

課題名

ベバシズマブ投与入院患者におけるタンパク尿発症時期および頻度と降圧薬による  
発症抑制作用に影響する要因解析

研究代表者所属： 東京薬科大学

研究代表者名： 清海 杏奈

Version 1.0 2020 年 1 月 10 日

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者(実施医療機関の長、実施医療機関事務局、研究代表者、研究責任者、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等)に限定して提供しています。したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究代表者の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。



*National Hospital Organization*

## 改訂履歴

Version 1.0 2020 年 1 月 10 日 中央倫理審査委員会 承認

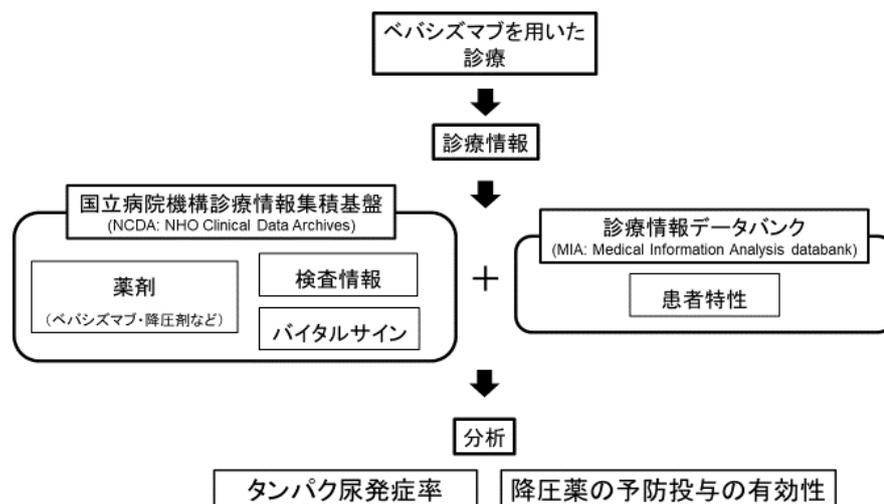
# 目次

1. 概要	5
2. スケジュール	6
3. 緒言	7
3.1. 目的	7
3.2. 背景	7
3.2.1. 対象に関する背景	7
3.2.2. 先行研究	7
3.3. 本研究の意義	7
4. 評価項目	8
5. 研究デザイン	8
5.1. デザイン概要	8
5.2. 目標登録症例数	8
5.3. 研究期間	8
5.4. デザインの科学的根拠	8
6. 対象	9
6.1. 選択基準	9
6.2. 除外基準	9
7. 中止基準	9
7.1. 試験の中止	9
7.2. 追跡不能	9
8. 評価	9
8.1. 有効性の評価	9
8.2. 安全性の評価	9
8.3. ヒトゲノム・遺伝子解析研究	10
8.4. バイオマーカー	10
9. 統計	10
9.1. 症例数設計	10
9.2. 解析対象集団	10
9.3. 統計解析	10
9.3.1. 有効性解析	11
9.3.2. 安全性解析	11
9.3.3. その他の解析	11
9.3.4. 中間解析	11
10. 試験管理	11

10.1. 規制要件と倫理	11
10.2. 資金および利益相反	12
10.3. 説明と同意	12
10.4. 研究対象者データの保護	12
10.5. 公表に関する取決め	12
10.6. 試験データの提供	13
10.7. データの品質保証	13
10.7.1. データ管理	13
10.7.2. モニタリング	13
10.7.3. 監査	13
10.7.4. 記録の保存	13
10.8. 試験の早期中止	13
10.9. 研究対象者に対する補償	13
10.9.1. 健康被害に対する補償	13
10.9.2. 研究対象者の負担	13
10.9.3. 相談窓口	13
10.10. ゲノム研究	13
10.11. 実施体制	14
10.11.1. 研究代表者	14
10.11.2. 研究運営委員会	14
10.11.3. 研究事務局	14
10.11.4. 統計解析	14
10.11.5. データセンター	14
10.11.6. モニタリング	15
10.11.7. 中央検査機関	15
10.11.8. 中央判定機関	15
10.11.9. 予定実施医療機関および研究責任者	15
10.11.10. 個人情報管理者	15
11. 文献	15
12. 付録	15
12.1. 略語・用語	15
12.2. 標準治療・ガイドライン	15
13. 別添	15

