

大量メトトレキサート療法施行患者における血清中エクソソーム内 miRNA を用いた MTX 排泄遅延の
新規バイオマーカー探索

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。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、九州大学病院薬剤部では、大量メトトレキサート療法で治療を受け、薬物血中濃度測定を行った患者さんを対象として、メトトレキサートの排泄遅延を予測するための指標（バイオマーカー）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、2027年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

大量メトトレキサート（HD-MTX）療法は、急性白血病や悪性リンパ腫、骨肉腫といったがんに対する治療の一つです。メトトレキサートという薬は主に腎臓から体の外へ出ていきますが、人によって出ていく速さに大きな違いがあります。薬が体の中に長く残りすぎると、血液をつくる働きが弱くなる（骨髄抑制）、腎臓のダメージ、口内炎などの粘膜障害といった強い副作用が出やすくなることが知られています。そのため、この治療では、薬を使い始めたあとに24時間・48時間・72時間の時点で、血液中のメトトレキサートの濃度を測定し、その結果に応じて「ロイコボリン」という副作用を和らげる薬の量や投与する期間を調整することが重要になります。

九州大学病院では、HD-MTX療法を受けられる患者さんの血中濃度測定には「血清」という血液の成分を用いています。検査が終わったあとの余った検体（残余検体）は、一定期間保管したのち、通常は廃棄されています。

血清の中には、「エクソソーム」と呼ばれる、とても小さな袋状の粒が含まれています。これは体の細胞から出てくるもので、その中にはDNAやmRNA、microRNA（マイクロRNA）といった遺伝子に関する物質が入っています。マイクロRNAは、ごく短いRNAで、さまざまな遺伝子の働きを調節する役割があります。病気の種類や状態によって、このマイクロRNAの量や種類が変化することが分かっており、がんの分野では、マイクロRNAのパターンを調べることで、がんの診断や予後の予測に役立つ可能性があると報告されています。そのため、血液などの体液中のエクソソームに含まれるマイクロRNAは、体への負担が少ない新しい「マーカー（病気や治療の状態を反映する指標）」として注目されています。

そこで私たちは、エクソソームの中のマイクロRNAを測定することで、HD-MTX療法においてメトトレキサートが体から出ていくスピード（排泄の遅れ）を早い段階で予測できなかと考えました。もし予測ができれば、重い副作用によって治療を中断せざるを得なくなる状況を減らし、より安全で適切な薬物治療につなげられる可能性があります。

本研究では、通常のメトトレキサート濃度測定に使用したあとの残余検体を利用し、HD-MTX療法を受けられた患者さんの血清中エクソソームに含まれるマイクロRNAを調べて、新しいバイオマーカー（指標）として役立つかどうかを検討します。

3. 研究の対象者について

2022年4月1日から2025年11月30日までに、九州大学病院血液腫瘍内科・免疫膠原病感染症内科でメトトレキサート大量療法を施行した患者50例を対象とします。なお、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、診療上保管している血清を用いて、リアルタイムPCR法という方法で、メトトレキサートの排泄に関する薬物トランスポーター(OAT3、MRP4)に影響があるマイクロRNAの量を測定します。

〔取得する情報〕

【患者背景】

年齢、性別、身長、体重、治療歴

【レジメン情報】

治療に用いた薬剤の種類、投与量、投与時間

【併用薬】

NSAIDs(非ステロイド性抗炎症薬)、ST合剤(スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤)、PPI(プロトンポンプ阻害薬)、ペニシリリン系抗菌薬

【副作用】

治療期間に発生した副作用(骨髄抑制、肝機能障害、腎機能障害、粘膜障害)

【検査値情報】

- ・血液系(白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、血小板数、RDW、PDW、%Neut、%Lymp、%Mono、%Eos、%Baso、%Luc)
- ・化学系(総蛋白、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CHE、AMY、リパーゼ、CK、総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、グルコース、C反応性蛋白、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、マグネシウム、無機リン、推算糸球体濾過量、HbA1c(NGSP))
- ・血中メトトレキサート濃度

〔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

研究対象者の残余血清検体、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、九州大学病院薬剤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、薬剤部職員によって入室が管理されており、研究責任者が指名した研究従事者のみが入室・取扱いできます。部外者（見学者、業者等）がやむを得ず立ち入る場合は、薬剤部職員が同伴し、試料やパソコンに接触できないよう管理します。

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、九州大学病院薬剤部・薬剤部長・教授・内田まやこの責任の下、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

〔試料について〕

この研究において得られた研究対象者の残余血液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、九州大学病院薬剤部において薬剤部長・教授・内田まやこの責任の下、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、九州大学病院薬剤部において薬剤部長・教授・内田まやこの責任の下、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、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部局等運営経費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。

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が、その権利は九州大学に属し、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が、これについてもあなたに権利はありません。

12. 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。

13. 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	九州大学病院薬剤部
研究責任者	九州大学病院薬剤部 副薬剤部長・准教授 廣田豪
研究分担者	九州大学病院薬剤部 薬剤師 松田圭祐

14. 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：九州大学病院薬剤部 薬剤師 松田圭祐 連絡先：[TEL] 092-642-5940 [FAX] 092-642-5937 メールアドレス：matsuda_keisuke.539@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