

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）

総括・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

令和4年度 総括研究報告書

研究代表者 小池 和彦

令和5（2023）年5月

目次

総括研究報告書	1
分担研究報告書	4
・ 切除不能肝細胞癌に対するアテゾリツマブ+ベバシズマブ併用療法の効果にかかわる因子、 とくに筋肉量との関連性	4
泉 並木 武蔵野赤十字病院 院長	
・ 肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の効率的な周知・広報システムの開発	8
考藤達哉 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 研究センター長	
・ 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	10
工藤 正俊 近畿大学医学部 消化器内科 主任教授	
・ エビデンスの構築、ガイドラインの策定：肝細胞癌切除後早期再発予測のノモグラムの作成	20
久保正二 大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 客員教授	
・ 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	25
宮田 裕章 慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室 教授	
・ エビデンスの構築・ガイドライン策定	31
長谷川 潔 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授	
・ 肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の普及・活用の促進に向けた研究.....	35
江口 有一郎 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 客員研究員	
・ エビデンスの構築・ガイドライン策定	38
吉治 仁志 奈良県立医科大学 消化器内科学教授	
・ 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	40
國土 典宏 国立国際医療研究センター 理事長	
研究成果の刊行に関する一覧表.....	50

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）

総括研究報告書

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

小池 和彦 東京大学医学部附属病院消化器内科 病院診療医（出向）・名誉教授
（分担研究者）

建石 良介 東京大学医学部附属病院消化器内科 准教授
（研究協力者）

中塚 拓馬 東京大学医学部附属病院消化器内科 助教

奥新 和也 東京大学医学部附属病院感染制御部 特任講師（病院）

和気 泰次郎 東京大学大学院医学系研究科消化器内科 特任臨床医

研究要旨

(1) National Clinical Database(NCD)のプラットフォーム上に構築した肝がん・非代償性肝硬変患者レジストリを用いて2022年7月より新たな患者登録を開始した。2023年1月末までに初回治療情報6,321件、入院情報14,369件を新規に収集し、累計初回治療情報34,709人、入院情報65,707件分の臨床情報を収集している。症例の蓄積により初発および再発時の治療内容の変遷についての解析が可能となった。肝細胞癌については、初回治療時には肝切除が多く選択される一方で、再発時には低侵襲であるアブレーションが広く行われていた。また、再発を繰り返した症例において、全身療法が多く選択されていた。肝硬変治療においては、特にボソプレシンV2受容体拮抗薬であるトルバプタンが複数回入院の症例において広く投与されていた。

(2)肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業に登録したウイルス性肝炎を背景に持つ肝がん・非代償性肝硬変患者の臨床調査個人票のデータを収集し、解析した。

A 研究目的

(1)NCD のプラットフォーム上に構築した肝がん・非代償性肝硬変患者レジストリを用いて、頻回入院が必要になる肝がん・非代償性肝硬変症例データを収集する。登録施設に対して、症例登録にともなうインセンティブを支払う。

(2)肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業で収集された臨床個人票を収集し分析する。

同参加施設に対して、登録を依頼した。2023年1月に一旦登録サイトを閉じ、中間解析を行った。

(2)各都道府県から厚労省経由で送付される、臨床調査個人票をデータベースに入力し、基本統計について解析を行った。

（倫理面への配慮）本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認の下に行われた(承認番号2018053NI)。

B 研究方法

(1) NCD のプラットフォーム上に構築した肝がん・非代償性肝硬変患者レジストリを用いて、

C 研究結果

(1)2022年度の有効入力件数は、初回治療情報

6,321 件、入院情報 14,369 件であり、初年度（2018 年度）から計 5 期の累計で初回治療情報 34,709 人、入院情報 65,707 件分の登録を得た。

2020 年度登録までのデータセットを活用して詳細な解析を進めた。2018 年 4 月以降に診断された肝細胞癌（8,640 症例）および非代償性肝硬変（3,055 症例）について複数回治療に伴う治療内容の変遷を解析した。

肝切除またはアブレーションの主な適応となる BCLC 0/A の割合は 1 回目、2 回目、3 回目、4 回目以降の入院でそれぞれ 42.4%、37.7%、25.2%、18.8%と減少したが、全身療法の主な適応である BCLC C はそれぞれ 15.5%、19.5%、24.6%、30.8%と増加した。肝切除の割合は、初回治療の 40.1%から減少し、2 回目、3 回目、4 回目以降の入院ではそれぞれ 11.3%、4.0%、2.2%であった。一方、アブレーションの割合は、1 回目、2 回目、3 回目、4 回目以降の入院でそれぞれ 19.3%、23.1%、18.8%、12.7%と複数回入院においても保たれていた。再発症例では全身療法が広く行われ、特に 4 回目以降の入院では 23.2%に達していた（図 1）。

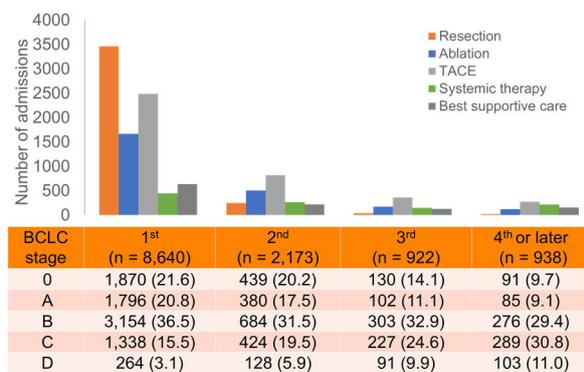


図 1. 肝細胞癌における複数回入院での治療選択の変遷

非代償性肝硬変患者では複数回入院において各治療の施行頻度が上昇していたが、特にの新しい機序による利尿剤であるバソプレシン受容体 V2 拮抗薬が、4 回目以降の入院においては 57.2%と半数を超える患者で投与されており、従来から使用されているループ利尿薬やア

ルドステロン拮抗薬と同等に普及していることが明らかとなった（図 2）。

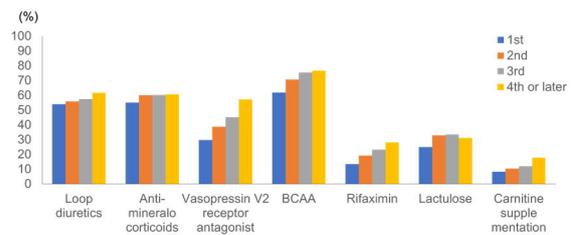


図 2. 非代償性肝硬変における複数回入院での治療選択の変遷

(2) 2021 年 4 月より対象となる「高額療養費算定基準額を超えた月」を 4 月から 3 月に短縮し、肝がんの通院治療（分子標的薬を用いた化学療法※に限る）も新たに対象としたため、2021 年度は月あたりの登録件数が 50 件程度から 100 件程度と増加していたが、2022 年度は月当たり 40 件程度の登録状況となっていた。内実は、臨床個人票の都道府県からの送付が遅延していることが原因と考えられる。

D 考察

肝癌・非代償性肝硬変患者レジストリは良好に機能しており、肝癌・非代償性肝硬変に関する複数回入院および治療の解析に供する大規模なデータが引き続き収集されている。肝癌においては、全身薬物療法の普及や、初発および再発症例の解析から BCLC stage 0/A において身体的負担の少ないアブレーションが肝切除よりも広く行われている実態が明らかとなった。非代償性肝硬変においては、バソプレシン受容体 V2 拮抗薬などの新規治療薬が日常診療に浸透しつつあることも示された。

E 結論

肝癌・非代償性肝硬変に関する入院毎のデータが順調に収集されている。肝癌の再発症例および肝硬変の複数回入院における治療選択などの診療実態が明らかとなり、ガイドラインの策定に資するデータベースが構築できていると考えられる。

F 健康危険情報
なし

- 1.特許取得：なし
- 2.実用新案登録：なし
- 3.その他：なし

G 研究発表

1.論文発表

1. Okushin K, Tateishi R, Takahashi A, Uchino K, Nakagomi R, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Hasegawa K, Eguchi Y, Kanto T, Kubo S, Yoshiji H, Miyata H, Izumi N, Kudo M, Koike K. Current Status of Primary Liver Cancer and Decompensated Cirrhosis in Japan: Launch of a Nationwide Registry for Advanced Liver Diseases (Real). J Gastroenterol 2022;57(8): 587-97. Epub:2022/07/06 doi: 10.1007/s00535-022-01893-5

2.学会発表

1. 建石良介、工藤正俊、小池和彦. National Clinical Database を基盤とした肝臓・非代償性肝硬変レジストリ 第58回日本肝臓学会総会 (2022/6/3、横浜)
2. Okushin K, Tateishi R, Takahashi A, Uchino K, Nakagomi R, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Hasegawa K, Eguchi Y, Kanto T, Kubo S, Yoshiji H, Miyata H, Izumi N, Kudo M, Koike K. Transition of Treatment Selection for Primary Liver Cancer and Decompensated Cirrhosis in Multiple Admissions: Analysis of a Nationwide Registry for Advanced Liver Diseases (REAL) American Association for the Study of Liver Diseases Annual Meeting 2022/11/7 Washington DC

H 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

切除不能肝細胞癌に対するアテゾリツマブ+ベバシズマブ併用療法の効果にかかわる因子、とくに筋肉量との関連性

泉 並木 武蔵野赤十字病院 院長

切除不能肝細胞癌に対するアテゾリツマブ+ベバシズマブ併用療法の効果にかかわる因子、特に筋肉量の増減との関連について解析した。筋肉量は腰椎 L3 レベルの CT スキャンを筋肉の断面積量で算出し、治療開始前と 6~14 週間後を比較した。筋肉量が低下しない例では、低下例と比較して無増悪生存率(PFS)が長いことが判明した。アテゾリツマブ+ベバシズマブ併用療法中は BCAA をはじめとした栄養療法と運動療法によって筋肉量を保つことが治療効果の改善につながる。

A 研究目的

切除不能肝細胞癌に対して、第一選択薬としてアテゾリツマブ+ベバシズマブが広く用いられているが、その治療効果と関連する因子は明らかになっていない。肝細胞癌に併発する肝硬変では筋肉量(skeletal muscle mass; SMI) の減少が病態に関与することが報告されているが、肝細胞癌の治療効果との関連は明らかになっていない。そこで、アテゾリツマブ+ベバシズマブ治療を行った症例について、筋肉量の変化と治療効果の関連を検討した。

B 研究方法

(倫理面への配慮)

切除不能肝細胞癌に対して、第一選択薬としてアテゾリツマブ+ベバシズマブ治療を施行した 32 例について、腰椎 L3 レベルの CT スキャンによって、筋肉量の面積を算出して SMI とし、治療効果との関連を検討した。筋肉量は、治療前と治療開始 6~14 週間目に測定した。SMI は L3 レベルの CT スキャン画像を用いて Slice Omatic ソフトウエアによって測定し、日

本肝臓学会のガイドラインに準拠して男性 $\leq 42\text{cm}^2/\text{m}^2$ 、女性 $\leq 32\text{cm}^2/\text{m}^2$ を pre-sarcopenia と定義し、治療開始 6~14 週間目と比較して減少していたか否かで区別した。治療開始後に造影 CT スキャンを行い、肝細胞癌に対する治療効果は mRECIST 基準によって判定し、無増悪生存率や肝機能、腫瘍マーカーとの関連を検討した。また、治療効果と腫瘍マーカーの推移、好中球/リンパ球数比、腫瘍ステージと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、治療の副作用、患者に関する個人情報等の守秘義務、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

SMI は 32 例中 18 例で減少しており、14 例で不変であった。SMI 不変群と低下群で、無増

悪生存率(PFS)を比較したところ、有意に不変群の方が低下群より PFS が長かった (図)。

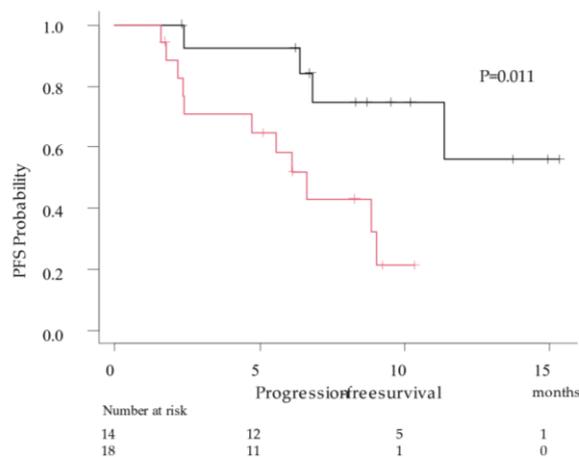


図 SMI 低下例 (赤) は不変例 (黒) に比較して有意に PFS が短い。

D 考察

アテゾリツマブ+ベバシズマブ併用療法は第一選択薬としての効果が高いことが確認された。さらにこの効果を改善させるために、筋肉量を保っておくことが重要である。切除不能の肝細胞癌に対する薬物治療中には、栄養状態をたもち運動など日常生活を指導していくことが重要である。

E 結論

アテゾリツマブ+ベバシズマブ併用療法は、切除不能肝細胞癌の治療として有用であり、治療中に筋肉量をたもつことが治療効果の改善に重要であることが示された。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1.論文発表

1. Ajmera V, Kim BK, Yang K, Majzoub AM, Nayfeh T, Tamaki N, Izumi N, Nakajima A, Idilman R, Gumussoy M, Oz DK, Erden A, Quach NE, Tu X, Zhang X, Nouredin M, Allen AM, Loomba R. Liver Stiffness on Magnetic Resonance Elastography and the

MEFIB Index and Liver-Related Outcomes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participants. *Gastroenterology* 2022; 163:1079-83.

2. Kaneko S, Tsuchiya K, Yasui Y, Tanaka Y, Inada K, Ishido S, Kirino S, Yamashita K, Hayakawa Y, Nobusawa T, Matsumoto H, Kakegawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Takahashi Y, Nakanishi H, Irie T, Ariizumi SI, Kurosaki M, Izumi N. Conversion surgery for hepatocellular carcinoma after tyrosine kinase inhibitor treatment. *JGH Open* 2022; 21:301-310.
3. Higuchi M, Tamaki N, Kurosaki M, Inada K, Kirino S, Yamashita K, Hayakawa Y, Osawa L, Takaura K, Maeyashiki C, Kaneko S, Yasui Y, Takahashi Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Loomba R, Enomoto N, Izumi N. Longitudinal association of magnetic resonance elastography-associated liver stiffness with complications and mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 55:292-301.
4. Kaneko S, Kurosaki M, Tsuchiya K, Yasui Y, Hayakawa Y, Inada K, Tanaka Y, Ishido S, Kirino S, Yamashita K, Nobusawa T, Matsumoto H, Kakegawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Takahashi Y, Nakanishi H, Izumi N. Clinical evaluation of Elecsys PIVKA-II for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *PLoS One* ; 2022; 10: 17(3):e0265235.
5. Hayakawa Y, Tsuchiya K, Kurosaki M, Yasui Y, Kaneko S, Tanaka Y, Ishido S, Inada K, Kirino S, Yamashita K, 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.
6. Yamashita K, Kurosaki M, Nakanishi H, Tanaka Y, Ishido S, Inada K, Kirino S, Hayakawa Y, Matsumoto H, Nobusawa T, Kakegawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Kaneko S, Tamaki N, Yasui Y, Tsuchiya K, Takahashi Y, Miyazaki R, Ashikaga T, Enomoto N, Izumi N. Simple algorithm to narrow down the candidates to receive echocardiography in patients with chronic liver disease for suspected pulmonary hypertension. *JGH Open* 2022; 16:774-781.
 7. Ishido S, Tsuchiya K, Kano Y, Yasui Y, Takaura K, Uchihara N, Suzuki K, Tanaka Y, Miyamoto H, Yamada M, Matsumoto H, Nobusawa T, Keitoku T, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Takahashi Y, Nakanishi H, Sakurai U, Asahina Y, Okamoto R, Kurosaki M, Izumi N. Clinical Utility of Comprehensive Genomic Profiling in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancers* 2023; 24: 719. doi: 10.3390.
 8. Matsumoto H, Tsuchiya K, Nakanishi H, Hayakawa Y, Yasui Y, Uchihara N, Suzuki K, Tanaka Y, Miyamoto H, Ishido S, Yamada M, Keitoku T, Nobusawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Tamaki N, Takahashi Y, Kurosaki M, Asahina Y, Okamoto R, Izumi N. Clinical Usefulness of Monitoring Muscle Volume during Atezolizumab Plus Bevacizumab Therapy in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancers* 2022; 21: 14(14):3551. doi: 10.3390.
 9. Kirino S, Tamaki N, Kurosaki M, Kaneko S, Inada K, Tanaka Y, Ishido S, Yamashita K, Nobusawa T, Matsumoto H, Hayakawa Y, Kakegawa T, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Yasui Y, Takahashi Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Okamoto R, Izumi N. Alanine aminotransferase levels as therapeutic targets after nucleotide/nucleoside analog therapy in patient with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2023; 53: 35-43.
 10. Keitoku T, Tamaki N, Kurosaki M, Inada K, Kirino S, Uchihara N, Suzuki K, Tanaka Y, Miyamoto H, Ishido S, Yamada M, Nobusawa T, Matsumoto H, Higuchi M, Takaura K, Tanaka S, Maeyashiki C, Kaneko S, Yasui Y, Takahashi Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Asahina Y, Okamoto R, Izumi N. Effect of fatty liver and fibrosis on hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B who received nucleic acid analog therapy. *J Viral Hepat* 2023; 30: 297-302.
- ## 2.学会発表
1. 泉並木 特別発言 シンポジウム 2 肝がんのマネジメントー発がん予防・内科治療・外科治療・再発予防 第 58 回日本肝臓学会総会 (2022 年 6 月 2 日、横浜市)
 2. 土谷薫、黒崎雅之、泉並木. Up to seven criteria out of the BCLC stage B 切除不能肝癌の治療戦略 第 58 回日本肝臓学会総会シンポジウム 2 (2022 年 6 月 2 日、横浜市)
 3. 中西裕之、黒崎雅之、泉並木. 肝性腹水に対する tolvaptan 治療の奏功・予後と神経体液性因子の関係に関する検討 第 58 回日本肝臓学会総会パネルディスカッション 2 (2022 年 6 月 2 日、横浜市)
 4. 黒崎雅之、板倉潤、泉並木. 全国規模のレジストリ研究の効果と問題点 第 58 回日本肝臓学会総会パネルディスカッション 4 (2022 年 6 月 3 日、横浜市)
 5. 高浦健太、黒崎雅之、泉並木. 進行肝細胞癌患者における加齢と筋肉量の関連およ

び治療法別の加齢による影響の検討 第
58 回日本肝臓学会総会ワークショップ 3
(2022 年 6 月 2 日、横浜市)

6. 黒崎雅之、板倉潤、泉並木. DAA 治療不成功例の薬剤耐性と再治療成績 第 108 回日本消化器病学会総会シンポジウム 12 (2022 年 4 月 21 日、東京)
7. 土谷薫、黒崎雅之、泉並木. 肝外転移を伴う切除不能肝癌に対する新規治療戦略～肝内転移の有無と肝外転移部位に着目して～ 第 108 回日本消化器病学会総会シンポジウム 13 (2022 年 4 月 23 日、東京)

H 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1.特許取得：なし
- 2.実用新案登録：なし
- 3.その他：なし

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・重度肝硬変治療研究促進事業の効率的な周知・広報システムの開発

考藤達哉 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 研究センター長

本邦における肝がん死亡者数は減少傾向にあるが、肝がんは根治治療後も再発を繰り返し、頻回の入院治療が必要となる予後不良の疾患である。また、代償性肝硬変から非代償性肝硬変に移行すると、抗ウイルス治療などの原因療法による改善は困難となる場合が多く、肝硬変自体を回復させる抗肝線維化治療薬も、現時点では実臨床では使用できない。非代償性肝硬変の合併症である難治性腹水、肝性脳症、食道胃静脈瘤などに対する対症治療も新薬が開発され患者 QOL は改善しているが、頻回の入院治療が必要である。2018 年 12 月、肝炎ウイルスに起因する肝がん・重度肝硬変患者に対して、入院治療費の補助が可能となる制度（肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業）が執行開始された。しかし、対象患者の選定条件（高額医療費使用入院回数歴）や医療費補助を受ける病院の制限（都道府県が指定する指定医療機関に限る）など、やや複雑な制度設計のために、利用しにくい状況が懸念される。利用患者数の増加を目指して、2021 年度から対象患者の指定要件が緩和され、外来での通院治療も対象となり、高額療養費使用月回数が 3 月以上とされた。

本分担研究では前年度に引き続き、肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の普及を目的として、全国肝疾患診療連携拠点病院（以下、拠点病院）、都道府県肝炎政策担当者、厚生労働省肝炎対策推進室（以下、肝炎室）と肝炎情報センターが開催する全国地域ブロック戦略会議（ハイブリッド開催）、肝炎情報センターが主催する拠点病院間連絡協議会（ハイブリッド開催）、肝疾患相談支援センター担当者向け研修会（ハイブリッド開催）での制度説明と意見交換を通して、拠点病院、都道府県担当部署における効率的な制度運用方法の提案を行った。今後も引き続き、制度の浸透度や指定要件の効果検証を、拠点病院を対象とした肝炎医療指標調査、都道府県における同制度利用者数調査、肝ナビの利用状況調査結果、同事業実態調査などを基に実施する予定である。

A 研究目的

肝がんは根治治療後も再発を繰り返し、頻回の入院治療が必要となる予後不良の疾患である。また、非代償性肝硬変の合併症である難治性腹水、肝性脳症、食道胃静脈瘤などに対する対症治療においても、寛解・再発を繰り返すために頻回の入院治療が必要である。2018 年 12 月、肝炎ウイルスに起因する肝がん・重度肝硬変患者に対して、入院治療費の補助が可能となる制

度（肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業）（以下、肝がん肝硬変事業）が執行開始された。しかし、対象患者の選定条件（高額医療費使用入院回数歴）や医療費補助を受ける病院の制限（都道府県が指定する指定医療機関に限る）など、やや複雑な制度設計のために、利用しにくい状況が懸念される。令和 3 年度から対象患者の指定要件が緩和され、外来での通院治療も対象となり、高額療養費使用月回数が 3 月以上と

された。

本分担研究では肝がん肝硬変事業の制度運用に際して、担当機関（同事業指定医療機関、都道府県肝炎政策担当部署）における問題点・課題を明らかにし、制度運用の効率化を図ることを目的とした。

B 研究方法

（倫理面への配慮）

本分担研究は、事業調査によって収集されたデータに基づく解析研究であり、個人情報を取り扱うことはない。したがって厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月22日）を遵守すべき研究には該当しない。

C 研究結果

2022年9～10月に全国6箇所で開催された肝炎対策地域ブロック会議をハイブリッド形式で行い、拠点病院担当者、都道府県担当者へ同制度の説明を行った。また、2021年度から指定要件が緩和され、それに伴う事務手続き上の改善点について意見を収集した。同制度は対象患者の選定条件（所得制限、高額医療費使用入院回数歴）や医療費補助を受ける病院の制限（都道府県が指定する指定医療機関に限る）など、やや複雑な制度設計のために利用しにくい状況が懸念される。制度利用者が増加している自治体・拠点病院からの運用好事例を共有したりすることで、制度理解が深まった。拠点病院連絡協議会（2022年7月、2023年1月）、肝疾患相談支援センター担当者向け研修会（2023年3月）、情報発信力強化会議（2023年2月）においても、同制度利用増加を目指して、事業説明と指定要件緩和後の変化について意見収集を行った。全国肝疾患診療連携拠点病院を対象とした肝炎医療指標調査の中で、本制度の説明状況を経年的に調査・解析した。新型コロナウイルス感染症パンデミック前（令和元年度）に比べてパンデミック期（2021年度）には、説明回数

が増加しており、拠点病院には制度理解と説明は浸透しつつあることが示された。また、肝ナビに都道府県による同事業指定医療機関の情報を更新した。2022年11月末現在、全都道府県から指定医療機関1,484施設の情報を掲載しており、対象患者の利便性の向上に貢献した。

D 考察

2018年12月から再発治療を繰り返す肝がん・重度肝硬変患者の経済的補助のために、肝がん肝硬変事業が開始されたが、複雑な制度設計のために患者が利用しにくい状況が懸念されている。令和3年度から指定要件が緩和され、それに伴い受給患者数の増加が見込まれる。拠点病院には同制度は浸透しつつあるが、一般国民にも同制度の存在を周知・広報すること、指定医療機関担当者、都道府県事業担当者が同制度を十分理解すること、肝ナビ等で指定医療機関情報を提供することが、更に利用者数を増やし利便性を高めるためには重要であることが明らかとなった。

