

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 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 を反復投与し安全性、治療効果および免疫反応を検討する。

A. 研究目的

本研究は癌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 ) の目的は癌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が、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 2 週ないし 4 週毎に計 15 回 ( 1 年間 ) 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 7 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「難治性腫瘍の治療成績向上を目指した外科手術を基軸とする集学的治療戦略」知のフロンティア - 北海道大学の研究者は、いま - 第3号 62-63 2014
- 2) 土川貴裕，京極典憲，安孫子剛大，和田雅孝，宮谷内健吾，池田裕明，影山慎一，珠玖 洋，平野 聡「進行・再発癌に対する新規癌ワクチン CHP-MAGE-A4 の

臨床応用と特異的免疫反応の解析」分子細胞治療フロンティア 2015 1(1) 157-162 2014

3) Yoshihiro Murakami 「Association of NY-ESO-1 expression with T cell infiltration in the tumor microenvironment of esophageal squamous cell carcinoma and survival」北海道医誌 88(2-3) 71-79 2013

### 2. 学会発表

- 1) 土川貴裕，平野 聡，京極典憲，安孫子剛大，和田雅孝，池田裕明，影山慎一，珠玖 洋「進行・再発癌に対する新規癌ワクチン CHP-MAGE-A4 の臨床応用と特異的免疫反応の解析」日本消化器外科学会総会 郡山市 2014.7.16

G. 知的所有権の出願・取得状況  
予定を含む。

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

研究課題名：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 Ⅰ相臨床試験）

研究分担者 小島 隆嗣 国立がん研究センター東病院 消化管内科 医員

**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計画し、研究を継続している。平成24年6月より登録が開始され、目標症例数は70例（IMF-001投与群35例、非投与群35例）である。本試験は候補患者に対して術前化学療法の実施前に試験の参加に対する一次同意を取得し、根治切除後に選択基準に合致し除外基準に抵触しないことを確認した上で二次同意を取得、試験に登録、IMF-001投与群と非投与群のいずれかに割り当てられる。平成27年1月29日現在、全施設で35例の症例登録（一次同意 232例）があり、当院からは2例（一次同意 41例）が登録された。

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。

多施設共同研究としてプロトコル作成、共通プロトコルでの症例集積および試験治療を実施している。

（倫理面への配慮）

本試験は、ヘルシンキ宣言に則った試験実施計画書に基づいて計画され、参加全施設の倫理審査の承認と患者本人からの文書で同意を得てから登録を行う。また、個人情報等の保護も十分に配慮して試験を遂行する。

B. 研究方法

## C. 研究結果

本試験は、平成 24 年 6 月より登録が開始。平成 27 年 1 月 31 日現在、全施設で 35 例の新規症例登録（一次同意 232 例）があり、当院からは 2 例（一次同意 41 例）が登録された。

当院で一次同意が得られた 41 例中、3 例に二次同意が得られ登録された。うち 1 例は後日同意撤回された。

これまでのところ当院から登録された症例および全症例で重篤な有害事象は見られていない。

## D. 考察

再発のリスクが高い根治術後の食道癌症例に対して IMF-001 の反復投与による有効性及び安全性が評価されれば、食道癌の治療成績の向上をもたされることが期待される。

## E. 結論

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しており、平成 27 年 1 月 30 日までに 35 例が登録された。目標症例数の達成まで試験を継続する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Satake H, Yano T, Muto M, Minashi K, Yoda Y, Kojima T, Oono Y, Ikematsu H, Aoyama I, Morita S, Miyamoto S, Fujii S, Yoshizawa A, Ochiai A, Hayashi R, Kaneko K. Clinical outcome after endoscopic resection for superficial pharyngeal squamous cell carcinoma invading the subepithelial layer. Endoscopy. 2014. Epub 2014/10/01.
- 2) Yabusaki M, Sato J, Kohyama A, Kojima T, Nobuoka D, Yoshikawa T, Sawada Y, Murakami K, Gohda K, Okegawa T, Nakamura M, Takamatsu K, Ito M, Kaneko K, Nakatsura T. Detection and preliminary evaluation of circulating tumor cells in the peripheral blood of patients with eight types of cancer using a telomerase-specific adenovirus. Oncol Rep. 2014;32(5):1772-8. Epub 2014/09/02

### 2. 学会発表

- 1) 岩本 英孝, 小島 隆嗣, 鳩貝 健, 小野澤 正勝, 岡本 渉, 設楽 紘平, 布施 望, 吉野 孝之, 大幸 宏幸, 秋元 哲夫, 土井 俊彦 局所進行食道癌に対する化学放射線療法後の『遺残・増悪、再発』形式についての検討 日本癌治療学会 2014年 横浜
- 2) 牧 陽介, 野村 久祥, 入澤 愛, 鈴木 真也, 望月 伸夫, 鳩貝 健, 小島 隆嗣, 齋藤 真一郎 食道がん5-FU+CDDP+放射線併用療法における食道炎発症に関する後方視的研究 日本癌治療学会 2014年 横浜

3) 鳩貝 健, 矢野 友規, 小島 隆嗣, 小野  
澤 正勝, 依田 雄介, 森本 浩之, 土井  
俊彦, 金子 和弘, 大津 敦 食道癌化学  
放射線療法後局所遺残・再発病変に対す  
るサルベージ光線力学的療法 日本癌治  
療学会 2014年 横浜

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

根治切除後食道癌のNY-ESO-1抗原発現陽性症例に対するIMF-001の多施設共同無作為化比較試験（第 Ⅰ相臨床試験）

研究分担者 村上雅彦、昭和大学消化器・一般外科、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う事による、無病生存期間及び安全性の検討。

A. 研究目的

NY-ESO-1抗原発現陽性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なう事による、無病生存期間及び安全性の検討を行なう。

現在、症例集積中である。

E. 結論

現在、症例集積中である。

B. 研究方法

臨床病期 Ⅰ期-Ⅱ期のNY-ESO-1抗原発現陽性である根治術後の食道癌患者を無作為にIMF-001投与群と非投与群に振り分ける。両群の比較を行い、IMF-001投与による有害事象の調査と無病生存期間の比較を行なう。

（倫理面への配慮）

当院IRBにて治験計画について審査・承認済みである。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 総説 「胸腔鏡補助下食道切除術 左側臥位（気胸併用）」

