

新薬紹介総説

肝細胞がんに対するレンバチニブ(レンビマカプセル 4 mg)の抗腫瘍メカニズムと臨床試験成績

渡辺 達夫, 小山 則行

要約：レンバチニブメシル酸塩(以下、レンバチニブ)は、経口投与可能な受容体チロシンキナーゼ阻害薬であり、血管内皮増殖因子受容体1~3、線維芽細胞増殖因子受容体1~4、血小板由来増殖因子受容体 α , rearranged during transfection チロシンキナーゼ、幹細胞因子受容体を阻害する。肝細胞がんに対する *in vitro* 及びマウスモデルでの抗腫瘍効果の解析から、レンバチニブは血管内皮増殖因子及び線維芽細胞増殖因子で誘導される腫瘍血管新生の阻害と線維芽細胞増殖因子によるがん細胞増殖の阻害により肝細胞がんに対する抗腫瘍効果を発揮すると考えられた。日韓で実施された肝細胞がん患者を対象にした臨床第I/II相試験において、肝細胞がん患者に対する推奨用量が検討され、優れた有効性が示唆された。肝細胞がん患者では固形がん患者と比較して、体重とAUCが強く相関することが明らかになり、その後の臨床試験における開始用量は、体重60 kg未満の患者では8 mg、60 kg以上では12 mgと決定された。第III相試験において、主要評価項目である全生存期間でのソラフェニブに対する非劣性が証明され、副次評価項目である無増悪生存期間、奏効率などがソラフェニブに対して有意に優れていた。この結果を受けて昨年、日本、米国、欧州、中国などにおいて、1次治療における「切除不能な肝細胞がん」の適応症で承認された。現在、肝細胞がんを対象に肝動脈化学塞栓療法との併用や免疫チェックポイント阻害薬との併用が検討されており、今後さらに多くの肝細胞がん患者の治療に貢献すると期待されている。

1. はじめに

肝細胞がんの世界における2015年の罹患者数は854,000人であり部位別がん罹患数で6番目に多く、死亡者数は810,000人で部位別がん死亡数において

4番目に多い(1)。米国での調査結果では、5年生存率は12%未満と報告されており、悪性度の高いがんとされている(2)。一方、国内では、2014年の肝細胞がんの罹患者数は40,700人、死亡者数は29,500人と極めて多く(3)、新たな治療法の開発は急務の課題である。

肝細胞がんは発達した血管網を有する多血性腫瘍として知られている。肝細胞がんが有する血管網の形成には、腫瘍組織などから分泌される血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)、線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor: FGF)などの増殖因子が大きく関与している(4)。VEGF受容体(VEGFR)は主に血管内皮細胞に発現し、VEGFとVEGFRの結合により誘導されるVEGFシグナル経路の活性化は、血管新生において最も重要な役割を果たすと考えられている(5)。肝細胞がんを含む多くのがんにおいて、VEGFの発現と予後が相関していることが報告されており、多くのVEGF/VEGFR阻害薬が肝細胞がんの治療薬として開発されている。

一方、FGF受容体(FGFR)はがん細胞や血管内皮細胞などに発現し、がん細胞や線維芽細胞などから分泌されるFGFとの結合により活性化される。FGFシグナル経路の活性化によりがん細胞の増殖が直接促進され、さらに血管新生が誘導されることによりがん細胞増殖が促進される。FGF及びFGFRにはそれぞれ、22種類、4種類のアイソフォームが存在する。その中で、FGFR4と高い親和性を示すFGF19は、肝細胞がんの発生、増殖に大きく関与していることが報告されており(6)、FGF19-FGFR4シグナル経路は肝細胞がんの治療薬のターゲットとして注目されている。

切除不能な肝細胞がんに対する最初の分子標的治療薬として2009年に承認されたソラフェニブは、RAFキナーゼ阻害による肝細胞がんの増殖阻害作用と、VEGFR阻害による腫瘍血管新生阻害作用を示すこと

により、肝細胞がんの増殖を阻害すると考えられている。以降多くの分子標的治療薬が開発されたが承認に至らなかったため、約10年間、切除不能肝細胞がんに対する全身化学療法として唯一の治療薬であった。

