

D. 考察

第1相試験を終了し、最終的な免疫学的および病理組織学的解析を実施した。その結果、1.0mg 投与群で最もワクチン特異的T細胞数の増加数が高いことが判明した。したがって、第2相試験は1.0mgの投与量で実施することとした。ワクチン後にテトラマー陽性T細胞が10以上の上昇を示した6症例のうち、4例において腫瘍抑制効果が認められ、テトラマー解析がサロゲートマーカーとして有用であると考えられた。一方、ELISPOT解析では腫瘍抑制効果との相関性は見い出せなかった。

免疫効果が認められなかった患者の治療背景を分析した結果、3症例いずれも過去に免疫細胞治療の治療歴を持っていることが判明した。過去の免疫治療がワクチン不応性の原因となっている可能性がある。また、免疫細胞療法に不応性となった同じ原因が、ワクチン不応性にも関与している可能性もある。第2相試験においては、患者の治療背景をそろえるために、免疫細胞治療の治療歴のある患者は除外することが望ましいと考えられた。

がん組織におけるSurvivinとHLA class I抗原の発現を解析した結果、登録に至らなかった症例を含めて全症例でSurvivinは陽性であり、効果予測指標としては不适当であると考えられた。HLA class Iに関しては陰性症例が1例あり、この症例は腫瘍抑制効果なし(PD)であったため、効果予測指標としての有用性が期待される。今後、第2相試験においても解析を継続する必要があると思われる。

ワクチン投与前のがん組織に浸潤しているCD8陽性細胞数とFoxP3陽性T細胞数を免疫組織染色法によって評価した結果、腫瘍抑制効果との相関性は見出されなかった。効果予測指標としては不适当であると考えられたが、第2相試験において引き続きデータを蓄積することが必要であると考えられた。

がん幹細胞特異抗原OR7C1の発現を免疫染色によって検出し、大腸がん患者の予後と相関することが判明した。OR7C1-A24ペプチドワクチンの効果が期待される。

また、HLA-A*0201およびHLA-A*2402のいずれにも提示されるデュアル特異性CTLエピトープペプチドを同定することに成功し、日本人の約9割をカバーできることとなった。臨床試験に向けてさらなるデータの蓄積を行いたい。

E. 結論

第1相試験の免疫モニタリングを実施して、最も免疫効果の高いペプチド投与量を決定した。テトラマー解析とHLA class I

免疫染色が、それぞれサロゲートマーカーおよび治療効果予測指標となる可能性が示唆された。また、患者の治療背景が免疫効果に影響する可能性が示唆された。これらの知見を第2相試験のプロトコルに反映させ、今後さらなる臨床データの蓄積と解析を行う。また、より感度の高い効果予測マーカーの探索を継続することも重要な課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Morita R, Hirohashi Y, Suzuki H, Takahashi A, Tamura Y, Kanaseki T, Asanuma H, Inoda S, Kondo T, Hashino S, Hasegawa T, Tokino T, Toyota M, Asaka M, Torigoe T, Sato N. DNA methyltransferase 1 is essential for initiation of the colon cancers. *Exp Mol Pathol*. 94:322-329, 2013.
2. Kiriyaama K, Hirohashi Y, Torigoe T, Kubo T, Tamura Y, Kanaseki T, Takahashi A, Nakazawa E, Saka E, Ragnarsson C, Nakatsugawa M, Inoda S, Asanuma H, Takasu H, Hasegawa T, Yasoshima T, Hirata K, Sato N. Expression and function of FERMT genes in colon carcinoma cells. *Anticancer Res*. 33:167-173, 2013.
3. Kitamura H, Torigoe T, Hirohashi Y, Asanuma H, Inoue R, Nishida S, Tanaka T, Fukuta F, Masumori N, Sato N, Tsukamoto T. Prognostic impact of the expression of ALDH1 and SOX2 in urothelial cancer of the upper urinary tract. *Mod Pathol*. 26:117-124, 2013.
4. Kitamura H, Torigoe T, Hirohashi Y, Asanuma H, Inoue R, Nishida S, Tanaka T, Masumori N, Sato N, Tsukamoto T. Nuclear, but not cytoplasmic, localization of survivin as a negative prognostic factor for survival in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Virchows Arch*. 462:101-107, 2013.
5. Kameshima H, Tsuruma T, Kutomi G, Shima H, Iwayama Y, Kimura Y, Imamura M, Torigoe T, Takahashi A, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Sato N, Hirata K. Immunotherapeutic benefit of α -interferon (IFN α) in survivin2B-derived peptide vaccination for advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Sci*. 104:124-129, 2013.
6. Nishida S, Hirohashi Y, Torigoe T, Inoue R, Kitamura H, Tanaka T, Takahashi A, Asanuma H, Masumori N, Tsukamoto T, Sato N. Prostate cancer stem-like cells/cancer-initiating cells have an autocrine system of hepatocyte growth factor. *Cancer Sci*. 104:431-436, 2013.
7. Yamada R, Takahashi A, Torigoe T, Morita R, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kubo T,

