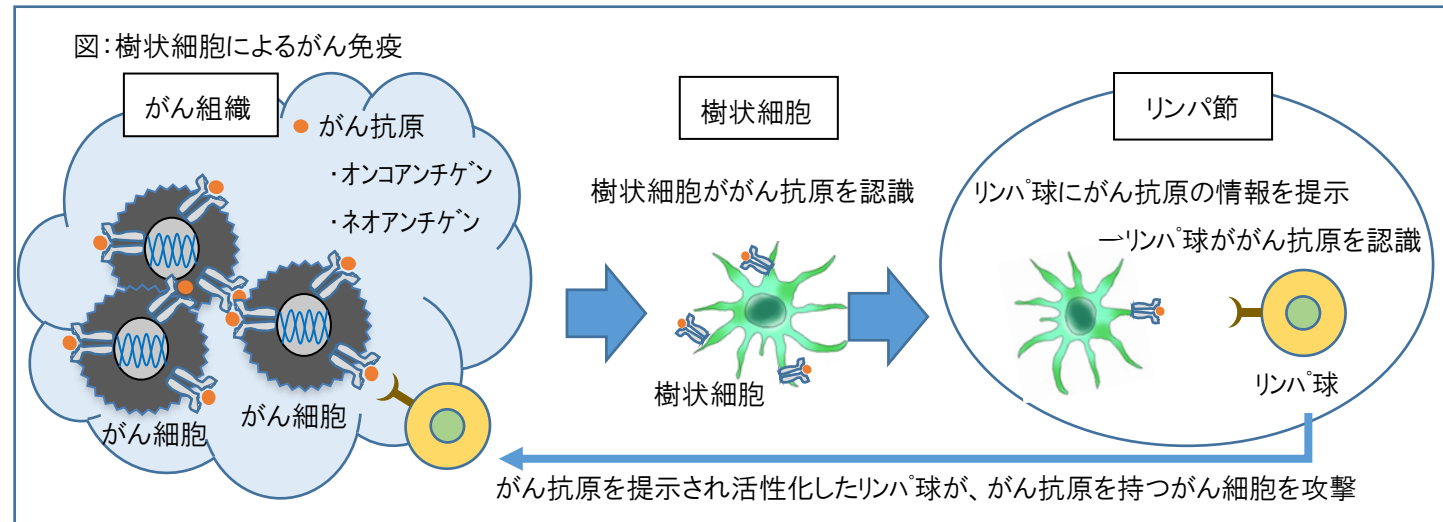


1. 本研究について

本研究は「遺伝子解析結果に基づくネオアンチゲン樹状細胞療法の安全性評価」です。行われる再生医療内容はネオアンチゲン樹状細胞療法で、ご本人血液から採取した樹状細胞にがんを見つける目印としてネオアンチゲンを認識させ身体に投与します。

(1). 本研究の背景

がんに対する主要な免疫反応は、免疫細胞の一つである樹状細胞ががん細胞を見つけるための目印情報(がん抗原)を認識することで始まります。樹状細胞はその情報をリンパ球に伝え、リンパ球はがん細胞を見つけ排除する能力を持ち始めます。しかし、がんの増える力は免疫で排除される力を上回っており、がんは大きくなり続けます。その背景に、自分での樹状細胞によるがん抗原の認識と提示が不十分なため、結果的にリンパ球が効率的に働いていないことがあります。それを補うため、樹状細胞にがん抗原を標識させ、リンパ球にがん抗原を伝えることで免疫反応を増強させる「樹状細胞療法」があります。この治療法では如何なるがん抗原を利用するかが重要で、現在までに既知のオンコアンチゲン(様々ながんに共通して発現する抗原)を利用してきました。一方で近年の遺伝子解析技術の進歩により、がんの遺伝子変異を調べることで、ネオアンチゲンと呼ばれるがん抗原を予測できるようになりました。これはがん種とは無関係に、患者個々に発生したがんに特徴的ながん抗原で、より強い免疫反応を起こす可能性があると考えられており、これを利用するネオアンチゲン樹状細胞療法が開始されています。



