

# 小児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い申し上げます。

### 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

#### 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（アバスタ）  
例2) B細胞リンパ腫細胞膜表面抗原に対する抗体（リツキシマ）
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

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。

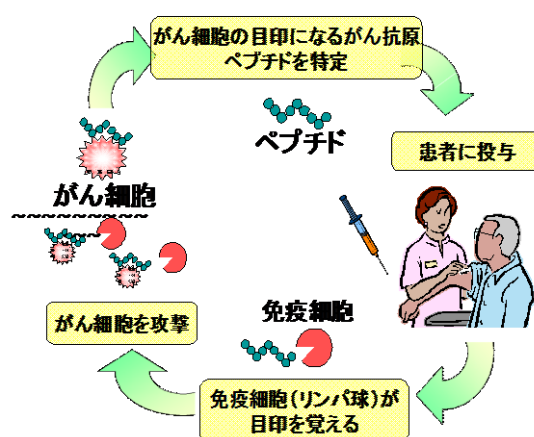
これらのいずれかを活性化する治療を『がん免疫療法』と言います。『がん免疫療法』には、がん抗原に非特異的な治療と特異的な治療とがあります。非特異的なものには、血液を体外に取り出し、活性化した後に体内に戻す治療法（細胞療法）なども含まれます。今回のがんペプチドワクチン療法は、キラーT細胞を増やし（活性化させ）、がんの再発や増殖を防止しようとする治療であり、ペプチドに特異的という意味で特異免疫療法に含まれます。

### 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。治療抵抗性小児脳腫瘍にたいしも第Ⅰ相臨床試験を、数例ではありますが実施し（UMIN000000760）、安全性を確認しています。

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。3-5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. 治療抵抗性小児悪性腫瘍と診断されている4歳以上17歳以下の患者さん。測定可能病変の有無は問いません。
2. 一般状態評価（Performance Status: ECOG）が0または1である患者さん。但し神経症状のみでPSが2である場合には可能です。
3. ヒト白血球抗原（HLA）が、A2、A24、A26、A3、A11、A31またはA33である患者さん。
4. スクリーニング検査においてHLAに合致した2つ以上のペプチドに対して抗ペプチド抗体（IgG）が血漿中に存在することが確認できる患者さん。
5. 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

