

『免疫アジュバントによる免疫機能向上を主たる目的とした全血採血による高品質
Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示 DC による活性化 NKT 細胞標的治療
(RIKEN-NKT[®] II)』の説明と同意書

文書番号：SOP-NKT-1-1

この治療は、「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 85 号）」「厚生労働省令 140 号」に定められた審査業務等に基づき、日本薬事法務学会再生医療等委員会で審査されたもので、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：免疫アジュバントによる免疫機能向上を主たる目的とした全血採血による高品質 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示 DC による活性化 NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT[®] II）

再生医療等を提供する医療機関：医療法人眞愛会 伊東くりにっく

施設管理者：森本 訓行

実施責任者及び細胞採取を含む再生医療等を行う医師：森本 訓行、伊東 信久

1. NKT 細胞標的治療の内容

1) 自己免疫細胞療法とは

これまでのがんの標準治療は外科手術、化学療法、放射線治療の 3 つと言われてきましたが、免疫チェックポイント阻害薬をはじめとした保険適用となる免疫療法が新たに加わり、現在では、免疫療法も含めて 4 大標準治療と言われています。これらの外科手術や化学療法、放射線治療、免疫チェックポイント阻害薬等を利用した免疫療法は、転移や再発した場合や、副作用の負担が大きい場合、あるいは体力の低下が著しい場合は適応が難しくなります。

これに対して、自己免疫のシステムを利用した自己免疫細胞による病原体の殺傷効果をがん治療に応用しようとする試みが 30 年以上前に米国で始まり（LAK 療法）、発展して来ましたが、免疫学や発生再生学の新たな発見と技術の急激な進歩により、保険適用外の自由診療として、自己免疫細胞を用いた新しいがん免疫療法が急速に拡大し、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

- ① 保険適用外の自由診療としてのがん免疫療法には、免疫細胞の主成分である T 細胞（ $\alpha\beta$ T や $\gamma\delta$ T 細胞）やナチュラル・キラー（NK）細胞を取り出して体外で活性化・増殖させて体に戻す活性化リンパ球療法、がんの抗原情報を T 細胞に伝えて抗体を獲得させる樹状細胞を体外で培養し体に戻す樹状細胞ワクチン療法、この樹状細胞に様々ながん細胞に多く見られる WT1 と呼ばれる抗原を模して作

成した人工抗原を提示させたものを体に戻す WT1 細胞療法、患者様から抽出した腫瘍細胞に含まれる抗原を用いた自家がんペプチドワクチン療法などがあります。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、また民間医療機関で自費診療として行われているものがあります。

- ② 免疫の機構は「自然免疫」と「獲得免疫」の2つに大別されますが、上述のがん免疫療法も、自然免疫系及び獲得免疫系の機構を使うものの大きく2つに分類されます。「自然免疫」は、侵入した病原体が体にとって未知のものであっても、効果的に機能します。異物を認識する学習は必要なく、異物に直ちに反応します。これにはいくつかのマクロファージ、好中球、単球、樹状細胞の他ナチュラル・キラー細胞が関わっています。活性化リンパ球療法のうち NK 細胞を用いたものがこれになります。
- ③ 「獲得免疫」では、リンパ球と呼ばれる白血球（B 細胞と T 細胞）が異物に遭遇すると、攻撃の方法を学習し、次に遭遇するときにより効果的に攻撃できるようそれぞれの異物を記憶します。新しい異物に遭遇した場合、リンパ球が異物に適應する必要があるため、獲得免疫ができるまでには時間がかかります。しかし一度免疫ができれば、体は素早く反応することができます。T 細胞は、抗原提示細胞（樹状細胞など）と呼ばれる細胞の助けを必要としています。抗原提示細胞は異物を細胞内に取り込み、細かく分解し、その情報を T 細胞に伝える働きをします。活性化リンパ球療法のうち T 細胞を用いたものや樹状細胞ワクチン療法、WT1 細胞療法、自家がんペプチドワクチン療法などがこれにあたります。

3) NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT[®] II）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、それぞれの仕組みを利用した免疫細胞療法があることは上でご説明しましたが、それぞれに短所と長所があります。

