

201332008A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 珠 玖 洋

平成26（2014）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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 珠玖 洋

平成26（2014）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<br>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. 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<br>多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験に関する研究  | 7  |
| 土岐 祐一郎                                                             |    |
| 2. 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<br>多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験に関する研究  | 9  |
| 安部 哲也                                                              |    |
| 3. 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<br>多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験に関する研究  | 12 |
| 平野 聡                                                               |    |
| 4. 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<br>多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験に関する研究  | 14 |
| 石川 剛                                                               |    |
| 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<br>多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験に関する研究  | 16 |
| 上田 修吾                                                              |    |
| 6. 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<br>多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験に関する研究  | 19 |
| 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<br>多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験に関する研究  | 21 |
| 金高 賢悟                                                              |    |
| 8. 根治切除術後食道癌の NY-ESO-1 抗原発現陽性例に対する<br>IMF-001の多施設共同無作為化比較試験        | 23 |
| 五島 直樹                                                              |    |
| 9. 臨床試験での抗原発現判定の実施, および結果の再検討                                      | 27 |
| 佐藤 永一                                                              |    |
| 10. 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<br>多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験に関する研究 | 30 |
| 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                                       | 32 |
| 山田 知美                                                              |    |
| 12. 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<br>多施設共同前期第Ⅱ相臨床試験に関する研究 | 34 |
| 大津 敦                                                               |    |
| 13. 食道癌患者における血清抗NY-ESO-1抗体の解析                                      | 36 |
| 島田 英昭                                                              |    |

|                     |    |
|---------------------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 39 |
|---------------------|----|

|                 |    |
|-----------------|----|
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | 43 |
|-----------------|----|

# 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索する前期第Ⅱ相試験を医師主導治験として実施する。平成 24 年度に治験を開始し、平成 25 年度には治験実施を継続すると共に症例登録の加速化対策として症例選択基準の改訂を行った。平成 26 年 1 月末時点で一次登録 130 例、二次登録 17 例が登録された。平成 26 年度には施設追加を予定し、平成 26 年度中に 70 例の二次登録を達成する見通しがついた。

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

安部 哲也

愛知県がんセンター 消化器外科医長

平野 聡

北海道大学大学院医学系研究科 教授

石川 剛

京都府立医科大学消化器内科 講師

上田 修吾

田附興風会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

金高 賢悟

長崎大学 附属病院 講師

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 准教授

山田 知美

大阪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

島田 英昭

東邦大学 外科学講座 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索する前期第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相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 $\mu$ 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。追跡期間は最終症例の二次登録後から2年間を設定。治験薬GMP準拠の治験薬を（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

### 平成23年度

1. 主に治験開始に向けた準備を行い、PMDAへ治験計画届書を提出した。その間PMDAの助言により、プロトコルの修正を行

い、治験実薬投与群、非投与群共に、NY-ESO-1 抗原陽性腫瘍へと変更した。

（変更前では実薬投与群は抗原陽性、非投与群は陰性）また実薬投与群および非投与群各々35症例計70症例に変更した。

（変更前は各々30症例計60症例）

2. 治験実施計画書の作成、治験実施体制の構築、多施設共同医師主導治験の運営に係る各種手順書の作成、手術、血液検体処理等に関する手順書を作成した。
3. 治験薬GMP準拠の治験薬製造、搬送体制を確立した。
4. 治験実施施設（2施設）のIRB承認を得、治験届を提出した。

### 平成24年度

1. 治験実施施設（7施設）のIRB承認を受け、治験届を提出した。
2. 年3回の治験推進を中心とする班会議を開催した。
3. 症例登録を6月より各施設暫時開始し、一次登録57例、二次登録6例の進捗があった。

### 平成25年度

1. 症例登録の加速化対策を実施した。具体的には、一次登録から二次登録への移行率が当初の想定を下回った為、原因分析のもとにプロトコル見直しを行い、選択基準を病理病期から臨床病期に改訂した。又、より柔軟な一次登録を可能にするべくプロトコルを変更した。改訂の結果、一次登録数の増加が認められた。また二次登録への移行率は今後、顕著に増加することが期待される。

2. 平成 26 年 1 月末現在一次登録 130 例、二次登録 17 例であり、上記対策に加えて、施設追加（当初の 7 施設から 14 施設へ増加）を行い、試算上平成 26 年度中に 70 例の二次登録を完遂する見通しがついた。
3. 免疫反応検査、プロテインアレイ、遺伝子発現検査等について解析中である。
4. 平成 25 年に臨床研究中核病院となった国立病院機構名古屋医療センターの ARO 機能の支援を受けることを計画検討している。

