

1. 観察研究について

大分県立病院では、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「観察研究」といいます。その一つとして、九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科では、現在再発・難治性大細胞型 B 細胞リンパ腫の患者さんを対象として、「再発・難治性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する Lisocabtagene maraleucel 治療の多施設共同観察研究 - JSCT CART23 -」に関する「観察研究」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12月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

悪性リンパ腫は、血液のがんの中でも日本人に多く、種類の多い病気です。がん化したリンパ球(B細胞、T細胞など)がリンパ節などで増殖し、腫瘤(かたまり)を作ることになります。

悪性リンパ腫の再発・難治性大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療法には、化学療法、放射線療法のほか、自家末梢血幹細胞移植や同種造血幹細胞移植などがあります。近年、治療法の1つとして「CD19 キメラ抗原受容体発現 T 細胞(CD19 chimeric antigen receptor T-cell; CAR T) 療法」の1つである、リソカブタゲン マラルユーセル治療が第2世代の CAR T 療法として保険承認となりました。この CAR T 療法は、まず初めに患者さん自身のリンパ球(T細胞)を取り出します。その後、遺伝子改変操作を行うことで悪性リンパ腫の細胞を認識できるタンパク(CAR)を T 細胞に導入した後、再び患者さんの体内に戻す(CAR T 細胞輸注)ことで、患者さん自身の遺伝子改変された T 細胞(CAR T 細胞)が悪性リンパ腫の細胞を攻撃することに期待した治療法です。

CAR T 療法は悪性リンパ腫の治療法として非常に注目されている一方で、日本での日常診療としての治療実態の報告がないため、特徴的な副作用や重大な合併症の発生状況のデータ蓄積が不足しております。この研究では、実際に CAR T 療法を受けた患者さんの日常診療情報や血液、病理標本をご提供いただき、CAR T 療法に伴う治療実態を把握し、CAR T 療法の安全性・有効性向上に役立てることを目的としています。また、最先端の遺伝子解析を行い、CAR T 療法の治療効果が予測できるバイオマーカーや、治療抵抗性のメカニズムなどの研究を行います。

3. 研究の対象者について

この研究は、大分県立病院 血液内科で、悪性リンパ腫の再発・難治性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して CAR T 療法であるリソカブタゲン マラルユーセルの治療をこれから受ける方の18歳以上を対象として、全国で50人の方の CAR T 療法治療実態を2年間観察する共同研究です。

また、2021年3月22日から本研究承認日までにリソカブタゲン マラルユーセルの治療を受けた方の18歳以上を対象として、全国で50人の方のカルテ情報や検査情報から、CAR T 療法治療実態の観察も共同研究として実施いたします。

4. 研究の方法について

この研究では CAR T 療法を受けた方のカルテや検査データから下記の情報の取得と、患者さんの初発時あるいは再発時に保管している病理標本の腫瘍部位から遺伝子変異を調べ治療の効果を予測する指標を検証する研究を行います。

4.1. リンパ球採取時前情報の収集

性別、生年月、年齢、身長、体重、全身状態評価、治療歴、合併症、既往歴
血液学的検査：白血球数(WBC)、白血球分画、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン(Hb)、血小板数(PLT)、フローサイトメトリー検査結果等
凝固検査：プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノーゲン(Fib)、アンチトロンビンⅢ(AT-Ⅲ)、フィブリン・フィブリノーゲン分解産物(FDP)、D ダイマー、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体(TAT)、 α 2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体(PIC)等
生化学血清検査：総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、総ビリルビン(T-Bil)、乳酸脱水素酵素(LDH)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、クレアチニン(Cr)、C 反応性蛋白(CRP)、可溶性 IL-2 レセプター(sIL2R)、フェリチン、免疫グロブリン G・A・M(IgG・A・M)等

4.2. 初発/再発時情報の収集

病型、病期、治療開始前情報、染色体検査、フローサイトメトリー検査結果

4.3. リンパ球採取時情報の収集

リンパ球採取前の血液学的検査(リンパ球採取 day -7~day -1)

