

## 説明文書・同意文書

### 「CD19 陽性急性リンパ性白血病に対する piggyBac トランスポゾン法による キメラ抗原受容体遺伝子改変自己 T 細胞の 安全性に関する臨床第 I 相試験」

現在、私たち（担当医師）は、患者さんの協力を得て、CD19 陽性急性リンパ性白血病に対する piggyBac トランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己 T 細胞を用いた試験に取り組んでいます。

今回、あなたにこの試験の内容について説明させていただきます。

この説明文書は、私たちの説明をおぎない、あなたの理解を深めるためのものですのでよくお読みになり、試験にご協力いただけるかどうかご検討ください。

なお、この試験に参加するかどうかはあなたの自由です。試験に参加した後でも、いつでも自由にやめることができます。もし参加されなくても、あなたが不利益を被ることは全くありません。

この試験に参加するかどうかを決めていただくためには、あなたに試験の内容についてできるだけ多く知っていただくことが必要です。説明の中でわかりにくい言葉や疑問、質問がありましたらどんなことでも遠慮なくお尋ねください。

## 1、臨床試験について

新しい治療法を確立するためには、その効き目と安全性を十分に調べなければなりません。まずいろいろな動物を使い、効き目と安全性について調べます。そして、人の病気に役立つかどうかを健康な方や患者さんに使っていただいて調べます。

このように病気の予防法や治療について、科学的に調べる研究のことを「臨床試験」といいます。臨床試験には一般の治療と異なり、研究的な側面があります。

このような臨床試験によって得られた結果は、患者さんのプライバシーに関わる情報を切り離れた上で報告書にまとめ、学術論文の発表といった形で社会に還元され、将来同じ病気になった多くの患者さんの治療に役立つこととなります。

この臨床試験は参加された方の安全や人権を守るために、「ヘルシンキ宣言（人間を対象とする医学研究の倫理的原則）」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」などに従って行われます。また、この臨床試験を行うことについては、特定認定再生医療等委員会に意見を聞き、厚生労働大臣に届け出を行っています。

### 「大阪大学第二特定認定再生医療等委員会」について

設置者：大阪大学総長 西尾章治郎、NA8140002 番

患者さんの安全を守る立場から、臨床試験の内容が科学的および倫理的に妥当であるかどうかの審議を行い、病院長に意見を述べる委員会です。今後、この試験が行われている間に新しい情報がわかった場合には、その内容を確認して、引き続きこの試験を正しく安全に行うことができるかどうかを審査していきます。

## 2、試験の主旨と意義

急性リンパ性白血病（以下、ALL）は血液中の白血球の中のリンパ球ががん化して発症する疾患です。白血病細胞は患者体内で無限に増殖し、骨髄では正常な造血を障害するため、易感染性、貧血、出血傾向などをきたします。近年の多剤併用化学療法や造血細胞移植の進歩により、先進国における小児の治癒率は80-90%に達するようになりましたが、化学療法抵抗性の症例、再発例は未だに予後不良で、小児ではがんによる死亡者数で第1位の疾患です。成人でも長期生存は20-30%と依然として予後不良な疾患です。以上より難治性のALLに対する新規治療法が切望されてきました。

近年、キメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞療法(Chimeric Antigen Receptor modified T cell Therapy: 以下、CAR-T療法)が開発され、CD19抗原をもつB細胞性ALLを対象に米国の複数の施設で臨床試験が行われました。化学療法に抵抗性または造血細胞移植後の再発等難治性の患者を対象としているにもかかわらず、完全寛解、部分寛解を合わせた反応率が70-90%という治療成績が報告されました。キメラ抗原受容体(以下、CAR)とは、抗体の抗原認識部位とT細胞受容体の細胞内シグナル伝達部位を繋いだ構造を持つ、人工的な蛋白です。CAR-T療法とはこの蛋白を発現する遺伝子を体外でT細胞に遺伝子導入して患者へ戻す治療です。米国で行われた臨床試験では遺伝子導入にレトロウイルスやレンチウイルスなどのウイルスベクターを用いていますが、ウイルスベクターはがん原遺伝子近傍への遺伝子挿入頻度が高く将来的な発がんが懸念としてあること、ウイルスベクターの製造費用が高額であること等が問題です。私たちは非ウイルスベクターであるpiggyBacトランスポゾン法を用いた遺伝子導入によるCAR-T細胞の作成方法を開発しました。本法はウイルスベクターを用いた場合より製造方法が簡便で、製造コストが安価であり、かつ治療効果も期待できると考えられたため、本試験を行うこととしました。

この試験は、CD陽性ALL患者を対象にpiggyBacトランスポゾン法を用いて遺伝子導入したCAR-T細胞を輸注したときの安全性を確認するための第I相試験です。

### 3、試験計画について

試験題目	CD19陽性ALLに対するpiggyBacトランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己T細胞の安全性に関する臨床第I相試験
試験実施機関名	名古屋大学医学部附属病院 小児科 名古屋大学医学部附属病院 血液内科
試験代表者の職名 ・氏名	名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学 教授 高橋義行
対象とする疾患名	CD19陽性急性リンパ性白血病
試験期間	学内実施承認日～2021年12月31日

また、遺伝子治療等臨床研究の実施については研究機関の長の許可を得て実施しています。

#### 1) 試験目的

この試験の目的は、非ウイルスベクターであるpiggyBacトランスポゾン法を用いて遺伝子導入したCAR-T細胞の、CD19陽性ALL患者に対する安全性を評価することです。

#### 2) 試験への参加をお願いする理由

非ウイルスベクターであるpiggyBacトランスポゾン法を用いて遺伝子導入したCAR-T細胞の、CD19陽性ALLに対する治療が確立されれば、その恩恵は将来にわたり多くの患者さんにもたらされます。今回の試験では、CD19陽性ALLの方で、且つ、患者さんの安全性を考慮し、以下のような条件を満たす方に参加をお願いしております。

この説明をお聞きいただき、十分にご理解いただいた上で本試験に対する同意文書にご署名いただきますようお願いいたします。

## ■試験に参加いただける方の主な基準①

### <プレ登録時の基準>

- 1) CD19 陽性 ALL の方
- 2) 2コース以上の化学療法で寛解が得られない、または同種造血幹細胞移植後再発された方
- 3) 患者登録時に1歳以上、60歳以下の方（ただし、最初3名の患者登録は16歳以上60歳以下、次の3名は1歳以上15歳以下）  
年齢の設定根拠：急性リンパ性白血病（ALL）は、小児がんで最も高い頻度（小児人口100,000人におよそ3人）の疾患です。発症年齢のピークは3～5歳で、以後年齢とともに減少していきます。また、ALLに対するCD19-CAR-T細胞療法の海外の臨床試験においても小児を含んで対象とされており、成人よりも小児での治療例が多いのが一般的です。本研究では、First-in-Human 試験の安全性を高めるため、第1コホートの1例目は16歳以上としています。ALLは小児における悪性腫瘍の死亡者数第1位の原因疾患と報告されており（*Deaths by disease in 5 Nordic countries 1984-95, Astrid Lindgrens Children Hospital*）、小児における化学療法抵抗性 ALL の新規治療法の開発を目的として、本試験では未成年者を被験者とする必要があります。
- 4) 試験参加についてご本人あるいは保護者（未成年者のみ）から文書で同意をいただける方
- 5) 血液検査結果で、ウイルス感染症や肝機能や腎機能の基準値を満たしている方

## ■試験に参加していただけない方の主な基準①

### <プレ登録時の基準>

- 1) プレドニゾン 0.5mg/kg/日以上使用中の方（プレドニゾン以外のステロイドを投与している場合には、プレドニゾンに換算する）
- 2) 単独の髄外病変がある方
- 3) 重篤なあるいはコントロール不能な感染症に罹患している方
- 4) 重篤なあるいはコントロール不能な GVHD（移植片対宿主病）を合併している方
- 5) 重篤なあるいはコントロール不能な心不全を合併している方
- 6) 以前に他のCAR-T療法を受けたことがある方
- 7) 治験（又は未承認の薬剤等を用いた臨床試験）に12週間以内に参加

していた方

- 8) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断された方
- 9) 妊娠中、授乳中の女性
- 10) 登録時他のがんにも罹患している方
- 11) 試験責任医師または試験分担医師が試験の対象患者として不相当と判断された方
- 12) アルブミンに対するアナフィラキシー反応の既往がある方
- 13) マウス由来蛋白に対するアレルギーの既往がある方

## ■試験に参加いただける方の主な基準②

＜患者登録時の基準＞

- 1) 日常生活が制限なく行える、または軽作業が行える方
- 2) 血液検査結果で、ウイルス感染症や肝機能や腎機能の基準値を満たしている方
- 3) 試験培養の結果、適格と判断された方

## ■試験に参加していただけない方の主な基準②

＜患者登録時の基準＞

- 1) プレドニゾロン 0.5mg/kg/日以上使用中の方（プレドニゾロン以外のステロイドを投与している場合には、プレドニゾロンに換算する）
- 2) 骨髄検査結果で、20%以上の芽球（白血病細胞）を認める方
- 3) 髄液にて CNS-3(白血球が5/ $\mu$ L 以上かつ芽球あり)の方
- 4) 単独の髄外病変がある方
- 5) 重篤なあるいはコントロール不能な感染症に罹患している方
- 6) 重篤なあるいはコントロール不能な GVHD（移植片対宿主病）を合併している方
- 7) 重篤なあるいはコントロール不能な心不全を合併している方
- 8) 以前に他の CAR-T 療法を受けたことがある方
- 9) 治験（又は未承認の薬剤等を用いた臨床試験）に 12 週間以内に参加

していた方

- 10) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断された方
- 11) 妊娠中、授乳中の女性

- 12) 登録時他のがんにも罹患している方
- 13) 試験責任医師または試験分担医師が試験の対象患者として不適当と判断された方
- 14) アルブミンに対するアナフィラキシー反応の既往がある方
- 15) マウス由来蛋白に対するアレルギーの既往がある方

### ■試験に参加いただける方の主な基準③

#### <CAR-T療法実施時の基準>

- 1) 試験参加から16週以内に登録できる方
- 2) CAR-T療法実施について本人（未成年の場合は保護者）から文書で再同意をいただける方
- 3) CAR-Tが輸注に十分な量が保存できている方
- 4) 日常生活が制限なく行える、または軽作業が行える方
- 5) 血液検査結果で、ウイルス感染症や肝機能や腎機能の基準値を満たしている方

### ■試験に参加していただけない方の主な基準③

#### <CAR-T療法実施時の基準>

- 1) プレドニゾン 0.5mg/kg/日以上使用中の方（プレドニゾン以外のステロイドを投与している場合には、プレドニゾンに換算する）
- 2) 骨髄検査結果で、20%以上の芽球（白血病細胞）を認める方
- 3) 髄液にてCNS-3(白血球が5/ $\mu$ L以上かつ芽球あり)の方
- 4) 単独の髄外病変がある方
- 5) 重篤なあるいはコントロール不能な感染症に罹患している方
- 6) 重篤なあるいはコントロール不能なGVHD（移植片対宿主病）を合併している方
- 7) 重篤なあるいはコントロール不能な心不全を合併している方
- 8) 以前に他のCAR-T療法を受けたことがある方
- 9) 治験（又は未承認の薬剤等を用いた臨床試験）に12週間以内に参加していた方
- 10) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断された方
- 11) 妊娠中、授乳中の女性

- 12) 登録時他のがんにも罹患している方
- 13) 試験責任医師または試験分担医師が試験の対象患者として不適当と判断された方
- 14) アルブミンに対するアナフィラキシー反応の既往がある方
- 15) マウス由来蛋白に対するアレルギーの既往がある方

なお、この他にも試験参加の同意をいただいてから行う検査などで確認が必要な基準もいくつかあるため、同意をいただいても検査結果によっては試験に参加できないこともあります。また試験が始まってからも、基準を満たしていないことがわかった場合や、試験を続けられない方がよいと私たちが判断した場合は、途中で試験を中止することもありますので、ご了承ください。

### 3) 試験の方法

あなたがプレ登録基準を満たしていることを確認後、あなたの血液からCAR-T細胞が輸注に必要な量を得られるかどうかを判定するために、50～100mL採血をさせていただきます。採血した血液からCAR-T細胞の培養を開始します。これを試験培養といいます。

この培養結果は、採血から約2～3週間後に私たちからお知らせします。

試験培養の結果、適格であった場合、次にアフェレーシス実施の基準を満たしているか確認をします。アフェレーシスとは、血液を採取して、必要な血液成分の一部（リンパ球等）を取り出してから、残った血液を再び体内に戻す手技のことをいいます。

アフェレーシス後、CAR-T細胞の培養を開始します。無菌管理された培養施設の中で十分な量に増やします。

このCAR-T細胞培養の結果は、アフェレーシスから約5～6週間後に私たちからお知らせします。アフェレーシスの際は事前検査も含め約1週間入院をしていただきます。

CAR-T細胞培養の結果、輸注に必要な量のCAR-T細胞が得られた場合、再度、この試験を継続してもよいかどうかの意思の確認を行い、CAR-T輸注時の適格性の基準を確認の後、輸注をします。CAR-T輸注の際は輸注の約1週間前から輸注後約



1ヶ月間入院をしていただきます。なお、輸注に必要な量のCAR-T細胞が得られた場合でも、CAR-T輸注時の適格性基準を満たさなかった場合は、輸注できないことがあります。

