

患者さんへ

「肝細胞がんに対する複合的がん治療  
(TAE+RFA と樹状細胞療法の3つを併用) の安全性を見る試験」  
についてのご説明

第 1-0.1 版

作成日：2018年6月28日

順天堂大学医学部 消化器内科(消化器画像診断・治療研究室)

研究代表者・研究責任者：椎名 秀一郎

## はじめに

本件の免疫療法は、「いわゆる免疫療法」として世間を騒がせているものとは全く異なり、医学的・科学的根拠に基づく免疫細胞を用いた療法です。

この冊子は、順天堂大学医学部附属順天堂医院（以下、当院）と福井大学医学部附属病院と共同で行われている「肝細胞がんに対する複合的がん治療（TAE+RFA と樹状細胞療法の3つを併用）の安全性を見る試験」という臨床研究（以下、この研究とよびます）について説明したものです。

現在、肝細胞がんにおいて極めて早期に発見した場合は、外科的手術療法により腫瘍を取り除くことが可能ですが、そうではない場合は、外科的手術療法以外の方法が使用されます。肝細胞がんの病期（ステージ）は一般に、がんの大きさ、個数、がん細胞が肝臓内にとどまっているか、体の他の部分まで広がっているかによって分類されます。ステージⅠは①腫瘍が1つ②腫瘍の大きさが2cm以下、③脈管（門脈・静脈・胆管）に広がっていない、うち全てが合致、ステージⅡはうち2項目が合致、ステージⅢはうち1項目が合致した状態で、いずれのステージもリンパ節・遠隔臓器転移がない状態です。これら以外の状態はステージⅣに分類されます。今回、この研究に参加できる方は、ステージⅡ以上の方を対象としております。この対象となる方への現在の標準治療は、がんに栄養を運んでいる血管を人工的にふさいでがんを兵糧攻めにする肝動脈塞栓術

（Trans-arterial Embolization：以下、TAE といいます）や体の外から特殊な針をがんに直接刺し通電してがんを焼いて死滅させるラジオ波焼灼療法（Radiofrequency Ablation：以下、RFA といいます）といった局所療法が使用されます。しかしながら、これらの治療を行った後でも画像評価上ではがん細胞が見られなくなりますが、がん細胞を消滅しきれていないことがあることから、再発率が高いことが課題となっています。

以前に行った研究では、肝細胞がんの患者さんのTAEの際にOK-432<sup>\*1</sup>で刺激を受けた免疫細胞の一種である樹状細胞を混ぜて使用し、その後にRFAを行なった結果、重篤な有害事象を認めることなく安全に実施できることが確認され、従来の治療方法よりも有効である可能性が示唆されました。一方、樹状細胞培養においては、XXXXXXXXXXとOK-432を加えることで、樹状細胞の持つがんの目印を伝える能力が増強されることが報告されており、より強い抗腫瘍効果を発揮することが期待できます。

そこで、私たちのグループでは、より有効な治療法の確立を目指すために、TAEやRFAにOK-432とXXXXXXXXXXを加えた新しい樹状細胞を用いた免疫細胞療法を組み合わせる治療を計画し、今回はその安全性を確認する研究を行うこととしました。

なお、樹状細胞などの患者さんご自身の免疫細胞を用いた免疫細胞療法は、健康保険が適用されない治療であり、抗がん剤の一種として近年注目されている免疫チェックポイント阻害薬（商品名：オプジーボやキイトルーダなど）とは異なる働きのがん治療法です。免疫チェックポイント阻害薬は、がん細胞が免疫細胞の攻撃に対してかけたブレーキを外し、はたらきが弱くなったT細胞の働きにアクセルを踏んでがんを攻撃できる状態を作ります。これに対し、この研究で用いる樹状細胞は、がん細胞を直接攻撃するTリンパ球にがん細胞の目印を教える、いわばがん攻撃の司令塔です。この目印を伝えられたTリンパ球がその目印のあるがん細胞を攻撃することで、腫瘍縮小効果として再発予防が期待されます。

この研究は新たな治療方法の確立のために行われます。内容を十分ご理解されたうえで、参加す

るかどうかなたご自身の意思でお決めください。また、ご不明な点などがございましたら遠慮なくご質問ください。

※1 : 免疫増強物質の1つである免疫を賦活する薬剤

## 1. 臨床研究について

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。この研究について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、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、遠慮なく研究責任者または研究分担者（以下、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

あなたの病気は肝細胞がんと呼ばれ、肝臓がんの約90%以上がこの種類に分類されます。肝細胞がんが発症する原因としては、B型またはC型肝炎ウイルスの感染に由来する慢性肝炎や肝硬変があげられます。

現在の肝細胞がんの治療法としては、手術、TAE、RFAをはじめとする局所療法や、抗がん剤を用いた化学療法が行われています。手術は極めて早期の患者さんが対象となり、がんが進行した場合は手術以外の治療が適応となります。しかし、肝細胞がんは、局所治療に成功しても治療した箇所以外で再発する確率が高く（肝細胞がんの異時性、多中心性発癌という）、単発病変を切除した場合でも3年後の再発率は72%、TAE単独治療は88.4%と、再発率が高いことが問題となっています。また、TAEとRFAを併用した場合でも、約60%が再発する報告もあります。

今回、私たちのグループはより有効な治療法の確立を目指し、進行した肝細胞がんの標準治療であるTAEとRFAにあなたの免疫細胞を用いた樹状細胞療法を組み合わせ、肝臓内の微小ながん細胞を攻撃し、新たながん発生の抑制が期待できる治療法の研究を計画しました。

### (2) 樹状細胞療法について

樹状細胞は、免疫系の細胞の1つでそれ自身ではがん細胞を攻撃する能力を持っていませんが、がんの目印（抗原）を取り込み、がんを攻撃する能力のあるTリンパ球にその目印を伝える細胞で

す。樹状細胞からがんの目印を伝えられた T リンパ球は、体内でその目印を持つがん細胞を攻撃できるようになります。

私たちのグループが計画した治療法では、がんの目印を取り込む能力が高い未熟な樹状細胞を用います。TAE の際にごん細胞の近くに樹状細胞を投与することにより、TAE により壊死したがん細胞を樹状細胞が効率的に取り込み、T リンパ球の誘導が期待できます。同様の研究として、金沢大学で 13 例、福井大学で 3 例の肝がん患者さんを対象に TAE と OK-432 で刺激を受けた樹状細胞の併用治療が行われ、重篤な有害事象を認めることなく安全に実施できることが確認されております。また有効性について再発までの期間が延長する可能性が示唆されました。

### 3. この研究の目的

私たちは、これまでに TAE や RFA が安全に施行され、樹状細胞療法においても重篤な有害事象を認めることなく安全に樹状細胞を投与できることを確認しております。また、前述の研究では TAE の際に OK-432 で刺激を受けた樹状細胞を投与し、その後 RFA を実施しても、安全に治療できることが確認されております。従って、この研究では、より高い再発抑制効果をもたらす有効な治療法の確立を目指して、OK-432 と ██████████ を加えた新しい樹状細胞を用いた肝細胞がんに対する複合的がん治療（TAE と RFA と樹状細胞療法の 3 つを併用）の安全性を評価するための研究を実施します。

### 4. この研究の方法

#### (1) 対象となる患者さん

以下の条件（基準）を満たす患者さんが対象になります。

- ① 原発性の肝細胞がん（Stage II 以上）を有し、肝癌診療ガイドライン 2013 年版の中で手術療法の適応がなく、TAE が適応とされた方
- ② 最大腫瘍径が 2.5cm を超え、かつ腫瘍数が 5 個以内で、TAE と RFA の併用治療により、画像診断上腫瘍が確認できなくなることを目指せる方

