

臨床研究ご参加についての説明文書

CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 T リンパ球を用いた
難治性 B 細胞性悪性リンパ腫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、患者さんの人権が保護され、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： 年 月 日)

第1版

作成年月日：2012 年 12 月 27 日

<目次>

1. はじめに.....	3
2. 臨床研究について.....	3
3. あなたの病気と治療について.....	4
4. この臨床研究の概要について.....	5
5. CD19 を標的とした CAR 遺伝子治療臨床研究の海外での状況.....	7
6. 臨床研究の具体的な方法.....	8
7. この臨床研究に参加できる人、できない人.....	11
8. 臨床研究のスケジュール.....	13
9. 期待される効果.....	16
10. 予想される副作用及び不利益.....	16
11. この臨床研究の予定期間と参加予定患者数.....	20
12. 臨床研究に参加しない場合や臨床研究後の他の治療法について.....	20
13. 臨床研究への参加の自由と、参加の取りやめについて.....	20
14. 健康被害補償について.....	21
15. 新たな情報のお知らせについて.....	21
16. 臨床研究の中止について.....	22
17. あなたに守っていただきたいこと.....	22
18. 検体の保存と臨床研究が終了した後の保存検体について.....	23
19. 臨床研究参加中の費用負担について.....	23
20. 個人情報の保護について.....	23
21. 臨床研究の成績の使用と公表について.....	24
22. 個人情報の保護と診療情報の開示の問い合わせや苦情の窓口.....	24
23. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について.....	25
24. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制.....	26
25. その他.....	27

1. はじめに

臨床研究参加のお願い

この臨床研究への参加は

- 標準的な治療法（化学療法、放射線治療など）に抵抗性となった CD19 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
- 化学療法、あるいは放射線治療後に再発をきたした CD19 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

の患者さんをお願いしています。

以下に、この研究の内容について説明させていただきます。

この説明文書は、担当医師による説明を補い、あなたに研究内容、この研究に参加することによる利益と危険性について、理解を深めていただくためのものです。よく読まれて、研究にご協力いただけるかどうかご検討ください。説明の中でわかりにくいことや疑問、心配なことがありましたらどんなことでも、いつでも遠慮なく担当医師にお尋ねください。

2. 臨床研究について

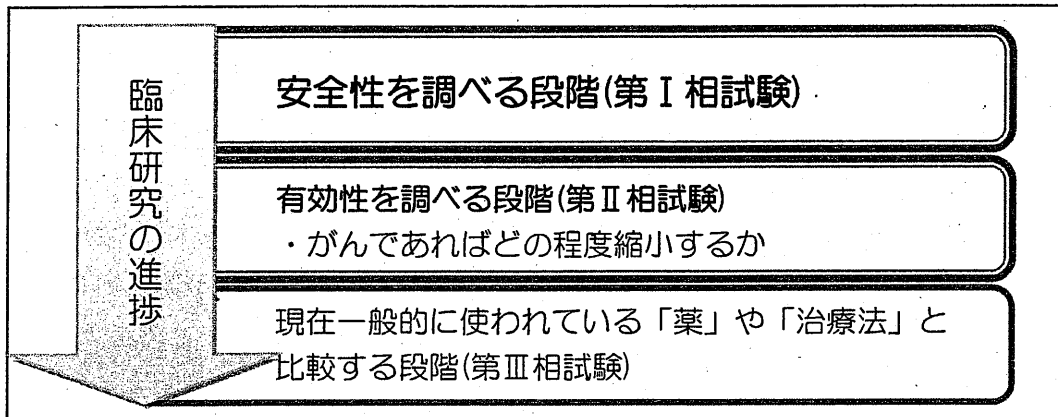
臨床研究とは、ある病気の患者さんに新しい治療法を試みて、それが「安全であるか」、「効果があるか」などを判定するために医師が行う研究です。

その治療法は、患者さんで行う前に動物実験をはじめとして様々な実験を行って、少なくとも動物実験レベルでは安全であることと効果があることが確認されています。ただし、動物で得られた研究結果が人でも同じように得られるとはいいきれません。したがって、患者さんに広く応用する前に、少ない患者さんで治療を行ってみて、安全性と効果を確かめる必要があります。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。

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）と国の審議会において倫理的、科学的に厳しく審議したうえで、承認されたもののみが実施可能となります。

この臨床研究も国と当院の委員会等の承認を得て実施しています。

一般的に臨床研究には、次のような段階があり、今回の臨床研究は、「第Ⅰ/Ⅱ相試験であり、治療の安全性を調べることを主な目的とし、併せて治療の有効性についても調べる試験」に相当するものです。



3. あなたの病気と治療について

3.1 悪性リンパ腫とは

リンパ系の組織から発生する腫瘍（いわゆる“がん”）です。腫瘍の組織的な違いから、大きく以下の2つに分けられます。

- ・ ホジキンリンパ腫
- ・ 非ホジキンリンパ腫

さらに腫瘍細胞の種類、増殖の仕方やがん細胞の形などから、数十種類以上のタイプがあります。あなたの病気はその中の” CD19 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫” に分類されるものです。

3.2 悪性リンパ腫の治療法

化学療法（抗がん剤）、生物学的製剤（抗 CD20 抗体）、放射線療法、造血幹細胞移植（自家移植、同種移植）などがあります。

ほとんどのタイプの悪性リンパ腫の場合、初回の標準的治療が確立されています。“CD19 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 “ の場合は、初回治療に化学療法とリツキササンが用いられます。

リツキササンはマウスとヒト由来のタンパクを遺伝子工学的手法を用いて改変したマウス-ヒトキメラ抗体で、ヒト B 細胞の表面抗原である CD20 に結合し、B 細胞を特異的に傷害する抗 CD20 抗体医薬です。この標準的治療が効かない場合や、再発した場合には、薬剤の種類や量を変えた化学療法や造血幹細胞移植を行うことがあります。しかし、これら従来の治療法で治療効果がみられなくなった際には、適当な治療法が確立されていないのが実情です。また、高齢であること、合併症がある場合には、強力な治療が適さないこともあります。

4. この臨床研究の概要について

この臨床研究は、米国のメモリアル・スローン・ケタリング癌センターの協力を得て、自治医科大学免疫遺伝子細胞治療学講座（タカラバイオとの産学連携講座）および分子病態治療研究センター・遺伝子治療研究部とタカラバイオ（本社：滋賀県大津市瀬田）との共同研究に基づいて、自治医科大学附属病院血液科で実施します。また、一部の解析については、大阪大学免疫学フロンティア研究センターとの共同研究に基づいて実施します。

4.1 この臨床研究の目的

この臨床研究の目的は、従来の治療法では治療が困難な CD19 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の患者に対する新たな治療法の確立を目指すことです。

4.2 悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究

私たちの計画している遺伝子治療は、以下のとおりです。

- (1) CD19 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の患者さんから血液を採取します。
- (2) 採取した血液中のリンパ球に、腫瘍抗原である CD19 を認識する CAR 遺伝子を、レトロウイルスベクターを使って導入します。
- (3) CAR 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、再び患者さん自身に投与します。
- (4) その際に投与したリンパ球が体内から排除されにくくするため、患者さんに予め、抗がん剤を投与します。
- (5) 腫瘍細胞を認識する CAR を発現したリンパ球が、患者さんの体内で活性化され、腫瘍細胞を攻撃・破壊することが期待されます。

