

患者さんへ

「卵巢がんによる腹水貯留患者に対する  
ゾレドロン酸併用自己活性化 $\gamma$  $\delta$ 型 T 細胞  
による腹腔内投与療法の安全性と  
臨床反応に関する研究  
(臨床第 I/IIa 相試験)」について

～ 説明文書および同意文書 ～

この冊子は、「卵巢がんによる腹水貯留患者に対するゾレドロン酸併用自己活性化 $\gamma$  $\delta$ 型 T 細胞による腹腔内投与療法の安全性と臨床反応に関する研究

(臨床第 I/IIa 相試験)」という臨床研究について説明したものです。あなたの担当医師からこの研究の内容について説明がありますが、もし何かわからないことや心配なことがありましたらご遠慮なくお尋ねください。

この研究への参加に同意していただけるかどうかは、あなたご自身の自由意思によるもので、誰からも強要されるものではありません。

この説明文書を読まれて参加してもよいと思われましたら、この説明文書についている同意文書にご署名をお願いいたします。

この研究への参加に同意していただけない場合や、途中で参加を取りやめた場合でも、気まずくなったり、今後の診察や治療に不利益が生じたりすることは一切ありませんので、ご安心ください。

## 1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんの方々を対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんの方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

東京女子医科大学では、大学病院としての使命である医療の発展に貢献するため、各診療科の医師が積極的に臨床研究に取り組んでいます。これを「自主臨床研究」といいます。しかし、これらの研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。自己活性化 $\gamma\delta$ （ガンマ・デルタ）型T細胞療法のように細胞を用いた臨床研究は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき、「認定再生医療等委員会」で審議をし、厚生労働省への届出が必要です。東京女子医科大学では「認定再生医療等委員会」を設置し、それぞれの臨床研究について倫理的観点および科学的観点からその妥当性を審査しています。この臨床研究は、認定再生医療等委員会の承認を受けたうえで実施するものです。

## 2. あなたの病気の治療法について

あなたの病気は卵巣がん（または卵管がん、または腹膜がん）によるがん性腹膜炎のため腹水が貯まっている状態です。がん性腹水による症状（おなかが張って苦しい、おなかが張っていて食べられない、動きにくい、動くと息苦しくなるなど）の改善のためには、おなかから針をさして直接腹水を抜き（腹腔穿刺・腹水ドレナージと言います）、抜いた腹水を濃縮してから体に戻す腹水濃縮還流再静注法(CART)による対症療法が行われます。しかし、対症療法は根本治療ではないため、腹水を抜いてもまたすぐに貯まってしまうことが多く複数回の治療が必要になります。

現在、がん性腹膜炎の治療薬として、レモマブという抗体医薬が開発中で、有効性が期待されています。この薬は直接がん細胞を攻撃するのではなく、抗体の作用でリ

ンパ球（Tリンパ球と単球）を活性化させ、がん細胞に接着させる事で、がん細胞を攻撃する仕組みです。また、体外で活性化させたリンパ球を腹腔内へ入れ、腹水の減少や消失を認めたという報告もあります。このようにがん性腹膜炎の治療にも免疫療法が有効と思われます。東京女子医大病院では先進医療や、臨床研究として自己のリンパ球を用いた免疫療法を積極的に行っています。リンパ球の中でも $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞は、様々ながん細胞に対して強い攻撃力があり、ゾレドロン酸という薬を併用することでさらに活性を上げることが出来ます。当院泌尿器科では、腎臓がんの患者さんに、自己活性化 $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞とゾレドロン酸を用いた免疫療法を先進医療として行い、腫瘍の縮小や、病状の安定などの効果を認めた患者さんもおりました。そこで私たちは、腹腔穿刺・腹水ドレナージした後に、 $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞とゾレドロン酸を、腹腔内へ投与すると、腹水中の卵巣がん細胞を直接攻撃し腹水の減少や消失、あるいは再び腹水が貯まるまでの期間延長等の臨床効果が期待できると考えております。

あなたが今回、この臨床研究に参加されない場合には、腹腔穿刺・ドレナージや、腹水濃縮還流再静注法(CART)による対症療法など、あなたにとって最もよいと考えられる治療を行うこととなります。

### 3. 研究の目的

今回、腹腔穿刺・腹水ドレナージ後に自己活性化 $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞とゾレドロン酸を腹腔内へ投与する免疫療法を行い、副作用と腹水再貯留期間の延長等の臨床効果を調べます。

