

治療説明書

1. 免疫細胞療法とは

私たちの身体には、外部から侵入してきた異物や不必要になったものを身体から排除しようとする働きがあります。この異物や不必要な物を排除することで、病気から立ちなおろうとする自然治癒力が免疫という力です。この働きは血液中などに存在する白血球系の細胞により起こります。しかし癌に対しては、この働きが弱いため癌細胞の増殖を抑えきれず、癌細胞が増殖し続けることとなります。

そこで体内の免疫を担当している免疫細胞の働きを強化することで、癌細胞を排除する免疫の力を増強しようという治療が考えられました。これが免疫細胞療法です。

〈活性化リンパ球療法〉

癌細胞を攻撃する時には、主にリンパ球と呼ばれる細胞が働いています。しかし、身体の中を普通に循環しているリンパ球は戦闘状態にはなっておらず、休んでいる状態とも言えます。そこで、患者様から採血して血液にあるリンパ球を分離し、これを体外で人工的に刺激をかけ“起きた”状態（活性化状態）のリンパ球を誘導し、これを点滴で体内に戻すことにより免疫の力を高めるものが活性化リンパ球療法と呼ばれているものです。

〈樹状細胞ワクチン療法〉

樹状細胞は身体内で攻撃をかけるリンパ球に何を攻撃目標とするのかの目印を教育する役割を果たします。そこで患者様から採取した血液からこの樹状細胞を採取し、気づいていなかった癌細胞の目印（腫瘍抗原）を付加したものを投与することで、癌細胞を見つけて攻撃するリンパ球が、より多くなるように誘導することを目的に行うのが樹状細胞ワクチン療法です。また腫瘍抗原を付加せずに直接癌組織に注入することもあります。この場合では自ら腫瘍細胞を貪食し癌の情報を自分で獲得するように誘導する方法で、自らがワクチン化する方法です。

2. 当クリニックでの治療について

(1) 採血方法

活性化リンパ球療法のみを行う場合には通常の病院で行う採血方法ですが、樹状細胞ワクチン療法を行う場合は成分採血装置を用います。樹状細胞となる単球は血液中に多く存在していません。治療に必要な樹状細胞を採取するためには、通常の採血では量が少ないため、成分採血装置を利用します。この装置は献血時などにも利用されていますが、いったん採血したものから必要な成分だけを採取し、残ったものは身体内に戻します。これを繰り返すことで、身体にそれほど大きな負担なく、より多くの必要な血液成分だけを採取することができます。採血時間は一回の採血で概ね 50 分から 1 時間程度です。

成分採血装置を利用する場合、稀ですが突然ふらつき・失神等の迷走神経反射や凝固阻止剤によるクエン酸中毒症状（口唇などに痺れ）が起きることがあります。どちらの一時的なものですが、生じた場合には直ちに取除く対応を致しますので、何か変化があるようでしたら遠慮なくスタッフに御声掛け下さい。

(2) 培養方法について

免疫細胞の培養は当クリニック 1 階のクリーンルーム内で行われます。厳密な品質管理のもと細胞の状態のチェックや、細菌・真菌と病原菌発熱物質の混入の有無の検査などに問題がないと判断した後に投与します。治療用細胞の培養には血液から分離した免疫細胞のほかに、採血時に同時に採取した血漿も利用します。また栄養源としてアルブミン製剤を添加した培地を利用します。このアルブミン製剤は加熱処理を行った安全性の高いものですが、未知の感染症を起こす可能性を完全には否定することはできません。

〈活性化リンパ球療法〉では、採血した血液からリンパ球を分離し、これを抗 CD3 抗体とサイトカイン(IL-2)で活性化・増殖させた上で、洗浄後に 100ml の生理的食塩水に浮遊させて点滴で投与します。

〈樹状細胞ワクチン療法〉では採血した血液から単球（樹状細胞になる細胞）を分離し、これに 2 種類のサイトカイン（GM-CSF, IL-4）を加えることで樹状細胞に進化させます。樹状細胞に癌の目印（腫瘍抗原）を添加し、洗浄後、0.5ml～1.5ml（細胞数による）の細胞液を用意します。

