

免疫細胞によるがん治療をお考えの皆様へ

ヒト自己樹状細胞による がん免疫細胞療法についてのご説明

この文書は、当院が提供しております「ヒト自己樹状細胞によるがん免疫細胞療法」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ために説明したものです。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、「ヒト自己樹状細胞によるがん免疫細胞療法実施の同意文書」に自筆でのご署名をお願いしております。

説明をお聞きになった後、実際に治療をおこなうかどうかは患者さまの自由です。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。また、患者さまが一度同意書に署名されたあとも、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。

この文書では樹状細胞療法とはなにか、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同時期に使用される場合に注意すべきことについても説明いたします。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。患者さまには樹状細胞療法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。

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。

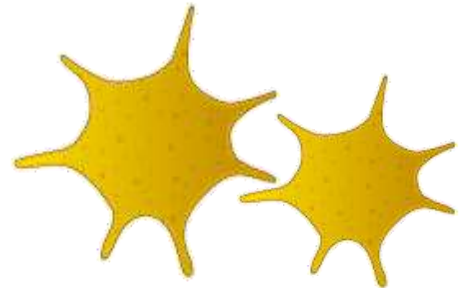
2. 樹状細胞とがん免疫細胞療法

患者さまの血液中には、免疫を担うさまざまな細胞（以下、免疫細胞といいます）が存在しています。私たちのおこなうがん免疫細胞療法というのは、これらの免疫細胞を採血によって一度からだの外に取り出し、活性化させたのちに患者さまの体内に戻すことによって、患者さまの低下してしまった免疫力を高め、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）を排除しようとする治療法です。がんまたはがんのリスクを有する、体内の免疫細胞の活性化をはかりたい方を対象に行いますが、NK 細胞、T 細胞が腫瘍化した血液がんがある場合は、実施できないことをご理解ください。

免疫細胞は、体外で培養することによって、活性化します。この細胞の投与により、患者さまご自身の持つ「免疫力」を高めることを目的としたのが、当院でおこなう「がん免疫細胞療法」なのです。この治療法は、患者様が標準的な治療として従来受けている抗がん剤治療や放射線治療と組み合わせておこなうことも可能です。

今回の治療では、特に免疫細胞のうちでも樹状細胞（Dendritic Cell、DC とも表記されます）という細胞を用います。

樹状細胞は、細胞の表面に木の枝のような突起があることから樹状細胞と名付けられた免疫細胞です。



樹状細胞の役割は、がん抗原（がんの目印）に反応する T 細胞を活性化する教育系の細胞です。体内でがん細胞を直接攻撃する細胞は、主として NK 細胞と細胞傷害性 T リンパ球（Cytotoxic T Lymphocyte、以下 CTL）です。樹状細胞はこの CTL を体内で増やします。樹状細胞は、死んだがん細胞の断片を食べこむ能力（貪食能）と、食べこんだ断片からがん細胞に特徴的な「目印」を CTL に伝えるという能力（抗原提示能）を持っています。この樹状細胞からの情報を受け取ることにより、一部の T 細胞は CTL となり、目印を持っているがん細胞を強力に傷害します。また、樹状細胞の出すサイトカイン（免疫細胞に増殖・分化・活性などの作用を持つたんぱく質）は、いろいろな免疫細胞のがん細胞に対する殺傷能力を高めてくれます。

樹状細胞は、カナダの免疫学者・生物学者であるスタインマン博士（1943-2011）が 1973 年に発見した免疫細胞の 1 つです。スタインマン博士は、樹状細胞に関する優れた研究業績により 2011 年 10 月にノーベル生理学・医学賞を受賞されました。この樹状細胞の研究が進んだことで、樹状細胞による治療法やその臨床研究は世界中で実施されてきました。博士自身も進行した膵臓がんとなり、4年間の闘病生活の中で樹状細胞を使用した免疫療法によりその効果を身をもって示しました。

3. 治療の安全性と副作用の可能性について

この治療で用いる樹状細胞は、血液中の単球という細胞を培養して樹状細胞に変化（分化と言います）させて準備します。培養により単球が樹状細胞に分化しますが、この細胞が患者さまご自身の免疫細胞であることに変わりはありません。また、前述のように多くの臨床研究が世界中でおこなわれており、この治療は、副作用が少なく体にやさしい治療法とされており、副作用の強い抗がん剤治療や放射線治療と同時期に使用することも可能です。

