

【活性化末梢血単核球療法】

同意説明文書

第1版

2019/9/1

『お台場海浜公園 虹橋クリニック インフォームドコンセント（説明と同意）基本方針』

お台場海浜公園 虹橋クリニックは、次の方針に則ってご説明いたします。

1. できる限り最新かつ正確な情報（病名、病状、治療法、その効果と副作用、予後等）を伝えるよう努めます
2. 患者様の理解できる言葉で平易に説明するよう努めます
3. 治療法については他のいくつかの選択肢があることを示します
4. 一度同意した治療でも後で自由に同意を撤回できることを示します
5. 十分に考えていただき納得された上でのお答えをいただきます
6. 患者様と医師が平等な立場で診療にのぞみます

はじめに

この同意説明文書は本治療の内容・目的などについて説明するものです。よくお読みいただくとともに、医師の説明をよくお聞きになり、本治療をお受けになるか否かをお決め下さい。お受けになる場合には、同意書に署名し、日付を記載してお渡し下さい。ご不明な点がございましたら遠慮なさらず主治医にお問い合わせ下さい。

尚、本治療は再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する内容を定めた「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成26年11月25日施行）」を遵守して行います。また、上記法律に従い、地方厚生局の認定を受けた認定再生医療等委員会の意見を聴いた上、再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出し、受理された再生医療提供計画及び再生医療等提供施設で行われるものです。

1. 活性化末梢血単核球療法について

活性化末梢血単核球療法は、TAT 及び MYCf からなる合成融合タンパク質(以下、「TAT-MYC」という)と、患者様の末梢血単核球を体外で無菌的に処理し、末梢血単核球内の MYC レベルを一過性に上昇させた細胞加工物を患者に戻すがん免疫療法です。HIV-1 のタンパク質導入領域である TAT とヒト MYC タンパク質を融合させた TAT-MYC と末梢血単核球を1時間処理させることにより、リンパ球系細胞内の MYC レベルが一過性に上昇します。過剰に存在する MYC は、通常であればサイトカイン受容体（ γc サイトカイン受容体）や共刺激分子（CD40）から生じるシグナルの代替となることや、アネルギー状態に至っている抗原に対しリンパ球系細胞が反応できるようになることが報告されています。担癌マウスを用いた非臨床試験では、担癌マウスの生存率を著しく延長する結果が得られており、MYC レベルを一過性に上昇させることは、抗原への曝露後のリンパ球系細胞の速やかな活性化や、自己寛容により攻撃対象外となっているエピトープ（例えばがん抗原など）への自己寛容の解除を生じさせ、その結果として、抗腫瘍効果が発揮されたことが示唆されています。

本治療は、患者様自身の末梢血単核球に TAT-MYC を添加し対外で処理して調製する新規免疫調整剤であり、受動的に細胞内に入り、細胞内の MYC 濃度を一過性に上昇させます。活性化末梢血単核球療法による治療では、腫瘍細胞の表面に機能する受容体を発現させる必要がないため、他の治療選択肢で効果が得られなかった症例においても効果があることが示唆されています。

患者様の問診・診察・事前検査（血液検査、ウイルス検査、免疫学的検査など）により本治療の適合性を判断し、患者への同意説明により同意を取得します。その後、患者様の状態や治療方針に応じて末梢血の全血採血もしくは成分採血を実施して目的細胞を採取します。患者様の末梢血単核球を体外で無菌的に処理し、末梢血単核球内の MYC レベルを一過性に上昇させた細胞加工物となる細胞懸濁液を点滴静脈内注射にて投与します。原則生細胞数 1.0×10^3 個以上の末梢血単核球を 1.0~2.5%ヒト血清アルブミン又は低分子デキストラン含有生理食塩水に懸濁して調整します。原則として本療法は、14 日~30 日毎に投与を行います。ただし、患者様の状態（病状や全身状態）を考慮して、投与スケ

ジュールを確定する。治療後は、抗腫瘍効果を画像解析及び免疫モニタリングにより経時的に調べる予定です。

～がんと免疫について～

人間には生まれつき免疫とよばれる働きが備わっており、体の中に侵入した細菌やウイルスを、体の中から取り除く働きがあります。予防注射もこの原理を応用したもので、例えば「はしか」の予防注射を行って免疫をつけると「はしか」のウイルスは体の中に入ってこられなくなります（排除されます）。

