

NKT 細胞標的治療の説明と同意書

文書番号：SOP-NKT-1-

今回行う治療は、NKT 細胞標的治療といたします。当治療は、一般社団法人分子免疫学研究所認定再生医療等委員会(問い合わせ先 東京都大田区西蒲田 7-18-6 2-601 tel: 03-6858-3800 e-mail: jimu@riomi.org 窓口担当 金井)にて再生医療等提供基準チェックリストに基づき厳正な審査を受けたのちに、厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出して行います。治療は、野川医院において、管理者でありかつ実施責任者である野川裕記が行います。NKT 細胞標的治療は、免疫力を増強する目的で行います。

1. NKT 細胞標的治療の内容

1) 免疫細胞療法とは

現在のがん標準治療は、手術、抗がん剤、放射線の3つからなっています。しかし、これら標準治療でも副作用や体力などの問題で治療ができない場合、あるいは転移や再発した場合には治療はより難しくなります。

そこで、がんを攻撃する免疫細胞をがん治療に応用しようとする試みが30年以上前から始まり、免疫学の急激な進歩とともに新しいがん免疫療法の臨床試験が世界中で行われるようになりました。

2) 免疫細胞療法の種類

がん免疫療法には、活性化 $\alpha\beta$ 又は $\gamma\delta$ Tリンパ球、がんペプチドワクチン、樹状細胞ワクチン、NK(ナチュラルキラー)細胞、NKT(ナチュラルキラーティ)細胞のほか、遺伝子を改変した免疫細胞を使ったものもあります。これらの中には、すでに承認されているもの、研究中、治験中のもの、また民間医療機関で自費診療として行われているものがあります。

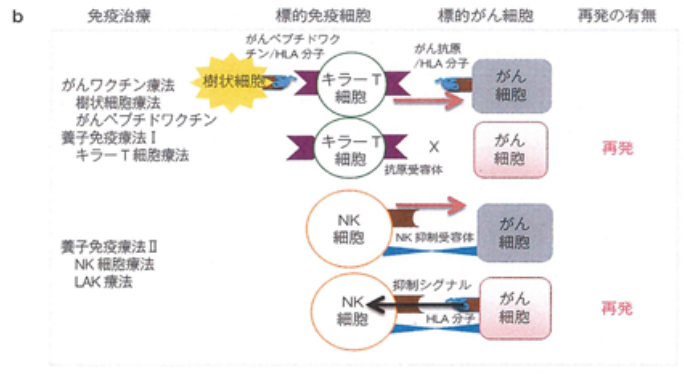
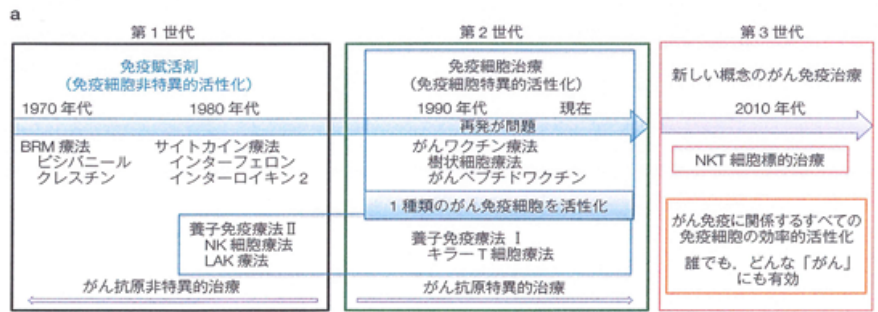
3) NKT 細胞標的療法とは

生体を防御する免疫には、『自然免疫』と『獲得免疫』があります。『自然免疫』はさまざまな抗原(侵入してきた病原体や異常になった自己の細胞)を感知し、それを排除する初期防御を担います。