WBC、白血球分画、RBC、Hb、PLT、フローサイトメトリー検査結果

採取したリンパ球中の血液学的検査(リンパ球採取時)

WBC、白血球分画、RBC、Hb、PLT、フローサイトメトリー検査結果

リンパ球採取情報

体重、血液処理量、採取時間、リンパ球採取時の有害事象

4.4. CAR T 細胞輸注前情報の収集

PET 検査の画像データ

リンパ球採取後から CAR T 細胞輸注までの治療状況

血液学的検査：WBC、白血球分画、RBC、Hb、PLT、フローサイトメトリー検査結果等

凝固検査：PT、APTT、Fib、AT-Ⅲ、FDP、D ダイマー、TAT、PIC 等

生化学血清検査：TP、Alb、T-Bil、LDH、AST、ALT、Cr、CRP、sIL2R、フェリチン、IgG・A・M 等

4.5. CAR T 細胞輸注後情報の収集

CAR T 細胞輸注状況(輸注日、輸注細胞数)、副作用発現状況

4.6. CAR T 細胞輸注後経過観察情報の収集

全身状態評価、治療効果、次治療施行状況、副作用発現状況、転帰情報

血液学的検査：WBC、白血球分画、RBC、Hb、PLT、フローサイトメトリー検査結果等

凝固検査：PT、APTT、Fib、AT-Ⅲ、FDP、D ダイマー、TAT、PIC 等
生化学血清検査：TP、Alb、T-Bil、LDH、AST、ALT、Cr、CRP、sIL2R、
フェリチン、IgG・A・M 等

増悪時の PET 検査の画像データ

4.7. 研究用試料の収集

初発/再発時の病理標本から組織の切り出し

4.8. 研究用試料の病理標本収集方法

初発/再発時のホルマリン固定した病理標本から組織を切り出し、未染スライド 15 枚を作成し、検査会社の株式会社 LSI メディエンス(LSI 社)に提出します。未染スライドは一定期間 LSI 社で保管され、九州大学病院 遺伝子・細胞療法部に送付されます。

4.9. 九州大学病院遺伝子・細胞療法部での遺伝解析

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部では、LSI 社から送付された未染スライドを使用し、臨床的評価可能症例を対象として下記の遺伝子解析を実施します。

遺伝子解析項目	研究内容
RNA 発現解析 網羅的遺伝子パネル検査	がん細胞の遺伝子異常を解析する研究
シングルセル解析	正常の細胞とがん細胞の識別方法に関する研究

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理検体、カルテ情報、PET 画像データをこの研究に使用する際には、対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて(仮名化して)取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける、特定の個人を識別できないよう加工した資料(対応表)のファイルにはパスワードを設定し、九州大学病院とこの研究の共同研究機関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

6. 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病理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、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野において同分野教授・赤司浩一の責任の下、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情報・PET 画像データ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病態修復内科学分野において同分野教授・赤司浩一の責任の下、10 年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

7. 利益相反について

大分県立病院では、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。この研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

この研究は、ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社(BMS 社)から出資された研究費でまかなわれておりますので利益相反状態が存在しますが、観察研究実施計画は上記要項に基づき調査され、利益相反状態が存在することによって研究対象者に不利益が及ぶおそれはないと判断されました。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 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

8. 研究に関する情報の開示について

この研究に参加して下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。

なお、この研究の研究計画、進捗状況は公開されているデータベース「大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)」(<http://www.umin.ac.jp/>)に登録されていますので、誰でも、何時でも閲覧することができます。

9. 研究の実施体制について

この研究の研究開始時点は以下の体制で実施します。

研究開始後に、この研究に追加で参加する医療機関は、別添の「JSCT CART23 観察研究 共同研究機関および研究責任者一覧」をご覧ください。

また、この研究に参加している医療機関は、JSCT ホームページの臨床研究内容のページにも掲載しております。(JSCT ホームページの URL https://hp-jsct.jp/study_lists.html)

