

【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
最終報告書（平成25年度～28年度）

研究機関名：三重大学医学部附属病院

研究事業名	革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 (がんワクチン、免疫療法)
分類	医薬品主体・医療機器主体・再生医療主体
<u>1. 研究の概要</u> ・本事業では、がん免疫療法の全開発段階におけるインハウスの豊富な経験・技術と、オールジャパンの研究開発ネットワークを活かし、薬事承認を視野に入れて、がん免疫療法の安全性と有効性の評価方法の確立に資する研究を行うものである。 具体的には以下の3項目の研究を行った。 (1)がん免疫療法の開発のための6種のガイドダンス案あるいはリフレクションペーパー(①早期臨床試験の考え方 ②後期臨床試験の考え方 ③がんワクチン・アジュバントの非臨床試験 ④がん免疫療法に用いる細胞製品の品質、非臨床試験の考え方 ⑤複合的がん免疫療法の考え方 ⑥ネオアンチゲン等を標的とした個別化がん免疫療法の考え方)を作成した。 そのために、(2)インハウスの研究成果と国内外ネットワークを活用し、がん免疫療法の安全性と有効性の評価法の情報収集を行った。 あわせて、(3)PMDA/NIHSとの人事交流・情報共有を行った。	
<u>2. 研究の概要及び成果について</u> (1)ガイドライン等の策定に必要な試験・研究 <u>(平成25年度)</u> ・「全てオリジナルシーズによるインハウス臨床試験」および「ガイドダンス作成に必要な情報収集」を実施した。 ① 蛋白がんワクチン CHP-NY-ESO-1 複合体ワクチン 術後食道癌を対象にした第Ⅱ相試験 (医師主導治験) CHP-NY-ESO-1 複合体ワクチンとアジュバントを併用する臨床試験(臨床研究) ② 受容体改変 T 細胞輸注療法 MAGE-A4 TCR-T 細胞輸注療法(化学療法剤前処置なし)臨床研究 WT1 TCR-T 細胞輸注療法(化学療法剤前処置なし)臨床研究 2013年8月開始 ③「臨床免疫応答測定用の新技術の開発」および「非臨床試験ガイドランスで議論中の非臨床 POC に関する評価試験」を遂行した	

・臨床免疫応答測定用の新技術：免疫応答測定の複雑さ・不安定さは本分野の世界的共通課題となっており、本事業のガイダンス案の検討において、簡便・安定な測定技術の開発が必須と結論された。その実施例として、独自の新規測定技術を三重大で開発した。

・非臨床 POC 研究：本事業のガイダンス案の検討においても、非臨床 POC 研究の必要性和限界について議論されている。その実施例として、新規がんペプチドワクチンを例にとって非臨床 POC 取得の可能性を評価した。

(平成 26 年度)

・「全てオリジナルシーズによるインハウス臨床試験」および「ガイダンス作成に必要な情報収集」を実施した。

① 蛋白がんワクチン (平成 25 年の継続)

CHP-NY-ESO-1 複合体ワクチン 術後食道癌を対象にした第Ⅱ相試験
(医師主導治験)

CHP-NY-ESO-1 複合体ワクチンとアジュバントを併用する臨床試験 (臨床研究)

② 受容体改変 T 細胞輸注療法 (平成 25 年の継続)

MAGE-A4 TCR-T 細胞輸注療法 (化学療法剤前処置なし) 臨床研究

WT1 TCR-T 細胞輸注療法 (化学療法剤前処置なし) 臨床研究

MAGE-A4 TCR-T 細胞輸注療法 (化学療法剤前処置併用) 医師主導治験

2014 年 5 月開始

③「臨床免疫応答測定用の新技術の開発」および「非臨床試験ガイダンスで議論中の非臨床 POC に関する評価試験」を遂行した。(平成 25 年の継続)

(平成 27 年度)

