

※青文字部分は、各研究機関にて必要に応じて変更・調整してご使用ください。

TMB-High 固形腫瘍に対する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の有効性に関する探索的研究

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、病気の特性を研究し、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、現在がんの患者さんを対象として、「TMB-High 固形腫瘍に対する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の有効性に関する探索的研究」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、2031年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

切除不能や進行再発悪性腫瘍に対する標準治療は抗がん剤治療です。がん細胞やがん細胞の周囲に存在する免疫細胞にはPD-1、PD-L1といった蛋白が発現しており、それらをターゲットにした抗PD-1/PD-L1抗体薬という抗がん剤が、胃がんや肺がん、頭頸部がんなどで有効であることが知られています。しかし、それらのがんでも、抗PD-1/PD-L1抗体薬が効かない患者さんもいらっしゃいます。そのため、どういった患者さんに抗PD-1/PD-L1抗体薬が効くのか、という点についてはよく分かっていないという問題点があります。

近年、がん細胞の遺伝子変異の頻度が高いタイプ(Tumor mutational burden(TMB)-High)のがんでは、抗PD-1/PD-L1抗体薬の治療効果が高い可能性が報告され、事前に治療効果を予測するための目安の一つになると期待されています。TMBは、国内ではがん遺伝子パネル検査で測定可能です。国内では、2022年3月よりTMB-Highがんに対してペムプロリズマブ(抗PD-1抗体薬)が保険診療で投与可能となりました。しかし、日本人でのデータは少なく、真に臨床的に有用な指標となるか、検証が必要な段階です。

本研究は、がん遺伝子パネル検査を受けた患者さんを対象に、TMBのデータや抗PD-1/PD-L1抗体薬の治療内容・治療効果を調べることで、これら薬剤の治療効果を予測するためのTMBの意義について明らかにします。また、TMB-highが起こる背景にはミスマッチ修復遺伝子変異やMSI-high、ポリメラーゼ校正機能異常といったその他のゲノム異常や、加齢、紫外線暴露、喫煙といった外的因子が報告されています。TMB-highの原因となるゲノム異常の背景には、一部の患者さんでは、遺伝に関わる(親から子に受け継がれる可能性のある)遺伝子の異常が関わっていることがあります。本研究ではこれらの要素の関連も調査し、今後の治療に役立てていくことを目的にしています。

3. 研究の対象者について

本研究の対象は、2019年9月1日から2025年12月末日までにがん遺伝子パネル検査を受け、九州大学病院エキスパートパネルで審議されたがんの患者さん 140名 (北九州市立医療センターで検査を受けられ、九州大学病院エキスパートパネルで審議された方 10名を含む) を予定しています。また、日本国内でがん遺伝子パネル検査を受けた方の結果は、がんゲノム情報管理センターに情報が収集されます。その中で、2019年9月1日から2025年12月末日までにがん遺伝子パネル検査を受け、かつデータの研究目的での二次利用に同意されている方、8000名を研究の対象者として予定しています。

本研究では、診療録(カルテ)よりがん遺伝子パネル検査の結果や治療薬の効果、有害事象の情報を取得し、TMBの値と抗PD-1/PD-L1抗体薬の治療効果や有害事象の有無との相関関係を評価します。また、TMBの値が高い方の中で、より抗PD-1/PD-L1抗体薬の効果が期待される方がいないか調査します。

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、九州大学病院または北九州市立医療センターでがん遺伝子パネル検査を受けた方の以下情報をカルテより取得します。

[取得する情報]

年齢、性別、身長、体重、ECOG Performance status (PS)、原発部位、転移/再発巣、併存症、既往歴詳細、家族歴、アレルギー、抗がん剤使用歴、PD-L1発現の有無、原発巣切除の有無、術後補助化学療法の有無、放射線治療歴の有無、血液検査所見、抗PD-1/PD-L1抗体薬使用歴の有無および治療内容(治療開始日、治療終了日、標的病変の有無、最良効果、治療中止理由、サイクル数、減量の有無、治療中の緊急入院の有無、有害事象)、転帰、後治療の有無、がん遺伝子パネル検査結果(MSI、TMB、病的遺伝子異常)

C-CATに登録されている方については、がん遺伝子パネル検査で取得した塩基配列データがC-CATに保存されているため、そのデータに対して解析を行った結果も取得します。

以上により得られるデータをもとに、TMBの値によって抗PD-1/PD-L1抗体薬の治療効果や有害事象の発生頻度について違いが無いか解析を行います。また、TMBの値が高いかたのなかで、TMB値や癌腫、臨床的背景、併存する遺伝子異常(がんの遺伝子異常ならびに遺伝に関わる遺伝子異常)と治療効果の相関関係を調べ、特に有効性の期待される集団を抽出します。

これらの検討により、日本人の実地臨床におけるTMBの抗PD-1/PD-L1抗体薬の治療効果予測因子としての意義を明らかにします。

[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、九州大学大学院医学研究院連携腫瘍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。C-CATに登録されているデータも、登録された時点で、本人を直ちに特定できないように加工されています。

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、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連携腫瘍学分野・教授・馬場 英司の責任の下、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、九州大学大学院医学研究院連携腫瘍学分野において同分野教授・馬場 英司の責任の下、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、文部科学省の科学研究補助金、講座寄附金でまかなわれます。

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文部科学省の科学研究補助金、講座寄附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。

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。

1.1. 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。

1.2. 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	九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	
研究代表者	九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野 教授 馬場英司	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野 教授 馬場英司	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野 助教 磯部大地 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 助教 土橋賢司 九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学分野 助教 伊東守 九州大学大学院医学研究院 医学教育学講座 助教 山口享子 九州大学大学院医学研究院 連携腫瘍学分野 助教 大村洋文	
共同研究機関等 及び 試料・情報の提供 のみを行う施設	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
	北九州市立医療センター 外来化学療法センター・腫瘍内科 主任部長 在田 修二	情報の収集
	試料・情報の提供のみを行う施設： 国立がん研究センター がんゲノム情報管理センター (C-CAT)	データ提供

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：九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 助教 伊東守 連絡先：〔TEL〕 092-642-5228 (内線 7710) 〔FAX〕 092-642-5247 メールアドレス：ito.mamoru.632@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