E 結論

肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の利用者数の増加を目指して、関連機関担当者に効率的な運用方法を提案し、肝ナビによる同事業の指定医療機関情報を提供した。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

- 1.論文発表：なし
- 2.学会発表：なし

H 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得：なし
- 2.実用新案登録：なし
- 3.その他：なし

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

工藤 正俊 近畿大学医学部 消化器内科 主任教授

データ収集プラットフォーム整備

A. 研究目的

肝癌に対する複合免疫療法の効果と安全性を検証すること。特に各国の研究状況と成績における実態調査を行う事。

B. 研究方法

肝癌に対する各種国際学会に出席し発表を行うとともに、海外のデータについても日本との成績と比較検討する。

C. 研究結果

日本の肝癌における複合免疫療法が海外とはアプローチ方法が異なり、最も優れる事が判明した。

D. 考察

今後日本において、肝癌の治療を効率的に進めるには高額な複合免疫療法の経済的サポートが重要と考えられた。

E. 結論

日本の肝癌の治療、特に複合免疫療法による治療成績は海外より優れていると考えられた。これに対して、極めて高額な医療費をサポートする仕組みは極めて重要であると考えられた。

F 健康危険情報 なし

G 研究発表

1.論文発表

1. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, Kudo M, Harding JJ, Merle P, Rosmorduc O, Wyrwicz L, Schott E, Choo SP, Kelley RK, Sieghart W, Assenat E, Zaucha R, Furuse J, Abou-Alfa GK, El-Khoueiry AB, Melero I, Begic D, Chen G, Neely J, Wisniewski T, Tschalka M, Sangro B: Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:77-90, 2022.
2. Aoki T, Nishida N, Kudo M: Current perspectives on the Immunosuppressive niche and role of fibrosis in hepatocellular carcinoma and the development of anti-tumor Immunity. *J Histochem Cytochem* 70:53-81, 2022.
3. Aoki T, Nishida N, Kudo M: Clinical significance of the duality of Wnt/ β -catenin signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cancers* 14:444, 2022. doi: 10.3390/cancers14020444
4. Yamagishi S, Doman K, Mekada Y, Nishida N, Kudo M: Detection and tracking of liver tumors for ultrasound diagnostic support using deep learning. *Journal of Image and Graphics (JOIG)* 10:50-55, 2022. doi: 10.18178/joig.10.1.50-55

5. Kudo M: Newly developed modified ALBI grade shows better prognostic and predictive value for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 11:1-8, 2022.
6. Nishida N, Yamakawa M, Shiina T, Mekada Y, Nishida M, Sakamoto N, Nishimura T, Iijima H, Hirai T, Takahashi K, Sato M, Tateishi R, Ogawa M, Mori H, Kitano M, Toyoda H, Ogawa C, Kudo M, JSUM AI investigators: Artificial intelligence (AI) models for the ultrasonographic diagnosis of liver tumors and comparison of diagnostic accuracies between AI and human experts. *J Gastroenterol* 57:309-321, 2022.
7. Llovet JM, Vogel A, Madoff DC, Finn RS, Ogasawara S, Ren Z, Mody K, Li JJ, Siegel AB, Dubrovsky L, Kudo M: Randomized phase 3 LEAP-012 study: Transarterial chemoembolization with or without lenvatinib plus pembrolizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol (CVIR)* 45:405-412, 2022.
8. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Verret W, Ma N, Nicholas A, Wang Y, Li L, Zhu AX, Finn RS: Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 76:862-873, 2022.
9. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Tateishi R, Nakashima O, Murakami T, Matsuyama Y, Takahashi A, Miyata H, Kubo S: Report of the 22nd nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan (2012–2013). *Hepatol Res* 52:5-66, 2022.
10. Kudo M, Ikeda M, Ueshima K, Sakamoto M, Shiina S, Tateishi R, Nouse K, Hasegawa K, Furuse J, Miyayama S, Murakami T, Yamashita T, Kokudo N: Response evaluation criteria in cancer of the liver (version 6) (RECICL 2021 revised version). *Hepatol Res* 52:329-336, 2022.
11. Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Naganuma A, Tanaka T, Ohama H, Nouse K, Morishita A, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Iijima H, Hiasa Y, Kudo M: Early experience of atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma BCLC-B stage patients classified as beyond up to seven criteria -Multicenter analysis. *Hepatol Res* 52:308-316, 2022.
12. Hagiwara S, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Chishina H, Komeda Y, Yoshida A, Park AM, Sato M, Kawada A, Nakano H, Nakagawa H, Kudo M: Role of phlebotomy in the treatment of liver damage related to erythropoietic porphyria. *Sci Rep* 12:6100, 2022.
13. Kudo M: Durvalumab plus tremelimumab: A novel combination Immunotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 11:87-93, 2022.
14. Minami Y, Takaki H, Yamakado K, Kudo M: How compatible are immune checkpoint inhibitors and thermal ablation for liver metastases? *Cancers* 14:2206, 2022. doi.org/10.3390
15. Chan HLY, Vogel A, Berg T, de Toni E, Kudo M, Trojan J, Weinmann A, Eiblmaier A, Klein HG, Hegel JK, Sharma A, Madin K, Rolny V,

- Lisy MR, Piratvisuth T: Performance evaluation of the Elecsys PIVKA-II and Elecsys AFP assays for hepatocellular carcinoma diagnosis. *JGH Open*:292-300, 2022. doi:10.1002/jgh3.12720
16. Abou-Alfa G[†], Lau G[†], Kudo M[†], Chan SL[†], Kelley RK, Furuse J, Sukeepaisarnjaroen W, Kang YK, Tu DV, De Toni E, Rimassa L, Breder V, Vasilyev A, Heurgue A, Tam V, Mody K, Thungappa SC, Ostapenko Y, Yau T, Azevedo S, Varela M, Cheng AL, Qin S, Galle P, Ali S, Marcovitz M, Makowsky M, Pharm D, He P, Kurland JF, Negro A, Sangro B: Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med Evidence*, 2022. (†Shared 1st authors) DOI: 10.1056/EVIDoa2100070
 17. Chan SL, Schuler M, Kang YK, Yen CJ, Edeline J, Choo SP, Lin CC, Okusaka T, Weiss KH, Macarulla T, Cattani S, Blanc JF, Lee KH, Maur M, Pant S, Kudo M, Assenat E, Zhu AX, Yau T, Lim HY, Bruix J, Geier A, Guillen-Ponce C, Fasolo A, Finn RS, Fan J, Vogel A, Qin S, Riester M, Katsanou V, Chaudhari M, Kakizume T, Gu Y, Porta DG, Myers A, Myers A, Delord JP: A first-in-human phase 1/2 study of FGF401 and combination of FGF401 with spartalizumab in patients with hepatocellular carcinoma or Biomarker-selected solid tumors. *J Exp Clin Cancer Res* 41:189, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02383-5>
 18. Tanaka T, Hiraoka A, Tada T, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Naganuma A, Kosaka H, Ohama H, Nouse K, Morishita A, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Iijima H, Kaibori M, Hiasa Y, Kudo M, Kumada T: Therapeutic efficacy of atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class A or B liver function in real-world clinical practice. *Hepatol Res* 52: 773-783, 2022.
 19. Marinelli B, Kim E, D'Alessio A, Cedillo M, Sinha I, Debnath N, Pathel RS, Kudo M, Nishida N, Saeed A, Hildebrand H, Kaseb A, Abugabal Y, Pillai A, Huang YH, Khan U, Muzaffar M, Naqash AR, Fischman A, Bishay V, Bettinger D, Sung M, Ang C, Schwartz M, Pinato DJ, Marron TU: Integrated use of PD-1 inhibition and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: evaluation of safety and efficacy in a retrospective, propensity score-matched study. *J ImmunoTher Cancer* 10:e004205, 2022. doi: 10.1136/jitc-2021-004205
 20. Kudo M: New treatment paradigm with systemic therapy in Intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 27:1110-1119, 2022.
 21. Sharma R, Pillai A, Marron TU, Fessas P, Saeed A, Jun T, Dharmapuri S, Szafron D, Naqash AR, Gampa A, Wang Y, Khan U, Muzaffar M, Navaid M, Lee CJ, Lee PC, Bulumulle A, Yu B, Paul S, Nimkar N, Bettinger D, Hildebrand H, Abugabal YI, Pressiani T, Kaseb A, Huang YH, Ang C, Kudo M, Nishida N, Personeni N, Rimassa L, Pinato DJ: Patterns and outcomes of subsequent therapy after immune checkpoint inhibitor discontinuation in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun* 6:1776-1785, 2022. doi.org/10.1002/hep4.1927
 22. Verset G, Borbath I, Karwal M, Verslype C, Van Vierberghe H, Kardosh A, Zagonel V, Stal P, Sarker D, Palmer D, Vogel A, Edeline J,

- Cattan S, Kudo M, Cheng AL, Ogasawara S, Daniele B, Chan S, Finn R, Knox J, Qin SK, Siegel A, Chisamore M, Hatogai K, Wang A, Zhu A: Pembrolizumab monotherapy for previously untreated advanced hepatocellular carcinoma: data from the open-label, phase 2 KEYNOTE-224 trial. *Clin Cancer Res* 28:2547-2554, 2022.
23. Kudo M, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, Verslype C, Zagonel V, Fartoux L, Vogel A, Sarker D, Verset G, Chan SL, Knox J, Daniele B, Yau T, Gurary EB, Siegel AB, Wang A, Cheng AL, Zhu AX, on behalf of the KEYNOTE-224 Investigators: Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. *Eur J Cancer* 167:1-12, 2022. doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.009
24. Llovet JM, Singal AG, Villanueva A, Finn RS, Kudo M, Galle PR, Ikeda M, Callies S, McGrath LM, Wang C, Abada P, Widau RC, Gonzalez-Gugel E, Zhu AX: Prognostic and predictive factors in patients with advanced HCC and elevated alpha-fetoprotein treated with ramucirumab in two randomized Phase III trials. *Clin Cancer Res* 28:2297-2305, 2022.
25. Kudo M: Selection of systemic treatment regimen for unresectable hepatocellular carcinoma: Does etiology matter? *Liver Cancer* 11:283-289, 2022.
26. Kudo M[†], Ueshima K[†], Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Moriguchi M, Aino H, Ido A, Kawabe N, Nakao K, Wada Y, Ogasawara S, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, Kokudo N, Okita K, Johnson P, Arai Y: Final results of TACTICS: A randomized, prospective trial comparing transarterial chemoembolization plus sorafenib to transarterial chemoembolization alone in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 11:354-367, 2022. (†Shared 1st authors)
27. Tada T, Kumada T, Hiraoka A, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Tanaka T, Ohma H, Nouse K, Morishita A, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Naganuma A, Aoki T, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Hiasa Y, Kudo M: Glasgow prognostic score predicts survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib: a multicenter analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 34:857-864, 2022.
28. Okushin K, Tateishi R, Takahashi A, Uchino K, Nakagomi R, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Hasegawa K, Eguchi Y, Kanto T, Kubo S, Yoshiji H, Miyata H, Izumi N, Kudo M, Koike K: Current status of primary liver cancer and decompensated cirrhosis in Japan: Launch of a nationwide registry for advanced liver diseases (REAL). *J Gastroenterol* 57:587-597, 2022.
29. Kudo M: Combination immunotherapy with anti-PD-1/PD-L1 antibody plus anti-VEGF antibody may promote cytotoxic T lymphocyte infiltration in hepatocellular carcinoma, including in the non-inflamed subclass. *Liver Cancer* 11:185-191, 2022.
30. Okusaka T, Kudo M, Ikeda K, Ikeda M, Okita K, Sugawara M, Tamai T, Ren M, Saito K, Kumada H: Impact of bodyweight-based starting doses on the safety and efficacy of lenvatinib in primarily Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*

- 52:784-793, 2022.
31. Kudo M: Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatobil Surg Nutr* 11:592-596, 2022.
 32. Hagiwara S, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Chishina H, Komeda Y, Yoshida A, Hayashi H, Nakagawa K, Kudo M: Clinical implication of immune checkpoint inhibitor on the chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 52:754-761, 2022.
 33. Hagiwara S, Yoshida T, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Chishina H, Komeda Y, Yoshida A, Hayashi H, Nakagawa K, Kudo M: Progression from early to advanced stage of immune-related cholangitis. *Hepatol Res* 52:888-892, 2022.
 34. Minami Y, Aoki T, Chishina H, Takita M, Hagiwara S, Ida H, Ueshima K, Nishida N, Kudo M: Prognostic factors for overall survival in patients with HCV-Related HCC undergoing molecular targeted therapies: beyond a sustained virological response. *Cancers* 14: 4850, 2022.
 35. Ueshima K, Komemushi A, Aramaki T, Iwamoto H, Obi S, Sato Y, Tanaka T, Matsueda K, Moriguchi M, Saito H, Sone M, Yamagami T, Inaba Y, Kudo M, Arai Y: Clinical practice guidelines for hepatic arterial infusion chemotherapy with a port system proposed by the Japanese Society of Interventional Radiology and Japanese Society of implantable port assisted treatment. *Liver Cancer* 11:407-425, 2022.
 36. Kudo M: Atezolizumab plus bevacizumab followed by curative conversion (ABC conversion) in patients with unresectable, TACE-unsuitable Intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 11:399-406, 2022.
 37. Fulgenzi CAM, Cheon J, D'Alessio A, Nishida N, Ang C, Marron TU, Wu L, Saeed A, Wietharn B, Cammarota A, Pressiani T, Personeni N, Pinter M, Scheiner B, Balcar L, Napolitano A, Huang YH, Phen S, Naqash AR, Vivaldi C, Salani F, Masi G, Bettinger D, Vogel A, Schönlein M, von Felden J, Schulze K, Wege H, Galle PR, Kudo M, Rimassa L, Singal AG, Sharma R, Cortellini A, Gaillard VE, Chon HJ, Pinato DJ: Reproducible safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab for HCC in clinical practice: Results of the AB-real study. *Eur J Cancer* 175:204-213, 2022.
 38. Vithayathil M, D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, Schönlein M, von Felden J, Schulze K, Wege H, Saeed A, Wietharn B, Hildebrand H, Wu L, Ang C, Marron TU, Weinmann A, Galle PR, Bettinger D, Bengsch B, Vogel A, Balcar L, Scheiner B, Lee PC, Huang YH, Amara S, Muzaffar M, Naqash AR, Cammarota A, Personeni N, Pressiani T, Pinter M, Cortellini A, Kudo M, Rimassa L, Pinato DJ, Sharma R: Impact of older age in patients receiving atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 42:2538-2547, 2022.
 39. Rimini M, Rimassa L, Ueshima K, Burgio V, Shigeo S, Tada T, Suda G, Yoo C, Cheon J, Pinato DJ, Lonardi S, Scartozzi M, Iavarone M, Di Costanzo GG, Marra F, Soldà C, Tamburini E, Piscaglia F, Masi G, Cabibbo G, Foschi FG, Silletta M, Pressiani T, Nishida N, Iwamoto H, Sakamoto N, Ryoo BY, Chon HJ, Claudia F, Niizeki T, Sho T, Kang B, D'Alessio A, Kumada T, Hiraoka A, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimur T, Hatanaka T, Kakizaki S,

- Shimada N, Kawata K, Tanaka T, Ohama H, Nouse K, Morishita A, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Naganuma A, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Iijima H, Hiasa Y, Pedica F, De Cobelli F, Ratti F, Alrighetti L, Kudo M, Cascinu S, Casadei-Gardini A: Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib or sorafenib in non-viral unresectable hepatocellular carcinoma: an international propensity score matching analysis. *ESMO Open* 7:100591, 2022.
40. Hagiwara S, Komeda Y, Nishida N, Yoshida A, Kudo M: A case of HCC successfully treated with infliximab-steroid sequential therapy for small bowel perforation due to atezolizumab/bevacizumab combination therapy. *Cancer Rep* 5:e1721, 2022. doi: 10.1002/cnr2.1721
41. Rimini M, Kang W, Burgio V, Persano M, Aoki T, Shimose S, Tada T, Kumada T, Sho T, Lai E, Celsa C, Campani C, Tonnini M, Tamburini E, Hiraoka A, Takaguchi K, Nishida N, Iwamoto H, Itobayashi E, Tsuji K, Sakamoto N, Ishikawa T, Toyoda H, Kudo M, Kawaguchi T, Hatanaka T, Nouse K, Suda G, Cabibbo G, Marra F, Della Corte A, Ratti F, Pedica F, De Cobelli F, Aldrighetti L, Scartozzi M, Cascinu S, Casadei-Gardini A: Validation of the easy-to-use Lenvatinib prognostic (LEP) index to predict prognosis in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with Lenvatinib. *Hepatol Res* 52:1050-1059, 2022.
42. Kim SK, Fujii T, Kim SR, Lim YS, Hagiwara S, Kudo M: Hepatitis B virus treatment and hepatocellular carcinoma - controversies and approaches to consensus. *Liver Cancer* 11:497-510, 2022.
43. Kudo M: Implications of the TACTICS trial: Establishing the new concept of combination/sequential systemic therapy and TACE to achieve synergistic effects. *Liver Cancer* 11:487-496, 2022.
44. Casadei-Gardini A, Rimini M, Kudo M, Shimose S, Tada T, Suda G, Goh MJ, Jefremow A, Scartozzi M, Cabibbo G, Campani C, Tamburini E, Tovoli F, Ueshima K, Aoki T, Iwamoto H, Torimura T, Kumada T, Hiraoka A, Atsukawa M, Itobayashi E, Toyoda H, Sakamoto N, Sho T, Kang W, Siebler J, Neurath MF, Burgio V, Cascinu S: REal life study of LEnVAtiNib therapy for HepAtocellular carcinoma: RELEVANT study. *Liver Cancer* 11:527-539, 2022.
45. Li D, Toh HC, Merle P, Tsuchiya K, Hernandez S, Verret W, Nicholas A, Kudo M: Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: Results from older adults enrolled in the IMbrave150 randomized clinical trial. *Liver Cancer* 11:558-571, 2022.
46. Wu YL, Fulgenzi CAM, D'Alessio A, Cheon J, Nishida N, Saeed A, Wietharn B, Cammarota A, Pressiani T, Personeni N, Pinter M, Scheiner B, Balcar L, Napolitano A, Huang YH, Phen S, Naqash AR, Vivaldi C, Salani F, Masi G, Bettinger D, Vogel A, Schönlein M, von Felden J, Schulze K, Wege H, Galle PR, Kudo M, Rimassa L, Singal AG, Sharma R, Cortellini A, Gaillard VE, Chon HJ, Pinato D, Ang C: Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as prognostic biomarkers in unresectable hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab. *Cancers* 14:5834, 2022. doi: 10.3390/cancers14235834
47. Kudo M, Montal R, Finn R, Castet F, Ueshima K, Nishida N, Haber PK, Hu Y, Chiba Y, Schwartz M, Meyer T, Lencioni R, Llovet JM: Objective response predicts survival in advanced hepatocellular carcinoma treated

- with systemic therapies. *Clin Cancer Res* 28:3443-3451, 2022.
48. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelly RK, Furuse J, Sukeepaisarnjaroen W, Kang YK, Dao TV, De Toni EN, Rimassa L, Breder V, Vasilyev A, Heurgue A, Tam VC, Mody K, Thungappa SC, Ostapenko Y, Yau T, Azevedo S, Varela M, Cheng AL, Qin S, Galle PR, Ali S, Gupta C, Makowsky M, Kurland JF, Negro A, Sangro B, fro the HIMALAYA Investigators: Plain language summary of results from the HIMALAYA study: tremelimumab and durvalumab for the treatment of participants with unresectable hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 17, 2023.
 49. Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Naganuma A, Kosaka H, Ohama H, Tada F, Nouse K, Morishita A, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Iijima H, Kaibori M, Hiasa Y, Kudo M: Clinical predictor of urinary protein as adverse event associated with atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Oncology* 100:645-654, 2022.
 50. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Cheng AL, Vogel A, Tovoli F, Ueshima K, Aikata H, López López C, Pracht M, Meng Z, Daniele B, Park JW, Palmer D, Tamai T, Saito K, Dutcus CE, Lencioni R: Overall survival and objective response in advanced unresectable hepatocellular carcinoma: A subanalysis of the REFLECT study. *J Hepatol* 78:133-141, 2023.
 51. Nishida N, Kudo M: Artificial intelligence models for the diagnosis and management of liver diseases. *Ultrasonography* 42:10-19, 2023.
 52. Casadei-Gardini A, Rimini M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M, Cheon J, Finkelmeier F, Lim HY, Rimassa L, Presa J, Masi G, Yoo C, Lonardi S, Tovoli F, Kumada T, Sakamoto N, Iwamoto H, Aoki T, Chon HJ, Himmelsbach V, Pressiani T, Montes M, Vivaldi C, Solda C, Piscaglia F, Hiraoka A, Sho T, Niizeki T, Nishida N, Steup C, Iavarone M, Di Costazo G, Marra F, Scartozzi M, Tamburini E, Cabibbo G, Foschi FG, Silletta M, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Tada F, Ohama H, Nouse K, Morishita A, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Kosaka H, Naganuma A, Koizumi Y, Nakamura S, Kaibori M, Iijima H, Hiasa Y, Burgio V, Persano M, Della Corte A, Ratti F, De Cobelli F, Aldrighetti L, Cascinu S, Cucchetti A: Atezolizumab plus bevacizumab versus Lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: a large real life worldwide population. *Eur J Cancer* 180:9-20, 2023.
 53. Talbot T, D'Alessio A, Pinter M, Balcar L, Scheiner B, Marron TU, Jun T, Dharmapuri S, Ang C, Saeed A, Hildebrand H, Muzaffar M, Fulgenzi CAM, Amara S, Naqash AR, Gampa A, Pillai A, Wang Y, Khan U, Lee PC, Huang YH, Bengsch B, Bettinger D, Abugabal YI, Kaseb A, Pressiani T, Personeni N, Rimassa L, Nishida N, Kudo M, Weinmann A, Galle PR, Muhammed A, Cortellini A, Vogel A, Pinato DJ: Progression patterns and therapeutic sequencing following immune checkpoint

- inhibition for HCC: an international observational study. *Liver Int* 43:695-707, 2023.
54. Thabut D[†], Kudo M[†]: Treatment of portal hypertension in patients with HCC at the era of Baveno VII. *J Hepatol* 78:658-662, 2023. (†Shared 1st authors).
 55. Aramaki O, Takayama T, Matsuyama Y, Kubo S, Kokudo N, Kurosaki M, Murakami T, Shiina S, Kudo M, Sakamoto M, Nakashima O, Fukumoto T, Iijima H, Eguchi S, Soejima Y, Makuuchi M: Reevaluation of Makuuchi's criteria for resecting hepatocellular carcinoma: a Japanese nationwide survey. *Hepatol Res* 53:127-134, 2023.
 56. Kudo M: Prioritized requirements for first-line systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Broad benefit with less toxicity. *Liver Cancer* 12:1-6, 2023.
 57. Wu YL, van Hyfte G, Özbek U, Reincke M, Gampa A, Mohamed Y, Nishida N, Wietharn B, Amara S, Lee PC, Scheiner B, Balcar L, Pinter M, Vogel A, Weinmann A, Saeed A, Pillai A, Rimassa L, Naqash AR, Muzaffar M, Huang YH, Kaseb AO, Kudo M, Pinato D, Ang C: Outcomes of beta blocker use in advanced hepatocellular carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Front Oncol* 13:1128569, 2023.
 58. Persano M, Rimini M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M, Cheon J, Finkelmeier F, Lim HY, Presa J, Masi G, Yoo C, Lonardi S, Pressiani T, Piscaglia F, Kumada T, Rimassa L, Scartozzi M, Cascinu S, Casadei-Gardini A: Identification of Atezolizumab plus Bevacizumab prognostic index via recursive partitioning analysis in HCC: the ABE index. *Anticancer Res* 43:1599-1610, 2023.
 59. Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, Watadani T, Kaibori M, Kubo S, Shimada M, Nagano H, Hatano E, Aikata H, Iijima H, Ueshima K, Ohkawa K, Genda T, Tsuchiya K, Torimura T, Ikeda M, Furuse J, Akahane M, Kobayashi S, Sakurai H, Takeda A, Murakami T, Motosugi U, Matsuyama Y, Kudo M, Tateishi R: Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2021 version (5th JSH-HCC guidelines). *Hepatol Res* 53:383-390, 2023.
 60. Kato N, Kudo M, Tsuchiya K, Hagihara A, Numata K, Aikata H, Inaba Y, Kondo S, Motomura K, Okano N, Ikeda M, Morimoto M, Kuroda S, Kimura A: Cabozantinib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma: final results of a multicenter phase 2 study. *Hepatol Res* 53:409-416, 2023.
 61. Hagiwara S, Nishida N, Kudo M: Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancers* 15:2070, 2023. doi: 10.3390/cancers15072070
 62. Manabe T, Ogawa C, Kakuma K, Nakahara M, Oura K, Tadokoro T, Fujita K, Tani J, Shibatoge M, Morishita A, Kudo M, Masaki T: Usefulness of the measurement of psoas muscle volume for sarcopenia diagnosis in patients with liver disease. *Diagnostics* 13:1245, 2023. doi: 10.3390/diagnostics13071245
 63. Rimini M, Persano M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M, Cheon J, Finkelmeier F, Lim HY, Rimassa L, Presa J, Masi G, Yoo C, Lonardi S, Piscaglia F, Kumada T, Sakamoto N, Iwamoto H, Aoki T, Chon HJ, Himmelsbach V, Pressiani T, Montes M, Vivaldi C, Soldà C, Piscaglia F, Hiraoka A, Sho T, Niizeki T, Nishida N, Steup C, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S,

Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Tada F, Ohama H, Nouse K, Morishita A, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Kosaka H, Naganuma A, Koizumi Y, Nakamura S, Kaibori M, Iijima H, Hiasa Y, Burgio V, Corte AD, Ratti F, De Cobelli F, Aldrighetti L, Scartozzi M, Casinu S, Casadei-Gardini A: Real world data for atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: How does adherence to the IMbrave150 trial inclusion criteria impact prognosis? Targeted Oncol 18:221-233, 2023.

