

活性化樹状細胞を用いた悪性グリオーマに対する特異的免疫療法

～第Ⅱ相試験～

説明同意文書

目次

1. 本研究の目的
2. 臨床研究への登録について
3. 研究に2次登録されなかった場合の診療情報の利用について
4. 本研究の方法及び予想される副作用
5. 治療前後の定期的な検査について
6. 付随的な検査について
7. 他の治療法について
8. 樹状細胞療法の医療費の負担について
9. 利益相反
10. 樹状細胞療法の参加に同意しなくても何ら不利益を受けないこと
11. 樹状細胞療法に参加した場合の利益・不利益について
12. 同意後の撤回も自由であること
13. プライバシーの保護
14. 人権保護に関する事項
15. 健康被害時の治療補償について
16. 樹状細胞の投与が施行できない場合
17. 追加投与を希望した場合の対応について
18. 倫理審査委員会等での研究の承認について
19. 研究結果の開示について
20. 研究結果の公表について
21. 研究終了後の検体の取扱い(検体の2次利用について)
22. 特許の申請について
23. 静岡がんセンターにおける担当者の連絡先(相談窓口)

1. 本研究の目的:

悪性脳腫瘍(グリオーマ)は、ここ数年で標準的な治療法が確立されており、抗がん剤と放射線治療の併用で、平均生存期間 14.6 カ月と以前の治療法に比較して延命効果が確認されています。しかし、悪性グリオーマの場合には、標準的治療を受けたあとにも再発することがあり、その場合には有効な治療は未だ確立されていません。本臨床研究の目的は、悪性グリオーマの患者さんに対して再発を抑えることを目指して安全で有効性のある新しい免疫療法を開発することです。

1) 免疫療法の意義

人間には生まれつき体の中に侵入した異物や新しく発生した腫瘍を取り除くことのできる免疫の力が備わっています。免疫の働きは、腫瘍の発生や進行と密接な関係があり、特に免疫力が低下した状態では、腫瘍の発生頻度が高まると考えられています。

悪性グリオーマの治療には、手術で腫瘍を切除したり、放射線や抗癌剤を用いて腫瘍を縮小させる方法があります。しかし、早期の腫瘍にはある程度有効でも進行した腫瘍に対しては十分効果を期待できない場合があり、また合併症や副作用の問題も見られます。一方、これらの治療とは異なり、患者さんに本来備わっている免疫の力を強めることにより、腫瘍の進行をコントロールしようとするのが免疫療法です。

現在、あなたは、悪性グリオーマという脳腫瘍と診断され、手術のあと抗がん剤や放射線照射などの治療を受ける予定だと思います。これらの治療法は、現在最も行われている有効で標準的な治療です。しかし、悪性グリオーマの場合には、標準的治療を受けたあとにも再発することがあり、その場合には有効な治療は未だ確立されていません。最近の多くの研究では、標準治療に併用することで、少しでも再発を抑えることのできる新しい治療法の開発が求められています。

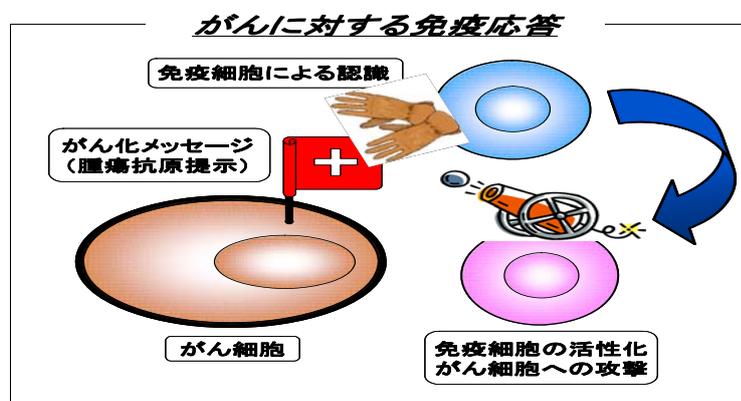
これから説明する樹状細胞という免疫細胞を用いた免疫療法は、悪性グリオーマ

に対しては、新しい試験的な治療と考えられます。これまでに海外の施設である程度行われており、有効な場合があることが報告されていますが、日本ではまだ検討例が少なく確立された治療法ではありません。しかし、今後多くの悪性グリオーマの患者さんを対象に臨床試験が行われ有効性についての評価がなされるものと考えます。本研究では、この樹状細胞を用いた免疫療法を標準治療に併用することで、再発を抑制できる効果があるかどうかを調べます。