体の免疫は、がんが発症したり、転移したりすることとも、密接な関係があります。体の免疫力が低下した状態、たとえば後天性の免疫不全症候群（エイズ）や臓器の移植に伴い投与される薬によって生じる免疫の抑制された状態では、がんがでやすくなることが知られています。

がんは通常、手術や抗がん剤、放射線を取り除こうとするのが一般的ですが、近年はこれとは別に、人間の体に生まれつき備わっている免疫の力を利用したり、免疫の力を強めたりすることでがんの発症や進展を抑えようとするのが試みられており、免疫療法と呼ばれています。近年の研究から、がん細胞は免疫から逃れたり免疫を抑制したりする仕組みを持っていることが明らかになり、がん細胞のそれらの働きを抑える医薬品が開発されてきています。これらは免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれ、国内では2014年に承認された、特定の種類のがんに対し保険適用で治療に使うことが出来る薬があります。これからご説明する活性化末梢血単核球療法もこの免疫療法に属します。

2. 従来のがん治療法と活性化末梢血単核球療法について

活性化末梢血単核球療法は、従来の治療法である外科療法、化学療法、放射線療法以外の、新しいがん治療法の一つです。これらの従来治療法と併用して進行がんの治療、あるいはがんの手術後の再発防止に使用し、患者様の生活の質（QOL）の向上に役立てることを目的としています。

進行がんの場合、外科療法で肉眼的にはがんをきれいに取り除けたとしても、検査では発見できない小さながんが残っている可能性があり、それがもとで、将来、再発することもあると言われていています。また標準治療で行われている抗がん剤や放射線療法だけではあまり効果が期待できない、もしくは体力の問題や副作用等の問題からそれらを行うことが困難である場合もあります。そこで、これらの問題を解決しうる新たな治療の選択肢の一つとして、活性化末梢血単核球療法をご提案したいと思います。

原則としては標準治療の適用が無くなった、または標準療法と併用して実施される治療法となります。

治療法	適応	メリット	デメリット
外科療法	固形がん	<ul style="list-style-type: none"> ・がんの病巣を直接摘出できる ・主として初期のがんに有効 	<ul style="list-style-type: none"> ・手術による侵襲（ストレス） ・微少ながん、転移がんは取り除くことが困難 ・正常な部分も一部切除しなければならない
化学療法	固形がん 血液のがん	<ul style="list-style-type: none"> ・がん細胞のように増殖能力の高い細胞影響を与えることができる ・微少ながんを攻撃できる 	<ul style="list-style-type: none"> ・がん細胞と同時に多くの正常細胞（血液、毛根、消化管上皮などの細胞）に影響を与え強い副作用を出すことが多い
放射線療法	固形がん	<ul style="list-style-type: none"> ・切除困難ながんであっても機能を損なわず治療することができる可能性がある ・頭頸部がん、子宮頸がんなどで高い治療効果を上げている 	<ul style="list-style-type: none"> ・がん以外の周囲細胞も照射して障害を起こすことがある ・治療装置が大規模 ・治療回数に限界がある
活性化末梢血単核球療法	固形がん	<ul style="list-style-type: none"> ・自己の細胞を治療に用いるため副作用が少ない ・微少ながんを攻撃できる ・他療法で効果がなかった症例でも治療することができる可能性がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・治療用の細胞を調整するため採血が必要 ・上記標準的な治療に比べて高額である

化学療法、放射線療法、手術、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には、可能な限り、その治療を行う主治医の治療計画を崩さないように留意し、それらの治療スケジュールに応じて活性化末梢血単核球療法の投与方法や投与期間を決めていきます。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する相談やアドバイスをいたします。

3. この治療を受けることが出来ない方

- ・がん以外の重篤な合併症や疾患がある
- ・自己免疫疾患と診断されている
- ・ヒト免疫不全ウイルス抗体（HIV 抗体）が陽性である
- ・ヒト T 細胞白血病ウイルス抗体（HTLV-1 抗体）が陽性である
- ・アルブミン過敏症の既往を有する
- ・妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性、および授乳期の女性
- ・他家の臓器並びに造血幹細胞移植の治療歴がある
- ・担当医師が参加を不相当と判断している

