

## 臨床研究ご参加についての説明書

MAGE-A4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注  
による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究

この臨床研究の内容は人権と安全性に最大限の配慮をして、当院に設置されている倫理委員会において、患者さまの人権が保護され、科学的・倫理的に妥当であることが確認されております。

(遺伝子治療臨床研究審査委員会 承認日：2011年 月 日)

第 1.0 版 作成年月日：2011年 1月 14日

1. はじめに	3
2. 臨床研究について	3
3. あなたの食道癌について	4
4. 遺伝子治療臨床研究の概要について	5
5. TCR 遺伝子治療臨床研究の海外での状況について	6
6. 臨床研究の方法	7
7. 参加できる方、参加できない方	9
8. 臨床研究のスケジュール	10
9. 期待される効果	13
10. 予想される危険性および副作用	13
11. 臨床研究への参加予定期間	17
12. 臨床研究への参加患者数	17
13. 他の治療法について	18
14. 臨床研究への参加の自由と、参加の取りやめについて	18
15. 健康被害の補償について	18
16. 新たな情報のお知らせについて	18
17. 遺伝子治療臨床研究の中止について	19
18. あなたに守っていただきたいこと	19
19. あなたの費用負担について	19
20. 個人情報の保護について	20
21. 個人情報の第三者への提供の制限について	20
22. 個人情報の開示、訂正、利用停止や問い合わせ・相談・苦情の 窓口について	21
23. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について	21
24. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制	21

## 1. はじめに

近年、癌細胞の表面のみに発現する“目印”（この目印を「癌抗原」といいます）が存在することが科学的に解明され、また、この癌抗原を認識して、癌を攻撃・破壊することができる細胞（この細胞を「細胞傷害性 T 細胞」といいます）の存在も証明されました。

本臨床研究では、患者さま自身の細胞をいったん体の外に取り出し、そこに細胞傷害性 T 細胞が癌抗原を認識するために必要な「アンテナ」の遺伝子を導入した後、再びその細胞を患者さまに戻すことによって、治療効果を得る遺伝子治療を考えています。

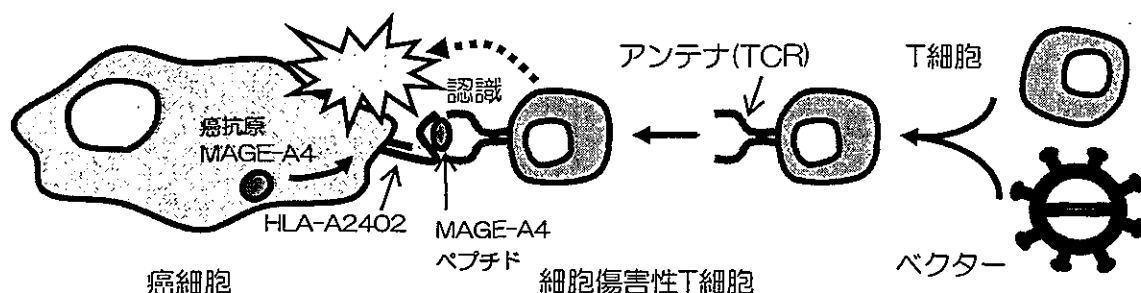


図 1 細胞傷害性 T 細胞による癌抗原の認識

## 2. 臨床研究について

これまでに多くの病気の原因が解明され、また、たくさんの「薬」や「治療法」が開発され、広く一般に使用されるようになりました。どの「薬」や「治療法」も、患者さまに使っていただけるようになるためには、はじめに試験管等を使った実験により、目的とする作用を持ったいくつかの「薬」や「治療法」を選び出し、次に動物を使ってそれがどれくらい効くか（効果）、また、安全かどうか（安全性）を調べる実験が行われます。そして、最終的に実際の患者さまに試みて、効果と安全性を検討する必要があります。

患者さまを対象にして、「薬」や「治療法」を評価するために行うものを臨床研究といいます。一般的に臨床研究には、安全性を調べる段階（第Ⅰ相試験）、効果（例えば、癌であればどの程度縮小するか）を調べる段階（第Ⅱ相試験）、現在一般的に使われている「薬」や「治療法」と比較する段階（第Ⅲ相試験）があり、段階を踏みながら進んでいきます。このように臨床研究には、研究的な一面があることを十分ご理解ください。

今回、患者さまに説明する臨床研究は、安全性を調べることを目的とした臨床研究（第Ⅰ相試験）に相当するものです。本臨床研究は、国が定めた指針に基づいて計画され、当院の倫理委員会（臨床研究を実施する者から独立した委員会）と国の審議会の厳しい審査を受け、承認されたものです。

### 3. あなたの食道癌について

癌にはその進行の程度をあらわす分類法があり、癌がどのくらいの大きさになっているか（深達度）、周辺のリンパ節にどれほど転移しているか（リンパ節転移）、遠く離れた臓器への転移があるか（他臓器の転移）、の3つの要素によって決められています。以下にその分類を示します。

表 1 食道癌の病期分類（TNM 分類一部改変）

病期分類			
I 期	T1（粘膜下層にとどまる腫瘍）	NO（リンパ節転移なし）	MO （遠隔転移なし）
II A 期	T2（固有筋層に浸潤する腫瘍） T3（外膜に浸潤する腫瘍）	NO（リンパ節転移なし）	
II B 期	T1（粘膜下層にとどまる腫瘍） T2（固有筋層に浸潤する腫瘍）	N1（リンパ節転移あり）	
III 期	T3（外膜に浸潤する腫瘍） T4（周囲組織に浸潤する腫瘍）	N1（リンパ節転移あり） N に関係なし	
IV 期	T, N に関係なし		M1 （遠隔転移あり）

食道癌に対する一般的な治療法として、内視鏡粘膜切除（内視鏡を用いて粘膜上の癌を切除する方法）、手術（身体から癌を切除する方法）、化学療法（抗癌剤による治療）および放射線療法（癌に放射線を照射する治療）の4つの治療法があります。

現在あなたは、

- 根治切除が不可能で、かつ標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）に抵抗性となったⅢ期、Ⅳ期の食道癌
- 術後あるいは初回放射線化学療法（化学療法と放射線療法を組み合わせたもの）後に再発転移をきたし、その後の治療に抵抗性となった食道癌

であることが判明しました。

食道癌では、初回の治療がきちんと行われたにもかかわらず再発することが多いですが、化学療法や放射線療法が効果を示すことがあり、しばらくはこれらの治療をおこないます。しかし、効果がみられなくなった際に、その後の治療法について確立されたものがないのが実情で、病気による苦痛をとってQOL（「生活の質」といいます）の改善をはかる治療をするのが現状です。（本臨床研究以外の他の治療法については、後ほど説明します。）

#### 4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

私たちの計画している遺伝子治療は、以下のとおりです。この臨床研究は、三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学（タカラバイオ株式会社との産学連携講座）を含む複数の医療機関とタカラバイオ株式会社（本社：滋賀県大津市瀬田）との共同研究に基づいて、大阪大学医学部附属病院で実施します。

