

2014/11032B

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）

小児の肉腫や脳腫瘍等に対する  
がんペプチドワクチン単剤療法の開発  
に関する研究

平成 23～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 中面 哲也

平成 27 (2015) 年 3 月

## 目 次

I. 研究班構成員名簿	..... 1
II. 総合研究報告	
小児の肉腫や脳腫瘍等に対するがんペプチドワクチン単剤療法の開発	..... 5
研究代表者 中面 哲也	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	.....21
IV. 研究成果の刊行物・別刷	.....27

## I. 研究班構成員名簿

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）

小児の肉腫や脳腫瘍等に対するがんペプチドワクチン単剤療法の開発  
に関する研究班（平成 23 年度）

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	中面 哲也	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター がん治療開発部 機能再生室	室長
研究分担者	細野 亜古 原 純一 木下 義晶 塩田 曜子 金森 豊 孝橋 賢一 吉村 健一	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 大阪市立総合医療センター 九州大学大学院医学研究院 小児外科分野 国立成育医療研究センター 腫瘍科 国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部 九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学 京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部	医長 副院長 准教授 医員 医長 助教 特定助教
研究協力者	牧本 敦 河本 博 大津 敦 佐藤 暁洋 芝崎 康宏	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 臨床試験支援室 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 臨床試験支援室	科長 医員 センター長 室長

※平成 23 年度時の所属、職名にて記載

小児の肉腫や脳腫瘍等に対するがんペプチドワクチン単剤療法の開発  
に関する研究班（平成 24 年度）

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	中面 哲也	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 免疫療法開発分野	分野長
研究分担者	細野 亜古	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 兼 東病院 小児科、血液・化学療法科	医長
	原 純一	大阪市立総合医療センター	副院長
	木下 義晶	九州大学大学院医学研究院 小児外科分野	准教授
	塩田 曜子	国立成育医療研究センター 腫瘍科	医員
	金森 豊	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科	医長
	孝橋 賢一	九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学	助教
	吉村 健一	京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部	特定助教
	佐藤 暁洋	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 臨床試験支援室	室長
研究協力者	河本 博	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科	医員
	真部 淳	聖路加国際病院 小児科	医長
	陳 基明	日本大学医学部 小児科学系小児科学分野	准教授
	小島 隆嗣	国立がん研究センター東病院 消化管内科	医員
	堀之内 秀仁	国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科	医員
	林 憲一	国立がん研究センター中央病院 薬剤部	部長
	小井土 啓一	国立がん研究センター中央病院 薬剤部	主任
	和泉 啓司郎	国立がん研究センター東病院 薬剤部	部長
	米村 雅人	国立がん研究センター東病院 薬剤部	主任
	福谷 美紀	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 臨床試験支援室	

※平成 24 年度時の所属、職名にて記載

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）

小児の肉腫や脳腫瘍等に対するがんペプチドワクチン単剤療法の開発  
に関する研究班（平成 25 年度）

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	中面 哲也	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野	分野長
研究分担者	細野 亜古	国立がん研究センター東病院 小児腫瘍科 兼 中央病院 小児腫瘍科	医長
	金田 英秀	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科	医員
	原 純一	大阪市立総合医療センター	副院長
	真部 淳	聖路加国際病院 小児科	医長
	木下 義晶	九州大学大学院医学研究院 小児外科分野	准教授
	塩田 曜子	国立成育医療研究センター 小児がんセンター血液腫瘍科	医員
	金森 豊	国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科	医長
	孝橋 賢一	九州大学病院 病理部	講師
	吉村 健一	神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター	特命准教授
	佐藤 暁洋	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 臨床試験支援室	室長
研究協力者	河本 博	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科	医員
	仁谷 千賀	大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科	医長
	吉原 宏樹	聖路加国際病院 小児科	医員
	陳 基明	日本大学医学部 小児科学系小児科学分野	准教授
	小島 隆嗣	国立がん研究センター東病院 消化管内科	医員
	堀之内 秀仁	国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科	医員
	福谷 美紀	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 臨床試験支援室	
	長谷川裕美	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 臨床試験支援室	
	大角佳代子	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 臨床試験支援室	
	野村 尚吾	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 臨床試験支援室	
	吉田 浩二	オンコセラピー・サイエンス株式会社 安全性情報室	室長
上田 恵一	塩野義製薬株式会社 グローバルプロジェクトマネジメント部	次長	

※平成 25 年度時の所属、職名にて記載

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）

小児の肉腫や脳腫瘍等に対するがんペプチドワクチン単剤療法の開発  
に関する研究班（平成26年度）

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	中面 哲也	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野	分野長
研究分担者	細野 亜古	国立がん研究センター東病院 小児腫瘍科 兼 中央病院 小児腫瘍科	医長
	金田 英秀	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科	医員
	原 純一	大阪市立総合医療センター	副院長
	真部 淳	聖路加国際病院 小児科	医長
	木下 義晶	九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野	准教授
	塩田 曜子	国立成育医療研究センター 小児がんセンター血液腫瘍科	医員
	孝橋 賢一	九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学	講師
	佐藤 暁洋	国立がん研究センター 研究支援センター 研究企画部	部長
研究協力者	河本 博	国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科	医長
	仁谷 千賀	大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科	医長
	吉原 宏樹	聖路加国際病院 小児科	医員
	細谷 要介	聖路加国際病院 小児科	常勤嘱託医
	陳 基明	日本大学医学部 小児科学系小児科学分野	准教授
	小島 隆嗣	国立がん研究センター東病院 消化管内科	医員
	堀之内 秀仁	国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科	医長
	福谷 美紀	国立がん研究センター 研究支援センター 研究企画部	
	長谷川裕美	国立がん研究センター 研究支援センター 研究企画部	
	大角佳代子	国立がん研究センター 研究支援センター 研究企画部	
	野村 尚吾	国立がん研究センター 研究支援センター 研究企画部	
	森 正治	オンコセラピー・サイエンス株式会社	代表取締役 社長
河合 裕子	塩野義製薬株式会社 グローバルプロジェクトマネジメント部		

## II. 総合研究報告

## 小児の肉腫や脳腫瘍等に対するがんペプチドワクチン単剤療法の開発

研究代表者 中面哲也 国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 免疫療法開発分野長

### 研究要旨

小児がんの克服は国民的な課題である。集学的治療の発達により、その予後は劇的に改善してきた一方、発達途中の強力な治療による成長障害、二次がんなどの晩期合併症が問題視されている。また、依然3割程度は難治であり、現時点の治療開発は難治例の生存にあまり寄与していない。

本研究では、小児がんの中でも比較的对象も多く予後も不良な神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫を対象に、GCPに準じた臨床試験体制の下で、薬事承認につなげるためのペプチドワクチン療法の第I相の医師主導治験を実施した。神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫に高発現している3種類の抗原（KOC1、FOXM1、KIF20A）由来のがんペプチドカクテルワクチン療法の医師主導治験を実施し科学的エビデンスを創出することを目的とし、当該ペプチドワクチンの大手製薬企業への導出、企業治験の実施、医薬品としての承認申請までの道のりを一気に短縮することを目指した。

平成23年度は、当該臨床試験を治験で実施する手続きを進め、薬事戦略相談を行った。平成24年度は、国立がん研究センターならびに大阪市立総合医療センターの倫理審査委員会に24年12月末に承認を得た後、25年1月初めに治験開始届を提出して、25年3月に症例登録を開始した。平成25年度は、聖路加国際病院も実施施設として追加し、治験開始が遅れた分を取り戻せるよう、迅速な症例登録により早期の症例登録終了を目指した。25年度内に計12例登録し、うちDLT評価対象の10例全例でDLT無が確認され、本治験の主要評価項目であるDLT評価の目的を達成して、症例登録が完了した。平成26年度は、最後の2例への投与を継続し1年間経過を追跡して、全患者への投与を終了した。

