

- polypoidal choroidal vasculopathy. Br J Ophthalmol. 2007;92:70-3
- [16] LinksPilli S, Kotsolis A, Spaide F, et al. Endophthalmitis Associated with Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Injections in An Office Setting. Am J Ophthalmol. 2008 Mar
- [17] Kinose F, Roscilli G, Lamartina S, Inhibition of retinal and choroidal neovascularization by a novel KDR kinase inhibitor. Mol Vis. 2005;11:366-73
- [18] Witmer N, Vrensen F, Van Noorden J et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Prog Retin Eye Res. 2003 22:1-29.
- [19] Yiwen, Li. et al. Active immunization against the vascular endothelial growth factor receptor flk1 inhibits tumor angiogenesis and metastasis. J. Exp. Med. 195, 1575-1584, 2002.
- [20] Niethammer, A.G. et al. A DNA vaccine against VEGF receptor 2 prevents effective angiogenesis and inhibits tumor growth. Nature Med. 8, 1369-1375, 2002.
- [21] Ishizaki H, Tsunoda T, Wada S et al. Inhibition of tumor growth with antiangiogenic cancer vaccine using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 1. Clin Cancer Res. 2006;12:5841-9.
- [22] Wada S, Tsunoda T, Baba T, et al: Vaccination using human vascular endothelial growth factor receptor 2 epitope peptides can induce potent and therapeutic immunoresponses *in vitro and in vivo*. Cancer Res. 65, 4939-4946, 2005.
- [23] Mochimaru H, Nagai N, Hasegawa G et al. Suppression of choroidal neovascularization by dendritic cell vaccination targeting VEGFR2. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48:4795-801.
- [24] Date Y, Kimura A et al: DNA typing of the HLA-A gene: population study and identification of four new alleles in Japanese. Tissue Antigen, 47, 93-101, 1996.

(付録)

1 HLA 検査

HLA 検査は HLA 研究所に依頼する。HLA-A locus について DNA typing を実施する。

2 ワクチンの調整

2-1 抗原ペプチド

合成ペプチドは GMP グレードのものを使用する。

HLA-A*2402 の対象にはエピトープペプチド **RFVPDGNRI** (VEGFR2 由来) と **SYGVLLWEI** (VEGFR1 由来) の混合ペプチドを HLA-A*0201 の対象にはエピトープペプチド **VIAMFFWLL** (VEGFR2 由来) と **TLFWLLLTLL** (VEGFR1 由来) の混合ペプチドを用いる

2-2 ワクチンの調整

2-1 より HLA 型により各々2種類のペプチドを用いることになるが、それぞれのペプチド 1mg をそれぞれ IFA (MONTANIDE*ISA51VG) 1ml ずつと十分に混和する。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告

血管新生黄斑症に対するペプチドワクチン療法に関する研究

分担研究者 高橋 寛二
関西医科大学医学部眼科学教室 教授

【研究要旨】

血管新生黄斑症は黄斑部網膜下に脈絡膜新生血管の発生とそれに伴う滲出性の変化により、視細胞を中心とした網膜神経細胞が不可逆的に障害され高度の視力低下をきたす疾患群である。中でも加齢黄斑変性はわが国において患者数の増加が著しく、中途失明者の原因疾患の上位を占めるに至り、早急な対策が望まれている。その他、近視性脈絡膜新生血管および特発性脈絡膜新生血管も黄斑下の脈絡膜血管新生により同様の視機能障害を来す。これらに対する標準療法として、現在のところ抗 VEGF 療法が行われている。抗 VEGF 療法には本学で高度先進医療として行っている Bevacizumab と一昨年市販された Rabinizumab（商品名ルセンティス）がある。しかし、抗 VEGF 薬は 2 年間に約 10 回の硝子体投与が必要であり、これが患者の身体的、経済的負担となっている。（硝子体投与においては、一定の頻度での発生が避けられず、失明を来す可能性がある眼内感染といった重篤な眼合併症が存在する。）我々は「新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA 拘束性エピトープペプチドによる維持療法第 II 相臨床試験」を本研究の内容として企画している。本試験は通常の抗 VEGF 薬による導入ののち、VEGFR1 もしくは VEGFR2 由来の HLA 拘束性エピトープペプチドを Incomplete Freund' s Adjuvant (IFA) と混和して患者皮下に投与し、病的血管新生の阻害による滲出性変化の軽快を期待するペプチドワクチン療法を行うことにより、維持期に必要な抗 VEGF 薬の硝子体投与の回数を減らすことを目的とした試験である。本試験において使用するペプチドワクチン療法を用いた第 I 相試験（従来療法無効例に対するもの、大阪大学にて施行）において重篤な副作用を認めず、また、視力維持に関しては従来療法よりも有効性があると考えられた。現在、この「新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA 拘束性エピトープペプチドによる維持療法第 II 相臨床試験」について倫理委員会の承認を得たうえ、予定通り患者に公開を開始しワクチン投与の準備を行ったが残念ながら本研究期間中には患者登録に至らなかった。

A) 研究目的

新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA 拘束性エピトープペプチドによる維持療法第 II 相臨床試験をおこなうこと。

本臨床試験は加齢黄斑変性において標準療法となりつつある抗 VEGF 療法の欠点を補完することを目的として Vascular

Endothelial Growth Factor Receptor 1 (VEGFR1) および Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2

