

臨床研究に関する情報公開

王子総合病院呼吸器内科では、当院倫理委員会の承認を得て、下記の臨床研究を実施します。関係各位のご理解とご協力をお願い申し上げます。

2020年4月 王子総合病院 呼吸器内科 主任科長 河井康孝

【研究課題名】 悪性胸膜中皮腫患者におけるニボルマブ治療効果予測因子の探索

【研究期間】 2020年3月～2022年10月

【研究の意義・目的】 手術が困難な悪性胸膜中皮腫と診断された患者さんには、これまで抗がん剤が用いられてきましたが、十分な治療成績に至っておりません。2018年8月より適応拡大となったニボルマブ（商品名：オプジーボ）が2次治療以降の治療薬剤としてわが国で用いられるようになっていますが、その臨床現場における実際の効果と安全性はまだ十分な報告がありません。また予後を延長させるために重要な臨床情報や効果を予測する因子となるバイオマーカーを明らかにすることで、今後同様な疾患を有する患者さんに対する適切なケア、治療に役立てることができると考えます。

【研究の方法】

- ① 2018年8月21日から2019年10月31日までの15か月間に、北海道・東北・北関東地域及び他の参加施設で悪性胸膜中皮腫と病理組織学的に診断され、かつ外科的切除が困難で、2次治療以降にニボルマブが投与され、病理検体が提出できる患者さんを対象といたします。該当患者さんのデータを当院ならびに対象施設それぞれで集積いたします。
- ② 解析内容は、患者さんの診療録（カルテ）より調べられたニボルマブによる治療状況・臨床的項目と治療効果や安全性の他、腫瘍組織に発現する免疫関連分子、体細胞遺伝子変異とニボルマブの効果との関連といたします。
- ③ 研究責任者の監督の元、主任研究者が各対象施設の患者さん個人を匿名化されたデータを北海道がんセンター呼吸器内科にて収集します。
- ④ 各対象施設の患者さんの病理検体は匿名化されて、株式会社モルフォテクノロジーにパラフィン包埋切片の形で送られ、そこで免疫関連分子がどれくらい腫瘍や腫瘍周囲の細胞に発現しているかを調べます。また株式会社モルフォテクノロジーでは、パラフィン切片よりDNAを抽出します。
- ⑤ 抽出されたDNAは匿名化されたまま、慶應義塾大学医学部腫瘍センターゲノム医療ユニットに送られ、次世代シーケンサーなどを用いて、体細胞遺伝子変異の有無を解析します。この遺伝子異常は親子遺伝とは関連のない遺伝子変異です。
- ⑥ 北海道がんセンター呼吸器内科では、これらの免疫関連分子発現や遺伝子変異の結果を収集し、患者さんの臨床情報と照合してニボルマブの治療効果との関連について統計学的解析を行います。これらの結果を元に、今後同様の疾患に罹患される患者さんへの治療効果を上げ、予後を延長させるバイオマーカーの開発につなげたいと考えております。

その際、診療録より参照する臨床項目は下記の通りとなります。

1. 年齢
2. 性別
3. 既往症・合併症・ステロイド治療歴の有無
4. 喫煙歴
5. 病理診断
6. 診断確定日
7. 診断方法（手術、経皮生検）
8. ニボルマブ治療前の治療内容
9. ニボルマブ投与前の治療効果
10. ニボルマブ投与前の白血球数・好中球・リンパ球・好酸球分画・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・血小板数・LDH・CRP
11. ニボルマブ投与前の最大腫瘍長径
12. 病変部位
13. 臨床病期（TNM ver. 8）
14. ニボルマブ投与時の ECOG performance status (PS)

15. ニボルマブ投与直前の身長・体重
16. ニボルマブ初回投与日
17. CT撮影日・奏効率
18. 有害事象（免疫関連有害事象を含む）（CTCAE ver. 4）
19. 再発確認日、再発部位
20. ニボルマブ治療最終日・投与コース数
21. ニボルマブ治療終了の理由
22. ニボルマブ後の治療内容（放射線、化学療法）
23. ニボルマブ後の次治療を開始した日
24. 転帰、死亡日もしくは最終生存確認日

なお、患者さんより情報開示のご請求があった場合は速やかに該当データを開示いたします。

【予想される利益および不利益】

(1) 予想される利益

この研究は、比較的稀な疾患である悪性胸膜中皮腫の2次治療以降の抗がん剤治療として近年適応拡大となったニボルマブの実臨床現場における効果と安全性を明らかにいたしますとともに、治療に対する反応性と関連する免疫関連あるいは遺伝子関連のバイオマーカーが判明し、今後の手術不能胸膜中皮腫に対する2次治療以降の戦略に関わる基礎資料として非常に有益な研究結果となることが想定されます。