『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ます。つまり、素早く攻撃を行うという長所があります。しかし、攻撃力は獲得免疫系ほど強くありません。

一方、『獲得免疫』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です。攻撃力も強く、長期にわたり記憶を保持することができます。しかし、新しい異物に遭遇してもその異物に適應する必要があるため、獲得免疫ができるまでに一定の時間がかかります。また、攻撃力は強いのですが、相手の目印（抗原）がない場合、攻撃できないという短所があります。

この両者の力を同時に持つとも言える性質を持っているのが NKT 細胞です（実際には両者の橋渡しをしています）。NKT 細胞は、NK 細胞、T 細胞、B 細胞に続き発見さ

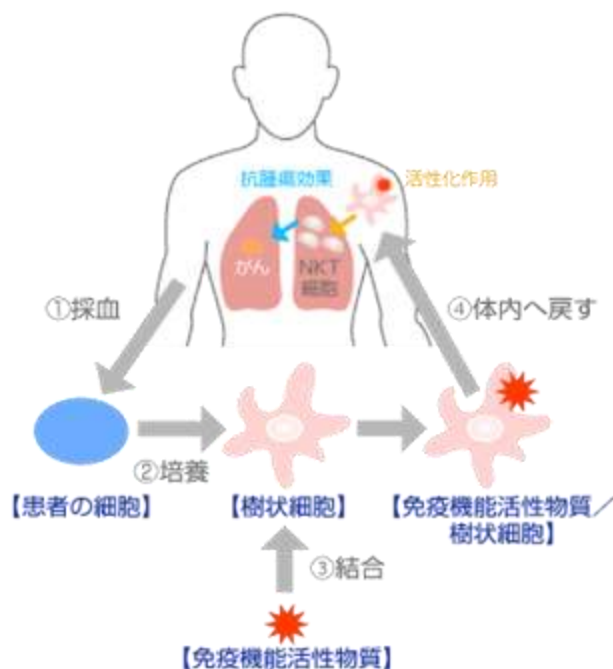
れた新しい免疫細胞です。NKT 細胞は、血液のリンパ球の中にほんの僅か、0.1%しか存在しません。これに対して、NK 細胞や T 細胞は合わせて 80%程度を占めます。

この NKT 細胞の特徴は、

- 1) 免疫チェックポイントの阻害
- 2) パーフォリン効果によるがん細胞への直接攻撃
- 3) IFN γ を産生することにより NK 細胞と T 細胞を強力に活性化してがん細胞を攻撃させること（アジュバント作用）
- 4) 樹状細胞の成熟化の加速
- 5) T 細胞の細胞障害性の獲得の加速
- 6) 活性化 NKT 細胞による免疫記憶様幹細胞化
- 7) がん細胞が放出するケモカインにより自律的にがん細胞まで体内を移動することなどがあります。

NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT[®]Ⅱ）では、患者様の血液中にある NKT 細胞を活性化し、上記の一連の免疫カスケードを作動させることを狙います。血液中の『単球』を採取し十分に成熟した樹状細胞へ分化させ、樹状細胞を活性化する『GMP 基準準拠アルファ・ガラクトシルセラミド』により樹状細胞を刺激し、細胞表面に CD1d 分子と糖脂質化合物を抗原として提示させます。そしてこれらの抗原提示した樹状細胞を体内に戻し、体内の NKT 細胞と反応させ、NKT 細胞を活性化させます。NKT 細胞自体にがん細胞に対する傷害能力がありますが、加えて活性化された NKT 細胞は、NK 細胞及び T 細胞を活性化し、がん細胞に対して強力な免疫傷害作用を発揮します。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、当クリニックで用いる『GMP 基準準拠アルファ・ガラクトシルセラミド』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が合成方法を発明し、製造委託企業との間で独占供給契約のもと、同社以外の提供元はありません）を使用しております。

※GMP 基準とは：「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」という法令があります。医薬品の製造をする者が守るべき内容を定めたものです。この「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準」を指して「GMP（Good Manufacturing Practice）」と略称しています。



