

<特集「消化器癌内科的治療の進歩と今後の展望」>

肝臓がんの化学療法の進歩と今後の展開

森 口 理 久*

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

Development and Future Prospects of Systemic Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma

Michihisa Moriguchi

*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

2009年にSorafenibが肝細胞癌に対する全身化学療法薬として承認されて以来、多くの開発治験（一次治療・二次治療）が行われてきたが、失敗の連続であった。各試験が成功しなかった原因として、背景に肝硬変などの慢性肝疾患を有していることによる薬剤毒性、癌のheterogeneity、様々な層別化因子、症例の組み込み基準などの問題が指摘されている。そのような状況の中、2017年Sorafenib不応症例に対する二次治療としてRegorafenibの有用性が、また、2018年一次治療としてLenvatinibのSorafenibに対する非劣性が相次いで証明され、現在、3種類の分子標的薬が肝細胞癌に使用可能となっている。さらに、二次治療としてRamucirumabやCabozantinibも既に有用性が証明されており、肝細胞癌診療に本格的な分子標的薬時代が到来しつつある。一方、近年、癌治療領域で席卷している免疫チェックポイント阻害剤の開発も急ピッチで進んでおり、米国では既に臨床の場で使用が可能となるなど、肝細胞癌に対する治療はこの数年で劇的に変化していくことが予想される。本稿では、肝細胞癌に対する化学療法の現況と展望につき概説する。

キーワード：肝細胞癌，全身化学療法，分子標的薬，免疫チェックポイント阻害剤。

Abstract

Since sorafenib was approved as a systemic chemotherapeutic drug for hepatocellular carcinoma (HCC) in 2009, many development clinical studies have been conducted; however, there have been repeated failures. None of the studies were successful because of problems, namely, cancer heterogeneity, stratified factors, patient inclusion criteria and drug toxicity that may be seriously caused due to chronic liver diseases such as underlying liver cirrhosis. Meanwhile, the usefulness of regorafenib as a second line treatment for HCC refractory to sorafenib was verified in 2017, followed successively by the proof of the non-inferiority of lenvatinib against sorafenib as a first line treatment in 2018. Presently, 3 types of molecular-targeting drugs

平成30年6月27日受付 平成30年7月4日受理

*連絡先 森口理久 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
mmori@koto.kpu-m.ac.jp

can be administered for HCC. Furthermore, the usefulness of ramucirumab and cabozantinib as second line treatment has already been verified, and the era of full-blown use of molecular-targeting drugs in HCC treatment has arrived. Meanwhile, the development of immune checkpoint inhibitors that is recently dominating cancer treatments is progressing rapidly. In the US, their clinical use has already been made possible. Treatment for HCC is predicted to change drastically in a few years. In this manuscript, I present an overview of the current status and future prospects of systemic chemotherapy for HCC.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Systemic chemotherapy, Molecular targeted drug, Immune checkpoint inhibitor.

はじめに

2009年6月、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) に対し初めて延命効果を示した¹⁾²⁾ 全身化学療法薬 Sorafenib が承認されて以来、多くの薬剤が第3相試験に挑んだものの、ことごとく失敗に終わった。

しばらく Sorafenib のみの時代が続いたが、RESORCE 試験³⁾ において Regorafenib が、REFLECT 試験⁴⁾ において Lenvatinib がいずれも有用性を示し、それぞれ2017年6月、2018年3月に承認され、また、Ramucirumab⁵⁾、Cabozantinib⁶⁾ の有用性も既に示されており、HCCの診療はいよいよ本格的に分子標的薬の時代に入ったと思われる。

一方、近年、癌免疫療法として席卷している免疫チェックポイント阻害剤の開発も進んでおり、Nivolumab、Pembrolizumab の第3相試験の結果が間近に迫っている。

10年前まで有用な全身化学療法はなく、ラジオ波焼灼療法 (RFA)、エタノール注入療法、肝動脈化学塞栓術 (TACE)、肝動注化学療法 (HAIC) といった肝局所の治療法しか存在しなかった HCC の内科的治療は、この数年で多くの有用な薬剤が登場し、劇的に変化しつつある。本稿では、HCC に対する化学療法の現況と展望を概説する。

Sorafenib

Sorafenib はセリン-スレオニンキナーゼである Raf-1 と B-Raf とチロシンキナーゼレセプターである VEGFR 1,2,3, PDGFR- β を阻害し、腫瘍細胞増殖と血管新生を阻害することで腫瘍成

長を抑制する薬剤である⁷⁾⁸⁾。

切除不能、RFA 不能、TACE 不応・不能で Child-Pugh A の HCC に対し、SHARP trial¹⁾ および Asia-Pacific study²⁾ において survival benefit (Placebo に対するハザード比 (HR) [95% CI]; SHARP/Asia-Pacific: 0.69 [0.55-0.87] / 0.68 [0.50-0.93]) が示され、2009年、HCC に対してエビデンスを有する初めての全身化学療法薬剤として承認された。奏効割合は2.3%と腫瘍縮小効果は乏しいものの、病勢制御割合は43.5%、増悪までの期間を有意に延長 (Placebo に対する HR [95% CI]; 0.58 [0.45-0.87], $p < 0.001$) することが報告されている (SHARP trial)。有害事象 (AE) としては、手足症候群、下痢、倦怠感、肝関連事象などが主で、承認直後は手足症候群に難渋し中止例も多くみられたが、看護師・薬剤師も含めた多職種が連携しマネジメントすることで、現在では中止に至る症例はかなり少なくなっている。また、承認当初、肝不全による早期死亡例の報告が散見されたが、多くは肝機能不良例に使用されていたものであり、適正使用の注意喚起がされ、そのような症例はほとんどみられなくなっている。

