

第16版(2021年11月5日作成)

承認番号 N20150421(慶應義塾臨床研究審査委員会)

臨床研究実施計画番号 jRCTs031180184

「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」に対する
ご協力をお願い

研究責任医師 戸田 正博
脳神経外科学教室

1 研究目的

はじめに

これからあなたにこの臨床試験について説明しますので、内容を理解して十分に考えた上で、この臨床試験に参加して下さるかどうかを決めてください。あなたがこの臨床試験に参加するかしないかはまったくの自由です。あなたの考えが尊重され、もし参加をことわっても不利益を受けることはありません。また、いったん参加したあとでも、途中でやめたいと思ったらいつでもやめることができます。そのときも、不利な扱いを受けることは一切ありませんのでご安心ください。なお、私の説明や、以下の文章の中でわかりづらい点、もっと説明して欲しいことがありましたら、遠慮なく質問してください。(注)あなたが提供者の代わりに説明を受けている場合には、その提供者のことで、本臨床研究の実施は、慶應義塾臨床研究審査委員会、実施医療機関の管理者の承認を受けており、厚生労働大臣に実施計画を提出しています。

・苦情及び問合せを受け付けるための窓口の連絡先

窓口：慶應義塾大学病院 患者総合相談部 総合相談窓口

電話：03-5363-3638

お問い合わせフォーム：

<https://wwwdc01.adst.keio.ac.jp/kj/patient-support-center/consult/form.html>

研究背景：

【腫瘍免疫療法とは】

腫瘍は、外科的に切除、また抗がん剤や放射線療法で治療されています。抗がん剤や放射線療法は、有効な治療法ですが、時として、有効でないこともあります。そこで、新たな治療法が開発されつつありますが、そのうち有望視されている治療法の一つが、免疫療法です。

免疫とは、生体内にウイルスや細菌などが体内に進入してきた時に、これを異物（これを抗原と言います）として認識し、排除しようとする仕組みです。異常な腫瘍に対して体内で免疫応答が生じた場合、腫瘍を攻撃する細胞（Tリンパ球）が増えて、腫瘍を小さくすることが知られています。この腫瘍を排除する免疫のはたらきを高め、病気を治そうとする治療法が、腫瘍免疫療法です。免疫療法は抗がん剤や放射線療法と腫瘍細胞の殺し方が異なるため、抗がん剤や放射線療法と組み合わせることで、少ない副作用で、より強力に腫瘍細胞を殺すことができると考えられています。

腫瘍の治療法の一つに、腫瘍細胞に必要な栄養血管（腫瘍新生血管）を攻撃する治療法があります。血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）は、悪性脳腫瘍をはじめ多くの腫瘍栄養血管に多く存在し

ますが、正常細胞にはほとんど存在しないため、治療の良い「標的」となります。この臨床試験では、VEGFR タンパクの一部である VEGFR ペプチドを投与することにより免疫力を高め、標的の腫瘍細胞栄養血管を攻撃して、病気を治そうとする免疫療法です。これまで行われた VEGFR ペプチド免疫療法の臨床試験の結果では、VEGFR ペプチドは重篤な副作用がなく安全に投与が可能であり、有効症例も報告されています。

このような背景から、慶應義塾大学医学部脳神経外科では、進行性神経鞘腫を有する神経線維腫症 2 型の患者さんを対象として、VEGFR ペプチドワクチン免疫療法の第 I 相・II 相臨床試験を施行します。

神経線維腫症 2 型の神経鞘腫は VEGF-VEGFR シグナル伝達系が亢進しているため、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おります。米国からの報告では、患者 31 人に対して、ベバシズマブを 2 週間に 1 回投与し(治療期間の中央値は 14 か月(6~41 か月))、全 51 腫瘍のうち、27 (53%) の腫瘍が 20%以上の体積減少を認めたとされております (Plotkin SR. Otol Neurotol. 2012)。当院の本臨床試験の現在までの結果は、ペプチドワクチン 8 回 (5 か月間) の投与で、15 神経鞘腫のうち、14 腫瘍で増大抑制・縮小効果 (最大 34%の体積縮小) を認めております。