レンバチニブメシル酸塩（以下、レンバチニブ）はエーザイ筑波研究所にて創製された経口投与可能な受容体型チロシンキナーゼ阻害薬である。主に VEGFR1~3, FGFR1~4, 血小板由来増殖因子受容体 α (platelet-derived growth factor α : PDGFR α), rearranged during transfection チロシンキナーゼ (RET), 及び幹細胞因子受容体 (KIT) などを阻害する。レンバチニブは、欧米、アジア各国においては「放射性ヨウ素治療抵抗性の分化型甲状腺がん」の適応で、日本では「根治切除不能な甲状腺がん」の適応で承認を受け広く使われている。また、レンバチニブとエベロリムスとの併用療法として、欧米、アジア各国において「1レジメンの抗血管新生療法による治療歴を有する進行腎細胞がん」の適応で承認されている。昨年、後述する第Ⅲ相試験の結果を受けて、日本、米国、欧州、中国などにおいて「切除不能な肝細胞がん」の適応で、承認された。本稿では、レンバチニブの非臨床での抗腫瘍効果及び臨床試験データについて紹介し、肝細胞がんにおけるレンバチニブの作用メカニズムと臨床効果について解説する。

2. レンバチニブの作用メカニズム

1) キナーゼ阻害作用

レンバチニブは、細胞膜上のチロシン型受容体キナーゼの阻害薬である。肝細胞がんに対して適応を有するソラフェニブ、レゴラフェニブ、及びカボザンチニブも同様のキナーゼ阻害薬であるが、レンバチニブはこれらの化合物に比べ、VEGFR, FGFR など血管新生に重要なキナーゼに選択性が高いことが報告されている(7)。我々の検討においても、レンバチニブは VEGFR1~3 のチロシンキナーゼ活性を数 nmol/L の低濃度で阻害し、FGFR1~4, PDGFR α , KIT, RET などにも阻害した(8) (表1)。一方ソラフェニブは、VEGFR 1~3, PDGFR α , RET などのキナーゼ活性を阻害したが、FGFR1~4 に対する活性は弱かった。ソラフェニブは、PDGFR β や RAF1 に対しても強い阻害活性を示したが、レンバチニブはこれらに対する阻害活性は極めて低かった。

2) In vitro 及び in vivo 血管新生モデルでの効果

レンバチニブは、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた in vitro 血管新生モデルにおいて、VEGF 及び FGF 誘導性の管腔様形成を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞ

表1 レンバチニブのキナーゼ阻害活性

Kinase	IC ₅₀ (nmol/L)	
	Lenvatinib	Sorafenib
VEGFR1	4.7	21
VEGFR2	3	21
VEGFR3	2.3	16
FGFR1	61	340
FGFR2	27	150
FGFR3	52	340
FGFR4	43	3,400
PDGFR α	29	1.6
PDGFR β	160	27
c-KIT	85	140
RET	6.4	15
RAF1	1,600	46

れ、2.7 nmol/L、及び 7.3 nmol/L であった(9, 10)。さらに、HUVEC を用いて VEGF 又は FGF によって誘導される血管新生に関わるシグナル伝達経路への作用を検討したところ(11)、MAPK 経路の Erk1/2 のリン酸化、PI3K-AKT-mTOR 経路の S6 キナーゼ及び S6 リボソームタンパク質のリン酸化を、レンバチニブは用量依存的に阻害した。この結果からレンバチニブは、VEGF 又は FGF により活性化される MAPK 経路及び PI3K-AKT-mTOR 経路の両者を阻害することが明らかにされた。

In vivo 血管新生モデル (dorsal air sac assay) により VEGF 及び FGF で誘導された血管新生に対するレンバチニブ (3, 10, 30 mg/kg) の阻害作用を検討したところ、何れの増殖因子で誘導された血管新生に対してもレンバチニブの 10, 30 mg/kg で有意な阻害作用が認められた(8)。

3) ヒト肝細胞がん細胞株に対する in vitro 細胞増殖阻害作用

ヒト肝細胞がん細胞株 Hep 3B2.1-7 及び PLC/PRF/5 を用い、レンバチニブの肝細胞がんに対する抗腫瘍効果を検討した(12)。Hep 3B2.1-7 は FGF19 遺伝子増幅により FGF19 を過剰発現している。また、その受容体である FGFR4 も発現しているため、細胞内で FGF19-FGFR4 のオートクラインループが形成され、FGFR シグナルが恒常的に活性化していることが報告されている(13)。レンバチニブは Hep 3B2.1-7 の増殖を用量依存的に阻害し、IC₅₀ 値は、230 nmol/L であった。一方、PLC/PRF/5 では FGFR4 を発現しているが FGF19 を発現しておらず、FGFR シグナルの恒常的活性化は報告されていない。レンバチニブの PLC/PRF/5 に対す

