

臨床研究 「肝細胞がん分子標的薬（レンバチニブ）投与時の栄養管理について」

実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

栄養科 大原 秋子

作成日：第 1.0 版 2020 年 8 月 25 日

(1)研究の目的及び意義

肝臓がんは年間約 4 万人が新たに診断され、我が国でも毎年約 3 万人が亡くなる極めて予後の悪いがんであり、がん死亡原因としては世界で 2 番目に多いとされている。肝細胞がんの治療は、がんの個数、大きさ、血管への拡がり、他臓器への転移の他、肝機能の程度などを考慮して患者個々に決定される。大きく分けて手術療法・局所療法・塞栓療法・化学療法・分子標的薬に分けられる。これまで肝細胞がんに対する有効な分子標的薬の一次治療薬はソラフェニブのみであったが、2018 年 3 月にレンバチニブが全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞がんでの効能・効果を新たに取得した。

レンバチニブは国内外の臨床試験では、高血圧、消化器症状、皮膚症状、疲労、食欲不振などの副作用が比較的高頻度に認められたが、多くの場合、減量・休薬または投与を中止することにより症状の改善が見られた。そのため、適切に副作用をマネジメントしていくことが重要であるとされている。当院肝臓病センターでは、レンバチニブ内服の患者に対して、多職種によるサポートチーム「チームレンビマ」を結成して治療にあたっている。具体的には、投与開始時および外来受診日に管理栄養士による栄養食事指導、看護師または薬剤師による問診や理学療法士による運動指導を実施している。

副作用の 1 つである食欲不振は、肝細胞癌の REFLECT 試験において全体が 25.6%に対し日本人は 48.1%の頻度で認められ、当院でのレンバチニブ内服患者においても同様であった。食欲不振者では「食事が美味しくない」「味がしない」「何を食べても砂を食べているよう」など味覚に関する意見が多く聞かれた。食欲不振により摂取エネルギー量が不足することで体重及び筋肉量が減少し、他の副作用も関与して体力が消耗されていくという負のスパイラルに陥ることが見られた。

今回、アミノ酸の 1 つであるグルタミンに着目した。グルタミンは、侵襲期の必須アミノ酸と言われており、特に腸の栄養源となり腸管免疫を高め小腸の吸収を改善する役割や、化学療法や放射線治療における口内炎や粘膜炎の予防効果が知られている。

本研究では、レンバチニブ投与時にグルタミンの補充を行い、食事摂取状況、健康状態、身体所見、QOL、味覚・嗅覚感度に良好な効果をもたらしているかどうか検討する。

(2)研究の科学的合理性の根拠

グルタミンは、口内炎や粘膜炎の予防効果が報告されていて、グルタミン投与による食欲不振に対

する改善効果が期待される。また、レンバチニブの副作用の 1 つである味覚障害に対する効果も推測され、グルタミン投与による食事量の確保と体力維持により、抗がん剤治療の継続に寄与できる。

(3)方法

3-1)研究デザイン

2018 年 8 月からレンバチニブを投与開始した症例と、2020 年 10 月からグルタミン補充を行った症例を比較検討する。

3-2)研究対象及び選定方針

2018 年 8 月から岡山済生会総合病院、岡山済生会外来センター病院にてレンバチニブを投与している患者を対象とする。

<除外基準>

本研究へ不参加の申し出のあった患者。

チームレンビマの介入が認められなかった患者。

3-3)研究方法

上記の条件にあてはまる患者を研究対象者として登録し、通常診療通り多職種によるサポートを行う。観察期間は登録後からレンバチニブ投与継続終了時までとし、その間、下記の項目について情報を収集する。各診療情報は、外来受診日のタイミングに毎回取得する。QLQ-C30 については、投与開始時と 3 ヶ月時点で測定する。また、同意の得られた患者には味覚・嗅覚感度の判定をする。

- ① 聞き取りによる食事摂取状況（推定摂取エネルギー量・蛋白質量の算出）
- ② 健康状態（食欲不振・悪心・嘔吐、下痢、疲労・倦怠感、皮膚症状、血圧）
- ③ グルタミンの摂取状況
- ④ 身体所見：身長・体重、体成分（除脂肪量、筋肉量、体脂肪率、SMI）、握力、下腿周囲長
サルコペニア判定