培養する免疫細胞（リンパ球や樹状細胞）は毎採血時の血液中の細胞状態の影響を受けるため、培養後に得られる樹状細胞や活性化リンパ球の性状や数は一定ではありません。特に全身状態が悪化している場合や化学療法・放射線治療等の強い影響がある場合には、十分に増殖しないこともあります。出荷基準を満たさない場合は、説明して、担当医の判断で投与します。また細胞の増殖状況によっては治療日程の変更を推奨することもあります。

(3) 投与スケジュール・投与方法

〈活性化リンパ球療法〉では基本的に採血 2 週間後に点滴で投与します。投与時間は 10 - 15 分程度です。活性化リンパ球療法はこの採血と投与を繰り返して行います。基本的に 4 回の治療を 1 コースとして行いますが、治療回数やペースは医師と相談しながら決めて頂くこともできます。下記樹状細胞ワクチンと併用する場合は、成分採血機を利用するため、非常に多くのリンパ球が採取できるため 2 週間経ることなく 1 週間後に投与します。

〈樹状細胞ワクチン療法〉は採血後、約 1 週間後に投与をし、連続して 8 回行うことを基本としています。またその後も、免疫の記憶が維持されるように、間隔をあけて治療を継続することを推奨しています。

培養した樹状細胞に癌の目印（腫瘍抗原）を添加する樹状細胞ワクチン療法では、患者様のリンパ節の近く（鼠径部もしくは腋窩部）の皮内に投与します。皮内に投与された樹状細胞はリンパ管を通り近くにあるリンパ節へ移動します。そこで投与された樹状細胞がリンパ球に癌の目印を教育します。また樹状細胞を直接癌に注入する樹状細胞ワクチン療法（腫瘍内局注療法）では、腫瘍抗原を添加せずに樹状細胞をそのまま腫瘍内に直接注入します。この場合には少し未熟な状態の樹状細胞を培養し、自らが腫瘍細胞を貪食することで、癌の情報を獲得するように誘導する方法で、自らがワクチン化する方法です。

両治療法とも一連の治療後は治療を継続する、治療間隔をあける、中断する等は医師と相談して治療方針を決めていきます。

(4) 腫瘍抗原について

皮内に投与する樹状細胞ワクチン療法で用いる、癌の目印となる腫瘍抗原は大きく 2 種類あります。1 つ目は人工腫瘍抗原ペプチドと呼ばれるもので、既に確認されたアミノ酸配列から人工的に合成したものです。当クリニックでは 15 種類 (CEA、HER2、MAGE、MUC-1、PSMA、NY-ESO-1、gp100、WT-1、CDCA1、URLC10、MELK、DEPDC1、MPHOSPH1、FOXM1、CDH3) の人工腫瘍抗原ペプチドの中から患者様の種類の癌に高頻度で発現しているもの、癌細胞上にその発現が確認できるものなどを選択します。2 つ目は自己腫瘍溶解物です。手術で切除した腫瘍を提供して頂き、加工した後、腫瘍抗原として使用します (但し、手術を行う医療機関のご協力が得られる場合のみとなります)。

人工腫瘍抗原ペプチドは、それ自体による大きな副作用は報告されておらず、また人工腫瘍抗原ペプチド、自己腫瘍溶解物ともに取り扱い免疫細胞と同様にクリーンルーム内で行い、細菌、真菌及び病原菌発熱物質の混入の有無の検査を実施しています。

樹状細胞腫瘍内局注療法の場合は、腫瘍内の癌細胞を腫瘍抗原として利用する為、細胞培養の過程での腫瘍抗原の使用はありません。

(5) 一部の新規腫瘍抗原が使用される場合について

前項に示した人工腫瘍抗原のうち CDCA1 URLC10、MELK、DEPDC1、MPHOSPH1、FOXM1、CDH3 の 7 種類は東京大学発創薬企業であるオンコセラピー・サイエンス株式会社 (以下 OTS 社) より樹状細胞ワクチンに利用する腫瘍抗原として 2017 年 8 月より使用権を付与されたものです。これらは既にペプチドワクチンとして、多施設共同研究として日本内外で癌患者さんに投与された実績があり、ペプチド自体の安全性は認められております。ただし、既存の樹状細胞ワクチンとこの新しいペプチド自体の安全性は認められているものの、樹状細胞ワクチンに利用する腫瘍抗原として利用した先例が無く、当院および大阪・福岡の特定の医療機関において初めて行われる治療となります。

