

201244004A

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

標準的治療の確立が望まれる難治性疾患に対する
新規治療法の開発

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中西 洋一

平成25（2013）年3月

目 次

I. 総括研究報告

標準的治療の確立が望まれる難治性疾患に対する新規治療法の開発	-----	1
中西 洋一		

II. 分担研究報告

1. 難治性全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植の臨床研究	-----	9
赤司 浩一		
2. 肉眼的根治切除術後胆道癌患者に対する新規腫瘍関連抗原由来ペプチドワクチンを用いた後補徐療法の第II相医師主導治験	-----	13
谷 憲三朗		
3. 低用量BCG膀胱腔内注入維持療法の再発予防効果ならびに安全性に関するランダム化比較試験	-----	16
内藤 誠二		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	21
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	27
-----------------	-------	----

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）
総括研究報告書

標準的治療の確立が望まれる難治性疾患に対する新規治療法の開発

研究代表者 中西 洋一
九州大学病院 ARO 次世代医療センター長

研究要旨

有効な治療法のない難治性疾患に対し、企業の開発戦略に含まれないものの医療における必要性の高い以下3つの治療法について、医師主導治験・臨床研究の実施によりヒトでの有効性・安全性の評価を行い将来の実用化につなげる。本年度は以下のように、3課題とも臨床試験のプロトコール確定、PMDA 薬事戦略相談など準備を行った。

課題1：難治性全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植の臨床研究

5年生存率が50-60%と予後不良な高度の皮膚硬化と内臓病変を有する重症全身性硬化症(SSc)において自己造血幹細胞移植(自己HSCT)の実用化を目指し、先進医療として臨床第II相試験を実施する。本年度は当施設における既移植例19例の分析とその結果を基にした臨床第II相試験のプロトコール作成を目的とした。その結果に基づき、難治性SScに対する自己HSCTは安全かつ有効な治療法であると考えられたため、臨床第II相試験のプロトコールを作成した。

課題2：肉眼的根治切除術後胆道癌患者に対する新規腫瘍関連抗原由来ペプチドワクチンを用いた後補助療法の第II相医師主導治験

胆道がんは乳頭部がんでは10~20%、肝内胆管がんでは30~40%、肝外胆管がんでは60~70%が診断時に切除不能な進行がんであることに加え、治癒切除後の50~80%が再発する難治がんであることから、予後不良/難治性の悪性腫瘍である。このような背景から、胆道がんに対する新たな治療法の開発は必須と考えられる。われわれは胆道がんに対する新たながんワクチン療法を開発する目的で、第II相医師主導治験を計画し、実施に向けた準備を行った。

課題3：低用量BCG膀胱腔内注入維持療法の再発予防効果ならびに安全性に関するランダム化比較試験

中・高再発リスクの筋層非浸潤性膀胱がん(Ta、T1)に対するTURBT後の標準量BCG導入療法+低用量BCG維持療法が、標準的レジメである標準量BCG導入療法より再発・進展予防効果において優れ、かつ安全に、高い完遂率をもって実施できかどうかを、前向き無作為化比較試験によって検証する。

本年度は試験準備期間として、参加施設の選定と研究体制の整備を行い、平成25年1月に班会議を開催し、同月プロトコール、患者同意説明文書を完成した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

赤司 浩一 九州大学 教授

谷 憲三朗 九州大学 教授

内藤 誠二 九州大学 教授

A. 研究目的

有効な治療法のない難治性疾患に対し、企業の開発戦略に含まれないものの医療における必要性の高い以下3つの治療法について、医師主導治験・臨床研究の実施によりヒトでの有効性・安全性の評価を行い将来の実用化につなげる。

課題1：

全身性硬化症のうち高度のびまん性皮膚硬化と内臓病変を有する重症例の5年生存率は50-60%と予後不良であり、また皮膚硬化や間質性肺炎による呼吸困難などのため日常生活の質は著しく低下する。九大では2002年より難治性自己免疫疾患に対する自己末梢血幹細胞移植の安全性と有効性を検討する臨床第I/II相試験を行った。対象は難治性SSc19例で治療関連死は1例も認めなかった事より、本療法は安全に施行可能であることが示された。この治療法の本邦での普及のため、本年度は高度医療申請準備を目指す。

課題2：

標準療法不応胆道がんと診断された患者を対象として、新規ペプチドワクチン(OCV-C01)の皮下投与時の有効性について、HLA-A2402の有無により比較し、全生存期間を指標に本薬が有効と考えられるHLA-A2402群患者での優越性を検証する。

課題3：

多発性または再発性のNMIBC(Ta、T1)に対するTURBT後の低用量(標準投与量の1/2用量)BCG導入+維持療法の再発予防効果が、標準量BCG導入療法より優ることを前向きランダム化比較試験により検証し、あわせて維持療法の安全性と完遂率を検討する。

