

臨床研究審査結果通知書

受付番号 618

2023年1月20日

JA 北海道厚生連札幌厚生病院 院長 殿

JA 北海道厚生連札幌厚生病院 倫理委員会

委員長 香城 恒麿



審査依頼のあった件についての審査結果を下記のとおり通知いたします。

記

診療科	薬剤部
実施責任者	須藤 大雄
課題名	切除不能肝細胞癌に対する Atezolizumab+Bevacizumab 併用療法における治療効果予測因子に関する検討
審査事項 (審査資料)	<input checked="" type="checkbox"/> 実施の適否 (様式 (1) (西暦 2023年1月20日付)) <input type="checkbox"/> 継続の適否 <input type="checkbox"/> 変更 (様式 (2) (西暦 年 月 付)) <input type="checkbox"/> 継続審査 (様式 (3) (西暦 年 月 日付)) <input type="checkbox"/> 有害事象 (様式 (4) (西暦 年 月 日付)) <input type="checkbox"/> 逸脱 (書 (西暦 年 月 日付)) <input type="checkbox"/> 安全性 (書 (西暦 年 月 日付)) <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> その他 ()
審査日	審査日 : 2023年1月20日
審査結果	<input checked="" type="checkbox"/> 承認
「承認」以外 の場合の理由	
備考	

2023年1月20日

申請者 殿

依頼のあった自主臨床研究に関する審査事項について上記のとおり決定しましたので通知いたします。

JA 北海道厚生連札幌厚生病院 院長 髭 修平



審 査 申 請 書

2022年 10月 6日

JA北海道厚生連札幌厚生病院 院長 殿

(診療科長)

氏 名 柴波 明男



(研究責任者)

氏 名 須藤 大雄



※ 受付番号 618

(受付番号は記入しないこと)

1	審査対象			
	■ 実施計画	JA北海道厚生連札幌厚生病院単独の研究		
		<input type="checkbox"/> JA北海道厚生連札幌厚生病院を主幹機関とする多施設共同研究		
		<input type="checkbox"/> 他施設を主幹機関とする多施設共同研究 (主幹機関名:)		
	<input type="checkbox"/> 出版公表原稿			
	<input type="checkbox"/> その他 ()			
2	課題名	切除不能肝細胞癌に対するAtezolizumab+Bevacizumab併用療法における治療効果予測因子に関する検討		
3	研究責任者	所属: 薬剤部	職名: 薬剤師	氏名: 須藤 大雄
4	研究分担者 (全員記入)			
	所属:	職名:	氏名:	
	JA北海道厚生連 札幌厚生病院 薬剤部	薬剤師	若松 遼介	
		薬剤師	若松 綾華	
		薬剤師	山下 友輝	
	北海道科学大学 薬学部	薬剤師 薬局長	柴波 明男	
		講師	樋浦 一哉	
5	研究等の期間	倫理委員会承認日	～	2025年 3月 31日
6	研究等の概要			
	(1) 研究等の種類	*該当するものを一つ選択すること		
	<input type="checkbox"/>	医薬品又は医療機器を用いた、予防・診断又は治療方法に関する介入 ⁱ を伴う臨床研究 ⁱⁱ		
	<input type="checkbox"/>	介入を伴う臨床研究 (上記に該当するものを除く)		
	<input checked="" type="checkbox"/>	介入を伴わない臨床研究		
	<input type="checkbox"/>	疫学研究 ⁱⁱⁱ		
	<input type="checkbox"/>	その他 (具体的に:)		
	(2) 背景、意義・目的	<p>Atezolizumab+Bevacizumab 併用療法(Atezo+Bev 療法)は、国際共同第Ⅲ相臨床試験である IMbrave150 試験の結果に基づき、2020年9月に切除不能肝細胞癌に対し承認され、本邦の肝癌診療ガイドラインにおいて、切除不能肝細胞癌の一次治療として推奨されている。当院では、承認後の2020年10月より切除不能肝細胞癌患者に対し Atezo+Bev 療法を導入しているが、治療反応性の乏しい患者が散見されている。そのため、Atezo+Bev 療法における治療効果予測因子を見出すことは重要であると考え。</p> <p>がん治療効果予測マーカーや副作用予測マーカー、予後マーカーについては、好中球数 (absolute neutrophil count:ANC)と総リンパ球数(total lymphocyte count:TLC)から算出する neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR)や血小板数(platelet count:PLT)と TLC から算出する platelet-to-lymphocyte ratio(PLR), アルブミン(albumin:Alb)と TLC を基とした prognostic nutritional index(PNI), Alb と C 反応性タンパク(C-reactive protein:CRP)を基とした glasgow</p>		

