

情報公開文書

【研究課題名】 再発/難治性びまん性大細胞型リンパ腫における Tisagenlecleucel の安全性・有効性の検討 : Safety and Efficacy of Tisagenlecleucel in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B- Cell Lymphoma (SETUP study)

1. 研究の目的・意義

チサゲンレクルユーセル(tisagenlecleucel)は、患者さん自身から採取した T 細胞にキメラ抗原受容体を発現させ、腫瘍細胞表面の CD19 を認識して攻撃できるようにした細胞製剤です。この治療は、日本では、2019 年 3 月に再発・難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病及び、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する保険適応が承認され、徐々に実臨床に普及しつつあります。

チサゲンレクルユーセルは海外で開発が先行しましたので、日本におけるデータの蓄積はまだ十分ではありません。本研究は、日本の実臨床でチサゲンレクルユーセルの治療を受けた患者さんの臨床データおよび生検検体や血漿を解析し、日本におけるチサゲンレクルユーセルの安全性及び有効性を検証することを目的にしています。

本研究は、「主研究」と「付随研究」から構成されています。「主研究」は、カルテから抽出した臨床データを収集して解析する研究で、本研究におけるメインの研究です。「付随研究」は、主研究に参加した患者さんのうち、検査の際に採取された血液やリンパ腫組織の検体が残っており、同意を得られた患者さんのみを対象として、検体を用いた解析を行います。

2. 研究機関の名称・研究責任者の氏名

京都大学医学部附属病院 血液内科 北脇年雄

3. 本研究の研究組織

本研究は、北海道大学が研究全体についての主たる研究機関になっています。

本研究には、京都大学を含む、国内の複数の研究機関が共同研究機関として参加しています。

【研究代表者】

北海道大学大学院医学研究院 血液内科学教室 教授 豊嶋崇徳

【主研究事務局】

北海道大学病院 血液内科 助教 後藤秀樹

北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目

TEL: 011-706-7214(医局直通)

【プロトコール検討委員】

北海道大学病院 血液内科 後藤秀樹

東北大学病院 血液内科 福原規子

東北大学病院 血液内科 大西 康

京都大学医学部附属病院 血液内科 北脇年雄

岡山大学病院 血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科 藤井伸治

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 加藤光次

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 山内拓司

【統計解析責任者】

北海道大学大学院医学研究院医学統計学教室 准教授 横田 勲

北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目

電話:011-706-5896(直通)

【データマネジメント責任者】

北海道大学病院 血液内科 助教 後藤 秀樹
北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
電話:011-706-7214 (血液内科 医局直通)

【PET-CT 解析責任者】

北海道大学病院 放射線科 准教授 平田 健司
北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
電話:011-706-1161 (代表)

【付随研究解析事務局・責任者】

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 診療准教授 加藤 光次
福岡県福岡市東区馬出 3-1-1
電話:092-642-5228 (医局直通)

【検査・搬送協力施設】

SRL 株式会社
<https://www.srl-group.co.jp/company/sales-offices.html>
(付随研究における検体搬送, 検査全般に関わる)

【参加予定施設】

Tisagenlecleucel 実施可能施設 (Novartis 公式ホームページより)
https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/kymriah/medical_institution/

【京都大学における研究組織】

研究責任者
京都大学医学部附属病院血液内科 助教 北脇 年雄

研究分担者

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 教授 高折 晃史
京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 准教授 山下 浩平
京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 講師 錦織 桃子
京都大学医学部附属病院 血液内科 助教 進藤 岳郎
京都大学医学部附属病院 血液内科 助教 白川 康太郎
京都大学医学部附属病院 血液内科 助教 諫田 淳也
京都大学医学部附属病院 血液内科 助教 阪本 貴士
京都大学医学部附属病院 血液内科 特定病院助教 水本 智咲
京都大学医学部附属病院 検査部 助教 新井 康之
京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 大学院生 光吉 貴哉
京都大学医学部附属病院 血液内科 医員 虎谷和則(2022 年 4 月より血液・腫瘍内科学大学院生)

