

様式第一の二（第二十七条関係）

 <<出力プレビュー>>
 確認用のため本提出には使用できません

再生医療等提供計画（治療）

2023 年 10 月 15 日

再生医療等の提供を 行う医療機関	名 称	アールイークリニック銀座
	住 所	東京都中央区銀座1-5-8 GINZA WILLOWAVENUE BLDG. 8階
管理者	氏 名	鈴木 健一郎

下記のとおり、再生医療等を提供したいので、再生医療等の安全性の確保等に関する法律第4条第1項の規定により再生医療等提供計画を提出します。

記

1 提供しようとする再生医療等及びその内容

提供しようとする再生医療等の名称	Alpha-Galactosylceramide刺激自己樹状細胞を用いたNKT細胞標的治療		
再生医療等の分類	<input type="checkbox"/> 第一種	<input type="checkbox"/> 第二種	<input checked="" type="checkbox"/> 第三種
	【判断理由】 リスク分類フローチャートにて判定 ① 政令の除外技術 →No ② 人の胚性幹細胞/人工多能性幹細胞/人工多能性幹細胞様細胞 →No ③ 遺伝子を導入する操作を行った細胞 →No ④ 動物の細胞 →No ⑤ 投与を受けている者以外の人の細胞 →No ⑥ 幹細胞を利用している →No ⑦ 人の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成を目的としているか →No ⑧ 相同利用 →Yes より第三種と判断した。		
再生医療等の対象疾患等の名称	悪性腫瘍全般		

<p>再生医療等の内容（再生医療等の内容をできる限り平易な表現を用いて記載したものを含む）</p>	<p>免疫細胞療法とは体内にある免疫担当細胞を体外で増殖し免疫機能を目的の方向へ導き体内に戻す治療法で、がん治療の分野では現在広く行われている外科療法、化学療法、放射線療法に続き、免疫療法が第4の治療法として期待されている。免疫療法は用いられる細胞の種類によって様々な効果をもたらす。本治療はアフエレーシスを用いて大量に単球を回収し、高い抗腫瘍効果のあるNK T細胞を体内で活性化させる目的で、培養室にて樹状細胞をα-GalCerとともに培養し投与を行う。</p> <p><選択基準> 以下の要件を満たす悪性腫瘍全般。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未成年等自己決定できないものでない ・がん以外の重篤な合併症がない ・臓器並びに造血器幹細胞移植歴がない ・バイタルサインの規定を満たす（収縮期血圧：159mmHg以下、拡張期血圧：99mmHg以下、体温：37℃以下、動脈血酸素分圧：95%以上） ・自己免疫疾患に罹患していない ・HIV、HTLV1の感染がない ・妊娠の可能性がない <p>治療の手順の概略を以下に示す。</p> <p>①説明と同意（インフォームドコンセント）を書面で取り交わす。</p> <p>②事前検査及び適合判定を実施。</p> <p>③原料となる細胞の採取の方法 アフエレーシス採血後、遠心分離にて単核球成分を回収する。</p> <p>④再生医療等に用いる細胞：α-GalCer感作自己樹状細胞</p> <p>⑤細胞の加工の方法 細胞培養加工施設内のクリーンルームにおいて血液から単核球成分を分離し、樹状細胞を特異的に培養する。基準の細胞数として樹状細胞は1 x10⁷の7乗個程度とし、これを4回分に分けて使用する。</p> <p>⑥細胞加工物の投与の方法 1クール4回α-GalCer感作自己樹状細胞ワクチンを生理食塩水に溶解し投与を行なう。</p> <p>⑦フォローアップ（経過観察）</p>
---	--

2 人員及び構造設備その他の施設等

実施責任者の連絡先	医師・歯科医師の区分	<input checked="" type="checkbox"/> 医師	<input type="checkbox"/> 歯科医師
	氏名	鈴木 健一郎	
	所属機関	アールイークリニック銀座	
	所属部署	管理者	
	所属機関の郵便番号	1040061	
	所属機関の住所	東京都中央区銀座1-5-8 GINZA WILLOW AVENUE BLDG. 8階	
	電話番号	03-3528-6788	
	電子メールアドレス	info@ginza-solaria.com	

