

氏名(本籍)	吉岡 奈穂子 (京都府)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 88 号
学位授与日付	令和4年3月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	切除不能大型肝細胞癌に対するレンバチニブの治療成績と効果予測
審査委員	教授 花山 耕三 教授 瀧川 奈義夫 教授 山辻 知樹

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

肝細胞癌は死亡率が第2位である重要な癌腫であり、特に外科的切除術やラジオ波焼灼術などの根治的治療の対象とならない進行例の予後は不良である。そのなかで、2007年のソラフェニブの承認以来分子標的薬は切除不能進行肝細胞癌の新しい治療法としてその予後の改善に寄与してきた。申請者らは、肝動脈化学塞栓療法に不応であるとされる最大腫瘍径 $>6\text{ cm}$ の切除不能大型肝細胞癌に対し、新しい分子標的薬であるレンバチニブを投与した際の治療効果と治療効果予測因子と検討するため、調査、解析を行った。その結果、対象となった45例におけるmRECISTで判定した奏効率は51.1%、腫瘍制御率は80%、RECISTv1.1で判定した奏効率は24.4%、腫瘍制御率は80%であった。さらにレンバチニブの治療奏功に寄与する因子を解析したところ治療開始1か月以内のCRPの変化である ΔCRP が有意な治療効果予測因子であった。今回対象となった症例は、肝機能低下、巨大腫瘍の症例などレンバチニブのソラフェニブに対する非劣性を証明したREFLECT試験の適格基準から逸脱した進行例を57.8%含んでいたが、無増悪生存期間中央値は短かったものの、全生存期間中央値はほぼ同等であった。また、Grade3以上の有害事象は、ALT、AST上昇が最も高頻度であったが、いずれも保存的に軽快した。

これらの知見より申請者らは腫瘍径 $>6\text{ cm}$ の切除不能大型肝細胞癌に対するレンバチニブの治療成績は良好であり、レンバチニブ治療開始時期の ΔCRP は治療奏功の予測因子であることが明らかになったとしている。

以上より、本論文は従来検討された症例より進行した肝細胞癌患者の生存期間延長についてのレンバチニブの有効性とその治療効果予測に対して重要な示唆を与えるものであり、その医学的価値により学位論文に値するものと判断された。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

申請者は、主論文の内容を中心に今回の研究に至った背景、目的、本研究の方法、結果、考察について丁寧かつ十分な説明を行った。それに引き続いて審査委員長と審査委員から質問がなされた。

本研究は複数施設で施行されており、その研究倫理に関する手続きについて尋ねられ、問題がないことが確認された。対象症例とその根拠について質問され、**up-to-seven out** 症例が **TACE** 不応で予後不良であること、前治療としての **TACE** やソラフェニブについて、また肝移植症例が無いことなどについて適切に回答がなされた。無増悪生存期間中央値が本研究と対比されている **REFLECT** 試験のレンバチニブ群と比べて短かった理由について、**REFLECT** 試験の適格基準から逸脱した症例が **57.8%**を占めたことに起因すると考察しているが、適格基準内であった症例については同等の無増悪生存期間が得られていたのか、前治療歴が画像評価や有効性の判断に影響することはないのか、 Δ CRP が治療予測因子であるということが臨床上レンバチニブ投与の継続、中止の判断に影響を与えうるのか、今後分子標的薬の効果を示すにはどのような研究をデザインすべきか、という質問があった。これらの質問に答えるためには、今回の対象症例以外のレンバチニブ投与症例やソラフェニブ投与症例、さらにはアテゾリズマブ／ベバシズマブ併用療法を用いた症例との比較も検討課題と考えられた。また、後療法を生存寄与因子の変数としているが、後治療施行例は、治療後の全身状態や肝機能が後治療可能なほど良好であったと考えられ、生存期間の延長は当然かもしれない。**NASH** を背景肝とする肝細胞癌にはアテゾリズマブ／ベバシズマブ併用療法の有効性が低い機序については現時点では不明とのことであった。

申請者は、質問や指摘について自己の臨床経験を交え適切に回答し、研究領域に関する知識、学問に対する真摯な態度、今後の研究を遂行する能力を十分備えているものと判断され、最終試験を合格と判定した。