

別記様式第2号(第11条第3項関係)

倫理審査結果通知書

令和3年6月10日

研究等責任者 別府 透 様

山鹿市民医療センター事業管理者 豊永 政和 印



承認番号 R03-03

課題名 熊本県における切除不能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に関する観察研究

令和3年6月7日付で申請のあった上記課題に係る研究等の計画・出版公表原稿を倫理委員会で審査し、下記のとおり判定しましたので通知します。

記

判定	(1) 承認 (2) 条件付承認 (3) 変更の勧告 (4) 不承認 (5) 非該当
理由又は勧告	

別記様式第 1 号(第 11 条関係)

	受付番号	※ R3-03
--	------	------------

倫理審査申請書

令和 3 年 6 月 7 日

山鹿市民医療センター

事業管理者 豊永 政和 様

所属 外科

職名 院長

研究等責任者 別府 透



	所属長の氏名	別府 透	
1 審査対象 ☒ 研究計画 ☐ 臨床応用計画 ☐ 出版・公表原稿			
2 課題名:熊本県における切除不能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に関する観察研究			
3 研究等分担者	所属	職名	氏名
	消化器内科	科長	本原 利彦
	消化器内科	医長	富口 純
	腫瘍内科 (非常勤)	医師	宮本 英明
	外科	医長	山村 謙介
	外科	科長	赤星 慎一

4 研究等の概要

多施設共同観察研究(前向き、一部後向き、介入なし、侵襲なし)

アテゾリズマブ・ベバシズマズ併用療法が増悪した際の適切な治療選択や二次治療以降に施行するアテゾリズマブ・ベバシズマズ併用療法の有効性や安全性を検討するために、当科および熊本県内の関連施設において、実臨床における切除不応肝細胞癌に対するアテゾリズマブ・ベバシズマズ併用療法を予定している症例や行なった症例を登録し、リアルワールドデータを構築、これを解析することを今回の研究の目的とする。

評価項目 (1)主要評価項目 全生存期間(OS) と PFS に寄与する因子 (2)副次的評価項目 ・無増悪生存期間(PFS)と PFS に寄与する因子(アテゾリズマブ・ベバシズマズ併用療法開始時背景、最良治療効果、 バイオマーカー) ・奏効割合、病勢制御割合 ・奏効に寄与する因子(Atezo+Bev 開始時背景、バイオマーカー) ・アテゾリズマブ・ベバシズマズ併用療法の有害事象(全 Grade、Grade3 以上) ・アテゾリズマブ、ベバシズマズの相対用量強度 ・肝機能の推移(Child-Pugh スコア、Albumin-Bilirubin スコア) ・アテゾリズマブ・ベバシズマズ併用療法増悪時の背景(全身状態、肝機能、腫瘍因子) ・後治療への移行割合とその内容、治療効果 ・病勢増悪後生存期間(PPS)と PPS に寄与する因子(アテゾリズマブ・ベバシズマズ併用療法増悪時背景、後 治療の有無) (付随研究として別途同意取得) ・免疫関連有害事象、アテゾリズマブ・ベバシズマズ併用療法の効果に関連する GWAS 解析 ・OS、PFS、奏効に寄与するバイオマーカー探索 解析方法 (1)解析からの除外に関する基準 本研究の研究対象者となることを希望しない旨の申し出があった場合 (2) 評価項目を検証するための分析・解析方法 主たる解析項目は一次治療別での全生存期間である。生存曲線の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。生存時 間中央値ならびに 1 年生存率・2 年生存率を算出し、95%信頼区間も計算する。信頼区間の計算は Greenwood の 公式を適用する。統計ソフト:SPSS 研究ではデータの欠損例が多い場合は、欠損値を平均もしくは中央値で解析する。

5 研究等の対象及び実施場所

研究対象者とその選定基準

- ① 組織学的または臨床的に肝細胞癌と診断された患者
- ② 切除不能肝細胞癌に対してアテゾリズマブ・ベバシズマズ併用療法が予定されている患者。もしくは同

治療を受けた患者。

③ 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者

④ 本臨床研究に対して、研究対象者本人から文書による同意が得られた患者

目標症例数: 約 150 例(当センター: 約 10 例)

実施場所

試料・情報の取得: 熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学、その他アテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法を行う本観察研究に参加している施設 統計解析: 熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 試料・情報の保管: 熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 成果報告: 研究代表医師