一方、治療開始前に Sorafenib の効果を予測するバイオマーカーの検索が行われているが、これまでのところ有望なものは見出されてはいない。AE の問題、Lenvatinib が使用可能となったこと、他にも有望な薬剤が開発中であるなどの点からも、更なる検討が望まれる。

TACE 不応の概念

SHARP trial のサブ解析⁹⁾ では、Placebo に対する Sorafenib の HR は BCLC-B¹⁰⁾ において最も

良好であり、TACEの対象となるBCLC-Bに対してもSorafenibの効果が期待できる結果であった。Sorafenib登場以前、肝内の再発・残存に対してTACEが漫然と繰り返されていたが、TACEの効果が乏しい場合、Sorafenibへの切り替えが考慮されるようになり、Sorafenibの登場は、“TACE不応”という概念を臨床の場にもたらし

た。

- 本邦ではコンセンサスとして、
- ・治療標的病変が50%以上残存するあるいは腫瘍個数の増加が2回続く（抗がん剤の変更や栄養血管の再考を含む）
 - ・TACE後一過性に腫瘍マーカーが低下しても直ちに増加し続ける
 - ・脈管浸潤の出現
 - ・肝外転移の出現

に該当する場合を“TACE不応”とする定義¹¹⁾が提唱された。小笠原¹²⁾、有住¹³⁾はこの定義を満たす症例でTACEを継続した群と

Sorafenibに移行した群を後方視的に比較し、Sorafenib移行群で有意に生存期間が長かったと報告しており、また、初回TACE施行時からデータを前向きに集積していくOPTIMIS試験¹⁴⁾においても、propensity score matchingの結果、TACE不応の基準（*本試験の基準）を満たす症例は、TACEを継続した群に比べSorafenibに移行した群で予後が良い傾向にあったと報告されている。したがって、HCC治療の成績向上のためには、TACEからSorafenibに移行すべき至適タイミングを見出すことが重要と思われる。

Sorafenibを用いた治療開発

Sorafenibは主にBCLC-CのHCCに有用性を示し承認されたが、BCLC-B、根治的治療が主体のBCLC-0, Aに対しても応用が試みられている。これまで行われてきた代表的な治験・臨床試験を表1Aに示す。根治治療後の補助化学療法としての有用性を検証するSTORM試験¹⁵⁾は主要評

表1 肝細胞癌の第3相試験

- A) Sorafenib単独・併用試験
B) 一次治療および二次治療

A)		目的	デザイン	試験名	結果
		再発抑制	Sorafenib vs Placebo	STORM ¹⁵⁾	×
		TACEの効果改善	TACE + Sorafenib vs TACE	Post-TACE ¹⁶⁾	×
			TACE + Sorafenib vs TACE	TACE-2 ¹⁷⁾	×
			TACE + Sorafenib vs TACE	TACTICS (P2) ¹⁸⁾	on going (PFS : met)
		肝動注化学療法のSorafenibに対する上乗せ効果	Sorafenib + LFP vs Sorafenib	SILIUS ¹⁹⁾	×

B)		試験名	デザイン	全生存期間(カ月) ; HR; 95%CI	結果
First-line					
Brivanib	BRISK-FL ²⁰⁾	Brivanib vs Sorafenib		9.5 vs 9.9; HR,1.06; 95%CI,0.93-1.22; p=0.373	×
Linifanib	LIGHT ²¹⁾	Linifanib vs Sorafenib		9.1 vs 9.8; HR,1.05; 95%CI,0.90-1.22; p,NS	×
Sunitinib	SUN1170 ²²⁾	Sunitinib vs Sorafenib		7.9 vs 10.2; HR,1.30; 95%CI,1.13-1.50; p=0.0019*	×
Erlotinib	SEARCH ²³⁾	Erlotinib + Sorafenib vs Placebo + Sorafenib		9.5 vs 8.5; HR,0.92; 95%CI,0.78-1.1; p=0.2	×
Lenvatinib	REFLECT ⁹⁾	Lenvatinib vs Sorafenib		13.6 vs 12.3; HR, 0.92; 95%CI, 0.79-1.06*	○
Nivolumab	CheckMate459	Nivolumab vs Sorafenib		OS	on going
Second-line					
Brivanib	BRISK-PS ²⁴⁾	Brivanib vs Placebo		9.4 vs 8.2; HR,0.89; 95%CI,0.69-1.15; p=0.331	×
Evelorimus	EVOLVE-1 ²⁵⁾	Evelorimus vs Placebo		7.6 vs 7.3; HR,1.05; 95%CI,0.86-1.27; p=0.68	×
Cabozantinib	CELESTIAL ⁶⁾	Cabozantinib vs Placebo		10.2 vs 8.0; HR, 0.76; 95%CI, 0.63-0.92; p=0.0049*	○
Ramucirumab	REACH-II ⁵⁾	Ramucirumab vs Placebo		8.5 vs 7.3; HR, 0.710; 95%CI, 0.531-0.949; p=0.0199	○
Tivantinib	JET-HCC ²⁶⁾	Tivantinib vs Placebo		(PFS) 2.8 vs 2.3; HR, 0.72; 95%CI, 0.51-1.02; p=0.065	×
Regorafenib	RESORCE ³⁾	Regorafenib vs Placebo		10.7 vs 7.8; HR,0.63; 95%CI, 0.50-0.79; p<0.0001*	○
TS-1	S-CUBE ²⁷⁾	TS-1 vs Placebo		11.25 vs 11.33; HR,0.86; 95%CI, 0.67-1.10; p=0.220	×
Pembrolizumab	KEYNOTE240	Pembrolizumab vs Placebo		OS	on going

