

ナチュラルキラーT（NKT）細胞養子免疫療法 説明同意文書 （細胞提供者及び再生医療を受ける者）

【一般社団法人 志鴻会 銀座鳳凰クリニック】

『一般社団法人 志鴻会 銀座鳳凰クリニック インフォームドコンセント（説明と同意）基本方針』
一般社団法人 志鴻会 銀座鳳凰クリニックは、次の方針に則ってご説明いたします。

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

ナチュラルキラーT（NKT）細胞養子免疫療法

1. はじめに

ナチュラルキラーT（NKT）細胞養子免疫療法（以下、NKT細胞療法）は、再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する内容を定めた、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成26年11月25日施行）」を遵守して行います。また、上記法律に従い、地方厚生局の認定を受けた認定再生医療等委員会（医療法人清悠会認定再生医療等委員会 認定番号 NB5150007）の意見を聴いた上、再生医療等提供計画を厚生労働大臣に提出し、受理された再生医療提供計画及び再生医療提供施設で行なわれるものです（提供計画番号：PC「悪性腫瘍に対するナチュラルキラーT（NKT）細胞養子免疫療法」）。

治療においての同意は担当医者からの説明とともにこの説明文を良く読んで、本療法について十分に理解した上で患者様の自由意思で治療を受ける事を決めてください。また、本療法を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、患者様には本療法以外の最善の治療が行われますので、治療上の不利益を受けることはありません。

なお、本療法の治療費用については後述しますが、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になります。

2. がんと免疫について

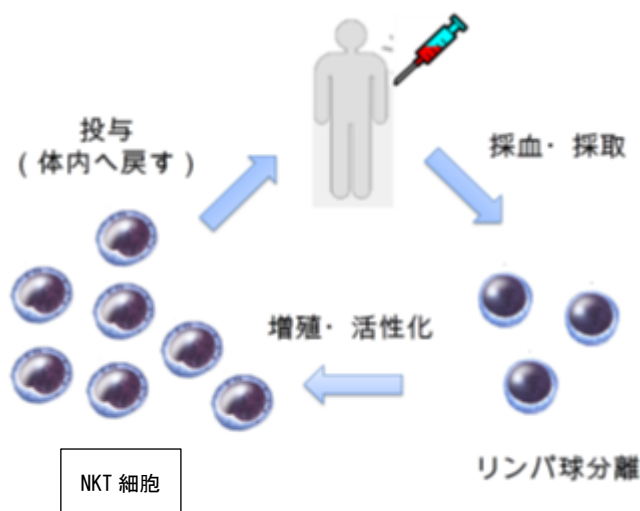
人間には生まれつき免疫とよばれる働きが備わっており、体の中に侵入した細菌やウイルス等の異物を、体の中から取り除く働きがあります。予防注射もこの原理を応用したもので、例えば「はしか」の予防注射を行って免疫をつけると「はしか」のウイルスは、体の中に入ってからなくなります（排除されます）。体の免疫は、がんが発症したり、転移したりすることとも、密接な関係があり、体の免疫力が低下した状態、例えば後天性の免疫不全症候群（エイズ）や臓器の移植に伴い投与される薬によって生じる免疫の抑制された状態では、がんがでやすくなることが知られています。

3. ナチュラルキラーT細胞について

ナチュラルキラーT細胞（以下、NKT細胞）は、自然免疫と獲得免疫の両方に関わる特異なリンパ球の一種です。これらの細胞は、NK細胞（Natural Killer細胞）とT細胞（Tリンパ球）の両方の特性を持っており、通常のT細胞とは異なる特徴的な受容体を有しています。NKT細胞は、がん免疫療法において特に注目されており、がん細胞を直接攻撃するだけでなく、免疫システム全体を活性化させる働きが期待されています。特にNK細胞とT細胞の両方の特性を持つため、通常のT細胞療法とは異なるアプローチで治療が進められています。

4. NKT 細胞療法について

本療法は、前述した NKT 細胞の能力を活用して、末梢血から採取した NKT 細胞を、体外で増殖および活性化したのち、点滴で体内に戻す療法です。



また、注射された大量の NKT 細胞は感染やがん細胞の出現に対して迅速に反応し、免疫応答の早期段階で役割を果たします。また、さまざまなサイトカインを分泌し、他の免疫細胞を活性化させ、炎症反応を引き起こします。このように、NKT 細胞は自然免疫と適応免疫をつなぐ重要な細胞として、感染防御やがん治療における応用が進められています。