このように、国内・国外共に大きな副作用報告のない治療法ですが、予期せぬ副作用が生じるリスクが否定されるものではなく、重い副作用はほとんど見られないといっても、細胞を体に入れた際に一時的な発熱、注射部位反応、倦怠感が現れる患者さまもいらっしゃいます。また、細胞を凍結する際に用いている成分の一部が、皮膚のかゆみや刺激、まれにアレルギー反応をひきおこす可能性もあります。特に、自己免疫疾患にかかっている場合には、症状が悪化する可能性もあります。

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同時期に使用される場合には、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「10」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。

万が一予期せぬ副作用があった場合には、当院負担にて適切に対処させていただきます。ただし、この治療は補償対象とはなりませんので、死亡・後遺障害の補償については対応できませんことをご承知おきください。治療中に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。

4. 現在の再生医療（等）とは

上記でご説明したような、患者さまご自身の細胞を使っておこなう医療を、現在日本の法律では「再生医療等」と位置付けています。再生医療等はまた新しい領域であるため、どのような治療をおこなうのか、その詳しい内容を「再生医療等提供計画」という書面にまとめ、認定再生医療等委員会にて審査・承認の後に、厚生労働大臣に届け出ることであります。このことは、新しい医療である再生医療等をこの国で安全に進めていくために「再生医療等安全性確保法」という法律で定められています。

現在ご説明しておりますこのがん免疫細胞療法も、厚生労働大臣への届け出が済んでおり、治療の全行程は、法に則った安全性を確保してあります。

5. 樹状細胞療法はどんな時におこなうの？

一般に、がんの治療は、がんの種類と進行度によって、それぞれの場合について、手術・放射線療法・化学療法などガイドラインにて標準的な治療内容が推奨されています。しかし、希少がんについては、標準的な治療が確立していないがんもあります。また、がん治療での副作用やがんの進行度によっては標準的ながん治療がおこなえない場合もあります。

当院でおこなう樹状細胞療法は、がんの標準的な治療に加えておこなう治療です。また、標準的な治療がおこなえない場合にも検討できる治療です。

樹状細胞療法は、「2」で述べたように、がん抗原に反応してがん細胞を傷害するCTLを誘導し、以下のようなメリットが期待できます。

- 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

たとえば、化学療法などでがんの治療をおこなっている場合、樹状細胞療法を併用することで、抗がん剤に抵抗性のがん細胞を傷害し、治療効果を高めると考えられます。また、がんの手術後や放射線治療後に樹状細胞療法をおこなうことによって、見えないレベルで残っているかもしれないがん細胞を傷害し、がんの再発を防ぐといった効果も期待されています。ただし、これらについては作用のメカニズムが現在の科学では十分に解明されておらず、効果にも個人差が生じてしまいます。したがって、必ずしも効果が期待できるわけではありません。

6. 実際の治療手順とスケジュール

まず、患者さまご自身からの細胞の採取の前に、問診による現在の症状の把握、血液検査の他、必要に応じ、画像診断や現在同時期に使用している治療法について確認させていただきます。その後、患者さまから成分採血をさせていただきます（患者さまの体調や血管の状態によって医師が成分採血は難しいと判断した場合は、通常の採血によっておこなうこともあります）。私たちは患者さまそれぞれのがんに対する最良の抗原（がんの目印）を選択し、樹状細胞を培養します。培養には約1週間かかり、その後点滴や注射にて体に戻すことになります。

ただし、1度の成分採血によって単球から作製できる樹状細胞の数には個人差が大きいいため、1回に投与する細胞数を決めている樹状細胞療法では、投与が何回できるかは作製できた樹状細胞の数によって異なります。

また、投与の回数や投与間隔も、放射線治療や抗がん剤などの他の治療法との兼ね合いによって変わります。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。

このような相談をした後に、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もできます。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中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、良い状態を保って投与ができるようにいたします。

また、樹状細胞療法をおこなった患者さまには、治療が終わった後日に当院にて診察・画像検査・血液検査をお受けいただいたり、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。

