

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
総括研究報告書

科学的根拠に基づいたがん免疫療法の評価とPublicity

研究代表者

河野 浩二 福島県立医科大学医学部消化管外科学講座 教授

研究分担者

藤原 俊義 国立大学法人岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学・教授
裕 彰一 国立大学法人山口大学医学部医学科先端がん治療開発学・教授
有賀 淳 東京女子医科大学先端生命医科学研究所・教授
玉田 耕治 国立大学法人山口大学医学部大学院医学系研究科免疫学・教授
山口 佳之 川崎医科大学臨床腫瘍学・教授
奥村 晃子 公益財団法人日本医療機能評価機構EBM医療情報部(Minds)・部長

研究協力者

田中 浩明 大阪市立大学大学院医学研究科消化器外科・講師

研究協力学会

日本バイオセラピー学会
日本癌治療学会
日本臨床腫瘍学会

研究要旨

本邦におけるがん免疫療法、特に一般市民が情報として目にするがん免疫療法は、様々な種類、形態、医療制度を含んで混沌としており、がん免疫療法に対する患者ニーズが極めて高いが故に、しばしば混乱を生じている現状と言える。そこで、本申請課題では、①がん免疫療法の臨床的意義、種類、臨床成績などを評価し、そのデータを一般市民にもわかりやすい形式（Q&A形式など）で、「よくわかるがん免疫療法ガイドブック」として編集する。②民間クリニック等での自由診療をベースとしたがん免疫療法の実態を調査する（アンケート調査）。③日本バイオセラピー学会の全面的なサポートにより、「がん免疫療法を正しく理解する市民公開講座」を全国各地で計6回実施する、の3事業を展開することを主な骨子とし、科学的根拠に基づいたがん免疫療法に対する普及活動を実施する。

研究分担者 氏名 藤原 俊義	所属研究機関名・職名 国立大学法人岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学・教授
碓 彰一	国立大学法人山口大学医学部医学科先端がん治療開発学・教授
有賀 淳	東京女子医科大学先端生命医科学研究所・教授
玉田 耕治	国立大学法人山口大学医学部大学院医学系研究科免疫学・教授
山口 佳之	川崎医科大学臨床腫瘍学・教授
奥村 晃子	公益財団法人日本医療機能評価機構EBM医療情報部(Minds)・部長

A. 研究の背景、研究目的

免疫チェックポイント阻害剤の成功は、がん治療におけるパラダイムシフトを惹起し、Evidence levelの高い標準療法の一つとして、がん免疫療法が位置付けられた。一方、未だ科学的根拠が証明されていないがん免疫療法も存在し、民間クリニックを中心とした自由診療の枠組みで実施されている現状もある。したがって、本邦におけるがん免疫療法、特に一般市民が情報として目にするがん免疫療法は、様々な種類、形態、医療制度を含んで混沌としており、がん免疫療法に対する患者ニーズが極めて高いが故に、しばしば混乱を生じている現状と言える。

本申請研究は、がん免疫療法に造詣が深い日本バイオセラピー学会のプロジェクトチームを中心メンバーに据え、医療コミュニケーション論を専門とする研究者、あるいは、レギュラトリーサイエンスを専門とする研究者

を加え、本課題に100%対応すべく、研究チームを組織している。

本申請研究によって、今後3年間で(Road mapを添付)、以下の3項目を達成することを目的とする。

① 「よくわかるがん免疫療法ガイドブック」発刊事業

PubMed、各種がん診療ガイドライン(本邦)、ClinicalTrial.gov(米国)、AHRQ(米国)、NICE(英国)の各データベースから、がん免疫療法あるいはCancer Immunotherapy, Immuno-Oncologyといった検索ワードでデータを抽出し、Evidence levelに応じて評価し、各癌腫ごとにがん免疫療法の臨床的意義、種類、臨床成績などを評価する。そのデータを一般市民にもわかりやすい形式(Q&A形式など)で、「よくわかるがん免疫療法ガイドブック」として編集し、学会ホームページ等で一般公開する(平成30～令和元年度)。

② 自由診療をベースとしたがん免疫療法の実態調査

民間クリニック等での自由診療をベースとしたがん免疫療法の実態を調査する(アンケート調査、および、再生医療等新法に基づく報告書調査)(平成30～令和元年度)。自由診療で行われている免疫療法のRWE(real-world evidence)としての免疫療法の有効性評価を解析する。