村上雅彦、大塚耕司、五藤 哲

手術 vol.68:6 797-802 May, 2014

2) 総説「消化器癌に対する鏡視下先進医療の実際」

村上雅彦

季刊 活 vol.56 no.5 p259-298

2014年 日本漢方医学研究所

3) 総説「高齢者食道癌患者に対する胸腔鏡下食道亜全摘術 その周術期管理と栄養管理の実際」

有吉朋丈、村上雅彦、大塚耕司

外科と代謝・栄養 vol.48(4):131-136

2014.8

C. 研究結果

現在、症例集積中である。

D. 考察

## 2.学会発表

- 1) 「当科における左側臥位胸腔鏡下食道癌根治術の現状と次世代教育」  
大塚耕司 第39回日本外科系連合学会  
スポンサード シンポジウム
- 2) 「教室における食道癌に対する鏡視下手術手技の工夫と成績」  
大塚耕司 第39回日本外科系連合学会  
シンポジウム
- 3) 「食道癌術前化学療法時の口腔粘膜炎予防、軽減としての成分栄養剤投与の検討」  
加藤礼 第51回日本外科代謝栄養学会  
シンポジウム
- 4) 「安全な胸腔鏡下食道癌手術を目指したチーム医療の取り組み」  
大塚耕司 第68回日本食道学会学術  
集会 一般演題
- 5) 「胸腔鏡下食道亜全摘術の侵襲度評価と好中球エラストラーゼ阻害剤による侵襲予防の検討」  
五藤哲 第68回日本食道学会学術  
集会 一般演題
- 6) 「左側臥位胸腔鏡下食道亜全摘術における人工気胸の有用性と術後呼吸器合併症」  
有吉朋丈 第68回日本食道学会学術  
集会 一般演題
- 7) 「洗浄胸水中のIL-6の変動からみた胸腔鏡下食道亜全摘術の侵襲性の検討」  
広本昌裕 第68回日本食道学会学術  
集会 一般演題
- 8) 「胸腔鏡下食道癌根治術 解剖と郭清論理」

- 9) 「食道癌に対する内視鏡下手術の中長期成績」  
大塚耕司 第27回日本内視鏡外科学  
会総会 シンポジウム
- 10) 「胸腔胸における視野展開：対面法と見上げ法の長所と短所」  
五藤哲 第27回日本内視鏡外科学  
会総会 パネルディスカッション
- 11) 「食道癌に対する胸腔鏡下手術：仰臥位VS腹臥位」  
五藤哲 第27回日本内視鏡外科学  
会総会 ワークショップ
- 12) 「胸腔鏡下手術：ハイリスク症例への挑戦」  
有吉朋丈 第27回日本内視鏡外科学  
会総会 ワークショップ
- 13) 「壁在部位に合わせた食道粘膜下腫瘍に対する鏡視下核出術」  
山下剛史 第27回日本内視鏡外科学  
会総会 一般演題
- 14) 「左肺癌術後食道癌に対する胸腔鏡下食道亜全摘術3例の経験」  
広本昌裕 第27回日本内視鏡外科学  
会総会 一般演題
- 15) 「気胸併用左側臥位胸腔鏡下食道亜全摘における中下縦隔手技」  
大塚耕司 第33回食道内視鏡外科学  
研究会 特別講演
- 16) 「根治的CRT施行後食道癌に対する根治を目指したVATS-Eの有用性」  
五藤哲 第76回日本臨床外科学  
会シンポジウム
- 17) 「高齢者に対する胸腔鏡下食道癌根治

術の周術期管理の実際と工夫」

広本昌裕 第76回日本臨床外科学  
会 要望演題

3. その他

特になし

18) 「食道癌周術期管理における抹消挿入  
型中心静脈カテーテルの検討」

北島徹也 第76回日本臨床外科学会  
一般演題

19) 「胸腔鏡下食道亜全摘術(VATS-E)の周  
術期管理とSSI対策」

有吉朋丈 第27回日本外科感染症学  
会総会 シンポジウム

20) Video assisted thoracoscopic  
esophagectomy for esophageal cancer  
Koji Otuska

14<sup>th</sup> World Congress of European  
Association for Endoscopic  
Surgery ( 25-28 June 2014 Paris )

21) Our 700 cases operations of MIE

Koji Otuska

The 1st International Fujian Forum  
on Chest Tumor Surgery and Palmar  
Hyperhidrosis Treatment Training  
Course

( 20- 22 November 2014 China )

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし



## 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

#### 食道癌患者における血清抗 NY-ESO-1IgG 抗体の解析

研究分担者 島田英昭 東邦大学医学部外科学講座 一般・消化器外科学分野 教授

研究要旨: NY-ESO-1 は、食道癌から同定された抗原であり、ワクチン治療用ペプチドとして臨床試験が行われている。我々は、Serological identification of antigens by recombinant cDNA expression libraries(SEREX)抗原を標的とした ELISA 測定系により、食道癌患者血清中の SEREX 抗体を検索している。NY-ESO-1 抗原に対する血清中の抗 NY-ESO-1IgG 抗体を含めて複数の SEREX 抗体の陽性率について検討したので報告する。[対象と方法]健常者 74 例ならびに食道扁平上皮癌患者 176 症例を対象とした。血清中の NY-ESO-1 抗体、p53 抗体を測定して、健常者における平均値+3SD を基準値として、基準値を超える抗体価を陽性と判定した。[結果と考察]自己抗体陽性率は、NY-ESO-1;31%, p53 抗体;26%であった。健常者における陽性率は 1~2%であった。健常者と比較して有意に高い傾向を認めたことから食道癌の診断に有用と考えられた。

#### A. 研究目的

NY-ESO-1 抗原は食道癌抗原として同定され、血清中に抗 NY-ESO-1 抗体が出現する。日本人における解析はあまり報告されていない。そこで、本研究では血清 NY-ESO-1 抗体を検出する手法を確立し、食道扁平上皮癌症例における血清抗体陽性率を検討した。同時に食道癌における自己抗体としてすでに保険適応となっている p53 抗体陽性率をし、両者を併用した場合の意義について検討した。

