

NK 細胞療法によるがん治療と免疫機能改善治療

説明と同意書

この治療は、「再生医療等の安全性の確保に関する法律（平成 25 年法律 85 号）」「平成 30 年厚生労働省令 140 号」に定められた審査業務等に基づき、日本薬事法務学会認定再生医療等委員会で審議され承認されたもので、厚生労働大臣に提供計画を提出しています。

実施責任者：医師 直江 道夫

1. NK 細胞療法によるがん治療と免疫機能改善治療について

免疫は人の感染症やがん発症などに対する防御システムとして大切な役割を果たしています。しかし、その機能は一般的に年とともに低下し、高齢になるほど感染症が重症化することが多く、がんの発症も急激に増えてきます。その原因の一つとして、加齢とともに NK 細胞の働きが 20 歳以降は低下が継続し、特に 60 歳を超えるとさらに下がることが報告されています。これは加齢とともに免疫細胞の働きが弱り、がん細胞やウイルスなど病原体と闘う力が落ちることを示し、最近はこの現象を免疫老化とも言われ注目されています。NK 細胞療法はがんと闘う免疫力を高め、また加齢による免疫低下を再び活性化させ、人の持つ防御力を高めるという重要な意味を持っています。この治療は、がん治療だけではなく、まだ免疫力を高める余地のある方たちに NK 細胞療法を行い、免疫力をより強くし、健康的な長寿の推進に役立てるものです。（加齢に伴う免疫力の低下を阻止し高めることが健康的な長寿をもたらすと考えられますが、まだ確立された治療法ではありません。）

2. NK 細胞療法の内容

1) 免疫細胞療法とは

免疫細胞療法の大部分はがん治療として行われています。その種類として、活性化 α β または γ δ T リンパ球、がんペプチドワクチン、樹状細胞ワクチン、NK(ナチュラルキラー)細胞、NKT 細胞のほか、遺伝子を改変した免疫細胞を使ったものもあります。これらの中には、すでに承認されているもの、研究中、治験中のもの、また民間で自費診療として行われているものがあります。

2) NK 細胞療法とは

いくつもの免疫細胞のなかでも、NK 細胞はとくにがん細胞への殺傷能力が高く、またその他の免疫細胞（例えば T リンパ球）にも大きな影響を持つと考えられている細胞です。元来 NK 細胞は増殖させることが難しくがん治療への応用がなかなかできません

んでしたが、最近ではその技術も進んで海外では悪性腫瘍に対して臨床試験が行われています。当院では少量の血液から NK 細胞を大量に増殖させる新しい細胞培養技術を使います。

3) 治療対象

- ① 20 歳以上の担がん者、免疫機能改善が必要な 30 歳以上の非担がん者
- ② 細胞提供者の健康状態 無症状で社会的活動ができること
- ③ 本人の同意書（代筆可）があること
- ④ 除外対象： i) 自己免疫性疾患を含む慢性活動性炎症性疾患（関節リウマチ、活動性慢性閉塞性肺疾患、乾癬、喘息で治療中など、ただし軽度の慢性肝炎は可）
ii) 細菌感染症（発熱など症状、白血球増多より診断）、iii) 骨髄移植、臓器移植を受けたもの、iv) 妊娠あるいは妊娠の可能性のある女性、v) ウイルス感染症等検査で、HIV、HTLV-1、梅毒感染が疑われるもの。これらは、既往歴、診察、検査等により判断する。

4) 採血から細胞投与までの手順

- ① 問診・診察・感染症等の検査を行います。感染症等の検査結果は患者さん個人にのみに伝えます。エイズウイルス、成人 T 細胞白血病ウイルス、梅毒 RPR 検査が陽性の場合、感染症の悪化の可能性や、感染症の治療優先のため NK 細胞療法を受けられません。

検査内容：

	検査項目	初回検査	初回検査から 3 ヶ月後	適宜
1	HBs 抗原	○	○	○
2	HBc 抗体	○		
3	HBV 核酸増幅法			○
4	HCV 抗体	○	○	○
5	HCV 核酸増幅法	○		○
6	RPR、TP 抗体	○		
7	HIV 抗原・抗体	○	○	○
8	HIV 核酸増幅法			○
9	HTLV-1 抗体	○		
10	PVB19 抗体 IgM			○
11	抗核抗体	○		○
12	リウマチ因子	○		○