事務担当者の連絡先	氏名	板谷 敏光	
	所属機関	医療法人社団韌生会メディカルプラザ市川駅	
	所属部署	細胞培養センター	
	所属機関の郵便番号	2720034	
	所属機関の住所	千葉県市川市市川1-4-10 市川ビル9階	
	電話番号	07055649191	
	FAX番号	047-326-3513	
	電子メールアドレス	info@ginza-solaria.com	
再生医療等を行う医師又は歯科医師	医師・歯科医師の区分	<input checked="" type="checkbox"/> 医師	<input type="checkbox"/> 歯科医師
	氏名	鈴木 健一郎	
	所属機関・部署	アールイークリニック銀座	
再生医療等を行う医師又は歯科医師	医師・歯科医師の区分	<input checked="" type="checkbox"/> 医師	<input type="checkbox"/> 歯科医師
	氏名	古賀 祥嗣	
	所属機関・部署	アールイークリニック銀座・ソラリアクリニック東京・社会福祉法人仁生社江戸川病院	
救急医療に必要な施設又は設備（第一種再生医療等又は第二種再生医療等の提供を行う場合のみ必須）	自施設・他施設	<input type="checkbox"/> 自施設	<input type="checkbox"/> 他の医療機関
	救急医療に必要な施設又は設備の内容（他の医療機関の場合はその医療機関の名称及び施設又は設備の内容）		

3 再生医療等に用いる細胞の入手の方法並びに特定細胞加工物の製造及び品質管理の方法等

(1) 再生医療等に用いる細胞の入手の方法等（特定細胞加工物を用いる場合のみ記載）

再生医療等に用いる細胞（特定細胞加工物の構成細胞となる細胞）	α-GalCer感作自己樹状細胞
細胞提供者から細胞の提供を受ける医療機関等の名称（動物の細胞を用いる場合にあっては当該細胞の採取を行う機関等の名称）	再生医療等提供機関と同じ。アフエレーシスはソラリアクリニック東京で行なう
細胞提供者の選定方法（動物の細胞を用いる場合にあっては細胞を採取する動物の選定方法）	<p>自家細胞のため、細胞提供者は患者本人。</p> <p><選択基準></p> <p>以下の要件を満たす悪性腫瘍全般。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未成年等自己決定できないものでない ・がん以外の重篤な合併症がない ・臓器並びに造血器幹細胞移植歴がない ・バイタルサインの規定を満たす（収縮期血圧：159mmHg以下、拡張期血圧：99mmHg以下、体温：37℃以下、動脈血酸素分圧：95%以上） ・自己免疫疾患に罹患していない ・HIV、HTLV1の感染がない ・妊娠の可能性がない <p>ただし、医師の判断により、基準外でも治療を行うことがある。自己免疫疾患に罹患しており、加療により原疾患の増悪を来す可能性があるが、加療により得られるベネフィット（がんに対する治療効果）と原疾患の増悪（リスク）を勘案し、がんに対する治療効果の方が優先されると判断される場合において、実施され</p>

	<p>る可能性がある。ただし、前提として、患者へインフォームドコンセントを実施し、リスクを十分に理解された上で患者からの強い要望があった場合に限る。免疫チェックポイント阻害剤との併用については、患者の本阻害剤による治療歴を確認し、併用治療によるリスクを説明したうえで、患者の健康状態を十分に考察のうえ、投与にあたっては、慎重に臨むこととし、併用治療後の患者状態について、経過観察を適切に行うものとする。</p>
細胞提供者の適格性の確認方法（動物の細胞を用いる場合にあっては細胞を採取する動物の適格性の確認方法）	既往歴、健康状態は問診により確認する。バイタルサインは診察にて確認。特定の感染症は臨床検査（HIV抗原・抗体、HT LV-1抗体）にて確認する。
細胞提供者及び代諾者に対する説明及び同意の内容	細胞提供者と再生医療を受ける者は同じ（自家移植）。「Alpha-Galactosylceramide刺激自己樹状細胞を用いたNKT細胞標的治療」同意書参照。
細胞の採取の方法	血液から末梢血単核球（PBMC）を大量に採取するために成分採血（アフェレーシス）による採取方法を行う。

