

患者さんへ

肝細胞癌に対する薬物療法施行症例の

多施設共同前向き観察研究

この文書は、あなたに今回の臨床研究の内容を説明するためのものです。よくお読みになり、担当医師からの説明を聞かれた後、十分に理解、納得された上で研究に参加するかどうかご自分の意思で判断してください。

研究の参加に同意していただける場合には同意書に署名をし、日付を記入して担当医師にお渡しください。

大阪大学医学部附属病院 消化器内科

版 数：第 1 版 作成年月日：2018 年 8 月 25 日
第 2 版 作成年月日：2020 年 9 月 2 日
第 3 版 作成年月日：2021 年 4 月 17 日
第 4 版 作成年月日：2023 年 1 月 12 日
第 5 版 作成年月日：2024 年 10 月 4 日

1. はじめに

この文書は、大阪大学消化器内科ならびに全国の他の施設と共同で行う多施設共同研究「肝細胞癌に対する薬物療法施行症例の多施設共同前向き観察研究」という臨床研究について説明したものです。患者さんの協力を得てお薬の効果や治療法について調査・研究することを『臨床研究』といいます。現在使われているお薬も、こうした臨床研究を経て、治療法が確立されています。

* 当院における臨床研究の実施にあたっては、臨床研究を審査する大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会において、臨床研究計画書やこの説明文書などの研究の内容、個人情報取り扱い、研究結果の提供先とその利用目的などの倫理性・科学性が検討され、承認されています。

本研究も、大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会において承認され、大阪大学医学部附属病院院長の許可を受けて実施しております。

2. 研究の背景と目的について

人口動態統計によると、本邦における 2015 年の悪性新生物による死亡者数は 370,131 人であり、このうち肝原発の悪性新生物による死亡者数は 28,876 人と全体のおよそ 1 割を占めています。部位別がん死亡率では、男性は肺癌、胃癌、大腸癌について第 4 位、女性は大腸癌、肺癌、胃癌、乳癌について第 5 位であり、肝の悪性新生物は本邦において未だ重大な疾患であることに変わりはありません。第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告によると、原発性肝癌のうち、9 割以上の大部分を肝細胞癌が占めています。肝細胞癌の治療方針の決定には、現在、本邦の多くの施設で『肝癌診療ガイドライン 2017 年版』が用いられています。このガイドラインでは患者さんの肝予備能と腫瘍進行度に基づいて治療法が選択されています。もっとも局所制御能が高いと考えられている肝切除は、肝予備能が良好に保たれ、腫瘍進行度が低い症例に対して選択されています。肝予備能が保たれ、腫瘍の最大径が 3cm 以下かつ個数が 3 個以下であれば、経皮的ラジオ波焼灼術を主とした局所療法が選択されます。さらに腫瘍進行度が高くなると血管造影検査を利用した肝動脈化学塞栓療法 (Transcatheter Arterial Chemoembolization; TACE) が選択されます。肝細胞癌はたとえ根治が得られた症例でも年間 15-20%と高率に再発がみられ、特に治療後 2 年以降の再発では多中心性発癌を特徴とします。そのため、繰り返す多発再発に対して治療を行うこととなり、肝予備能が許す限りにおいて、一般に TACE が反復されます。しかしながら、TACE の反復は使用する薬剤に対する耐性の獲得や、薬剤の投与経路となる血管の荒廃を招き、次第に治療抵抗性となっていきます。また、高度の脈管浸潤を有する症例では施行が難