有害事象については本治験薬と関連があるものとしては多くが注射部位反応であり、本治験薬の安全性については、特に問題なしと判断された。RECISTでの評価は、SD3例、NE2例、PD5例となっており、評価できた11例中10例に、KOC1、FOXM1、KIF20A蛋白由来ペプチド3種類のうちのいずれか1種類以上のがん抗原ペプチド特異的細胞傷害性T細胞の誘導効果が認められた。KOC1、FOXM1、KIF20A蛋白3種類の抗原の発現は、評価できた9例中6例、6例、7例で認められ、いずれか1種類以上の抗原の発現は9例全例において認められた。一方、HLA class Iの発現は9例中2例に認められた。無増悪生存期間、全生存期間については治験総括報告書に掲載する。最後の2例（横紋筋肉腫、骨肉腫）において、第2寛解以降で評価病変がない患者にはほぼ1年間再発がなく投与出来たことは今後の試験デザインの構築につながる結果と言える。一方で、かなり進行した患者には当該ペプチドワクチンの投与だけではなかなか満足のいく治療効果は得られないことも明らかとなった。

今後のペプチドワクチン単剤の第2相試験の対象としては、進行がんではなく、第2寛解以降の患者を対象に開発を進めるべきと考えられた。当該ペプチドワクチンを用いた臨床試験としては、脳腫瘍を対象とした2種類の試験を計画している。さらに、製薬企業で成人がんを対象に開発中の、KOC1（今回の3種類のペプチドのうちの1つ）を含む5種類のペプチドからなるカクテルワクチンの製剤の提供は可能との合意を得て、今回の対象の4つのがん種におけるこれら5種類の抗原の発現を調べた結果、骨肉腫以外の神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫には多くが発現することが明らかとなり、今後新たな研究費を取得して、この5種類のカクテルワクチンを用いた神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫等を対象とした臨床第1/2相試験の医師主導治験（2相部分は第2寛解以降の患者が対象）を計画すると同時に、骨肉腫を対象とした今回の3種類のカクテルワクチンを用いた第2寛解以降の患者を対象とした第2相試験も計画する方針とした。

研究分担者 (研究分担者時の所属、職名で記載)

細野 亜古 国立がん研究センター東病院  
小児腫瘍科 医長  
兼 国立がん研究センター中央病院  
小児腫瘍科

金田 英秀 国立がん研究センター中央病院  
小児腫瘍科 医員

原 純一 大阪市立総合医療センター 副院長

真部 淳 聖路加国際病院 小児科 医長

木下 義晶 九州大学大学院医学研究院  
小児外科学分野 准教授

塩田 曜子 国立成育医療研究センター 小児がん  
センター血液腫瘍科 医員

孝橋 賢一 九州大学大学院医学研究院  
形態機能病理学 講師

佐藤 暁洋 国立がん研究センター  
研究支援センター研究企画部 部長

金森 豊 国立成育医療研究センター  
臓器・運動器病態外科部外科 医長

吉村 健一 神戸大学医学部附属病院  
臨床研究推進センター 特任准教授

研究協力者 (研究協力者時の所属、職名で記載)

牧本 敦 国立がん研究センター中央病院  
小児腫瘍科 科長

河本 博 国立がん研究センター中央病院  
小児腫瘍科 医長

仁谷 千賀 大阪市立総合医療センター  
小児血液腫瘍科 医長

吉原 宏樹 聖路加国際病院 小児科 医員

細谷 要介 聖路加国際病院 小児科 常勤嘱託医

陳 基明 日本大学医学部  
小児科学系小児科学分野 准教授

小島 隆嗣 国立がん研究センター東病院  
消化管内科 医員

堀之内秀仁 国立がん研究センター中央病院  
呼吸器内科 医長

福谷 美紀 国立がん研究センター  
研究支援センター 研究企画部

長谷川裕美 国立がん研究センター  
研究支援センター 研究企画部

大角佳代子 国立がん研究センター  
研究支援センター 研究企画部

野村 尚吾 国立がん研究センター  
研究支援センター 研究企画部

林 憲一 国立がん研究センター中央病院  
薬剤部 部長

小井土啓一 国立がん研究センター中央病院  
薬剤部 調剤主任

和泉啓司郎 国立がん研究センター東病院  
薬剤部 部長

米村 雅人 国立がん研究センター東病院  
薬剤部 外来化学療法主任

大津 敦 国立がん研究センター東病院  
臨床開発センター センター長

芝崎 康宏 国立がん研究センター東病院  
臨床開発センター 臨床試験支援室

森 正治 オンコセラピー・サイエンス株式会社  
代表取締役社長

吉田 浩二 オンコセラピー・サイエンス株式会社  
安全性情報室 室長

上田 恵一 塩野義製薬株式会社 グローバルプ  
ロジェクトマネジメント部 次長

河合 裕子 塩野義製薬株式会社 グローバルプ  
ロジェクトマネジメント部

#### A. 研究目的

集学的治療の発達により、小児がんの予後は劇的に改善してきた一方、発達途中の強力な治療による成長障害、二次がんなどの晩期合併症が問題視されている。また、依然 3 割程度は難治であり、現時点の治療開発は難治例の生存にあまり寄与していない。我々は成人肝細胞がんの第 I 相試験を終了した glypican-3 (GPC3) ペプチドワクチンを用いて、GPC3 を発現する小児がんに対する第 I 相試験を実施しているが、小児がんにおける GPC3 発現率はそれほど高くないことを踏まえ、本研究では、比較的患者数が多く予後も不良な神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫を対象に、GCP に準じた臨床試験体制の下で薬事承認につなげるためのペプチドワクチン療法の第 I 相の医師主導臨床試験の実施を計画した。それらのがんに高発現している 3 種類の抗原 (KOC1、FOXMI、KIF20A) 由来のがんペプチドカクテルワクチン療法の医師主導試験を実施して科学的エビデンスを創出し、当該ペプチドワクチンの大手製薬企業への導出、企業治験の実施、医薬品としての承認申請の早期実現を目指した。

本研究の特色、独創的な点は、対象の小児がんにも最も効果が期待できる組み合わせとして、成人のがん患者に既に投与実績があり、企業が成人がんを対象に開発中である 3 種類の抗原ペプチドを選択し

て組み合わせたペプチドカクテルワクチンを用いる点であり、本治験で期待できる成果が得られた場合は、即座に企業治験に移行できる可能性が高い。

平成 23 年度は、当該臨床試験を治験で実施する手続きを進め、薬事戦略相談を行った。平成 24 年度は、追加を要求された非臨床試験の実施に時間がかかったものの、国立がん研究センターならびに大阪市立総合医療センターの治験審査委員会に 24 年 12 月末に承認を得た後、25 年 1 月初めに治験開始届を提出して、25 年 3 月に症例登録を開始した。平成 25 年度は、聖路加国際病院も実施施設として追加し、治験開始が遅れた分を取り戻せるよう、迅速な症例登録により早期の症例登録終了を目指した。25 年度内に計 12 例登録し、うち DLT 評価対象の 10 例全例で DLT 無が確認され、本治験の主要評価項目である DLT 評価の目的を達成して、症例登録が完了した。治験開始が遅れた分を迅速な症例登録でなんとか挽回できたと言える。平成 26 年度は、2 例には投与を継続しながら 1 年間経過を追跡するとともに、副次的評価項目である有害事象、病勢制御割合、無増悪生存期間、全生存期間と、Proof of principle としての、がん抗原ペプチド特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導効果、抗原発現と有効性の相関についても検討して、終了時には臨床試験の経過観察まで含めた研究総括を行い、十分な成果を報告できるように努めることとした。

## B. 研究方法

難治性小児固形腫瘍患者を対象としたがんペプチドカクテルワクチン療法の第 I 相臨床試験医師主導治験

25 年度内に計 12 例が登録され、うち DLT 評価対象の 10 例全例で DLT 無が確認されて、本治験の主要評価項目である DLT 評価の目的を達成して、症例登録が完了した。平成 26 年度は、2 例には投与を継続しながら 1 年間経過を追跡するとともに、副次的評価項目である有害事象、病勢制御割合、無増悪生存期間、全生存期間と、Proof of principle としての、がん抗原ペプチド特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導効果、抗原発現と有効性の相関についても検討して、終了時には臨床試験の経過観察まで含めた治験総括を行うこととした。

目的： 治癒の見込めない神経芽腫、Ewing 肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、骨肉腫患者に対するがん抗原 KOC1、FOXM1、KIF20A 由来のがんペプチドカ

クテルワクチン (NCCV Cocktail-1) の有害事象を評価し、用量制限毒性 (Dose limiting toxicity: DLT) 発現割合から推奨用量を決定する。

ペプチドの選択： 免疫染色において、KOC1 蛋白、FOXM1 蛋白については、神経芽腫 5 例中 5 例、ユーイング肉腫 5 例中 5 例、横紋筋肉腫 6 例中 6 例、骨肉腫 5 例中 5 例、KIF20A 蛋白については、神経芽腫 5 例中 4 例、ユーイング肉腫 5 例中 5 例、横紋筋肉腫 6 例中 6 例、骨肉腫 5 例中 5 例で発現を確認している。ほとんどの神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫に KOC1、FOXM1、KIF20A 蛋白発現が確認されることから、これらの症例に対して上記 3 種類の抗原蛋白由来ペプチドワクチン療法開発が可能と判断した。

試験対象： 治癒の見込めない、再発神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫患者

主要評価項目： 週に 1 回で 4 回接種する期間の用量制限毒性 (DLT) の発現

副次的評価項目： 有害事象、病勢制御割合、無増悪生存期間、全生存期間

Proof of principle： がん抗原ペプチド特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導効果、抗原発現と有効性の相関

投与量と試験デザイン：

用量レベル	体重 20kg 未満	体重 20kg 以上
レベル 1	0.5 ml	1 ml
レベル 0	0.25 ml	0.5 ml

(1 ml 中に各ペプチドワクチンが 2 mg ずつ配合されている 3 ペプチド配合剤を使用する)

各ペプチド 2 mg を基本とする体重調整投与量で開始して本用量での安全性及び実施可能性を評価し、本用量で問題があると判断された場合に限り 1 レベル下 (用量レベル 0) で、過小な量とならない範囲と考えられる各ペプチド 1 mg を基本とする体重調整投与量での安全性及び実施可能性を評価する。

治療方法： NCCV Cocktail-1 は 7 日 (±1 日) 毎に投与し、「プロトコール治療中止規準」に該当しない限り、最大 1 年間投与を継続する。9 週以降については、寛解維持されているもしくは寛解に入っている場合は 14 日 (±2 日) 毎の投与を許容する。

試験実施施設と研究分担者の役割： 臨床試験：国立がん研究センター東病院 (細野)、国立がん研究センター中央病院 (金田、研究協力者：牧本、河本)、大阪市立総合医療センター (原、研究協力者：仁谷)、聖路加国際病院 (真部、研究協力者：吉原、細谷)

の4施設で実施。九州大学病院（木下）、国立成育医療研究センター（塩田、金森）は本臨床試験等に協力する。がん抗原の発現の検査：九州大学（孝橋）。製剤の作成・提供、非臨床試験、免疫学的解析：国立がん研究センター（中面）。症例数算定・試験デザイン、疫学・生物統計：国立がん研究センター（研究協力者：野村）、神戸大学（吉村）。GCP試験の体制整備：国立がん研究センター（佐藤、研究協力者：福谷、長谷川、大角、野村）。

予定登録数と試験期間：本臨床試験全体で10例ないし20例とする。登録期間1年、追跡期間1年。

#### [倫理面への配慮]

##### GCPの遵守

本治験は本治験実施計画書、薬事法第14条第3項および第80条の2の規定ならびに平成9年3月27日付厚生省令第28号、平成15年6月12日付厚生労働省令第106号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」（改正GCP）、平成15年6月12日付医薬発第0612001号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について」および平成16年7月22日付薬食審査発第0722014号「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」を遵守し、医師主導治験として実施する。実施に際しては、ヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守して、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。

##### 治験審査委員会（IRB）

本治験は各実施医療機関が設置した治験審査委員会において審査され、承認された後に実施する。また、本治験実施中においては、年に1回または治験審査委員会の求めに応じてそれ以上の頻度で、治験の継続の可否について審査を受ける。

##### 治験計画の届け出

本治験においては、各実施医療機関の長が治験審査委員会の意見に基づいて治験の実施を了承した後、薬事法第80条の2に基づき各実施医療機関の治験責任医師が“自ら治験を実施する者”として連名で厚生労働大臣に治験の計画を届け出た上で実施する。

##### 被験者の同意

治験責任医師は、治験への参加の同意を得るために用いる同意・説明文書およびその他の説明文書を作成する。これらの文書の使用にあたっては、あら

かじめ治験審査委員会の承認を得る。なお、原則として小児の被験者から法的に定められた同意を得ることはできないため、代諾者（親権者または後見人）より同意を得ることとするが、可能な限り被験者本人からもアセントを取得する。

##### 被験者のプライバシー保護

被験者のプライバシー保護の観点から、本治験中は全てのデータを被験者識別コードのみで特定する。データは解析の全過程においても同様にマスクして処理する。尚、本治験への登録に際しては被験者識別コードにより症例を特定し、登録後は登録センターより割り振られた症例番号で特定する。

治験責任医師／治験分担医師は、原資料等の直接閲覧または治験成績の公表があること、および直接閲覧または治験成績の公表により被験者のプライバシーが侵されることはないことを、あらかじめ被験者または代諾者に説明し、同意を得る。

##### 安全性情報の管理と提供

本治験に用いる全ての薬剤（ペプチド）の安全性等に関する新たな情報を得た場合、治験調整医師は必要に応じて他の実施医療機関の治験責任医師に文書にて報告する。必要な場合には、治験責任医師から当該実施医療機関の長にも文書にて報告する。国内および海外治験における安全性情報については、国立がん研究センター臨床試験支援室と治験実施企業とが密な連携をとり、迅速な情報共有を行う体制が構築済みである。

##### 重篤な有害事象が発生した場合の措置

治験責任医師／治験分担医師は、有害事象を認めた場合、被験者のリスクを最低限にするよう、速やかに適切な診断と処置を行う。同時に下記に該当する重篤な有害事象と判断した場合には速やかに当該実施医療機関の長および治験調整医師に文書を用いて報告する。治験調整医師は情報を入手後、すみやかに他の治験責任医師ならびに治験薬提供者に報告する。また、薬事法施行規則第273条に基づき、厚生労働大臣への報告の必要性を判断する。

当該治験責任医師／治験分担医師は、試験の継続等について当該実施機関の治験審査委員会の意見に基づき、当該実施医療機関の長の指示を受ける。また、発現した有害事象については可能な限り追跡調査を行い、必要な場合には追加報告書を治験調整医師に報告し、治験調整医師は初回報告と同様に扱う。

治験調整医師および各治験責任医師は、効果安全

性評価委員会に対し、重篤な有害事象の報告を行うと共に、治療の継続、変更または中止について諮問できる。

#### 健康被害に関する補償

本試験に起因して患者に健康被害が生じた場合には、実施医療機関は当該実施医療機関に法的責任がなくとも「健康被害の補償に関する手順書」に従って補償を行う。本試験における補償の内容は医療の提供とし、医療費、医療手当、補償金の支払いは行わない。補償原則は患者の損害賠償請求権の行使を妨げるものではない。健康被害が治験薬および治験目的のために実施計画書で使用することが定められた薬剤投与によるもの、または実施計画書に定められた臨床上の介入、または手順によるものであり、患者が治験に参加していなければ起きなかったと判断されるものであれば、その蓋然性も考慮の上、補償する。

