

【資料 1】 ■2022.4.6 現在 熊大 IRB 審査承認後内容

疫学研究

日本腎生検レジストリーにおける
抗がん剤による腎障害の臨床像に関する検討
(横断研究、一部コホート研究)

研究実施計画書

研究代表者 京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学
氏名 柳田 素子

研究責任者 熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学
氏名 栗原 孝成

研究協力者 熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学
氏名 水本 輝彦

熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学
氏名 宮里 賢和

済生会熊本病院 腎臓科
氏名 神吉 智子

2022年4月6日 作成 Ver.1.1

目 次

I	課題名	2
II	研究組織	2
III	研究概要	2
	1. 研究目的	2
	2. 研究の背景と目標	2
	3. 研究方法	3
	4. 研究実施場所	6
	5. 研究の対象患者の選定方法	6
	6. 対象数（目標症例数と統計解析方法）	6
	7. 研究実施期間	7
	8. 収集する資料及び試料	7
	9. 資料及び試料の保管及び破棄	7
	10. 個人情報の取り扱い	7
	11. 個人の人権の擁護に関して	8
	12. 予想される対象者への利益および不利益（侵襲の程度、重篤な合併症、副作用）	8
	13. 不測の事態の場合の処置と補償	8
	14. 被験者の費用負担	8
	15. 研究資金および利益相反	8
	16. 情報開示について	8
	17. 記録の保存と研究結果の公表	9
	18. 目的外使用について	9
	19. 参考資料・文献リスト	9

I 課題名

日本腎生検レジストリーにおける抗がん剤による腎障害の臨床像に関する検討

II 研究組織

1 研究代表者

京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学 柳田 素子

2 研究責任者

熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学 栗原 孝成

3 研究分担者、研究協力者

「III-3 (10) 研究実施体制」を参照

III 研究概要

1. 研究目的

日本最大規模の腎疾患データベースである腎生検レジストリー（Japan Renal Biopsy Registry: J-RBR）に登録された抗がん剤による腎障害例について、腎生検時における臨床所見の特徴と病理学的所見を横断的に調査する。この研究により、本邦における抗がん剤による腎障害の臨床所見の特徴を明らかにすることを目的とする。

2. 研究の背景と目標

がん・悪性腫瘍は、本邦では 1985 年以降罹患者が増加し続け、生涯で国民の半数が罹患する common disease となった¹⁾。がん薬物療法は、手術および放射線療法と並んでがんに対する重要な治療法の一つであり、大きく 2 つに分けられる。1 つは細胞そのものあるいは細胞増殖を障害することで効果を発揮する非選択的細胞障害性化学療法であり、比較的多くの薬剤で認められる血球減少、感染症、急性腎障害（AKI）などの副作用が共通した問題であった。もう 1 つは生物学的癌治療（targeted therapy）である。生物学的癌治療には、特定の分子を標的とした分子標的薬治療と一部の免疫療法が含まれる。近年、多くのがん種に対する新しい分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬が開発され、がん薬物療法による予後は大きく改善した。したがって、がん薬物療法はより長期に、より多岐にわたり、また治癒もしくは長期生存に至った cancer survivor はがん薬物療法による多様な副作用を経験する。

がん患者における腎臓学 Onco-Nephrology は、Oncology（腫瘍学）と Nephrology（腎臓学）との間に生まれた造語であり、2011 年の米国腎臓学会で初めて取り上げられた。基礎研究の展開と臨床疫学のエビデンスの蓄積から、この分野は近年急速に発展している^{2),3)}。Onco-Nephrology の対象は、「がん患者に生じた腎障害」と「腎障害患者に生じたがん」に大別される。がん患者に生じた腎障害は、がん患者の予後を悪化させることが近年明らかになっている。例えば、AKI はがん患者の生存率を低下させる⁴⁾。同時に、AKI はがんの寛解率を低下させる⁵⁾。これは化学療法が施行しにくくなる