研究題目：

「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」

研究機関名および研究責任医師氏名：慶應義塾大学医学部 脳神経外科 戸田正博

研究目的：臨床試験の 3 つの段階のうち、最初の段階を「第 I 相臨床試験」といい、同意をして頂いた対象患者さんに開発中の薬剤を投与し、その安全性を確認することを目的としています。第 II 相試験では第 I 相試験の結果を踏まえ、より具体的な治療効果、副作用の程度を調べます。この臨床試験は「第 I 相」と「第 II 相」をあわせた臨床試験であり、この患者さんに協力していただき、進行性神経鞘腫を有する神経線維腫症 2 型に対する VEGFR ペプチドを用いた免疫療法の安全性と、治療上の効果を調べることを主要な目的にしています。また本試験では、VEGFR ペプチドワクチン療法によって、患者さんの体内で免疫応答が起こっているか、また、腫瘍に対する効果が見られるかについても判定し、その情報を第 III 相試験以降の臨床試験に役立てます。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めてください。強制いたしません。また、同意しなくても、あなたの不利益になるようなことはありません。つまり、あなたが同意しなくても、現在行われている標準的な治療を受けることができます。一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。その場合は採取した血液や組織を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、血液や組織を調べた結果などを廃棄することができない場合があります。

また、臨床研究への参加の継続について臨床研究の対象者又は代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られたときには、速やかに説明し、参加の継続の意思を刺し度確認させていただきます。

3 研究方法・研究協力事項

研究実施期間：全期間：本臨床試験に参加登録をして頂いたのち、1回目の VEGFR ペプチドワクチン（皮下注射）を行った日から5か月間を要します。初期ワクチンは1週間に1回、計4回（4週間）、その後ブーストワクチンは、1月に1回、計4回（4か月）、合計8回（5か月間）ワクチンを行います。ただし、毎週投与は前後2日間、毎月投与は前後1週間の日数の変更は許容します。

研究方法：はじめに、口の中を特殊な綿棒で擦って（痛みはありません）、口腔内粘膜を採取し、ヒト白血球抗原(HLA)-AのタイプがHLA-A*2402、A*0201、A*0206、A*0207であるかどうかを調べます。HLAのタイプがA*2402、A*0201、A*0206、A*0207である患者さんのみに VEGFR ペプチドの投与を行います。VEGFR ペプチドを、初期ワクチンは1週間に1回、計4回（4週間）、その後ブーストワクチンは、1月に1回、計4回（4か月）、合計8回（5か月間）ワクチンを行います。ただし、毎週投与は前後2日間、毎月投与は前後1週間の日数の変更は許容します。ペプチドはBCN社で合成され、慶應義塾大学医学部・脳神経外科及び薬剤部で管理しております。これらの治療は原則として慶應義塾大学病院の脳神経外科外来で行います。治療期間が終了するまで、定期的に体調や臨床検査に異常がでないかどうかを調べます。また、腫瘍に対する臨床効果を見るために、画像検査（CT スキャンやMRI などを使った腫瘍の状態を調べる検査）などを、原則として3ヶ月に一度、定期的に行います。

検査の種類と時期は表をご覧ください。

		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1か月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させていただきます。

研究協力事項：一般血液検査を登録時また、原則として2回目以降のペプチド投与日にその都度行います。さらに3ヶ月に一度、血液（末梢血を51mL）を採取し、末梢血リンパ球を抽出して、ペプチドに対する免疫反応を調べます（免疫モニタリング）。免疫モニタリングに関連する検査は、外部施設██████████に依頼したり、慶應大学医学部脳神経外科および関連施設で行います。この採血は、通常の診療で行われる採血とは別に採取させていただきますが、患者さんの全身状態に応じて身体に悪影響のない量を採取します。

