

がん関連血栓塞栓症の発症・再発ならびに出血リスク因子の探索

はじめに

以下の 4 試験のいずれかに参加し、付随研究への参加ならびにデータと試料の二次利用について同意が得られている方のうち、参加に同意いただける方を対象に研究を実施しております。

- a) 悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症に対する Apixaban 療法の第 II 相臨床試験 (J-CAV 試験; No. 290049)
- b) 進行・再発または転移の固形腫瘍未治療例の下肢静脈血栓塞栓症の有病率に関する前向き観察研究 (PROVE-emboli 試験; No.180238)
- c) 進行・再発または転移の固形腫瘍患者における静脈血栓塞栓症の新規発症割合に関する前向き観察研究 (POST 試験; No. 180253)
- d) 悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症に対する減量 Apixaban 療法の第 II 相臨床試験 (M-CAT 試験; No.C210026)

内容については下記のとおりとなっております。

尚、この研究についてご質問等ございましたら、最後に記載しております[問い合わせ窓口]までご連絡ください。

1. 研究概要および利用目的

血栓塞栓症とは、血管の中の血液が固まって血流を悪くする病気のことです。無症状のこともあります。足のむくみ、痛み、腫れるなどの症状が出たり、足にできた血栓が剥がれて肺動脈を詰まらせ、生命に関わるような呼吸困難を引き起こしたりすることがあります(エコノミークラス症候群)。がんと診断された方は、そうでない方と比べて血栓塞栓症になる確率が高いことが分かっており、死因の第2位とされています。血栓塞栓症と診断された場合、その場所や性質に応じて、無症状であっても血液をサラサラにする薬(抗凝固薬)による治療が必要となることがあります。

欧米人に比べてアジア人では血栓塞栓症になる確率が低いと考えられている一方、抗凝固薬による出血リスクが高いと考えられていますが、日本人がん患者さんにおけるデータは乏しいのが現状です。そのため、血栓塞栓症が起きた(あるいは起きていない)背景やその治療に関する情報を収集することは、今後の治療法や予防法の開発に役立てることができると考えています。

この研究の目的は、日本人におけるがん患者さんの血栓塞栓症の発症・再発ならびに出血リスクを評価することです。

この研究の成果によって、血栓塞栓症の発症・再発の予測が可能となりより早く治療が受けられる、あるいは治療の際にも出血リスクに応じた治療法のアレンジが可能になるといった患者さんへの利益につながる可能性があります。

2. 研究期間

この研究は、研究機関の長による研究実施許可日(2022年4月7日)から2029年3月31日にかけて行いますが、あなたの診療情報のみを用いて行いますので、この研究のために検査を受けていただく、お薬を飲んでいただく等、直接何かにご協力いただく必要はございません。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

本研究参加者の背景、がんの情報、併用薬、血栓塞栓症、血液検査データについてカルテ調査を行いま

す。詳細は以下の項目になります。

1) 患者背景

- a) 年齢、性別、身長、体重、ECOG-PS(患者さんの日常生活の制限の程度)
- b) 既往歴(高血圧症、脂質異常症、糖尿病、血栓塞栓症の有無)、家族歴(血栓塞栓症の有無)
- c) 喫煙歴の有無(現喫煙、元喫煙、非喫煙)
- d) 内服薬(経口避妊薬、ステロイド)の有無
- e) がん以外の血栓塞栓症リスク(血栓塞栓症の既往、中心静脈カテーテル留置、手術、外傷、骨折、ねたきり状態、先天性血栓性素因、その他)の有無
- f) 出血リスク(6ヶ月以内の脳出血・眼内出血、6ヶ月以内の消化管出血・消化性潰瘍、1ヶ月以内の頭部外傷・重度外傷、2週間以内の脳外科手術、1週間以内の大手術、各試験登録時の目に見える出血、転移性または原発性脳腫瘍、6週間以内の血管新生を妨げる作用のある抗がん薬の使用、未治療消化管癌、未治療の泌尿生殖系癌、泌尿生殖器系粘膜異常(腎ろう含む)、消化管粘膜異常、脳梗塞の既往、収縮血圧 160 mmHg 以上の高血圧、アルコール依存症)の有無

2) がん・がん治療に関する情報

原発部位、病理組織診断、診断日、進行病期、がんの状態、がん治療歴(外科治療、放射線治療、がん薬物療法、その他)の有無と種類。

3) 併用薬・併用療法の有無と種類

4) 出血に関する情報

出血の有無、診断日、発症部位、症候性の有無。治療の有無、治療内容。

5) 血栓塞栓症に関する情報

診断日、診断方法、発症部位、症状の有無、前治療の有無と種類、6ヶ月以内の他の血栓イベントの有無。血栓塞栓症の再発の有無。診断日、診断方法、発症部位、症候性の有無、重症度(肺血栓塞栓症の場合)。治療の有無、治療内容。

6) 血液検査

- a) 血液学検査:白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、RDW、血小板、MPV、血液型
- b) 血液生化学検査:T-Bil、AST、ALT、アルブミン、クレアチニン、eGFR、CRP、Fe、フェリチン、UA、Glu、HbA1c、T-Chol、TG、HDL-C
- c) 凝固検査:PT、APTT、D-Dimer、SFMC、fibrinogen、プロトロンビンフラグメント(F1+2)、TAT、PAI-1、PIC、TM、AT、Protein S(活性・抗原量)、Protein C(活性・抗原量)、von Willebrand factor 活性

7) 転帰

8) 有害事象

また、本研究参加者の保存血液検体を用いて追加解析を行います。詳細は以下の項目になります。

1. メタボローム解析

生命の設計図は遺伝子で構成されていますが、それだけではなく、環境の影響もあり、実際には多くのタンパク質や代謝産物はその生命活動を担っています。そのため、がんや糖尿病など各種疾患におけるタンパク質や代謝産物の変動は遺伝子の発現量よりも、大きく変動がある可能性があると考えられています。この生物によって生み出された代謝産物を網羅的に解析することを「メタボローム解析」といいます。メタボローム解析は各種疾患の発症による一連の代謝産物(糖、有機酸、アミノ酸、脂肪酸等)の変動を解

析することで、新たな疾患の病態解明が可能となると期待されており、血栓塞栓症領域でも注目されています。本研究では悪性腫瘍に血栓塞栓症が発症・再発する病態に関する新たなバイオマーカーの探索を行います。

2. 組織因子含有マイクロパーティクル活性

活性化した種々の細胞は直径 0.1~1.0 μm 程度のマイクロパーティクル(microparticle: MP)と呼ばれる小胞を放出することが分かっています。この MP には種々の膜蛋白質や受容体が発現しており、その膜蛋白質で組織因子(tissue factor: TF)が発現しているものを組織因子含有マイクロパーティクル(TFMP)と呼びます。TFMP は TF を膜蛋白質として有しており、血液の凝固を止めるように働きます。悪性腫瘍患者において血漿中の TFMP 活性が上昇することが、将来のがん関連血栓塞栓症の発生率の上昇に関係しているという報告もあります。また、画像検査にて偶発的に発見した無症候性のがん関連血栓塞栓症についても TFMP 活性が上昇していたという報告もあります。そのため、担がん患者の将来のがん関連血栓塞栓症合併リスクを評価するだけでなく、TFMP 活性の上昇ががん関連血栓塞栓症の合併を診断する有用なマーカーになる可能性があると考えられています。本研究ではがん関連血栓塞栓症の発症・再発の有無と TFMP 活性との相関について調査を行います。

3. Procoagulant 活性

Procoagulant 活性は、凝固因子の一つである第 X 因子を活性化する活性として測定され、組織因子の他に第 VII 因子活性も含まれています。Procoagulant 活性の測定が組織因子を直接測定することと同等もしくはそれ以上にがん関連血栓塞栓症の予測に有用であるという報告があります。本研究ではがん関連血栓塞栓症の発症・再発の有無と Procoagulant 活性との相関について調査を行います。

4. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)

TFPI は血液中に存在する生理的な抗凝固因子です。活性化第 X 因子ならびに組織因子・活性化第 VII 因子複合体と結合し、第 V 因子やプロテイン S と相互作用を及ぼしたりすることで抗凝固作用を発揮するため、血栓症発症との関連性が想定されています。しかし、がん関連血栓塞栓症の発症・再発や抗凝固薬と関連しての報告はまだされていません。本研究ではがん関連血栓塞栓症の再発の有無と TFPI との相関について調査を行います。

5. P-セレクトイン

P-セレクトインは細胞壁に存在する膜貫通糖タンパク質であり、活性化内皮細胞または活性化血小板と白血球との相互作用を媒介することが知られています。P-セレクトインは、炎症、血栓症および発癌の病因に関与することも知られていますが、日本人におけるデータはまだ十分ではありません。本研究ではがん関連血栓塞栓症の再発の有無と P-セレクトインとの相関について調査を行います。

6. Neutrophils Extracellular Traps (NETs)関連因子

NETs は活性化好中球核内から放出されるクロマチンやヒストンと細胞質成分を融合させて構成される、網状の構造物を指します。NETs は好中球が引き起こす生態防御機構の一種と考えられており、感染防御に重要な働きをするのみならず、がんの進展や血栓形成にも関与していることが近年明らかになってきています。しかし日本人では未だはっきりとは分かっていません。そのため、本研究ではがん関連血栓塞栓症の再発の有無と NETs 関連因子との相関について調査を行います。

7. グローバル血栓症測定装置 (Global Thrombosis Test; GTT)

GTTは、血液がどの程度血栓を作りやすいか、また血栓を溶かす力がどの程度あるかを評価する新しい検査です。採取した血液を専用の装置にかけ、血小板が主体となって血栓を作る時間と、その後に自然に血流が再開するまでの時間を測定します。これにより、血小板の反応性や凝固能、さらには自発的な線溶能をまとめて調べることができます。GTTは血液が固まりやすいかどうか、また溶けやすいかどうかを同時に把握できる点が特徴であり、抗凝固薬の効き具合を確認する方法としても役立つ可能性が報告されています。しかし、がん関連血栓塞栓症に特化した研究はまだ十分に行われておらず、現時点では探索的な位置づけの検査です。本研究では、この検査を通じてがん患者さんにおける血栓リスクの評価を試みます。

8. Ratio of Inhibited Thrombin Generation (RITG)

RITG検査は、内服中の抗凝固薬が効きすぎているか、あるいは十分に効いているかを総合的に評価するための検査です。採取した血液を使って測定した「希釈プロトロンビン時間(dPT)」をもとに算出される数値がRITGであり、薬の血中濃度と関係することが分かっています。これにより、薬の服用後に時間とともにどのように効き方が変化するかを推定できると考えられています。RITGを調べることで、薬の効き具合をより精密に評価できる可能性があり、将来的には一人ひとりに合った薬の量を調整する際の参考となることが期待されます。ただし、この検査はまだ研究段階であり、結果がすぐに治療方針の変更につながるわけではありません。本研究では、RITGとがん関連血栓塞栓症の発症や再発との関係について調べます。

9. SMAT®(微量トロンビン形成試験)

SMAT®は、血液がどのくらい血栓を作る準備状態にあるかを、従来よりも高感度に評価する新しい検査です。血液が固まる過程では「トロンビン」という物質が中心的な役割を果たしており、この検査ではそのトロンビンがどのくらい作られるかを専用の試薬と装置で詳しく測定します。従来の検査方法を大きく改良した高感度の方法であり、少量の血液で効率よく評価できることが特徴です。この検査によって、血液が血栓を作りやすい状態にあるかどうかをより精密に推定できる可能性があり、将来的にはがん患者さんの血栓リスクを早期にとらえる手がかりになることが期待されています。ただし、がん関連血栓塞栓症に対する研究はまだ始まったばかりであり、現時点では診療上の判断に直接結びつくわけではありません。本研究では、SMAT®を用いてがん患者さんの血液の性質を調べ、血栓症の予防や早期発見に役立つかどうかを検討します。

10. アピキサバン血中濃度

アピキサバンの血中濃度は、抗凝固に関わる因子(anti-Xa活性)と相関して変化していることが報告されています。日本人において悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症患者のアピキサバンの血中濃度が非アジア人と比較して上昇することが報告されています。そのため、実際の悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症患者において、アピキサバンの血中濃度が上昇することでanti-Xa活性も上昇し、抗凝固作用が強くなるため出血イベントが引き起こされていることが予測されています。そのため、本研究では悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症患者におけるアピキサバンの血中濃度を測定し、体の中で薬物の濃度がどのように変化していくかを調べます。

11. 遺伝子多型解析(PS, PC, AT, ADAMTS13, PAI-1, ABCG2, CYP3A5、等)

血栓ができやすさや薬の効き方には個人差があり、その一部は生まれつきの体質である「遺伝子多型」によって決まります。本研究では、タンパク質Sやタンパク質C、アンチトロンビン、ADAMTS13、PAI-1といった血液の働きに関わる遺伝子や、ABCG2・CYP3A5といった薬の代謝に関わる遺伝子について、一部の体質の違いを調べます。がんの遺伝子異常を探る検査ではなく、血栓症の起こりやすさや抗凝固薬の効き具合に関連する可能性がある体質を調べるものです。これまでの研究で、日本人に比較的多い体質の一部が血栓症や薬の血中濃度に関係していることが分かってきています。将来的には、治療法や薬の選び方をより個別に調整する手がかりとなる可能性があります。現時点では研究段階であり、検査結果がただちに治療内容の変更につながるわけではありません。本研究では、こうした遺伝子多型とがん関連血栓塞栓症との関係について明らかにすることを目指します。

4. 研究機関

この研究は以下の研究機関と責任者のもとで実施いたします。

- ・代表研究機関：神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野（研究代表者：南 博信）
- ・共同研究機関：神奈川県立がんセンター研究所 がん分子病態学（研究責任者：宮城 洋平）
札幌保健医療大学 保健医療学部 看護学科（研究責任者：家子 正裕）
北海道医療大学 歯学部 内科学分野（研究責任者：大村 一将）
株式会社 血栓トランスレーショナルリサーチラボ（研究責任者：神窪 勇一）
福井大学医学部附属病院 がん診療推進センター（研究責任者：今村 善宣）

5. 外部への試料・情報の提供

データセンターへのデータの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、腫瘍・血液内科 中野加代子が保管・管理します。

採取された試料・情報には氏名などの個人情報が分からないように番号がつけられ、研究者間で情報共有が図られます。一部の検体測定ならびにデータマネジメントを下記の通り外部共同研究機関に委託します。

組織因子、procoagulant 活性、TFPI、NETs、等	神奈川県立がんセンター研究所 がん分子病態学部
SFMC、F1+2、PC、PS、AT、等	札幌保健医療大学 保健医療学部 看護学科
RTIG、等	北海道医療大学 歯学部 内科学分野
SMAT®、等	株式会社 血栓トランスレーショナルリサーチラボ
データマネジメント	福井大学医学部附属病院 がん診療推進センター

6. 個人情報の管理方法

ご提供いただきました試料・情報は、神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野 技術補佐員の中野加代子がこの研究に用いる前に氏名などが分からないように番号をつけて管理します。あなたのお名前などプライバシーにかかわる情報は、この臨床研究の結果に関するデータの解析や学会・論文で報告され場合にも一切使用されることはありません。