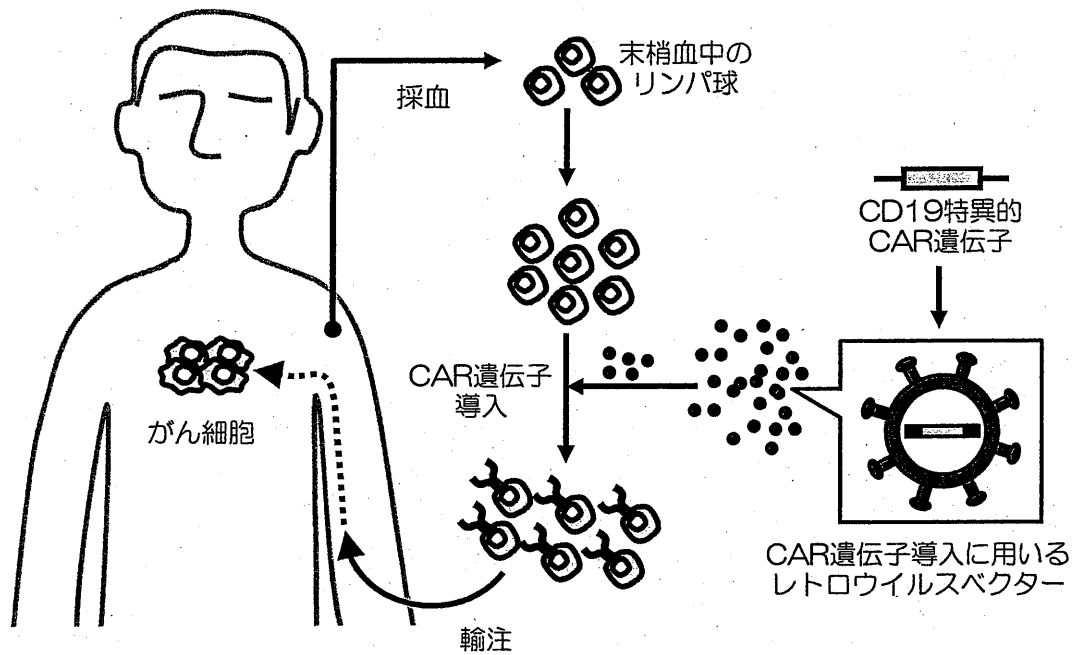
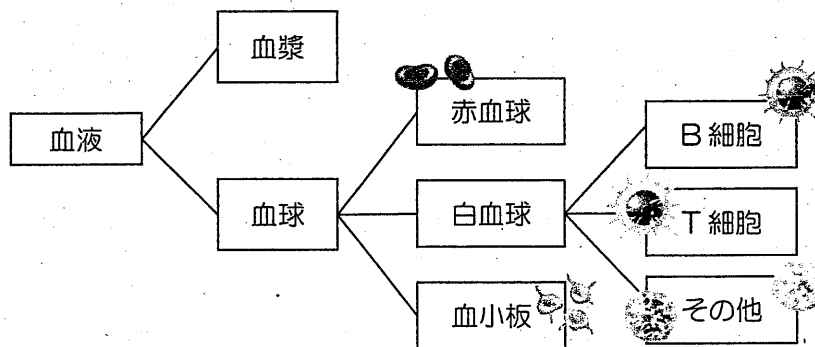


図1 遺伝子治療臨床研究の概要

【リンパ球について】

血液は、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。



【CD19について】

近年、がん細胞の表面に発現する“目印”（この目印を「抗原」といいます）が存在することが科学的に解明されました。CD19はBリンパ球に発現する抗原のひとつです。多くのB細胞性リンパ腫は細胞表面にCD19を発現しています。

【キメラ抗原受容体 (CAR) について】

ヒトの体の中には抗原を認識して、がんを攻撃・破壊することができる細胞（この細胞を「細胞傷害性Tリンパ球」といいます）が存在します。この細胞傷害性T細胞をいったん体の外に取り出し、そこにがん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、再びその細胞を体内に戻すことによって、効率よく腫瘍細胞を攻撃・破壊することができます。

キメラ抗原受容体 (CAR; Chimeric Antigen Receptor) とは、この「アンテナ」である抗体遺伝子と細胞傷害性T細胞を活性化する遺伝子 (T細胞受容体の一部) を遺伝子工学的に結合させて作製された分子です。この抗体遺伝子はリツキサンと同様にマウス由来の抗体産生細胞から作られます。

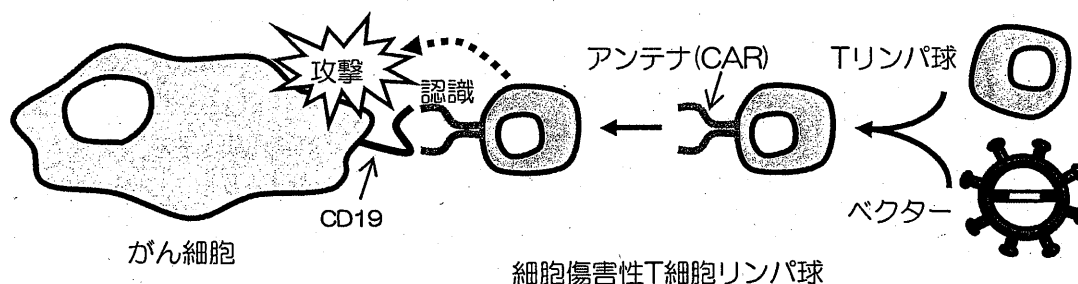


図2 細胞傷害性Tリンパ球によるがん抗原の認識

【レトロウイルスベクターについて】

遺伝子治療では、目的の遺伝子(本研究の場合、CAR遺伝子)を患者さんの細胞の中に入れるための「運び屋」として、自然界に存在するウイルスを、病原性が無くなるように人工的に作り替えて利用することがあります(これを「治療用ウイルスベクター」といいます)。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、長期間安定に遺伝子を発現させることが可能です。

遺伝子導入の方法にはウイルスを利用しない方法もありますが、患者さんのからだの中に遺伝子を入れてその効果を長期間維持するための方法としては、現時点ではウイルスを利用する方法が最も優れていると考えています。

5. CD19を標的としたCAR遺伝子治療臨床研究の海外での状況

約10年前、米国において、神経芽細胞腫や腎癌、卵巣癌などの固形腫瘍、濾胞性リンパ腫に対するCAR遺伝子治療臨床研究が始まりました。当初は、

十分な治療効果が認められませんでしたでしたが、様々な改良が加えられ、臨床研究も盛んに行われています。特に CD19 を標的とした B 細胞性腫瘍（非ホジキンリンパ腫を含む）に対する遺伝子治療は、一定の治療効果が得られ、注目されています。

以下に代表的な 3 つのグループの臨床研究の結果を説明します。

- (1) メモリアル・スローン・ケタリング癌センター(ニューヨーク)のグループ
私たちの共同研究者です。
慢性リンパ球性白血病 (CLL) 患者と再発急性リンパ球性白血病 (ALL) 患者に対し、臨床試験を行っています。
これまで評価可能な CLL 患者 4 例中 3 例で治療効果が認められました。治療効果のあった 3 例のうち 1 例は、3 ヶ月目に明らかなリンパ節腫脹の退縮が認められ、2 例は 8 週間と 4 ヶ月間の安定状態を維持しました。ただし、最初の 1 例は遺伝子治療の 2 日後に死亡し、その後プロトコルが変更され、安全に治療が遂行されています。また ALL 患者については、5 例に CAR 遺伝子治療が行われ、治療前に残存病変が認められた 4 例全例で治療効果が認められました。私たちは、彼らの研究結果を基にプロトコルを作成し、彼らと同じ CAR 遺伝子ベクターを用いています。
- (2) ペンシルバニア大学のグループ
3 例の CLL 患者に対する治療を行った結果、腫瘍崩壊症候群を経て 2 例に完全奏効、1 例に部分奏効を得たと報告しています。また、2 例の小児の再発 ALL 患者にも治療を行い、両者とも治療後約 1 ヶ月で完全寛解を得ています。
- (3) 米国の国立癌研究所のグループ
CLL 患者 7 例全例に治療効果が見られましたが、4 例で長期にわたって正常 B 細胞数の低下が認められました。1 例は遺伝子治療の 18 日後にインフルエンザ肺炎と心内膜炎、脳梗塞の合併で死亡しています。