### 4. 研究で使用する自己活性化 $\gamma$ $\delta$ 型 T 細胞とゾレドロン酸について

この研究では、次の薬を使用します。

自己活性化 $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞浮遊液

ゾレドロン酸（商品名：ゾメタ<sup>®</sup>）

これらの薬の使用方法は「5.(2)この研究で行う治療方法」において、また副作

用などについては「5.(4)この治療法で予想される副作用」「6.(2)予想される不利益」において説明します。

この研究で使用する薬のうちゾレドロン酸（商品名：ゾメタ<sup>®</sup>）については、厚生労働省の認可を受けて販売されていますが、この研究の対象となる疾患（がん性腹膜炎による腹水貯留）と投与方法（腹腔内投与）に対しての使用は認められておりません。

この研究で使用する薬のうち自己活性化 $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞については、厚生労働省の認可を受けていない未承認薬です。

## 5. 研究の方法

### (1) 対象となる患者さん

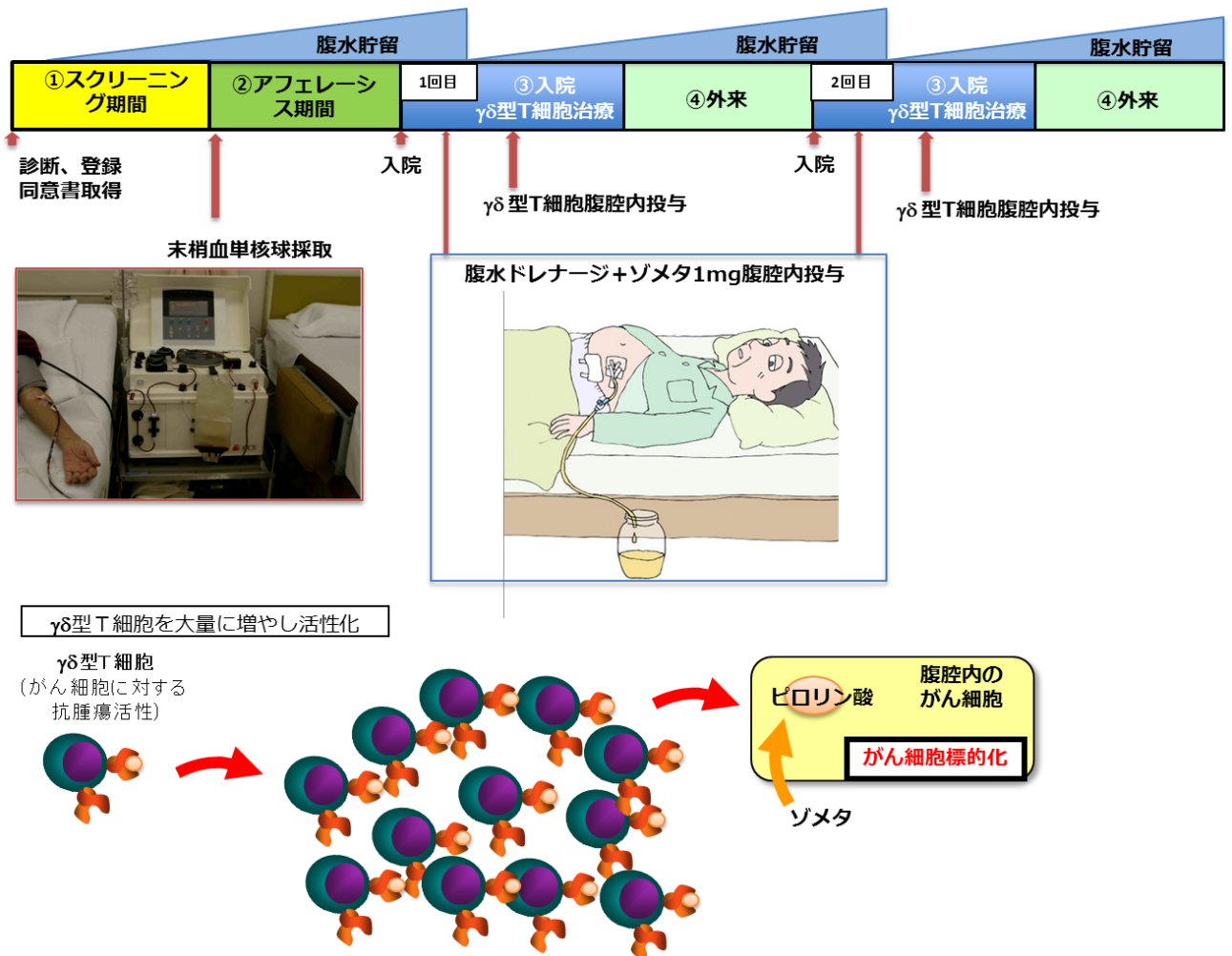
東京女子医科大学病院産婦人科に通院（または入院）中の患者さんで、卵巣がん（または卵管がん、または腹膜がん）による腹水貯留と診断された方を対象とします。ただし、合併症や治療経過、検査結果により、担当医師が不適切と判断した患者さんは参加いただけません。

