

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

WT1 がんワクチンの肺がん治療に関する研究

研究分担者 山下 素弘 国立病院機構四国がんセンター 胸部外科

研究要旨

肺がんの治療における診療状況を明らかにし、がんワクチン治療時の対照群としての診療状況を明らかにし、標準化の可能性を検討する。施設内および複数の施設での経過観察状況、再発状況、予後を診療録により後ろ向きに検討した結果、肺癌術後再発の多くは3年以内の再発であった。肺がん術後再発頻度は病期により異なるが、術後3年以降の再発頻度は少なく、がんワクチン治療対象の病期に応じた経過観察プロトコルの検討が望まれる。

A. 研究目的

肺がん免疫療法に向け、手術対象例を中心にその術後補助治療状況を把握し、がんワクチン治療時の対照（コントロール）群としての診療状況を明らかにする。

再発頻度はいずれの病期でも少なくなかった。また、再発発見の契機を定期的スクリーニング中の無症状発見と、症状発現後の精査に分けて検討した結果、発見契機による差は認められなかった。

B. 研究方法

四国がんセンター胸部外科における術後病期別治療状況、術後補助治療状況を後ろ向きに検討した。診療録の記載から情報を抽出し、集計する。集計にあつては患者さんの氏名や生年月日、住所等の患者を特定できる情報は解析の対象としない。また、他施設での術後経過観察状況に関し、アンケート調査をおこなった。

（倫理面への配慮）

解析用の情報と患者を特定できる情報は区別して保管し、必要な場合は登録時に決定される登録番号を用いて匿名化し、データの照合を行うなど倫理面に配慮した。

D. 考察

肺がん術後の経過観察における標準的な方法はいまだ明らかではないが、再発例の多くは術後3年以内に診られ、標準的な経過観察の確立が求められる。病期毎の肺がん術後経過観察プロトコルを提案し、術後3年以降は年1回の胸部および上腹部 CT 検査を行う prospective study（前向き試験）を実施しその有効性を検証中である。

C. 研究結果

当施設での治療成績の現状と、術後補助治療状況を明らかにし、後方視的調査から肺癌術後再発の多くは3年以内の再発であることが判明した。病期による再発頻度は異なっていたが、術後3年以降の

E. 結論

肺がん術後の患者において3年以内の再発頻度が高く、術後経過観察方法では標準的な方法の確立が求められ、現在病期別の経過観察プログラムを作成し、その妥当性を検証中である。がんワクチン治療においても、我々の提案する肺癌術後病期に応じた経過観察法を基に、ワクチン治療特異的副作用にも留意した綿密な経過観察プログラムの確立が求められる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 末久弘、松田史雄、河本宏明、上野剛、澤田茂樹、山下素弘、山本将一郎、原田大二郎、北島寛元、上月稔幸、野上尚之、肺被結核性抗酸菌症の治療中に合併した肺癌 胸部外科 2014;Vol167. 549-552. (南江堂)
- 2) 河本宏明、上野剛、末久弘、澤田茂樹、山下素弘、高畑浩之、長期生存中の肺肉腫の1切除例 肺癌 2014 ; 54 (6) : 795-799.
- 3) Tsuyoshi Ueno, Motohiro Yamashita, Shigeki Sawada, Hiroshi Suehisa, Hiroaki Kawamoto, Hiroyuki Takahata. A rare case of inflammatory myoblastic tumor of the daiaphragmatic parietal pleura with dissemination. Acuta Medica Okayama 2015;Vol 69 (1),65-68.
- 4) 渡辺元嗣、上野剛、末久弘、澤田茂樹、山下素弘、高畑浩之 胸壁原発の悪性線性組織球腫の1例 日本呼吸器外科学会誌 2014 ; 28 (4) : 446-450.
- 5) 河本宏明、寺本典弘、上野剛、末久弘、澤田茂樹、山下素弘、肺癌と原発不明縦隔リンパ節癌の同時性二重複癌の10年目に発生した異時多発多型癌 日本呼吸器外科学会誌 2014 ; 29 (1) : 15-19.
- 6) Shikeki Swada, Satoshi Shiono, Toshinori Yamashita, Tsutomu Tagawa, Hiroyuki Ito, Toshihiko Sato, Hiroaki Harada, Motohiro Yamashita. A proposal of postoperative follow-up pathways for lung cancer. General Thoracic and Cardiovascular Surgery: Volume 63, Issue 4 (2015), Page 231-238
- 7) 山下素弘 呼吸器疾患 Iコラム LVRS

肺気腫治療の一つとして考慮される肺容積減少手術 Hospitalist (メディカル・サイエンス・インターナショナル) 2015, Vol. 3 (No. 1) : 213-219.

