

ANK 自己リンパ球免疫療法・CTL 療法の説明および治療の同意書について

年 月 日

様

再生医療等提供計画番号 PC7150045

医療法人ひわき医院天神ひわきクリニック

管理者・実施責任者 橋本 修一

担当医 \_\_\_\_\_

- 1 個人情報の取り扱いについて
  - 2 ANK 自己リンパ球免疫療法とは
  - 3 CTL 療法とは
  - 4 他院によるリンパ球分離採取、全血採血について
  - 5 他のがん治療法について
  - 6 他の治療法により予期される効果及び危険との比較
  - 7 薬剤アレルギーについて
  - 8 特定生物由来成分について
  - 9 副反応および治療効果
  - 10 細胞の分割投与について
  - 11 リンパ球の培養
  - 12 安全確保のための廃棄
  - 13 治療用リンパ球の受け渡し場所および治療場所
  - 14 治療日程の変更
  - 15 培養細胞の保管について
  - 16 治療の中止
  - 17 本治療の対価および支払方法
  - 18 お問い合わせ窓口
- 追記 1～6

詳細につきまして下記のとおり、説明いたします。

— 記 —

1 個人情報の取り扱いについて

当院は患者様からご提供を受けまたは患者様に関して知りえた患者様の氏名、生年月日、ご住所等の個人情報、その他患者様の治療等にかかわる情報を、ANK 自己リンパ球免疫療法・CTL 療法に基づく患者様の治療目的のため、当院と個人情報の取り扱いにかかる契約を締結した東洞院クリニック細胞培養センターに提供し、厳重な保護のもと共有いたします。また、このような患者様の情報を、患者様の治療の目的、または法令等により許容される場合もしくは法令等により義務づけられた報告等に使用します。それ以外、患者様のご了解なくその他の第三者に開示もしくは利用することはありません。但し、治療効果について、学術研究および適正な普及をはかる目的で、氏名、生年月日、ご住所、その他患者様個人を特定できる内容を秘すことを条件として、治療データとして公開させて

いただきたくことにご同意いただけますようお願い申し上げます。この場合、個人医療情報が他の医療機関や学会および学術誌関係者、政府機関や承認審査に関与する機関等に共有されること、およびその結果として第三者が医療情報に基づき個人を特定する可能性を否定できないこともご了承ください。

## 2 ANK 自己リンパ球免疫療法（以下 ANK 療法）とは

リンパ球が本来持っている自己のがん細胞を殺す能力の誘導を目指した治療法です。患者様本人からリンパ球分離装置を用いてリンパ球を分離し、培養センター内で細胞培養を行ない主に NK 細胞を増殖活性化させ、その細胞を同じ患者様の体内に静脈から戻すことでがんを殺傷しようというものです（リンパ球分離装置を用いず、全血採血による場合もあります）。ANK 療法は「NK 細胞を用いる、悪性新生物に対する ANK 自己リンパ球免疫療法」として、第三種再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出しています。

## 3 CTL 療法とは

がん細胞に対する傷害活性を有する CTL 細胞を選択的に増殖させてがん細胞を殺すことを目指した治療法です。手術などで取り出した患者様本人のがん細胞とリンパ球分離装置を用いて分離した患者様本人のリンパ球を培養センター内で共培養することで、その標的がん細胞に傷害性を示す CTL 細胞を、選択的に増殖させます。これと同じ患者様の体内に静脈から戻すことで、がんを殺傷しようというものです。CTL 療法を受けるためには、リンパ球分離採取により培養用の細胞を集めることが必須です。その他にも条件がありますので、別紙をご参照ください。CTL 療法は「CTL を用いる、悪性新生物に対する CTL 療法」として、第三種再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出しています。