#### D. 考察

順調に一次登録が進行している。一次登録から二次登録への移行率が当初想定 30%（食道癌における NY-ESO-1 抗原陽性率 35%をベースとして）を下回る 13%であったため、原因分析のもとにプロトコール見直しを行い、選択基準を病理病期から臨床病期に改訂した。又、より柔軟な一次登録を可能にするべくプロトコールを変更した。改訂の結果移行率が 25%程度に顕著に増加することが推察される。また、NY-ESO-1 陽性率はこれまでの集計にて約 40%であり、今後の登録の大きな問題とはならないと考えられた。登録基準改定の対策に加えて平成 26 年度には施設追加を予定しており（当初 7 施設から 26 年度には 14 施設に増加）、試算上平成 26 年度中に 70 例の二次登録を完遂することが可能と考えられる。また今後、免疫反応検査、プロテインアレイ、遺伝子発現検査等の結果と臨床経過との中間評価により、有意義な示唆が得られると期待される。

#### E. 結論

平成 25 年度は症例の収集が順調に進行し、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相臨床試験の一次登録が進んだ。一次登録から二次登録への移行率が予定を下回った為に加速化対策を実施し、予定通りに平成 26 年度に二次登録 70 例を完遂する見通しがついた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kageyama S, Wada H, Muro K, Niwa Y, Ueda S, Miyata H, Takiguchi S, Sugino SH, Miyahara Y, Ikeda H, Imai N, Sato E, Yamada T, Osako M, Ohnishi M, Harada N, Hishida T, Doki Y, Shiku H.: Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients. J Transl Med. 11(1):246, 2013.
2. Miyazaki Y, Fujiwara H, Asai H, Ochi F, Ochi T, Azuma T, Ishida T, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Development of a novel redirected T-cell-based adoptive immunotherapy targeting human telomerase reverse transcriptase for adult T-cell leukemia. Blood. 13;121(24):4894-901, 2013.

3. Muraoka D., Nishikawa H., Noguchi T., Wang L., Harada N., Sato E., Luescher I., Nakayama E., Kato T., Shiku H. Establishment of animal models to analyze the kinetics and distribution of human tumor antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells. *Vaccine*. 19;31(17):2110-8, 2013.
  4. Iwami K., Natsume A., Ohno M., Ikeda H., Mineno J., Nukaya I., Okamoto S., Fujiwara H., Yasukawa M., Shiku H., Wakabayashi T. Adoptive transfer of genetically modified Wilms' tumor 1-specific T cells in a novel malignant skull base meningioma model. *Neuro. Oncol.* 15(6):747-58, 2013.
  5. Asai H., Fujiwara H., An J., Ochi T., Miyazaki Y., Nagai K., Okamoto S., Mineno J., Kuzushima K., Shiku H., Inoue H., Yasukawa M. Co-Introduced Functional CCR2 Potentiates In Vivo Anti-Lung Cancer Functionality Mediated by T Cells Double Gene-Modified to Express WT1-Specific T-Cell Receptor. *PLoS One*. 8:e56820, 2013.
  6. Hirayama M., Nishikawa H., Nagata Y., Tsuji T., Kato T., Kageyama S., Ueda S., Sugiyama D., Hori S., Sakaguchi S., Ritter G., Old LJ., Gnjatic S., Shiku H. Overcoming regulatory T-cell suppression by a lyophilized preparation of *Streptococcus pyogenes*. *Eur. J. Immunol.* 43(4):989-1000, 2013.
  7. Gupta A., Nuber N., Esslinger C., Wittenbrink M., Treder M., Landshammer A., Noguchi T., Kelly M., Gnjatic S., Ritter E., von Boehmer L., Nishikawa H., Shiku H., Old L., Ritter G., Knuth A., van den Broek M. A novel human-derived antibody against NY-ESO-1 improves the efficacy of chemotherapy. *Cancer Immun.* 13:3. Epub , 2013.
  8. Takahashi T., Shiku H.: Cell surface antigens: invaluable landmarks reflecting the nature of cells. *Cancer Immun.* 12:2, 2012.
2. 学会発表
- 1) Hiroaki Ikeda, Shinichi Kageyama, Naoko Imai, Yoshihiro Miyahara, Mikiya Ishihara, Naoyuki Katayama, Hirofumi Yoshioka, Daisuke Tomura, Ikuei Nukaya, Junichi Mineno, Kazuto Takesako, Hiroshi Shiku. In vivo persistence of adoptively transferred TCR gene-transduced lymphocytes with anti-tumor reactivity in patients with MAGE-A4 expressing esophagenal cancer. 28<sup>th</sup> Annual Meeting of Society for Immunotherrapy of Cancer. National Harbor, MD, USA, 2013.
  - 2) Hiroaki Ikeda, Shinichi Kageyama, Naoko Imai, Yoshihiro Miyahara, Mikiya Ishihara, Yasuhiro Nagata, Naoyuki Katayama, Hirofumi Yoshioka, Daisuke Tomura, Ikuei Nukaya, Junichi Mineno, Kazuto Takesako, Hiroshi Shiku.

