

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

エビデンスの構築・ガイドライン策定

泉 並木 武蔵野赤十字病院 院長

研究要旨

切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブの実臨床における薬剤投与量と生命予後に与える効果

A. 研究目的

切除不能の進行肝細胞癌に対して、チロシンキナーゼ阻害薬であるレンバチニブ内服による治療が2018年よりわが国で行われるようになった。レンバチニブは食欲低下や高血圧などの副作用があり、減量や途中中止例が多い。そこでレンバチニブの実臨床における薬剤内服量を、初期設定用量と比較した relative dose intensity (RDI)と治療効果、とくに生命予後との関連を解析した。

B. 研究方法

2018年4月から2019年5月までの1年間に切除不能肝細胞癌に対してレンバチニブ内服で治療を受けた48例を対象とした。画像効果判定は、造影CTスキャン動脈相で濃染される領域に関して、modified RECIST基準により評価した。レンバチニブは体重60kg未満の患者は8mg、体重60kg以上の患者は12mgのレンバチニブを内服することとし、投与開始4週間目までの実際の内服量を、4週間の開始用量がすべて内服できた場合の投与量で除した値を、RDIとして産出した。

RDIと全生存率、および無増悪生存率(progression-free survival; PFS)の関連を解析し、また有害事象の出現の関連について解析した。
(倫理面への配慮) 臨床試験の目的・方法、療

の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した(新GCPに遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

レンバチニブによって治療を受けた患者の背景は、平均年齢74歳、87.4%が男性であり、Child-Pugh Aが44例(91.7%)を占め、レンバチニブ8mg開始が21例(43.8%)であった。投与開始4週間のRDIは平均70%で22~100%であった(図1)。

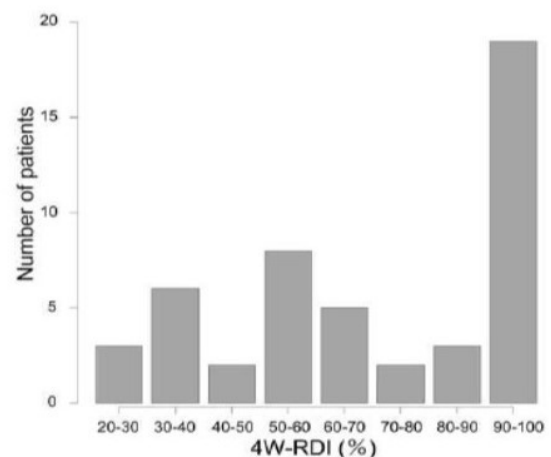


図1. レンバチニブ開始4週間のRDIの分布 文献1)

より引用

レンバチニブ投与を受けた症例を造影CT スキャンで治療効果を評価し、mRECIST 基準で判定すると、complete response(CR)が 6.3%、partial response(PR) が 33.3%、stable disease(SD) が 35.4%、progression disease(PD)が 25.0%であった。全生存率(OS)と RDI の関連性を解析すると、4 週 RDI が 70%以上の例では、70%未満の例よりも有意に OS が長かった (図 2)。

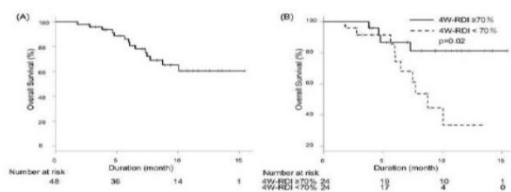


図 2. レンバチニブ投与例全体の全生存率(A)では、まだ 50%に達しておらず、RDI が 70%以上の例では、70%未満の例よりも OS が有意によかった(p=0.02)。文献 1)より引用

治療効果と 4 週間 RDI の関連を検討すると、4wRDI が 70%以上の例では、CR,PR と SD を加えた disease control rate (DCR)が 54.2%であったのに対して、70%未満の例では 25.0%で有意差がみられた(p=0.02)。

4 週 RDI を 70%以上に保つための因子を解析したところ、治療開始前の ALBI スコアが 70%以上の例では-2.52 であったのに対して、70%未満の例では-1.94 であり有意差がみられた(p=0.006)。有害事象は 97.9%の症例にみられ、高血圧の頻度が 64.6%で倦怠感が 64.6%であり、有害事象の頻度は 4 週 RDI が 70%未満の例に多かった。

D. 考察

レンバチニブ内服による進行肝細胞癌の治療においては、内服量を確保することによって、画像診断で評価した治療効果がよく、予定投与量の 70%以上を保つことで全生存率がよいことが認められた。内服量である RDI が確保で

