

**進行肝細胞癌に対するニボルマブ (CheckMate 040) : オープンラベル, 非比較, フェーズ 1/2, 容量漸増・高容量試験 Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. [Lancet 389, 2492–2502, 2017](#)**

**【背景】**

進行した肝細胞癌に認可されている薬物はソラフェニブだけであり, その治療効果は依然として不十分である. 我々は, 免疫チェックポイント (PD-1) 阻害剤であるニボルマブの, 進行肝細胞癌に対する安全性と有効性を, ウイルス性慢性肝炎の有無の両群で評価した.

**【方法】**

成人 (18 歳以上) の進行した肝細胞癌に対するニボルマブのフェーズ 1/2, オープンラベル, 非比較, 容量漸増および高容量試験 (CheckMate 040) を, C 型肝炎または B 型肝炎の有無の両群について, 施行した. ソラフェニブが以前に投与された症例も対象にした.

容量漸増試験は 4 カ国・地域 (米国, スペイン, 香港, シンガポール) の 7 病院・大学病院で実施し, 高容量試験は 11 カ国 (カナダ, イギリス, ドイツ, イタリア, 日本, 韓国, 台湾) で実施した.

患者スクリーニングの適格基準は, 容量漸増試験では Child-Pugh スコア  $\leq 7$  (Child-Pugh A~B7), 高容量試験では Child-Pugh スコア  $\leq 6$  (Child-Pugh A), 両方とも ECOG PS  $\leq 1$  とした. HBV 感染患者は, ウイルス量  $< 100$  IU/mL ( $2 \text{ Log}_{10}$ ) を維持するように, 並行して抗ウイルス療法を施行した. HCV 感染患者に対する抗ウイルス療法は施行しなかった. 以前に T 細胞共刺激またはチェックポイント経路を標的とする治療を受けた患者は除外した.

容量漸増試験では, 2 週間ごとにニボルマブ  $0.1 \sim 10$  mg/kg を点滴投与した (3+3 デザイン). 高容量試験では, ニボルマブ  $3$  mg/kg を 4 つのコホートに投与した. すなわち, ウイルス性肝炎を合併しないソラフェニブ非投与ないし不耐性患者, ウイルス性肝炎を合併しないソラフェニブ PD 患者, HCV 感染患者, HBV 感染患者である.

主要エンドポイントは, 容量漸増試験における安全性と許容性, 容量漸増試験における客観的奏効率 (RECIST ver1.1).

この研究は, ClinicalTrials.gov, 番号 NCT01658878 に登録されている.

**【結果】**

2012 年 11 月 26 日から 2016 年 8 月 8 日の間に, 262 人の適格患者が治療された (容量漸増試験 48 人, 高容量試験 214 人). 262 人の患者中

202人（77%）が治療を完了し、現在フォローアップ中である。

容量漸増の間、ニボルマブは、許容できる忍容性と管理可能な安全性プロファイルを示した。この試験では、48人中46人（96%）が治療を中止したが、42人（88%）は癌の進行が理由であった。治療に関連した有害事象の発生率は容量に関連しないようであり、最大許容容量に達しなかった。48人中12人（25%）がグレード3/4の治療関連有害事象を経験した。3例

（6%）が治療関連の重篤な有害事象を起こした（類天疱瘡、副腎不全、肝障害）。容量漸増試験では48人の患者中30人（63%）が死亡した（ニボルマブに関連するとは判定されていない）。高容量試験ではニボルマブ3mg/kgを選択した。

客観的奏効率は容量漸増試験における3mg/kgの投与例で20%（95%CI 15-26）、高容量試験で15%（95%CI 6-28）であった。

#### 【結論】

進行した肝細胞癌患者にニボルマブは安全な管理が可能であり、新たな副反応は観察されなかった。客観的奏効が長期間継続することは、進行した肝細胞癌の治療におけるニボルマブの可能性を示している。

#### 【解説】

肝硬変やウイルス性肝炎などの肝臓における慢性炎症は、肝細胞癌の腫瘍微小環境内に免疫抑制を起こすので、免疫チェックポイント阻害剤による治療に期待が持たれる。

CheckMate 040試験は、PD-1チェックポイント阻害剤による進行肝細胞癌患者の最初の研究である。

CheckMate 040試験が開始されて以来、米国とEUでは、悪性黒色腫、難治性非小細胞肺癌、進行腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部の扁平上皮癌、および尿路上皮癌（米国のみ）の治療薬として承認された。これらの適応症において、ニボルマブ単独療法は、全生存期間の延長や臨床的利益をもたらすことが研究により示されている。

