

で使用するアレクチニブ（商品名：アレセンサ）の製造販売元である中外製薬株式会社から講演料の支払いを受けている。九州大学利益相反マネジメント委員会では、これらの情報の提供を受け、審議した結果、岡本勇が本研究の研究代表者を努めることについて承認している。

- ②本臨床研究は九州臨床研究支援センターの支援の下で行っており、支援の内容は研究会議の開催、症例登録業務、臨床データの管理と解析等であり、同センターは臨床試験で行われる薬物療法には関与せず、同センターから本研究者への金銭の配分も無い。また、同センターは、全体の活動経費については広く製薬企業（平成25年度は13社）から協賛を受けており、当該企業については企業名をHP上で公表している。九州臨床研究支援センターHP (<http://www.cres-kyushu.or.jp/>)

14.8. 試料の保存

本研究の対象症例に関する試料等は、各施設の基準にしたがって各施設で保存される。保存期間は当該研究の終了後 5 年を経過した日まで、適切に保存される。

14.9. 試料及びデータの二次利用について

本研究の対象症例に関する試料及びデータについては、LOGIK の該当する委員会の審査を経て承認され、また、新しい研究（付随研究も含む）として所定の倫理委員会において承認された研究に限り、二次利用することができる。

15. モニタリングと監査

15.1. モニタリング

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年 2 回モニタリング集計作成が行われる。最初の症例登録から 6 ヶ月後を最初のモニタリング集計作成の目安とする。

モニタリングは登録・データセンターに収集される 症例報告書 の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは原則行わないが、中央モニタリングの結果等から研究事務局、研究代表者が必要と判断した場合には、施設訪問モニタリングを行うことがある（試験が安全かつ正確に遂行されることを目的とする）。

登録・データセンターが作成するモニタリングレポートは、LOGIK 代表世話人、LOGIK 事務局、研究代表者、研究事務局、効果・安全性評価委員に提出され、LOGIK のモニタリングに関する規定に従って検討される。

また、倫理審査委員会 (IRB) 通過施設数・名、症例登録集積達成状況：登録数－累積／期間別、全施設／施設別に関しては、登録・データセンターから各施設へ電子メールを利用して、毎月報告される。

15.1.1. モニタリングの項目

- ① 研究概要：研究シエマ/研究目的/対象/評価項目/治療の定義/予定登録数と研究期間
- ② 登録状況：参加施設別登録数/累積登録数/進捗状況
- ③ 今回のモニタリング作業：
 - 作業内容/施設別回収状況/未回収調査票・不明点についての問い合わせ数
- ④ 適格性および治療例数の検討：
 - 不適格の可能性があるとされた症例/不適格と判断された症例/適格症例数/ 治療非施行例と

判断された症例 / 全治療症例数

- ⑤ 解析対象集団の検討：有効性解析対象症例数 / 安全性解析対象症例数
- ⑥ 患者背景
- ⑦ 治療経過：治療中・治療中止集計/中止理由集計/中止理由詳細一覧
- ⑧ プロトコール違反・逸脱
- ⑨ 安全性の評価：重篤な有害反応・事象/通常報告のある有害反応・事象の内、研究グループに周知した事例/一般的な有害事象
- ⑩ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点
- ⑪ 全生存期間、無増悪生存期間（または無再発生存期間等）：全登録例

15.2. プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

15.2.1. 違反

原則として以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ①試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ②担当医/施設に原因がある
- ③故意または系統的
- ④危険または逸脱の程度が著しい
- ⑤臨床的に不適切である

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反内容を記載する。

15.2.2. 逸脱

違反にも許容範囲にも該当しない逸脱。特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する。

15.2.3. 許容範囲

研究グループと研究事務局間で事前に決定する。

15.3. 監査

LOGIK では、必要に応じて研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。

監査委員長が指名する LOGIK 内の研究者（監査担当者）が本研究参加施設を訪問し、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、症例報告書記入データとカルテの照合（原資料の直接閲覧）などを LOGIK 施設訪問監査業務手順書に従って行う。

なお、各施設の監査結果は、監査報告書として、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、研究事務局と研究代表者、LOGIK 代表世話人、LOGIK 事務局に報告される。必要に応じて LOGIK 世話人会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

