

がんワクチンを希望される患者さんへ

がんワクチン外来は完全予約制です

がんワクチン外来は専門の医師が診察します。担当医により診察日が違い、予約なしでご来院いただいても対応しかねます。所定の手続き後、受診をしていただきますようご理解のほどよろしくお願ひ申し上げます。

がんワクチン治療と臨床試験について

- ・ 当方で行うワクチン治療は臨床試験です。未承認の薬を患者さんに投薬しながら、効果や副作用を調べる試験です。
- ・ がんワクチン外来では種々がん種に対して臨床試験を実施しています。
- ・ 臨床試験に参加するためには様々な条件があります。
- ・ 当臨床試験にかかる費用は患者さんの全額負担となります。健康保険は使えません。

まずは次の資料をお読みいただき、ペプチドワクチンについてご理解下さい。

免疫とは・・・

免疫とは自己（自分自身の細胞）と非自己（自分でない異物）を識別し、その非自己を排除するシステムです。がんとは、正常な自分の細胞が遺伝子の損傷により増殖のコントロール機能を失いがん化したものです。がん化した際にできた非自己の部分などが免疫に認識されます。

がん細胞を認識し、排除に働く免疫細胞に、ナチュラルキラー（NK）細胞、NK T細胞、キラーT細胞（細胞傷害性T細胞あるいはCTLとも呼ばれる）があります。これらの中で、もっとも進化した細胞がキラーT細胞です。キラーT細胞とそれ以外の上記細胞との最大の違いは学習能力の有無です。キラーT細胞には学習能力があるので、がん細胞の目印である‘がん抗原’をワクチンとして投与することによって覚え込ませることができ、より強力な抗がん作用を誘導することができます。

免疫療法とは・・・

がんに対する免疫反応を増強することによりがんを治そうと考えているのが『がん免疫療法』です。免疫に関係した細胞は上述のNK細胞、NK T細胞、キラーT細胞に加え、マクロファージや樹状細胞、ヘルパーT細胞、B細胞などがあります。

がん免疫療法の分類

抗原非特異的免疫療法

1. 免疫賦活剤
きのこ由来の多糖類（レンチナン、クレスチン）
細菌製剤（BCG、溶連菌ビシバニール）
2. サイトカイン
インターロイキン2
GM-CSF
インターフェロン（ガンマ、ベータ）
3. 「細胞療法」
自家活性化末梢リンパ球移入療法、樹状細胞療法

抗原特異的免疫療法

1. 抗体療法
ヒト化モノクローナル抗体
例1) 増殖因子受容体に対する抗体（アバステン）
例2) B細胞リンパ腫細胞膜表面抗原に対する抗体（リツキサン）
2. がんワクチン療法
ペプチドワクチン、蛋白ワクチン、樹状細胞ワクチン等

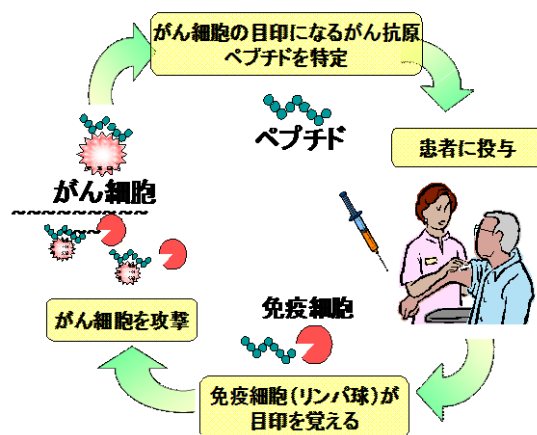
これらのいずれかを活性化する治療を『がん免疫療法』と言います。『がん免疫療法』には、がん抗原に非特異的な治療と特異的な治療とがあります。非特異的なものには、血液を体外に取り出し、活性化した後に体内に戻す治療法（細胞療法）なども含まれます。今回のがんペプチドワクチン療法は、キラーT細胞を増やし（活性化させ）、がんの再発や増殖を防止しようとする治療であり、ペプチドに特異的という意味で特異免疫療法に含まれます。

