

患者さんへ

「高悪性度神経膠腫に対する
標準治療併用活性化自己リンパ球療法の評価検討」
についてのご説明

第2-0.2版

作成日：2018年11月21日

順天堂大学医学部附属順天堂医院

脳神経外科

准教授 近藤 聡英

1. はじめに

臨床研究により新しい治療法を確立することは大学病院の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は“自主臨床研究”と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性を鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床研究、いわゆる治験ではありません。この研究は、本学の医学部倫理委員会の承認と医学部長の許可および認定再生医療等委員会の承認後、厚生労働省による提供計画受理を受けて実施するものです。研究に参加されるかどうかはあなたの自由意思で決めてください。参加されなくてもあなたが不利益を被ることはありません。説明の中には少し理解しにくい部分もあるかもしれませんが、よくお読みになり、わからない点や不安な点がある場合には、遠慮なく担当医師にお尋ねください。

2. あなたの病気と治療法について

(1) あなたの病気の治療法について

あなたの病気は悪性グリオーマと呼ばれ、脳腫瘍の約 25～30%を占める病気です。

現在の悪性グリオーマ治療法としては、手術、放射線療法、化学療法、インターフェロン β を用いる免疫療法などがあり、これらを組み合わせて行う集学的療法が標準的な治療法として行われています。まず外科的手術で摘出した組織を用いて病理組織診断であなたの腫瘍の組織型を確定させた後、最も適した治療を続けて行います。また、化学療法としては、テモゾロミド（TMZ）療法が選択され、放射線療法としては、従来から標準的に実施されている全脳あるいは局所放射線照射療法や、ガンマーナイフを代表とし、ラジオサージェリーと言われる近年急速に進歩している定位的放射線照射療法などが実施されます。しかし、悪性グリオーマの特徴として、手術を行っても脳内の腫瘍をすべて摘出することが困難であること、放射線療法は局所制御が中心で且つ再照射は困難であること、また脳の血管が抗がん剤などの薬剤をあまり通さないため腫瘍に薬剤が届きにくいといったことが問題となっています。

(2) アルファ・ベータ（ $\alpha\beta$ ）T細胞療法について

$\alpha\beta$ T細胞は、がんも含めた異常な細胞全般に対して攻撃する免疫細胞であり、免疫細胞の働きを総合的に高める効果があります。 $\alpha\beta$ T細胞療法は、あなたの血液中から $\alpha\beta$ T細胞のもととなる細胞を取り出し、体外で培養して全体的に活性化・増殖させた上で、再びあなたへ投与する治療法です。免疫細胞療法の中では最も多く実施され、安全に施行でき、固形がんでは早期がんから進行がんまで幅広いケースに適応されています。

3. この研究の目的

今回あなたに参加をお願いしようとしている臨床研究は、標準治療として手術、放射線療法、化学療法（TMZ）が適応となるイソクエン酸脱水素酵素（IDH）変異陰性の高悪性度神経膠腫に対して、標準治療の維持療法（TMZ）時に $\alpha\beta$ T細胞療法を併用した際の効果（免疫学的な反応性、癌