- Watarai K, Kondo T, Hirohashi Y, Sato N. Preferential expression of cancer/testis genes in cancer stem-like cells: proposal of a novel sub-category, cancer/testis/stem gene. *Tissue Antigens*. 81:428-434.2013.
8. Ikeda K, [Torigoe T](#), Matsumoto Y, Fujita T, Sato N, Yotsuyanagi T. Resveratrol inhibits fibrogenesis and induces apoptosis in keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen*. 21:616-623. 2013.
 9. [Torigoe T](#), Hirohashi Y, Yasuda K, Sato N. Constitutive expression and activation of stress response genes in cancer stem-like cells/tumour initiating cells: Potent targets for cancer stem cell therapy. *Int J Hyperthermia*. 29:436-441. 2013.
 10. Kutomi G, Tamura Y, Tanaka T, Kajiwaru T, Kukita K, Ohmura T, Shima H, Takamaru T, Satomi F, Suzuki Y, [Torigoe T](#), Sato N, Hirata K. Human Endoplasmic Reticulum Oxidoreductin 1- α (hERO1- α) is a Novel Predictor for Poor Prognosis of Breast Cancer. *Cancer Sci*. 104:1091-1096. 2013.
 11. Kuroda T, Hirohashi Y, [Torigoe T](#), Yasuda K, Takahashi A, Asanuma H, Morita R, Mariya T, Asano T, Mizuuchi M, Saito T, Sato N. ALDH1-High Ovarian Cancer Stem-Like Cells Can Be Isolated from Serous and Clear Cell Adenocarcinoma Cells, and ALDH1 High Expression Is Associated with Poor Prognosis. *PLoS One*. 8: 2013.
 12. Yamamoto T, Tamura Y, Kobayashi JI, Kamiguchi K, Hirohashi Y, Miyazaki A, [Torigoe T](#), Asanuma H, Hiratsuka H, Sato N. Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate-1 plays a role for in vivo tumor growth via intercellular communication. *Exp Cell Res*. 319:2617-2626, 2013.
 13. Michifuri Y, Hirohashi Y, [Torigoe T](#), Miyazaki A, Fujino J, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kobayashi J, Sasaki T, Takahashi A, Nakamori K, Yamaguchi A, Hiratsuka H, Sato N. Small proline-rich protein-1B is overexpressed in human oral squamous cell cancer stem-like cells and is related to their growth through activation of MAP kinase signal. *Biochem Biophys Res Commun*. 439:96-102. 2013.
 14. Matsuzaki J, [Torigoe T](#), Hirohashi Y, Tamura Y, Asanuma H, Nakazawa E, Saka E, Yasuda K, Takahashi S, Sato N. Expression of ECRG4 is associated with lower proliferative potential of esophageal cancer cells. *Pathol Int*. 63:391-397. 2013.
 15. Yasuda K, [Torigoe T](#), Morita R, Kuroda T, Takahashi A, Matsuzaki J, Kochin V, Asanuma H, Hasegawa T, Saito T, Hirohashi Y, Sato N. Ovarian cancer stem cells are enriched in side population and aldehyde dehydrogenase bright overlapping population. *PLoS One*. 8:2013
 16. Takahashi A, Hirohashi Y, [Torigoe T](#), Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kochin V, Saijo H, Kubo T, Nakatsugawa M, Asanuma H, Hasegawa T, Kondo T, Sato N. Ectopically expressed variant form of sperm mitochondria-associated cysteine-rich protein augments tumorigenicity of the stem cell population of lung adenocarcinoma cells. *PLoS One*. 8: 2013
 17. Tanaka T, Kitamura H, Inoue R, Nishida S, Takahashi-Takaya A, Kawami S, [Torigoe T](#), Hirohashi Y, Tsukamoto T, Sato N, Masumori N. Potential Survival Benefit of Anti-Apoptosis Protein: Survivin-Derived Peptide Vaccine with and without Interferon Alpha Therapy for Patients with Advanced or Recurrent Urothelial Cancer-Results from Phase I Clinical Trials. *Clin Dev Immunol*. 2013 Nov 20. (in print)
 18. Emori M, Tsukahara T, Murase M, Kano M, Murata K, Takahashi A, Kubo T, Asanuma H, Yasuda K, Kochin V, Kaya M, Nagoya S, Nishio J, Iwasaki H, Sonoda T, Hasegawa T, [Torigoe T](#), Wada T, Yamashita T, Sato N. High Expression of CD109 Antigen Regulates the Phenotype of Cancer Stem-Like Cells/Cancer-Initiating Cells in the Novel Epithelioid Sarcoma Cell Line ESX and Is Related to Poor Prognosis of Soft Tissue Sarcoma. *PLoS One*. 8(12): 2013.
 19. Saijo H, Hirohashi Y, [Torigoe T](#), Kochin V, Takahashi H, Sato N. Cytotoxic T lymphocytes: the future of cancer stem cell eradication? *Immunotherapy*. 5: 549-51, 2013.
 20. Morita R, Hirohashi Y, Nakatsugawa M, Kanaseki T, [Torigoe T](#), Sato N. Production of Multiple CTL Epitopes from Multiple Tumor-Associated Antigens. *Methods Mol Biol*. 1139:345-355. 2014.
 21. Tanaka T, [Torigoe T](#), Hirohashi Y, Sato E, Honma I, Kitamura H, Masumori N, Tsukamoto T, Sato N. Hypoxia-inducible factor (HIF)-independent expression mechanism and novel function of HIF prolyl hydroxylase-3 in renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 140:503-513. 2014.
 22. Morita R, Nishizawa S, [Torigoe T](#), Takahashi A, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Sokolovskaya A, Kochin V, Kondo T, Hashino S, Asaka M, Hara I, Hirohashi Y, Sato N. Heat shock protein DNAJB8 is a novel target for immunotherapy of colon cancer-initiating cells. *Cancer Sci*. 2014 Jan 23. (in print)

23. 廣橋良彦、鳥越俊彦、佐藤昇志：免疫療法の標的としてのがん細胞亜集団、実験医学 31：1904-1907, 2013.

2.学会発表（国際会議・シンポジウム）

1. Torigoe T, et al. Constitutive activation of stress response is the Achilles' heel of cancer stem cells (CSCs). -Application to CSC-targeted therapy-. The 3rd International Symposium on Genetic Regulation and Targeted Therapy of cancer. Hefei, China. June 13-15, 2013.
2. Torigoe T, et al. Unique characteristics of stress tolerance common to cancer stem cells and spermatogenous cells. The 6th International Symposium on Stress Responses in Biology and Medicine. Sheffield, UK. Aug. 18-22, 2013.
3. Torigoe T, et al. Analysis of tumor microenvironment and immune responses against cancer stem cells and application to cancer immunotherapy. The 15th International Congress of Immunology. Milan, Italy. Aug. 22-27, 2013.
4. Torigoe T, et al. Approaches for fundamental human cancer immunity. International Symposium on Stress Biology. Akita, Japan. Oct. 29-30, 2013.
5. Torigoe T, et al. Expression of spermatogonial genes is a unique characteristic of cancer stem cells. International Symposium on Epigenetic Regulation of cancer. Feb. 28-March 2, 2014. Jeju, Korea.
6. 鳥越俊彦：がん幹細胞と間質細胞の相互作用による腫瘍微小環境、第 102 回日本病理学会総会シンポジウム、札幌、6 月 7 日、2013 年.
7. 鳥越俊彦：がん免疫治療と病理学の深いつながり、第 102 回日本病理学会総会市民公開講座、札幌、6 月 8 日、2013 年.
8. 鳥越俊彦：腫瘍細胞の HLA-Class I 免疫染色・評価法の標準化の試み、第 17 回日本がん免疫学会シンポジウム、宇部、7 月 3 日、2013 年.
9. 鳥越俊彦：がん幹細胞標的ペプチドワクチン-基礎から臨床へ-、第 11 回日本臨床腫瘍学会シンポジウム、仙台、8 月 29 日、2013 年.
10. 鳥越俊彦：がんワクチン療法の免疫モニタリング、第 72 回日本癌学会総会 MBL ランテヨンセミナー、横浜、10 月 3 日、2013 年.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

発明名称：腫瘍抗原ペプチド

出願番号：特願 2013-208645

出願日：平成 25 年 10 月 3 日

発明者：佐藤昇志、鳥越俊彦、廣橋良彦、金関貴幸、ビタリー コーチン

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

難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発

研究分担者 平田公一 札幌医科大学 教授

研究要旨

消化器固形癌全般を対象とした、がん幹細胞に発現するがん抗原サバイピンを標的とする SVN-2B ペプチドワクチン第 I 相臨床試験により有用なデータが得られた。第 I 相試験では (1) 安全性 (2) SVN-2B ペプチドによる免疫学的効果、(3) 画像検査による腫瘍縮小効果について分析した。結果は、(1) SVN-2B ワクチンには Grade 3 以上の重篤な副作用は認められず、皮膚硬結、注入に伴う反応、注射部位の血管外漏出、発熱といった軽度なものに限られた。(2) 免疫学的評価ではテトラマー解析にて、0.3mg 群、1mg 群、3mg 群いずれの群においても SVN-2B 特異的 CTL 数の増加が見られたが、1mg 群において高い増加を認めたことから、至適投与量と考えられた。(3) 腫瘍縮小効果に関しては、CR、PR あるいは SD を含めた disease control rate は 53.3% と良好な結果を示した。以上の分析結果に基づき、さらに有効性を検証すべく、対象を進行・再発臓器がんに絞り、多施設共同無作為化二重盲検比較試験として第 II 相試験を計画した。Primary endpoint は progressive free survival とし、secondary endpoint は (1) 免疫学的効果、(2) 画像検査による腫瘍縮小効果、(3) 安全性とした。現在、登録を開始し、症例集積を行っている。

