

第 7 章 藥物療法

●はじめに

肝細胞癌に対する薬物療法の最初のエビデンスは、2008年に報告されたソラフェニブとプラセボを比較した二重盲検ランダム化比較試験（SHARP 試験）で、ソラフェニブがプラセボと比較して生命予後を改善することが示されたことである。この結果からソラフェニブが進行肝細胞癌に対する一次薬物療法の標準的治療となり、2009年5月から本邦で保険適用となった。

その後、ソラフェニブを対照とした一次薬物療法の開発試験が多く行われたが、2017年まで約9年間、ソラフェニブに対して優越性または非劣性を示すことができた薬物療法はなかった。2017年にレンバチニブがソラフェニブに対して非劣性を示したことが報告され、2018年3月に保険適用となった。さらに2019年に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が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と報告され、2020年9月に保険適用となった。2022年には2つの免疫チェックポイント阻害薬を用いたトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法とデュルバルマブ単剤療法がソラフェニブを対照とした RCT において、それぞれ生存期間延長、生存期間非劣性を示したと報告され、デュルバルマブ単剤療法が2022年12月、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法が2023年3月に保険適用となった。2025年5月には2つの免疫チェックポイント阻害薬を用いたニボルマブ+イピリムマブ併用療法がレンバチニブまたはソラフェニブを対照とした RCT にて生存期延長を示し、2025年●●月に保険適用となった。

二次薬物療法については、ソラフェニブ治療後の二次薬物療法として開発試験が進められ、2017年にソラフェニブにて進行のあった症例に対して、レゴラフェニブの生存期間延長が報告され、2017年6月より保険適用となった。さらに、ラムシルマブがソラフェニブ治療後の二次薬物療法として、血清 AFP 400 ng/mL 以上の症例に対して行った RCT にて生存期間延長を示したと報告され、2019年6月に保険適用になった。カボザンチニブもソラフェニブ治療後の二次薬物療法として、プラセボを対照とした RCT にて生存期間延長を示し、2020年11月に保険適用となった。

このように現在、一次薬物療法としてソラフェニブ、レンバチニブ、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法、デュルバルマブ、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法が用いることができ、二次薬物療法としてレゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブが用いることができるようになった。

今回 CQ を見直し、2021年版（第5版）の CQ38「薬物療法は、どのような患者に行うのが適切か?」、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?」と CQ40「切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療に何を推奨するか?」はそのまま残し、CQ41「切除不能進行肝細胞癌に肝動注化学療法は推奨されるか?」は第2章で議論することとし、第7章から削除し、CQ42「薬物療法の治療効果判定はどのようにするか?」についてもすでに薬物療法の効果判定として RECIST version 1.1 や modified RECIST が普及

していることから削除した。新たな CQ として、先に述べたように多くの薬物療法が登場していることから、「切除不能進行肝細胞癌に対する三次以降の薬物療法として推奨される治療は何か?」、がん遺伝子パネル検査が保険適用となり、パネル検査の結果を用いたがん種横断的な治療が登場していることから、「切除不能肝細胞癌に対して、がん遺伝子パネル検査は有用か?」という CQ を新設した。さらに、薬物療法に肝動脈化学塞栓療法などを上乗せする治療が報告されていることから、「切除不能進行肝細胞癌に対する全身薬物療法に局所療法の追加は推奨されるか?」という CQ も追加した。今回も前版と同様に「肝細胞癌薬物療法アルゴリズム」を作製した。

今回の改訂では、2024 年 4 月までの英文論文に対して、各 CQ に対して PICO を設定し検索式を作製した。作製した検索式により該当した論文について Guideline Manager を用い Web 上で独立した 2 名により評価し一次選択を行い、一次選択論文について abstract を評価し二次選択を行った。意見の不一致については議論のうえ解決した。

また、検索期限の 2024 年 4 月以降に報告された大規模ランダム化比較試験の結果に関する論文および検索式にて検索されなかった重要論文または学会報告についてハンドサーチにて追加した。一次選択以降の論文についてはアブストラクトテーブルにまとめた。

エビデンスレベルについてはエビデンステーブルを元に推奨決定委員会にて議論し決定した。推奨は担当者で推奨案を作製し、推奨決定会議にてエビデンスレベルを評価した後に議論し決定し、推奨度については Voting にて決定した。

今回新たに作製した肝細胞癌薬物療法アルゴリズムは薬物療法担当者で草案を作成し、改訂委員で議論を行い、最終案を作成した。

肝細胞癌に対する薬物療法の開発試験が現在も多く行われている。次回改訂までにいくつかの新しいエビデンスが発表され、これらの薬剤が保険収載されることが予想される。これらの新規薬剤に関しては、論文発表された時点で、改訂委員会で議論し、すみやかにエビデンスを評価し推奨に正式に反映し、日本肝臓学会ホームページにて公開していく方針である。

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として、ソラフェニブ、レンバチニブ、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法、デュルバルマブ、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法、レゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブの9つの薬物療法が現在本邦で保険収載されている。今回の改訂されたCQをもとに肝細胞癌薬物療法アルゴリズムも改訂した。

CQ7-1で推奨された薬物療法の対象症例に対して、CQ7-2の推奨のように、複合免疫療法の適応があれば、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またはニボルマブ+イピリムマブ併用療法が推奨される。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の治療が推奨される。

二次薬物療法に関しては、CQ7-3の推奨のように、複合免疫療法の二次薬物療法として、分子標的治療薬または作用機序の異なる複合免疫療法が提案され、ソラフェニブ、レンバチニブ、デュルバルマブ後の二次薬物療法として一次薬物療法で使用していない分子標的治療薬が提案されている。この推奨を反映し、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法後は、高い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、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法、デュルバルマブ、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法による治療が考慮される。トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法後は、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、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法による治療が考慮される。作用機序が同じニボルマブ+イピリムマブ併用療法やデュルバルマブは治療として推奨されない。ニボルマブ+イピリムマブ併用療法後も同様に、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、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法による治療が考慮され、作用機序が同じトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法やデュルバルマブは治療として推奨されない。

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レンバチニブやデュルバルマ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、デュルバルマブが考慮される。デュルバルマブ後の二次薬物療法以降としては、分子標的治療薬であるソラフェニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブが考慮される。

推奨決定委員会では、一次薬物療法についてはCQ7-2の推奨を反映するということでアルゴリズムについて意見はなかった。一次薬物療法には複合免疫療法として、アテゾリズマ

ブ+ベバシズマブ併用療法、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法の3つの複合免疫療法が推奨されているが、これらの使い分けについては前版を踏襲し、それぞれの治療法の違いを表にまとめて提示することとなり、肝細胞癌薬物療法アルゴリズムは承認された。また、二次薬物療法については、前版と同じくCQ7-3の推奨を反映し、選択しうる治療方法を挙げることで、これらの順位付けについては支持するエビデンスがなく、現時点でできないという結論になった。

次表にそれぞれの試験で報告された結果を比較する¹⁻⁴⁾。表にはそれぞれの試験の対象、生存期間中央値、無増悪生存期間、奏効率、腫瘍制御率、PD率、免疫関連有害事象に対する全身ステロイド使用割合を比較した。それぞれの治療法の特徴をよく理解した上で選択することになる。

