

特集 企画編集 工藤正俊

肝細胞癌治療の パラダイムチェンジ

4	特集にあたって	工藤正俊
6	① 肝細胞癌治療の最近のパラダイム：Overview	工藤正俊
15	② 3cm 以下 3 個以下の肝細胞癌に対する切除と RFA の位置付け：SURF trial の結果を踏まえて	建石良介
19	③ cTACE と分子標的薬先行 TACE の使い分け	宮山士朗
27	④ LEN-TACE sequential 治療の適応と成績	黒田英克，松本主之
34	⑤ TACTICS 試験の解釈：Intermediate stage 肝細胞癌の臨床試験のエンドポイントを考える	寺島健志

41	⑥ TACE 不応・不適の概念と Intermediate stage 肝細胞癌の治療戦略	小笠原定久，興梶慧輔，井上将法，叶川直哉，加藤直也
47	⑦ 進行肝癌に対するアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法	森口理久
56	⑧ アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法後の二次治療の選択	山内理海，網岡 慶，相方 浩
62	⑨ 薬物療法後のコンバージョン切除	奥野将之，多田正晴，波多野悦朗
70	⑩ Wnt/ β カテニン経路活性化と肝癌免疫療法の効果	盛田真弘，青木智子，西田直生志，工藤正俊
80	⑪ 切除不能肝癌治療における肝予備能と sequential 治療の重要性	大濱日出子，多田藤政，平岡 淳
86	⑫ 現在進行中の第 III 相試験の概要と今後の展望	池田公史
94	次号予告	
96	定期購読のご案内	

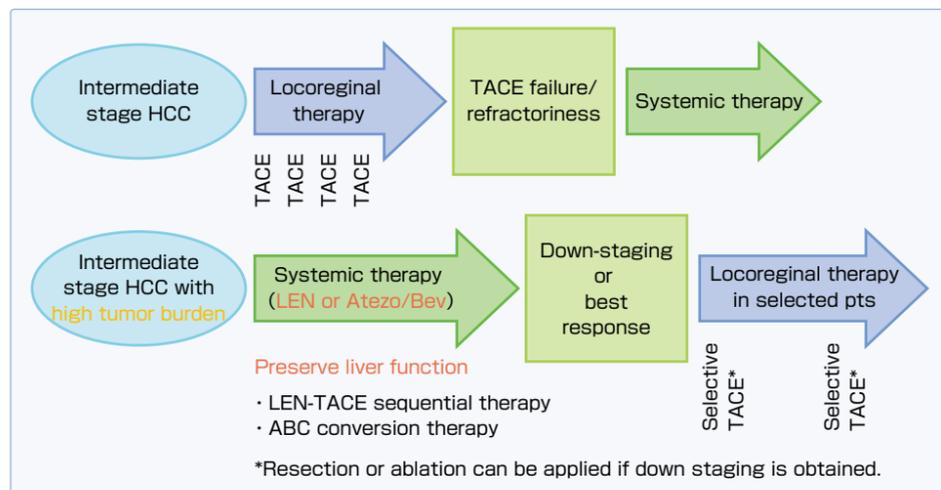


図2 Intermediateステージ肝癌に対する新しい治療戦略
最初に Lenvatinib や Atezolizumab + Bevacizumab を投与することにより、CR、drug free もしくは生存延長効果を狙う。

な治療戦略であることが判明した。もちろん、up-to-seven in の症例においても一定程度 LEN-TACE の意義があることも示された¹⁶⁾。

REPLACEMENT 試験

IMbrave150 試験において Atezo/Bev は Advanced stage HCC のみでなく Intermediate stage HCC においても良好な結果が得られた。すなわち、Advanced stage HCC の OS は 17.5 か月に対して Intermediate stage HCC の OS は 25.8 か月、PFS も Advanced stage の 6.5 か月に対して Intermediate stage は 12.6 か月と、良好であった。また、ORR も Advanced stage 27% に対して Intermediate stage 44% ときわめて良好であった³⁴⁾。Waterfall plot でも Intermediate stage HCC の腫瘍縮小症例は 82% にみられ、また、奏効の深さも RECIST ver.1.1 で平均は -42.6% と良好であった。mRECIST でも腫瘍血流が低下した症例は 87% にみられ、depth of response は平均で -57.2% と良好であった³⁵⁾。このような結果を踏まえ、Intermediate stage の up-to-seven out の集団で前向きに行われたのが REPLACEMENT 試験¹⁷⁾である。これは日本で行われた Phase II 多施設共同前向き single arm 試験である。up-to-seven out の 74 例の Intermediate stage HCC に対して Atezo/Bev 治療を行った結果、mRECIST で CR 16% を含む ORR が 46% と高率であった。また PD 率は 7% と低く、これは IMbrave150 における Intermediate stage の mRECIST CR 率 17%、PR 率 33%、ORR 50%、PD 率 4%