(2). 本研究の目的・参加人数・実施期間

樹状細胞療法自体は従来より施行されていますが、ネオアンチゲンをがん抗原として用いるネオアンチゲン樹状細胞療法は新規なため、その副作用(ネオアンチゲン樹状細胞投与で生ずる好ましくない反応)の有無や程度から安全性を評価します。また免疫学的な反応も調べます(ネオアンチゲン樹状細胞投与部位の皮膚反応を測定)。

本研究に参加できるのは 30 人までです。本研究期間は 2021 年 4 月 9 日 ~ 2027 年 4 月 8 日です。

(3). 本研究の対象、または対象除外となる患者様

下記の基準を満たし、本研究の内容をご理解の上、患者様ご本人に同意頂いた場合、本研究に参加が可能となります。

1). 対象となる患者様の選択基準

- ① 対象疾患は白血病を除く悪性腫瘍。
- ② 参加可能な年齢は 12 から 85 歳。16 歳未満、身体的理由等で本人が希望した場合は代諾者が必要。
- ③ 日常生活動作において、歩行可能で、身のまわりのことは自力でき、日中の半分以上起きて過ごすことができる。(ただし、がん以外の理由で上記が生じている場合は除く)
- ④ 診察や血液検査結果が本研究参加基準を満たす。
- ⑤ご自身のがん組織の遺伝子検査(全エクソ解析)を行い、本研究に利用できるネオアンチゲンが予測されていることが必要です(ご依頼された会社において遺伝子検査が適正に行われた事を前提としていることをご了承ください)。

2). 対象除外となる患者様の基準

- ① 重篤な基礎疾患(心・血管疾患、呼吸器疾患、慢性腎不全、神経精神疾患、感染症等)を有する。
- ② 心機能検査で成分採血装置による採血が実施困難と判断された。
- ③ HIV が陽性(HIV はリンパ球に感染するため)。
- ④ 重篤な自己免疫性疾患活動期、全身状態不良等で、本研究により状態が悪化する危険性が考えられる。
- ⑤ 妊婦中または妊娠を希望している。
- ⑥ その他、担当医師が既往歴の確認・診察・検査結果等により適切ではないと判断した場合。

(4). 本研究の方法

① 樹状細胞療法に用いるネオアンチゲンの選定と準備

樹状細胞療法に用いるネオアンチゲンの候補は複数個予測されていることが多いため、遺伝子情報から各患者様に最も適するネオアンチゲンを選定し、実際に使用するネオアンチゲンペプチドの合成を行います(約 3 週間要します)。

合成されたネオアンチゲンペプチドは、全て本研究用としてのみ利用します。

② 樹状細胞の採取方法

本研究に利用する樹状細胞は血液中に単球として存在します。この単球を必要量採取するため成分採血機で採血します。採血時間は一回1時間~1時間 30 分程度です。

③ 樹状細胞の培養の方法

樹状細胞の培養は当クリニック内のクリーンルームで厳密な品質管理下で行われます。従来行われている樹状細胞療法と同様に、単球を培養し2種類のサイトカイン(GM-CSF, IL-4)を加え樹状細胞に誘導します。この樹状細胞にネオアンチゲンペプチドを添加して洗浄後、約 1.0ml 程度の樹状細胞液を用意します。培養の各工程で菌や異物の混入がないか検査され、万が一混入が認められた場合は破棄となり投与に使用することはできず、この場合一回の投与と数えません。

④ 投与方法・スケジュール

1 回の樹状細胞療法は、採血で得た単球を培養し樹状細胞液として投与するまでです。投与は、培養開始 6-8 日後に患者様の鼠径か腋窩リンパ節付近に皮内注射します。これを8回行います。各回の投与間隔は 7 日ごとですが、患者様の体調やご都合、休日の状況によって 6-42 日の間で調節します。初回採血日から 8 回目の投与日までは、培養期間 7 日、各回投与間隔 7 日で連続 8 回行った場合、9 週間です。この間に、有害事象(研究期間中に見られる好ましくない反応全て。本研究の副作用に加え、本研究と因果関係が不明なものも含みます)なく研究が遂行された場合、免疫を維持するために本研究を継続することが可能です。継続の有無、投与間隔(通常 2 か月に 1 回程度)は相談して決めます。

来院	1 週	2 週目	3 週目	4 週目	5 週目	6 週目	7 週目	8 週目	9 週目
採血	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	
投与		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧

⑤ 本研究開始時の検査並びに研究中・研究後の検査について

本研究開始時に全身状態の診察、血液検査(血液型、血液・生化学、腫瘍マーカー)を行い、参加基準を満たすことが必要です。また成分採血機を安全に使用できるかの指標として、初回採血前に心電図検査を行います。研究中は、採血・樹状細胞液投与の来院毎に全身状態の診察をします。また4回目、8回目投与時において血液検査を行います。ネオアンチゲンに対する免疫能の上昇の指標として、樹状細胞液投与部位の皮膚反応(発赤)の最大径を、投与毎に投与後 48 時間後に患者様に測定していただきます。研究終了後の定期的な検査はありません。維持の投与をされる場合は、その都度全身状態の診察、血液検査を行います。

## 2. 本研究に参加することにより期待される利益、起こりえる不利益、有害事象

### (1). 期待される利益

ネオアンチゲンに対する免疫が増強する結果、抗腫瘍効果(①腫瘍が小さくなる ②腫瘍が増大しない ③大きくなり方が穏やかになる ④腫瘍マーカーが低下する ⑤がんに伴う症状の軽快する等)が得られる可能性があります。

### (2). 起こりえる不利益

必ずしもネオアンチゲンに対する免疫が増強されない可能性や、増強しても病勢を制御するに及ばない事が考えられます。

### (3). 本研究で考えられる有害事象

#### ① 樹状細胞採取を目的とする採血時に起こりえる有害事象

成分採血機による採血時に、一時的にふらつき、失神等の迷走刺激反射や、抗凝固剤(ACD 液)によるクエン酸中毒(口唇などの痺れ)が生じる可能性が考えられます。

#### ② 樹状細胞投与により起こりえる有害事象

樹状細胞投与部位の皮膚反応(発赤・しこり)や掻痒感は免疫反応の副次的なものですが、過度の反応により高度の発赤・びらん(腫れて皮がめくれる事)、疼痛が生じる可能性があります。

#### ③ その他、上記①②以外の未知の副作用が生じる可能性が考えられます。

## 3. 本研究の成果の発表および特許が発生した場合の取扱い

研究成果は、論文や学会で発表されます。この際個人情報には保護されます。知的財産権等が生じた場合はヒオセラクリニックに帰属します。

## 4. 本研究に係る患者様の費用負担、利益相反

### (1). 本研究に係る患者様の費用負担

本研究に必要な費用は、ネオアンチゲンペプチド合成費用、樹状細胞療法費用を含め、全て参加患者様のご負担となります。

本研究にかかわる医療費用は健康保険の適用外であり、全額が自費負担となります。

以下の場合、一旦お支払い頂いた費用(その回の分までの費用)は返金されないことは予めご了承ください。

① 工程途中に中止を申し出された場合でも、既に採血、細胞培養が開始されている場合。

② 細胞培養中に菌や異物が発生が確認され、投与が行えない場合

(ただし、当院の管理や手技に問題があった場合はその限りではありません)

\* 菌血症(血液中に菌がいる状態)が疑われるような身体状況の際は、採血した血液に既に菌が混入している可能性があります。採血時に身体状況を問診し、菌の混入可能性が考えられる場合は、採血を延期することを提案する場合があります。

### (2). 本研究の利益相反

本研究に関して利益相反はありません。

## 5. 本研究の組織体制、治療に関する問い合わせ、苦情等の相談窓口(連絡先)

### (1). 本研究の組織体制

本研究は再生医療等安全性確保法に沿って施行され、定期的に認定再生医療等委員会(ヒオセラクリニック認定再生医療等委員会)で安全性、倫理性、妥当性等が審査され、その結果は厚生労働大臣へ報告されます。本研究開始にあたり、再生医療等提供計画が厚生労働大臣に提出されています。本研究はヒオセラクリニック単独での研究であり、研究実施責任者はヒオセラクリニック院長の谷川啓司、研究分担者は同勤務医師の藤田泉、矢川陽介、吉村麻友子です。治療で使用する細胞・試薬の調製や保管は、特定細胞加工物製造事業者(ヒオセラクリニック細胞プロセッシングセンター)で専門の知識を有する技師により行

われます。ネオアンチゲン樹状細胞(投与用に用意された細胞浮遊液)は特定細胞加工物標準書に沿って製造されます。

### (2). 本研究に関するお問い合わせ・苦情等の連絡先

ヒオセラクリニック及びヒオセラクリニック認定再生等委員会: 電話: 03-5919-1762(診療時間: 9:30~17:30、休診日: 日・水・祝)。お問い合わせは、本研究終了後、又は中断された方でも可能です。

## 6. 健康被害が発生した場合の対応と補償の有無

本研究に参加してから出現した症状等に関してはクリニックへご連絡下さい。内容ごとに、本研究との関係性、緊急性の有無、今後の対処方法等を検討いたします。当クリニックにおいても症状に応じた最善の治療を行いますが、当クリニックが行える検査や治療は限られており、入院施設もないため、必要な場合にはかかりつけ医や治療可能な病院を受診していただきます。この際の医療費は患者様のご負担となります。再生医療等臨床研究に関する賠償・補償責任保険に加入しますので、万一本研究に起因した死亡・後遺障害・未知の副作用が発生した場合は、一定額の補償金が支払われます。

## 7. 個人情報を含めた試料等の取扱い、保存期間と廃棄方法、研究方法等の閲覧

本研究の診療情報は一般的な診療情報と同様に最短で 60 か月保存されます。本研究に係る書類(症例報告書及び調査票等)、試料(培養開始前の末梢血や血漿の一部、投与する樹状細胞の一部等)も同様に研究終了後最短 60 か月保存され、その後破棄される場合には書面はシュレッダーにて、試料(細胞・血液・ペプチド等)は医療廃棄物として廃棄されます。

患者様からお預かりする個人情報(代諾者様に同意頂く場合には代諾者様の個人情報を含む)の保護に関する事項については、別紙当クリニックにおける個人情報保護方針に記載のとおりです。他施設で施行し持参頂くネオアンチゲンの遺伝情報も個人情報となり、当クリニック内では同様に保護されます。当クリニックで取得した本研究に係る患者様のデータ(匿名化した物も含めて)を他施設と共有する予定はありません。

本研究の概要、結果は JRCT 臨床研究実施計画・研究概要公開システムに公表されます。ここでも個人情報は保護されます。閲覧希望のかたは <https://jrct.niph.go.jp/>より御覧ください。本研究の主旨である内容が、医学研究発表・啓蒙目的等以外で利用されることはありません。患者様から取得した試料等は、本説明及び同意書に記載していただく時点では特定されていない将来の研究のために使用される可能性があります。

尚、本研究で使用する遺伝情報はがん特有のものであり、家族性の遺伝子病発症に関連する生殖細胞の遺伝情報ではありません。そのため、家族性の遺伝病が判明したり、遺伝カウンセリングを考慮する状況にはなりません。

## 8. 標準治療を拒否してこの研究に参加を希望される場合に考えられうる効果及び危険の比較

ネオアンチゲンに対する免疫が増強することで、病勢が制御できる可能性はありますが、制御できずにがんが進行してしまったことで標準治療を受ける機会を失う可能性があります。標準治療施行中でも、対象の基準を満たしている患者様は本研究に参加することが可能ですが、標準治療を行っている医療機関が本研究の併用を認めない場合があります。そのような場合は、患者様自身にお受けになる医療につきよくご検討いただく必要があります。その際疑問等がありましたらご相談ください。

## 9. 同意、同意の撤回及び治療の中止に関して

本研究は、がんに罹患し、既にネオアンチゲン検査が行われ、その結果に基づいて樹状細胞療法を希望された方を対象としています。本研究に参加して頂くにあたり同意書をご提出頂きます。本研究への参加は任意であり、説明を聞いた上で同意しないことも可能です。一度同意書を提出した場合でも、患者様の意思により、いつでも同意を撤回する事ができます。その場合、同意撤回書をご提出下さい。同意撤回により、本試験を継続できなくなる以外に生じる不利益はありません。