

患者さんへ

「進行直腸がんに対する術前複合的免疫細胞療法の安全性をみる試験」

についてのご説明

第4-0.0版

作成日：2019年5月29日

順天堂大学医学部附属順天堂医院

大腸・肛門外科

教授 坂本 一博

## 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、順天堂大学、日本医科大学、福岡大学とで実施されます。また、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

現在の大腸がん治療は、手術によってがんを取り除くことが原則であり、発生部位や進行度等の状況（Stage [ステージ]）に応じて化学療法、放射線治療を組み合わせる集学的治療が標準的な治療法として行われています。しかし、肛門に近い直腸がんでは肛門近くでの切除や肛門を合併切除することによる直腸機能障害や人工肛門といった機能障害の問題があります。近年では、化学療法の進歩により、強力な腫瘍縮小効果を有するFOLFOX（フォルフォックス）等の治療法が開発され、直腸肛門機能を悪化させないことを目的として術前化学療法が行われるようになりました。しかし、術前化学療法は、術前放射線化学療法と比べて直腸肛門機能の低下は少ないが、病理学的完全奏功が低いことが問題になっています。

### (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および化学療法が適応となる直腸がんに対して、標準治療の術前化学療法の際に $\alpha\beta$ T細胞療法を併用した際の安全性（有害事象の有無、あればその種類と程度、発現の割合など）と効果（直腸肛門機能の維持と病理学的奏効率、免疫学的な反応性、癌の進展の抑制など）を評価するために実施します。

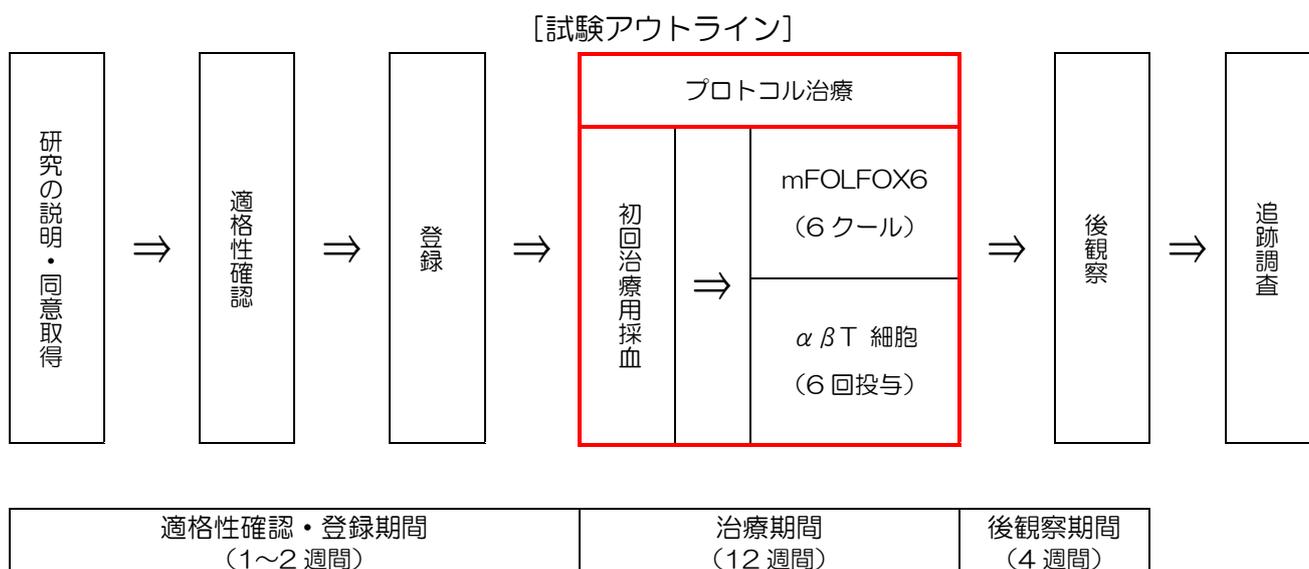
## 4. この研究の方法

### (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、標準治療として手術の前に化学療法を実施する予定の直腸がんの患者さんで、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をmFOLFOX6開始の4日前までに行います。

