

(再生医療等を受ける者に対する説明文書及び同意文書の様式)

NK 細胞を用いたがん免疫療法

を受けられる患者さまへ

【再生医療等提供機関】

医療法人社団 HIC クリニック

【再生医療等提供機関管理者】

平畠 徹幸

1. はじめに

この説明文書は、当院で実施する「NK 細胞を用いたがん免疫療法」の内容を説明するものです。

この文書をお読みになり、説明をお聞きになってから十分に理解していただいた上で、この治療をお受けになるかをあなたの意思でご判断ください。

また、治療を受けることに同意された後でも、いつでも同意を取り下げるることができます。治療をお断りになんしても、あなたが不利な扱いを受けたりすることは一切ありません。治療を受けることに同意いただける場合は、この説明書の最後にある同意書に署名し、日付を記入して担当医にお渡しください。

この治療について、わからないことや心配なことがありましたら、遠慮なく担当医師や担当看護師にお尋ねください。

2. 本治療の概要

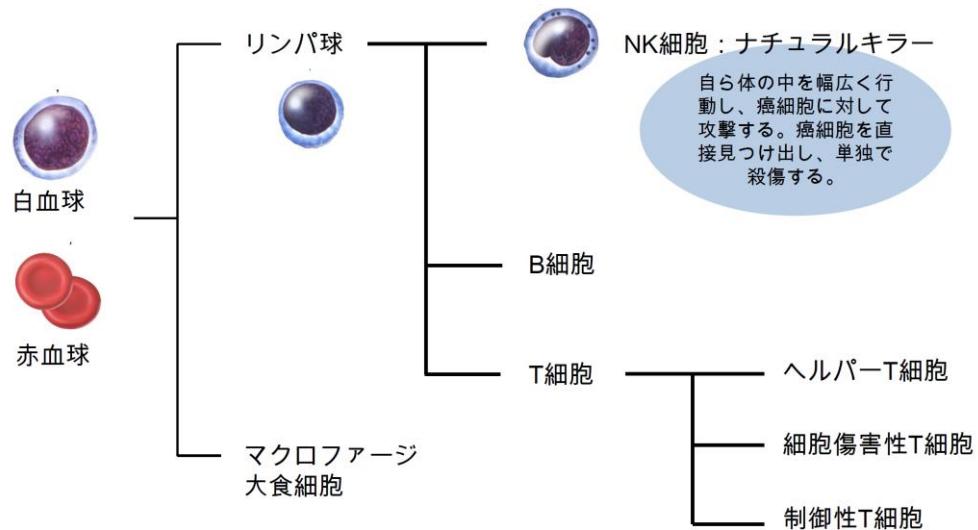
(1) NK 細胞とは

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、体の中に入つてこられなくなります（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、密接な関係があります。体の免疫力が低下した状態、たと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、がんができやすくなることが知られています。

NK 細胞とは、その名の通り生まれながらに殺傷能力を備えている免疫細胞（リンパ球）の1つで、他の免疫細胞とは違い、誰の命令も受けずに体の中を幅広く行動し、がん細胞に対して攻撃が出来る免疫細胞です。

がんは通常、手術や抗がん剤、放射線で取り除こうとするのが一般的ですが、近年はこれとは別に、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います。これが免疫療法と呼ばれているものであり、これからご説明する NK 細胞療法もこの免疫療法に属します。