A. 研究目的

過去の非臨床試験より安全性が証明された SVN-2B ペプチドワクチンは、副作用が少ない新たな作用機序を持つ治療薬として開発が期待される。臨床開発の可能性を考慮し、本剤における過去の臨床研究にて腫瘍抑制効果を認めた大腸がんと膵がんを含む進行消化器固形がんを対象に、安全性および有効性を検討するため国内での第 I 相臨床試験を実施した。その結果から安全性、有効性が示唆されているが、最も多く登録されたがん腫である膵がんにおいても良好な治療成績を示した。この結果からさらなる有効性を検証すべく、対象を進行・再発臓器がんに絞り第 II 相試験を計画、登録開始し症例を集積している。

B. 研究方法

第 I 相試験は単施設で非盲検にて実施する中央登録方式による無作為化用量比較試験である。0.3mg, 1.0mg, 3.0mg 群それぞれ 5 例、合計 15 例に 2 週間に 1 度、SVN-2B および免疫賦活剤であるモンタナイドと混合して投与を行った。2 週間に 1 度の投与を 4 回行った後、

有害事象を記録し、安全性について評価した。治療効果判定の後、有用性の評価を行った。現在データ解析も終了した。

第 II 相試験は多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。投与は第 I 相試験と同様に 2～4 週間毎の皮下注射とし、SVN-2B ペプチドおよびモンタナイドと混合して投与する SVN-2B、さらに免疫賦活剤である IFN- β を用い、SVN-2B+IFN- β 併用群、SVN-2B 単独群、プラセボ群の 3 群にランダムに割り付けた。Primary endpoint は増悪生存期間とし、secondary endpoint は (1) テトラマー解析、および、ELISPOT 解析による免疫学的効果、(2) 画像検査による腫瘍縮小効果、(3) 安全性とした。プラセボ試験であり、プラセボ群に割り付けられた症例に対する配慮から、月 1～2 回の画像検査や諸検査から増悪 (PD) と判定された際、希望があった場合は STEP2 として治療継続が可能で SVN-2B+IFN- β 併用群と同様の薬剤が投与されることとしている。

(倫理面への配慮)

本研究は大学内部の自主臨床研究審査委員会に諮り、患者へのインフォームドコンセン

トのもとに実施された。

C. 研究結果

(1) 第 I 相試験において SVN-2B ペプチドの安全性は 0.1mg, 1mg, 3mg 群いずれも Grade 3 以上の薬剤と因果関係をもつ重篤な有害事象を認めなかった。また、本薬剤に関連する副作用は 4 例 6 件に見られ、皮膚硬結、注入に伴う反応、注射部位の血管外漏出、発熱といずれも Grade 1~2 の軽微なものであった。これらの結果から安全性については問題のないものと判断された。

(2) 腫瘍縮小効果については、全体で disease control rate (DCR) は 53.3% と良好な結果を示した。また、予後不良ながん腫である膵がんが 15 例中 10 例を占めており、膵がんに限ったサブセットでみると non-PD は 10 例中 6 例と良好な結果であった。

(3) また、テトラマー解析法における SVN-2B 特異的 CTL 数はいずれの群でも上昇が認められたが、1.0mg 群が最も高く至適投与量と推定した。

(4) SVN-2B・モンタナイドに加えて、インターフェロンを併用することによって、有意に免疫効果が上昇することが明らかとなっている。

(5) 以上の結果に基づき、第 II 相臨床試験に治験実施計画書を作成し、現在登録を開始している。

D. 考察

SVN-2B ペプチドによるがんワクチン療法の安全性に関しては問題なく、有用性の面から本治療法が妥当であることが確認された。また、過去の自主臨床研究からインターフェロン併用によるレジメンがより高い奏効率を示している。今回の第 I 相試験および過去の研究にて有効性を示した膵がんに着目し、対象疾患は有効な治療法のない進行・再発膵がんとした。探索的に実臨床での有効性が得られるかを検証するため、第 II 相試験では、主要評価項目として無増悪生存率を、副次評価項目として免疫学的効果、安全性を設定し、現在症例集積を進めている。

E. 結論

15 症例の SVN-2B ペプチドワクチン第 I 相試験臨床データを統計学的に分析し、第 II 相臨床試験に向けた治験実施計画書を作成した。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minatoya M, Kutomi G, Asakura S, Otokozawa S, Sugiyama Y, Nagata Y, Mori M, Hirata K. Equol, Aiponectin, Insulin Levels and Risk of Breast Cancer. Asian Pacific J Cancer Prev 2013;14:2191-2199
2. Kutomi G, Tamura Y, Tanaka T, Kajiwaru T, Kukita K, Ohmura T, Shima H, Takamaru T, Satomi F, Suzuki Y, Torigoe T, Sato N, Hirata K. Human Endoplasmic Reticulum Oxidoreductin 1- α (hERO1- α) is a Novel Predictor for Poor Prognosis of Breast Cancer. Cancer Sci. 2013 Aug;104(8):1091-6
3. Kyuno D, Kojima T, Yamaguchi H, Ito T, Kimura Y, Imamura M, Takasawa A, Murata M, Tanaka S, Hirata K, Sawada N. Protein kinase C α inhibitor protects against downregulation of claudin-1 during epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer. Carcinogenesis. 2013 Jun;34(6):1232-43.
4. Kiriyaama K, Hirohashi Y, Torigoe T, Kubo T, Tamura Y, Kanaseki T, Takahashi A, Nakazawa E, Saka E, Ragnarsson C, Nakatsugawa M, Inoda S, Asanuma H, Takasu H, Hasegawa T, Yasoshima T, Hirata K, Sato N. Expression and function of FERMT genes in colon carcinoma cells. Anticancer Res. 2013 Jan;33(1):167-73.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発

研究分担者 釣田 義一郎 東京大学医科研究病院外科 講師

研究要旨

本研究は、アカデミア発の新規ペプチドワクチン療法の臨床開発を目的とし札幌医科大学病理学第一講座で開発された survivin 2B ペプチド (SVN-2B) の進行膵臓がんを対象とした第Ⅱ相臨床試験を医師主導治験として行った。平成 25 年度、当院においては、治験実施体制内の緊密な連携と、本研究事業にて整備を進めた院内実施体制および支援体制のもと、概ね順調に進行している。

A. 研究目的

本研究は、アカデミア発の新規ペプチドワクチン療法の臨床開発を目的とする。札幌医科大学病理学第一講座で開発された survivin 2B ペプチド (SVN-2B) の進行膵臓がんを対象とした第Ⅱ相臨床試験を医師主導治験として行う。