価項目を達成することができなかった。BCLC-Bを対象としたTACEとの併用試験については、Post TACE試験¹⁶⁾、TACE2試験¹⁷⁾ともnegativeな結果に終わっているが、TACETICS試験¹⁸⁾において、無増悪生存期間はTACE単独vs TACE + Sorafenib; 25.2 vs 13.5か月 (HR [95% CI]; 0.59 [0.41-0.87], p=0.006)と良好な成績が示されており、全生存期間に関する最終成績が待たれる。一方、主にBCLC-Cを対象にリザーバー留置下HAICを併用するSILIUS試験¹⁹⁾が行われたが、主要評価項目を達成することはできなかった。しかしながら、サブ解析において、門脈本幹まで達する腫瘍栓合併例 (Vp4) でHAICの有用性が示唆され、Vp4については、Sorafenib単独の成績は満足できるものではなく、Lenvatinib (後述)も適応外であり、引き続き、HAICがHCC診療において一定の役割を担う可能性も考えられる。

新規薬剤の開発

Sorafenib登場後、一次治療および二次治療の開発が活発化し、表1Bの如く、多くの薬剤が第3相試験に臨んだが、ほとんどの試験が主要評価項目を達成できず、長らくSorafenibのみの時代が続いた。多くの試験が失敗した原因として、背景に肝硬変などの慢性肝疾患を有していること、癌のheterogeneity、層別化因子、症例の組み込み基準などの問題が指摘されている。

このような中、2017年にRegorafenib、2018年にLenvatinibがpositiveな結果となり、現在HCCに使用可能な薬剤は3剤となっている。Regorafenib、Lenvatinibの試験が成功した要因については各項で述べる。また、分子標的薬CabozantinibおよびRamucirumabもSorafenib後の二次治療として主要評価項目を達成し、今後の承認が待たれる。Ramucirumabは、対象をAFP \geq 400 ng/mlにenrichしたREACH2試験⁵⁾においてpositiveな結果となっている。

一方、免疫チェックポイント阻害剤の開発も進行中で、Nivolumab、Pembrolizumabの第3相試験は既に症例集積が終了していて、結果の公表が待たれる。

Regorafenib

Sorafenib不応HCCを対象に行われたRESORCE試験³⁾において、Regorafenibの奏効割合/病勢制御割合は11/65% (placeboに比し有意に改善)、増悪までの期間は3.2カ月 (placeboに対するHR [95% CI]; 0.44 [0.36-0.55], p<0.0001)と有用性が示され、survival benefit (placeboに対するHR [95% CI]; 0.63 [0.5-0.79], p<0.0001)が明らかとなった。

RESORCE試験が成功した秘訣は症例の適格基準がポイントであったと考えられる。本試験においては、これまでに施行された他の第3相試験とは異なり、Sorafenibに忍容性 (治療中止前28日間のうち20日間以上400mg/日以上内服可能)があり、画像上病勢進行と判定された症例のみを登録可能とし、また、脈管浸潤と肝外転移を別々の層別化因子としていた。

Regorafenibの構造式はSorafenibにフッ素が付いているだけであるが、強い血管阻害作用やキナーゼ阻害作用を有し、HCCに対し強い抗癌作用を示すと考えられている²⁸⁾²⁹⁾。一方、類似するAEはSorafenibよりも重度に生じる可能性が示唆される。RESORCE試験においてSorafenib不耐例を除外とした理由はこの点にあり、実臨床においてRegorafenibを導入する際には、RESORCE試験の適格基準を遵守することが大切である。

RESORCE試験において高頻度に見られたAEとして、手足症候群、下痢、倦怠感、高血圧、食欲不振、肝機能障害などが報告され、特に注意を要するものとして、肝関連AEがあげられる。HCC症例においては、既にRegorafenibが先行承認されている結腸/直腸癌・消化管間質腫瘍の統合解析の成績と比べ、肝関連AEは高頻度・重度であったと報告されている³⁰⁾。

RESORCE試験の追加解析から、Regorafenib群におけるSorafenib治療開始からの生存期間中央値 (MST) は26カ月と良好な成績が示されている³¹⁾。BCLC-Bを対象としたBrivanibの第3相試験 (BRISK-TA) 試験¹⁾におけるplacebo群のMSTが26カ月とほぼ同等で、より進行期を対象

とした Sorafenib-Regorafenib Sequential 治療の成績が非常に良好であることが窺える。したがって、HCC の診療において、Sorafenib-Regorafenib Sequential 治療は重要な治療戦略の1つであると考えられる。