2) 樹状細胞療法について

樹状細胞は、腫瘍を殺す能力を持つリンパ球を増やすことのできる特別な免疫細胞です。この細胞は、腫瘍細胞の一部を異物(本来体にはないもの)として細胞の中に取り込んだ後、リンパ節においてこの異物を細胞表面に出すことにより、リンパ球を強く刺激して活性化することができます。この活性化されたリンパ球が実際に腫瘍細胞を殺すことができます(添付図1参照)。

(添付図1)



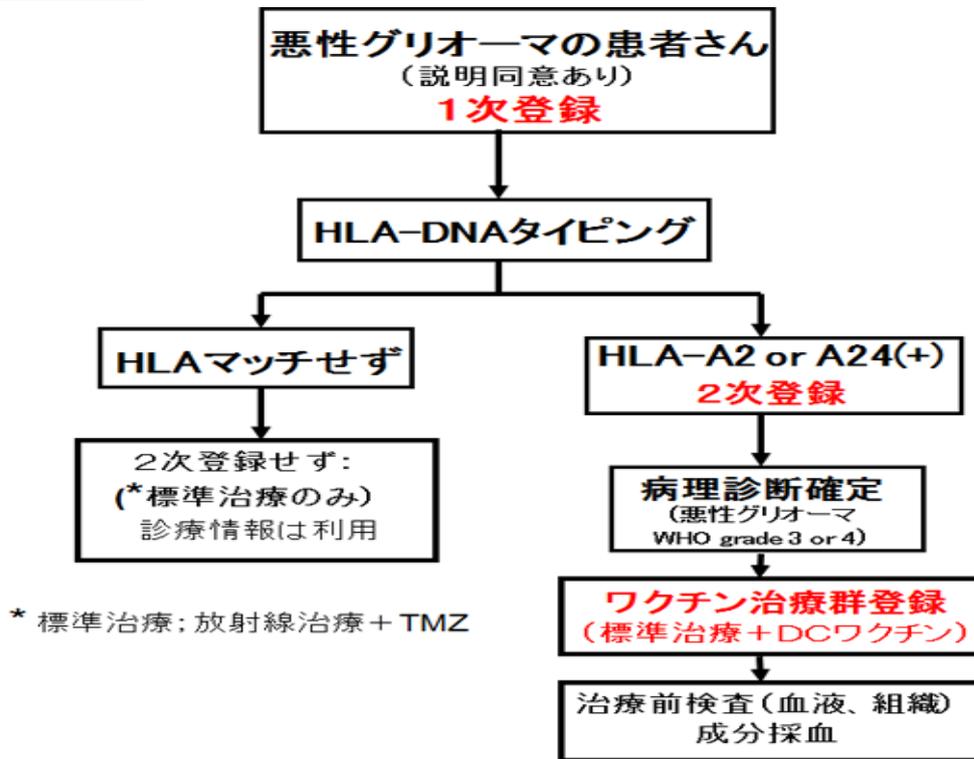
今回の治療では、あなたの血液の中から樹状細胞のもとになる細胞を取り出して、複数の種類の特殊な試薬(サイトカインといいます)を用いて樹状細胞にします。次に腫瘍細胞が持っている異物(ペプチドといいます)を樹状細胞に取り込ませた後、リンパ節の近くの皮膚に注射します。この樹状細胞がリンパ節で腫瘍細胞を殺すリンパ球を活性化することで腫瘍が縮小すると考えられます。

2. 臨床研究への登録について:(添付図2参照)

