

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）研究事業

CHP/NY-ES0-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を
対象とした多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 珠玖 洋

平成24（2012）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした
多施設共同前期第II相臨床試験に関する研究----- 1
珠玖 洋

II. 分担研究報告

1. 根治切除術後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性例に対するIMF-001の多施設共同
無作為化比較試験（第II相臨床試験）に関する研究 -----4
土岐 祐一郎
2. 根治切除術後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性例に対するIMF-001の多施設共同
無作為化比較試験（第II相臨床試験）に関する研究----- 5
篠田 雅幸
3. 根治切除術後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性例に対するIMF-001の多施設共同
無作為化比較試験（第II相臨床試験に関する研究 ----- 6
平野 聡
4. 根治切除術後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性例に対するIMF-001の多施設共同
無作為化比較試験（第II相臨床試験に関する研究 ----- 7
古倉 聡
5. CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした
多施設共同前期第II相臨床試験に関する研究 ----- 8
上田 修吾
6. 根治切除術後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性例に対するIMF-001の
多施設共同無作為化比較試験（第II相臨床試験）に関する研究 ----- 9
永田 康浩
7. CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした
多施設共同前期第II相臨床試験に関する研究 ----- 10
伊藤 信一郎
8. NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果のモニタリングに関する研究 ----11
五島 直樹
9. NY-ESO-1 免疫組織化学の自動化・標準化に関する研究 ----- 12
佐藤 永一
10. がんワクチン開発における統計学的手法に関する研究 -----13
山田 知美
11. 根治切除術後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性例に対するIMF-001の
多施設共同無作為化比較試験（第II相臨床試験）に関する研究 -----14
毛利 靖彦

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 15

- IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----

CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした
多施設共同前期第II相臨床試験に関する研究
研究代表者 珠玖 洋 三重大学 教授

研究要旨：本研究では、進行食道癌を対象に第I相治験を実施した CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンを、術前化学療法と根治的手術を行った食道癌患者に単剤で投与しアジュバント効果を探る前期第II相試験を医師主導治験として実施する。H23年度は薬品医療機器総合機構との相談により計画を一部修正し、H24年度からの多施設医師主導治験開始に向けた準備を行った。

研究分担者

土岐 祐一郎
大阪大学大学院医学系研究科 教授

篠田 雅幸
愛知県がんセンター 病院長

平野 聡
北海道大学大学院医学系研究科 教授

古倉 聡
京都府立医科大学医学研究科 准教授

上田 修吾
田附興風回医学研究所北野病院 主任研究員

永田 康浩
長崎医療センター 医長

伊藤 信一郎
長崎大学 附属病院 助教

五島 直樹
産業技術総合研究所 主任研究員

佐藤 永一
東京医科大学 講師

山田 知美
三重大学大学院医学系研究科 助教

毛利 靖彦
三重大学附属病院 准教授

A. 研究目的

食道癌は再発が多く、再発後は有効な治療が乏しい予後不良癌であり、初回治療後の再発・転移抑制に有効な新規治療法が望まれる。本研究では、進行食道癌を対象に第I相治験を実施したCHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンを、術前化学療法と根治的手術を行った食道癌患者に単剤で投与しアジュバント効果を探る前期第II相試験を医師主導治験として実施する。「安全性」「無再発生存期間」「全生存期間」を評価すると共に、免疫応答と遺伝子発現の網羅的解析による随伴研究で次層の臨床研究デザインに資する情報を得る。

B. 研究方法

多施設共同の医師主導治験として前期第II相試験を実施し、安全性、無再発生存期間及び全生存期間延長効果を確認。随伴研究の蛋白及びDNAアレイを用いた網羅的解析で後期第II相試験の患者層別化に資する情報を取得。対象は腫瘍に NY-ESO-1 を発現する 35 症例。治験薬（200 μ g/回）を 2 週間隔で 6 回投与後、4 週間隔で 9 回投与。非投与対照群（同じく抗原陽性）35 症例。追跡期間 52 週を設定。GMP 準拠治験薬を（株）イミュノフロンティアから提供された原薬で作製。長年の多施設臨床研究で構築したネットワークと経験を基に GCP 準拠臨床試験を実施。（倫理面への配慮）本研究は医師主導治験としてGCPに則り実施。文書による患者同意を得、検体を匿名化。

C. 研究結果

1. 全体としての取り組み

治験調整委員会及びその事務局を発足させ、以下、本医師主導治験の実施のための各種準備業務を行った。

1-1. 治験実施計画書等の作成

2. 治験実施計画書（案）を作成し、治験実施施設の自ら治験を実施する者を中心としたキックオフ会議を開催し、治験実施計画書を完成させた。あわせて同意説明文書（案）、症例報告書見本、発赤日誌、各種SOP・手順書（20種類）等の必要文書の作成を進めた。また、IMF-001開発企業（株）イミュノフロンティアより治験薬概要書の提供を受け、内容について確認した。

