

タモキシフェン投与中の肝障害に関する 肝臓専門医の意識調査

研究実施計画書

（院内自主研究/前向き観察用）

研究責任者

上野 真行

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院

消化器内科

〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

PHONE：086-422-0210（代表）

FAX：086-421-3424（代表）

E-mail：mu13951@kchnet.or.jp

*本研究に関係する全ての研究者は「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（2021年3月23日告示、2022年3月10日一部改正、2023年3月27日再改正）」を遵守し、本研究を行う。

1 背景

1.1 調査する疾患の概要と現在の治療・問題点について

ホルモン受容体陽性乳癌の治療では、術後の再発予防や転移・再発症例の予後延長を期待して内分泌療法薬がよく用いられる。特にタモキシフェンは薬物性脂肪肝の原因薬剤として有名であり、中にはトランスアミナーゼの上昇や肝硬変をきたす症例も存在する^{1,2)}。しかし、タモキシフェンによる肝障害のモニタリング方法や肝障害出現時の対応について一定のコンセンサスは存在せず、乳癌治療医の判断に委ねられているのが現状である³⁾。

1.2 過去に行われた研究と、本研究との関係

本研究に先立ち、当院ではタモキシフェンによる薬物性脂肪肝に関する後ろ向き研究を実施した（研究番号：4252）。2008年1月～2017年12月にタモキシフェンを投与した278例のうち、治療後の血液検査所見・腹部エコー検査所見を評価できた192例について検討したところ、140例（72.9%）に脂肪肝の所見を認め、12例（6.3%）に有意なALTもしくはALPの上昇を認めた。また、画像上肝硬変への進行が疑われる症例が2例（1.0%）存在した。肝臓専門医へのコンサルトのタイミングやその他の対応が乳癌治療医によって異なっており、肝臓専門医によるコンセンサスの明文化が必要と考え、本研究を立案した。

1.3 引用文献

- 1) Bruno S, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ*. 2005; 330: 932.
- 2) Saphner T, et al. The association of nonalcoholic steatohepatitis and tamoxifen in patients with breast cancer. *Cancer*. 2009; 115: 3189–3195.
- 3) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019; 70: 1222–1261.

2 研究の目的及び意義

本研究では、タモキシフェン投与中の肝障害に対して乳癌治療医がどのように対応すべきかについて、肝臓専門医の考えを明らかにすることを目的としている。タモキシフェンの処方を担当する乳癌治療医の意思決定の一助となり、タモキシフェン内服中に肝障害をきたした患者がより良い治療を受けられるようになることを期待している。

3 研究デザイン

3.1 研究期間と予想される症例数

研究実施期間（解析を行う期間を含む）：倫理委員会承認日～2025年12月31日

アンケート実施期間：実施承認日～2024年4月末

予定回答者数：100名程度

3.2 研究デザイン

質問票を用いた研究（アンケート調査）

4 研究対象者の選定方針

4.1 選択基準

- ・2023年度の日本肝臓学会の評議員（支部評議員を含む）

4.2 除外基準

- ・なし

5 研究の科学的合理性の根拠

5.1 研究方法

Web ツール（SurveyMonkey®）を用いて添付の質問項目からなるアンケートを作成する。アンケート作成後、日本肝臓学会の許可を得た上で、日本肝臓学会の評議員（支部評議員を含む）に対してメールで周知を行い、回答を依頼する。研究の詳細については、本研究計画書を倉敷中央病院 消化器内科の HP 上に公開することで閲覧可能とする。回答は2024年4月末に締め切る予定であり、その後倉敷中央病院において結果の集計および解析を行う。

5.2 調査項目

添付資料の通り。

5.3 主要評価項目

- ・タモキシフェンによる肝障害出現時に肝臓専門医への紹介が推奨される基準

5.4 副次評価項目

- ・タモキシフェン投与患者に推奨される肝障害のモニタリング方法（血液検査・腹部エコーの頻度や内容）
- ・タモキシフェンによる肝障害（脂肪肝・肝硬変）出現時に推奨される対応
- ・タモキシフェン以外の薬剤による肝障害の出現時に推奨される対応
- ・乳癌治療中の薬物性肝障害に対するウルソデオキシコール酸処方に関する推奨