まず最初に本臨床研究に関して担当医の先生から詳しく説明があります。説明の内容を理解していただき研究への参加に同意をいただいた時点で本研究に1次登録(仮登録です)されます。ここで免疫学的な組織の型(HLA;ヒト白血球抗原と言います)を判定する遺伝子検査を受けていただきます。この型判定で樹状細胞療法を施行するかどうかを決定するため、非常に大切な検査です。この結果で組織の型がマッチングした(A2 または A24 の型)場合は、2次登録(正式な登録です)され、さらに治療前の血液や組織の検査を行うこととなります。しかし、組織の型があわなければ樹状細胞の治療には参加できないため2次登録はされません。ただし今回の研究に登録されなかった場合でも診療に関する情報を利用させていただきますので、ご了解下さい。この遺伝子検査について詳しく相談をしたい方は、静岡がんセンター外来にてカウンセリングを受けていただくことができますので、担当医にお訊ね下さい。

3. 研究に2次登録されなかった場合の診療情報の利用について:1次登録の時点で診療に関する情報(個人情報 は完全に削除されます)を症例報告書に記載させていただきます。組織の型がマッチせず研究に2次登録されなかった場合でもあなたの診療に関する情報を今回の研究に利用させていただきますので、ご理解下さい。

(添付図 2)



4. 本研究の方法及び予想される副作用:(添付図3参照)

1) 末梢血からの細胞の採取:

免疫療法に必要な細胞を採取する目的で、あなたの血液の中から白血球の一部を取り出す成分採血を受けていただきます。手術の後、約3週間後に1回採血を行います。成分採血のやり方は、血液センターで献血者から血小板などを採取する成分献血と全く同じ方法で行います。まず腕(時には大腿部)の血管に少し太めの点滴用の針を左右1本ずつ留置して、一方から血液を採取して器械(血球自動分離器)の中で樹状細胞を得るのに必要な白血球の一部を取り出し、残りの使わない赤血球や血小板は、もう一方の針から体の中にもどします。これを1回につき2時間程度行います。その間少し辛抱していただくこととなりますが、採取中は採血用のイスに座っていただき、リラックスしてお好きなことをしていただきます。血液センターの成分献血に使用するものと同じ機械を用いますが、使わない赤血球や血小板は体の中にもどすた

め、採血による負担は少ないと思われます。

予想される副作用: 出血や口の回りや手足のしびれが起きることがありますが、これは採血の時に用いる血液を固まりにくくする薬が原因であり、ほとんど問題はありません。いずれも適切な処置を行えばすぐに軽快します。また成分採血施行中は、輸血センターの職員が常在し、必要があれば適切な処置を行います。また一部の方に血管に針を刺した時に迷走神経の反射で一時的に低血圧になることがありますが、これはごく一時的なものであり、短時間ですぐに回復しますので心配ありません。

2) 樹状細胞の皮内注射:

あなたの血液から採取した白血球よりサイトカインを用いて樹状細胞を作ります。その後悪性グリオーマの腫瘍細胞がもっているペプチドを樹状細胞に取り込ませます。樹状細胞をよく洗ってから、頸部の後ろの皮膚(皮内)に注射します。樹状細胞の注射を数回くり返すことにより、腫瘍細胞を殺すことのできる免疫力が少しずつ高まってくると考えられます。樹状細胞を注射した後、何回かの採血や皮膚の検査をさせていただきます、腫瘍に対する免疫力の強さを測らせていただきます。また樹状細胞と共に用いるサイトカインやペプチドなどの試薬類は可能な限り最高の品質でヒトにも使用しうる安全なものを使っており、また患者さんに使用する前にマウスを用いた動物実験でもその安全性を確認しています。さらに樹状細胞を投与する前に試薬のほとんどは洗浄によって除かれるため身体の中に混入することはほとんどありません。しかし、下記に記載しました予想される副作用以外にも何らかの有害な作用が出現することは否定できません。

