

臨床研究審査結果通知書

受付番号 503

2019年8月8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 本谷 聰印

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	外科
実施責任者	石津 寛之
課題名	肝細胞癌切除後ミラノ基準内再発に対する再肝切除の有用性
審査事項 (審査資料)	<input checked="" type="checkbox"/> 実施の適否 (様式(1) (西暦 2019年7月17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 : 2019年7月26日
審査結果	<input checked="" type="checkbox"/> 承認
「承認」以外の場合の理由	
備考	

2019年8月8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

狩野 吉康



審査申請書

2019年7月17日

JA北海道厚生連札幌厚生病院 院長 殿

(診療科長)

所属・職 外科 副院長
氏名 石津寛之

(研究責任者)

氏名 石津寛之



※ 受付番号 503

(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
 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
 他施設を主幹機関とする多施設共同研究（主幹機関名：東京慈恵医科大学外科学講座）
 出版公表原稿
 その他（ ）

2 課題名 肝細胞癌切除後ミラノ基準内再発に対する再肝切除の有用性

3 研究責任者 所属：外科 職名：副院長 氏名：石津寛之

4 研究分担者（全員記入）

所属：外科 職名：医長 氏名：若山顕治

5 研究等の期間 倫理委員会承認日 ～ 2021年 10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
 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
 介入を伴う臨床研究（上記に該当するものを除く）
 介入を伴わない臨床研究
 疫学研究ⁱⁱⁱ
 その他（具体的に： ）

(2) 背景、意義、目的

背景、意義：本邦では日本肝臓学会肝がん診療ガイドライン¹⁾で肝障害度A、Bで、3個以下の肝細胞癌に対しては肝切除が推奨されており、5年生存率71.1%²⁾、手術死亡も0.6%³⁾と安全で良好な予後が得られている。しかし肝切除後の再発は2年間で35.3%³⁾と報告されており、肝機能が良好なミラノ基準内肝内再発例に対しては再肝切除が積極的に行われている。ミラノ基準は1996年にMazzaferroによって報告⁴⁾された肝細胞癌(HCC)に対して肝移植を行う場合の腫瘍条件（3病変以内、3cm以下または単発病変、5cm以下）で世界的に広く用いられており、欧米ではミラノ基準内HCCに対する初回治療として、Child-Pugh A, Bと肝機能が保たれている症例に対しても積極的に肝移植が行われてきた。しかし昨今欧米における肝移植提供不足とHCCに対する肝移植の適応拡大などの影響から、肝移植までの待機期間の長期化と移植待機中の病態悪化が問題となっており⁵⁾、解決策としてHCCの初回治療時には肝切除を行い、ミラノ基準内肝内再発を来たした時点で肝移植を行うサルベージ移植の有用性が報告されている。

このように肝切除後にミラノ基準内再発を来たした症例に対する至適治療法について未だ世界的なコンセンサスは得られておらず、本研究結果はミラノ基準内再発症例に対する至適治療法選択に大きな影響を与えると考えられる。

自主臨様式（1）

目的：肝細胞癌切除後ミラノ基準内再発に対する再肝切除術後の成績について検討する。

（3）方法

1 施設登録：日本肝胆膵外科高度技能専門医制度修練施設（A・B、計242施設）のうち、本研究へ「参加可能な施設が「施設登録連絡書」をFAXにて研究事務局に送付し、研究事務局が施設登録を行う。

2 研究デザイン：後ろ向き観察研究。登録施設においてHCCに対する肝切除後にミラノ基準内肝内再発に対し、再肝切除を施行した症例について評価項目を検討する。総括施設事務局は各登録施設に症例登録票（エクセルファイル）を送付し、登録施設は登録可能症例についてデータを記入の上、返送する。本研究は後ろ向き研究でありデータの質を担保する必要があるため、登録施設では事務局のデータ送付前に、研究者間でダブルチェックを行うこととする。

3 評価項目：患者因子（年齢、性別）、肝疾患（慢性肝疾患の有無と詳細（肝炎ウイルス、アルコール性肝障害、NASH等））、初発時・再発時におけるHCCの状況（個数最大径）、再発時期、再肝切除の時期、術式、予後などについて検討する。主要評価項目は再肝切除後の予後とし、副次評価項目は再肝切除後の再再発の有無・時期とする。