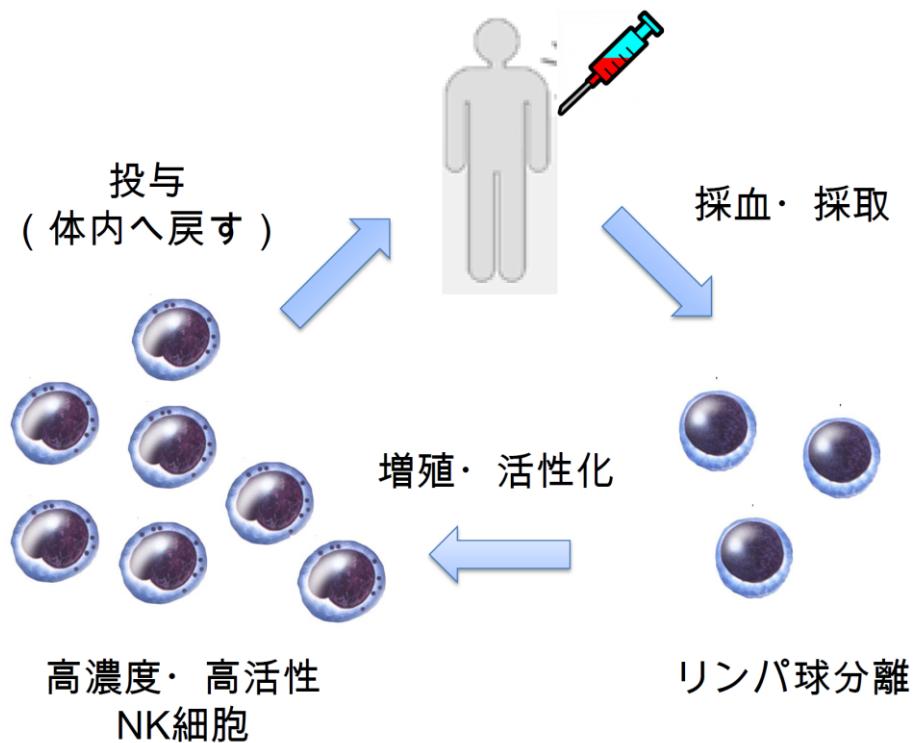


NK 細胞（ナチュラルキラー細胞）は、1970 年代ハーバーマン博士のグループにより発見されました。NK 細胞は、免疫系が働きだす時に最初に動き出す免疫細胞の代表で、前もって教育されることがなくてもがん細胞やウイルス感染細胞などに対して、強い細胞傷害活性を示すことが知られています。そこで、科学的理論、根拠に裏付けられた研究に基づき、体外で NK 細胞の活性化能を引き出している状態でヒト NK 細胞を大量に増やし、培養する方法が確立されました。このような方法より誘導した NK 細胞で、がんを治療する基礎研究、臨床医学応用によるがんの免疫治療が行われています。

（2）NK 細胞療法とは

NK 細胞療法とは、自分の NK 細胞を末梢血から抽出（採血）し、無菌状態で培養・活性化させた NK 細胞を再び体内へ戻すことにより、がん細胞を殺傷する効果を期待した治療方法です。NK 細胞は、抗原抗体反応（※）がないため、直接目的箇所に向かうことができ、T 細胞、B 細胞など他の免疫細胞と比べても自由且つ迅速に攻撃をすることが出来ると考えられます。

※ 抗原抗体反応：体内に侵入した異物を「抗原」と呼び、その抗原を見分けた体は「抗体」を作り、次に同一の抗原が来たときに備えておきます。再び抗原が体内に侵入してきたときに抗体は抗原と結びつき、抗原を体の外へ出そうとします。この反応を「抗原抗体反応」と言います



健康な人が末梢血中に持っている NK 細胞の数は 100 万～1 億個です。この治療で 1 回に投与する量は患者様の状態により異なりますが、健康な人が持っている 5～10 倍以上の NK 細胞を投与します。

NK 細胞療法には実験（試験管での実験）の結果から次のような特徴が挙げられます。

- ① がん細胞に対しての殺傷能力が高い
- ② 自分の免疫を利用して行う療法なので副作用が少ない
- ③ 抗原抗体反応が無いのでどんながん細胞にも攻撃が出来る

3. 本治療の対象者

(1) この治療に参加いただけるのは以下の条件に当てはまる方です。

- 標準治療で満足のいく効果が得られなかつた方、または、副作用の懸念により、標準治療が継続できず本治療による効果が見込める方
- 病原性微生物検査（HIV、HTLV-1、HBV、HCV、梅毒）を受け、結果が得られた方
- 本件再生医療等の説明文書の内容を理解し、同意書に署名した方