また、本臨床試験期間中は避妊が必要です。

研究対象者が守るべき事項：

本臨床試験期間中は避妊が必要です。また、特別な場合を除いて、原則として本臨床試験期間中は手術や対象疾患に対する他の治療法を受けることはできません。

4 研究対象者にもたらされる利益および不利益

利益：進行性神経鞘腫を有する神経線維腫症2型を対象とした VEGFR ペプチドワクチンの臨床試験は現在までに行われていませんが、HLA-A*2402 の患者さんの再発悪性神経膠腫に対する VEGFR ペプチドワクチンでは、重篤な副作用がなく安全に施行されることがわかりました。また膵がんに対する VEGFR ペプチドワクチンと抗がん剤・塩酸ゲムシタビンの併用療法の臨床試験では、ペプチドワクチンに関係した重大な副作用なく、効果が認められる症例があることがわかりました。本研究に参加して VEGFR ペプチドワクチン免疫療法を受けることによって、ご自身のがんの治療に有効な可能性があります。本臨床試験で使用する VEGFR ペプチドワクチンにより各 HLA-A のタイプ (A*2402、A*0201、A*0206、A*0207) で同等にリンパ球が誘導されることが示されているため、理論的には腫瘍増大抑制効果において、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ますが、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ります。また、本臨床試験の結果があなたにすぐに利益をもたらすことがなかったとしても、その成果は今後の医学の発展に寄与し、将来、あなたと同じような病気に苦しむ方々の治療がより効果的に行われるようになるかもしれません。

不利益：以下の「予想される副作用」の項で示す VEGFR ペプチドワクチンによる副作用が発生する場合があります。また、先に述べたように VEGFR ペプチドワクチンは、膵がんに対する臨床試験において、重大な副作用なく、効果が認められる症例がありましたが、進行性神経鞘腫を有する神経線維腫症2型に対する VEGFR ペプチドワクチンの有効性と安全性はまだ明らかではありません。したがって、この治療を行っても効果がない可能性があります。また、万が一停電等で保存用のフリーザーが壊れた場合、安全性に問題はありますが、その有効性が保証できないため、臨床試験自体を中止する可能性があります。

【予想される副作用】

VEGFR ペプチドワクチンにともなう副作用: VEGFR ペプチドと併用薬である Montanide ISA-51 VG の投与により、投与部位の発赤、腫脹、水疱、掻痒、皮膚潰瘍、全身のほてり感、発熱やアレルギー反応（蕁麻疹など）がおこる可能性があります。これまでに行われた VEGFR ペプチドを用いた免疫療法臨床試験の成果報告によると、治療を受けた約 34% の患者さんで投与部位が赤く腫れ、約 25% の患者さんで硬くなり、約 4% の患者さんでかゆくなり、約 3% の患者さんで皮膚潰瘍が起りましたが、このことを含めて、生命を脅かすような重大な副作用を認めませんでした。脳腫瘍患者さんに対する VEGFR ペプチドワクチンの場合、副作用として頭蓋内の脳腫瘍からの出血等の可能性があります。これまで本ペプチドワクチンと直接関連する重大な副作用を認めていません。一方、VEGFR ペプチドワクチン治療を受けた進行膵がん患者さんのうち、お二人に消化管出血を認めましたが、これらは、がんの自然経過によるもので、VEGFR ペプチドワクチンとは関連性のないことがわかりました。また、高度に進行した神経線維腫症2型患者さんの一人が、ワクチン投与終了後に脳出血を認めましたが、病気の進行に伴うもので、VEGFR ペプチドワクチンとは明らかな関連性のないことがわかりました。

また、慶応義塾大学脳神経外科では、悪性神経膠腫に対して、VEGFR ペプチドワクチンを HLA-A2402 の患者様に投与しており、重篤な副作用がないことがわかりました。さらに他の癌腫に対してですが、HLA-A0201 ペプチドを用いた VEGFR ペプチドワクチンの臨床試験において、重篤な副作用は報告されていません。したがって、VEGFR ペプチドワクチンの副作用は 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ます。

いかなる臨床試験においても予測できない副作用が出現する可能性を完全に否定することはできません。そのような場合には、副作用の程度によっては、投与を中止することがあります。上記いずれの副作用が発生した場合でも、症状に応じて速やかに適切な処置をいたします。

なお、この臨床試験に参加されている過程で、腫瘍自体の自然経過による症状の悪化も十分予想されます。これらによる全身症状にも速やかに、適切な処置をします。

- ・健康被害が発生した場合に照会または連絡すべき実施医療機関の窓口

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)

