

表1. 肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養食事療法 ガイドライン2011(案)－その1

I. 栄養食事療法を始める前にすべきこと

- ①主観的包括的評価(SGA)¹⁾とともに身体計測²⁾を行う
- ②臨床病期(代償性、非代償性)、肝の重症度(Child-Pugh分類)を評価する
- ③門脈大循環短絡路(側副血行路)の有無を確認する
- ④インスリン抵抗性³⁾や食後高血糖を含めて耐糖能異常を評価する
- ⑤酸化ストレス状態⁴⁾を評価する
- ⑥食事摂取調査を行う
- ⑦その他:間接熱量測定⁵⁾、亜鉛を含む微量元素測定などを行う

補足1:主観的包括的評価(subjective global assessment: SGA)は外来初診時の低栄養患者のスクリーニングに有効な方法であり、年齢、性別、身長、体重、体重の変化、食物摂取状況の変化、消化器症状の有無、日常生活活動強度(ADL)、皮下脂肪及び筋肉の損失状態、浮腫・腹水の有無、毛髪の状態などを観察する。

補足2:測定項目は、身長、体重、BMI (body mass index: 体重(kg)/身長(m)²)のほか、インサーテープとアディポメータを用いて上腕周囲長(arm circumference: AC)、上腕三頭筋部皮下脂肪厚(triceps skinfold thickness: TSF)を測定する。また、上腕筋囲(arm muscle area: AMC)は $(AC - 3.14 \times TSF)$ より算出する。測定値は日本人の身体計測基準値(Japanese Anthropometric Reference Data: JARD 2001)を用いて評価する。年齢、性差、身体計測により、基礎エネルギー消費量、安静時エネルギー量、蛋白(アミノ酸)必要量などの計算が可能である。なお最近では、生体電気インピーダンス分析法により詳細な体成分分析が可能となってきた。

補足3:インスリン抵抗性を表す指標としてはHOMA-IR(homeostasis model assessment-insulin resistance = 血中空腹時インスリン(μ U/ml) x 空腹時血糖値(mg/dl) \div 405)を用い、HOMA-IR \geq 2.5をインスリン抵抗性ありと判定する。但し、空腹時血糖値が140mg/dl以下で評価する。

補足4:酸化ストレス状態を評価するバイオマーカーには多くのものがあるが、肝発癌抑制を考慮して血清フェリチン濃度を測定する。但し、その評価に際しては貧血(ヘモグロビン)の有無を確認する。

補足5:間接熱量計を有する施設では空腹時に施行して安静時エネルギー量、非蛋白呼吸商、各栄養素(糖質、脂質、蛋白質)の燃焼比率を測定することは、蛋白・エネルギー代謝異常の把握および栄養食事療法を行う上で極めて有用である。非蛋白呼吸商の指標としては日常診療では身体計測値(%AC、%AMC)と血清遊離脂肪酸値が有用であり、血清TNF α とその受容体値、血漿グレリン値なども参考になる。

表2. 肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養食事療法 ガイドライン2011(案)－その2

II. 栄養食事療法の実際

1. エネルギー必要量¹⁾

食事摂取基準(2010年度版、生活活動強度別栄養所要量)を目安にして
25～35 kcal/kg(標準体重)/日

但し、耐糖能異常のある場合は25 kcal/kg(標準体重)/日とする

2. たんぱく質必要量²⁾

蛋白不耐症がない場合: 1.0～1.5 g/kg/日(リーバクト顆粒を含む)³⁾

蛋白不耐症がある場合: 0.5～0.7 g/kg/日 + 肝不全用経腸栄養剤⁴⁾

3. 脂質必要量⁵⁾: 脂質エネルギー比20～25%

4. 食塩⁶⁾: 6 g/日以下、腹水・浮腫がある場合には5 g/日以下

5. 鉄分⁷⁾: 血清フェリチン値が基準値以上の場合には7 mg/日以下

6. その他: 亜鉛の補充⁸⁾、ビタミンおよび食物繊維(野菜、果実、芋類)の 適量摂取

7. 分割食(1日4回)としての就眠前補食 late evening snack (LES)(200 kcal 相当)⁹⁾

補足1: 肝硬変患者では安静時エネルギー消費量が亢進していることが多く、約80～90%に蛋白・エネルギー代謝異常(protein-energy malnutrition: PEM)を認めるが、約30%の患者はBMI 25以上の肥満である。また、C型肝炎例ではインスリン抵抗性を示す頻度も高い。このような病態を加味して必要エネルギー量を決定することが重要である。

補足2: 分岐鎖アミノ酸(BCAA)製剤(BCAA顆粒、肝不全用経腸剤)の蛋白量を含む。非代償性肝硬変の多くは蛋白不耐症の可能性があり、血液アンモニア値を参照にして判断する。