B. 研究方法

有効な治療法のない進行膵臓がん患者を対象としてプラセボ投与群、SVN-2B 投与群あるいは SVN-2B/インターフェロンβ併用投与群のいずれかに無作為化割付し、無増悪生存期間を比較する第Ⅱ相臨床試験を多施設共同の医師主導治験として行う。副次的に免疫学的評価、RECIST ガイドラインに基づく腫瘍縮小効果、安全性プロファイルを比較する。治験調整事務局は札幌医科大学および北海道臨床開発機構とし、本年度の実施施設は当院及び札幌医科大学附属病院とする。

また、前治療（ゲムシタビンや S-1 による化学療法）の影響と思われる慢性的な骨髄抑制や腸管運動障害に対するペプチド投与の安全性を検討するために、血中の抗癌剤濃度を測定する。

（倫理面への配慮）当院および札幌医科大学附属病院の治験審査委員会の規定に従い、実施計画書や患者説明文書等を作成する。

C. 研究結果

1. 臨床試験の実施

進行膵臓がんに対する第Ⅱ相試験（医師主導治験）において、当院における治験責任医師を担当した。

平成 25 年 10 月に治験届を提出し、当院及び札幌医科大学附属病院にて、医師主導治験を開始した。連携機関から当院への被験者紹介は順調に機能し、当院における被験者登録は概ね順調に進んだ。治験の質を担保するモニタリング、監査は概ね問題なく実施され、その報告結果は、当院の治験審査委員会にて承認を得た。札幌医科大学附属病院における被験者登録も当院同様概ね順調に進んだ。一方、治療に関連する重篤な有害事象は両施設で 1 例も認められなかった。

2. 血中抗癌剤濃度測定

HPLC を準備し、血中抗癌剤濃度を測定した。

D. 考察

第Ⅱ相試験は、当院、札幌医科大学附属病院とも、参加者の登録が順調に進んでいる。一方、治療による重篤な有害事象は出現しておらず、安全に行われている。

血中抗癌剤濃度測定は、この臨床試験の安全性の確認のみならず、今後施行されるであろうペプチド療法と化学療法の併用も視野にいれて行っている。

E. 結論

本臨床試験は、医師主導治験として開始され、治験実施体制内の緊密な連携と、本

研究事業にて整備を進めた院内実施体制および支援体制のもと、概ね順調に進行している。

G. 研究発表

1 論文発表

1. Yamaguchi K, Yamaguchi R, Takahashi N, Ikenoue T, Fujii T, Shinozaki M, Tsurita G, Hata K, Niida A, Imoto S, Miyano S, Nakamura Y, Furukawa Y
Overexpression of cohesion establishment factor DSCC1 through E2F in colorectal cancer. *PLoS One*. 2014, in press

2. 学会発表

1. 釣田義一郎、畑啓介、谷澤健太郎、篠崎大.
標準治療が無効と判断された再発直腸癌に対してFOLFOX療法をやり直したところ長期生存が得られた1例 第68回日本消化器外科学会総会. 宮崎 2013年7月18日

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発

研究分担者 安井 寛 東京大学医科学研究所附属病院 特任講師

研究要旨

本研究は、アカデミア発の新規ペプチドワクチン療法の臨床開発を目的とし、survivin 2B ペプチド (SVN-2B) の第Ⅱ相臨床試験を医師主導治験として行う。はじめに、本試験を医師主導治験として行うにあたり、当院における治験実施体制と支援体制の整備を行った。次に、被験者募集のために、がん専門の医療機関との連携体制を構築した。本年度、進行膵臓がんを対象とした SVN-2B の第Ⅱ相臨床試験が、多施設共同の医師主導治験として当院を含めた二施設で開始され、治験実施体制内の緊密な連携のもと、概ね順調に進行している。

A. 研究目的

本研究は、アカデミア発の新規ペプチドワクチン療法の臨床開発を目的とし、札幌医科大学病理学第一講座で開発された survivin 2B ペプチド (SVN-2B) の進行膵臓がんを対象とした第Ⅱ相臨床試験を医師主導治験として行う。

B. 研究方法

有効な治療法のない進行膵臓がん患者を対象としてプラセボ投与群、SVN-2B 投与群あるいは SVN-2B/インターフェロン β 併用投与群のいずれかに無作為化割付し、無増悪生存期間を比較する第Ⅱ相臨床試験を多施設共同の医師主導治験として行う。副次的に免疫学的評価、RECIST ガイドラインに基づく腫瘍縮小効果、安全性プロファイルを比較する。治験調整事務局は札幌医科大学および北海道臨床開発機構とし、本年度の実施施設は当院及び札幌医科大学附属病院とする。

(倫理面への配慮) 当院および札幌医科大学附属病院の治験審査委員会の規定に従い、実施計画書や患者説明文書等を作成する。

C. 研究結果

1. 医師主導治験の体制整備

本臨床試験を医師主導治験として実施するにあたり、当院における実施体制と支援体制の整備および強化を行った。具体的には、トランスレーショナルリサーチ及びペ

プチドワクチン療法の開発に精通し、多職種連携を可能とする医師、看護師、薬剤師、臨床試験コーディネーター、臨床検査技師、臨床心理士、緩和ケア担当者、薬事・臨床薬理学・生物統計学等の専門家、基礎医学研究者、治験事務担当者等の配置、強化および、教育リソース等の整備などを行い、医師主導治験を行うにあたる院内の体制を整備した。さらに、臨床試験と緩和医療に通じたスタッフで昨年度新設した緩和医療科の拡充により、被験者の癌性疼痛や精神不安に対して、より積極的に対応できるように整えた。

また、被験者募集のために、がん専門の医療機関との連携体制を構築した。

2. 臨床試験の実施

進行膵臓がんに対する第Ⅱ相試験（医師主導治験）に、研究分担者は、当院における治験実施のための分担医師と、治験体制整備のための治験調整事務局員とを兼務した。治験の準備としては、治験実施体制の整備、プロトコル・手順書の整備等に参画した。

平成 25 年 10 月に治験届を提出し、当院及び札幌医科大学附属病院にて、医師主導治験を開始した。連携機関から当院への被験者紹介が機能し、当院における被験者登録は概ね順調に進んだ。治験の質を担保するモニタリング、監査は概ね問題なく実施され、その報告結果は、当院の治験審査委

員会にて承認を得た。一方、札幌医科大学附属病院における被験者登録も概ね順調に進んだ。

D. 考察

無作為化試験では試験の中止率が高いことが知られており、Kasendaらは後向きコホート研究の解析から、無作為化試験で多い中止理由は被験者不足であり、とくに研究者主導臨床試験にて試験の中止率が高いことを報告している (JAMA 2014)。無作為化試験である当治験において、本年度の被験者登録は、概ね順調に進行した。その理由として、1) 連携機関からの積極的な被験者候補の紹介、2) 新聞やインターネット報道による当治験の紹介を契機に全国の膵臓がん患者から問い合わせがあり、治験を希望する膵臓がん患者の多数が当院を受診したことがあげられる。来年度以降、治験進捗をさらに加速するために、連携機関等との連携体制を強化するとともに、より多くの被験者候補を受け入れられる院内体制の整備を進めたい。