2. 学会発表

1. 上野 剛、山下素弘、澤田茂樹、末久弘、河本宏昭。II/III 期非小細胞肺癌に対する Cisplatin+Vinorelbine 術後補助化学療法 of 認容性の検討 日本胸部外科学会定期学術集会 仙台 2013/10
2. 上野剛、山下素弘、澤田茂樹、末久弘、根治放射線化学療後の非小細胞肺癌に対する肺切除術の検討 第 53 回日本肺癌学会総会 (岡山 2013/11)
3. 上野剛、山下素弘、澤田茂樹、末久弘、早期原発性肺癌に対する肺区域切除術後の呼吸機能の評価 日本外科学会総会 (東京 2014/4)
4. 河本宏明、上野剛、末久弘、澤田茂樹、山下素弘、日本呼吸器外科学会総会 (東京 2014/5)
5. 澤田茂樹、末久久司、上野剛、山下素弘、河本宏明、肺癌術後合併症の検討-20 年間での変遷- 日本呼吸器外科学会総会 (東京 2014/5)
6. 上野剛、山下素弘、澤田茂樹、末久弘、胸膜播種を呈した胸膜原発炎症性筋線維芽細胞腫瘍の一例 日本呼吸器外科学会 京都 2014/6
7. Surgical resection after curative intent-stereotactic radiotherapy(SRT); seven cases report Motohiro Yamashita, T Ueno, H Suehisa, S Sawada, M Kataoka, N

- Nogami 第54回日本呼吸器学会総会
(神戸 2014/4/25-27)
8. 田中真、山下素弘、上野剛、末久弘、澤田茂樹、肺扁平上皮癌に対する放射線治療8年後、照射野内に発生した肺小細胞癌の1例 (米子 2014/7)
9. 末久弘、田中真、大越祐介、上野剛、澤田茂樹、山下素弘、寺本典弘。左下葉を占拠する薄壁空洞を形成した肺腺癌の1例 (肺癌学会中国四国地方会;米子 2014/7)
10. 末久弘、澤田茂樹、鳥越英次郎、河本宏昭、上野剛、山下素弘、中田英二、杉原進介、岩田織江、崎田秀範、富永律子、重見篤史。術前LAMA,LABA/ICS外用剤併用が有用であった肺癌の1例 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 中国・四国支部会学術集会 (広島 2014/5)
11. 末久弘、上野剛、澤田茂樹、山下素弘。胸骨全摘後6年経過し呼吸機能・QOLの評価を行った1症例。日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会 (奈良 2014/10)
12. 末久弘、中田英二、杉原進介、崎田秀範、黒川英彰、富永律子、重見篤史、上野剛、澤田茂樹、山下素弘。肺癌手術症例に対する呼吸リハビリテーションの現状と課題 日本肺癌学会学術集会 (京都 2014/11)
13. 大越祐介、澤田茂樹、上野剛、末久弘、山下素弘。当科における80歳以上の高齢者肺癌手術成績の検討 日本臨床外科学会総会 (福島 2014/11)
14. 末久弘、大越祐介、上野剛、澤田茂樹、山下素弘、寺本典弘。肺癌に対する VATS 葉切後ポート部位再発の1例 日本臨床外科学会総会 (福島 2014/11)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
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）
分担研究報告書

肺癌切除症例の予後を規定するバイオマーカーに関する研究

研究分担者 竹之山 光広 国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科医長

研究要旨

非小細胞肺癌再発例の患者背景は多様であり、外科切除を含めた集学的治療が検討されている場合も少なくない。特に高齢者（75歳以上）の標準化された術後補助療法は確立されておらず、今後のWT1がんワクチンによる術後補助療法の確立のためには、高齢者の術後再発後の予後因子の解析が重要となる。高齢者における肺癌切除再発例の治療割合は75歳未満と差はなく、再発後の予後も2群間で有意差を認めなかった。多変量解析ではEGFR statusが独立した予後因子であったため、再発症例に対するEGFR遺伝子変異の検索は必須と考えられた。高齢者肺癌切除症例に対する術後補助療法を検討する際にも、driver mutationの検索が必要と考えられる。

A. 研究目的

当院で治療を行った非小細胞肺癌術後再発症例の内、75歳以上の再発後の治療成績の解析および、再発の後予後について影響する臨床病理学的因子について検討を行い、再発後の治療戦略について考察を行う。

B. 研究方法

2000年～2011年に当院で外科切除を行った非小細胞肺癌1237例のうち、再発を認めた75歳以上の65例について、75歳未満の215例と比較してdriver mutationおよび臨床病理学的因子と予後との関連を後方視的に検討した。

C. 研究結果

男性/女性:41/24例、腺癌/扁平上皮癌/
その他:40/16/9例、手術時の病理病期I

期/II-IV期：31/34例、EGFR遺伝子変異陽性/野生型/検査未施行:23/19/23例であった。術後1年以内に32例(49%)が再発していた。再発臓器は肺/リンパ節/脳/骨/副腎/肝臓：25/25/8/11/4/4例であった。