- Adoptively transferred TCR gene-transduced lymphocytes persist with anti-tumor reactivity in patients with MAGE-A4<sup>+</sup> esophageal cancer. ESGCT and SETGyC collaborative congress, Madrid, Spain, 2013.
- 3) Hiroaki Ikeda, Ayumi Kawamura, Naoko Imai, Makiko Yamane, Sachiko Okamoto, Junichi Mineno, Kazutoh Takesako, Hiroshi Shiku. TCR gene therapy with allogeneic T cells. The 4<sup>th</sup> JSH international symposium 2013, Ehime, Japan 2013.
- 4) 池田裕明 T細胞輸注療法 -遺伝子改変T細胞の利用-第17回日本がん分子標的治療学会学術集会 京都 2013.
- 5) 池田裕明 遺伝子改変T細胞輸注療法のトランスレーショナルリサーチ 第41回日本臨床免疫学会総会 下関 2013.
- 6) Hiroaki Ikeda, Ayumi Kawamura, Makiko Yamane, Naoko Imai, Sachiko Okamoto, Junichi Mineno, Kazutoh Takesako, Hiroshi Shiku. TCR gene therapy with allogeneic T cells 第17回日本がん免疫学会総会 宇部 2013.
- 7) Hiroaki Ikeda Adoptive cell therapy with antigen receptor engineered T cells. 第72回日本癌学会学術総会 横浜 2013.
- 8) Hiroaki Ikeda, Ayumi Kawamura, Naoko Imai, Sachiko Okamoto, Junichi Mineno, Kazutoh Takesako, Hiroshi Shiku. TCR gene therapy with allogeneic T cells. 第42回日本免疫学会学術総会 幕張 2013.
- 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

「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：臨床治験において、5例の一次登録、1例の二次登録症例を得、1例の投与完遂例を経験した。今後もさらなる一次同意の取得をめざす。

A. 研究目的

がんの克服を目指し、がんに対する専門的・学際的さらには総合的な研究を進展させ、がん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て、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癌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 がんワクチンを術後早期より投与することによる再発予防の臨床学的な有効性を見る。適合症例に対して、一次同意を取得後、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がんの進行度を検討する。外科的根治切除後、二次同意取得を行いワクチン投与を再発確定まで連続投与する。

また、種々のがん免疫臨床試験を実施し、がんワクチンにとどまらず免疫療法の分野での総合的な知識取得及び臨床応用におけ

る組織構築に努める。

(倫理面への配慮)

当該試験は大阪大学附属病院倫理委員会にて承認を得ている。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・試薬投与・記録・データ保存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

12例の適応症例に対して、一次同意を5例で得た。その後の解析にて二次同意を1例で得た。この1例のワクチンの投与は完了し、その後の病状経過を観察中である。

別に、PolyICLCを用いたNY-ESO-1 がんワクチン臨床試験、抗CCR4抗体による制御性T細胞を標的としたがん免疫療法医師主導治験を実施中である。

また、2009年より実施したCHP/NY-ESO-1 がんワクチン臨床治験の研究を論文化するとともに、2008年より実施したNY-ESO-10LP

がんワクチン臨床試験の研究も論文化している (Journal of Immunotherapy, in press)。

#### D. 考察

今後もさらに症例登録に向けて、一次同意の取得に努める。

#### E. 結論

5 例の一次同意、1 例の二次同意を得、この 1 例の完遂例を経験した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) NY-ESO-1 antibody as a novel tumour marker of gastric cancer. BrJ Cancer, 108(5): 1119-25. 2013
- 2) Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients. J Transl Med. 11(1): 246, 2013
- 3) Subcuticular sutures versus staples for skin closure after open gastrointestinal surgery: a phase 3, multicentre,

open-label, randomised controlled trial. Lancet. 382(9898): 1105-12, 2013

- 4) Increased Th17-Inducing Activity of CD14(+) CD163(low) Myeloid Cells in Intestinal Lamina Propria of Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology, 145(6): 1380-91, 2013
- 5) "Mogamulizumabの効果判定: 特集 治療効果の判定基準と臨床試験のendpoint RECISTとirResponse Criteria "腫瘍内科 12(4): 394-400, 2013