①アフェレーシスもしくは②採血管採血を実施します。①のアフェレーシスは、血液成分分離装置と呼ばれる医用機器を用いて血液中の必要な成分のみを採取し、残りの血液成分を体内に戻す採血方法です。[ ]

[ ]これにより $\alpha\beta T$ 細胞6回投与分を1回の採血でまかなうことができる方法です。実施は、免疫細胞治療専門施設(医療法人社団滉志会 瀬田クリニック東京)での実施となります。②の採血管による採血は、[ ]2回目以降は $\alpha\beta T$ 細胞投与

時の直前に採血を行い、計6回採血を行います。また、2回目以降は、1回目の細胞培養の状況によって[ ]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体物質ですが、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 mFOLFOX6 と $\alpha\beta$ T細胞投与

mFOLFOX6は2週間を1クールとし、はじめの1週目で3種類の薬を静脈注射した後、2週目はお休みします。これを6クール実施します。 $\alpha\beta$ T細胞は、mFOLFOX6のお休みの期間に点滴にて投与し、2週間隔で計6回を投与します。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

プロトコル治療終了から手術までの間の適切な時期に画像診断を行います。

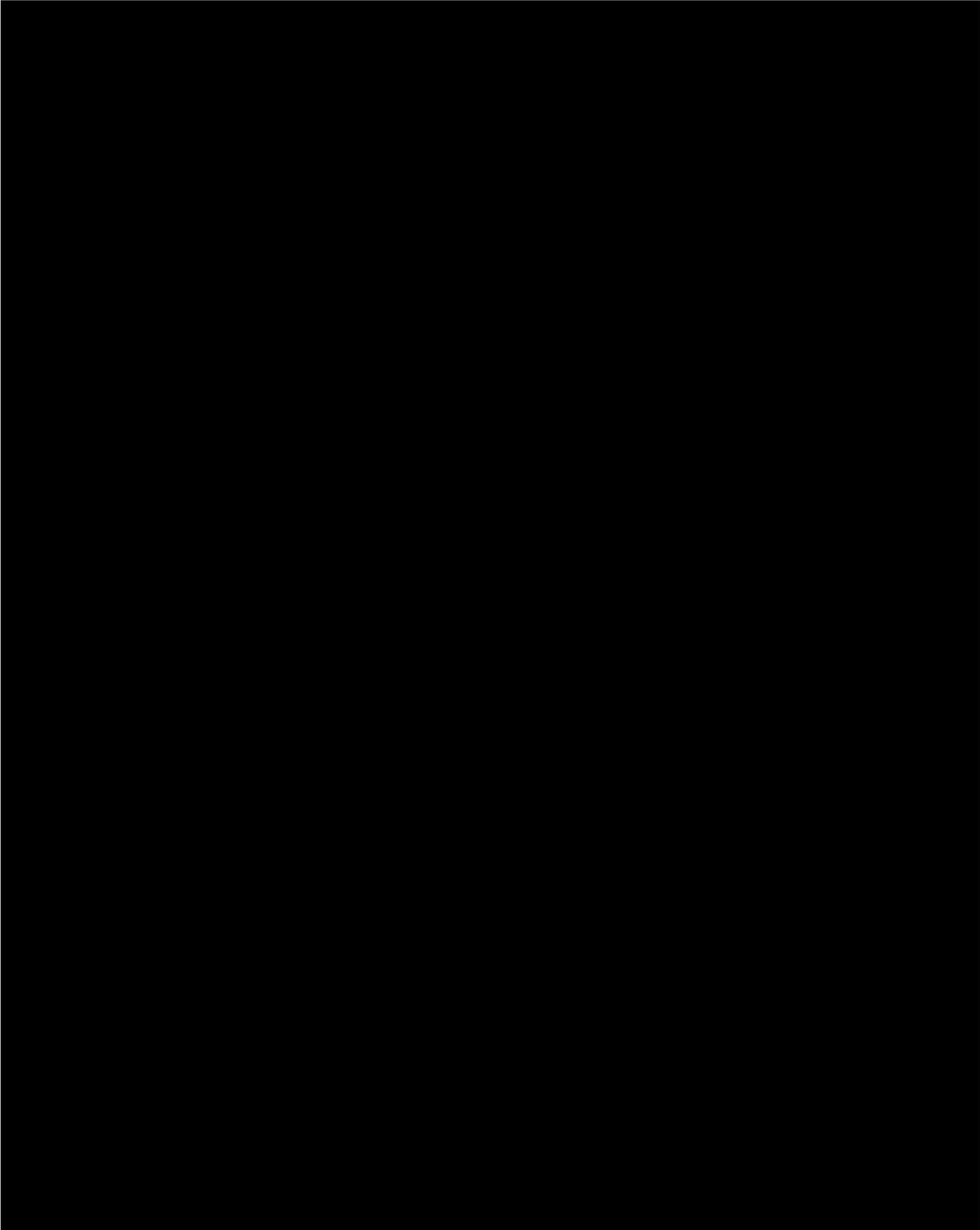
#### ⑤ 追跡調査

《検査項目一覧》

項目	内容
①患者背景	同意取得日、性別、生年月日、原疾患、進行度（Stage）、合併症、既往症、アレルギーの有無、併用治療など
②バイタルサイン	血圧（最高血圧、最低血圧）、脈拍数、体温
③心電図	心電図検査
④体重	体重
⑤ウイルス検査	HIV 抗体、HTLV-1 抗体
⑥PS	PS (ECOGS)
⑦臨床検査	自覚症状
⑧血液学的検査	白血球数、白血球分画、赤血球数、Hct、Hb、血小板数
⑨血液生化学的検査	ALB、T-Bil、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、Na、K、Ca、BUN、CRE、CRP
⑩腫瘍マーカー	CEA、CA19-9
⑪免疫学的検査	細胞表面マーカー（Flow Cytometry）の解析*等
⑫免疫組織化学検査	腫瘍浸潤リンパ球、Treg *手術の摘出標本を用いて同様の解析*を行う（pCR 例は正常粘膜での解析）
⑬画像診断	CT、MRI

\*他の免疫学的解析（ゲノム解析を含む）を行う場合には、別途研究計画書を作成の上、実施します。

<観察・検査スケジュール>



[Redacted text block]

**5. この研究の予定参加期間**

17～18 週間

- 治療前（研究の説明・同意取得～適格性確認～登録）：1～2 週間
