

Special Articles

肝細胞癌薬物治療の最前線

② 進行肝細胞癌に対する 分子標的薬の臨床試験

杏林大学医学部
腫瘍内科教授
古瀬 純司

同 助教
鈴木 英一郎

同 准教授
長島 文夫

癌の増殖や転移など，分子生物学的特性に基づく分子標的薬の開発が活発に行われ，多くの癌種で新しい薬剤が用いられてきている。2007年，肝細胞癌においてもマルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブを用いた無作為化比較試験により全生存期間の改善が確認され，進行肝細胞癌の標準治療薬と位置づけられつつある。新しい標準治療の開発には質の高い臨床試験が必須であり，肝細胞癌でもより有効な治療法の確立に向けた取り組みが数多く行われている。

はじめに

肝細胞癌の治療は，一般に癌進行度と肝障害度に応じて治療選択が行われ，肝切除などの局所療法から化学療法までその治療法は多岐にわたる。肝細胞癌に対する治療選択については，わが国では「肝癌診療ガイドライン」による肝細胞癌治療アルゴリズムが出されているが，化学療法については有効な薬剤はもちろん適応についても科学的根拠のある推奨はないとされている。一方，癌の進展・増殖に関わるさまざまな分子生物学的特徴が明らかになり，それらを標的とした分子標的薬の開発が活発に行われ，肝細胞癌においてもマルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブの無作為化比較試験によ

Key words ▶▶▶

■肝細胞癌

■分子標的薬

■臨床試験

■無作為化比較試験

■ソラフェニブ

り生存期間の延長が初めて報告された。しかし、ソラフェニブ単独ではまだ十分満足できる治療成績とはいえず、今後分子標的薬を中心にさまざまな治療法の開発や試みがなされていくものと考えられる。本稿では、最近行われた分子標的薬の臨床試験を中心に、その意義や今後の課題と動向について述べたい。

I ソラフェニブの臨床試験

ソラフェニブは、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)の下流であるRafキナーゼと血管内皮増殖因子受容体(vascular endothelial growth factor receptor; VEGFR)-1~3, 血小板由来増殖因子受容体(platelet-derived growth factor receptor; PDGFR)- β などを標的とするマルチキナーゼ阻害薬である。分子標的治療としては、癌細胞自体の増殖因子であるEGFシグナル伝達経路と血管内皮増殖の両方の阻害が理想的であり、複数の標的分子を阻害するマルチキナーゼ阻害薬が開発されてきた。進行肝細胞癌を対象としたソラフェニブによる無作為化比較試験として、これまで欧州中心のSHARP試験とアジア中心のAsia-Pacific試験の2つが行われており¹⁾²⁾、それぞれの位置づけや役割が異なる。SHARP試験は、単アームの第II相臨床試験の結果を踏まえての有効性と安全性を検証するための無作為化比較試験であり、この試験を理解するには第I, II相臨床試

験の報告から読む必要がある。

さまざまな癌種で行われた第I相臨床試験において肝細胞癌の患者1例で奏効例が認められたため³⁾、肝細胞癌患者を対象に多数例で有効性と安全性をみることを目的として第II相臨床試験が計画された⁴⁾。すなわち、ソラフェニブを標準治療薬として検証する意味があるか否かの探索的試験という位置づけである。対象はある程度広く、Child-Pugh分類A/Bの両方を含んで3段階に症例集積が行われ、137例と第II相臨床試験としては比較的多数例が登録された。さらに、薬物動態、有効性の予測因子の探索も同時に行われた。その結果、奏効率は2.2%と低かったものの、増悪までの期間(time to progression; TTP)中央値5.5ヵ月、全生存期間(overall survival; OS)中央値9.2ヵ月と有効性が期待

され、第III相臨床試験に進む価値があるものと判断された(表1)。安全性についても、grade 3の毒性は疲労感9.5%、下痢8.0%、手足皮膚反応5.1%と、十分な忍容性が認められた⁴⁾。

SHARP(Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol)試験は、プラセボを用いた無作為化比較試験であり、国際治験として実施された¹⁾。プラセボを用いた試験が妥当か否かは、標準治療があるかどうかにかかる。これまで進行肝細胞癌を対象とした第III相臨床試験は、ドキソルビシン、タモキシフェン、インターフェロン、ドキソルビシンやシスプラチンなどの併用療法(PIAFレジメン)など多数行われているが、標準治療として認知された治療法は確立されていなかった。2008年のヘルシンキ宣言でもプラセボコントロー

表1. 肝細胞癌に対するソラフェニブの第II相臨床試験⁴⁾

n	137
Tumor response	
Partial response	3 (2.2%)
Minor response	8 (5.8%)
Stable disease (≥ 16 weeks)	46 (33.6%)
Progressive disease	48 (35.0%)
Not available	32 (23.4%)
Median TTP	5.5 months
Median OS	9.2 months
Toxicity	[All grades]
Hand-foot skin reaction	42 (30.7%)
Rash/desquamation	23 (16.8%)
Alopecia	14 (10.2%)
Fatigue	41 (29.9%)
Diarrhea	59 (43.1%)
Nausea	22 (16.1%)
Anorexia	19 (13.9%)
Stomatitis	15 (10.9%)
Vomiting	14 (10.2%)

② 進行肝細胞癌に対する分子標的薬の臨床試験

ル試験は既存の証明された治療法がないときに利用できるとされており、今回のSHARP試験は妥当と考えられる。しかし、それがどこでも受け入れられるかはまた別であり、症例のほとんどが欧州から登録され、米国からの登録例が極めて少なかったという限界もあった。日本は試験自体に参加できていない。

SHARP試験の試験デザインを表2にまとめた。主な患者選択基準は、組織学的な肝細胞癌の確認、進行肝細胞癌、ECOG performance status (PS) 0～2、Child-Pugh分類A、全身化学療法歴なしなどである。主要評価項目は、OSと症状増悪までの期間(time to symptomatic progression)である。第II相臨床試験ではChild-Pugh分類Bの患者も含めて行われたが、肝機能不良例では癌の進行以外の要因での死亡リスクが高くなることから、本試験ではソラフェニブの生存への貢献をより確実に検証するため、Child-Pugh分類Aの患者のみが対象とされた。本試験では

コントロールの生存期間中央値を7ヵ月とし、ソラフェニブにより40%の生存期間の改善を見込んで9.8ヵ月として予定症例数を560例に設定している。

2005年3月～2006年4月までにソラフェニブ群299例、プラセボ群303例が登録され、両群の患者背景に有意な差はみられなかった(表3)。主要評価項目であるOSはソラフェニブ群10.7ヵ月、プラセボ群7.9ヵ月であり、ハザード比0.69(95%信頼区間(CI): 0.55～0.87, $p < 0.001$)と、両者間に明らかな統計学的有意差を認めた(表4, 図1)。もう1つの主要評価項目である症状増悪までの期間では、差は認められなかった。副次評価項目であるTTPは、ソラフェニブ群5.5ヵ月、プラセボ群2.8ヵ月であり、ハザード比0.58(95%CI: 0.45～0.74, $p < 0.001$)と、両者間に明らかな統計学的有意差を認めた。ソラフェニブ群に多く認められた主な有害事象(all grades)は、体重減少、脱毛、手足皮膚反応、食欲低下、下痢、声の変化、高血圧、

腹痛であり、特にgrade 3/4の有害事象は手足皮膚反応(ソラフェニブ群 vs プラセボ群: 8% vs < 1%)と下痢(8% vs 2%)で、両者に有意差を認めた。以上をまとめると、ソラフェニブは十分な忍容性があり、進行肝細胞癌患者の生存期間延長が確認された初めての治療薬であると報告された。その結果、2007年秋に欧米で肝細胞癌に対する適応が承認されている。

SHARP試験の成功により、ソラフェニブは進行肝細胞癌に対する標準治療薬として認識されてきたが、いくつかの課題も挙げられている(表5)。SHARP試験と並行して、アジア太平洋地域の患者での安全性と有効性を確認するため、アジア太平洋地域での第III相臨床試験(Asian-Pacific試験)が行われた²⁾。Asian-Pacific試験では、SHARP試験と同じ用法・用量でソラフェニブ群とプラセボ群に2:1で割り付けられた。両試験の背景因子の違いをみると、Asian-Pacific試験ではB型肝炎(hepatitis B; HB)ウイルス患者が70%以上と多

表2. 進行肝細胞癌患者におけるソラフェニブとプラセボの無作為化第III相臨床試験(SHARP試験)のデザイン¹⁾

主要評価項目	OS Time to symptomatic progression
副次評価項目	TTP
デザイン	国際多施設共同 二重盲検プラセボ対照無作為化第III相臨床試験(ソラフェニブ群 vs プラセボ群)
割付因子	門脈腫瘍栓and/or肝外転移 ECOG PS 地域
仮説	生存期間中央値を7ヵ月から9.8ヵ月(40%)に改善 検出力90%, $\alpha = 0.02$ (片側), 予定症例数560例, 死亡数424例

表 3. 進行肝細胞癌患者におけるソラフェニブとプラセボの無作為化第Ⅲ相臨床試験 (SHARP 試験および Asia-Pacific 試験) の患者背景

	SHARP study ¹⁾		Asia-Pacific study ²⁾	
	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo
n	299	303	150	76
Median age	64.9	66.3	51	52
Male	87%	87%	85%	87%
Region : Europe and Australia	88%	87%	—	—
HCV/ HBV/ Alcohol	29/19/26%	27/18/26%	71/11/NA%	78/4/NA%
ECOG PS 0/1/2	54/38/8%	54/39/7%	25/69/5%	28/67/5%
BCLC stage B/C	18/82%	17/83%	4/96%	4/96%
Macroscopic vascular invasion	36%	41%	36%	34%
Extrahepatic spread	53%	50%	69%	68%
Lymph nodes	30%	21%	31%	34%
Lung	22%	19%	52%	45%
Child-Pugh A	95%	98%	97%	97%