る IC_{50} 値は 10,000 nmol/L 以上と、弱い増殖阻害作用しか示さなかった。また、Hep 3B2.1-7 では、FGFR の下流シグナル分子である FRS2 が恒常的にリン酸化されていたが、レンバチニブは、この FRS2 のリン酸化を濃度依存的に阻害し、1 μ mol/L 以上の濃度では完全に阻害した。以上の結果から、レンバチニブは FGFR シグナルの阻害により肝細胞がんの増殖に対して直接的な阻害効果を示したと考えられた。

4) ヒト肝細胞がん移植 in vivo モデルにおける抗腫瘍効果

レンバチニブの腫瘍増殖抑制作用を、Hep 3B2.1-7 及び PLC/PRF/5 を用いたマウス皮下移植モデルで評価した(12)。レンバチニブは両モデルにおいて、投与量依存的に有意な抗腫瘍効果を示した(図1)。また腫瘍内の血管密度を測定したところ、レンバチニブは両モデルにおいて有意に血管密度を減少させた。一方レンバチニブは、Hep 3B2.1-7 のマウス皮下移植モデルでは腫瘍中の FGFR の下流シグナル分子 FRS2 のリン酸化を阻害した。以上の事から、FGFR シグナルが恒常的に活性化している肝細胞がん(Hep 3B2.1-7)に

対しては、FGFR シグナルに基づく細胞増殖に対する阻害作用に加えて、VEGF 及び FGF による血管新生を阻害する結果、レンバチニブは抗腫瘍効果を発揮していると考えられた。一方、FGFR シグナルが活性化していない肝細胞がん(PLC/PRF/5)に対するレンバチニブの抗腫瘍効果は、VEGFR 阻害に基づく血管新生阻害作用によると推測された(図2)。FGFR の活性化はソラフェニブの治療抵抗因子とされており、VEGFR に加え FGFR も阻害するレンバチニブは、肝細胞がんに対する優れた抗腫瘍効果が期待される。

5) 免疫系に対する作用

マウス肝細胞がん細胞株を免疫応答性マウス及び無胸腺マウスに移植したモデルにおいて、レンバチニブの抗腫瘍効果を検討した(14, 15)。レンバチニブは、無胸腺マウスモデルと免疫応答性マウスモデルの両方において抗腫瘍効果を示したが、免疫応答性マウスモデルにおいて有意に強い腫瘍縮小効果が認められた。免疫細胞の存在がレンバチニブの抗腫瘍効果に重要である可能性が示唆された。

詳細なメカニズムを明らかにするために、レンバチ

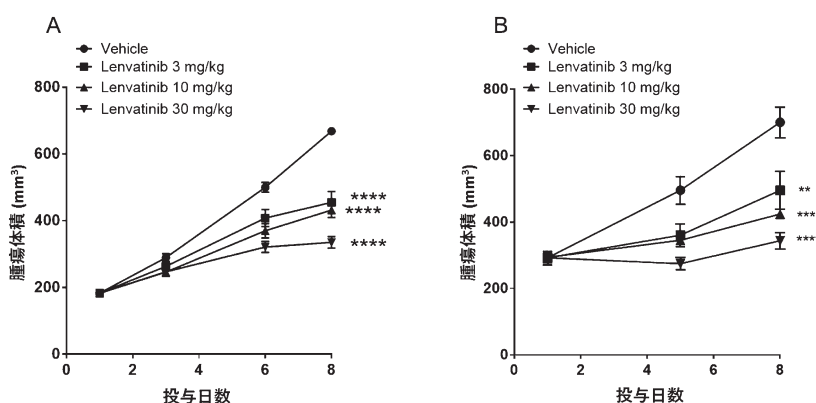


図1 ヒト肝細胞がん移植 in vivo モデルにおけるレンバチニブの抗腫瘍効果(文献 12 より転載)

A: ヒト肝細胞がん株 Hep 3B2.1-7 移植モデルにおける抗腫瘍効果. B: ヒト肝細胞がん株 PLC/PRF/5 移植モデルにおける抗腫瘍効果.

