

患者さんへ

進行腎細胞がんに対する自己活性化ガン
マ・デルタ型 T 細胞療法

についてのご説明

はじめに

この冊子は、東京女子医科大学病院泌尿器科において行われる「進行腎細胞がんに対する自己活性化ガンマ・デルタ型 T 細胞療法」という治療について説明したものです。担当医師からこの治療についての説明をお聞きになり、治療の内容を十分にご理解いただいたうえで、あなたの自由意思でこの治療を希望されるかをお決めください。希望される場合は、別紙の「同意文書」にご署名のうえ、担当医師にお渡しください。

1. 未承認医療（保険適用外医療）について

患者さんの治療目的で、他の治療方法がない等のやむを得ない理由により、国内未承認（適応外使用を含む）の医薬品・医療機器等の使用や、先進的な治療方法を実施する場合に未承認医療を行うことがあります。しかし、これらの医療を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。

自己活性化ガンマ・デルタ型 T 細胞療法のように細胞を用いた未承認医療は、「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」で審議をし、厚生労働大臣への再生医療等提供計画の提出が必要です。

東京女子医科大学では「認定再生医療等委員会」を設置し、それぞれの未承認医療について倫理的観点および科学的観点からその妥当性を審査しています。この未承認医療は、東京女子医科大学病院認定再生医療等委員会（以下認定再生医療等委員会）の承認を受けて厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出し、実施するものです。この治療では、未承認医療として、患者さんの末梢血から培養した自己活性化ガンマ・デルタ型 T 細胞を投与します（以下「本治療」は、「自己活性化ガンマ・デルタ型 T 細胞を用いた未承認治療」のことをさします）。細胞採取、培養、投与およびこの治療に関係する血液検査等はすべて自由診療（自費）となります。

2. あなたの病気の治療法について

あなたは、腎がん術後に、転移・再発を来した状態、腎がん術後に病理学的検査で局所進行腎がんと診断された状態、転移・再発腎がんに対して抗癌剤治療をしているが副作用が強く、減量あるいは治療継続が困難な状態、あるいは、合併症等のために抗癌剤治療や手術が出来ない状態です。

早期の腎細胞がん（腎がん）に対する治療成績は良好ですが、転移・再発や、手術適応のない腎がん、局所進行腎がんでは手術・化学療法・放射線療法

という標準治療でも腎がんを完全に治癒させることは困難です。しかし、治療方法の進歩や分子標的薬^{*1}などの新しい薬の出現で、生活の質を維持した生存期間の延長が、可能になってきています。しかし、薬の副作用で十分な量の薬を使うことの出来ない患者さんや、治療継続の出来ない患者さんもおります。

免疫は、細菌やウイルスといった病原体から体を守る自然の仕組みですが、がんに対しても免疫が働いていることがわかってきました。様々な免疫細胞療法が開発されており、2010年4月には米国では進行前立腺がんに対して、抗原提示細胞^{*2}と前立腺癌に特徴的な抗原（PAP:前立腺酸性ホスファターゼ）を用いた細胞ワクチンが承認されています。

近年、免疫チェックポイント阻害療法という新しい免疫療法が開発され、ニボルマブ（薬品名：オプジーボ[®]）が2016年10月からは、腎がんにも適応が認められました。これは、免疫チェックポイントと呼ばれている免疫のブレーキの部分（PD-1）に結合する抗体薬（抗PD-1抗体）を用いて、がん細胞による免疫へのブレーキを外し、がん細胞への攻撃力を回復させる新しいタイプの治療法です。国際共同試験では、進行性又は転移した腎がんに対する治療として、1種類の分子標的薬（以下は薬品名です。スーテント[®]、ネクサバル[®]、インライタ[®]、ヴォトリエント[®]）を使用して病勢が進行した患者さんに、2週間に1回ニボルマブを点滴投与する群と、エベロリムス（薬品名：アフィニートル[®]）を投与する群とで有効性を比較しました。全生存率中央値^{*3}の比較では、ニボルマブ群が25.00ヶ月に対して、エベロリムス群が19.55ヶ月と、ニボルマブ群が良好でした。免疫のブレーキを外すことから、本来は自分自身を攻撃しない免疫が、自分自身を攻撃する副作用（免疫関連有害事象）も報告され、間質性肺疾患、重症筋無力症・筋炎、大腸炎、1型糖尿病、甲状腺機能障害、副腎障害、脳炎などがあります。関連は明らかになっておりませんが、進行肺癌の患者さんで、ニボルマブの投与を受けた後に $\alpha\beta$ 型T細胞療法を受け、心筋炎が疑われる経過で亡くなったという報告があります。 $\alpha\beta$ 型T細胞は、本治療で用いられる $\gamma\delta$ 型T細胞とは別の細胞ですが、併用した場合予期しない副作用がでる可能性があります。患者さんの安全のため、免疫チェックポイント阻害剤を使用中の患者さんは、本治療には参加できません。

