

悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の経動脈投与による免疫細胞療法

治療説明書

1. はじめに

この治療説明書で説明する【悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の経動脈投与による免疫細胞療法】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し、厚生局に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に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. imDC（未熟樹状細胞療法）とは

今回患者様に提供する治療は、樹状細胞を用います。体内の免疫機構において、ウイルスの感染した細胞やがん細胞を処理する主な細胞は T 細胞です。その T 細胞に攻撃対象の情報を伝達するのが樹状細胞です。

単球に刺激を与えて分化させてできた樹状細胞に自己がん蛋白や合成ペプチドなどのがん抗原を取り込ませたものが一般的な樹状細胞ワクチンです。樹状細胞療法は、がん細胞の特徴を樹状細胞が T 細胞に提示し、それを認識した T 細胞（CTL）が、がん細胞を攻撃していくという作用機序でがんの進行を抑えることを目的とした治療法です。また、がんの特徴を認識した T リンパ球がメモリー T 細胞として残り、がんの転移や再発を抑えることを期待した治療法です。

今回、本治療に使用する樹状細胞は、imDC(未熟樹状細胞)と言われるものを使用します。単球から成熟樹状細胞に分化させる途中で分化を止めた、成熟する前のものです。そのためこの名があります。imDCの特徴は、mDC(成熟樹状細胞)と比べ、T細胞に対してがん抗原を提示する能力は劣りますが、がん細胞や異物を貪食する能力は高いものになります。

4. 作用機序と期待される効果

今回の治療法は、マイクロカテーテルを使用して腫瘍に血液を送る動脈内にimDCを投与します。腫瘍内にimDCが到達すると、そこに多く存在するがん細胞の死骸やがん細胞が作り出す抗原（がん細胞の目印）となりえるタンパクをimDCが貪食して成熟樹状細胞となり、Tリンパ球に患者さん自身のがん抗原を提示することで強い免疫応答を誘導する可能性があります。

免疫応答が誘導されると、T細胞（CTL）ががん細胞を攻撃し、がんの進行を抑える効果や腫瘍を縮小する効果に期待できます。

本治療やそれに類似した治療効果に関しては、標準治療として行われるための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等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

下記の治療基準を満たし、除外基準に該当しない方が治療を受けていただくことができます。

【治療基準】

以下の9項目すべてに該当する方

1. 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方
2. 経動脈的に腫瘍周囲に細胞投与が出来ること
3. 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
4. 治療開始決定の時点で有症状の脳転移がないこと
5. 年齢が18歳以上であること
6. 問診、検査等により、担当医師が適格性を認めた方
7. 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
8. 3ヶ月以上の予後が期待できること
9. 重度の貧血でないこと（原則としてHb > 9.0を条件とする）

【除外基準】

以下の7項目のうち1つでも該当する方は除外

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

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を治療開始前に否定しておく。

- ・ 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

ただし、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培養、治療可とすることができます。

6. 治療内容

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未熟樹状細胞（imDC:immature Dendritic Cell）の投与対象となる、壊死巣を伴う腫瘍病変の有無を確認します。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します。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。

本治療を行う場合、血液を採取して細胞調製施設にてimDCを培養します。約1週間程度培養し出来上がったimDCは、凍結された状態で当院へ届きます。

治療はまず、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、そこから解凍したimDCを生理食塩水に懸濁して投与します。細胞の投与後には必要に応じて血管塞栓物質を用いて腫瘍血管の塞栓を行い、虚血効果による腫瘍壊死を目指します。細胞投与は、治療効果に応じて繰り返し複数回実施します。

当院の未熟樹状細胞療法において、未熟樹状細胞の投与回数、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。樹状細胞療法は、癌情報の伝達を受けるTリンパ球やNK細胞の数や性質が十分に良い状態でなければその効果を十分に発揮できません。当院では $\alpha\beta$ T細胞治療やNK細胞治療と未熟樹状細胞療法を組み合わせたコンビネーション治療も提案しています。

