

別紙 1 同意取得に際しての説明文書

同意取得に際しての説明文書・同意文書

第2版

標準治療後の進行期頭頸部扁平上皮癌症例に対する  
ガラクトシルセラミド  
 $\alpha$ -Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いた  
アジュバント療法の有効性に関する 2 群間ランダム化第 II 相臨床試験

主任研究者 岡本 美孝

千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科

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)

本臨床研究に参加していただく患者さんへ

## 1. はじめに

この説明文書はあなたに研究内容や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特定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います。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臨床研究に同意していただける場合には、「同意文書」に署名をお願い致します。もちろん、同意頂けないからといって、あなたが不利益を被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、もっと説明してほしい点がありましたら、遠慮なく質問してください。

## 2. 先進医療(高度医療)とは

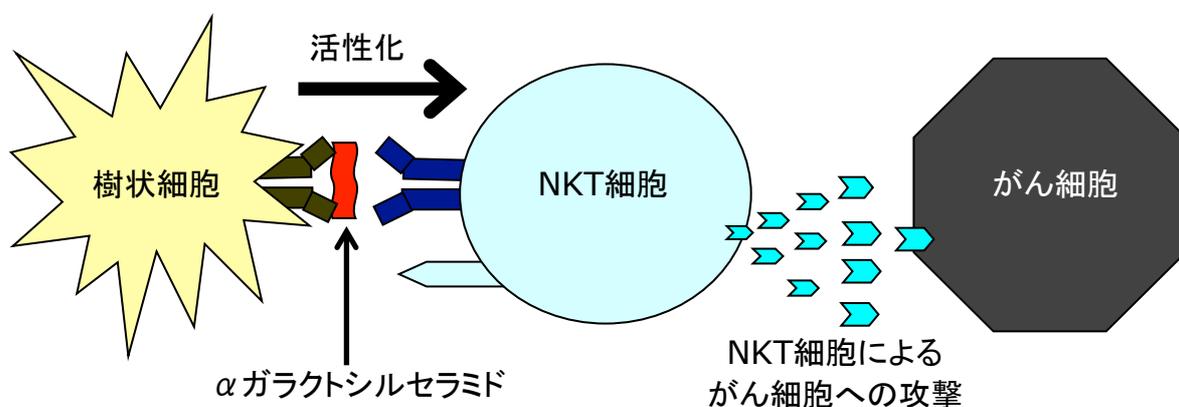
日本では、薬事法の承認が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術(本臨床研究での癌に対するリンパ球療法など)については、一般的な治療法ではないなどの理由から原則として保険との併用が認められていません。しかし、医学医療の高度化やこれらの医療技術を安全かつ低い負担で受けたいという患者のニーズ等に対応するため、厚生労働省では、これらの医療技術のうち一定の要件を満たすものについて、当該医療技術を「高度医療」として認め、保険診療と併用できることとし、将来保険医療に繋がる科学的な評価可能なデータ収集を目的として、高度医療評価制度を平成20年4月1日に創設しました。

## 3. 臨床研究の目的

標準治療(手術、放射線治療、抗がん剤治療など、一定の有効性が認められ、広く用いられている治療のことを言います)を受け、がんが認められなくなった頭

頸部がんの患者さんにとって再発を防ぐことは非常に大切です。治療後に再発を来しやすい患者さんに対する補助療法として、抗がん剤のみの単独治療や民間療法などで再発を防げることは科学的に確認されていません。これらの患者さんに対する有効な追加治療がなく、その場合は 65%程度の患者さんが 2 年以内に再発を来すと考えられます。本治療において、 $\alpha$  ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞投与群では 2 年以内の再発率を 35%程度に改善できることを期待しています。非処理樹状細胞投与群における改善率は不明です。

NKT 細胞はリンパ球の一種で、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。 $\alpha$  ガラクトシルセラミドは、NKT 細胞を特異的に活性化し、NKT 細胞が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、 $\alpha$  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に  $\alpha$  ガラクトシルセラミドで刺激して(パルスと呼びます)投与すると、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。



この臨床研究では、このような患者さんたちを対象に「 $\alpha$  ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞投与」と  $\alpha$  ガラクトシルセラミドで刺激をしていない「非処理樹状細胞投与」という 2 種類の免疫治療をおこないます。この 2 通りの免疫療法ともがん細胞を抑える働きがあると考えられますが、人での詳しい効果は十分にはわかっていません。これらについて、前者が後者に比べて再発や転移を抑える効果がより強力かどうか調査することが目的です。また体内での免疫反応や安全性も調査