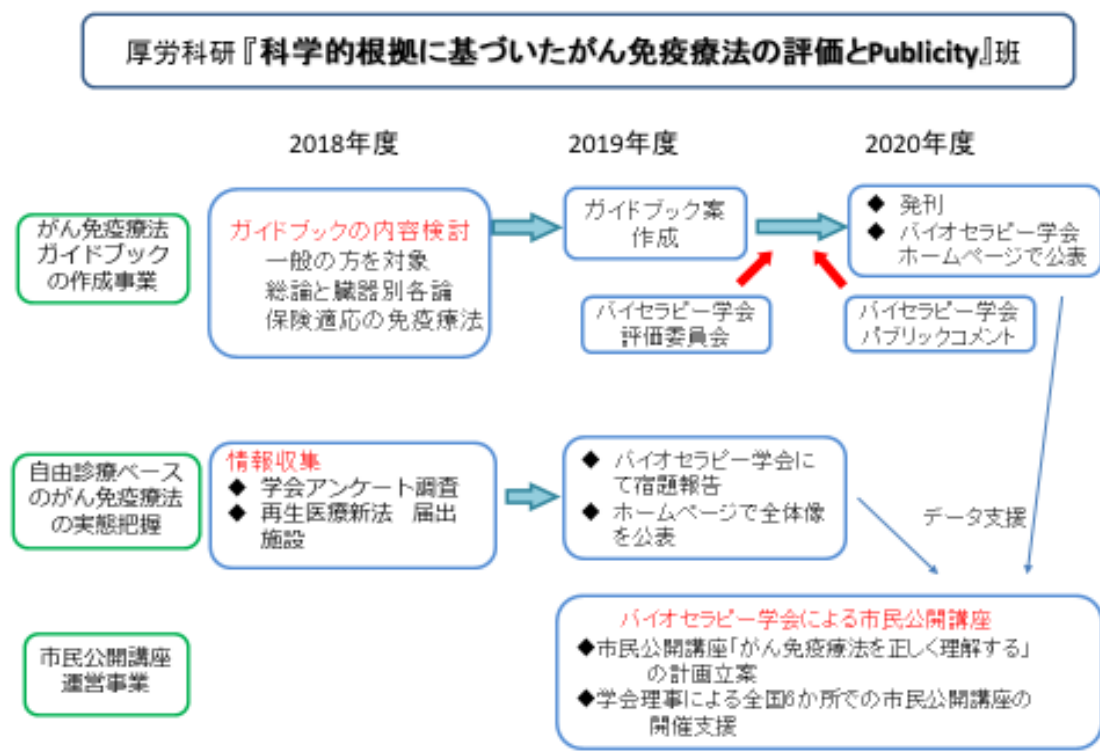
③ 市民公開講座事業

日本バイオセラピー学会の全面的なサポートにより、「がん免疫療法を正しく理解する市民公開講座」を全国各地で計6回実施し(令和元年～2年度)、科学的根拠に基づいたがん免疫療法に対する普及活動を実施する。その際には、上記①②の結果を踏まえて、講演形式、講演内容を立案する。

国内外を通じて、がん免疫療法に特化した、一般市民向けのガイドブックは存在せず、

極めて Originality の高い研究プロジェクトと言える。

また、本チームの母体である日本バイオセラピー学会は27年あまりの歴史を有し、がん免疫療法に従事している科学者（臨床、基礎両分野）627名（2017年12月現在）を会員とした学会であり、年1回の学術集会を開催し、学会機関紙を有している。2014年には学会が独自に「がん治療用ペプチドワクチンガイドランス」を作成しており、データベース構築や情報公開のノウハウを有した学会として評価されている。



B. 研究方法

～平成30年度～

- ① PubMed、本邦がん診療ガイドライン、ClinicalTrial.gov (米国)、Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) を掲載する National Guideline Clearinghouse (NGC)、National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 英国) の各データベースから、がん免疫療法、あるいは Cancer Immunotherapy, Immuno-Oncology といった検索ワードでデータを抽出し、Evidence level に応じて評価し、各癌腫ごとにがん免疫療法の臨床的意義、種類、臨床成績などを評価する。

- ② 再生医療新法に登録されている細胞療法実施医療機関（公的医療機関、民間クリニックなど）などを対象に、がん免疫療法に関するアンケート調査を実施する。アンケート内容としては、がん免疫療法の種類、対象疾患、年間の患者数、臨床効果（Disease control ratio など）とし、RWE (real-world evidence) としての免疫療法の有効性評価を解析する

～令和元年度～

- ① 平成30年度①で収集したデータをもとに、癌腫ごとにがん免疫療法の情報、すなわち、がん免疫療法の臨床的意義、種類、臨床成績などを、「よくわかるがん免疫療法ガイドブック」として編集する。これには、一般市民にもわかりやすいQ&A形式を取り入れ、癌腫ごとにがん免疫療法の位置づけを明確にする。このガイドブックの内容は、バイオセラピー学会評価委員会で客観的に評価していただき、日本バイオセラピー学会でパブリ

ックコメントを収集し、追加、修正作業を行う。

- ② 平成30年度②で収集したデータを分析し、自由診療で行われている免疫療法の、RWE (real-world evidence) としての免疫療法を解析する。
- ③ 「がん免疫療法を正しく理解してもらおう市民公開講座」を企画立案する。その際には、上記①②の分析結果を加味し、講演内容を検討する。日本バイオセラピー学会の全面的なサポートのもと、全国の3か所程度で実施する。

～令和2年度～

- ① 平成30年度、令和元年度で実施してきた「よくわかるがん免疫療法ガイドブック」の編集作業を完成させ、発刊、日本バイオセラピーのホームページなどで公開する。
- ② 「がん免疫療法を正しく理解してもらおう市民公開講座」を日本バイオセラピー学会の全面的なサポートのもと継続開催し、全国の3か所程度（合計6か所）で実施する。

C. 研究結果

- ① **がん免疫療法ガイドブック作成事業**
平成30年度（2018年度）に班会議を3回開催し、ガイドブックの骨子を決定した。ガイドブックの対象は、患者さんとその家族、および免疫療法の専門外の医師を対象とし、平易

でわかりやすい内容を基本とする。取り上げる免疫療法を、2018年12月31日現在、本邦で保険収載されているがん免疫療法と定義し、データ抽出、内容を吟味した。構成としては、前半に総論的内容（免疫のしくみ、免疫療法の種類、有害事象など）、後半に臓器別に各論を展開する方針とする。

令和元年度（2019年度）には、班会議を2回開催し、前半の総論的内容（免疫のしくみ、免疫療法の種類、有害事象など）、後半の臓器別の各論（血液系腫瘍、食道癌、胃癌、大腸癌、肝癌、胆膵系、肺癌、乳がん、泌尿器系、頭頸部腫瘍、婦人科系、皮膚悪性腫瘍、その他）の項目について、データ抽出、執筆を開始し、2019年11月、第一稿が完成した。その後、班員による修正、編集作業を実施し、2020年1月には日本バイオセラピー学会評価委員会と日本臨床腫瘍学会の2者による掲載内容の評価、レビューを実施した。さらに、2020年2月には、日本バイオセラピー学会ホームページによるパブリックコメントを収集、さらに同時に患者さん2名からレビューをいただいた。

以下を編集のポイントとする。

- ・ 臓器毎に、2-3の平易な質問を投げかけ、それに答える形で内容を盛り込む。（各臓器、A4版2-3ページ程度のボリュームのイメージ）
- ・ イラストを用い、わかりやすい表現を心がける。

- ・ エビデンスを厳密に論ずるのではなく、患者さんが正しく使える免疫療法を紹介
- ・ 発刊後に、Webで自由に閲覧できるような体系とする
- ・ 詳細が各種ガイドラインに飛べるように、URLやQRコードを記載する

令和2年度（2020年度）には、学会評価委員会からの指摘、パブコメの内容、患者さんのレビューを議論し、ガイドブックの内容の修正、追記などを実施し、最終稿とした。著者による校正作業を追加し、2020年9月にガイドブックを発刊した。その後、2021年2月に、日本バイオセラピー学会のホームページで公開し、誰でも自由に閲覧（無料）できる状態とした。

② ②自由診療ベースのがん免疫療法の実態調査

平成30年度（2018年度）に、班会議を3回開催し、質問項目の決定（全22項目）、再生医療新法登録施設から該当施設の選定（471施設）を実施し、平成30年11月にアンケートを送付した。2019年1月を締め切りとして調査した。2019年3月現在、回収率12%と低率であった。このため、回収率の向上の方策や別手段によるデータ収集を検討する方針とした。

