

研究名（希少がんに対するネオ抗原を標的とした樹状細胞ワクチンの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験）

## 「希少がんに対するネオ抗原を標的とした樹状細胞ワクチンの 第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験」に関する説明文書

### 【はじめに】

この研究は、樹状細胞ワクチンの品質及び安全性、希少がんの生命予後に関する有効性の根拠を示し、将来的により多くの希少がん患者に対する新たに有効な治療法を提供することを目的として実施する臨床研究です。臨床研究とは、病気の予防方法、診断方法および治療法の改善、病気の原因の理解、患者さんの生活の質の向上を目的として実施される医学研究で、人を対象とするものです。この研究は金沢医科大学認定再生医療等委員会において審議され、厚生労働省に届出がなされています。また、金沢医科大学遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の審査を経て学長の承認を得ています。

この研究に参加するかどうかは、あなたが自由に決めてください。研究に参加しない場合でも、今後、あなたの治療に不利益になることはありません。研究の内容についてなど、分からないことは、いつでも遠慮なく聞いてください。

### 【研究の意義および目的】

#### 1. 背景および意義

本邦では10万人あたり6人以下の頻度の癌を希少がんと定義し、がん全体で20%を占めます。AYA世代がんは15歳から39歳までの癌を指し、高齢者に高頻度に見られるがん種と重なる疾患もあり小児がんの一部も該当します。希少がんやAYA世代成人がんにおいては、がん種に応じた手術、抗癌剤、放射線照射が行われますが、がん全体で20%を占める希少がんに対しては、製薬企業による治験も少なく、有効な抗がん剤が十分に開発されていないのが現状です。がん研究センターはじめゲノム医療中核拠点病院を中心として、ゲノム診断に基づく抗がん剤の選択により、20%には適合する抗がん剤による拡大治験が実施される一方で、大学研究機関や企業において、白血病や肉腫に対する遺伝子組み換えT細胞療法などの探索的な臨床研究が進められています。

希少がんやAYA世代成人がんでは有効な治療法が十分に確立されていないだけでなく、家族性大腸腺腫症（家族性大腸ポリポーシス）やリンチ症候群（遺伝性非ポリポーシス大腸がん）のような遺伝性大腸がんや家族性乳癌卵巣癌のように成人発症の遺伝性がん患者も含まれます。生存期間中央値（MST）が14.6ヵ月と治療が難しい膠芽腫のように難治性がんを多く含んでいます。既存の治療のみでは明らかに限界があることから、手術に化学療法や放射線療法などの補助療法を加える集学的治療が重要視されています。がんゲノム診断の根拠に基づいたネオ抗原（がん細胞の遺伝子変異に基づく抗原）を標的とした樹状細胞ワクチンの安全性・有効性を明らかにすることで、将来的により多くの希少がん患者に対する新たに有効な治療法を

研究名（希少がんに対するネオ抗原を標的とした樹状細胞ワクチンの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験）

提供することが可能になると期待されます。本研究により本療法の有効性・安全性に関する根拠に基づき、先進医療B、医師主導治験を行い、樹状細胞ワクチンを再生医療等製品としての薬事承認を目指すことにつながると考えられます。

## 2. 研究の目的

本試験では、がんゲノム診断に基づく遺伝子異常によりネオ抗原を同定し、  
を用いた樹状細胞ワクチンの品質及び安全性を明らかにします。併用療法として陽子線照射を含む放射線療法に上乗せして、希少がんの生命予後に関する有効性の根拠を示すことを目的とします。

### 【あなたにこの研究への参加をお願いする理由】

この臨床研究では、樹状細胞ワクチンの安全性、希少がんの生命予後に関する有効性の根拠を示し、将来的により多くの希少がん患者に対する新たに有効な治療法を提供することを目的としています。