2-1. 医薬品医療機器総合機構の対面助言（医薬品戦略相談）の実施

事前面談、対面助言（医薬品戦略相談）を実施し、規制側の助言を取り入れた治験実施計画書を作成した。具体的には、当初計画においては、NY-ESO-1抗原発現陽性例に対して治験薬を投与し、コントロール群としてNY-ESO-1抗原発現陰性例に対して非投与にて観察を行うことを計画していたが、背景因子を均一にするために、投与群、コントロール群ともにNY-ESO-1抗原発現陽性例とすることに修正した。また、両群の背景因子を揃えるために同定割付を採用することにした。コントロール群をNY-ESO-1抗原発現陽性例に設定することに伴い目標症例数の獲得にさらなる努力が必要となると共に、新たな治験実施医療機関の追加も必要となり、追加施設の選定、検討を行い、国立がん研究所東病院の参画を決定した。

2-2. 治験実施体制の構築

治験の実施体制の構築を行った。具体的には治験調整委員会及び事務局を発足させ、治験調整委員会及び事務局を中心として、本治験において設置が必要であるとする効果安全性評価委員会、抗原発現判定委員会等の外部委員選定を行い、委員会を発足させた。

また、各種検査の測定機関として、抗体免疫・細胞性免疫反応検査機関、プロテインアレイ測定機関、遺伝子発現検査機関の体制構築を進めた。その他、治験実施に必要な症例登録センター、データマネージメント、統計解析、モニタリング、監査等の体制構築と、必要となる外部委託企業の選定、契約等を行った。治験調整委員会事務局業務、症例登録センター、データマネージメントとして株式会社ファイブリングス、統計解析として株式会社CLINICAL STUDY SUPPORT、モニタリングとして株式会社ベル・メディカルソリューションズを外部委託企業として選定し、契約締結した。また、治験調整委員会事務局業務及び監査業務について、IMF-001開発企業（株）イミュノフロンティアに労務提供を依頼し、契約締結した。

治験実施医療機関については、医師主導治験が可能な状況であることを治験実施医療機関毎に調査し、治験実施医療機関内の医師主導治験SOPの整備状況及び実績の確認や、CRC支援体制等の問題点等を抽出し、必要に応じて院内体制の構築を支援、推進した。

2-3. 治験薬の製造

治験薬GMPに準拠し治験薬を外部委託製造するための体制及びSOPの整備を行い、治験薬の外部委託製造を行った。また、治験薬の保存方法の検討を行い、 -70°C 以下での凍結保存が必要と判断

し、各実施医療機関の治験薬管理部門にてデュープフリーザーでの保管が可能であるか調査を行うとともに、各実施医療機関での治験薬管理体制の確認を行った。

2-4.検体解析の体制構築

手術検体を用いてのNY-ESO-1抗原発現解析、遺伝子発現解析、血液検体を用いてのプロテインアレイを用いた抗体解析、NY-ESO-1特異的細胞性免疫および液性免疫の解析、マルチプレックスを用いてのサイトカイン解析の技術基盤の構築および標準化を進めた。また、これらの検体の処理及び流通、集約の基盤構築も並行して進めた。

2-5.被験者の健康被害の補償に係る措置の検討

被験者の健康被害に係る補償に関して保険会社と折衝を行い、治験調整委員会及び各治験実施医療機関を被保険者とし、治験薬のPL保険も含めた賠償保険の契約の目途を立てた。

2-6.治験計画届書の提出

治験実施医療機関のIRB承認が得られた2施設(三重大学医学部附属病院、長崎大学病院)について医薬品医療機器総合機構に治験計画届書を提出し、受理された。今後、引き続きIRB承認が得られた施設については、治験変更届書を提出し施設追加を行っていく予定である。

2-7モニターへの教育の実施

モニタリング担当企業の株式会社ベル・メディカルソリューションズのモニターに対して、治験実施計画について説明し、モニタリング手順書に基づく本治験の適切なモニタリング方法について説明するとともに、具体的なモニタリング結果の報告方法等について協議、検討した。

D. 考察

H24年度からの症例登録に向けた準備が十分に行われた。

E. 結論

医薬品医療機器総合機構との相談により計画を一部修正し、H24年度からの多施設医師主導治験開始に向けた準備を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Noguchi T, Kato T, Wang L, Maeda Y, Ikeda H, Sato E, Knuth A, Gnjatic S, Ritter G, Sakaguchi S, Old LJ, Shiku H, Nishikawa H. Intracellular tumor-associated antigens represent effective targets for passive immunotherapy. **CancerRes.** 72(7):1672-1682, 2012.

