

悪性腫瘍に対する α βT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 α βT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、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. α βT細胞療法とは

今回患者様に提供する治療は、 α βT細胞療法というので、 α βT 細胞を用います。 α βT 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 α βT 細胞を目的の腫瘍へ動脈を通して投与することで、その腫瘍を局所的に小さくする、または進行を遅くする事を目的としています。

4. 作用機序と期待される効果

本療法は患者様ご本人の α βT細胞を体外で増殖・活性化し、体内に戻す治療法です。本人が元々持っている細胞を用いておりるので、標準的な化学療法と比較してきわめて副作用が少なく、患者様のQOLを維持しながら治療を継続できるのが特徴です。

α βT細胞は体内に侵入又は発生した異物に攻撃する細胞の一つで、がん細胞も攻撃対象です。体外で培養し増殖・活性化することで、その数と攻撃力を増し、より積極的にがん組織を攻撃する効果が期待できます。これによって腫瘍の縮小に期待できます。特に本療法では標的の腫瘍へ動脈を通して局所的に α βT細胞を投与することで、標的とした腫瘍への効果を発揮する可能性を高めた療法です。

投与後の画像評価において腫瘍の増大を認めることができます、これは腫瘍内へ α βT細胞が浸潤することによるものと考えられます。がん組織自体の能力や抗がん剤の副作用などによる強い免疫抑制を伴う症例では、 α βT細胞療法の有効性が低下する可能性があります。免疫細胞療法の有効性は患者様ご本人の生体内免疫環境により影響を受けることから、その有効性には個人差が生じやすい治療です。

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。

担当医師が下記に基づき適格性を確認します。

【治療基準】

以下の8項目すべてに該当する方

1. 経動脈的に腫瘍周囲に細胞投与が出来ること
2. 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
3. 治療開始決定の時点で有症状の脳転移がないこと
4. 年齢が18歳以上であること
5. 問診、検査等により、担当医師が適格性を認めた方
6. 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
7. 3ヶ月以上の予後が期待できること
8. 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. 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方
3. 妊娠中の方
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方
5. 医師により本治療が不適と判断された方
6. 間質性肺炎を有する方
7. T細胞系リンパ腫・白血病を合併している方

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必要があります。

- ・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

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。

その他担当医の判断の下本治療を受けて頂く事ができない場合がございます、予めご了承ください。また、安全に治療を受けていただくため、採血当日に担当医師が問題があると判断した場合はスケジュールを変更することもあります、予めご了承ください。

6. 治療内容

治療はまず、施設内のIVR-CT室にて血管造影を行い、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 α βT細胞浮遊液を投与します。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。細胞投与回数、治療間隔は治療効果に応じて患者様と医師で協議の上決定します。

7. 採血について

本療法では、患者様から1回の治療につき、当院にて真空採血管で約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はアフェレーシスを実施し、約100～150mL程度のアフェレーシス産物を採取します。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、担当医師が問題が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、貧血ぎみの方はめまい、た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。

アフェレーシス実施場所：当院又は医療法人りんくうメディカルクリニックの処置室

医師名：医療法人りんくうメディカルクリニック 小村康雄医師

8. α βT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。血液受け入れの可否を判断した後、クリーンルームにて2週間程度かけて α βT細胞を培養します。培養した α βT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

当院で α βT細胞を受領後、室温条件下または約37℃の温湯浸漬下に輸注用細胞浮遊液を投与に適した温度にします。凍結保管された α βT細胞を用いる場合、凍結保管バッグを投与直前に室温条件下または約37℃の温湯浸漬下にて凍結された細胞浮遊液を投与に適した温度にします。当院のIVR-CT室にて、超音波ガイドや透視ガイド下にマイクロカテーテルを用いて α βT細胞を腫瘍巣に経動脈投与（動注）を行います。

10. α βT細胞療法に関する留意点

- (1) α βT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 α βT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。 α βT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) 患者様の個人情報を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) 予約の変更は前々営業日までにお願いします。（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 週間後に限られますのでご了承ください。上記期間中に投与を受けられない場合は、凍結保存する方法もございますが、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. 有効性について

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、腫瘍を小さくする、又は大きくなる速度を遅くする効果に期待できます。しかしながら、 $\alpha\beta T$ 細胞治療の有効性には限界があります。患者様それぞれの病状や進行度、血液状態などによって治療効果には個人差があり、期待する効果を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 細胞そのものの表面の免疫物質の作用、及び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°C未満で 2 日以内に解熱するものです。発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出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がありましたら、担当医師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。主に初期がんに有効で、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考えられます。

化学療法は、主に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作用を持つものや、細胞が成長するのに必要な物質を作らせない又は過剰に產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、臓器の働きをがんになる前と同じようにしておけます。しかし、正常細胞にも照射され、炎症などの副作用を起こす場合があります。

これらに対して、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す。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本治療の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。他にもご検討されている治療法がある場合は、その治療との併用に関してご相談ください。慎重に判断やアドバイスをいたします。

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て頂きこの治療法を理解して頂いた上で、本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ありません。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、財産権、経済的利益の帰属について

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が、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が、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、健康保険をお使い頂くことは出来ません。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。支払い方法は別紙をご覧ください。

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 Shu BLDG

2983 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、十分ご理解でき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 メディカルりんくうポート

【TEL】072-463-0855

【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 $\alpha\beta T$ 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
- $\alpha\beta T$ 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
- $\alpha\beta T$ 細胞培養
- 投与について
- $\alpha\beta T$ 細胞療法に関する留意点
- 有効性に関して
- 起こるかもしれない不利益
- 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、財産権、経済的利益の帰属について
- 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 I G Tクリニック

院長 堀 篤史 殿

私は、悪性腫瘍に対するαβT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 : _____