2.学会発表

1. Kudo M: Invited Lecture “Multidisciplinary approach for better outcomes in intermediate stage HCC”. APASL-TLW Symposium 6 (Multidisciplinary Approach for Achieving Complete Remission), 31st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2022), April 1, 2022.
2. Kudo M: Luncheon Seminar “ABC Conversion Therapy for HCC”. Roche Luncheon Symposium, 31st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2022), April 2, 2022 (Web).
3. Kudo M: Educational Lecture “Treatment of HCC”. Society of International Digestive Disease (SIDD), Korea, April 16, 2022 (Web).
4. Kudo M: Invited Lecture “ABC Conversion for Intermediate-stage HCC”. Sino-Japan HCC Webinar, China, April 20, 2022 (Web).
5. Kudo M: Invited Lecture “Treatment of Intermediate-stage HCC”. Society of Interventional Radiology (SIR), USA, May 12, 2022 (Web).
6. Kudo M: Invited Lecture “Changing practice of systemic treatment for unresectable HCC in Japan”. APASL STC 2022, June 25, 2022.
7. Kudo M: Invited Lecture “New stage of treatment strategies for HCC -Focusing on intrahepatic tumor”. Hepatocellular Carcinoma Masterclass 2022, Island Shangri-La, Hong Kong, July 23, 2022 (Hybrid).
8. Kudo M: State-of-the Art Lecture “Sequential therapy for HCC after failure of atezolizumab plus bevacizumab”, The 12th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2022), Shanghai, China, August 12-14, 2022 (Hybrid)
9. Kudo M: Keynote Lecture “Treatment of Intermediate-stage Hepatocellular Carcinoma”, APASL Oncology 2022 Takamatsu, Takamatsu, Japan, September 1-2, 2022.
10. Kudo M: Invited Lecture “New paradigm of treatment strategy for patients in BCLC B HCC”. The 4th Hubei Provincial Symposium on Precise and Minimally Invasive Comprehensive Diagnosis and Treatment of Hepatobiliary and Pancreatic Tumors, September 24, 2022 (Hybrid).
11. Kudo M: Invited Lecture “New stage of treatment strategies for HCC -Focusing on intrahepatic tumor”. The 6th Northeast Provinces Summit Forum on Tumor Interventional and Minimally Invasive Treatment and the 4th Tumor Minimally Invasive Treatment Forum in Dalian, September 24, 2022 (Hybrid).
12. Kudo M: Luncheon Seminar “Early detection of HCC using HCC biomarkers and GALAD score”. Taiwan Digestive Disease Week 2022 (TDDW 2022), September 24, 2022 (Hybrid).
13. Kudo M: Invited Lecture “Current best option of systemic therapy in HCC”. Taiwan Digestive Disease Week 2022 (TDDW 2022), September 24, 2022 (Hybrid).
14. Kudo M: Invited Lecture “Combination and

- harmonization of systemic therapy and TACE in intermediate stage HCC”. Lenvima-HCC International Exchange Web Seminar, September 27, 2022 (Hybrid).
15. Kudo M: Invited Lecture “Multidisciplinary management of intermediate stage HCC”. Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2022 (APASL 2022), October 14, 2022 (Web).
 16. Kudo M: Invited Lecture “New stage of treatment strategies for HCC-focusing on intrahepatic tumors”. The 2022 CJLCA Summit Forum, October 15, 2022 (Web).
 17. Kudo M: Invited Lecture “The trends of development in treatment of advanced liver cancer in Japan”. National Launch Conference, November 13, 2022 (Web).
 18. Kudo M: Invited Lecture “The value and significance of using sonazoid in the whole course of diagnosis and treatment of liver cancer”. Liver Cancer Diagnosis and Treatment Summit Forum, December 24, 2022 (Web).
 19. Kudo M: Invited Lecture “Anti-PD-1/PD-L1 plus anti-VEGF combination immunotherapy for unresectable HCC: Japanese clinical experience”. Cancer Salon: IO+Bev for HCC, December 25, 2022 (Web).
 20. Kudo M, Tsuchiya K, Shao YY, Finn RS, Galle PR, Ducreux M, Cheng AL, Yamashita T, Koga H, Aoki K, Yamada K, Asakawa T, Nakagawa Y, Ikeda M: IMbrave150: Exploratory analysis to examine the association between bevacizumab (bev) ever being skipped and bev never being skipped in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated with atezolizumab (atezo) + bev in a global phase 3 study. Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI 2023), San Francisco, USA, January 19-21, 2023.
 21. Kudo M, Aoki T, Ueshima K, Tsuchiya K, Morita M, Hagiwara S, Minami Y, Ida H, Nishida N, Ogawa C, Tomonari T, Nakamura N, Kuroda H, Takebe A, Takeyama Y, Hidaka M, Eguchi S, Chan S, Kurosaki M, Izumi N: Achievement of cancer- and treatment-free status by atezolizumab plus bevacizumab combined with or without curative conversion in patients with transarterial chemoembolization-unsuitable, intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter cohort study. Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI 2023), San Francisco, USA, January 19-21, 2023.

H 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得：なし
- 2.実用新案登録：なし
- 3.その他：なし

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、ガイドラインの策定：肝細胞癌切除後早期再発予測のノモグラムの作成

久保正二 大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 客員教授
(研究協力者)

田中肖吾 大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師

新川寛二 大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 病院講師

木下正彦 大阪公立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 病院講師

肝細胞癌（肝癌）術後の肝外再発と早期肝内再発は予後不良因子であり、治療戦略確立のためには重要な臨床課題である。そこで、肝切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムを開発した。1990年6月～2018年12月に当科で根治切除可能であった初回肝切除1206例を対象とした。赤池情報量基準を用いた多変量ロジスティック回帰分析により変数を選択し、肝外再発と早期肝内再発（術後1年以内）を予測するノモグラムを作成した。ノモグラムの予測性能は concordance index で評価し、さらに bootstrapping 法を用いた calibration によりノモグラムの予測値と実測値を比較した。検討項目は年齢、性別、Child-Pugh class、ALT 値、 α -fetoprotein > 200 ng/ml、腫瘍サイズ(3-5 cm, or > 5 cm vs ≤ 3 cm)、多発腫瘍、画像診断静脈侵襲、画像診断門脈侵襲、画像診断腫瘍辺縁不整、切離面腫瘍露出、出血量、肝硬変とした。その結果、肝外再発は95例(7.9%)、早期肝内再発は296例(24.5%)に認められた。肝外再発の予測因子には α -fetoprotein > 200 ng/ml、腫瘍サイズ(3-5 cm, or > 5 cm vs ≤ 3 cm)、画像診断静脈侵襲が選択され、concordance index は0.75であった。早期肝内再発の予測因子には腫瘍サイズ(3-5 cm, or > 5 cm vs ≤ 3 cm)、多発腫瘍、画像診断門脈侵襲、切離面腫瘍露出が選択され、concordance index は0.67であった。calibration による肝外再発と早期肝内再発を予測するノモグラムの予測値と実測値の一致は良好であった。今回、肝癌に対する肝切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムを開発した。肝癌に対する治療戦略確立のために本ノモグラムは有用と考えられた。

A 研究目的

肝癌術後の肝外再発と早期肝内再発は予後不良因子であり、治療戦略確立のためには重要な臨床課題である。そこで、肝切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムを開発した。

B 研究方法

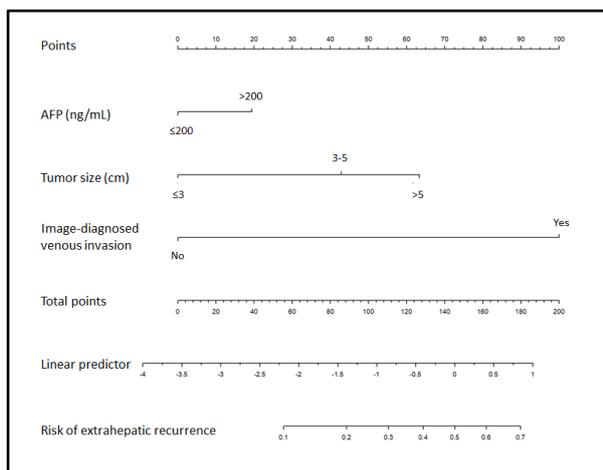
1990年6月～2018年12月に当科で根治切除可能であった初回肝切除1206例を対象とした。赤池情報量基準を用いた多変量ロジスティック回帰分析により変数を選択し、肝外再発と早期肝内再発（術後1年以内）を予測するノモグラムを作成した。ノモグラムの予測性能は concordance index で評価し、さらに bootstrapping 法を用いた calibration によりノ

モグラムの予測値と実測値を比較した。検討項目は年齢、性別、Child-Pugh class、ALT 値、 α -fetoprotein > 200 ng/ml、腫瘍サイズ(3-5 cm, or >5 cm vs \leq 3 cm)、多発腫瘍、画像診断静脈侵襲、画像診断門脈侵襲、画像診断腫瘍辺縁不整、切離面腫瘍露出、出血量、肝硬変とした。

なお、本研究は大阪市立大学(現大阪公立大学)倫理委員会の承認を得て実施された。

C 研究結果

肝外再発は 95 例(7.9%)、早期肝内再発は 296 例(24.5%)に認められた。肝外再発の予測因子には α -fetoprotein > 200 ng/ml、腫瘍サイズ(3-5 cm, or >5 cm vs \leq 3 cm)、画像診断静脈侵襲が選択され、concordance index は 0.75 であった。早期肝内再発の予測因子には腫瘍サイズ(3-5 cm, or >5 cm vs \leq 3 cm)、多発腫瘍、画像診断門脈侵襲、切離面腫瘍露出が選択され、concordance index は 0.67 であった。calibration による肝外再発と早期肝内再発を予測するノモグラムの予測値と実測値の一致は良好であった。



D 考察

肝癌切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムを開発したが、肝外再発と早期肝内再発を予測するノモグラムの予測値と実測値の一致は良好であった。したがって、本ノモグラムは、肝外再発と早期肝内再発

を予測するだけでなく、適切な肝切除適応の選択や肝切除後の補助薬物療法の適応決定に有用であることが考えられる。

E 結論

今回、肝癌に対する肝切除術後の肝外再発と早期肝内再発を術前予測するノモグラムを開発した。肝癌に対する治療戦略確立のために本ノモグラムは有用と考えられた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1.論文発表

- Shinkawa H, Hirokawa F, Kaibori M, Kabata D, Nomi T, Ueno M, Ikoma H, Nakai T, Iida H, Tanaka S, Komeda K, Kosaka H, Hokuto D, Hayami S, Morimura T, Matsumoto M, Maehira H, Takemura S, Kubo S. Impact of laparoscopic parenchyma-sparing resection of lesions in the right posterosuperior liver segments on surgical outcomes: a multicenter study based on propensity score analysis. *Surgery* 2022;171(5):1311-1319
- Morise Z, Aldrighetti L, Belli G, Ratti F, Cheung TT, Lo CM, Tanaka S, Kubo S, Okamura Y, Uesaka K, Monden K, Sadamori H, Hashida K, Kawamoto K, Gotohda N, Chen K, Kanazawa A, Takeda Y, Ohmura Y, Ueno M, Ogura T, Suh KS, Kato Y, Sugioka A, Belli A, Nitta H, Yasunaga M, Cherqui D, Halim NA, Laurent A, Kaneko H, Otsuka Y, Kim KH, Cho HD, Lin CC, Ome Y, Seyama Y, Troisi RI, Berardi G, Rotellar F, Wilson GC, Geller DA, Soubrane O, Yoh T, Kaizu T, Kumamoto Y, Han HS, Ekmekcigil E, Dagher I, Fuks D, Gayet B, Buell JF, Ciria R, Briceno J, O'Rourke N, Lewin J, Edwin B, Shinoda M, Abe Y, Hilal MA, Alzoubi M, Tanabe M,

- Wakabayashi G. An international retrospective observational study of liver functional deterioration after repeat liver resection for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11):2598
3. ○ Okushin K, Tateishi R, Takahashi A, Uchino K, Nakagomi R, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Hasegawa K, Eguchi Y, Kanto T, Kubo S, Yoshiji H, Miyata H, Izumi N, Kudo M, Koike K. Current status of primary liver cancer and decompensated cirrhosis in Japan: launch of a nationwide registry for advanced liver diseases (REAL). *J Gastroenterol* 2022;57(8):587-597
 4. Uchida-Kobayashi S, Kageyama K, Takemura S, Matsumoto K, Odagiri N, Jogo A, Kotani K, Kozuka R, Motoyama H, Kawamura E, Hagihara A, Yamamoto A, Fujii H, Tanaka S, Enomoto M, Tamori A, Miki Y, Kubo S, Kawada N. Efficacy of rechallenge transcatheter arterial chemoembolization after lenvatinib treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *JGH Open*. 2022 Sep 21;6(11):754-762.
 5. ○ Kinoshita M, Tanaka S, Kodai S, Takemura S, Shinkawa H1, Ohira G, Nishio K, Tauchi J, Kanazawa A, Kubo S. Increasing incidence and severity of post-hepatectomy adhesion around the liver may be influenced by the hepatectomy-related operative procedures. *Asian J Surg* 2023;46 (1): 228-235
 6. ○ Kubo S, Nagano H, Tsujie M, Seo S, Gotoh K, Wada H, Nakashima S, Ioka T. Microsatellite instability in patients with hepato-biliary-pancreatic malignancies in clinical practice (KHBO 1903). *Int J Clin Oncol* 2022;27 (8):1340-1347
 7. ○ Shirai D, Shinkawa H, Kabata D, Takemura S, Tanaka S, Amano R, Kimura K, Ohira G, Nishio K, Tauchi J, Kinoshita M, Kubo S. Laparoscopic liver resection reduces postoperative infection in patients with hepatocellular carcinoma: a propensity score-based analysis. *Surg Endosc* 2022;36(12):9194-9203
 8. Tanaka S, Noda T S, Komeda K, Kosaka H, Iida H, Ueno M, Hokuto D, Ikoma H, Nakai T, Kabata D, Shinkawa H, Kobayashi S, Hirokawa F, Mori H, Hayami S, Moriyama R, Matsumoto M, Ishizawa T, Kubo S, Kaibori M. Surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with Child–Pugh class B: A retrospective multicenter study. *J Gastrointest Surg* 2023;27(2):283-295
 9. Tanaka S, Kubo S, Ishizawa T. Positioning of minimally invasive liver surgery for hepatocellular carcinoma: From laparoscopic to robot-assisted liver resection. *Cancers (Basel)* 2023;15(2):488
 10. Aramaki O, Takayama T, Matsuyama Y, Kubo S, Kokudo N, Kurosaki M, Murakami T, Shiina S, Kudo M, Sakamoto M, Nakashima O, Fukumoto T, Iijima H, Eguchi S, Soejima Y, Makuuchi M. Reevaluation of Makuuchi's criteria for resecting hepatocellular carcinoma: A Japanese nationwide survey. *Hepatol Res* 2023 Feb;53(2):127-134
 11. Nomi T, Kaibori M, Tanaka S, Hirokawa F, Hokuto D, Noda T, Ueno M, Nakai T, Ikoma H, Iida H, Matsui K, Komeda K, Hayami S, Eguchi H, Matsumoto M, Morimura R, Maehira H, Yoshikawa T, Kubo S. Short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open repeat liver resection for hepatocellular carcinoma: A multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2023;30(3):283-292
- 2.学会発表
1. 荒牧 修、久保正二、他. 肝細胞癌切除術

- における幕内基準の検証:日本肝癌研究会
全国集計データ解析. 第 122 回日本外科学
会定期学術集会 (2022/4/1、熊本)
2. 新川寛二、久保正二、他. Intermediate stage
HCC に対する Upfront surgery よる治療戦
略. 第 122 回日本外科学会定期学術集会
(2022/4/1、熊本)
 3. 木下正彦、久保正二、他. 再肝切除におけ
る腹腔鏡下手術の適応とは? <手術難易
度を踏まえた適応判断>. 第 122 回日本外
科学会定期学術集会 (2022/4/1、熊本)
 4. 白井大介、久保正二、他. 門脈圧亢進症併
存肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除の意
義. 第 122 回日本外科学会定期学術集会
(2022/4/1、熊本)
 5. 新川寛二、久保正二、他. Intermediate stage
肝細胞癌に対する肝切除を主軸とした治
療戦略. 第 108 回日本消化器病学会総会
(2022/4/21、東京)
 6. 新川寛二、久保正二、他. 人工知能による
深層学習を活用した肝細胞癌の術前 CT 画
像を用いた早期再発予測モデルの開発.
第 58 回日本肝癌研究会 (2022/5/1、東京)
 7. Iida H, Kubo S, et al. Superiority of CRP-
Albumin-Lymphocyte index (CALLY index)
as a non-invasive prognostic biomarker after
hepatectomy for hepatocellular carcinoma. 第
34 回日本肝胆膵外科学会学術集会
(2022/6/10、松山)
 8. Tanaka S, Kubo S, et al. Short- and long-term
outcomes after liver resection in elderly with
frailty. 第 34 回日本肝胆膵外科学会学術集
会 (2022/6/11、松山)
 9. Shinkawa H, Kubo S, et al. The prognostic
impact of tumor differentiation on recurrence
and survival after resection of hepatocellular
carcinoma is dependent on tumor size. 第 34
回日本肝胆膵外科学会学術集会 (2022/6/11、
松山)
 10. Shirai D, Kubo S, et al. Laparoscopic liver
resection reduces postoperative infection in
patients with hepatocellular carcinoma. 第 34
回日本肝胆膵外科学会学術集会 (2022/6/11、
松山)
 11. Okada T, Kubo S, Impact of type IV collagen
7s domain (7s collagen) on posthepatectomy
liver failure (PHLF) in patients undergoing
liver resection of hepatocellular carcinoma
(HCC). 第 34 回日本肝胆膵外科学会学術
集会 (2022/6/11、松山)
 12. 新川寛二、久保正二、他. 肝切除術後手術
部位感染に対する治療戦略. 第 77 回日本
消化器外科学会総会 (2022/7/20、横浜)
 13. 木下正彦、久保正二、他. 当科における腹
腔鏡下再肝切除の適応および肝切除術後
癒着防止に向けた取り組み. 第 77 回日本
消化器外科学会総会 (2022/7/20、横浜)
 14. 岡田拓真、久保正二、他. 肝細胞癌術後肝
不全に対する治療戦略. 第 77 回日本消化
器外科学会総会 (2022/7/20、横浜)
 15. 田中肖吾、久保正二、他. 高齢者肝切除後
の末永い自立生活を目指した取り組み-フ
レイルの観点から-. 第 77 回日本消化器外
科学会総会 (2022/7/22、横浜)
 16. 田中肖吾、久保正二、他. COVID-19 アウ
トブレイクが肝細胞癌外科治療に及ぼし
た影響. 第 30 回日本消化器関連学会週間
(2022/10/28、福岡)
 17. 太田将仁、久保正二、他. 肝細胞癌切除症
例における予後予測因子に関する検討:多
施設共同研究. 第 30 回日本消化器関連学
会週間 (2022/10/28、福岡)
 18. 新川寛二、久保正二、他. 肝細胞癌術後肝
外再発と早期肝内再発を術前予測するノ
モグラム. 第 30 回日本消化器関連学会週
間 (2022/10/29、福岡)
 19. 木下正彦、久保正二、他. 安全な腹腔鏡下
再肝切除を目指した適応基準の設定と手
術手技. 第 85 回日本臨床外科学会総会
(2022/11/24、福岡)

H 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得：なし
- 2.実用新案登録：なし
- 3.その他：なし

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

宮田 裕章 慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室 教授

（研究協力者）

櫻井 桂子 慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室 特任助教

瀬川 泰正 慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室 特任研究員

高橋 新 慶應義塾大学医学部 医療政策・管理学教室 特任助教（令和4年10月末日まで）

立森 久照 慶應義塾大学医学部 医療システムイノベーション寄附講座 特任教授

平川 信也 慶應義塾大学医学部 医療システムイノベーション寄附講座 特任助教

本研究では、肝がん・重度肝硬変治療研究及び肝がん患者等への支援のための仕組みを構築するものである。そのために(1)我が国でこれまでに整備されてきた肝炎ウイルス検査、初回精密検査、定期検査、インターフェロン治療、核酸アナログ治療、インターフェロンフリー治療など様々なステージでの助成の枠組みの利用効率を向上させるための取り組み、(2)研究対象の患者データをできるだけ多く収集するための取り組み、(3)これらデータから明らかになった医療ニーズ及びエビデンスを元に新たな診療ガイドラインを改良(改訂)する取り組みに向けたデータ収集プラットフォームの作成およびそのデータの解析が目的である。令和4年度には、前年度の要望を反映したレジストリの改修を実施し、その後 National Clinical Database (NCD) に構築されている症例登録プラットフォームを活用したデータ収集を継続した。収集されたデータを用いて肝癌・肝硬変症例の背景肝疾患に応じた記述統計を行い入力状況の確認と肝癌肝硬変について実態把握を継続した。

A. 研究目的

我が国において、多くの臨床学会が連携して National Clinical Database (NCD) が2010年4月に設立された¹⁾。NCDでは共通調査票に基づいた体系的なデータ収集を行っており2023年5月時点では約5,600施設が参加し、1,500万症例以上の症例情報が集積している。NCDは専門医制度と連携した臨床データベースとしては世界最大規模である。NCDにおける臓器がん登録としての取り組みは、乳癌、膵癌、肝癌、胃癌、前立腺癌、腎癌、食道癌、遺伝性乳癌卵巣癌症候群などの領域において学会・研

究会が中心となって、癌の診断や治療法などの方針を確立することを目的に全国規模で実施されている²⁻⁶⁾。肝癌としては2018年より、日本肝癌研究会⁷⁾が行う「全国原発性肝癌追跡調査」がNCD上でシステム構築および運用が開始となり、NCDへ移行した初年度には従来の登録症例を維持する約20,000症例の登録が行われ、これまでにNCD上で約100,000症例の情報が蓄積している。

我が国では、ウイルス肝炎に起因する肝細胞癌は近年減少傾向にあるものの、なお半数以上を占めており、ウイルス肝炎が肝癌の発生の最も

重要な母集団であることに変わりないとされている。肝臓に対するサーベイランスが広く行われ、診断技術の向上によって早期発見が可能となり、治療法の発達によって肝硬変を合併する癌であっても長期生存が可能となっている。サーベイランスおよび診断技術の発達により、予後（生存）は過去 30 年で大きく改善しているものの、繰り返す再発に対しては十分な検討がなされていないのが現状である。

