情　報　公　開　文　書

研究の名称	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
整理番号	R2019171
研究機関の名称	国立大学法人　富山大学
研究責任者	中條 大輔
研究の概要	【研究対象者】 １型糖尿病患者様（年齢制限なし） 【研究の目的・意義】 研究の目的 抗ヒト programmed death-l(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・再発の非小細胞肺がん」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死的となる疾患です（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。 【研究の方法】 症例調査表を中心とした調査による後ろ向き横断研究を行います。国内・海外雑誌に掲載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を行い、収集可

	能であった患者様のデータを用い 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を行い、収集可能であった患 者様のデータを用います。新規発症劇症 1 型糖尿病症例については日本 糖尿病学会の 1 型糖尿病の成因・病態に関する調査研究委員会のデータベースを利用することがあります。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。 【研究期間】 2020 年 2 月 20 日から西暦 2024 年 2 月 28 日まで 【研究結果の公表の方法】 学会報告、論文発表
研究に用いる試料・情報の項目と利用方法（他機関への提供の有無）	抗ヒト programmed death-l(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。 また今回多施設共同研究であり、他機関への情報の提供を行います。
研究に用いる試料・情報を利用する機関及び施設責任者氏名	本学の研究責任者 富山大学附属病院　臨床研究管理センター　特命教授　中條大輔 他施設の研究責任者 大阪医科大学 糖尿病代謝・内分泌内科　教授　今川彰久(研究代表者) 埼玉医科大学内分泌内科・糖尿病内科 准教授 及川洋一 愛媛大学医学部附属病院臨床検査医学 教授 大澤春彦 国立国際医療研究センター病院糖尿病・代謝・内分泌科 診療科長 梶尾 裕 新古賀病院 副院長 川﨑英二 近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科 准教授 川畑由美子、池上 博司 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学 講師 小澤純二 埼玉医科大学内分泌内科・糖尿病内科 教授 島田 朗 岩手県立大学看護学部基礎看護学講座 教授 高橋和眞 昭和大学内科学講座糖尿病代謝内科 講師 福井智康 東京女子医科大学糖尿病・代謝内科 講師 三浦順之助 杏林大学 糖尿病・内分泌・代謝内科学 教授 安田和基 神戸大学大学院保健学研究科 地域保健学領域健康科学分野 教授 安田尚史
研究資料の開示	研究対象者、親族等関係者のご希望により、他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内で研究計画書等の研究に関する資料を開示いたします。
試料・情報の管理責任者（研究主機関における研究責任者氏名）	大阪医科大学　内科学Ⅰ　教授　今川彰久
研究対象者、親族等関係者からの相談等への対応窓口	研究対象者からの除外（試料・情報の利用または他機関への提供の停止を含む）を希望する場合の申し出、研究資料の開示希望及び個人情報の取り扱いに関する相談等について下記の窓口で対応いたします。 電話　076-415-8886 E-mail　dchujo@med.u-toyama.ac.jp 担当者所属・氏名　富山大学附属病院　臨床研究管理センター・中條大輔