- プロトコル治療期間（初回治療用細胞採取～プロトコル治療）：12 週間
- 後観察期間：4 週間

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 2020 年 6 月 30 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、3 施設で計 6 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>

直腸がんに対して一定の有効性・有用性が確認されている術前化学療法へ免疫細胞療法を併用すること（術前複合的免疫細胞療法）によって、直腸肛門機能を低下させずに生存率を改善できる可能性があります。

### <起こるかも知れない不利益>

#### ① 化学療法によって予期される有害事象

Stage II/Ⅲ直腸がんに対する術前 mFOLFOX6 における grade3 以上の有害事象として以下が報告されています。

好中球減少（9.6%）、白血球減少（1.9%）、血小板減少（1.9%）、  
発熱性好中球減少（1.9%）、悪心（1.9%）、嘔吐（1.9%）、末梢神経障害（1.9%）

\*参考：各使用薬剤に関する反応（添付文書より）

(1) アイソボリン<sup>®</sup>点滴静注液（レボホリナートカルシウム）に関する反応：  
国内第Ⅱ相臨床試験のレボホリナート・フルオロウラシル療法の副作用として  
下痢（47.6%）、食欲不振（47.6%）、悪心・嘔吐（46.1%）、口内炎（20.5%）、  
発熱（19.0%）、白血球減少（60.7%）、血色素減少（40.5%）、総蛋白低下  
（14.5%）、血小板減少（13.7%）、など

重大な副作用：激しい下痢、重篤な腸炎、骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー、  
白質脳症、精神・神経障害、うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症、肝機能障害、黄疸、急性腎不全、間質性肺炎、消化管潰瘍、手足症候群、播種性血管内凝固症候群、嗅覚脱失、高アンモニア血症、急性膵炎、劇症肝炎、肝硬変、心室性頻脈、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、溶血性貧血など

その他の副作用：添付文書に記載

(2) エルプラット<sup>®</sup>点滴静注液（オキサリプラチン）に関する反応：

製造販売後調査による副作用として

白血球減少（48.9%）、末梢神経症状（45.5%）、好中球減少（42.7%）、  
悪心（41.8%）、  
血小板減少（34.0%）、ヘモグロビン減少（貧血）（26.5%）、AST（GOT）  
上昇（21.3%）、  
嘔吐（21.2%）、ALT（GPT）上昇（15.9%）、下痢（13.7%）、咽頭喉頭  
感覚異常（12.0%）、口内炎（12.0%）、など

