

樹状細胞ワクチン療法

説明文書

第6版

2019/12/1

『東京ミッドタウン 先端医療研究所 インフォームドコンセント（説明と同意）基本方針』

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. 患者様と医師が平等な立場で診療にのぞみます。

患者様への説明文書

樹状細胞ワクチン療法

1. はじめに（本療法の内容について）

当院で実施している再生医療等「悪性腫瘍に対する樹状細胞ワクチン療法」は、九州トリニティ認定再生医療等委員会（認定番号：NA8170005）において適切に審議され、厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出しています。この説明文書は、本療法について正しく理解していただき、あなたの自由な意思に基づいて本療法を実施するかどうかを判断していただくためのものです。医師からの説明と共に、この説明文をよくお読みになって、本療法の方法や期待される有効性、予測される副作用などを理解していただき、患者様の自由意思で本療法を実施するかどうかを決めてください。実施されなくても今後の治療において不利益になることはなく、本療法以外の最善の治療を受けることができます。さらに、本療法の実施に同意した後や、開始されてからでも、患者様が辞退を希望されれば、いつでも自由に辞退することができます。辞退した場合でも、治療上の不利益を受けることはありません。

なお、本療法は保険外診療となるため健康保険が適用されず、患者様に全額ご負担いただくこととなります。

2. 従来のがん治療法と樹状細胞ワクチン療法について

がんの標準的な治療として、外科療法（手術）、化学療法（抗がん剤）、放射線療法があり、早期がんにおいては、外科療法が有効で完治することがあります。しかし、進行がんなどでは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、それが原因となって、がんが再発することがあると言われています。また、化学療法や放射線療法だけではあまり効果が期待できない、もしくは体力や副作用等の問題から、それらを行うことが困難な場合があります。

近年、これらの治療に加え、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ことが試みられており、この免疫の力を利用した治療は免疫療法と呼ばれています。

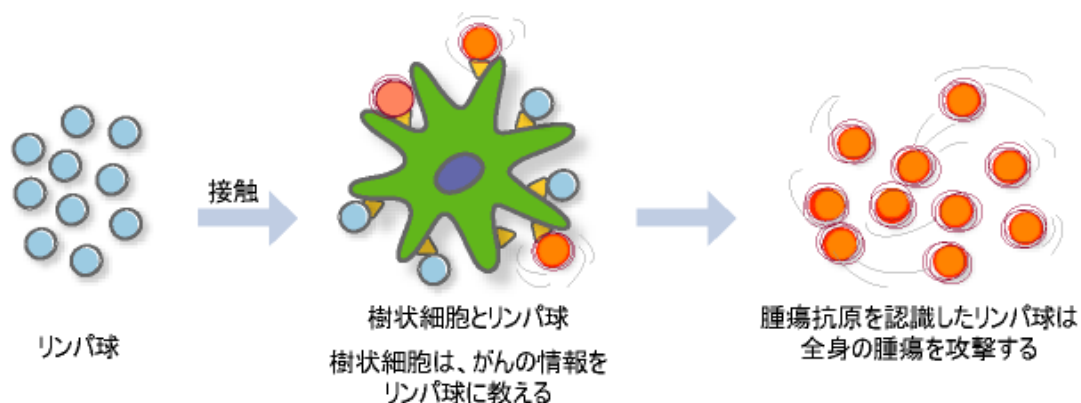
また、がん細胞は免疫から逃れたり、免疫を抑制する仕組みを持っていることが明らかになり、がん細胞のそれらの働きを抑える医薬品の研究開発も進んでいます。これらは、免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれ、国内では 2014 年に承認され、特定のがんに対して保険が適用されました。

これからご説明する樹状細胞ワクチン療法も、免疫の力を利用しており、単独で用いられるだけでなく、従来の治療法や他の免疫療法と併用して、進行がんの治療、あるいはがんの手術後の再発防止にも用いられ、患者様の生活の質（QOL）の向上が期待されています。