の進展の抑制、生活の質（QOL）など）と安全性（有害事象の有無、あればその種類と程度、発現の割合など）を評価するために実施します。

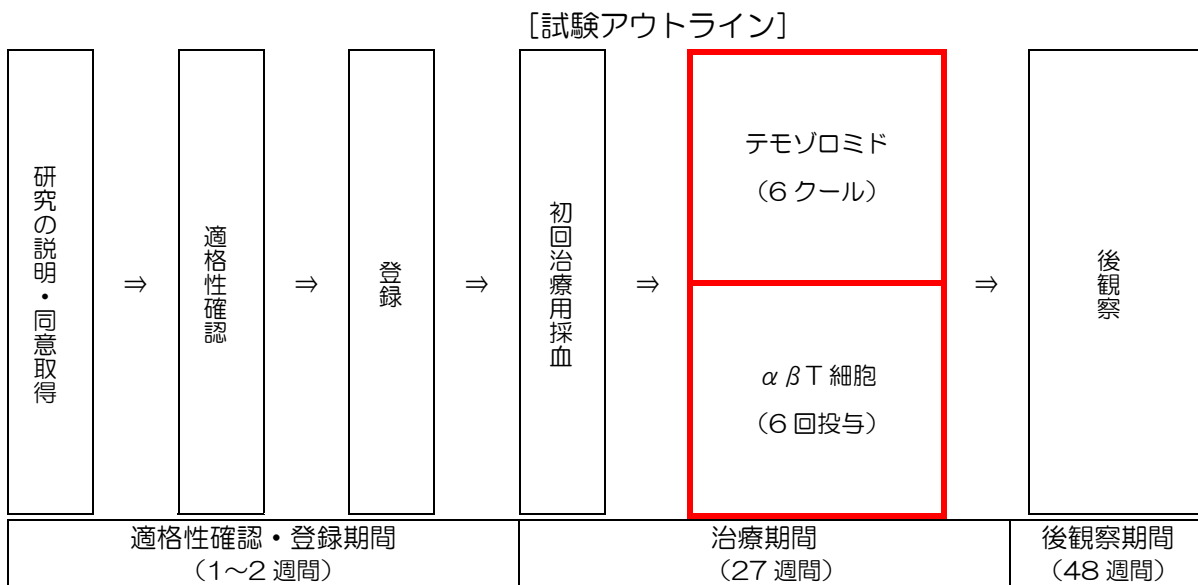
4. この研究の方法

(1) 対象となる患者さん

この臨床研究に参加いただける方は、手術および標準治療として放射線療法および化学療法（TMZ）を実施し、これから維持療法（TMZ）を実施する予定の高悪性度神経膠腫を有する患者さんで、その他参加基準に見合った方に参加していただきます。ただし、ウイルス検査でHIVやHTLV-1が陽性である方や、妊娠中または妊娠の可能性のある方、授乳中の方などは参加いただけません。

(2) 研究の方法

この研究は、以下に示すアウトラインおよびスケジュールに併せて実施します。



① 研究の説明・同意取得、適格性の確認、登録

担当医師による研究の説明・同意取得後、適格性基準を満たした患者さんをおこの研究に登録します。適格性の確認においては、治療用細胞の培養に影響を及ぼすウイルスの有無を確認するための検査を行います。（ただし、あらかじめ検査結果が得られている場合には検査を実施しない場合もあります。）

② 初回治療用採血

$\alpha\beta$ T細胞の培養・調製は、特定細胞加工物製造事業者へ委託します。 $\alpha\beta$ T細胞の培養・調製に必要な[]を回収するための採血は本学で行います。[]まで採血量を増やす場合があります。2回目以降は、1回目の細胞培養の状況によって[]まで採血量を増やす場合があります。採取した血液は、特定細胞加工物製造事業者の細胞培養加工施設へ送られます。

<細胞培養について>

$\alpha\beta$ T細胞の培養に添加される薬剤はヒトの正常な細胞が生産する生理物質ですが、使用するものは人工的に合成されたものですので、感染等のリスクはなく安全に使用できます。これらの薬剤の使用に際しては、純度や発熱物質の混入を検査して合格したものだけを用いています。また、 $\alpha\beta$ T細胞の培養液には、微量のヒト血液由来のアルブミンなどのタンパク質が含まれていますが、これらは製造の過程で適切な検査を行いウイルス感染がないことが確認されています。培養液は患者さんへ投与される前に何度も洗浄されるため、大部分は除去されていると考えられることから、ウイルス感染の原因になる可能性は非常に低いと思われます。アルブミンは最終的にあなたへ投与される点滴剤にも含まれていますが、同様に安全性について適切な検査に合格したものを使用しています。しかしながら、まだ現在の技術では除去できないウイルスや未知の病原体に感染する危険性を完全に否定することはできないことをご了承ください。

③ TMZ と $\alpha\beta$ T細胞投与

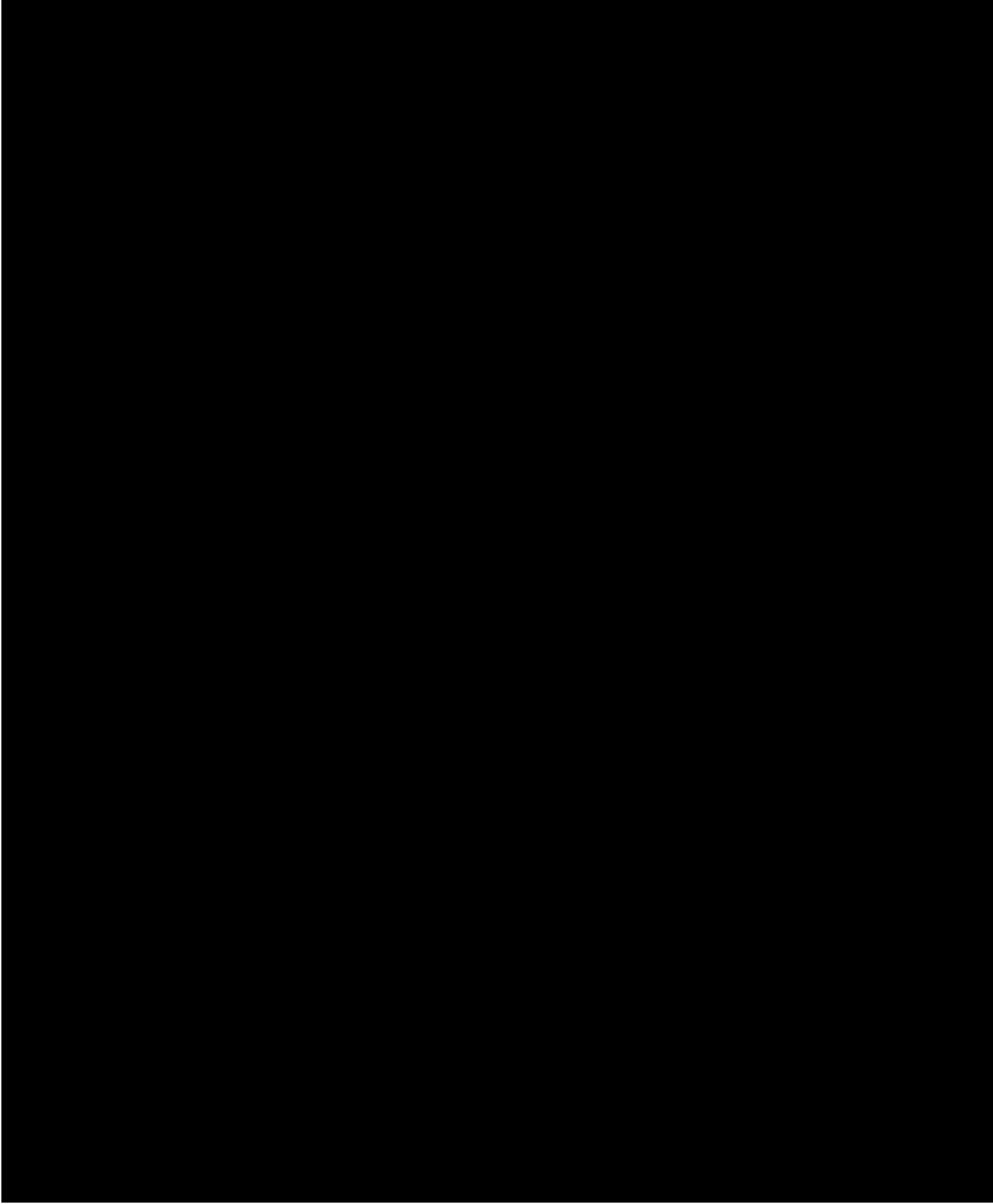
TMZは5日連続で服用した後、23日間お休みを1クールとして6クール実施し、 $\alpha\beta$ T細胞はTMZ開始の7日前より2週間隔で3回、3週間隔で1回、4週間隔で2回の計6回を点滴で投与します。なお、 $\alpha\beta$ T細胞が十分に調製できない、培養・調製を行う上で発生する不具合、輸送のトラブル、あるいはその他の理由により、予定した日程通りに治療が行えない事態が突然に発生する場合があります。細胞の投与が不可能となった場合は、再度の採血・培養を実施します。 $\alpha\beta$ T細胞の規格基準のうち、細胞数の不足により基準を満たさない場合は、投与を行うかどうかを再度、担当医から説明をさせていただきます。

④ 後観察

《検査項目一覧》

	実施項目
患者背景	同意取得日、性別、生年月日、原疾患、悪性度（グレード）、合併症、既往歴、Karnofsky Performance Status (KPS)、アレルギーの有無、併用治療
身長	身長
体重	体重
バイタルサイン	血圧（最高血圧、最低血圧）、脈拍数、体温
ウイルス検査	HIV 抗体、HTLV-1 抗体
臨床所見	自覚症状
血液学的検査	赤血球数、Ht、Hb、白血球数、血小板数、白血球数分画（単球・好中球・好塩基球・リンパ球）
血液生化学的検査	TP、ALB、BUN、S-Cr、UA、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、LDH、D-Bil、T-Bil、ChE、CRP、Na、Cl、K、Ca、P、T-CHOL、HDL-CHOL、LDL-CHOL、TG、AMY
免疫学的検査	末梢血中リンパ球のサブタイプ解析、細胞表面マーカー、PD-1 など
画像診断	造影 MRI
有害事象の観察	有害事象の有無・内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性
健在確認	生存

<観察・検査スケジュール>



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. この研究の予定参加期間

この研究に参加された場合の予定参加期間は、治療前期間1～2週間、治療期間27週間、後観察期間48週間、計76～77週間となります。

研究実施期間：厚生労働大臣による再生医療等提供計画届出受理日から2020年12月31日まで

症例登録期間：厚生労働大臣による再生医療等提供計画届出受理日から2019年12月31日まで

6. この研究への予定参加人数について

この研究では、5名の患者さんの参加を予定しています。

7. この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益

<予想される利益>

標準治療に $\alpha\beta T$ 細胞を併用することで治療の上乗せ効果が期待されます。

<起こるかも知れない不利益>

① テモソロミドにおいて予想される主な有害事象

- ・発生頻度不明な重大な副作用

リンパ球減少、好中球減少、白血球減少、血小板減少、汎血球減少、貧血、間質性肺炎、アナフィラキシー、ALT(GPT)、AST (GOT)、Al-P、 γ -GTP の著しい上昇を伴う肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群

- ・発生頻度 10%未満の重大な副作用

ニューモシスチス肺炎、日和見感染、敗血症、脳出血

- ・発生頻度 10%以上の軽微な副作用

便秘、悪心、嘔吐、疲労、脱毛、発疹、食欲不振、頭痛

② $\alpha\beta T$ 細胞療法において予想される主な有害事象

- ・これまでに報告されている副作用

発熱、倦怠感、掻痒症、投与部位での局所反応

- ・まれに発生する可能性があり、重篤な症状になる可能性があるもの

i) 細胞の製造、品質管理に不備があり、作業行程中に病原微生物が混入したものを投与することにより引き起こされる感染症

ii) $\alpha\beta T$ 細胞の製造工程で用いた薬剤（特にアルブミン）に対するアレルギー反応

テモソロミドの内服により副作用が発生する可能性がありますが、これは通常の保険診療で発生する危険性を上回るものではなく、この研究に参加することで危険性が増大することはありません。

ここに記載した以外にも、副作用は報告されていますし、知られていない副作用が起こる可能性もあります。副作用に関する最新の情報をお知りになりたいときは、いつでも担当医師にお尋ねください。この研究に参加されている期間中、新たにあなたの研究継続の意思に影響を与えるような情報を入手した場合には、直ちにお知らせいたします。さらに研究を始めた後に、この研究に関して重要な情報が得られた場合は、この研究を続けることに関してあなたの意思を確認させていただき再度同意をいただくことにしています。

研究期間中、副作用などあなたに良くない症状が現れていないか注意深く観察していきます。あなたに良くない症状が現れた場合は速やかに適切な治療を行いますので、いつもと違うと感じる事