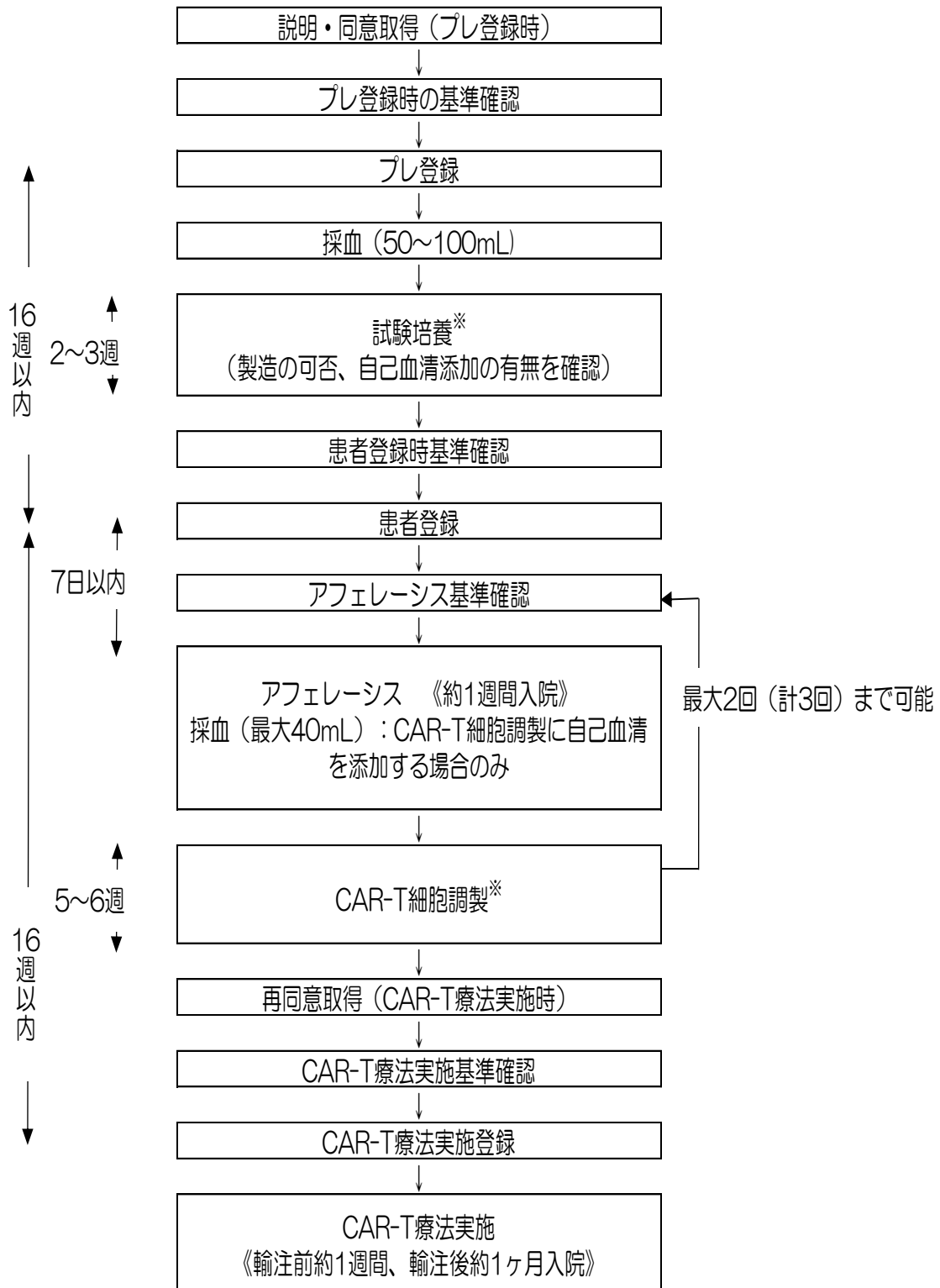
輸注されたCAR-T細胞はあなたの体内で増殖している白血病細胞を排除し、白血病を治療します（図1参照）。

CAR-T細胞培養状況によってはCAR-T細胞が基準を満たす量が調製できない場合があります。その場合、患者登録から12週以内であれば、再アフエーシスを最大2回（1回目のアフエーシスと合わせて計3回）まで行うことができます。ただし、再アフエーシスを行ってもCAR-T細胞が基準を満たす量ができないこともあります。

なお、輸注するCAR-T細胞につきましては以下の試験によりその安全性を確認しています。

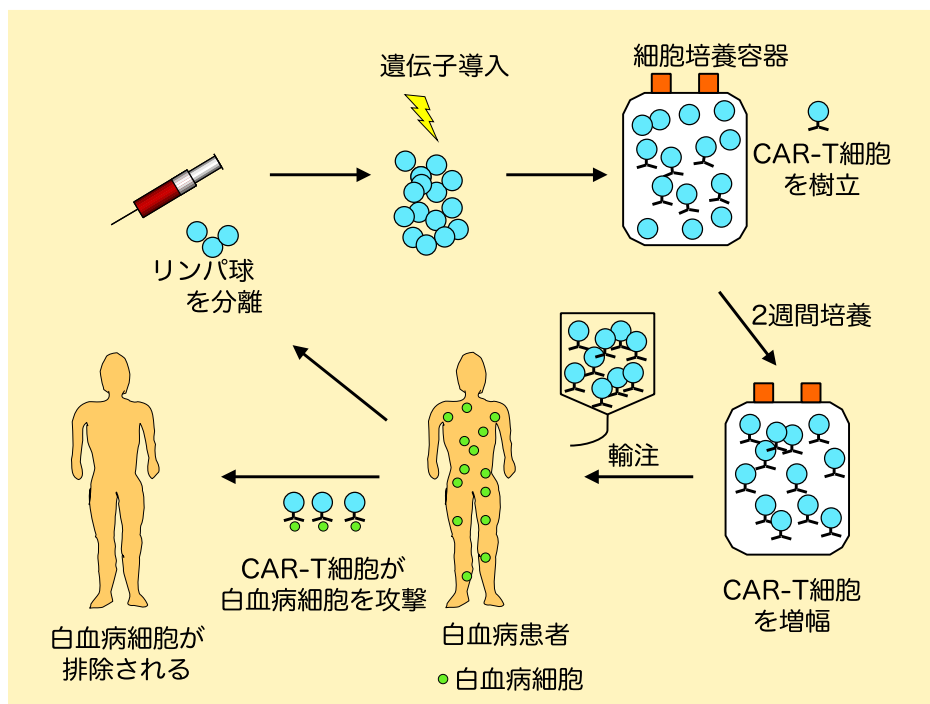
- 無菌テスト；細菌の混入のないこと
- ウイルス安全性試験；様々なウイルスについて陰性であること

シエーマ：説明・同意取得からCAR-T療法実施までの流れ



※この試験で定められている基準を満たせなかった場合中止となります

図1：CAR-T 細胞の作り方と輸注までの流れ



## ピギーバック #piggyBacトランスポゾンベクターについて

この試験では piggyBac トランスポゾンベクターという感染性のない非ウイルスベクターを使用します。piggyBac トランスポゾンベクターは、CAR 遺伝子を染色体のいずれかの場所に組み込みます。ただし、この組み込まれる場所はあらかじめ予測することができず、組み込まれる場所によっては遺伝子に悪い影響を与えてしまう危険性があります。通常、染色体にはがん遺伝子やがんの発生を抑える遺伝子がありますが、特に、遺伝子導入によりこれらの遺伝子に「挿入変異」の影響がおこると、細胞ががん化する危険性があります。実際、2002年にフランスのグループから、重症複合型免疫不全症に対してレトロウイルスベクターを用いて造血幹細胞に遺伝子導入を行う遺伝子治療を受けた患者さんの2人に、白血病が発症しました。これらの患者さんの白血病細胞をしらべてみると、白血病の発症にレトロウイルスベクターによる挿入変異が関与していたことがわかりました。その後も数例の白血病や骨髄異形性症候群の発症が報告されています。

遺伝子導入によるがん化の可能性は遺伝子導入する細胞の種類やベクターによって異なると考えられます。今回のCAR-T療法では、T細胞に遺伝子が導入されます。

T細胞は造血幹細胞のように分化、増殖が盛んでないことからがん化しにくいと考えられています。挿入変異のリスクはどの細胞でも同程度と思われそうですが、がん化のリスクは造血幹細胞に遺伝子導入する場合よりも低いと考えられます。実際、現在までにウイルスベクターで遺伝子導入された CAR-T 細胞輸注によってがん化の報告はありません。

piggyBac トランスポゾンベクターはウイルスベクターに比較し、一般的には挿入変異が少なく、細胞ががん化する危険性は少ないとされているため、ウイルスベクターに比較して安全性は高いと考えます。しかしながら、piggyBac トランスポゾン法で遺伝子導入された細胞は今までヒトに投与されたことがないために未知の副作用の危険性があること、piggyBac トランスポゾンベクターによるがん化の可能性が完全に否定できないため、治療後には血液検査を含めた注意深い追跡調査が必要と考えています。万が一がん化が認められた場合には、化学療法等の最適な治療を行います。その他未知の副作用が起こった場合にも最善の治療を行います。

