

患者さんへ

「悪性腫瘍に対するネオアンチゲン由来ペプチド感作
樹状細胞ワクチン療法の安全性を見る試験」
についてのご説明

第 1.4 版

作成日：2019 年 1 月 15 日

瀬田クリニック東京 院長 瀧本 理修

1. はじめに

私たち瀬田クリニックグループ（当クリニック）では、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（以下、再生医療等安全性確保法と呼びます。）」に基づき、従来よりがん患者さんへ免疫細胞療法を提供しています。

患者さんのために、より安全でかつ効果が期待できる治療法を検討することは私たちの使命であり、それは患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。私たちはより有効で安全な免疫療法の開発をめざし、ネオアンチゲン由来ペプチド感作樹状細胞ワクチン療法の研究（以下、本研究と呼びます。）を計画しました。この文書は、本研究についてあなたの理解を深めていただくためのものです。

今回、あなたにご説明する臨床研究は“自主臨床研究”と呼ばれるもので、製薬会社などが行う、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる治験ではありません。本研究は、厚生労働省から正式に認定された瀬田クリニックグループ認定再生医療等委員会の審査において承認後、当院の院長の許可を得て実施するものです。また、本研究の実施状況については、再生医療等安全性確保法に基づき、定期的に認定再生医療等委員会および厚生労働大臣へ適切に報告します。

説明の中で分かりにくい言葉や疑問、質問等がございましたら、ご遠慮なく担当医師にお尋ねください。本臨床研究に参加されるかどうかは、十分にご理解いただき、お考えいただいた上で、自由にご決定ください。もちろん、臨床研究の参加に同意された後でも、その同意はいつでも取り下げることができます。また、同意されなかったり同意を取り下げられたりしても、あなたが治療上の不利益を被るようなことは一切ございません。

2. 研究の背景

(1) 悪性腫瘍（がん）に対する治療

現在のがんに対する治療は、3大療法として、手術、放射線療法、化学療法が挙げられますが、依然として長期延命等の治療効果の改善がみられないケースも多いのが現状です。からだの中に形成される「がん」は、いろいろな特徴をもった「がん細胞」が混在していると考えられています。そのため、現在のがん治療の戦略としては、作用機序の異なるさまざまな薬剤や治療法を併用して、がんに立ち向かっていく方法が重要とされています（集学的治療）。しかしながら、現行の標準的な治療法では依然として十分な治療効果がみられていない例も多く、そのため、がん治療全体としてはより良い治療法の開発が求められており、さまざまな研究が行われています。

(2) 免疫細胞療法

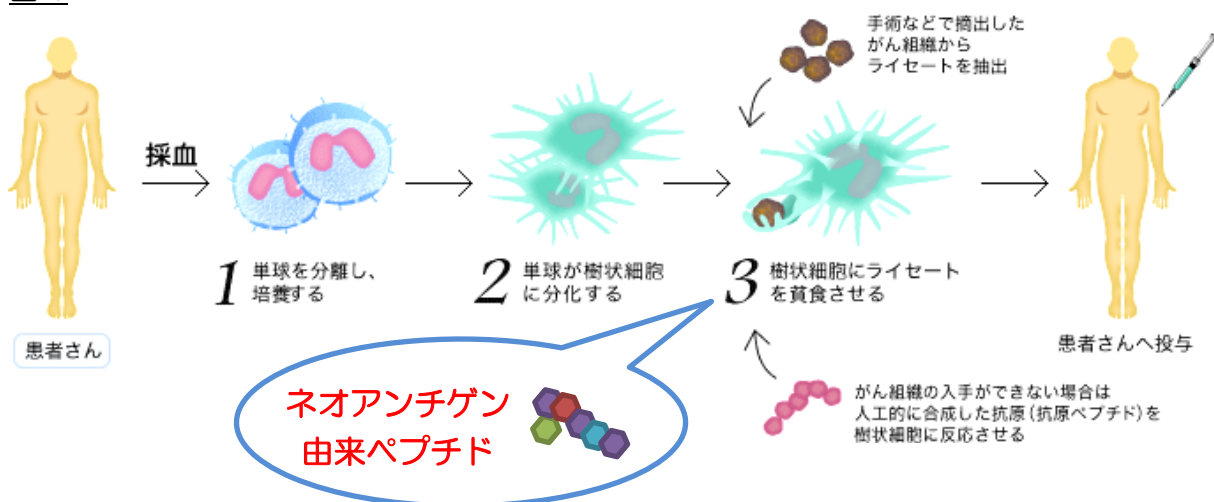
免疫細胞療法は、患者さんご本人から採取した免疫細胞を体外で処理・加工し、細胞ごとに必要な機能を活性化させた後に患者さんの体内へ戻す治療法です。その有効性、安全性に関する情報は、これまでに様々な種類の進行がんに対する治療や、手術後の再発予防等を目的とした補助療法で報告されています。化学療法や放射線療法といった標準治療とは異なる作用機序による抗腫瘍効果が期待できるため、標準治療に抵抗性のがんに対しても効果が得られる可能性があり、また既存治療との併用による相乗効果も期待できます。

