

悪性腫瘍に対する活性化リンパ球療法 同意説明文書 (細胞提供者及び再生医療を受ける者)

【サンクリニック ブレストケア・イムノケア】

サンクリニック ブレストケア・イムノケアインフォームドコンセント(説明と同意)基本方針

サンクリニック ブレストケア・イムノケアは、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

活性化リンパ球療法

1. はじめに

当院が患者様に提供しております「悪性腫瘍に対する活性化リンパ球療法」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*****「悪性腫瘍に対する活性化リンパ球療法」）。

治療においての同意は担当医者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（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、がんができやすくなることが知られています。

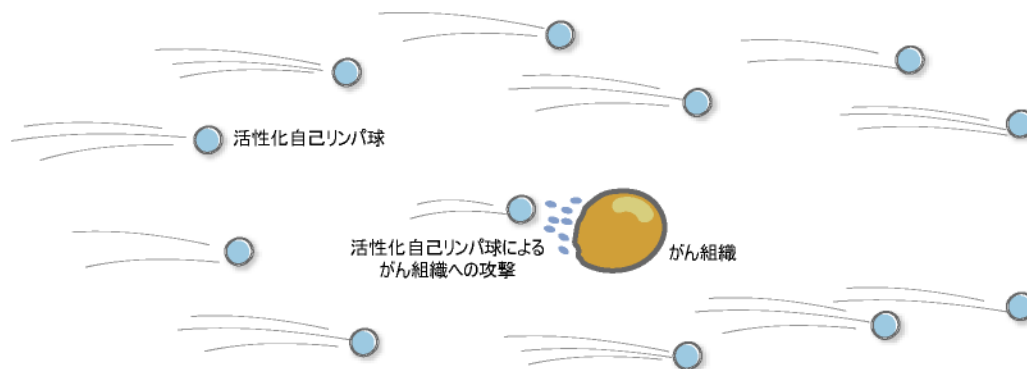
3. リンパ球について

リンパ球は、体の中で異物を攻撃するように樹状細胞などの抗原提示細胞と呼ばれる免疫細胞より、これらの異物の特徴を教え込まれます。

樹状細胞等より異物の特徴を教え込まれたリンパ球は増殖および活性化し、がん細胞・細菌・ウイルスなど、本来体にあるべきものではない異物のみを狙って攻撃します。

4. 活性化リンパ球療法について

本療法は、前述したリンパ球の能力を活用して、末梢血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。



また、注射された大量のリンパ球は、がん細胞・細菌・ウイルスなど、本来体にあるべきものではない異物のみを狙って攻撃することを期待しています。

5. 従来のがん治療法と活性化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だけではあまり効果が期待できない、もしくは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のが試みられており、この免疫の力を利用した治療は免疫療法と呼ばれています。

また、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ることが明らかとなり、がん細胞の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。これらは、免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれ、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。

本療法も、この免疫療法に属しており、単独で用いられるだけでなく、従来の治療法や他の免疫療法と併用して、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。

6. 細胞の提供を受ける医療機関の名称、細胞の採取を行う医師について

医療機関：サンクリニック ブレストケア・イムノケア

DC-BIOTECH 株式会社 京都 CPF

細胞の採取を行う医師：杉野 三千男

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

医療機関：サンクリニック ブレストケア・イムノケア

管理者：杉野 三千男

実施責任者：杉野 三千男

再生医療等を行う医師：杉野三千男、杉野麻帆、杉野琢哉

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

本療法は、悪性腫瘍（間葉系組織由来の肉腫も含め「がん」と総称する）の診断を受けた方を対象としています。細胞提供者と治療を受ける方が同一であり、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悪性腫瘍に対して手術療法・化学療法・放射線療法等の標準治療が無効、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方。

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、再発予防のため活性化リンパ球療法（補助化学療法等との併用を問わない）を希望する方。

2) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の定める Performance status (PS) 0～3 に該当すること。

※PS の基準

0：無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。

1：軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。例えば軽い家事、事務など。

2：歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50%以上は起居している。

3：身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床している。

4：身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

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) 末梢血リンパ球採取前に血液検査、その他の全身状態において以下の基準を満たすこと。

◎白血球数 $\geq 2,000 / \mu\text{L}$

◎ヘモグロビン濃度 $\geq 7.0 \text{ g /dl}$

◎血小板数 $\geq 30,000 / \mu\text{L}$

◎血圧：収縮期血圧 80 mm Hg 以上かつ 180 mm Hg 未満

◎体温 ≤ 38.0 度

◎PS : Grade 0～3

6) HIV 陰性の方。

7) その他、医師が適切と判断した方。

※ただし、データが基準を満たしている場合等でも、総合的に医師が不適切と認めた場合は実施対象から除外します。

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方。
- 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方。
- 3) 免疫不全症および日和見感染症の疑いのある方。
- 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の方。
- 5) その他、担当医が不適と判断した方。

9. 治療の流れについて

①血液検査

患者様の全身状態や感染症の有無を確認するため、最大 32ml の血液を採取し検査を行います。

②末梢血採取

活性化リンパ球を作製するため、末梢血から 24ml を目安に採血します。

※患者様のご病状等により、必要量のリンパ球が採取できない場合があります。その際は、医師と再度、採血を行うことについて検討します。

③活性化リンパ球の作製

末梢血採取により得られたリンパ球に対し、抗 CD3 抗体や IL-2 等のサイトカインを用いて刺激し、活性化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、当院では安全性を十分に考慮し、抗 CD3 抗体や IL-2 等のサイトカインについては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、投与する活性化リンパ球溶液中に、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。