本研究では、令和 4 年度の研究として、(1)レジストリの改修（症例登録システムの項目改修・追加等）を含め、これまでに NCD へ構築された入力システムをより効率的に活用する検討を継続し、(2)入力された肝臓・肝硬変症例データを集計し入力状況の確認と肝臓肝硬変の我が国における実態把握を行うことを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、NCD 上に構築された肝臓・重度肝硬変に関するシステムに対して、入力効率的に行うことが可能となるようシステム改修を行なった。改修に向けては、分担研究者間でのシステム仕様検討を十分に行った。また、2022 年 3 月時点の登録された情報を用いて、入力状況の確認および肝臓肝硬変情報の実態把握が可能となるよう記述統計を行なった。記述統計については、(1) カテゴリー（患者背景、Etiology、診断年、入院回数、BCLC ステージ分類）、(2)初回治療および入院共通情報、(3)初回治療情報、(4)入院情報、にて取りまとめた。カテゴリーについては、以下の通りとした。

【背景肝疾患】

肝臓および肝硬変の診断、ウイルス肝炎情報、HBsAg、HCVAb、から「B 型」「C 型」「BC 型」「NBNC 型」をカテゴリ化した。

【入院回数】

患者ごとに入院レコードを古い順から並べ、最も古いレコードを 1 回目、2 回目、3 回目、4 回

目以上としてカテゴリ化した。カテゴリ化は肝硬変、肝臓ごとに別々に設定した。

【BCLC ステージ分類】

Child-Pugh 分類、脈管胆管侵襲（門脈 Vp、肝静脈 Vv、胆管侵襲 B）、肝外転移の有無、病変数、腫瘍径を用いてステージング（Stage 欠損、Stage0、StageA、StageB、StageC、StageD）を行った。

C. 研究結果

1. システム改修

【入力システム】

データベースの管理として以下の入力システム改修を行った。

- (1) 既存項目の改修、新規項目追加
- (2) アップロードシステムの改修
- (3) 自施設データダウンロードシステムの改修

【ユーザーへの周知】

2022 年度登録の案内および NCD 事務局より入力担当者への周知を行った（合計 6 回程度）。

【登録状況（2022 年 11 月時点）】

（初回治療情報）

- ・編集中：1,878 例
 - ・未承認：717 例
 - ・承認済：1,323 例
 - ・H30～R4 年度累計症例数：29,081 例
- ##### （入院情報）
- ・編集中：5,930 例
 - ・未承認：1,753 例
 - ・承認済：2,813 例
 - ・H30～R4 年度累計症例数：54,146 例
- ##### （生存調査）
- ・2021 年対象：26,873 例

- ・編集中：19,525 例
- ・未承認：509 例
- ・承認済：6,839 例

2. 基礎集計

【解析対象症例数】

初回治療情報は26,958例が解析対象であった。入院情報は、初回治療および入院治療の両方で肝臓に該当する症例は22,123例であった。同様に、初回治療および入院治療の両方で肝硬変に該当する症例は6,920例であった。

【初回治療情報】

初回治療情報として登録された肝臓症例の平均年齢は70.9歳（標準偏差10）であった。男性の割合は73.0%（16,095例）であった。同様に肝硬変症例では、平均年齢は65.4歳（標準偏差13.9）であった。男性の割合は62.1%（4,264例）であった。

【背景肝疾患別登録数（初回治療）】

肝臓症例で初回治療情報（肝臓入院あり）における背景肝疾患カテゴリ別では、B型2,592例、C型7,744例、BC型239例、NBNC型が10,622例、欠損861例であった。同様に、肝硬変症例で初回治療情報（肝硬変入院あり）における背景肝疾患カテゴリ別では、B型494例、C型1,607例、BC型70例、NBNC型が4,202例、欠損493例であった。

【入院回数別登録数】

肝臓では1回入院が14,274例、2回入院が3,648例、3回入院が1,841例、4回以上入院が2,295例であった（平均1.8回）。肝硬変では、1回入院が4,306例、2回入院が1,206例、3回入院が576例、4回以上入院が778例であった（平均2.0回）。

【BCLC Stage 別登録数（入院）】

入院症例においてBCLCステージ別に症例数を確認すると、Stage0が7,100例（17.8%）、StageAが9,341例（23.4%）、StageBが9,557例（24.0%）、StageCが5,726例（14.4%）、StageDが2,062例（5.2%）、Stage欠損が3,649例（9.2%）、non-HCCが2,415例（6.1%）であった。

【背景肝疾患別登録数（入院）】

肝臓入院症例（初回治療で肝臓あり）にお

ける背景肝疾患カテゴリ別では、B型4,732例、C型14,233例、BC型480例、NBNC型が19,007例、欠損1,398例であった。同様に、肝硬変入院症例（初回治療で肝硬変あり）における背景肝疾患カテゴリ別では、B型1,068例、C型3,354例、BC型135例、NBNC型が8,409例、欠損883例であった。

【退院時転帰（入院）】

肝臓入院症例（初回治療で肝臓あり）における退院時転帰は、軽快退院30,400例、死亡1,888例、転院756例、不変退院6,806例であった。同様に、肝硬変入院症例（初回治療で肝硬変あり）では、軽快退院9,245例、死亡1,449例、転院715例、不変退院2,440例であった。

D. 考察

NCD上に構築した肝がん・重度肝硬変治療研究プラットフォームを活用して、既に50,000例以上の症例登録が行われている。既に構築していた肝臓研究会による肝臓登録との連携や、常にアップデート可能なNCDシステムは、効率的な情報収集が可能な仕組みであると考えられる。循環器領域や内科系を含めた臓器がん登録など外科系以外でも活用されている状況である。

本研究では、より一層の効率的な情報収集を目的として、肝がん・重度肝硬変に関する登録システムの改修を行なった。また、既に収集されているデータ活用し、肝臓・肝硬変のデータ入力状況および現状把握についても行なった。既に日本肝臓研究会が行う肝臓登録と連携する形でシステム構築され、よりデータ収集の負担を軽減するための効率的なシステム改修となった。データ収集を効率的に行うためには、データの質を担保した上で入力の負担軽減を行うことが重要である。今回のシステム改修は、2021年度より要望をいただいていた内容について実施した。症例登録システムの項目の改修、新規項目の追加、アップロード機能の改修、自

施設データダウンロードシステムの改修を行った。アップロード機能は入力者側の負担軽減が期待でき効率的なデータ収集が行えるものであり、自施設データダウンロード機能は、各施設でのデータ利用を促進することも可能になる。データの質という点では、登録されたデータの質を検証することも重要である。NCDに参画する各領域ではこれまでデータに関して様々な取り組みが行われてきた⁸⁻¹¹⁾。本研究で集められたデータについても、検証活動を行うことによって登録データの悉皆性や正確性といったデータの質担保が期待される。また、データ集計では、約 50,000 例のデータを使用して背景肝疾患や入院回数カテゴリに応じて記述統計を行なった。これまでも肝臓及び肝硬変の初回治療に関する集計は他の研究でも行われているが、大規模かつ悉皆性の高いデータを用いたことは本研究の大きな特徴であり、肝臓・肝硬変の現状及び経時的に状況を把握するために重要な情報となるものである。これらの情報を活用することで肝臓・肝硬変に関する臨床へのエビデンスの創出および政策提言などが可能となることが期待される。

E. 結論

本研究では肝臓・重度肝硬変システムの改修および NCD で収集された肝臓・肝硬変症例データの収集・蓄積、それらを用いた記述統計を行なった。システム改修によってより効率的で質の高いデータ収集が可能となると共に、複数年に渡り集められた情報を集計することで、我が国における肝臓・肝硬変の治療の実態を把握することが可能である。今後入力データの質担保等についても検討することで臨床現場へのより質の高いエビデンスの創出および政策提言が可能となるものである。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando Y, Takahashi A, Fujii M, Hasegawa H, Kimura T, Yamamoto H, Tajima T, Nishiguchi Y, Kakeji Y, Miyata H, Kitagawa Y, (2022) Survey Regarding Gastrointestinal Stoma Construction and Closure in Japan, *Ann Gastroenterol Surg* 6(2) 212-226,
2. Hoshino N, Endo H, Hida K, Kumamaru H, Hasegawa H, Ishigame T, Kitagawa Y, Kakeji Y, Miyata H, Sakai Y, (2022) Laparoscopic Surgery for Acute Diffuse Peritonitis Due to Gastrointestinal Perforation: A Nationwide Epidemiologic Study Using the National Clinical Database, *Ann Gastroenterol Surg* 6(3) 430-444,
3. Kaibori M, Ichihara N, Miyata H, Kakeji Y, Nanashima A, Kitagawa Y, Yamaue H, Yamamoto M, Endo I, (2022) Surgical outcomes of laparoscopic versus open repeat liver resection for liver cancers: A report from a nationwide surgical database in Japan, *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 29(8) 833-842,
4. Kikuchi H, Endo H, Yamamoto H, Ozawa S, Miyata H, Kakeji Y, Matsubara H, Doki Y, Kitagawa Y, Takeuchi H, (2022) Impact of Reconstruction Route on Postoperative Morbidity After Esophagectomy: Analysis of Esophagectomies in the Japanese National Clinical Database, *Ann Gastroenterol Surg* 6(1) 46-53,
5. Kofunato Y, Takahashi A, Gotoh M, Kakeji Y, Seto Y, Konno H, Kumamaru H, Miyata H, Marubashi S, (2022) Geriatric Risk Prediction Models for Major Gastroenterological Surgery Using the National Clinical Database in Japan: A Multicenter Prospective Cohort Study, *Ann Surg* 275(6) 1112-1120,
6. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M,

- Shiina S, Takayama T, Tateishi R, Nakashima O, Murakami T, Matsuyama Y, Takahashi A, Miyata H, Kubo S, (2022) Report of the 22nd nationwide follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan (2012-2013) *Hepatol Res* 52(1) 5-66,
7. Kumamaru H, Kakeji Y, Fushimi K, Ishikawa K, B, Yamamoto H, Hashimoto H, Ono M, Iwanaka T, Marubashi S, Gotoh M, Seto Y, Kitagawa Y, Miyata H, (2022) Cost of postoperative complications of lower anterior resection for rectal cancer: a nationwide registry study of 15,187 patients, *Surg Today* 52(12) 1766-1774,
 8. Maeda H, Endo H, Ichihara N, Miyata H, Hasegawa H, Kamiya K, Kakeji Y, Yoshida K, Seto Y, Yamaue H, Yamamoto M, Kitagawa Y, Uemura S, Hanazaki K, (2022) Correlation between surgical mortality for perforated peritonitis and days of the week for operations: A retrospective study using the Japanese National Clinical Database, *Am J Surg* 224(1 Pt B) 546-551,
 9. Mori T, Endo H, Misawa T, Yamaguchi S, Sakamoto Y, Inomata M, Sakai Y, Kakeji Y, Miyata H, Kitagawa Y, Watanabe M, (2022) Involvement of a skill-qualified surgeon favorably influences outcomes of laparoscopic cholecystectomy performed for acute cholecystitis, *Surg Endosc* 36(8) 5956-5963,
 10. Nakajima Y, Tachimori H, Miyawaki Y, Fujiwara N, Kawada K, Sato H, Miyata H, Sakuramoto S, Shimada H, Watanabe M, Kakeji Y, Doki Y, Kitagawa Y, (2022) A survey of the clinical outcomes of cervical esophageal carcinoma surgery focusing on the presence or absence of laryngectomy using the National Clinical Database in Japan, *Esophagus* 19(4) 569-575,
 11. Nakata K, Yamamoto H, Miyata H, Kakeji Y, Kitagawa Y, Nakamura M, (2022) Comparison of outcomes between laparoscopic and open pancreaticoduodenectomy without radical lymphadenectomy: Results of coarsened exact matching analysis using national database systems, *Asian J Endosc Surg* 15(1) 15-21,
 12. Nishigori T, Ichihara N, Obama K, Uyama I, Miyata H, Inomata M, Kakeji Y, Kitagawa Y, Sakai Y, (2022) Prevalence and safety of robotic surgery for gastrointestinal malignant tumors in Japan, *Ann Gastroenterol Surg* 6(6) 746-752,
 13. Okamura A, Yamamoto H, Watanabe M, Miyata H, Kanaji S, Kamiya K, Kakeji Y, Doki Y, Kitagawa Y, (2022) Association Between Preoperative HbA1c Levels and Complications after Esophagectomy: Analysis of 15,801 Esophagectomies From the National Clinical Database in Japan, *Ann Surg* 276(5) e393-e399,
 14. Okoshi K, Endo H, Nomura S, Kono E, Fujita Y, Yasufuku I, Hida K, Yamamoto H, Miyata H, Yoshida K, Kakeji Y, Kitagawa Y, (2022) Comparison of short term surgical outcomes of male and female gastrointestinal surgeons in Japan: retrospective cohort study, *Bmj* 378 e070568,
 15. Okushin K, Tateishi R, Takahashi A, Uchino K, Nakagomi R, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Hasegawa K, Eguchi Y, Kanto T, Kubo S, Yoshiji H, Miyata H, Izumi N, Kudo M, Koike K, (2022) Current status of primary liver cancer and decompensated cirrhosis in Japan: launch of a nationwide registry for advanced liver diseases (REAL) *J Gastroenterol* 57(8) 587-597,
 16. Suda K, Yamamoto H, Nishigori T, Obama K, Yoda Y, Hikage M, Shibasaki S, Tanaka T, Kakeji Y, Inomata M, Kitagawa Y, Miyata H, Terashima M, Noshiro H, Uyama I, (2022)

Safe implementation of robotic gastrectomy for gastric cancer under the requirements for universal health insurance coverage: a retrospective cohort study using a nationwide registry database in Japan, *Gastric Cancer* 25(2) 438-449,

17. Uemura S, Endo H, Ichihara N, Miyata H, Maeda H, Hasegawa H, Kamiya K, Kakeji Y, Yoshida K, Yasuyuki S, Yamaue H, Yamamoto M, Kitagawa Y, Hanazaki K, (2022) Day of surgery and mortality after pancreateoduodenectomy: A retrospective analysis of 29 270 surgical cases of pancreatic head cancer from Japan, *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 29(7) 778-784,
18. Watanabe M, Toh Y, Ishihara R, Kono K, Matsubara H, Murakami K, Muro K, Numasaki H, Oyama T, Ozawa S, Saeki H, Tanaka K, Tsushima T, Ueno M, Uno T, Yoshio T, Usune S, Takahashi A, Miyata H, (2022) Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan 2014, *Esophagus* 19(1) 1-26,

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

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

長谷川 潔 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授
(研究協力者)
國土 貴嗣 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 助教
伊藤 橋司 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 助教
関 裕介 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 特任臨床医

初発の肝細胞癌治療後、再発に対して肝切除を受けた患者につき、背景肝因子、肝機能、腫瘍因子について人口動態解析を行なった

A 研究目的

肝細胞癌患者では治療として肝切除が行われた後も頻回に再発をきたす。再発に対して条件を満たした患者では再肝切除が行われるが、どのような因子が再肝切除率に影響しているかは明らかではない。初発の肝細胞癌治療後、再発をきたした患者における、再肝切除率に影響を与える因子を明らかにする。

B 研究方法

2018年4月1日～2021年1月30日に初発の肝細胞癌と診断され、治療を受けた症例を対象とした。1回目、2回目、3回目に肝切除を受けた症例につき、治療時点での、背景肝因子、肝機能、腫瘍因子について人口動態解析を行なった。また、1回目、2回目、3回目に治療時点で肝切除と穿刺療法を除くその他の治療（以下その他の治療）を受けた症例につき、背景肝因子、肝機能、腫瘍因子について人口動態解析を行なった。

C 研究結果

1回目、2回目、3回目の治療を受けた症例は

8269名、1935名、796名であった。そのうち、肝切除が行われた症例は1回目3628名、2回目220名、3回目29名であった。1回目、2回目、3回目の肝切除時の比較では、初回切除に比べて再発時の肝切除の方が、血清アルブミン値、プロトロンビン値が有意に低値であった。また、初回治療に比べて再発時の肝切除の方が、腫瘍個数が少なく、肝外転移を有する割合が高かった。

1回目の治療で1回目、2回目、3回目に治療時点でその他の治療を受けた症例2984名、1200名、597名であった。各治療回における肝切除とその他の治療を受けた症例の比較では、初回治療では、肝切除群で有意に年齢が若く、腫瘍マーカーが低く、腫瘍因子（腫瘍個数、腫瘍径、脈管侵襲）の進行度が低かった。3回目治療では、手術治療とその他の治療患者の背景因子で差はなく、腫瘍数で有意な差を認め、手術治療群のほうがその他の治療よりも個数が少なかった。

D 考察

肝切除を受けた症例において、1回目、2回目、

3 回目と治療回数が増えるに従って肝機能が有意に低値であり、肝切除による残肝容量の低下の影響が考えられた。また、初回治療に比べて再発時の肝切除の方が、腫瘍個数が少なく、腫瘍条件が良い場合に再肝切除が選択される傾向が伺えた。肝切除とその他の治療の比較では、年齢、腫瘍マーカー、腫瘍因子で有意な差を認め、患者条件と腫瘍条件が良い場合に肝切除が選択される傾向を認めたが、治療回数が増えるにつれて患者条件よりも腫瘍条件が治療選択に寄与すると考えられた。使用したデータの期間が2018年4月1日～2021年1月30日であり、データのアップデートにより複数回治療例の症例数増加が期待され、再肝切除に影響を及ぼす因子につきさらなる解析を行う予定である。

E 結論

肝細胞癌に対して肝切除を行った症例についての人口動態解析を行なった。今後、アップデートされたデータを元に、再発時の再肝切除の有無を目的変数として、多重ロジスティック回帰を用いて、再肝切除に影響を及ぼす因子を分析する。

F 健康危険情報

本研究に伴う健康危険情報は無い。

G 研究発表

1. 論文発表

1. Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, Watadani T, Kaibori M, Kubo S, Shimada M, Nagano H, Hatano E, Aikata H, Iijima H, Ueshima K, Ohkawa K, Genda T, Tsuchiya K, Torimura T, Ikeda M, Furuse J, Akahane M, Kobayashi S, Sakurai H, Takeda A, Murakami T, Motosugi U, Matsuyama Y, Kudo M, Tateishi R. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2021 Version (5th JSH-HCC

Guidelines). *Hepatol Res.* Online ahead of print. 2023.

2. Ichida A, Kokudo T, Shimada S, Hatano E, Kubo S, Kato Y, Ishikawa Y, Mori A, Baba H, Matsuyama Y, Endo I, Yamaue H, Yamamoto M, Kokudo N, Hasegawa K. Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombus in the Inferior Vena Cava or Right Atrium: A Large-scale Multicenter Survey Conducted in Japan. *Ann Surg* Online ahead of print. 2022.
3. Famularo S, Donadon M, Cipriani F, Fazio F, Ardito F, Iaria M, Perri P, Conci S, Dominioni T, Lai Q, La Barba G, Patauner S, Molfino S, Germani P, Zimmiti G, Pinotti E, Zanello M, Fumagalli L, Ferrari C, Romano M, Delvecchio A, Valsecchi MG, Antonucci A, Piscaglia F, Farinati F, Kawaguchi Y, Hasegawa K, Memeo R, Zanus G, Griseri G, Chiarelli M, Jovine E, Zago M, Abu Hilal M, Tarchi P, Baiocchi GL, Frena A, Ercolani G, Rossi M, Maestri M, Ruzzenente A, Grazi GL, Dalla Valle R, Romano F, Giuliante F, Ferrero A, Aldrighetti L, Bernasconi DP, Torzilli G; HE.RC.O.LE.S. Group. Machine Learning Predictive Model to Guide Treatment Allocation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Surgery. *JAMA Surg* Online ahead of print. 2022.
4. Kokudo T, Kokudo N, Hasegawa K. Oncological benefit of anatomic resection for patients with hepatocellular carcinoma. *Surg Today* Online ahead of print. 2022.
5. Kokudo T, Ishizawa T, Nagata R, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Kokudo N, Hasegawa K. Optimal tumor numbers in surgical candidates for multiple hepatocellular carcinomas. *Surgery* 172(4):1174-1178 2022.
6. Arita J, Ichida A, Nagata R, Mihara Y,

- Kawaguchi Y, Ishizawa T, Akamatsu N, Kaneko J, Hasegawa K. Conversion surgery after preoperative therapy for advanced hepatocellular carcinoma in the era of molecular targeted therapy and immune checkpoint inhibitors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 29(7):732-740 2022.
7. Imamura H, Hasegawa K, Soejima Y, Saiura A. Regarding "Postresection Period-Specific Hazard of Recurrence as a Framework for Surveillance Strategy in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Outcome Study". *Liver Cancer* 11(5):483-486 2022.
- ## 2.学会発表
1. 高山 真秀、長谷川 潔. 切除不能肝細胞癌に対する conversion surgery を目指した集学的治療 -アテゾリズマブ/ベバシズマブ併用療法の使用経験-. 第 44 回日本肝臓学会東部会 (2022 年 11 月 26 日、仙台)
 2. 市田 晃彦、有田 淳一、高山 真秀、伊藤橋司、渡邊 元己、宮田 明典、西岡 裕次郎、國土 貴嗣、河口 義邦、赤松 延久、金子 順一、長谷川 潔. 肝細胞癌に対するコンバージョン手術を企図した薬物療法-レンバチニブとアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の特徴-. 第 84 回日本臨床外科学会総会 (2022 年 11 月 26 日、福岡)
 3. 國土 貴嗣、有田 淳一、市田 晃彦、河口 義邦、西岡 裕次郎、渡邊 元己、宮田 明典、赤松 延久、金子 順一、長谷川 潔. 多発肝細胞癌に対する肝切除の有用性の検討. 第 84 回日本臨床外科学会総会 (2022 年 11 月 24 日、福岡)
 4. 建石 良介、長谷川 潔. 肝癌診療ガイドライン. 第 60 回日本癌治療学会学術集会 (2022 年 10 月 22 日、神戸)
 5. 赤松 延久、長田 梨比人、三原裕一郎、西岡 裕次郎、河口 義邦、石沢 武彰、市田 晃彦、有田 淳一、金子 順一、長谷川 潔. 肝細胞癌に対する salvage 生体肝移植についての考察. 第 77 回日本消化器外科学会総会 (2022 年 7 月 20 日、横浜)
 6. Akihiko Ichida, Junichi Arita, Etsuro Hatano, Susumu Eguchi, Akio Saiura, Hiroaki Nagano, Junichi Shindoh, Masaji Hashimoto, Nobuyuki Takemura, Kojiro Taura, Yoshihiro Sakamoto, Yu Takahashi, Yasuji Seyama, Yasuharu Sasaki, Kohei Uemura, Norihiro Kokudo, Kiyoshi Hasegawa. Multicenter prospective study to evaluate the efficacy of lenvatinib to achieve conversion surgery for initially unresectable hepatocellular carcinoma: LENS-HCC trial. 第 34 回日本肝胆膵外科学会・学術集会 (2022 年 6 月 11 日、松山)
 7. 河口 義邦、白田 力、長田 梨比人、三原裕一郎、市田 晃彦、石沢 武彰、赤松 延久、金子 順一、有田 淳一、長谷川 潔. 肝細胞癌の borderline resectable カテゴリー:肝癌診療ガイドラインからみた位置づけ. 第 58 回日本肝癌研究会 (2022 年 5 月 12 日、東京)
 8. 長谷川 潔、市田 晃彦、河口 義邦、三原裕一郎、長田 梨比人、宮田 明典、國土 貴嗣、石沢 武彰、金子 順一、赤松 延久、有田 淳一. 肝細胞癌に対する外科治療. 第 43 回癌免疫外科研究会 (2022 年 5 月 26 日、京都)
 9. 日高 匡章、江口 晋、市田 晃彦、有田 淳一、波多野 悦郎、齋浦 明夫、永野 浩昭、進藤 潤一、橋本 雅司、竹村 信行、田浦康二郎、阪本 良弘、高橋 祐、脊山泰治、佐々木泰治、上村 剛平、國土 典宏、長谷川 潔. 切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブ投与によるコンバージョン手術ー多施設前向き研究 LENS-HCC trialー. 第 58 回日本肝癌研究会 (2022 年 5 月 13