### (2) この研究で行う治療方法

患者さんからリンパ球（末梢血単核球）を採取し、東京女子医大病院輸血・細胞プロセッシング部のセルプロセッシングセンター（Cell Processing Center: CPC）で自己活性化 $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞を培養して自己活性化 $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞を製造します。入院 2 日目に腹水を抜き、ゾレドロン酸を腹腔内に投与します。入院 3 日目に自己活性化 $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞を腹腔内に投与します（1 回目）。入院 4～5 日目に退院となります。次回、腹水が貯まり腹水を抜いた時も同様に投与します。腹腔内投与は合計 2 回で、リンパ球採取するのは 1 回のみで 2 回目は凍結保存していたものを使用します。

①患者さんから連続血球分離装置※1）を用いて末梢血単核球を採取（アフエーシス）します。リンパ球採取は、東京女子医科大学病院の輸血・細胞プロセッシング部の外来で行い、1 時間程度かかります。専門の医師と技師によって安全に行われます。当日朝の体調や、血液検査の結果で貧血が強い場合などは延期されることがあります。

この時同時に培養に必要な血清を 100mL 採取します。



②東京女子医大病院内にあるセルプロセッシングセンター(ヒトの細胞を扱うための専用施設)にて末梢血単核球を精製し、使用するまで液体窒素内で凍結保存します。

③凍結保存してあるリンパ球を解凍し、2メチル3ブテニル1ピロリン酸※2)を加えて $\gamma\delta$ 型T細胞だけを活性化し、インターロイキン2 (IL-2) ※3)を随時加えて約10~14日間培養し $\gamma\delta$ 型T細胞を増殖させます。自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞培養は、医師の指導のもと東京女子医大病院のセルプロセッシングセンターで専任の技官が行います。第1回目の試験治療で $\gamma\delta$ 型T細胞の増加が良くない場合は、2回目から $\gamma\delta$ 型T細胞培養開始翌日に1回のみインターロイキン21 (IL-21) ※3)とインターロイキン18 (IL-18) ※3)を加えて増殖を促すことがあります。

④（入院 1 日目）腹腔穿刺前日に東京女子医大病院中央病棟 6 階の婦人科病棟に入院になります。

⑤（入院 2 日目）腹腔穿刺当日。経腹超音波検査で腹水量を確認し、お腹に針をさし、管（腹腔カテーテル）を留置して約 3L 程度（貯まっている量に寄りますが）腹水を抜きます。抜き終わったらゾレドロン酸（ゾメタ<sup>®</sup>）1mg を生理食塩水と合せて 100mL に溶かしたものを腹腔内に腹腔内カテーテルを通して注射器で注入します。

⑥（入院 3 日目）腹腔穿刺翌日が自己活性化  $\gamma \delta$  T 細胞投与日です。セルプロセシングセンターから自己活性化  $\gamma \delta$  型 T 細胞が中央病棟 6 階へ届いたら、製剤バーコード、患者バーコード、使用医師で 3 点チェックを行い、患者さんの製剤であることを確認します。確認後、病棟の部屋で自己活性化  $\gamma \delta$  型 T 細胞 100mL を腹腔内へ注入します。

自己活性化  $\gamma \delta$  型 T 細胞の品質テストは治療の 1 ~2 日前までに行いますが、品質に問題が疑われる場合は、治療当日にも再度品質テストを行う場合があります。品質テストに合格しない場合は、患者さんの安全のために、当日急に当該回の治療を中止することがあります。その場合は、婦人科医師がその旨を説明し、次回の予定を速やかに決めます

⑦（入院 4~5 日目）自己活性化  $\gamma \delta$  型 T 細胞注入翌日または翌々日に腹腔内カテーテルを抜きます。治療後の状態をチェックして問題が無ければ退院してください。

⑧通常通り外来通院を行ってください。

⑨再度腹水が貯留してきたら、腹腔穿刺の日程を決めます。その日程の約 2 週間前から凍結したリンパ球を解凍し培養を開始します。

腹水穿刺を行う時期は、以下の所見を元に主治医が判断します

・ ASI-7 (Ascites Symptom Inventory-7；患者自記式の腹水症状の程度を測る尺

度)3 点以上が 2 項目以上

- ・ 体重 2 kg以上の増量
- ・ 画像(CT や超音波検査) 診断にて腹水貯留が 2L 以上と推定

⑩1 回目と同様に、腹腔穿刺前日に入院、腹腔穿刺後にゾレドロン酸（ゾメタ<sup>®</sup>）を腹腔内に投与します。施行翌日に自己活性化 $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞を腹腔内投与、その翌日退院になります。

⑪再度腹水貯留し腹腔穿刺するまでが観察期間になります。

※1. 献血する際には、成分献血といい提供者から血漿、血小板のみを特殊な機械を用いて分離・採取し、体に必要な赤血球や白血球を提供者に戻すという方法をとっております。必要な成分のみを献血でき、提供者の体の負担が少ない方法です。同じ原理で、リンパ球を効率よく採取することができます。本臨床研究では、連続血球分離装置を用いリンパ球を採取します。リンパ球濃縮液として約 100mL になります。

※2. 採取したリンパ球にはいろいろな種類の細胞が入っています。目的とする $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞のみを増やすために入れる薬です。患者さんに使用される前に洗浄して除去します。洗浄後も微量の薬が残っている可能性はありますが、体内に入った場合でも、すぐに分解されてしまい健康上問題になることはありません。この薬は京都大学で製造されたものです。

※3. IL-2 は、 $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞を培養で増やすために使用する薬で、患者さんへは直接使用しません。IL-2 は米国でがんの治療に用いられている医薬品の IL-2 を用います（日本では医薬品としては認められていません）が、患者さんの体に戻すときには洗浄して除去します。洗浄後も微量の薬が残っている可能性はありますが、体内に入った場合は、発熱等の副作用が考えられます。IL-18、 IL-21 は $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞の増殖を助ける物質で、IL-2 で十分増える患者さんには必要ありません。医薬品ではありませんが、品質保証のされている市販品を用います。培養開始翌日に 1 回のみ加え

ます。IL-2 と同様に細胞を洗浄する際に除去されます。洗浄後も微量の薬が残っている可能性はありますが、体内に入った場合は、発熱等の副作用が考えられます。

### (3) 検査および観察項目

治療前および治療中、終了後には以下の患者さんの観察、診察および検査を実施し、この研究のデータとして活用します。

- ①患者さんの背景情報（年齢、性別、診断名、身長、体重、病歴、合併症、治療歴、家族歴、内服薬、妊娠・授乳の有無、疾患情報）
- ② 血液学的検査（ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、血小板数）
- ③ 血液生化学的検査（血清蛋白、アルブミン、血清ビリルビン値、AST、ALT、LDH、ALP、BUN、血清クレアチニン値、尿酸、Ca、Na、K、Cl、P、空腹時血糖、CRP、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、FDP）
- ④ 感染症（HBs 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒（STS、TPHA））
- ⑤ 腫瘍マーカー（CEA、CA19-9、CA125、SCC、AFP）
- ⑥ 自己抗体
- ⑦ 心電図
- ⑧ 胸部レントゲン
- ⑨ CT（単純または造影）
- ⑩ PS（全身状態）
- ⑪ QOL（生活の質についての質問用紙記入）
- ⑫ 有害事象
- ⑬ 末梢血リンパ球マーカー（CD3/CD25/V $\delta$  2、CD3/CD56/V $\delta$  2、CD3/CD4/ CD8、CD4/CD25/FOXP3、V $\delta$  2/CD27/CD45RA）
- ⑭ 血清、腹水中のサイトカイン（IL-1 $\beta$ 、6、8、10、VEGF、IFN- $\gamma$ 、TGF $\beta$ ）
- ⑮ 腹水中のがん細胞（EpCAM、CD45）とリンパ球の表面マーカー（CD3/CD25/V $\delta$  2、CD3/CD56/V $\delta$  2、CD3/CD4/ CD8、



CD4/CD25/FOXP3、V $\delta$ 2/CD27/CD45RA)

⑩ 腹囲、体重

スケジュール表

	検査項目	スクリーニング期間	アフェシス期間	第1回 $\gamma\delta$ T細胞治療				外来	第2回 $\gamma\delta$ T細胞治療				観察期間	
				入院					入院					
				腹水穿刺前	ソメタ投与	$\gamma\delta$ T投与前	$\gamma\delta$ T投与翌日		腹水穿刺前	ソメタ投与	$\gamma\delta$ T投与前	$\gamma\delta$ T投与翌日		
1~2日目	2日目	3日目	4日目	1~2日目	2日目	3日目	4日目	外来	腹水穿刺時					
登録手続き		○												
患者背景調査		○												
血液検査	血算	○	○	○	○		○	○	○			○	○	○
	血液生化学	○		○	○		○	○	○			○	○	○
	感染症	○												
	腫瘍マーカー	○												
	自己抗体	○												
生理学的検査	心電図	○												
放射線検査	胸部レントゲン	○												
	CT	○												
その他	PS	○	○	○			○		○			○		○
	QOL			○			○	○	○			○		○
	有害事象		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
免疫学的モニタリング	血液中		○	○	○		○		○	○		○		○
	腹水中			○		○	○		○		○	○		○
	培養リンパ球					○					○			

※採血量 初回最大20mL、2回目以降1回10mLを10回の合計120mL(通常の診療で必要な血液検査がなされていた場合はこの量よりも少なくなります)

来院のずれは、試験治療期間±2週間以内。

※心電図、胸部レントゲン、感染症検査などの血液検査は過去3ヶ月以内のデータがあればそれを使用可能とします。

(4) この治療法で予想される副作用

この治療法によって起きる可能性がある副作用は、これまでの臨床研究などから以

下の症状などがあります。

#### ①末梢血単核球採取によるもの

連続血球分離装置を用いて末梢血単核球を採取する方法は、東京女子医科大学病院輸血・細胞プロセシング部において日常業務としているもので、担当医師及びスタッフが手技および採血中の危険性については熟知しており、安全に行えます。患者さんが受ける不利益並びに危険性としては、10%程度の患者さんに全身倦怠感やめまい、血圧低下など、また心疾患などが有る場合には、一過性の不整脈の出現、血液凝固防止剤によるクエン酸反応（四肢や口唇のしびれ）※1、アレルギー反応があげられます。

#### ②自己活性化 $\gamma$ $\delta$ 型T細胞使用によるもの

自己活性化 $\gamma$   $\delta$ 型T細胞を直接腹腔内へ注入した、胃がんの臨床研究報告では主な副作用は発熱などであり、治療を必要とする副作用は認められませんでした。

#### （10%程度の患者さんに起こると予想されるもの）

活性化 $\gamma$   $\delta$ 型T細胞は大量の生理活性物質（インターフェロン $\gamma$ 、腫瘍壊死因子など）を産生するので、使用後に一時的な倦怠感、発熱などの副作用が認められることがあります。これは、かぜに罹った時の症状と同様で、免疫系が活性化されたことによるものです。解熱鎮痛剤（座薬など）を使用することにより症状は緩和され、発熱も一時的なものです。また、生理活性物質により一時的に肝逸脱酵素が上昇する事があります。

#### （1%程度の患者さんに見られると予想されるもの）

細胞培養は専用のセルプロセシングセンターで行い、品質の維持に努め細菌や真菌の混入のないようにしますが、細胞培養中に細菌や真菌の混入の可能性があったり、

混入した場合は治療が延期になります。また、発熱時や風邪などの症状がある時には、血液中に細菌やウイルスが混入している可能性があり、リンパ球の培養中に増えて治療に使用できない場合も延期になります。

(0.1%以下の患者さんに見られると予想されるもの)

患者さんに使用する前に培養液中に細菌・真菌※2・マイコプラズマ※3や細菌毒素※4の混入が無いかを調べて副作用が確認されたものを使用しますが、検出できる限界以下の混入があった場合や確認後に混入があった場合に発熱、敗血症を起こすことが予想されます。細胞の使用予定2日前に培養液の一部を採取して、菌の培養を開始します。細胞使用日までに菌の発育がないものを用いますが、細菌や真菌の混入の有無の最終判定は、培養開始後14日目に行います。最終判定時に菌の発育が見られた場合、使用された細胞浮遊液に菌が混入していた可能性があります。試験薬使用数日後も発熱等の感染を疑う症状が続く場合は、菌による感染症の可能性があり、抗菌剤使用などの治療が必要になる可能性があります。また、 $\gamma\delta$ 型T細胞を培養するのに用いる抗原や培養液などは、細胞を洗浄するときほとんど除去されます。また、抗原として用いられる2-メチル3-ブテニル-1-ピロリン酸は生体内に入った場合でも、血液中のアルカリフォスファターゼという酵素で速やかに分解され、活性がなくなります。しかし、この抗原や培養液に含まれる物質に対しアレルギーが有る場合には、ショックなどを起こす可能性があります。

もともと体内には自己の正常細胞を攻撃するリンパ球が少数存在していますが、通常はそれを抑制する仕組みがあります。その仕組みが何らかの原因でうまく作用しないと、自己免疫病になってしまいます。もし培養したリンパ球ががん細胞だけでなく自己の正常細胞を攻撃すると自己免疫病のような症状が出るのが予想されます。

(0.01%以下に見られると予想されるもの)

細胞培養液には、患者さんの血清を添加して用いますが、培養液中にはヒト血清由来のアルブミンやトランスフェリンなどのタンパク質を含みます。また、細胞を凍結する際には治療で用いられるヒト血清由来のアルブミン液を用います。培養液や凍結の際に用いたアルブミンは最終段階で細胞を洗う際にほとんど除かれ、また、原材料はウイルス感染のないことを検知できる現在の最良の方法で調べていますので、ウイルス感染の原因になる可能性はかなり低いと思われます。しかし、現在未知の病原体による感染の可能性はあります。

(頻度不明)