6. 臨床研究の具体的な方法

本臨床研究は以下のステップで行います。これらの適格基準を満たすことが確認されたら、以下の処置・治療に進みます。

- (1) 本研究に参加が可能か否かを調べるために別表に示した採血、骨髄検査、PET、または CT 等の画像診断検査の項目を確認します。
- (2) あなたのこれまでの病歴と検査データがカルテで確認されます。また改めてあなたの病歴聴取と診察を行います。

第Ⅰ段階：Tリンパ球へのCAR遺伝子の導入

(1) Tリンパ球の採取

あらかじめ、あなたの末梢血中にリンパ球が何個存在するか調べます。十分なリンパ球数が存在する場合には、あなたの全身状態に問題がないことを確認し、通常の採血法、または返血を伴う自己末梢血採取法で血液を最大600 mLまで採取します。

通常の採血法では、所定量の血液を採血します。採血量によっては、採血後スポーツ飲料等を飲んで頂きます。場合によっては、点滴することもあります。返血を伴う自己末梢血採取法では、所定量を採血した後、採血針は抜去せず、そのままとし、点滴液に繋がります。採血した血液からTリンパ球を分離し、残った赤血球と血漿を採血針から返血します。採血から返血終了まで、約2-3時間かかります。目標とする採血量が多い場合には、この操作を午前と午後の2回行うことがあります。

どちらの採血でも、医師と看護師が立ち会います。採取中や採取後、血圧低下や気分不快等の症状が表れた場合には、直ちに適切な対応をとります。また、採取により貧血が生じた場合には輸血を行うこともあります。

(2) CAR遺伝子導入Tリンパ球の調製

自治医科大学附属病院内の細胞処理室において、採取されたリンパ球に前述したレトロウイルスベクターを使ってCAR 遺伝子が導入されます。この過程での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10日間程度培養し、いったん凍結させて保存します。その後、この試験ではCAR遺伝子導入Tリンパ球の品質の確認がされて、投与することが可能になるまで、1週間程度かかります。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場合があることをご了解下さい。

以降の段階は入院にて実施します。少なくとも投与後28日までは入院を継続します。

第Ⅱ段階：抗がん剤投与

CAR遺伝子導入Tリンパ球投与前に、エンドキサンやトリアキシンという抗がん剤を投与します。この薬剤の投与により、CAR遺伝子導入Tリンパ球があなたの体内から排除されにくくなる効果が期待できます。

第Ⅲ段階：CAR 遺伝子導入Tリンパ球の投与

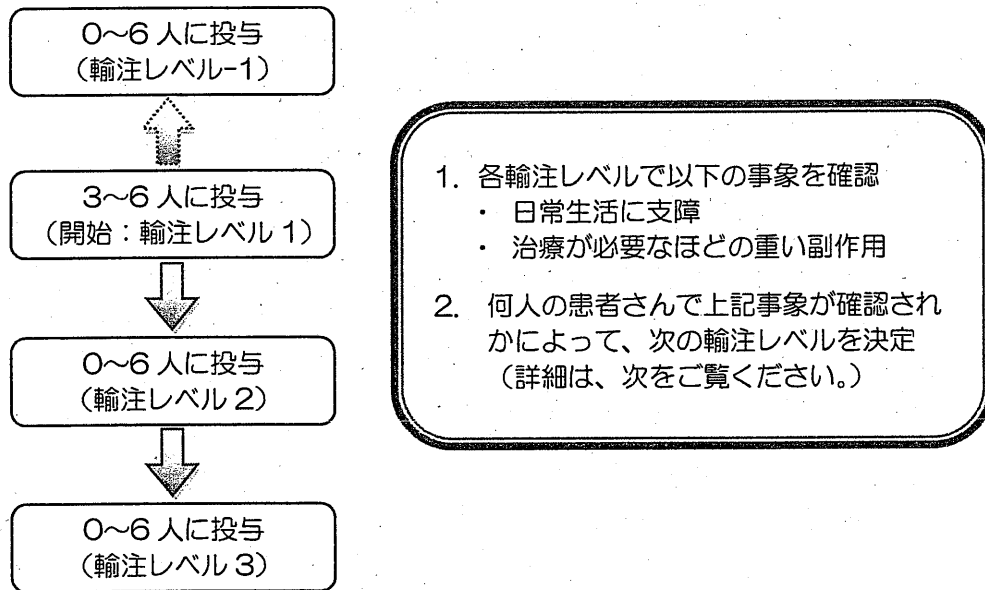
(1) CAR 遺伝子導入Tリンパ球を投与します。

治療効果が最も期待でき、かつ、安全なCAR 遺伝子導入T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CAR 遺伝子導入Tリンパ球の量は、次の3段階を予定しています。

輸注レベル	細胞数
-1	$3 \times 10^5/\text{kg}$
1	$1 \times 10^6/\text{kg}$
2	$3 \times 10^6/\text{kg}$
3	$1 \times 10^7/\text{kg}$

この臨床研究は以下の説明に従い、投与細胞数の漸増・決定をします。



最初の3人には 1×10^6 個/kg (レベル1) の細胞を投与します。

各輸注レベルで治療した方が3人も、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)を起こさなければ、次の段階に進みます。

最初の3人のうち、1人に高度の有害事象が発現した場合には、増量せずに同じ細胞数でさらに3人の患者さんに対して投与を続け、高度の有害事象が起こらなかった場合は、次の段階に進みます。

各輸注レベルで治療された合計6人の患者さんのうち、2人以上に重い副作用が発現した場合には、更に細胞数を 3×10^5 個に減らして、3人の患者さんに投与します。

各輸注レベルの細胞数で、高度の有害事象が2人以上の患者さんに起こらなければ、更に3人の患者さんに同じの細胞数を投与します。

(2) スケジュールに従って十分な観察を行い、副作用が発現した場合には、適切な処置を行います。

(3) 本臨床研究終了後、自治医科大学附属病院では患者さんの生存期間（アメリカ食品医薬品局(FDA)のガイドラインに従い15 年間)にわたり、二次発がん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。

7. この臨床研究に参加できる人、できない人

7.1 参加できる条件

- (1) 組織診断によって CD19 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫であることが確認されている方。
- (2) 再発後、2 サイクル以上の救済化学療法が行われている方、又は、標準的化学療法で完全奏効を得られなかった後、2 サイクル以上の救済化学療法が行われている方。
- (3) CT 検査、PET 検査などで非ホジキンリンパ腫の病変を確認できる方
- (4) 本臨床研究に参加時点の年齢が 20 歳以上かつ 70 歳以下の方
- (5) Performance Status (全身一般状態の指標) が 0 から 2 の方
「発病前と同じ社会活動ができる方～時に介助が必要な方」程度に相当します。
- (6) 心臓、肺、肝臓、腎臓などのはたらきに大きな問題がなく、臨床検査が以下の基準を満たす方
 - (ア) クレアチニン(Cr) ≤ 2.0 mg/dl
 - (イ) AST(GOT), ALT(GPT) ≤ 150 IU/dl (リンパ腫の肝浸潤による肝障害はこの限りではない)
 - (ウ) T-bil ≤ 2 mg/ml
 - (エ) ALP 正常上限値の 1.5 倍以下

- (7) 好中球数 $\geq 1,500/\mu\text{l}$ (リンパ腫の骨髄浸潤による好中球減少はこの限りではない)
- (8) 血小板数 ≥ 10 万/ μl (リンパ腫の骨髄浸潤による血小板減少はこの限りではない)
- (9) 血中酸素飽和度 $\geq 92\%$
- (10) 同意取得後、3 ヶ月以上の生存が見込める事
- (11) 患者さん本人に十分な説明が行われた上で同意が得られ、同意書に署名された方
- (12) 治療内容を理解し、本人の自由意志による同意を文章で得られた方
- (13) 本臨床研究における 1 次品質試験に合格した最小輸注量 (3×10^5 個/kg) の CAR 遺伝子導入 T リンパ球が得られた方

7.2 参加できない条件

- (1) 活動性の重複癌を併発している方
- (2) リンパ腫の明らかな中枢神経浸潤を伴う方
- (3) 同種造血幹細胞移植後の方
- (4) 24 週間以内に抗 CD19 遺伝子導入 T リンパ球を投与する臨床試験に既に参加している方
- (5) ステロイドまたは免疫抑制剤の全身投与を行っている方。
- (6) 重度の心疾患を併発する方
- (7) 重度の脳血管疾患の既往を有する、或はそれによる麻痺など後遺症を残す方
- (8) 全身的な治療が必要な活動性、或は重篤な感染症を併発する方
- (9) HIV 抗体陽性の方
- (10) HB-s 抗原陽性、或は HB-c 抗体陽性かつ HBV-DNA が陽性である方
- (11) 活動性の HCV 感染症の方
- (12) 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
- (13) 妊娠中、授乳中、妊娠の可能性のある女性または妊娠を希望している女性の方。又は子供希望のある男性の方 (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該当しない)
- (14) その他、担当医師によって本臨床試験への参加が適当でないと判断される方

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、次の「検査・観察スケジュール」に従って本臨床研究を実施します。

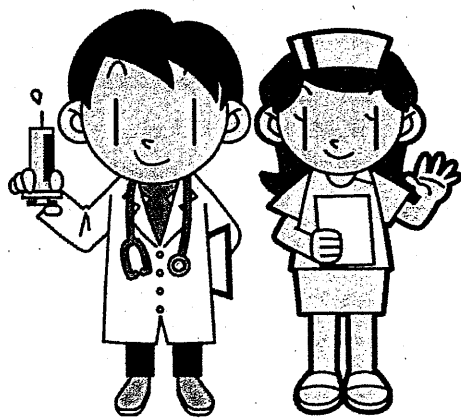
<臨床研究の流れ>



※ 2回目の投与の投与に十分なCAR 遺伝子導入Tリンパ球が得られていて、担当医師が投与した方が良いと判断した場合、28日目以降にもう一度投与する可能性があります。

はじめに、あなたから遺伝子を導入するTリンパ球を採取させていただきます。

あなたから採取した細胞にCAR遺伝子を導入する一連の作業を自治医科大学附属病院内にある臨床用細胞プロセッシング室にて行い、その細胞の安全性を確認します。この間に診察や画像診断、各種の検査を実施します。本臨床研究は、最後のCAR遺伝子導入Tリンパ球投与から84日後に終了となります。それ以降も、11ページに記載したようにCAR遺伝子導入Tリンパ球投与後15年間にわたり、フォローアップとして1年に1回の頻度で、CAR遺伝子導入Tリンパ球の血中動態、および二次発がん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。



検査・観察スケジュール

項目 \ 日	1次登録時	末梢血採取時	2次登録時	3-2-1	0	1	2-5	6-7	8	9	10	11	12	14	17 20 22 25	28	35 42 49	56	63 70 77	84 または 中止時
入院期間				投与後3日間の個室管理 ² (該当する場合)																
診察	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
末梢血採取		●																		
投与					●	●														(●)該当する場合
副作用等の確認				前処置開始時から実施期間を通して確認																
臨床検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
尿検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
心電図・心エコー	●																			●
呼吸器の機能検査	●																			●
胸部X線検査	●		●																	●
CT検査	●	●																		●
その他画像診断	●																			●
上部消化管造影	●																			
骨髄検査	●																●			●
血漿サイトカイン ¹⁾			●	●	●	●	●							●		●		●		●
CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注前及び輸注後			●		●	●	●							●		●		●		●
レトロウイルススペクターの増殖検査 T細胞の解析			● [#]	● [#]			● ^{2のみ}								● [#]	●			● [#]	●
予定採血量 (mL)	12	8	46	28	48*	48*	18	8	-	8	-	8	-	18	28 [#]	28	-	21	28 [#]	28

※ 同意時の検査は過去のデータが利用できる場合、一部利用することがあります。
 * Day 0 および Day 1 はそれぞれ採血を4回施行する。採血量は各 18 mL, 10 mL, 10 mL, 10mL
 # 2次登録時、前処置時、25日と77日は制御性T細胞の解析のみ実施のみ実施
 1: 1回目 CAR 遺伝子導入 Tリンパ球輸注前及び輸注後: 1、3、8hr
 2回目 CAR 遺伝子導入 Tリンパ球輸注前及び輸注後: 1、3、8、24、48、72、96 hr
 2: 個室管理について (該当する場合、以下の対応を取らせていただきます)

- ① 輸注直前～輸注3日後まで、指定された個室に入院
- ② 個室入院中、個室外に出る場合は、マスクとガウンを着用
- ③ 輸注翌日～輸注3日後までの採血で、レトロウイルススペクターの増殖検査を行い、増殖がみられた場合は、引き続き個室に入院
- ④ ③の検査で増殖なしと判明するまでの間、排泄物は個室内で消毒してから処分
- ⑤ 病院スタッフによる個室での器具類の消毒、洗浄
 治療終了後年1回の長期追跡調査で、レトロウイルススペクターの増殖を検査で確認、万が一増殖が見られた場合、ただちに個室に入院

9. 期待される効果

この治療によって、次の効果が期待されます。

- ・ からだの中に投与した遺伝子導入リンパ球が非ホジキンリンパ腫の細胞を攻撃し、リンパ腫の病変が小さくなったり無くなったりすること。
- ・ リンパ腫の病変によっておきている様々な症状を改善すること。

10. 予想される副作用及び不利益

(1) 通常のリンパ球投与に伴う副作用

以下の反応がみられることがあります。

- ・ 悪寒、戦慄
- ・ 頭痛
- ・ 息切れ
- ・ 血圧上昇
- ・ 徐脈
- ・ アレルギー反応（皮膚のかゆみ、舌が腫れるなど）
- ・ けいれん
- ・ 吐き気、嘔吐
- ・ 貧血

(2) インフュージョン反応（輸注関連反応）

CAR遺伝子はリツキサンと同様にマウス由来の抗体部分を含んでおり、そのためCAR遺伝子導入Tリンパ球を輸注すると開始後30分から2時間でインフュージョン反応という特徴的な副作用が出る可能性があります。この発症頻度は同様にマウス由来の抗体部分を有するリツキサンと同程度と予想されます。本反応の出現を予防するために、輸注前に解熱鎮痛薬と抗ヒスタミン薬を内服します。また、万が一インフュージョン反応が現れた場合には、一時的な輸注の中止や薬剤の投与などの処置を行います。

リツキサン投与時のインフュージョン反応の頻度：発熱(64%)、悪寒(34%)、頭痛(21%)、発疹(14%)、血圧低下(12%)、呼吸障害(1%)

(3) 高サイトカイン血症

CAR 遺伝子導入 T リンパ球がリンパ腫細胞を攻撃する際にはサイトカインと呼ばれるタンパクを放出します。サイトカインが血中に多量に放出されると発熱、悪寒等の症状があらわれることがあります。時に重症化し、血圧低下、呼吸障害、けいれんや意識障害が出現することがあります。発症時には、副腎皮質ステロイド剤やサイトカインを抑制する薬剤の投与を