補足3: 高アンモニア血症を有する例を含めて非代償期にある患者は蛋白不耐症ありと判断する。血清Alb <3.5 g/dl、フィッシャー比<1.8、BTR<3.5の場合にはBCAA顆粒製剤(リーバクト顆粒)の投与が必須であり、通常は1日3包(12g)を3回に分けて分割投与するが、2包8gを就寝前に投与する方法もある。BMI>25の男性C型肝炎患者では本剤の長期投与により肝発癌抑制が期待される。アミノ酸インバランスの是正は樹状細胞機能低下の改善にも有用である。

補足4: 肝不全用経腸剤(アミノレバンEN、ヘパンED)を併用投与する場合にはそれぞれに含まれるエネルギー量、蛋白量を1日の総エネルギー量、蛋白量に含める。なお、PEMを呈する患者では蛋白不耐症の有無に関わらず肝不全用経腸剤の併用を第一選択とする。

補足5: 肝発癌抑制に有効な脂肪酸構成比は明らかにされていないが、肝硬変患者ではn-6系および3系の多価不飽和脂肪酸の低下が認められる。

補足6: 理学的に浮腫・腹水を認めない患者においても水分貯留傾向にあり、基本的には塩分を制限する。

補足7: 鉄過剰沈着は酸化ストレスを惹起し肝発癌を促進することは明らかであり、高度の貧血を認めない限り鉄制限食を基本とする。また、血清フェリチン値の基準値は性差によって異なるが、150ng/ml以上の高値例(男性)では少量瀉血療法も検討する。

補足8: 高アンモニア血症の改善のみならず長期的には肝発癌抑制の可能性が示されている。

補足9: 患者のライフスタイル、食習慣を把握した上で行うべきである。LESは耐糖能異常を示す患者の血糖管理にも有用であり、 α -グルコシダーゼ阻害薬の併用はその効果を高める。通常、おにぎりなどの軽食を行うが、肝不全用経腸剤を用いることが推奨され、BCAAに富む食品も用いられる。

厚生労働省科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業

「肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に
関する総合的検討」

共同研究案

「分岐鎖アミノ酸製剤による肝癌治療後の再発抑制
効果に関する臨床共同研究」

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

岩手県盛岡市内丸 19 番 1 号

研究代表者：鈴木一幸

第1版（作成日：2008 年10月8日）

第2版（作成日：2009 年1月16日）

第3版（改訂日：2009 年2月12日）

第4版（改訂日：2009 年3月21日）

第5版（改訂日：2010 年1月5日）

【背景】

C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染者は肝癌のハイリスクグループであり、C型肝炎患者では年率 7.9%、肝細胞癌の発症後は年率 25%前後で異所性再発が見られる。近年、肝癌発生に肥満や糖尿病が関与しているという報告が数多くなされ、その原因としてインスリン抵抗性や脂質代謝異常、さらにそれらにより惹起される酸化ストレスなどが考えられている。このため、臨床的にも肝疾患患者に対する適切な栄養指導は、肝発がんのリスクを低減すると考えられている。

さらに、肝性脳症や非代償性肝硬変の低栄養状態の改善薬として使用されてきた分岐鎖アミノ酸(BCAA)製剤が、肝疾患の予後に関わる重大な合併症を抑制するという報告がなされた。さらに、その層別解析により BMI が 25 以上、AFP が 20ng/ml 以上の患者などにおいて肝癌発症を抑制する可能性も示唆された。これは BCAA が mTOR を介して高インスリン血症を改善することで酸化ストレスを軽減した可能性が考えられる。平成 20 年に厚生労働省科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業の研究班(熊田班)からウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドラインが示され、その中で肝機能を維持(ALT 値・アルブミン値の改善)し肝発癌の抑制を目指す、という項目において、栄養療法として分岐鎖アミノ酸製剤(BCAA 製剤)の投与が盛り込まれた。

しかし、BCAA 製剤による肝硬変からの発癌抑制に関する臨床的なエビデンスは未だ十分ではなく、前述の研究においても肝硬変全症例の比較では発がん抑制効果は認められない。また、二次発癌の抑制が可能であるかについても未だ検討されていない。そこで、我々は、厚生労働省科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業「肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に関する総合的検討」(鈴木班)の共同研究として、外科手術またはラジオ波凝固療法(RFA)により原発性肝癌が根治した症例を対象に、BCAA 製剤の肝癌再発への抑制効果についてランダム化比較試験を企画した。

【研究代表者および事務局】

岩手医科大学 消化器・肝臓内科学 鈴木一幸

【登録センター】

兵庫医科大学 肝疾患センター

【試験薬の概要】

リーバクト® 顆粒 (味の素ファルマ株式会社)

