

「肝臓内科レター第91号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

残暑お見舞い申し上げます。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回も前回から引き続き、近年の肝細胞癌の全身薬物療法の進歩に関して、2009-2017年に飯塚病院肝臓内科が参加できた臨床試験（治験）についてです。

<臨床試験(治験)について>

飯塚病院では治験に積極的に取り組んでいますので、この機会に治験がどのような手順で行われているかについて触れておきます。製薬企業が新薬の治験を企画すると実施施設（病院）が調査され参加が打診されます。受諾して依頼が来ると「利害関係を有しない院外の者」2名が含まれる治験審査委員会で安全性、化学性、倫理性を検討して審査され、承認されると実施に入ります。参加基準に適合する患者さんがおられると、医師は治験に参加可能であることのみ説明し、治験コーディネーターが詳細な説明を行います。そのうえで患者さんの同意が得られたら治験参加となります。治験期間中の患者さんへの連絡から有害事象についての聴取・検査予定の確認・データの収集・報告など事前に定められた事項は治験コーディネーターが管理します。治験の結果が一流の医学雑誌に掲載されることが多いのは、前向き研究で計画がしっかりしているのは当然として、そのうえに試験の実施に際して、このように厳密な管理が行われる体制があるから、ということがわかります。

<飯塚病院が参加した進行肝細胞癌に対するソラフェニブ後の二次治療薬の臨床試験>

肝細胞癌の薬物療法の推移と飯塚病院が参加した臨床試験

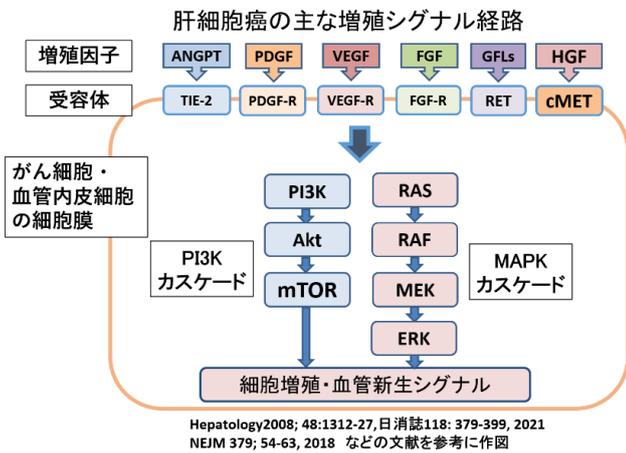
年	標準治療（保険適応）		飯塚病院が参加した臨床試験（薬剤名）	期間
	一次治療薬	二次以降の治療薬		
2009	ソラフェニブ	なし	EVOLVE-1(エベロリムス) REACH(ラムシルマブ) RESORCE(レゴラフェニブ) JET-HCC(チバンチニブ) REACH2(ラムシルマブ)	2010-2013 2010-2014 2013-2016 2013-2016 2015-2017
2017		レゴラフェニブ		
2018	ソラフェニブ レンパチニブ	ソラフェニブ レンパチニブ レゴラフェニブ	VEGF Liver 100(アベルマブ+アキシチニブ) レンパチニブ+ニボルマブ(Phase 1b) HIMALAYA(デュルバルマブ+トレメリズマブ) カボザンチニブ（国内第II相）	2017-2019 2017-2020 2017-2021 2018-2021
2019		ソラフェニブ レンパチニブ レゴラフェニブ ラムシルマブ		
2020	アテゾリズマブ +ベバシズマブ	ソラフェニブ レンパチニブ レゴラフェニブ ラムシルマブ カボザンチニブ		

ソラフェニブが登場した時点から、ソラフェニブが無効であったり、有害事象で中止となったりした後の二次治療薬がないことが問題となっており、多くの臨床試験が行われました。第III相試験になると、エビデンスレベルが高い大規模なランダム化比較試験 RCT であり、薬品の有効性が確認されると世界中で標準治療として認められることとなります。表に赤字で示したものが飯塚病院肝臓内科が係わることができた臨床試験（治験）です。

