

研究実施計画書

進行性神経鞘腫を有する神経線維腫症 2 型に対する
VEGFR1/2 ペプチドワクチンの第 I / II 相臨床試験

臨床試験登録 ID:UMIN000023565

臨床研究審査委員会承認番号：N20150421

研究代表医師：慶應義塾大学医学部脳神経外科 教授 戸田正博

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部脳神経外科

Phone: 03-5363-3808

実施施設：慶應義塾大学医学部

2016 年 7 月 8 日 初版作成 (第 1 版)

2021 年 11 月 5 日 改訂 (第 16 版)

略語及び用語の定義一覧

略語	略さない表現
NF2	Neurofibromatosis type 2 (神経線維腫症 2 型)
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
CTL	Cytotoxic T cell
PFS	Progression free survival
WRS	Word recognition scores
PTA	Pure tone average
AAO-HNS	The American academy of otolaryngology-head and neck surgery
QoL	Quality of Life
NCF	Neurocognitive Function
DSC	Dynamic susceptibility contrast
DCE	Dynamic contrast-enhance
CEST	Chemical exchange saturation transfer
ELISPOT	Enzyme-linked immunospot
TCR	T cell receptor
IFA	Incomplete Freund's Adjuvant
DMSO	Dimethyl sulfoxide
PS	Performance status
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
AE	Adverse event
SAE	Serious adverse event
PPS	Per protocol set

目次

0 要約	4
1 実施体制	6
2 背景情報	8
3 目的	15
4 試験デザイン	16
5 被験者の選択・除外・中止基準	22
6 試験治療	25
7 有効性の評価	26
8 安全性の評価	27
9 統計解析	32
10 原資料の直接閲覧	33
11 モニタリングおよび監査	34
12 倫理的な配慮	34
13 データおよびサンプルの取り扱いと記録保存	37
14 被験者の経済的負担および保険その他の措置	37
15 臨床研究に関する情報の公表に関する取決め	38
16 補遺	38

0 要約

0.1 シェーマ

シェーマ

対象

進行性神経鞘腫を有する神経線維腫症2型で、手術や放射線治療などの有効な治療法のない患者、かつヒト白血球型抗原(HLA)-A*2402、A*0201、A*0206、A*0207を有する患者。

インフォームド・コンセント

登録

- ・ 目標症例数：20 例
- ・ 登録期間：2016年8月17日～2023年3月31日

治療内容と治療期間

- ・ VEGFR1(VEGFR1-A24-1084あるいはVEGFR1-A02-770)およびVEGFR2(VEGFR2-A24-169あるいはVEGFR2-A02-773-2L)ペプチド各2mgを含有する1mlの生理食塩水とIFA (Incomplete Freund's adjuvant) 1mlとを 1 : 1でエマルジョン化し、患者の両側腋窩もしくは鼠径リンパ節周囲に皮下投与する。
- ・ 初期ペプチド投与として、週1回、4回投与、以後ブースト投与として、月1回、4回投与し、合計8回ペプチド投与する。治療期間は5ヶ月間とする。ただし、毎週投与は前後2日間、毎月投与は前後1週間の日数変更は許容する。

効果判定時期、エンドポイント、追跡期間

- ・ ペプチド投与開始後3ヶ月、6カ月、1年毎に効果判定を行う。ただし、前後2週間の日数変更は許容する。
- ・ 投与薬剤の安全性および本治療の臨床的有効性（腫瘍縮小に関する情報）を主要エンドポイント、治療患者での免疫反応、および臨床的有効性（聴力、神経症状、無増悪期間）を副次エンドポイントとする。
- ・ 追跡期間は初回投与から2年間とする。

0.2 目的

本臨床試験は、進行性神経鞘腫を有する神経線維腫症 2 型を対象として、Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 (VEGFR1) および VEGFR2 由来の HLA-A*2402 あるいは HLA-A*0201 エピトープペプチドワクチン療法を施行し、本治療の安全性と臨床的有効性（腫瘍縮小に関する情報）を検証する第 I/II 相臨床試験である。副次的目的として、この治療法の臨床効果に影響をおよぼすと考えられるペプチド特異的免疫反応と臨床的有用性（聴力、神経症状、無増悪期間）を解析する。

0.3 対象

神経線維腫症 2 型と診断され、進行性神経鞘腫を有し、手術・放射線治療などの有効な治療法がない患者を対象とする。

0.4 試験治療

神経線維腫症 2 型に伴う多発神経鞘腫は VEGF-VEGFR シグナル伝達系（VEGF は主に血管内皮細胞表面にある受容体（VEGFR）に結合し、腫瘍血管新生が促される）の活性化により腫瘍血管新生、腫瘍細胞増殖が亢進しており VEGFR1、VEGFR2 ペプチドを用いたワクチン療法は、VEGF-VEGFR シグナル伝達系を阻害することによって神経鞘腫細胞の増殖を抑制し、抗腫瘍効果を発揮することが期待できる。具体的には、VEGFR1(VEGFR1-A24-1084 あるいは VEGFR1-A02-770)および VEGFR2(VEGFR2-A24-169 あるいは VEGFR2-A02-773-2L)合成ペプチド各 2mg を IFA (Incomplete Freund's adjuvant; MONTANIDE*ISA51, SEPPIC, France) と重量比 1 : 1 でエマルジョン化し、患者の両側腋窩もしくは鼠径リンパ節周囲に皮下投与する。初期ペプチド投与は、1 週間に 1 回 4 回投与（4 週間）、その後、ブースト投与として、1 ヶ月に 1 回、4 回投与（4 ヶ月間）、合計 8 回ペプチド投与を行う（合計 5 ヶ月間）。ただし、毎週投与は前後 2 日間、毎月投与は前後 1 週間の日数変更は許容する。

0.5 予定登録数と研究期間

予定症例数は 20 例。

研究期間は、研究実施許可日から 7 年間。

0.6 問い合わせ先

160-8582 東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部 脳神経外科

Phone: 03-5363-3808（直通）

研究責任医師：戸田 正博

1 実施体制

1.1 試験情報

進行性神経鞘腫を有する神経線維腫症 2 型に対する VEGFR1/2 ペプチドワクチンの第 I / II 相臨床試験

臨床試験登録 ID:UMIN000023565

臨床研究審査委員会承認番号：N20150421

2016 年 7 月 8 日 初版作成（第 1 版）

2021 年 11 月 5 日 改訂（第 16 版）

1.2 研究代表医師

慶應義塾大学医学部脳神経外科 教授 戸田正博

160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部脳神経外科

Phone:03-5363-3808

E-mail: todam@keio.jp

1.3 研究責任医師

慶應義塾大学医学部脳神経外科 教授 戸田正博

160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部脳神経外科

Phone:03-5363-3808

E-mail: todam@keio.jp

1.4 データマネジメント、統計解析、モニタリング、監査に関する責任者

慶應義塾大学医学部脳神経外科 教授 戸田正博

160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部脳神経外科

Phone:03-5363-3808

E-mail: todam@keio.jp

1.5 研究代表医師・研究責任医師以外の研究を統括する者

なし

1.6 個人情報管理者

慶應義塾大学医学部 脳神経外科

160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部脳神経外科

Phone:03-5363-3808

E-mail:

1.7 モニタリング担当者

・慶應義塾大学医学部 脳神経外科 [REDACTED]

160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部脳神経外科

Phone:03-5363-3808

E-mail:

・慶應義塾大学病院臨床研究推進センター モニタリングユニット

160-8582 東京都新宿区信濃町 35

モニタリングユニット所属モニター

1.8 監査実施担当者

慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 研究基盤部門 信頼性保証ユニット

160-8582 東京都新宿区信濃町 35

1.9 COI 担当者

慶應義塾大学医学部 脳神経外科 [REDACTED]

160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部脳神経外科

Phone:03-5363-3808

E-mail: [REDACTED]

1.10 臨床試験効果安全評価委員会

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1.11 研究分担医師

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1.12 研究事務局

慶應義塾大学医学部脳神経外科

160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部脳神経外科

Phone:03-5363-3808

E-mail: todam@keio.jp

1.13 医学専門家

研究代表者が当該臨床試験に関し、臨床試験実施グループ全体に関わる医学的判断を行う

1.14 業務委託施設

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2 背景情報

2.1 国内外における対象疾患の状況

神経線維腫症 2 型 (NF2, neurofibromatosis type 2) は、両側性に発生する聴神経鞘腫 (前庭神経鞘腫) を主徴とし、その他の神経系腫瘍や皮膚病変 (皮下や皮内の神経鞘腫、カフェ・オ・レ斑)、眼病変 (若年性白内障) を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。責任遺伝子は第 22 染色体長腕 22q12 に存在し、この遺伝子が作り出す蛋白質は merlin と名付けられており、腫瘍抑制因子としての働きをしていると考えられている。神経線維腫症 2 型では、merlin の遺伝子に異常が生じ発症する。一般的に、発生率は出生 25,000~60,000 人に 1 人で、10~20 歳代若年での発症が多く、ほぼ全例に認める両側聴神経鞘腫を始めとして、それ以外にも多数の神経系腫瘍が生じ、腫瘍の成長も比較的速い。最も多い症状は聴神経鞘腫による難聴・めまい・ふらつき・耳鳴などがある。その他

の脊髄神経鞘腫の症状で、手足のしびれ・知覚低下・脱力が、また三叉神経鞘腫の症状として顔面のしびれや知覚低下も見られることが多い。その他、痙攣や半身麻痺、視力障害など重篤な症状を伴うこともある。その進行の速さ、また多発するという性質から、多くは若年の内から、手術が困難となり腫瘍増大をコントロールすることが難しくなる [Evans DG, et al. Br J Neurosurg. 2005; Shearwood M, et al. J Robot Surg. 2007]。