しく、さらに肝外転移に対しては有効ではありません。このような症例に対しては一般に全身化学療法が治療法の一つとして考え得ますが、2005年より海外で第Ⅲ相臨床試験が行われ、分子標的治療薬の一つであるソラフェニブが進行肝細胞癌の患者さんの全生存期間を有意に延長することが示されました。その結果を受けて、ソラフェニブは本邦でも2009年より切除不能な肝細胞癌に対して保険適応となりました。分子標的治療薬は今や、進行肝細胞癌に対する標準治療の一つとなりましたが、どのような症例に対して有効であるのかは未だ明らかではありません。今日までにソラフェニブを用いた治療効果予測因子・予後因子について多数の検討が行われ、『肝臓診療ガイドライン 2017年版』では α -フェトプロテイン（AFP）や血管内皮細胞増殖因子（VEGF）といった血清マーカーの変化や治療中の肝予備能の変化、また画像関連では治療前後でのCT・MRIでの腫瘍血流の変化といった項目が予後予測に有用であることが示唆されました。しかし、いずれの報告も大規模に前向きに検討したのではなく、同ガイドラインでは「薬物療法において、科学的根拠のある治療効果予測因子はない」とされ、明確な予後予測因子については明らかではありません。多数例での前向き検討により、肝細胞癌に対する薬物療法の治療効果予測因子を明らかにすることが課題です。これまで2017年6月にレゴラフェニブ、2018年3月にレンバチニブ、2019年6月にラムシルマブが承認されました。そして、2020年9月には肝細胞癌に対する初の複合免疫療法としてアテゾリズマブ+ベバシズマブ併用療法が承認されました。その後も2020年11月にカボザンチニブ、2022年12月にデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法（デュルバルマブ単剤療法）が承認されました。今後、肝細胞癌に対する薬物療法の選択肢が増えることにより、より厳密に個々の症例に応じた治療戦略や予後予測が要求されています。

今回、肝細胞癌に対する薬物療法の治療効果予測因子として血液学的あるいは組織学的に有効なバイオマーカーを明らかにすることを目的として、大阪大学を含む関連施設において、全身化学療法の導入が施行される患者さんの治療経過、治療効果、長期予後などを前向きに検討します。これにより、個々の症例に最適な治療法の選択が可能となります。また、同療法の予後不良症例の特徴を検討し、長期予後において高危険群に対しては、嚴重なサーベイランスにより早期の段階で治療戦略を組み立てることが可能となります。集学的治療を長期的に継続することが重要である肝細胞癌診療において意義が大きいと考えます。

3. 研究の方法

(1) 研究に参加いただける方

大阪大学および大阪大学関連施設において全身化学療法に適応となった肝細胞癌の患者さん全てを対象とします。

なお、この研究にご参加いただいた後、以下の様なことがあった場合は研究への参加を中止することがあります。その場合でもあなたにとって適切な治療を行いますのでご安心ください。

- ① あなたから参加の取りやめの申し出があった場合
- ② この研究が中止されることになった場合

(2) 研究のスケジュールと実施する検査について

スケジュールに沿って、血液・画像検査などの検査を行います。これは肝細胞癌患者さんに対して一般的に行われる通常診療範囲内で行います。

患者背景

生年月日、性別、身長、体重、既往歴、合併症、輸血歴、飲酒歴、背景肝疾患、肝癌治療歴、薬物療法導入理由、併用薬・併用治療を調査します。

身体所見

自他覚所見（腹水・脳症の評価を含む）、PS(ECOG)、血圧、体重を確認します。

臨床検査

治療開始時に血液検査を行い、薬物療法開始後は4週毎に血液検査を継続します。

・治療開始前

ウイルス学的検査（HBs抗原, HBs抗体, HBc抗体, HBVDNA, HCV抗体, HCVRNA）

・治療開始時

末梢血血液検査（白血球、白血球分画、赤血球、ヘモグロビン、血小板）、血液生化学的検査（BUN, クレアチニン, eGFR, AST, ALT, γ -GTP, ALP, T.Bil, D.Bil, CRP, TP, アルブミン, FBS, CK, LDH, Lip, Amy, Na, K, Cl, Ca, IP, UA, TG, T-Cho, LDL-C, コリンエステラーゼ, HbA1c, BTR, NH₃, 亜鉛）、止血能検査（PT, PT-INR）、肝腫瘍マーカー（AFP, AFP-L3分画, PIVKA-II）、肝線維化マーカー検査（ヒアルロン酸、4型コラーゲン7S、P-III-P、(M2BPGi)）、甲状腺

機能 (TSH, FT3, FT4)、尿蛋白、血液保存、IL-6※
※IL-6 の測定は SRL で行います。

・治療後 8 週目 (もしくは 6 週目)

