

{

 厚生労働科学研究費
 厚生労働行政推進調査事業費

}
 補助金研究報告書

(令和) 5年 5月 27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）~~

(研究代表者)

研究者の住所	〒168-0063 東京都杉並区和泉 1-43-6
所属機関名	国立国際医療研究センター
部署・職名	理事長
氏名	國土 典宏

交付決定日及び文書番号：(令和)3年7月12日厚生労働省発健0712第3号

補助事業名：(令和)3年度 {

 厚生労働科学研究費
 厚生労働行政推進調査事業費

}
 補助金（がん対策推進総合研究事業）

研究課題名（課題番号）：日本における肝臓治療の実態把握と費用対効果の検証についての研究（20EA1018）

研究実施期間：(令和)4年4月1日から(令和)5年3月31日まで
 (3)年計画の(3)年目

国庫補助金精算所要額：金12,000,000円也（※当該研究課題に係る総額を記載すること）
 (うち間接経費2,769,000円)

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程（平成10年4月9日厚生省告示第130号）第16条第2項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

記

1. 研究概要の説明

(1) 研究者別の概要

所属機関・部署・職名	氏名	分担した研究項目及び研究成果の概要	研究実施期間	配分を受けた研究費	間接経費
国立国際医療研究センター・理事長	國土典宏	研究統括・データ解析 National Clinical Databaseに薬物療法関連情報を、SURF試験の臨床情報に医療費関連情報追加し、集計結果を解析した。	令和4年4月1日から令和5年3月31日まで	12,000,000円	2,769,000円
国立国際医療研究センター・がん総合診療センター・肝臓レジストリー長	浅岡良成	データ収集・入力・解析 National Clinical Databaseに薬物療法関連情報を追加し、集計結果を解析した。	令和4年4月1日から令和5年3月31日まで	研究代表者一括	—
東京大学大学院医学系研究科・臓器病態外科学	長谷川潔	データ収集・入力・解析 SURF試験の臨床情報に医療費関連情報を追加し、集計結果を解析した。	令和4年4月1日から令和5年3月	研究代表者一括	—

肝胆膵外科・教授			31日まで		
東京大学医学系大学院・特任講師	建石良介	<u>データ収集・入力・解析</u> National Clinical Databaseに薬物療法関連情報を追加し、集計結果を解析した。	令和4年4月1日から令和5年3月31日まで	研究代表者一括	—
国立国際医療研究センター・がん総合診療センター・センター長	山田康秀	<u>データ収集・入力・解析</u> National Clinical Databaseに薬物療法関連情報を追加し、集計結果を解析した。	令和4年4月1日から令和5年3月31日まで	研究代表者一括	—
国立国際医療研究センター・消化器内科・医師	斎藤明子	<u>データ収集・入力・解析</u> National Clinical Databaseに薬物療法関連情報を追加し、集計結果を解析した。	令和4年4月1日から令和5年3月31日まで	研究代表者一括	—

癌研究会の全国肝癌追跡調査（肝癌 DB）を用いて、肝癌に対し実臨床で提供されている治療方法とその効果、副作用、治療継続性等、その実態を把握し費用対効果を検討する。肝癌 DB における専門医制度と連動した手術症例の入力は 2011 年に開始、本邦で一般外科医が行っている手術の 95%以上を包含する年間 120 数万件が入力され、2014 年 3 月末時点で 400 万件を越える手術情報が集積されている。肝癌 DB から得られる医療提供の実態を踏まえ、治療効果および費用対効果評価結果を得る。日本肝癌研究会、および日本肝臓学会を通じて情報を発信し、診療ガイドラインの作成に資する成果を得ることを目指す（2020-22 年度）。また、2）国内で行われた外科切除と RFA の第Ⅲ相試験である SURF 試験に参加した患者の診療報酬明細書（レセプト）を収集し、初回治療後の再発時の治療も含め、死亡するまでの総治療費を算出し、各初回治療の費用対効果を解析する（2021-22 年度）。3）外科切除と RFA 後の治療経過も踏まえレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いて総医療費、生存期間の比較から、2）で得られた解析結果の外的妥当性を検証する（2022 年度）。4）肝癌 DB および NDB 等の既存大規模データベースから得られるソラフェニブ、レンバチニブ、レゴラフェニブ等分子標的薬の治療効果、副作用、医療費等を用いて、各薬剤またその治療順も含めた治療戦略の費用対効果を検討する（2020-22 年度）。

