

腫瘍浸潤リンパ球療法

説明同意文書

【医療法人社団 医創会 セレンクリニック東京】

第 3 版

2019/3/8

『医療法人社団 医創会 インフォームドコンセント（説明と同意）基本方針』

医療法人社団 医創会は、次の方針に則ってご説明いたします。

1. できる限り最新かつ正確な情報（病名、病状、治療法、その効果と副作用、予後等）を伝えるよう努めます。
2. 患者様の理解できる言葉で平易に説明するよう努めます。
3. 治療法については他のいくつかの選択肢があることを示します。
4. 一度同意した治療でも後で自由に同意を撤回できることを示します。
5. 患者様と医師が平等な立場で診療にのぞみます。

患者様への説明文書

腫瘍浸潤リンパ球療法

1. はじめに

腫瘍浸潤リンパ球療法は、研究段階の新しい治療法であり、治療効果および延命効果において、まだ正確な成績が出ていない治療法です。本療法についての同意は、医師からの説明と共に、この説明文をよくお読みになって、この治療の方法や期待される有効性、予測される副作用などを理解していただき、あなたの自由意思でこの治療を受けるかどうかを決めてください。また、実施されなくても今後の治療において不利益になることはなく、本療法以外の最善の治療を受けることができます。さらに、本療法の実施に同意した後や、開始されてからでも、あなたが辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退した場合でも、あなたにはこの療法以外の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を受けることはありません。

なお、本療法の治療費用については後述しますが、本療法は自由診療となるため健康保険が適用されず、患者様に全額ご負担いただくこととなります。

2. がんと免疫について

人間には生まれつき免疫とよばれる働きが備わっており、体の中に侵入した細菌やウイルス等の異物を、体の中から取り除く働きがあります。予防注射もこの原理を応用したもので、例えば「はしか」の予防注射を行って免疫をつけると「はしか」のウイルスは、体の中に入ってこられなくなります（迅速に排除されます）。体の免疫は、がんが発症したり、転移したりすることとも、密接な関係があり、体の免疫力が低下した状態、例えば後天性の免疫不全症候群（エイズ）や臓器の移植に伴い投与される薬によって生じる免疫の抑制された状態では、がんがでやすくなることが知られています。近年は、がん治療のために免疫システムを利用した免疫療法が注目されています。

3. 腫瘍浸潤リンパ球について

腫瘍浸潤リンパ球(Tumor infiltrating lymphocytes: TIL)とは、腫瘍の中に含まれる、腫瘍を攻撃する能力を持つ T リンパ球のことです。がんを攻撃する T リンパ球が増幅することでがんの増殖が抑えられたり、消失したりすることが期待できます。血液中にもがんを攻撃する T リンパ球は存在しますが、その割合は非常に低いです。一方で、腫瘍内へは、正常細胞は攻撃せず、がんだけを攻撃する能力が備わっている T リンパ球が選択的に浸潤してきます。そのため、腫瘍組織からは効率よくがんを攻撃できる T リンパ球(腫瘍浸潤リンパ球)を得ることができます。腫瘍浸潤リンパ球については、1980 年代から国内外を問わず広く研究されています。

4. 腫瘍浸潤リンパ球療法について

腫瘍浸潤リンパ球療法は、前述した腫瘍浸潤リンパ球のがん細胞を特異的に攻撃する能力を活用して、がん組織から採取したリンパ球を、体外で増殖および活性化したのち、点滴で体内に戻す療法です。

この治療方法はアメリカ国立がん研究所（NCI）において多くの臨床研究結果があります。転移性悪性黒色腫の患者を対象とした研究において、がんの消失を認めた患者の割合（CR）が 20%に上るなど、転移性悪性黒色腫を対象とした驚異的な治療効果が報告されています。NCI では腫瘍浸潤リンパ球を投与する前に、ご自身の体内にいる免疫システムを抑制する特性のある細胞集団を減らす目的で抗がん剤を投与したり、低用量の放射線を照射したり、また腫瘍浸潤リンパ球を投与後に、投与された細胞の活性を増強することを目的として IL-2 療法を行ったりします。いずれの処置も多くの患者で重篤な有害事象の発生が報告されており、一定期間の入院にて対応しています。ただ、治療効果の見込める患者で重い有害事象が発生する傾向にあるという報告もあります。