- 1) 食道癌に癌抗原（本臨床研究で標的としている癌抗原を「MAGE-A4」といいます）が発現し、白血球の型が「HLA-A2402」である患者さまから末梢血（「末梢血」とは血管の中を流れている血液のことをいいます）中のリンパ球を採取します。
- 2) 採取した末梢血中のリンパ球に、MAGE-A4 を認識するアンテナ（これを「T 細胞受容体：TCR」といいます）の遺伝子を、レトロウイルスベクターという運び屋を使って導入します。
- 3) TCR 遺伝子を導入したリンパ球を体外で培養して数を増やした後に、再び患者さま自身に投与します。
- 4) MAGE-A4 ペプチド（蛋白の小さいもので、9 個のアミノ酸からできたもの）を投与し、患者さまの体内での TCR 遺伝子導入リンパ球の活性化（あるいは増殖）を図ります。
- 5) 癌細胞を認識するアンテナ（TCR）を発現した細胞が、患者さまの体内で活性化され、癌細胞に向かっていくことが期待されます。

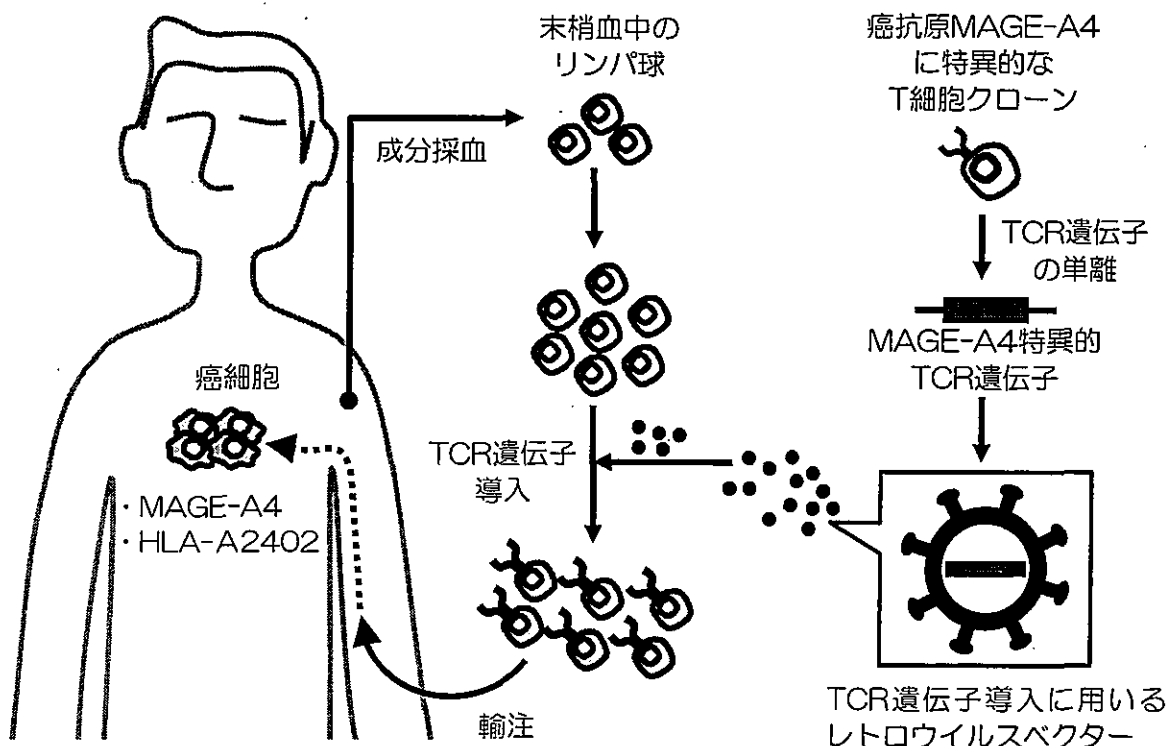


図2 遺伝子治療臨床研究の概要

### リンパ球について

血液は、<sup>けっしょう</sup>血漿という液体成分と血球という細胞成分からできていて、血球には赤血球、白血球、血小板の3種類の細胞があります。リンパ球は、白血球のうち約25%を占める細胞のことで、免疫系にかかわるB細胞（Bリンパ球）、T細胞（Tリンパ球）等から構成されています。

### HLA (human leukocyte antigen : ヒト白血球抗原) について

HLAとは白血球の型のことで、自己と非自己を区別して認識する重要な抗原であり、ヒトの6番染色体に存在します。ここには多数の遺伝子が存在しますが、HLAの検査では、A、B、DRの3種類の遺伝子座が検査されます。ヒトの細胞はA抗原、B抗原、DR抗原の遺伝子を各2個、計6個有しており、これらの抗原が細胞表面に発現しています。HLA-A2402の日本人における頻度はおよそ60%です。

### T細胞受容体 (TCR) について

T細胞（Tリンパ球）とは例えば癌細胞のような標的細胞を攻撃する役割と、抗体の産生を調節する役割を担う重要な細胞であり、免疫系の司令塔的な役割を担っています。T細胞の表面に出ている、抗原を認識するためのアンテナをT細胞受容体（TCR）といいます。

### MAGE-A4 について

MAGE-A4とは癌組織のみに過剰に発現する“目印”蛋白であり、正常組織では精巣以外ほとんど発現が認められません。MAGE-A4は食道癌の他に、頭頸部癌や肺癌等の多くの癌で発現が確認されていますが、個々のケースでは、MAGE-A4が適切に癌細胞に発現していることを調べる必要があります。しかし、現在、この蛋白の発現を直接調べる方法がないため、MAGE-A4蛋白のもととなるRNAの量で推定しています。

### レトロウイルスベクターについて

ベクターとは『運び屋』という意味で、細胞や体に異種のDNAを入れる際に用いる、二本鎖の環状DNAや無毒化したウイルス等を指します。また、レトロウイルスとは遺伝子を導入するベクターとして最も応用が早く進んだウイルスであり、これを用いて遺伝子を導入することで、導入した遺伝子が標的細胞の染色体に組み込まれるため、細胞分裂後も確実に娘細胞に伝達され、長期間安定に遺伝子を発現させることが可能です。

## 5. TCR 遺伝子治療臨床研究の海外での状況について

アメリカの国立衛生研究所において、私たちの計画と同じくTCR遺伝子を患者さま自身の細胞に導入して戻す臨床試験が行われ、2006年にその報告がさ

れました。ただし、この臨床試験は、あなたと同じ食道癌ではなく、悪性黒色腫<sup>こくしよくしゅ</sup>（メラノーマと呼ばれる皮膚癌の一種です）の患者さまを対象として行われたものです。