バイオセラクリニックでは、この新しい人工腫瘍抗原ペプチドを使用するにあたり、再生医療等安全確保法の定めに従って設置された委員会、すなわち医療の専門家、法律・生命倫理の専門家、一般代表からなる委員会に審議を依頼しました。そして特に安全性面について十分に議論を重ね、その上で本治療の実施が認められました。また厚生労働省にもその実施の旨を届出し受理されています。実際の治療にあたっては、その安全性に関してはより一層注視しながら行ってまいります。

(6) 治療前の検査 (血液検査、標本検査、心電図検査) について

治療前に、血液検査を行います。検査内容は、血液型、白血球数、肝機能、腎機能等の一般的な検査の他、腫瘍マーカー検査および感染症検査 (HBV、HCV、HIV、HTLV-1、梅毒) を行います。その結果、全身状態があまりにも悪化している場合、HIV が陽性であるなどの場合には治療が行えない場合があります。

樹状細胞ワクチン療法 (人工腫瘍抗原) を行う場合には、どの抗原を用いるかを決定するために白血球の型の検査 (HLA-A の遺伝子タイピング検査) や、場合により手術標本・生検標本を使った腫瘍抗原検査を行います。また成分採血装置利用にあたって、採血操作で身体に支障が無いかを確認するため心電図検査も行います。

人工腫瘍抗原ペプチドを利用する場合、患者様の HLA の遺伝子タイピング検査の結果により利用できない抗原があります。癌の種類によっては高頻度に発現しているペプチドであれば、そのまま利用することがありますが、発現頻度が低い場合には、その癌細胞に抗原が発現しているかどうかを確認するために腫瘍抗原検査を行います。腫瘍抗原検査で癌細胞にその腫瘍抗原が発現していない場合には使用できません。全ての腫瘍抗原の利用が不可の場合は、腫瘍抗原を利用する樹状細胞ワクチン療法を行うことはできません。

(7) 副作用について

活性化リンパ球療法では 10% 以下の頻度で投与後発熱を生じることがあります。投与後 1-2 時間以内に発生する事がほとんどで、翌日まで発熱が持続することはほとんどありません。発熱する場合には和らげるために初回治療時に解熱消炎鎮痛剤を事前にお渡しします。悪寒・発熱を自覚した場合には利用して下さい。

樹状細胞ワクチン療法では投与部位に強い「発赤」、時には「びらん」(腫れて皮がめくれること) が認められることがあります。これは免疫反応の副次的な反応ではありますが、過度の炎症が生じた場合には冷却し、痛みを生じる場合には発熱対応としてお渡しした解熱消炎鎮痛剤を利用して下さい。

現在に至るまで、これらの治療に直接起因する重篤な副作用の報告は見られませんが、今後未知の副作用が生じる可能性もあり十分に注意して経過を観察していく必要があると考えます。

自己免疫性疾患 (リウマチ等) がある場合は状態が悪化する危険があります。このような疾患がある、または可能性を強く疑われる場合には、基本的に免疫療法は回避されることをお勧めします。

(8) 有効性に関して

免疫療法は標準治療 (通常の医療機関で行われる保険診療として行われる治療) ではありませんが、元々自身が持っていた癌に対する免疫力を高めることで、これまでよりも免疫による癌細胞の排除速度を増すことを目的としています。標準治療との併用では、その治療効果をさらに高める補完的な働きを期待します。免疫療法の単独治療では癌の縮小や腫瘍マーカーの減少を導けるのは高くとも 10% 程度で、免疫療法だけで癌の縮小や腫瘍マーカーの減少が高頻度にみられることはないことはご了承下さい。免疫療法のみを行われる場合は、その多くは身体に負担をかけることなく、免疫の排除速度を増すことにより最終的な癌の増殖速度を緩やかにする事や生活の質 (QOL) を上げることが期待します。