2.2 これまでに実施されてきた標準治療の経緯、内容

神経線維腫症 2 型は、多発する進行性腫瘍という特性から、標準治療は確立されていない。一般的に、増大し脳幹圧迫症状を来す神経鞘腫（多くは前庭神経鞘腫や三叉神経鞘腫）に外科的減量手術が考慮される。また、3cm 以下の比較的小型の腫瘍に対しては、 γ ナイフ等の放射線治療が為されることが多い。 [Evans DG, et al. Br J Neurosurg. 2005; Shearwood M, et al. J Robot Surg. 2007]

2.3 現在の標準治療の内容、治療成績

前庭神経鞘腫をはじめ、神経鞘腫に対する治療方針は、手術から放射線治療に変わりつつある。そのため、手術が考慮されるのは、サイズの大きく脳幹圧迫所見を認める症例に多い。しかし特に NF2 に伴う神経鞘腫は聴力障害等の神経障害や出血性合併症等の頻度が 10%~20%程度と多いため慎重な判断が必要である [Patel S, et al. World Neurosurg.2012]。一方で、放射線治療の使用頻度は増加しており、中でも γ ナイフが照射される事が多い。Sun S らによると、46 人の神経線維腫症の患者に対して、 γ ナイフ（辺縁線量平均 12.9Gy、最大線量平均 27.3Gy）が照射された。その結果、5 年間の経過観察中、前庭神経鞘腫 73 例のうち腫瘍増大が 12 例（16%）で生じ、局所制御率 84%とされた。一般的な孤発性の前庭神経鞘腫の局所制御率 95% よりも不良な結果となった。また、聴力温存率は 10 年で 44%、15 年で 17%と徐々に低下してくる傾向にあった [Sun S, et al. J Neurosurg. 2014]。近年、神経線維腫症 2 型の神経鞘腫は、VEGF-VEGFR シグナル伝達系の活性化により腫瘍血管新生、腫瘍細胞増殖が亢進しており、抗 VEGF-A 抗体であるベバシズマブは腫瘍増大抑制効果を有することが示されている。Plotkin らの報告では、ベバシズマブが投与された 31 人の神経線維腫症 2 型に伴う両側の進行性聴神経腫瘍の患者において、その 50%以上に効果があり、治療開始 3 年の時点で、61%で聴力が温存もしくは改善を認めた [Plotkin, et al. Otol Neurotol. 2012;33:1046-1052]。

2.4 臨床研究の必要性につながる、現在の標準治療の課題、不明点等

NF2 に伴う神経鞘腫は、出血性腫瘍のため、手術では周囲神経が損傷される可能性が高く、かつ多発腫瘍に対して積極的に行うことができない。 [Evans DG. Br J Neurosurg. 2005]。放射線治療も 3cm 以上のサイズの腫瘍には効果は望めず、また多発腫瘍をすべてターゲットにすることは困難である。さらに、長期制御は困難で、悪性転化のリスクもあ

る[Seferis C. J Neurosurg. 2014; Sharma MS, et al. J Neurooncol. 2010.]. 近年、NF2の神経鞘腫は、VEGF-Aが高発現しており、その分子標的薬(bevacizumab)の有効性が報告されたが、2週間に1度の継続投与が必要で、かつ耐性化や副作用により長期効果は期待できない[Plotkin S, N Engl J Med. 2009]。そのため、多発腫瘍に対し長期間の効果が期待できる新たな治療法が求められている。

VEGFR1, VEGFR2 由来 HLA-A*2402 拘束性および HLA-A*0201 拘束性エピトープペプチドを用いた進行性神経鞘腫を有する神経線維腫症 2 型に対するワクチン療法の理論的根拠は以下の通りである。

- 1) 神経線維腫症 2 型は、10～20 歳代若年での発症が多く、ほぼ全例に多発神経鞘腫を始めとして多数の神経系腫瘍が生じ、腫瘍の成長も比較的速いとされる。それに伴い、難聴・めまい・ふらつき・耳鳴などなどの症状をはじめ半身麻痺などの重篤な症状も生じる。腫瘍増大に伴う、5 年・10 年・20 年生存率は各々 85%・67%・38%であるとされ、多くは手術による改善が困難になる。
- 2) VEGF-VEGFR シグナル伝達系が、神経線維腫症 2 型に伴う多発神経鞘腫において高頻度に活性化されている。VEGFR1、VEGFR2 は正常細胞ではほとんど発現しておらず、これらのペプチドにより特異的に反応する CTL が誘導された場合、腫瘍新生血管傷害による抗腫瘍効果が誘導されるが、正常細胞は傷害されない。
- 3) これらのペプチドを用いて、強力な細胞傷害活性を有した CTL ライン、CTL クローンを樹立できたことから、本ペプチドは強力な免疫原性を有すると考えられる。
- 4) 先行する他施設での固形腫瘍に対する臨床試験の結果から、ペプチドワクチンは進行がんに対する腫瘍縮小効果は弱いものの、適切な症例の選択や適切な投与時期の検討によっては標準治療後の再発を抑えて生存延長効果をもたらす可能性が示唆されている。
- 5) 当施設が遂行した「進行あるいは再発神経膠芽腫に対する腫瘍新生血管関連遺伝子 VEGFR1 および VEGFR2 ペプチドを用いたがんワクチン療法の第 I/II 相臨床試験」では、ワクチン投与による重篤な有害事象なく、VEGFR ペプチドに対する免疫応答が誘導された上で 2 例の不変 (SD) が得られ、新規病変の発生を抑制する可能性が示唆された [Shibao S. Oncotarget. 2018]。

2.5 臨床研究に用いる医薬品等に関する以下の情報

2.5.1 試験薬 (試験機器、試験治療)

VEGFR ペプチド

1) VEGFR1 ペプチド

HLA-A*2402 拘束性 (VEGFR1-A24-1084) : SYGVLLWEI

HLA-A*0201 拘束性 (VEGFR1-A02-770) : TLFWLLLLTL

2) VEGFR2 ペプチド

HLA-A*2402 拘束性 (VEGFR2-A24-169) : RFVPDGNRI

HLA-A*0201 拘束性 (VEGFR1-A02-773-2L) : VLAMFFWLL

上記 HLA-A*2402 拘束性ペプチド (GMP grade) は東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター (BCN 社で合成) から提供。上記 HLA-A*0201 拘束性ペプチド (GMP grade) は PolyPeptide Laboratories 社で合成。

VEGFR1 は、1338 個のアミノ酸からなる新生血管の増殖に不可欠な血管内皮細胞増殖因子受容体である細胞膜タンパクであり、固形腫瘍の腫瘍新生血管内皮細胞で高発現している。本臨床試験では、VEGFR1 を特異的に認識・傷害する CTL を誘導できるエピトープペプチドである、HLA-A*2402 拘束性の VEGFR1-A24-1084 (SYGVLLWED) および HLA-A*0201 拘束性 (VEGFR1-A02-770) : TLFWLLLTL を用いる。HLA-A*2402 拘束性ペプチドは、HLA-A*2402 患者に対して使用し、HLA-A*0201 拘束性ペプチドは、HLA-A*0201、HLA-A*0206、HLA-A*0207 患者に対して使用する。どちらも 2mg 使用する。

VEGFR2 は、1356 個のアミノ酸からなる細胞膜タンパクである。固形腫瘍の腫瘍新生血管内皮細胞で高発現しており、血管内皮細胞の増殖と遊走に関与している。本臨床試験では、VEGFR2 を特異的に認識・傷害する CTL を誘導できるエピトープペプチドである、HLA-A*2402 拘束性の VEGFR2-A24-169 (RFVPDGNRI) および HLA-A*0201 拘束性 (VEGFR1-A02-773-2L) : VLAMFFWLL を用いる。HLA-A*2402 拘束性ペプチドは、HLA-A*2402 患者に対して使用し、HLA-A*0201 拘束性ペプチドは、HLA-A*0201、HLA-A*0206、HLA-A*0207 患者に対して使用する。どちらも 2mg 使用する。HLA-A*0201 と HLA-A*0206 あるいは HLA-A*0207 とは、HLA-A2 蛋白のアミノ酸 1 残基のみ異なり、HLA-A*0201 拘束性エピトープは他の HLA-A2 サブタイプに結合することが示されている [Fleischhauer K. J Immunol. 1997]。実際に VEGFR1 および VEGFR2 由来の HLA-A*0201 拘束性ペプチドが HLA-A*0206 リンパ球を用いて CTL を誘導できることが示されている。したがって、理論的には、腫瘍増大抑制効果においても、HLA-A のタイプ (A*2402、A*0201、A*0206、A*0207) によって差はないものと考えられるが、実際には、もしも投与したペプチドワクチンに反応しない場合は、効果が得られない可能性もある。

併用薬

Montanide ISA-51VG (250µg/A) (Incomplete Freund's Adjuvant: IFA、不完全アジュバント) GMP grade の MONTANIDE*ISA51VG を France、SEPPIC 社から購入して使用する。

2.5.2 投与経路、用法・用量、および投与期間

ペプチド溶液と、IFA とを重量比 1 : 1 でエマルジョン化し、患者の両側腋窩あるいは鼠径リンパ節周囲に皮下投与する。初期ペプチド投与は、1 週間に 1 回 4 回投与 (4 週間)、その後、ブースト投与として、1 ヶ月に 1 回、4 回投与 (4 ヶ月間)、合計 8 回ペプチド投与を行う (合計 5 ヶ月間)。ただし、毎週投与は前後 2 日間、毎月投与は前後 1 週間の日数変更は許容する。なお、ペバシズマブとの併用は禁止する。その他併用化学療法は担当医の判断に一任する。ペプチドの投与経路、用法・用量は既報に準じたものである [Miyazawa M. Cancer Sci, 2010; Shibao S. Oncotarget. 2018]。

