

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

日本肝癌研究会データベース（全国原発性肝癌追跡調査）を基盤とした最適な肝癌薬物療法を  
導くための疾病データベース構築に関する研究

國土典宏 国立国際医療研究センター 理事長  
(研究協力者)  
淺岡良成 国立国際医療研究センター がん総合診療センター 医員/  
帝京大学医学部内科学講座

進行肝細胞癌の治療は現在一次治療4レジメン、二次以降の治療4レジメンが推奨されている。しかし二次治療のレジメンはプラセボとの比較で有用性が示されたのみであり、また現在一次治療のレジメンがリアルワールドで二次以降の治療として用いられているが、厳密には二次治療での有効性は証明されていない。治験の結果により新規薬剤がリアルワールドに登場し、様々な薬物療法の順番（treatment pattern）で治療が行われている。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 を解明することが目的である。

A 研究目的

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 を解明することが目的である。

B 研究方法

National Clinical Database (NCD)上に構築されたプラットフォームに UMIN-INDICE ID を用いてログインする。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う。初発時の臨床データおよび予後情報に関しては全国肝癌追跡調査に既に入力された情報を流用する。薬物療法に関しては、それぞれの治療ラインにおいて治療開始時の臨床データおよび治療効果、休薬、減量、中止の状況に関する情報を収集する。

(倫理面への配慮)

法令・指針の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施する。研究において使用する研究計画書、情報公開文書、各種手順書及びその他の資料は、倫理審査委員会で審議・承認され、研究機関の長の許可を得てから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様に倫理審査委員会での審議・承認及び研究機関の長の許可を得てから実施する。研究責任者は、研究に関わる全ての関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

個人情報等の取り扱い

本研究で収集する被験者の個人情報を含むデ

ータは、NCD 上に構築されたプラットフォームに UMIN-INDICE ID を用いてログインした後、電子カルテから入力する。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ない。また、各参加施設は被験者個人を識別するための匿名化対応表を作成し、保管する。

#### C 研究結果

2023 年 8 月から 2024 年 1 月までで、1,111 症例、1,894 治療ラインのデータを収集した。また、昨年度までの 4,669 例のデータから経年的な変化に関して学会報告を行った。薬物療法開始日により、2015 年 4 月-2017 年 (A)、2018-2019 年 (B)、2020 年-2022 年 3 月 (C) の 3 群にわけると、レジメンは、ソラフェニブ/レンバチニブ/アテゾリズマブ+ベバシズマブの順で、A 1415/0/0、B 346/1495/3、C 111/742/557 例であった。70 歳以上の症例は、A 57% (804 例)、B 66% (1217 例)、C 71% (1005 例)、非ウイルス性が 47% (621 例)、55% (932 例)、58% (737 例) と高齢、非ウイルス性肝癌の割合が経時的に増加していた。mALBI グレードでは 1 または 2a が 57% (798 例)、59% (1079 例)、61% (851 例)、肝外転移、脈管侵襲をいずれも認めない症例が 39% (533 例)、53% (943 例)、55% (739 例) と予備能良好の intermediate stage 症例の割合が増加していた。薬物療法が初回治療の症例に関しては、11% (161 例)、16% (295 例)、24% (336 例) と割合が増加していた。肝外転移あるいは脈管侵襲を伴う advanced stage 症例の内、初回から薬物療法が適応になった症例と前治療のち薬物療法の適応になった症例の実数は、A 119/702、B 171/664、C 178/433 例であった。

#### D 考察

薬物療法対象者においても非ウイルス性高齢患者の増加が明らかになった。また薬物療法の

進歩による intermediate stage 症例への治療範囲の拡大、高齢者への投与も拡大していることが示された。初回治療として薬物療法が選択される症例の割合が増加しており、治療範囲の拡大の影響も考えられるが、進行癌にいたる前での早期発見が困難になっている現状が影響している可能性も否定できなかった。

#### E 結論

肝癌薬物療法の対象症例は薬物療法の進歩と肝疾患をとりまく状況とともに劇的に変化していた。

#### 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

1. 淺岡良成、建石良介、山田康秀、長谷川潔、飯島尋子、加藤直也、島田光生、波多野悦朗、福本巧、村上卓道、矢野博久、吉満研吾、黒崎雅之、坂元亨宇、松山裕、工藤正俊、國土典宏. 日本におけるシーケンシャル治療の現状-HERITAGE 試験から-第 28 回 日本肝がん分子標的治療研究会 2023/6/24 札幌
2. 淺岡良成、建石良介、山田康秀、長谷川潔、飯島尋子、加藤直也、島田光生、波多野悦朗、福本巧、村上卓道、矢野博久、吉満研吾、黒崎雅之、坂元亨宇、松山裕、工藤正俊、國土典宏. 実臨床におけるアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法の使用状況-HERITAGE 試験から 第 59 回日本肝癌研究会 2023/7/28 大阪
3. 淺岡良成、建石良介、山田康秀、長谷川潔、飯島尋子、加藤直也、島田光生、波多野悦朗、福本巧、村上卓道、矢野博久、吉満研吾、黒崎雅之、坂元亨宇、松山裕、工藤正俊、國土典宏. HERITAGE 試験から 第 60 回日本肝癌研究会 2023/9/28 大阪

俊、國土典宏、肝癌薬物療法導入症例の年代別変遷-HERITAGE 試験から- 第 29 回 日本肝がん分子標的治療研究会  
2024/1/27 さいたま

4. The 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of APASL 2024/3/29  
Kyoto Chronological changes in clinical characteristics of hepatocellular carcinoma patients undergoing systemic therapy in Japan -HERITAGE study- Yoshinari Asaoka, Ryosuke Tateisihi, Yasuhide Yamada, Kiyoshi Hasegawa, Hiroko Iijima, Kengo Yoshimitsu, Masayuki Kurosaki, Michiie Sakamoto, Norihiro Kokudo

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