本研究では免疫細胞療法のうち「樹状細胞ワクチン療法」を実施します。詳細は別紙資料「悪性腫瘍に対するネオアンチゲン由来ペプチド感作樹状細胞ワクチン療法の安全性を見る試験の概要」をご覧ください。

(3) ネオアンチゲン由来ペプチド感作樹状細胞ワクチン療法

従来の樹状細胞ワクチン療法は、患者さんの血液から採取した樹状細胞を培養し、この樹状細胞にがんの目印（患者さんのがん組織または人工的に合成した抗原ペプチド）を取り込ませて、再び患者さんに投与する治療のことで（図1）。体内に戻された樹状細胞は、がんの目印をリンパ球細胞に伝達して、特定のがん細胞だけを攻撃させる働きがあります。攻撃性をもったリンパ球細胞のことを、細胞傷害性T細胞（CTL）と呼びます。

図1



(瀬田クリニック東京のホームページより)

これまで、当クリニックでは、自身のがん組織を使用した自己がん細胞感作樹状細胞ワクチン療法や、自身の組織が手に入らない患者さんのために人工的に作製した抗原ペプチドを使った樹状細胞ワクチン療法を提供してきました。しかし、がんや患者さんのHLA型によっては、治療が実施できないケースも少なくありません。

本研究で用いるネオアンチゲン由来ペプチド感作樹状細胞ワクチン療法は、上記のような従来の腫瘍関連抗原の代わりに、腫瘍組織からの遺伝子解析を実施し、変異抗原検査結果を基にネオアンチゲンを同定します。同定したネオアンチゲン由来ペプチドを樹状細胞に取り込ませ（図1）、がん細胞を狙い撃ちする「細胞傷害性T細胞（CTL）」をつくります。

ネオアンチゲンは、腫瘍特異的変異抗原とも呼ばれ、がん細胞独自の遺伝子変異が起き、新しく生じた抗原のことをいいます。ネオアンチゲンは正常な細胞には発現しておらず、がん細胞だけにみられます。そのため、効率よくCTLを活性化、増殖させ、がん細胞に対する免疫応答だけを強く誘導できるという利点があります。また、ネオアンチゲンはひとりひとりの患者さんで異なります。そのため、遺伝子解析において個々の患者さんの免疫応答、がん細胞、がん組織の環境などの特性を解析し、患者さんに最適なネオアンチゲン由来ペプチドを使用した樹状細胞ワクチン療法を提供することで、個別化医療の実現が可能になります。

本研究は、瀬田クリニックグループで変異抗原検査を受け、腫瘍組織からの遺伝子解析を実施できた患者さんを対象としており、本研究外で実施された変異抗原検査の結果を用いて、ネオアンチゲンを同定します。瀬田クリニック東京の変異抗原検査は、BGI JAPAN株式会社に検査を依頼し、実施します。

【ネオアンチゲン由来ペプチド添加樹状細胞ワクチン療法の利点】

- がん細胞だけを特異的に攻撃する
ネオアンチゲンはがん細胞のみに発現が認められ、がん細胞特異的な CTL を誘導し、効果的な免疫応答が期待できる。また、正常細胞を攻撃する可能性が低くなり、安全性が高まることが予測される。
- ひとりひとりに最適な樹状細胞ワクチン療法が提供できる
個々の患者さんのがん遺伝子変異情報と HLA タイプの情報からネオアンチゲンを同定するため、従来の腫瘍関連抗原にあった HLA の制限などを受けることなく幅広い患者さんに治療を提供できる。

3. 研究の目的

新しい免疫細胞療法である、ネオアンチゲン由来ペプチド感作樹状細胞を6回投与したときの治療の安全性（有害事象の有無、あればその種類と程度、発現の割合など）について詳しく調べることを目的としています。