7. 血液由来医薬品の安全性についてのご注意

私たちが準備する樹状細胞の投与液には、細胞の安定化を目的に、「医療用ヒトアルブミン製剤」という薬剤を加えています。

アルブミンは、体内で血漿（血液中の淡黄色の液体）中に多く含まれる蛋白質で、血管中に水分を保持したり、体内のいろいろな物と結合して目的地に運搬する働きをしています。ヒトアルブミン製剤は、ヒトの血液から製造されるもので、「血液由来医薬品」と呼ばれます。

血液由来医薬品は、供血者の選別や製造の過程でのエタノールやウイルス除去膜での処理などがされており、通常の輸血と比べてもより安全性が高い製剤です。しかし、ヒトの血液から作られるので、感染等の危険性は完全にゼロであると断言することはできません。

今回の治療では、それぞれの患者さまにどのヒトアルブミン製剤を、どのくらいの量を使用したのかという記録が、30年にわたって保存されます。もしも将来、使用されたアルブミン製剤による感染の危険性が考えられる場合には、ご本人またはご家族にお知らせいたします。なお、この場合には調査を目的に、日本赤十字社・医薬品製造会社などの関係機関に情報を提供することをご了承ください。

8. 樹状細胞が作製できないときはあるの？

樹状細胞は、患者さまご本人の血液中にある単球を培養して樹状細胞に変化させて準備します。したがって、血液中にある単球数以上に樹状細胞ができることはありません。「6」で述べたように、樹状細胞療法では 1 回に投与する細胞数を決めています。しかし、まれには 1 回の成分採血で 1 回分の基準投与細胞数を満たさない樹状細胞しか準備できないこともあります。その場合、原則として 1 回分として投与できないことをご理解ください。

また、血液を採取する際に衛生管理には万全を期していますが、患者さまの皮膚に付着していた菌が採取した血液に混入してしまうことがまれにあります。この場合も樹状細胞を作製することはできず、汚染された細胞は破棄するしかありません。その時には採血のやり直しをお願いすることがあることをご理解ください。

9. 治療の費用について

治療費は毎回の治療に用いる樹状細胞の費用を前もっていただいております。その費用は、添付の治療費用一覧をご確認ください。

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、採血時以降は返金できかねますことをあらかじめご了解ください。これは、同意の撤回により治療を中止した場合も同じです。

10. 樹状細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬が同時期に使用される場合に理解しておかなければならないこと

この章は、樹状細胞療法を受ける患者さまが、同時期に免疫チェックポイント阻害薬の投与を受ける可能性がある場合、または、すでに受けている場合（以下、同時期に使用と記述します）に注意すべきことについて説明したものです。

樹状細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬が同時期に使用される場合には、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、樹状細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬の同時期に使用について、安全性は臨床研究などでは確立していません。

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。)

また、近年の事例として、進行胃癌患者に対し、NK細胞の投与から3日後に免疫チェックポイント阻害薬と抗がん剤を投与したところ、その7日後に全身性皮疹(Stevens-Johnson症候群)を発症し、ステロイドホルモン治療を要した症例がありました。治療により全快したものの、約1カ月の入院となったことから、がん免疫細胞療法が主要因とは考えにくいものの疾病を悪化させた可能性が否定できないと判断されました。

このように、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、樹状細胞療法の同時期の使用で、さまざまな臓器に対する障害が出やすくなってしまう可能性があります。

したがって、免疫チェックポイント阻害薬による治療と同時期に当院にて樹状細胞療法を受ける場合には、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や検査をおこない、免疫に関連した副作用が起こっていないかについて十分な注意をはらう必要があります。このような診察や検査が必要なのは、免疫チェックポイント阻害薬の副作用が全身のどの部位にいつ出てくるか予想がつかないためです。これらの診察や検査で免疫に関連した副作用が少しでも疑われた時には樹状細胞療法を中止して、すぐに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・相談が必要となります。さらに、必要に応じて専門医による治療が必要となることがあるかもしれないことをご確認ください。

11. 生体試料等の保管と処分について

私たちは、患者さまから採取した組織や血液等をはじめとする生体試料(関連する情報を含みます。以下同様です)を、樹状細胞培養を委託している施設にて保管し、以下のように取り扱います。

【治療用の試料】

私たちが採取した血液をはじめとする患者さまの生体試料は、樹状細胞の培養を委託している施設に送られ、治療をおこなっている間は保管されています。ただし、最後の治療から1年を経過した場合、または血液を採取後、一度の投与もないまま1年を経過した場合に

