

# 患者さんへ

2018年10月26日作成（第7版）

臨床研究課題名

「感染症予防を目的とした肝臓移植におけるドナー肝臓由来活性化ナチュラルキラー（NK）細胞を用いた術後免疫賦活療法の臨床応用」

研究責任者 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 消化器・移植外科 教授 大段 秀樹

## 1. この臨床研究の目的・意義

私たち医師は患者さんに最善の治療を提供する努力をするとともに、さらに優れた治療法の研究に取り組んでいます。臨床研究はそのために必要なもので、新しく開発された治療法が人の病気に対して効果があるか（有効性）、また安全かどうか（安全性）を患者さんにご協力いただいで調べることをいいます。

現在、肝臓移植手術後の患者さんにおいて、手術後の拒絶反応を予防するために免疫抑制剤を投与することが必須です。しかし、免疫抑制剤を投与することにより、体の免疫力が下がり一部の患者さんにおいて肝臓移植手術後に重篤な感染症を引き起こし、患者さんの手術後の回復を妨げることが問題となっています。

現在までに、当院では肝臓移植手術を受けられた患者さん、肝臓を提供された（ドナー）方にご協力を頂き、提供いただいた検体を用いて基礎研究を行ってきました。その研究により、肝臓由来のリンパ球の一種であるNK細胞<sup>1)</sup>が、癌細胞に対して高い細胞障害作用があることが分かりました。また、肝臓由来のNK細胞はサイトカイン<sup>2)</sup>により刺激し活性化させることで、癌細胞だけでなくウイルスに対しても強力な細胞障害作用を示すことが分かりました。これにより、肝由来のNK細胞がウイルスによる感染症を予防する可能性が示されました。

今回の臨床研究では、肝臓移植手術を受けた患者さんに対して、肝臓を提供される方の肝臓由来のNK細胞を培養し、投与する新しい治療法（術後免疫賦活療法）が、手術後の感染症の予防になるのではないかと考え、その治療法の有効性と安全性を調べることを目的としています。

この臨床研究を行うことによって、新しい治療法の有効性が明らかになった場合は、将来あなたと同じ病気の患者さんの治療に大きく役立つことになると考えています。

1)NK細胞：がん細胞やウイルス感染細胞などを見つけ次第攻撃するリンパ球です。生まれながらに備わっているからだの防衛機構（自然免疫）に重要な役割を担うと考えられています。

2)サイトカイン：リンパ球から分泌される特殊な蛋白質です。免疫の調節などにかかわっています。

## 2. 臨床研究への参加同意について

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。臨床研究に参加されても、必ずしも有益になるとの確証はありま

せん。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません。あなたの自由意思により同意書にご署名いただいた場合にのみプロトコル治療を行います。また、この臨床研究の実施中に新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

### **3. 臨床研究への参加後の同意撤回の自由について**

この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、プロトコル治療が開始されてからでも、あなたが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます。また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく、現在行われている最善の治療を行います。なお、撤回される場合もできる限り、担当医と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにして下さい。

### **4. 代諾者からの同意取得の必要性について**

この臨床研究の対象とする非代償性肝硬変患者さんの中には、肝性脳症などで同意取得が困難な場合があります。この臨床研究において本人の同意取得が困難な方が臨床研究へ参加される際には、患者さんご自身とご家族など（代諾者）の間で十分相談して、代諾者の方による署名をいただくこととなります。

### **5. 臨床研究におけるプロトコル治療の方法**

#### **臨床研究参加の条件**

肝不全のため肝臓移植手術が必要であると判断された人が対象です。この臨床研究への参加に文書により同意され、さらに CT、血液検査などの検査が行われ、研究参加の条件を満たしていると判断された場合に初めてプロトコル治療を受ける対象となります。

