

## (倫理面への配慮)

食道癌臨床生体試料を用いた研究に関しては、東邦大学医学部倫理委員会ならびに東邦大学医療センター大森病院倫理委員会において研究計画が承認されており、承認された研究計画に従って研究対象である全ての食道癌患者から文書による臨床研究の承諾を得ている。血液サンプルは、個人情報保護法に従って、連結可能匿名化して保管している。「多施設共同研究による新規腫瘍マーカーの探索と有用性の検討(研究代表者 島田英昭)」審査番号 22-047 ならびに審査番号 21-074

## C. 研究結果

健常者陽性率は NY-ESO-1;0%、p53 抗体;2%であった。食道扁平上皮癌では、NY-ESO-1;31%、p53 抗体;26%であった。NY-ESO-1 と p53 抗体を併用することで陽性率は 46%となる。Stage I 症例での陽性率は NY-ESO-1;16%、p53 抗体;23%であった。胃癌における既存の腫瘍マーカーとしては CEA, CA19-9, CA72-4 が有用であるが stage I における陽性率は低く早期診断には有用ではない。

## D. 考察

食道扁平上皮癌において有意に高い陽性率を示した。stage I においても高い陽性率であった。両者の陽性症例は重複が少ないことから、両者を併用することで陽性率は 46%となった。Stage I でもある程度の陽性率を示すことから、臨床上的有用性が高いと思われる。他の SEREX 抗体に関する解析ならびにペプチド治療の治療効果との関連性など今後の検討が必要である。

## E. 結論

NY-ESO-1 抗原タンパクを標的とする血清自己抗体検出系を確立した。食道扁平上皮癌における陽性率は既存の腫瘍マーカーと同等の陽性率であり、特に stage I における陽性率が高かった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Shimada H. Is "liquid biopsy" useful for assessing HER2 status in gastric cancer? J Gastroenterol. 50(1):119-120. 2015

2) Shimada H, Nagata M, Cho A, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Nabeya Y, Yajima S, Yamamoto H, Sugiyama T, Itami M. Long-term monitoring of serum p53 antibody after neoadjuvant chemotherapy and surgery for esophageal adenocarcinoma: report of a case. Surg Today. 44(10):1957-61. 2014

### 2. 学会発表

1) Shimada H et al. Immune response to RalA in patients with gastrointestinal cancers 73th JCA, Yokohama, 2014

## G. 知的所有権の出願・取得状況

### 1. 特許取得

該当せず

### 2. 実用新案登録

該当せず

### 3. その他

該当せず

厚生労働科学研究費補助金  
[がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）]  
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 小寺泰弘 名古屋大学医学部医学系研究科消化器外科学 教授

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極めて予後不良の癌であり、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

当院の治験審査委員会の承認を得た後、治験実施を届け出て、実施許可を得た。

現在までに7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。7名全員が治験対象外となってしまうため、二次登録に至らなかった。現在2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り、今後同意取得を検討していく。

監査担当者により業務が手順通り遂行されていることを確認していただいた。

D. 考察

一次同意取得後、二次同意に至らなかった理由として、5名は免疫染色の結果が陰性であった。1名は術前組織診断の結果が扁平上皮癌であったものの、術後病理診断の結果「主たる組織型は carcinosarcoma である」と診断されたため対象外となった。また、1名はR0手術とならなかったために対象外となった。

E. 結論

医師主導治験が実施承認され、患者登録と治験遂行を継続中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

厚生労働科学研究費補助金  
[がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）]  
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 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。

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。

(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

2012年8月より一次同意を開始し、2014年12月現在一次同意は57名、二次同意7名行った。

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、治験全体の約25%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。他治験(JCOG1109)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。二次登録に関しては

生検検体からも検体作成を努め抗原発現陽性率の向上を目指しているが、それでもなお陰性例が多く、二次登録を前回報告より3年ほど増加させるにとどまっている。今後も2015年6月までに引き続き一次登録を可能な限り行い、治験遂行に貢献していくよういっそう努めていきたい。