本研究では、進行した肝細胞癌において、ニボルマブが客観的奏効率と全生存率の改善に有望なことを示した。ニボルマブの安全性プロファイルは管理可能であり、新しい副反応事象は観察されなかった。これらの知見は、進行した肝細胞癌の治療選択肢として、ニボルマブがさらに検討されるべきであること示す。ソルフェニブと比較したニボルマブ単独療法の第3相無作為試験が進行中である。

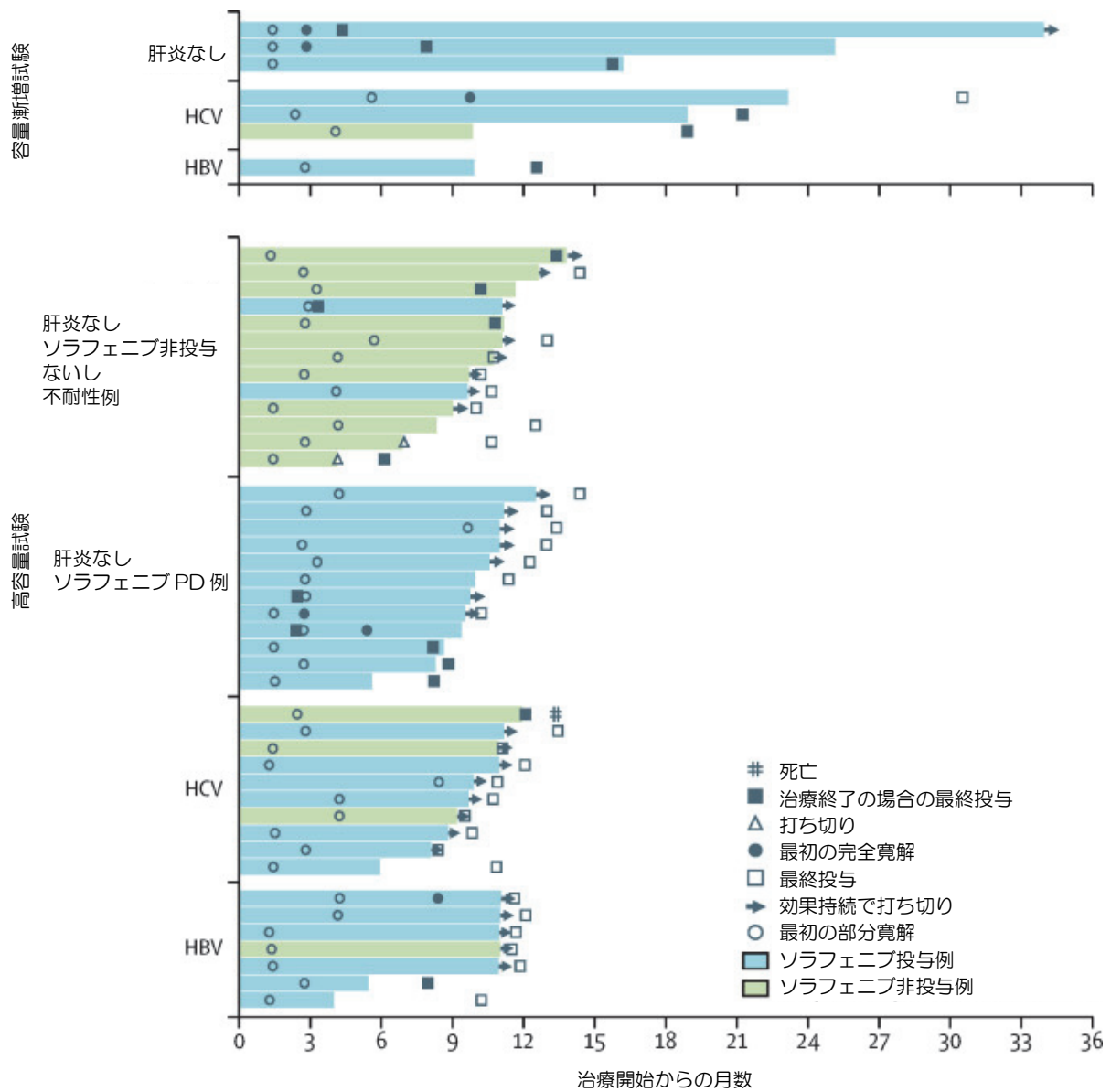