## 4 他院によるリンパ球分離採取、全血採血について

本治療は当院が責任をもってあたりますが、培養用の細胞を集めるリンパ球分離採取、もしくは全血採血を他院で行うことがあります。その際は、当該医療機関から手技についての説明を受け、同手技を受ける旨の同意書を当該医療機関にご提出ください。万一、採取による異常があった場合、必要に応じ当該医療施設と連携の上、責任をもって対処します。

## 5 他のがん治療法について

がんの治療法については、外科（手術）療法、抗がん剤療法、放射線療法、免疫療法などがあります。また免疫療法には抗体療法、サイトカイン療法、心理療法、養子免疫療法などがありますが、本療法はこの養子免疫療法の 1 つです。

本治療を受けるに当たり、原則他の治療を中止若しくは、受けないことを求められるものではありません。本治療との有効性や、安全性を考慮してどちらかを選択するものではなく、むしろ受診可能な他の治療を受診していただくことによる集学的な治療が推奨されます。

## 6 他の治療法により予期される効果及び危険との比較

限局性腫瘍の場合は、一般に局所療法が最も有効と考えられます。非限局性腫瘍（※）の場合は、全身的な療法が必要です。代表的な全身療法である化学療法は正常細胞にとっても傷害性に作用します。もし薬剤耐性が生じた場合は、症状は増悪に向かいます。当治療法の副反応は化学療法の副作用と比較した場合、一過性の発熱を除きほぼ無いと言えるほど安全です。一方、腫瘍の勢いが激しい場合は当治療法の抗腫瘍効果が、残念ですが期待できない場合もあります。化学療法剤も含め、他の施

行可能な治療法と当治療法との併用による集学的な治療が推奨されます。

但し、免疫チェックポイント阻害薬には自己免疫を過度に刺激すること起因する副作用が知られていますが、当治療を併用した場合における副作用への影響は確認されていません。

※非限局性腫瘍とは、周辺組織への浸潤もしくは疑いがあるものや、リンパ節を含む遠隔転移があるものとなります。また、病理検査の結果などで浸潤や転移をする性質が強いと考えられるものや、再発の場合は同様に扱います。

## 7 薬剤アレルギーについて

リンパ球の培養管理上、抗生物質を使用します。培養細胞は患者様の体内に戻す際には洗浄されており抗生物質は検出できないレベルのものになりますが、念のため抗生物質に対するアレルギーがある場合はお知らせください。その他薬剤、食物に関するアレルギーについてはご相談ください。

## 8 特定生物由来成分について

点滴に用いる培養細胞の容器内には、細胞の栄養として特定生物由来医薬品に指定されているアルブミンを添加しています。それ以外の特定生物由来成分につきましては、培養中に使用する培養液成分は数百種類に及び、すべてが医薬品とは限らないため、感染体の存在を完全に否定することはできません。ただし、培養中はウイルスや菌類が活動していないか頻回に確認を実施し、また、出荷前に培養細胞を洗浄するなど、培養細胞に感染体が混入しないよう安全性の確保に最大限務めています。

## 9 副反応および治療効果

《副反応》 発熱、悪寒、患部痛、頭痛、筋肉痛、関節痛、血圧上昇、血圧降下、悪心、食欲不振、アレルギー、蕁麻疹、下痢、肝障害、貧血、白血球増加または減少など。すべて一過性のもので現時点では重篤なものは見られていません。発熱は 40℃を超えることがあります。悪寒は自分自身で御せないほど強いものですが、通常は個人差があるものの 30 分から 1 時間以内におさまります。発熱などの症状は治療初回から 2 回目程度まで翌日に持ち越すこともあります。一過性のもので通常 12 時間以内におさまります。但しこれらの発熱、悪寒、頭痛などは、がんの部位や進行具合、本人の免疫状態など状況により相当の個人差があります。なお、発熱等は培養細胞が患者様の免疫全体を建て直すために放出するサイトカインという免疫刺激物質の作用によるものです。