参考：理化学研究所 統合生命医科学研究センター

4) 適応対象

悪性腫瘍（脳腫瘍、神経細胞腫、頭頸部がん、唾液腺がん、甲状腺がん、眼腫瘍、肺がん、乳がん、中皮腫、肝臓がん、膵臓がん、胆道がん、食道がん、胃がん、小腸がん、大腸がん、消化管間質腫瘍、腹膜がん、腎臓がん、腎盂尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん、子宮肉腫、血液がん、形質細胞腫瘍、皮膚がん、メラノーマ、肉腫、転移性腫瘍（原発巣不明の転移性腫瘍を含む）、小児がん）及び、医師が免疫機能の改善を必要と判断する者

5) 適格性基準

- ① 性別：問わない
- ② 年齢/体重：16歳以上かつ体重45kg以上（男性）、40kg以上（女性）
- ③ ECOGパフォーマンスステータス：0～3の範囲内であること
- ④ 同意：
 - i. 「『免疫アジュバントによる免疫機能向上を主たる目的とした全血採血による高品質 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示 DC による活性化 NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT[®] II）』の説明と同意書」の記載内容に同意を得ていること
 - ii. 「研究使用へのご協力のご願いと同意書」の記載内容に同意を得ていること
- ⑤ 除外対象・疾患等：既往歴、診察、検査等により判断する
 - i. Tリンパ球型又はNK細胞型悪性リンパ腫患者、白血病患者のうち、本治療を受けることに同意しない者

- ii. 重度の自己免疫性疾患（乾癬など）で医師が適用除外と判断した者
- iii. 気管支喘息
- iv. 細菌感染症（発熱など症状、白血球増多より診断）
- v. 骨髄移植、臓器移植の既往がある者
- vi. 妊娠あるいは妊娠の可能性のある女性及び授乳期の女性
- vii. HIV、HTLV-1 等のウイルス感染症のキャリア
- viii. 重篤な心疾患、肺疾患、肝疾患、感染症などの合併症、及び肝機能、腎機能、栄養状態を医師が総合的に勘案し不相当と判断する疾患及び病状・病態。不相当とする具体的な数値については以下を参考とする。

白血球数	10,000/ μ L 以上
血小板数	100,000/mL 未満
ヘモグロビン値	12.5g/dL 未満（男性）、12.0g/dL 未満（女性）
血圧	収縮期血圧 200mmHg 以上あるいは 80mmHg 以下
経皮的動脈血酸素飽和度（room air）	94%未満

⑥ 判定

- i. 担当医師は、適応疾患、適格性基準の基準項目に該当するか否かを判定する。
- ii. 担当医師が感染症等に加えて、総合的に適格性を判断する。

6) 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様本人及び患者様が指定した方だけに伝えます。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1）が陽性の場合は、感染症の悪化の可能性や、感染症の治療優先のため NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT[®] II）を原則受けられません。

検査内容：

	検査項目	初回検査	初回検査から 3か月後	適宜
1	HBs 抗原	○	○	○
2	HBc 抗体	○		
3	HBV-DNA			○
4	HCV 抗体	○	○	○
5	HCV-RNA	○		○
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	○		○

初回検査は本細胞治療を受けるために必要な事前検査です。

初回検査から 3 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あり、必要に応じ、可能な限り 3 か月後の検査もお受けください。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、治療可能と判断された場合、腕や鼠径部の静脈から全血採血を行います。全血採血は、血液抗凝固剤入りの血液バッグを用い、200mL 程度を目安に血液を採取する方法です。採血時間は通常 10～15 分程度です。
- ③ 採取した血液は、委託先の細胞培養加工施設に搬送し、そこで遠心し単核球層を分離し、更にフラスコ内で単球に分離し、樹状細胞に分化させた後に、『GMP 基準準拠アルファ・ガラクトシルセラミド』で刺激し、原則として全工程 8 日間かけて培養します。
- ④ 培養終了後、『GMP 基準準拠アルファ・ガラクトシルセラミド』で刺激した樹状細胞は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検査（無菌試験等）を 1 週間かけて行います。
- ⑥ ⑤で安全性が確認された後に、凍結保存していた『GMP 基準準拠アルファ・ガラクトシルセラミド』で刺激した樹状細胞が当クリニックへ搬送されます。
- ⑦ 『GMP 基準準拠アルファ・ガラクトシルセラミド』で刺激した樹状細胞を調製し、点滴静脈注射により投与が行われます。投与は、原則 2 週毎に、計 4 回とします。ただし、医師が適切と判断し患者様が同意した場合はこの限りではありません。

