

悪性腫瘍に対するナチュラルキラー（NK）細胞療法 説明同意文書

医療法人社団プレシジョンメディカルケア
プレシジョンクリニック神戸

初版

2023/04/01

管理者・実施責任者 畠山 昌樹

『プレシジョンクリニック神戸 インフォームドコンセント（説明と同意）基本方針』

プレシジョンクリニック神戸は、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（NK）細胞療法

1. はじめに

ナチュラルキラー細胞療法（以下、NK細胞療法）を受けることに対する同意は、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理解していただき、患者様の自由意思で治療を受け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。

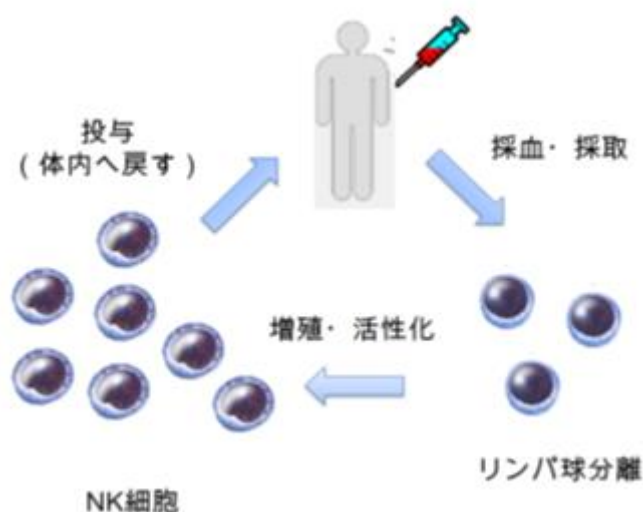
3. ナチュラルキラー細胞について

ナチュラルキラー細胞（以下、NK細胞）は、生まれながらにして、体の中で異物を攻撃する能力を備えている免疫細胞の1つです。Tリンパ球など他の免疫細胞とは異なり、異物を排除する際、抗原抗体反応を伴わないため、単独で体の中を幅広く行動することができ、がん細胞・細菌・ウイルスなど、本来体にあるべきものではない異物のみを狙って攻撃します。

※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」を産生し、次に同一の抗原が侵入した時に備えます。再び抗原が体内に侵入した際、抗体は抗原と結びつき、抗原を体の外へ排除しようとします。これらの反応を、「抗原抗体反応」といいます。

4. NK 細胞療法について

本療法は、前述した NK 細胞の能力を活用して、末梢血から採取した NK 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。



注射された大量の NK 細胞は抗原抗体反応を伴わず、がん細胞・細菌・ウイルスなど、本来体にあるべきものではない異物のみを狙って攻撃することが期待されます。

5. 従来のがん治療法と NK 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。また NK 細胞療法は、健常人に対し予防的に投与することで、免疫力を向上させる効果が期待されます。※予防的な投与につきましては、投与後にがんが発生しないことを保証するものではありません。

6. 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、最大 32ml の血液を採取し検査を行います。

※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。

②末梢血採取

活性化した NK 細胞を作製するため、末梢血から 24ml を目安に採血します。

※患者様のご病状等により、必要量の NK 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。

③NK 細胞の作製

末梢血採取により得られた NK 細胞に対し、抗 CD16 抗体や抗 CD3 抗体、IL-2 や IL-15 等のサイトカインを用いて刺激し、活性化された NK 細胞を作製します（抗 CD16 抗体や抗 CD3 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 抗体や抗 CD3 抗体、IL-2 や IL-15 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、外部の検査機関へ依頼し、投与する NK 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。

NK 細胞の作製には 2 週間を要します。また保存ができないため、採血から 2 週間後に投与を行う必要がありますのでご注意ください。

※細胞調製室（GPC：cell processing center）について

GPC 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 NK 細胞が採取できた場合でも、少量の NK 細胞しか作製できない可能性があります。

④NK 細胞の投与

NK 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。

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）。

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。

7. 治療に対する効果（予想される臨床上の利益）について

本療法は、腎細胞がん、皮膚がん（悪性黒色腫）をはじめとして、幅広いがん種に対して行われた報告があり、乳がんや卵巣がんに対する有効性について報告がされています（Cytotherapy. 2011. 13:98.）。また、抗がん剤治療を受けた後に進行した肺がん（非小細胞肺がん）に対して、抗がん剤（ドセタキセル）と本療法を併用することにより、約半数で3か月間以上がんが悪化せず、約10%でがんの消失もしくは縮小を認めた報告もされています（Anticancer Res. 2013. 33:2115.）。

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。

8. 投与予約のキャンセルについて

NK細胞の投与は、採血後に培養を経て、2週間後と決められております。採血後、2週間後の投与日にむけ培養を開始致しますが、一度、準備を開始したNK細胞は保存ができないため、キャンセルされると廃棄せざるをえなくなります（これに対する補償は一切できません）。よって採血後のキャンセルは一切お受けすることができません。

9. 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、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※)	△	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。
NK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	△	NK細胞を作製する際に、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。

○まれにおきる △極めて少ない

～用語解説～

※コンタミネーションについて

採血時や、NK 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 NK 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。