ことが背景にあると考えられている。

「がん患者に生じた腎障害」とは、「がんによる腎障害」と「がん薬物療法に起因した腎障害」に分けられる。がん薬物療法の有害事象である腎毒性は有効ながん治療の遂行を妨げ、がん患者の QOL を低下させる。したがってがん薬物療法時における腎障害のマネジメントは **Onco-nephrology** という新しい診療領域として、高い専門性と正確なエビデンスの構築が期待され、2016 年に日本腎臓学会より「がん薬物療法時の腎障害ガイドライン」が出版された。腎臓は、言うまでもなく代謝と排泄にかかわる臓器であることから、薬剤による臓器障害を受けやすく、薬物治療に伴う腎障害の克服は **Onco-Nephrology** の取り組むべき喫緊の課題である。われわれ腎臓内科医にとって、抗がん剤による腎障害を理解して適切な診断・治療を日常的に行うことが望ましい時代となっているが、個々の施設では症例数が限られているのもまた事実である。そこで、**J-RBR** 登録症例を用いて、抗がん剤による腎障害例の腎生検時における臨床所見の特徴を横断的に調査することにより、本邦における抗がん剤による腎障害の実態が明らかになるとともに、治療方法の検討や病態解明に有益な知見が得られると考える。尚、本研究は日本腎臓学会 **Onconephrology** ワーキンググループ立案、腎臓病レジストリー委員会との合同による調査研究である。

3. 研究方法

(1) 研究の種類・デザイン：観察研究（横断研究、一部コホート研究）

(2) 試験のアウトライン：

①対象症例

- ・ **J-RBR** に 2018 年 1 月～2021 年 12 月末までに登録された症例を対象とする。
（選択基準の詳細は「III-5. 研究の対象患者の選定方法」を参照のこと）

②検討項目

- ・ **J-RBR** に登録された患者基本情報（年齢/性別、臨床診断、臨床所見、病理組織所見など）
- ・ 腫瘍の詳細
- ・ 腎生検時の併用薬
- ・ 腎代替療法の有無
- ・ 生存の転帰、腫瘍の転帰
- ・ 腎転帰：最終観察時の腎機能、尿所見および尿間質マーカー
- ・ 免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の場合：他臓器病変、被疑薬の DLST、初期治療（ステロイド薬など）、免疫チェックポイント阻害薬再開の有無、腎生検の蛍光抗体所見
- ・ 血栓性微小血管症（TMA）の場合：TMA 関連血液データ、腎生検での TMA 所見、TMA 治療、被疑薬の再開の有無

(3) 症例登録の方法：

本研究では、2018 年 1 月～2021 年 12 月末までに既に **J-RBR** へ登録された症例のみを解析対象とするため、本研究のための新たな症例登録および割付は行わない。

(4) 被験者の研究参加予定期間：

本研究は、既に J-RBR へ登録された症例の登録時データおよび最終観察時の診療録に基づくデータのみを解析対象とするため、本研究のための新たな被験者の研究参加はない。

(5) 観察および検査項目

【J-RBR への診断時登録データ】※当院にて倫理審査承認済「わが国の腎臓病患者における腎生検データベース構築ならびに総合データベース構築に関する研究」(疫学第 73 号<変更>) のデータの二次利用に相当するものである。

- ①患者基本情報：年齢、性別、臨床診断名、腎生検実施日、腎生検回数
- ②一般所見：身長、体重、血圧（収縮期/拡張期）、降圧薬内服の有無、糖尿病診断の有無
- ③尿所見：尿定性試験（尿潜血、尿蛋白）、尿沈渣（尿中赤血球数）、尿生化学（尿蛋白定量、g/日、g/gCr）
- ④血液検査：血清クレアチニン（Cr）、血清総蛋白、血清アルブミン、総コレステロール、血清 CRP、HbA1c
- ⑤腎生検：病理組織診断名

