

臨床研究に関する説明文書

この研究について

【研究の意義および目的】

がんの集学的な治療法の確立を目指して、標準的治療として行われている手術、放射線療法、化学療法とならんで、樹状細胞療法などの免疫療法があります。本院では平成 24 年 9 月以降、「樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法」が先進医療として承認され、膵臓がん、乳がん、肺がん、胃がん、大腸がんの 5 疾患が先進医療の適応症となります。樹状細胞療法は、がん抗原（WT1 や MUC1 などのがん細胞の目印）を標的として、がんを攻撃する免疫を起こさせる免疫療法の一つです。一方、ペプチドワクチン療法は、人工がん抗原を薬として投与し、体の中で抗腫瘍免疫を誘導させる治療法です。樹状細胞療法では、人工がん抗原を覚え込ませた樹状細胞を体の外で大量に作製し、ワクチンとして投与します。樹状細胞により教育されたリンパ球ががん抗原を認識して、がんを排除する免疫（能動免疫）が獲得できるかを評価する必要があります。がんは攻撃を受けると、がん自身を守る細胞成分や液性因子により効果を抑制させることがあるので、免疫療法の効果を発揮させるため抗がん剤や放射線治療による体内の免疫環境の改善も重要となります。

樹状細胞療法の治療技術は進歩しており、本学では独自に高い品質の樹状細胞ワクチンを人の治療製剤として適用できるように基礎研究及び非臨床研究を重ねてきました。また、人工がん抗原（ペプチド）の種類が増え、適合する HLA という白血球の型の範囲も広くなり、がんを排除するキラーリンパ球だけでなく、液性免疫や免疫の記憶にも関与するヘルパーリンパ球に作用するペプチドの臨床応用も可能となってきました。

平成 28 年 3 月末までは、現行の先進医療 A として継続される臨床研究において、安全性及び有効性に関する症例集積を行い、樹状細胞と腫瘍抗原ペプチドとの最適な調製条件の確立、免疫療法の効果が発揮できるように化学療法、放射線療法、温熱療法、血管内治療などとの最適な併用療法を評価します。医学的には、免疫学的バイオマーカーの同定、疾患毎の生存期間の延長、術後再発率の低減化、副作用（有害事象）の有無、生活の質（QOL）の維持を評価することを目的とします。

先進医療技術である「樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法」は、先進医療制度の変更に従って、特定のがんに対する臨床試験計画書等を厚生労働省に先進医療 B として承認を得て、将来の細胞医薬品あるいは保険収載のための有効性を示すデータを得る必要があります。先進医療 B に関する臨床試験では研究計画書を改めて提出し、倫理審査委員会の承認を受けます。また、平成 26 年 11 月施行の改正薬事法及び再生医療等安全確保法に従った細胞療法の実施が求められており、法令に従う必要があります。

【研究の方法】

先進医療技術「樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法」（樹状細胞療法）は、膵臓がん、乳がん、肺がん、胃がん、大腸がんの 5 疾患で先進医療の適応症となります。

「評価療養」制度の目的である有効性および安全性を示すためには、1 コース（7 回）完遂し、免疫学的分析および画像診断を行い評価することが可能な、以下の対象患者を条件と致します。

- ◇ 抗がん剤あるいは放射線療法の併用を基本
- ◇ 初発例については、術前化学療法との併用、化学放射線療法との併用による治癒率の向上が期待される方、あるいは術後再発予防を目的とする方
- ◇ 進行例については、一次あるいは二次治療として抗がん剤、放射線治療、温熱療法あるいは血管内治療に上乘せする効果が期待される方

樹状細胞療法を受けるには、以下の条件があります。

- 患者さんご自身が樹状細胞療法を強く希望され、医療制度および治療内容について十分に理解した上で同意して頂く必要があります。
- 主治医の先生のご協力の下、事前に詳細な治療経過に関する情報提供して頂く必要があります。また、全例厚生労働省報告となるために、治療終了後の経過についても情報提供書などご協力を頂く必要があります。
- ご家族・ご親族からのご支援を受けられることも条件になります。
- 喫煙は血液毒性があるため、樹状細胞作製のためには禁煙を条件とします。
- 同意を得たとしても原疾患の悪化などで治療開始前に中止となることがあります。
- 抗がん剤治療との調整を含め、アフエレーシス（成分採血）の日時まで待機を要します。

適格性基準

- ◇ 対象年齢は、原則として20歳～70歳まで
- ◇ 全身状態が比較的良好、重篤な臓器障害、感染症、血液異常、出血傾向がない
- ◇ 心血管系の障害がなく、血液処理量4,000mL、約3時間のアフエレーシス（成分採血）に耐えられる
- ◇ PS (performance status) 0/1
- ◇ 推計予後6ヵ月以上の見込み

