

参加される方（患者さん）への説明文書

1. 研究課題名

「切除不能肝細胞癌における薬物療法の前向き観察研究

Sequential therapy for hepatocellular carcinoma - Real world evidence of TKI in prospective observational study-(HAMRET study)」

この研究は産業医科大学臨床研究審査委員会の承認、及び学長の許可を得て行うものです。

2. 実施責任者

産業医科大学第3内科学	教授	原田 大
九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野	准教授	吉住明晴

3. 研究期間

2020年6月 日～2023年5月31日（2024年12月31日まで延長予定）

4. 研究の背景・目的・意義

この研究は、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野准教授 吉住明晴を研究代表者とする多施設共同研究です。日本は世界的に見て原発性肝癌の多発地域のひとつであり、肝細胞癌は悪性腫瘍死亡数において第6位となっています。

切除不能肝細胞癌の治療法としては、主にソラフェニブまたはレンバチニブを用いるのが一般的です。臨床試験（REFLECT 試験）により、一次治療としてのソラフェニブ投与療法とレンバチニブ投与療法は同等の治療効果があると証明されています（Kudo M, et al. Lancet;391(10126):1163-1173, 2018.）。また、二次治療として、レゴラフェニブ、ラムシルマブが使用されます。実臨床において、どの薬剤を順番に使用していくのが最も効果的なのかを明確に答えられるような報告は少ないのが現状です。薬物療法のシークエンシャル治療¹⁾の良好な結果が報告されていますが、これら試験は後ろ向き²⁾であり、症例数は100例以下です。シークエンシャル治療の中で、どの薬剤を順番に使用していくのが最も効果的なのかは未だ分かっていません。

今回の研究では、実臨床における肝細胞癌に対する全身薬物療法を施行する予定の患者を登録し、肝細胞癌における薬物療法の各治療毎におけるそれぞれの治療レジメン³⁾の治療成績および安全性を明らかにし、肝細胞癌の薬物療法におけるベストな投与サイクルが明らかになると考えます。

- 1) シークエンシャル治療とは既存の薬物療法を連続的に使用すること
- 2) 後ろ向きとは過去の事象について調査したもの
- 3) 治療レジメンとは薬物治療における薬剤の種類や量、期間、手順などを時系列で示した計画のこと

5. 研究の方法

この研究への参加に同意いただきましたら、カルテより以下の情報を取得します。取得したデータは一般社団法人九州消化器癌化学療法研究会*（以下、KSCC 事務局）に、メールもしくはFAXにて送付します。この際、個人を特定できる情報は削除されます。一次治療を含めた各治療ラインにおけるそれぞれの治療レジメンの治療効果ならびに安全性を検討します。解析結果はKSCC事務局およびバイエル薬品株式会社***へ報告され、研究結果として学会発表や論文化される予定です。

※一般社団法人九州消化器癌化学療法研究会（KSCC）は、消化器癌の治療方法を研究するために2018年に設立された臨床試験グループです。KSCCには現在、大学病院や地域の中核医療機関の癌治療に積極的に取り組む135医療機関143診療科（2019年5月現在）が参加し、治療方法の研究に携わっています。

※※バイエルは世界で150年以上の歴史を持ち、ヘルスケアと農業関連の領域を中核事業とするライフサイエンス企業です。バイエル薬品株式会社は1973年に設立された、医薬品、医療機器、動物用医薬品の開発、輸入、製造、販売を行う会社です。本社は大阪市で生産拠点は滋賀工場です。詳細<https://byl.bayer.co.jp/>をご参照ください。

[取得する情報]

● 治療前

- ① 年齢（一次治療前）
- ② 性別（一次治療前）
- ③ 身長（一次治療前）
- ④ 体重（一次治療前）
- ⑤ ECOG-PS*（一次治療前） *全身状態の指標の一つで、日常生活の制限の程度を示す
- ⑥ 病因（ウイルス性肝炎の有無、脂肪性肝炎の有無）（一次治療前）
- ⑦ 前治療歴（切除、焼灼療法、肝動脈化学塞栓療法、肝動注化学療法、放射線療法など）
- ⑧ 理学所見（肝性脳症の有無、腹水の有無）（一次治療前）
- ⑨ 血液学的所見（一次治療前）
白血球数（分画）、血小板数、CRP、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、AST、ALT、 γ GTP、PT-INR、AFP、AFP-L3分画、PIVKA
- ⑩ 病変の評価（一次治療前）
脈管浸潤（Vp, Vv, B）の有無、肝外病変（転移臓器）の有無、肝内病変の最大腫瘍径、肝内病変数

- 一次治療、二次治療、三次治療、四次治療以降
- ⑪ それぞれの治療に関する情報（薬剤、投与量、投与開始日および終了日）
- ⑫ 増悪確認日
- ⑬ 治療中止理由（癌の増悪、全身状態の悪化、有害事象など）
- ⑭ 有害事象（白血球減少、血小板数減少、好中球数減少、手掌・足底発赤知覚不全症候群、AST 増加、ALT 増加、疲労・倦怠感、食欲不振、悪心、高血圧、蛋白尿、出血、甲状腺機能低下、下痢、肝性脳症など）
- ⑮ 減量・休薬の有無
- ⑯ 抗腫瘍効果
- 最終転帰
- ⑰ 後治療（肝動脈化学塞栓療法、肝動注化学療法、放射線など）
- ⑱ 生存評価