(VEGFR2/KDR) 由来の

HLA-A*0201 拘束性もしくは HLA-A*2402 拘束性エピトープペプチドを Incomplete Freund's Adjuvant (IFA) と混和して患者皮下に投与し、必要とされる抗 VEGF 療法の治療回数を軽減させ、ペプチドワクチンの有用性を検証する事を主目的とした第 II 相臨床試験である。

副次目的として、安全性の再確認、網膜の解剖学的、機能的変化、免疫学的変化を評価する。なお、本臨床試験は東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター、滋賀医科大学医学部眼科、香川大学医学部眼科、関西医科大学医学部眼科、大阪大学医学部眼科との共同研究で実施する。

目的及び評価項目

主要目的 (primary endpoint)

有用性

必要であった抗 VEGF 療法の回数の検討。

副次的目的 (secondary endpoints)

安全性

臨床検査値異常変動を含むすべての有害事象

免疫反応

ペプチド刺激による *in vitro*

CTL 誘導能

HLA Tetramer による TCR の量的解析

臨床的有効性

Fluorescent angiography による滲出性の変化、視力変化、光干渉断層計による網膜の解剖学的変化、有害事象を検討する。

B) 研究方法

新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA 拘束性エピトープペプチドによる維持療法第 II 相臨床試験の概要は以下のとおりである。

対 象

血管新生黄斑症で今後、標準的な抗 VEGF 療法の硝子体注による導入療法と維持療法が必要である患者。

同意取得時の年齢が 40 歳以上 85 歳以下。

新生血管について何らかの治療を受けている場合、もしくは他の疾患により何らかの手術を受けている場合は、これら処置による影響から回復していること。もしくは、前治療から 4 週間以上が経

過していること。
全施設にて各群 40 症例数を予定している、この数字については、期間中抗 VEGF 療法の硝子体投与の回数、2 回分の減少を投与回数の標準偏差 3.0 と予測した場合、検出力 80%、有意水準 0.05 のもとで Wilcoxon 順位検定にて検出できる症例数である。したがって目標は A*0201 群、A*2402 群それぞれ、40 例とするが共同研究施設を合わせて 40 に到達した時点でエントリー中止とすることができる。

また、本施設において 1 群が 40 に到達したのちでも他群が到達するまでエントリー可能とする。

方 法

文章にて同意取得後、HLA のタイピングのにより、患者を A*2402 群、A*0201 群、コントロール群に振り分ける。全患者に対して通常の抗 VEGF 薬ルセンチスの硝子体投与を 1 カ月ごと 3 回行う。A*2402, A0201 群に対してはこれと同時に、ペプチドそれぞれを 1mg ずつをそれぞれ不完全フロイントアジュバント 1mL と混合し、患者腋下またはソケイ部の皮下に投与するペプチド療法を開始する。ペプチドを投与間隔は 2 週間ごとにおこなう。(詳細は実施計画書に記載) 繰り返しとなるが、行われる抗 VEGF 療法は通常の臨床で行われるものと変わりがなく、これに

より患者は不利益を得ない設計になっている。

評 価

有用性の評価

評価は、少なくともペプチドを 12 回投与(6 観察単位 (月) 終了)した患者を対象とする。

A*2402 群、A*0201 群、において、CTL が導入されたことが期待できる 3 観察単位 (月) 後から全行程終了までのルセンチス投与回数を記録し、12 観察単位 (1 年) 当たりの投与回数を記録する。対照群においても導入療法終了後からのルセンチス当初回数を記録し、1 年あたりの投与回数を記録する。ただし、ルセンチス投与が必要と判断されたにもかかわらず、患者が以後のルセンチス投与を希望しなかった場合、投与回数 1 回を記録し、以後の検討は行わないものとする。各群におけるルセンチス投与回数の差を統計学的に検討する。

安全性評価

安全性については、ワクチンを 1 回でも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) version4 を基準に判定する。また、関連性の推測も同時に行う。試験中、最終投与後 14 日以内に Grade 4 以上の有害事象及び死

亡、生命の危機、永久的な後遺症の発生が予想される重篤な有害事象が生じた際、責任医師あるいは副責任医師は、その事象の治療関連行為との関連性の有無の判定に関わらず、できるだけ速やかに、倫理委員会（委員長）に報告する。

免疫学的評価

本臨床試験の secondary endpoints の一つであり、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。少なくともワクチンを 3 観察単位（3 か月）投与した患者を対象とする。

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 5 回刺激し、IFN- γ 産生能を ELISA 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、2. CTL 前駆体の変化を解析する。HLA Tetramer による TCR の量的解析

ワクチン前後における CD8 陽性分画でのペンタマーによる CTL の量的解析を行う。

その他の免疫反応

上記で IFN- γ 産生を認めた細胞から CTL ラインを樹立する。

臨床的有効性の評価

これを行うための眼科学的検査には、矯正視力、精密眼底検査、眼底写真、蛍光眼底造影検査（フ

ルオレスセイン、インドシアニングリーン）、光干渉断層計（OCT）が含まれる。これらは、新生血管黄斑症の経過観察において本院で通常行われている検査である。

黄斑部の滲出性病変の変化および解剖学的変化

少なくとも本プロトコールで定める 1 コースを終了した患者が対象となる。眼底写真および、蛍光眼底造影検査、光干渉断層計（OCT）により判定する。

視力変化

試験前後の視力変化を検討する。

試験の完了、評価可能症例、試験中止基準

この試験は、各群共同研究施設を含め 160 例の評価可能症例を得た際に完了となる。評価可能症例とは、1 コース終了した症例、及び、1 コース終了前にワクチン投与に関連すると推定される有害事象により試験を中止した症例と、定義する。ただし、ワクチン投与に関連すると推定される有害事象が 2 例に認められた時点で試験は中止となる。

