

同意取得に際しての説明文書・同意文書

進行期唾液腺高悪性度癌治療後における アルファ ガラクトシルセラミド α -galactosylceramideパルス
樹状細胞を用いたアジュバント療法の安全性と有効性に関する第Ⅰ/Ⅱ相臨
床研究

試験責任医師 岡本 美孝

千葉大学大学院医学研究院耳鼻科・頭頸部腫瘍学

連絡先 260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

043-222-7171 (内線 5353)

本文書は、あなたに研究内容、同意に関する事柄などについて説明したものです。この研究は千葉大学大学院医学研究院の認定再生医療等委員会で、人権擁護の面を含めその妥当性と倫理性について検討を受け承認されております。また、再生医療等の安全性の確保等に関する法律に則って行われています。この文書をよく理解した上であなたが研究に同意していただける場合には、「同意書」に署名をお願いいたします。もちろん、同意いただけないからといって、そのことによりあなたが不利益をこうむることは一切ありません。なお、私の説明や以下の文書の中でわかりづらい点、もっと説明して欲しいことがありましたら、遠慮なく質問してください。

(0) 臨床研究とは

病気に対する新しい薬や治療法・診断法は、その安全性、有効性が確認されて初めて標準的な治療として確立したものとなります。有効であることが期待される新しい薬や治療法・診断法が見いだされたときには、その治療法等が安全に実施できるものであるのか、期待されたとおりの効果を発揮するものであるのかを、多くの患者様のご協力を得て調べなければなりません。このような情報を集める継続的な取り組みによって、患者様ご自身に、あるいは将来の患者様に、よりよい治療を提供することができることとなります。

新しい治療法は、患者様に使われた経験がまだあまり多くないために思わぬ副作用が生じることがあるかも知れません。あるいは効果があるに違いないと期待して実施されたとしても、残念ながら思ったほどの効果がみられないということもあります。さらに、患者様のお体には一人一人個性があり、同じ治療をうけても、効果が得られる方と、そうでない方がいらっしゃいます。より多くの方に効果が期待できる治療法、あるいは、治療法を一人一人の患者様のお体にあうように調節

する方法を見つけることが出来れば、より多くの患者様にこれまでよりもっと良い治療を提供できるようになります。

そのような治療法を見いだして標準的な治療として確立していくためには、患者様の経験された副作用や治療の効き目を正確に記録し、正しく分析しなければなりません。けれども、患者様のお体には個性があるために、数人の患者様の治療結果だけでは新しい治療法の安全性や有効性を確認することは出来ません。そこで、このような新しい治療法の安全性や有効性を正しく調べるためには、治療法の選び方、治療により患者様が経験される出来事の記録のしかた、集まった情報の分析のしかたを工夫する必要があります。こういった複雑な状況を乗り越えるために工夫を凝らして、新しい治療法の安全性と有効性を科学的に調べるための研究の方法が「臨床研究」です。

現在行われている多くの薬や治療法・診断法も、国内および海外での臨床研究によって進歩してきました。これまでに行われた臨床研究に多くの患者様方が協力してくださったことによって、現在の治療が作り上げられてきたと言い換えることができるかも知れません。

