

(報告様式4)

【課題管理番号】16ck0106158h0002

平成29年 3月31日

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 進行期悪性黒色腫(末端黒子型)に対する非骨髄破壊的前処置併用での腫瘍浸潤Tリンパ球輸注療法の安全性試験
(英語) Pilot study of adoptive cell therapy using cultured tumor infiltrating lymphocytes with lympho-depleting non-myeloablative preconditioning for patients with metastatic melanoma

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 細胞情報研究部門 教授 河上 裕

所属 役職 氏名： (英語) Yutaka Kawakami, MD, PhD, Division of Cellular Signaling, Institute for Advanced Medical Research, Keio University School of Medicine

実施期間： 平成27年4月1日 ～ 平成30年3月31日

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室 教授 天谷 雅行

所属 役職 氏名： (英語) Masayuki Amagai, MD, PhD, Department of Dermatology, Keio University School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室 講師 船越 建

所属 役職 氏名： (英語) Takeru Funakoshi, MD, PhD, Department of Dermatology, Keio University School of Medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究は、標準治療に抵抗性の転移性悪性黒色腫に対する体外培養腫瘍浸潤リンパ球を用いた養子免疫療法の臨床試験である。現在、日本で承認されている進行期悪性黒色腫に対する標準治療は抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害剤やBRAF阻害剤などの分子標的薬であり、一定の効果が報告されている一方で、完全奏効ないし持続性のある効果を示す症例は限られる。海外での腫瘍浸潤リンパ球(Tumor infiltrating lymphocytes: TIL)を用いた養子免疫療法(TIL療法)は、これらの標準治療に抵抗性の進行期症例に対しても一定の治療成績が報告されている。本研究では、日本で初めてのTIL療法実施にあたり、実行可能性を主要評価項目とした臨床試験を実施した。

平成28年度は、2例の臨床研究を実施した。2例ともにプロトコールにそったTILの培養・調製、骨髄非破壊的前処置およびTIL輸注を完遂した。治療に関連する有害事象は全て可逆的で安全性が確認された。1例目は抗PD-1抗体および抗CTLA4抗体不応症例であるが、腫瘍縮小効果はRECIST評価でSDであり、輸注後8カ月SDを維持した。2例目は抗PD-1抗体療法でPD、その後のBRAF阻害剤および抗CTLA4抗体治療が有害事象のために中止された症例で、TILの培養・調製、骨髄非破壊的前処置およびTIL輸注が実施できたが、TIL投与後、治療前に存在した多発骨転移に対する疼痛への治療が必要となり臨床研究から外れた。したがって、2症例においてTIL養子免疫療法は大きな問題なく実施できた。引き続き、本法の実行可能性と安全性を評価するとともに、輸注したTILの動態の解析を実施する。

今後、先進医療の枠組みで安全性、有効性を評価するI/II相試験を実施するにあたり、厚労省の事前面談を受け、助言を得た。これらの課題、問題点を改善したプロトコールの作成を開始し、慶應義塾大学病院臨床研究推進センターにおいて、平成30年からの先進医療の準備を開始した。

In this study, we are conducting the exploratory clinical trial of adoptive cell therapy (ACT) using *ex vivo* cultured tumor infiltrating lymphocytes (TIL) in melanoma patients who are refractory to standard cancer therapies including immune-checkpoint inhibitors, molecular target therapies, or chemotherapies. This is the first trial that was planned to evaluate feasibility and safety of TIL-ACT for Japanese patients with metastatic melanoma.

This year, two patients have been recruited and treated with TIL-ACT. Preparation of TIL culture, lympho-depleting non-myeloablative (NMA) preconditioning, relatively low dose intravenous IL-2 administration were performed without major problem in two Japanese melanoma patients. In patient #1 who had failed both anti-PD-1 and anti-CTLA4 Ab therapies, the objective clinical response was stable disease (SD) according to RECIST v4.0, and the lesions remained stable for 8 months following TIL-ACT. In patient #2 who had failed anti-PD-1 Ab therapy and was unable to continue BRAF inhibitor and anti-CTLA4 Ab therapies due to adverse effects, well-prepared TILs were administered. However, the patient was dropped out from the trial due to the radiation treatment for increased pain caused by bone metastases. We continue the trial as well as immunological monitoring of administered TILs.

We are also preparing a Phase I/II clinical trial of TIL-ACT to evaluate safety and effectiveness in melanoma patients under the setting of “Senshin-iryō” advanced healthcare evaluation system. We have discussed the issues to be solved for the new trial with Ministry of Health, Labour, and Welfare. We are planning the trial under the control of Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center.

Ⅲ. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 4 件)

1. Fukuda K, Funakoshi T, Sakurai T, Nakamura Y, Mori M, Tanese K, Tanikawa A, Taguchi J, Fujita T, Okamoto M, Amagai M, Kawakami Y. Peptide-pulsed dendritic cell vaccine in combination with carboplatin and paclitaxel chemotherapy for stage IV melanoma. Melanoma Research. in press 2017
2. Mori M, Funakoshi T, Kameyama K, Kawakami Y, Sato E, Nakayama E, Amagai M, Tanese K. Lack of XAGE-1b and NY-ESO-1 in metastatic lymph nodes may predict the potential survival of stage III melanoma patients. J Dermatol. [Epub ahead of print];,2017
3. Yaguchi T, and Kawakami Y. Cancer-induced heterogeneous immunosuppressive tumor microenvironments and their personalized modulation. Int. Immunol.28(8):393-399,2016
4. Inozume T, Yaguchi T, Furuta J, Harada K, Kawakami Y, Shimada S. Melanoma cells control anti-melanoma CTL Responses via interaction between TIGIT and CD155 in the effector phase. J Invest Dermatol. 136(1):255-63,2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

