

がんの治療、再発・転移予防、発がん予防のための 自己免疫細胞を用いた免疫細胞療法 (6種複合免疫療法)

(説明文書)

「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」(再生医療等安全性確保法)が2014年に施行され、免疫細胞療法は法律に基づいて計画・実施することになりました。この「6種複合免疫療法」も法律に基づき、厚生労働大臣に認定された「認定再生医療等委員会」の意見を聴いた上で、「再生医療等提供計画」を厚生局に提出しております。

【実施医療機関・医師等】

再生医療等提供機関名：	医療法人社団水野内科クリニック ヒルズクリニック
管理者：	田中 耿介
実施責任者：	水野 春芳
治療実施医師：	水野 春芳

細胞の採取機関名：	医療法人社団水野内科クリニック ヒルズクリニック
細胞採取医師：	水野 春芳

【問合せ窓口】

再生医療等提供機関名	所在地	電話番号
医療法人社団 水野内科クリニック ヒルズクリニック	新潟県三条市月岡1-23-43	0256-64-7451

1. はじめに

この説明文書は、「がんの治療、再発・転移予防、発がん予防のための自己免疫細胞を用いた免疫細胞療法（6種複合免疫療法）」の内容を説明するものです。本療法を十分に納得された上で、この治療をお受けになるかどうかをお決めください。なお、この治療に同意された後、いつでも同意を撤回することができます。その際、患者様が不利益な取扱いを受けたりすることはありませんが、すでに発生した治療費用については、返還を求めることはできません。

治療を受けることに同意いただける場合は、別紙の同意書に署名し、日付を記入して担当医にお渡しください。この治療について、わからないことや心配なことなどございましたら、遠慮なく表紙に記載の【問合せ窓口】へご連絡ください。

2. 6種複合免疫療法について

6種複合免疫療法とは、がん免疫療法のひとつで、体の中にある免疫細胞を一度体外へ取り出し、培養により活性化・増殖させて体内へ戻し、免疫力を高めてがんと闘う力を増強させる療法です。「がん免疫治療用細胞の製造方法」の特許(第4953403号)を取得した免疫細胞培養技術により、キラーT細胞、NK細胞、NKT細胞、ガンマデルタT細胞、樹状細胞及びヘルパーT細胞の6種類の免疫細胞を同時に活性化し、免疫細胞を増殖して体内に戻す療法を確立しました。現在、「6種複合免疫療法」と呼んでいます。

【免疫細胞のチームプレー】

6種複合免疫療法は、それぞれ役割が異なる6種類の免疫細胞が1つのチームとなって働くことで、より高い効果を目指します。



【それぞれの免疫細胞の役割】



キラーT細胞

キラーT細胞は、自分自身を証明する「証」を持っているがん細胞を破壊することができます。しかし多くの場合、がん細胞は自分自身を証明する「証」を隠しているため、すべてのがん細胞を破壊することができません。キラーT細胞は、CTL細胞（細胞障害性Tリンパ球）とも呼ばれています。



NK細胞

NK（ナチュラルキラー）細胞は、常に体内をパトロールしています。がん細胞を見つけると直ちに攻撃を開始し、がん細胞を破壊します。NK細胞は「証」を持っているがん細胞も、隠しているがん細胞も見つけ出し、直接攻撃・破壊することができます。しかし時には「証」を持っているがん細胞を取り逃がしてしまうこともあります。



NKT細胞

キラーT細胞とNK細胞の問題を解決できる、両方の性質を持つ新しいタイプのリンパ球です。自分自身を証明する「証」を隠しているがん細胞を見つけ出し、直接攻撃・破壊することができます。がん治療において究極の助っ人のような存在で、抗がん剤や放射線で傷害を受けた細胞や組織の修復もできることがわかってきました。



γδT細胞

γδ（ガンマ・デルタ）T細胞は強力な抗腫瘍作用をもち、自分自身を証明する「証」を隠しているがん細胞でも排除します。また、感染初期の免疫反応に応え、感染症から全身を防御したり、傷害を受けた細胞や組織の修復を助ける働きがあります。



