

「肝臓内科レター第94号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

秋も深まり紅葉が美しくなってきました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、2017年以降に飯塚病院肝臓内科が参加することができた臨床試験（治験）についてです。

<進行肝細胞癌に対する全身薬物療法の推移・飯塚病院が参加した治験等について>

下の表は進行肝細胞癌に対する全身薬物療法の年代ごとの推移と飯塚病院肝臓内科が参加することができた臨床試験です。

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	臨床試験名	薬剤名	相	
2009	ソラフェニブ	なし	EVOLVE-1 REACH RESORCE	エベロリムス ラムシルマブ レゴラフェニブ	III III III	2010-13 2010-14 2013-16
2017		レゴラフェニブ	JET-HCC REACH2	チバンチニブ ラムシルマブ	III III	2013-16 2015-17
2018	ソラフェニブ レンバチニブ	ソラフェニブ レンバチニブ レゴラフェニブ	VEGF Liver 100	アベルマブ+アキシチニブ	1b	2017-19
2019		ソラフェニブ レンバチニブ レゴラフェニブ ラムシルマブ	HIMALAYA	デュルバルマブ+トレメリズマブ カボザンチニブ	III II	2017-21 2018-21
2020	アテゾリズマブ +ペバシズマブ	ソラフェニブ レンバチニブ レゴラフェニブ ラムシルマブ カボザンチニブ				

今回は、表中に赤字で記載した臨床試験について述べます。2010-2017年時期の臨床試験と比べて2剤併用療法が多いことに気づかれると思いますが、これらの併用療法にはすべて免疫チェックポイント阻害剤が含まれています。

表中のカボザンチニブの臨床試験は、国際共同の第III相試験に日本人患者が含まれていなかったため、国内で

の認可のため対照群を設定しない第II相試験です。飯塚病院肝臓内科からは2名の患者さんが参加されました。内容の紹介は省略しますが、結果は論文化されており共著に加えて頂きましたので掲示しておきます。

Cabozantinib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 multicenter study

Kudo M, Tsuchiya K, Kato N, Hagihara A, Numata K, Aikata H, Inaba Y, Kondo S, Motomura K, Furuse J, Morimoto M, Achira M, Kuroda S, Kimura A. *J Gastroenterol*.56: 181-190, 2021

<アベルマブとアキシチニブ併用の第1b相試験「VEGF Liver 100」>

免疫チェックポイント阻害剤とキナーゼ阻害剤の組み合わせは補完的な作用機序が期待され、2010年代後半にいくつもの臨床試験が企画されました。アベルマブ（バベンチオ®）は免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-L1抗体）で、2017年に保険適応となり、根治切除不能な腎細胞癌や尿路上皮癌などに対して使用されています。分子標的薬のアキシチニブ（インライタ®）はVEGFやPDGFなどの増殖シグナル伝達を抑制するキナーゼ阻害剤で、日本でも2012年に切除不能腎細胞癌で保険適応となっていました。

アベルマブとアキシチニブはどちらも既存の薬で安全性確認の第I相試験は不要なので、患者を対象として安全性と有効性を評価する第1b相試験「VEGF Liver 100」が日本で行われました。全身療法の前治療がなく全身

状態・肝予備能良好な進行肝細胞癌患者 22 名が登録され、アベルマブ 10mg/kg 静脈内 2 週間おき、アキシチニブ 5mg1 日 2 回経口で投与されました。飯塚病院肝臓内科からも 4 名が試験に参加されました。結果、Grade3 の有害事象が 16 人 (73%) と高率に発生し、奏効率 (消失+縮小) は、RECIST1.1 という腫瘍径の変化で奏功を判定する方法で 13.6%、mRECIST という肝細胞癌特有の血流消失も含めた判定法で 31.8%でした。有害事象は管理可能な範囲であり、抗腫瘍効果は示されましたが、条件の違いがあるにせよ他の薬物療法の臨床試験の成績には及ばず、次の段階の臨床試験に進むことはありませんでした。この試験の結果も論文化されており、共著に加えて頂きましたので掲示しておきます。

Avelumab in Combination with Axitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results from the Phase 1b VEGF Liver 100 Trial Kudo M, Motomura K, Wada Y, Inaba Y, Sakamoto Y, Kurosaki M, Umemura Y, Kamei Y, Yoshimitsu J, Fujii Y, Aizawa M, Robbins PB, Furuse J. **Liver Cancer. 10: 249-259, 2021**

<レンバチニブとニボルマブ併用の第 1b 相試験>

アベルマブとアキシチニブ併用と同様の免疫チェックポイント阻害剤とキナーゼ阻害剤の組み合わせ治療として、2018-2020 年の切除不能肝細胞癌に対する一次治療薬レンバチニブ (レンビマ®) と免疫チェックポイント阻害剤 (抗 PD-1 抗体) ニボルマブ (オプジーボ®) という知名度の高い薬剤の組み合わせの第 1b 相試験が日本で行われました。飯塚病院肝臓内科から参加された 4 名を含む、1 カ所以上の転移を有する切除不能肝細胞癌患者 30 人が登録され、体重が 60kg 以上の患者には 1 日あたり 12mg、未満の患者には 1 日あたり 8mg のレンバチニブが経口で投与され、ニボルマブは 2 週おきに 240mg が経静脈投与されました。治療関連有害事象は全例で発生し、頻度が高いものは手足症候群 (56.7%) と発声障害 (53.3%) でした。Grade3 以上の有害事象は 60%の症例に認められ、4 例 (13.3%) でニボルマブが中止となりました。第三者評価でない研究者自体による mRECIST による評価ではありますが、奏効率は 76.7%と極めて良好な結果でした (J Clin Oncol. 2020;38 suppl 4:abstr 513)。