#### **治療薬（NK 細胞）の作製方法**

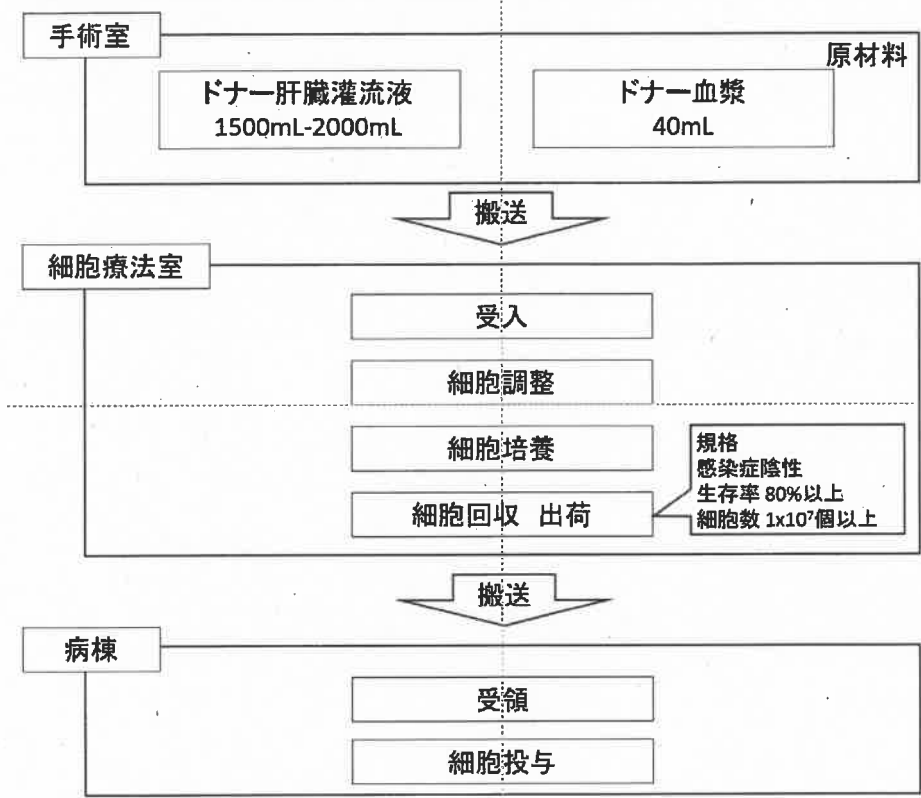
肝臓移植手術の時に、ドナーの体内から摘出した肝臓をバックテーブルに運び、肝臓内の血液を臓器保存液で灌流します。この際得られる灌流排液を清潔に採取します（このドナー肝臓の灌流操作は、通常の肝臓移植で行われる操作であり、細胞提供者の方に侵襲が加わることはありません）。この灌流液を細胞療法室に運び、肝臓由来リンパ球<sup>3)</sup>を抽出した後、IL-2 と呼ばれるサイトカインと共に刺激培養することで、NK 細胞を増やし、活性化させます。培養した NK 細胞は、厳重な品質管理検査を行います。

3)肝臓由来リンパ球には、さまざまなリンパ球（T 細胞、B 細胞、NK 細胞、NKT 細胞）が含まれています。

#### **プロトコル治療の方法**

肝臓移植手術 3 日後に、上記の方法で作製した NK 細胞を点滴で投与します。NK 細胞の投与は術後 3 日目の 1 回のみです。

# NK細胞の作製方法からNK細胞投与までの流れ





## 参加予定期間

この研究は、2015年10月21日（研究届出日）から2024年12月31日にかけて行います。

あなたに参加していただく期間は、観察期間を含め手術後3年間です。ただし、細胞療法の長期的な有害事象を観察するために、観察期間終了後も広島大学病院にて定期的に病状を観察します。

## この臨床研究に参加できる方（選択基準）

以下に挙げたすべての項目を満たす患者さんは、この臨床研究に参加することができます。

- 1) 肝臓の機能が悪く、非代償性肝硬変の治療として肝臓移植が必要と診断された患者さん
- 2) 年齢が20歳以上の患者さん
- 3) 患者さん本人もしくは代諾者の方の文書による同意が得られている患者さん

## この臨床研究に参加できない方（除外基準）

以下のいずれかの項目に該当する患者さんは、この臨床研究に参加することはできません。

- 1) 再肝移植を行う患者さん
- 2) 脳死肝移植を行う患者さん
- 3) その他、この臨床研究への参加が不相当と判断された患者さん

## 参加予定人数

37名の患者さんに参加していただく予定です。

## 臨床研究参加の中止・中断について

以下のいずれかの項目に当てはまった場合は、臨床研究を中止又は中断します。

- 1) NK細胞が出荷の基準を満たさなかった場合
- 2) 上記1)の他に、プロトコル治療が実施できなくなった場合
- 3) あなたと肝臓を提供される方の両方またはどちらかより、この臨床研究への参加に対する同意撤回の申し出があった場合
- 4) 有害事象の発生を認め、研究責任者があなたのこの臨床研究への参加の継続が困難と判断した場合
- 5) 研究に参加された後に、あなたがこの臨床研究に参加できる基準を満たしていなかったことが判明した場合
- 6) 研究全体が中止された場合
- 7) その他、研究責任者又は研究分担者が、この臨床研究を中止すると判断した場合

## 6. プロトコル治療の考えられる効果と危険性・不都合

### 考えられる治療効果

拒絶反応を抑えるために必要不可欠な免疫抑制剤の使用は、全身の免疫力を低下させてしまいます。そのため肝移植後には、重篤な感染症が起こる危険性を増大します。しかし、免疫抑制剤を減量することは、拒絶反応の危険性を増加させてしまいます。

