

# 説明書

## 1 あなたの病名と病態

【診断名】:

【今回の治療】: 樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法  
(樹状細胞ワクチン療法)

## 2 この治療の内容など

### ① 樹状細胞ワクチン療法とは

がん抗原(WT1 などのがん細胞の目印)を標的として、がんを攻撃させる免疫を起こさせる免疫療法の一つです。樹状細胞は免疫システムにおいて中心的な役割を果たす細胞で、がんやウイルスを排除するようにリンパ球(細胞傷害性 T 細胞やヘルパー T 細胞など)に対して目印の情報を伝え、リンパ球が抗腫瘍効果を発揮します。インフルエンザワクチンなどで免疫が誘導されるのとは異なり、がんの免疫では繰り返し細胞ワクチンとして投与する必要があります。樹状細胞ワクチン療法に似た治療法としてペプチドワクチン療法があります。ペプチドワクチン療法では、人工的に作ったがん抗原を直接投与します。一方、樹状細胞ワクチン療法は体の外で樹状細胞を大量に作製し、人工がん抗原を樹状細胞に覚えこませた上で、体に投与する治療法です。

### ② 樹状細胞ワクチン療法の方法

#### 1) 事前検査

樹状細胞ワクチン療法が実施可能かどうかの参考にします。具体的には、血液、尿、心電図、胸部単純 X 線検査は全ての患者様に受けていただきます。また、既往歴や事前の面談で担当医が気になった点があれば検査が追加されることもあります。一般的な検査に加え、事前検査ではヒト白血球抗原(HLA)という白血球の型が、人工がん抗原と適合しているかを遺伝子検査によって調べる必要があります。さらに、樹状細胞ワクチンは細胞・組織調製施設(CPC)というクリーンルームで作られるので、肝炎ウイルスなどの感染症検査が施設の管理上必要になります。病理標本において、がん細胞にがん抗原がどれだけ発現しているかも評価します。

診療情報提供書、初診時の面談内容、事前検査結果を総合して、樹状細胞療法を行うのに十分な適格性を有するかどうかを科内で検討した上で、最終的に実施するか決定します。

#### 2) アフェレーシス(成分採血)

樹状細胞作製に必要な単球を採取します。成分採血の当日午前、両腕の皮静脈から脱血・返血ラインを確保します。成分採血の要領で 4,000ml の血液を処理して単球という白血球の一種を含む成分(単核球)を約 160ml 採取します。単核球成分以外の赤血球、血小板、血漿成分は体に戻します。成分採血はおよそ 3 時間かかります。なるべく多く単球を採取することを目的として、成分採血の前日午後 G-CSF という白血球を増やす医薬品を皮下注射します。標準治療への付加的な治療法と考えていますので、単核球の採取を優先し、医学的に必要な処置、手術およびその他の治療の方針を変更することはありません。

### 3) 樹状細胞ワクチンの作製

成分採血により採取した単核球は、ワクチン作製のために CPC に運ばれます。まず、採取した単核球から単球を分離し、IL-4 と GM-CSF という試薬を加えて培養することで未熟な樹状細胞に分化させます。そこにがん抗原およびピシバニールという医薬品(免疫賦活剤)を使用して、働きの高い成熟型の樹状細胞に改変させます。ワクチン作製には 1 週間の培養が必要になります。もし、がん組織が凍結保存されていれば、そのタンパク抽出液を自分用の樹状細胞ワクチンの作製に使用可能です。こうして作られた成熟樹状細胞ワクチンは、液体窒素で凍結保存され、投与する直前に毎回融解して使用します。保管の際にアルブミンという人の血液から作られた医薬品を用いますので、別途承諾が必要になります。

### 4) ワクチンの投与

樹状細胞ワクチンは、人の血液を原料にして体外で作られ、再び人の体に投与するので、細菌などの病原菌による汚染がないか調べる必要があります。ワクチン作製後 2 週間の品質検査を経た上で検査に合格したワクチンが治療に用いられます。したがって、成分採血から最短で 3 週間後から投与が可能です。ワクチン接種は 2 週間間隔で計 7 回を 1 コースとして行います。接種部位は脇(腋窩)および足の付け根(鼠径部)に皮内投与します。その際、ピシバニールを補助薬として同時に接種します。

### 5) 当院での樹状細胞ワクチン療法実施条件

現在当院では先進医療として樹状細胞ワクチン療法を行っており、膵臓がん、乳がん、肺がん、胃がん、大腸がんが適応症になります。その実施には以下の条件があります。

- ① 主治医の下で、保険診療による抗がん剤あるいは放射線療法の継続されていること。標準治療であることが前提です。
- ② 自立歩行できる良好な健康状態で、1コースの完遂が見込まれる病状であること。
- ③ 3 時間程度の成分採血に耐えられる良好な心肺機能を有すること。
- ④ 成分採血時に使用できる程度の上腕皮静脈があること。
- ⑤ 年齢が 20 歳以上 70 歳未満であること。
- ⑥ 凝固障害が無いこと。具体的には、播種性血管内凝固症候群(DIC)や深部静脈血栓症などを合併していないこと。
- ⑦ 輸血やアルブミン製剤の輸注が不要な病状であること。

- ⑧ ウイルス性肝炎などの感染症が無いこと。
- ⑨ ピシバニールやペニシリン系抗菌薬に対してアレルギーが無いこと。

#### 6) 今回の治療で期待される効果と限界

1 コース投与後に、免疫学的な効能(がん抗原に対して特異的免疫が獲得できること)を得られる割合は、白血球の HLA の型により異なりますが 60~80%です。治癒困難な進行がんの症例集積から、化学療法や放射線療法に上乘せした効果(生存期間の延長)や術後の再発リスクの低減が示唆されていますが、がんの種類や病期によって効能や臨床効果は異なります。本治療はあくまで標準治療への上乗せ効果を狙ったものです。

