

小児科の入院診療を受けられた患者さんおよびそのご家族の方へ

【研究課題】

小児の再発・難治 ALL に対するブリナツモマブ療法のバイオマーカー探索研究

本研究は、自治医科大学倫理審査委員会において審査され、京都大学医学部附属病院長の許可を得て実施しています。

1. 対象となる方

2021年12月1日～2024年8月23日の間に再発 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病と診断された方のうち、「小児の複数回再発・難治 ALL に対する少量シタラビンとブリナツモマブによる寛解導入療法の第 II 相試験 (JPLSG-ALL-R19-BLIN)」に参加された方を対象とします。

2. 研究目的・意義

小児 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病 (BCP-ALL) は、患者さん自身の免疫細胞を活性化してがん細胞を攻撃する方法である「がん免疫療法」の導入によって、治療成績が向上しました。ブリナツモマブという薬は、白血病細胞に多く見られる「CD19」という分子と、免疫細胞 (T 細胞) の「CD3」という分子をつなぎ、自分の T 細胞によって白血病細胞を壊すがん免疫療法の薬です。従来の抗がん剤とは働き方が異なり、将来の合併症を減らせる可能性もあります。しかし、すべての患者さんに効くわけではなく、副作用として「サイトカイン放出症候群」といった自己免疫に関連する症状が出ることもあります。そのため、「どの患者さんに効きやすいか」「副作用が出やすいか」をあらかじめ予測できる目印 (バイオマーカー) を見つけることが重要です。

私たちは、少量の抗がん剤 (シタラビン) とブリナツモマブを組み合わせた臨床試験 (JPLSG-ALL-R19-BLIN) を行いました。20人の患者さんが参加し、そのうち18人でバイオマーカーを調べる解析を行うことができました。

その結果、次のようなことが分かってきました。

- ・治療前に骨髄や血液中の T 細胞が多い方が、薬が効きやすい傾向がある。
- ・効いた方では、腸内にある特定の細菌が多い傾向がある。
- ・腸内の代謝産物 (細菌や体が作る化学物質) の種類が、効いた方と効かなかった方で異なる。

これらの結果から、さらに詳しく調べることで、薬が効きやすい人を予測できる可能性があります。

今回の研究では、ブリナツモマブが効きやすい患者さんを見分けるバイオマーカーを見つけることを目的としています。治療の効果を予測できれば、効きやすい患者さんを選んで治療できるようになり、より安全で効果的な「最適化医療」につながります。

また、臨床試験終了後の治療内容や経過についても追加で情報を集めます。これにより、今後どのタイミングで免疫療法を使うと効果的かが明らかになる可能性があります。さらに、本研究で検討するバイオマーカーと臨床試験治療終了後の治療の有効性や経過との関連を検討し、バイオマーカーをブリナツモマブ以外のがん免疫療法へ用いることができるかを明らかにします。

3. 研究方法・研究に用いる試料・情報の種類

本研究では、まず血液中の代謝産物を詳しく調べます。

目的は、「便の中で見つかった代謝産物の違い」が血液中でも見られるかを確認することです。これによって、腸内環境の違いが全身の代謝にも影響しているかどうか分かります。

次に、便と血液の両方で差が見られた代謝産物を「バイオマーカー候補」として、以下の検討を行います。

1. その代謝産物が白血病細胞や免疫細胞にどんな影響を与えるかを調べる。
2. その代謝産物がブリナツモマブの効果に影響するかを調べる。
3. メタゲノム解析という腸内細菌の遺伝子を網羅的に解析する方法で、その代謝産物やブリナツモマブの効果に関係する腸内細菌由来の遺伝子を探す。
4. シングルセルゲノム解析という方法で、その遺伝子を持つ細菌の種類を特定する。

本研究では、あくまで腸内細菌由来の遺伝子情報を解析対象とし、対象者本人のヒト遺伝子（ゲノム）情報は取得しません。

また、取得された細菌遺伝子情報から、個人を直接特定することはできません。

本研究の解析の結果、新たに重要と考えられる項目や仮説が見つかった場合には、保存されている試料（血漿、糞便、白血病細胞、PDX細胞など）を用いて追加の解析を行うことがあります。これらの追加解析は、主要な研究目的に関連し、かつ保存試料で実施が可能な場合に限りです。これにより、新たな知見の検証や研究の発展的な深化が可能となります。必要に応じて、解析内容が既存の研究計画の範囲を超えると判断される場合には、改めて倫理審査委員会の承認や同意を得た上で実施します。

この研究では、次の試料を用います。これらはすべて JPLSG-ALL-R19-BLIN で集められ、すでに保存されているものです。

- ・自治医科大学に保管されている糞便の残りの試料
- ・京都大学に保管されている血漿（血液の一部）の残りの試料
- ・京都大学や神奈川県立こども医療センターに保管されている白血病細胞や、患者さんの白血病細胞をマウスに移植して増やした研究用細胞（PDX 細胞）

臨床試験のときに記録された診療情報（病状や治療経過など）は、データセンターから研究者に提供されます。

また、臨床試験終了後の治療や経過については、研究に参加した病院から追加で情報を集めます。

収集する情報は、以下になります。

- ・病歴：生年月日、性別、人種、基礎疾患（ダウン症の有無、先天性心疾患の有無と種類、その他先天性疾患の有無と種類）、ブリナツモマブ投与歴の有無、キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）治療歴の有無、シタラビンあるいはブリナツモマブへのアレルギーの有無

- ・初発診断時所見：初発診断日、初発時白血球数、初回髄液検査時の髄液細胞数・細胞診 class、初発診断時髄外病変（肝臓サイズ、脾臓サイズ、その他病変の有無）、初回血液学的完全寛解日

