

NK 細胞免疫監視強化療法（NK-IST 療法：NK IMMUNE SURVEILLANCE THERAPY）

治療説明書

1. はじめに

この治療説明書で説明する【NK 細胞免疫監視強化療法（NK-IST 療法：NK IMMUNE SURVEILLANCE THERAPY）】は厚生労働省より認可された認定再生医療等委員会にて治療の安全性及び妥当性について審議され、この治療の再生医療等提供計画書を厚生労働大臣に届出、受理された治療法です。この説明文書は、私たちが提供する免疫細胞療法がどういった治療法なのかを、患者様にご理解いただくためのものです。よく読まれて内容をご理解頂き、この治療を受けるかご検討ください。

患者様にご理解いただけるようできるだけ平易な表現に努めますが、もしわかりにくい言葉や疑問がございましたら遠慮なくお尋ねください。

2. 免疫細胞療法とは

免疫力とは、人の体に本来備わっている自然治癒力で、体の中の自分とは異なる異物を認識し排除する力です。この免疫力は加齢、生活習慣、ストレス等様々な原因で低下する事が確かめられています。免疫力が低下すれば感染症やがんをはじめ様々な不調を引き起こします。免疫力を強化して、健康維持や病気の快復に役立たせようとする治療を免疫療法といい、特に、体外で培養して活性化増殖させた免疫細胞を用いる治療を免疫細胞療法と言います。

3. NK 細胞免疫監視強化療法（NK-IST 療法：NK IMMUNE SURVEILLANCE THERAPY）とは

今回患者様に提供する治療は、患者様ご本人の血液から免疫細胞を抽出し、細胞培養を行います。細胞培養の過程で目的の細胞群を増殖・活性化します。約 2 週間の培養の後、患者様に投与する治療です。本人が元々持っている細胞を用いておりますので、標準的な化学療法と比較してきわめて副作用が少なく、患者様の QOL を維持しながら治療を継続できます。

本療法で用いる細胞加工方法は、特許第 5997296 号に記載された培養工程を基盤としております。NK 細胞を主体としつつ、NKT 細胞（CD3+CD56+）及び一部の細胞傷害性 T 細胞（ $\alpha\beta$ T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞）を含む免疫細胞集団を得る点に技術的特徴がございます。

投与する細胞群は下記の細胞で構成されています。

① NK（ナチュラルキラー）細胞

本療法の主要成分で、約 40~80%（個人差があります）を占めます。

② その他の CD56（+）リンパ球（ $\alpha\beta$ T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、NKT 細胞）

4. 作用機序と期待される効果

本療法は、患者様本人の末梢血から採取した単核球（Peripheral Blood Mononuclear Cells：PBMC）を原材料とし、体外においてサイトカイン（IL-2 および IL-15）ならびに抗 CD16 モノクローナル抗体、抗 CD3 抗体を用いた段階的培養工程を経て、NK 細胞（CD3-CD56+）を主成分とする CD56 陽性免疫細胞群を製造し、これを患者様本人に静脈内投与する免疫細胞療法です。

これらの免疫細胞は、MHC 非依存的及び依存的な腫瘍細胞傷害活性（がん細胞を攻撃・破壊する能力）および IFN- γ 産生能を有することが報告されており、標準治療が無効又は治療選択肢が限定されたがん患者に対する補完的治療、及び健常者の発癌予防、がん手術後の再発予防を目的としています。

IFN- γ 産生が産生されることで、下記の作用が引き起こされます。

- ① 隠れていたがん細胞（MHC ががん細胞の表面に出ているがん細胞）を、免疫細胞が見つけやすくなる。
がんの中には、免疫細胞に見つからないようにがん細胞特有の特徴を隠していることがあります。これを隠せなくすることで、免疫細胞ががん細胞を発見しやすくなります。
- ② 細胞傷害性 T 細胞（CTL：主に α B γ T 細胞が CTL になります）の機能を強化。
CTL のがん細胞を攻撃する能力が強化されます。
- ③ NK 細胞の抗腫瘍活性を増強。
NK 細胞のがん細胞を攻撃する能力が強化されます。
- ④ 腫瘍微小環境の改変。
腫瘍内の局所でマクロファージの割合を M1 型（がんを攻撃するタイプ）に偏らせます。さらに、間接的に血管新生が抑制され、免疫細胞が働きやすくなります。

簡単にまとめると、本療法で用いる細胞群によって、免疫細胞ががん細胞を攻撃する能力が上がり、さらに腫瘍内の環境を、がん細胞を攻撃しやすい状態に変えてしまおうという治療法です。

