

自己細胞ベクター（シン・ベック）療法
説明同意文書
（細胞提供者及び再生医療を受ける者）
【一般社団法人厚生会 元麻布ヒルズメディカルクリニック】
【医療法人社団愛語会 要町病院】

【元麻布ヒルズメディカルクリニックインフォームドコンセント（説明と同意）基本方針】

元麻布ヒルズメディカルクリニックは、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 自己細胞ベクター（シン・ベック）療法

1. はじめに

自己細胞ベクター（シン・ベック）療法（以下、シン・ベック療法）は、再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する内容を定めた、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 26 年 11 月 25 日施行）」を遵守して行います。また、上記法律に従い、地方厚生局の認定を受けた認定再生医療等委員会（医療法人清悠会認定再生医療等委員会 認定番号 NB5150007）の意見を聴いた上、再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出し、受理された再生医療提供計画及び再生医療提供施設で行なわれるものです（提供計画番号:PC*****「自己細胞ベクター（シン・ベック）療法」）。

治療における同意は担当医師からの説明とともにこの説明文を良く読んで、本療法について十分に理解した上で患者様の自由意思で治療を受ける事を決めてください。また、本療法を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、患者様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、患者様には本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、本療法は保険外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. がんと免疫の関係

通常、免疫は人間のからだを外敵である病原体から守るシステムですが、がん細胞に対しても攻撃する能力があります。その結果、からだの中で毎日のように発生するがん化（不死化）細胞の異常な増殖が早期に止められています。しかしながら、がん細胞が免疫を逃れるように変化したり、また免疫力が低下したりするとがん化が止められなくなり病気が進行することになります。この状態を改善してがんを抑制するためには、がん細胞を攻撃する免疫細胞を再活性化する必要があります。その一つの方法が免疫細胞療法です。

3. ナチュラルキラー T（NKT）細胞について

様々な免疫細胞療法がある中で、NKT 細胞を利用すると効率よく体内の抗腫瘍作用を持つ免疫細胞を活性化できることが証明されています。NKT 細胞は、CD1d という細胞表面分子に結合できる低分子化合物 α -GalCer（アルファ・ガルセル）の KRN7000 を認識して活性化する特徴があります。体内で NKT 細胞が活性化すると様々な液性因子を放出しますので、二次的にナチュラルキラー（NK）細胞の活性化や樹状細胞（DC）の分化が亢進します。つまり、NKT 細胞の活性化だけで、活性化 NK 細胞療法と樹状細胞（DC）療法を同時に受けたことと同じ効果が発揮できることとなります。活性化した NKT や NK は直接

的にがん細胞に細胞死を誘導して、がん細胞から腫瘍抗原を放出させますので、次に樹状細胞（DC）が腫瘍抗原を取り込んで、最終的に腫瘍抗原特異的キラーT細胞（CTL）や抗体産生を誘導することになります。この一連の免疫反応が起きると、体内の抗腫瘍免疫細胞が活性化されてがん細胞を攻撃できる体制が出来上がり、長期間に渡って抗腫瘍効果を維持することができます。

4. シン・ベック療法の解説

シン・ベック療法は、患者様ご自身の腹水中の細胞を加工した自己細胞ベクター（シン・ベック）を患者様の体内に戻すことによって、免疫細胞を再活性化して抗腫瘍効果を高める治療法です。具体的には改良型腹水濾過濃縮再静脈法（KM-CART）で回収される細胞を含む貯留バッグを細胞培養加工施設に搬送し、KRN7000を貯留バッグ内に注入して48時間以上37℃の恒温器に静置することによって、細胞内にKRN7000を取り込ませます。癌性腹水中の様々な細胞群には、KRN7000を結合できるCD1d分子を高発現する細胞が存在していることが確認されていますので、この工程でKRN7000が細胞表面上のCD1d分子上に提示されることとなります。その後、細胞の滅菌と増殖停止を目的にX線照射をしてから無菌的に細胞を回収し、細胞培養加工施設から当院に搬送されます。細胞は凍結保存しますので患者様の予定に合わせて投与できます。投与方法は点滴による静脈内投与になります。

5. シン・ベック療法と既存のNKT細胞療法との相違点

シン・ベック療法も既存のNKT細胞療法もNKT細胞の活性化を目的にGMP準拠（ヒトに投与できる品質）のアルファ・ガルセル化合物を使用していますが、実際にヒトの臨床試験で安全性が確認されたアルファ・ガルセルであるKRN7000を使用する治療はシン・ベック療法だけですので、より高い安全性が保証されています。また既存のNKT細胞療法ではアフエレーシスという方法で患者さんの体内から長時間かけて細胞を回収するに対して、シン・ベック療法ではKM-CART中に濾過される細胞を使用するので患者さんへの肉体的な負担がないことも特徴です。その後の細胞加工もシン・ベック療法の方がより短期間（約5日）で完了できますので最速で投与することも凍結保存しておいて後日投与することも、患者様のご要望に柔軟に対応できます。

6. 細胞の提供を受ける医療機関の名称、細胞を取り扱う医師について

医療機関：一般社団法人厚生会 元麻布ヒルズメディカルクリニック

医師：宮下協二 武藤智香 神林由香 河合成海 安原美千子 鳥飼勇介 萬憲彰

医療法人社団愛語会 要町病院

医師：松崎圭祐

7. 再生医療等を提供する医療機関の名称、管理者、実施責任者、再生医療等を行う医師について

医療機関：元麻布ヒルズエディカルクリニック

管理者：武藤 智香

実施責任者：宮下 協二

再生医療等を行う医師：宮下協二 武藤智香 神林由香 河合成海 安原美千子 鳥飼勇介 萬憲彰

8. 細胞提供者として選定された理由/本療法を受ける方の選定基準について

以下の項目を満たす方が本療法の対象となります。

- 1) 以下のいずれかを満たすこと。

- ① 悪性腫瘍に対して標準治療が無効、あるいは標準治療中、もしくは標準治療後に腫瘍が残存もしくは再燃が強く懸念される患者であること。
- ② 治癒切除後もしくは完全寛解後であるが、一定の確率での再発が予測されるため、再発予防のためシン・ベック療法を希望する患者であること。
- ③ 腹水濾過濃縮再静脈法を提供する医療機関で癌性腹水の濾過で回収される細胞を利用できる患者であること。

- 2) ECOG の定めるパフォーマンスステータス (PS)0~3 に該当すること。

※ PS の基準

0. 全く問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
1. 肉体的労働に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例えば軽い家事、事務作業など。
2. 歩行可能で、自分の身の回りのことは全てできるが、作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3. 限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4. まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

- 3) 重篤な臓器障害、感染症、血液異常、重篤な出血傾向がないこと。

- 4) 本療法を十分に理解し、書面による同意を取得していること。未成年等の場合は、当該患者や家族もしくは法定代理人に対し書面による同意が得られること。

- 5) 原則的に、診療時前の血液検査、その他の全身状態において以下の基準を満たす患者であること。他医療機関において取得された検査データが存在する場合、成分採血の 1 ヶ月以内の取得データであれば、それらを実施の判断に活用することがある。

- 白血球数 $\geq 2,500 /\mu\text{L}$
- ヘモグロビン濃度 $\geq 7.0 \text{ g/dl}$
- 血小板数 $\geq 70,000 /\mu\text{L}$
- 血圧 収縮期血圧 80 mm Hg 以上かつ 180 mm Hg 未満
- 体温 ≤ 38.0 度