(2) また、以下の条件に当てはまる方は、本治療を受ける事が出来ません。

- 臓器移植・造血幹細胞移植を受けていない者
- 重度の心・血液・肺・腎・肝機能障害や脳疾患、精神疾患を併発している方
- 造血器腫瘍（急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓異形成/増殖性疾患（MDS/MPD）、T ならび NK 細胞性腫瘍）を併発している方
- 自己免疫疾患（臓器特異的自己免疫疾患全般）を併発している方
- 血球貪食症候群（HPS）を併発している方
- その他、治療担当医師が本再生医療の施行を不適当と認めた方

その他、治療に参加するためには幾つかの基準があります。また、治療参加に同意された後でも、その基準に当てはまるかどうかの事前検査の結果によっては、参加いただけない場合もあります。

4. 本治療の流れ

本治療は、患者様ご自身の血液から採取した「NK 細胞」を用いて、進行がんの治療、あるいはがんの手術後の再発防止に使用し、患者様の生活の質（QOL）の向上に役立てることを目的とした治療です。

具体的には、患者様から血液を採取し、院内に併設した細胞培養加工施設にて安全に管理・培養を行います。十分な数まで増殖させた NK 細胞を点滴投与して患者様ご自身の体に戻します。

実際の手順の詳細は以下の通りです。

① 診察と血液検査

本治療について同意いただけた場合、診察と血液検査、画像検査等を実施します。血液検査には、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、ヒト T 細胞白血病ウイルス、梅毒の感染症検査等が含まれます。

※ここでの結果次第では、本治療をおこなうことができない可能性もございます。
ご了承ください。

② 採血

末梢血から約 24 ～40ml 採血します。

(注) 患者様の体調やこれまで行われてきた抗がん剤治療等によって細胞の増えが悪い場合がございます。

③ NK 細胞の培養

採血された NK 細胞は、クリニックに併設している HIC クリニック細胞加工センター（認定番号：FC3250124）に搬送され、そこで約 2 週間無菌状態で培養します。

採血された NK 細胞は、体外で抗 CD16 抗体、抗 CD3 抗体や、IL-2、IL-15 といったサイトカインという物質を用いて刺激することで活性化させます。抗 CD16 抗体、抗 CD3 抗体の CD16、CD3、あるいは、サイトカイン IL-2、IL-15、という言葉はなじみがないと思いますが、人の体の中にある物質の名前やその総称ですのでご安心ください。

* 感染症をお持ち患者様の細胞培養は、安全性を確保するために特別の培養器具を用います。そのため、治療費の他、別途費用がかかることがあります。

HIC クリニック細胞加工センターについて

HIC クリニック細胞加工センターでは、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づいて、特定細胞加工物等の製造を行います。

- ・受け入れ検査に適合した原材料・培養資材を使用
- ・環境モニタリングを常時実施
- ・品質検査を実施（無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験）
- ・各種細胞に合った細胞特性試験を実施

④NK 細胞の投与

末梢血から 30～60 分ほどかけてゆっくり点滴し、ご自身の体内に NK 細胞を投与します。

⑤予後検診

本療法でがんに対する何らかの反応（腫瘍の退縮、進行の停止、症状の改善（QOL の向上）等が認められ、治療の継続が患者様にとって有益であると判断されるか、また患者様のご希望がある場合は治療を継続いたします。

5. 予想される効果と起こるかもしれない副作用

(1) 効果

他家 NK 細胞は、これまで、乳がん、卵巣がん、腎細胞がん、悪性黒色腫に対して治療が行われたとの報告があります。このうち、卵巣がんで効果があったと報告されています（2011 Cytotherapy 13: 98-107. Geller et al.）。自家 NK 細胞を用いた治療としては、抗がん剤治療を受けた後の進行非小細胞肺がんに対して、ドセタキセルとの併用により、無増悪生存期間（PFS: progression-free survival）は 3 か月、臨床反応は 10.5% という結果が報告されています（2013 Anticancer Res 33: 2115-2122. Yang et al.）。これらの NK 細胞療法と比較して、HIC クリニックが提供する NK 細胞療法でも同様な効果が期待されます。また、がんの再発予防、あるいはがんの進行を止めることを目的として、外来通院で日常生活を犠牲にすることなく受けることができる治療（QOL の維持）としても期待されています。しかし、その有効性については確立されておりません。また、本療法は、原発巣（初めにがんができた部分）だけでなく、転移したがんにも作用すると考えられます。また、正常細胞に毒性を示す可能性は低いと考えられます。