『獲得免疫』は、抗原を特異的に見分け、それを記憶することで、記憶した特定の抗原に対して効果的にかつ強力に排除します。

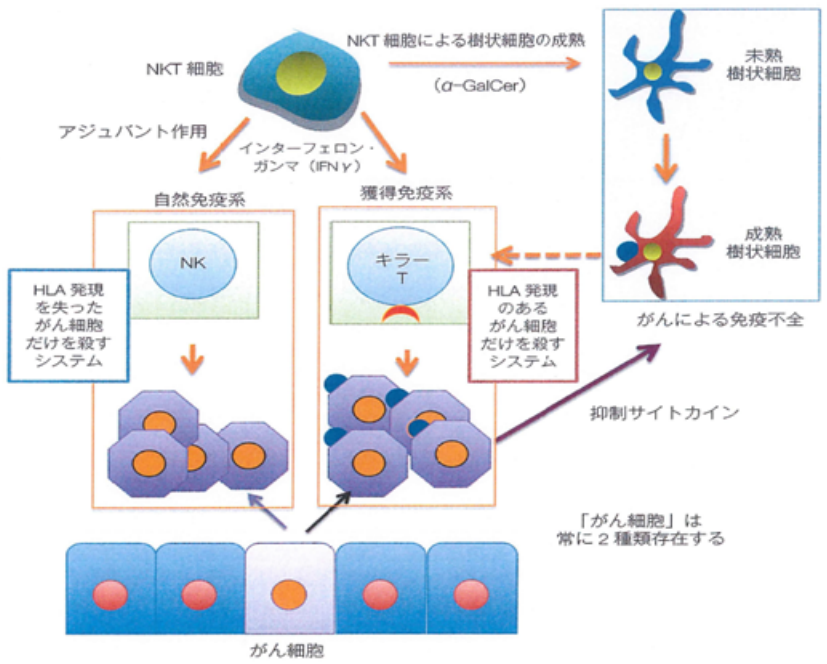
『自然免疫』は、主にNK細胞が行い、『獲得免疫』はT細胞が行います。免疫が効果的に働くには両者の連携が欠かせません。NKT細胞はNK細胞とT細胞の特徴を併せ持つ性質があることからこの名前が得られました。

NKT細胞標的治療は、第3世代のがん免疫療法です。これまでのがん免疫療法(第1世代、第2世代)では、『自然免疫』と『獲得免疫』を同時に効率よく活性化することができませんでした。NKT細胞標的治療(第3世代)は、これまでの問題点を克服し、『自然免疫』と『獲得免疫』を同時に効率よく活性化する治療法です。



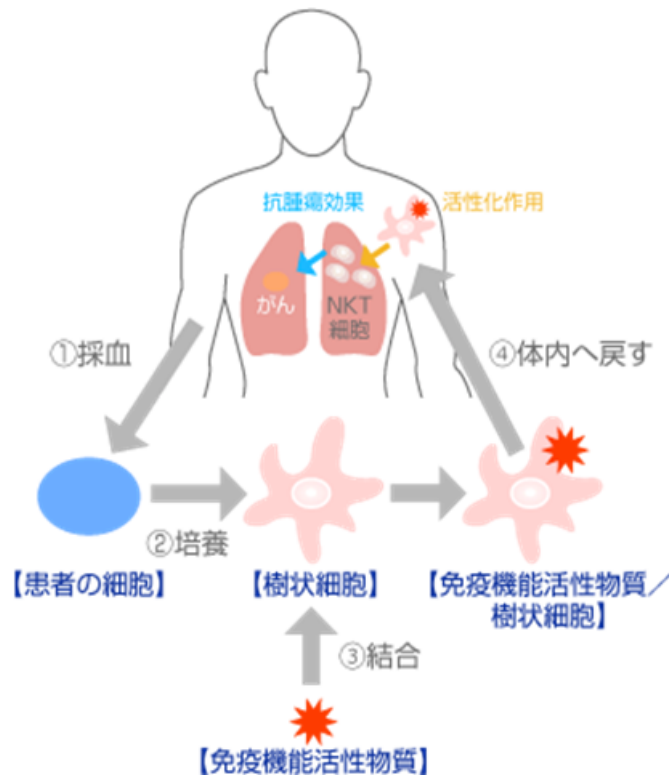
臨床外科 68(8) 908-914 2013 より抜粋

がん細胞には HLA 分子(免疫に関わる分子)を細胞表面に発現した細胞と発現しない細胞の 2 種類が存在します。自然免疫系は、HLA 分子を発現しない細胞だけを攻撃します。一方、獲得免疫系は、HLA 分子を発現した細胞だけを攻撃します。「がん細胞」には HLA 分子を発現したものと発現しないものの 2 種類が常に存在するので、効率的にがん細胞を攻撃するためには、自然免疫系と獲得免疫系の両方を同時に活性化する必要があります。そのため、NKT 細胞標的治療は、がん細胞に対して効率よく攻撃することが出来ます。



臨床外科 68(8) 908-914 2013 より抜粋

NKT 細胞標的治療では、まず、患者様の血液中にある『単球』を採取し樹状細胞へ分化させます。次に、『アルファーガラクトシルセラミド』を樹状細胞に付加し、樹状細胞を刺激します。そして、この樹状細胞を体内に戻し、NKT 細胞を活性化します。NKT 細胞自体にがん細胞に対する強い傷害能力があります。加えて、活性化された NKT 細胞は、NK 細胞及び T 細胞を活性化し、がん細胞に対してさらに強力な免疫傷害作用を發揮します。この方法は理化学研究所及び千葉大学で研究が進められ、臨床試験が行われております。また、当院で用いる『アルファーガラクトシルセラミド』は高い安全基準で製造されたもの(株式会社理研免疫再生医学による提供)を使用しております。



参考：理化学研究所 統合生命医科学研究センター

4) 治療対象

- ① 悪性腫瘍患者および医師の判断により免疫機能改善を必要とする方
- ② 性別：問わない
- ③ 年齢：16 歳以上
- ④ 同意：本人の同意
- ⑤ 除外疾患：既往歴、診察、検査等により判断する。
 - i) 白血病
 - ii) T リンパ球型又は NK 細胞型悪性リンパ腫
 - iii) 自己免疫性疾患（関節リウマチや乾癬など）
 - iv) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪期の方、急性肝炎、活動性慢性肝炎による中等度以上の肝障害。ただし、軽度の慢性肝炎は可
 - v) 活動性気管支喘息

- vi) 細菌感染症（発熱など症状、白血球増多より診断）
- vii) 骨髄移植、臓器移植の既往があるもの
- viii) 妊娠あるいは妊娠の可能性のある女性及び授乳期の女性
- ix) HIV、HTLV-1 などのウイルス感染症のキャリア、梅毒感染者あるいは梅毒の感染が疑われる者
- x) 重篤な心疾患、肺疾患、感染症などの合併症、及び肝機能、腎機能、低栄養状態を医師が総合的に勘案し不相当と判断する疾患及び病状・病態。不相当とする具体的な数値については以下を参考とする。
 - 白血球数 10,000/uL 以上
 - ヘモグロビン 9.0g/dL 未満
 - 血小板数 100,000/mL 未満
 - 血圧 収縮期血圧 200mmHg 以上あるいは 80mmHg 以下
 - SpO2 (room air) 94%未満
- xi) ECOG パフォーマンスステータス 4 のもの

5) 採血から細胞投与までの手順

- ① 問診・診察・感染症等の検査を行います。感染症等の検査結果は患者様個人にのみに伝えます。エイズウイルス、成人 T 細胞白血病ウイルス、梅毒 RPR 検査が陽性の場合、感染症の悪化の可能性や、感染症の治療優先のため NKT 細胞標的治療を受けられません。

検査内容

	検査項目	初回検査	初回検査から3ヶ月後	適宜
1	HBs 抗原	○	○	○
2	HBc 抗体	○		
3	HBV-DNA			○
4	HCV 抗体	○	○	○
5	HCV-RNA	○		○
6	RPR、TP 抗体	○		
7	HIV 抗原・抗体	○	○	○
8	HIV 核酸増幅法			○
9	HTLV-1 抗体	○		
10	PVB19 抗体 IgM			○
11	抗核抗体	○		○
12	リウマチ因子	○		○

初回検査は細胞治療を受けるために必要な事前検査です。初回検査から3か月後の検査は、ウイルス感染直後にウイルスが検出されない「ウインドウ」期間に対応するために行う検査です。また、適宜行う検査は、輸血後など臨床的に必要と考えられるときに行います。

