

がん免疫細胞療法による治療をお考えの皆様へ

自己腫瘍組織を用いた腫瘍内浸潤リンパ球（TIL）の 点滴投与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腫瘍内浸潤リンパ球（TIL）を用いたがん免疫療法「自己腫瘍組織を用いた腫瘍内浸潤リンパ球（TIL）の点滴投与によるがん免疫細胞療法」がどういった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のものです。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、「自己腫瘍組織を用いた腫瘍内浸潤リンパ球（TIL）の点滴投与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 TIL 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 TIL 療法と免疫チェックポイント阻害薬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. TIL 療法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などによって一度からだの外に取り出し、活性化・増殖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、患者さまの体内のがん細胞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・増殖します。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、患者さま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。

今回の治療で用いる TIL は、がん組織に入り込んでいるリンパ球です。この TIL は、がんの目印である「がん抗原」に反応するリンパ球を多く含みます。しかし、TIL はがん組織の中で眠らされてしまっていることが多いため、治療に用いるためには再活性化させる必要があります。再活性化した TIL は、他のリンパ球に比べて患者さま自身のがん抗原に反応して患者自身のがんを狙い撃つ高い選択的攻撃力を持つと考えられています。

TIL 療法では、まず、患者さまのがん組織から、そこに入り込んでいる TIL を分離します（TIL を分離するがん組織は、手術等の他の治療の際に除去されたものをご提供いただきます）。次に、分離した TIL を体外で培養して、患者さまの体内に戻し、がんの治療をおこないます。

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 TIL は、もともと患者さまご自身の免疫細胞です。ですからこの治療は、副作用が少なく、体にやさしい治療法とされています。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。重い副作用はほとんど見られません。

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、TIL を体に入れた際に一時的な発熱、倦怠感が現れる患者さまがいます。また、関節リウマチなどの自己免疫疾患にかかっている場合は、その悪化の可能性もあります。

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「11」で説明するように、重度の副作用がおこる可能性がありますので、十分に注意して治療をおこなうことが必要です。

勿論このような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治療を、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）はまだ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になっています。このことは、新しい治療である再生医療（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. TIL 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など、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、がん治療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があります。また、希少がんについては、標準的な治療が確立していないものもあります。

当院でおこなう TIL 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。TIL 療法では、以下のようなメリットが期待できます。

- 外来治療が可能
- 初期がんでも末期がんでも治療が可能
- 転移・再発のリスクの低下

特に TIL 療法は、TIL が患者さまのがんを狙い撃つことが大きな特徴ですから、がんの治療だけでなく、がんの手術後に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「取り除いたはずのがんの再発を防ぐ」といった効果も期待されます。

ただし、採取されたがん組織中に TIL がどれくらい含まれているかは大きなばらつきがあり、その効果には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ないことをご理解ください。

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がん組織をご提供いただく前に、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、がん組織等をご提供いただいて、約2週間かけて TIL を培養します。培養した TIL の患者さまへの投与は、除去することがない場合には点滴にて体に戻します。投与の回数や日程は、手術・胸水穿刺・腹水穿刺等の他の治療との兼ね合いによって決まります。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。

相談をした後でも、患者さまのご都合やご希望で、TIL の投与日を変更することは可能です。しかし、状態の良い TIL を投与するため、投与日の変更は、予定投与日の前日までにお知らせください。投与希望日と TIL の状態から判断し、TIL を一時的に凍結保存するなどして、良い状態を保って投与ができるようにいたします。

また、TIL 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 TIL の投与液には、細胞の安定化を目的に、1%以下の量で「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それらを目的地に運搬する働きを担います。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消毒やウイルス除去などの処理が施されており、通常の輸血と比べてもより安全性が高い製剤です。また、今回の点滴液で使用

する濃度は1%以下であり、極めて少量です。しかし、ヒトの血液から作られるので、未知の病原体などの感染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. 投与する TIL が準備できないことはあるの？

TIL 療法は、患者さまご本人のがん組織の中にある TIL を分離・活性化することでおこなわれます。TIL は、がん組織に含まれているリンパ球中に存在しますが、採取されたがん組織の種類・量によって含まれているリンパ球数はさまざまです。時には、TIL がほとんど含まれていない場合があります。

また、患者さまよりがん組織等を採取する際に、衛生管理には万全を期していますが、がん組織中に菌が混入していることがまれにあります。

これらの場合には、投与する TIL が準備できません。治療のためにがん組織を再度採取する機会があれば、TIL の準備を再度試みます。しかし、治療のために再度採取する機会がない場合には TIL を準備することはできないことをご了解ください。

9. あなたのものではない血漿・血清について

わたしたちの体の外で TIL を培養しようとするときは、ある種の栄養素が必要です。今回の治療では、患者さまの血液から分離した成分を栄養素として添加しています。この栄養素が「血清」や「血漿」と呼ばれるものです。

これは、栄養の供給を助ける作用や周辺物質からの保護などの効果があることが知られており、通常、細胞の培養時には必ずといっていいほど添加されるものです。

患者さまの血漿を培地に加えて細胞の培養を開始した後、ご自身の血漿では十分な治療効果を得るための TIL の活性化・増殖が期待できないと判断されることがあります。この場合、ウシ胎児



