

研究計画書

Ver. 1.0: 2021 年 11 月 12 日

Ver. 2.0: 2022 年 11 月 26 日

Ver. 3.0: 2023 年 1 月 28 日

1 研究の名称

免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象の臨床像に関する後方視的研究

2 研究の背景

免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitor, ICI) は悪性腫瘍に対する重要な治療薬として確立している。例えば、ニボルマブ (抗 PD-1 抗体) は殺腫瘍作用をもつ T 細胞の活性化抑制シグナルを阻害することで治療効果を発揮する。しかし ICI に特徴的な副作用として臓器の炎症を惹起する免疫関連有害事象 (Immune-related adverse events, irAE) が制御すべき重要な課題となっている。京都大学医学部附属病院でも多くのがん患者に ICI が投与されているが、irAE 発症の予測因子は海外では数例の報告はあるものの本邦では未だ明らかとなっていない[1, 2]。また、irAE のリスク評価や病態を診療科横断的に解析することで ICI 投与患者について良好なアウトカムを達成することが期待される。そのためには、対象となる悪性腫瘍や臓器障害を限定しない、横断的なデータベース構築が重要である。

3 研究の目的および意義

本研究の目的：当院において ICI を投与されたすべてのがん患者における医療情報を収集し、irAE 発症臓器、重症度および転帰に相関する因子を明らかにする。

本研究の意義：当院における ICI 治療を受けたがん患者の免疫学的応答の実態や治療内容の適切性を後方視的に評価することによって、患者アウトカムの改善に寄与すると考えられる。

4 研究対象者の選定方針

4.1 研究対象者の選定、データ取得を行う施設・場所、どのような機会か

研究対象者は 2014 年 7 月 1 日から 2022 年 11 月 25 日の間に京都大学医学部附属病院を受診し、ICI の投与を受けた患者 (R1386 研究対象者を含む) からデータ取得を行う。本研究の対象となる薬剤名は以下の通りとする。なお、今後承認される同効薬についても対象とする。

- ニボルマブ (遺伝子組換え)
- イピリムマブ (遺伝子組換え)
- ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
- アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
- デュルバルマブ (遺伝子組換え)
- アベルマブ (遺伝子組換え)

4.2 適格基準

4.2.1 選択基準

調査対象期間中に京都大学医学部附属病院で ICI の投与を受けた患者

4.2.2 除外基準

なし

4.3 予定研究対象者数およびその設定根拠

4.3.1 予定研究対象者数

本研究の研究予定対象者数を 1200 例に設定する。

4.3.2 その設定根拠

診療録のデータベースから推定される ICI を京都大学医学部附属病院で導入された症例数は 2021 年 9 月 30 日までで 1200 名程度であるため。また、本検討は適応となる癌種、治療レジメン、疾患背景および irAE の対象臓器が多岐に渡るため、可能な限り多くの症例数を確保する必要があると考える。

なお、Peduzzi et al. (1996) J Clin Epidemiol を参照し、回帰分析で検討する 1 説明変数あたり 20 イベントあることが望ましいとし、本研究で検討する説明因子を 10 とすると合計 200 イベントの観察が必要になる。irAE の発症は ICI 投与症例の 20% と想定されるため、 $200/0.2=1000$ となり、概ね 1000 例程度の症例集積が必要と考えられる。

5 研究の方法及び研究の科学的合理性の根拠

5.1 デザイン

後ろ向き記述疫学研究

5.2 研究の方法

介入は行わない。

既存情報について（個人情報を除く臨床的経過のすべての情報）は本研究の解析対象とする。研究者は電子カルテより解析に必要な情報抽出を仮名化 ID 管理者に依頼する。仮名化 ID 管理者は情報を取得した後、速やかに仮名化して研究者にデータを譲渡する。研究対象者の登録は仮名化 ID 管理者が分担研究者より受けた情報を統合することによって行う。

既存試料について、クリニカルバイオリソースセンターで保存されている検体を払い出し、一般診療で測定されない項目を測定する。また、「抗体医薬品の血中濃度測定（承認番号 R1386）」（以下、R1386 研究と呼称）において研究承諾を得られた ICI 投与症例の検体からも一般診療で測定されない項目を測定する。

5.3 観察・検査・調査・報告項目

5.3.1 診療記録から以下の項目を抽出する。

- 基本情報：生年月日、性別、病期分類、治療歴、既往歴、合併症、irAE 発現日、irAE 発現臓器、irAE の治療内容、ICI 再開の有無、転帰調査（死亡している場合は、死亡日および死因について確認）
- 検査データ：悪性腫瘍の種類、組織型、病変部位、病期分類、治療効果、臨床検査データ

5.3.2 クリニカルバイオリソースセンターおよび R1386 研究で保存されている血漿サンプルから、下記の項目のうち検体量の限界に応じて選択し測定する。血液検体は ICI 開始時と irAE 発症後以降のポイントで採取されたものを測定する。

- 測定項目：各種サイトカイン（IL-1 beta, IL-6, IFN-gamma, TNF-alpha など）、自己抗体を含む各種抗体、自己抗原を含む各種可溶性タンパク質

5.4 解析の概要

5.4.1 主要評価項目

いずれかの ICI 投与を受けた全癌腫におけるいずれかの irAE 発症をエンドポイントとしたリスク因子評価を行う。

5.4.2 副次的評価項目

- ICI 各薬剤毎の全癌腫におけるいずれかの irAE 発症をエンドポイントとしたリスク因子評価
- いずれかの ICI 投与を受けた各癌腫におけるいずれかの irAE 発症をエンドポイントとしたリスク因子評価
- いずれかの ICI 投与を受けた全癌腫における各臓器の irAE 発症をエンドポイントとしたリスク因子評価

5.4.3 主な解析方法

irAE 発症群と非発症群を予測する因子についてロジスティック回帰分析を用いて抽出する。具体的には、irAE 発症を従属因子に設定し、その層別化に寄与する説明因子について単変量解析を行う。さらに、ロジスティック回帰分析を用いて irAE 発症に統計学的に有意に相関する独立した説明因子を抽出する。

5.4.4 解析対象外項目

ICI 各薬剤の有効性評価については対象疾患毎に評価すべき項目であるため、本研究の解析対象外とする。

6 研究実施期間

研究実施機関の長の許可日から 5 年間

7 インフォームドコンセントを受ける手順

京都大学医学部附属病院ホームページ上で本研究を行っている旨の情報を公開する。クリニカルバイオリソースセンターへ保存されている生体試料を学内規定に基づいて払い出し、測定することおよび R1386 研究で得られた血液検体を用いることも情報公開文書に明記する。本研究は侵襲も介入も伴わない既存情報を収集する研究であり、研究対象者が極めて多いため文書による同意は得ない。患者または患者家族から研究への診療情報の利用を拒否する意思表示があった場合、その患者は研究対象から除外する。研究への参加拒否の意思表示は、情報公開文書に記載した連絡先に連絡することにより行うことができるようにする。研究計画書を変更した場合は、変更点を盛り込んだ情報公開文書を作成して公開する。

8 個人情報等の取り扱い

8.1 研究で扱う試料・情報等の個人情報等の種類

本研究の対象症例（ICI 投与症例）を電子カルテからリスト化して、仮名化 ID を設定する。クリニカルバイオリソースセンターおよび R1386 研究から回収した検体は解析開始前仮名化 ID に変換して管理し、解析する。カルテ ID と仮名化 ID は電子媒体（表計算ソフト）で結合されたリストにより結合可能とする。

8.2 「8.1」の作成の時期と方法

電子カルテ ID と仮名化 ID を結合したファイルは電子的に管理する。パソコン、ファイル双方にパスワードを設定し、情報管理責任者がそのパスワードを管理する。対応表を電子的に保存したパソコンは分子生物実験研究棟 4 階 401 号室に常置する。

8.3 保有または利用する個人情報等の項目と安全管理措置および留意事項

保有または利用する情報に個人情報等の項目（氏名、生年月日、カルテ番号、住所）は含まれない。ただし性別および ICI 治療開始時の年齢は解析対象となるデータに含める。

8.4 研究組織全体の情報管理の責任を負う者

村上 孝作（医学研究科附属がん免疫総合研究センター、特定准教授）

8.5 診療情報の利用を拒否した患者のデータの取り扱いについて

研究への参加拒否の意思表示を行った時期に応じて下記のとおりに対応する。

8.5.1 自機関内での仮名化前/後、解析前/後および公表前

該当患者のデータを破棄しそれ以降はその情報を研究に用いない。

8.5.2 公表後

論文など研究成果が公開された後にデータを破棄することは不可能であるため、拒否した患者データも取り扱うこととする。また、公表後はデータの削除ができないことを情報公開文書に明記する。

9 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益・総合的評価・対策

既存情報および既存試料を収集する研究であるため、研究対象者に負担は生じない。リスクは個人情報の漏洩であるが、十分な対策を講じるため、研究対象者のリスクは最小限の範囲であると考えられる。研究対象者に直接的な利益は発生しないが、当研究によって ICI 患者の臨床経過について実態調査を行い、問題点を抽出することで、今後の治療方針改善につながるものである。

10 試料・情報の保管、および廃棄の方法

10.1 試料・情報等の保管期間

試料・情報いずれも研究終了日または論文などの発表から 10 年間保存する。下記

「11」に示す臨床研究および企業主体の臨床研究に本計画における試料・情報が使用された場合は、全ての臨床研究が終了するまで保存する。

10.2 試料・情報等の保管方法（漏えい、混交、盗難、紛失等の防止対策）

試料：すべて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・村上孝作の研究室（分子生物実験研究棟 4 階 415 号室）にある-80℃の冷凍庫に保管し使用・保管歴を記録する。冷凍庫は施錠し盗難、紛失を防止する。

情報：すべての測定結果は仮名化 ID 管理者が表計算ソフトにより電子的に保存する。漏洩を防ぐため、ファイルは暗号を施し、解析が必要となった場合、その都度暗号を変更して物理的媒体によって授受を行う。また、データマネジメント担当者はデータの授受を行う毎にその履歴を記録する。

10.3 保管期間後に廃棄する場合はその処理の方法

試料：オートクレーブによって処理し、廃棄物として処理する。

情報：仮名化 ID 管理者および解析担当者がパソコンに保管しているデータを電子的に削除する。

11 試料・情報の二次利用および他研究機関への提供の可能性

本研究で収集した情報は、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。二次利用および他研究機関へ提供する際は、新たな研究計画について倫理審査委員会で承認された後に行う。また、ホームページ上でオプトアウトを行い、研究対象者が拒否できる機会を保障する。本研究で収集した情報は同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。二次利用および他研究機関に提供する際には、新たな研究計画について倫理審査委員会で承認された後に行う。

12 倫理審査委員会および、研究機関の長への報告内容および方法

研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実もしくは情報、または損なう恐れのある情報を得た場合は速やかに安全性情報に関する報告を行う。年次報告は 1 回/3 年以上の頻度で行う。研究期間終了時点において、進捗状況報告を、研究の中止または終了時点でその報告を行う。

13 研究の資金・利益相反

13.1 研究の資金

資金名：柳井基金（プロジェクト番号：200200600044）

提供者：本庶佑（医学研究科附属がん免疫総合研究センター、教授）

経理担当者：樋口美奈（医学研究科附属がん免疫総合研究センター、教務補佐員）

電話番号：075-366-7439

FAX 番号：075-366-7443

E-mail address：higuchi.mina.7z@kyoto-u.ac.jp

13.2 利益相反

資金提供者は研究責任者であるため、研究の企画、運営、解析、論文執筆にすべて関与する。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されている。

- 14 研究対象者およびその関係者からの相談への対応
- 14.1 研究課題ごとの相談窓口
- 研究室：医学研究科附属がん免疫総合研究センター
担当者：村上孝作
連絡方法：Tel 075-366-7439 E-mail kosaku@kuhp.kyoto-u.ac.jp
- 14.2 京都大学の相談等窓口
- 担当部署：医学部附属病院 臨床研究相談窓口
連絡方法：Tel 075-751-4748 E-mail ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp
- 15 研究対象者等の経済的負担又は謝礼
- 15.1 研究対象者への謝礼は行わない。なお、診療の範囲内で行っている検査の実施にあたって謝礼は発生せず、これまで通り診療の一部として行う。
- 15.2 研究目的で行う検査・薬剤等の費用負担は本研究に該当しない。
- 16 研究対象者に関わる研究結果（偶発的所見を含む）等の取り扱い
- 研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はない。
- 17 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む）
- 17.1 研究責任者の氏名、所属、職位
- ✓ 村上 孝作、医学研究科附属がん免疫総合研究センター、特定准教授：研究の運営、研究対象者の組入、研究試料の取得、研究試料の他研究機関への送付、研究情報の統計解析、研究成果の発表
- 17.2 分担研究者の氏名、所属、職位
- ✓ 本庶 佑、医学研究科附属がん免疫総合研究センター免疫ゲノム医学講座、教授：研究統括
- ✓ 茶本 健司、医学研究科附属がん免疫総合研究センター免疫ゲノム医学講座、准教授：データ解析
- ✓ 谷口 智憲、医学研究科附属がん免疫総合研究センター免疫ゲノム医学講座、講師：データ解析
- ✓ 平野 智子、医学研究科附属がん免疫総合研究センター免疫ゲノム医学講座、研究員：データ解析
- ✓ 隅川 舞子、医学研究科附属がん免疫総合研究センター免疫ゲノム医学講座、研究員：情報解析
- ✓ 塚本 博丈、医学研究科附属がん免疫総合研究センターがん免疫治療臨床免疫学部門、特定准教授：データ解析
- ✓ 森信 暁雄、医学研究科医学専攻内科学講座臨床免疫学、教授：データ解析
- ✓ 吉田 亜希子、医学研究科医学専攻内科学講座臨床免疫学、大学院生：データ解析

- ✓ 笹井 恒雄、医学研究科医学専攻内科学講座臨床免疫学、大学院生：データ解析
- ✓ 上月 友寛、医学研究科医学専攻内科学講座臨床免疫学、大学院生
- ✓ 笹井 蘭、医学部附属病院免疫・膠原病内科、助教：データ解析
- ✓ 白柏 魅怜、医学部附属病院免疫・膠原病内科、特定病院助教：データ解析
- ✓ 武藤 学、医学研究科医学専攻内科学講座腫瘍薬物治療学、教授：データ解析
- ✓ 野村 基雄、医学部附属病院腫瘍内科、特定助教：データ解析
- ✓ 阪森 優一、医学部附属病院腫瘍内科、特定病院助教：データ解析
- ✓ 半田 知宏、医学研究科医学専攻呼吸不全先進医療講座、特定准教授：データ解析
- ✓ 小笹 裕晃、医学部附属病院呼吸器内科、助教：データ解析
- ✓ 吉田 博徳、医学部附属病院呼吸器内科、特定病院助教：データ解析
- ✓ 糸谷 涼、医学部附属病院呼吸器内科、特定病院助教：データ解析
- ✓ 寺田 智祐、医学部附属病院薬剤部、教授：データ解析
- ✓ 米澤 淳、薬学研究科薬学専攻薬品動態医療薬学講座、准教授：データ解析
- ✓ 横井 茉里、薬学研究科医療薬学分野、大学院生：データ解析
- ✓ 田浦 大輔、医学研究科 代謝制御学講座（寄附）、特定准教授：データ解析
- ✓ 植田 洋平、医学研究科 代謝制御学講座（寄附）、特定助教：データ解析
- ✓ 藤井 寿人、医学部附属病院 糖尿病・内分泌・栄養内科、助教：データ解析
- ✓ 山内 一郎、医学部附属病院糖尿病・内分泌・栄養内科、助教：データ解析
- ✓ 赤松 秀輔、医学研究科医学専攻器官外科学講座泌尿器科学、講師：データ解析
- ✓ 河口 浩介、医学部附属病院 乳腺外科、助教：データ解析
- ✓ 濱西 潤三、医学研究科医学専攻器官外科学講座婦人科学・産科学：データ解析
- ✓ 滝 真奈、医学部附属病院 産科婦人科、助教：データ解析
- ✓ 菊地 正弘、医学研究科医学専攻感覚運動系外科学講座耳鼻咽喉科・頭頸部外科学、講師：データ解析
- ✓ 森田 智視、医学部附属病院 先端医療研究開発機構；医学研究科、教授：統計解析
- ✓ 上野 健太郎、医学部附属病院 先端医療研究開発機構、特定助教：統計解析

17.3 研究協力者

なし

17.4 統計解析担当者

村上 孝作、医学研究科附属がん免疫総合研究センター、特定准教授

17.5 データマネジメント担当者

村上 孝作、医学研究科附属がん免疫総合研究センター、特定准教授

17.6 情報の管理について責任を有する者

村上 孝作、医学研究科附属がん免疫総合研究センター、特定准教授

18 研究業務の委託、委託する業務内容及び委託先の監督方法

本研究では研究業務を委託する機関は存在しない。

19 研究実施計画書の変更、及び改訂

研究実施計画書に変更および改定を要する場合は、京都大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の運用規則に従って、変更・追加申請手続き又は新規研究計画として申請を行う。

20 遵守すべき倫理指針

遵守事項：本研究は、「ヘルシンキ宣言」および文部科学省・厚生労働省による「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年6月30日）を遵守して実施する。

倫理審査委員会：本研究の実施に先立ち、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会の審査を受け、研究機関の長の許可を受けて実施する。

21 研究成果の帰属

本研究によって得られた成果及び知的財産にかかる権利は本学に帰属するものとする。

22 参考文献

1. Jing Y, Liu J, Ye Y, Pan L, Deng H, Wang Y, Yang Y, Diao L, Lin SH, Mills GB *et al*. **Multi-omics prediction of immune-related adverse events during checkpoint immunotherapy.** *Nature communications* 2020, **11**(1):4946.
2. Kalinich M, Murphy W, Wongvibulsin S, Pahalyants V, Yu K-H, Lu C, Wang F, Zubiri L, Naranbhai V, Gusev A *et al*. **Prediction of severe immune-related adverse events requiring hospital admission in patients on immune checkpoint inhibitors: study of a population level insurance claims database from the USA.** *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021, **9**(3):e001935.