術後再発までの期間（中央値）は17ヶ月で、75歳未満と比較し有意な差を認めなかった。再発病変に対する初回治療は、外科切除1例、化学放射線療法8例、化学療法単独53例、放射線療法単独13例、無治療6例であった。単変量解析で性別、ECOG PS、喫煙歴、組織型、EGFR遺伝子変異が、再発後の有意な予後予測因子であった。多変量解析では、EGFR遺伝子変異が術後再発後の独立した予後予測因子であった。

D. 考察

75歳以上の非小細胞癌再発例においては、91%の症例に再発後の治療が施行されており、75歳未満の治療の割合および治療内容と差を認めず、再発後の予後に関しても75歳未満と比較し生存期間に有意差を認めなかった。EGFR遺伝子変異が術後再発後の独立した予後予測因子であったことより、75歳以上においてもEGFR遺伝子変異の検索を行い、適応症例には積極的に再発後治療を考慮する必要があると考えられた。

E. 結論

高齢者の肺癌術後再発症例の予後解析から、今後のWT1がんワクチンの術後補助療法の対象症例では、driver mutationの検索が必要と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toyokawa G, Takenoyama M, Hirai F, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Shimokawa M, Seto T, Ichinose Y; Gemcitabine and vinorelbine as second-line or beyond treatment in patients with malignant pleural mesothelioma pretreated with platinum plus pemetrexed chemotherapy. *Int J Clin Oncol*, 19(4):601-6, 2014.
- 2) Hirai F, Takenoyama M, Taguchi K, Toyozawa R, Inamasu E, Toyokawa G, Yoshida T, Shiraishi Y, Takenaka T, Yamaguchi M, Ushijima C, Seto T, Takeo S, Ichinose Y; Experience with erlotinib in lung adenocarcinoma harboring a coexisting KIF5B-RET fusion gene and EGFR mutation: report of a rare case. *J Thorac Oncol*, 9(5):e37-9, 2014.
- 3) Morodomi Y, Takenoyama M, Inamasu E, Toyozawa R, Kojo M, Toyokawa G, Shiraishi Y, Takenaka T, Hirai

F, Yamaguchi M, Taguchi K, Seto T, Sugio K, Ichinose Y: Non-small cell lung cancer patients with EML4-ALK fusion gene are insensitive to cytotoxic chemotherapy. *Anticancer Res*, 34(7):3825-30, 2014.

- 4) Toyokawa G, Hirai F, Inamasu E, Yoshida T, Nosaki K, Takenaka T, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y: Secondary mutations at I1171 in the ALK gene confer resistance to both Crizotinib and Alectinib. *J Thorac Oncol*; 9(12):e86-7, 2014.
 - 5) Kohno M, Okamoto T, Suda K, Shimokawa M, Kitahara H, Shimamatsu S, Konishi H, Yoshida T, Takenoyama M, Yano T, Maehara Y: Prognostic and therapeutic implications of aromatase expression in lung adenocarcinomas with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*. ;20(13):3613-22, 2014.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 第31回日本呼吸器外科学会 (2014年5月29日-30日、東京)
竹中朋祐、稲益英子、吉田月久、豊川剛二、野崎要、平井文彦、山口正史、瀬戸貴司、竹之山光広、一瀬幸人
75歳以上高齢者非小細胞肺癌術後再発症例の治療成績
 - 2) 第60回国際外科学会日本支部総会 (2014年6月14日、高崎)
Takenaka T, Inamasu E, Yoshida T, Toyokawa G, Nozaki K, Hirai F, Yamaguchi M, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y
Concurrent chemoradiotherapy for patients with post-operative recurrence of surgically resected non-small cell lung cancer
 - 3) 第55回日本肺癌学会総会 (2014年11月14-16日、京都)
竹中朋祐、稲益英子、吉田月久、豊川剛二、野崎要、平井文彦、山口正史、瀬戸貴司、竹之山光広、一瀬幸人
非小細胞肺癌外科切除症例における原発巣の形態に基づく再発形式、再発後予後の検討
 - 4) 第55回日本肺癌学会総会 (2014年11月14-16日、京都)

稲益英子、吉田月久、豊川剛二、野崎
要、竹中朋祐、平井文彦、山口正史、
瀬戸貴司、竹之山光広、一瀬幸人
80歳以上の高齢者肺癌に対する外科治
療の検討

H. 知的財産権の出願・登録状況

特にありません。

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法に関する研究

研究分担者 吉田 純司

独立行政法人国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 外来医長

研究要旨

術後補助療法を行うべき対象を選定するための予後因子を同定することを目的として後ろ向きの症例研究を行い、腫瘍内脈管浸潤、腺癌の Ezrin の発現、扁平上皮癌リンパ節転移巣内の線維芽細胞の形質などが予後不良因子であることを報告した。将来の T 因子の定義、術後補助療法の適応もこれらの因子を総合して検討されるべきである。

