

「肝臓内科レター第86号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

COVID-19の院内発生により救急の縮小や外来の新患を止めざるを得なくなり先生方には大変ご迷惑おかけしました。これらも順次再開し、3/10時点では救急外来のwalk inのみが止まっている状況です。さて、今回の肝臓内科レターは肝細胞癌に対するアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の第III相試験「Imbrave 150」についてです。飯塚病院肝臓内科のデータは次号に回ることになりました。

<アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の第III相試験「Imbrave 150」>

アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の第III相試験「Imbrave150」は、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法 vs 当時の標準治療薬ソラフェニブの非盲検のランダム化比較試験としてデザインされました。アテゾリズマブ・ベバシズマブは抗体製剤なので注射薬、ソラフェニブは内服薬ですから二重盲検試験にはできません。2018年3月15日から2019年1月30日までに、17ヶ国・地域の111施設で同意が得られた725人の患者さんが審査されたうえで、除外規定をクリアできなかったなどの224名を除く501人が登録されアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用群336人、ソラフェニブ群165人と約2:1になるように無作為割り付けが行われました。治験参加の同意の取り下げや、体調悪化や治療のプロトコル逸脱などでの脱落があり、実際に治療が開始されたのはアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用群329人、ソラフェニブ156人群となりました。主要評価項目は全生存OSおよび無増悪生存期間PFSで、これらの成績は当初に登録された一治療を企図した集団である一アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法群336人、ソラフェニブ165人群を追跡対象(コホート)とするITT(intention-to-treat)解析で行われます。副次評価項目である治療効果と安全性については、実際に治療を開始した症例が対象のPer protocol解析でおこなわれ、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法群329人、ソラフェニブ156人群が対象になります。

治験に参加した17ヶ国・地域は、オーストラリア、カナダ、中国、チェコ、フランス、ドイツ、香港、イタリア、日本、韓国、ポーランド、ロシア、シンガポール、スペイン、台湾、英国、米国です。日本以外の東アジアではB型肝炎を背景とする肝細胞癌症例が50-70%あることや治療法の差異があり、過去の臨床試験でもアジアのほうが予後不良であることから、「日本以外のアジア地区」と「日本+欧米」の症例の比率に差が出ないように振り分けられていました。

試験の結果は、まず2群間のOS、PFSで有意差が確定した時点(追跡期間中央値8.6ヶ月)で一次分析結果として発表され論文化されました(NEJM 82;1894-1905:2020)。この時点ではアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用群の生存期間OS中央値が確定していませんでした。この論文は、デザインと解析法と結果に問題がないランダム化臨床試験の典型で、オープンアクセスですからpubmedなどで検索して眺めていただくと良くわかると思いますが、実にシンプルで、図も、患者諸元表、OSとPFSの生存曲線、治療の有効性(CR、PR、SD、PD)、有害事象の表が二つで、最初の要約と図表を見るだけで内容は簡単に理解できます。そして、さらに12ヶ月フォローアップされた後に、最終的な結果(追跡期間中央値15.6ヶ月)が発表されました(J Hepatol 2021 Dec 11: S0168-8278 (21)02241-8)。OS中央値はアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用群19.2ヶ月、ソラフェニブ群13.4ヶ月、PFS中央値はアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用群6.9ヶ月、ソラフェニブ群4.3ヶ月で、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用がソラフェニブ治療を上回ることを証明した初めての治療法となりました。

アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の第III相試験「IMbrave 150」結果

ITT解析	アテゾ+ベバ 336人	ソラフェニブ 165人	ハザード比(95%CI)	P値
年齢(中央値[範囲])	64 [56-71]	66 [59-71]		
男性/女性	277 / 59	137 / 38		
背景肝疾患(B/C/NBNC)	164 / 72 / 100	76 / 36 / 53		
Child-Pugh 5/6/7	239 / 94 / 1	121 / 44 / 0		
BCLC stage (A/B/C)	8 / 52 / 276	6 / 26 / 81		
OS (M) (95%CI)	19.2 (17.0-23.7)	13.4 (11.4-16.9)	0.66 (0.52-0.85)	0.0009
PFS (M) (95%CI)	6.8 (5.7-8.3)	4.3 (4.0-5.6)	0.59 (0.47-0.76)	<0.001
Per protocol解析	アテゾ+ベバ 329人	ソラフェニブ 156人		
CR	25 (8%)	1 (<1%)		
PR	72 (22%)	17 (11%)		
SD	144 (44%)	69 (43%)		
PD	63 (19%)	40 (25%)		
ORR (CR+PR)	97 (30%)	18 (11%)	-	<0.001
DCR (CR+PR+SD)	241 (74%)	87 (55%)	-	