これまで実施された樹状細胞ワクチン療法は主に進行期のがん患者さんが対象であり、また病期や治療法が統一されていないなどの背景があったため有効性の正確な判断が難しいという課題がありました。希少がんやAYA世代成人がんでは有効な治療法が十分に確立されていないだけでなく、予後不良の難治性がんを多く含んでいます。既存の治療のみでは明らかに限界があることから、手術に化学療法や放射線療法などの補助療法を加える集学的治療が重要視されています。本研究では、がんゲノム診断に基づく遺伝子異常によりネオ抗原を同定し、  
を取り込ませた樹状細胞ワクチンを作製します。がんゲノム診断を受けている、または受ける予定であり、  
が保管されている患者さんを対象としています。

### 【予測される研究の成果】

これまで日本から進行した肺がんに対する樹状細胞ワクチン療法によって、62例中31例の患者さんで、がんの縮小や進行の停止などが認められたと報告があります（2013 European Journal of Cancer 49(4): 852-9, Takahashi H et al.）。同様に、進行肺がんに対するゲムシタピンという抗がん剤を併用した樹状細胞ワクチン療法においても、生存期間および無増悪生存期間の延長等の報告があります（2014 Clinical Cancer Research 20(16):4228-39, Koido S et al.）。希少がん・AYA世代がんに対しても、放射線療法および  
併用下で、樹状細胞ワクチン療法による腫瘍抗原特異的能動免疫の誘導と生命予後の改善が得られる可能性が期待されます。

一方で、樹状細胞ワクチン療法で期待した効果が得られなかったという報告もあり、一部の症例を除き、その有効性についてはまだ明らかにされていないのが現状です。

研究名（希少がんに対するネオ抗原を標的とした樹状細胞ワクチンの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験）

### 【この研究により期待される利益】

臨床研究は治療法の確立などを目的としているので、現時点ではあなたの病気や治療に対して本当に役に立つか否かはわかりません。ただし、この研究では陽子線照射を含む放射線治療及び ██████████ と併用して有効性を確認することが目的であるため、樹状細胞ワクチン療法により治療の上乗せ効果が得られる可能性があります。

### 【この研究への参加に伴う危険または不快な状態】

この臨床研究に参加することで副作用や有害事象、研究スケジュールによる時間的拘束をうけることがあります。また、具体的には以下のような有害事象を伴う可能性があります。

#### ①成分採血に伴う有害事象

血管迷走神経反射（ストレス、強い疼痛などによる刺激が迷走神経を介して、脳幹血管運動中枢を刺激し、心拍数の低下や血管拡張による血圧低下などをきたす反応）、脱血による血圧低下、血液保存液である ACD-A 液による低カルシウム血症、採血中の体温低下、血小板減少、出血などのリスクがあります。出現した症状の程度によっては成分採血を途中で終了せざるを得ず、ワクチン製造に必要な予定量の単核球が採取できない場合もあります。

#### ②ワクチン接種に伴う有害事象

添加されている ██████████ によるアレルギー、間質性肺炎、腎不全が報告されています。いずれも発症は稀ですが注意が必要です。これまでの経験上、投与当日から翌日に発熱反応が約 60～70%の方においてみられます。また、頭痛も出現することがあります。いずれも解熱鎮痛剤で対処します。接種部位は、接種時の疼痛に加え、接種後皮膚反応としてツベルクリン反応のような皮膚免疫反応（紅斑、硬結）を認めます。接種後 48 時間目にその大きさを計測していただきます。

樹状細胞療法は自己の血液を元に行われ、またワクチン作製の際には病原菌の汚染がないか品質検査も行っています。したがって樹状細胞療法に伴って感染症発症のリスクは低いと考えますが、その可能性は完全に否定できませんので、ワクチンの一部を一定期間保存します。ただし、作製できたワクチン数が最少投与量に満たない場合はその限りではありません。

③通常の放射線治療や ██████████ に伴う有害事象は、保険医療に準じて他科や主治医と密接に連絡を取り合って、適切に対処します。

#### ④予期できない有害事象、合併症、後遺症の可能性

成分採血およびワクチン接種中に急激な全身状態の悪化を生じる予期せぬ合併症も皆無ではあ

研究名（希少がんに対するネオ抗原を標的とした樹状細胞ワクチンの第Ⅰ・Ⅱ相臨床試験）

りません。

不測の事態に対しては、他科や主治医と密接に連絡を取り合っ、適切に対処します。必要に応じて自宅近隣の医療機関による加療の継続をお願いさせていただく可能性もあります。また治療に関わる費用は保険診療の範囲内でご負担いただきます。

### 【研究期間と研究参加人数】

この研究は、2018年4月1日より2023年3月31日

（登録期間3年間とその後の観察期間2年間）

まで実施される予定です。本臨床試験は多施設にて協力して実施される予定で総参加人数は、36名の予定です。

### 【研究者】

- ・研究責任医師：金沢医科大学病院再生医療センター・医学部再生医療学教授： 下平 滋隆  
業務：試験計画書の承認を行い、研究調整委員会を通じて試験全体を総括する。
- ・臨床試験担当医師  
金沢医科大学病院再生医療センター・医学部肝胆膵内科学講師： 林 伸彦  
金沢医科大学病院再生医療センター・医学部肝胆膵内科学助教： 湊 貴浩
- ・研究分担（ゲノム診断）  
金沢医科大学医学部臨床病理学教授： 山田 壮亮  
金沢医科大学総合医学研究所教授： 石垣 靖人  
金沢医科大学総合医学研究所教授： 新井田 要  
金沢医科大学医学部呼吸器外科学教授： 浦本 秀隆
- ・研究分担（免疫モニタリング分析）  
金沢医科大学医学部免疫学教授： 小内 信幸  
金沢医科大学医学部再生医療学助教： 小屋 照継

### 【研究の方法】

#### 1) 事前検査

はじめに樹状細胞ワクチン療法の実施が可能か一通りの検査を実施します。具体的には、血液、尿、心電図、胸部単純X線検査を受けていただきます。また、既往歴や事前の面談で担当医が気になった点があれば検査が追加されることもあります。一般的な検査に加え、ヒト白血球抗原（HLA）という白血球の型が、人工がん抗原 XXXXXXXXXX と適合しているかを遺伝子検査によって調べる必要があります。さらに、樹状細胞ワクチンは細胞・組織調製施設(CPC)という特殊な施設内で作られるので、肝炎ウイルスなどの感染症検査が施設の管理上必要になります。病理標本において、がん細胞にがん抗原がどれだけ発現しているかも評価項目とします。

研究名（希少がんに対するネオ抗原を標的とした樹状細胞ワクチンの第 I / II 相臨床試験）

診療情報提供書、初診時の面談内容、事前検査結果を総合して、本臨床試験の樹状細胞療法を行うのに十分な適格性を有するかどうかを検討した上で、最終的に実施するか決定します。

## 2) アフェレーシス（成分採血）

樹状細胞作製に必要な単球を採取します。成分採血の当日午前、両腕の皮静脈から脱血・返血ラインを確保します。成分採血として2L～5Lの血液を処理して単球という白血球の一種を含む成分（単核球）を60～120ml採取します。単核球成分以外の赤血球、血小板、血漿成分は体に戻します。成分採血はおよそ3時間程度かかります。

## 3) 樹状細胞ワクチンの作製

成分採血により採取した単核球は、ワクチン作製のために特殊な製造施設内に運ばれます。まず、採取した単核球から単球を分離し、  
という試薬を加えて培養することで未熟な樹状細胞に分化させます。そこにがん抗原および  
を使用して、働きの高い成熟型の樹状細胞に改変させます。ワクチン作製には1週間の培養が必要になります。作られた成熟樹状細胞ワクチンは、液体窒素で凍結保存され、投与する直前に毎回溶かして使用します。

## 4) ワクチンの投与

樹状細胞ワクチンは、人の血液を原料にして体外で作られ、再び人の体に投与するので、細菌などの病原菌による汚染がないか調べる必要があります。ワクチン作製後2週間の品質検査を経た上で検査に合格したワクチンが治療に用いられます。したがって、成分採血から最短で3週間後から投与が可能です。ワクチン接種は  
1コースとして行います。接種部位は  
投与します。その際、  
接種します。

