

研究計画書

1. 研究課題名

移植後モガムリズマブ投与患者のモガムリズマブ血中濃度測定-JSCT add ATLL12-

2. 実施体制

研究実施場所 (分野名等)	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 血液・腫瘍・心血管内科
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 赤司 浩一
研究分担者	大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教講師・加藤光次 大学病院遺伝子細胞療法部・助教・宮脇 恒太 九州大学大学院医学医学系学府病態修復内科学分野 大学院生 杉尾 健志 九州大学大学院医学医学系学府病態修復内科学分野 大学院生 佐々木 謙介
研究期間	研究許可日～平成 30 年 3 月 31 日
事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 助教講師 加藤 光次 連絡先：〔TEL〕 092-642-5229 〔FAX〕 092-642-5247 メールアドレス：kojikato@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

●多施設共同研究：■該当する □該当しない

九州大学の役割	■九州大学が主 □他の研究機関等が主 [他の研究機関等が主施設の場合のみ] 研究統括責任者（学外）の所属・職名・氏名： ○○大学 ○○分野 教授 ○○ ○○ 九州大学の役割（複数回答可）： ■試料の収集 ■情報の収集 □解析 □その他（内容： ）	
共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	① 国立がん研究センター中央病院 / 造血幹細胞移植科 科長 福田隆浩	研究対象症例の保管血液サンプルの採取施設
	② 九州がんセンター / 血液内科 医長 崔日承	
	③ 原三信病院 / 血液内科 部長 上村智彦	
	④ 愛媛大学病院 / 血液・免疫・感染症内科 講師 藤原弘	
	⑤ 長崎大学病院 / 血液内科 助教 田口潤	
	⑥ 佐世保市立総合病院 / 血液内科 管理診療部長 森内幸美	
	⑦ 島根大学病院 / 腫瘍・血液内科 教授 鈴宮淳司	

●企業等への業務委託：■該当する □該当しない

業務委託先	企業名等：エンヴィーゴ株式会社 所在地：〒102-0076 東京都千代田区五番町 12 番地 1 番町会館 所在地：
委託内容 (複数回答可)	■解析 □その他 (内容：)
監督方法	エンヴィーゴにて、測定を行なう。患者匿名化をした上で、検体を提供時に患者情報が付与されないようにする。また、エンヴィーゴ社とは秘密保持契約を締結する。

3. 研究の目的及び意義

3.1. 目的

同種造血幹細胞移植(Allo-HSCT)後に再発・再燃を来した、成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATLL)患者に対する、モガムリズマブ投与時のモガムリズマブ血中濃度と、ATL 細胞、制御性 T 細胞の相関関係と、モガムリズマブ投与後の予後との関連を検討する。

3.2. 先行研究の概要と結果

3.2.1. 先行研究の概要

同種造血幹細胞移植(Allo-HSCT)後に再発・再燃を来した、成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATLL)患者に対する治療法とその予後を検討した、先行研究「同種造血幹細胞移植後に再発・再燃した成人 T 細胞性白血病/リンパ腫患者の治療法および予後に関する前向き観察研究(許可番号 25-97)」(以下、ATLL12 観察研究)では、登録症例の患者情報・診断時情報・移植前治療歴・移植情報・再発状況・再発後治療情報・転帰等の情報を収集し、モガムリズマブ未投与症例は、症例登録 1、3、6 ヶ月後に、モガムリズマブ投与症例は、モガムリズマブ投与開始前、投与 1、3、6 ヶ月後に下記の検査を実施した。

ATLL12 観察研究の検査実施項目

ウイルス活性化状況把握検査項目

HSV-DNA 定量、VZV-DNA 定量、CMV-DNA 定量、EBV-DNA 定量、HHV6-DNA 定量、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HTLV-1 プロウイルス量

末梢血中サイトカイン網羅的測定

免疫モニタリング検査項目

CD2,CD3,CD4,CD5,CD7,CD8,CD10,CD19,CD20,CD23,κ-chain,λ-chain,CD11c,CD16,,CD25,CD30,CD34,CD56