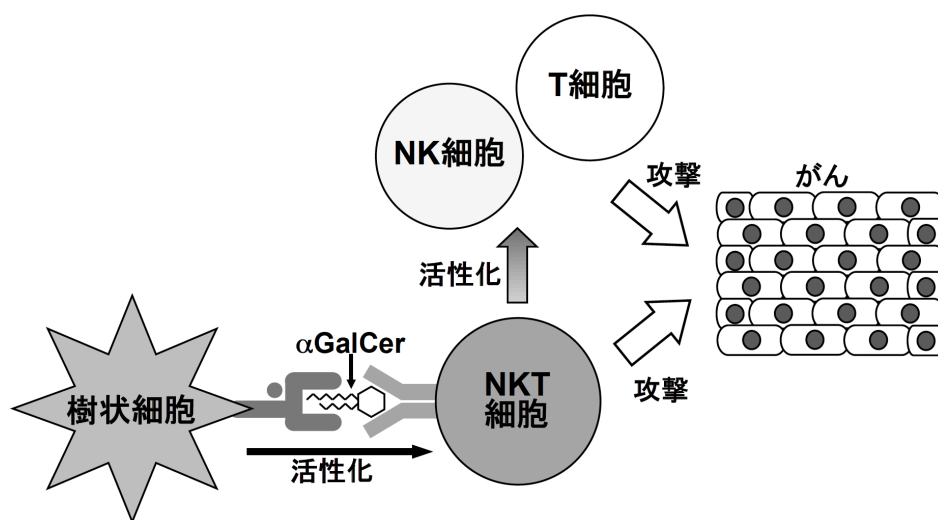
(1) 本研究の目的

本研究は唾液腺高悪性度癌の患者様を対象とし、下記の免疫療法の安全性と有効性を検討することを目的としています。

NKT 細胞は血液中に含まれるリンパ球の一種で、がんに対して強い攻撃力を持つことが確認されており、今まで攻撃できなかったがん細胞にも効果を示すことが期待されます。しかし、身体の中に NKT 細胞はほんの僅かしか含まれていません。 α ガラクトシルセラミドは、この僅かしかない NKT 細胞を増やすとともに、が

ん細胞を攻撃する能力を高める化合物です。樹状細胞は、 α ガラクトシルセラミドを NKT 細胞に伝える役割をする細胞で、身体の外で培養された樹状細胞を α ガラクトシルセラミド

で刺激して(パルスと呼びます)注射すると、身体の中の NKT 細胞が活性化し、がんを攻撃する力が誘導され



ます。さらに、活性化した NKT 細胞は直接がんを攻撃するだけでなく、T 細胞や NK 細胞といった比較的体内に多く存在する抗がん作用のある免疫細胞の働きを高めてがんを攻撃するのを助ける働きがあることが知られています。

唾液腺癌の顕微鏡的な分類は 40 種類以上もあり、いくつかの種類は再発し易いことが知られています。特に唾液腺粘表皮癌・線様嚢胞癌・唾液腺導管癌・腺癌・多形腺腫由来癌は比較的患者数が多く、また非常に再発し易い癌です。そのため進行したこれらの唾液腺癌に対しては手術による拡大切除に加え、多くの場合、放射線療法や抗がん剤治療が施行されます。しかし、これらの治療効果は十分とは言えず、もともと病気が進行していた患者様や治療後に再発をした患者様ではその後の治療に難渋することがあります。したがって、これまで行われてきた治療に加えて新たに有効な治療法の開発が必要とされています。この研究では、唾液腺粘表皮癌・線様嚢胞癌・唾液腺導管癌・腺癌・多形腺腫由来癌の患者様のうち後述の基準を満たした方を対象に「 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞」を 2 回投与します。本試験はこの免疫療法によって、副作用が出ないか

を確認すること、また画像上は明らかではない微小な癌を攻撃して再発を防ぎ、生存率を上げることが出来るかを確認することを目的としています。また、治療効果や身体の中の免疫反応との関係についても調べます。

(2) 研究の方法

臨床研究を始める前にあなたの病歴や検査結果などを確認し、基準を満たしているかどうかを判定します。その結果によっては、あなたが参加に同意された場合でも、参加できないことがありますのでご了承下さい。

■この試験の対象になる方は、次の条件を満たしている患者様です

- 1) IV期の唾液腺粘表皮癌・線様嚢胞癌・唾液腺導管癌・腺癌・多形腺腫由来癌と診断され手術療法ならびに術後放射線・化学療法が終了している。
- 2) 年齢が20～80歳（同意取得時）。
- 3) 全身状態が良好。
- 4) 主要臓器（骨髄、肝、腎等）の機能が十分に保持されており、一定の基準を満たす。
- 5) 本人からの文書による同意が得られている。

