

# 『全血採血による GMP 準拠 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示自己樹状細胞を用いた 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にて審査されたもので、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：全血採血による GMP 準拠 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示自己樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT® II）

再生医療等を提供する医療機関：医療法人医新会 よろずクリニック

施設管理者：萬 憲彰

実施責任者及び細胞採取を含む再生医療等を行う医師：萬 憲彰

## 1. NKT 細胞標的治療の内容

### 1) がん免疫療法とは

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・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の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 NK（ナチュラルキラー）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、患者様から摘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等の他、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、NK（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応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<sup>®</sup> 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応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、

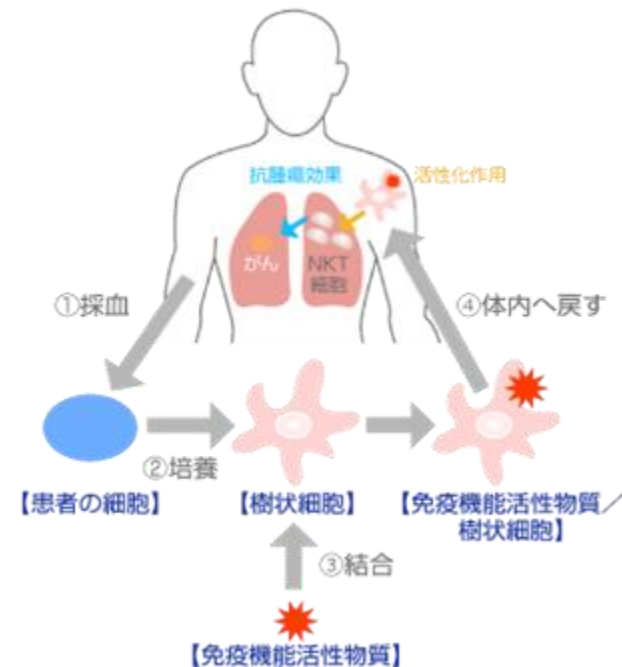
- ① 免疫チェックポイントの阻害
- ② パーフォリン効果によるがん細胞への直接攻撃
- ③ IFN $\gamma$ を産生することにより NK 細胞と T 細胞を強力に活性化してがん細胞を攻

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<sup>®</sup> II）では、受療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『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、この樹状細胞を体内に戻したときに NKT 細胞を活性化します。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發揮します。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『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

悪性腫瘍患者及び、転移再発を含めたがんリスクの抑制を目的とする者

#### 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. 『「全血採血による GMP 準拠 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示自己樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療 (RIKEN-NKT<sup>®</sup> 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同意書」に署名を得ていること
- ⑤ 検査結果が「受療者適格性判定基準」を満たしていること

#### 6) 除外基準

既往歴、診察、検査等により判断する。

- ① 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、NKT 細胞標的治療 (RIKEN-NKT<sup>®</sup> II) を受けることに同意しない者
- ② 自己免疫性疾患で医師が適用外と判断した者
- ③ 気管支喘息
- ④ 梅毒を除く細菌感染症（症状、検査等により臨床的に診断）
- ⑤ 骨髄移植、臓器移植の既往がある者
- ⑥ 妊婦または妊娠している可能性のある女性及び授乳期の女性
- ⑦ HIV、HTLV-1 等のウイルス感染症のキャリア
- ⑧ 重篤な心疾患、肺疾患、肝疾患、感染症等の合併症、及び肝機能、腎機能、栄養状態を医師が総合的に勘案し不適当と判断する疾患及び病状・病態

#### 7) 判定

- ① 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。
- ② 担当医師が感染症等を踏まえて総合的に適格性を判断する。

#### 8) 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受療者様本人及び受療者様が指定した方のみに伝えます。

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) が陽性であった場合は、感染症の悪化の可能性があるため、NKT 細胞標的治療 (RIKEN-NKT<sup>®</sup> II) は受けられません。

B 型肝炎ウイルス (HBs 抗原、HBc 抗体)、C 型肝炎ウイルス (HCV 抗体、HCV-RNA)、梅毒 (RPR、TP 抗体) については、陽性であった場合でも、委託先

の細胞培養加工施設での使用機器を分けるなどの感染対策が厳重に整備されているため、NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT<sup>®</sup> II）を受けることが可能です。ただし、初診時点でこれらの感染症に対する治療を受けている場合や治療を受ける予定がある場合は、感染症の治療を優先していただき、感染症の治療が終了した後に本治療の開始となります。

なお、NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT<sup>®</sup> II）は感染症の治療を目的とした治療法ではありません。

【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、感染直後に病原体が検出されない「ウィンドウ・ピリオド」に対応するために行う検査ですので、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。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という方法で採血を行います。全血採血は、血液抗凝固剤入りの血液バッグを用い、200 mL 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へ搬送されます。血液を遠心分離し、単核球層を回収します。更にフラスコ内で単球に分離し、樹状細胞に分化させます。樹状細胞を『GMP 基準準拠アルファ・ガラクトシルセラミド』で刺激し、さらに 1 日培養します。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（特定細胞加工物）は細胞培養加工施設で凍結保存します。

