

201239008A

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-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

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 珠 玖 洋

平成25 (2013) 年 3 月

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-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

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 珠玖 洋

平成25（2013）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 -----5
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 ----- 6
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 ----- 8
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の多共同
無作為化比較試験（第Ⅱ相臨床試験に関する研究 ----- 9
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 ----- 11
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 ----- 13
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 ----- 15
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 --- 17
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 ----- 21
佐藤 永一
10. 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 ----- 23
毛利 靖彦
11. がんワクチン開発における統計学的手法に関する研究 ----- 24
山田 知美
12. 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 ----- 26
大津 敦

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 29

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 35

I. 総括研究報告

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))
総括研究報告書

「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

研究代表者 珠玖 洋 三重大学 大学院医学系研究科 教授

研究要旨: 本研究では、進行食道癌を対象に第 I 相試験を実施した 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索する前期第 II 相試験を医師主導試験として実施する。平成 24 年度は試験開始準備を完了し試験を開始した。平成 25 年 1 月現在で 50 症例が一次登録され、2 名が二次登録された。

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

大津 敦

国立がん研究センター臨床開発センター長

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 相試験を実施した 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索する前期第 II 相試験を医師主導試験として実施する。「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試験として前期第 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。試験薬 (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 準拠試験薬を

A. 研究目的

(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. キックオフ会議を開催し、治験実施計画の徹底を図った。

2. 治験実施施設内の実施体制を構築した。全施設について院内スタートアップを開催し、院内での体制・運用方法を決定し、院内体制を確立した。また、治験実施に伴う管理的費用(治験事務局、CRC、治験薬管理、被験者負担軽減費等)につき、各施設への資金分配スキームを構築した。

3. 手術、血液検体処理に関して均質な品質を確保するための手順を作成し、必要な資材を各施設に設置し、検体の処理、搬送体制を整えた。

4. 効果安全性評価委員会を発足した。発生した重篤な有害事象について、所定の手順に基づき検討し、治験継続等の対応を決定した。規制当局への報告が必要な安全性情報について期限内に適切に報告した。

5. 治験実施計画書、同意説明文書、手順書等について、治験開始後に生じた改善点について検討し該当文書の改訂を行った。

6. 治験実施医療機関(3施設)、治験調整委員会事務局、検査・測定機関(4機関)に対する治験開始前のシステム監査を実施し、特に問題は認められなかった。

7. 被験者の健康被害に係る賠償保険に加入し、保険をスタートさせた。

8. 株式会社イミュノフロンティアから提供された CHP-NY-ESO-1 原薬からの治験薬 GMP 準拠の治験薬製造を行い、6施設に対して治験薬を納入した。治験薬の搬送体制を構築し治験薬を設置した。

9. 治験を開始し、50症例を一次登録した(H25年1月現在)。この内2名が二次登録された。本年度内にさらに10名程度の新規一次登録を予定している。症例登録状況の

共有、治験実施に必要な資材、様式等の共有のためのホームページを開設した。症例登録加速化を図り班会議を開催した。

D. 考察

治験開始準備が完了して治験を開始した。順調に一次登録が進行しており、今後二次登録患者も増加してゆくと考えられる。

E. 結論

平成24年度は予定通り CHP-NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンを用いた多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験が開始された。症例の収集が順調に進行している。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagai K., Ochi T., Fujiwara H., An J., Shirakata T., Mineno J., Kuzushima K., Shiku H., Melenhorst J.J., Gostick E., Price D.A., Ishii E., Yasukawa M. Aurora kinase A-specific T-cell receptor gene transfer redirects T lymphocytes to display effective antileukemia reactivity. *Blood*. 119:368-76, 2012.
- 2) Noguchi T., Kato T., Wang L., Maeda Y., Ikeda H., Sato E., Knuth A., Gnjatich S., Ritter G., Sakaguchi S., Old L.J., Shiku H., Nishikawa H.: Intracellular Tumor-Associated Antigens Represent Effective Targets for Passive Immunotherapy. *Cancer Res*. 72:1672-82, 2012.
- 3) Iwami K., Shimato S., Ohno M., Okada H., Nakahara N., Sato Y., Yoshida J., Suzuki S., Nishikawa H., Shiku H., Natsume A., Wakabayashi T.: Peptide-pulsed dendritic cell vaccination targeting interleukin-13 receptor α 2 chain in recurrent malignant glioma patients with HLA-A*24/A*02 allele.