なお、試験期間終了後は、白血病に対する治療の制限はありません。

これらの症状以外にも、発現頻度の低い副作用やこれまでには発現していない新たな症状が起こる可能性があります。さらに、副作用によっては重篤で生命を脅かす場合があることも否定はできません。また、予測されている症状でも、人によって症状の程度が異なります。そのため、試験期間中はもちろん、試験を終了（中止）した後も、何か気になる症状を感じたときは、その症状の程度にかかわらず、すぐに私たちにお知らせください。あなたの体の状態を確認して、検査や治療が必要かどうかを判断し、適切に処置いたします。

また、試験期間終了後は、白血病に対する治療の制限はありません。

試験期間終了後は、あなたに同意をいただけた場合、別の観察研究に参加いただき、その後の経過について15年間フォローさせていただきますので、ご協力お願いいたします。

### <本試験の具体的な手順>

- ① アフェレーシスを行ってあなたから必要量のリンパ球等を採取し、CAR-T細胞の培養を開始します。アフェレーシスのための採血をする際、培養のために必要な血清を得るため、別に最大40ml採血させていただくことがあります。状況に応じて採血量など別途説明させていただきます。培養後2週間でCAR-T細胞の調製が終了、凍結保存されます。
- ②あなたの病状により必要に応じて、原疾患に対する治療が行われます。
- ③CAR-T療法登録前検査にて適格と判定されれば、シクロホスファミドとフルダラビンによる前処置の後、調製したCAR-T細胞を静脈内に輸注します。  
1回に投与するCAR-T細胞の数は患者さんの体重1kgあたり、 $1 \times 10^5$  個から  $1 \times 10^6$ 個です。

現時点では安全かつ有効な投与量が不明であり、適切な投与量を決めるために、低用量、中用量、高用量の3段階の投与量が設定されています。具体的な投与量については表1に示します。

患者さんの安全のため、少ない投与量であるグループ1から順に患者さんの登録を行いません。最初の投与から3名までは、16～60歳以下の方に参加をいただき、グループ1の投与量が安全であると判断されれば、同用量にて1～15歳以下の方に参加いただきます。この年齢での投与が安全であると判断されれば、グループ3の投与量にて投与が可能となり、グループ3の投与量が安全であると判断されればグループ4の投与量にて投与が可能となります。

表1：投与グループ

	投与量	組み入れ年齢
グループ1（低用量）	$1 \times 10^5$ 個/kg（±20%）	16～60歳以下
グループ2（低用量）	$1 \times 10^5$ 個/kg（±20%）	1～15歳以下
グループ3（中用量）	$3 \times 10^5$ 個/kg（±20%）	1～60歳以下
グループ4（高用量）	$1 \times 10^6$ 個/kg（±20%）	1～60歳以下

もし、各グループ3人のうち1人でも重い副作用が発生した場合には、適切な治療を行うとともに、さらに詳しく安全性を確認するため、重い副作用が発生した患者さんと同じ細胞数で新たに3人の患者さんに対して投与が行われます。もし、同じグループで2人以上に重い副作用が発生した場合には、その細胞数では重い副作用が起りやすいものと判断し臨床試験は中断されます。

また、グループ3に振り分けられた患者さんでは、細胞数がグループ3の用量に満たなくても、グループ2以上の細胞数が保存されていれば、グループ2の量を投与される場合があります。グループ4に振り分けられた患者さんでは、細胞数がグループ4の用量に満たなくても、グループ3以上の細胞数が保存されていれば、グループ3の量を投与される場合があります。その場合には、投与前に説明させていただきます。

あなたはグループ に振り分けられ、本臨床試験にご協力いただくこととなります。

④ この治療効果及び副作用を判定するため必要な検査を行います。  
詳しいスケジュールは、表2をご覧ください。

表2：試験スケジュール

項目	CAR-T細胞試験培養期間		CAR-T細胞製剤調製期間					CAR-T療法試験期間										中止時										
	同意取得	プレ登録	スクリーニング		アフエーシス実施			細胞調製	同意取得	スクリーニング			CAR-T療法							CAR-T療法終了後								
			登録一週間前	登録前日	登録日	7日以内	前日			当日	二日後	登録一週間前	登録前日	登録日	3日以内	五日前	四日前		三日前	前日	輸注当日	一通間後	二通間後	三通間後	四通間後	終了四週間後	終了八週間後	
<small>登録から12週以内は、検査、観察を再度実施し、適格性が確認できれば、2回まで再実施可能</small>																												
許容範囲																	D0	D1	D3	D7	D10	D14	D21	D28	D56	D84	+28	
同意登録	●																											
試験登録																												
CAR-T細胞試験培養		●																										
アフェーシス前適格検査										●																		
アフェーシス実施											●																	
末梢血単核球の細胞培養加工施設への手交、並びに報告書提出																												
CAR-T細胞製剤の調製																												
CAR-T細胞製剤の品質規格・必要量の確認																												
CAR-T細胞製剤の輸注細胞情報																												
CAR-T細胞製剤の細胞培養加工施設からの受領																												
輸注																												
前処置 (シクロホスファミド+フルダラビン)																												
前処置 (抗ヒスタミン剤)																												
CAR-T輸注実施																												
心電図モニター																												
検査・観察																												
患者基本情報																												
全身状態																												
血液学的検査																												
血液生化学検査																												
血液凝固検査																												
尿妊娠検査*1																												
骨髄検査																												
髄液検査																												
安静時12誘導心電図																												
胸部X線																												
リンパ球表面抗原解析、血清保存、末梢血単核球保存、末梢血単核球DNA保存																												
HTLV-1、ウイルス検査																												
ALLに対する併用療法																												
免疫学的検査																												
フローサイトメトリーによる末梢血リンパ球とCAR-Tの免疫学的解析																												
血液中の定量PCRによるCAR DNA測定																												
骨髄中の定量PCRによるCAR DNA測定																												
血液、骨髄中のALL DNA又はRNA量																												
サイトカイン																												
治療反応性																												
DLT評価																												
有害事象の評価																												

\*1 妊娠しうる女性のみ実施(以下は除外:男性、月経未開始、両側卵巣摘出後あるいは子宮摘出後、最終月経から2年経過している)  
 \*2 試験参加登録前7日以内に評価を行う  
 \*3 CAR-T実施登録前7日以内に評価を行う  
 \*4 抗体検査のみ、登録日より4週以内の結果を許容する

血液検査項目	
血液学的検査	白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、網状赤血球、血小板数
血液生化学的検査：	BUN、クレアチニン、AST、ALT、LDH、総ビリルビン、CRP、フェリチン、IgG、IgA、IgM
血液凝固検査	PT、APTT、フィブリノーゲン
ウイルス学的検査	HTLV-1、HCV、HIV、HBV
免疫学的検査	リンパ球表面抗原解析 FACSによるCAR-T細胞の解析 定量PCRによるCAR-T細胞の解析 サイトカイン ALLの定量（可能な場合）
妊娠検査（尿）	該当者のみ

#### 4、予測される心身の健康に対する利益と不利益について

##### 1) 予想される利益について

CAR-T細胞の作製方法は異なりますが、CAR-T療法を用いてCD19抗原をもつB細胞性ALLを対象に米国の複数の施設で臨床試験をおこなった結果、完全寛解、部分寛解を合わせた反応率が70-90%でした。たとえば、2014年、小児を含むペンシルバニア大学で実施された30例（5~22歳が25例、26~60歳が5例）の完全寛解<sup>かんかい</sup>率は90%と報告があります。また、米国で2017年8月に承認された製剤で効果が判定された63例の年齢別の完全寛解率は、10歳未満では81%、10歳以上18歳未満では88%、18歳以上が75%でした。

