

肝細胞癌薬物療法アルゴリズムの解説

肝細胞癌に対する薬物療法が進歩し、本邦でも既に6つの薬物療法が保険収載されていることから、今回薬物療法のアルゴリズムを作製した。CQ38で推奨された薬物療法の対象症例に対して、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法の適応の有無を判断し、適応がある場合は一次薬物療法としてアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法を行うことを推奨し、自己免疫疾患などの併存疾患のために適応がない場合はソラフェニブまたはレンバチニブを推奨する。二次薬物療法以降に関しては、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法後はエビデンスはないものの、ソラフェニブ、レンバチニブ、レゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブによる治療が考慮される。ソラフェニブ後の二次薬物療法以降としてはレゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブのエビデンスがあり、これらの治療が推奨される。エビデンスはないものの本邦ではレンバチニブによる治療も考慮される。レンバチニブ後の二次薬物療法以降についてはエビデンスはないものの、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブが考慮される。

委員会では、アルゴリズムにはエビデンスのあるもののみを記載すべきという意見やその場合実臨床でアルゴリズムを使用する際にエビデンスがないものは使用できないなどの誤解を招くのではないかという意見があった。しっかりとしたエビデンスがない薬剤についてはしっかりと記載すべきという意見があり、エビデンスのない薬剤に関しては、保険適用となっているため、使用を妨げるものではないことを付記すべきという意見もあった。最終的にエビデンスがある薬剤については太字と下線で示すことになった。このアルゴリズムに対して委員会で投票を行い、過半数の賛成で承認となった。

<2023年4月追記>

2022年12月にデュルバルマブ単剤、2023年3月にトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法が保険適用となったため、CQ39および薬物療法アルゴリズムの改訂作業を行った。

一次薬物療法に推奨された二つの複合免疫療法の使い分けについては、直接比較ではないもののアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法とトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法の効果を示したいずれの試験も対照治療をソラフェニブとしており、組み入れ基準も似通っていることから、その結果はある程度比較可能であろうという前提のもと、ソラフェニブに対する全生存のハザード比や奏効率においてアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法のほうが良好なこと、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法に免疫関連有害事象の頻度や全身ステロイド使用割合が高いことなどを勘案し、一次薬物療法としてはまずはアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法を検討し、消化管出血のリスクなどによりベバシズマブの使用が適さない場合に、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法を推奨すべきではないかという専門家の意見があった。委員会を2回開催して議論したが、これらは別の試験であり直接比較ではないので優劣はつけられないという意見、ある程度の比較妥当性はあるものの、統計学的有意差がでないのではないかという意見、免疫関連有害事象に限る

第7章 薬物療法

とトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法のほうが頻度は高いものの有害事象全体では Grade 3 以上も含め、両併用療法に差がないという意見があった。ガイドラインの在り方として、このような専門家の意見を積極的に反映し、非専門家に対してより明確な推奨を示すべきという意見があった一方、多少あいまいさは残るが、既存のエビデンスから確実に言える点を中心に推奨に盛り込むべき、という意見もあった。

最終的には今回のマイナー改訂においては 2021 年度版のガイドラインの作成方針に従って、既存のエビデンスから確実に言える点から判断することになり、専門家の意見をより強く反映させるべきか、という問題については次の大改訂の際に改めて協議することになった。上記方針を確認したのち一次薬物療法として、「まずはアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法を検討し、ベバシズマブ投与が適さない場合にトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法とする案」と「一次薬物療法にアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法またはトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法を並列に推奨する案」に対して委員会での投票を行い、過半数の賛成（4 票 対 17 票 【COI のため棄権 5 票】）で後者が承認となった。二次治療としては 2 つの複合免疫療法が適さない場合はソラフェニブまたはレンバチニブまたはデュルバルマブによる治療を推奨することになった。

委員会ではアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法とトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法の違いを解説に明記することになったので、下表にそれぞれの試験で報告された結果を比較する¹⁻³⁾。

治療法	IMbrave150 試験		HIMALAYA 試験	
	アテゾリズマブ +ベバシズマブ	ソラフェニ ブ	トレメリムマブ +デュルバルマブ	ソラフェニブ
対象	切除不能肝細胞癌（Vp4 を含む）		切除不能肝細胞癌（Vp4 を除く）	
肝予備能	Child-Pugh 分類 A		Child-Pugh 分類 A	
症例数	336	165	393	389
生存期間中央値	19.2 ヶ月	13.4 ヶ月	16.4 ヶ月	13.8 ヶ月
ハザード比	0.65		0.78	
無増悪生存期間中央値	6.9 ヶ月	4.3 ヶ月	3.8 ヶ月	4.1 ヶ月
ハザード比	0.65		0.90	
奏効率	30%	11%	20.1%	5.1%
腫瘍制御率	74%	55%	60.1%	60.7%
PD 率	19%	25%	39.9%	39.3%
免疫関連有害事象に対する全身ステロイド使用割合	12.2%	—	20.1%*	1.9%*

*プレドニゾン 40mg/日以上の高用量ステロイド使用

■ 参考文献

- 1) Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 382:1894—905. PMID: 32402160
- 2) Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med Evidence.* 2022; 1: DOI:<https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070>
- 3) Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76 :862-73.