16. 費用と補償

本試験に用いるアレクチニブは保険承認がなされている薬剤であり、治療にかかる費用は通常の保険診療による負担で行われる。本治療により健康被害が生じた場合においても一般診療として対処し、金銭的な補償は行わない。

17. 研究組織

17.1. 研究代表者

岡本 勇

九州大学病院 ARO 次世代医療センター

九州大学病院呼吸器科

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL : 092-642-5378 FAX : 092-642-5390

E-mail : okamotoi@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp

17.2. 研究事務局

岩間 映二

九州大学九州連携臨床腫瘍学講座

九州大学病院呼吸器科

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-642-5378 FAX: 092-642-5390

E-mail: iwama@kokyu.med.kyushu-u.ac.jp

17.3. 登録・データセンター

一般社団法人九州臨床研究支援センター (CReS 九州)

TEL : 092-631-2920 FAX : 092-631-2929

E-mail : infol@crest-kyushu.or.jp

17.4. 統計解析

徳永章二

九州大学病院メディカルインフォメーションセンター

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL: 092-642-5881 FAX: 092-642-5889

E-mail: toksan@med.kyushu-u.ac.jp

17.5. 参加施設と施設代表者

本臨床試験に参加表明の得られた施設

17.6. 効果・安全性評価委員会（順不同、敬称略）

委員長：中野 修治

中村学園大学大学院 栄養科学研究科

〒814-0198 福岡市城南区別府 5-7-1

TEL：092-851-2531 FAX：092-841-7762

委員：岩永 健太郎

佐賀県医療センター好生館 呼吸器内科

〒840-8571 佐賀県佐賀市嘉瀬町大字中原 400 番地

TEL：0952-24-2171 FAX：0952-28-1352

委員：土谷 智史

長崎大学 腫瘍外科

〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1

TEL：095-819-7304 FAX：095-819-7306

効果・安全性評価委員は本研究グループとは独立した諮問先であり、その主たる職務は下記の通りである。「11.3.2.」による有害事象の発現報告を研究代表者から文書にて諮問された場合、意見を述べる。プロトコルの内容変更の際、研究代表者より「プロトコル改訂申請」を受けた場合、改正または改訂につき意見を述べる。試験の途中で、試験全体を中止せざるを得ない状態が生じた場合、意見を述べる。その他研究代表者、又は研究会参加施設より効果・安全性評価委員の意見を求められた場合、意見を述べる。

18. 研究結果の発表

18.1. 試験計画の事前登録

本試験は、試験実施に先立ち、研究事務局が事前に UMIN 臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録する。

18.2. 研究結果の発表

研究結果の学会・論文発表はプロトコル提案施設、症例登録数の最も多かった施設を優先し、各参加施設研究責任者の協議の上、LOGIK 世話人会の了承を得て決定する。

19. 参考文献

References

1. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4247-53.
2. Camidge DR, Kono SA, Flacco A, Tan AC, Doebele RC, Zhou Q, et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. *Clin Cancer Res*. 2010 Nov 15;16(22):5581-90.
3. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51.
4. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug 2;448(7153):561-6.
5. Choi YL, Takeuchi K, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, et al. Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2008 Jul 1;68(13):4971-6.
6. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Janne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2010 Jul;46(10):1773-80.
7. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1693-703.
8. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):1011-9.
9. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2385-94.
10. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: A retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2011 Oct;12(11):1004-12.
11. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. CH5424802 (R05424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): A single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):590-8.

12. Ou S, Gadgeel S, Chiappori A, Riely G, Lee R, Garcia L, et al. Late breaking abstract: Safety and efficacy analysis of R05424802/CH5424802 in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed crizotinib in a dose-finding phase I study. . Presented at: ECCO/ESMO September 30, 2013; Amsterdam. (supplement 2).
13. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20;27(9):1394-400.
14. Chihara D, Suzuki R. More on crizotinib. *N Engl J Med*. 2011 Feb 24;364(8):776, 7; author reply 778.