NCI 以外の施設における卵巣がんを対象とした臨床研究には、様々な処置を行わずに腫瘍浸潤リンパ球療法を実施しています。重篤な有害事象の発生は報告されておらず、一方で腫瘍浸潤リンパ球療法による生存期間の延長と無再発率の増加といった治療効果が認められています。

5. 従来のがん治療法と腫瘍浸潤リンパ球療法について

がんの標準的な治療として、外科療法（手術）、化学療法（抗がん剤）、放射線療法があり、早期がんにおいては、外科療法が有効で完治することがあります。しかし、進行がんなどでは肉眼的にはがんをきれいに取り除けたとしても、検査では発見できない小さながんが残っている可能性があり、それが原因となって、がんが再発することがあると言われています。また、化学療法や放射線療法はがん細胞のみならず正常細胞にも影響が及ぶことがあり、体力や副作用等の問題から、それらを行うことが困難な場合があります。

近年、これらの治療に加え、人間の体に生まれつき備わっている免疫の力を利用したり、免疫の力を強めたりすることで、がんの発症や進展を抑えようとする新しい治療が試みられており、「免疫療法」と呼ばれています。

がん患者の体内環境は一般的に免疫が働きにくいように抑制されているといわれています。例えば、がん細胞は免疫から逃れたり、免疫を抑制する仕組みを持っていたり、がんを攻撃するはずの T リンパ球が不活性化されていることが明らかとなり、それらの働きを抑える医薬品の研究開発も進んでいます。一つは免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれ、不活性化された T リンパ球のがん攻撃能を再度回復させるための医薬品、ニボルマブは国内では 2014 年に承認され、特定のがんに対して保険が適用されました。

腫瘍浸潤リンパ球療法は免疫チェックポイント阻害剤のような医薬品とは異なり、ご自身の細胞を使用した免疫療法です。正常細胞は攻撃せず、がんのみを攻撃する能力を利用した治療法です。

6. 治療の流れについて

①がん組織の採取

腫瘍浸潤リンパ球を作成するためには、患者様ご自身のがん組織が必要です。手術前に、予め本療法を希望されていることを医師に伝え、患者様ご自身のがん組織（約 2 cm 角以上の大きさ）を、清潔な状態で保管して貰うことをお願いします（採取するがん組織は、医師が病理検査等で必要な部分以外を利用します）。

また、がん組織の運搬につきましては、原則的に患者様もしくはご家族の皆様の責任でお願いします。

※がん組織の採取量が少ない場合、本療法を行うことができないため、可能な限り多くのがん組織を採取していただくようお願いします。

②腫瘍浸潤リンパ球の作製

採取されたがん組織に含まれるリンパ球を、抗 CD3 抗体や IL-2 等のサイトカインを用いて刺激・増殖し、腫瘍浸潤リンパ球を作製します（抗 CD3 抗体や IL-2 等のサイトカインは、健常人でも体の中に存在する物質です）。また、腫瘍浸潤リンパ球ががん細胞と出会った時に不活性化されないように、製造の段階で免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブを処理しておきます。ニボルマブ処理後は細胞をよく洗浄します。

また、当院では安全性を十分に考慮し、体の中に投与しても問題ないと考えられる品質（GMP グレード）のものを用いると共に、体の中に混入しないよう配慮し作製しています。さらに、外部の検査機関へ依頼し、投与する腫瘍浸潤リンパ球溶液中に、細菌、真菌、ウイルス、発熱物質等、人体に害があるものが含まれていないことも確かめます。

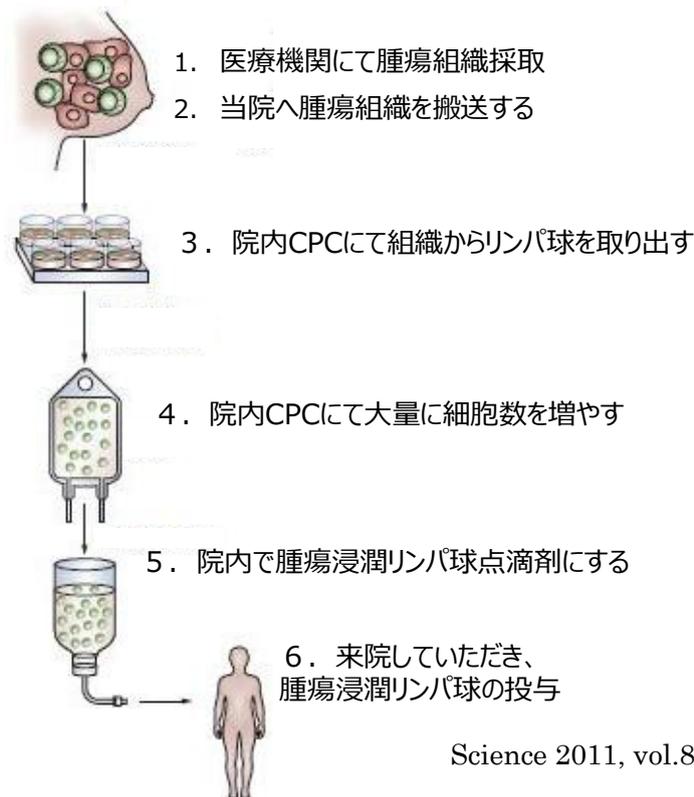
※当院の細胞調製室（CPC：cell processing center）について

