

# 患者さんへ

## 肝細胞癌に対する薬物療法のバイオマーカー探索を目的とした 多施設共同前向きレジストリー研究

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。

版 数：第1版 作成年月日：2025年5月6日  
第2版 作成年月日：2025年10月6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のバイオマーカー探索を目的とした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。

\* 阪大病院における臨床研究は、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、承認された上で実施されます。

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

令和5年（2023年）の統計によると、日本では1年間に約157万人の方が亡くなられ、そのうち約38万人の方が「がん（悪性新生物）」によって亡くなっています。これは、亡くなられた方の約4人に1人ががんによるものです。その中でも、肝臓がん（肝がん）は、年間およそ2万3千人が亡くなる、重要ながんの一つです。肝がんの多くは、「肝細胞がん」と呼ばれるタイプで、ウイルス性肝炎や脂肪肝、アルコール性肝障害など、慢性肝疾患が原因で発症します。

肝がんの治療では、肝臓の機能やがんの進行の程度に応じて、手術・焼灼療法・TACE（肝臓に薬剤を注入する方法）・全身薬物療法など、様々な選択肢があります。がんの数が多かったり、転移があったり、肝臓の機能が低下していたりする場合には、全身薬物療法が選ばれます。

これまでに、ソラフェニブやレゴラフェニブ、レンバチニブなどの薬が次々と承認され、2020年には「アテソリズマブとベバシズマブの併用療法」、2022年には「デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法」といった新しい免疫併用療法も使用できるようになりました。さらに、いくつかの薬の組み合わせや、局所療法との併用も研究されています。こうした薬の登場により、治療の選択肢が広がり、患者さんに合わせた治療（個別化医療）がますます重要になっています。

しかし現在のところ、どの患者さんにどのお薬が効くのかを事前に予測できる「目印（バイオマーカー）」は確立されていません。治療の選択は、これまで

の治療歴や血液検査、画像検査などの情報をもとに医師が判断しています。

このような背景から、私たちは今回の研究で、治療前の状態や検査値（バイオマーカー）と、実際の治療効果や予後（治療のあとどうなるか）との関係を明らかにしたいと考えています。

この研究では、大阪大学や全国の医療機関と連携して、全身薬物療法を受ける肝細胞がんの患者さんの治療経過や検査結果などを、これからの診療に役立つようにまとめていきます。

この研究の成果により、将来的には「どの患者さんにどの治療が合うのか」をより正確に予測できるようになることが期待されます。また、治療を長く続けるための新たな知見が得られ、より良い治療の枠組みを作ることにもつながると考えています。

### 3. 研究の方法

#### (1) 研究に参加いただける方

大阪大学および全国の共同研究施設において全身化学療法を開始される肝細胞癌の患者さんを対象とします。

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、肝がん初回診断日、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(活動度の指標です)、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

HBV・HCV のウイルス学的検査

- ・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,  $\gamma$  GTP, ALP, T.Bil, D.Bil, CRP, TP, アルブミン, FBS, CK, LDH, Amy, Na, K, Cl, UA, TG, T-Cho, LDL-C, コリンエステラーゼ, HbA1c, NH<sub>3</sub>, 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）、甲状腺機能（TSH, FT3, FT4）、尿蛋白、血液保存

- ・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,  $\gamma$  GTP, ALP, T.Bil, D.Bil, CRP, TP, アルブミン, FBS, CK, LDH, Amy, Na, K, Cl, UA, TG, T-Cho, LDL-C, コリンエステラーゼ, HbA1c, NH<sub>3</sub>, 亜鉛）、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, 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,  $\gamma$  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

・irAE 出現時・腫瘍増悪時 ; 上記の血液検査項目に加えて、血液保存

### 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

通常の診療で腫瘍の組織を採取した患者さんには、その組織の性質（組織学的な特徴）を調べさせていただきます。また、本研究へのご参加にご同意いただいた患者さんにつきましては、今後の新しいバイオマーカーを調べる研究のために、診断に使わなかった余った組織を保存させていただきます。さらに、診断の際に使用した「パラフィンブロック」と呼ばれる保存用の組織標本のうち、余っている部分も、同じくバイオマーカーの研究に使用させていただくことがあります。

### 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

本研究では、以下のように血液や腫瘍組織の一部（検査等に使用したあとの余り）を、患者さんの同意を得たうえで保存させていただくことがあります。

- 血液検体は、治療開始前に 1 回約 20ml 採取させていただきます。また、同意をいただいた場合には、治療開始後並びに治療終了時や免疫関連の有害事象発症時に同量を採取させていただきます。

・腫瘍組織は、治療開始前に採取可能な患者さんから採取させていただきます。

治療前に採取した血液の一部は、匿名化したうえで検査会社（SRL）に提出し、測定を行います。この測定に使用した後の残りの検体は、大阪大学にて保存させていただきます。

また、治療後に採取される血液や、余剰の腫瘍組織についても、取得後に匿名化し、大阪大学医学部 消化器内科学教室に提供して保存させていただきます。これらの保存された検体は、将来的に薬物治療の効果を予測するバイオマーカー（目印）を見つけることを目的として解析されます。

今後、保存検体を用いて新たな研究が必要となった場合には、その都度、大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会の審査を受け、病院長の承諾を得たうえで実施いたします。さらに、患者さんへの再度のご同意が必要と判断された場合には、あらためてご説明し、同意をお願いすることがあります。