- 日、東京)
10. 赤松 延久、長谷川 潔. 肝癌に対する肝移植の適応拡大にからむ諸問題. 第58回日本肝癌研究会(2022年5月12日、東京)
 11. 長谷川 潔. 肝細胞癌に対する外科治療の発展. 第81回日本医学放射線学会総会(2022年4月16日、横市)
 12. 国土 貴嗣, 石沢 武彰, 長田 梨比人, 市田 晃彦, 河口 義邦, 三原 裕一郎, 赤松 延久, 金子 順一, 有田 淳一, 長谷川 潔. 肝静脈腫瘍栓合併肝細胞癌の手術成績の検討—単施設データと多施設調査研究との比較—. 第122回日本外科学会定期学術集会(2022年4月16日、Web・熊本)
 13. 増田 崇, 遠藤 裕一, 長谷川 潔, 河口 義邦, 高山 忠利, 泉 並木, 山中 若樹, 工藤 正俊, 島田 光生, 金子 周一, 馬場 秀夫, 小池 和彦, 小俣 政男, 幕内 雅敏, 松山 裕, 猪股 雅史, 国土 典宏. 小型肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除、開腹肝切除と経皮的ラジオ波焼灼療法の治療成績の比較: SURF trial 付随研究. 第122回日本外科学会定期学術集会(2022年4月14日、web・熊本)
 14. 赤松 延久, 市田 晃彦, 長田 梨比人, 三原 裕一郎, 河口 義邦, 石沢 武彰, 有田 淳一, 金子 順一, 長谷川 潔. 肝細胞癌に対する salvage LDLT、primary LDLT、肝切除の適応についての考察. 第122回日本外科学会定期学術集会(2022年4月14日、熊本)
 15. 長谷川 潔. 肝細胞癌に対する外科治療の発展と今後について-東京大学の取り組み. 第81回日本医学放射線学会総会.(2022年4月16日、横浜)
 16. 河口 義邦, 白田 力, 長谷川 潔. 肝癌治療アルゴリズムの推奨基準を越えた腫瘍条件に対する肝切除の成績. 第108回日本消化器病学会総会.(2022年4月23日、東京)

H 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1.特許取得:特になし
- 2.実用新案登録:特になし
- 3.その他:特になし

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・重度肝硬変治療研究促進事業の普及・活用の促進に向けた研究

江口 有一郎 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 客員研究員
(研究協力者)

磯田 広史 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 助教

矢田 ともみ 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 客員研究員

井上 香 佐賀大学医学部附属病院 肝臓糖尿病内分泌内科 助教

今泉 龍之介 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 相談員

高橋 宏和 佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター 特任教授

佐賀県がん撲滅特別対策室

平成 30 年度より我が国では新たに肝炎ウイルスによる肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業が創設されたが、利用者数は佐賀県を含めて全国的に伸び悩んでいた。本研究では制度の認知度向上および利活用の促進を目的とした研究を実施している。令和 3 年度は、前年度に作成した本制度や改正点を案内する動画コンテンツを、41 都道府県から要望をうけて個別に修正して配布した。令和 3 年度の制度改正や、制度の周知が進むことにより制度の利用者が増加したが、新たに制度申請のための手続きの難しさや、医療記録票の運用における課題が明らかとなった。これらを改善するために、県・拠点病院・肝疾患センターで協働して佐賀県版医療記録票（手帳版）を作成し、全国展開を念頭に佐賀県内で試験運用を開始した。

A. 研究目的

平成 30 年度より我が国では新たに肝炎ウイルスによる肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業が創設されたが、利用者数は佐賀県を含めて全国的に伸び悩んでいる。本研究では制度の認知度向上および利活用の促進を目的として研究を実施している。令和 2 年度からは、新型コロナウイルスが全国的に蔓延したこともあり、この様な感染症が流行している状況でも本制度に関する案内を行いやすくし、制度の認知率・利用率を向上できるような仕組みについて検討を開始した。令和 2 年度には本事業を周知するための案内動画を作成し、さらに令和 3 年度からの制度改正点を重点的に説明した動画

も作成した。令和 3 年度にはこの動画コンテンツを希望する都道府県毎のバージョンに修正して各自治体に配布した。また、制度の利活用が進む中で、新たに制度申請のための手続きの難しさや、医療記録票の運用における課題が明らかとなったため、これらを改善するために、県・拠点病院・肝疾患センターで協働して佐賀県版医療記録票（手帳版）を作成した。

令和 4 年度から全国展開を念頭に佐賀県内で試験運用を開始した。

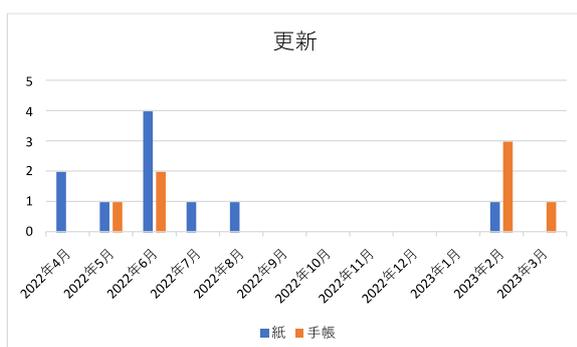
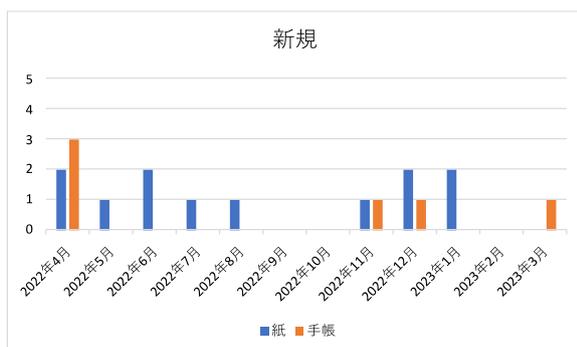
B. 研究方法

令和 4 年 3 月中に佐賀県内の全指定医療機関および各保健福祉事務所に佐賀県版医療記録

票（手帳版）を配置し、運用を開始した。令和4年4月から令和5年3月までの肝がん重度肝硬変治療研究促進事業の参加者証の新規交付申請および更新申請において、提出された医療記録票の内訳（①新規に作成した手帳版、②従来の紙用紙）について調査した。また、医療費助成の支給の際に利用された医療記録票については、助成申請のタイミングが個人によってばらつきがあるため、個人単位での集計とした。

C. 研究結果

新規申請で提出された医療記録票は、手帳版が6件、紙用紙が12件であった。更新申請では、手帳版が7件、紙が10件であった。月別の申請状況を図1（新規申請）、図2（更新申請）に示す。



医療費支払い申請の際に提出された医療記録票は従来の紙用紙が12件と多く、手帳版は2件であった。

D. 考察

令和4年4月の参加者証の新規申請に手帳版の医療記録票を利用した医療機関は佐賀大学病院のみであったが、5月の更新申請、6月の

更新申請、11月の新規申請、2023年3月の新規申請には佐賀大学以外の病院からも手帳版医療記録票が提出されていた。

すでに紙用紙の医療記録票を作成し運用していた患者では、途中からノート版に切り替えるなど新規発行の作業やこれまでの記録を転記する作業が必要になるため、ほとんどの患者がそのまま紙用紙の医療記録票を続けて利用していた。指定医療機関の医師へのヒアリングでは、徐々に手帳版の使用が広がっていることから、今後は新規交付申請あるいは更新申請で手帳版の医療記録票を提出する患者がさらに増えてくるものと予想された。

指定医療機関の医療事務や看護師等（一部は肝炎医療コーディネーター）、制度を利用している患者、また佐賀県に対して医療記録票が紙用紙から手帳版になったことへの感想について調査すると、メリットとしては

- 1) サイズがA4からB6手帳サイズ（見開きでB5）になり持ち運びがしやすくなった。
- 2) 氏名・性別・住所・保険種別・保険者番号・被保険者証の記号・番号、A欄の高額療養費算定基準額、B欄の高額該当状況等を記載する手間が1回で済む様になり負担が軽減した。
- 3) 持参忘れや紛失が減った。

ことが挙げられた。

デメリットとしては、記入欄がやや小さいとの声があり、手帳版を増刷する際に一部修正して対応したが、それ以外には特段の問題は指摘されなかった。

E. 結論

佐賀県版医療記録票（手帳版）の運用を開始し、比較的速やかに指定医療機関での活用が広がっていた。当初の目的通り効果が発揮されており、一方で特段の不都合は生じていなかったため、全国的に活用されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) 論文発表：なし
- 2) 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

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

吉治 仁志 奈良県立医科大学 消化器内科学教授
(研究協力者)

瓦谷 英人 奈良県立医科大学 消化器内科学講師

非代償性肝硬変における治療法に対するエビデンス構築を目的とした多施設共同研究の推進

A 研究目的

本研究分担者を中心として 2020 年に「肝硬変診療ガイドライン」を作成した。ガイドライン作成にあたり肝硬変診療にまつわる様々なエビデンスの収集を行ったが、非代償性肝硬変の合併症である腹水と肝性脳症に対するエビデンスが不足していることが明らかとなった。このため、国内多施設のデータを収集し、非代償性肝硬変の合併症に対する新たなエビデンスの構築を目的とした臨床研究を行うこととした。

B 研究方法

非代償性肝硬変の合併症である肝性腹水ならびに肝性脳症に対するエビデンス構築のために、奈良県立医科大学を中心とした以下 3 つの多施設共同研究を行っている。

①利尿薬反応例におけるループ利尿薬の肝・腎機能に与える影響に関する多施設共同研究 (UMIN000033223)

②利尿剤抵抗性の腹水患者における集学的治療の現状に関する多施設共同研究 (UMIN000025905)

③肝性脳症患者におけるリファキシミン長期投与の安全性に関する多施設共同研究 (UMIN00028637)

④消化器内科通院患者におけるアルコール使

用障害に関する研究

⑤慢性肝疾患患者における睡眠障害の検討

(倫理面への配慮)

上記 5 つの臨床研究に関しては、各参加施設においてそれぞれ承認を得ており、倫理面への配慮はなされている。

C 研究結果

上記研究の①、②に関しては多施設のデータ収集を行った。本年度は②に関して腹水大量穿刺を腹水濃縮濾過再静注法の効果に関して論文化を行った。また、③に関しては、2022 年にリファキシミン投与 1 年後までのデータを収集し論文化を行っている。現在はリファキシミン投与 3 年後までのデータを収集し、解析中である。④、⑤に関してはすでに論文化し国内外へ発信している。

D 考察

昨年度は 2020 年に発行した「肝硬変診療ガイドライン」を世界に向け発信した。本年度は難治性腹水に関する治療の新たなエビデンスが構築できた。また、現在リファキシミンに関して 3 年投与の臨床研究のデータ収集を行っており、近々論文化する予定である。

E 結論

前年度は日本の肝硬変診療ガイドラインを全世界に向け発信した。本年度は肝硬変の合併症に関する新たなエビデンスを構築した。また、今後も 2025 年に改訂される「肝硬変診療ガイドライン」に向けてさらなるエビデンス構築を進めていく

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1.論文発表

1. Hanai T, Kawaratani H, Yoshiji H et al. Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy versus large-volume paracentesis for the treatment of cirrhotic patients with refractory ascites: A multicenter prospective observational study Hepatol Res. 2023; 53(3): 238-246.
2. Hiraoka A, Yoshiji H et al. Clinical features of patients with chronic liver disease in Japan related to alcohol use: Nationwide examination using alcohol use disorders identification test Hepatol Res. 2023;53(1):43-50.
3. Kawaratani H, Yoshiji H Koike K et al. The Usefulness of the Athens Insomnia Scale for Evaluating Sleep Disturbance in Patients with Chronic Liver Disease Comparing with Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale Medicina (Kaunas). 2022; 58(6): 741.

2.学会発表

1. 吉治仁志 肝硬変診療における新たな知見～門脈血栓治療戦略を含めて～日本消化器病学会総会（2022. 4.22、東京）
2. 吉治仁志 非代償性肝硬変診療の進歩～

診療ガイドライン 2020 改訂とその後～日本消化器病学会総会（2022. 4.23、東京）

3. 肝硬変診療のポイント～腸内細菌の役割～日本肝臓学会東部会 仙台 2022.11.25

H 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得：無し
- 2.実用新案登録：無し
- 3.その他：無し

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

国土 典宏 国立国際医療研究センター 理事長

（研究協力者）

山田 康秀 国立国際医療研究センター がん総合診療センター

浅岡 良成 国立国際医療研究センター がん総合診療センター

授

肝細胞癌は、多発・再発をきたす症例が多く、その都度適切な治療を行う必要がある。初発時、切除や局所療法が施行された後も再発を反復し、最終的に全身薬物療法が必要になる症例が多い。一方で、肝臓内にとどまる多発病変に対しては、薬物療法施行中の症例でも局所療法の併用や追加により、より大きな治療効果を得られることがある。「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」研究では、複数回入院の臨床情報を収集することにより、肝がん・肝硬変治療の現状を把握することを目的としている。しかし薬物療法は外来で行われる症例も多く、薬物療法情報の補完が必要と考えられた。本分担研究では、肝細胞癌薬物療法に関する情報を収集したレジストリを構築することを目的とした。

2015年4月から2023年1月までの期間に全国194施設で薬物療法が開始された4,825症例、7,310治療ラインの臨床情報が登録された。初回治療として薬物療法が施行されている症例は、20-30%であり、多くの症例では各種治療が行われた後の再発に対して薬物療法が導入されるという肝細胞癌治療の特徴を表していた。また薬物療法導入後も10-20%程度で肝動脈塞栓術を中心とした局所治療が併用あるいは後治療として施行されており、各種治療を組み合わせる肝細胞癌のリアルワールドでの治療状況を反映していた。一方で、切除や穿刺焼灼療法は限られた症例のみで施行されていた。

今後、入院治療に関する診療情報と連携することで最適な薬物療法と局所療法の治療シーケンスを評価することが可能になると期待される。

A. 研究目的

肝硬変症例の多くは肝細胞癌を伴い、肝硬変マネジメント共に肝細胞癌に対するマネジメントも要求される。肝細胞癌は、多発・再発をきたす症例が多く、その都度適切な治療を行う必要がある。初発時、切除や局所療法が施行された後も再発を反復し、最終的に全身薬物療法が必要になる症例が多い。一方で、肝臓内に

とどまる多発病変に対しては、薬物療法施行中の症例でも局所療法の併用や追加により、より大きな治療効果を得られることがある。肝硬変・肝細胞癌症例の予後を改善するためには状況に応じたトータルマネジメントを継続的に行っていくことが要求される。

進行肝細胞癌に対する薬物療法は2008年のソラフェニブ (SOR)から始まり、現在、一次治療

としてソラフェニブ (SOR)、レンバチニブ (LEN)、アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法 (AB) が選択可能で、二次治療としてレゴラフェニブ (REG)、ラムシルマブ (RAM)、カボザンチニブ (CAB)が承認されている。リアルワールドでは、肝細胞癌に対して、様々な薬物療法と切除、穿刺焼灼療法、肝動脈塞栓術を含んだ局所療法が組み合わされて行われている。

日本肝癌研究会による全国肝癌追跡調査では、年間 10,000 例の臨床情報が蓄積されている。2010 年からは National Clinical Database (NCD) プラットフォームのデータベースに入力されている。肝癌研究会全国追跡調査は、診断時および予後に関する詳細なデータが入力されているため、日本における肝癌治療の現状を知るために多大な貢献をしてきた。しかし、初回治療あるいは初回再発時の治療および予後が入力されているが、再発時の反復治療のデータに関しては収集されていないため、「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」研究では、複数回入院の臨床情報を収集することにより、肝がん・肝硬変治療の現状を把握することを目的としていた。薬物療法は外来で行われる症例も多く、薬物療法情報の補完が必要と考えられた。本分担研究では、肝細胞癌薬物療法に関する情報を収集したレジストリを構築し、入院治療に関する診療情報と連携することで最適な薬物療法と局所療法の治療シーケンスを評価することを目的とする。

B. 研究方法

肝細胞癌に対する薬物療法の実態を調べるため、診療記録を使用した後ろ向き、コホート、多施設共同研究を実施する。NCD 登録施設において、全国肝癌追跡調査のデータベースに登録された症例のうち、研究対象期間に肝細胞癌に対する薬物療法を実施した患者を各施設の診療記録より抽出し、治療効果、治療期間、治

療中止理由および二次治療、三次治療などの治療実態に関する情報を収集する。

以下の条件を満たす症例を研究対象とした。

- 1) 2010 年以降に NCD 登録施設病理診断あるいは画像診断により肝細胞癌と診断され全国肝癌追跡調査のデータベースに登録された者
- 2) 同施設で肝細胞癌に対して薬物療法が行われた者(薬物療法とは、具体的には、SOR、REG、LEN、RAM、AB、CAB による治療を指す)診療記録より以下の情報を収集した。

1-1) 被験者背景(既存の全国肝癌追跡調査より流用)

- 人口統計学情報: 生年月日、初発時年齢、性別
- 臨床診断日
- 施設名

1-2) 初発時身体所見(既存の全国肝癌追跡調査より流用)

- 身長・体重・Performance status
- 脳症
- 腹水

1-3) 初発時臨床検査(既存の全国肝癌追跡調査より流用)

- 血液検査
総ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間(%、INR)、血小板数、AFP、AFP L3 分画、PIVKA-II、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体
- 画像検査

主腫瘍最大径(肝内)、腫瘍数(肝内)、画像診断における門脈侵襲・肝静脈侵襲・胆管侵襲、腫瘍破裂、肝外転移(EHS)

1-4) 予後、生存確認日/死亡日、予後不明理由、死亡理由(既存の全国肝癌追跡調査より流用)

以下は治療ライン毎、本研究で新たに入力する項目。

2-1) 薬物療法情報

- 初回投与日
- 最終投与日または最終投与確認日、最終投与状況

- 治療ライン
- 前治療歴
- 投与薬物 (SOR、REG、LEN、RAM、AB、CAB)
- 投与開始時用量
- 最良抗腫瘍効果 (RECISTv1.1 および mRECIST による)
- 増悪の有無、増悪確認日
- 休薬、減量の有無、初回休薬あるいは減量日
- 初回休薬あるいは減量理由
- 治療中止理由
- 併用治療
- 後治療

2-2) 薬物療法開始時身体所見

- 体重・Performance status
- 脳症
- 腹水

2-3) 薬物療法開始時臨床検査

- 血液検査

総ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間 (%、INR)、血小板数、AFP、AFP L3 分画

- 画像検査

主腫瘍最大径 (肝内)、腫瘍数 (肝内)、画像診断における門脈侵襲・肝静脈侵襲・胆管侵襲、腫瘍破裂、肝外転移 (EHS)

(倫理面への配慮)

本研究は、侵襲・介入を伴わない、臨床情報を

用いた後ろ向き研究である。被験者から個別に同意を受けることは施設数・症例数の規模が大きく困難であるため、研究に関する事項を被験者に公開し、当該データを研究に使用すること等について被験者が拒否できる機会を保障することで同意に代えた。研究に関する事項の公開は、ホームページでの情報公開によって行い、研究責任者が問い合わせに対応した。

入力分担者は、NCD 上に構築されたプラットフォームに UMIN ID と INDICE PW を用いてログインした。適格性基準を満たした患者の診療記録から、研究で収集する情報の入力を行った。その際、カルテ ID との規則性を有さない方法にて匿名化コードが自動作成されるため、データベースには、個人を識別できる情報は一切登録されていない。

C. 研究結果

1. 登録症例数

参加 194 施設から、4,825 症例、7,310 治療ラインの情報が入力された。一次治療として、SOR1,876 症例、LEN2,286 症例、AB650 症例であった。一次と二次治療の症例数を表 1、三、四、五次治療の症例数を表 2 に示す。各治療対象の患者背景を表 3、経時的な一次治療導入薬剤の経時的な変化を図 1a に示す。

表 1 一次および二次治療の症例数

一次治療					
SOR		LEN		AB	
1,876		2,286		650	
二次治療					
LEN	236	SOR	409	SOR	15
AB	24	AB	297	LEN	149
REG	230	REG	22	REG	3
RAM	10	RAM	118	RAM	10
CAB	2	CAB	18	CAB	4

表 2 二、三次治療の症例数

	二次治療	三次治療
SOR	433	75
LEN	395	163
AB	321	104
REG	255	140
RAM	139	88
CAB	24	57

表3 一次治療時患者背景

	SOR (N=1,876)	LEN (N=2,286)	ATZ+BEV (N=650)
年齢中央値 (IQR)-歳	72 (65-78)	74 (68-79)	74 (69-80)
男性 (%)	1506 (80)	1808 (79)	509 (78)
Child-Pugh 分類(%) A/B/C	1255(73)/445(26)/24(1)	1716(81)/392(18)/23(1)	511(83)/101(16)/4(1)
Modified ALBI (%) 1/2a/2b/3	560(30)/472(25)/727(39) /104(6)	788(35)/599(26)/805(36) /74(3)	226(35)/180(28)/219(34) /20(3)
AFP \geq 400(%)	654 (36)	637 (29)	176 (28)
PIVKA-II \geq 400 (%)	913 (52)	1015 (47)	298 (48)
AFP-L3 \geq 15% (%)	555 (64)	1558 (71)	443 (72)
肝外転移、脈管侵襲なし (%)	745 (44)	606 (60)	172 (61)
脈管侵襲あり(%)	407 (24)	404 (19)	150 (25)
肝外転移あり (%)	821 (45)	703 (31)	192 (30)
前治療歴あり (%)	1654 (88)	1869 (82)	460 (71)

2. 一次治療の前治療・併用治療・後治療

薬物治療中に施行された他の治療を併用治療、薬物治療終了後、次の薬物療法が行われる前に施行された治療を後治療として、薬剤毎の治療を集計し、表に示す。

		有	開腹肝 切除	腹腔鏡 補助下 肝切除	腹腔鏡 下肝切 除	ラジオ 波	マイク 口波	肝動脈 塞栓術	放射線 療法	動注化 学療法
		SOR (N=1876)	前治療 (%)	1654 88%	620 33%	26 1%	72 4%	406 22%	15 1%	1129 60%
	併用治療 (%)	384 20%	5 0%	0 0%	0 0%	30 2%	3 0%	209 11%	95 5%	94 5%
	後治療	502	6	1	2	24	3	220	82	132

	(%)	27%	0%	0%	0%	1%	0%	12%	4%	7%
LEN (N=2286)	前治療	1869	668	48	138	541	58	1258	131	288
	(%)	82%	29%	2%	6%	24%	3%	55%	6%	13%
	併用治療	414	20	0	3	28	5	260	86	67
	(%)	18%	1%	0%	0%	1%	0%	11%	4%	3%
	後治療	521	36	1	2	28	12	241	43	83
(%)	23%	2%	0%	0%	1%	1%	11%	2%	4%	
AB (N=650)	前治療	460	155	10	44	178	27	270	45	42
	(%)	71%	24%	2%	7%	27%	4%	42%	7%	6%
	併用治療	49	3	0	0	8	2	21	16	2
	(%)	8%	0%	0%	0%	1%	0%	3%	2%	0%
	後治療	106	11	0	2	10	2	33	8	17
(%)	16%	2%	0%	0%	2%	0%	5%	1%	3%	

3. 二次および三次治療の併用治療・後治療

二次および三次治療の併用治療・後治療に関して、薬剤毎の治療を集計し、表に示す。

		有	開腹肝切	腹腔鏡補	腹腔鏡下	ラジオ波	マイクロ	肝動脈塞	放射線療	動注化学
			除	助下肝切	肝切除			波		
二次 SOR (N=433)	併用治療	36	0	0	0	0	0	18	12	6
	(%)	8%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	3%	1%
	後治療	89	0	0	0	1	0	35	10	20
(%)	21%	0%	0%	0%	0%	0%	8%	2%	5%	
二次 LEN (N=395)	併用治療	57	1	0	0	5	0	39	9	11
	(%)	14%	0%	0%	0%	1%	0%	10%	2%	3%
	後治療	76	1	0	0	3	1	27	13	17
(%)	19%	0%	0%	0%	1%	0%	7%	3%	4%	
二次 AB (N=321)	併用治療	19	0	0	0	5	1	10	6	1
	(%)	6%	0%	0%	0%	2%	0%	3%	2%	0%
	後治療	49	2	0	0	4	1	16	9	12
(%)	15%	1%	0%	0%	1%	0%	5%	3%	4%	
二次 REG (N=255)	併用治療	29	0	0	1	2	0	13	12	2
	(%)	11%	0%	0%	0%	1%	0%	5%	5%	1%
	後治療	50	1	0	0	2	0	18	17	7
(%)	20%	0%	0%	0%	1%	0%	7%	7%	3%	
二次 RAM (N=139)	併用治療	4	0	0	0	0	0	1	4	0
	(%)	3%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	3%	0%
	後治療	21	0	0	1	0	0	13	3	5
(%)	15%	0%	0%	1%	0%	0%	9%	2%	4%	