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である 	<ul style="list-style-type: none"> ・手術による侵襲（ストレス）がある ・微小ながん、転移がんは取り除くことが困難である ・正常な組織も一部切除しなければならない
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、腫瘍が限局している場合は、高い効果が期待できる ・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期待できる 	<ul style="list-style-type: none"> ・がん以外の周囲の細胞も照射して障害を起こすことがある ・治療回数に限界がある
化学療法	固形血液がん	<ul style="list-style-type: none"> ・がん細胞のように増殖能力の高い細胞に影響を与えることができる ・微小ながんを攻撃することができる 	<ul style="list-style-type: none"> ・がん細胞と同時に多くの正常細胞（血液細胞・毛根細胞・消化管上皮細胞等）に影響を与え、強い副作用があらわれることが多い
免疫チェックポイント阻害剤	固形がん	<ul style="list-style-type: none"> ・化学療法が効かなくなった場合でも、効果が期待できる 	<ul style="list-style-type: none"> ・自己免疫疾患に関連する副作用が、30%程度にあらわれる
本療法	固形がん等	<ul style="list-style-type: none"> ・自己の細胞を用いるため、副作用が軽度なことが多い ・微小ながんを攻撃できる 	<ul style="list-style-type: none"> ・保健収載ではないため、費用負担が大きい ・安全性、効果については研究途上である

3. 樹状細胞ワクチン療法について

樹状細胞は、皮膚をはじめとして体の様々な部位に存在します。そして多くの枝がある木のような形をしていることから樹状細胞と名付けられています。樹状細胞は、がん細胞・細菌・ウイルス等を、本来体にあるべきものではない異物と感じて、細胞の中に取り込んで消化する働きがあります。これらを取り込んだ後、細かく分解して、細胞表面にその特徴的な断片(この断片をペプチドと言います)を出し一部の樹状細胞はリンパ節に入って定着します。