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が、県議会にてCRCの人員要求等を本年度も行っている。本治験だけでなく、医師主導治験を行うにあたっての院内体勢構築は最重要課題であり、体制作りへの努力と県議会への理解を求めべく、今後も要求していく次第である。

## 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

1) Yokota T, Hatooka S, Ura T, Abe T, Takahari D, Shitara K, Nomura M, Kondo C, Mizota A, Yatabe Y, Shinoda M, Muro K; Docetaxel plus 5-

fluorouracil and cisplatin (DCF) induction chemotherapy for locally advanced borderline-resectable T4 esophageal cancer. Anticancer Reseach. 2011; 31: 3535-41.

2) 安部哲也, 波戸岡俊三, 丹羽由紀子, 齊藤卓也, 深谷昌秀, 篠田雅幸; 手術手技 食道切除胃管再建時における経腸栄養チューブ挿入方法の工夫. 手術 2011 ; 65: 589-592.

3) 篠田雅幸, 波戸岡俊三, 安部哲也; 食道癌-基礎・臨床研究の進歩-】食道癌の再発とその治療 食道癌根治術後の再発. 日本臨床 2011 ; 69: 414-419.

4) 齊藤卓也, 波戸岡俊三, 安部哲也, 福井高幸, 山道啓吾, 光富徹哉, 篠田雅幸; 手術手技 食道癌術後両側胸腔ドレーンとしてのBlake drainの留置と術後管理方法. 手術. 2011; 65: 85-89.

5) Yokoyama Y1, Nishigaki E, Abe T, Fukaya M, Asahara T, Nomoto K, Nagino M; Randomized clinical trial of the effect of perioperative synbiotics versus no synbiotics on bacterial translocation after oesophagectomy. Br J Surg. 2014 Feb;101(3):189-99.

6) Nishigaki E1, Abe T, Yokoyama Y, Fukaya M, Asahara T, Nomoto K, Nagino M; The detection of intraoperative bacterial translocation in the mesenteric lymph nodes is useful in predicting patients at high risk for postoperative infectious complications

after esophagectomy. Ann Surg. 2014 Mar;259(3):477-84.

7) Fukaya M, Abe T, Yokoyama Y, Itatsu K, Nagino M. Two-stage operation for synchronous triple primary cancer of the esophagus, stomach, and ampulla of Vater: report of a case. Surg Today. 2014 May;44(5):967-71.

## 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

9) Relapse after curative esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma: predictors of survival and optimal interval of follow-up. Abe T, Uemura N, Kawai R, Shinoda M  
14th world congress of the international society for diseases of the esophagus 2014

10) 胸部食道扁平上皮癌根治切除後再発例における早期再発に関する因子. 安部哲也, 植村則久, 川合亮佑, 川上次郎, 田近正洋, 丹羽康正, 宇良敬, 室圭, 古平毅, 篠田雅幸

第 68 回日本食道学会学術集会 2014

11) 腹臥位胸腔鏡下食道切除術における当科の現状-上縦隔郭清精度向上をめざして- 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, 伊藤友一, 木村賢哉, 木下敬史, 夏目誠治, 清水泰博, 篠田雅幸

第 27 回日本内視鏡外科学会総会 2014

12) 食道癌根治化学放射線療法後のサルベージ手術の適応と限界.