Cytotherapy. [Epub ahead of print] 2012.

4) Nakamori Y., Liu B., Ohishi K., Suzuki K., Ino K., Matsumoto T., Masuya M., Nishikawa H., Shiku H., Hamada H., Katayama N.: Human bone marrow stromal cells simultaneously support B and T/NK lineage development from human haematopoietic progenitors: a principal role for flt3 ligand in lymphopoiesis. *Br. J. Haematol.* 157:674-86, 2012.

5) Shirakura Y., Mizuno Y., Wang L., Imai N., Amaike C., Sato E., Ito M., Nukaya I., Mineno J., Takesako K., Ikeda H., Shiku H.: T-cell receptor gene therapy targeting melanoma-associated antigen-A4 inhibits human tumor growth in non-obese diabetic/SCID/ γ cnnull mice. *Cancer Sci.* 103:17-25, 2012.

6) K., Kato T., Miyahara Y., Naota H., Mineno J., Ikeda H., Shiku H.: siRNA-mediated silencing of PD-1 ligands enhances tumor-specific human T-cell effector functions. *Gene Ther.* 19:959-66, 2012.

7) T., Thiel M., Nishikawa H., Wüest T., Müller D., Zippelius A., Ritter G., Old L., Shiku H., Renner C.: Tumor-specific crosslinking of GITR as costimulation for immunotherapy. *J. Immunotherapy* 33:925-34, 2012.

2. 学会発表

1) Naoko Imai, Ayumi Kawamura, Makiko Yamane, Linan Wang, Kazuko Shirakura, Chisaki Amaike, Yumi Goto, Sachiko Okamoto, Junichi Mineno, Kazutoh Takesako, Hiroaki Ikeda, Hiroshi Shiku. Evaluation of vector construction of TCR gene therapy for cancer utilizing a novel mouse model. 第41回日本免疫学会学術集会、神戸、2012

2) 今井奈緒子、河村あゆみ、山根真妃子、後藤優美、岡本幸子、峰野純一、竹迫一任、池田裕明、珠玖洋。T細胞レセプター遺伝子導入リンパ球輸注療法のマウスモデルによる解析。第16回日本がん免疫学会総会、

札幌、2012

3) 細井勇人、池田裕明、今井奈緒子、王立楠、糠谷育衛、榎竜嗣、峰野純一、竹迫一任、平野聡、珠玖洋。インテグリンを介したリンパ球刺激はCD8+T細胞輸注療法の抗腫瘍効果を向上する。第16回日本がん免疫学会総会、札幌、2012

4) 影山 慎一、池田 裕明、宮原 慶裕、今井 奈緒子、石原 幹也、斎藤 佳菜子、片山 直之、上田 修吾、戸村 大助、糠谷 育衛、峰野 純一、竹迫 一任、珠玖 洋。食道癌に対するTCR遺伝子導入リンパ球輸注療法の安全性と細胞血中動態の解析。第71回日本癌学会総会、札幌、2012

5) 影山慎一、珠玖 洋； 大学発トランスレーショナルリサーチの経験から、第71回日本癌学会学術総会、2012年9月21日、札幌

6) Hiroaki Ikeda, Shinichi Kageyama, Naoko Imai, Yoshihiro Miyahara, Mikiya Ishihara, Ayumi Kawamura, Makiko Yamane, Daisuke Tomura, Sachiko Okamoto, Ikuei Nukaya, Junichi Mineno, Kazutoh Takesako, Naoyuki Katayama, Hiroshi Shiku. Clinical application of gene-modified lymphocytes for cancer immunotherapy. 第18回日本遺伝子治療学会学術集会、招待講演、熊本、2012

7) Naoko Imai, Ayumi Kawamura, Makiko Yamane, Linan Wang, Kazuko Mori, Chisaki Hyuga, Yumi Goto, Sachiko Okamoto, Junichi Mineno, Kazutoh Takesako, Hiroaki Ikeda, Hiroshi Shiku. 第18回日本遺伝子治療学会学術集会、熊本、2012