6 研究等実施予定
期間及び症例数等

当センターIRB 承認日 から 2025 年 12 月 31 日まで

7 研究等における倫理的配慮等について

(1) 倫理的問題点、試料等提供者又はその家族等（以下「研究対象者等」という。）の人権の擁護

本研究に関係するすべての関係者は「ヘルシンキ宣言」、「疫学研究に関する倫理指針」（平成 20 年 12 月 1 日一部改正）に従って測定研究を実施し、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。

(2) 試料等提供者の選定方針

本研究の研究責任医師、各施設の施設責任医師、研究分担医師は、当該研究の実施に係る記録（文書及び電子記録）を研究終了後 5 年間保管する。記録については、施設内の医局等の鍵のかかるロッカーに保管する。保管期間終了後に紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し廃棄する。その他媒体に関しては適切な方法で廃棄する

(3) 予測される研究対象者等に対する危険又は不利益

匿名化データを使用するため、危険や不利益は生じない。

(4) 研究対象者等に対する健康被害の補償

■無 □有(内容:)

(5) 個人識別情報を含む情報の保護の方法

登録時点で個人が特定される内容(氏名、ID など)に関しては除外してあり、個人識別については施設名と登録番号で行う。本試験は多施設共同研究であり、異常値などのデータの再確認等で登録施設に確認の必要性が発生すること予想される。そのために登録番号と個人との連結可能匿名化が必要になるが、こちらに関してはエクセルファイルで作成し、対応表を作成し、その保管はその保管は匿名化と対応表の保管は各施設で行う。ファイルにはパスワードを設定し、かつ把握している人数を制限する。またパスワードは適時変更する。

(6) インフォームド・コンセントの方法

研究対象者からインフォームド・コンセントを受けるための手続き(説明同意文書は付録とする。また、研究対象者が未成年や十分な意思決定能力を持たない成人患者である場合には、インフォームド・アセントを受ける手続きについて記載する。

当該医療に関係する全ての研究者は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施する。担当医師は被験者本人から下記の事項に対して十分に説明を行い、自由意思による同意を文書で得るものとする。

- ① 本研究の目的
- ② 本研究の方法
- ③ 副作用、危険性とその対策
- ④ 個人情報の保護
- ⑤ 経済的負担
- ⑥ 本研究への自由意思による参加と撤回

2)患者の保護

- ① 本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従い実施する。
- ② 試験実施計画書及びその変更については、各々の試験実施医療機関の試験審査委員会、倫理審査委員会、IRB など院内ルールに基づき、その倫理性、科学的妥当性について十分審議を行い、承認された後に試験を実施する。
- ③ 患者から試験参加の同意を取得する際には、十分にその内容について説明を行い、患者本人に対して、試験に参加するか否かを決定するのに十分な時間と質問をする機会を与え、自由意思による同意を文書により取得する。

④ 同意文書及び説明文書の作成ならびにその変更については、試験責任医師は各々の試験実施医療機関の試験審査委員会、倫理審査委員会、IRBなど院内ルールに基づき承認を得た後、これを使用する。また、変更の場合は、試験への継続参加について改めて患者の同意を文書により得る。本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および文部科学省、厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」

(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>)に準拠して本研究を実施する。

一部後向きに症例を登録するが、その際には可能な限り自由意思による同意を文書により取得するが、死亡等により本人への連絡が取れない場合にはオプトアウトを実施する。

2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き(同)

代諾者等からインフォームド・コンセントは受けない。3. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況において研究を実施しようとする場合の全要件を満たしていることを判断する方法

本研究では緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での治療ではないので、この場合は該当しないと考える。また研究対象者の診断及び治療を通じて得られた情報を用いた研究であり該当しない

4. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来

の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

研究対象者から取得された試料・情報について、特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合、その時点で新たに倫理審査を受けることを提示する。

(7) 研究等の期間及び当該期間終了後の試料等の保存又は廃棄の方法

本研究の被検者のデータは匿名化し管理され、個人のプライバシーが侵害されることのないよう十分に配慮する。またデータはインターネットに接続されない熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学教室のコンピュータに保管され。そのデータファイルはパスワードを設定し把握している人数を制限する。またパスワードは適時変更する。電子データは、10年間保存し、電子データの管理責任は管理責任者が負う。試料及び情報等を廃棄する場合には、匿名化されるよう必要な措置を講じる。

本研究のデータをもとに将来さらなる検討を行う可能性があるが、その際には倫理審査委員会の審査を改めて受ける。

(8) 科学と社会への貢献 解析データを、学会で発表すると共に論文報告する。
(9) 研究実施の責任体制 ① 研究等責任者 別府 透 ② 情報管理者 本原 利彦
(10) 研究資金等の出所(研究費等の種別等) 特になし。
(11) その他 特になし。