※完全寛解：徴候がすべて消失

本試験により、あなたの白血病が改善する可能性があります。しかし、このCAR-T細胞療法はこれまでにヒトに使われたことは多くはありません。そのため、患者さんに対する効果については十分な結果が得られていないため、現段階ではその効果を確実に予想できるものではありません。



## 2) 予想される不利益について

試験期間中に生じた、あらゆる好ましくない症状や病気の徴候、臨床検査値の変化を「有害事象」といい、試験製剤との因果関係の有無は問いません。そのため、試験で使用した製剤が「原因である」あるいは「原因が疑われる」もの以外に、「関連がない」ものが含まれます。一方、有害事象の中で、試験で使用した製剤が「原因である」あるいは「原因が疑われる」と判断された事象を「副作用」と言います。

CAR-T細胞の作製方法は異なりますが、CD19抗原をもつB細胞性ALLを対象にCAR-T製剤が2017年8月に米国で承認されています。CAR-T療法（前処置のシクロホスファミドとフルダラビンを含む）を受けた68例を対象として副作用の評価がされており、10%以上の患者さんに発生した副作用について表3に、10%未満の患者さんに発生した副作用について表4に示します。その他に臨床検査値のベースラインがグレード0-2だったものがグレード3-4に悪化を認めた患者さんの発生率を表5に示します。またすべての患者さんで好中球減少、貧血、血小板減少が生じたと報告されています。

本試験でも同様の副作用が発現する可能性があります。

表3

事象名	発現率 (%)	グレード3以上 (%)	事象名	発現率 (%)	グレード3以上 (%)
心疾患			代謝および栄養障害		
頻脈	26	4	食欲減少	37	15
胃腸障害			体液貯留	10	7
吐き気	26	3	筋骨格系および結合組織障害		
下痢	26	1	四肢の痛み	16	1
嘔吐	26	1	筋肉痛	15	0
便秘	18	0	関節痛	12	1
腹痛	16	3	背中の痛み	10	3
一般的な障害および投与部位の状態			神経系障害		
発熱	40	15	頭痛	37	3
疲労	22	0	脳症	34	10
顔面浮腫	10	1	精神障害		

事象名	発現率 (%)	グレード3以上 (%)	事象名	発現率 (%)	グレード3以上 (%)
末梢浮腫	10	1	せん妄	21	4
寒気	10	0	不安	13	3
免疫系障害			腎障害および泌尿器疾患		
サイトカイン放出症候群 <sup>*3</sup>	79	49	急性腎障害	22	13
低 $\gamma$ グロブリン血症	43	7	呼吸器、胸部および縦隔の障害		
感染症および感染			低酸素症	24	18
感染症病原体不明	41	16	咳	19	0
ウイルス性感染症	26	18	肺水腫	16	10
細菌性感染症	19	13	多呼吸	12	6
真菌感染症	13	7	胸水	10	4
臨床検査			鼻づまり	10	0
PT-INR 上昇	13	0	血管障害		
			低血圧	31	22
			高血圧	19	6

<sup>\*3</sup>グレード3、グレード4の低フィブリノゲン血症を伴うグレード3、グレード4のサイトカイン放出症候群は16%でした。

備考：副作用の評価は以下のように表す。

グレード1：症状がない、または軽度の症状がある、治療を要さない

グレード2：最小限の治療を要する

グレード3：重症または医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすものではない

グレード4：生命を脅かす

グレード5：死亡

表4

事象名	発現率 (%)	事象名	発現率 (%)
播種性血管内凝固 (出血箇所のみで起きる血液凝固反応が、全身の血管内で起こる)	9	血球貪食症候群 (まもるべき免疫細胞が、自らの血球(特に血小板)を食べてしまう病気)	7
凝固異常	6	心不全	7
心停止	4	多臓器不全症候群	3
腹部コンパートメント症候群 (腹腔内圧が上昇することで呼吸・循環障害を生じる病態)	1	血液クレアチニン増加	7
移植片対宿主病	1	頭蓋内出血	1
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6	呼吸困難	6
けいれん発作	3	急性呼吸窮迫症候群 (重症の状態に突然起こる呼吸不全の一種)	4
呼吸不全	6	毛細血管漏出症候群 (細い血管から液体や蛋白が漏れ出して、周囲の組織が浮腫を起こす状態)	3
腫瘍溶解症候群 (抗がん剤治療や放射線療法等でがん細胞が短時間に大量に死滅することで起こる症候群)	6		

表5

事象名	発現率 (%)
AST 増加	28
低カリウム血症	27
ALT 増加	21
ビリルビン増加	21
低リン酸血症	19

## # サイトカイン放出症候群の副作用について

CAR-T療法を用いた海外での臨床研究結果から、培養したリンパ球を静脈内投与することにより、サイトカイン放出症候群<sup>\*1</sup>がかなりの頻度で起こり、重度の発症も予想されます。

サイトカイン放出症候群が発症した場合には、ステロイド薬、抗IL-6受容体抗体薬<sup>\*2</sup>などを用いて、その症状に応じて試験担当医師が適切な治療をおこないます。高サイトカイン血症に伴う低血圧と呼吸障害が出現した場合には、集中治療室において昇圧剤投与と人工呼吸器管理が必要になる場合があります。

<sup>\*1</sup> サイトカイン放出症候群：抗体医薬などの薬剤の静脈投与中あるいはその直後に血中炎症性サイトカイン（CAR-T細胞を投与することにより分泌されるたんぱく質）の放出によって引き起こされる症状。悪寒、悪心、倦怠感、頭痛、発熱、頻脈、低血圧などの種々の症状があります。

<sup>\*2</sup> 抗IL-6受容体抗体：IL-6（インターロイキン-6）とは、細胞等により産生されたサイトカインで、この産生を阻害することで症状を緩和させる薬。間接リウマチ等で承認されているトシリズマブ（遺伝子組換え）注「商品名：アクテムラ<sup>®</sup>」があり、適応外使用となります。

また、CAR-T療法を含む細胞製剤を使用した治療においては、一般的に以下のような副作用が起きる可能性があります。

- i) 感染
- ii) 注射された細胞に対するアレルギー反応：発熱、悪寒、発汗、めまい、息切れ、胃腸の痛み、はきけ、嘔吐、下痢、低血圧など
- iii) 移植片対宿主病<sup>注1)</sup>の増悪
- iv) サイトカイン放出症候群：発熱、低血圧、呼吸障害、神経症状など
- v) 脳浮腫<sup>注2)</sup>

注1) いしよくへんたいしゆくしゅびょう 移植片対宿主病；ドナーさん由来のリンパ球が患者さん由来の細胞を異物と認識し、攻撃することによって起こる病気です。皮疹、下痢、肝障害などを来たし、重症になると多くの内臓に障害が生じます。

注2) 抗がん剤やCAR-T細胞投与後に、脳浮腫による死亡例の報告があります。詳しい機序は不明ですが、治療によって腫瘍細胞が急速に壊されることによる高サイトカイン血症との関連も指摘されています。頭痛、吐き気、けいれん、意識障害をきたし、重症化することがあります。発症時には直ちに集中治療室へ移動し、脳神経外科や集中治療医と連携して呼吸や循環の管理を行うとともに、脳浮腫に対する治療を行います。重症化した場合には、人工呼吸器や昇圧剤などが必要となることがあります。