# 1. 概要

## 1.1. シェーマ



## 1.2. 目的

ペバシズマブ施行入院患者におけるタンパク尿発症率および発症の時期を明らかにし、降圧薬の予防投与の有効性を薬剤間で比較することを目的とする。

## 1.3. 評価項目

目的	評価項目
主要 <ul style="list-style-type: none"> <li>● ペバシズマブ施行患者における、タンパク尿の発症率を明らかにする。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● タンパク尿の発症率</li> </ul>
副次的 ペバシズマブ施行患者において、 <ul style="list-style-type: none"> <li>● タンパク尿の発症時期を明らかにする。</li> <li>● 降圧薬の予防投与の効果を薬剤間で比較する。</li> <li>● タンパク尿発症に影響を及ぼす因子を探索する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● タンパク尿の発症時期と、発症時点のペバシズマブの累積投与量</li> <li>● 降圧薬の種類ごとの、タンパク尿の発症率</li> <li>● 患者要因とタンパク尿の発症の関連</li> </ul>

## 1.4. 対象

主な選択基準

2016年1月～2019年6月に、ペバシズマブが施行された入院患者でペバシズマブ投与前6ヶ月間に抗癌剤投与のない患者2000例を対象とする。

## 主な除外基準

タンパク尿が測定されていない患者、著しい心血管疾患、末梢血管疾患、コントロール不良高血圧、重症非治癒性外傷、ベバシズマブ投与 28 日以内の外科的手術、潜在的出血傾向、脳転移、アスピリン(325 mg/day 以上)または非ステロイド性抗炎症薬の定期投与、妊娠または授乳中女性、経口または非経口抗凝固薬を摂取している患者は除外する。

## 1.5. 目標症例数

2000 症例

## 1.6. 研究期間

総研究期間: 国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会(以下「中央倫理審査委員会」とする。)承認後から 2022 年 9 月 30 日まで

## 1.7. 研究デザイン

観察研究(後ろ向きコホート研究)

## 1.8. 研究代表者

東京薬科大学 医薬品安全管理学教室 助教 清海 杏奈

住所: 東京都八王子市堀之内 1432-1

TEL: 042-676-6622 (内 2046)

## 2. スケジュール

手順	承認後～ 2020. 3	2020. 4～ 2020. 6	2020. 7～ 2020. 9	2020. 10～ 2020. 12	2021. 1～
情報公開	○				
データセット作成		○			
データクリーニング			○		
解析				○	
結果のまとめ等					○

### 3. 緒言

#### 3.1. 目的

ベバシズマブの重要な有害事象としてタンパク尿が挙げられるが、タンパク尿の発症率や発症の時期、予防法および治療に関しての知見は未だ乏しい。そこで本研究では、ベバシズマブ施行入院患者におけるタンパク尿発症率および発症の時期を明らかにし、降圧薬の予防投与の有効性を薬剤間で比較することを目的とする。

#### 3.2. 背景

##### 3.2.1. 対象に関する背景

ベバシズマブは血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体であり、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、卵巣癌、進行または再発の子宮頸癌、手術不能または再発乳癌、悪性神経膠腫に用いられ、投与量は 5～15 mg/kg と幅広い。

ベバシズマブの主な有害事象として、高血圧、タンパク尿、出血がある。中でもタンパク尿はネフローゼ症候群発症につながる危険性があり、発症した場合にはベバシズマブの投与中止を余儀なくさせられる。海外の RCT16 報のメタ解析結果から、全グレードのタンパク尿の発症頻度は 13.3%と報告されており<sup>1</sup>、その予防や対応が重要である。

##### 3.2.2. 先行研究

ベバシズマブによるタンパク尿の発症メカニズムは諸説あるが、高血圧症患者ではタンパク尿発症率が高いとされる一方で、糸球体損傷が高血圧に先行するという報告もあり<sup>2</sup>、高血圧とタンパク尿の因果関係は未だ明らかでない。また、タンパク尿発症率や発症の時期に関する報告は様々であり統一した見解が得られていない。