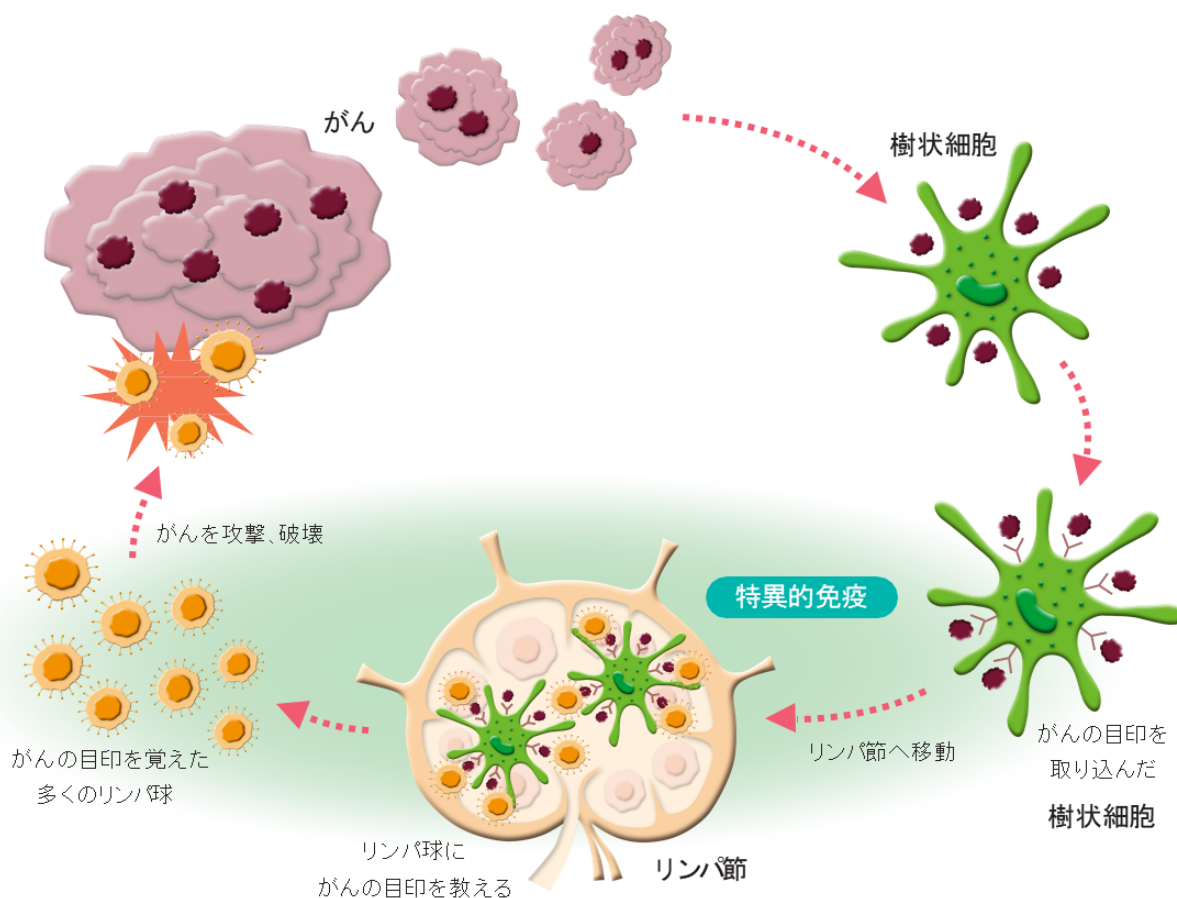


リンパ節に定着した樹状細胞は、リンパ球という細胞に対して、そのペプチドが敵（がん）の特徴であると教え込み、それを認識したリンパ球が、そのペプチドを持っている敵だけを狙って攻撃します。

※用いるペプチドの種類（クラスⅡペプチド等）によっては、ヘルパーT リンパ球を介して、よりがんの特徴を認識したリンパ球を活性化させます。

このような仕組みを応用し、からだの中でがんを攻撃するようにリンパ球を刺激し、増殖させる働きのある樹状細胞を用いた方法を樹状細胞ワクチン療法といいます。

【がんに対する特異的免疫機構】



4. 本療法の流れについて

①初診（安全基準の確認及び適格検査）

本療法を受けられるかどうか、血液検査を行います（全身状態や感染症の有無を確認します）。また、患者様のご病状等に合ったペプチド（がん抗原）について、白血球の型（HLA）が一致するかどうかを確認します（人工抗原の種類によっては、HLA 検査の必要がない場合もあります）。

※HLA や感染症の検査結果、患者様のご病状等により、本療法を行うことが困難な場合があります。

なお、ご病状等により患者様ご自身の腫瘍組織や、胸水もしくは腹水を用いた腫瘍組織抽出液（ライセート）を、がん抗原として用いる場合もあります。

※用いることが出来る患者様については、別途、医師よりご説明いたします。

②成分採血（アフェレーシス）

専門の器械を用いて約 2～3 時間かけて患者様の血液の中から樹状細胞ワクチン作製に必要な、白血球に含まれる単球という細胞を取り出します。単球以外の白血球（リンパ球や好中球）や赤血球、血小板、血漿等の殆どは体の中に戻しますので、体への負担は殆どありません。なお、多く単球を採取することを目的として、G-CSF という白血球を増やす医薬品を皮下注射する場合があります。

※医師の判断により、成分採血日を延期することがあります。

※成分採血は、腕または足、足の付根などの静脈を用いて行いますが、血管が細い等の理由により採血が困難な場合は、成分採血を中止し、採血日を改めることがあります。

※採血に際して特殊な医療器具を用いた場合は、別途費用をご負担いただきます。

※患者様のご体調等によって、1 回の成分採血で十分な細胞が採取できない場合があります。その場合、再び成分採血を実施することになりますが、2 回目の成分採血を行った場合でも、十分な細胞が採取できない可能性があります。また、2 回目以降に成分採血を行った場合は、その都度、別途費用をご負担いただきます。

※患者様のご体調によって、成分採血で必要量の単球が採取できた場合でも、少量の樹状細胞ワクチンしか作製できない可能性があります。

③樹状細胞ワクチンの作製

成分採血により採取された単球に対し、人工抗原、および GM-CSF や IL-4 といったサイトカイン等を用いて刺激し、樹状細胞ワクチンを作製します（GM-CSF や IL-4、サイトカイン等は、健常人でも体の中に存在する物質です）。

また、当研究所では安全性を十分に考慮し、GM-CSF や IL-4 といったサイトカイン等については体の中に投与しても問題ないと考えられる品質のものを用いると共に、体の中に混入しないよう配慮し作製しています。さらに、外部の検査機関へ依頼し、投与する樹状細胞ワクチン溶液中に、細菌、真菌、ウイルス、発熱物質等、人体に害があるものが含まれていないことも確かめます。

※感染症をお持ちの患者様の樹状細胞ワクチン作製には、安全性を確保するために特別の作製器具等を用います。そのため、治療費用の他、別途費用をご負担いただきます。

※当研究所の細胞調製室（CPC：cell processing center）について

当研究所の CPC は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号）」や、関連する通知等に基づき、高い安全性と品質を確保しています。

