

免疫チェックポイント阻害剤使用中の肺癌患者に発症した感染症の検討

研究実施計画書

1. 研究の背景

進行・再発非小細胞肺癌に対して新たな作用機序を持つ免疫チェックポイント阻害剤が2015年12月に承認となり、既治療の非小細胞肺癌に対する標準治療薬として臨床導入されている^{1,2}。免疫チェックポイント阻害剤は従来の殺細胞性抗がん剤と異なり、腫瘍細胞に発現しているPD-1/PD-L1をブロックすることで宿主の免疫担当細胞(樹状細胞、細胞障害性T細胞)からの攻撃回避機構を解除することが主要な作用機序である。従って従来の抗がん剤のような免疫抑制作用は理論的にはきたしにくいと考えられる。一方免疫チェックポイント阻害剤の使用に際しては従来の抗がん剤投与では見られない、甲状腺機能低下や下垂体機能低下などの内分泌障害、皮膚障害、腸管粘膜障害などの免疫関連副作用(irAE)が特有の副作用として広く知られている³。その作用機序から理論的に免疫低下は来しにくいとされ投与中の感染症のリスクはあまり注目されていないが、最近になり米国より免疫チェックポイント阻害剤の投与を受けた悪性黒色腫患者の約7%に重篤な感染症の合併がみられたことが報告されている⁴。また本邦でもニボルマブ投与中の患者に結核が発症した例が報告され⁵、感染症のリスクが顕在化してきている。肺癌患者における免疫チェックポイント阻害剤使用時の感染症に関する調査報告はなく、その実態は不明である。そこで本研究では免疫チェックポイント阻害剤を投与されている非小細胞肺癌を対象に感染症の実態調査を行い、感染症の発症率、種類、リスク要因などを解析することを主目的とする。

2. 研究の目的と意義

免疫チェックポイント阻害剤の投与を受けた非小細胞肺癌患者のうち、投与中または投与後6か月以内に発症した感染症を集積し、発症割合、感染症の種類、感染までの期間、免疫チェックポイント阻害剤投与回数、リスク要因などを調査する。

この研究により、どの程度の割合で免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた際に感染症が発症するか、またどのような患者群が感染症を発症しやすいかを解明したい。

3. 研究のデザイン

後ろ向きコホート研究、症例対照研究、多施設共同研究

4. 対象となる被験者

(対象者)

免疫チェックポイント阻害剤を 1 回以上投与された非小細胞肺癌患者全員を対象として集積を行う。

年齢・性別に制限なし

5. 評価項目

(主要評価項目)

免疫チェックポイント阻害剤投与中または投与終了後 6 か月以内に発症した抗生剤治療(経口薬、点滴)を要する感染症

「免疫チェックポイント阻害剤を 1 回以上投与された非小細胞肺癌患者」を対象とし、「免疫チェックポイント阻害剤の投与を受けた非小細胞肺癌患者のうち抗生剤治療(経口薬、点滴)を要する感染症を発症しなかったもの」を対照群におき、主要評価項目である「免疫チェックポイント阻害剤投与中または投与終了後 6 か月以内に発症した抗生剤治療(経口薬、点滴)を要する感染症」に寄与する因子を解析する。

6. 対象登録の手順

既存のデータベースを用いる。既存資料等のみを用いる観察研究であり、研究の目的を含む、研究実施についての情報をホームページなどで公開し、研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるようにする。

6. 検討項目の測定

年齢、性別、基礎疾患、身長、体重、血液生化学所見、画像検査(Xp, CT, PET-CT)、治療薬(抗がん剤とその他)および併用薬、経過中に生じた合併症、感染症に関する情報を

電子カルテより収集する。有害事象の評価は common terminology criteria for adverse events (CTCAE) ver4.0 を用いる。

7. 観察または測定にあたってあらたに加わる侵襲と予想される有害事象

既存のデータベースを用いる観察研究のため、新たに加わる侵襲はなく、予想される有害事象はない。

8. 研究期間

承認日より2年間

9. 疫学研究としての解析

非小細胞肺癌患者において免疫チェックポイント阻害剤の投与を受けた患者のうち抗生剤治療を要する感染症を発症した患者の既治療薬剤、併用薬剤、臨床経過、画像所見の変化、他の副作用の割合を調査する。

また「抗生剤治療を要する感染症」を従属変数とする多変量解析を行い、感染症発症のリスク要因を解析する。

10. 研究実施計画書の変更・改定

承認された研究計画の実施に際して内容の変更をしようとするときは、あらかじめ変更申請書を委員会に提出し、審査を受ける。共同研究機関においても主たる研究機関と同様の手続きを行う。

11. 遵守すべき倫理指針

(遵守事項)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成27年4月1日改正)を遵守して実施する。

(倫理審査委員会)

本研究の実施に先立ち、実施医療機関の倫理審査委員会またはこれに準じる委員会にお

いて本研究計画書の内容について審査を受け、承認を得た後に実施する。

(利益相反)

本研究の実施に際して開示すべき利益相反関係にある企業、団体はない。

12. 個人情報保護

データは患者番号を新たに付し、患者名や患者カルテ番号など個人が特定できるものは記載しない。個人情報および個人データの取扱者の範囲は主任研究者、分担研究者とする。本研究で得られた個人データは本研究のみに使用する。

13. 臨床研究に関する研究対象者の費用負担

本研究は既存資料を用いる観察研究である。従って研究対象者の費用負担はない。

14. 健康被害に対する補償

本研究は既存資料を用いる観察研究である。従って研究対象者に新たに健康被害が発生することはない。

15. 研究対象者への謝礼

本研究に参加することによる研究対象者への謝礼はない。

16. 研究参加への利益と不利益

本研究は既存資料を用いる観察研究であり、研究への参加による不利益は特に生じない。また研究に参加する個人に直接の利益はないが、研究結果によっては今後同様の治療を受ける患者に対して治療マネジメントの観点から利益がもたらされる可能性がある。

17. 説明と同意

本研究は既存資料を用いる観察研究である。従って疫学研究倫理指針に従い、別添1の文章を本院ホームページならびに院内に掲示することで情報を公開し、研究対象となる

者が研究対象者となる事を拒否できるようにする。拒否する場合の手続きは、電話またはファックスにて行い、別添1の文章には下記の通り実施責任者の連絡先について記載する

「問い合わせ先」

〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1

国立病院機構京都医療センター・呼吸器内科 藤田 浩平

電話 075-641-9161 FAX 075-643-4325

18. 結果の公表

本研究で得られた成果は、学会または学術誌にて公表する。本研究で得られた成果の論文発表の際の筆頭著者、共同著者ならびにその順に関しては、研究責任者及び分担責任者が別途協議の上、決定する。

19. 研究組織

本研究は多施設共同研究であり、下記の施設で実施する。

国立病院機構京都医療センター・呼吸器内科

(主任研究者)

氏名 藤田浩平 (計画立案、データ収集、統計解析、論文作成)

所属 国立病院機構京都医療センター呼吸器内科

職位 医師

連絡先住所 〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1

電話番号 075-641-9161

(分担研究者)

氏名 三尾直士

所属 国立病院機構京都医療センター呼吸器内科

職位 医長

連絡先住所 〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1
電話番号 075-641-9161

(分担研究者)

氏名 金井 修

所属 国立病院機構京都医療センター呼吸器内科

職位 医師

連絡先住所 〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1

電話番号 075-641-9161

京都大学医学部附属病院・呼吸器内科

(分担研究者)

氏名 金 永学(データ収集、統計解析、論文作成)

所属 京都大学医学部附属病院呼吸器内科

職位 助教

氏名 吉田博徳(データ収集)

