

肺がん患者の血栓塞栓症発症率の
観察研究ならびに静脈血栓塞栓症に対する新規
第Xa因子阻害薬エドキサバンの
有効性と安全性に関する検討
~Rising-VTE study~
~Rising-VTE PK study~



試験計画概要

本研究の実施体制について

敬称略・順不同

○研究代表者:

磯部 威(いそべ たけし)

島根大学医学部内科学講座 呼吸器・臨床腫瘍学 教授

○研究事務局・研究責任者:

津端 由佳里(つばた ゆかり)

島根大学医学部附属病院 呼吸器・化学療法内科 講師

○研究デザイン・統計解析アドバイザー:

大津 洋(おおつ ひろし)

国立国際医療研究センター 臨床研究センター 医療情報解析研究部
臨床疫学研究室長/JCRAC副データセンター長

○画像評価委員会:

中村 恩(なかむら めぐみ)

島根大学医学部附属病院 放射線科

黒田弘之(くろだ ひろゆき)

出雲市立総合医療センター 放射線科

本研究の実施体制について

敬称略・順不同

○研究運営委員会：

広島大学病院 呼吸器内科 藤高一慶
県立広島病院 呼吸器内科 石川暢久
広島赤十字・原爆病院 呼吸器科 山崎正弘
高知大学医学部附属病院 呼吸器内科 窪田哲也
島根大学医学部附属病院 呼吸器・化学療法内科 堀田尚誠

○EDCシステムの構築・運営、登録・データセンター、中央モニタリング、監査： メビックス株式会社

○効果安全性評価委員会：

山形大学医学部附属病院 腫瘍内科 教授 吉岡 孝志
福島県立医科大学白河総合アカデミー 准教授 東 光久

○副作用モニタリング委員会：

島根大学医学部 内科学講座 呼吸器・臨床腫瘍学 沖本民生
他、参加研究機関から各1名選出

本研究の実施体制について

○研究事務局:

島根大学医学部内科学講座 呼吸器・臨床腫瘍学内

〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

TEL/FAX:0853-20-2578 (事務アシスタント:宝田更織、柳楽理栄)

Mail:rising@med.shimane-u.ac.jp

○資金提供者:

第一三共株式会社

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号

本研究は、島根大学医学部と第一三共との試験委受託研究契約に基づき実施します。

契約に記載されている範囲内で第一三共に支援を依頼することがありますが、本研究の独立性を担保するため、以下の業務に第一三共が関与することはできません。

- ・試験計画書の作成・改訂
- ・データベースへのアクセス
- ・データマネジメントならびに解析業務

プロトコールについて

Rising-VTE study
Rising-VTE PK study

試験計画概要

がんとVTEの関連、治療の現状

- ✓ VTEはがん患者の4-20%に合併し、そのリスクは非がん患者と比較して7倍である。
- ✓ 中でも肺癌は血液がんを除く固形がんの中で最もVTE合併のリスクが高いと報告されている。
- ✓ VTEを合併したがん患者の予後は不良であり、1年生存率は12%、VTEを合併していないがん患者と比較して死亡率は2倍以上である。
- ✓ ASCOガイドラインでは、入院中のがん患者やVTE発症リスクの高い化学療法を実施する場合などには予防的な抗凝固療法が推奨されている。
- ✓ VTEの治療薬としてACCPガイドラインで推奨されているワルファリンは、多くの抗がん剤と相互作用があることも影響し、がん患者では特に出血リスクが高いことからコントロールが困難である、などの問題点がある。
- ✓ 経口第Xa因子阻害剤であるエドキサバン(リクシアナ®)は、VTEの治療および再発抑制に関する第III相臨床試験(Hokusai-VTE試験)でワルファリンと比較して再発抑制効果では非劣性を、安全性で優越性を示した。

本研究の目的

本体研究: Rising-VTE study

本体研究

- ① 小細胞肺癌、非小細胞肺癌患者の血栓塞栓症の発症率を前向きに観察する。
- ② VTEを併発している患者に対してエドキサバンを投与し、その有効性と安全性を検討する。