当院の CPC は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号）」や、関連する通知等に基づき、高い安全性と品質を確保しています。

※患者様によって、必要量のがん組織が採取できた場合でも、少量の腫瘍浸潤リンパ球しか作製できない可能性があります。

③腫瘍浸潤リンパ球の投与

腫瘍浸潤リンパ球は、末梢の静脈より 30 分から 1 時間程度かけて点滴（投与）します。



Science 2011, vol.8, p.577 から一部改変

図 1. 腫瘍浸潤リンパ球療法の治療の流れ

④評価（治療効果と安全性の確認）

本療法の効果と安全性を確認するため、下記のスケジュール例の通り、診察や腫瘍マーカーを含む血液検査や CT などの画像検査を定期的に行ないます（医学的に必要と判断された検査項目は追加して行う場合があります）。また、必要に応じて本療法実施終了後に於いても、病状等の確認を行います（追跡調査）。

※これらの検査は紹介元医療機関にて行っていただいても構いません。

[スケジュール例]

期 間	初診時	腫瘍浸潤リンパ球投与時	追跡調査
血液検査	○	○	○
画像検査 (CT など)	○	○	○
投与後の発熱		○	

※ただし、医師の判断等により必要に応じて各評価項目を実施しない場合があります。

これらの評価等を通じて、がんに対する何らかの反応（腫瘍の退縮・進行の停止・症状の改善(QOL の向上))が認められ、本療法の継続が患者様にとっても有益であると判断されるか、患者様のご希望がある場合には、その後の方針について、医師と共に検討し

ます。

7. 治療に対する効果(予想される臨床上の利益)について

転移性悪性黒色腫を対象とした臨床研究では、腫瘍浸潤リンパ球療法を受けた 20%の患者でがんの消失もしくは縮小すると共に、30%の患者で 5 年以上の生存期間を認めた報告があります。(Nat Rev Clin Oncol, 2011. 8(10): p. 577-85.)。また、卵巣がんを対象とした臨床研究では腫瘍浸潤リンパ球療法にシスプラチンを併用した結果、生存期間の延長や無再発率の増加を認めた報告がされています(Clin Cancer Res, 1995. 1(5): p. 501-7.)。

当院の腫瘍浸潤リンパ球療法も、これらと同様に進行がんの治療、あるいはがんの手術後の再発防止にも用いられ、患者様の生活の質(QOL)の向上が期待されています。

しかし、まだその有効性については確立されていないことを十分にご理解のうえ、治療についてお考えください。

8. 副作用及び不利益について

大学研究機関等で行われた研究報告では、血液毒性に関する有害事象が報告されています。しかしそれらは投与された腫瘍浸潤リンパ球によるものではなく、骨髄非破壊的前処置あるいは投与後の IL-2 療法によるものと考えられています。骨髄非破壊的前処置も投与後の IL-2 療法も実施しない本治療法と同様の治療法では重篤な有害事象は報告されていません。しかし、未知の副作用等が起こりうる可能性は否定できません。以下に、起こりうる可能性のある副作用等についての例を示します。

	副作用	頻度	内容
作製	細菌等の汚染 (コンタミネーション※)	△	がん組織の採取から作製の工程で細菌等の汚染が発見された場合は、当該細胞は治療に用いることができません。
腫瘍浸潤リンパ球療法	発熱	○	原疾患に起因しない 38℃を超える発熱や、体調不良(感冒等)時は投与を延期する場合があります。また、接種後 38.5℃以上が 2 日以上続く場合は、当院にご連絡ください。必要に応じて、医師の診察を受けていただきます。
	感染症	△	腫瘍浸潤リンパ球を作製する際に、アルブミン製剤※を使用します。アルブミン製剤は、医薬品として国内製造販売承認されており、使用にあたり感染症の確認を行っていますが、未知の感染症にかかることは否定できません。