BCLC stage : Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification

表 4. 進行肝細胞癌患者におけるソラフェニブとプラセボの無作為化第Ⅲ相臨床試験 (SHARP 試験および Asia-Pacific 試験) の治療成績

	SHARP study ¹⁾		Asia-Pacific study ²⁾	
	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo
n	299	303	150	76
Median OS	10.7 mo ^a	7.9 mo	6.5 mo ^c	4.2 mo
TTP	5.5 mo ^b	2.8 mo	2.8 mo ^d	1.4 mo
Overall response				
Partial response	2%	1%	3.3%	1.3%
Stable disease	71%	67%	54.0%	27.6%
Progressive disease	18%	24%	30.7%	54.0%
Overall incidence of treatment-related adverse events	80%	52%	81.9%	38.7%

ハザード比 (sorafenib/placebo) … a : 0.69 (p < 0.001), b : 0.58 (p < 0.001), c : 0.68 (p = 0.014), d : 0.57 (p = 0.0005)

数を占めていること、PSが悪い症例が多いこと、BCLC stage Cの割合が高いこと、肝外転移、特に肺転移が多いことが挙げられる(表3)。治療成績は、PS不良例やより進行した患者が多いことが反映

したためかTTPとOSそのものはSHARP試験に比べて短かったが、TTPとOSのハザード比は同等の成績が得られている(表4、図2)。すなわち、肝細胞癌の疫学や地域での違いを超えてソラフェニブの

有効性が確認されたことになる。

Ⅱ 日本でのソラフェニブに関する臨床試験

わが国では、日本人での薬物動態、安全性、推奨用量などを明らかに

② 進行肝細胞癌に対する分子標的薬の臨床試験

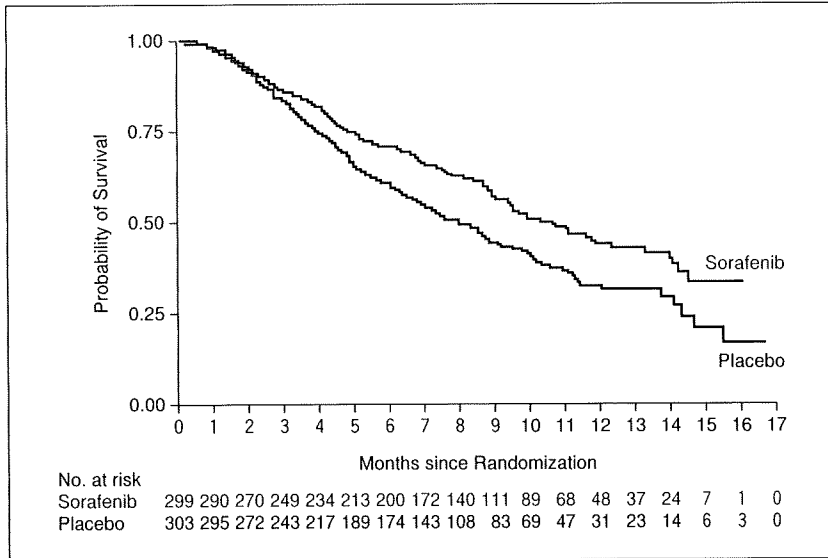


図1. ソラフェニブによるSHARP試験のOS¹⁾

OS中央値は、ソラフェニブ群10.7ヵ月に対しプラセボ群7.9ヵ月と、ソラフェニブ群で有意な生存期間の延長が得られた(ハザード比0.69(95%CI: 0.55~0.87, p<0.001))。

表5. SHARP試験で挙げられたソラフェニブの意義と問題点

意義	
●	統計学的に生存期間の延長が証明された初めての治療法である。
●	40%の生存期間を延長するという仮説が証明された。
●	十分な忍容性があり、臨床的に使用できる。
問題点	
●	Child-Pugh分類Aの患者のみを対象としている。
●	登録のほとんどが欧州からに限定されている。
●	利益を受ける対象患者が明確ではない。
●	コストの問題。

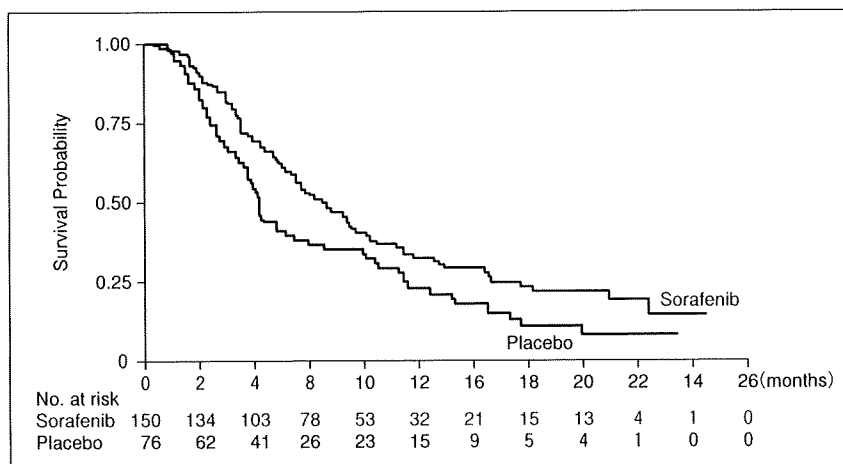


図2. ソラフェニブによるAsia-Pacific試験のOS²⁾

OS中央値は、ソラフェニブ群6.5ヵ月に対しプラセボ群4.2ヵ月とソラフェニブ群で有意に良好であり、SHARP試験と同等のハザード比であった(ハザード比0.68(95%CI: 0.50~0.93, p=0.014))。

する目的でソラフェニブの第I相臨床試験が行われた⁵⁾⁶⁾。肝細胞癌、他癌種ともに米国・欧州と同様の薬物動態および忍容性が確認されたことから、推奨用量も400mg 1日2回内服(bid)と決定された。肝細胞癌患者での第I相臨床試験では、用量は200mg bidと400mg bidの2レベルで、それぞれChild-Pugh分類A/Bの患者6例ずつを予定して計画された。その結果27例が登録され、奏効率3.7%、TTP中央値4.9ヵ月、OS中央値15.6ヵ月と、欧米で行われた第II相臨床試験と同等以上の治療成績が得られた。また、有害事象も皮疹(56%)、下痢(56%)、手足皮膚反応(44%)、疲労(37%)、食欲低下(22%)、高血圧(19%)と、欧米と同様のプロファイルであった。用量規定毒性は400mg bidの1例で手足皮膚反応を認めたのみであり、日本人でも忍容性は十分あるものと考えられた。

日本においても肝細胞癌での適応承認を得るためには、ソラフェニブを用いた無作為化比較試験が求められる。欧米と同様の用法・用量が決定されたことからSHARP試験に参加することも可能であったが、全身化学療法歴のない患者でのプラセボコントロール試験の実施は難しいと判断された。一方、肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization; TACE)後であれば全身化学療法は併用しないのが通常であるため、TACEで効果が得られた症例を対象にプラセボコントロー

ルの無作為化比較試験が実施された⁷⁾。ソラフェニブは、局所治療が適応とならない進行肝細胞癌での有効性が証明された後、局所治療との併用療法や補助療法としての有用性が期待されている。本試験は局所治療の補助療法としては初めての試験であり、その意義は極めて大きいものと考えられる。本試験では、1回あるいは2回のTACEで25%以上の腫瘍の壊死あるいは縮小が得られた患者をランダム化して、ソラフェニブ群とプラセボ群に割り付けた。主要評価項目は増悪までの期間であり、両群で400例以上の大規模な比較試験である。本臨床試験はすでに追跡期間に移行しており、近い将来結果が明らかになるものと期待される。さらに、わが国では肝動注療法が盛んに行われており、ソラフェニブとの併用が期待されている。しかし、ソラフェニブへの上乗せの有効性と安全性は全く確立されておらず、第I相からの臨床試験が求められる。現在、厚生労働省奥坂班でシスプラチン(CDDP)肝動注との併用による第I相臨床試験などが行われている。

Ⅲ 肝機能不良例での適応

わが国でもソラフェニブは2009年5月に肝細胞癌に対する適応が追加承認され、すでに一般臨床での使用が可能である。その適応はSHARP試験に基づいて切除不能の進行肝細胞癌が対象であり、Child-Pugh分類B/Cの肝機能不良例では有用性は確立されていない

とされている。欧米の第II相臨床試験では137例中38例がChild-Pugh分類Bの患者であり、2008年のASCOにおいてChild-Pugh分類Bの患者38例のサブ解析結果が報告された⁸⁾。それによると、Child-Pugh分類Bの患者はChild-Pugh分類Aの患者98例に比べ、薬物動態ではやや血液濃度が高くなるものの曲線下面積(area under the curve; AUC)_{0-8h}(mg·h/L)とC_{max}(mg/L)ともに類似しており、また毒性の発現も大きな差は認めなかったとされている。しかし、ビリルビン上昇、腹水、脳症など肝機能に関連する毒性の頻度が高く、治療期間やTTP、OSも短かったとされた⁸⁾。わが国での第I相臨床試験ではChild-Pugh分類A/Bの患者が同数で検討され、AUC_{0-12h}とC_{max}は両者で差は認めず、推奨用量も同じように決定された⁷⁾。しかし、同試験の症例数は少なく、またChild-Pugh分類Bはscoreで7~9点と多様であり、多数例での検討が必要である。現在、わが国でChild-Pugh分類A/Bの患者を同時期に登録して前向きに評価する第II相臨床試験が計画されている。同試験では、主要評価項目をTTP、副次評価項目を安全性とOSに設定している。

