

「肝臓内科レター第83号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

COVID-19に振り回された1年も、はや押し迫ってきました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の単独治療について述べたいと思います。

＜進行肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害剤「ニボルマブ」の臨床試験＞

進行肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害剤投与の臨床試験としては、まず、抗PD-1抗体ニボルマブ（オプジーボ®）単独の第I/II相試験「Checkmate-040」が行われました。安全性・有効性を探索するための非盲検、非比較多施設共同研究であり、1次治療（最初の全身化学療法）のみが対象ではなく、ソラフェニブ治療歴がある2次治療の症例も6割以上登録されていました。最大耐用量確認のための用量漸増試験（48症例）では、0.1~10 mg/kgで5段階の投与量で2週おきに投与されましたが、用量の増量による有害事象は発生しませんでした。投与量としては3.0mg/kg（2週おき）が適切と判断され、肝予備能良好なChild-Pugh Aに限定した214例の用量拡大試験が行われました。結果は奏効率ORR（消失CR + 縮小PR）20%、疾病制御率（CR + PR + 不変SD）DCR 64%と非常に良好な結果でした（Lancet 389;2492-2502:2017）。

肝細胞癌に対する1次治療 ニボルマブvsソラフェニブのCheckmate 459試験

	ニボルマブ 371人	ソラフェニブ 372人	ハザード比 (95%CI)	P値
OS (Median) (95%CI)	16.4 (14.0-18.5)	14.7 (11.9-17.2)	0.85 (0.72-1.02)	0.0752
PFS (Median) (95%CI)	3.7 (3.1-3.9)	3.8 (3.7-4.5)	0.93 (0.79-1.10)	
CR	14 (4%)	5 (1%)	-	
ORR (CR+PR)	57 (15%)	26 (7%)	-	
DCR (CR+PR+SD)	187 (50.4%)	206 (55.3%)	-	

ESMO2019 press release 27Sep 2019をもとに作成

群よりも良好なのですが、肝腎の主要評価項目である全生存期間OSで有意差をつけることができず、1次治療薬としては失敗となりました（Ann Oncol 30 Suppl. 5:V874-875:2019）。

この試験に中心的な研究者の一人として係わられた近畿大学の工藤正俊教授は、良い結果が出なかった理由については、後治療の影響が大きいのではないかと考察されています。どういうことかという、この試験のソラフェニブ群の170人（46%）は後治療を受けており、このうち76人（20%）には免疫チェックポイント阻害剤が投与されていました。また後治療を受けた170人の中には新たな臨床試験に参加した人が40名（11%）おり、どの試験に参加したかの情報はありませんが、これらの試験のほとんどは免疫チェックポイント阻害剤が絡んでいたはずで、比較対象試験が大多数なので半数が免疫チェックポイント阻害剤を含む群だとすると、Checkmate-459試験のソラフェニブ群は結局、合計25%以上が後から免疫チェックポイント阻害剤が投与されていて、そのためにソラフェニブ群の成績が良くなってニボルマブ群と差が出なくなったのではないかと、というわ

そこで次の段階として進行肝細胞癌に対する1次治療としてのニボルマブ vs 標準治療薬ソラフェニブの第III相試験「Checkmate-459」が行われました。ニボルマブの成績が上回るに違いないと予想されていたこともあり、レンバチニブ vs ソラフェニブのREFLECT試験のような非劣性ではなく、強気に優越性を検定するデザインとなっていました。結果は、ニボルマブ群のCR（消失）は4%、奏効率ORRは19%で、ソラフェニブ

けです。確かに生存曲線は両群ともに観察期間が長期になると曲線が横ばいになる long tail を呈しており、両群ともに免疫チェックポイント阻害剤の成績を見ているようにも見えます。このように、後治療の影響が大きくなってしまいう状況下では、よりすぐれた治療薬をさがす上で全生存期間 OS を主要評価項目とする試験の設定は妥当だろうか、という問題点も指摘されています（日経メディカル ONCOLOGY 2019/11/15）。

＜進行肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害剤「ペンブロリズマブ」の臨床試験＞

「ペンブロリズマブ（キイトルーダ®）」は、ニボルマブと同じ抗 PD-1 抗体で Organon という米国の製薬会社で開発されました。Organon 社は 2007 年に 14 億ドルで Shering-Plough に買収され、2009 年に Merck & Co (MSD) が Shering-Plough を 411 億ドルで買収したため MSD の薬になっています。

ペンブロリズマブは先行するニボルマブとの差別化を図り、肝細胞癌では最初から 2 次治療薬としての承認を狙ってソラフェニブ治療後の症例を対象としました。その第 II 相試験「Keynote-224」では奏効率 17% という良

肝細胞癌に対する2次治療ペンブロリズマブvsプラセボのKeynote-240試験

	ペンブロリズマブ 278人	プラセボ 135人	ハザード比 (95%CI)	P値
OS (Median) (95%CI)	13.9 (14.0-18.5)	10.6 (11.9-17.2)	0.78 (0.61-0.998)	0.0238
PFS (Median) (95%CI)	3.0 (3.1-3.9)	2.8 (3.7-4.5)	0.78 (0.61-0.987)	0.0186
CR	6 (2.2%)	0	-	
ORR (CR+PR)	51 (18.3%)	6 (4.4%)		0.00007
DCR (CR+PR+SD)	173 (62.2%)	72 (55.3%)	-	