さらに動物実験に際しては、施設の動物実験指針を遵守し、動物愛護にも留意して研究を遂行するよう努める。

#### C. 研究結果

[平成 23 年度]

当初の研究計画では「予後も比較的不良な神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫などを対象に、研究機関・企業が知財を有する GMP グレードのペプチドワクチンを用いて、GCP に準じた臨床試験体制の下で、薬事承認につなげるための第 I 相の医師主導臨床試験を実施する。治験での実施を目指して戦略薬事相談を行い、当該臨床試験を治験ないしは高度医療評価制度で実施する手続きを進める。」としていたが、本事業では治験での実施を目指して薬事戦略相談を行うことが義務付けられた。23 年度は、骨肉腫においても免疫染色において KOC1、FOXM1、KIF20A 抗原蛋白の発現を確認し、対象を神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫の 4 疾患にした。KOC1、FOXM1、KIF20A 由来の HLA-A24 結合性の 3 種類の Good Manufacturing Practice (GMP) グレードのペプチドを米国 PolyPeptide Laboratories 社に作製を依頼し、薬監証明を取得して輸入した。当院の治験薬 GMP 準拠の Cell processing center (CPC) 内でペプチド製剤、IFA 製剤を作製する方針を決定し、様々な検討、手順書の作成等により、治験薬として実施施設に提供できる準備を整えた。また、当該臨床試験を治験で実施す

る手続きを進めるとともに、2 回の事前面談を経て、非臨床試験成績の充足性を主な相談事項として薬事戦略相談を行った。

[平成 24 年度]

1. 平成 24 年 6 月 10 日に 24 年度第 1 回班会議を開催した。23 年度の経過と PMDA との薬事戦略相談について概要を報告し、不足している非臨床試験について確認するとともに、研究実施計画書についての様々な細かい点まで討論を行って、修正すべき点、追記すべき点を確認した。
2. PMDA との薬事戦略相談において追加を要求された非臨床試験 (FOXMI 由来ペプチドのラットを用いた 4 週間反復皮下投与 GLP 毒性試験) を実施して、毒性所見の有無を評価したところ、明らかな毒性所見を示さなかった。この非臨床試験の実施に予想以上に時間がかかったものの、研究計画書の内容検討を十分に行い、各実施施設において治験開始に向けた実施体制の整備を進めた。
3. 平成 24 年 10 月 18 日に 24 年度第 2 回班会議を開催し、治験実施計画書の修正点、実施体制等について討論し、計画書最新版を国立がん研究センターならびに大阪市立総合医療センターの IRB に申請した。12 月末に両センターでの承認を得て、25 年 1 月 8 日に治験開始届を提出した。
4. 3 種類の GMP グレードのペプチドは、一旦、試験研究目的で薬監証明を取得して輸入していたため、平成 25 年 1 月 8 日に使用目的を臨床試験用に変更する旨の転用願書を厚生労働大臣宛で関東厚生局に提出した。
5. 当院の治験薬 GMP 準拠の CPC 内で、ペプチド製剤カクテルワクチン (NCCV Cocktail-1)、IFA 製剤を作製して、品質を確認したのちに、各実施施設に搬送した。
6. 治験開始届提出後、PMDA からの照会事項に回答し、平成 25 年 2 月に治験を開始できる許可を得た。それに伴い適宜修正した治験実施計画書を研究計画書改訂として国立がん研究センターならびに大阪市立総合医療センターの IRB に申請し、いずれも 2 月末に承認された。それらの申請と並行して 25 年 1 月 31 日に第 3 回班会議として Kick-off meeting を開催し、実施体制を整えた。25 年 3 月 6 日から症例登録を開始した。

[平成 25 年度]

平成25年度は、聖路加国際病院も実施施設として追加して早期の症例登録終了を目指した。国立がん研究センター中央病院7例、同東病院1例、大阪市立総合医療センター4例の計12例が登録された。PMDAから要求された最初の2例は16才以上という要件も満たし、患者の年齢は7才～32才、平均は18.0才であった。がん種は、神経芽腫3例、ユーイング肉腫2例、横紋筋肉腫5例、骨肉腫2例で、4つのがん種とも登録できた。うちDLT評価対象の10例全例でDLT無が確認され、本治験の主要評価項目であるDLT評価の目的を達成し、登録が完了した。治験開始が遅れた分を迅速な症例登録でなんとか挽回できたと言える。しかし、経過観察期間1年であり、現在も2例の患者にはペプチドワクチン投与継続中であることから、25年度内に完了しない見込みとなった。26年度は、2例には投与を継続しながら、1年間経過を追跡するとともに、副次的評価項目である、有害事象、病勢制御割合、無増悪生存期間、全生存期間と、Proof of principleとしての、がん抗原ペプチド特異的細胞傷害性T細胞の誘導効果、抗原発現と有効性の相関についても検討して、研究年度終了時には臨床試験の経過観察まで含めた研究総括を行い、十分な成果を報告できるよう努める。

現時点では、RECISTでの評価は、SD3例、NE2例、PD5例となっており、評価できた8例中4例に、KOC1、FOXM1、KIF20A 蛋白由来ペプチド3種類のうちのいずれか1種類以上のがん抗原ペプチド特異的細胞傷害性T細胞の誘導効果が認められた。KOC1、FOXM1、KIF20A 蛋白3種類の抗原の発現は、評価できた6例中4例、5例、5例で認められ、いずれか1種類以上の抗原の発現は6例全例において認められた。一方、HLA class Iの発現は6例中2例に認められた。

[平成 26 年度]

平成 26 年度は、2 例には投与を継続しながら、1 年間経過を追跡し、全登録患者へのペプチドワクチン投与を終了した。1 月 19 日に班会議を行い、副次的評価項目でもある有害事象について協議し、本治験薬と関連があるものとしては多くが注射部位反応であり、本治験薬の安全性については、特に問題なしと判断された。RECISTでの評価は、SD3例、NE2例、PD5例となっており、評価できた11例中10例に、KOC1、FOXM1、KIF20A 蛋白由来ペプチド3種類のうちのいずれか1種類以上のがん抗原ペプチド特

異的細胞傷害性 T 細胞の誘導効果が認められた。KOC1、FOXM1、KIF20A 蛋白 3 種類の抗原の発現は、評価できた 9 例中 6 例、6 例、7 例で認められ、いずれか 1 種類以上の抗原の発現は 9 例全例において認められた。一方、HLA class I の発現は 9 例中 2 例に認められた。無増悪生存期間、全生存期間については治験総括報告書に掲載する。最後の 2 例（横紋筋肉腫、骨肉腫）において、第 2 寛解以降で評価病変がない患者にほぼ 1 年間再発がなく投与出来たことは今後の試験デザインの構築につながる結果と言える。一方で、かなり進行した患者には当該ペプチドワクチンの投与だけではなかなか満足はいく治療効果は得られないことも明らかとなった。今後のペプチドワクチン単剤の第 2 相試験の対象としては、進行がんではなく、第 2 寛解以降の患者を対象に開発を進めるべきと考えられた。