## 5) 放射線治療及び低用量化学療法

本臨床試験においては、放射線治療及び低用量化学療法と樹状細胞療法ワクチン療法との相乗効果で希少がんの生命予後に関する有効性の根拠を示すことを目的としております。

樹状細胞ワクチン投与期間中継続します。放射線照射は照射スケジュールに同期して樹状細胞ワクチンを投与します。

副作用等により治療の継続が好ましくないと判断された場合には、休薬や中止となる場合があります。

【個人情報の取り扱い】

研究名（希少がんに対するネオ抗原を標的とした樹状細胞ワクチンの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験）

本研究で用いる試料（血液や組織等）や情報は、あなたが誰であるかわからないように、個人情報管理者が、あなたの名前や住所などの個人情報を削除して、それぞれに番号（識別番号と呼びます）を振って管理します。これを匿名化といいます。試料やデータ等の取り扱いにはこの識別番号を用います。この番号とあなたとを結びつける対応表は、鍵のかかる場所で厳重に保管し、個人情報管理者だけが見るようにします。研究を発表する際にもあなたとは分からない形で発表します。

あなたの個人情報の取り扱いには十分配慮し、外部に漏れないよう厳重に管理します。なお、本研究が適正に実施されていることを確認するために（モニタリングや監査といいます）、カルテなどの診療情報を、専任の担当者が閲覧させて頂くことがあります。

### 【試料・情報の保管及び使用方法並びに保管期間】

本研究で得られた試料（血液や組織等）・情報（研究データ）は、原則として本研究のために使用されます。もし同意していただければ、試料や研究データは将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も匿名化されたまま 2033 年 3 月 31 日まで（原則、研究終了日から 10 年）保管させていただきます。

血液などの試料は、研究終了後、匿名化されたまま密封容器に廃棄あるいは焼却処分します。将来、試料や情報を他の研究に用いる場合には、新たな研究計画の担当の研究者が、所属する研究機関に改めて研究計画書を提出し、倫理委員会の承認を受けます。

### 【研究と企業・団体との関わり】

この研究には、企業や団体は関与しません。

### 【研究のための費用】

この臨床試験に直接関連する経費（保険診療での対応ができない事前検査のうち HLA 適合性検査、樹状細胞ワクチンの加工及び品質試験、XXXXXXXXXX 免疫モニタリング検査）は獲得競争資金の補助金及び講座研究費により実施します。その他、必要な支持療法等が生じた場合には別途保険診療で対応します。試験への参加にあたっての交通費等は自己負担となります。

### 【健康被害が生じた場合の補償について】

本試験に参加することで生じた本試験と因果関係を否定できない健康被害については、健康保険制度の範囲でまかなわれ、一般診療での対処に準じます。

### 【研究への参加の任意性】

この研究への参加はあなたの自由な判断にて行っていただきます。いったん参加に同意した場

研究名（希少がんに対するネオ抗原を標的とした樹状細胞ワクチンの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験）

合でも、原則的にいつでも、同意を取り消すことができます。同意を取り消したことで、その後の診療・治療等でああなたが不利益を被ることはありません。同意が取り消されると、あなたに提供していただいた試料や情報は廃棄され、それ以降は研究のために用いられることもありません。ただし、同意を取り消したときすでに研究成果が論文などで公表されていた場合や、試料や情報が完全に匿名化されて個人が全く特定できない場合などには、結果を廃棄できないこともあり、引き続き使わせていただくことがあります。

### 【研究に関する資料の提供】

あなたのご希望に応じて、被験者の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画および研究方法についての資料を入手または閲覧することができます。

### 【研究成果の公表】

この研究で得られた成果を専門の学会や学術雑誌に発表する可能性があります。成果を発表する場合には、研究に参加していただいた方のプライバシーに慎重に配慮します。個人を特定できる情報が公表されることはありません。

### 【知的財産権の帰属】

この研究の成果により、画期的な発見などがあった場合に、この発見に至る研究者や研究機関の労力に対して、特許権等の知的財産権という権利が生じる可能性があります。今回の研究では、その権利は、金沢医科大学に帰属し、あなたには帰属しないことをご理解ください。

