

「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: 複合免疫療法中に発生した免疫関連有害事象による肝障害の現状

・はじめに

肝細胞癌（HCC）は予後不良な疾患で、世界的に増加傾向で悪性新生物の中では死因の第2位になっています。免疫チェックポイント阻害薬（ICIs）は、リンパ球のT細胞の抑制性の受容体であるPD-1やCTLA-4を標的とすることで腫瘍に対する免疫力を回復させ、切除ができないHCCにおいても有効であることが報告されています。一方で、ICIsによる免疫の過剰な活性化により、様々な臓器に免疫関連有害事象（irAEs）が発生することが知られています。その中でも肝障害は予後不良の要因となります。最近の治験では副作用の程度がグレード3以上のirAEによる肝障害が15%に及び、死因の多くが肝障害に関連していました。軽度のirAEは生存できる期間の延長に関連する一方で、重症例は治療を継続することを困難にします。

これまでのirAE肝障害の研究では、irAE肝障害の組織像、T細胞やマクロファージの浸潤パターン、T細胞サブセットの解析などが報告されていますが、その発症メカニズムや個体差の要因は未だ不明であり、病態解析や治療標的の確立には至っていません。また、現時点での治療はICIの中止およびステロイド投与が中心であり、ステロイドの効果が不十分な症例に対する確立された治療法は存在しません。

肝細胞癌だけでなく多くの癌腫において、ICI単独療法に加えてICI2剤による複合免疫療法が中心となっているため、irAE肝障害の発症頻度が倍増しています。当院においても以前は月1例程度の発症頻度でしたが、最近では月2例以上に増加しており、複合免疫療法の有効性だけでなく、irAE肝障害の管理の重要性が増しています。本研究では当院における複合免疫療法中に発生したirAE肝障害の現状明らかにすることを目的とし、irAE肝障害の実態解明に貢献したいと考えています。

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

2015年1月1日から2025年12月31日に群馬大学医学部附属病院、消化器・肝臓内科に受診しirAE肝障害と診断された患者さんについて研究責任者及び分担者が電子カルテから医療情報データをパソコンのファイルに入力し、群馬大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科に登録します。

群馬大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科がすべてのデータを収集、解析します。

・研究の対象となられる方

2015年1月1日から2025年12月31日に群馬大学医学部附属病院、消化器・肝臓内科に受診しirAE肝障害と診断された成人(18歳以上)の患者さんを対象と致します。

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。

代諾者からの対象となることを希望されないご連絡も受付いたします。代諾者は以下の基準により選定されます。

- ① 研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者(未成年者を除く。)
- ② 研究対象者の代理人(代理権を付与された任意後見人を含む。)

希望されなかった方の情報は、研究には使用しません。

ただし、対象となることを希望されないご連絡が、論文等に公表される以降になった場合には、ご希望に添えない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の許可日より2028年3月31日までです。

情報の利用を開始する予定日は2025年12月1日からです。

・研究に用いる試料・情報の項目

2015年1月1日から2025年12月31日に群馬大学医学部附属病院、消化器・肝臓内科に受診しirAE肝障害と診断された患者さんについて研究責任者及び分担者が電子カルテから入手した年齢、性別、病名(悪性疾患)、既往歴、合併症(他のirAE、基礎疾患)、薬剤投与歴(ICI、併用薬)、飲酒歴、喫煙歴、自覚症状、他覚症状、診断時に必要な血液学的検査(RBC、Hb、Ht、Plt、WBC、WBC分画)、生化学検査(T-Bil、D-Bil、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、ChE、TP、Alb、TG、HDL-Cho、LDL-Cho、BUN、Cr、Na、K、Cl、BS、NH₃、CRP)、凝固検査(PT%、PT-INR)、甲状腺機能検査(FT₄、TSH)、ウイルス学的検査(HBs抗原、HCV抗体、IgM-HA抗体、IgA-HEV抗体、EBV-VCA-IgM、CMV-IgM)、免疫学的検査(抗核抗体、抗

ミトコンドリア抗体、IgG、IgM)、画像検査、肝生検の病理診断、治療薬、予後について研究のための情報として用います。

群馬大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科がすべてのデータを集めて解析し、日本消化器学会あるいは日本肝臓学会で報告を予定しています。

・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、本研究により対象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、将来研究成果は急性肝不全の実態解明の一助になり、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。対象となった患者さんに経済的負担はありません。また、研究協力に対する謝礼也没有ありません。

・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、データの数字化、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

この研究により得られた情報は、当院の研究責任者が責任をもって当院 消化器・肝臓内科の肝臓研究室の鍵のかかるロッカーで保管し、データについてはインターネットに接続していないパソコンにパスワードを付けたファイルに保管し、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いたします。

研究の中止または終了後10年が経過後、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断して廃棄いたします。その他電子媒体に関しては個人情報に注意して、データ消去ソフトを用いて消去、廃棄いたします。

・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

データ解析、学会発表、論文化にかかる諸費用については、研究責任者の委任経理金を使用します。

・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らないのではないか（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

この研究は群馬大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科が主体となって行っています。当科が総括しデータ集計、学会発表や論文作成を行います。

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：当院消化器・肝臓内科・診療准教授

氏名：山崎 勇一

連絡先：027-220-8127

研究分担者

所属・職名：当院消化器・肝臓内科・助教

氏名：戸島 洋貴

連絡先：027-220-8127

研究分担者

所属・職名：当院消化器・肝臓内科・医員
氏名：村上 立真
連絡先：027-220-8127

研究分担者

所属・職名：当院消化器・肝臓内科・医員
氏名：館山 夢生
連絡先：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：当院消化器・肝臓内科・診療准教授（責任者）
氏名：山崎 勇一
連絡先：〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15
群馬大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科
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
 - ①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。）
 - ②利用し、または提供する試料・情報の項目
 - ③利用する者の範囲
 - ④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
 - ⑤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