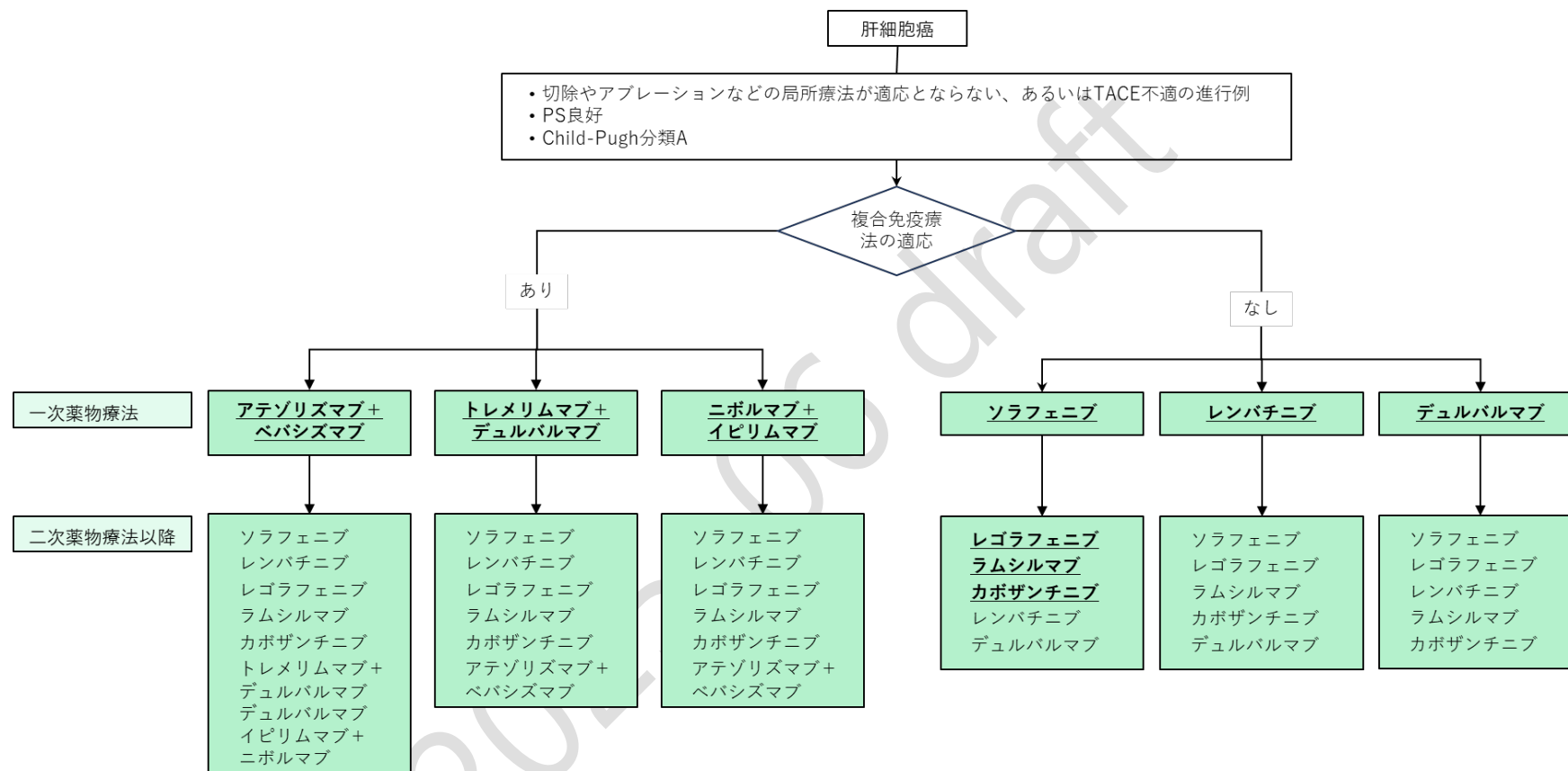
■参考文献

- 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. *NEJM Evid* 2022; 1: EVIDOa2100070. PMID: 38319892
- 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. PMID: 34902530
- 4) Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2025 (Epub ahead of print) . PMID: 40349714

	IMbrave150 試験		HIMALAYA 試験		CheckMate-9DW	
治療法	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	ニボルマブ + イピリムマブ	レンバチニブ またはソラフェニブ
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）		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		Child-Pugh 分類 A	
症例数	336	165	393	389	335	333
生存期間中央値	19.2 ヶ月	13.4 ヶ月	16.4 ヶ月	13.8 ヶ月	23.7 ヶ月	20.6 ヶ月
ハザード比	0.65		0.78		0.79	
無増悪生存期間	6.9 ヶ月	4.3 ヶ月	3.8 ヶ月	4.1 ヶ月	9.1 ヶ月	9.2 ヶ月
ハザード比	0.65		0.90		0.87	
奏効率	30%	11%	20.1%	5.1%	36%	13%
腫瘍制御率	74%	55%	60.1%	60.7%	68%	75%
PD 率	19%	25%	39.9%	39.3%	20%	14%
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%*	29%*	—

*プレドニゾロン 40mg/日以上の高用量ステロイド使用

肝細胞癌薬物療法アルゴリズム



下線はランダム化比較試験によるエビデンスあり

CQ7-1 薬物療法はどのような患者に行うのが適切か？

推 奨

薬物療法は、切除やアブレーションなどの局所療法が適応とならない、または TACE 不適の進行肝細胞癌で、PS 良好かつ肝予備能が良好な Child-Pugh 分類 A 症例に行うことを推奨する。

(Good Practice Statement)

■背 景

肝細胞癌は早期に発見されても再発を繰り返し、最終的には外科切除や肝移植、アブレーション、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。また近年増加している非ウイルス性肝細胞癌は高リスク群の囲い込みが十分とは言えず、進行肝細胞癌として発見されることも少なくない。このような場合に全身薬物療法が行われるが、使用にあたっては癌の進行度のみならず肝機能や全身状態（performance status；PS）を考慮する必要がある。

■解 説

「薬物療法は、どのような患者に行うのが適切か？」という CQ は、2021 年版（第5版）で新たに設定された。今回の第6版ではこれを踏襲し GPS とした。肝細胞癌に対する薬物療法は、切除やアブレーションなどの根治療法後の再発抑制を目的とした補助療法、肝動脈化学塞栓療法後の増悪抑制を目的とした併用療法、または切除やアブレーションなどの局所療法が適応とならない、あるいは TACE 不適な進行例に対する腫瘍制御を目的として投与する場合がある。前2者についてはその有用性について様々な臨床研究の結果が報告されつつあるが、まだ確立しておらず、保険適用となっていない。現在使用可能な薬剤は、後者の局所療法が適応とならない、あるいは TACE 不適な進行例に対して延命効果が確認されていて、保険適用となっている。一次療法としてニボルマブ＋イピリムマブ¹⁾、デュルバルマブ＋トレメルマブ²⁾、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ³⁾の免疫複合療法と、デュルバルマブ²⁾の単剤治療、レンバチニブ⁴⁾、ソラフェニブ^{5,6)}、が、二次薬物療法としてラムシルマブ⁷⁾、レゴラフェニブ⁸⁾、二次あるいは三次薬物療法としてカボザンチニブ⁹⁾が使用可能である。本 CQ に対する推奨として、これらの治験の組み入れ条件について共通している以下の3条件とした。1) 切除やアブレーションなどの局所療法に適さない、または TACE 不適の肝細胞癌であること、2) ECOG performance status が0か1であること、3) 肝予備能が Child-Pugh 分類 A であることである。ただし高度の脈管侵襲を有する症例や、腫瘍占拠率が50%を超える症例などが除外されている試験もあり、これらに対する有効性については、今後エビデンスレベルの高い研究での検証が必要である。

投票結果

◎推奨文「薬物療法は、外科切除やアブレーションなどの局所療法が適応とならない、または TACE 不適の進行肝細胞癌で、PS 良好かつ肝予備能が良好な Child-Pugh 分類 A 症例に行うことを推奨する」について委員による投票の結果、同意となった。

同意する	同意しない
100% (20 名)	0% (0 名)

投票総数：20 名 (COI にて棄権：9 名)

* * *

改訂委員会では TACE 適応症例の扱いが議論となった。TACE が明確に除外されているのはレンバチニブとレゴラフェニブの開発試験のみであり、他の多くの試験では TACE 不適症例が含まれている事、また TACE 不適症例に対する薬物療法の有用性が示されている事より、TACE 不適症例を選択対象として加えた。

■参考文献

- 1) 論文発表待ち
- 2) Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022; 1: EVIDOa2100070.
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378-90. PMID: 18650514
- 6) 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
- 7) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations(REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 282-96. PMID: 30665869
- 8) Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment(RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 56-66. PMID: 27932229

- 9) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018; 379: 54-63. PMID: 29972759

2025.06 draft

CQ7-2 切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法として推奨される治療は何か？

推奨

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，トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法またはニボルマブ+イピリムマブ併用療法を推奨する。

(強い推奨, エビデンスの強さ A)

2. 複合免疫療法が適さない場合はソラフェニブ，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)

1. 切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法

■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、穿刺局所療法、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、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法、デュルバルマブ、ニボルマブ+イピリム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。