J Clin Oncol. 38: 193-202, 2020をもとに作成

好な結果であり（Lancet Oncology 19;940-952:2018）、プラセボを対象とした第 III 相試験（ランダム化比較試験）「Keynote-240」が行われました。OS も PFS も有意差をつけてプラセボを上回っていましたが、事前に決められた規定で、優越性を証明する基準は OS が p 値 0.0174、PFS が p 値 0.002 を下回ることとされており、その水準に到達しなかったため治験としてはやはり失敗となってしまいました（J Clin Oncol. 38:193-202:2020）。

以上のように、肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害剤（抗 PD-1 抗体）単独療法は、奏効して CR（消失）となる症例があったにもかかわらず、試験の結果としてはガイドラインで推奨される治療法にはなりません。なお、現在は抗 PD-L1 抗体「アテゾリズマブ（テセントリク®）」が肝細胞癌の保険適応となっていますが、これは抗 VEGF 抗体ベバシズマブとの併用療法での適応で単独療法ではありません。

＜肝予備能不良の進行肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の単独療法＞

肝細胞癌に対する化学療法の臨床試験は、通常は肝予備能が良好な Child-Pugh A の症例に限って行われます。実臨床では肝予備能が Child-Pugh B に低下してしまった症例も多く、その場合はソラフェニブやレンバチニブなどの分子標的薬（キナーゼ阻害剤）を投与すると副作用が強く、すぐに投与中止になってしまうことが多く、最新のアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法も Child-Pugh B 症例には厳しい面があるため、このような患者さんたちに対する有効な治療法がない状況が続いています。

このような中、Child-Pugh B の肝細胞癌症例に対する免疫チェックポイント阻害剤投与が有望であるという研究結果が 2021 年 5 月に発表されました（J Hepatol 75:600-609:2021）。今回、最初の章に挙げた抗 PD-1 抗体ニボルマブ単独の第 I/II 相試験「Checkmate-040」には、主たるものとして第 I/II 相試験の結果として発表されたコホート（観察対象である症例の集団）1 と 2 以外に、探索的な役割として Child-Pugh B のコホートや他の薬剤との併用療法のコホートなど合計 6 つのコホートが作られていました（ClinicalTrials.gov, NCT01658878）。この研究は、近畿大学の工藤正俊教授が主導されたもので、Checkmate-040 に含まれていた Child-Pugh B のコホート（コホート 5）の結果を解析して Child-Pugh A のコホート 1 と 2 の結果と比べたものです。

Child-Pugh B の進行肝細胞癌 49 症例（ソラフェニブ治療歴有り 24 例、ソラフェニブ投与歴なし 25 例）に対

してニボルマブを投与したところ、奏効率 ORR (CR+PR) 12%、病勢制御率 DCR (CR+PR+SD) 55%、奏効持続期間 9.9 カ月であり、Child-Pugh A に対するニボルマブ投与とほぼ同等の結果でした。さらに、奏効の得られた Child-Pugh B の肝細胞癌 6 例のうちの 4 例は、肝機能が Child-Pugh A に改善していました。全生存期間 OS は 7.6 カ月 (ソラフェニブ治療歴有り 7.4 カ月、ソラフェニブ投与歴なし 9.6 カ月) であり、この治療成績は、ソラフェニブの実臨床での治療効果を調べるために行われた国際共同の観察研究「GIDEON」(J Hepatol 65:1140-47:2016) での、Child-Pugh B の肝細胞癌のソラフェニブ投与例の全生存期間 OS の 5.2 カ月を上回っていました。

この研究はニボルマブが有望な治療法の選択肢になり得ることを示しており、対象が Child-Pugh B 症例であることを考えると、第 III 相ランダム化比較試験を行わなくても、この結果をもって保険適応承認になるとすれば、該当する患者さんには大きな福音になるのですが、現時点では承認申請は行われていないようです。

なお、高額で有名な免疫チェックポイント阻害剤ですが、ニボルマブ (オプジーボ®) の薬価は 2014 年の発売当初は 1 バイアル 100mg が薬 73 万円 (3mg/kg なので体重 67kg で隔週 200mg 投与されると年間約 3500 万円) でしたが、段階的に価格が引き下げられ 2021 年 8 月の段階で約 15 万 5 千円と当初の 5 分の 1 になっています。同様にペンブロリズマブ (キイトルーダ) も 2017 年の発売当初の 1 バイアル 100mg 約 41 万円から 2021 年 8 月に約 21 万 4 千円まで引き下げられています。今後もこれらの薬剤を投与される患者さんは増加すると考えられるため、さらに引き下げられることになると思われます。

飯塚病院肝臓内科のデータを入れられる部分がなかなか出てこないのですが、次号も、免疫チェックポイント阻害剤投与が有効な「マイクロサテライト不安定性を示す固形癌」についてまとめておきたいと思います。

	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