(2) 危険性

NK 細胞療法は、安全に外来通院で受けていただける治療です。未知の副作用が出現する可能性も否定はできませんが、今までのところ大きな副作用の報告はありません。これまでに、報告されている主な副作用は、発熱、全身倦怠感で、いずれも数日中に軽快します。まれに、治療中あるいは治療終了後 48 時間以内に 40 度以下の発熱がみられることがあります、一時的なものです。翌日には解熱するがほとんどですので、ご心配いりません。

以下、起こりうる代表的な副作用等についてご説明いたします。

	副作用	頻度	内容
培養	細菌等の汚染 (コンタミネーション)	△	採血から培養の工程のところで細胞の汚染が発見された場合は、本療法を行いません。なお、患者様の体調によってコンタミネーションが起きた場合については、培養の実費費用をお支払いいただくことになりますのでご了承ください。
NK 細胞投与	発熱	○	投与後 38.5°C 以上が 2 日以上続くようなら、医師の診察を受けていただきます。
	感染症	△	投与する NK 細胞製剤には、1 ml 程度のアルブミン製剤を使用します。アルブミン製剤は、感染症チェックされた市販されたものを使用しますが、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 △症例は極めて少ないがおきる可能性がある

※ コンタミネーション

採血時や細胞の培養中等に細菌や真菌等が混入することをいいます。この場合、培養している細胞はすべて廃棄することになります。コンタミネーションは万全の体制で細胞培養を行った場合でも、患者様のご体調等によって起こる可能性があります。

※ アルブミン製剤（血漿分画製剤）

血漿分画製剤は最近、きわめて安全になってきましたがごくまれに副作用や合併症があります。

- 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）の危険性は極めて低くなっていますが、皆無とはいえません。アルブミン製剤は長時間高温で滅菌されていますので感染の報告はありません。
- 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搬のリスクは否定できません。
- 他人の血液成分によって引き起こされる免疫反応（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、溶血等）が起こることがあります。

※ 本療法とは異なりますが、狭心症の患者において、免疫チェックポイント阻害薬と、がん免疫細胞療法（ $\alpha\beta$ T細胞治療）の併用により、心不全が発生したという報告がございます。

因果関係は不明ですが、がん免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬の併用について、有効性及び安全性は確立していない旨ご了承ください。

本療法を受けていたる間、あるいは終了後において、なにか体の異常に気づきましたらHICクリニックにすぐご連絡ください。担当医は適切な治療が行われるよう、最大限努力をいたします。

6. 本治療における注意点

副作用の有無を確認するため、院内にて少しのお時間経過観察させていただきます。
採血、点滴、経過観察（1～2時間）で病院滞在時間は3～4時間程度となります。
副作用がなければご帰宅いただけます。

7. 他の治療法との比較

NK 細胞療法は、従来の治療法である外科療法、化学療法、放射線療法以外の、新しいがん治療法の一つです。これらの従来の治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使用し、患者様の生活の質（QOL）の向上に役立てることを目的としています。

進行がんの場合、外科療法で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、それがもとで、将来、再発することもあると言われています。また標準治療で行われている抗がん剤や放射線療法だけではあまり効果が期待できない、もしくは体力の問題や副作用等の問題からそれらを行うことが困難である場合もあります。NK 細胞療法は、これらの問題を解決しうる新たな治療の選択肢の一つとして期待されています。

治療法	適応	メリット	デメリット
外科療法	固体がん	・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	・手術による侵襲(ストレス) ・微小ながん、転移がんは取り除くことが困難 ・正常な部分も一部切除しなければならない
化学療法	固体がん 血液のがん	・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 ・微小ながんを攻撃できる	・がん細胞と同時に多くの正常細胞(血液細胞、毛根細胞、消化管上皮細胞など)に影響を与え、強い副作用を出す事が多い
放射線療法	固体がん	・切除困難ながんであっても機能を損なわずに治療する事が出来る可能性がある ・頭頸部がん、子宮頸がんなどで高い治療効果を上げている	・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 ・治療装備が大掛かり ・治療回数に限界がある
NK細胞療法	固体がん	・自己の細胞を治療に用いるため、副作用が殆どない ・微少ながんを攻撃出来得る	・設備が高額である ・自己の細胞を用いるため、増殖能力に個人差がある