- ⑤ 臨床所見：レンバチニブ治療期間中の肝予備能、Albumin、PT、T-bil、NH₃、
腹水の有無、脳症の有無、BTR、BCAA の変化、腫瘍マーカー（AFP、AFP-L3、PIVKA-II）、
合併症（尿蛋白、甲状腺機能変化、BUN・Cr 増加など腎障害、）

- ⑥ EORTC QLQ-C30

- ⑦ レンバチニブ服薬状況

- ⑧ 味覚・嗅覚感度の判定

味覚感度：ろ紙ディスクに味質溶液を滴下し湿らせ、それを舌の所定の測定部位に静かに置き、口を開けたまま 2～3 秒で味質支持表のうち 1 個の答を指示させる。正答が得られない時は次の濃度で行い同様の操作を繰り返し、認知閾値を求める。

嗅覚感度：カードタイプの測定キットで、「マイクロカプセル化した匂い」を A～L の 12 種類を順に嗅いで「解答の選択肢」から選び解答していく。

3-4)中止基準及び中止時の対応

以下の場合には、観察を中止する。

- ① 研究対象者から同意の撤回があった場合
- ② 当院への通院が不可能となった場合
- ③ 本研究全体が中止された場合
- ④ その他の理由により、研究責任者および主治医が研究の中止が適当と判断した場合

研究者は、上記の理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能となった場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

3-5)評価

主要評価項目：

グルタミンの補充による食事摂取状況、食欲不振の改善

副次評価項目：

体重、体成分（除脂肪量、筋肉量、体脂肪率、SMI）、下腿周囲長、握力、QLQ - C30、レンバチニブ服薬状況、味覚・嗅覚感度

(4)研究対象となる治療等

本研究で補充するグルタミンの情報は以下の通りである。

- ・商品名：グルタミンC o 栄養機能食品（亜鉛）
- ・栄養成分値（1包8.7g中）：エネルギー33.6kcal 蛋白質7g（L-グルタミン7g）脂質0g 糖質1g 食物繊維0.4g 鉄20μg 亜鉛1.7mg セレン8μg 浸透圧247mOsm/L（水200mlで溶解時）
- ・販売者：アイドゥ株式会社
- ・グルタミンの主な生理効果：腸細胞の増殖・分化促進、感染症予防、Bacterial Translocationの予防、腸管免疫機能の増強、炎症性サイトカインの抑制、手術後の創部回復期間の短縮、化学療法時、放射線治療時の口内炎改善

本研究で投与するレンバチニブの情報は以下の通りである。

- ・薬品名：レンビマカプセル4mg（一般名：レンバチニブ）
- ・効果及び効能：切除不能な肝細胞がん
- ・投与量：体重60kg以上の場合は12mg、60kg未満の場合は8mgを1日1回経口投与する。

なお、患者の状態による適宜減量する。

- ・予想される副作用：高血圧、消化器症状、皮膚症状、疲労
- ・製造販売元：エーザイ株式会社
- ・製造販売承認日：2018年3月
- ・特徴：レンバチニブは、腫瘍の血管新生や増殖に関与するVEGF、FGF、ERTなどの複数の受容体型チロシンキナーゼに対して選択的かつ強力的な阻害活性により、抗腫瘍効果を発揮する。第Ⅲ相試験において、ソラフェニブに対する全生存期間の非劣勢が初めて示された分子標的薬であり、切除不

能な肝細胞癌における一次治療の標準療法として考えられている。

本研究で使用する味覚検査用試験テーストディスク®は以下の通りである。

- ・ 名称：テーストディスク®（ろ紙ディスクによる味覚定性定量検査用試薬）
- ・ 効能・効果：味覚感度の判定
- ・ 組成：甘味・塩味・酸味・苦味の4味、各5段階の濃度。
- ・ 検査方法：ろ紙ディスクに味質溶液を滴下し湿らせ、それを舌の所定の測定部位に静かに置き、口を開けたまま2～3秒で味質支持表のうち1個の答を指示させる。正答が得られない時は、次の濃度で行い同様の操作を繰り返し、認知閾値を求める。

