



①新規分子標的薬

山下 竜也¹⁾²⁾ / 寺島 健志³⁾⁴⁾ / 荒井 邦明⁴⁾ / 金子 周一⁵⁾

- 1) 金沢大学先進予防医学研究センター准教授
- 2) 金沢大学附属病院消化器内科
- 3) 金沢大学先進予防医学研究センター特任准教授
- 4) 金沢大学附属病院消化器内科助教
- 5) 金沢大学附属病院消化器内科教授

▶はじめに

肝外転移または脈管侵襲を有する肝細胞癌や、TACEにて治療効果が期待できない肝内多発肝細胞癌に対しては薬物療法が行われる。本邦では、2009年5月に分子標的薬であるソラフェニブが使用可能となり、その後なかなか新規治療薬の開発が進まなかったが、2017年6月にソラフェニブ後の二次治療としてレゴラフェニブが用いることができるようになった。さらに、2018年3月からはレンバチニブも用いることができるようになり、進行肝細胞癌に対する薬物療法として分子標的薬の治療選択肢が増えた。

また、2017年10月に改訂された「肝癌診療ガイドライン2017年版」では、肝細胞癌の分子標的薬に関して、clinical question(CQ)43で、「外科切除や肝移植、局所療法、TACEが適応とならない切除不能進行肝細胞癌で、PSが良好かつ肝予備能が

良好なChild-Pugh分類A症例に、一次治療としてソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を推奨する。二次治療として、ソラフェニブ治療後画像進行を認め、ソラフェニブに忍容性を示したChild-Pugh分類Aの症例にレゴラフェニブによる治療を推奨する」(強い推奨)として、ソラフェニブ、レンバチニブ、レゴラフェニブについて述べている¹⁾。この項では、ソラフェニブ以降の肝細胞癌に対する新規分子標的薬について概説する。

▶レゴラフェニブ

レゴラフェニブはドイツのバイエル社で開発されたキナーゼ阻害薬で、腫瘍の増殖や血管新生に関与する複数のキナーゼの阻害活性を指標としたスクリーニングにより選択された化合物である。レゴラフェニブはソラフェニブとほぼ同じ構造式でフッ素基が付加されたのみで、その

薬物動態はほぼソラフェニブと同じである(図1)²⁾³⁾。これまでソラフェニブ後の二次治療としてプラセボを対象として、ブリバニブ、エベロリムス、ラムシルマブがランダム化比較試験にて検討されたが、無増悪期間を有意に延長させるものもあったが、主要評価項目である全生存期間を延長させることができた薬剤はなかった⁴⁾⁶⁾。バイオマーカーとして肝細胞癌組織中のMet高発現を確認し、ランダム化比較試験を行ったc-Met阻害薬のチバンチニブも、生存期間に対する優位性を示さなかった(図2)⁷⁾。

このようななかで、レゴラフェニブはプラセボを対照として、二次治療として全生存期間で優越性を示すことを最初に報告した薬剤となった(図3)⁸⁾。レゴラフェニブはソラフェニブに似た構造式で、ソラフェニブと同様にマルチキナーゼ阻害作用を有する低分子化合物であるが、阻害作用プロファイルはソラフェニブと若干異なり、in vitroでのキナーゼ