<「EVOLVE-1 試験」「RESORCE 試験」「JET-HCC 試験」>

エベロリムス（アフィニトール®）は手術不能腎細胞癌・乳癌や神経内分泌腫瘍で使用されている薬剤です。作用機序の説明のために肝細胞癌の主な増殖シグナル経路の略図を掲示します（次頁）。細胞表面の増殖因子受容体から始まる増殖シグナルは主に MAPK カスケードと PI3K カスケードを通過してがん細胞増殖・血管新生につながっていきます。

ソラフェニブは細胞表面の PDGF-R や VEGF-R などの受容体のチロシンキナーゼと MAPK カスケードのシグナル伝達の経路にある RAF というキナーゼを阻害してがんの増殖を抑えます。一方、エベロリムスはソラフェニブが



抑制しないPI3Kカスケード側のmTORを抑制する作用機序を持っています。第I/II相試験の結果で有望視されて第III相試験「EVOLVE-1試験」が行われ、飯塚病院からも4名の患者さんが参加されましたが、プラセボと比較して有効な結果は得られませんでした (JAMA 312;57-67:2014)。

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、キナーゼ阻害剤としての効果はより強力です。二次治療薬としての第III相試験「RESORCE試験」は、ソラフェニブを4週間以上服用継続できていて、副作用中止ではなくPD(増悪)となった症例を対象として行われ、

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。

飯塚病院肝臓内科が参加した2次治療薬vsプラセボの第III相試験結果

EVOLVE-1試験	エベロリムス 362人	プラセボ 184人	ハザード比	P値
OS(月)	7.6	7.3	1.05(0.86-1.27)	0.68
TTP(月)	3.0	2.6	0.93(0.75-1.15)	NA
ORR(CR+PR)	8(2.2%)	3(1.6%)	-	NA
DCR(CR+PR+SD)	203(56.1%)	83(45.1%)	-	0.01
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
JET-HCC試験	チバンチニブ 134人	プラセボ 61人	ハザード比	P値
OS(月)	10.3	8.5	0.82(0.58-1.15)	NA
PFS(M)	2.8	2.3	0.74(0.52-1.04)	0.082
ORR(CR+PR)	1(0.7%)	1(1.6%)	-	NA
DCR(CR+PR+SD)	83(61.9%)	34(55.7%)	-	NA

JAMA312: 57-67, 2014 Lancet 389; 56-66, 2017 Cancer Sci 111: 3759-69, 2020 をもとに作成

チバンチニブは肝細胞増殖因子 HGF の受容体 c-MET を選択的に阻害する薬剤で、欧米中心での二次治療としての第II相試験で良好な無増悪期間 PFS が得られ、腫瘍組織中に c-MET が高発現していた群で更に良好な結果であったため有望視され、欧米の「METIV-HCC試験」と日本の「JET-HCC試験」と二つの第III相試験が行われました。「JET-HCC試験」は参加の同意が得られた患者さんのうち、がん組織が c-MET 高発現であれば臨床試験にエントリーとなるも

のでした。治験開始後に、数年前の手術検体など腫瘍組織が古いと c-MET が免疫染色で染まりにくいことがわかり、参加への同意が得られた後に腫瘍生検を行うように切り替わりました。飯塚病院肝臓内科では11名の患者さんのご同意をいただきましたが、治験薬投薬に至ったのは5名しかありませんでした。c-MET 高発現というバイオマーカーに基づく治療ということで期待されたのですが、「METIV-HCC試験」「JET-HCC試験」はいずれも有効な結果は得られませんでした (Lancet Oncol 19;682-693:2018, Cancer Sci 111;3759-69:2020)。

<「REACH試験」「REACH-2試験」>

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

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

Lancet Oncol 16: 859-70, 2015 Lancet Oncol 20: 282-296, 2019を元に作成

抗 VEGF-R2 抗体ラムシルマブ (サイラムザ®) については昨年の7・8月号でも述べており詳細は省きます。副作用が少なかったこともあり、「REACH試験」に8名、「REACH-2試験」に7名の患者さんが参加されました。最初の「REACH試験」ではプラセボに対して有意な差がありませんでしたが (Lancet Oncol 16; 859-70:2015)、肝細胞癌の腫瘍マーカー AFP が 400ng/ml 以上の症例のみに絞る

と有意差があったため、その条件に絞って再度第Ⅲ相試験「REACH-2 試験」で有意差が得られ (Lancet Oncol 20; 282-296:2019) 承認となりました。

