

癌性腹膜炎による腹水の軽減のための治療 (活性化自己リンパ球を中心とした免疫細胞の腹腔内投与) 治療説明書

1. はじめに

この治療説明書で説明する【癌性腹膜炎による腹水の軽減のための治療（活性化自己リンパ球を中心とした免疫細胞の腹腔内投与）】は厚生労働省より認可された認定再生医療等委員会にて治療の安全性及び妥当性について審議され、この治療の再生医療等提供計画書を厚生労働大臣に届出、受理された治療法です。

この説明文書は、私たちが提供する免疫細胞療法がどういった治療法なのかを、患者様にご理解いただくためのものです。よく読まれて、この文書の内容をご理解頂き、この治療を受けるかご検討ください。

患者様にご理解いただけるようできるだけ平易な表現に努めますが、もしわかりにくい言葉や疑問がございましたら遠慮なくお尋ねください。

2. 免疫細胞療法とは

免疫力とは、人の体に本来備わっている自然治癒力で、体の中の自分とは異なる異物を認識し排除する力です。この免疫力は加齢、生活習慣、ストレス等様々な原因で低下する事が確かめられています。免疫力が低下すれば感染症やがんをはじめ様々な不調を引き起こします。免疫力を強化して、健康維持や病気の快復に役立たせようとする治療を免疫療法といい、特に、体外で培養して活性化増殖させた免疫細胞を用いる治療を免疫細胞療法と言います。

3. 癌性腹膜炎による腹水軽減のための治療（活性化自己 $\alpha\beta$ T 細胞の腹腔内投与）とは

今回提供する治療は、癌性腹膜炎による腹水の軽減を目的としています。

使用される細胞は患者様自身の免疫細胞の一種である $\alpha\beta$ T 細胞を用います。 $\alpha\beta$ T 細胞は、体内での外敵や異物に対する様々な作用をする T 細胞の一部で、がんに対する攻撃力が高い細胞です。体外で活性化増殖させた $\alpha\beta$ T 細胞を投与することでがんに対する攻撃を目的とするとともに体内の免疫状態も改善させる事を目的としています。

4. 作用機序と期待される効果

がんの進行に伴う癌性の腹膜炎により発生する腹水の貯留は、患者様にとってはつらい症状を引き起こします。

本症状に対しての対症療法には、腹水を抜くためのドレナージを行うという手段があり、そのため、患者様にドレーンを装着することもあります。しかし、これは対症療法で

あり、過剰な腹水貯留の原因となる癌性腹膜炎を緩和する治療ではありません。

本療法では、腹腔内で免疫応答を引き起こすことで、腹膜の癌組織を縮小し、癌性腹膜炎を軽減する効果に期待できます。その結果、腹水の過剰産生が抑制され、腹水の貯留量が軽減されることを目的とした治療です。

今回の治療法では、腹水抜去後の腹腔内に活性化した自己リンパ球（ $\alpha\beta$ T 細胞）を投与することで、残留腹水内に含まれる浮遊したがん細胞をターゲットに腹腔内で強い免疫応答が起こることを目的としています。体内における固形腫瘍内のがん細胞は、免疫細胞に対して強い免疫抑制のバリアーをつくっており、強い免疫応答を引き出すことが難しい場合が多いのですが、浮遊した腹水内のがん細胞は、抑制状態がない、いわば無防備な状態と考えられます。したがって、ここに活性化したリンパ球を中心とした免疫細胞を投与することで、強い免疫応答を引き出す事が可能であると考えられます。

また、そのような反応が引きだされた場合は、カスケード効果（連鎖反応）により、全身の転移巣にも免疫系が応答する可能性も期待できます。

本治療やそれに類似した治療効果に関しては、標準的な統計学的な有意差に基づいたいわゆるエビデンス：EBM（医学的証拠）はありませんが、現在までに腫瘍免疫に携わる研究者や医師が、多くの実践と臨床報告でその効果を確認しており、当院では可能性がある治療と考え患者様に提供していく方針です。