がんペプチドワクチンについて

がんペプチドワクチン療法では9～10個のアミノ酸を人工的に合成したペプチドを用います。がんペプチドワクチンは、がん細胞に反応性の高いペプチドを注射し、患者さん自身の免疫を高めてがんの増大を抑えることを目標としています。

がん細胞の表面に出ている、リンパ球の目印となるものをがん抗原と呼びます。ペプチドにより活性化されたリンパ球は、目印のあるがん細胞だけを攻撃し、正常細胞は攻撃しないため、がんペプチドワクチン療法は、副作用の少ないがんの治療法として期待されています。また、患者さんに合わせてペプチドを選択しますので、テーラーメイド（オーダーメイド）型の治療法です。

がんペプチドワクチン療法



これまでの臨床試験の結果について

久留米大学では平成12年より肺がん、大腸がん、婦人科がんを、平成14年より再燃前立腺がん、胃がん、膵臓がん、肝臓がん、脳腫瘍等を対象としたテーラーメイドペプチドワクチン臨床試験を行ってまいりました。その結果、半数以上（66%）の患者さんにおいて投与したペプチドに対する免疫力の増強が認められました。しかし大半（90%）の方には腫瘍の縮小効果が認められませんでした。一方、ワクチンにより免疫力が増強した患者さんは増強していない患者さんに比べると生命期間が延長しているという結果が得られています。

これまでの研究結果からは、本療法による完全治癒（腫瘍が消滅すること）や、抗がん剤や放射線治療に取って代わるほどの腫瘍縮小効果は期待できません。

がんワクチンの副作用について

現在までの臨床研究では、抗がん剤や放射線治療のような重篤な副作用はほとんどありませんでしたが、ワクチン注射部の炎症反応（赤く腫れることや痛み、痒み）が軽度もしくは中等度に認められました。また、まれ（約4%）ですが治療を要するほどの重篤な副作用も認められましたので十分な注意が必要です。

臨床試験を受けていただくための参加基準

項目の是非については現在の主治医にご確認ください。7-9に関しては当院で採血します。

※臨床試験を受けていただくための参加基準

1. 標準治療抵抗性胃癌であること
(がんの種類は一番初めにがんが発生した部位となります。たとえば、大腸がんが肝臓に転移したものは肝臓がんではなく大腸がんに分類します)
2. 日常生活の中で家事や軽い仕事を行うことが可能であり、当院まで通院可能な体調であること
3. 年齢が18歳以上であること
4. 3ヶ月以上の生存が期待できること
5. 重症な感染症、循環器疾患、呼吸器疾患、腎臓疾患、免疫不全症、血液凝固能異常がないこと
6. 現在妊娠中でない方、現在授乳していない方、妊娠を希望されない方であること
7. 申込時の血液検査結果と、当院初診時の血液検査で基準値を満たしていること
がんの種類によって基準値が異なりますのでご注意ください