ときわめて類似した結果であった^{17,35)}。PFS は 9.1 か月、OS は未達であった。propensity score matching で背景をそろえた結果、Atezo/Bev の PFS は 7.4 か月、TACE の PFS が 5.3 か月 (HR = 0.59, p = 0.042) と Atezo/Bev の治療成績は TACE よりも良好であった。また IPW で背景をそろえた結果も発表されたが、Atezo/Bev の PFS は 8.5 か月、TACE の PFS は 4.3 か月 (HR = 0.54, p = 0.038) と Atezo/Bev の治療成績は良好であった。

ABC conversion : multicenter proof-of-concept 試験

多施設共同の proof-of-concept 試験において Atezo/Bev 先行で curative conversion (Resection, Ablation, Super-selective TACE) を行った TACE unsuitable Intermediate stage HCC 110 例中 38 例 (35%) において clinical CR (画像 CR および AFP, PIVKA-II, AFP-L3 のすべての腫瘍マーカーの陰性化) が得られ、25 例 (23%) において pathological CR にきわめて近い病態が得られ、drug-free^{21,36)} に持ち込むことが可能であった (図2, 図3)。Curative conversion を達成した症例は PFS も OS もきわめて良好であった²¹⁾。今後、この Intermediate stage HCC 集団に対して Atezo/Bev 先行で curative conversion や Atezo/Bev に on demand TACE を combination させた群と Atezo/Bev 単独群を比較する Phase III IMPACT 試験が日本で 2023 年 7 月より開始された (Registration No : jRCTs051230037)。