CD4/CD25/CCR4、CD4/CD25/FOXP3/CD45RA

末梢血 T 細胞分画キメリズム

ATLL12 観察研究で実施した、ウイルス活性化状況把握検査項目、と免疫モニタリング検査項目、末梢血 T 細胞分画キメリズムは、SRL 社で実施した。

末梢血中サイトカイン網羅的測定は、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体測定の残余血清を利用し、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学で実施し、残余血清は、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学で保管している。保管検体は、症例番号と採取日

のみの情報で管理されており患者個人情報に含まれていない。

3.2.2. 先行研究の結果

ATLL12 観察研究では、2013 年 7 月より 2015 年 5 月まで 10 施設から 20 症例が登録され、allo-HSCT 後の再発・再燃後に、モガムリズマブは 12 症例に投与された。

臨床成績は、第 78 回 日本血液学会学術集会で公表した。

Kato K, Fukuda T, Kamimura T, et al. Mogamulizumab use after allogeneic stem cell transplantation; Prospective observational study. 78th JSH 2016.

3.2.3. 先行研究の課題

先行研究において、モガムリズマブ投与により、12 症例中 5 症例が長期生存、再発後の 1 年生存率は 41%と、従来の移植後再発(1 年生存率 10%前後)と比較し、明らかな予後改善が認められた。一方、7 症例ではモガムリズマブへの反応性は乏しく、その後原病死の転帰を辿った。モガムリズマブへの反応性が乏しい症例では、その治療抵抗性のメカニズムを明らかにすることが求められる。

3.2.4. 本観察研究と先行研究の関連性

モガムリズマブへの反応性が乏しい症例における、治療抵抗性のメカニズムとして、モガムリズマブが治療有効血中濃度に達していない症例があるのではないかと考えた。一方、移植前モガムリズマブ使用が依然移植日に高い血中濃度で維持されることで制御性 T 細胞を除去し、移植後重症 GVHD の頻度を増加させたのに対して、先行研究の移植後モガムリズマブ使用においては、重症 GVHD の増加を認めなかった。今回の追加観察研究においては、保管残余検体を用いて、モガムリズマブの血中濃度を測定し治療効果、制御性 T 細胞、GVHD、腫瘍量などとの相関関係を、モガムリズマブ血中濃度とあわせて探索的に検討する。

4. 研究の種類

研究の種類 (複数回答可)	<input type="checkbox"/> ①新たに試料・情報を取得する研究 <input type="checkbox"/> 研究用採血 <input type="checkbox"/> 研究用検査 <input type="checkbox"/> アンケート・インタビュー <input type="checkbox"/> その他 (内容：) <input type="checkbox"/> ②自らの研究機関で保有している既存試料・情報を用いる研究 <input type="checkbox"/> ③他の研究機関に既存試料・情報を提供する研究 <input type="checkbox"/> ④他の研究機関から既存試料・情報の提供を受ける研究 <input checked="" type="checkbox"/> ⑤先行研究で取得した試料・情報を用いる研究
使用する 試料・情報等 (複数回答可)	<input checked="" type="checkbox"/> 試料 <input checked="" type="checkbox"/> 情報 <input type="checkbox"/> その他 (内容：)

5. 研究対象者

研究対象者数	12 症例
対照群	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 []

研究対象者の選定方法

〔患者群〕

(1) 先行研究で得られた試料・情報

許可番号：許可番号 25-97

課題名：同種造血幹細胞移植後に再発・再燃した成人 T 細胞性白血病/リンパ腫患者の治療法および予後に関する前向き観察研究-JSCT ATLL12-

許可期間：平成 25 年 7 月 9 日～平成 28 年 6 月 30 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：平成 25 年 7 月 9 日～平成 27 年 6 月 30 日

先行研究において、モガムリズマブ投与が行なわれた、下記施設の 12 症例でモガムリズマブ投与前、投与後 1,3,6 ヶ月と最大 4 ポイントの血清検体が先行研究で保存されている。この保管検体を用いて、モガムリズマブの血中濃度を測定する。対象症例を有する各施設にて本研究は倫理審査を受け、許可されたのちに行う。

対象施設	症例数
九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	3 例
国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科	3 例
九州がんセンター 血液内科	1 例
原三信病院 血液内科	1 例
愛媛大学病院 血液・免疫・感染症内科	1 例
長崎大学病院 血液内科	1 例
佐世保市立総合病院 血液内科	1 例
島根大学病院 腫瘍・血液内科	1 例