A. 研究目的

肺癌術後補助療法として化学療法が確立されてはいるが、その absolute benefit は5年全生存率で10%程度にとどまり、副作用も看過できない。副作用が少なく効果の高い WT1 ペプチド免疫療法の臨床治験が待たれるが、術後補助療法が有用であろう対象を同定することも重要であり、様々な予後因子を見出すことを目的として後ろ向きの症例研究を行う。

B. 研究方法

当院での非小細胞癌完全切除症例を対象として、単変量解析、多変量解析を用いて臨床病理学的予後不良因子を同定する。

（倫理面への配慮）既存のカルテから採集するデータ、病理検体を再検索して得られるデータを匿名化して検討するのみで、人権に抵触することはない。「疫学研究に

関する倫理指針」、第3の1の(2)の[2]のイ、「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に相当し、対象者からインフォームド・コンセントを受けないが、本研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開する。個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は「疫学研究に関する倫理指針」に従って適切に管理し、その保護に努める。

C. 研究結果

別紙に示す論文で発表したように、腫瘍内脈管浸潤、腺癌の Ezrin の発現、扁平上皮癌リンパ節転移巣内の線維芽細胞の形質などが予後不良因子であることを示した。また、高分解能 CT ですりガラス陰影を呈する小型腺癌に対して縮小手術を行った場合、晩期に局所再発が起きえることを報告した。

D. 考察

現在の TNM 分類では、T 因子に組み込まれている病理学的(顕微鏡的)所見は臓側胸膜浸潤のみであり、これを追認する結果を得たが、上記した他の予後因子の影響も組み込んでいくことを検討すべきである。また、高分解能 CT ですりガラス陰影を呈する小型腺癌の予後の評価にあたっては、10年ほどの長期経過観察が必要である。

E. 結論

将来の TNM 分類では、組織型、組織亜型、組織分化度、血管浸潤、間質などの影響も組み込んだ T 因子を定義すべきである。術後補助療法の適応もこれらの因子を総合して検討されるべきである。

G. 研究発表 別紙のとおり

1. 論文発表

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む) なし

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発に関する研究

研究分担者 熊ノ郷 淳 大阪大学 教授

研究要旨：本事業は、脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB/II 期の WT1 抗原発現陽性の非小細胞肺癌完全切除患者を対象に、WT1 ペプチドワクチン (WT4869) の推奨用量を検討することを目的として第 I 相多施設共同非盲検試験を実施することを目的としているが、本分担研究においては、肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法における WT1 免疫応答の解析のための解析基盤の確立を行った。

A. 研究目的

脈管侵襲を伴う病理病期 IA 期及び IB/II 期の WT1 抗原発現陽性の非小細胞肺癌完全切除患者を対象に、WT1 ペプチドワクチン (WT4869) の推奨用量を検討することを目的として第 I 相多施設共同非盲検試験を実施する。第 I 相部で決定した WT4869 の推奨用量の下で 2 年無再発生存割合を主要評価項目としてプラセボワクチンとの比較で WT4869 の有用性について探索的に検討することを目的として第 II 相多施設共同二重盲検ランダム化比較試験を実施し、臨床第 III 相試験（治験）の実施可能性を検討する。

B. 研究方法

肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法における WT1 免疫応答の解析のための解析基盤の確立を行った。

C. 研究結果

担癌状態においては、持続的な慢性炎症をいかにコントロールするかが大変重要である。分担研究者の熊ノ郷は栄養センサーとして知られる mTOR の制御が慢性炎症における主要な炎症細胞であるマクロファージの分化制御に重要であること見出した。

熊ノ郷の解析により、アミノ酸センサーでありリソソーム膜に局在する蛋白 p18/Lamtor1 が、M1-(炎症性)、M2(制御性)マクロファージの分化制御に必須で、p18/Lamtor1 欠損下では M2 マクロファージは完全に欠損し、LPS 静注モデルにおい

て著明な高サイトカイン血症と敗血症死を引き起こすとの知見を得た。

D. 考察及び結論

腫瘍免疫においては、細胞障害性T細胞の効率的な誘導とともに、抑制性マクロファージの制御に代表されるマクロファージ。単球系の制御も重要な課題と考えられた。

G. 研究発表

主たる論文発表

- 1) Schulz E et al. Germline variants in the SEMA4A gene predispose to familial colorectal cancer type X. *Naure Commun.* 2014 Oct 13;5:5191. doi: 10.1038/ncomms6191.
- 2) Higashiguchi M et al. A retrospective study of prognostic factors in patients with interstitial pneumonia receiving long-term oxygen therapy. *Lung.* 192(5):729-37. (2014)
- 3) Ito, T et al. Estrogen-dependent proteolytic cleavage of semaphorin 4D and plexin-B1 enhances

semaphorin 4D-induced apoptosis during postnatal vaginal remodeling in pubescent mice. *PLoS one* 9, e97909 (2014).