個人情報管理者

京都大学医学部附属病院 血液内科 特定職員 奥田 智子
京都大学医学部附属病院 血液内科 看護技術補佐員 古阪 絵美

4. 倫理審査及び研究機関の長の許可

本研究は, 研究に参加される方の権利を守るため, 研究実施の適否について各研究機関の倫理委員会の審査及び承認を受け, 各研究機関の長の許可を受けて実施されます。

本研究の研究計画は, 主たる研究機関である北海道大学で倫理委員会の審査及び承認を受け, 北海道大学病院長により実施の許可を受けています。また, 京都大学でも, 京都大学 医の倫理委員会の審査及び承認を受け, 京都大学医学部附属病院長により実施の許可を受けています。

5. 研究実施期間

当院における本研究の実施期間は、実施許可日から2023年3月31日までです。

6. 対象となる試料・情報の取得期間

本研究は、以下の条件を満たす患者さんを対象としています。

- ① 登録時において年齢が20歳以上
- ② 再発・難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫もしくは濾胞性リンパ腫から形質転換したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と診断されている。
- ③ 2019年10月1日から2021年3月31日の間に京都大学医学部附属病院でチサゲンレクルユーセルの投与を予定している、もしくは投与を受けた。
- ④ 本研究への参加について自由意思による同意が得られた、もしくは研究の参加について拒否しない。

ただし、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者さんは対象になりません。

7. 試料・情報の利用目的・利用方法

＜主研究＞

本研究の「主研究」では、下記の項目 8 に記載するデータを診療録より抽出し、匿名化した上で、北海道大学血液内科に設置した事務局に提供します。北海道大学では、下記の評価項目と臨床データの相関について統計学的な解析を行います。

【評価項目】

(1) 主要評価項目

チサゲンレクルユーセル投与後 28 日までの安全性

(2) 副次的評価項目

- 1) チサゲンレクルユーセル投与後 100 日、半年、1 年の安全性
- 2) チサゲンレクルユーセル投与後 100 日、半年、1 年の奏効割合
- 3) チサゲンレクルユーセル投与後 1 年の無増悪生存率 (PFS)
- 4) チサゲンレクルユーセル投与後 1 年の全生存率 (OS)
- 5) PET-CT による metabolic tumor volume (MTV)/metabolic heterogeneity (MH) と有害事象の頻度
- 6) PET-CT による MTV/MH と奏効割合
- 7) CRS の発現・重症度を予測するマーカーの抽出
- 8) 神経毒性の発現・重症度を予測するマーカーの抽出
- 9) その他有害事象の発現・重症度を予測するマーカーの抽出
- 9) チサゲンレクルユーセルの有効性を予測するバイオマーカーの抽出
- 10) リンパ球採取時の安全性
- 11) リンパ球採取効率
- 12) CAR-T 細胞が規格外製品になった場合の患者背景

＜付随研究＞

本研究の「付随研究」では、リンパ腫の生検検体を以下の解析に利用します。

- 1) 病理組織型診断
- 2) CD19 の免疫組織化学染色
- 3) RNA 発現解析: nCounter, RNA sequencing を用いた遺伝子発現解析
- 4) シングルセル解析: Hyperion (CyTOF), CODEX system, Single-cell RNA-Seq を用いた解析
- 5) 網羅的遺伝子パネル検査による遺伝子変異解析 (391 遺伝子: 末尾の添付資料)

また、血漿検体を以下の解析に利用します。

- 1) Circulating-tumor DNA 解析
- 2) 血管内皮障害マーカーの測定: HMGB-1, 全ヒストン/シトルリン化ヒストン, DAMP・NETs 関連マーカー

試料の採取及び保管は、京都大学医学部附属病院で行っている検体採取・保管に関する包括同意の研究計画(G697※)にしたがって行います。

京都大学では、本研究に関する試料及び情報を当該論文の発表後少なくとも 10 年は保管します。

※G697 研究計画

研究課題名：造血器疾患における遺伝子異常・エピジェネティクス異常の網羅的解析研究

研究実施期間：2015 年 2 月 10 日～2025 年 3 月 31 日

8. 提供する試料・情報の項目

＜主研究＞

以下の情報及び検査結果をカルテより抽出し、匿名化した上で、北海道大学血液内科の事務局に提供します。日常診療で行われた検査のデータを利用しますが、検査のデータがそろっていない、他の包括同意の研究計画により保存された検体がある場合は、保存検体を用いて検査を行う場合があります。