#### B. 研究方法

RT-PCR により全長 human NY-ESO-1 遺伝子を増幅し、pGEX ベクターの BamHI-XhoI 部位へ

挿入した。シーケンスを確認した後、この発現ベクターを大腸菌へ形質転換して発現させた。精製した NY-ESO-1 組み替えタンパクを標的抗原とする独自開発の ELISA 測定系を確立した。健常者 74 例ならびに食道扁平上皮癌 176 症例について血清中の抗 NY-ESO-1 抗体価を解析した。健常者抗体価の平均値+3SD を基準値として基準値を超える抗体価を陽性と判定した。既存の腫瘍マーカーについて検討する目的で胃癌腫瘍マーカーに関するシステムレビューを行った。

(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すべ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 RaIA 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

[ 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 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 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 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 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

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

1. 特許取得

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 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非投与群では試験薬の投与なし。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)本試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、患者名などの第三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1次同意を開始し2014年12月現在1次同意は57名、2次同意7名行った。

#### D. 考察

1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、試験全体の約25%の登録を行うことができ、試験の遂行に貢献できたと考えている。他試験(JCOG1109)のentryもあるので、全例登録は困難であるが、他試験拒否例には必ず本試験の説明を行い、今後も登録を継続していく予定である。2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、2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1次登録を可能な限り行い、試験遂

行に貢献していくよういっそう努めて行きたい。

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るべく、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。

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。

#### 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

#### 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。

2 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 1 次登録 2 例が可能で 2 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 6 7 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)

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)

本試験はヘルシンキ宣言の精神を遵守

し、かつ本試験実施計画書、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

[ 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 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 27 年 1 月 7 日現在、36 名の 1 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、途中での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

該当なし

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

「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、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 Oncolmmunology 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-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, Gnjatic 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, Hasegawa 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、内田洋一郎、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 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、内田洋一朗、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、内田洋一朗、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、内田洋一朗、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、内田洋一朗、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
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

研究分担者 山上 裕機 和歌山県立医科大学外科学第2講座 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 相試験、医師主導治験を実施している。

A. 研究目的

食道癌は手術治療後再発が多く、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を対象に、術後の再発予防薬として治療用がんワクチンを開発する目的で再発予防効果を探索する前期第 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 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

和歌山県立医科大学は平成26年1月より本治験に新規参画した。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7名の患者より一次同意を取得し、術前補助化学療法と食道癌手術を施行した。そのうち1名は術後病理検査にてがん抗原発現を確認し、治験二次同意を取得して治験治療を施行中である。残り6名は、二次登録に至らなかった。2名は食道手術の術中所見にて根治手術を施行しえず、ワクチン投与の適格基準から逸脱したため除外した。さらに3名は術後の病理検査結果にてがん抗原の発現が陰性であり、ワクチン投与の適格基準から逸脱したため除外した。また、1名は手術後の結果説明後に本人の希望としてワクチン治療ではなく抗がん剤治療を希望されたため治験対象外となった。

各症例より化学療法後で採血し、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、モニター担当者により業務が手順通り遂行していることを確認していただいた。

#### D. 考察

当院では2014年に年間50例の食道癌手術を施行した。そのうち、本治験の適格基準を満たす症例は9例であったが、その全例に本治験についての説明と同意（IC）が行われた。その内2例は遠方にて通院不可との理由で一次登録されなかったが、それ以外の7例は登録され、術前化学療法および手術が施行された。2次登録に至らなかった理由として、根治切除を施行し得なかったものがあり、進行食道癌の治療の難しさを反映していると考えられた。一方で、本治験治療のICを施行した症例は、治療可能な場合は全例治験治療を希望されたことから、食道癌に対する治療薬、特にがんワクチンによる再発予防薬の開発は、患者も強く望んでいるものと考えられた。本治験の遂行により早期創薬化を目指すことが期待される。

#### 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

- 1) Matsuyama M, Ishii H, Furuse J, Ohkawa S, Maguchi H, Mizuno N, Yamaguchi T, Ioka T, Ajiki T, Ikeda M, Hakamada K, Yamamoto M, Yamaue H, Eguchi K., Ichikawa W, Miyazaki M, Ohashi Y, Sasaki Y: Phase II trial of combination therapy of gemcitabine plus anti-angiogenic vaccination of elpamotide in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer. *Invest New Drugs DOI 10.1007/s10637-014-0197-z*
- 2) Yamaguchi Y, Yamaue H, Okusaka T, Okuno K, Suzuki H, Fujioka T, Otsu A, Ohashi Y, Shimazawa R, Nishio K, Furuse J, Minami H, Tsunoda T, Hayashi Y, Nakamura Y, Committee of Guidance for Peptide Vaccines for the Treatment of Cancer, The Japanese Society for Biological Therapy: Guidance for peptide vaccines for the treatment of cancer. *Cancer Sci 105(7):924-31, 2014*
- 3) Yoshimura S, Tsunoda T, Osawa R, Harada M, Watanabe T, Hikichi T, Katsuda M, Miyazawa M, Tani M, Iwahashi M, Takeda K, Katagiri T, Nakamura Y, Yamaue H: Identification of an HLA-A2-Restricted Epitope Peptide Derived from Hypoxia-Inducible Protein 2 (HIG2). *PLoS One 9(1):e85267, 2014*
- 4) Iida T, Iwahashi M, Katsuda M, Ishida K, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ojima T, Ueda K, Hayata K, Yasuoka H,



Yamaue H: Prognostic significance of IL-17 mRNA expression in peritoneal lavage in gastric cancer patients who underwent curative resection. *Oncol Rep*31:605-12, 2014

5) Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Ojima T, Katsuda M, Iida T, Hayata K, Yamaue H: Clinical benefits of thoracoscopic esophagectomy in the prone position for esophageal cancer. *Surg Today* 44(9):1708-15, 2014

6) Iwamoto H, Ojima T, Hayata K, Katsuda M, Miyazawa M, Iida T, Nakamura M, Nakamori M, Iwahashi M, Yamaue H: Antitumor immune response of dendritic cells (DCs) expressing tumor-associated antigens derived from induced pluripotent stem cells: In comparison to bone marrow-derived DCs. *Int J Cancer* 134(2):332-341, 2014

7) Nakamura M, Iwahashi M, Nakamori M, Ojima T, Katsuda M, Iida T, Hayata K, Kato T, Yamaue H: A new prognostic score for the survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Today*44:875-83, 2014

8) Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Iida T, Hayata

K, Yamaue H: Atrial fibrillation after esophageal cancer surgery: an analysis of 207 consecutive patients. *Surg Today* 44:839-47,2014

9) 谷 眞至, 山上裕機: ペプチドワクチンを用いた膵癌治療 特集 見直される膵癌診療の新展開 治療における新展開 切除不能例への治療戦略 臨床外科 69(1):64-69,2014

## 2.学会発表

1) 山上裕機:「膵癌ペプチドワクチン療法の将来展望」グランソール奈良免疫研究会 2014～がん免疫療法のこれから～ 2014.6. 奈良

2) 山上裕機:「腫瘍免疫、サイトカイン」がんプロフェッショナル要請基盤推進プラン講義<平成27年度大学院生講義>共通特論(大阪市立大学大学院医学研究科)

## 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 Ⅰ相臨床試験）に関する研究

研究分担者 永田康浩 長崎大学地域医療包括ケア教育センター 教授

研究要旨：食道癌根治術後の患者に対して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。

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する。

B. 研究方法

食道癌根治術後の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）

本試験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつ本試験実施計画書、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

全国17施設の治験施設において、本試験を遂行した。治験調整医師として治験全体の運営、有害事象への対応などを担当した。

D. 考察

本試験を遂行する上でプロトコール上の支障は認められなかった。有害事象に対する対応も的確に行われた。今後、免疫応答、プロテインアレイ、遺伝子発現検査等について解析を進めていく。

E. 結論

本試験を予定の実施計画に従い推進する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

#### 1) 鏡視下食道癌手術における側臥位手術 と腹臥位手術の比較検討

永田康浩、永吉茂樹、平山昂仙、濱田聖  
暁、野中 隆、渡海由貴子、徳永隆幸、森  
野茂行、蒲原行雄、前田茂人、田川 努、  
藤岡ひかる

第114回日本外科学会定期学術集会、  
2014.4.3-5、京都

#### 2) 肝細胞癌におけるMAGE family抗原発現

は治癒切除後早期再発の危険因子である  
永吉茂樹、永田康浩、蒲原行雄、平山昂  
仙、濱田聖暁、野中 隆、渡海由貴子、徳  
永隆幸、森野茂行、前田茂人、田川 努、  
伊東正博、西川博嘉、藤岡ひかる

第114回日本外科学会定期学術集会、  
2014.4.3-5、京都

## 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 相臨床試験）

研究分担者 長崎大学移植・消化器外科 講師 金高賢悟

**研究要旨：** IMF-001は非臨床試験の成績より安全性に特に問題点は認められず、また臨床第1相試験の成績より食道癌症例に安全で免疫反応が誘導され臨床上有効である可能性が示唆された。今回再発のリスクが非常に高い一方で標的腫瘍細胞量が最少であり癌ワクチン免疫療法による抗腫瘍免疫が特に期待できると考えられる根治術後の食道癌症例を対象としたIMF-001反復投与による安全性を検討するための第 相臨床試験である。

A. 研究目的

根治術後の食道癌に対して 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

(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）

対象となる被験者本人に治験審査委員会で承認を得た内容について記載された説明文書を手渡し、十分に説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で、本治験への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書にて得る。

C. 研究結果

適応症例に関してはすべて 1 次登録への登録を行っており現在まで 7 症例の登録を行い、うち 2 例において 2 次登録への登録に至った。2 次登録に至らなかった症例は NY-ESO-1 陰性例であった。

#### D. 考察

1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。ブロック提出を3ブロックにすることでより陽性例の拾い上げができていていると考えられる。

#### E. 結論

引き続き1次登録の適格症例を増加させて2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

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 Ⅰ相臨床試験）に関する研究

研究分担者 蒲原 行雄 国立病院機構長崎医療センター 外科治療研究部長

**研究要旨：**食道癌根治術後の患者に対して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。

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する。

B. 研究方法

食道癌根治術後の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）

本試験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつ本試験実施計画書、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

試験の適格基準に基づき1次登録を10名に行った。そのうち2次登録の適格基準を満たした2名について、本試験を行っている。この2名についてはこれまでのところ有害事象は認められず試験継続中である。NY-ESO-1抗原特異的免疫反応誘導効果については検討中である。

D. 考察

本試験を遂行する上でプロトコール上の支

障は認められなかった。

## E. 結論

次年度以降の症例の集積が望まれる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) The detection of gastric cancer cells in intraoperative peritoneal lavage using the reverse transcription--loop-mediated isothermal amplification method.

Yoneda A, Taniguchi K, Torashima Y, Susumu S, Kanetaka K, Kuroki T, Eguchi S.

J Surg Res. 2014 Mar; 187(1):e1-6.

### 2. 学会発表

1) 鏡視下食道癌手術における側臥位手術と腹臥位手術の比較検討

永田康浩、永吉茂樹、平山昂仙、濱田聖

暁、野中 隆、渡海由貴子、徳永隆幸、森野茂行、蒲原行雄、前田茂人、田川 努、藤岡ひかる

第114回日本外科学会定期学術集会、2014.4.3-5、京都

2) 肝細胞癌におけるMAGE family抗原発現は治癒切除後早期再発の危険因子である

永吉茂樹、永田康浩、蒲原行雄、平山昂仙、濱田聖暁、野中 隆、渡海由貴子、徳永隆幸、森野茂行、前田茂人、田川 努、伊東正博、西川博嘉、藤岡ひかる

第114回日本外科学会定期学術集会、2014.4.3-5、京都

## 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

9. 統計解析

9-4-7. プロテインアレイ

研究分担者 五島直樹 独立行政法人産業技術総合研究所 チーム長

**研究要旨：** 転移・再発固形腫瘍例に対する化学療法を始めとする薬物治療の限界を改善するため、宿主の免疫反応を利用する免疫的治療が注目されている。近年、Tリンパ球に認識される腫瘍抗原が多数同定されてきているが、これら同定抗原を免疫源とする「がんワクチン」が有望な特異的がん免疫療法の一つとして期待されている。これまでにがんワクチン投与後に抗原特異的免疫反応が患者体内で誘導され、また低頻度ながら腫瘍縮小反応がみられることが挙げられる。癌ワクチン投与後の免疫反応として、免疫源に対する抗体産生だけでなく種々の抗体産生が誘導されることが報告されている。本研究では、がんワクチン投与後に生じる体内での免疫反応を独自開発のプロテインアレイを用いてプロファイリングし、対象群と比較することによって治験研究の補助的データとする。