【研究結果の概要】

1) 日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査(肝癌 DB)を用いた治療法に関する費用対効果の検討

- NCD データと DPC データをマッチさせ、肝がん化学療法のコストについての分析を行った。
- 一次治療開始以降の総医療費の中央値は約 670 万円、平均値 774 万円であった。（外来での薬剤費用は含まれていない。）
- 約 25%程度の患者は医療費が 1,000 万円以上であった。
- 総医療費と関連があったのは、1 次治療の内容、2 次治療の有無、前治療の内容、各医療施設ダミーであった。
- 一次治療（関連）費用の中央値は約 85 万円、平均値約 172 万円であった。
- 11.3%の症例で初回投与は外来で行われていた。
- 医療費の分布は long tail な分布となっていた。
- 一次治療費用と関連するのは、初回投与外来ダミー、一次治療の内容、初回治療の暦年（2020 年、2021 年）、増悪ダミーであった。
- 施設間のばらつきも顕著であった。
- 二次治療（関連）費用の中央値は約 93 万円、平均値約 198 万円であった。
- 23.8%の症例で初回投与は外来で行われていた。
- 医療費の分布は long tail な分布となっていた。
- 二次治療費用と関連するのは、初回投与外来ダミー、二次治療の内容、増悪ダミーであった。
- 三次治療以降（関連）費用の中央値は約 381 万円、平均値約 424 万円であった。
- 24.6%の症例で三次治療の初回投与は外来で行われていた。
- 今後は、NDB データを用いて、上記結果を検証するとともに、日本における肝癌治療の実態をさらに把握し、リアルワールドにおける分子標的治療薬の費用対効果評価を実施する。

2) SURF 試験における外科切除と RFA の費用対効果に関する検討

- 肝細胞癌に対する根治的治療として手術と焼灼法は確立している。しかしながら長期的な医療費に関する検討は十分になされていない。本研究では初回治療から 5 年間の累積医療費を初回治療が手術と焼灼法であった患者の 2 グループにわけて比較を行った。
- 本研究では先行する肝細胞癌に対する手術と焼灼法の長期成績を比較したランダム化比較試験（SURF trial：研究登録、UMIN000028292）に登録された患者データを用いて、付随研究として医療費データを収集し解析を行った。肝細胞癌に対し初回肝切除を受けた患者 141 人と初回焼灼法を受けた患者 147 人を比較した。5 年生存率に両群間で差はみられなかった。初回治療時の医療費は手術群で 144 万円、焼灼法群で 60 万円と有意な差を認めた（ $P=0.001$ ）。しかし初回治療から 5 年目の調整医療費の累計は手術群で 358 万、焼灼法群で 329 万と有意差を認めなかった（ $P=0.351$ ）。

3) NDB オープンデータを用いた外科切除と RFA の費用対効果に関する検討

本 NDB オープンデータを用いて、再発後の治療経過も踏まえ総医療費、生存期間の比較から、2）で得られた解析結果の外的妥当性を検証する。令和 3 年 10 月 29 日、匿名レセプト情報等の承諾通知書で、「条件付承

諾」(利用場所に関する記載)となった。令和4年度に総医療費、各治療の費用対効果を評価する予定であったが、データ抽出機関の事情により、データを入手できたのは研究期間終了後の令和5年5月1日となった。本研究期間は終了したが、引き続き解析を実施する。