さらに、タンパク尿の発症の予防や治療にレニン-アンジオテンシン系抑制薬の使用が推奨されるとする報告がある一方<sup>3</sup>、レニン-アンジオテンシン系抑制薬の使用によりベバシズマブの抗腫瘍効果が減弱する可能性も示唆されており<sup>4</sup>、ベバシズマブのタンパク尿発症予防および治療に対する最適な降圧薬の選択に関しての知見は未だ乏しい。また、日本国内の入院患者における様々な癌腫における使用実態や使用されている降圧薬の種類とその有効性も未知である。

#### 3.3. 本研究の意義

臨床上広く用いられているベバシズマブによる代表的な副作用であるタンパク尿の発症時期および発症に及ぼす因子について大規模データベースを用いることで俯瞰的に捉え明らかにすることがで

きる。これにより、タンパク尿の発症に伴いベバシズマブの中止を余儀なくされるといった抗癌治療の継続不可を未然に防ぐ上での一助となる結果が得られ、タンパク尿発症の時期および要因から、タンパク尿発症リスクの高い患者の予測や、予防に役立つ客観的知見が得られると考えられる。また、タンパク尿発症に及ぼす各種降圧薬の使用実態および有効性比較とその効果が大規模データベースを用いた検討結果により明らかとなり、ベバシズマブにより発症するタンパク尿に対する降圧薬の有用性や望ましい降圧薬の選択に関して新たな知見を見出しうると考えられる。

## 4. 評価項目

目的	評価項目
主要 <ul style="list-style-type: none"> <li>● ベバシズマブ施行患者における、タンパク尿の発症率を明らかにする。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● タンパク尿の発症率</li> </ul>
副次的 ベバシズマブ施行患者において、 <ul style="list-style-type: none"> <li>● タンパク尿の発症時期を明らかにする。</li> <li>● 降圧薬の予防投与の効果薬剤間で比較する。</li> <li>● タンパク尿発症に影響を及ぼす因子を探索する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● タンパク尿の発症時期と、発症時点のベバシズマブの累積投与量</li> <li>● 降圧薬の種類ごとの、タンパク尿の発症率</li> <li>● 患者要因とタンパク尿の発症の関連</li> </ul>

## 5. 研究デザイン

### 5.1. デザイン概要

観察研究(後ろ向きコホート研究)

### 5.2. 目標登録症例数

2,000 例

### 5.3. 研究期間

総研究期間: 中央倫理審査委員会承認から 2022 年 9 月 30 日まで

### 5.4. デザインの科学的根拠

本研究は、通常の診療の範囲で発生する有害事象を対象とし、介入は行わない。そのため、通常診療の結果生じる既存の情報を用いた観察研究が適当である。

## 6. 対象

### 6.1. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者とする。

- (1) 国立病院機構に所属し NCDA を運用する医療機関に 2016 年 1 月～2019 年 6 月の間に入院
- (2) 入院中にベバシズマブが施行
- (3) ベバシズマブ投与前 6 ヶ月間に抗癌剤投与がない

### 6.2. 除外基準

以下に該当する患者は本研究に組み入れないこととする。

- (1) タンパク尿が測定されていない

除外基準設定の根拠:

- (1) 主要評価項目の評価が不可能であるため。

## 7. 中止基準

### 7.1. 試験の中止

該当なし

### 7.2. 追跡不能

該当なし

## 8. 評価

### 8.1. 有効性の評価

タンパク尿に関する重症度判定は、CTCAE, version 5.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に従う。タンパク尿発症に及ぼす各種降圧薬の有効性を比較するため、降圧薬の処方なし、レニン-アンジオテンシン系抑制薬、非レニン-アンジオテンシン系抑制薬を服用している患者の3群に分け、タンパク尿の発生率を比較する。

### 8.2. 安全性の評価

タンパク尿に関する重症度判定は、CTCAE, version 5.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に従う。ベバシズマブによるタンパク尿発症時期を明らかにするため、タンパク尿発症時のベバシズマブ累積投与量とタンパク尿発症率を評価する。