#### D. 考察

本研究の特色、独創的な点は、対象の小児がんにも最も効果が期待できる組み合わせとして、成人のがん患者に既に投与実績があり、企業が成人がんを対象に開発中である 3 種類の抗原ペプチドを選択して組み合わせたペプチドカクテルワクチンを用いる点であり、本治験で期待できる成果が得られた場合は、即座に企業治験に移行したいという希望があった。残念ながら即座に企業治験に移行できるほどの劇的な効果は得られなかったが、今回のカクテルワクチンの安全性は確立し、引き続き開発を進める方針となった。当該ペプチドワクチンを用いた臨床試験としては、日本医療研究開発機構研究費・革新的がん医療実用化研究事業「小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発」原班において、大阪市立総合医療センターを中心とした、難治性小児中枢神経腫瘍を対象とした単剤の第 2 相試験と HLA class I の発現上昇も期待したインターフェロンβ併用の第 1/2 相試験の 2 種類の脳腫瘍を対象とした試験を計画している。さらに、製薬企業で成人がんを対象に開発中の、KOC1（今回の 3 種類のペプチドのうちの 1 つ）を含む 5 種類のペプチドからなるカクテルワクチンの製剤の提供は可能との合意を得て、今回の対象の 4 つのがん種におけるこれら 5 種類の抗原の発現を調べた結果、骨肉腫以外の神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫には多くが発現することが明らかとなり、今後新たな研究費を取得して、この 5 種類のカクテルワクチンを用いた神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫等を対象とした臨

床第1/2相試験の医師主導治験（2相部分は第2寛解以降の患者が対象）を計画すると同時に、骨肉腫を対象とした今回の3種類のカクテルワクチンを用いた第2寛解以降の患者を対象とした第2相試験も計画する方針とした。

本研究結果をベースにして、今後も引き続き質の高い臨床試験を遂行し、科学的エビデンスを創出することで、小児がんにおけるがんペプチドワクチンの迅速な創薬化を実現し、がん患者のQOL・予後の改善、医療費の削減など保健医療への多大な貢献につなげたい。

#### E. 結論

小児がんの中でも比較的対象も多く予後も不良な神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫を対象に、GCPに準じた臨床試験体制の下で、薬事承認につなげるためのペプチドワクチン療法の第I相の医師主導治験を実施した。神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫に高発現している3種類の抗原（KOC1、FOXMI、KIF20A）由来のがんペプチドカクテルワクチン療法の医師主導治験を実施し科学的エビデンスを創出することを目的とし、当該ペプチドワクチンの大手製薬企業への導出、企業治験の実施、医薬品としての承認申請までの道のりを一気に短縮することを目指した。

計12例登録し、うちDLT評価対象の10例全例でDLT無が確認され、本治験の主要評価項目であるDLT評価の目的は達成した。最後の2例（横紋筋肉腫、骨肉腫）において、第2寛解以降で評価病変がない患者にほぼ1年間再発がなく投与出来たことは今後の試験デザインの構築につながる結果と言える。一方で、かなり進行した患者には当該ペプチドワクチンの投与だけではなかなか満足のいく治療効果は得られないことも明らかとなった。今後のペプチドワクチン単剤の第2相試験の対象としては、進行がんではなく、第2寛解以降の患者を対象に開発を進めべきと考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

[平成23年度]

- 1) Yoshikawa T, Nakatsugawa M, Suzuki S, Shirakawa H, Nobuoka D, Sakemura N, Motomura Y, Tanaka Y, Hayashi S, Nakatsura T. HLA-A2-restricted glypican-3 peptide-specific CTL clones induced by peptide vaccine show high avidity and antigen-specific killing activity against tumor cells. *Cancer Sci.* 102(5):918-25, 2011.
- 2) Suzuki S, Yoshikawa T, Hirosawa T, Shibata K, Kikkawa F, Akatsuka Y, Nakatsura T. Glypican-3 could be an effective target for immunotherapy combined with chemotherapy against ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci.* 102(9):1622-1629, 2011.
- 3) Nakatsugawa M, Horie K, Yoshikawa T, Shimomura M, Kikuchi Y, Sakemura N, Suzuki S, Nobuoka D, Hirohashi Y, Torigoe T, Harada K, Takasu H, Sato N, Nakatsura T. Identification of an HLA-A \*0201-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope from the lung carcinoma antigen, Lengsin. *Int J Oncol.* 39(4):1041-1049, 2011.
- 4) Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Kuronuma T, Takahashi M, Nakachi K, Ishii H, Furuse J, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Komori H, Baba H, Fujiwara T, Nakatsura T. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int J Oncol.* 40(1):63-70, 2012.
- 5) 中面哲也、国立がん研究センター東病院でのがんペプチドワクチン療法臨床試験の取り組み（第7回DIA日本年会 グローバル開発における日本の役割・日本の貢献 大学・研究機関・企業での臨床試験の実際）、*臨床医薬* 27(5):313-321, 2011.
- 6) 中面哲也、澤田雄、水野正一、肝癌の個別化医療—ワクチン・免疫療法を中心に—（特集：癌個別化医療はどこまですすんだのか）、*臨床雑誌「外科」* 73(10):1062-1068, 2011.
- 7) 澤田雄、中面哲也、特集4 ペプチドワクチンを用いた免疫療法 glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチン療法、*腫瘍内科* 8(5):417-424, 2011.
- 8) 中面哲也、第9章 がん治療の新たなる展開 治療法・治療装置の進歩 4. ペプチドワクチン療法、（先端医療シリーズ42）*消化器疾患の最*

新医療、先端医療技術研究所、p164-167, 2011.

- 9) 大喜多肇、瀧本哲也、中澤温子、藤本純一郎、原純一、小児固形腫瘍観察研究、小児外科 43(11):1238-1242, 2011.
- 10) 原純一、瀧本哲也、大喜多肇、小児固形がん臨床試験共同機構、小児外科 43(11):1149-1153, 2011.
- 11) 原純一、小児がん患者、家族からかかりつけ医への質問 小児がんはどのように治療されるのですか?、治療(患者・家族の相談に答えるがん診療サポートガイド) 93巻4月増刊号:1171-1173, 2011.
- 12) 前田貢作、米田光宏、亀井尚美、木下義晶、近藤知史、杉山正彦、菱木知郎、平山裕、水田耕一、脇坂宗親、本田昌平、佐藤智行、塚田真実、大植孝治、上松瀬新、田尻達郎、日本小児外科学会悪性腫瘍委員会、小児の外科的悪性腫瘍、2009年登録症例の全国集計結果の報告、日小外会誌 47(1):90-126, 2011.

[平成 24 年度]

- 1) Sawada Y, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shirakawa H, Kuronuma T, Motomura Y, Mizuno S, Ishii H, Nakachi K, Konishi M, Nakagori T, Takahashi S, Gotoda N, Takayama T, Yamao K, Uesaka K, Furuse J, Kinoshita T, Nakatsura T. Phase I trial of glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma: immunological evidence and potential for improving overall survival. Clin Cancer Res. 18(13):3686-3696, 2012.
- 2) Sawada Y, Sakai M, Yoshikawa T, Ofuji K, Nakatsura T. A glypican-3-derived peptide vaccine against hepatocellular carcinoma. OncoImmunology. 1(8):1448-1450, 2012.
- 3) Iwama T, Horie K, Yoshikawa T, Nobuoka D, Shimomura M, Sawada Y, Nakatsura T. Identification of an H2-K<sup>b</sup> or H2-D<sup>b</sup> restricted and glypican-3-derived cytotoxic T-lymphocyte epitope peptide. Int J Oncol. 42(3):831-838, 2013.
- 4) Kojima Y, Hashimoto K, Ando M, Yonemori K, Yamamoto H, Kodaira M, Yunokawa M, Shimizu C, Tamura K, Hosono A, Makimoto A, Fujiwara Y. Comparison of dose intensity of vincristine, *d*-actinomycin, and cyclophosphamide chemotherapy for child and adult rhabdomyosarcoma: a retrospective analysis. Cancer Chemother Pharmacol. 70(3):391-397, 2012.
- 5) Kojima Y, Hashimoto K, Ando M, Yonemori K,

Hirakawa A, Kodaira M, Yunokawa M, Shimizu C, Tamura K, Katsumata N, Hosono A, Makimoto A, Fujiwara Y. Clinical outcomes of adult and childhood rhabdomyosarcoma treated with vincristine, *d*-actinomycin, and cyclophosphamide chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol. 138(7):1249-1257, 2012.