##### 2. 学会発表

- 1) "Seminar 3; Clinical application of ghrelin for upper gastro-intestinal surgery" 7th CACHEXIA CONFERENCE, 9 Dec. 2013 Kobe/Osaka, Japan

#### 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 安部 哲也 愛知県がんセンター中央病院 消化器外科医長

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。

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

2012年8月より一次同意を開始し、2013  
年12月現在一次同意は38名、二次同意は4  
名行った。二次同意脱落の理由は術後リン  
パ節転移なしが4名。一次同意後重複癌が  
あり脱落したものが3名。NY-ESO-1抗原発  
現9名、一次同意撤回2名、pCR2名、根治  
手術非施行例4名、切除断端陽性2例であ  
った。現時点で抗原発現結果が出ていない  
ものが7名であった。抗原発現陽性で二次  
同意前の方が1名であった。

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 $\mu$ g) 2週毎 $\times$ 6回+IMF-001(200 $\mu$ 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。

D. 考察

一次同意に関しては登録可能症例につい  
てはほぼ全例登録を心がけたため、治験全

(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

体の約 30%の登録を行うことができ、治験の遂行に貢献できたと考えている。2013 年 4 月以前は術前化学療法を行う以前に一次同意が必要であったため、消化器内科に紹介があった例の場合、すでに NAC が開始されていて、治験登録できない症例も存在したが、2013 年 4 月のプロトコル改定 ver 4.0 より、NAC 後の登録も可能となり、一次同意の説明が登録可能例のうちほぼ全例可能となったことは治験遂行において有効であった。また 2013 年 6 月にさらなるプロトコル改訂を行い、術後リンパ節転移陰性例も二次同意可能となり、二次同意例増加が期待される。他治験（JCOG1109, 0909）の entry もあるので、全例登録は困難であるが、他治験拒否例には必ず本治験の説明を行い、今後も登録を継続していく予定である。

また前回の報告にもあったように院内の医師主導治験実施に当たっての体勢構築については依然外部からの CRC 派遣に依存していることが現状である。本治験を経験して、引き続き医師主導治験を行うにあたっての院内体勢構築への努力と理解を求めていくことが重要と考える。

#### 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行った。外部CRCの協力のもとに、治験遂行は順調に行われている。しかし医師主導治験を行うにあたっては企業治験と異なり、責任医師や病院への負担が大きいため、治験遂行に対する体制整備を進めるとともに、医師主導治験に対する重要

性のさらなる認識と理解が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

ありません。

##### 2. 学会発表

1) 腹臥位胸腔鏡下食道切除術の安全な導入をめざした当院での取り組みと成績。

安部哲也、植村則久、川合亮佑、川上次郎、小森康司、伊藤誠二、千田嘉毅、三澤一成、清水泰博、篠田雅幸

第 25 回日本消化器内視鏡学会総会 2013

2) 肝細胞癌下縦隔リンパ節転移に対して、腹臥位胸腔鏡下腫瘍摘出術を施行した 1 例。

浅野智成、安部哲也、植村則久、川合亮佑、川上次郎、佐野力、伊藤誠二、小森康司、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、木村賢哉、木下敬史、清水泰博、篠田雅幸

第 26 回日本内視鏡外科学会総会 2013

3) 胸部食道癌鎖骨上窩リンパ節転移症例に対する 3 領域郭清の有効性。

植村則久、安部哲也、川合亮佑、今井健晴、篠田雅幸

第 113 回日本外科学会定期学術集会

4) 重複大動脈弓を合併した胸部食道癌切除の工夫。

植村則久、安部哲也、川合亮佑、佐野力、金光幸秀、伊藤誠二、小森康司、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、木村賢哉、清水泰博、篠田雅幸

第 67 回日本食道学会学術集会

5) 食道癌における胸部下行大動脈背側領域へのリンパ節転移。

植村則久、安部哲也、川合亮佑、篠田雅幸

第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会

6) 胸骨後再建術後に発生した胃管癌切除の工夫.