ヘルシンキ宣言、ICH-GCP ガイドラインにより、被試験者はいついかなる時でも、いかなる理由であっても、以降の医療処置等に影響を与えることなく自由意思で試験を中止する権利を有する。中止した場合においても被験者への安全性の配慮から出来るだけ長期間観察し、少なくとも 30 日に 1 回

の間隔で観察する。観察期間の画像診断も同様の間隔で施行する。

ワクチン投与の継続

有効性評価により患者の利益となる判定が得られた場合、患者の希望があれば、責任医師の判断によりその患者に対してさらなるコースを繰り返し実施しても良い。

C) 研究結果

新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA 拘束性エピトープペプチドによる維持療法第 II 相臨床試験について本学倫理委員会の承認を得た（承認日：平成 23 年 2 月 16 日、関医倫第 0790 号）。また、ワクチン作成のため、本学附属枚方病院薬剤部との折衝を行った上、ワクチン用バイアル瓶（ゴム栓付き、3ml）、モンタナイド用バイアル瓶（10ml）、シリコン栓、モンタナイド ISA51VG（500ml）、生理食塩水、分注用マイクロピペットなど、ワクチン作成のための物品購入を行った。また、加齢黄斑変性をはじめとする血管新生黄斑症の正確な診断と画像解析を行うための機器、安全なルセンティス投与のための機器およびディスプレイ製品を準備し、患者登録を試みたが、同意取得者がなく登録に至らなかった。

D) 考察

血管新生黄斑症の一つである加齢黄斑変性は先進諸国に多い難病である特定疾患で、本邦における高齢化、西欧化の影響で増加の一途をたどっ

ている。この疾患に対して有効な治療は限られているが、その他の血管新生黄斑症においては罹病数も少なく、治療法についても確立されたものはない。また、後者は若年者に発症し進行すれば急激に社会的失明にいたることから、就労人口の低下、および、介護必要性の増加等より厚生労働問題において負の影響をきたす。これは本邦のみではなく西欧先進国においては共通の問題であり、この疾患に関する関心は非常に高い。よって、新規治療法の開発は臨床上の急務である。

類縁疾患である加齢黄斑変性に効果をもとめる抗 VEGF 療法等はこれらの疾患に対してもある程度の効果が報告されているが、加齢黄斑変性に対してと同様、その効果は限定されたものである。また、これら治療薬は血管新生黄斑症に対しては保険が認められていないにもかかわらず、非常に高価である。本年認可されたルセンティス硝子体注は一回の薬価が 18 万円に相当し、長年に亘る繰り返しの投与が奨励されている。上記疾患の中には、網膜色素線条に伴う血管新生黄斑症など、加齢黄斑変性に比しても明らかに再発率が高い疾患も含まれ、治療効果の面だけでなく、経済学的状況からも治療における抗 VEGF 療法のみでの解決は難しい。また、抗 VEGF 療法は知財を海外企業が有し、高齢化社会を迎えつつある本邦の医療経済において、医療費高騰による保険料負担増のみならず、海外へ資産流出は看過できない問題である。

我々の研究班ではこの血管新生黄斑症の新規治療として、VEGFR に対するワクチン療法を開発している。すでに、共同研究者により、この療法の第 I 相試験が行われ、一定の効果を収めているが、この結果からワクチン療法の欠点も指摘されうる。ワクチン療法においては細胞障害性 T 細胞が誘導されるのに一定の月日が必要であるために療法開始から効果が得られるまで最低で 2 週間ほどかかる。(多くの症例は 3 カ月ほど) したがって機能の保持が重要である眼科領域においては効果が得られるまでに時間がかかりすぎる。一方、抗 VEGF 療法は、即効性があるものの、効果を維持するためには高価で危険な硝子体注射を繰り返す必要がある。先行する研究では平均 2 年間で 10 回程度の硝子体注射が必要であるといわれている。我々はこの二つの療法の欠点を相補する形で第 2 相臨床試験を準備した。この試験ではまず定法通り月に 1 回、3 か月の抗 VEGF 療法による導入と同時にワクチン療法の導入も開始する。その後の 2 年間において必要である抗 VEGF 療法の硝子体注射の回数を減らすことが目的である。本学では倫理委員会を通過し、ワクチン投与の準備を進めたが、患者のリクルートの問題があり、登録に至らなかった。この理由については、当科においては大阪大学における第 I 相試験の結果をある程度吟味したうえでの参加となったこと(倫理委員会に提出する際に必要)。エマルジョンにし、投与するという形態が

当科だけでなく当院においても経験がなく、準備に時間がかかったこと、また、抗 VEGF 療法がちょうど標準化両方をして認められる時期と一致しリクルートが難しかったことがあげられる。しかし、抗 VEGF 療法は決して十分な療法でないことは明らかであり、今後、本研究により、従来の治療が無効であった症例にも治療の可能性が開けるだけでなく、眼科的に危険性の高い硝子体注入を回避し、安全な治療法が確立されるのは、大きな意義を持つ。安価で副作用が少なく効果的な薬を、日本で開発することは、日本だけでなく世界の医療経済に大きく貢献するものと考ええる。また、当研究の枠組みによって行われた医師主導型臨床試験の結果をふまえ、来年度は当ワクチン療法の企業主導型の治療が行われ、当科も参加予定である。

