

臨床研究実施計画書

「ルストロンボパグ使用による血小板増加数と 増加予測因子に関する検討」

高松赤十字病院
消化器・肝臓内科
部長 小川 力

第3版:2023年4月5日 作成

目次

1. 研究の目的	3
2. 研究の背景及び意義	3
3. 研究対象者及び適格性の基準	3
4. 研究の方法	4
5. 評価方法	4
6. 予定登録症例数	5
7. 統計解析の手法	5
8. 試験期間	5
9. 研究対象者に生じる負担並びにリスク及び利益	5
10. 試験中止基準	5
11. 個人情報の保護	5
12. 研究資金および利益相反	6
13. 事務局	6

1. 研究の目的

慢性肝疾患を背景とする患者に観血的手技を行う際のルストロンボパグ投与による血小板増加数と血小板増加の予測因子を検討する。

2. 研究の背景と意義

慢性肝疾患の症例においては脾腫等の影響もあり、血小板減少症例が多くに認められる。特に肝細胞癌の高リスク因子の原因となる肝硬変症例では血小板は10万未満の症例が大部分であり、観血的手技においては出血の合併症の危険が高くなる。これまで血小板減少症例には献血的手技の直前に血小板輸血を行っていたが輸血の副作用に加え、宗教上の理由で輸血が行えない症例も認め、医療費も高額であった。上記の代用治療として現在2015年12月1日より、「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」を効能効果にルストロンボパグが認可され日常診療に用いられている。ただ観血的手技の種類は多く、治療前の目安となる血小板数についてもガイドライン等は明文化されていないため施設間で違い、一定の見解を得ていない。以上より単施設よりも多施設での検討が望ましいと考える。

そこで本研究では、多施設で後ろ向きに慢性肝疾患症例の観血的手技の前にルストロンボパグが投与された症例を解析して、各観血手技別の血小板増加数、血小板増加予測因子について検討することを目的とした。本研究は全国赤十字病院肝疾患ネットワークでの共同研究である。

3. 研究対象者及び適格性の基準

1. 対象者

「2 選択基準」を満たし、「3 除外基準」に抵触しない症例。

年齢は20歳以上で性別は問わない。

2. 選択基準

- 1) 慢性肝疾患を背景として観血的手技が行われた症例のうち、手技前にルストロンボパグが投与された症例。
- 2) 観血的手技の前後で血小板数を含めた採血を行えた症例。

3. 除外基準

- 1) 本試験への参加の拒否をされている症例。
- 2) 血栓症、血栓塞栓症を有する症例又はそれらの既往歴を有する症例。
- 3) 門脈血栓が遠肝性の症例。
- 4) 妊婦および授乳婦、またはその可能性が否定できない症例

4. 研究の方法

1. 研究対象患者の同意について

本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。研究についての情報を研究対象者に公開（病院内に掲示又は病院ホームページへの掲載）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。

2. 登録方法

過去に共同研究施設で慢性肝疾患症例に対しルストロンボパグの投与を行った上記の基準内である症例を選択して登録を行う。

3. 解析の際に使用する項目

本試験開始後に研究対象者について、以下の項目について電子カルテでの調査を行い、その結果を記録する。

- 1) 一般所見と症例情報（ルストロンボパグ投与前1ヶ月以内）
年齢、性別、施設名、施設ID（または施設振り分け番号）
- 2) 血液学的検査（ルストロンボパグ投与前1ヶ月以内の血液検査）
血小板数、白血球数、赤血球数、プロトロンビン時間(PT:INR含む)、活性化部分トロンボプラスミン時間(APTT)、フィブリノーゲン、FDP、Dダイマー、AST、ALT、 γ -GTP、AL、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、尿素窒素(BUN)、クレチニン(Cre)等
- 3) 観血的手技前の画像（CTまたはMRI）
- 4) 画像評価項目
肝臓および脾臓の長径、短径、体積、門脈径、大腰筋の筋肉量
- 5) ルストロンボパグの投与開始日、投与終了日、観血的手技の名称、観血的手技を行った日、最終確認日、生存の有無、死因。

5. 評価項目

1. 主要評価項目

ルストロンボパグ投与による血小板増加数と血小板増加の予測因子

2. 副次的評価項目

合併症の有無と内容、肝臓、脾臓、門脈径、大腰筋との相関関係

6. 予定登録症例数

約 200 例

7. 統計解析の手法およびデータの集計

生存曲線や再発曲線の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。また 2 群間の曲線の比較には log-rank 検定を用いる。Cox-hazard モデルを用いて生命予後に影響する因子を検索する。また 2 群間での因子の比較はそれぞれ Wilcoxon signed-rank test や Chi-squared test を用いる。統計学的有意差は $p \text{ value} < 0.05$ とする。