prognostic score(GPS)などの栄養指標が注目され、様々な癌種についての報告がある。切除不能肝細胞癌に対する Atezo+Bev 療法の効果予測因子としては、NLR や PLR の報告はあるが未だ少なく、GPS や PNI についての報告はまだない。

そこで本研究では、各種栄養指標が切除不能肝細胞癌に対する Atezo+Bev 療法における治療効果予測因子となり得るかについて検討を行った。

(3) 方法

実施計画書参照

(4) 見込まれる結果

Atezo+Bev療法における治療効果予測因子を見出すことにより、切除不能肝細胞癌に対する治療選択の一助となる。

7 研究の対象及び実施医療機関

(1)対象者 *具体的な選択基準、性別、年齢、除外基準等を記載すること

2020年10月1日から2022年3月31日の期間にAtezo+Bev療法(Atezo:1200mg/body, Bev:15mg/kg, 3週間ごとに投与)を初回導入した切除不能肝細胞癌患者

A) 選択基準

- ・ 当施設にてAtezo+Bev療法初回導入症例

B) 除外基準

- ・ 特になし

(2) 予定症例数

- JA北海道厚生連札幌厚生病院 : 66例
- 多施設共同研究の場合の総症例数 : 例

(3) 実施場所

- JA北海道厚生連札幌厚生病院 (具体的な場所: 薬剤部)
- 共同研究機関 (全ての機関名:) *別紙リスト添付でも可

(4) 研究期間

- 倫理委員会承認日から 2025年 3月 31日まで
- 年 月 日から 年 月 日まで

(5) 試料等ⁱの採取及び利用

- 本研究のために、新たな試料等ⁱを取得又は採取して利用する。
 - 新たな診療情報を取得する。
 - 人体から新たに試料 (血液、組織等) を採取する。
 - 採取は、被験者の診療等に必要な検査等を実施する際に、付随的に (研究に使用する量を增量して) 行う。
 - 採取は、被験者の診療等に必要な検査等とは別に行う。
- 本研究のために、新たな試料等の取得又は採取をしない。
- 既存試料等ⁱⁱを利用する。
 - 既存の診療情報を利用する。
 - 既存の人体から採取された試料 (血液、組織等) を利用する。
 - 被験者の同意あり *同意を得た際の説明文書等を添付すること。
 - 被験者の同意なし
 - 研究開始前に新たに同意を得る。
 - 新たに同意を得る予定はない。
- 既存試料等は利用しない。
- その他 ()

8 研究における医学倫理的配慮について

(1) 研究の対象とする個人の人権擁護

① 「人権擁護」として遵守する宣言・指針 *チェックしたものは必ず読んでいること。

- ヘルシンキ宣言 (必須)
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (H29.5.28改正)
- その他 (人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針)

② 被験者の個人情報の保護に関する対策

匿名化の方法

- 氏名・生年月日・住所・電話番号の削除ⁱⁱⁱ
- 個人識別符号が含まれない^{iv}
- 匿名化しない

匿名化する場合の具体的な方法又は匿名化しない場合の理由:

③ その他 (具体的に):