（2）特定細胞加工物の製造及び品質管理の方法（特定細胞加工物を用いる場合のみ記載）

特定細胞加工物の名称	α-GalCer感作自己樹状細胞	
製造及び品質管理の方法の概要	<p>製造の概要は、採取した血液を関連施設の細胞培養加工室へスタッフが搬送し、細胞培養加工施設内で無菌的にNKT細胞を十分に培養させる。その投与が可能となるまでは1週間程度必要。採取し培養した細胞加工物の一部は-80度において最低10年間保存する。</p> <p>1）採取した単核球層から比重遠心法にて単核球を採取する。</p> <p>2）培養液に抗ヒト抗体及びサイトカインを添加してCO₂インキュベータ内で培養する。</p> <p>3）細胞の増殖に合わせてα-GalCerを添加し、計7日間培養する。</p> <p>4）回収した細胞を凍結バイアルに分注して使用するまで凍結保存する</p> <p>品質管理の概要</p> <p>ア、特定細胞加工物の投与の可否の決定</p> <p>(1)決定を行う時期：細胞を投与できる10の7乗個オーダーの細胞を得るための培養後にマイコプラズマ検査、一般生菌検査、エンドトキシン検査を行い問題がないこと、また細胞生存率はトリパンブルー染色により80%以上、細胞形態は顕微鏡下にて形態異常がないことを確認が確認できた場合に投与を行なう。</p> <p>(2)決定を行う者：細胞培養加工施設管理者、製造管理者および品質管理者をはじめ最低限2人以上で確認を行う。</p> <p>(3)決定を行う検査後に特定細胞加工物に何らかの疑義が生じた場合、速やかに患者に連絡をし、提供を見合わせ、再採取等を含めた対策を講じる。</p>	
特定細胞加工物の投与の方法	点滴バックへ充填されたNKT細胞を腕の静脈から投与	
特定細胞加工物の製造の委託の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
特定細胞加工物製造事業者の名称	医療法人社団 韌生会 理事長 加藤 正二郎	
細胞培養加工施設	細胞培養加工施設の施設番号	FC3190004
	細胞培養加工施設の名称	医療法人社団韌生会CPC
	委託する場合は委託の内容	特定細胞加工物の製造工程全てを委託

(3) 再生医療等製品に関する事項（再生医療等製品を用いる場合のみ記載）

再生医療等製品の名称	(販売名) : (一般的名称) :
再生医療等製品の製造販売業者の名称	
再生医療等製品の承認の内容（用法、用量若しくは使用方法又は効能、効果若しくは性能に関する事項）	
再生医療等製品の投与の方法	

(4) 再生医療等に用いる未承認又は適応外の医薬品又は医療機器に関する事項（未承認又は適応外の医薬品又は医療機器を用いる場合のみ記載）

医薬品又は医療機器の別	<input type="checkbox"/> 医薬品	<input type="checkbox"/> 医療機器	
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）における未承認又は適応外の別	<input type="checkbox"/> 未承認	<input type="checkbox"/> 適応外	
一般的名称等	医薬品	一般的名称（国内外で未承認の場合は開発コードを記載すること）	
		販売名（海外製品の場合は国名も記載すること）	
		承認番号	
	医療機器	類別	
		一般的名称	
		承認・認証・届出番号	
医薬品又は医療機器の提供者	名称		
	所在地		

