

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）]
総括研究報告書

「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 Ⅰ 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-ES0-1 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Ⅰ相試験を医師主導試験として実施する。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 年度には平成 27 年 2 月中旬時点で一次登録 236 例、二次登録 37 例が登録された。平成 27 年度中に 40 例の二次登録を達成する見通しがついた。

研究分担者

平野 聡

北海道大学大学院医学系研究科 教授

小島 隆嗣

国立がん研究センター東病院 医員

村上 雅彦

昭和大学消化器外科 教授

島田 英昭

東邦大学 外科学講座 教授

小寺 泰弘

名古屋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

近藤 建

名古屋医療センター 副院長

毛利 靖彦

三重大学大学院医学系研究科 准教授

石川 剛

京都府立医科大学消化器内科 講師

和田 尚

大阪大学医学系研究科 特任教授

上田 修吾

田附興風会医学研究所北野病院 主任研究員

山上 裕機

和歌山県立医科大学 教授

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

蒲原 行雄

長崎医療センター 外科治療研究部長

五島 直樹

産業技術総合研究所 研究チーム長

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 寄附講座准教授

A. 研究目的

本研究では、既に進行食道癌を対象に第Ⅰ相臨床研究及び第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再発抑制効果を探索する前期第Ⅱ相試験である。

本ワクチンはがん抗原 NY-ESO-1 ポリペプチドと独自開発の抗原デリバリー剤 CHP の複合体であり、ポリペプチドはキラー及びヘルパーT細胞双方のエピトープを含み、がん特異性と免疫原性が高く、また多くの MHC クラスⅠ及びⅡに対応、CHP は抗原ポリペプチドをリンパ節の抗原提示細胞に効率よく送達、CHP は特異的キラー及びヘルパーT細胞への抗原提示能力を向上、ヘルパーT細胞を介した抗原提示細胞の活性化により、多層的免疫応答誘導の特色をもつ。

尚、先行した第Ⅰ相臨床研究及び第Ⅰ相治験で安全性の確認、抗原特異的免疫応答の誘導、一部被験者での臨床効果を認めた。

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する。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する。

対象は食道腫瘍にNY-ESO-1を発現する症例を無作為化割付けし、治験薬（200 µg/回）群には2週間隔で6回投与後、4週間隔で9回投与。非投与割付け群を設けた。追跡期間52週とし、再発イベントエンドポイントを設定し、試験を実施。

治験調整委員会事務局をCRO委託し、モニタリング業務をAROとして名古屋医療センターにも委託した。

（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. PMDA へ治験計画届書を申請するにあたり、PMDA の助言により、プロトコールの修正を行い、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、実施体制構築、運用のための各種手順書、解析用血液検体処理等に関する手順書を作成した。また、治験薬製造、搬送体制を確立した。
3. 治験実施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、移行率を 25%程度に増加させることを想定した。改訂に伴い二次登録への脱落は改善されたが、NY-ESO-1 抗原陽性率が改訂時点の 40%を大きく下回ったことで、移行率自体の増加は得られなかった。
2. 年 2 回の治験推進を中心とする班会議を開催した。
3. 一次登録 91 例、二次登録 15 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）を行った。
4. 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を開始した。
5. 追加施設として治験実施施設（4 施設）の IRB 承認を得、治験届を提出した。

平成 26 年度

1. 年 4 回の治験推進を中心とする班会議を開催した。（第 4 回は平成 27 年 2 月開催

予定）

2. 登録例は一次 236 例、二次 36 例（H27 年 2 月 13 日現在）まで増加し、これまでの対策が功を奏している。
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を継続中である。
4. 拠点病院である名古屋医療センターの治験参加と共に ARO としてモニタリング業務を委託した。
5. 治験対象症例を、投与群、非投与群を各々 20 症例とし、PMDA に連絡した。

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 Ⅲ 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. Saito T, Wada H, Yamasaki M, Miyata H, Nishikawa H, Sato E, Kageyama S, Shiku H, Mori M, Doki Y. 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. *Vaccine*. 2014 Oct 14;32(45):5901-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.002. Epub 2014 Sep 13.
2. Muraoka D, Harada N, Hayashi T, Tahara Y, Momose F, Sawada S, Mukai SA, Akiyoshi K, Shiku H. Nanogel-based immunologically stealth vaccine targets macrophages in the medulla of lymph node and induces potent antitumor immunity. *ACS Nano*. 2014 Sep 23;8(9):9209-18.

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, Kazuto 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