末梢血血液検査 (白血球、白血球分画、赤血球、ヘモグロビン、血小板)、血液生化学的検査 (BUN, クレアチニン, eGFR, AST, ALT, γ GTP, ALP, T.Bil, D.Bil, CRP, TP, アルブミン, FBS, CK, LDH, Lip, Amy, Na, K, Cl, Ca, IP, UA, TG, T-Cho, LDL-C, コリンエステラーゼ, HbA1c, BTR, NH₃, 亜鉛)、止血能検査 (PT, PT-INR)、肝腫瘍マーカー (AFP, AFP-L3 分画, PIVKA-II)、肝線維化マーカー検査 (ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7S、P-III-P、(M2BPGi))、甲状腺機能 (TSH, FT3, FT4)、尿蛋白、血液保存

・治療後 4 週目、12 週目、以後 4 週ごと (もしくは 3 週目、9 週目、以後 3 週ごと)

末梢血血液検査 (白血球、白血球分画、赤血球、ヘモグロビン、血小板)、血液生化学的検査 (BUN, クレアチニン, eGFR, AST, ALT, γ GTP, ALP, T.Bil, D.Bil, CRP, TP, アルブミン, CK, LDH, Amy, Na, K, Cl)、止血能検査 (PT, PT-INR)、肝腫瘍マーカー (AFP, AFP-L3 分画, PIVKA-II)、甲状腺機能 (TSH)、尿蛋白

肝画像検査

肝癌画像検査 (腹部造影 CT 検査もしくは腹部造影 MRI 検査) により肝細胞癌の診断を行います。薬物療法開始後は、治療開始 4 週間後及び 8 週間後に画像検査を行い、以後 8 週間ごとの評価 (もしくは治療開始後 6 週間ごとの評価) を継続します。

Child-Pugh スコアの算出、Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage の分類

肝予備能の評価のため各観察ポイントで腹水や脳症の程度を評価します。

腫瘍組織生検

通常診療において腫瘍組織を採取可能な患者さんでは腫瘍組織生検検体を採取し、組織学的な評価を行います。本研究に同意いただけただけの患者さんでは将来の新たなバイオマーカーの測定のために余剰組織を保存します。

併用薬調査

各観察ポイントにおける併用薬及び併用薬の投与期間・投与量を調査します。

有害事象

各観察ポイントにおいて有害事象を評価し、投与薬剤に起因すると考えられる臨床的に重大な血液学的毒性あるいは非血液学的毒性が発現した場合、用量調節（休薬および減量）を行います。

後治療

薬物療法終了後の後治療の内容、及び転帰についても追跡を行います。治療薬剤を変更する場合には引き続き観察を継続します。

保存血液・腫瘍組織

各観察ポイントにおいて血液ならびに腫瘍組織の余剰分を（血液；治療開始の前後で施行します、腫瘍組織；採取可能な患者さんでは治療開始前に行います）、同意が得られた場合に保存させて頂きます。治療前の血液は、匿名化のうえ SRL へ提出し、IL-6 の測定を行った余りを大阪大学で保存させて頂きます。治療後の血液および余剰組織は取得しだい匿名化のうえ保存され、大阪大学消化器内科学に提供されます。保存血液ならびに腫瘍組織を用いて薬物療法の治療効果予測因子としてのバイオマーカー候補を見出すことを目的とします。ただし、過去の研究「消化器疾患患者に由来する血清の保管」、「消化器疾患患者に由来する余剰生体試料の保管」で保存検体の二次利用について同意され、既に検体の保存が行われている場合には新規に検体を採取せずに本研究のために過去の保存検体を二次利用させていただくことがあります。また保存検体を用いて新たな研究を行う必要性が生じた際には、改めて本大学医学部附属病院における倫理審査委員会の審査の後、当病院長の承諾許可を得た上で研究に供します。患者の再同意の必要性については当倫理審査委員会の指示に従うものとしします。

<スケジュール>

・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、カボザンチニブ、デュルバルマブ+トレメリムマブ併用（デュルバルマブ単剤）の場合