Ⅳ ソラフェニブ以外の分子標的薬の臨床試験

進行肝細胞癌患者を対象としたソラフェニブ以外の薬剤による臨床試験としては、①ソラフェニブとのhead to headの無作為化比較

試験(first line)、②標準治療であるソラフェニブへの上乗せ効果を狙う併用療法の比較試験、③ソラフェニブ耐性後のプラセボコントロールによる比較試験(second line)に分けられる。多くの分子標的薬において単独あるいは併用による第I相臨床試験あるいは第II相臨床試験が行われ、有効性が示唆される結果が報告されている(表6)⁹⁾⁻²²⁾。

First lineの化学療法としては、スニチニブとブリバニブがすでに大規模な無作為化比較試験に進んでいる。スニチニブはVEGFR-2、PDGFR、c-Kitを主な標的としたソラフェニブに類似のマルチキナーゼ阻害薬である。これまで米国と欧州・アジアを中心に2つの第II相臨床試験が行われ¹⁷⁾¹⁸⁾、ソラフェニブとほぼ同等の成績が報告された(表6)。米国での試験では37.5mg/日、4週間連続内服後2週間休薬のスケジュールが用いられ、忍容性が確認されているが¹⁸⁾、欧州・アジアの試験では50mg/日、4週間連続内服後2週間休薬のスケジュールが用いられ、grade 3/4の血小板減少(43%)、好中球減少(24%)、中枢神経症状(24%)、脱力感(22%)、出血(14%)、4名の死亡例が出ている¹⁷⁾。スニチニブの無作為化比較試験では37.5mg/日の用量が設定され、1,200例と非常に多数の症例集積が予定されている。

エルロチニブはEGFRチロシンキナーゼ阻害薬であり、早くから第II相臨床試験が行われた。これ

②進行肝細胞癌に対する分子標的薬の臨床試験

表 6. ソラフェニブ以外の分子標的薬による第 I 相あるいは第 II 相臨床試験^{9)~22)}

Agent	Targets	n	Response rate	Median PFS/TTP	Median OS	Author
Erlotinib	HER1/EGFR	38	9%	3.2 mo	13.0 mo	Philip (2005) ⁹⁾
Erlotinib		40	0	3.1 mo	6.3 mo	Thomas (2007) ¹⁰⁾
Lapatinib	HER1/EGFR+HER2	40	5%	2.3 mo	6.2 mo	Ramanathan (2006) ¹¹⁾
Cetuximab	EGFR	32	0	8 wk	—	Gruenwald (2007) ¹²⁾
Cetuximab		30	0	1.4 mo	9.6 mo	Zhu (2007) ¹³⁾
Bevacizumab	VEGF	46	13%	6.9 mo	12.4 mo	Siegel (2008) ¹⁴⁾
Bevacizumab/erlotinib	VEGF+EGFR	40	25%	9.0 mo	15.6 mo	Thomas (2009) ¹⁵⁾
Bevacizumab/erlotinib		51	6%	—	—	Hsu (2009) ¹⁶⁾
Sunitinib	VEGFR-2/PDGFR/c-Kit	37	3%	4.8 mo	10.4 mo	Faivre (2007) ¹⁷⁾
Sunitinib		34	3%	3.9 mo	9.8 mo	Zhu (2008) ¹⁸⁾
TSU-68	VEGFR/PDGFR/FGFR	36	9%	2.1 mo	13.1 mo	Kanai (2008) ¹⁹⁾
Brivanib	FGFR, VEGFR	55*	9%	2.8 mo	10.0 mo	Raoul (2009) ²⁰⁾
		46**	3%	1.4 mo	9.8 mo	
ABT-869	VEGFR, PDGFR	44	7%	5.4 mo	9.3 mo	Toh (2009) ²¹⁾
RAD-001	mTOR	39	3%	—	—	Chen L (2009) ²²⁾

* : first line, ** : second line

まで2つの第II相臨床試験が行われ⁹⁾¹⁰⁾, いずれも奏効率は低く, 無増悪生存期間 (progression free survival; PFS) も3ヵ月程度とそれ程よくない。単独での開発は行われておらず, ソラフェニブへの上乗せ効果を狙った併用療法がプラセボを用いた第III相臨床試験として実施されている⁷⁾。その他, ソラフェニブとの併用としてはRAD-001が第I/II相臨床試験として実施されている⁷⁾。

ベバシズマブは単独¹⁴⁾あるいはエルロチニブとの併用¹⁵⁾¹⁶⁾, さらにゲムシタビン+オキサリプラチンとの併用²³⁾など, 多くの第II相臨床試験が行われている。なかでもベバシズマブ+エルロチニブは, 米国のMD Anderson Cancer Centerで行われた第II相臨床試験に

おいて奏効率, TTP, OSともに良好な治療成績が得られ, ソラフェニブに勝るものと期待された。しかし, 多施設での再現性やベバシズマブ単独でも良好な成績が得られており, 併用の意義が明らかではないなどの問題点から, 大規模な第III相臨床試験は行われていない。現在, TTPを主要評価項目としてベバシズマブ+エルロチニブとソラフェニブの無作為化第II相臨床試験が実施されている⁷⁾。

おわりに

肝細胞癌においても, 分子標的薬により初めて生存期間の延長に寄与する化学療法が確立した。今後, ソラフェニブを中心に, head to head (first line), second line, あるいはソラフェニブとの併用と

しての新しい分子標的薬, さらに根治治療後の補助療法やTACEとの併用療法など, 多くの臨床試験が実施あるいは計画されている。いずれも, それぞれの薬剤の特徴を生かした使い方と質の高い臨床試験による開発が必要と考えられる。

References

- 1) Llovet JM, et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **359** : 378-390, 2008
- 2) Cheng AL, et al : Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* **10** : 25-34, 2009
- 3) Strumberg D, et al : Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular

- endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* **23** : 965-972, 2005
- 4) Abou-Alfa GK, et al : Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **24** : 4293-4300, 2006
- 5) Minami H, et al : Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib, an oral multikinase inhibitor, in Japanese patients with advanced refractory solid tumors. *Cancer Sci* **99** : 1492-1498, 2008
- 6) Furuse J, et al : Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* **99** : 159-165, 2008
- 7) <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=hepatocellular+carcinoma>
- 8) Abou-Alfa GK, et al : Is sorafenib (S) safe and effective in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B (CPB) cirrhosis? *J Clin Oncol* **26** (suppl.) : 2008 (ASCO 2008, abstract #4518)
- 9) Philip PA, et al : Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* **23** : 6657-6663, 2005
- 10) Thomas MB, et al : Phase II study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* **110** : 1059-1067, 2007
- 11) Ramanathan RK, et al : Phase II study of lapatinib, a dual inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 1 and 2 (Her2/Neu) in patients (pts) with advanced biliary tree cancer (BTC) or hepatocellular cancer (HCC). A California Consortium (CCC-P) Trial. *J Clin Oncol* **24** (suppl.) : 2006 (ASCO 2006, abstract #4010)
- 12) Gruenewald V, et al : A phase II open-label study of cetuximab in unresectable hepatocellular carcinoma : Final results. *J Clin Oncol* **25** (18S) : 2007 (ASCO 2007, abstract #4598)
- 13) Zhu AX, et al : Phase II study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* **110** : 581-589, 2007
- 14) Siegel AB, et al : Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **26** : 2992-2998, 2008
- 15) Thomas MB, et al : Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Oncol* **27** : 843-850, 2009
- 16) Hsu C, et al : A phase II study of bevacizumab (B) and erlotinib (E) in combination for Asian patients (pts) with advanced/metastatic hepatocellular carcinoma (HCC) : An interim safety report. *J Clin Oncol* **27** (suppl.) : 2009 (ASCO 2009, abstract #4585)
- 17) Faivre SJ, et al : Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* **25** (18S) : 2007 (ASCO 2007, abstract #3546)
- 18) Zhu AX, et al : Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma : a phase II study. *J Clin Oncol* **27** : 3027-3035, 2009
- 19) Kanai F, et al : Final result of a phase I / II trial of the oral anti-angiogenesis inhibitor TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **26** (suppl.) : 2008 (ASCO 2008, abstract #4589)
- 20) Raoul JL, et al : An open-label phase II study of first- and second-line treatment with brivanib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* **27** (suppl.) : 2009 (ASCO 2009, abstract #4577)
- 21) Toh H, et al : A phase II study of ABT-869 in hepatocellular carcinoma (HCC) : Interim analysis. *J Clin Oncol* **27** (suppl.) : 2009 (ASCO 2009, abstract #4581)
- 22) Chen L, et al : Randomized, phase I, and pharmacokinetic (PK) study of RAD001, an mTOR inhibitor, in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* **27** (suppl.) : 2009 (ASCO 2009, abstract #4587)
- 23) Zhu AX, et al : Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **24** : 1898-1903, 2006

特

集

消化器疾患に対する分子標的治療の最前線！

Gastrointestinal
Research

肝・胆道・膵癌治療の最前線 —エルロチニブ、ソラフェニブ

古瀬純司* 鈴木英一郎* 長島文夫*

Summary

肝・胆道・膵癌は予後不良の難治性の悪性腫瘍であり、従来から有効な化学療法の確立が望まれていた。胆道・膵癌では、ゲムシタビンが広く用いられているが、奏効率など抗腫瘍効果は十分満足できるものではなく、ゲムシタビンとの併用療法のレジメンが数多く試みられてきた。そのなかで、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬エルロチニブがゲムシタビンとの併用で切除不能膵癌患者において唯一統計学的に有意な生存期間の延長を示している。肝細胞癌では従来の抗がん剤は一定の抗腫瘍効果を認めるものの生存期間の改善は得られなかったが、マルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブを用いたプラセボとの無作為化比較試験により生存期間の延長が報告された。現在、ソラフェニブは肝細胞癌の標準化学療法と位置づけられている。

