

「肝臓内科レター第81号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

空高くすがすがしい季節になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、飯塚病院肝臓内科での肝細胞癌に対する分子標的薬レンバチニブ治療についてです。

＜飯塚病院肝臓内科のレンバチニブ導入例＞

前号で述べたように第3相試験（REFLECT試験）において、レンバチニブ（レンビマ®）のソラフェニブ（ネクサバル®）に対する「非劣性」が証明されました。レンバチニブは2015年5月に根治切除不能な甲状腺癌に対して保険適応になっていたため、切除不能肝細胞癌に対する適応拡大として2018年3月に承認されました。

国内、海外のガイドラインもすぐに改訂され、高度進行肝細胞癌一切除不能肝細胞癌に対する全身化学療法導入薬はソラフェニブとレンバチニブのどちらでもよい、という内容になりました。

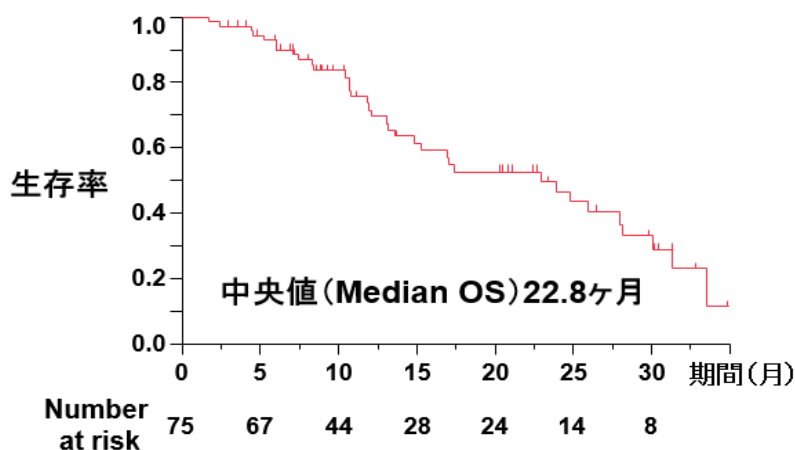
左の表は飯塚病院肝臓内科で2018年3月から2020年8月までにレンバチニブを投与開始した79症例の概要です。一次治療のみではなく二次治療以降に投与された症例も含まれています。保険適応上の導入時投与量は、体重60kg未満は8mg、以上では12mgを1日1回経口投与とされていますが、実際の診療では高齢者や肝予備能不良例などの身体条件が不良な患者さんがかなりの割合を占めており、12mg→8mg、8mg→4mgのように減量して開始されたのが79例中43例（54%）となっていました。

レンバチニブ投与79症例
（飯塚病院肝臓内科2018.3-2020.8月までの導入例）

年齢 中央値 [範囲]	74 [37-91]
男性/女性	57/22
背景肝疾患 (B/C/NBNC)	15 / 40 / 24
Child-Pughスコア (5/6/7/8/9/10)	40 / 22 / 13 / 2 / 1 / 1
ALBI grade (1/2a/2b/3)	24 / 21 / 30 / 4
BCLC stage (A/B/C)	8 / 33 / 38
脈管浸潤あり	16 (20.2%)
肝外転移あり	28 (35.4%)
AFP (ng/ml) 中央値 [範囲]	16.4 [1.1 - 192090]
PIVKA-II (mAU/ml) 中央値 [範囲]	256 [8 - 164902]
導入時投与量 (12 / 8 / 4 mg)	9 / 37 / 33
1次治療/2次治療以降	67/12

＜飯塚病院肝臓内科のレンバチニブの治療成績とREFLECT試験との比較＞

レンバチニブ投与例の全生存期間(OS)



飯塚病院肝臓内科でのレンバチニブ投与例は全生存期間 (OS) 中央値 22.8ヶ月という非常に良い結果でした (左図)。無増悪生存期間 (PFS) 中央値は5.8ヶ月でした。全79症例の中で、投与期間が短い3例と評価不能3例を除いた73例における画像による治療効果判定結果は、CR (消失) が2例 (3%)、PR (縮小) は20例 (27%) でこれらを合わせた奏効率 (ORR) 30%でした。

飯塚病院肝臓内科とREFLECT試験のレンバチニブ症例の比較

	REFLECT 478人	飯塚病院 79人
平均年齢±SD	61.3±11.7	73.4±10.1
男性/女性	405/73	52/19
背景肝疾患 (B/C/NBNC)	251 / 91 / 136	13 / 36 / 22
Child-Pugh A/B/C	475 / 3 / 0	55 / 15 / 1
BCLC stage (A/B/C)	0 / 104 / 374	8 / 31 / 32
OS中央値 (M) (95%CI)	13.6 (12.1-14.9)	22.8
PFS中央値 (M) (95%CI)	7.3 (5.6-7.5)	5.2
CR	10 (2%)	2 (3%)
PR	184 (38%)	20 (27%)
SD	159 (33%)	20 (27%)
PD	79 (17%)	31 (42%)
ORR (CR+PR)	194 (40.6%)	22 (30%)
DCR (CR+PR+SD)	353 (73.8%)	42 (57.5%)

飯塚病院肝臓内科症例とLancet 391: 1163-73, 2018より作成

飯塚病院肝臓内科でのレンバチニブ治療の特徴について考えるために、これらの結果をREFLECT試験でのレンバチニブ群を比べて表示してみました。

生存期間(OS)は飯塚病院のほうが随分長いのですが、無増悪生存期間(PFS)と奏効率(ORR)、疾病制御率(DCR)はいずれもREFLECT試験のほうが良い結果になっています。また、患者背景を比較してみると、REFLECT

