

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

肝がん・重度肝硬変の治療に係るガイドラインの作成等に資する研究

泉 並木 武蔵野赤十字病院 院長

研究要旨

切除不能進行肝細胞癌に対して、アテゾリツマブとベバシズマブ併用治療が第一選択薬となっている。武蔵野赤十字病院においてアテゾリツマブとベバシズマブの実臨床における治療効果と有害事象について解析した。全症例 91 例で全生存率は 50%には未達で、progression-free survival (PFS)は 6.3 ヶ月であった。1st line で投与した場合の time to progression(TTP)は 8.8 ヶ月で、second line 以降で投与した TTP の 4.2 ヶ月に比較して有意に長かった。有害事象は開発治験とほぼ同様であり、第一選択として治療を行った場合のアテゾリツマブとベバシズマブの実臨床での有用性が確認された。

A. 研究目的

アテゾリツマブとベバシズマブ併用療法の実臨床での効果と、効果に関与する因子、および有害事象について解析する。

B. 研究方法

武蔵野赤十字病院において切除不能肝細胞癌症例でアテゾリツマブとベバシズマブ併用治療を受けた 91 例において、全生存率(OS)、progression-free survival(PFS) 及び time-to-progression (TTP)を検討し、TTP に関与する因子を解析した。

(倫理面への配慮)

ヒトの遺伝子 (DNA) に係わる実験・解析は行わない。臨床データのデータベース構築においては、氏名、年齢など個人情報を連結可能匿名化する。臨床試験の目的・方法、治療の副作用、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同意書を得ている。本研究の遂行においては各研究施設において必要な申請を行い、各種倫理規定を遵守した。

C. 研究結果

切除不能進行肝細胞癌に対して、武蔵野赤十字病院において 2020 年 10 月より 2022 年 3 月までにアテゾリツマブとベバシズマブ併用治療を行った 91 例（男 70、女 21、平均年齢 74 歳）を対象とした。1st line で投与した 50 例と second line 以降で投与した 41 例について、治療効果や生存率(OS)、無増悪生存率(PFS)、増悪までの期間(TTP)を検討し、PFS や TTP に関与する因子を解析した。OS はまだ 50%に到達しないため解析できず、6 ヶ月生存率は 90%であった。PFS は中央値 6.3 ヶ月であった。増悪するまでの期間(TTP)を検討したところ、1st line で投与した例では TTP は 8.8 ヶ月であったのに対して、2nd line 以降で投与した例では 4.2 ヶ月であり有意差がみられた（図 1）。

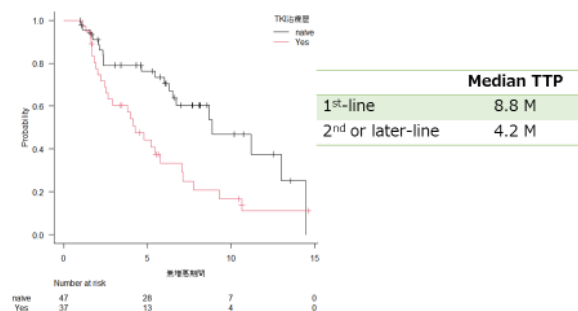


図 1. アテゾリツマブとベバシズマブ投与後の増悪までの期間(TTP) 1st line で投与した例と 2nd line で投与した例の比較

TTP に関与する因子を検討したところ、尿蛋白/クレアチニン比、BCLC ステージ C とベバシズマブの 12 週間以内の休薬と減量が単変量解析で有意であったが、多変量解析を行うと 1st line で投与することのみが有意な因子であった。

有害事象を解析したところ、高血圧、蛋白尿、下痢や肝機能障害などがみられたが、開発試験でみられなかった有害事象は認められなかった。また、ALBI スコアで肝機能の変化を観察したが、投与中に変化はみられなかった。

D. 考察

切除不能進行肝細胞癌に対して、アテゾリツマブとベバシズマブ併用治療は開発試験とほぼ同様の効果がみられた。実臨床では、二次治療以降でも投与されることが多いが、増悪までの期間(TTP)は、一次治療で投与した場合の方が長く、一次治療で用いることが推奨される薬剤であることが、裏づけられた。

有害事象は既知の報告があるもののみであり、新たに指摘すべき有害事象は認められなかった。

E. 結論

切除不能進行肝細胞癌に対して、アテゾリツマブとベバシズマブ併用治療は、一次治療として有効性が高く、実臨床では未知の有害事象はみられていない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