8) Sachiko Okamoto, Yumi Goto, Yasunori Amaishi, Ikuei Nukaya, Hiroaki Ikeda, Hiroshi Fujiwara, Kiyotaka Kuzushima, Masaki Yasukawa, Hiroshi Shiku, Junichi Mineno. 2nd generation "siTCR" vector: Improvement of efficacy and safety of TCR gene therapy. 15th Annual Meeting of American Society of Gene & Cell Therapy. Philadelphia, USA, 2012

9) 学会名: CIMT 2012

題名: Long Peptides Complexed with A

Novel CHP Nanogel Leads to the Improved Vaccine-induced Specific Immune Responses with CpG oligo DNA or poly-I:C RNA

発表者： Naozumi Harada, Daisuke Muraoka, Tae Hayashi, Koji Yoshimi, Shin-ichi Sawada, Kazunari Akiyoshi, and Hiroshi Shiku

時期： 2012年5月

場所： マインツ (ドイツ)

10) 学会名： 第16回日本がん免疫学会総会

題名： ワクチン抗原のCHPナノゲル複合体化によるリンパ節輸送の促進と抗腫瘍免疫応答の改善

発表者： 村岡 大輔、原田 直純、林 妙、吉見 公志、澤田 晋一、秋吉 一成、珠玖 洋

時期： 2012年7月

場所： 札幌

11) 学会名： 第71回日本癌学会学術総会

題名： CHP Nanogel Facilitates Incorporation of Vaccine Antigen into the Lymph Nodes and Improves Anti-tumor Immune Response.

発表者： Kouji Yoshimi, Daisuke Muraoka, Naozumi Harada, Tae Hayashi, Kazunari Akiyoshi, Hiroshi Shiku

時期： 2012年9月

場所： 札幌

12) 学会名： 20th Annual CRI Cancer Immunotherapy Symposium

題名： Dose-dependent Immune and Clinical Responses in Esophageal Cancer Patients Vaccinated with NY-ESO-1 Protein Complexed with Cholesteryl Pullulan (CHP-NY-ESO-1)

発表者名： SHINICHI KAGEYAMA, Hisashi Wada, Kei Muro, Yasumasa Niwa, Shugo Ueda, Eiichi Sato, Yoshihiro Miyahara, Sahoko Hori, Mami Ohnishi, Daisuke

Muraoka, Naozumi Harada, Hiroaki Ikeda, Yuichiro Doki, Hiroshi Shiku.

時期： 2012年10月

場所： ニューヨーク

13) 学会名： Tumor Immunology, AACR

題名： Control of In Vivo

Spatio-temporal Dynamics of Antigen and Adjuvant by a Delivery System CHP Nanogel Markedly Improves the Immunogenicity and Anti-tumor Efficacy of Long Peptide Cancer Vaccine.

発表者： Daisuke Muraoka, Naozumi Harada, Tae Hayashi, Shin-ichi Sawada, Kazunari Akiyoshi, and Hiroshi Shiku

時期： 2012年12月

場所： フロリダ

14) SHINICHI KAGEYAMA, Hisashi Wada, Kei Muro, Yasumasa Niwa, Shugo Ueda, Eiichi Sato, Yoshihiro Miyahara, Sahoko Hori, Mami Ohnishi, Daisuke Muraoka, Naozumi Harada, Hiroaki Ikeda, Yuichiro Doki, Hiroshi Shiku.

Dose-dependent Immune and Clinical Responses in Esophageal Cancer Patients Vaccinated with NY-ESO-1 Protein Complexed with Cholesteryl Pullulan (CHP-NY-ESO-1), 20th Annual International Cancer Immunotherapy Symposium (第20回国際がん免疫療法シンポジウム)、2012年10月2日、ニューヨーク (米国)

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

II. 分担研究報告

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))
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 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：臨床治験の施設 IRB 認可を受け、治験を開始した。症例登録を行った結果、2
例の一次登録を行った。

と登録を進めていく。

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進展させ、
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

術前化学療法後の食道がん根治術を受けた
再発の可能性がある症例に対して、
CHP-NY-ESO-1癌ワクチンを術後早期より投
与することによる臨床学的な有効性を見る。
の開始に際して、適応条件の検討を行う。
適合症例に対して、一時同意を取得後、そ
の後の適応性の判断のためのNY-ESO-1抗原
発現解析および手術摘出標本にて癌の進行
度を検討する。

(倫理面への配慮)

臨床試験部、臨床治験部とともに、適応症
例に対する説明や登録手法を慎重に検討し、
同意取得に際しては対象患者への倫理的配
慮を十分に行っている。

C. 研究結果

2例の適応症例に対して、一次登録を行った。
この結果を受けて、2次登録に向けて、切除
標本によるNY-ESO-1抗原解析とがんの進行
度の解析を現在行っている。

D. 考察

順調に治験の開始が行われた。2例の一次登
録を行っているが今後もさらに症例の収集

E. 結論

2例の一時登録症例を得た。現在二次登録に
向けて適応性確認のための結果を待ってい
る。

F. 研究発表

1. 論文発表

Effects of ghrelin administration during
chemotherapy with advanced esophageal
cancer patients: a prospective,
randomized, placebo-controlled phase 2
study. Cancer (2012)118, 4785-4794
Distinct expression of C4.4A in
colorectal cancer detected by different
antibodies. Int J Oncol 2012
42:197-201.

SSEA-3 as a novel amplifying cancer cell
surface marker in colorectal cancers.

Int J Oncol 2012 42:161-167.

Ephrin-A1 mRNA is associated with poor
prognosis of colorectal cancer. Int J
Oncol 2012 42:549-555.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

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 (がん関係研究分野))
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、医師主導治験を開始した。15名の一次登録を行った。

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

院外 CRC のアシスト体制で治験を開始した。6 月に IRB の承認を習得し、8 月にスタート

アップ会議を行い、9 月より 1 次登録を開始した。H24 年度は 15 名の 1 次登録を行った。

D. 考察

今回は外部 CRC を置くことで治験を行うこととなった。しかし CRC が院内に存在しない状況での症例登録は、分担医師の労力が多く、限りある症例中で症例登録に漏れが生じることがあった。今後も開発型医師主導治験をスムーズに行うための院内治験体制構築を引き続き行うことが急務と思われた。

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、および 15 名の 1 次登録と 1 名の二次登録を行った。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

安部 哲也, 植村 則久, 設楽 紘平, 高張 大亮, 宇良 敬, 近藤 真也, 田近 正洋, 丹羽 康正, 室 圭, 篠田 雅幸: 局所進行食道癌に対する導入 DCF 療法後手術による治療戦略. 第 66 回日本食道学会学術集会 2012. 軽井沢
安部 哲也, 川合 亮佑, 佐野 力, 金光 幸

秀, 伊藤 誠二, 小森 康司, 波戸岡 俊三,
清水 泰博, 篠田 雅幸:食道がん根治治療後
肺転移再発に対する 16 切除例の検討. 第 66
回日本食道学会学術集会 2012. 軽井沢
宇良 敬, 室 圭, 篠田 雅幸, 安部 哲也,
植村 則久:術前化学療法を受けた食道癌切
除例における遺残例の臨床的特徴と追加治
療に関する検討. 第 66 回日本食道学会学術
集会 2012. 軽井沢
安部 哲也, 植村 則久, 川合 亮佑, 佐野
力, 金光 幸秀, 伊藤 誠二, 小森 康司,
波戸岡 俊三, 清水 泰博, 篠田 雅幸:胸

部食道癌に対する根治的放射線療法後
Salvage 手術の問題点と工夫. 第 67 回日本
消化器外科学会 2012. 富山

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
ありません
2. 実用新案登録
ありません
3. その他
ありません

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))
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

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、医師主導治験を開始した。1名の一次登録を行った。

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

平成25年1月現在、患者1名の一次登録をし、術前化学療法施行中である。切除標本の解析で NY-ESO-1 抗原陽性であれば二次登録に進むことになる。

D. 考察

対象者はいまだ一次登録の段階であるが、現時点では患者選択、研究の同意・説明、術前補助化学療法の中では研究遂行の妨げとなる事項を認めず、研究として困難と思われる事象も経験しない。

E. 結論

次年度も適宜対象患者を選択し本研究を継続する。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

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 (がん関係研究分野))
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)

古倉 聡 京都府立医科大学消化器内科 准教授

研究要旨：根治術後の食道癌患者に対して IMF-001 (CHP-NY-ESO-1 ワクチン) を反復皮下投与し、無投与群と、無病生存期間 (disease free survival:DFS) 及び全生存期間 (overall survival : OS) を比較検討する。同時に CHP-NY-ESO-1 ワクチンを反復皮下投与の安全性を検討する。また、NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果及び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。平成 24 年には 7 名の一次登録を行った。

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 (disease free survival : DFS) 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 (overall survival : 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

本試験は、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。

(1) IMF-001 投与群

IMF-001 200 μ g を 2 週毎の皮下投与を 6 回行い、その後 4 週毎の皮下投与を 9 回行う。最終症例が二次登録されてから 2 年間までを追跡期間とし、所定の項目について観察・検査する。

(2) IMF-001 非投与群

試験薬の投与は行わない。IMF-001 投与群の最終症例の 107 週時点までを追跡期間とし、所定の項目について観察・検査する。

(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)」(厚生省令 第 28 号) を遵守し実施する。

C. 研究結果

院内体制を構築し医師主導試験を開始した。平成 25 年 1 月 22 日現在、7 名の 1 次登録を行っている。

D. 考察

今後、さらに根治術後の NY-ESO-1 抗原陽性の食道癌患者の登録に努力する。

E. 結論

平成 24 年 6 月より今日までに、7 名の 1 次登録を行った。

F. 研究発表

1.論文発表

1) Yoshida N, Naito Y, Inada Y, Kugai M, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Handa O, Konishi H, Yagi N, Kokura S, Wakabayashi N, Yanagisawa A, Yoshikawa. T. Endoscopic mucosal resection with 0.13% hyaluronic acid solution for colorectal polyps less than 20 mm:A randomized controlled trial.

J. of Gastroenterology and Hepatology27:
1377-1383, 2012

2) Dohi N, Yagi T, Wada N, Yamada N, Bito
S, Yamada Y, Gen N, Yoshida
K, Uchiyama T, Ishikawa T, Takagi O, Handa
H, Konishi N, Wakabayashi
S, Kokura S, Naito T, Yoshikawa.

Recognition of Endoscopic Diagnosis in
Differentiated-Type Early Gastric Cancer
by Flexible Spectral Imaging Color
Enhancement with Indigo Carmine.
Digestion 86: 161-170, 2012

3) Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N, Ando
T, Imamoto E, Hattori T, Oyamada H,
Yoshinami N, Sakamoto M, Kitagawa K,
Okumura Y, Yoshida N, Kamada K, Katada K,
Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yasuda H,
Sakagami J, Konishi H, Yagi N, Naito Y,
Yoshikawa T. PhaseII trial of combined
regional hyperthermia and gemcitabine for
locally advanced or metastatic
pancreatic cancer. Int. J. HyperThermia.
28: 597-604, 2012

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

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 (がん関係研究分野))
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：術前化学療法後に根治切除された食道癌を対象に、治療用がんワクチンを投与する前期第Ⅱ相試験、医師主導治験を開始した。

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法に乏しい予後不良癌であり、新規治療法の開発が望まれる。術前補助化学療法と根治手術を行った食道癌患者に、治療用がんワクチンを単剤で投与し、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相試験を実施し、安全性と、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ことになっている。

C. 研究結果

医師主導治験を当施設で実施するための手順書SOPを作成した。治験審査委員会で審議され、承認を得た。その後当施設における治験実施を届け出て、実施許可を得た。

治療開始前に6名の患者より一次同意を取得した。現在3名は術前補助化学療法と食道癌手術を受けた。そのうち2名は手術後の病理組織検査結果治験対象外であることが判明した。3例目は切除された食道癌組織を用いて、がん抗原発現検査を実施しているところである。残り3症例は、現在術前補助化学療法を終了し、食道癌手術を予定している段階である。

各症例より化学療法前後で採血し、後に抗

体免疫反応解析、プロテインアレイ解析に用いるため、血清を分離保存した。

D. 考察

医師主導治験が実施承認され、患者登録が開始された。

E. 結論

医師主導治験が実施承認され、患者登録が開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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) Adrenal Cavernous Hemangioma with Subclinical Cushing's Syndrome: Report of a Case

Oishi M, Ueda S, Honjo S, Koshiyama H, Yuba Y, Takabayashi A Surgery Today 42(10):973-937, 2012.