4 再生医療等技術の安全性の確保等に関する措置

再生医療等を行う際の責務	提供する再生医療等の安全性についての検討内容	<p>千葉大学病院において世界で初めて行ったNKT細胞標的治療（手術、放射線治療、抗がん剤治療などいずれも不成功であった進行肺がん症例17例に対して行ったNKT細胞標的治療）の第Ⅰ／Ⅱa相臨床試験結果は極めて良好であった。この第Ⅰ相試験では3段階の数（レベル1：$5 \times 10^7 / m^2$；レベル2：$2.5 \times 10^8 / m^2$；レベル3：$1 \times 10^9 / m^2$）のα-GalCer／樹状細胞を患者に投与し、primary endpointは安全性の確認、secondary endpointは治療後4週目の腫瘍径を計測した。その結果primary endpointとしては、レベル1～3までのいずれのレベルでもGrade 2以上の副作用はなく、軽い頭痛・倦怠感、Na^+、K^+の極めて軽度の上昇、血中ビリルビン軽度上昇、一時的尿糖検出などが認められた程度であった。</p> <p>第Ⅱ相臨床試験のエントリー患者である進行肺がん患者の良好例で平均生存期間は4.6か月と極めて悪いが、NKT細胞標的治療群全症例の平均生存期間は初回治療だけでも約20か月と4倍以上延長し、分子標的薬などの抗がん剤治療群のそれが約10か月であるのと比べても2倍生存期間が延長した。またNKT細胞標的治療を受けた60%の患者の平均生存期間は約30か月で、分子標的薬治療群のそれと比べても3倍の有意な延長がみられた。特に$IFN\gamma$産生に関しては、第Ⅱ相臨床試験に参加した90%の患者でみられたが、$IFN\gamma$を長期につくり続けている人、治療前の2倍以上の$IFN\gamma$をつくった患者と、そうでない患者を分けてみると、生存期間延長と極めて強い相関があることが判明した。3年間の統計でも明らかのように、治療後長期に$IFN\gamma$をつくり続けている患者には長期生存者が多い。今後、長期的な経過観察が必要であると考えられるが、副作用も重篤なものがなく、今のところ安全に臨床が行われているといえる。</p> <p>※参考文献 Pancreas. 2012 Mar;41(2):195-205. 臨外 2013年8月 第68巻 第8号・ Clin. Cancer Res. 2006 12:6079-6086. J. Immunol. 2009 182:2492-2501.</p>
--------------	------------------------	--