進行性の転移性悪性黒色腫の患者さま 17 名に対して、悪性黒色腫に特有な癌抗原（ここではこれを「MART-1」といいます）を認識する TCR 遺伝子をレトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入した患者さま自身のリンパ球を輸注したものです。この臨床試験において、17 名の患者さまのいずれにおいても、TCR 遺伝子導入細胞の輸注による毒性は認められませんでした。また、そのうち 2 名の患者さまでは、輸注された TCR 遺伝子導入細胞が、輸注後 1 年を超えても末梢血単核球（白血球の約 25% を占めるリンパ球と、約 5% を占める単球の総称）中の 40% 前後という非常に高い水準で維持され、この 2 名の患者さまでは癌の明らかな縮小が観察されました。なお、この臨床試験の後に行われた、MART-1 抗原との反応性がより強い TCR 遺伝子を使った臨床試験では、自己免疫反応と思われる目および耳の障害が発生したとの情報があります。

ただし、TCR 遺伝子を患者さま自身の細胞に導入して戻す臨床試験は、悪性黒色腫を対象とした上に述べる試験以外には報告がなく、悪性黒色腫以外の癌にどの程度効果があるかは未知数です。また、標的となるがん抗原、導入された TCR 遺伝子、TCR に対して抗原ペプチドを提示する HLA 分子の種類、投与されたペプチドの種類などが、アメリカの国立衛生研究所で行われた試験とあなたが受けようとしている今回の試験とは異なるために、安全性や効果の程度が異なる可能性があります。

また、今回の臨床研究で使う TCR 遺伝子については、レトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入した細胞が、これまで人に投与されたことはありません。

## 6. 臨床研究の方法

本臨床研究は以下のステップで行います。

### 第 I 段階：T 細胞への TCR 遺伝子の導入

#### 1) T リンパ球の採取

あなたの全身状態に問題がないことを確認し、採取機械を使ってあなたの末梢血から T リンパ球を採取します。これをアフェレーシス（成分採血）といいます。

あなたの腕（あるいは太もも）の静脈血管から約 90 分かけて約 5,000 mL の血液を採取し、リンパ球の濃縮された成分、およびその T リンパ球を培養するために必要な血漿（～最大 400 mL）を採血します。残りの血液は採血した腕と反対の腕からあなたに戻します。

#### 2) TCR 遺伝子導入細胞の調製

採取した T リンパ球と血漿は三重大学内の細胞処理センターに搬送され、前述

したレトロウイルスベクターを使ってTCR 遺伝子が導入されます。この施設では細胞の処理はすべて無菌操作で行います。遺伝子導入を含めて試験管内で7日間培養し、いったん凍結させて保存します。そして、TCR 遺伝子導入細胞の品質を確認後、三重大大学の細胞処理センターから大阪大学医学部附属病院に搬送されます。

この試験では TCR 遺伝子導入細胞の品質が確認されて、投与することが可能になるまで、40日程度かかります。その間は無治療で経過をみせていただきます。さらに、投与前に選択基準を満たすかどうかを確認して投与することになります。基準を満たさない際は、投与することができなくなることをご了解いただきたいと思います。

### 第Ⅱ段階：TCR 遺伝子導入リンパ球の投与

TCR 遺伝子導入リンパ球を投与します。治療効果が最も期待でき、かつ、安全な TCR 遺伝子導入リンパ球の量は、現時点でははっきりしていません。投与する TCR 遺伝子導入リンパ球の量は、参加いただいた患者さまに対して、次の3段階を予定しています。最初の3人には $2 \times 10^8$ 個（2億個）、次の3人には $1 \times 10^9$ 個（10億個）、最後の3人には $5 \times 10^9$ 個（50億個）の細胞を投与します。

なお、各段階で、もし日常生活に支障をきたしたり、また治療が必要なほどの重い副作用（高度な有害事象と言われます）が、3人のうち1人に発現した場合には、増量せずに同じ細胞数でさらに3人の患者さまに対して投与を続け、合計2人以上に重い副作用が発現した場合には、その細胞数は重い副作用がよく起こるものとして次の段階には進みません。

あなたには、（      $\times 10$  個）の細胞を投与します。その後十分な観察を行い、副作用が発現した場合には、適切な処置を行います。

### 第Ⅲ段階：MAGE-A4 ペプチドの投与

あなたの体内で TCR 遺伝子導入細胞をさらに活性化（あるいは増殖）させるため、MAGE-A4 ペプチド 1回量  $300 \mu\text{g}$  を、TCR 遺伝子導入細胞投与後 14日目および28日目の2日間の計2回、アジュバント（ペプチドの作用を修飾・増強するために加えられるものを「アジュバント」といいます）とともに投与します。

本臨床研究終了後、大阪大学医学部附属病院では患者さまの生存期間（アメリカ食品医薬品局（FDA）のガイドラインに従い、最短15年間）にわたり、二次発癌や増殖能を持つレトロウイルスの有無についてフォローアップを行う予定であることをご了解ください。これは遺伝子治療の長期にわたる安全性がまだ確立していないことから、臨床研究後に問題が生じることがないかを追跡するために行います。



