

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

進行肝細胞癌に対して複数のチロシンキナーゼ阻害薬による経口分子標的治療が行われるようになった。特にレンバチニブは初期の治療効果判定が行いやすく、わが国で広く用いられているが、有害事象による薬剤の減量が行われることが多い。そこで、どの程度の服薬量を保つことが生命予後に関与するかについて解析した。予定投与量のうち投与開始 4 週間での実際の投与量を相対用量強度(RDI)で算出した。RDI が 70%以上の例では、生命予後が有意に長くレンバチニブ内服期間も長かった。投与開始 4 週間の RDI が 70%以上の例は肝予備能の指標である ALBI スコアが良かった。したがってレンバチニブは減量する場合であっても相対用量強度が 70%を保てるようにすることが指標となる。

A. 研究目的

進行肝細胞癌に対して、複数のチロシンキナーゼ阻害薬が使用可能になっており、特にレンバチニブが広く投与されているが、実臨床では有害事象や倦怠感、食欲低下などで減量するケースが多い。そこで、どの程度減量した場合に薬剤の効果が低下するののかという指標が必要となる。レンバチニブによって治療を受けた例が、投与開始 4 週間で実際にどれだけの内服量が保てたのかという相対用量強度(RDI)と治療効果および全生存率との関連を検討した。

B. 研究方法

当院で進行肝細胞癌のためレンバチニブ投与を受けて治療された 48 例を解析した。治療開始後 4 週間の実際の内服できた量を、予定投与量と比較して相対用量強度(RDI)を算出した。RDI と生命予後および治療反応性を解析し、RDI が保てる因子として肝予備能の指標である ALBI スコアとの関連について解析した。

(倫理面への配慮)

臨床データのデータベース構築においては、氏名、年齢など個人情報と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

48 例の進行肝細胞癌の症例がレンバチニブの投与を受けた。体重別に投与量が異なるため、4 週間の予定投与量をそれぞれの症例で算出し、実際に投与された量との比較し RDI をそれぞれの症例で算出した。RDI と治療感応性および全生存率との関連を検討した結果、RDI

70%以上の例では、70%未満の例よりも有意に全生存率が長かった（図1）。

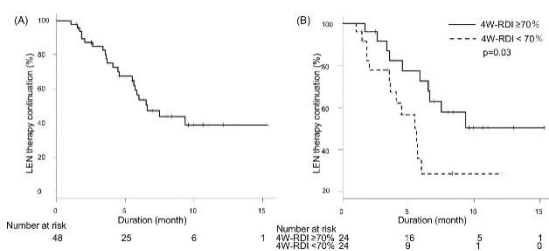


図1. (A)全体の全生存率、(B) RDIが70%以上の症例では70%未満の例に比較して全生存率が有意に長かった。

治療反応性との関連では、RDIが70%以上の例ではCR 8.3%, PR 45.8%と高かったのに対して、RDIが70%未満の例ではCR 4.2%, PR 20.8%と低かった。そこでRDIに関連する因子を解析したところ、血清アルブミン値と肝予備能の指標であるALBIスコアに有意な関連がみられた（図2）。

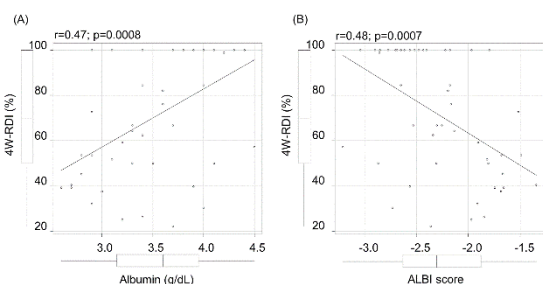


図2. (A)血清アルブミンとRDIは有意な正の相関がみられた。(B)ALBIスコアとRDIは有意な負の相関がみられた。

D. 考察

レンバチニブは有害事象や倦怠感、食欲低下などで減量を要するケースが多いが、どの程度減量すれば効果に影響するのかに関する指標がなかった。今回の検討では、体重60kg以上と60kg未満の例での予定投与量が異なるため、予定投与量と実際に投与された薬物量の比(RDI)を算出して解析した。その結果、実臨床ではRDIが70%以上の例で全生存率が高く、

画像判定による治療効果が高かった。RDIと血清アルブミンおよびALBIスコアに有意な関連性がみられたため、肝機能を保つことがレンバチニブの投与量過剰に重要であると考えられた。

E. 結論

進行肝細胞癌に対してレンバチニブ内服で治療を行う場合には、予定投与量の70%以上を確保して治療することが生命予後の延長につながる。RDIの確保のために肝予備能の改善が重要である。

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, Takaura K, Maeyashiki C, Tamaki N, 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 overall survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2020;15:e0231828. Doi:10.1371/journal.pone.0231828.eCollection 2020.
2. Kaneko S, Kurosaki M, Joko K, Murasawa H, Kondo M, Kojima Y, Uchida Y, Kimura H, Tsuji K, Yagisawa H, Kusakabe A, Kobashi H, Akahane T, Tamaki N, Kirino S, Abe T, Yoshida H, Matsushita T, Hasebe C, Izumi N. Detectable HBV DVA during nucleos(t)ide analogues stratifies predictive hepatocellular carcinoma risk score. *Sci Rep*. 2020;10:13021. Doi: 10.1038/s41598-020-69522-w.
3. Kaneko S, Tsuchiya K, Yasui Y, Inada K,

Kirino S, Yamashita K, Osawa L, Hayakawa E, Sekiguchi S, Higuchi M, Takaura K, Maeyashiki C, Tamaki N, Takeguchi T, Takeguchi Y, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Himeno Y, Kurosaki M, Izumi N. Early radiological response evaluation with response evaluation criteria in solid tumors 1.1 stratifies survival in hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib. *JGH Open* 2020 Oct 16;4(6):1183-1190. Doi:10.1002/jgh3.12420. eCollection 2020 Dec. PMID 33319054.

4. Osawa L, Tamaki N, Kurosaki M, Kirino S, Watakabe K, Wang W, Okada M, Shimizu T, Higuchi M, 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 but not α -fetoprotein as a long-term hepatocellular carcinoma predictor. *Int J Mol Sci*. 2020 May 21;21(10):3640. Doi:10.3390/ijms21103640.

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 (2020 年 11 月 6 日、神戸)
2. 樋口麻友、玉城信治、泉並木. 非侵襲的検査方法による肝線維化評価 第 24 回日本肝臓学会大会パネルディスカッション 3 (2020 年 11 月 5 日、神戸)
3. 早川優香、黒崎雅之、泉並木. 切除不能肝細胞癌における post lenvatinib therapy の実際と ramucirumab の早期治療成績 第 43 回日本肝臓学会東部会パネルディスカッション 3 (2020 年 12 月 3 日、盛岡)
4. 高浦健太、土谷薫、泉並木. 当院における

初発肝細胞癌に対するアブレーション治療成績の現状 第 43 回日本肝臓学会当部会ワークショップ 1 (2020 年 12 月 3 日、盛岡)

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