本研究で使用する嗅覚同定能力検査用カードキット Open Essence は以下の通りである。

- ・ 名称：Open Essence（嗅覚同定能力測定用カードキット）
- ・ 販売元：富士フイルム 和光純薬株式会社
- ・ 特長：嗅覚同定能力のスクリーニングに最適。カードタイプの測定キットで、「マイクロカプセル化した匂い」をA～Lの12種類を順に嗅いで「解答の選択肢」から選び解答していく。

(5) 予定症例数及び根拠

約30例

本研究の対象者となる疾患は当院において過去2年間で30例ほどの診療実績があるため。

(6) 研究期間

研究期間：岡山済生会総合病院倫理審査委員会承認日～2023年3月31日

観察期間：登録後からレンバチニブ投与終了時まで

(7) インフォームドコンセントを受ける手続き

本研究は、対象患者に説明文書にて説明を行い、書面にて患者の自由意思による同意を得る。同意取得後に研究対象者より同意撤回の申し出があった場合は直ちに研究対象より除外する。

2018年8月からレンバチニブを投与開始した症例については後ろ向きに調査するためすべての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 (http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research/) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から2023年3月31日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに該当研究対象者の試料等および診療情報を解析対象から除外し、本研究には使用しないこととする。

(8) 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

本研究では対象患者本人に同意を得るため該当しない

(9)インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない

(10)データの集計方法、解析方法

本研究では、本剤投与患者全例に多職種スタッフの介入を実施する 2018 年 8 月からレンバチニブを投与開始した症例と、2020 年 10 月からグルタミン補充を行った症例の比較検討を行う。統計は連続変数に関しては Mann-WhitneyU 検定、名義変数に関しては X²検定を用いる。

(11)研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに負担とリスクを最小化する対策

11-1)負担及びリスク

本研究は日常診療の観察を行うものであり、新たな試料採取に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はしない。

グルタミン補充については、「グルタミン Co」が食品であるため、自費にて購入して頂く。

11-2)利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により当院の医療の質が向上し、患者全体への利益につながりうる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

(12)有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の採取に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

(13)研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

観察期間の終了後、各研究対象者には最も適切と考える医療を提供する。

(14)個人情報の取り扱い

研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

診療情報の取得、解析の際には、患者氏名、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号は消去し、代替する症例番号を割り当て連結可能匿名化してどの研究対象者か直ちに判別できないよう加工した状態で行う。症例番号と氏名・カルテ ID を連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないように研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

(15)記録の保管

本研究により得られた情報は電子化し、岡山済生会総合病院 栄養科の施錠できる部屋のパスワードにて管理されパソコンに保管する。研究責任者研究の中止、あるいは終了後 5 年間は保管する。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後はシュレッダー等にて復元できない形で破棄する。

(16)研究の資金源、利益相反

本研究にて発生する経費は肝臓病センター治験費より捻出する。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

(17)研究情報、結果の公開

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

(18)研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

該当しない

(19)委託業務内容及び委託先

該当しない

(20)本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

(21)モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング、監査は該当しない

(22)研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書や説明文書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難な際と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

実施状況報告：1年ごとに実施状況報告を院長及び倫理審査委員会に提出し、継続審査を受ける。

(23)他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない

(24)公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録しない。

(25)研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院及び岡山済生会外来センター病院

責任者：岡山済生会総合病院 栄養科 大原 秋子

分担者：岡山済生会総合病院 栄養科 森 美和子

岡山済生会総合病院 栄養科 小野 真由子

岡山済生会外来センター病院 栄養科 和田 麻美

岡山済生会外来センター病院 栄養科 今井 智香子

岡山済生会総合病院 内科 藤岡 真一

岡山済生会総合病院 内科 池田 房雄

研究事務局：岡山済生会総合病院 栄養科 大原 秋子

TEL (大代表) (086)-252-2211

(26)相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町2番25号

栄養科 大原 秋子 tel (大代表) (086)-252-2211

(27)参考資料