#### 7) 治療に関する実績

先進医療の定期報告書によりますと、当院における樹状細胞ワクチン療法の実施件数は年間 65 件前後、平成 24 年 9 月から平成 27 年 10 月までの先進医療実施件数は 180 件の実績があります。

### 3 樹状細胞ワクチン療法に伴い起こりうる有害事象、合併症、後遺症

#### ① 成分採血に伴う有害事象

血管迷走神経反射(ストレス, 強い疼痛などによる刺激が迷走神経を介して, 脳幹血管運動中枢を刺激し, 心拍数の低下や血管拡張による血圧低下などをきたす反応)、脱血による血圧低下、血液保存液である ACD-A 液による低カルシウム血症、採血中の体温低下、血小板減少、出血などのリスクがあります。出現した症状の程度によっては成分採血を途中で終了せざるを得ず、予定量の単核球が採取できない場合もあります。

#### ② ワクチン接種に伴う有害事象

ピシバニールによるアレルギー、間質性肺炎、腎不全が報告されています。いずれも発症は稀ですが注意が必要です。投与当日から翌日に発熱反応が約 70%の方においてみられます。また、頭痛も出現することがあります。いずれも解熱鎮痛剤で対処します。接種部位は、接種時の疼痛に加え、接種後皮膚反応としてツベルクリン反応のような皮膚免疫反応(紅斑、硬結)を認めます。接種後 48 時間目にその大きさを計測していただきます。

樹状細胞療法は自己の血液を元に行われ、またワクチン作製の際には病原菌の汚染がないか品質検査も行っています。したがって樹状細胞療法に伴って感染症発症のリスクは低いと考えますが、その可能性は僅かにありますので、ワクチンの一部を一定期間保存します。ただし、作製できたワクチン数が最少投与量に満たない場合はその限りではありません。

また、アルブミン製剤を樹状細胞の保管に用います。細胞ワクチンは洗浄されてアルブミン製剤を直接投与しませんが、特定生物由来製品の承諾書の署名と使用しましたロット番号を 20 年間の病院に保管をします。

③ 予期できない有害事象、合併症、後遺症の可能性

成分採血およびワクチン接種中に急激な全身状態の悪化を生じる予期せぬ合併症も皆無ではありません。不測の事態に対しては、他科や主治医と密接に連絡を取り合っ、適切に対処します。

④ その他、今回の治療・処置に特有の注意点等(通常の患者さんよりリスクが高い事があれば記載)

万が一、合併症等が発生した場合には最善の処置を行いません。なお、その際の処置等の医療費は、健康保険の適用による患者さんの負担となります。

#### 4 先進医療に係る費用について

① この先進医療に係る費用は 1,290,000 円です。

② 「先進医療に係る費用」は、「評価療養」にあたり、患者さんが全額自己負担することになります。

③ 「先進医療に係る費用」以外の、通常の治療と共通する部分(診察・検査・投薬・入院料など)の費用は、一般の保険診療と同様に扱われます。

#### 5 患者さんの具体的な希望

#### 6 検査データ、画像、患者情報の取り扱い

樹状細胞ワクチン療法を受けた患者さんの経過、血液・画像などの検査結果、成分採血およびワクチン接種中の有害事象の有無、ワクチン接種後の経過などの情報をまとめて院内外で発表・検討することは、本療法をより良いものにするために重要です。具体的には学会、研究会、学術雑誌への発表のことで、患者さんの身元を特定できる部分は全て消去して使用させていただきます。また、成分採血で採取した単核球が必要以上に採取できた場合、不要な分は通常廃棄することになってはいますが、次世代のがん免疫療法開発・研究に使用させていただくこともあります。以上の事項は信州大学医学部倫理委員会の審査を経て医学部長の承認を得ています。また、診療上知り得た個人情報に関しては樹状細胞ワクチン療法の診療・研究以外には使用しません。

## 7 樹状細胞ワクチン療法に伴い生じた知的財産権の取り扱い

樹状細胞ワクチン療法実施に伴って生じた特許権、著作権その他の財産権または経済的利益は、国立大学法人信州大学に帰属し、患者さんには帰属しません。

## 8 樹状細胞ワクチン療法の同意を撤回する場合

樹状細胞療法の実施は、患者さんの希望と医学的な適格性を十分有することを前提としています。また、いったん同意書を提出しても、いつでも樹状細胞ワクチン療法をやめることができます。しかしながら、事前検査から先進医療に係る費用は生じていますので、掛かった費用分は患者様に負担していただきます。やめる場合にはその旨を下記まで連絡してください。仮に同意を撤回したからといって診療上不利益な扱いを受けることはありません。その場合、提供していただいた検体やその検体を調べた結果は破棄され、それ以降は診療情報が診療・研究に使用されることはありません。ただし、同意を撤回したときすでに研究成果が論文などで公表されていた場合や検体が完全に匿名化されて個人が特定できない場合には、検体を調べた結果を廃棄できないこともあります。

## 9 連絡先

本療法について質問がある場合や、成分採血・ワクチン接種を受けた後に緊急の事態が生じた場合には、下記まで連絡してください。

### 【連絡先】

住所:長野県松本市旭3-1-1

病院:信州大学医学部附属病院 先端細胞治療センター 担当医:

電話:0263-37-3220