

「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における
腫瘍崩壊症候群の高リスクに対する
フェブキシソスタットの有効性についての検討」

臨床研究実施計画書

研究責任者
トヨタ記念病院 薬剤科
高取 裕司

作成日:西暦2023年 12月01日(第1版)

1 研究の目的

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(Diffuse large B-cell lymphoma:DLBCL)の腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome: TLS)高リスクにおける TLS 予防薬(ラスブリカーゼ・フェブキソスタット)の使用状況を調査し、TLS 発現状況を明らかにすること。

2 背景・予想される医学上の貢献及び意義

腫瘍崩壊症候群とは、腫瘍細胞が急速に崩壊することにより、尿中排泄能を超えた大量の代謝産物が急激に血中へ放出され、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症等、様々な病態が生じる oncologic emergency の1つとされている¹⁾。TLS の定義は 1993 年に初めて提唱され²⁾、その後、臨床検査値異常に基づく Laboratory TLS (LTLS)と、生命を脅かす腎不全、不整脈、痙攣などで直ちに積極的な治療介入が必要な Clinical TLS (CTLS)の分類が提唱された³⁾。CTLS を併発すると嚴重な管理と集中的な治療が必要となり、本来のがん治療継続が困難となる事態も予測されるため、その発症予防が重要である。

海外ではガイドラインが 2008 年に報告され⁴⁾、日本では臨床腫瘍学会より腫瘍崩壊症候群ガイドランスが上梓され、2021 年に第 2 版として改訂された⁵⁾。予防法・治療法に関して専門的な疾患体系であり、検証的な臨床試験やエビデンスが乏しいことから、ガイドラインではなく、『ガイドランス』として表現を留めているのが現状である⁶⁾。

TLS の発症リスクは低リスク、中間リスク、高リスクに分類され、予防策として中間リスクではアロプリノールやフェブキソスタット、高リスクではラスブリカーゼの使用が推奨されている⁵⁾。しかし、TLS 予防法の選択にあたりエビデンスが乏しいこと、同一リスクであっても臨床状態は個々の症例で大きく異なる点などの考慮が必要であり、ガイドランスを一律に適応するべきではなく、最終的には担当医の判断が優先されることが明記されている。実臨床においても、TLS 高リスクでは化学療法の強度を減弱するなど急激な TLS が起こらないような治療を計画することにより尿酸生成阻害薬による管理で十分行える場合もあることから、エキスパートオピニオン対応となっている。また、ラスブリカーゼは良好な尿酸コントロールを示す一方、投与により抗体が生成され、再投与が推奨されていない⁵⁾。また、高価な薬剤であり、その費用対効果に見合った症例の同定、適正な使用法が重要な検討課題とされている⁵⁾。

TLS は固形癌より造血器腫瘍で頻度が高く、造血器腫瘍の中でも、DLBCL は臨床で多く遭遇する疾患の一つである。ラスブリカーゼの TLS 高リスクにおける尿酸値に基づく奏効率⁷⁾は 89%とされている。フェブキソスタットの臨床試験⁸⁾において、尿酸値に基づく奏効率は 98%とされているが、TLS 高リスク症例は 17.3%であり、対象疾患には白血病など悪性リンパ腫以外も含まれており、DLBCL の TLS 高リスクに限定した尿酸コントロール・TLS 発現状況は不明である。また、実臨床において、DLBCL の TLS 高リスク症例に対して、予防策をラスブリカーゼではなくフェブキソスタットを使用する事例を多く経験する。しかし、TLS 高リスク症例におけるフェブキソスタットの有用性を検討した既報はない。そこで今回、DLBCL の TLS 高リスク症例において、TLS 予防薬の使用状況について調査し、TLS の発現状況やフェブキソスタットの有用性について検討する。フェブキソスタットによる尿酸値に基づく奏効率や奏効率に寄与する要因を明らかにすることで、TLS の予防や治療の一助となり得ると考えるため、本研究を実施する。

3 研究対象者

3.1 選択基準

2016 年 6 月 1 日～2023 年 12 月 31 日の期間内に当院および共同研究機関において、初発 DLBCL の確定診断を受け、TLS の予防・治療が開始となった、TLS 高リスクの初回化学療法患者を対象とする。

3.2 除外基準

- ・高尿酸血症の治療としてアロプリノール、フェブキソスタット使用例
- ・G6PD 欠損
- ・小児がん

4 研究方法

4.1 研究の種類

後向き観察研究

4.2 研究方法・手順

- ・研究対象者について、下記「4.3 調査項目」を電子カルテより収集する。
- ・量的データに関しては t 検定もしくは Mann-Whitney 検定を行う。質的データに関して Fisher 検定、 χ^2 検定で解析する。多変量解析には、ロジスティック回帰分析を行う。