A. 研究目的

根治切除術後食道癌患者に対するがんワクチン（NY-ESO-1）投与前、投与後の免疫応答の変化を、血清中の抗体の変化として捉え、経時的に抗体プロファイリングを行う。がんワクチンが直接的に誘導する抗体および細胞破壊による抗原拡散によって2次的に誘導される抗体をプ

ロテインアレイを用いてプロファイリングし、がんワクチンの治療効果と関連付けることによって治験研究の補助的データとする。

B. 研究方法

我々がヒト完全長cDNAライブラリーから開発した世界最大のヒトタンパク質



発現リソース (HuPEX) より CTDatabase (<http://www.cta.lncc.br/>) に登録されている cancer /testis antigen (CTA: 癌と精巣のみに発現する遺伝子群) の 203 種、がん関係の抗原の 50 種、血管新生関連遺伝子産物 3 種、ワクチン抗原タンパク質 8 種、パスウェイ解析用タンパク質 344 種の合計 608 種のタンパク質 (図 1) を選択し、コムギ無細胞タンパク質合成系で N 末 FLAG GST タグ融合タンパク質の合成する (N. Goshima et al., Nature methods, 2008)。タンパク質のアレイ化は、新規開発のアモルファスカーボン (aC) 基板方式によって行った (図 2)。

図 1

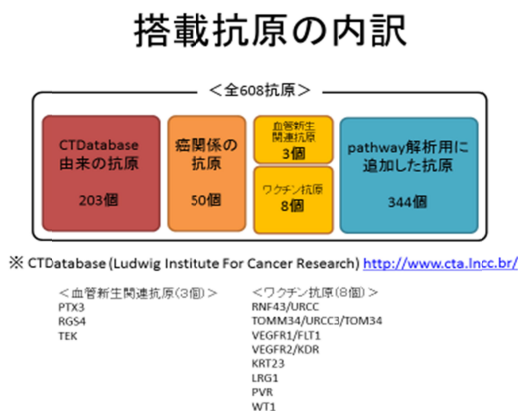
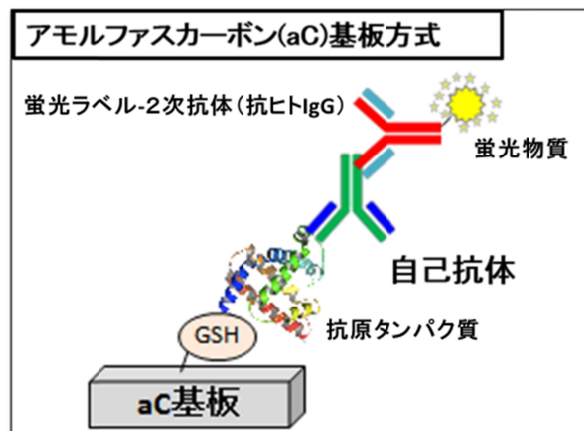


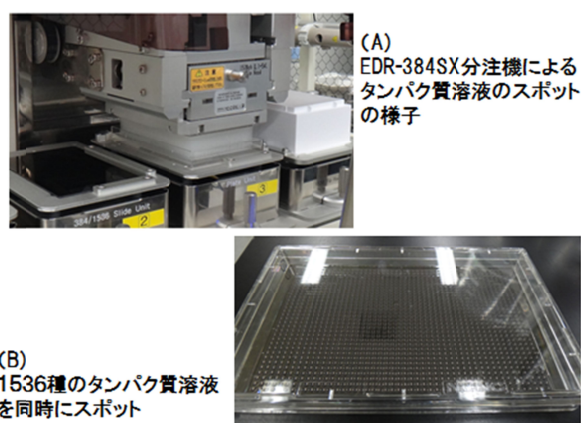
図 2



本アレイ化方法は、タンパク質の高次構

造を維持し、ネイティブなタンパク質を基板上に整列化する我々オリジナルのものである。新規開発の aC 基板方式は自己抗体検出の再現性が高く、スポットの高密度化も行いやすい特徴を有する。バイオテック社の EDR-384SX 分注機を利用し、独自開発のプロトコールにより aC 基板上に 1536 スポットを 1 ショットで迅速に打つことが出来る (図 3)。

図 3



プロテインアレイの検出は、図 2 に示すようにアレイ上の抗原タンパク質に結合する自己抗体 (ヒト IgG 抗体) に対して蛍光ラベル 抗ヒト IgG 抗体を 2 次抗体として結合させ、蛍光スキャナーによって蛍光シグナルの数値化を行う。

アレイ測定を行う血清サンプルは、表 1 に示す。食道がん患者で術前化学療法、根治術、NY-ESO-1 ワクチン投与を経時的に行ったワクチン投与群の血清サンプル (41 サンプル) と対象サンプルであるワクチン非投与群の血清サンプル (24 サンプル) の合計 65 サンプルを測定する。

表 1

採血ポイント	各採血ポイントの詳細
P1	術前化学療法前
P2	術前化学療法後・根治術前
1	ワクチン投与後 第1週
5	ワクチン投与後 第5週
9	ワクチン投与後 第9週
11	ワクチン投与後 第11週
15	ワクチン投与後 第15週
23	ワクチン投与後 第23週
35	ワクチン投与後 第35週

<検体リスト>		ワクチン投与群						ワクチン非投与群											
患者ID		AC-07	OU-01	NM-01	AC-08	KF-11	KF-09	KN-03	TU-03	KF-12	AC-17	AC-18	NM-06						
P1		0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0						
P2		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
5		0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-						
9		0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-						
11		0	0	0	0	0	-	-	-	-	0	0	0						
15		0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-						
23		0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
35		0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-						