・インハウス医師主導治験等の実施、臨床情報収集、被験者からの解析用検体の収集
蛋白がんワクチン

① CHP-NY-ESO-1 複合体ワクチン

CHP-NY-ESO-1 複合体ワクチン 術後食道癌を対象にした第Ⅱ相試験
2012 年 4 月開始～2015 年 3 月 (54 例二次登録) **登録終了**

CHP-NY-ESO-1 複合体ワクチンとアジュバントを併用する臨床試験

アジュバント (MIS416 使用) 2012 年 5 月開始～2015 年 3 月 (23 例登録)

アジュバント (Poly-ICLC 使用) 2012 年 5 月開始～2015 年 3 月 (11 例登録)

② 受容体改変 T 細胞輸注療法

MAGE-A4 TCR-T 細胞輸注療法 (化学療法剤前処置なし) 臨床研究 **終了**

成果を論文発表

WT1 TCR-T 細胞輸注療法 (化学療法剤前処置なし) 臨床研究 **登録終了**

2013年8月開始 2016年3月(8例に細胞輸注)

MAGE-A4 TCR-T 細胞輸注療法(化学療法剤前処置併用) 医師主導治験

2014年5月開始 2016年3月(5例に細胞輸注)

NY-ESO-1 TCR-T 細胞輸注療法(化学療法剤前処置併用) 医師主導治験

2015年4月開始 2016年3月(3例に細胞輸注)

③「臨床免疫応答測定用の新技術の開発」および「非臨床試験ガイドンスで議論中の非臨床 POC に関する評価試験」を遂行した・臨床免疫応答測定用の新技術：新たなケモカインの mRNA 発現を指標に、T リンパ球の抗原特異的反応を迅速・簡便に測定できることを見出した(定量 PCR 法)。事例としてガイドンス案作成の議論に反映した。

・非臨床安全性試験：がんワクチンの安全性をヒト以外の動物種で評価する際の限界と実施が必要な試験について議論が続いている。開発中の新規がんペプチドワクチンの非臨床安全性試験を題材として、PMDA と協議しながら、がんワクチンの非臨床安全性試験に関する最新コンセンサスを検討した。その成果をガイドンス案作成の議論に反映した。

(予定計画通り進み、技術開発と評価、ガイドンスへの反映がされた)

(平成 28 年度)

・「全てオリジナルシーズによるインハウス臨床試験」および「ガイドンス作成に必要な情報収集」を実施した。

① 蛋白がんワクチン

CHP-NY-ESO-1 複合体ワクチン 術後食道癌を対象にした第 II 相試験

(医師主導治験) 症例登録終了(2015年10月30日)

CHP-NY-ESO-1 複合体ワクチンとアジュバントを併用する臨床試験(臨床研究)

アジュバント(MIS416使用) 2012年5月開始~2017年3月 登録終了

アジュバント(Poly-ICLC使用) 2012年5月開始~2017年3月 登録終了

(予定計画通り進み、臨床検体収集が行われた)

② 受容体改変 T 細胞輸注療法

WT1 TCR-T 細胞輸注療法(化学療法剤前処置なし) 臨床研究 解析終了

最終データ固定(2016年9月1日)

MAGE-A4 TCR-T 細胞輸注療法(化学療法剤前処置併用) 医師主導治験

2014年5月開始 2017年3月(10例に細胞輸注)

NY-ESO-1 TCR-T 細胞輸注療法(化学療法剤前処置併用) 医師主導治験

2015年4月開始 2017年3月(6例に細胞輸注) 臨床効果例あり

(予定計画通り進み、臨床検体収集が行われた)

(2) ガイドライン等の策定

(平成 25 年度)

・ガイドンス「早期臨床試験の考え方」(骨子作成)

2013 年 6 月 12 日 作成方針の決定

2013 年 9 月～2014 年 3 月

ワーキンググループによる検討 生物統計委員会検討

2013 年 8 月～2014 年 3 月 ガイドンス作成の検討委員会

・ガイドンス「がんワクチン・アジュバントの非臨床試験」(骨子作成)