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告書

担当研究課題

成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)に対する抗 CCR 抗体（モガムリズマブ）の PK/PD 試験

木村晋也 佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科 教授

研究要旨： 抗 CCR4 抗体モガムリズマブの成人 T 細胞白血病髄外病変における奏効率が低い原因について、同剤投与患者の末梢血と組織を用いて、質量分析装置による PK/PD 試験で明らかにし、新たな創薬の道を提示する。

担当者（研究協力者）

木村晋也 佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍
内科 教授

進藤岳郎 佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍
内科 助教

<倫理面への配慮>

本研究は、ヒト試料を対象にした研究であるため、倫理審査委員会への申請を行っている。2015 年 3-4 月には承認される見込みである。

A. 目的

モガムリズマブは化学療法抵抗性の成人 T 細胞白血病（ATL）症例で高い奏効率を示すが、髄外病変における奏効率は低く、長期予後の改善には至っていない。同剤の PK/PD 解析を行うことで、その機序を解明し、よりすぐれた創薬の道を開くことを目指す。

B. 研究方法

モガムリズマブを投与された ATL 患者の末梢血と髄外病変（皮膚病変やリンパ節）を採取し、イメージング質量顕微鏡および質量分析計を用いて、それぞれにおけるモガムリズマブの可視化と定量を行う。治療効果との相関を解析することで、髄外病変における治療抵抗性の要因を明らかにする。

C. 結果

モガムリズマブが ATL の髄外病変に奏功しないことは、臨床現場で大きな問題となっている。同剤が髄外病変の ATL 細胞に到達していないことが明らかになれば、それを克服するための創薬戦略を立案する一助となると考えた。現在、モガムリズマブ投与患者の末梢血と組織を集積して PK/PD 解析を行うための研究計画書を作成し、当院 IRB の承認を待っているが、2015 年 3-4 月には承認の見込みである。

D. 考察

髄外病変を有する ATL 患者の集積が必要となるが、研究計画が IRB で承認されれば、佐賀大学医学部附属病院および唐津赤十字病院で 1 年間に 10 例ほど集積できる見込みである。来年度はこれらの各患者から検体（モガムリズマブ投与後の末梢血と髄外病変の生検標本）を採取し、イメージング質量分析顕微鏡を用いた

PK/PD解析に必要な条件を決定する。

該当なし
学会発表等

E. 結論

該当なし

今回の解析を通して、モガムリズマブの効果をさらに向上させるための創薬アイデアを提示したい。

報道発表等
該当なし

F. 健康危機情報

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

G. 研究発表等

論文発表等

平成26年度厚生労働科学研究委託費(革新的がん医療実用化研究事業:濱田班)
アンメットメディカルニーズにおける抗がん薬のPK/PDに基づく最適化医療の実施

現状

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に投与される抗CCR4抗体(モガムリズマブ)は、日本における産官学連携を通して世界に先駆けて開発された新規抗体医薬品である。本薬剤は血液中のATL細胞を劇的に消失させるが、髄外病変(皮膚やリンパ節腫脹など)における奏効は低いことが臨床上問題となっている。

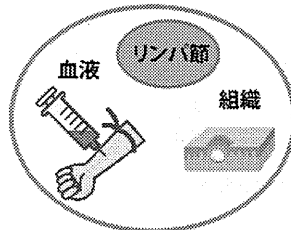
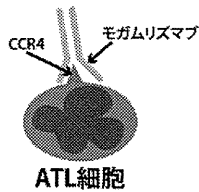
目的・方法

ATLの髄外病変でのモガムリズマブの治療抵抗性の機序につき、島津製作所製の最新型質量分析顕微鏡を用いて、本邦初の分子イメージング併用PK/PD解析を行い、臨床薬理学的アプローチで明らかにする。

発展性

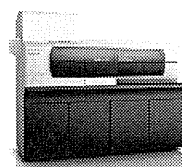
ATLの患者が多い西日本の佐賀大学・唐津赤十字病院の協力を得て、ATL細胞の局在部位によってモガムリズマブ集積に差がみられるか、探索的に評価する。続いて、髄外病変の治療抵抗性を克服する創薬アイデアを提示する。

ATL患者にモガムリズマブ(抗CCR4抗体)を投与



モガムリズマブ投与患者の検体(末梢血・組織)を送付

仮説



血液中のATL細胞にはモガムリズマブが結合? リンパ節・組織中のATL細胞にはモガムリズマブが結合していない?

イメージング質量顕微鏡(島津製作所)を用いて、ATL細胞に結合したモガムリズマブの可視化を目指す。

佐賀大学病院

「ヒトTリンパ球向性ウイルス(HTLV-1)陽性者における免疫動態研究」
(IRB承認済・10例集積予定) 研究代表者:木村晋也、研究協力者:進藤岳郎

唐津赤十字病院

研究協力者:宮原正晴

国立がん研究センター研究所

期待される成果

モガムリズマブの髄外病変の治療抵抗性の機序を明らかにし、それを克服する創薬の道を開くことで、ATLの治療成績向上を目指す。

ヒト T リンパ球向性ウイルス (HTLV-1)

陽性者および健常人における免疫動態解析研究計画書

研究代表者：木村 晋也

佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5 丁目 1 番 1 号

TEL：0952-31-6511（代表）

研究責任者：進藤 岳郎

佐賀大学医学部血液・腫瘍内科

〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5 丁目 1 番 1 号

TEL：0952-31-6511 FAX：0952-34-2017

E-mail：takeros@cc.saga-u.ac.jp

研究事務局：

佐賀大学医学部血液・腫瘍内科学講座

〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5 丁目 1 番 1 号

TEL：0952-34-2366 FAX：0952-34-2017

2014 年 4 月 22 日第 1 版

2014 年 11 月 23 日第 2 版

2015 年 3 月 13 日第 3 版

研究計画書

研究題目：ヒト T リンパ球向性ウイルス (HTLV-1) 陽性者および健常人における免疫動態解析

研究機関名および研究責任者氏名：佐賀大学医学部血液・腫瘍内科助教 進藤岳郎

研究の背景

ヒト T リンパ球向性ウイルス (Human T-Lymphotropic Virus-1: HTLV-1) はヒト T 細胞に感染するウイルスで、日本では九州を中心として約 110 万人の感染者が存在する。本ウイルス感染者の一部 (5%程度) は成人 T 細胞白血病 (Adult T-cell Leukemia: ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) など、いくつかの病態を発症するが、いずれも難治性である。ただ HTLV-1 キャリアにおいて、どのような個体が ATL を発症するリスクを持ち、どのような個体が HAM を発症するリスクを持つのか、高いインパクトを有する因子はまだ明らかにされていない。

ATL は極めて予後不良の造血器腫瘍で、一般的な抗癌剤を用いた化学療法で長期生存が得られる見込みは低い。しかし近年、ケモカインレセプター CCR4 に対するモノクローナル抗体、モガムリズマブ (商品名ポテリジオ®) が開発され、化学療法抵抗性の ATL 症例ですばらしい成績を示した。当初本薬剤は CCR4 陽性の ATL 細胞に直接作用し、NK 細胞による抗体依存性細胞傷害 (Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity: ADCC) 活性を通して ATL 細胞を傷害すると考えられていた。しかし現在、モガムリズマブが CCR4 陽性の制御性 T 細胞 (regulatory T cell: Treg) を抑制することで、特定の腫瘍抗原に対する抗腫瘍免疫を高める効果が指摘されており、その効果を利用して、ATL のみならず幅広い癌治療への応用が期待されている。一方本薬剤投与後に治療抵抗性を示す患者も多く存在し、また本薬剤投与後に重篤な皮疹を来す、もしくは同種造血幹細胞移植後に重症の移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease: GVHD) を来すケースが報告されており、今後は慎重な投与が求められる。すなわち、どのような患者に投与すべきか、また治療効果の見込みについて事前に層別化することが望ましい。

一方 HAM は、HTLV-1 感染者の一部に生じる慢性の痙性脊髄症である。HAM の発症には HTLV-1 に対する交差免疫の関与が考えられており、Histocompatibility Leukocyte Antigen (HLA) を始めとした宿主側の遺伝的素因や Treg の機能異常についての解析が存在するが、今なおその発症機序には不明な点が多く、有効な治療法に乏しいのが現状である。

研究の目的

HTLV-1 感染細胞のゲノム異常は多岐にわたり、ATL 細胞の特異的な腫瘍抗原としても Tax や NY-ESO1 など、多くのものが知られ、症例毎にその発現パターンは異な

る。すなわち HTLV-1 関連疾患群は大きな多様性を持った集団で、その病像および治療反応性は症例によって大いに異なる。今回、HTLV-1 キャリア、ATL および HAM 患者における、HTLV-1 感染細胞 (ATL 細胞) および各種免疫担当細胞の比率や表現型、腫瘍抗原の発現パターン、腫瘍抗原に特異的に反応する T 細胞、HLA および NK 細胞の Killer Inhibitory Receptor (KIR) のタイピング、また T 細胞レセプター (T cell receptor: TCR) のレパトア解析結果を病歴・治療反応性や臨床経過とリンクさせることで、モガムリズマブの効果を決する因子、また HTLV-1 感染者における ATL/HAM の発症リスク因子を明らかにしたい。また HTLV-1 感染成立に関わる因子についても検討するため、HTLV-1 陰性の健常人若干名についても同様の検討を行い、正常対照とする。これまで患者に投与されたモガリズマブの末梢血ならびにリンパ節部位における薬剤分布を評価する手法はないため、薬剤応答性を評価する薬物動態・薬力学(PK/PD)解析は行われていない。近年、国立がん研究センター研究所にて質量分析装置を用いた抗体医薬の濃度測定方法が構築されたことから、本研究の解析に組み込み、モガリズマブ投与後の末梢血および生検試料 (皮膚転移部位・リンパ節転移など) におけるモガリズマブの PK/PD 解析は、本薬剤の治療反応性と薬剤分布を明らかにすることが期待される。これらの解析により、モガムリズマブで高い治療効果を見込める患者を層別化し、同剤により最大の効果を得るための治療戦略を提案する一助としたい。これらは他の固形癌に対する免疫療法を考える上でも、大変有用と予想される。

研究計画

1. 対象

佐賀大学医学部附属病院および他院 (唐津赤十字病院・佐賀県医療センター好生館・浜の町病院・九州がんセンター・長崎医療センター) で診断された ATL 患者 50 名程度 (急性型・慢性型・リンパ腫型・くすぶり型の全病型を含む)、HAM 患者 30 名程度、HTLV-1 キャリア 50 名程度を含め、HTLV-1 陽性者 計 130 名程度を対象とする。検体は末梢血および、採取が安全かつ可能な場合には組織生検標本 (骨髄やリンパ節、皮膚など) を用いる。患者は満年齢 20 歳以上で、かつ文書による説明と同意の上で得られた検体を用いる。検体は各施設・当院とともに連結可能匿名化される。患者検体は、協力施設へ匿名化番号を付して送付される。正常対照として、HTLV-1 抗体陰性の健常人若干名 (10-15 名) からも末梢血を採取する。

2. 方法

被検者から採取した末梢血ないし組織標本を用いて以下の検討を行い、臨床経過との相関を解析する。これらはいずれも通常の血液検査に際して追加で採取する、あるいは作成された病理組織標本を追加で切り出すもので、患者に与える負担は少ないと考える。モガムリズマブ投与後の血液・組織を用いた PK/PD 解析は、当院お

よび唐津赤十字病院での症例に限って行う。モガムリズマブ投与前に加え、投与から1週毎、および研究担当者が必要と認める時点で、末梢血を採取して解析する。また、モガムリズマブ投与後にリンパ節が縮小しない場合など、その原因解明が臨床的に求められ、かつ患者からの同意が得られた場合に限っては、モガムリズマブ投与後に組織（皮膚生検標本もしくはリンパ節）を採取し、解析する。臨床情報調査票（様式1：8ページ）は各施設で記入・保管し、後日事務局が回収する。

<検査項目>

- a) HTLV-1 プロウイルス DNA 定量（Real-time RT-PCR 法：（株）SRL）
- b) ATL 細胞とその他 T 細胞サブセットにつき、それらの細胞内・細胞外分子の発現およびリン酸化解析、また NK 細胞および Treg の解析（フローサイトメトリー法：佐賀大学医学部附属病院臨床検査部、東京大学医科学研究所、大阪大学免疫学フロンティア研究センター）
- c) HLA/KIR 分子多型のタイピング（HLA 研究所および大阪大学免疫学フロンティア研究センター）
- d) 組織標本を用いた腫瘍抗原・制御性 T 細胞の有無の検索（大阪大学免疫学フロンティア研究センター）
- e) フローサイトメトリーを用いた腫瘍抗原特異的 T 細胞の検出（テトラマー法：SRL、佐賀大学医学部附属病院、大阪大学免疫学フロンティア研究センター、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）
- f) T 細胞レセプターのレパトア解析（（独）国立病院機構 相模原病院臨床研究センター）
- g) 質量分析顕微鏡を用いた生検試料（血液・皮膚およびリンパ節など）におけるモガムリズマブの濃度測定（（独）国立がん研究センター研究所）。
- h) NK 細胞や T 細胞、B 細胞などの細胞傷害活性に関わる分子多型、具体的には NKG2D 受容体や Fc 受容体、グランザイム B、パーフォリン、インターロイキン 17 などの遺伝子多型解析（愛知医科大学血液内科、金沢大学血液内科・呼吸器内科）

3. 研究の実施場所

佐賀大学医学部附属病院臨床検査部

株式会社エスアールエル（東京都）

東京大学医科学研究所 臨床 FACS コアラボ（東京都）

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学講座（大阪府吹田市）

HLA 研究所（京都市）

国立病院機構 相模原病院臨床研究センター（神奈川県相模原市）

国立がん研究センター 研究所（東京都）

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野（東京都）

愛知医科大学 血液内科（愛知県長久手市）

金沢大学医学部 血液内科・呼吸器内科（石川県金沢市）

4. 研究期間と参加予定患者数

承認年月日から平成 29 年 3 月 31 日までとする。

研究全体として 130 名。佐賀大学医学部附属病院では 70 名を予定する。

設定根拠：当院、共同研究施設での該当患者数、予定研究期間などを考慮し、現時点で集積可能な症例数として設定した。

5. 予想される臨床上の利益および不利益について

今回対象となる患者に対しては、直接的な利益がもたらされない可能性はあるが、対象とする疾患の病態解明に寄与することで、今後モガムリズマブを含めた免疫調節薬の投与、また癌に対する免疫療法やそのテイラーメイド化について、より効果的な方法を提案できる可能性がある。すなわち、抗腫瘍免疫の正負のバランスを個体ごとに把握し、どのような症例でモガムリズマブを始めとした免疫療法が奏功するか、推定できる可能性がある。また一方、HTLV-1 感染者における、ATL や HAM 発症のリスクを層別化でき、診療の一助とできる可能性がある。不利益として、通常の採血および組織生検に加えて採取する血液量・組織量が若干増えることが挙げられるが、臨床的に問題とならないと考える。なお治療介入はないため、患者の臨床経過に不利益を生じる可能性、あるいは補償を考慮する必要性は発生しないと考える。HLA や KIR/NKG2D その他の分子多型解析を行うが、それらが当該疾病の予後との相関、また治療方針の決定に寄与する報告、知見はまだ確立されていないため、被検者への結果のフィードバックは原則として考慮しない。

6. 参加した患者のプライバシー保護について

研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌などで公表する。ただ、患者の個人情報 は最大限保護される。

7. 本研究から生じる知的財産権の帰属について

本研究から生じる特許権などの知的財産権は佐賀大学と共同研究者に帰属する。

8. 患者の費用負担について

本研究における専門的アッセイの費用は、各施設における委任経理金または公的研究費から捻出され、患者が負担することはない。

9. 研究終了後の試料の保存について

研究対象者の試料は、T細胞レセプター（TCR）およびHLA、NK細胞の分子多型解析（KIR/NKG2D/Fc受容体/グランザイムB/パーフォリン/IL-17）に用いるDNAに限り、研究対象者の同意の下で、各検査機関で保存する。今後の治療に際して、特に造血幹細胞移植の可能性を探るにあたり、診療上有用となる可能性があるからである。これ以外の試料は、感染性医療廃棄物として廃棄する。

10. 同意を得る方法

本研究は多施設で研究責任医師が患者に研究目的、方法を説明し、自由意思に基づく同意を得た上で実施する。同意書（様式2）には、説明を行った研究責任医師または分担医師、患者の代諾者が記名捺印または署名し、各自日付を記入する。研究担当医師は、患者用の同意書および説明文書を患者および代諾者に渡し、同意書をカルテに保管する。

11. 利益相反について

臨床試験における利益相反（Conflict of Interest: COI）とは、研究者が企業などから経済的な利益（謝金、研究費、株式など）の提供を受け、その利益の存在により臨床研究の結果に影響を及ぼす可能性がある状況を指す。

本研究は、厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）「アンメットニーズにおける抗がん薬のPK/PDに基づく最適化医療の実施（代表研究者 濱田哲暢）」を一つの資金源として実施される。また、研究協力者として島津製作所・国立がん研究センター 産学連携研究室 嶋田崇史が分析系構築コンサルタントを行う。国立がん研究センターと島津製作所は、包括共同研究契約を提携しているが、本研究計画とは関連がないため、利益相反はない。本研究計画代表者（木村晋也）は、濱田班の分担研究者であり、班研究の一環として本研究を実施する。この他に、特定の団体からの資金提供や薬剤などの無償提供などは受けないため、研究組織全体に関して起こり得る利益相反はない。

12. 研究組織

研究事務局：佐賀大学医学部血液・腫瘍内科学講座

研究責任者：佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科 教授 木村晋也

実施責任者：佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科 助教 進藤岳郎

連絡先：〒849-8501 佐賀市鍋島5丁目1-1

電話番号：0952-34-2366

13. 共同研究実施施設（研究分担代表者）

（症例の集積）

唐津赤十字病院（宮原正晴）
佐賀県医療センター好生館（久富崇）
国家公務員共済組合連合会 浜の町病院（衛藤徹也）
独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター（鵜池直邦）
独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター（吉田真一郎）

（各種解析）

東京大学医科学研究所 臨床 FACS コアラボ（渡辺信和）
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学講座（西川博嘉）
HLA 研究所（楠木靖史）
国立病院機構 相模原病院臨床研究センター（鈴木隆二）
国立がん研究センター研究所（濱田哲暢）
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野（長谷川温彦）
愛知医科大学 血液内科（高見昭良）
金沢大学医学部 血液内科・呼吸器内科（ルイス・エスピノーザ）

様式 1

「ヒト T リンパ球向性ウイルス (HTLV-1) 陽性者における免疫動態研究」 における臨床情報の調査

施設内 ID (イニシャル) _____ (_____) →臨床研究用 ID* _____
年齢 _____ 歳 性別 _____ *ID は事務局割り当て
貴施設名 _____ 連絡先 TEL _____ Fax _____
担当医師 _____ 科 _____ メールアドレス _____ @ _____

以下の項目に関して、分かる範囲で記載して検体をお送り下さい。

- HTLV-1 キャリア
- ATL (いずれかを○で囲って下さい: 急性型・リンパ腫型・慢性型・くすぶり型)
- HAM (HTLV-1 関連脊髄症)
- HTLV-1 ぶどう膜炎
- その他 (_____)

末梢血中の白血球数とリンパ球比率	(WBC _____ / μ L, lym _____ %)
異常リンパ球比率 (鏡検)	_____ %
血清 LDH	IU/L (貴施設基準値 (_____ ~ _____))
血清カルシウム値	mg/dL (血清アルブミン値 _____ g/dL)
可溶性 IL-2 レセプター	U/mL
プロウイルス DNA (定量 PCR)	_____ コピー/1000 PBMC
プロウイルス DNA (サザンブロット)	陽 性 ・ 陰 性
リンパ節腫脹の有無	あ り ・ な し
皮膚病変の有無	あ り ・ な し
HTLV-1 関連の家族歴	あ り ・ な し
前治療	あ り ・ な し
モガムリズマブ投与歴	あ り ・ な し

その他、特徴的な情報 (併存疾患など) があれば下記にコメントして下さい。

さらに詳細な臨床情報をお願いする場合があります。ご協力いただければ幸いです。
佐賀大学 医学部 血液・腫瘍内科 助教 進藤岳郎 〒849-8501 佐賀市鍋島 5-1-1
TEL: 0952-34-2366, FAX: 0952-34-2017 e-mail: takeros@cc.saga-u.ac.jp

様式 2 (院内保管用)

同 意 書

佐賀大学医学部附属病院 殿

研究名：ヒト T リンパ球向性ウイルス (HTLV-1) 陽性者および健常人における免疫動態の解析

《説明を受け理解した項目》(□の中にご自分でレ印を入れて下さい)

- 1. はじめに
- 2. 研究目的
- 3. 研究に参加いただける方
- 4. 検体ならびに検査の方法について
- 5. 本研究の参加に伴って予想される利益、不利益
- 6. 本臨床研究への参加とその撤回について
- 7. 研究期間と参加いただく患者さんの人数
- 8. プライバシー保護について
- 9. 研究終了後の試料の取り扱い
- 10. 研究に関する資料の閲覧について
- 11. 費用について
- 12. 健康被害が生じた場合の対応と補償について
- 13. 研究の資金源と利益相反について
- 14. 研究に参加された場合守っていただきたい事項
- 15. 本研究から生じる知的財産権の帰属について
- 16. 研究に関するお問い合わせ先

私は上記の試験内容について十分説明を受け、理解しましたので、自らの自由意思に基づき、この臨床研究に参加することに同意いたします。

なお、この研究への参加の同意とは別に、提供した試料の保存に関して
(□の中にご自分でレ印を入れて下さい)

- 私は、この研究の検討が終了した後、新たな検討に備えて提供した試料を保存することに同意できません。
- 私は、この研究の検討が終了した後、新たな検討に備えて提供した試料を保存することに同意いたします。

患者本人ご署名：_____

代諾者ご署名：_____ [続柄：_____]

(患者さん本人が署名できない場合)

同意年月日：_____年 _____月 _____日

この研究につき、上記患者さんへ口頭および文書で十分に説明いたしました。

説明担当医署名：_____

説明年月日：_____年 _____月 _____日

様式 2 (患者さん保管用)

同 意 書

佐賀大学医学部附属病院 殿

研究名：ヒト T リンパ球向性ウイルス (HTLV-1) 陽性者および健常人における免疫動態の解析

《説明を受け理解した項目》(□の中にご自分でレ印を入れて下さい)

- 1. はじめに
- 2. 研究目的
- 3. 研究に参加いただける方
- 4. 検体ならびに検査の方法について
- 5. 本研究の参加に伴って予想される利益、不利益
- 6. 本臨床研究への参加とその撤回について
- 7. 研究期間と参加いただく患者さんの人数
- 8. プライバシー保護について
- 9. 研究終了後の試料の取り扱い
- 10. 研究に関する資料の閲覧について
- 11. 費用について
- 12. 健康被害が生じた場合の対応と補償について
- 13. 研究の資金源と利益相反について
- 14. 研究に参加された場合守っていただきたい事項
- 15. 本研究から生じる知的財産権の帰属について
- 16. 研究に関するお問い合わせ先

私は上記の試験内容について十分説明を受け、理解しましたので、自らの自由意思に基づき、この臨床研究に参加することに同意いたします。

なお、この研究への参加の同意とは別に、提供した試料の保存に関して
(□の中にご自分でレ印を入れて下さい)

- 私は、この研究の検討が終了した後、新たな検討に備えて提供した試料を保存することに同意できません。
- 私は、この研究の検討が終了した後、新たな検討に備えて提供した試料を保存することに同意いたします。

患者本人ご署名：_____

代諾者ご署名：_____ [続柄：_____]

(患者さん本人が署名できない場合)

同意年月日：_____年 _____月 _____日

この研究につき、上記患者さんへ口頭および文書で十分に説明いたしました。

説明担当医署名：_____

説明年月日：_____年 _____月 _____日