1. 組成

リーバクト顆粒は1包(4.15g)中下記の成分を含有する。

L-イソロイシン	952 mg
L-ロイシン	1904 mg
L-バリン	1144 mg

2. 効能又は効果

食事摂取量が十分にもかかわらず低アルブミン血症を呈する非代償性肝硬変の低アルブミン血症の改善

3. 用法及び用量

通常、成人に1回1包を1日3回食後経口投与する。

4. 用法、用量に関連する使用上の注意

- ・本剤は分岐鎖アミノ酸のみからなる製剤で、本剤のみでは必要アミノ酸の全ては満たすことはできないので、本剤使用時には患者の状態に合わせた必要蛋白量(アミノ酸量)及び熱量(1日蛋白量40g以上、1日熱量1000cal以上)を食事等により摂取すること。
- ・本剤の投与によりBUN又はアンモニアの異常が認められる場合、本剤の過剰投与の可能性があるので注意すること。
- ・本剤を2ヶ月以上投与しても低アルブミン血症の改善が認められない場合は、他の治療に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

【目的】

外科手術またはRFAによって根治した初発C型肝細胞癌を対象として、無作為にBCAA製剤投与群(BCAA顆粒:商品名リーバクト)と食事療法群に分け、BCAA製剤の肝癌再発抑制や生存率に及ぼす影響を検討する。

【適格基準】

1. 選択基準

下記項目を満たす外科手術または RFA によって根治した初発肝細胞癌を対象とする。

- (1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者
- (2) HCV RNA 陽性の C 型肝硬変で血清アルブミン値が 2.8 g/dl 以上 4.0 g/dl 以下の者
- (3) 上記疾患を背景とした初発肝細胞癌（肝外転移がなく、腫瘍数 3 個以内かつ腫瘍径 3cm 以下）を有する者。
- (4) 肝細胞癌の診断は、画像診断と腫瘍マーカーを用いて臨床的に判断する。これらにより確定診断できない症例は、病理所見を加味して診断する。
- (5) 上記肝細胞癌に対して外科手術または RFA を施行して、治療終了後 1 ヶ月以上を経た時点で造影 CT を実施し、再発が認められず臨床的に根治したと判断される肝細胞癌患者。造影 CT が施行できない患者は造影超音波または造影 MRI で根治性を確認する。

2. 除外基準

以下の者はエントリーできない。

- (1) 妊娠をしている者
- (2) 肝硬変に伴う腹水・浮腫または肝性脳症を合併する者
- (3) 肝内胆管癌や転移性肝癌患者
- (4) 十分な食事療法の継続が困難な患者
- (5) インスリン治療を要する糖尿病合併患者
- (6) 過去の IFN 治療によって HCV が消失した患者（過去に IFN 治療を行い無効であった症例はエントリー可能）
- (7) HCV 以外にも、肝障害をもたらす以下の病因を有すると判断される患者
 - ・ HBs 抗原陽性者
 - ・ アルコール多飲者（エタノール換算 1 日 60g 以上）
- (8) 下記の薬剤を投与されている患者
 - ・ 抗ウイルス薬（インターフェロン、ペグインターフェロン、リバビリン）。
 - ・ 副腎皮質ホルモン製剤
 - ・ BCAA 顆粒製剤を含む BCAA 製剤
- (9) 腎障害患者（腎不全など重篤な腎疾患のある患者、透析患者）

- (10) 重篤な心・肺疾患、血液障害、その他重篤な合併症を有する者
- (11) その他、主治医が不適切と判断した患者

【エントリー期間】

平成 21 年 4 月から平成 23 年 12 月。

【研究方法】

1. 同意取得、登録、割り付け

患者から文書同意を取得した日を登録日（エントリー日）とし、兵庫医科大学肝疾患センター（登録センター）に登録票を FAX または WEB にてエントリーする。登録センターは速やかに以下の 2 群に割り付けを行い担当医師へ連絡する。各群へは性別と治療法（外科治療と RFA）の偏りがないように、最小化法を用いた WEB 中央登録方式により割り付けることとする。