樹状細胞

抗原提示細胞とも呼ばれ、門番のような存在です。体内に侵入してきた異物（抗原）をいち早く見つけ出し、その情報をヘルパーT細胞に伝え、免疫反応が起こるようにスイッチを入れる役目をする細胞です。

末梢血中の樹状細胞は未熟であり、がん抗原を認識することが困難です。樹状細胞が成熟するためには活性化したNKT細胞の存在が必要です。また、成熟した樹状細胞は体内でNKT細胞を活性化、増殖させます。



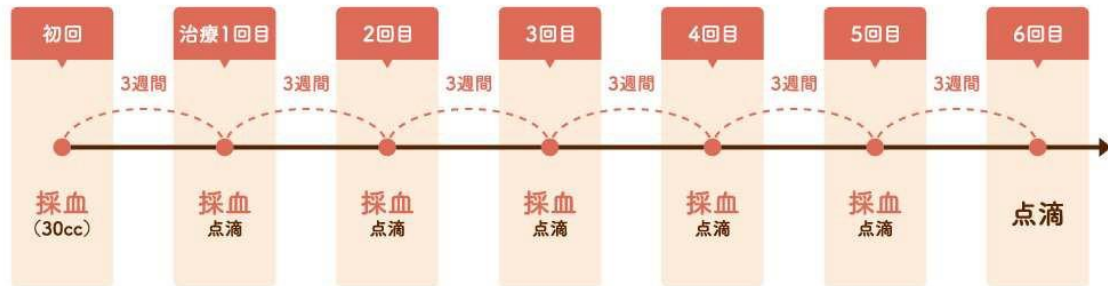
ヘルパーT細胞

ヘルパーT細胞は、免疫の司令塔と言われる細胞です。樹状細胞から異物（抗原）の情報を受け取ると、免疫活性化物質（サイトカイン）を放出してキラーT細胞やNK細胞などの各実行部隊に攻撃の指令を出します。

【治療スケジュール／基本的な治療の流れ】

本療法は基本的に3週間ごとに6回を1クールとして、採血・免疫細胞の培養・点滴をくりかえし、約4.5か月かけて治療を行います。生理食塩水に免疫細胞が入った点滴治療用バック(免疫細胞浮遊液)を用いた点滴治療で、投与時間は約20～30分です。

治療スケジュール／基本的な治療の流れ



- STEP ① 30ccの採血により、一度体の外に免疫細胞を取り出す。
- STEP ② 6種類の免疫細胞を、培養によって同時に増殖させる。
- STEP ③ 約3週間の培養により、1,000～2,000万個だった免疫細胞が、20～50億個にまで増殖。
- STEP ④ 増殖した免疫細胞を点滴の形で投与し、再度体の中に戻す。

なお、治療スケジュールが合わない場合は、免疫細胞を凍結しておくことで治療間隔を短くしたり、治療日を延期することも可能です。詳細は別途説明いたしますので、担当医におたずねください。

【治療法の選択】

本療法は6種複合免疫療法「BASIC」と6種複合免疫療法「CSC」の2種類があり、疾患等の内容によりいずれかを選択します。

「BASIC(略称：6種)」：がんの治療、再発・転移予防を目的とする方。がんの疑いがあると診断された方、前がん状態が認められる方、がん検査で罹患リスクが高いと診断された方、発がんリスク因子を有する方で、発がん予防を目的とする方に適応します。

「CSC」：BASICに適応する方のうち、がん種が特定または予測されている方に適応します。BASICに樹状細胞ワクチン療法の特性を加えるために、WT 1ペプチドおよびがん幹細胞(CSC)を標的とするがん抗原ペプチドを用います。がん抗原の情報を認識した樹状細胞が、がん細胞およびがん幹細胞の両方を攻撃することが期待されます。

「BASIC」「CSC」共通：後述の【除外基準】に該当しない方に適応します。

なお、培養した免疫細胞の働きが体内のがん細胞によって抑制されないようにするオプション（チェックポイントガード）を選択することもできます。このオプションでは、ドスタリマブ（製品名：Jemperli、GSK 社 <https://jemperli.com/>）と呼ばれる免疫チェックポイント阻害剤を使用します。培養した免疫細胞にドスタリマブを付加することで、投与した免疫細胞の働きが体内のがん細胞によって抑制されることを防ぎます。