5. 治療提供について

安全に治療を受けていただくために初診時、もしくは定期的に血液検査を受けて頂きます。以下の条件を満たす方が治療対象者となります。

- ① 通常の静脈血採血と点滴静注が可能な血管を有し、貧血（Hb<9.0 g/dl）がなく血圧がおおむね正常範囲（100-140/50-90mmHg）の者。
- ② 細菌感染やウイルス感染の急性期にない者。
- ③ 本治療の実施について、治療説明同意書にて同意した者。
- ④ 医師が適当と判断した者。

以下のいずれかに該当する場合本治療を受けて頂く事はできません。

- ① HIV 抗体・HTLV-1 抗体が陽性である方。
- ② HBV,HCV 活動性である方は担当医師の判断により治療を受けられない場合があります。
- ③ 急性期 B 型肝炎 C 型肝炎の方。
- ④ T 細胞、NK 細胞由来悪性リンパ腫の方。
- ⑤ 間質性肺炎の既往あるいはその兆候がある方で、医師が不適当と認めた方。
- ⑥ その他担当医師に不適当と判断された方。

また、安全に治療を受けていただくため、採血当日担当医師が問題あると判断した場合はスケジュールを変更することもございます、予めご了承ください。

6. 治療内容

当院の本治療法において、投与回数、投与間隔などは患者様の病状に応じて個別に選択提案します。

7. 採血について

当院の本治療法は、患者様から 1 回の治療につき、当院にて真空採血管又は採血用バッグに約 24mL の採血を行います。また、大量の単核球細胞を必要とする場合（樹状細胞を併用して治療する場合など）は、アフエレーシスによる採血を行うこともございます。

採血の実施にあたっては、採血当日担当医師がカウンセリングを行い患者様の体調について十分に確認し、担当医師が問題あると判断した場合は治療の中止やスケジュールの延期をおこなう可能性がございます。

一般的な採血と同様に、針を刺すことによる痛みを伴うほか、気分が悪くなる、貧血気味の方はめまい、立ちくらみなどの症状が出ることがあります。そのような症状がでた場合はすぐに担当医師にお知らせください。

また、往診先にて採血を行う場合、採取した血液を速やかに検体輸送ボックスに梱包し、当院の担当医師または従業員がハンドキャリアにて当院へ輸送します。当院到着後、当日中に細胞培養加工施設へ送付または当院担当者がハンドキャリアにて輸送します。

8. $\alpha\beta$ T 細胞培養

細胞培養については厚生労働省より認可を受けた、特定細胞加工物製造事業者バイオアクセル株式会社に委託しています。受け入れ可否の判断を行った後、クリーンルームにて 2 週間程度かけて $\alpha\beta$ T 細胞を培養します。培養した $\alpha\beta$ T 細胞は患者様の治療日が培養終了の翌日であれば冷蔵で当院に届きます。治療日がそれより後であれば冷凍保存いたします。

9. 投与について

患者様の治療日に合わせて $\alpha\beta$ T 細胞を調製（冷凍保存されている場合は解凍）し、当院にて患者様の腹腔内に投与します。投与方法は担当医師の判断により、注射器を用いた投与、もしくは残置ドレーン等がある場合はそれらを使用して投与します。

往診先で投与する場合は $\alpha\beta$ T 細胞を検体輸送ボックスに梱包した状態で、当院の担当医師または従業員が往診先へ持参します。凍結状態で持参した場合は直前に解凍して投与します。