5. 従来のがん治療法と NKT 細胞療法について

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のが試みられており、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となり、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。

本療法も、この免疫療法に属しており、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。

6. 細胞の提供を受ける医療機関の名称、細胞の採取を行う医師について

医療機関：一般社団法人 志鴻会 銀座鳳凰クリニック

細胞の採取を行う医師：永井 恒志、金井 信雄、山原 研一、小板橋 佑輔、劉啓文、赤穂 史帆、清水 秀幸

7. 再生医療等を提供する医療機関の名称、当該医療機関の管理者、実施責任者、再生医療等を行う医師について

医療機関：一般社団法人 志鴻会 銀座鳳凰クリニック

管理者：永井 恒志

実施責任者：永井 恒志

再生医療等を行う医師：永井 恒志、金井 信雄、山原 研一、小板橋 佑輔、劉啓文、赤穂 史帆、清水 秀幸

8. 細胞提供者として選定された理由／本療法を受ける方の選定基準について

本療法は、悪性腫瘍（間葉系組織由来の肉腫も含め「がん」と総称する）の診断を受けた方を対象としています。細胞提供者と治療を受ける方が同一であり、以下の項目を満たす方が本療法の対象となります。

1) 以下のいずれかを満たすこと。

①悪性腫瘍に対して手術療法・化学療法・放射線療法等の標準治療が無効、あるいは標準治療中、もしくは標準治療後に腫瘍が残存もしくは再燃が懸念される方。

②治癒切除後もしくは完全寛解後であるが、一定の確率での再発が予測されるため、再発予防のため NKT 細胞療法（補助化学療法等との併用を問わない）を希望する方。

③家族内にがん罹患者が存在する者や喫煙、ストレス等のがん発病に高リスクとされる生活習慣にある者。

2) Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) の定める Performance status(PS)0～3 に該当すること。

※PS の基準

0.無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。

1.軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。例えば軽い家事、事務など。

2.歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50%以上は起居している。

3.身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の 50%以上は就床している。

4.身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

3) 重篤な臓器障害、感染症、血液異常、重篤な出血傾向がないこと。

4) 本療法を十分に理解し、書面による同意を取得していること。未成年の場合は、当該患者および法定代理人に対し書面による同意が得られること。

5) 末梢血リンパ球採取前に血液検査、その他の全身状態において以下の基準を満たすこと。

◎白血球数 $\geq 2,000/\mu\text{L}$

◎ヘモグロビン濃度 $\geq 7.0\text{g/dL}$

◎血小板数 $\geq 30,000/\mu\text{L}$

◎血圧 収縮期血圧 90mmHg 以上かつ 180mmHg 未満

◎体温 ≤ 38.0 度

5) HIV 陰性の方。

6) その他、医師が適切と判断した方。

※ただし、データが基準を満たしている場合等でも、総合的に医師が不適切と認めた場合は実施対象から除外します。

また、以下の除外項目に抵触する場合、本療法の対象となりません。

1) 本療法に参加することが望ましくないと判断される重篤な臨床症状、または臨床検査値異常を有する方。

2) 精神疾患または精神症状を合併しており、本療法の実施が困難と判断される方。

3) 免疫不全症および日和見感染症の疑いのある方。

4) 妊婦、授乳中および妊娠している可能性、妊娠予定がある女性の方。

5) その他、担当医が不適と判断した方。

9. 治療の流れについて

①血液検査

患者様の全身状態や感染症の有無を確認するため、血液を採取し検査を行います。

②末梢血採取

活性化した NKT 細胞を作製するため、当院で末梢血から 50ml を目安に採血します。

※患者様のご病状等により、必要量の NKT 細胞が採取できない場合があります。その際は、医師と再度、採血を行うことについて検討します。

③NKT 細胞の作製

末梢血採取により得られた NKT 細胞に対し、抗 CD16 抗体、IL-2 等のサイトカインを用いて刺激し、活性化された NKT 細胞を作製します（抗 CD16 抗体、IL-2 等のサイトカインは、健常人でも体の中に存在する物質です）。

また、当院では安全性を十分に考慮し、抗 CD16 抗体、IL-2 等のサイトカイン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（GMP グレード）のものをを用いると共に、体の中に混入しないよう配慮し作製しています。さらに、投与する NKT 細胞溶液中に、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。

