

肝細胞がんに対する分子標的薬の開発：その明と暗

Development of molecular targeted agents for hepatocellular carcinoma : pros & cons

池田 公史

Masafumi Ikeda

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院肝胆膵内科科長

はじめに

進行肝細胞がん (hepatocellular carcinoma : HCC) に対して、RAF, 血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR), 血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) などに対するチロシキナーゼ阻害薬 (TKI) であるソラフェニブは、プラセボと比較した2つのランダム化比較試験¹⁾²⁾において延命効果が示され、標準治療として位置づけられた。このようにソラフェニブが標準治療に位置づけられたことで、進行HCCに対する1次化学療法、ソラフェニブ不応/不耐のHCCに対する2次化学療法、肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemo-embolization ; TACE) の補助/併用療法や切除/ラジオ波焼灼術 (radiofrequency ablation ; RFA) 後の補助療法としてさまざまな新規の分子標的薬の開発が盛んに行われるようになった。

進行HCCに対する1次化学療法

進行HCCに対する1次化学療法として、ソラフェニブを凌駕する成績を示そうと、単剤または併用療法でさまざまな分子標的薬の臨床試験が行われた(表1A)。

1. 第Ⅲ相臨床試験

スニチニブは、ソラフェニブとの比較試験³⁾が優越性試験として行われたが、全生存期間(OS)においてソラフェニブと比べて有意に不良な結果を示し、ソラフェニブの有用性を示す結果となった。Brivanib⁴⁾とlinifanib⁵⁾は、それぞれソラフェニブと比較した第Ⅲ相臨床試験が非劣性試験として行われた。ソラフェニブと同等またはやや良好の無増悪期間(TTP), OSが示されたが、あらかじめ設定した基準を満たせず、非劣性は証明されなかった。ソラフェニブ+エルロチニブ併用療法は、ソラフェニブ+プラセボと比較した第Ⅲ相臨床試験⁶⁾が行われたが、OSとTTPはほぼ同等であり、エルロチニブの上乗せ効果は示せなかった。

2. 第Ⅱ相臨床試験

バンデタニブはプラセボと比較したランダム化第Ⅱ相臨床試験⁷⁾, ニンテダニブ⁸⁾⁹⁾, dovitinib¹⁰⁾, tigatuzumab+ソ

ラフェニブ併用療法¹¹⁾はソラフェニブと比較したランダム化第Ⅱ相臨床試験が行われたが、有効性は示されず、第Ⅲ相臨床試験には移行していない。ソラフェニブ+ドキシソルビシン併用療法は、プラセボ+ドキシソルビシンとのランダム化比較第Ⅱ相臨床試験¹²⁾で良好な結果が示され、併用療法の有効性が期待されたが、第Ⅲ相臨床試験(NCT01015833)では、生存期間において有意差がなかったことが発表された。ソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法は、ソラフェニブ単剤と比較したランダム化第Ⅱ相臨床試験¹³⁾が日本で行われ、有意に良好なOSが示され、現在、第Ⅲ相臨床試験が検討されている。

このように、さまざまな薬剤や併用レジメンの開発が1次化学療法例を対象に行われたが、第Ⅲ相臨床試験において有用性を示した分子標的薬はソラフェニブ以外にはないのが現状である。

ソラフェニブ不応/不耐のHCCに対する2次化学療法

ソラフェニブ不応/不耐のHCCに対する2次化学療法として、プラセボと比較したさまざまな分子標的薬の臨床試験が行われた(表1B)。

1. 第Ⅲ相臨床試験

Brivanib¹⁴⁾とエベロリムス¹⁵⁾は、それぞれプラセボと比較した第Ⅲ相臨床試験が行われたが、有用性は示せなかった。ラムシルマブは、プラセボと比較した第Ⅲ相臨床試験¹⁶⁾で有意に良好な無増悪生存期間(PFS)が示されたが、OSでは有意差が示されなかった。しかし、サブグループ解析で、 α -フェトプロテイン(α -fetoprotein ; AFP)高値の症例ほどラムシルマブの延命効果が期待できることが判明し、現在、AFP 400ng/mL以上の症例を対象とした第Ⅲ相臨床試験(NCT02435433)が行われている。

2. 第Ⅱ相臨床試験

Tivantinibは、プラセボと比較したランダム化第Ⅱ相臨床試験¹⁷⁾が行われ、c-MET高発現群で有意に良好なTTPとOSが示された。この結果を受け、c-MET高発現例を