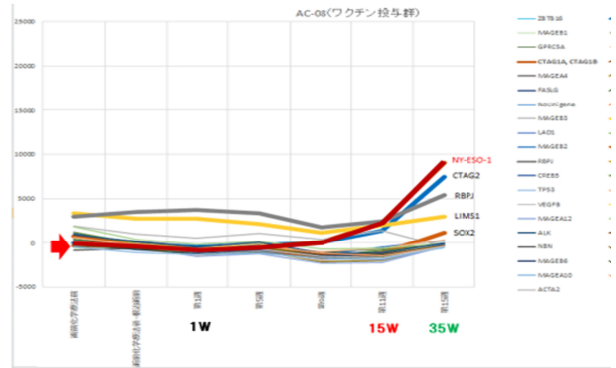
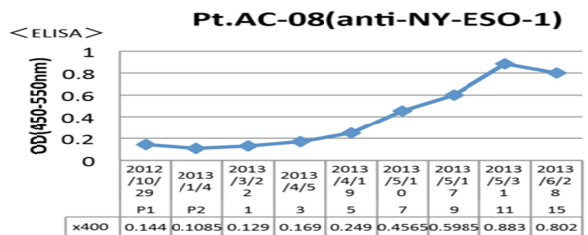


図 4 b



(倫理面への配慮)

(独)産業技術総合研究所のヒト由来試料実験申請書を提出し、倫理委員会で承認を得ている。また、医師主導治験におけるプロテインアレイ測定機関に対する治験前監査を実施した。治験における検査実施に必要な組織や手順書等は整備されていることを確認した。

### C. 研究結果

食道がん患者で術前化学療法、根治術、NY-ESO-1 ワクチン投与を経時的に行ったワクチン投与群の血清サンプル(41 サンプル)と対象サンプルであるワクチン非投与群の血清サンプル(24 サンプル)の合計 65 サンプルを測定した。代表例として AC-08(ワクチン投与群)血清についてプロテインアレイによって自己抗体プロファイリングを行った結果を示す(図 4 a)。

図 4 a

元来、本患者は NY-ESO-1 に対する抗体は持っておらず、がんワクチンの NY-ESO-1 を投与したの 9 週目から 35 週目にかけて NY-ESO-1 に対する抗体が上昇した(図 4 a、赤のライン)。プロテインアレイによる抗体検出の正確性を、ELISA 法と比較をした。

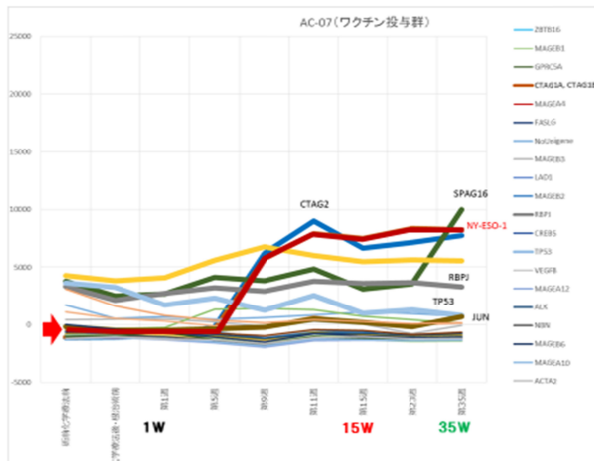
ELISA 法の結果(図 4 b)は三重大学医学部・宮原慶裕先生から提供して頂いた。NY-ESO-1 に対する抗体のプロテインアレイの測定結果と ELISA 法の測定結果は、非常に高い一致性を示した。

NY-ESO-1 に追従する形で CTAG2 に対する抗体も上昇するのが検出された(図 4 a、青のライン)。その他に Sox2 に対する抗体が 15 週以降で僅かに上昇が検出された。LIMS1 や RBPJ に対する自己抗体は健常者を含めてほとんどの血清中に含まれている。

AC-07(ワクチン投与群)血清について

プロテインアレイによって自己抗体プロファイリングを行った結果を示す(図5)。

図5



本患者は治療前から p53 や幾つかの自己抗体を有しており、NY-ESO-1 に対する抗体は保持していなかったが、ワクチン投与後7週目から上昇し、11週目でプラトーに達した(図5、赤ライン)。CTAG2 に対する抗体も NY-ESO-1 と同様に上昇した(図5、青ライン)。NY-ESO-1 に対する抗体が上昇した後、18週ほど遅れて SPAG16 に対する抗体が上昇した。

AC-17 および AC-08 (ワクチン非投与) の血清中の自己抗体プロファイリング結果が図6および図7である。NY-ESO-1 に対する抗体および他の抗体は、ワクチン投与に関係なくほぼ一定の値を示した。

図6

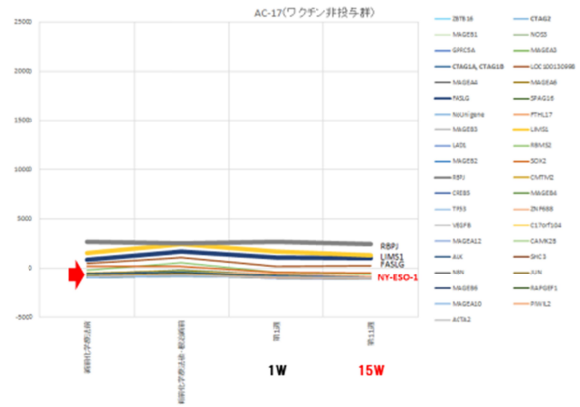
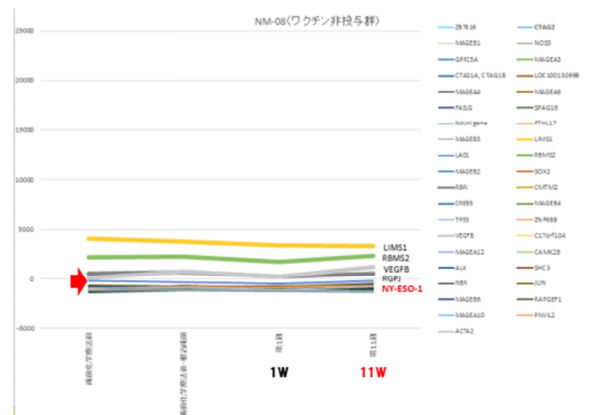


図7



#### D. 考察

NY-ESO-1 ワクチンの投与によってそのワクチンに対する抗体産生が確認された。本プロテインアレイと ELISA 法を NY-ESO-1 を抗原とする血清中の自己抗体に関して比較したが、両者は同等の抗体検出結果を示した。プロテインアレイは、ELISA 法と同等の抗体解析を、同時に 600 種以上のタンパク質に対して同時に測定できる点、抗体プロファイリングには最適であると考えられる。