【追加調査データ】

- ①腫瘍の詳細：癌種、転移の有無、手術の有無、放射線治療の有無、腎障害の原因と考えられる抗がん剤の薬剤名、併用抗がん剤の有無
- ②併用薬：PPI、H2 ブロッカー、NSAIDs、アロプリノール、ACEi/ARB 併用の有無、抗菌薬
- ③経過中の腎代替療法と離脱の有無、血漿交換の有無
- ④腎生検：電顕提出の有無、電顕写真あるいは画像データの貸出
- ⑤免疫チェックポイント阻害薬(ICI)関連腎障害の場合：ICI 薬剤名、他臓器の免疫関連有害事象(irAE)の有無、被疑薬の DLST、腎生検詳細（採取糸球体数、硬化糸球体数、線維化・尿細管委縮、間質細胞浸潤）、irAE 腎障害治療、ICI の再開の有無と再開時の血清 Cr・尿蛋白・irAE 腎障害治療、腎転帰確認時の治療継続の有無、腎生検蛍光抗体所見の詳細
- ⑥病理組織型が血栓性微小血管症(TMA)の場合：全身性 TMA の有無、腫瘍の骨髄浸潤や他臓器転移の有無、放射線治療の有無、原因薬剤の中止、腎生検時の併用薬（カルシニューリン阻害薬、mTOR 阻害薬、抗 VEGF 薬、インターフェロン製剤など）、腎生検時の TMA 関連血液データ（ハプトグロビンや破碎赤血球、LDH、血小板、ADAMTS13 など）、腎生検での小血管 TMA 病変や糸球体内 TMA 病変の有無、分節性硬化、上皮細胞障害の有無、TMA 治療（腎代替療法や血漿交換療法、FFP 輸注、ステロイドや免疫抑制薬など）、TMA 被疑薬の再開の有無と再開時の血清 Cr・尿蛋白

【フォローアップ（最終観察時）のデータ】

- ①転帰：生存転帰の確認日、死亡の場合の死因
- ②腎転帰：Cr 最小値、最終確認時の血清 Cr、尿蛋白、尿 Cr、尿 β 2MG、尿 NAG
- ③腫瘍の転帰：治療反応性、生存転帰の確認日

(6) 個々の被験者における中止基準：

本研究では、既に J-RBR へ登録された症例データおよび診療録から得られたデータが解析対象と

なるため、本研究実施にあたって治療介入についての中止基準は該当しない。しかし、下記の状況が発生した場合には、研究を中止とする。

《中止基準》

- 1) 被験者が公開ウェブサイト等で本研究の実施を知り、研究参加の辞退の申し出があった場合
- 2) 本研究全体が中止された場合
- 3) その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

(7) 研究の進捗状況等の報告：

研究責任者あるいは研究代表者は、毎年一回、研究の進捗状況を医学部長に報告する。

(8) 研究実施計画書等の変更：

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理委員会の承認を必要とする。

(9) 研究の変更、中止・中断、終了：

- ①研究の変更：本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理委員会の承認を必要とする。
- ②研究の中止、中断：研究責任者あるいは研究代表者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに医学部長にその理由とともに文書で報告する。
- ③研究の終了：研究の終了時には、研究責任者あるいは研究代表者は速やかに研究終了報告書を医学部長に提出する。

(10) 研究実施体制

本研究は、日本腎臓学会 Onconephrology ワーキンググループ立案、腎臓病レジストリー委員会との合同による調査研究であり、同ワーキンググループ・委員会委員と研究協力者により運営委員会を設ける。

【研究代表者】

京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学、日本腎臓学会 Onconephrology ワーキンググループ委員長
柳田 素子

【研究責任者】

熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学
栗原 孝成

【研究分担者】

京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学
松原 雄
虎の門病院分院 腎センター内科
澤 直樹
順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学講座
河野 春奈
JCHO 仙台病院 腎センター内科（腎臓疾患臨床研究センター）
水野 真一
東海大学医学部 腎内分泌代謝内科
和田 健彦

