

「人を対象とする生命科学・医学系研究についての情報公開文書」

**研究課題名：Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相高信号の肝細胞癌
に対するレンバチニブの効果に関する検討**

・はじめに

外科的に切除できない進行肝細胞癌には全身化学療法などの他の治療が行われます。肝細胞癌に対する全身化学療法は近年目覚ましい進歩を遂げており、2020年には免疫チェックポイント阻害薬(抗 PD-L1 抗体薬, 免疫ががん細胞を攻撃する力を保つ薬)であるアテゾリズマブと VEGF 阻害薬 (がん細胞の増殖に必要な VEGF という物質の働きを阻害し、腫瘍の成長に必要な新しい血管を作る働きを抑えることでがんの効果を発揮する薬)のベバシズマブ併用療法が使用可能となり、その治療効果の高さから既存のレンバチニブ単独療法やソラフェニブ単独療法に変わり、第一選択薬となりつつあります¹⁾。しかしながら最近、

カテニン活性化変異を持つ肝細胞癌は免疫チェックポイント阻害薬による効果が出にくい可能性があるかと危惧されています²⁾。カテニン活性化変異を持つ肝細胞癌は、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (EOB-MRI) の肝細胞相 (正常な肝臓の組織に造影剤が取り込まれる相) で高信号となることが多いとされ³⁾⁻⁶⁾、これらの肝がんは免疫チェックポイント阻害薬の効果が減弱することが危惧されています。

レンバチニブは現在、外科的に切除できない進行肝細胞癌の第二選択薬となっています¹⁾。レンバチニブは免疫チェックポイント阻害薬とは異なる作用で肝細胞癌を治療するため、EOB-MRI 肝細胞相で高信号となる肝細胞癌に対しても、その他の肝細胞癌と同様の効果が期待されます。本研究では、EOB-MRI 肝細胞相で高信号となる肝細胞癌に対するレンバチニブの効果を明らかにし、進行肝細胞癌の治療方針決定の一助とすることを目的としています。

こうした研究を行う際には、血液、組織、細胞など人のからだの一部で、研究に用いられるもの(「試料」といいます)や診断や治療の経過中に記録された病名、投薬内容、検査結果など人の健康に関する情報(「情報」といいます)を用います。ここでは、既に保管されているこうした試料や情報の利用についてご説明します。

・研究に用いる試料や情報の利用目的と利用方法(他機関に提供する場合にはその方法を含みます)について

群馬大学医学部附属病院で進行肝細胞癌に対してレンバチニブを用いて治療された患者さんについて、血液検査の結果や画像所見、その後の治療経過、化学療法の有効性を電子カルテで調べます。この結果と患者さんの背景を比較し、レンバチニブによる肝細胞癌の化学療法において EOB-MRI 肝細胞での高信号がどう関わっているのか、考察します。

・研究の対象となられる方

2018年4月1日から2021年3月31日までに切除不能進行肝細胞癌に対し、群馬大学医学部附属病院でレンバチニブを投与された20歳以上の患者さん38例を対象とします。対象となることを希望されない方は、相談窓口(連絡先)へご連絡ください。希望されなかった方の試料または情報は、研究には使用しません。既に亡くなっている方の場合、法定代理人(近親者)であって、研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる方からの連絡で、参加を取りやめることができます。

ただし、対象となることを希望されないご連絡が2021年12月以降になった場合には、研究に使用される可能性があることをご了承ください。

・研究期間

研究を行う期間は学部等の長承認日より2023年3月31日までです。

・研究に用いる試料・情報の項目

すでに治療が行われた方のカルテ情報を用いて、情報を収集し、EOB-MRI 肝細胞相での信号強度による治療効果の違いや副作用の発現率、再発の有無などを解析します。

【研究デザイン】

後ろ向き観察研究

【研究方法】

電子カルテより以下の情報を収集し、解析します。

【調査項目】

・研究対象者背景

研究対象者 ID、生年月日、性別、既往歴、肝細胞癌治療歴(肝切除、ラジオ波焼灼術(RFA)、肝動脈化学塞栓術(TACE)、TACE 不応、分子標的薬治療)、合併症、アレルギーの有無、PS(ECOG)、身長、体重、血圧、脈拍、体温、内服薬、治療開始日、増悪日、死亡の有無、最終生存確認日