4.3 調査項目

1) 研究対象者背景

- ・年齢、性別、既往歴、PS、臨床病期、節外病変有無（骨髄、中枢神経系、肝臓/消化管、肺）、Bulky 病変有無、subtype (GCB or nonGCB)

2) 身体所見

- ・身長・体重・体表面積・BMI

3) 臨床検査

- ・生化学検査 (LDH、尿酸、リン、カルシウム、カリウム、アルブミン、BUN、血清クレアチニン)
- ・生体機能検査 (クレアチニンクリアランス、推定糸球体濾過量 (eGFR))

4) 化学療法

- ・使用レジメン
- ・投与量
- ・化学療法開始日

5) TLS 対策

- ・使用薬剤名 (アロプリノール、フェブキソスタット、ラスブリカーゼ)、投与量、投与期間 (投与開始日含む)
- ・TLS 対策に用いた輸液の種類と補液用量

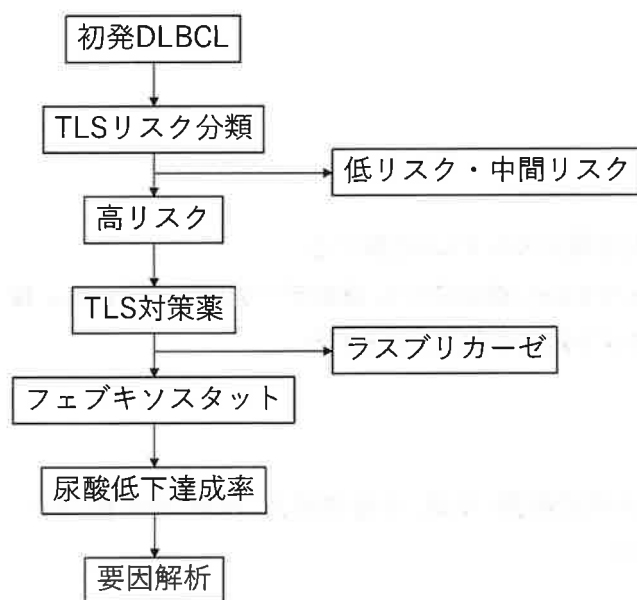
4.4 主要評価項目

DLBCL の TLS 高リスク群に対するフェブキソスタット単剤の尿酸値に基づく奏効率
(フェブキソスタット投与 3-7 日目の血清 UA が 7mg/dl 以下となった場合を奏功と定義)

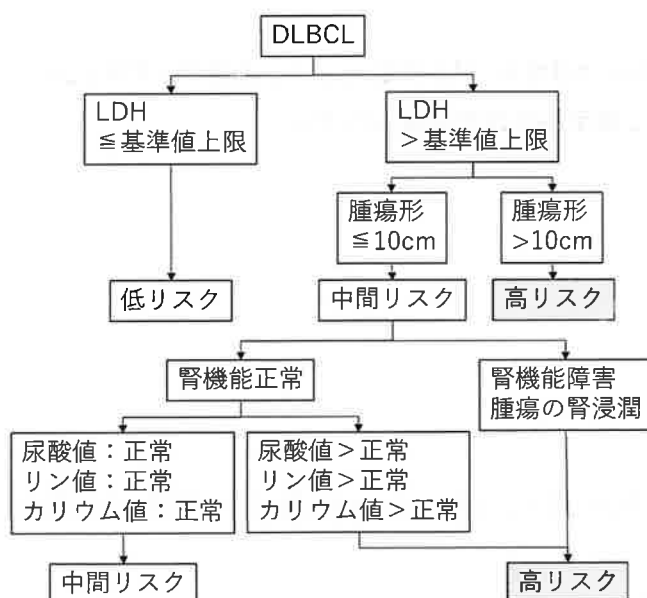
4.5 副次評価項目

- ・フェブキソスタットの尿酸奏効率の要因探索
- ・LTLS および CTLS 発現率

4.6 調査フロー図



<TLS リスク分類について>



4.7 目標症例数

・後方視的研究のため目標症例数の設定はなし

5 研究実施期間

調査対象期間:西暦 2016 年 6 月 1 日～2023 年 12 月 31 日

研究実施期間:臨床研究審査委員会承認日～西暦 2026 年 3 月 31 日

6 研究の科学的合理的根拠

本研究の目的について検討した研究は少ないため、後方視的研究で情報を収集する。目標症例数の設定根拠及び統計解析の方法は、「4. 研究方法」に示す。

7 研究対象者に説明して同意を得る方法

本研究は、侵襲及び介入を伴わず、人体から取得された試料を用いない研究であるため、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、当該データを研究に使用すること等について研究対象者が拒否できる機会を保障することで同意に代える(オプトアウト)。

8 倫理的配慮

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言(世界医師会 1964 年ヘルシンキ総会採択、その後の修正を含む)及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和 5 年改訂)に従って本研究を実施する。