4) 分子標的治療薬の至適投与法とその費用対効果に関する検討

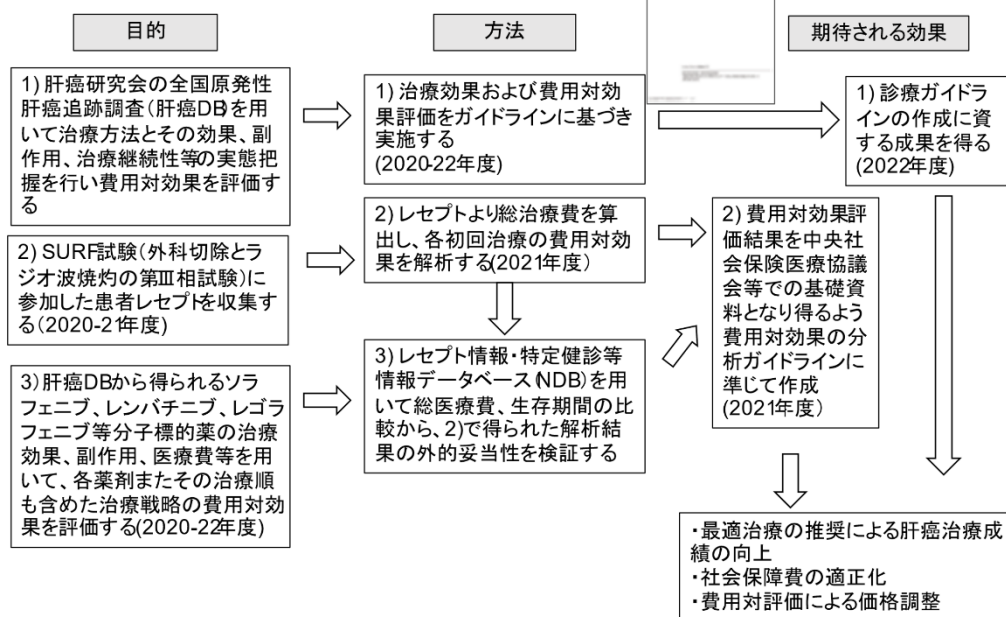
進行肝細胞癌に対して使用可能な薬物は一次・二次治療として、それぞれ3種類が承認されており、2023年にはさらに新規薬剤が承認されている。リアルワールドでは、これら6種類の薬剤を用いて様々な薬物療法の順番(treatment pattern)で治療が行われてきたが、全てのtreatment patternで治験による治療効果の証明がなされているわけではない。しかし、各treatment patternを臨床試験として比較することは経済的および時間的に極めて困難である。本研究では、肝細胞癌に対する薬物療法に関するリアルワールドデータを収集したレジストリを構築し、個別の臨床情報に基づいた最適なtreatment patternを解明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、ソラフェニブ(SOR) 1,876症例、レンバチニブ(LEN) 2,286症例、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法(AB) 650症例であった。2015年から2022年までの期間を2年毎4期間にわけ、開始時期と開始後予後の経時的变化を観察した。生存期間中央値は、2015-2016、2017-2018、2019-2020、2021-2022で12.6か月(11.4-13.8)、15.4か月(14.0-16.9)、19.4か月(17.9-20.8)、17.7か月(16.0-19.2)であった。

患者背景として、肝予備能および腫瘍条件が比較的良好な症例への投与が割合として増加していた。治療開始時期によるtreatment patternの変遷が示され、一次治療として承認されたSOR、LEN、ABも二次治療以降にも用いられていることが示された。レゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブ(CAB)といった薬剤は、二次治療薬として承認されているものの、実臨床では二次治療として用いられる状況が限られており、新規薬剤であるCABは三次治療として用いられる傾向があった。新規治療の効果および患者背景の変化(リードタイム・バイアス)により治療開始後の予後が経時的に延長していることが示された。

令和4年度に行う予定であったNDB等の既存大規模データベースから得られるソラフェニブ、レンバチニブ等、分子標的薬投与後の生存期間、医療費等を用いて費用対効果評価は令和5年度に実施する。

本研究の流れ図



【研究の実施経過】

1) 日本肝癌研究会の全国原発性肝癌追跡調査(肝癌 DB)を用いた治療法に関する費用対効果の検討

National Clinical Database (NCD)事務局と研究計画通りに業務計画を策定し、データマネジメントを委託した。株式会社健康保険医療情報総合研究所 (PRRISM) で、DPC 関連情報の収集は令和3年6月から(12月31日まで)開始し完了した。薬物療法関連情報の追加は、令和4年1月31日まで実施し、令和4年度に各治療法の生存期間、医療費等を用いて、分子標的治療薬の使用実態、治療費に影響を与える因子を評価した。