※患者様のご体調によって、採血で必要量のリンパ球が採取できた場合でも、少量の活性化リンパ球しか作製できない可能性があります。

④活性化リンパ球の投与

活性化リンパ球は、末梢の静脈より約 30 分程度かけて点滴（投与）します。2～3 週間間隔を目安に行いますが、患者様のご病状等によって、それ以上の間隔で行う場合もあります。

⑤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の一例の通り、腫瘍マーカーを含む血液検査や CT などの画像検査、投与後の発熱等を定期的に確認します（医学的に必要と判断された場合、確認項目を追加する場合があります）。また、必要に応じて本療法実施終了後に於いても、患者様のご病状等の確認を行います（追跡調査）。

[スケジュールの一例]

期 間	初診時	採血	2～3週間に1度の活性化リンパ球投与							追跡調査	
			投与1回目	投与2回目	投与3回目	投与4回目	投与5回目	投与6回目	投与7回目		
血液検査 最大 32ml 採取 (腫瘍マーカー含む)	○	○	○		○			○		○	○
腫瘍マーカー	○		○		○			○		○	○
画像検査 (CT など)	○									○	○
投与後の発熱			○	○	○	○	○	○	○	○	

※血液検査や画像検査は、主に紹介元医療機関にて実施された結果を参考にいたします。
 ※これらの確認は、医師の判断等により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（腫瘍の縮小・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。

10. 治療に対する効果（予想される臨床上の利益）について

転移を伴う進行した皮膚がん（悪性黒色腫）と腎臓がんに対し本療法を行った結果、約30%でがんの消失もしくは縮小を認めた報告がされています（J Natl Cancer Inst. 1993. 85:622.）。また、国立がんセンターの研究では、肝臓がんの摘出手術後に、がんの再発を予防する目的で本療法を行った結果、再発する割合が少なくなると共に、再発までの期間の延長を認めた報告がされています（The Lancet. 2000. 356:802.）。その他、がん性胸膜炎やがん性腹膜炎に起因する胸水および腹水貯留に対し本療法を行った結果、一時的に胸水および腹水の減量や消失を認めた報告がされています（Gynecol Onco. 1989. 34:34.）。

当院においても、進行がんの治療、あるいはがんの手術後の再発防止と共に、患者様の生活の質（QOL）の向上が期待されています。

11. 副作用および不利益について

大学研究機関等で行われた研究報告では、本療法の副作用は軽度であり、発熱外には殆ど認められないことが報告されています。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
採血	めまい、吐き気 (迷走神経反射)	○	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)	○	穿刺時や、止血が不十分な場合に起こります。十分な圧迫止血をお願いします。
	神経損傷	△	穿刺時に手指のしびれやいつもとは違う強い痛みがあり、しばらく持続します。通常の採血行為では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、直ちに採血を中止致しますので、お申し出ください。
作製	細菌等の汚染 (コンタミネーション※)	△	採血から作製の工程で細胞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ないため、改めて採血の実施について検討します。
活性化リンパ球療法	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	△	活性化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

採血時や、活性化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、万全の体制で活性化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。このような場合、再度、採血を行うことについて検討します。

※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アレルギー反応(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。

12. 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（1投与あたり）の費用の概算は約25万円となりますが、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、末梢血の採血後は、お支払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（本療法は、採血後に直ちに全ての活性化リンパ球を作製するため、採血後の費用の返還はできません）。また、細胞が治療に必要な数に満たなかった場合等で、再度、採血を行った場合は、別途費用のご負担はありません。

※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。

13. 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。

14. 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）および当院の個人情報の取り扱い規定により適切に保護されます。

なお、以下のような場合には、個人が特定されないように配慮された医療上の情報（匿名化情報）が外部に公表される場合があります。

（1）学会・学術誌などへの公表：

本療法は国内外においてその有効性・安全性が十分に確立しておらず、従って診療成績に関する定期的な学会や学術誌への公表による専門家間での議論は必須であり、当院ではこれを積極的に行っています。このように、本療法を学会や学術誌へ公表する場合について、匿名化情報のみが公表されることとなりますので、皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

（2）共同研究などにおける共同機関への情報の開示：

本療法は開発途上の技術であることから、当院では大学などの研究機関や研究開発企業と共同研究を実施することがあります。この場合、当院が共同研究先と個人情報保護に関する規程を含めた共同研究契約および秘密保持契約を締結し、匿名化情報のみを共

有することがあります。皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

15. 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、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、または補償金や賠償金などの特別な制度はありませんので、ご了承ください。

16. 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さらに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行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の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

活性化リンパ球療法に関しては、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活性化リンパ球の補償

細胞調製室（CPC）内で作製された活性化リンパ球が、当院の管理外で発生した天災、事情等により、作製した細胞を本療法に用いることが困難になる場合があることを、予めご了承ください。

②コンタミネーションによる活性化リンパ球の破棄

活性化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（8. 副作用および不利益の項参照）を起こした場合、作製した活性化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、活性化リンパ球作製の実費費用分についてご返金し、再度、採血を行うか、患者様と相談し決定します。

③活性化リンパ球の投与

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治療終了後の活性化リンパ球について

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5年間の保管期間が経過した場合、当該活性化リンパ

球は医療用廃棄物として、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。
- ・患者様のご病状等により、本療法を受けることが困難と医師が判断した場合。

④急変時および終末期医療の診療について

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治療の同意について

本治療法を施行する前に治療法について内容及び副作用の可能性について充分熟知した上で、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について

サンクリニック ブレストケア・イムノケア

〒130-0022

東京都墨田区江東橋 5-3-13 写測ビル 1階 サンクリニック

院長 杉野 三千男

TEL : 050-3346-9500 (直通) FAX : 03-5625-2068