

## 1. 研究目的

近年免疫療法における進歩は目覚ましいものがあり、特に免疫細胞ががんを見つけるための目印（がん抗原）を検出方法は大きな進歩を遂げるようになりました。近年、遺伝子解析技術の進歩によりがん組織の遺伝子情報から変異遺伝子抗原(ネオアンチゲン)を予測できるようになり、この抗原を用いて樹状細胞を行う方法が開発されました。本研究はこのネオアンチゲン・ペプチドを用いる樹状細胞療法の安全性を評価するために行います。

## 2. がんに対する免疫細胞療法（樹状細胞ワクチン療法）とは

私たちには、体内内に存在する異物や不必要になったものを排除しようとする働きがあります。これが免疫という力です。がんは体内で発生したのですが、元々は存在していなかった異物であるために免疫反応も生じます。しかしこの免疫によるがん細胞の排除が弱いためにがん細胞の増殖を抑えきれず、がんは増殖し続けることになります。そこでこの免疫細胞を直接利用して、排除する免疫の力を増強しようとする治療が免疫細胞療法です。

がん細胞を攻撃する時には様々な免疫細胞が関与しますが、直接的にがん細胞を攻撃する主な免疫細胞はリンパ球と呼ばれる細胞です。このリンパ球ががん細胞を見つけるためには、異物であることを見分ける目印が必要です。この目印をがん抗原（タンパク質の断片：ペプチドレベルの大きさ）と呼びます。この目印を教材としてリンパ球に教育する細胞が樹状細胞と呼ばれ、目印となるがん抗原を直接樹状細胞に提供し、効率よくがんを見つけるための目印(がん抗原)を教えようとするのが樹状細胞ワクチン療法です。

## 3. 本研究治療で利用するネオアンチゲン（ネオ抗原）とは

樹状細胞ワクチン療法においては、教えるべきがん抗原（タンパク質の断片；ペプチド）を人工的に作製し、樹状細胞ワクチンに利用してきました。これまで利用されたがん抗原はオンコアンチゲン・ペプチドと呼ばれ、がん組織やそこに浸潤するリンパ球を調べることで「がん抗原」を同定し、それが治療対象患者のがん組織と同じ「がん抗原」があるかを調べることで治療対象者になるかどうかを判定していました。これに対してネオアンチゲンは、治療対象者のがん細胞における遺伝子変異を解析して、細胞表面にある断片化された目印の構造をしらべ、それを個別的に作製して利用しようとするもので、大変画期的なものであり、現在、世界的な流れを生み出しているがん抗原です。

## 4. 本研究治療:ネオアンチゲン樹状細胞ワクチン療法とは

樹状細胞ワクチン療法のこれまで利用していたオンコアンチゲン・ペプチド抗原に変えて、ネオアンチゲンをがん抗原として利用する樹状細胞ワクチン療法です。安全性評価をすることが第一義的なものですが、治療効果を始め、安全性・免疫反応も副次的に調べる研究的な治療です。

ネオアンチゲンはがん患者様に提供頂いたがん組織から抽出したがん細胞中の DNA や RNA といった遺伝子情報をもとに解析を行い、その治療対象者のがん細胞の表面のネオアンチゲンの予測をし、個別のがん抗原ペプチドを作製します。このネオアンチゲン・ペプチドを樹状細胞ワクチンに利用する樹状細胞ワクチン療法になります。

## 5. 本研究治療の対象者及び対象除外者

本治療研究の内容に御同意頂いた、白血病を除く悪性腫瘍患者を対象とします。

ただし、重篤な自己免疫性疾患活動期の患者、全身状態の悪い患者においては研究除外者とします。

## 6. 研究の方法

### （1）ネオアンチゲンの予測と作製

このネオ抗原予測は患者様から手術等で採取したがん組織から遺伝子情報の解析並びに予測を行います。東京大学発創薬企業であるオンコセラピー・サイエンス株式会社の関連会社であるキャンサー・プレジジョン・メディスン社（CPM社）に依頼して行います。遺伝子情報を元にした患者様固有のネオアンチゲンの解析には3週間前後、さらにその情報を元に治療に用いるネオアンチゲン・ペプチドを作製するのに同じく3週間前後と、検査から治療開始までに少なくとも1か月半から2ヵ月かかることを予めご了承ください。