きる例では、治療前の ALBI スコアがよいことが特徴であったため、できるだけ肝機能が保たれている間にレンバチニブを投与する方がよいと考えられた。内服量と有害事象出現の間には、有意な関連はみられなかった。

E. 結論

進行肝細胞癌に対して、レンバチニブ内服で治療する場合には、予定投与量の 70%以上の実際の内服量を確保することによって、画像診断で評価した治療反応性が高く、全生存率が高いことが示された。内服量の確保は、ALBI スコアで評価した肝予備能と関連していたため、肝機能が保たれている間にレンバチニブの投与を開始した方がよいと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kirino S, Tsuchiya K, Kurosaki M, Kaneko S, Inada K, Yamashita K, Osawa L, Hayakawa Y, Sekiguchi S, Okada M, Wang W, Higuchi M, Yasui Y, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Izumi N. Relative dose intensity over the first four weeks of lenvatinib therapy is a factor of favorable response and OS in patients with unresectable HCC. PloS One 2020 in press.
2. Wang W, Tsuchiya K, Kurosaki M, Yasui Y, Inada K, Kirino S, Yamashita K, Sekiguchi S, Hayakawa Y, Osawa L, Okada M, Higuchi M, Takaura K, Maeyashiki C, Kaneko S, Tamaki N, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Enomoto N, Izumi N. Sorafenib-Regorafenib Sequential Therapy in Japanese Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma-Relative Dose Intensity and Post-Regorafenib Therapies in Real World Practice.

- Cancers 2019;9;11(10) pii: E1517.
3. Takada H, Kurosaki M, Tsuchiya K, Komiyama Y, Itakura J, Takahashi Y, Nakanishi H, Yasui Y, Tamaki N, Maeyashiki C, Kaneko S, Takaura K, Higuchi M, Okada M, Wang W, Osawa L, Sekiguchi S, Hayakawa Y, Yamashita K, Enomoto N, Izumi N. Baseline and Early Predictors of Good Patient Candidates for Second-Line after Sorafenib Treatment in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancers* 2019;11(9). pii: E1256.
 4. Kaneko S, Tsuchiya K, Kurosaki M, Kirino S, Inada K, Yamashita K, Osawa L, Hayakawa Y, Sekiguchi S, Watakabe K, Okada M, Wang W, Shimizu T, Higuchi M, Takaura K, Maeyashiki C, Tamaki N, Yasui Y, Takeguchi T, Takeguchi Y, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Himeno Y, Izumi N. Three criteria for radiological response on survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib. *Hepatol Res.* 2019 [Epub ahead of print]
 5. Tamaki N, Higuchi M, Kurosaki M, Kirino S, Osawa L, Watakabe K, Wang W, Okada M, Shimizu T, Takaura K, Takada H, Kaneko S, Yasui Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Enomoto N, Izumi N. Wisteria floribunda agglutinin-positive mac-2 binding protein as an age-independent fibrosis marker in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2019;9(1):10109.
 6. Kusakabe A, Kurosaki M, Itakura J, Joko K, Akahane T, Tsuji K, Kobashi H, Sohda T, Kimura H, Narita R, Furuta K, Izumi N. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir as retreatment therapy for patients with genotype 2 chronic hepatitis C who failed prior sofosbuvir plus ribavirin regimen. *Hepatol Res.* 2019 [Epub ahead of print]
 7. Mashiba T, Joko K, Kurosaki M, Ochi H, Hasebe C, Akahane T, Sohda T, Tsuji K, Mitsuda A, Kimura H, Narita R, Ogawa C, Furuta K, Shigeno M, Okushin H, Ito H, Kusakabe A, Satou T, Kawanami C, Nakata R, Kobashi H, Tamada T, Ide Y, Yagisawa H, Morita A, Matsushita T, Okada K, Izumi N. Real-world efficacy of elbasvir and grazoprevir for hepatitis C virus (genotype 1): A nationwide, multicenter study by the Japanese Red Cross Hospital Liver Study Group. *Hepatol Res.* 2019 [Epub ahead of print]
 8. Kaneko S, Kurosaki M, Tamaki N, Itakura J, Hayashi T, Kirino S, Osawa L, Watakabe K, Okada M, Wang W, Shimizu T, Higuchi M, Takaura K, Yasui Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Takahashi Y, Watanabe M, Izumi N. Tenofovir alafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from tenofovir disoproxil fumarate. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019[Epub ahead of print]
 9. Tamaki N, Higuchi M, Kurosaki M, Kirino S, Osawa L, Watakabe K, Wang W, Okada M, Shimizu T, Takaura K, Takada H, Kaneko S, Yasui Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Enomoto N, Izumi N. Risk assessment of hepatocellular carcinoma development by magnetic resonance elastography in chronic hepatitis C patients who achieved sustained virological responses by direct-acting antivirals. *J Viral Hepat.* 2019;26(7):893-899.
 10. Suda G, Hasebe C, Abe M, Kurosaki M, Itakura J, Izumi N, Uchida Y, Mochida S, Haga H, Ueno Y, Abe K, Takahashi A, Ohira H, Tsukuda Y, Furuya K, Baba M, Yamamoto Y, Kobayashi T, Inoue J, Terasita K, Ohara M, Kawagishi N, Izumi T, Nakai M, Sho T, Natsuiyaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N; NORTE Study Group. Safety and