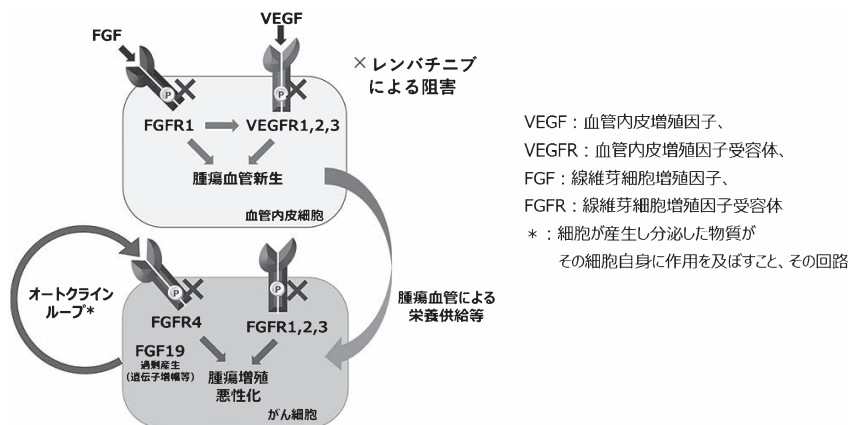


図2 レンバチニブの作用機序

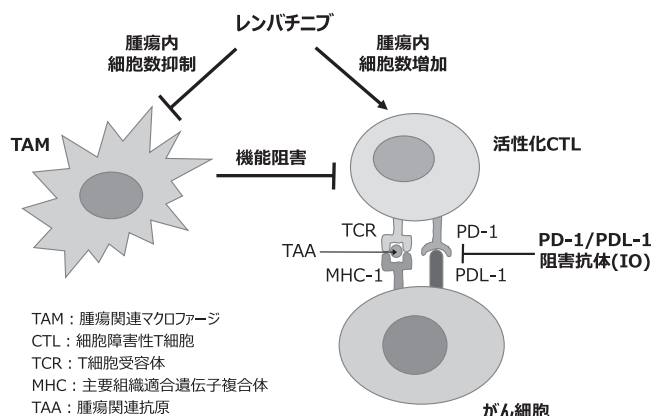


図3 レンバチニブのTAM及び活性化CTLに対する作用

ニブあるいは溶媒を投与した免疫応答性マウスから腫瘍を採取し、存在する免疫細胞のポピュレーションを比較解析したところ、レンバチニブ投与群では溶媒投与群に比べて、腫瘍関連マクロファージ (TAM) の有意な減少と、活性化細胞傷害性T細胞 (CTL) の有意な増加が認められた (図3)。VEGFシグナルによりTAMの腫瘍への集積が促進され、一方CTLの集積が阻害されることが報告されている(16, 17)。したがって、レンバチニブはVEGFシグナルを阻害することにより、腫瘍内のTAMの減少とCTLの増加を引き起こしたと考えられる。TAMは腫瘍免疫の抑制に、活性化CTLは腫瘍免疫に関わるとされていることから、レンバチニブの抗腫瘍効果には、腫瘍免疫に対する促進作用が寄与している可能性が示唆された。

3. レンバチニブの臨床試験

1) 固形がんにおける第I相試験

レンバチニブの固形がんにおける最大耐量 (MTD) を検討し次相の推奨用量を推定するために、異なった投与スケジュールの3つの第I相試験を日米欧で同時期に実施した。その結果、1日1回投与 (休薬無し)、1日2回投与 (休薬無し)、及び1日2回投与 (2週間投与1週休薬) でのMTDは、それぞれ1日あたり25 mg、20 mg、及び26 mgであった(18-20)。また1日あたり4 mgを投与された結腸がん患者において腫瘍縮小効果 (部分奏効: PR) が認められ(20)、さらに甲状腺がん、子宮内膜がん、メラノーマ、腎細胞がん、軟部肉腫、卵巣がん、膵臓がんにおいてもPRが認められた(18, 19)。有効性、安全性、薬物動態と投与の簡便さを考慮し、以降の試験では1日1回投与を採用し24 mgを固形がんの推奨用量とした。

2) 肝細胞がんにおける第I/II相試験

切除不能な肝細胞がん患者を対象に行われた多施設

共同非盲検の第I/II相試験の中で、日本で実施された第I相パートにて肝細胞がん患者に対するレンバチニブの推奨用量が決定され、日韓で実施された第II相パートにてレンバチニブの有効性が認められ、安全性は管理可能であった。

(1) 第I相パート

レンバチニブが肝臓で代謝されること及び肝機能障害を伴う肝細胞がん患者と他の固形がん患者とでは副作用の発現状況が異なる可能性が考えられた。そこで肝細胞がん患者における推奨用量を検討するために、第I相パートでは、レンバチニブを1日1回投与したときのMTDをChild-Pughスコア別に検討した(21)。その結果、Child-Pugh A、及びChild-Pugh Bスコア7~8の肝細胞がん患者のMTDは、それぞれ、12 mg、及び8 mgと推定された。主な用量制限毒性は、タンパク尿、肝性脳症、及び高ビリルビン血症 (いずれもGrade3) であった。