- 手術は早期であれば根治可能ですが、転移していた場合や、患者の体力の状態等により実施出来ない場合があります。
- 化学療法は全身に作用するため転移がある場合も有効となる可能性があります。一方で全身性の強い副作用が出る場合があり、全ての方に使用出来る訳ではありません。
- 放射線療法は全身への影響が比較的出にくくですが、局所療法のため、多数の転移がある場合は処置が難しくなります。治療できる部位や、かけられる放射線量にも限度があります。
- 免疫チェックポイント阻害剤は、最近開発された抗がん剤です。長期の効果維持が期待出来ますが、副作用が強い場合があります。適応となるがんの種類も限られています。

8. 本治療を受けることの合意

本治療を受けるかどうかは、患者様自身の自由な意志によるもので、患者様（または代諾者）は、理由の有無にかかわらず、治療を受けることを拒否することができます。患者様が治療を受けることを拒否することにより、不利益が生じることはありません。もし患者様が本治療を受けることに同意しない場合も、最適と考えられる治療をご提案できるよう最善を尽くします。

9. 同意の撤回について

この治療を受けることに同意された後でも、いつでも同意を撤回し、この治療を中止することができます。同意の撤回については直接ご来院いただく他、お電話でも可能です。

もし同意を取り下げられても、あなたが不利な扱いを受けたりすることは一切ありません。

10. 治療にかかる費用について

- ・「NK 細胞を用いたがん免疫療法」は、すべて自費診療であり、患者様お一人おひとりの症状やご希望を踏まえ、最適な治療計画をご提案させていただいております。
そのため、治療費の詳細は初回カウンセリング時に医師より個別に説明し、別紙説明書にてご案内いたします。
また、治療に関心のある方で費用の概要をお知りになりたい場合には、当院にて説明を受けることが可能ですので、お気軽にお問い合わせください。
- ・治療終了後も定期的な受診が必要です。

※本治療は、医療費控除の対象となります。詳しくは国税庁又は最寄りの税務署へお問い合わせください。

11. 健康被害が発生した際の処置と補償等について

すべての医療行為にはリスクがあり、ある一定の確率で合併症が起ります。本治療においても『5. 予想される効果と起こるかもしれない副作用』でお示した合併症については起こらないように細心の注意を払っていますが、万が一の合併症に対しては患者様の安全確保を最優先し、被害を最小限にとどめるため、直ちに当院の費用負担で一次対応を行います。

当院での対応が困難な場合は救急対応可能な設備と病床等を備えた連携先医療機関へ搬送させていただき、迅速な対応をさせていただきます。

健康被害（合併症）に伴う金銭補償はいたしません。

12. 個人情報の保護について

この治療を行う際にあなたから取得した個人情報は、当クリニックが定める個人情報取り扱い規定に従い、厳格に取扱われるため、院外へ個人情報が開示されることはありません。ただし、治療の効果向上を目的とした関係学会等への発表や報告、並びに当院の治療成績の公表等へ、個人が識別できないよう削除又は加工した上で患者様の治療結果を使用させていただくことがあります。

その際には改めて説明・同意書を取得させていただきます。

13. 特許権・著作権及び経済的利益について

本治療の結果として、特許権や著作権などの財産権が生じる可能性がありますが、その権利はクリニックに帰属します。それらの権利を元に経済的利益が生じる可能性がありますが、患者様は利益を受ける権利がございません。

