**Alpha-Galactosylceramide刺激自己樹状細胞を用いた**

**ＮＫT細胞標的治療の説明**

この治療は、「再生医療等の安全の確保等に関する法律（平成25年法律85号）」「厚生労働省令110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。

再生医療等の名称：Alpha-Galactosylceramide刺激自己樹状細胞を用いたNKT細胞標的治療

再生医療等を提供する医療機関：医療法人社団　ニューシティ大崎クリニック

施設管理者：松岡千花子

実施責任者；益山純一

再生医療等を行う医師：益山純一、松岡千花子、藤田実彦、鳴海兼太

１．NKT細胞標的治療の内容

１）免疫細胞療法とは

現在のがん標準治療は、手術、抗がん剤、放射線の３つからなっています。しかし、これら標準治療でも副作用や体力などの問題で治療ができない場合、あるいは転移や再発した場合には治療はより難しくなります。そこで、がんを攻撃する免疫細胞をがん治療に応用しようとする試みが30年以上前から始まり、免疫学の急激な進歩とともに新しいがん免疫療法の臨床試験が世界中で行われるようになりました。

２）免疫細胞療法の種類

がん免疫療法には、活性化αβまたはγδT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(ナチュラルキラーティー)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。

３）NKT細胞標的療法とは

生体を防御する免疫には、『自然免疫』と『獲得免疫』があります。『自然免疫』はさまざまな抗原（侵入してきた病原体や異常になった自己の細胞）を感知し、それを排除する初期防御を担い、『獲得免疫』では、抗原を特異的に見分け、それを記憶することで、記憶した特定の抗原に対して効果的にかつ強力に排除する仕組みのことです。免疫担当細胞は、前者が主にNK細胞で、後者がT細胞です。免疫が効果的に働くには両者の連携が欠かせません。NKT細胞はNK細胞とT細胞の特徴を併せ持つ性質があることからこの名前が得られました。NKT細胞標的治療では、患者様の血液中にある『単球』を採取し樹状細胞へ分化させ、樹状細胞を活性化する『Alpha-Galactosylceramide (以下、アルファガラクトセラミド』により樹状細胞を刺激し、体内に戻した時に活性化した樹状細胞がNKT細胞を活性化します。NKT細胞は、これ自体にも、がん細胞に対する傷害能力がありますが、さらに、活性化されたNKT細胞は、NK細胞およびT細胞を活性化して、がん細胞に対して強力な免疫作用を発揮します。この方法は理化学研究所及び千葉大学で研究が進められ、臨床試験が行われております。また、当院で用いる『アルファガラクトセラミド』は高い安全基準で製造されたもの(株式会社理研免疫再生医学による提供)を使用しております。

　　　　　　　　　　　　

　　　　　参考：理化学研究所　統合生命医科学研究センター

４）治療対象

　　①　悪性腫瘍

　　②　性別：問わない

　　③　年齢：20歳以上

④　同意：本人若しくは代諾者の文書による同意

⑤　除外疾患：既往歴、診察、検査等により判断する。

ⅰ）白血病

ⅱ）Tリンパ球型またはNK細胞型悪性リンパ腫

ⅲ）自己免疫性疾患（関節リウマチや乾癬など）

ⅳ）慢性活動性疾患（活動性閉塞性肺疾患（COPD）急性肝炎、活動性慢性肝炎による中等度以上の肝障害。ただし、軽度の慢性肝炎は可）

ⅴ）活動性気管支喘息

ⅵ）細菌感染症（発熱など症状、白血球増多より診断）

ⅶ）骨髄移植、臓器移植の既往があるもの

ⅷ）妊娠あるいは妊娠の可能性のある女性および授乳期の女性

ⅸ）HIV、HTLV-1などのウイルス感染症のキャリア、梅毒感染者あるいは梅毒感染が疑われるもの

　　　ⅹ）医師が医学的、総合的に不適当と判断したもの

５）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。

下記の初回検査は細胞治療を受けるために必要な事前検査です。検査結果は患者様の了解のない限り他人には伝えません。

　　　　検査内容

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 検査項目 | 初回検査 | 初回検査から２ヶ月以後 | 適宜 |
| 1 | HBs抗原(CLEIA) | 〇 | 〇 | 〇 |
| 2 | HBc抗体(CLEIA) | 〇 |  |  |
| 3 | HBV核酸増幅法 |  |  | 〇 |
| 4 | HCV抗体 | 〇 | 〇 | 〇 |
| 5 | HCV核酸増幅法 | ○ |  | 〇 |
| 6 | RPR、TP抗体 | 〇 |  |  |
| 7 | HIV抗原・抗体  | 〇 | 〇 | 〇 |
| 8 | HIV核酸増幅法 |  |  | 〇 |
| 9 | HTLV-1抗体 | 〇 |  |  |
| 10 | PVB19抗体IgM |  |  | 〇 |
| 11 | 抗核抗体 | 〇 |  | 〇 |
| 12 | リウマチ因子 | 〇 |  | 〇 |