※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。

10. 免疫チェックポイント阻害剤との併用について

本療法を実施中に免疫チェックポイント阻害剤が併用されることがあります。免疫療法と免疫チェックポイント阻害剤の併用は治療効果の増強が期待される一方、重大な副作用（間質性肺疾患、甲状腺機能障害、1 型糖尿病、大腸炎、重症筋無力症）や重篤かつ致命的な副作用（心筋炎や不整脈）が発現した例があるので注意を要します。承認された効能・効果及び用法・用量に基づいた使用であっても、過度の免疫反応による副作用を含めた様々な副作用が発現するおそれがあります。併用の際にはがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のバックアップの元で実施します。

※詳しくは厚生労働省のホームページ、再生医療について をご確認ください。

11. 費用について

本療法の治療費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。

本療法（投与 1 回あたり）の概算は 30～40 万円ですが、患者様のご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。

12. 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。

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・安全性が十分に確立しておらず、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による専門家間での議論は必須であり、当院ではこれを積極的に行っています。このように、本療法を学会や学術誌へ公表する場合について、匿名化情報のみが公表されることとなりますので、皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

（２）共同研究などにおける共同機関への情報の開示：

本療法は開発途上の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、当院が共同研究先と個人情報保護に関する規程を含めた共同研究契約および秘密保持契約を締結し、匿名化情報のみを共有することがあります。皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

14. 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。適切な治療が行われるよう努めます。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。どうぞご了承ください。

15. 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等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。従いまし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。

16. 免責事項について

①NK 細胞の補償

細胞調製室（CPC）内で作製された NK 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ございます。

どうぞ予めご了承ください。

②コンタミネーションによる NK 細胞の破棄

NK 細胞作製の際に、何らかの原因でコンタミネーション（8. 副作用および不利益の項参照）を起こした場合、作製した NK 細胞はすべて破棄いたします。原因が当院に起因する場合は、NK 細胞作製の実費費用分についてご返金し、再度、採血を行うか、患者様と相談し決定します。

③NK 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使用期限を経過した NK 細胞の廃棄について

NK 細胞は凍結保存に適していないため、長期保存ができません。ワクチン作製後 48 時間の期限が経過した場合、当該 NK 細胞は医療用廃棄物として適切に廃棄いたします。

17. 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。治療開始前であれば同意を撤回することが可能です。撤回により患者様が医療上の不利益を被ることは一切ありません。（ただし、治療費のご返金は致しかねますのでご了承ください。）

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。

- ・ 患者様より同意が得られない場合。
- ・ 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。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は予め主治医とよくご相談ください。

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。

※現在ご使用中の薬剤によっては本療法との併用が難しい場合があります。新たな薬剤の使用開始や投与量、投与方法の変更等がございましたら、当医院の医師あるいは看護師に必ずお伝えください。

18. 治療を承認した第三者認定再生医療等委員会について

当院では再生医療法に基づき、再生医療等における安全性及び科学的妥当性をプレシジョンメディカルケア認定再生医療等委員会（委員長：山田好則/ニッセイ聖隷クリニック所長）にて審議をしてもらい、承認を得た再生医療等を厚生労働省に申請・提出をした後、治療として提供をしています。

連絡先 070-9050-7893（プレシジョンメディカルケア認定再生医療等委員会）

19. お困りの点やご相談・ご質問等の窓口

医療法人社団プレシジョンメディカルケア
プレシジョンクリニック神戸

〒650-0002 兵庫県神戸市中央区加納町一丁目3番2号

コトノハコ神戸1階

TEL：078-940-2111

治療同意書

担当医師 殿

私は「悪性腫瘍に対するナチュラルキラー（NK）細胞療法」について、以下の説明を受けました。

- ・ 治療の内容について
- ・ 従来のがん治療法と NK 細胞療法について
- ・ 治療の流れ
- ・ 治療に対する効果（予測される臨床上の利益）
- ・ 投与予約のキャンセルについて
- ・ 副作用および不利益について
- ・ 免疫チェックポイント阻害剤との併用について
- ・ 費用について
- ・ 個人情報の保護について
- ・ 補償について
- ・ 知的財産権について
- ・ 利益相反について
- ・ 免責事項について
- ・ その他の確認事項について
- ・ 治療を承認した第三者認定再生医療等委員会について
- ・ お困りの点やご相談・ご質問等の窓口について
- ・ 治療終了後の NK 細胞等の処分について

治療終了後（製造後 48 時間経過後を含む）、私の NK 細胞等は、医療用廃棄物として適切に破棄することに同意します。

- ・ 個人情報の使用について
（免疫細胞療法等の研究開発・認知・普及のための情報の使用に関する同意）
以下の情報、並びに採取された生体試料（末梢血等）を個人情報に十分配慮したうえで使用することを同意します。
＜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（従来の疾患歴）（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、看護師等を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

上記に関する説明を十分理解したうえで、本療法を希望いたします。なお、この同意はいつでも撤回できることを確認しています。

同意年月日 _____ 年 ____ 月 ____ 日

治療を受ける者用

患者様

ご氏名 _____

ご住所 _____

ご連絡先 _____

ご家族様またはそれに準ずる者

ご氏名 _____

ご住所 _____

ご連絡先 _____

上記の内容について私が説明をし、同意されたことを確認します。

説明年月日 年 月 日

同意取得医師 _____

細胞採取医師 _____

投与実施医師 _____