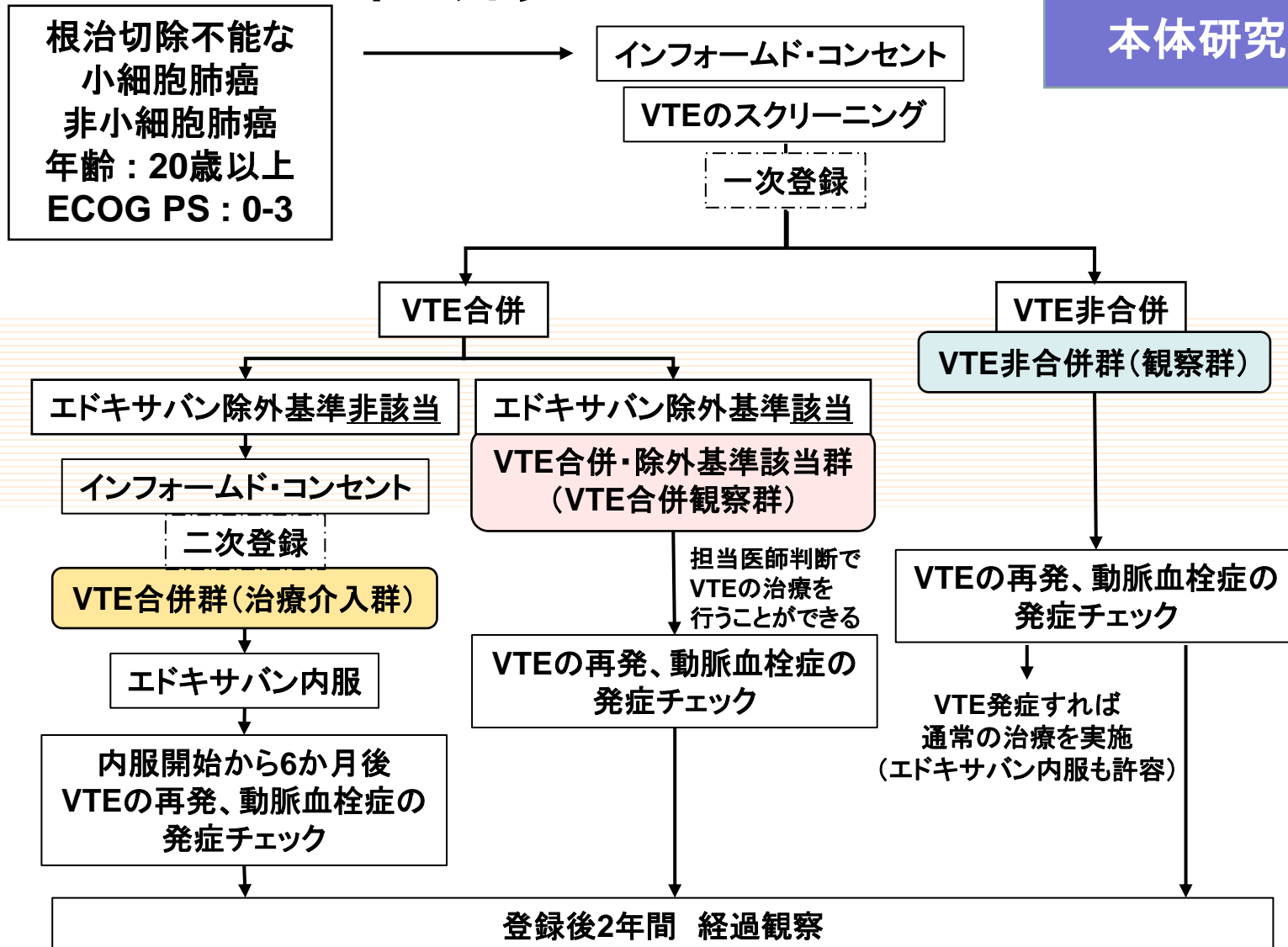
付随研究: Rising-VTE PK study

付随研究

- ① VTE合併EGFR遺伝子変異陽性・切除不能転移再発非小細胞肺癌患者における、EGFR-TKI併用下でのエドキサバンの薬物動態を検討する。

本研究のデザイン

本体研究



主要評価項目

本体研究

➤ **VTE非合併群(観察群):**

登録後2年間の症候性VTE発症率

➤ **VTE合併群(治療介入群):**

**エドキサバン内服開始後6か月間の
症候性・無症候性VTE再発率**

副次評価項目

本体研究

➤ VTE非合併群(観察群):

本研究登録後2年間の無症候性VTE発症率および症候性・無症候性動脈血栓症の発症率、本研究登録後2年間の出血性イベントの発症率、本研究登録後6か月間の出血性イベントの発症率、本研究登録後6か月間の症候性VTE発症率、全生存期間

➤ VTE合併群(治療介入群):

エドキサバン内服開始後6か月間の出血性イベントの発症率、本研究登録後2年間の症候性・無症候性VTE発症率および症候性・無症候性動脈血栓症の発症率、本研究登録後2年間の出血性イベントの発症率、全生存期間