4. 研究の方法

(1) 対象

本研究に参加いただける方は、瀬田クリニックグループで変異抗原検査を受け、腫瘍組織からの遺伝子解析を実施できた方を対象としています。さらに、その他の参加基準に適合した方のみが対象となります。

(2) 研究の流れ

この研究は、以下の適格基準をみたした患者さんを本研究に登録いたします。

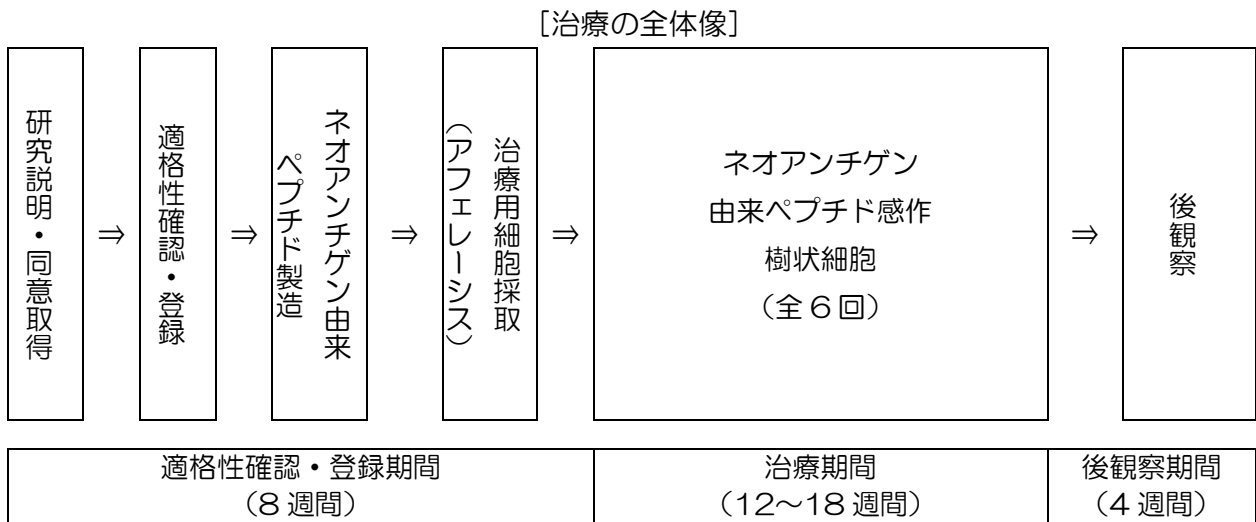
<適格性基準>

【選択基準】

- (1) 画像所見、あるいは組織診断、細胞診断等から悪性腫瘍と診断されている患者さん。
- (2) 瀬田クリニックグループで変異抗原検査を受け、腫瘍組織からの遺伝子解析を実施できた患者さん。
- (3) 全身状態が良好な患者さん（パフォーマンスステータス(PS)：0または1）。
- (4) 同意取得時の年齢が20歳以上である患者さん。
- (5) 外来通院が可能な患者さん。
- (6) 主要臓器（心・肺・肝・腎・骨髄）の機能が十分に保持されている患者さん。
- (7) 本研究への参加について、文書にて同意をした患者さん。

【除外基準】

- (1) 臨床症状のある肺線維症または間質性肺炎を有する患者さん、またはその素因・既往のある患者さん。
- (2) 重篤な薬物アレルギー既往のある患者さん。
- (3) ウイルス検査でHIV抗体が陽性である患者さん。
- (4) 重篤な心疾患を有する患者さん。
- (5) 活動性の自己免疫疾患を有する患者さん。
- (6) 重複腫瘍を有する患者さん。
- (7) コントロール困難な感染症（敗血症、肺炎等）を有する患者さん。
- (8) 妊婦あるいは妊娠の可能性のある婦人、または授乳中の婦人。
- (9) その他、研究責任者または研究分担者が被験者として不適当と判断した患者さん。



① 研究説明・同意取得、適格性の確認・登録

担当医師による研究説明・同意取得後、適格性基準を満たした患者さんをこの研究に登録します。適格性の確認においては、治療用細胞の培養に影響を及ぼすウイルスの有無を確認するための検査を行います。(ただし、あらかじめ検査結果が得られている場合には検査を実施しない場合もあります。)

② ネオアンチゲン由来ペプチド作製

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

③ 治療用採血細胞採取 (アフェレーシス)

ネオアンチゲン由来ペプチド感作樹状細胞の培養に必要な細胞を回収するために、治療開始前に当クリニックにて成分採血 (アフェレーシス) を行います。アフェレーシスでは、針を両腕に刺して片方の腕から持続的に採血し、血液中の特定の細胞だけを集めながら、もう一方の腕

からはそれ以外の血液成分を体内に戻す処置を行います。通常、外来にて行い、約 3-4 時間程度の時間がかかります。今回は、白血球の中に含まれ、樹状細胞の元となる単核球という細胞を取り分けます。1 回の成分採血で 6 回分の治療に必要な細胞を回収します。採取した細胞は、専用の容器に入れ、委託した特定細胞加工物製造事業者の細胞培養加工施設へ送られます。本研究における治療用細胞の培養・調製は、再生医療等安全性確保法に基づき、厚生労働省に許可された株式会社メディネット（以下、メディネット社と呼びます）の細胞培養加工施設において、適切な管理のもとで約 2 週間かけて培養・調製を行います。

④ ネオアンチゲン由来ペプチド感作樹状細胞投与

[Redacted text]

希望しない場合は、「11. 得られた試料の二次利用」に準じて対応します。また、新たな成分採血（アフエレーシス）はできません。なお、ネオアンチゲン由来ペプチド感作樹状細胞が十分に調製できない、培養・調製を行う上で発生する不具合、輸送のトラブル、あるいはその他の理由により、予定した日程通りに治療が行えない事態が突然に発生する場合があります。ネオアンチゲン由来ペプチド感作樹状細胞の規格基準のうち、細胞数の不足により基準を満たさない場合の投与は原則不可とします。