使用統計ソフトは SPSS ver.22 および EZR を用いる。

試験責任医師または試験分担医師が記載によるデータを収集、集積し、試験責任医師が解析を行う。また参加施設の大部分ですでに画像解析ソフトは導入されているが、諸事情で画像解析ソフトが使用できない場合は、個人情報削除した画像データの DVD を宅配便で郵送し、測定できる施設で計測を行う。

8. 試験期間

医学系研究倫理審査委員会承認日～24 ヶ月

(調査対象期間：西暦 2019 年 12 月～2023 年 3 月 31 日)

9. 研究対象者に生じる負担並びにリスク及び利益

本研究は後ろ向きであり、本研究に参加することによる対象者への負担やリスクや利益は発生しない。

10. 試験中止基準

以下の点に該当する場合は試験を中止とする

1. 患者から本研究への参加の拒否があった場合
2. その他症例数が少なく試験続行不可能と判断した場合

11. 個人情報の保護

個人情報保護法に基づき厳重な個人情報の管理をする。利用する情報から氏名や住所等の対象者を直接特定できる個人情報は削除する。また、研究成果は論文や学会等で発表を予定するが、その際も患者さまを特定できる個人情報は利用しない。

12. 研究資金及び利益相反

本研究は、後ろ向き研究でのカルテでのデータ探索であり研究資金は発生しない。また、利益相反は生じない。

13. 事務局

高松赤十字病院 消化器・肝臓内科
〒760-0017 香川県高松市番町4丁目1-3
TEL 087-831-7101(代表) FAX 087-834-7809(代表)

臨床研究責任者: 小川 力
分担研究医師: 菅原森屋、福家和論、松本莉香、榎本秀治、真鍋 卓嗣、
野田晃世、久保敦司、松中寿浩、玉置敬之、柴峠光成
共同研究機関: 別紙の通り

作成日: 2019年4月7日 第1版作成

2023年2月10日 第2版作成

2023年4月5日 第3版作成

参考文献

1. Uojima H, Arase Y, Itokawa N, Atsukawa M, Satoh T, Miyazaki K, Hidaka H, Sung JH, Kako M, Tsuruya K, Kagawa T, Iwakiri K, Horie R, Koizumi W. Relationship between response to lusutrombopag and splenic volume. *World J Gastroenterol* 2018;24(46):5271-5279. doi: 10.3748/wjg.v24.i46.5271
2. Tateishi R, Seike M, Kudo M, Tamai H, Kawazoe S, Katsube T, Ochiai T, Fukuhara T, Kano T, Tanaka K, Kurokawa M, Yamamoto K, Osaki Y, Izumi N, Imawari M. A randomized controlled trial of lusutrombopag in Japanese patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation. *J Gastroenterol* 2019;54(2):171-181. doi: 10.1007/s00535-018-1499-2
3. Takada H, Kurosaki M, Nakanishi H, Takahashi Y, Itakura J, Tsuchiya K, Yasui Y, Tamaki N, Takaura K, Komiyama Y, Higuchi M, Kubota Y, Wang W, Okada M, Shimizu T, Watakabe K, Enomoto N, Izumi N. Real-life experience of lusutrombopag for cirrhotic patients with low platelet counts being prepared for invasive procedures. *PLoS One* 2019;14(2):e0211122. doi: 10.1371/journal.pone.0211122
4. Kotani S, Kohge N, Tsukano K, Ogawa S, Yamanouchi S, Kusunoki R, Aimi M, Miyaoka Y, Fujishiro H. Avoidance of platelet transfusion with readministration of lusutrombopag before radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma: a case report. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2017;114(10):1853-1859. doi: 10.11405/nisshoshi.114.1853

別紙：【共同研究機関（参加予定機関）リスト】

研究機関の名称	研究責任者氏名	本研究における役割
武蔵野赤十字病院	泉 並木 黒崎 雅之	全国赤十字病院肝疾患ネットワーク拠点施設、症例登録
姫路赤十字病院	中村進一郎	症例登録
広島赤十字・原爆病院	辻 恵二	症例登録
松山赤十字病院	眞柴 寿枝	症例登録
他全国赤十字病院肝疾患ネットワーク関連施設	同関連施設担当者	症例登録