＊初回検査から２か月後の検査は、ウイルス感染直後にウイルスが検出されない「ウインドウ」期間に対応するために行う検査です。また、適宜行う検査は、輸血後など臨床的に必要と考えられるときに行います。

　　②　①の結果、治療できると判断された場合、成分採血（アフェレーシス）で血液から単球を大量に採取しますが、アフェレーシスに習熟したで行います。樹状細胞のもとになる単球は白血球の１割に満たないためアフェレーシス法が必要となります。これはアフェレーシス専用の機械を使い、通常3～5時間かけて血液を対外循環させて実施します。具体的には、腕や鼠径部の血管に注射針を刺しこれを機械に連結して単球を含む単核球を採取しそのほかの赤血球などの他の血液成分は同じ腕の血管に戻します。

　　③　血液から採取した単核球は清潔な冷蔵状態で当日にニューシティ大崎クリニックへ運ばれ培養を開始します。単球が樹状細胞に分化した後に、『アルファ－ガラクトシルセラミド』で刺激し、全工程8日間かけて培養します。

④　培養終了後、『アルファ－ガラクトシルセラミド』で刺激した樹状細胞はニューシティ大崎クリニック細胞培養加工施設で凍結保存します。

⑤　凍結保存した樹状細胞の安全性を確認するために感染症検査（無菌試験等）を１週間かけて試験します。

⑥　⑤で安全性が確認された後に、凍結保存していた『アルファ－ガラクトシルセラミド』で刺激した樹状細胞を解凍後すぐに頸部や鼠径部などの表在リンパ節の多い部位への皮下注射による投与を行います。原則、1週毎に計4回の投与を行いますが、他のがん治療や体調により投与間隔・回数は変わることがあります。

６）投与細胞の安全性確保

樹状細胞の培養は、ニューシティ大崎クリニック細胞培養加工施設で高度な技術管理のもとに実施します。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、投与前に培養した細胞(アルファガラクトシルセラミドにより刺激された樹状細胞)の無菌検査、グラム染色試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験を実施して安全性を確認します。

７）培養した樹状細胞数が規格値に達しない場合

樹状細胞の培養は、クリーンルーム内で高度な技術管理のもとに実施しますが、樹状細胞

分離、回収、調整は採取した血液の状態に依存するため、得られる樹状細胞の性状や数は一定ではありません。樹状細胞が十分に確保できない、検査に合格できない等の場合には日程通りに治療が行えない事態が発生することもあります。

８）採取した細胞の使途

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・培養細胞の試料等の保管と廃棄

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。患者様の血液および培養液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1mL）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ニューシティ大崎クリニック細胞培養加工施設にて1年間保管、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年後に適切かつ安全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。

２．予期される効果と副作用

１）効果について

NKT細胞標的治療はすでに大学等の研究機関で臨床試験が行われ、進行性肺癌や頭頸部癌に十分な効果を示唆する結果が発表されています。しかし、すべての癌についての治療効果を検証した治療法ではなく、また治療によって得られる効果は、患者様の病状や病態、血液状態などによって個人差が生じますのであらかじめご了承ください。当クリニックでは、患者様が現在治療中(受診中)の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、患者様ごとに最適な投与法を行い高い効果が期待できる治療を行います。

参考として、医師主導型治験として行われた、肺がんと頭頸部がんに対するNKT細胞標的治療の結果を提示します。

頭頸部がんに対するNKT細胞標的治療

進行性肺がんに対するNKT細胞標的治療



臨床結果（臨外　2013年8月　第68巻　第8号より抜粋）

２）治療の副作用について

アルファガラクトシルセラミドで刺激した樹状細胞を投与した後に軽い発熱や倦怠感が起こることがありますが、多くの場合は38℃未満でかつ2日以内に解熱するもので軽微なものです。また、ごく稀にアレルギー反応と思われる症状の出現をみることもあります。注意深い観察をしながら治療を行い、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）アフェレーシスに伴う副作用について

①　アフェレーシスに習熟した医療施設において血液を体外循環しますが、血管への穿刺に関しては十分に消毒を行い、これに習熟した医師が行います。ごくまれに皮下血種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。また採血の緊張からめまいや吐き気、さらには血圧が下がることもありますが、症状を観察しながら採取速度を調節することでそれらの出現を抑えます。

②　アフェレーシスでは血液が凝固しないよう抗凝固剤を使用しますが、これに含まれるクエン酸によって血中のカルシウム濃度が低下することがあります。そのために、初期症状として口唇、手指のしびれが出現することがあり、さらに進行すると手指筋肉のツッパリが出てくることがあります。初期症状が認められた場合には、当該段階で採取速度を下げたり、あるいはカルシウム濃度を是正する薬剤を投与したりすることで症状の進行を防ぎます。

③　時に血小板減少が見られることもありますがすぐに回復するため、血小板輸血が必要になることはありません。

３．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

外科的手術、抗がん剤、放射線の3つのがん標準治療があります。また最近は新たな抗体治療や免疫療法（チェックポイント阻害剤）もあります。これらの治療法は、すでにがん治療として確立した治療方法です。これらの治療を行っている場合、あるいは行う予定がある場合には、可能な限り、その治療スケジュールに応じた最適の樹状細胞の投与時期や投与間隔を決めていきます。