2. Shirakura Y, Mizuno Y, Wang L, Imai N, Amaike C, Sato E, Ito M, Nukaya I, Mineno J, Takesako K, Ikeda H, Shiku H. TCR gene therapy targeting MAGE-A4 inhibits human tumor growth in NOD/SCID/ γc^{null} mice. **Cancer Sci.** 103(1):17-25, 2012.

2. 学会発表

1. Daisuke Muraoka, Naozumi harada, Kazunari Akiyoshi, Hiroshi Shiku: Antigen delivery system CHP nanogel improves the effect of adjuvants on long peptide cancer vaccines 第70回日本癌学会学術総会 2011年10月5日 名古屋

2. Yoshihiro Miyahara, Sahoko Hori, Yuka Maeda, Hiroyoshi Nishikawa, Syugo Ueda, Masaki Miyamoto, Naoki Goshima, Yoshitaka Kawakami, Tomonobu Fujita, Yutaka Kawakami, Hiroaki Ikeda, Shinich Kageyama, Hiroshi Shiku: Protein array-based serological analysis of immune responses induced by cholesteryl pullulan (CHP)-MAGE-A4 vaccination 第70回日本癌学会学術総会 2011年10月5日 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当無し

2. 実用新案登録
該当無し

3 その他

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

「CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした
多施設共同前期第II相臨床試験」に関する研究

研究分担者 土岐祐一郎 大阪大学大学院・外科学・消化器外科・教授

研究要旨

臨床治験に向け、院内整備とともに、参加可能症例の予測を行った。

A. 研究目的

がんの克服を目指し、癌に対する専門的・学際的さらには総合的な研究を発展させ、癌の治療技術を向上させようとしている。我々はがんワクチンという技術を通し、医学に貢献しようとしている。

B. 研究方法

術後食道癌症例へのがんワクチンの24年度よりの開始のため、適合症例の検討を行い、研究計画を推敲し、環境整備を行った。

（倫理面への配慮）

臨床試験部とともに、その整備に加え、研究分担者、協力者も含め、講習などを通し、準備を進めている。

C. 研究結果

適合症例としては、当院における食道癌根治手術症例のほとんどが一時同意に適合すると考えられ、その患者数は年間約70例を予想した。うち、NY-ESO-1抗原陽性症例などを考慮するに、予定症例数の遂行は可能であると判断した。また、当院臨床試験部とともに倫理委員会への申請を行い、承認の見通しを得ている。その間、ワクチン接種や経過観察などの環境整備も、病棟・外来組織とともに構築を完了している。

D. 考察

6月に最終的な倫理委員会にて、すべての承認予定である。

E. 結論

24年6月よりの患者受け入れに関しての準備は完了した。

F. 健康危険情報

多施設間での情報の交換の組織構築は完了している。

G. 研究発表

論文発表

・ A phase I study of vaccination with NY-ESO-1 peptide mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. Int J Cancer (2011)129, 2836-2846

・ Heteroclitic serological response in esophageal and prostate cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination. Int J Cancer 2012 Feb 1;130(3):584-92.

・ Multicenter phase I/II study of docetaxel, cisplatin and fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the esophagus. Oncology2011;80 307-313

・ Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: comparative analysis of open and hand-assisted laparoscopic abdominal lymphadenectomy with gastric conduit reconstruction."J Surg Oncol (2011)104; 623-628

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

根治切除術後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性例に対するIMF-001の多施設共同無
作為化比較試験（第II相臨床試験）

研究分担者 篠田 雅幸 愛知県がんセンター中央病院病院長

研究要旨

根治切除後の食道癌患者に対してNY-ESO-1抗原発現陽性例に対
するIMF-001の反復皮下投与に対する無病生存期間および安全性
を探索的に検討する。

A. 研究目的

根治切除後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間(DFS)および安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1特異的免疫反応誘導効果および全生存期間(OS)を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

B. 研究方法

NY-ESO-1抗原発現陽性例を対象として、施設、病期、リンパ節転移数を割付調整因子とした動的割付を行い、無治療群(IMF-001非投与群)を対象とした、多施設共同無作為化比較試験。治療群：IMF-001投与群ではIMF-001(200 μ g) 2週毎 \times 6回+IMF-001(200 μ g) 4週毎 \times 9回投与する。対照群：IMF-001非投与群では治験薬の投与なし。IMF投与群の最終症例の二次登録から2年間までを追跡期間とし、所定の項目について観察・検査を行う。
(倫理面への配慮)

本治験はヘルシンキ宣言の精神を遵守しIRB承認が得られた説明文章を説明する。同意の意志を確認し、同意書に患者、説明医師が署名する。プライバシーの保護を行い、患者名などの第3者が直接患者を識別できる情報がデータベースに登録されることはない。

C. 研究結果

今年度は本研究を進めるための準備を行った。まず治験実施計画書を作成、IRBに提出し、内容の審議を行った。治験を実施するにあたっての院内のシステムを構築するため、臨床治験室に本治験を行うための協力を要請し、CRCの確保について話し合った。

リンパ球分離のため、腫瘍免疫学部への協力体制、免疫染色用のプレパラート作成、血液検体の保存方法、場所について臨床検査部に協力体制を依頼した。

D. 考察

IRBでは医師主導治験における実施体制の確認、健康被害の補償についての責任の所在が問われた。企業主導治験とは違い、治験遂行にあたっての責任医師、病院への負担が大きくなることが予想されるため、院内の医師主導治験に対する体勢構築が治験遂行にあたっての急務であると思われた。

E. 結論

食道癌根治切除後の術後補助免疫療法に対する医師主導治験の実施をするにあたっての準備体勢構築を行った。医師主導治験を行うにあたって、医師主導治験に対する重要性のさらなる認識と理解が医療現場において必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

根治切除術後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性例に対する
IMF-001の多施設共同無作為化比較試験（第II相臨床試験）に関する研究

研究分担者 平野 聡 北海道大学消化器外科II教授

研究要旨

根治切除術後食道癌症例のうち、登録基準を満たす症例にIMF-001を反復投与し安全性、治療効果および免疫反応を検討する。

A. 研究目的

本研究は癌ワクチン製剤の創薬と臨床応用を最終目的としている。臨床試験（治験）の目的は癌ワクチン製剤であるIMF-001を食道癌患者に反復投与し安全性および臨床効果、免疫反応を検討することである。具体的には、IMF-001の反復投与が食道癌の治療後の再発抑制に寄与するかどうかを調べることが、安全性を確認することと同時に主たる目的となり、投与に際する免疫反応を調べ、投与の問題点や改良点を模索することが副次的な目的である。

B. 研究方法

術前に補助化学療法を施行された食道癌患者のうち、ワクチンの標的であるNY-ESO-1抗原を発現している症例に、手術後全身状態が安定した時点でIMF-001を6ないし9回投与し、定期的に安全性を評価すると同時に、無再発生存率および採血による免疫学的検討を行う。

（倫理面への配慮）

研究計画は施設内の倫理委員会で審査され、医学的観点や個人情報保護などの面において倫理的に問題がないことが確認され、承認を得ている。

登録症例は登録に際し、本人の自由意志で参加の是非を決定ができ、また参加の是非に関わらず治療上の不利益がもたらされないこと、あるいは治療による有害事象の可能性などを文書と口頭によって説明され、インフォームドコンセントを得ることとする。

C. 研究結果

現時点では準備段階であり、研究結果は得られていないため、結果、考察、結論は特になし。

D. 考察

E. 結論

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

根治切除術後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性例に対するIMF-001の
多施設共同無作為化比較試験（第Ⅱ相臨床試験）に関する研究

研究分担者 古倉 聡 京都府立医科大学消化器内科

研究要旨：根治術後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

A. 研究目的

根治術後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

B. 研究方法

根治術後のNY-ESO-1抗原発現陽性症例に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、IMF-001非投与群を対照として、無病生存期間（DFS）及び安全性、さらにNY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を多施設共同無作為化比較試験として実施する。

（倫理面への配慮）

本治験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつ本治験実施計画書、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準及び「医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令（GCP）」を遵守し実施する。

C. 研究結果

今年度はプロトコール作成、院内治験体制の整備を行った。

D. 考察

検体の採取量、検査時期について被検者の状況に応じた修正が必要と思われた。我々は本試験に入る前にヒトの検体特に組織、血液サンプルを文書同意を得たのちに供与していただくことの機会の多い臨床試験に携わってきた。そのため同研究の患者への説明とサンプルの回収については容易に行えるものと考えている

E. 結論

次年度以降の試験実施に向けて、十分な準備状況と判断する。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishikawa T, kokura S, Sakamoto N, Okajima M, Matsuyama T, Sakai H, Okumura Y, Adachi S, Yoshida N, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Konichi H, Wakabayashi N, Yagi N, Ando T, Uno K, Naito Y, Yoshikawa T
Relationship between circulating cytokine levels and physical or psychological functioning in patients with advanced cancer Epub

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした
多施設共同前期第II相臨床試験に関する研究

研究分担者 上田修吾 田附興風会医学研究所北野病院 主任研究員

研究要旨 根治術後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下
投与を行い、無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを
主要評価項目として、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び
全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験
を実施する。

A. 研究目的

食道癌は治療後再発が多く、再発後に
有効な治療に乏しい予後不良癌であり、
新規治療法が望まれる。治療用がんワ
クチンを、術前補助化学療法と根治手術
を行った食道癌患者に単剤で投与しアジ
バント効果を探索する前期第II相試験
を行う。