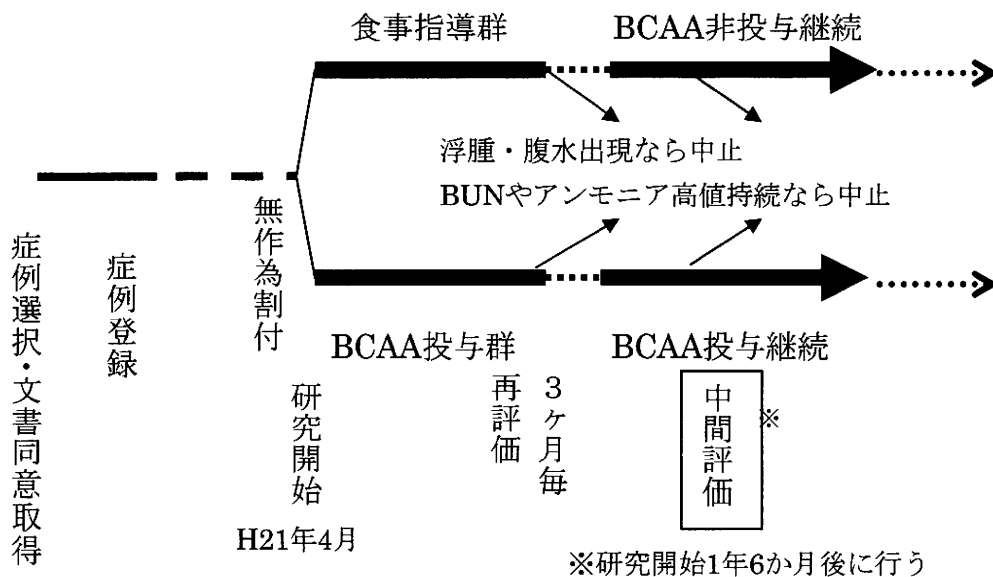
(A) 食事療法単独群

(B) 食事療法+BCAA 顆粒製剤投与（一日 3 包；毎食後 4g/包）群

2. 治療の方法

- ・BCAA 顆粒製剤投与群に割り当てられた場合には、登録日より BCAA 顆粒製剤を内服して試験開始とする。服薬状況の評価は管理栄養士が行うものとする。両群とも患者の栄養学的な評価を行い、患者に見合った食事摂取量を設定し管理栄養士による十分な栄養指導を実施する。
- ・BCAA 顆粒製剤投与群で BCAA 投与を中止した者または服薬が 6 割以下（平均 2 包/日以下）と判断された者は、解析時に「処置違反例（用法・用量違反例）」として取り扱う。また、食事療法群において、腹水・浮腫または肝性脳症を認めた場合には、プロトコル治療を中止し、解析時に「中止例」として取り扱うものとする。（【データの取扱い】の 1. 問題症例の定義 を参照）

臨床研究デザイン



- ・両群とも以下の食事摂取カロリーをもとに食事摂取を行う。
- ・食事指導群は約 200kcal/日の BCAA 非含有 LES (late evening snack) は可能とするが、1日の総摂取カロリーは同一とする。

<1日食事摂取量の目安>

- ・総カロリー : 30~35kcal/kg/日
- ・蛋白質 : 1.0~1.5g/kg/日
- ・脂質 : 総カロリーの25%

3. 栄養指導

本研究では個々の食事摂取状況が重要であるため、管理栄養士が試験開始前および試験開始後3ヶ月の時点で栄養評価(身長、体重、腹囲、上腕筋囲、上腕三頭筋皮下脂肪厚の測定および食事摂取量調査)と栄養指導を行い、その後も研究期間中、3ヶ月毎の定期的な栄養指導を実施する。

4. 併用禁止薬剤

治療期間中、下記の薬剤の併用は禁止する。

- ・抗ウイルス薬：インターフェロン、ペグインターフェロン、リバビリン等
- ・副腎皮質ホルモン製剤：プレドニゾロン®等
- ・BCAA 顆粒製剤以外の BCAA 製剤：アミノレバン EN®、へパン ED®等

※ グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸などによる肝庇護療法の併用は妨げない。

【試験の中止（中止基準と手順）】

試験期間中に下記の中止基準に該当する事例が発生した場合には、速やかに試験責任医師・分担医師の判断により試験を中止する。

1. 登録センターによる割付け後からプロトコル治療開始までの中止

登録センターによる割付け後、下記的事例によりプロトコル治療が開始できなかった症例についても症例記録を作成し、患者背景および試験が実施できなかった理由を記録する。

- (1) 被験者の同意撤回
- (2) 被験者の治療中止の申し出
- (3) 転居等により被験者が来院しない場合
- (4) 原疾患の悪化や合併症の悪化のため、試験の継続が好ましくないと判断された場合
- (5) プロトコル治療開始後、不適格症例であると判明した場合
(具体的には、選択基準を満たさないこと、除外基準に抵触することが後に判明した場合)
- (6) その他、担当医師が被験者の安全性確保および自己決定権尊重のためにプロトコル治療の中止を判断した場合

2. プロトコル治療開始後の中止

プロトコル治療中に下記的事例が発生した場合にはプロトコル治療を中止し、必要に応じて適切な処置を行い、被験者の安全を確保するとともに、可能な限り観察・検査スケジュールに従い全ての観察および検査を実施する。また、中止時期、中止理由および中止後の経過について調査し、症例記録に記録する。

- (1) 被験者の同意撤回
- (2) 被験者の治療中止の申し出
- (3) 転居等により被験者が来院しない場合
- (4) 原疾患の悪化や合併症の悪化のため、試験の継続が好ましくないと判断された場合
(具体的には、食事療法群において、肝硬変に伴う腹水・浮腫の出現または肝性脳症を認めた場合 等)
- (5) 有害事象の発現のため、試験の継続が好ましくないと判断された場合
(具体的には、BCAA 顆粒製剤投与群において、BUN または血中アンモニアの異常高値 (BUN 30 mg/dl 以上、アンモニア 100 μ g/dl 以上) 持続を認めた場

