

特定細胞加工物概要書

再生医療等名称：Alpha-Galactosylceramide 刺激自己樹状細胞を用いた

NKT 細胞標的治療

再生医療等提供計画申請者：医療機関名 アールイークリニック銀座

管理者名 鈴木 健一郎

提出年月日：2024年10月01日

№	項目及び内容	
1. 特定細胞加工物を使用する再生医療等に関する事項		
(ア)	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
(イ)	再生医療等提供機関	名称) アールイークリニック銀座 所在地) 〒104-0061 東京都中央区銀座 1-5-8 GINZA WILLOW AVENUEBLDG. 8 階 連絡先) TEL : 03-3528-6788
(ウ)	再生医療等を行う医師等	鈴木健一郎 院長、古賀祥嗣医師
(エ)	再生医療等の概要	
	内容	患者本人の末梢血単核球 (PBMC) をアフレーシスにより採取し、付着細胞について GM-CSF と Interleukin-4 (IL-4) の刺激を体外で行う。この分化誘導させた樹状細胞 (DC) に α -ガラクトシルセラミド (α -GalCer) を添加して DC に抗原提示させた後、同一患者へ投与することで、ナチュラルキラー T (NKT) 細胞を誘導する治療法。副作用がほとんどなく、QOL を維持できる。
	適応等	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
	期待される効果	細胞による直接及び間接的な腫瘍抑制効果および QOL の改善が期待できる。他の治療法と組み合わせることが可能で、術後の再発予防効果も期待されている。ナチュラルキラー (NK) 細胞と同様に抗体医薬との併用で抗体依存性細胞傷害 (ADCC) の効果増強が期待される。がん細胞のヒト白血球抗原 (HLA) クラス I の発現が欠失していることが判明している場合には、NK 細胞と同様に優先的に使用される。
	用量・用法・使用法	通常は、1 回あたり $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$ 個程度を生理食塩水にて溶解し、点滴投与を行なう。2 週間～2 カ月あたり 1 回の投与を 4 回行うことを基本的な投与方法としている。
	安全性及び妥当性についての検討内容	【安全性】 α -GalCer 感作自己樹状細胞ワクチンによる自己 NKT 細胞誘導治療は、これまでのがん免疫治療が、がん免疫に関わる免疫細胞 1 種類だけを標的にした治療法であったため、再発が起りやすい問題であったため、開発が進められた方法である。NKT 細胞誘導治療として、NKT 細胞は患者体内の NK 細胞およびキラー T 細胞の両方を“増殖・活性化”でき、「HLA 発現を失ったがん細胞」と「HLA 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しくみを利用している。基礎実験の後、動物実験で、 α -GalCer パルス樹状細胞を投与すると、生体内に存在する NKT 細胞を活性化し、引き続いて NK 細胞、CD8 キラー T 細胞の活性化が起り、インターフェロンガンマ (IFN γ) 産生を起こすことが可能であったことが示された。その後、NKT 細胞標的がん治療理論がマウス実験で検証されたことから、がん患者を対象にヒトでの効果を調べることになった。

No	項目及び内容
	<p>理化学研究所は千葉大学病院と共同で肺がん患者を対象に第 I / II a 相臨床試験を行なった。その理由は、肺がん手術後 75%の患者に再発があり、その 50%は残存肺に起こる点にある。これは肺がん治療における最も憂慮すべき課題で、これを克服することが喫緊の課題となっている。第 2 の理由は、肺組織だけでなく腫瘍巣にも NKT 細胞は集積しており NKT 細胞は末梢血には非常に少ないが、炎症、がん組織などには非常に多く集まる性質があり、治療効果が期待できるからである。第 3 の理由は、肺は α-GalCer / 樹状細胞を投与して、NKT 細胞リガンドを目的の場所へ運ぶために静脈注射でデリバリーができる点にある。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 / II a 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。secondary endpoint である腫瘍に与える影響では、レベル 1 投与群は 1/3 で SD がみられたものの 2/3 は PD であったが、レベル 2 投与群では 2/3 が SD になり、レベル 3 投与群では全例 3/3 で SD となったため、第 II 相臨床試験ではレベル 3 の $1 \times 10^9 / m^2$ 投与を選択することにした。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ベストサポータブケアの平均生存期間は 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 IFNγ 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、IFNγ を長期につくり続けている人、治療前の 2 倍以上の IFNγ 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 IFNγ をつくり続けている患者には長期生存者が多い。</p> <p>今後、長期的な経過観察が必要であると考えられるが、今のところ安全に臨床が行われているといえる。</p> <p>【妥当性】 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</p>