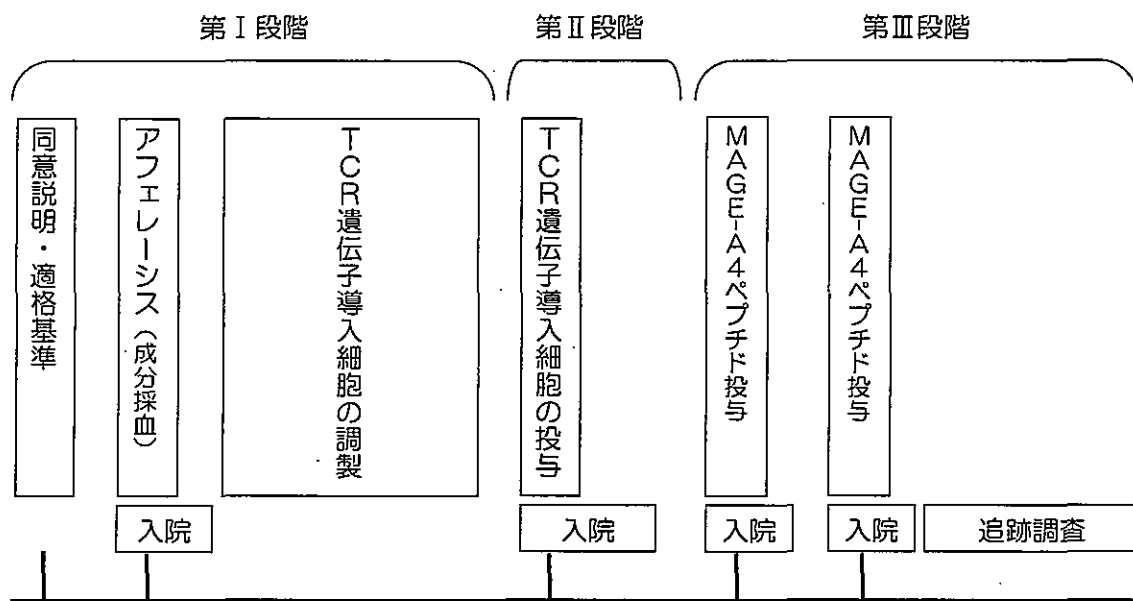


図3 遺伝子治療臨床研究のステップ

#### 7. 参加できる方、参加できない方

本臨床研究に参加できるのは以下のすべての条件を満たす患者さまです。

- ① 組織診断によって食道癌であることが確認されている方
- ② 根治切除不可能で、かつ標準的な治療法（化学療法、放射線療法等）抵抗性となった臨床Ⅲ期、Ⅳ期（表 1）の食道癌の方、又は、術後あるいは初回放射線化学療法後に再発転移をきたし、治療抵抗性となった食道癌の方
- ③ HLA-A2402（白血球の型）陽性の方
- ④ 癌組織に MAGE-A4 の発現が確認されている方
- ⑤ 画像診断に必要とされる、測定可能な癌病変を持っている方
- ⑥ Performance Status（全身一般状態）が 0～1 の方
- ⑦ 本臨床研究に参加時点の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の方
- ⑧ 細胞採取時に前治療（手術、化学療法、放射線療法）終了から 4 週間以上の経過が見込まれる方
- ⑨ 同意取得後 4 ヶ月以上の生存が見込まれる方
- ⑩ 主要な臓器（骨髄、心、肺、肝、腎等）に高度な障害がなく、臨床検査が以下の基準を満たす方
  - ・白血球数  $\geq 3,000/\text{mm}^3$
  - ・好中球数  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - ・ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
  - ・血小板数  $\geq 100,000/\text{mm}^3$
  - ・総ビリルビン (T-Bil)  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ・AST (GOT)、ALT (GPT)  $\leq 150 \text{ IU/dL}$

- ・クレアチニン (Cr)  $\leq 2.0$  mg/dL
- ・動脈血酸素分圧 70torr 以上、または動脈血酸素飽和度 94%以上
- ⑪ 癌組織にHLAクラスI分子の発現が確認されている方
- ⑫ 治療内容を理解し、本人の自由意思による同意を文書で得られた方
- ⑬ 本臨床研究における最小輸注量 ( $2 \times 10^8$  個) のTCR 遺伝子導入リンパ球輸注量が得られた方 (二次登録時)

本臨床研究に参加できないのは以下のいずれかの条件に該当する患者さまです。

- ① 以下の重篤な合併症を有する方
  - ・不安定狭心症、心筋梗塞又は心不全
  - ・コントロール不良な糖尿病又は高血圧症
  - ・活動性の感染症
  - ・胸部 X 線検査による明らかな<sup>かんしつせい</sup>間質性肺炎又は<sup>はいせんいししょう</sup>肺線維症
  - ・自己免疫疾患
  - ・出血傾向 (プロトロンビン時間 (PT) <50%、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) >60 秒、フィブリノゲン (Fbg) <100 mg/dL、フィブリン分解産物 (FDP) >20  $\mu$ g/mL)
  - ・血栓形成傾向
- ② 重篤な過敏症の既往歴を有する方
- ③ HCV 抗体、HBs 抗原、HTLV-1 抗体、HIV 抗体のいずれかが陽性である方
- ④ コントロール不能な胸水・腹水・<sup>しんのう</sup>心嚢水を有する方
- ⑤ 制御困難な脳内転移を有する方
- ⑥ 副腎皮質ステロイド剤又は免疫抑制剤を全身投与中の方
- ⑦ MAGE-A4 ペプチドの投与に適さない方
- ⑧ 本臨床研究参加への同意に影響を及ぼすような精神疾患、薬物依存症等の疾患を有する方
- ⑨ 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性又は妊娠を希望している女性の方。又は挙子希望の男性の方 (ただし、遺伝子治療前に精子を凍結保存し、その精子を用いて子供をもうける場合はこの限りではありません)
- ⑩ 一次登録前 4 ヶ月以内に他の臨床試験 (臨床研究) に参加している方
- ⑪ その他、総括責任者又は分担研究者が不適当と認めた方

## 8. 臨床研究のスケジュール

あなたが先に説明した「参加できる条件」に当てはまる場合、次ページの「表 2」に示したスケジュールに従って本臨床研究を実施します。概要としては、はじめに、あなたから遺伝子を導入する細胞を採取するために数日間入院していただきます。その後、いったん退院いただき、あなたから採取した細胞は三重大学内にある細胞処理センターに搬送します。そして、TCR 遺伝子を導入する

一連の作業を行い、その細胞の安全性を確認します。細胞の安全性が確認された後投与することになりますが、TCR 遺伝子導入細胞を投与する日から投与後 7 日間、および 2 回の MAGE-A4 ペプチド投与後 2 日間（詳細は次項をご覧ください。）は、再度入院していただくこととなります（患者さまの状態によっては長く入院することもあります）。この間に診察や画像診断、各種の検査を実施しますが、それ以外は外来通院での治療が可能です。本臨床研究は、TCR 遺伝子導入細胞投与の 63 日後に終了となります。それ以降も、8 ページに記載したように患者さまの生存期間にわたり、フォローアップとして 1 年に 1 回の頻度で、TCR 遺伝子導入細胞の血中動態、および二次発癌や増殖能を持つレトロウイルスの有無について注意深く経過を観察します。なお、臨床研究で実施する検査のうち TCR 遺伝子導入細胞の血中動態、TCR 遺伝子導入細胞の腫瘍組織浸潤度、RCR、LAM-PCR および免疫機能解析は三重大学で検査を行います。

今回使用するレトロウイルスベクターは増殖能力を欠損していますが、万が一増殖能力を持つレトロウイルスが患者さまの血液に出現する場合に備えて、遺伝子導入細胞投与後、最低 3 日間は個室に入院していただく必要があります。また、その個室入院期間中には個室外に出る自由が制限されること、検査等のために個室外に出る際にはマスク及びガウンの着用が義務付けられること、および排泄物が特別な消毒をされること等、増殖能力を持つレトロウイルスが環境中に放出される可能性を最小限にするための措置にご協力していただく必要があります。