■サイエンティフィックステートメント

本CQは第5版の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？」を引き継いで作成された。今回の改訂に際し、CQ7-2-1とCQ7-2-2をそれぞれ複合免疫療法が適応となる薬物療法未治療の肝細胞癌患者と適応とならない患者を対象としたCQとし、CQ7-3に関する論文を併せて検索した。2020年2月1日から2024年8月30日に発表された論文について362篇が抽出された。今回のCQ7-2-1では複合免疫療法の適応となる薬物療法未治療の肝細胞癌患者を対象に複合免疫療法同士を比較した報告を選択する方針とし、CQ7-2-2、CQ7-3と併せて一次選択で39篇を選択した。二次選択ではこれから薬物療法未治療の肝細胞癌患者を対象にシステマティックレビューおよびネットワークメタアナリシスによって複合免疫療法同士の有効性を評価した10篇を採用した。第5版で採用された12篇はいずれも複合免疫療法ではなくプラセボまたはソラフェニブを対照とした一次薬物療法に関するRCTであり、複合免疫療法同士の比較ではないため、今回の第6版CQ7-2-1では不採用とした。

複合免疫療法の適応となる薬物療法未治療の肝細胞癌患者を対象とした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は、ソラフェニブを対照とした RCT において主要評価項目に設定された全生存期間について、統計学的有意に延長することが検証された¹⁾。また、同様の患者を対照とした一次薬物療法として、デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法は、ソラフェニブを対照とした RCT において主要評価項目に設定された全生存期間について、統計学的有意に延長することが検証された²⁾。同様にニボルマブ+イピリムマブ併用療法もレンバチニブまたはソラフェニブを対照とした RCT にて主要評価項目に設定された全生存期間について、統計学的有意に延長することが検証された³⁾。

これら、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法およびデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の有効性および安全性を直接比較した報告はこれまでなかったが、二次選択で採用したソラフェニブまたはプラセボを対照とした RCT のシステマティックレビューおよびネットワークメタアナリシス 10 篇において⁴⁻¹³⁾、①全生存期間については、1 篇でアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法が良好であり、残り 9 篇ではアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法が良好な傾向にあるであったものの統計学的な有意差は認められなかった。②無増悪生存期間について、8 篇でアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法が良好であったが、1 篇では差がなく、1 篇で評価されていなかった。③有害事象について、4 篇ではデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の安全性が良好であり、2 篇ではデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法が良好な傾向にあるものの統計学的な有意差は認められなかった。残り 4 篇では評価されていなかった。④QoL について評価した文献はなかった。

■解 説

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¹⁴⁾、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¹⁵⁾。本邦では 2009 年 5 月から切除不能肝細胞癌に対して保険収載となり、切除不能肝細胞癌に対する全身薬物療法として用いられるようになった。

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おける非劣性を示し¹⁶⁾、2018 年 3 月に切除不能肝細胞癌に対して保険収載となり、一次薬物療法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、肝細胞癌では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が、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¹⁾、2020 年 9 月に切除不能肝細胞癌に対して保険収載となった。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とレンバチニブを直接比較する 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できていないことから、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法が一次薬物療法として推奨されるようになった。その後、2022 年には 2 つの免疫チェックポ

イント阻害薬を用いたトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法とデュルバルマブ単剤療法がソラフェニブを対照とした RCT において、それぞれ生存期間延長、生存期間非劣性を示したと報告され²⁾、デュルバルマブ単剤療法が 2022 年 12 月、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法が 2023 年 3 月に保険適用となった。2024 年 6 月には 2 つの免疫チェックポイント阻害薬を用いたニボルマブ+イピリムマブ併用療法がレンバチニブまたはソラフェニブを対照とした RCT にて生存期間延長を示し³⁾、2025 年●月に保険適用となった。

今回の文献検索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を直接比較した報告はなく、今回採択したシステムティックレビューおよびネットワークメタアナリシスではこれら二つの治療の効果に有意差はみられなかったことから、いずれの薬剤をより推奨することもできないと判断し、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法を推奨した。また新たに加わったニボルマブ+イピリムマブ併用療法も有意差はつけられないと判断し、3 つの治療方法を推奨することになった。ただし、それぞれの薬剤の効果と有害事象に違いがみられることから、前回のガイドラインと同じように各治療法を比較した表を示すことになった。

推奨会議ではまとめて、「複合免疫療法と推奨する」という意見も挙がったが、今回は 3 つの治療法を列挙することで異議はなかった。

投票結果

◎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、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法またはニボルマブ+イピリム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。

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
95.2% (20 名)	4.8% (1 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

投票総数：21 名（COI にて棄権：8 名）

2. 複合免疫療法が適さない場合

■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、穿刺局所療法、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、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法、デュルバルマブ、ニボルマブ+イピリム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。

■サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 5 版の 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？」を引き継いで作成された。今回の改訂に際し、CQ7-2-1 と CQ7-2-2 をそれぞれ複合免疫療法が適応となる薬物療法未治療の肝細胞癌患者と適応とならない患者を対象とした CQ とし、CQ7-3 に関する論文を併せて検索した。2020 年 2 月 1 日から 2024 年 8 月 30 日に発表された論文について 362 篇が抽出された。CQ7-2-2 では薬物療法未治療の肝細胞癌患者を対象にソラフェニブとレンバチニブを比較した報告を選択する方針とし、CQ7-2-1、CQ7-3 と併せて一次選択で 39 篇を選択した。二次選択ではこれから薬物療法未治療の肝細胞癌患者を対象にソラフェニブとレンバチニブを比較した第 III 相試験（REFLECT）の副次評価項目として Patient-reported outcomes（PROs）を評価した 1 篇を採用した。第 5 版からは REFLECT の報告 1 篇を採用し評価した。

複合免疫療法が使用可能となる前の時期に行われた、薬物療法未治療の肝細胞癌患者を対象とした一次薬物療法として、レンバチニブは、ソラフェニブを対照とした RCT において主要評価項目に設定された全生存期間について、非劣性が検証された¹⁾。Patient-reported outcomes について、EORTC QLQ-C30 GHS/QoL スコアは、ソラフェニブ群と比較してレンバチニブ群で良好な傾向にあるものの統計学的な有意差は認められなかった。また、QLQ-C30 で評価した疲労、疼痛、下痢の項目について、症状悪化までの期間は、ソラフェニブ群と比較してレンバチニブ群で統計学的有意に長かった²⁾。

■解 説

一次薬物療法には複合免疫療法として、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法の 3 つの治療法が用いられる。これらの複合免疫療法が自己免疫疾患などの併存症のため適さないと判断されるような症例に対しては、これまで複合免疫療法の登場前に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が推奨されるとともに、複合免疫療法は適さないが免疫療法が行えるような場合はデュルバルマブ単剤による治療も選択される。

推奨決定会議では前版から新たなエビデンスもないことから特に意見はなかった。

投票結果

◎推奨文 2「複合免疫療法が適さない場合はソラフェニブ、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。

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する
100%（17 名）	0%（0 名）	0%（0 名）	0%（0 名）

投票総数：17 名（COI にて棄権：9 名）

■参考文献

1. 切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法

- 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. *NEJM Evid* 2022; 1: EVIDoa2100070. PMID: 38319892
- 3) Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2025; Published online May 8, 2025.
- 4) Ding ZN, Meng GX, Xue JS, et al. Systemic therapy with or without locoregional therapy for advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023; 184: 103940. PMID: 36805079
- 5) Liu K, Zhu Y, Zhu H. Immunotherapy or targeted therapy as the first-line strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Front Immunol* 2023; 13: 1103055. PMID: 36713376
- 6) Peng W, Pan Y, Xie L, et al. The emerging therapies are reshaping the first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2024; 17: 17562848241237631. PMID: 38645513
- 7) Fulgenzi C, D'Alessio A, Airolidi C, et al. Comparative efficacy of novel combination strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A network metanalysis of phase III trials. *Eur J Cancer* 2022; 174: 57-67. PMID: 35970037
- 8) Celsa C, Cabibbo G, Pinato DJ, et al. Balancing Efficacy and Tolerability of First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *Liver Cancer* 2023; 13: 169-80. PMID: 38751554
- 9) Fong KY, Zhao JJ, Sultana R, et al. First-Line Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Patient-Level Network Meta-Analysis. *Liver Cancer* 2022; 12: 7-18. PMID: 36872922
- 10) Vogel A, Finn RS, Zumofen MHB, et al. Atezolizumab in Combination with Bevacizumab for the Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma in the First-Line Setting: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Liver Cancer* 2023; 12: 510-20. PMID: 38058419
- 11) Wu D, Jia B, Jia M, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol* 2023; 13: 1274754. PMID: 38125936

- 12) Ciliberto D, Caridà G, Staropoli N, et al. First-line systemic treatment for hepatocellular carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Heliyon* 2023; 9: e18696. PMID: 37560704
- 13) Zhang YL, Cui XJ, Xing H, et al. Molecular targeted therapy and immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and Bayesian network meta-analysis based on randomized controlled trials. *Ann Med* 2023; 55: 2242384. PMID: 37557186
- 14) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90. PMID: 18650514
- 15) 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
- 16) 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

