

切除不能肝細胞がんのレンバチニブ治療における有害事象発症 と治療効果に及ぼす影響

2018/04/04 作成 第1版

2018/04/09 作成 第2版

はじめに

臨床研究により新しい治療法を確立することは大学病院の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は“自主臨床研究”と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を得るための臨床試験、いわゆる“治験”ではありません。この臨床研究については、当院の臨床研究審査委員会の審議に基づく病院長の許可を得ています。臨床研究に参加されるかどうかはあなたの自由意志で決めて下さい。参加されなくてもあなたが不利益を被ることはありません。

対象患者さんの病気について

肝細胞がんは世界で3番目に多いがんであり、いまだ多くの患者さんがいらっしゃいます。切除が出来ない場合の治療として、当科では、肝動脈塞栓術や経皮的治療であるラジオ波焼灼療法を行っておりますが、これらの治療に適応とならない場合や、様々な理由でこれらの治療が行えない患者さんに対し、抗がん剤治療を行っております。抗がん剤治療は、現在使用可能な薬剤がいくつかありますが、2018年3月23日に新しい抗がん剤としてレンバチニブが承認されました。レンバチニブは日本で開発され、肝細胞がんの患者さんに対して世界に先駆けて日本で最初に承認となった薬剤です。まだたくさんの使用成績がそろっておらず、その治療効果に影響する要因については全く分かっておりません。われわれは以前、肝細胞がん患者さんのソラフェニブという同様の抗がん剤において、その有害事象（副作用）として発症した高血圧が、治療効果予測に用いられる可能性を医学雑誌に報告しております。

研究の目的と意義

レンバチニブを投与する患者さんの治療効果と有害事象（副作用）の関係を検討し、その治療効果と有害事象の関連性を調べることを目的としております。それがはっきりした場合は、早期に治療効果が予測できる可能性や、不必要な効果の期待できない治療を続ける必要がなくなる可能性があります。

研究の方法

投与開始前の検査と評価

レンバチニブの投与 1-28 日前に以下について検査する。

- 1) 患者背景：性別、年齢（生年月日）、身長、治療歴、病因、肝硬変の有無、アレルギーの有無、既往歴、合併症
- 2) Stage 分類(原発性肝がん取扱い規約による進行度分類、AJCC による TNM 分類、BCLC)
- 3) 自覚症状、血圧、体重
- 4) Child-Pugh Ⅲ、ECOG-PS
- 5) 心電図
- 6) 画像診断（CT or MRI、胸部 X 線）
- 7) 血液一般検査：ヘモグロビン、白血球数、好中球数、赤血球数、血小板数
- 8) 生化学検査：総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、ALP、BUN、クレアチニン、Na、K、アミラーゼ、アンモニア、TSH、fT4
- 9) 凝固系検査：プロトロンビン時間（PT）、INR
- 10) 腫瘍マーカー：AFP、PIVKA-II
- 11) 肝炎ウイルス検査：HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体
ただし、投与開始前 28 日以内に肝炎ウイルス検査が実施できない場合は、過去の記録に遡り可能な限りデータを収集すること。
- 12) 併用薬・併用治療
- 13) 組織検査（任意）

治療期間中の検査と評価

レンバチニブの投与開始から、治療終了まで、下記の検査を実施する。

併用薬・併用治療、試験薬投与状況、有害事象については随時とする。

腫瘍の評価にあつたては、治療開始前と同一の手法による評価が望ましい。

2 週間毎（前後 14 日間）に検査を実施する項目

- 1) 自覚症状、血圧、体重
- 2) 血液一般検査：ヘモグロビン、白血球数、好中球数、赤血球数、血小板数
- 3) 生化学検査：総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、ALP、BUN、クレアチニン、Na、K、アミラーゼ、アンモニア、TSH
- 4) 凝固系検査：プロトロンビン時間（PT）、INR

8 週間毎（前後 14 日間）に検査を実施する項目

- 5) Child-Pugh Ⅲ、ECOG-PS
- 6) 画像診断（CT or MRI）
- 7) 腫瘍マーカー：AFP、PIVKA-II

随時情報を収集する項目

- 8) 併用薬・併用治療
- 9) 試験薬投与状況

有害事象（CTCAE Ver4.0 日本語版）

治療終了/中止時の検査と評価項目

- 1) 治療終了/中止理由
- 2) 自覚症状、血圧、体重
- 3) Child-Pugh 段階、ECOG-PS
- 4) 画像診断 (CT or MRI)
- 5) 血液一般検査：ヘモグロビン、白血球数、好中球数、赤血球数、血小板数
- 6) 生化学検査：総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、ALP、BUN、クレアチニン、Na、K、アミラーゼ、アンモニア、TSH
- 7) 凝固系検査：プロトロンビン時間 (PT)、INR
- 8) 腫瘍マーカー：AFP、PIVKA-II
- 9) 併用薬・併用治療
- 10) 試験投与状況
- 11) 後治療の内容
- 12) 有害事象 (CTCAE Ver4.0 日本語版)

