

同意説明文書

「悪性腫瘍に対する免疫細胞療法」に関する説明書ならびに治療同意書

はじめに

これから、下記の再生医療等を医療法人龍志会 IGTクリニックが行うにあたって、治療内容等について説明させていただきます。本説明書は悪性腫瘍に対する免疫細胞療法の共通説明書と治療同意書となっています。

本説明書、ならびに口頭で説明される本療法の内容についてご不明な点があれば、どのようなことでもご遠慮なく医師、看護師、当クリニックスタッフにご質問ください。説明を理解していただいた上で、本療法の実施にご同意いただけます場合は、本療法の実施に関する同意文書にご署名をお願いしております。

【提供する再生医療等の名称】

- ・悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の動脈投与による免疫細胞療法
- ・悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の経皮的投与による免疫細胞療法
- ・悪性腫瘍に対する $\alpha\beta$ T細胞の静脈投与による免疫細胞療法

なお、本療法は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（以下、再生医療法といいます）に定める「再生医療等」に該当し、厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出し、受理されております。

【再生医療等を提供する医療機関等の名称等】

本療法を提供する医療機関等の名称、管理者/実施責任者の氏名、再生医療等を行う医師の氏名は下記のとおりです。

- ・本療法を提供する医療機関等の名称；医療法人龍志会 IGTクリニック
- ・本療法を提供する医療機関等の管理者の氏名；堀 篤史
- ・本療法の実施責任者の氏名；堀 篤史
- ・再生医療等を行う医師の氏名；堀 篤史、堀 信一

【アフターサービス実施施設】

医療法人龍志会 IGTクリニック

医療法人紀隆会 りんくうメディカルクリニック

【アフターサービス実施医師】

医療法人龍志会 IGTクリニック施行時、堀 信一、堀 篤史

医療法人紀隆会 りんくうメディカルクリニック施行時、小村 泰雄

【全血採血実施場所】

医療法人龍志会 IGTクリニックの処置室

【全血採血実施医師】

堀 信一、堀 篤史

【細胞加工施設】

施設番号：FA5190003

バイオアクセル株式会社京大桂ベンチャープラザ細胞培養加工施設（京大桂 VP・CPC）

【認定再生医療等委員会の名称等について】

本療法に係る事項は、下記の認定再生医療等委員会において審査、受理されています。

委員会の名称：一般社団法人国際再生医療普及協会特定認定再生医療等委員会

認定番号：NA8150021

東京都港区新橋五丁目25番4号2階

TEL：070-5361-2581

【本療法の目的及び内容】

悪性新生物（がん）が日本人の死因の一位になって久しく、日本人の2人に1人は一生のうち一度はがんにかかり、男性では4人に1人、女性では6人に1人ががんで亡くなります。がんは進行度によりステージⅠ～Ⅳに分類されます。最も進行したステージⅣのがんの5年生存率は非常に低く、全がんで約16%とされています。治療後も再発の恐れがあるため、患者さんの不安は拭い去りきれないことが予想できます。

がん三大治療は手術や化学療法、放射線治療ですが、第四の選択肢として注目されているのが、がん免疫細胞療法です。体内の免疫機序を利用した治療法で、免疫機能を持つ細胞が、がん細胞を攻撃することで、がんを抑制することを目的とした治療です。患者さんの体内から免疫細胞を取り出し、それを体外で活性化して増殖させたあと、患者さんの体に戻す治療です。

当院では、患者さん本人の樹状細胞、 $\alpha\beta$ T細胞と呼ばれる免疫細胞を用いて、樹状細胞の単独投与、 $\alpha\beta$ T細胞の単独投与、または両者を組み合わせて治療を行います。

【使用する細胞の特徴】

- ・悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の動脈投与による免疫細胞療法では、未熟樹状細胞（imDC）を用います。
- ・悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の経皮的投与による免疫細胞療法では、未熟樹状細胞（imDC）を用います。