この治療ができるかの目安としては、介助なく身の回りのことができ、自力での歩行や軽い作業（家事など）が可能であること、腕の静脈の血管確保が容易で、3時間以上の成分採血に耐えられる良好な心肺機能であることが条件になります。播種性血管内凝固症候群（DIC）や深部静脈血栓症などの、血が止まりにくいあるいは血が固まり易い病態を合併している場合は実施できません。輸血あるいはアルブミン製剤の輸注を要する病状も適応外となります。ウイルス性肝炎などの感染症がある場合、培養室の管理上適応外となります。また、補助薬として用いるピシバニールやペニシリンに対してアレルギー歴がある方は実施できません。

他にもいくつかの実施条件があり、院外からの患者さんは、樹状細胞療法に関するセカンドオピニオン及び、その後に施行する事前検査において個別に適格性を判断させていただきます。

樹状細胞ワクチン療法では、まず、HLAという白血球の型が、人工がん抗原に適合しているかをあらかじめ調べます。樹状細胞ワクチンを作るためには、3時間掛けて4,000mLの血液を処理し、単球という白血球の一種を含む成分を採血（アフエレーシス）します。汚染のないように院内の専用クリーンルーム（細胞・組織調製施設、CPC）において、単球を4日から1週間培養し、人工がん抗原を添加して樹状細胞ワクチンに改変させます。もし、がん組織が凍結保管されている場合は、そのタンパク抽出液を自分専用のがん抗原として使うことができます。こうして作られた働きの高い樹状細胞ワクチンは、液体窒素の専用容器で凍結保管され、品質検査に合格したワクチンが治療に用いられます。保管にはアルブミンという人の血液から作られた医薬品（製剤）を用いますので、別途、医療文書において承諾が必要になります。樹状細胞ワクチンをピシバニールという補助薬（用量1-2KE）と一緒に、脇（腋窩）および足の付け根（鼠径部）に皮内投与し、2週間隔で7回行い1コースの治療とします。

1) 能動免疫の評価として、テトラマー解析及びELISpot法という分析を1コース前・後、治療終了後6ヵ月、12ヵ月、24ヵ月の時点で追跡します。樹状細胞ワクチンによりがん特異的細胞傷害性T細胞（CTL）が誘導され、抗腫瘍作用のあるインターフェロン γ （IFN γ ）産生能をスポットとして検出する解析法です。

2) 画像診断としてRECIST評価により、疾患の制御率、再発や新規病変の有無を1コース前・後及び化学療法の経過に合わせ評価を継続します。

3) 腫瘍抗原の評価のために、病理標本においてWT1、MUC1などのがん抗原やHLA-ABC、HLA-DR、TAP1などのHLA抗原を免疫染色して評価します。

4) 副作用（有害事象）の有無に関して、1) 樹状細胞皮内注射時のアレルギー反応（血圧低

下・頻脈・呼吸困難の有無、皮疹）の有無、2) 治療期間中および治療終了時に、接種局所の皮膚反応・発熱・悪心・嘔吐・下痢・食欲低下・粘膜の潰瘍・中枢神経障害・貧血・白血球減少・血小板減少・腎機能異常・肝機能異常について評価します。

臨床症状および上記の臨床検査所見に基づいて評価する National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria (CTCAE v3.0) の grade3, 4 の毒性や予期しない有害事象の出現がなければ、安全と評価する。

5) がん患者の QOL 評価の指標として、FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) により 1 コース前・後の評価をします。

中止基準

- 1) 樹状細胞療法または化学療法や放射線療法の副作用（有害事象）により、治療が継続できないと主治医または研究責任者が判断した場合
- 2) 副作用（有害事象）との関連性が否定できない理由により、患者さんが樹状細胞療法の中止を申し出た場合
- 3) 現疾患の悪化により通院療養が困難となり、患者さんが樹状細胞療法の中止を申し出た場合
- 4) その他の理由により、患者さんが樹状細胞療法の中止を申し出た場合
- 5) 主治医の協力が得られない場合
- 6) 先進医療 A としての認可を取り下げた場合

【予測される研究の結果】

「評価療養」制度としての先進医療は、その目的として承認技術の有効性および安全性を明らかにする必要があるため、特定のがんの病期に応じて、1 コースの投与による臨床効果を個別に評価しています。これまで行ってきた免疫学的モニタリングでは 1 コース（7 回）の樹状細胞ワクチンの投与で、約 60～90% の方に免疫の誘導は確認されていますが、病気や個人により異なります。誘導が検出されても、がんの縮小や消失などの臨床効果を保証するものではありません。治癒困難な進行がんの症例集積から、化学療法や放射線療法に上乗せして一部の方で生存期間の延長（生存曲線では delayed separation curve）となる効果・効能が示唆されますが、がんの種類や病期の進行度により臨床効果は異なりますので、先進医療の中で個別に評価します。

能動免疫の獲得には時間を要し、抗がん剤不応の進行期では継続が困難となり評価ができません。そのため、維持療法での併用あるいは再発予防において臨床効果が発揮されると考えられます。

【研究期間】

この研究は、先進医療 A として適応となる 2 年間とその後の観察期間 2 年間として

平成 26 年 4 月 1 日 より 平成 30 年 3 月 31 日まで 実施される予定です。

【研究者】

研究実施責任者／氏名：下平滋隆（先端細胞治療センター長・診療教授）先進医療登録医
研究者等／氏名：小泉知展（信州がんセンター・教授）先進医療登録医
伊藤研一（乳腺・内分泌外科・診療教授）先進医療登録医
平林耕一（輸血部・小児科・診療助教）
小林孝至（輸血部・信州がんセンター・医員）
樋口由美子（先端細胞治療センター・技術職員）

小屋照継（先端細胞治療センター・特定雇用職員）
川久保雅友（分子病理学・先端細胞治療センター・助教）
佐野健司（臨床検査部・講師）

【研究に関する資料の提供】

あなたのご希望に応じて、被験者の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画および研究方法についての資料を入手または閲覧することができます。

この研究への参加について

【あなたにこの研究への参加をお願いする理由】

新しい治療法は一般に臨床で広く使えるようになるまでに、基礎研究に始まり、疾患のある人に応用する臨床試験という段階を経て、安全性・有用性が科学的に十分に評価されることが必要です。先進医療技術である「樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法」はその有用性を検証している段階であり、将来の細胞医薬品あるいは保険収載のための有効性を示すデータを得る必要があります。本療法を適応として判断されたあなたにこの研究への参加をお願いする次第です。治療の手順を遵守して頂けない場合は、担当医師から本療法の中止をお願いする場合があります。

【この研究により期待される利益】

この治療によりあなた自身の免疫が賦活化されがんに対する抗腫瘍免疫を得られた場合、進行がんでは転移病巣が縮小あるいは消失するか、がんの進行が停止すれば、生存期間の延長やQOLの改善が期待されます。再発予防として適用された場合には、治癒率の向上に貢献できる可能性があります。効果・効能を保証することはできません。また、がん抗原特異的な腫瘍免疫の誘導が得られるかどうかは、疾患背景、治療経過や個人差がありあらかじめ予測できません。

【この研究への参加に伴う危険または不快な状態】

白血病などの造血幹細胞移植では、患者とHLA型が一致して幹細胞の提供者となるドナー（健康な方）において同様のアフェレーシス（成分採血）を行います。アフェレーシスでは脱血による血圧低下の他に、採血中及び後の迷走神経反射による血圧低下と徐脈、不快感や吐き気、意識障害がみられることがあり、日本赤十字社による献血でも0.84%の頻度と報告されています。抗凝固剤を用いるため低カルシウム血症による口囲や手のしびれ、血管虚脱、頻度は低いです。心電図異常がみられる場合があります。適宜カルシウムを補充して防止に努めます。採血後の血小板減少、稀に採血部の血腫、局所感染が起こることがあります。

樹状細胞はCPCで培養されますが、個人差により目標細胞数まで作製できないこと、培養細胞の長期保管による品質の低下が起こる可能性があります。可能性は低いです。細胞培養および保管の過程で細菌などの病原体汚染のリスクがあり、汚染が判定された場合は、その細胞は治療に使えません。

樹状細胞ワクチンの皮内注射には一瞬の疼痛を伴い、発熱反応が投与当日から2日間程、約50～70%の方においてみられ、解熱鎮痛剤で対処します。投与局所の発赤や腫脹、色素沈着がみられます。2重に腫れる、水ぶくれができるなど反応が強い場合には、テープを貼付して皮膚の保護をします。樹状細胞及び人工抗原ペプチドワクチンによる中毒疹、蕁麻疹などのアレルギー

一反応を起こす可能性は否定できません。また、添加されるピシバニールという薬剤に起因する重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状、間質性肺炎、急性腎不全などが報告されていますが、これらは極めてまれです。

なお、メラノーマ（悪性黒色腫）を対象とした免疫療法では正常な皮膚に白斑（しろなまず）がみられることがあり、肺がんの抗原を標的としたペプチドワクチン療法により自己免疫性腸炎など全身性の自己免疫疾患の合併が報告されています。また、骨髄異形成症候群（MDS）例において、WT1 を標的としたペプチドワクチン療法により造血不全となった例が報告されています。こうしたがん細胞以外の細胞や組織に対する自己免疫反応が、樹状細胞療法で誘導される可能性については否定できません。

また、疾患が極めて進行して腹水や胸水が貯留している場合、本療法による炎症性反応により高度に増加する可能性があるため、先進医療で行う場合は除外基準としています。

【試料等（検体やデータ）の保存及び使用方法並びに保存期間】

先進医療に関わる診療記録は医療情報として本院の診療録(カルテ)に保管されます。免疫機能評価のために得られた検体（末梢血リンパ球及び血清）は匿名化され、電子鍵で入退が管理された CPC 内で保管されます。樹状細胞ワクチンの製造管理記録及び品質管理記録は外部とのネットワークとも接続できない専用診療情報録(媒体)に製造開始から 10 年間保存され、漏洩、損出がないようにします。また、治療期間内の樹状細胞ワクチンは、CPC 内の専用細胞保管室で保存され、ワクチンの取り違えのないように管理します。治療の必要がなくなった場合の保管ワクチンは医療用廃棄物として処理します。

将来、試料を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、倫理審査委員会の承認を受けます。廃棄する場合、血液などの試料は、匿名化されたまま密封容器に廃棄あるいは焼却処分します。

【個人情報の取り扱い】

この臨床研究の結果は、「樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法」の有効性・安全性の評価のために使用され、厚生労働省先進医療会議に提出されます。医学的には学会や医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたの名前や身元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プライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。ただ、あなたが臨床研究に参加されることを承諾されますと、臨床研究の内容を確認するために、倫理審査委員会（臨床研究の実施に関して決定する委員会）の人やこの臨床研究の関係者（この病院の職員など）があなたの診療情報録を見ることがありますが、これらの人達は業務上知りえたことに関しての守秘義務があり、あなたやあなたのご家族のプライバシーが外部に漏れる心配は一切ありません。あなたが、この同意文書に署名されますと、この治療の効き目や副作用について調べるため、上記の者が治療情報記録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。

【研究のための費用】

先進医療に係る費用について：

- 1) この先進医療に係る費用は 1,290,000 円です。2) 「先進医療に係る費用」は、「評価療養」にあたり、患者さんが全額自己負担することになります。
- 3) 「先進医療に係る費用」以外の、通常の治療と共通する部分（診察・検査・投薬・入院料等）

の費用は、一般の保険診療と同様に扱われます。

【研究と企業・団体との関わり】

この先進医療技術の一部に関しては、当院がテラ株式会社と締結した共同事業契約に基づき、本院からテラ株式会社へWT1特許料ならびに製造技術支援費を支払っています。全ての研究者自身は、テラ株式会社の役員や顧問に就いておらず、講演料、謝金、ストックオプションなどを得ることは一切なく、研究の透明性や信頼性が損なわれるような状況は生じません。

【健康被害が生じた場合の補償について】

この研究に参加したことによって健康被害等の有害事象が生じ、治療が必要になった場合は、通常の診療により治療が行われます。なお、研究担当医師は全員が医療賠償保険に加入しており、また、先進医療においては本院が契約している損害賠償保険の適応内となっております。地震等の災害、火災、停電、その他避けられないがやむを得ない事情等により生じる破損、時間経過や環境変化による樹状細胞ワクチン製品の品質低下及び衛生基準低下については補償できません。

【研究への参加の任意性】

この研究への参加は任意です。あなたの自由な意思が尊重されます。研究に参加しないことによって、今後の診療で不利益な対応を受けることはありません。

いったん参加に同意した場合でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回することができます。その場合、提供していただいた検体やその検体を調べた結果は廃棄され、それ以降は診療情報が研究のために用いられることもありません。ただし、同意を撤回したときすでに研究成果が論文などで公表されていた場合や検体が完全に匿名化されて個人が特定できない場合などには、検体を調べた結果を廃棄できないこともあります。

【研究成果の公表】

この研究で得られた成果を専門の学会や学術雑誌に発表する可能性があります。その際には、研究に参加していただいた方のプライバシーに慎重に配慮します。個人を特定できる情報が公表されることはありません。

【知的財産権の帰属】

この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じる可能性があります。その権利は、国立大学法人信州大学等の研究機関に帰属し、被験者の方には帰属しません。

【連絡先】

- | |
|---|
| <p>○ この研究に関する問い合わせ先
氏名（所属・職名）
下平 滋隆（先端細胞治療センター長・診療教授）
電話：(0263) 37-3220 ファックス：(0263) 37-3027</p> <p>○ この研究に関する苦情等の連絡先
信州大学医学部庶務係
電話：(0263) 37-2572 ファックス：(0263) 37-3436</p> |
|---|

以上の内容をよくお読みになってご理解いただき、この研究に参加することを同意される場合は別紙の同意書に署名または記名・押印し、日付を記入して担当者にお渡し下さい。

*この研究は信州大学医学部医倫理委員会の審査を経て医学部長の承認を得ています。