備考

1 審査の対象となる研究等の計画書, 研究対象者等への説明書, 同意書等を添付すること。

2 ※印欄は, 記入しないこと。

「人を対象とする医学系研究」の同意書

当センターでは、医学系研究に協力してくださる方々（以下、研究対象者）の利益と安全を守り、安心して研究に参加していただくように心がけています。医学系研究を実施する場合は、事前に、担当の研究者もしくは医療者が研究内容を十分に説明し、その主旨を研究対象者になっていただく皆さまにしっかりと理解していただくように心がけています。説明を聞かれ、研究参加に同意される場合は、同意書に署名をして、担当の研究者もしくは医療者にお返しください。

なお、研究対象者になっていただく皆さまには、医学系研究の実施に同意しない権利も保障されています。同意されなくても、また一旦与えた同意を撤回されても不利益を受けることは一切ありません。

また、当該の研究計画は当センター倫理委員会で審査され、その承認を受けています。

研究の名称：熊本県における切除不能肝細胞癌に対するアテゾリズマブ・ベバシズマブに関する観察研究

説明内容

1. 研究の目的：

現在切除不能の進行・再発肝細胞癌に対して分子標的治療薬が標準治療として確立されていますが、2019年に臨床試験において1次治療としてアテゾリズマブ(免疫チェックポイント阻害剤：免疫を回復させる薬剤)とベバシズマブ(血管新生を阻害する薬剤)の併用療法の有効性が報告され、現在臨床の現場で使われるようになっていきます。今後、切除不能の進行・再発肝細胞癌については1次治療を含め新たな標準療法になると考えられていますが、実際の臨床での成績はわかっていません。今回熊本県における実際の臨床における切除不能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実臨床における有効性と安全性を調べることを目的としています。これらのことが明らかになることで、個別の患者における適切な治療の選択につながる可能性があります。

2. 方法の概略：

2-1. 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。）

切除不能の進行・再発肝細胞癌患者様に対してアテゾリズマブ、ベバシズマブ併用療法がなされ、本試験に参加することに同意が得られた患者様に対し、通常の診療で経過観察を行っていき、研究に用いる情報・データ（診療情報）について調べさせていただきます。本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行います。また本研究の対象の患者様はアテゾリズマブ(免疫チェックポイント阻害剤：免疫を回復させる薬剤)で治療をされますが、この免疫チェックポイント阻害剤に関連した有害事象、治療効果に関する宿主因子（患者様自身の因子）の遺伝子学的解析を行う場合があります。これについては、本学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会にて承認されました研究「免疫チェックポイント阻害剤の治療効果・毒性に関するバイオマーカーの探索研究」に基づき別途ご説明させていただきます。

本臨床研究は、熊本県下の医療機関（熊本大学病院消化器内科ならびに関連施設、下記を参照）により構成される熊本肝疾患研究会（代表世話人 熊本大学大学院消化器内科学 田中 靖人）による多施設共同研究です。

熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学

教授 田中 靖人

助教 立山雅邦、渡邊 丈久、長岡 克弥

特任助教 、吉丸 洋子 医員徳永 堯之、檜原 哲史、田中 健太郎

熊本森都総合病院 肝臓・消化器内科 宮瀬志保

天草地域医療センター 消化器内科 坂井良成

国立病院機構熊本医療センター 消化器内科 杉和洋 中田 成紀

熊本赤十字病院 消化器科 竹熊与志、北田 英貴

熊本中央病院 消化器科 庄野 孝

熊本労災病院 消化器内科 佐々木雅人 瀬戸山 博子

熊本市市民病院 消化器科 多田 修治
熊本総合病院 消化器内科 吉松眞一
国保水俣市立総合医療センター 消化器内科 成田 礼
公立玉名中央病院 消化器科 福林 光太郎、大東 岳司
山鹿市民医療センター 消化器科 本原 利彦
熊本地域医療センター 消化器内科 部長 田村 文雄
くまもと県北病院 消化器科 大東 岳司、福林 光太郎
済生会熊本病院 消化器病センター 今村 治男、近澤 秀人

2-2. 研究の期間

本研究の承認を受けてから 2025 年(令和 7 年)6 月 30 日までを予定しています。

2-3. 研究対象者として選定された理由

組織学的または臨床的に切除不能の肝細胞癌と診断されアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法を予定されている、もしくは受けている患者様が研究対象者に該当しますが、担当医より本研究の実施が困難と判断される場合や、不適当と判断した場合は除外基準に抵触し、本研究には参加できません。

3. 研究参加によって得られる利益：

患者様への直接的な有用性は低いですが、本解析を行うことで、同じ治療を受けられる患者間に有益な情報が提供できることが期待されます。

4. 研究によって生じる負担、危険性及び合併症（妊婦又は妊娠する可能性のある研究対象者についての胎児についての情報も含むこと。）

本研究は通常の診療で得られた情報を収集することで行われますが、実際の診療にて必要に応じて CT、MRI を行うときに造影剤を使用することがありますので、それに関する副作用は出現する可能性があります。また妊娠された患者様は不適当と判断され本研究の対象外となります。

5. 代替手段とその期待しうる効果、危険性及び合併症

本研究は保険診療で行われる診療であり、特に治療介入はなく経過を観察させていただきますので、代替手段はありません。

6. この研究に参加しない場合：

本研究は保険診療で行われる診療であり、特に治療介入はない経過観察ですので、参加されなくても特に影響はございません。今回の研究に対して、ご協力いただけるかどうかは患者様の自由であり、患者様の意思に基づいて行ってください。また、一旦同意した後でも、いつでも同意を撤回していただくことができます。そして、この研究に協力することに同意されなかった場合や、同意を撤回された場合においても、今後の診療に関して不利益を受けることはありません。

7. その他：

7-1. 研究対象者に生じる経済的負担と謝礼

本研究は保険診療内で行われる医療行為であり、経済的負担は診療にかかる経費のみであります。謝礼は行いません。

7-2. 同意の撤回について

今回の研究協力に対して、ご協力いただけるかどうかは患者様の自由であり、患者様の意思に基づいて行ってください。また、一旦同意した後でも、いつでも同意を撤回していただくことができます。そして、この研究協力に同意されなかった場合や、同意を撤回された場合においても、今後の診療に関して不利益を受けることはありません。

7-3. 研究に関する情報公開の方法

本研究成果はしるべき学会への報告、又は論文に投稿する予定です。

7-4. 個人情報等の取扱いについて（匿名化する場合にはその方法を含む。）

今回の提供試料と診療情報を利用して実施される研究については、その研究成果を論文等により公開されますが、氏名を明らかにすることは一切なく公開内容には個人のプライバシーに関わることは含みません。また匿名化は施設名と登録番号で行いますが、施設での ID は使用しません。

7-5. 試料・情報の保管及び廃棄の方法について

本研究の被検者のデータは匿名化し管理され、個人のプライバシーが侵害されることのないよう十分に配慮します。またデータはインターネットに接続されない熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学教室

のコンピューターに保管されます。そのデータのファイルに関してはファイルにはパスワードを設定し把握している人数を制限します。保管期間は、情報（データ、資料）は論文等の発表後 10 年間保存します。

7-6. 研究対象者やその子孫の健康に関する研究結果のフィードバックについて

研究結果について得られた知見は、学会で公表し診療へ反映します。患者様が研究成果の開示を求めた場合には、研究事務局に連絡を頂いた後に対応に当たり、書面にて報告いたします。また偶発的所見が得られた際には、患者様に速やかに連絡を行います。

7-7. 利益相反について

熊本大学では、より優れた医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は、公的な資金以外に企業からの寄付（外部資金）や契約でまかなわれることもあります。現代では医学研究の発展にとって、企業との連携は必要不可欠なもので、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。一方で、産学連携を進めた場合、患者様の利益と研究者や企業の利益が相反（衝突）する状態が起こる可能性があります。このような状態を「利益相反」と呼びます。

そのような状況では、臨床研究が企業の利益のためになされるのではないかと、研究についての説明が公正に行われないのではないかとといった疑問が、患者様や一般の方に生じることがあります。

そのためヘルシンキ宣言では、「臨床研究においては、被験者に対して、資金源や起こりうる利害の衝突（利益相反）について十分な説明がなされなければならない」と定めています。これに対応して、熊本大学では、「熊本大学利益相反ポリシー」が定められました。本臨床研究はこれらの指針に基づいて実施されます。本臨床研究計画は、国から交付された研究費（運営費交付金、科学研究費など）では行わず、医療費や医学部寄附金で行われるものです。本臨床研究の利害関係の公平性については、熊本大学大学院生命科学研究部等臨床研究利益相反審査委員会の承認を得ており、当該研究経過を熊本大学大学院生命科学研究部長に報告すること等により、利害関係の公平性を保ちます。