健康危険情報

なし

E) 研究発表

(ア) 論文発表

1. Yoshikawa T, Ogata N, Wada M, Otsuji T, Takahashi K:

Characteristics of age-related macular degeneration in patients with diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 55:235-240, 2011

2. Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M, Nishimura T, Takahashi K: Effects of intravitreally injected bevacizumab on vascular endothelial growth factor in fellow eyes. *J Ocul Pharmacol* 55:502-505,

2011

なし

3. Yoshikawa T, Ogata N, Izuta H, Shimazawa M, Hara H, Takahashi K: Increased expression of tight junctions in ARPE-19 cells under endoplasmic reticulum stress. *Curr Eye Res* 36 : 1153-1163,2011

H) 参考文献

4. 長央由里子、平本裕盛、高橋寛二 : 網膜血管腫状増殖を合併した網膜色素変性の 1 例、*日眼* 115:139-143,2011

5. 正健一郎、尾辻剛、津村晶子、津田メイ、高橋寛二 : ラニビズマブ硝子体内注射における反応不良例の検討、*眼臨紀* 4:782-784、2011

6. 高橋寛二:加齢黄斑変性の治療指針 *Geriat Med* 49:379-383,2011

7. 高橋寛二 : 脈絡膜新生血管、病気の分子形態学、*日本臨床分子形態学会編、学際企画*、2011:357-360

8. 高橋寛二 : 網膜血管腫状増殖、*臨床眼科* 2011(増) : 65 : 274-281,2011

F) 学会発表

1. 高橋寛二、小椋祐一郎、石橋達朗、白神史雄、湯澤美都子 : 加齢黄斑変性の治療指針 (厚生労働省 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班)、第 65 回日本臨床眼科学会、平成 23 年 10 月 7 日、東京

2. 辻川元一、沢美喜、五味文、大路正人、白神史雄、高橋寛二、西田幸二 : 加齢黄斑変性に対する HLA*A 拘束性抗 VEGFR ワクチン療法、第 65 回日本臨床眼科学会、平成 23 年 10 月 7 日、東京

G) 知的財産権の出願・登録状況

関西医科大学医学倫理委員会小委員会
倫理審査機関選定申請書

平成22年6月6日

関西医科大学医学倫理委員会
附属枚方病院小委員会委員長 殿

附属病院名： 枚方病院
所 属： 眼 科
職 名： 教 授
申請者名：
(研究責任者名) 高橋 寛二 ㊞

受付番号 (枚方)	※	所 属 長	
		所属 眼科 氏名 高橋 寛二	職名 教授 ㊞
1	課題名 新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA 拘束性エプトープペプチドによる 維持療法第 II 相臨床試験		
2	研究責任者 高橋 寛二	所属 関西医科大学眼科	職名 教授
	分担研究者名 永井 由巳	所属 関西医科大学眼科	職名 講師
	分担研究者名 西川 真生	所属 関西医科大学眼科	職名 助教
	分担研究者名 有澤 章子	所属 関西医科大学眼科	職名 助教
	分担研究者名 平本 裕盛	所属 関西医科大学眼科	職名 助教
	分担研究者名 西田 幸二	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名 教授
	分担研究者名 五味 文	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名 講師
	分担研究者名 生野 恭司	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名 講師
	分担研究者名 辻川 元一	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名 助教
	分担研究者名 沢 美樹	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名 助教
	分担研究者名 中尾 武史	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名 大学院生
	分担研究者名 大路 正人	所属 滋賀医科大学眼科	職名 教授
	分担研究者名 西田 保裕	所属 滋賀医科大学眼科	職名 准教授
	分担研究者名 川村 肇	所属 滋賀医科大学眼科	職名 講師
	分担研究者名 澤田 修	所属 滋賀医科大学眼科	職名 助教
	分担研究者名 澤田 智子	所属 滋賀医科大学眼科	職名 助教
	分担研究者名 柿木 雅志	所属 滋賀医科大学眼科	職名 助教
	分担研究者名 三宅太一郎	所属 滋賀医科大学眼科	職名 医員
	分担研究者名 白神 史雄	所属 香川大学医学部眼科	職名 教授
	分担研究者名 白神千恵子	所属 香川大学医学部眼科	職名 助教
	分担研究者名 山下 彩菜	所属 香川大学医学部眼科	職名 助教

3 臨床研究の概要

滲出性新生血管黄斑症は失明原因の上位を占めるが、従来の抗 VEGF 療法には限界がある。この研究は新生血管黄斑症に対し、従来の抗 VEGF 療法の導入療法を行った後 VEGFR1 および VEGFR2 由来の HLA-A*2402、HLA-A*0201 拘束性エピトープペプチドを患者皮下に投与し、維持に必要な抗 VEGF 薬の硝子体注射の回数を軽減することを主目的とした第 II 相臨床試験である。副次目的として安全性、滲出性変化に対する奏効率とそれに伴う網膜の解剖学的、機能的変化、及び免疫反応を評価する。新生血管黄斑症患者で共同実施施設合同で各 HLA 型 40 名の登録を目標とする。患者は 2 週ごとにワクチン投与を受け、2 年間の投与を目指す。共同実施施設は大阪大学、滋賀県立医科大学、香川大学である。