E. 結論

本臨床試験は、医師主導治験として開始され、治験実施体制内の緊密な連携と、本研究事業にて整備を進めた院内実施体制および支援体制のもと、概ね順調に進行している。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shigematsu A, Kobayashi N, Yasui H, Shindo M, Kakinoki Y, Koda K, Iyama S, Kuroda H, Tsutsumi Y, Imamura M, Teshima T High level of serum soluble interleukin-2 receptor at transplantation predicts poor outcome of allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014, in press
- 2) Takeuchi M, Sato Y, Yasui H, Ozawa H, Ohno K, Takata K, Iwaki N, Orita Y, Asano N, Nakamura S, Swerdlow SH, Yoshino T. Epstein-Barr virus-infected cells in IgG4-related lymphadenopathy with comparison to extranodal IgG4-related disease *Am J Surg Pathol.* 2014, in press

- 3) Kunimoto Y, Yasui H, Touda N, Okazaki M, Nakata H, Noda N, Ikeda H, Hayashi T, Takahashi S, Shinomura Y, Ishida T, Miyamoto A. Coadministration of tenofovir decreased atazanavir plasma concentration after unilateral nephrectomy *J Infect Chemother.* 2013;19(4):750-3
- 4) 安井 寛、今井浩三 バイオ医薬品と DDS 特集「DDS 技術の進歩と医療応用」メディカル・サイエンス・ダイジェスト 2014;40(2)15-18
- 5) 安井 寛、今井浩三 がん免疫応答の制御 3 抗がん細胞抗体 その開発のあゆみとがん抗体療法の新たな可能性 実験医学 2013;31(12) 1945-51
- 6) 安井 寛、今井浩三 抗体を用いたターゲットティング 応用が広がる DDS -人体環境から農業・家電まで- 寺田弘ら 編:エヌ・ティー・エヌ:2013; 38-46

2. 学会発表

- 1) 安井 寛 トランスレーショナルリサーチの意義と展望 特別講演 第 23 回日本臨床化学会北海道支部例会 札幌. 2013 年 12 月 7 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む) 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

難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発

分担研究者 瀬谷 司 北海道大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

抗がんペプチドワクチン療法は高 QOL・低侵襲のすぐれた免疫療法だが、免疫増強剤(アジュバント)によってがん抗原免疫応答を高めることが必須となる。本分担研究はサバイビン 2B ペプチド・蛋白の有効性を支持するアジュバント開発を担当し、臨床試験を支える。本年度はマウスで抗がん NK, CTL を起動し低副作用のアジュバントの確立を目指す。

A. 研究目的

札幌医大・病理学講座で同定されたヒトがん抗原の免疫応答をマウスモデル(移植がん)で解析する。特にがん幹細胞に発現する HLA-A24 拘束性の抗原ペプチド survivin2B または全長蛋白をアジュバントとともに HLA-A24 発現 Tg マウス(担がん)に移植し、CTL 誘導と抗がん活性を評価する。本年度は TLR3 特異的な(従って過剰なインターフェロン血症にならない) RNA アジュバント、DNA-capped RNA キメラ分子(ARNAX)の進捗と機能同定、GMP 化と量産に向けての創意を纏めた。

B. 研究方法

EG7 担がんの WT と TLR3-/-、TICAM-1-/- マウスに化学合成の DNA-capped RNA キメラ分子(ARNAX)と OVA を s.c. して腫瘍退縮を見た。完全化学合成の ARNAX は GMP の量産が可能な剤型だが in vitro transcribed (IVT) RNA の 80% 程度の IFN 誘導活性を保持していた。ARNAX/OVA 投与マウスの血中サイトカインを測定し、脾臓から樹状細胞、リンパ球を採取した。抗原刺激後に OT1 増殖と tetramer assay, NK 活性を調べた。これらを EG7 腫瘍の担がん実験と survivin2B の治療に用いた。脾臓細胞の調整、NK 活性の測定、cross-priming 能の査定、2B tetramer assay は既報に準じた。

(倫理面への配慮)

動物実験は北海道大学の実験動物指針に基づいて行った。

C. 研究結果

今年度は完全化学合成の ARNAX の作製に成功し、本剤型は IVT に比較して 80% の活性を有していた。この剤型を大量合成につなぐため EG7 (OVA) のデータを、化学合成の ARNAX と OVA で確認した。化学合成品は 2 本鎖 140bp RNA の基本構造でリンカーは無く、センス鎖は 5' に 20 個の S 化 GpC 配列を持つ。アンチセンス鎖の 5' は未修飾である。

ARNAX の基本性質を下記する。

1. ARNAX 投与マウスは急性期に NK 活性化を起動した。polyI:C と異なり、ARNAX は全身性の cytokinemia を誘導しなかった。
2. 全身の cytokinemia の副作用が無い状況で ARNAX は OVA に対する cross-priming を誘導した。NK 活性化と cross-priming 誘導能は樹状細胞 TICAM-1 に依存し、MAVS は殆ど関与しなかった。
3. ARNAX と OVA の投与マウス(EG7 担がん)は経時 6 日後以降に CD8+ OVA 特異的 CTL を増殖させた。OT1 を使った ex vivo 系でも ARNAX 刺激後の脾臓 CD8+ DC が cross-priming を誘導すると判明した。CTL 誘導に CD8+ DC の TICAM-1 の関与が証明された。
4. ARNAX の s.c. 単独投与でもマウスは polyI:C と同程度の腫瘍退縮を EG7 (OVA) に対して惹起したが、CD8 T 細胞(IFN-g)の誘導はまだ確認できてない。
5. ARNAX の化学合成を安価で高効率にするため、合成法の改良を行っている。

D. 考察

ARNAXは化学合成RNAアジュバントとして初めて type I IFN と独立に CTL, NK 活性化を起動することが判明した。PolyI:C アジュバントの場合、抗原を OVA から survivin2B ペプチド、survivin2B を含むマウス survivin キメラ蛋白に変えると CTL は誘導されなかった。ヒトの wild-type の survivin2B 蛋白も CD4 T のみで CTL 誘導は現時点で確認できていない。抗原の選択が CTL 誘導に重要である。

ARNAX の大量合成にはまだ合成法を含めて改善が必要だが、単一の標的 (TLR3) のみでサイトカイン誘導が極小の細胞性免疫誘導剤が開発できることは朗報である。これまで自然免疫のアジュバント毒性はサイトカイン血症によるとされてきた。少なくとも polyI:C は毒性の問題が臨床への導入を阻んで来たが、毒性の本体は cytokine storm である。本研究は ARNAX を化学合成することにより、毒性の問題を解決した。

問題は GMP クリアーの完全化学合成を目指すために高品質の 140merRNA の合成を大量で一気に行えるかが鍵になる。

ARNAX はどの様に樹状細胞に NK 活性化と cross-priming を誘導するかの分子機構は基礎研究で検討中の課題である。

ARNAX アジュバントによる腫瘍退縮は NK 依存性, CTL 依存性のいずれの腫瘍でも起き、IFN- γ 誘導はさらに抗腫瘍活性を上げる。治療効果は完全退縮を見るほどに高い。マウス樹状細胞成熟化の分子基盤の解明と抗腫瘍活性起動の分子機構を解明すること、化学合成の ARNAX が動物の非臨床試験で毒性がないことを証明すること、を次年度の課題とし、ヒトで十分にエフェクター誘導を起こすかを今後の検討課題とする。

E. 結論

TICAM-1 経路によって NK, CTL の起動を行うが副作用 (cytokinemia) を起こさない新規核酸 ARNAX の完全化学合成に成功した。抗原と組み合わせると、ARNAX は抗原特異的 CTL を誘導し、マウス移植がんを退縮させる。抗原の選択とヒトへの適用は今後の検討課題である。

G. 研究発表

a) 論文発表

Original articles

1. Okamoto M, Oshiumi H, Azuma M, Kato N, Matsumoto M, Seya T. IPS-1 Is Essential for Type III IFN Production by Hepatocytes and

Dendritic Cells in Response to Hepatitis C Virus Infection. *J Immunol*. 2014 Feb 14. [Epub ahead of print]

2. Tatematsu M, Seya T, Matsumoto M. Beyond dsRNA: Toll-like receptor 3 signalling in RNA-induced immune responses. *Biochem J*. 2014 Mar 1;458(2):195-201.