合等)

(6) プロトコル治療開始後、不適格症例であると判明した場合

(具体的には、選択基準を満たさないこと、除外基準に抵触することが後に判明した場合)

(7) その他、担当医師が被験者の安全性確保および自己決定権尊重のためにプロトコル治療の中止を判断した場合

試験が開始された後、試験途中で来院しなくなった症例については、その理由や症例の経過、有害事象の有無、生存の確認を可能な限り調査する。

【エントリー数】

目標登録症例数：各群 100 症例

- ・年間イベント発生率 25%
- ・観察期間 2 年
- ・ハザード比 0.55
- ・ α レベル (有意水準) 両側 5%
- ・検出力 80%

【有害事象の評価・報告】

1. 有害事象の定義

有害事象 (AE: Adverse Event) とは、試験期間中に発生し、試験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことであり、当該試験薬との因果関係の有無は問わない。

薬物有害反応 (ADR: Adverse Drug Reaction) とは、有害事象のうち、当該試験薬の使用との因果関係が否定できないもの (試験薬の使用との因果関係で「否定できない」と判定されたもの) をいう。

重篤な有害事象 (SAE: Serious Adverse Event) とは、有害事象のうち以下のものをいう。

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながるおそれのあるもの
- (3) 治療のために病院または診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 障害
- (5) 障害につながるおそれのあるもの
- (6) その他、1～5 に準じて重篤であるもの

(7) 後世代における先天性の疾病または異常

2. 有害事象の評価

プロトコル治療中、またはプロトコル治療終了後（30日以内）に観察された有害事象は、【調査項目】で定めたスケジュールに基づき評価する。なお、有害事象は転帰が確定するまで追跡調査する。

3. 予期される有害事象

本治験において予期される有害事象は以下のとおりである。

- (1) BUN上昇、血中クレアチニン上昇
- (2) 血中アンモニア値の上昇、肝性脳症の発現

4. 有害事象の緊急報告と対応

1) 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「1. 有害事象の定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、プロトコル治療中またはプロトコル治療終了後（30日以内）に発生したものとする。

2) 報告・対応手順

① 口頭報告（24 時間以内）

重篤な有害事象（SAE）が発生した場合、研究分担医師は、プロトコル治療との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から24 時間以内に予測性、被検薬との因果関係を含めて主任研究者と研究事務局に口頭（電話も含む）で報告する。

② 口頭報告後の対応

口頭報告を受けた主任研究者は、可及的速やかに当該事象を参加研究施設の試験責任医師と独立データモニタリング委員会に報告し、その後の研究中止の必要性を判断する。

緊急時の連絡先

主任研究者：鈴木一幸

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

岩手県盛岡市内丸 19 番 1 号

TEL 019-651-5111（内線 3210） FAX 019-626-5186

研究事務局：岩手医科大学 消化器・肝臓内科

教授：鈴木一幸

TEL 019-651-5111 (内線 3210) FAX 019-626-5186

休日・夜間連絡先

岩手医科大学 消化器・肝臓内科 (当直)

TEL : 019-651-5111 (内線 2314) (平日夜間・休日対応)

【調査項目】

1. 登録時点の調査項目

- ・患者背景項目：性別、年齢、身長、体重、腹囲、BMI、成因、飲酒歴、IFN 治療歴、治療薬歴。
- ・肝機能調査項目：Child-Pugh score、JIS score
- ・血液検査：生化学 (TP, Alb, T-Bil, AST, ALT, ALP, γ -GTP, ChE, BUN, Cre, NH₃, BTR, Fe, Zn, フェリチン)、脂質代謝 (T-Cho, TG, LDL-Cho, HDL-Cho)、耐糖能 (FBS, HbA1c, IRI, HOMA-R) 末梢血液所見 (WBC, RBC, Hb, Ht, Plt, PT)、肝炎ウイルスマーカー (HCV RNA)。
- ・肝癌調査項目：肝障害度 (ICGR15)、肝癌ステージ (TNM)、腫瘍マーカー (AFP, AFP-L3, PIVKA-II)。
- ・栄養調査項目：食事摂取量, AMC, TSF, SF-8, SGA (SGA 評価者は介入内容を知らされていない第三者、ナース等が行う)。

2. 登録3ヵ月時点の調査項目

- ・患者背景項目：体重、飲酒歴、治療薬歴：
- ・肝機能調査項目：Child-Pugh score、JIS score。
- ・血液検査：生化学 (TP, Alb, T-Bil, AST, ALT, ALP, γ -GTP, ChE, BUN, Cre, NH₃, BTR, Fe, Zn, フェリチン)、脂質代謝 (T-Cho, TG, LDL-Cho, HDL-Cho)、耐糖能 (FBS, HbA1c, IRI, HOMA-R) 末梢血液所見 (WBC, RBC, Hb, Ht, Plt, PT)
- ・肝癌調査項目：腫瘍マーカー (AFP, AFP-L3, PIVKA-II)。
- ・栄養調査項目：食事摂取量, AMC, TSF, SF-8, SGA
- ・BCAA 投与群では、薬剤の服用率、副作用の有無