- ② ①の結果、治療できると判断された場合、血液から単核球を大量に採取するために成分採血（アフエレーシス）という採取方法を行います。樹状細胞のもとになる単球は白血球の1割に満たないためアフエレーシス法が必要となります。これはアフエレーシス専用の機械を使い、通常 3.5～5 時間かけて血液を対外循環させて実施します。具体的には、腕の血管から注射針を刺しこれを機械に連結して単球を選別してそのほかの血液は同じ腕の血管に戻します。
- ③ 血液から採取した単球は、樹状細胞に分化させた後に、『アルファーガラクトシルセラミド』で刺激し、原則として全工程 8 日間かけて培養します。細胞培養は、ニューシティ大崎クリニック細胞培養加工施設に委託して行います。
- ④ 培養終了後、『アルファーガラクトシルセラミド』で刺激した樹状細胞はニューシティ大崎クリニック細胞培養加工施設で凍結保存します。
- ⑤ 凍結保存した樹状細胞の安全性を確認するために感染検査（無菌試験等）を 1 週間かけて試験します。
- ⑥ ⑤で安全性が確認された後に、凍結保存していた『アルファーガラクトシルセラミド』で刺激した樹状細胞を調整し、原則として 1 週ごとに計 4 回の静脈内への点滴又は頸部、鼠径部などの表在リンパ節の多い部位への皮下への注射による投与を行います。

6) 投与細胞の安全性確保

樹状細胞の培養は、ニューシティ大崎クリニック細胞培養加工施設で高度な技術管理のもとに実施します。しかし、培養細胞が細菌などに汚染されていないことを投与前に幾重にも確認しておくことが極めて重要です。細胞投与の安全性を確保するために、培養した細胞(『アルファーガラクトシルセラミド』により刺激された樹状細胞)を投与前に無菌検査、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験等を実施して安全性を確認します。

7) 培養した樹状細胞数が規格値に達しない場合

樹状細胞の培養は、クリーンルーム内で高度な技術管理のもとに実施しますが、樹状細胞の分離、回収、調整は採取した血液の状態に依存するため、得られる樹状細胞の性状や数は一定ではありません。樹状細胞が十分に確保できない、検査に合格できない等の場合には日程通りに治療が行えない事態が発生することもあります。

8) 血液・培養細胞の試料提供と保管

治療に使用する血液、培養細胞は、万が一感染症などが起こったときの参考試料として、そのごく一部を一定期間保管することが義務付けられています。患者様の血液及び培養細胞の一部を提供していただきます。保管される試料の量は治療に必要とされる量のごく一部（約 1mL）であり、治療に影響を与える量ではありません。