④樹状細胞ワクチンの投与

樹状細胞ワクチンは、足の付根やわき等、リンパ節に近い場所に 2～3 週間間隔を目

安とし合計 5～7 回（標準）皮内注射します。患者様のご病状によっては、がん組織に直接注射する場合があります。なお、投与を担当する医師等については、別紙の「東京ミッドタウン先端医療研究所が提供する再生医療等について」をご確認ください。
 ※がん組織に直接注射する患者様については、別途、医師よりご説明いたします。

また、必要に応じてピシバニール（医薬品）も併用し投与します（患者様のご状態に合わせて、0.5KE から 5KE の投与量を判断します）。

ピシバニールは、通常、肺がんや消化器がんの患者様における化学療法との併用や、がん性胸・腹水の減少目的等で使用され、保険適応されている医薬品です。樹状細胞ワクチンと併用する場合は保険適応外の使用となりますが、樹状細胞ワクチンの活性化、体内の免疫環境を最適化する効果が実験的に明らかになっており、それを期待して、当研究所では患者様の病状等に合わせて使用しています。

ピシバニールにはペニシリン G（抗生物質）を含有しているため、発熱や投与部位の疼痛以外に、まれにショックやアナフィラキシー様症状、間質性肺炎や急性腎不全を起こしたという報告があります。

※過去に、ペニシリンによるアレルギー反応を経験した患者様には使用できないため、予め医師にお申し出ください。また、樹状細胞ワクチンのみを投与した患者様においても、まれにアレルギー反応を引き起こす可能性があります。

⑤評価（治療効果と安全性の確認）

本療法の効果と安全性を確認するため、下記のスケジュールの一例の通り、腫瘍マーカーを含む血液検査やCTなどの画像検査、投与部位の発赤等を定期的に確認します（医学的に必要と判断された場合、確認項目を追加する場合があります）。また、必要に応じて本療法実施終了後に於いても、患者様のご病状等の確認を行います（追跡調査）。

[スケジュールの一例]

期 間	初診時	成分採血	2～3週間に1度のワクチン投与							追跡調査	
			投与1回目	投与2回目	投与3回目	投与4回目	投与5回目	投与6回目	投与7回目		
血液検査 (腫瘍マーカー含む)	○	○	○							○	○
画像検査 (CT など)	○										○
投与部位の発赤			○	○	○	○	○	○	○	○	
投与後の発熱			○	○	○	○	○	○	○	○	

※血液検査や画像検査は、主に紹介元医療機関にて実施された結果を参考にいたします。

※これらの確認は、医師の判断等により実施しない場合があります。

これらの評価等を通じて、がんに対する何らかの反応（腫瘍の縮小・進行の停止・症状の改善（QOLの向上））が認められ、本療法の継続が患者様にとっても有益であると判断されるか、患者様のご希望がある場合には、その後の方針について、医師と共に検討します。

5. 本療法に対する効果（予想される臨床上の利益）について

本療法は、多くの施設で研究が行われており、2010年4月30日にアメリカの政府機関であるFDA（Food and Drug Administration）から樹状細胞等を用いた「前立腺がん」治療剤の市販が許可されました。

また、悪性黒色腫（Melanoma Research. 2003.13:521.）や、甲状腺がん（THYROID. 2007.17:53.）、切除不能な進行した膵臓がん（Cancer Immunology, Immunotherapy. 2014.63:797. Cancer Science, 2015.106:397.）、進行した非小細胞肺癌（European Journal of Cancer. 2013.49:852.）、切除不能な進行・転移非小細胞肺癌（Cancer Immunology, Immunotherapy. 2015.65(9):1099）、切除不能な進行および再発した胆道がん（Journal of Gastrointestinal Surgery. 2013.17:1609.）、再発した卵巣がん（Journal of Ovarian Research. 2014.7:48.）、局所再発した胃がん（World Journal of Surgical Oncology. 2014.12:390.）等についても、一定の治療効果が認められたとの報告があります。さらに、東京慈恵会医科大学より、進行膵がんの患者様に本療法とゲムシタビンという抗がん剤を併用した場合、生存期間および無増悪生存期間の延長を認めたとの報告もあります（Clinical Cancer Research. 2014.20(16):4228.）。

しかし、期待される効果が得られなかったという報告もあり、一部の症例を除き、その有効性については明確にされていないことを十分にご理解のうえ、本療法の実施についてご判断ください。

6. 副作用および不利益について

大学研究機関等で行われた研究報告では、本療法の副作用は軽度であり、発熱や注射部位の発赤以外には殆ど認められないことが報告されています。しかし、未知の副作用等が起こりうる可能性は否定できません。当院ではこれまでに、入院が必要となる重篤な副作用は経験していません。