- efficacy of glecaprevir and pibrentasvir in Japanese hemodialysis patients with genotype 2 hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol.* 2019;54(7):641-649
11. Takada H, Kurosaki M, Nakanishi H, Takahashi Y, Itakura J, Tsuchiya K, Yasui Y, Tamaki N, Takaura K, Komiyama Y, Higuchi M, Kubota Y, Wang W, Okada M, Shimizu T, Watakabe K, Enomoto N, Izumi N. Real-life experience of lusutrombopag for cirrhotic patients with low platelet counts being prepared for invasive procedures. *PloS One.* 2019;14(2):e0211122.
 12. Higuchi M, Tamaki N, Kurosaki M, Watakabe K, Osawa L, Wang W, Okada M, Shimizu T, Takaura K, Takada H, Kaneko S, Yasui Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Izumi N. Prediction of Hepatocellular Carcinoma After Sustained Virological Responses Using Magnetic Resonance Elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(12):2616-2618.
 13. Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, Kudo M, Abiru S, Igura T, Ishikawa T, Seike M, Katsube T, Ochiai T, Kimura K, Fukuhara T, Kano T, Nagata T, Tanaka K, Kurokawa M, Yamamoto K, Osaki Y, Izumi N, Imawari M. Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(6):1192-1200.
 14. Yasui Y, Abe T, Kurosaki M, Matsunaga K, Higuchi M, Tamaki N, Watakabe K, Okada M, Wang W, Shimizu T, Takaura K, Masugi Y, Nakanishi H, Tsuchiya K, Takahashi Y, Itakura J, Sakurai U, Hashiguchi A, Sakamoto M, Izumi N. Non-invasive liver fibrosis assessment correlates with collagen and elastic fiber quantity in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatol Res.* 2019;49(1):33-41.
 15. Yasui Y, Kurosaki M, Komiyama Y, Takada H, Tamaki N, Watakabe K, Okada M, Wang W, Shimizu T, Kubota Y, Higuchi M, Takaura K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Takahashi Y, Itakura J, Enomoto N, Izumi N. Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts early occurrence of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response by direct-acting antivirals for hepatitis C virus. *Hepatol Res.* 2018;48(13):1131-1139.
2. 学会発表
 1. 桐野桜、土谷薫、大澤玲於奈、渡壁慶也、清水孝夫、岡田真央、王腕、樋口麻友、高浦健太、金子俊、玉城信治、安井豊、中西裕之、板倉潤、高橋有香、黒崎雅之、泉並木. Vp4 の高度脈管浸潤・骨転移を有する進行肝細胞癌に対してレンバチニブが奏効した一例. 第 55 回日本肝臓学会総会 Case Report Session for Resident. (2019 年 5 月 30 日、東京)
 2. 王腕、土谷薫、安井豊、桐野桜、大澤玲於奈、渡壁慶也、岡田真央、清水孝夫、猪野麻友、高浦健太、金子俊、玉城信治、中西裕之、板倉潤、高橋有香、黒崎雅之、泉並木. 実臨床におけるソラフェニブ・レゴラフェニブ sequential 療法の実際および 3rd-line agent としてのレンバチニブに有効性 第 55 回日本肝臓学会総会 (2019 年 5 月 31 日、東京)
 3. 土谷薫、黒崎雅之、泉並木. 分子標的薬治療を施行した BCLC stage B 肝臓の治療成績と今後の課題～早期に分子標的薬を導入すべき症例の選択～ 第 55 回日本肝臓学会総会 (2019 年 5 月 31 日、東京)
 4. 土谷薫、黒崎雅之、泉並木. 切除不能肝細胞癌に対する Lenvatinib を用いた治療戦略. 第 23 回日本肝臓学会大会 ワークショップ 4 (2019 年 11 月 21 日、神戸)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1) 特許取得：該当なし
- 2) 実用新案登録：該当なし
- 3) その他：該当なし