ません。

7) 投与細胞の安全性確保

樹状細胞の培養は、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、培養した細胞（『GMP 基準準拠アルファ・ガラクトシルセラミド』により刺激された樹状細胞）を投与前に無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験等を実施して安全性を確認します。

8) GMP 基準準拠アルファ・ガラクトシルセラミド

細胞の培養過程に用いるアルファ・ガラクトシルセラミドはNKT細胞の受容体を通してNKT細胞を完全に活性化し、多種のサイトカインを産生させ免疫賦活・免疫抑制両方の反応を誘導すると知られている物質であり、沖縄に生息する海綿の一種 *Agelas mauritianus* からのみ得られるスフィンゴ糖脂質です。この機能を持つことから、アルファ・ガラクトシルセラミドは、がん・アトピー・喘息などの疾患研究やアジュバント（免疫補強剤）としての利用研究が盛んに進められてきています。1990年代に、日本のキリンビールが実施した抗腫瘍作用のある天然化合物を探す薬学的スクリーニングによって、アルファ・ガラクトシルセラミド分子は発見されました。その後、2007年、アルファ・ガラクトシルセラミドを外来性リガンドとし、CD1d分子を内在性リガンドとするNKT細胞標的治療が理化学研究所によって開発されました。NKT細胞標的治療の研究は理化学研究所と千葉大学との共同研究により進められ、2011年から国の先進医療B制度により臨床試験が行われています。なお、NKT細胞標的治療で使用されるアルファ・ガラクトシルセラミドは細胞培養加工で使用される因子類と同様に取り扱われ、薬事承認の対象となっていません。

『免疫アジュバントによる免疫機能向上を主たる目的とした全血採血による高品質Alpha-GalactosylceramideとCD1d抗原提示DCによる活性化NKT細胞標的治療（RIKEN-NKT[®]Ⅱ）』で用いるアルファ・ガラクトシルセラミドは、その独自の合成方法を株式会社理研免疫再生医学らが発明し、同社が製造を委託した国内製薬メーカーがGMP製造をしたものです。GMP(Good Manufacturing Practice)とは、製造業者(外国製造業者含む)および製造販売業者に求められる「適正製造規範」(製造管理・品質管理基準)のことです。品質管理とは、医薬品等の原材料の入荷、検品から製造、製品の包装、出荷管理、製品保管、回収処理などに係る業務です。医薬品製造においては薬機法に基づくGMP省令を遵守することが定められており、臨床試験を実施する医療機関等にも適用されます。

粉体及び調整後のアルファ・ガラクトシルセラミドは、ロット番号が付されてマイナス30度以下で冷凍保管され、原則として、受療者の原料血液が採取され細胞培養加工が

開始される際に都度同社から細胞培養加工施設へ専門の搬送業者によって出荷されます。各受療者に投与される特定細胞加工物に使用されたアルファ・ガラクトシルセラミドは全てトレーサビリティの対応が可能となっています。

9) 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、樹状細胞の分離、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、試験に合格できない等の場合には日程通りに治療が行えません。

10) 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。そのため、細胞培養の際に、患者様の血液及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 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細胞培養加工施設にて保管・管理し、治療中又は治療後に疾病等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。使用しなかった場合は、最終投与日から 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。

2. 予期される効果と副作用

1) 効果について

NKT 細胞を体内で活性化することにより、一連の免疫のカスケードが強化され働き出します。これはがん罹患していない方に対しても同様です。一般に、免疫細胞の多くの割合を占める T 細胞は、活性化するためには、がんや病原体の「抗原」の情報を必要とします。つまり、体内に病原体やがんの細胞がない場合は活性化することはありません。これに対して、NKT 細胞は CD1d 分子という人という生物種族であれば誰でも必ず持っている分子とアルファ・ガラクトシルセラミドという糖脂質の化合物の複合体を認識して活性化します。即ち、特定の病原体やがんの細胞が体内にない方であっても活性化することが可能となります。活性化した NKT 細胞は、IFN γ というサイトカインを大量かつ速やかに産生して放出し、それを浴びた NK 細胞や T 細胞は活性化し、活性化することによって細胞数も増加します。上でも述べましたが NK 細胞は自然免疫系の細胞であり、抗原の情報を必要とせずに体内の異物を排除します。また T 細胞は樹状細胞から異物が持つ抗原の情報を受け取って抗体を獲得してその異物を攻撃

します。これらから、感染症の原因となる細菌やウイルスが体内に入ってきた場合に、NKT 細胞を活性化して免疫機能を向上させておくことで罹患のリスクを低減させることが期待できます。一般に、免疫の機能は 20 歳をピークとして加齢とともに衰退し、50 歳代ではその半分、70 歳代では 4 分の 1 と言われています。NKT 細胞を活性化させることは免疫機能の加齢による低下を軽減させることが期待されます。

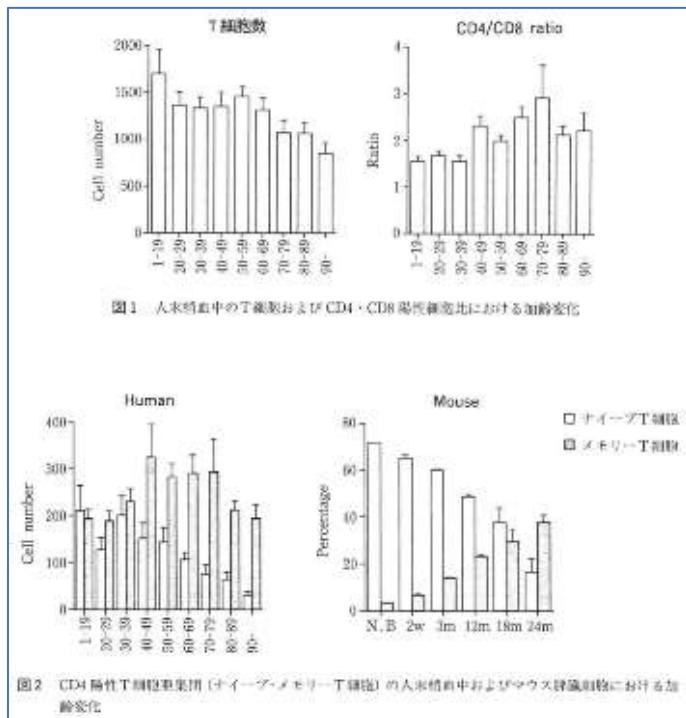
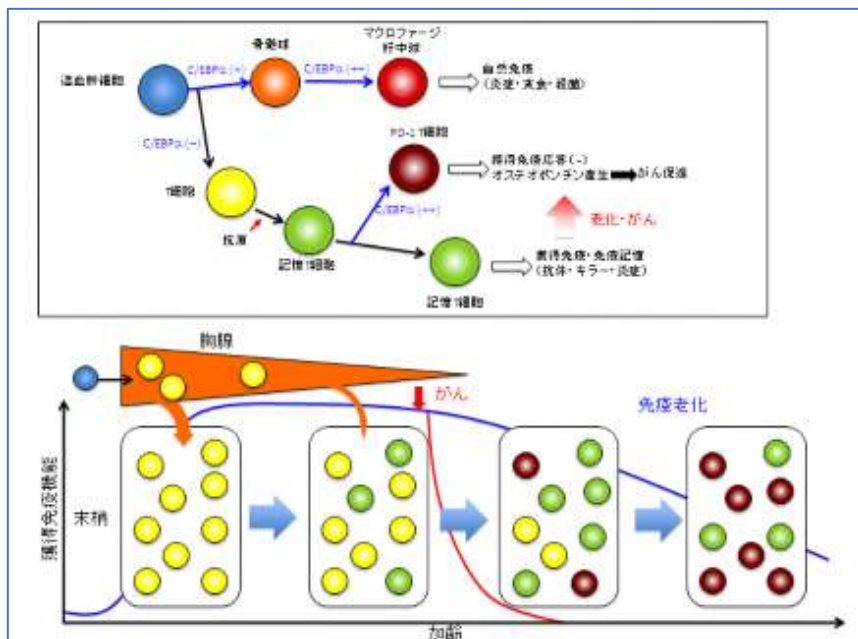