3. Suzuki T, Oshiumi H, Miyashita M, Aly HH, Matsumoto M, Seya T. Cell type-specific subcellular localization of phospho-TBK1 in response to cytoplasmic viral DNA. *PLoS One*. 2013 Dec 9;8(12):e83639.

4. Enokizono Y, Kumeta H, Funami K, Horiuchi M, Sarmiento J, Yamashita K, Standley DM, Matsumoto M, Seya T, Inagaki F. Structures and interface mapping of the TIR domain-containing adaptor molecules involved in interferon signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Dec 3;110(49):19908-13.

5. Takaki H, Honda K, Atarashi K, Kobayashi F, Ebihara T, Oshiumi H, Matsumoto M, Shingai M, Seya T. MAVS-dependent IRF3/7 bypass of interferon β -induction restricts the response to measles infection in CD150Tg mouse bone marrow-derived dendritic cells. *Mol Immunol*. 2014 Feb;57(2):100-10.

6. Takaki H, Takeda M, Tahara M, Shingai M, Oshiumi H, Matsumoto M, Seya T. The MyD88 pathway in plasmacytoid and CD4+ dendritic cells primarily triggers type I IFN production against measles virus in a mouse infection model. *J Immunol*. 2013 Nov 1;191(9):4740-7.

7. Oshiumi H, Miyashita M, Matsumoto M, Seya T. A distinct role of Riplet-mediated K63-Linked polyubiquitination of the RIG-I repressor domain in human antiviral innate immune responses. *PLoS Pathog*. 2013;9(8):e1003533.

8. Tanaka Y, Suenaga T, Matsumoto M, Seya T, Arase H. Herpesvirus 6 glycoproteins B (gB), gH, gL, and gQ are necessary and sufficient for cell-to-cell fusion. *J Virol*. 2013 Oct;87(19):10900-3.

9. Nishitsuji H, Funami K, Shimizu Y, Ujino S, Sugiyama K, Seya T, Takaku H, Shimotohno K. Hepatitis C virus infection induces inflammatory cytokines and chemokines mediated by the cross talk

between hepatocytes and stellate cells. *J Virol*. 2013 Jul;87(14):8169-78.

10. Tatematsu M, Nishikawa F, Seya T, Matsumoto M. Toll-like receptor 3 recognizes incomplete stem structures in single-stranded viral RNA. *Nat Commun* . 2013;4:1833.

11. Seya T, Azuma M, Matsumoto M. Targeting TLR3 with no RIG-I/MDA5 activation is effective in immunotherapy for cancer.

Expert Opin Ther Targets . 2013 May;17(5):533-44.

12. Oshiumi H, Funami K, Aly HH, Matsumoto M, Seya T. Multi-step regulation of interferon induction by hepatitis C virus. *Arch Immunol Ther Exp* (Warsz). 2013 Apr;61(2):127-38.

13. Toscano F, Estornes Y, Virard F, Garcia-Cattaneo A, Pierrot A, Vanbervliet B, Bonnin M, Ciancanelli MJ, Zhang SY, Funami K, Seya T, Matsumoto M, Pin JJ, Casanova JL, Renno T, Lebecque S. Cleaved/associated TLR3 represents the primary form of the signaling receptor. *J Immunol*. 2013 Jan 15;190(2):764-73.

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

難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発

研究分担者 杉田 修 北海道大学探索医療教育研究センター 教授

研究要旨

HTR にプロジェクトマネージャー (PM) を置き、サバイビンを臨床応用するため GCP および治験薬 GMP (以下これらを規範と略称する) など遵守しながら医師主導治験を実施するための準備、進捗管理を行った。プロジェクト全体の進捗管理を厳格に行うとともに、医薬品製造・品質、臨床試験管理・実施、臨床試験デザイン・生物統計、薬事規制、データマネジメントなどの各専門家が、研究者、臨床医師および CRC、モニター等と密接に連携し、治験薬製造・品質管理体制の整備、治験実施計画策定・実施支援、薬事対応等の種々の支援業務を実施し、第Ⅰ相臨床試験を終了し、第Ⅱ相臨床試験に移行した。

A. 研究目的

北海道臨床開発機構 (HTR) は、北海道公立大学法人札幌医科大学が実施する「難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発」の促進を図り、ペプチドワクチンを医薬品として可能な限り早期に臨床現場に導入するため、GCP、治験薬 GMP を遵守しながら医師主導治験を実施できるように橋渡し研究支援推進拠点として多面的な支援を行うことを目的とする。

B. 研究方法

(1) 自ら治験を実施する者が行うべき業務の支援業務

1) 第Ⅰ相試験

- ・平成 25 年秋頃に第Ⅱ相試験に移行するため、第Ⅰ相試験を遅延なく終了させるようプロジェクトマネジメントする。
- ・症例登録、データマネジメント、統計解析等の担当者と調整・連携し、第Ⅰ相試験の適正な結果が得られるようにする。

2) 第Ⅱ相試験

- ・平成 25 年秋頃に第Ⅱ相試験を開始できるように薬事戦略相談、対面助言を活用し、治験実施計画書を確定する。
- ・治験実施医療機関の選定、治験薬製造、統計解析、データマネジメント、モニター、監査等の実施体制を再構築する。
- ・実施医療機関の治験開始手続きを支援し、IRB 承認後、遅延なく治験計画届を提出し、

開始する。

(2) 薬事対応支援 (薬事戦略相談支援)

- ・PMDA 薬事戦略相談室との折衝窓口として PMDA 側と研究者側の連絡・調整を行い、事前面談、対面助言日程の決定、相談内容・論点の整理、相談資料の作成支援 (一部分担作成、全体取りまとめ)、相談記録のレビューなどを行う。
- ・治験終了・開始に際して、治験終了届・治験計画届のための書類および添付資料の作成を支援する。

(3) 治験調整事務局支援

- ・治験が円滑に遂行できるための実施体制の構築、治験実施計画書等の作成、周知、保管等の支援を行う。
- ・症例が適切に評価されるように、進行中のあらゆる事態への対応・助言等を行う。