Key words

膵癌 肝細胞癌 分子標的薬 エルロチニブ ソラフェニブ

はじめに

膵癌の化学療法は、5-フルオロウラシル (5-FU) とのランダム化比較試験の結果ゲムシタビン (GEM) が標準治療として位置づけられ¹⁾、10年以上が過ぎている。この間さまざまな GEM-bases の併用療法や分子標的薬が試されてきたが、有効性と安全性から GEM を明らかに超える治療法は確立していない。そのなかで上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 阻害薬であるエルロチニブと GEM の併用療法は唯一統計学的に有意差を示したレジメンである²⁾。一方、肝細胞癌では従来の殺細胞性抗がん剤では

生存期間の改善が得られておらず、分子標的薬に期待が集まっていた。最近、マルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブが無作為化比較試験により進行肝細胞癌患者の予後の改善を示し、初めて標準治療薬として確立した³⁾。本稿では、肝・胆道・膵癌におけるエルロチニブとソラフェニブの臨床試験や治療成績などについて述べる。

1 膵、胆道癌における EGFR の発現とエルロチニブ

EGFR は EGF のチロシンキナーゼ受容体であり、HER1, *ErbB1* とよばれ、*ErbB2* (HER2), *ErbB3*, *ErbB4* とともに ErbB 受容体に属する。

*FURUSE Junji, SUZUKI Eiichiro, NAGASHIMA Fumio/杏林大学医学部腫瘍内科

表 1. ゲムシタピン単独とゲムシタピン+エルロチニブ併用療法の第Ⅲ相試験 (PA3 試験)

	ゲムシタピン+エルロチニブ	ゲムシタピン+プラセボ	
患者数	285	284	
奏効率	8.6%	8.0%	NS
病勢制御率	57.5%	49.2%	$P=0.07$
無増悪生存期間中央値	3.75ヵ月	3.55ヵ月	ハザード比 0.77 ($P=0.004$)
全生存期間中央値	6.24ヵ月	5.91ヵ月	ハザード比 0.82 ($P=0.038$)
1年生存率	23%	17%	$P=0.023$
Grade 3/4 の全有害反応	62%	57%	
疲労感 (Grade 3/4)	15%	15%	
感染 (Grade 3/4)	17%	16%	
下痢 (Grade 3/4)	6%	2%	
皮疹 (Grade 3/4)	6%	1%	
間質性肺炎様症候群	2.1%	0.4%	
治療関連死亡	6/285	0/284	

有害反応については、ゲムシタピン+エルロチニブ (n=282)、ゲムシタピン+プラセボ (n=280) で解析した。

(Moore MJ et al, 2007²⁾より引用)

細胞膜上のリガンド結合ドメインに EGF やトランスフォーミング成長因子 (transforming growth factor : TGF)- α のリガンドが結合すると、それまで単量体として存在していた EGFR はほかの EGFR と二量体を形成する。それにつづいて、EGFR の細胞内チロシンキナーゼが活性化され、リン酸化が起こる。その結果、Ras/Raf/MAPK, PI3-K/AKT, STAT などのシグナル伝達経路を介して細胞の分化、増殖がコントロールされる。EGFR の過剰な発現、遺伝子増幅や遺伝子変異、構造変化がおきると、発癌や癌の増殖、浸潤、転移などに関与するとされている⁴⁾。膵癌においても EGFR の過剰発現および癌の増殖や予後との関連が報告され^{5)~7)}、またヒト膵癌の動物モデルにおいて、EGFR チロシンキナーゼのブロックによりその増殖や転移が抑制されることが示されている⁸⁾。一方、胆道癌でも EGFR の発現に関する報告は多数認められているが、胆道癌自体、胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌など多様な癌の集合であり、部位により EGFR の発現程度も異なっているようである。EGFR より *ErbB-2* の発現頻度が高く、また胆嚢癌で高頻度の傾向が報告され

ている⁹⁾¹⁰⁾。

エルロチニブは EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であり、EGFR チロシンキナーゼのアデノシン三リン酸 (ATP) 結合部位で ATP と競合阻害する経口薬である。膵癌では GEM との併用による二重盲検化プラセボ対照の第Ⅲ相試験 (PA3 試験) がおこなわれ、これまでの GEM 併用化学療法では唯一 GEM 単独にくらべ有意な生存期間の延長が得られた薬剤である²⁾。また胆道癌ではエルロチニブの単アームによる第Ⅱ相試験が実施され、42 例中 3 例で奏効例が得られている。また、生存期間 (overall survival : OS) 中央値および無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) 中央値はそれぞれ 7.5ヵ月、2.6ヵ月と単剤としてはまずまずの治療成績であったが¹¹⁾、その後の開発はおこなわれていない。

2 | 膵癌におけるゲムシタピン+エルロチニブ併用療法

GEM+エルロチニブ併用の第Ⅲ相試験 (PA3 試験) では、切除不能進行膵癌患者が GEM+エ

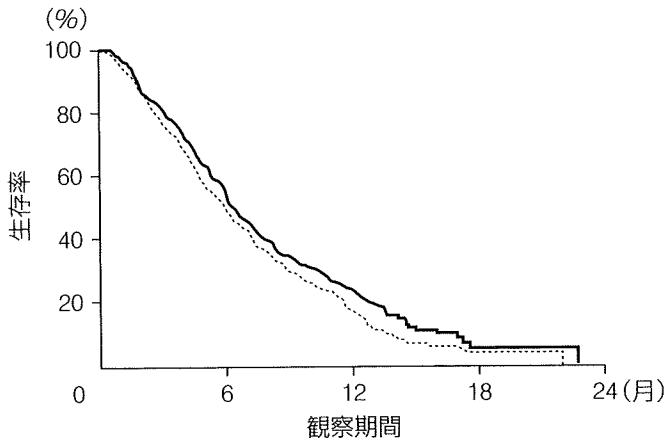


図 1. ゲムシタビン単独（点線）とゲムシタビン＋エルロチニブ併用療法（実線）の生存曲線
生存期間中央値がゲムシタビン単独群 5.9ヵ月，ゲムシタビン＋エルロチニブ併用群 6.2ヵ月と，その差は2週間足らずであったが，両群に統計学的有意差が認められた。（ハザード比 0.82, $P=0.038$ ）（Moore MJ *et al*, 2007²⁾より引用）

エルロチニブ群と GEM+プラセボ群に1対1で無作為に割り付けされ，施設，ECOG PS (0 or 1 vs. 2)，進行度（局所進行 vs. 転移）により層別化された。GEM は， $1,000 \text{ mg/m}^2$ ，30分で静脈内点滴，7週連続投与，1週休薬（1サイクル目），その後3週連続投与，1週休薬（2サイクル以降）により投与され，エルロチニブは 100 mg/日 または 150 mg/日 を経口投与された。本試験の主要評価項目は OS であり，群間における生存期間のハザード比 0.75 を検出力 80%，有意差水準（両側検定）5%で検定するために，イベント数（死亡数）381，予定登録数 450 例と設定された。

主要評価項目の OS は GEM+プラセボ群にくらべ GEM+エルロチニブ群で良好であり，ハザード比 0.82 (95% CI : 0.69-0.99 ; $P=0.038$) と統計学的有意差が得られた（表 1，図 1）。毒性については，皮疹，下痢，感染，口内炎が GEM+エルロチニブ群で高頻度に認められたが，両群とも忍容性が得られたとされている。しかし，GEM+エルロチニブ群において，間質性肺炎 2 例，敗血症 2 例，脳神経血管障害 1 例，好中球減少性敗血症 1 例，計 6 例の治療関連死が認められ

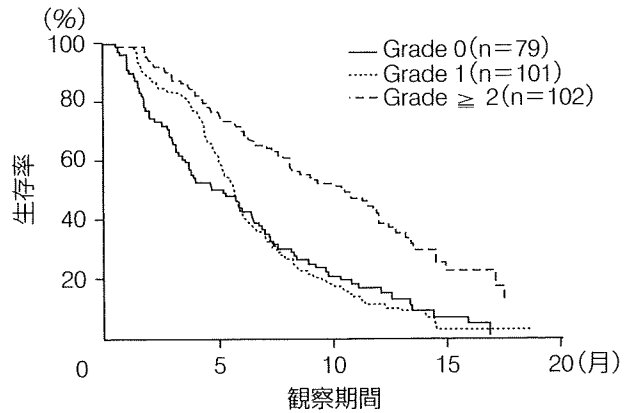


図 2. ゲムシタビン＋エルロチニブ併用療法を受けた患者における皮疹の grade 別生存曲線
Grade 2 の皮疹を認めた患者では Grade 0, 1 の皮疹の患者にくらべ，有意に予後良好であった。（ $P<0.001$ ）（Moore MJ *et al*, 2007²⁾より引用）

た。また，治療関連と考えられる間質性肺疾患類似症候群は両群で 8 例に認められ，内 7 例が GEM+エルロチニブ群，1 例が GEM+プラセボ群とエルロチニブ併用群で高頻度であった。

