

進行・再発非小細胞肺癌症例を対象としたアテゾリズマブ投与による腸内細菌多様性・
腸内細菌種と有効性・免疫関連有害事象との関連性に関する前向き観察研究

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院消化器・総合外科では、現在肺癌の患者さんを対象として、免疫療法と腸内細菌の関係性に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、令和7年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

肺がんに対する治療には、手術療法、がん化学療法、放射線療法、免疫療法があります。あなたの病気の進行度合いや広がりや程度、身体の状態に応じて、もっとも適した治療方法を採用します。

この臨床研究は、肺がんに対して免疫療法の内の1つである免疫チェックポイント阻害剤のアテゾリズマブを使用する予定の患者さんを対象にします。近年、海外における研究で免疫チェックポイント阻害剤を使用され効果があつたがん患者さんの腸内細菌は効果のなかった患者さんの腸内細菌と比較して細菌の種類や割合に違いがあることが明らかになりました。また免疫チェックポイント阻害剤の効果があつた患者さんの腸内細菌を効果がなかった患者さんに移植したところ、免疫チェックポイント阻害剤の再投与により効果が認められたとする報告もなされました。また一部の患者さんに免疫療法による重篤な副作用として大腸炎が認められることがあります。腸内細菌がこうした副作用を予測する因子となりうる可能性もあります。腸内細菌の研究はゲノム科学技術が進歩し、腸内細菌と宿主のエネルギー調節や栄養摂取・免疫機能・疾患との関連性が科学的に証明されるようになりましたが、腸内細菌は人種によって違いがあり、今後、日本人のデータも必要となります。本研究ではアテゾリズマブを使用する予定の肺がん患者さんを対象として、腸内細菌が免疫チェックポイント阻害剤の効果とどのように関与しているかあるいは副作用発現と関連性があるかを探索することを目的としました。この研究により腸内細菌による免疫チェックポイント阻害剤の効果や副作用発現への影響が明らかになると思われます。

3. 研究の対象者について

当院及び福岡県内で肺がん治療を行っている施設で60名の患者さんのご協力をいただく予定です。この臨床研究全体の実施期間は、最初の患者さんが登録されてから4年を予定しています。あなたに参加していただく予定期間は、参加の同意をされてから実施期間、もしくは観察期間が終了するまでとなります。

この研究では以下の全ての基準に当てはまる患者の皆様にご協力をお願いしています。

<研究に参加していただける方の主な条件>

- 1) 組織診または細胞診で非小細胞肺癌であることが確認されている方
- 2) 非小細胞肺癌でアテゾリズマブを投与される予定の方
- 3) 糞便の採取が可能な方
- 4) 本試験の内容の説明を受け、患者本人もしくは代諾者より文書での同意の得られた方
- 5) 同意取得時の年齢が20歳以上の方

<研究に参加していただけない方の主な条件>

- 1) 主治医により本研究への参加が不適切であると判断された方

4. 研究の方法について

検査は、具体的には次に示すスケジュールに従って行われます。なお、糞便採取以外の諸検査は通常の診療に必要なものであり、本研究のために追加して行われるものではありません。また検査結果に異常が認められたり、担当医師が必要と判断されたりした場合には、追加の検査を行うことがあります。

<本研究のスケジュール>

	同意取得～ 治療開始前	初回画像評価時	画像評価時 (8回目投与前後)	増悪・治療中止 確認時	重篤な免疫関連 有害事象発現時
同意の確認	●				
糞便採取	●	●	●	●	●

●印はその時期に検査または診察する事項です。

*糞便採取時の採取量：小豆粒程度（0.2～0.5g）

評価方法

・腸内細菌（便）：細菌の構成を解析します

評価項目

- ・参加される患者さんの下記情報との関連性を解析します
- ①臨床所見(病歴、年齢、性別、身長、体重、BMI、喫煙歴、PS、合併症、内服薬)
- ②病理所見(TPS)及び遺伝子検査所見(EGFR, ALK, ROS-1, BRAF, TMB)
- ③検査所見(採血検査(血算・生化学・腫瘍マーカー; TP, Alb, Cr, UA, AST, ALT, T-Chol, TG, CRP, 白血球数, 白血球分画, ヘモグロビン量, 血小板数), 呼吸機能検査)
- ④画像情報(X線、CT、MRI、PET)
- ⑤治療(外科療法、化学療法、放射線療法、免疫チェックポイント阻害剤の詳細、治療効果、治療経過、抗生剤使用の有無、合併症の有無・詳細)
- ⑥予後

5. 個人情報の取扱いについて

この臨床研究にご協力いただける場合は、この臨床研究で得られた結果をこの研究を計画した研究事務局へ報告します。患者さんの個人に関する情報(例えば、お名前・住所、

遺伝子情報などの個人を特定できる情報）はいっさい明らかにされませんのでご安心ください。研究結果報告書は、研究計画書にしたがって、厳重に管理し、個人情報保護に努めます。

この研究が正しく行われたかどうかを調査するために、この研究の関係者（他機関の関係者も含む）、病院の関係者、厚生労働省などの担当者や当院の倫理審査委員会が、患者さんのカルテを確認することがあります。この場合でも患者の皆様のプライバシーは守られます。

患者さんがご協力いただいている期間中に、他の病院で治療を受けた場合や転院された場合には、その病院に検査結果などを問い合わせることがあります。ただし、使わせていただく患者さんの情報はこの研究に関係した診療記録や検査結果などに限られます。

6. 試料や情報の保管等について

〔この研究でご提供頂いた試料（糞便データ）は、研究計画に従って、保管および利用します。糞便試料は保管場所は九州医療センター・臨床研究センターのデータセンターに設置した-80℃冷凍庫に保存し、情報は同センター内に設置したパソコン上に保存します。保管期間終了後は適切に廃棄します。保管期間は本研究終了後5年または研究結果の最終公表後3年のうち、いずれか遅い日まで保管期間が経過した後は、個人情報復元されない方法で完全に破棄されます。〕

将来、提供いただいた検体をほかの医学研究に用いる場合は、改めて研究計画書を提出し、倫理審査委員会の承認を受けます。

7. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究では利益相反状態が存在しますが、臨床研究実施計画は臨床研究に係る利益相反マネジメント委員会で審議され、利益相反状態が存在することによって、研究対象者に不利益が及ぶおそれはないと判断されました。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

8. 研究に関する情報や個人情報の開示について

この研究に参加して下さった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

9. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所 (分野名等)	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野 九州大学病院 消化器・総合外科学
研究責任者	九州大学病院 呼吸器外科(2) 講師 田川哲三
研究分担者	九州大学病院 呼吸器外科(2) 助教 竹中朋祐 九州大学病院 呼吸器外科(2) 助教 原武直紀 九州大学病院 呼吸器外科(2) 医員 木下郁彦 九州大学大学院医学系学府 消化器・総合外科学分野 大学院生 小野雄生 九州大学大学院医学系学府 消化器・総合外科学分野 大学院生 若洲翔 九州大学大学院医学系学府 消化器・総合外科学分野 大学院生 奥結華

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
	国立病院機構九州医療センター 呼吸器外科 医長 庄司 文裕	解析 情報の収集 試料採取
	国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 医長 岡本龍郎	情報の収集 試料採取
	国立病院機構福岡病院 副院長 上田 仁	情報の収集 試料採取
	福岡県済生会福岡総合病院 呼吸器外科 部長 三浦奈央子	情報の収集 試料採取
	公立学校共済組合九州中央病院 呼吸器外科 部長 斎藤元吉	情報の収集 試料採取

製鉄記念八幡病院 呼吸器外科	部長 塚本修一	情報の収集 試料採取
北九州市立医療センター 呼吸器外科	主任部長 濱武基陽	情報の収集 試料採取

業務委託先 企業名等：株式会社テクノスルガ・ラボ
所在地：静岡県静岡市清水区長崎 388-1

10. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、事務局までご連絡ください。

事務局 担当者：九州大学医学系学府 消化器・総合外科学分野 大学院生
(相談窓口) 若洲 翔
連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 (内線 5466)
〔FAX〕 092-642-5482
メールアドレス：swakasu@surg2.med.kyushu-u.ac.jp