9	本研究に伴い被験者に健康被害等の有害事象が生じた場合の補償 <input checked="" type="checkbox"/> 有害事象は生じない (理由: 後方視的研究のため)) <input type="checkbox"/> 保険診療による対応) <input type="checkbox"/> 保険診療以外の補償制度等の適用 (制度名等:) <input type="checkbox"/> その他 ()
10	研究終了後の対応 (1) 研究成果の公表 <input checked="" type="checkbox"/> 被験者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌で公表する。 <input type="checkbox"/> 予定していない。 (2) 研究終了後の試料等の保存 <input type="checkbox"/> 匿名化の上、全て廃棄する。 <input checked="" type="checkbox"/> 保存する。 ① 試料等の種類: <input type="checkbox"/> 血液、組織等 <input checked="" type="checkbox"/> 電子データ <input type="checkbox"/> その他 () ② 匿名化の方法: <input checked="" type="checkbox"/> 氏名・生年月日・住所・電話番号の削除 <input checked="" type="checkbox"/> 個人識別符号が含まれない <input type="checkbox"/> 匿名化しない ③ 保存期間: <input type="checkbox"/> 年 月 日まで <input checked="" type="checkbox"/> 期限を定めない ④ 保存場所: <input checked="" type="checkbox"/> JA北海道厚生連札幌厚生病院 (具体的な保存場所: 薬剤部) <input type="checkbox"/> 共同研究機関 (具体的な保存場所:)
11	その他 (1) 研究資金源 *該当するものを全て選択 <input type="checkbox"/> 科学研究費補助金以外の省庁等の公的研究費 (資金名:) <input type="checkbox"/> 受託研究費・共同研究費 <input type="checkbox"/> その他の資金 (資金名:) <input checked="" type="checkbox"/> 研究費は必要としない。 (2) 本研究に伴う利益相反 (Conflict of Interest: COI、利害の衝突) について *本研究に關与する企業・団体との間で想定される下記の項目について、該当するものを全て選択。 <input checked="" type="checkbox"/> 利益相反は起こらない。 <input type="checkbox"/> 本研究の実施によって、本務である教育・研究・診療等に支障を来す可能性がある。 <input type="checkbox"/> 企業等から、研究資金以外の謝金等の支払いや、特許権の共有・譲渡がある。 または、当該企業の株式 (未公開株・ストックオプションを含む) を所有している。 <input type="checkbox"/> 企業等との間に、顧問等の非常勤を含む雇用関係や、親族・師弟関係等の個人的関係がある。 <input type="checkbox"/> 企業等から、研究資金以外に機器や消耗品等の提供を受けている。 (3) 臨床研究登録データベースへの登録 *臨床研究のうち、侵襲性を有する介入研究の場合は登録が必要である。 <input checked="" type="checkbox"/> 登録不要 <input type="checkbox"/> 研究開始前に登録予定 *多施設共同研究で、主幹機関が登録する場合を含む。 <input type="checkbox"/> 知的財産等の関係で登録できない。 (4) ホームページ等での研究課題名等公開の可否 *倫理委員会の議事要旨の概要を公開するため、原則公開とする。否の場合は、特許申請を予定しているなど具体的な理由を記載すること。 <input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 否 (不掲載理由:)
12	参考文献等一覧 *論文は、著者名、タイトル、刊、ページ、年の順に記載。 ・ Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL, IMbrave150 Investigators, Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable

Hepatocellular Carcinoma, *N Engl J Med*, **14**, 1894-1905, 2020.