NY-ESO-1 と CTAG2 に対する血清中の自己抗体は、全てのサンプルで全く同じ挙動を示していた。NY-ESO-1 と CTAG2 のアミノ酸配列の比較を行った(図8)。



Inagaki: Ubiquitin-proteasome system controls ciliogenesis at the initial step of axoneme extension. *Nature communications* 5, Article number:5081 doi:10.1038/ncomms6081 (2014)

- 5) Naoto Muraoka, Hiroyuki Yamakawa, Kazutaka Miyamoto, Taketaro Sadahiro, Tomohiko Umei, Mari Isomi, Hanae Nakashima, Mizuha Akiyama, Rie Wada, Kohei Inagawa, Takahiko Nishiyama, Ruri Kaneda, Toru Fukuda, Shu Takeda, Shugo Tohyama, Hisayuki Hashimoto, Yoshifumi Kawamura, Naoki Goshima, Ryo Aeba, Hiroyuki Yamagishi, Keiichi Fukuda, Masaki Ieda: MiR-133 Promotes Cardiac Reprogramming by Directly Repressing Snai1 and Silencing Fibroblast Signatures. *EMBO J.* 33(14), 1565-1581. (2014)
- 6) Tetsuro Hirose and Naoki Goshima: Genome-wide co-localization screening of nuclear body components using a fluorescently tagged FLJ cDNA clone library. *Methods in Molecular Biology* ,1262, 46-70, (2015)
- 7) Doi A, Ishikawa K, Shibata N, Ito E, Fujimoto J, Yamamoto M, Shiga H, Mochizuki H, Kawano Y, Goshima N, Semba K, Watanabe S. Enhanced expression of retinoic acid receptor alpha (RARA) induces epithelial-to-mesenchymal transition and disruption of mammary acinar structures. *Mol Oncol.* 9, 355-364. (2015)

- 1) 五島直樹、福田枝里子：ヒト・インビトロプロテオームを搭載したプロテインアレイの開発と利用、シンポジウム：アレイ技術を基盤としたプロテオミクス解析 (array-based proteomics)の現状、日本プロテオーム学会、筑波、2014-07-18
- 2)
- 3) 五島直樹：ヒトタンパク質発現リソースが切り開く未来、バイオジャパン、横浜、2014-10-16
- 4) 松島隆英、五島直樹、浅原弘嗣：新規DAMPsタンパク質のスクリーニングと機能解析、第87回 日本生化学会大会、京都、2014-10-18
- 5) Kousuke Kasahara, Yoshitaka Kawakami, Tohru Kiyono, Shigenobu Yonemura, Yoshifumi Kawamura, Hiromasa Aoki, Naoki Goshima, Masaki Inagaki: Ubiquitin-proteasome machinery controls primary ciliogenesis at the initial step of axoneme assembly. 第73回癌学会、横浜、2014-9-25
- 6) 五島直樹：新規プロテインアレイを用いた抗体プロファイリング、フォーラム：今、なぜ抗体マーカー？、第37回日本分子生物学会年会、2014-11-26

## 2. 学会発表

知的所有権の出願・取得状況  
特許取得  
出願番号：PCT/JP2014/072564  
出願国：WIPO  
出願日：2014/08/28

発明の名称：人工多能性幹細胞の作製方法  
共同出願人：産総研、国立大学法人岐阜大

2)

登録番号：特許第5509421号  
(特願2009-290519)

出願国：日本

発明の名称：可溶性予測装置および可溶性予測方法

発明者：五島直樹、廣瀬修一、野口保、河村義史、黒田裕

登録日：2014年4月4日

3)

登録番号：特許第5553289号  
(特願2011-536662)

出願国：日本 他

発明の名称：新規核初期化物質

発明者：五島直樹、山中伸弥、前川桃子、河村義史、望月宏美

登録日：2014年6月6日

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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

食道癌組織でのNY-ESO-1発現様式の解析と新規検出技術の検討

研究分担者 佐藤 永一 東京医科大学 医学総合研究所 病理・画像部門 准教授

**研究要旨：**前年度までの事業に引き続き「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」で NY-ESO-1 の発現解析を行った。症例が集積されることで、参加施設間での NY-ESO-1 検出率に明らかな差が見いだされるようになった。解析標本を再検討した結果、NY-ESO-1 の発現には著しい不均等性があることがあり、陽性細胞を検出するためにはより多数の観察面を得る必要があることが明らかになった。そのため手術検体を用いてその発現を解析するには、複数個所のブロックを用いることが有用であることが判明した。複数ブロックを用いた場合、NY-ESO-1 の陽性率はおおむね 50% 程度で、施設間の明らかな差異はなかった。また免疫組織化学の相補的な手法として有望視されている RNA *in situ* hybridization 法の有用性を検討したが、NY-ESO-1 のがん組織での検出にあたっては、現時点では免疫組織化学に代わり得るものとは言えなかった。

A. 研究目的

平成23年より開始された本臨床試験では、候補患者が試験に参加するためには、切除検体を用いた免疫組織化学的な検査で癌細胞にNY-ESO-1が発現していることが必須条件となっている。本試験で、多施設に由来する標本の免疫組織化学と結果判定を担当する中で、特定の施設にNY-ESO-1 陽性例が集中する傾向があることが確認された。

試験候補となりうる患者の術前化学療法の手法や対象患者の進行度に、施設間で大きな差異はない。また検体処理の手法は本邦の標準的な診療施設では、ほぼ統一されていると考えられ、免疫組織化学の結果に

影響を与えるとは考え難い。

一方でNY-ESO-1 の発現は、癌組織内ではしばしば不均等に分布していることが知られており、このようなNY-ESO-1 の不均等な発現様式が施設間での陽性率の差の要因となる可能性があると考え、本分担研究での検討課題とした。

同時に免疫組織化学が技術的に不安定なため、発現率に差が生じた可能性もあり、オリゴDNAプローブを用いたRNA *in situ* hybridization (ISH) 法による組織中での mRNA 発現検出法の実用可能性についても検証することとした。

## B. 研究方法

### 【免疫組織化学】

治験候補患者のNY-ESO-1 発現判定のために提出された組織標本について、1症例あたりの提出ブロック数別での陽性率を検証した。検証にあたり判定した標本の再顕鏡も行った。