現在も様々な免疫細胞療法が開発され、臨床応用されておりますが、がんを完全に治癒させることは困難です。私たちも進行腎がん患者さんに対して、自己活性化ガンマ・デルタ型T細胞を用いた免疫細胞療法の研究開発を行ってきました。このガンマ・デルタ型T細胞は、T細胞というリンパ球の一種で、がん細胞に対して強い傷害作用がある事がわかっています。本治療は、患者さんの末梢血からリンパ球を採取して、東京女子医大病院内にある細胞加工施設で、ガンマ・デルタ型T細胞を培養して増やします。増やしたガンマ・デルタ型T細胞を再び患者さんの体に点滴で戻します。

私たちの研究でも、ガンマ・デルタ型T細胞を用いた免疫細胞療法のみで

がんを完全に治すことは未だ困難と考えておりますが、副作用が少なく、約半分の患者では大きくなっていた転移部位の大きさが変わらなくなったりと、生活の質を維持した本治療を継続することで、生存の延長が期待できると考えております。

本治療は、研究的な治療で、治療効果を保証することはできませんが、この本治療を希望されている患者さんに対して、提供しております。

※1：がんの増殖や生存に関連する分子を特異的に攻撃する抗癌剤です。一般的に従来の抗癌剤と比較して、副作用が軽いことが特徴ですが、副作用による死亡例もあります。

※2：免疫を担当する細胞の一種で、主にT細胞に病原体やがん細胞の攻撃目標である抗原を示して、病原体やがん細胞を攻撃しやすくします。

※3：全生存率は、治療を受けた集団のうち、治療から一定の期間が経過したのちに生存している人の割合をいいます。全生存率中央値は、半分（50%）の患者さんが亡くなられた時点までの期間を示します。

3. 本治療の目的

標準治療中あるいは治療終了後の患者さんや、抗癌剤の副作用等で治療継続が困難な進行腎がんの患者さんで、自己活性ガンマ・デルタ型T細胞を用いた免疫細胞療法を希望されている患者さんに提供し、臨床経過を追跡することで本治療の有用性を検討することを目的としています。

4. 本治療で使用する薬剤について

この研究では、次の薬剤を使用します。

自己活性化ガンマ・デルタ型T細胞浮遊液

この薬剤の使用方法は、「5. 本治療の方法（2）本治療方法」で、副作用は「5. 本治療の方法（4）本治療法で予想される有害事象・副作用」で説明してあります。また、この薬剤は、厚生労働省の認可を受けていない未承認薬で、患者さんの血液から採取した末梢血単核球から製造します。

5. 本治療の方法

（1）対象となる患者さん

東京女子医科大学病院泌尿器科に通院中の患者さんで、転移・再発・局所進行腎がんと診断された方を対象とします。主に以下のような適格基準を満たし、かつ除外条件に該当しない患者さんが対象となります。

【適格基準】

- ①同意取得時において年齢が 20 歳以上の患者さん
- ②腎がんに対し、標準的治療（手術療法、放射線療法や化学療法）を施行中、あるいは終了した患者さん。副作用等により治療継続が困難な患者さん
- ③外来通院ができる患者さん
- ④下記の検査結果を満たす患者さん（※血液透析患者さんは、クレアチニン値は不要です）

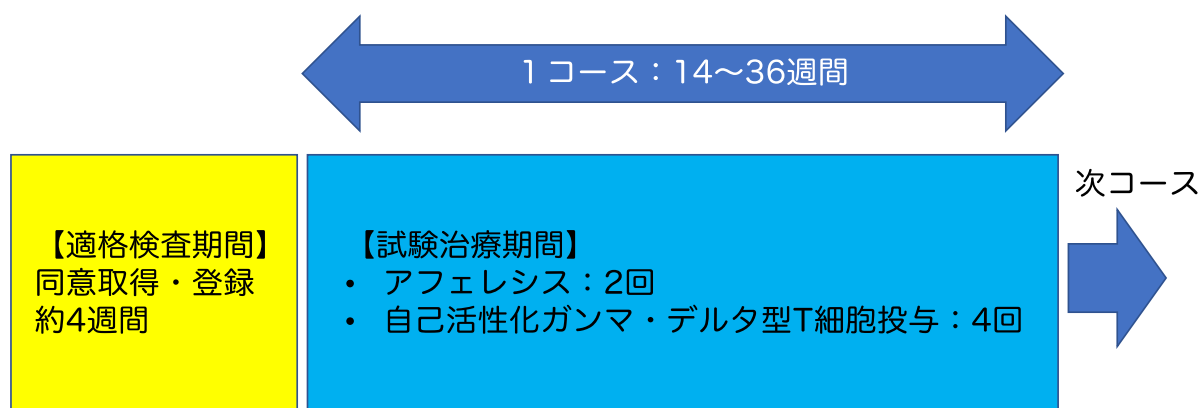
白血球数	2,000/mm ³ 以上
好中球数	1,200/mm ³ 以上
血小板数	7万/mm ³ 以上
血清クレアチニン値	1.5mg/dl 以下※
血清ビリルビン値	1.5mg/dl 以下
AST/ALT	基準値の 2.5 倍以下
LDH	基準値の 1.5 倍以下
PT/APTT/FDP	基準値の 1.5 倍以下

