

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 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 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 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 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 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 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+ 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 L.J., 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 esophageal cancer. 28th Annual Meeting of Society for Immunotherapy 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⁺ 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 4th 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回日本免疫学会学出総会 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

抗原が陰性であった。

D. 考察

一次登録に関しては適格症例はすべてご協力いただいている状況である。ESDによる治療が困難な早期症例が多く、一次登録数が伸びない状況である。抗原陰性例も多く現在のところ二次登録に至っていない。

E. 結論

まずは一次登録の適格症例を増加させて二次登録数増加を図る。

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。