- 4) Koda, T et al. Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN-beta in EAE. *Journal of Neuroimmunology* 268, 43-49 (2014).

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法（治験）：画像中央判定

研究分担者 富山 憲幸 大阪大学 教授

研究要旨

肺腫瘍は周囲を CT 濃度が大きく異なる肺組織に囲まれているため、腫瘍の抽出（セグメンテーション）が容易であり、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いることにより三次元的に体積を測定することができる。三次元的体積測定は、コンピュータを用いるため、測定者間の誤差が少なく、客観的に腫瘍全体の体積を測定できるため、腫瘍縮小効果の判定に大きく寄与できることが予想される。本研究では、非小細胞肺癌の治療効果判定に三次元的体積測定を応用し、RECIST と対比しながら、その有用性を検証する。この手法を確立し、WT1 がんワクチンによる肺癌の治療効果判定に応用する。

A. 研究目的

非小細胞肺癌の治療効果判定には、主に固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST）が用いられているが、RECIST では腫瘍縮小効果の評価のために、腫瘍病変を一次的に測定する。このため、腫瘍縮小効果を正確に反映していないことが指摘されていた。本研究では、ヘリカル CT から得られたボリュームデータとコンピュータ支援画像診断(computer assisted diagnosis : CAD)の最新技術を駆使して、肺腫瘍の三次元体積を測定し、腫瘍縮小効果を正確に評価してこれを検証することを目的とする。昨年度までの胸部ファントムを用いた研究で、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いた三次元的体積測定法は治療効果判定に有用である可能性が示唆された。今年度はこの手法を WT1 がんワクチンにて治療をうけた非小細胞肺癌患者に応用し、その臨床的有用性を検討する。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院の画像 PACS サーバーから、WT1 がんワクチンにて治療をうけた非小細胞肺癌患者の CT 画像の連続ボリューム CT データを取得後、コンピュータ支援画像診断プログラムを用いて腫瘍体積の三次元的測定と再現性の評価を行う。

また、RECIST 1.1 に準じて腫瘍最大径を計測し、三次元的体積測定法との対比・精度検証を行う。

（倫理面への配慮）

・本研究で扱う画像データ及び臨床データの取得にあたっては患者本人より文書による informed consent を取得する。

C. 研究結果

本研究開始から WT1 がんワクチンにて治療を受けた患者は計 20 名であったが、非小細胞肺癌患者は 2 名のみであった。また、この 2 名はそれぞれ放射線化学療法、手術で治療を受けており、三次元的体積測定法にて測定可能な病変はなかった。

D. 考察

RECIST 1.1 では腫瘍縮小効果の評価のために、腫瘍病変を一次的に測定するが、腫瘍縮小効果判定の指標とするには精度の上で難点があることは否めない。また、腫瘍サイズを人が測定するため測定者間で測定誤差があり、たとえ同じ測定者であっても測定毎に誤差が生じる。現在、CT から得られるボリュームデータを 3 次的に画像解析することで、より精度高く、より客観的な指標が導出可能となった。ヘリカル CT やマルチスライス CT の普及と高機能化が急速に進み、ボリュームデータの取得が容易となった。また、コンピュータ支援画像診断の進歩により、ボリュームデータを用いた様々な解析が可能となっている。

一般に、CT 撮影時の被曝低減のため低電流で撮影すると、ノイズが増加するため画質が低下する。このデータを用いて三次元的体積測定を行うと結節の体積を過大評価、あるいは過小評価し、正確な体積を反映しないことが知られている。近年、この低線量撮影によるノイズを減少可能な逐次近似法が開発され、CT 機器に搭載されるようになってきた。また、病変をより詳細に観察できる高分解モードも開発されたが、分解能を向上させると画像ノイズは増加する。この問題に対しても逐次近似法の有効性が示されている。今回我々は、逐次近似法や高分解モードの三次元的体積測定に及ぼす影響を検討した。この結果、逐次近似法は画像ノイズの減少に有効であるとともに、三次元的体積測定の誤差を減少させることを明らかにした。逐次近似法を用いることにより患者の被曝低減が可能であるため、WT1 がんワクチンによる肺癌の治療効果判定のための CT 撮影にも使用されることが予想されるが、その際にも三次元的 CT 体積測定法は適応可能であることが示された。

今年度は三次元的 CT 体積測定法を WT1 がんワクチンによる肺癌の治療効果判定に応用する計画であったが、症例不足のため十分な検討ができなかった。今後の症例蓄積が望まれる。

E. 結論

肺癌の治療効果評価において、三次元的 CT 体積測定法は有用である。また、この方法は逐次近似法や高分解モードなどの新技術にも適応可能である。WT1 がんワクチンによる肺癌の治療効果判定の有用性に関する評価は、今後の継続した検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yanagawa M, Gyobu T, Leung AN, Kawai M, Kawata Y, Sumikawa H, Honda O, Tomiyama N. Ultra-low-dose CT of the Lung: Effect of Iterative Reconstruction Techniques on Image Quality. Acad Radiol. 21: 695-703, 2014.

