

切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブ投与による門脈血流量の変化と副作用への影響に関する研究

臨床研究実施計画書

研究代表者：肝胆膵内科 成田 竜一

1. 背景と目的

1. 1. 背景

現在切除不能肝細胞癌にたいして、分子標的薬（ソラフェニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ）は科学的根拠のある薬剤として広く使用されて得る。しかし、多くの症例で肝機能障害を含めた合併症のため、減量や中止を余儀なくされている。

2018年3月に肝細胞癌に対して保険収載されたレンバチニブは、他の分子標的薬同様セリン・スレオニンキナーゼを阻害し腫瘍増殖を抑制するとともに、チロシンキナーゼを阻害し VEGF(vascular endothelial growth factor)産生を抑制し抗腫瘍効果を発揮するマルチキナーゼ阻害剤である。

レンバチニブは切除不能肝細胞癌のうち、肝機能が比較的良好な Child-Pugh 分類 Grade A で、門脈腫瘍栓や門脈血栓がない患者さんに対して、適応がある。2009年に保険収載されたソラフェニブと比較し、効果が高く、奏効率が70%近くあり、first line の治療となりつつある。しかし、副作用の頻度も高く、重篤な副作用を早期に認めるとの報告があり、特徴的な副作用として黄疸と肝性脳症である。

約10年近く、臨床の現場で使用されているソラフェニブでは、VEGF産生抑制による門脈血流低下が報告されていたが、臨床的には大きな問題となる事はなく、門脈圧亢進症状を低下させるプラスの副作用として考えられていた。しかし、レンバチニブでは急激な肝不全が報告されており、副作用の要因として門脈血流の低下が懸念されている。

今回、レンバチニブの門脈血流の変化を把握し、肝機能変化との関連や自覚症状の変化を把握し、最適なレンバチニブの投与量や減量や休薬の目安をなりうるか検討する。

1. 2. 目的

レンバチニブ投与による門脈血流量低下の有無を検討する。門脈血流量の低下と肝機能や他の自覚症状との関係を検討する。

2. 研究の方法

2.1. 研究の概要

症例登録を行い、prospective に経過観察を行う観察研究である。

2.2. 試験デザイン

前向き研究

2.3. 観察期間

研究期間は、倫理委員会承認日より2年間とする。

2.4. 対象基準

切除不能肝細胞癌患者の内、レンバチニブの適応を満たす患者。

レンバチニブを投与するかは、肝細胞癌のガイドラインを示し、患者さんが治療を希望された場合に限る。

除外基準

- ① 肝機能低下例 (Child-Pugh 分類 B 又は C)
- ② 脳転移症例
- ③ 門脈腫瘍栓合併例、門脈血栓合併例
- ④ 肝切除症例
- ⑤ その他、担当医師が本試験への参加が不相当と判断した患者

2.5. 研究の方法

レンバチニブ開始後に下記の項目について追跡調査を行う。

a. 開始時の項目

- (ア) 生年月日、性別、身長、体重、飲酒歴、喫煙歴
- (イ) 総蛋白、アルブミン、ビリルビン、AST、ALT、 γ GTP、LDH、ALP、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板、AFP、PIVKA-II、AFP-L3、
- (ウ) 腹部超音波検査による門脈血流量の評価

b. 経過観察時の項目

- (ア) 総蛋白、アルブミン、ビリルビン、AST、ALT、 γ GTP、LDH、ALP、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板、AFP、PIVKA-II、AFP-L3、
- (イ) 腹部超音波検査による門脈血流量の評価

2.7. 評価項目

- 治療効果
- 副作用の有無
- 門脈血流量

2.8. 解析計画

門脈血流量と臨床情報、レンバチニブ内服治療に伴う副作用の関連を調べる。臨床情報のサブグループの平均値および中央値を代表値として比較するとともに、サブグループの分布の形状によって、パラメトリック (t 検定、分散分析など)、およびノンパラメトリックな検定 (Wilcoxon 検定、Kruskal-Wallis 検定) により群間比較を行う。それぞれのエンドポイントに関しては、最初のイベントが起きるまでの時間の長さを log-rank 検定によって比較し、治療内容や血糖コントロールの違いによるイベント発生の相対リスクの減少とその 95%信頼区間を Cox の比例ハザードモデルによって計算する。さらに各群のイベント発生を計

量的に評価するため Kaplan-Meier 法によって、累積イベント発生率を求める。効果予測因子や多変量解析には Logistic 回帰を用いて推定する。検定の有意水準は 5%とする。