令和元年度（2019年度）に班会議を2回開催した。2018年度に実施したアンケート調

査の回収率が全体の13%であったこと、回答施設は公的機関が多く民間クリニックからの回答が少なかった点を踏まえると、今回のデータで分析、公表するには、Real world data としては、バイアスが大きいとの判断に至った。そこで、再生医療新法に基づく年次実績報告書（各地の厚生局への提出）からのデータ抽出を検討したが、研究開発振興課（再生医療新法対応部署）と2回にわたる意見交換を実施したが、非公表のデータを提供することの守秘義務（個人情報）に関し、各医療機関から同意書の取得など、実務面でのハードルが高いことが判明した。そこで、アンケート調査に関しては継続審議とし、アンケート調査の再実施などの方策を検討することとした。

令和2年度にも継続して、アンケート方法などの検討を行ったが、有効な方法論に至らなかった。

③ 市民公開講座事業

平成30年度（2018年度）に、日本バイオセラピー学会において、「がん免疫療法を正しく理解する市民公開講座」を全国各地で計6回実施することで情報交換を実施。日本バイオセラピー学会の理事評議員から、地域性を考慮し、令和元年度には、下記の3回の市民公開講座を開催することに決定した。

- ・福島市 福島医大 柴田昌彦先生
（令和元年10月13日）
- ・東京都 帝京大学 飯沼久恵先生
（令和元年9月14日）
- ・岡山市 岡山大学 藤原俊義先生

（令和元年11月29日）

実際、令和元年度（2019年度）には、前年度に計画した全国3か所での市民公開講座を予定通り実施した。各々、50～100名程度の参加者が得られ、内容は好評であった。そこで、令和2年度には、

- ・大阪市 有賀淳先生
- ・山口県宇部市 裕彰一先生
- ・福岡市 森正樹先生

の3か所での実施を決定した。しかしながら、コロナ禍の蔓延により、集会型の市民公開講座は不可能となり、令和2年度には、大阪でWeb形式による市民公開講座を実施したのみで、山口宇部市と福岡市の開催は見送った。

D. 考察と今後の計画

① がん免疫療法ガイドブック作成事業

事業計画に沿って、ガイドブックの編集が進んでおり、順調に経過している。発刊までのスケジュールの素案は以下の如くである。

2019年6月 目次確定・執筆開始

|

2019年10月 脱稿

|

2019年11月 第1稿完成、
全体校正や編集の統一を実施

|

2019年12月 外部評価・パブリックコメント開始

|

2020年2月外部評価・パブリックコメントの内容を議論

|

2020年3月 外部評価やパブコメを反映した第2版の完成

|

2020年4月 外部評価2回目実施

|

2020年5-6月 外部評価(2回目)を反映した第3版の完成

2020年7月 最終稿の校正

2020年9月「よくわかるがん免疫療法ガイドブック」発刊(書籍とCD版)

2021年2月 日本バイオセラピー学会ホームページで公開。無料で閲覧可能

の経過で、計画通り、ガイドブックを発刊した。今後は、がん免疫療法の進歩に伴い、改定作業が必要であり、第2版の発刊を模索する。

② 自由診療ベースのがん免疫療法の実態把握事業

アンケート調査に関しては、前述の如く、平成31年1月時点で、回収率10.3%の結果となり、回収率が低く、その分析には大きなバイアスを生むと判断した。また、同様の他学会のアンケート事業もあり、現状の方法では、回収率の向上は困難と思われ、アンケート調査は一旦終了の判断を取った。そこで、再生医療新法下での厚労省の各地厚生局への報告書のデータを抽出する方向性を検討することとした。しかし、非公

表のデータを提供することの守秘義務(個人情報)に関し、各医療機関から同意書の取得など、実務面でのハードルが高いことが判明した。したがって、実態調査事業については、方法論を含め、さらに議論を深める必要性に迫られているのが現状である。

③ 市民公開講座事業

日本バイオセラピー学会のサポートで「がん免疫療法を正しく理解する市民公開講座」につき、地域性を考慮し、全国6か所で実施予定とした。2019年には現地開催を3か所で実施したが、コロナ禍のため、2020年には、大阪でのWeb開催のみとなった。Web開催を含め、各市民公開講座ともに50-150名程度の参加者がおり、がん免疫療法の正確な情報の啓蒙活動として、一定の目的を達したと判断できる。

E. 結論

「よくわかるがん免疫療法ガイドブック」の発刊事業が計画どおり達成され、ホームページでのフリーアクセス可能な状態と合わせ、本事業の主目的である「正確ながん免疫療法の情報の伝達」、は達成できたと思われる。また、市民公開講座事業についても、全国複数会場、Web開催を含め、盛況に実施され、がん免疫療法の正確な情報の啓蒙活動として、一定の目的を達したと判断できる。また、自由診療ベースのがん免疫療法の実態調査に関しては、方法論などの今後の改善が必要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

別添資料4に一覧表として掲載

2. 学会発表

- 1) 三村耕作, 花山寛之, 渡辺洋平, 小野澤寿志, 佐瀬善一郎, 門馬智之, 大木進司, 河野浩二.

