

Alpha-Galactosylceramide 刺激自己樹状細胞を用いた NKT 細胞標的治療
再生医療等の提供方法等の詳細 (2024.05.01)

【再生医療等提供機関】

ソラリアクリニック東京

〒104-0061 東京都中央区銀座 1-5-8 GINZA WILLOW AVENUE BLDG. 5 階

【管理者】

古賀 祥嗣

1、再生医療等の提供方法等の詳細

1-1 再生医療等について

1-1-1 概要

ヒトには本来、異物などの非自己を排除する免疫機能が備わっており、がんなどの異物は排除される仕組みとなっている。この仕組みが何らかの理由で働かず、生じた1個のがん細胞が排除されずに増殖を繰り返して大きな塊となった状態が臨床的ながんとなる。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、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が、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、樹状細胞を α -GalCerとともに培養し、投与を行い、がんを縮小、再発予防を狙う治療である。

1-1-2 再生医療等の対象疾患等

悪性腫瘍および悪性腫瘍の再発防止

1-1-3 再生医療等を受ける者の基準

<選択基準>

以下の要件を満たす悪性腫瘍全般。

- ・ 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

1-2 治療の手順

治療の手順の概略を以下に示す。

- 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。
- ②事前検査及び適合判定を実施。
- 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。
- ④再生医療等に用いる細胞： α -GalCer 感作自己樹状細胞

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 1×10^7 個程度とし、これを4回分に分けて使用する。

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。

⑦フォローアップ（経過観察）

1-2-1 再生医療等を提供する前の措置

治療の提供を受ける希望患者に対して説明文書および同意書を交付し、本治療を提供する医師による口頭での説明および質疑応答を行い、書面による同意を得る。本治療を提供する医師による問診、診察により、再生医療等を受ける者の適格性の確認を行う。問診、診察では以下の事項について確認を行う。

患者背景、症状、治療部位の処置歴、既往歴、アレルギー、現症、服薬の有無治療を希望の場合は、まず下記の項目に関して血液検査を行う。

| | |
|------------|-------------|
| TPHA定性 | |
| RPR定性 | |
| HBs抗原 精密 | |
| HBs抗体 精密 | |
| HBc抗体 | |
| HIV抗原・抗体 | |
| HIV-1 第三世代 | ヒトパルボB19IgG |
| HCV抗体 | マイコプラズマ培養 |

上記の血液検査により、その後の特定細胞加工物製造時点における交差汚染ならびに製造を行う者への感染等のリスクをあらかじめ把握する。

1-2-2 血液採取

採血は、担当医師によってアフエレーシスにより行われる。

1-2-3 特定細胞加工物の製造

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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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

1-2-4 再生医療等の提供（特定細胞加工物の投与）

ア、特定細胞加工物の投与の可否の決定

- (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。

イ、投与前の措置

問診により患者へ対する投与の可否を決定する。

ウ、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

エ、投与後の処置

異変の有無等の経過観察を行なう。

1-2-5 再生医療等提供終了後の措置

ア、疾病等の発生についての追跡調査および再生医療等の効果についての検証

提供終了後は本再生医療等の提供による疾病等の発生状況の追跡調査ならびに効果についての検証を行うため、NK 細胞投与後 2 週間後に経過観察を実施。また、経過観察の結果、本治療の提供に起因すると疑われる疾病等が発生したことを知った場合、次項「疾病等の発生における報告体制」に従い報告を行う。

イ、疾病等の発生における報告体制

再生医療等を提供した医師は本再生医療に起因すると疑われる疾病等が発生したことを知った場合はその旨を速やかに医療機関管理者へ報告する。管理者は再生医療等を提供した医師による報告を受けた場合、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号）第 17 条および第 18 条に基づき、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則（厚生労働省令 110 号）第 35 条および第 36 条に定める期間内に本再生医療等提供計画に記載した認定再生医療等委員会および地方厚生局長へ報告する。認定再生医療等委員会への報告には別紙様式第一を用い、地方厚生局長への報告には別紙様式第二を用いる。

1-3 遵守事項

本治療の提供に当たっては再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年法律第 85 号）および関連する法令を遵守する。

1-3-1 実施状況の確認

医療機関管理者は再生医療等が再生医療等提供計画および再生医療等提供基準に従い、適正に実施されていることを随時確認し、必要がある場合は適正な実施を確保するために必要な指示を行う。また、実施責任者は提供医療機関管理者に対して再生医療等の提供の状況について随時報告を行う。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。

1-3-2 個人情報の取り扱い

本治療の提供に際して入手した再生医療等を受ける者に関する個人情報は、個人情報取扱実施規程に従い適切に管理する。

1-3-3 教育または研修

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になっている。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または受講者からの伝聞を必須とし、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る。

1-3-4 苦情及び問い合わせ窓口の設置

苦情及び問合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合せを受けるが、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より説明を行ない、可及的に迅速な解決がなされるよう努めている

1-3-5 再生医療等に関する記録及び保存

再生医療に関する記録は再生医療等を受けた者ごとに作成し、最低10年間保存する。

1-3-6 定期報告

医療機関管理者は再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則（厚生労働省110号）第20条および第21条に従い、再生医療等提供計画を提出した日から起算して1年ごとに当該機関満了後90日以内に本再生医療等提供計画に記載した認定再生医療等委員会および地方厚生局長へ以下の事項を報告する。

- 1) 再生医療等を受けた者の人数
- 2) 再生医療等にかかわる疾病等の発生状況およびその後の経過
- 3) 再生医療等の安全性および科学的妥当性についての評価
- 4) 再生医療等の提供を終了した場合、終了した日

このときに再生医療等の提供状況について認定再生医療等委員会から意見を述べられた場合は、医療機関の管理者は当該意見を尊重して必要な措置を実施し認定再生医療等委員会へ報告を行い、また当該意見を添えて地方厚生局長への報告を行う。

2、「再生医療等提供計画等の記載要領の改訂等について」で定める必要事項

① 細胞の入手の方法

細胞は再生医療等を受ける患者自身の採取した末梢血から遠心分離を行うが、患者自身および細胞培養加工施設内での作業の安全性確保の観点から、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）、パルボウイルスB19、サイトメガロウイルス、EBウイルスおよびウエストナイルウイルスの検査を行うこととする。

② 環境への配慮の内容

環境に影響を及ぼすおそれのない再生医療等であると考えられるが、クリーンルーム内でバックへ充填し外来へ持ち出すために外気に触れことのないよ

うに心がけている。また、特定細胞加工物に関する廃棄物は医療廃棄物として扱う。

③ 細胞の安全性に関する疑義が生じた場合の安全性の確保等を図るための措置の内容

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。

④ 再生医療等を受ける者の健康状態等を把握するための措置の内容

患者の健康状態を把握するために当院では下記の項目で診療等を行っている。

ア、術前検査

初回の治療を開始する前に問診を十分に行い、被験者の病歴及び現症について記録する。

イ、術後検査

治療終了後最低3カ月おきの来院を依頼し、疾病等が生じた場合にすみやかに状況が把握できるように診療を行う。

ウ、その他

特定細胞加工物に問題が生じた場合等、こちらからの連絡が滞りなく伝わるよう本治療を受ける者の連絡先を取得し、連絡ができる体制を確保する。