14. 試料等の保管および廃棄方法について

製造工程で採取した細胞等試料については5年間で原則廃棄致します。研究等に用いることはございません。

保管期間終了後は、適切な手続きを経て医療廃棄物として安全に廃棄いたします。

15. その他確認事項について

（1）本療法を中止させる場合

以下の条件に当てはまる場合には、本療法を中止することができます。なお、その場合、お支払い頂いた費用の返還はできないことをご了承ください

- ・患者様の状態が、NK 細胞療法を行うのに適当でないとされたとき
- ・重い副作用が確認されたとき
- ・医師が投与を中止すべきと判断した場合

（2）治療をうける方が未成年の場合

また、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、本人と同様にご了解を頂くことになっております。なお、文章による同意に関しては、親権者の方にお願いします。

（3）本療法の適応外

- ・同意が得られない患者様
- ・本人または代諾者の同意を得ることが困難な場合
- ・患者様の病状等より本治療を受けるのが不可能と医師が判断した場合

（4）時間外診療及び終末期医療の対応について

HIC クリニックには入院施設はなく、外来診療のみとなっております。また時間外の対応は行っていないことをご了承ください。そのため HIC クリニックの治療を行う際には、主治医にご理解及びご了承を得て、急変時に対応していただけるよう十分にご説明ください。また、終末期医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きましても予め主治医と良くご相談下さい。

（5）免責事項

地震、噴火、洪水、津波等の天災、戦争、動乱、暴動、騒乱、テロ、火災、停電、交通機関の運行事情、その他の事情等により生じる盗難、紛失、破損、時間経過やその場の環境による品質低下、衛生基準（コンタミネーション等）低下等については HIC クリニックの管理外であり、一切責任を負うことはできません。

患者様の容態・病状変化により投与が適さないと医師より判断され、投与中止になることもあります。この場合、基本的にお支払い頂いた費用の返還はできないことをご了承ください。

16. 認定再生医療等委員会について

この治療は、JSCSF 再生医療等委員会により、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」で定める基準を満たしているかを審査されています。

【JSCSF 再生医療等委員会の連絡先】

JSCSF 再生医療等委員会 事務局
〒103-0028 東京都中央区区八重洲 1-8-17 新橋町ビル 6F
電話番号 (03) 5542-1587
認定番号 NA8230002

17. 連絡先・相談窓口について

【再生医療を行う医師】

平畠 徹幸

【問い合わせの窓口】

医療法人社団 HIC クリニック再生医療窓口
〒100-0006
東京都千代田区有楽町 2-7-1 有楽町イトシアオフィスタワー11 階 1105 号
電話番号：03-6268-0014
受付時間：休診日を除く 10:00-17:00

※営業時間外に容態の変化が生じた際に備えて、本治療を受けられる患者様には当院より緊急連絡先を別途ご案内いたします。

同 意 書

再生医療等名称：

NK 細胞を用いたがん免疫療法

私は、上記の治療に関して担当医から、以下の内容について十分な説明を受け、質問をする機会も与えられ、その内容に関して理解しました。その上で、この治療を受けることに同意します。

*説明を受け理解した項目の□の中に、ご自分でチェック（レ印）をつけてください。

この同意書の原本は担当医が保管し、あなたには同意書の写しをお渡しします。

(説明事項)

- 1. はじめに
- 2. 本治療の概要
- 3. 本治療の対象者
- 4. 本治療の流れ
- 5. 予想される効果と起こるかもしれない副作用・事象
- 6. 本治療における注意点
- 7. 他の治療法との比較
- 8. 本治療を受けることの合意
- 9. 同意の撤回について
- 10. 治療にかかる費用について
- 11. 健康被害が発生した際の処置と補償等について
- 12. 個人情報の保護について
- 13. 特許権・著作権及び経済的利益について
- 14. 試料等の保管および廃棄方法について
- 15. その他確認事項について
- 16. 認定再生医療等委員会について
- 17. 連絡先・相談窓口について

同意日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者様氏名： _____

代諾者氏名： _____ (続柄： _____)

説明日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明医師署名： _____

同 意 撤 回 書

醫師 殿

再生医療等名称：
NK 細胞を用いたがん免疫療法

私は、上記の治療を受けることについて、_____年_____月_____日に同意しましたが、この同意を撤回します。

なお、同意を撤回するまでに発生した治療費その他の費用については私が負担することに異存ありません。

同意撤回年月日 年 月 日

患者様氏名
代諾者氏名： (続柄：)