

高活性NK細胞療法の説明と同意書

1. 高活性NK細胞療法の内容

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 $\alpha\beta$ または $\gamma\delta$ 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、また民間で自費診療として行われているものがあります。

3) 高活性NK細胞療法とは

いくつもの免疫細胞のなかでも、NK細胞はとくにがん細胞への殺傷能力の高いと考えられている免疫細胞です。元来NK細胞は増殖させることが難しくがん治療への応用がなかなかできませんでしたが、最近ではその技術も進んで海外では悪性腫瘍に対して臨床試験が行われています。ニューシティ大崎クリニックでは、がん患者さんから採取した少量の血液からNK細胞を大量に増殖させる新しい細胞培養技術を開発し(特許取得済)、海外の専門家の査読を経たうえで米国の細胞治療専門医学雑誌サイトセラピー(Cytotherapy, 2015)に掲載されています。

4) 治療対象

- ① 悪性腫瘍
- ② 対象外：白血病；T/NK悪性リンパ腫；妊娠の可能性又は妊娠；関節リウマチ、乾癬などの自己免疫性疾患；活動性慢性閉塞性肺疾患(COPD)；喘息で治療中；急性肝炎、活動性慢性肝炎による中等度以上の肝障害；骨髄移植、臓器移植の既往歴；その他、医師が不適等と判断する疾患及び病状・病態；HIV、HTLV-1、梅毒感染症の疑い

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

の場合は、感染症の悪化の可能性や、感染症の治療優先のため高活性NK細胞療法を受けられません。

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 核酸増幅法	○		○
4	HCV 抗体	○	○	○
5	HCV 核酸増幅法			○
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、培養の採血を行います。通常、1回分の投与に対し30ccの採血を腕の血管から行います。抗がん剤、放射線治療する場合には免疫細胞へのダメージを避けるため、その前に1クール6回分に相当する180ccの血液を採取して、前処理ののち凍結保存してその後の治療に用いています。
- ③ 約2～3週間かけて、専用の細胞加工施設でNK細胞を増殖させます。
- ④ 細胞の品質および安全性を確認したのち、クリニック内で約40分かけ点滴投与します。

6) 投与細胞の安全性確保

過去10年余りの間に、細胞投与が原因（細胞のバイ菌などによる汚染など）で感染症が起こったことはありません。しかし、培養細胞が細菌などに汚染されていない

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、培養中に無菌試験、及び培養最終日（投与日）に無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を行います。各々できるだけ早く結果を出しますが、この中で、投与日の無菌試験だけは投与後に結果が判明します。万が一、結果が陽性の場合には、至急結果の報告と必要な措置をご連絡します。また、当院の再生医療等委員会及び厚生労働大臣にも報告し、法令で定めた適切な処置を行います。

7) 培養 NK 細胞数が規格値に達しない場合

培養 NK 細胞数の規格値を 10 億個以上としています。しかし、強いがん治療の影響やもともと体質によってこの細胞数に達しない場合がまれにあります。その場合でも、NK 細胞のみではなく活性化 T リンパ球も入り、血液中の活性化 T リンパ球が増え、免疫力が上昇することはよく経験しています。しかし、NK 細胞が 10 億個未満のため、治療継続を希望せず、同意を撤回することは自由です。ただし支払った治療費は経費を除いて返却します。

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。培養の採血に際し、患者様の血液およ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 1cc）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当院にて保管、管理し、治療中また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

2004 年から 2014 年までに高活性 NK 細胞療法として約 800 例のがん患者さんに提供してきました。がんに対する免疫療法の治療効果を科学的に判定することは極めて難しいとされていますが、具体的な効果としては、膵臓がんの患者さんでは標準治療に当細胞療法を併用することで、さらなる延命効果を示唆する結果がでています。しかし、それは厳密な判定が行われる治験によるものではなく、客観的医学的見地から多くの検証作業に基づいた効果判定が必要になっています。当クリニックでは、患者様