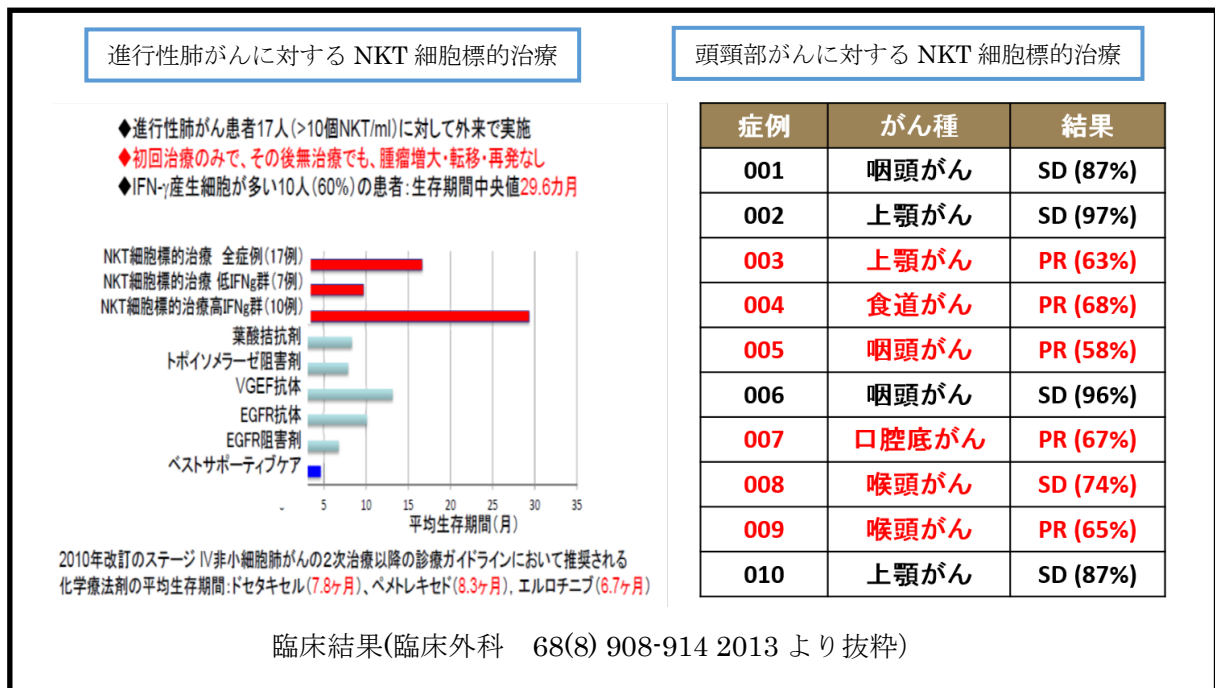
提供いただいた試料はニューシティ大崎クリニック細胞培養加工施設にて 1 年間保管、管理し、治療中又は治療後に疾病等との発生があった場合に、その原因究明に使用されます。疾病等発生の原因究明のための保管は凍結した状態で保管します。使用しない場

合は保管開始から 1 年後に適切な方法で廃棄いたします。提供いただいた試料は開示した目的にのみ使用され、他人の治療等に使用されることはありません。

2. 予期される効果と副作用

1) 効果について

NKT 細胞標的治療はすでに大学等の研究機関で臨床試験が行われ、進行性肺癌や頭頸部癌に十分な効果を示唆する結果が発表されています。例えば、進行肺癌に対する臨床試験では、他の治療法にくらべて長く生存できることが示されています。この臨床試験では、何もしない場合の生存期間が 6 ヶ月であり、最新の抗がん剤を用いても生存期間の最高が 10 ヶ月でした。一方で NKT 細胞標的治療をおこなった症例の平均生存期間は 15 ヶ月であり、初回治療のみで長期生存(30 ヶ月)の症例がありました。また、上顎がんに対する臨床試験 11 例の結果でも、悪化(腫瘍の増大)は 1 例もなく、11 例中 6 例が不変を、5 例が縮小を示しました。



2) 治療の副作用について

『アルファーガラクトシルセラミド』で刺激した樹状細胞を投与した後に軽い発熱や倦怠感が起こることがありますが、多くの場合は 38℃未満でかつ 2 日以内に解熱するもので軽微なものです。また、ごく稀にアレルギー反応と思われる症状の出現をみることもあります。注意深い観察をしながら治療を行い、そのような副作用が起こった場合は迅速かつ適切に対処いたします。

3) アフェレーシスに伴う副作用について

① 前腕の末梢血管から血液を体外循環させますが、血管への穿刺に関しては十分に消毒を行い、これに習熟した医師が行います。ごくまれに皮下出血を認めることはありますが、そのための適切な防止策及び処置を行います。また採血の緊張からめまいや吐き気、さらにはは

血圧が下がったりすることもあります。症状を観察しながら採取速度を調節することでこれらの出現を抑えます。

② アフェレーシスでは血液が凝固しないよう抗凝固剤を使用しますが、これに含まれるクエン酸によって血中のカルシウム濃度が低下することがあります。そのために、初期症状として口唇、手指のしびれが出現することがあり、さらに進行すると手指筋肉のツッパリが出てくる場合があります。初期症状が認められた場合には、当該段階で採取速度を下げたり、あるいはカルシウム濃度を是正する薬剤を投与したりすることで症状の進行を防ぎます。

