され、どちらの薬剤もクリアできずに承認されませんでした（JCO 31;3517-24:2013, JCO 33;172-9:2015）。

切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブvsソラフェニブの臨床第3相試験「REFLECT」試験結果

REFLECT	レンバチニブ 478人	ソラフェニブ 476人	ハザード比 (95%CI)	P値
平均年齢±SD	61.3±11.7	61.2±12.0		
男性/女性	405/73	401/75		
背景肝疾患 (B/C/NBNC)	251 / 91 / 136	228 / 126 / 122		
Child-Pugh A/B	475 / 3	471 / 5		
BCLC stage (A/B/C)	0 / 104 / 374	0 / 92 / 384		
OS (M) (95%CI)	13.6 (12.1-14.9)	12.3 (10.4-13.9)	0.92 (0.79-1.06)	
PFS (M) (95%CI)	7.3 (5.6-7.5)	3.6 (3.6-3.7)	0.64 (0.55-0.75)	<0.0001
CR (消失)	10 (2%)	4 (1%)		
PR (縮小)	184 (38%)	55 (12%)		
SD (不変)	159 (33%)	219 (46%)		
PD (増悪)	79 (17%)	152 (32%)		
ORR (奏効率: CR+PR)	194 (40.6%)	59 (12.4%)	-	<0.0001
DCR (疾病制御率: CR+PR+SD)	353 (73.8%)	278 (58.4%)	-	<0.0001

Lancet 391:1163-73, 2018 より作成

この REFLECT 試験でのレンバチニブ vs ソラフェニブの全生存期間 OS の差はわずかですが、無増悪生存期間 PFS、奏効率 ORR、疾病制御率 DCR とともにレンバチニブのほうが優れており、このように「やや優れた治療薬」を効率的に評価して早く世の中に出す手法が非劣性試験デザインなのだそうです（肝臓 59;517-544:2018）。

では、奏効率などではレンバチニブとソラフェニブに有意差があるのに全生存期間 OS がほぼ同じになるのはなぜか、という理由については明確ではないのですが、よく言われているのは後治療（二次・三次治療）の影響です。治験では有害事象もしくは画像診断で PD（増悪）の判定となるとそこで試験薬の投与が中止され、そこから後治療が入るのですが、その効果が大きいと最初の試験薬と対象薬の治療効果の差を埋め合わせてしまうこととなります。このため、全生存期間（OS）があまりに長くなる場合には、薬剤の効果を検証する指標としては不適切となることもあるので、無増悪生存期間 PFS（腫瘍が増悪するまでの期間）を主要評価項目とする臨床試験も珍しくありません。

以上のように、この試験の結果から 2018 年 3 月からレンバチニブ（レンビマ®）が保険適応で使用できるようになりました。次号では飯塚病院での実際の使用結果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