・画像診断

胸腹部単純 CT、胸腹部造影 CT、腹部造影 MRI(EOB-MRI)

・臨床検査

血液学的検査（白血球、白血球分画、ヘモグロビン、血小板）、血液生化学検査（TP, Alb, T.bil, D.bil, AST, ALT, LDH, ALP, γ -GTP, BUN, Cr, Na, K, Cl, NH₃）、肝腫瘍マーカー（AFP, PIVKA-Ⅱ, L3 分画）、甲状腺機能（TSH, fT₃, fT₄）、尿検査、病理学的検査（組織診・細胞診）、肝臓内の腫瘍の個数、EOB-MRI 肝細胞相における腫瘍の信号強度、脈管侵襲の有無、遠隔転移の有無

・臨床経過

初回投与量、抗腫瘍効果、有害事象、内服期間、治療の減量・休薬の有無および期間、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間、後治療（ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ラムシルマブ、カボザンチニブ、アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法、TACE、肝動注療法）、治療中の肝機能および腫瘍マーカーの推移、治療効果判定（mRECIST⁷⁾を用いる）

・予想される不利益(負担・リスク)及び利益

この研究を行うことで患者さんに日常診療以外の余分な負担が生じることはありません。また、本研究により被験者となった患者さんが直接受けることのできる利益及び不利益(リスク)はありませんが(したがって、健康被害に対する補償は設けておりません)、将来研究成果は外科的な手術が出来ない進行肝細胞癌の全身化学療法の薬剤選択の際に役立つ可能性があり、多くの患者さんの治療と健康に貢献できる可能性があると考えています。

・個人情報の管理について

個人情報の漏洩を防ぐため、群馬大学医学部附属病院消化器・肝臓内科においては、個人を特定できる情報を削除し、データのデジタル化、データファイルの暗号化などの厳格な対策を取り、第三者が個人情報を閲覧することができないようにしています。

また、本研究の実施過程及びその結果の公表（学会や論文等）の際には、患者さんを特定できる情報は含まれません。

・試料・情報の保管及び廃棄

この研究のために集めた情報は、当院の研究責任者が責任をもって群馬大学医学部附属病院肝疾患センターで管理（外付けハードディスクに情報を入力して保管します。使用ソフトにパスワードを設定します。ハードディスクは院内の鍵のついたデスクに保管します。研究終了後は10年間保存し、保存期間が終了した後に個人を識別できる情報を取り除いた上で廃棄（データ抹消ソフトを使用してハードディスクの情報を消去）いたします。また、保管期間の間に登録し

ていただいた方のその後の経過について、追跡調査を行う可能性がありますが、その際は改めて医学研究を倫理審査委員会に付議し、承認を得た上で利用いたします。

管理責任者

群馬大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科 助教 戸島洋貴

・研究成果の帰属について

この研究により得られた結果が、特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の特許権等は研究者もしくは所属する研究機関に帰属することになり、あなたにこの権利が生じることはありません。

・研究資金について

この研究で資金が必要となった場合は、研究代表者・分担者の研究寄付金(委任経理金)を用います。研究対象者への経済的負担はありません。研究対象者への謝礼はありません。

・利益相反に関する事項について

研究グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床研究が企業の利益のために行われているのではないか、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われたいのではないか(企業に有利な結果しか公表されないのではないか)などといった疑問が生じることがあります。これを利益相反(患者さんの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態)と呼びます。この研究の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ております。また、この研究過程を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告などを行うことにより、この研究の利害関係について公正性を保ちます。