2013 年 6 月 12 日 作成方針の決定

2013 年 9 月～2014 年 3 月

早期臨床試験ワーキンググループとの合同検討

ワーキンググループによる検討

(平成 26 年度)

・ガイドンス「早期臨床試験の考え方」(案作成)

2014 年 4 月～2014 年 12 月

ワーキンググループによる検討 生物統計委員会検討

2014 年 4 月～2015 年 2 月 ガイドンス作成の検討委員会

・ガイドンス「後期臨床試験の考え方」(骨子作成)

2014 年 4 月～2014 年 12 月

ワーキンググループと生物統計委員会との合同検討

・ガイドンス「がんワクチン・アジュバントの非臨床試験」(骨子作成)

2014 年 4 月～2014 年 12 月

臨床試験ワーキンググループとの合同検討

本ワーキンググループによる検討

・ガイドンス「がん免疫療法に用いる細胞製品の品質、非臨床試験の考え方」
(骨子作成)

2013 年 6 月 12 日 作成方針の決定

2014 年 4 月～2015 年 3 月

臨床試験ワーキンググループとの合同検討

・リフレクションペーパー「複合的がん免疫療法の考え方」(骨子作成)

2013年6月12日 作成方針の決定

2014年4月～2015年3月

早期臨床試験ワーキンググループとの合同検討

(平成27年度)

- ・ガイドンス「がん免疫療法開発のための早期臨床試験の考え方2015」(完成)

PMDA ホームページ上で、日本語原文と英訳文が公開

英訳文発行 Cancer Science 誌(2015年12月号)掲載

(予定計画通り進み、完成・公開に至った)

- ・ガイドンス「後期臨床試験の考え方」(案作成)

2015年5月～12月

ガイドンス作成ワーキンググループ

検討委員会にてガイドンス作成内容検討

- ・ガイドンス「がんワクチン・アジュバントの非臨床試験」(案作成)

2015年6月～12月

ガイドンス作成ワーキンググループ

検討委員会にてガイドンス作成内容検討

- ・ガイドンス「がん免疫療法に用いる細胞製品の品質、非臨床試験の考え方」
(案作成)

2015年6月～12月

ガイドンス作成ワーキンググループ

検討委員会にてガイドンス作成内容検討

- ・リフレクションペーパー「複合的がん免疫療法の考え方」(骨子作成)

2015年6月～12月

ガイドンス作成ワーキンググループ

検討委員会にてガイドンス作成内容検討

(平成28年度)

- ・ガイドンス「がん免疫療法開発のための後期臨床試験の考え方」(完成)

2016年5月～2017年2月

ガイドンス作成ワーキンググループ

検討委員会にてガイドンス作成内容検討

(予定計画通り進み、完成に至った)

・ **ガイドンス「がんワクチン・アジュバントの非臨床試験」(完成)**

2016年5月～2017年2月

ガイドンス作成ワーキンググループ

検討委員会にてガイドンス作成内容検討

(予定計画通り進み、完成に至った)

・ **ガイドンス「がん免疫療法に用いる細胞製品の品質、非臨床試験の考え方」(完成)**

2016年5月～2017年2月

ガイドンス作成ワーキンググループ

検討委員会にてガイドンス作成内容検討

(予定計画通り進み、完成に至った)

・ **リフレクションペーパー「複合的がん免疫療法の考え方」(案作成)**

2016年5月～2017年2月

ガイドンス作成ワーキンググループ

検討委員会にてガイドンス作成内容検討

(予定計画以上に進み、案を作成)

・ **リフレクションペーパー「ネオアンチゲン等を標的とした個別化がん免疫療法の考え方」(案作成)**

2016年5月～2017年2月

ガイドンス作成ワーキンググループ

検討委員会にてガイドンス作成内容検討

(予定計画以上に進み、案を作成)