№	項目及び内容	
		<p>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。</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>
	国内 外 の 実 施 状 況	<p>当該細胞を用いた臨床研究が国内で phase I, II 臨床試験の報告があり、副作用は発熱等軽微である。また、樹状細胞ワクチン療法に関する研究としての報告はクリニックにおいて難治性として知られる膵臓がんに対して樹状細胞ワクチン療法と抗がん剤を併用した治療で、49 例中 17 例において、がんの消失・縮小・進行停止といった反応が認められ、約 3 割の患者さんに効果が認められたことが報告されている。また、FDA で前立腺がんに関する治療薬として樹状細胞ワクチンは認可を得ている。不利益としては効果が出現する状態が完全に解明されておらず、奏功しない可能性がある。副作用に関しては安全に行われる限り問題がほとんどないといえる。以上の点を考慮しても他に代替手段がない現状において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。</p> <p>※参考文献 Pancreas. 2012 Mar;41(2):195-205. Clin. Cancer Res. 2006 12:6079-6086. J. Immunol. 2009 182:2492-2501.</p>
2. 特定細胞加工物に関する事項		
(7)	名称	α-GalCer 感作自己樹状細胞
(イ)	成分及びその分量	α-GalCer 感作自己樹状細胞：1 回あたり 5×10^5 の 5 乗 ～ 1×10^7 の 7 乗 個程度 (ヒトアルブミン含有)
(ウ)	原料等及び原料等の規格	<p>特定細胞加工物の製造のために、以下の原料を用いる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 患者本人よりアフエレーシスで採取した PBMC 2) リンパ球分離用比重液 3) AIM-V 培地 4) GM-CSF 5) Inteileukin-4 (IL-4) 6) TNF-α 7) プロスタグランジン-E2 8) DMSO 9) 自己血清

№	項目及び内容	
		10) α -ガラクトシルセラミド (α -GalCer) 11) 生理食塩水
	規格	原料等規格： 1) 目視検査：明らかな異物の混入がない 2) 細胞数： 1×10^9 個以上（アフェレーシス採取した全単核球） 3) 細胞生存率：80%以上 4) 無菌試験：陰性 5) ウイルス試験：HBV, HCV, HIV, HTLV 陰性 製品規格： 1) 細胞数： $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$ 個程度 2) 細胞生存率：80% 以上 3) 細胞マーカー：規定なし 4) 感染症検査（細胞回収時） (1) 無菌試験：陰性 (2) マイコプラズマ否定試験：陰性（指示の場合） (3) エンドトキシン試験：0.1 EU/mL 未満 規格の設定根拠 Phase I, II 試験の論文を参考に設定した。これまでの臨床研究では、重篤な副作用等の問題が生じたことがない。
(エ)	使用上の注意及び留意事項	特定細胞加工物は凍結保存されているので、清潔操作により使用直前に解凍する。
3. 特定細胞加工物の製造及び品質管理に関する事項		
(フ)	細胞培養加工施設	名称) ソラリアクリニック東京細胞培養加工施設 所在地) 〒104-0061 東京都中央区銀座 1-5-8 GINZA WILLOW AVENUE BLDG. 5 階
(イ)	製造方法	製造工程及び工程管理のフローを含む概略は以下の通り。 関連医療機関クリニック外来でアフェレーシスにて成分採血を行い、細胞培養加工施設内のクリーンルームにおいて、遠心分離にて PBMC を回収し、添加因子を用いて樹状細胞に分化させ、活性化因子を添加して未熟樹状細胞を成熟樹状細胞にし、 α -GalCer を添加し提示させ培養をおこない、樹状細胞が 1×10^7 個程度の細胞が得られたのち、1本が $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$ 個となるよう4本に分注し投与時まで凍結保存をおこなう。投与の対象となる細胞に対して無菌検査、エンドトキシン検査を行い問題がないことを確認する。投与時には細胞を回収し生理食塩水に懸濁を行いシリンジに充填し密閉の上でクリーンルームから細胞を搬出する。製造した特定細胞加工物は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。ただし患者様が亡くなった時点で家族の同意があった場合のみ破棄を行う。
	品質管理	
	原料受入検査	各原料に対する試験及び判定基準は以下の通り。各試験検査方法は、原料及び資材の試験検査に関する手順書参照。

№	項目及び内容													
		原料名：アフェレーシスで採取した末梢血単核球（PBMC） <table border="1" data-bbox="400 327 1501 607"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 327 608 360">試験項目</th> <th data-bbox="608 327 1501 360">判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 360 608 439">供給者記録確認</td> <td data-bbox="608 360 1501 439">供給者から受領した記録書内容が適切であること</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 439 608 562" rowspan="3">輸送条件確認</td> <td data-bbox="608 439 1501 483">一次容器に収納されていること</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 483 1501 528">ラベルに必要な情報が表記されていること</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 528 1501 562">二次容器に収納され、衛生的に管理されていること。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 562 608 607">目視検査</td> <td data-bbox="608 562 1501 607">明らかな異物の混入がないこと</td> </tr> </tbody> </table>	試験項目	判定基準	供給者記録確認	供給者から受領した記録書内容が適切であること	輸送条件確認	一次容器に収納されていること	ラベルに必要な情報が表記されていること	二次容器に収納され、衛生的に管理されていること。	目視検査	明らかな異物の混入がないこと		
試験項目	判定基準													
供給者記録確認	供給者から受領した記録書内容が適切であること													
輸送条件確認	一次容器に収納されていること													
	ラベルに必要な情報が表記されていること													
	二次容器に収納され、衛生的に管理されていること。													
目視検査	明らかな異物の混入がないこと													
最終特定細胞加工物の試験		最終特定細胞加工物に対する試験及び判定基準は以下の通り。各試験検査方法は、培養細胞の試験検査に関する手順書を参照。 <table border="1" data-bbox="400 685 1501 931"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 685 743 719">試験項目</th> <th data-bbox="743 685 1501 719">判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 719 743 763">細胞数並びに生存率</td> <td data-bbox="743 719 1501 763">5x10⁵ ～1x10⁷ 個程度生存率 80%以上</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 763 743 808">細胞表面形質試験</td> <td data-bbox="743 763 1501 808">異常を認めない</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 808 743 853">エンドトキシン試験</td> <td data-bbox="743 808 1501 853">0.1EU/ml 未満</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 853 743 898">マイコプラズマ検査</td> <td data-bbox="743 853 1501 898">陰性</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 898 743 931">無菌試験</td> <td data-bbox="743 898 1501 931">陰性</td> </tr> </tbody> </table>	試験項目	判定基準	細胞数並びに生存率	5x10 ⁵ ～1x10 ⁷ 個程度生存率 80%以上	細胞表面形質試験	異常を認めない	エンドトキシン試験	0.1EU/ml 未満	マイコプラズマ検査	陰性	無菌試験	陰性
試験項目	判定基準													
細胞数並びに生存率	5x10 ⁵ ～1x10 ⁷ 個程度生存率 80%以上													
細胞表面形質試験	異常を認めない													
エンドトキシン試験	0.1EU/ml 未満													
マイコプラズマ検査	陰性													
無菌試験	陰性													
(g) 特定細胞加工物の取扱いの決定方法		適合条件： 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が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が確認できた場合に投与の決定を行う。 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。 逸脱時の決定方法： ①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行い、提供は見合わせ再採取等を含めた対策を講じる。												
(e) 特定細胞加工物の表示事項	表示ラベル 表示内容	特定細胞加工物ごとにペンで記載 品目名称：α-GalCer 感作自己樹状細胞 貯蔵方法：-80℃ 有効期限：1 年 製造施設：ソラリアクリニック東京細胞培養加工施設 製造日：YYYY.MM.DD												
(f) 保管条件 投与可能期間		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 年間保存し、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。 -80℃以下で保存して、原則、製造後 1 年以内に投与												
(h) 特定細胞加工物の輸送方法		特定細胞加工物の輸送に関しては、あらかじめ試験を行い温度、菌検査等の経時的変化のチェックを行った容器で搬送する。												

№	項目及び内容
(キ)	<p>その他製造・品質管理に係る事項</p> <p>関連文書は添付の通り。</p> <p>(1) 特定細胞加工物の品質の照査に関する手順書</p> <p>(2) 特定細胞加工物の逸脱の管理に関する手順書</p> <p>(3) 製品作業書</p> <p>(4) 品質管理標準作業手順書</p> <p>(5) 原料及び資材の検体採取に関する手順書</p> <p>(6) 原料及び資材の検体検査に関する手順書</p> <p>(7) 培養細胞の試験検査に関する手順書</p>