２）他の治療法の効果との比較

標準治療は国内外で長年にわたり臨床研究および臨床応用等が行われ、その効果については、腫瘍の縮小や延命効果に対する科学的医学的な根拠が示されております。NKT細胞標的治療は、肺癌、頭頚部癌で効果が報告されています。

３）他の治療法の副作用との比較

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。しかし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。

４．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求められています。治療後の副作用の有無と効果を追跡するため、原則、NKT細胞標的治療終了後から5年間、当クリニックより、お届けいただいたご連絡先に、追跡調査表をお送りする予定ですのでご協力をお願いいたします。

５．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。

６．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。患者様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。

名前などの個人情報はニューシティ大崎クリニックとアルファガラクトシルセラミドの提供元で治療工程を管理する株式会社理研免疫再生医学と、情報共有することで細胞培養・保存取扱いなど細胞管理を厳重に行います。

７．実施に係る費用

初診料：なし

感染症等検査費（初診時のみ）：25,000円（税抜き）

治療費：2,986,200円（税抜き）

＊アフェレーシスの前に入金していただきます。

　　＊同意撤回その他理由を問わず、アフェレーシス後は返金いたしません。

８．健康被害の賠償と補償

採血や治療に伴い、患者様に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。過失のない場合は、日本再生医療学会の健康被害補償制度による補償がおこなわれます。

９．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、患者様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。

１０．苦情、お問い合わせ

当治療に関する苦情や問い合わせは、ニューして大崎クリニック医師にお尋ねください。（月曜－金曜：午前9時から午後5時）

実施責任者　医師　益山純一

電話番号：03-5437-3170、FAX：03-3493-7791

認定再生医療等委員会について

　ニューシティ大崎クリニックが提供するアルファガラクトシルセラミド刺激自己樹状細胞を用いたNKT細胞標的治療は日本薬事法務学会認定再生医療等委員会にて審査を受けています。

日本薬事法務学会認定再生医療等委員会（認定番号：NB3140007）

連絡先　東京都北区中里2-6-14　駒込NACビル401

電話番号：03-5944-5013　　Mail：info@japal.org

**Alpha-Galactosylceramide刺激自己樹状細胞を用いた**

**ＮＫT細胞標的治療の同意書**

【医師の署名欄】

私は、患者様に『Alpha-Galactosylceramide刺激自己樹状細胞を用いたNKT細胞標的治療の説明と同意書』記載の各事項について十分に説明いたしました。

説明日：　　年　　月　　日

氏名（自署）：

【患者様の署名欄】

私はこの治療に参加するにあたり、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：　　年　　月　　日

氏名（自署）：

代諾者（自署）

（患者様との続柄：　　　　　　　　　）

 ：

**研究のための血液・培養細胞の試料提供と保管の説明**

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、NKT細胞標的治療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、患者様から提供していただく血液、培養細胞の一部について、研究使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

医療法人社団ニューシティ大崎クリニックは、NKT細胞標的治療について、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、同意をいただけた患者様から提供していただく血液や培養細胞の一部を使用します。

２．研究の審査と成果発表

行われる研究は、当院の認定再生医療等委員会で審査され承認を受けた後に開始されるものです。研究成果については、ご協力いただいた患者様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。

３．試料の使用方法

提供いただいた血液や培養細胞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。提供された血液や培養細胞等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行いません。また体細胞遺伝子DNAの保存も行いません。

４．試料の管理

提供いただいた血液や培養細胞は当院にて保管、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、及び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、提供いただいた血液や培養細胞は適切な方法で廃棄されます。提供された血液や培養細胞より得られた情報は原則として、提供いただいた患者様にお知らせすることはありませんが、患者様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。

試料の管理・保存は、細胞培養委託先である医療法人社団ニューシティ大崎クリニックが行います。

５．研究に関わる費用

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。

６．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、当院での治療は継続していただけます。また、当院での治療において不利益を被ることもありません。

７．同意後の撤回

本同意は患者様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。

８．プライバシーの保護

患者様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。

９．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、患者様個人が特許権等を得られるものではありません。

１０．苦情・お問い合わせ

研究内容や使用方法等について不明な点は、ニューシティ大崎クリニック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　益山　純一

電話番号：03-5460-1159、FAX：03-3493-7791

**研究のための血液・培養細胞の試料提供と保管の同意書**

【医師の署名欄】

私は、患者様に上記事項について十分に説明いたしました。

説明日： 　　年　　月　　日

氏名： （自署）

【患者様の署名欄】

私はこの研究に協力するにあたり、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、研究使用を目的として私の血液・培養細胞等を使用することに

同意します。　　／　　同意しません。

同意日： 　　年　　月　　日

氏名（自署）：

代諾者（自署）：

（患者様との続柄：　　　　　　）