治療効果としては (活性化リンパ球療法) では患者様のリンパ球が増えてくる事が確認されています。また (樹状細胞ワクチン療法) では教育している癌の情報 (目印) を免疫が記憶し始めると、ワクチンを投与した部位が赤く腫れてくるのが目安となります。この状態がしっかり維持されることが樹状細胞ワクチンの治療効果の目安となります。これまでところ 88% 以上の患者さんで免疫反応の誘導が認められています。

3. 他の治療法に関して

病気の種類や病状によっては他にも有効な治療法があることがあります。そのような場合は他の医療機関と連携して治療を併用していきたいと考えています。免疫を障害するような強い化学療法を併用する場合は、そのスケジュールに応じて活性化リンパ球や樹状細胞の注入の時期を個々の患者様毎に決めていきます。

またこれから抗癌剤治療を始める場合や樹状細胞ワクチンに十分反応があった場合には、その時点での良い状態のリンパ球を大量に採取して凍結保存する方法があります。この場合は患者様が来院されなくても治療用の培養が開始できるという利点があります。しかしながら通常の活性化リンパ球療法に比べて培養に際し、リンパ球が十分に増殖しない可能性もあります。

免疫チェックポイント阻害剤 (以下 PCI) については厚生労働省より「併用による安全性が確認できていない」との注意勧告が出されており、現在のところ原則として PCI との併用は行いません。免疫増強により PCI の副作用の症状・頻度が増す可能性があるためです。ただし、そのリスクの十分ご承知・ご理解の上での治療希望に関しては併用リスクが高いと考えられる活性化リンパ球療法は行わず、リスクが少ないことが想定される樹状細胞ワクチンのみを行うことは考慮し、その場合は更なるご説明と共に注視して治療を行なうこともあります。

4. 同意、同意の撤回及び治療の中止に関して

上記ご説明の免疫細胞療法を受けていただくにあたっては、患者様よりこの治療法を受けることについて同意する旨の同意書をご提出いただきます。同意するか否かは患者様の任意であり、患者様は説明を踏まえてこれを拒否することもできます。また、一度同意書をご提出いただいた場合でも、患者様の希望、意志によっていつでも同意を撤回することができます。その場合、同意撤回書をご提出いただきます。患者様は、同意を拒否することや、同意いただいた後にその同意を撤回することについて不利益な取り扱いを受けることはありません。

この治療は、患者様の希望、意志によっていつでも中止することが可能です。中断する事によって効果が十分に得られない場合はあっても、中断によって副作用が生じることはありません。また、当クリニックの治療は、中止した後でも患者様の希望、意志によっていつでも再開することができます。

5. 費用に関して

活性化リンパ球療法、樹状細胞療法など、当クリニックでの癌免疫細胞療法に関する治療費は健康保険の適用外であり、全額自費負担となります。支払い方法等に関しては別紙を御覧下さい。尚、治療が中断した場合でも一旦お支払い頂いた料金は返金されないことは予めご了承ください。

また採血時の状況において、身体状況等の虚偽の申告があり採血培養がされてしまった場合や、菌血症が疑われる等の身体状態が悪く、培養しても免疫細胞が利用不可になる可能性を事前に説明した上で、それでも採血を希望された場合などで、細胞の投与ができない状態となった場合においても、一旦お支払い頂いた料金は返金されません。

6. 個人情報保護に関して

上記ご説明の免疫細胞療法を受けていただくにあたり患者様からお預かりする患者様の個人情報（再生医療等安全性確保法に従い代諾者様にご説明し及び同意いただく場合には当該代諾者様の個人情報を含みます。）の保護に関する事項については、別紙「ビオセラクリニックにおける個人情報の利用目的」に記載のとおりです。

7. お問い合わせへの対応について

当クリニックでの治療に関する疑問・苦情等がございましたら、いつでもご連絡ください。また治療を受けられた後に出現した症状等に関しては、どのような症状であってもクリニックへご連絡ください。伺った内容ごとに、免疫治療との関係性、緊急性の有無、今後の対処方法をご説明いたします。

もし患者様に生じた健康被害が、当クリニックで行った治療と関連する可能性が疑われる場合には、当クリニックにおいて症状に応じた最善の治療を行うとともに、必要な場合には近隣の医療機関とも連携しながら、患者様が適切な治療を受けられるよう最大限の努力を致します。