2) SURF 試験における外科切除と RFA の費用対効果に関する検討

国内で行われた外科切除と RFA の第Ⅲ相試験である SURF 試験に参加した患者の診療報酬情報から総治療費を算出した。当該研究のための倫理審査を東京大学で実施し、承認(11263-(4))後に本研究のためのデータ収集を行い、解析を行った。結果は上記の通りで研究結果を2022年9月に欧州腫瘍学会(ESMO congress 2022)で報告を行った。今後英文報告を行う予定である。

3) NDB オープンデータを用いた外科切除と RFA の費用対効果に関する検討

本 NDB オープンデータを用いて、再発後の治療経過も踏まえ総医療費、生存期間の比較から、2)で得られた解析結果の外的妥当性を検証する。令和3年10月29日、匿名レセプト情報等の承諾通知書で、「条件付承諾」(利用場所に関する記載)、指示事項に対応し「承認」となった。令和4年度中に総医療費、各治療の費用対効果を評価する予定であったが、データ抽出機関の事情により、研究者がデータを取得したのは研究期間終了後の令和5年5月1日となった。

4) 分子標的治療薬の至適投与法とその費用対効果に関する検討

薬物療法情報、医療費情報を格納可能となるように改修を加えた肝癌 DB に全国の参加医療機関より 4,825 例の患者から 7,310 ラインの薬物関連情報が肝癌 DB へ入力された(令和5年1月31日まで)。令和4年度に、肝癌 DB および NDB 等の既存大規模データベースから得られるソラフェニブ、レンバチニブ等、分子標的薬投与後の生存期間、医療費等を用いて費用対効果を評価する。

研究成果の刊行に関する一覧：

1) 論文

1. Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Enomoto N, Kawada N, Kurosaki M, Ido A, Miki D, Yoshiji H, Takikawa Y, Sakamori R, Hiasa Y, Nakao K, Kato N, Ueno Y, Yatsushashi H, Itoh Y, Tateishi R, Suda G, Takami T, Nakamoto Y, Asahina Y, Matsuura K, Yamashita T, Kanto T, Akuta N, Terai S, Shimizu M, Sobue S, Miyaki T, Moriuchi A, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T. Liver-Related Events after Direct-Acting Antiviral Therapy in Patients with Hepatitis C Virus-Associated Cirrhosis. *J Gastroenterol* 2022;57(2): 120-32. Epub:2022/01/22 doi: 10.1007/s00535-021-01845-5
2. 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* 2022;11(3): 209-18. Epub:2022/08/12 doi: 10.1159/000521665
3. 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, 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* 2023. Epub:2023/02/25 doi: 10.1111/hepr.13892
4. Nakatsuka T, Tateishi R, Sato M, Fujishiro M, Koike K. Agile Scores Are a Good Predictor of Liver-Related Events in Patients with Nafld. *J Hepatol* 2023. Epub:2023/03/05 doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.029
5. Sato M, Akamatsu M, Shima T, Ikegami T, Yanase M, Mikami S, Imamura J, Nakatsuka T, Tateishi R, Yamauchi N, Ushiku T, Okanoue T, Fujishiro M, Hida E, Koike K. Impact of a Novel Digital Therapeutics System on Nonalcoholic Steatohepatitis: The Nash App Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2023. Epub:2023/01/20 doi: 10.14309/ajg.0000000000002143
6. Wake T, Tateishi R, Moriyama M, Fukumoto T, Yamada T, Nakagomi R, Nakatsuka T, Sato M, Minami T, Uchino K, Nakagawa H, Shiina S, Koike K, Fujishiro M. Steroid Administration for Ischemic Complications after Radiofrequency Ablation: A Retrospective Study. *Hepatol Res* 2023. Epub:2023/02/23 doi: 10.1111/hepr.13891
7. Yamada T, Tateishi R, Iwai M, Tanaka M, Ijichi H, Sano M, Koike K, Todo T. Overcoming Resistance of Stroma-Rich Pancreatic Cancer with Focal Adhesion Kinase Inhibitor Combined with G47delta and Immune Checkpoint Inhibitors. *Mol Ther Oncolytics* 2023;28: 31-43. Epub:2023/01/10 doi: 10.1016/j.omto.2022.12.001
8. 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, Tadatoshi 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) 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、國土典宏. 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（福岡）
2. 第 25 回肝がん分子標的治療研究会 2022 年 1 月 8 日 福岡 ブレナリーセッション 2「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」 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、國土典宏
3. 第 58 回日本肝癌研究会 2022 年 5 月 12 日 横浜 特別プログラム「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」 浅岡良成、建石良介、山田康秀、國土典宏
4. 米国臨床腫瘍学会消化器がんシンポジウム 2023 2023 年 1 月 20 日 サンフランシスコ ポスター発表「Real World Data of Systemic therapy for Hepatocellular Carcinoma in Japan: HERITAGE.」 Yoshinari Asaoka, Ryosuke Tateishi, Yasuhide Yamada, Hiroko Iijima, Naoya Kato, Mitsuo Shimada, Etsuro Hatano, Takumi Fukumoto, Takamichi Murakami, Hirohisa Yano, Kengo Yoshimitsu, Masayuki Kurosaki, Michie Sakamoto, Yutaka Matsuyama, Masatoshi Kudo, Norihiro Kokudo
5. Medical expenditures and treatment efficacy of patients who had initial hepatocellular carcinoma and underwent surgery or radiofrequency ablation: Accompanying research of the SURF trial. Y. Kawaguchi, R. Kita, T. Kimura, R. Goto, T. Takayama, N. Izumi, M. Kudo, S. Kaneko, N. Yamanaka, M. Inomata, M. Shimada, H. Baba, K. Koike, M. Omata, M. Makuuchi, Y. Matsuyama, Y. Yamada, N. Kokudo, K. Hasegawa.