### 3) その他の予想される不利益

- 採血およびアフエレーシス時に予期される有害事象
  - 1) 血管迷走神経反射（気分不快、吐き気、寒気、血圧低下など）
  - 2) アレルギー反応（消毒部位の発赤、掻痒感等）
  - 3) 皮下出血及び血腫
  - 4) 神経損傷
  - 5) 手足や口唇のしびれ、倦怠感
  - 6) その他、採血およびアフエレーシス時に過去に報告のあった医療上好ましくない事象

## 5、他の治療法について

試験に参加されない場合には、他の化学療法からあなたに適した治療薬を選択して、あなたの病勢のコントロールを試みることは可能です。しかしながら、これらのお薬で現在のあなたの病勢をコントロールすることは容易ではありません。

## 6、試験の中止について

あなたに試験参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には試験へ参加していただけないことや、CAR-T細胞療法を中止することがありますのでご了承ください。

- 1) あなた（未成年の場合は保護者）が試験の中止を申し出た場合
- 2) 白血病の病勢コントロールのために他の治療が必要となった場合
- 3) 有害事象により、試験が継続できない場合
- 4) 白血病の悪化により試験が開始できなかった場合

- 5) 検査などの結果、あなたの症状や体の状態が試験の基準に合わない事がわかった場合
- 6) 試験担当医師が試験の継続が難しいと判断した場合
- 7) 試験代表者が試験全体を中止した場合

## 7、この試験に関する新たな情報が得られた場合について

試験に参加されている期間中、あなたの健康や試験継続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は、すみやかにお知らせいたします。その場合には、試験を続けることに関してもう一度参加の意思を確認させていただくことがあります。

## 8、個人情報の保護について

医療行為に関する個人情報は、個人情報保護法および名古屋大学医学部の個人情報保護規定に基づき管理・保護されます。データベース化した診療情報やこの試験のためだけに収集された検体もしくは解析された結果は、匿名化を行います。その際、個人名を付した連結表は厳重に保管されますが、予後の調査など必要に応じて個人情報と連結させることができます。また、CAR-T細胞療法の結果を医学雑誌や学会で報告する場合にも、個人を特定できる内容の発表は行ないません。細胞調製過程における個人情報は、個人情報保護法で規定された文書記録方法に基づき管理・保護されます。

また、あなたが他院や他科に受診されているもしくは受診される場合、あなたの安全を守るためや、試験による影響の有無を確認するために、試験に参加していることを担当医に連絡し、治療の内容（使用した薬など）について問い合わせをさせていただくことがあります。

なお、最後のページにあります同意文書に署名されると、私たちが必要と判断したあなたの診療情報（治療内容など）を入手することについてご了解いただいたこととなります。

## 9、検査結果を伝えることについて

CAR-T細胞療法の結果についての説明は、あなたに対して説明を行ないます。また、解析の結果、今後の治療方針に大きな変更が生じるなど、あなたがその結果を

知ることが有益であると判断される場合には、診療を担当する医師からあなたやあなたの保護者に、結果の説明をうけるか否か問い合わせることがあります。

## 10、臨床試験への参加の自由と同意撤回の自由について

この試験に参加するかどうかについては、ご家族と相談するなどして十分に考えていただき、あなたと保護者（未成年の場合は、保護者からの同意も必要）の自由な意思でお決めください。また、一度同意していただいた後でも、いつでも自由に同意を撤回して試験への参加をやめることができますので、遠慮なく私たちに伝えてください。この試験に参加されなくても、あなたが不利益を被ることは一切ありません。

ただし、輸注された後に試験への参加をやめられる場合は、あなたの健康管理のために、必要に応じて適切な検査を受けていただき、医学的に問題がないかを確認させていただく場合があります。また、同意を取り消した時点が、輸注された後や、すでに試験結果が論文等で公表されていた場合などは、試験結果等を廃棄することができない場合がありますのでご了承ください。

### 11、試験結果の公表について

試験の成果は、あなたやその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

### 12、試験から生ずる知的財産権について

この試験によって得られた結果や発生した特許等の知的財産権については、この試験を行う研究者と試験実施機関に帰属します。

### 13、本試験が終わったあとの試料、検体の取り扱いについて

試験の実施に関係する資料は、試験終了後30年間は保存します。また、健康被害が起きたときに投与した細胞と関連するか否か調べられるようにするために、輸注した細胞の一部と血清は本試験終了後最長10年間保存します。その後はすべて破棄され、他の研究に用いられることはありません。

しかし、将来の医学研究のための貴重な試料として保存することに同意していただければ、試験終了後も保存します。将来、別の研究に用いる場合には、改めてそ

の研究について名古屋大学医学部附属病院の生命倫理審査委員会に申請し、承認を受けた上で実施します。

## 14、費用について

試験培養に関わる費用、投与されるCAR-T細胞の培養および品質管理に関わる費用と健康保険適応以外の試験の評価に関わる検査費用、CAR-T細胞培養に必要なアフレーシス費用、CAR-T療法に用いられるシクロホスファミド、フルダラビン、制吐剤、抗ヒスタミン薬の費用、およびサイトカイン放出症候群の治療に用いられるトシリズマブの費用については研究費より支払われ、治療費に加算されることはありません。これ以外の費用（入院費用、検査や治療にかかる費用など）は、あなたの健康保険が適応されます。

また、試験参加に伴う交通費などの負担を軽減するため、①CAR-T療法のための入退院、②CAR-T療法終了4週後の来院、③CAR-T療法終了8週後の来院の計3回、負担軽減費として1回につき7,000円（消費税別）をお支払いします。支払いは、原則として来院された翌々月までに1ヶ月分をまとめて、あなたの指定する銀行、信用金庫又は農業協同組合の口座に名古屋大学から振り込むこととなります。なお、口座番号、電話番号などの個人情報厳重に管理し、振り込みの手続きのみに適切に使用いたします。なお、この負担軽減費の受け取りについては、税法上、雑所得としての取り扱いを受けることとなります。年間の受け取り額により、確定申告を行う必要がありますので、あらかじめご了承ください。

## 15、副作用などの健康被害が生じた場合の補償について

この試験は、これまでの結果に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もしこの試験に参加している間に、健康被害が生じた場合には、私たちが適切な診察と十分な治療を行います。

また、補償金のために保険に加入しており、死亡又は障害補償金の支払い対象となる健康被害が生じた場合は、補償金を支払うことができます。

詳細につきましては、**別紙**「臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について」をご覧ください。



## 16、利益相反について

私たちは、より優れた医療を社会に提供するために積極的に研究を推進しています。そのための経費は、公的資金だけでなく企業や財団から寄附を受けたり、研究を受託する契約によってまかなわれることもあります。現代社会では、医学研究の発展にとって企業との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学官連携を推奨しています。一方で、産学官連携を進めた場合、臨床研究が企業の利益のために行われるのではないか、研究についての説明が公正に行われられないのではないかといった疑問が生じることがあります。このように、患者さんの利益と研究者や企業の利益が相反（衝突）する可能性のある状態を利益相反と呼びます。患者さんの利益が最優先されることは当然のことですが、研究においては利益相反の判断が極めて難しくなっているため、関係する情報を開示した上で患者さんご自身に判断していただくことが望ましいと一般的に考えられています。