③ 時に血小板減少が見られることもありますがすぐに回復するため、血小板輸血が必要になることはありません。

3. 他の治療法の有無、内容、他の治療法の効果と副作用との比較

1) 他の治療法

外科的手術、抗がん剤、放射線の3つのがん標準治療があります。また最近は新たな抗体治療もあります。これらの治療法は、すでにがん治療として確立した治療方法です。これらの治療を行っている場合、あるいは行う予定がある場合には、可能な限り、その治療スケジュールに応じた最適の『アルファーガラクトシルセラミド』で刺激した樹状細胞の投与時期や投与間隔を決めていきます。

2) 他の治療法の効果との比較

標準治療は国内外で長年にわたり臨床研究及び臨床応用等が行われ、その効果については、腫瘍の縮小や延命効果に対する科学的医学的な根拠が示されております。

NKT細胞標的治療は、現在、臨床研究段階にある治療法です。

3) 他の治療法の副作用との比較

標準治療の副作用の内容、程度、頻度などが明らかになっています。食欲不振、下痢、脱毛、皮膚障害、末梢神経障害、骨髄抑制など、ごく軽度なものから重篤なものまで多岐にわたります。当療法ではこのような副作用はほとんど認められません。

4. 治療提供終了後の追跡調査

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85号）により、治療終了後の病状経過や疾病発生など、一定期間の追跡調査が定められています。治療後の副作用の有無と効果を追跡するため、NKT細胞標的治療終了後から5年間、当クリニックより、お届けいただいたご連絡先に、追跡調査表をお送りしますのでご協力をお願いいたします。

5. 拒否は自由です

今回の説明を受けて、当治療の受療を同意すること、同意しないことを決めるのは自由です。拒否したことを理由に不利益な取扱いを受けることはありません。

6. 同意の撤回は自由です

この治療に同意した場合であっても、治療の開始前後、培養の採血の前後にかかわらず、いつでもその同意を撤回でき、治療を中止できます。それを理由にその後の治療に不利益を受けることはありません。ただし、細胞の培養開始後の撤回については、規定による細胞培養費用が請求されます。

7. 個人情報の保護

当クリニックの個人情報取扱規定に基づき個人情報を保護します。患者様を特定し得る氏名などのプライバシーに関わる情報が、ご本人の同意なく、他に提供されたり公開されたりすることはありません。

名前などの個人情報は細胞培養委託先であるニューシティ大崎クリニック細胞培養加工施設に提出し、情報共有することで細胞培養・保存取扱いなど細胞管理を厳重に行います。

8. 実施に関わる費用

初診料：10,000 円（税抜き）

感染症等検査費（初診時のみ）：60,000 円（税抜き）

治療費：3,220,000 円（税抜き）

＊同意撤回その他理由を問わず細胞培養が開始された後においてはそれまでに掛かった培養費用の請求が発生します。

9. 健康被害の賠償と補償

採血や治療に伴い、患者様に健康被害が発生したときは、その程度により、クリニックで対処可能であれば適切な処置を行い、対処が難しい場合は入院可能な病院へ紹介し治療を行います。過失による賠償が必要な健康被害と認定された場合、医師・医療施設責任賠償保険、日本再生医療学会の健康被害補償制度を介して賠償が行われます。

10. 特許権、著作権、財産権、経済的利益の帰属

治療の結果として、治療に関する特許権や経済的利益が生じる場合がありますが、これらは提供された試料全体から得られる知見であるため、患者様個人が特許権・著作権、財産権、経済的利益を得られるものではありません。

11. 質問および苦情

当治療の提供、保存、研究等についての質問や苦情は、野川医院医師にお尋ねください。（月曜～金曜：午前9時から午後6時）

責任者 医師 野川裕記 （野川医院）

電話番号：050-3538-2184

12. その他

当治療では患者様の遺伝子を分析することはいたしません。また患者様の単核球は当治療の目的にのみ使用します。患者様の細胞を将来の研究のために使用することはありません。また、患者さまの単核球を他の医療機関に提供することはありません。当治療は、一般社団法人分子免疫学研究所認定再生医療等委員会にて再生医療等提供基準チェックリストに基づき厳正な審査を受けたのちに、厚生労働大臣に再生医療等提供計画を提出して行います。一般社団法人分子免疫学研究所認定再生医療等委員会の問い合わせ先は以下になります。