(2) 第II相パート

第II相パートでは、全身化学療法又は肝動注化学療法歴が1レジメン以内のChild-Pugh Aの肝細胞がん患者を対象にレンバチニブ12 mgを1日1回投与し、効果判定基準にはmRECIST (modified response evaluation criteria in solid tumors) を用い、無増悪期間 (TTP) 及び安全性が主要評価項目として検討された(22)。第三者判定によるTTPの中央値は7.4ヵ月であった。また、副次評価項目の奏効率 (ORR) 及び全生存期間 (OS) の中央値はそれぞれ、37%及び18.7ヵ月であった。以上の結果から、切除不能な肝細胞がんにおけるレンバチニブの有効性が示唆された。第II相パートでみられた主な有害事象は、高血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、食欲減退、タンパク尿、及び疲労であった。

(3) 曝露量と安全性の解析と体重別開始用量の設定

第II相パートにおいて肝細胞がんに対するレンバチニブの有効性が示唆されたが、約半数の患者が、第1サイクル中 (投与開始4週以内) に有害事象によりレンバチニブの減量又は中止を必要としたため、患者背景、曝露量、及び安全性との関連を検討した(22)。減量又は中止を必要とした集団と必要としなかった集団の体重の中央値はそれぞれ54.3 kg及び67.6 kgと、減量又は中止を必要とした集団ではベースラインの体重が低い傾向にあった (図4A)。また、減量又は中止を必要とした集団の第1サイクル15日目の最低血中濃度 (トラフ値) は、必要としなかった集団のトラフ値より高かった (図4B)。有害事象による早期減量又は中止の一つの要因として、体重が低い患者においてレ

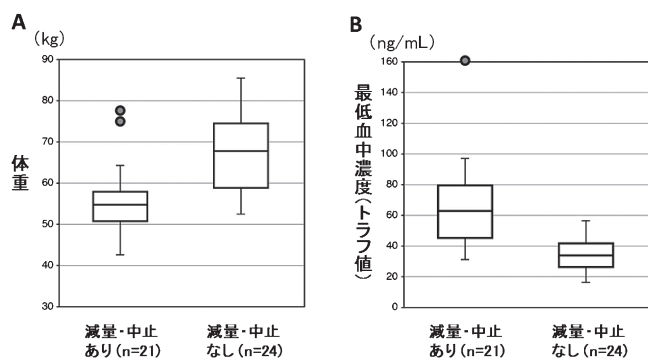


図4 第Ⅱ相パートにおけるレンバチニブの減量又は中止の有無と体重 (A) 及び第1サイクル15日目の最低血中濃度 (トラフ値) (B) との関係 (文献22より転載)

ンバチニブの曝露量が高かったことが考えられた。

本試験を含む臨床試験データを統合した母集団薬物動態解析において、体重と曝露量の指標であるAUCとの関連が検討された(23)。レンバチニブ投与を受けた患者の体重とAUCの関係を検討した結果、肝細胞がん患者では固形がん患者と比較して、体重とAUCはより強く相関し、体重が低い患者ではレンバチニブのAUCが高くなる傾向を示した。そこで体重が低い肝細胞がん患者に対する開始用量調整の妥当性について検討した結果、第1サイクル中に減量又は中止を必要とする高リスク患者を推定するための体重及びAUCのカットオフ値は、それぞれ、57.8 kg, 2,430 ng·h/mLだったため、体重60 kg以上では12 mg, 60 kg未満では8 mgを投与した場合の本剤のAUCを母集団薬物動態モデルから推定した。その結果、60 kg未満では1,540~2,050 ng·h/mL, 60 kg以上では1,410~2,310 ng·h/mLとほぼ同等であり、いずれも高リスク患者を推定するためのAUCのカットオフ値である2,430 ng·h/mLを下回っていた。以上の検討結果から、

体重60 kg以上の患者は12 mg, 体重60 kg未満の患者は8 mgの開始用量を用いることで、体重が低い患者におけるレンバチニブの高暴露を回避し、かつ両群のAUCの範囲を概ね同程度に調整できると考えられた。この結果を受け、後述する第Ⅲ相試験では、低体重患者の早期の減量又は中止を減らすために、60 kg以上と60 kg未満の体重別に投与量を決定するデザインを採用した。