GEM+エルロチニブ併用療法は GEM 単独にくらべ有意な生存期間の延長が得られたとはいえ，その差はわずかであり，ハザード比も当初の見込みである 0.75 は達成できていない。しかし，現在の GEM 単独以外に標準治療がない状況を見ると，エルロチニブの上乗せ効果の期待できる対象患者が明らかになれば膵癌治療の臨床的意義があるものと考えられる。本試験ではエルロチニブの効果と EGFR の発現との関係が解析されている。EGFR 陽性 86 例 (53%) と陰性 76 例 (47%) において EGFR の状態と奏効率，病変安定化 (stable disease : SD) 率との関連は認められず，EGFR 陽性群と陰性群のハザード比はいずれも GEM+エルロチニブ群で良好であった (EGFR 陽性 0.80 ; 95% CI 0.50-1.26, 陰性 0.83 ; 95% CI 0.51-1.34)。つまり，EGFR の発現とエルロチニブの効果に関連は認められていないことになる。

一方，おもな有害反応である皮疹と治療成績との関連が検討されている。エルロチニブを投与された 282 例中，皮疹なし 79 例あるいは Grade 1

表 2. 肝細胞癌に対するソラフェニブによる無作為化比較試験

	SHARP study ³⁾		Asia-Pacific study ¹⁴⁾	
	ソラフェニブ	プラセボ	ソラフェニブ	プラセボ
患者数	299	303	150	76
HCV/HBV/アルコール	29/19/26%	27/18/26%	71/11/NA%	78/4/NA%
ECOG PS 0/1/2	54/38/8%	54/39/7%	25/69/5%	28/67/5%
BCLC stage B/C	18/82%	17/83%	4/96%	4/96%
肉眼的血管浸潤	36%	41%	36%	34%
肝外転移	53%	50%	69%	68%
全生存期間中央値	10.7ヵ月	7.9ヵ月	6.5ヵ月	4.2ヵ月
無増悪期間中央値	5.5ヵ月	2.8ヵ月	2.8ヵ月	1.4ヵ月
直接抗腫瘍効果				
部分奏効	2.3%	0.7%	3.3%	1.3%
病変安定	71%	67%	54%	28%
重篤な有害事象	52%	54%	48%	45%
薬物に関連した重篤な有害事象	13%	9%	9%	1%

102例とGrade 2以上101例において、Grade 2以上の群で有意に予後が良好であったと報告されている ($P < 0.001$) (図2)²⁾。つまりGEM+エルロチニブ併用療法に特徴的な皮疹と生存期間に強い関連がみられ、皮疹の程度は効果の予測となりうることを示唆されている。

わが国においても切除不能進行膵癌の標準化学療法は依然GEM単独治療であり、それを超える治療法の開発は急務である。今回のGEM+エルロチニブ併用療法はその一つとして期待されているが、間質性肺炎など毒性の確認を含め、日本人における忍容性の評価が必要である。わが国では安全性を主要評価項目、有効性を副次評価項目とした第II相試験が100例を超える規模で実施された。間質性肺炎などの副作用に対する安全性の管理が確立すれば、治療の選択肢が増えるという臨床上のメリットは大きいものと考えられる。

3 ■ ソラフェニブ

ソラフェニブはEGFRの下流であるRAFキナーゼと血管内皮の増殖、血管の壁細胞や平滑筋細胞の誘導など血管新生に関係するVEGFR-1-

3, PDGFR- β を標的とするマルチキナーゼ阻害薬である。米国やヨーロッパなどでソラフェニブ400mgを1日2回の経口投与により進行肝細胞癌に対する有効性と安全性を確認する第II相試験がおこなわれ、奏効率は2%と低率であったが、無増悪期間 (time to progression : TTP) 中央値5.5ヵ月、OS中央値9.2ヵ月と良好な成績が得られた¹²⁾。わが国では日本人肝細胞癌患者での薬物動態、安全性、推奨用量などを明らかにする目的で第I相試験がおこなわれ¹³⁾、他癌種、米国・ヨーロッパと同様の薬物動態および忍容性が確認されたことから、推奨用量も400mg、1日2回内服と決定された。進行肝細胞癌を対象としたソラフェニブによる無作為化比較試験として、これまでヨーロッパを中心におこなわれたSHARP trialとアジア中心におこなわれたAsia-Pacific trialの二つの試験がおこなわれている³⁾¹⁴⁾ (表2)。SHARP trialではソラフェニブ群299例、プラセボ群303例が登録され、ソラフェニブ400mg/回、1日2回内服、あるいはプラセボ1日2回内服に割り振られた。主要評価項目であるOS中央値はソラフェニブ群10.7ヵ月、プラセボ群7.9ヵ月で

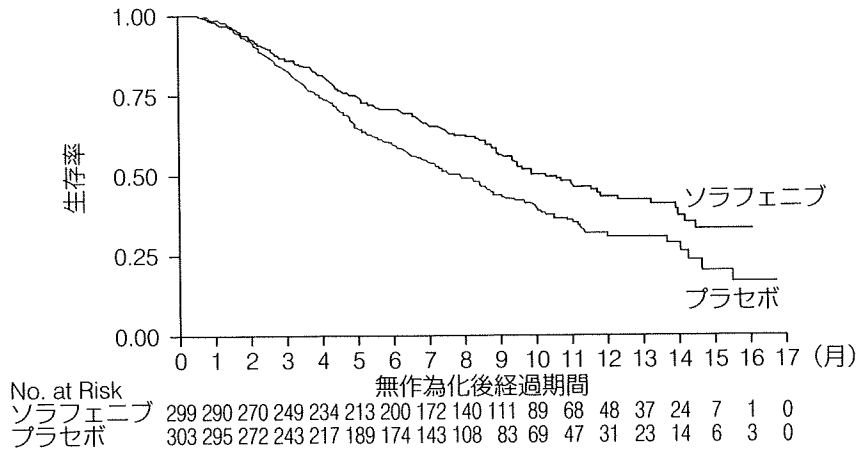


図 3. ソラフェニブによる SHARP trial の生存曲線

生存期間中央値はソラフェニブ群 10.7ヵ月に対し、プラセボ群 7.9ヵ月とソラフェニブ群で有意な生存期間の延長が得られた (ハザード比 0.69; 95% CI, 0.55-0.87, $P < 0.001$).

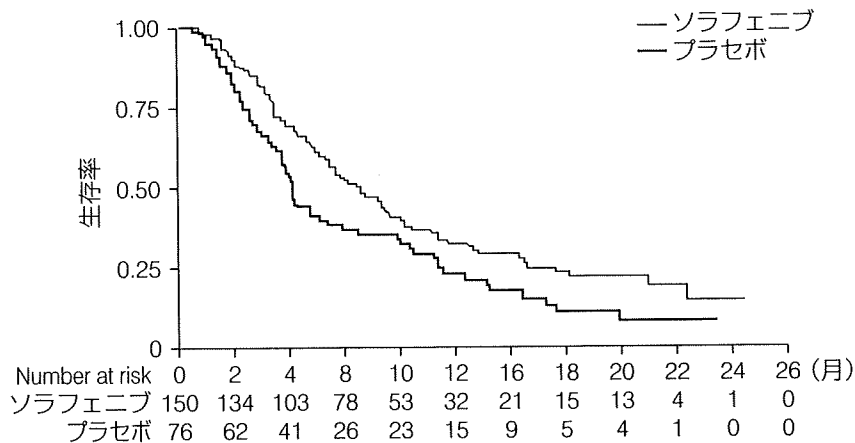


図 4. ソラフェニブによる Asia-Pacific trial の生存曲線

生存期間中央値はソラフェニブ群 6.5ヵ月に対し、プラセボ群 4.2ヵ月とソラフェニブ群で有意に良好あり、SHARP trial と同等のハザード比であった。(ハザード比 0.68; 95% CI, 0.50-0.93, $P = 0.014$) (Cheng AL *et al*, 2009¹⁴)より引用)

あり、両者間に明らかな有意差を認めた (ハザード比 0.69, $P < 0.001$) (図 3)³⁾。また TTP 中央値もソラフェニブ群 5.5ヵ月、プラセボ群 2.8ヵ月であり、両者間に有意差を認めている (ハザード比 0.58, $P < 0.001$)。ソラフェニブ群のおもな有害事象は体重減少、脱毛、手足皮膚反応、食欲低下、下痢、声の変化、腹痛であり、とくに下痢、手足皮膚反応では他の事象にくらべ Grade 3/4 の重篤な例を認めたと報告されている。

一方、Asian-Pacific trial の OS 中央値はソラ

フェニブ群 6.5ヵ月、プラセボ群 4.2ヵ月と、やはりソラフェニブ群で有意に良好であった (ハザード比 0.68, $P = 0.014$) (図 4)¹⁴⁾。また TTP 中央値もソラフェニブ群 2.8ヵ月、プラセボ群 1.4ヵ月と有意差を認めている (ハザード比 0.57, $P = 0.0005$)¹⁴⁾。プラセボ群に対するソラフェニブ群の TTP と OS のハザード比は SHARP trial とほぼ同等であり、B 型肝炎ウイルス感染の多いアジア地域でもソラフェニブの有効性が確認された。ソラフェニブはこれらの臨床試験により、欧米、

日本を含め多くの国々で肝細胞癌での適応が承認されている。

ソラフェニブの成功の前後、多くの分子標的薬が肝細胞癌を対象として開発されている。現在、スニチニブ (VEGFR-2, PDGFR, c-Kit をおもな標的としたマルチキナーゼ阻害薬)、brivanib (VEGFR と FGFR のシグナル伝達経路を阻害する TKI) でそれぞれソラフェニブとの比較試験がおこなわれている。そのほか、2次治療、肝切除後の補助療法、肝動脈化学塞栓療法との併用など多くの状況での臨床試験が積極的に計画・実施されている。