5 個人情報保護

試験結果及び個人（あなた自身）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、取扱いを慎重に行います。具体的には、あなたの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ます（匿名化）。あなたとこの符号を結びつける対応表は、慶應義塾大学医学部外科（脳神経）において厳重に保管します。このようにすることによって、あなた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、あなたのものであると分からなくなります。また学会や研究誌に発表する際、あなた個人を特定できる情報は公開しません。個人情報は厳重に保護されます。

但し、本臨床試験が正しく行われているかを確認するために、モニタリング、監査等において、監査を実施するモニター・監査担当者による直接閲覧が必須であり、また認定臨床研究審査委員会、厚生労働省等が臨床研究に係る資料を閲覧することがあります。その際、個人情報が適正に利用され、同意文書に署名することで当該閲覧を認めたこととなります。

6 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法

今回ご説明したこと以外に、この試験に関連する新たな情報が発生した場合は、速やかに連絡致します。また、この試験の計画書や関係する資料をお知りになりたい場合、他の患者さん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ですので、主治医にお申し出ください。本臨床研究について、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、結果についても公表させていただきます。

7 協力者本人の結果の開示

本試験では、多くの方々の臨床情報や提供された試料を分析した上で結果が導かれますので、あなたを含め、個人の解析結果を開示することはありません。ただし、偶然に重大な病気との関係が見つかり、あなたやあなたの血縁者がその結果を知ることによってその重大な病気の克服につながる場合は、診療を担当する医師からあなたやあなたの血縁者に、その結果の説明をお受けになるかどうかをお尋ねすることがあります。

8 研究成果の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

あなたの臨床情報や提供された試料を分析した結果として、特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについても権利があるとは言えません。

10 研究終了後の試料取扱の方針

あなたの血液などの試料は、原則として本研究のために用いさせていただきます。あなたが同意してくださいれば、あなたの試料を将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきます。なお将来、試料を目的の異なる研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認を受けた上で利用します。

11 費用負担および利益相反に関する事項

- 1) 試験期間1年のうち投与開始から6か月は、自費診療で本臨床試験を行うため、画像、採血、再診料含め、約30万円程度の自己負担が予想されます。また、ペプチド代は研究費で支払われます。
- 2) 病状の変化に伴い、検査や治療が必要になった場合、さらに費用がかかります。
- 3) 試験は細心の注意を払って行われますが、本試験に参加したことにより健康被害（死亡や重篤な後遺障害）が発生した場合には、健康被害が生じた場合に備え加入している臨床研究保険により、その健康被害に対して補償をうけることができます。補償内容は死亡保障、後遺障害補償となります。ご不明な点は、担当医にご確認ください。
- 4) この研究における当院の研究者の利益相反については、当院の臨床研究利益相反委員会で審査され、適切に管理されています。

12 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(脳神経外科 教授)

承認番号

N20150421

(医学部臨床研究審査委員会)

jRCTs031180184

臨床試験登録番号

UMIN000023565 非該当

患者 ID(慶應義塾大学病院)

研究協力の同意書

慶應義塾大学医学部長 殿

慶應義塾大学病院長 殿

研究責任医師 殿

私は、研究課題名「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」について、説明文書（第 16 版(2021 年 11 月 5 日作成)）を用いて説明を受け、下記の各項目について理解し、自らの意思により研究協力に同意します。

・説明を受け理解した項目（注：□の中に、ご自身で✓印を付けて下さい。）

- 1 研究目的
- 2 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3 研究方法・研究協力事項
【免疫モニタリングのタイミングで、血液（末梢血を 51mL）を研究に用いる。】
- 4 研究対象者にもたらされる利益および不利益
- 5 個人情報の保護
- 6 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法
- 7 協力者本人の結果の開示
- 8 研究成果の公表
- 9 研究から生じる知的財産権の帰属
- 10 研究終了後の試料取扱の方針
- 11 費用負担および利益相反に関する事項
- 12 問い合わせ先

研究対象者記入欄

同意日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 研究対象者 氏名：

(西暦)

(<署名、または記名・捺印>

代諾者

署名：

(任意：上記以外)

続柄：

(研究者等記入欄)

説明日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 説明者：

(西暦)

(必須：研究責任医師・分担医師)

説明補助者：

(任意：上記以外)

(個人情報管理者記入欄)

研究対象者 ID(連結可能匿名化用)