### 【連絡先】

○ この研究に関する問い合わせ先

金沢医科大学 再生医療学

〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1

TEL 076-286-2211 内線: 5256 金沢医科大学 再生医療学：教授 下平 滋隆

○ この研究に関して問題や不安がある場合の連絡先

苦情及び問い合わせを受けるための窓口は金沢医科大学病院再生医療センターとし、苦情および問い合わせの内容を確認して担当医師の判断により、診断や治療などの必要な対応を行います。

以上の内容をよくお読みになってご理解いただき、この研究に参加することに同意される場合は別紙の同意書に署名または記名・押印し、日付を記入して担当者にお渡しく  
ださい。



研究名（希少がんに対するネオ抗原を標的とした樹状細胞ワクチンの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験）

金沢医科大学医学部長 殿

### 研究への参加についての同意書

わたしは、研究名 希少がんに対するネオ抗原を標的とした樹状細胞ワクチンの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 に関する以下の事項について説明を受けました。

<input type="checkbox"/> 研究の意義および目的	<input type="checkbox"/> 試料・情報の保管及び使用方法並びに保管期間
<input type="checkbox"/> この研究への参加をお願いする理由	<input type="checkbox"/> 研究と企業・団体との関わり
<input type="checkbox"/> 予測される研究の成果	<input type="checkbox"/> 研究のための費用
<input type="checkbox"/> 研究により期待される利益	<input type="checkbox"/> 健康被害等が生じた場合の補償について
<input type="checkbox"/> 研究に伴う危険または不快な状態	<input type="checkbox"/> 研究への参加の任意性 (研究の開始前・開始後に関わらず同意をいつでも撤回でき、撤回しても何ら不利益を受けないこと)
<input type="checkbox"/> 研究期間と研究参加人数	<input type="checkbox"/> 研究に関する資料の提供
<input type="checkbox"/> 研究を実施する研究者	<input type="checkbox"/> 研究成果の公表
<input type="checkbox"/> 研究の方法	<input type="checkbox"/> 知的財産権の帰属
<input type="checkbox"/> 研究結果の開示	<input type="checkbox"/> 問い合わせ先
<input type="checkbox"/> 新しい、重要な情報が得られた場合	
<input type="checkbox"/> 個人情報の取り扱い (参加者のプライバシーの保護に最大限配慮すること)	

これらの事項について確認したうえで、この研究に参加することに同意します。

同意した日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

本人の署名または記名・押印 \_\_\_\_\_

(代筆者： \_\_\_\_\_)

代諾の場合： 本人氏名 ( \_\_\_\_\_ ) 続柄 ( \_\_\_\_\_ )

代諾者署名 ( \_\_\_\_\_ )

私は、本研究に関する説明を行い、上記のように同意が得られたことを確認しました。

同意を確認した日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

担当者所属及び職位： \_\_\_\_\_

担当者氏名（自筆）： \_\_\_\_\_

【本同意書は、本人と担当者が一部ずつ保管する。】



研究名（希少がんに対するネオ抗原を標的とした樹状細胞ワクチンの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験）

金沢医科大学医学部長 殿

## 同意撤回通知書

この同意撤回通知書によって、過日同意して頂いた「希少がんに対するネオ抗原を標的とした樹状細胞ワクチンの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験」の研究へのご協力を、ご本人であるあなたのご希望により撤回する事ができます。ただし、あなたが未成年であったりした場合に、同意書にご署名頂いた方によって本通知書をご記載頂き、提出する場合があります。

わたしは、下記研究に参加することを同意していましたが、その同意を撤回します。

研究課題名：

「希少がんに対するネオ抗原を標的とした樹状細胞ワクチンの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験」

同意を撤回した日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

本人の署名または記名・押印 \_\_\_\_\_

（代筆者： \_\_\_\_\_）

代諾の場合： 本人氏名（ \_\_\_\_\_ ） 続柄（ \_\_\_\_\_ ）

代諾者署名（ \_\_\_\_\_ ）

私は、上記のように同意撤回の意志を確認しました。

撤回を確認した日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

担当者所属及び職位： \_\_\_\_\_

担当者氏名（自筆）： \_\_\_\_\_

【本同意撤回通知は、本人と担当者が一部ずつ保管する。】