

CAR-T細胞療法の有効性および有害事象を予測するバイオマーカー因子の同定

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、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科では、現在CAR-T療法を受ける、または既に受けた患者さんを対象として、治療効果および合併症などの有害事象を予測するバイオマーカーとなる因子の特定に関する「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、(西暦)2027年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

キメラ抗原受容体-T (Chimeric antigen receptor-T: CAR-T) 細胞療法は、悪性リンパ腫や多発性骨髄腫などの造血器疾患に対して行われ、高い臨床効果が得られています。しかし、CAR-T細胞療法で全ての患者さんを治癒させるには至っておらず、サイトカイン放出症候群 (cytokine release syndrome : CRS) や免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome : ICANS) などの合併症を引き起こすリスクもあります。これらのことから、CAR-T細胞療法の治療効果を高め、合併症を減らす試みが行われており、治療効果や合併症を予測するバイオマーカーの研究が急務となっています。

今回、九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科では、造血器疾患に対してCAR-T療法を受ける患者さんおよび既に受けた患者さんの 実臨床下で得られた血液などの試料とカルテからの情報を用いて解析し、治療効果や合併症等と関連する因子を同定することを目標として本研究を行う方針としました。

3. 研究の対象者について

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科において、2000年1月1日から本研究の承認日までに、造血器疾患に対してCAR-T細胞療法を受けた患者さん、180名を対象にします。

また、この研究では、下記の先行研究に参加した方の試料と診療情報も解析に利用する予定です。

<先行研究>

許可番号：22102-03

課題名：「血液疾患患者、血縁者間移植ドナーの検体保存、臨床データ登録システム (KCNET) の確立」

許可期間：研究許可日～2027年7月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2021年3月31日～承認日

許可番号：M22043-01

課題名：造血幹細胞移植および細胞治療の全国調査

許可期間：研究許可日～2027年6月30日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2021年3月31日～承認日

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

この研究への参加に同意いただきましたら、カルテや先行研究の登録データから以下の情報を取得します。また、採血など、通常診療で検査した場合に、そのタイミングで追加して研究用の試料を採取します（表1）。

[取得する情報]

年齢、性別、身長、体重

血液検査結果（白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、LDH、可溶性IL2レセプター、CRP等）、
骨髄液・髄液・体腔液検査結果（細胞診、細胞数、髄液蛋白濃度等）、

CT、PET/CTやMRI等の画像精査の結果、投薬内容、転帰情報

[採取する試料]

血液 10 mL x 1～9回、骨髄液 10 mL 未満 x 1～4回、脳脊髄液 10 mL 未満 x 1～3回、体腔液 10 mL 未満 x 1～3回、腫瘍組織ホルマリン固定パラフィン包埋検体 0.1 cm³ x 1～2回、CAR-Tプロダクト検体液少量 x 1回、アフエレーシスサンプル 10ml 未満 x 1回

※ 試料採取回数にばらつきは、当院通院期間に依存します。研究実施期間中に研究対象者の「転院」などがある場合、採取回数は少なくなります（表1）。

[利用又は提供を開始する予定日] 研究許可日以降

採取した試料を用いて、遺伝子変異・遺伝子発現解析を行います。その結果と取得した情報の関係性を分析し、造血器疾患に対するCAR-T治療効果や合併症等と関連する因子を同定します。

また、サーモフィッシュャーサイエンティフィック社と理研ジェネシスにも、採取した試料を郵送にて送付し、遺伝子変異・遺伝子発現解析を行う予定です。

なお、試料・情報を用いた解析や、サーモフィッシュャーサイエンティフィック社への試料・情報の提供は、2024年4月1日以降になる予定です。

他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

※1. 遺伝子変異：遺伝子を構成するDNAの塩基配列が変わること。この変化は、点突然変異（一塩基の変更）、挿入、欠失、または染色体の構造的な再編成を含む。

※2. 遺伝子発現：DNAを基にしてRNAが作られ、最終的に生体を構成するタンパク質が合成される一連の生物学的プロセスのこと。

	<通常診療の検査時に追加で採取>				<保管された残余試料から採取>		
	血液 10ml	骨髄液 10ml 未満	脳脊髄液 10ml 未満	体腔液 10ml 未満	腫瘍 組織 0.1 cm ³	CART プロダクト 10ml 未満	アフエレーシス サンプル 10ml 未満
症例登録直後	○	○	○	○	○		
リンパ球採取時	○						○
CAR T細胞輸注前 (リンパ球除去療法前)	○						
CAR T細胞輸注時	○					○	
CAR T細胞療法時	○	○	○	○			
CAR T細胞輸注後 1ヶ月(治療施設退院時)	○						
CAR T細胞輸注後 効果判定時	○	○					
CAR T細胞輸注後 12ヶ月	○						
CAR T細胞輸注後の 増悪・再発時	○	○	○	○	○		

表1. 採取する試料と採取のタイミング。○：通常診療時に該当試料を用いた検査があった場合、追加または余剰分を採取する。

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、収集された試料や情報は廃棄され、その解析結果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

研究対象者の血液や骨髄液などの試料（参考：表1）、診療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、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野のパスワードのかかった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、同分野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、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・教授・赤司浩一の責任の下、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。

研究対象者の血液や骨髄液などの試料をサーモフィッシャーサイエンティフィック社と理研ジェネシス株式会社へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

7. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究において得られた研究対象者の血液や病理組織等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野において同分野教授・赤司 浩一の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

[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、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野において同分野教授・赤司 浩一の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、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、講座寄附金からまかなわれます。

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事があります。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講座寄附金からまかなわれており、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。

13. 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	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 九州大学病院遺伝子細胞療法部 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野
研究責任者	九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・准教授・加藤光次
研究分担者	大学院医学研究院病態修復内科学分野・教授・赤司浩一 大学院医学研究院プレジジョン医療学分野・教授・前田高宏 大学院医学研究院臨床検査医学分野・教授・國崎祐哉 病院血液・腫瘍・心血管内科・講師・森康雄 病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・山内拓司 病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・迫田哲平 病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・今永 博 病院遺伝子・細胞療法部・講師・菊繁吉謙 病院 遺伝子・細胞療法部・助教・平安山 知子 病院遺伝子・細胞療法部・助教・宮脇恒太 病院遺伝子・細胞療法部・助教・陳之内文昭 病院先端分子・細胞治療科・助教・島 隆宏 大学院医学研究院プレジジョン医療学分野・助教・仙波雄一郎 大学院医学研究院病態修復内科学分野・助教・佐々木謙介 病院検査部・医員・山中育未 病院遺伝子・細胞療法部・医員・石原大輔 病院遺伝子・細胞療法部・医員・森匡平

	大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・下茂雅俊 大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・谷口志保 大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・西原博英 大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・山口晃平
業務委託先	企業名等：サーモフィッシャーサイエンティフィックライフテクノロジーズ ジャパン株式会社クリニカルシーケンス部 酒井 和郎 所在地：〒108-0023 東京都港区芝浦 4-2-8 住友不動産三田ツインビル東館
	企業名等：理研ジェネシス株式会社 所在地：〒141-0032 東京都品川区大崎 1-2-2 <u>アートヴィレッジ大崎セントラルタワー8階</u>

14. 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 担当者：九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・准教授・加藤 光次
(相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-5230 (内線 2825)
〔FAX〕 092-642-5315
メールアドレス：kato.koji.429@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