2.5.3 試験対象集団

本試験のワクチン投与の対象となる患者は、5.1. 選択基準を満たし、HLA-A*2402、A*0201、A*0206、A*0207 を保有する患者とする。5.1. 選択基準を満たすが、HLA が適合しない患者は、理論的に効果は得られないため、ワクチン投与は行わず、通常治療を行うものとする。HLA 非適合ワクチン非投与群の臨床情報を、本治療の臨床的有効性評価のための参考情報として収集する。

2.5.4 当該医薬品等の有効性及び安全性に関して、非臨床試験、他の臨床研究等から得られている臨床的に重要な所見

ペプチドワクチンなどの免疫療法の特徴として、進行がんに対する腫瘍縮小効果は弱いものの、臨床的効果が認められる症例では宿主免疫機構を介した機序のためにその効果が持続し、生存延長効果に優れる可能性が示唆されている。一方、化学療法剤やシグナル阻害剤などの分子標的薬では、初期の腫瘍縮小効果は優れていても、薬剤耐性出現のためにはかならずしも長期延命につながらないことも多い。免疫療法を早期に導入する場合、化学療法剤と併用することもあり得る。近年、膵がん患者等に対するペプチドワクチン療法では、化学療法剤との併用は必ずしも不利ではなく、担がん生体において免疫抑制的に作用する抑制性 T 細胞の働きを化学療法剤が抑え、有効な抗腫瘍活性を誘導して相乗的抗腫瘍効果を示したと報告されている [Miyazawa M. Cancer Sci, 2010]。

VEGF-VEGFR シグナル伝達系に関しては、神経膠腫細胞に関して、その活性化により腫瘍血管新生、腫瘍細胞増殖が亢進していること、また受容体である VEGFR1、VEGFR2 は正常脳組織ではほとんど発現していないことが示されている [Plate KH. International journal of cancer.1994]。また、VEGF は代表的な腫瘍免疫抑制性サイトカインであるが、腫瘍抗原提示を担う重要な免疫担当細胞である樹状細胞の分化成熟を抑制

し、腫瘍免疫応答を抑制することから、VEGF-VEGFR シグナル伝達系の阻害は、神経膠腫細胞の増殖抑制や、担癌宿主での抗腫瘍免疫応答増強をもたらす可能性がある。実際に、VEGF-A に対するモノクローナル抗体である、ベバシズマブは、臨床試験が施行され、悪性神経膠腫に対する治療有効性が示された[Vredenburgh JJ, et al. Journal of clinical oncology, 2007]。当施設が現在遂行している「進行あるいは再発神経膠芽腫に対する腫瘍新生血管関連遺伝子 VEGFR1 および VEGFR2 ペプチドを用いたがんワクチン療法の第 I/II 相臨床試験」も、この VEGF-VEGFR シグナル伝達系をターゲットにした治療法であり、ワクチン投与による重篤な有害事象なく、VEGFR ペプチドに対する免疫応答が誘導された上で 2 例の不変 (SD) が得られ、新規病変の発生を抑制する可能性が示唆されている[Shibao S, et al. Oncotarget. 2018]。神経膠腫と同様、神経線維腫症 2 型に伴う多発神経鞘腫においても、VEGF-VEGFR シグナル伝達系の活性化を認めており、VEGF-A に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブにより、両側の聴神経腫瘍の体積の縮小や聴力の改善が報告されている[Alanin MC., et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015; Plotkin SR., et al. Otol Neurotol. 2012; Plotkin SR., et al. N Engl J Med. 2009]。具体的には、半数程度で、勢いよく増大する聴神経腫瘍の増大を止め、一部で聴力を保護する効果を認めている。神経線維腫症 2 型に伴う多発神経鞘腫は、手術困難例が多く、進行する腫瘍増大を抑制するために、こうした治療法に期待が持てる。本臨床試験は、抗 VEGF-VEGFR 治療の一環として VEGF の受容体である VEGFR1 と VEGFR2 を標的とした免疫治療であり、神経鞘腫等、これらの受容体を発現する細胞を抗原特異的に傷害し、腫瘍血管新生の阻害、腫瘍増殖抑制をもたらす可能性がある。また、抗原特異的免疫療法は、従来の化学療法および放射線療法とは異なる機序で腫瘍細胞を傷害する治療法であり、本研究によって安全性・有効性が検証された際には、神経鞘腫の新規治療法としての臨床応用が期待される。

2.5.5 当該医薬品等の投与等による利益及び不利益

リスク：VEGFR ペプチドを用いた免疫療法については、神経線維腫症 2 型に伴う多発神経鞘腫を対象とした臨床試験が実施されておらず、その安全性と有効性はまだ明らかではない。そのため、「予想される副作用」の項で示す、VEGFR ペプチドワクチンの副作用によって、協力者に健康被害を与える場合がある。また、本試験における治療を行っても、協力者に臨床的効果が認められない可能性がある。本試験に起因した健康被害が発生した場合には適切な治療を行う。また、医薬品副作用被害救済制度でいう死亡・後遺障害 1 級および 2 級に該当する健康被害が発生した場合は、「臨床研究に係る補償責任保険」から補償の給付を受けることができる。

ベネフィット：これまでに行われた VEGFR ペプチドワクチンの臨床試験の結果、悪性神経膠腫では重篤な有害事象なく、また有効症例があることが示された。VEGFR1 および

VEGFR2は、悪性神経膠腫組織において、腫瘍新生血管内皮細胞に高発現し、腫瘍血管新生、腫瘍細胞増殖を促進することが示されている。同様に神経線維腫症2型に伴う神経鞘腫においても、VEGF-VEGFR シグナル伝達系の活性化が指摘されており、VEGF-Aのモノクローナル抗体であるベバシズマブ投与による腫瘍増大抑制効果や、聴神経鞘腫を有する患者において聴力改善を認めている。したがって、本臨床試験で行う VEGFR を標的とした免疫療法は、上記と同様に VEGF-VEGFR シグナル伝達系を阻害することによって神経鞘腫細胞の増殖を抑制し、抗腫瘍効果を発揮することが期待でき、本試験に参加した協力者の治療に有効な可能性がある。また、本臨床試験が協力者に直接利益をもたらすことがなかったとしても、その成果は当該患者に対する免疫療法の開発に貢献するかもしれない。

2.6 準拠する諸規則等

遵守すべき諸規則

「世界医師会ヘルシンキ宣言」「臨床研究に関する倫理指針」を遵守している。

「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」に従っている。

「臨床研究法」に従っている。

説明文書・同意書（様式）の作成と改訂

説明文書・同意書は臨床研究審査委員会によって審査され、承認される。

説明文書・同意書の改訂を行う場合は臨床研究審査委員会に報告され、必要があれば審査・承認を受ける。

説明と同意（インフォームド・コンセント）

説明は、臨床研究審査委員会の承認を得た、説明文書を用いて、患者および家族が十分に理解するまで説明する。

患者本人の自由意志のもとに同意書により同意を得る。

腫瘍によって引き起こされる意識障害や痴呆などの病状により、患者本人から同意を取得することが困難な患者に関しては、患者本人も含め十分に説明した上で、代諾者からの同意を得るものとする。

個人情報の保護

患者の個人情報は保護される。

患者は登録時に連結可能匿名化される。

対応表は臨床研究審査委員会承認された個人情報管理者によって保管される。

2.7 参考文献およびデータ

1. Alanin MC, et al. The effect of bevacizumab on vestibular schwannoma tumour size and hearing in patients with neurofibromatosis type 2. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:3627-3633
2. Evans DG, et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg.* 2005;19:5-12.
3. Miyazawa M, et al., Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Sci,* 2010;101:433-9.
4. Patel S, et al. Trends in surgical use and associated patient outcomes in the treatment of acoustic neuroma. *World Neurosurg.* 2013;80:142-7.
5. Plate KH, et al. Vascular endothelial growth factor and glioma angiogenesis: coordinate induction of VEGF receptors, distribution of VEGF protein and possible in vivo regulatory mechanisms. *International journal of cancer.* 1994;59:520-9
6. Plotkin SR, et al. Bevacizumab for progressive vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a retrospective review of 31 patients. *Otol Neurotol.* 2012;33:1046-1052
7. Plotkin SR, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med.* 2009;361:358-367.
8. Seferis C, et al. Malignant transformation in vestibular schwannoma: report of a single case, literature search, and debate. *J Neurosurg.* 2014;121:160-6.
9. Sharma MS, et al. Tumor control and hearing preservation after Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2. *J Neurooncol.* 2010;98:265-70.
10. Shearwood M, et al. The treatment of a large acoustic tumor with fractionated stereotactic radiotherapy. *J Robot Surg.* 2007;1: 22-30.
11. Shibao S, et al. A pilot study of peptide vaccines for VEGF receptor 1 and 2 in patients with recurrent/progressive high grade glioma. *Oncotarget.* 2018;9:21569-21579.
12. Sun S, et al. Long-term follow-up studies of Gamma Knife surgery for patients with neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg.* 2014;121:143-9.
13. Vredenburgh JJ., et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of clinical oncology,* 2007;25:4722-9