行いますが、重症化した場合には、人工呼吸器や昇圧剤の投与が必要になることもあります。

(4) B 細胞の減少

本臨床研究で行う治療では、正常な B リンパ球にも存在する抗原を標的とするため、遺伝子導入 T リンパ球投与後には、あなたの末梢血中の正常 B リンパ球が減少し、血清免疫グロブリン値が低下することが予想されます。この状態は遺伝子導入 T リンパ球があなたの体内に存在する限り続き、B リンパ球が長期間回復しない可能性もあります。これまでには治療 1 年半後も正常 B リンパ球の減少が持続している事例の報告があります。B 細胞が減少し、免疫グロブリンが低下し状態では、一般に細菌やウイルス感染症への危険性が増すため、担当医師の判断で感染予防として免疫グロブリン製剤を投与します。

(5) 腫瘍崩壊症候群

抗がん剤や遺伝子導入 T リンパ球投与後に、腫瘍崩壊症候群が起こることがあります。治療により腫瘍細胞が急速に破壊されることで、血液中に細胞内の分解産物が急激に大量放出され、高尿酸血症、高リン血症、低カルシウム血症、高カリウム血症、尿毒症、腎不全等の重篤な病態を引き起こすことを腫瘍崩壊症候群といいます。この場合、嚴重な経過観察と、時に人工透析を含めた管理が必要になります。

(6) 抗がん剤(エンドキサン及びトリアキシン)投与に伴う副作用

エンドキサン及びトリアキシンによる骨髄抑制が高頻度で起こります。骨髄抑制に伴う好中球減少に対しては、好中球刺激因子(ノイトロジン、グランまたはノイアップ)を投与します。また、血小板減少が生じた場合、厚生労働省の「血液製剤の使用指針」に基づき濃厚血小板を輸血します。エンドキサンによる頻度の低い副作用として、心毒性と出血性膀胱炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群や二次発がんの危険性があります。

(7) レトロウイルスベクターによる発がんのリスク

今回の臨床研究では前述のように(7 ページ参照)他人へ感染性がなく、病原性のないレトロウイルスベクターを使います。レトロウイルスベクターは CAR 遺伝子をヒト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、大切な遺伝子に悪い影響を与えてしまう危険性があります。通常、染色体には、がん遺伝子やがん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に「挿入変異」とよばれる影響がおきて、がん化へと進む可能性があります。一般的には、1つの遺伝子に影響が生じただけでは、がん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。

このこと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。1999年から欧州で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疾患）や慢性肉芽腫症（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免疫不全症）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に導入する遺伝子治療の臨床研究が行われました。当初、これらの遺伝子治療では有効性が確認され、注目を集めました。しかしながら、2002年にフランスのグループから遺伝子治療を受けた2例の患者が白血病を発症（治療後30又は34ヵ月後）したという報告がなされました。この患者について解析した結果、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、特定のがん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、このがん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んやそのご家族に正しく伝えたいと再開することとなりました。しかし、その後も数例の白血病や骨髄異形成症候群という造血器疾患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、がん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がん化の可能性は、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。今回のCAR遺伝子導入T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。Tリンパ球は造血幹細胞のように分化・増殖能が旺盛な細胞でないことからがん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、今回の治療法でがん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。これまでに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は、遺伝子治療によるがん化は1件も報告されていません。

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のリスクと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が重要と考えています。万一、がん化が認められた場合には、化学療法等の最善の治療を行います。

(8) レトロウイルスの自己複製のリスクについて

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、患者さん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念のために繰り返し行われる計画になっています。

(9) 生殖細胞へ影響する可能性について（子孫への影響の可能性）

ベクターの遺伝子が卵子や精子などの生殖細胞に組み込まれる可能性は極めて低いものと思われませんが、否定はできません。そのため、臨床研究に参加中はコンドームを使って避妊してください。なお、あなたが男性で将来子供をつくることを希望する場合は、手術前に精子を凍結保存するようおすすめします。

注：体外受精では妊娠効率を上げるために受精卵を複数個子宮に戻しますので、多胎（双子、三つ子等）に伴う危険性が高まります。

また、授乳による子供への影響が完全には否定できないため、妊娠中の方や臨床研究期間中に妊娠の可能性のある患者さんはこの臨床研究に参加することが出来ません。

(10) 生検による合併症（骨髄穿刺、リンパ節生検）

骨髄穿刺、リンパ節生検により採取部位の痛み、出血、感染などが起こることがあります。検査を行う前に、検査のやり方について詳しく説明いたします。

(11) その他、予想できない副作用

上記以外にも予想できない重い副作用が現れる可能性があります。その一部は個人差によるものと考えられます。予想できない副作用の中には回復不可能なものが含まれる可能性があります。このような場合、できるだけ適切な処置をとらせていただきます。

11. この臨床研究の予定期間と参加予定患者数

2010年〇月〇日から3年間を目途に、少なくとも6名（「6.臨床研究の具体的な方法」を参照）の患者さんにご参加いただき、CAR 遺伝子導入 T リンパ球を投与します。

12. 臨床研究に参加しない場合や臨床研究後の他の治療法について

考えられる他の治療法の選択肢としては、これまで投与歴のない抗がん剤による治療、造血幹細胞移植、新たな薬剤の臨床試験を受ける、放射線療法などが考えられます。どの治療がもっとも適当かについては、悪性リンパ腫の組織型、過去の治療歴、年齢、合併症の有無などにより様々ですが、一般に標準的化学療法で難治性の悪性リンパ腫の予後は不良で、従来、行われている治療法では治癒が困難です。最良支持療法という症状緩和を目指す治療（栄養管理や生活の質を向上させるための緩和医療）を受けることもできます。

また、臨床研究後に残存病変を認めた場合は、別の化学療法を行い病状をコントロールすることも検討します。

いずれの場合も、あなたの病状や全身状態にあわせ、担当医師があなたにとって最善と思われる治療を、あなたとご相談のうえ決めていきますので、ご安心ください。

13. 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されるかどうかはあなたの自由な意思が尊重されます。強制はいたしません。一旦同意した場合でも、参加を取りやめたい場合、いつでも同意を取り消し、臨床研究への参加を取りやめることができます。

いずれの場合も、あなたのこれからの治療に差し支えることは全くありません。今まで通りに何ら不利益を受けることなく、あなたの病状に最適と考えられる治療を受けることができます。

ただし、CAR 遺伝子導入 T リンパ球投与を受けた後は、体内に入れた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 CAR 遺伝子導入 T リンパ球投与後に臨床研究の参加の中止を申し出られた場合でも、あなたの安全のために、定期的な診察や血液や尿の検査などは実施します。

14. 健康被害補償について

この臨床研究に関してあなたが副作用などによる何らかの健康被害を受けた場合は適切な治療が受けられますので、すぐに担当医師に連絡してください。

あなたに起こった健康被害がこの臨床研究と関係があるかどうかの判断は、研究者とは利害関係のない独立した審査委員会が行います。その結果、この臨床研究との関連が否定できないと判断された場合は、その治療に対する検査や医療費は、本臨床研究グループが支払いますので、患者さんの医療費負担はありません。また、臨床研究に参加することで生じた健康被害は、症状が安定するまで（最長 1 年まで）のあなたが自己負担する分の医療費を本臨床研究グループが支払います。ただし、健康被害が生じた場合の医療費以外の実費や、症状が固定した後の治療費や療養費については補償されません。上記の補償の条件は他科で検査・治療した場合も同様に適用します。

この臨床研究では、CAR 遺伝子導入 T リンパ球を体内に投与するという新規の治療を実施します。これまで動物実験を実施し、安全性には十分配慮してきましたが、予測できない副作用が起こる可能性はゼロではありません。もしあなたに健康被害が何か生じたら、どのような場合であっても、研究グループができるだけのことをいたします。

15. 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。

16. 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
- (5) 本臨床研究自体が中止となった場合
- (6) あなたが同意を撤回された場合

なお、中止の後は採取した検体や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、遺伝子を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