■次の条件に当てはまる方は、この試験の対象にはなれません。

- 1) 肝炎及びその既往を有する。
- 2) B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HIVまたはヒトT細胞白血病ウイルスに感染している。
- 3) ステロイド薬を内服または注射している。

- 4) 妊娠あるいはその可能性のある女性および授乳期の女性。
- 5) 自己免疫疾患を有する。
- 6) 治療を要する感染を有する。
- 7) コントロール不良の糖尿病を有する。
- 8) 重症以上の肺気腫もしくは肺線維症を有する症例。
- 9) 重篤な心疾患を有する。
- 10) 同時性の重複進行期癌を有する。
- 11) 試験担当医師が参加を不相当と判断している。

あなたは既に条件にあてはまることを試験担当医師が確認していますが、お気づきの点がございましたらお知らせ下さい。

この研究に用いられる、「 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞」はこれまで多くの患者様に投与されてきており、その安全性は十分に確認されていますが、この細胞を唾液腺導管癌の治療として使用されたことはないため、この研究では安全性を確認することも目的としています。なお、「 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞」は全ての患者様に等しく1億個の細胞を0.2mLに溶かして投与させていただきます。

「 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞」は1～2週間で調製できます。まず0日目に血液をお預かりし、リンパ球を取り出した後、専用の施設で培養します。そして7日目と14日目に、「 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞」を鼻の粘膜に注射します。投与する細胞は、細菌などの混入がないことを確認した後、回収してよく洗浄してあります。また、投与される細胞の調製は全ての工程を特別にデザインされた部屋で行っています。 α ガラクトシルセラミドは薬として承認されたもので

はありませんが、投与前に十分洗浄することで身体の中に入る量を極力少なくなるようにします。また、投与前に無菌性などの検査を行い、合格したものだけが投与されます。細胞培養は、試験担当医師の指導のもと千葉大学医学部附属病院の無菌細胞調製室内で専任の技官が行います。

この研究は、最初の採血から始まり、**3週間**後に終了します。ただし、副作用などを認めた場合には、検査の回数が増えたり、途中で終了となったりすることがあります。目的の細胞が十分に増えなかった場合も中止となることがあります。また、この臨床試験によって定められたあなたへの治療が終了あるいは中止になり、他の治療に切り替わっても、病気がいつ悪化したか、あるいは効果がどれくらい持続するかなどを調べるために、**2年間**継続して経過を調べます。この**2年間**は主治医の指示に従い、**3ヶ月**に**1回**程度の割合で受診頂き、血液検査や超音波検査、**CT・MRI・PET** といった画像検査を受けて下さい。これらの検査は通常の診療でも同じ様に必要とされる検査ですので、この試験に参加したために特別検査が増える訳ではありません。

治療及び検査のスケジュール表

- 1) 培養用採血: あなたに投与する細胞を作るために **150 mL** 採血します。
- 2) 樹状細胞投与: 鼻粘膜に注射します。
- 3) 診察: あなたの体調や副作用の有無、また局所や頸部リンパ節などを医師が確認します。
- 4) CT 検査: 頸部や肺などの状態を調べます。
- 5) 血液検査: **30 mL** 程度の血液を採取し、肝・腎・骨髄機能、副作用の有無などを調べます。ご希望があれば結果をお渡し致します。
- 6) 免疫学的検査: 採取した血液から免疫系の細胞の変化を調べます。この検査の結果は **21 日目以降**にしか分かりません。
- 7) 研究期間終了後も最低 **2 年間**は再発がないかの経過観察が必要です。

	登録前	0 日目	7 日目	14 日目	21 日目	追跡調査
培養用末梢血採血		○				
樹状細胞投与			○	○		
診察	○	○	○	○	○	3ヶ月毎
CT 検査	○					必要時
血液検査	○	○	○	○	○	必要時
免疫学的検査	○	○	○	○	○	