3. その後の調査項目 (3ヶ月毎の調査項目)：

- ・体重、腹囲、Child-Pugh score、生化学検査、末梢血液所見、脂質代謝、耐糖能、腫瘍マーカー、栄養調査項目 (食事摂取量, AMC, TSF, SF-8, SGA)

- ・画像診断による肝癌再発の有無

4. その他の調査項目

1) 登録時および1年毎の調査項目：

TNF- α 、adipocytokines（レプチン、アディポネクチン）、ほか
（全血 10ml 分の血清を 1 ml ずつ分注して各施設に-20°Cで凍結保存）

2) 登録時および3か月後、6か月後の調査項目：

血中アルブミン分画、マロンジアルデヒデ化 LDL、カルボニル修飾蛋白、
血中ラジカル生成能、高感度 CRP、尿中 8-OHdG/Cr

（岐阜大学大学院医学部 医学系研究科 消化器病態学、岩手医科大学 消化器・肝臓内科、兵庫医科大学 内科学 肝胆膵科、山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学分野の4施設において、空腹時の全血 3ml、血清 3 ml、尿 3 ml を各施設に-20°Cで凍結保存）

3) 上記 1)、2) の保存検体を用いた測定は研究費負担により実施

【評価時期】

本研究は最長 5 年の長期観察期間を有することから、BCAA 服薬状況の把握と非投与の適正を判断するための調査を 3 ヶ月毎に行う。プロトコル治療中止または観察終了時に調査項目とともに登録センターに報告する。

【評価項目】

1. 主評価項目：肝癌再発までの期間
2. 副次的評価項目：生存期間、肝予備能の推移（Child-Pugh score）、脂質代謝、耐糖能の推移、栄養状態の推移

【データの取扱い】

1. 問題症例の定義

データ解析に際して問題となる症例の分類を下記に規定する。

- ・ 投与開始前中止例：登録からプロトコル治療開始までの中止症例
- ・ 不適格例：選択基準を満たさない症例および除外基準に抵触する症例
- ・ 治療未実施例：プロトコル治療である食事指導や BCAA 顆粒製剤の指示・処方がされたが、指導や服薬が全くなされなかった症例
- ・ 中止例：中止基準に該当し、試験を中止した症例
- ・ 処置違反例：用法・用量違反例（BCAA 顆粒製剤投与群における 60% 以下の低い服薬遵守）、併用薬違反例（併用禁止薬剤が使用された症例）
- ・ 観察・検査不備例：観察・検査データの不備が認められた症例

(具体的には、観察や検査の未実施もしくは実施時期の逸脱等により、観察・検査不備が認められた症例や溶血、凝固、乳び等により検査値が参考値と評価され、データの不備が疑われる症例など、評価項目に欠測値を有する症例)

2. 解析対象集団に関する用語と定義について

研究計画の intention-to-treat 解析 (治療意図による解析) を実現するための解析対象を、ICH-E9 の FAS (Full Analysis Set : 最大の解析対象集団) として定める。その他に PPS (Per Protocol Set : 実施計画書に適合した解析対象集団) および安全性解析対象集団も定める。

・ **FAS** : 主解析の対象集団であり、登録された全症例から次に該当する症例を除外したものとする。

- ① 投与開始前中止例
- ② 不適格例
- ③ 治療未実施例
- ④ プロトコル治療が実施されているかいないか確認できなかった症例
- ⑤ プロトコル治療開始後、評価項目が全く測定されていない症例

・ **PPS** : 副次的解析で用いられる対象集団であり、FAS から次に該当する計画書違反症例を除外したものとする。

- ① 中止例
- ② 処置違反例
- ③ 観察・検査不備例
- ④ 追跡不能例

・ **安全性解析対象集団** : 安全性評価に用いられる対象集団であり、登録された全症例から次に該当する症例を除外したものとする。

- ① 投与開始前中止例
- ② 治療未実施例
- ③ プロトコル治療が実施されているかいないか確認できなかった症例
- ④ プロトコル治療開始後、評価項目が全く測定されていない症例

3. 問題症例の取扱い

問題症例の取扱いで問題が生じた場合には、必要に応じて本研究班で検討し、症例の取扱いを決定するものとする。

【主な解析方法】

1. 解析対象症例の集計

- ・登録割付けされた症例のうち、治療群別に FAS の症例数および割合を求め、FAS から除外された症例について理由別の頻度を集計する。
- ・FAS のうち、治療群別に PPS の症例数および割合を解析項目ごとに求め、PPS から除外された症例について理由別の頻度を集計する。
- ・登録割付けされた症例のうち、治療群別に安全姓解析対象の症例数および割合を求め、解析対象から除外された症例について理由別に頻度を集計する。

