

## 再発／難治性 びまん性大細胞型リンパ腫における Tisagenlecleucel の安全性・有効性の検討 (SETUP study)

### 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。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。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、悪性リンパ腫（びまん性大細胞型リンパ腫 (DLBCL) もしくは濾胞性リンパ腫から DLBCL への形質転換）で CAR-T 療法を受ける（あるいは、受けた）患者さんを対象として、CAR-T 療法の安全性・有効性の向上に関する「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臨床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、令和 4年 3月 31日までです。

### 2. 研究の目的や意義について

悪性リンパ腫は、血液のがんの中でも日本人に多く、種類の多い病気です。がん化したリンパ球（B 細胞、T 細胞など）がリンパ節などで増殖し、腫瘤（かたまり）を作ることによって起こります。

悪性リンパ腫（びまん性大細胞型リンパ腫もしくは濾胞性リンパ腫から DLBCL への形質転換）の治療法には、化学療法、放射線療法 のほか、自家末梢血幹細胞移植や同種造血幹細胞移植などがあります。近年、治療法の 1 つとして「キメラ抗原受容体発現 T 細胞 (chimeric antigen receptor T-cell; CAR-T) 療法」が保険承認となりました。この CAR-T 療法は、まず初めに患者さん自身のリンパ球（T 細胞）を取り出します。その後、遺伝子改変操作を行うことでリンパ腫細胞を認識できるタンパク (CAR) を T 細胞に導入した後、再び患者さんの体内に戻すことで、患者さん自身の遺伝子改変された T 細胞 (CAR-T 細胞) がリンパ腫を攻撃することに期待した治療法です。

しかし、CAR-T 療法は悪性リンパ腫の治療法として非常に注目されている一方で、特徴的な副作用や命に関わる重大な合併症の発生など、まだまだ課題が多いのが現状です。この課題を解決するためには、実際に CAR-T 療法を受けられた患者さんの日常診療情報や血液、生検組織を詳しく調べるのが重要だと考えられています。この研究では、患者さんの日常診療情報をご提供いただき、CAR-T 療法に伴う有害事象を予測するマーカーを検索します。将来的には、CAR-T 療法の安全性・有効性向上に役立てることを目的としています。

### 3. 研究の対象者について

この研究は、九州大学病院血液・腫瘍・心血管科に悪性リンパ腫（びまん性大細胞型リンパ腫もしくは濾胞性リンパ腫から DLBCL への形質転換）で入院または通院されている患者さんで、令和元年 10月 1日～令和 3年 3月 31日の間に、CAR-T 療法の治療を受ける方

(あるいは受けた方)で、年齢が20歳以上の方を対象とした、全国で100人の方に実施される共同研究です。

そのうち、九州大学では下記の先行研究に参加した方も含めて、25人の方を対象として研究を実施させて頂く予定です。

許可番号：721-01～04

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：平成29年10月18日～令和4年10月17日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：上記に同じ

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

この研究は、患者さんの日常診療のカルテから「診療情報」を集め、CAR-T療法に伴う有害な事象を予測する指標を検証する主研究(研究事務局：北海道大学)と、患者さんの血液や保管している腫瘍検体から遺伝子変異を調べ治療の効果を予測する指標を検証する付随的な研究(研究事務局：九州大学)の2段階で行われます。

##### <主研究(研究事務局：北海道大学)>

主研究では、この研究の対象となる患者さんで研究へご協力いただける方から、以下の診療情報と、必要に応じて、保管されている研究対象者の血液を利用させていただきます。

なお、この研究にご協力いただけるか否かによって、検査項目が増えるなど治療方法が変わることは全くありません。

##### ①診療情報

〔項目〕

- a) 年齢、性別、診断情報、治療内容、既往歴、合併症、有害事象\*、転帰
- b) 血液学的検査：白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、網赤血球、網血小板
- c) 凝固検査：プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン、AT-Ⅲ、FDP、Dダイマー、TAT、PIC、α2PI、plasminogen など
- d) 血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、クレアチニン、BUN、Na、K、Cl、CRP、sIL2r、フェリチン、BNP
- e) フローサイトメトリー(FCM)検査(末梢血)：CD3、CD4、CD19、CD56 など
- f) PET-CT検査、CT検査
- g) 脳MRI検査
- h) 骨髄検査(スメア、染色体検査、フローサイトメトリー検査、FISH、遺伝子再構成など)
- i) 心臓超音波検査(UCG)
- j) 脳脊髄液検査

- k) アフェレーシス前の血液学的検査（リンパ球採取 day -7～day -1）：白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、CD3 陽性細胞数
- l) アフェレーシスプロダクト中の血液学的検査（リンパ球採取時）：白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、CD3 陽性細胞数
- m) アフェレーシス情報：アフェレーシス時の体重、血液処理量、採取時間、アフェレーシス採取時の有害事象の有無