血清を使用することが可能です。

ウシ胎児血清は細胞を培養する際に昔から広く使われてきた成分で、その栄養素としての効果は確かなものがあります。たとえば、日本国内で再生医療等製品として認められ販売されている「培養皮膚」や「培養軟骨」も、このウシ由来の血清を使って作られています。培養に使用するウシ胎児血清は、牛海綿状脳症（BSE）が発生していない国を原産地とするウシから作られ、ガンマ線照射にて滅菌された安全性の高い製品です。こうすることで、ヒト成人の血漿を使用するより、細胞がよく育つことが期待できます。

ただし、ウシのアレルギーをお持ちの方は、医師にご相談ください。

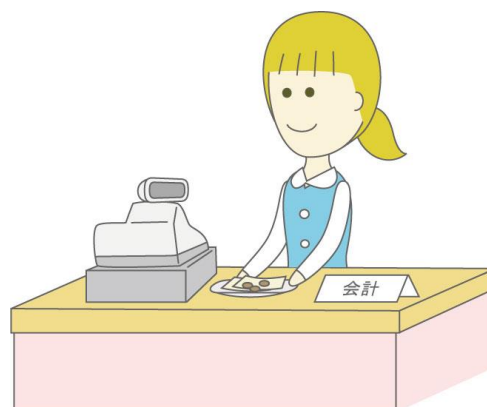
投与する TIL は培養液を十分に洗い流してから点滴液と混ぜられるため、ウシ胎児血清のほとんどは洗い流されます。しかし、ごくわずかに残っているかもしれない、アレルギー反応がおこる可能性が完全には否定できません。

ご質問がある場合は、どうぞ担当医師にご相談ください。

10. 治療の費用について

治療費は毎回の治療に用いる TIL 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 TIL の投与に至らなかった場合でも、がん組織の採取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や、「8」でご説明したように投与する TIL が準備できなかった場合も同じです。



11. TIL 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、TIL 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。

TIL 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おことをご理解ください。そのため、TIL 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、安全性は臨床試験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）をおこなったところ、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。）

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、TIL 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ふ可能性があります。

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 TIL 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 TIL 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理解ください。

12. 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、TIL 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】

私たちが採取したがん組織等をはじめとする患者さまの生体試料は、TIL 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、またはがん組織等を採取後、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 TIL あるいは生体試料は、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（患者さまから採取した組織の懸濁液）、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には処分できないことをご了承ください。

これら試料は、TIL 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。

13. 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定に従い、厳重に管理されております。

しかし、TIL 療法をおこなうにあたっては、医師以外に「TIL を培養する人」「TIL を検査する人」など、多くの人がかかわっています。そこで、TIL 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、患者さまのお名前のうち、カナ氏名を関係者で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

ただし、この時、患者さまの個人情報（ご本名、ご住所など個人を特定することが可能な各情報）は、別途責任者のもとで厳重に管理されております。

従いまして、ご自身のプライバシーが外部に漏れてしまうことはございませんので、ご安心ください。



14. 治療成果の公表について

TIL を用いたこの治療の成果については、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と考えます。

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。

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。また、データを研究に利用する際には、法令・指針等にしがたい、必要に応じて別途倫理委員会の審査で承認を得て、適切な手順にておこないます。

15. 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 TIL 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。



【実施医療機関】

土方クリニック宮田医院

院長：土方 康充

実施責任者：土方 康基

再生医療をおこなう医師：土方 康基、土方 康充

【がん組織を採取する医療機関】

- ・名古屋市立大学医学部附属病院 東部医療センター
- ・独立行政法人 国立病医院機構 名古屋医療センター

【連絡先】

平日（9：00～12：00、18：00～20：00）の連絡先

※木曜日・土曜日の午後、日曜日、祝日は休診

〒461-0037

住所：愛知県名古屋市東区百人町 109

電話：052-935-3409（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。

【夜間・土日祝日の緊急連絡先】

実施責任者（土方 康基）：090-2684-5918

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行われています。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

自己腫瘍組織を用いた腫瘍内浸潤リンパ球（TIL）の 点滴投与によるがん免疫細胞療法実施の同意文書

1. 私は、TIL（腫瘍内浸潤リンパ球）療法を開始するにあたり、別紙「自己腫瘍組織を用いた腫瘍内浸潤リンパ球（TIL）の点滴投与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を理解しました。（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でも、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 TIL 療法について、その内容および用いる TIL の説明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 TIL を安定化させるために、投与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 TIL を培養する上で、安全に投与するための TIL が十分に培養できない場合があり、その時には再度採取が必要なことがあることを理解しました。TIL がより良い状態で育つ目的に限り、自分以外の由来を持つ生体材料（血漿や血清）を用いて TIL を培養するケースがあることを、理解しました。（説明書項目 8,9）

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 TIL 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 TIL 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 TIL の費用を支払うことを理解しました。（説明書項目 10）

はい

いいえ

8. 私は、TIL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、安全性は臨床試験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 11）

（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 TIL の培養が中止せざるを得ない場合、または、私の TIL が投与に至らなかった場合には、医療機関において私の TIL が適切な方法で廃棄されること、1年以上たった TIL 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 12）

はい

いいえ

10. 私は、私の TIL が培養される上で、培養を実施する人間が TIL 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 13）

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の上で、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 14)

はい

いいえ

私は、以上の内容を理解した上で、上記の TIL 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「自己腫瘍組織を用いた腫瘍内浸潤リンパ球 (TIL) の点滴投与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 TIL 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