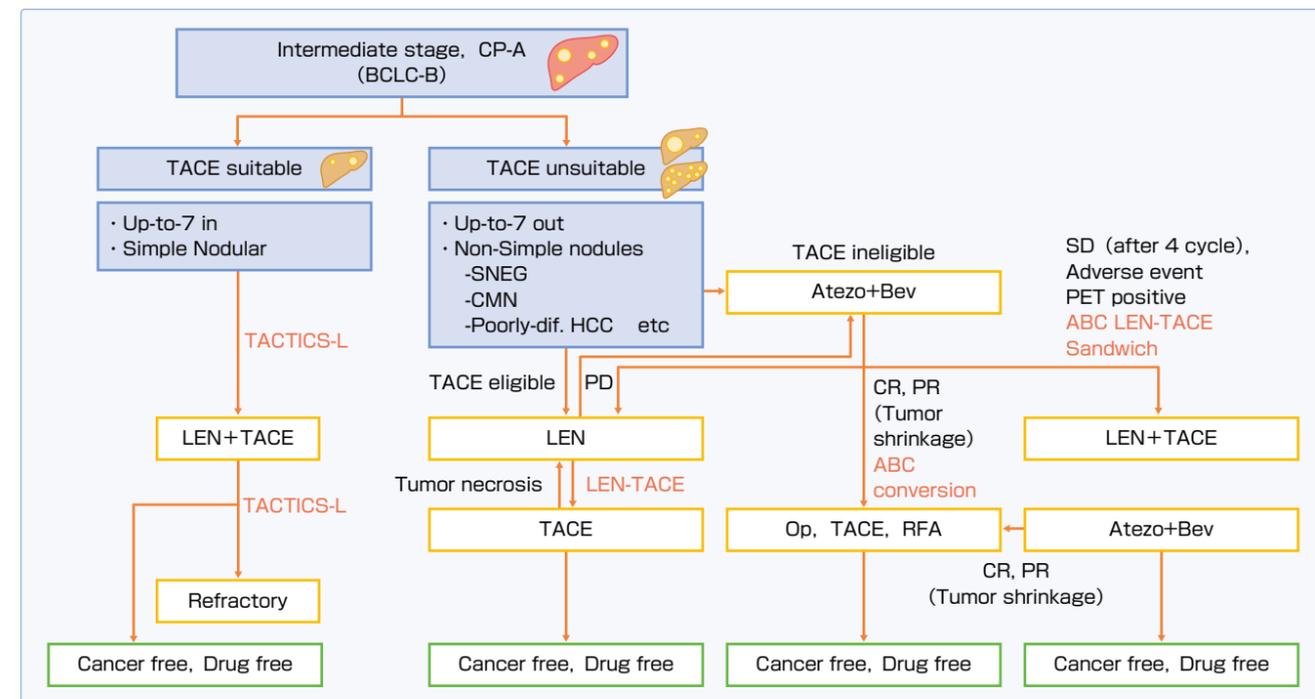


図3 Intermediateステージ肝癌に対する治療戦略
LEN-TACE や ABC conversion により cancer free, drug free を目指す。
SNEG : 単純結節周囲増殖型, CMN : 多結節癒合型, LEN : Lenvatinib, TACE : 肝動脈化学塞栓療法, ABC conversion : Atezolizumab plus Bevacizumab followed by curative conversion therapy

Advanced stage HCC

進行肝細胞癌においても LEN + TACE と LEN を比較した Phase III LAUNCH 試験³⁷⁾にて、肝内病変のみでなく、肝外転移や脈管浸潤を有する進行肝細胞癌であっても LEN-TACE が LEN 単独よりも有意に OS を延長し (HR 0.45, p < 0.001), PFS も延長 (HR 0.43, p < 0.001) することが示された。これは通常、肝内病変が予後規定因子となるため、Systemic therapy に加えて局所治療で肝内病変を確実に制御することによって OS 延長が図れることが明確に示された試験である。

進行肝細胞癌においては動注化学療法も有用な治療である。Lenvatinib と CDDP を組み合わせた Phase II LEOPARD 試験においては mRECIST で CR 29.4% を含む 64.7% の高い奏効率が報告されている³⁸⁾。また進行肝細胞癌において low dose FP に Sorafenib を上乗せ効果を検証した SILIUS 試験では HAIC の上乗せ群は OS 延長を示さなかった³⁹⁾ものの、FORFOX + Sorafenib と

Sorafenib 単剤を比較した、中国で行われた Phase III 試験においては HAIC + Sorafenib は有意に生存期間を延長し (HR = 0.35, p < 0.01), PFS も延長した (HR = 0.33, p < 0.01)⁴⁰⁾。

さらには ICI 治療において Duffy ら⁴¹⁾は、進行肝細胞癌において多発肝癌のうちの 1 個のみに RFA もしくは TACE を施行したところ、RFA/TACE を施行していない結節において、明らかに ICI にて部分奏効を示す結節があることを示した (アブスコバル効果)。さらには RFA/TACE 未施行の結節内に RFA/TACE 前には CD8⁺T 細胞や CD3⁺T 細胞が浸潤していないにも関わらず、RFA/TACE 後には CD3⁺T 細胞, CD8⁺T 細胞の浸潤がみられ、responder のほうが non responder よりも CD3⁺T 細胞, CD8⁺T 細胞の浸潤が多かったことを示した。すなわち、RFA/TACE 後は免疫細胞が腫瘍内に流入し、かつ、免疫抑制細胞が阻害されたため ICI に対して response を示したのではないかと報告している⁴¹⁾。進行肝細胞癌に対して Atezo/Bev 治療を行った後、TACE や ablation、もしくは radiation を行った症例