2) Yanagawa M, Tanaka Y, Leung AN, Morii E, Kusumoto M, Watanabe S, Watanabe H, Inoue M, Okumura M, Gyobu T, Ueda K, Honda O, Sumikawa H, Johkoh T, Tomiyama N. Prognostic Importance of Volumetric Measurements in Stage I Lung Adenocarcinoma. Radiology. 272: 557-67, 2014.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

無し

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発に関する研究

研究分担者 坂本 純一 東海中央病院・院長

研究要旨

WT-1 ペプチドワクチンは骨髄形成不全症などの血液腫瘍疾患のみならず、脳腫瘍や膵癌などの固形癌に対しても効果を示すことが示唆されている。今回、肺癌に対する WT-1 ペプチド免疫療法について臨床における第一相試験を行い、その安全性と有用性について検証を行った。

A. 研究目的

肺癌に対する WT-1 ペプチドワクチンを用いた第一相臨床試験を行い、安全性と有用性の検討を行った。

B. 研究方法

進行肺癌症例に対して、WT-1 ペプチドワクチンを投与し、有害事象の発現、忍容性、至適投与量の検索を行うとともに、有用性についての評価を試みた。臨床試験遂行にあたり、25年にわたって臨床研究を行った実績と経験をもとに、Phase I 臨床試験の実際の実施に関する助言、指導を行った。

（倫理面への配慮）

ICH-GCP に則り、施設 IRB による承認、患者からの Informed Consent など、必要な倫理的配慮のうえで試験を実施した。

C. 研究結果

Phase I 研究に 6 症例が登録され肺癌に対する WT-1 ペプチド療法の安全性が確認された。他癌種における臨床研究においても既に治療安全性が確認されている。

D. 考察

WT-1 ペプチドワクチンの有用性については、引き続き検証を進めている。

E. 結論

ICH-GCP に基づいた第一相臨床試験を施行した。

G. 研究発表

1. 論文発表

第一相試験の最終結果が得られた段階で論文発表を行う。

2. 学会発表

試験の方法論、結果などについて学会発表を進める。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
分担研究報告書

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発
分担研究「肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法の臨床統計解析」

分担研究者 森田 智視 京都大学大学院医学研究科 教授

研究要旨：肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発にあたり、臨床試験の役割とくに臨床統計解析の果たす役割について検討した。最終検証ステージであるランダム化第Ⅲ相試験の試験デザインおよびデータ解析方法について検討・評価を行った。

A. 研究目的

新治療法開発のためのがん第Ⅲ相試験に注目し、実際の臨床試験において用いられている試験デザインおよびデータ解析方法について検討する。

B. 研究方法

がん第Ⅲ相試験で用いられる試験デザインと実施されるデータ解析手法について基本事項をまとめる。試験デザインに関して公表された論文をレビューし、有用だと思われるデザインについてまとめる。対象としたジャーナルは臨床試験を多く取り上げているものに限定する。

C. 研究結果

臨床試験は大きく第Ⅰ相～第Ⅲ相の三つの相に分けて段階的に実施される。第Ⅲ相試験の目的は、既存標準療法との比較のもとで新治療法の優越性あるいは非劣性を検証することにある。第Ⅲ相試験は、開発の最終段階にあり、そのデータは事前に宣言された解析計画に従って厳密に評価されることが大

切である。

第Ⅲ相比較臨床試験デザインの基本は、登録症例を比較したい複数の治療法に“ランダム”に割付けるランダム化割付にあるといってもよいだろう。その目的は 1) バイアスを避け、群間の比較可能性を保証する、2) 次に割り付けられる治療群の予見性を避ける、3) 感度の高い（検出力の高い）群間比較を行う、にまとめることができる。特に 1) の群間比較可能性については、既知の予後予測因子だけでなく未知のものまで群間で均等化されることが期待される。ランダム割付け時には、癌種によって異なるが、臨床病期（ステージ）や PS（performance status）などを割付調整因子として症例割付け時に考慮することが多い。動的割付け(dynamic balancing)法などを用いて重要な予後予測因子に関しては群間で不均衡にならないよう工夫している。最近では、試験途中のデータを分析しより効果の期待できる治療群に症例割り付けを行うアダプティブランダム化の適用も検討

されている。しかしながら、アダプティブに割り付けを行うと第Ⅲ相試験で重要なポイントの一つである検出力が落ちてしまうことが懸念されるため、第Ⅲ相試験ではこのアダプティブランダム化を用いることについては慎重な意見が多い。