※当院の細胞調製室（CPC：cell processing center）について

当院の 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。

※患者様のご体調によって、採血で必要量の NKT 細胞が採取できた場合でも、少量の

NKT 細胞しか作製できない可能性があります。

④NKT 細胞の投与

NKT 細胞は、末梢の静脈より約 30 分程度かけて点滴（投与）します。2～3 週間間隔を目安に行いますが、患者様のご病状等によって、それ以上の間隔で行う場合もあります。

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、投与後の発熱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	登 録 時	採 血	NKT 細胞投与							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	
患者背景等	○									
全身状態等	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
自他覚症状等	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査	○	○	○		○		○		○	○
画像検査	○								○	○
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。

10. 治療に対する効果（予想される臨床上の利益）について

NKT 細胞療法は、癌に対する有望な免疫療法の一つとして注目されています。複数の前臨床および臨床研究により、その有効性が示されています。

Motohashi らの非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験では、体外で活性化・増殖させた NKT 細胞の養子移入が行われました。その結果、重篤な有害事象は認められず、治療は安全に実施できました。また、末梢血中の NKT 細胞数が増加し、IFN- γ 産生能が向上しました。しかし、腫瘍退縮などの臨床効果は限定的でした(1)。

Kunii らは、頭頸部癌患者 10 例を対象に、 α -GalCer 搭載樹状細胞と NKT 細胞の併用療法を実施しました。その結果、50%で部分奏効または安定病変が得られ、腫瘍局所への NKT 細胞浸潤が有意に増加しました(2)。

Exley らのメラノーマ患者を対象とした研究では、養子移入された NKT 細胞が末梢

血中で最大 100 倍に増加し、約 1 ヶ月間維持されました。また、NKT 細胞の活性化も認められました(3)。

Yamasaki らは、進行非小細胞肺癌患者 17 例を対象とした第 IIa 相試験を実施しました。 α -GalCer 搭載樹状細胞療法により、IFN- γ 産生能が高い患者群で中央生存期間が 29.3 ヶ月と有意に延長しました。全患者の中央生存期間は 18.6 ヶ月で、最良支持療法の 7.9 ヶ月と比較して大幅に改善しました(4)。

これらの研究結果から、NKT 細胞の養子移入療法は安全性が高く、一定の有効性を示すことが明らかになりました。特に、 α -GalCer 搭載樹状細胞との併用や、IFN- γ 産生能の高い患者での効果が顕著でした。しかし、単独での腫瘍退縮効果は限定的であり、今後は他の免疫療法との併用や、より効果的な NKT 細胞の活性化・増殖方法の開発が期待されます。

引用文献:

- (1). Motohashi S, et al. Clin Cancer Res. 2006;12(20 Pt 1):6079-86.
- (2). Kunii N, et al. Clin Cancer Res. 2009;15(21):6582-8.
- (3). Exley MA, et al. Clin Cancer Res. 2017;23(14):3510-3519.
- (4). Yamasaki K, et al. J Immunol. 2011;187(12):6494-502.

当院においても、進行がんの治療、あるいはがんの手術後の再発防止と共に、患者様の生活の質（QOL）の向上が期待されています。また、まだ有効性が確立されているわけではありませんが、健康な人に対して実施する本療法には、免疫力向上によるがん予防などの効果が期待されています。

11. 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。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
作製	細菌等の汚染 (コンタミネーション ^{※1})	△	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、改めて採血の実施について検討します。
NKT 細胞療法	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）時は投与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、当院にご連絡ください。必要に応じて、医師の診察を受けていただきます。

	感染症	△	NKT 細胞を作製する際に、アルブミン製剤 ^{※2} 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。
--	-----	---	--

○まれにおきる △極めて少ない

※1 コンタミネーションについて

採血時や、NKT 細胞の作製中等に、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 NKT 細胞の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、採血を行うことについて検討します。

※2 アルブミン製剤（血漿分画製剤）について

血漿分画製剤には、副作用や合併症の可能性があります。

- ①近年、血漿分画製剤による感染症（B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 感染症、成人 T 細胞性白血病ウイルス感染、細菌感染等）の伝播の危険性は否定できません。
- ②変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の原因とされる異常プリオン等、新しい病原体や未知の病原体による感染症の伝播の危険性は否定できません。
- ③ヒト由来のアルブミン製剤は、長時間高温で滅菌されているため、これまで感染の報告はありませんが、未知の感染症を含めた副作用や、合併症が生じる可能性は否定できません。また、他人の血液成分によってアレルギー反応（じんましん、アナフィラキシー反応、発熱、血圧低下、呼吸困難など）が引き起こされる可能性があります。
- ④ヒト由来のアルブミン製剤の使用によって、健康被害を受けた方への救済を図るための生物由来製品感染等被害救済制度がありますが、本療法に伴う場合には保険診療としての使用ではないため、この制度の対象にはなりません。