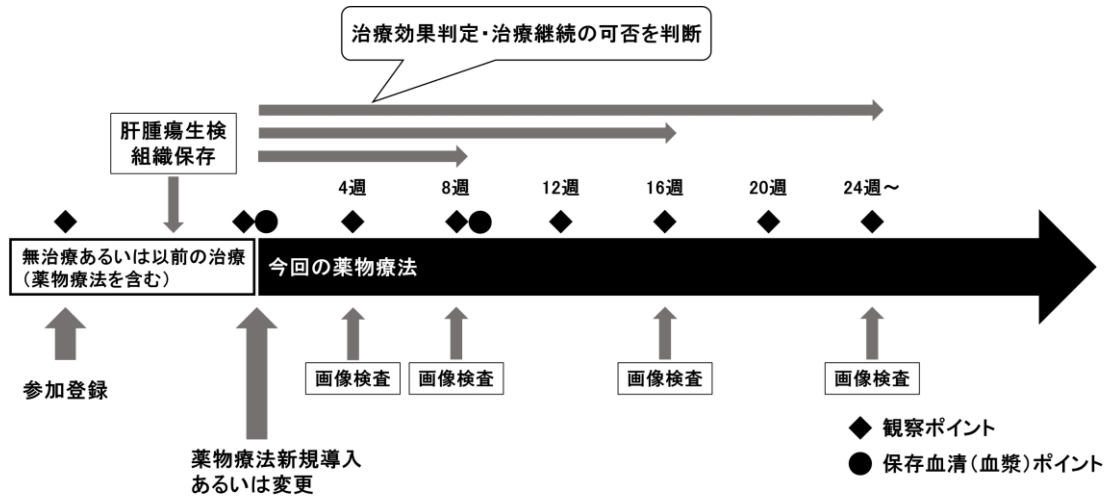


表 検査および観察スケジュール

	治療開始前	治療開始時	治療開始後					
			4週	8週	12週	16週	4週ごと	8週ごと
患者背景		●						
身体所見		●	●	●	●	●	●	●
末梢血・止血・生化学検査		●	●	●	●	●	●	●
肝線維化マーカー		●		●				
肝腫瘍マーカー		●	●	●	●	●	●	●
ウイルス学的検査	●							
画像検査	●		●	●		●		●
肝癌組織検査・組織保存	○							
血液保存		●		●				
有害事象			●	●	●	●	●	●
投与薬投与状況			●	●	●	●	●	●

○：可能な症例のみ

・アテゾリズマブ+ベバシズマブ併用の場合

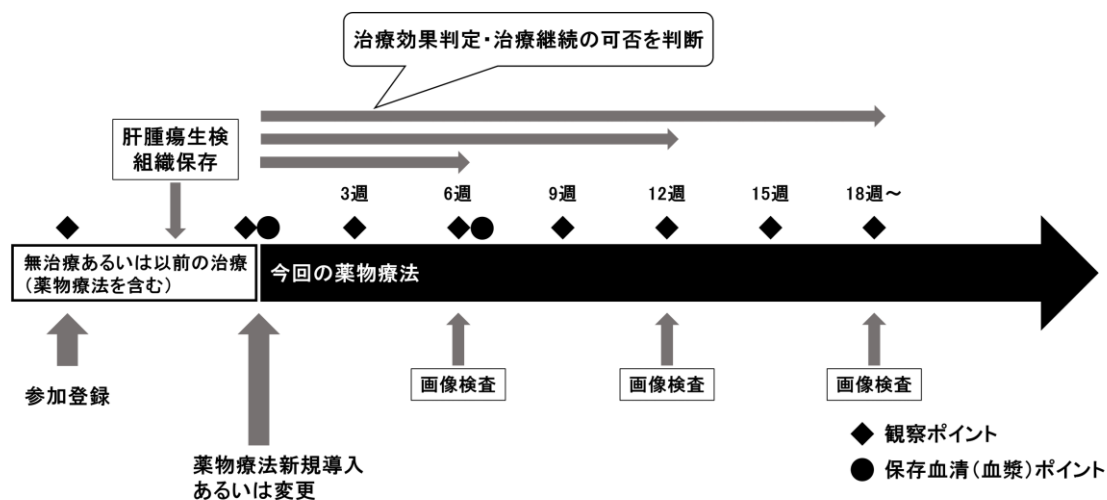


表 検査および観察スケジュール

	治療開始前	治療開始時	治療開始後					
			3週	6週	9週	12週	3週ごと	6週ごと
患者背景		●						
身体所見		●	●	●	●	●	●	●
末梢血・止血・生化学検査		●	●	●	●	●	●	●
肝線維化マーカー		●		●				
肝腫瘍マーカー		●	●	●	●	●	●	●
ウイルス学的検査	●							
画像検査	●			●		●		●
肝癌組織検査・組織保存	○							
血液保存		●		●				
有害事象			●	●	●	●	●	●
投与薬投与状況			●	●	●	●	●	●

○：可能な症例のみ

(3) 実施予定期間

この研究は、病院長許可後から2028年3月31日まで行われます。

4. 研究により期待される結果及び起こりうる危険性・不便

<期待される結果>

本臨床研究により今後の肝臓診療が向上する可能性があります。本臨床研究は通常診療内で行われるため、診療上の新たな不利益は生じません。

<起こりうる危険性・不便>

この研究は観察研究であるため、本研究自体があなたの診療内容に影響を与えることはなく、通常診療で行われる治療を受けていただきます。しかし、参加いただいた場合は、通常診療の血液検査に保存血液用の採血を追加して血液検査を行うため、保存血液を含む採血では総採血量が多くなります。

また、腫瘍組織の採取が可能な患者さんでは、腫瘍生検を行います。日常診療で広く行われている腫瘍生検検査（超音波ガイド下針生検）によって検体の採取が行われるため、検体採取による身体的な危険・不利益は極めて小さいと考えられます。しかし腫瘍生検検査については、出血などによる重篤な合併症の危険性もごくまれに発生する可能性がありますので、患者さんへの十分な説明を行い同意いただけただけの場合に行います。腫瘍生検検査による合併症の予防、対策に十分に留意して行います。

5. 他の治療法の有無

本研究は通常診療を観察していくものです。患者さんの症状や全身状態に合わせて適切な治療を行いますのでご安心ください。

6. 健康被害が発生した場合の対処と補償の有無

この研究は、これまでの試験・試験結果に基づいて科学的に計画され、患者さんの安全を最優先に慎重に行います。また、使用するお薬は、既に厚生労働省から認可を受け発売され、治療に用いられているものです。

もし、この研究期間中に健康被害が生じた場合、補償はありませんが、医師が最善を尽くして適切な処置と治療を行います。費用は通常の診療と同様に健康保険による患者さんの自己負担となります。

7. 費用負担に関すること

この研究は、通常の診療の範囲内で行われますので、使用される薬剤、検査は参加される方の健康保険制度が適応されることになり、通常の診療の費用と

変わりありません。

8. 参加の自由

この研究への参加は、あなたの自由な意思で決めてください。たとえお断りになっても今後の治療において不利益を受けることはありません。またこの研究への参加に同意した後いつでも同意を撤回することができ、不利益はありません。同意の撤回を希望される場合は、遠慮なく担当医師にお伝えください。

9. 個人情報の保護

この研究で得られた情報を取りまとめるために、当院以外の機関にあなたの情報を提供します。その際には、あなたを特定できる情報は記載しません。取りまとめられた情報を医学雑誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮されます。また、この研究が適切に行われているかを確認するために関係者がカルテなどを見る場合がありますが、その場合もプライバシーは守られます。

10. 研究に関する資料の開示

この研究について、さらに詳しい内容を知りたい場合は、他の患者さんの個人情報保護やこの研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、研究計画、方法（および結果）についての資料を見ることができます。17. 研究に関する問い合わせ先にあります研究担当医師までご連絡ください。

11. 情報の提供について

今回、同意を頂いた後に、学会等で新たに安全性や有効性に関する情報を入手した場合、この「臨床研究」を継続するかしないかの検討を十分に行います。その後すみやかに検討結果を含めて最新の情報をあなたに提供致します。新たに得られた情報によって参加継続を取り止めたい場合はお知らせ下さい。あなたはいつでも研究参加を取り止めることができます。