- Hayakawa Y, Tsuchiya K, Kurosaki M, Yasui Y, Kaneko S, Tanaka Y, Ishido S, Inada K, Kirino S, Yamashita N, Nobusawa T, Matsumoto H, Kakegawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Okamoto R, Izumi N. Early experience of atezolizumab plus bevacizumab therapy in Japanese patients with unresectable hepatocellular carcinoma in real-world practice. *Invest New Drugs* 2022;40:392-402.
- Kirino S, Tamaki N, Kurosaki M, Inada K, Yamashita K, Sekiguchi S, Hayakawa Y, Osawa L, Higuchi M, Takaura K, Maeyashiki C, Kaneko S, Yasui Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Izumi N. Dynamic evaluation of hepatocellular carcinoma prediction models in patients with chronic hepatitis B receiving nucleotide/nucleoside analogue treatment. *J Viral Hepat* 2021;28:787-794.
- Tamaki N, Kurosaki M, Yasui Y, Mori N, Tsuji K, Hasebe C, Joko K, Akahane T, Furuta K, Kobashi H, Kimura H, Yagisawa H, Marusawa H, Kondo M, Kojima Y, Yoshida H, Uchida Y, Tada T, Nakamura S, Yasuda S, Toyoda H, Loomba R, Izumi N. Hepatocellular Carcinoma Risk Assessment for Patients With Advanced Fibrosis After Eradication of Hepatitis C Virus. *Hepato Comm*. 2021 Oct 22. Doi:10.1002/hep4.1833.
- Tsuchiya K, Kurosaki M, Sakamoto A, Marusawa H, Kojima Y, Hasebe C, Arai H, Joko K, Kondo M, Tsuji K, Sohda T, Kimura

- H, Ogawa C, Uchida Y, Wada S, Kobashi H, Furuta K, Shigeno M, Kusakabe A, Akahane T, Narita R, Yoshida H, Mitsuda A, Ide Y, Matsushita T, Izumi N, On Behalf Of Japanese Red Cross Liver Study Group. The Real-World Data in Japanese Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Lenvatinib from a Nationwide Multicenter Study. *Cancers* 2021; 13(11):2608.
5. Shun Kaneko, Kaoru Tsuchiya, Yutaka Yasui, Kento Inada, Sakura Kirino, Koji Yamashita, Leona Osawa, Yuka Hayakawa, Shuhei Sekiguchi, Mayu Higuchi, Kenta Takaura, Chiaki Maeyashiki, Nobuharu Tamaki, Takaya Takeguchi, Yuko Takeguchi, Takuya Nagano, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Yoshiro Himeno, Akihiko Hoshi, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi, Strategy for advanced hepatocellular carcinoma based on liver function and portal vein tumor thrombosis. *Hepatology* 2020;50(12):1375-1385. doi:10.1111/hepr.13567.
 6. Sakura Kirino, Nobuharu Tamaki, Shun Kaneko, Masayuki Kurosaki, Kento Inada, Koji Yamashita, Leona Osawa, Yuka Hayakawa, Shuhei Sekiguchi, Keiya Watakabe, Mao Okada, Wan Wang, Takao Shimizu, Mayu Higuchi, Kenta Takaura, Chiaki Maeyashiki, Yutaka Yasui, Hiroyuki Nakanishi, Kaoru Tsuchiya, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Namiki Izumi, Validation of hepatocellular carcinoma risk scores in Japanese chronic hepatitis B cohort receiving nucleos(t)ide analog. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(9):1595-1601.
 7. Sakura Kirino, Kaoru Tsuchiya, Masayuki Kurosaki, Shun Kaneko, Kento Inada, Koji Yamashita, Leona Osawa, Yuka Hayakawa, Shuhei Sekiguchi, Mao Okada, Wan Wang, Mayu Higuchi, Kenta Takaura, Chiaki Maeyashiki, Nobuharu Tamaki, Yutaka Yasui, Hiroyuki Nakanishi, Jun Itakura, Yuka Takahashi, Yasuhiro Asahina, Namiki Izumi. Relative dose intensity over the first four weeks of lenvatinib therapy is a factor of favorable response and overall survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *PloS One*. 2020;15(4):e0231828.
 8. Shun Kaneko, Masayuki Kurosaki, Kouji Joko, Hiroyuki Marusawa, Masahiko Kondo, Yuji Kojima, Yasushi Uchida, Hiroyuki Kimura, Keiji Tsuji, Hitoshi Yagisawa, Atsunori Kusakabe, Haruhiko Kobashi, Takehiro Akahane, Nobuharu Tamaki, Sakura Kirino, Takehiko Abe, Hideo Yoshida, Tomomichi Matsushita, Chitomi Hasebe, Namiki Izumi. Detectable HBV DNA during nucleos(t)ide analogues stratifies predictive hepatocellular carcinoma risk score. *Sci Rep*. 2020;10(1):13021.
- 2) 学会発表
1. 土谷薫、黒崎雅之、泉並木. Major portal invasion を伴わない切除不能進行肝細胞癌における分子標的薬を用いた治療戦略～多施設共同研究の結果から～ 第 24 回日本肝臓学会大会 シンポジウム 3 肝臓診療の現状と未来 (2020 年 11 月 6 日、神戸)
 2. 高浦健太、黒崎雅之、泉並木. 高齢・早期肝細胞癌に対する RFA 治療成績の検討 第 25 回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション 10 高齢者に対する消化器癌治療の適応と限界 (2021 年 11 月 6 日、神戸)
 3. 土谷薫、黒崎雅之、泉並木. 切除不能肝細胞癌におけるアテゾリツマブ・ベバシズマブ併用療法の実績とレンバチニブ治療例の長期成績の検討 第 25 回日本肝臓学会大会 シンポジウム 1 Multi-MTA～複合免疫療法時代の進行肝臓治療戦略

(2021年11月4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