CQ39 切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法に何を推奨するか？

推 奨

切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法にアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法またはトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法を推奨する。

(強い推奨, エビデンスの強さ A)

複合免疫療法が適さない場合はソラフェニブまたはレンバチニブまたはデュルバルマブによる治療を推奨する。

(強い推奨, エビデンスの強さ A)

■ 背 景

肝細胞癌は高頻度に再発を繰り返し、最終的に外科切除や肝移植、局所療法、肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の適応とならない進行肝細胞癌に進展することが多い。このような切除不能肝細胞癌に対して分子標的治療薬であるソラフェニブの有効性が 2008 年に報告された。この報告は薬物療法とプラセボを比較した最初の報告である。その後、レゴラフェニブ、レンバチニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブ、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法が肝細胞癌の薬物療法として有効性を示した。一次薬物療法として何を推奨すべきか検討する。

■ サイエнтиフィックステートメント

第 5 版では、第 4 版の CQ43「切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか？」を一次治療と二次治療に分割し CQ39, 40 とした。これらの CQ に対する検索式については第 4 版の検索式を変更し、CQ39 と CQ40 に関する論文を併せて検索した。2016 年 7 月 1 日から 2020 年 1 月 31 日に発表された論文について 124 篇が抽出された。そのなかから、ランダム化比較試験 (RCT) を中心に一次選択で 11 篇を選択し、二次選択でこれらから 9 篇を新たに採用した。これらのうち 6 篇はすでに第 4 版補訂版 Web 改訂版で採用された論文と重複しており、新規追加は 3 篇であった。さらに重要論文として、学会報告 1 篇を採用し、第 5 版では新たに計 4 篇を採用した。第 4 版補訂版 Web 改訂版で採用されている 20 篇から

サブグループ解析など3篇を削除し17篇を採用し、CQ39, CQ40として併せて最終的に21篇を採用した。この中から一次薬物療法に関連する11篇をCQ40に採用した。

ソラフェニブは、外科切除や肝移植、局所療法、TACEが適応とならない症例のうち、performance status (PS)が良好で、肝機能がChild-Pugh分類Aの症例を対象として、プラセボと比較して有意に生存期間延長を示した^{1,2)}。また、システマティックレビューにおいてもソラフェニブの効果と安全性が報告された³⁾。

一次治療として、ソラフェニブを対照としてスニチニブ、brivanib、linifanibを比較するRCTが行われたが、いずれも優越性または非劣性を示す有意な結果はみられなかった^{4,6)}。ソラフェニブに対するエルロチニブの併用効果を検討するRCTが行われたが、有意な生存期間延長を示さなかった⁷⁾。レンバチニブは、ソラフェニブを対照としてRCTが行われ、生存期間延長における非劣性を示した⁸⁾。ソラフェニブに対するドキシソルビシンの併用効果を検討するRCTが行われたが、有意な延長効果を示さなかった⁹⁾。ニボルマブはソラフェニブを対象としてRCTが行われたが、有意な生存期間延長を示さなかった¹⁰⁾。アテゾリズマブ+ベバシズマブ療法は、ソラフェニブを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示した¹¹⁾。トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法は、ソラフェニブを対照としたRCTにおいて生存期間延長を示した¹²⁾。デュルバルマブ単剤療法はソラフェニブを対照としたRCTにおいて生存期間延長における非劣性を示した¹²⁾。

■ 解説

近年の肝細胞癌に対する薬物療法の開発は目覚ましく、一次薬物療法としては第4版からレンバチニブ、ドキシソルビシン併用ソラフェニブ、ニボルマブ、アテゾリズマブの4篇のRCTの報告がある。このように多くのRCTの報告が出てきたことより、今回第3版で採択されたソラフェニブのサブグループ解析などの3篇はエビデンスレベルが高くないために削除した。