- ⑤本治療参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者さん

【除外基準】

- ①現在肝炎ウイルスや HIV 感染症などのウイルス感染症を治療中の患者さん。または、そのウイルスキャリアの患者さん。
- ②コントロール不良の糖尿病、心不全、不整脈を有する症例、コントロールされていない精神疾患の患者さん、治療を要する胃潰瘍などの出血性消化管病変を有する患者さん。
- ③現在感染症の治療中で CRP が陽性の患者さん。現在間質性肺炎や自己免疫疾患を治療中の患者さん。現在白血病やリンパ腫の治療中の患者さん。
- ④間質性肺炎の既往、骨髄移植や臓器移植を受けた患者さん、ワクチンなどの生物由来の薬に対する過敏症の既往のある患者さん。
- ⑤現在妊娠中である患者さん。
- ⑥その他の合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんは除きます。
- ⑦免疫チェックポイント阻害剤による治療中の患者さん。

(2) 本治療方法



患者さんから末梢血単核球を採取し、院内の専用施設内で自己活性化ガンマ・デルタ型 T 細胞を培養して製剤（自己活性化ガンマ・デルタ型 T 細胞浮遊液）を製造します。約 4～8 週間間隔で 4 回、自己活性化ガンマ・デルタ型 T 細胞製剤を点滴で投与します。本治療の過程で末梢血中のガンマ・デルタ型 T 細胞の割合が増え、T リンパ球中の 10%以上になる場合は、2 ヶ月に 1 回の投与間隔でも可能です。割合が減ってきたら 1 ヶ月の 1 回の投与間隔にもどします。

- ①患者さんから連続血球分離装置^{※4)}を用いて末梢血単核球を採取（アフェレシス）します。アフェレシスは、東京女子医科大学病院の輸血・細胞プロセッシング部の採血室で行い、1 時間程度かかります。専門の医師と技師によって安全に行われます。この時同時に培養に必要な血清を 100mL 採取します。
- ②東京女子医大病院輸血・細胞プロセッシング部のセルプロセッシングセンター（CPC、ヒトの細胞を扱うための専用施設）にて末梢血単核球を精製し、使用するまで液体窒素内で凍結保存します。
- ③凍結保存してある末梢血単核球を解凍し、2メチル3ブテニル1ピロリン酸^{※5)}を加えてガンマ・デルタ型 T 細胞だけを活性化し、インターロイキン 2（IL-2）^{※6)}を随時加えて約 2 週間培養し細胞を増殖させます。細胞培養は、医師の指導のもと東京女子医大病院の CPC で専任の技師が行います。
- ④製剤の投与日は、東京女子医大病院総合外来棟 3 階にある泌尿器科ケアルームで、採血と製剤投与のための点滴をします。腕に患者識別バンドを装着し、輸血・細胞プロセッシング部採血室へ移動します。
- ⑤CPC から自己活性化自己ガンマ・デルタ型 T 細胞製剤が輸血・細胞プロセッシング部採血室へ届いたら、製剤バーコード、患者バーコード、使用医師で 3 点チェックを行い、患者さんの製剤で間違いのないことを確認します。確認後、点滴で製剤を投与します。点滴時間は 10 分程度です。

自己活性化ガンマ・デルタ型 T 細胞製剤の品質テストは治療の1～2日前までに行いますが、品質に問題が疑われる場合は、治療当日にも再度品質テストを行う場合があります。品質テストに合格しない場合は、患者さんの安全のために、当日当該回の治療を中止することがあります。

⑥製剤投与後泌尿器科外来へ戻って頂き、投与後の状態をチェックして問題が無ければ帰宅してください。

※4. 献血する際には、成分献血といい提供者から血漿、血小板のみを特殊な機械を用いて分離・採取し、体に必要な赤血球や白血球を提供者に戻すという方法をとっております。必要な成分のみを献血でき、提供者の体の負担が少ない方法です。同じ原理で、末梢血単核球を効率よく採取することができます。本治療では、連続血球分離装置を用い末梢血単核球を採取します（このことをアフエシスと言います）。末梢血単核球濃縮液として約30mLになります。

※5. 採取した末梢血単核球にはいろいろな種類の細胞が入っています。目的とするガンマ・デルタ型 T 細胞のみを増やすために入れる物質（抗原）です。患者さんに使用される前に洗浄して除去します。洗浄後も微量の抗原が残っている可能性はありますが、体内に入った場合でも、すぐに分解されてしまい健康上問題になることはありません。