おわりに

エルロチニブは膵癌において GEM の併用治療によりその有効性が示され、進行膵癌における治療法の一つとされているが、GEM 単独に代わって標準治療として位置づけられてはいないのが現状である。一方、ソラフェニブにより肝細胞癌において初めて標準化学療法が確立した。肝・胆道・膵癌はそれぞれ病態が非常に特徴的であり、今後その特徴に応じた新しい分子標的薬の開発により治療成績の更なる向上が期待される。

文献

- 1) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J *et al* : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* **15** : 2403-2413, 1997
- 2) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J *et al* : Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* **25** : 1960-1966, 2007
- 3) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V *et al* : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **359** : 378-390, 2008
- 4) Herbst RS, Shin DM : Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors : a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* **94** : 1593-1611, 2002
- 5) Yarden Y : The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* **37** Suppl 4 : S3-S8, 2001
- 6) Fjällskog ML, Lejonklou MH, Oberg KE *et al* : Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors. *Clin Cancer Res* **9** : 1469-1473, 2003
- 7) Ueda S, Ogata S, Tsuda H *et al* : The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness : Poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* **29** : e1-e8, 2004
- 8) Ng SSW, Tsao MS, Nicklee T *et al* : Effects of the epidermal growth factor receptor inhibitor OSI-774, Tarceva, on downstream signaling pathways and apoptosis in human pancreatic adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther* **1** : 777-783, 2002
- 9) Nakazawa K, Dobashi Y, Suzuki S *et al* : Amplification and overexpression of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, and c-met in biliary tract cancers. *J Pathol* **206** : 356-365, 2005
- 10) Thomas MB : Biological characteristics of cancers in the gallbladder and biliary tract and targeted therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* **61** : 44-51, 2007
- 11) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C *et al* : Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* **24** : 3069-3074, 2006
- 12) Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S *et al* : Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **24** : 4293-4300, 2006
- 13) Furuse J, Ishii H, Nakachi K *et al* : Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* **99** : 159-165, 2008
- 14) Cheng AL, Kang YK, Chen Z *et al* : Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* **10** : 25-34, 2009

特集

肝・胆道・膵がん治療の動向—最新のエビデンス

肝がん

5) 全身化学療法 of 動向*

鈴木 英一郎**

長 島 文 夫**

古 瀬 純 司**

Key Words : hepatocellular carcinoma, systemic chemotherapy, sorafenib, molecular targeted drug

はじめに

肝がんにおける全身化学療法はほかのがん腫と比べ、標準治療確立が遅れていたが、近年分子生物学的特徴が明らかになりつつあり、それに基づいた治療開発が行われ、急速な進歩を遂げつつある。本稿はこれまでの全身化学療法における取り組みと、分子レベルでの特徴およびそれを踏まえた治療薬開発について述べる。なお、日本肝癌取り扱い規約では原発性肝がんとして肝細胞がんと肝内胆管がんなどが記載されているが¹⁾、両者の性質はまったく異なり、肝細胞がんが9割以上を占め、かつ肝内胆管がんは全身化学療法では胆道がんとして分類されることが多いため、ここでは肝細胞がんについて述べる。

全身化学療法の適応

肝細胞がんに対しては、肝切除術、ラジオ波焼灼療法(RFA)などの穿刺壊死療法、肝動脈化学塞栓術(TACE)などの局所療法が標準治療として確立されている²⁾。しかし、これらの治療が抵抗性となった例、あるいは適応とならない例は全身化学療法の適応となる。すなわち、肝外転移

を有する例、門脈腫瘍塞栓を有する例が主な治療対象となる。海外で主に用いられているバルセロナグループ³⁾での治療方針を示す(図1)。

肝細胞がんがほかのがん腫と異なる点は、がんの進展度だけでなく、肝機能も重要な予後因子になることである。すなわち、治療を行う際には肝機能を十分考慮の上で治療選択を行う必要がある。肝細胞がん患者の多くは慢性肝疾患・肝硬変を合併しており、肝機能が低下していることが多く、注意を要する。肝機能には主にChild-Pugh分類が用いられることが多いが⁴⁾、治療対象はChild-Pugh分類AまたはBであり、Child-Pugh分類Cの場合はその適応ではないとされる。

全身化学療法の変遷

これまで進行肝細胞がんに対しては、さまざまな細胞障害性抗がん剤あるいはホルモン剤が試みられてきた。

単剤では代謝拮抗剤である5-fluorouracil(5-FU)は以前より用いられてきたが、奏効率は10%程度であり十分な治療効果は得られていない⁵⁾。Biological modulationを期待されたleucovorin⁶⁾あるいはinterferon⁷⁾との併用も有効なレジメンとならず、経口フッ化ピリミジン系薬剤であるUFTも無作為化比較試験が行われたが少数例の検討にとどまりその有用性は明らかではなかった⁸⁾。

Anthracycline系であるdoxorubicinも古くから

* Systemic chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma.

** Eiichiro SUZUKI, M.D., Fumio NAGASHIMA, M.D., Ph.D. & Junji FURUSE, M.D., Ph.D.: 杏林大学医学部腫瘍内科(〒181-8611 三鷹市新川6-20-2) ; Department of Internal Medicine, Medical Oncology, Kyorin University, School of Medicine, Mitaka 181-8611, JAPAN

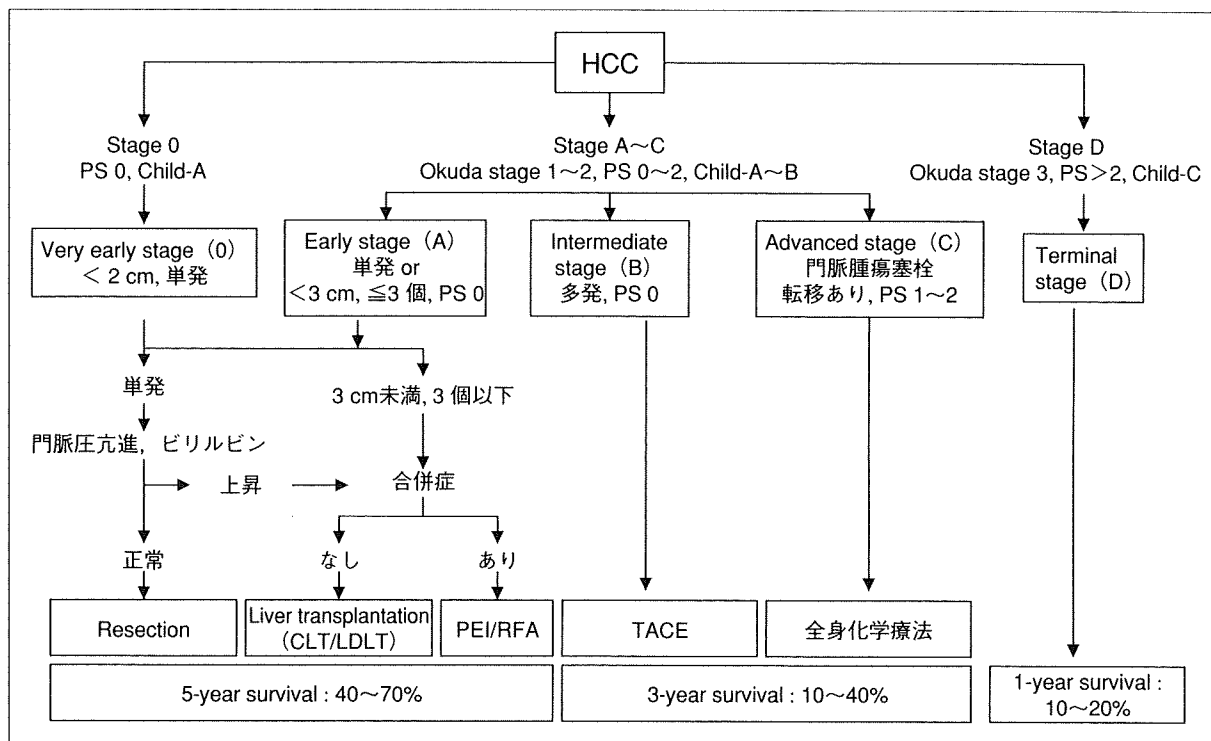


図 1 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging and treatment schedule

CLT : cadaveric liver transplantation, HCC : hepatocellular carcinoma, LDLT : living donor liver transplantation, PEI : percutaneous ethanol injection, PS : performance status, RFA : radiofrequency ablation, TACE : transcatheter arterial chemoembolization

用いられている抗がん剤であり、無作為化比較試験で無治療群と比べ有意に生存期間の延長がみられたが、25%の症例で致命的な合併症が認められ、標準治療として認知されなかった⁹⁾。

このほか無作為化比較試験も含め、mitoxantrone, cisplatin, paclitaxel, tamoxifen, octreotide, gemcitabineなどの薬剤による臨床試験が行われてきたがいずれも有意に生存期間を延長するに至らなかった。他がんと同様、多剤併用療法も試みられており、5-FU, mitoxantrone, cisplatinの併用療法(FMP療法)¹⁰⁾や、cisplatin, doxorubicin, 5-FU, interferonの併用療法(PIAF療法)¹¹⁾など、高い奏効率の報告もみられたが、第III相試験まで行われたもののうち、無治療群、あるいはdoxorubicinと比べ有意な生存期間延長を示すレジメンはなく、標準治療確立には至らなかった。これまでの無作為化比較試験を中心とした臨床試験の結果を示す(表 1)。