尚、お問い合わせは、当クリニックでの治療が終了、又は中断された方でもご連絡頂けます。

【お問い合わせ先】

ビオセラクリニック

電話：03-5919-1762

FAX：03-5919-1702

診療時間：9：30～17：30

休診日：日・水・祝

8. 治療終了後の調査及び自己の医療情報や血液・組織標本の研究目的での利用に関して

当クリニックの活性化リンパ球療法および樹状細胞療法は今後、広く普及していくべきものであると考えています。治療開始時点や治療終了までの患者様の状況（治療の有効性、副作用の有無、血液データ、画像データの推移等）は今後の免疫療法の研究のうえで非常に重要な資料となります。時には治療終了後も継続して調査をし、有効性を確認する必要がある場合があります。その為患者様の医療情報や血液・組織標本の研究目的での利用（学会、一般向け又は医療機関向けの教育講演等に個人情報[年齢・性別程度]を含む医療情報が、医療情報が提供されることがあります。）にご協力していただけますよう何卒よろしくご協力致します。勿論これらは医学研究、教育目的以外には一切使用致しません。同意頂いた後でも、この同意はいつでも撤回は可能です。その旨御連絡下さい。

尚、当クリニックで得た患者様の個人情報は、当クリニックの個人情報保護規程に基づき厳重に保護されます。また本件にご協力いただけるか否かは患者様の全くの任意であり、またご協力いただけるか否かのご判断によって患者様が治療上の特別な利益や不利益を被ることも一切ありません。

(別紙)

－ ビオセラクリニックにおける個人情報の利用目的 －

当クリニックでは、以下に示す目的のために収集する個人情報を利用させていただきます。以下に示した利用目的の範囲を超えて、個人情報を利用することはありません。

1. 当クリニック内部での利用に係ることについて、

(1) 当クリニックが受診される方に提供する医療サービス及び健康診断サービス

(2) 医療保険事務

(3) 受診される方に係る医療機関等の管理運営業務のうち、

- ・ 健診や外来受診および安全管理（診察、検査等での呼び出し）
- ・ 会計・経理（会計・受付窓口等での呼び出し）
- ・ 医療事故等の報告
- ・ 当該受診者等の医療サービスの向上

※健診や外来診療時等の呼び出しは、受診される方の医療安全対策のためにも必要となります。

2. 他の事業者等またはご家族への情報提供に係ることについて

(1) クリニックが受診される方に提供する医療サービス及び健康診断サービスのうち、

- ・ 他の病院、診療所、薬局、看護ステーション、医療事業者等との連携
- ・ 他の医療機関等からの紹介への回答
- ・ 受診される方の診療等にあたり、外部の医師等の意見・助言を求める場合
- ・ 検体検査業務の委託、その他の業務委託
- ・ ご家族等への病状説明

(2) 医療保険事務のうち、

- ・ 審査支払機関へのレセプトの提供
- ・ 審査支払機関等または保険者からの照会への回答
- ・ 医療事故等の報告

(3) 事業者等から委託を受けて健康診断を行った場合における、事業者等へのその結果通知

(4) 医師賠償責任保険等に係る、医療に関する専門の団体や保険会社等への相談又は届出等

(5) その他

- ・ 個人を特定できない方法をもって学術大会等への症例等の発表および統計資料提出
- ・ 外部監査機関への情報提供

※他の事業者への情報提供に係ることについての利用目的に関しては、下記の1)～3)に従います。

- 1) 受診される方は、利用目的の中で同意しがたいものがある場合には、その事項について、予め本人の明確な同意を得るよう当クリニックに求めることが出来ます。
- 2) 受診される方が、1)の意思表示を行わない場合は、公表された利用目的について受診される方の同意が得られたものとします。
- 3) 同意及び留保は、その後、受診される方からの申出により、いつでも変更することが出来ます。

【開示・訂正・利用停止等への請求について】

個人情報保護法に基づく保有個人データの開示・訂正・利用停止等の請求に対して、当クリニックは適切に対応いたします。具体的なご請求手続きにつきましては、受付にお問合せください。特別な理由がある場合を除き、ご本人様であることを確認したうえで、開示・訂正・利用停止させていただきます。

平成27年2月9日
医療法人社団バイオセラ会バイオセラクリニック
院長 谷川 啓司