

樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療 (α NKT 療法)
(悪性腫瘍の予防)
説明同意文書
(細胞提供者及び再生医療を受ける者)

【一般社団法人日生会 CELL CLINIC KYOTO】

一般社団法人日生会 CELL CLINIC KYOTO インフォームドコンセント (説明と同意) 基本方針

一般社団法人日生会 CELL CLINIC KYOTO は、次の方針に則ってご説明いたします。

1. 可能な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お伝えします。
5. 患者様と医師が平等な立場で診療にのぞみます。

はじめに ～患者様へ～

当院が患者様にご提供しております「樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療（ α NKT 療法）（悪性腫瘍の予防）」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届出し、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：*****「樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療（ α NKT 療法）（悪性腫瘍の予防）」）。

本治療についての同意は、医師からの説明と共に、この説明文をよくお読みになって、本療法の方法や期待される有効性、予測される副作用などをご理解いただいたうえで、患者様の自由意思で細胞を提供するかどうかを決めてください。

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、開始されてからであっても、患者様が希望されれば、いつでも自由に治療を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ございません。

なお、本療法の治療費用については別途ご案内いたしますが、本療法は保険外診療となるため健康保険が適用されず、患者様に全額をご負担いただくこととなりますことをあらかじめご承知おきください。

一般社団法人日生会 CELL CLINIC KYOTO

樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療（ α NKT 療法）

（悪性腫瘍の予防）について

1. がんと免疫について

人体には生まれつき免疫とよばれる働きが備わっており、体内に侵入した細菌や、ウイルス等の異物を体の中から取り除く機能があります。一般的に行われる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獲得すると「はしか」のウイルスは、体の中に入っても速やかに攻撃され、排除されます。

免疫機能は、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。

2. 樹状細胞について

樹状細胞は、体内における免疫作用のなかでも司令塔のような働きをすとりわけ重要な役割を担っています。異物を攻撃するよう免疫細胞を刺激するもので、血液や皮膚をはじめとして体の様々な部位に存在します。

3. NKT 細胞について

NKT 細胞は 1986 年に千葉大学の谷口克先生により発見された細胞で、血液中のリンパ球のうち 0.1%も存在しませんが、T 細胞、B 細胞、NK 細胞に続く第 4 のリンパ球とされています。

4. 樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療について

樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療は、NKT 細胞を刺激し、自然免疫系（主に NK 細胞）と獲得免疫系（主に T 細胞）を同時に活性化させる新しい免疫治療です。

本療法は、樹状細胞に NKT 細胞を刺激する α -ガルセル糖脂質を認識させ、体外で大量に培養して α NKT 製剤を作製し、それを静脈に投与する治療法です。

投与された α NKT 製剤が体内の NKT 細胞を刺激し、免疫細胞群が活性化され、免疫機能を改善することで、がんの発生を抑制することが期待されます。

5. 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：一般社団法人日生会 CELL CLINIC KYOTO

細胞の採取を行う医師：_____

6. 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：一般社団法人日生会 CELL CLINIC KYOTO

管理者：宮下協二

実施責任者：宮下協二

再生医療等を行う医師： _____

7. 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、がん予防の患者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画像検査等で診断できない超早期がん検査を行い、がん細胞の存在が強く疑われる方。

②本療法を十分に理解し、書面による同意を取得している方。

2) 初診時において、投与の基準回数（原則1～4回）を完遂することが可能であると見込まれ、かつ3ヶ月以上の生存が期待できること。

3) 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。

4) 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。

5) 成分採血(アフェレーシス)を実施する場合、成分採血に耐えうる心臓血管系の機能を有すること。

6) 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。未成年等の場合は、当該患者や家族もしくは法定代理人に対し書面による同意が得られること。

7) 原則的に、採血実施前血液検査、その他の全身状態において以下の基準を満たす患者であること。

◎白血球数 $\geq 2,500 / \mu\text{L}$ (全血採血の場合： $\geq 2,000 / \mu\text{L}$)

◎ヘモグロビン濃度 $\geq 7.0 \text{ g/dl}$

◎血小板数 $\geq 70,000 / \mu\text{L}$ (全血採血の場合： $\geq 30,000 / \mu\text{L}$)