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 76 回日本臨床外科学会総会 2014

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

[がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）]

### 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 近藤 建 名古屋医療センター 副院長 外科部長

研究要旨：当院は2014年度より本研究に参加し2014年4月18日付けで倫理審査委員会を通過し、試験の登録が可能になった。当院の臨床試験支援室から2名のCRCが担当となり、消化器外科入院食道癌症例のスクリーニングを行い、登録を推進した。登録が可能になってから、2014年12月までに11例の食道癌の治療を行っているが、一次登録が可能であったのは2例であった。しかしNY-ESO-1抗原の発現を確認できないなどの理由で、二次登録には至らなかった。9例の一次登録ができなかった理由は組織が腺癌；3例、気管支への浸潤；2例、同時性重複癌；1例、臓器温存を希望；2例、上皮内癌；1例であった。切除によるQOL低下を危惧し臓器温存を希望される場合は、同意が得られなかった。NY-ESO-1ポリペプチドがんワクチンは切除後再発予防が期待される治療法であり、今後も登録を推進する。

#### 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多施設共同無作為化比較試験を実施する。副次評価項目は抗原特異的免疫反応誘導効果、全生存期間である。

#### B. 研究方法

当院は2014年度より本研究に参加し2014年4月18日付けで倫理審査委員会を通過し、試験の登録が可能になった。当院の臨床試験支援室から2名のCRCが担当と

なり、消化器外科入院食道癌症例のスクリーニングを行い、主治医（研究分担医師）と連携し、登録を行った。  
(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、「医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令（GCP）」遵守し実施される。

#### C. 研究結果

登録が可能になってから、2014年12月までに11例の食道癌の治療を行っているが、一次登録が可能であったのは2例であった。しかしNY-ESO-1抗原発現を確認で



きず、また D1 廓清となったとの理由で二次登録には至らなかった。9 例の一次登録ができなかった理由は組織が腺癌；3 例、気管支への浸潤；2 例、同時性重複癌；1 例、臓器温存を希望；2 例、上皮内癌；1 例であった。

#### D. 考察

当科ではガイドラインに従い、臨床病期 II、III 症例に対して術前化学療法および手術切除を勧めている。また術前化学療法としては 5-FU/CDDP 療法を選択している。ただ食道癌では切除手術による QOL 低下も考えられることから臓器温存治療を希望される場合もあり、適格基準であっても同意が得られない場合がみられた。

二次登録では年齢など考慮し D1 廓清となった 1 例が脱落したが、試験としては D1 廓清を許容してもよいかと考えられた。

癌ワクチン免疫療法では標的腫瘍細胞量が少ない根治切除後が適応と考えられ、今回の CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンによる再発予防が期待される。

#### E. 結論

2014 年 4 月 18 日に本試験の登録を開始した。2 名の CRC が担当し、登録を推進したが、外科へ紹介された食道癌 11 例のうち一次登録 2 例が可能で二次登録には適格とはならなかった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

###### 1) 中山裕史、高野奈緒、石原博雅、片岡政人、近藤建

成分栄養剤を使用した食道癌術後早期経腸栄養の治療経験

第 67 回日本食道学会学術集会

2013 年 6 月（大阪）

#### 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

[がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）]

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 毛利靖彦 三重大学医学部附属病院 消化管外科 准教授

**研究要旨：**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ない、無病生存期間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。

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

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。

(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

これまで、適応となる食道癌 9 症例に対し、術前治療および手術を施行し、一次登録した。

D. 考察

9 症例を登録したうち、NY-ESO-1 抗原陽性を示す症例 1 例が二次登録に至った。

E. 結論

二次登録例のフォローアップと症例集積に努める。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Mohri Y, Miki C, Kobayashi M, Okita Y, Inoue M, Uchida K, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M. Correlation between preoperative systemic inflammation and postoperative infection in patients with gastrointestinal cancer: a multicenter study. Surg Today. 2014;44(5):859-67.

2) Tanaka K, Toiyama Y, Okugawa Y, Okigami M, Inoue Y, Uchida K, Araki T, Mohri Y, Mizoguchi A, Kusunoki M. In vivo optical imaging of cancer metastasis using multiphoton microscopy: a short review. Am J Transl Res. 2014;6(3):179-87.