研究計画の概要

① 目的

新生血管黄斑症に対し、従来の抗 VEGF 療法の導入療法期間中に、VEGFR1 および VEGFR2 由来の HLA-A*2402、HLA-A*0201 拘束性エピトープペプチドワクチン療法を開始し、以後に必要な抗 VEGF 薬の硝子体注射の回数を軽減すること。副次目的としては薬剤の安全性、網膜の解剖的、機能的な側面に対する有効性、および、免疫反応に対する効果である。

② 対 象

1. 新生血管黄斑症で今後、標準的な抗 VEGF 療法の硝子体注による導入療法と維持療法が必要である患者。
2. 同意取得時の年齢が 40 歳以上 85 歳以下。
3. 新生血管について何らかの治療を受けている場合、もしくは他の疾患により何らかの手術を受けている場合は、これら処置による影響から回復していること。もしくは、前治療から 4 週間以上が経過していること。

(以下詳細は実施計画書に記載)

症例は各群について 40 例とする。この数字については、期間中抗 VEGF 療法の硝子体投与の回数、1 回分の減少を投与回数の標準偏差 3.0 と予測した場合、検出力 80%、有意水準 0.05 のもとで Wilcoxon 順位検定にて検出できる症例数である。

③ 方 法

文章にて同意取得後、HLA のタイピングのにより、患者を A*2402 群、A*0201 群、コントロール群に振り分ける。全患者に対して通常の抗 VEGF 薬ルセンティスの硝子体投与を 1 カ月ごと 3 回行う。A*2402, A0201 群に対してはこれと同時に、ペプチドそれぞれを 1mg づつをそれぞれ不完全フロイントアジュバント 1mL と混合し、患者腋下またはソケイ部の皮下に投与するペプチド療法を開始する。ペプチドを投与間隔は 2 週間ごとにおこなう。

(詳細は実施計画書に記載) 繰り返しとなるが、行われる抗 VEGF 療法は通常の臨床で行われるものと変わりがなく、これにより患者は不利益を得ない設計になっている。

④ 評価方法

開始後 2 年間にわたって各群において必要であった維持のための抗 VEGF 薬の硝子体注射の回数を記録する。また、4 週ごとに安全性の評価、免疫学的評価、臨床的有効性の評価のための検査を行う (詳細は実施計画書に記載、このうち患者に通常の検査以外で負担がかかるのは術前の採血 (約 20ml)、4 週ごとの採血 (約 30ml) 1 週ごとの身長、体重、血圧、脈拍、アレルギー反応 (血圧低下・頻脈・呼吸困難の有無、皮疹) があげられる。) その他詳細は実施計画書に記載。

⑤ 期待される成果

危険な抗 VEGF 薬の硝子体投与の回数を減らすことが期待できる。また、ワクチン療法と抗 VEGF 薬の作用起点は異なるため、単独療法よりも良い治療効果が得られる可能性がある

関西医科大学 附属枚方病院
臨床研究審査委員会 申請書

平成 22 年 6 月 6 日

関西医科大学
附属枚方病院長 殿

附属病院名： 枚方病院
所 属： 眼 科
職 名： 教 授
申請者名：
(研究責任者名) 高橋 寛二 ㊞

受付番号 (枚方)	※	所 属 長			
		所属 眼科 氏名	職名	教授	㊞
1	課題名	新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA 拘束性エピトープペプチドによる維持療法第 II 相臨床試験			
2	研究責任者	高橋 寛二	所属 関西医科大学眼科	職名 教授	
	分担研究者名	永井 由巳	所属 関西医科大学眼科	職名 講師	
	分担研究者名	西川 真生	所属 関西医科大学眼科	職名 助教	
	分担研究者名	有澤 章子	所属 関西医科大学眼科	職名 助教	
	分担研究者名	平本 裕盛	所属 関西医科大学眼科	職名 助教	
	分担研究者名	西田 幸二	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名 教授	
	分担研究者名	五味 文	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名 講師	
	分担研究者名	生野 恭司	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名 講師	
	分担研究者名	辻川 元一	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名 助教	
	分担研究者名	沢 美樹	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名 助教	
	分担研究者名	中尾 武史	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名 大学院生	
	分担研究者名	大路 正人	所属 滋賀医科大学眼科	職名 教授	
	分担研究者名	西田 保裕	所属 滋賀医科大学眼科	職名 准教授	
	分担研究者名	川村 肇	所属 滋賀医科大学眼科	職名 講師	
	分担研究者名	澤田 修	所属 滋賀医科大学眼科	職名 助教	
	分担研究者名	澤田 智子	所属 滋賀医科大学眼科	職名 助教	
	分担研究者名	柿木 雅志	所属 滋賀医科大学眼科	職名 助教	
	分担研究者名	三宅太一郎	所属 滋賀医科大学眼科	職名 医員	
	分担研究者名	白神 史雄	所属 香川大学医学部眼科	職名 教授	
	分担研究者名	白神千恵子	所属 香川大学医学部眼科	職名 助教	
	分担研究者名	山下 彩菜	所属 香川大学医学部眼科	職名 助教	
	分担研究者名	中村 祐輔	所属 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター	職名 教授	
	分担研究者名	角田 卓也	所属 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター	職名 客員研究員	

