

Theme ● 新しいチロシンキナーゼ阻害薬

# 各臓器がんに対する新しいチロシンキナーゼ阻害薬 肝細胞がん

New tyrosine kinase inhibitor against hepatocellular carcinoma

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肝胆膵内科長

## KEY WORDS

◆ソラフェニブ

sorafenib

◆レゴラフェニブ

regorafenib

◆チロシンキナーゼ阻害薬

tyrosine kinase inhibitor

◆肝細胞がん

hepatocellular carcinoma

◆SHARP 試験

SHARP trial

◆Asia-Pacific 試験

Asia-Pacific trial

## SUMMARY

肝細胞がんに対する全身化学療法として細胞傷害性抗がん剤はこれまでに多く用いられてきたが、延命効果が示されておらず、治療効果は限定的である。分子標的薬であるソラフェニブは、進行肝細胞がんの1次化学療法患者を対象としてプラセボと比較した2つの第Ⅲ相臨床試験において有意に良好な延命効果が示され、標準治療として位置づけられている。また、

レゴラフェニブも、ソラフェニブに不応の患者を対象としてプラセボと比較した第Ⅲ相臨床試験が行われ、有意に良好な生存期間が示された。ともにチロシンキナーゼ阻害薬であり、肝細胞がんの化学療法においてチロシンキナーゼ阻害薬は重要な役割を担っている。現在もなお、さまざまなチロシンキナーゼ阻害薬の開発は進んでおり、今後さらなる治療効果の改善が期待されている。

Cytotoxic agents have often been used as systemic chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC). However, there was only limited value in clinical practice because there have been no randomized controlled studies comparing promising regimens with the absence of treatment or other agents showing any survival advantage. Sorafenib, which is a molecular targeted agent, was associated with significantly longer survival in patients with advanced HCC in two pivotal phase III placebo-controlled studies. Therefore, sorafenib has been acknowledged as a standard therapy for advanced HCC worldwide. Regorafenib has also been demonstrated as being associated with a survival benefit over placebo in patients with advanced HCC refractory to sorafenib. Both agents are tyrosine kinase inhibitors and play an important role in chemotherapy for advanced HCC. Various novel systemic chemotherapeutic agents, including tyrosine kinase inhibitors, are currently under development, and further improvements in treatment outcomes are expected.

## はじめに

進行肝細胞がんに対する1次化学療法は、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ンキナーゼ阻害薬であるソラフェニブが標準治療として位置づけられている<sup>1)2)</sup>。また、2016年7月の世界消化器癌学会(WCGC)において、VEGFR-1~3、TIE2、KIT、PDGFR、RETなどを標的とする受容体型チロシンキナーゼ阻害薬であるレゴラフェニブも、ソラフェニブに不応の患者に対する2次化学療法として有意に良好な延命効果が示された<sup>3)</sup>。

このように、肝細胞がんの化学療法においてソラフェニブやレゴラフェニブといったチロシンキナーゼ阻害薬は重要な役割を担っている。また、その他のチロシンキナーゼ阻害薬の開発も盛んに行われている。

本稿では、進行肝細胞がんに対するチロシンキナーゼ阻害薬の現状を中心に概説する。

## 進行肝細胞がんに対する1次化学療法

進行肝細胞がんにおいては、これまでに細胞傷害性抗がん剤などのランダム化比較試験が数多く行われているが、有意な結果は得られてい

ない。そのようななかで、ソラフェニブが登場した。

### 1. ソラフェニブ

ソラフェニブは、腫瘍細胞内にあるセリン/スレオニンキナーゼであるRafファミリーに対する強力な阻害作用、MAPキナーゼファミリーに属するp38 $\alpha$ 、腫瘍の進行に関与する受容体型チロシンキナーゼ(VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR $\beta$ 、FMS様チロシンキナーゼ-3(FMS-like tyrosine kinase 3; 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ことが示唆されているマルチキナーゼ阻害