所属 京都大学医学部附属病院呼吸器内科

職位 医員

連絡先住所 〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54

電話番号 075-751-3830

日本赤十字社福井赤十字病院・呼吸器内科

(分担研究者)

氏名 赤井 雅也(データ収集)

所属 日本赤十字社福井赤十字病院

職位 部長

連絡先住所 〒918-8501 福井県福井市月見 2-4-1

電話番号 0776-36-4133

名古屋市立大学医学部附属病院・呼吸器・免疫アレルギー内科

(分担研究者)

氏名 伊藤 穰(データ収集)

所属 名古屋市立大学医学部附属病院・呼吸器アレルギー内科

職位 講師

連絡先住所 〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1

電話番号 052-853-8216

20. 参考文献

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
3. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016 Feb;54:139-48.
4. Del Castillo M, Romero FA, Argüello E, et al. The Spectrum of Serious Infections among Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Clin Infect Dis*. 2016 [Epub ahead of print]
5. Fujita K, Terashima T, Mio T. Anti-PD1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. *J Thorac Oncol*. 2016 [Epub ahead of print]

患者さんへの説明文章 (別添 1)

「国立病院機構京都医療センターでニボルマブ(商品名:オプジーボ)を用いた 肺癌治療を受けている患者さんへ」

当院呼吸器内科では、以下の臨床研究を実施しております。この研究は通常の診療で得られる記録をまとめることによって行います。このような研究は、文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」の規定により、対象となる患者さんお一人ずつから直接同意を得る必要はなく、研究内容の情報を公開することが必要とされています。この研究に関する問い合わせなどがありましたら、以下の「問い合わせ先」へご連絡ください。

「研究課題名」

「免疫チェックポイント阻害剤使用中の肺癌患者に発症した感染症の検討」

「主たる研究機関」：国立病院機構京都医療センター・呼吸器内科

「共同研究機関」：京都大学医学部附属病院・呼吸器内科、福井赤十字病院・呼吸器内科、名古屋市立大学病院・呼吸器内科

「研究責任者」：藤田浩平（国立病院機構京都医療センター・呼吸器内科）

「研究の目的と方法」：

現在、既治療の非小細胞肺癌を有する患者さんに対しては免疫チェックポイント阻害剤(一般名ニボルマブ、商品名オプジーボ)という薬剤が主流で使われるようになってきました。従来の細胞障害性抗がん剤と異なり、免疫チェックポイント阻害剤は腫瘍細胞に発現しているブレーキを解除することによって免疫担当細胞が腫瘍細胞を攻撃しやすくする作用を持っています。新しい薬剤であり、使用経験も少ないため、まだよく知られていない副作用が見られることがあります。

感染症もその一つで、最近、免疫チェックポイント阻害剤を使用している患者さんに一定の割合で感染症が生じているという報告がされています。

そこで今回、当院で免疫チェックポイント阻害剤を投与された肺癌患者さんを対象に、治療効果や副作用などの調査を行うことに致しました。

この研究は2015年12月から2016年12月までに非小細胞肺癌に対して免疫チェックポイント阻害剤(オプジーボ)の投与を受けた患者さんのカルテを閲覧し、背景・治療効果・副作用などを調べるものです。

カルテの閲覧は当院の呼吸器内科に所属の医師が行い、カルテ内容が施設外に持ち出される

ことはありません。また各調査表には患者名は記載せず、番号のみで管理されますので、個人情報 は厳密に保護されます。本研究はすでに当院における倫理委員会で承認されておりますが、この研究の対象となります患者様につきましては、ご異存がなければ調査に加えさせていただきます と思います。なお、研究結果は、学会や出版物として公表することがあります。ご理解とご協力のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

上記の研究にカルテ情報を利用することをご了解いただけない場合は、以下にご連絡ください。なおその場合においても患者様が診療上不利益をこうむることは一切ありません。

「問い合わせ先」

〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町1-1

国立病院機構京都医療センター・呼吸器内科 藤田浩平

電話 075-641-9161 FAX 075-643-4325