(4) 治験製剤の供給に関する支援

- ・治験を実施するに際し、製剤、製造、品質評価および治験薬 GMP 体制の構築等を支援する。
- ・治験薬 GMP の観点から監査を実施する。

(5) 登録事務局業務

- ・第Ⅰ相試験においては、HTR-SOP に従い、症例登録を適切に遂行する。

(6) データマネジメント業務

- ・第Ⅰ相試験においてデータマネジメント計画書に従い、症例報告書を受領・入庫・データレビューを行う。症例報告書の疑義事項については、データ照会票を発行し、確実な評価に反映していく。症例検討会を開催し、データを固定する。

(7) 統計解析業務

- ・第Ⅰ相試験において統計解析計画書を見直し、最終版とする。固定されたデータを基に統計解析を行い、総括報告書に反映させる。

(8) プロジェクトマネジメント

- ・治験担当者と密接な連携を構築し、進捗を管理する。承認申請までの全体計画を見直し、平成 25 年度に実施すべきことを遂行する。

【倫理面への配慮】

治験薬製造および品質評価は治験薬 GMP へ準拠していることを確認したうえで実施した。製剤の保管、出荷など品質面では札幌医科大学の品質保証責任者が所定の手続きに則り文書で記録および許可を行い治験に供した。

臨床試験関係の業務には GCP などの研究規範に則り試験計画および手順書類を立案・作成した。被験者の治験参加に際しては、GCP に従いインフォームドコンセントを取得した。治験は GCP、ヘルシンキ宣言および各種規範に準拠して進めた。

C. 研究結果

(1) 自ら治験を実施する者が行うべき業務の支援業務

1) 第Ⅰ相試験

- ・原疾患の悪化等で脱落する被験者が多く、予定症例数を確保するため、試験期間を延長したが、平成 25 年 5 月に最終症例の評価を完了し、平成 25 年 9 月に治験終了届を提出した。
- ・症例登録、データマネジメント、統計解析等の担当者と調整・連携し、的確に症例を評価し、データを固定し、総括報告書に反映した。

2) 第Ⅱ相試験

- ・第Ⅰ相試験が終了次第、速やかに第Ⅱ相試験を開始することができるよう、第Ⅰ相試験の進捗管理と並行し、第Ⅱ相の試験デザインを検討した。薬事戦略相談を活用し、用量設定の妥当性、試験デザインの妥当性等に関して事前面談(2回目)を平成 25 年 4 月に実施した。平成 25 年 7 月、対面助言を受け、

その結果を反映させ、治験実施計画書を平成 25 年 9 月に確定した。

- ・第Ⅱ相試験においては、東京大学医科学研究所附属病院も治験参加施設に加わり、実施体制を再構築した。具体的には、①CDISC に適合した EDC の活用、②EDC と連動する症例登録、割付業務、データマネジメントを外委託、③全国的にモニタリング、監査できる CRO を選定した。

- ・IRB で必要とされる資料を作成し、平成 25 年 9 月に 2 施設の IRB で審議され、IRB の承認後の平成 25 年 10 月 2 日付で治験届が PMDA に受理された。15 日後の 10 月 17 日から症例登録が可能となり、平成 26 年 3 月末現在、治験実施中である。

- ・EDC の活用により症例データの管理が効率的になり、適宜助言を行うことが可能になった。

(2) 薬事対応支援(薬事戦略相談支援)

- ・PMDA 薬事戦略相談室との折衝窓口として PMDA 側と研究者側の連絡・調整を行い、事前面談、対面助言日程の決定、相談内容・論点の整理、相談資料の作成支援(一部分担作成、全体取りまとめ)、相談記録のレビューなどを行った。

- ・第Ⅰ相試験の治験終了届、第Ⅱ相試験の治験計画届に必要な書類および添付資料の作成を支援した。

(3) 治験調整事務局支援

- ・治験が円滑に遂行できるための治験実施計画書、必要とされる標準業務手順書等の作成または改訂、記録の保管等を支援した。EDC を活用し、最新情報の周知、共有を行った。
- ・治験調整事務局会議を 2 週間に一度、開催し、症例の進捗状況の管理、被験者リクルート体制の強化、治験実施計画書の解釈の徹底等、助言を行った。

(4) 治験製剤の供給に関する支援

- ・製剤製造担当者向けに治験薬 GMP に関する教育を行った。
- ・第Ⅰ相試験において治験薬 GMP の観点から監査を実施し、今後に向けて適切に指導した。

(5) 登録事務局業務

- 第Ⅰ相試験において、平成 24 年度に引き続き症例登録業務を完遂した。

(6) データマネジメント業務

- 第Ⅰ相試験において、データマネジメント計画書に従い、症例報告書を受領・入庫、デ

ータに関連した資料として有害事象報告及びモニタリング報告書を受領し、データの目視によるデータレビューを行い、データマネジメント業務を行った。記載内容について疑義があった部分については、モニターに対してデータ照会票を発行し、症例報告書の内容を仮固定した。

平成25年7月12日、症例検討会を開催し、データの取扱いを決定した。その後、症例報告書およびデータの固定を行った。

(7) 統計解析業務

第Ⅰ相試験において、統計解析計画書について適宜改訂し、2014年1月19日に第2.1版とした。

固定されたデータについて、統計解析計画書に従って、解析を行い、総括報告書のデータに反映させた。

(8) プロジェクトマネジメント

- ・第Ⅰ相試験を大きな遅延なく終了し、速やかに第Ⅱ相試験を開始することができた。
- ・平成26年度以降、症例進捗を加速する際に治験実施医療機関を追加しても対応可能な実施体制を構築した。

D. 考察

本研究では、未承認薬を対象とした医師主導治験においては、初となる第Ⅰ相試験から第Ⅱ相試験へのステップアップをスケジュールの遅延なく円滑に実施できたと考える。アカデミアでの治験においてもGCP、治験薬GMPなどの研究規範に則り、被験者の安全性の確保という面から具体的な業務を進めることが出来た。また、CDISCに適合したEDCを活用することで効率的なモニタリング、データマネジメント、統計解析が実施できるように改善が図られたと考える。

E. 結論

研究者、臨床医師、治験薬製造担当者、CRCおよびモニター等と密接に連携し、治験薬製造・品質管理体制の整備、治験実施計画策定・実施支援、薬事対応等の種々の支援業務をGCPなどの各種規範に準拠して実施し、予定したスケジュールの範囲内で第Ⅰ相試験を終了し、第Ⅱ相試験に移行することができた。

第Ⅱ相試験のサポートは現在も継続している。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

3. その他

1. 2013.10.30 (札幌)