- 6) HIV 陰性の患者。
- 7) その他、医師が適切と判断した患者。
- ※ 原料採取は CART（改良型 KM-CART を推奨）を基本とする。
- ※ ただし一部上記データが逸脱している場合、患者および家族に強い実施の意向があり、かつ実施によるリスクと得られる可能性があるベネフィットについて医師が総合的に判断し、実施について検討することがある。また、乳児、幼児、学童等については、年齢の基準等は設けず、家族・親族の強い意向がある場合には、選定基準に沿って医師が総合的に判断し実施について検討する。
- ※ また、以下の除外項目に抵触する場合、本療法の対象となりません。
- 1) 本療法を実施することが望ましくないと判断される重篤な臨床症状、または臨床検査値異常を有する患者。
- 2) 精神疾患または精神症状を合併しており、本療法の実施が困難と判断される患者。
- 3) 免疫不全症および日和見感染症の疑いのある患者。
- 4) 妊婦、授乳中および妊娠している可能性、妊娠予定がある女性患者。
- 5) その他、担当医が不適と判断した患者。

9. 治療の流れについて

- ① 治療内容の説明と同意：元麻布ヒルズメディカルクリニックの医師が説明同意文書に基づき治療内容を説明します。
- ② 診察：患者様の自由意思による同意が得られましたら、元麻布ヒルズメディカルクリニックにて選択基準のデータを確認します。
- ③ 腹水の採取
患者様の腹水は改良型腹水濾過濃縮再静脈法（KM-CART）の治療指針に従い元麻布ヒルズメディカルクリニックまたは要町病院腹水治療センターにて採取されます。
- ④ 細胞の入手
自己細胞ベクター（シン・ベック）を作製するために必要な細胞は、KM-CART で濾過膜を通過しない廃液として貯留バッグ（最大 3 リットル）内に回収され、元麻布ヒルズメディカルクリニックの医師が受領します。
- ⑤ シン・ベックの作製
廃液貯留バッグを細胞培養加工施設に搬送し、KRN7000（NKT 細胞活性化化合物：GMP グレード）を無菌的に注入します。貯留バッグの状態ですべて 48 時間以上培養した後、X 線照射処理をします。この処理によって、貯留バッグ内が殺菌されるとともに細胞の増殖も停止させることができますので、患者様の体内で病原体（細菌やウイルス等）やがん細胞が悪影響を及ぼす危険性がなくなります。その後、貯留バッグを細胞調製室（CPC）に搬入し、無菌状態で加工された細胞（シン・ベック）を回収します。
- ※ 細胞調製室（CPC: Cell Processing Center）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。

※ 患者様のご持参いただく貯留バッグ内の細胞数が多い場合には、複数回投与分のシン・ベックを作製することが可能ですが、逆に細胞数が少ない場合には1回分の投与として目標とする細胞数に満たないシン・ベックしか作製できない可能性があります。

⑥ シン・ベックの投与

シン・ベックは、末梢の静脈より30分間程度かけて点滴（投与）します。複数回の投与を希望される場合は4週間間隔に行うことができますが、患者様のご状態に応じて投与間隔を4週間以上空ける場合があります。

⑦ 治療効果と安全性の確認

下記の評価スケジュール（一例）の通り、シン・ベック投与前後の血液検査（腫瘍マーカーを含む）や画像解析（CTなど）、投与後の体温の上昇等を定期的に確認します。また医学的に必要と判断された場合には、確認項目を追加する可能性があります。本療法の終了後に、患者様のご病状等の確認の追跡調査を行います。これらの評価を通じて、がんに対する何らかの効果（腫瘍の縮小や進行の停止）や病状の改善（QOL向上）が認められ、かつ患者様にとって本療法の継続が有益であると判断された場合、または患者様のご希望される場合には、担当医師と共にその後の治療方針を検討します。

【評価のスケジュール（一例）】

| 期 間 | 登 録 時 | 4 週間に1度投与 | | | 追跡調査 |
|-----------------|-------|-----------|-------|--|------|
| | | 投与1回目 | 投与2回目 | | |
| 患者背景等 | ○ | | | | |
| 全身状態等 | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| 自他覚症状等 | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| 血液検査（腫瘍マーカーを含む） | ○ | ○ | ○ | | ○ |
| 画像検査（CTなど） | ○ | | | | ○ |

| | | | | | |
|----------|--|---|---|--|--|
| 投与後の体温測定 | | ○ | ○ | | |
|----------|--|---|---|--|--|

※ 基本的に血液検査や画像検査等は患者様のかかりつけの医療機関で実施された結果を参考にしますが、当院の医師の総合的判断により追加実施の可否を判断します。

10. 予想される臨床上の利益について

本療法の基礎になる技術は、肺がんの先進医療として千葉大学で実施された NKT 療法で、その有効性は複数の学術誌に報告されています。NKT 療法では患者さんの血液から長時間かけて必要な細胞を集めた後、1 週間以上かけて細胞を加工する必要がありますが、本療法では患者様の腹水細胞を受領してから 1 週間後には投与することが可能です。その理由は、がん患者さんの腹水中には NKT 療法で加工した細胞と同等の細胞があることを見出したからです。患者様が CART (KM-CART を推奨) で腹水が抜かれて体調が回復した状態の時に、本シン・バック療法を施すことによって難治性がんの治療と QOL の向上を両立させることができます。本シン・バック療法の治療効果や安全性を担保する基礎研究や同じ活性化化合物 KRN7000 を使う療法の臨床試験の結果は十分にありますが、本療法は新規の治療法であるため実際の治療での有効性が確立されているわけではありません。しかしながら、本療法は既存のがん治療との併用が可能ですので、患者様の現在の治療を継続しながらプラスの効果を期待することができます。

11. 副作用および不利益について

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。

| 項目 | 副作用 | 頻度 | 内容 |
|----------|--------------------------------------|----|--|
| 細胞加工 | 細菌等の汚染 (コンタミネーション ^{※1}) | △ | KM-CART 細胞を含む貯留バッグに KRN7000 化合物を注入し 37℃で保温した後、X 線照射によって完全に殺菌しますが、その後の CPC 内での作業中に細菌等の汚染が発見された場合には加工細胞は廃棄します。 |
| シン・バック療法 | 発熱 | ○ | 原疾患に起因しない 38℃を超える発熱や風邪等による体調不良の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。 |

| | | | |
|----|---------------------|---|--|
| | 感染症 | △ | シン・ベックの細胞加工にアルブミン製剤を使用します。アルブミン製剤 ^{※2} は医薬品として国内製造販売承認されていますので感染症の原因となる病原体については確認済ですが、未知の感染症にかかることは否定できません。 |
| 採血 | めまい、吐き気 (迷走試験反射) | ○ | 緊張や不安が原因で起こることが多いため、患者様がリラックスして採血できる環境作りに努めます。 |
| | 皮下出血 (内出血) | ○ | 注射針を刺す時や止血が不十分な場合に起こります。十分な圧迫による止血をお願いします。 |
| | 神経損傷 | △ | 注射針を刺す時に手指のしびれやいつもと違う強い痛みがあり、しばらく持続します。通常の採血時に太い神経を損傷させる可能性は低く、一時的な場合がほとんどです。このような症状が現れましたら、直ちに採血を中止しますのでお申し出ください。 |

○：稀におきる △：極めて少ない

※1 コンタミネーション：シン・ベック製造中に細菌等が混入することを言います。混入が確認された場合には、製造した加工細胞は全て廃棄しますので投与を実施することができません。この場合は、次回以降の KM-CART で採取される細胞から再製造することについて検討します。

※2 アルブミン製剤（血漿分画製剤）：ヒト由来の血漿分画製剤は製造中に長時間高温で滅菌され厳密な品質検査に合格した製品が出荷されていますが、以下記載の合併症の危険性や副作用の可能性があります。

- ① ウイルス（B 型肝炎、C 型肝炎、HIV、ATL 等）や細菌による感染症
- 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の新しい病原体や未知の病原体による感染症
- ③ 他人の血液成分が原因によるアレルギー反応（蕁麻疹、アナフィラキシー、発熱、血圧低下、呼吸困難等）

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、本療法は保険診療ではないため、この制度の対象にはなりません。

1 2. 費用について

本療法の治療費用は保険外診療になるため、本療法および本療法に伴う副作用の処置等に関わる費用については、患者様にご負担いただくこととなります。本療法の費用の概算は約 120 万円（税別）となりますが、患者様の病状等により異なるため、詳細は当院のスタッフよりご説明いたします。