は、その後の投与や保存継続の意思が確認できないことを条件に、これらは、細胞培養委託施設にて、適切な方法ですみやかに廃棄させていただきますことをご了承ください。

また、治療を中止した場合も、培養・凍結保存中の血液成分および樹状細胞は、細胞培養委託施設にて、適切な方法ですみやかに廃棄させていただきます。

【長期保管用試料】

この治療における投与が一度でもおこなわれた場合、私たちは安全性を確保する目的で、原料の一部（患者さまから採血した血液由来の血漿）および患者さまへ投与する直前の細胞液の一部を、10年間にわたって保管させていただきます。これは、前述のアルブミン製剤のように将来的にリスクが生じた場合や、万が一、患者さまに感染症などの治療による健康被害が生じた場合、調査や検証に用いるため、法令の規定に基づき保管するものです。したがって、同意撤回により治療を中止された場合も、これらは上記保管期間中は処分できないことをご了承ください。

これら試料は、樹状細胞の培養を委託している施設にて保管され、定められた保管期間が終了した後に速やかに廃棄されます。また、やむを得ず事業継続ができない場合でも適切な方法で、法律上保存が必須である試料については保管を継続するようにいたします。

12. 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程に従い、厳重に管理されております。

ただし、樹状細胞療法をおこなうにあたっては、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、院外の間もかかわっています。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、患者さまの情報のうちカナ氏名を、培養を行う施設にて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

このような院外での取扱いについても、当院にて安全管理に努め、患者様のプライバシーが第三者に漏れないよう配慮の上管理しておりますので、ご安心ください。



13. 治療成果の公表について

樹状細胞を用いたこの療法の成果については、さまざまな方に広く知っていただくとともに評価をいただき、時にご批判を賜り、多くの患者さまにこの治療法が役立つよう発展することを私たちは望んでいます。そのため、今回の治療の結果やデータは、学会・論文にて使わせていただきたいと思います。

もちろん、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。なお、この治療により今後特許権、著作権、その他の財産権又は経済的利益が発生した場合も、ご自身には帰属しないことをご了承ください。

このようなデータの公表は、ご自身の同意・署名（同意書 項目 11）がない場合はおこなえません。同意はせず、治療のみをおこなうこともできますが、可能な範囲でご協力をお願いいたします。なお、このデータにより今後特許権、著作権、その他の財産権又は経済的利益が発生した場合も、ご自身には帰属しないことをご了承ください。

14. 問い合わせ先・ご質問

本文書では、さまざまな面から、当院でおこなう樹状細胞療法による治療についてご説明させていただきました。この治療についてのご質問は、説明の後日であっても、またすでに治療を始められていても構いません。不安に思われた点はどうぞ、下記の連絡先までお問い合わせください。