進行腎がんの患者さんに対して、自己の $\gamma\delta$ 型T細胞、ゾレドロン酸と腎がんの治療薬のインターロイキン2という薬を一緒に使用する第II相臨床研究をしました。この臨床研究では、消化管出血による入院(がんの進行によるもの)、死亡(この研究との関連性は不明)という有害事象がありました。卵巣がんに対する今回の臨床研究ではインターロイキン2は患者さんに直接使用しません。

### ③ ゾレドロン酸投与によるもの

ゾレドロン酸投与による副作用(製薬会社によるデータ、静脈内投与)

発熱(53.8%~7.0%)、嘔気(13.2~5.8%)、倦怠感(13.2~4.1%)、頭痛(11.4%)、骨痛(9.1~8.8%)、関節痛(7.0%)、低カルシウム血症(5.8%)、低リン酸血症(26.9~3.5%)、低カリウム血症(7.7%)、尿中 $\beta 2$ -ミクログロブリン増加(15.4~6.1%)等

#### ・ 重大な副作用

1)急性腎不全、間質性腎炎：急性腎不全、間質性腎炎等の腎障害(1~10%未満)

2)うっ血性心不全(浮腫、呼吸困難、肺水腫)(頻度不明)

3)低カルシウム血症(5%未満)：QT延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識

等を伴う低カルシウム血症があらわれることがある

4)間質性肺炎（頻度不明）

5)顎骨壊死・顎骨骨髓炎（頻度不明）

6)大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（頻度不明）

※製薬会社による副作用のデータは、ゾレドロン酸を静脈から投与したもので、腹腔内へ投与したデータではありません。

胃がんによるがん性腹膜炎の患者さんに、自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞とゾレドロン酸を投与した臨床試験の報告では、発熱、低カルシウム血症という副作用がありました。これらは、投与したゾレドロン酸による副作用と考えられますが、この臨床研究でも同様の副作用が起こる可能性があります。

また腎がんの患者さん11人に自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞とゾレドロン酸を投与した臨床試験の報告ではリンパ球減少（10人；91%）、疲労（1人；10%）、低ナトリウム血症（2人；18%）、低カリウム血症（1人；10%）、好中球減少（1人；10%）、AST上昇（3人；27%）、ALT上昇（4人；36%）、食指不振（2人；18%）、クレアチニン上昇（2人；18%）、低血圧（1人；10%）、貧血（1人；10%）という副作用を認めました。この臨床試験でも、自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞製剤の他に、インターロイキン2とゾレドロン酸を使っており、その併用投与による有害事象が多いと思われる。

今までにこの試験に参加した5人の患者さんでは、血液検査で4人にリンパ球数減少を、3人に低リン酸血症を認めました。しかしリンパ球数減少や低リン酸血症による症状は特に認めず自然軽快しています。今回の腹腔内投与量は、胃がんによるがん性腹膜炎の患者さんに投与した量と同じ1回あたり1mgです。また、保険で認められている通常の治療で用いられる量の四分の一の量です。投与経路や癌種の違いにより予想外の副作用や想定以上の副作用の可能性があります。

#### ④臨床研究参加によるもの

本臨床研究は、通常行われる腹腔穿刺の際に行うものであり、本臨床研究に参加することで必要な治療ができなくなることはありません。しかし、臨床研究参加により、予期せぬ有害事象や副作用が生じた場合、入院期間が延期になったり、他の治療が必要になることがあります。

※1. クエン酸反応とは、末梢血単核球採取の際に、血液が固まらないようにする目的で使用します。血液中に大量に入ると、血清カルシウム値が低下して、しびれ等の症状がでます。カルシウム摂取で回復します。

※2. 真菌とはカビの事です

※3. 微生物の一種で、細胞内に寄生します。感染すると肺炎（マイコプラズマ肺炎）の原因となります。

※4. エンドトキシンとも言われ、細菌の細胞壁に存在するリポ多糖という物質の総称で、体内に入ると発熱やショック症状を引き起こす可能性があります。

#### （4）研究への参加期間

それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、アフエレーシス後3回目の腹水穿刺までの期間約4ヶ月を予想しています。治療が著効し、腹水が消失したり、腹水再貯留までの期間が著明に伸びた場合は、観察期間が4ヶ月を超えることがあります。

#### （5）研究終了後の対応

この研究が終了した後は、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

## 6. 予想される利益と不利益

### （1）予想される利益

本臨床試験にてゾレドロン酸併用自己活性化 $\gamma$  $\delta$ 型T細胞投与により、腹水中の卵

巣がん細胞が傷害されることで、次回腹水ドレナージが必要になるまでの期間の延長が期待できます。がんの種類は異なりますが胃がんで、同様の方法（ソレドロン酸併用自己活性化 $\gamma$   $\delta$ 型 T 細胞を腹腔内に投与）で行われた臨床研究では、7人の患者さんが参加しました。その例では7人中2人の患者さんで、腹水の減少が認められました。卵巣がんでも同様の効果が期待されます。