筑波大学附属病院総合臨床教育センター 腎泌尿器内科コース	臼井 丈一
東北大学大学院薬学研究科・薬学部 医療薬学講座 / 臨床薬学分野、	
日本腎臓学会腎臓病レジストリー委員会委員長	佐藤 博
日本医科大学 病理学(解析人体病理学)	清水 章
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液浄化療法人材育成システム開発学講座	杉山 斉
北野病院 腎臓内科	塚本 達雄
藤田医科大学医学部 腎臓内科学	坪井 直毅
名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学 腎臓内科	丸山 彰一

【研究協力者】

熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学	水本 輝彦
熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学	宮里 賢和
済生会熊本病院 腎臓科	神吉 智子

事務局：熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学医局

TEL 096-373-5164、FAX 096-366-8458

E-mail: ktakasea@kumamoto-u.ac.jp (栞原)

: ikyoku@kumamoto-u.ac.jp (医局)

4. 研究実施場所

熊本大学病院腎臓内科（データ解析実施場所）

5. 研究の対象患者の選定方法

今回の研究対象者は、2018年1月から2021年12月までにJ-RBRに登録された症例のうち、以下の選択基準を満たす症例を抽出する。

選択基準：「①および② または ①および③」

①病理組織診断にてMCNS/FSGS/MN/vasculitis/TMA・endotheliosis/TINの診断である

②「薬剤性」にチェックがあり、かつ原因薬剤が抗がん剤の症例

③原因薬剤不明の症例

これ以外の選択基準や除外基準は特に設けないが、患者から拒否の申し出があった場合は除外する。

（MCNS：微小変化型ネフローゼ症候群、FSGS：巣状分節性糸球体硬化症、MN：膜性腎症、TMA：血栓性微小血管症、TIN：尿細管間質性腎炎）

6. 対象数（目標症例数と統計解析方法）

(1) 目標症例数とその設定根拠

抗がん剤による腎障害：約160例

【設定根拠】

2018年1月～2020年12月末までに薬剤性腎障害としてJ-RBRに登録された症例は202例であった。このうち、抗がん剤による腎障害もしくは原因薬剤不明の腎障害と診断された症例数は118例であった。対象期間を2021年12月末までとするため、対象症例数は約160例程度と算出。

実際にJ-RBRに登録された症例を選定したところ、抗がん剤による腎障害139例、原因薬剤不明の腎障害120例が抽出された。この結果から、合計259例を対象症例とする。

(2) 統計解析方法

①年次別診断数、原因薬剤の分布

②臨床データ、病理組織診断の原因薬剤別比較： χ^2 検定

③腎生検時の腎機能低下と関連する因子の解析：多変量回帰分析

④irAE 腎障害における蛍光抗体所見と関連する因子の解析：多変量回帰分析、AKI 発症や腎予後不良・腎機能改善と関連する因子の解析：多変量回帰分析、ICI再開と予後との関連：Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析

⑤TMA の治療内容の比較： χ^2 検定、治療反応性と関連する因子の解析：多変量回帰分析、骨髄浸潤と腎予後との関連：Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析

⑥生命予後・腎予後に寄与する因子の解析：Kaplan-Meier 法による Log-rank 検定や Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析（ハザード比、95%信頼区間）

7. 研究実施期間

倫理委員会承認後～令和6年12月31日

8. 収集する資料及び試料

本研究でのデータ収集は、既にJ-RBRへ症例登録された電子データを用いる。またこれに追加し、各施設から予後解析のための最終観察時のデータを含めた補足データを収集するが、対象症例の診療録に記載されたデータのみとする。

また、本研究において新たに収集する試料はない。

9. 資料及び試料の保管及び破棄

本研究では、データベースから利用できる情報はすべて既に匿名化されており、個人情報管理者は必要としない。本研究で収集した情報は研究に携わる担当者のみが閲覧できるようパスワードを設定して保管し、研究責任者が熊本大学病院腎臓内科で研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