3) 肝細胞がんを対象とした第Ⅲ相試験 (REFLECT 試験)

(1) REFLECT 試験の概要

REFLECT 試験は、全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞がん患者を対象に、レンバチニブとソラフェニブの有効性及び安全性を比較した、多施設共同非盲検無作為化第Ⅲ相試験である(24)。日本を含む20カ国154施設から登録された954例の患者を、レンバチニブ群とソラフェニブ群に1:1で無作為に割り付けた。用法用量は、レンバチニブ群では体重60 kg未満の患者にはレンバチニブ8 mgを、体重60 kg以上の患者には12 mgをそれぞれ1日1回投与で、ソラフェニブ群ではソラフェニブ400 mgを1日2回経口投与した。主要評価項目はOS, 副次評価項目は、PFS, TTP, 奏効率, 安全性及びQOLとした(図5)。本試験はOSでのソラフェニブ群に対するレンバチニブ群の非劣勢を検証するデザインで実施された。

主要評価項目のOSのハザード比(95%信頼区間)は0.92(0.79~1.06)であり、95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンの1.08を下回ったことから、OSにおけるレンバチニブ群のソラフェニブ群に対する非劣性が検証された。OSの中央値は、レンバチニブ群13.6ヵ月、ソラフェニブ群12.3ヵ月であった(表2)。mRECISTを用いた主治医判定による評価では、PFS, TTP及びORRは、いずれもレンバチ

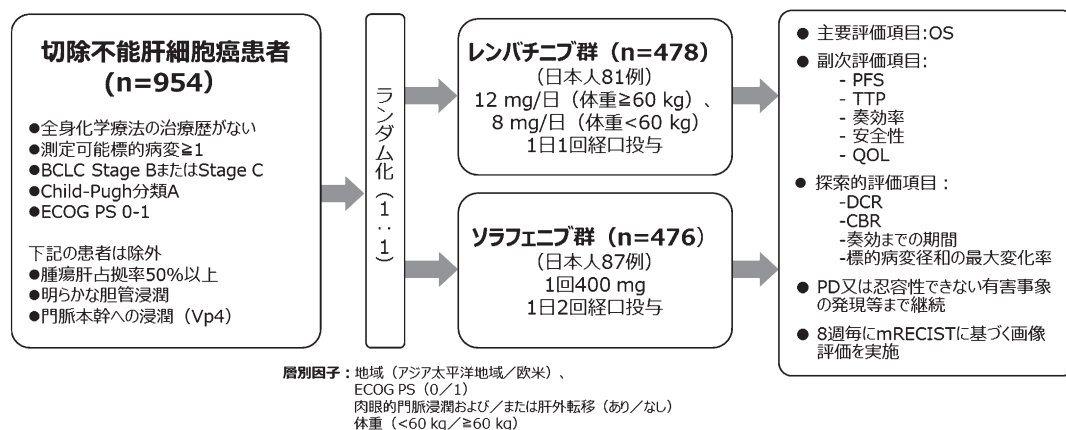


図5 REFLECT 試験の試験デザイン

表2 REFLECT 試験の有効性データ

	Lenvatinib (n=478)	Sorafenib (n=476)	Effect size (95% CI)	P value
OS (months)	13.6 (12.1~14.9)	12.3 (10.4~13.9)	HR 0.92 (0.79~1.06)	
主治医判定による評価				
PFS (months)	7.4 (6.9~8.8)	3.7 (3.6~4.6)	HR 0.66 (0.57~0.77)	<0.0001
TTP (months)	8.9 (7.4~9.2)	3.7 (3.6~5.4)	HR 0.63 (0.53~0.73)	<0.0001
ORR (%)	24.1 (20.2~27.9)	9.2 (6.6~11.8)	OR 3.13 (2.15~4.56)	<0.0001
独立画像判定に基づく評価				
PFS (months)	7.3 (5.6~7.5)	3.6 (3.6~3.7)	HR 0.64 (0.55~0.75)	<0.0001
TTP (months)	7.4 (7.2~9.1)	3.7 (3.6~3.9)	HR 0.60 (0.51~0.71)	<0.0001
ORR (%)	40.6 (36.2~45.0)	12.4 (9.4~15.4)	OR 5.01 (3.59~7.01)	<0.0001