第Ⅲ相試験のプライマリーエンドポイントには、ランダム化割付した時点から死亡や疾患増悪、再発などのイベント発症までの時間が用いられる。それぞれ、全生存期間 (OS)、無増悪生存時間 (PFS)、無病生存時間 (DFS) である。何れも“time-to-event データ”として一様に扱うことができる。解析の最初のステップとして Kaplan-Meier 法を用いて治療群ごとの生存曲線にまとめる。次に単変量解析である log-rank 検定、さらには多変量解析である Cox 回帰分析を用いて治療群間で比較する。これらの解析方法は“生存時間解析”と総称される。Log-rank 検定では、3 年生存率や 5 年生存率といったある一時点における比較ではなく、観察期間全体を通じて生存曲線の群間比較を行う。多変量解析法である Cox 回帰分析では、イベント発現に影響する重要な予後予測因子を調整した上で群間差を検討する。

優越性試験のみならず非劣性試験も、対照群に対する試験治療群の OS における効果が時間の経過にかかわらず一定であること（時間経過とともに Kaplan-Meier 生存曲線が一定の割合で開いていくという比例ハザード性）を前提としてデザインされている。また、上記の log-rank 検定や Cox 回帰分析も、途中で生存曲線が交差したのでは妥当な解析結果を得ることは困難である。しかしながら最近では、生存曲線が交

差した結果が報告されるような事例がでてきている [Maruyama et al. (2008) J Clin Oncol. 4244-4252]。理由として、後治療の影響や分子標的薬が有効なサブ集団の存在の可能性などが考えられる。試験治療が終わった後の後治療の影響を調整するための RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time) model [Motzer et al. (2010) Cancer. 4256-4265] などの方法があり、実際に適用される事例が出始めている。しかしながら、試験が終了してからの後解析には限界がある。

最近では、個別化医療に目指した治療開発のため、バイオマーカー情報を考慮した臨床試験が盛んに行われている。新治療法の治療ターゲット（患者サブ集団）の適切な絞り込みが一つの課題となっている。標準治療に対して大きな群間差がつくことが期待できるサブ集団を適切に選択できれば、次の第Ⅲ相試験を少ない症例数でコンパクトに実施することが可能となる。第Ⅱ相で複数の治療群を標準治療と比較することで“ベスト”のものを選択し、そのまま第Ⅲ相に移行して標準治療群との 2 群比較を実施していくシームレス (seamless) 第Ⅱ / Ⅲ 試験デザイン [Todd et al. (2005) Drug Info J, 109-118] など開発され、実際の臨床試験に適用され始めている。

D. 考察

第Ⅲ相試験は最後の検証ステージで実施されるため、その試験デザインは慎重に検討されることが求められる。また同時に事前に実施された第Ⅱ相試験の結果を効果的・効率的に第Ⅲ相試験デザインに反映させるという点も十分に検討される必要がある。第Ⅲ相試験の成功確率を高めるため

のより効率的かつ優れた開発計画の設定が重要であろう。

E. 結論

検証ステージある第Ⅲ相試験デザインの検討は慎重に行われる必要があり、また効率性も検討されるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Paoletti X, Oba K, Bang YJ, Bleiberg H, Boku N, Bouché O, Catalano P, Fuse N, Michiels S, Moehler M, Morita S, Ohashi Y, Ohtsu A, Roth A, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Shitara K, Thuss-Patience P, Cutsem EV, Burzykowski T, Buyse M; on behalf of the GASTRIC group. Progression-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in Advanced/Recurrent Gastric Cancer Trials: A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.*105:1667-1670, 2013.
2. Kakizume T, Morita S. A continual reassessment method with cohort size adaptation based on Bayesian posterior probabilities in phase I dose-finding studies. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science.* 48: 213-219, 2014.
3. Ogura T, Morita S, Yonemori K, Nonaka T, Urano T. Detection of ethnic differences in toxicity in early phase clinical trials for oncology drugs. *Therapeutic Innovation &*

Regulatory Science. 48: 644-650, 2014.

4. Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, Baba H, Nakamura M, Yoshida K, Yoshida M, Iwamoto S, Shimada K, Komatsu Y, Sasaki Y, Satoh T, Takahashi T, Mishima H, Muro K, Watanabe M, Sakata Y, Morita S, Shimada Y, Sugihara K. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 1278-1286, 2013.
5. Morita S, Yamamoto H, Sugitani Y. Biomarker-based Bayesian randomized phase II clinical trial design to identify a sensitive patient subpopulation. *Stat Med* 33: 4008-4018, 2014.
6. Takeda K, Morita S. Incorporating historical data in Bayesian phase I trial design: The Caucasian-to-Asian toxicity tolerability problem. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* [Epub ahead of print]