3 目的

本臨床試験は、進行性神経鞘腫を有する神経線維腫症 2 型を対象として、VEGFR1 および VEGFR2 由来の HLA-A*2402 拘束性および HLA-A*0201 拘束性エピトープペプチドワク

チン療法を施行し、本治療の安全性と臨床的有効性（腫瘍縮小効果）を検証する第 I/II 相臨床試験である。副次的目的として、この治療法の臨床効果に影響をおよぼすと考えられるペプチド特異的免疫反応と臨床的有用性（聴力、神経症状、無増悪期間）を解析する。

4 試験デザイン

4.1 評価項目

(1) 主要評価項目

神経線維腫症 2 型患者に発生する進行性神経鞘腫を対象とした VEGFR1 および VEGFR2 ペプチドを用いたがんワクチン療法の安全性と臨床的有効性（腫瘍縮小効果）である。

(2) 副次的評価項目

1)無増悪生存期間（Progression free survival:PFS）

2)聴力：Word recognition scores (WRS), pure tone average (PTA), the American academy of otolaryngology-head and neck surgery (AAO-HNS) classifies hearing loss

3)QoL（Quality of Life）:EORTC QLQ-C30、EORTC BN20、MDASI-BT

4)NCF（Neurocognitive Function）:MMSE、HVLt-R、TMT、COWA

5)免疫反応(Cytotoxic T lymphocyte(CTL)誘導能、TCR 解析)

当施設が遂行した「進行あるいは再発神経膠芽腫に対する腫瘍新生血管関連遺伝子 VEGFR1 および VEGFR2 ペプチドを用いたがんワクチン療法の第 I/II 相臨床試験」では、各ペプチド投与による急性毒性や、ペプチド投与に関連する重篤な全身への有害事象を認めていない。しかし、神経線維腫症 2 型に伴う多発神経鞘腫における VEGFR ペプチドワクチン療法について十分な情報は得られていない。したがって、はじめに安全性を確認する第 I 相部分を設定し、その後に第 I 相部分にエントリーした症例を含め第 II 相部分とし、本治療の安全性および臨床的有効性を解析する。

(3) 探索的評価項目(設定する場合)

該当なし。

4.2 試験方法

本試験は非ランダム化 第 I・II 相臨床試験(単群、無対照)である。

がんペプチド溶液（「4.4 試験薬・試験製品の情報」参照）と、IFA とを重量比 1 : 1 でエマルジョン化し、患者の両側腋窩あるいは鼠径リンパ節周囲に皮下投与する。初期ペプチド投与は、1 週間に 1 回 4 回投与（4 週間）、その後、ブースト投与として、1 ヶ月に 1 回、4 回投与（4 ヶ月間）、合計 8 回ペプチド投与を行う（合計 5 ヶ月間）。ただし、毎週投与は前後 2 日間、毎月投与は前後 1 週間の日数変更は許容する。ただし、以下に示す休止および中止基準を満たすときはこれに従う。

1) 血圧、脈拍、体温等バイタルサインのチェック

ペプチドワクチン処置前、処置後帰室時に行う。

2) 神経学的検査、聴力検査

神経学的検査はペプチドワクチン処置前に行う。聴力検査は試験開始前、ペプチド投与開始後3ヶ月、6ヶ月においては必ず施行する。ただし、前後2週間の日数変更は許容する。これらは臨床症状に基づき、必要に応じて追加して施行する。

3) 頭部CT検査、もしくは頭部MRI検査

頭部CT検査、もしくは頭部MRI検査を試験開始前、ペプチド投与開始後3ヶ月、6ヶ月、1年毎に施行する。ただし、前後2週間の日数変更は許容する。これらは臨床症状に基づき、必要に応じて追加して施行する。また撮影方法に関しては、通常の造影CT、MRIに加えて、CT灌流画像、MR灌流画像(DSC: Dynamic susceptibility contrast, DCE: Dynamic contrast-enhance)、MR spectroscopy、CEST: Chemical exchange saturation transfer(薬事未承認シークエンス)等の機能・代謝画像を適宜追加し治療効果判定を行う。

4) 臨床検査

一般血液検査(下記に検査項目を示す)を登録時また、原則として2回目以降のペプチド投与日にその都度行う。また、ペプチド投与終了後1ヶ月目、半年後に施行する。また臨床症状に基づき、必要に応じて追加して施行する。項目: 白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン値(HGB)、ヘマトクリット(HCT)、血小板数(PLT)、白血球百分率(DIFF)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素(AST, GOT)、アラニンアミノ基転移酵素(ALT, GPT)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、γグルタミル転換酵素(GGTP)、総ビリルビン値(TB)、総蛋白(TP)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(CRTNN)、尿酸(UA)、C反応性蛋白(CRP)。

5) HLAタイプ検査

登録前にHLA-A*2402、A*0201、A*0206、A*0207陽性であるか、外注検査[]に依頼しHLA genotypeの解析を行う。

6) 免疫学的評価(免疫モニタリング)

試験開始前、ペプチド投与開始後3ヶ月および6ヶ月、1年毎(ただし、前後2週間の日数変更は許容する)に末梢血を30mL(EDTA採血)採取し、外注検査として[]に依頼して、ELISPOT(enzyme-linked immunospot)法、TCR解析を行う。

		1週	2週	3週	4週	
	登録時	day1	day8	day15	day22	
VEGFRペプチドワクチン		●	●	●	●	
血圧・脈拍・体温		●	●	●	●	
神経学的検査		●	●	●	●	
一般採血	●		●	●	●	
モニタリング採血	●					
画像検査	●					
聴力検査	●					
	2か月	3か月	4か月	5か月	6か月	12か月
VEGFRペプチドワクチン	●	●	●	●		
血圧・脈拍・体温	●	●	●	●	●	
神経学的検査	●	●	●	●	●	
一般採血	●	●	●	●	●	
モニタリング採血		●			●	●
画像検査		●			●	●
聴力検査		●			●	●

※登録時画像に関しては、登録前2週間以内に撮影された画像であれば、登録時の画像として採用する。

4.3 バイアス

(a) 無作為化（実施する場合、その具体的方法）

該当せず。

(b) 盲検化（1重盲検、2重盲検）

該当せず。

4.4 試験薬（試験機器、試験治療）の情報

VEGFR ペプチド

1) VEGFR1 ペプチド

HLA-A*2402 拘束性 (VEGFR1-A24-1084) : SYGVLLWEI

HLA-A*0201 拘束性 (VEGFR1-A02-770) : TLFWLLLTLL

2) VEGFR2 ペプチド

HLA-A*2402 拘束性 (VEGFR2-A24-169) : RFVDPGNRI

HLA-A*0201 拘束性 (VEGFR1-A02-773-2L) : VLAMFFWLL

上記 HLA-A*2402 拘束性ペプチド (GMP grade) は東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター (BCN 社で合成) から提供。上記 HLA-A*0201 拘束性ペプチド (GMP grade) は PolyPeptide Laboratories 社で合成。

併用薬

Montanide ISA-51VG (250 μ g/A) (Incomplete Freund's Adjuvant: IFA、不完全アジュバント) GMP grade の MONTANIDE*ISA51VG を France、SEPPIC 社から購入して使用する。

投与形態

20 μ L の DMSO によって溶解した VEGFR1 および VEGFR2 ペプチド各 2 mg に 1 mL の生理食塩水を加え、ペプチド溶液とする。このペプチド溶液と Montanide ISA-51VG アジュバントとを重量比 1 : 1 でエマルジョン化する。これを一カ所 1 mL ずつ、両側腋窩もしくは鼠径リンパ節周囲皮下に投与する。ペプチドの保管及びペプチドワクチンの調整は、慶應義塾大学病院・薬剤部にて実施する。

4.5 臨床研究の対象者の参加予定期間及び観察期間

試験期間：許可日から 7 年間

追跡期間：ペプチド初回投与から 2 年間までとする。

4.6 臨床研究の一部及び全体の中止規定又は中止基準

・個々の被験者に関する試験の中断または中止の基準

- 1) 原疾患の増悪
- 2) 治療を中止すべき重篤な有害事象の発生
- 3) 併存疾患・合併症の増悪
- 4) 被験者 (または代諾者) の同意撤回
- 5) プロトコル治療開始後、不適格症例であると判明した場合
- 6) 試験責任/分担医師の判断

・試験の一部および全体の中断または中止の基準

本臨床試験の第 I 相部分と第 II 相部分において以下の場合には試験を中止する。

- 1) 第 I 相部分：本臨床試験登録 6 例目のペプチド初期投与を終えるまでを第 I 相とする。この 6 症例において、当該ペプチド投与との因果関係が否定できない Grade3 (NCI-CTC version 4.0) 以上の非血液学的毒性 (嘔気・嘔吐を除く) を 2 例以上、4 週目までの期間において認めた場合は試験を中止し第 II 相部分に移行しない。血液学的毒性に関しては、初期投与前、ペプチド投与前の採血の都度、評価を行い、その際、Grade4 以上の血

液学的毒性を2例以上認めた場合は、試験を中止し、第II相部分に移行しない。また第II相に移行しない場合の第I相該当症例は効果安全評価委員会でその継続の可否を判断する。

2) 第II相部分：評価対象症例として、第I相部分にエントリーした患者を含め、20症例を目標とする。本治療が施行された20症例のうち1症例以上にLong SDを含め臨床的有用と判断される症例を認めない場合には、試験を終了する。

また、以下の場合にも試験を早期中止する。

1) 研究実施責任医師からの試験進捗報告を評価した結果、症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が困難と判断された場合。

2) 論文や学会発表など、当該試験以外から得られた関連情報を評価した結果、プロトコル治療の安全性に問題があると判断された場合、または試験継続の意義がなくなったと判断された場合。