がん細胞は表面にPD-L1というタンパク質を持っており、T細胞の表面に存在するPD-1というタンパク質に結合することでT細胞の機能を抑えることが知られていますが、培養した免疫細胞のPD-1にドスタリマブを付加しておけば、PD-1とPD-L1が結合することができなくなるため、がん細胞によりT細胞の機能が抑えられることを防ぐことができます。なお、ドスタリマブを含めた免疫チェックポイント阻害剤の投与では、免疫系の過剰反応を引き起こす重篤な副作用が発生するケースがあるため、投与量を最小限に抑えることが望ましいとされています。このオプションでは余分なドスタリマブは除去するため、その投与量は最小限に抑えられています。

【除外基準】

- ① 本療法を受けることに同意しない方
- ② 7歳未満の方
- ③ T細胞・NK細胞・NKT細胞型白血病、T細胞・NK細胞・NKT細胞型悪性リンパ腫、分類不明の白血病および分類不明の悪性リンパ腫に罹患している方
- ④ HIV、HTLV-1ウイルス感染症キャリアの方
- ⑤ バイタルサイン異常、重篤な合併症を有する、自己免疫性疾患、梅毒を含む細菌感染症に罹患している、臓器や骨髄移植の既往がある、妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳期の女性に該当する方で、本療法による増悪などの可能性が完全には否定できないことを理解されていない方、治療上の危険性が有益性を上回ると医師が判断した方
- ⑥ CSCにあっては、がん種が特定または予測されていない方
- ⑦ CSCのチェックポイントガードを選択した場合にあっては、免疫チェックポイント阻害薬との併用になる方
- ⑧ その他、医師が適応外と判断した方

3. 本療法の実施で予期される利益及び不利益

<予想される利益>

- ① 本療法はご自身の細胞を用いるため、副作用の少ない治療法です。抗がん剤療法・放射線治療に比べて患者様の精神的・肉体的苦痛がありません。
- ② 再発・転移した多くの種類のがんにも対応できます。
- ③ がんの進行抑制、延命効果が期待されます。
- ④ 単純な採血により免疫細胞を採取して培養します。アフエレーシスに比べて採血量や採血に要する時間が少なく済みます。
- ⑤ 通院で治療ができるので、患者様のQOL(生活の質)の向上につながります。
- ⑥ 再発・転移の予防にも効果的です。

<起こるかもしれない不利益>

副作用の少ない治療法ですが、考えられる副作用などに下記のようなものが挙げられます。

- ① 患者様によっては、投与後一過性の発熱等がみられることがあります。
- ② 単純な採血でも気分が悪くなったり失神したりする人がいます。本療法も単純な採血と点滴投与ですが、同じ症状が起こる可能性があります。また、掻痒や注射部位反応、アレルギー反応(皮疹)など、気になる症状がありましたら申し出てください。
- ③ 効果には個人差があり、効果がなかったという方もいらっしゃいます。また、患者様の免疫力が著しく低下している場合は1クール（6回）の治療で効果が見られないこともあります。がんの勢いと免疫力は綱引き関係にあり、あまりにも力の差が大きいと細胞を活性化してもその力関係を修復できないことがあるからです。
- ④ 患者様ご自身の免疫細胞を培養するため、投与まで日数がかかります。万全の体制で細胞培養を行っておりますが、患者様の体調や、培養行程で細胞の汚染が発見されるなど、規格を満たさなかった場合は、採血からのやり直しとなる場合があることをご理解ください。
- ⑤ 投与時の安全性は確保しており、副作用もほとんど認められませんが、アレルギー様症状など因果関係が不明な疾病等が発生する可能性は否定できません。
- ⑥ ドスタリマブに起因する副作用が発生する可能性は否定できません。

4. 他の治療法の有無等についての説明

(他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較)

本治療は外科療法（手術）、放射線治療、化学療法（抗がん剤等）のがん治療との併用が可能です。これら治療法との併用により予期される効果などは以下のとおりです。

【外科療法(手術)】

本治療を併用することにより、手術後のがんの転移や再発の予防が期待されます。外科療法への悪影響はございません。

【放射線治療】

放射線治療も併用が可能です。本治療との併用により相乗効果が期待されます。また、放射線治療による副作用を軽減することが期待されます。

【化学療法(抗がん剤等)】

本治療との併用により相乗効果が期待されます。抗がん剤治療による副作用が軽減することが期待されます。しかしながら、抗がん剤は、基本的には免疫細胞に悪影響を及ぼします。そのため、抗がん剤を静脈投与した日の前後3日間は、本治療をできるだけ避けています。経口投与の場合は抗がん剤を使用中でも治療可能です。

【(重要) 免疫チェックポイント阻害薬との併用について】

免疫チェックポイント阻害薬は、免疫系の過剰反応を引き起こす重篤な副作用が発生するケースがございます。別紙のとおり、本阻害薬とがん免疫細胞療法との併用についても、本療法終了後も経過観察が必要となりますのでご協力願います。また本療法終了後、他院で本阻害薬を使用される場合につきましても、本阻害薬の副作用が発生する可能性があることについてご留意ください。

また、本療法でチェックポイントガードを選択した場合、免疫チェックポイント阻害薬との併用はできません。

5. 費用

別紙の「患者様への費用のご案内」をご覧ください。

6. 本療法を受けるときに用意するもの

- ① 医師の紹介状、腫瘍マーカー、血液検査、画像診断データ（CT, MRI, PET-CT）などご用意出来れば、初診日にご持参下さい。
- ② ご用意できない場合でも対応致しますので、当院にお問合せください。
- ③ 治療に同意される方は同意書・治療申込書に印鑑が必要です。
- ④ 同意した後、取りやめたい場合は、同意撤回書へご記入ご提出ください。なお、同意を撤回することにより不利益な取扱を受けることはございません。

治療に必要なもの



診療情報提供書

現在掛かっている医師からの紹介状や、診療情報提供書



血液検査・画像診断データ

血液検査データ、最近撮られたレントゲン、PET-CT、CT、MRI、PETのフィルムやデータ



同意書用の印鑑

治療前に同意書へ捺印いただくための印鑑（※直筆でサインいただく場合は不要です）



服薬中の薬などの情報

現在服薬中の薬などあれば、それらの情報

7. 治療終了後の追跡調査

再生医療等安全性確保法により、治療終了後の疾病等の発生などについて一定期間の追跡調査が定められております。つきましては、治療終了後の副作用の有無や効果の追跡のため、調査へのご協力をお願いいたします。また、治療終了から3年後や5年後などにも、電話連絡や調査票などにより調査させていただくこともありますので、予めご了承願います。

8. 個人情報・試料の保管について

患者様の個人情報は、個人情報保護法や当院の個人情報取扱実施規程に則り守られます。なお、本治療にあたり、あなたの情報を当院と細胞培養加工施設で共有すること、また、本療法の症例報告やそれに基づく研究（個人を特定できないようにします）の目的に使用させていただくことをご了承下さい。

また、本治療に関連して採取された血液および製造された細胞加工物の取扱いについては、以下のとおりです。

本治療では、採取した血液および製造した細胞加工物の一部を長期間保存することは行っておりません。これは、本治療に用いる細胞が少量であり、すべてを治療に使用する必要があること、ならびに製造工程上、保存用として分取可能な量を確保することが困難であるためです。最終細胞加工物については、残余分を用いて安全性の確認（エンドキシン検査等）を実施しており、別途保存に回すことができません。さらに、本治療はご本人の細胞を用いるものであり、事前に感染症の有無について検査を行っておりますが、本治療後に感染症等の有害事象が発生した場合であっても、保存された試料が存在しないため、当該細胞加工物を用いた詳細な原因の確認を行うことができない場合があります。

9. 知的財産権について

本治療の結果として知的財産権や著作権が生じる可能性があります。患者様がこの知的財産権等を持つことはできないことをご了承下さい。

10. その他の確認事項

- ① 以下の条件に当てはまる場合は、本療法を中止することがございます。
 - (ア) 来院できない等、患者様の病状等により本治療を行うことが難しいと判断される場合。
 - (イ) 本療法との因果関係が否定できない疾病等が発生した場合。
 - (ウ) その他、医師が治療を中止すべきと判断した場合。