致します。

#### 4. 臨床研究の方法

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。

a) 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さんです

- (1) 頭頸部扁平上皮癌で診断時の臨床病期がⅣ期、および初回標準治療（手術、放射線療法、化学療法）後に完全奏効の判定となり、その判定から8週以内の症例。前治療の種類は問わない。ただし、前治療終了より経過4ヶ月以内。
- (2) 同意取得時の年齢が20～80歳。
- (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（登録前4週間以内の測定結果）。

b) この試験の対象になる方は、次の条件に該当していない患者さんです。

- (1) 肝炎及びその既往を有する。
- (2) B型肝炎抗原(Hbs 抗原)、抗C型肝炎抗体(HCV 抗体)、ヒト免疫不全ウイルス抗体(HIV 抗体)またはヒトT細胞白血病ウイルス抗体(HTLV-1 抗体)が陽性。
- (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) 2週間以内に、38度以上の発熱もしくは白血球増加があったり、治療を必要とした感染症に罹患した。
- (7) コントロール不良の糖尿病を有する。
- (8) 重篤な心疾患、肺疾患を有する。
- (9) 同時性の重複進行期癌を有する。

(10) 担当医師が参加を不相当と判断している。

この試験の対象になる方は、a) を全て満たし、かつ b) に1つも該当しない方です。あなたは既に条件にあてはまることを担当医師が確認していますが、この研究に参加していただいた場合は、①  $\alpha$  ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞投与、② 非処理樹状細胞投与、のどちらかに「無作為に」割り振られます。あなたがどちらの群に割り振られたかは私達も分かりません。このように患者さんを無作為に割り振って(ランダム化)治療効果を確認する方法は世界中の臨床研究で採用されています。

この臨床研究には 66 人の患者さんに参加していただく予定です。そのうち半分の 33 人が①を、もう半分の 33 人が②を受けることになります。

患者さんより採取した静脈血から分離した樹状細胞を専用の培養液で培養し、安全性(細菌や真菌の混入がないこと)の確認を行った後、7 日後と 10 日後に細胞を回収します。回収した細胞をよく洗浄して、鼻粘膜へ注射します。当日の体調や血液検査の結果次第で投与が中止となることがあります。



投与される細胞の調製は、すべての工程を専用の部屋で行います。 $\alpha$  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、患者さんへの投与前に十分細胞を洗浄し、投与される量が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、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。

最初の採血から 3 週間、研究に参加していただくこととなります。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。

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。

#### 治療及び検査のスケジュール表

- (1) 培養用採血:あなたに投与する樹状細胞を作るために 150mL 採血します。
- (2) 樹状細胞投与:あなたの細胞から培養して作った樹状細胞を鼻粘膜に注射します。
- (3) 一般的臨床所見:あなたの体調や副作用の有無などについて調べます。
- (4) 局所および頸部診察:局所再発やリンパ節転移などを調べます。
- (5) CT 検査:頸部や肺などの状態を調べます。
- (6) 採血検査: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。
- (7) 免疫学的検査:血液を採取し、免疫系の細胞の変化を調べます。

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。

		登録前	0日目	7日目	10日目	21日目	追跡期間中
培養用採血			○				
樹状細胞投与				○	○		
一般的臨床所見		○	○	○	○	○	3ヶ月毎
局所および頸部診察		○	○	○	○	○	3ヶ月毎
頸部・胸部 CT		○	有症状時適宜				3ヶ月毎
採血検査		○	○	○	○	○	3ヶ月毎
免疫学的検査	末梢血 NKT 細胞数	○	○	○	○	○	
	サイトカイン産生能	○	○	○	○	○	
	樹状細胞表面マーカー				○	○	

#### 5. 予想される効果

当科では 2005 年 1 月から安全性を確認するための試験(第 I 相臨床研究)として、進行期の頭頸部がん患者 9 名を対象として、 $\alpha$  ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の鼻粘膜下投与を行ったところ、重篤な副作用を認めることもなく安全に施行できました。このときの検討では、 $\alpha$  ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞を静脈内に投与した場合と比較して、鼻粘膜下に投与した場合では 1/10 以下の細