- ・第一再発時所見：第一再発診断日、第一再発時骨髄細胞数・芽球比率、第一再発時髄外病変（髄液細胞数・細胞診結果、精巣浸潤の有無、肝臓サイズ、脾臓サイズ、その他病変の有無）

- ・第二、三再発時所見：「第一再発時所見」の第一を第二、第三と読み替えて、同項目。

- ・移植歴（初回）：造血細胞移植歴の有無と移植日、急性移植片対宿主病（GVHD）の有無とステージ・グレード、慢性 GVHD の有無、GVHD への治療歴の有無と治療薬の種類（カルシニューリン阻害剤、グルココルチコイド、その他）、GVHD 治療薬の最終投薬日

- ・複数回移植歴；複数回の造血細胞移植歴を有する場合はそれぞれについて、「移植歴（初回）」と同項目。

- ・臨床試験登録時所見：血液検査データ、尿検査データ、胸部単純 X 線所見、心臓超音波検査所見、骨髄検査所見、髄液検査所見、分子遺伝学的病型

- ・臨床試験治療情報：治療内容、寛解の有無、有害事象の有無、フローサイトメトリーによる微小残存病変データ、再発の有無、生存状況、最終観察日

- ・腸内細菌叢解析関連情報：抗生剤の使用歴、整腸剤の使用歴、食事状況など

- ・臨床試験治療終了後の治療内容：造血細胞移植の有無、CAR-T 細胞治療の有無、イノツズマブオゾガマイシンの有無、ブリナツモマブ・CAR-T 投与症例のサイトカイ

ン放出症候群や神経学的有害事象の有無・重症度など

・観察期間終了後の転帰：寛解の有無、再発の有無、生存状況、最終観察日など

4. 利用又は提供を開始する予定日

研究期間の長の実施許可日以降に提供します。

5. 研究期間

研究期間の長の実施許可日から 2027 年 3 月 31 日まで

6. 個人情報等の取り扱い、外部への試料・情報の提供、二次利用について

対象となる患者さんが JPLSG-ALL-R19-BLIN 試験に登録された時点で症例登録番号が発番され、対象となる患者さんの試料・臨床情報は症例登録番号で管理されます。対象となる患者さんと症例登録番号を結びつける照合表は、それぞれの患者さんの研究参加施設の個人情報管理者が管理しており、研究者、あるいは研究実施施設で保持することはありません。また、解析のために本研究で得られた試料を外部に提供することはありますが、情報や照合表を外部に提供することはありません。

本研究で得られた試料・情報は、本研究の目的以外に使用させていただくことがあります。これを二次利用といいます。二次利用の際には、新たに試料・情報を利用する研究計画を作成し、研究の適切性や患者さんへの倫理性について、日本小児がん研究グループの運営委員会及び新たな研究計画の内容に応じた適切な審査委員会にて承認を得ることと致します。

7. 研究終了後の試料及び情報等の取扱い

本研究で得られた試料・情報は研究の終了について報告された日から 10 年を経過する日、又は当該研究の結果の最終公表について報告された日から 10 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間保存した後に破棄・廃棄します。

8. 研究の資金源及び利益相反

この研究は、アムジェン社からの研究助成および公的研究費を用いて実施します。アムジェン社から資金援助を受けていますが、本研究のデザインや実施には直接関わっていません。この研究における当院の研究者の利益相反については、当院の利益相反ワーキンググループで審査され、適切に管理されています。また、研究組織に係る研究者の利益相反については、それぞれが所属する機関において、適切に管理されています。

京都大学の研究者については、利益相反については、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定に従い、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。アムジェン社からの共同研究費で過去2年以内に雇用されていた者が本研究に参加しています。

9. 研究組織

研究代表者:

自治医科大学 小児科 川原 勇太

共同研究者:

神奈川県立こども医療センター	小児がんセンター	血液腫瘍科	後藤 裕明
京都大学	小児科		加藤 格
京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター		がん免疫多細胞システム制御部門	三上 貴司
京都大学	小児科		幸伏 寛和
三重大学	小児科		豊田 秀実
東海大学	小児科		山本 将平
名古屋大学大学院医学系研究科	生物統計学		橋本 大哉

10. 対象になることを望まない場合の申し出 及び お問い合わせ先

① 対象になることを望まない場合

この研究のためにご自分(またはご家族)の試料や情報を使用してほしくない方は、下記の「照会先」に記載されている研究責任者までご連絡ください。対象から外させていただきます。ただし、連絡をいただいた時点で既に解析が行われていた場合や研究成果が学会・論文などで公表されていた場合は、対象から外すことはできませんので、ご了承ください。

なお、お断りになった場合でも、患者さんに将来にわたって不利益が生じることは一切ありません。

② お問い合わせ

本研究に関するご質問等がありましたら下記の【照会先】までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報等及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を入手または閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、本研究に関して苦情がありましたら【苦情の窓口】に平日の8時30分から17時までにご連絡をお願いします。

【照会先】

研究責任者：自治医科大学 小児科 川原 勇太

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

電話 0285-58-7366

【苦情の窓口】

自治医科大学附属病院 臨床研究センター管理部

電話 0285-58-8933

【実施医療機関の研究責任者の連絡先】

病院名：京都大学医学部附属病院

〒606-8507 住所：京都市左京区聖護院川原町 54

TEL：075-751-3111（病院代表）

研究責任医師：小児科 講師 加藤 格

【病院の相談窓口】

京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口

連絡先：TEL075-751-4748/Email ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

【遺伝カウンセリングに関する窓口】

京都大学医学部附属病院 遺伝診療部

TEL 075-751-4350（受付時間 平日 13:00～16:00）