◎血圧 収縮期血圧 80 mm Hg 以上かつ 180 mm Hg 未満

◎体温 ≤ 38.0 度

◎PS Grade 0~3

8) HIV 陰性の患者。

9) その他、医師が適切と判断した患者。

※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) 本療法を実施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。

8. 治療の流れについて



①成分採血（アフェレーシス）または全血採血

成分採血時は、専門の器械を用いて約2~3時間かけて患者様の血液の中から α NKT 製剤作製に必要な、白血球に含まれる単球という細胞を取り出します。単球以外の白血球（リンパ球や好中球）や赤血球、血小板、血漿等の殆どは体の中に戻しますので、体への負担は殆どありません。

全血採血の場合は、約100~400mlの全血を採

取いたします。

※当院では、はじめて本療法を受ける患者様には、成分採血を勧めています。

※医師の判断により、成分採血日を延期することがあります。

※成分採血は、腕または足、足の付根などの静脈を用いて行いますが、血管が細い等の理由により採血が困難な場合は、成分採血を中止し、採血日を改めることがあります。

※採血に際して特殊な医療器具を用いた場合は、別途費用をご負担いただきます。

※患者様のご体調等によって、1回の成分採血で十分な細胞が採取できない場合があります。その場合、再び成分採血を実施することになりますが、2回目の成分採血を行った場合でも、十分な細胞が採取できない可能性があります。また、2回目以降に成分採血を行った場合は、その都度、別途費用をご負担いただきます。

※患者様のご体調によって、成分採血で必要量の単球が採取できた場合でも、少量の製剤しかできない可能性もあります。

②樹状細胞を用いたNKT細胞標的治療の製剤（ α NKT製剤）

成分採血または全血採血により採取された単球に対し、 α -ガルセル糖脂質、およびGM-CSFやIL-4といったサイトカイン等を用いて刺激し、 α NKT製剤を作製します（GM-CSFやIL-4、サイトカイン等は、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、GM-CSF や IL-4 といったサイトカイン等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、外部の検査機関へ依頼し、投与する溶液の中に、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。

③樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療の製剤（ α NKT 製剤）の投与

成分採血または全血採血により作製された製剤は、2 週間～2 ヶ月の間隔を目安として合計 1～4 回、静脈に投与します。

④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、腫瘍マーカーを含む血液検査や CT などの画像検査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）。

これらの評価等を通じて、患者に対する何らかの反応が認められ、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。

9. 治療に対する効果（予想される臨床上の利益）について

NKT 細胞標的治療は、日本政府から認められ、2011 年から千葉大学において臨床研究が行われています。進行性の再発非小細胞肺癌 17 例の治療成績は、1 クールの治療のみで生存期間の中央値は 18 ヶ月でありました。その内、NKT 細胞の活性度合を示す IFN- γ （インターフェロンガンマ）というサイトカインの産生量が多かったグループでは 31 ヶ月という生存期間でありました。そのまま無治療では 4.5 ヶ月とされる進行性の再発非小細胞肺癌においては驚くべき結果でありました。

重篤な有害事象等の報告はなく、不利益を与える可能性は低いため、本療法を実施する妥当性は十分にあると考えられます。

10. 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では、本療法の副作用は軽度であり、発熱や注射部位の発赤以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。起こりうる可能性のある副作用等についての例を次のページに示します。

～発生する可能性のある副作用～ ◎ときどきおきる ○まれにおきる △極めて少ない

	副作用	頻度	内容
成分採血 (アフエ レーシ ス)	めまい、吐き気 (迷走神経反射)	○	緊張や不安が原因で起こることが多いため、患者様がリラックスして採血できる環境作りに努めます。 症状が出たときは、足を上げて、衣類を緩め、深呼吸をすることで軽減できます。
	口の周り 手足のしびれ (低カルシウム血症)	◎	水分摂取と共に、カルシウム剤を点滴します。症状が軽減しないときは、返血速度を遅くする、もしくは採血を中止します。
全血採血	めまい、吐き気 (迷走神経反射)	○	緊張や不安が原因で起こることが多いため、患者様がリラックスして採血できる環境作りに努めます。
	皮下出血 (内出血)	○	穿刺時や、止血が不十分な場合に起こります。十分な圧迫止血をお願いします。
	神経損傷	△	穿刺時に手指のしびれやいつもとは違う強い痛みがあり、しばらく持続します。通常の採血行為では太い神経を損傷させる可能性は低く一時的な場合がほとんどです。このような症状が現れましたら、直ちに採血を中止致しますので、お申し出ください。
作製	細菌等の汚染 (コンタミネーション ※)	△	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。
αNKT 製剤接種	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、投与後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	△	αNKT製剤を凍結保存する際に、アルブミン製剤*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。