※先行研究の許可通知・プロトコール一式を添付すること

6. 研究の方法

- (1) 本研究の対象者は過去の通院者であり、個別に同意を取得して研究を行うことができないため、本研究に関する情報をホームページ上で公開する。
- (2) 該当する患者を対象者として登録する。先行研究で収集している下記の情報を利用して新たに情報を診療録から取得することは無い。

患者情報

生年月日（年月のみ記入でも可）、性別、イニシャル(任意)

診断時情報

診断時年齢、診断日、病理組織診断(ATLL の病型)、PS(ECOG)、BUN、LDH、アルブミン

移植前治療歴

治療歴（化学療法、免疫療法、放射線、紫外線療法等）、移植前最終治療の効果

移植情報

移植日、移植時病期、移植種類（血縁、非血縁）、幹細胞源（骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血）、移植細胞数、移植前治療レジメン、患者 HLA 血清型(A,B,C,DR)、患者 HLA DNA 型

(A,B,C,DR)、患者血液型、ドナーHLA 血清型(A,B,C,DR)、ドナーHLA DNA 型(A,B,C,DR)、ドナー血液型、ドナー性別、ドナーHTLV-1 抗体の有無、生着・血液回復状況、GVHD 予防法、急性 GVHD (発症の有無、発症日、最高 grade、治療内容)、慢性 GVHD (発症の有無、発症日、重症度、治療内容)、移植後合併症の状況、移植後感染症の状況、移植後の原病の状況 (おおむね day100 時点)

再発状況

再発日、再発部位、再発治療開始前評価 (Staging)、HTLV-1 抗体、免疫抑制剤投与状況、急性 GVHD の有無、慢性 GVHD の有無、感染症の有無、臓器障害の有無、再発時キメリズム解析、CCR4 抗原発現の有無

再発後治療情報 (治療内容と実施時期)

免疫抑制剤の減量・中止内容、ドナーリンパ球輸注内容、化学療法内容、モガムリズマブによる免疫化学療法内容、放射線治療内容、再移植の有無

再発後治療情報 (GVHD・感染症・合併症状況+治療効果)

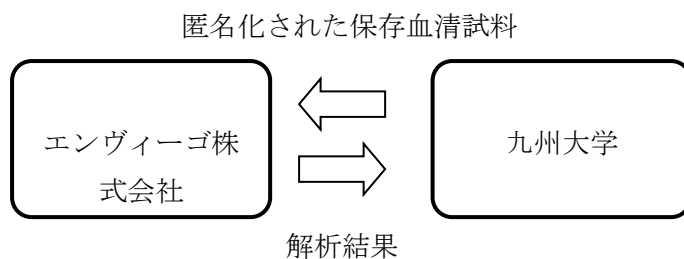
最終治療の効果、再発後急性 GVHD (発症の有無、発症日、最高 grade)、再発後慢性 GVHD (発症の有無、発症日、重症度)、GVHD 治療状況 (予防方法、免疫抑制療法の有無、薬剤投与状況)、皮膚障害時皮膚病理診断 (主治医判断で実施)、感染症の有無、合併症の有無、治療効果

転帰情報

原病の状況、慢性 GVHD の状況、感染症の有無、合併症の有無、生存状況、生存最終確認日、死亡日、死因、二次がん発症の有無、二次がん病名、二次がん診断日

- (3) 検査対象保存血清試料から、500 μ L(研究用 ID および採取日を記載)を分注して、エンヴィーゴ株式会社のラボに送付してモガムリズマブ血中濃度を測定する。測定後の血清は検査実施後にエンヴィーゴ株式会社が適切に破棄する。
- (4) 以上により得られたデータを用い、モガムリズマブによる治療効果とその至適濃度を決定する。