- ・悪性腫瘍に対する $\alpha\beta$ T細胞の静脈投与による免疫細胞療法では、 $\alpha\beta$ T細胞を用います。

患者さん自身の血液中の血球細胞を使用するため、免疫拒絶反応のリスクがありません。細胞は全血採血もしくはアフエレーシス（成分採血）で採取した後、体外で未熟樹状細胞（imDC）、 $\alpha\beta$ T細胞を活性化・増殖させます。

【未熟樹状細胞（imDC）】

imDCは異物（本治療では体内のがん組織=抗原）を認識して、体内のT細胞に抗原を提示するはたらきを持ちます。通常、樹状細胞の数は少ないため、確実にT細胞に抗原提示をできるか定かではありませんが、増殖させた樹状細胞の投与により、効果的に抗原提示させることが期待できます。

【 $\alpha\beta$ T細胞】

$\alpha\beta$ T細胞は、T細胞の大部分を占める細胞で、体内の異物に対して直接攻撃する役割を持っており、がん細胞に対する攻撃力が高いことも分かっています。活性化した $\alpha\beta$ T細胞の投与により、体内の免疫状態を改善させ、がん細胞の縮小と抑制が期待できます。

両治療を組み合わせる場合、imDCに教えられたがん細胞を活性化した $\alpha\beta$ T細胞が効果的に攻撃し排除できる可能性があります。

【本療法の適応となる方、本療法の適応とならない方】

現時点において適応となる基本的条件は以下のとおりです。

1. 標準的な治療では十分な効果が見込めない、進行した固形がん患者
2. 治療により腫瘍内に部分的な壊死を伴う、または、計画している治療により部分的な腫瘍壊死が期待できる病変を有する
3. 経動脈的、経静脈的、経皮的に細胞投与が出来ること
4. 他の重要な基礎疾患（重度の糖尿病、非代償性心不全等）のない患者であること
5. 治療開始決定の時点で有症状の脳転移がないこと
6. 年齢が20歳以上、80歳以下であること
7. 問診、検査等により、担当医師が適格性を認めた方
8. 患者本人が本治療法を正しく理解し、施行の承諾をしていること
9. 3ヶ月以上の予後が期待できること

現時点において、適応とならない基本的な条件は原則として以下のとおりです。

1. ADL（日常生活動作）に著しい支障をきたしている場合（寝たきり、食事が摂れないなど）
2. 自らの意思表示ができない場合
3. 妊娠中の患者
4. 活動性の感染症（エイズ、HTLV-1等）を有し、医師の判断で細胞培養に不適と判断される場合
5. 医師により本治療が不適と判断された患者
6. 間質性肺炎を有する患者
7. T細胞系リンパ腫・白血病を合併している患者
8. 免疫チェックポイント阻害剤の治療中の患者

また、治療及び細胞加工に携わる者の安全性等を考慮して、問診及び血液検体で以下の感染症がないか治療開始前に確認させていただきます。

- ・ヒト免疫不全ウイルス
- ・B型肝炎ウイルス
- ・C型肝炎ウイルス
- ・成人T細胞白血病ウイルス

上記感染症が確認された場合、基本的に治療を受けていただくことができませんが、B型、C型肝炎ウイルスに関しては、アクティブでない場合医師の判断により治療可とすることができま

す。

【本療法に用いる細胞に関する情報】

(1) 本療法に用いる細胞（特定細胞加工物）は下記のとおりです。

- ・自家培養未成熟樹状細胞（imDC）
- ・自家培養活性化T細胞（ $\alpha\beta$ T細胞）

※自家；患者さんご自身由来

(2) 本療法に用いられる細胞の提供を受ける医療機関等（細胞を採取する医療機関等）の名称は、医療法人龍志会 IGTクリニックです。

(3) 細胞採取の方法は、下記のとおりです。

1. アフェレーシスの場合

アフェレーシス（成分採血）は上肢等の静脈から行いますが、腕の血管が細く、針の挿入が困難な場合には内頸静脈（首）や大腿静脈（足の付け根）などから行う場合もあります。

採取方法：アフェレーシスの装置を用いて、血液を体外循環させます。必要な成分（単核球および血漿）のみ採取し、他の成分は体に戻します。単核球分画（100～200 ml 目