5. 治療提供について

安全に治療を受けていただくために初診時、もしくは定期的に血液検査を受けて頂きます。以下の条件を満たす方が治療対象者となります。

- (1) 通常の静脈血採血と点滴静注が可能な血管を有し、貧血（Hb <9.0 g/dl）がなく血圧がおおむね正常範囲（100-140/50-90mmHg）の方。
- (2) 細菌感染やウイルス感染の急性期にない方。
- (3) 本治療の実施について、治療説明同意書にて同意をした方。

以下のいずれかに該当する場合本治療を受けて頂く事はできません。

- ① HIV 抗体・HTLV-1 抗体が陽性である方。
- ② HBV,HCV 活動性である場合は担当医師の判断により除外することがございます。
- ③ 急性期 B 型肝炎 C 型肝炎の方。
- ④ T 細胞、NK 細胞由来悪性リンパ腫又は白血病の方
- ⑤ 間質性肺炎の既往あるいはその兆候がある方で、医師が不相当と認めた方
- ⑥ その他、担当医師が不相当と判断した者。

安全に治療を受けていただくため、採血当日に担当医師が問題があると判断した場合はスケジュールを変更することもございます、予めご了承ください。

6. 治療内容

本治療の投与回数、投与間隔などは患者様の病状に応じて個別に選択・提案いたします。

7. 採血について

本治療では、患者様から 1 回の治療につき、当院にて真空採血管等で約 24~50mL の採血を行います。また、大量の単核球細胞を必要とする場合はアフエーシスを実施し、約 100~150 mL 程度のアフエーシス産物を採取します。

採血の実施にあたっては、採血当日に担当医師がカウンセリングを行い、患者様の体調を確認いたします。担当医師が問題ありと判断した場合は、治療の中止やスケジュールの延期をおこなう可能性がございます。一般的な採血と同様に、針を刺すことによる痛みを伴うほか、気分が悪くなる、貧血ぎみの方はめまい、たちくらみなどの症状が出る場合があります。そのような症状がでた場合はすぐに担当医師にお知らせください。

8. 細胞培養

細胞培養は特定細胞加工物製造事業者バイオアクセル株式会社に委託します。同社のクリーンルームにて 2 週間程度かけて NK 細胞と他のリンパ球を培養します。培養した細胞は患者様への投与日が培養終了の翌日であれば冷蔵で当院に届きます。治療日がそれより後であれば冷凍保存いたします。

9. 投与について

患者様の治療日に合わせて NK 細胞を調製（冷凍保存されている場合は解凍）し、当院にて患者様の静脈から点滴で投与します。

10. 本療法に関する留意点

(1) 培養後の細胞成分

NK 細胞の活性化や増殖は採取した血液の状態にも依存するため、得られる NK 細胞の数、他の免疫細胞との割合は一定ではありません。培養過程での病原菌などの混入の防止については、現時点でのできる限りの対策をとっています。無菌検査を実施し、発熱物質の混入の有無を調べ、合格したもののみを治療に供します。NK 細胞が十分に増殖しない、検査に合格しない、あるいはその他の理由により予定した日程どおりに治療が行えない事態が発生することもございます。これらの点は予めご了承ください。

(2) 投与する細胞懸濁液成分

人血清由来の成分を含んだアルブミン製剤を使用いたします。供血者の選別や製造の過程でのエタノールやウイルス除去膜、長時間高温での滅菌等、ウイルス等の除去を実施しているものを使用し、通常の輸血と比べてもより安全性の高い製剤です。しかし現在の技術で除去できない未知の病原体による感染症の危険性はゼロであると断言することはできない事をご理解ください。

(3) 患者様の個人情報

患者様の個人情報を必要な範囲で特定細胞加工物製造事業者へ通知します。個人情報取扱規程に沿って管理・運用し、細胞を適切に培養調製する目的以外で患者様の個人情報が利用されることはありません。

(4) 予約変更

予約の変更は前々日までをお願いします。（準備に時間を要するため、前日以降の変更には対応できかねる場合がございます。）

(5) 投与日

冷蔵保管された細胞の投与日は採血日からおよそ 2 週間後に限られます。上記期間中に投与が受けられない場合は凍結保存する方法もございますが、その費用は患者様負担となります。予めご了承ください。

(6) 培養後の細胞を凍結保存する場合

凍結保存に際しては凍結による細胞の障害から保護するために DMSO（ジメチルスルフォキシド）を使用し、投与直前に解凍後、DMSO を含んだまま投与します。DMSO は骨髄移植・造血幹細胞移植・臍帯血移植などの治療に際して広く細胞の凍結に用いられている薬剤で、樹状細胞の凍結保存に使用する量は骨髄移植の場合の 10 分の 1 以下の微量です。DMSO の副作用としては咳、紅潮などの軽度のアレルギー症状から、国内外で