図1 人末梢血中のT細胞およびCD4・CD8陽性細胞比における加齢変化

図2 CD4陽性T細胞集団(ナイーブ・メモリーT細胞)の末梢血中およびマウス脾臓細胞における加齢変化

T細胞の加齢変化 (広川勝彦 et.al, 日本網内系学会会誌 227-235 より抜粋)



免疫老化のメカニズムを解明しました (湊長溥教1, 京都大学ホームページより抜粋)

また、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、進行性肺がんや頭頸部がん十分な効果を示唆する結果が発表されています。しかし、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方法を行います。NKT 細胞標的治療は、理論的には全てのがん患者に行うことが可能な治療方法ですが、全てのがん患者で投与の結果が検証された治療法ではありません。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。



臨床結果(臨床外科 68(8) 908-914 2013 より抜粋)

2) 治療の副作用について

『GMP 基準準拠アルファ・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 Grade2 以下の副作用として発熱や倦怠感、呼吸困難感などが起こることがありますが、多くの場合は 38℃未滿でかつ 2 日以内に解熱する軽微なものです。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。

これまでの臨床試験の実績においては、有害事象として、臨床検査値異常として ALT、AST、ALP、CRE、LDH の上昇等がありましたが、治療を要するレベルまでには至っていません。しかしながら、注意深く観察をしながら治療を行います。

3) 採血に伴う合併症について

採血は、腕や鼠径部等の血管への穿刺に対して十分に消毒し、採血に習熟した医師又は看護師が行います。採血基準は、厚生労働省が定める「血液法の施行規則」を参酌し、安全性を確保しています。

採血に伴う合併症として、めまいや意識消失といった迷走神経反射の出現が知られています。その予防として、水分補給やレッグクロス運動を行っていただきます。

また、まれに皮下出血、穿刺部位の痛みやしびれが生じる場合があります。症状は軽度で一時的な場合がほとんどですが、針を刺したことにより強い痛みやしびれを感じた場合は適切に処置を行いますので、速やかにお申し出ください。

採血後は、水分を摂りながら 10 分程度休憩を取っていただきます。採血から数時間経過してから迷走神経反射が出現する場合がありますが、しゃがむ、横になるなど低い姿勢をとり、転倒しないよう注意をして下さい。また、当日は激しい運動を控えて下さい。採血前には、十分な睡眠、適度な食事（過度の満腹も誘引となることがあります）、水分補給を心がけて下さい。

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

がん標準治療には、外科手術、化学療法、放射線治療、免疫療法の 4 つの治療法があります。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『GMP 基準準拠アルファ・ガラクトシルセラミド』で刺激した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

外科手術、放射線治療、化学療法などこれまでの標準治療は、国内外で長年にわたり臨床研究及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。また、免疫療法についても新たに標準治療に加わり、科学的医学的根拠や臨床学的評価がなされています。

株式会社理研免疫再生医学の開発による NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT[®] II）は、現在、厚生労働省が定めた「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（再生医療等安全性確保法）（平成 25 年法律 85 号）」に基づき適法に提供されています。

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。本治療では投与後に軽微な発熱と倦怠感がみられる場合がある程度です。

4) 免疫チェックポイント阻害薬との併用について

どのような抗がん剤の投与を受けているのかも含め、免疫チェックポイント阻害薬の投与の有無を必ずお知らせ下さい。

過去に、当院で行っている NKT 細胞標的治療ではないものの、活性化リンパ球療法（免疫細胞を体外で数万～数十万倍まで増幅・活性化して体内に戻す療法）との併用において、重篤な副作用が発現した事例が報告されています。原因は明らかになっていませんが、免疫機能が短期間で急激に活性化したことも一因と考えられています。