中止基準の確定法

研究実施責任医師は、臨床試験効果安全評価委員の開催を依頼し、提言を受けなくてはならない。研究実施責任医師はその提言を踏まえ、前節の規則に従い早期中止の必要性を判断する。研究実施責任医師が試験の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応を直ちに臨床試験効果安全評価委員に連絡する。加えて、医療機関の長および医療機関内の関連部門にその旨を報告する。

4.7 試験薬（試験機器、試験治療）の管理

試料等の廃棄方法、匿名化の方法

研究終了後、試料は匿名化のまま他の試料と一緒に、オートクレーブまたは焼灼して廃棄する。

試料等の保存の必要性、保存の方法、匿名化の方法

試料は原則、本研究でのみ利用するが、残存試料は新たな測定技術開発により新しい解析の可能性のあることから脳神経外科研究室で保存し、全く目的の異なる研究に利用する場合には、改めて臨床研究審査委員会に審査申請を行って承認を得る。試料等は連結可能匿名化のまま鍵がかけられた冷蔵庫、冷凍庫または液体窒素容器で保存する。

ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合のバンク名、匿名化の方法

提供しない。

4.8 無作為化の手順

該当せず

4.9 症例報告書に直接記入され、かつ原資料と解すべき内容の特定

本試験では、CT、MRI 画像より計測する腫瘍サイズ及び腫瘍内血流評価を、原資料と定義する。(その他の臨床情報は、電子カルテ上に記載がある。)

4.10 被験者のプライバシー保護

・匿名化

研究責任医師または分担医師が研究対象者として登録し、その時点で登録番号が発行される。この登録番号を以って連結可能匿名化されたこととする。個人が特定可能な情報をもたらされることはない。試験結果及び個人の解析結果については担当医、本臨床試験に関わる担当者以外の第三者には許可無く閲覧できないように、取扱いを慎重に行う。具体的には、血液などの試料や診療情報は、分析する前に診療録や試料の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号をつける(匿名化)。患者とこの符号を結びつける対応表は、慶應義塾大学医学部脳神経外科において厳重に保管する。このようにすることによって、患者の臨床情報および免疫モニタリングの分析結果は、分析を行う研究者にも、どの患者のものであると分からなくなる。ただし、これらの解析結果について患者に説明する場合など、必要な場合には、慶應義塾大学医学部脳神経外科においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果を患者にお知らせすることが可能になる。また学会や研究誌に発表する際、個人を特定できる情報は公開しない。個人情報厳重に保護される。

・緊急事態対応など、盲検解除(割付表の開封)が必要となった場合の手順

報告手順

1)一次報告(72時間以内)

重篤な有害事象が発生した場合、試験責任医師は、プロトコル治療との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から72時間以内に研究事務局、病院長、安全管理対策室長、臨床研究審査委員会委員長および関連部門に口頭または電話で報告する。

2)二次報告(7日以内)

試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を知った時点から7日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を、臨床研究審査委員会委員長、病院長および関連部門に提出する。

対応手順

1)一次報告後の対応

試験責任医師は、臨床研究審査委員会委員長、病院長、安全管理対策室長と速やかに連絡を取り合い、登録中断等の緊急対策の必要性を判断し、その方針を決定する。

また、試験責任医師は必要に応じて医学部長、病院長、安全管理対策室長への報告と同時に臨床試験効果安全評価委員長に検討を依頼し、評価・勧告を受ける。

2) 二次報告後の対応

試験責任医師は、臨床研究審査委員会委員長、病院長、安全管理対策室長に、「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」を送付する。

3) 臨床試験効果安全評価委員会による評価・勧告

試験責任医師より評価を依頼された臨床試験効果安全評価委員会は、提供された全ての情報に基づき評価を行い、試験責任医師に対して対策の必要性およびその内容に関する評価・勧告を文書により行う。

4) 対策の決定

試験責任医師は、臨床試験効果安全評価委員会からの指示により、対策の必要性およびその内容について決定を行う。必要に応じて試験責任医師は、決定事項を病院長、安全管理対策室長、臨床研究審査委員会に連絡する。

5 被験者の選択・除外・中止基準

5.1 選択基準

1) 神経線維腫症 2 型と診断され、進行性神経鞘腫を有し、手術・放射線治療などの有効な治療法のない患者を対象とする。

神経線維腫症 2 型の診断基準

1. MRI または CT 検査で両側に前庭神経鞘腫がみられる。

2. NF2 の家族歴（親・子ども・兄弟姉妹のいずれかが NF2）に加えて、一側に前庭神経鞘腫がみられる。

3. NF2 の家族歴（親・子ども・兄弟姉妹のいずれかが NF2）に加えて、神経鞘腫・髄膜腫・神経膠腫・若年性白内障のうちいずれか 2 種類が存在する。

2) 1) の病名を告知されている患者（ただし腫瘍によって引き起こされる意識障害や痴呆のために、患者に告知を行うことに意義がないと判断される場合はこの限りでなく、家族への告知とする。

3) HLA 型が HLA-A*2402、A*0201、A*0206、A*0207 である患者。

4) 12 歳以上 79 歳以下の患者。

5) Performance status (PS) (ECOG) 0-2 の患者。ただし、腫瘍によって引き起こされる神経症状のために PS が 3, 4 の患者は、試験責任医師または試験分担医師の判断で試験遂行可能と判断できる場合は可とする。

6) 初回ペプチド投与前 4 週間以内に手術、放射線、化学療法が施行されていない。

7) 主要臓器機能の機能が保持されている患者。

末梢血所見：

好中球 $\geq 1,000/\mu\text{l}$ （造血因子の投与を検査の14日以内に行なっていない）

血小板 $\geq 50,000/\mu\text{l}$ （血小板輸血を検査の14日以内に行なっていない）

ヘモグロビン（Hb $\geq 8\text{g/dL}$ （赤血球輸血を検査の14日以内に行なっていない）

白血球分画検査においてリンパ球分画 $\geq 15\%$

血清AST（GOT）・ALT（GPT）値 \leq 施設正常値上限の4倍

血清ビリルビン値 \leq 施設正常値上限の1.5倍

血清アルブミン値 $\geq 2.5\text{ g/dL}$

血清クレアチニン値 $\leq 2.0\text{ mg/dL}$

心電図：重篤な異常を認めない

肺機能：動脈血酸素飽和度(SpO₂) $\geq 94\%$ （酸素非投与下）

8) 胸水・腹水・心嚢水が無い、もしくは、（ドレナージ等の処置なしに）十分にコントロールされている患者。

9) 3ヶ月以上の生存が期待されている患者。

10) 試験期間中、避妊する。

11) 本試験参加について文書による同意が本人より得られた患者（ただし腫瘍によって引き起こされる意識障害あるいは認知症あるいは肢体不自由などにより文書による同意が本人より得られない場合は、患者本人も含め十分に説明した上で、家族等の代諾者による文書による同意を可とする）。

5.2 除外基準

1) コントロール不良な感染症（活動性の結核を含む）を有する患者。

2) 重篤な合併症（悪性高血圧、重症のうっ血性心不全、重症の肝不全、3か月以内の心筋梗塞、末期肝硬変、コントロール不良な糖尿病、重症の肺線維症、活動性の間質性肺炎等）を有する患者。

3) 合併症のために本臨床試験への参加がふさわしくないと考えられる患者もしくは重大な医学的事象のために安全性が損なわれる可能性のある患者。ただし、NCI-CTC ver. 4.0 日本語訳 JCOG 版 (<http://www.jcog.jp/>) に規定する grade 3 以上を目安とする。

4) 消化管病変等のため摂食不能となり、24時間以上の静脈内輸液、経管栄養、または高カロリー輸液を要する患者（腫瘍によって引き起こされる神経症状のために摂食不能になっている患者は可とする。）

5) 活動性の重複癌を有する患者。

6) 骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄異形成/骨髄増殖性疾患（MDS/MPD）および慢性骨髄性白血病などの骨髄増殖性疾患（MPD）を合併する患者。

7) 同種造血幹細胞移植後の患者。

8) 活動性の自己免疫疾患を有する被験者。

9) 本試験への参加に問題があると判断される薬物アレルギー歴を有する被験者。

10) 試験中に以下の薬剤を投与する必要性がある症例。

副腎ステロイド剤の全身投与、免疫抑制剤の全身投与

11) 妊婦（本臨床研究開始後は妊娠可能な女性は避妊し、男性は避妊する）、妊娠している可能性のある症例または妊娠を希望している被験者。または、授乳中の女性（授乳を中止すれば除外しない）。

12) 重症精神障害を有する患者（但し、腫瘍による脳神経障害に起因する精神症状は除く）。

13) 治癒していない外傷性病変を有する患者。

14) その他、試験責任医師または試験分担医師が不相当と判断した患者。

5.3 中止基準

この試験は、目標症例数に達した時点で終了となる。試験の早期中止規則は以下の場合に試験を早期中止する。

1) 研究実施責任医師からの試験進捗報告および試験モニタリング報告を評価した結果、症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が困難と判断された場合。

2) プロトコル治療との因果関係が否定できない、死亡を含む重篤な有害事象が2例観察され、プロトコル治療の安全性に問題があると判定された場合。

3) 論文や学会発表など、当該試験以外から得られた関連情報を評価した結果、プロトコル治療の安全性に問題があると判断された場合、または試験継続の意義がなくなったと判断された場合。

外来診療、定期画像・採血検査結果において、上記中止基準を満たすと判断した場合、試験治療を中止とする。中止後は、本臨床試験に関する検体の収集は行わないが、その後の治療経過や生存期間の情報に関しては収集することもある。