表 2 遺伝子治療臨床研究の検査・観察のスケジュール

臨床研究期間	スクリーニング期間		治療期間										追跡調査期間
	同意取得日	アフェレーシス実施日	day0*	day1	day2	day3	day7	day14 ±3	day16 ±3	day28 ±3	day30 ±3	day35 ±3	
入院		○	○						○		○		
同意取得	○		○										
一次登録	○												
二次登録			○										
被験者背景	○												
アフェレーシス		○											
TCR 遺伝子導入リンパ球投与			○										
MAGE-A4ペプチド投与								○		○			
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
動脈血酸素分圧/動脈血酸素飽和度	○		○										
一般状態 (PS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
感染症検査	○												
血液学的検査	○	○	○ <sup>2</sup>	○			○	○		○		○	○
血液生化学的検査	○	○	○ <sup>2</sup>	○			○	○		○		○	○
血液凝固能検査	○		○ <sup>2</sup>					○		○		○	○
尿検査	○		○ <sup>2</sup>	○			○	○		○		○	○
免疫血清 (CRP)	○		○ <sup>2</sup>	○			○	○		○		○	○
腫瘍マーカー	○		○ <sup>2,4</sup>									○ <sup>4</sup>	○ <sup>4</sup>
胸部 X 線検査	○		○ <sup>2</sup>									○	○ <sup>5</sup>
12 誘導心電図	○		○ <sup>2</sup>									○	○ <sup>5</sup>
頸部・胸部・腹部・骨盤 CT	○ <sup>1</sup>		○ <sup>3</sup>									○	○ <sup>5</sup>
PET-CT			○ <sup>3</sup>									○	○ <sup>5</sup>
上部消化管内視鏡検査	○ <sup>1</sup>		○ <sup>3</sup>									○	○ <sup>5</sup>
腫瘍組織生検			○ <sup>3</sup>									○	○ <sup>5</sup>
TCR 遺伝子導入リンパ球血中動態用採血 <sup>6</sup>			○ <sup>7</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
免疫機能解析用採血			○ <sup>2</sup>					○		○		○	○
TCR 遺伝子導入リンパ球の腫瘍組織浸潤度、MAGE-A4 発現検査			○ <sup>3</sup>									○	○ <sup>5</sup>
RCR <sup>6</sup>				○ <sup>8</sup>								○	○
LAM-PCR <sup>6</sup>												○	○
採血量 (mL)	15	-	110	23	10	10	18	68	10	68	10	70	70
有害事象													

\*アフェレーシス実施日より約 40 日後 (遺伝子導入細胞製剤の調製・QC に要する日数により異なる)。

- 1.スクリーニング期間開始前 12 週間以内の成績の利用を可とする。
- 2.治療期間開始前 3 日以内の成績の利用を可とする。
- 3.治療期間開始前 7 日以内の成績の利用を可とする。
- 4.スクリーニング期間の測定値が高値列のみ実施。
- 5.必要に応じて実施。
- 6.臨床研究終了後も 1 年に 1 回の頻度でサンプリングを実施。
- 7.TCR 遺伝子導入リンパ球投与前 (治療期間開始前 3 日以内の成績の利用を可とする)、投与 1 時間後、3 時間後、6 時間 (±2 時間) 後、及び 12 時間 (±2 時間) 後。
- 8.遺伝子組換え生物等の第一種使用等の方法として、個室管理を解除する前に実施。

※RCR 検査	遺伝子治療に用いるレトロウイルスベクターは増殖能力を欠損していますが、何らかの理由によって増殖を始めてしまう可能性が皆無ではありません。増殖能力を持つようになったレトロウイルスをRCRといい、その出現の有無を確認する検査です。
※LAM-PCR	レトロウイルスを用いた遺伝子治療において、あなたに投与された遺伝子導入細胞中である特定の細胞だけが増えているかどうかを調べる検査です。また、特別に増えた細胞がある場合には、染色体のどの場所に治療用遺伝子が挿入されたかを確認します。
※有害事象	副作用等の好ましくないすべての事象のことで遺伝子治療との因果関係は問いません。

## 9. 期待される効果

臨床効果は、実際に患者さんに投与されたことがないため、はっきりとわかっていません。

「5. 海外での状況について」の項で説明しましたとおり、今回の抗原とは別の悪性黒色腫の癌抗原MART-1に対するTCR遺伝子導入リンパ球を用いた臨床試験は、アメリカで悪性黒色腫の患者さま 17 名に対して行われ、2 名の患者さまで明らかな癌の縮小が認められました。しかし、悪性黒色腫以外の癌である食道癌に対して、また別の癌抗原であるMAGE-A4を用いた今回の遺伝子治療により、どの程度の効果が得られるかについては、これまで人に投与されたことがないため、不明です。

私たちが実験小動物や試験管内で行った実験においては、MAGE-A4 を認識するTCR 遺伝子を導入したリンパ球が、MAGE-A4 陽性/HLA-A2402 陽性の癌細胞株を攻撃・破壊することが認められており、本臨床研究においても同様の効果が期待されています。但し、実験小動物や試験管内での実験結果は、リンパ球投与量や投与時期、腫瘍量など実験室における最適と思われる条件下で得られたものであり、必ずしも人での効果を反映するものではありません。

「2. 臨床研究について」の項で説明したとおり、臨床研究には研究的な一面があります。今回の試験は、安全性を主目的として調べる段階（第 I 相試験）ですが、あなたに御参加いただくことで本研究の発展に非常に助けになり、将来同じ病気になった患者さんの治療に役立つ可能性があります。

## 10. 予想される危険性および副作用

### 1) レトロウイルスベクターを用いることによる危険性

レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療は、現在までアメリカを中心とした全世界で 280 件以上が実施されており、多くの実績があります。しかし、何らかの原因により、治療を受けた患者さまの体内でこのウイルスベクターが増殖をはじめめる可能性や、遺伝子を導入した細胞が腫瘍性に増殖する可能性は皆無とはいえません。

そこで、この可能性を最小限にするために、遺伝子治療についての規則やガイドラインにしたがって、ウイルスベクターの安全性と品質の管理が行われています。また、この臨床研究で使われるのは人工的に改良した安全性の高いレトロウイルスベクターです。しかしながら、レトロウイルスベクターによって導入された治療用の遺伝子が、患者さまの T リンパ球の染色体に組み込まれたときに悪影響を及ぼす可能性は皆無とはいえません。そこで、レトロウイルス

ベクターを用いることによる副作用および危険性の可能性について、もう少し詳しく説明します。

第1点目は、レトロウイルスベクターの無秩序な増殖という問題です。今回の遺伝子治療で使われるレトロウイルスベクターは、一度細胞に感染すると二度は感染しないように、安全性を高める工夫が施されています。しかし、何らかの理由によってこのレトロウイルスベクター自身が増殖を始め、患者さまにウイルス性の疾患を引き起こす可能性は皆無とはいえません。この危険性を可能な限り取り除くために、あらかじめ定められた品質規格に合格した遺伝子導入Tリンパ球のみが投与され、投与後も体内で増殖性ウイルスが発生していないことを確認する検査が繰り返し行われる計画になっています。

第2点目は、「挿入変異」といわれる、治療用の遺伝子が細胞の染色体に組み込まれる際におこる可能性のある問題です。染色体には、蛋白の設計図に相当する多数の遺伝子が並んでいます。レトロウイルスベクターは治療用の遺伝子をこの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ないため、組み込まれる場所によっては、大切な遺伝子を壊したり、他の遺伝子に悪い影響を与えたりして、遺伝子導入された細胞を癌細胞に変えてしまう危険性があります。通常、染色体には、癌遺伝子や癌の発生を抑える働きをする遺伝子が含まれていますが、遺伝子導入によってこれらの遺伝子の働きに何らかの影響がおきて、癌化へと進む可能性もあります。一般的には、1つの遺伝子に影響が生じただけでは、癌化する可能性は極めて低いと考えられていますが、その危険性は完全には否定できません。