- ② 本療法により健康被害が生じた場合は、適切な医療行為を提供します。

- ③ 以下の免疫細胞や血漿、最終加工物、情報の保管及び廃棄の方法について、ご了承願います(個人情報に細心の注意を払い実施いたします)。
 - ア 他の医療機関に提供する可能性。
 - (例) 患者様が本療法を他の医療機関で実施することを希望された場合
(あらかじめ所定の手続きが必要ですが、希望に添えない場合もございます)
 - イ 将来の研究のために用いられる可能性。
 - ウ 治療のために免疫細胞や血漿、最終加工物を保管する場合、下記の期間保管します(細胞培養加工施設で保管します)。
 - (ア) 凍結保存(培養用に凍結保存した免疫細胞や血漿)
・・・採血日から6ヶ月
 - (イ) 凍結保管(培養完了したが投与延期により凍結した最終加工物)
・・・凍結保管を申し出た時の治療予定日から3ヶ月
 - エ 本療法を終了後、中止後、または特段の申し出がなく保管期間を過ぎた場合、免疫細胞や血漿、最終加工物は適切に管理・利用・処分します。
 - オ 本療法の実施に係る情報は、本療法終了または中止後30年間保管し、保管期間終了後の情報は復元不可能な形(焼却処分、シュレッダ処理等)で廃棄します。

11. 認定再生医療等委員会について

本療法を行うにあたり、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき、認定再生医療等委員会の審査を受けたうえで、再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出しております。認定再生医療等委員会への苦情及び問合せは下記の窓口へお願いします。

【苦情・問合せ窓口】

同仁会認定再生医療等委員会 事務局窓口

電話番号：096-234-8351

受付時間：9:00-17:00 (土日祝、年末年始を除く)

患者様への費用のご案内

消費税 10%

以下の①、②のいずれか1つの治療法を選択します。

① 6種 複合免疫療法「CSC」(CSC: Cancer Stem Cell: がん幹細胞)

初期培養費	16,500 円	(消費税込) 各クール初回のみ発生
治療費 (投与 1 回分)	324,500 円	(消費税込)
1 クール (投与 6 回分)	1,963,500 円	(消費税込) 初期培養費も含む

② 6種 複合免疫療法「BASIC」(6種)

初期培養費	16,500 円	(消費税込) 各クール初回のみ発生
治療費 (投与 1 回分)	275,000 円	(消費税込)
1 クール (投与 6 回分)	1,666,500 円	(消費税込) 初期培養費も含む

- 治療費は投与 1 回分ずつ発生します※。
- 最終投与日から 1 年経過した場合は初回扱いとなり、初期培養費がかかります。
- 採血後、患者様ご都合による投与中止があった場合、治療費の返金はありません※。
- 変更後の投与予定日が培養期間 (18~28 日) を超える場合、培養完了した投与用の免疫細胞を凍結保管しておく必要があります。その場合、凍結保管料 22,000 円 (消費税込) が発生します。
- CSC でがん抗原ペプチドの種類を 1 種類追加する場合、投与 1 回あたり 16,500 円 (消費税込) が加算されます。
- CSC でチェックポイントガードのオプションを追加する場合、投与 1 回あたり 110,000 円 (消費税込) が加算されます。

※培養用の凍結細胞を作成するために採血した場合も含まれます。

※凍結細胞を培養して投与する場合、培養開始時に決定した投与予定日から 22 日以内の投与中止については治療費の返金はありません。

同意書・治療申込書

私は、病状と本治療の必要性について医師から説明を受けました。その説明、及び、本同意書に記載されている事項について十分理解した上で、本治療を受けることに同意し治療の申込みを致します。同意、治療の申込みをしたことにつきましては、後に異議の申し立てはいたしません。

1. 培養開始後は治療コースの変更ができないこと（オプションの変更含む）。
2. 治療費発生日後の患者様のご都合によるキャンセルは、料金の払い戻しがなされないこと。
※ 治療費発生日：採血時（凍結培養の2回目以降は、採血時ではなく投与予定日の22日前に治療費発生）。
3. 不測の事態により免疫細胞が使用不能となった場合、再度、採血をお願いすること。
4. 不測の事態や保管期限超過により使用不可となった検体は、医療機関、もしくは培養施設にて処分すること。
5. 治療中に緊急治療を行う必要が生じた場合は施行されること。