### 8.3. ヒトゲノム・遺伝子解析研究

本研究では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象となる遺伝学的評価項目について評価しない。

### 8.4. バイオマーカー

本研究では、バイオマーカーについて評価しない。

## 9. 統計

### 9.1. 症例数設計

2016年1月～2019年6月にベバシズマブが施行された入院患者で、ベバシズマブ投与前6ヶ月間に抗癌剤投与のない患者2000名を想定する。過去の文献から、ベバシズマブ投与におけるタンパク尿発現は約13%とされる。投与群8%、非投与群13%とした場合、一群の症例数を600と推定(有意水準5%、検出力80%)するが、データの除外や欠損を想定し2000症例を対象とした。

### 9.2. 解析対象集団

研究対象者のうち、下記のいずれかに該当する患者を除外した集団を統計解析の対象とする。

- (1) 著しい心血管疾患、末梢血管疾患、コントロール不良高血圧、重症非治癒性外傷
- (2) ベバシズマブ投与28日以内の外科的手術、潜在的出血傾向、脳転移、アスピリン(325 mg/day以上)、非ステロイド性抗炎症薬または抗凝固薬の定期投与
- (3) 妊娠または授乳中の女性

### 9.3. 統計解析

下記の項目につき、MIA および NCDA を用いて調査する:

患者情報:性別、年齢(ベバシズマブ投与時65歳未満、65歳以上で群分け)、body mass index、癌腫、ステージ、初発または再発、合併症(高血圧、糖尿病)、Activity of Daily Living (ADL:日常生活動作)、看護必要度

検体検査およびバイタルサイン:タンパク尿、血圧、血清Na値、血清K値、血清クレアチニン値、血清アルブミン値、尿素窒素、総ビリルビン、血糖、

薬剤:ベバシズマブ1回投与量、ベバシズマブ累積投与量、投与コース数、ベバシズマブ開始時の降圧薬の種類および併用有無

### 9.3.1. 有効性解析

有効性解析は解析対象集団に対して実施する。タンパク尿発症に及ぼす各種降圧薬の有効性を比較するため、降圧薬の処方なし、レニン-アンジオテンシン系抑制薬、非レニン-アンジオテンシン系抑制薬を服用している患者の3群に分け、タンパク尿発症の抑制に及ぼす因子について層別化し、Cox 回帰分析を行う。また、各種降圧薬の服用有無およびその種類によるタンパク尿発症の抑制効果を Kaplan-Meier の生存曲線により明らかにする。

### 9.3.2. 安全性解析

安全性解析は解析対象集団に対して実施する。ベバシズマブによるタンパク尿発症時期を明らかにするため、タンパク尿発症時のベバシズマブ累積投与量とタンパク尿発症率を評価する。また、タンパク尿発症に影響を及ぼす因子を解析するため、ベバシズマブ施行患者をタンパク尿発症群とタンパク尿非発症群に分け、Cox 回帰分析を行う。

### 9.3.3. その他の解析

該当なし

### 9.3.4. 中間解析

本研究では中間解析は実施しない。

## 10. 試験管理

### 10.1. 規制要件と倫理

本試験では研究計画書および以下のものに従って実施する：

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・個人情報の保護に関する法律
- ・独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、中央倫理審査委員会での承認後、各実施医療機関の長の許可を必要とする。なお、国立病院機構病院以外の施設が実施医療機関である場合は、各実施医療機関に設置する倫理審査委員会（もしくは審査を委託している倫理審査委員会）での承認を得るものとする。

研究責任者は、以下の点について責任を有する：

- ・年に 1 回進捗状況を、また研究が所属機関にて終了・中止した際にその旨を、中央倫理審査委員会での審議のため所属機関の長へ報告する。
- ・研究計画書および全ての適用される規制要件に従って当該実施医療機関にて研究を遂行する。

## 10.2. 資金および利益相反

本研究は、東京薬科大学医薬品安全管理学教室 教室研究費により実施される。

本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

## 10.3. 説明と同意

本研究は既存試料・情報を用いて実施し、人体から取得された試料は用いない。研究対象者等からインフォームド・コンセントは受けないが、倫理指針「第 12 の1 (2)イ(ウ)」に則り、利用目的を含む本研究についての情報を研究対象者等に公開し、研究が実施されることについて研究対象者が拒否できる機会を保障する。