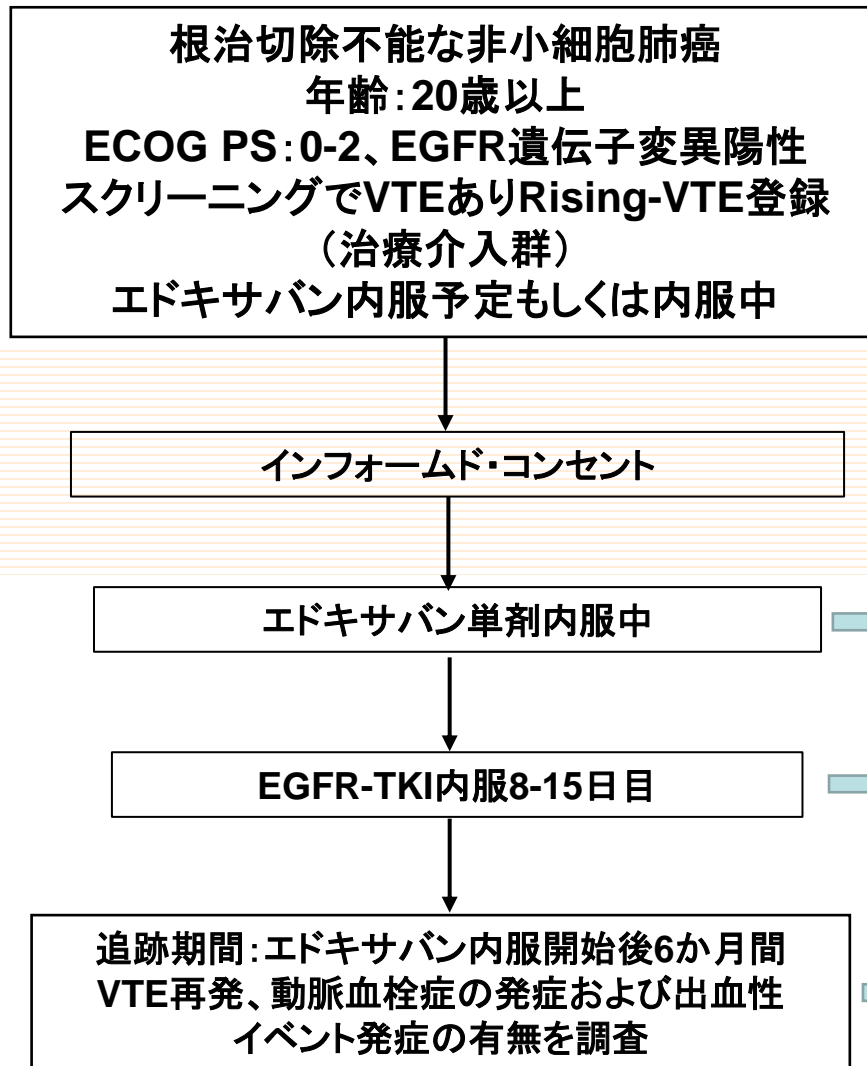
➤ VTE合併観察群:

本研究登録後2年間の無症候性VTE発症率および症候性・無症候性動脈血栓症の発症率、本研究登録後2年間の出血性イベントの発症率、エドキサバン内服開始後6か月間の出血性イベントの発症率、エドキサバン内服開始後6か月間の症候性VTE発症率、全生存期間