尚、本治療を通じて入手した個人情報、ご本人の同意なく第三者への提供は致しません。

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

希望する療法に○印を付けて下さい。

() 6種複合免疫療法 CSC コース

() 6種複合免疫療法 BASIC コース

患者様	氏名	
	現住所	〒 TEL : _____ 携帯電話 : _____
代諾者	氏名	患者様との続柄()
	現住所	〒 TEL : _____ 携帯電話 : _____
費用請求先	下記のいずれかに○印を付けてください（その他をご選択の場合、氏名、現住所欄をご記入ください）。 患者様 ・ 代諾者 ・ その他（続柄： _____）	
	氏名	
	現住所	〒 TEL : _____ 携帯電話 : _____

注意1 患者様の欄は、患者様ご本人、もしくは代諾者をご記入ください。

注意2 代諾者の範囲は、配偶者、子、親、兄弟、姉妹もしくはその他の保証人の成人者です。

注意3 本治療を受けることを拒否することは任意であり、いつでも可能です。

【担当医師記入欄】

施設名： _____

担当医師名： _____ 印

同意撤回書

年 月 日

私は、「複合免疫療法」について、医師から説明を受け、本治療を受けることに同意しましたが、その同意を取りやめます。よって以後の治療を中止します。

患者様氏名 _____

同意日 年 月 日

撤回日 年 月 日

患者様署名または記名・捺印 _____

代諾者署名または記名・捺印 _____

(患者様との続柄) _____

本治療に関する同意は撤回されたことを確認します。

同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けることはございません。

(同意を撤回しても不利益はありませんが、同意によってすでに発生した治療費用については、返還を求めることはできません)

担当医師 (説明を行った医師)

施設名: _____

氏名: _____ 印

2016年7月

**オプジーボ®点滴静注 20mg、100mg
適正使用のお願い****オプジーボ®の適正使用について****製造販売： 小野薬品工業株式会社
プロモーション提携：プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社**

オプジーボ（以下、本剤）の効能・効果は「根治切除不能な悪性黒色腫」及び「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」であり、本剤の単独投与で行われた臨床試験の成績に基づいて承認されています。

本剤の添付文書の「重大な副作用」の項には、間質性肺疾患、甲状腺機能障害、1型糖尿病、大腸炎、重症筋無力症等の副作用が記載されており、承認された効能・効果及び用法・用量に基づいた使用であっても、過度の免疫反応による副作用を含めた様々な副作用が発現するおそれがあります。

本剤は承認された効能・効果及び用法・用量の範囲で使用いただくものです。今般、本剤とがん免疫療法*を併用した例（本剤の投与中又は投与後にがん免疫療法を実施した例）で重篤な副作用を発現した症例が6例報告されており、死亡に至った例も1例報告されていますので（2016年7月1日時点）、症例の概要をご案内させていただきます。

本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読し、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与してください。また、本剤の安全性情報について十分に理解したうえで、効能・効果及び用法・用量等を遵守してください。

*：免疫チェックポイント阻害剤又はインターフェロン製剤による治療を除く。

- **本剤の適応外使用、がん免疫療法との併用について、有効性及び安全性は確立していません。**
- **本剤の承認は本剤の単独投与で行われた臨床試験の成績に基づいています。**
- **本剤を使用する場合は、本剤の最新の安全性情報に留意してください。**

お問い合わせ先については、下記をご参照ください。

なお、公益社団法人日本臨床腫瘍学会から「免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ（オプジーボ®）、イピリムマブ（ヤーボイ®））などの治療を受ける患者さんへ」（2016年7月13日）というステートメントが公表されておりますが、弊社では、自主的に施設要件・医師要件を設定し本剤の安全管理に努めております。引き続き、各医療機関のご協力をいただきますようよろしくお願いいたします。ご使用の施設において本剤によるものが疑われる副作用が発現した場合には、弊社MR（もしくは下記オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル）への速やかなご報告をお願いいたします。

〔製造販売〕	〔プロモーション提携〕
小野薬品工業株式会社	プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
電話：0120-080-340（オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル）	