

「肝臓内科レター第88号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

緑が深く気持ちの良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の副作用・有害事象について述べます。

<有害事象と副作用(治療関連有害事象)、有害事象の評価方法>

「有害事象」とはある治療を受けた患者に生じた好ましくない医療上のあらゆる出来事を指し、「副作用(薬物有害反応)」は有害事象のうち、医薬品との因果関係が否定できないものを指します(JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン)。近年の臨床試験の有害事象は、米国国立がん研究所 NCI (National Cancer Institute) から公表されている CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events: 有害事象共通用語基準) を用いて評価するようになってきました。切除不能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とソラフェニブ治療を比較する第Ⅲ相国際共同試験「IMbrave 150」では、CTCAE v4.0 (第4版) が使用されていました。CTCAE はネット上に公開されていて「CTCAE」で検索すると日本語版を見ることができます。検索できるシステムになっていないのが難点ですが、一覧表に全身のさまざまな事象(症状・症候・疾患名)が挙げられ、それぞれの事象ごとに Grade 1 から 5 の目安が記載されています。

飯塚病院肝臓内科が参加してきた臨床試験では、専任の治験コーディネーターが患者さんの再来の度に面談とデータのチェックを行っており、有害事象が発生していると担当医の診察前に連絡があります。担当医は診察のうへ CTCAE に基づいた Grade 評価を行ない、有害事象が薬物治療によって生じた副作用かどうかを判断し報告書が作成されます。そのうえで、その有害事象がどのような転帰となったかの経過が追跡されるという極めて綿密な有害事象のデータ収集が行われていました。

<飯塚病院でのアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の有害事象—IMbrave 150 との比較>

飯塚病院とIMbrave150のアテゾリズマブ・ベバシズマブ療法導入症例の概要

	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
一次治療/二次以降	336/ 0	36 / 21
観察期間(中央値[範囲])	17.6 [0.1-28.6]	9.0 [1.0-16.3]

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

飯塚病院肝臓内科でアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法を導入した症例と IMbrave150 のアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法群の概要を提示しておきます(左表)。

IMbrave150 でのアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法群では、336 人のうち 329 人が有害事象の評価が可能であり、治療

に関連した重篤な有害事象の発生は 23% で、そのうち死亡例は 6 例と報告されていました(J Hepatol 76:862-873:2022)。飯塚病院肝臓内科の 57 症例では、55 症例(96.4%)で何らかの有害事象が見られましたが、重篤

なものは、消化管出血 2 例、血小板減少 1 例、低 Na 血症（副腎不全）1 例、膿胸 1 例、特発性細菌性腹膜炎の計 6 例（10.5%）で、膿胸と特発性細菌性腹膜炎の症例が死亡しています（Grade 5）。飯塚病院での重篤な有害事象は比較的少ないようにも見えますが、半数以上の患者さんが亡くなっていることを考えると、治療関連有害事象とするか、肝細胞癌の病勢進行に伴う症状ととらえるかの判断基準が IMbrave150 と一致していない可能性があります。

アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の治療関連有害事象のうち、IMbrave150 で高頻度に見られたものについて、飯塚病院の症例での発生確率を調べてみました（下表）。

飯塚病院とIMbrave150でのアテゾリズマブ・ベバシズマブ療法の治療関連有害事象

	IMbrave 150 329人		飯塚病院 57人	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
何らかの有害事象	284 (86.3%)	143 (43.4%)	55 (96.4%)	25 (43.9%)
蛋白尿	95 (28.8%)	13 (4.0%)	33 (57.9%)	2 (3.5%)
高血圧	93 (28.2%)	54 (16.4%)	12 (21.1%)	3 (5.3%)
AST増加	54 (16.4%)	17 (5.2%)	21 (36.8%)	5 (8.8%)
疲労	54 (16.4%)	6 (1.8%)	23 (40.3%)	7 (12.3%)
そう痒症	47 (14.2%)	0	12 (21.1%)	1 (1.8%)
ALT増加	40 (12.1%)	8 (2.4%)	16 (28.1%)	4 (7.0%)
食欲減退	38 (11.6%)	3 (0.9%)	25 (43.9%)	6 (10.5%)
下痢	36 (10.9%)	3 (0.9%)	4 (7.0%)	1 (1.8%)
注入に伴う反応	36 (10.9%)	6 (1.8%)	0	0
血小板減少	34 (10.3%)	0	5 (8.7%)	1 (1.8%)
発疹	32 (9.7%)	0	8 (14.0%)	0