【試料・情報のやり取り】



7. 評価項目

Primary：モガムリズマブ血中濃度値

Secondary：無し

8. 統計的事項

研究対象者数の設定根拠：先行研究において、モガムリズマブ投与が行なわれた 12 症例を対象とする。

統計解析の方法：モガムリズマブ濃度と臨床効果との相関を検証する。

9. 対象者の利益と不利益（負担・リスク）

利益	■無 □有（内容：_____）
不利益 負担・リスク	■無 □有 不利益（負担・リスク）の概要（複数回答可） <input type="checkbox"/> 健康被害 ※侵襲を伴う場合には、必ず記載すること 内容： 補償：□医療の提供 □臨床研究保険の加入 対応方法： <input type="checkbox"/> 時間的負担（検査やアンケートの所要時間等） 内容： 対応方法： <input type="checkbox"/> その他 内容： 対応方法：

10. 対象者の経済的負担又は謝礼

経済的負担	■無 □有（内容：_____）
謝礼	■無 □有（内容：_____）

11. インフォームド・コンセントを受ける手続き等

<input type="checkbox"/> インフォームド・コンセントを受ける（説明文書・同意書を添付） ◆別添の説明文書に沿って研究の内容等について十分な説明を行う。本研究への参加についての判断は本人（及び代諾者）の自由意思による。同意が得られたら、同意書へ署名を得る。
<input type="checkbox"/> 文書 □その他（内容：_____） 代諾者：□無 □有 代諾者を想定する研究対象者： 代諾者とする者： 代諾者を想定して当該者を研究対象者とする必要がある理由： インフォームド・アセント：□無 □有（方法：_____） ◆対象者が 16 歳未満で自分の意思を表明できると判断される場合、理解しやすい方法で説明を行い、研究参加への賛意を得ることが望ましい
■研究の情報を周知する（ホームページ公開用資料等を添付） ◆研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることが困難である場合は、別添の資料に記載している本研究の情報等を周知し、研究対象者等が参加を拒否できる機会を保障する。 研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることができない理由： 本研究は過去に通院していた患者を研究対象者としており、改めてインフォームド・コンセントを受けることが困難であるため。
■ホームページ上で公開 (1) ホームページの名称：JSCT 研究会

ホームページの URL : http://hp-jsct.jp/
 (2) 診療科のホームページ : 九州大学病院第一内科
 診療科ホームページの URL : http://www.1nai.med.kyushu-u.ac.jp/
 その他 (内容 :)

1 2. 個人情報の取扱い

◆研究を行う前に匿名化を行うこと

①匿名化する (どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理する)

◆試料・情報と研究対象者個人を連結する登録番号を設定し対応表を作成する

対応表の管理方法 :

パスワードを設定したファイルとして管理し、外部と接続できないパソコンで厳重に取り扱う。
 紙媒体の原簿として管理し、鍵をかけた金庫にて厳重に取り扱う。

対応表の保管場所 :

分野等研究室 その他 (場所 :)

個人情報管理責任者 : 医学研究院病態修復内科学分野・教授・赤司浩一
 ※個人情報管理責任者は、分野等責任者とする

②匿名化する (特定の個人を識別することができないようにする)

◆試料・情報から①～③を削除する

①情報単体で特性の個人を識別することができるもの (氏名、顔画像等)
 ②他の情報と照合することによって特定の個人を識別することができるもの (対応表によって特定の個人を識別することができる他の情報と照合できるもの)
 ③個人識別符号 (ゲノムデータ等)

③その他

内容 :
 理由 :

●他施設 (企業等も含む) から試料・情報を受け取る : 該当する 該当しない

提供元	施設名 / 研究責任者の職名・氏名
	① 国立がん研究センター中央病院 / 造血幹細胞移植科 科長 福田隆浩
	② 九州がんセンター / 血液内科 医長 崔日承
	③ 原三信病院 / 血液内科 部長 上村智彦
	④ 愛媛大学病院 / 血液・免疫・感染症内科 講師 藤原弘
	⑤ 長崎大学病院 / 血液内科 助教 田口潤
	⑥ 佐世保市立総合病院 / 血液内科 管理診療部長 森内幸美
	⑦ 島根大学病院 / 腫瘍・血液内科 教授 鈴宮淳司
提供を受ける 試料・情報	<input checked="" type="checkbox"/> 試料 (内容 : 血液) <input checked="" type="checkbox"/> 情報 (内容 : 先行研究で収集し、九大で保管している臨床情報、検査結果)

他施設の 倫理審査状況	<input type="checkbox"/> 審査済み <input checked="" type="checkbox"/> 審査予定 <input type="checkbox"/> その他（内容： 理由： ）
試料・情報の取 得の経緯	<input type="checkbox"/> 提供元の診療の過程で得られた試料・情報 <input checked="" type="checkbox"/> その他（内容：研究用に取得された血液）
送付方法	<input type="checkbox"/> 郵送 <input type="checkbox"/> 手渡し <input checked="" type="checkbox"/> その他（内容：先行研究の中で収集し、九大で保管している） ◆試料・情報のやり取りは基本的に郵送または持参にて行うことを推奨する
匿名化の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 他施設にて匿名化 <input type="checkbox"/> その他（内容： 理由： ） ◆各施設において、匿名化された試料・情報を受け取ること

●他施設（企業等も含む）に試料・情報を提供する： 該当する 該当しない

提供先	施設名 / 研究責任者の職名・氏名 エンヴィーゴ株式会社 / Director・Heather Johnson
提供する 試料・情報	<input checked="" type="checkbox"/> 試料（内容：保存血清試料 ） <input type="checkbox"/> 情報（内容： ）
送付方法	<input checked="" type="checkbox"/> 郵送 <input type="checkbox"/> 持参 <input type="checkbox"/> その他（内容： 理由： ） ◆試料・情報のやり取りは基本的に郵送または持参にて行うことを推奨する
匿名化の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 九州大学にて匿名化 <input type="checkbox"/> その他（内容： 理由： ） ◆九州大学において、匿名化した試料・情報を送付すること

1.3. 試料・情報（情報の裏付けとなる資料を含む）の保管等

■試料（先行研究で保存しているもの）	
保管場所	<input checked="" type="checkbox"/> 分野等研究室 <input type="checkbox"/> その他（場所： ）
保管期間	<input checked="" type="checkbox"/> 研究終了後 5 年間 <input type="checkbox"/> その他（期間： ）
廃棄方法	<input checked="" type="checkbox"/> 医療廃棄物として廃棄する <input checked="" type="checkbox"/> その他（内容：先行研究保存検体より取り分けて出検された血清試料については、モガムリズマブ血中濃度測定後の残余は検査会社で適切に廃棄される）
■情報	
保管場所	<input checked="" type="checkbox"/> 分野等研究室 <input type="checkbox"/> その他（場所： ）
保管期間	<input checked="" type="checkbox"/> 研究終了後 10 年間 <input type="checkbox"/> その他（期間： 年）
廃棄方法	<input checked="" type="checkbox"/> 復元ができないよう消去・廃棄する <input type="checkbox"/> その他（内容： ）
二次利用の可能性： <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
◆試料・情報を二次利用する可能性がある場合は、上記保管期間を超えて適切に保管すること	
◆試料・情報を将来別の医学研究に用いる場合は、新たに計画・実施される研究が倫理審査委員会で承認された後に利用すること	

1 4. 研究費及び利益相反に関する状況

財源	本研究は、財団法人地域医学研究基金から助成された、JSCT 研究会の研究費により実施される。 ◆寄附金の場合は、資金提供者を記載すること
利益相反	■無 □有 対応：

1 5. 研究に関する情報公開の方法

公表方法	□ホームページへ情報を掲載する ホームページの名称： ホームページの URL： ■論文等の発表をもって公表とする
登録	■無 先行研究の UMIN 試験 ID：UMIN000009251 □有〔□UMIN □その他（ ）〕

〔研究機関の長への報告内容及び方法〕

年に 1 回、研究の進捗状況、他施設との試料・情報の提供・受領の状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を文書にて研究機関の長に報告する。

◆研究実施報告書の提出にあたっては、事務から通知を行う。通知を受け、遺漏のないよう提出すること

〔試料・情報の授受に関する記録の作成・保管〕

共同研究施設等と試料・情報の授受を行う場合は、申請時に研究計画書へ内容を記入する。また、1 年間の試料・情報の授受の状況について、研究実施状況報告書へ必要事項を記入し、研究機関の長へ報告する。研究計画書と研究実施状況報告書（同意を取得する研究においては同意文書）を以て試料・情報の提供に関する記録とする。各種書類は研究責任者及び担当者が作成し、電子媒体及び文書にて、分野等の研究室において研究終了後 10 年間保管する。