ニブ群がソラフェニブ群と比較して有意に優れていた(表2)。完全奏効はレンバチニブ群で6例(1%)、ソラフェニブ群で2例(<1%)に認められた。以上のPFS, TTP, ORRの良好な結果は、独立画像判定に基づく評価においても再現され、ORRはレンバチニブ群では40.6%、ソラフェニブ群では12.4%であった(表2)。

レンバチニブ群で発現率が20%以上の有害事象は、高血圧(42%)、下痢(39%)、食欲減退(34%)、体重減少(31%)、疲労(30%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群(27%)、タンパク尿(25%)、発声障害(24%)、及び悪心(20%)であった。

QOLについて、レンバチニブ群とソラフェニブ群のベースラインからの変化を比較したところ、QLQ-C30のdiarrhea(下痢)、pain(痛み)、role functioning(役割機能)、及びQLQ-HCC18のbody image(身体イメージ)、nutrition(栄養状態)について、レンバチニブ群はソラフェニブ群と比較して臨床的に意味のある悪化を有意に遅延させた。

以上のように、本試験により、主要評価項目であるOSにおけるレンバチニブ群のソラフェニブ群に対する非劣性が統計学的に証明された。さらに、副次評価項目である無増悪生存期間、ORRなどにおいてソラフェニブに対して有意に優れていた。この結果を受けて承認申請を行い、2018年3月に世界に先駆けて日本にて、「切除不能な肝細胞がん」の適応症で承認された。同年8月及び9月には米国、欧州、中国などにおいて同様の適応症で承認を受けた。

(2) REFLECT 試験におけるバイオマーカー解析

これまでにマウスモデルにて実施したバイオマーカー解析において、レンバチニブ投与により血中のVEGF、FGF23の濃度が上昇することが報告されている(10)。さらに臨床第Ⅰ相試験解析でも、レンバチニブ投与により血中VEGF濃度が上昇することが報告

されている(25)。生体においてレンバチニブによりVEGFシグナル及びFGFシグナルが阻害された結果、代償的にこれらの血中濃度の上昇が起きると考えられている。

REFLECT試験において同様のバイオマーカー解析を行った結果、レンバチニブ投与により血中のVEGF、FGF19、及びFGF23の濃度の上昇が明らかになった(26)。一方、ソラフェニブ投与でもVEGF濃度の上昇が見られたが、レンバチニブに比べて増加の程度は低く、FGF19とFGF23の上昇は見られなかった。この結果より、レンバチニブが肝がん患者においてVEGFシグナル及びFGFシグナルを阻害するのに対し、ソラフェニブのVEGFシグナルの阻害作用は弱く、FGFシグナルは阻害しないことが示唆された。前述の非臨床研究の結果が、肝細胞がん患者においても確認された。

4. おわりに

近年、肝細胞がんに対する薬物療法は大きく進歩し、様々な薬剤が臨床で使用可能となりつつある。がん治療の目的は患者のQOLを維持しながら延命を目指すことであるが、肝細胞がん治療における薬物療法の意義は、十分に確立されているとは言えない。

レンバチニブは、REFLECT試験においてソラフェニブに対するOSでの非劣性が証明されるとともに優れた抗腫瘍効果を示し、副作用も管理可能であるため、切除不能な肝細胞がん患者に対する一次薬物治療の選択肢となり得る。特にレンバチニブの強い腫瘍縮小作用から、切除不能の肝細胞がんが縮小し切除やラジオ波焼灼療法などによる根治的治療(コンバージョン治療)につながる可能性や、intermediate stageの肝細胞がん患者においてレンバチニブなどの分子標的薬剤がTACEより有用性を示すことが期待される患者が存在する可能性などについて、今後さらに検討されることが期待される(27)。

また、レンバチニブと TACE, 肝動注化学療法, 及び免疫チェックポイント阻害薬 (IO) などとの併用も注目されている。近年 IO は, 肝細胞がんに対する新規治療薬として臨床開発が盛んに行われている (28) が, IO と化学療法, IO と分子標的治療薬との併用試験や, 異なる作用点を持つ IO どうしの併用試験も進行中である。現在レンバチニブについても, 肝細胞がんを対象とした PD-1 抗体との第 I / II 相併用試験が進行中で, 優れた抗腫瘍効果が報告されている (29)。レンバチニブと IO との併用療法は有効性が長期継続する理想的な治療法となる可能性があるため, 今後の肝がん治療体系を大きく変化させると期待されている (27)。