B. 研究方法

多施設共同医師主導治験として前期第II
相を実施し、安全性、無再発生存期間お
よび全生存期間の延長効果を確認する。
（倫理面への配慮）
各施設の治験審査委員会で倫理的観点から
も審議される予定である。

C. 研究結果

医師主導治験を実施する準備を行った。
医師主導治験を当施設で実施するための
手順書SOPを当施設に存在しなかったため
作成した。本医師主導治験実施プロトコル
と同意文書の作成を実施し、治験審査委
員会に提出する準備を進めた。
臨床病理学的検討を実施するための顕微
鏡システムを設置し、研究推進の準備を
行った。

D. 考察

医師主導治験を実施するための準備に必
要な事項が明らかとなり、実施に向けて
準備を進めている。

E. 結論

医師主導治験を実施するための準備が
着実に進められた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Diffusion-Weighted Magnetic
Resonance Imaging for Detecting
Lymph Node Metastasis of Rectal
Cancer

Mizukami Y, Ueda S, Mizumoto A,
Sasada T, Okumura R, Kohno S,
Takabayashi A

World J Surg. 35 (4) :895-899, 2011.

2. Phase II trial of combined
treatment consisting of preoperative
S-1 plus cisplatin followed by
gastrectomy and postoperative S-1
for stage IV gastric cancer

Satoh S, Okabe H, Teramukai S,
Hasegawa S, Ozaki N, Ueda S, Tsuji A,
Sakabayashi S, Fukushima M, Sakai Y
Gastric Cancer 15 (1) :61-69, 2012.

2. 学会発表

プロテインアレイを使用したCHP-MAGEA4
ワクチンにより誘導される液性免疫応答
の解析

宮原慶裕、堀早穂子、前田優香、
西川博嘉、上田修吾、宮本正樹、
五島直樹、川上和孝、藤田知信、河上裕、
池田裕明、影山慎一、珠玖洋
第70回日本癌学会学術総会、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

根治切除術後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性例に対するIMF-001の
多施設共同無作為化比較試験（第Ⅱ相臨床試験）に関する研究

研究分担者 永田康浩 長崎医療センター外科医長

研究要旨：根治術後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

A. 研究目的

根治術後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

B. 研究方法

根治術後のNY-ESO-1抗原発現陽性症例に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、IMF-001非投与群を対照として、無病生存期間（DFS）及び安全性、さらにNY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を多施設共同無作為化比較試験として実施する。

（倫理面への配慮）

本治験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつ本治験実施計画書、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準及び「医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令（GCP）」を遵守し実施する。

C. 研究結果

今年度はプロトコール作成、院内治験体制の整備を行った。

D. 考察

検体の採取量、検査時期について、被検者の状況に応じた修正が必要と思われた。

E. 結論

次年度以降の試験実施に向けて、十分な準備状況と判断する。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

CHP-NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした
多施設共同前期第II相臨床試験（23300501）

研究分担者 伊藤 信一郎 長崎大学医歯薬総合研究科 助教

研究要旨

食道癌は治療後再発が多く、再発後は有効な治療が乏しい予後不良癌である。初回治療後の再発・転移抑制に有効な新規治療法が望まれる。治療用がんワクチンは少ない腫瘍量で効果的であり、再発、転移抑制効果が期待される。

本研究では、既に進行食道癌を対象に第I相臨床研究及び第I相治験を実施している CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンを、術前化学療法と根治的手術を行った食道癌患者に投与しアジュバント効果を探索する前期第II相試験を行う。

A. 研究目的

食道癌はIIb期以上で5生率35%未満と予後不良。再発が多く、再発後は有効な治療が乏しいため初回治療後の再発・転移抑制に有効な新規治療法が必要。

B. 研究方法

腫瘍組織にNY-ESO-1抗原を発現し、術前化学療法と根治手術を受けた食道癌患者を対象にCHP/NY-ESO-1ポリペプチド複合体(200 μ g/回)を2週間隔で6回皮下投与し、その後、4週間隔で9回投与する。
実薬投与群35症例、がんワクチン非投与対照群35症例を設定する。

C. 研究結果

ワクチン保存の環境整備、関係スタッフへの研究内容の周知を行った。また当院における倫理委員会での承認を受けた。

D. 考察

なし

E. 結論

なし

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

根治切除術後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性例に対するIMF-001の
多施設共同無作為化比較試験（第Ⅱ相臨床試験）に関する研究

研究分担者 五島直樹（独）産業技術総合研究所所バイオメディシナル情報

研究センター・主任研究員

研究要旨； 治験薬投与前および投与後の血液中の自己抗体のプロファイリングをプロテインアレイを用いて実施する体制を構築し、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果をモニタリングする

A. 研究目的

治験薬投与前および投与後の血漿または血清中の自己抗体のプロファイリングをプロテインアレイを用いて実施することにより、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果をモニタリングする。

