

キメラ抗原受容体発現 T 細胞 (CAR-T) 療法下での治療モニタリング及び治療法の選別に関わる
バイオマーカーの探索及び CAR-T 細胞評価の検査法の構築

1. 観察研究について

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。患者さんの生活習慣や検査結果、疾病への治療の効果などの情報を集め、これを詳しく調べて医療の改善につながる新たな知見を発見する研究を「観察研究」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、再発・難治性大細胞型 B 細胞リンパ腫で、通称 CAR-T 療法と呼ばれている、治療を受ける患者さんを対象として、CAR-T 療法に関する「観察研究」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、2023年9月30日までです。

2. 研究の目的や意義について

再発・難治性細胞型 B 細胞リンパ腫を含む悪性リンパ腫は、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、腫瘍(かたまり)を作ることで起こります。

再発・難治性細胞型 B 細胞リンパ腫の治療法には、化学療法や放射線療法その他、最近、保険適用された細胞移植療法「キメラ抗原受容体発現 T 細胞(CD19 chimeric antigen receptor T-cell; CAR-T) 療法」があります。CAR-T 療法は、まず、悪性リンパ腫の患者さんご自身から取り出したリンパ球に悪性リンパ腫の細胞を認識する CD19 タンパク質を導入し、遺伝子改変を行います。この遺伝子改変後のリンパ球が、悪性リンパ腫細胞を攻撃することを期待して、改変リンパ球を患者さんの体内に戻す治療法が、CAR-T 療法です。

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、日本での日常診療としての治療実態の報告がないため、特徴的な副作用や重大な合併症の発生状況のデータ蓄積が不足しております。この研究では、今後、CAR-T 療法をより良い治療法にしていくための診断検査法を作ることを目的とします。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をご提供いただき、CAR-T 療法に伴う治療実態を把握できる検査法を開発します。そのために最先端の網羅解析を行い、CAR-T 療法の治療効果が判定できるバイオマーカー探索の研究を行います。

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、2022年9月9日から本研究承認日(本研究が九州大学の倫理審査委員会に承認された日)までに再発・難治性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して CAR-T 療法を受けた18歳以上の方 10名(研究全体で20名)を対象にします。また、本研究は、下記の先行研究に参加された方・される方も対象としています。

<先行研究>

承認番号：M22062-00

研究課題名：「CAR-T 細胞療法におけるブリッジング治療別にみた CAR-T 細胞輸注後の有効性および安全性の検討 (Bridging study)」

許可期間：2022年9月9日～2024年12月31日

試料情報の取得期間：2022年9月9日～2023年9月30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

(1) 研究対象者（3. 参照）について、下記の情報を診療録から取得します。

[取得する情報]

1) 患者背景

性別、生年月、年齢、身長、病型、Clinical stage、病期、ベースライン評価情報、初発/再発時の染色体検査・フローサイトメトリー検査、CAR-T 治療施行前の治療歴・合併症・既往歴

2) CAR-T 細胞輸注後の情報の収集

CAR-T 細胞輸注状況(輸注日、輸注細胞数、輸注直後の有害事象)

3) CAR-T 細胞輸注後経過観察時の情報の収集

末梢血所見、有害事象、治療効果、次治療実施状況、転帰情報

(2) 研究用試料として

CAR-T 細胞輸注後の残余細胞

※ <先行研究>で採取した血液の残余検体を本研究に用います。

(3) CAR-T 細胞輸注後の残余細胞 及び採血した血液を用いて、

1) CAR-T 細胞におけるバイオマーカー探索

九州大学が保有するプロテオミクス解析機器とマスサイトメーターを九州プロサーチが活用し、細胞内外のタンパク質を網羅的に解析します。CAR-T 療法において治療効果や患者の病勢に関わる有益なバイオマーカーを探索します

2) CAR-T 細胞を検出する qPCR 及び FCM 測定系の構築

CAR-T 細胞輸注後の残余細胞を、(株) LSI メディエンスに輸送します。LSI 社では、提出された細胞を利用して、FCM 及び PCR で適切な測定を実施する系を構築します。

3) 構築した qPCR 及び FCM 測定系の性能評価を実施します。

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。

5. 個人情報の取扱いについて

あなたの血液やカルテ情報をこの研究に使用する際には、あなた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。あなたと研究用の番号を結びつける、特定の個人を識別できないよう加工した資料(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内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。

あなたから採取された血液を検査系の作成のため検査会社の(株) LSI メディエンス及び九州プロサーチに送付しますが、この時にも研究用の番号を付けて行われます。このようにすることによって、外部検査会社にも遺伝子解析を行う研究者にも、あなたのものであるとわからなくなります。

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、あなたが特定

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、研究代表者の九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・教授の責任の下、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。

研究対象者の試料・情報を九州プロサーチや LSI メディエンスへ郵送する際には、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。

※ 再発・難治性大 B 細胞型リンパ腫の患者さんのうち、CAR-T 療法を受ける方はとても少ないため、本研究の研究対象者は希少です。あなたが容易に特定できる情報を削除して取り扱いますが、この研究は、この希少な背景から完全な個人情報の匿名化が困難です。研究者らは、個人情報が加工された血液や情報を用いてあなたを特定するための行動を行わないように致します。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、あなたが特定できる情報を使用す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あなた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あなたのカルテ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。

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。

本研究では利益相反状態が存在しますが、観察研究実施計画は上記要項に基づき調査され、利益相反状態が存在することによって研究対象者に不利益が及ぶおそれはないと判断されました。

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)

8. 研究に関する情報の開示について

この研究に参加して下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。

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	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 九州大学病院遺伝子・細胞療法部	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院病態修復分野・准教授・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プレジジョン医療学分野・教授・前田高宏 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・山内拓司 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・陳之内文昭 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・迫田哲平 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・准教授・國崎祐哉 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・講師・菊繁吉謙 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・助教・小田原 淳 九州大学大学院医学研究院プレジジョン医療学分野・助教・宮脇恒太 九州大学病院先端分子・細胞治療分野・助教・島 隆宏 九州大学病院免疫・膠原病・感染症内科・助教・仙波雄一郎 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・入船秀俊 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・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・森匡平 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・下茂雅俊 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・谷口志保	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
	① (株) LSI メディエンス/MS 本部高度技術分析センター 遺伝子解析部 部長・松田 耕一郎	ローサイトメーター/PCR 測定系の構築

	② 九州プロサーチ有限責任事業組合 / 執行役員・伊神恒	マスサイトメーカー／オミクス解析を用いたメーカー探索
--	------------------------------	----------------------------

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 担当者：九州大学大学院医学研究院病態修復分野・准教授・加藤光次
(相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-5230 (PHS 2825)
〔FAX〕 092-642-5315
メールアドレス：kato.koji.429@m.kyushu-u.ac.jp