7-8. 本研究によって生じた健康被害に関する対応・補償について

本研究は観察研究であり、研究自体で健康被害が起こることはありません。本観察研究の対象でありますアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用治療で発生した副作用は、医薬品副作用被害救済制度の補償対象となります。薬剤を適正に使用したにもかかわらず、副作用によって一定レベル以上の健康被害が生じた場合、医療費等の諸給付を行うものです。もし、期間中に異常を感じられた場合には、どんなことでも結構ですから、医師や看護師、薬剤師にお伝え下さい。健康被害が生じた場合は、すぐに適切な治療を開始いたします。なお、本研究を実施する総ての医師は、医師賠償責任保険に加入しています。

7-9. いただいた試料・情報が将来の研究で使用される可能性

本研究期間は 2025 年(令和 7 年)6 月までですが、研究終了後も試料は保管されます。これは、現在より優れた治療法、検査法など開発された際の評価に用いることを主な目的としています。このような本研究以外に提供された試料を使用する場合には、その時点で倫理審査を受ける予定です。試料の廃棄を希望される場合は、本研究終了後に廃棄致します。

7-10. モニタリング・監査について

本研究は観察研究であり、介入試験になりませんのでモニタリング・監査を行う予定はありません。

7-11. 本研究に対する問い合わせ先（24 時間対応可能な連絡先）ならびに担当者

本研究の実施中、副作用の出現等による緊急時には 24 時間対応致します。連絡先は以下の通りです。

平日 8:30～17:15：山鹿市民医療センター外来 電話 0968-44-2185、FAX 0968-44-2420

消化器内科：本原 利彦、外科：別府 透

また患者様が研究に関する情報を入手・閲覧できますが、個人情報や研究者の知的財産の保護等の観点から、すべての情報を開示できない場合があります。

同意書

山鹿市民医療センター 院長 殿

私は、「熊本県における切除不能肝細胞癌に対するアテゾリズマブ・ベバシズマブに関する観察研究」の研究について必要理由、方法、期待しうる効果、危険性及び合併症、代替手段、実施しない場合の予後等について十分な説明を受け、納得しましたので実施に同意します。

なお、上記の診療行為中予期しない生命に関わるような緊急状況が発生した場合には、医師が必要と判断した処置を行うことを同意します。

(研究対象者)

西暦 年 月 日

氏名： _____ 印

住所： _____

※代諾者氏名（研究対象者との続柄： _____）： _____ 印

※住 所： _____

（※研究対象者本人が未成年、又は親族等の同意が必要な場合に記載してください。）

(説明者)

西暦 年 月 日

山鹿市民医療センター

診療科名（部）： _____ 氏名： _____ 印

(研究協力者による補足説明を行った場合)

西暦 年 月 日

山鹿市民医療センター

診療科名（部）： _____ 氏名： _____ 印

同意撤回書

山鹿市民医療センター 院長 殿

私は、「熊本県における切除不能肝細胞癌に対するアテゾリズマブ・ベバシズマブに関する観察研究」に参加することに同意しておりましたが、この度、自らの意思により前回の同意を撤回することにいたします。

また、提供した試料・情報の利用・保存について、次のとおり中止したいので通知します。

() 提供した試料・情報を研究に利用することを中止する。
() 提供した試料・情報の保存を中止する。
※該当する項目に○をつけてください。

西曆 年 月 日

【研究対象者の署名欄】

氏 名 (署名または記名・捺印)

住 所 _____

電話番号 _____

【代諾者の署名欄】

氏 名 (署名または記名・捺印)

(試料・情報提供者との関係 :)

(研究対象者本人が未成年、又は親族等の同意が必要な場合に記載してください。)

【研究責任者もしくは研究担当者の署名欄】

私は、上記研究参加者が、研究の参加を撤回したことを確認しました。

確認日：西暦 年 月 日

所 属

氏 名 (署名または記名・捺印)

別記様式第2（第8条、第13条関係）

人を対象とする医学系研究審査結果通知書

西暦 2021年05月01日

研究責任者
田中 靖人 殿

熊本大学大学院生命科学研究部長
(公印省略)

受 付 番 号 倫理第2265号
研究の名称 熊本県における切除不能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に関する
観察研究

上記研究計画書について、西暦 2021年04月22日の熊本大学大学院生命科学研究部等人を対象とする医学系研究疫学・一般部門倫理委員会の判定に基づき、下記のとおり決定したので通知します。

記

決定内容	許可 審査対象外	不許可 その他
不許可等の理由		