しかしながら、実臨床では、Child-Pugh A, PS0,1 で Sorafenib 治療を開始した症例のうち、最終的に 30-35% 程度しか Regorafenib の候補とならず、Child-Pugh 6 点や PS1 で Sorafenib を導入された症例や、Sorafenib 導入時に肉眼的脈管浸潤を合併している症例は Regorafenib 導入候補になりにくいと報告されている^{32),33)}。したがって、Regorafenib の導入を視野に入れる場合、Sorafenib 治療時のマネジメントのみならず、Sorafenib 導入前にも着目して、肝機能や全身状態を維持しつつ、診療を進めていくことが重要と思われる。

Lenvatinib

Lenvatinib は VEGF1-3, FGFR1-4, KIT, RET など を 阻 害 する チロシンキナーゼ阻害剤である³⁴⁾。REFLECT 試験にて Lenvatinib の Sorafenib に対する非劣性が示され、HCC に対して 2018 年 3 月 保険承認となっている。全生存期間は Sorafenib と同等 (Lenvatinib vs Sorafenib; 13.6 vs 12.3 か月) で、mRECIST による抗腫瘍効果については、奏効割合 / 病勢制御割合 / 増悪までの期間 (Lenvatinib vs Sorafenib) : 40.6 vs 12.4 % (HR [95% CI]; 5.01 [3.59-7.01], $p < 0.0001$) / 73.8 vs 58.4 % / 7.4 vs 3.7 か月 (HR [95% CI]; 0.60 [0.51-0.71], $p < 0.0001$) と Lenvatinib が有意に良好であった。Lenvatinib がもたらす高い奏効割合は、Sorafenib では困難であった切除などへの conversion という治療戦略をも期待させる。また、優越性は検証できなかったものの、割付時の背景因子でインバランスが生じていた AFP 値にて調整し解析すると (予めプロトコルで規定)、Lenvatinib は Sorafenib に比し有意に生存期間が良好であったことも示されており、実臨床において、Lenvatinib に対する期待は大きくなるものと予想される。本試験が成功した秘訣として、Lenvatinib の抗腫瘍効果以外に、体重別用量設

定 (内服分子標的治療薬試験で初)、極端に予後が悪く薬効を引き出すことが困難な腫瘍状況 (Vp4, 肝に占める腫瘍占拠率 $\geq 50\%$, 胆管浸潤) を除外した点が挙げられ、実臨床においても、これらの点を遵守することが重要と思われる。AE については、手足症候群や下痢は Sorafenib で多く、血圧上昇やタンパク尿、甲状腺機能低下は Lenvatinib で多くみられており、頻度・特徴を理解してマネジメントすることが重要である。尿タンパクについては、定性 2~3+ 以上では定量化することが望ましく、尿タンパク/CRE 比を測定することで 1 日尿タンパクを推定し³⁵⁾、3.5g/日を超える場合には、休薬が推奨されている。また、肝関連 AE としては、Lenvatinib で肝性脳症の頻度が高い傾向にあり、血清 NH₃ 値のフォローを頻回に行うなど、より注意深い診療を心掛けるべきである。今後、実臨床における Lenvatinib の成績が報告され、問題点や課題が明らかになってくるものと思われる。

一方、Lenvatinib は Sorafenib に比し血管新生因子の阻害作用が強く³⁶⁾、TACE 後の再発に寄与する血管新生因子の作用を強力に抑制することも期待できる。第 3 相試験において、Sorafenib と TACE の併用の有用性は示されていないが、今後、TACE と Lenvatinib の併用による成績向上も期待される。

TACE 不応の見極め ～肝機能温存と分子標的薬導入

HCC の臨床経過中、多くの症例で TACE が行われるが、TACE は肝予備能を低下させることが明らかになっている³⁷⁾。現在使用可能な分子標的薬は Child-Pugh A のみに推奨されており、有用な分子標的薬を使い切るためには、TACE 不応を見極め、効果の期待できない TACE を回避し、肝機能を温存しつつ分子標的薬に移行することが重要と考えられる。Sorafenib の出現により TACE 不応の概念がもたらされたが、分子標的薬の進歩によりこの概念はさらに重要となってきている。2017 年版肝臓診療ガイドライン³⁸⁾ では、前述のコンセンサスを基に、

- ・2回のTACEを行っても標的病変の効果が不十分か、新たな肝内病変の出現
- ・脈管侵襲、肝外転移の出現
- ・腫瘍マーカーの持続的上昇

のいずれかを満たしたものを“TACE不応”とみなしてよいとしているが、肝内病変のみで不応と判断するには、原則2回のTACE施行が必要となる。しかしながら、実臨床においては、1回のTACE施行後、TACEによる制御は明らかに困難と考えられる状況にしばしば遭遇する。我々は、TACE後の効果判定で治療結節が50%以上残存しかつ治療前に比し病変数が増える場合には、次TACE施行後にTACE不応と判定される可能性が極めて高いことを見出し、定義よりも1回前にTACE不応を見極める方法を提唱している³⁹⁾。肝機能を温存しつつ分子標的薬を導入するためにも、今後、本法の前向き試験による検証が望まれる。

一方、BCLC-Bは非常にヘテロな集団であり、腫瘍因子が[§]up-to-seven criteria⁴⁰⁾ inかoutでB1、

B2と分類する亜分類 (Kinki criteria)⁴¹⁾ が提唱されている。B1に比しB2はTACE不応になりやすく肝機能も低下しやすいと報告されており⁴²⁾、今後、亜分類を意識した治療戦略が重要になってくると思われる。さらに、巨大結節で両葉に多発する腫瘍は、TACEの効果は期待し難く、TACEは行わず最初から分子標的薬を導入するという戦略も提唱されてきている。