研究により得られた成果の今後の活用・提供：

- National Clinical Database (NCD) の登録症例のレセプト解析結果からは、肝癌に対する治療の施設間差が顕著であった。肝切除、ラジオ波焼灼術、肝動脈塞栓術、全身薬物療法等、異なる手技による治療により、肝癌に対する治療アルゴリズムは成り立っている。各がん診療連携拠点病院等で、すべての治療モダリティを高いレベルで備えることは困難であることが想像される。どの病院でどの治療が得意であるのか、治療成績を開示し、患者およびその家族が、各医療圏あるいは近隣医療圏で、個々に最善の治療を最高の病院で治療できるような、治療の集約化が必要であることを想起させる結果であった。
- 腫瘍数 1～3 個で、最大径 3 cm 以内の原発性肝癌に対しては、切除とラジオ波焼灼の治療効果は同等である。本研究で、無作為化比較試験の登録症例で、治療開始から 5 年間の総医療費を比較した場合、切除とラジオ波焼灼で有意差がなかった。令和 5 年度は、この結果を National Database (NDB) データを用いて検証する。医療費に関する情報をガイドラインに付記することは、患者・家族、医療者が治療法を決定に資すると考えている。
- NCD 登録症例を解析すると SOR、LEN、AB の患者背景は異なっていた。例えば、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。リアルワールドデータによる解析の限界を理解した上で、令和 5 年度は、NDB データを利活用し、分子標的薬剤の費用対効果評価を実施する。リアルワールドデータから得られる薬剤の投与順と生存期間の相関、費用対効果の違いについて結果が得られれば、日本肝臓学会、肝癌診療ガイドラインと情報を共有する。
- 2023 年度も、本研究成果の学会発表、論文発表を引き続き行う。
- 最終年度（2022 年度）までに、データ抽出機関の事情によるデータ取得の遅れにより、NDB データによる診療実態把握、費用対効果評価を完了できなかった。2023 年度以降に継続して実施する解析結果を、日本肝臓学会、肝癌診療ガイドラインへ費用対効果評価に関する提供可能な情報を提供し、本研究成果を利活用する。