12. 知的財産権

この研究の結果より、知的財産権が生じることがありますが、その権利は研究を行う機関や研究者に属します。

13. 資金源及び関連組織との関わり

本臨床研究は日本医療研究開発機構より交付された研究費等を用いて実施するものであり、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために専門的な判断

を曲げるようなことは一切ありません。

また、本研究実施中に使用するお薬の製薬会社との雇用関係ならびに親族や師弟関係等の個人的な関係なども一切ありませんので、臨床研究を行うときに、研究費・資金などの提供を受けた特定の企業に有利なようにデータを解釈することや、都合の悪いデータを無視してしまう恐れ（これを「利益相反」といいます）はありません。この研究における利益相反の状況については、臨床研究利益相反審査委員会による審査を受けており、我々はこの審査結果を踏まえて研究を適切に実施いたします。

14. 資料・試料の利用と保存

この研究では、収集された診療情報（検査結果のデータ・画像等）は個人情報として厳重に管理（匿名化など）した上で論文等の発表から10年間まで保存されます。

この研究で得られた血液・腫瘍組織は、研究終了後、消化器内科で保管され、他の研究（当院および当院以外で行われる研究）に利用する可能性があります（治療効果や副作用などについて、新規のマーカーが同定された際に測定することなどが想定されます）。別の研究のために保管し、使用することについてご協力頂くかどうかは全く自由です。参加されなくても本研究には参加できますし、今後の診療に何ら不利益になることはありません。また、一度ご同意いただいた場合でも、後になって撤回することも可能です。ご協力いただける場合は、同意書の「本研究で得られた試料（血液、腫瘍組織等）を別の研究等のために使用することについて」の項の「同意します」にチェックをいれてください。別の研究のための利用をお断りになる場合は、「同意しません」にチェックをいれてください。本研究の結果が医学雑誌等に発表されてから10年間をめぐり適切に保管された後、当院の規定に従って廃棄します。

また、情報も試料と同様に別の研究に利用する可能性があります。情報の利用についても、ご協力いただける場合は、同意書の「本研究で得られた情報を別の研究等のために使用することについて」の項の「同意します」にチェックをいれてください。別の研究のための利用をお断りになる場合は、「同意しません」にチェックをいれてください。研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は医学雑誌・論文等の発表から10年のいずれか遅い日までをめぐり適切に保管された後、復元できないような形で廃棄します。

15. 患者さんに守っていただきたいこと

- 1) 現在使用している他のお薬や別に受けている治療がある場合には、必ずその治療の内容を担当医師にお伝えいただきます。

- 2) 他の医療機関を受診したり、新たにお薬が追加になったり、変更になった場合は、必ず薬の種類や量、使用した期間を担当の医師にご連絡ください。

16. 研究に関する問い合わせ先

この研究に参加いただくことはあくまでも自発的なことですので、あなたの意思を大切にしていわれます。わからないことや不安な点などあればいつでも担当医師に申し出てください。

この研究に関する研究責任医師の名前と連絡先は次のとおりです。

大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

研究責任医師： 教授 竹原 徹郎

研究担当医師： 講師 疋田 隼人

連絡先 (TEL)： 06-6879-3621

17. 研究参加施設

大阪国際がんセンター 肝胆膵内科
国立病院機構大阪医療センター 消化器内科
国立病院機構大阪南医療センター 消化器科
大阪労災病院 消化器内科
関西労災病院 消化器内科
大阪警察病院 消化器内科
大阪急性期・総合医療センター 消化器内科
国家公務員共済組合連合会大手前病院 消化器内科
JCHO 大阪病院 消化器内科
県立西宮病院 消化器内科
箕面市立病院 消化器内科
市立池田病院 消化器内科
市立伊丹病院 消化器内科
市立豊中病院 消化器内科
市立吹田市民病院 消化器内科
市立芦屋病院 消化器内科
西宮市立中央病院 消化器内科
八尾市立病院 消化器内科
東大阪市立総合医療センター 消化器内科
大阪府済生会千里病院 消化器内科

18. 研究に関する情報公開の方法

この研究は、国立大学附属病院長会議（UMIN）へ登録し、情報を公開します。また研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表します。