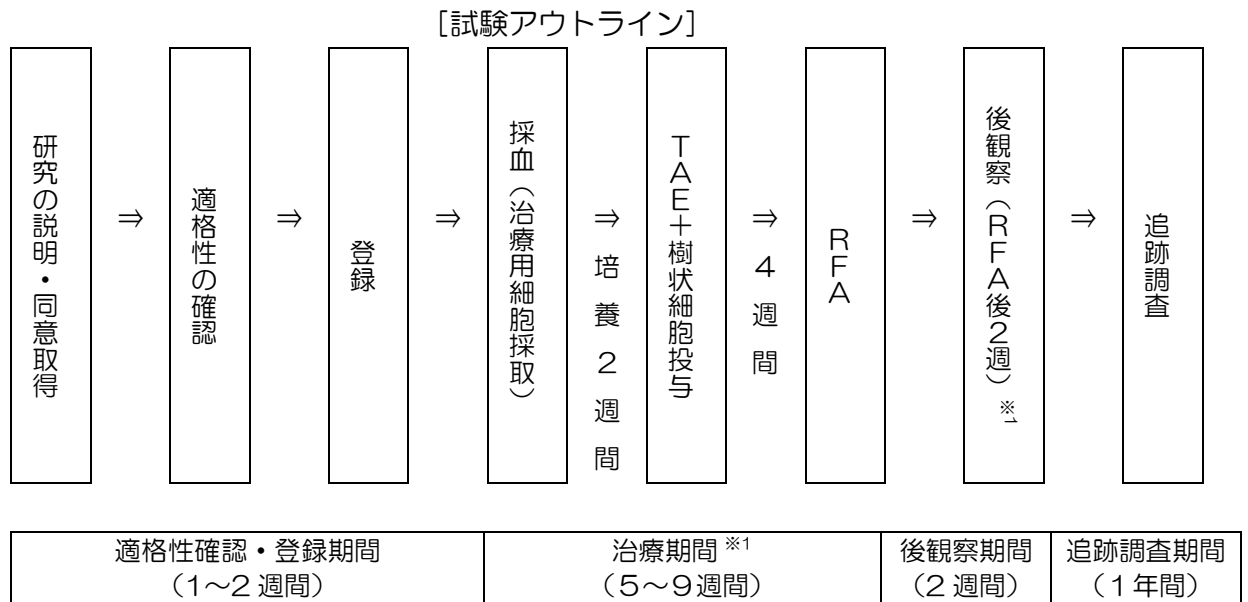
以下の条件（基準）の患者さんは研究に参加できませんので、条件に当てはまる場合は担当医師に申し出て下さい。

- ① 心疾患、腎疾患、呼吸器疾患、血液疾患などの特定の疾患を有している方・既往がある方
- ② ウイルス検査（HIV 抗体）が陽性の方
- ③ 妊娠を希望する方・妊婦・授乳婦の方

以上の項目を含め、担当医師が総合的に判断して参加可能かを判断します。

#### (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 治療期間および後観察期間において安全性の観察・評価を行います。

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、治療用細胞の培養や治療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 採血(治療用細胞採取)

治療用細胞の培養・調製に必要な[ ]を回収するための採血[ ]を行います。

③ TAE+樹状細胞投与

TAEを実施する際に、調製した樹状細胞を経カテーテル的、選択的に腫瘍内に投与します。なお、樹状細胞の培養・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。

また、培養で得られる細胞数には個人差があるため、細胞数の不足により投与基準値を満たさず投与が行われない場合があります。この場合は、担当医師と十分な相談の上、今後の治療方針について決定させていただきます。