の報告はないものの、ごくまれにアナフィラキシーショック（既に体が記憶した物質に対する過剰な免疫反応）が起こる可能性も想定されています。万一これらの症状が発生した場合には、当院では気道の確保ならびにステロイドや抗ヒスタミン剤などの対策で、可及的速やかに対処いたします。

(7) 治療費の発生タイミング

本療法は採血を行った時点で費用が発生致します。患者様の容態、病状変化により投与が適さないと担当医師が判断した場合は、投与中止となる場合がございます。また天変地異、風水災害その他の諸事情により投与できない場合も、お支払い頂いた費用の返還ができない場合がございます、予めご了承ください。

11.有効性に関して

Quality of Life を維持しながら「項目 4. 作用機序と期待される効果」に記載された効果に期待できます。しかしながら、治療の有効性には限界があります。患者様それぞれの病状や進行度、血液状態などによって治療効果には個人差があり、期待する効果が得られない場合がありますので、あらかじめご了承ください。

12.起こるかも知れない不利益

細胞を投与した後に軽い発熱が起こることがあります。これは NK 細胞や他の免疫細胞が分泌する生理活性物質の作用、細胞表面の免疫物質の作用、もしくはこれらの免疫細胞のがん細胞に対する攻撃反応などから起こり、多くの場合は 38℃未満で 2 日以内に解熱します。ご希望に応じて発熱対策なども実施しますが、治療上の不利にはならないと考えられています。（このような反応や注射部位の発赤は本治療特有の正常な免疫反応で治療上の不利にはならないため、有害事象とはみなしません。）その他、ごくまれにアレルギー反応と思われる症状の出現をみることがありますが、その他には本治療に直接原因がある副作用の報告は現在までありません。

上記以外でも気になる症状がありましたら、担当医にお知らせください。

13.健康被害に対する補償について

本治療の実施中に患者様に健康被害が生じた場合は、速やかに適切な処置を行い治療にあたります。また、医師が保険に加入しており、かつ、保険が適応となる場合は保険により補償いたします。

14.他の治療法との比較

がんの治療法としては、本治療法以外に手術療法、化学療法、放射線療法があります。手術療法は、がん組織を切除する治療法です。主に初期がんの有効で、がんの病巣を直接摘出する事が可能で、原発巣のがん組織を完全に切除出来れば完治することもございます。しかし、がん組織周辺の正常な組織ごと切除する必要があります。さらに微小ながん組織、転移がんは取り除く事が困難で再発することも考えられます。

化学療法は、抗がん剤を用いた治療法です。抗がん剤は、がん細胞の細胞分裂過程に働き、がん細胞の増殖を妨げるもの、細胞が成長するのに必要な物質を作らせないもの、あるいは過剰に産生させてがん細胞の死滅を促すものなどの種類があります。微小ながんも攻撃できる利点があり、転移もしくは転移が疑われる場合であっても、広い範囲に治療の効果を期待できます。しかし、正常細胞へも影響する為、副作用が強いこと、がん細胞に耐性ができ、効果が低下することがあります。

放射線療法は、高エネルギーの放射線を体の外から照射してがん細胞を傷つける治療法です。手術によって切除することなく、がんに対して治療効果を期待できることで、臓器を温存できます。しかし、正常細胞にも照射され、炎症などの副作用が起こす場合があります。

これらに対して、本治療は入院の必要が無く、外来通院で治療を継続できます。これまでに報告されている副作用も軽微なものが中心で、精神的及び身体的負担を軽減した治療法です。

既に手術療法、化学療法、放射線療法、その他の治療を行っておられる場合、または行う予定のある場合は、可能な限りその治療を行う主治医と相談して、それらの治療スケジュールに応じて N 本療法の採血時期や投与時期を検討します。安全性の確保の為本治療以外の免疫細胞療法、治験薬、インターフェロン製剤、全身性ステロイド製剤、免疫チェックポイント阻害薬を使用している場合も担当医師にお伝えください。他にもご検討されている治療法がある場合は、その治療との併用に関してご相談いただければと存じます。

15.治療の同意及び同意撤回について

本治療を受けるか否かは、疑問点や不明点を担当医師にご相談頂き本治療法を理解して頂いた上で、患者様の自由意志に基づきお決めください。

また本治療はいつでも同意を撤回し、治療を中止する事ができます。この治療を受けないこと、又は同意を撤回することで患者様が不利益を受ける事は一切ありません。ただし、採血後の中止に関しましては既に費用が発生しているためご返金できない場合がございますので、予めご了承ください。