### 【ISH法】

東京医科大学にて保管されているホルマリン固定・パラフィン包埋標本を用いて、RNA scope システム (Advanced Cell Diagnostic 社) を用いて、NY-ESO-1 のRNA in situ hybridization を施行した。

(倫理面への配慮)

臨床試験候補患者の組織標本、ISH法の検証に用いた組織標本は、本分担研究者が受領した時点で匿名化されている。

## C. 研究結果

### 【免疫組織化学】

149 例の標本のうち、NY-ESO-1 陽性例は50例 (34%) であった。提出ブロック数が1ブロックのみであった群は、105例中34例が陽性 (陽性率32%) であったのに対し、2ブロック以上の標本が提出された12例では陽性症例が6例 (陽性率50%) であった。

以上のように2ブロック以上の組織標本が提出された群で陽性率が高い傾向があることから、発現判定にあたって複数のブロックを提出することが治験調整委員会により推奨された。

推奨後に提出された症例では1ブロックのみが提出された13 例はいずれも陰性 (陽性率0%) で、2ブロック以上が提出された19 例では10例が陽性 (陽性率53%) であっ

た。なお複数ブロックを提出した群では、施設間での陽性率に明らかな差は確認されなかった。

複数ブロックが提出された例での陽性細胞の分布を検討したところ、隣接した領域から切り出されたブロックでも陽性細胞の分布が著しく異なる場合があることが確認された。

### 【ISH法】

陽性臓器である精巣ではNY-ESO-1 の陽性シグナルが精細胞に確認され、免疫組織化学での陽性細胞の分布と一致した。ただし免疫組織化学でNY-ESO-1 陽性を示した食道癌の標本ではシグナルがほとんど検出されなかった。

## D. 考察

食道癌 (重層扁平上皮癌) では、NY-ESO-1 陽性例であっても、陽性細胞の分布が著しく不均等であることが再確認された。また臨床試験標本を検証した結果、免疫組織化学で陽性細胞を検出するためにはより癌組織の観察領域を増やすため、複数の箇所から切り出したブロックを用いることが有用であることが明らかにされた。

カットオフ値の設定も考慮する必要があるが、本研究では複数ブロックで検索した場合おおむね50% 前後の陽性率であり、食道癌のNY-ESO-1 陽性率は先行論文で報告されているよりも、実際には高い可能性がある。NY-ESO-1を標的とした免疫治療の適応となる患者数が増える可能性があり、さらに厳格に検証する必要がある。

ISH法については、癌組織でのmRNA 発現を的確に検出できる方法とは言えない。精



巢ではシグナルが比較的良好に検出されていることと合わせると、組織標本の処理過程に要因があるように見受けられる。現時点では臨床試験で利用できるような、汎用性のある技術とはいえない。

#### E. 結論

NY-ESO-1 の発現細胞の分布には著しい不均等性があり、手術による切除検体で陽性細胞を検索するためには多数のブロックを検索することが望ましい。

ISH 法は、現段階では免疫組織化学を相補

する手法とは言えない。

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

[ 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

がんワクチン開発における統計学的手法に関する研究

研究分担者 山田知美 大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座准教授

**研究要旨：**がんワクチンの効果を正しく評価するためには、試験デザインの工夫と臨床的効果観察の遅延を考慮した統計解析手法を確立する必要がある。本研究では、がんワクチン開発における試験デザインのレビューを行い、統計学的問題点の整理と対応策の検討を行う。「CHP/NY-ESO-1ポリペプチドワクチンの術後食道癌患者を対象とした多施設共同前期第 相臨床試験」ではSimonの選択デザインを適用したが、今年度は、対象症例数変更に伴う解析結果への影響を検討し、本治験における最終登録症例数の変更を決定した。また、臨床的効果観察の遅延を考慮した解析手法については、引き続き、理論およびシミュレーションの両面からの検討を行っている。

A. 研究目的

本研究の目的は、「CHP/NY-ESO-1ポリペプチドワクチンの術後食道癌患者を対象とした多施設共同前期第 相臨床試験」の統計学的支援と、がんワクチンの効果を正しく検証するための統計学的問題点を解決することである。

がんワクチンはその作用機序から、再発や生命予後に関して抗がん剤同様の解析手法を用いることはできず、がんワクチン開発に適した統計解析手法を確立する必要がある。

B. 研究方法

がんワクチンの臨床試験について文献レビューを行い、統計学的問題点の整理と対応策の検討を行う。また、比例ハザード性が成り立たない場合の統計モデルの改良案

を提示し、理論とシミュレーションの両面から検討を行う。検討した手法や統計モデルについては特徴を比較し、試験への適用可能性を考察する。

（倫理面への配慮）

第 相試験のデータを用いて検討するが、データに個人情報に含まれない。

C. 研究結果

臨床的効果観察の遅延を考慮した統計解析手法としては、免疫応答作動までの時間を境とした2段階モデル、Harrington-Fleming法、ランドマーク解析、Boagモデル、Area Under the Curve (AUC)の比較、時間依存型共変量の適用等が考えられる。特にHarrington-Fleming法に注目し、重みの決定方法を探索するシミ

ュレーションの結果、免疫応答作動までの時間と重みの関係性について傾向を掴むことができた。

#### D. 考察

Harrington-Fleming法の適用可能性を示唆する結果は得られたが、重みの決定方法や臨床試験への適用の妥当性については更なる検討が必要である。候補に挙げた解析手法には一長一短があり、今後は各手法の比較を行いながら最適な手法を探索する。

#### E. 結論

がんワクチンの開発を成功に導くための試験デザインの検討と、がんワクチンの効果を正しく評価するための統計手法についての検討を、理論とシミュレーションの両面から行った。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 山田知美, 医師主導治験の実践 - がんワクチン開発の統計学的課題 -, 東海地区生物統計ネットワークセミナー, 名古屋, 2014.3.11
- 2) 山田知美, 免疫療法臨床試験の統計学について -免疫療法のための用量探索デザイン-, IMF-001医師主導治験 平成26年度第2回班会議, 名古屋, 2014.8.8
- 3) 山田知美, 計画変更に伴う統計学的検討, IMF-001医師主導治験 平成26年度第3回班会議, 名古屋, 2014.11.10

#### 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