研究実施場所	九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学分野 九州大学病院 遺伝子・細胞療法部
この研究の研究代表者 九州大学での研究責任者	九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・准教授・加藤光次
九州大学の研究分担者	九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・教授・赤司浩一 九州大学大学院医学研究院プレジジョン医療学分野・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 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・森 康雄 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・山内拓司 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・迫田哲平 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・講師・菊繁吉謙 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・平安山知子 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・宮脇恒太 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・陳之内文昭 九州大学病院先端分子・細胞治療分野・助教・島 隆宏 九州大学大学院医学研究院プレジジョン医療学分野・助教・仙波雄一郎 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・助教・佐々木健介

	九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・今永 博 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・石原大輔 九州大学大学院工学研究院応用科学部門分子生命工学・准教授・森健 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・森匡平 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・下茂雅俊 九州大学大学院医学系学府病態修復内科学分野・大学院生・谷口志保 九州大学大学院システム生命科学府システム生命科学専攻・大学院生・宮崎裕之
--	---

共同研究機関

	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
1	北海道大学病院 血液内科/検査・輸血部 講師 後藤秀樹	試料・情報の収集
2	東北大学病院 血液内科 教授 張替秀郎	試料・情報の収集
3	自治医科大学附属病院 血液科 助教 皆方大佑	試料・情報の収集
4	慶應義塾大学病院 血液内科 講師 櫻井政寿	試料・情報の収集
5	国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科 部長 山本豪	試料・情報の収集
6	がん・感染症センター都立駒込病院 腫瘍内科 医長 下山達	試料・情報の収集
7	千葉大学医学部附属病院 血液内科 科長・診療教授 堺田恵美子	試料・情報の収集
8	名古屋市立大学病院 血液・腫瘍内科 講師 李政樹	試料・情報の収集
9	大阪公立大学医学部附属病院 血液内科・造血細胞移植科 講師 中嶋康博	試料・情報の収集
10	大阪大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 講師 福島健太郎	試料・情報の収集
11	京都大学医学部附属病院 血液内科 助教 北脇年雄	試料・情報の収集
12	金沢大学附属病院 血液内科 助教 吉田晶代	試料・情報の収集
13	兵庫医科大学病院 血液内科 准教授 吉原哲	試料・情報の収集
14	岡山大学病院 血液・腫瘍内科 講師 藤井伸治	試料・情報の収集
15	熊本大学病院 血液内科 講師 立津央	試料・情報の収集
16	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 画像診断・核医学分野 教授 立石 宇貴秀	PET 画像データの解析

業務委託先

	委託先	委託内容
1	企業名称：株式会社 LSI メディエンス 所在地：〒174-0053 板橋区清水町 36 番 1 号 板橋本町ビル 提供する試料等：血液・病理標本	FCM 検査・細胞保管・核酸抽出
2	企業名称：理研ジェネシス株式会社 所在地：〒141-0032 品川区大崎 1-2-2 アートヴィレッジ大崎セントラルタワー 提供する試料等：核酸	遺伝子解析
3	企業名称：くにたちデータセンター JSCT CRAT23 データセンター 所在地：〒185-0004 国立市中 1-8-33 小笠原ビル 2 階北 提供する試料等：調査票情報	調査票の収集とデータ管理
4	企業名称：九州臨床研究支援センター 所在地：〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 提供する試料等：調査票情報・遺伝子解析結果・PET 画像データ解析結果	生物統計解析

10. 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。

(相談窓口) 研究代表者 :九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野 准教授 加藤 光次
連絡先 : [TEL] 092-642-5230 (内線 2825)
[FAX] 092-642-5315
メールアドレス : kato.koji.429@m.kyushu-u.ac.jp

当院での相談窓口

(相談窓口) 担当者 : 大塚 英一
連絡先 : [TEL] 097-546-7111
[FAX] 097-546-7708
メールアドレス :