* パルボウイルス B19 については感染が疑われるときに随時検査します。

*B 型・C 型肝炎ウイルス核酸増幅；HIV 核酸増幅は初回の採血後、原則 2 ヶ月に再検します。これは培養中の安全性確保のためのもので、採血時にウイルスが検出されない「ウインドウ」期間に対応するものです。

- ② ①の結果、治療できると判断された場合、培養の採血を行います。1～2 回分の投与に必要な約 30 cc の採血を腕の血管から行い、専用の細胞加工施設で NK 細胞を 2 週間かけ増殖させます。投与が 2 週間以上先の場合は細胞を凍結保存します。使用するときは、細胞投与の 2 週間前に解凍し培養します。
- ③ 細胞の品質および安全性を確認したのち、クリニック内で約 40 分かけ点滴投与します。
- ④ 原則として、がん治療では、原則 2～3 週ごと、免疫機能改善治療では約 3 か月ごとに行います。

6) 投与細胞の安全性確保

投与する培養細胞は、細胞投与が原因（細胞のバイ菌などによる汚染など）でこれまでに感染症が起こったことはありません。しかし、培養細胞が細菌などに汚染されていないことを投与前に幾重にも確認しておくことが極めて重要です。細胞投与の安全性を確保するために、培養中に無菌試験、及び培養最終日（投与日）に無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を行います。各々できるだけ早く結果を出しますが、この中で、投与日の無菌試験だけは投与後に結果が判明します。これまで一度もありませんが、結果が陽性の場合には、至急結果の報告と必要な措置をご連絡します。また、当院の再生医療等委員会及び厚生労働大臣にも報告し、法令で定めた適切な処置を行います。

7) 培養 NK 細胞数が規格値に達しない場合

培養 NK 細胞数の規格値を 10 億個以上としています。しかし、体質などさまざまな原因によってこの細胞数に達しない場合がまれにあります。その場合でも、培養した細胞には NK 細胞のみではなく活性化 T リンパ球も入り、血液中の活性化 T リンパ球が増え、免疫力が上昇することはよく経験しています。しかし、NK 細胞が 10 億個未満のため、治療継続を希望せず、同意を撤回することは自由です。

8) 採取した細胞の用途

治療のために採取した血液、細胞、細胞以外の血液成分は、治療目的以外に使用されることはありません。

9) 血液・培養細胞の試料提供と保管

治療に使用する血液、培養細胞は、万が一感染症などが起こったときの参考試料として、そのごく一部を一定期間保管することが義務付けられています。培養の採血に際し、患者さんの血液および培養細胞の一部を提供していただきます。保管される試料の量は治療に必要とされる量のごく一部（約 1cc）であり、治療に影響を与える量ではありません。提供いただいた試料は当院にて保管、管理し、治療中または治療後に疾病等との発生があった場合に、その原因究明に使用されます。疾病等発生の原因究明のための保管は凍結した状態で保管します。使用しない場合は保管開始から 1 年後に適切な方法で廃棄いたします。提供いただいた試料は開示した目的にのみ使用され、他人の治療等に使用されることはありません。

3. 予想される効果と副作用

1) 効果について

クリントエグゼクリニックで行う NK 細胞療法は 10 年以上にわたり多数のがん患者さんに提供してきた実績のあるものです。臨床調査では、膵臓がんの患者さんでは標準治療に当細胞療法を併用することで、さらなる延命効果を示す結果がでています。しかし、それは厳密な判定が行われる治験によるものではないため、客観的医学的見地から多くの検証作業に基づいた効果判定が必要になっています。当クリニックでは、患者さんおよび抗癌剤治療を行っている病院にご協力をお願いし、効果判定に必要な検査データを収集し検証したいと考えています。今後も引き続き信頼のできる治療が提供できるように、患者さんごとに最適な投与方法を行い高い効果が期待できる治療を行います。

また同療法はがんではない方々に免疫機能改善を目的に NK 細胞療法を行い、再生医療等の法律に基づき 3 年間臨床研究として行いました。免疫機能検査も並行して長期間観察したところ、NK 細胞療法を始める前と比較して、治療後から統計的に優位な免疫機能改善効果が認められました。