## （2）予想される不利益

この研究で実施する治療法により、これまでの報告などから以下に記載した副作用が起きる可能性があります。そのような副作用が発生した場合は、担当医師が適切な処置をいたします。安全に研究に参加していただくため、担当医師が常にあなたの身体の状態や検査値などに注意を払い、このような症状が起きていないかどうか確認します。もし、研究に参加している間に、何らかの身体の不調や気になる症状がありましたら、直ちに担当医師にお知らせください。必要に応じて、適切な治療を行います。また、その結果、担当医師の判断により検査を追加したり、場合によっては研究を中止したりすることもあります。

### 1) リンパ球採取によるもの

①クエン酸反応：抗凝固剤として使う ACD 液によるクエン酸中毒で低カルシウム血症を来し、四肢の痺れ等が起きる。

②血管迷走神経反射：精神的緊張などにより血管迷走神経反射が起こり、めまい、吐き気、嘔吐が起こることがある。

③貧血：連続血球分離装置を用いたリンパ球採取では、赤血球、血小板は体内に戻すが、回路内の残血等による喪失分がある。少量であるが貧血がある場合には進行する可能性がある。

### 2) 自己活性化 $\gamma$ $\delta$ 型 T 細胞によるもの

①腹痛

②自己免疫疾患が起こる可能性

### 3) ゾレドロン酸 (ゾメタ®) によるもの

低カルシウム血症

低リン酸血症

### 4) その他

①発熱：腹腔穿刺・ドレナージ後 CART 処理した腹水を点滴静脈内投与した場合には、副作用として発熱が起きる可能性がある

②腹腔穿刺・ドレナージ：痛み、出血、腸管損傷、カテーテル感染等

※これらは通常の CART でも起こりうることであり、今回の臨床試験で特に起こりやすくなることはありません。

③培養不良による投与不能：細胞が十分に増えなかった場合は残念ですが、投与できないことがあります。

また、研究用に初回 20mL、2 回目以降は 1 回 10mL、4 ヶ月の研究参加期間内では、最大で合計 120mL の採血にご協力をお願いします。この量は、医学的にみてあなたの病気や治療経過に影響を与えないと考えております。また通常の診療で必要な血液検査がなされていた場合はこの量よりも少なくなります。

## 7. 他の治療法について

卵巣がんの腹水貯留の治療法には腹腔穿刺、腹水ドレナージ、腹水濃縮還流再静注法(CART)などの対症療法があり、症状に応じた治療法が選択されます。これらの治療は保険適応の治療方法で、研究に参加されなくても受けられます。詳しい内容については担当医師にお尋ねください。

腹腔穿刺、腹水ドレナージとは、お腹に針を刺して溜まっている腹水を抜くことです。抜くだけであり、再度腹水が貯まってくることが多いです。腹水濃縮還流再静注法(CART)とは、お腹に針を刺して溜まった腹水を抜いた後、腹水をろ過濃縮して、アルブミンなどのタンパク成分を回収し、血管内に戻すことです。

あなたが今回、この研究に参加されない場合には、これらの療法のうち、あなた



にとって最もよいと考えられる治療を行うこととなります。

## 8. お守りいただきたいこと

この研究に参加していただける場合には、次のことをお守りください。

- ① 研究参加期間中は、研究のスケジュールにしたがって来院してください。やむを得ず来院できなくなった場合には、早めに担当医師へご連絡ください。
- ② 他の医療機関や当院の他の診療科で治療を受け、お薬（市販薬を含む）を使用した場合、また新たにお薬を使用する場合は、担当医師にその状況をお知らせください。
- ③ 妊娠する可能性のある方は避妊をしてください
- ④ あなたの身体に異常を感じた場合は、早めに担当医師に連絡してください。
- ⑤ その他にも、担当医師からの注意事項や指示にしたがってください。

## 9. 研究実施予定期間と参加予定者数

### (1) 実施予定期間

この研究は、平成 26 年 9 月から平成 29 年 8 月まで行われます。

### (2) 参加予定者数

この研究では、7 名の患者さんの参加を予定しております。

## 10. 研究への参加とその撤回について

この研究への参加についてはあなたの自由ですので、その内容についてよく理解していただいた上で、参加するかしないかをあなたの自由な意思で決めてください。

たとえ、参加に同意していただかなくても、あなたが今後の治療を受ける上で不利な扱いを受けることは決してありません。

その場ですぐに署名していただかなくても、ご家族と相談するなど十分考えてから

お返事していただいても構いません。

また、一度同意していただいた後でも、理由にかかわらず、いつでも自由にこの研究への参加を取りやめることができます。この場合でも、あなたが今後の治療を受ける上で不利な扱いを受けることは決してありません。

