

研究協力をお願い

この度、当院において下記の内容にて後ろ向き横断研究を行うことになりました。ご理解・ご協力のほど、よろしくお願い致します。

大阪医科大学附属病院/大阪医科大学

糖尿病代謝内分泌内科/内科学 I 教室

記

研究課題名：抗ヒト PD-1/PD-L1 抗体投与後に発症する 1 型糖尿病に関する疫学調査

研究の意義：いわゆる免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれる CTLA-4 阻害薬および

PD-1 阻害薬は、癌細胞の免疫逃避機構を阻害し癌細胞を攻撃する免疫機構を活性化させる新たな機序による抗腫瘍薬として注目されています

(Buchbinder EI, et al. Am J Clin Oncol 39:98-106, 2016)。そのうちヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体であるニボルマブ (オプジーボ®) は本邦において従来の「根治切除不能な悪性黒色腫」に加え、2015 年 12 月 17 日より「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対しても承認され、さらに他の複数の癌への適応拡大が予定されており、今後多数の日本人への投与が予想されます。また本薬剤以外にも、今後、抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体や抗ヒト PD-L1 モノクローナル抗体の上市が計画されています。一方、ニボルマブの有害事象として、劇症 1 型糖尿病を含む 1 型糖尿病が報告されています。1 型糖尿病は膵β細胞の破壊により絶対的インスリン欠乏に陥る疾患であり、中でも劇症 1 型糖尿病は発症後急激に膵β細胞の破壊が進行し、短期間でインスリン分泌が完全に枯渇して重篤なケトアシドーシスに陥るため、適切に診断し、ただちにインスリン治療を開始しなければ致命的となる疾患です (Imagawa A, et al. Diabetes Care 26:2345-52, 2003)。劇症 1 型糖尿病は本邦で確立された疾患概念であり、患者は日本を中心とする東アジア諸国に多くみられます。本来症例報告が少ない欧米においてもすでに PD-1 阻害薬投与後の劇

症を含む 1 型糖尿病発症例が複数報告されており (Hughes J, et al. Diabetes Care 38:e55-7, 2015, Gaudy C, et al. Diabetes Care 38:e182-3, 2015)、今後本邦での抗ヒト PD-1/PD-L1 抗体投与患者数の増加に伴い高率に劇症 1 型糖尿病を併発する可能性が危惧されます。実際、すでに本邦において必ずしも対象症例数が多くない悪性黒色腫においても、ニボルマブ投与後に複数例の劇症を含む 1 型糖尿病の発症が報告されています (小野薬品工業株式会社医療用医薬品情報、2016 年 1 月発行)。そのため、抗ヒト PD-1/PD-L1 抗体投与に伴い 1 型糖尿病を発症した症例を抽出し、その臨床像や発症リスク、病態、発症時の対応につき評価し明らかにすることが重要です。

研究の目的 : 抗ヒト programmed death-1(PD-1)/programmed death-ligand 1(PD-L1) 抗体投与後に発症する 1 型糖尿病の症例抽出と、その臨床像や発症リスク、病態、発症時の対応等につき評価し明らかにすることを目的とします。

研究の方法 :

① アンケート調査

アンケート調査による後ろ向き横断研究を行います。国内・海外雑誌に報告あるいは製造販売会社に報告された本邦における抗ヒト PD-1/PD-L1 抗体投与後に発症あるいは発症が疑われた 1 型糖尿病症例および日本糖尿病学会会員から報告された同症例に対し、調査表 (別紙 1) を中心としたアンケート調査を行い、収集可能であった患者のデータを用います。また、対照として日本糖尿病学会に報告された新規発症劇症 1 型糖尿病症例および 1 型糖尿病の成因・病態に関する調査研究委員会の委員が所属する施設において報告された新規発症 1A 型糖尿病症例についても調査表 (別紙 2) を中心としたアンケート調査を行い、収集可能であった患者のデータを用います。なお、データベースについては学会の利用規定に則り手続きを行い、使用するものとします。

研究の対象：1型糖尿病患者様（年齢制限なし）

研究期間：実施承認後から西暦 2024 年 2 月 28 日まで

既存情報の利用目的等:抗ヒト programmed death-1(PD-1)/programmed death-ligand

1(PD-L1)抗体投与後に発症する 1 型糖尿病の症例抽出と、その臨床像や発症リスク、病態、発症時の対応等につき評価し明らかにするために用います。ご自身の情報を研究に使用させて頂くことに対して同意頂けない場合は、下記の申し出先までご連絡ください（代諾者からの申し出も受付いたします）。なお、研究結果が出た後の参加拒否の申し出については、データを研究結果から削除することができかねますので、予めご了承ください。

個人情報の内容およびその利用目的、開示等の求めに応じる手続き：個人を識別する情報の全部または一部を取り除き、代わりに識別コードを付し、連結可能匿名化を行いません。対応表はネットワークから切り離されたコンピューターを使用して記録された外部記憶媒体（USB など）、あるいは筆記等による紙媒体を、鍵をかけて厳重に保管します。研究成果は研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表します。取得された情報は全て当該研究施設内で利用し、当該研究施設、日本糖尿病学会における個人情報の安全管理措置にも基づき情報を管理します。

症例調査表を中心とした調査による後ろ向き研究であるため、インフォームド・コンセントを省略して研究を行います。

研究開始前に以下の情報を、原則、大阪医科大学 糖尿病代謝・内分泌内科のホームページ上で公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにします。

- ①研究概要（対象・目的・方法）、②研究の開示、③個人情報の扱い、
- ④研究機関名、⑤研究責任者名、⑥相談窓口
- ⑦研究対象者に研究への参加を拒否する権利を与える方法

大阪医科大学 糖尿病代謝・内分泌内科

(HP URL : <http://www.osaka-med.ac.jp/deps/in1/met/index.html>)

大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科

分担研究者

所属	内科学 I	職名	講師	氏名	寺前 純吾
所属	内科学 I	職名	助教	氏名	金綱 規夫
所属	内科学 I	職名	レジデント	氏名	戎野 朋子
所属	内科学 I	職名	大学院生	氏名	長江 亮太

問い合わせ、参加拒否の申し出先：〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2 番 7 号

大阪医科薬科大学附属病院/大阪医科薬科大学

糖尿病代謝内分泌内科/内科学 I 教室

TEL 072-683-1221(代表) 橘 恵 内線 3552