2. 複合免疫療法が適さない場合

- 1) 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
- 2) Vogel A, Qin S, Kudo M, et al. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 649-58. PMID: 34087115

CQ7-3 切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法として推奨される治療は何か？

推 奨

1. 複合免疫療法後の二次薬物療法として、分子標的治療薬または作用機序の異なる複合免疫療法を提案する。

(弱い推奨, エビデンスの強さ C)

2. ソラフェニブ, レンバチニブ, デュルバルマブ後の二次薬物療法として、一次薬物治療で使用していない分子標的治療薬を提案する。

(弱い推奨, エビデンスの強さ C)

■ 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、穿刺局所療法、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。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、トレメリマブ+デュルバルマブ併用療法、デュルバルマブ、ニボルマブ+イピリマブ併用療法が肝細胞癌の一次薬物療法として有効性を示した。二次薬物療法として何を推奨すべきか検討する。

■サイエンティフィックステートメント

本CQは第5版のCQ40「切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療に何を推奨するか？」を引き継いで作成された。今回の改訂に際し、CQ7-3を「切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法として推奨される治療は何か？」と二次薬物療法に限定するCQとし、CQ7-2-1、CQ7-2-2に関する論文を併せて検索した。2020年2月1日から2024年8月30日に発表された論文について362篇が抽出された。CQ7-3では一次薬物療法施行後、二次薬物療法の適応とされた肝細胞癌患者を対象に薬物療法の有効性および安全性を比較した報告を選択する方針とし、CQ7-2-1、CQ7-2-2と併せて一次選択で39篇を選択した。二次選択ではこれから一次薬物療法施行後、二次薬物療法の適応とされた肝細胞癌患者を対象に薬物療法をプラセボと比較したRCTを5篇、RCTの副次評価項目としてPatient-reported outcomes (PROs)を評価した3篇、ならびに二次薬物療法の適応とされた肝細胞癌患者を対象に薬物療法をプラセボと比較したRCTのシステマティック・レビューおよびネットワークメタアナリシスによって二次薬物療法同士の有効性を評価した6篇を採用した。これに第5版で採用された12篇と併せて評価した。

一次薬物療法としてソラフェニブ治療後画像進行を認め、ソラフェニブに忍容性のあるChild-Pugh分類Aの肝細胞癌患者に対する二次薬物療法として、レゴラフェニブは、プラセボを対照としたRCTにおいて、統計学的有意に全生存期間を延長した¹⁾。一次薬物療法

としてソラフェニブ治療後で AFP 400ng/mL 以上の Child-Pugh 分類 A の肝細胞癌患者に対する二次薬物療法として、ラムシルマブは、プラセボを対照とした RCT において、統計学的有意に全生存期間を延長した²⁾。ソラフェニブを含む一つ以上の全身薬物療法後の Child-Pugh 分類 A の肝細胞癌患者に対する二次薬物療法として、カボザンチニブは、プラセボを対照とした RCT において、統計学的有意に全生存期間を延長した³⁾。

一次薬物療法としてソラフェニブ治療後で c-Met 高発現の日本人肝細胞癌患者に対する二次薬物療法として、Tivantinib は、プラセボを対照とした RCT において、全生存期間を延長しなかった⁴⁾。一次薬物療法としてソラフェニブ治療後で AFP 400ng/mL 以上の Child-Pugh 分類 A の中国人肝細胞癌患者に対する二次薬物療法として、ラムシルマブは、プラセボを対照とした RCT において、全生存期間を延長しなかった⁵⁾。一次薬物療法としてソラフェニブまたはオキサリプラチンベースの化学療法による治療後の日本人を除くアジア人肝細胞癌患者に対する二次薬物療法として、Pembrolizumab は、プラセボを対照とした RCT において、統計学的有意に全生存期間を延長した⁶⁾。一次薬物療法として分子標的薬またはオキサリプラチンベースの化学療法による治療後の中国人肝細胞癌患者に対する二次薬物療法として、Apatinib は、プラセボを対照とした RCT において、統計学的有意に全生存期間を延長した⁷⁾。一次薬物療法としてソラフェニブまたは他の血管新生阻害薬による治療後の肝細胞癌患者に対する二次薬物療法として、Enzalutamide は、プラセボを対照とした RCT において、全生存期間を延長しなかった⁸⁾。

また、Patient-reported outcomes について、上記一次薬物療法としてソラフェニブまたはオキサリプラチンベースの化学療法による治療後の日本人を除くアジア人肝細胞癌患者に対する二次薬物療法として、Pembrolizumab をプラセボと比較した RCT において、統計学的有意に EORTC QLQ-C30 GHS/QoL スコアおよび EQ-5D VAS スコアの低下が抑制されていた⁹⁾。それぞれ一次薬物療法としてソラフェニブによる治療後の肝細胞癌患者および一次薬物療法としてソラフェニブ治療後で AFP 400ng/mL 以上の肝細胞癌患者に対する二次薬物療法として、ラムシルマブをプラセボと比較した 2 つの RCT の統合解析において、統計学的有意に FHSI-8 スコアの低下までの期間を延長した。EQ-5D スコアの低下までの期間は統計学的有意差を認めなかった¹⁰⁾。一次薬物療法としてソラフェニブによる治療後の肝細胞癌患者に対する二次薬物療法として、Pembrolizumab をプラセボと比較した RCT において、EORTC QLQ-C30 GHS/QoL スコアの変化、EORCT QLQ-HCC18 スコアの変化ともにプラセボと同程度であった¹¹⁾。

以上のような、主に一次薬物療法としてソラフェニブによる治療後の肝細胞癌患者に対する二次薬物療法同士の有効性および安全性を直接比較した報告はこれまでにないものの、プラセボを対照とした RCT のシステマティック・レビューおよびネットワークメタアナリシス 6 篇において¹²⁻¹⁷⁾、5 篇ではレゴラフェニブおよびカボザンチニブ、1 篇ではレゴラフェニブ、カボザンチニブ、ラムシルマブの有効性が比較的良好であることが示されている。

今回用いた検索式でのシステマティック・レビューに加えて、免疫療法後の薬物療法のエビデンスについて別途ハンドサーチにて検索したところ、RCT はなくレトロスペクティブ

スタディやシステマティック・レビュー、臨床第Ⅱ相試験の結果があった。免疫療法後のレンバチニブによる二次薬物療法をレトロスペクティブに評価した報告¹⁸⁻²²⁾、二次薬物療法としてレンバチニブとソラフェニブをレトロスペクティブに比較した報告^{23,24)}があった。また免疫療法後のカボザンチニブによる二次薬物療法についてもレトロスペクティブに検討した報告^{25,26)}や臨床第Ⅱ相試験で検討した報告²⁷⁾があった。免疫療法後の二次薬物療法として複数の分子標的治療薬を検討した報告²⁸⁻³¹⁾やソラフェニブやラムシルマブを検討した報告^{32,33)}や免疫療法や免疫療法併用肝動注化学療法の報告、さらに二次薬物療法自体を検討した報告もあった³⁴⁻⁴⁰⁾。このように免疫療法後の二次薬物療法として、様々な分子標的治療薬や免疫療法が検討されていた。

■解 説

切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法として、ソラフェニブ治療後の二次薬物療法として、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プラセボと比較して生存期間延長を示している¹⁻³⁾。

これまで一次薬物療法の一つであったレンバチニブや現在の一次薬物療法であるアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法の治療後の二次薬物療法を検討したRCTの結果はまだ報告されていない。現在、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法後の二次薬物療法の検討として、ソラフェニブまたはレンバチニブにアテゾリズマブを上乗せすることに意義があるかどうかを検討するRCT (IMbrave251 試験) (NCT04770896) が進行中である。

複合免疫療法後の二次薬物療法について検索したが高いレベルのエビデンスはなくレトロスペクティブな報告が大半を占めていた。それらの報告では、ソラフェニブ、レンバチニブ、カボザンチニブ、ラムシルマブといった分子標的治療薬だけでなく、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法後に二次薬物療法として作用機序の異なるトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法も検討されていた。これらの報告では本邦でよく二次薬物療法として選択されているレンバチニブが優れているといったエビデンスはなく、分子標的治療薬で有意差を認めた報告はなかった。また、複合免疫療法後の二次薬物療法としての別の作用機序の複合免疫療法についても検討されていたが、その効果について結論は出ていなかった。