ネオアンチゲンの検査では、がん組織の中からDNA、RNAを抽出する検査ですが、提供された組織にがん細胞が少ない、もしくは適切に保存されてなかった場合には十分な遺伝子情報を得ることができない場合もございます。また遺伝子変異が少ない場合においてもネオアンチゲンが予測できない事もあります。そのような結果が出て、遺伝子解析に要した費用に関してはご負担頂きます。ご了承ください。

### （2）採血方法

樹状細胞となる単球は血液中に多く存在していません。治療に必要な樹状細胞を採取するためには、通常の採血では量が少ないため、成分採血装置を利用します。この装置は献血時などにも利用されていますが、いったん採血したものから必要な成分だけを採取し、残ったものは体内に戻します。これを繰り返すことで、身体にそれほど大きな負担なく、より多くの必要な血液成分だけを採取することができます。採血時間は一回の採血で概ね50分から1時間程度です。

成分採血装置を利用する場合、稀ですが突然ふらつき・失神等の迷走神経反射や凝固阻止剤によるクエン酸中毒症状（口唇などに痺れ）が起きることがあります。どちらの一時的なものですが、生じた場合には直ちに取除く対応を致しますので、何か変化があるようでしたら遠慮なくスタッフに御声掛け下さい。

### （3）治療使用細胞の培養方法

免疫細胞の培養は当クリニック1階のクリーンルーム内で行われます。厳密な品質管理のもと細胞の状態のチェックや、細菌・真菌と病原菌発熱物質の混入の有無の検査などに問題がないと判断した後に投与します。治療用細胞の培養には血液から分離した免疫細胞のほか、採血時に同時に採取した血漿も利用します。また栄養源としてアルブミン製剤を添加した培地を利用します。このアルブミン製剤は加熱処理を行った安全性の高いものですが、未知の感染症を起こす可能性を完全には否定することはできません。

樹状細胞ワクチンの作製では上記方法にて採血した血液から単球（樹状細胞になる細胞）を分離し、これに2種類のサイトカイン（GM-CSF、IL-4）を加えることで樹状細胞に進化させます。この樹状細胞にネオアンチゲンを添加して洗浄後、0.5ml～1.5ml（細胞数による）の細胞液を用意します。

培養する免疫細胞は毎採血時の血液中の細胞状態の影響を受けるため、培養後に得られる樹状細胞の性状や数は一定ではありません。特に全身状態が悪化している場合や化学療法・放射線治療等の強い影響がある場合には、十分に細胞数を得られないこともあります。出荷基準を満たさない場合は、説明して、担当医の判断で投与します。

#### （４） 投与方法・投与スケジュール

培養開始後、約1週間後に、ネオアンチゲンを添加した樹状細胞ワクチンを患者様のリンパ節の近く（鼠径部もしくは腋窩部）の皮内に投与します。治療は基本的に毎週連続して8回行うことを基本としています。8回の投与にて研究を終了しますが、その間に有害事象なく投与が遂行された場合は、希望により免疫の記憶が維持されるように、間隔をあけて治療を継続することが可能です。この場合治療の継続、治療間隔、中断等は医師と相談して決めていきます

#### （５） 治療前の検査（血液検査、心電図検査）並びに治療中・治療後の検査について

治療可否の判定として血液検査を行います。検査内容は、血液型、白血球数、肝機能、腎機能等の一般的な検査の他、腫瘍マーカー検査および感染症検査（HBV, HCV, HIV, HTLV-1, 梅毒）を行います。その結果、全身状態があまりにも悪化している場合、HIVが陽性であるなどの場合には治療が行えない場合があります。

成分採血装置を安全に使用できるかどうかを見極めるために心電図検査を行います。

安全性の評価として、毎採血時に身体状況を含めた問診検査を行います。また4回目投与後、8回目投与後において一週間以内に採血検査を行い、安全性の評価を検討します。

#### （６） 副作用について

これまで行われてきた樹状細胞ワクチン療法では投与部位に強い「発赤」、時には「びらん」（腫れて皮がめくれること）が認められることがあります。これは免疫反応の副次的な反応ではありますが、過度の炎症が生じた場合には冷却し、痛みを生じる場合には発熱対応としてお渡しした解熱消炎鎮痛剤を利用して下さい。