17. あなたに守っていただきたいこと

本臨床研究に参加される場合は、次のことを守ってください。

- (1) 他の診療科や病院を受診していたり、他の治療を受けている場合、またそこでもらった薬や薬局で買われているお薬がありましたら本臨床研究の担当医師（総括責任者または分担研究者）にお知らせください。
- (2) 臨床研究中は、使用するのが制限されているお薬があります。他の診療科や病院を受診される時は、本臨床研究の担当医師（総括責任者または分担研究者）にお知らせください。
- (3) 担当医師の指示にしたがって、定期的に来院してください（通院中）。ご都合が悪くなった場合には、なるべく早めにご連絡をお願いします。日程調整をいたします。
- (4) 住所や電話など連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師までお知らせください。
- (5) いつもと体調が違ったり感じられた場合は、いつでも担当医師までご連絡ください。
- (6) あなた又はあなたのパートナーが妊娠していることが判明した場合には、速やかに担当医師に連絡してください。仮に妊娠が判明した場合には、適

切な検査とカウンセリングを行います。

18. 検体の保存と臨床研究が終了した後の保存検体について

「9. 臨床研究のスケジュール」で説明しましたように、臨床研究中は様々な検査を実施します。あなたの血液の一部は、あなたの名前などの個人を識別できないように、割り振られた番号（被験者識別コード）がつけられ、自治医科大学・免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座に、匿名化されたまま厳重に保存され、必要に応じ解析します（解析の一部は共同研究者のタカラバイオまたは大阪大学が行います）。

もし同意していただければ、解析を終了した後に残った血液細胞や DNA、RNA は本臨床研究終了後も同様に匿名化されたまま厳重に保存され、将来の医学研究のための貴重な資源として、保管させていただきます。将来、検体を医学研究に用いる場合には、改めてその研究について自治医科大学の倫理委員会に申請し、承認を受けた上で使用します。

将来の医学研究のための保管について同意いただけない場合は、この研究が終了後、検体を廃棄いたします。

19. 臨床研究参加中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、臨床研究に参加するために必要な経費、たとえば遺伝子導入リンパ球投与にかかわる費用、この臨床研究にかかわる検査の費用（遺伝子導入リンパ球を投与してから2年後まで）などは本臨床研究グループがすべてを負担します。この臨床研究に参加することで、あなたに今まで以上に余分なお金を負担していただくことはありません。

ただし、この臨床研究の期間内であっても、この遺伝子治療と関係のない病状に要する医療費には、これまでどおり公的医療保険が適用され、その医療費にかかる一部負担金等はあなたの負担となります。

20. 個人情報の保護について

自治医科大学においては、あなたの個人情報（お名前、住所、電話番号などの個人を特定できる情報）は、「個人情報の保護に関する法律」（平成15年5月30日法律第57号）にしたがって取り扱われます。

本臨床研究で扱うあなたの個人情報は、主としてあなたの年齢、病状の経過

観察、検査データ、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保護を保護して公開します。

21. 臨床研究の成績の使用と公表について

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。

当院の倫理委員会における審査や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。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。いずれの場合も、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、タカラバイオが共同研究者として遺伝子治療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 CAR 遺伝子導入 T 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、個人が特定できないように個人情報を匿名化してから、タカラバイオの担当者が閲覧する可能性があります（患者さん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）。

また、本臨床研究から得られたデータを学会などで発表、論文として医学雑誌などに発表する場合があります。本臨床研究で採取された血液やその他の検体は、臨床検査や遺伝子導入細胞の生存状態等の検査に使用されます。測定で残った検体は再測定の必要がなくなるまで保存されますが、この臨床研究以外の目的には絶対に使用されません。

22. 個人情報の保護と診療情報の開示の問い合わせや苦情の窓口

自治医科大学では、個人情報の保護や診療情報の開示に関する問い合わせや苦情の窓口を設けております。この研究に関係した個人情報の保護や診療情報の開示についてのご質問や苦情の窓口は次のとおりです。

個人情報の保護に関する事項：自治医科大学附属病院経営管理課
(電話 0285-58-7103)

診療情報の開示に関する事項：自治医科大学附属病院医事課
(電話 0285-58-7115)

診療情報の開示は次のような手続きで申請できます。

(1) 診療情報の開示を申請できる方

- ・ あなた自身
- ・ あなたが何らかの身体的あるいは精神的な理由で申請できない場合は、法律で決められた代理人あるいはあなたの世話を実際に行っている二親等以内の親族です。

(2) 診療情報の開示申請に必要な書類

- ・ あなた自身が申請する場合は、運転免許証、パスポート、健康保険証、国民年金手帳などの申請者の身分を証明する書類をお持ちください。
- ・ 法廷代理人や上に述べた親族が申請する場合は、申請する人の身分を証明する書類(運転免許証、パスポート、健康保険証、国民年金手帳など)と、あなたとの関係を証明する書類(戸籍謄本、健康保険者証など)をお持ちください。

(3) 申請の仕方：上の書類をお持ちいただき、自治医科大学附属病院医事課で所定の書類に記入頂きます。

(4) あなたの申請書は、自治医科大学附属病院内に設置されております診療情報提供委員会で審議され、診療情報の開示を行うかどうか決定されます。

23 緊急連絡先およびお問い合わせ先について

緊急時、または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。

お問い合わせ先：自治医科大学附属病院 血液科

電話番号：0285-58-7353 (血液科)

総括責任者：小澤 敬也

分担研究者：大嶺 謙

あなたの担当医師： _____

夜間・休日連絡先：

自治医科大学附属病院 救急受付（電話：0285-44-2111）経由で血液科宅直当番医師をご指名ください。宅直当番医師経由で、上記の総括責任者または分担研究者に連絡します。

24. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制

(1) 臨床研究の正式名称

CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 T リンパ球を用いた難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究

(2) 実施施設

自治医科大学附属病院

(3) 総括責任者

小澤 敬也：自治医科大学 教授
内科学講座 血液学部門
分子病態治療研究センター 遺伝子治療研究部
免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座

(4) 分担研究者

氏名	役職	所属
大嶺 謙	講師	内科学講座血液学部門 免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座
塚原 智典	助教	遺伝子治療研究部 免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座
内堀 亮介	助教	免疫遺伝子細胞治療学（タカラバイオ）講座
室井 一男	教授	輸血・細胞移植部
永井 正	准教授	内科学講座血液学部門
森 政樹	講師	内科学講座血液学部門
鈴木 隆浩	講師	内科学講座血液学部門
藤原 慎一郎	講師	内科学講座血液学部門
翁 家国	講師	内科学講座血液学部門
多々良 礼音	助教	内科学講座血液学部門
岡塚 貴世志	助教	内科学講座血液学部門
上原 英輔	助教	内科学講座血液学部門

久米 晃啓	准教授	遺伝子治療研究部
水上 浩明	准教授	遺伝子治療研究部
卜部 匡司	講師	遺伝子治療研究部
福嶋 敬宜	教授	病理診断部
吉尾 卓	センター長	臨床試験センター
山崎 晶司	副センター長	臨床試験センター

25. その他

この臨床研究では、CAR 遺伝子導入 T リンパ球投与 2 年後までを評価期間としておりますので、その間には他の臨床研究または治験に参加できません（この臨床研究の中止を希望される場合はこの限りではありません）。

この研究に参加された方がお亡くなりになられた場合は、ご遺族に対して解剖をお願いすることがあります。

この臨床研究について
十分に理解していただけただけでしょうか？

もし、この臨床研究に参加してもよいとお考えでしたら、次のページにある「臨床研究への参加に関する同意書（一次登録）」、「臨床研究における輸注に関する同意書（二次登録）」という用紙にご記入いただきたいと思います。

また、同意した後に、参加を取りやめたくなられましたら、「同意撤回書」という用紙にご記入いただきたいと思います。

心配なこと、わからないことがありましたら、いつでも遠慮なく総括責任者、担当医師にお問い合わせください。



臨床研究への参加に関する同意書(一次登録)

自治医科大学附属病院
病院長 殿

私は「CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 T リンパ球を用いた難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究」の臨床研究に参加するに当たり、担当医師から「臨床研究ご参加についての説明文書」を用いて説明を受け、その内容について十分理解しました。

説明を受けた項目

各項目について、ご自分で の印を付けてください。

(CAR 遺伝子導入 T リンパ球数については、担当医師が記入いたします。)

- ・ 説明を受け理解できた場合は「はい」
- ・ 説明を受け理解できていない場合には「いいえ」
- ・ 全ての項目で「はい」になることが同意の条件です。

1. はじめに	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
2. 臨床研究について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
3. あなたの病気と治療について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
4. この臨床研究の概要について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
5. CD19 を標的とした CAR 遺伝子治療臨床研究の 海外での状況	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
6. この臨床研究の具体的な方法	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
7. この臨床研究に参加できる人、できない人	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
8. 臨床研究のスケジュール	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
調製予定の CAR 遺伝子導入 T リンパ球数	___ ×10 [—] /kg
9. 期待される効果	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
10. 予想される副作用及び不利益	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ

- | | |
|------------------------------------|--|
| 11.臨床研究への参加予定期間と参加予定患者数 | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |
| 12.臨床研究に参加しない場合や臨床研究後の他の治療法について | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |
| 13.臨床研究への参加の自由と、参加の取りやめについて | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |
| 14.健康被害補償について | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |
| 15.新たな情報のお知らせについて | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |
| 16.臨床研究の中止について | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |
| 17.あなたに守っていただきたいこと | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |
| 18.検体の保存と臨床研究終了後の保存検体について | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |
| 19.臨床研究に参加するために必要な費用について | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |
| 20.個人情報の保護について | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |
| 21.臨床研究の成績の使用と公表について | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |
| 22.個人情報の保護と診療情報の開示についての問い合わせや苦情の窓口 | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |
| 23.緊急連絡先およびお問い合わせ先について | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |
| 24.遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制 | <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ |

25.上記 1.~24.以外に説明を受けたい事項がある場合は、下の空欄に記載して下さい。

25 の空欄に記載した場合、その内容について、適切な説明を受け、理解できましたか？ はい いいえ

説明を受け、1~24の項目について理解し、さらに25の空欄に記載をした場合はそれに対する説明についても理解しましたので、自らの自由意思により、本臨床研究に参加することに同意いたします。

患者さん 同意日： _____ 年 月 日

氏名（署名）： _____

説明者 説明日： _____ 年 月 日

所属・職名： _____

説明者署名： _____

臨床研究における輸注に関する同意書(二次登録)

自治医科大学附属病院
病院長 殿

私は以前「CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 T リンパ球を用いた難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究」の臨床研究に参加するに当たり、担当医師から「臨床研究ご参加についての説明文書」を用いて説明を受け、その内容について十分理解し、この臨床研究への参加に同意しました。

この度、この臨床研究における CAR 遺伝子導入 T リンパ球の輸注を受けるに当たり、もう一度担当医師からこの臨床研究に関する説明を受け、その内容について十分に理解しました。

説明を受けた項目

各項目について、ご自分で の印を付けてください。

(CAR 遺伝子導入 T リンパ球数については、担当医師が記入いたします。)

- ・ 説明を受け理解できた場合は「はい」
- ・ 説明を受け理解できていない場合には「いいえ」
- ・ 全ての項目で「はい」になることが同意の条件です。

1. はじめに	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
2. 臨床研究について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
3. あなたの病気と治療について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
4. この臨床研究の概要について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
5. CD19 を標的とした CAR 遺伝子治療臨床研究の 海外での状況	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
6. この臨床研究の具体的な方法	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
7. この臨床研究に参加できる人、できない人	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
8. 臨床研究のスケジュール	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
輸注予定の CAR 遺伝子導入 T リンパ球数	____ × 10 [—] / kg.

9. 期待される効果	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
10. 予想される副作用及び不利益	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
11. 臨床研究への参加予定期間と参加予定患者数	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
12. 臨床研究に参加しない場合や臨床研究後の他の治療法について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
13. 臨床研究への参加の自由と、参加の取りやめについて	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
14. 健康被害補償について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
15. 新たな情報のお知らせについて	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
16. 臨床研究の中止について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
17. あなたに守っていただきたいこと	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
18. 検体の保存と臨床研究終了後の保存検体について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
19. 臨床研究に参加するために必要な費用について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
20. 個人情報の保護について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
21. 臨床研究の成績の使用と公表について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
22. 個人情報の保護と診療情報の開示についての問い合わせや苦情の窓口	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
23. 緊急連絡先およびお問い合わせ先について	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
24. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施組織体制	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ

25. 上記 1.~24.以外に説明を受けたい事項がある場合は、下の空欄に記載して下さい。

25 の空欄に記載した場合、その内容について、適切な説明を受け、理解できましたか？ はい いいえ

説明を受け、1~24 の項目について理解し、さらに 25 の空欄に記載をした場合はそれに対する説明についても理解しましたので、自らの自由意思により、本臨床研究において CAR 遺伝子導入 T リンパ球の輸注を受けることに同意いたします。

患者さん

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏名（署名）： _____

担当医師

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

医師署名： _____

コーディネーター
(補足説明を行った場合)

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

コーディネーター署名： _____

また、私が本研究のために提供する検体の研究終了後の取扱いについては、

1. 本研究終了時に速やかに破棄してください。
2. 自治医科大学免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座に本研究終了後も保存され、将来新たに計画・実施される医学研究(付随研究)に使用されることに同意します。

(1. 又は 2. のどちらかを丸で囲んでください。どちらなのか不明確な場合は、1. を選択したものとします。)

患者さん

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏名（署名）： _____

遺伝子治療臨床研究に関する同意撤回書

自治医科大学附属病院
病院長 殿

私は、「CD19 特異的キメラ抗原受容体発現 T リンパ球を用いた難治性 B 細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究」への参加するにあたり、担当医師から説明を受け、十分理解しに同意し同意書に署名しましたが、私の自由意思により、この臨床研究への参加の同意を撤回したく、担当医師に口頭で伝え、確認のため、ここに同意撤回書を提出します。

私は、同意撤回後、以下の通り希望します(いずれかに☑をいれてください)。

- 以降の臨床研究の参加はしませんが、今までのデータ利用は認めます
- この臨床研究で私が提供したすべてのデータの研究利用を認めません

提出日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

本人氏名 (自署)： _____

連絡先： _____

代諾者 (該当する場合)

提出日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

代諾者氏名 (自署)： _____

連絡先： _____

患者との関係： _____

私は、上記被験者が本臨床研究に関する同意を撤回したことを確認しました。
担当医師または総括責任者

受領日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

所属・職名： _____

受領者署名： _____

CD19特異的キメラ抗原受容体発現Tリンパ球を用いた 難治性B細胞性悪性リンパ腫に対する遺伝子治療臨床研究

この治療方法は今までにない新しい治療法です。

? わからないことがあれば、本編の同意説明文書をご覧くださいか、担当医師にご相談下さい。

① この臨床研究の目的 ①

- ✧ CAR遺伝子導入Tリンパ球による治療法の安全性の確認
- ✧ CAR遺伝子導入Tリンパ球による治療効果の確認
- ✧ 投与したCAR遺伝子導入Tリンパ球が体の中で存続しているかの確認