3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

(1) 組織体制

(平成25年度)

・ 本事業は三重大学医学部附属病院長のもとで行われ、臨床研究開発センター長の管理下の組織体制で、事業推進管理委員会(委員長以下4名)と事業管理事務局(経理管理2名、事業管理2名)で実施された。そのもとで、レギュラトリーサイエンス、免疫療法開発、ガイドライン作成の各ユニットが事業を推進した。

オールジャパンおよび海外研究者によるガイドンス検討体制

・ ガイドンス作成事務局(三重大)(11名) (事務局長 影山慎一)

- ・がん免疫療法ガイドンス作成のための検討委員会（19名）（委員長 珠玖 洋）
- ・PMDAからのアドバイザー（8名）（委員長 柴辻正喜）
- ・海外アドバイザー（4名）
 - カリフォルニア大学、米国 NIH（2名）、プリンスマーガレットがんセンター（カナダ）
- ・ガイドンス作成ワーキンググループ
 - 早期臨床試験ワーキンググループ（16名）（委員長 影山慎一）
 - がんワクチン・アジュバントワーキンググループ（8名）（委員長 原田直純）
- ・生物統計小委員会（7名）（委員長 山中竹春）

（平成 26 年度）

前年度組織体制に加えて以下を構築した。

- ・後期期臨床試験ワーキンググループ（20名）（委員長 影山慎一）
- ・細胞製品の品質、非臨床試験ワーキンググループ（8名）（委員長 池田裕明）
- ・複合的がん免疫療法ワーキンググループ（14名）（委員長 河上 裕）

（平成 27 年度）

前年度までと同じ組織体制

（平成 28 年度）

前年度組織体制に加えて以下を構築した。

- ・ネオアンチゲン等個別化がん免疫療法ワーキンググループ（10名）
（委員長 池田裕明）

（予定計画以上に進んだ。オールジャパンと国際体制を構築、検討会議の実施、ワーキンググループの拡大を行った）

（2）人材交流の状況・効果

（平成 25 年度）

- ・三重大学より PMDA 審査への人材派遣（常勤）

（平成 26 年度）

- ・三重大学より PMDA 審査への人材派遣（常勤）
- ・ガイドンス作成のための検討委員会（平成 26 年度 4 回）、各ワーキンググループ検討会（平成 26 年度 6 回）による意見交流と意見の一体化（PMDA からアドバイザー参加）

(平成 27 年度)

- ・三重大学より PMDA 審査への人材派遣（常勤）
- ・ガイダンス作成のための検討委員会（平成 27 年 4 回）、各ワーキンググループ検討会（平成 27 年 15 回）による意見交流と意見の一体化（PMDA からアドバイザー参加）
- ・がん免疫療法の海外研究者のアドバイザーとの意見交換（平成 27 年度 3 回）開催。

(平成 28 年度)

- ・三重大学より PMDA 審査への人材派遣（常勤）
- ・ガイダンス作成のための検討委員会（平成 28 年 2 回）、各ワーキンググループ検討会（平成 28 年度 4 回）による意見交流と意見の一体化（PMDA からアドバイザー参加）
- ・がん免疫療法の海外研究者のアドバイザーとの意見交換（平成 28 年度 1 回）開催。
（予定計画以上に進んだ。特に PMDA のアドバイザーからの意見交換を行った）

4. その他（論文等を含む）

(ガイドラインに関する論文発表)

ガイダンス「がん免疫療法開発のための早期臨床試験の考え方 2015」：英文発行 Cancer Science 誌（2015 年 12 月号）掲載

- ・Guidance Development Review Committee.; Working Group for Clinical Studies of Cancer Immunotherapy.; Working Group for Effector Cell Therapy.; Working Group for CMC/Non-clinical Studies.; Working Group for Cancer Vaccines and Adjuvants.; Working Group for Anti-immune Checkpoint Therapy and Comprehensive Cancer Immunotherapy.; Biostatistics Subcommittee..2015 Guidance on cancer immunotherapy development in early-phase clinical studies. Cancer Sci. 2015;106(12):1761-71.