がありましたらすぐに担当医師へお伝えください。

8. この研究に参加しない場合の他の治療方法

この研究に参加しない場合または参加を中止した場合には、標準治療である TMZ の維持療法となります。それ以外の治療としては、あなたの身体の状態に応じてペバシズマブ等の全身化学療法などが選択されることもあります。また承認されていない新規薬剤の有効性や安全性を検討するための臨床試験が実施されている場合には、参加基準に見合えばこれら臨床試験への参加もできます。

9. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

この研究は、これまでの報告に基づき科学的に計画され、慎重に行われます。もし、この研究の期間中あるいは終了後にあなたに有害事象などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。

また万が一、この研究への参加に起因して患者さんに重い健康被害（後遺障害や死亡など）が生じた場合に備え、日本再生医療学会が主導する再生医療等臨床研究補償保険へ加入しています。ただし、担当医師に事実と違う報告をしたり、あなた自身の重大な過失または故意によりその被害が発生した場合は、補償金が減額されたり受けられないことがあります。一方、差額ベッド料金の補填、医療費、医療手当て、休業補償、その他の補償はありません。

10. この研究への参加は、あなたの自由意思によるものです

この研究へ参加されるかどうかについては、患者さんの自由意思でお決めください。研究の参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益を受けることはなく、今まで通りの治療を受けることができます。また、研究の参加に同意した後でも、いつでも参加を撤回することができます。

11. この研究に関する情報は、随時ご連絡します

この研究に参加されている期間中、あなたの研究参加の継続の意思に影響を与えるような情報を新たに入手した場合は、直ちにお知らせします。

また、この治療法に関して重要な情報が得られた場合は、研究参加の継続に関してもう一度あなたの意思を確認します。

12. この研究を中止させていただく場合があります

参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には参加いただけない、または治療を中止することがあります。治療を中止した後も、担当医師が必要であると判断した場合には、検査を受けていただく場合があります。

- (1) 患者さんからこの研究の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- (2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- (3) 有害事象によりこの研究の継続が困難な場合
- (4) 再発と判断された場合
- (5) $\alpha\beta T$ 細胞療法において、2回連続で細胞数が基準を満たさない場合

- (6) 転居・転院などによりこの研究の継続が不可能な場合
- (7) この研究全体が中止された場合
- (8) その他の理由により、医師がこの研究を中止することが適当と判断した場合

13. プライバシーの保護（個人情報等の取扱い）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や診療情報など（以下、試料等）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し、あなたの個人情報保護に十分配慮します。また、試料等を特定細胞加工物製造事業者および検査会社等の外部機関に送付する場合は、「再生医療法の安全性の確保等に関する法律」および最新の「個人情報の保護に関する法律」に基づき適切に管理し、あなたの個人情報が不必要に院外に漏れないように十分配慮します。研究終了後は、この研究の実施に係る文書については5年間、また、ヒト血液由来成分の使用記録および $\alpha\beta T$ 細胞の投与記録については20年間保管します。その後、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮し、得られた試料は不活性化処理を行った上で、適切に破棄します。また、紙媒体の情報に関してはシュレッダーで裁断し破棄します。

この研究で得られた成績は、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などの個人的情報は一切わからないようにしますので、あなたの個人情報やプライバシーは守られます。また、この研究で得られたデータが、この研究の目的以外に使用されることはありません。

14. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあります

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この研究の関係者（本学の職員、医学部倫理委員会、厚生労働省の関係者、この研究の研究事務局担当者、モニタリング担当者、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。

15. この研究への参加に同意された場合は、次の点を守ってください

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせください。これらは、研究を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この研究に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解ください。その他、何か判断に迷うような事がありましたら、事前に担当医師へお知らせください。

16. あなたの費用負担について

この研究で用いる $\alpha\beta T$ 細胞の培養費用、またそれに係るウイルス検査、採血、投与等の際に発生する費用は、研究費にて負担します。この研究費は、医療法人社団 滉志会から資金提供を受けて、