今回述べた臨床試験が論文化された中で参加症例数が多く飯塚病院肝臓内科を共著者に加えて頂いたものを下に示します。チバンチニブ「JET-HCC 試験」の論文1本とラムシルマブの「REACH 試験」1本、「REACH-2 試験」4本です。なお、エベロリムス「EVOLVE-1 試験」(JAMA312;57-67:2014) とレゴラフェニブ「RESORCE 試験」(Lancet 389;56-66:2017) の論文では additional contribution および RESORCE investigator として飯塚病院と当時の責任医師として増本陽秀 (現 飯塚病院院長) の名前が記載されています。

飯塚病院肝臓内科が共著に入った肝細胞癌のソラフェニブ後二次療法の治験の論文

A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of tivantinib in Japanese patients with MET-high hepatocellular carcinoma.

Kudo M, Morimoto M, Moriguchi M, Izumi N, Takayama T, Yoshiji H, Hino K, Oikawa T, Chiba T, **Motomura K**, Kato J, Yasuchika K, Ido A, Sato T, Nakashima D, Ueshima K, Ikeda M, Okusaka T, Tamura K, Furuse J. *Cancer Sci* **111: 3759-69, 2020**

Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Japanese subgroup analysis of the REACH trial.

Kudo M, Hatano E, Ohkawa S, Fujii H, **Masumoto A**, Furuse J, Wada Y, Ishii H, Obi S, Kaneko S, Kawazoe S, Yokosuka O, Ikeda M, Ukai K, Morita S, Tsuji A, Kudo T, Shimada M, Osaki Y, Tateishi R, Sugiyama G, Abada PB, Yang L, Okusaka T, Zhu AX. *J Gastroenterol.* **52:494-503, 2017**

Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.

Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Assenat E, Brandi G, Pracht M, Lim HY, Rau KM, **Motomura K**, Ohno I, Merle P, Daniele B, Shin DB, Gerken G, Borg C, Hiriart JB, Okusaka T, Morimoto M, Hsu Y, Abada PB, Kudo M; REACH-2 study investigators. *Lancet Oncol.* **20:282-296, 2019**

Ramucirumab after prior sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: Japanese subgroup analysis of the REACH-2 trial.

Kudo M, Okusaka T, **Motomura K**, Ohno I, Morimoto M, Seo S, Wada Y, Sato S, Yamashita T, Furukawa M, Aramaki T, Nadano S, Ohkawa K, Fujii H, Kudo T, Furuse J, Takai H, Homma G, Yoshikawa R, Zhu AX. *J Gastroenterol.* **55:627-639, 2020**

Ramucirumab in elderly patients with hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein after sorafenib in REACH and REACH-2.

Kudo M, Galle PR, Llovet JM, Finn RS, Vogel A, **Motomura K**, Assenat E, Merle P, Brandi G, Daniele B, Okusaka T, Tomášek J, Borg C, Dadduzio V, Morimoto M, Pracht M, Jen MH, Drove Ubreva N, Widau RC, Shinozaki K, Yoshikawa R, Zhu AX. *Liver Int.* **40:2008-2020, 2020**

Serum alpha-fetoprotein and clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with ramucirumab.

Zhu AX, Finn RS, Kang YK, Yen CJ, Galle PR, Llovet JM, Assenat E, Brandi G, **Motomura K**, Ohno I, Daniele B, Vogel A, Yamashita T, Hsu CH, Gerken G, Bilbruck J, Hsu Y, Liang K, Widau RC, Wang C, Abada P, Kudo M. *Br J Cancer.* **124:1388-1397, 2021**

飯塚病院肝臓内科が独自で行っている臨床研究は、我々の診療の振り返りの意味も含まれており最重要だと考えていますが、治験への参加で肝疾患の新たな標準治療の確立に貢献することも非常に重要です。これらはいずれも先生方から大事な患者さん方をご紹介頂いていることが全ての基礎であり、改めて深く感謝申し上げます。また、今後とも何卒よろしくお願ひ申し上げます。

次号ではソラフェニブの後に出てきた一次療法のレンバチニブ療法、さらに最新のアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の飯塚病院肝臓内科での臨床研究について述べたいと思います。

肝臓内科 外来担当医師

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳	●	○/●		●	●
田中 紘介		●	●		○/●
乗野 哲史	○/●		●		●
黒坂 一輝				○/●	
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