文部科学省 橋渡し研究加速ネットワーク
プログラム 第4回シーズ開発進捗会議

「ヒト癌ワクチン実用化の臨床研究」

演者：北海道臨床開発機構 TR企画管理部

林宏至 特任講師

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (佐藤 昇志・鳥越 俊彦)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Morita R, Hirohashi Y, Suzuki H, Takahashi A, Tamura Y, Kanaseki T, Asanuma H, Inoda S, Kondo T, Hashino S, Hasegawa T, Tokino T, Toyota M, Asaka M, <u>Torigoe T, Sato N.</u>	DNA methyltransferase 1 is essential for initiation of the colon cancers.	Exp Mol Pathol.	94	322-329	2013
Kiriyama K, Hirohashi Y, <u>Torigoe T</u> , Kubo T, Tamura Y, Kanaseki T, Takahashi A, Nakazawa E, Saka E, Ragnarsson C, Nakatsugawa M, Inoda S, Asanuma H, Takasu H, Hasegawa T, Yasoshima T, Hirata K, <u>Sato N.</u>	Expression and function of FERMT genes in colon carcinoma cells.	Anticancer Res.	33	167-173	2013
Kitamura H, <u>Torigoe T</u> , Hirohashi Y, Asanuma H, Inoue R, Nishida S, Tanaka T, Fukuta F, Masumori N, <u>Sato N</u> , Tsukamoto T.	Prognostic impact of the expression of ALDH1 and SOX2 in urothelial cancer of the upper urinary tract.	Mod Pathol.	26	117-124	2013
Kitamura H, <u>Torigoe T</u> , Hirohashi Y, Asanuma H, Inoue R, Nishida S, Tanaka T, Masumori N, <u>Sato N</u> , Tsukamoto T.	Nuclear, but not cytoplasmic, localization of survivin as a negative prognostic factor for survival in upper urinary tract urothelial carcinoma.	Virchows Arch.	462	101-107	2013

Kameshima H, Tsuruma T, Kutomi G, Shima H, Iwayama Y, Kimura Y, Imamura M, <u>Torigoe T.</u> Takahashi A, Hirohashi Y, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, <u>Sato N.</u> Hirata K.	Immunotherapeutic benefit of α -interferon (IFN α) in survivin2B-derived peptide vaccination for advanced pancreatic cancer patients.	Cancer Sci.	104	124-129	2013
Nishida S, Hirohashi Y, <u>Torigoe T.</u> Inoue R, Kitamura H, Tanaka T, Takahashi A, Asanuma H, Masumori N, Tsukamoto T, <u>Sato N.</u>	Prostate cancer stem-like cells/cancer-initiating cells have an autocrine system of hepatocyte growth factor.	Cancer Sci.	104	431-436	2013
Yamada R, Takahashi A, <u>Torigoe T.</u> Morita R, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kubo T, Watarai K, Kondo T, Hirohashi Y, <u>Sato N.</u>	Preferential expression of cancer/testis genes in cancer stem-like cells: proposal of a novel sub-category, cancer/testis/stem gene.	Tissue Antigens.	81	428-434	2013
Ikeda K, <u>Torigoe T.</u> Matsumoto Y, Fujita T, <u>Sato</u> <u>N.</u> Yotsuyanagi T.	Resveratrol inhibits fibrogenesis and induces apoptosis in keloid fibroblasts.	Wound Repair Regen.	21	616-623	2013
<u>Torigoe T.</u> Hirohashi Y, Yasuda K, <u>Sato</u> <u>N.</u>	Constitutive expression and activation of stress response genes in cancer stem-like cells/tumour initiating cells: Potent targets for cancer stem cell therapy.	Int J Hyperthermi a.	29	436-441	2013

Kutomi G, Tamura Y, Tanaka T, Kajiwara T, Kukita K, Ohmura T, Shima H, Takamaru T, Satomi F, Suzuki Y, <u>Torigoe T, Sato N</u> , Hirata K.	Human Endoplasmic Reticulum Oxidoreductin 1- α (hERO1- α) is a Novel Predictor for Poor Prognosis of Breast Cancer.	Cancer Sci.	104	1091-1096	2013
Kuroda T, Hirohashi Y, <u>Torigoe T</u> , Yasuda K, Takahashi A, Asanuma H, Morita R, Mariya T, Asano T, Mizuuchi M, Saito T, <u>Sato N</u> .	ALDH1-High Ovarian Cancer Stem-Like Cells Can Be Isolated from Serous and Clear Cell Adenocarcinoma Cells, and ALDH1 High Expression Is Associated with Poor Prognosis.	PLoS One.	8(6)	e65158	2013
Yamamoto T, Tamura Y, Kobayashi JI, Kamiguchi K, Hirohashi Y, Miyazaki A, <u>Torigoe T</u> , Asanuma H, Hiratsuka H, <u>Sato N</u> .	Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate-1 plays a role for in vivo tumor growth via intercellular communication.	Exp Cell Res.	319	2617-2626	2013
Michifuri Y, Hirohashi Y, <u>Torigoe T</u> , Miyazaki A, Fujino J, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kobayashi J, Sasaki T, Takahashi A, Nakamori K, Yamaguchi A, Hiratsuka H, <u>Sato N</u> .	Small proline-rich protein-1B is overexpressed in human oral squamous cell cancer stem-like cells and is related to their growth through activation of MAP kinase signal.	Biochem Biophys Res Commun.	439	96-102	2013
Matsuzaki J, <u>Torigoe T</u> , Hirohashi Y, Tamura Y, Asanuma H, Nakazawa E, Saka E, Yasuda K, Takahashi S, <u>Sato N</u> .	Expression of ECRG4 is associated with lower proliferative potential of esophageal cancer cells.	Pathol Int.	63	391-397	2013

Yasuda K, <u>Torigoe T</u> , Morita R, Kuroda T, Takahashi A, Matsuzaki J, Kochin V, Asanuma H, Hasegawa T, Saito T, Hirohashi Y, <u>Sato N</u> .	Ovarian cancer stem cells are enriched in side population and aldehyde dehydrogenase bright overlapping population.	PLoS One.	8(8)	e68187	2013
Kanaseki T, Lind KC, Escobar H, Nagarajan N, Reyes-Vargas E, Rudd B, Rockwood AL, Van Kaer L, <u>Sato N</u> ,	ERAAP and tapasin independently edit the amino and carboxyl termini of MHC class I peptides.	J Immunol.	191	1547-1555	2013
Takahashi A, Hirohashi Y, <u>Torigoe T</u> , Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kochin V, Saijo H, Kubo T, Nakatsugawa M, Asanuma H, Hasegawa T, Kondo T, <u>Sato N</u> .	Ectopically expressed variant form of sperm mitochondria-associated cysteine-rich protein augments tumorigenicity of the stem cell population of lung adenocarcinoma cells.	PLoS One	8(11)	e84187	2013
Tanaka T, Kitamura H, Inoue R, Nishida S, Takahashi-Takaya A, Kawami S, <u>Torigoe T</u> , Hirohashi Y, Tsukamoto T, <u>Sato N</u> , Masumori N.	Potential Survival Benefit of Anti-Apoptosis Protein: Survivin-Derived Peptide Vaccine with and without Interferon Alpha Therapy for Patients with Advanced or Recurrent Urothelial Cancer-Results from Phase I Clinical Trials.	Clin Dev Immunol.	Nov 20.	2013: 262967	2013
Emori M, Tsukahara T, Murase M, Kano M, Murata K, Takahashi A, Kubo T, Asanuma H, Yasuda K, Kochin V, Kaya M, Nagoya S, Nishio J, Iwasaki H, Sonoda T, Hasegawa T, <u>Torigoe T</u> , Wada T, Yamashita T, <u>Sato N</u> .	High Expression of CD109 Antigen Regulates the Phenotype of Cancer Stem-Like Cells/Cancer-Initiating Cells in the Novel Epithelioid Sarcoma Cell Line ESX and Is Related to Poor Prognosis of Soft Tissue Sarcoma.	PLoS One.	8(12)	e84187	2013