名古屋大学（以下「名大」）と株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（以下「J-TEC」）および信州大学（以下「信州大」）は、CD19 陽性 ALL に対する自家細胞由来 CD19CAR-T の治療薬開発に関して、名大および信州大が有する CAR-T 細胞の低コスト製造技術について、J-TEC・名大・信州大の 3 者にて特許ライセンス契約を締結しています。この契約により J-TEC は、本技術を用いて、CD19 陽性 ALL を対象とした自家細胞由来 CD19CAR-T の治療薬を国内で開発・製造・販売を独占的に実施できる権利を得ています。試験責任医師の高橋義行と試験分担医師の西尾信博は、この試験で使用する CAR-T 細胞培養法に関する特許出願の発明者として、将来報酬を得る可能性があります（以下、高橋義行と西尾信博を「発明者」）。本試験では名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センターのデータ品質管理部門がデータ管理、モニタリング及び統計・解析に関する業務を行います。発明者はこれらの業務に従事しません。また、データ品質管理部門は発明者から独立した組織であり、業務遂行において、発明者からの影響を受けることはありません。かつ研究期間中に第三者機関による監査を受け、研究の公正性の確保に努めています。

本試験は、J-TEC を含む特定の企業からの資金提供等はなく、日本医療研究開発機構（AMED）の革新的がん医療実用化研究事業の研究費で行われます。

## 17、実施計画の内容などをさらに知りたいとき

ご希望があれば、差支えない範囲で（個人情報保護や試験の独創性の確保など）、この臨床試験の計画内容をご覧になることができます。

この試験についてわからないことや心配に思うことがあれば、いつでも遠慮なく私たちにお尋ねください。

## 18、情報の閲覧について

あなた（あなたが未成年の場合は保護者）からこの試験への参加に同意をいただきましたら、秘密が保全されることを前提として、この試験が適切に行われているかを確認するために、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者が、必要な範囲内においてあなたに関する試料・情報を閲覧することにも同意したことになります。

## <お問い合わせ・苦情の受付先>

この試験ならびに治療の内容について、わからない言葉や、疑問、質問、もう一度聞きたいこと、さらに詳しく知りたい情報などがありましたら、遠慮せずにいつでもお尋ねください。試験が始まった後でも、わからないことがあれば、なんでもお答えいたします。また、この臨床試験薬を使うことになにか心配がありましたら、いつでも遠慮なく私たちにご連絡ください。

**試験責任者** 名古屋大学医学部附属病院 小児科 教授 高橋 義行

### **お問い合わせ先**

(小児科) 電話：052-744-2298

(血液内科) 電話：052-744-2145

担当医師氏名： \_\_\_\_\_

**苦情の受付先**：名古屋大学医学部経営企画課

電話：052-744-2479

なお、試験終了後の結果についてお知りになりたい方は、私たちにご連絡ください。ご連絡いただいた時点で私たちが知り得ている情報について、ご説明させていただきます。

以上、この試験の内容について十分ご理解いただいた上で、参加していただける場合は、最終ページの同意文書に同意年月日の記載と署名をしてご提出ください。記載していただきました同意文書はあなたが1部（写し）、病院が1部それぞれ保管することになります。なお、この説明文書と同意文書の写しは大切に保管しておいてください。

## 同意文書

ID番号：           —           —  
一枚目   カルテ用           □(再同意)

名古屋大学医学部附属病院長 殿

私は、「CD19 陽性急性リンパ性白血病に対する piggyBac トランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己 T 細胞の安全性に関する臨床第 I 相試験」の試験に参加するにあたり、説明文書を受け取り、その内容について説明を受けました。本試験の内容を十分に理解しましたので、今回の試験に参加することについて私の自由意思にもとづいて同意いたします。なお、いつでも私の意思によって中止できること、中止後も必要かつ可能な治療行為が行われ、病院および試験責任(分担)医師からならん不利益を受けることがないことを試験責任(分担)医師に確認したため、ここに同意し署名致します。

同意日時：西暦           年    月    日           時    分   ご本人氏名 \_\_\_\_\_

同意日時：西暦           年    月    日           時    分   保護者氏名 \_\_\_\_\_ (続柄： \_\_\_\_\_)  
(患者氏名： \_\_\_\_\_)

説明日時：西暦           年    月    日           時    分   所属 \_\_\_\_\_  
試験責任(分担)医師名 \_\_\_\_\_

なお、説明文書に基づき患者さんに説明を行うとともに、説明文書を手渡しました。

<試験協力者による補助説明時>

説明日時：西暦           年    月    日           時    分   所属 \_\_\_\_\_  
試験協力者名 \_\_\_\_\_

同意確認及び同意文書の手交日時：西暦           年    月    日           時    分

ただし、提供した試料などについては、以下のように対応することを条件とします。

- 1) 本試験の保管期間が終了した時、提供した試料等について(どちらかを選択してください。)
- すみやかに試料を廃棄してください。
  - 提供する試料が、将来、新たに計画・実施される臨床研究に使用される場合は、新たな倫理審査等を経て実施機関の長が承認したことを条件に、再度使用されることに同意します。
- 2) 本試験の保管期間が終了した時、提供した情報について(どちらかを選択してください。)
- すみやかに情報を廃棄してください。
  - 提供する情報が、将来、新たに計画・実施される臨床研究に使用される場合は、新たな倫理審査等を経て実施機関の長が承認したことを条件に、再度使用されることに同意します。

## 同意文書

名古屋大学医学部附属病院長 殿

私は、「CD19 陽性急性リンパ性白血病に対する piggyBac トランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己 T 細胞の安全性に関する臨床第 I 相試験」の試験に参加するにあたり、説明文書を受け取り、その内容について説明を受けました。本試験の内容を十分に理解しましたので、今回の試験に参加することについて私の自由意思にもとづいて同意いたします。なお、いつでも私の意思によって中止できること、中止後も必要かつ可能な治療行為が行われ、病院および試験責任(分担)医師からなんら不利益を受けることがないことを試験責任(分担)医師に確認したため、ここに同意し署名致します。

同意日時：西暦 年 月 日 時 分 ご本人氏名 \_\_\_\_\_

同意日時：西暦 年 月 日 時 分 保護者氏名 \_\_\_\_\_ 続柄： \_\_\_\_\_)

(患者氏名： \_\_\_\_\_)

説明日時：西暦 年 月 日 時 分 所属 \_\_\_\_\_

試験責任(分担)医師名 \_\_\_\_\_

なお、説明文書に基づき患者さんに説明を行うとともに、説明文書を手渡しました。

<試験協力者による補助説明時>

説明日時：西暦 年 月 日 時 分 所属 \_\_\_\_\_

試験協力者名 \_\_\_\_\_

同意確認及び同意文書の手交日時：西暦 年 月 日 時 分

ただし、提供した試料などについては、以下のように対応することを条件とします。

- 1) 本試験の保管期間が終了した時、提供した試料等について(どちらかを選択してください。)
- すみやかに試料を廃棄してください。
  - 提供する試料が、将来、新たに計画・実施される臨床研究に使用される場合は、新たな倫理審査等を経て実施機関の長が承認したことを条件に、再度使用されることに同意します。
- 2) 本試験の保管期間が終了した時、提供した情報について(どちらかを選択してください。)
- すみやかに情報を廃棄してください。
  - 提供する情報が、将来、新たに計画・実施される臨床研究に使用される場合は、新たな倫理審査等を経て実施機関の長が承認したことを条件に、再度使用されることに同意します。

負担軽減費の受け取りを希望しますか(どちらかに○)： 希望する / 希望しない

「希望する」と答えた方は、以下に振込先および連絡先をご記入ください。

フリガナ		
振込先口座	銀行・信用金庫 農業協同組合	支店/( )
口座番号		普通 ・ 当座
フリガナ		
口座名義		
連絡先 (住所・電話番号)	〒 - -	
	TEL : - -	