本年度はプロトコール確定、多施設研究施設の組織を目指す。

B. 研究方法

課題1：

重症全身性硬化症患者18症例を対象に、シクロフォスファミド4g/m²と顆粒球・コロニー刺激因子(G-CSF)を用いて、造血幹細胞を骨髓より末梢血へ動員し、アフエレーシスによって採取後、自己反応性リンパ球を除去する目的で分離装置(CliniMACS)を用いてCD34陽性細胞を免疫学的に分離する。体内の自己反応性リンパ球の根絶を目的に移植前治療としてシクロフォスファミド200mg/kgの投与を行った後、移植第0日に保存しておいたCD34陽性細胞(2x10⁶/kg以上)の移植を行う。アフエレーシスによって得られた細胞をCliniMACSを用いてCD34陽性細胞に純化した後に移植すると、CD34陽性細胞より再構築された免疫系は自己寛容が回復している(自己に反応しない)と考えられる。

主要アウトカム評価項目は、移植5年後の無イベント生存率、副次アウトカム評価項目は移植1、3年後無イベント生存率および移植1、3、5年後の皮膚硬化の改善、移植1、3、5年後の肺活量(%VC)の改善、安全性、無増悪生存期間、全生存期間とする。

症例の選択・経過観察は、免疫・膠原病・

感染症内科の堀内・塚本・新納が行い、造血幹細胞移植は血液腫瘍内科の赤司・宮本が施行する。

本年度は、当施設での既存症例の成績、最近の海外における臨床成績を分析し、臨床試験計画の最適化を目指す。また、先進医療申請の準備に着手する。

(倫理面への配慮)

本研究は九州大学大学院医学研究院倫理委員会の承認を得ている。本療法の施行にあたっては全例に対し、説明と同意の取得を行っている。

課題 2 :

対象患者として、腺がん、粘液がん又は腺扁平上皮がんであることが組織診又は細胞診にて確認されている浸潤性肝外胆管がん、胆嚢がんおよび乳頭部がんを有し、GEM を含む治療を受けた結果、当該治療に不応と判断された患者であり、他の化学療法や放射線療法の実施の有無は問わない。各臓器は十分な機能を有しており、3ヶ月以上の生存が期待できる患者を対象とする。

治験薬は OCV-C01 注であり、以下の2種類のバイアルからなる用時調製の注射剤である。バイアル①：有効成分としてエルパモチド、OCV-101 及び OCV-105 を含有する凍結乾燥製剤、バイアル②：不完全フロイントアジュバント (Montanide ISA 51 VG、以下 IFA)。治験薬を 1.0 mL/body で、週 1 回、4 週間投与を 1 コースとして、可能な限り腋窩部または鼠径部に皮下投与し、治験薬投与中止基準に該当するまで上記コースを繰り返す。試験デザインは単施設単群試験。評価項目として、有効性に関する主要評価項目は、最終症例登録日から 365 日目をカットオフとした全生存期

間 (overall survival、OS)、有効性に関する副次的評価項目は、最終症例登録日から 365 日目をカットオフとした無増悪生存期間 (progression free survival、PFS) とした。RECIST v1.1 日本語訳 JCOG 版に基づく腫瘍縮小効果評価法を用いて、腫瘍縮小効果は、治験責任 (分担) 医師による判定と画像評価委員会による中央判定を実施する予定である。安全性に関する評価項目としては、有害事象の発現、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図の変化を用いて行う。統計解析計画として、主要評価項目の全生存期間については、Kaplan-Meier 法により累積生存率を求め、目標症例数は 40 例として HLA-A*2402 のキーオープン方式をとり、HLA-A*2402 保有の有無群間での比較解析を行う。治験実施予定期間は 2013 年 10 月～2016 年 3 月 (登録期間: 18ヶ月、追跡期間: 12ヶ月)、被験者登録予定期間: 2013 年 10 月～2015 年 3 月 (18ヶ月) とする。

(倫理面への配慮)

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則に則って実施する。また、治験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP 省令)」を遵守して実施する。

課題 3 :

研究体制：研究代表者の内藤は本試験全体の統括ならびに有効性、安全性の総合評価を行う。研究分担者は症例を登録し、有効性、安全性の評価を行う。

研究全体の計画および年次計画：本年度 (2012 年 9 月～12 月) は試験準備期間として、班会議を開催し、プロトコール作成等の協議を行う。2013 年 1 月～2014 年 6 月までを症例

登録期間とし、追跡期間は最短3年、データ集計解析は2017年7月～8月の2ヵ月間とする。総研究期間は2012年9月～2017年8月の5年間とする。

研究施設：本試験における症例登録、治療は各研究分担者の施設で行う。症例の割り付け、データマネジメント、中央モニタリング、監査、統計解析等は第3者に委託して行う。

基本デザイン、目標症例等：対象はTa/T1のNMIBCで、TURBTにより腫瘍が完全に切除され、病理組織学的に尿路上皮がんと診断された患者。初発例では、腫瘍数3個以上の多発症例。再発例では、腫瘍数3回以上の多発症例、あるいは3個目以上の再発症例、あるいは1年以内の再発症例。

治療群は以下の2群とする。

- ・標準量導入療法群：BCG 東京株 80 mg 導入療法（週1回、6週）
- ・低用量導入＋維持療法群：BCG 東京株 40 mg 導入療法（週1回、6週）＋維持療法（週1回、3週、4コース）

維持療法は、導入療法開始から3ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後に実施する。

主要評価項目は無再発生存期間、副次評価項目は無増悪生存期間、生存期間、プロトコル治療の完遂率、有害事象発現状況とする。

ランダム割付は、症例割付システムによる最小化法による。割付調整因子は、①初発・再発、②単発・多発、③2nd TURBTの切除組織の病理組織診断、④性別とする。予定登録数は、両群各90例、計180例。その設定根拠として、NMIBC(Ta、T1)に対するBCG標準量導入療法群の3年無再発生存率を65.4%と仮定した。一方、BCG低用量導入＋維持療法群の3年無再発生存率はBCG標準量導入＋維持療

法群のそれとほぼ同じ84.6%と期待される。第一種の過誤を両側5%、検出力を80%とすると、登録期間1.5年、追跡期間3年で低用量導入＋維持療法群の無再発生存期間が標準量導入療法群に比べて延長することを検証するには1群75例が必要で、脱落例を考慮し予定登録数を1群90例とした。

（倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化されている。

研究の第三者的監視として、効果・安全性評価委員会を設置する。この委員会は中間解析として二次登録が100例に達した時点でイベント（再発、増悪、死亡）の発現状況ならびに有害事象の発現状況を評価し、研究全体の継続に及ぼす影響を評価し、科学性と倫理性の確保に努める。

C. 研究結果

以下の3課題とも、九州大学病院ARO次世代医療センターの主要メンバーから構成されるARO推進室会議において知財関連事項、薬事関連事項、当局対応、臨床研究や治験の実施に際して具体的な問題点や課題抽出など実務的な戦略策定を行った。その結果、課題によっては薬事戦略方針の修正、試験デザインの変更などが必要となり試験遂行上おおいに進展した。

課題1：

当施設の臨床第I/II相試験の成績より難治性SScに対する自己HSCTは安全かつ有効な治療法であると考えられたため、先進医療で

の実施を目指し、臨床第 II 相試験のプロトコールを作成した。適格基準は以下のごとく定めた。1) 年齢 16 歳以上 65 歳未満、2) Performance status が 0~2、3) 以下のいずれか、a) 発症 4 年以内でスキンスコアが 15 点以上かつ肺、心、腎いずれかの合併症を有する、b) 発症 2 年以内で躯幹の皮膚硬化を含み、スキンスコアが 20 点以上で炎症所見または貧血を認める、c) 発症後 4 年以上またはスキンスコアは 15 点未満だが経過中進行性の間質性肺炎を認める。移植法としては、当施設での検討において有効性に優れる純化 HSCT を選択した。評価項目は 3, 5 年後のイベント無し生存、全生存、皮膚硬化の改善、肺活量(%VC)の改善等とした。

又これらの妥当性について PMDA と戦略相談の予定である。

課題 2 :

本年度は治験薬提供元であるオンコセラピー社と non-disclosure agreement 締結に向け交渉し、又対象患者数調査、組入れ患者数設定、試験デザインなどプロトコール作成を生物統計家と共におこなった。

又それらについて PMDA と戦略相談の予定である。

課題 3 :

本年度は試験準備期間として、参加施設の選定と研究体制の整備を行い、平成 25 年 1 月 8 日に班会議を開催した。そして、同月、プロトコール、患者同意説明文書を完成した。現在、九州大学病院臨床試験倫理審査委員会 (IRB) へ資料を提出し、審査を申請中である

D. 考察

課題 1 :

重症 SSc に対し、自己 HSCT は唯一の予後を改善しうる治療法として期待されている。

海外の無作為化第 II 相比較試験で SSc に対する自己 HSCT が従来の CY 静注療法に比し、皮膚硬化や間質性肺炎に対する有効性が有意に優れている事が報告された。海外では現在臨床第 III 相試験が進行中である。本研究の検討でも、SSc に対する自己 HSCT では皮膚硬化や間質性肺炎に対して、有意な改善効果が認められ、その効果は長期間持続した。海外における 175 例の集計では 5 年生存率は 76%、また 5 年無増悪生存率は 55%と報告されており、当施設の成績(それぞれ 89%、65%)は同等以上であると考えられる。