順天堂大学と共同で運営している次世代細胞・免疫治療学講座の研究費から賄われます。その他のテモソロミドや検査は、厚生労働省の許可を受けたものであり、保険適用内で行われる通常の保険診療範囲内で行われますので、通常通りの自己負担になります。

17. 利益相反について

この研究は、医療法人社団 滉志会から資金提供を受け順天堂大学と共同で運営している、次世代細胞・免疫治療学講座の研究費により実施しております。また、当該医療法人に職員として給与を受領している協力研究員が研究分担者として参画しています。さらに、この研究で特定細胞加工物製造を行う（株）メディネットの顧問を務めている者、および社員として給与を受領している協力研究員が研究分担者として参画しています。しかし、契約に基づきこの研究を公正に遂行し、院内モニタリング、監査を実施することにより、あなたに不利益になることや、研究結果が歪曲されることはありません。

なお、この研究の研究責任者および研究者は、「順天堂大学利益相反マネジメント規程」および「人を対象とする医学系研究に係る利益相反に関する標準業務手順書」に従って、順天堂大学医学部医学系研究利益相反マネジメント委員会に必要事項を申請し、その審査を受けています。

18. 研究から生じる知的財産権の帰属など

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、研究グループに帰属します。試料の提供者であるあなたには帰属しません。

19. データの二次利用について

この研究のために集めたデータ、腫瘍組織、血液サンプルなどを別の研究に利用させていただく場合があります。今はまだ計画・予定されていないものの、将来、非常に重要な検討が必要となるような場合です。

この研究に参加される際に受けられた説明の目的・項目の範囲を超えて、将来データや血液サンプルなどを利用させていただく場合は、当院のホームページ内等でお知らせし、さらにあなたに研究内容や利用目的を説明し、新たに同意取得した上で利用させていただきます。

資料・情報等のデータの二次利用に同意しなくても、研究へは参加いただけます。同意しないからといって、不利益になることは一切ありません。また、同意した後でも、この研究以外にあなたの資料・情報等のデータを使用して欲しくないと思われた場合はいつでも担当医師へ申し出てください。

20. この研究の実施体制について

この研究は以下の体制で行います。

【研究責任者】

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経外科

准教授 近藤 聡英

住 所：〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3

電 話：03-3813-3111（内線 5675）

【研究事務局】

順天堂大学大学院医学研究科 次世代細胞・免疫治療学講座

特任教授 神垣 隆

住 所：〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

電 話：03-6801-5605

21. いつでも相談窓口にご相談ください

あなたがこの研究について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく下記の相談窓口にご相談ください。ご希望によりこの研究計画および研究の方法に関する資料の一部を閲覧することも可能です。

【相談窓口】

順天堂大学医学部附属順天堂医院

〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3

電話 03-3813-3111（代表）（内線 5675）

研究責任者 脳神経外科 准教授 近藤 聡英

同意書

順天堂大学医学部長 殿

研究課題名：

高悪性度神経膠腫に対する標準治療併用活性化自己リンパ球療法の評価検討

<説明事項>

1. はじめに
2. あなたの病気と治療法について
3. この研究の目的
4. この研究の方法
5. この研究の予定参加期間
6. この研究の予定参加人数について
7. この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益
8. この研究に参加しない場合の他の治療方法
9. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
10. この研究への参加は、あなたの自由意思によるものです
11. この研究に関する情報は、随時ご連絡します
12. この研究を中止させていただく場合があります
13. プライバシーの保護（個人情報等の取扱い）について
14. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあります
15. この研究への参加に同意された場合は、次の点を守ってください
16. あなたの費用負担について
17. 利益相反について
18. 研究から生じる知的財産権の帰属など
19. データの二次利用について
20. この研究の実施体制について
21. いつでも相談窓口にご相談ください

【研究対象者の署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、この研究に参加することに同意します。

[この研究のために集めたデータの将来の医学研究への利用について]

データ利用に同意します ・ データ利用に同意しません

同意日：西暦 年 月 日 患者ID：_____

患者氏名：_____（自署）

【医師の署名欄】

私は、上記研究対象者に、この研究について十分に説明いたしました。

説明日：西暦 年 月 日 所属：_____

氏名：_____（自署）