7. 採血について

当院の樹状細胞療法は、患者様から1回の治療につき、腕部の静脈から真空採血管等を用いた通常採血によって、1投与分あたり約80~100mLの全血検体を採取します。大量の単核球細胞を必要とする場合、アフェレーシス（成分採血）により約100~150mLのアフェレーシス産物を採取します。がん治療の影響等で腕部の静脈からの採血が困難な場合、担当医師の判断に基づき患者の負担と安全性を考慮した適切な方法にて採血します。採血後、可及的すみやかに採血検体を低温条件下に保存し、細胞調製施設に送付します。

8. 樹状細胞培養

採血した血液は細胞調製施設に送られ培養します。細胞培養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。血液受け入れの可否判定を行った後、クリーンルームにて1週間程度かけて樹状細胞を培養します。凍結保存された細胞を当院にて患者様の腫瘍に投与します。

9. 投与について

医療機関でimDCの凍結保管バイアルを受領後、投与直前に作業者の掌中または約37℃のヒートブロックまたは温湯浸漬下に凍結された細胞浮遊液を解凍します。細胞浮遊液を生理食塩水に懸濁し投与します。投与液量は最大20mLです。imDCは血栓形成を促進する細胞ではなく、肺塞栓など血管塞栓の恐れは考えにくいことから細胞数上限は設けておりません。

施設内のIVR-CT室にて、マイクロカテーテルを用いて超音波ガイドや透視ガイド下にimDCを腫瘍巣に経動脈的投与（動注）します。

10. 樹状細胞療法に関する留意点

- (1) 樹状細胞の分離回収や分化・増殖、癌抗原の取り込み効率などは採取した血液の状態にも依存するため、得られる樹状細胞の性状や数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。樹状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が行えない事態が突然に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) 樹状細胞は投与する直前まで凍結保存します。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シド）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100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。
- (4) 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整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。
- (5) 予約の変更は前々日までにはお願いします。（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。）

- (6) 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 を維持しながら樹状細胞が体内のT細胞にがん細胞を攻撃する情報を伝達し、がん細胞を攻撃し腫瘍巣を小さくする又は大きくなる速度を遅くする効果が期待できます。

樹状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、血液状態などに対応して、治療によって得られる効果にも個人差があります。

したがって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

樹状細胞を投与した後に軽い発熱が起こることがあります。これは免疫物質の作用、もしくはこれらの免疫細胞とがん細胞の攻撃反応などから起こり、多くの場合は、38℃未満で2日以内に解熱するもので、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の出現をみることもあります。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。

上記以外でも気になる症状がありましたら、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、保険が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るため、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考えられます。

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たり、細胞が成長するのに必要な物質を作らせない、あるいは過剰に産生させてがん細胞の死滅を促す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、副作用が強いこと、がん細胞に耐性ができ、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、臓器をそのまま残しておけます。しかし、正常細胞にも照射され、炎症などの副作用が起こす場合があります。

これに対して本治療は、入院の必要が無く外来通院で治療を行うことが可能で、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この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をお願いします。

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樹状細胞の投与方法や投与時期を決めていきます。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のある場合は、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、返却等はあり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こと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になり、健康保険が使えませんので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 ShuBldg2983

TEL: 03-6821-9961

URL: <https://momi-noki.org/>

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】 医療法人龍志会 IGTクリニック

【住所】大阪府泉佐野市りんくう往来南3番41号 メディカルりんくうポート

【TEL】072-463-3811

【施設管理者】堀 篤史

【実施責任者】堀 篤史

【細胞採取を担当する医師】堀 篤史、堀 信一

【再生医療等を行う担当医師】堀 篤史、堀 信一

治療同意書

医療法人 龍志会IGTクリニック
院長 堀 篤史 殿

私は担当医師 _____ より、悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の経動脈投与による免疫細胞療法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
- ☐ imDC（未熟樹状細胞療法）細胞療法とは
- ☐ 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
- ☐ 未熟樹状細胞培養
- ☐ 投与について
- ☐ 未熟樹状細胞療法に関する留意点
- ☐ 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 龍志会IGTクリニック
院長 堀 篤史 殿

私は、悪性腫瘍に対する未熟樹状細胞の経動脈投与による免疫細胞療法について、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：_____