免疫チェックポイント阻害剤

HCCにおいては、PD-L1と腫瘍悪性度の関連や術後再発との相関に関する報告⁴³⁾があり、免疫治療の可能性が期待されている。米国では既にHCCに対し抗PD-1抗体 (Nivolumab) が承認されており、本邦でも、表2Aの如く、各種第3相試験が行われている。特に、CheckMate459は、HCCに対する一次治療としてSorafenibとNivolumabを比較するものであり、結果により標準治療が置き換わる可能性を秘めている。前相のCheckMate040では、Sorafenib治療歴のな

表2 肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の第3相試験

- A) 単剤および免疫チェックポイント阻害剤併用
B) 免疫チェックポイント阻害剤と分子標的薬併用

A)	第3相試験	試験	デザイン	主要評価項目	状況
First-line					
	Nivolumab (抗PD-1抗体)	CheckMate459	Nivolumab vs Sorafenib	OS	on going
	BGB-A317 (抗PD-1抗体)	NCT03412773	BGB-A317 vs Sorafenib	OS	on going
	Durvalumab (抗PD-L1抗体), Tremelimumab (抗CTLA-4抗体)	HIMALAYA	Durvalumab + Tremelimumab vs Durvalumab vs Sorafenib	OS	on going
Second-line					
	Pembrolizumab (抗PD-1抗体)	KEYNOTE240	Pembrolizumab vs Placebo	OS	on going
B)	相	標的	併用療法	Trial No	
	1	PD-1 + multikinase	Pembrolizumab + Lenvatinib	NCT03006926	
	1	PD-1 + multikinase	Nivolumab + Lenvatinib	NCT03418922	
	1-2	PD-1 + c-Met	PDR001 + Capmatinib	NCT02795429	
	1	PD-1 + multikinase	Pembrolizumab + Regorafenib	NCT03347292	
	3	PD-L1 + VEGF	Atezolizumab + Bevacizumab	NCT03434379	
	1	PD-L1 + VEGFR-2	Durvalumab + Ramucirumab	NCT02572687	
	2	PD-1 + CTLA-4	Nivolumab + Ipilimumab	NCT03222076	
	1-2	PD-1 + CTLA-4 + Met/VEGFR-2	Nivolumab + Ipilimumab + Cabozantinib	NCT01658878	

い対象の奏効割合は20%，MSTは28.6カ月と良好な成績が報告されている⁴⁴⁾。Sorafenib治療後の二次治療としてPembrolizumabの有用性を検証する第3相試験（KEYNOTE040）も既に登録は終了しており，結果が待たれる。

また，免疫チェックポイント阻害剤同士を併用する治療開発も進んでいる。Sorafenibを対照にDurvalmab（抗PD-L1抗体）+Tremelimumab（抗CTLA-4抗体）を試験治療とした1200例規模の第3相試験（HIMALAYA）や，Nivolumab+Ipilimumab（抗CTLA-4抗体）の第2相試験も進行中である。

さらに，免疫チェックポイント阻害剤と分子標的薬との併用療法の開発も活発になっている（表2B）。2018年ASCOでPembrolizumabとLenvatinibの併用療法（第1b相）の結果が報告

されたが，奏効割合42.3%，無増悪生存期間中央値は9.69か月と期待のもてる結果である⁴⁵⁾。AtezolimumabとBevacizumabの併用も有望であり，2018年ASCOでは第1b相試験の結果が報告され，奏効割合65%と良好な成績となっている。現在第3相試験まで進行しており，結果の公表が待たれる。Lenvatinibのような高い奏効割合の分子標的薬と長期間持続する効果（durable response）を有する免疫チェックポイント阻害剤の併用療法は，HCCの診療に真の治療＝real cureをもたらす可能性を秘めた治療法として期待されている⁴⁶⁾。