- 日本肝臓学会編, “肝癌診療ガイドライン”, 2021年版, 金原出版, 東京, pp205-228, 2021.
- 奥川喜永, 白井由美子, McMillan DC, 三木誓雄, がん治療と栄養評価, 日本静脈経腸栄養学会雑誌, **32**, 829-840, 2017.
- 梅原健吾, 山 佳織, 後藤桂輔, 岡崎泰香, 若本あずさ, 初山多恵, 本庄 統, 佐藤秀紀, 非小細胞肺癌患者におけるニボルマブの効果予測因子の検討, 日本臨床腫瘍薬学会雑誌, **11**, 13-21, 2019.
- 藤田康平, 春木伸裕, 呉原裕樹, 越智靖夫, 山川雄士, 原田真之資, 津本知沙, 辻 卓真, 伊東 剛, 泉 彩夏, 碓氷礼奈, 篠田憲幸, 胃癌患者のニボルマブ投与症例におけるNLRの有用性, *Jpn J Cancer Chemother*, **47**, 923-926, 2020.
- 辰見明俊, 前川裕希, 小森由理子, 山本克己, 濱口常男, 高橋一栄, 國正淳一, ニボルマブによる重篤な免疫関連有害事象の発現予測因子としての好中球・リンパ球比および血小板・リンパ球比の有用性, 医療薬学, **46**, 331-339, 2020.
- 田口 伸, 佐藤優弥, 柳田真樹子, ニボルマブ投与前の末梢血好中球/リンパ球比, リンパ球/単球比と治療効果・免疫関連有害事象との関連, 医薬品相互作用研究, **44**, 173-177, 2020.
- Katayama Y, Yamada T, Chihara Y, Tanaka S, Tanimura K, Okura N, Hirose K, Uda S, Shiotsu S, Hirai S, Hiranuma O, Harada T, Shimamoto T, Iwasaku M, Kaneko Y, Uchino J, Takeda T, Takayama K, Significance of inflammatory indexes in atezolizumab monotherapy outcomes in previously treated non-small-cell lung cancer patients, *Scientific Reports*, **10**, 17495, 2020.
- Imai H, Kishikawa T, Minemura H, Yamada Y, Ibe T, Yamaguchi O, Mouri A, Hamamoto Y, Kanazawa K, Kasai T, Kaira K, Kaburagi T, Minato K, Kobayashi K, Kagamu H, Pretreatment Glasgow prognostic score predicts survival among patients with high PD-L1 expression administered first-line pembrolizumab monotherapy for non-small cell lung cancer, *Cancer Medicine*, **10**, 6971-6984, 2021.
- Wang J.H., Chen Y.Y., Kee K.M., Wang C.C., Tsai M.C., Kuo Y.H., Hung C.H., Li W.F., Lai H.L., Chen Y.H., The Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Hepatocellular Carcinoma Receiving Atezolizumab Plus Bevacizumab, *Cancers*, **14**, 343, 2022.
- Eso Y, Takeda H, Taura K, Takai A, Takahashi K, Seno H, Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictive Marker of Response to atezolizumab Plus Bevacizumab for Hepatocellular Carcinoma, *Current Oncology*, **28**, 4157-4166, 2021.

13 添付資料一覧

■ 実施計画書

説明文書・同意文書

その他、倫理委員会事務局が必要と判断するもの

症例報告書の見本 (データシート)

使用医薬品の添付文書等

本院が主体となって行う他施設共同研究の場合、全実施施設の研究責任者との

自主臨様式 (1) 別紙

実施についての合意文書の写し

- 当該研究を行うことの必要性、安全性、有効性等を説明しうる論文

自主臨様式 (1) 別紙

*該当する項目について、□にチェックすること。

*文章を記入する部分の行数の増減は自由。ただし、項目自体の削除はしないこと。

i 臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらから抽出した DNA 等の人の体の一部並びに被験者の診療情報（死者に係るものを含む。）をいう。ただし、学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能な組織、細胞、体液及び排泄物並びにこれらから抽出した DNA 等は、含まれない。なお、診療情報とは、診断及び治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等の情報をいう。

ii 次のいずれかに該当する試料等をいう。

①本臨床研究計画書の作成時までに既に存在する試料等

②本臨床研究計画書の作成時以降に収集した試料であって、収集の時点においては本臨床研究に用いることを目的としていなかったもの

iv 個人識別記号とは、特定個人の身体の一部の特徴を電子計算機のように供するために変換した文字、番号、記号その他の符号であって、当該特定の個人を識別することができるもの。

v 利害の衝突とは、研究者等が研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のためにその専門的な判断を曲げてしまう（もしくは曲げたと判断される）ような状況を示す。

この利害の衝突は、金銭的な利害の衝突とそれ以外の利害の衝突に分類できる。

金銭的な利害の衝突とは、研究者等が資金提供や研究依頼のあった者・団体（政府、財団、企業等）から、臨床研究に係る資金源の他に機器や消耗品等の提供を受けること、実施料を受け取ること、その株式を所有（未公開株やストックオプションを含む）すること、特許権を共有・譲渡されること、講演料や著述料の支払いを受けていること等である。

それ以外の利害の衝突とは、研究者等が資金提供や研究依頼のあった者・団体との間に顧問等の非常勤を含む雇用関係があることや、親族や師弟関係等の個人的関係があることなど、研究者等の関連組織との関わりについての問題などが考えられる。

上記の様な利害の衝突の中でも、明示的に確認することが出来る①資金源等の金銭上の利害の衝突②研究者等の関連組織との関わりについては少なくとも記載するべきである。（臨床研究に関する倫理指針 Q & A より抜粋）