- 6) Hara J. Development of treatment strategies for advanced neuroblastoma. Int J Clin Oncol. 17(3):196-203, 2012.
- 7) Tajiri T, Souzaki R, Kinoshita Y, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Taguchi T. Implications of surgical intervention in the treatment of neuroblastomas: 20-year experience of a single institution. Surg Today. 42(3):220-224, 2012.
- 8) 澤田雄、中面哲也、第9部：製品開発の事業化・推進 第7章：がんワクチンの開発動向・事例 第1節 がんワクチンにおける臨床試験・治験のデザインと実践—アカデミアでのがんワクチン開発の経験—、希少疾患／難病の診断・治療と製品開発、技術情報協会編・発行、p503-511, 2012.
- 9) 澤田雄、中面哲也、肝臓がんにおけるペプチドワクチン療法、がんペプチドワクチン療法—第4のがん治療法への期待—第1集>、市民のためのがんペプチドワクチンの会編(中村祐輔監修)、旬報社、p96-115, 2012.
- 10) 澤田雄、中面哲也、特集：固形がんの免疫・抗体療法—基礎研究の進歩と応用— III. 臨床応用の進歩と展望 1. 免疫療法(免疫細胞療法) Glypican-3などのがん特異的抗原を標的とした免疫療法、日本臨床 70(12):2136-2141, 2012.
- 11) 澤田雄、中面哲也、特集 消化器がんにおけるワクチン療法 肝細胞がんにおけるがんワクチン療法、G. I. Research 20(2):51-57, 2012.
- 12) 佐藤暁洋、記録/合同シンポジウム「わが国における新規抗がん剤開発の諸問題」—産官学連携をどう進めるか 17. 研究者主導承認薬試験のサポート体制、腫瘍内科 9(3):374-378, 2012.

[平成 25 年度]

- 1) Nobuoka D, Yoshikawa T, Takahashi M, Iwama T, Horie K, Shimomura M, Suzuki S, Sakemura N, Nakatsugawa M, Sadamori H, Yagi T, Fujiwara T, Nakatsura T. Intratumoral peptide injection enhances tumor cell antigenicity recognized by cytotoxic T lymphocytes: a potential option for improvement in antigen-specific cancer

- immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 62 (4):639-652, 2013.
- 2) Sawada Y, Yoshikawa T, Fujii S, Mitsunaga S, Nobuoka D, Mizuno S, Takahashi M, Yamauchi C, Endo I, Nakatsura T. Remarkable tumor lysis in a hepatocellular carcinoma patient immediately following glypican-3-derived peptide vaccination: An autopsy case. *Human Vaccines and Immunotherapeutics.* 9(6):1228-1233, 2013.
  - 3) Tada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Sawada Y, Sakai M, Shirakawa H, Nobuoka D, Nakatsura T. Analysis of cytotoxic T lymphocytes from a patient with hepatocellular carcinoma who showed a clinical response to vaccination with a glypican-3-derived peptide. *Int. J. Oncol.* 43(4):1019-1026, 2013.
  - 4) Suzuki S, Shibata K, Kikkawa F, Nakatsura T. Significant clinical response of progressive recurrent ovarian clear cell carcinoma to glypican-3-derived peptide vaccine therapy: Two case reports. *Human Vaccines and Immunotherapeutics.* 10(2):338-343, 2014.
  - 5) Sawada Y, Komori H, Tsunoda Y, Shimomura M, Takahashi M, Baba H, Ito M, Saito N, Kuwano H, Endo I, Nishimura Y, Nakatsura T. Identification of HLA-A2 or HLA-A24-restricted CTL epitopes for potential HSP105-targeted immunotherapy in colorectal cancer. *Oncol. Rep.* 31(3):1051-1058, 2014.
  - 6) Kohashi K, Nakatsura T, Kinoshita Y, Yamamoto H, Yamada Y, Tajiri T, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y. Glypican 3 expression in tumors with loss of SMARCB1/INI1 protein expression. *Hum. Pathol.* 44(4):526-533, 2013.
  - 7) 大藤和也、中面哲也、特集 変貌するがん免疫療法 ペプチドカクテルワクチン療法、腫瘍内科 12(2):122-129, 2013.
  - 8) 澤田雄、中面哲也、第1部 第1章 腫瘍免疫における免疫担当細胞と免疫分子の役割 6. 腫瘍抗原の分類と抗原特異的免疫療法の免疫学的評価法、実験医学 (増刊号) 31(12):66-71, 2013.
  - 9) 大藤和也、中面哲也、トピックス 2. 肝臓のワクチン療法、コンセンサス癌治療 12(2):114-116, 2013.
- [平成 26 年度]
- 1) Yoshikawa T, Takahara M, Tomiyama M, Nieda M, Maekawa R, Nakatsura T. Large-scale expansion of  $\gamma\delta$  T cells and peptide-specific cytotoxic T cells using zoledronate for adoptive immunotherapy. *Int. J. Oncol.* 45(5):1847-1856, 2014.
  - 2) Ofuji K, Saito K, Yoshikawa T, Nakatsura T. Critical analysis of the potential of targeting GPC3 in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma.* 1:35-42, 2014.
  - 3) Sakaguchi S, Oda M, Shinkoda Y, Manabe A. Parent's perception of pediatric cancer centers in Japan. *Pediatr Int.* 56(2):196-199, 2014.
  - 4) Miyoshi K, Kohashi K, Fushimi F, Yamamoto H, Kishimoto J, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y. Close correlation between CXCR4 and VEGF expression and frequent CXCR7 expression in rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol.* 45(9):1900-1909, 2014.
  - 5) Ofuji K, Tada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Yoshimura M, Saito K, Nakamoto Y, Nakatsura T. A peptide antigen derived from EGFR T790M is immunogenic in non-small cell lung cancer. *Int. J. Oncol.* 46(2):497-504, 2015.
  - 6) Sawada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Iwama T, Endo I, Nakatsura T. Programmed death-1 blockade enhances the antitumor effects of peptide vaccine-induced peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int. J. Oncol.* 46(1):28-36, 2015.
  - 7) Kinoshita Y, Tanaka S, Souzaki R, Miyoshi K, Kohashi K, Oda Y, Nakatsura T, Taguchi T. Glypican 3 Expression in Pediatric Malignant Solid Tumors. *Eur J Pediatr Surg.* 25(1):138-144, 2015.
  - 8) Yonemoto T, Hosono A, Iwata S, Kamoda H, Hagiwara Y, Fujiwara T, Kawai A, Ishii T. The prognosis of osteosarcoma occurring as second malignancy of childhood cancers may be favorable: experience of two cancer centers in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2014 Jul 15.(Epub ahead of print)

## 2. 学会発表

[平成 23 年度]