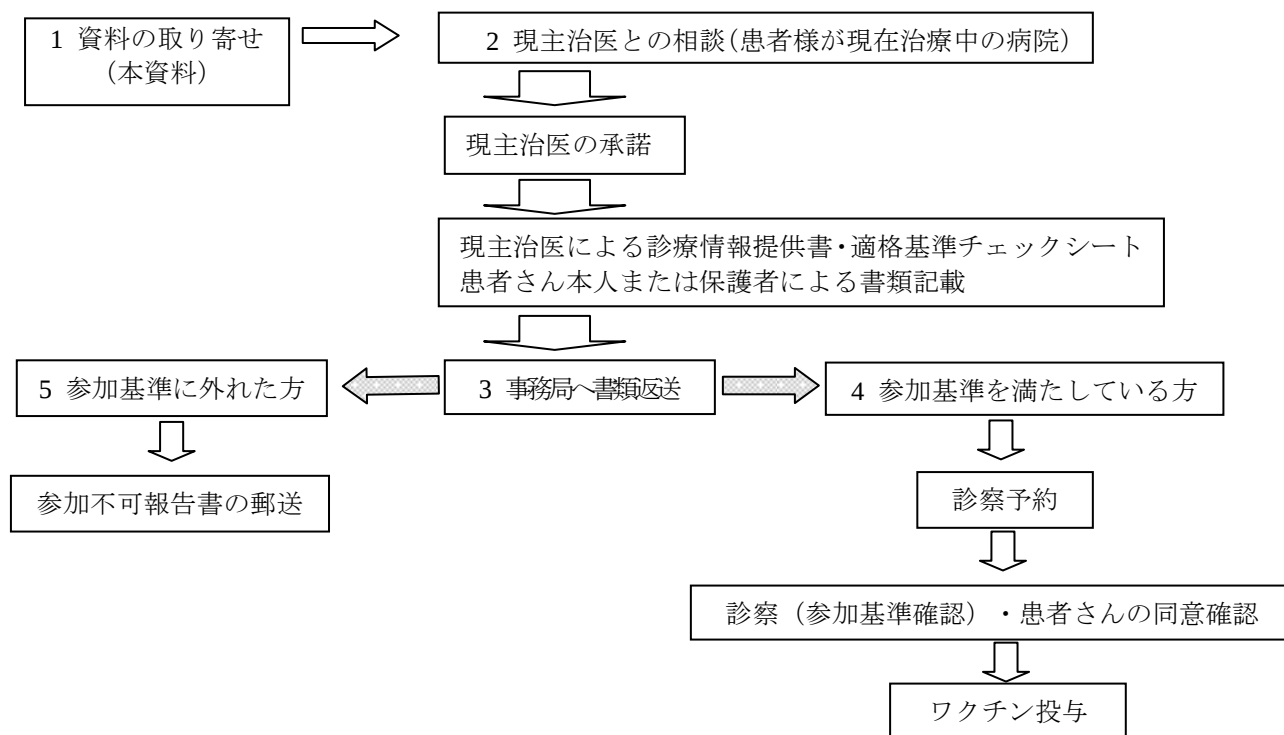
|        |                               |
|--------|-------------------------------|
| 血色素数   | 8.0 g/dL以上                    |
| 白血球数   | 2,500/mm <sup>3</sup> 以上      |
| リンパ球数  | 900/mm <sup>3</sup> 以上        |
| 血小板数   | 80,000/mm <sup>3</sup> 以上     |
| クレアチニン | 男性：2.14mg/dL以下 女性：1.58mg/dL以下 |
| 総ビリルビン | 2.4mg/dL以下                    |

6. 登録時より3ヶ月以上の生存が期待できる患者さん。
7. この臨床試験への参加について文書による同意が得られた患者さん（患者さんが4～15歳までの場合はアセント文書、16～17歳の場合は同意説明文書による同意書が必要です。さらに両親もしくは法的保護者からの文書による同意も必要となります。ただし、神経症状などにより患者さん本人の署名が困難な場合は、患者さん本人の同意の確認を代筆者（両親もしくは法的保護者）の署名にて行うことは可能となります。）
8. 小児血液・腫瘍専門医（担当医師）からの紹介患者さん。
9. 骨髄機能、肝機能、腎機能、心機能、肺機能に重い障害がない患者さん。
10. 活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が3年以内の異時性重複がん。但し、局所治療により治癒と判断される上皮内がんもしくは粘膜内がん相当の病変は活動性の重複がんに含まない）を有しない患者さん。
11. 重いアレルギー疾患に罹ったことがない患者さん。
12. 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
13. 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「治療抵抗性小児悪性腫瘍に対するテ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

本資料には以下の書類が含まれています。

- 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」8-9ページ
- ④ 「適格基準チェックシート」10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10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・氏名を記入ください）

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種類皮下注射します。

1種類の投与量は0.5mL（4-11歳）もしくは1.0mL（12-17歳）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行うことができます。投与は外来で行います。

・1クール目は毎週1回で6回投与。それ以降の継続はワクチン担当医との相談になります。

・投与の途中で、体調が優れないときや、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投与）でおよそ72万円です。
- ・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

久留米大学病院とは異なりますので、お間違いのないようにご来院ください

#### ① 受診受付

##### 久留米大学医療センター

住所：久留米市国分町155-1

※総合受付カウンターで「がんワクチン外来できました」と言って保険証をお出し下さい。

※受診の流れに関する詳細は、電話連絡時にお伝えいたします。

※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、ワクチン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1週間ほどかかりますので、後日こちらからお電話致します。

#### ⑤ 検査結果説明、投与日の仮決定

#### ⑥ 投与日

**\*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した。

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28年8月22日 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

がん種についてご記入ください

|  |
|--|
|  |
|--|

以下は太枠内のみご記入ください

|                                                                                                                        |           |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------|
| フリガナ<br>名前                                                                                                             | 性別<br>男・女 | 生年月日<br>H 年 月 日 ( 歳) |
| フリガナ<br>保護者の名前                                                                                                         |           |                      |
| 連絡先 日中連絡が取れる電話番号をお書き下さい。<br>① 電話番号 : ( 方)<br>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。<br>※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<br>/ /                                                                                                                                                                                                                             | 事務局受付番号                                  | がん種      |     |
| 診療科                                                                                                                                                                                                                                    | 主治医                                      | 備考       |     |
| 書類の受理<br><input type="checkbox"/> 受診申込書 <input type="checkbox"/> 適格基準チェックシート<br><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<br><input type="checkbox"/> その他添付資料〔 ( )検査報告書 枚、他 枚〕 |                                          | 確認日<br>/ | 確認者 |
| 適格基準<br>( 可 ・ 不可 )                                                                                                                                                                                                                     | 確認日<br>/                                 | 確認者      |     |
| 返信<br>( 未 ・ 済 )                                                                                                                                                                                                                        | 確認日<br>/                                 | 確認者      |     |
| 予約<br>( 未 ・ 済 )                                                                                                                                                                                                                        | 確認日<br>/                                 | 確認者      |     |
| 予約日<br>/ ( ) :                                                                                                                                                                                                                         | 初診場所確認 ( 未・済 )<br>・ 久留米大学医療センター<br>・ 本登録 | 備考       |     |

## 主治医先生御侍史

突然お手紙を差し上げますことをお許してください。

本状を持参されている患者さんは、当方（久留米大学）で行なっている「治療抵抗性小児悪性腫瘍に対するテラーメイドがんペプチドワクチン療法」の第Ⅱ相臨床試験（自由診療）への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ともに、臨床試験参加に際して適格性や除外基準等がございますので、ご判断のうえ、お手数ではございますが別紙の適格チェックリストにご記入していただき、診療情報提供書と共に封をして郵送もしくは患者さんにお渡しいただきますようよろしくお願いいたします。

### 1. テラーメイドがん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抗原ペプチド（アミノ酸9個－10個のペプチド）を人工的に結合させ、それを添加剤（アジュバント）とともに皮下投与し、がん細胞を攻撃するキラーT細胞やヘルパーT細胞を誘導する療法です。特異免疫療法に属します。

今回の臨床試験ではのべ39種類（HLA-A2陽性患者用12種類、HLA-A24陽性患者用14種類、HLA-A26陽性患者用4種類、HLA-A3, A11, A31, A33陽性患者用9種類）に対しての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。この第Ⅱ相臨床試験の主目的はワクチン療法によるがん免疫賦活効果が患者さんの生命予後の延長に貢献するかどうかについての検証です。

### 2. これまでの結果について

投与部位での発赤、腫脹や痛みなどが殆ど（80%）の方で認められました。また治療を必要とする重篤な副作用が一部（4%）の方に認められました。半数以上（66%）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。しかし投与された患者さんの大半（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、一部のがん種において、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。

また、当療法単独で腫瘍の縮小効果を期待するのは難しいため、従来の化学療法や放射線療法との併用が適切であると考えております。従って、当試験に参加するにあたって、先生が現在されて

いる治療を中止する必要はございませんが、がん種によっては一時的に併用の休止をお願いすることもありますのでご協力お願いします。

### **3. 対象とさせていただくがんの種類**

「治療抵抗性小児悪性腫瘍に対するテラーメイドがんペプチドワクチン療法」の第Ⅱ相臨床試験（自由診療）では、治療抵抗性の小児がんとなります。診療予定数を超えた場合は一時的に受け入れを中止させていただきます。

### **4. ペプチドワクチン臨床試験のお申込みについて**

臨床試験参加に際して適格性や除外基準等がございますので、ご判断のうえ、お手数ではございますが別紙の適格チェックリストにご記入していただき、診療情報提供書と共に封をして郵送もしくは患者さんにお渡しいただきますようよろしくお願いします。

※血液検査詳細情報を同封してください。

診療情報提供書には以下の項目を記載いただけますようよろしくお願いします。

1. 診断名
2. 臨床病期
3. 診断日
4. 現在に至るまでの治療経過
5. 現在の治療

以上が当テラーメイドがんペプチドワクチン療法および臨床試験の主な概要となります。

今後ご迷惑をおかけするとは存じますがその際はよろしく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28年8月  
久留米大学がんワクチンセンター長  
伊東 恭悟

## 適格基準チェックシート※

患者名 \_\_\_\_\_

記入日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

医療機関名 \_\_\_\_\_

主治医署名 \_\_\_\_\_ 印

以下の問いにお答えください。はい、いいえの当てはまるほうに丸をつけてください。

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 治療抵抗性小児悪性腫瘍と診断されていますか<br>(○を付けてください)                                                                                                                                                                                                                                                                                        | はい・いいえ                                                                                                                                                  |
| 2. 日常生活の活動性について以下のパフォーマンス ステータス (P S) 基準<br>(0) から (4) のうちの (0) (1) (2) に該当しますか<br>(0) 問題なく活動できる。(発病前と同じ日常生活が制限なく行える)<br>(1) 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、遊戯や学業などは行うことができる。<br>(2) 歩行可能で自分の身の回りのことは可能だが遊戯や学業などにはできない。(日中の50%以上はベッド外で過ごす)<br>(3) 限られた自分の身の回りのことしかできない。(日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす)<br>(4) 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。          | はい・いいえ<br><br><b>P S [       ]</b><br><div style="text-align: center;">↑</div> 該当する数字をご記入ください                                                           |
| 3. 血液・生化学検査で以下の基準を満たしていますか<br><b>※全て記入が必要です。未記入もしくは数値が基準を満たしていない場合は不適格となります。</b><br><br>白血球数 $\geq 2,500/\text{mm}^3$<br>リンパ球数 $\geq 900/\text{mm}^3$<br>血色素濃度 $\geq 8.0 \text{ g/dL}$<br>血小板数 $\geq 80,000/\text{mm}^3$ 以上<br>クレアチニン $\leq$ 男性: $2.14\text{mg/dL}$ 女性: $1.58\text{mg/dL}$<br>総ビリルビン $\leq 2.4\text{mg/dL}$ 以下 | はい・いいえ<br><br><b>※過去1ヶ月以内</b><br>年    月    日<br>採血分<br>WBC (       )<br>リンパ球 (       )<br>Hb (       )<br>Plt (       )<br>Cr (       )<br>TB (       ) |
| 4. 年齢は4歳-17歳ですか                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | はい・いいえ                                                                                                                                                  |
| 5. 3ヶ月以上の生存が期待できますか                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | はい・いいえ                                                                                                                                                  |
| 6. 重篤なアレルギー疾患の既往はないですか                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ない ・ ある                                                                                                                                                 |
| 7. 女性は、妊婦・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                                                                                                                                                                                                                                                                  | はい・いいえ                                                                                                                                                  |
| 8. 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、腎障害、免疫不全、血液凝固能障害) がないですか                                                                                                                                                                                                                                                                       | ない ・ ある                                                                                                                                                 |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                             | はい・いいえ                                                                                                                                                  |

**※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(上記の採血日のもの)と共に封し郵送もしくは患者さんに渡してください。**