近年は、細胞障害性抗がん剤あるいはホルモン剤での治療での治療に限界がみられたことから分子標的薬による治療開発が行われてきた。

肝細胞がんの分子生物学的特徴

1. 血管新生因子

肝細胞がんは腫瘍血管が豊富な腫瘍であり、その発がん・増殖には、血管新生が重要な役割を果たしている^{12)~14)}。その血管新生の増殖因子としては、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)、血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor : PDGF)、線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor : FGF)など数多く知られている。これら因子は肝細胞がんの血管形成や転移など、悪性化の過程にも関与していると言われる。このうちVEGFは、細胞分裂や遊走、分化を刺激したり、微小血管の血管透過性を亢進させたりする働きを持つ強力な血管内皮細胞の増殖因子であり、中心的な関与をしていると言われる。VEGFは肝組織における血管内皮細胞だけでなく、肝細胞がん自体にも発現していることが報告され、肝細胞がん自体の浸潤能の亢進にも関与していることが示唆されている。Poonらは肝細胞がんの進行や予後に

表1 肝細胞がんに対する全身化学療法の治療成績

抗がん剤	症例数	奏効割合 (%)	生存期間(月) (中央値)	報告者	報告年
Mitoxantrone	17	23.5	5.0	Colleoni M	1992
Cisplatin	26	15.3	NA	Okada S	1993
Gemcitabine	28	17.9	4.7	Yang TS	2000
CPT-11	14	7.2	8.2	O'Reilly	2001
Paclitaxel	26	0	3.0	Chao Y	1998
5-FU/mitoxantron/cisplatin	51	27.5	11.6	Ileda M	2005
Doxorubicin vs. best supportive care	60 vs. 46	3	2.7 vs. 2.3 ($P=0.04$)	Lai CL	1988
UFT vs. best supportive care	28 vs. 20	17.8	12.0 vs. 6.0 ($P<0.01$)	Ishikawa T	2001
Nolatrexed vs. doxorubicin	222 vs. 223	1.4 vs. 4.0	5.5 vs. 8.1 ($P<0.01$)	Gish RG	2007
TI38067 vs. doxorubicin	169/170	NA	5.7 vs. 5.6 (NS)	Posey JJP	2005
Cisplatin/5-FU/interferon/ doxorubicin vs. doxorubicin	94 vs. 94	20.9 vs. 10.5	8.6 vs. 6.8 ($P=0.83$)	Yeo W	2005
Octreotide vs. placebo	35 vs. 35	0	1.9 vs. 2.0 (NS)	Yuen MF	2002
Tamoxifen (120mg/day) vs. tamoxifen (60mg/day) vs. placebo	120 vs. 74 vs. 130	NA	2.2 vs. 2.1 vs. 2.7 ($P=0.01$)	Chow PK	2002

CPT-11 : irinotecan, 5-FU : 5-fluorouracil, NA : not available, NS : not significant

対するVEGFの関与を報告している¹⁵⁾。肝細胞がん患者と健常人で血清VEGF値を比較すると、肝細胞がん患者で有意に上昇しており、また肝細胞がんの進行度と血清VEGF値を比較すると、サイズ、Edmondson grade、血管浸潤の有無、微小サテライト病変の有無、TNM分類など腫瘍の進行度に一致して血清VEGF値が高値であった。VEGF値と予後との関連では、高VEGF群で予後不良であったことを報告している。このほかの上皮成長因子ではPDGFはチロシンキナーゼ関連型であるPDGF受容体(PDGFR)を介してその生理作用を発現することが知られており、肝細胞がんでは、PDGFR-βの過剰発現も示されており、PDGFR-βが血管新生に関与していることも示唆されている。また、FGFは内皮細胞や平滑筋細胞、線維芽細胞の増殖および分化の過程において、肝細胞がんに関与している。

2. 上皮成長因子受容体およびシグナル伝達経路

大腸がん、肺がんをはじめとするさまざまながん腫で上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor : EGFR)の過剰発現が認められており、肝細胞がんにおいてもEGFRの発現は80%以上と高率であり、2+以上の過剰発現も52~71%に認められ^{16)~18)}、EGFR阻害剤の有効性が期待されている。

また、細胞内シグナル伝達経路の中でmitogen-activated protein kinase (MAPK)、すなわちRas/Raf, mitogen extracellular kinase (MEK), extracellular signal-related kinase (ERK)シグナル伝達経路は多くのがん腫において細胞増殖や進行に重要な役割を果たしている。後述する、Rafを標的の一つとするsorafenibが肝細胞がん治療で有効な薬剤であることが確認されており、sorafenib第II相試験においてphosphorylated ERK stainingの程度と無増悪期間に相関関係があることが示された¹⁹⁾。

さらに、PI3K/Akt/mTORへと続くシグナル伝達経路はgrowth factor receptorの重要なシグナル伝達経路であり、細胞増殖や生存など、肝細胞がんの維持に必須であると言われている。

このほかインスリンファミリーであるinsulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-IIも肝細胞がんの増殖や生存を制御する重要な因子であり、治療応用へ期待されている。

分子標的薬

肝細胞がんにおいて分子生物学的特性が明らかになるにつれ、特性に基づいた分子標的薬による治療への期待が高まってきた。これまでの主な分子標的薬の開発とともに、その治療成績を示す(表2)。

表 2 肝細胞がんに対する分子標的治療の治療成績

抗がん剤	症例数	奏効割合 (%)	増悪までの期間 (月)(中央値) 無増悪生存期間 (月)(中央値)	生存期間(月) (中央値)	報告者	報告年
Sorafenib	137	2	4.2	9.2	Abou-Alfa GK	2006
Sorafenib	27	4	4.9	15.6	Furuse J	2008
Sorafenib vs. Placebo	299 vs. 301	2	5.5 vs. 2.8	10.7 vs. 7.9 ($P<0.01$)	Llovet JM	2008
Sorafenib vs. Placebo	150 vs. 76	3	2.8 vs. 1.4	6.5 vs. 4.2 ($P<0.01$)	Cheng AL	2009
Sorafenib + Doxorubicin vs. Sorafenib + placebo	47 vs. 47	4.3 vs. 2.0	8.6 vs. 4.8	14.0 vs. 5.6 ($P<0.01$)	Abou-Alfa GK	2008
Sunitinib	37	3	4.8	10.4	Faivre SJ	2007
Sunitinib	26	4	4.1	11.6	Zhu AX	2009
Bevacizumab	46	13	6.9	12.4	Siegel AB	2008
Bevacizumab + Erlotinib	34	21	9.0	19.0	Thomas MB	2007
Bevacizumab + Capecitabine + Oxaliplatin	30	13	5.4	10.3	Sun W	2007
Bevacizumab + Gemcitabine + Oxaliplatin	33	20	5.3	9.6	Zhu AX	2006
Erlotinib	38	9	3.2	13	Philip PA	2005
Erlotinib	40	0	3.3	10.8	Thomas MB	2007
Cetuximab	30	0	1.4	9.6	Zhu AX	2007
Cetuximab	32	0	2.0	NA	Gruenwald V	2007
Cetuximab + Gemcitabine + Oxaliplatin	45	24	4.5	9.2	Louafri S	2007
Cetuximab + Gemcitabine + Oxaliplatin	45	20	4.7	9.5	Asnacios A	2008
Gefitinib	31	3	2.8	6.5	O'Dwyer PJ	2006
TSU-68	15	7	NA	NA	Kanai F	2006
Imatinib	15	0	1.16	4.4	Lin AY	2008
Lapatinib	37	5	2.3	6.2	Ramanathan RK	2007
Sirolimus	21	4.7	NA	6.5	Rizell M	2008
Thalidomide	68	6	NA	4.7	Hsu C	2003

NA : not available

1. Sorafenib

Sorafenibは前述の、EGFRの下流にあるRafファミリーに対する強力な阻害作用と、MAPキナーゼファミリーに属するp38 α 、および腫瘍の進行に参与する受容体型チロシンキナーゼ(VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , Flt3およびc-kit)に対する阻害作用などの複数の機序を介して、腫瘍の進行を抑制すると言われているmultikinase inhibitorである。

欧米で、切除不能進行肝細胞がん患者137例を対象とした第II相試験が行われ、増悪までの期間(中央値)は5.5か月、生存期間(中央値)は9.2か月と良好な治療成績が得られ¹⁹⁾、第III相試験が計画された。第III相試験では、sorafenibとplaceboを比較する無作為化比較試験が欧米を中心とした21か国のグローバル試験として行われた(SHARP試験)²⁰⁾。本試験は、病理組織学的に診断された肝細胞がん切除やRFA, TACEなどが適応とならない高度進行例、またはこれらの局所療法に

抵抗性を示す進行例で肝機能がChild-Pugh分類Aである症例を対象とした。Sorafenib 1回400mg、1日2回(計800mg/日)あるいはplacebo 1日2回が、がんの増悪を認めるまで、または忍容性がある限り連日経口投与された。602例の肝細胞がん患者が登録され、sorafenib投与群299人とplacebo投与群303人が無作為に割りつけられた。奏効割合は、sorafenib群で2%と低値であったものの、病勢制御割合[complete response(CR)+partial response(PR)+stable disease(SD)]は、sorafenib群で43%、placebo群で32%であり、sorafenib群で有意に良好($P=0.002$)であった。また、画像上の増悪までの期間(中央値)は、placebo群が2.8か月、sorafenib投与群は5.5か月と、有意な延長(ハザード比:0.58, $P<0.001$)を認め、生存期間(中央値)は、placebo群が7.9か月に対して、sorafenib投与群は10.7か月と生存期間の有意な延長を認めた(ハザード比:0.69, $P<0.001$) (図2)。SorafenibのGrade 3以上の有害事象は、下痢11