東京都大田区西蒲田 7-18-6 2-601

tel: 03-6858-3800

e-mail: jimu@riomi.org

窓口担当 金井

NKT 細胞標的治療の同意書

【医師の署名欄】

私は、患者様に『NKT 細胞標的治療の説明と同意書』記載の各事項について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

氏名（自署）： _____

【患者様若しくは代諾者の署名欄】

私はこの治療に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、感染症検査と治療を受けることに同意します。

同意日：平成 年 月 日

氏名（自署）： _____

代諾者（自署）： _____

（患者様との続柄： _____ ）

研究使用へのご協力のお願いと同意書

当院は、当院内において又は外部研究機関と共同で研究を行い、NKT 細胞標的治療をさらに発展させ治療をより良いものになりたいと考えております。この文書をよくお読みいただくとともに、担当医師の説明を受けていただき、患者様から提供していただく血液、培養細胞の一部について、研究使用することにご協力いただきたいと思いますと考えております。

1. 試料を提供していただく目的

野川医院は、NKT 細胞標的治療について、当院内において又は外部研究機関と共同で研究を行い、がんに対しよりすぐれた免疫細胞療法の開発、がん以外の疾患への治療応用などについて研究を進めるため、同意をいただいた患者様から提供していただく血液や培養細胞の一部を使用します。

2. 研究の審査と成果発表

行われる研究は、当院の認定再生医療等委員会で審査され承認を受けた後に開始されるものです。研究成果については、ご協力いただいた患者様について個人が特定されない形で学会等において公開される可能性があります。

3. 試料の使用方法

提供いただいた血液や培養細胞は開示した目的にのみ使用され、他人の治療等に使用されることはありません。提供された血液や培養細胞等について遺伝子解析等を行う場合がありますが、これは、免疫関連分子遺伝子の解析などを指すものであり、遺伝性疾患の有無の検索等はありません。また体細胞遺伝子 DNA の保存も行いません。

4. 試料の管理

提供いただいた血液や培養細胞は当院にて保管、管理いたします。匿名化を行う場合は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則、及び個人情報保護法に基づき十分なプライバシーの保護を行います。また研究終了後、提供いただいた血液や培養細胞は適切な方法で廃棄されます。提供された血液や培養細胞より得られた情報は原則として、提供いただいた患者様にお知らせすることはありませんが、患者様にとって大変重要な意味を持つと担当医師が判断した場合には、内容を報告させていただく場合があります。

試料の管理・保存は、細胞培養委託先であるニューシティ大崎クリニック細胞培養加工施設が行います。

5. 研究に関わる費用

研究に要する費用の負担をお願いすることはありません。

6. 研究使用を断っても不利益を被ることはありません

研究協力を同意していただけない場合でも、当院での治療は継続していただけます。また、当院での治療において不利益を被ることもありません。

7. 同意後の撤回

本同意は患者様自身の判断でいつでも撤回することができます。その場合、直ちに研究使用を中止いたします。

8. プライバシーの保護

患者様を特定し得る氏名などのプライバシーに関わる情報が公開されることはありません。

9. 知的財産権

研究の結果として、治療に関する特許権や経済的利益が生じる場合がありますが、これらは提供された試料全体から得られる知見であるため、患者様個人が特許権等を得られるものではありません。

10. 質問の自由

研究内容や使用方法等について不明な点は、野川医院医師にお尋ねください。(月曜一金曜：午前9時から午後6時)

責任者 医師 野川裕記 (野川医院)

電話番号：050-3538-2184

研究の使用へのご協力の同意書

【医師の署名欄】

私は、患者様に上記事項について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

氏名：（自署） _____

【患者様若しくは代諾者の署名欄】

私はこの研究に協力するにあたり、上記事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を理解いたしましたので、研究使用を目的として私の血液・培養細胞等を使用することに

同意します。 / 同意しません。

同意日：平成 年 月 日

氏名（自署）： _____

代諾者（自署）： _____

（患者様との続柄： _____ ）