2) 副作用について

がん患者さんでは投与日に一時的な発熱（37.5～38.0℃）が 17%に認められますが、通常自然に解熱しますが、必要な場合は解熱剤を服用します。一方、がんではない方は殆ど熱は出ません。そのほか、明らかに当治療と関連した副作用として、活動性慢性閉塞性肺疾患の悪化が 1 例（0.1%未満）、急性関節炎が 1 例（0.1%未満）、いずれも一過性で治療により回復しています。そのほか投与日に軽度の一時的な気分不快・めまいがありました。当治療との関連性は少ないと考えています。治療開始前に問診、検査等を行い、副作用の可能性がある場合は治療を行いません。現在まで明らかに関連した重篤な副作用はありませんが、予期せぬ副作用が起こる可能性があります。注

意深い観察をしながら治療し、そのような副作用が起こった場合は迅速かつ適切に対処いたします。

3) 採血に伴う危険性について

血液は通常の検査採血と同じ方法で採血します。献血時の太い注射針を用いることはありません。通常の検査採血においても、ごくまれに皮下出血、神経損傷を認めることはありますが、そのための適切な防止策及び処置を行います。

4. 他の治療法の有無、内容、他の治療法の効果と副作用との比較

1) 他の治療法の効果と比較

がんの標準治療は国内外で長年にわたり治験等が行われ、その効果については科学的医学的な根拠が蓄積されています。早期がんであれば治癒する可能性は高く、進行がんでも腫瘍の縮小や延命効果が一定の頻度で認められています。当療法は治験など正式な臨床試験がまだなされていない治療法です。また、免疫機能を改善する方法として自己の免疫細胞を投与した論文報告は無いようです。しかし、免疫力を上げるというフコイダン、アガリクスなどのサプリメントがすでに市販されていますが、臨床試験で確かめられたものはほとんどありません。そのため、他治療とNK細胞療法との比較は困難です。

2) 他の治療法の副作用との比較

がん標準治療の副作用の内容、程度、頻度などが明らかになっています。食欲不振、下痢、脱毛、皮膚障害、末梢神経障害、骨髄抑制など、ごく軽度なものから重篤なものまで多岐にわたります。当療法ではこのような副作用はほとんど認められません。サプリメントで重篤な副作用が起こることは稀ですが、アガリクスで重度の肝障害がおきたことが論文報告されています。当療法ではこれまで重篤な副作用は認められておりません。

5. 治療提供終了後の追跡調査

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85号）により、治療終了後の病状経過や疾病発生など、一定期間の追跡調査が定められています。治療後の副作用の有無と効果を追跡するため、原則、治療終了後の6か月目、その後1年ごとに、NK細胞療法終了後から5年間、当クリニックより、電話等で追跡調査を行いますのでご協力をお願いいたします。

6. 治療の同意は任意であり撤回も自由です

この治療の同意は任意であり、同意した場合であっても、治療の開始前後、培養の採血

の前後にかかわらず、いつでもその同意を撤回でき、治療を中止できます。それを理由にその後の治療に不利益を受けることはありません。ただし、細胞の培養開始後の撤回については、規定による細胞培養費用が請求されます。

7. 個人情報の保護

当クリニックの個人情報取扱規定に基づき個人情報を保護します。個人を特定し得る氏名などのプライバシーに関わる情報が、ご本人の同意なく、他に提供されたり公開されたりすることはありません。

8. 実施に係る費用（自費診療として行われます）

初診費： 33,000 円（税込） 初回検査費： 22,000 円（税込）

投与1回治療費： 385,000 円（税込） 免疫検査費： 55,000 円（税込）

* 同意撤回その他理由を問わず細胞培養が開始された後においてはそれまでに掛かった培養費用の請求が発生します。

9. 健康被害の賠償と補償

採血や治療に伴い健康被害が発生したときは、その程度により、クリニックで対処可能であれば適切な処置を行い、対処が難しい場合は入院可能な病院へ紹介し治療を行います。過失による賠償が必要な健康被害と認定された場合、医師・医療施設責任賠償保険を介して賠償が行われます。

10. 特許権、著作権、財産権、経済的利益の帰属

治療の結果として、治療に関する特許権や経済的利益が生じる場合がありますが、これらは提供された試料全体から得られる知見であるため、治療を受けられた個人が特許権、著作権、財産権、経済的利益を得られるものではありません。