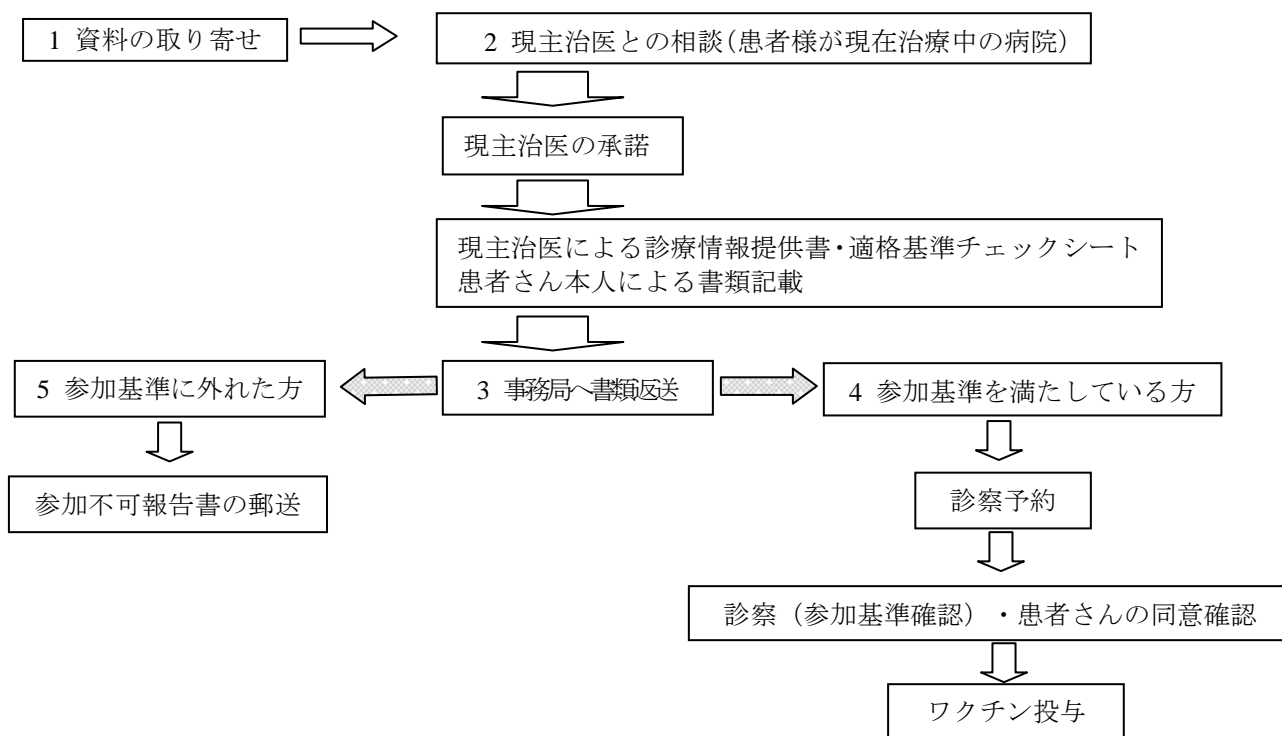
	標準治療抵抗性胃癌
血色素数	8.0 g/dL以上
白血球数	2,500/mm ³ 以上
リンパ球数	900/mm ³ 以上
血小板数	50,000/mm ³ 以上
クレアチニン	2.0mg/dL以下
総ビリルビン	2.5mg/dL以下

8. HLAがA2、A3、A11、A24、A26、A31、A33のいずれかであること（当院初診時に採血します）
9. 免疫検査によりペプチドワクチンに対する反応が2種類以上あること（当院初診時に採血します）
10. 本療法は保険外診療となるので、医療費は全て自己負担となることを了解していること
11. 臨床試験参加への承諾が現在の主治医より得られていること

***上記の条件を満たしている方でも、必ず臨床試験にご参加いただけるというものではありません。試験責任医師、または試験分担医師が本臨床試験の参加を判断いたしますので、予めご了承ください。**

保険外診療としての「悪性腫瘍に対するテーラーメイドがんペプチドワクチン療法」第Ⅱ相臨床試験への参加をご希望の方は下記の手順をご参照ください。

予約までの手順



1 資料の取り寄せ

同封の書類（ダウンロードされた方は枚数）の確認をお願いします。

- ① 「がんワクチンを希望される患者さんへ」 1～6ページ
- ② 「がんワクチン外来受診申込書」 7ページ
- ③ 「主治医先生御侍史」 8～10ページ
- ④ 「適格基準チェックシート」 11ページ

2 現主治医への相談

相談時に③と④を現主治医先生にお渡しください。

同意いただいた場合は、現主治医先生から診療情報提供書、適格基準チェックシート、血液検査等の詳細情報を預かって下さい。開封せずにこちらへ返送ください。直接、現主治医先生からペプチドワクチン事務局へ返送いただいても構いません。