Development of immunotherapy for gastric cancer. 第120回日本外科学会定期学術集会, 2020.8/13-15, Web開催

- 2) 齋藤元伸, 氏家大輔, 山田玲央, 岡山洋和, 遠藤久仁, 藤田正太郎, 坂本渉, 佐瀬善一郎, 門馬智之, 大木進司, 河野浩二. 胃癌における免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子と臨床病理学的因子の比較検討. 第120回日本外科学会定期学術集会, 2020.8/13-15, Web開催

- 3) 山田玲央, 齋藤元伸, 仲野宏, 遠藤英成, 加瀬晃志, 松本拓朗, 菅家康之, 花山寛之, 渡辺洋平, 小野澤寿志, 岡山洋和, 坂本渉, 藤田正太郎, 遠藤久仁, 佐瀬善一郎, 門馬智之, Aung Kyi Thar Min, 大木進司, 三村耕作, 河野浩二. ARID1A変異型胃癌に対するEZH2阻害剤を用いた治療戦略. 第120回日本外科学会定期学術集会, 2020.8/13-15, Web開催

- 4) 齋藤元伸, 山田玲央, 加瀬晃志, 岡山洋和, 遠藤久仁, 藤田正太郎, 坂本渉, 佐瀬善一郎, 門馬智之, 三村耕作, 大木進司, 河野浩二.

胃癌でのARID1A変異関連研究: バイオマーカー、エピジェネティック修飾、標的治療. 第58回日本癌治療学会学術集会, 2020.10/22-24, 京都市

- 5) 岡山洋和, 松本拓朗, 中嶋正太郎, 加瀬晃志, 仲野宏, 遠藤英成, 菅家康之, 早瀬傑, 藤田正太郎, 坂本渉, 齋藤元伸, 三村耕作, 佐瀬善一郎, 門馬智之, 河野浩二. 染色体不安定性による癌抑制遺伝子の欠失と腫瘍免疫抑制機構. 第58回日本癌治療学会学術集会. 2020.10/22-24, 京都市
- 6) 金田晃尚, 加瀬晃志, 仲野宏, 山内直人, 松本拓朗, 菅家康之, 渡辺洋平, 花山寛之, 早瀬傑, 佐瀬善一郎, 河野浩二. 胃癌術後補助化学療法の実態と課題. 第58回日本癌治療学会学術集会, 2020.10/22-24, 京都市
- 7) 松本拓朗, 岡山洋和, 加瀬晃志, 仲野宏, 遠藤英成, 伊藤美郷, 山田玲央, 小野澤寿志, 藤田正太郎, 坂本渉, 齋藤元伸, 三村耕作, 佐瀬善一郎, 門馬智之, 河野浩二. 大腸癌におけるTn抗原の発現. 第58回日本癌治療学会学術集会, 2020.10/22-24, 京都市
- 8) 山田玲央, 齋藤元伸, 加瀬晃志, Aung Kyi Thar Min, 菅家康之, 遠藤英成, 渡辺洋平, 岡山洋和, 小野澤寿志, 藤田正太郎, 坂本渉, 花山寛之, 佐瀬善一郎, 三村耕作, 河野浩二. ARID1A欠損胃癌における合成致死に基づいたEZH2阻