《治療効果》 NK 細胞は、がん細胞を殺傷する免疫細胞であり、がんの種類や部位とは関係なく働くことが実証されています。ただし、その効果には個人差があり、すべての患者様に同様の効果が生じることを確約できるものではありません。

CTL 細胞は、標的に十分、集積する CTL 細胞を選択的に増殖させますが、ごく特定のがん細胞しか傷害せず、体内に標的となるがん細胞が残存しない可能性があります。また、そもそも MHC クラス I を発現しないがん細胞は認識できません。加えて細胞傷害活性が、NK 細胞に比較すると相当程度低い等の問題がありますので、あくまで ANK 療法を実施する際の補助療法として行うものです。

## 10 細胞の分割投与について

患者様の体力や状態および他の治療との兼ね合いにより、医師の判断で投与する細胞量の分割を提案することがあります。その場合、発熱などの副反応は緩和されますが、治療強度も全量治療の分割

割合以下となることをご承知ください。分割にかかわる費用は「料金表」（別紙）のとおりです。なお、患者様は医師が提案した量の投与を受け余剰分を廃棄する、という選択もできます。

#### 11 リンパ球の培養

リンパ球の培養は東洞院クリニック培養センターに委託して行います。リンパ球（もしくは血液）を受け取り次第（もしくは血液からリンパ球を分離次第）、直ちにリンパ球の培養を開始します。但し、異常気象、地震その他の事情で交通機関に大幅な遅れが生じたことにより、採取したリンパ球（もしくは血液）が培養に適さないと判断した場合は、当該リンパ球は培養せず廃棄しますので、ご同意ください。この場合、リンパ球（もしくは血液）の再採取につきましてはあらためて協議させていただきます。

採取されたリンパ球（もしくは血液）は本治療のためだけに使用します。本治療の一環として一部検体をご提供いただくことをご了解ください。

#### 12 安全確保のための廃棄

本治療の各工程において、細菌などの有害不純物が混入しないようにクリーンルーム内で最善の管理を行っておりますが、各工程でこれらの不純物が検出された場合においては、人体に影響を及ぼさないために、当該リンパ球を廃棄することに対するの同意をお願いします。この場合の再培養につきましては、あらためて協議させていただきます。

#### 13 治療用リンパ球の受け渡し場所および治療場所

採取されたリンパ球は、細胞培養センターにて培養・保管をし、治療用リンパ球として当院に送付され患者様の体内に戻す治療（検査・点滴など）を行います。なお、治療用リンパ球が災害や交通上のトラブルその他故意によらない何らかの事情の発生により、所定の日時に到着しない場合のあることはご了承ください。

#### 14 治療日程の変更

治療用リンパ球は治療日の7日前から治療時に最適となるように調整を行います。治療日の6日前から治療当日までに治療日程を変更または中止された場合は、「料金表」（別紙）のとおり、再培養費用を請求させていただきます。

また、細胞培養センターから治療用リンパ球を発送後に治療が中止となった場合は、治療用リンパ球を細胞培養センターに返送し可能な限り再培養を試みますが、再培養には次のようなリスクがあることはご了承ください。

- ①細胞培養センターに戻るまでの時間の経過等により治療用リンパ球に大きな負荷がかかります。
- ②正常な細胞のため増殖を無限に繰り返すことはできず、再培養によって治療用リンパ球の寿命が短くなります。
- ③上記①②の結果、再培養した治療用リンパ球を使用する治療は、出荷時の治療用リンパ球を使用した治療の場合と同等の治療効果が得られない可能性があります。

加えて、自然災害や交通災害、搬送業者のトラブル、その他故意によらない何らかの事情の発生により、治療用リンパ球を再培養に適さない状態で返送された場合は、希望されても再培養が実施できない状況となり、治療用リンパ球は廃棄せざるを得ないことをご了承ください。この場合は、治療用リンパ球の返送に要する費用をご請求しますが、再培養費用は発生いたしません。