1. カルテ情報：年齢、性別、診断情報、治療内容、既往歴、合併症、有害事象、転帰
2. 血液検査(血液検査一般、凝固検査、生化学検査、フローサイトメトリー検査)
3. PET-CT 検査
4. CT 検査
5. 脳 MRI 検査
6. 骨髄検査
7. 心臓超音波検査
8. 脳脊髄液検査
9. アフェレーシス前後の血液データ
10. アフェレーシスで採取された検体の血液学的検査
11. アフェレーシス情報：アフェレーシス時の体重、血液処理量、採取時間、アフェレーシス採取時の有害事象の有無

＜付随研究＞

以下の検体及び情報を匿名化した上で九州大学血液・腫瘍・心血管内科の事務局に提供します。

1. チサゲンレクルユーセル治療前(初発時もしくは再発時の検体を含む)及びチサゲンレクルユーセル治療後再発時に採取された生検検体(FFPE もしくは凍結検体)。生検検体は、日常診療で検査が行われたあとに残った検体を利用します。この研究のために追加で生検を行うことはありません。
2. 上記 1 の生検検体のフローサイトメトリー、染色体検査、FISH 検査の検査結果
3. 血漿検体 10 mL(リンパ球除去化学療法開始前、キムリア投与後 28 日目、再発時)。他の包括同意の研究計画により保存された検体がある場合は、保存検体を用いて検査を行います。本研究の承認後から 2021 年 3 月 31 日までに登録された患者さんについては、包括同意(G697 研究計画)による保存検体がない場合、本研究の枠組みで日常診療の採血の際に 10 mL 余分に採血させていただきます。

9. 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称

＜研究における情報管理責任者＞

北海道大学病院 血液内科 助教 後藤秀樹(研究全体の統括)

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 診療准教授 加藤 光次(付随研究に関する情報)

京都大学医学部附属病院血液内科 助教 北脇 年雄(京都大学における情報)

＜京都大学における個人情報管理者＞

京都大学医学部附属病院 血液内科 特定職員 奥田智子

10. 研究対象者またはその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること

研究対象者またはその代理人から、本研究への参加について同意が撤回された場合は、試料をただちに破棄し、他の研究機関への提供を停止します。また、データをコンピューターから削除します。

既に公的データベースで個人のデータが公開されている場合、あなたのデータをデータベースから削除するようデータベース側に要請します。(ただし、あなたのデータを特定できない場合は破棄できない可能性があります)

11. 研究に関する資料の入手・閲覧方法

他の研究対象者の個人情報保護、研究の独創性確保、知的財産権の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手または閲覧することができます。

ご希望がある場合は、下記13. の問い合わせ窓口にご連絡ください。

12. 研究資金及び利益相反

本研究に関する資金は北海道大学・九州大学の研究費及び京都大学の運営費交付金から拠出される予定です。

京都大学では、利益相反について、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査しています。

13. 本研究に関するお問い合わせ窓口

＜研究全体に関するお問い合わせ窓口＞

北海道大学病院 血液内科 助教 後藤秀樹

電話：011-706-7214(医局直通)

住所：北海道札幌市北区北15条西7丁目

＜付随研究に関するお問い合わせ窓口＞

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 診療准教授 加藤 光次

電話：092-642-5228（医局直通）

住所：福岡県福岡市東区馬出3-1-1

＜京都大学におけるお問い合わせ窓口＞

京都大学医学部附属病院 血液内科 医師 北脇年雄

電話：075-751-4964（医局代表）

住所：京都市左京区聖護院川原町54

＜京都大学医学部附属病院における相談窓口＞

京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口

電話：075-751-4748

住所：京都市左京区聖護院川原町54