

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 5 レジメン、二次以降の治療 3 レジメンが推奨されている。2020 年に免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) であるアテゾリズマブ+ペバシズマブ (AB) が導入される前は、ラムシルマブ (RAM) 以外、血管内皮増殖因子受容体を標的としたチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) であった。

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。予後情報の更新が重要であるため、今年度の入力フォームの改修により患者検索画面で予後情報を一覧することが可能になった。

(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

2015 年から 2022 年に一次薬物療法が開始された 5,525 症例の中で、一次治療-二次治療の組合せとして 100 例以上であったのは、①ソラフェニブ (SOR) - レゴラフェニブ (REG) 245 例、②SOR-レンバチニブ (LEN) 241 例、③ LEN-SOR 419 例、④LEN-RAM 127 例、⑤ LEN-AB 380 例、⑥AB-LEN 309 例であった。各群で二次治療の効果に影響する因子を検討した。一次治療での最良効果が PD あるいは NE (評価不能) であった場合の、二次治療の DCR のオッズ比は、① 0.17 (95%CI: 0.08-0.32) 、② 0.18 (同 0.09-0.37) 、③ 0.41 (同 0.2-0.8) 、④ 0.63 (同 0.21-1.8) 、⑤ 0.38 (同 0.22-0.64) 、⑥ 0.72 (同 0.39-1.3) であった (※ オッズ比が小さいほど効果が期待できない)。2023 年から 2024 年までに一次薬物療法が開始された 1,016 例 1,388 治療ラインが登録された。AB/デュルバルマブ + トレメリムマブ (DT) /デュルバルマブ (D) /LEN/SOR/カボザンチニブ /RAM/REG で一次 604/120/48/237/7/0/0/0 、二 次

63/54/9/124/8/8/2/1 、三 次
12/22/2/19/4/12/6/1 であった。一次治療の ORR/DCR は AB (N=539) 30%/76%、DT (N = 106) 31%/62%、D (N=45) 22%/58%、LEN (N=193) 33%/76%、SOR (N=5) 0%/60% であった。二次治療では、AB (DT 後 N=14) 29%/79%、AB (LEN 後 N=33) 24%/64%、DT (AB 後 N=29) 7%/41%、DT (LEN 後 N=12) 33%/42%、LEN (AB 後 N=73) 23%/59%、LEN (DT 後 N=12) 17%/75% であった。

D 考察

DT 導入前のシーケンス治療において、TKI-TKI では治療効果が相関する一方で、ICI-TKI では相関が低い可能性があった。DT 導入後には、一次と二次治療は AB, DT, LEN の組み合わせで行われており、組み合わせにより治療効果が異なる可能性が示唆された。

E 結論

肝癌薬物療法の治療シーケンスの変遷に関するデータが収集された。二次治療の治療効果は一次治療の治療効果と関連する可能性が示唆された。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

1. Takemura N, Kokudo N. Relationship between portal hypertension and liver stiffness measurements in the treatment of hepatocellular carcinoma from the surgeon's point of view in the Baveno VII era. Hepatobiliary Surg Nutr 2024;13:150-153 PMID: 38322205.

2. Akahoshi K, Shindoh J, Tanabe M, Watanabe S, Takamizawa H, Eguchi S, Endo I, Kubo S, Taketomi A, Nagano H, Nakamura M, Hasegawa K, Hatano E, Yoshizumi T, Kokudo N. Questionnaire survey of Japanese board-certified expert hepatobiliary and pancreatic surgeons and instructors on the surgical indications for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2024;31:143-151 PMID: 38148501.
3. Oikawa R, Ito K, Takemura N, Mihara F, Kokudo N. How to do it: rescue duct-to-duct biliary reconstruction techniques to avoid severe biliary complications of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2024;54:387-395 PMID: 37815642.
4. Ichida A, Arita J, Hatano E, Eguchi S, Saiura A, Nagano H, Shindoh J, Hashimoto M, Takemura N, Taura K, Sakamoto Y, Takahashi Y, Seyama Y, Sasaki Y, Uemura K, Kokudo N, Hasegawa K. A Multicenter Phase 2 Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Preoperative Lenvatinib Therapy for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (LENS-HCC Trial). *Liver Cancer* 2024;13:322-334 PMID: 38894811.
5. Kokudo N, Kokudo T, Song P, Tang W. Role of liver resection in the era of advanced systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Glob Health Med* 2024;6:170-173 PMID: 38947413.
6. Akahoshi K, Shindoh J, Tanabe M, Ariizumi S, Eguchi S, Okamura Y, Kaibori M, Kubo S, Shimada M, Taketomi A, Takemura N, Nagano H, Nakamura M, Hasegawa K, Hatano E, Yoshizumi T, Endo I, Kokudo N. Oncological Resectability Criteria for Hepatocellular Carcinoma in the Era of Novel Systemic Therapies: The Japan Liver Cancer Association and Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Expert Consensus Statement 2023. *Liver Cancer* 2024;13:0-10 PMID: 39524972.
7. Shindoh J, Kawamura Y, Akahoshi K, Matsumura M, Okubo S, Akuta N, Tanabe M, Kokudo N, Suzuki Y, Hashimoto M. Clinical Utility of the Novel Oncological Criteria of Resectability for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2024;13:601-609 PMID: 39687034.
8. Kokudo T, Yamada Y, Sugiyama T, Goto R, Kokudo N. Analysis of recent changes in treatment options for patients with hepatocellular carcinoma using data from a highly comprehensive Japanese national database: Impact of advances in systemic therapy and minimally invasive surgery. *Glob Health Med* 2024;6:416-419 PMID: 39741993.
9. Song P, Tang W, Kokudo N. Expert consensus on sequential surgery after immune-targeted conversion therapy for advanced hepatocellular carcinoma in China. *Biosci Trends* 2024;18:495-496 PMID: 39805614.
10. Kokudo T, Kokudo N. Evolving Indications for Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Following the Milan Criteria. *Cancers (Basel)* 2025;17 PMID: 39941874.
11. Ozawa T, Takemura N, Ito K, Mihara F, Inagaki F, Nagasaka S, Yamada K, Kokudo N. Resection of Mediastinal Lymph Node

Metastasis From HCC Using ICG
Fluorescence Imaging and Repeat Resection
of Its Solitary Recurrence. Am Surg
2025;91:444-446 PMID: 39527088.

2. 学会発表

1. 浅岡良成 シークエンシャル治療におけるこれからのレンバチニブの使い方～本邦での進行肝細胞癌に対する治療実態情報を探まえて～ 第30回 日本肝がん分子標的治療研究会 2024/7/26、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