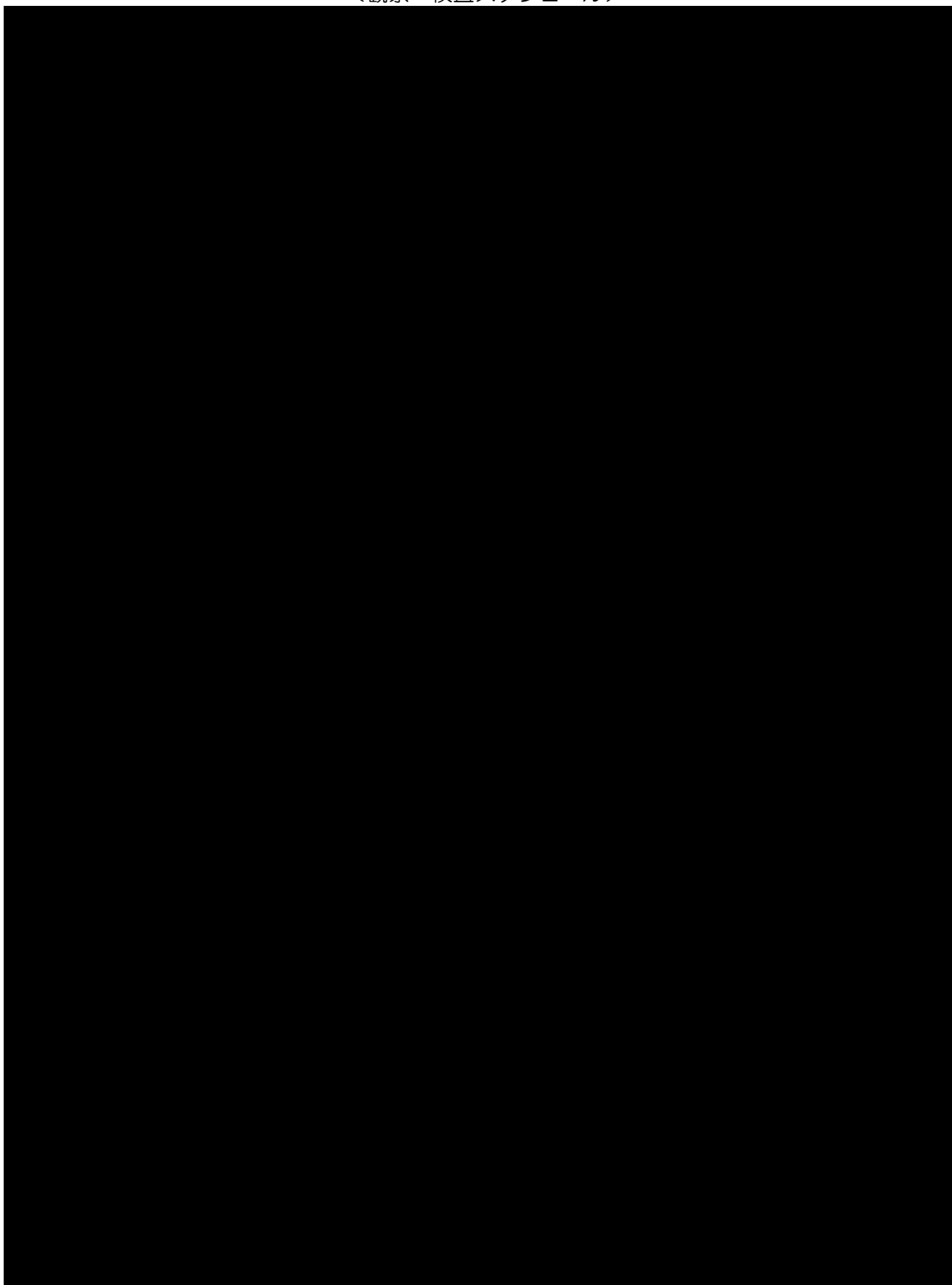
⑤ 後観察

[Redacted text]

⑥ 追跡調査

[Redacted text]

<観察・検査スケジュール>



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5. 研究の予定参加期間

この研究に参加された場合の予定参加期間は、治療前期間8週間、治療期間12～18週間、後観察期間4週間、計24～30週間となります。

研究実施期間：厚生労働大臣による再生医療等提供計画届出受理日から2年間

症例登録期間：厚生労働大臣による再生医療等提供計画届出受理日から1年間

6. 研究の予定参加人数

5名の患者さんの参加を予定しています。

7. 併用薬（治療）

研究に参加中は、研究の安全性の評価に影響を及ぼす可能性がある以下の薬剤あるいは治療は受けることができません。

- ① インターフェロン製剤
- ② 未承認薬（治験薬を含む）
- ③ 本研究で実施する以外の免疫細胞療法（瀬田クリニックグループの $\alpha\beta$ T細胞療法は除く）

8. 予想される利益と起こるかもしれない不利益

<予想される利益>

ネオアンチゲン由来ペプチド添加樹状細胞ワクチン療法により、患者体内で誘導される抗原特異的な免疫応答にて、化学療法や放射線療法とは異なる作用機序による抗腫瘍効果が期待される。

<起こるかも知れない不利益>

- ① 樹状細胞投与において予想される主な有害事象
発熱、倦怠感、掻痒症、自己免疫反応、間質性肺炎、注射部位反応、アレルギー反応 等
- ② アフェレーシスにおいて予想される主な有害事象
口唇や手足のしびれ（抗凝固剤として用いる薬液によるクエン酸中毒）、血管迷走神経反射による症状（めまい、吐き気、嘔吐、脈拍減少、血圧低下）、血小板減少症 等
- ③ その他
治療用採血や各種検査用採血に伴う危険があります。

研究期間中、副作用などあなたに良くない症状が現れていないか注意深く観察していきます。あなたに良くない症状が現れた場合は速やかに適切な治療を行いますので、いつもと違うと感じる事がありましたらすぐに担当医師へお伝えください。

9. 健康被害が発生した場合

治療期間中あるいは終了後に患者さんに当該研究による健康被害等の有害事象が生じた場合には、担当医師が適切な診療と治療を行います。健康被害に対する処置として、他院にて一般診療を受けられる場合には、その費用は患者さんご本人の負担となります。

また、私たちは、万が一、治療期間中および治療終了後 12 ヶ月において、患者さんに本研究に起因する死亡あるいは後遺障害の健康被害が発生した場合に備え、日本再生医療学会が主導する再生医療等臨床研究補償保険へ加入しています。ただし、担当医師に事実と違う報告をしたり、あなた自身の重大な過失または故意によりその被害が発生した場合は、補償金が減額されたり受けられないことがあります。一方、差額ベッド料金の補填、医療費、医療手当て、休業補償、その他の補償はありません。

10. 得られた試料および資料の取り扱い

本研究の実施に係る文書やデータの信頼性を保証するために必要な書類・記録等の資料は、適切な管理のもと、治療終了後 20 年間保管します。保管期間終了後、廃棄する場合は、個人が特定されないよう細心の注意を払い、原状回復できない方法で廃棄します。また、患者さんから採取した血液等および培養後の治療用細胞の一部は、安全管理のために治療終了後 5 年間は適切に保管します。いずれも法律に基づき保管し、廃棄する場合には適切な処理のうえ廃棄します。

