

2023 年 11 月 14 日

鹿児島大学病院 消化器内科 で

肝細胞癌に対して薬物療法を受けた患者さんへ

( 生命科学・医学系研究に関する情報 )

鹿児島大学病院消化器内科では、以下の生命科学・医学系研究を実施しております。この研究は、通常の診療で得られた過去の診療記録等をまとめる研究です。このような研究は、文部科学省・厚生労働省・経済産業省の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の規定により、研究内容の情報を公開することが必要とされております。この研究について詳しくお知りになりたい時や、研究への参加を希望されない場合は下記の「お問い合わせ先」へご連絡ください。

#### 【研究課題名】

肝細胞癌に対する薬物療法の治療効果の検証(多施設共同研究)

#### 【研究の目的】

本邦においては原発性肝癌の死亡数は年間約 34,000 人で第 4 位の癌死因で、年間発症数は 10 万人当たり 32.2 人とされています。本邦における肝細胞癌(HCC)はC型肝炎ウイルス(HCV)あるいはB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染による慢性肝炎、およびそれに続く肝硬変が主因であるとされています。

肝細胞癌の治療法は多様であり、外科的切除、局所壊死療法(経皮的エタノール注入療法:PEI、経皮的ラジオ波焼灼療法:RFA 等)、肝動脈化学塞栓療法(TACE)、化学療法あるいは肝移植等が施行されています。外科的切除および局所壊死療法は、限局した病変に対する根治療法とみなされますが、腫瘍の進展度、大きさ、肝機能等の様々な要因により適応となる症例は限られています。肝動脈化学塞栓療法(TACE)は切除不能肝細胞癌でかつ経皮的凝固療法の対象外とされている肝細胞癌が適応となっています。

2009年に分子標的治療薬であるソラフェニブが承認され、HCCに対するファーストライン治療として全生存期間（OS）を改善することが示されました。2017年にレゴラフェニブが承認され、ソラフェニブ投与歴のある症例に対し、OSを改善することが示されました。また、2018年にレンバチニブが承認され、主要評価項目である全生存期間(OS)に関して、レンバチニブ群のソラフェニブ群に対する非劣性が示されました。2019年にはラムシルマブが承認され、AFP400ng/mL以上の症例に対して適応となりました。さらに、2020年には、免疫チェックポイント阻害剤であるアテゾリズマブと分子標的治療薬のベバシズマブ療法が承認され、さらにカボサンチニブも承認されました。2022年には、抗PD-L1抗体であるデュルバルマブと抗CTLA-4抗体であるトレメリムマブの併用療法が承認され、薬物療法の選択肢が広がっています。

今回、肝細胞癌に対して薬物療法を施行された症例を対象に、治療効果や予後改善効果を検証することを目的としました。

#### 【研究の方法】

外科的切除、経皮的凝固療法による治療が適応とならない肝細胞癌に対し、薬物療法（ソラフェニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、ラムシルマブ、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ、カボザンチニブ、デュルバルマブ＋トレメリムマブ）を施行された症例を対象とした後ろ向き研究です。試料や診療録（カルテ）から情報を利用します。また、下記のお他研究で同意を頂きました検体を用いて、治療前後に変化した因子を探索します。

- ・180320(26-5)倫-改 1「急性および慢性肝疾患における病態進展の診断マーカー同定のための網羅的遺伝子および蛋白発現解析（多施設共同研究）」
- ・180143 倫-改 1「肝細胞癌に対するレンバチニブの有用性と安全性の検討（多施設共同研究）」
- ・180144 倫-改 1「肝細胞癌に対するレンバチニブの早期治療効果の検討（多施設共同研究）」
- ・200190 倫-改 2「肝細胞癌に対するアテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用療法の治療効果と安全性の検討（多施設共同研究）」

【研究期間】

2018年11月22日 ～ 2030年9月30日

【対象となる患者さん】

2009年5月1日から2025年3月31日までに、鹿児島大学病院消化器内科および共同研究機関で肝細胞癌と診断され、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、ラムシルマブ、アテゾリズマブ+ベバシズマブ、カボサンチニブ、デュルバルマブ+トレメリムマブの治療を受けた患者さんを対象にしています。