3 書類返送

書類の不備がないようにご返送をお願いします。

到着順に予約番号をつけ管理します。

当方の専門医が責任を持って適格基準について判断させていただきます。

郵送に必要な書類（同封していただくもの）

がんワクチン外来受診申込書（7ページに添付）

「がんワクチン外来受診申込書」の太枠の中をご記入をお願いします

現主治医先生からの診療情報提供書及び11ページに添付した適格基準チェックシート（開封したものは無効になります）

血液検査詳細情報

適格基準審査結果をお送りするための返信用封筒

（A4サイズの封筒に140円切手を貼り、患者さんのご住所・ご氏名をご記入）

郵送先 〒839-0863

久留米市国分町155-1

久留米大学がんワクチンセンター ペプチドワクチン事務局 宛

4 参加基準を満たしている方

診察（初診）予約についての連絡は、当方からお電話いたします。

5 参加基準に外れた方

参加基準に外れた理由を明記した報告書を当方からお送りします。郵送して頂いた書類は返却できませんのでご了承ください。

6 受け入れ体制オーバーの為参加できなかった方

参加不可報告書を当方からお送りします。その際、郵送して頂いた診療情報提供書とチェックシートは開封せず返却いたします。ご了承ください。

投与について

- ・免疫機能検査で反応があったペプチドワクチンを2種類から最高4種類（4か所）皮下注射します。1種類の投与量は1.5mLです。
- ・投与部位は、疾患によって変わりますが、太ももや足の付け根、腹部や胸部などになります。
- ・投与後も日常通りの生活をする事ができます。投与は外来で行います。
- ・1クール目は毎週1回もしくは隔週1回で、6～8回投与。それ以降の継続は専門医との相談になります。
- ・投与の途中で、体調がすぐれなかったり、他の治療がある場合は休むことができます。もちろん患者さんの意思で治療を中断することもできます。

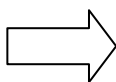
治療費について

- ・当臨床試験にかかる費用は患者さんの全額負担となります。健康保険は使えません。当臨床試験は自由診療になります。高額療養費も適応しません。
- ・ご負担金額は1クール（6～8回投与）でおよそ72～92万円です。
- ・久留米大学がんワクチンセンターでは、治療費のお支払いは一部クレジットカードが使えます。（MUFG CARD・DC・UFJ CARD・VISA・JCB・NICOS・MASTER CARD・AMEX・DINERS CLUBなど）

予約後の初診の流れ

① 受診受付

標準治療抵抗性胃がん



久留米大学医療センター (国分町)

※久留米大学病院ではないので、お間違いのないようお越しください。

総合受付⑥番初診カウンターで「がんワクチン外来です」と言って、保険証をお出し下さい。

※保険証は本人確認と登録のため必要です。必ずご持参下さい。

② 外来受付

①の手続きが終わりましたら、受診科外来で受付をして下さい。

③ 診察

専門医がワクチン療法の説明と患者さんの参加意思を確認します。

④ 検査採血

参加基準を満たしているか確認のための採血を行います。

採血から結果が出るまでに1時間～1時間半ほどの時間を要します。

白血球型検査（HLA検査）と、ワクチンとの免疫反応性の確認（免疫機能検査）を行います。

結果が出るまでに7日間ほどかかりますので、後日こちらへお電話ください。

⑤ 検査結果説明、投与日の仮決定

***診察までかなり待ち時間がかかる場合があります。お帰りの時間は余裕をもってお越しください。**

終わりに

最後までお読みいただきありがとうございます。

私どもががんワクチン研究関係者は、一日も早いがんワクチンの医薬品承認を目指して、日夜努力いたしております。当該臨床試験もがんワクチンの医薬品承認を促進させる一助として開始いたしました。しかし、ご希望される患者さんのごく一部の方のみしか受け入れできないことは、私どもにとりましても無念の極みであります。当該試験を含めまして、一日も早いがんワクチンの医薬品承認を目指して一層努力を重ねる所存でございます。