<p>提供する再生医療等の妥当性についての検討内容</p>	<p>樹状細胞療法はがん抗原ペプチドを用いるワクチンとして1990年代前半にBoonらが黒色腫の抗原蛋白質に由来するペプチドを用いてCTLが誘導されることを示したことにはじまり、その後様々な型のHLAに対する特異性を持ったがん抗原ペプチドが報告された。米国においては前立腺がんに対する樹状細胞ワクチン療法としてFDAにPROVENGEとして認可を受けるにいたっている。また、WT1ペプチドは多くのがんに発現していると言われているペプチドで、日本ではこのペプチドを利用して多くの施設で免疫細胞治療が行われている。しかし、これまでの免疫療法では特に標的にしている免疫細胞が不明のまま免疫系を活性化する方法、上述のようなWT1ペプチドがんを用いたがん細胞を直接攻撃する免疫細胞の臨床が行なわれていたが、多くの問題を抱えていた。そのため、第3世代がん治療ともいえるべきNKT細胞標的治療の開発が行なわれた。これはα-GalCer感作自己樹状細胞ワクチンにより自己のNKT細胞を誘導する治療であり、NKT細胞が患者体内のNK細胞およびキラーT細胞の両方を“強力に増殖・活性化”でき、「HLA分子の発現を失ったがん細胞」と「HLA分子の発現のあるがん細胞」の2種のがん細胞を同時に排除できる仕組みになっているからである。このため、理論的にはどんな種類の「がん」にでも応用することが可能となった。このように論理的にこれまでの概念とは異なり、がん細胞を直接攻撃する免疫細胞のうち一つを標的にするのではなく、患者体内にすでに存在する患者自身の抗腫瘍に関わる免疫細胞カスケード全体を活性化することでがんを治療する試みであり、その効果を確認するために複数の実験モデルで検証がなされた。また、上述のようにこの細胞を用いた臨床研究が理化学研究所と千葉大学にて行なわれ、国内でphase I, II臨床試験の報告があり、出現した副作用は発熱等軽微であり、安全に行われる限り問題がほとんどないといえる。また、治療効果はCT等の画像検査及び腫瘍マーカー等の臨床検査および問診にて検証を行なう。以上の点を考慮しても標準治療の適用が無くなった、または標準療法と併用して実施される治療法であり、本再生医療を提供することは患者様のQOL改善につながる可能性があるため提供は妥当であると考えられる。 ※参考文献 Pancreas. 2012 Mar;41(2):195-205. 臨外 2013年8月 第68巻 第8号・ Clin. Cancer Res. 2006 12:6079-6086. J. Immunol. 2009 182:2492-2501.</p>
<p>特定細胞加工物の投与の可否の決定の方法（特定細胞加工物を用いる場合のみ記載）</p>	<p>(1)決定を行う時期：細胞を投与できる10の7乗個オーダーの細胞を得るための培養後にマイコプラズマ検査、一般生菌検査、エンドトキシン検査を行い問題がないこと、また細胞生存率はトリパンブルー染色により80%以上、細胞形態は顕微鏡下にて形態異常がないことを確認が確認できた場合に投与を行なう。 (2)決定を行う者：細胞培養加工施設管理者、製造管理者および品質管理者をはじめ最低限2人以上で確認を行う。 (3)決定を行う検査後に特定細胞加工物に何らかの疑義が生じた場合、速やかに患者に連絡をし、提供を見合わせ、再採取等を含めた対策を講じる。</p>
<p>再生医療等を受ける者及び代諾者に対する説明及び同意の内容</p>	<p>細胞提供者と再生医療を受ける者は同じ（自家移植）。「Alpha-Galactosylceramide刺激自己樹状細胞を用いたNKT細胞標的治療」同意書参照。</p>
<p>細胞の安全性に関する疑義が生じた場合の措置の内容</p>	<p>特定細胞加工物に何らかの疑義が生じた場合、速やかに患者に連絡を行い 当該特定細胞加工物の提供を見合わせ、再採取等を含めた対策を講じる。また 培養の業務に関与する従業員に対して検査を行う。</p>

試料の保管	試料及び細胞加工物の一部の保管期間（保管しない場合にあつてはその理由）	採取し培養した細胞加工物の一部は培養後に-80度において最低10年間保存する。
	試料及び細胞加工物の一部を保管する場合にあつては、保管期間終了後の取扱い	治療終了後10年後以降は患者様の希望がある場合を除き破棄を行う。
疾病等の発生における報告体制の内容		疾病等の発生が生じた場合はすみやかにクリニック内部での連絡体制において情報を共有し、疾病等報告書（委員会報告用）によって各疾病により定めのある期間内に認定再生医療等委員会に報告を行う。
再生医療等の提供終了後の措置の内容（疾病等の発生についての適当な期間の追跡調査、効果についての検証の内容）		治療終了後は発熱等の感染症を疑わせる症状があった場合には近隣の医療機関を受診するように指示すると共に、2週間後を目処に電話にて疾病等が発生していないことを確認する。また、治療効果はCT等の画像検査及び腫瘍マーカー等の臨床検査および問診にて検証する。
再生医療等を受ける者に関する情報の把握のための措置の内容		再生医療等の提供に起因するものと疑われる疾患等の発生の場合に、当該疾患等の情報を把握できるように、及び細胞加工物に問題が生じた場合に再生医療等を受けた者の健康状態等が把握できるように、経過観察期間の設定を行う。また経過観察終了後であっても、再生医療等を受けた者の連絡先及び家族等の連絡先を同意書等で把握しておく。また、リスク管理上の観点から同時に受け入れられる細胞培養に関わる患者数は合計で20人程度とする。