B. 研究方法

網羅的なヒトタンパク質をコムギ無細胞系で合成し、高次構造を保持した状態でプロテインアレイを作製し、血漿または血清中の自己抗体を網羅的に測定可能なシステムを構築し、免疫反応誘導効果を測定する。

(倫理面への配慮)

血液サンプルの取り扱いに関する倫理配慮を行う。測定はインビトロ実験のため患者への負担はない。

C. 研究結果

アモルファスカーボン基板を用いたプロテインアレイの作製に成功し、少量の血液サンプル（数 μ l）で網羅的に高感度な抗体検出システムが構築できた。

D. 考察

1次構造および高次構造認識自己抗体を高感度に検出可能なプロテインアレイのシステム構築が出来た。血清と血漿での抗体検出感度が異なることも明らかになり、実践的な抗体モニタリングシステムが確立された

E. 結論

アレイ搭載タンパク質の網羅性を上げ、プロテオームワイドな網羅的タンパク質からがん特異的抗原（CTA）に特化したタンパク質群まで対応可能であり、研究目的にあわせて解析可能になった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Y. Maruyama et al., HGPD: Human Gene and Protein Database, 2012 update. *Nucleic Acids Research*. 40 (D1), D924- D929, 2012

2. 学会発表

川上和孝 他. Development and Utilization of Protein Active Array (PAA). 日本分子生物学会年会、横浜、2011

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

プロテインタグ、タグ化タンパク及びタンパク精製方法, 特願2012-087214, 出願日: 2012/03/31

2. 実用新案登録

3. その他

NY-ESO-1 免疫組織化学の自動化・標準化に関する研究

研究分担者 佐藤 永一 東京医科大学 人体病理学 講師

研究要旨 「CHP/NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした多施設共同前期第II相臨床試験」で癌細胞でのNY-ESO-1 発現の免疫組織化学による検出法を標準化した。汎用性を考慮して自動染色装置による染色条件を検討し、至適条件を設定した。

A. 研究目的

本臨床試験では、候補となる食道癌患者の癌細胞にNY-ESO-1 が発現していることは必須条件である。NY-ESO-1 発現の検索には、既に採取され保存されている組織標本を用いた免疫組織化学が主たる手法になると想定される。本研究では免疫組織化学による癌組織でのNY-ESO-1 発現検出法の確立・標準化を目的とした。

B. 研究方法

東京医科大学病院にて切除され、ホルマリン固定・パラフィン包埋標本として保存されている食道癌の組織標本を用いた。自動免疫染色装置には、本邦で病理組織診断目的として最も広く普及しているベンタナメディカルシステムズ社の自動免疫染色装置（ベンタナ ベンチマーク：ロシュダイアグノスティクス株式会社）を用いた。抗NY-ESO-1単クローン抗体にはクローンE978（シグマアルドリッチジャパン株式会社）を用いた。当該免疫染色装置で使用可能なすべての前処理方法と検出方法、後処理方法を詳細に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では連結不可能に匿名化された食道癌組織標本を用いた。

C. 研究結果

高感度の検出方法（UltraView DAB キット）を採用し、また染色後に追加洗浄(Ultra Wash)を加えることにより、食道癌組織でのNY-ESO-1 発現を安定して検出することが可能となった。自動染色を用いない従来の染色法に比較してより高感度であり、また十分な再現性が得られた。

D. 考察

本研究で設定されたプロトコールはホルマリン固定・パラフィン包埋された食道癌の組織標本でのNY-ESO-1 発現を、多施設で安定して利用可能な自動染色装置を用いて解析する至適条件であると考えられる。

E. 結論

自動染色装置によるNY-ESO-1 発現スクリーニングの染色至適条件を確立できた。

G. 研究発表

該当事項なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

がんワクチン開発における統計学的手法に関する研究

研究分担者 山田 知美 | 三重大学大学院医学系研究科 助教

研究要旨

がんワクチンの効果を正しく評価するためには、試験デザインの工夫と臨床的效果観察の遅延を考慮した統計解析手法を確立する必要がある。平成23年度は、デザインの決定と情報収集を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、がんワクチンの効果を正しく検証するための統計学の問題点を解決することである。

がんワクチンはその作用機序から、再発や生命予後に関して抗がん剤同様の解析手法を用いることはできず、ワクチン開発に適した統計解析手法を確立する必要がある。

B. 研究方法

複数の試験デザインを科学性および実施可能性の両面から比較検討した。また、比例ハザード性が成り立たない場合およびワクチン関連の試験について情報収集を行い、理論およびシミュレーションの両面から検討を行う。

(倫理面への配慮)

第I相試験のデータを用いて検討を行うが、データに個人情報に含まれない。

C. 研究結果

無作為化比較試験にSimonの選択デザインを取り入れた試験デザインとした。

また解析手法について情報収集した結果、

- ①免疫応答作動までの時間を境とした2段階モデル、
- ②Harrington-Fleming法、
- ③ランドマーク解析等の適用可能性が見出された。

D. 考察

候補に挙げた解析手法には一長一短があり、適用には工夫が必要である。

今後、理論とシミュレーションの両面からの比較検討を行う。

E. 結論

最も効率よくがんワクチンの効果を評価できると考えられる試験デザインの確定と、がんワクチンの評価に適用可能な統計手法についての検討を行った。

F. 健康危険情報

該当しない

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する
IMF-001 の多施設共同無作為化比較試験（第Ⅱ相臨床試験）

研究分担者 毛利靖彦 三重大学医学部附属病院 准教授

研究要旨：根治術後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施す

A. 研究目的

根治術後の食道癌患者に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、無病生存期間及び安全性を探索的に検討することを主要評価項目として、NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を副次評価項目として多施設共同無作為化比較試験を実施する。

B. 研究方法

根治術後のNY-ESO-1抗原発現陽性症例に対してIMF-001の反復皮下投与を行い、IMF-001非投与群を対照として、無病生存期間（DFS）及び安全性、さらにNY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果及び全生存期間を多施設共同無作為化比較試験として実施する。

（倫理面への配慮）

本試験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつ本試験実施計画書、薬事法第14条第3項及び第80条の2に規定する基準及び「医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令（GCP）」を遵守し実施する。

C. 研究結果

今年度はプロトコール作成、院内治験体制の整備を行った。

D. 考察

検体の採取量、検査時期について、被検者の状況を十分に考慮に入れて実施する必要があると考えられた。

E. 結論

次年度以降の試験実施に向けて、十分な準備態勢と考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

1 Saigusa S, Mohri Y, Ohi M, Toiyama Y, Okugawa Y, Tanaka K, Inoue M, Kusunoki M. Podoplanin and SOX2 Expression in esophageal squamous Cell carcinoma after neoadjuvant Chemoradiotherapy. Oncol Rep. 2011; 26: 1069-1074

2. 学会発表

1 田中光司・毛利靖彦・大井正貴・安田裕美・岩田崇・藤川裕之・川村幹雄・沖上正人・北嶋貴仁・楠正人 食道癌術後、異時性多臓器転移巣におけるSOX2発現と治療抵抗性との関連 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集 65回 2011; 353

2 三枝晋・毛利靖彦・田中光司・大井正貴・石野義人・安田裕美・岩田崇・北嶋貴仁・三木誓雄・楠正人 食道癌術化学療法後Podoplanin、SOX2発現の臨床病理学的因子との関連 日本食道学会学術集会プログラム・抄録集 65回 2011; 322

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|--------|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | 特記事項なし |

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Ikeda H, Shiku H.	Antigen-receptor gene-modified T cells for treatment of glioma. Glioma: Immunotherapeutic approaches.	Ryuya Yamana	Immunotherapeutic approaches	Glioma	233 Spring Street, New York, New York 10013, USA	2011	202-215
今井奈緒子、池田裕明、珠玖洋	がん免疫	渋谷正史、湯浅保仁	がん抗原 がん生物学 イラストレ イテッド	羊土社	東京都千代田区神田小川町2-5-1	2011	260-268
池田裕明、珠玖洋	がんワクチン療法		日本臨床特殊がんワクチン	株日本臨床社	大阪府大阪市中央区道修町2-3-8	2011	1530-1533
珠玖洋、原田直純、池田裕明	複合的がん免疫療法	三宅優美子／渡辺和也	ドラッグデリバリーシステムの最新展開II	シーエムシー出版	東京都千代田区内神田1-13-1	2012	128-135

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Toda M, Wang L, Ogura S, Torii M, Kurachi M, Kakimi K, Nishikawa H, Matsushima K, Shiku H, Kuribayashi K, Kato T.	UV irradiation of immunized mice induces type 1 regulatory T cells that suppress tumor antigen specific CTL responses.	Int J Cancer	129	1126-1136	2011
Takahara A, Koido S, Ito M, Nagasaki E, Sagawa Y, Iwamoto T, Komita H, Ochi T, Fujiwara H, Yasukawa M, Mineno J, Shiku H, Nishida S, Sugiyama H, Tajiri H, Homma S.	Gemcitabine enhances Wilms' tumor gene WT1 expression and sensitizes human pancreatic cancer cells with WT1-specific T-cell-mediated antitumor immune response.	Cancer Immunology and Immunotherapy	60	1289-1297	2011

Ochi T, Fujiwara H, Okamoto S, An J, Nagai K, Shirakata T, Mineno J, Kuzushima K, <u>Shiku H</u> , Yasukawa M.	Novel adoptive T-cell immunotherapy using a WT1-specific TCR vector encoding silencers for endogenous TCRs shows marked antileukemia reactivity and safety.	Blood	118	1495-1503	2011
Tsuda K, Yamanaka K, Linan W, Miyahara Y, Akeda T, Nakanishi T, Kitagawa H, Kakeda M, Kurokawa I, <u>Shiku H</u> , Gabazza EC, Mizutani H.	Intratumoral injection of Propionibacterium acnes suppresses malignant melanoma by enhancing Th1 immune responses.	PLoS One	6	E29020	2011
Noguchi T, Kato T, Wang L, Maeda Y, Ikeda H, Sato E, Knuth A, Gnjjatic S, Ritter G, Sakaguchi S, Old LJ, <u>Shiku H</u> , Nishikawa H.	Intracellular tumor-associated antigens represent effective targets for passive immunotherapy.	Cancer Research	72(7)	1672-1682	2012
Shirakura Y, Mizuno Y, Wang L, Imai N, Amaike C, Sato E, Ito M, Nukaya I, Mineno J, Takesako K, Ikeda H, <u>Shiku H</u> .	T-cell receptor gene therapy targeting melanoma-associated antigen-A4 inhibits human tumor growth in non-obese diabetic/SCID/gnull mice.	Cancer Science	103(1)	17-25	2012
Nagai K, Ochi T, Fujiwara H, An J, Shirakata T, Mineno J, Kuzushima K, <u>Shiku H</u> , Melenhorst JJ, Gostick E, Price DA, Ishii E, Yasukawa M.	Aurora kinase A-specific T-cell receptor gene transfer re-directs T lymphocytes to display effective antileukemia reactivity.	Blood	119	368-376	2012
Nakamori Y, Liu B, Ohishi K, Suzuki K, Ino K, Matsumoto T, Masuya M, Nishikawa H, <u>Shiku H</u> , Hamada H, Katayama N.	Human bone marrow stromal cells simultaneously support B and T/NK lineage development from human hematopoietic progenitors: a principal role for flt3 ligand in lymphopoiesis.	Br J Haematol	Epub		2012
Wada H., <u>Doki Y.</u> , et al..	A phase I study of vaccination with NY-ESO-1 peptide mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen.	Int J Cancer	129	2836-2846	2011
Kawata J., <u>Doki Y.</u> , et al..	Heteroclitic serological response in esophageal and prostate cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination.	Int J Cancer	130	584-92	2012

Yamasaki M., <u>Doki</u> Y. et.al..	Multicenter phase I/II study of docetaxel, cisplatin and fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the esophagus.	Oncology	80	307-313	2011
Yamasaki M., <u>Doki</u> Y. et.al..	Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: comparative analysis of open and hand-assisted laparoscopic abdominal lymphadenectomy with gastric conduit reconstruction.	J Surg Oncol	104	623-628	2011
Miyata H. , <u>Doki</u> Y. et.al..	Survival factors in patients with recurrence after curative resection of esophageal squamous cell carcinomas.	Ann Surg Oncol	18	3353-3361	2011
Yamasaki M., <u>Doki</u> Y. et.al	Role of multidrug resistance protein 2 (MRP2) in chemoresistance and clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma.	Br J Cancer	104	707-713	2011
Ishikawa T, kokura S, Sakamoto N, Okajima M, Matsuyama T, Sakai H, Okumura Y, Adachi S, Yoshida N, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Konichi H, Wakabayashi N, Yagi N, Ando T, Uno K, Naito Y, Yoshikawa	Relationship between circulating cytokine levels and physical or psychological functioning in patients	advanced cancer	Epub		2011
Mizukami Y et al.	Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Detecting Lymph Node Metastasis of Rectal Cancer	World J Surgery	35(4)	895-899	2011
Satoh S et al.	Phase II trial of combined treatment consisting of preoperative S-1 plus cisplatin followed by gastrectomy and postoperative S-1 for stage IV gastric cancer	Gastric Cancer	15(1)	61-69	2012
Y. Maruyama, Y. Kawamura, T. Nishikawa, T. Isogai, N. Nomura and N. Goshima	HGPD: Human Gene and Protein Database, 2012 update	Nucleic Acids Research	40(D1)	D924-D929	2012

M. Kobayashi, T. Matsumoto, S. Ryuge, K. Yanagita, R. Nagashio, Y. Kawakami, N. Goshima, S. Jiang, M. Saegusa, A. Iyoda, Y. Sato, N. Masuda, Y. Sato	CAXII Is a Sero-Diagnostic Marker for Lung Cancer	PLoS ONE	Vol. 7 (3)	e33952	2012
Saigusa S, Mohri Y, et al	Podoplanin and SOX2 expression in esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant che-moradiotherapy	Oncol Rep	26	1069-1074	2011