### <スケジュール>

本研究では、お薬による治療の前後に、患者さんの診療情報の記録や検体の採取・保存、そして検査や評価などを、あらかじめ決められたスケジュールに沿って行います。

これらには、ふだんの診療の中で行われる通常の検査や観察項目に加えて、本研究の目的のために追加で行う検査や項目（ご同意をいただいた方のみ）が含まれています。

図 検査スケジュール

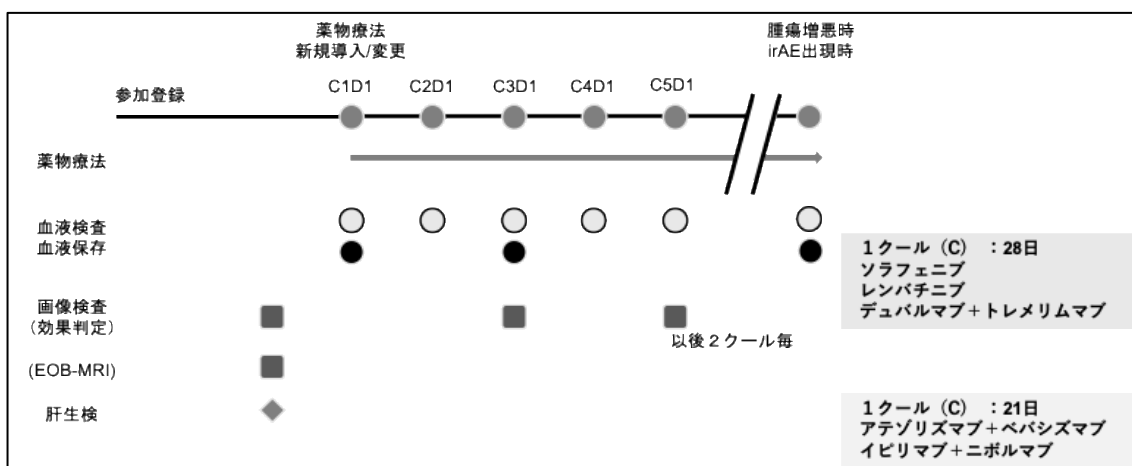


表 検査および観察スケジュール

	治療開始前	治療開始時	治療開始後						治療終了時
			1 ク ー ル 目	2 ク ー ル 目	3 ク ー ル 目	4 ク ー ル 目	1 ク ー ル ごと	2 ク ー ル 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 (EOB-MRI)	●			●		●		●	
肝臓組織検査・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2032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いた場合に行います。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から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に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ことがありますが、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。16. 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力した場合、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、国立研究開発法人日本医療研究開発機構等、公的研究費に採択され実施されます。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。

研究を行うときにその研究を行う組織あるいは個人（以下「研究者」という。）が特定の企業から研究費・資金などの提供を受けていると、その企業に有利となるように研究者が研究結果を改ざんあるいは解釈したり、また都合の悪い研究結果を無視したりするのではないかという疑いが生じます。（こうした状態を「利益相反」といいます。）

この研究における利益相反は、大阪大学大学院医学系研究科・医学部臨床研究利益相反審査委員会による審査を受け、承認を得ています。我々はその審査結果に基づき、利益相反を適正に管理して研究を行います。

#### 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 を厳重に管理（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 年間をめどに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 までをめどに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 意思を大切にされて行われます。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： 学内講師 小玉 尚宏

研究担当医師： 医員 明神 悠太

連絡先 (TEL)： 06-6879-3621

本院の研究責任医師の名前と連絡先は次のとおりです。

大分大学医学部 消化器内科学講座

研究責任医師： 講師 遠藤 美月

連絡先 (TEL)： 097-586-6193

## 17. 研究参加施設

本研究は、以下の全国の医療機関・大学病院と連携して実施されます。

- ・ 札幌医科大学 医学部 腫瘍内科学講座 高田 弘一
- ・ 北海道がんセンター 消化器内科 永島 裕之
- ・ 山形大学 医学部 消化器内科学講座 勝見 智大
- ・ 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科分野 黒田 英克
- ・ 東北大学 医学部 消化器内科 井上 淳
- ・ 仙台徳洲会病院 肝臓内科 近藤 泰輝
- ・ 福島県立医科大学 医学部 消化器内科 阿部 和道
- ・ 東京医科大学 消化器内科 杉本 勝俊
- ・ がん研有明病院 肝胆膵内科 岡本 武士
- ・ 兵庫医科大学 肝胆膵内科 西村 貴士
- ・ 神戸大学 医学部 肝胆膵外科 小松 昇平
- ・ 鳥取大学 医学部 消化器・腎臓内科 永原 天和
- ・ 香川大学 医学部 地域医療総合医学 谷 丈二
- ・ 福岡大学 医学部 消化器内科 田中 崇
- ・ 飯塚病院 肝臓内科 栗野 哲史
- ・ 九州大学大学院 消化器・総合外科 (第二外科) 伊藤 心二
- ・ 佐賀大学 医学部 肝臓・糖尿病・内分泌内科 桑代 卓也
- ・ 大分大学 医学部 消化器内科 遠藤 美月

## 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。