## 11. 研究への参加を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

- ① あなたが研究への参加の中止を希望された場合
- ② あなたの病気の状態や治療経過などから、担当医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- ③ あなたが妊娠した場合
- ④ この臨床研究全体が中止となった場合
- ⑤ その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

## 12. この研究に関する情報の提供について

この研究の実施中に、使用している薬（ゾレドロン酸、自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞）の副作用の情報や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。

あなた個人の検査データについては、通常の診療と同様に、結果がわかり次第お知らせいたします。また、この研究に関して、研究計画や研究方法に関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体の目的や進行に支障となる事項以外はお知らせすることができます。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

この研究用で行った検査データのうち、あなたの診療に直接関係するものは、担

当医師がご説明します。その他の、あなたの診療には直接関係がないデータはお知らせいたしません。ご希望がありましたらご説明いたします。

### 13. 個人情報の取扱いについて

この研究にご参加いただいた場合、あなたから提供された検体（血液、腹水）や診療情報などのこの研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理されますので、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。

また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、認定再生医療等委員会の委員などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報は守られます。

この研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることがあります。このような場合にも、あなたのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。この研究で得られたデータは、他の目的で使用することはありません。なお、この研究で得られたデータや検体（血液、腹水）は、研究終了5年後にはすべて廃棄いたします。その際も、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮いたします。

### 14. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

この臨床研究は、科学的に計画され慎重に行われますが、この研究への参加中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康障害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を、誠意をもって行います。本研究中にいつもと違う症状または身体の不調がありましたら、どんなことでも構いませんので、すぐに担当医師にお知らせください。その際、検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。

本研究と因果関係のある一定水準を超える健康被害（入院を要する、入院期間が延長する）が生じた場合には、厚生労働省からの「臨床研究に関する倫理指針」

に準じて医師が適切な診療と治療を行います。

また、本研究と因果関係のある一定水準を超える健康被害（重度障害など）が生じた場合に対して、厚生労働省からの「臨床研究に関する倫理指針」に準じ、本研究が加入する「臨床研究賠償責任保険」にて補償が受けられます。詳しい内容についてお知りになりたい場合は、担当医師に申し出て下さい。

なお、以下の様な場合には、治療に要した医療費および医療手当の補償は御座いませんのでご注意ください。

- ・健康被害と試験との因果関係が明らかに否定できる場合
- ・担当医師に事実と違う報告をした場合
- ・あなたの故意または重大な過失によって被害が生じた場合
- ・症状が悪化して治療方針を変える必要がある場合
- ・薬が効かなかった場合

## 15. 費用負担、研究資金などについて

臨床試験における利益相反（起こりうる利益の衝突）とは、製薬会社や医療機器メーカーから研究者へ提供される謝金や研究費、株式、知的所有権といった経済活動による研究者や企業の利益と、患者さんの利益とが相反（衝突）している、もしくは相反するかもしれないと疑われかねない状態を指します。臨床試験では、このような経済活動によって試験の結果が歪められることを防ぐため、あらかじめ各医療機関で研究者と関係者の利害関係を管理することが定められています。

この研究の研究責任者と研究分担者は、大学の利益相反マネジメント委員会の審査を受けており、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことが確認されております。

この研究に関する経費のうち、リンパ球採取、自己活性化 $\gamma\delta$ 型 T 細胞浮遊液の製造、ゾレドロン酸、末梢血リンパ球マーカー、腹水中のがん細胞やリンパ球マーカーなどの特殊検査は、研究責任者が所属する診療科の研究費で賄われます。がん性腹水に対する標準治療である腹腔穿刺・腹水ドレナージや CART の費用及び入院費用、通常の採血や検査は保健診療で行われるもので、通常の費用負担があります。

ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。また、ご参加いただくにあたっての負担軽減費などのお支払いもありません。

## 16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります。その権利は東京女子医科大学病院に帰属します。

## 17. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の研究担当者にお尋ねください。

### 【研究担当者】

◎松井 英雄	東京女子医科大学産婦人科・教授・講座主任
阿部 結貴	東京女子医科大学産婦人科・嘱託医師/大学院生
小林 博人	東京女子医科大学輸血・細胞プロセッシング科/泌尿器科(兼任)・講師
秋澤 叔香	東京女子医科大学産婦人科・准講師
橋本 和法	東京女子医科大学産婦人科・准教授
八木 淳二	東京女子医科大学微生物免疫学教室・教授・講座主任

(◎ 研究責任者)

### 【連絡先】

東京女子医科大学 産婦人科学教室

住 所：東京都新宿区河田町8-1

電 話：産婦人科医局 03-3353-8112（内線37411）

夜間・休日：東京女子医大病院 03-3353-8111（代表）

産婦人科当直医

平成29年5月8日作成（第1.4版）

東京女子医科大学 産婦人科学教室

教授・講座主任 松井 英雄