

「 頭頸部癌に対するニボルマブ適正使用のためのバイオマーカーの創出に関する多施設共同研究 」 へご協力いただくご家族の方への説明書

(1) 研究の概要について

現在シスプラチンに抵抗性の再発転移頭頸部癌の患者さんに対してニボルマブの使用が認められていますが、有効例は13%に過ぎません。今のところ、投与前に有効性を予測する手立てはありません。もし、投与前に治療効果の期待できる患者さんを見分けることができれば、効果の期待できない患者さんには出来るだけ早期に他の治療を提供できるようになります。そこで本研究ではニボルマブが有効な患者さんを見分けることを目的に、ニボルマブの投与を受けた患者さんを対象に、生検あるいは手術検体を用いて遺伝子および腫瘍の微小環境を調べます。また、カルテから必要なデータを抽出して、有効性の予測因子を探します。本研究は医学部倫理審査委員会の承認及び機関の長の許可を得て、研究を実施している。

承認番号： 第G2018-009番

研究期間： 2019年8月8日から2021年12月31日

研究責任者：頭頸部外科・教授・朝蔭孝宏

主たる研究機関：東京医科歯科大学・頭頸部外科・教授・朝蔭孝宏

本学責任者：横浜市立大学・耳鼻咽喉科 頭頸部外科・教授・折館伸彦

(2) 研究の意義・目的について

本研究において頭頸部癌に対するニボルマブの有効例の予測因子が明らかとなれば、治療効果が期待できる患者さんでは生存期間の延長、QOLの維持が期待できます。また、治療効果が期待できない患者さんに対しては、不要な投薬を回避するとともに、他の治療を早期に開始する機会を提供することが可能となります。よって、有効例に対しても、無効例に対しても重要な意義がある研究と考えます。また、本研究成果により有効性が期待できる患者に絞ったニボルマブの投薬が可能となり、逼迫する医療経済に対する効果も期待できます。

(3) 研究の方法について

- ・本研究では2017年3月から2018年5月までの期間にニボルマブの点滴投与を受けた、再発転移頭頸部癌患者のうち治療効果の高かった患者さん（奏効例）と、奏効例を比較検討するのに適当な非奏効の患者さんを対象とします。目標症例数は奏効例50例、非奏効例50例、合計100例です。
- ・対象となった患者さんには既存の試料つまり、生検もしくは手術検体から作成された未染色のプレパラート25枚を提供していただきます。そのうち20枚は遺伝子解析用に、その内5枚は多重免疫染色用に用いる予定です。また、カルテから必要な情報を抽出します。
- ・東京医科歯科大学で20枚のプレパラートからDNAを抽出し、マイナス20度で凍結保存します。抽出したDNAがどの患者さんのものか特的できないように匿名化して、冷凍便で愛知県がんセンター研究所分子遺伝学分野分野長の井本逸勢先生のもとに郵送します。そこで次世代シーケンサーを用いて遺伝子解析を行います。遺伝子解析の結果を東京医科歯科大学に返してもらいます。また、残りの5枚のプレパラートはやはりどの患者さんのものか特的できないように匿名化して京都府立医大耳鼻咽喉科教授平野滋先生のもとに送り、多重免疫染色を行います。その結果を医科歯科大学に返してもらいます。

・本研究は多施設共同研究であり、以下の共同研究機関・研究責任者とともに研究が行われる予定です。京都府立医大耳鼻咽喉科・平野 滋、北海道大学耳鼻咽喉科・本間明宏、恵佑会札幌病院耳鼻咽喉科・渡邊昭仁、宮城がんセンター頭頸部内科・山崎知子、国立がん研究センター東病院頭頸部外科・林 隆一、東京大学耳鼻咽喉科・齊藤祐毅、慶応大学耳鼻咽喉科・小澤宏之、東京医大耳鼻咽喉科・塚原清彰、横浜市立医大耳鼻咽喉科・折館伸彦、新潟大学耳鼻咽喉科・堀井 新、名古屋大学耳鼻咽喉科・丸尾貴志、愛知県がんセンター頭頸部外科・花井信広、京都大学耳鼻咽喉科・大森孝一、大阪大学耳鼻咽喉科・猪原秀典、関西医大耳鼻咽喉科・岩井大、大阪がんセンター頭頸科・藤井 隆、神戸大学耳鼻咽喉科・丹生健一、兵庫県立がんセンター頭頸科・岩江信法、広島大学耳鼻咽喉科・上田勉、九州大学耳鼻咽喉科・安松隆治、久留米大学耳鼻咽喉科・梅野博仁、九州がんセンター頭頸科・益田宗幸、愛知県がんセンター研究所分子遺伝学分野・井本逸勢

#### (4) 試料・情報の保管／廃棄と、他の研究への利用について

・プレパラートおよび抽出したDNAに関しては一旦東京医科歯科大学で保存したのち、5枚のプレパラートは京都府立医大に郵送され同院で保存されます。抽出したDNAについては愛知がんセンター研究所に送られて遺伝子解析に用いられ、使い切る予定です。万が一余りが生じた場合は研究期間終了後速やかに破棄する予定です。これらの研究から得られた情報は、東京医科歯科大学頭頸部外科にて、パスワード設定されたパソコン内にパスワード設定したファイルとして研究期間終了後少なくとも10年間は保存する予定です。また、本研究で用いた試料および情報が他の研究に流用されることはありません。

#### (5) 予測される結果（利益・不利益）について

・ニボルマブ奏効例では、ある特定の遺伝子変異を認める可能性、遺伝子変異の頻度が高い可能性、腫瘍微小環境において特定の免疫状態が認められることが予想されます。ニボルマブの効果が期待できる患者さんに適切に本剤を投与することによって生存期間の延長、QOLの維持が期待できます。また、治療効果が期待できない患者さんに対しては、不要な侵襲を回避するとともに、他の治療を早期に開始する機会を提供することが可能と考えられます。よって、有効例に対しても、無効例に対しても重要な意義をもたらすと考えます。また、効果が期待できる患者に絞ったニボルマブの使用が可能となり、医療経済的な効果も期待できます。

・本研究は既に採取されている生検検体もしくは手術検体を用いた研究であるため、本研究への参加によって生じうる危険・不利益は一切ありません。

#### (6) 研究協力の任意性と撤回の自由について

・本研究への参加を望まないご家族の方は、以下の問い合わせ等の連絡先に文書にてご連絡下さい。その場合は患者さんの情報、試料を用いることはありません。

#### (7) 個人情報の保護・取り扱いについて

・患者さんの診療記録は、分析する前に住所、氏名、生年月日などの個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どこの誰の情報かが分からないようにした上で、東京医科歯科大学頭頸部外科において厳重に保管します。どこの誰の情報かが分からないようにしたことにより、患者さんの遺伝子の分析結果は、分析を行う研究者を含む誰にも、患者さんのものであると分からなくなり

ます。

(8) 研究成果について

・患者さんの協力によって得られた研究の成果もしくは遺伝子の情報は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、国内外の学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表させていただきたいと思っております。この研究はどの時点で同意を撤回することも自由ですが、一度研究の成果、遺伝子の情報を公開してしまいますと、その部分については取り消しが非常に難しくなることをご理解ください。また公表されると、その情報が別の研究者によって別の観点から解析される可能性があることもご承知いただきたいと思っております。しかし研究成果、遺伝子情報を公表することにより、世界の研究者が情報を共有でき、患者さんの病気の解明、治療法の開発がより早く進むと考えられます。

(9) 解析結果のお知らせについて

・遺伝子解析で得られる結果については、現在の遺伝子解析技術の不確実さ、膨大な遺伝子解析検査結果の説明・解釈の難しさを考慮し、基本的に個別の結果の説明はおこないません。しかし、ご家族にとって重要であると思われる結果が判明し、診断・治療に有益と考えられる場合には、倫理審査委員会で審議・承認後、結果について説明を希望されるかどうか、ご家族のご意向をおうかがいし対応いたします。

(10) 遺伝カウンセリングについて

・遺伝子解析を受けることへの不安やご質問がある場合には、診察を担当する医師が適宜ご相談に応じますので、遠慮なくお尋ねください。また遺伝カウンセリングのご希望があれば当院遺伝子診療科を紹介いたします（自費診療となります）。

(11) 費用について

- ・この研究に参加することにより、対象となる方に費用負担はありません。
- ・また、申し訳ありませんが、謝礼もございません。

(12) 研究資金および利益相反について

・本研究は、小野薬品株式会社との共同研究として行っています。本研究の実施にあたっては、本学利益相反マネジメント委員会及び医学部臨床研究利益相反委員会において審議され、承認されています。また、共同研究契約により小野薬品株式会社に特段有利になることがないように運用されておりますし、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図って参ります。

(13) 問い合わせ等の連絡先：

連絡先：横浜市立大学（耳鼻咽喉科 頭頸部外科・教授・折舘 伸彦）

〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9

TEL:045-787-2687 (ダイヤル) (対応可能時間帯：平日 9:00～17:00)

苦情窓口：東京医科歯科大学医学部総務掛

03-5803-5096 (対応可能時間帯 平日 9:00～17:00)

※他の研究参加者の個人情報や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、研究計画書や研究の方法に関する資料を閲覧することができます。ご希望の際は、上記の研究者連絡先までお問い合わせください。