2. 学会発表

特筆すべき発表なし

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

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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishida S, Koido S, Takeda Y, Honma S, Kimita H, Takahara A, Morita S, Ito T, Morimoto S, Hara K, Tsuboi A, Okamoto Y, Yanagisawa S, Toyama Y, Ikegami M, Kitagawa T, Eguchi H, Wada H, Nagano H, Nakata J, Nakae Y, Hosen N, Oji Y, Tanaka T, Kawase I, Kumanogoh A, Sakamoto J, Doki Y, Mori M, Ohkusa T, Tajiri H, Sugiyama H.	Wilms Tumor Gene 1 (WT1) Peptide-based Cancer Vaccine Combined With Gemcitabine for Patients With Advanced Pancreatic Cancer.	J Immunother	37	105-114	2014
Koido S, Homma S, Okamoto M, Takakura K, Mori M, Yoshizaki S, Tsukinaga S, Odahara S, Koyama S, Imazu H, Uchiyama K, Kajihara M, Arakawa H, Misawa T, Toyama Y, Yanagisawa S, Ikegami M, Kan S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Ishidao T, Yusa SI, Shimodaira S, Gong J, Sugiyama H, Ohkusa T, Tajiri H.	Treatment with Chemotherapy and Dendritic Cells Pulsed with Multiple Wilms' Tumor 1 (WT1)-Specific MHC Class I/II-Restricted Epitopes for Pancreatic Cancer.	Clin Cancer Res	20	4228-4239	2014
Koido S, Kan S, Yoshida K, Yoshizaki S, Takakura K, Namiki Y, Tsukinaga S, Odahara S, Kajihara M, Okamoto M, Ito M, Yusa SI, Gong J, Sugiyama H, Ohkusa T, Homma S, Tajiri H.	Immunogenic Modulation of Cholangiocarcinoma Cells by Chemoimmunotherapy.	Anticancer Res	34	6353-6361	2014
Kohno M, Okamoto T, Suda K, Shimokawa M, Kitahara H, Shimamatsu S, Konishi H, Yoshida T, Takenovama M, Yanamoto T, Maehara Y.	Prognostic and therapeutic implications of aromatase expression in lung adenocarcinomas with EGFR mutations.	Clin Cancer Res.	20	3613-22	2014
Yanagawa M, Gyobu T, Leung AN, Kawai M, Kawata Y, Sumikawa H, Honda O, Tomiyama	Ultra-low-dose CT of the Lung: Effect of Iterative Reconstruction Techni	Acad Radio	21	695-703	2014

N.	ques on Image Quality.				
Yanagawa M, Tanaka Y, Leung AN, Morii E, Kusumoto M, Watanabe S, Watanabe H, Inoue M, Okumura M, Gyobu T, Ueda K, Honda O, Sumikawa H, Johkoh T, Tomiyama N.	Prognostic Importance of Volumetric Measurements in Stage I Lung Adenocarcinoma.	Radiology	272	557-67	2014
Oji Y, Tatsumi N, Kobayashi J, Fukuda M, Ueda T, Nakano E, Saito C, Shibata S, Sumikawa M, Fukushima H, Saito A, Hojo N, Suzuki, Hoshikawa T, Shimura T, Morii E, Oka Y, Hoson N, Komatsu K, Sugiyama H.	Wilms' tumor gene WT1 promotes homologous recombination-mediated DNA damage repair.	Mol Carcinog	in press		2014
Saji H, Matsubayashi J, Akata S, Shimada Y, Kato Y, Kudo Y, Nagao T, Park J, Kakihana M, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N.	Correlation between whole tumor size and solid component size on high-resolution computed tomography in the prediction of the degree of pathologic malignancy and the prognostic outcome in primary lung adenocarcinoma.	Acta Radiol	in press		2014
Saito S, Yanagisawa R, Yoshikawa K, Higuchi Y, Koya T, Yoshizawa K, Tanaka M, Sakashita K, Kobayashi T, Kurata T, Hirabayashi K, Nakazawa Y, Shiohara M, Yonemitsu Y, Okamoto M, Sugiyama H, Koike K, Shimodaira S.	Safety and tolerability of allogeneic dendritic cell vaccination with induction of Wilms tumor 1-specific T cells in a pediatric donor and pediatric patient with relapsed leukemia: a case report and review of the literature.	Cytherapy,	17	330-335	2015
Takakura K, Koido S, Kan S, Yoshida K, Mori M, Hirano Y, Ito Z, Kobayashi H, Takami S, Matsumoto Y, Kajihara M, Misawa T, Okamoto M, Sugiyama H, Homma S, Ohkusa T, Tajiri H.	Prognostic Markers for Patient Outcome Following Vaccination with Multiple MHC Class I/II-restricted WT1 Peptide-pulsed Dendritic Cells Plus Chemotherapy for Pancreatic Cancer.	Anticancer Res	33	555-562	2015
Katsuhara K, Fujiki F, Aoyama N, Tani S, Morimoto S, Oka Y, Tsuboi A, Nakajima H, Kondou K, Tatsumi N, Nakat	Transduction of R Novel HLA-DRB1*04:05-restricted, WT1-specific TCG gene into Human	Anticancer Res	35	1251-1262	2015