

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査する前期第 II 相試験を医師主導治験として実施する。平成 24 年度は治験開始準備を完了し治験を開始した。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

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査する前期第 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 µg/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. 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 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 JJ., Gostick E., Price DA., 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., Gnjjatic S., Ritter G., Sakaguchi S., Old LJ., 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 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/cnull 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