本研究による負担、リスク、利益

一般診療の範囲内で、診察検査を行いますのでそれ以上の負担は生じません。予想される副作用として高血圧、下痢、手や足の皮膚の発赤や疼痛、食欲低下、蛋白尿、疲労、声のかすれ等があります。添付文書や適正に使用するためのガイドブックが販売元より用意されており、適時最新の情報を入手するように研究グループで情報を共有し、有害事象（副作用）に対し適切に対処致します。本研究の期待される利益としては適切なスケジュールで適切に対応できるようになるため、有害事象を早期に発見、早期に対応することが出来るようになります。

被験者への健康被害の補償

本試験は、一般診療の範囲内で行われるものであり、万一患者さんに健康被害が生じた場合でも、医療費の支払いや補償金の支払いなどの補償はなされません。保険診療での最善の治療で対応させて頂くこととなります。

目標登録症例数

当院の目標症例数 20 例

研究全体：参加施設 6 施設 目標症例数 40 例

予定参加期間

症例登録期間： 病院長承認後～平成 32 年 4 月 30 日

症例追跡期間： 病院長承認後～平成 33 年 4 月 30 日

研究実施期間： 病院長承認後～平成 33 年 10 月 30 日

臨床研究への参加について

(1)臨床研究への参加は、患者さんの自由意思によります。

(2)同意した後でもいつでも取り消すことができます。

(3)参加しない場合や同意を取り消した場合でも、患者さんに最も適した治療を行い、治療上の不利な扱いを受けたり、不利益を被ったりすることはありません。

(4)途中で参加をとりやめた場合は、あなたに関わる研究結果は破棄され、診療記録なども、それ以降は、研究目的に用いられることはありません。ただし、あなたが研究参加を取りやめたいと思った時点で、既に、研究結果が論文などに公表されている場合や、研究データの解析が終了している場合には、解析結果等からあなたに関するデータを取り除くことが出来ず、研究参加を取りやめることができなくなります。

カルテなどの医療記録の閲覧について

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの臨床研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

研究対象者から取得された情報について

本研究に患者さんから同意を受ける時点では分からなかったことが、研究が進むにつれて、肝細胞がん患者さんに役立つ情報が得られた場合、その情報を学会発表や論文、大学ホームページ掲載などで通知・公開させて頂くことがございます。その際には改めて同意書を取得させて頂くことは致しません。発表前であればいつでも拒否することができます。その際は解析結果等からあなたに関するデータを取り除きます。しかし、論文発表後の場合は、研究参加を取りやめることが出来なくなることがございます。

研究内容の情報公開の方法について

研究結果は学会発表や論文により公開し、公開後はホームページに掲載致します。

個人情報の保護について

この臨床研究で得られた成績は、学会発表や論文などで公表されることがありますが、あなたの名前などの個人情報は一切わかりません。また、この臨床研究で得られたデータが、本臨床研究の目的以外に使用されることはありません。

費用負担及び謝礼について

本試験における検査は、通常の保険診療の範囲内で一般的に検査されるものであり、患者さんの負担が増えることはありません。また、治験など製薬会社が行う侵襲的な治療でなく、一般診療の範囲での研究であり金銭的謝礼はございません。

研究の資金源及び利益相反について

研究代表者及び研究分担者について、本研究に係る利益相反はございません。本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こ

りえる利益相反」は存在せず、研究の実施が患者さんの権利・利益を損ねることはありません。

相談窓口、担当医師について

本研究について知りたいことや、ご心配なことがありましたら、遠慮なく担当医師等にご相談下さい。ご希望により他の患者さんの個人情報保護や臨床研究の独創性の確保に支障のない範囲内で本臨床研究計画および臨床研究の方法に関する資料の一部を閲覧することも可能です。

研究責任医師：阿久津 典之

札幌医科大学 消化器内科学講座

〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目

TEL：011-611-2111

「平日」(内 32710：消化器内科外来)、「夜間・休日」(内 32170：消化器内科看護室)

臨床研究審査委員会の業務手順書、委員名簿および会議の記録の概要の公開について

この臨床研究の実施に際しては、当院の臨床研究審査委員会において、この研究が科学的及び倫理的に妥当であることや、当院において行うことが適当であることが審議を受け承認を得ております。臨床研究審査委員会がどのように運営されているかを示した手順書、委員名簿および会議の記録の概要については公開されていますので、次にお問い合わせください。

名称：札幌医科大学附属病院 臨床研究審査委員会

設置者：札幌医科大学附属病院長 所在地：札幌市中央区南1条西16丁目

お問い合わせ先：札幌医科大学事務局研究支援課臨床研究係

電話 011-611-2111 内線 31460

ホームページでも確認できます。

<http://web.sapmed.ac.jp/byoin/chiken/index.html>