付随研究

本研究のデザイン

付随研究



研究に登録

EGFR-TKI(-)でのPK

EGFR-TKI(+)でのPK

出血性イベントを
認めた場合、採血し
EDOおよびEGFR-
TKIの血中濃度を
測定する

評価項目

付随研究

主要評価項目：

✓薬物動態学的解析

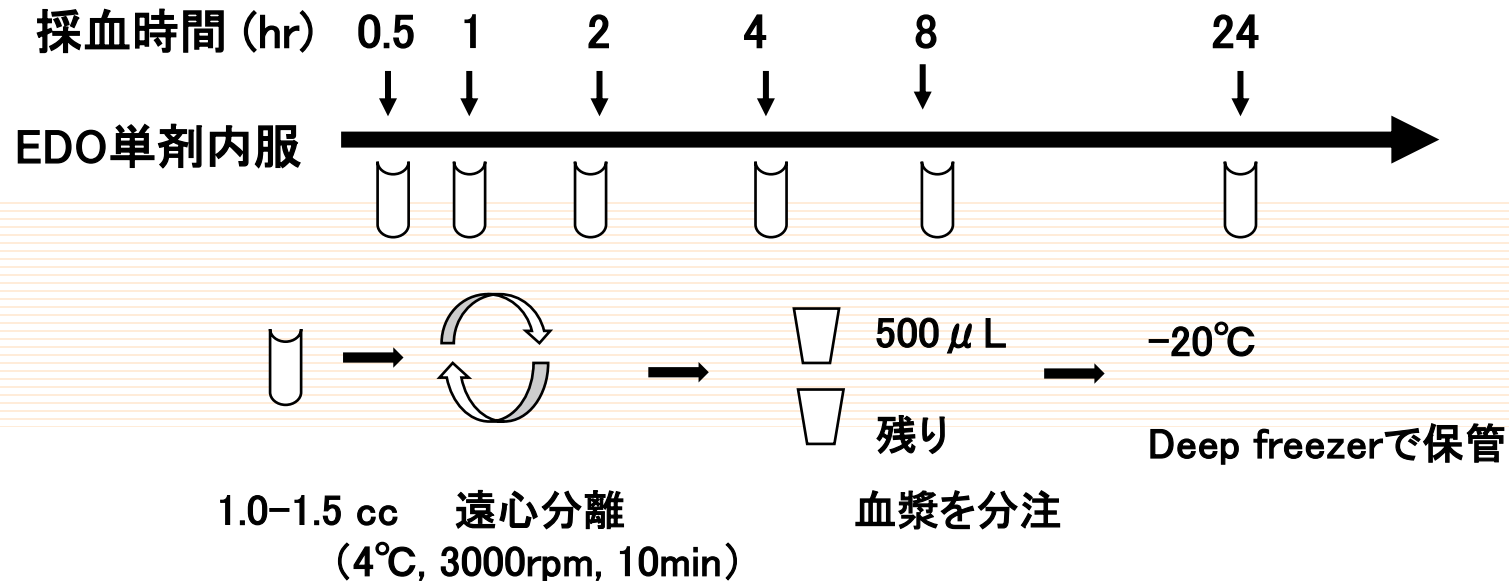
(エドキサバン血中濃度のEGFR-TKI併用による変化)

副次評価項目：

✓エドキサバン内服開始後6か月間の症候性・無症候性VTE再発、動脈血栓塞栓症の発症および出血性イベント発症の有無

採血時間と処理方法

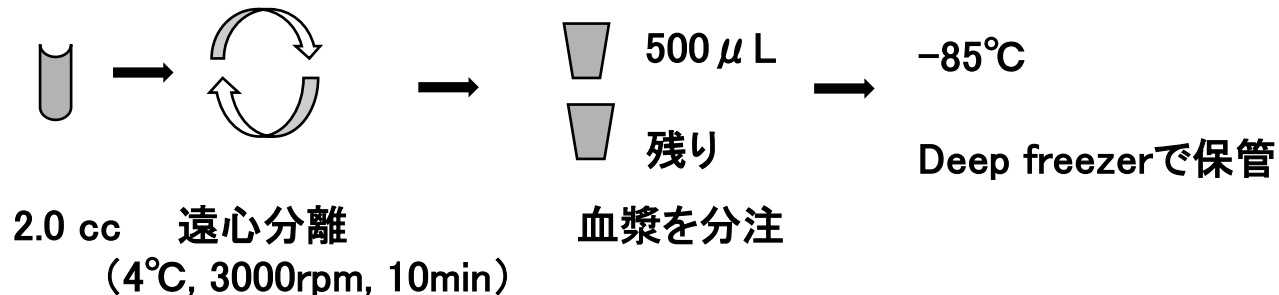
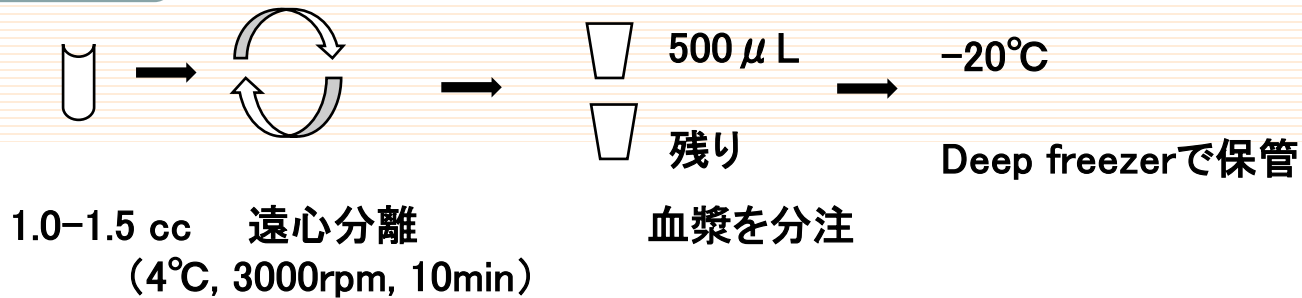
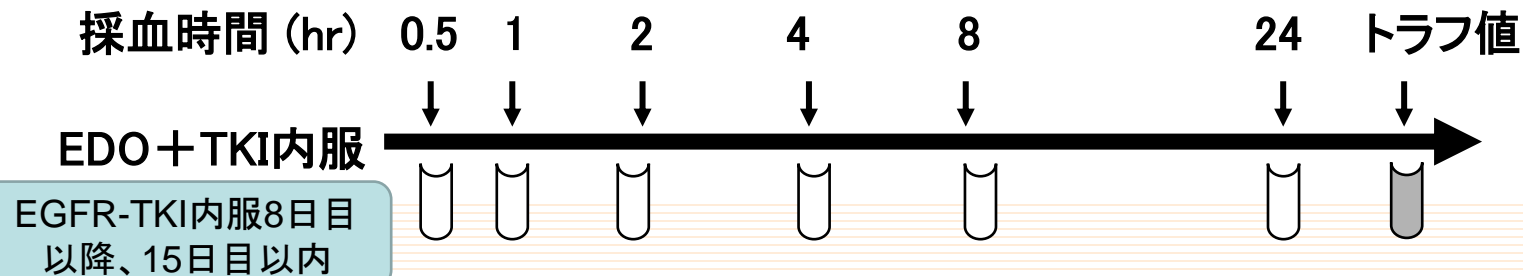
EGFR-TKI内服前の採血(エドキサバンのみ内服)