特に「挿入変異」による癌化の可能性については、極めて大切なことですので具体例についてさらに詳しく説明します。X連鎖重症複合性免疫不全症（遺伝的に身体の抵抗力が弱く、重症の細菌やウイルス感染症を起こしやすい病気）という先天性の病気の乳幼児に対して、レトロウイルスベクターを用いて、欠けている遺伝子を血液のもとになる造血幹細胞そうけつかんに導入する遺伝子治療の臨床研究がフランスで1999年3月から行われました。当初、この遺伝子治療では11例中9例で治療が成功し、遺伝子治療の最大の成功例として注目を集めました。しかしながら、その後2002年に2例の患者さまが白血病を発症（治療後30又は34ヶ月後）したという報告がなされ、解析の結果、遺伝子治療による「挿入変異」が白血病の原因と考えられました。具体的には、この白血病発症の原因として、特定の癌遺伝子の近くにレトロウイルスベクターの遺伝子が挿入され、その結果、この癌遺伝子が活性化されて、細胞が腫瘍性に増殖してしまったという可能性が考えられています。さらに、レトロウイルスベクターで導入した治療用遺伝子が、細胞の増殖をコントロールする遺伝子だったことが、白血病の発症リスクをさらに高くしたと考えられています。この報告の後に、アメリカでは、同様の先天性免疫不全症に対するレトロウイルスベクター遺伝子治療臨床研究を一時中断し、公聴会での議論がなされ、この症例に関する内容を患者さまやそのご家族に正しく伝えたいうえで再開することとなりました。しかし、2005年1月には上記フランスの臨床研究で3例目の白血病発

症（治療後 33 ヶ月後）の報告がなされるとともに、白血病発症第 1 例目の患者さまが白血病によって亡くなられたという報告がありました。また、2007 年 3 月には 4 例目の白血病発症の報告がなされました。現在フランスのグループは、より安全なベクターが開発されるまでこの遺伝子治療を中断しています。なお、この X 連鎖重症複合性免疫不全症に対して、イギリスのグループもフランスと同様の遺伝子治療臨床研究を行っていましたが、治療を受けた 10 例中 1 例で白血病が発症したことが 2007 年 12 月に報告されました。

また、慢性肉芽腫症（好中球などの食細胞が機能しないため重症な細菌・真菌性感染症を反復して発症する先天性免疫不全症）に対して、レトロウイルスベクターを用いて、欠けている遺伝子を血液のもとになる造血幹細胞に導入するドイツの遺伝子治療では、遺伝子導入細胞を投与された 2 例の患者さまで、特定の癌遺伝子の近くにレトロウイルスベクターの遺伝子が挿入された細胞が多く認められており、骨髓異形成症候群という前白血病状態の発症が報告されています。一方、アデノシンデアミナーゼ欠損症（アデノシンデアミナーゼという酵素が先天的に欠けているために血液中の正常に働くリンパ球が減少し、感染症が発症しやすくなる病気）に対して、レトロウイルスベクターを用いて欠けている遺伝子を血液のもとになる造血幹細胞に導入するイタリアの遺伝子治療では、10 例中 8 例で酵素補充療法の必要がなくなり、遺伝子治療の有効性が確認されるとともに、癌化は見られなかったと報告されています。このように、レトロウイルスベクターによる癌化の可能性は、対象となる病気、遺伝子を挿入する細胞、ベクターの種類等によって大きく異なっています。ちなみに、本研究で行うような末梢リンパ球に対するレトロウイルスベクターによる遺伝子導入ではこれまで癌化の報告はありません。

上記の先天性免疫不全症以外のレトロウイルスベクターを使用する遺伝子治療では、白血病の発症の頻度は比較的低いと考えられ、その危険性について患者さまに十分に説明したうえで実施してもよいとの決定が各実施国の所轄官庁からなされています。日本においても同様の状況で、実施が承認されている 4 件のレトロウイルスを使用する遺伝子治療臨床研究のうち、X 連鎖重症複合性免疫不全症に対する遺伝子治療については実施施設が開始を保留していますが、それ以外の 3 件の遺伝子治療臨床研究については、長期間にわたって被験者の追跡調査を行うとともに、それぞれの遺伝子治療臨床研究のリスク／ベネフィットに関する評価を最新の知見に基づき定期的に実施することを条件に継続されています。

今回の TCR 遺伝子導入リンパ球輸注療法では、遺伝子を導入する細胞は T リンパ球であり、先に述べた先天性免疫不全症に対する遺伝子治療のような造血幹細胞に遺伝子を導入するものではありません。造血幹細胞は未熟な細胞であり、骨髓等で再生する能力があるため、癌化がおこりやすい細胞ですが、T リンパ球は分化や再生能を失った細胞であるため、癌化しにくい細胞と考えられています。このことから、治療用遺伝子が染色体に組み込まれることによる挿入変異のリスクは T リンパ球と造血幹細胞の間で同程度ではあるものの、今回の治療法で癌化がおきる危険性は、先天性免疫不全症に対する遺伝子治療と

比較して低いものと考えています。実際に、過去に日本や海外で実施された、Tリンパ球にレトロウイルスベクターで遺伝子を導入する臨床研究において、遺伝子治療による癌化は1件も報告されていません。また、イタリアのグループは、レトロウイルスベクターで遺伝子導入したTリンパ球を投与した患者さま46人について、最長9年間の追跡調査をした結果、遺伝子導入した細胞の異常増殖は認められなかったと報告しています。

以上より、今回の遺伝子治療臨床研究における、遺伝子治療に起因する癌化の危険性は極めて低いと考えられます。ただし、万が一、癌化が認められた場合には、化学療法等の最善の治療が行われることになります。

## 2) 本遺伝子治療による危険性

### ①成分採血（アフエレーシス）に伴う副作用

#### ・ルート確保に関すること

両腕に十分な太さの血管がなく、鎖骨下静脈又は鼠径静脈に針を刺す場合、まれに出血、感染気胸の合併の危険がありますが、消毒を十分に行い、ルート確保に習熟した医師が行います。また、常に救急カート等の設備を整え、出血、気胸の対処に備えます。

#### ・迷走神経反射

精神的な緊張、不安、体調不良等の原因により血管迷走神経反射が起こり、約10%の方でめまい、吐き気、嘔吐が出現し、重篤な場合には、意識障害、嘔吐、血圧低下、徐脈、さらに高度では痙攣、失禁、そして心停止に至る可能性もあります。血圧や脈拍をモニターしながら十分に観察し、このような副作用の兆候が出現した場合は、採取を一時休止もしくは中止し、薬剤投与等適切な処置を施します。

#### ・クエン酸反応

成分献血は、血液が固まらないように抗凝固剤を加えながら採血していきます。抗凝固剤に含まれるクエン酸による低カルシウム血症をきたすことがあります。軽い症状では、口唇、手指のしびれ感が出現し、進行により症状が悪化する他、手指の突っ張り感が出現します。軽い症状が出現した場合は、採取速度を低下させて観察しますが、それでも改善しない場合は薬剤を投与します。