実はこの試験にやや先行して、レンバチニブと免疫チェックポイント阻害剤 (抗 PD-1 抗体) ペンブロリズマブ (キイトルーダ®) の併用による 104 例の大規模な第 1b 相試験が行われており、第三者評価 (mRECIST) の奏効率 46%、生存期間 OS 中央値 22.0 ヶ月と非常に良好な成績でした (J Clin Oncol. 38;2960-70:2020)。この結果から、レンバチニブとペンブロリズマブ併用療法をレンバチニブ単独と比較する第 III 相試験「LEAP-002」が行われました。結果、併用療法群の OS 中央値は 21.2 ヶ月とほぼ期待どおりだったのに対し、対照のレンバチニブ単独療法群の OS 中央値が 19.0 ヶ月と想定外に良い成績で、事前に設定された安全な閾値 (secure threshold) $p=0.0185$ に達しておらず、無増悪生存期間 PFS も同様で、新たな標準治療として認められることができませんでした (Ann Oncol. 33(suppl7); S808-869:2022)。

免疫チェックポイント阻害剤とキナーゼ阻害剤の組み合わせは非常に期待されていましたが、現在までのところ臨床試験に成功したものはありません。

<デュルバルマブとトレメリムマブ併用の第 III 相試験「HIMALAYA」>

デュルバルマブ (イミフィンジ®) は抗 PD-L1 抗体でトレメリムマブ (商品名はまだ無い) は抗 CTLA-4 抗体です。CTLA-4 は PD-1 とは全く別の免疫チェックポイントなので、2 箇所の免疫チェックポイントの阻害でより強力に抗腫瘍免疫が働くことが期待されます。ただし CTLA-4 は自己に対する免疫寛容に重要な役割を果たしているため、抗 CTLA-4 抗体では自己免疫性の有害事象が強くなることも知られています (日本臨床免疫学会誌 40;102-107:2017)。このため、安全性と有効性を確認するための第 I/II 相試験ではトレメリムマブ単独、デュルバルマブ単独の群、併用療法として「T300+D レジメン (トレメリムマブ 300mg は最初の 1 回だけ投与、デュルバルマブ 1500mg は 4 週おき投与)」と「T75+D レジメン (トレメリムマブ 75 mg とデュルバルマブ

1,500 mg を 4 週おきに 4 回投与・以後デュルバルマブ 1,500 mg を 4 週間おき)」の 4 群が設定され、試験の結果、「T300+D レジメン」が有効性と有害事象のリスクベネフィットから最も有望と判断されました (J Clin Oncol. 39:2991-3001:2021)。

第Ⅲ相試験「HIMALAYA」では、「T300+D レジメン」は「STRIDE レジメン (Single Tremelimumab Regular

Interval Durvalumab)」と名付けられ、欧米・アジアの 16 カ国 190 施設で、薬物療法の前治療がない切除不能肝細胞癌を対象に、STRIDE レジメン 393 人、デュルバルマブ単剤 (デュルバルマブ 1500mg を 4 週おき投与) 389 人、ソラフェニブ (1 日 2 回 400mg 投与) 389 人が無作為に割り付けられました。飯塚病院からは 6 名が参加されていました。

「HIMALAYA試験」の有効性結果

	STRIDE (T300+D) 393人	Durvalumab 389人	Sorafenib 389人
OS (月、95%CI)	16.4 (14.2-19.8)	16.6 (14.1-19.1)	13.8 (12.3-16.1)
ハザード比 (95%CI) (vs Sorafenib)	0.78 (0.65-0.92)	0.86 (0.73-1.03)	
p値 (vs Sorafenib)	0.0035		
PFS (月、95%CI)	3.8 (3.7-5.3)	3.7 (3.2-3.8)	4.1 (3.8-5.5)
CR, n (%)	12 (3.1%)	6 (1.5%)	0
PR, n (%)	67 (17.0%)	60 (15.4%)	20 (5.1%)
SD, n (%)	157 (39.9%)	147 (37.8%)	516 (55.5%)
PD, n (%)	157 (39.9%)	176 (54.8%)	153 (39.3%)
ORR (CR+PR), n (%)	79 (20.1%)	66 (17.0%)	20 (5.1%)

J Clin Oncol. 2020; 38 suppl 4;abstr 379, Liver Cancer 11; 87-93, 2022 より作成

結果、STRIDE はソラフェニブに対して有意に良好な結果で、デュルバルマブ単剤もソラフェニブに対しての非劣性が示されました (上の表)。Grade3/4 の治療関連有害事象は、STRIDE 25.8%、デュルバルマブ単剤 12.9%、ソラフェニブ 36.9%で発生しました (J Clin Oncol. 2020; 38 suppl 4;abstr 379, Liver Cancer 11:87-93:2022)。米国 FDA はこれらの結果に基づいて STRIDE レジメン (併用療法) を肝細胞癌治療として認可しており、日本でも進行肝細胞癌に対する新たな薬物療法として保険適用への申請が行われています。

飯塚病院肝臓内科は自施設での臨床研究と積極的な治験参加を行うことで医療の進歩に貢献したいと考えています。臨床試験 (治験) においては、患者さん方には医師のみでなく、治験管理室のスタッフからも詳細な説明を行ったうえで参加されるかどうかを決めて頂いています。全ての臨床試験の薬剤が新規治療として認可されていくわけではないので、十分に説明をご理解頂いてご同意を得てはおりますが、思い切って参加を決定された患者さん方には改めて敬意と感謝を表したいと思っております。

今回で一旦肝細胞癌に関する話が終了となります。次号からは、私が 11 月-12 月に麻生看護大学校での学生さんへの講義用に作成した配付資料をもとに、肝疾患の重要点のまとめ編を述べていこうと思っております。

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		●	●		○/●
栗野 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