2. 主解析

- ・両群の患者背景、ベースライン測定値、食事摂取量の要約統計量を示し、群間の比較可能性を検討する。
- ・両群の肝癌再発までの期間と生存期間について、FAS を解析集団とした Kaplan-Meier 法により累積再発割合と累積死亡割合を推定する。両群間の比較には logrank 検定を行い、さらに、Cox 回帰により再発および死亡のハザード比の推定値とその信頼区間を求める。さらに、肝癌に対する治療法（外科的手術、RFA）や再発様式による層別解析を行う。検定の有意水準は両側 5%とする。

3. 副次的解析

- ・両群の肝癌再発までの期間と生存期間について、per protocol set(PPS)を解析集団とした Kaplan-Meier 法により累積再発割合と累積死亡割合を推定する。両群間の比較には logrank 検定を行い、さらに、Cox 回帰により再発および死亡のハザード比の推定値とその信頼区間を求める。検定結果として両側 p 値は示すが、検定の有意水準は定めない。
- ・両群の肝機能調査項目（Child-Pugh score、JIS score）、脂質代謝（T-Cho, TG, LDL-Cho, HDL-Cho）、耐糖能（FBS, HbA1c, IRI, HOMA-R）、栄養状態（AMC, TSF, SF-8, SGA）の時期別の平均、期間別の変化量の平均を求め、変化の推移を視覚的に検討する。検定結果として両側 p 値は示すが、検定の有意水準は定めない。

4. 安全性評価

- ・有害事象ならびに合併症の種類、発生件数を記述し、発生割合について安全性解析対象集団を解析対象とした Fisher の直接確率計算法を用いて比較する。検定結果として両側 p 値は示すが、検定の有意水準は定めない。

5. 中間解析

- ・ 中間解析は、試験治療の有効性の観点から試験の早期中止を判断する際に、その根拠を得るために実施する。
- ・ 中間解析の実施時期は試験開始 1 年 6 か月後に行い、中間解析の実施中および結果の審議中は登録を一時中断するものとする。
- ・ 両群の肝癌再発までの期間と生存期間について、FAS および PPS を解析集団とした Kaplan-Meier 法により累積再発割合と累積死亡割合を推定する。両群間の比較には logrank 検定を行い、さらに、Cox 回帰により再発および死亡のハザード比の推定値とその信頼区間を求める。検定の有意水準は両側 5%とする。
- ・ 中間解析の結果は、独立データモニタリング委員会に報告する。
- ・ 安全性に関する中間解析は実施しない。

【独立データモニタリング委員会と試験の早期中止基準】

1. 独立データモニタリング委員会の役割

主任研究者は、試験開始後 1 年 6 か月後に登録を一時中断する。中間解析後に主任研究者は独立データモニタリング委員会を開催し、脱落数と有効性に関する評価を依頼する。本委員会は、試験の継続あるいは終了、プロトコルの訂正について判定を行い、主任研究者に提言を行う。

2. 独立データモニタリング委員は、主任研究者によって選出された 3 名の委員から構成され、過半数の意見の賛成をもって決定事項とする。消化器病学を専門とする臨床医 1 名、生物統計学担当者 1 名を含むものとする。

3. 独立データモニタリング委員会は、次の場合に試験の早期中止やプロトコルの訂正を提言する。

- 1) プロトコル逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が困難と判断された場合
- 2) 中間解析の結果から試験治療の優越性が疑いなく立証された場合
- 3) 重篤な有害事象 (SAE) の発生について主任研究者から報告を受け、試験治療との因果関係が否定できないと判断された場合

【研究期間】

- ・ 各施設倫理委員会承認後、5 年間
- ・ 登録期間は平成 21 年 4 月 1 日より平成 23 年 12 月 31 日までとし、追跡期間は平成 25 年 12 月 31 日までとする。

- ・期間内に目標症例に達した場合は、その時点にて終了する。

【参加研究施設および各施設の年間集積可能症例数】

「研究班」の班員が所属する施設およびその関連施設
各施設の年間集積可能症例数：約 15 例

【倫理的配慮】

本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2004年）」と「臨床研究に関する倫理指針（平成16年）」に基づいて計画・実施し、参加者本人の自由意思による同意を文書で得る。疾患の特殊性と将来の探索的研究を踏まえて連結可能匿名化・データ分割管理とし、個人同定情報（対応表）は各共同研究施設の研究分担者が保管する。保存用血清は匿名化番号（登録番号）を記して各研究施設の施設された部屋に厳重に保管し、研究期間が終了後に全て破棄するものとする。また、本研究の遂行にあたっては共同研究施設の倫理審査委員会の承認を得るものとする。