## 同意文書

名古屋大学医学部附属病院長 殿

私は、「CD19 陽性急性リンパ性白血病に対する piggyBac トランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己 T 細胞の安全性に関する臨床第 I 相試験」の試験に参加するにあたり、説明文書を受け取り、その内容について説明を受けました。本試験の内容を十分に理解しましたので、今回の試験に参加することについて私の自由意思にもとづいて同意いたします。なお、いつでも私の意思によって中止できること、中止後も必要かつ可能な治療行為が行われ、病院および試験責任(分担)医師からならんら不利益を受けることがないことを試験責任(分担)医師に確認したため、ここに同意し署名致します。

同意日時：西暦 年 月 日 時 分 ご本人氏名 \_\_\_\_\_

同意日時：西暦 年 月 日 時 分 保護者氏名 \_\_\_\_\_ 続柄：( )

(患者氏名： \_\_\_\_\_)

説明日時：西暦 年 月 日 時 分 所属 \_\_\_\_\_

試験責任(分担)医師名 \_\_\_\_\_

なお、説明文書に基づき患者さんに説明を行うとともに、説明文書を手渡しました。

<試験協力者による補助説明時>

説明日時：西暦 年 月 日 時 分 所属 \_\_\_\_\_

試験協力者名 \_\_\_\_\_

同意確認及び同意文書の手交日時：西暦 年 月 日 時 分

ただし、提供した試料などについては、以下のように対応することを条件とします。

1) 本試験の保管期間が終了した時、提供した試料等について(どちらかを選択してください。)

すみやかに試料を廃棄してください。

提供する試料が、将来、新たに計画・実施される臨床研究に使用される場合は、新たな倫理審査等を経て実施機関の長が承認したことを条件に、再度使用されることに同意します。

2) 本試験の保管期間が終了した時、提供した情報について(どちらかを選択してください。)

すみやかに情報を廃棄してください。

提供する情報が、将来、新たに計画・実施される臨床研究に使用される場合は、新たな倫理審査等を経て実施機関の長が承認したことを条件に、再度使用されることに同意します。

負担軽減費の受け取りを希望しますか(どちらかに○)： 希望する / 希望しない

「希望する」と答えた方は、以下に振込先および連絡先をご記入ください。

フリガナ		
振込先口座	銀行・信用金庫 農業協同組合	支店/( )
口座番号		普通 ・ 当座
フリガナ		
口座名義		
連絡先 (住所・電話番号)	〒 -	
	TEL : - -	

## 同意撤回等に関する申出書

名古屋大学医学部附属病院長 殿

私は、「CD19陽性急性リンパ性白血病に対する piggyBac トランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己T細胞の安全性に関する臨床第I相試験」の臨床試験への参加に関し、以下のように希望致します。

(どれか一つを選択)

- 試験参加への同意撤回、以降の治療（安全性確認等のフォローアップ含む）には参加、これまでのデータの使用は可能
- 試験参加への同意撤回、以降の治療（安全性確認等のフォローアップ含む）には参加、これまでのデータの使用は不可
- 試験参加への同意撤回、以降の治療（安全性確認等のフォローアップ含む）には参加しません、これまでの全て（試験参加時点からの）のデータの使用は可能
- 試験参加への同意撤回、以降の治療（安全性確認等のフォローアップ含む）には参加しません、これまでの全て（試験参加時点からの）のデータも使用不可

西暦 年 月 日 時 分

ご本人氏名 \_\_\_\_\_

保護者氏名 \_\_\_\_\_

(保護者の場合、本人との関係： \_\_\_\_\_)

上記、意思を確認いたしました。

西暦 年 月 日 時 分

所属 \_\_\_\_\_

試験責任（分担）医師名 \_\_\_\_\_

別紙

※原本は医療機関で保管。コピーを患者さんへ渡す

## 臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について

### 補償制度について

臨床研究は細心の注意をもって行われますが、使用された臨床研究用治療薬或いはそれに関連する治療行為による副作用等により、万一あなたに健康被害が生じた場合に備え、名古屋大学医学部附属病院では補償制度を用意しています。

### 1 本臨床研究に係わる補償制度の概要

#### (1) 補償原則

- ① あなたが保険診療以外で実施される臨床研究に参加し、これによって健康被害が生じたと推定される場合は、臨床研究実施施設である名古屋大学医学部附属病院が補償致します。
- ② 臨床研究で使用される治療薬或はそれに関する治療行為は、新規性の高い治療で、かつ有効な治療方法が明らかでない疾患が対象となっているため、補償の内容は、臨床研究に起因して生じたとみられる健康被害に限られます。
- ③ なお、本補償制度によることなく国立大学附属病院損害賠償責任保険等の他の補償制度の対象となる場合は、当該保険の補償を適用することとし、本補償制度は適用されません。

#### (2) 補償の内容

- ① 臨床研究に起因して副作用等の健康被害が生じた場合には、臨床研究実施施設である名古屋大学医学部附属病院が保険給付分を除く自己負担分の医療費を負担致します。手続きは、まず病院の窓口で健康保険等を使ってお支払いいただき、その後であなたのお支払額に相当する金額を名古屋大学医学部附属病院が負担致します。
- ② 上記以外のもの、例えば差額ベット代や休業補償金等のお支払はできません。

### 2 補償とならない場合

#### (1) 補償責任の除外

- ① 補償の対象となるのは、保険診療以外で実施される臨床研究に限られます。保険診療による臨床研究は補償の対象外となります。
- ② 臨床研究以外の原因に起因するとみられる健康障害、例えば、入院中の転倒にともなう骨折、給食による食中毒、通院途上での事故等（これらを機会原因といいます。）、臨床研究との因果関係が認められないものについては、補償の対象となりません。
- ③ 健康障害の原因・因果関係が他に明確に説明出来るもの（原疾患の進行に伴う死



亡など)、あるいは、今回の臨床研究と健康障害発現との時間的経過・その他の理由により関連性の推定が及ばないもの（臨床研究用治療薬を服用する以前から出ていた症状など）、その他当該健康障害が臨床研究に起因するとみることが不適切な場合は、補償の対象となりません。

## （2） 補償責任の制限

- ① 健康被害が生じていても、臨床研究との因果関係が推定できない場合には、補償の対象とはなりません。
- ② 虚偽の申告或いは医師の指示に従わなかったなど、あなたの故意・過失が健康被害の発症に影響しているような場合には、補償の対象とはならず、あるいは補償の内容が制限される場合があります。
- ③ 臨床研究自体が無効であったという効能不発揮の申し出については、補償の対象とはなりません。

## 3 補償手続き

### （1） 被害の申し出

副作用等の健康被害があったと思われる場合には、主治医或いは受診診療科又は経営企画課（内線：2479）にお申し出ください。

### （2） 判定委員会

- ① 因果関係の判定・補償の決定は、担当した医療従事者の意見を参考に臨床研究実施施設である名古屋大学医学部附属病院の判定委員会において行います。
- ② 判定委員会の判定に不服がある場合には、あなたの同意を得た上で、名古屋大学医学部附属病院の費用負担において、日本医事法学会会員等の中立的な第三者に判定委員を依頼し、この判定委員の意見を尊重します。
- ③ 判定委員会の判断は、賠償責任請求問題には関与しないこととします。
- ④ 判定委員会の判定及び補償に不服がある場合には、通常の民事訴訟等、民事責任ルールにより解決戴くこととなります。その場合、支払済の補償は損害に填補されます。

### （3） その他留意事項

医療費等をお支払いする際には、あなたの口座番号をお聞きしたり、健康保険証の写し等必要書類を提出していただきますので、あらかじめご承知おきください。

このほか、補償に関しご質問等がありましたら、主治医或いは受診診療科又は経営企画課（内線：2479）にご遠慮なくお申し出下さい。