これらの現状につきまして、何卒ご理解の程お願い申し上げます。

平成25年11月

久留米大学がんワクチンセンター長

伊東恭悟

がんワクチン外来受診申込書

標準治療抵抗性胃がん

以下は太枠内のみご記入ください

フリガナ 名前	性別 男・女	生年月日 M・T・S・H 年 月 日 (歳)
連絡先 日中連絡が取れる電話番号をお書き下さい。 ① 電話番号 : (方) ② 電話番号 : (方)		
住所 〒		
主治医からの書類 あてはまるほうにチェックをお願いします。 ※適格基準チェックシート、診療情報提供書、血液検査詳細情報 <input type="checkbox"/> 同封 <input type="checkbox"/> 別送		

以下は事務局で記載いたします。

受付日 / /	受付番号	がん種 胃がん
診療科	主治医	備考
書類の受理 <input type="checkbox"/> 受診申込書 <input type="checkbox"/> 適格基準チェックシート <input type="checkbox"/> 診療情報提供書 <input type="checkbox"/> 返信用封筒 <input type="checkbox"/> 血液検査詳細情報 <input type="checkbox"/> その他添付資料 [()検査報告書 枚、他 枚]		
書類確認日	書類確認者	
適格基準 <input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可	確認日 /	確認者
返信 <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済	確認日 /	確認者
予約 <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済	確認日 /	確認者
予約日 / () : <input type="checkbox"/> 本登録	初診場所確認 <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 済 <input type="checkbox"/> 久留米大学医療センター	備考

主治医先生侍史

突然お手紙を差し上げることをお許しください。

本状を持参される患者さんは、当方（久留米大学）で行っております「標準治療抵抗性胃がんに対する十全大補湯併用テーラーメイドがんペプチドワクチン療法の第Ⅱ相無作為比較臨床試験」に参加を希望されています。

以下に当臨床試験について説明させていただくと共に、臨床試験参加に際して適合性や除外基準等がございますので、ご判断の上お手数ではございますが別紙の適格基準チェックシートにご記入いただき、診療情報提供書と共に、封をした状態でこちらまで郵送もしくは患者さんにお渡し頂きますよう、よろしくお願いいたします。

①テーラーメイドペプチドワクチン療法について

がんペプチドワクチン療法とは、がん細胞上に発現しているがん抗原ペプチド（アミノ酸 9-10 個からなるペプチド）を人工的に合成し、添加剤（アジュバント）と混和させた後皮下投与し、がん細胞を攻撃するキラーT細胞やヘルパーT細胞を誘導する免疫療法で、特異免疫療法に属します。

今回の臨床研究では 31 種（HLA-A2 陽性患者用 12 種、HLA-A24 陽性患者用 14 種、HLA-26 陽性患者用 4 種、HLA-A3,A11,A31,A33 陽性患者用 9 種【延べ 39 種】）に対する抗体値を予め患者血漿を用いて検査します。その結果、抗体値の高いものを最大 4 種類選び、投与します。

②十全大補湯（15g/日）併用について

これまで私どもは進行胃がん（切除不能または再発）に対して 1stline としての TS-1 とワクチンの併用療法を行いました。副作用として発赤のみを認め重篤な合併症をおこさず、ワクチンにより免疫活性を賦活することが可能でした。（Yuji Sato, et al. Cancer Sci 2007）。

そこで、次なるステップとしてさらに免疫活性を上昇させ、またどのように消化器症状等の全身状態を保ち、ワクチンを継続させられるかがワクチン療法において肝要と考え、十全大補湯を補剤とし、併用した群と非併用群で 2Kur 終了時の免疫活性等を比較したいと考えました。補剤として漢方薬、特に十全大補湯を選んだ理由としては、昨今漢方薬ががんの再発を予防するとの報告や、消化器症状の改善が化学療法の遂行に寄与する、との報告がある事、十全大補湯は四物湯（骨髄活性化作用のある漢方）と四君子湯（胃腸機能障害時に使用する漢方）に桂皮と黄耆を加えたものであり、現在広く使用され、その安全性は確立されているという点です。十全大補湯を併用し免疫活性の上昇に寄与する結果が得られれば、今後の免疫療法の光明となり得ます。