このようなエビデンスから、現在一次薬物療法で行われている複合免疫療法後の二次薬物療法として、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、カボザンチニブの分子標的治療薬が選択肢として挙げられ、抗PD-L1抗体+抗VEGF抗体による治療後に抗PD-L1抗体+抗CTLA-4抗体を選択するように、一次薬物療法で用いた治療と異なる作用機序の複合免疫療法も選択肢となると考えられる。そこで、複合免疫療法後の二次薬物療法として、分子標的治療薬または作用機序の異なる複合免疫療法を提案することにした。

複合免疫療法が適さない場合には、ソラフェニブ、レンバチニブ、デュルバルマブが一次薬物療法の選択肢となる。これらの治療後の二次薬物療法のエビデンスとしては先に述べ

たように、ソラフェニブ後のレゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブの RCT による質の高いエビデンスがあるが、レンバチニブやデュルバルマブによる治療後の二次薬物療法のエビデンスはない。しかしながら、実臨床ではこれらの一次薬物療法とは作用機序のことなる分子標的治療薬を選択していることから、一次薬物治療で使用していない分子標的治療薬を提案するとした。

推奨決定会議では複合免疫療法後の二次薬物療法については質の高いエビデンスはなく、今回検索した報告にあるようにさまざまな薬物療法が行われており、それらについて優劣が付けられない状況にあることを確認し、現在行われている IMbrave251 試験の結果や今後行われる臨床試験に期待することになった。また、ソラフェニブ、レンバチニブ、デュルバルマブ後の二次薬物療法については、ソラフェニブ後のレゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブのエビデンスしかないものの、実臨床では一次薬物療法で用いた以外の分子標的治療薬から選択していることから、一次薬物治療で使用していない分子標的治療薬を提案するとした。これらについて内科、外科、放射線科から特に意義はなかった。

投票結果

◎推奨文1「複合免疫療法後の二次薬物療法として、分子標的治療薬または作用機序の異なる複合免疫療法を提案する。」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
10.5% (2名)	89.5% (17名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：19名（COIにて棄権：7名）

◎推奨文2「ソラフェニブ、レンバチニブ、デュルバルマブの二次薬物療法として、一次薬物治療で使っていない分子標的治療薬を提案する。」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
0% (0名)	94.4% (17名)	5.6% (1名)	0% (0名)

投票総数：18名（COIにて棄権：8名）

■参考文献

- 1) Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 56-66. PMID: 27932229
- 2) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 282-96. PMID: 30665869

- 3) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54-63. PMID: 29972759
- 4) Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma(METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 682-93. PMID: 29625879
- 5) Shao G, Bai Y, Yuan X, et al. Ramucirumab as second-line treatment in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein after sorafenib (REACH-2 China): A randomised, multicentre, double-blind study. *EClinicalMedicine* 2022; 54: 101679. PMID: 36247923
- 6) Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Second-Line Therapy in Patients From Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1434-43. PMID: 36455168
- 7) Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 559-68. PMID: 33971141
- 8) Ryoo BY, Palmer DH, Park SR, et al. Efficacy and Safety Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Enzalutamide Versus Placebo in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Clin Drug Investig* 2021; 41: 795-808. PMID: 34351608
- 9) Qin S, Fang W, Ren Z, et al. A Phase 3 Study of Pembrolizumab versus Placebo for Previously Treated Patients from Asia with Hepatocellular Carcinoma: Health-Related Quality of Life Analysis from KEYNOTE-394. *Liver Cancer* 2024; 13: 389-400. PMID: 39114760
- 10) Zhu AX, Nipp RD, Finn RS, et al. Ramucirumab in the second-line for patients with hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: patient-reported outcomes across two randomised clinical trials. *ESMO Open* 2020; 5: e000797. PMID: 32817068
- 11) Ryoo BY, Merle P, Kulkarni AS, et al. Health-related quality-of-life impact of pembrolizumab versus best supportive care in previously systemically treated patients with advanced hepatocellular carcinoma: KEYNOTE-240. *Cancer* 2021; 127: 865-74. PMID: 33231873
- 12) Wang D, Yang X, Lin J, et al. Comparing the efficacy and safety of second-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of phase III trials. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820932483. PMID: 32636928

- 13) Santos SD, Udayakumar S, Nguyen A, et al. A systematic review and network meta-analysis of second-line therapy in hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol* 2020; 27: 300-6. PMID: 33380861
- 14) Solimando AG, Susca N, Argentiero A, et al. Second-line treatments for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Clin Exp Med* 2022; 22: 65-74. PMID: 34146196
- 15) Lu F, Zhao K, Ye M, et al. Efficacy and safety of second-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2024; 24: 1023. PMID: 39160484
- 16) Chen J, Wang J, Xie F. Comparative efficacy and safety for second-line treatment with ramucirumab, regorafenib, and cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma progressed on sorafenib treatment: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e27013. PMID: 34559096
- 17) Wu D, Jia B, Jia M, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol* 2023; 13: 1274754. PMID: 38125936
- 18) Muto H, Kuzuya T, Kawabe N, et al. Clinical Outcomes With Lenvatinib in Patients Previously Treated With Atezolizumab/Bevacizumab for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res* 2023; 43: 4673-82. PMID: 37772587
- 19) Palmer ME, Gile JJ, Storandt MH, et al. Outcomes of Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Receiving Lenvatinib following Immunotherapy: A Real World Evidence Study. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 4867. PMID: 37835561
- 20) Hiraoka H, Kumada T, Tada T, et al. Lenvatinib as Second-Line Treatment after Atezolizumab plus Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Clinical Results Show Importance of Hepatic Reserve Function. *Oncology* 2023; 101: 624-33. PMID: 37307798
- 21) Chen YH, Chen YY, Wang JH, et al. Efficacy and Safety of Lenvatinib After Progression on First-line Atezolizumab Plus Bevacizumab Treatment in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients. *Anticancer Res* 2023; 43: 1377-84. PMID: 36854513
- 22) Yano S, Kawaoka T, Yamasaki S, et al. Therapeutic Efficacy and Safety of Lenvatinib after Atezolizumab Plus Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 5406. PMID: 38001666
- 23) Persano M, Casadei-Gardini A, Tada T, et al. Lenvatinib versus Sorafenib Second-Line Therapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma Progressed to Atezolizumab plus Bevacizumab: A Retrospective Real-World Study. *Oncology* 2024; 1-13. PMID: 39396495

- 24) Cheon J, Shimose S, Kim HD, et al. Lenvatinib versus sorafenib as second-line therapy following progression on atezolizumab-bevacizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study from Korea and Japan. *J Cancer Res Clin Oncol* 2025; 151: 52. PMID: 39875560
- 25) Storandt MH, Gile JJ, Palmer ME, et al. Cabozantinib Following Immunotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 5173. PMID: 36358592
- 26) Kuzuya T, Kawabe N, Ariga M, et al. Clinical Outcomes of Cabozantinib in Patients Previously Treated with Atezolizumab/Bevacizumab for Advanced Hepatocellular Carcinoma-Importance of Good Liver Function and Good Performance Status. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 2952. PMID: 37296914
- 27) Chan SL, Ryoo BY, Mo F, et al. Multicentre phase II trial of cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma after immune checkpoint inhibitor treatment. *J Hepatol* 2024; 81: 258-64. PMID: 38570034
- 28) Peng TR, Weng YF, Wu TW, et al. Efficacy and Safety of Sorafenib or Lenvatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma after Failure of First-Line Atezolizumab Plus Bevacizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2024; 16: 2813. PMID: 39199586
- 29) Yoo C, Kim JH, Ryu MH, et al. Clinical Outcomes with Multikinase Inhibitors after Progression on First-Line Atezolizumab plus Bevacizumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multinational Multicenter Retrospective Study. *Liver Cancer* 2021; 10: 107-14. PMID: 33977087
- 30) Falette-Puisieux M, Nault JC, Bouattour M, et al. Beyond atezolizumab plus bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: overall efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors in a real-world setting. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15: 17588359231189425. PMID: 37547443
- 31) Chon YE, Kim DY, Kim MN, et al. Sorafenib vs. Lenvatinib in advanced hepatocellular carcinoma after atezolizumab/bevacizumab failure: A real-world study. *Clin Mol Hepatol* 2024; 30: 345-59. PMID: 38468561
- 32) Tovoli F, Pallotta DP, Vivaldi C, et al. Suboptimal outcomes of sorafenib as a second-line treatment after atezolizumab-bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2024; 56: 2079-84. PMID: 39168753
- 33) Shimose S, Sugimoto R, Hiraoka A, et al. Significance of ramucirumab following atezolizumab plus bevacizumab therapy for hepatocellular carcinoma using real-world data. *Hepatol Res* 2023; 53: 116-26. PMID: 36316794
- 34) Li S, Wen Q, Huang W, et al. A real-world study of the efficacy of second-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with esophagogastric varices