4. 治療の流れ

① 採血について

患者様の状態などを考慮して、末梢血の全血採血もしくはアフエレーシス(成分採血)を行います。アフエレーシス(成分採血)は、成分採血に使用する専門の機械を用いて、約4時間かけて患者様の血液の中から活性化末梢血単核球療法に必要な白血球の一部(単球という細胞)を取り出します。必要のない白血球(好中球)や赤血球、血小板、血漿は体の中に戻しますので、負担はほとんどありません。

やむを得ずアフエレーシスを中止する場合について

- ・アフエレーシス中に副反応が生じ、採血を続けることが困難な場合
- ・血管確保が難しく、採血が困難な場合
- ・ご本人の体調不良や発熱により、採血が困難な場合
- ・当日の血液検査の結果、白血球数、ヘモグロビン値、血小板等が著しく低値の場合

※ 採血は、前日の体調及び当日の問診ならびに血液の検査結果を判断して行います。医師の判断によっては、採血日を延期させていただく場合がございます。

※ 採血は、肘部の静脈から行います。血管が確保できなかった場合は、採血を延期または中止させていただく場合がございます。

※ 採血に際して特殊な医療器具を使用した際には別途費用がかかります。

※ 患者様のご体調によっては、1回のアフエレーシスで十分な細胞が採取できない場合があります。その場合、再度アフエレーシスを実施することになりますが、再度のアフエレーシスで十分な細胞が採取できる保証がないことを十分ご了承ください。また、再度のアフエレーシスごとに別途費用がかかります。

※ 患者様のご体調によっては、アフエレーシス時に十分な細胞が採取できても、培養を行うにつれて細胞数が減少し、最終的に少量のワクチンしかできない場合があることを十分ご了承ください。

② 活性末梢血単核球療法の培養について

全血採血もしくはアフエレーシス(成分採血)後は、当クリニックにて処理します。投与する細胞は、ご本人の血液から分離した血液細胞である末梢血単核球を体外で無菌的に処理し、末梢血単核球内のMYCレベルを一過性に上昇させた後、血清アルブミン又は低分子デキストラン含有生理食塩水に懸濁して調整します。

- ・ご本人から採取した血液成分の内、製造工程で使用しない細胞等は破棄致します。
- ・ヒト血液由来成分を含んだ試薬やDMSO(ジメチルスルフォキシド)という薬剤が含まれます。

③ 投与方法と投与について

患者様の末梢血単核球を体外で無菌的に処理し、末梢血単核球内のMYCレベルを一

過性に上昇させた細胞加工物となる細胞懸濁液を点滴静脈内注射にて投与します。原則生細胞数 1.0×10^3 個以上の末梢血単核球を 1.0~2.5%ヒト血清アルブミン又は低分子デキストラン含有、又はこれら両方を添加した生理食塩水に懸濁して調整します。

原則として本療法は、14日~30日毎に投与を行います。ただし、患者様の状態(病状や全身状態)を考慮して、投与スケジュールを確定する。治療後は、抗腫瘍効果を画像解析及び免疫モニタリングにより経時的に調べる予定です。

十分な治療効果を得るためには一定数以上の細胞の投与が必要とされています。しかしながら、患者様の細胞の状態などによっては当該一定数を下回る場合があります。製造された細胞が一定の条件を満たさない場合は原則としては投与しませんが、患者様と医師の話し合いにより、医師の判断で投与することもあります。その場合には投与される細胞の数が少ないことから、期待される治療効果が得られない可能性もあります。

5. 活性化末梢血単核球療法により発生する可能性のある副反応について

時に発熱と悪寒及びそれに伴う震えや注射部位が一時的に赤くなったり熱を持ったりすることがあります。個人差はありますが、通常1~2日程度で軽快します。また、この治療で肝障害や腎障害などの臓器障害や細胞塞栓を来す可能性があります。その他、アフレーシスの際に、口の周りや手足のしびれなどが起こることがあります。