### 2. 学会発表

- 1) 大井正貴、北嶋貴仁、沖上正人、安田裕美、三枝晋、田中光司、毛利靖彦、楠正人「食道癌手術における胃管血流を重視した胸骨切開による再建法」第68回日本食道学会学術集会
- 2) 毛利靖彦、大井正貴、田中光司、安田裕美、沖上正人、志村匡信、楠正人「切除可能食道癌に対する術前治療の個別化」第68回日本食道学会学術集会

3) 沖上正人、大井正貴、安田裕美、北嶋貴仁、三枝晋、田中光司、毛利靖彦、楠正人「食道癌に対する胸腔鏡下食道切除術の短期成績と術前化学療法が及ぼす影響について」第68回日本食道学会学術集会

4) 三枝 晋, 毛利 靖彦, 大井 正貴, 田中光司, 安田 裕美, 沖上 正人, 志村 匡信, 北嶋 貴仁, 近藤 哲, 問山 裕二, 荒木 俊光, 井上 靖浩, 楠 正人「食道扁平上皮癌術前化学放射線療法後Ki67、CD95発現と臨床病理学的因子との関連」第114回日本外科学会定期学術集会

5) 井出 正造, 問山 裕二, 田中 光司, 今岡 裕基, 北嶋 貴仁, 近藤 哲, 志村 匡信, 三枝 晋, 沖上 正人, 安田 裕美, 大井 正貴, 井上 靖浩, 毛利 靖彦, 楠正人「食道癌患者での術前血清ANGPTL2濃度と予後及び診断マーカーとしての有用性の検討」第52回日本癌治療学会学術集会

## 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  
[がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）]  
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

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、無病生存期間（disease free survival：DFS）及び全生存期間（overall survival：OS）を無投与群と比較検討する。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

本試験は IMF-001 の食道癌のアジュバントセッティングにおける安全性と有効性を検証することを目的とした前期第 II 相臨床試験である。

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。

IMF-001 はコレステリル基置換プルラン（CHP）-遺伝子組み換え NY-ESO-1 蛋白複合体ワクチンであり、がん抗原蛋白質の抗原提示細胞へのデリバリーシステムとして

有効性が報告されている CHP を利用することで、抗原特異的免疫誘導が惹起され、臨床効果を発揮することが期待される。術後アジュバント療法としてがんワクチン療法は大きな期待を持たれているが、食道癌において有効性を示した報告はなく、予後不良でありアジュバント療法が存在しない食道癌において IMF-001 の有効性を示すことが出来れば、その臨床的意義は極めて大きい。

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 $\mu$ 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

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27年1月7日現在、36名の一次登録を行った(平成26年1月-27年1月までの間に17名の1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15例、途中で同意撤回などで脱落した5例の計20例が脱落症例となった。残り16例のうち4例は抗原結果が判明しておらず(平成27年1月7日時点)、12例が抗原陽性であった。抗原陽性例のうち、同意撤回が3例、適格基準に抵触したのが1例であり、残り8例が2次登録にすすんだ。この8例のうち、4例がワクチン投与群、4

例が非投与群に割付けられた。非投与群に割付けられた患者のうち1例は割付け後に同意撤回した。残り7例の平成27年1月7日時点での手術後の観察期間の中央値は23週(12週—85週)で、投与群のうち2例は現在無再発生存しており、2例は再発を認めた。1例は術後23週時の縦隔リンパ節に、もう一例は31週時で右鎖骨上窩リンパ節に再発した。非投与群の試験参加した3例のうち1例は、22週時で縦隔リンパ節および肺転移再発を認めた。当施設においてワクチン投与に関わる重篤な有害事象はこれまでのところみられていない。

### D. 考察

ワクチン投与中にリンパ節再発を認めた1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可能性が考えられる。ワクチンの再発予防効果は治療後ある一定期間を経てから出現すると考えられる。したがってワクチンの効果を評価する上では、ITT populationを対象とした一般的な解析法(Kaplan-Meier法など)以外に、早期再発例を除いた症例における解析など、ワクチン療法の遅発効果を考慮した詳細な解析も必要であると考えられる。今後さらに症例を集積し、詳細な検討を行いたい。