10. 本治療法に関する留意点

- (1) $\alpha\beta$ T 細胞の活性化や増殖は採取した血液の状態にも依存するため、得られる $\alpha\beta$ T 細胞の性状や数、NK 細胞との割合は一定ではありません。培養過程での病原菌などの混入の防止については、現時点でのできる限りの対策をとっています。無菌検査を実施し発熱物質の混入の有無を調べ、合格したもののみを治療に供します。 $\alpha\beta$ T 細胞が十分に増殖しない、検査に合格しない、あるいはその他の理由により予定した日程どおりに治療を行えない事態が、突然発生することもあります。これらの点は予め、ご了承ください。
- (2) 人血清由来の成分を含んだアルブミン製剤を使用いたします。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、長時間高温での滅菌等、ウイルス等の除去を実施しているものを使用し、通常の輸血と比べてもより安全性の高い製剤です。しかし現在の技術で除去できない未知の病原体による感染症の危険性はゼロであると断言することはできない事をご理解ください。
- (3) 患者様の個人情報が必要な範囲で特定細胞加工物製造事業者へ通知します。個人情報取扱規程にそって管理・運用し、細胞を適切に培養調製する目的以外で患者様の個人情報が利用されることはありません。
- (4) 予約の変更は前々日までをお願いします。準備に時間を要するため、前日以降の変更には対応しかねる場合があります
- (5) $\alpha\beta$ T 細胞投与は採血日からおよそ 2~3 週間に限られますのでご了承ください。
(上記期間中に投与が受けられない場合は、凍結保存する方法もありますが、その費用は患者様負担となります。予めご了承ください。)
- (6) $\alpha\beta$ T 細胞は投与する直前まで凍結保存する場合がございます。凍結保存に際しては凍結による細胞の障害から保護するために DMSO (ジメチルスルフォキサイド) を使用し、投与直前に解凍後、DMSO を含んだまま投与します。DMSO は骨髄移植・造血幹細胞移植・臍帯血移植などの治療に際して広く細胞の凍結に用いられている薬剤で、樹状細胞の凍結保存に使用する量は骨髄移植の場合の 10 分の 1 以下の微量です。DMSO の副作用としては咳、紅潮などの軽度のアレルギー症状から、国内外での報告はないものの、ごくまれにアナフィラキシーショック (既に体が記憶した物質 に対する過剰な免疫反応) が起こる可能性も想定されています。万一これらの症状が発生した場合には、当院では気道の確保ならびにステロイドや抗ヒスタミン剤などの対策で、可及的速やかに対処いたします。
- (7) 本治療は採血を行った時点で費用が発生致します。患者様の容態、病状変化により投与が適さないと担当医師が判断した場合は、投与中止となる場合があります。また天変地異、風水災害その他の諸事情により投与できない場合も、お支払い頂いた費用の返還ができない場合がございます、予めご了承ください。

11. 有効性に関して

Quality of Lifeを維持しながら $\alpha\beta$ T 細胞が、がん細胞を直接攻撃し、がん組織を小さくする、又は大きくなる速度を遅くする効果、及び体内の免疫状態が改善する事が期待できます。本治療では、特に腹腔内で免疫応答を引き起こすことによって、腹水が過剰に産生される原因の一つである癌性腹膜炎を起こしているがん組織を攻撃します。その結果、がん組織が縮小し、癌性腹膜炎が軽減され、腹水の産生量が抑えられることに期待できます。

ただし、悪性腫瘍に対する自己活性化 $\alpha\beta$ T 細胞療法の有効性には限界があり、それぞれの患者さんの病状や進行度、血液状態などによって、治療効果に個人差があります。期待する効果が得られない場合がありますので、あらかじめご了承ください。

12. 起こるかも知れない不利益

$\alpha\beta$ T 細胞を投与した後に軽い発熱が起こることがあります。これは培養中に用いる活性化物質や $\alpha\beta$ T 細胞もしくはNK細胞表面の免疫物質の作用、もしくはこれらの免疫細胞ががん細胞を攻撃する反応などから起こり、多くの場合は38℃未満で2日以内に解熱します。解熱対策なども実施しますが、事実上治療上の不利にはならないと考えられています。（このような反応や注射部位の発赤は本治療特有の正常な免疫反応で治療上の不利にはならないため、有害事象とはみなしません。）

その他、ごくまれにアレルギー反応と思われる症状がみられることもありますが、その他には本治療に直接原因がある副作用の報告は現在までありません。

上記の他にも何か気になる症状等ありましたら、担当医にお知らせください。

13. 健康被害に対する補償について

本治療の実施中に患者様に健康被害が生じた場合は、速やかに適切な処置を行い治療にあたります。また、医師が保険に加入しており、かつ、適応となる場合は保険により補償いたします。