【試料や診療録（カルテ）から利用する情報】

治療前、治療開始後については、以下のデータをカルテから収集します。

治療前

- 1) 患者背景：性別、年齢（生年月日）、身長、体重、病理診断、治療歴（抗ウイルス治療を含む）、既往歴、合併症の有無
- 2) Child-Pugh ⅢA、ECOG-PS、原発性肝癌取扱い規約によるステージ分類、BCLC stage 分類、JIS による進行度分類
- 3) 腫瘍の評価：病変の測定（Non-enhanced 及び Dynamic CT/MRI）
- 4) 血液一般検査：ヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、赤血球数、血小板数
- 5) 生化学検査：AST、ALT、LDH、BUN、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、 $\gamma$ -GTP、総タンパク、アルブミン、クレアチニン、Na、K、Cl、NH<sub>3</sub>、アミラーゼ、血糖、TSH、FT4、T-cho、CRP
- 6) 凝固系検査：プロトロンビン時間 PT（INR）
- 7) 腫瘍マーカー：AFP、AFP-L3 分画、PIVKA-II
- 8) 肝炎ウイルス：HBs 抗原・HBs 抗体・HBc 抗体＊1、HCV 抗体＊2、HCV serotype
- 9) 併用薬・併用治療

## 治療開始後

- 1) 治療開始日、自他覚症状、血圧、体重
- 2) Child-Pugh スコア、ECOG-PS
- 3) 血液一般検査：ヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、赤血球数、血小板数
- 4) 生化学検査：AST、ALT、LDH、BUN、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、  
γ-GTP、総タンパク、アルブミン、クレアチニン、Na、K、Cl、NH<sub>3</sub>、アミラーゼ、血糖、TSH、FT4、T-cho、CRP
- 5) 凝固系検査：プロトロンビン時間 PT (INR)
- 6) 腫瘍の評価：病変の測定 (Non-enhanced 及び Dynamic CT/MRI)
- 7) 腫瘍マーカー：AFP、AFP-L3 分画、PIVKA-II
- 8) 薬剤の投与状況 (中止された症例は中止日と中止理由)
- 9) 併用薬・併用治療
- 10) 有害事象 (CTCAE v5.0 日本語訳に従う)
- 11) 治療中止後の治療状況
- 12) 最終転帰

また、他研究 (180320(26-5)倫-改 1、180143 倫-改 1、180144 倫-改 1、200190 倫-改 2) で同意いただいて保存された検体を用いて、治療前後に変化した因子を探索します。

## 【研究組織】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示すとおりです。

|               |       |              |
|---------------|-------|--------------|
| 鹿児島大学病院       | 消化器内科 | <u>馬渡 誠一</u> |
| 鹿児島市立病院       | 消化器内科 | 玉井 努         |
| 鹿児島厚生連病院      | 内科    | 平峯 靖也        |
| 鹿児島医療センター     | 消化器内科 | 森内 昭博        |
| 霧島市立医師会医療センター | 消化器内科 | 長谷川 将        |

|             |            |              |
|-------------|------------|--------------|
| 池田病院        | 消化器内科      | 今中 大         |
| 宮崎医療センター病院  | 消化器肝臓病センター | 宇都 浩文        |
| 指宿医療センター    | 消化器内科      | 大重 彰彦        |
| 済生会川内病院     | 内科         | 寄山 敏男        |
| 大島病院        | 消化器内科      | <u>矢野 弘樹</u> |
| 薩南病院        | 消化器内科      | 指宿 和成        |
| 出水総合医療センター  | 消化器内科      | 藤田 浩         |
| 藤元総合病院      | 消化器内科      | 小園 雅哉        |
| サザン・リージョン病院 | 理事長        | 牧角 寛郎        |

【当院の研究責任者】

鹿児島大学病院 消化器センター 消化器内科  
講師 馬渡 誠一

【本研究全体の研究代表者】

鹿児島大学病院 消化器センター 消化器内科  
講師 馬渡 誠一

【試料・情報の管理責任者】

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科長 橋口 照人

【個人情報の取り扱いについて】

研究で使用する診療情報は、患者さんの氏名や生年月日など、患者さんを直接特定できる個人情報を特定の個人を識別することができないよう加工します。また、研究成果は学会や学術雑誌などで発表することがありますが、その際も患者さんを特定できる情報は使用しません。

【研究の資金源等、関係機関との関係について】

この研究は、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病科学

分野の研究費（使途特定寄附金）で実施します。この研究は、研究者が独自に計画し、実施します。企業等の第三者機関からこの研究のための資金提供や労務提供は受けていませんので、利害の衝突は発生しません。

【参加を希望しない患者さんへ】

この研究に参加を希望されない場合は、下記問い合わせ先までご連絡ください。あなたに関するデータを削除します。ただし、学術発表などすでに公開された後のデータなど、患者さんまたはご家族からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があります。

【問い合わせ先】

〒890-8520

鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35 番 1 号

鹿児島大学病院 消化器センター 消化器内科

講師 馬渡 誠一

電話 099-275-5326 FAX 099-264-3504