5.4 やむを得ず、同意の能力を欠く者、同意の任意性が損なわれるおそれのある者を臨床研究の対象者とする場合には、その必然性を記録に残す。

被験者からの同意取得

インフォームド・コンセントに係わる一連の手続きにおける説明は、原則として主治医が行う。患者或いは患者及びその両親への、本研究の説明や協力の説明を口頭及び文書をもって行う。患者が本研究の目的と意義、研究への協力に同意しない場合でも、何ら治療での不利益を被らないこと、個人情報には十分な配慮の上保護されること等、患者或いは家族が理解しやすいよう、平易な言葉で説明する。尚、今回の研究において意識障害や痴呆などの病状により、患者本人から同意を取得することが困難な患者に関しては、患者本人も

含め十分に説明した上で、代諾者からの同意を得るものとする。得られた同意書は診療録に保管される。

代諾

・必要性

神経線維腫症 2 型に伴う多発神経鞘腫は比較的増大が速く、脳幹周囲に発生するため意識障害や肢体不自由などを来すことがあり、代諾者等からのインフォームドコンセントを要する場合がある。

・代諾者等の選定方針

腫瘍によって引き起こされる意識障害あるいは認知症あるいは肢体不自由などにより文書による同意が本人より得られない場合は、患者本人も含め十分に説明した上で、家族等の代諾者による文書による同意を可とする。

・代諾者等に対する説明と同意取得

研究協力者本人からインフォームド・コンセントを受けることが困難であり、代諾者からの同意による場合でも、研究責任医師は、研究協力者本人に可能な限り分かりやすい言葉・手段で十分な説明を行い、理解が得られるよう努める。

6 試験治療

6.1 試験治療の内容

神経線維腫症 2 型に伴う多発神経鞘腫は VEGF-VEGFR シグナル伝達系の活性化により腫瘍血管新生、腫瘍細胞増殖が亢進しており VEGFR1, VEGFR2 ペプチドを用いたワクチン療法は、VEGF-VEGFR シグナル伝達系を阻害することによって神経鞘腫細胞の増殖を抑制し、抗腫瘍効果を発揮することが期待できる。

具体的には、VEGFR1(VEGFR1-A24-1084 あるいは VEGFR1-A02-770)および VEGFR2(VEGFR2-A24-169 あるいは VEGFR2-A02-773-2L)合成ペプチド各 2mg を IFA (Incomplete Freund's adjuvant; MONTANIDE*ISA51, SEPPIC, France) と重量比 1 : 1 でエマルジョン化し、患者の両側腋窩もしくは鼠径リンパ節周囲に皮下投与する。初期ペプチド投与は、1 週間に 1 回 4 回投与 (4 週間)、その後、ブースト投与として、1 ヶ月に 1 回、4 回投与 (4 ヶ月間)、合計 8 回ペプチド投与を行う (合計 5 ヶ月間)。ただし、毎週投与は前後 2 日間、毎月投与は前後 1 週間の日数変更は許容する。

6.2 併用療法

- ・臨床試験の実施前、実施中に許容される治療(緊急時の治療を含む)

1)G-CSF 製剤の予防投与は行わない。Grade 4 または 38 °C 以上の発熱を有し Grade 3 以上の好中球数減少また白血球数減少を認めた場合は、主治医の判断により G-CSF 製剤を投与しても良い。

2)脳浮腫軽減目的での副腎ステロイド（ステロイド投与は免疫能を低下させる）の投与は行わない。ただし、神経症状の悪化を認めた場合、主治医の判断により投与しても良い。

3)副作用に対しては、主治医の判断により必要に応じて対症療法を行うこと。その他の支持療法等は行ってもよい。但し、処置を行った場合には、薬剤名、投与量、投与期間等の処置内容を記載する。特にワクチン療法施行時においては、投与局所の疼痛によりストレス性潰瘍を生じる危険性があるため、抗潰瘍薬として H2-blocker の併用を許可する。

・臨床試験の実施前、実施中に禁止される治療

なんらかの全身性疾患に対してステロイド剤の継続的な投与（内服または静脈内）を受けている患者。ベバシズマブとの併用療法は、ベバシズマブ関連合併症である消化管出血、喀血などの出血、脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞などの動脈血栓が増長される可能性が否定できないため、原則的に禁止とする。

6.3 コンプライアンス

・被験者の服薬、その他の取り決め事項の遵守状況を確認する手順

被験者の投薬、その他の取り決め事項の遵守状況の確認は、「症例登録票」を基に研究実施責任医師により行われる。例えば、本臨床試験治療であるペプチド投与は、研究実施責任医師、もしくはその管理下に担当医が行うが、投与後に使用済の空バイアルを確認することで治療が適切に実施されているかを検証する。

7 有効性の評価

7.1 有効性評価指標

・試験治療の有効性評価に用いる指標（エンドポイント）

1) 本臨床試験で用いる投与薬剤の安全性および本治療の臨床的有効性（腫瘍縮小効果）を主要エンドポイントとする。

2) 治療患者での免疫反応、および臨床的有効性（無増悪期間、聴力、神経症状）を副次エンドポイントとする。

7.2 有効性評価指標の評価、記録および解析方法

・臨床的有効性の評価

1) 腫瘍縮小効果

本プロトコルで定める合計 8 回投与を終了した患者が対象となる。腫瘍が判定できる画像で RECIST 基準に準じて評価する。

2) 無増悪期間

登録日を起算日とし、増悪判定日または腫瘍の増大の確認がなく死亡した場合は死亡（原因は問わない）までの期間とする。「増悪 Progression」の判定は、RECIST 基準を参考にするが、対象症例患者の腫瘍増大に関する臨床情報をもとに行い、増悪判定日を決定する。ただし、腫瘍の増悪がみとめられていない生存者については、増悪がない事が確認された最終日（最終無増悪確認日）をもって打ち切りとし、登録日から打ち切り日までの期間を無増悪生存期間とする。増悪以外の理由でワクチン投与中止となった場合でも、ワクチン投与中止時点で打ち切りとはしない。二次癌（異時性重複癌）の発生については、イベントとしない。可能な限り長期間追跡観察を実施する。

3)免疫反応の評価

ワクチン療法後でペプチド特異的免疫反応が惹起できるかどうかを検討する。

a)ペプチド刺激による in vitro CTL 誘導能

末梢血単核球をワクチンしたペプチドにて刺激し、IFN- γ 産生能を ELISPOT にて測定する。観察項目として、①ワクチン前後での IFN- γ 産生量・産生比の変化、②CTL 前駆体の変化を解析する。

b)T cell receptor(TCR)の解析

末梢血単核球由来 DNA の TCR レパトア解析することで、免疫学的変化を検討する。

c)Regulatory T cell の解析

Regulatory T cell の量的・質的变化を解析することで免疫学的変化を検討する。

4)聴力検査 ; Word recognition scores (WRS), pure tone average (PTA), the American academy of otolaryngology-head and neck surgery (AAO-HNS) classifies hearing loss

8 安全性の評価

8.1 安全性評価指標

- ・試験治療の安全性評価に用いる指標（エンドポイント）

安全性の評価は、少なくともペプチドを1回以上投与した患者を対象とする。有害事象の有無と程度を安全性評価に用いる指標とする。

8.2 安全性評価指標の評価、記録および解析方法

安全性の評価は、少なくともペプチドを1回以上投与した患者を対象とする。有害事象の有無と程度を National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria,(NCI-CTC)（日本語訳 JCOG 版）version 4(付録 5 参照)を基準に判定する。

先行する当施設でのワクチン免疫療法第 I 相臨床研究では、各ペプチド投与による急性毒性や、ペプチド投与に関連する重篤な全身への有害事象を認めていないが、初回ペプチド投与を慎重に行う。

8.3 疾病等

・疾病等の定義

臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含み、臨床研究との因果関係が否定できない有害事象をいう。

・疾病等の評価

研究責任医師は、疾病等の報告を受けた場合、以下に従ってその重篤度、予測可能性、因果関係及び重症度を評価する。

なお研究計画書に以下と異なる規定があり、CRB の承認を得ている場合、疾病等の評価は研究計画書の当該規定によることを妨げないものとする。

(1)重篤度の評価

疾病等が以下のいずれかに該当する場合、「重篤な疾病等」と評価する。

- 1)死亡
- 2)死亡につながるおそれのある疾病等
- 3)治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等
- 4)障害
- 5)障害につながるおそれのある疾病等
- 6) 1)から 5)までに準じて重篤である疾病等
- 7)後世代における先天性の疾病又は異常

(2)予測可能性の評価

疾病等が以下のいずれかに該当する場合、「予測できない疾病等」と評価する。

1)未知である場合

疾病等が、研究計画書、説明文書・同意書、試験薬・試験機器概要書など、臨床研究の関連文書等に記載されていない場合をいう。

2)既知であるが、その性質や重症度が通常参照可能な既存情報に一致しないもの

上記 1)に示した関連文書等に加え、研究責任医師であれば当然知り得るべき疾病等に関する学術情報、あるいは規制当局による注意喚起のための通知文書等に照らして、疾病等の性質や重症度が一致しない場合をいう。

(3)因果関係の評価

疾病等が以下のいずれかに該当する場合、「因果関係が否定できない疾病等」と評価する。

1)明らかにあり (Definite)

明らかに、臨床研究への参加により行われた介入により生じた、または重症化したと考えられ、原病の増悪や他の要因による可能性はほとんどない。

2)おそらくあり (Probable)

おそらく、臨床研究への参加により行われた介入により生じた、または重症化したと考えられ、原病の増悪や他の要因による可能性は考えにくい。

3)可能性あり (Possible)

どちらかといえば、臨床研究への参加により行われた介入により生じた、または重症化したと考える方が、原病の増悪や他の要因によると考えるよりも、もっともらしい

(4)重症度の評価

疾病等の重症度は、研究計画書に定めた基準に従って評価する。

・ AE/SAE を収集、記録、報告する手順

A)報告対象とする事象

神経鞘腫の自然経過に伴う臨床症状の悪化は十分予想されることであり、本臨床試験のペプチド投与による有害事象とはあらかじめ一線を画することとする。聴神経腫瘍に関しては、20%程度の患者が自然経過で突発性難聴を経験すると報告されている。聴神経腫瘍を有する患者の突発性難聴の発生機序として、①腫瘍内出血②内耳神経への腫瘍による直接侵襲③内耳道内での腫瘍による内耳動脈への圧迫・閉塞が考えられる。①の場合はワクチンによる合併症として重篤な有害事象として報告が必要、②③に関しては自然経過と考える。

8.3 で示した重篤な有害事象はすべて報告対象とする。その他にも、予想されるペプチドワクチンによる有害事象として、これまでに施行されたペプチドを用いたがんワクチン療法の臨床試験において従来報告されている有害事象は、白斑、発熱、悪寒、頭痛、不快感がある。また、一過性の注射部位の過敏反応（発赤、腫脹）に関する複数の報告があり、上記は非重篤な有害事象として定期報告対象とする。

また、本ワクチン療法により誘導された CTL の標的細胞は、主として神経鞘腫細胞や新生血管内皮細胞であるが、使用するペプチドの由来抗原はわずかながら正常細胞にも発現しているため、その正常細胞を傷害してしまうことに伴う予期せぬ副作用出現の可能性は否定できない。出血リスクの高い進行消化器がんに対する VEGFR ペプチドワクチン療法の先行臨床研究に、治療を受けた患者に消化管出血を認めたが、VEGFR ペプチドワクチンとの関連性のない有害事象と判断された。なお、当施設が現在遂行している「進行あるいは再発神経膠芽腫に対する腫瘍新生血管関連遺伝子 VEGFR1 および VEGFR2 ペプチ

ドを用いたがんワクチン療法の第 I/II 相臨床試験」の臨床研究では、これらのペプチドワクチンと関連した重篤な合併症は発生していない。

■ 報告を行うべき疾病等及び不具合の報告対象と報告期限

				急送報告		定期報告
				厚生大臣 (PMDA)	CRB	CRB 厚生大臣 (JRCT)
疾病等 <感染症以外>	未承認・適応外	未知	死亡・死亡のおそれ	7日	7日	必要
			その他重篤	15日	15日	
			非重篤	(不要)	(不要)	
		既知	死亡・死亡のおそれ	(不要)	15日	
			その他重篤		(不要)	
			非重篤		(不要)	
	既承認	未知	死亡・死亡のおそれ	(不要)	15日	
			その他重篤		15日	
			非重篤		(不要)	
		既知	死亡	(不要)	15日	
			死亡のおそれ・その他重篤		30日	
			非重篤		(不要)	
疾病等 <感染症>		未知	死亡・その他重篤・非重篤	(不要)	15日	
		既知	死亡・その他重篤	(不要)	15日	

B) 報告方法（急送報告、その他の報告）

研究責任（代表）医師は、臨床研究の実施において疾病等および不具合に関する事項を知ったときは、定められた報告期限内に、実施医療機関の管理者、CRB、および必要な場合は厚生労働大臣（PMDA、JRCT）に報告するものとする。

また疾病等（感染症以外）について急送報告を行う際は、同時に被験薬の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者に情報提供を行うこととする。

・ 報告方法

1) 実施医療機関の管理者及び CRB への報告の手順および使用書式は、各実施医療機関及び CRB において定められたものに従うこととする。

2)厚生労働大臣（PMDA）への報告は、厚生労働省の運用する「臨床研究法 疾病等報告システム」を利用して行うこととし、報告の手順は同システムのマニュアル等に従うこととする。

具体的には、同システムよりダウンロードした入力フォーム（様式第2-1及び第2-2）を用いて報告内容を入力し、それらを同システムへアップロードすることにより作成される「報告用圧縮ファイル」（様式第2-1及び第2-2、ならびにこれらに付随するXMLファイルを含むもの）を同システムよりダウンロードし、これを電子メールに添付して下記へ送信する。

送信先： PMDA 安全第一部情報管理課 <trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp>

C) CRB の意見への対応

研究責任医師は、CRB から意見を述べられた場合、当該 CRB からの意見について実施医療機関の管理者に対して報告するものとする。

また研究責任医師は、CRB から述べられた意見に基づき具体的な対応が必要な場合、その対応の内容を含めて実施医療機関の管理者に対して報告するものとする。

D) 記録の保存

研究責任医師は、研究計画書に定める原資料の特定及び記録の保存に関する事項に従い、疾病等報告書（写）及び委員会からの意見書その他必要な書類を保存する。

緊急時の連絡先

戸田 正博：慶應義塾大学医学部 脳神経外科 直通電話（脳神経外科）：03-5363-3808

・定期報告

研究の進捗状況および有害事象の発生状況を認定臨床研究審査委員会（CRB）に定期報告する。また研究を中断・中止・終了した時は速やかに認定臨床研究審査委員会（CRB）に報告する。

・中断・中止・終了報告

研究実施責任医師は、臨床試験効果安全評価委員の開催を依頼し、提言を受けなくてはならない。研究実施責任医師はその提言を踏まえ、前節の規則に従い早期中止の必要性を判断する。研究実施責任医師が試験の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応を直ちに臨床試験効果安全評価委員に連絡する。加えて、医療機関の長および医療機関内の関連部門にその旨を報告する。

8.4 疾病等発生後の臨床研究の対象者の観察期間

- ・観察期間

ワクチン投与終了後、半年間を観察期間とする。

- ・健康被害補償の有無

有

- ・補償有りの場合、その内容（臨床研究保険への加入、医療の提供、その他）

本試験に起因した健康被害が発生した場合には適切な治療を行う。医薬品副作用被害救済制度でいう死亡・後遺障害1級および2級に該当する健康被害が発生した場合は、「臨床研究に係る補償責任保険」から補償の給付を受けることができる。補償内容は、死亡保障後遺障害補償である。

9 統計解析

9.1 解析方法

中間解析は行わない。しかし、本試験を実施中、その実行可能性や安全性に疑問が生じた場合は、研究実施責任医師が直ちに臨床研究審査委員会に報告し、臨床試験効果安全評価委員会から本試験の継続についての評価を得る。

心不全、重篤な感染症、活動性自己免疫疾患など、結果に影響する可能性のある対象疾患以外の合併症は、除外基準に盛りこまれており、当該患者は除外される。

留意すべき交絡因子は予め列挙し、研究実施責任医師、もしくはその管理下に担当医が本試験実行中に情報収集を行う。

本試験結果を解析する際、多変量解析を行うことにより予測される交絡因子を調整する。

9.2 登録症例数

20例

上記研究背景に述べた通り、一般的に発生率は出生25,000~60,000人に1人であり、かつ本治療が免疫療法という特性からHLAという制限もある。そこで5年間で20例（年間4例）を登録症例数とした。

9.3 有意水準

両側検定で0.05

9.4 試験中止基準

1)研究実施責任医師からの試験進捗報告および試験モニタリング報告を評価した結果、症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が困難と判断された場合。

2)プロトコル治療との因果関係が否定できない、死亡を含む重篤な有害事象が2例観察され、プロトコル治療の安全性に問題があると判定された場合。

3)論文や学会発表など、当該試験以外から得られた関連情報を評価した結果、プロトコル治療の安全性に問題があると判断された場合、または試験継続の意義がなくなったと判断された場合。

9.5 試験データの取り扱い

症例報告書は慶応義塾大学医学部 脳神経外科で保管される。

保存期間は20年とする。

9.6 当初の統計的な解析計画を変更する場合の手順

逸脱する解析の結果を公表する際は、「当初の統計解析計画から逸脱する解析による結果であること」を明確に論文発表時、学会発表時などに説明する。

9.7 解析対象集団

- ・解析対象とする被験者の選択

全適格例、プロトコルに適合した対象集団 (Per protocol set, PPS)。

- ・評価可能症例の定義、決定方法

有効性評価に必要な、最小限の投与期間を完了していない場合など、最低限の試験治療規定を満たしていない症例、主要評価項目に関する測定値が利用不可能な症例、重大なプロトコル違反を伴う症例、等を除外した症例を評価可能とする。

- ・その他

なし

10 原資料の直接閲覧

脳神経外科に保存された症例登録票を含めた症例毎個別ファイルを原データと定義する。症例報告書は指定の書式に記入し、研究実施責任医師が署名し、脳神経外科にて管理する。

記入および訂正は、原則として研究実施責任医師／分担医師が行う。ただし、研究実施責任医師／分担医師の監督のもと、その他の者が記入・訂正してもよい。また研究実施責任医師等は、情報共有のため連結匿名化された症例報告書等の研究に関する情報を月に1度

程度の頻度で研究協力者と情報を共有する。

試験の計画書や関係する資料の閲覧を希望された場合、他の患者の個人情報や研究全体に支障がでない範囲で、内容を見ることが可能。

11 モニタリングおよび監査

モニタリング

試験モニタリングは、慶應義塾大学医学部脳神経外科 [] により行われる。（尚、特定臨床研究へ移行後に登録された1例目は、慶應義塾大学病院臨床研究推進センター モニタリングユニット [] にて行う）