- ⑤ 凍結保存した特定細胞加工物の安全性を確認するため、感染検査（無菌試験等）を1週間かけて実施します。
- ⑥ ⑤で安全性が確認された後、凍結保存していた特定細胞加工物が、細胞培養加工施設から当院へ搬送されます。
- ⑦ 特定細胞加工物を解凍し、原則として2週毎に計4回に分けて投与します。抗がん剤の副作用（骨髄抑制等）が著しい場合や、医師が判断し受療者様が同意した場合は、これに限りません。投与は、点滴静脈注射により行われます。

#### 9) 投与細胞の安全性確保

樹状細胞の培養は、委託先の細胞培養加工施設で、高度な技術管理のもとに実施されます。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。製造した特定細胞加工物は、当院への搬送前に、細胞培養加工施設にて無菌試験、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、安全性を確認しています。

#### 10) 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 mauritanus* 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。

NKT細胞標的治療（RIKEN-NKT<sup>®</sup> 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原料、生産までの工程が追跡可能（トレーサビリティ）となっています。

#### 11) 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。

#### 12) 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、細胞培養の際には受療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が、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ことはありません。

提供いただいた試料は細胞培養加工施設にて凍結状態で保管・管理し、治療中また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

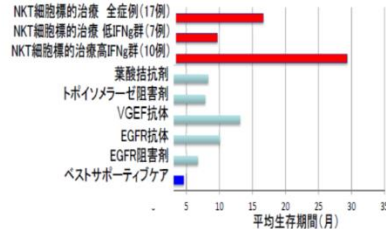
### 1) 効果について

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、進行性肺がんや頭頸部がんに必要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、受療者様の病状や病態、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。当院では、受療者様が現在治療中、若しくは過去に治療を受けた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。NKT細胞標的治療は、理論的には全てのがん患者様に適応可能な治療方法ですが、全てのがん種で治療効果が検証された治療法ではありません。

参考として、医師主導型臨床試験として行われた、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。

### 進行性肺癌に対する NKT 細胞標的治療

- ◆進行性肺癌患者17人(>10個NKT/ml)に対して外来で実施
- ◆初回治療のみで、その後無治療でも、腫瘍増大・転移・再発なし
- ◆IFN- $\gamma$ 産生細胞が多い10人(60%)の患者:生存期間中央値29.6カ月



2010年改訂のステージIV非小細胞肺癌の2次治療以降の診療ガイドラインにおいて推奨される化学療法剤の平均生存期間:ドセタキセル(7.8ヶ月)、ペムレキセド(8.3ヶ月)、エルロチニブ(8.7ヶ月)

↓  
NKT細胞標的療法はがん患者延命に効果的

### 頭頸部癌に対する NKT 細胞標的治療

症例	がん種	結果
001	咽頭がん	SD (87%)
002	上顎がん	SD (97%)
003	上顎がん	PR (63%)
004	食道がん	PR (68%)
005	咽頭がん	PR (58%)
006	咽頭がん	SD (96%)
007	口腔底がん	PR (67%)
008	喉頭がん	SD (74%)
009	喉頭がん	PR (65%)
010	上顎がん	SD (87%)

臨床結果(臨床外科 68(8) 908-914 2013 より抜粋)

NKT 細胞は、CD1d 分子というヒト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。これはがんに罹患していない方に対しても同様です。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。

### 2) 治療の副作用について

特定細胞加工物を投与した後に、Grade2 以下の副作用として発熱や全身倦怠感などが起こることがありますが、多くの場合、38℃前後で2日以内程度に解熱する軽微なものです。また、ごく稀にアレルギー様症状の出現がみられることもあります。これまでの臨床試験の実績においては、有害事象として ALT、AST、ALP、CRE、LDH の上昇等が臨床検査値異常として認められましたが、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。

採血は受療者様の体調を十分確認したうえで行いますが、めまいや意識消失といった迷走神経反射がみられることがあります。その予防として、受療者様には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、採血部位の強い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 分程度の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。既に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て特定細胞加工物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、化学療法等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<sup>®</sup> 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

がん標準治療の副作用は、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。これに対して、NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT<sup>®</sup> II）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（RIKEN-NKT<sup>®</sup> II）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。

NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT<sup>®</sup> II）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り、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、受療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、または 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、受療者様の治療終了後の病状経過や疾病発生等について、一定期間の追跡調査を行うこと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<sup>®</sup> II）終了後から 5 年間、当院より、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

NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT<sup>®</sup> II）の実施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。同意を撤回する場合は、「同意撤回書（治療）」に署名してご提出ください。

なお、特定細胞加工物製造後の同意の撤回、及びその他の理由により治療が中止となった場合、残った特定細胞加工物は中止から 6 カ月経過後に当院にて処分します。

#### 6. 個人情報の保護

当院の個人情報取扱規程に基づき個人情報を保護します。

受療者様からご提供を受けた氏名、生年月日、その他治療等に係る情報等について、取り違えの防止や細胞培養・保存取扱いなど細胞管理を厳重に行うため、細胞培養委託先の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に提供し、当院の個人情報取扱規定に基づいて共有いたします。また、このような受療者様の情報は、受療者様の治療の目的、または法令等により許容される場合もしくは法令等により義務づけられた報告等に使用されます。

それ以外の目的で、本人の同意なくその他の第三者へ開示もしくは利用することはありません。

#### 7. 実施に関わる費用

初診料：11,000 円（税込）

感染症等検査費（初診時のみ）：33,000 円（税込）

（初診料と感染症等検査費の合計 44,000 円は診察時にお支払い頂きます）

治療費：1,816,100 円（税込）

総 額：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

採血や治療に伴い受療者様に健康被害が発生したときは、その程度により、当院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、日医医賠償特約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、受療者様個人が特許権・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

本治療についての質問やお困りの事がございましたら、医療法人医新会 よろずクリニック医師・スタッフにお尋ねください。

受付時間：月～土 9:00～12:00、月火水金 15:00～18:00 ※祝日除く

休 診 日：日、祝日、木曜午後、土曜午後

責 任 者：萬 憲彰

電話番号：0857-59-0433

F A X：0857-59-2634

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、厚生労働省また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

当院で提供する NKT 細胞標的治療（RIKEN-NKT<sup>®</sup> 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

『全血採血による GMP 準拠 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示自己樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療(RIKEN-NKT® II)』の同意書

【医師の署名欄】

私は、受療者様及び代諾者に「『全血採血による GMP 準拠 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示自己樹状細胞を用いた 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): \_\_\_\_\_

【受療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): \_\_\_\_\_

(続柄: )

## 同意撤回書(治療)

医療法人医新会 よろずクリニック

院長 萬 憲彰 殿

私は、再生医療等『全血採血による GMP 準拠 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示自己樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療(RIKEN-NKT<sup>®</sup> II)』の提供を受けることについて同意しましたが、この同意を撤回いたします。

なお、同意を撤回するまでに発生した治療費及びその他の費用については私が負担することに異存はありません。

記入日            年        月        日

氏名(自署)\_\_\_\_\_

代諾者(自署)\_\_\_\_\_

(続柄:            )

## 研究使用へのご協力のお願いと同意書

当院は、当院内においてまたは外部研究機関と共同で研究を行い、『全血採血による GMP 準拠 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示自己樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療 (RIKEN-NKT<sup>®</sup> 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、受療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

医療法人医新会 よろずクリニックでは、『全血採血による GMP 準拠 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示自己樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療 (RIKEN-NKT<sup>®</sup> II)』について、当院内においてまたは外部研究機関と共同で研究を行い、がんに対して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、同意をいただけた受療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

研究は、研究の計画について審査を受け承認された後に開始されます。研究成果については、ご協力いただいた受療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、委託先の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。

提供いただいた血液や培養細胞は、研究終了後、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、提供いただいた受療者様にお知らせすることはありませんが、受療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、受療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、一度同意した後でも、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なく、研究使用は直ちに中止されます。

ただし、研究の段階（例えば、研究データが個人の特定不可能な形に処理された後や、研究成果を公開していた後など）によっては、お申し出いただいても対応できない可能性があることをご了承ください。

同意を撤回する場合は、「同意撤回書（研究使用）」に署名してご提出ください。

7. 個人情報の保護

氏名等の受療者様を特定し得る個人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、受療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、医療法人医新会よろずクリニック医師・スタッフにお尋ねください。

受付時間：月～土 9:00～12:00、月火水金 15:00～18:00 ※祝日除く

休診日：日、祝日、木曜午後、土曜午後

責任者：萬 憲彰

電話番号：0857-59-0433

F A X：0857-59-2634

## 研究使用へのご協力の同意書

### 【医師の署名欄】

私は、受療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) \_\_\_\_\_

### 【受療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。

(上記のどちらかを○で囲んでください)

同意日： 年 月 日

氏名(自署): \_\_\_\_\_

代諾者(自署): \_\_\_\_\_

(続柄: )



## 同意撤回書(研究使用)

医療法人医新会 よろずクリニック  
院長 萬 憲彰 殿

私は、再生医療等『全血採血による GMP 準拠 Alpha-Galactosylceramide と CD1d 抗原提示自己樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療(RIKEN-NKT® II)』において採取した血液や培養細胞の一部を研究に使用することについて、担当者から説明を受け同意しましたが、同意の是非について再度検討した結果、同意を撤回いたします。

記入日            年        月        日

氏名(自署)\_\_\_\_\_

代諾者(自署)\_\_\_\_\_

(続柄:                )