二次 CAB (N=24)	併用治療	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(%)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	後治療	4	0	0	0	0	0	2	0	1
	(%)	17%	0%	0%	0%	0%	0%	8%	0%	4%
三次 SOR (N=75)	併用治療	7	0	0	0	0	0	2	3	1
	(%)	9%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	4%	1%
	後治療	8	0	0	0	0	0	2	1	2
	(%)	11%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	1%	3%
三次 LEN (N=163)	併用治療	28	0	0	0	2	0	13	8	11
	(%)	17%	0%	0%	0%	1%	0%	8%	5%	7%
	後治療	25	1	0	0	0	0	6	8	6
	(%)	15%	1%	0%	0%	0%	0%	4%	5%	4%
三次 AB (N=104)	併用治療	6	0	0	0	1	0	5	1	0
	(%)	6%	0%	0%	0%	1%	0%	5%	1%	0%
	後治療	12	0	0	0	1	0	6	1	4
	(%)	12%	0%	0%	0%	1%	0%	6%	1%	4%
三次 REG (N=140)	併用治療	4	0	0	0	0	0	3	0	0
	(%)	3%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	0%	0%
	後治療	25	1	0	0	0	1	9	3	4
	(%)	18%	1%	0%	0%	0%	1%	6%	2%	3%
三次 RAM (N=88)	併用治療	8	0	0	0	1	0	5	2	0
	(%)	9%	0%	0%	0%	1%	0%	6%	2%	0%
	後治療	10	0	0	0	0	0	4	4	2
	(%)	11%	0%	0%	0%	0%	0%	5%	5%	2%
三次 CAB (N=57)	併用治療	4	0	0	0	0	0	0	2	0
	(%)	7%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	0%
	後治療	7	0	0	0	0	0	5	0	1
	(%)	12%	0%	0%	0%	0%	0%	9%	0%	2%

D. 考察

1. 登録症例数

4,825 例の薬物療法データが収集されている。過去の報告と比較しても類をみない多数の症例が登録されている。SOR、LEN、AB の患者背景では、年齢中央値が 72、74 歳、性別では男性の比率が 80、79、78% とほぼ同様であった。一方で、肝予備能は、SOR 群で良好な症例の割合が低かった。腫瘍条件においても腫瘍マーカー高値や肝外転移症例が SOR 群で多かった。

2. 一次治療の前治療・併用治療・後治療

前治療に関しては、SOR で 88%、LEN で 82%、AB では 71% と低下していた。肝動脈塞栓術が SOR 60%、LEN 55%、AB 42%、動注化学療法が SOR 18%、LEN 13%、AB 6% となっており、肝動脈塞栓術や動注化学療法が用いられていた症例で初回治療から薬物療法が導入される症例の割合が増加していることが示唆された。SOR、LEN いずれも併用治療・後治療が 20%

程度で施行されており、10%前後が肝動脈塞栓術となっていた。ABでは、治療開始時期が最近であることも関連している可能性があるが、肝動脈塞栓術を中心とした併用治療・後治療の施行機会が減少していることが示唆された。

3. 二次および三次治療の併用治療・後治療
二次治療では、併用治療が0-14%、後治療が15-21%で施行され、肝動脈塞栓術を中心に放射線治療、肝動注療法が施行されていた。三次治療も同様の傾向であり、併用療法で3-17%、後治療で11-18%に施行されていた。切除や穿刺焼灼療法はごく限られた症例のみに施行されていた。

E. 結論

2015年4月から2023年1月までの期間に全国194施設で薬物療法が開始された4,825症例、7,310治療ラインの肝癌薬物療法の臨床情報が登録された。初回治療として薬物療法が施行されている症例は、20-30%であり、多くの症例では各種治療が行われた後の再発に対して薬物療法が導入されるという肝細胞癌治療の特徴を表していた。また薬物療法導入後も10-20%程度で肝動脈塞栓術を中心とした局所治療が併用あるいは後治療として施行されており、各種治療を組み合わせる肝細胞癌のリアルワールドでの治療状況を反映していた。一方で、切除や穿刺焼灼療法は限られた症例のみで施行されていた。

F. 健康危険情報 該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shoji Kubo, Hiroji Shinkawa, Yoshinari Asaoka, Tatsuya Ioka, Hiroshi Igaki, Namiki Izumi, Takao Itoi, Michiaki Unno, Masayuki Ohtsuka, Takuji Okusaka, Masumi Kadoya, Masatoshi Kudo, Takashi Kumada, Norihiro

Kokudo, Michiie Sakamoto, Yoshihiro Sakamoto, Hideyuki Sakurai, Tadatashi Takayama, Osamu Nakashima, Yasushi Nagata, Etsuro Hatano, Kenichi Harada, Takamichi Murakami, Masakazu Yamamoto. Liver Cancer Study Group of Japan Clinical Practice Guidelines for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Liver Cancer* 11(4) 290-314 2022

2. Nakayama T, Ito K, Inagaki F, Kobayashi M, Tanabe A, Mihara F, Takemura N, Kokudo N. Repeat hepatectomy for massive liver metastases from pheochromocytoma: a case report. *Clin J Gastroenterol*. 2023 Mar 21. doi: 10.1007/s12328-023-01784-z. Epub ahead of print. PMID: 36943552.
3. Yin KL, Li M, Song PP, Duan YX, Ye WT, Tang W, Kokudo N, Gao Q, Liao R. Unraveling the Emerging Niche Role of Hepatic Stellate Cell-derived Exosomes in Liver Diseases. *J Clin Transl Hepatol*. 2023 Apr 28;11(2):441-451. doi: 10.14218/JCTH.2022.00326. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36643031; PMCID: PMC9817040.
4. Ichida A, Kokudo T, Shimada S, Hatano E, Kubo S, Kato Y, Ishikawa Y, Mori A, Baba H, Matsuyama Y, Endo I, Yamaue H, Yamamoto M, Kokudo N, Hasegawa K. Liver resection for Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombus in the Inferior Vena Cava or Right Atrium: A Large-scale Multicenter Survey Conducted in Japan. *Ann Surg*. 2023 Jan 2. doi: 10.1097/SLA.0000000000005789. Epub ahead of print. PMID: 36591790.
5. Kokudo T, Kokudo N, Hasegawa K. Oncological benefit of anatomic resection for patients with hepatocellular carcinoma. *Surg Today*. 2022 Dec 7. doi: 10.1007/s00595-022-02616-2. Epub ahead of print. PMID: 36478034.

6. Ishizawa T, McCulloch P, Stassen L, van den Bos J, Regimbeau JM, Dembinski J, Schneider-Koriath S, Boni L, Aoki T, Nishino H, Hasegawa K, Sekine Y, Chen- Yoshikawa T, Yeung T, Berber E, Kahramangil B, Bouvet M, Diana M, Kokudo N, Dip F, White K, Rosenthal RJ. Assessing the development status of intraoperative fluorescence imaging for anatomy visualisation, using the IDEAL framework. *BMJ Surg Interv Health Technol*. 2022 Nov 4;4(1):e000156. doi: 10.1136/bmjst-2022-000156. PMID: 36353184; PMCID: PMC9639126.
7. Sugita A, Inagaki FF, Takemura N, Nakamura M, Ito K, Mihara F, Yamamoto K, Morioka S, Kokudo N. Liver resection in a patient with persistent positive PCR test for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report. *Surg Case Rep*. 2022 Oct 20;8(1):200. doi: 10.1186/s40792-022-01553-z. PMID: 36264514; PMCID: PMC9583064.
8. Ito D, Kawaguchi Y, Inagaki Y, Ito K, Mihara Y, Kaneko J, Tanaka M, Fukayama M, Kokudo N, Hasegawa K. Assessment of liver function-related mRNA expression and fluorescence imaging in outflow-obstructed regions in rats. *Surg Today*. 2023 Apr;53(4):513-521. doi: 10.1007/s00595-022-02588-3. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36255498.
9. Makino Y, Hikita H, Kato S, Sugiyama M, Shigekawa M, Sakamoto T, Sasaki Y, Murai K, Sakane S, Kodama T, Sakamori R, Kobayashi S, Eguchi H, Takemura N, Kokudo N, Yokoi H, Mukoyama M, Tatsumi T, Takehara T. STAT3 is Activated by CTGF-mediated Tumor-stroma Cross Talk to Promote HCC Progression. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2023;15(1):99-119. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.09.006. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36210625; PMCID: PMC9672888.
10. Aramaki O, Takayama T, Matsuyama Y, Kubo S, Kokudo N, Kurosaki M, Murakami T, Shiina S, Kudo M, Sakamoto M, Nakashima O, Fukumoto T, Iijima H, Eguchi S, Soejima Y, Makuuchi M. Reevaluation of Makuuchi's criteria for resecting hepatocellular carcinoma: A Japanese nationwide survey. *Hepatol Res*. 2023 Feb;53(2):127-134. doi: 10.1111/hepr.13844. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36181504.
11. Norimatsu Y, Ito K, Takemura N, Inagaki F, Mihara F, Kokudo N. Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS) Predicts Postoperative Major Complications After Hepato-Pancreato Biliary Surgery in the Elderly. *World J Surg*. 2022 Nov;46(11):2788-2796. doi: 10.1007/s00268-022-06716-5. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36066664.
12. Ecker BL, Lee J, Saadat LV, Aparicio T, Buisman FE, Balachandran VP, Drebin JA, Hasegawa K, Jarnagin WR, Kemeny NE, Kingham TP, Groot Koerkamp B, Kokudo N, Matsuyama Y, Portier G, Saltz LB, Soares KC, Wei AC, Gonen M, D'Angelica MI. Recurrence-free survival versus overall survival as a primary endpoint for studies of resected colorectal liver metastasis: a retrospective study and meta-
13. analysis. *Lancet Oncol*. 2022 Oct;23(10):1332-1342. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00506-X. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36058227.
14. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Moriguchi M, Aino H, Ido A, Kawabe N, Nakao K, Wada Y, Ogasawara S, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, Kokudo N, Okita K, Johnson PJ, Arai Y. Final Results of TACTICS:

- A Randomized, Prospective Trial Comparing Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib to Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2022 Feb 10;11(4):354-367. doi: 10.1159/000522547. PMID: 35978604; PMCID: PMC9294961.
15. Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, Kudo M, Shimada M, Yamanaka N, Inomata M, Kaneko S, Nakayama H, Kawaguchi Y, Kashiwabara K, Tateishi R, Shiina S, Koike K, Matsuyama Y, Omata M, Makuuchi M, Kokudo N. Surgery versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (SURF Trial). *Liver Cancer*. 2021 Dec 29;11(3):209-218. doi: 10.1159/000521665. PMID: 35949295; PMCID: PMC9218617.
 16. Görgec B, Cacciaguerra AB, Pawlik TM, Aldrighetti LA, Alseidi AA, Cillo U, Kokudo N, Geller DA, Wakabayashi G, Asbun HJ, Besselink MG, Cherqui D, Cheung TT, Clavien PA, Conrad C, D'Hondt M, Dagher I, Dervenis C, Devar J, Dixon E, Edwin B, Efanov M, Ettore GM, Ferrero A, Fondevilla C, Fuks D, Giuliante F, Han HS, Honda G, Imventarza O, Kooby DA, Lodge P, Lopez-Ben S, Machado MA, Marques HP, O'Rourke N, Pekolj J, Pinna AD, Portolani N, Primrose J, Rotellar F, Ruzzenente A, Schadde E, Siriwardena AK, Smadi S, Soubrane O, Tanabe KK, The CSC, Torzilli G, Van Gulik TM, Vivarelli M, Wigmore SJ, Abu Hilal M. An International Expert Delphi Consensus on Defining Textbook Outcome in Liver Surgery (TOLS). *Ann Surg*. 2022 Aug 10;277(5):821–8. doi: 10.1097/SLA.0000000000005668. Epub ahead of print. PMID: 35946822; PMCID: PMC10082050.
 17. Kokudo T, Ishizawa T, Nagata R, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Kokudo N, Hasegawa K. Optimal tumor numbers in surgical candidates for multiple hepatocellular carcinomas. *Surgery*. 2022 Oct;172(4):1174-1178. doi: 10.1016/j.surg.2022.06.019. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35934549.
 18. Akamatsu N, Hasegawa K, Nojiri K, Muto K, Shimizu J, Soeda E, Kawagishi N, Marubashi S, Mizuta K, Kaido T, Taketomi A, Ohdan H, Uemoto S, Kokudo N. Long- term quality of life of living liver donors: A Japanese nationwide survey. *Liver Transpl*. 2022 Nov;28(11):1800-1803. doi: 10.1002/lt.26518. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35652234.
 19. Otsubo T, Kobayashi S, Sano K, Misawa T, Katagiri S, Nakayama H, Suzuki S, Watanabe M, Ariizumi S, Unno M, Tanabe M, Nagano H, Kokudo N, Hirano S, Nakamura M, Shirabe K, Suzuki Y, Yoshida M, Takada Y, Nakagohri T, Horiguchi A, Ohdan H, Eguchi S, Ohtsuka M, Sho M, Rikiyama T, Hatano E, Taketomi A, Fujii T, Yamaue H, Miyazaki M, Yamamoto M, Takada T, Endo I. A nationwide certification system to increase the safety of highly advanced hepatobiliary-pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2023 Jan;30(1):60-71. doi: 10.1002/jhbp.1186. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35611453.
 20. Komoto I, Kokudo N, Aoki T, Morizane C, Ito T, Hashimoto T, Kimura W, Inoue N, Hasegawa K, Kondo S, Ueno H, Igarashi H, Oono T, Makuuchi M, Takamoto T, Hirai I, Takeshita A, Imamura M. Phase I/II study of streptozocin monotherapy in Japanese patients with unresectable or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 2022 Jul 8;52(7):716-724. doi: 10.1093/jjco/hyac048. Erratum in: *Jpn J*

- Clin Oncol. 2022 Nov 3;52(11):1358. PMID: 35411926; PMCID: PMC9264336.
21. Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, Takikawa H; PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group. Correction to: Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. J Gastroenterol. 2022 Jun;57(6):453-454. doi: 10.1007/s00535-022-01867-7. Erratum for: J Gastroenterol. 2018 Sep;53(9):1006-1034. PMID: 35294681; PMCID: PMC9132796.
 22. Takemura N, Saiura A, Ito H, Ito K, Inagaki F, Mihara F, Yagi S, Enomoto N, Nohara K, Inoue Y, Takahashi Y, Yamada K, Kokudo N. Proposal of new treatment algorithm for gastric cancer liver metastases: Up-front surgery or conversion surgery? Glob Health Med. 2022 Feb 28;4(1):57-60. doi: 10.35772/ghm.2021.01102. PMID: 35291203; PMCID: PMC8884038.
 23. Watanabe G, Mise Y, Oba M, Saiura A, Inoue Y, Takahashi Y, Kishi Y, Suyama K, Takayama T, Noie T, Nishioka Y, Akamatsu N, Arita J, Kokudo N, Hasegawa K. A multicenter phase II trial evaluating the efficacy of bevacizumab plus mFOLFOX6 for R0 surgical resection in advanced colorectal liver metastases harboring mutant-type KRAS: NEXTO-mt trial. HPB (Oxford). 2022 Aug;24(8):1245-1251. doi: 10.1016/j.hpb.2022.08.002.
2. 学会発表
 1. 浅岡良成、建石良介、山田康秀、飯島尋子、久保正二、黒崎雅之、椎名秀一朗、中島収、福本巧、村上卓道、坂元亨宇、松山裕、工藤正俊、国土典宏 肝癌薬物療法のリアルワールドデータを活用したオールジャパン研究－HERITAGE 試験 第25回肝がん分子標的治療研究会（2022年1月8日、福岡）
 2. 浅岡良成、建石良介、山田康秀、国土典宏 肝癌データベース（全国原発性肝癌追跡調査）の現状と利活用における課題 第58回日本肝癌研究会（2022年5月12日、横浜）
 3. Yoshinari Asaoka, Ryosuke Tateishi, Yasuhide Yamada, Hiroko Iijima, Naoya Kato, Mitsuo Shimada, Etsuro Hatano, Takumi Fukumoto, Takamichi Murakami, Hirohisa Yano, Kengo Yoshimitsu, Masayuki Kurosaki, Michiie Sakamoto, Yutaka Matsuyama, Masatoshi Kudo, Norihiro Kokudo Real World Data of Systemic therapy for Hepatocellular Carcinoma in Japan: HERITAGE. 米国臨床腫瘍学会消化器がんシンポジウム（2023年1月20日、サンフランシスコ）
 - 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>泉並木</u>	HCV 抗体が毎年陽性になります		NHK テキストきょうの健康	NH出版	東京	2022	106
<u>泉並木</u>	HCV 撲滅に向けた地域・院内における取組	泉並木	肝臓クリニカルアップデート	医学図書出版	東京	2022	93-100
<u>泉並木</u>	ウイルス肝炎治療の変遷と展望	茶山一彰	日本臨床ウイルス肝炎学2023	日本臨床社	東京	2023	42-45
宮田 明典、河口 義邦、長谷川 潔	【肝疾患】転移性肝癌・肝細胞癌	中島 淳	最新ガイドラインに基づく消化器疾患診療指針2023-24	総合医学社	日本	2023	283-293
鍛冶孝祐 吉治仁志	非代償性肝硬変に対する薬物治療(再生・抗ウイルス治療を除く)	竹原徹郎	最新主要文献とガイドラインでみる消化器内科学レビュー2022-'23	総合医学社	東京	2022	208-212
<u>吉治仁志</u>	肝細胞癌に対する最新の薬物療法	吉治仁志	日本消化器病学会雑誌119巻5号	日本消化器病学会	東京	2022	389-402
<u>吉治仁志</u>	消化器医のためのアルコール臓器障害診療マニュアルー減酒療法のススメ	吉治仁志	消化器医のためのアルコール臓器障害診療マニュアルー減酒療法のススメ	南江堂	東京	2022	1-168

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakatsuka T, <u>Tateishi R</u> , Nakagomi R, Minami T, <u>Koike K</u> .	Risk stratification of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication in patients with compensated advanced chronic liver disease in Japan.	J Hepatol	77(2)	569-571	2022
Fukumoto T, Minami T, Moriyama M, Yamada T, Wake T,	Improved prognosis of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma	Hepatol Commun	6(9)	2496-2512	2022

Kinoshita MN, Fujiwara N, Nakagomi R, Nakatsuka T, Sato M, Enooku K, Nakagawa H, Fujishiro M, Shiina S, <u>Koike K</u> , <u>Tateishi R</u> .	in the era of direct-acting antivirals.				
Okushin K, <u>Tateishi R</u> , Takahashi A, Uchino K, Nakagomi R, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Hasegawa K, Eguchi Y, Kanto T, Kubo S, Yoshiji H, Miyata H, Izumi N, Kudo M, <u>Koike K</u> .	Current status of primary liver cancer and decompensated cirrhosis in Japan: launch of a nationwide registry for advanced liver diseases (REAL).	J Gastroenterol	57(8)	587-597	2022
Takayama T, Hasegawa K, Izumi N, Kudo M, Shimada M, Yamanaka N, Inomata M, Kaneko S, Nakayama H, Kawaguchi Y, Kashiwabara K, <u>Tateishi R</u> , Shiina S, <u>Koike K</u> , Matsuyama Y, Omata M, Makuuchi M, Kokudo N.	Surgery versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Controlled Trial (SURF Trial).	Liver Cancer	11(3)	209-218	2022
Nakatsuka T, <u>Tateishi R</u> , Nakagomi R, Minami T, <u>Koike K</u> .	Risk stratification of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication in patients with compensated advanced chronic liver disease in Japan.	J Hepatol	77(2)	569-571	2022
Shimakami T, Setoyama H, Oza N, Itakura J, Kaneko S, Korenaga M, Toyama T, Tanaka J, Kanto T*.	Development of performance indicators for hepatitis countermeasures as a tool for the assessment and promotion of liver cancer prevention in Japan.	J Gastroenterol	58	257-267	2023
Hussain MRA, Hiebert L, Sugiyama A, Ouoba S, Bunthen E, Ko K, Akita T, Kaneko S, Kanto T, Ward JW, Tanaka J.	Effect of COVID-19 on hepatitis B and C virus countermeasures: Hepatologist responses from nationwide survey in Japan.	Hepatol Res	52	899-907	2022
Tanaka J, Kurisu A, Ohara M, Ouoba S, Ohisa M, Sugiyama A, Wang ML, Hiebert	Burden of chronic hepatitis B and C infections in 2015 and future trends in Japan: A simulation study.	Lancet Reg Health West Pac.	22	100428	2022

L, <u>Kanto T</u> , Akita T.					
<u>Kudo M</u> , Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Cheng AL, Vogel A, Tovoli F, Ueshima K, Aikata H, López López C, Pracht M, Meng Z, Daniele B, Park JW, Palmer D, Tamai T, Saito K, Dutcus CE, Lencioni R	Overall survival and objective response in advanced unresectable hepatocellular carcinoma: A subanalysis of the REFLECT study.	J Hepatol	78	133-141	2023
<u>Kudo M</u>	Prioritized requirements for first-line systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Broad benefit with less toxicity.	Liver Cancer	12	1-6	2023
Abou-Alfa GK, Lau G, <u>Kudo M</u> , Chan SL, Kelly RK, Furuse J, Sukeepaisarnjaroen W, Kang YK, Dao TV, De Toni EN, Rimassa L, Breder V, Vasilyev A, Heurgue A, Tam VC, Mody K, Thungappa SC, Ostapenko Y, Yau T, Azevedo S, Varela M, Cheng AL, Qin S, Galle PR, Ali S, Gupta C, Makowsky M, Kurland JF, Negro A, Sangro B, fro the HIMALAYA Investigators	Plain language summary of results from the HIMALAYA study: tremelimumab and durvalumab for the treatment of participants with unresectable hepatocellular carcinoma.	Future Oncol	17		2023
Nishida N, <u>Kudo M</u>	Artificial intelligence models for the diagnosis and management of liver diseases.	Ultrasonography	42	10-19	2023
Casadei-Gardini A, Rimini M, Tada T, Suda G, Shimose S, <u>Kudo M</u> , Cheon J, Finkelmeier F, Lim HY, Rimassa L, Presa J, Masi G, Yoo C, Lonardi S, Tovoli F, Kumada T, Sakamoto N, Iwamoto H, Aoki T, Chon HJ, Himmelsbach V, Pressiani T, Montes M, Vivaldi C, Solda C, Piscaglia F,	Atezolizumab plus bevacizumab versus Lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: a large real life worldwide population.	Eur J Cancer	180	9-20	2023

<p>Hiraoka A, Sho T, Niizeki T, Nishida N, Steup C, Iavarone M, Di Costazo G, Marra F, Scartozzi M, Tamburini E, Cabibbo G, Foschi FG, Silletta M, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Tada F, Ohama H, Nouso K, Morishita A, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Kosaka H, Naganuma A, Koizumi Y, Nakamura S, Kaibori M, Iijima H, Hiasa Y, Burgio V, Persano M, Della Corte A, Ratti F, De Cobelli F, Aldrighetti L, Cascinu S, Cucchetti A</p>					
<p>Talbot T, D'Alessio A, Pinter M, Balcar L, Scheiner B, Marron TU, Jun T, Dharmapuri S, Ang C, Saeed A, Hildebrand H, Muzaffar M, Fulgenzi CAM, Amara S, Naqash AR, Gampa A, Pillai A, Wang Y, Khan U, Lee PC, Huang YH, Bengsch B, Bettinger D, Abugabal YI, Kaseb A, Pressiani T, Personeni N, Rimassa L, Nishida N, <u>Kudo M</u>, Weinmann A, Galle PR, Muhammed A, Cortellini A, Vogel A, Pinato DJ</p>	<p>Progression patterns and therapeutic sequencing following immune checkpoint inhibition for HCC: an international observational study.</p>	<p>Liver Int</p>	<p>43</p>	<p>695-707</p>	<p>2023</p>

Thabut D [†] , <u>Kudo M</u> [†] ([†] Shared 1st authors)	Treatment of portal hypertension in patients with HCC at the era of Baveno VII.	J Hepatol	78	658-662	2023
Aramaki O, Takayama T, Matsuyama Y, Kubo S, Kokudo N, Kurosaki M, Murakami T, Shiina S, <u>Kudo M</u> , Sakamoto M, Nakashima O, Fukumoto T, Iijima H, Eguchi S, Soejima Y, Makuuchi M	Reevaluation of Makuuchi's criteria for resecting hepatocellular carcinoma: a Japanese nationwide survey.	Hepatol Res	53	127-134	2023
Wu YL, van Hyfte G, Özbek U, Reincke M, Gampa A, Mohamed Y, Nishida N, Wietharn B, Amara S, Lee PC, Scheiner B, Balcar L, Pinter M, Vogel A, Weinmann A, Saeed A, Pillai A, Rimassa L, Naqash AR, Muzaffar M, Huang YH, Kaseb AO, <u>Kudo M</u> , Pinato D, Ang C	Outcomes of beta blocker use in advanced hepatocellular carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors.	Front Oncol	13	1128569	2023
Persano M, Rimini M, Tada T, Suda G, Shimose S, <u>Kudo M</u> , Cheon J, Finkelmeier F, Lim HY, Presa J, Masi G, Yoo C, Lonardi S, Pressiani T, Piscaglia F, Kumada T, Rimassa L, Scartozzi M, Cascinu S, Casadei-Gardini A	Identification of Atezolizumab plus Bevacizumab prognostic index via recursive partitioning analysis in HCC: the ABE index.	Anticancer Res	43	1599-1610	2023
Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, Watadani T, Kaibori M, Kubo S, Shimada M, Nagano H, Hatano E, Aikata H, Iijima H, Ueshima K, Ohkawa K, Genda T, Tsuchiya K, Torimura T, Ikeda M, Furuse J, Akahane M, Kobayashi S, Sakurai H, Takeda A, Murakami T,	Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2021 version (5th JSH-HCC guidelines).	Hepatol Res	53	383-390	2023

Motosugi U, Matsuyama Y, <u>Kudo M</u> , Tateishi R					
Kato N, <u>Kudo M</u> , Tsuchiya K, Hagihara A, Numata K, Aikata H, Inaba Y, Kondo S, Motomura K, Okano N, Ikeda M, Morimoto M, Kuroda S, Kimura A	Cabozantinib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma: final results of a multicenter phase 2 study.	Hepatol Res	53	409-416	2023
Hagiwara S, Nishida N, <u>Kudo M</u>	Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma.	Cancers	15	2070 doi:10.3390/ /cancers150 72070	2023.
Manabe T, Ogawa C, Kakuma K, Nakahara M, Oura K, Tadokoro T, Fujita K, Tani J, Shibatoge M, Morishita A, <u>Kudo M</u> , Masaki T	Usefulness of the measurement of psoas muscle volume for sarcopenia diagnosis in patients with liver disease.	Diagnostics	13	1245 doi:10.3390/ /diagnostics 13071245	2023.
Rimini M, Persano M, Tada T, Suda G, Shimose S, <u>Kudo M</u> , Cheon J, Finkelmeier F, Lim HY, Rimassa L, Presa J, Masi G, Yoo C, Lonardi S, Piscaglia F, Kumada T, Sakamoto N, Iwamoto H, Aoki T, Chon HJ, Himmelsbach V, Pressiani T, Montes M, Vivaldi C, Soldà C, Piscablia F, Hiraoka A, Sho T, Niizeki T, Nishida N, Steup C, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Tada F, Ohama H, Nouse K, Morishita A, Tsutsui	Real world data for atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: How does adherence to the IMbrave150 trial inclusion criteria impact prognosis?	Targeted Oncol	18	221-233	2023

A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Kosaka H, Naganuma A, Koizumi Y, Nakamura S, Kaibori M, Iijima H, Hiasa Y, Burgio V, Corte AD, Ratti F, De Cobelli F, Aldrighetti L, Scartozzi M, Casinu S, Casadei-Gardini A					
<u>Kudo M</u>	Newly developed modified ALBI grade shows better prognostic and predictive value for hepatocellular carcinoma	Liver Cancer	11	1-8	2022
<u>Kudo M</u> , Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Tateishi R, Nakashima O, Murakami T, Matsuyama Y, Takahashi A, Miyata H, Kubo S	Report of the 22nd nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan (2012–2013).	Hepatol Res	52	5-66	2022
<u>Kudo M</u> , Ikeda M, Ueshima K, Sakamoto M, Shiina S, Tateishi R, Nouse K, Hasegawa K, Furuse J, Miyayama S, Murakami T, Yamashita T, Kokudo N	Response evaluation criteria in cancer of the liver (version 6) (RECICL 2021 revised version).	Hepatol Res	52	329-336	2022
<u>Kudo M</u>	Durvalumab plus tremelimumab: A novel combination Immunotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma.	Liver Cancer	11	87-93	2022
<u>Kudo M</u>	New treatment paradigm with systemic therapy in Intermediate-stage hepatocellular carcinoma.	Int J Clin Oncol	27	1110-1119	2022
<u>Kudo M</u> , Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, Verslype C, Zagonel V, Fartoux L, Vogel A, Sarker D, Verset G, Chan SL, Knox J, Daniele B, Yau T, Gurary EB, Siegel AB, Wang A,	Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib.	Eur J Cancer	167	1-12 doi:10.1016/j.ejca.2022.02.009	2022

Cheng AL, Zhu AX, on behalf of the KEYNOTE-224 Investigators					
<u>Kudo M</u>	Selection of systemic treatment regimen for unresectable hepatocellular carcinoma: Does etiology matter?	Liver Cancer	11	283-289	2022
<u>Kudo M, Ueshima K,</u> Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Moriguchi M, Aino H, Ido A, Kawabe N, Nakao K, Wada Y, Ogasawara S, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, Kokudo N, Okita K, Johnson P, Arai Y	Final results of TACTICS: A randomized, prospective trial comparing transarterial chemoembolization plus sorafenib to transarterial chemoembolization alone in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.	Liver Cancer	11	354-367	2022
<u>Kudo M</u>	Combination immunotherapy with anti- PD-1/PD-L1 antibody plus anti-VEGF antibody may promote cytotoxic T lymphocyte infiltration in hepatocellular carcinoma, including in the non- inflamed subclass.	Liver Cancer	11	185-191	2022
<u>Kudo M</u>	Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma.	Hepatobil Surg Nutr	11	592-596	2022
<u>Kudo M</u>	Implications of the TACTICS trial: Establishing the new concept of combination/sequential systemic therapy and TACE to achieve synergistic effects.	Liver Cancer	11	487-496	2022
<u>Kudo M, Montal R,</u> Finn R, Castet F, Ueshima K, Nishida N, Haber PK, Hu Y, Chiba Y, Schwartz M, Meyer T, Lencioni R, Llovet JM	Objective response predicts survival in advanced hepatocellular carcinoma treated with systemic therapies.	Clin Cancer Res	28	3443-3451	2022
Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, <u>Kudo M, Harding JJ,</u>	Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a	Lancet Oncol	23	77-90	2022

Merle P, Rosmorduc O, Wyrwicz L, Schott E, Choo SP, Kelley RK, Sieghart W, Assenat E, Zaucha R, Furuse J, Abou-Alfa GK, El-Khoueiry AB, Melero I, Begic D, Chen G, Neely J, Wisniewski T, Tschaika M, Sangro B	randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial.				
Aoki T, Nishida N, <u>Kudo M</u>	Current perspectives on the immunosuppressive niche and role of fibrosis in hepatocellular carcinoma and the development of anti-tumor immunity.	J Histochem Cytochem	70	53-81	2022
Aoki T, Nishida N, <u>Kudo M</u>	Clinical significance of the duality of Wnt/ β -catenin signaling in human hepatocellular carcinoma.	Cancers	14	444 doi:10.3390/cancers14020444	2022
Yamagishi S, Doman K, Mekada Y, Nishida N, <u>Kudo M</u>	Detection and tracking of liver tumors for ultrasound diagnostic support using deep learning.	Journal of Image and Graphics (JOIG)	10	50-55 doi:10.18178/joig.10.1.50-55	2022
Nishida N, Yamakawa M, Shiina T, Mekada Y, Nishida M, Sakamoto N, Nishimura T, Iijima H, Hirai T, Takahashi K, Sato M, Tateishi R, Ogawa M, Mori H, Kitano M, Toyoda H, Ogawa C, <u>Kudo M</u> , JSUM AI investigators	Artificial intelligence (AI) models for the ultrasonographic diagnosis of liver tumors and comparison of diagnostic accuracies between AI and human experts.	J Gastroenterol	57	309-321	2022
Llovet JM, Vogel A, Madoff DC, Finn RS, Ogasawara S, Ren Z, Mody K, Li JJ, Siegel AB, Dubrovsky L, <u>Kudo M</u>	Randomized phase 3 LEAP-012 study: Transarterial chemoembolization with or without lenvatinib plus pembrolizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment.	Cardiovasc Intervent Radiol (CVIR)	45	405-412	2022
Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, <u>Kudo M</u> , Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Verret W, Ma N, Nicholas A,	Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma.	J Hepatol	76	862-873	2022

Wang Y, Li L, Zhu AX, Finn RS					
Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Naganuma A, Tanaka T, Ohama H, Nouse K, Morishita A, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Iijima H, Hiasa Y, <u>Kudo M</u>	Early experience of atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma BCLC-B stage patients classified as beyond up to seven criteria -Multicenter analysis.	Hepatol Res	52	308-316	2022
Hagiwara S, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Chishina H, Komeda Y, Yoshida A, Park AM, Sato M, Kawada A, Nakano H, Nakagawa H, <u>Kudo M</u>	Role of phlebotomy in the treatment of liver damage related to erythropoietic porphyria.	Sci Rep	12	6100	2022
Minami Y, Takaki H, Yamakado K, <u>Kudo M</u>	How compatible are immune checkpoint inhibitors and thermal ablation for liver metastases?	Cancers	14	2206 doi.org/10.3390	2022
Chan HLY, Vogel A, Berg T, de Toni E, <u>Kudo M</u> , Trojan J, Weinmann A, Eiblmaier A, Klein HG, Hegel JK, Sharma A, Madin K, Rolny V, Lisy MR, Piratvisuth T	Performance evaluation of the Elecsys PIVKA-II and Elecsys AFP assays for hepatocellular carcinoma diagnosis.	JGH Open		292-300 doi:10.1002/jgh3.12720	2022
Abou-Alfa G [†] , Lau G [†] , <u>Kudo M</u> [†] , Chan SL [†] , Kelley RK, Furuse J, Sukeepaisarnjaroen W, Kang YK, Tu DV,	Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma.	New Engl J Med Evidence		DOI:10.1056/EVIDoa2100070	2022

De Toni E, Rimassa L, Breder V, Vasilyev A, Heurgue A, Tam V, Mody K, Thungappa SC, Ostapenko Y, Yau T, Azevedo S, Varela M, Cheng AL, Qin S, Galle P, Ali S, Marcovitz M, Makowsky M, Pharm D, He P, Kurland JF, Negro A, Sangro B (†Shared 1st authors)					
Chan SL, Schuler M, Kang YK, Yen CJ, Edeline J, Choo SP, Lin CC, Okusaka T, Weiss KH, Macarulla T, Cattan S, Blanc JF, Lee KH, Maur M, Pant S, <u>Kudo M</u> , Assenat E, Zhu AX, Yau T, Lim HY, Bruix J, Geier A, Guillen-Ponce C, Fasolo A, Finn RS, Fan J, Vogel A, Qin S, Riester M, Katsanou V, Chaudhari M, Kakizume T, Gu Y, Porta DG, Myers A, Myers A, Delord JP	A first-in-human phase 1/2 study of FGF401 and combination of FGF401 with spartalizumab in patients with hepatocellular carcinoma or Biomarker-selected solid tumors.	J Exp Clin Cancer Res	41	189 https://doi.org/10.1186/s13046-022-02383-5	2022
Tanaka T, Hiraoka A, Tada T, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Naganuma A, Kosaka H, Ohama H, Nouse K, Morishita A, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Iijima H, Kaibori M,	Therapeutic efficacy of atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class A or B liver function in real-world clinical practice.	Hepatol Res	52	773-783	2022

Hiasa Y, <u>Kudo M</u> , Kumada T					
Marinelli B, Kim E, D'Alessio A, Cedillo M, Sinha I, Debnath N, Pathel RS, <u>Kudo M</u> , Nishida N, Saeed A, Hildebrand H, Kaseb A, Abugabal Y, Pillai A, Huang YH, Khan U, Muzaffar M, Naqash AR, Fischman A, Bishay V, Bettinger D, Sung M, Ang C, Schwartz M, Pinato DJ, Marron TU	Integrated use of PD-1 inhibition and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: evaluation of safety and efficacy in a retrospective, propensity score-matched study.	J Immunother Cancer	10	e004205 doi:10.1136/jitc-2021-004205	2022
Sharma R, Pillai A, Marron TU, Fessas P, Saeed A, Jun T, Dharmapuri S, Szafron D, Naqash AR, Gampa A, Wang Y, Khan U, Muzaffar M, Navaid M, Lee CJ, Lee PC, Bulumulle A, Yu B, Paul S, Nimkar N, Bettinger D, Hildebrand H, Abugabal YI, Pressiani T, Kaseb A, Huang YH, Ang C, <u>Kudo M</u> , Nishida N, Personeni N, Rimassa L, Pinato DJ	Patterns and outcomes of subsequent therapy after immune checkpoint inhibitor discontinuation in hepatocellular carcinoma.	Hepatology	6	1776-1785 doi.org/10.1002/hep4.1927	2022
Verset G, Borbath I, Karwal M, Verslype C, Van Vierberghe H, Kardosh A, Zagonel V, Stal P, Sarker D, Palmer D, Vogel A, Edeline J, Cattani S, <u>Kudo M</u> , Cheng AL, Ogasawara S, Daniele B, Chan S, Finn R, Knox J, Qin SK, Siegel A, Chisamore M, Hatogai K, Wang A, Zhu A	Pembrolizumab monotherapy for previously untreated advanced hepatocellular carcinoma: data from the open-label, phase 2 KEYNOTE-224 trial.	Clin Cancer Res	28	2547-2554	2022
Llovet JM, Singal AG, Villanueva A, Finn RS, <u>Kudo M</u> , Galle PR, Ikeda M, Callies S, McGrath LM, Wang C, Abada P, Widau RC,	Prognostic and predictive factors in patients with advanced HCC and elevated alpha-fetoprotein treated with ramucirumab in two randomized Phase III trials.	Clin Cancer Res	28	2297-2305	2022

Gonzalez-Gugel E, Zhu AX					
Kubo S, Shinkawa H, Asaoka Y, Ioka T, Igaki H, Izumi N, Itoi T, Unno M, Ohtuka M, Okusaka T, Kadoya M, <u>Kudo M</u> , Kumada T, Kokudo N, Sakamoto M, Sakurai H, Takayama T, Nakashima O, Nagata Y, Hatano E, Harada K, Murakami T, Yamamoto M	Liver Cancer Study Group of Japan clinical practice guidelines for intrahepatic cholangiocarcinoma.	Liver Cancer	11	290-314	2022
<u>Kudo M</u> [†] , <u>Ueshima K</u> [†] , Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Moriguchi M, Aino H, Ido A, Kawabe N, Nakao K, Wada Y, Ogasawara S, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, Kokudo N, Okita K, Johnson P, Arai Y ([†] Shared 1st authors)	Final results of TACTICS: A randomized, prospective trial comparing transarterial chemoembolization plus sorafenib to transarterial chemoembolization alone in patients with unresectable hepatocellular carcinoma.	Liver Cancer	11	354-367	2022
Tada T, Kumada T, Hiraoka A, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Tanaka T, Ohma H, Nouso K, Morishita A, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Naganuma A, Aoki T, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Hiasa Y, <u>Kudo M</u>	Glasgow prognostic score predicts survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib: a multicenter analysis.	Eur J Gastroenter ol Hepatol	34	857-864	2022
Okushin K, Tateishi R, Takahashi A, Uchino K, Nakagomi	Launch of a nationwide registry for advanced liver diseases (REAL).	J Gastroenter ol	57	587-597	2022

R, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Hasegawa K, Eguchi Y, Kanto T, Kubo S, Yoshiji H, Miyata H, Izumi N, <u>Kudo M</u> , Koike K: Current status of primary liver cancer and decompensated cirrhosis in Japan					
Okusaka T, <u>Kudo M</u> , Ikeda K, Ikeda M, Okita K, Sugawara M, Tamai T, Ren M, Saito K, Kumada H	Impact of bodyweight-based starting doses on the safety and efficacy of lenvatinib in primarily Japanese patients with hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	52	784-793	2022
Hagiwara S, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Chishina H, Komeda Y, Yoshida A, Hayashi H, Nakagawa K, <u>Kudo M</u>	Clinical implication of immune checkpoint inhibitor on the chronic hepatitis B virus infection.	Hepatol Res	52	754-761	2022
Hagiwara S, Yoshida T, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Chishina H, Komeda Y, Yoshida A, Hayashi H, Nakagawa K, <u>Kudo M</u>	Progression from early to advanced stage of immune-related cholangitis.	Hepatol Res	52	888-892	2022
Ueshima K, Komemushi A, Aramaki T, Iwamoto H, Obi S, Sato Y, Tanaka T, Matsueda K, Moriguchi M, Saito H, Sone M, Yamagami T, Inaba Y, <u>Kudo M</u> , Arai Y	Clinical practice guidelines for hepatic arterial infusion chemotherapy with a port system proposed by the Japanese Society of Interventional Radiology and Japanese Society of implantable port assisted treatment.	Liver Cancer	11	407-425	2022
Fulgenzi CAM, Cheon J, D'Alessio A, Nishida N, Ang C, Marron TU, Wu L, Saeed A, Wietharn B, Cammarota A, Pressiani T, Personeni N, Pinter M, Scheiner B, Balcar L, Napolitano A, Huang YH, Phen S, Naqash	Reproducible safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab for HCC in clinical practice: Results of the AB-real study.	Eur J Cancer	175	204-213	2022

AR, Vivaldi C, Salani F, Masi G, Bettinger D, Vogel A, Schönlein M, von Felden J, Schulze K, Wege H, Galle PR, <u>Kudo M</u> , Rimassa L, Singal AG, Sharma R, Cortellini A, Gaillard VE, Chon HJ, Pinato DJ					
Vithayathil M, D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, Schönlein M, von Felden J, Schulze K, Wege H, Saeed A, Wietharn B, Hildebrand H, Wu L, Ang C, Marron TU, Weinmann A, Galle PR, Bettinger D, Bengsch B, Vogel A, Balcar L, Scheiner B, Lee PC, Huang YH, Amara S, Muzaffar M, Naqash AR, Cammarota A, Personeni N, Pressiani T, Pinter M, Cortellini A, <u>Kudo M</u> , Rimassa L, Pinato DJ, Sharma R	Impact of older age in patients receiving atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma.	Liver Int	42	2538-2547	2022
Rimini M, Rimassa L, Ueshima K, Burgio V, Shigeo S, Tada T, Suda G, Yoo C, Cheon J, Pinato DJ, Lonardi S, Scartozzi M, Iavarone M, Di Costanzo GG, Marra F, Soldà C, Tamburini E, Piscaglia F, Masi G, Cabibbo G, Foschi FG, Silletta M, Pressiani T, Nishida N, Iwamoto H, Sakamoto N, Ryoo BY, Chon HJ, Claudia F, Niizeki T, Sho T, Kang B, D'Alessio A, Kumada T, Hiraoka A, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M,	Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib or sorafenib in non-viral unresectable hepatocellular carcinoma: an international propensity score matching analysis.	ESMO Open	7	100591	2022

Takaguchi K, Itobayashi E, Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimur T, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Tanaka T, Ohama H, Nouso K, Morishita A, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Naganuma A, Koizumi Y, Nakamura S, Joko K, Iijima H, Hiasa Y, Pedica F, De Cobelli F, Ratti F, Alrighetti L, <u>Kudo M</u> , Cascinu S, Casadei-Gardini A					
Hagiwara S, Komeda Y, Nishida N, Yoshida A, <u>Kudo M</u>	A case of HCC successfully treated with infliximab-steroid sequential therapy for small bowel perforation due to atezolizumab/bevacizumab combination therapy.	Cancer Rep	5	e1721 doi:10.1002/cnr2.1721	2022
Rimini M, Kang W, Burgio V, Persano M, Aoki T, Shimose S, Tada T, Kumada T, Sho T, Lai E, Celsa C, Campani C, Tonnini M, Tamburini E, Hiraoka A, Takaguchi K, Nishida N, Iwamoto H, Itobayashi E, Tsuji K, Sakamoto N, Ishikawa T, Toyoda H, <u>Kudo M</u> , Kawaguchi T, Hatanaka T, Nouso K, Suda G, Cabibbo G, Marra F, Della Corte A, Ratti F, Pedica F, De Cobelli F, Aldrighetti L, Scartozzi M, Cascinu S, Casadei-Gardini A	Validation of the easy-to-use Lenvatinib prognostic (LEP) index to predict prognosis in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with Lenvatinib.	Hepatol Res	52	1050-1059	2022
Kim SK, Fujii T, Kim SR, Lim YS,	Hepatitis B virus treatment and hepatocellular	Liver Cancer	11	497-510	2022

Hagiwara S, <u>Kudo M</u>	carcinoma - controversies and approaches to consensus.				
Casadei-Gardini A, Rimini M, <u>Kudo M</u> , Shimose S, Tada T, Suda G, Goh MJ, Jefremow A, Scartozzi M, Cabibbo G, Campani C, Tamburini E, Tovoli F, Ueshima K, Aoki T, Iwamoto H, Torimura T, Kumada T, Hiraoka A, Atsukawa M, Itobayashi E, Toyoda H, Sakamoto N, Sho T, Kang W, Siebler J, Neurath MF, Burgio V, Cascinu S	REal life study of LEnVAtiNib therapy for HepAtocellular carcinoma: RELEVANT study.	Liver Cancer	11	527-539	2022
Li D, Toh HC, Merle P, Tsuchiya K, Harnandez S, Verret W, Nicholas A, <u>Kudo M</u>	Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: Results from older adults enrolled in the IMbrave150 randomized clinical trial.	Liver Cancer	11	558-571	2022
Wu YL, Fulgenzi CAM, D'Alessio A, Cheon J, Nishida N, Saeed A, Wietharn B, Cammarota A, Pressiani T, Personeni N, Pinter M, Scheiner B, Balcar L, Napolitano A, Huang YH, Phen S, Naqash AR, Vivaldi C, Salani F, Masi G, Bettinger D, Vogel A, Schönlein M, von Felden J, Schulze K, Wege H, Galle PR, <u>Kudo M</u> , Rimassa L, Singal AG, Sharma R, Cortellini A, Gaillard VE, Chon HJ, Pinato D, Ang C	Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as prognostic biomarkers in unresectable hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab.	Cancers	14	5834 doi:10.3390/ /cancers142 35834	2022
Hiraoka A, Kumada T, Tada T, Hirooka M, Kariyama K, Tani J, Atsukawa M, Takaguchi K, Itobayashi E,	Clinical predictor of urinary protein as adverse event associated with atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular	Oncology	100	645-654	2022