検査の結果によっては追加の検査を行うことがあります。

(3) 予想される効果

この研究では、これまでに頭頸部扁平上皮癌の患者で有効性が示されている免疫療法を、唾液腺導管癌の患者様に適応を拡大したものです。今回の試験で

は、この治療法の安全性と有効性を確認することを目的としており、これらが確認されれば、今後多くの患者様が同じ治療を受けられるようになり、当該研究に協力したあなたも再びこの研究によって得られた最善治療を受けることができる可能性があります。

これまで我々は、 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞や活性化 iNKT 細胞に関する 7 件の臨床研究 (第一相は 4 件、第二相は 3 件、進行中も含める) を行い、4 件について英文での報告を行っています。最初の報告では、 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を鼻の粘膜下に投与すると、静脈内に投与した場合と比較して 1/10 以下の樹状細胞で同等の免疫反応を起こすこと、また再発患者様でもがんを縮小する効果があること (9 例中 1 例) が分かりました。2 番目の報告では、 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の鼻粘膜下投与と活性化 iNKT 細胞の動脈投与を併用したところ、8 例中 3 例で腫瘍の縮小を認め、残りの 5 例中 4 例でも腫瘍は増大しませんでした。3 番目の報告では、鼻粘膜下に投与した α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞が首のリンパ節に移動してきて、iNKT 細胞を活性化させていることが確認されました。4 番目の報告では、 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の鼻粘膜下投与と活性化 iNKT 細胞動脈投与を併用して 10 例中 5 例で腫瘍の縮小を認め、がんの中に iNKT 細胞がしっかりと入っていることも確認されました。

(4) 予想される副作用

前述の報告の中で、 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の鼻粘膜下投与と活性化 iNKT 細胞動脈投与の併用療法を施行した 8 例中 1 例で腫瘍の縮小に伴って咽頭と皮膚の間に瘻孔 (ろうこう) を認めましたが、その他の症例では重

大なものは認めず、安全に行うことができました。軽症のものとしては、一過性の発熱、脱水症状、背部痛、リンパ球減少、頭痛、だるさ、めまいなどを認めました。また、頭頸部がんとは別に、肺がんに対して行った臨床研究では、もともと深部静脈血栓症の既往がある患者様で、その再発が認められ入院治療が必要となりました（この有害事象は細胞治療効果安全性評価委員会にて、細胞投与との関連性は低いと判断されています）。

これまで3名の唾液腺癌の患者様に対して行ったところ、大きな副作用を認めませんでしたが、今回、新たな副作用が生じる可能性は否定できません。安全には十分配慮し試験を行って参ります。

細胞投与に用いる培養液は汚染がないことを検査で確認していますが、もし汚染による感染の可能性があれば、すぐに抗生物質等による治療を開始します。さらに安全性を確保するために、日々の培養方法や投与前の検査方法、培養室の相序の仕方など様々な規則を作成し、それを遵守(じゅんしゅ)して細胞培養を行っております。採血時に神経反射により一時的な血圧低下を認めることがあります。

(5) 健康被害が発生した場合

もし何らかの副作用等健康被害が起こった時には、現在行うことができる最善の治療を行います。研究への参加によってあなたに何らかの異常が生じた場合、または継続することによってあなたの健康を損なう恐れがある場合は、その時点で参加を中止していただくことがあります。

本療法はまだ確立した治療法ではありません。本療法施行中に発生した健康被害について、本療法との因果関係が認められるものに関しては、治療に要する

費用のうち健康保険等からの給付を除いた自己負担分を病院が全額負担し、死亡または障害が残った場合には医薬品副作用被害救済制度の基準を参考に補償されます。ただ、あなた御自身に故意または重大な過失がある場合には補償の対象とはなりません。