川合亮佑、安部哲也、植村則久、二宮 豪、篠田雅幸.

第 67 回日本食道学会学術集会

7) 胸部食道癌切除後胸骨後胃管再建における縫合不全を減らすための工夫.

安部哲也、植村則久、川合亮佑、川上次郎、佐野 力、小森康司、伊藤誠二、千田嘉毅、三澤一成、伊藤友一、木村賢哉、木下敬史、篠田雅幸、清水泰博

第 68 回日本消化器外科学会総会

8) 腹臥位胸腔鏡下食道癌手術における胸腔ドレーン留置の工夫.

川上次郎 安部哲也 植村則久 川合亮佑

浅野智成 佐野力 伊藤誠二 小森康司

千田嘉毅 三澤一成 伊藤友一 木村賢哉

木下敬史 大澤高陽 舎人誠 岩田至紀

倉橋真太郎 清水泰博 篠田雅幸

第 26 回日本内視鏡外科学会総会 2013

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 平野 聡 北海道大学消化器外科学分野 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  
安全性、治療効果および免疫反応を検討する。

A. 研究目的

本研究はがん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）の目的はがん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で、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6人の患者からの同意を得、手術検体を用いた抗原発現検査を施行しているがこれまでのところ全例で発現陰性であったため、二次同意を得たうえでのワクチン投与症例はない。したがって研究結果は得られていないため、現在のところ結果、考察、結論は得られていないが、今後、抗原発現陽性症例が認められ次第解析を進める予定である。

#### 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

1) 平野 聡「膵・胆道癌治療の新たな展開 -非手術療法後の Adjuvant Surgery-」北海道医学雑誌 88 (2-3) 55-57 2013

2) 平野 聡, 田中栄一, 土川貴裕, 松本 譲, 加藤健太郎, 海老原裕磨, 中村 透, 七戸俊明「消化器外科手術アトラス 肝門部胆管癌に対する門脈分岐部切除を伴う肝右葉・尾状葉・胆管切除術」消化器外科 36(4) 395-404 2013

3) 平野 聡, 田中栄一, 土川貴裕, 松本 譲, 中村 透, 七戸俊明「Ⅲ膵臓 6. 腹腔動脈合併尾側膵切除 (DP-CAR)」手術 臨時増刊号 最新肝胆膵脾手術アトラス 67(6)899-905 2013

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

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 石川 剛 京都府立医科大学消化器内科 講師

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。

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

本治験は、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 200µg 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

治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)」(厚生省令 第 28 号)を遵守し実施する。

#### C. 研究結果

平成 26 年 1 月 17 日現在、19 名の一次登録を行った。このうち抗原発現陰性のために脱落した症例 10 例、途中での同意撤回などでの脱落が 4 例の計 14 例が脱落症例となった。残り 5 例のうち 2 例は抗原結果が判明しておらず、3 例が抗原陽性で二次登録にすすみ、1 例がワクチン投与群、2 例が非投与群に割り振られた。ワクチンを投与した症例は 1 例であるが重篤な有害事象はみられなかったが、投与途中でリンパ節再発を認め投与を中止した。

#### D. 考察

ワクチン投与中にリンパ節再発を認めた症例は、術後の CT にても再発部位のリンパ節の軽度の腫大を認めており、この時点で臨床的にはリンパ節転移巣との判断はできないが、既にこの時点でも微小転移が存在していたものと考えられる。解析に際して

は、ITT 解析とは別に、このような症例を考慮した詳細な解析も行い、ワクチンの再発予防効果を検証する必要があると考えられた。

#### E. 結論

平成 24 年 6 月より平成 26 年 1 月 17 日までに、19 名の一次登録し、そのうち治験実施にいたったのは 3 例であった。ワクチンを投与した 1 例には重篤な有害事象は認められなかった。

#### F. 研究発表

なし。

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

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、医師主導治験を実施している。

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ている。

C. 研究結果

前年度に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、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。

現在までに9名の患者より一次同意を取得した。7名は術前補助化学療法と食道癌手術を受けた。そのうち1名は術後病理検査、がん抗原発現検査結果、治験二次同意を取得し治験検査治療を推進した。残り6名は、治験対象外となった。1名は一次同意取得後、化学療法終了後に食道手術ではなく放射線治療を希望されたため治験対象外となった。現在1名が術前補助化学療法を開始し、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。

二次登録された患者については、治験で既定された検査を遂行し、監査担当者により業務が手順通り遂行してることを確認していただいた。