飯塚病院症例とJ Hepatol 76: 862-873, 2022より作成

全 Grade での有害事象の発生比率は飯塚病院で高くなっています。これは、飯塚病院症例で蛋白尿が多くなっていることが主な原因で、背景には飯塚病院の 57 症例中 21 症例が 2-4 次治療例で、前治療としてレンバチニブやソラフェニブなどの分子標的治療薬（キナーゼ阻害剤）を使用されており、このためアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法導入時にすでに蛋白尿が出ていることが多いという事情があります。Grade 3 以上の有害事象で目立つのは飯塚病院の症例で疲労と食欲減退の比率が高いことですが、この理由は、Child-Pugh B (7-9 点) の症例が 3 割弱程度含まれていることと平均年齢が高いことが影響していると思われます。なお、注入に伴う反応（infusion reaction）は飯塚病院では全く観察されませんでした。この副作用は飯塚病院では外来化学療法室での投与時に症状があれば確実に拾い上げられるので IMbrave150 との違いは不思議ですが、今後症例が増えてくると報告が出てくるのかもしれませんが。

<Adverse event of special interest (AESI) — 特に注意すべき有害事象>

免疫チェックポイント阻害剤を投与すると、特有の「免疫関連有害事象（irAE）」を発症する症例があります。アテゾリズマブ（抗 PD-L1 抗体）のような薬剤の臨床試験では、他の同様の製剤の安全性情報などから Adverse event of special interest (AESI: 特に注意すべき有害事象) があらかじめ想定されて評価されます。IMbrave150 ではアテゾリズマブ関連とされた AESI の発生は中間報告の時点（観察期間中央値 8.9 ヶ月）では 68.7%（NEJM 382:1894-1905:2020）でしたが、1 年後の報告（観察期間中央値 17.6 ヶ月）では 75.7%まで増加していました（J Hepatol 76:862-873:2022）。

IMbrave150 と飯塚病院での AESI を比較してみると、AESI の比率は飯塚病院のほうがやや少なく、いくつかの事象は確認されていません（次頁の表）。これは投与症例数×観察期間の差があるため、今後飯塚病院での治療症

飯塚病院とIMbrave150でのアテゾリズマブ関連のAESI（特に注意すべき有害事象）

	IMbrave 150 329人		飯塚病院 57人	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
何らかの有害事象	249 (75.7%)	97 (29.4%)	35 (61.4%)	12 (21.1%)
肝炎・肝障害	175 (53.2%)	83 (25.2%)	23 (40.3%)	6 (10.5%)
発疹	74 (22.5%)	2 (0.6%)	8 (14.0%)	0
甲状腺機能低下	47 (14.3%)	0	2 (3.5%)	0
注入に伴う反応	36 (10.9%)	7 (2.1%)	0	0
甲状腺機能亢進	16 (4.9%)	1 (0.3%)	0	0
腸炎	11 (3.3%)	4 (1.2%)	4 (7.0%)	1 (1.8%)
膵炎	10 (3.0%)	4 (1.2%)	0	0
糖尿病	9 (2.7%)	2 (0.6%)	0	0
肺臓炎	5 (1.5%)	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
腎炎	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)
血管炎	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
副腎不全	2 (0.6%)	0	2 (3.5%)	1 (1.8%)
下垂体炎	2 (0.6%)	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
その他	3 (0.9%)	0	0	0

その他は自己免疫性溶血性貧血、眼球の炎症、筋炎の各1例 飯塚病院症例とJ Hepatol 76: 862-873, 2022より作成

例が増えて観察期間が長くなれば発生が確認される可能性が高くなると考えられます。なお、前頁の治療関連有害事象の表と上の AESI の IMbrave150 のデータはいずれも同じ論文（J Hepatol 76;862-873:2022）からのものですが、発疹（Rash）の症例数が全く異なっています。この理由は全くわからず、もしかすると記載に誤りがあるのかもしれませんが。

飯塚病院肝臓内科の症例の中には、IMbrave150 で記載された AESI 以外の疾患として、血小板減少性紫斑病を発症し副腎皮質ホルモン投与で回復した症例がありました（症例報告として投稿中）。我々が明らかな免疫関連有害事象 irAE と考えているのは、この血小板減少性紫斑病 1 例以外では、下垂体機能低下 1 例と副腎不全の 2 例、尿細管間質性腎炎 1 例、間質性肺炎 1 例で、いずれも副腎皮質ホルモン投与で症状が軽快しました。

アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の副作用・有害事象は多岐にわたっているのですが、現時点での飯塚病院肝臓内科での経験からは、IMbrave150 の結果として言われているように管理可能な範囲と言って良いと思います。

さて、今回まで肝細胞癌の全身薬物療法について治療薬ごとに記載していくことが続いていましたが、次号からは全体像をまとめていく形で述べていきたいと思えます。

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	○/●		●		●
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