7. 試料・情報等の保存・管理責任者

この研究の試料や情報を保存・管理する責任者は以下のとおりです。

神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野 研究責任者：南 博信

8. 研究へのデータ提供による利益・不利益

利益・・・本研究にデータをご提供いただく事で生じる個人の利益は、特にありません。

不利益・・・カルテからのデータ収集ならびに保存血液検体の解析のみであるため、特にありません。

9. 研究終了後のデータの取り扱いについて

患者さんよりご提供いただきました試料や情報は、研究期間中は神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野において厳重に保管いたします。ご提供いただいた試料や情報が今後の医学の発展に伴って、他の病気の診断や治療に新たな重要な情報をもたらす可能性があり、将来そのような研究に使用することがあるため、研究終了後も引き続き神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野で厳重に保管させていただきます。(保管期間は最長で10年間です。)

なお、保存した試料や情報を用いて新たな研究を行う際は、医学倫理委員会の承認を得た後、情報公開文書を作成し病院のホームページに掲載します。

ただし、患者さんが本研究に関するデータ使用の取り止めを申出された場合には、申出の時点で本研究に関わる情報は復元不可能な状態で破棄(データの削除、印刷物はシュレッダー等で処理)いたします。

10. 研究成果の公表について

研究成果が学術目的のために論文や学会で公表されることがありますが、その場合には、患者さんを特定できる情報は利用しません。

11. 研究へのデータ使用の取り止めについて

いつでも可能です。取りやめを希望されたからといって、何ら不利益を受けることはありませんので、データを本研究に用いられたくない場合には、下記の[問い合わせ窓口]までご連絡ください。取り止めを希望されたとき、それ以降、患者さんのデータを本研究に用いることはありません。しかしながら、取り止めを希望されたときにすでにデータが匿名化されていたり、研究成果が論文などで公表されていた場合には、患者さんのデータを廃棄できない場合もあります。

12. この研究に係る資金源、利益相反について

共同研究者/前研究事務局(今村善宣)を主任研究者とする令和3年度日本血液学会研究助成金、ならびに研究分担者とする令和5-6年度厚生労働科学研究費「がん患者に発症する心血管疾患・脳卒中の早期発見・早期介入に資する研究(23EA1036 小室班)」が用いられます。また、本研究で用いる SMAT®測定に係る費用の一部について、株式会社 血栓トランスレーショナルリサーチラボより支援を受けています。その他不足分は、研究代表者ならびに共同研究者の所属する診療科等の研究費にて行います。

研究における、利益相反(COI(シーオーアイ): Conflict of Interest)とは「主に経済的な利害関係によって公正かつ適正な判断が歪められてしまうこと、または、歪められているのではないかと疑われかねない事態」のことを指します。具体的には、製薬企業や医療機器メーカーから研究者へ提供される謝金や研究費、株式、サービス、知的所有権等がこれに当たります。このような経済的活動が、臨床研究の結果を特定の企業や個人にとって有利な方向に歪曲させる可能性を判断する必要があり、そのために利害関係を管理することが定められています。

研究に参加している医師について、個々の研究者において開示すべき個人的COI(謝金・株式保有等)はありません。一方で、本研究の一部費用を株式会社 血栓トランスレーショナルリサーチラボより提供されている

ことから、研究としての COI(組織的利益相反)が生じている状況であり、これについては適切に管理されます。

当院における利益相反(COI)の管理は神戸大学大学院医学研究科等臨床研究利益相反マネジメント委員会が行っておりますので、詳細をお知りになりたい場合は、担当医までお問い合わせください。

13. 問い合わせ窓口

この研究についてのご質問だけでなく、ご自身のデータが本研究に用いられているかどうかをお知りになりたい場合や、ご自身のデータの使用を望まれない場合など、この研究に関することは、どうぞ下記の窓口までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、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内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先:

神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野 担当者:高倉 嗣文

〒650-0017 神戸市中央区楠町7丁目5番1号

TEL:078-382-5820/078-382-5111

FAX:078-382-5821

E-mail: m038eb@gmail.com

研究代表者:神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野 南 博信