### E. 結論

平成24年6月より平成27年1月7日ま

でに、36名の1次登録し、そのうち治験実施にいたったのは7例であった。ワクチンを投与した4例には重篤な有害事象は認められなかった。

F. 研究発表

該当なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金

[がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）]

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 和田 尚 大阪大学大学院医学系研究科 臨床腫瘍免疫学 特任教授

研究要旨：臨床治験において、1例の一次登録を得、現在2例の投与完遂例の経過を観察中である。

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癌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。

なお、当研究の大阪大学での分担医師は、平成24、25年度は消化器外科・土岐祐一郎がその責を担った。

（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

8例の適応症例に対して、一次同意を1例で得た。すでに2例の治験薬投与を完了しており、現在経過を観察している。

この治験とは別に、PolyICLCを用いたNY-ESO-1 がんワクチン臨床試験を完遂し、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、各種消化器癌に対する抗PD-1抗体や抗PD-L1

抗体投与の企業主導治験などを免疫療法として実施中である。

PolyICLCを用いたNY-ESO-1がんワクチン臨床試験の研究は論文化を目指しており、CHP-MAGE-A4がんワクチン臨床試験の研究を論文化した (Vaccine. 2014)。

#### D. 考察

倫理性を考慮の上、今後もさらに症例登録に向けて、一次同意の取得に努め、治験の遂行に努める。

#### E. 結論

1例の一次同意を得、2例の投与完遂後症例の経過を観察中である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 4) ○Ohue Y, Wada H, et al. Antibody response to cancer/testis (CT) antigens: A prognostic marker in cancer patients OncoImmunology 3: 11 2014.

- 5) ○Saito T, Wada H, et al. Vaccine. High expression of MAGE-A4 and MHC class I antigens in tumor cells and induction of MAGE-A4 immune responses are prognostic markers of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine. 32(45):5901-7. 2014

- 6) ○Wada H, et al. Vaccination with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432 and montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. J Immunother. 37(2):84-92. 2014

- 7) ○Mizote Y, Wada H, et al. Production of NY-ESO-1 peptide/DRB1\*08:03 tetramers and ex vivo detection of CD4 T-cell responses in vaccinated cancer patients. Vaccine. 32(8):957-64. 2014

- 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

[がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業）]

分担研究報告書

CHP/NY-ES0-1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消化器センター外科 副部長

**研究要旨：**術前化学療法後に根治切除されたStage II, III (UICC 第7版)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に乏しい予後不良癌であり、新規治療法が望まれる。治療用がんワクチンを、術前補助化学療法と根治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相試験を行う。

B. 研究方法

多施設共同医師主導治験として前期第I相試験を実施し、安全性、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)

当施設の治験審査委員会で倫理的観点からも審議され、承認された。

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。本医師主導治験

実施プロトコルと同意文書を作成し、治験審査委員会に提出した。治験審査委員会で審議され、当施設で治験を実施する許可を得た。

治療開始前に15名の患者より一次同意を取得した。現在までに12名の食道癌手術が実施された。そのうち、病理組織学的診断、がん抗原発現検査結果を得て、2名が二次同意を取得しランダム化に進んだ。手術を実施した他の1名は現在がん抗原検査中、他の9名は治験対象外であることが判明した。

一次同意取得後手術を実施していない3名のうち、1名は化学放射線療法を選択されたため治験対象外となり、残り2名は術前化学療法が終了したところである。

プロトコルの規定に従って、患者より血液検査を採取し、また治験薬を投与された患者の食道癌組織より、遺伝子検査に供するための組織検体を採取し、各検体を治験事務局に提出した。

#### D. 考察

当施設で医師主導治験が開始され、治験事務局のサポートを得て順調に進捗している。一次同意取得者から二次登録に至った患者数が投与の予想を下回ったが、プロトコル修正により対応した。

#### E. 結論

医師主導治験が開始され、現時点で治験薬は安全に投与されている。現在も治験継続中である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### 1) Long-term quality-of-life

comparison of total gastrectomy and proximal gastrectomy by Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale (PGSAS-45): a nationwide multi-institutional study.