そこで私たちは、これらの相反する現象を解決するために、術後補助療法として、感染に対する抵抗力を保持したまま、拒絶反応を引き起こさない細胞免疫療法として、肝臓内NK細胞

胞療法を開発しました。この治療により術後の感染症が予防できる可能性が高くなると考えています。

### 考えられる危険性と不都合

副作用としては、NK 細胞投与に伴う炎症反応により、発熱、下痢等が生じることが考えられます。炎症反応に伴う各種免疫細胞の活性化に関しては、免疫抑制剤の使用下であるため、影響は少ないと考えられます。また、投与した NK 細胞は数日間の寿命であり、その後の免疫抑制治療には影響はありません。本細胞療法の代替治療はありません。

また、**肝臓を提供される方に感染症検査を行い、感染症にかかっていないことを確認して**ますが、未知の病原体やウインドウピリオド<sup>4)</sup>により偽陰性となった場合、**あなたがウイルスに感染する危険性があります。**万が一感染が判明した場合は、適切な対応を行います。

4) ウインドウピリオド：ウイルスに感染してから、検査で検出できるようになるまでの期間のこと

## 7. 個人情報の保護

臨床研究の結果は、今後新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族（代諾者の方）の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。患者さんの個人情報は、匿名化された状態で管理されます。

また、あなたがプロトコル治療に参加されることに同意されますと、治療の内容や結果について確認するために、広島大学再生医療等委員会（再生医療等の実施に関して決定する委員会）の人などが、あなたのカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたこととなります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

## 8. 臨床研究結果の開示・公表

この臨床研究では、その性格上研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従ってあなたに対するプロトコル治療の結果から得られた種々の情報に関しては、あなた本人や代諾者の方に対し説明しますが、第三者からの要求に対してあなたから得られた情報を開示することはありません。ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されたり、他の機関に結果を提供する場合があります。その際に、あなたのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

## 9. 臨床研究実施にあたっての費用について

この研究にかかる費用は、広島大学病院大学院医歯薬保健学研究科消化器・移植外科学が負担し、あなたがこの臨床研究に参加することで負担が増えることはありません。肝臓移植の費用は保険診療であり、あなたが通常通り医療費を負担する必要があります。なお、交通費や謝

礼金などの支払いはありません。

## 10. 臨床研究の資金源・利益相反について

この臨床研究（細胞療法に関わる費用）は広島大学病院大学院医歯薬保健学研究科消化器・移植外科学の運営費交付金により実施されます。

この臨床研究で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ので、本研究の実施に影響を及ぼすことはありません。なお、利害の衝突に関しては、本学の利益相反管理委員会で審査を受けています。

## 11. 臨床研究から生じる知的財産権について

この臨床研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、臨床研究に参加された患者さんではなく、広島大学に属して臨床研究を行う者の所有となります。

## 12. 臨床研究組織と研究責任者について

あなたが、この臨床研究に参加される場合には、広島大学病院にて参加手続きをいたしますので、広島大学病院消化器外科・移植外科による研究チームが、広島大学病院においてプロトコル治療を行います。

研究責任者

広島大学病院 消化器・移植外科 教授 大段 秀樹

## 13. 健康被害が発生した場合の補償について

この治療が原因であなたが何か異常を感じた場合は、速やかに担当医師にご連絡下さい。責任をもって最善の治療を行います。また、この臨床研究は再生医療保険に加入しており、この臨床研究における治療が原因で、医療上あなたにとって好ましくない事が生じた場合には保険による補償の対象になります。

## 14. 臨床研究期間終了後の対応

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、副作用などが起こっていないかについて観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡下さい。少なくともNK細胞投与終了後3年間は通院していただきます。3年目以降は、本臨床試験の観察期間は終了しますが、肝臓移植後の定期外来通院時に細胞療法の長期的な有害事象を併せて観察させていただきます。

他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の治療とは関係のない病気で受診したとしてもこのプロトコル治療を広島大学病院で受けたことをその病院の主治医に伝えて下さい。

## 15. 試料の保存について

今回の治療に使った細胞やあなたの血液などの試料は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後最低10年間は広島大学病院内の保存施設に保存されます。また広島大学倫理委員会で審査を受けた上で、その他の研究に使用する可能性があります。

保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

## 16. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ①この臨床研究への参加中は、スケジュールに沿って来院して下さい。
- ②他の医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えて下さい。
- ③健康上に異常が認められた場合には、必ず連絡して下さい。適切に対応いたします。

## 17. 臨床研究の開示

この臨床研究の詳細については以下のホームページ内に公表しており、いつでも自由に見ることができます。

医学情報 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内の UMIN 臨床試験登録システム  
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)

## 18. 担当医師への連絡

この臨床研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。

【担当医師】



【相談窓口】

広島大学病院 未来医療センター 大平真裕 082-257-5476 (外科外来)

【緊急連絡先】



同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。