最近, 肝細胞がんには遺伝子異常により, 悪性度や分化度が異なる様々なタイプが存在することが報告されている (28, 30)。今後, レンバチニブ単剤及びレンバチニブとの併用療法の臨床有用性と肝がんの背景にある遺伝子情報との関連が検証されることで, 早期の治療方針の決定が可能になり, より多くの患者の延命に貢献できると思われる。今後の臨床研究の進歩に期待したい。

著者の利益相反: 渡辺達夫, 小山則行 (エーザイ株式会社)。

文 献

- 1) Akinyemiju T, et al. JAMA Oncol. 2017;3:1683-1691.
- 2) El-Serag HB. NEJM. 2011;365:1118-1127.
- 3) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html
- 4) Morse MA, et al. Clin Cancer Res. 2019;25:912-920.
- 5) Ellis LM, et al. Nat Rev Cancer. 2008;8:579-591.
- 6) Repana D, et al. Diseases. 2015;3:294-305.
- 7) Wilson LJ, et al. Cancer Res. 2018;78:15-29.
- 8) Tohyama O, et al. J Thyroid Res. 2014. doi.org/10.1155/2014/638747.
- 9) Yamamoto Y, et al. Vasc Cell. 2014;6:18.
- 10) Ichikawa K, et al. Glob J Cancer Ther. 2016;2:19-25.
- 11) Matsuki M, et al. Cancer Sci. 2017;108:763-771.
- 12) Matsuki M, et al. Cancer Med. 2018;7:2641-2653.
- 13) Hagel M, et al. Cancer Discov. 2012;2:1118-1133.
- 14) Kato Y, et al. Mol Cancer Ther. 2015;14(suppl 2):Abstract A92.
- 15) Kimura T, et al. Cancer Sci. 2018;109:3993-4002.
- 16) Tada Y, et al. J Immunother Cancer. 2018;6:106. doi: 10.1186/s40425-018-0403-1.
- 17) Mantovani A, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14:399-416.
- 18) Boss DS, et al. Br J Cancer. 2012;106:1598-1604.
- 19) Hong DS, et al. Clin Cancer Res. 2015;21:4801-4810.
- 20) Yamada K, et al. Clin Cancer Res. 2011;17:2528-2537.
- 21) Ikeda M, et al. Clin Cancer Res. 2016;22:1385-1394.
- 22) Ikeda K, et al. J Gastroenterol. 2017;52:512-519.
- 23) Tamai T, et al. J Clin Pharmacol. 2017;57:1138-1147.
- 24) Kudo M, et al. Lancet. 2018;391:1163-1173.
- 25) Koyama N, et al. BMC Cancer. 2014;14:530.
- 26) Finn RS, et al. Annals Oncol. 2017;28 (suppl 5):LBA30.
- 27) Kudo M. Liver Cancer. 2018;7:1-19.
- 28) Llovet JM, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15:599-616.
- 29) Ikeda M, et al. J Clin Oncol. 2018;36 (suppl):4076.
- 30) Calderaro J, et al. J Hepatol. 2017;67:727-738.

Preclinical study for antitumor mechanism of lenvatinib and clinical studies for hepatocellular carcinoma

Tatsuo Watanabe, Noriyuki Koyama

Japan Medical Headquarters, Eisai Co., Ltd.

Abstract. Lenvatinib is an oral multikinase inhibitor that targets VEGF receptors 1–3, FGF receptors 1–4, PDGF receptor α , RET, and KIT. The preclinical studies of lenvatinib for hepatocellular carcinoma (HCC) suggest that lenvatinib exerts the potent antitumor effect on the basis of the inhibitory actions on VEGF and FGF-induced tumor angiogenesis and on FGF-induced tumor cell growth. Phase I and II trials were conducted in Japan and Korea evaluating the maximal tolerated dose, efficacy, and safety of lenvatinib for HCC patients and have produced promising results. Considering the relationship between body weight, AUC and dose in HCC patients, the recommended starting dose was determined to be 8 mg/day for patients weighing lower than 60 kg and 12 mg/day for patients of 60 kg and higher. A phase III REFLECT study have demonstrated that the non-inferiority of lenvatinib to sorafenib in overall survival was confirmed and that lenvatinib was significantly superior to sorafenib in the analysis of progression-free survival and response rate. Based on these results, lenvatinib has been approved for the treatment of patients with unresectable HCC in Japan, US, EU and others this year. Clinical studies of lenvatinib combination therapy with transarterial chemoembolization (TACE) and with immune checkpoint inhibitors are currently on-going. Because of the potent antitumor effect, lenvatinib may change treatment strategy for HCC patients in the future.