※6. IL-2 は、腎がんの治療に用いられる注射薬（医薬品）です。本治療では、ガンマ・デルタ型 T 細胞を培養で増やすために使用し、患者さんへは直接投与しません。また、本治療では、米国で腎がんの治療に用いられている医薬品の IL-2 を用います（日本で医薬品としては認められている医薬品とは異なりますが、同等の作用があります。）。ガンマ・デルタ型 T 細胞を患者さんの体に戻すときには、培養液を洗浄して除去するため、ほとんどの IL-2 は取り除かれますが、洗浄後も微量の薬が残っている可能性はあり、体内に入った場合は、発熱等の副作用が考えられます。

（3）検査および観察項目

本治療前および本治療中、終了後には以下の患者さんの観察、診察および検査を実施し、この治療のデータとして活用します。

- ① 患者さんの背景情報（年齢、性別、病歴、診断名、治療歴など）
- ② 血液学的検査（ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、血小板数）
- ③ 血液生化学的検査（総タンパク、血清アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、ALP、アミラーゼ、血清クレアチニン、尿酸、カルシウム、ナトリウム、カリウム、HbA1c、CRP、腫瘍マーカー）
- ④ 感染症：HBs抗体、HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体、HTLV-1/2、梅毒

(STS、TPHA) ただし3ヶ月以内の検査値があれば不要。1コースをめどに再度検査する場合があります。

- ⑤ 出血・凝固系検査：プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリン分解産物 (FDP) ただし、3ヶ月以内の検査値があれば不要
- ⑥ 心電図 (12誘導、負荷なし、3ヶ月以内に検査歴があれば不要)
- ⑦ CT (単純または造影・必要時)
- ⑧免疫モニタリング：末梢血リンパ球マーカー

期間	本治療前	【試験治療期間】1コース					
		アフェレシス		自己活性化ガンマ・デルタ型 T 細胞投与			
		1回目	2回目	1回目	2回目	3回目	4回目
同意	○						
患者背景	○						
血圧、脈拍数		○	○	○	○	○	○
血液検査*7	○			○	○	○	○
心電図	○						
免疫モニタリング	○*8	○*9	○*9	○*8	○*8	○*8	○*8
有害事象		← ○ →					

*7：1回あたり約10mL採血します

*8：1回あたり約5mL採血します

*9：1回あたり30mL程度の末梢血単核球濃縮液と100mLの血清を採取します

2コース以降も同様の検査スケジュールです。

来院のずれは、本治療期間±2週間以内です。

(4) この本治療法で予想される有害事象・副作用^{※10}

再生医療等安全性確保法が 2015 年 11 月に施行され、私たちは法のもと 2015 年 11 月から 2021 年 11 月までに、本治療法を延べ 10 人の患者さんに、計 162 回行いました。その間に認められた有害事象、および認められ

てはないが、予想される有害事象・副作用について説明します。

①末梢血単核球採取によるもの

連続血球分離装置を用いて末梢血単核球を採取する方法は、東京女子医科大学病院輸血・細胞プロセッシング部において日常業務としているもので、担当医師及びスタッフが手技および採血中の危険性については熟知しており、安全に行えます。副作用として全身倦怠感やめまい、血圧低下など、また心疾患などが有る場合には、一過性の不整脈の出現、血液凝固防止剤によるクエン酸反応（四肢や口唇のしびれ）^{*11}、アレルギー反応が報告されていますが、本治療で認められたものはありませんでした。通常の末梢血単核球採取は、約6時間程度をかけて、約10Lの血液を処理しますが、本治療法では約1時間程度と短く、血液処理量も約1Lと少ないためと考えられます。

②自己活性化ガンマ・デルタ型T細胞製剤使用によるもの

<10～50%の頻度で起こる可能性がある有害事象>

2015年11月から2021年11月までに本治療を受けた10人の有害事象は以下の表になります。

事象名	頻度	程度				
		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
白血球減少	5人(50%)	1人	3人	1人		
好中球減少	2人(20%)		1人	1人		
リンパ球減少	2人(20%)		2人			
貧血	4人(40%)	1人	1人	1人	1人	
血小板減少	2人(20%)	1人		1人		
高尿酸血症	1人(10%)	1人				
低カルシウム血症	2人(20%)	1人	1人			
低アルブミン血症	3人(30%)	2人	1人			
GGT(γグルタミルトランスフェラーゼ)上昇	1人(10%)	1人				
アミラーゼ上昇	1人(10%)	1人				
高カリウム血症	1人(10%)	1人				
AST(アラニンアミノトランスフェラーゼ)上昇	1人(10%)	1人				
ALT(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)上昇	1人(10%)	1人				