以下で詳しく、起こりうる代表的な副作用等についてご説明いたします。

	副作用	頻度	内容
成分採血 (アフレーシス)	貧血、吐き気 (迷走神経反射)	○	採血初期に緊張や不安が原因で起こることが多いため、患者様がリラックスして採血できる環境を作ります。症状が出たときは、足を上げて、衣類を緩め、深呼吸をしていただきます。
	口の周り 手のしびれ (低カルシウム血症)	◎	水分摂取とカルシウム剤を点滴と一緒に投与します。症状が軽減しないときは、返血速度を遅くし、場合によっては、採血を中止します。
培養	細菌等の汚染 (コンタミネーション*)	△	採血から培養の工程で細胞の汚染が発見された場合は、すべて最初からやり直しになります。なお、患者様の血液由来の細菌・異物などの混入が発生した場合については、培養の実費用をお支払いいただくこととなりますのでご了承ください。

細胞投与	発熱	○	前日に 38℃以上出現、体調不良（感冒等）時はワクチン接種を延期させていただきます。また、接種後 38.5℃以上が2日以上続くようなら、医師の診察を受けていただきます。
	感染症	△	凍結保存する際にアルブミン製剤を使用します。アルブミン製剤は、感染症チェックされた市販されたものを使用しますが、未知の感染症にかかることは否定できません。なお、患者様に投与する時にはそれらを洗浄除去いたします。

◎ときどきおきる ○まれにおきる △症例は極めて少ないがおきる可能性がある

※コンタミネーション

採血時や細胞の培養中等に細菌や真菌等が混入することをいいます。この場合、培養している細胞はすべて廃棄することになります。コンタミネーションは万全の体制で細胞培養を行った場合でも、患者様のご体調等によって起こる可能性があります。

※アルブミン製剤（血漿分画製剤）

血漿分画製剤は、近年極めて安全になってきましたがごくまれに副作用や合併症があります。

- ・近年、血漿分画製剤による感染症（B型肝炎、C型肝炎、HIV感染症、成人T細胞性白血病ウイルス感染、細菌感染等）の危険性は極めて低くなってきましたが、皆無とは言えません。アルブミン製剤は長時間高温で滅菌されていますので感染の報告はありません。
- ・変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の原因とされる異常プリオン等新しい病原体や未知の病原体による感染症の伝播のリスクは否定できません。
- ・他人の血液成分によって引き起こされる免疫反応（じんましん、アナフィラキシー反応、発熱、血圧低下、呼吸困難、溶血等）が起こることがあります
- ・血漿分画製剤等の生物由来製品による感染症にかかり健康被害を受けた方の救済を図るための生物由来製品感染等被害救済制度があります。
- ・生物由来製品である血漿分画製剤を適正に使用したにもかかわらず、その製剤が原因で感染症にかかり、入院治療が必要な程度の疾病や障害等の健康被害を受けた患者様の救済を図るため、医療費、医療手当、障害年金などの給付を行う生物由来製品感染等被害救済制度があります。

本療法を受けている間、あるいは終了後において、なにか体の異常に気づきましたらお台場海浜公園 虹橋クリニックにすぐご連絡下さい。担当医は適切な治療が行われるよう、最大限努力をいたします。

6. 予定した日に点滴投与が出来ない場合について

また投与予定日に、ご本人の都合や荒天等により交通機関が乱れ搬送に予定以上の時

間を要し、投与が出来なくなってしまった場合、製剤の安定性が担保できず製剤を処分させていただきますので予めご了承下さい。

7. この治療の予想される効果

このがん治療は、MYC レベルを一過性に上昇させることによりリンパ球系細胞の速やかな活性化や、自己寛容により攻撃対象外となっているエピトープ（例えばがん抗原など）への自己寛容の解除を生じさせます。また、腫瘍細胞の表面に機能する受容体を発現させる必要もないため、他の治療選択肢で効果が得られなかった症例においても効果があることが示唆されています。以上より、患者様体内のがんに対する免疫系を活性化することで、がんの進行・再発・転移を抑制する効果を狙う治療です。

8. 個人情報の保護について

患者様の個人情報および臨床情報などのプライバシーに関する情報は、個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に扱われるべきものと認識し、プライバシー保護に努めます。本療法により得られたデータは、「個人情報の保護に関する法律」（平成15年5月）に準拠し、当院で策定されている「個人情報取扱規定」により運用します。