NEJM 382: 1894-1905, 2020 J Hepatol 2021 Dec 11: S0168-8278 (21)02241-8より作成

ちなみに論文の本文中にはありませんが、Supplementary appendix (補足) には、OS の中間分析は約 243 人が死亡した時、最終的な OS 分析は約 312 人の死亡が発生した時に行われるように計画された、と記載されていました。高度進行癌の臨床試験で腫瘍評価項目が OS であれば当然のこととはいえ、冷徹さにはある種の凄みを感じさせられます。

<「IMbrave 150」で確認されたアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の有害事象>

悪性腫瘍の臨床試験での有害事象は、米国国立がん研究所 (NCI: National Cancer Institute) によって策定された有害事象 (AE: Adverse event) 共通用語基準である CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) に従って分類されます。数年ごとに改定されていて「IMbrave 150」では Version 4.0 が使用されていますが、現在は Version 5.0 になっています。A4 で 40 ページ以上の一覧表になっており、治療開始後に生じ得る有害事象 (症状・症候・疾患名など) が網羅され、その一つ一つごとに Grade 1 から 5 までの重症度の区別が記載されています (「有害事象共通用語基準 v5.0 日本語訳 JCOG 版」)。重症度について簡単に書くと、Grade 1 は軽症、2 は中等症 (治療が必要)、3 は重症 (入院を要する)、4 は緊急事態、5 は AE による死亡です。

「IMbrave 150」の追加報告 (J Hepatol 2021 Dec 11: S0168-8278 (21)02241-8) によると、有害事象 AE は、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法群の 284 人 (86%) と、ソラフェニブ群の 148 人 (95%) で発生しました。Grade 3 または 4 の有害事象はアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法群の 143 人 (43%) と、ソラフェニブ群の 72 人 (46%) で発生しました。アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法群の AE による死亡は 6 名 (肝機能異常、肺炎、消化管出血、肝障害、胃潰瘍穿孔、くも膜下出血が各 1 名)、ソラフェニブ群では肝硬変による 1 名でした。

下の表は報告された 23 種類の有害事象から、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法群での頻度が高い順に 16 種類を抜粋したものです。アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法での最も一般的な治療関連の有害事象は蛋白尿、高血圧、AST 上昇、倦怠で、ソラフェニブ群で最も一般的なものは手足症候群と下痢でした。この有害事象の頻度の違いは、キナーゼ阻害剤の代表ソラフェニブとアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法が、まったく異なる治療であることを良く示しています。

「IMbrave150」で報告された主な有害事象

有害事象、n (%)		蛋白尿	高血圧	AST上昇	倦怠	掻痒	ALT上昇	食欲不振	下痢
アテゾ+ベバ (n=329)	全grade	95 (29)	93 (28)	54 (16)	54 (16)	47 (14)	40 (12)	38 (12)	36 (11)
	Grade 3/4	13 (4)	39 (12)	17 (5)	6 (2)	0	8 (2)	3 (1)	3 (1)
ソラフェニブ (n=156)	全grade	8 (5)	31 (20)	12 (8)	24 (15)	13 (8)	4 (3)	31 (20)	68 (44)
	Grade 3/4	1 (<1)	14 (9)	5 (3)	5 (2)	0	0	6 (4)	6 (4)

有害事象、n (%)		血小板減少	甲状腺機能低下	皮疹	嘔気	無力症	肝機能異常	手足症候群	脱毛
アテゾ+ベバ (n=329)	全grade	34 (10)	33 (10)	32 (10)	22 (7)	12 (4)	6 (2)	5 (2)	4 (1)
	Grade 3/4	9 (3)	0	0	1 (<1)	0	0	0	0
ソラフェニブ (n=156)	全grade	15 (10)	2 (1)	27 (17)	19 (12)	16 (10)	4 (3)	75 (48)	21 (14)
	Grade 3/4	1 (<1)	0	4 (3)	0	3 (2)	1 (<1)	13 (8)	0

J Hepatol 2021 Dec 11: S0168-8278 (21)02241-8を基に作成

中間報告 (NEJM 82;1894-1905:2020) と追加報告 (J Hepatol 2021 Dec 11: S0168-8278 (21)02241-8) の結果は、ソラフェニブに対するアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の生存と有効性の優位が維持されていることを示し、安全性と忍容性も一貫していました。切除不能肝細胞癌に対してこれまでに行われてきたいくつもの第 III 相試験のなかで、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法は最長の OS を示しており、この組み合わせが全身化学療法的一次治療としては標準治療となるべきであることが確認されました。

次号では飯塚病院でのアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法について述べます。

	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