「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：　ニボルマブ・イピリムマブ併用療法中に発生した免疫関連有害事象による肝障害の特徴と発症リスク因子の検討

・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。

近年は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。特に、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法は、高い奏効率を示す一方で、irAE の頻度が高く、irAE 肝障害の管理の重要性が増しています。背景に肝機能の低下を伴うことが多い肝細胞癌の患者さんにおいては、重症な肝障害の発症が命に関わる肝不全に直結しやすいため、治療前のリスク評価と適切な安全管理が最も強く求められています。

しかしながら、単一のがん種（肝細胞癌のみ）だけでは重症化する患者さんの数が限られてしまうため、本研究では、群馬大学医学部附属病院および共同研究機関でニボルマブ・イピリムマブ併用療法を受けられた「各種進行悪性腫瘍（各種進行がん）」の患者さんを広く対象とし、重症な肝障害の発症リスク因子や臨床経過について分析を行います。

本研究により各種がんを横断して得られる知見は、今後さらに免疫療法の活用が期待される肝細胞癌の診療をはじめ、様々ながん治療における安全な免疫療

法の確立と、患者さんの安全管理に大きく貢献するものと考えております。

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

2018 年 8 月 1 日から 2026 年 7 月 31 日に群馬大学医学部附属病院および共同研究機関で各種進行悪性腫瘍に対し、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法を施行し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

2018 年 8 月 1 日から 2026 年 7 月 31 日に群馬大学医学部附属病院および共同研究機関で各種進行悪性腫瘍に対し、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法を施行した成人（18 歳以上）の患者さんを対象と致します。
本研究では、日本肝臓学会の診断指針に基づき、ウイルス性肝炎などの他の原因による肝障害が除外され、本治療による免疫関連の肝障害と診断された患者さんの診療情報を解析いたします。
特に、国際的な副作用基準（CTCAE version 5.0）に基づき、ステロイド（副腎皮質ホルモン）による治療が必要となった重症な肝障害を発症された患者さん（Grade 3 以上の重症例、または Grade 2 で急速に悪化しステロイド治療を要した例)、および比較対象となる患者さんを抽出して検討を行います。

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２０２６年１１月１日からです。

・研究に用いる試料・情報の項目

2018 年 8 月 1 日から 2026 年 7 月 31 日に群馬大学医学部附属病院および共同研究機関で各種進行悪性腫瘍に対し、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法を施行し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（irAE、高血圧、糖尿病、脂質異常症）、薬剤投与歴（ICI、併用薬）、飲酒歴、喫煙歴、身長、体重、BMI、自覚症状、他覚症状、治療開始前、肝障害出現時の血液学的検査（RBC、Hb、Ht、Plt、WBC、WBC 分画）、生化学検査（T-Bil、D-Bil、AST、ALT、LDH、ALP、γGTP、ChE、TP、Alb、TG、HDL-Cho、LDL-Cho、BUN、Cr、Na、K、Cl、BS、HbA1c、CRP）、凝固検査（PT%、PT-INR）、甲状腺機能検査（FT3、FT4、TSH、抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体）、下垂体副腎機能検査（ACTH、コルチゾル）、肺障害マーカー（KL-6、SP-D）、ウイルス学的検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、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、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、2028 年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もありません。

・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、群馬大学医学部附属病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。
各共同研究機関においては、それぞれの規程に従い情報を厳重に保管いたします。また、廃棄の際も各機関の規程に従い、適切な方法により廃棄を行います。

・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が、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、研究代表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。各共同研究機関等においては、各機関で定められた規定に基づき、本研究に係る利益相反に関する状況について必要な手続きを行います。

・「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代表者、研究責任者、研究分担者は以下のとおりです。

研究代表者
所属・職名：当院消化器・肝臓内科・診療准教授
氏名：山﨑　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：安達　拓也
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：大学院医学系研究科消化器・肝臓内科学・客員教授
氏名：柿﨑　暁
連絡先：027-220-8127

【共同研究機関】

研究責任者

所属・職名：国立病院機構高崎総合医療センター・臨床研究部長
氏名：柿﨑 暁
連絡先：027-322-5901

研究責任者

所属・職名：前橋赤十字病院・副院長
氏名：新井 弘隆
連絡先：027-265-3333

研究責任者

所属・職名：伊勢崎市民病院・診療部長
氏名：上野 敬史
連絡先：0270-25-5022

研究責任者

所属・職名：群馬県済生会前橋病院・部長
氏名：畑中 健
連絡先：027-252-6011

・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（研究代表者）
氏名：山﨑　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