

CAR-T 細胞療法におけるアフェレーシス採取成績、製造成否および輸注後アウトカムに関連する
因子の後方視的研究

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、九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科、小児科では、現在、造血器疾患に対して CAR-T 細胞療法のためのアフェレーシス（末梢血単核球採取）を受けた患者さんを対象として、採取効率、採取・製造の成否および輸注後治療経過に関連する因子に関する「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、2030 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

CD19 陽性 B 細胞性腫瘍および多発性骨髄腫に対するキメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法は、再発・難治性血液悪性腫瘍に対する有効な治療選択肢です。CAR-T 細胞製品は、患者さんご自身のリンパ球 (T 細胞) をアフェレーシスという方法で採取し、製造施設で遺伝子改変・培養を行うことで作製されます。したがって、アフェレーシスによりリンパ球を採取できるかどうかは、治療実施の可否や治療スケジュールに関わる重要な初期段階となります。

CAR-T 細胞療法の対象となる患者さんの中には、原疾患や前治療の影響によりリンパ球数の低下やリンパ球の疲弊化を認めている方も多く含まれます。当院ではこれまでに、Tisagenlecleucel（キムリア）製造目的のリンパ球採取を行った症例を対象として、採取前の末梢血中の CD3 陽性細胞数と採取産物中の CD3 陽性細胞数が関連すること、また末梢血中の CD3 陽性細胞数に基づいて製造条件を満たすために必要な処理血液量を予測し得ることを報告して参りました。しかしながら、症例数が限られており、採取効率や製造成否に影響を与える因子については明らかにできておりませんでした。

現在、CAR-T 細胞療法は Tisagenlecleucel（キムリア）に加え、Axicabtagene ciloleucel（イェスカルタ）、Lisocabtagene maraleucel（ブレヤンジ）、Idecabtagene vicleucel（アベクマ）など複数の製剤に拡大しております。各製剤では対象疾患、アフェレーシスの手順や要件が異なっており、単一製剤で得られた知見をそのまま全ての製剤に適用できるとは限りません。CAR-T 細胞療法におけるアフェレーシスでは、採取前の末梢血リンパ球数、CD3 陽性細胞数、年齢、原疾患、前治療歴、血小板数などが採取成績や採取効率に影響する可能性が報告されており、さらに採取時の患者因子や採取産物の細胞組成が、製造成功率や輸注後の治療反応、有害事象、予後に関連する可能性も示唆されています。しかしながら、複数の CAR-T 製剤を対象として、CD3 陽性細胞の採取効率や製造成否、輸注後合併症および転帰との関連を検討した報告は限られています。

本研究では、九州大学病院で CAR-T 細胞療法を目的にアフェレーシスを受けた患者さんを対象とし、患者背景、原疾患、前治療歴、採取前血算、末梢血リンパ球分画、アフェレーシス条件、採取産物中の細胞組成を後方視的に収集します。これらの因子と、採取効率、採取・製造の成否、CAR-T 細胞輸注の可否、輸注後治療経過との関連を探索的に解析することで、CAR-T 細胞療法におけるアフェレーシス計画の最適化、採取困難例の予測、ならびに安全で効率的な細胞治療実施体制の構築に資する知見を得ることを目的とします。

本研究を行うことで、CAR-T細胞療法を受けられる方の負担を減らしつつ、安全で効率的なCD3陽性細胞採取を行うための知見が得られることが期待されます。また、採取産物の細胞組成と輸注後治療経過の関係を明らかにすることで、今後のCAR-T細胞療法の改善に役立つ可能性があります。

3. 研究の対象者について

九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科または小児科において2019年10月17日から2026年7月10日までにCAR-T細胞療法目的のリンパ球採取を行った患者を対象とします。対象者数は370名です。

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、カルテおよび検査記録より以下の情報を取得し、CD3採取効率、製造成否、合併症や転帰に影響を与える因子について解析を行います。

[取得する情報]

年齢、性別、身長、体重、診断名（原疾患）、病期・治療ライン数、治療歴、CAR-T製剤名（イエスカルタ、キムリア、ブレヤンジ、アベクマ）、アフエレーシス実施日、アフエレーシス条件（使用機器・モード、処理血液量、処理時間、脱血状況）、採取前血液検査結果（白血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数）、採取前末梢血リンパ球サブセット（CD3/CD19比率、T細胞中のCD2/CD4/CD8比率、全体中CD3陽性割合、MNC中CD3陽性割合）、採取産物データ（全有核細胞数、プロダクトCD3陽性割合、CD3リンパ球採取総数）、製造成否、治療後転帰

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

5. 研究への参加とその撤回について

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、研究への参加を希望されなくても、研究対象者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、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、完全に削除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や検査結果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 遺伝子・細胞療法部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、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病態修復内科学分野・教授・菊繁 吉謙の責任の下、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

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 遺伝子・細胞療法部において、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・教授・菊繁 吉謙の責任の下、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部局等運営経費でまかなわれているため、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に属し、研究対象者には属しません。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、これについても研究対象者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	九州大学病院遺伝子・細胞療法部 九州大学病院検査部 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 九州大学病院小児科 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野 九州大学大学院医学研究院プレシジョン医療学分野 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
研究責任者	九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野 教授 菊繁 吉謙
研究分担者	九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・平安山 知子 九州大学大学院医学研究院プレシジョン医療学分野・教授・前田 高宏 九州大学大学院医学研究院臨床検査医学分野・教授・國崎 祐哉 九州大学大学院医学研究院プレシジョン医療学分野・助教・仙波 雄一郎 九州大学大学院医学研究院応用病態修復学講座・助教・山中 育未 九州大学病院小児科・助教・大場 詩子 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・妙中 隆大朗 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・大津 雅広

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：九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・平安山 知子 連絡先：[TEL] 092-642-5951 [FAX] 092-642-5315 メールアドレス：tomoko.henzan.986@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 中島康晴