国際学会

1. Kawakami Yutaka, Cancer Immunology and Immunotherapy, Current Trends in Immuno-Oncology (Tokyo), 2017/2/18, 招待, Oral
2. Kawakami Yutaka, Immune-checkpoint blockade and beyond - Understanding and modulation of human tumor immune-environments, NUS-KEIO joint scientific symposium, National University of Singapore(Singapore), 2017/1/11, 招待, Oral
3. Kawakami Yutaka, Recent Progress of Cancer Immunology and Immunotherapy: Towards Personalized Combination Immunotherapy., International Symposium on Translational Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, South Korea, 2016/11/18, 招待, Oral
4. Kawakami Yutaka, Current Progress and Future Perspectives in Cancer Immunotherapy: Development of Personalized Combination Immunotherapy. The 5th JCA-AACR Joint Conference, (Chiba) 7/15/2016, 招待, Oral

国内学会

1. 河上裕 新たな時代を迎えたがん免疫療法 現状と展望 第 16 回日本再生医療学会 2017/3/9, 招待, Oral
2. 河上裕, なぜ複合的がん免疫療法なのか-多彩なアプローチと可能性-, シンポジウム がん免疫療法 2017 年度 -複合化と個別化の科学基盤とレギュレーション-, 東京大学 伊藤謝恩ホール (東京都文京区), 2017/2/23, 招待, Oral
3. Kawakami Yutaka, Recent Progress of immunotherapies for melanoma - Immune-checkpoint blockade, T cell Based adoptive cell therapy and beyond-, The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Sendai International Center (Sendai city, Miyagi), 2016/12/11, 招待, Oral
4. Kawakami Yutaka, Current Progress and Future Perspectives in Cancer Immunotherapy - Immune-checkpoint blockade, T-Cell based adoptive cell therapy and beyond -, 第 45 回日本免疫学会総会・学術集会, 沖縄コンベンションセンター、ラグーナ ガーデンホテル (沖縄県宜野湾市), 2016/12/7, 招待, Oral
5. 船越 建 悪性黒色腫に対する腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の輸注療法～臨床応用に向けて～ 第 80 回日本皮膚科学会東部支部学術大会 指定講演, アクトシティ浜松 (静岡県), 2016/10/29, Oral
6. 河上裕, 新たな時代を迎えたがん免疫療法～Immune-checkpoint blockade and beyond～, Sapporo NSCLC Immuno-Oncology Seminar, 札幌プリンスホテル国際館パミール 3F「大沼」(北海道札幌市), 2016/10/14, 招待, Oral
7. 河上裕, 藤田知信, 谷口智憲, 症例ごとの免疫状態評価に基づいた個別化がん免疫療法, 第 75 回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 2016/10/7, 招待, Oral
8. 河上裕, ヒト免疫病態の理解とその臨床応用を目指して, 第 44 回日本臨床免疫学会総会, 京王プラザホテル (東京都新宿区), 2016/9/9, 招待, Oral
9. 河上裕, 早川妙香, 坪田欣也, 中村謙太, 里見良輔, 木下智成, Boryana Popivanova, Sunthamala Nuchsupha, Mohammad Abu Sayem, 谷口智憲, Development of personalized combination cancer immunotherapy., 第

- 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 神戸国際会議場 (兵庫県神戸市), 2016/7/30, 招待, Oral
10. 河上裕 腫瘍免疫学の進歩と新たな時代を迎えたがん免疫療法, 第 52 回日本肝臓研究会, 東京虎ノ門ヒルズフォーラム 2016/7/1, 招待, Oral
 11. 河上裕 新たな時代を迎えてがん免疫療法 Cancer Immunotherapy-Comes of Ages-, 第 40 回日本リンパ学会総会、東京大学 伊藤謝恩ホール (東京都文京区), 2016/6/25, 招待, Oral
 12. 河上裕 新たな時代を迎えてがん免疫療法 Immune checkpoint blockade and beyond, 第 20 回日本がん分子標的治療学会、別府国際コンベンションセンター, 2016/6/1, 招待, Oral
 13. 河上裕 新たな時代を迎えたがん免疫療法 Cancer Immunotherapy Comes of Age 第 57 回日本臨床細胞学会集会 パシフィコ横浜 2016/5/29, 招待, Oral
 14. 河上裕 日本における産官学連携体制の再構築による最先端個別化がん治療の開発、第 8 回医療と産業の国際交流シンポジウム 大阪大学中之島センター 2016/4/2, 招待, Oral
 15. 森 真理子(慶応義塾大学医学部附属病院 皮膚科), 舩越 建, 高橋 勇人, 天谷 雅行, 亀山 香織, 河上裕, 佐藤 永一, 中山 睿一, 種瀬 啓士 悪性黒色腫患者における癌精巢抗原、XAGE-1b の発現と予後の解析 第 115 回日本皮膚科学会総会 京都国際会議場(京都), 2106/6/4

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

第 14 回 ONCOLOGY Meets Cancer Experts (OMCE) 「がんに対する免疫療法最前線」, 河上 裕, ジーニアスセミナールーム (東京都千代田区), 2/24/2017、国内

免疫のシゴト ～免疫療法を正しく理解するために知っておきたいこと～ メディカルアドバイザー河上裕
2016/11/12、がん情報サイト「オンコロ」

(4) 特許出願
該当なし