今後の展望

現在使用可能な分子標的薬はSorafenib, Regorafenib, Lenvatinibで，Sorafenib,

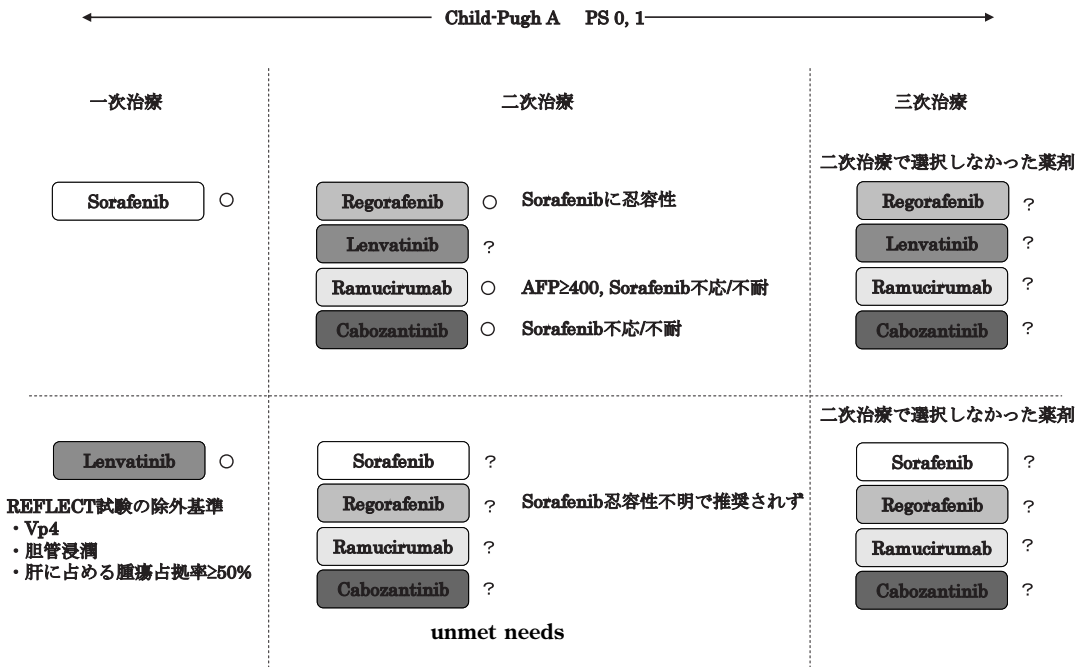


図1 肝細胞癌に対する分子標的薬の治療戦略

- ；エビデンスあり ?；安全性・有用性不明
- ・Lenvatinib；原則，REFLECT試験の除外基準に抵触しないことが条件
- ・Cabozantinib, Ramucirumab；一次治療Sorafenibの二次治療としてエビデンスあり
- ・全ての薬剤で三次治療としてのエビデンス無し
- ・一次治療Sorafenibに忍容性があり増悪中止の場合であっても，三次治療としてのRegorafenibの安全性・有用性は不明

Lenvatinibは一次治療として、RegorafenibはSorafenib不応後の二次治療としてエビデンスを有している。

エビデンスに基づいて診療を行うことが大切であるが、実臨床において、3剤の使用法は様々存在し、これら3剤をどのように使いこなすか、どのような順に使用するか、いかに全てを使い切るかを明らかにしていくことが重要な課題である。どの段階でどの薬剤を使用するかに関わらず、薬剤導入はChild-Pugh Aであることが原則であり、肝予備能を温存しつつ診療を進めることが大切である。

図1は、ともに二次治療として有用性を示したRamucirumab, Cabozantinibが承認された場合の分子標的治療の戦略を示す。安全かつ有用な治療を行うためにも、まずはエビデンスに基づいて各種薬剤を使用することが重要で、導入に関しては、開発経緯を鑑み、適格基準(RESORCE試験やREFLECT試験の登録基準など)を遵守することが大切である。しなしながら、

一方、現時点ではデータは存在しないものの、これらの薬剤には様々な使用順も想定され、今後、症例を積み重ね、最適・最良な治療戦略を見出していくことが望まれる。特に、一次治療としてLenvatinibが使用されることも多く、Lenvatinib後のデータに基づいた二次治療の戦略を構築することは急務(unmet needs)と思われる。

一方、Nivolumab, Pembrolizumab第3相試験の結果の公表が間近に迫っており、結果次第では、一次治療および二次治療で免疫チェックポイント阻害剤の選択が可能となり、HCCの治療戦略は激変する可能性もある。最新の情報をキャッチアップしつつ、エビデンスおよびこれまで培った経験をもとに、患者さんに最適・最良の医療を届けることが、われわれ臨床医の使命である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
- 2) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. 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.
- 3) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators. 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.
- 4) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-1173.
- 5) Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Assenat E, Brandi G, Lim Y, Pracht M, Rau K-M, Merle P, Motomura K, Ohno, I, Daniele B, Shin DB, Gerken G, Abada PB, Hsu Y, Kudo M, for the REACH-2 study investigators. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP)

- following first-line sorafenib. *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl; abstr 4003).
- 6) Ghassan K, Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, Anthony B, Khoueiry EI, Rimassa L, Ryoo B-Y, Cicin I, Merle P, Chen YH, Park J-W, Blanc J-F, Bolondi L, Klumpen H-J, Chen SL, Dadduzio V, Hessel C, Hagey AB, Scheab G, Kelley RK on behalf of the CELESTIAL investigators. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl 4S).
 - 7) Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail PA. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099-7109.
 - 8) Chang YS, Adnane J, Trail PA, Levy J, Henderson A, Xue D, Bortolon E, Ichetovkin M, Chen C, McNabola A, Wilkie D, Carter CA, Taylor IC, Lynch M, Wilhelm S. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 561-574.
 - 9) Raoul JL, Bruix J, Greten TF, Sherman M, Mazzaferro V, Hilgard P, Scherubl H, Scheulen ME, Germanidis G, Dominguez S, Ricci S, Nadel A, Moscovici M, Voliotis D, Llovet JM. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial sub-analyses. *J Hepatol* 2012; 56: 1080-1088.
 - 10) Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022.
 - 11) Kudo M, Matsui O, Izumi N, Kadoya M, Okusaka T, Miyayama S, Yamakado K, Tsuchiya K, Ueshima K, Hiraoka A, Ikeda M, Ogasawara S, Yamashita T, Minami T; Liver Cancer Study Group of Japan. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update. *Oncology* 2014; 87 Suppl 1: 22-31.
 - 12) Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Kanogawa N, Motoyama T, Suzuki E, Tawada A, Kanai F, Yoshikawa M, Yokosuka O. Efficacy of sorafenib in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization. *Oncology* 2014; 87: 330-341.
 - 13) Arizumi T, Ueshima K, Minami T, Kono M, Chishina H, Takita M, Kitai S, Inoue T, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Sakurai T, Nishida N, Kudo M. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2015; 4: 253-262.
 - 14) Radosavljevic MP, Kudo M, Raoul JL, Lee HC, Decaens T, Heo J, Lin S-M, Shan H, Yang Y, Bayh I, Nakajima K, Cheng A-L. Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with transarterial chemoembolization (TACE): Global OPTIMIS final analysis. *J Clin Oncol* 2018 (suppl; abstr 4018).
 - 15) Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RT, Han KH, Tak WY, Lee HC, Song T, Roayaie S, Bolondi L, Lee KS, Makuuchi M, Souza F, Berre MA, Meinhardt G, Llovet JM; STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1344-1354.
 - 16) Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, Yoon JH, Hori T, Kumada H, Hayashi N, Kaneko S, Tsubouchi H, Suh DJ, Furuse J, Okusaka T, Tanaka K, Matsui O, Wada M, Yamaguchi I, Ohya T, Meinhardt G, Okita K. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2117-2127.
 - 17) Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, Stubbs C, Stocken DD, Wall L, Watkinson A, Hacking N, Evans TRJ, Collins P, Hubner RA, Cunningham D, Primrose JN, Johnson PJ, Palmer DH. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 565-575.
 - 18) Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Yasui K, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, Kokudo N, Okita K, Arai Y. Randomized, open label, multicenter, phase II trial comparing transarterial chemoembolization (TACE)