ソラフェニブは2008年にSHARP試験としてプラセボと比較して生存期間延長を示し、その後2009年にAsia-Pacific試験として同じく生存期間延長を示した^{1,2)}。その後既報のシステマティックレビューでもソラフェニブの有効性が示されており³⁾、切除不能肝細胞癌に対するソラフェニブの有効性に関して十分に高いエビデンスがある。本邦では2009年5月から切除不能肝細胞癌に対して保険適用となった。

進行肝細胞癌に対するソラフェニブの有効性の報告をきっかけに、ソラフェニブを対照として、スニチニブ、brivanib、linifanibといった分子標的治療薬、ソラフェニブ+エルロチニブ併用療法、ソラフェニブ+ドキシソルビシン併用療法が検討されたが、いずれのRCTも主要評価項目である生存期間に対する優位性または非劣性を示すことができなかった^{4,7,9)}。

レンバチニブは、ソラフェニブと比較して主要評価項目である生存期間延長に対する非劣性を示し⁸⁾、2018年3月に切除不能肝細胞癌に対して保険適用となった。このため、

一次治療としてソラフェニブに加えて、レンバチニブによる治療も用いることができるようになった。

がん薬物療法として、免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療開発が盛んに行われている。肝細胞癌の一次薬物療法として免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブが検討されたが、ソラフェニブを対照として行われた RCT では生存期間延長効果を示さなかった¹⁰⁾。その後免疫チェックポイント阻害薬であるアテゾリズマブと血管新生阻害薬であるベバシズマブとの併用療法は、ソラフェニブを対照とした RCT において生存期間延長を示し¹¹⁾、2020年9月に切除不能肝細胞癌に対して保険適用となった。これまでの一次薬物療法としてソラフェニブまたはレンバチニブが用いられてきたが、ソラフェニブと比較してアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法が有意な生存期間延長を示していること、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法をレンバチニブと直接比較する RCT は行われていないが、レンバチニブはソラフェニブに対して生存期間延長の優越性を示すことができず非劣性のみしか示すことが出来ていないことから、一次薬物療法としてアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法を推奨した。

ただし、自己免疫疾患などの併存症のためアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法による治療が適さないと判断されるような症例に対しては、これまで用いられてきたソラフェニブまたはレンバチニブによる治療を推奨した。

免疫チェックポイント阻害薬同志を併用したトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法は、ソラフェニブを対照とした RCT において生存期間延長を示し¹²⁾、2022年12月に切除不能肝細胞癌に対して保険適用となった。デュルバルマブ単剤療法は、ソラフェニブを対照とした RCT において生存期間延長に対して非劣性を示し¹²⁾、2022年12月に切除不能肝細胞癌に対して保険適用となった。このことより、切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法にアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法に加えて、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法を推奨した。

デュルバルマブ単剤療法はソラフェニブに対して生存期間延長の優越性を示すことができず非劣性のみしか示すことが出来ていないことより、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法またトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法、これら二つの複合免疫療法が適さない場合に推奨した。

推奨文1「切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法にアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法またはトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法を推奨する。」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

【投票の結果】投票総数 21名、COIにて棄権5名

- ・行うことを強く推奨する 95.2% (20名)
- ・行うことを弱く推奨する 4.8% (1名)

推奨文2「**複合免疫療法が適さない場合はソラフェニブまたはレンバチニブまたはデュルバルマブによる治療を推奨する**」について委員による投票の結果、強い推奨となった。

【投票の結果】投票総数 21名、COIにて棄権5名

- ・行うことを強く推奨する 90.5% (19名)
- ・行うことを弱く推奨する 9.5% (2名)

■ 参考文献

- 1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378—90. PMID: 18650514
- 2) 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* 2009; 10: 25—34. PMID: 19095497
- 3) Shen A, Tang C, Wang Y, et al. A systematic review of sorafenib in Child—Pugh A patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 871—80. PMID: 24100749
- 4) Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067—75. PMID: 24081937
- 5) Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first—line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK—FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3517—24. PMID: 23980084
- 6) Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 172—9. PMID: 25488963
- 7) Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double—blind, placebo—controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 559—66. PMID: 25547503
- 8) Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first—line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non—inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163—73. PMID: 29433850
- 9) Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, et al. Assessment of Treatment with Sorafenib Plus

Doxorubicin vs Sorafenib Alone in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 CALGB 80802 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 1582-8. PMID: 31486832

- 10) Yau T, Park JW, Finn RS, et al: CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) . *Ann Oncol.* 2019; 30; (suppl 5; abstr 6572)
- 11) Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 382:1894—905. PMID: 32402160
- 12) Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med Evidence.* 2022; 1: DOI:<https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070>
- 13) Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76 :862-73.