- after progression on first-line lenvatinib combined with PD-1 inhibitor. *World J Surg Oncol* 2025; 23: 83. PMID: 40082982
- 35) Lee JY, Lee J, Kim S, et al. Improved survival with second-line hepatic arterial infusion chemotherapy after atezolizumab-bevacizumab failure in hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2024; 14: 1495321. PMID: 39726713
- 36) Roessler D, Öcal O, Philipp AB, et al. Ipilimumab and nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma after failure of prior immune checkpoint inhibitor-based combination therapies: a multicenter retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149: 3065-73. PMID: 35864269
- 37) Sho T, Suda G, Ohara M, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab/Tremelimumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma as Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge Following Atezolizumab/Bevacizumab Treatment. *Target Oncol* 2024; 19: 769-78. PMID: 39222223
- 38) Miura R, Ono A, Yano S, et al. Real-world efficacy and safety of durvalumab-tremelimumab as second-line systemic therapy after atezolizumab-bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103: e39289. PMID: 39288227
- 39) Marell P, Kournoutas I, Gile J, et al. Second-line therapies in advanced hepatocellular carcinoma following first-line atezolizumab and bevacizumab: multicenter single institution cohort experience. *Oncologist* 2024: oyae342. PMID: 39674576
- 40) Wu M, Fulgenzi C, D'Alessio A, et al. Second-line treatment patterns and outcomes in advanced HCC after progression on atezolizumab/bevacizumab. *JHEP Rep* 2024; 7: 101232. PMID: 39877031

CQ7-4 (FRQ) 切除不能進行肝細胞癌に対する三次以降の薬物療法として推奨される治療法は何か？

■背景

肝細胞癌の薬物療法においては、1次治療もしくは2次治療として有効性および安全性がRCTで示された薬剤が使用されている。しかし1次治療、2次治療が不応、あるいは不耐であり、3次治療以降を考慮する症例も多い。本CQでは3次以降の薬物治療の推奨を検討する。

■サイエンティフィックステートメント

第6版では、第5版のCQ40「切除不能進行肝細胞癌の二次薬物療法以降の治療に何を推奨するか？」を二次薬物療法と三次以降の薬物療法に分割し検討した。2020年2月1日から2024年8月30日に発表された論文について設定した検索式を用いて17篇が抽出された。一次選択にて8篇を選択し、二次選択にて3篇を採用し、ハンドサーチにて2篇を追加し、最終的に計5篇を採用した。三次治療についての報告は限られているためretrospective研究も採用としたが二次選択の際、三次以降の症例が20例に満たない研究は評価が困難と考え不採用とした。

三次治療におけるカボザンチニブの効果として、国際共同第III相試験（CELESTIAL試験）におけるサブグループ解析の結果が示されている。全生存期間（OS）は中央値8.6か月、HR 0.90（0.63-1.29）と差はなく、無増悪生存期間（PFS）は中央値3.7か月、HR 0.58（0.41-0.83）とプラセボと比較し有意に延長していた¹。三次治療についてのカボザンチニブの有用性についての報告は他にもあるが、いずれも比較対象試験ではなく、安全性についての言及に留まっている^{2,3}。

三次治療におけるレンバチニブの効果として、ソラフェニブおよびレゴラフェニブ後のレンバチニブ治療は非レンバチニブ治療と比較し、PFSは有意差が無かったがOSが良好であったHR 0.355（0.174-0.725）とするretrospective研究がある⁴。

また、本邦では承認されていないがアパチニブとプラセボを比較する第III相試験におけるサブグループ解析では、三次治療におけるApatinibの効果が検討されているが、OSはHR 0.879（0.508-1.520）とプラセボと比較して差がなかった⁵。三次以降の治療に関する大規模なRCTの報告はなく、また現在の一般的治療シーケンスにおける三次治療に関するエビデンスもない。

■解説

3次治療の効果について言及した論文は極めて少なく、現在の標準治療後の報告は皆無であり、現段階で推奨できる治療法はない。

1次2次治療が無効あるいは不耐の場合には、3次治療が考慮される。選択薬剤としては、1次2次治療で用いた薬剤を除いた中で、奏効率がよく合併症が少ない治療、あるいは既使

用の薬剤と標的分子の異なる治療を選択することが合理的であると考えられる。ただし、その薬剤選択が有効かどうかについては不明であり、今後の検証が必要である。また腫瘍を取り巻く環境は用いた薬剤により時々刻々と変化するため、過去に用いた薬剤でも 3 次治療以降では効果を発揮する可能性があり、今後の検討時には考慮する必要がある。

■参考文献

- 1) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54-63. PMID: 29972759
- 2) Chan SL, Ryoo BY, Mo F, et al. Multicentre phase II trial of cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma after immune checkpoint inhibitor treatment. *J Hepatol* 2024; 81: 258-64. PMID: 38570034
- 3) Tomonari T, Tani J, Ogawa C, et al. Multicenter retrospective study of initial treatment outcome and feasibility of initiating dose reduction of cabozantinib in unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2023; 53: 172-8. PMID: 36214071
- 4) Hiraoka A, Kumada T, Hatanaka T, et al. Therapeutic efficacy of lenvatinib as third-line treatment after regorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma progression. *Hepatol Res* 2021; 51: 880-9. PMID: 33837620
- 5) Qin S, Li Q, Gu S, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 559-68. PMID: 33971141

CQ7-5 (FRQ) 切除不能進行肝細胞癌に対して、がん遺伝子パネル検査は有用か？

■背景

がん遺伝子パネル検査は標準治療がない固形がん、または局所進行もしくは転移があり、標準治療が終了した、または終了が見込まれる固形がんの症例に保険適用となっている。切除不能進行肝細胞癌に対して、がん遺伝子パネル検査が有用か検討する。

■サイエンティフィックステートメント

本 CQ は第 5 版で新設された FRQ であり、2014 年 1 月 1 日から 2024 年 4 月 30 日までに発表された論文について検索した。P を「薬物療法の適応となる切除不能肝細胞癌(既治療)」、I を「がん遺伝子パネル検査を行い選択した薬物療法」、C を「がん遺伝子パネル検査を行わずに選択した薬物療法」、O を「全生存期間、無増悪生存期、有害事象、QOL」として PICO を設定し検索式を作成した。検索式で 156 篇を抽出し、一次選択で 16 篇を選択した。一次選択で選択した 16 篇のうち、CTC や cfDNA を対象としたシステマティックレビューは 1 篇で^[1]、治療選択に関する研究は 3 編のみであった。二次選択では「がん遺伝子パネル検査を行わずに選択した薬物療法」を対照群とした臨床研究がなかったため、採択はなかった。

これまでに、がん遺伝子パネル検査や ctDNA による薬物療法の奏効を検討した論文は 3 篇、認めた^[2-4]。Wang らは、がん遺伝子パネル検査を施行後、複合免疫療法を行った 47 例において、腫瘍負荷変異(Tumor mutation burden, TMB) high の患者では奏効率、無増悪生存期間(PFS)が有意に高いことを報告した(TMB high vs. low: 奏効率 62.5% vs. 30.4%, $p<0.05$, PFS 8.52 か月 vs. 3.79 か月, $p<0.001$)^[2]。von Felden J らは、肝細胞癌患者 121 例に 25 種類の遺伝子変異解析を行い、PI3K/mTOR 経路に変異がある患者は、変異がない患者に比べて、分子標的治療薬(ソラフェニブ)による PFS が有意に短縮することを報告した(2.1 か月 vs. 3.7 か月, $p<0.001$)^[3]。同様の結果は Harding らも報告しているが^[5]、Wnt/ β -catenin 経路に変異がある患者で免疫療法が奏効しにくい可能性については、両研究で見解が異なっている。Sato らは、がん遺伝子パネル検査を受けた消化器癌 122 例を対象として遺伝子変異に基づいて治療選択を受けた患者を調査した結果、肝細胞癌 8 例全例で対象となる薬物療法がなく、遺伝子変異に基づいて治療が選択できなかったと報告した^[4]。