## 10.4. 研究対象者データの保護

研究の実施並びに種々のデータの収集及び取り扱いにおいては、国立病院機構診療情報データベース利活用規程に従うとともに、患者情報の機密保持に充分留意する。

本研究で用いるデータは、研究対象医療機関に 2016 年 1 月～2019 年 6 月に入院しベバシズマブが施行された患者のデータであり、個人情報等を取り扱う。倫理指針「第 15 の2 (1)」及び国立病院機構診療情報データベース利活用規程に則り、保有する個人情報等について、漏えい、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、下記の措置を講じる。

MIA および NCDA データは研究対象医療機関で収集され、本部情報システム統括部データベース企画課に提出されている。本部情報システム統括部データベース企画課の管理下においてデータが保管されるサーバーを国立病院機構本部2階のセキュリティルームに設置し、セキュリティルーム内でシステム開発専門職が抽出・集計されたデータに対して匿名化を行い、解析用 ID を生成する。研究者は本部内の分析室において、解析用 ID を用いて研究を行う。対応表はセキュリティー室内に保管する。

保有する個人情報に関する事項の公表等については、倫理指針「第 12 の1 (2) イ」、「第 16 の1 (1)」及び国立病院機構診療情報データベース利活用規程第 6 条第 3 項に則り、個人情報の取扱いを含む研究の実施についての情報を研究対象者等に公開する。

## 10.5. 公表に関する取決め

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後 2 年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータおよび中間生成物は国立病院機構に帰属する。あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究代表者施設に加えて国立病院機構の事前承諾が必要である。

## 10.6. 試験データの提供

該当なし

## 10.7. データの品質保証

### 10.7.1. データ管理

該当なし

### 10.7.2. モニタリング

該当なし

### 10.7.3. 監査

本研究では第三者監査を実施しない。

### 10.7.4. 記録の保存

収集された情報等は実施医療機関にて、研究終了後 5 年間以上保管する。記録を破棄する場合には機密保持に充分留意する。

## 10.8. 試験の早期中止

該当なし

## 10.9. 研究対象者に対する補償

### 10.9.1. 健康被害に対する補償

該当なし

### 10.9.2. 研究対象者の負担

該当なし

### 10.9.3. 相談窓口

該当なし

## 10.10. ゲノム研究

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とならない。

## 10.11. 実施体制

### 10.11.1. 研究代表者

東京薬科大学 医薬品安全管理学教室 助教

清海 杏奈

〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1

Tel&Fax: 042-676-6622 (内 2046) E-mail: akiyomi@toyaku.ac.jp

業務: 研究全体を統括する。

### 共同研究者

東京薬科大学医薬品安全管理学教室 教授

杉浦 宗敏

東京薬科大学医薬品安全管理学教室 准教授

国立病院機構本部 総合研究センター 診療情報分析部 研究員

今井 志乃ぶ

東京大学大学院医学系研究科 ヘルスサービスリサーチ講座 特任助教、

国立病院機構本部 総合研究センター 診療情報分析部 研究員

山名 隼人

国立病院機構本部 総合研究センター 診療情報分析部 副部長

堀口 裕正

### 10.11.2. 研究運営委員会

該当なし

### 10.11.3. 研究事務局

東京薬科大学 医薬品安全管理学教室

〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1

Tel&Fax: 042-676-6622 (内 2046)

業務: 本研究全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う。

### 10.11.4. 統計解析

研究代表者

業務: 本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

### 10.11.5. データセンター

該当なし

#### 10.11.6. モニタリング

該当なし

#### 10.11.7. 中央検査機関

該当なし

#### 10.11.8. 中央判定機関

該当なし

#### 10.11.9. 予定実施医療機関および研究責任者

独立行政法人国立病院機構本部

研究責任者： 山名 隼人

#### 10.11.10. 個人情報管理者

堀口 裕正

業務：本研究に係る情報の管理を担当する。

## 11. 文献

1. Shenhong Wu et al. J Am Soc Nephrol., 2010

2. Eremina V et al. N Engl J Med., 2008

3. 祖父江ら、医療薬学、2016

4. 北澤ら、医療薬学、2009

## 12. 付録

### 12.1. 略語・用語

MIA: Medical Information Analysis

NCDA: National Hospital Organization Clinical Data Archives

### 12.2. 標準治療・ガイドライン

該当なし

## 13. 別添

なし