図1 効果発現時期と効果持続時間

容量漸増試験，高容量試験において，完全寛解ないし部分寛解を達成した49人の患者における，ニボルマブの効果持続期間（月）。

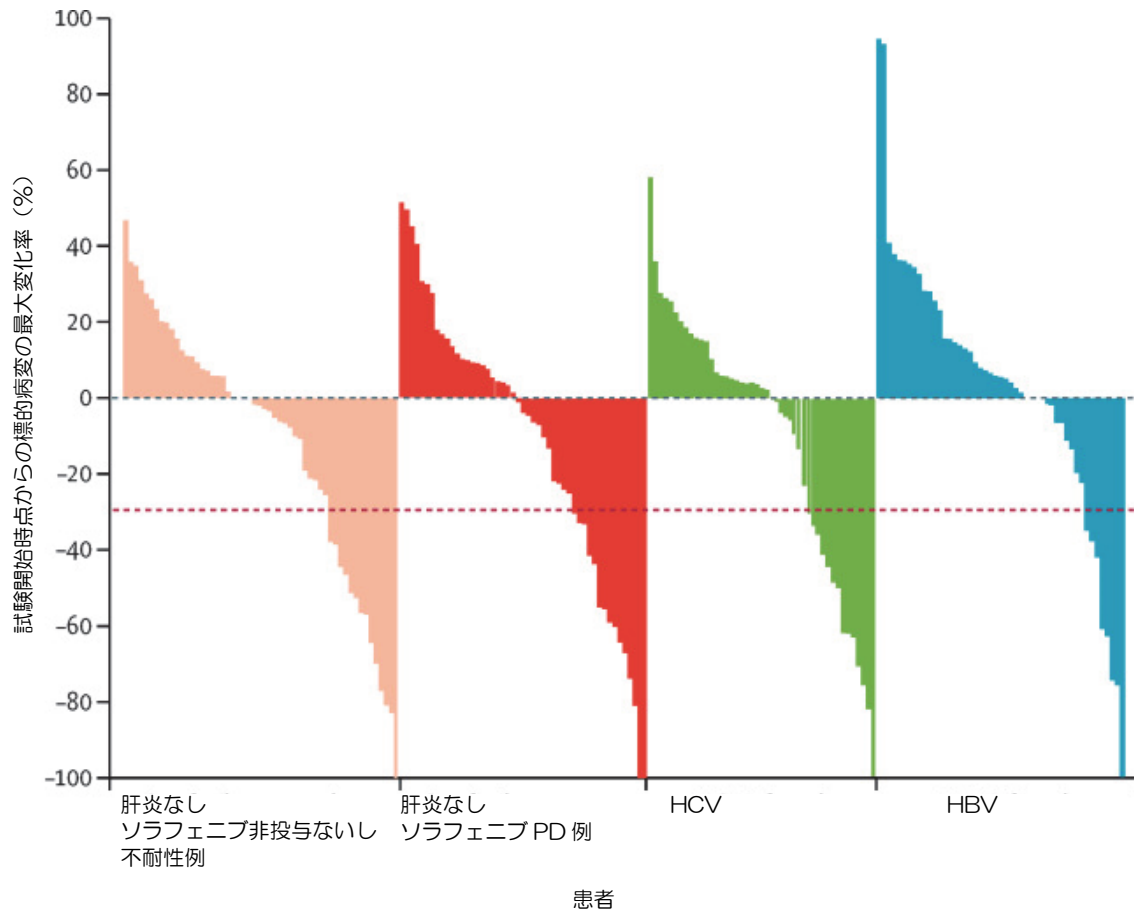


図2 腫瘍容積の最大縮小率の変化

高容量試験 (n = 202) における試験開始時点からの腫瘍サイズの経時的な最大の変化率。赤い点線は30%縮小を示す。