#### ・血小板減少

アフエレーシスの際に血小板も一部除去されるため、アフエレーシス後に血小板の減少が高頻度（50%以上）にみられ、また、50,000/mm<sup>3</sup>未満の高度の減少も5%前後みられます。そのため、アフエレーシス終了後1週間位は必ず血小板をチェックし、採取前値への回復を確認します。また、アフエレーシス開始から終了までアスピリン製剤（血小板の働きを抑え、血液を固まりにくくする作用があります）は使用しません。



## ②TCR 遺伝子導入リンパ球輸注に伴う副作用

- ・発熱、発疹、アレルギー類似反応等

TCR 遺伝子を導入し、一旦凍結後に解凍したリンパ球を投与した際に、解凍に伴って一部崩壊した細胞内のサイトカイン（細胞から分泌される蛋白のこと）等による発熱、悪寒、皮疹、関節痛、嘔気等をきたす可能性があります。その際には、経過観察、あるいは解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤等の適切な薬剤の投与にて対処します。また、高度な副作用の場合には副腎皮質ステロイド剤の投与を行います。

- ・肺障害

重篤な輸血副作用として「輸血関連急性肺障害」が知られています。抗白血球抗体（抗HLA抗体、抗顆粒球抗体）による抗原・抗体反応が原因と推測されていますが、現在のところ詳細は不明です。本臨床研究は自己血液細胞輸注によるものであり、「輸血関連急性肺障害」に類似の病態が発症する可能性は考えにくいですが、TCR 遺伝子導入リンパ球投与後の肺障害に注意すべきと考えられます。発症時には、副腎皮質ステロイド剤の大量投与等、適切な処置を行います。

- ・免疫反応に伴う事象

本臨床研究の標的抗原であるMAGE-A4は、「癌・精巣抗原」の一つであり、腫瘍特異性が極めて高いのが特徴です。精巣組織ではHLA分子の発現が欠失しているため、正常組織への細胞傷害の可能性は極めて低いのですが、自己免疫疾患様症状（発熱、皮疹、関節痛、筋肉痛等）には常に注意する必要があります。対処法として、軽度の副作用では無処置で経過観察しますが、中等度以上では対症療法を行い、さらに重篤な場合には副腎皮質ステロイド剤を投与します。

## ③ペプチド投与に伴う副作用

MAGE-A4 ペプチドはアジュバントとともに2回の皮下投与が予定されています。MAGE-A4と同様な癌抗原のペプチドを用いた臨床研究は種々行われていますが、現在までに重篤な副作用の報告はありません。軽微な副作用として、皮膚反応（注射部位の発赤、腫<sup>しゅちやう</sup>脹）、微熱、倦怠感等が報告されています。軽度の副作用の場合、無処置にて経過観察しますが、中等度以上では対症療法を行い、さらに重篤な場合には副腎皮質ステロイド剤を投与します。また、予期せぬ副作用の発現に十分注意する必要があります。

## 3) その他予測できない副作用

上記以外にも予測できない副作用が発現する可能性があります。その場合にも必要に応じて、できる限り適切な処置を行います。

### 11. 臨床研究への参加予定期間

本臨床研究への参加予定期間は、最長で約 110日間です（TCR 遺伝子導入リンパ球の準備にかかる時間や副作用の有無により変化します）。

### 12. 臨床研究への参加患者数

本臨床研究に参加していただく患者さまは、9名（最大で 18名）を予定しています。

### 13. 他の治療法について

あなたの食道癌に対する治療に関しては、既に手術、あるいは化学療法や放射線療法が行われておりますので、根治療法はありません。再発形式がリンパ行性、血行性、複合性のいずれであるか、初回治療におけるステージがどの程度であったか、初回治療は何か、などにより治療方法が異なってきますが、一定のコンセンサスが得られている治療法はありません。また、新しい治療法としては、分子標的治療の開発が期待されているところですが、まだ確立された治療法ではありません。

その他、最良支持療法という症状緩和を目指す治療（栄養管理や QOL 向上のための緩和医療）を受けることもできますので、十分に担当医師とご相談ください。

### 14. 臨床研究への参加の自由と、参加の取りやめについて

この臨床研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思でお決めください。たとえ臨床研究への参加をお断りになっても、あなたが不利益を受けることは一切ありません。その場合、あなたにとって最も良いと考えられる治療を行います。

また、この臨床研究に参加することに同意された後でも、中止を希望される場合には、どんな理由であっても担当医師に申し出てください。あなたの自由意思でいつでも参加を取りやめることができます。その場合でもあなたが不利益を受けることは一切ありません。ただし、TCR 遺伝子導入リンパ球の輸注を受けた後は、あなたの体内の TCR 遺伝子導入リンパ球を取り除くことはできません。あなたが TCR 遺伝子導入リンパ球輸注の後に本臨床研究への参加の中止を申し出られても、あなたの体内から TCR 遺伝子導入リンパ球がすべて消失したことが検査によって確認されるまでは検査等を実施します。

### 15. 健康被害の補償について

本臨床研究に関連する健康被害が生じた場合には、最も適切な治療を行います。健康被害がこの臨床研究と関係があるかどうかの判定は、本遺伝子治療臨床研究を行っている医療機関が共同で設置する「安全・効果評価・適応判定中

央部会」で検討します。なお、「安全・効果評価・適応判定中央部会」は私たちと利害関係はありません。この臨床研究との関連が否定できないと判断された副作用の検査や治療に対する医療費は当院が負担いたします。一方、この臨床研究との関連が認められない健康被害に関する医療費の支払いには、あなたの加入している健康保険が適用されます。また、当院に過失がない限り、補償金は支払われないことをご了承ください。

#### 16. 新たな情報のお知らせについて

本臨床研究に参加中、新しい情報（例えば本臨床研究と同様の試験が海外で行われた場合の成績等）が得られることがあります。このような新しい情報を知ることによって、あなたが本臨床研究への参加をやめるという判断をされるかもしれません。よって、本臨床研究に関連する全ての情報はできるだけ速やかにお知らせし、本臨床研究に継続して参加されるかどうかについて、担当医師があらためてお尋ねします。

#### 17. 遺伝子治療臨床研究の中止について

あなたに本臨床研究参加の意思があったとしても、以下の場合には本臨床研究を中止させていただきます。なお、必要な検査・観察を行うとともに、有害事象の発現や対象疾患の悪化など、安全性に問題が生じて中止した場合には、速やかに適切な処置を行い、安全性が確認されるまで追跡調査を行います。

- 1) 本臨床研究開始後に対象として不適格であることが判明した場合
- 2) 本臨床研究の継続が困難な有害事象が発現した場合
- 3) 本臨床研究の継続が困難な対象疾患の悪化が生じた場合
- 4) 担当医師が本臨床研究の中止が必要と判断した場合