予想される副作用: 樹状細胞の注射については、これまで問題となるような副作用は、認められておりません。しかし、起こりうる可能性のある副作用としては、次の

ようなものがあげられます。

i) 注射した部位の赤み、腫れ、痛み

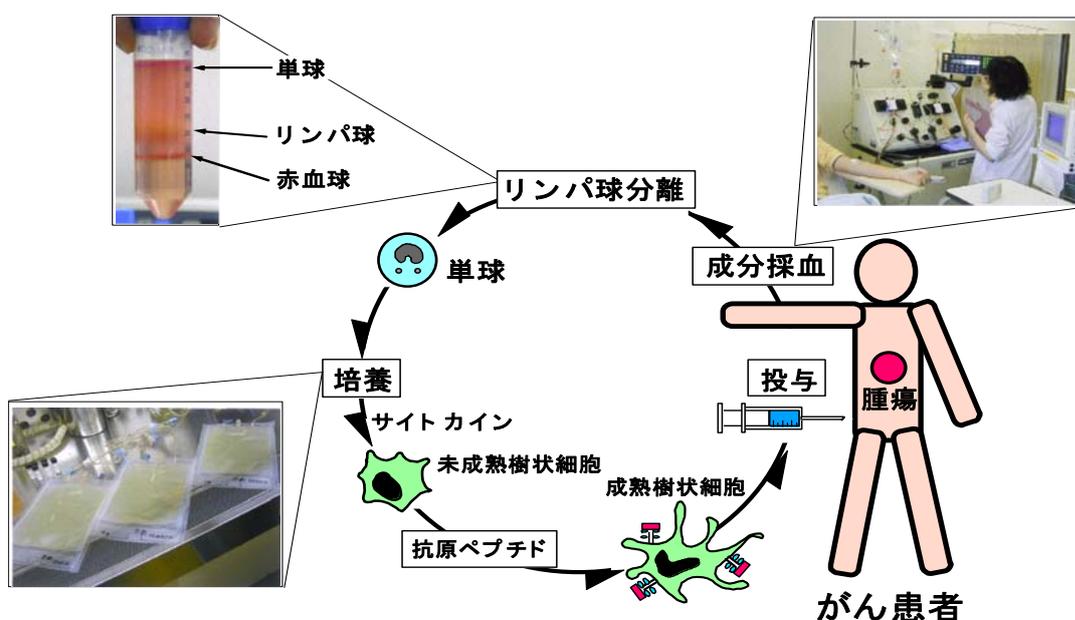
ii) 残存したペプチドやサイトカインにより起こされる症状(発熱、悪心・嘔吐、顔面の紅潮、下痢、肝障害、体のむくみ、アレルギー反応<じんましん、皮膚のかゆみ、アナフィラキシーショック>)

iii) 免疫反応による症状(関節リウマチ様の症状が出現した報告があります。)

iv) 皮膚の白斑

添付図 3

樹状細胞を用いたがん免疫療法の流れ



5. 治療前後の定期的な検査について:(スケジュール表1参照):

まず今回の樹状細胞療法の中で受けていただく検査には、1次登録直後、2次登録後の治療前、治療期間中に行う3つの検査があります。免疫療法の検査として、まず1次登録直後に免疫学的な組織の型(HLA;ヒト白血球抗原と言います)を判定する遺伝子検査を行います。この型判定で樹状細胞療法を施行するかどうかを決定

するため、非常に大切な検査です。この結果で組織の型があわなければ樹状細胞の治療は受けられません。次に組織の型がマッチした後(2次登録後)に手術で切除した腫瘍にて免疫療法の標的となる物質がでているかどうかを染色検査にて、また治療に使用するペプチドに対するリンパ球の反応を培養検査で確認します。次に治療の開始後は、樹状細胞の治療でどのくらいがんに対する免疫反応が起こっているかを調べるために定期的に採血と皮膚の検査(全期間を通じて4回程度)を行います。血液を用いて行う免疫反応の検査のなかには、樹状細胞の治療によってどの程度の強さの免疫反応が起きているかや、腫瘍のこういった成分に反応が起きているかを調べるものがあります。また、腫瘍のどのような成分に対して免疫反応(抗体の産生)が起きているかを詳細に調べるために血液の一部(細胞や血清)や切除した腫瘍の一部をがんセンターの研究施設に委託して、検査をさせていただきます。これらの検査は、すべて免疫療法の治療効果を判定するために必要な検査です。また手術で切除したがん細胞の培養(細胞を増やして分ける作業)を行い、ワクチンに使用するがん抗原の発現を確認します。がん細胞の培養により増やした細胞株は、将来の脳腫瘍の研究に利用するために研究所で保存されます。

6. 付随的な検査について:

一方今回の治療効果を調べる検査とは異なり、将来治療の有効性を向上させるために必要な研究データを集めることを目的とした付随的な検査があります。この中で、悪性グリオーマに関係するがんの遺伝子やタンパク質(ペプチドが集まったもの)などを特殊な器械を利用して調べる検査を行います。具体的には、手術で切除したがん細胞の培養(細胞を増やして分ける作業)や悪性グリオーマに関係する詳細な遺伝子解析を行います。こうした検査に使用させていただく血液や組織の試料(細胞株を含む)については、匿名化という作業を行い、個人情報すべて削除してから、専用

の安全の確保された場所に保存されます。このため試料が検査に利用される場合は、あなたの個人情報はすべて除かれますので、個人のデータやプライバシーは完全に保護されることとなります。

表 1 ワクチン投与と検査のスケジュール表

週	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	
日	-14	-7	1	8	15	22	29	36	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183	197	211	
HLA typing#	○																					
樹状細胞投与			○	○	○		○		○		○		○		○		○		○			
組織染色*	○																					
全血球検査		○		○		○			○		○		○		○		○		○		○	
生化学検査		○		○		○			○		○		○		○		○		○		○	
尿検査		○		○		○			○		○		○		○		○		○		○	
腫瘍マーカー		○				○			○		○		○		○		○		○		○	
感染症チェック**	○																					
Ig, CRP, 自己抗体	○								○											○		
胸部 X 線***	○									○												
心電図	○																					
CT, MRI		○						○						○								○
皮内テスト#	○							○			○				○						○	
成分採血	○																					
リンパ球採取	○											○										○
全血採血量(ml)	20	20		20		20			20		20	30	20		20		20		20	30	20	

HLA 検査と皮内テスト(ペプチド, KLH)は、-14 日の成分採血の前に終えておく。

*組織染色は、手術時腫瘍での WT1, HER2, MAGE, HLA-クラス I の発現を確認する。

**感染症スクリーニング(B 型肝炎ウイルス抗原, HIV 抗体, C型肝炎ウイルス抗体, HTLV-I 抗体)

***血液ガス分析も治療前に 1 回 check.

■(影付き項目): がんセンター側が費用を負担する検査・処置です。その他の項目は、保険診療の範囲で患者さんに自己負担していただく項目です。

7. 他の治療法について:

あなたは、悪性グリオーマと診断された場合、手術のあとに今後抗がん剤や放射

線照射などの治療を受ける予定だと思えます。これらは、現在最も行われている有効で標準的な治療であり、本研究に参加されない場合には、これらの標準治療を受けることとなります。

8. 樹状細胞療法の医療費の負担について：

今回の悪性グリオーマに対する樹状細胞療法の臨床試験は、主に静岡県や文部科学省からの研究費により補助を受けて行われています。本臨床試験における医療費については、ワクチンの作成とその調製や効果判定に係る特殊な検査等の費用は、この研究費等を利用してがんセンター側が支払うものとします。具体的には、表1の影付きの項目がそれに当たります(表1参照)。したがって、保険が適用されない検査などに対して支払いをする必要はありません。ただし、保険適用の診療部分(診療・検査など)は、通常の場合と同様に自己負担分(通常 3割負担)をお支払いいただくこととなりますので、ご理解いただきたいと思えます。

9. 利益相反(りえきそうはん)：

この研究に携わる当施設の研究者は、この研究に使用される薬剤等を製造している企業とは特別な関係には無いことを当施設の利益相反審査委員会が確認しております。

※ 利益相反とは、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいいます。

10. 樹状細胞療法の参加に同意しなくても何ら不利益を受けないこと：

この治療を行うかどうかは、あなたの自由意思でお決め下さい。たとえ治療への参加をお断りになっても、医療上その他で特に不利益をうけることは一切ありません。

11. 樹状細胞療法に参加した場合の利益・不利益について:本研究に参加して頂いた場合、利益としては樹状細胞の投与による治療効果が得られる可能性があること、不利益としては、治療に関連した副作用が出現する可能性があることが挙げられると思います。参考までにこれまでに少数例で行った先行の臨床試験では、軽い肝臓の機能障害のみで重篤な副作用は全く認められていません。

12. 同意後の撤回も自由であること:

また一度治療に同意していただいた後でも、途中で治療を中断したい場合は、いつでも中止することが可能です。

13. プライバシーの保護:

提供していただいた血液検体は、あなたの氏名、住所、生年月日などの個人情報はずべて削除され、新たな識別番号がつけられます(これを連結可能匿名化といいます。)この識別番号と個人情報は静岡がんセンターの個人情報管理責任者により厳重に保管され、第三者に漏らすことはありません。また得られた研究のデータに関して、あなたの個人情報に関することを外部に漏らすことはありません。

14. 人権保護に関する事項:

本臨床研究は、その目的および内容について担当医から口頭及び文書にて十分に説明が行われます。最終的に本研究への参加は完全にあなたの自由意思です。また辞退したい場合はいつでも可能であり、全く強制するものではありません。あなたが辞退された場合は、保存してある血液検体はずべて廃棄させていただき、またそれまでに得られた研究結果についてもあなたの希望があれば破棄致します。

15. 健康被害時の治療補償について:

この臨床試験に参加している期間中または終了後に、予測できなかった重い副作

用などの健康被害が生じる可能性があります、その場合は通常の診療における健康被害に対する治療と同様に適切な対応をいたします。通常の治療と同様に保険診療として治療いたしますので、治療費の自己負担分に関しては患者さんご自身で負担いただくこととなります。また重篤な健康被害が発生した場合、病院長や当該の委員会に報告され、その原因等について審議が行われます。

本研究は、保険会社との契約で再生医療等臨床研究賠償責任保険に加入しており、研究に起因して被験者に生じた健康被害は、法的な賠償責任がない場合でも当該保険により補償を行うことができます。一方研究に起因する死亡や障害が発生する重篤な健康被害で法的な賠償責任が発生する場合には、静岡がんセンター全体での補償を検討することとなります。

詳しくは担当医または病院の担当者にお尋ねください。この臨床試験に参加したことによって、通常の治療では発生しない健康被害にあったと感じられた場合は、担当医に遠慮なくお伝えください。

16. 樹状細胞の投与が施行できない場合：

あなたから得られた樹状細胞の状態が極度に悪く担当医があなたの健康に有害であると判断された場合は、その場合に限って樹状細胞の投与を中止する場合があります。

17. 追加投与を希望した場合の対応について：

本研究で予定されている樹状細胞の投与回数は、最大 10 回までです。しかし、効果判定の基準をクリアして有効性が認められ、かつ患者さんに治療の継続の希望がある場合には、同様の投与細胞数でさらに追加で 10 回までの投与（最大 20 回投与で打ち切りとする）が受けられるようにしています。投与の継続については、担当医との相談で決めさせていただきます。

18. 倫理審査委員会等での研究の承認について:

この研究は、以下に記載した当施設の臨床研究倫理審査委員会や認定再生医療等委員会で審議され、承認された上で実施しています。

臨床研究倫理審査委員会は、当施設の総長により設置され、当施設内外の医学、薬学などの専門家に加え、倫理等の専門家や、当施設とは利害関係のない外部委員からなります。また、臨床研究倫理審査委員会は、研究を行う医師や製薬企業から独立し、倫理的、科学のおよび医学的、薬学的観点から、研究を実施または継続することが適切であるかどうかについて調査審議し、その結果を総長に報告します。

また認定再生医療等委員会は、今回の樹状細胞ワクチンのような細胞を用いた治療を審査する専門の委員会です。これらの委員会に関する資料(臨床研究倫理審査委員会の手順書、委員名簿、審査された内容および審査結果など)は閲覧することが可能ですので、ご希望がありましたら、遠慮なく担当医師へお伝えください。

19. 研究結果の開示について:

研究結果の開示についてあなた自身の希望がある場合には、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内で本研究の研究計画書に関する資料を開示することが可能です。情報の開示を受けることを御希望される場合には、必ず担当医を通してお問い合わせ下さい。研究者に直接結果の問い合わせはできません。

20. 研究結果の公表について:

研究の結果や診療に関する情報は、あなたの個人情報が完全に削除(匿名化)された形で、学会発表や学術雑誌などで発表させていただくことになります。また今回の研究に登録されなかった場合でも診療に関する情報を利用させていただきますので、ご理解下さい。

21. 研究終了後の検体の取扱い(検体の2次利用について):