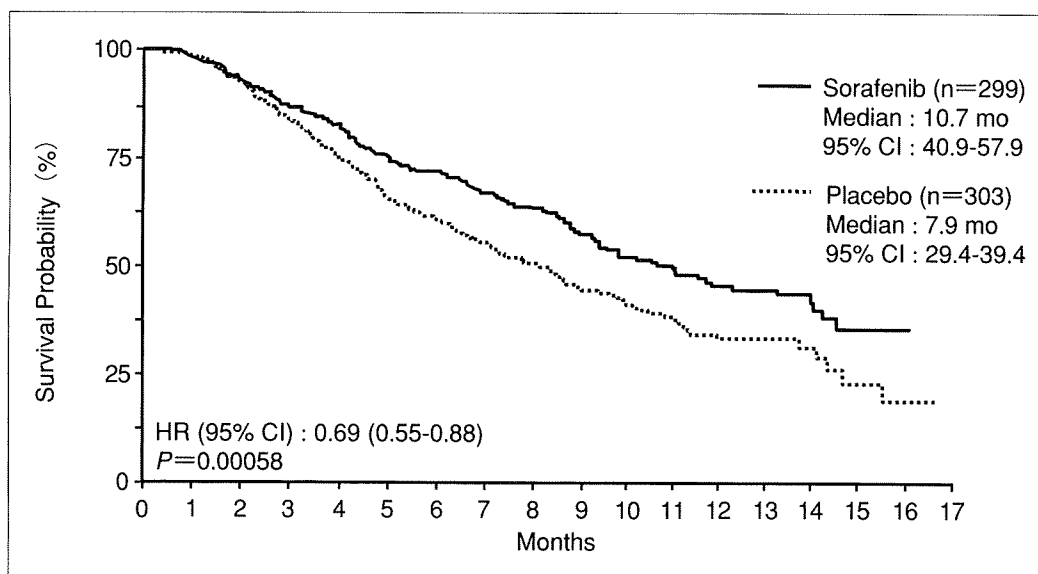


図2 SHARP試験の生存曲線

%, 手足皮膚反応8%, 高血圧2%, 腹痛2%などであり, 忍容性は良好と判断された。

また, 同様のsorafenibとplaceboを比較する無作為化比較試験が, B型肝炎合併肝細胞がんの多い韓国・台湾・中国各国で行われた(Asian-Pacific study)²¹⁾. 適格規準は前述のSHARP試験と同様であり, sorafenib投与群(150人)とplacebo投与群(76人)の2:1に割りつけられた. Sorafenib群の奏効割合は3.3%とやはり低値であったが, 病勢制御割合は, sorafenib群で35.3%, placebo群で15.8%であり, sorafenib群で有意に良好($P=0.0019$)であった. また, 増悪までの期間(中央値)は, sorafenib群で2.8か月に対して, プラセボ群で1.4か月(ハザード比: 0.57, $P=0.0005$), 生存期間(中央値)は, sorafenib群で6.5か月に対して, placebo群で4.2か月(ハザード比: 0.68, $P=0.014$)と有意な差が示された. SorafenibのGrade 3以上の有害事象は, 下痢6.0%, 手足皮膚反応10.7%, 倦怠感3.4%などで, 忍容性は良好であると判断された. 本試験の増悪までの期間や生存期間はSHARP試験と比べて不良であったことは, performance status (PS), stageなどより状態の悪い患者が対象になっている影響があったと考えられる. ハザード比が同様であったことより, アジア地区においてもSHARP試験と同様にsorafenibの有用性が示された.

これらの試験でsorafenibは肝細胞がん患者に

おいて明らかな延命効果が示され, 海外では切除やRFA, TACEなどの局所治療で治療効果が期待できない患者の標準治療として位置づけられている。

本邦においても進行肝細胞がんに対して, sorafenibの薬物動態と安全性を確認し, 日本人における推奨投与量を決定するための第I相臨床試験が行われた²²⁾. Sorafenibは, 1回200mgと400mgの1日2回の投与量において, Child-Pugh AとBの肝機能別に計27例が登録された. 主な有害事象は, リパーゼ上昇, アミラーゼ上昇, 発疹, 落屑, 下痢, 手足皮膚反応であった. 投与量規制毒性は400mg/回, 1日2回, Child Pugh Bの投与量レベルで, 手足皮膚反応を1例に認めたのみであった. また, Child-Pugh AとBの患者において有意な薬物動態の違いは認められず, 副作用の頻度は, sorafenib 400mg/回, 1日2回で, 忍容性はあると判断され, 海外と同様, 400mg/回, 1日2回の連続投与が推奨投与方法となった. この試験の奏効割合も3.7%と低値であったが, 病勢制御割合は81.5%と良好であり, 増悪までの期間(中央値)は4.9か月, 生存期間(中央値)は15.6か月であり, SHARP試験と同様の結果が得られたと判断された. これらの試験結果をもとに, 本邦でも肝細胞がんに対するsorafenibの保険承認が2009年5月に得られ, 実地臨床に用いられている. 現在, 数多くの無作為化比較試

験はsorafenibを対照群として行われており、sorafenibを超える治療法の開発が期待されている。

Sorafenibと他の薬剤との併用療法も精力的に開発されており、まずsorafenib+doxorubicinとplacebo+doxorubicinの無作為化第II相比較臨床試験の結果が発表された²³⁾。前者と後者の奏効割合、増悪までの期間(中央値)、生存期間(中央値)は、それぞれ4.3%と2.0%、8.6か月と4.8か月(ハザード比:0.60, $P=0.076$)、14.0か月と5.6か月(ハザード比:0.45, $P=0.0049$)であり、sorafenibの有用性が示された。また、この試験ではsorafenibとdoxorubicinの併用療法の増悪までの期間、生存期間がSHARP試験と比べて良好であったことより、細胞障害性の抗がん剤との併用療法なども期待されるようになった。

2. Sunitinib

Sunitinibは、VEGFRs, PDGFRs, KIT, RET, FLT3などを標的とする、sorafenibに類似した経口の複数標的型のチロシンキナーゼ阻害剤で、抗血管新生作用のほか、がん細胞の直接殺細胞作用を有する。これまでにimatinib耐性のgastrointestinal stromal tumor (GIST)や腎細胞がんでも有効性が示され、本邦でも保険承認されている。肝細胞がんに対しては、2つの第II相試験の成績が報告されている²⁴⁾²⁵⁾。Sunitinib 50mg/回または37.5mg/回を1日1回内服し、4週間連続内服、2週間休薬の投与スケジュールで行われた。奏効割合は2.7%、3.2%と低値であるものの、増悪までの期間(中央値)で4.8か月、4.1か月、生存期間(中央値)が10.4か月、11.6か月とsorafenibと同等の成績が報告された。現在、sunitinib 37.5mg/回を用いてのsorafenibとの第III相試験が施行中である。また、第II相試験においてはsunitinibのバイオマーカーとしてinterleukin-6 (IL-6)、循環前駆細胞(CPC)が候補としてあげられ²⁵⁾、今後の研究が期待される。

3. Bevacizumab

VEGFは、前述のように肝細胞がんの浸潤や転移にかかわっており、このVEGFに対するヒト化モノクローナル抗体のbevacizumabは、その有効性が期待されている。これまでに大腸がん、肺がん、乳がんなどで他剤との併用で有効性が示されており、肝細胞がんに対しては、単剤での

治療成績は無増悪期間中央値6.4か月、奏効割合12.5%を認めた²⁶⁾。また、erlotinibとの併用での第II相試験では、奏効割合は21%、無増悪期間中央値は9.0か月、生存期間中央値19.0か月と良好な成績が報告されている²⁷⁾。

4. Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab

EGFRに対する阻害剤による治療開発も進んでいる。Erlotinibは、EGFRのチロシンキナーゼ阻害剤である。これまで、肺がん、膵臓で有効性が示されている。肝細胞がんに対しては2つの第II相試験が報告され¹⁶⁾¹⁷⁾、それぞれ奏効割合9%と0%、無増悪期間中央値3.2か月と2.8か月、生存期間中央値が13か月と10.8か月であった。GefitinibもEGFRのチロシンキナーゼ阻害薬であり、第II相試験が実施された²⁸⁾。奏効割合3.3%、無増悪期間中央値2.8か月、生存期間中央値6.5か月であった。Cetuximabはキメラ化IgG1モノクローナル抗体であり、EGFRの細胞外ドメインに結合して抗腫瘍効果をもたらす。肝細胞がんに対してはcetuximab単剤での2つの第II相試験が行われた¹⁸⁾²⁹⁾が、奏効例はなく、無増悪生存期間は1.4か月と2.0か月と短く、良好な治療成績は得られなかったため、他剤との併用療法に期待が寄せられている。

5. その他の分子標的治療薬

TSU-68はVEGFR, PDGFR, FGFRを主な標的とする阻害剤であり、わが国で第I/II相試験が実施されている³⁰⁾。その他IMC-A12(インスリンファミリーのIGF-IR抗体)、AZD6244(MEK阻害剤)、cediranib(AZD2171; VEGFR阻害剤)、brivanib(VEGFRとFGFRのシグナル伝達経路を阻害するTK阻害剤)、RAD-001(m-TOR阻害剤)などの薬剤で開発が進んでいる。さらに、imatinib, lapatinib, sirolimus, thalidomide, everolimus, valatinib, dasatinibなどさまざまな分子標的治療薬も進行肝細胞がんに対する開発が進んでいる。

このほか海外を中心に第III相試験として進行中の試験も多くあり、その結果が待たれる。

術後補助化学療法

肝細胞がんの特徴として障害肝からの発生があげられ、根治後の再発がきわめて多いがんとして知られている。これまで肝切除やRFA後の補