および抗癌剤治療を行っている病院にご協力をお願いし、効果判定に必要な検査データを収集し検証したいと考えています。今後も引き続き信頼のできる治療が提供できるように、患者様ごとに最適な投与方法を行い高い効果が期待できる治療を行います。

2) 副作用について

頻度として、投与日に一時的な発熱（37.5～38.0℃）が最も多く、約 17%に起こりますがすぐに解熱しています。必要な場合は解熱剤を服用します。そのほか、明らかに当治療と関連した副作用として、活動性慢性閉塞性肺疾患の悪化が 1 例（0.1%）、急性関節炎が 1 例（0.1%）ありましたが、いずれも一過性で治療により回復しています。また現在までの当院の治療結果では少なくともがんの進行を早めたなどの不都合な所見はありませんが、予期せぬ副作用が起こる可能性があります。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) 採血に伴う危険性について

血液は通常の検査採血と同じ方法で採血します。献血時の太い注射針を用いることはありません。通常の検査採血においても、ごくまれに皮下出血、神経損傷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。

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、すでにながん治療として確立した治療方法です。当療法はそれらの標準治療にとって代るまでの臨床試験データは出ておりません。

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治験等が行われ、その効果については科学的医学的な根拠があります。早期がんであれば治癒する可能性は高く、進行がんでも腫瘍の縮小や延命効果が一定の頻度で認められています。当療法は治験など正式な臨床試験がまだなされていない治療法です。

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、治療終了後の 6 か月目、その後 1 年ごとに、NK 細胞療法終了後から 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。

6. 治療の拒否は任意です

治療を受けることを拒否することも、治療のための培養の採血を拒否することも、任意です。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。

7. 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。

8. 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。

9. 実施に係る費用

初診料：10,800 円（税込）

感染症等検査費（初診時のみ）：27,000 円（税込）

投与 1 回治療費：280,800 円（税込）

* 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。

10. 健康被害と補償

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。補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

を介して補償が行われます。

1 1. 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。

1 2. 質問の自由

当治療の提供、保存、研究等について不明な点はニューシティ大崎クリニック医師にお尋ねください。(月曜一金曜：午前9時から午後5時)

責任者 医師 益山 純一 (ニューシティ大崎クリニック)
電話番号：03-5437-3170、

高活性NK細胞療法の同意書

【医師の署名欄】

私は、患者様に『高活性NK細胞療法の説明と同意書』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)： _____

*代筆の場合は、代筆者氏名、本人との関係と代筆の理由

：

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、高活性NK細胞療法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きとともに、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

医療法人社団ニューシティ大崎クリニックは、高活性NK細胞療法について、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、同意をいただけ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. 提供していただく試料

患者様から同意をいただけた場合には、既に、感染症等が起こった場合の参考試料としてご提供いただいている血液および培養細胞の一部、あるいは、通常の検査採血と同じ方法で新たに少量（最大約 10cc）採血させていただく血液および培養細胞の一部を、1. 記載の目的に使用させていただきます

3. 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。

4. 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を行いません。また体細胞遺伝子 DNA の保存も行いません。

5. 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に基づき、連結可能匿名化とした上で個人情報を取り扱うとともに、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。

6. 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。

7. 研究使用を断っても不利益を被ることはありません

研究協力に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。

8. 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。

9. 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。

10. 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。

11. 質問の自由

研究内容や使用方法等について不明な点はニューシティ大崎クリニック医師にお尋ねください。（月曜－金曜：午前9時から午後5時）

責任者 医師 益山 純一（ニューシティ大崎クリニック）

電話番号：03-5437-3170、XXXXXXXXXX

研究のための血液・培養細胞の試料提供と保管の説明と同意書

【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） _____

【患者様の署名欄】

私はこの治療を行うにあたり、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、以下の目的で試料を提供することに

同意します。 / 同意しません。

同意日：平成 年 月 日

氏名：（自署） _____

: