

CAR-T 治療における副作用予測を目的としたバイオマーカーの測定系構築

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「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院検査部では、キメラ抗原受容体 T 細胞（Chimeric antigen receptor T-cell、以下、CAR-T）治療患者さんを対象として、治療に伴う副作用のリスクを髄液中を用いて事前に予測するバイオマーカーを探索する「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、2026 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 細胞（Chimeric antigen receptor T-cell、以下、CAR-T）治療は B 細胞悪性腫瘍に対して高い治療効果を示す一方で、サイトカイン症候群（Cytokine Release Syndrome 以下、CRS）や免疫細胞関連神経毒性症候群（Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome 以下、ICANS）をはじめとする副作用を発症することがある。その中でも、ICANS は発症機序が不明であり、発症リスクとしては高齢や腫瘍量などの要因が挙げられるが、現時点では発症時の対処療法しかなく、時として死に至る場合がある。そこで、予測バイオマーカーの確立は早期治療介入と予防法の開発に極めて重要である。

九州大学病院検査部ではこれまでに、CAR-T 輸注前患者の脳脊髄液（Cerebrospinal Fluid 以下、CSF）を用いて、質量分析計により ICANS 発症を予測するバイオマーカーを見出した。これまで、ICANS のバイオマーカーに関しては、血漿を用いた報告はあるものの、性能の評価としては高いといえるものはなく、また CSF を用いたバイオマーカーの報告はほとんどない。

今回、バイオマーカーを見出した質量分析計は高い信頼性をもつ測定法である一方で、高額な測定機器が必要であることや、臨床での運用の難しさに課題がある。これに対し、免疫測定は臨床でも広く用いられる測定法であり、堅牢な測定系構築が可能である。

そこで、本研究では九州大学病院検査部で見出された CAR-T 治療患者における ICANS を予測するマーカーについて、国立大学法人九州大学と富士レビオ株式会社とで合意をした測定対象について免疫測定系を構築し、これを用いて輸注前の段階において ICANS の発症予測が可能か検証することを目的とし、臨床への検査普及を目指す。

3. 研究の対象者について

本研究は、九州大学病院検査部において 2021 年 10 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日までに髄液検査を実施した検体を対象とした、臨床研究【22213-00】【22213-01】の二次利用で行われるものです。本研究の必要量が残存する検体、100 名を対象にします。

許可番号：22213-00、22213-01

課題名：脳脊髄液検査における循環遊離ミトコンドリア DNA 定量の妥当性検証、および
質量分析オミクスアプローチによる関連成分の探索

許可期間：2022 年 11 月 29 日～2026 年 3 月 31 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2022 年 11 月 29 日～2026 年 3 月 31 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、事務局までご連絡下さい。

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。また、保管されている髄液検体を用いて、質量分析装置により蛋白質を測定します。また免疫測定系の試薬開発のために使用し、測定結果と取得した情報の関係性を分析し、髄液検査の有用性を広げます。

[取得する情報]

診療科、年齢、性別、診断名、使用薬剤、治療による副作用の有無、髄液・血液の検査結果

[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、収集された情報などは廃棄され、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

研究対象者の脳脊髄液、測定結果、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、九州大学病院検査部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。

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、九州大学病院検査部 部長・國崎 祐哉の責任の下、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。

研究対象者の脳脊髄液を富士レビオ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脳脊髄液は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後

は、九州大学病院検査部において同分野部長・國崎 祐哉の責任の下、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、九州大学病院検査部において同分野部長・國崎 祐哉の責任の下、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、部局等運営経費及び講座寄附金でまかなわれます。なお、開発試薬は富士レビオ株式会社から提供されます。

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及び講座寄附金であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありますが、研究遂行にあたって開発試薬は上記企業から提供されます。

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。

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象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	九州大学病院検査部 九州大学大学院医学研究院臨床検査医学分野	
研究責任者	九州大学病院検査部 部長 國崎 祐哉	
研究分担者	九州大学病院検査部 技師長 堀田 多恵子 九州大学病院検査部 助教 瀬戸山 大樹 九州大学医学研究院 助教 山中 育未 九州大学病院検査部 主任・衛生検査技師 山中 基子 九州大学病院検査部 臨床検査技師 野見山 倫子 九州大学病院検査部 臨床検査技師 十島 崇嘉	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	富士レビオ株式会社 技術研究員 黒澤 航軌 (常務取締役 青柳 克己)	測定試薬の開発

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：九州大学病院検査部 技師長 堀田 多恵子 連絡先：〔TEL〕 092-642-5749 (直通) 〔FAX〕 092-642-5772 メールアドレス：hotta.taeko.007@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