14. 他の治療法との比較

がんの治療法としては、本治療法以外に主に手術療法、化学療法、放射線療法があります。手術療法は、がん組織を切除する治療法です。主に初期がんの有効で、がんの病巣を直接摘出する事が可能で、原発巣のがん組織を完全に切除出来れば完治させることも可能です。しかし、正常な組織も切除する必要があり、微小ながん組織、転移がんは取り除く事が困難で再発することもあります。

化学療法は、抗がん剤を用いた治療法です。抗がん剤はがん細胞の細胞分裂過程に働き、がん細胞の増殖を妨げるもの、細胞が成長するのに必要な物質を作らせないもの、あるいは過剰に産生させてがん細胞の死滅を促すものなどの種類があります。微小ながんも攻撃で

きる利点があり、転移もしくは転移が疑われる場合であっても、広い範囲に治療の効果を期待できます。しかし、正常細胞へも影響する為、副作用が強く、がん細胞に耐性ができることで効果が低下することがあります。

放射線療法は、高エネルギーの放射線を体の外から照射してがん細胞を傷つける治療法です。手術によって切除することなくがんに対して治療効果を期待できることで、臓器をそのまま残せるため、臓器の働きを維持できます。しかし、正常細胞にも照射され、炎症などの副作用を起こす場合があります。

癌性腹膜炎による腹水貯留に対する一般的な治療としては対症療法として腹水の抜去（針で抜く、排液用ドレーンを設置する）がありますが、針で抜く場合は腹水が溜まる度に治療を繰り返すこととなります。抗がん剤を腹腔に投与することで腹膜のがん細胞を抑える治療もありますが、投与する量によって重い副作用が出ます。

これに対して本治療は、免疫細胞によって腹水貯留の原因である癌性腹膜炎を軽減することで腹水の過剰な産生を抑えることに期待できます。本治療は入院の必要が無く外来通院で治療を行うことが可能であり、これまでに報告されている副作用も軽微なものが中心で、精神的及び身体的負担を軽減した治療法です。この治療説明を受けた上で本治療を受けるかどうかを決めかねる場合は、セカンドオピニオンの受診をご検討願います。

既に手術療法、化学療法、放射線療法、その他の治療を行っておられる場合、または行う予定のある場合は、可能な限りその治療を行う主治医と相談して、それらの治療スケジュールに応じて悪性腫瘍に対する本治療法の投与方法や投与時期を決定いたします。

安全性の確保の為、本治療以外の免疫細胞療法、治験薬、インターフェロン製剤、全身性ステロイド製剤、免疫チェックポイント阻害薬を使用している場合についても担当医師にお伝えください。他にも有効な治療法がある場合は、その治療との併用に関しては慎重に判断相談やアドバイスもいたします。

15. 治療の同意及び同意撤回について

この治療説明同意書をよく読んでいただき、疑問点や不明点を担当医師と話し頂きこの治療法を理解して頂いた上で、この治療を受けることに同意するかどうかは、患者様の自由意志に基づきお決めください。

また本治療はいつでも同意を撤回し、治療を中止する事が可能です。この治療を受けないこと、又は同意を撤回することで患者様が不利益を受ける事は一切ありません。ただし、採血後の中止に関しましては既に費用が発生しているためご返金できない場合がございますので、予めご了承ください。

16. 記録及び細胞の保管について

本治療に関する文書は10年間保管されます。また本治療に使われた原料、特定細胞加工物の一部は試料として5年間保管されます。患者様に本治療に起因すると思われる感染症を発症した場合や健康・子孫に受け継がれる得る遺伝的特徴的に関する重要な知見が得られる可能性がある場合の原因究明のために使用されます。

よってこの試料に関しましては、返却等はできませんので予めご了承ください。保管期間が過ぎたのちは専門業者に委託して焼却処分されます。

17. 個人情報の保護について

本治療によって得られた患者様に関する個人情報は、この治療を患者様に提供する為だけに使用し、一切公表されることはございません。ただし、この治療で得られたデータを医学及び免疫細胞療法の発展進歩のために、本治療以外の目的で使用、発表する事がございますが、患者様の個人情報保護に十分配慮して、個人を識別する事ができないよう匿名化するので患者様のプライバシーは保護されます。

18. 特許権、著作権その他の財産権等の帰属について

本治療の結果から特許権、著作権その他の財産権が生じる可能性があります、その権利は当院または特定細胞加工物製造事業者に属し、細胞を提供したあなたには属しません。また、その特許権などを利用した経済的利益が生じる可能性があります、これにつきましてもあなたに権利がないことをご了承ください。

19. 医療費について

本治療は基本的に自費診療であり、健康保険は適用されません。全額自費負担となり、所定の消費税もかかります。予めご了承ください。

治療費や支払い方法、内容に関しては別紙をもとにご説明いたします。

20. 認定再生医療等委員会について

本治療は厚生労働省より認可された「患者の集いモミの木再生医療等委員会」認定番号NB3220001にて再生医療等提供基準に基づき安全性及び妥当性の審査を受けた上で、厚生労働大臣に届け出を行い受理されています。認定再生医療等委員会について知りたいことがございましたら下記までお問い合わせください。

名称：一般社団法人 モミの木

所在地：東京都渋谷区恵比寿 2-28-10 Shu Bldg2983

URL：<https://momi-noki.org/>

TEL：03-6821-9961

21. 本治療に関する相談

本治療の内容について、十分ご理解されない点がある場合には、遠慮せずいつでも担当医師または下記の窓口にお尋ねください。

【再生医療等を提供する医療機関】医療法人社団東京メディカルテラス

【住所】東京都港区北青山2-13-4青山MYビル4階

【TEL】03-6721-1899

【施設管理者】菊永 裕行

【実施責任者】菊永 裕行

【細胞採取を担当する医師】菊永 裕行

【再生医療等を行う担当医師】菊永 裕行

治療同意書

医療法人社団東京メディカルテラス

院長 菊永 裕行 殿

私は担当医師_____より、癌性腹膜炎による腹水の軽減のための治療（活性化自己リンパ球を中心とした免疫細胞等の腹腔内投与）に関する治療説明書を受け取り、口頭及び文書にて下記の説明を受けました。

- ☐ はじめに
- ☐ 免疫細胞療法とは
- ☐ 癌性腹膜炎による腹水の軽減のための治療とは
- ☐ 作用機序と期待される効果
- ☐ 治療提供について
- ☐ 治療内容
- ☐ 採血について
- ☐ $\alpha\beta$ T細胞培養
- ☐ 投与について
- ☐ 癌性腹膜炎による腹水の軽減のための治療に関する留意点
- ☐ 有効性に関して
- ☐ 起こるかも知れない不利益
- ☐ 健康被害に対する補償について
- ☐ 他の治療法との比較
- ☐ 治療の同意及び同意撤回について
- ☐ 記録及び細胞の保管について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 特許権、著作権その他の財産権等の帰属について
- ☐ 医療費について
- ☐ 認定再生医療等委員会について
- ☐ 本治療に関する相談

上記に関する説明を十分理解した上で、本治療を受けることに同意します

(同意日) 年 月 日

本人：_____ 印

住所：_____

代諾者（続柄：_____）：_____ 印

住所：_____

同意撤回書

医療法人社団東京メディカルテラス

院長 菊永 裕行 殿

私は、癌性腹膜炎による腹水の軽減のための治療（活性化自己リンパ球を中心とした免疫細胞等の腹腔内投与）について、治療説明書に基づき、担当医師_____より十分な説明を受け、_____年 月 日に治療同意書に署名致しました。

その後、同意撤回の旨をこの同意撤回書にて通知いたします。

(同意撤回日) 年 月 日

本人：_____ 印

住所：_____

代諾者（続柄：_____）：_____ 印

住所：_____