試験は高度進行例であるBCLC分類Cが8割近くを占めていますが飯塚病院は4割程度です。逆に飯塚病院の症例は、平均年齢が10歳以上高く、肝予備能不良のChild-Pugh B-C症例の比率もやや多いことがわかります。

奏効率・疾病制御率がREFLECT試験より悪い理由としては、前述のように飯塚病院肝臓内科では半数以上が減量して開始されていたため、これらの症例では強い治療効果が得られなかった可能性があります。総じて言えば飯塚病院のほうが高齢で肝予備能不良も多いのですが、癌の進行度がやや早期の段階から(減量開始も多いが)治療導入されていることが全生存期間を延ばしている最大の要因ではないかと考えられます。

＜飯塚病院肝臓内科のレンバチニブ投与例での有害事象＞

レンバチニブ投与例での有害事象、減量・休薬

	Any grade	Grade1	Grade2	Grade3
甲状腺機能低下症	29(40.8%)	16(22.5%)	13(18.3%)	
倦怠感・疲労	26(36.6%)	7(9.8%)	12(26.9%)	7(9.8%)
食思不振	21(29.5%)	9(12.6%)	10(14.0%)	2(2.8%)
下痢	17(23.9%)	7(9.8%)	8(11.2%)	2(2.8%)
尿蛋白	15(21.1%)	2(2.8%)	8(11.2%)	5(7.0%)
高血圧	13(18.3%)	2(2.8%)	6(8.4%)	5(7.0%)
手足症候群	7(9.8%)	5(7.0%)	1(1.4%)	1(1.4%)
肝予備能低下(浮腫など)	5(7.0%)			
肝性脳症	3(4.2%)		1(1.4%)	2(2.8%)
嘔吐	2(2.8%)			
口内炎	2(2.8%)			
腎機能障害	2(2.8%)			

投与量減量(なし/あり)	43/28
休薬(なし/あり)	40/31(再開18)

左表の有害事象の結果は、前章の治療効果の解析の少し前に、画像効果判定に至った症例71例の内容を集計したものです。

倦怠感・疲労、食思不振、下痢、尿蛋白、高血圧、手足症候群などは、レンバチニブ、ソラフェニブなどのキナーゼ阻害剤に共通した副作用ですが、目立つのは甲状腺機能低下症(TSH 20 μ IU/ml以上)の頻度が高いことと、手足症候群が意外に少ないことで、ソラフェニブ治療では、なんととっても手足症候群が目立っていましたから、キナーゼ阻害剤の標的部位の違いが副作用のプロファイルにも影響を及ぼしていることがわかります。

＜飯塚病院肝臓内科でのソラフェニブ・レンバチニブ治療例の比較＞

ソラフェニブ・レンバチニブ導入例の概要(飯塚病院肝臓内科)

	ソラフェニブ投与233症例 (2009.6月～2021.2月)			レンバチニブ投与79症例 (2018.3月～2020.8月)					
年齢中央値 [範囲]	73 [41-90]			74 [37-91]					
男性/女性	189/44			57/22					
背景肝疾患 (B/C/B+C/NBNC)	35 / 126 / 2 / 70			13 / 36 / 0 / 22					
Child-Pugh score (5/6/7/8/9/10)	105 / 83 / 32 / 8 / 4 / 1			40 / 22 / 13 / 2 / 1 / 1					
mALBI grade (1/2a/2b/3)	64 / 60 / 94 / 15			24 / 21 / 30 / 4					
BCLC stage (A/B/C)	11 / 104 / 116			8 / 33 / 38					
導入時投与量	800mg	400mg	200mg	12mg	8mg	4mg			
	20	162	51	9	37	33			
減量開始率	213 / 233 (91.4%)			43/79 (54.4%)					
全生存期間 Median OS (月)	14.8			22.8					
無増悪生存期間 Median PFS (月)	NA			5.2					
最良総合評価 (mRECIST)		CR	PR	SD	PD	CR	PR	SD	PD
	n	4	15	35	150	2	21	16	32
	%	2	7	17	74	3	30	23	45

REFLECT 試験のように飯塚病院肝臓内科でのソラフェニブ、レンバチニブ治療例を並べて表にしてみると、患者背景は概ね同等に見えます。全生存期間 OS も奏効率 ORR (CR+PR)、疾病制御率 DCR (CR+PR+SD) でもいずれもレンバチニブのほうが良い結果になっています。2群の患者の条件をそろえたランダム化比較試験である REFLECT 試験では、奏効率 ORR、疾病制御率 DCR はレンバチニブが良いが、全生存期間 OS には有意差なしというものでしたから、飯塚病院肝臓内科の結果では OS に大きな差がついているところが REFLECT 試験と異なります。

表を見ているだけでは理由はわかりにくいのですが、これはソラフェニブ、レンバチニブの各治療が行われた時期による条件の違いが大きいことを示しており、各治療薬が無効となった後の治療法の選択肢が増えていたり、C型肝炎治療の進歩で HCV が消失して肝予備能が悪化しにくくなっていたり、ソラフェニブで長期間培われた副作用などのマネジメントの経験がレンバチニブ治療にも反映されたことなどが影響していると考えられます。

なお、今回の集計は一次治療と二次治療以降を区別していないので、一部の症例はソラフェニブ→レンバチニブ、レンバチニブ→ソラフェニブのように両方の薬剤を異時的に投与されているため重複しています。論文化するなら少々問題ですが、飯塚病院肝臓内科の治療結果をざっくりと紹介するためということでご理解ください。

次号では、肝細胞癌に対する最新の全身化学療法「アテゾリズマブ・ベバシズマブ」についての前置きとして、免疫チェックポイント阻害剤について概説したいと思います。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳		○/●		●	●
田中 紘介		●	●	○/●	
栗野 哲史	○/●		●		●
森田 祐輔	●				○/●
長澤 滋裕			○/●		
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00