・「群馬大学 人を対象とする医学系研究倫理審査委員会」について

この研究を実施することの妥当性や方法については、多くの専門家によって十分検討されています。群馬大学では人を対象とする医学系研究倫理審査委員会を設置しており、この委員会において科学的、倫理的に問題ないかどうかについて審査し、承認を受けています。

・研究組織について

この研究を担当する研究責任者、研究分担者は以下のとおりです。

研究責任者

所属・職名： 消化器・肝臓内科 / 肝疾患センター 助教

氏名： 戸島洋貴

連絡先：〒371-8511

群馬県前橋市昭和町三丁目 39-15

Tel : 027-220-8127

研究分担者

所属・職名： 消化器・肝臓内科 講師

氏名： 佐藤賢

連絡先：〒371-8511

群馬県前橋市昭和町三丁目 39-15

Tel : 027-220-8127

研究分担者

所属・職名： 消化器・肝臓内科 助教

氏名： 山崎勇一

連絡先：〒371-8511

群馬県前橋市昭和町三丁目 39-15

Tel : 027-220-8127

研究分担者

所属・職名： 消化器・肝臓内科 助教

氏名： 須賀孝慶

連絡先：〒371-8511

群馬県前橋市昭和町三丁目 39-15

Tel : 027-220-8127

研究分担者

所属・職名： 消化器・肝臓内科 医員

氏名： 金山雄樹

連絡先：〒371-8511

群馬県前橋市昭和町三丁目 39-15

Tel : 027-220-8127

研究分担者

所属・職名： 消化器・肝臓内科 非常勤講師

氏名： 柿崎暁

連絡先：〒371-8511

群馬県前橋市昭和町三丁目 39-15

Tel : 027-220-8127

・研究対象者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡をとるべき相談窓口について

研究対象者がこの研究および研究対象者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、または研究対象者に健康被害が発生した場合に、研究対象者が連絡をとる担当者は下記のとおりです。何かお聞きになりたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡ください。

試料・情報を研究に用いることについて、対象者となることを希望されない方は、下記連絡先までご連絡下さい。研究対象者とならない場合でも不利益が生じることはありません。

【問合せ・苦情等の相談窓口（連絡先）】

所属・職名：群馬大学消化器・肝臓内科 / 肝疾患センター 病院講師

氏名： 戸島洋貴

連絡先：群馬県前橋市昭和町三丁目 39-15

Tel : 027-220-8127

上記の窓口では、問合せ・苦情等の他、次の事柄について受け付けています。

- (1) 研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧（又は入手）ならびにその方法 他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られます。
- (2) 研究対象者の個人情報についての開示およびその手続（手数料の額も含まれます。）
- (3) 研究対象者の個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、請求に応じられない場合にはその理由の説明
- (4) 研究対象者から提供された試料・情報の利用に関する通知
試料・情報の利用目的および利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
利用し、または提供する試料・情報の項目
利用する者の範囲
試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
研究対象者またはその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること、およびその求めを受け付ける方法

（参考文献）

- 1) 日本肝臓学会. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン: 金原出版, 2017 年補訂版

- 2) James J. Harding¹, Subhiksha Nandakumar, Joshua Armenia, et al. Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications of Next-Generation Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies. 2020;25(7):2116–26.
- 3) Narita M, Hatano E, Arizono S, et al. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. 2009;44(7):793–8.
- 4) Ueno A, Masugi Y, Yamazaki K, et al. OATP1B3 expression is strongly associated with Wnt/ β -catenin signalling and represents the transporter of gadoxetic acid in hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2014;61(5):1080–7.
- 5) Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Hepatocellular carcinoma with β -catenin mutation: Imaging and pathologic characteristics. Radiology. 2015;275(3):708–17.
- 6) Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging reflects co-activation of β -catenin and hepatocyte nuclear factor 4 α in hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2018;48(2):205–16.
- 7) Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. 2010; 30: 52-60.