検査項目：

1. 施設毎登録番号（連結匿名化）
2. 手術時年齢
3. 性別
4. 身長
5. 体重
6. 既往歴/合併症
7. 血清ウイルスマーカー
8. 背景肝（臨床的）
9. 背景肝（病理所見または肉眼所見）
10. 病理所見
11. 慢性肝障害の原因
12. 初回肝切除・再肝切除直前血液生化学的検査所見
13. 脳症の有無
14. 腹水の有無
15. 腫瘍の画像所見
16. 他治療との併用
17. 緊急手術の有無
18. 手術日
19. 手術時間
20. 出血量
21. 術式
22. 輸血の有無
23. 根治度
24. ICU退出日
25. 合併症
26. 病理診断
27. 病理学的脈管侵襲
28. 病気分類（UICC第7版）
29. 病気分類（取扱い規約第5版）
30. 退院時転記
31. 退院日
32. 現在の生死
33. 死亡日（死亡時）
34. 死因（死亡時）
35. 退院時・術後1年後血液検査所見

4 目標症例数および予定期間

目標症例数：日本肝胆膵外科高度技能専門医制度修練施設（A・B、計242施設）のうち、登録施設においてHCCに対する肝切除後のミラノ基準内肝内再発に対し再肝切除を施行し

自主臨様式（1）

た全症例。

予定期間：症例登録：研究開始～2019年9月頃

データ解析：平成31年（2019年）4月～平成33年（2021年）10月末

5 研究対象者の選定方針（登録基準・除外基準）

登録基準：平成18年（2006年）1月から平成28年（2016年）12月までに、登録施設においてHCCに対する肝切除後のミラノ基準内肝内再発に対し再肝切除を施行した症例のうち、登録施設においてポスター掲示などで研究についての概要、参加を希望しない場合の申請方法などにつき周知し、包括的同意が得られ、かつ必要な評価項目が得られた患者すべて。
除外基準：登録を拒否した患者。

（4）見込まれる結果

総括施設における肝切除後HCC再発症例に対する再肝切除症例37例の検討では、ミラノ基準内再発であった場合には再肝切除後の5年生存率が85%と良好な成績が得られている。また再発HCCに対する肝切除の長期予後について検索すると本邦からの報告を含め、数件の報告があるのみで、いずれも単施設からの比較的小規模な報告であった。本邦からのYamashitaら⁶⁾、Miseら⁷⁾による報告では再肝切除後の5年生存率は49-71%⁸⁾⁻¹³⁾と同等であった。以上から本邦における全国データでも再発HCCに対して再肝切除は安全で良好な予後が得られていると予想される。

*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。

*臨床研究の新規申請の場合には、自主臨様式（1）別紙を添付すること。

ⁱ 予防、診断、治療、看護ケア及びリハビリテーション等について、次の行為を行うことをいう。

①通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの。

②通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、そ

自主臨様式（1）

これに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為又は無作為の割付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの。

ii 医療における疾病的予防方法、診断方法及び治疗方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、人を対象とするもの。

- ①介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治疗方法に関するもの
- ②介入を伴う研究（①に該当するものを除く）
- ③介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究をふくまないもの（=観察研究）
 - 1. 「医学系研究」には、医学に関する研究とともに、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、予防医学、健康科学に関する研究が含まれる。
 - 2. 観察研究には以下のものを含む。通常の診療の範囲内であって、いわゆるランダム化、割付け等を行わない医療行為における記録、結果及び当該医療行為に用いた検体等を利用する研究

iii 明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学的研究

自主臨様式（1）別紙

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

本肝胆膵外科高度技能専門医制度修練施設」(A・B、計242施設)のうち、登録施設においてHCCに対する肝切除後のミラノ基準内肝内再発に対し再肝切除を施行した全症例。

(2) 予定症例数

■ JA北海道厚生連札幌厚生病院 : 78 例

■ 多施設共同研究の場合の総症例数：例数日本肝胆膵外科高度技能専門医制度修練施設」(A・B、計242施設)のうち、登録施設においてHCCに対する肝切除後のミラノ基準内肝内再発に対し再肝切除を施行した全症例。

(3) 実施場所

□ JA北海道厚生連札幌厚生病院(具体的な場所：)

■ 共同研究機関(日本肝胆膵外科高度技能専門医制度修練施設」(A・B、計242施設)のうち、登録施設) *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 2021年 10月 30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増量して)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()

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) :