16.記録及び細胞の保管について

本治療に関する文書は 10 年間保管されます。また本治療に使われた原料、特定細胞加工物の一部は検体として 5 年間保管されます。患者様に本治療に起因すると思われる感染症を発症した場合や、健康・子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴的に関する重要な知見が得られる可能性がある場合の原因究明のために使用されます。よってこの検体に関しましては、返却等はできませんので予めご了承ください。保管期間が過ぎたのちは専門業者に委託して焼却処分されます。

17. 個人情報の保護について

本治療によって得られた患者様に関する個人情報は、本治療を患者様に提供する為だけに使用し、一切公表されることはありません。ただし、この治療で得られたデータを医学及び免疫細胞療法の発展進歩のために、本治療以外の目的で使用、発表する事がございますが、患者様の個人情報保護に十分配慮して、個人を識別する事ができないよう匿名化することで患者様のプライバシーは保護されます。

18. 特許権、著作権その他の財産権等の帰属について

本治療の結果から特許権、著作権その他の財産権が生じる可能性があります。その権利は当院または特定細胞加工物製造事業者に属し、細胞を提供した患者様には属しません。また、その特許権などを利用した経済的利益が生じる可能性があります。これにつきましても患者様に権利がないことをご了承ください。

19. 医療費について

本治療は基本的に自費診療になり、健康保険をお使い頂くことは出来ません。全額自費負担となり、所定の消費税もかかります。予めご了承ください。

治療費や支払い方法、内容に関しては別紙をもとにご説明いたします。

20.認定再生医療等委員会について

本治療は厚生労働省より認可された「再生医療安全推進委員会 特定認定再生医療等委員会」にて再生医療等提供基準に基づき安全性及び妥当性の審査を受けた上で、厚生労働大臣に届け出を行い受理されています。認定再生医療等委員会について知りたいことがございましたら下記までお問い合わせください。

名称：再生医療安全推進委員会 特定認定再生医療等委員会

所在地：愛知県名古屋市熱田区桜田町 6 番 10 号 アメニティ金山 302

認定番号：NA8240003

TEL：052-746-6622

URL：：<https://j-rmspc.com/>

21.本治療に関する相談

本治療の内容について疑問点がある場合には、遠慮せずいつでも担当医師または下記の窓口にお尋ねください。

【再生医療等を提供する医療機関】

銀座聖愛わクリニック

【住所】

東京都中央区銀座 5 丁目 10 番 2 号 GINZA MISS PARIS 10 階

【TEL】

03-6274-6011

【実施責任者】

山川 貴史

【細胞採取を担当する医師】

_____.

【再生医療等を行う担当医師】

_____.

治療同意書

銀座聖愛わクリニック

実施責任医師 山川 貴史 殿

私は担当医師 _____ より、NK 細胞免疫監視強化療法（NK-IST 療法：NK IMMUNE SURVEILLANCE THERAPY）に関する治療説明書を受け取り、口頭及び文書にて下記の説明を受けました。

- 1.はじめに
- 2.免疫細胞療法とは
- 3. NK 細胞免疫監視強化療法（NK-IST 療法：NK IMMUNE SURVEILLANCE THERAPY）とは
- 4.作用機序と期待される効果
- 5.治療提供について
- 6.治療内容
- 7.採血について
- 8.細胞培養
- 9.投与について
- 10.本療法に関する留意点
- 11.有効性に関して
- 12.起こるかも知れない不利益
- 13.健康被害に対する補償について
- 14.他の治療法との比較
- 15.治療の同意及び同意撤回について
- 16.記録及び細胞の保管について
- 17 個人情報の保護について
- 18.特許権、著作権その他の財産権等の帰属について
- 19.医療費について
- 20.認定再生医療等委員会について
- 21.本治療に関する相談

上記に関する説明を十分理解した上で、本治療を受けることに同意します。

(同意日) _____ 年 月 日

本人： _____ 印

住所： _____

代諾者（続柄； _____ ）： _____ 印

住所： _____

同意撤回書

銀座聖愛わクリニック
実施責任医師 山川 貴史 殿

私は、NK 細胞免疫監視強化療法（NK-IST 療法：NK IMMUNE SURVEILLANCE THERAPY）について、治療説明書に基づき、担当医師 _____ より十分な説明を受け、 _____ 年 _____ 月 _____ 日に治療同意書に署名致しました。
その後、同意撤回の旨をこの同意撤回書にて通知いたします。

(同意撤回日) 年 月 日

本人： _____ 印

住所： _____

代諾者（続柄； ）： _____ 印

住所： _____