

血管新生阻害薬の併用による薬剤関連顎骨壊死発症への影響調査

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、薬剤の特性を研究し、安全に使用できるよう努めています。その一つとして、九州大学病院薬剤部では、デノスマブ（商品名：ランマーク皮下注）やゾレドロン酸（商品名：ゾメタ点滴静注、ゾレドロン酸点滴静注）を使用した患者さんを対象として、その副作用である顎骨壊死の発症と抗がん薬の一種である血管新生阻害薬であるベバシズマブ（商品名：アバスチン点滴静注用）またはラムシルマブ（商品名：サイラムザ点滴静注液）の使用の関係性を明らかにする「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2028年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

薬剤関連顎骨壊死は、骨転移の治療に用いるデノスマブやゾレドロン酸といった骨修飾薬の代表的な副作用として知られています。発症頻度は低いですが、これまでに歯科受診歴、抜歯歴、骨修飾薬の投与回数がその発症に影響を与えるリスク因子であることが過去の研究で報告されています。血管新生阻害薬はがん栄養を供給する新生血管の発生を阻害することで抗腫瘍効果をもたらす抗がん薬の一種で、この薬剤の使用でも薬剤関連顎骨壊死が生じるという報告がされています。しかしながら、骨修飾薬とこの血管新生阻害薬を併用した場合に薬剤関連顎骨壊死の発症率が高くなるかどうかはわかりません。

そこで、九州大学病院薬剤部では、上記薬剤の併用の有無による薬剤関連顎骨壊死の発症率を調査することを目的として、本研究を計画しました。本研究を行うことで、薬剤関連顎骨壊死の予防や早期発見につながると考えられます。

3. 研究の対象者について

骨転移を有する非小細胞肺癌および乳癌患者に対し、2013年4月1日から2023年3月31日までに、デノスマブもしくはゾレドロン酸の治療を受けられた方450名を対象にします。

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。取得した情報の関係性を分析し、骨修飾薬と血管新生阻害薬の併用に対する薬剤関連顎骨壊死発症への影響を明らかにします。

[取得する情報]

【患者背景】

年齢、性別、身長、体重、飲酒歴、喫煙歴、既往歴、併用薬剤、抗がん薬治療歴

【骨修飾薬使用歴】

使用薬剤(ゾレドロン酸、デノスマブ)、使用開始日・終了日、総投与回数・総投与量、顎骨壊死の発現有無および重症度、歯科受診歴、抜歯歴

【血管新生阻害薬使用歴（該当者のみ）】

使用薬剤（ベバシズマブ、ラムシルマブ）、使用開始日・終了日、総投与量、有害事象の発現有無

【検査値情報等】

- ・血液系（白血球数，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，MCV，MCH，MCHC，血小板数，RDW，PDW，%Neut，%Lymp，%Mono，%Eos %Baso，%Luc）
- ・凝固系（Fib，FDP，D-ダイマー，PT-INR，APTT-T）
- ・化学系（総蛋白，アルブミン，尿素窒素，クレアチニン，尿酸，総ビリルビン，直接ビリルビン，AST，ALT，LDH，ALP， γ -GTP，CHE，AMY，リパーゼ，CK，総コレステロール，中性脂肪，HDL コレステロール，LDL コレステロール，グルコース，C反応性蛋白，ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，マグネシウム，無機リン，推算糸球体濾過量，A/G比，FIB-4 index）
- ・免疫系（CEA，CA19-9，CA125，CYFRA，SCC）
- ・尿検査（尿色調，混濁，比重，pH，尿蛋白，尿糖，尿潜血，尿ケトン体，尿ウロビリノーゲン，尿ビリルビン，亜硝酸塩，白血球反応，尿クレアチニン，PC比）、尿蛋白・尿クレアチニン比

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

その場合は、収集された情報は廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者のカルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学病院薬剤部のインターネットに接続されていないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、薬剤部の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学病院薬剤部 薬剤部長・教授 内田まやこの責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

7. 試料や情報の保管等について

[情報について]

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学病院薬剤部において薬剤部長・教授 内田まやこの責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、部局等運営経費でまかなわれます。

9. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのため資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じることがあります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は部局等運営経費でまかなわれており、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

10. 研究に関する情報の公開について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

11. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

12. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

1.3. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院薬剤部
研究責任者	九州大学病院 薬剤部 薬剤部長・教授 内田 まやこ
研究分担者	九州大学病院 薬剤部 副薬剤部長・准教授 廣田 豪 九州大学病院 薬剤部 副薬剤部長 石田 茂 九州大学病院 薬剤部 薬剤主任 榎原 洋子 九州大学病院 薬剤部 薬剤主任 南 晴奈 九州大学病院 薬剤部 薬剤師 松金 良祐 九州大学病院 薬剤部 薬剤師 柴 慧司

1.4. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院薬剤部 薬剤師 柴 慧司 連絡先：〔TEL〕 092-642-5921 (内線 5921) 〔FAX〕 092-642-5937 メールアドレス：shiba.keiji.411@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	--

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中村 雅史