10. 個人情報の取り扱い

データベースの利用は『日本腎臓学会「日本における腎臓病総合レジストリー」のデータ利用と二次研究に関する細則』および『日本腎臓学会「日本における腎臓病総合レジストリー」のデータ利用

と二次研究に関する遵守事項』に従って行われる。データベースから利用できる情報はすべて既に匿名化されたものである。対応表は J-RBR 参加の各施設のみで保管されており、各症例の個人情報にアクセスすることは、データベースからは基本的に不可能である。

1 1. 個人の人権の擁護に関して

① 研究等の対象となる個人の人権の擁護

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

② 研究等の対象患者に理解を求め同意を得る方法

本研究は、既に実施された診療結果(外来診療録や血液検査および尿検査データから得られる情報)に基づいて解析を行うものであり、研究実施期間中に対象患者には新たな侵襲は加わらない。したがって、本研究では、研究に対象者の診療録に記載された臨床データや血液検査、尿検査データを用いることを記した公開用の「説明書」を作成し、研究参加施設のウェブサイトへ公開することで周知を図り、本研究への参加を希望しない対象者の申し出を受け付けられるようにする。

日本腎臓学会ホームページ上でも、本研究が実施されていることおよび本研究への参加施設を公開する。

1 2. 予想される対象者への利益および不利益（侵襲の程度、重篤な合併症、副作用）

- (1) 予想される利益：本研究への参加によって対象患者に直接の利益は生じない。しかし、本研究の成果により抗がん剤による腎障害の実態把握が可能となり、また、今後の治療法の確立に貢献できる可能性がある。
- (2) 予想される不利益（副作用）：本研究は既に登録されたデータおよび既存の診療録情報を使用するため、対象患者への侵襲的かつ直接的な不利益は生じない。腎障害や腫瘍の状態など極めて個人的な情報を収集するが、情報は匿名化された状態で取得するため、個人情報を侵害されることによる苦痛は生じない。

1 3. 不測の事態の場合の処置と補償

本研究は既に登録されたデータおよび診療時のデータを検証することが目的であり、本研究実施による治療上の不測の事態は発生しない。

1 4. 被験者の費用負担

本研究は既に J-RBR へ症例登録されたデータおよび診療時に得られたデータのみを解析対象とするため、患者の新たな費用負担は一切発生しない。

1 5. 研究資金および利益相反

本研究は研究代表者が所属する大学の大学運営費で実施する。また、本研究に携わる全研究者には本研究の公正さに影響を及ぼすような利害関係はなく、本研究では利益相反は生じない。今後も、当該研究経過を熊本大学大学院生命科学研究部長へ報告すること等により、利害関係の公正性を保ち健全な研究を遂行する。

16. 情報開示について

本研究の登録患者から情報開示を求められた場合は、原則として、対象者に対して遅滞なく保有する情報を開示する。

開示請求の窓口：熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学医局

開示請求の担当者：研究責任者 栗原孝成

17. 記録の保存と研究結果の公表

研究代表者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、医学部長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

18. 目的外使用について

本研究では、既に J-RBR へ症例登録されたデータおよび診療時の診療録記載データのみを解析対象とし、新たな試料（検体）の収集は行わないため、検体の目的外使用は生じない。

19. 参考資料・文献リスト

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス がん登録・統計.
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual.html
- 2) Berns JS, Rosner MH. Onco-nephrology: What the nephrologist needs to know about cancer and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1691.
- 3) Salahudeen AK, Bonventre JV. Onconephrology: the latest frontier in the war against kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 2630.
- 4) Lahoti A, Nates JL, Wakefield CD, Price KJ, Salahudeen AK. Costs and outcomed of acute kidney injury in critically ill patients with cancer. *J Support Oncol* 2011; 9: 149-155
- 5) Canet E, Zafrani L, Lambert J, et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS One* 2013; 8: e55870