呼吸困難	1人(10%)			1人		
------	---------	--	--	----	--	--

10人の内3人でGrade3以上の重篤な有害事象を認めました。Grade3の白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少を認めたのは同一の患者さんです。本治療経過中に骨髄異形成症候群という血液の病気を発症した事による有害事象で、血液内科の専門家からは本治療との因果関係は極めて低いとのことでした。Grade4の貧血を1名で認めましたが、鉄欠乏性貧血によるもので、本治療とは関係なく、治療（鉄剤投与）により回復しました。Grade3の呼吸困難のため入院加療をした1名は、腎がんの肺転移の悪化による癌性リンパ管症による呼吸困難で、本治療によるものではありませんでした。その他はGrade1・2の軽症・中等度の有害事象で、特に治療を要するものはなく、ほとんどは併用投与されている抗がん剤によるものと考えられました。

本治療に関連した重篤な有害事象は認めませんでした。本治療に参加することで、10～50%の頻度で、上記の有害事象が発生する可能性があります。ほとんどは治療を要するものではありませんでしたが、必要に応じて対処いたします。

<頻度は不明であるが、起こる可能性があるもの>

2015年11月から2021年11月までに、計162回の細胞培養を行いました。その中ではこれから説明することはありませんでしたが、今後起こる可能性はあります。

細胞培養は専用のCPCで行い、品質の維持に努め細菌や真菌の混入のないようにしますが、細胞培養中に細菌や真菌^{*12}の混入の可能性があります。混入した場合は治療が延期になります。また、発熱時や風邪などの症状がある時には、血液中に細菌やウイルスが混入している可能性があります。リンパ球の培養中に増えて本治療に使用できない場合も延期になります。

患者さんに使用する前に培養液中に細菌・真菌・マイコプラズマ^{*12}や細菌内毒素^{*14}の混入が無いことを確認されたものを使用しますが、検出できる限界以下の混入があった場合や確認後に混入があった場合に発熱、敗血症を起こすことが予想されます。細胞の使用予定2日前に培養液の一部を採取して、菌の培養を開始します。細胞使用日までに菌の発育がないものを用いますが、細菌や真菌の混入の有無の最終判定は、培養開始後14日目後に行います。最終判定時に菌の発育が見られた場合、使用された細胞浮遊液に菌が混入していた可能性があります。投与数日後も発熱等の感染を疑う症状が続く場合は、菌による感染症の可能性があり、抗菌剤使用などの治療が必要になる可能性があります。また、ガンマ・デルタ型T細胞を培養するのに用いる抗原や培養液などは、細胞を洗浄するときほとんど除去されます。また、抗原として用いられる2メチル3ブテニル1ピロリン酸は生体内に入った場合でも、血液中のアルカリフォスファターゼという酵素で速やかに分解され、活性がなくなります。

もともと体内には自己の正常細胞を攻撃するリンパ球が少数存在していますが、通常はそれを抑制する仕組みがあります。その仕組みが何らかの原因でうまく作用しないと、自己免疫病になってしまいます。もし培養したリンパ球ががん細胞だけではなく自己の正常細胞を攻撃すると自己免疫病のような症状が出るのが予想されます。関連は明らかになっておりませんが、進行肺癌の患者さんで、ニボルマブの投与を受けた後に $\alpha\beta$ 型T細胞療法を受け、心筋炎が疑われる経過で亡くなったという報告があります。 $\alpha\beta$ 型T細胞は、本治療で用いられる $\gamma\delta$ 型T細胞とは別の細胞ですが、併用した場合や、治療歴がある場合は予期しない副作用がでる可能性があります。

細胞培養液には、患者さんの血清を添加して用いますが、培養液中にはヒト血清由来のアルブミンやトランスフェリンなどのタンパク質を含みます。また、細胞を凍結する際には治療で用いられるヒト血清由来のアルブミン液を用います。培養液や凍結の際に用いたアルブミンは最終段階で細胞を洗う際にほとんど除かれ、また、原材料はウイルス感染のないことを検知できる現在の最良の方法で調べていますので、ウイルス感染の原因になる可能性はかなり低いと思われる。しかし、現在未知の病原体による感染の可能性はあります。

※10. 「有害事象」とは、薬や細胞製剤などの医薬品等（未承認医薬品による治験や臨床研究も含まれます）を被験者（健常人や患者さん）に投与した際に生じた、好ましくない、あるいは意図しないあらゆる兆候（自覚症状のない検査値の異常など）、症状、病気の事をさします。有害事象の収集は、被験者保護の観点から慎重に行われ、医薬品等との因果関係がはっきりしないものを含みます。例えば、薬を投与された翌日に転倒して骨折したという場合も、「骨折」は有害事象になります。歩いていたら自転車に衝突され、転んで骨折した場合は、薬との「因果関係は否定できる」と考えられますが、めまいがして転んで骨折した場合は、薬の副作用でめまいが起きた可能性があり、「因果関係は否定できない」「因果関係は不明」と考えられ、さらなる因果関係の検証が必要になります。患者さんの中には、抗癌剤を併用されている方がおり、その抗癌剤による副作用が明らかな場合は、「因果関係が否定できる」有害事象と判断されます。「副作用」は薬の主作用以外の反応をさし、有害なものとうるなもの両方があります。たとえば、狭心症（心臓に栄養や酸素を送る血管が細くなり、体を動かした時に胸が苦しくなる病気です）の薬は、血管を広げる作用が主作用になりますが、同時に血圧も下がることもあり、こちらは副作用になります。血圧が下がりすぎると、ふらつきなどの症状が生じることがあり、その場合は有害な副作用となります。一方、血管を広げ血圧を下げる高血圧の薬として開発されたシルデナフィルという薬は、治験では期待された主作用の血圧低下の効果はあまり認められなかったものの、副作用で被験者の勃起障害が改善され、現在は勃起障害治療薬として承認・販売されています。一方、治験