○まれにおきる △極めて少ない

※コンタミネーションについて

がん組織採取時や、腫瘍浸潤リンパ球作製中等に、細菌や真菌等が混入することをいいます。混入した場合、作製している細胞はすべて廃棄し、投与を行うことができません。

コンタミネーションは、万全の体制で腫瘍浸潤リンパ球の作製を行った場合でも、患者様のご体調等によって起こる可能性があります。

※アルブミン製剤（血漿分画製剤）について

血漿分画製剤には、副作用や合併症の可能性があります。

- ①近年、血漿分画製剤による感染症（B型肝炎、C型肝炎、HIV感染症、成人T細胞性白血病ウイルス感染、細菌感染等）の伝播の危険性は否定できません。
- ②変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の原因とされる異常プリオン等、新しい病原体や未知の病原体による感染症の伝播の危険性は否定できません。
- ③ヒト由来のアルブミン製剤は、長時間高温で滅菌されているため、これまで感染の報告はありませんが、未知の感染症を含めた副作用や、合併症が生じる可能性は否定できません。また、他人の血液成分によって免疫反応（じんましん、アナフィラキシー反応、発熱、血圧低下、呼吸困難など）が引き起こされる可能性があります。
- ④ヒト由来のアルブミン製剤の使用によって、健康被害を受けた方への救済を図るための生物由来製品感染等被害救済制度がありますが、本療法に伴う場合には保険診療としての使用ではないため、この制度の対象にはなりません。

9. 費用について

腫瘍浸潤リンパ球療法の治療費は自由診療になるため、本療法及び本療法に伴った副作用に関する費用については、患者様にご負担いただくこととなります。本療法の費用は患者様のご病状によって異なりますので詳細は当院のスタッフよりご説明いたします。

本療法を開始する前、あるいは途中で中止される場合においても、がん組織の採取後は、お支払いいただいた費用の返還はできませんので予めご了承ください（腫瘍浸潤リンパ球療法では、がん組織の採取後直ちに全ての腫瘍浸潤リンパ球を作製するため、がん組織の採取後の費用の返還はできません）。

※本療法は、医療費控除の対象となりますが、詳しくは国税庁、または最寄りの税務署へお問い合わせください。

10. 本療法を受ける方が未成年の場合について

患者様が未成年の場合は、患者様の立場を一番よく理解し、患者様の意思を代弁できると考えられる親権者の方にも、本人と同様にご了解をいただきます。なお、文書による同意に関しては、患者様ご本人に加え、親権者の方による同意もお願いします。

11. 個人情報の保護について

患者様の個人情報は、個人情報保護法（平成15年5月施行）に則り守られます。ただし、治療から得られた医療情報（安全性・有効性など）については、目的が妥当であると医師が判断した場合や、学会発表や論文掲載等、他の医療機関とも医学情報を共有する場合があります。その際、個人情報は保護（連結可能匿名化）されます。

また、第三者による監査もしくは看護師・リサーチスタッフなどによる、カルテデータ閲覧の可能性があります。

12. 補償について

本療法を受けている間、あるいは終了後において、お体の異変に気づきましたら当院にすぐご連絡ください。適切な治療が行われるよう努めます。なお、本療法について発生した健康被害に対しての医療費や医療手当、または補償金などの特別な補償はありません。

13. 知的財産権について

本療法を通じて得た患者様の情報等を基にした研究により、知的財産権またはそれを基とした経済的利益が生じる可能性があります。その際の権利および利益は、民間企業、研究機関および研究遂行者等に属し、患者様はこの知的財産権等を持つことはできません。

14. 免責事項について

①腫瘍浸潤リンパ球の補償

当院の細胞調製室(CPC)内で作製された腫瘍浸潤リンパ球は、地震、洪水、津波等の天災、それらに伴う火災や停電、その他の事情等については当院の管理外であり、一切責任を負うことはできません。

②コンタミネーションによる腫瘍浸潤リンパ球の破棄

腫瘍浸潤リンパ球作製の際に、何らかの原因でコンタミネーションを起こした場合、作製した腫瘍浸潤リンパ球はすべて破棄することになります。当院に起因する場合は、腫瘍浸潤リンパ球作製の実費費用分についてご返金し、今後の治療方針につきまして、患者様と相談し決定します。