(6) 研究への参加と辞退

この臨床研究への参加に際しては、あなたの自由な意思が最も尊重されます。あなたがこの臨床研究への参加に同意されない場合でも、今後の治療において不利益を受けることは一切ありません。

また、一旦この臨床研究への参加に同意されても、いつでもあなたの意思で同意を撤回することができます。撤回には、調整した細胞の投与を受けることの撤回、提供した試料等が本研究に使用されることの撤回、試験終了後の経過観察を受けることの撤回があり、それら場合は別の治療法に変更することも可能です。その後も撤回したことによって治療上の不利益を受けることは一切ありません。

その場合、提供していただいた資料および情報等や研究の結果などは安全性に関わる情報を除いて廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時点ですでに研究結果が論文などで公表されていた場合等、研究結果を廃棄することができない場合があります。

なお、ご了承いただけましたら、臨床研究の途中で参加を止める場合には、その時点でいくつかの検査を受けて頂き、医学的に問題がないことを確認させていただきます。

(7) 個人情報の保護

この臨床研究で得られた個人情報は、外部に漏れることのないよう厳重に管理致します。

研究の成果は学会発表や論文などに使用させていただきますが、その場合はあなたの名前などが分からないように十分な配慮を行い、個人情報を厳重に保護致します。

また、患者様の人権が守られながら、きちんとこの試験が行われているかを確認するために、この臨床試験の関係者（この病院の職員や外部の専門委員、監査担当者など）があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

(8) 研究に関する情報の提供

この臨床研究を行っている間に、予想しなかった重い副作用が他の患者様で起きたことなど新しい情報が得られた場合には、すぐあなたにお知らせします。そのうえでこの臨床研究を続けるかどうかを確認させていただきます。

また、今回の臨床研究についてより詳細な情報をお知りになりたい場合には、試験担当医師または相談窓口にお伝え下さい。他の患者様の個人情報や臨床研究の独創性の確保に支障のない範囲で資料の提供、または説明を致します。

個人の検査結果等をお知りになりたい場合は主治医に遠慮なく仰って下さい。その時点で分かっているものをお渡し致します。

(9) 試料の保存および再利用

投与されなかった細胞やその他の試料の一部は凍結保存させていただきます。試料の保存期間は臨床研究終了より 10 年間と致します。またこれらの試料等を他の研究に用いることはありません。

なお、提供していただいた試料等の所有権はあなたにはありません。

(10) 特許権などの知的財産権

今回の臨床研究の結果として特許権などの知的財産権が生じることがありますが、あなたはこれらについて権利を有しません。本試験の結果によって生じる特許、その他の知的財産に関する権利は、研究機関に帰属します。

(11) 研究の費用負担

この臨床研究において、投与細胞の作製・投与するための費用は文部科学省の研究費から支払われます。治療後に行われるその他の通常の血液検査や CT などのレントゲン検査は保険診療になります。臨床試験の期間でも、本試験とは関係のない（例えば、風邪をひいた時や歯科治療など）治療を受けた場合や研究参加が中止になった場合は、それ以降の費用については通常の保険診療になり、あなたが加入している健康保険の種類に応じた負担となります。

また、それ以外の研究に必要な費用（免疫モニタリングなど）については政府からの科学研究費や病院内の研究費等でまかなわれ、利害関係が想定される企業、団体からの経済的な利益やその他の関連する利益は受けていません。そのため、利害の衝突によって試験の透明性や信頼性が損なわれるような状況は生じません。

(12) 研究組織について

本臨床研究は千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学（主任研究者 教授 岡本美孝）の総括のもとで行います。また千葉大学医学部附属病院臨床試験部（部長 花岡英紀）、千葉大学大学院医学研究院免疫発生学（教授 中山俊憲）の支援を受けて行います。