\*有害事象： Tisagenlecleucel 投与後に発症する可能性ある有害事象<sup>#</sup>（サイトカイン放出症候群（CRS）、神経障害（NT）、遷延性血球減少、低ガンマグロブリン血症）の他、Tisagenlecleucel との因果関係が疑われる有害事象も含む。

# Tisagenlecleucel 投与後に発症する可能性ある有害事象

## ② 検体

患者さんによっては、①の項目のなかで一部検査されていない項目があるかもしれません。その場合、先行研究への参加等で血液検体（血球保存、血清保存：2～3ml、血漿保存：2～3ml）が保存されている場合には、それら保存検体を用いて不足している検査項目の解析を行うことがあります。

北海道大学大学院医学研究院 血液内科学教室へ、研究対象者の診療情報を匿名化した上で郵送にて送付し、詳しい調査を行う予定です。また、本研究では、保管されている検体を使って解析をすることがありますが、解析は九州大学病院で行われるため、研究対象者の検体が他の施設に搬送されることはありません。

## <付随研究（研究事務局：九州大学）>

以下の研究は、主研究に付随した研究として実施されます。

この研究への参加に同意いただいた患者さんから、通常行う血液検査の際に下記のスケジュールで血液 10ml（最大 30ml）を余分に採血させていただきます。先行研究等ですでに検体を採取・保存されている患者さんについては、血漿を保存検体から使用させていただきます。

これらの検体を用いて、主研究のために収集した情報と併せて、九州大学において Tisagenlecleucel 治療前（初発時もしくは再発時の検体を含む）および Tisagenlecleucel 治療後再発時に採取された検体を用いた遺伝子変異および遺伝子発現解析を行います。

### ■ 付随研究における採血スケジュール

	リンパ球除去療法開始前	CAR-T 輸注日 当日	28 日後	再発時
許容範囲	14 日～6 日前	当日	前後 3 日以内	—
血漿保存 (ctDNA: 10ml)	○	—	○	△

■ 遺伝子変異および遺伝子発現解析：

- A) 病理組織型診断
- B) CD19 の免疫組織化学染色
- C) フローサイトメトリー、染色体検査、FISH (DHL: double hit lymphoma の検討):既に検査済みの場合に、情報収集します。
- D) RNA 発現解析
- E) シングルセル解析
- F) 網羅的遺伝子パネル検査による遺伝子変異解析
- G) Circulating-tumor (Ct)DNA 解析

■ 凝固能を含めた血管内皮障害の評価：

HMGB-1、Histones/シトルリン化 Histone、DAMPs や NETs 関連マーカー

## 5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の血液や病理検体、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、九州大学病院メディカルインフォメーションセンターのインターネットに接続でき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、同センター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。

研究対象者の情報を北海道大学へ郵送する際には、九州大学にて上記のような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。

## 6. 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検体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おります。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。

## 7. 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。そのための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九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野の講座等寄付金~~公的資金~~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。

## 8. 研究に関する情報や個人情報の開示について

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、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。

## 9. 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 (分野名等)	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 (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	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 講師 加藤 光次
研究分担者	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 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・准教授・宮本敏浩 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・部長・前田高宏 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・准教授・國崎祐哉 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・沼田晃彦 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・吉本五一

九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・森康雄  
九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・島隆宏  
九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・山内拓司  
九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・平安山知子  
九州大学病院遺伝子・細胞療法部・講師・菊繁吉謙  
九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・特別研究員・宮脇恒太  
九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・特別研究員・杉尾健志  
九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・迫田哲平  
九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・佐々木謙介  
九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・幸地祐  
九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・山中育未  
九州大学大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・入船秀俊  
九州大学大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・中尾文彦  
九州大学大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・嶋川卓史  
九州大学大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・森匡平

共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名 ① 北海道大学大学院医学研究院 血液内科学教室 /教授 豊嶋崇徳 ② その他、実施予定施設： 全国の Tisagenlecleucel 実施可能施設（東北大学 病院、京都大学医学部附属病院、岡山大学病院など、 16 施設（令和 2年 1 2月現在））	役割 研究統括・ 試料・情報の 収集
業務委託先	企業名等：株式会社エスアールエル 所在地：〒163-0409 東京都新宿区西新宿二丁目 1 番 1 号 電話：03-6279-0900（大代表）	

## 2-0-10. 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：九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 講師 加藤 光次  
連絡先：〔TEL〕 092-642-5230（内線 2825）  
〔FAX〕 092-642-5315  
メールアドレス：kojikato@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp