

「肝臓内科レター第87号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

桜の季節も過ぎ、気持ちの良い天気が続くようになってきました。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進行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についてです。

＜飯塚病院肝臓内科における進行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＞

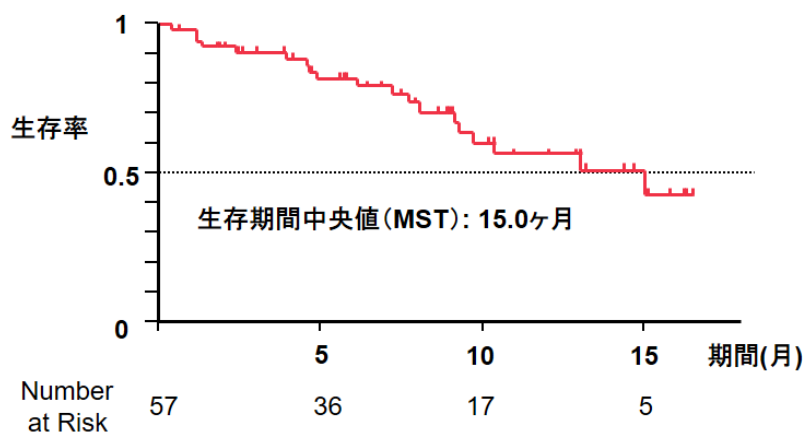
アテゾリズマブ（テセントリク®）・ベバシズマブ（アバスチン®）併用療法は、第Ⅲ相試験「IMbrave 150」試験において、切除不能肝細胞癌に対する従来の標準治療であったソラフェニブ（ネクサバル®）と比較し優れた結果を示し、国内、海外のガイドラインも改訂されました。国内での承認は2020年9月でしたが、DPC（包括評価制度）下で出来高請求するための薬価収載が11月であったため、飯塚病院で実際にアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法が開始できたのは同年12月からでした。なお、保険適応の用法・用量は、アテゾリズマブは体重にかかわらず1200mg/body、ベバシズマブは15mg/kgを21日おきに点滴投与するというものです。

左の表は飯塚病院肝臓内科で2022年12月から2022年3月までにアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法を導入した57症例の概要です。約3分の1は、レンバチニブやネクサバル、あるいは治験薬などで治療を受けた履歴がある二次・三次治療の症例です。昨年10月号に掲載した従来の全身療法の一次治療薬ソラフェニブおよびレンバチニブの飯塚病院肝臓内科使用例と比較すると、年齢や肝予備能・進行度は同様ですが、C型肝炎の症例が減って非ウイルス性（NBNC）の比率が増えてきており、肝癌全体の構成の変化が反映されてきました。

飯塚病院肝臓内科でのアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法導入症例のカプラン・マイヤー生存曲線は右図のようになっており、全生存期間中央値は15.0ヶ月でした。

アテゾリズマブ・ベバシズマブ投与57症例 (飯塚病院肝臓内科2020.12-2022.3)	
年齢中央値 [範囲]	74 [67-82]
男性/女性	43/14
背景肝疾患 (B/C/NBNC)	7/ 19 / 17
Child-Pughスコア (A/B)	41 / 15
BCLC stage (A/B/C)	2 / 29 / 26
脈管浸潤あり	11 (19.3%)
肝外転移あり	17 (29.8%)
一次治療	36 (63.1%)
AFP (ng/ml) 中央値 [範囲]	80.6 [6.7 - 818.6]
PIVKA-II (mAU/ml) 中央値 [範囲]	451 [65.3 - 5362.8]

アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の全生存期間 (OS)



飯塚病院肝臓内科 (2020.12-2022.3)

<飯塚病院のアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の治療成績・IMbrave 150 との比較>

飯塚病院肝臓内科の症例の背景・成績を第Ⅲ相試験「IMbrave 150」のアテゾリズマブ・ベバシズマブ群と比べてみました（下の表）。なお、画像診断による治療効果判定方法は、RECIST もしくは mRECIST のどちらかで行われますが、今回の飯塚病院肝臓内科の結果は mRECIST のものを使用したため、これにあわせて「IMbrave 150」の mRECIST での判定結果を論文の補足データから引用しています（NEJM 382:1894-1905:2020）。

飯塚病院とIMbrave150のアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法症例諸元

	IMbrave 150 336人	飯塚病院 57人
年齢（中央値[範囲]）	64 [56-71]	74 [67-82]
男性/女性	277 / 59	43/14
背景肝疾患（B/C/NBNC）	164 / 72 / 100	10/ 25 / 22
Child-Pugh 5/6/7/8/9	239 / 94 / 1/ 0/ 0	28 / 13 / 5 / 7 / 4
BCLC stage (A/B/C)	8 / 52 / 276	2/ 29 / 26

飯塚病院症例とNEJM 382: 1894-1905, 2020より作成

飯塚病院肝臓内科の症例は「IMbrave 150」のアテゾリズマブ・ベバシズマブ群と比較して中央値で10歳高齢で、B型肝炎の比率が少なく、肝予備能不良のChild-Pugh B症例の比率が高く、進行度がBCLC分類Bで導入された比率が高くなっています。これらの傾向は、レンバチニブに関する飯塚病院症例と国際共同第Ⅲ相試験「REFLECT」

との比較でも同様で、近年の飯塚病院での進行肝細胞癌症例がどのような集団で、国際共同の大規模臨床試験の対象症例との違いはどのようなものか、ということを示していると思われまます。

飯塚病院とIMbrave150のアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法治療成績

	IMbrave 150 336人(効果判定325人)	飯塚病院 57人(効果判定39人)
OS (M)	19.2	15.0
PFS (M) (95%CI)	6.8 (5.7-8.3)	6.5
CR (消失)	33 (10.2%)	1 (2.6%)
PR (縮小)	75 (23.1%)	14 (35.9%)
SD (不変)	127 (39.1%)	8 (20.5%)
PD (増悪)	66 (20.3%)	16 (41.0%)
ORR (奏効率: CR+PR)	108 (33.2%)	15 (38.5%)
DCR (病勢制御率: CR+PR+SD)	235 (72.3%)	23 (59.0%)

飯塚病院症例とNEJM 382: 1894-1905, 2020 J Hepatol 76:862-873, 2022より作成

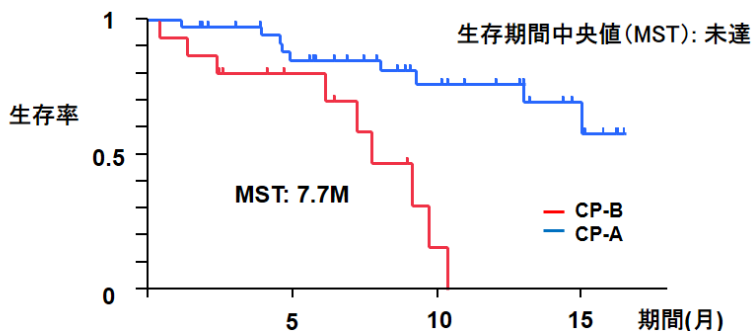
Child-Pugh Aの一次治療ですが、飯塚病院肝臓内科の症例にはChild-Pugh Bの肝予備能不良例や二次以降の治療例が含まれることが関与している可能性があります。

予備能、治療次別での最良治療結果

	一次療法 26例	二次以降 13例
CR	1 (3.9%)	0
PR	9 (34.6%)	5 (38.5%)
SD	4 (15.4%)	4 (30.8%)
PD	12 (46.2%)	4 (30.8%)
	Child-Pugh A 29例	Child-Pugh B-C 10例
CR	1 (3.5%)	0
PR	12 (41.4%)	2 (20.0%)
SD	5 (17.2%)	3 (30.0%)
PD	11 (37.9%)	5 (50.0%)

まず最良治療効果（画像による治療効果判定結果）を見てみると、一次治療か二次以降かでは明らかな差はなく、肝予備能別ではかなりの差がありました（左表）。そこで、飯塚病院肝臓内科の症例をChild AとChild Bに分けて Kaplan-Meier 生存曲線を作成して見ると次頁の図のように大きな差が生じており、Child A症例の生存曲線は「IMbrave 150」のものと遜色ないものでした。「IMbrave 150」と飯塚病院のOSの違いは肝予備能

肝予備能別でのアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法のOS



Number	CP-B	15	8	1	0
at Risk	CP-A	42	28	16	6

飯塚病院肝臓内科(2020.12-2022.3)

すると短期間で有害事象が発生して減量・休薬となる症例が多いため、飯塚病院肝臓内科では治療の継続性を重視するようになり、レンバチニブでは54%の症例が減量で開始されていました。減量開始では治療効果が弱くなるため、飯塚病院のレンバチニブ投与症例のPFSは5.2ヶ月で、第Ⅲ相試験「REFLECT」でのレンバチニブ群のPFS 7.2ヶ月に対して短くなっていました。アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法では、肝予備能不良例や巨大腫瘍例では投与早期に発熱や強い倦怠・食欲不振を生じることがあるのですが、一般には治療開始早期での体感される有害事象が軽微で、飯塚病院肝臓内科での導入時の用法・用量は概ね規定投与量で行われており、このことが「IMbrave 150」に近いPFSにつながったのではないかと考えられます。

最良治療効果では、著効CRは少ないものの奏効率ORR(著効CR+縮小PR)は38.5%で、「IMbrave 150」のORR 33.2%と比べても良い結果でした。PFSの結果と合わせてみると、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法は第Ⅲ相試験と同様の治療効果を飯塚病院の症例でも示していると言って良いと思われます。

なお、飯塚病院肝臓内科の症例で著効CRが少なかったことに関しては、B型肝炎症例が少ないことが関連しているのではないかと考えています。これは推論でしかないのですが、根拠としては、まず「IMbrave 150」のサブグループ解析を見てみると、統計学的には比較されていませんが、B型肝炎の症例はC型、非ウイルス性と比べるとPFSもORRもハザード比が最も良いことが示されています(NEJM 382:1894-1905:2020、J Hepatol 76:862-873:2022)。近年研究が進んできた肝細胞癌の分子分類では、B型肝炎の肝細胞癌は、それ以外のC型肝炎や非ウイルス性の肝細胞癌と特徴が異なっていることがわかっており(Nat Rev Dis Primers 7:6, 2021)、著効例を解析することで、治療の奏功を予測するバイオマーカー発見につながるかもしれません。

次号ではアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の副作用(有害事象)について述べます。

肝臓内科 外来担当医師

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳	●	○/●		●	●
田中 紘介		●	●		○/●
栗野 哲史	○/●		●		●
New! 黒坂 一輝				○/●	
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

不良例を含むかどうかで説明できると思われる、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法は、肝予備能不良例に対しては良い結果が期待しがたいようです。

無増悪生存期間(病勢進行を止めていられた期間)PFSは6.5ヶ月で「IMbrave 150」のPFS 6.8ヶ月とかなり近い結果でした。PFSは後治療の影響がないので、OSと比べると治療法・治療薬の効果をより直接的に示していると言われてます(肺癌 58;891-893:2018)。

従来のソラフェニブやレンバチニブなどのキナーゼ阻害剤は規定投与量で開始