以下に、起こりうる可能性のある副作用等についての例を示します。

	副作用	頻度	内容
成分採血 (アフエレーシス)	めまい、吐き気 (迷走神経反射)	○	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作りに努めます。 症状が出たときは、足を上げて、衣類を緩め、深呼吸をすることで軽減できます。
	口の周り 手足のしびれ (低カルシウム血症)	◎	水分摂取と共に、カルシウム剤を点滴します。症状が軽減しないときは、返血速度を遅くする、もしくは採血を中止します。
作製	細菌等の汚染 (コンタミネーション※)	△	採血から作製の工程で細胞の汚染が発見された場合は、当該細胞は治療に用いることができないため、改めて成分採血の実施について検討します。
樹状細胞 ワクチン	発熱	○	原疾患に起因しない 38℃を超える発熱や、体調不良(感冒等)時はワクチン接種を延期する場合があります。また、接種後 38.5℃以上が 2 日以上続く場合は、当研究所にご連絡ください。必要に応じて、医師の診察を受けていただきます。
	注射部位の発赤	◎	発赤が続く場合は、当研究所にご連絡ください。必要に応じて、医師の診察を受けていただきます。
	感染症	△	樹状細胞ワクチンを凍結保存する際に、アルブミン製剤※を使用します。アルブミン製剤は、医薬品として国内製造販売承認されており、使用にあたり感染症の確認を行っていますが、未知の感染症にかかることは否定できません。

◎ときどきおきる ○まれにおきる △極めて少ない

※コンタミネーションについて

採血時や、樹状細胞ワクチン作製中等に、細菌や真菌等が混入することをいいます。混入した場合、作製している細胞はすべて廃棄し、投与を行うことができません。コンタミネーションは、万全の体制で樹状細胞ワクチン作製を行った場合でも、患者様のご体調等によって起こる可能性があります。このような場合、再度、成分採血を行うことについて検討します。

※アルブミン製剤（血漿分画製剤）について

アルブミン製剤には、副作用や合併症の可能性があるため、別紙にてご説明いたします。

※その他の副作用として、海外で樹状細胞ワクチンの接種後に自己免疫疾患が起こったという報告があり、本療法においても発症の可能性は否定できません。

7. 費用について

本療法の治療費用は保険外診療のため、本療法および本療法に伴う副作用の処置等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。本療法における 1 クー

ル（5～7回投与分）の成分採血・ワクチン作製・保管費用は、患者様のご病状等により異なるため、詳細は当研究所のスタッフよりご説明いたします。

また、本療法に必要な細胞数が作製できなかった場合等により、再度成分採血を行った場合には別途、費用をご請求いたします。

※成分採血後から樹状細胞ワクチンを初めて投与する期間中に、治療を中止された場合に限り、一部の費用を返金致します。

※本療法は、医療費控除の対象となりますが、詳しくは国税庁、または最寄りの税務署へお問い合わせください。

8. 治療を受ける方が未成年の場合について

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、患者様ご本人と同様にご了解をいただきます。なお、文書による同意に関しては、患者様ご本人に加え、親権者の方による同意もお願いいたします。

9. 個人情報の保護について

患者様の個人情報は、個人情報保護法（平成15年5月施行）および当研究所の個人情報の取り扱い規定により適切に保護されます。当院では、学会や学術誌への発表、本療法の啓発活動（患者様向けセミナーも含む）、症例検討会（院外も含む）等を積極的に行っており、診療情報の取扱い等については、別紙「診療情報の開示同意書」にて、ご説明いたします。

診療情報の取扱い等について同意をいただき患者様においては、予め個人が特定されないよう匿名化加工処理を行い、当院の倫理委員会もしくは九州トリニティ認定再生医療等委員会において、公開する情報の内容等について適切に審議を行い、了承を得た後に用います（同意いただかなくても、本療法を受けることができ、不利益になることはありません）。

また、匿名化にあたっては対応表を作成し、当研究所においてのみ、加工前および加工後の情報連結を可能とします。なお、当研究所の所長は個人情報管理責任者を兼ねており、個人情報の記載された媒体は施錠される環境において適切に管理されます。

10. 補償について

本療法を受けている間、あるいは終了後において、お体の異変に気づきました際はお申し出ください。適切な治療が行われるよう努めます。万が一、本療法が原因である可能性が高い健康被害が発生した場合、日本再生医療学会健康被害補償制度による補償対象となる場合があります。