試験モニタリングを行う場合は、以下の項目について確認する。

- 1) 適格規準との整合性
- 2) プロトコル治療計画との整合性
- 3) 重篤な有害事象の未報告
- 4) 発生した有害事象と中止規準との整合性
- 5) 必須観察・検査の未実施
- 6) その他、プロトコル逸脱などの問題点

監査

慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 研究基盤部門 信頼性保証ユニットにて、医療機関監査を試験期間内に1回：実地にてSDVを含む直接閲覧。（別紙 監査計画書参照）

12 倫理的な配慮

12.1 被験者の利益と不利益

不利益：VEGFR ペプチドを用いた免疫療法については、神経線維腫症2型に伴う多発神経鞘腫を対象とした臨床試験が実施されておらず、その安全性と有効性はまだ明らかではない。そのため、「予想される副作用」の項で示す、VEGFR ペプチドワクチンの副作用によって、協力者に健康被害を与える場合がある。また、本試験における治療を行っても、協力者に臨床的効果が認められない可能性がある。本試験に起因した健康被害が発生した場合には適切な治療を行う。また、医薬品副作用被害救済制度でいう死亡・後遺障害1級および2級に該当する健康被害が発生した場合は、「臨床研究に係る補償責任保険」から補償の給付を受けることができる。

利益：これまでに行われた VEGFR ペプチドワクチンの臨床試験の結果、悪性神経膠腫では重篤な有害事象なく、また有効症例があることが示された。VEGFR1 および VEGFR2 は、悪性神経膠腫組織において、腫瘍新生血管内皮細胞に高発現し、腫瘍血管

新生、腫瘍細胞増殖を促進することが示されている。同様に神経線維腫症 2 型に伴う神経鞘腫においても、VEGF-VEGFR シグナル伝達系の活性化が指摘されており、VEGF-A のモノクローナル抗体であるベバシズマブ投与による腫瘍増大抑制効果や、聴神経鞘腫を有する患者において聴力改善を認めている。したがって、本臨床試験で行う VEGFR を標的とした免疫療法は、上記と同様に VEGF-VEGFR シグナル伝達系を阻害することによって神経鞘腫細胞の増殖を抑制し、抗腫瘍効果を発揮することが期待でき、本試験に参加した協力者の治療に有効な可能性がある。また、本臨床試験が協力者に直接利益をもたらすことがなかったとしても、その成果は当該患者に対する免疫療法の開発に貢献するかもしれない。

12.2 インフォームド・コンセント

・被験者からの同意取得

インフォームド・コンセントに係わる一連の手続きにおける説明は、原則として主治医が行う。患者或いは患者及びその両親への、本研究の説明や協力の説明を口頭及び文書をもって行う。患者が本研究の目的と意義、研究への協力に同意しない場合でも、何ら治療での不利益を被らないこと、個人情報十分な配慮の上保護されること等、患者或いは家族が理解しやすいよう、平易な言葉で説明する。尚、今回の研究において意識障害や痴呆などの病状により、患者本人から同意を取得することが困難な患者に関しては、患者本人も含め十分に説明した上で、家族からの同意を得るものとする。得られた同意書は診療録に保管される。

・被験者等の同意を受けずに研究を実施する計画の場合、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第 12-5 の規定を満たすことを判断する方法（オプトアウトによる場合を除く）

該当せず

12.2.1 代諾

・必要性

神経線維腫症 2 型に伴う多発神経鞘腫は比較的増大が速く、脳幹周囲に発生するため意識障害や肢体不自由などを来すことがあり、代諾者等からのインフォームドコンセントを要する場合がある。

・代諾者等の選定方針

腫瘍によって引き起こされる意識障害あるいは認知症あるいは肢体不自由などにより文書による同意が本人より得られない場合は、患者本人も含め十分に説明した上で、家族等の代諾者による文書による同意を可とする。

- ・代諾者等に対する説明と同意取得

研究協力者本人からインフォームド・コンセントを受けることが困難であり、代諾者からの同意による場合でも、研究責任医師は、研究協力者本人に可能な限り分かりやすい言葉・手段で十分な説明を行い、理解が得られるよう努める。

12.2.2 インフォームド・アセント

被験者が未成年者で、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合、法的な資格のある代理人からの同意に加えて、さらに未成年者の賛意を得る。

同意能力を欠く等により臨床研究の対象者の同意を得ることが困難であるが、当該臨床研究の目的上、当該対象者を対象とした臨床研究の実施が必要な場合、代諾者の同意を得るとともに、当該対象者と代諾者との関係を示す記録を残す。

臨床研究の対象者の代諾者から同意を得ている場合であっても、臨床研究の対象者が臨床研究に参加（継続の場合を含む。）することについて自らの意思を表すことができると判断された場合は、インフォームド・アセントを得るよう努める。

12.3 研究に関する情報公開

- ・臨床試験登録

UMIN 臨床試験登録システムに本臨床研究に関する情報を登録する。

厚生労働省が整備するデータベース「jRCT (Japan Registry of Clinical Trials)」に記録し、公表する。

12.4 被験者およびその関係者からの相談等への対応

- ・対応する者の氏名、所属、および連絡先情報

戸田正博：慶應義塾大学医学部・脳神経外科 直通電話（脳神経外科）：03-5363-3808

12.5 利益相反

本臨床試験において使用する GMP grade のペプチドは、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターより供与された。不完全アジュバント(MONTANIDE*ISA51VG)、およびペプチド調整に必要な物品の費用、HLA タイプ検査の経費、また、免疫モニタリングを行うのに必要な経費は、慶應義塾大学医学部・脳神経外科所有の研究費から賄われる。本研究の資金に充当される慶應義塾大学医学部・脳神経外科所有の研究費は、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターや不完全アジュバント(MONTANIDE*ISA51VG)の製造販売元企業と無関係である。その他、特に開示すべき重要な財政上の関係はない。

12.6 試験終了後の被験者への対応

- ・終了後に被験者が受ける医療

研究終了後の治療は規定しない。継続治療が必要な場合は通常の保険診療として行われる。

12.7 遺伝的特徴等に関する重要な知見への対応

遺伝子解析研究結果は、原則として研究実施責任医師、もしくはその管理下に担当医により、登録患者本人のみに報告される。登録患者の家族または代諾者から登録患者の遺伝子解析研究結果を開示する求めがあっても開示しないが、登録患者本人が家族等を開示しても良いことを表明する場合には、これを尊重する。

本臨床試験では、治療に用いるペプチドが HLA-A*2402 拘束性および HLA-A*0201 拘束性エピトープペプチドペプチドであり、HLA-A*2402、A*0201、A*0206、A*0207 陽性患者を対象としていることから、HLA 遺伝子型検査を登録前に行う必要がある。この検査では本臨床試験に必要な HLA-A 遺伝子に特化した情報のみが得られる。本臨床試験の説明と同意を得る際、研究実施責任医師、もしくはその管理下に担当医から登録患者あるいは代諾者に、HLA 遺伝子型検査の結果により得られた HLA-A 遺伝子型に関する遺伝学的情報を提供する。その時に生じる疑問に対して適切に応答し、本臨床試験に対する理解を深め、遺伝子解析への不安や悩みに対応する。

13 データおよびサンプルの取り扱いと記録保存

13.1 データおよびサンプルの取り扱いと記録保存

試料提供者にかかわる診療記録等が第三者に漏洩しないよう、すべて匿名化しコード化する。試料提供者とコードを結びつける対応表は慶應義塾大学医学部・脳神経外科教室において、厳重に保管する。症例報告書は慶應義塾大学医学部・脳神経外科で保管される。保存期間は 20 年とする。

13.2 データおよびサンプルの将来の別研究での利用および他機関への提供の可能性

データ、試料は原則、本研究でのみ利用するが、残存試料は同意が得られた場合、脳神経外科研究室（施設）で保存し、将来の別研究に利用する場合に、改めて臨床研究審査委員会に審査申請を行って承認を得る。

14 被験者の経済的負担および保険その他の措置

- ・被験者の試験参加に伴う経済的負担

最終投与後、初回の頭部 CT/MRI 画像・免疫モニタリング採血までの期間は自費診療期間とし、その後の観察期間は保険診療での診療扱いとする。

自費診療で本臨床試験を行う場合、試験 6 か月で、画像、採血、再診料含め、およそ 30 万円程度の自己負担が予想される。

- ・被験者に負担軽減費（研究協力費）の支給
負担軽減費（研究協力費）は支払われない。

- ・健康被害補償に対する保険その他の措置

補償とは、違法性の有無に関わらず被験者の被った損失を填補することをいう。賠償とは、製造物の欠陥、研究計画の欠陥、説明と同意取得の不備または医療者の過失などに対する損害賠償請求に応じて責任を負う者が損害を填補することである。本試験に起因した健康被害が発生した場合には適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究実施責任医師（試験責任医師）、試験分担医師、実施医療機関が対応する。医薬品副作用被害救済制度でいう死亡・後遺障害 1 級および 2 級に該当する健康被害が発生した場合は、「臨床研究に係る補償責任保険」から補償の給付を受けることができる。

15 臨床研究に関する情報の公表に関する取決め

本研究は、研究実施責任医師：慶應義塾大学医学部・脳神経外科 戸田正博で実施することから、研究成果は研究実施責任医師に所属する。結果の公表にあたっては、研究実施責任医師が協議して筆頭著者を決定し、論文として発表する。発表時期は 5 年後を予定している。

発表に際し個人が特定できる情報を使用することはない。

16 補遺

該当なし