- plus sorafenib with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): TACTICS trial. *Journal of Clinical Oncology* 36, 2018 (suppl; abstr206).
- 19) Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, Ogasawara S, Obi S, Izumi N, Aikata H, Nagano H, Hatano E, Sasaki Y, Hino K, Kumada T, Yamamoto K, Imai Y, Iwadou S, Ogawa C, Okusaka T, Kanai F, Akazawa K, Yoshimura K, Johnson P, Arai Y; SILIUS study group. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 424-432.
 - 20) Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, Hsu CH, Hu TH, Heo J, Xu J, Lu L, Chao Y, Boucher E, Han KH, Paik SW, Robles-Aviña J, Kudo M, Yan L, Sobhonslidsuk A, Komov D, Decaens T, Tak WY, Jeng LB, Liu D, Ezzeddine R, Walters I, Cheng 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: 3517-3524.
 - 21) Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, Kudo M, Kang YK, Chen PJ, Toh HC, Gorbunova V, Eskens FA, Qian J, McKee MD, Ricker JL, Carlson DM, El-Nowiem S. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 172-179.
 - 22) Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, Chung HC, Song X, Xu J, Poggi G, Omata M, Pitman Lowenthal S, Lanzalone S, Yang L, Lechuga MJ, Raymond E. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067-4075.
 - 23) Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, Bruix J, Qin S, Thuluvath PJ, Llovet JM, Leberre MA, Jensen M, Meinhardt G, Kang YK. 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: 559-566.
 - 24) Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, Kang YK, Assenat E, Lim HY, Boige V, Mathurin P, Fartoux L, Lin DY, Bruix J, Poon RT, Sherman M, Blanc JF, Finn RS, Tak WY, Chao Y, Ezzeddine R, Liu D, Walters I, Park JW. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509-3516.
 - 25) Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Sellami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 57-67.
 - 26) Kobayashi S, Ueshima K, Moriguchi M, Takayama T, Izumi N, Yoshiji H, Hino K, Oikawa T, Chiba T, Motomura K, Kato J, Yasuchika K, Ido A, Kinoshita J, Sato T, Ikeda M, Okusaka T, Kudo M, Tamura K, Furuse J. JET-HCC: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of tivantinib as a second-line therapy in patients with c-Met high hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*, 2017; 28 (suppl 5, 6190).
 - 27) Kudo M, Moriguchi M, Numata K, Hidaka H, Tanaka H, Ikeda M, Kawazoe S, Ohkawa S, Sato Y, Kaneko S, Furuse J, Takeuchi M, Fang X, Date Y, Takeuchi M, Okusaka T. S-1 versus placebo in patients with sorafenib-refractory advanced hepatocellular carcinoma (S-CUBE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 407-417.
 - 28) Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, Zhang X, Vincent P, McHugh M, Cao Y, Shujath J, Gawlak S, Eveleigh D, Rowley B, Liu L, Adnane L, Lynch M, Auclair D, Taylor I, Gedrich R, Voznesensky A, Riedl B, Post LE, Bollag G, Trail PA. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099-7109.
 - 29) Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schutz G, Thierauch KH, Zopf D. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011; 129: 245-255.
 - 30) Han G, Meinhardt G, Schlieff S, Buskies SF, Rutstein M, Wuchter-Czerwony CW. INTEGRATED SAFETY ANALYSIS FROM FOUR PHASE 3 TRIALS OF REGORAFENIB (REG). *ILCA2017 P-008*.
 - 31) Finn RS, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Gerolami R, Caparello C, Cabrera R, Chang C, Sun W, LeBerre MA,