新規プロトコールの作成においては、過去の報告を参考に、従来の治療法では予後不良と考えられる症例が対象となるよう適格基準を定めた。評価項目は海外における臨床第 III 相試験を参考にした。

課題 2 :

化学療法不応となった胆道がん患者において倫理性を保ちながら本治験薬の有用性を示すために HLA-A*2402 保有の有無で群間比較を行う計画を考案した。

課題 3 :

本年度は、予定通り、研究組織の構築とプロトコール作成を行い、イベリカ(株)へ、データマネージメントを依頼し準備を進めている。九州大学病院 IRB による承認が得られれば、順次参加施設の IRB 承認をもって患者登録を開始する。

E. 結論

以下のように3課題ともプロトコール確定→多施設臨床試験準備段階に至っている。PMDAとの薬事戦略相談も本年度内に行う予定であり初年度の目的は達成している。

課題1：

難治性SScに対する自己HSCTは安全かつ有効な治療法で、その効果は長期間持続する事が明らかになったため、臨床第II相試験のプロトコールを作成した。

課題2：

他に有効な標準治療法の無い化学療法不応となった HLA-A*2402 陽性の胆道がん患者において OCV-C01 注は有効性が期待でき、試験準備が整い次第開始する予定である。

課題3：

本研究は患者登録開始に向けての準備を予定通り進めている。九州大学病院 IRB の承認が得られ次第、各研究分担者の施設においても IRB の承認申請を行い、取得できた施設から随時速やかに症例登録を開始する予定である。

F. 健康危険情報

まだ試験開始に至っておらず特に被験者に関する危険情報も生じていない。

G. 研究発表

1. 論文発表 特になし
2. 学会発表 特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

難治性全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植の臨床研究

研究者分担者 赤司浩一
九州大学病院 血液腫瘍内科 教授

研究要旨

全身性硬化症(SSc)において、高度の皮膚硬化と内臓病変を有する重症例は5年生存率が50-60%と予後不良である。本研究では難治性SScに対する自己造血幹細胞移植(自己HSCT)の実用化を目指し、先進医療として臨床第II相試験を実施する事が目的である。本年度は当施設における既移植例の分析とその結果を基にした臨床第II相試験のプロトコール作成を目的とした。対象の既移植例は難治性SSc19例である。末梢血幹細胞の動員はCY4g/m²に引き続きG-CSFを投与し、アフエレーシスによって末梢血幹細胞採取した。11例では移植片をCD34陽性細胞に純化した(純化HSCT)。移植前治療としてはCY200mg/kgを投与し、移植当日に2x10⁶/kg以上のCD34陽性細胞を輸注した。皮膚硬化に対する効果では、スキンスコアが自己HSCT3年後には約70%の改善を示しその後も持続した。間質性肺炎では、%VCが自己HSCT後増加傾向を示し、4年後には有意に増加した。合併症としてウイルス感染を高頻度に認めたが、移植関連死は認めなかった。5年生存率は89%、5年無増悪生存率は65%であった。純化HSCTでは皮膚硬化に対する有効性が有意に優れていた。当施設の成績より難治性SScに対する自己HSCTは安全かつ有効な治療法であると考えられたため、臨床第II相試験のプロトコールを作成した。

A. 研究目的

全身性硬化症(SSc)は皮膚硬化と血管病変を特徴とする全身性結合織疾患で、病変は皮膚、肺、心臓、腎臓、消化管、関節等、広範囲に及ぶ。トポイソメラーゼIやセントロメアに対する自己抗体を認め、またこれらが病型とも関連している事より、その発症や病態形成に自己免疫学的機序が関与すると考えられている。SScは確立された有効な治療法がなく、高度の皮膚硬化と内臓病変を有する重症例は5年生存率が50-60%と予後不良であり、生存例においても日常生活の質は著しく低下

する。

難治性SScへの新規治療法として、欧米では自己造血幹細胞移植(自己HSCT)が臨床応用されており、欧米では現在臨床第III相試験が進行中で、試験終了後には本疾患における標準治療となることが予想される。当施設でも2002年より、臨床第I/II相試験として難治性SSc19例に対し、自己HSCTを施行し、高い治療効果を得た。

本研究では難治性SScに対する自己HSCTの実用化を目指し、先進医療として臨床第II相試験を実施する事が目的である。本年度は当施設における既移植例の分析を行い、その

結果を基に臨床第 II 相試験のプロトコールを作成することを目的とした。

B. 研究方法

対象の既移植例は難治性 SSc19 例である。末梢血幹細胞の動員は $CY4g/m^2$ に引き続き G-CSF を投与し、アフエレーシスによって末梢血幹細胞採取した。11 例では末梢血幹細胞採取後、CliniMACS を用いて CD34 陽性細胞に純化した(純化 HSCT)。移植前治療としては CY 200mg/kg を投与し、移植当日に $2 \times 10^6/kg$ 以上の CD34 陽性細胞を輸注した。8 例では CD34 陽性細胞への純化を行わなかった(非純化 HSCT)。自己 HSCT 後 5 年間の有効性と安全性を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は九州大学大学院医学研究院倫理委員会の承認を得ている。本療法の施行にあたっては全例に対し、説明と同意の取得を行っている。

C. 研究結果

自己 HSCT を施行した SSc19 例において皮膚硬化に対する効果では、スキンスコアが自己 HSCT3 年後には約 70%の改善を示し、その効果は 5 年後まで持続した。間質性肺炎では、%VC が自己 HSCT 後増加傾向を示し、4 年後には有意に増加した。間質性肺炎のマーカーである KL-6 は移植 1 年後から 5 年後まで有意な低下が持続した。抗 Scl-70 抗体価は移植 1 ヶ月後より有意に低下し 5 年間低下傾向は持続した。合併症として、アデノウイルス膀胱炎 2 例(10.5%)、帯状疱疹 5 例(26.3%)、サイトメガロウイルス抗原血症 8 例(42.1%)等を認めた。

移植関連死は認めなかったが、1 例が原疾患に伴う間質性肺炎の進行のため自己 HSCT 後 20 ヶ月に、1 例が原疾患再発による間質性肺炎および腎クリーゼで 38 ヶ月後に死亡した。5 年生存率は 89%、また 5 年無増悪生存率は 65%であった。純化 HSCT では非純化 HSCT に比し、合併症としてウイルス感染を高頻度に認めたが、皮膚硬化に対する有効性は有意に優れていた。

当施設の臨床第 I/II 相試験の成績より難治性 SSc に対する自己 HSCT は安全かつ有効な治療法であると考えられたため、先進医療での実施を目指し、臨床第 II 相試験のプロトコールを作成した。適格基準は以下のごとく定めた。1) 年齢 16 歳以上 65 歳未満、2) Performance status が 0~2、3) 以下のいずれか、a) 発症 4 年以内でスキンスコアが 15 点以上かつ肺、心、腎いずれかの合併症を有する、b) 発症 2 年以内で躯幹の皮膚硬化を含み、スキンスコアが 20 点以上で炎症所見または貧血を認める、c) 発症後 4 年以上またはスキンスコアは 15 点未満だが経過中進行性の間質性肺炎を認める。移植法としては、当施設での検討において有効性に優れる純化 HSCT を選択した。評価項目は 3、5 年後のイベント無し生存、全生存、皮膚硬化の改善、肺活量(%VC)の改善等とした。

D. 考察

重症 SSc に対し、自己 HSCT は唯一の予後を改善しうる治療法として期待されている。

海外の無作為化第 II 相比較試験で SSc に対する自己 HSCT が従来の CY 静注療法に比し、皮膚硬化や間質性肺炎に対する有効性が有意に優れている事が報告された(Burt et al.

Lancet 2011)。海外では現在臨床第 III 相試験が進行中である。本研究の検討でも、SSc に対する自己 HSCT では皮膚硬化や間質性肺炎に対して、有意な改善効果が認められ、その効果は長期間持続した。海外における 175 例の集計では 5 年生存率は 76%、また 5 年無増悪生存率は 55%と報告されており、当施設の成績(それぞれ 89%、65%)は同等以上であると考えられる。

新規プロトコールの作成においては、過去の報告を参考に、従来の治療法では予後不良と考えられる症例が対象となるよう適格基準を定めた。評価項目は海外における臨床第 III 相試験を参考にした。

E. 結論

難治性 SSc に対する自己 HSCT は安全かつ有効な治療法で、その効果は長期間持続する事が明らかになったため、臨床第 II 相試験のプロトコールを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamauchi T, Takenaka K, Urata S, Shima T, Kikushige Y, Tokuyama T, Iwamoto C, Nishihara M, Iwasaki H, Miyamoto T, Honma N, Nakao M, Matozaki T, Akashi K. Polymorphic Sirpa is the genetic determinant for NOD-based mouse lines to achieve efficient human cell engraftment. *Blood* 121: 1316-1325, 2013
2. Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Mori Y, Kamezaki K, Takase K, Henzan H, Numata A, Ito Y, Takenaka K, Iwasaki H,

Kamimura T, Eto T, Nagafuji K, Teshima T, Kato K, Akashi K. Quantitation of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 121: 840-848, 2013

3. Kumamaru H, Ohkawa Y, Saiwai H, Yamada H, Kubota K, Kobayakawa K, Akashi K, Okano H, Iwamoto Y, Okada S. Direct isolation and RNA-seq reveal environment-dependent properties of engrafted neural stem/progenitor cells. *Nat Commun* 3:1140, 2012
4. Kuriyama T, Takenaka K, Kohno K, Yamauchi T, Daitoku S, Yoshimoto G, Kikushige Y, Kishimoto J, Abe Y, Harada N, Miyamoto T, Iwasaki H, Teshima T, Akashi K. Engraftment of hematopoietic stem cells caused by down-regulation of CD47 is critical in the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 120: 4058-4067, 2012
5. Eriguchi Y, Takashima S, Oka H, Shimoji S, Nakamura K, Uryu H, Shimoda S, Iwasaki H, Shimono N, Ayabe T, Akashi K, Teshima T. Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of α -defensins. *Blood* 120: 223-231, 2012
6. Niino H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Kikushige Y, Shima T, Noda K, Ota S, Tsuzuki H, Inoue Y, Arinobu Y, Iwasaki H, Shimoda S, Baba E, Tsukamoto H, Horiuchi T, Taniyama T, Akashi K. CIN85 is required for Cbl-mediated regulation of antigen

receptor signaling in human B cells.
Blood 119: 2263-73, 2012

学会発表

1. 赤司浩一：「造血器悪性幹細胞の成立機構」
第 101 回日本病理学会, 2012 年 4 月, 東京
2. 赤司浩一：「慢性リンパ性白血病幹細胞の
特性と治療応用」第 10 回日本臨床腫瘍学
会, 2012 年 7 月, 大阪
3. 赤司浩一：「悪性造血器腫瘍における癌幹
細胞の病理」第 71 回日本癌学会, 2012 年
9 月, 札幌

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

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

肉眼的根治切除術後胆道癌患者に対する新規腫瘍関連抗原由来ペプチドワクチンを用いた後補助療法の新規腫瘍関連抗原由来ペプチドワクチンを用いた後補助療法の第Ⅱ相医師主導治験

研究分担者 谷 憲三朗
九州大学 生体防御医学研究所 教授
九州大学病院 先端分子・細胞治療科 教授

研究要旨

胆道癌は 2009 年、男女合わせたがん死亡原因において、肺癌、胃癌、大腸癌、肝臓癌、膵癌について第 6 位である。また、乳頭部癌では 10～20%、肝内胆管癌では 30～40%、肝外胆管癌では 60～70%が診断時に切除不能な進行癌であることに加え、治癒切除後の 50～80%が再発する難治癌であることから、予後不良／難治性の悪性腫瘍である。切除不能胆道癌に対する全身化学療法はジェムシタビン（GEM）／シスプラチン（CDDP）併用療法（GC 療法）が標準治療とされ、その生存期間中央値（MST）は 11.7 ヶ月、GEM 不応に対する二次治療として S-1 を使用した第Ⅱ相試験では奏効率 7.5%、MST 7.3 ヶ月である。このような背景から、胆道癌に対する新たな治療法の開発は必須と考えられる。われわれは胆道癌に対する新たながんワクチン療法を開発する目的で、第Ⅱ相医師主導治験を計画し、実施に向けた準備を行った。

A. 研究目的：

標準療法不応胆道癌と診断された患者を対象として、新規ペプチドワクチン（OCV-C01）の皮下投与時の有効性について、HLA-A2402 の有無により比較し、全生存期間を指標に HLA-A2402 群患者での優越性を検証する。

B. 研究方法：

対象患者においては、腺癌、粘液癌又は腺扁平上皮癌であることが組織診又は細胞診にて確認されている浸潤性肝外胆管癌、胆嚢癌および乳頭部癌を有し、GEM を含む治療を受

けた結果、当該治療に不応と判断された患者であり、他の化学療法や放射線療法の実施の有無は問わない。さらに同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下であり、Karnofsky Performance Status（KPS）が 80 以上、各臓器は十分な機能を有しており、3 ヶ月以上の生存が期待でき、本人から文書による同意が得られている等のその他規定の適格基準を満たし、除外基準を満たさない患者を対象とする。

治験薬は OCV-C01 注を予定しており、以下の 2 種類のバイアルからなる用時調製の注射剤である。バイアル①：有効成分としてエルパモチド、OCV-101 及び OCV-105 を含有する

