

## 臨床研究

# 「当院におけるニボルマブ投与患者の免疫関連有害事象（irAE）の実態調査」

## 実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

薬剤部 藤森 浩美

作成日：第 1.0 版 2024 年 9 月 19 日

### (1) 研究の目的及び意義

ニボルマブは 2014 年 9 月に悪性黒色腫の治療薬として日本で初めて発売された、ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体である。2015 年 12 月に非小細胞肺癌に適応となったのを機に当院でも使用を開始した。その後も様々な癌腫へ適応が拡大され、それに伴い当院での使用量も増加した。一方でニボルマブは従来の抗がん剤とは全く異なる作用機序を有し、免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) への対策が必要となった。そこで、当院における irAE の発現状況を調査し明らかにすることで、irAE の早期発見や治療に必要な知識と体制が明確となり、今後の取り組みの一助になればと考え本研究を計画した。

### (2) 研究の科学的合理性の根拠

実臨床におけるニボルマブの、irAE の発現状況や治療経過を調査することで、irAE の対策に必要な知識や体制など今後の課題を明確にできると考えられる。

### (3) 方法

#### 3-1) 研究デザイン

本研究は当院単独の後ろ向き観察研究として行う。

#### 3-2) 研究対象及び選定方針

2016 年 2 月 24 日から 2024 年 3 月 31 日の間に当院でニボルマブの投与を開始した患者。ただし当院で初回投与を行い、以降は他院で投与を行った患者は除く。

また、本研究への参加を辞退する旨の申し出があった患者も、対象から除外する。

### 3-3) 研究方法

上記の条件にあてはまる患者を研究対象者として登録し、2024年3月31までの下記の診療情報を診療録より取得する。これらは全て日常診療で実施される項目であり、追加の検査等を必要としない。

- ① 臨床所見（年齢、性別、癌腫、抗核抗体の有無）
- ② 使用レジメン
- ③ irAEの発現時期（ニボルマブの投与回数）、重症度、種類（皮膚障害、甲状腺機能障害、間質性肺疾患、副腎機能障害、肝障害、大腸炎、糖尿病、筋炎、心筋炎、脳炎等）
- ④ インフュージョン・リアクションの有無
- ⑤ 他科へのコンサルテーションの有無
- ⑥ irAE発現時の治療薬

### 3-4) 中止基準及び中止時の対応

該当しない

### 3-5) 評価

研究方法の①～⑤を総合的に判断して評価を行う。

### (4) 研究対象となる治療等

本研究で観察対象とするニボルマブの情報は以下の通りである。

薬品名：オプジーボ®点滴静注

薬効分類名：ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

予想される副作用：皮膚障害、甲状腺機能障害、間質性肺疾患、副腎機能障害、肝障害、大腸炎、糖尿病、筋炎、心筋炎、脳炎等

製造販売元：小野薬品工業株式会社

製造販売承認日：2014年7月

特徴：免疫チェックポイント阻害薬

### (5) 予定症例数及び根拠

約200例

ニボルマブ使用開始の2016年2月24日から2024年3月31日の間に約200例が開始となっており、研究期間内に実施可能な数として設定した。

#### (6) 研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2025年3月31日

#### (7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 ([http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical\\_research-2/](http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research-2/)) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から2024年12月31日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の試料等及び診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

#### (8) 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

該当しない。

#### (9) インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない。

#### (10) データの集計方法、解析方法

評価項目をもとに収集した情報を、Excelを用いて分類し集計する。

#### (11) 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負担とリスクを最小化する対策

##### 11-1) 負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

## 11-2)利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来、医療の進歩に貢献できる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

## (12)有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の収集に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

## (13)研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない。

## (14)個人情報の取り扱い

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」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

診療情報の取得、解析の際には、患者氏名、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号は消去し、代替する症例番号を割り当て、どの研究対象者か直ちに判別できないよう加工した状態で行う。症例番号と氏名・カルテ ID を連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないように研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

## (15)記録の保管

本研究により得られた情報は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

#### (16) 研究の資金源、利益相反

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

#### (17) 研究情報、結果の公開

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

#### (18) 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

該当しない。

#### (19) 委託業務内容及び委託先

該当しない。

#### (20) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

#### (21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

#### (22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

(23)他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない。

(24)公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録しない。

(25)研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院及び岡山済生会外来センター病院、薬剤部

責任者：岡山済生会外来センター病院・薬剤部・藤森 浩美

分担者：岡山済生会総合病院・薬剤部・草谷 朋子

Tel：086-252-2211（大代表）

(26)相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会外来センター病院

〒700-0013 岡山市北区伊福町1丁目17番18号

薬剤部・藤森浩美 Tel：086-252-2211（大代表）

(27)参考資料

なし

当院におけるニボルマブ投与患者の免疫関連有害事象（irAE）の実態調査  
Fact-finding survey of immune-related adverse events (irAE) in patients receiving Nivolumab  
at our hospital

岡山済生会総合病院 薬剤部<sup>1)</sup>、内科<sup>2)</sup>

日本調剤株式会社北長瀬薬局<sup>3)</sup>

藤森浩美<sup>1)</sup>、渡邊浩人<sup>3)</sup>、草谷朋子<sup>1)</sup>、川井治之<sup>2)</sup>、那須淳一郎<sup>2)</sup>

**【背景】** ニボルマブは多くの癌種で使用されており、免疫関連有害事象（irAE）の発現が問題となっている。重篤な irAE は稀だが、早期発見と対応が重要である。

**【目的】** 当院でのニボルマブ投与患者における irAE の発現状況を調査し、患者管理の改善に役立てる。

**【方法】** 2016年2月24日から2024年3月31日までにニボルマブ治療を開始した196名を対象に、電子カルテを用いて後ろ向き調査を行った。本研究は倫理委員会の承認を得て実施した。

**【結果】** 196例中69例（35.2%）に irAE が発現した。主な irAE は皮膚障害、甲状腺機能障害、間質性肺疾患、副腎機能障害などであった。irAE により治療を中止したのは20例（10.2%）で、他科へのコンサルテーションは37例（44件）に行われた。

**【結論】** ニボルマブ投与患者の約35%に irAE が発現し、多様な症状を呈した。早期発見と適切な対応のため、多職種連携と患者教育が不可欠である。医療スタッフは irAE に関する知識を深め、患者の自己管理を支援することで、治療効果の向上に寄与できる。