また、同意を撤回したいとき、なにか治療に不安を覚えられたときは、実施責任者までご連絡ください。

【再生医療等の提供を行う医療機関・医師】

N2 クリニック本院

院長（実施責任者）：安仁屋 僚

再生医療をおこなう医師：安仁屋 僚、石原 秀一、岸 和史、照沼 裕、野村 紘史、井原 玲

【細胞採取を行う医療機関・医師】

N2 クリニック本院

院長（実施責任者）：安仁屋 僚

細胞採取をおこなう医師：安仁屋 僚、石原 秀一、岸 和史、野村 紘史、井原 玲

一般社団法人細胞治療研究会 N2 クリニック四谷

院長：照沼 裕

細胞採取をおこなう医師：照沼 裕

【連絡先】

月曜日～日曜日（10：00～18：30）の連絡先

〒104-0061

住所：東京都中央区銀座六丁目 6 番 5 号 HULIC & New GINZA NAMIKI 6 11 階

電話：03-3289-0202（代表）

【再生医療等に関する問い合わせ・苦情の連絡先】

代表電話は、再生医療等に関する問い合わせ・苦情の問い合わせ先も兼ねる。

【緊急連絡先】

代表電話は、夜間・休診日の際は院長または事務担当者の携帯に転送されるように設定されており、24 時間で対応可能な体制となっている。



本提供計画の審査は、下記の特定認定再生医療等委員会では実施されています。本計画の審査にかかるお問合せ・苦情は、委員会の事務局窓口までお願いいたします。

委員会名 : ICTA 特定認定再生医療等委員会

認定番号 : NA8170002

所在地 : 東京都江東区枝川 2-4-8

Web サイト : http://icta-net.sakura.ne.jp/ICTA_page/committee.html

ICTA 特定認定再生医療等委員会事務局

電話番号 03-3699-9950 問い合わせ専用メールアドレス contact@icta-net.sakura.ne.jp

ヒト自己樹状細胞によるがん免疫細胞療法

実施の同意文書

1. 私は、樹状細胞療法を開始するにあたり、別紙「ヒト自己樹状細胞によるがん免疫細胞療法についてのご説明」（以下、説明書と略します）に基づき、担当する医師からの説明を受けました。私に治療法を選択する自由があり、他の治療を受ける選択をしても、不利益を被ることはないと感じました。（説明書序文）

はい

いいえ

2. 私は、この同意について、同意書に署名をしたあとも、いつでも撤回できることを理解しました。（説明書序文）

はい

いいえ

3. 私は、これから受けようとしている樹状細胞療法について、その内容および用いる樹状細胞の説明を受け、この治療のリスクが否定できるものではないこと、副作用が起こる可能性について理解しました。（説明書項目 1～3）

はい

いいえ

4. 私は、この治療が法律に則った手続きを受けていることを確認しました。実際の治療スケジュールと、この治療で予期される利益と副作用の可能性について説明を受け、副作用が発生した場合の医療機関の対応にも同意します。また、効果には個人差があり、必ずしも効果が期待できるわけではないことを含めて理解しました。（説明書項目 3～6）

はい

いいえ

5. 私は、注入する樹状細胞を安定化させるために、細胞液中に医療用のアルブミン製剤（血液由来製品）が加えられていることを理解し、その危険性と将来的な対応について理解したうえで同剤の使用に同意いたします（説明書項目 7）

はい

いいえ

6. 私は、私自身の樹状細胞を培養する上で、安全に投与するための樹状細胞が十分に培養できない場合があり、その時には採血や培養のやり直しが必要なことがあることを理解しました。(説明書項目 8)

はい

いいえ

7. 私は、この治療法にかかる費用について、価格、毎回の治療に用いる樹状細胞の準備を開始する際に前もって費用を支払うこと、治療を中止して樹状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樹状細胞の費用を支払うことを理解しました。(説明書項目 9)

はい

いいえ

8. 私は、樹状細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬の同時期に使用について、安全性は臨床研究などでは確立していないことを理解しました。また、免疫チェックポイント阻害薬の併用により起こり得る臓器障害の「注意すべき症状」を理解し、診察や検査を繰り返しおこなう必要があることを理解しました。(説明書項目 10)

(本項目への該当: あり なし)

はい

いいえ

9. 私は、なんらかの都合により私の樹状細胞の培養が中止せざるを得ない場合、または、私の免疫細胞が投与に至らなかった場合には、医療機関において私の血液や樹状細胞が適切な方法で廃棄されること、1年以上たった血液・樹状細胞は特に連絡がなければ処分されることに、同意します。(説明書項目 11)

はい

いいえ

10. 私は、私の樹状細胞が培養される上で、培養を実施する人間が細胞の取り違えを防ぐことを目的に、私の氏名(カタカナ)についての情報を取り扱うことについて、同意いたします。(説明書項目 12)

はい

いいえ

11. 私は、私の受ける治療の結果について、名前などの個人情報伏せた上で、学会発表・学術論文・専門書で公表されることがあることを理解しました。これらデータにより今後特許権、著作権、その他の財産権又は経済的利益が発生した場合も、私には帰属しないことを了承の上で、私の個人情報などプライバシーにかかわる内容が適切に管理されることを条件として、この公表に同意いたします。(説明書項目 13)

はい

いいえ

私は、以上の内容を理解した上で、上記の樹状細胞療法を用いた治療を開始することに同意いたします。

患者さま 御名前(署名)

西暦 年 月 日

患者さまご自身がサインや理解が困難な場合
ご家族さま または 代諾者の方の御名前(患者さまとの関係)

西暦 年 月 日

私は、別紙「ヒト自己樹状細胞によるがん免疫細胞療法についてのご説明」に基づき、患者さまに当該樹状細胞療法を用いた治療について説明いたしました。

担当医師名

西暦 年 月 日