11. 苦情・お問い合わせ

当治療に関する苦情やお問合せはクリントエグゼクティブクリニックの医師にお尋ねください。

（月曜～金曜：午前9時から午後5時）

責任者 医師 直江 道夫

電話番号：03-5405-1095

12. 認定再生医療等委員会について

日本薬事法務学会再生医療等委員会（認定番号：NB3140007）

東京都中央区銀座 8-18-11 OGURA ビル 6F

電話番号：03-6264-3883 Mail：info@japal.org

NK 細胞療法によるがん治療・免疫機能改善治療の同意書

【医師の署名欄】

私は、NK 細胞療法によるがん治療・免疫機能改善治療の説明と同意書に記載した各事項について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

氏名：（自署） _____

【患者さんの署名欄】

私はがん治療・免疫機能改善治療に受けるにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、感染症検査と治療を受けることに同意します。

同意日：平成 年 月 日

氏名（本人）：（自署） _____

*代筆の場合は、代筆者氏名、本人との関係と代筆の理由

研究使用へのご協力のお願いと同意書

当院は、当院内において又は外部研究機関と共同で研究を行い、NK細胞療法をさらに発展させ治療をより良いものにしたいと考えております。この文書をよくお読みいただくとともに、担当医師の説明を受けていただき、患者さんから提供していただく血液、培養細胞の一部について、研究利用することにご協力いただきたいと考えております。

1. 試料を提供していただく目的

クリントエグゼクティブクリニックは、NK細胞療法について、当院内において又は外部研究機関と共同で研究を行い、がんに対しよりすぐれた免疫細胞療法の開発、がん以外の疾患への治療応用などについて研究を進めるため、同意をいただいた患者さんから提供していただいた血液や培養細胞の一部を使用します。

2. 提供していただく試料

患者さんから同意をいただいた場合には、血液および培養細胞の一部を、1. 記載の目的に使用させていただきます。新たに血液や培養細胞をご提供いただくものではありません。

3. 成果発表

成果については、細胞提供者について個人が特定されない形で学会等において公開される可能性があります。

4. 試料の使用方法

提供いただいた試料は開示した目的にのみ使用され、他人の治療等に使用されることはありません。提供された試料について遺伝子解析等を行う場合がありますが、これは、免疫関連分子遺伝子の解析などを指すものであり、遺伝性疾患の有無の検索等はありません。また体細胞遺伝子 DNA の保存も行いません。

5. 試料の管理

提供いただいた試料は当院にて保管、管理いたします。匿名化を行う場合は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則に基づき、連結可能匿名化とした上で個人情報を取り扱うとともに、個人情報保護法に基づき十分なプライバシーの保護を行います。また研究終了後、提供いただいた試料は適切な方法で廃棄されます。提供された試料より得られた情報は原則として、提供された患者さんにお知らせすることはありませんが、患者さんにとって大変重要な意味を持つと担当医師が判断した場合には、内容を報告さ

せていただく場合があります。

6. 研究に関わる費用

治療費以外に研究に要する費用の負担をお願いすることはありません。

7. 研究使用を断っても不利益を被ることはありません

研究協力に同意していただけない場合でも、当院での治療において不利益を被ることはありません。

8. 同意後の撤回

本同意は患者さん自身の判断でいつでも撤回することができます。その場合、直ちに研究使用を中止いたします。

9. プライバシーの保護

患者さんを特定し得る氏名などのプライバシーに関わる情報が公開されることはありません。

10. 知的財産権

研究の結果として、治療に関する特許権や経済的利益が生じる場合がありますが、これらは提供された試料全体から得られる知見であるため、患者さん個人が特許権等を得られるものではありません。

11. 苦情・お問い合わせ

当治療に関する苦情、お問合せはクリントエグゼクティブクリニック医師にお尋ねください。(月曜一金曜：午前9時から午後5時)

責任者 医師 直江 道夫

電話番号：03-5405-1095

研究のための血液・培養細胞の試料提供と保管の説明と同意書

【医師の署名欄】

私は、患者さんに上記事項について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

氏名：（自署） _____

【患者さんの署名欄】

私はこの治療を行うにあたり、上記事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を理解いたしましたので、以下の目的で試料を提供することに

同意します。 / 同意しません。

同意日：平成 年 月 日

氏名：（自署） _____