(2) 予想される不利益

この研究では、北海道・東北・北関東地域及び他の参加施設ですでに保管されている過去の診療録や組織検体を使用するため患者さんの受ける診療自体への影響はございません。またこの研究では診療情報を集めた後は、匿名化したうえで研究を行い、さらに病理検体の取扱いでは、検査実施施設（株式会社モルフォテクノロジー及び慶應義塾大学医学部腫瘍センターゲノムユニット）に対して2重の匿名化番号を付与することにより、患者さん個人を全く特定できない解析手法で研究を進めます。また個人を特定できる情報は研究成果で公表されません。この研究では正常細胞には発現せず、腫瘍のみに発生する遺伝子異常の有無を検討いたします。これらのことから患者さん個人への不利益は原則ないと考えます。ただし、得られた解析結果と患者さんの背景情報などから偶然に遺伝性疾患の可能性が完全には否定できない場合がございます。その場合、主治医の判断に基づいて、患者さんにご連絡する場合があります。このことで患者さんの精神的なご負担となる可能性がございます。この研究の同意に際しましては、遺伝性疾患に関わる結果の開示を希望されるか確認させていただきます。開示希望があり、この研究による解析の結果、遺伝性疾患の可能性が否定できないことがわかりましたら、主治医よりその内容を患者さんにご説明し、遺伝カウンセリング等を行う部署における遺伝カウンセリングの受診をご案内して配慮いたします。

【研究組織、研究機関名】

研究責任者	（所属）北海道がんセンター呼吸器内科（職）内科系診療部長（氏名）大泉 聡史
主任研究者	（所属）北海道がんセンター呼吸器内科（職）医長（氏名）横内 浩
研究分担者	（所属）王子総合病院呼吸器内科（職）主任科長（氏名）河井 康孝
	（所属）王子総合病院呼吸器内科（職）主任科長（氏名）池澤 靖元
検体解析者	（所属）慶応大学医学部腫瘍センターゲノム医療ユニット
	（職）教授（氏名）西原広史
	（所属）株式会社モルフォテクノロジー
	（職）代表取締役（氏名）船山貴智

【他の機関等への試料等の提供について】

ア 各参加・協力施設の診療録より得られました臨床情報や病理検体より調べられた免疫関連分子発現や体細胞遺伝子異常の結果は、北海道がんセンター呼吸器内科へ提供されます。

イ 患者さんの個人情報にかかわる一切の情報は、各参加施設内に保管され匿名化されるため、臨床情報を研究事務局に提出する段階で個人を特定できません。研究事務局に提供される個人情報は年齢、性別、病歴ですが、これらが記載されたデータは、研究事務局の他のコンピューターから切り離されたコンピューター

内で厳重に管理します。

ウ 北海道がんセンター呼吸器内科への臨床情報や病理検体から得られた情報の提供の手段、方法は次のとおりです。

- ① 北海道がんセンターおよび当院を含む参加各施設の診療録データベースを用いて、登録手続きが完了した症例について症例リスト（電子カルテIDまたは施設登録番号および氏名、以下IDと氏名）を作成します。
- ② 症例リスト（IDと氏名）の症例について診療録の診療情報を収集し、臨床情報を記載するシート（症例報告書＝CRFといいます）に記載します。
- ③ 症例リスト（IDと氏名）は各施設の研究分担者がそれぞれの研究場所の施錠した保管庫に保管します。
- ④ CRFあるいは病理検体を提出する際、IDと氏名を掲載せず、研究事務局である北海道がんセンター呼吸器内科から付与された研究対象者ID（1次登録番号）を用いて匿名情報化します。匿名化したデータは当院を含む各参加施設の研究者が保管し、対応表は各参加施設の研究者がそれぞれの研究場所の施錠した保管庫に保管します。匿名化したデータ及び対応表を保管するコンピューターは、他のコンピューターから切り離されたオフラインのものを使用します。
- ⑤ 研究責任者の監督の下、主任研究者が研究事務局施設ならびに各参加施設の研究対象者個人を匿名化されたデータを送付されたCRFより収集します。
- ⑥ 研究事務局は1次登録番号と2次登録番号の対応表を作成します。対応表を保管するコンピューターは、他のコンピューターから切り離されたオフラインのものを使用します。
- ⑦ 研究事務局は病理検体を送付する際、1次登録番号を用いず、2次登録番号を発番して付与します。
- ⑧ 主任研究者は収集された全てのデータを統合し統計的処理を行い、目的のデータ解析を行います。

【研究者が保有する個人情報について】

研究者が保有する個人情報に関し、研究対象者ご本人又は代理人の方が開示、訂正、利用停止及び第三者への提供の停止等の請求を行う場合、請求者には文書を交付しますが、交付に係る費用（コピー代等）をご負担いただきます。

【本研究に関する問合せ先】

本研究に関する御質問等がございましたら、下記の連絡先までお問い合わせください。他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等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閲覧できます。また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんご本人又は代理人の方に御了承いただけない場合には、研究対象者とはせずに試料・情報の利用、提供をいたしませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも患者さんご本人又は代理人の方に不利益が生じることはありません。なお、研究結果が既に医学雑誌への掲載や学会発表がなされている場合、データを取り消すことは困難な場合もあります。

○研究内容に関するお問合せの窓口

〒003-0804 北海道札幌市白石区菊水4条2丁目3番54号

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター呼吸器内科 担当 横内 浩

電話：011-811-9111 FAX：011-832-0652

〒053-8506 北海道苫小牧市若草町3丁目4番8号

医療法人王子総合病院呼吸器内科 担当 河井 康孝

電話：0144-32-8111 FAX：0144-32-7119