

免疫細胞療法による治療をお考えの皆様へ

TIL（腫瘍内浸潤リンパ球）療法についてのご説明 （免疫チェックポイント阻害薬の使用期間と重なる場合）

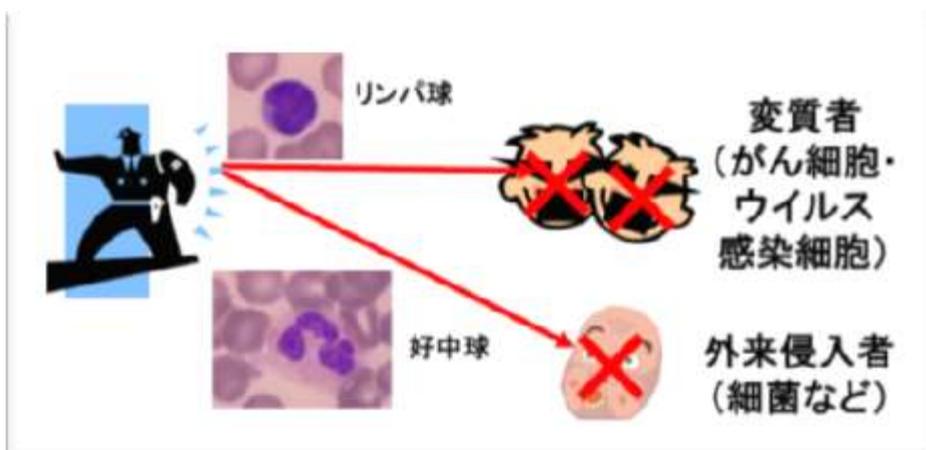
この文書は、「TIL（腫瘍内浸潤リンパ球）療法」がどのような治療法なのかということ、患者さまにご理解いただくとともに、免疫チェックポイント阻害薬の投与を受けている患者さまが、私たちの提供しております免疫細胞療法を受ける場合（以下、併用と記述します）に、免疫チェックポイント阻害薬の併用の際に注意すべきことについて説明したものです。この文書の内容をご了解いただき、治療を受けられる場合には、「TIL（腫瘍内浸潤リンパ球）療法実施（免疫チェックポイント阻害薬の使用期間と重なる場合）の同意文書」に自筆でのご署名をお願いしております。

もちろん説明後に同意なされないからといって、患者さまがその他の治療法を選ばれる上で不利益を被るようなことは一切ございませんので、安心して説明をお受けください。

この文書では TIL（腫瘍内浸潤リンパ球）療法とはなにか、その治療内容、治療期間、費用などについてご説明し、さらに免疫チェックポイント阻害薬が併用される場合に注意すべきことについて説明いたします。もしも担当医師からの説明でよくわからない点、気になる点がございましたら、遠慮なくご質問ください。患者さまには TIL（腫瘍内浸潤リンパ球）療法と免疫チェックポイント阻害薬について十分にご理解、ご納得いただいた上で治療をお受けいただければと思います。

1. 免疫力ってなに？

免疫力というのは、「からだの中の自分とは異なる『異物』を認識し、排除しようとする力」です。生き物が持っている防衛の力ですので、低下すれば感染症やがんをはじめ、さまざまな不調を引き起こします。



2018年5月31日作成版

また、免疫力の低下は、特別な病気ではなく、加齢・生活習慣・ストレスなどで起こることが確かめられています。

2. TIL 療法ってなに？

TIL（腫瘍内浸潤リンパ球）療法というのは、私たちの提供する免疫細胞療法のひとつです。免疫細胞療法は、患者さまの体内で免疫力を担う細胞を採取し、増殖・活性化させてから患者さまの体内に戻すことによって、患者さまの体内の異常細胞（がん細胞、ウイルス感染細胞など）を排除する力を高める治療法です。

その中でも TIL は、がん抗原特異的、すなわち、がん細胞の特有のタンパク質に反応してがん細胞を傷害する細胞傷害性 T リンパ球（CTL）を多く含むリンパ球であり、排除対象であるがん細胞を「異物である」と教育され記憶した免疫細胞です。そのため、他の免疫細胞療法に比べ体内にあるがんへのアプローチが正確で、攻撃力が高いと考えられています。

TIL 療法では、患者さまから治療の際に採取した胸水・腹水や手術で取り出したがん組織から、この免疫細胞を分離します。TIL はがん組織の中で眠らされてしまっていることが多いため、私たちは分離した TIL を体外で増殖・活性化させた上で患者様の体内に戻します。

TIL はもともと、患者さまご自身の免疫細胞です。TIL 療法は、細胞を投与しても副作用が少ない、体にやさしい治療法です。

免疫細胞療法には、一般に以下のようなメリットがございます。

- 外来治療が可能
- QOL（生活の質）の改善
- 初期がんでも末期がんでも治療が可能
- 転移・再発を予防
- 痛みを緩和
- 化学療法による副作用を軽減する可能性

ただし、患者様から採取した腹水や胸水や手術摘出がん組織というのは、CTL のような高いがん傷害活性を持ったリンパ球を含むと同時に、多くの場合でがん細胞も含んでいます。私たちは、TIL を増殖・活性化する手順の中でがん細胞が残存することがないように努めております。しかし、非常に低い可能性ながら完全に否定できないことをご理解ください。

また、投与の際には一時的な発熱がみられる患者さまもいらっしゃいます。

さらに、がん免疫抑制作用を抑える免疫チェックポイント阻害薬が併用される場合には、より強力にがん細胞が傷害されることが期待される一方、後ほど「7」で説明するように、重度の副作用がおこることがありますので、十分に注意して治療をおこなうことが必要です。本治療に際しては、このような点をご理解ください。不安を覚えられた場合は、どうぞ担当医師にご相談ください。

3. どんな時に行うの？

もともと免疫細胞療法は、病気のさまざまな段階で行うことができます。特に TIL（腫瘍内浸潤リンパ球）療法は、細胞が患者さまのがんに直接アプローチできることが大きな特徴ですから、がんの治療だけでなく、がんの手術後に行うことによって、「取り除いたはずのがんの再発を防ぐ」といった効果も期待されます。

4. 治療日程の例

患者さまより胸水・腹水をご提供いただいたのち、約2週間かけて細胞を培養し、点滴や注射にて体に戻すこととなります。投与の回数や日程は、手術等の他の治療との兼ね合いによっても変わります。医師と十分にご相談された上で、治療日程をご検討ください。

相談をした後でも、患者さまのご都合やご希望で、細胞の投与日を変更することは可能です。しかし、状態の良い細胞を投与するため、投与日の変更は、予定投与日の前日午前までにお知らせください。投与希望日と細胞の状態から判断し、細胞を一時的に凍結保存するなどして、なるべく良い状態を保って投与ができるようにいたします。ただし、他のリンパ球療法と比べて TIL の場合には 3 週間を超える培養や凍結保存をすることで著しくがんを殺す能力が低下する可能性がありますので、なるべく予定通り細胞を投与することをお勧めいたします。

また、TIL 療法を行った患者さまには、治療が終わった後日に当院からお電話をさせていただき、お体の変化や治療効果についてお伺いすることがございます。このようなフォローアップにご協力をお願いいたします。

5. 細胞が育たないときはあるの？

免疫細胞療法は、患者さまご本人の中にある細胞を育てることで行われます。ご本人の細胞だからこそ、その体質や体調によって細胞の増殖能力にはその時々で差があります。特に以下のような場合は、細胞が増殖しにくいことがあることをご理解ください。

- がんによる免疫抑制や放射線療法・化学療法によって免疫細胞が弱っている場合
- 採取したがん組織や胸水・腹水にもともと TIL がほとんど含まれていなかった場合

しかし、どのような場合においても、私たちは精一杯、患者さまの治療に役立つ細胞を準備することに努めます。

6. 治療の費用について

治療費は毎回の治療に用いる免疫細胞の準備を開始する際に前もっていただいております。その費用は院内にてご案内いたします。

4の日程でご説明しましたように、患者さまから細胞をいただいたのち、投与までには約2週間の時間がかかります。しかし、採取直後から細胞の状態を調べたりリンパ球を分離して培養したりと患者さまの細胞にはさまざまな処置が加えられています。

従いまして、患者さまご自身による治療方針の変更により細胞の投与に至らなかった場合でも、準備に取り掛かっている細胞の費用はお支払いいただきますことをあらかじめご了解ください。



7. 免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬が併用される場合に理解しておかなければならないこと

免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬が併用される場合には、免疫チェックポイント阻害薬の承認が、単独投与でおこなわれた臨床試験の成績に基づいているものだという

ことをご理解ください。そのため、がん免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬の併用について、安全性は臨床研究などでは確立していないと言えます。

このような「注意喚起」をするのは、進行肺癌患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬「ニボルマブ（遺伝子組換え）」を投与して 23 日後にがん免疫細胞療法（ $\alpha\beta$ T 細胞治療）を施行したところ、8 日後に完全房室ブロックを発症し、劇症型心筋炎が疑われる経過から心不全に至り、17 日後に死亡したという事案が、厚生労働省に報告されているためです。（ただし、この患者は狭心症の持病があり、この療法と死亡の因果関係は不明です。）

がん免疫抑制作用を抑える免疫チェックポイント阻害薬を使用すると、より強力に免疫反応が働いてがん細胞が傷害されることが期待されます。しかし、免疫チェックポイント阻害薬は、自分自身の体を傷害するような免疫反応を引き起こし、さまざまな臓器に障害を起こしてしまうこと（別紙参照：注意すべき症状）が報告されており、免疫細胞療法の併用で、さまざまな臓器に対する障害が出やすくなってしまいう可能性があるということです。

したがって、免疫細胞療法を受ける際にはその度に問診票（別紙参照）に基づき、免疫チェックポイント阻害薬の投与を受ける時と同じような診察と検査をおこなう必要があります。その結果、現在の治療を中止して、免疫チェックポイント阻害薬の投与を受けた医師への連絡・相談や、紹介された専門医へすみやかに受診して症状の診断と治療を受ける必要が出てくるかもしれないことをご了解ください。

8. 同意の撤回と検体の処分について

この説明後、実際に TIL 療法を行うかどうかは患者さまの自由です。

患者さまが一度同意書に署名されましたあとも、いつでも同意を撤回して、治療を中止することが可能です。ただし、細胞の培養が開始された後には、治療を中止しても費用がかかってしまいます。

治療を中止した場合には、培養・凍結保存中の細胞は医療機関または細胞培養委託機関にて適切な方法ですみやかに廃棄されることとなります。また、あとでお願いする 10 にご同意いただけている場合には、免疫細胞療法のための研究に使用させていただき、その後、医療機関または細胞培養委託機関にて適切な方法で廃棄されることとなります。

最後の治療から 1 年を超えてお預かりしている組織や細胞などの検体は、治療の予定がなく、継続して保存しておくことについて特に連絡がなければ上述のように破棄させていただきますことをご了解ください。また、組織を採取後、一度の投与もなく 1 年を経過し、今後も治療予定がないことが確認されたときも、お預かりしている血液や細胞などを廃棄させ

ていただきますことをご了解ください。

同意を撤回したいとき、なにか不安を覚えられたときなどは、担当医師までご連絡ください。

9. 個人情報の保護について

患者さまの個人情報は、当院の個人情報保護規定に従い、厳重に管理されております。しかし、免疫細胞療法を行うにあたっては、医師以外に「細胞の培養をする人」「細胞の検査をする人」など、多くの人がかかわっています。そこで、細胞の取り違え防止や発送時の確認を確実にする目的で、バーコードでの検体管理に加えて、患者さまのお名前のうち、カナ氏名を関係者で共有させていただいております。

例・東京 花子 → トウキョウハナコ



ただしこの時、患者さまの個人情報（ご本名、ご住所など個人を特定することが可能な各情報）は、別途責任者のもとで厳重に管理されております。

従いまして、ご本人さまのプライバシーが外部に漏れてしまうことはございませんので、ご安心ください。

10. 研究への協力について

TIL 療法をはじめとする免疫細胞療法は、まだまだ発展途上の治療法です。この治療法に期待されている効果についてご説明いたしましたが、私たちは今後も研究を重ね、免疫細胞療法をより安全で、より効果的な治療にしていきたいと思っています。

そこで必要がある場合、患者さまにご提供いただいた細胞の一部を、このような研究目的に使用させていただきたいと思っております。使用させていただいた検体は、手術で切除した組織の一部、そこから採取できた細胞および培養細胞の一部、また治療を中止して 1 年以上たった凍結検体などです。

研究により、患者さまご自身や、同様の病気で苦しむ他の患者さまの助けになることが期待されます。

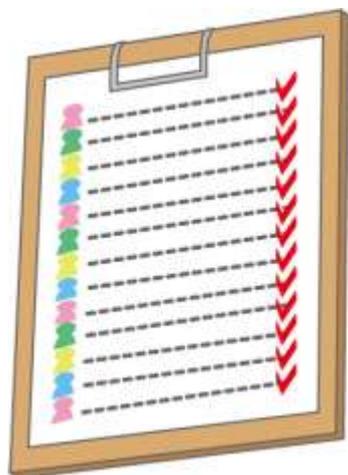
これらの研究は、同意書にございます項目 10 において、患者さまご本人の同意をいただけた場合におこないます。

また、免疫細胞療法の効きやすさ、化学療法に対する副作用の出やすさなど、がんの治療に関わる遺伝子検査について、同意書 項目 10 にご同意をいただける場合には検討させていただきます。

9 にてお約束したよう、厳重なプライバシー管理のもと、患者さまの情報が外部に漏れることはございませんので、何卒ご協力をよろしくお願いいたします。



11. 治療成果の公表について



免疫細胞療法を行った効果などについてみなさまに広く知っていただき、評価・批判を受け、この治療法をより良く発展させるため、私たちは学会や論文にてこの結果を使用することがあります。

ただし、患者さまにかかる情報はすべて匿名化され、第三者により特定されないよう厳重に配慮いたします。ご家族さまはじめ、患者さまのプライバシーにかかわる情報は、一切外部に漏れることはございません。

これらデータの公表については、患者さまご本人の同意・署名（同意書 項目 11）が必要となります。もちろん、同意せずに治療を行うこともできます。

12. 問い合わせ先・ご質問

医療法人財団健貢会 東京クリニック
実施責任医師 照沼 裕

月～土（9:00～17:30）の連絡先

医療法人財団健貢会 東京クリニック
〒100-0004 東京都千代田区
大手町2丁目2-1 新大手町ビル1階
電話：03-3516-7165

夜間（17:30～9:00）・休日の連絡先

照沼 裕
電話：090-9104-2412