3. 被験者の同意

3.1. 同意の取得

担当医は被験者から下記の事項に対し十分に説明を行い、自由意思による同意文書を得るものとする。

- 研究の概要
- 研究の方法
- 検査結果の報告
- 研究に伴う危険性
- 倫理面について
- 個人情報取り扱い
- 同意の撤回について
- 費用の負担について
- 知的財産権
- 質問の自由
- 問い合わせ窓口

3.2. 患者の保護

- 本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言に従い実施する
- 試験実施計画書およびその変更については、院内ルールに基づき、その倫理性、科学的妥当性について十分に審議を行い、承認されたのちに試験を実施する。

4. 予想される効果

レンバチニブ内服に伴い、門脈血流量が低下することが予想される。門脈血流量が肝障害や他の副作用と関連があるならば、投与前や投与中に副作用の出現を予想することが可能となる。

5. 予想される危険・不利益

本研究自体は腹部超音波検査を行うのみで、対象者への直接的侵襲はない。また、本研究に参加することによって、治療内容の継続や変更や中止を何ら制限するものではなく、現行通り、主治医の判断で診療することに変わりはない。レンバチニブ内服に伴う副作用に関しては、治療指針に則り、レンバチニブの休薬、減量や中止を行う。

6. 目標症例数

20 例

7. 観察期間

2018年10月～2020年9月

8. 登録方法

患者さんに肝細胞癌のガイドラインを示し、レンバチニブの副作用や効果を説明した上で、治療を希望された患者さんで、本研究の参加を承諾された患者さんを登録する。

9. 研究組織

【研究責任者】

大分赤十字病院 肝胆膵内科 成田 竜一

【プロトコール作成者】

大分赤十字病院 肝胆膵内科 成田 竜一

【研究事務局】

大分赤十字病院 肝胆膵内科 成田 竜一

〒870-0033

大分県大分市千代町 3-2-37

電話：097-532-6181(代表) FAX：097-533-1207

E-mail: narita@oita-rc-hp.jp

【プロトコールに関する問い合わせ先】

大分赤十字病院 肝胆膵内科 成田 竜一

〒870-0033

大分県大分市千代町 3-2-37

電話：097-532-6181(代表) FAX：097-533-1207

E-mail: narita@oita-rc-hp.jp

患者さんへの同意説明文

臨床研究名

切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブ投与による門脈血流量の変化と効果および副作用への影響に関する研究

臨床研究について

我々は患者さんに最善の医療を提供するとともに、さらに優れた診断方法や治療法の研究に取り組んでいます。臨床研究は新たな診断方法や治療法が人の病気に対して有効かどうか、また安全かどうか、患者さんにご協力頂いて研究することを言います。

この臨床研究を行うことによって、早めに治療効果や副作用発現を診断する方法が確立した場合は、将来あなたと同じ病気の患者さんの診断・治療・その後の経過に大きく役立つこととなります。

臨床研究への参加について

これから説明します臨床研究の内容をよくご理解いただいた上、この研究に参加するかはご自分の自由意思で決定して下さい。もし、あなたが参加しない場合でも何ら不利益はありません。また、もし参加する決定をしても、何時でも取りやめることができます。

この臨床研究に参加してもよいと考えられる場合は、「同意書」にご自身のご署名をお願いします。

1. 研究の概要

肝細胞癌の治療法は、肝臓の機能と癌の進行度（個数、大きさ、血管への影響）により、ある程度ガイドラインに示されています。今回、抗がん剤の一種である分子標的薬のレンバチニブの内服治療を予定しています。レンバチニブは2018年3月に保険収載された新しい薬です。当院でもすでに数例の患者さんに対して使われています。薬の説明パンフレットにも記載されているように、様々な副作用が報告されていますが、同じ肝機能や癌の進行度であっても、効果や副作用の出現は患者さんによって様々です。

今回、肝臓に栄養を運ぶ血管である門脈の血流量に注目して、効果や副作用と関連が有るか否か腹部超音波検査を用い門脈血流量を調べます。

2. 研究の方法

この研究は、観察研究です。抗がん剤治療の継続及び変更や中止は診療指針に従い行います。また、肝機能やその他の数値が良くても、自覚症状や患者さんの希望があれば、抗がん剤治療は中止します。癌の検査も通常の診療と変わ