本治療は活性化リンパ球療法とは異なり、免疫を穏やかに賦活化するものであって、免疫細胞数を急激に増加させたり、活性化させるものではありません。しかしながら、患者様の安全を考慮し、免疫チェックポイント阻害薬で治療中の場合は、最低 4 週間程度の間隔を空ける、又は 1 回あたりの投与細胞数を減らし投与回数を増やすなど、様子を見ながら慎重に治療を進めます。

参考：がん免疫細胞療法と免疫チェックポイント阻害薬との併用について（注意喚起）

<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-lseikyoku/0000150820.pdf>

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、NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT[®] II）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しますのでご協力をお願いいたします。

5. 治療への同意と撤回

この治療に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。

6. 個人情報の保護

当クリニックの個人情報取扱規程に基づき個人情報を保護します。氏名など患者様を特定し得る個人情報が、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。

氏名などの個人情報は、細胞培養委託先である細胞培養加工施設等関連施設、『GMP 基準準拠アルファ・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. 実施に関わる費用

治療費：1,860,100 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。

8. 健康被害の賠償

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。

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. 質問の自由

本治療の提供、保存、研究等についての質問や苦情は、医療法人眞愛会 伊東くりにつく医師にお尋ねください。

診療時間：月～金 10：00～17：00

責任者：院長 森本 訓行

電話番号：06-6453-4125 FAX：06-6453-4120

本治療に関する情報（一部を除く）は、厚生労働省のホームページで公表されています。また、厚生労働省又は地方厚生局に電話で問い合わせることもできます。

11. 認定再生医療等委員会について

医療法人眞愛会 伊東くりにつくで提供する『免疫アジュバントによる免疫機能向上を主たる目的とした全血採血による高品質 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示 DC による活性化 NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT[®] II）』は日本薬事法務学会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

『免疫アジュバントによる免疫機能向上を主たる目的とした全血採血による高品質
Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示 DC による活性化 NKT 細胞標的治療
(RIKEN-NKT®Ⅱ)』の説明と同意書

【医師の署名欄】

私は、患者様及び代諾者に「『免疫アジュバントによる免疫機能向上を主たる目的とした全血採血による高品質 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示 DC による活性化 NKT 細胞標的治療 (RIKEN-NKT®Ⅱ)』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）： _____

【患者様若しくは代諾者の署名欄】

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： _____ ）

研究使用へのご協力のお願いと同意書

当クリニックは、当クリニック内において又は外部研究機関と共同で研究を行い、『免疫アジュバントによる免疫機能向上を主たる目的とした全血採血による高品質 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示 DC による活性化 NKT 細胞標的治療 (RIKEN-NKT[®] II)』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思います。

1. 試料を提供していただく目的

医療法人真愛会 伊東くりにつくでは、『免疫アジュバントによる免疫機能向上を主たる目的とした全血採血による高品質 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示 DC による活性化 NKT 細胞標的治療 (RIKEN-NKT[®] II)』について、当クリニック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、認定再生医療等委員会で審査され、厚生労働大臣に提供計画を提出し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を行いません。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、細胞培養委託先である細胞培養加工施設で保管・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個人情報の保護を行います。

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に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。

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. 研究使用への同意と撤回

研究使用への同意は、患者様の自由意志です。同意しなくても治療に影響することはありません。また、一度同意した場合でも、いつでも撤回することができます。この場合も、治療に影響することはありません。その場合、直ちに研究使用を中止いたします。

7. 個人情報の保護

患者様を特定し得る氏名などの個人情報に関わる情報が公開されることはありません。

8. 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。

9. 質問の自由

研究内容や使用方法等について不明な点は、医療法人眞愛会 伊東くりにつく医師にお尋ねください。

診療時間：月～金 10時～17時

責任者：院長 森本 訓行

電話番号：06-6453-4125 FAX：06-6453-4120

研究使用へのご協力の同意書

【医師の署名欄】

私は、患者様及び代諾者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) _____

【患者様若しくは代諾者の署名欄】

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：)