安量) および血漿 (100~300 ml 目安量) を採取します。

2. 全血採血の場合

採取部位：上肢等の静脈もしくは動脈

採取方法：末梢血 (100~120 ml) を採取します。

ただし、採取量は患者の容体や医師の判断等によって増減する可能性があります。なお、必要に応じて局所麻酔等を行うことがあります。

- (4) 採取した血液、もしくは単核球を含む分画は、細胞加工施設へ送られます。
- (5) 細胞の加工の方法については、全血もしくは単核球分画から目的細胞 (単球およびリンパ球) を遠心分離し、細胞を培養し、分化・増殖・活性化させます。その後培養液を遠心分離して細胞加工物 (imDC、 $\alpha\beta$ T細胞) を回収します。

【本療法の流れ】

- (1) 本治療の導入に際して、画像診断 (CTやMRI、PETなど) を行い、ステージング評価や壊死巣を伴う腫瘍病変の有無を評価します。また、過去画像と比較し、これまでに行っていた治療の効果や病勢について評価を行います。血液検査によるスクリーニング検査も実施し、本治療の適応の可否を判断します。
- (2) 治療適応と判断された場合には、治療内容について説明し、患者さんから同意が得られれば同意書を取得し、細胞の培養に必要な血液を採取します。同時に、治療計画を立案します。
- (3) 採取した血液や単核球分画を細胞加工施設へ送り、培養します。培養期間は約2週間です。
- (4) 細胞投与
 - ・ 悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の動脈投与による免疫細胞療法
imDCは、経動脈的に壊死巣を伴う腫瘍組織の近傍に投与します。投与を行う場合には、まず施設内のIVR-CT室にて血管造影を行い、壊死巣を伴う腫瘍を栄養する動脈を同定します。可能な限り標的病巣の近傍の動脈までカテーテルを挿入し、そこからimDCを投与します。細胞の投与後には必要に応じて塞栓も行い、虚血効果による腫瘍壊死を目指します。
 - ・ 悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の経皮的投与による免疫細胞療法
経皮的穿刺が適する腫瘍であるか画像にて確認します。投与時は施設内のIVR-CT室にて、超音波ガイドや透視ガイド下に穿刺を行い、imDCを直接腫瘍内に投与します。
 - ・ 悪性腫瘍に対する $\alpha\beta$ T細胞の静脈投与による免疫細胞療法
施設内の処置室にて、点滴静注で $\alpha\beta$ T細胞を投与します。

(5) 経過観察

治療期間中は来院していただきお身体の状態を確認させていただきます。来院時期に各種決められた検査を受けていただきます。細胞投与終了後は投与後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月に経過観察をいたします。経過観察終了後も必要に応じてお身体の状態を確認させていただきますことがあります。

	施行前	血液採取日	DC投与日	$\alpha\beta$ T投与日	治療終了1ヶ月	治療終了3ヶ月	治療終了6ヶ月
診察	●	●	●	●	●	●	●
CT検査等	●				●	●	●
血液検査	●	●	●	●	●	●	●
腫瘍マーカー	●				●	●	●
同意説明	●						
QOL診断	●				●	●	●

来院時に行う各種検査 治療施行前、投与後（細胞投与から1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後）、及び担当医師が必要と判断したタイミングで実施する。

※医師の判断により検査項目を一部実施しない場合がある。

【本療法により予期される利益及び不利益】

- (1) 本療法により予期される利益は、免疫細胞を増やし、患者さんの免疫システムにがん組織を異物として認識させることにより、腫瘍の縮小・消失、免疫力の向上が見込めることです。ただし、すべての患者さんに治療の効果を保証するものではありません。
- (2) 本療法により予期される不利益のうちアフレーシスに起因する不利益（副作用）は下記の通りです。

・血管の確保時にまれに出血、感染、神経損傷(神経を傷つける)、気胸（肺が萎んで患側の呼吸ができなくなる）などの合併症の危険性が有ります。これらについては救急用設備を常時設置した場所で十分な消毒を行い、習熟した医師が血管確保を行い、出血や気胸に対処できるように備えます。また、終了後に針を抜いた部分に皮下出血を認めることが有ります。

・精神的な緊張、不安、体調不良などの原因により血管迷走神経反射が起こり、10%程度の方でめまい、吐き気、嘔吐が出現することが有り、重篤な場合、意識障害、嘔吐）、血圧低下、徐脈(脈が遅くなる)、さらに高度な場合、けいれん、失禁（大小便をもらす）、心停止に至る可能性が有ります。

血圧や脈拍を十分に観察し、上記の副作用のきざしが認められた場合は採取を一旦休止もしくは中止し、薬剤投与などの適切な処置を行います。

・アフレーシスでは血液が固まらないように抗凝固剤を加えながら採血しますが、抗凝固剤に含まれるクエン酸により、低カルシウム血症を来すことが有ります。予防的にカルシウム製剤の投与を行います。軽い症状では、口唇や手指のしびれ、進行すると症状の悪化や、手指のつっぱり感が出現します。軽い症状が出現した場合には採

取速度を低下させたり、カルシウム製剤の投与量を増やしたりして適切に処置を行います。

・アフェレーシスでは一部血小板が除去されるため、アフェレーシス後に血小板の減少が認められます。血小板は血を止める働きがあるため、減少が著しい場合には、中止したり、血小板輸血をしたりすることがあります。この血小板減少により採血後数日間は出血し易くなるのがありますが、その後通常は数週間で元に戻ります。血小板数は、適宜血液検査で確認します。

- (3) 本療法により予期される不利益のうち、特定細胞加工物（imDC、 $\alpha\beta$ T細胞）そのものに起因する不利益（副作用）は下記のとおりです。

- ・注入および隣接臓器の炎症
- ・38°C以上の発熱（リンパ球の細胞応答（サイトカイン分泌）により、短期間の発熱が起こることがある）

体内腫瘍血管や腫瘍への穿刺による細胞投与に起因する不利益（副作用）は、副作用や合併症として以下の症状が出る可能性があります。

- ・投与部、注入部や血管穿刺部の痛み、出血、感染
- ・嘔気、嘔吐、疼痛
- ・気胸（肺から空気が漏れて虚脱する状態）
- ・心タンポナーデ（心臓付近の主要血管処置後、心臓と心臓を覆う心外膜の間に液体が大貯留することによって心臓の拍動が阻害された状態）
- ・アナフィラキシー反応、ショック、肺塞栓、呼吸困難、血圧低下、血圧上昇、冷汗、嘔気、神経障害、手先・足先の痺れ、熱感、頭痛、穿刺部痛、穿刺部内出血、紅斑、麻疹、浮腫等
- ・その他予想できない合併症

なお、投与中および投与後は、適切に患者さんの容体をモニタリングし（問診、血圧・心拍数・体温の測定、CT画像確認、呼吸状態、穿刺部位の観察等）、異常がある場合には、その症状に応じて医師が適切な処置を行います。当院での対応が難しい場合は、救急連携病院にて適切な治療を行います。

- (4) また、本療法においては、細胞の保護の為、投与時に献血アルブミン製剤を使用します。献血アルブミン製剤の原料は、さまざまな検査を行い適合した献血血液を使用しています。その製造工程では加熱処理をし、HIVやB型、C型肝炎ウイルスなど不活化、除去を行っています。しかしながら、病原体が含まれている可能性は完全には否定できません。

【本療法を受けることを拒否することは任意です】

本療法についてご不明な点があれば、どのようなことでもご質問ください。それらの説明をよくご理解いただいた上で、本療法をお受けいただくことに同意するかどうか、患者さんご自身の判断でお決めください。

【同意の撤回】

本療法を受けることに同意をされた後でも、患者さんのご意向で本療法を受けることを中止されたいと思われた場合は、ご遠慮なくお申し出ください。いかなる時点においても、同意を撤回することが可能です。また、それにより患者さんと医師との間に問題が生じることや、その後の治療において患者さんが当然受けられる治療の権利や待遇を損なうような、いかなる偏見も、また不利益な取扱いも患者さんが受けることはありません。

【個人情報の保護】

当院の定める「個人情報保護規約」に従って適切に取り扱います。患者さんの診療記録等に含まれる情報を診療以外の場面で利用する場合には、その利用目的を達しうる範囲内で可能な限り匿名化を行います。

【各種細胞の保管とその後の利用について】

- (1) 培養された細胞の所有権は患者さんに帰属しますが、細胞は本提供計画の治療のみにしか使用されません。
- (2) 採取した原料となる細胞の一部ならびに培養した細胞の一部は、感染症を発症した場合等の原因の究明のため保管されます。細胞加工施設へ保管を委託します。保管期間は培養により細胞を回収した日から5年間保管されます。保管期間終了後は基本的に廃棄されますが、研究目的で使用する場合、患者さんの同意が得られた上で期限を超えて継続的に保管し使用できるものとします。
- (3) 本療法が中止になった場合、細胞は廃棄されます。また、患者さんが亡くなられた場合、亡くなられたことが本療法に起因しないことが明らかであれば、亡くなられた日をもって、保管期間が満了したこととみなします。

【お問い合わせへの対応に関する体制について】

本療法の内容についてご不明な点があれば、どのようなことでもご質問ください。本療法に関する苦情およびお問い合わせにつきましても、下記までお問い合わせください。

医療法人龍志会 IGTクリニック

〒598-0047 大阪府泉佐野市りんくう往来南3-4-1 メディカルりんくうポート



【本療法に係る費用に関する事項】

(1) 治療費について

本治療は自費診療であり、健康保険が適用されません。治療費用には、検査、細胞培養、診察など一連の費用が含まれています。imDCと $\alpha\beta$ T細胞を組み合わせる場合、imDCを動注もしくは経皮的投与を2~3回し、その後間隔を空けて $\alpha\beta$ T細胞を点滴で約3回投与します。例えば、経動脈的に行った場合の治療費は[]になります。治療費用は治療コースにより異なり、患者さんの状態に合わせて投与方法や投与回数の治療計画を立案させていただきます。

(2) キャンセル費用について

細胞の採取日以降は治療費の返金できませんのでご注意ください。

(3) その他、費用に係る事項

- 処理調整後（培養後）の単核球の数は、細胞の採取を受ける際の体調や健康状態に影響されるため、処理調整後（培養後）の単核球の数が治療計画の目標の値に達しない場合があります。その場合においても、当該細胞の採取にかかった費用（培養費を含む）は返金されません。また、処理調整後（培養後）の細胞の状態により、やむをえず投与を行うことができない場合がございます。この場合も、一連の培養工程を経ておりますので、培養費の返金できません。ご了承ください。
- 投与日の変更は可能ですが、変更のタイミングにより、細胞の加工施設への返却、細胞保管のための凍結が必要になります。患者さんの自己都合による変更となった場合、それらにかかる費用はご請求させていただきます。

【本療法と他の療法との比較】

他の治療法の内容ならびに他の治療法により予期される利益及び不利益、および本療法との比較は下記のとおりです。

(1) 手術療法

ステージ0~IIIのがん治療において第一選択となる療法です。目に見えるサイズの腫瘍は取り除くことができますが、微小ながん細胞の転移による再発を抑制することはできません。ステージIVでは、手術適応がない場合もあります。

(2) 化学療法

ステージI~IVのがん治療において用いられる療法です。抗がん剤は、手術療法の前にある程度腫瘍を縮小させたり、手術後の転移・再発を予防したり、手術の適応が難しい患者（周辺臓器への浸潤が見られる場合など）に用いられます。抗がん剤は、がん細胞だけでなく通常の細胞にも毒性を示すため、副作用が出る場合が多いです。また再発がんには効果が薄いと言われています。

(3) 放射線療法

化学療法と同様に、ステージI~IVのがん治療において用いられる療法です。他の療法と併用されることも多いです。放射線はがん細胞のDNAを破壊しますが、照射された部分は正常な組織にも影響が及び、放射線皮膚障害などの副作用を伴うことが多いです。