- 1) Establishment of high avidity CTL clones induced by HLA-A2 restricted glypican-3 (GPC3) peptide vaccine. Yoshikawa T, Suzuki S, Nakatsugawa M, Shirakawa H, Nobuoka D, Sakemura N, Motomura Y, Nakatsura T. AACR 102nd Annual Meeting 2011 (Orlando), Apr.2-6,2011.
- 2) GPC3ペプチドワクチンに誘導された末梢血単核球50万個中のGPC3ペプチド特異的T細胞の最大頻度50以上は有意な生命予後因子である、澤田雄、信岡大輔、吉川聡明、下村真菜美、水野正一、中面哲也 第15回日本がん免疫学会総会(大阪)、2011年6月30日～7月1日
- 3) ゴレドロン酸を使用したペプチド特異的CTLの大量培養法の検討、吉川聡明、高原将司、富山舞、黒田あゆみ、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、多田好孝、岩間達章、藤浪紀洋、小林裕太、本吉正、増田昌子、須貝詩織、贅田美江、前川隆司、中面哲也 第15回日本がん免疫学会総会(大阪)、2011年6月30日～7月1日
- 4) 抗原特異的免疫療法の効果増強を目指した基礎研究：ペプチド腫瘍内注入、信岡大輔、吉川聡明、高橋真理、岩間達章、堀江和峰、下村真菜美、鈴木史朗、酒村智子、中津川宗秀、八木孝仁、藤原俊義、中面哲也 第15回日本がん免疫学会総会(大阪)、2011年6月30日～7月1日
- 5) 卵巣明細胞腺がんにおけるGlypican-3ペプチドワクチン療法の基礎的検討、鈴木史朗、柴田清住、山田英里、関谷龍一郎、松村寛子、堀尾麻衣子、梅津朋和、水野美香、梶山広明、那波明宏、吉川聡明、中面哲也、吉川史隆 第50回日本婦人科腫瘍学会学術講演会(札幌)、2011年7月22日～24日
- 6) The increase of Glypican-3 peptide-specific CTLs after vaccination as a prognostic factor for clinical trial of glypican-3-derived peptide vaccine. 澤田雄、信岡大輔、吉川聡明、下村真菜美、齊藤桂吾、水野正一、中面哲也 東京理科大学がん基盤科学技術研究センター国際会議(東京)、2011年9月1日～2日
- 7) Large scale expansion of Glypican-3 (GPC3) peptide specific Cytotoxic T Lymphocytes for adoptive immunotherapy. 吉川聡明、高原将司、富山舞、黒田あゆみ、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、贅田美江、前川隆司、中面哲也 東京理科大学がん基盤科学技術研究センター国際会議(東京)、2011年9月1日～2日
- 8) Glypican-3(GPC3)由来ペプチドワクチンにより著明な臨床効果を示した患者由来PBMCを用いたペプチド特異的細胞傷害性T細胞クローンの樹立、多田好孝、吉川聡明、下村真菜美、白川博文、信岡大輔、澤田雄、中面哲也 第39回日本臨床免疫学会総会(東京)、2011年9月15日～17日
- 9) Glypican-3ペプチド特異的CTLの大量培養法の検討、吉川聡明、高原将司、富山舞、黒田あゆみ、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、贅田美江、前川隆司、中面哲也 第39回日本臨床免疫学会総会(東京)、2011年9月15日～17日
- 10) プロテオミクス解析による肝細胞がん細胞表面に高頻度に存在するペプチド同定、齊藤桂吾、信岡大輔、下村真菜美、吉川聡明、澤田雄、水野正一、中面哲也 第31回日本分子腫瘍マーカー研究会(名古屋)、2011年10月2日
- 11) 進行肝細胞がんにおけるGlypican-3由来ペプチドワクチン療法の予後因子-末梢血中GPC3ペプチド特異的T細胞頻度-、澤田雄、信岡大輔、吉川聡明、下村真菜美、水野正一、中面哲也 第31回日本分子腫瘍マーカー研究会(名古屋)、2011年10月2日
- 12) ゴレドロン酸を使用したペプチド特異的CTLの大量培養法の検討、吉川聡明、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、前川隆司、中面哲也 第70回日本癌学会学術総会(名古屋)、2011年10月3日～5日
- 13) 卵巣明細胞腺がんに対するGPC3由来ペプチドワクチン療法の可能性、鈴木史朗、吉川聡明、廣澤友也、柴田清住、吉川史隆、中面哲也 第70回日本癌学会学術総会(名古屋)、2011年10月3日～5日
- 14) ペプチド特異的免疫療法の効果増強を目指したペプチド腫瘍内注入、信岡大輔、吉川聡明、高橋真理、岩間達章、堀江和峰、下村真菜美、鈴木史朗、酒村智子、中津川宗秀、八木孝仁、藤原俊義、中面哲也 第70回日本癌学会学術総会(名古屋)、2011年10月3日～5日
- 15) 婦人科癌に対する特異的癌免疫療法-明細胞腺癌を対象としたGPC3特異的ペプチドワクチン療法の第I,II相臨床試験、柴田清住、鈴木史朗、廣澤友也、梶山広明、梅津朋和、中面哲也、吉川史隆 第70回日本癌学会学術総会(名古屋)、2011年10月3日～5日
- 16) HLA多型に基づく、がん免疫療法・個別化医療の臨床応用、西村泰治、中面哲也、富田雄介、中村祐輔、千住覚 第56回日本人類遺伝学会・第11回東アジア人類遺伝学会共同大会(千葉)

、2011年11月9日～12日

- 17) T細胞移入療法を目指したGlypican-3ペプチド特異的CTLの大量培養法の検討、吉川聡明、高原将司、富山舞、黒田あゆみ、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、贅田美江、前川隆司、中面哲也 第40回日本免疫学会学術集会（千葉）、2011年11月27日～29日
- 18) Glypican-3 (GPC3) 由来ペプチドワクチンにより著明な臨床効果を示した患者由来PBMCを用いたペプチド特異的細胞傷害性T細胞クローンの樹立、多田好孝、吉川聡明、下村真菜美、白川博文、信岡大輔、澤田雄、中面哲也 第40回日本免疫学会学術集会（千葉）、2011年11月27日～29日
- 19) Identification of H2-K<sup>b</sup> or -D<sup>b</sup> restricted and glypican-3-derived CTL epitope peptide、岩間達章、堀江和峰、吉川聡明、信岡大輔、下村真菜美、中面哲也 第40回日本免疫学会学術集会（千葉）、2011年11月27日～29日
- 20) glypican-3由来がんペプチドワクチン療法における多施設共同研究の現状と展望、中面哲也、吉川聡明、澤田雄、信岡大輔、水野正一、木下平、小西大、高橋進一郎、後藤田直人、光永修一、池田公史、鈴木史朗、柴田清住、吉川史隆、細野亜古、原純一、真部淳、塩田曜子、木下義晶、孝橋賢一 第24回日本バイオセラピー学会学術集会総会（和歌山）、2011年12月1日～2日
- 21) ペプチド特異的免疫療法の効果増強を目指したペプチド腫瘍内注入、信岡大輔、吉川聡明、高橋真理、岩間達章、堀江和峰、下村真菜美、鈴木史朗、酒村智子、中津川宗秀、澤田雄、八木孝仁、藤原俊義、中面哲也 第24回日本バイオセラピー学会学術集会総会（和歌山）、2011年12月1日～2日
- 22) 細胞療法の実現化に向けたゾレドロン酸を使用したGlypican-3 (GPC3) ペプチド特異的CTLの大量培養法の開発、吉川聡明、高原将司、富山舞、黒田あゆみ、白川博文、信岡大輔、澤田雄、酒村智子、贅田美江、前川隆司、中面哲也 第24回日本バイオセラピー学会学術集会総会（和歌山）、2011年12月1日～2日
- 23) GPC3ペプチドワクチン投与後、顕著な抗腫瘍効果とともに急性炎症反応、肝機能障害をきたした肝細胞がんの1例、澤田雄、信岡大輔、吉川聡明、高橋真理、下村真菜美、水野正一、中面哲也 第24回日本バイオセラピー学会学術集会総会（和歌山）、2011年12月1日～2日
- 24) Glypican-3は卵巣明細胞腺がんに対して有効な免疫療法のターゲットとなりうる～抗癌剤

併用療法の可能性について～、鈴木史朗、吉川聡明、柴田清住、吉川史隆、中面哲也 第24回日本バイオセラピー学会学術集会総会（和歌山）、2011年12月1日～2日

[平成 24 年度]