Fukunishi S, Tsuji K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Yasuda S, Toyoda H, Ogawa C, Nishimura T, Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada N, Kawata K, Naganuma A, Kosaka H, Ohama H, Tada F, Nouse K, Morishita A, Tsutsi A, Nagano T, Itokawa N, Okubo T, Arai T, Imai M, Koizumi Y, Nakamura S, Iijima H, Kaibori M, Hiasa Y, <u>Kudo M</u>	carcinoma.				
Shinkawa H, Kubo S, et al.	Impact of laparoscopic parenchyma-sparing resection of lesions in the right posterosuperior liver segments on surgical outcomes: a multicenter study based on propensity score analysis	Surgery	171 (5)	1311-1319	2022
Morise Z, Kubo S, et al.	An international retrospective observational study of liver functional deterioration after repeat liver resection for patients with hepatocellular carcinoma	Cancers (Basel)	14 (11)	2598	2022
Okushin K,	Current status of primary liver cancer and decompensated cirrhosis in Japan: launch of a nationwide registry for advanced liver diseases (REAL)	Journal of Gastroenterology	57 (8)	587-597	2022
Uchida-Kobayashi S, Kubo S, et al.	Efficacy of rechallenge transcatheter arterial chemoembolization after lenvatinib treatment for advanced hepatocellular carcinoma	JGH Open	6 (11)	754-762	2022
Kinoshita M, Kubo S, et al.	Increasing incidence and severity of post-hepatectomy adhesion around the liver may be influenced by the hepatectomy-related operative procedures	Asian Journal of Surgery	46 (1)	228-235	2023
Kubo S, et al.	Microsatellite instability in patients with hepatobiliary-pancreatic	International Journal of Clinical	27 (8)	1340-1347	2022

	malignancies in clinical practice (KHBO 1903)	Oncology			
Shirai D, Kubo S, et al.	Laparoscopic liver resection reduces postoperative infection in patients with hepatocellular carcinoma: a propensity score-based analysis	Surgical Endoscopy	36 (12)	9194-9203	2022
Tanaka S, Kubo S, et al.	Surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with Child–Pugh class B: A retrospective multicenter study	Journal of Gastrointestinal Surgery	27 (2)	283-295	2023
Tanaka S, Kubo S, et al.	Positioning of minimally invasive liver surgery for hepatocellular carcinoma: From laparoscopic to robot-assisted liver resection	Cancers (Basel)	15 (2)	488	2023
Aramaki O, Kubo S, et al.	Reevaluation of Makuuchi's criteria for resecting hepatocellular carcinoma: A Japanese nationwide survey	Hepatology Research	53 (2)	127-134	2023
Nomi T, Kubo S, et al.	Short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open repeat liver resection for hepatocellular carcinoma: A multicenter study	Journal of Hepatology and Pancreatic Sciences	30 (3)	283-292	2023
Ando Y, Takahashi A, Fujii M, Hasegawa H, Kimura T, Yamamoto H, Tajima T, Nishiguchi Y, Kakeji Y, Miyata H, Kitagawa Y,	Survey Regarding Gastrointestinal Stoma Construction and Closure in Japan	Ann Gastroenterol Surg	6(2)	212-226.	2022
Hoshino N, Endo H, Hida K, Kumamaru H, Hasegawa H, Ishigame T, Kitagawa Y, Kakeji Y, Miyata H, Sakai Y,	Laparoscopic Surgery for Acute Diffuse Peritonitis Due to Gastrointestinal Perforation: A Nationwide Epidemiologic Study Using the National Clinical Database	Ann Gastroenterol Surg	6(3)	430-444.	2022
Kaibori M, Ichihara N, Miyata H, Kakeji Y, Nanashima A, Kitagawa Y, Yamaue H, Yamamoto M, Endo I,	Surgical outcomes of laparoscopic versus open repeat liver resection for liver cancers: A report from a nationwide surgical database in Japan	J Hepatology and Pancreatic Sci	29(8)	833-842.	2022
Kikuchi H, Endo H, Yamamoto H, Ozawa S, Miyata H, Kakeji	Impact of Reconstruction Route on Postoperative Morbidity After	Ann Gastroenterol Surg	6(1)	46-53.	2022

Y, Matsubara H, Doki Y, Kitagawa Y, Takeuchi H,	Esophagectomy: Analysis of Esophagectomies in the Japanese National Clinical Database				
Kofunato Y, Takahashi A, Gotoh M, Kakeji Y, Seto Y, Konno H, Kumamaru H, <u>Miyata H</u> , Marubashi S,	Geriatric Risk Prediction Models for Major Gastroenterological Surgery Using the National Clinical Database in Japan: A Multicenter Prospective Cohort Study	Ann Surg	275(6)	1112-1120.	2022
Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Tateishi R, Nakashima O, Murakami T, Matsuyama Y, Takahashi A, <u>Miyata H</u> , Kubo S,	Report of the 22nd nationwide follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan (2012-2013)	Hepatol Res	52(1)	5-66.	2022
Kumamaru H, Kakeji Y, Fushimi K, Ishikawa K, B, Yamamoto H, Hashimoto H, Ono M, Iwanaka T, Marubashi S, Gotoh M, Seto Y, Kitagawa Y, <u>Miyata H</u> ,	Cost of postoperative complications of lower anterior resection for rectal cancer: a nationwide registry study of 15,187 patients	Surg Today	52(12)	1766-1774.	2022
Maeda H, Endo H, Ichihara N, <u>Miyata H</u> , Hasegawa H, Kamiya K, Kakeji Y, Yoshida K, Seto Y, Yamaue H, Yamamoto M, Kitagawa Y, Uemura S, Hanazaki K,	Correlation between surgical mortality for perforated peritonitis and days of the week for operations: A retrospective study using the Japanese National Clinical Database	Am J Surg	224(1 Pt B)	546-551.	2022
Mori T, Endo H, Misawa T, Yamaguchi S, Sakamoto Y, Inomata M, Sakai Y, Kakeji Y, <u>Miyata H</u> , Kitagawa Y, Watanabe M,	Involvement of a skill-qualified surgeon favorably influences outcomes of laparoscopic cholecystectomy performed for acute cholecystitis	Surg Endosc	36(8)	5956-5963.	2022
Nakajima Y, Tachimori H, Miyawaki Y, Fujiwara N, Kawada K, Sato H, <u>Miyata H</u> , Sakuramoto S, Shimada H, Watanabe M, Kakeji Y, Doki Y, Kitagawa Y,	A survey of the clinical outcomes of cervical esophageal carcinoma surgery focusing on the presence or absence of laryngectomy using the National Clinical Database in Japan	Esophagus	19(4)	569-575.	2022
Nakata K, Yamamoto H, <u>Miyata H</u> , Kakeji	Comparison of outcomes between laparoscopic and	Asian J Endosc Surg	15(1)	15-21.	2022

Y, Kitagawa Y, Nakamura M,	open pancreaticoduodenectomy without radical lymphadenectomy: Results of coarsened exact matching analysis using national database systems				
Nishigori T, Ichihara N, Obama K, Uyama I, <u>Miyata H</u> , Inomata M, Kakeji Y, Kitagawa Y, Sakai Y,	Prevalence and safety of robotic surgery for gastrointestinal malignant tumors in Japan	Ann Gastroenter ol Surg	6(6)	746-752.	2022
Okamura A, Yamamoto H, Watanabe M, <u>Miyata H</u> , Kanaji S, Kamiya K, Kakeji Y, Doki Y, Kitagawa Y,	Association Between Preoperative HbA1c Levels and Complications after Esophagectomy: Analysis of 15,801 Esophagectomies From the National Clinical Database in Japan	Ann Surg	276(5)	e393- e399.	2022
Okoshi K, Endo H, Nomura S, Kono E, Fujita Y, Yasufuku I, Hida K, Yamamoto H, <u>Miyata H</u> , Yoshida K, Kakeji Y, Kitagawa Y,	Comparison of short term surgical outcomes of male and female gastrointestinal surgeons in Japan: retrospective cohort study	Bmj	378	e070568.	2022
Okushin K, Tateishi R, Takahashi A, Uchino K, Nakagomi R, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Fujishiro M, Hasegawa K, Eguchi Y, Kanto T, Kubo S, Yoshiji H, <u>Miyata H</u> , Izumi N, Kudo M, Koike K,	Current status of primary liver cancer and decompensated cirrhosis in Japan: launch of a nationwide registry for advanced liver diseases (REAL)	J Gastroenter ol	57(8)	587-597.	2022
Suda K, Yamamoto H, Nishigori T, Obama K, Yoda Y, Hikage M, Shibasaki S, Tanaka T, Kakeji Y, Inomata M, Kitagawa Y, <u>Miyata H</u> , Terashima M, Noshiro H, Uyama I,	Safe implementation of robotic gastrectomy for gastric cancer under the requirements for universal health insurance coverage: a retrospective cohort study using a nationwide registry database in Japan	Gastric Cancer	25(2)	438-449.	2022
Uemura S, Endo H, Ichihara N, <u>Miyata H</u> , Maeda H, Hasegawa H, Kamiya K, Kakeji Y, Yoshida K, Yasuyuki S, Yamaue H, Yamamoto M, Kitagawa Y, Hanazaki K,	Day of surgery and mortality after pancreatoduodenectomy: A retrospective analysis of 29 270 surgical cases of pancreatic head cancer from Japan	J Hepatobiliar y Pancreat Sci	29(7)	778-784.	2022

Watanabe M, Toh Y, Ishihara R, Kono K, Matsubara H, Murakami K, Muro K, Numasaki H, Oyama T, Ozawa S, Saeki H, Tanaka K, Tsushima T, Ueno M, Uno T, Yoshio T, Usune S, Takahashi A, <u>Miyata H</u> ,	Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2014	Esophagus	19(1)	1-26.	2022
Hasegawa K, Takemura N, Yamashita T, Watadani T, Kaibori M, Kubo S, Shimada M, Nagano H, Hatano E, Aikata H, Iijima H, Ueshima K, Ohkawa K, Genda T, Tsuchiya K, Torimura T, Ikeda M, Furuse J, Akahane M, Kobayashi S, Sakurai H, Takeda A, Murakami T, Motosugi U, Matsuyama Y, Kudo M, <u>Tateishi R</u> , committee for Revision of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma TJ.	Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2021 version (5th JSH-HCC Guidelines).	Hepatol Res	53(5)	383-390	2023
Kudo M, Ikeda M, Ueshima K, Sakamoto M, Shiina S, <u>Tateishi R</u> , Nouse K, Hasegawa K, Furuse J, Miyayama S, Murakami T, Yamashita T, Kokudo N.	Response Evaluation Criteria in Cancer of the liver version 6 (Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver 2021 revised version).	Hepatol Res	52(4)	329-336	2022
Ichida A, Akamatsu N, Nagata R, Mihara Y, Kawaguchi Y, Bae SK, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K.	Efficacy and Safety of Lenvatinib for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Living Donor Liver Transplantation: A Report of Two Cases.	Anticancer Res	42(2)	1161-1167	2022
Imamura H, Hasegawa K, Soejima Y, Saiura A.	Regarding "Postresection Period-Specific Hazard of Recurrence as a Framework for Surveillance Strategy in	Liver Cancer	11(5)	483-486	2022

	Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Outcome Study".				
Arita J, Ichida A, Nagata R, Mihara Y, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Akamatsu N, Kaneko J, Hasegawa K.	Conversion surgery after preoperative therapy for advanced hepatocellular carcinoma in the era of molecular targeted therapy and immune checkpoint inhibitors.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	29(7)	732-740	2022
Kokudo T, Ishizawa T, Nagata R, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Kokudo N, Hasegawa K.	Optimal tumor numbers in surgical candidates for multiple hepatocellular carcinomas.	Surgery	172(4)	1174-1178	2022
西岡 裕次郎, 長谷川 潔	【肝細胞癌診療 up-to-date】肝細胞癌に対する外科治療の現在 肝切除・肝移植	日本消化器病学会雑誌	120 巻 1 号	27-34	2023
伊藤 橋司, 市田 晃彦, 河口 義邦, 金子 順一, 赤松 延久, 有田 淳一, 長谷川 潔	【外科医が知っておくべき! 免疫チェックポイント阻害薬】肝細胞癌に対する免疫チェックポイント阻害薬 適応と有害事象, 進行中の臨床試験	臨床外科	78 巻 1 号	50-54	2023
西岡 裕次郎, 長谷川 潔	【術前画像の読み解きガイド-的確な術式選択と解剖把握のために】肝臓 肝癌 術前評価および蛍光ナビゲーション手術 術式選択のポイント	臨床外科	77 巻 11 号	184-189	2022
河口義邦、長谷川潔	【原発性肝癌診療ガイドラインを読み解く】肝癌診療ガイドライン第5版 肝癌診療ガイドライン第5版改訂のポイント	外科	84 巻 9 号	915-918	2022
市田 晃彦, 有田 淳一, 石沢 武彰, 赤松 延久, 金子 順一, 長谷川 潔	【肝胆膵癌における conversion therapy】肝細胞癌における conversion therapy レンバチニブによる conversion surgery	肝胆膵	84 巻 5 号	601-606	2022
田中 薫(ロコモディカル江口病院), 藤川 ありさ, 平川 美智子, 原 なぎさ, 福田 貴博, 江口 有一郎, 江口 尚久, 高橋 宏和	アルコール性肝障害に対する断酒・減酒についての継続的、段階的な多職種支援 単一医療機関での取り組み	日本病態栄養学会誌 (1345-8167)	26 巻 Suppl.	S-76	2023
原 なぎさ(佐賀大学)	拠点病院肝疾患センタ	日本病態栄	26 巻	S-37	2023

医学部附属病院 肝疾患センター), 川添 夕佳, 井上 香, 市丸 葉子, 平田 千聡, 吉田 紗也, 山口 詩織, 溝上 泰仁, 吉村 知加子, 田中 薫, 平川 美智子, 江口 有一郎, 高橋 宏和	一と門前薬局による NAFLD 撲滅を目指した取り組み	養学会誌 (1345-8167)	Suppl.		
Hanai T, Kawaratani H, Yoshiji H et al.	Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy versus large-volume paracentesis for the treatment of cirrhotic patients with refractory ascites: A multicenter prospective observational study	Hepatol Res	53	238-246	2023
Kawaratani H, Yoshiji H Koike K et al.	The Usefulness of the Athens Insomnia Scale for Evaluating Sleep Disturbance in Patients with Chronic Liver Disease Comparing with Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale	Medicina (Kaunas)	58	741	2022
Hiraoka A, Yoshiji H et al.	Clinical features of patients with chronic liver disease in Japan related to alcohol use: Nationwide examination using alcohol use disorders identification test	Hepatol Res	53	43-50	2023
Nakayama T, Ito K, Inagaki F, Kobayashi M, Tanabe A, Mihara F, Takemura N, <u>Kokudo N</u> .	Repeat hepatectomy for massive liver metastases from pheochromocytoma: a case report.	Clin J Gastroenterol.		Epub ahead of print. doi:10.1007/s12328-023-01784-z. PMID:36943552.	2023
Yin KL, Li M, Song PP, Duan YX, Ye WT, Tang W, <u>Kokudo N</u> , Gao Q, Liao R.	Unraveling the Emerging Niche Role of Hepatic Stellate Cell-derived Exosomes in Liver Diseases.	J Clin Transl Hepatol.	11(2)	441-451	2023
Ichida A, Kokudo T, Shimada S, Hatano E, Kubo S, Kato Y, Ishikawa Y, Mori A, Baba H, Matsuyama Y, Endo I, Yamaue H, Yamamoto M, <u>Kokudo N</u> , Hasegawa	Liver resection for Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombus in the Inferior Vena Cava or Right Atrium: A Large-scale Multicenter Survey Conducted in Japan.	Ann Surg.		Epub ahead of print. doi:10.1097/SLA.00000000000005789. PMID:6591790.	2023

K.					
Ito D, Kawaguchi Y, Inagaki Y, Ito K, Mihara Y, Kaneko J, Tanaka M, Fukayama M, <u>Kokudo N</u> , Hasegawa K.	Assessment of liver function-related mRNA expression and fluorescence imaging in outflow-obstructed regions in rats.	Surg Today.	53(4)	513-521.	2023
Makino Y, Hikita H, Kato S, Sugiyama M, Shigekawa M, Sakamoto T, Sasaki Y, Murai K, Sakane S, Kodama T, Sakamori R, Kobayashi S, Eguchi H, Takemura N, <u>Kokudo N</u> , Yokoi H, Mukoyama M, Tatsumi T, Takehara T.	STAT3 is Activated by CTGF-mediated Tumorstroma Cross Talk to Promote HCC Progression.	Cell Mol Gastroenterol Hepatol.	15(1)	99-119.	2023
Aramaki O, Takayama T, Matsuyama Y, Kubo S, <u>Kokudo N</u> , Kurosaki M, Murakami T, Shiina S, Kudo M, Sakamoto M, Nakashima O, Fukumoto T, Iijima H, Eguchi S, Soejima Y, Makuuchi M.	Reevaluation of Makuuchi's criteria for resecting hepatocellular carcinoma: A Japanese nationwide survey.	Hepatol Res.	53(2)	127-134.	2023
Kokudo T, <u>Kokudo N</u> , Hasegawa K.	Oncological benefit of anatomic resection for patients with hepatocellular carcinoma.	Surg Today.		Epub ahead of print. doi:10.1007/s00595-022-02616-2. PMID:36478034.	2022
Ishizawa T, McCulloch P, Stassen L, van den Bos J, Regimbeau JM, Dembinski J, Schneider-Koriath S, Boni L, Aoki T, Nishino H, Hasegawa K, Sekine Y, Chen-Yoshikawa T, Yeung T, Berber E, Kahramangil B, Bouvet M, Diana M, <u>Kokudo N</u> , Dip F, White K, Rosenthal RJ.	Assessing the development status of intraoperative fluorescence imaging for anatomy visualisation, using the IDEAL framework.	BMJ Surg Interv Health Technol.	4(1):	e000156.	2022
Sugita A, Inagaki FF,	Liver resection in a patient	Surg Case	8(1)	200.	2022

Takemura N, Nakamura M, Ito K, Mihara F, Yamamoto K, Morioka S, <u>Kokudo N</u> .	with persistent positive PCR test for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report.	Rep.			
Norimatsu Y, Ito K, Takemura N, Inagaki F, Mihara F, <u>Kokudo N</u> .	Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS) Predicts Postoperative Major Complications After Hepato-Pancreato Biliary Surgery in the Elderly.	World J Surg.	46(11)	2788-2796.	2022
Ecker BL, Lee J, Saadat LV, Aparicio T, Buisman FE, Balachandran VP, Drebin JA, Hasegawa K, Jarnagin WR, Kemeny NE, Kingham TP, Groot Koerkamp B, <u>Kokudo N</u> , Matsuyama Y, Portier G, Saltz LB, Soares KC, Wei AC, Gonen M, D'Angelica MI.	Recurrence-free survival versus overall survival as a primary endpoint for studies of resected colorectal liver metastasis: a retrospective study and meta-analysis.	Lancet Oncol.	23(10)	1332-1342.	2022
Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Moriguchi M, Aino H, Ido A, Kawabe N, Nakao K, Wada Y, Ogasawara S, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, <u>Kokudo N</u> , Okita K, Johnson PJ, Arai Y.	Final Results of TACTICS: A Randomized, Prospective Trial Comparing Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib to Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma.	Liver Cancer.	11(4)	354-367.	2022
Görgec B, Cacciaguerra AB, Pawlik TM, Aldrighetti LA, Alseidi AA, Cillo U, <u>Kokudo N</u> , Geller DA, Wakabayashi G, Asbun HJ, Besselink MG, Cherqui D, Cheung TT, Clavien PA, Conrad C, D'Hondt M, Dagher I, Dervenis C, Devar J, Dixon E, Edwin B, Efanov M, Ettore	An International Expert Delphi Consensus on Defining Textbook Outcome in Liver Surgery (TOLS).	Ann Surg.	277(5)	821–8.	2022

GM, Ferrero A, Fondevilla C, Fuks D, Giuliante F, Han HS, Honda G, Inventarza O, Kooby DA, Lodge P, Lopez-Ben S, Machado MA, Marques HP, O'Rourke N, Pekolj J, Pinna AD, Portolani N, Primrose J, Rotellar F, Ruzzenente A, Schadde E, Siriwardena AK, Smadi S, Soubrane O, Tanabe KK, The CSC, Torzilli G, Van Gulik TM, Vivarelli M, Wigmore SJ, Abu Hilal M.					
Kokudo T, Ishizawa T, Nagata R, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, <u>Kokudo N</u> , Hasegawa K.	Optimal tumor numbers in surgical candidates for multiple hepatocellular carcinomas.	Surgery.	172(4)	1174-1178.	2022
Akamatsu N, Hasegawa K, Nojiri K, Muto K, Shimizu J, Soeda E, Kawagishi N, Marubashi S, Mizuta K, Kaido T, Taketomi A, Ohdan H, Uemoto S, <u>Kokudo N</u> .	Long- term quality of life of living liver donors: A Japanese nationwide survey.	Liver Transpl.	28(11)	1800-1803.	2022
Otsubo T, Kobayashi S, Sano K, Misawa T, Katagiri S, Nakayama H, Suzuki S, Watanabe M, Ariizumi S, Unno M, Tanabe M, Nagano H, <u>Kokudo N</u> , Hirano S, Nakamura M, Shirabe K, Suzuki Y, Yoshida M, Takada Y, Nakagohri T, Horiguchi A, Ohdan H, Eguchi S, Ohtsuka M, Sho M, Rikiyama T, Hatano E, Taketomi A, Fujii T, Yamaue H, Miyazaki M,	A nationwide certification system to increase the safety of highly advanced hepatobiliary-pancreatic surgery.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	30(1)	60-71.	2023

Yamamoto M, Takada T, Endo I.					
Komoto I, <u>Kokudo N</u> , Aoki T, Morizane C, Ito T, Hashimoto T, Kimura W, Inoue N, Hasegawa K, Kondo S, Ueno H, Igarashi H, Oono T, Makuuchi M, Takamoto T, Hirai I, Takeshita A, Imamura M.	Phase I/II study of streptozocin monotherapy in Japanese patients with unresectable or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.	Jpn J Clin Oncol.	52(7)	716-724.	2022
Isayama H, Tazuma S, <u>Kokudo N</u> , Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, Takikawa H; PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group.	Correction to: Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017.	J Gastroenterol.	57(6)	453-454.	2022
Takemura N, Saiura A, Ito H, Ito K, Inagaki F, Mihara F, Yagi S, Enomoto N, Nohara K, Inoue Y, Takahashi Y, Yamada K, <u>Kokudo N</u> .	Proposal of new treatment algorithm for gastric cancer liver metastases: Up-front surgery or conversion surgery?	Glob Health Med.	4(1)	57-60.	2022
Watanabe G, Mise Y, Oba M, Saiura A, Inoue Y, Takahashi Y, Kishi Y, Suyama K, Takayama T, Noie T, Nishioka Y, Akamatsu N, Arita J, <u>Kokudo N</u> , Hasegawa K.	A multicenter phase II trial evaluating the efficacy of bevacizumab plus mFOLFOX6 for R0 surgical resection in advanced colorectal liver metastases harboring mutant-type KRAS: NEXTO-mt trial.	HPB (Oxford).	24(8)	1245-1251.	2022

令和5年3月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業

2. 研究課題名 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

(H30-肝政-指定-003)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・病院診療医 (出向)

(氏名・フリガナ) 小池 和彦・コイケ カズヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 武蔵野赤十字病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 泉 並木

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業

2. 研究課題名 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
(H30-肝政-指定-003)3. 研究者名 (所属部署・職名) 院長
(氏名・フリガナ) 泉 並木・イズミ ナミキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	武蔵野赤十字病院臨床研究倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 国立研究開発法人
 国立国際医療研究センター
 所属研究機関長 職 名 理事長
 氏 名 國土 典宏

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
- 研究課題名 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
(H30-肝政-指定-003)
- 研究者名 (所属部署・職名) 肝炎・免疫研究センター 研究センター長
 (氏名・フリガナ) 考藤 達哉 (カントウ タツヤ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2023 年 1 月 31 日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 近畿大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 細井 美彦

次の職員の令和 4 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業

2. 研究課題名 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
(H30-肝政-指定-003)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 工藤 正俊・クドウ マサトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	近畿大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
（国立医薬品食品衛生研究所長）殿
（国立保健医療科学院長）

機関名 公立大学法人大阪
所属研究機関長 職名 理事長

氏名 西澤 良記 印

次の職員の（元号） 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
2. 研究課題名 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
(H30-肝政-指定-003)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科肝胆膵外科学・客員教授
(氏名・フリガナ) 久保 正二 (クボ ショウジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

次の職員の令和4年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業2. 研究課題名 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3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授(氏名・フリガナ) 宮田 裕章・ミヤタ ヒロアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業

2. 研究課題名 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
(H30-肝政-指定-003)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・講師

(氏名・フリガナ) 建石 良介・タテイシ リョウスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業

2. 研究課題名 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

H30-肝政-指定-003

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・教授

(氏名・フリガナ) 長谷川 潔・ハセガワ キヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 佐賀大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 児玉 浩明

次の職員の令和4年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院 客員研究員
(氏名・フリガナ) 江口 有一郎 (エグチ ユウイチロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人奈良県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 細井 裕司

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部医学科・教授
(氏名・フリガナ) 吉治 仁志 ・ ヨシジ ヒトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	奈良県立医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2023年 3月 16日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)—殿
—(国立保健医療科学院長)—

国立研究開発法人
機関名 国立国際医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 國土 典宏

次の職員の令和 4 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 肝炎等克服政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部署・職名) 理事長
(氏名・フリガナ) 國土典宏・コクドノリヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立国際医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。