5.5 統計解析方法

- 探索的研究（統計解析方法を定めない）
- 検証目的の研究（下記に統計解析を記載）

6 インフォームド・コンセントを受ける手続き

今回の研究では以下の方法でインフォームド・コンセントを受ける。

- 「適切な同意」を取得する

- * 本研究計画書を倉敷中央病院 消化器内科の HP 上に公開し、研究対象者が閲覧できるようにする。
アンケート内に、研究に参加することへの同意の有無に関する質問を設け、同意の有無を確認する。

7 個人情報の取り扱い

本研究で使用するアンケートでは、原則として研究対象者個人を直ちに判別できる情報（氏名、住所、生年月日など）は収集しないが、タモキシフェンによる肝硬変・肝不全・原発性肝癌の経験があり、その詳細について二次調査への協力が可能な研究対象者には連絡先（氏名、所属、メールアドレス）の入力を求める。研究実施に係る情報を取扱う際はこうした研究対象者の秘密保護に十分配慮し、本来の目的以外に使用しない。

なお、二次調査を行う場合には改めて研究計画書を作成し、医の倫理委員会の審査を経て承認を受けて実施する。

8 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当該負担及びリスクを最小限にする対策

8.1 健康被害への対応予測されるリスク

本研究は自由参加型のアンケート調査であり、研究対象者の健康を損ねる可能性はないと考えられる。

8.2 予測される利益

本研究に参加することによる研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

8.3 研究対象者の費用負担

本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（ただし、アンケート回答中のインターネット通信費を除く）。

9 臨床研究に関する試料・情報等の保管及び廃棄の方法

研究終了後5年間もしくは、外部発表の後3年間のどちらか遅い日までに適切に保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。保管責任者は研究責任者とする。

研究責任者は当院臨床研究に関する標準業務手順書に基づき、臨床研究に関する情報等は所属部署の長が指定する鍵のかかるロッカー、書棚等、電子ファイルは院内PC等で保管する。鍵に関しては部署で取り扱いを定める。廃棄については当院の情報セキュリティポリシーに準じて行う。

10 研究機関の長への報告内容及び方法

10.1 研究の進捗状況と有害事象の報告

研究責任者は、毎年1回、本研究の進捗状況と情報等の保管状況を院長に報告する。

10.2 研究実施計画書の改訂、改訂時の医の倫理委員会承認

研究中に研究実施計画書もしくは研究対象者への説明文書の改訂がなされた場合は、改訂された研究実施計画書及び説明文書が医の倫理委員会で承認されなければならない。

10.3 研究の終了（中止の場合を含む、以下同じ。）の報告

研究責任者は、研究を終了したときは、その旨及び研究の結果を院長に報告する。

11 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究にかかる利益相反に関する状況

- ・研究の資金等
本研究の資金源はない。
- ・本研究の計画、実施、解析、発表に関する意思決定は本研究の研究責任者が行う。本研究に用いる医薬品（医療機器）を製造販売する企業等が、本研究の計画、実施、解析、発表のいずれにも関与することはなく、本研究の科学的な成果に影響するような利害関係は想定していない。研究者は、当院利益相反管理規程に従い適切にこれを管理し、研究成果の発表を予定する学会や医学雑誌の求めに応じて適切に開示することとする。

12 研究に関する情報公開の方法

本研究で得られた研究成果は、学会発表、学術雑誌等に公表することがある。この場合も、研究対象者のプライバシーの保全には最大の注意を払い、適切に個人情報加工されていることを確認した上で行う。

13 研究により得られた結果等の取り扱い

本研究で得られた結果は、学会発表や学術論文の形で公表する。

14 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、下記相談窓口にて対応する。

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構

倉敷中央病院 消化器内科 上野 真行

PHONE：086-422-0210

E-mail：mu13951@kchnet.or.jp

15 情報の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の情報は、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成し、医の倫理委員会の審査を経て承認を受け実施する。なお、対象の研究対象者にはメールで二次調査の詳細について通知し、協力の可否について確認す

る。

16 実施体制

実施医療機関

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構

倉敷中央病院

〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

PHONE：086-422-0210

研究責任者

倉敷中央病院 消化器内科 上野 真行