11. 得られた試料の二次利用

あなたの同意が得られた場合には、治療や検査に使われなかったあなたの細胞や血液等の試料を、将来のがん治療の発展・向上を目指した医学研究に使用させていただくことがあります。この場合も、あなたのプライバシーは守られます。また、このような将来の医学研究への試料の利用について同意いただいた後であっても、いつでも同意を撤回することができます。

12. 研究への参加は、あなたの自由意思によるものです（同意の撤回について）

この研究へ参加されるかどうかについては、よくお考えいただき、あなた自身の自由な意思のもとでお決めください。また、研究に参加されることに同意された後で、たとえ治療が始まっていた場合でも、いつでも同意を取り下げることができます。治療を受けることを拒否した場合や、同意を撤回した場合であっても、あなたのこれからの治療に差し支えること（治療上の不利益を被ること）は一切ありません。ただし、治療の開始後に同意を取り下げられた場合には、それまでに得られた結果については、改めてあなたの承認を得た上で、学会発表や論文作成のデータとして使用させていただくことがあります。

13. 治療の中止

あなたの希望・意志により、治療はいつでも中止することができます。その他、担当医師の判断により、治療が中止となる場合があります。中止により費用の差額が生じた場合は、所定額をお返しします。

18. 利益相反（起り得る利害の衝突）

本研究は、瀬田クリニック東京の自主臨床研究として実施します。なお、本研究の一部業務は、メディネット社への委託により実施されますが、メディネット社は結果の解析・評価には関与しません。金銭的な利益やその他の個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことは一切致しません。結果および結果の解釈に影響を及ぼすような利益相反については適切に管理し、患者さんが権利・利益を損ねることがないことを適宜確認します。

19. 研究から生じる知的財産権の帰属

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります。その権利は、研究グループに帰属します。試料の提供者であるあなたには帰属しません。

20. 研究に関する新たな情報

この研究に参加されている期間中、あなたの研究参加の継続の意思に影響を与えるような情報を新たに入手した場合は、直ちにお知らせします。また、この治療法に関して重要な情報が得られた場合は、研究参加の継続に関してもう一度あなたの意思を確認します。

21. ネオアンチゲン由来ペプチドの同定結果

なお、患者さんの健康に関する重要な知見が得られた場合や、遺伝子結果や偶発的に発見したことが患者さんにとって医学上重大な問題が起こることがわかった場合など、重要な知見が得られた場合には、再生医療等安全性確保法、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて、対応を行います。

22. 遺伝カウンセリングの利用

本研究の遺伝子解析は腫瘍に限られた解析ではありますが、病気のことや遺伝子解析に関して、不安に思ったり、心配なことがある場合は、遺伝カウンセリングの利用も含めて相談を受け付けておりますので、担当医師へ何なりとご相談ください。

23. 研究の実施体制

この研究は以下の体制で行います。

【研究責任者】

瀧本 理修 瀨田クリニック東京 院長

住 所：〒101-0062

東京都千代田区神田駿河台 2-1-45 ニュー駿河台ビル 3 階

電 話：03-5280-0086

【研究分担者（共同研究者）】

後藤 重則 瀨田クリニック東京

神垣 隆 瀨田クリニック東京

【個人情報管理責任者】

■■■■■■■■■■ 瀨田クリニック東京

【研究事務局】

臨床研究・治験センター

住 所：〒101-0062

東京都千代田区神田駿河台 2-1-45 ニュー駿河台ビル 3 階

電 話：03-5244-5751 平日 午前10時-午後5時

（平日の夜間と土日・祝日はお受けしておりません）

24. 相談窓口

あなたがこの研究について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく各クリニックの担当医師もしくは研究事務局へご相談ください。また、ご希望によりこの研究計画および研究の方法に関する資料（再生医療等安全性確保法に基づく資料）の一部を閲覧することも可能です。なお、この取り組みの計画概要は公開登録システム（大学病院医療情報ネットワーク：UMIN）に登録されており、どなたでも閲覧可能となっております。（[UMIN ID：UMIN000037510]）

研究代表者／研究責任者：瀧本理修（医療法人社団滉志会 瀨田クリニック東京 院長）

研究事務局：臨床研究・治験センター

担当医師：（氏名） _____

（所属） _____