◎ 大切なお知らせ ◎

- ☞ 協力をお断りになっても、不利益を受けることはありませんので、あなたの自由意思で決めてください。
- ☞ 同意の後でも、不利益を受けることなく、いつでも参加をとりやめることができます。
- ☞ この臨床研究は、厚生労働省の審議会や自治医科大学の「遺伝子治療臨床研究審査委員会」で承認を受けています。
- ☞ あなたの個人情報、自治医科大学で厳重に管理します。
- ☞ この臨床研究にかかる費用は臨床研究チームが負担しますが、それ以外の診察・検査の費用はこれまでと同様窓口でお支払ください。
- ☞ この臨床研究が原因と考えられる健康被害の医療費は病院が支払います。補償金はありません。
- ☞ この臨床研究に参加している間、新しい重要な情報が得られた場合は、すぐにお知らせします。

□ あなたへのお願い □

- ☞ この臨床研究に参加している間は以下のことをまもってください。
- ✓ 臨床研究中に薬を使用する場合、他院・他科にかかる場合は、担当医師にご相談ください。
- ✓ この臨床研究期間中には、他の臨床研究・治験には参加しないでください。

□ この臨床研究に関するお問い合わせ先 □

○ 自治医科大学附属病院 ○

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

休日・夜間救急
以外の受付は
8:30~17:15
です。

■ 臨床研究に関すること ■

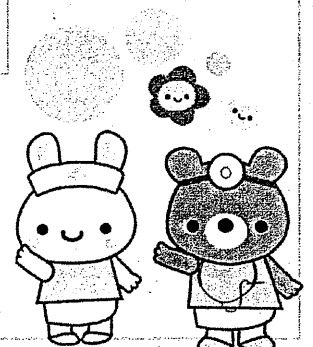
総括責任者	血液科	小澤 敬也	0285-58-7353
担当医師		大嶺 謙	休日・夜間救急受付： 0285-44-2111

■ 個人情報の保護に関すること ■

経営管理課： 0285-58-7103

■ 診療情報の開示に関すること ■

医事課： 0285-58-7115

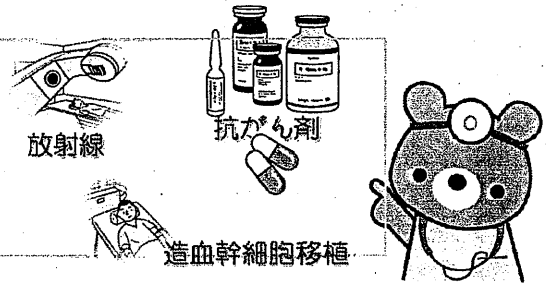


悪性リンパ腫に対する一般的な治療法

化学療法や生物学的製剤、放射線療法、造血幹細胞移植があります

再発 効果不十分

こんなとき・・・次の確立された治療がないのが現状です



そこで、この臨床研究「CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注」が検討されます

この臨床研究「CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注」の内容

CAR遺伝子導入Tリンパ球とは

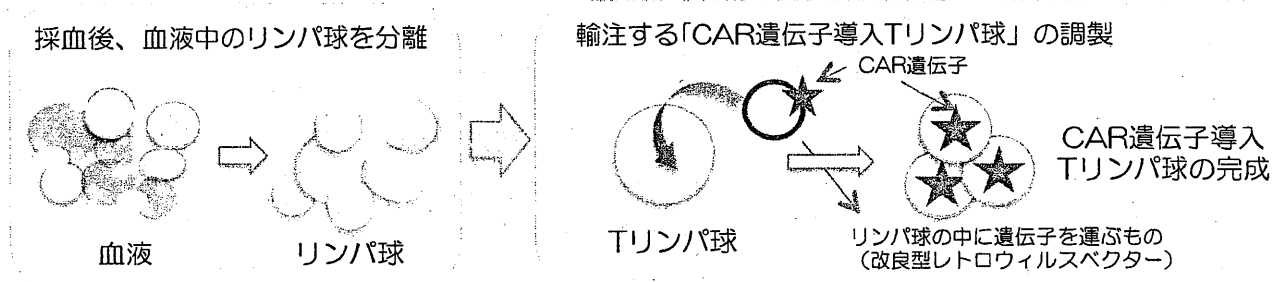
B細胞のCD19をターゲットとして攻撃するCAR遺伝子を入れたTリンパ球

CAR遺伝子導入Tリンパ球は、通常の免疫反応に加え、がん化したB細胞をより強力に攻撃することができます

この臨床研究への参加確認後の輸注までの流れは以下の通りです

CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注のための準備

1. あなただけの「CAR遺伝子導入Tリンパ球」を準備します

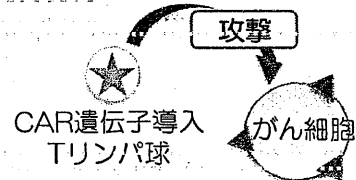


2. 輸注の前処置を行います

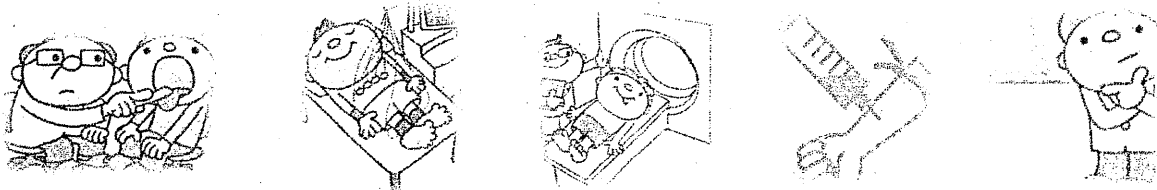


- ・ エンドキサン
 - ・ トレアキシム
- 等を投与します

CAR遺伝子導入Tリンパ球輸注の実施
2日に分けて輸注します



その後、診察やいろいろな検査で悪性リンパ腫への効果を含め、あなたの体調・状態を確認します



😊 メリット

既存の治療法では十分な治療効果が期待できない場合でも新しい治療法であり、効果が期待できます。

☹️ デメリット (以下の可能性があります。)

- 遺伝子導入を行うことに伴う危険
(体内でのベクターの増殖、細胞のがん化、腫瘍崩壊、正常B細胞減少 など)
- 遺伝子導入リンパ球の調製過程での問題
(調製不良、不純物の混入、機能変化 など)
- 腫瘍が急速に破壊されたときの危険性
(血液中に壊れた腫瘍細胞の成分が急速に流れ込み、電解質異常や腎不全が起こる)
- 免疫能の低下
(正常の免疫能が低下して、感染症を合併しやすくなる)

検査・観察スケジュール

入院期間

	1次 登録	末梢血 採取	2次 登録	-3 -2	0	1	2-5	7	8	9	10	11	12	14	17 20 22 25	28	35 42 49	56	63 70 77	84 または 中止時
○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
○		○																		
					○	○														(○) 該当する場合
検査	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○		○	○	○	○	○	○	○
検査	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○		○	○	○	○	○	○	○
図	○																			○
コー	○																			○
器の機能検査	○																			○
線検査	○		○																	○
検査	○	○																		○
他画像診断	○																			○
消化管内視鏡検査	○																			
検査																				○
サイトカイン				○	○	○	○							○		○		○		○
遺伝子導入Tリ ンパ球血中動態					○	○	○							○		○		○		○
ロウイルスベク -の増殖検査							○ 20%										○			○
細胞の解析			○	○			○ 20%							○	○ 25%	○		○	○	○ 77%
費用等の確認				前処置開始時から実施期間を通して確認																

個室管理について (該当する場合)

リンパ球の調製に改良型レトロウイルスベクターを使用しますので、投与3日前から3日後まで個室に入院していただきます。その際、以下の対応を行いますので、ご了承ください。

- ※ 1回目輸注日～RCR検査が陰性とわかるまで：排泄物は個室で専用容器で消毒してから処分します
- ※ 1回目輸注日～3日後：
 - ※ 個室の外に出るときはマスクとガウンの着用が必要です。
 - ※ この間は、病院スタッフが個室で器具類を消毒、洗浄します。