- 害剤の選択的感受性の検討. 第58回日本癌治療学会学術集会, 2020.10/22-24, 京都市
- 9) 近内政美, 菊池智宏, 中嶋正太郎, 小野澤寿志, 岡山洋和, 坂本渉, 藤田正太郎, 齋藤元伸, 佐瀬善一郎, 門馬智之, 三村耕作, 河野浩二. 結腸直腸癌の腫瘍微小環境におけるTreg および腫瘍関連マクロファージの有病率. 第58回日本癌治療学会学術集会, 2020.10/22-24, 京都市
- 10) 松本拓朗, 岡山洋和, 仲野宏, 遠藤英成, 山田玲央, 中嶋正太郎, 齋藤元伸, 佐瀬善一郎, 門馬智之, 三村耕作, 河野浩二. dMMR大腸癌におけるTn抗原の発現. 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会, 2020.11/19-20, Web・誌上開催
- 11) 仲野宏, 齋藤元伸, 中嶋正太郎, 齋藤勝治, Aung Kyi Thar Min, Prajwal Neupane, 松本拓朗, 加瀬晃志, 山田玲央, 岡山洋和, 門馬智之, 佐瀬善一郎, 三村耕作, 河野浩二. EBV関連胃癌におけるPD-L1発現機序の解明とCD47の発現検討. 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会, 2020.11/19-20, Web・誌上開催
- 12) 門馬智之, 大木進司, 幸田圭史, 吉松和彦, 山口悟, 大矢雅敏, 竹下恵美子, 前川博, 石橋敬一郎, 石田秀行. Stage III結腸癌治療切除例に対するmFOLFOX6/XELOXの臨床第II相試験 (FACOS study)-最終報告-.第75回日本消化器外科学会総会, 2020.12/15-17, 和歌山市 (ハイブリッド開催)
- 13) 齋藤元伸, 山田玲央, 岡山洋和, 藤田正太郎, 遠藤久仁, 坂本渉, 佐瀬善一郎, 門馬智之, 大木進司, 河野浩二. 胃癌における ARID1A と ANXA1 発現の関連の検討. 第75回日本消化器外科学会総会, 2020.12/15-17, 和歌山市 (ハイブリッド開催)
- 14) 岡山洋和, 遠藤英成, 加瀬晃志, 仲野宏, 山内直人, 松本拓朗, 佐瀬善一郎, 門馬智之, 大木進司, 河野浩二. Novel mechanisms of immune suppression in colorectal cancer. 第75回日本消化器外科学会総会, 2020.12/15-17, 和歌山市 (ハイブリッド開催)
- 15) 小野澤寿志, 仲野宏, 岡山洋和, 藤田正太郎, 坂本渉, 遠藤久仁, 齋藤元伸, 門馬智之, 大木進司, 河野浩二. 肛門管扁平上皮癌に対する治療戦略, 第75回日本消化器外科学会総会, 2020.12/15-17, 和歌山市 (ハイブリッド開催)
- 16) 渡辺洋平, 菅家康之, 花山寛之, 早瀬傑, 齋藤元伸, 佐瀬善一郎, 門馬智之, 三村耕作, 大木進司, 河野浩二. 切除不能進行・再発胃癌における nab-PTX+RAM の検討. 第75回日本消化器外科学会総会, 2020.12/15-17, 和歌山市 (ハイブリッド開催)
- 17) 松本拓朗, 大木進司, 加瀬晃志,

- 山内直人, 山田玲央, 菅家康之,
花山寛之, 渡辺洋平, 佐瀬善一郎,
河野浩二. 切除可能進行胃癌にお
ける Systemic Inflammation
Score(SIS)の有用性. 第75回日本
消化器外科学会総会,
2020.12/15-17, 和歌山市 (ハイブ
リッド開催)
- 18) 谷岡洋亮, 永坂岳司, 堅田洋佑,
佐野史典, 岡脇誠, 山村真弘, 山
口佳之『切除不能胃癌患者の各治
療開始前好中球リンパ球比と抗腫
瘍効果の検討:3次治療ニボルマブ
の抗腫瘍効果を中心に』, 第75回
日本消化器外科学会総会,
2020.12/15-17, 和歌山市 (ハイブ
リッド開催)
- 19) 恒富亮一, 吉村清, 木村祐太, 西
山光朗, 松隈聰, 兼清信介, 徳光
幸生, 友近忍, 吉田晋, 飯田通久,
鈴木伸明, 武田茂, 井岡達也, 碓
彰一, 永野浩昭 .誘導癌幹細胞に
おける免疫逃避機構の検討. 第58
回日本癌治療学会学術集会,
2020.10/22-24, 京都 (ハイブリッ
ド開催)
- 20) 中上裕有樹, 碓彰一, 玉田耕治,
土肥俊, 坂元亨宇, 加藤直也, 齋
藤彰, 安達圭志, 徐明, 松井洋人,
新藤芳太郎, 松隈聰, 徳光幸生,
恒富亮一, 永野浩昭.
- 21) 切除可能な HCC に対する新規
術前後ペプチドワクチン療法症例
の組織病理・免疫的反応. 第58回
日本癌治療学会学術集会,
2020.10/22-24, 京都 (ハイブリッ
ド開催)
- 22) 玉田耕治. 進行がんに対する
CAR-T細胞療法の新技術. 第58回
日本癌治療学会学術集会,
2020.10/22-24, 京都 (ハイブリッ
ド開催)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし