

デュルバルマブ療法中の経時的なエクソソーム解析研究

1. 研究の対象

2016年1月1日から2021年3月31日までに、国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科でデュルバルマブによる治療を受けた非小細胞肺癌患者さんのうち、包括的同意が得られた試料、既存試料、診療残余検体が利用可能な患者さんが対象となります。

2. 研究目的・方法

肺癌は日本における部位別がん死因で男女ともに上位となっています。これまでに様々な抗がん剤が開発され、徐々にお元気で過ごせる時間を延ばすことが可能となってきています。近年注目されている抗がん剤の一つに、免疫チェックポイント阻害剤という薬があります。免疫チェックポイント阻害剤の中でも、PD-1阻害薬という薬は患者さんのT細胞に発現したPD-1と腫瘍のPD-L1の結合を阻害することでT細胞を活性化し、がん細胞を攻撃します。

PD-1とPD-L1の結合を防ぐための治療として、免疫チェックポイント阻害剤が開発されました。PD-1に結合する薬剤としてニボルマブ（オプジーボ®）、ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）、PD-L1に結合する薬剤としてアテゾリズマブ（テセントリク®）、デュルバルマブ（イミフィンジ®）の全部で4種類の薬剤が日本で承認されています。

免疫チェックポイント阻害剤の中で、デュルバルマブはPD-L1に特異的に結合するように作られたヒト型のモノクローナル抗体です。この薬剤はPD-L1に結合することで、T細胞のPD-1とがん細胞のPD-L1の結合を防ぎ、T細胞本来の免疫の力にブレーキがかかることを阻止します。デュルバルマブにより活性化されたT細胞は、妨害を受けることなくがん細胞を攻撃します。

デュルバルマブは、国際共同第III相試験で化学放射線療法後の維持療法として2週間隔で12ヶ月間投与することにより、有意に全生存期間と無増悪生存期間を延長することが示され、現在切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法として標準治療となっています。

一方、エクソソームは、すべての細胞が分泌する細胞外小胞顆粒のひとつであり、核酸やタンパク質を中に含んでおり、細胞と細胞の間の情報伝達ツールとして働いていることがわかってきました。例えばがん細胞は、エクソソームに様々な悪性化の情報を内包し、がんの転移、浸潤などを制御、促すことが報告されています。さらにエクソソームは、がん細胞に特異的な核酸やタンパク質を内包しており、がん診断や治療効果予測などへの有用性が考えられています。

以上のことから、この研究ではデュルバルマブ療法を受けた非小細胞肺癌患者さんを対象に、臨床サンプルと診療情報を集積し、副作用や効果のバイオマーカーとして、エクソソームが有用かを検討することを目的とし、計画を立案いたしました。これにより、将来

的にデュルバルマブ療法を安全かつ適切に使用できるようになることを期待しています。
なお、本研究の一部はアストラゼネカ株式会社の資金提供のもと行われます。

研究実施期間：研究許可日から 2025 年 3 月 31 日（5 年間）

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：包括的同意が得られた試料、既存試料、診療残余検体

情報：腫瘍の情報（ステージ、がん種など）、身体所見、血液検査、画像検査の結果、治療の効果など

4. 外部への試料・情報の提供

共同研究機関へのデータの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、当センターの研究責任者が保管・管理します。

一部の臨床情報と、試料を用いた解析結果は東京慈恵医科大学附属病院 呼吸器内科（責任者：藤田雄）に提供されますが、この場合も全ての情報は個人が特定できないよう匿名化されます。

5. 研究組織

国立がん研究センター中央病院	堀之内 秀仁（臨床情報と試料の収集）」
国立がん研究センター研究所	柳下 薫寛（試料の解析）
東京慈恵医科大学附属病院	藤田 雄（試料の解析とエクソソームに関する考察）

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

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もしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先（研究責任者・研究代表者）：

国立がん研究センター 中央病院 呼吸器内科 堀之内 秀仁

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL：03-3542-2511