

ペムブロリズマブによる乳癌術前化学療法の効果・副作用を予測するバイオマーカー探索に関する研究

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、九州大学病院乳腺外科では、現在トリプルネガティブ乳癌の患者さんを対象として、免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブの術前治療の病理学的完全奏効を予測する血漿タンパク質に関して「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、2029 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

乳癌は本邦において女性で最も罹患率の高い悪性腫瘍であり、2019 年では罹患者数が 97000 人となりました。昨今の女性の未婚率の上昇、少子化がすすんだことで今後さらに発症率は上昇すると考えられています。中でもトリプルネガティブ乳癌は悪性度が高い乳癌であり、手術を行っても再発する場合は他のサブタイプより多く、治療薬も限られることから治療に難渋するケースが多いです。

現在、癌の治療に免疫チェックポイント阻害剤という新しい治療薬が着目されており、乳癌ではペムブロリズマブ、アテゾリズマブなどが使われています。ペムブロリズマブは、T 細胞の働きをおさえる PD-1 の結合を阻害することで、T 細胞の働きを活性化させ、抗腫瘍効果を発揮させます。現在、乳癌に対してカルボプラチンとパクリタキセルと組み合わせる方法が 2022 年 9 月より保険適応となりました。病理学的完全奏効（pathological Complete Response : pCR）を得た患者さんは得られなかった患者さんより予後が良好と報告されており、高リスクなトリプルネガティブ乳癌の患者さんが対象となっています。一方で、発疹、血管炎、間質性肺炎、甲状腺機能低下症などの免疫関連副作用（immune-related Adverse Events : irAE）が問題になっています。pCR や irAE が事前に予測できればいいのですが、有用な予測バイオマーカーはいまだ報告されていません。そこで今回、私たちの研究では、血漿中のタンパクを解析することで、ペムブロリズマブの pCR、irAE を予測するバイオマーカーを探索する臨床研究を立ち上げました。有用なバイオマーカーが見つければ、免疫チェックポイント阻害薬の恩恵を最大限に生かし、有害事象を最小限に抑えることができます。

3. 研究の対象者について

九州大学病院乳腺外科、および多施設において 2023 年 4 月 1 日から 2029 年 3 月 31 日までにトリプルネガティブ乳癌の診断を受け、術前にペムブロリズマブが投与された方を対象にします。

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、保管されている血漿を用いて、プ

ロテオーム解析という方法で血漿中のタンパク質を測定します。測定結果と取得した情報の関係性を分析し、pCR、irAEを予測する血漿中のタンパク質を明らかにします。

〔取得する情報〕

- ・患者背景：性別、年齢、身長、体重、閉経状況、臨床病期
- ・画像検査：検査のモダリティ、治療開始前の腫瘍径、cT
- ・治療内容：手術日、術式、術後化学療法の有無・レジメン、内分泌療法の有無・レジメン、放射線治療の有無・照射範囲（乳房・胸壁・領域リンパ節）
- ・病理検査：腫瘍径、組織型、転移の有無（micrometastasis/macrometastasis）リンパ節転移個数、ER、PgR、HER2、組織学的グレード、脈管侵襲（lyおよびv）の有無、切除断端、pCRの有無
- ・予後：転帰、最終確認日、再発の有無、再発があれば再発日・初回再発部位、局所再発の有無、局所再発があれば再発日・再発部位（温存乳房・胸壁・同側腋窩リンパ節・領域リンパ節）

〔利用又は提供を開始する予定日〕

研究許可日以降

理研ジェネシスへ研究対象者の血漿を郵送にて送付し、詳しい解析を行う予定です。郵送は、セキュリティ便を用います。

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. 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

研究対象者の血漿、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臨床・腫瘍外科分野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、九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科学分野等責任者・中村雅史の責任の下、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。

研究対象者の血漿を理研ジェネシ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。

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臨床・腫瘍外科学分野等責任者・中村雅史の責任の下、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臨床・腫瘍外科学分野等責任者・中村雅史の責任の下、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、部局等運営経費でまかなわれます。

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、この研究に関する情報や研究成果等は、以下のホームページで公開します。

九州大学大学院臨床・腫瘍外科ホームページ：<https://www.surg1.med.kyushu-u.ac.jp/>

原三信病院ホームページ：<https://www.harasanshin.or.jp/>

浜の町病院ホームページ：<https://hamanomachi.kkr.or.jp/>

聖マリア病院ホームページ：<https://www.st-mary-med.or.jp/top.php>

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	九州大学病院第一外科乳腺外科 九州大学大学院医学研究院 臨床・腫瘍外科 腫瘍研究室	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科学分野 准教授 久保 真	
研究分担者	九州大学病院・乳腺外科・助教 森崎隆史 九州大学病院・乳腺外科・助教 林早織 九州大学病院・乳腺外科・助教 久松雄一 九州大学病院・乳腺外科・臨床助教 大坪慶志輝 九州大学大学院医学系学府臨床・腫瘍外科学分野・大学院生・溝口公久 九州大学大学院医学系学府臨床・腫瘍外科学分野・大学院生・佐藤瑠 九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科学分野・テクニカルスタッフ・中垣環 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野・教授・小田義直	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
	① 原三信病院 外科 外科医長 山田 舞／原 直彦 ② 浜の町病院 乳腺・甲状腺外科 乳腺内分泌外科医長 金城 和寿／大城戸 政行 ③ 聖マリア病院 乳腺外科 乳腺外科診療部長 白羽根 健吾／谷口 雅彦	試料・情報の収集
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名称：理研ジェネシス 所在地：東京都品川区大崎 1 丁目 2 番 2 号アートヴィレッジ大崎セントラルタワー8 階 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。 提供する試料等：血漿	プロテオーム解析

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系学府臨床・腫瘍外科・大学院生・佐藤瑤 連絡先：〔TEL〕 092-642-5441 メールアドレス：sato.yo.503@s.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、および上記「13. 研究の実施体制について」に記載の研究機関の長」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