臨床研究は医療機関で試験を行う前に、医療機関の長が「特定認定再生医療等委員会」に試験実施の適否についての審議を依頼しております。「特定認定再生医療等委員会」とは、医療従事者と一般の人などで構成されており、試験の内容に関して倫理的、科学的及び医学的・薬学的観点から調査審議を行います。この委員会で実施が承認された後に、医療機関の長の許可を受けて臨床研究が開始されます。

(13) 研究期間中に守っていただく事項

あなたがこの臨床研究に参加する場合には、次のことを守っていただくようお願いいたします。守っていただけなかった場合、せっかく参加していただいても、あなたの結果をデータとして使えなくなることがあります。

- 他の医師の治療を受けている場合、またはこれから受ける予定の場合、試験担当医師に相談して下さい。あなたに同意していただいたうえで、試験担当医師から主治医に、あなたがこの臨床研究に参加していることをお知らせ致します。
- 検査は項目ごとに実施する時期が決まっていますので、決められたとおりに受けて下さい。可能な範囲で調整しますので不都合がある場合はお知らせ下さい。

- 先に説明したように、従来の抗がん剤による、がんの再発を防ぐ効果は十分に証明されていません。また、抗がん作用をうたった民間療法等についても有効性は明らかではありません。今回の臨床研究期間中はこれらの作用や副作用の影響を防ぐため使用できません。
- 万が一再発が認められた場合には手術や抗がん剤など含めてできる限りの対応をします。

(14) お問い合わせ先

あなたがこの試験について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく試験担当医師、主治医、主任研究者、臨床試験部、医事課医療サービス係にご相談ください。

連絡先

試験担当医師: 千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉科

電話: 043-222-7171 (代表) 内線(6822)

夜間休日緊急連絡先

電話: 043-222-7171 (代表) 内線(6569)

相談窓口

主任研究者

千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科学 教授 岡本美孝 (担当者: 櫻井大樹)

連絡先: 043-222-7171 (代表) 内線(5353)

千葉大学医学部附属病院

臨床試験部: 月～金 8:30～17:00

電話:043-222-7171 (代表) 内線(6460)

千葉大学医学部附属病院

医事課医療サービス係: 月～金 8:30～17:00

電話:043-222-7171(代表) 内線(6131)

以上の説明文書をお読みになり、試験担当医師の説明を受けていただいたうえで、この臨床研究に参加していただける場合は、同意文書にお名前と日付をご記入のうえご提出下さい (説明の内容をご理解頂けましたら、□にチェックをつけて下さい)。

(試験担当医師用 / 同意者用 / 事務局用)

同意書

千葉大学大学院医学研究院長 殿

私は「進行期唾液腺高悪性度癌治療後における^{アルファ} α -Galactosylceramide^{セラミド}パルス樹状細胞を用いたアジュバント療法の安全性と有効性に関する第I/II相臨床研究」について、目的と方法等に関する以下の説明を文書および口頭により受け、内容について十分理解し、下記の項目を了承しました。この書面をもって、私がこの研究に参加することを自由意志で決定したことを示すものとしします。

説明を受け理解した項目（1:承認します、2:承認しません、3:わかりません、の何れかの数字にご自分で○をつけてください。）

1・2・3 臨床研究とは	1・2・3 研究の目的	1・2・3 研究の方法
1・2・3 予想される効果	1・2・3 予想される副作用	1・2・3 健康被害が発生した場合
1・2・3 研究への参加と辞退	1・2・3 個人情報の保護	1・2・3 研究に関する情報の提供
1・2・3 試料の保存および再利用	1・2・3 特許権などの知的財産権	1・2・3 研究の費用負担
1・2・3 研究組織について	1・2・3 研究期間中に守っていただく事項	1・2・3 お問い合わせ先

同意年月日 平成 年 月 日

本人氏名 _____ (自署)

同意年月日 平成 年 月 日

代諾者氏名 _____ (自署)

説明年月日 平成 年 月 日

説明実施医師氏名 _____ (自署)

住 所:〒263-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1