③無作為比較試験について

今回患者さんをご紹介戴いた場合、全ての患者様には前プロトコールと同じく、テーラーメイドで選択したペプチドワクチンを投与させていただきます。（1Kur 6 回投与ですが、患者様には免疫活性の観点から原則 2Kur:12 回投与をお願いしております）

その中で無作為に選ばせて頂いた半数の患者様には十全大補湯を 1Kur 期間中の 35 日間のみ 15g（通常の倍量）をこちらから投与をさせていただきます。

先生にご紹介戴いた時点では、患者様がどちらの群に入るかは判りません。

この点はプロトコール上何卒ご理解賜りますようお願い申し上げます。

尚、十全大補湯の薬剤代は患者様から戴かず、研究費負担とさせていただきます。

④有害事象・治療効果について

ワクチン投与部位の発赤・腫脹を主とした局所反応が 80%の方で認められました。また、治療を必要とする有害事象が 4%の方に認められました。また、2/3の方において投与したペプチドに対する免疫活性の増強が認められました。しかしながらワクチン単独での腫瘍縮小効果は殆どの患者では認められま

せんでした。免疫活性の増強が認められた症例では、認められなかった症例に比べ、生命予後（OS）の延長が認められています。

ワクチン単独での完全寛解（CR）や部分寛解（PR）は一部のがん種を除いて期待できないと考えられます。そこで、従来の化学療法等との併用が適当であると考えております。従って、ワクチンは現在施行されている治療法に追加する治療と考えて戴ければ幸いです。

⑤先生へのお願い

臨床試験参加基準につきまして、別紙の適格基準チェックシートにご記入いただき、診療情報提供書には以下の項目を記載して頂くようよろしくお願い申し上げます。

1. 診断名（頭部・体部・尾部の記載）
2. 診断日（術後の場合は術日、術時診断）
3. 臨床病期（再発の場合は再発部位）
4. 現在に至るまでの治療経過（化学療法 PRT／投与量など）
5. 現在の治療法

試験期間中は他の漢方薬の併用はご遠慮いただければ幸いです。また、患者さんへ直近の画像資料を持たせていただきますようお願い申し上げます。

<プロトコルより抜粋>

目的

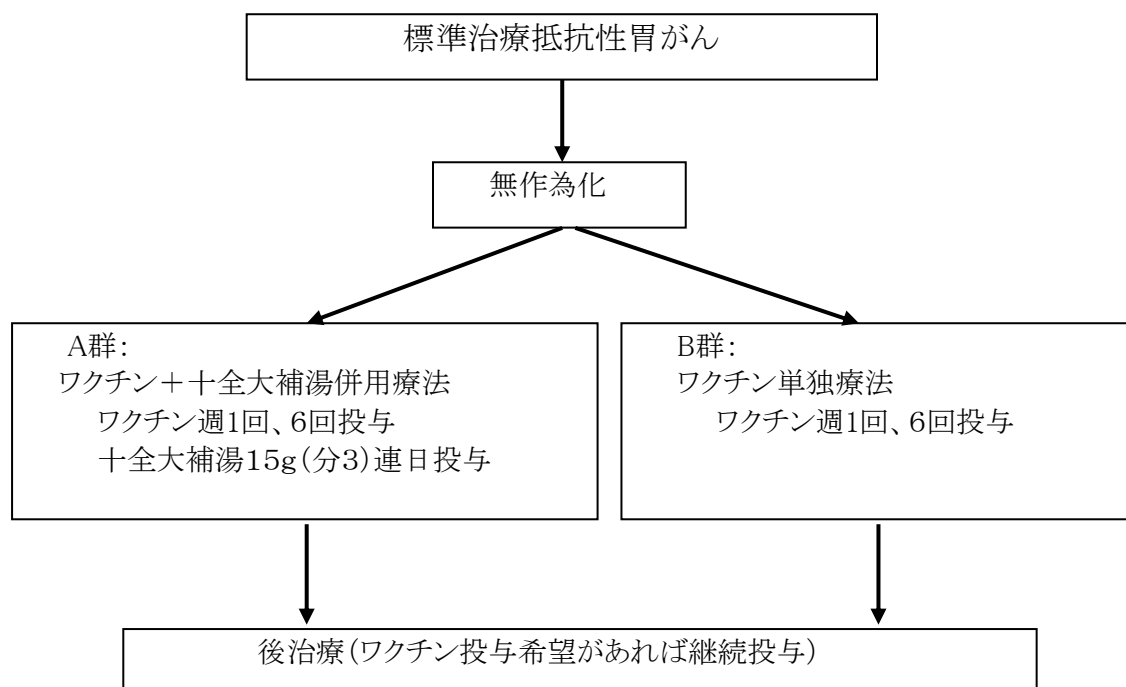
標準治療抵抗性胃癌患者を対象として十全大補湯併用テーラーメイドがんペプチドワクチン療法の免疫増強効果と安全性および臨床効果を第Ⅱ相無作為比較試験で検討することを主目的とする。