5 細胞提供者及び再生医療等を受ける者に対する健康被害の補償の方法

細胞提供者について		
補償の有無	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無
補償の内容（保険への加入等の具体的内容）		
再生医療等を受ける者について		
補償の有無	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無
補償の内容（保険への加入等の具体的内容）		

6 審査等業務を行う認定再生医療等委員会に関する事項

認定再生医療等委員会の名称	東京江戸川特定認定再生医療等委員会	
認定再生医療等委員会の認定番号	NA8210002	
認定再生医療等委員会の委員の構成	<input checked="" type="checkbox"/> 第一種再生医療等又は第二種再生医療等を審査することができる構成	<input type="checkbox"/> 第三種再生医療等のみを審査することができる構成
認定再生医療等委員会による審査結果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
認定再生医療等委員会による意見書の発行日	1970年01月01日	

7 その他

個人情報の取扱いの方法	<p>クリニック内で医療として提供される再生医療のため、院内の「個人情報保護規程」、「個人情報の保護に関する法律」、「同施行令」ならびに厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」にもとづき患者さんとその関係者(以下「患者等」という)に関する個人情報を適切に取り扱い患者等から信頼される医療機関であるようたゆまぬ努力を続けていくものとしている。細胞提供者及び再生医療等を受ける者に関する個人情報については院内での他の検体等と同様に匿名化は行わず取り違え等が生じにくいようカルテ番号と個人名で識別可能な状態としている。そのため職務上知り得た患者の個人情報を正当な事由なく第三者に漏らしてはならず当院を退職した後においても同様としている。</p>	
教育又は研修の方法	<p>再生医療等の安全性の確保及び生命倫理への配慮の観点から外部機関が実施する教育又は研修に参加することとしている。具体的には日本再生医療学会が主催する再生医療資格認定セミナー受講を必須とし、必要に応じて他の外部機関が実施する教育又は研修に参加する予定である。また他の医療関係者が聴講した教育又は研修の内容を必要に応じて関係者に周知するよう機関内部での教育又は研修の機会を確保するように努めている。</p>	
苦情及び問い合わせへの対応に関する体制の整備状況	<p>苦情及び問い合わせへの対応に関する特別な窓口は設けていないため1次的にはクリニックへ苦情及び問い合わせを受けるが、再生医療の内容等に関して専門的な疑問点を可及的に早く解決するため再生医療を受けた患者様へ対して医師等が説明を行い可及的に迅速な解決がなされるよう努めている。</p>	
<p>遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）の対象となる再生医療等</p>	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当
<p>医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に規定する生物由来製品に指定が見込まれる医薬品、医療機器</p>	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当

(留意事項)

1. 用紙の大きさは、A4とすること。
2. 提出は、正本1通とすること。
3. 各項目の記載欄にその記載事項の全てを記載する事ができないときには、同欄に「別紙のとおり。」と記載し、別紙を添付すること。
4. 1の「再生医療等の内容」の欄には、対象となる者の基準その他具体的な内容を記載すること。
5. 3（1）の「細胞提供者から細胞の提供を受ける医療機関等の名称」の欄には、細胞の提供を受ける医療機関等が、再生医療等の提供を行う医療機関と同一である場合には「再生医療等の提供を行う医療機関と同じ。」と記載すること。
6. 3（4）の「一般的名称等」については、医薬品又は医療機器のうち該当する項目のみ記載すること。
7. 4の「提供する再生医療等の安全性についての検討内容」及び「提供する再生医療等の妥当性についての検討内容」の欄には、検討の過程で用いた科学的文献その他の関連する情報又は実験結果も含め、検討の詳細をそれぞれ記載すること。