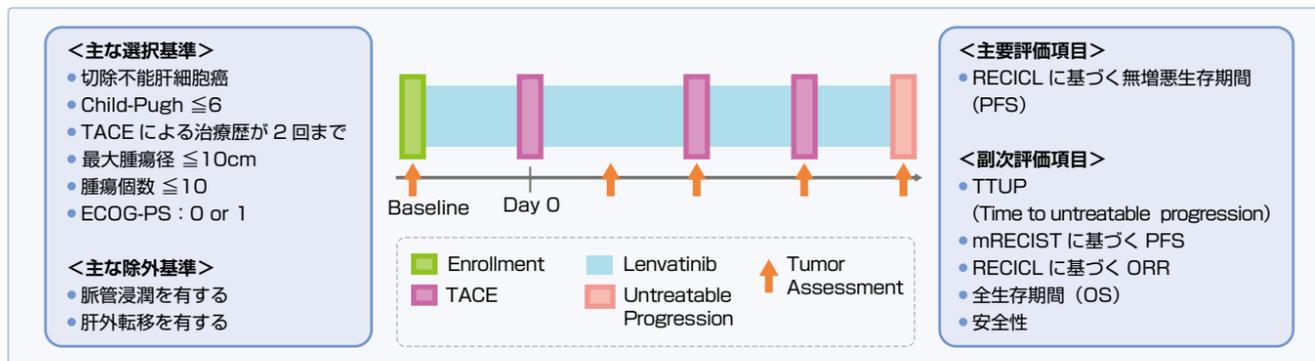


図1 TACTICS-L試験のStudy Schema

TACTICS-L試験は、外科的切除・経皮的凝固療法が適応とならない切除不能な肝細胞癌患者を対象に、TACEとLEN併用療法の有効性及び安全性について検討された。主要評価項目は、RECICLに基づくPFS。LENは初回TACEの14～21日前に投与され、イベントが起こるまで投与は継続された。TACEは規定されたTACE施行基準に該当するかぎりオンデマンドで繰り返し施行され、腫瘍評価は初回TACE施行の4週後、以後8週ごとに実施された。

表1 TACTICS-L試験：RECICLに基づくLENとTACEの併用療法の抗腫瘍効果

腫瘍評価 (n=62)	CR, n (%)	PR, n (%)	SD, n (%)	PD, n (%)	ORR, n (%)
初回 TACE 施行後 4 週時	33 (53.2)	16 (25.8)	4 (6.5)	2 (3.2)	49 (79.0)
Best response	42 (67.7)	13 (21.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	55 (88.7)

初回TACE後4週時点において、70.0%以上の被験者で完全奏効 (CR) または部分奏効 (PR) が認められた。

切除不能肝細胞癌を対象としたLENとTACEの併用療法の有効性と安全性を検討した単群多施設共同前向き第II相臨床試験である²⁾。本試験は、2019年2月～2021年4月に実施され、計62例の肝細胞癌症例がエントリーされた。被験者の年齢中央値は72.0歳(範囲：39～90歳)、ECOG PS 0は95.2%、PS 1が4.8%、非B非C肝疾患の症例が50%を占めた。Child-Pughスコア5点の患者は82.3%、6点は17.7%、Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)³⁾ stage Aが38.7%、stage B1は22.6%、stage B2が33.9%であった。LENは、初回TACEの前に8または12mg/day、14～21日間投与され、progression free survival (PFS) 基準に該当するイベント発生まで継続された。TACEは規定されたTACE施行基準に該当するかぎり、オンデマンドで繰り返し施行され、腫瘍評価は初回TACE施行の4週後、以後8週ごとに実施された。本研究のStudy Schemaを図1に示す。

初回TACE施行後4週時点における肝癌治療効果判定基準 (response evaluation criteria in cancer of the liver: RECICL) に基づく奏効率 (ORR) は、79.0% (90%信頼区間：68.7-87.1)、完全奏効 (CR) 率：53.2%、最良奏効率：88.7% (90%信頼区間：79.8-94.6) と良好な

成績を示した (表1)。観察期間中央値20.3か月で、RECICLに基づく無増悪生存期間 (PFS) の中央値は28.3か月、全生存期間 (OS) の中央値は25.9か月、12か月全生存率は91.7%であった (図2)。肝予備能は2年間にわたりALBIグレード1か2を維持していた。甲状腺機能低下症 (60.0%)、高血圧 (53.3%)、食欲減退 (51.7%) が高頻度に認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。以上の結果から、切除不能な肝細胞癌患者に対するLEN-TACE sequential治療の有望な治療効果と安全性が示された。

LAUNCH試験

LAUNCH試験は、治療歴がない進行肝細胞癌、もしくは根治切除後の初回再発の肝細胞癌を対象に、LENとTACEの併用療法をLEN単独治療と比較した中国発の第III相多施設共同ランダム化比較試験である⁴⁾。前述のTACTICS-L試験とは対象の患者背景が異なる。試験デザインを図3に示す。