重大な副作用：末梢神経症状、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、  
肺線維症、骨髄機能抑制、溶血尿毒症症候群、薬剤誘発性血小板減少症、  
溶血性貧血、視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下、血栓塞栓症、  
心室性不整脈、心筋梗塞、肝静脈閉塞症、

急性腎不全、白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）、高アンモニア血症、横紋筋融解症、難聴、感染症、肝機能障害

その他の副作用：添付文書に記載

(3) 5-FU 注（5-フルオロウラシル）に関する反応：

食欲不振（15.2%）、下痢・軟便（12.3%）、全身倦怠感（8.9%）、悪心・嘔吐（8.2%）、白血球減少（7.9%）、口内炎（6.7%）、色素沈着（4.8%）、脱毛（3.8%）、など

重大な副作用：脱水症状、重篤な腸炎、汎血球減少などの骨髄機能抑制、ショック、アナフィラキシー、白質脳症、うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症、急性腎不全、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、消化管潰瘍、重篤な口内炎、急性膵炎、意識障害を伴う高アンモニア血症、肝・胆道障害、手足症候群、嗅覚障害、嗅覚脱失、劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、溶血性貧血

その他の副作用：添付文書に記載

② アフェレーシスにおいて予想される有害事象

皮下出血、口唇や手足のしびれ（抗凝固剤として用いるACD液によりクエン酸中毒）、血管迷走神経反射による症状（めまい、嘔気、嘔吐、脈拍減少、血圧低下）、血小板減少症等

③ 免疫細胞療法によって予期される有害事象

・これまでに報告されている副作用

発熱、倦怠感、そう痒症、注射部位反応

・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、作業工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) 免疫細胞の製造工程で用いた製剤（特にアルブミン）に対するアレルギー反応

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ます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、病状等により適切な治療法（化学療法等）を選択し、実施します。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、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) 原疾患が完治し、投与継続の必要がなくなった場合
- (4) 合併症の増悪によりこの研究の継続が困難な場合

- (5) 有害事象によりこの研究の継続が困難な場合
- (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、「再生医療等安全性確保法」および最新の「個人情報保護法」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の保管期間については、治療用細胞の培養・調製において、ヒト血漿由来成分（アルブミン等）が使用されていることから、「再生医療等安全性確保法」に基づき 20 年間とします。

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

この研究で実施する免疫細胞療法に関わる費用（採血、培養、投与、外来費用）、免疫学的検査、および免疫組織化学検査に関わる費用、およびプロトコル治療中に実施する 1 回の内視鏡検査費用

は共同研究費にて負担します。この研究費は、医療法人社団 混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。それ以外の化学療法、画像診断、臨床検査等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 混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医師および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勤めている者、及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

この研究の結果から特許権等が生じ、さらにはその特許権等を利用した経済的利益が生じる可能性があります。その権利は順天堂大学および共同研究機関である日本医科大学、福岡大学に帰属します。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】

順天堂大学消化器外科学講座下部消化管外科学

教 授 坂本 一博

住 所：〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3

電 話：03-3813-3111（内線 3735）

### 【研究事務局】

順天堂大学次世代細胞・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3735）

研究責任者 下部消化管外科 教授 坂本 一博

# 同意書

順天堂大学医学部長 殿

研究課題名： 進行直腸がんに対する術前複合的免疫細胞療法の安全性をみる試験

## <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)

# 同意撤回書

順天堂大学医学部長 殿

研究課題名： 進行直腸がんに対する術前複合的免疫細胞療法の安全性をみる試験

## 【研究対象者の署名欄】

私は上記研究に参加することに同意しておりましたが、この度、自らの意思により前回の同意を撤回することにいたします。

撤回日：西暦 年 月 日 患者ID： \_\_\_\_\_

患者氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

## 【医師の署名欄】

私は、上記研究対象者が、研究の参加を撤回したことを確認しました。

確認日：西暦 年 月 日 所属： \_\_\_\_\_

氏名： \_\_\_\_\_ (自署)