《用語解説》

※コンタミネーションについて

採血時や、 α NKT 製剤の作製中等に、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。

※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。

11. 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となります。本療法の概算は約330万円です。

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、成分採血（アフェレーシス）または全血採血後は、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、成分採血または全血採血後に直ちに α NKT 製剤を作製するため、成分採血または全血採血後の費用の返還はできません）。また、細胞が本療法に必要な本数に満たなかった場合等で、再度成分採血または全血採血を行った場合にも別途費用がかかり、この場合も同様にお支払いいただいた費用の返還はできませんので併せてご了承ください。

※本療法は医療費控除の対象となります。医療費控除制度につきまして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。

12. 治療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、親権者の方にも同意をいただきます。

13. 個人情報の保護について

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。

なお、以下のような場合には、個人が特定されないよう、とくに配慮された医療上の情報（匿名化情報）が外部に公表される場合があります。

（1）学会・学術誌などへの公表

本療法は国内外においてその有効性が検証されている段階にあり、従って診療成績に関する定期的な学会や学術誌への公表や、専門家間での議論は必須のため、当院ではこれを積極的に行っています。（匿名化された情報のみが公表されることとなります。）

（2）共同研究などにおける共同機関への情報の開示

本療法は、さらなる向上が期待される技術であることから、当院では大学などの研究機関や研究開発企業と共同研究を実施することがあります。この場合、個人情報保護に関する規程に基づき共同研究契約および秘密保持契約を締結し、匿名化情報のみを相互に共有することがあります。

患者様のご理解とご協力をお願い申し上げます。

14. 治療終了後の α NKT 製剤等の処分について

治療終了後（最終治療日より 10 年経過後を含む） α NKT 製剤等は医療用廃棄物として適切に破棄させていただきます。

15. 補償について

本療法を受けている間、あるいは終了後において、お体の異変に気づきましたらお申し出ください。なお、本療法について発生した健康被害に対しての医療費や医療手当、または補償金や賠償金などの特別な制度はありませんので、ご了承ください。

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。その際の権利等は、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や大学などの研究機関や研究開発企業が積極的に活用させて頂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

樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療（ α NKT 療法）（悪性腫瘍の予防）に関しては、患者様またはご家族、もしくは法定代理人に対し、「説明文書」に基づいて十分に説明を行ない、文書にて患者様の自由意思による同意書を取得いたします。同意書が取得できない患者様については、臨床データの集積や分析は行ないません。また、同意書や臨床データの閲覧については、守秘義務を負う者に限られ、個人情報特定されないよう取り扱われます。

18. 免責事項について

① α NKT 製剤の補償

当院の細胞調製室（CPC）内で作製された α NKT 製剤が、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 α NKT 製剤の破棄

α NKT 製剤作製の際に、何らかの原因でコンタミネーション（10. 副作用および不利益の項参照）を起こした場合、作製した α NKT 製剤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、 α NKT 製剤の実費費用分についてご返金し、再度、成分採血（アフレーシス）または全血採血について、患者様と相談し決定します。

③ α NKT 製剤の投与

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。

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。

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 急変時の診療について

当院は外来診療のみとなっております。

⑤治療の同意について

本療法は、先端医療技術であるがゆえに、成績を収集している段階にある治療法であること、本療法に伴う副作用（合併症）の可能性があることを十分に理解したうえで、治療についてお考えください。

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、お手数でも医師もしくは看護スタッフまで積極的にお知らせください。

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

〒529-0425 滋賀県長浜市木之本町木之本 1710-1

TEL：0749-82-3553 FAX：0749-82-3553

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

一般社団法人日生会 CELL CLINIC KYOTO

〒607-8011

京都府京都市山科区安朱南屋敷町 35 番地 山科ラクト D 棟 4 階

院長 宮下協二

TEL：075-634-4631