主要評価項目であるOSの中央値は、LEN-TACE群が17.8か月、LEN単独群が11.5か月で、LEN-TACE群で

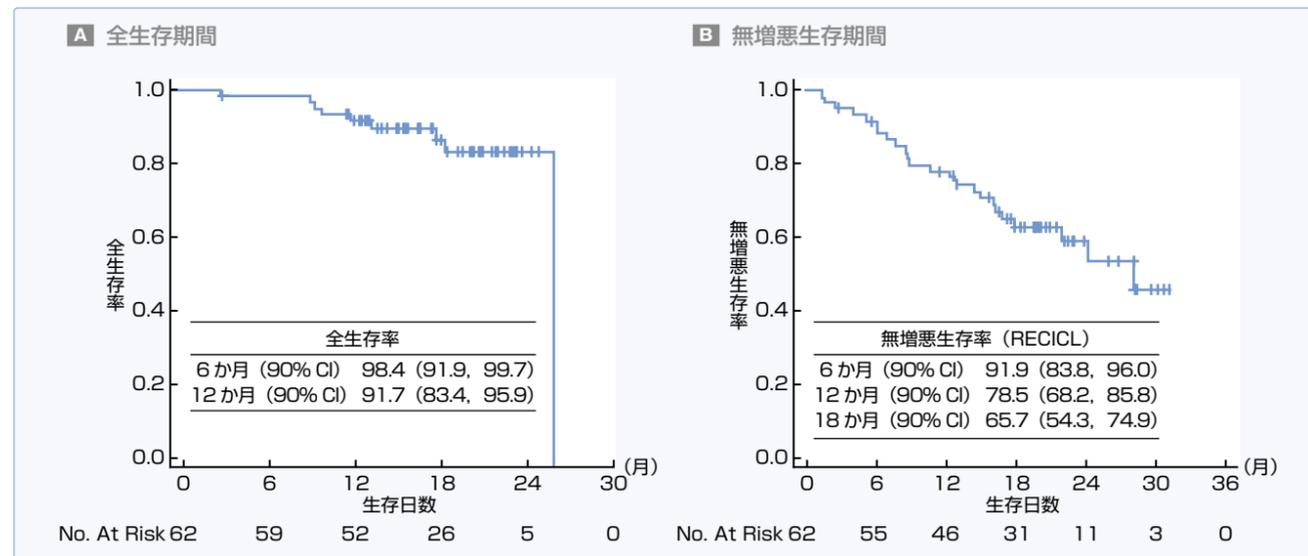


図2 TACTICS-L試験：全生存期間 (OS) と無増悪生存期間 (PFS) のKaplan-Meier曲線

A. OS中央値は25.9か月であり、12か月時点での全生存率は90%を超えていた。

B. RECICLに基づくPFSは28.3か月であり、24か月時点におけるPFS率は60%を超えていた。

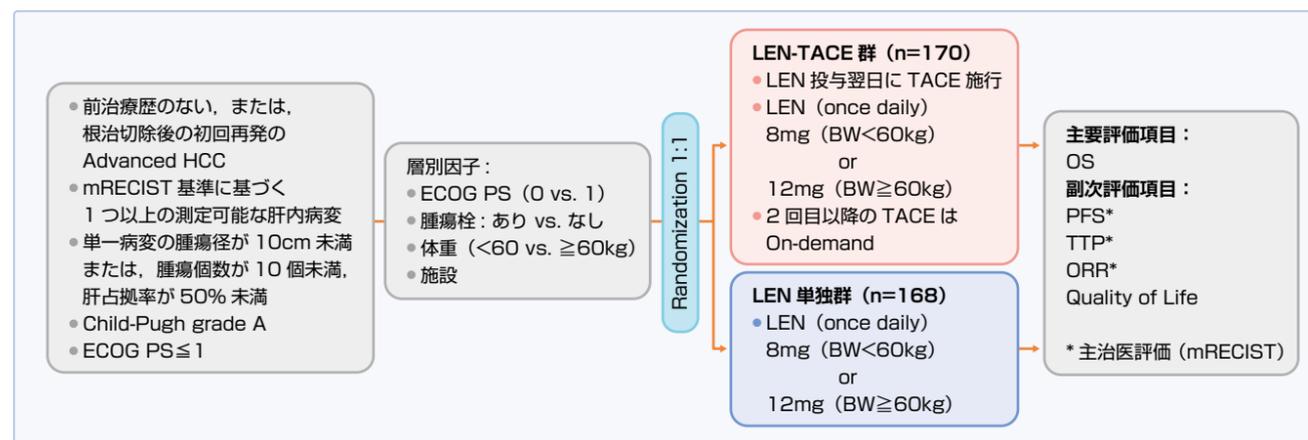


図3 LAUNCH試験のStudy Schema

LAUNCH試験は、Advanced HCCに対するLEN+TACEを検討した多施設共同ランダム化比較第III相臨床試験で、主要評価項目として全生存期間 (OS)、副次評価項目として無増悪生存期間 (PFS)、無増悪期間 (TTP)、客観的奏効率 (ORR) とQuality of Lifeが設定された。

有意な延長を認めた (ハザード比：0.45 [95%信頼区間：0.33-0.61], $p < 0.001$)。副次評価項目であるPFS中央値は、LEN-TACE群が10.6か月、LEN単独群が6.4か月で、LEN-TACE群で有意な延長を認めた (ハザード比：0.43 [95%信頼区間：0.34-0.55], $p < 0.001$) (図4)。多変量解析の結果、門脈浸潤と治療群がOSの独立したリスク因子として抽出され、また、年齢、門脈浸潤と治療群がPFSの独立したリスク因子であることが示された。

modified Response Evaluation Criteria in Solid

Tumors (mRECIST) に基づくORRは、LEN-TACE群で54.1%、LEN単独群で25.0% ($p < 0.001$) で、病勢制御率 (DCR) はLEN-TACE群が94.1%、LEN単独群が73.2%と両群間に有意差を認めた ($p < 0.001$)。また、RECIST v1.1に基づく奏効率は、LEN-TACE群で45.9%、LEN単独群で20.8% ($p < 0.001$)、病勢制御率は、LEN-TACE群で92.4%、LEN単独群で72.6%であった ($p < 0.001$) (表2)。グレード3/4の有害事象は、LEN-TACE群でLEN単独群に比べて高頻度に認められた。

現在進行中の第Ⅲ相試験の概要と今後の展望

池田公史

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 肝胆腫内科 科長

肝細胞癌の薬物療法はこの10数年で大きく進歩した。ソラフェニブの成功を皮切りに多くの大規模な第Ⅲ相試験が行われ、主要評価項目である生存期間において有用性が示され、標準治療として次々と承認されている。そして、現在、Barcelona liver cancer groupのAdvanced stageの一次治療、二次治療、Intermediate stage, Early stage別に数々の第Ⅲ相試験が行われている。Advanced stageの一次治療では免疫チェックポイント阻害剤の併用療法の開発、Advanced stageの二次治療ではアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法後の薬剤選択の開発、Intermediate stageではTACE併用療法またはTACEとの比較試験、Early stageでは術後補助療法の開発がさかんに試みられている。どの第Ⅲ相試験でも有用性が示されたら、標準治療が変わる、または標準治療に追加されることとなり、世の中を大きく変えることになる臨床試験である。これらの試験の結果、新たな薬物療法が登場することに期待したい。

はじめに

肝細胞癌に対する薬物療法は、2009年にソラフェニブ^{1,2)}が初めて承認され、しばらくは唯一の標準治療であったが、2017年 レゴラフェニブ（二次治療）³⁾、2018年 レンバチニブ（一次治療）⁴⁾、2019年 ラムシルマブ（AFP 400ng/dL以上の二次治療）⁵⁾、2020年 アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法（一次治療）⁶⁾とカボザンチニブ（二次治療）⁷⁾が承認され、現在、本邦では6種類の薬物療法が使用可能となっている。また、2022年1月に米国臨床腫瘍学会-消化器癌シンポジウム（ASCO-

GI)において、抗PD-L1抗体であるデュルバルマブ+抗CTLA-4抗体であるトレメリムマブ併用療法がソラフェニブと比較した第Ⅲ相試験⁸⁾において、有意に良好な全生存期間が示され、今後、日本においても使用可能となることが見込まれている。これらの薬剤はすべて大規模な第Ⅲ相試験が行われ、主要評価項目である生存期間において有用性が示されたため、標準治療として位置づけられている。そして、現在、進行中の第Ⅲ相試験の中から有用性が示されれば、新たな標準治療が登場することになる（図1）。本稿では、Barcelona liver cancer groupのAdvanced stageの一次治療、二次治療、Intermediate