【試験の費用負担】

1. 資金源および財務上の関係

本研究に関わる全ての資金源は厚生労働省科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業研究費を主とする。ただし、血清アルブミン濃度が 3.6g/dl 以上 4.0 g/dl 以下の症例（リーバクト® 顆粒の投与が保険診療で認められない症例）に対する試験薬は味の素製薬株式会社より提供されるものとし、研究代表者が所属する施設の長と同社の間で寄付契約を行うものとする。

2. 試験治療に関する費用（患者の費用負担）

- ・医療費の負担は、登録前検査・試験薬治療を含めて患者負担を主とし、通常通りの保険診療内で試験を実施する。血清アルブミン濃度が 3.6g/dl 以上 4.0 g/dl 以下の症例では試験薬を無償供与する。
- ・保存検体を用いた測定（血中 TNF- α 、アディポサイトカイン、アルブミン分画、マロンジアルデヒデ化 LDL、カルボニル修飾蛋白、血中ラジカル生成能、高感度 CRP、尿中 8-OHdG/Cr）は研究費の負担とする。
- ・本研究に参加したことに対する金銭を含めた報酬はない。

【健康被害に対する補償】

本研究に参加したことが原因で健康被害が生じた場合の補償は、通常の診療を受けた際に発生した健康被害と同じ医薬品副作用被害救済制度を適用するものとし、本研究に係る特別な扱いはしないこととする。ただし、血清アルブミン濃度が 3.6g/dl 以上 4.0 g/dl 以下の症例については、研究代表者は臨床研究

に関連して生じた健康被害の治療に要する費用その他の損失補填の履行を確保するために保険措置を講じる。

【プロトコルの改訂】

プロトコルの改訂が必要となった場合には、改訂内容に関わらず、全ての改訂内容とその理由を各施設の倫理審査委員会に報告し、改訂内容が重大と判断される場合には倫理審査委員会の再審査および承認を得るものとする。

プロトコルの改訂があった場合には、被験者への説明文書を改訂する。

【試験の終了と早期中止】

1. 試験の終了

追跡期間（【研究期間】参照）の終了およびデータベースの固定をもって試験の終了とする。データセンターからデータベース固定の連絡を受けた主任研究者は、試験が終了したことを試験責任医師および独立データモニタリング委員に報告する。報告を受けた試験責任医師は、医療機関の長および医療機関内の関連部門にその旨を報告する。

2. 試験の早期中止

主任研究者は独立データモニタリング委員会からの試験の早期中止の提言を受け、それらの決定を行う。主任研究者が試験の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応を直ちに治験責任医師、データセンターおよび独立データモニタリング委員に連絡する。連絡を受けた試験責任医師は、被験者に早期中止およびその理由を伝え、直ちに然るべき対応を行う。加えて、医療機関の長および関連部門に当該治験の早期中止およびその理由を報告する。ただし、早期中止の規準については、【独立データモニタリング委員会と試験の早期中止】参照。

【研究成果の帰属と結果の公表】

本試験は、事前に医学雑誌編集者国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors; ICMJE）の勧告に基づき、Clinical Trials Gov. (<http://clinicaltrials.gov/>)および UMIN 臨床試験登録システム (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) に登録を行うものとする。得られた研究成果の帰属は本研究班とする。結果の公表にあたっては、研究班で協議して筆頭著者を決定し、英語論文として発表する。コレスポンドンスは兵庫医科大学 内科学 肝胆膵科 西口修平とする。

【研究主管施設および責任者】

岩手医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科分野 鈴木一幸

【共同研究施設】

旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

盛岡市立病院 内科

東北大学医学系研究科大学院・医学部 消化器病態学分野

獨協医科大学越谷病院 消化器内科

杏林大学 医学部 第三内科学

東海大学医学部附属八王子病院 消化器科

岐阜大学大学院医学部 医学系研究科 消化器病態学

大阪厚生年金病院 内科

大阪市立大学大学院 生活科学研究科 生活科学部

大阪府立成人病センター 肝胆膵内科

三重大学大学院医学系研究科病態制御医学講座 消化器内科学

兵庫医科大学 内科学 肝胆膵科

倉敷成人病センター 肝臓病治療センター

愛媛大学大学院医学系研究科 臓器病態制御医学講座 先端病態制御内科学

山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学分野

久留米大学医学部 消化器疾患情報講座・内科学講座 消化器内科部門

【登録センター】

兵庫医科大学 肝疾患センター

兵庫県西宮市武庫川町1番1号

TEL 0798-45-6472

FAX 0798-45-6474

登録事務担当：仲谷

【データモニタリング委員】

若林 剛 岩手医科大学医学部附属病院 外科 教授

坂井清美 岩手医科大学医学部 公衆衛生学 教授

井上義博 岩手医科大学医学部附属病院 救急科 准教授

【事務局】

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

岩手県盛岡市内丸 19 番 1 号

TEL 019-651-5111 (内線 3210)

FAX 019-626-5186

研究代表者：鈴木一幸

事務担当：本舘康子