9 個人情報とプライバシーの保護

研究に携わる者は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする生命科学・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」及び適用される法令、条例等を遵守する。調査により得られた情報を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮し、特定の個人を識別することができないよう、研究対象者には研究用 ID を割振り、氏名と研究用 ID との対応表を作成する。研究責任者は、各機関から連結可能匿名化されたデータについて調査症例登録順に"1"から連続した整数の「患者管理番号」を付番する。各機関からの匿名化されたデータは USB で持ち込む。研究代表者は対応表の提供を受けない。元データからは、氏名を削除し、研究に用いる。研究期間を通して対応表は各機関のデータ管理者が鍵の掛るキャビネット等に保管する。対応表が電子データの場合は、ファイルにパスワードをかけ、漏洩しないように厳重に保管する。自施設外に個人を識別することができる情報の持ち出しは行わない。本研究結果が公表される場合にも、研究対象者個人を特定できる情報を含まないこととする。また、本研究の目的以外に、本研究で得られた情報を利用しない。

10 予測される危険と不利益とそれに対する配慮・補償

本研究は診療記録を使用した後ろ向き研究であり、被験者に対する直接的なリスクは生じない。

11 試料・情報の保管及び廃棄方法

研究責任者は、研究等の実施に係わる文書(新規申請書類の控え、病院長からの通知文書、同意文書、対応表、症例報告書、研究中の各種申請書・報告書の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録等)を鍵のかかるキャビネット等に保管する。

保管期間は、研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は研究結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とする。

保管期間終了後に、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し廃棄する。その他媒体に関しては、匿名化のうえ適切な方法で廃棄する。

12 研究機関の長への報告内容及び方法

以下の場合に文書にて病院長に報告する。

- 1) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- 2) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- 3) 研究を終了(中止)した場合
- 4) 研究の進捗状況(年に 1 回)

13 研究対象者の費用負担、謝礼

研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。また、謝礼も発生しない。

14 研究資金及び利益相反

本研究の実施にあたり、研究費は取得しない。本研究に関する研究全体及び研究者個人として申告すべき利益相反状態はない。

15 研究成果の帰属と研究結果の公表

本研究で得られた成果は関連学会等において発表することにより公表する。本研究の終了時に、終了報告にて公表方法を申告するものとする。

16 研究の実施体制(研究機関の名称及び研究者等の氏名)

16.1 研究組織

愛知県病院薬剤師会がん部会

16.2 研究責任者

トヨタ記念病院 薬剤科 高取 裕司

〒471-5813 愛知県豊田市平和町 1 丁目 1 番地

TEL:0565-28-0100

16.3 データ管理者

トヨタ記念病院 薬剤科 高取 裕司

〒471-5813 愛知県豊田市平和町 1 丁目 1 番地

TEL:0565-28-0100

16.4 共同研究者(所属・氏名)

トヨタ記念病院 薬剤科 薬剤長 遠山 幸男

トヨタ記念病院 医療安全管理グループ 久田 達也

トヨタ記念病院 感染管理グループ 大池 恵生

独立行政法人 国立病院機構 豊橋医療センター 薬剤部 副薬剤部長/国立病院機構

名古屋医療センター 臨床研究センター研究員 井上 裕貴

名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 副薬剤部長 宮崎 雅之

名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 川原田 祐貴

名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 中村 智絵

独立行政法人 地域医療機能推進機構 可児とうのう病院 薬剤部 副薬剤部長

中根 茂喜

JA 愛知厚生連安城更生病院 薬剤部 渡邊 晃平

国家公務員共済組合連合会 東海病院 薬剤科 主任 川合 甲祐

愛知医科大学病院 薬剤部 主任 堀田 和男

17 研究対象者等およびその関係者からの相談等への対応

この研究に関する相談窓口を以下のとおり設ける。

【相談窓口】

トヨタ記念病院 薬剤科 高取 裕司

連絡先 : 〒471-8513

愛知県豊田市平和町1-1

Tel:0565-28-0100(代) Fax:0565-24-7157(臨床研究支援室直通)

18 参考文献

- 1) Frei E, et al : Renal complications of neoplastic disease. J Chron Dis. 1963; 16:757-76.
- 2) Hande KR, et al: Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 94: 133-139, 1993.
- 3) Cairo MS, et al: Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Hematol 127: 3-11, 2004.
- 4) Coiffier B, et al: Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 26: 2767-2778, 2008.
- 5) 腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドンス(第2版)(日本臨床腫瘍学会 編), 金原出版, 2021.
- 6) 腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドンス(第1版)(日本臨床腫瘍学会 編), 金原出版, 2013.
- 7) Cortes J, et al: Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. J Clin Oncol 28:4207-13,2010
- 8) Spina M, et al: FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. Ann Oncol 26:2155-61,2015

