

COLLECT

Cohort study of **L**envatinib(**L**Envima)in differentiated **C**ancer of **T**hyroid



公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターがん臨床研究支援事業
Comprehensive Support Project for Oncology Research (CSPOR)

分化型甲状腺癌を対象としたレンバチニブの治療効果探索のための コホート研究 実施計画書

【研究代表者】

田原 信

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院
頭頸部内科
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
TEL : 04-7133-1111

今井 常夫

独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院
〒465-8620 愛知県名古屋市名東区梅森坂 5-101
TEL : 052-801-1151

【統計解析責任者】

大橋 靖雄

中央大学 理工学部人間総合理工学科
生物統計学研究室
〒112-8551 東京都文京区春日 1-13-27
TEL : 03-3817-7280

2015 年 10 月 10 日 : 原案作成
2016 年 4 月 7 日 : 第 1.0 版
2016 年 6 月 22 日 : 第 1.1 版
2017 年 8 月 4 日 : 第 1.2 版

本実施計画書は、研究代表者の許可を得ずに外部に公開してはならない。

0 概要

0.1 目的

根治切除不能な分化型甲状腺癌（DTC）に対して新規分子標的薬レンバチニブは腫瘍血管新生阻害等の作用により抗腫瘍効果が確認され、本邦においても実臨床で使用できるようになった。ただ臨床第Ⅲ相試験では答えが得られていないクリニカルクエスチョンとして、本剤投与による多数例の日本人における安全性、治療効果や予後に寄与する因子などがある。

実地臨床における分子標的薬の最大の評価は生存期間延長である。本臨床研究は全生存期間（OS）をエンドポイントとした前向き観察研究であり、長期の薬剤コントロールが OS に寄与するかどうかを今回の臨床研究において調査する。加えて、比較的生命予後の長い DTC の病態に鑑み QOL についても検討する。

また、本剤は我が国の実地臨床では腫瘍内科だけでなく甲状腺外科・耳鼻咽喉科・内分泌内科などの様々な医師が治療に携わる。本剤の投与時の副作用によって休薬・減量のみならず、中止が多く発生する可能性があり、実地臨床における本剤の治療成功期間（TTF）を明確にした観察調査を実施し、TTF にどのような因子が関係するかを検討する。本剤の投与開始を判断した理由を調査し、予後との関係を調査する。

0.2 背景

今まで治療手段のなかった根治切除不能な RAI 抵抗性の DTC に対する新しい作用機作を持つ薬剤として分子標的薬が実臨床に使用できるようになった。レンバチニブは高い有効性が期待される薬剤であり、今後多くの臨床応用がなされてくると考えられている。ただ本剤は副作用の発現頻度が高く、副作用により治療継続困難となり早期に中止となることもあり、本剤の効果が確認できずに中止ということも考えられる。このような場合、その要因を分析して、本剤による効果発現をより大きくする可能性を見出すことが、根治切除不能な DTC の治療の質を高め、ひいては QOL の改善・OS の延長へとつながる可能性がある。

将来的には根治切除不能 DTC 治療のガイドライン作成資料の参考資料となるような詳細な調査を行う。

0.3 研究対象者

根治切除不能・放射性ヨウ素治療抵抗性かつ進行性 DTC 患者

適格基準：

- 1) 根治切除不能・放射性ヨウ素治療抵抗性・進行性 DTC 患者でレンバチニブを投与することが適切と判断した患者
- 2) 本研究に関する施設の審査委員会（臨床試験審査委員会、倫理審査委員会等）通過後にレンバチニブ治療を開始する患者
- 3) 本研究に関して同意が得られた患者

除外基準：

- 1) 主治医により本研究の対象として不適格と判断される患者

0.4 研究対象者数と研究実施期間

- 1) 研究対象者数：300 例以上
- 2) 登録期間：審査委員会承認日～2018 年 12 月
- 3) 研究実施期間：審査委員会承認日～2020 年 6 月

0.5 研究方法

1) 研究デザイン

本研究は、根治切除不能な DTC 患者で適格基準を満たした患者を対象に、レンバチニブ治療を実地臨床において実施し、予後因子に関する診療情報を前治療の詳細情報、治療終了後の他治療の内容、レンバチニブ再投与の情報を収集し、有用性を確認する前向き観察研究である。

2) レンバチニブの投与方法

研究対象者に対し、レンバチニブ 1 回 24mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3) 有害事象および血液・生化学検査

有害事象および血液・生化学検査は、レンバチニブ投与開始前、投与後 4 週目、12 週目、26 週目、52 週目の検査結果を調査する。

4) 患者報告による薬剤服用調査・血圧・自覚症状・QOL 調査

実地臨床の中でレンバチニブ投与中は患者手帳（別添資料 D）により薬剤服用調査・血圧測定を調査する。同時に食欲減退・疲労感等の自覚症状についても可能な限り患者手帳で調査する。レンバチニブ投与開始前、投与後 4 週目、12 週目、26 週目、52 週目には、EQ-5D-5L での QOL も調査する。患者手帳は、調査期間終了毎に回収する。

5) QOL

EQ-5D-5L 調査票を使ってレンバチニブ投与開始前、投与後 4 週目、12 週目、26 週目、52 週目に調査する。担当医および患者自身が別々に調査する。本調査は、医療経済を測定することも検討する。

6) 抗腫瘍効果

効果判定は主治医判定で行う。増悪判定は cPD にて行う。

各施設による判定は、レンバチニブ投与開始前、投与後 4 週目、12 週目、26 週目、52 週目に調査する。

7) 全例調査

最終登録研究対象者投与開始日から 1 年経過時点で転帰、レンバチニブ投与状況、重篤な有害事象の調査を 52 週生存例に対して全例調査する

0.6 評価項目

主要評価項目：

全生存期間（OS；Overall Survival）

副次的評価項目：

- 1) 治療成功期間（TTF；Time to Treatment Failure）
- 2) 分子標的治療継続期間（TFS；Time to Failure of Strategy）
- 3) 臨床的増悪（cPD；clinical Progressive Disease）による無増悪生存期間（PFS；Progression-Free Survival）
- 4) 奏効率（RR；Response Rate）
- 5) QOL 調査
- 6) 安全性
- 7) 患者報告

0.7 問合せ先、送付先

研究代表者

田原 信

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 頭頸部内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL：04-7133-1111 FAX：04-7134-3708

E-mail：matahara@east.ncc.go.jp

今井 常夫

独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院

〒465-8620 愛知県名古屋市名東区梅森坂 5-101

TEL：052-801-1151 FAX：052-801-1160

E-mail：imait@e-nagoya.hosp.go.jp

登録・症例報告書に関する書類の送付先、問い合わせ

データセンター（EP クルーズ株式会社）

〒162-0814 東京都新宿区新小川町 6-29 アクロボリス東京 3 階

TEL：03-5946-8262 FAX：03-5946-8276

E-mail：collect_dc@j-crsu.co.jp

事務手続きに関する問い合わせ

公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター がん臨床研究支援事業（CSPOR）事務局

〒169-0051 東京都新宿区西早稲田 1-1-7

TEL：03-5287-2636 FAX：03-5287-2634

E-mail：cspor-dtc@csp.or.jp

0.8 研究組織

研究代表者

田原 信

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 頭頸部内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL : 04-7133-1111 FAX : 04-7134-3708

E-mail : matahara@east.ncc.go.jp

今井 常夫

独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院

〒465-8620 愛知県名古屋市名東区梅森坂 5-101

TEL : 052-801-1151 FAX : 052-801-1160

E-mail : imait@e-nagoya.hosp.go.jp

実行委員会

委員長 高見 博 伊藤病院

委員 伊藤 康弘 医療法人神甲会 隈病院 治験・臨床試験管理センター

岡本 高宏 東京女子医科大学病院 内分泌外科

清田 尚臣 神戸大学医学部附属病院 腫瘍センター

杉谷 巖 日本医科大学付属病院 内分泌外科

杉野 公則 伊藤病院

高橋 俊二 公益財団法人 がん研究会有明病院 総合腫瘍科

武山 浩 東京慈恵会医科大学附属病院 乳腺・内分泌外科

筒井 英光 東京医科大学病院 呼吸器外科・甲状腺外科

原 尚人 筑波大学附属病院 乳腺甲状腺内分泌外科

満間 綾子 名古屋大学医学部 化学療法部

山下 弘幸 医療法人福甲会 やました甲状腺病院 甲状腺・副甲状腺外科

統計解析責任者

大橋 靖雄

中央大学 理工学部人間総合理工学科 生物統計学研究室

〒112-8551 東京都文京区春日 1-13-27

TEL : 03-3817-7280