3	予定症例数	120 例	(共同研究施設を含む)
4	実施予定期間	自 平成 22 年 6 月 1 日 至 平成 27 年 5 月 31 日	5 年間
5	医薬品・検査材料入手方法	ペプチドワクチンについては東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターから供与。 IFA(不完全フロイントアジュバント)については MONTANIDE*ISA51VG, SEPPIC, France) を購入。	

臨床研究の概要

滲出性新生血管黄斑症は失明原因の上位を占めるが、従来の抗 VEGF 療法には限界がある。この研究は新生血管黄斑症に対し、従来の抗 VEGF 療法の導入療法を行った後 VEGFR1 および VEGFR2 由来の HLA-A*2402、HLA-A*0201 拘束性エピトープペプチドを患者皮下に投与し、維持に必要なだが失明の合併症の危険性のある抗 VEGF 薬の硝子体注射の回数を軽減することを主目的とした第 II 相臨床試験である。副次目的として安全性、滲出性変化に対する奏効率とそれに伴う網膜の解剖学的、機能的変化、及び免疫反応を評価する。新生血管黄斑症患者で共同実施施設合同で各 HLA 型 40 名の登録を目標とする。患者は 2 週ごとにワクチン投与を受け、2 年間の投与を目指す。共同実施施設は大阪大学、滋賀県立医科大、香川大学である。

研究計画の概要

1. 目的

新生血管黄斑症に対し、従来の抗 VEGF 療法の導入療法期間中に、VEGFR1 および VEGFR2 由来の HLA-A*2402、HLA-A*0201 拘束性エピトープペプチドワクチン療法を開始し、以後に必要な抗 VEGF 薬の硝子体注射の回数を軽減すること。副次目的としては薬剤の安全性、網膜の解剖的、機能的な側面に対する有効性、および、免疫反応に対する効果である。

2. 対象

1. 新生血管黄斑症で今後、標準的な抗 VEGF 療法の硝子体注による導入療法と維持療法が必要である患者。
2. 同意取得時の年齢が 40 歳以上 85 歳以下。
3. 新生血管について何らかの治療を受けている場合、もしくは他の疾患により何らかの手術を受けている場合は、これら処置による影響から回復していること。もしくは、前治療から 4 週間以上が経過していること。

(以下詳細は実施計画書に記載)

症例は各群について 40 例とする。この数字については、期間中抗 VEGF 療法の硝子体投与の回数、1 回分の減少を投与回数の標準偏差 3.0 と予測した場合、検出力 80%、有意水準 0.05 のもとで Wilcoxon 順位検定にて検出できる症例数である。

3. 方法

文章にて同意取得後、HLA のタイピングのにより、患者を A*2402 群、A*0201 群、コントロール群に振り分ける。全患者に対して通常の抗 VEGF 薬ルセンティスの硝子体投与を 1 カ月ごと 3 回行う。A*2402、A0201 群に対してはこれと同時に、ペプチドそれぞれを 1mg づつをそれぞれ不完全フロイントアジュバント 1mL と混合し、患者腋下またはソケイ部の皮下に投与するペプチド療法を開始する。ペプチドを投与間隔は 2 週間ごとにおこなう。(詳細は実施計画書に記載) 繰り返しとなるが、行われる抗 VEGF 療法は通常の臨床で行われるものと変わりがなく、これにより患者は不利益を得ない設計になっている。

4. 評価方法

開始後 2 年間にわたって各群において必要であった維持のための抗 VEGF 薬の硝子体注射の回数を記録する。また、4 週ごとに安全性の評価、免疫学的評価、臨床的有効性の評価のための検査を行う (詳細は実施計画書に記載、このうち患者に通常の検査以外で負担がかかるのは術前の採血 (約 20ml)、4 週ごとの採血 (約 30ml) 1 週ごとの身長、体重、血圧、脈拍、アレルギー反応 (血圧低下・頻脈・呼吸困難の有無、皮疹) があげられる。) その他詳細は実施計画書に記載。

5. 期待される成果

危険な抗 VEGF 薬の硝子体投与の回数を減らすことが期待できる。また、ワクチン療法と抗 VEGF 薬の作用起点は異なるため、単独療法よりも良い治療効果が得られる可能性がある

※ 該当する箇所に○を付けてください。

介入研究の有無 (有 ・ 無)

侵襲性の有無 (有 ・ 無)

介入研究でかつ侵襲性を有する臨床研究では、最終的に UMIN(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) のデータベースにその計画を登録する必要があります。

- ① UMIN 準備作業用ファイルに必要事項を記入して、本申請書類に添付して下さい (本登録はしない事)。該当しないと判断されても、臨床研究審査委員会が必要と判断した場合は提出していただきます。なお UMIN 準備作業用ファイルは研究課ホームページよりダウンロードください。
- ② 本学臨床研究審査終了後、UMIN の登録をしていただき、登録済み証を枚方病院事務局 (薬剤部) へ提出された時点で承認となります。

本研究では UMIN ではなく Clinical Trials Gov に登録をいたします。その準備ファイルを添付いたします。

関西医科大学医学倫理委員会
倫理審査申請書

平成 22 年 6 月 6 日

関西医科大学
学長 殿

所 属 眼 科

職 名 教 授

申 請 者 名

(研究責任者名) 高橋寛二 ⑩

※審査区分

A 審査・B 審査・C 審査 (医学倫理委員会委員長により記入)