11. 知的財産権について

本療法を通じて得た患者様の情報等を基にした研究の成果として、将来的に知的財産権などが生じる可能性があります。その際の権利などは、本療法や関連した新しい治療

法をさらに発展させていくために、当研究所ならびに大学などの研究機関や研究開発企業が積極的に活用して行くことを想定しております。従って、本療法を通じて得られた研究の成果は個人に帰属させないこととしています。

12. 利益相反について

本療法で用いる樹状細胞ワクチンは、テラ株式会社の細胞等を用いたがん免疫療法の作製技術およびノウハウを用いていますが、テラ株式会社の関係者が治療や治療効果等の決定や判断などに関わることはありません。なお、本療法のさらなる改善などを目的として、テラ株式会社の関係者に対し細胞作製データや有害事象等臨床データの集積や分析等のため、テラ株式会社の関係者がカルテ・電子データ等を閲覧する場合がありますが、当研究所医師の責任のもと、カルテ・電子データ等の閲覧は院内のみに限定されます。前述同様に閲覧者は守秘義務を負う者に限られ、個人情報特定されないよう取り扱われます。

13. 免責事項について

①樹状細胞ワクチンの補償

当研究所の細胞調製室（CPC）内で作製された樹状細胞ワクチンが、当研究所の管理外で発生した天災、事情等により、作製した細胞を本療法に用いることが困難になる場合があることを、予めご了承ください。

②コンタミネーションによる樹状細胞ワクチンの破棄

樹状細胞ワクチン作製の際に、何らかの原因でコンタミネーション（6. 副作用および不利益の項参照）を起こした場合、作製した樹状細胞ワクチンはすべて医療廃棄物として当院にて処分することになります。その際、費用の返還はできないことを予めご了承ください。

③樹状細胞ワクチンの投与

患者様のご病状等により、投与が適さないと医師より判断され、投与を中止する場合があります。その際、費用の返還はできないことを予めご了承ください。

④参考品および樹状細胞ワクチンの保管等について

当院では、細胞を製造する工程において、参考品（サンプル）を採取し保管しています。『培養工程参考品』は作業手順書に則り適切なタイミングで採取され、エンドトキシン検査、無菌検査などの品質試験に問題ないことが確認されたあと、医療廃棄物として適切に破棄いたします。また、本療法終了後、口頭等により患者様およびご家族様の同意を得た場合、もしくは診療（治療）最終日より10年間の保管期間が経過した場合、当該樹状細胞ワクチンは医療用廃棄物として適切に破棄いたします。ただし、保管期間中、患者様やご家族等と連絡が取れなくなった場合は、その時点から1年経過後に適切に破棄いたします。

14. 確認事項について

①同意はいつでも撤回可能なこと

本療法の実施については、患者様の自由な意思でお決めください。
治療途中でも同意を撤回することが可能です。その際、患者様の不利益はありません。

②治療を中止・中断する場合

以下の条件においては、本療法を中止・中断することがあります。なお、その場合、お支払いいただいた費用の返還は出来かねますので、予めご了承ください。

- ・患者様のご病状等により、本療法を行うことが医師により困難と判断された場合。
- ・重い副作用が確認された場合。
- ・その他、医師が投与を中止すべきと判断した場合。

③治療の適応

以下の条件においては、本療法を受けることができません。

- ・同意が得られない患者様。
- ・患者様のご病状等により、本療法を受けることが困難と医師が判断した場合。

④急変時および終末期医療の診療について

当研究所には入院施設はなく、外来診療のみ行っています。当研究所での治療を行う際には、急変時に対応していただけるよう、予め主治医の方に理解および了承を得てください。

また、当研究所は終末期医療の診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いても、予め主治医とよくご相談ください。

15. 研究へのご協力をお願いについて

がん治療の研究は日々進歩しており、更により多くの患者様にとって、有益な治療を提供したいと考えています。当研究所では倫理委審査委員会の承認のもと、各種研究を行っております。ご協力をお願いする際は、別途、研究内容等についてご説明いたします。

16. お問い合わせ、健康被害が発生した場合の連絡先について

本療法に関するお問合せやご相談、苦情等は別紙「東京ミッドタウン先端医療研究所が提供する再生医療等について」をご確認のうえ、ご連絡ください。

なお、患者様から頂いた苦情は、当院の規程に従い適切に対応させていただきます。