同意書にて新しい研究への検体の使用を承諾いただいた場合、あなたの検体は、研究終了後も当センター研究所にて10年間厳重に保管されます。将来新しい研究に検体を利用させていただく場合には、研究計画書を静岡がんセンターの倫理審査委員会に提出し、厳正な審査を受け承認を受けます。審査の結果、必要がある場合には、研究内容を十分説明の上改めて研究への同意をお願いすることになります。また研究終了後(最初のHLA検査の結果、型が一致しなかった場合も含みます)検体の廃棄を希望される場合は、あなたの担当医を通して個人情報管理室あてに検体廃棄の請求を提出することができます。

22. 特許の申請について:あなたの検体を利用して行った研究結果の中には、非常に新規で有用性の高いものが含まれることがあり、特許申請の対象となる場合があります。その場合研究成果は、静岡がんセンターに帰属することになりますので、当がんセンターより特許出願を行わせていただくことになります。

23. 静岡がんセンターにおける担当者の連絡先(相談窓口):

本臨床研究に関して何らかの問い合わせがある時には、下記の担当者(担当医または研究責任者)まで御連絡下さい。同意の撤回や研究結果に関する情報の開示請求は、担当医にお願いします。研究結果について直接研究者へ問い合わせをすることはできません。研究者への連絡は、直接していただくかあるいは各担当医を通して連絡していただいても結構です。

なかすようこ

中洲庸子(脳神経外科担当医)

静岡県立静岡がんセンター病院 脳神経外科

住所:411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

TEL: 055-989-5222, FAX: 055-989-5634

あきやまやすと

秋山靖人(研究責任者)

静岡県立静岡がんセンター研究所 免疫治療研究部

住所: 411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

TEL: 055-989-5222, FAX: 055-989-6085

以上の内容を十分に御理解いただいた上で、御同意いただける場合には、お手数ですが同意書に署名をお願いします。

平成 年 月 日

担当医: 県立静岡がんセンター病院 医師名

活性化樹状細胞を用いた悪性グリオーマに対する特異的免疫療法(第Ⅱ相試験)

同意書

県立静岡がんセンター病院長 殿

- 本研究の目的・本研究の方法・登録(HLA の遺伝子検査)について・予想される副作用
- 治療前後の定期的な検査について・他に確立された治療法がないこと・付随研究について
- 付随研究にて細胞の培養を行い、増やした細胞を匿名化して保存すること
- 医療費の負担・利益相反について・研究参加を拒否しても不利益を被らないこと
- 研究に参加した場合の利益、不利益について・同意後の撤回も自由であること
- プライバシーの保護・人権保護に関する事項・健康被害時の治療補償について
- 樹状細胞の投与が施行できない場合・追加投与について・研究内容の審査について
- 研究結果の開示について・研究結果の公表について
- 研究終了後の検体の取り扱い・特許の申請について・研究の担当者の連絡先

本説明文書に記載のある研究に関しまして、以上の点を担当医より口頭および文書で十分な説明を受け、上記内容につき了解いたしましたので、本研究に参加することに同意いたします。

平成 年 月 日

本人(代諾者)署名

私は、本研究についてその内容を口頭および文書で十分に説明し、同意が得られたことを認めます。

平成 年 月 日

担当医師名

印

本研究への参加に同意をいただいた患者さんに研究終了後(HLA の検査で型が不一致であった場合も含みます)の検体(血液、腫瘍組織、細胞株)の取り扱いについて質問をさせていただきます。下記の2つの項目のうち同意されるものに印を付けて下さい。

- 検体の廃棄を希望する。
- 保存し将来新たに計画する別の研究に使用されることに同意する。

最後に将来の遺伝子解析研究について質問させていただきます。将来、あなたの臨床検体(血液、腫瘍組織、細胞株)を利用した網羅的な遺伝子解析研究(すべての遺伝子の配列を解読するため、子孫に受け継がれ得る遺伝子も含まれます)への協力をお願いすることがあります。その場合の遺伝子解析の検査結果の取り扱いについて質問をさせていただきます。下記の2つの項目のうち同意されるものに印を付けて下さい。

- 結果の開示を希望する。
- 結果の開示を希望しない。