6. 研究対象者として選定された理由

この研究では、肝細胞癌で入院もしくは通院されている患者さんで、通常診療の際にソラフェニブ 250 名もしくはレンバチニブ 250 名の薬物療法が予定されている方、500 名を対象とさせていただき予定です。産業医科大学病院消化管内科・肝胆膵内科ではソラフェニブ約 20 名もしくはレンバチニブ約 20 名の薬物療法が予定されている方を対象者として予定しています。

7. 研究対象者に生じる利益、負担および予想されるリスク

この研究への参加に対する直接的な利益はありません。この研究へ参加することの利益として、切除不能な肝細胞癌に対する実臨床での治療効果の知見が得られ、将来的に同じ疾患に苦しむ患者さんの利益につながることを考えられます。また、通常の治療費以外に新たに負担を求めることはありません。謝礼をお渡しすることはありません。この研究では、通常の治療に使用する薬剤以外の薬剤を用いることや、特別な医療機器による検査を行ったりすることはなく、健康被害がこの研究により発生することはないと考えられますので、特別な補償制度はありません。予測しなかった重篤な副作用などの健康被害を受けたときは、通常の診療と同様に適切に対処いたします。

8. 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できることについて

研究対象者は、研究に参加することの利益と不利益を説明された上で、この研究に参加するかどうかを、あなたの自由意思で決めていただくことができます。また同意された後でも同意を撤回することができます。同意を撤回された場合、研究用に取得した情報はそれ以降、この研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄で

きないことがあります。

9. 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な扱いを受けないことについて

この研究に参加されない場合でも、今後あなたが治療上の不利益を受けることは一切ありません。同意された後でも同意を撤回されるのはあなたの自由です。たとえ途中で同意を撤回されても、以後あなたが治療上の不利益を受けることは一切ありません。

10. 研究に関する情報公開の方法

この研究によって得られた成果を学会や論文などに発表する場合には、あなたを特定できる氏名、住所などの個人情報は一切使用いたしません。

11. 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法

研究の内容（研究計画や方法など）に関する資料についてあなたが希望される場合には、個人情報保護の観点や当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で開示し、直接説明いたします。

12. 個人情報の取り扱い

あなたの個人情報は、分析する前にカルテの整理簿から、住所、氏名、生年月日を削り、代わりに新しく符号をつけ、あなたとこの符号を結びつける対応表は研究実施責任者が厳重に管理し、あなたの個人情報の漏洩を防止します。このように、安全管理措置をほどこし匿名化することで、研究者が個々の解析結果を特定の個人に結びつけることができなくなります。ただし、解析結果についてあなたに説明する場合など、個々の情報を特定の個人に結びつけなければならない場合には、研究実施責任者の管理の下でこの符号を元の氏名に戻す作業を行い、結果をあなたにお知らせすることが可能になります。

共同研究機関である九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野へ匿名化された情報を FAX で送付し、この研究において得られたあなたのカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用します。

13. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

この研究終了後、あなたからいただいた個人情報は、産業医科大学第3内科学・教授・原田 大、一般社団法人九州消化器癌化学療法研究会 代表理事および九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野・教授・森 正樹の責任の下、10年間（ま

たは研究結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで) 保管したのち、研究実施責任者の管理の下、匿名化を確認の後、廃棄いたします。また、同意を撤回された際は、その時点までに得られた個人情報、あなたのご意思を確認の上、同様の方法で廃棄します。

14. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

この研究に関する必要な費用は、バイエル薬品株式会社および一般社団法人九州消化器癌化学療法研究会の二者による「臨床研究契約」に基づき資金提供を受けて、一般社団法人九州消化器癌化学療法研究会でまかなわれます。本学は一般社団法人九州消化器癌化学療法研究会と「臨床研究契約」に基づき、症例登録数に応じて研究費用を賄われます。この研究の利益相反については、産業医科大学利益相反委員会の承認を得ており、公正性を保ちます。

15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、どうぞお申し出ください。

また、この研究に関する情報や研究成果等は、以下のホームページで公開します。

一般社団法人九州消化器癌化学療法研究会：<https://www.ks-cc.jp/>

16. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合、その旨及びその内容

この研究は保険診療の範囲内で行われます。従って、この研究に関わる費用の負担はありませんが、通常の保険診療における自己負担分をお支払い頂くことになります。また研究参加の謝礼もありません。

17. 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項

この研究は該当しません。

18. 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

この研究は該当しません。

19. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取り扱い

本研究は該当しません。

20. 侵襲を伴う研究の場合には当該研究によって生じた健康被害に関する補償の有無及びその内容

この研究は該当しません。

21. 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され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

この研究で得られたあなたの情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、あなたの同意がいただけるならば、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えております。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を臨床研究審査委員会において審査し、承認された後に行います。

22. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧することについて

この研究は該当しません。

23. 知的財産権の発生について

この研究の成果に基づいて、特許権などの知的財産権が生ずる可能性があります。その権利は代表理事、研究代表医師、KSCC 事務局、KSCC に帰属し、あなたには帰属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

24. その他

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

説 明 者： 所属名 職名 氏名 印
連 絡 先： 産業医科大学第3内科学
北九州市八幡西区医生ヶ丘1番1号 電話番号 093-603-1611
研究実施責任者： 所属名 第3内科学 職名 教授 氏名 原田 大 印