プライマリーエンドポイント:免疫増強効果

セカンダリーエンドポイント:有害事象（安全性評価）

全生存期間（OS）

試験治療内容のシエーマ



採択基準

適格基準チェックシートをご参照ください。

以上が当臨床試験の主な概要となります。

今後ご迷惑をお掛けすると存じますが、その際には何卒臨床試験の主旨をご理解いただき、ご協力をお願い申し上げます。

末筆ながら先生の益々のご活躍をお祈りいたしております。

平成25年11月

久留米大学がんワクチンセンター長

伊東恭悟

【主治医先生記入用】

標準治療抵抗性胃癌 適格基準チェックシート

病院名 _____ 診療科 _____

記入者 _____ 記入日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者氏名 _____

◆該当するものに☑をいれてください。血液検査は数値もご記入ください。

1. 診断名 <input type="checkbox"/> 胃がん			
臨床病期	T()	N()	M() Stage()
2. Performance status(ECOG)が0~1である。			PS _____ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
3. 登録時より3ヶ月以上の生存が期待できる。			<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
4. 下記の条件を満たしている。 * 当院でも下記条件を満たさないと参加できません <u>最新の血液データをご記入ください</u>			<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
		採血日	
		_____ 年 _____ 月 _____ 日	
白血球	(/mm ³) ≥ 2500/mm ³	
リンパ球	(/mm ³) ≥ 900/mm ³	
ヘモグロビン	(g/dL) ≥ 8.0g/dL	
血小板	(/mm ³) ≥ 50.000/mm ³	
血清クレアチニン	(mg/dL) ≤ 2.0mg/dL	
総ビリルビン	(mg/dL) ≤ 2.5mg/dL	
5. 18歳以上である。			<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
6. 重篤な基礎疾患(活動性重症感染症、循環器障害、呼吸器障害、腎機能障害、免疫不全、血液凝固能障害など)がない。			<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
7. 重篤なアレルギー疾患の既往がない。			<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
8. 女性は妊娠・授乳婦ではなく、現時点で妊娠を望まない方ですか？ 男性は試験中及び最終投与後70日間の避妊ができますか？			<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
9. 患者が臨床試験に参加した場合、今後も画像検査や治療経過等の診療情報の提供にご協力いただけますか？			<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ

◆下記についてもご記入ください。

②~⑨の全てにおいて「はい」にご記入がなければ受け付けることができませんので、ご了承ください。

◆診療情報提供書をご記入いただく際には、診断日、手術日、術式、手術時臨床病期、抗がん剤使用期間、レジメン、投与量等ご記入いただきますようよろしくお願いいたします。

※ご記入いただきましたら診療情報提供書、血液検査詳細情報(上記採血日のもの)、その他の参考資料と共に封をし、郵送もしくは患者さんに渡して下さい。