なお、患者様は当該治療分のリンパ球の廃棄を選択することもできます。廃棄を選択した場合、培養にかかる追加費用は発生いたしません。

#### 15 培養細胞の保管について

培養完了月の翌月から 6 ヶ月までは治療の必要に応じ、無償にて安全に治療用リンパ球を保管させていただきます。この期間を超えて保管する必要がある場合は、別途保管費用をご負担いただいた上で、出荷可能日の翌月から最長 10 年間は保管します。10 年を超えて保管した治療用リンパ球は廃棄させていただきます。ただし、災害や停電などの細胞培養センターの責めによらない不可抗力により、保管中の治療用リンパ球が使用不能となるリスクがあることはご了承ください。

加えて、上記の保管費用が発生しているにもかかわらず、患者様との連絡が取れない状態が 6 ヶ月以上継続した場合には、当院の裁量・判断により、患者様が治療を中止されたものとみなし、患者様の治療用リンパ球を廃棄することができることを予めご了承ください。

#### 16 治療の中止

患者様は、いつでも本治療を中止することができます。

本治療の中止や、そもそも本治療を受けることを拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取り扱いを受けることはありません。但し、培養開始後は培養費用の返還は一切できかねますことを予めご了承ください。また、中止された際は、培養リンパ球は廃棄させていただきます。

#### 17 本治療の対価および支払

金額、支払い期限、対価の返金については「ANK 自己リンパ球免疫療法の費用について」（別紙）のとおり

#### 18 お問い合わせ窓口

治療期間中やその前後も含め、当院担当医へのご質問および面談の予約希望申し入れにつきましては、当院まで電話にてお願いします。

TEL : 093-511-2014

#### 追記

1 再生医療等の名称 「NK 細胞を用いる、悪性新生物に対する ANK 自己リンパ球免疫療法」

再生医療等の名称 「CTL を用いる、悪性新生物に対する CTL 療法」

2 担当医とは、当該再生医療等を行う医師です。

3 当該再生医療等に用いる細胞に関する情報

ANK 療法で用いる細胞は、患者様より採取した NK 細胞を高度に活性化し、かつ、NK 細胞を選択的に増殖させたもので、特に認識レパートリーを異にする亜集団を極力偏ることなく全体的に増殖させたものであり、原則、がん細胞の種類を問わず、傷害活性を有するものです（NK 細胞はがん細胞の認識パターンが異なるいくつかのグループがあり、これらを万遍なく培養すると、どのようながん細胞でも傷害します）。CTL 療法で用いる細胞は、患者様より採取した CTL の中から、患者様本人のがん細胞を傷害するもの、もしくは、患者様本人のがん細胞の固定化物に集積するものを高度に活性化し、かつ、選択的に増殖させたものです。

4 当該再生医療等を受ける者として選定された理由

患者様本人が本治療を受けることを表明し、本治療を行う担当医師が、がん治療を行うことができると判断した患者様本人であり、かつ、細胞の採取が可能であると担当医師が判断したため。

- 5 以下、法令の定めにより説明を行い、同意をいただく必要があります。
- ①本治療に用いるため、当該細胞を用いる再生医療等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益については一切請求しません。
  - ②再生医療等の提供に伴い、細胞提供者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、当該細胞提供者に係る研究結果(偶発的所見を含む)については、本治療の担当医師に委ねます。
  - ③当該再生医療等を受ける者から取得されたリンパ球および血液等について、当該者又は代諾者から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性があります。
- 6 当該再生医療等に係る認定再生医療等委員会に関する事項
- 当該再生医療等は、認定再生医療等委員会「がん免疫細胞療法審査委員会」認定番号 NB3150002 の再生医療提供基準書に照らした審査を受け、提供することを適とされたものです。
- TEL : 03-6261-1951 Eメール : jimukyoku@immuno-oncology-society.org

治療についての説明を、ご理解いただき、ご異論なければ治療を開始させていただきます。

以上