凍結乾燥製剤、バイアル②：不完全フロイントアジュバント (Montanide ISA 51 VG、以下 IFA)。治験薬を 1.0 mL/body で、週 1 回、4 週間投与を 1 コースとして、可能な限り腋窩部または鼠径部に皮下投与し、治験薬投与中止基準に該当するまで上記コースを繰り返す。試験デザインは単施設単群試験。評価項目として、有効性に関する主要評価項目は、最終症例登録日から 365 日目をカットオフとした全生存期間 (overall survival、OS)、有効性に関する副次的評価項目は、最終症例登録日から 365 日目をカットオフとした無増悪生存期間 (progression free survival、PFS) とする。RECIST v1.1 日本語訳 JCOG 版に基づく腫瘍縮小効果評価法を用いて、腫瘍縮小効果は、治験責任 (分担) 医師による判定と画像評価委員会による中央判定を実施する予定である。安全性に関する評価項目としては、有害事象の発現、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図の変化を用いて行う。統計解析計画として、主要評価項目の全生存期間については、Kaplan-Meier 法により累積生存率を求める。目標症例数は 40 例として HLA-A*2402 のキーオープン方式をとり、HLA-A*2402 保有の有無群間での比較解析を行う。治験実施予定期間は 2013 年 10 月～2016 年 3 月 (登録期間：18 ヶ月、追跡期間：12 ヶ月)、被験者登録予定期間：2013 年 10 月～2015 年 3 月 (18 ヶ月) とする。

(倫理面への配慮)

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則に則って実施する。また、治験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP 省令)」を遵守して実施する。

C. 研究結果：特になし

D. 考 察：特になし

E. 結論：

胆道癌に対する新たながんワクチン療法を開発する目的で、第 II 相医師主導治験を計画し、実施に向けた準備を行った。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) Yokota, Y., Inoue, H., Matsumura, Y., Nabeta, H., Narusawa, M., Watanabe, A., Sakamoto, C., Hijikata, Y., Iga-Murahashi, M., Takayama, K., Sasaki, F., Nakanishi, Y., Yokomizo, T., Tani, K. Absence of LTB4/BLT1 axis facilitates generation of mouse GM-CSF-induced long-lasting antitumor immunological memory by enhancing innate and adaptive immune systems. *Blood* 120:3444-3454, 2012(in press)
- 2) Kobayashi, S., Tian, Y., Ohno, N., Yujji, K., Ishigaki, T., Isobe, M., Tsuda, M., Oyaizu, N., Watanabe, E., Watanabe, N., Tani, K., Tojo, A., Uchimaru, K., The CD3 versus CD7 Plot in Multicolor Flow Cytometry Reflects Progression of Disease Stage in Patients Infected with HTLV-I. *PLoS ONE* 2013(in press)
- 3) 土方、谷他、固形腫瘍に対する新規免疫療法の開発-当科における第 I 相臨床試験の

現状-、臨床血液、53、487-492, 2012

2. 学会発表：

- ・村橋、谷他、腫瘍関連抗原と免疫寛容を標的とした進行・再発固形腫瘍に対する化学療法併用抗腫瘍免疫療法（第 I 相臨床試験）、第 4 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会、平成 24 年 8 月 14 日（金沢）
- ・土方、谷他、RNF43 ペプチドパルス樹状細胞ならびに RNF43 ペプチド特異的活性化リンパ球を用いた進行固形腫瘍患者に対する強化養子免疫療法第 I 相臨床試験、第 4 回造血器腫瘍免疫療法研究会学術集会、平成 24 年 8 月 14 日（金沢）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：特になし
2. 実用新案登録：特になし
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

低用量BCG膀胱腔内注入維持療法の再発予防効果ならびに安全性に関するランダム化
比較試験

研究分担者 内藤 誠二

九州大学大学院医学研究院 泌尿器科学分野 教授

研究要旨

研究参加施設を組織し、プロトコルを完成し、IRB の承認申請を開始した。

A. 研究目的

中・高再発リスクの筋層非浸潤性膀胱癌 (Ta、T1) に対するTURBT後の標準量BCG導入療法+低用量BCG維持療法が、標準的レジメである標準量BCG導入療法より再発・進展予防効果において優れ、かつ安全に、高い完遂率をもって実施できかどうかを、前向き無作為化比較試験によって検証する。

B. 研究方法

中・高再発リスクの筋層非浸潤性膀胱癌 (Ta、T1) 患者を以下の2群にランダム化する。
A群：標準量 BCG 導入療法 (80 mg/週×6回)、B群：標準量 BCG 導入療法 (80 mg/週×6回) + 低用量 BCG 維持療法 (40 mg/週×3回 ×4コース)。主要評価項目は、無再発生存期間、副次評価項目は、無増悪生存期間、生存期間、プロトコル治療の完遂率、有害事象発現状況とし

た。登録予定患者は合計180例、登録期間は1.5年、追跡期間は最短3年とし、総研究期間は5年である。

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化されている。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守している。

- 1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

4) 研究の第三者的監視として、効果・安全性評価委員会を設置する。この委員会は中間解析として二次登録が100例に達した時点でイベント(再発、増悪、死亡)の発現状況ならびに有害事象の発現状況を評価し、研究全体の継続に及ぼす影響を評価するとともに、科学性と倫理性の確保に努める。

C. 研究結果

平成24年度は試験準備期間として、参加施設の選定と研究体制の整備を行い、平成25年1月8日に班会議を開催した。そして、同月、プロトコール、患者同意説明文書を完成した。現在、九州大学病院臨床試験倫理審査委員会(IRB)へ資料を提出し、承認を申請中である。

D. 考察

本年度は、予定通り、研究組織の構築とプロトコール作成を行い、イベリカ(株)へ、データマネージメントを依頼し準備を進めている。九州大学病院IRBによる承認が得られれば、順次参加施設のIRB承認を申請する。承認が得られた施設から順次患者登録を開始する。

E. 結論

本研究は現在患者登録開始に向けての準備を予定通り進めている。九州大学病院 IRB の承認が得られ次第、各研究分担者の施設においても IRB の承認申請を行い、取得できた施設から随時速やかに症例登録を開始する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
別添資料Ⅲ参照
2. 学会発表
なし

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 なし

III 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamauchi T, Takenaka K, Urata S, Shima T, Kikushige Y, Tokuyama T, Iwamoto C, Nishihara M, Iwasaki H, Miyamoto T, Honma N, Nakao M, Matozaki T, Akashi K.	Polymorphic Sirpa is the genetic determinant for NOD-based mouse lines to achieve efficient human cell engraftment.	Blood	121	1316-1325	2013
Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Mori Y, Kamezaki K, Takase K, Henzan H, Numata A, Ito Y, Takenaka K, Iwasaki H, Kamimura T, Eto T, Nagafuji K, Teshima T, Kato K, Akashi K.	Quantitation of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Blood	121	840-848	2013
Kumamaru H, Ohkawa Y, Saiwai H, Yamada H, Kubota K, Kobayakawa K, Akashi K, Okano H, Iwamoto Y, Okada S.	Direct isolation and RNA-seq reveal environment- dependent properties of engrafted neural stem/progenitor cells.	Nat Commun	3	1140	2012
Kuriyama T, Takenaka K, Kohno K, Yamauchi T, Daitoku S, Yoshimoto G, Kikushige Y, Kishimoto J, Abe Y, Harada N, Miyamoto T, Iwasaki H, Teshima T, Akashi K.	Engulfment of hematopoietic stem cells caused by down-regulation of CD47 is critical in the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis.	Blood	120	4058-4067	2012

Eriguchi Y, Takashima S, Oka H, Shimoji S, Nakamura K, Uryu H, Shimoda S, Iwasaki H, Shimono N, Ayabe T, Akashi K, Teshima T.	Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of α -defensins.	Blood	120	223-231	2012
Niuro H, Jabbarzadeh- Tabrizi S, Kikushige Y, Shima T, Noda K, Ota S, Tsuzuki H, Inoue Y, Arinobu Y, Iwasaki H, Shimoda S, Baba E, Tsukamoto H, Horiuchi T, Taniyama T, Akashi K.	CIN85 is required for Cbl-mediated regulation of antigen receptor signaling in human B cells.	Blood	119	2263-227 3	2012
Yokota, Y., Inoue, H., Matsumura, Y., Nabeta, H., Narusawa, M., Watanabe, A., Sakamoto, C., Hijikata, Y., Iga-Murahashi, M., Takayama, K., Sasaki, F., Nakanishi, Y., Yokomizo, T., Tani, K.	Absence of LTB4/BLT1 axis facilitates generation of mouse GM-CSF-induced long-lasting antitumor immunological memory by enhancing innate and adaptive immune systems.	Blood	120	3444-345 4	2012
Kobayashi, S., Tian, Y., Ohno, N., Yujji, K., Ishigaki, T., Isobe, M., Tsuda, M., Oyaizu, N., Watanabe, E., Watanabe, N., Tani, K., Tojo, A., Uchimaru, K.,	The CD3 versus CD7 Plot in Multicolor Flow Cytometry Reflects Progression of Disease Stage in Patients Infected with HTLV-I.	PLOS ONE			2013

土方 康基 谷 憲三朗他	固形腫瘍に対する新規免疫療法の開発- 当科における第 I 相臨床試験の現状-	臨床血液	53	487-492	2012
Matsumoto K, et al.	Risk of subsequent tumour recurrence and stage progression in bacille Calmette-Guérin relapsing non-muscle-invasive bladder cancer.	BJU Int.	110	E508-513	2012
Shirakawa H, et al	Prognostic significance of Bacillus Calmette-Guérin failure classification in non-muscle-invasive bladder cancer.	BJU Int.	110	E216-221	2012
Muramaki M, et al.	Expression profile of E-cadherin and N-cadherin in non-muscle-invasive bladder cancer as a novel predictor of intravesical recurrence following transurethral resection.	Urol Oncol	30	161-166	2012