

新医学系指针对应「情報公開文書」改訂フォーム

研究協力のお願い

昭和大学病院では、下記の臨床研究（学術研究）を行います。研究目的や研究方法は以下の通りです。この掲示などによるお知らせの後、臨床情報の研究使用を許可しない旨のご連絡がない場合においては、ご同意をいただいたものとして実施されます。皆様方におかれましては研究の趣旨をご理解いただき、本研究へのご協力を賜りますようお願い申し上げます。

この研究への参加を希望されない場合、また、研究に関するご質問は問い合わせ先へ電話等にてご連絡ください。

薬剤性間質性肺炎発症に影響を及ぼす因子の検討

1. 研究の対象および研究対象期間

2004年4月～2020年1月の間に昭和大学病院に入院中に薬剤性間質性肺炎と診断された患者

2. 研究目的・方法

薬剤性肺障害とは、薬剤を投与中に起きた呼吸器系の障害の中で薬剤と関係のあるものと定義されます。薬剤性間質性肺炎の発生機序、病態生理については一部の薬剤を除いてほとんど分かっていません。薬剤性肺炎の発症頻度は薬剤による副作用情報のなかで約7%を占めています。

薬剤の種類としては、基本的には、すべての薬剤が薬剤性間質性肺炎を発症させる可能性があります。本邦での原因薬剤の頻度は、抗悪性腫瘍薬がほぼ半数を占め、続いて関節リウマチ治療薬、漢方薬、抗不整脈薬の順に高いです（Drug-Induced Lung Injury. Clinical characteristics of DLI: What are the clinical features of DLI? Springer. 2018.）。なかでも発症頻度が高い、あるいは重症化しやすく、致死的な間質性肺炎を起こす薬剤としてEGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI)やレフルノミドが知られています。最近では、抗TNF製剤に代表される生物学的製剤、抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント分子を標的とした抗体製剤による薬剤性間質性肺炎も報告されています(Perez-Alvarez R et al: Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. Seminars in arthritis and rheumatism. 2011; 41: 256-64. Naidoo J et al: Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. J Clin Oncol 2017; 35: 709-17.）。

2004年～2017年の報告（総数1466件）をもとに作成した薬剤性肺障害の被疑薬の種別では、分子標的薬による報告例が全体の1/4を占め、免疫チェックポイント阻害薬は約5%を占めています。免疫チェックポイント阻害薬の薬剤性肺障害発症頻度は特定使用成績調査、全例調査の中間報告からニボルマブ5.8%（肺がん）、ペムブロリズマブ5.6%、イピリムマブ3.7%（悪性黒色腫）、アテゾリズマブ8.9%、デュルバルマブ73.6%（放射性肺臓炎を含む）との報告もあります。

免疫チェックポイント阻害薬の種類と発売開始年度は、抗PD-1抗体のニボルマブが最も早く、2014

年9月に、イピリマブは2015年8月、ペムブロリズマブは2017年2月、アテゾリズマブ・デュルバルマブが2018年に販売されました。適応は、ニボルマブとペムブロリズマブは、悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫など多岐にわたっています。抗CTLA-4抗体のイピリマブは、根治切除不能な悪性黒色腫、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、抗PD-L1抗体のデュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブは根治切除不能なメルケル細胞癌です。このように近年販売され、かつ適応を拡大している免疫チェックポイント阻害薬による薬剤性肺障害の報告がわずか4年間に相次いでいます。

一般に、日本人は欧米人や他のアジア人と比較し、薬剤性肺障害、特に薬剤性肺炎の発症頻度および死亡率が高率であり、発症には遺伝的素因が関与している可能性が推測されています。また、現在まで、薬剤性間質性肺炎を惹起するリスク因子の研究がされており、既存の間質性病変の存在が大半の薬剤に共通したリスク因子としてあげられています。そのほか、高齢、男性、喫煙、低肺機能、低栄養などがありますが、薬剤によって異なるため、免疫チェックポイント阻害薬における明確なリスク因子は明らかとなっていません。そのため、今後さらに使用頻度が高まる免疫チェックポイント阻害薬による薬剤性肺障害を予防することは臨床において重要であると考えられます。

そこで昭和大学病院に薬剤性肺障害と診断された入院患者のカルテ情報を用いて、薬剤性肺障害発症リスクが高い患者における薬剤選択の判断や早期発見・対応を支援できるように薬剤性肺障害発症に影響を及ぼす因子を検討します。

なお、本研究は薬剤性肺障害発症の原因を過去にさかのぼって明らかにするために、免疫チェックポイント阻害薬投与後に薬剤性肺障害を発症した患者集団と発症していない人の集団を選び、症例対照研究にて薬剤性肺障害発症と患者背景との因果関係を明らかにします。

研究期間

薬学研究科 人を対象とする研究等に関する倫理委員会承認後、昭和大学薬学研究科長（昭和大学病院 病院長）の研究実施許可を得てから2021年3月31日まで

3. 研究に用いる試料・情報の種類

患者背景（性別、年齢、診断名、入院科、入院日、転入日、転棟日、退院日、在棟期間、入院期間、転帰、入院時入院形態）、臨床症状、身体的特徴、身体所見、薬剤性間質性肺炎の臨床像、使用した薬剤関連、検査項目

4. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、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内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

所属：薬学部臨床薬学講座薬物治療学部門 氏名：大林 真幸

住所：〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8 電話番号：03-3784-8221

研究責任者：薬学部臨床薬学講座薬物治療学部門 准教授 大林 真幸

電話番号：03-3784-8221

E-mail： ohbayashi@pharm.showa-u.ac.jp