その他、肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の奏効を検証したメタアナリシスで、高 TMB 群(10 変異/Mb 超)は中程度 TMB 群(1-10 変異/Mb)よりも有意に長い 1 年生存率を示し、TMB が予後予測因子であることが示された一方で、PFS、18 か月および 2 年生存率に有意差は認めなかった^[6]。第 I b 相 GO30140 試験および第 III 相 IMbrave150 試験のアーカイブ検体を用いた遺伝子解析研究で、アテゾリズマブ・ベバシズマブ療法の奏効を比較した結果、TMB は有意な影響を与えなかったが、TERT プロモータ変異は奏効しやすく、CTNNB1 変異は奏効しにくい可能性が報告された^[7]。第 III 相ランダム化比較試験である

CheckMate040 試験のアーカイブ検体を用いた遺伝子解析研究で, *CD274* (PD-L1), *CD8A*, *LAG3*, *STAT1* を含む遺伝子シグネチャの発現量が高い患者でニボルマブ単独治療の客観的奏効率や全生存期間が有意に良好であることが報告された^[9]。そして, *cMET* 変異を有する患者でカボザンチニブが奏効したという症例報告はあるが, 臨床研究として体系的に報告されていない。

■ 解 説

これまでの報告からは, TMB や MSI-H/dMMR, *Wnt/β-catenin* 変異や *TERT* プロモータ変異による免疫療法の奏効に関して各臨床研究の結果は一貫性に欠けており, *PI3K/mTOR* 変異を有する患者で分子標的治療薬(ソラフェニブ)が奏効しにくいことが 2 つの研究で示されているのみである。再現性のある結果が得られていない一因として, 肝細胞癌の時間的・空間的不均一性が障壁となっている可能性が指摘されており, 現時点では, 切除不能進行肝細胞癌に対してがん遺伝子パネル検査の有効性を検証する十分な研究が行われているとはいえない。

がん遺伝子パネル検査を行い選択した薬物療法とがん遺伝子パネル検査を行わずに選択した薬物療法を比較した臨床研究は, 今回の検索式では抽出されなかった。肝細胞癌ではドライバー変異が薬剤標的に結び付きにくく, がん遺伝子パネル検査により治療薬が選択される頻度は 1 割未満という現状であり, 遺伝子パネル検査の有用性を示す臨床研究は計画しにくいことが一因と考えられる。

今後は, がん遺伝子パネル検査に限らず, SNP 解析, 発現解析, メチル化解析, シングルセル解析を通して薬物療法の治療効果や生命予後, 免疫関連の有害事象に寄与する遺伝子シグネチャを明らかにすることが大切である。そのうえで, 切除不能進行肝細胞癌において遺伝子解析が経済的・人的コストを上回る価値があるのかを明らかにする必要がある。

■ 参考文献

- 1) Chen VL, Xu D, Wicha MS, et al. Utility of Liquid Biopsy Analysis in Detection of Hepatocellular Carcinoma, Determination of Prognosis, and Disease Monitoring: A Systematic Review. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18: 2879-902. PMID: 32289533
- 2) Wang Y, Shang P, Xu C, et al. Novel genetic alterations in liver cancer distinguish distinct clinical outcomes and combination immunotherapy responses. Front Pharmacol 2024; 15: 1416295. PMID: 38948469
- 3) von Felden J, Craig AJ, Garcia-Lezana T, et al. Mutations in circulating tumor DNA predict primary resistance to systemic therapies in advanced hepatocellular carcinoma. Oncogene 2021; 40: 140-51. PMID: 33097857

- 4) Sato Y, Okada Y, Fujino Y, et al. Clinical Outcomes of Comprehensive Genomic Profiling Tests for Gastrointestinal Cancers: Experience from Tokushima University Hospital. *J Med Invest* 2023; 70: 154-9. PMID: 37164713
- 5) Harding JJ, Nandakumar S, Armenia J, et al. Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications of Next-Generation Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 2116-26. PMID: 30373752
- 6) Zheng J, Shao M, Yang W, et al. Benefits of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and predictive role of tumour mutation burden in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2022; 112: 109244. PMID: 36126410
- 7) Zhu AX, Abbas AR, de Galarreta MR, et al. Molecular correlates of clinical response and resistance to atezolizumab in combination with bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma. *Nat Med* 2022; 28: 1599-611. PMID: 35739268
- 8) Sangro B, Melero I, Wadhawan S, et al. Association of inflammatory biomarkers with clinical outcomes in nivolumab-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 73: 1460-9. PMID: 32710922

CQ7-6 切除不能進行肝細胞癌に対する全身薬物療法に局所療法の追加は推奨されるか？

推 奨

全身薬物療法に局所療法を追加することで治療成績が向上する可能性があるため、TACE やアブレーションの追加を考慮してもよい。

(弱い推奨, エビデンスの強さ B)

■背 景

肝細胞癌には、肝切除、アブレーション、肝動脈化学塞栓術、放射線療法や肝動注化学療法など、有効な局所療法がいくつもある。また、肝細胞癌は、肝外の転移病巣よりも肝臓内の病巣が予後を規定することが多いと言われている。したがって、切除不能進行肝細胞癌に対する全身薬物療法に、局所療法を追加して肝内病変を制御することは予後の改善に寄与する可能性がある。本 CQ では肝細胞癌の全身薬物療法に加えて、局所療法を追加することが有効であるかを検討した。

■サイエンティフィックステートメント

本 CQ は今回の改訂に際し、第 6 版で新設されたものである。「肝細胞癌」「分子標的薬」「免疫チェックポイント阻害薬」「肝切除」「エタノール注入療法、アブレーション療法」「肝動脈化学塞栓術 (TACE)」「肝動脈放射線塞栓術 (TARE)」をキーワードとして、2014 年 2 月 1 日から 2024 年 8 月 30 日に報告された論文を検索し、57 篇が抽出された。「薬物療法をコントロールとし、薬物療法への局所療法の上乗せ効果を検証した論文を採用する」という方針の下に、一次選択で 5 篇、二次選択で 1 篇¹⁾を採用した。さらにハンドサーチにて 3 篇²⁻⁴⁾追加した。

門脈腫瘍塞栓を伴う肝細胞癌 1,623 例を対象としたランダム効果ネットワークメタアナリシス¹⁾では、ソラフェニブ単独療法と比較して、ラジオ波焼灼療法とソラフェニブの併用療法が全生存期間 (OS) の延長において有意な効果を示した (HR 0.35, 95% CI 0.19–0.64)。TACE 不適の肝細胞癌 424 例を対象とした第 2 相多施設ランダム化試験²⁾で、選択的 TARE とソラフェニブの併用療法が評価されたが、ソラフェニブ単独療法と比較して OS の有意な延長は認められなかった (12.1 ケ月 vs. 11.4 ケ月, HR 1.01; 95% CI 0.81–1.25)。未治療または初回再発の肝細胞癌 338 例を対象とした第 3 相多施設ランダム化試験³⁾では、レンバチニブと TACE の併用は、レンバチニブ単独療法と比較して、OS (17.8 ケ月 vs. 11.5 ケ月, HR 0.45; 95% CI 0.33–0.61) および無増悪生存期間 (PFS: 10.6 ケ月 vs. 6.4 ケ月, HR 0.43; 95% CI 0.34–0.55) を有意に延長した。Toripalimab (抗 PD-1 抗体) 単独療法と Toripalimab とラジオ波焼灼術の併用療法を比較した第 1/2 相多施設ランダム化試験⁴⁾では、併用療法が有意に OS (18.4 ケ月 vs. 13.2 ケ月, HR 0.58; 95% CI 0.41–0.81) および PFS (7.1 ケ月 vs. 3.8 ケ月, HR 0.57; 95% CI 0.42–0.78) を延長した。

■解 説

ソラフェニブと選択的 TARE の併用療法³⁾においては延命効果が示されなかったが、ソラフェニブとラジオ波焼灼術の併用療法¹⁾、レンバチニブと TACE の併用療法³⁾や Toliparimab とラジオ波焼灼術の併用療法⁴⁾において、全身薬物療法単独と比較して全生存期間や無増悪生存期間の延長効果が示されている。局所療法を追加することで有害事象は増加するが、併用療法の忍容性があり、局所療法を追加することが治療成績の改善に寄与する可能性があると考えられた。しかし、すべて海外で行われた試験であり、国内での検証が望まれる。現在、アテゾリズマブ・ベバシズマブに TACE を併用する多施設共同国内第 III 相試験(IMPACT; jRCTs051230037)が進行中であり、日本からのエビデンスの発信が期待される。