現在に至るまで、これらの治療に直接起因する重篤な副作用の報告は見られませんが、今後未知の副作用が生じる可能性もあり十分に注意して経過を観察していく必要があると考えます。

自己免疫性疾患（リウマチ等）がある場合は状態が悪化する危険があります。このような疾患がある、または可能性を強く疑われる場合には、基本的に免疫療法は回避されることをお勧めします。

#### 7. 他の治療法に関して

本研究において他治療との併用治療に関しては除外しません。病気の種類や病状によっては他にも有効な治療法があります。そのような場合は他の医療機関とも連携して治療を併用していきたいと考えています。免疫を障害するような治療（強い化学療法等）を併用する場合は、そのスケジュールに応じて樹状細胞の注入の時期を個々に決めていきます。また一般的な免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害剤との併用において、その因果関係は明らかになっていませんが、過去に死亡事故があった事は報告されています。

#### 8. 同意、同意の撤回及び治療の中止に関して

上記ご説明の研究に参加して頂くにあたり同意書をご提出頂きますが、患者様の希望・意志により、いつでも同意を撤回できます。その場合、同意撤回書をご提出下さい。同意に撤回により不利益な取り扱いを受けることはありません。

#### 9. 費用に関して

本研究に必要な費用は、すべて患者様にご負担いただきます。治療費は健康保険の適用外であり、全額自費負担となります。支払い方法等に関しては別紙を御覧下さい。尚、治療が中断した場合でも一旦お支払い頂いた料金は返金されないことは予めご了承ください。

また採血時の状況において、身体状況等の虚偽の申告で採血培養がされてしまった場合や、菌血症等の身体状態が悪く、培養しても免疫細胞が利用不可になる可能性を事前に説明した上で、それでも採血を希望された場合などで、細胞の投与ができない状態となった場合においても、一旦お支払い頂いた料金は返金されません。

#### 10. 個人情報保護並びに遺伝子情報の管理に関して

上記ご説明の本研究を受けて頂くにあたり患者様からお預かりする患者様の個人情報（再生医療等安全性確保法に従い代諾者様にご説明し及び同意頂く場合には当該代諾者様の個人情報を含みます）の保護に関する事項については、別紙個人情報保護方針に記載のとおりです。

またがん組織から得られた遺伝情報も個人情報となりますが、CPM社に依頼する遺伝子情報解析に関しては、被検者がCPM社には認識できないID番号のみが伝えられ、またCPM社においても全て、個人情報・特定個人情報の安全管理措置に関する取扱い規定にのっとり行われます。採取されたDNA、RNA等に関しては検査終了後、30日後に破棄されます。本研究にて得られた遺伝情報を含む医療情報は個人情報と共に厳密に扱われます。本研究の主旨である内容が、医学研究発表・啓蒙目的等以外で利用されることはありません。

#### 11. お問い合わせへの対応について

研究に関する疑問・苦情等がございましたら、いつでもご連絡下さい。尚、お問い合わせは、研究終了後、又は中断された方でもご連絡頂けます。

バイオセラクリニック 電話：03-5919-1762 FAX：03-5919-1702

（診療時間：9：30～17：30 休診日：日・水・祝）

#### 12. 健康被害への対応について

治療を受けられた後に出現した症状等に関しては、どのような症状であってもクリニックへご連絡下さい。伺った内容ごとに、免疫治療との関係性、緊急性の有無、今後の対処方法をご説明致します。もし患者様に生じた健康被害が、当クリニックで行った治療と関連する可能性が疑われる場合には、当クリニックにおいて症状に応じた最善の治療を行うとともに、必要な場合には近隣の医療機関とも連携しながら、患者様が適切な治療を受けられるよう最大限の努力を致します。

#### 13. 治療中・治療終了後の調査及び自己の医療情報や血液・組織標本の研究目的での利用に関して

本研究において安全性評価を第一義においていますが、副次的に免疫学的な解析を行う場合があります。その目的達成のため治療終了後も継続して調査をし、安全性・有効性を確認する必要がある場合があります。ご協力して頂けますよう何卒よろしくお願い致します。勿論これらは医学研究、教育目的以外には一切使用致しません。同意頂いた後でも、この同意はいつでも撤回は可能です。その旨御連絡下さい。

尚、当クリニックで得た患者様の個人情報は、当クリニックの個人情報保護規程に基づき厳重に保護されます。