- ✓ 採血はヘパリンナトリウム入りの採血管に、1.0-1.5 ccの血液を採取する。
- ✓ 採血後は速やかに4°C 3000rpm 10分で遠心分離し、血漿を分離(1本は500 μ L、もう1本は残り、の2本に分注する)して-20°Cで保存する。
- ✓ 保存した血漿(500 μ L)は、血中濃度測定機関に送付する。

採血時間と処理方法

EGFR-TKI+エドキサバン内服中の採血



出血性イベントの定義

大出血

- ・2 g/dL以上のヘモグロビン低下
- ・濃厚赤血球または全血2単位(500 mL/単位)以上の輸血
- ・重要な部位の出血(頭蓋内、脊髄内、眼内、心膜、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、後腹膜)
- ・致死的な出血

臨床的に重要な出血

- ・血行動態を損なう出血
- ・入院を要する出血
- ・25 cm²を超える皮下血腫または100 cm²を超える誘発性の皮下血腫
- ・筋肉内血腫
- ・5分以上持続する鼻出血、反復性の鼻出血、またはパッキング、電気凝固などの処置を要する鼻出血
- ・(歯磨きまたは食事に関係なく)自然に発生した、または5分以上持続する歯肉出血
- ・自発性、または尿生殖路へのカテーテル留置や手術など処置後24時間以上持続する肉眼的血尿
- ・下血または吐血を伴う臨床的に明らかな肉眼的胃腸出血
- ・トイレットペーパーに多くの血斑を認める直腸出血
- ・痰に多くの血斑を認める喀血であり肺血栓塞栓症とは関連がないもの
- ・その他、患者にとって臨床的に重要と考えられる出血

症例登録数と参加施設

・VTE合併群(治療介入群)	44症例	
・VTE合併観察群	18症例	
・VET非合併群(観察群)	946症例	計1008症例

- ・ 県立広島病院
- ・ 聖マリアンナ医科大学
- ・ 倉敷中央病院
- ・ 仙台厚生病院
- ・ 広島大学病院
- ・ 東北大学病院
- ・ 広島・赤十字原爆病院
- ・ 香川大学医学部附属病院
- ・ 高知大学医学部附属病院
- ・ 岩国医療センター
- ・ 呉医療センター/中国がんセンター
- ・ 高知病院
- ・ 松阪市民病院
- ・ 旭中央病院
- ・ 岡山大学病院
- ・ 三重中央医療センター
- ・ 岡山医療センター
- ・ 山口宇部医療センター
- ・ 藤田医科大学病院
- ・ 浜田医療センター
- ・ 三次中央病院
- ・ 山形大学医学部附属病院
- ・ 中国労災病院
- ・ 名古屋市立大学病院
- ・ 愛媛医療センター
- ・ 神戸市立医療センター
- ・ 旭川医科大学病院
- ・ 愛媛県立中央病院
- ・ 川崎医科大学医療センター
- ・ KKR高松病院
- ・ 日本赤十字社愛知医療センター
名古屋第一病院
- ・ 東広島医療センター
- ・ 島根県立中央病院
- ・ 島根大学医学部附属病院