(2) 研究の対象となる者に理解を求める同意を得る方法

① インフォームド・コンセントのための手続きと方法

*下記3項目のうち、該当するものを一つ選択すること。

自主臨様式 (1) 別紙

<input type="checkbox"/> 文書によりインフォームド・コンセントを得る。
<input type="checkbox"/> 被験者から本研究への参加の同意を得るために用いる説明文書及び同意書は、JA北海道厚生連札幌厚生病院倫理委員会において承認を得たものを使用する。なお、同意取得にあたっては、研究責任者又は研究分担者が説明文書を用いて研究の内容等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本研究への参加について本人の自由意思による同意を文書で取得する。同意に際して、説明を行った者は同意書に記名押印又は署名し、日付を記入する。
<input type="checkbox"/> その他（具体的に）：
<input type="checkbox"/> 文書による説明及び文書による同意に代えて、説明の内容及び被験者から受けた同意に関する記録を作成する。
<input checked="" type="checkbox"/> インフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないため、本研究の目的を含む研究の実施について必要な情報を公開し、必要に応じて研究への参加を拒否できるようにする。
②被験者本人からインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合の代諾者の選定
<input checked="" type="checkbox"/> 選定しない
<input type="checkbox"/> 選定する
被代諾者の種類 *該当者を全て選択
<input type="checkbox"/> 未成年（ <input type="checkbox"/> 16歳未満 <input type="checkbox"/> 16歳以上20歳未満）
<input type="checkbox"/> 有効なインフォームド・コンセントを与えることができない成年者
<input type="checkbox"/> 死者
<input type="checkbox"/> その他（ ）
*被験者が16歳以上20歳未満の場合は、代諾者と共に原則として本人の承諾を得る必要がある。
(3)研究によって生ずる個人への不利益並びに危険性と医学上の貢献の予測
①被験者に生ずる不利益並びに危険性の有無
*研究に伴う身体的・精神的に不快な状態を含む。例として、採血（生検）による痛み、かゆみ、出血による危険、留置による血栓、内出血、循環障害、被ばく、薬の副作用、高血圧、個人情報の漏洩、医療費（経費負担）の支出増等。
<input checked="" type="checkbox"/> なし
<input type="checkbox"/> あり
ある場合その内容：
②被験者に直接的にもたらされる利益
<input checked="" type="checkbox"/> 直接的な利益なし
<input type="checkbox"/> 直接的な利益あり
ある場合その内容：
③研究によってもたらされる医学上の貢献
具体的な内容：肝切除後にミラノ基準内再発を来たした症例に対する至適治療法について未だ世界的なコンセンサスは得られておらず、本研究結果はミラノ基準内再発症例に対する至適治療法選択に大きな影響を与えると考えられる。
④被験者の費用負担
<input checked="" type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり

自主臨様式（1）別紙

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： ） <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 checked="" type="checkbox"/> 匿名化の上、全て廃棄する。 <input type="checkbox"/> 保存する。 ①試料等の種類： <input type="checkbox"/> 血液、組織等 <input type="checkbox"/> 電子データ <input type="checkbox"/> その他（ ） ②匿名化の方法： <input type="checkbox"/> 氏名・生年月日・住所・電話番号の削除 <input 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 type="checkbox"/> 期限を定めない ④保存場所： <input type="checkbox"/> JA北海道厚生連札幌厚生病院（具体的な保存場所： ） <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 checked="" type="checkbox"/> その他の資金（資金名：各参加施設の研究費） <input 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	*本研究に関与する企業・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。	
参考文献：	
1)肝がん診療ガイドライン2013年版、日本肝臓学会 http://www.jsh.or.jp/meedical/guidelines/jsh_guidelines/examination_jp	
2)Hasegawa K, Kokudo N, Makuchi M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey	

自主臨様式（1）別紙

J Hepatol 2013;58:724-9

- 3) 工藤正俊、泉並木、市田隆文ら。第19回全国原発性肝癌追跡調査報告（2006-2007）（日本肝癌研究会追跡調査委員会）。肝臓2016；57：45-73
- 4) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Eng J Med. 1996;334:693-9
- 5) The Global Observatory on Donation and Transplantation.
<http://www.transplant-observatory.org>
- 6) Yamashita Y, Shirabe K, Tsujita E et al. Third or more repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. Surgery 2013;154:1038-45
- 7) Mise T, Hasegawa K, Shindoh J, et al. The Feasibility of Third or more repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2014;Epub ahead of print.
- 8) Sapisochin G, Bilbao I, Balsells J, et al. Optimization of liver transplantation as a treatment of intrahepatic hepatocellular carcinoma recurrence after partial liver resection:experience of a single European series. World J Surg 2010;34:2146-2154
- 9) Wu L, Hu A, Tam N, et al. Salvage liver transplantation for patients with recurrent hepatocellular carcinoma after curative resection. PLoS One 2012;7:e41820
- 10) Liu F, Wei Y, Wang W, et al. Salvage liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma within UCSF criteria after liver resection. PLoS One 2012;7:e48932
- 11) FUKS D, Dokmak S, Paradis V, et al. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. Hepatology 2012;55:132-140
- 12) Guerrini GP, Gerunda GE, Montalti R, et al. Results of salvage liver transplantation. Liver Int 2014;34:e96-e104
- 13) Qu W, Zhu Zj, Sun LY, et al. Salvage liver transplantation for hepatocellular carcinoma recurrence after primary liver resection. Clin Res Hepatol Gastroentrol 2015;39:93-97

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）