りなく行いますが、それに加え、内服前と内服してから翌日と3日後、5日後に腹部超音波検査で門脈血流量を朝食前と昼食後2時間後に測定します（検査時間は10分前後）。レンバチニブ治療の開始は、副作用の観点から入院してから開始することが定められており、腹部超音波検査は入院中に行います。

3. 検査結果の報告

検査結果は、原則としてご本人にお伝えします。そしてご本人の検査結果はカルテに保管されます。

もしご本人が検査を受けることには同意しても、検査結果を知りたくないとお考えの場合は、担当医までお知らせください。

4. 研究に伴う危険性

この臨床検査そのものは患者さんに侵襲を加えるものは何ともありません。今回治療のために内服していただく抗がん剤のレンバチニブは、様々な副作用が報告されています。副作用が出現したときには、診療指針に則りレンバチニブを中止または減量します。

5. 倫理面について

この研究は、当院の審査機関によって、研究計画の妥当性が評価されています。そこでは、患者さんの権利が守られていることや医学の発展に役立つ情報が得られていることなどが検討され、計画が適切あることが審査され、最終的に承認されています。

6. 個人情報の取り扱い

個人情報を保護することは、法律で医師を始めとする医療従事者や公務員に課せられた義務です。解析を開始する前に、あなたの診療情報からは住所、氏名などが削られ、代わりに新しく符合がつけられます。これを匿名化といいます。あなたとこの符号とを結び付ける対応リストは、病院で個人情報の管理担当医が厳重に保管します（連結可能匿名化）。こうすることによって、解析を行う者には符号しか知らされず、どなたのデータを解析しているのかわかりません。

あなたの臨床データは研究目的で使用されます。また、試験の結果は、国内外の雑誌や学会発表などに使用されることがありますが、あなたの名前や個人を識別する情報は匿名化され、個人情報は一切公開されません。プライバシーは厳重に守られますのでご安心ください。

7. 同意の撤回について

同意を頂いた後に、同意を撤回される場合でも、患者さんの不利益となることは一切ありません。保管しているデータはただちに破棄します。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発表されていた場合には、結果を破棄できないことがあります。

8. 費用負担について

この研究で行う検査や治療は、通常の保険診療の範囲内の行為であり、新たなご本人の負担はありません。入院中に検査する腹部超音波検査は、費用が発生しません。

9. 知的財産権について

本研究の結果に基づいて、特許等の知的所有権が生じる可能性があります。この知的所有権は、患者さんの臨床情報そのものに対してではなく、研究者達が研究やその成果の応用を行うことによって初めて生まれてきた価値に対するものです。ですから、「臨床情報に関わる知的所有権を当然もつはずだ」と、あなたが主張することはできません。また、その知的所有権により経済的利益が生じても、同じ理由によりあなたはその権利を主張できません。

10. 質問の自由

あなたがこの研究に同意することを決める前でも、同意した後でも、この研究について分からないことや気になること、不安なことがありましたら、なんでも担当医師にご質問ください。また、担当医師に尋ねにくいことや、この研究の責任者に直接質問されたい場合には、研究実施責任者までお問い合わせください。

11. 問い合わせ窓口

この研究における研究実施責任者は下記のとおりです。

12. 文書による同意

以上の説明を十分にご理解頂けましたでしょうか。十分にご理解のうえ、この研究へあなたの臨床情報を提供してもよいとお考えになりましたら、同意書に同意日をご記入の上、ご署名をお願い致します。

担当（説明）医師が署名した同意書をあなたにお渡しします。

研究実施責任者

大分赤十字病院 肝胆膵内科 成田 竜一

「切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブ投与による門脈血流量の変化と効果
および副作用への影響に関する研究」

同意書

大分赤十字病院

____本廣 昭 院長 殿

私は、「切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブ投与による門脈血流量の変化
と効果および副作用への影響に関する研究」に参加するにあたり、担当医から
以下の項目について、説明文書及び口頭にて説明を受け、説明の内容を理解し
承知した上で、この研究に参加することに同意します。

- 研究の概要
- 研究の方法
- 検査の結果の報告
- 研究に伴う危険性
- 倫理面について
- 個人情報取り扱い
- 同意の撤回について
- 費用負担について
- 知的財産権について
- 質問の自由
- 問い合わせ窓口
- 文書による同意

【患者さんの署名欄】

同意日：平成_____年_____月_____日

患者氏名：_____（自署）

【説明医師の署名欄】

説明日：平成_____年_____月_____日

医師名：_____（自署）