12. 費用について

本療法の治療費用は保険外診療になるため、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になります。患者様の病状等により異なるため、詳細は当院のスタッフよりご説明いたします。

本療法を開始する前、あるいは途中で中止される場合においても、末梢血の採血後は、お支払いいただいた費用の返還はできませんので予めご了承ください（本療法では、採血後に直ちに全ての作製を行うため、採血後の費用の返還はできません）。また、細胞が治療に必要な数に満たなかった場合等で、再度、採血を行った場合は、別途費用のご負担はありません。

※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。

13. 本療法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。

14. 個人情報の取り扱いについて

患者様の個人情報は、個人情報保護法（平成 15 年 5 月施行）および当院の個人情報の取り扱い規定により適切に保護されます。

以下の情報、並びに採取された生体試料（末梢血、がん組織等）を個人情報に十分配慮した（匿名化）うえで、使用することがあります。

＜使用する情報＞

（a）年齢 （b）性別 （c）病名（診断名、病期分類）（d）既往歴（従来 of 疾患歴）（e）治療、投薬および手術歴等、並びにその内容（f）血液および画像所見（g）病理所見
＜情報の使用目的＞

（a）学会・論文等における発表 （b）学術支援活動並びに免疫細胞療法等の啓発活動
（c）症例検討会（院内のみならず院外の医師、看護師等と行う症例情報に関する検討会を含みます）（d）ホームページにおける掲載（e）患者様向けセミナー

15. 補償について

当院は、日本再生医療学会健康被害補償制度に加入しています。本療法によって患者の健康被害が生じた場合、日本再生医療学会の健康被害補償制度による補償が適用される可能性があります。患者に健康被害が確認された際には、本療法を速やかに中止し、医師などの医療従事者が適切な処置を行います。ただし、その際に発生する医療費については、患者のご負担となります。

16. 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、当院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おります。皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

17. 利益相反について

本療法をより改善することを目的に、細胞の作製データや有害事象を含む臨床データを収集・分析する場合があります。これらのデータ閲覧は、当院医師の責任のもとで院内に限定して行い、閲覧者は守秘義務を負う者に限られます。また、個人情報特定されないよう、データの取扱いには十分に配慮します。

18. 免責事項について

①NKT 細胞の補償

当院の細胞調製室（CPC）内で作製された NKT 細胞が、当院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 NKT 細胞の破棄

NKT 細胞作製の際に、何らかの原因でコンタミネーション（11.副作用および不利益の項参照）を起こした場合、作製した NKT 細胞はすべて破棄することになります。当院に起因する場合は、再度採血し NKT 細胞作製を行います。

③NKT 細胞の投与

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治療終了後の NKT 細胞について

本療法終了後、口頭等により患者様およびご家族様、法定代理人の同意を得た場合、もしくは診療（治療）最終日より 5 年間の保管期間が経過した場合、当該 NKT 細胞は医療用廃棄物として、適切に破棄いたします。

19. 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、患者様の不利益は一切ありません。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。

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

当院は外来診療のみとなっております。当院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、当院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。

⑤治療の同意について

本治療法を施行する前に治療法について内容及び副作用の可能性について充分熟知した上で、治療を受ける事を決めてください。

以上の説明で、ご不明な点がある場合には、医師におたずねください。

また、常用されている健康食品・おくすり等がございましたら、医師もしくは看護スタッフまでお知らせください。

20. 本治療の審査等業務を行う認定再生医療等委員会について

医療法人清悠会認定再生医療等委員会 認定番号：NB5150007

〒465-0095 愛知県名古屋市名東区高社 1-231

TEL：052-891-2527 FAX：052-777-6918

21. 担当医師および健康被害が発生した場合の連絡先について

一般社団法人 志鴻会 銀座鳳凰クリニック

〒101-0021 東京都千代田区外神田 4-14-1 秋葉原 UDX ビル 6F

院長 永井 恒志

TEL：03-6263-8163 FAX：03-6263-8164