④ RFA

樹状細胞投与後4週目に、RFAを行います(RFAの実施時期は患者さんの状態等をふまえ調整することがあります)。

⑤ 後観察

RFA 後2週目に、安全性を評価するための後観察を行います。

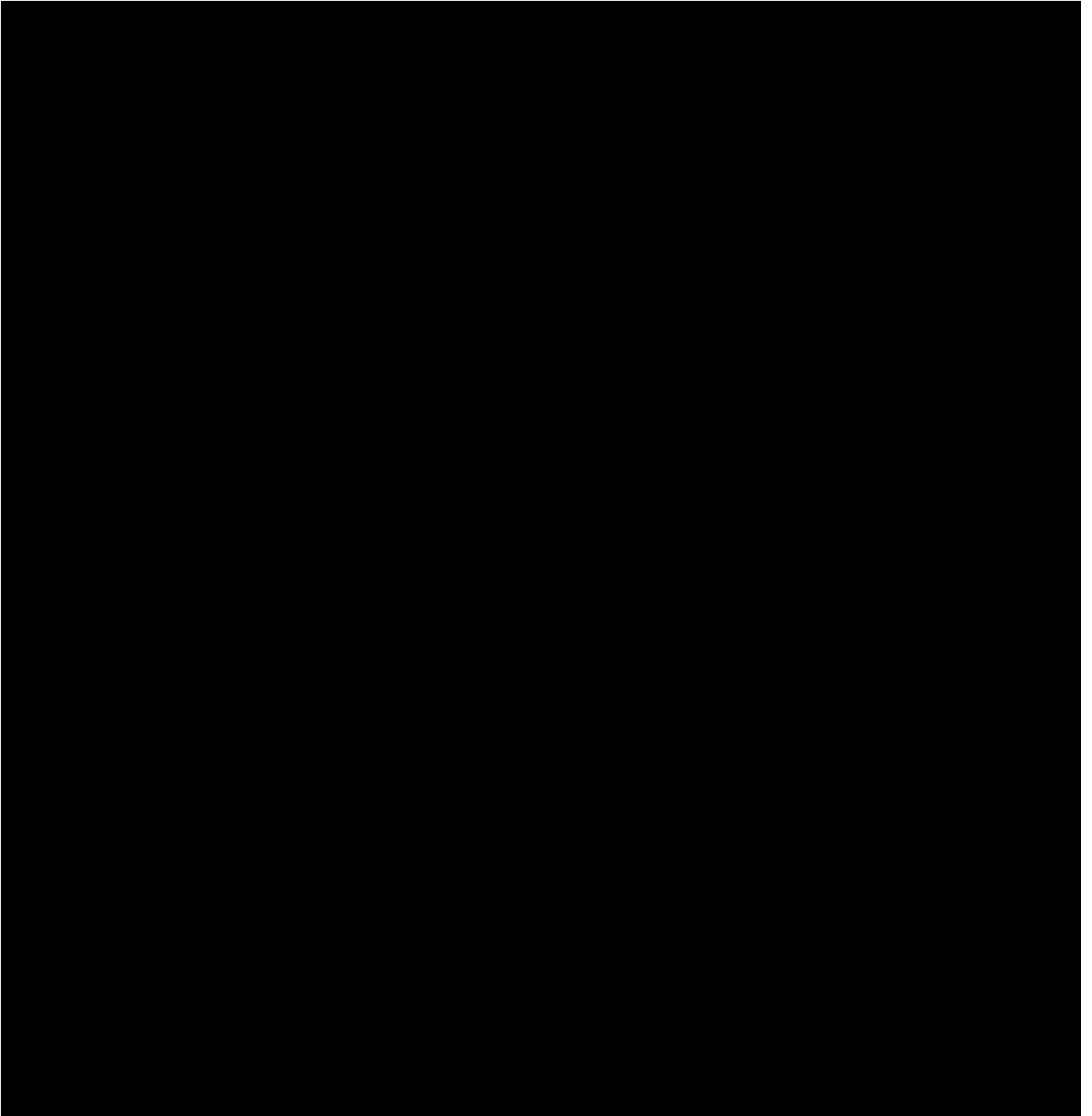
⑥ 追跡調査



《検査項目一覧》

	実施項目
① 患者背景	同意取得日、性別、生年月日、原疾患、stage、合併症、既往歴、Child-Pugh スコア、Karnofsky Performance Status、アレルギーの有無、治療歴（服薬中の治療薬も含む）
② 身長	身長
③ 体重	体重
④ バイタルサイン	血圧（最高血圧、最低血圧）、脈拍数、体温
⑤ ウイルス検査	HIV 抗体
⑥ 臨床所見	自覚症状
⑦ 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） プロトロンビン時間(PT)
⑧ 血液生化学的検査	ALB、BUN、S-Cr、AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDH、D-Bil、T-Bil、ChE、CRP
⑨ 腫瘍マーカー検査	各症例で適切な腫瘍マーカーを選択して実施する。
⑩ 尿検査	尿蛋白（定性）、尿糖（定性）
⑪ 画像診断	超音波、CT、MRI
⑫ 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、研究治療との関連性
⑬ 健在確認	生存

<観察・検査スケジュール>



[Redacted text block consisting of several lines of blacked-out content]

[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、適格性確認・登録期間1～2週間、治療期間5～9週間、後観察期間2週間、計8～13週間となります。

### 6. この研究への予定参加人数について

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12ヶ月間  
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9ヶ月間  
この研究では、2施設で3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予想される不利益

#### <予想される利益>

樹状細胞の働きによってTリンパ球が活性化し、新たながんの発生を効果的に抑制できる可能性



があると考えています。

### <予想される不利益>

- ① 樹状細胞療法において予想される主な有害事象  
発熱、リンパ節腫張、疲労感、自己免疫反応、間質性肺炎
- ② TAE において予想される主な有害事象  
穿刺部位の出血や血腫、肝不全、血栓、造影剤アレルギー、血管損傷、腎機能低下
- ③ RFA において予想される主な有害事象  
発熱、疼痛、出血、肝膿瘍、熱傷
- ④ 採血において予想される主な有害事象  
めまい、立ちくらみ、悪寒、嘔吐、あくび、気分不良、内出血、手足のしびれ、  
痙攣、冷や汗、意識消失等

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。

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、従来の治療が行われます。あなたの病気に対しては TAE やソラフェニブ等の全身化学療法などの治療方法があります。あなたの身体の状態に応じて、担当医師と十分な相談の上、最良の治療を行います。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）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) 培養した樹状細胞の細胞数が基準値  $5.0 \times 10^6$  個未満の場合
- (4) 有害事象によりこの研究の継続が困難な場合
- (5) 再発と判断された場合
- (6) この研究全体が中止された場合
- (7) 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、試料等を研究事務局や特定細胞加工物製造事業者および検査会社等の関連機関に送付する場合は、「再生医療等の安全性の確保法等に関する法律」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十分配慮します。研究終了後は、この研究の実施に係わる文書については5年間、また、ヒト血液由来成分の使用記録および樹状細胞の投与記録については10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、得られた試料は原則としてオートクレーブ処理後適切に破棄します。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

この研究で用いる樹状細胞療法のための採血、細胞培養、投与等に係わる医療費は、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 TAE や RFA 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

利益相反とは、外部との経済的な利益関係（資金提供など）によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないのではないかと（企業に有利な結果しか公表されないのではないかと）と第三者から懸念されかねない事態のことをいいます。

この研究は、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により実施しています。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はありません。また、研究結果を歪曲することなく実施します。

なお、この研究の研究責任者および研究分担者は、「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. 知的財産権が生じたとき

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を別の研究に利用する場合があります。今はまだ計画・予想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もお知らせします。

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。

### 【研究代表者・研究責任者】

順天堂大学医学部附属病院順天堂医院 消化器内科（消化器画像診断・治療研究室）  
教授 椎名 秀一郎

### 【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

### 【参加施設】

順天堂大学医学部附属順天堂医院、福井大学医学部附属病院

## 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3382）

研究責任者 消化器内科 教授 氏名 椎名 秀一郎

# 同意書

順天堂大学医学部長 殿

研究課題名：

肝細胞がんに対する複合的がん治療（TAE+RFA と樹状細胞療法の3つを併用）  
の安全性を見る試験

<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予想される不利益
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. 知的財産権が生じたとき
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、この臨床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）

※(原本)は研究者保管、(写)を研究対象者へお渡しする。

## 同意撤回書

順天堂大学医学部長 殿

研究課題名：

肝細胞がんに対する複合的がん治療（TAE+RFA と樹状細胞療法の3つを併用）  
の安全性を見る試験

【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）