投票結果

◎推奨文「全身薬物療法に局所療法を追加することで治療成績が向上する可能性がある中で、TACE やアブレーションの追加を考慮してもよい。」について委員による投票の結果、弱い推奨となった。

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
0% (0 名)	100% (19 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

投票総数：19 名 (COI にて棄権：8 名)

■参考文献

- 1) Lee S, Song SK, Bae B, et al. Comparing efficacies of different treatment regimens in patients with hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus using network meta-analysis. Ann Surg Treat Res 2022; 103: 280-9. PMID: 36452314
- 2) Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2019; 71: 1164-74. PMID: 31421157
- 3) Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib Combined With Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (LAUNCH). J Clin Oncol 2023; 41: 117-27. PMID: 35921605
- 4) Zhou C, Li Y, Li J, et al. A Phase 1/2 Multicenter Randomized Trial of Local Ablation plus Toripalimab versus Toripalimab Alone for Previously Treated Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res 2023; 29: 2816-25. PMID: 37223896

- 5) Kodama Y, Ueshima K, Moriguchi M, et al. Protocol of the IMPACT study: randomized, multicenter, phase 3 study evaluating the efficacy of immunotherapy (Atezolizumab) plus anti-VEGF therapy (Bevacizumab) in combination with transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. BMC Cancer 2025; 25: 434. PMID: 40069616

2025.06 draft

薬物療法の費用対効果の総説

A. 題名

切除不能進行肝細胞癌に対する免疫複合療法（一次薬物療法）と医療経済評価の現状

B. 本文

切除不能進行肝細胞癌の一次薬物療法として、現在はアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法およびトレメリムマブ＋デュルバルマブ併用療法（STRIDE レジメン）が並列して推奨されており、国内外のガイドラインにおいても同様の位置付けがなされている^[1,2]。一方で、両療法の直接比較を行ったランダム化比較試験（RCT）は存在せず、現時点で臨床的有用性の優劣を明確にすることは困難である^[3]。また、両療法はいずれも非常に高額な免疫複合療法であり、臨床的評価に加えて医療経済的な視点からの検討の必要性も高まっている。

アテゾリズマブ＋ベバシズマブ療法は、免疫チェックポイント阻害薬と血管新生阻害薬の併用療法であり、IMbrave150 試験においてソラフェニブと比較して有意な全生存期間および無増悪生存期間の有意な延長が報告されている^[4]。一方、トレメリムマブ＋デュルバルマブ療法は、免疫チェックポイント阻害薬 2 剤の併用であり、HIMALAYA 試験においてソラフェニブに対して良好な全生存期間が示され、特に 3 年以上の長期生存率の改善が報告されている^[5,6]。両療法の直接比較は存在しないものの、共通の対照薬（ソラフェニブ）を用いた RCT 結果を参照すると、全生存期間や無増悪生存期間のハザード比、奏効割合について、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ療法のほうが良好であった^[4-6]。一方で副作用のプロファイルは異なり、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ療法では出血関連有害事象、蛋白尿、高血圧などが多く報告されているのに対し、トレメリムマブ＋デュルバルマブ療法では免疫関連の有害事象やステロイド治療の頻度が高い。特に出血リスクや蛋白尿を有する患者に対しては、血管新生阻害作用を持たないトレメリムマブ＋デュルバルマブ療法が選択されやすい。このように両療法は臨床的に一長一短であり、患者背景に応じた適応判断が求められるが、治療選択における明確な指針の合意形成には至っていない。

さらに、両療法はいずれも高額な免疫複合療法であり、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ療法は月額約 100 万円、トレメリムマブ＋デュルバルマブ療法は初月約 300 万円で以降は月額約 90 万円とされる。高額療養費制度等により患者の自己負担は一定程度抑えられるものの、公的保険財政への影響は大きく、医療資源などの最適配分という観点からも費用対効果による評価が望まれている。しかし、両療法を直接比較した費用対効果に関するエビデンスは海外においても限定的であり、日本における研究報告は現時点で存在しない。中国で実施された分析期間が 10 年間の医療経済評価モデルでは、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ療法は費用（約 71,000 ドル）および効果（0.90 QALY）の両面で、トレメリムマブ＋デュルバ

ルマブ療法（約 84,000 ドル, 0.73 QALY）よりも優れると報告されている^[7]。一方で、各療法についてソラフェニブを対照とした費用対効果に関する報告は諸外国から複数発表されている。アテゾリズマブ+ベバシズマブ療法に関しては、これまでに行われた複数の研究で一貫した結論は得られておらず、費用対効果に関する評価は分かれている。効果はソラフェニブより高いとされるものの、シンガポールやフランスの研究では費用対効果が良好と評価される一方で^[8-10]、中国やアメリカの研究では治療費用の高さから費用対効果が低いと報告されている^[11-13]。トレメリムマブ+デュルバルマブ療法については、アメリカの研究によるとソラフェニブと比較した増分費用効果比（ICER）が 97,995.51 ドル/QALY と試算され、費用対効果に優れると評価されている（基準：ICER が 15 万ドル/QALY 未満）^[14]。

こうした中、新規医療技術や医薬品に関する費用対効果を含めた総合的な評価を行うイギリスの NICE（国立医療技術評価機構）は、2020 年にアテゾリズマブ+ベバシズマブ療法について、ソラフェニブおよびレンバチニブに対して治療効果および費用対効果に優れる（基準：ICER が 5 万ポンド/QALY 未満）と評価し、公的医療保障制度である NHS（国民保健サービス）での使用を推奨した^[15]。一方、トレメリムマブ+デュルバルマブ療法については、現在も評価が継続中であり、アテゾリズマブ+ベバシズマブ療法との治療効果および費用対効果の検証が進められているが、2025 年 5 月時点では正式承認に至っていない^[16]。

以上から、現時点では両療法の直接比較に基づく臨床的有用性および費用対効果に関するエビデンスが不足している。また、諸外国の費用対効果の評価結果をそのまま日本に適用することは、医療制度や診療報酬体系の違いから適切ではないと考えられる。今後は、日本の実臨床データおよび診療報酬制度に即した費用対効果の分析と議論が求められる。

C. 文献

- 1) 日本肝臓学会. 肝臓診療ガイドライン 2021 年版 (2023 年 5 月 30 日改訂), https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/medical/ (2025 年 4 月 15 日アクセス)
- 2) Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol 2022; 76: 681-93. PMID: 34801630
- 3) 池田 公史, 澁木 太郎, 平 知尚, ら. 肝細胞癌の薬物療法 Update. 肝臓 2023; 6: 540-9.
- 4) 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
- 5) Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med Evidence 2022; 1: EVIDoa2100070. PMID: 38319892

- 6) Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. HIMALAYA investigators. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2024; 35: 448-57. PMID: 38382875
- 7) Wen F, Huang P, Wu Q, et al. Promising first-line immuno-combination therapies for unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis. *Cancer Med* 2024; 13: e70094. PMID: 39149756
- 8) Tseng CY, Tsai YW, Shiu MN. Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in first line treatment for Chinese subpopulation with unresectable hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2023; 13: 1264417. PMID: 38023232
- 9) Gaugain L, Cawston H, Dubois de Gennes C, et al. Cost-utility analysis of atezolizumab with bevacizumab in untreated unresectable or advanced hepatocellular carcinoma in France. *PLoS One* 2023; 18: e0280442. PMID: 36652428
- 10) Wen F, Zheng H, Zhang P, et al. Atezolizumab and bevacizumab combination compared with sorafenib as the first-line systemic treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in China and the United states. *Liver Int* 2021; 41: 1097-104. PMID: 33556230
- 11) Zhang X, Wang J, Shi J, et al. Cost-effectiveness of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sorafenib for Patients With Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e214846. PMID: 33825837
- 12) Su D, Wu B, Shi L. Cost-effectiveness of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e210037. PMID: 33625508
- 13) Xiong X, Guo JJ. Cost Effectiveness of Tremelimumab Plus Durvalumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in the USA. *Pharmacoeconomics* 2025; 43: 271-82. PMID: 39546248
- 14) Cheng S, Li B, Tang L, et al. Tremelimumab plus durvalumab versus sorafenib in first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis from the US payer perspective. *BMJ Open* 2025; 15: e090992. PMID: 40306910
- 15) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma. 2020. [Accessed 2025 May 6]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta666>

- 16) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Durvalumab with tremelimumab for untreated advanced or unresectable hepatocellular carcinoma [ID2725] (In development). 2025. [Accessed 2025 May 6].
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10571>

2025.06 draft