や臨床研究への登録前から治療している高血圧症や糖尿病などの病気、治療はしていないが検査値の異常（例えば腎がんの治療で手術をした場合は、腎機能が低下しているためクレアチニンや尿素窒素、尿酸などの値が高くなります）は、合併症と呼ばれ、有害事象や副作用とは区別されます。しかし、治験や臨床研究中に悪化した場合は、有害事象と判断されます。それぞれの有害事象の程度は、有害事象共通用語基準（CTCAE）という国際基準で定義されます。特に Grade3 以上は重篤な有害事象として因果関係の評価が必要になります。

有害事象の程度

Grade 1	軽症；症状がない、または軽度の症状がある； 臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2	中等度；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する； 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

表中のセミコロン（；）は、「または」を意味する。JCOG web サイトより作表。

※11. クエン酸反応とは、末梢血単核球採取の際に、血液が固まらないようにする目的で使用します。血液中に大量に入ると、血清カルシウム値が低下して、しびれ等の症状がでます。カルシウム摂取で回復します。

※12. 真菌とはカビの事です

※13. 微生物の一種で、細胞内に寄生します。感染すると肺炎（マイコプラズマ肺炎）の原因となります。

※14. エンドトキシンとも言われ、細菌の細胞壁に存在するリポ多糖という物質の総称で、体内に入ると発熱やショック症状を引き起こす可能性があります。

(5) 本治療の期間

患者さんの本治療期間（1 コース）は、約 14～36 週間です。

本治療継続の希望があり、臨床的な有用性があると考えられる場合、2 コース目を行います。臨床的な有用性とは、CT 等でがんの大きさが変わらなかったり、再発を認めなかったりまた、末梢血中のガンマ・デルタ型 T 細胞が増加したりすることをいいます。

本治療は、厚生労働省提出受理後から 2024 年 1 月 31 日まで行います。

(6) 本治療終了後の対応

本治療が終了した後は、本治療で得られた成果も含めて、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

6. 予想される利益と不利益

(1) 予想される利益

がんを完全に治すことは未だ困難と考えておりますが、副作用が少なく、約半分の患者では大きくなっていた転移部位の大きさが変わらなくなったりと、生活の質を維持した本治療を継続することで、生存の延長が期待できると考えております。

(2) 予想される不利益

この本治療で実施する治療により、「5. 本治療の方法(4)本治療法で予想される有害事象・副作用」に記載した副作用が起きる可能性があります。そのような副作用が発生した場合は、担当医師が適切な処置をいたします。

また、1回 15mL、合計 75mL の採血にご協力をお願いします。また、末梢血単核球採取時に、末梢血単核球濃縮液として 30mL 程度、および培養に必要な血清を 100mL 採取します。この量は、医学的にみてあなたの病気や治療経過に影響を与えないと考えております。

7. 他の治療法について

本治療法は、標準治療に取って代わるものではなく、自己活性化ガンマ・デルタ型 T 細胞を用いた免疫細胞療法を希望される患者さんに対して提供するもので、他に代わる治療はありません。

8. お守りいただきたいこと

本治療に参加していただける場合には、次のことをお守りください。

- ① 本治療に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。
- ② 未承認治療では、予期せぬ副作用がでる可能性があります。体に何らかの異常を感じたときは、すぐに直接担当医師に連絡または来院して下さい。
- ③ 本治療に参加していることをご家族や必要であればご友人等へ伝えて下さい。
- ④ 風邪など体調が悪いときには、本治療を延期またはスキップする可能性がありますので、速やかに担当医師に連絡してください。
- ⑤ 他の疾患で新たに治療（オブジーボ[®]などの免疫チェックポイント阻害剤の

投与など)を受けるときは、担当医師に連絡してください。

- ⑥ 現在治療中の疾患で、治療薬の変更などがあってもご連絡下さい。
- ⑦ 本治療、検査はスケジュール通りに受けて下さい。急用などで変更が必要な場合は、速やかに担当医にご連絡下さい。
- ⑧ 他院を受診される場合は、お申し出ください。「診療情報提供書」をお渡し致します。受診先の担当医師へ「診療情報提供書」を御提出ください。

9. 本治療への参加とその撤回について

あなたが本治療に参加されるかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。たとえ参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益を受けませんし、これからの治療に影響することはありません。また、あなたが本治療の参加に同意した場合であっても、いつでも本治療への参加をとりやめることができます。

一度同意をされた場合であっても、末梢血単核球採取の予定日の前日までに同意撤回や中止の申し出を頂いた場合は、費用は係りません。また、末梢血単核球採取をした後や、本薬剤の投与を受けた後であっても同意撤回や中止の申し出は、いつでも可能です。しかし、「15. 費用負担、本治療資金などについて」に記載されているように、申し出を頂いた時点までの費用負担が生じます。

10. 本治療を中止する場合について

あなたが本治療へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

- ① あなたが本治療の中止を希望された場合
- ② あなたの病気の状態や治療経過などから、担当医師が本治療を中止したほうがよいと判断した場合（具体的には、この本治療は外来通院が可能な患者さんが適応になります。病期の進行などで入院が必要な状態や通院できない場合が当てはまります。）
- ③ その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合（具体的には、新しい治療薬が使えるようになった場合や合併症の悪化などでリンパ球採取が困難になった場合などが考えられます。）

- ④ 本治療法が新たに先進医療に承認された場合
- ⑤ 製剤中のガンマ・デルタ型 T 細胞の割合が 2 回連続で T 細胞中の 10% 未満の場合。

11. 本治療に関する情報の提供について

本治療の実施中に、あなたの安全性や本治療への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。

あなた個人の検査データについては、通常の診療と同様に、結果がわかり次第お知らせいたします。

本治療用で行った検査データのうち、あなたの診療に直接関係するものは、担当医師がご説明します。その他の、あなたの診療には直接関係がないデータはお知らせいたしません。ご希望がありましたらご説明いたします。担当医師にお申し出ください。

また、本治療に関して、治療実施計画や治療方法に関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や治療全体の目的や進行に支障となる事項以外はお知らせすることができます。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

12. 個人情報の取扱いについて

本治療にご参加いただいた場合、あなたから提供された検体や診療情報などの本治療に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理されます。

また、本治療が正しく行われているかどうかを確認するために、本治療に直接かかわる者以外に、認定再生医療等委員会の委員などが、あなたのカルテや治療の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報は守られます。

本治療から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることはあります。このような場合にも、あなたのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。また、将来本治療が原因と考えられる問題が起きた時に、原因究明のため保存した検体を使用することがあります。検体は輸血・細胞プロセッシング部で適切に管理されます。

なお、本治療で得られたデータや検体は、本治療終了 10 年後にはすべて廃

棄いたします。その際も、個人情報外部に漏れないよう十分に配慮いたします。これらの残余検体は、この研究に関連した未知の副作用や感染症発生等の有害事象が生じた場合の検証などに用いられます。また将来新たに計画される臨床的に意義のある基礎研究などに利用する可能性もあります。その際には改めて患者さんやご家族の方にご意思をご確認致します。同意が得られない場合には、責任をもって廃棄させて頂き、検体の返却を求められた場合にも速やかに対応させて頂きます。患者さんやご家族に連絡が取れない場合には、個人情報に配慮した形で利用させて頂きますが、基礎研究の情報公開を致しますので、ご確認下さい。なお、患者さんの残余検体を別の試験に利用する場合には、東京女子医科大学倫理委員会に準じた手続きを行います。

本治療の目的以外に、本治療で得られたあなたの血液などの検体、個人情報を使用したり、外部機関との共有はしません。

13. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

本治療は、科学的に計画され慎重に行われますが、本治療への参加中にいつもと違う症状または身体の不調がありましたら、すぐに担当医師にお知らせください。ただちに適切な処置および治療を行います。この場合の治療も、通常の診療と同様にあなたの健康保険を用いて行います。

また、本治療は、希望される患者さんに対して提供するもので、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、本治療への参加をご判断ください。

14. 偶発的所見の取扱いについて

本治療では、遺伝子検査は含んでおりませんが、適格性試験の血液検査等で新たなウイルス感染症などが見つかる可能性があります。その場合、治療や精密検査を希望される場合は、適切な医療機関等をご紹介します。

15. 費用負担、本治療資金などについて

本治療は、保険適用外の薬剤を使用するため、本治療に関する経費（薬剤、検査等を含む）全ての費用は、自己負担となり、あなたの健康保険は、使用できません。そのため、治療に必要な費用は、概ね1コース（5. 本治療の方法（2）治療法参照）56万円（+消費税）がかかります。これは、腎細胞がんに対する先進医療として認められた患者さんの自己負担分の56万円と同額です。先進医療では自己負担分以外にかかる費用（点滴や検査等）は保険診療となりますが、本治療では全て自己負担となります。この費用以外に、患者さん

の安全のために、治療当日にする採血の費用と細胞を点滴する為の費用が別途かかります。この治療とは関係が無く（たとえば、風邪をひいた場合や歯科治療など）、また投与を行う日と別の日に行った治療、検査、投薬は通常の保健診療となります。

