

臨床研究
「脈管奇形患者に対するラパリムス®の治療効果、安全性、及び治療適応に関する観察研究」

実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

形成外科 駒越 翔

作成日：第 1.0 版 2024 年 11 月 6 日

(1) 研究の目的及び意義

静脈奇形・リンパ管奇形・動静脈奇形・毛細血管奇形、他それらが併存した、混合型といった、いわゆる「脈管奇形」に対する治療は、従来から、完全切除・部分切除といった「手術」、薬物を病変内に投与する「硬化療法」、異常の根源となっている血管を閉塞させる「血管塞栓」、その他四肢の場合は圧迫療法、疼痛などの症状に対する対症療法が治療の主体であった。最近になり、治療法は内服を主とした治療がその中心の一角になってきている。

「ラパリムス®」は、ここ数年で段階的に保険適応の範囲が拡大され、上記の脈管奇形に対する有望な内服治療として期待されている薬剤である。特に静脈奇形・リンパ管奇形・その混合型には病変の縮小や、疼痛などの自覚症状の改善を目指して処方される様になってきている。

学会でも、文献的にも、有効性・安全性共に近年報告が増加してきているが、具体的にどのような症例にどのタイミングで使用すべきかに関しては議論が続いている状態である。

本研究では、当院におけるラパリムス®の適応とすべき症例、その治療における位置づけを確立させることを課題として、当院で 2023 年 4 月以降にラパリムス®を開始した症例を後ろ向きに解析し、有効性・安全性を評価し、適応とした判断が適切であったかどうか、を検討する。

(2) 研究の科学的合理性の根拠

この研究で、ラパリムス®の適応を明確化することで、患者に対してより適当なタイミングで治療介入をすることが可能になる、と期待される。

(3) 方法

3-1) 研究デザイン

本研究は当院単独の後ろ向きの観察研究として行う。

3-2) 研究対象及び選定方針

2023年4月1日から2024年9月20日までに当院外来を受診し、ラパリムス[®]錠もしくはラパリムス[®]顆粒が開始となった脈管奇形症例で、1か月以上の外来フォローアップが可能であった症例を対象とする。ただし、本研究への不参加の申し出があった患者は除外する。

3-3) 研究方法

上記の条件にあてはまる患者を研究対象者として登録し、治療開始前から治療終了、もしくは1年後までの下記の診療情報を診療録より取得する。これらは全て日常診療で実施される項目であり、追加の検査等を必要としない。

- ① 臨床所見（年齢、性別、身長、体重、原疾患名、病歴、原疾患に対する治療の既往）
- ② 血液所見（赤血球数、白血球数、AST、ALT、総蛋白、アルブミン、クレアチニン、尿素、Na、K、Cl、B型肝炎関連の検査、D-ダイマー、フィブリノゲン）
- ③ 画像所見（CT、MRI）
- ④ 治療（開始時期、開始用量、用量の変更の有無・量）
- ⑤ 治療開始した理由
- ⑥ 治療反応性・有害事象
- ⑦ 治療中断の場合、その理由
- ⑧ 治療経過中の患部の臨床写真

3-4) 中止基準及び中止時の対応

該当しない。

3-5) 評価

主要評価項目：治療反応性（病変縮小の有無/程度、疼痛や感染・出血・腫脹といった自覚症状改善の有無/程度）

副次評価項目：治療に関連した有害事象、治療開始・中断となった理由/背景

(4) 研究対象となる治療等

本研究で観察対象とするラパリムス[®]の情報は以下の通りである。

薬品名：ラパリムス[®]錠 1mg / ラパリムス[®]顆粒 0.2%

効能または効果：リンパ脈管筋腫症、難治性脈管腫瘍及び難治性脈管奇形

投与量：ラパリムス[®]錠 1mg もしくはラパリムス[®]顆粒成分量で 0.5g（病状に従い用量は増減し得る）

製造販売元：ノーベルファーマ株式会社

製造販売承認日：ラパリムス[®]錠 2014年7月4日 / ラパリムス[®]顆粒 2024年1月18日

(5) 予定症例数及び根拠

約 15 例

観察期間中に投与した症例数が上記と想定されるため。

(6) 研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2025 年 1 月 31 日

(7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 (http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research-2/) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から 2024 年 12 月 31 日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の試料等及び診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

(8) 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

該当しない

(9) インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない

(10) データの集計方法、解析方法

本研究では標本数が小さく、統計的解析を実施する予定はない。
数値的データ解析ではなく、全体の傾向を把握するのが主になる。

(11) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに負担とリスクを最小化する対策

11-1) 負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

11-2) 利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により当院の医療の質が向上し、患者全体への利益につながりうる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

(12)有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の採取に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

(13)研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない

(14)個人情報の取り扱い

研究者は「ヘルシンキ宣言」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」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

情報の取得時点では、仮名加工情報とするが、拒否機会期限終了後には、匿名加工情報とする。方法は、研究対象者には登録番号を割振り、氏名と登録番号との対応表を作成する。元データからは氏名を削除し、研究に用いる。対応表ファイルはパスワードをかけ、漏洩しないように厳重に保管する。拒否機会期限終了後は対応表ファイルを完全削除する。

(15)記録の保管

本研究により得られた情報および試料は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

(16)研究の資金源、利益相反

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

(17)研究情報、結果の公開

研究対象者より希望があった場合には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で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個

個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

(18) 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

該当しない

(19) 委託業務内容及び委託先

該当しない

(20) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を別研究に用いることはない。

(21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

(22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難であると判断した場合、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった場合には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した場合には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

(23) 他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない

(24) 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録しない。

(25) 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院及び岡山済生会外来センター病院、形成外科

責任者：岡山済生会総合病院・形成外科・駒越翔

(26) 相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町 2 番 25 号

形成外科・駒越翔 Tel : 086-252-2211 (大代表)

(27) 参考資料

該当なし