- Baumhauer A, Meinhardt G, Bruix J. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol* 2018 in press.
- 32) Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Suzuki E, Maeda T, Yokoyama M, Wakamatsu T, Inoue M, Saito T, Kobayashi K, Kiyono S, Nakamura M, Nakamoto S, Yasui S, Tawada A, Arai M, Kanda T, Maruyama H, Yokosuka O, Kato N. Characteristics of patients with sorafenib-treated advanced hepatocellular carcinoma eligible for second-line treatment. *Invest New Drugs* 2018; 36: 332-339.
- 33) Uchikawa S, Kawaoka T, Aikata H, Kodama K, Nishida Y, Inagaki Y, Hatooka M, Morio K, Nakahara T, Murakami E, Hiramatsu A, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Chayama K. Clinical outcomes of sorafenib treatment failure for advanced hepatocellular carcinoma and candidates for regorafenib treatment in real-world practice. *Hepatol Res* 2018 in press.
- 34) Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, Miyazaki K, Nakamura K, Tohyama O, Semba T, Yamaguchi A, Hoshi SS, Mimura F, Haneda T, Fukuda Y, Kamata JI, Takahashi K, Matsukura M, Wakabayashi T, Asada M, Nomoto KI, Watanabe T, Dezso Z, Yoshimatsu K, Funahashi Y, Tsuruoka A. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014; 6: 18.
- 35) Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*. 1983; 309: 1543-1546.
- 36) Tohyama O, Matsui J, Kodama K, Hata-Sugi N, Kimura T, Okamoto K, Minoshima Y, Iwata M, Funahashi Y. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014; 2014: 638747.
- 37) Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, Tajiri K, Toyoda H, Tada T, Ochi H, Joko K, Shimada N, Deguchi A, Ishikawa T, Imai M, Tsuji K, Michitaka K; Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics). Hepatic Function during Repeated TACE Procedures and Prognosis after Introducing Sorafenib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Multicenter Analysis. *Dig Dis* 2017; 35: 602-610.
- 38) 日本肝臓学会 (編) : 肝臓診療ガイドライン 2017 年版 金原出版 2017.
- 39) Furuta M, Moriguchi M, Okuda K, Kataoka S, Mizuno N, Takemura M, Taketani H, Hara T, Seko Y, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Yasui K, Minami M, Itoh Y. Impact of insufficient response with an increase in tumor number in predicting transcatheter arterial chemoembolization refractoriness for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2018 in press.
- 40) Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35-43.
- 41) Kudo M, Arizumi T, Ueshima K, Sakurai T, Kitano M, Nishida N. Subclassification of BCLC B Stage Hepatocellular Carcinoma and Treatment Strategies: Proposal of Modified Bolondi's Subclassification (Kinki Criteria). *Dig Dis* 2015; 33: 751-758.
- 42) Arizumi T, Minami T, Chishina H, Kono M, Takita M, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Ida H, Ueshima K, Kamata K, Minaga K, Komeda Y, Takenaka M, Sakurai T, Watanabe T, Nishida N, Kudo M. Time to Transcatheter Arterial Chemoembolization Refractoriness in Patients with Hepatocellular Carcinoma in Kinki Criteria Stages B1 and B2. *Dig Dis* 2017; 35: 589-597.
- 43) Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, Yamato I, Sho M, Nakajima Y, Zhou J, Li BZ, Shi YH, Xiao YS, Xu Y, Fan J. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 971-979.
- 44) El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492-2502.

- 45) Ikeda M, Sung MW, Kudo M, Kobayashi M, Baron AD, Finn RS, Kaneko S, Zhu AX, Kubota T, Kraljevic S, Ishikawa K, Siegel AB, Kumada H, Okusaka T. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 4076).
- 46) Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 2015 Apr 9; 161: 205-214.

著者プロフィール



森口 理久 Michihisa Moriguchi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・講師

略 歴：1996年 3月 京都府立医科大学医学部 卒業
 1996年 4月 京都府立医科大学第三内科
 1997年 6月 京都市立病院研修医
 1998年 4月 市立福知山市民病院内科
 1999年 4月 京都府立医科大学大学院
 2003年 3月 京都府立医科大学大学院 卒業
 2003年 4月 京都府立与謝の海病院消化器科
 2007年 4月 静岡県立静岡がんセンター画像診断科
 2013年 4月 静岡県立静岡がんセンターIVR科
 2013年 9月～京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学
 現在に至る

専門分野：肝臓病学（特に肝細胞癌の診断・治療），消化器病学

- 主な業績：1. Moriguchi M, et al. The copper chelator trientine has an antiangiogenic effect against hepatocellular carcinoma, possibly through inhibition of interleukin-8 production. *Int J Cancer*, **102**: 445-452, 2002. (学位論文)
2. Moriguchi M, et al. Current status and future prospects of chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Clin J Gastroenterol*, **9**: 184-190, 2016.
3. Moriguchi M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin for TACE-refractory or -ineligible hepatocellular carcinoma with a Child-Pugh score of 8 or above. *Hepat Mon*, **17**: e43627, 2017.
4. Moriguchi M, et al. Sorafenib versus Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy as Initial Treatment for Hepatocellular carcinoma with Advanced Portal Vein Tumor Thrombosis. *Liver Cancer*, **6**: 275-286, 2017.
5. Kudo M, Moriguchi M, et al. S1 versus placebo in patients with sorafenib-refractory advanced hepatocellular carcinoma (S-CUBE): a randomized, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, **2**: 407-417, 2017.
6. Moriguchi M, et al. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy: A Potential Therapeutic Option for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Liver cancer*. **7**: 209-210, 2018.
7. Furuta M, Moriguchi M, et al. Impact of insufficient response with an increase in tumor number in predicting transcatheter arterial chemoembolization refractoriness for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis*, 2018 Jul 3: 1-10. [Epub ahead of print].