- 1) Zoledronate induce expansion of Glypican-3 (GPC3) peptide specific Cytotoxic T Lymphocytes sufficient for adoptive cancer immunotherapy. Yoshikawa T, Takahara M, Tomiyama M, Kuroda A, Shirakawa H, Nobuoka D, Sawada Y, Sakemura N, Nieda M, Maekawa R, Nakatsura T. AACR 103rd Annual Meeting (Chicago), Mar.31-Apr.4, 2012.
- 2) Immune correlates of survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with glypican-3-derived peptide vaccine: Results from phase I trial. Sawada Y, Nobuoka D, Yoshikawa T, Shimomura M, Saito K, Mizuno S, Nakatsura T. AACR 103rd Annual Meeting (Chicago), Mar.31-Apr.4,2012.
- 3) Cancer Immunotherapy using ideal tumor-associated antigenic peptides and human iPS cell-derived dendritic cells. Nishimura Y, Nakatsura T, Nakamura Y, Senju S. 第16回国際HLA学会 (Liverpool), July1-3,2012.
- 4) がん免疫療法の開発とバイオマーカーの探索、中面哲也 第16回日本がん分子標的治療学会 (福岡)、2012年6月27日～29日
- 5) がん免疫療法の臨床橋渡し研究の進展-我々の経験から-、中面哲也、吉川聡明、澤田雄、水野正一、下村真菜美、齊藤桂吾、大藤和也、酒井麻友子、高橋真理、多田好孝、岩間達明、藤波紀洋、須貝詩織、本吉正、小林裕太、粕谷匡史、鈴木史朗、柴田清住、吉川史隆、細野亜古、牧本敦、千住覚、西村泰治 第16回日本がん免疫学会 (札幌)、2012年7月26日～28日
- 6) Glypican-3 (GPC3) 由来ペプチドワクチンにより著明な臨床効果を示した患者における細胞傷害性T細胞クローンの樹立と解析、多田好孝、吉川聡明、下村真菜美、白川博文、信岡大輔、澤田雄、須貝詩織、鈴木利宙、安部良、中面哲也 第16回日本がん免疫学会 (札幌)、2012年7月26日～28日
- 7) C57BL/6マウスを用いたglypican-3由来CTLエピトープペプチドの同定、岩間達章、堀江和峰、吉川聡明、信岡大輔、下村真菜美、藤波紀洋、粕谷匡史、中面哲也 第16回日本がん免疫学会 (札幌)、2012年7月26日～28日
- 8) HLA-binding peptidome解析によるCTLエピト

- ープ探索、本吉正、齊藤桂吾、信岡大輔、吉川聡明、澤田雄、中面哲也 第32回日本分子腫瘍マーカー研究会（札幌）、2012年9月18日
- 9) 個別化医療におけるがん免疫療法の可能性、中面哲也 第71回日本癌学会（札幌）、2012年9月19日～21日
  - 10) 肝細胞がん根治的治療後の再発予防効果を検証するglypican-3ペプチドワクチンの臨床第Ⅱ相試験における免疫学的解析、澤田雄、吉川聡明、信岡大輔、水野正一、中面哲也 第71回日本癌学会（札幌）、2012年9月19日～21日
  - 11) Glypican-3 (GPC3) 由来ペプチドワクチンにより著明な臨床効果を示した患者における細胞傷害性T細胞の解析、多田好孝、吉川聡明、下村真菜美、白川博文、信岡大輔、澤田雄、鈴木利宙、安部良、中面哲也 第71回日本癌学会（札幌）、2012年9月19日～21日
  - 12) H2-K<sup>b</sup>またはH2-D<sup>b</sup>拘束性glypican-3由来CTLエピトープペプチドの同定、岩間達章、堀江和峰、吉川聡明、信岡大輔、下村真菜美、中面哲也 第71回日本癌学会（札幌）、2012年9月19日～21日
  - 13) リンパ球減少の誘導を利用した癌抗原特異的免疫療法の増強を目指した検討、藤浪紀洋、吉川聡明、下村真菜美、澤田雄、岩間達章、中面哲也 第71回日本癌学会（札幌）、2012年9月19日～21日
  - 14) 肝細胞がんに対する $\gamma$   $\delta$  T細胞の細胞傷害性の検討、須貝詩織、吉川聡明、下村真菜美、中面哲也 第71回日本癌学会（札幌）、2012年9月19日～21日
  - 15) 卵巣明細胞腺癌に対するGPC3ペプチドワクチン療法における免疫モニタリングおよびGPC3ペプチド特異的CTLの誘導、鈴木史朗、柴田清住、吉川聡明、中面哲也、吉川史隆 第71回日本癌学会（札幌）、2012年9月19日～21日
  - 16) 乳癌担癌患者における腫瘍免疫応答の解明、井本滋、伊東大樹、伊坂泰嗣、酒村智子、伊美健太郎、中面哲也 第71回日本癌学会（札幌）、2012年9月19日～21日
  - 17) 肝がんワクチン：基礎から臨床まで、中面哲也 第40回日本臨床免疫学会総会（東京）、2012年9月27日～29日
  - 18) ペプチドワクチン投与後患者生検組織でのGlypican-3 (GPC3) ペプチド特異的CTLの検出、吉川聡明、酒井麻友子、大藤和也、高橋真理、下村真菜美、澤田雄、信岡大輔、中面哲也 第25回日本バイオセラピー学会（岡山）、2012年12月13日～14日
  - 19) GPC3ペプチドワクチン投与後、顕著な抗腫瘍効果をきたした肝細胞癌の1例、澤田雄、吉川聡明、信岡大輔、藤井誠志、山内稚佐子、水野正一、中面哲也 第25回日本バイオセラピー学会（岡山）、2012年12月13日～14日
  - 20) 新規がんワクチン療法の開発を見据えた癌部・非癌部のHLA class I発現強度の検討、信岡大輔、中面哲也、高橋真理、吉川聡明、澤田雄、八木孝仁、藤原俊義 第25回日本バイオセラピー学会（岡山）、2012年12月13日～14日
  - 21) Glypican-3ペプチドワクチン療法により抗腫瘍効果が得られた進行卵巣明細胞腺がんの1例、鈴木史朗、柴田清住、中面哲也 第25回日本バイオセラピー学会（岡山）、2012年12月13日～14日
  - 22) A potential of glypican-3-derived peptide vaccine therapy against cancer. Nakatsura T, Yoshikawa T, Sawada Y. AACR Special Conference TUMOR IMMUNOLOGY (Miami), Dec.2-5,2012.
  - 23) Proof of glypican-3(GPC3) peptide specific CTLs infiltrating into tumor tissue derived from advanced HCC patient vaccinated with GPC3 peptide. Yoshikawa T, Sakai M, Ofuji K, Takahashi M, Shimomura M, Sawada Y, Nobuoka D, Nakatsura T. AACR Special Conference TUMOR IMMUNOLOGY (Miami), Dec.2-5,2012.
  - 24) An autopsy case of a hepatocellular carcinoma patient with remarkable tumor necrosis immediately following glypican-3-derived peptide vaccination. Sawada Y, Yoshikawa T, Fujii S, Takahashi M, Nakatsura T. AACR Special Conference TUMOR IMMUNOLOGY (Miami), Dec.2-5,2012.
- [平成 25 年度]
- 1) ペプチド-HLA class I 間相互作用に基づいた細胞傷害性T細胞の機能評価についての検討、齊藤桂吾、中面哲也 第17回日本がん免疫学会（山口）、2013年7月3日～5日
  - 2) Glypican-3 (GPC3) ペプチドワクチン投与後に誘導されたペプチド特異的CTLの腫瘍内浸潤の証明、吉川聡明、下村真菜美、酒井麻友子、大藤和也、高橋真理、澤田雄、信岡大輔、中面哲也 第17回日本がん免疫学会（山口）、2013年7月3日～5日
  - 3) ゴレドロン酸処理をした肝細胞がんに対する $\gamma$   $\delta$  T細胞の細胞傷害性の検討、須貝詩織、吉川聡明、下村真菜美、中面哲也 第17回日本がん