9. 医療費について

お台場海浜公園 虹橋クリニックにおける治療費は基本的に全額自費診療になるため、本療法及び本療法に伴った副作用に関する費用については、患者様にご負担いただくこととなります。また本療法を開始する前、あるいは途中で中止される場合においても、採血後はお支払いいただいた費用の返還はできませんのでご了承ください。（この療法では、採血後直ちに細胞を作製しますので、成分採血後の費用の返還はできません。）また、往診、がん組織の運搬等によって発生した交通後についても別途実費がかかります。

※ 本療法は、医療費控除の対象となります。

10. 補償について

この治療については、発生した健康被害に対して、医療費、医療手当または補償金などの特別な補償はありません。この点を十分にご理解いただき、本療法の提供を受けるかご判断ください。

11. 治療を受ける方が未成年の場合

また、患者様が未成年の場合は、患者様の立場を一番よく理解し、患者様の意思を代弁できると考えられる親権者の方にも、本人と同様にご了解を頂くことになっております。なお、文章による同意に関しては、親権者の方にお願ひします。

12. 免責事項

細胞または薬剤の安全基準はお台場海浜公園 虹橋クリニック内での投与を想定してお

り、原則的にはお台場海浜公園 虹橋クリニック外での処置および投与は推奨しておりません。患者様がお台場海浜公園 虹橋クリニック外での治療を希望される場合には個々に対応いたしますが、細胞または薬剤の運搬をお台場海浜公園 虹橋クリニックに依頼する際、運搬中の事故については一切の責任を負わないという条件の下で承っております。また、以下の事項につきご確認ください。

地震、噴火、洪水、津波等の天災、戦争、動乱、暴動、騒乱、テロ、火災、停電、交通機関の運行情報、その他の事情等により生じる盗難、紛失、破損、時間経過やその場の環境による品質低下、衛生基準（コンタミネーション等）低下等についてはお台場海浜公園 虹橋クリニックの管理外であり、一切責任を負うことはできません。

患者様の容態・病状変化により投与が適さないと医師より判断され、投与中止になることもあり得ます。この場合、お支払い頂いた費用の返還はできないことをご了承ください。

13. その他の確認事項

①同意はいつでも撤回可能なこと

この治療を行うかどうかは、患者様の自由意思でお決め下さい。たとえ同意を撤回しても不利益を受けることは一切ありません。

また、患者様が本療法を行うことを、十分な時間をかけて決定できるよう、お台場海浜公園 虹橋クリニックでは担当医の説明があった日の翌日以降より申込みを受け付けております。

②本療法を中止させる場合

以下の条件に当てはまる場合には、本療法を中止することがあります。なお、その場合、お支払い頂いた費用の返還はできないことをご了承ください。

- ・患者様の状態が、本療法を行うのに適当でないとき
- ・重い副作用が確認されたとき
- ・医師が投与を中止すべきと判断した場合

③本療法の適応外

- ・同意が得られない患者様
- ・患者様の病状等により本治療を受けるのが不可能と医師が判断した場合

④時間外診療及び終末期医療の対応について

お台場海浜公園 虹橋クリニックには入院施設はなく、外来診療のみとなっております。また時間外の対応は行っていないことをご了承ください。そのためお台場海浜公園 虹橋クリニックの治療を行う際には、主治医にご理解及びご了承を得て、急変時に対応していただけるよう十分にご説明ください。また、終末期医療は行っておりませんので、病気の進行に伴い入院が必要になった際の対応につきましても予め主治医と良くご相談

下さい。

14. この治療の実施体制

実施医療機関の名称：お台場海浜公園 虹橋クリニック

管理者及び実施責任者：金子 亨

再生医療等を行う医師：金子 亨

認定再生医療等委員会の名称：一般社団法人分子免疫学研究所認定再生医療等委員会

認定番号者：NB3170005

設置者：野口 活夫（一般社団法人分子免疫学研究所 理事長）

15. 試料等の保管及び破棄の方法

保管期間は、投与開始から5年とする。破棄の方法は、感染性医療廃棄物として、環境汚染等がないように適正に処理廃棄する。

以上の説明で十分ご理解されない点がある場合には、何なりと担当医におたずね下さい。

以上

* 苦情及びお問い合わせ先 *

東京都港区台場 2-2-4 台場クリニックモール 2F

お台場海浜公園 虹橋クリニック

院長 金子 亨

TEL 03-3529-2284 FAX 03-3529-2285