③腫瘍浸潤リンパ球の投与

患者様の病状等により、投与が適さないと医師より判断され、投与を中止する場合があります。その際、費用の返還はできないことを予めご了承ください。

④治療終了後の腫瘍浸潤リンパ球について

本療法終了後、口頭により患者様およびご家族様、法定代理人の同意を得た場合、もしくは診療（治療）最終日より5年間の保管期間が経過した場合、当該腫瘍浸潤リンパ球は医療用廃棄物として、適切に破棄いたします。

15. 確認事項について

①同意はいつでも撤回可能なこと

本療法の実施については、患者様の意思で決めてください。治療途中でも同意を撤回することが可能です。その際、患者様の不利益は一切ありません。

②本療法を中止・中断する場合

以下の条件においては、本療法を中止・中断することがあります。なお、その場合、お支払いいただいた費用の返還はできないことを予めご了承ください。

- ・患者様の病状等により、腫瘍浸潤リンパ球療法を行うことが医師により困難と判断された場合。
- ・重い副作用が確認された場合。
- ・その他、医師が投与を中止すべきと判断した場合。

③本療法の適応

以下の条件においては、本療法を受けることができません。

- ・同意が得られない患者様。
- ・患者様の病状等により、本療法を受けるのが不可能と医師が判断した場合。

④時間外診療及び終末期医療の診療について

本療法は外来診療のみとなっております。当院での治療を行う際には、主治医にご理解およびご了承を得て、急変時に対応していただけるよう十分にご説明ください。また、終末期医療の診療は行っておりませんので、病気の進行に伴い入院が必要になった際の対応についても、予め主治医と良くご相談ください。

⑤本療法の同意について

本療法は、治療効果および延命効果等において、まだ明確な成績が出ていない治療法であること、腫瘍浸潤リンパ球療法に伴う副作用(合併症)の可能性があることを十分に理解したうえで、治療を行うかお考えください。

以上の説明で、ご不明な点がある場合には、医師におたずねください。

また、常用されている健康食品・おくすり等がございましたら、医師もしくは看護スタッフまでお知らせください。

16. 本療法を担当する医師及び健康被害が発生した場合の連絡先について

医療法人社団 医創会 セレンクリニック東京

〒100-0006 東京都千代田区有楽町 2-7-1 有楽町イトシアオフィスタワー11 階

TEL : 03-6206-3859 FAX : 03-6206-3854

治療同意書

医療法人社団 医創会 セレンクリニック東京

担当医師 殿

私は「腫瘍浸潤リンパ球療法」について、以下の説明を受けました。

- 治療の内容について
- 従来のがん治療と腫瘍浸潤リンパ球療法について
- 治療の流れ
- 治療に対する効果(予測される臨床上の利益)
- 副作用及び不利益について
- 費用について
- 本療法を受けられる方が未成年の場合
- 免責事項
- その他の確認事項
- 本療法を担当する医師及び健康被害が発生した場合の連絡先
- 検体および生体試料等の処分について
治療が遂行できなくなった場合、私に由来する検体および生体試料や残った腫瘍浸潤リンパ球は、貴院が任意に、管理・利用・処分することに同意します。
- 個人情報の使用について（免疫細胞療法等の研究開発・認知・普及のための情報の使用に関する同意）
以下の情報、並びに採取された生体試料（がん組織等）を個人情報に十分配慮したうえで使用することを同意します。
<使用する情報>
(a)年齢 (b)性別 (c)病名（診断名、病期分類） (d)既往歴（従来 of 疾患歴）
(e)治療、投薬及び手術歴等、並びにその内容 (f)血液及び画像所見 (g)病理所見
<情報の使用目的>
(a)学会・論文等における発表 (b)学術支援活動並びに免疫細胞療法等の啓発活動 (c)症例検討会（院内のみならず院外の医師、看護師と行う症例情報に関する検討会を含みます） (d)ホームページにおける掲載 (e)患者向けセミナー

上記に関する説明を十分理解したうえで、本療法を希望いたします。なお、この同意はいつでも撤回できることを確認しています。

同意年月日 _____ 年 ____ 月 ____ 日

患者様

ご氏名 _____

ご住所 _____

ご連絡先 _____

ご家族様またはそれに準ずる者

ご氏名 _____ 続柄 _____

ご住所 _____

ご連絡先 _____

上記の治療について私が説明をし、同意されたことを確認します。

説明年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

医療法人社団 医創会 セレンクリニック東京

同意取得医師 _____