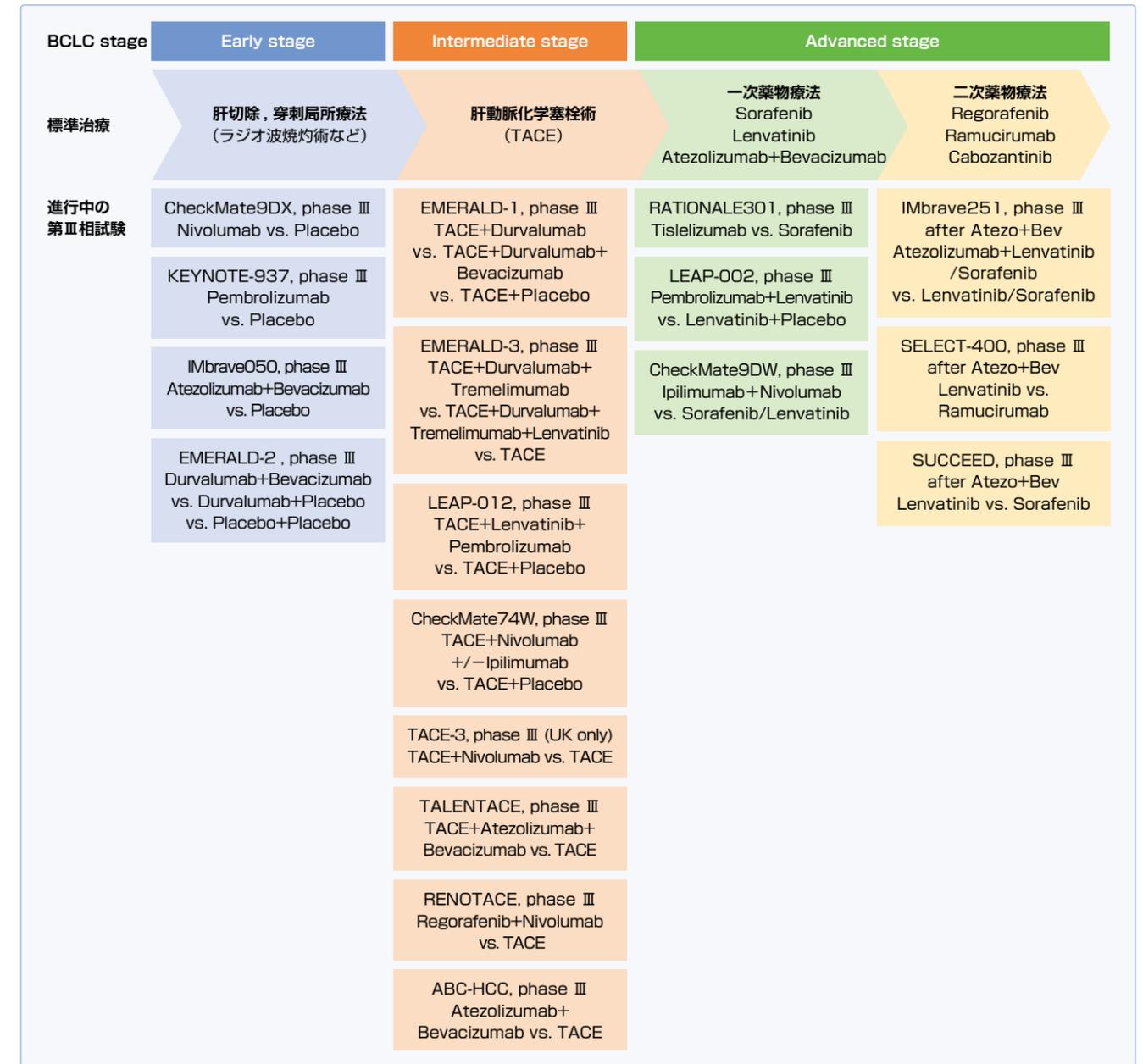


図1 現在、進行中の第Ⅲ相試験（ステージ別）

stage, Early stage別に現在、進行中の第Ⅲ相試験を中心に説明し、これらの臨床試験の主要評価項目を達成した場合にどのように標準治療が変わるかについて、概説する。

Advanced stageの一次薬物療法

現在、進行中の第Ⅲ相試験を表1に示す。コントロール群としてソラフェニブまたはレンバチニブを対照とした

試験が行われている。主要評価項目は全生存期間、または全生存期間と無増悪生存期間の両者が選択されている。

LEAP-002

レンバチニブは、非臨床のマウスモデルにおいて、腫瘍関連マクロファージを減少させ、インターフェロンγ産生CD8陽性T細胞を増加させ、抗PD-1阻害薬の抗腫瘍活性を高める作用を有していることが示されている。