（予定計画通り進み、論文化に至った）

(臨床試験に関する論文発表) インハウス臨床試験成果の論文

(MAGE-A4 TCR-T 細胞輸注療法（化学療法剤前処置なし）)

- ・Kageyama S, Ikeda H, Miyahara Y, Imai N, Ishihara M, Saito K, Sugino S, Ueda S, Ishikawa T, Kokura S, Naota H, Ohishi K, Shiraishi T, Inoue N, Tanabe M, Kidokoro T, Yoshioka H, Tomura D, Nukaya I, Mineno J, Takesako K, Katayama N, Shiku H. Adoptive Transfer of MAGE-A4 T-cell Receptor Gene-Transduced Lymphocytes in Patients with Recurrent Esophageal Cancer. Clin Cancer Res. 2015;21(10):2268-77

(CHP-NY-ESO-1 複合体ワクチン 食道癌を対象にした第 I 相試験)

・ Kageyama S, Wada H, Muro K, Niwa Y, Ueda S, Miyata H, Takiguchi S, Sugino SH, Miyahara Y, Ikeda H, Imai N, Sato E, Yamada T, Osako M, Ohnishi M, Harada N, Hishida T, Doki Y, Shiku H. Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients.

J Transl Med. 2013;11:246

(予定計画通り進み、論文化に至った)

(公開シンポジウム開催)

(平成 26 年度)

ガイダンス「がん免疫療法開発のガイダンス 2015 早期臨床試験の考え方～ 安全で効果的な開発を目指して～」の完成に伴い、平成 27 年 2 月 6 日（東京、品川フロントビル会議室、品川クリスタルスクエア）に公開シンポジウム「がん免疫療法シンポジウム—戦略的开发とレギュレーションの調和—」を開催した。3つのセッション（Ⅰ. がん免疫療法の開発は今どこに—臨床的有用性を中心に—、Ⅱ. 我が国におけるがん免疫療法の開発と課題、Ⅲ. がん免疫療法開発に関する日米欧の規制整備）から成り 10 演題とパネルディスカッションを含む。一般参加者 520 名）で公開討論を行った。シンポジウムを通じてがん免疫療法の国際的な開発状況、我が国における開発上の課題、日米欧における規制について情報交換を行った。

(平成 27 年度)

平成 28 年 2 月 25 日（東京、一橋大学一橋講堂）に本事業主催の公開シンポジウム（がん免疫療法開発の次なるステップ—企業・アカデミアの連携、そして規制との調和—）を開催した（一般参加者 425 名）。シンポジウムの内容は、第Ⅰ部：がん免疫療法開発のためのガイダンス案の報告、第Ⅱ部：複合的がん免疫療法の開発、第Ⅲ部：我が国における企業とアカデミアの連携に向けてから成り、各分野から 10 名の講演が行われ、公開討論が活発に行われた。シンポジウムを通じてがん免疫療法の臨床開発における産学官連携の重要性、米国での連携、規制側との情報交換を行った。

(平成 28 年度)

平成 28 年 2 月 23 日（東京、東京大学伊藤国際学術研究センター）に本事業主催の公開シンポジウム（がん免疫療法 2017 年—複合化と個別化の科学基盤とレギュレーション—）を開催した（一般参加者 355 名）。シンポジウムでは、本事業でのガイダンス作成の報告と複合的がん免疫療法と個別化治療法の臨床開発に関する講演と情報交換が行われた。

(予定計画以上に進んだ。本事業成果のガイダンスの報告とがん免疫療法の臨床開発の課題について公開討論が実施された)

【注】

1. 報告書は、日本工業規格 A 4 の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして記載願います。
2. 報告書中 2. 及び 3. の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載願います。
3. 報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。

最終的に、厚生労働省 HP 等で公表を予定しています。