1 コースでは2回の末梢血単核球採取と4回の細胞治療が含まれます。製剤の品質検査で不相当と判断され、当該投与が行えなかった場合は1回あたり11万円返金いたします。一度細胞培養が開始された場合、患者さんの都合（例えば風邪をひいて受診できない場合や病気の進行で入院された場合も含みます。）で当該投与をキャンセルされた場合の返金はありません。ただし、投与日を投与予定日の数日前後に変更する事は可能で、その場合の費用はかかりません。しかし、培養細胞は生きていますので、投与予定日を4-5日過ぎると細胞の活性が低下してしまいます。投与日変更のため、培養開始前に変更の申し出があった場合も費用はかかりません。詳細は別紙「クール途中の本治療中止に係る返金」を参照して下さい。

第1回目の末梢血単核球採取後に外来会計窓口にて56万円（＋消費税）をご請求させていただきます。

また、本治療について、他企業からの資金提供はございません。

16. 知的財産権の帰属について

本治療から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります。その権利は東京女子医科大学に帰属します。

17. 本治療の実施期間について

厚生労働省受理後から、令和6年1月31日まで実施いたします。ただし、実施期間は、変更される場合がございます。

18. 本治療に関する連絡先（相談窓口）

本治療について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の診療担当者におたずねください。

【医療機関】

東京女子医科大学病院

【医療機関 管理者】

病院長 板橋 道朗

【診療担当者】

◎高木 敏男 東京女子医科大学病院 泌尿器科 教授

小林 博人 東京女子医科大学附属足立医療センター 輸血・細胞治療部/泌尿器科（兼務）/
東京女子医科大学病院 輸血・細胞プロセッシング科（兼務）/泌尿器科（兼務） 准教授

飯塚 淳平 東京女子医科大学病院 泌尿器科 准教授

菅野 仁 東京女子医科大学病院輸血・細胞プロセッシング科 教授

槍澤 大樹 東京女子医科大学病院 輸血・細胞プロセッシング科 講師
（◎ 診療責任者）

【連絡先】

東京女子医科大学病院

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

電話番号 03-3353-8111（大代表）

- ①副診療責任者 東京女子医科大学附属足立医療センター 輸血・細胞治療部/泌尿器科（兼務）/東京女子医科大学病院 輸血・細胞プロセッシング科（兼務）/泌尿器科（兼務） 准教授 小林 博人 内線 23021
- ②診療責任者 泌尿器科 教授 高木 敏男 内線 37536
- ③腎臓病総合医療センター医局泌尿器科 内線 36441-3
- ④夜間休日緊急連絡先 03-3353-8111（大代表） 泌尿器科当直医
- ⑤東京女子医科大学病院がん患者相談室 03-3353-8112 内線 31416-7
平日 10～16時
- ⑥輸血・細胞プロセッシング部 採血室 03-3353-8111 内線 23023

【この治療の審査を行う認定再生医療等委員会】

東京女子医科大学病院認定再生医療等委員会

苦情およびお問い合わせ窓口：輸血・細胞プロセッシング部

03-3353-8112 内線 23021

2019年11月29日作成

東京女子医科大学病院 泌尿器科
教授 高木 敏男

同意文書

東京女子医科大学病院 泌尿器科 診療部長・教授 高木 敏男 殿

治療名：「進行腎細胞がんに対する自己活性化ガンマ・デルタ型 T 細胞療法」

- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| 1. 未承認医療(保険適用外医療)について | 10. 本治療を中止する場合について |
| 2. あなたの病気の治療法について | 11. 本治療に関する情報の提供について |
| 3. 本治療の目的 | 12. 個人情報の取扱いについて |
| 4. 本治療で使用する薬剤について | 13. 健康被害が発生した場合の対応と補償について |
| 5. 本治療の方法 | 14. 偶発的所見の取扱いについて |
| 6. 予想される利益と不利益 | 15. 費用負担、治療資金などについて |
| 7. 他の治療法について | 16. 知的財産権の帰属について |
| 8. お守りいただきたいこと | 17. 本治療の実施期間について |
| 9. 本治療への参加とその撤回について | 18. 本治療担当者と連絡先 |

【患者さんの署名欄】

私は本治療に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。本治療の内容を理解いたしましたので、本治療に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日：令和 年 月 日

氏名：_____（自署）

住所：_____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんに本治療について十分に説明したうえで同意を得ました。

説明日：令和 年 月 日

氏名：_____（自署）

同意撤回書

東京女子医科大学病院 泌尿器科 診療部長・教授 高木 敏男 殿

治療名：「進行腎細胞がんに対する自己活性化ガンマ・デルタ型 T 細胞療法」

【患者さんの署名欄】

私は、上記治療について担当医師より説明を受け、本治療に参加することについて同意をいたしましたが、これを撤回します。

同意撤回日：令和 年 月 日

氏 名 : _____ (自署)

住 所 : _____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日：令和 年 月 日

氏 名 : _____ (自署)