胞でも同等の免疫反応を全身に誘導できることがわかり、さらに再発がん患者であるにも関わらず、9例中1例でがんの縮小が認められました。さらに、2005年8月から頭頸部癌局所再発症例に対して、 $\alpha$ ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の粘膜下投与と活性化したNKT細胞を動脈に投与する治療法の効果と安全性と確認するための試験(第I/II相臨床研究)を8例に行い、3例で腫瘍の縮小を認め、4例で腫瘍の増大を認めませんでした。また、2005年3月開始の頭頸部癌遠隔転移症例を対象とした、 $\alpha$ 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静脈内投与を併用する治療についての検討でも同様に、8例中3例で腫瘍の増大を認めませんでした。

これまで行われてきた、これらの試験は全てCT検査などでがんの存在が確認されている患者さんを対象としており、前治療でがんが認められなくなった患者さんに対する再発予防効果は不明です。そこで、本療法が進行期頭頸部癌に対する標準治療後の再発・遠隔転移を抑制し、再発なく過ごせる期間を延長するかを検討するために本試験が計画されました。

## 6. 予想される副作用

これまで頭頸部癌症例に対して行った試験では、軽症のものとしては、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。 $\alpha$ 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NKT細胞動脈投与の併用療法では、1例で腫瘍の縮小に伴う咽頭皮膚癢<sup>ろっ</sup>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。また重篤な例として、細胞投与との因果関係は不明ですが肺炎の悪化から呼吸不全を起こし、亡くなられた方が1例います。細胞投与前の感染症の診断には、十分注意することとします。

また、肺癌に対して行った臨床研究では、1例で深部静脈血栓症の再発が認められ、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。)

細胞投与に用いる培養液の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の様々な規則を作成し、それを遵守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。

## 7. 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。

## 8. 臨床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(民間療法など)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。

## 9. 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。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、患者さん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。

## 10. 臨床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さん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。他の患者さんの個人情報や臨床

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。

## 11. 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。

## 12. 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、千葉大学に帰属します。

## 13. 臨床研究の費用負担

この臨床研究による治療を実施するのに際してかかる費用は、健康保険による負担および先進医療評価制度による本人の自己負担により行われます。先進医療としてかかる費用は、採取した血液からの細胞分離・培養、並びに無菌細胞調製室の維持管理費、試験を行うのに必要な人件費があり、365,000 円となります。患者さんの都合、交通機関の遅延・欠航などで治療が受けられなかった場合または、すでに細胞培養が開始された後での試験中止の場合は、費用はいただきます。細胞培養が開始される前であれば、費用は精算しご返却いたします。培養したリンパ球の品質の問題等で投与しなかった場合の費用はかかりません。

頭頸部癌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。

#### 14. 研究組織について

本臨床研究は千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科(主任研究者 教授 岡本美孝)の総括のもとで行います。臨床試験は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。

#### 15. 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、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、試験担当医師から治療をしている医師に、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、がんの再発を防ぐ効果を、従来の抗がん剤や様々な種類のキノコなどの民間療法が有することは認められていませんが、今回の臨床研究ではこれらの作用や副作用の影響を防ぐため使用しないでください。

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。

## 16. 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、遠慮なく担当医師か主任研究者、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

千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授 岡本美孝

連絡先:043-222-7171 内線(5353) (担当者:國井直樹)

#### 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

医療サービス課患者支援室: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、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、該当の番号に○印をつけて下さい。)

## 別紙 2 同意文書

(カルテ保存用／患者保存用)

### 同意文書

千葉大学医学部附属病院長 殿

「標準治療後の進行期頭頸部扁平上皮癌症例に対する  
 $\alpha$ -Galactosylceramide パルス樹状細胞を用いたアジュバント療法の有効性に関する 2 群間ランダム化第 II 相臨床試験」への参加に先立ち、同意説明文書により説明を受け十分に理解しましたので、自らの自由意思により本臨床研究への参加に同意します。

1:承認します、2:承認しません、3:わかりません

1 2 3 はじめに

1 2 3 先進医療（高度医療）とは

1 2 3 臨床研究の目的

1 2 3 臨床研究の方法

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 臨床研究への参加と辞退

1 2 3 個人情報の保護

1 2 3 臨床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 先進医療の費用負担

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 \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

本人氏名 \_\_\_\_\_ (自署)

説明年月日 \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

説明実施医師氏名 \_\_\_\_\_ (自署)

説明年月日 \_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

補足説明した臨床研究協力者 \_\_\_\_\_ (自署)