#### 18. あなたに守っていただきたいこと

- ① 何らかの理由で担当医師以外の医師による治療を受けている場合や、本臨床研究の途中で新たに担当医師以外の医師による治療を受けた場合は、必ずその旨をお知らせください。本臨床研究参加中に服用することが好ましくない薬があった場合には、その薬をやめていただくか、本臨床研究への参加をやめていただくことがあります。
- ② 担当医師の指示に従い、定められた来院日は必ず守るようにしてください。その際には診察や定められた検査を受けていただきます。どうしても来院できない場合には、できるだけ早く担当医師にお知らせください。
- ③ 本臨床研究期間中、今までと比べて身体の調子がおかしいと感じたときは、必ず担当医師等に相談してください。
- ④ 本臨床研究での遺伝子導入リンパ球による生殖器や胎児への影響に関する検討がなされておりません。研究ご参加期間中と終了後 5 年間は避妊することをお願いします。

## 19. あなたの費用負担について

臨床研究には、健康保険等の公的な医療保険は適用されません。その代わりに、本臨床研究にかかる費用、たとえばレトロウイルスベクターや TCR 遺伝子導入にかかわる費用、遺伝子治療臨床研究の安全性を確認するために必要な検査の費用、および入院中の個室使用料等は当院または共同実施機関で負担します。

ただし、今回の臨床研究の期間内であっても、この研究と関係のない病状に対する治療費には、通常の診療と同じようにあなたの加入している健康保険が適用され、その医療費にかかる一部負担金はあなたの負担となります。

なお、この臨床研究の経費の一部には、共同研究先であるタカラバイオ株式会社から提供された資金が使用されています。

## 20. 個人情報の保護について

あなたの診療録をはじめとする個人情報は、「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」（平成 15 年 5 月 30 日法律第 59 号）その他関係法令に定めるものの他、「国立大学法人大阪大学の保有する個人情報の管理に関する規程」（平成 17 年 4 月 1 日施行）および「大阪大学医学部附属病院の保有する個人情報の適切な管理に関する規程」（平成 17 年 4 月 1 日施行）にしたがって保護されます。

本臨床研究で扱うあなたの個人情報は、主として病状の経過観察、緊急事態発生のための連絡等、あなたの生命を守るために使用します。その他、特別な目的で使用する場合には、事前にあなたに説明し、ご了解を頂いてから使用します。また、本臨床研究の成果を検討する時や、医療向上等を目的に本臨床研究の成績を公表・公開する場合には、個人を特定できない形すなわち個人情報を保護して公開します。

## 21. 個人情報の第三者への提供の制限について

個人情報は適切に管理し、あらかじめあなたの同意を得ることなく第三者に提供することは絶対にありません。

国の審議会における審査の過程において、厚生労働省の担当官および審議会の委員が、あなたの個人情報を取り扱うことがあります。あなたの個人情報はすべて秘密として取り扱われます。

当院の倫理委員会における審査の過程において、審査の客観性を保つために当院以外の外部委員が、あなたの個人情報を取り扱うことがあります。また、本臨床研究の客観性を保証するために当院以外の外部の監査担当者があなたの診療記録を閲覧することがあります。このような方々は第三者に相当しますので、このような場合は当院との秘密保持契約のもとで行われますので、あなたの個人情報はすべて秘密として取り扱われます。

本臨床研究では、タカラバイオという会社が外部協力者としてレトロウイル

スベクターに関する基礎的助言や TCR 遺伝子導入リンパ球の調製技術の提供・助言と遺伝子導入細胞製剤の体内動態検査、RCR 検査及び LAM-PCR に関する技術提供に限定し、間接的に関与しています。調製されたリンパ球をあなたに投与した場合の安全性や機能に関する記録は、通常の治験と同様に被験者識別コードを用いることにより個人が特定できないように個人情報を完全に匿名化してから、タカラバイオの担当者が閲覧する可能性があります（被験者識別コードから患者さまを特定する情報については、担当医師が厳重に管理します）。

## 22. 個人情報の開示、訂正、利用停止や問い合わせ・相談・苦情の窓口について

本臨床研究で取り扱う個人情報について、あなたは開示、訂正、利用停止を求めることができます。個人情報に関する疑問等がある場合は、担当医師にお問い合わせください。お申し出に応じ、その手続きに関する詳細を説明します。

また、担当医師とは別に個人情報に関する問い合わせ・相談・苦情の窓口もございますので、疑問等がございましたらお問い合わせください。

### 【個人情報に関する問い合わせ・相談・苦情の窓口】

大阪大学医学部附属病院 個人情報相談窓口

・個人情報の内容と開示請求について：総務課広報評価係（TEL：06-6879-5020）

・診療録開示の手続き：医事課医事係（TEL：06-6879-5206）

## 23. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について

緊急時、またこの臨床研究について何かご心配やご質問がありましたら、下記にご連絡ください。

大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科

TEL：06-6879-3251

休日・夜間の緊急連絡先 TEL：06-6879-5111

## 24. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制

1) 研究の正式名称：

MAGE-A 4 抗原特異的 TCR 遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究

2) 実施施設：

大阪大学医学部附属病院

3) 総括責任者：

土岐 祐一郎：大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床医学専攻  
外科学講座 消化器外科 教授

4) 分担研究者：

- 和田 尚：大阪大学医学部附属病院 消化器外科 臨床登録医  
山崎 誠：大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床医学専攻 外科学講座  
消化器外科 助教  
宮田 博志：大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床医学専攻 外科学講座  
消化器外科 助教  
富山 佳昭：大阪大学医学部附属病院 輸血部 部長
- 珠玖 洋：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座  
教授  
影山 慎一：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座  
准教授  
池田 裕明：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座  
准教授  
今井 奈緒子：三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座  
助教  
佐藤 永一：東京医科大学 人体病理学講座 助教

## 臨床研究参加同意書

大阪大学医学部附属病院 病院長 殿

私は、本臨床研究（研究課題名：MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究）について、文書と口頭にて説明を受け、以下の事項について十分了解しました。

了解した事項は□内にレを付けて示します。

- はじめに
- 臨床研究について
- あなたの食道癌について
- 遺伝子治療臨床研究の概要について
- TCR 遺伝子治療臨床研究の海外での状況について
- 臨床研究の方法
- 参加できる方、参加できない方
- 臨床研究のスケジュール
- 期待される効果
- 予想される危険性および副作用
- 臨床研究への参加予定期間
- 臨床研究への参加患者数
- 他の治療法について
- 臨床研究への参加の自由と、参加の取りやめについて
- 健康被害の補償について
- 新たな情報のお知らせについて
- 遺伝子治療臨床研究の中止について
- あなたに守っていただきたいこと
- あなたの費用負担について
- 個人情報の保護について
- 個人情報の第三者への提供の制限について
- 個人情報の開示、訂正、利用停止や問い合わせ・相談・苦情の窓口について
- 緊急連絡先およびお問い合わせ先について
- 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制

どちらかにレ又は○で囲む。

同意します  同意しません

同意年月日：平成 年 月 日  
患者さま

ご署名：\_\_\_\_\_

説明年月日：平成 年 月 日  
同席者さま

ご署名：\_\_\_\_\_

説明年月日：平成 年 月 日  
総括責任者（又は分担研究者）

所属・氏名：\_\_\_\_\_

説明年月日：平成 年 月 日  
その他説明補助者

所属・氏名：\_\_\_\_\_