患者様の KM-CART 細胞を受領後、直ちにシン・ベックの作製を開始するため、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、お支払いいただいた費用の返還はできませんのでご了承ください。

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

1 3. 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、患者様ご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いたします。

1 4. 個人情報の取り扱いについて

患者様の個人情報は、個人情報保護法（平成 1 5 年 5 月施行）および当院の個人情報の取り扱い規程により適切に保護されます。以下の情報、並びに採取された生体試料（KM-CART 細胞等）を個人情報に十分配慮（匿名化）したうえで、使用する場合があります。

<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（従来の疾患歴）(e) 治療、投薬および手術歴等、並びにその内容 (f) 血液および画像所見 (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、看護師等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) 患者様向けセミナー

1 5. 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、おからだの異変に気が付きましたら、お申し出ください。適切な治療が行われるよう努めます。なお、本療法については「日本再生医療学会再生医療サポート保険」によって補償されます。

1 6. 知的財産権について

本療法を通じて得た患者様の情報を基にした研究の成果として、将来的に知的財産権など

が生じる可能性があります。その際の権利などは、本療法や関連した新しい治療法を発展させていくために、当院ならびに大学などの研究機関や研究開発企業が積極的に活用していくことを想定しております。従って本療法を通じて得られた研究成果は個人に帰属させないこととしております。皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

17. 利益相反について

本療法に関しては、患者様またはご家族、もしくは法定代理人に対し、「説明文書」に基づいて十分に説明を行ない、文書にて患者様の自由意思による同意書を取得いたします。同意書が取得できない患者様については、臨床データの集積や分析は行ないません。また、同意書や臨床データの閲覧については、守秘義務を負う者に限られ、個人情報特定されないよう取り扱われます。

18. 免責事項について

- ① 加工細胞（シン・ベック）の補償：当院で製造されたシン・ベックが、当院の管理外で発生した事情や天災等により本療法に使用できなくなる場合があることを予めご了承ください。
- ② 加工細胞（シン・ベック）のコンタミネーション：シン・ベック製造の際に、何らかの原因でコンタミネーション（11. 副作用および不利益の項を参照）を起こした場合には、製造したシン・ベックはすべて破棄いたします。当院に起因する場合には、シン・ベック製造に関わる実費費用分についてご返金します。再度、KM-CART細胞をご提供いただきシン・ベックの再製造を行うか患者様と相談し決定します。
- ③ シン・ベックの投与
患者様のご病状等により、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 治療終了後のシン・ベックについて
本療法終了後、口頭等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1年間の保管期間が経過した場合、当該シン・ベックは医療廃棄物として、適切に破棄いたします。

19. 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、患者様の自由な意思でお決めください。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 治療を中止・中断する場合
以下に記載する場合においては、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出来かねますので、予めご了承ください。

- ・患者様のご病状等により、本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 治療の適応

以下に記載する場合においては、本療法を受けることができません。

- ・患者様の同意が得られない場合
- ・患者様のご病状等により、本療法を行うことが医師により困難と判断された場合

④ 急変時および終末期医療の診療

当院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、急変時に対応していただけるよう、予め主治医の方に理解および了承を得てください。また、当院は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、予め主治医とよくご相談ください。

⑤ 治療の同意

本療法を施行する前に治療法についての内容および副作用の可能性について十分熟知した上で、治療を受ける事を決めてください。

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。

20. 本治療の審査等業務を行う認定再生医療等委員会について

医療法人清悠会認定再生医療等委員会 認定番号：NB5150007

〒529-0425 滋賀県長浜市木之本町木之本 1710-1

TEL: 0749-82-3553 FAX : 0749-82-3553

21. 担当医師および健康被害が発生した場合の連絡先

一般社団法人厚生会 元麻布ヒルズメディカルクリニック

〒106-0046 東京都港区元麻布 1 丁目 3-3

元麻布ヒルズフォレストテラスウエスト地下 1 階

院長 宮下 協二

TEL: 03-3798-2525 FAX: 03-3798-2526