Takiguchi N, Takahashi M, Ikeda M, Inagawa S, Ueda S, Nobuoka T, Ota M, Iwasaki Y, Uchida N, Kodera Y, Nakada K.

Gastric Cancer. 2014 May 7. [Epub ahead of print]

###### 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

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. J Transl Med 2013 Oct 5;11:246.

###### 3) Effects of rikkunshito, a kampo medicine, on quality of life after proximal gastrectomy

Gunji S, Ueda S, Yoshida M, Kanai M, Terajima H, Takabayashi A. J Surg Res 2013 Dec;185(2):575-580.

###### 4) Overcoming regulatory T cell suppression by a lyophilized preparation of Streptococcus pyogenes

Hirayama M, Nishikawa H, Nagata Y, Tsuji T, Kato T, Kageyama S, Ueda S, Sugiyama D, Hori S, Sakaguchi S, Ritter G, Old LJ, Gnjatich S, Shiku H. Eur J Immunol, 2013 Apr;43(4):989-1000

###### 5) 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):973-977, 2012.

###### 6) 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, Hasega

- wa S, Ozaki N, Ueda S, Tsuji A, Sakabayashi S, Fukushima M, Sakai Y  
Gastric Cancer 15(1):61-69, 2012.
2. 学会発表
- 1) 上田修吾、松原弘侑、後藤徹、岩村宣  
亜、井上善景、吉富摩美、内田洋一朗、  
飯田拓、金澤旭宣、寺嶋宏明  
Stage IV 胃癌に対する S-  
1+cisplatin+docetaxel 3 剤併用術前導  
入化学療法を試み  
第52回日本癌治療学会学術集会、横浜、  
2014年
- 2) 上田修吾、今村博司、後藤昌弘、木村  
豊、松山 仁、西川和宏、藤田淳也、杉  
本直俊、黒川幸典、古河 洋  
S-1単独またはS-1/CDDP併用治療抵抗性  
進行・再発胃癌に対する二次治療のラン  
ダム化第Ⅱ相試験(OGSG0701)  
第69回日本消化器外科学会総会、郡山、  
2014年
- 3) 上田修吾  
消化管再建に苦勞した下咽頭・胸部食道  
同時性重複癌症例  
第68回日本食道学会学術総会、東京、2014  
年
- 4) Ueda S, Inoue Y, Yoshitomi M,  
Uchida Y, Iida T, Kanazawa A,  
Terajima H  
Induction chemotherapy followed by  
surgery for stage IV gastric cancer  
49th Congress of the European Society  
for Surgical Research、Budapest,  
Hungary、2014年
- 5) 上田修吾、川本浩史、後藤 徹、岩村宣  
亜、戸田 怜、井上善景、吉富摩美、内  
田洋一朗、飯田 拓、金澤旭宣、寺嶋宏  
明  
胃癌手術後体重減少が術後補助化学療法  
の継続性に及ぼす影響  
第114回日本外科学会定期学術集会、京都、  
2014年
- 6) 上田修吾、後藤 徹、岩村宣亜、川本浩  
史、戸田 怜、井上善景、吉富摩美、内  
田洋一朗、飯田 拓、金澤旭宣、寺嶋宏  
明  
微小腹膜播種転移胃癌に対する導入化学  
療法と胃切除術の有用性  
第86回日本胃癌学会学術総会、横浜、2014  
年
- 7) 上田修吾、後藤 徹、岩村宣亜、戸田  
怜、川本浩史、井上善景、吉富摩美、内  
田洋一朗、飯田 拓、寺嶋宏明  
進行胃癌に対するS-1+シスプラチン療法  
の抗腫瘍効果予測のためのバイオマーカー  
探索  
第51回日本癌治療学会、京都、2013年
- 8) 上田修吾、影山慎一、宮原慶裕、珠玖  
洋  
進行・再発固形癌に対するCHP-MAGE-A4が  
んワクチン療法第I相臨床試験  
第72回日本癌学会学術総会、横浜、2013年
- 9) 影山慎一、池田裕明、今井奈緒子、上  
田修吾、石川 剛、直田浩明、宮原慶  
裕、吉岡広文、戸村大助、糠谷育衛、峰  
野純一、片山直之、珠玖 洋