2. 学会発表

1) 食道癌における galectin-7 発現

上田修吾

第 71 回日本癌学会学術総会、札幌

2) CHP-MAGEA4 ワクチンにより誘導される 抗体エпитープと抗原拡散の検討

堀早穂子、宮原慶裕、影山慎一、池田裕明、
藤田知信、河上裕、上田修吾、宮本正樹、
土川貴裕、平野聡、川上和孝、五島直樹、
珠玖洋

第 71 回日本癌学会学術総会、札幌

3) 食道癌を対象とした TCR 遺伝子導入リ ンパ球輸注療法における輸注細胞の血中動 態

影山慎一、池田裕明、宮原慶裕、今井奈緒
子、石原幹也、斎藤佳菜子、片山直之、上
田修吾、戸村大助、糠谷育衛、峰野純一、
竹迫一任、珠玖洋

第 71 回日本癌学会学術総会、札幌

G. 知的所有権の出願・取得状況

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 (がん関係研究分野))
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 国立病院機構長崎医療センター 外科医長

研究要旨 : 食道癌根治術後の患者に対して 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、医師主導治験を開始した。

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する。

本試験を遂行する上でプロトコール上の支障は認められなかった。

E. 結論

次年度以降の症例の集積が望まれる。

B. 研究方法

食道癌根治術後の 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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito S, Nagata Y, Susumu S, Yoneda A, Matsuo M, Yui K, Udono H, Eguchi S, Kanematsu T. Phenotypic analysis of monocyte-derived dendritic cells loaded with tumor antigen with heat-shock cognate protein-70. *Anticancer Res.* Nov;32(11):4897-4904. 2012
- 2) Yoneda A, Ito S, Susumu S, Matsuo M, Taniguchi K, Tajima Y, Eguchi S, Kanematsu T, Nagata Y. Immunological milieu in the peritoneal cavity at laparotomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* Apr 7;18(13):1470-1478. 2012

2. 学会発表

- 1) 当院における食道癌術前化学療法 -これまでの成績と今後の展開- : 永田康浩、釘山統太、渡邊健人、町野隆介、朝長哲生、野中 隆、徳永隆幸、遠山啓亮、蒲原行雄、前田茂人、田川 努、藤岡ひかる 第31回長崎DOCCフォーラム、2012. 2. 4、長崎
- 2) 食道癌鏡視下手術における工夫と治療成績 : 永田康浩、朝長哲生、釘山統太、渡邊

(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

試験の適格基準に基づき 1 次登録を 4 名に行った。そのうち 2 次登録の適格基準を満たした 1 名について、試験薬の投与を行っている。この 1 名についてはこれまでのところ有害事象は認められず試験継続中である。NY-ESO-1 抗原特異的免疫反応誘導効果については検討中である。

D. 考察

健人、町野隆介、野中 隆、徳永隆幸、遠山啓亮、蒲原行雄、前田茂人、田川 努、藤岡ひかる 第67回日本消化器外科学会総会、2012. 7. 18-20 富山

- 3) 胸腔鏡下食道癌手術における側臥位アプローチと腹臥位アプローチの比較検討：永田康浩、平山昂仙、土肥良一郎、渡海由貴子、野中 隆、徳永隆幸、遠山啓亮、北島知夫、原口正史、蒲原行雄、前田茂人、田川 努、藤岡ひかる 第25回日本内視鏡外科学会総会、2012. 12. 6-8、横浜

G. 知的所有権の出願・取得状況

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 (がん関係研究分野))
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

伊藤信一郎 長崎大学病院 移植・消化器外科 准教授

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。平成 24 年度は本医師主導治験を開始した。

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。

(倫理面への配慮)

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)」

(厚生省令 第 28 号)を遵守し実施する。治験実施に先立ち、治験実施計画書、患者への同意文書及びその他の説明文書、治験薬概要書及びその他の必要な文書を審議し、本治験が倫理的及び科学的に妥当であることを審査した。被験者のプライバシーの保護については十分配慮し、症例報告書等被験者を特定する場合には氏名等の被験者の特定に係る情報を被験者識別コードに変更して用いる。なお、作成された症例報告書等は本治験の目的以外には使用しない。

C. 研究結果

ワクチン保存および検体保存の環境整備、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。症例の登録はなし。