所 属 長 印

受付番号	※	※は記入しないでください。	所 属 長 印
<p>1-1 審査を希望する委員会(どちらかに○を付けてください。)</p> <p>① 医学倫理委員会 (2) ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査小委員会 (3) ヒトES細胞樹立・使用研究倫理審査小委員会 (4) 遺伝子治療臨床研究審査小委員会 (5) 疫学研究倫理審査小委員会</p> <p>1-2 該当する箇所に○を付けてください。 介入研究の有無 (有・無) 侵襲性の有無 (有・無)</p> <p>介入研究でかつ侵襲性を有する臨床研究では、最終的に UMIN(http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm) のデータベースにその計画を登録する必要があります。</p> <p>① UMIN 準備作業用ファイルに必要事項を記入して、本申請書類に添付して下さい (本登録はしない事)。該当しないと判断されても、倫理委員会が必要と判断した場合は提出していただきます。なお UMIN 準備作業用ファイルは研究課ホームページよりダウンロードください。</p> <p>② 本学倫理審査終了後、UMIN の登録をしていただき、登録済み証を研究課へ提出された時点で承認となります。</p> <p>本研究では UMIN ではなく Clinical Trials Gov に登録をいたします。</p> <p>1-3 研究を実施する場所に○を付けて下さい。 附属枚方病院 (○) 附属滝井病院 () その他 ()</p> <p>※○をつけていただいた病院の医学倫理委員会小委員会に必ず当該書類をご提出ください。</p>			
<p>2. 課題名</p> <p>新生血管黄斑症におけるラビニズマブ (商品名ルセンティス) の投与回数軽減を目的とした HLA 拘束性エピトープペプチドによる維持療法第 II 相臨床試験</p>			

3. 分担研究者名

所 属

職 名

分担研究者名	永井 由巳	関西医科大学眼科	職名	講師
分担研究者名	西川 真生	関西医科大学眼科	職名	助教
分担研究者名	有澤 章子	関西医科大学眼科	職名	助教
分担研究者名	平本 裕盛	関西医科大学眼科	職名	助教
分担研究者名	西田 幸二	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名	教授
分担研究者名	五味 文	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名	講師
分担研究者名	生野 恭司	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名	講師
分担研究者名	辻川 元一	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名	助教
分担研究者名	沢 美樹	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名	助教
分担研究者名	中尾 武史	所属 大阪大学医学部感覚器外科(眼科)	職名	大学院生
分担研究者名	大路 正人	所属 滋賀医科大学眼科	職名	教授
分担研究者名	西田 保裕	所属 滋賀医科大学眼科	職名	准教授
分担研究者名	川村 肇	所属 滋賀医科大学眼科	職名	講師
分担研究者名	澤田 修	所属 滋賀医科大学眼科	職名	助教
分担研究者名	澤田 智子	所属 滋賀医科大学眼科	職名	助教
分担研究者名	柿木 雅志	所属 滋賀医科大学眼科	職名	助教
分担研究者名	三宅太一郎	所属 滋賀医科大学眼科	職名	医員
分担研究者名	白神 史雄	所属 香川大学医学部眼科	職名	教授
分担研究者名	白神千恵子	所属 香川大学医学部眼科	職名	助教
分担研究者名	山下 彩菜	所属 香川大学医学部眼科	職名	助教
分担研究者名	白瀉ゆかり	所属 香川大学医学部眼科	職名	医員
分担研究者名	新田 恵里	所属 香川大学医学部眼科	職名	医員
分担研究者名	中村 祐輔	所属 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター	職名	教授
分担研究者名	角田 卓也	所属 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター	職名	客員研究員

4. 個人情報管理者(ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査小委員会で審査を希望する場合のみ記入。)

個人情報管理者名(必須): 所 属: 職 名:

分担管理者名(任意): 所 属: 職 名:

5. 研究等の概要

滲出性新生血管黄斑症は失明原因の上位を占めるが、従来の抗 VEGF 療法には限界がある。この研究は新生血管黄斑症に対し、従来の抗 VEGF 療法の導入療法を行った後 VEGFR1 および VEGFR2 由来の HLA-A*2402、HLA-A*0201 拘束性エピトープペプチドを患者皮下に投与し、維持に必要なが失明の合併症の危険性のある抗 VEGF 薬の硝子体注射の回数を軽減することを主目的とした第 II 相臨床試験である。副次目的として安全性、滲出性変化に対する奏効率とそれに伴う網膜の解剖学的、機能的変化、及び免疫反応を評価する。新生血管黄斑症患者について共同実施施設合同で各 HLA 型 40 名の登録を目標とする。患者は 2 週ごとにワクチン投与を受け、2 年間の投与を目指す。共同実施施設は、大阪大学、滋賀医科大学、香川大学である。本研究は倫理委員会の承認日から平成 23 年 12 月 31 日登録までの登録を予定している。

6. 研究等における医学倫理的、社会的配慮について

I. 研究等の対象となる個人の人権の擁護

今回予定している第 I 相試験においても、同倫理委員会に審議依頼する予定である。これらの試験の参加者においては文章においての説明（同説明文書も倫理委員会の審議対象である）と署名によるインフォームド・コンセントを得る。

また今回の試験は標準的抗 VEGF 療法に追加してのワクチン使用であるため、試験に参加しても臨床的不利益が生じないように設計されている。

CTL ラインの樹立等、免疫学的解析は東京大学医科学研究所を中心に行う予定であるが、臨床研究実施機関において連結可能匿名化され、免疫学的解析の段階においては、個人情報取り扱いを行わない。（現在の大阪大学における第 I 相試験においても既に同様の配慮がなされている。）臨床研究機関で得た個人情報は本学研究責任者（高橋寛二：個人データ管理責任者を兼ねる）が保管し、分担研究者は匿名化した情報のみ扱うものとする。これらの個人データは、電子データは他から侵入不可能なパスワードにて管理されたコンピュータを使用する。研究が終了し結果報告が完了した時点で個人情報は破棄する。

II. 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

本試験に参加する全ての被験者に対し、全ての治験に関する検査・投薬等の処置に先立ち、本試験に関する十分な説明を行い（説明文書を使用する。）、自由意思による同意の取得を文書にて行わなければならない。これらに関する説明文書、同意書は同時に倫理委員会に提出する。

III. 研究等によって生じる個人への不利益並びに危険性に対する配慮

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、不快感であった。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るが、その他の局所又は全身性の反応、重大な副作用は認められていない。しかし、本ワクチン療法により誘導された CTL の標的細胞は新生血管内皮細胞であり、わずかながら正常細胞にも発現している。VEGFR2/KDR の蛋白免疫におけるマウスのデータでは、創傷治癒の遅延、胎盤形成不全、新生児異常が報告されており、十分な注意を要する。なお、2 系統のマウスを用いた前臨床試験（急性毒性）では、特筆すべき有害事象は確認されなかった。また、各種固形腫瘍に対して終了した或いは現在進行中の VEGFR レセプター由来のペプチドを用いた同様のワクチン療法の参加者 11 施設 80 人においても有害事象は上記の範囲にとどまっており重篤な合併症は発生していない。また、症例においては腸閉塞等の合併症のため、開腹手術を行った症例も複数存在するが、術中術後の創傷治癒不全等の問題は認められなかった。また、眼新生血管のモデルにおいて、同様の方法が新生血管を抑制したにもかかわらず、副作用がなかったこと、特に、血管炎の好発部位である網膜血管に異常を認めなかったと考えられること、さらに、大阪大学で行われている標準療法無効新生血管黄斑症に対する VEGFR を標的とした HLA-A*2402、HLA-A*0201 拘束性エピトープペプチドによる第 I 相臨床試験において重篤な副作用を認めないことより、本研究の安全性は高いと考えられる。

重篤な副作用出現時には速やかに治療を中止し、投薬・手術などの治療を行い、以後の臨床試験の継続も中止する。また、万一事故が生じた場合は、本院の医療事故対策ガイドラインに準じて適切に対処する

IV. 医学並びに社会への貢献度の予測

新生血管黄斑症の一つである加齢黄斑変性は先進諸国に多い難病である特定疾患で、本邦における高齢化、西歐化の影響で増加の一途をたどっている。この疾患に対しても有効治療が限られているが、その他の新生血管黄斑症においては罹病数も少なく、治療法についても未知である。また、これらは若年者に発症し進行すれば急激に社会的失明にいたることより、就労人口の低下、および、介護必要性の増加等より厚生労働問題において負の影響をきたす。これは本邦のみではなく西歐先進国においては共通の問題であり、この疾患に関する関心は非常に高い。よって、新規治療法の開発は臨床上の急務である。

類縁疾患である加齢黄斑変性に効果を認める抗 VEGF 療法等はこれらの疾患に対してもある程度の効果が報告されているが、加齢黄斑変性に対して投与した時と同様、その効果は限定されたものである。また、これら治療薬は加齢黄斑変性以外の新生血管黄斑症に対しては保険が認められておらず、投与する際は全額自己負担となり非常に高価である。昨年、加齢黄斑変性治療剤として認可されたルセンチス硝子体注射薬は一回の薬価が 18 万円に相当し、長年に亘る繰り返しの投与が奨励されている。上記疾患の中には、網膜色素線条、網膜内血管増殖等、加齢黄斑変性に比しても明らかに再発率が高い疾患も含まれ、治療効果の面だけでなく、経済学的状況からも治療における抗 VEGF 療法のみでの解決は難しい。また、抗 VEGF 療法は知財を海外企業が有し、高齢化社会を迎えつつある本邦の医療経済において、医療費高騰による保険料負担増のみならず、海外へ資産流出は看過できない問題である。

以上より、新規治療の開発は国外で多く進められているが、やはり、VEGF そのものを対象としたものが多く、VEGFR を対象とするものもレセプター以下のシグナル抑制剤 (PKC 阻害) などであり、本療法のように理論的に VEGFR を発現する新生血管内皮細胞を除去できるような治療ではない。本研究により、従来は治療が無効であった症例にも治癒の可能性が開けるだけでなく、眼科的に危険性の高い硝子体注入を回避し、安全な治療法が確立されるのは、大きな意義を持つ。安価で副作用が少なく効果的な薬を、日本で開発することは、日本だけでなく世界の医療経済に大きく貢献するものと考え

V. その他

本試験計画は香川大学医学部、大阪大学医学部、滋賀医科大学医学部で既に承認済である。