- MAGE-A4発現食道癌における抗原特異的 TCR遺伝子導入リンパ球輸注後のin vivo 血中持続  
第72回日本癌学会学術総会、横浜、2013年
- 10) 杉野早穂子、宮原慶裕、上田修吾、石川 剛、古倉 聡、池田裕明、影山慎一、糠谷育衛、戸村大助、吉岡広文、峰野純一、珠玖 洋  
MAGE-A4特異的T細胞発現受容体を用いた遺伝子免疫治療における免疫モニタリング  
第72回日本癌学会学術総会、横浜、2013年
- 11) 上田修吾、岩村宣亜、戸田 怜、川本浩史、井上善景、吉富摩美、内田洋一郎、飯田 拓、野村明成、寺嶋宏明  
進行胃癌に対するS-1+シスプラチン療法における抗腫瘍効果予測の試み  
第68回日本消化器外科学会、宮崎、2013年
- 12) 上田修吾  
進行・再発食道癌に対するCHP-MAGE-A4がんワクチン療法臨床試験  
第67回日本食道学会学術集会、大阪、2013年
- 13) Ueda S, Gunji S, Yoshida M, Kanai M, Terajima H, Takabayashi A  
48th Congress of the European Society for Surgical Research、Istanbul, Turkey、2013年
- 14) 上田修吾、岩村宣亜、戸田 怜、川本浩史、井上善景、門野賢太郎、吉富摩美、内田洋一郎、飯田 拓、野村明成、寺嶋宏明  
腹膜播種を有する胃癌に対する導入化学療法と胃切除術の意義  
第113回日本外科学会定期学術集会、福岡、2013年
- 15) 上田修吾、岩村宣亜、戸田怜、川本浩史、井上善景、門野賢太郎、吉富摩美、内田洋一郎、飯田拓、野村明成、寺嶋宏明  
進行胃癌におけるStaging laparoscopyによる微小腹膜播種転移診断の意義  
第85回日本胃癌学会総会、大阪、2013年
- 16) 上田修吾、岩村宣亜、戸田怜、川本浩史、井上善景、門野賢太郎、吉富摩美、内田洋一郎、飯田拓、野村明成、寺嶋宏明  
Stage III胃癌における術前/術後補助化学療法の予後改善効果  
第50回日本癌治療学会学術集会、横浜、2012年
- 17) 上田修吾  
食道癌におけるgalectin-7発現  
第71回日本癌学会学術総会、札幌、2012年
- 18) 上田修吾、郡司周太郎、吉田昌弘、金井陸行、寺嶋宏明、尾崎信弘  
噴門側胃切除術施行後の食欲不振に対する六君子湯の有効性に関する探索的検討  
第67回日本消化器外科学会、富山、2012年
- 19) 上田修吾、藤谷和正、木村 豊、今村博司、五福淳二、田村茂行、飯島正平、弓場健義、黒川幸典、下川敏雄、瀧内比呂也、辻仲利政、古河 洋  
Stage IIIA, IIIB胃癌に対するS-1+CPT-11併用術後補助化学療法第II相臨床試験  
第84回日本胃癌学会総会、大阪、2012年
- G. 知的所有権の出願・取得状況