(4) 本療法

再発がんやステージIVなどの進行がんの患者さんが対象となります。使用する細胞は患者自身の免疫細胞を使用するため、他の治療法と比較すると副作用が少ない療法です。

【患者さんの健康、ご子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する知見の取扱いについて】

本治療で用いる細胞は患者さんご自身の細胞のため、遺伝的影響はないと考えられています。しかし、万が一そのような知見が公表された場合あるいは経験した場合には、速やかにお知らせいたします。

【臨床データ等が将来の研究に用いられる可能性等について】

患者さんから得られた試料等（原料となる細胞の一部および培養した細胞の一部や臨床データ等）について、患者さんから同意を得る時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性があります。また、当クリニック以外の医療機関に提供する可能性があります。例えば下記のような場合などが想定されます。

- ・世界各国での臨床試験を行う際の、基礎情報としての臨床データの使用
- ・学会や研究会、医学誌や研究論文等での臨床データの発表
- ・ホームページ等の公共媒体への臨床データの掲載

いずれの場合についても、臨床データは、個人情報の保護に十分な注意を払い、匿名データ化いたします。また、患者さんの治療経過上の個人情報につきましても、当クリニックおよび関係研究機関等の厳重な管理のもとに秘密を厳守いたします。

免疫細胞療法の進歩にとって非常に大切ですので、臨床データ等の試料等の使用につきまして、ご理解とご協力をいただけますよう、宜しくお願いいたします。

特許権、財産権等については、医療法人龍志会IGTクリニックに帰属するものとします。

【その他、ご承知いただきたい事項】

- (1) imDCを腫瘍内や腫瘍血管内に投与する場合には、局所麻酔を施した上で穿刺針を用いて経皮的穿刺により投与します。また、処置中の身体の安静を保ち、より安全に穿刺を行うために、必要最低限の身体抑制を必要とする場合があります。
- (2) 細胞投与当日は、投与後、合併症の発生や投与部位の周辺に異常がないことを確認した後、ご帰宅となります。投与後のお身体の状態により、診察や検査で再来院が必要となることがあります。もし再来院を拒否され、その後に容体が急変された場合につきましては、免責とさせていただきます。

- (3) 日常内服している薬剤（処方薬以外も含む）がある場合には、必ず事前にお申し出ください。本療法実施の数日前より休薬が必要となる場合があります。休薬に関しては当クリニックで判断しお伝えいたします。休薬が守られていない場合には、治療延期となりますのでご注意ください。
- (4) 本療法は細胞の採取、細胞投与、経過観察等で繰り返しの来院が必要となります。また、細胞投与時には加工施設から細胞を取寄せるため、患者さんにはスケジュール調整にご協力いただく必要があります。

同意文書

医療法人龍志会 IGT クリニック院長殿

提供計画：

- 悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の動脈投与による免疫細胞療法
- 悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の経皮的投与による免疫細胞療法
- 悪性腫瘍に対する $\alpha\beta$ T細胞の静脈投与による免疫細胞療法

※実施する治療にチェックを付けてください。

私はこの治療に関して、その目的、内容、利益および不利益を含む同意説明文書の各事項について、担当医師から説明文書を用いて説明を受け、アフエレーシス及び全血採血の内容及び細胞の投与方法について理解し、私自身の意思によりこの治療を受けることに同意します。

【患者署名欄】

同意日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者署名： _____

【説明担当医師の署名欄】

上記患者に本治療について十分に説明を行いました。

説明日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明担当医師署名： _____

同意撤回書

医療法人龍志会 IGT クリニック 院長殿

提供計画：

- 悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の動脈投与による免疫細胞療法
- 悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の経皮的投与による免疫細胞療法
- 悪性腫瘍に対する $\alpha\beta$ T細胞の静脈投与による免疫細胞療法

※該当する治療にチェックを付けてください。

私は、上記治療の同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

【患者署名欄】

同意日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者署名： _____

【担当医師署名欄】

上記患者の同意が撤回されたことを確認しました。

同意撤回確認日：西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

担当医師署名： _____