

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・再発固形がん患者を対象としたヒト型化抗 CD4 抗体 IT1208 の第 I 相医師主導臨床治験
(英語) Phase I investigator-initiated clinical trial of humanized anti-CD4 antibody IT 1208 for patients with advanced/recurrent solid tumors
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科分子予防医学 教授 松島綱治
(英語) Department of Molecular Preventive Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Professor, Kouji Matsushima
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 進行・再発固形がん患者を対象としたヒト型化抗 CD4 抗体 IT1208 の第 I 相医師主導臨床治験および付随研究
(英語) Phase I investigator-initiated clinical trial and accompanying research of humanized anti-CD4 antibody IT 1208 for patients with advanced/recurrent solid tumors
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科分子予防医学 教授 松島綱治
(英語) Department of Molecular Preventive Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Professor, Kouji Matsushima
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 抗 CD4 抗体による抗腫瘍免疫増強作用機序の解明
(英語) Elucidation of the mechanisms underlying augmentation of anti-tumor immunity by an anti-CD4 antibody

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科分子予防医学 講師 上羽悟史
所属 役職 氏名: (英語) Department of Molecular Preventive Medicine, Graduate School of
Medicine, The University of Tokyo, Lecturer, Satoshi Ueha

II. 成果の概要 (総括研究報告)

平成 28 年 8 月 29 日に薬事戦略相談を実施し、「進行・再発固形がん患者を対象とした IT1208 の安全性、忍容性及び薬理動態を検討する用量漸増第 I 相臨床試験(医師主導治験)」の治験実施計画書を作成した。平成 28 年 10 月末までに、国立がん研究センター東病院臨床研究支援部門にて、治験調整委員会事務局、モニタリング、安全性情報の管理、データ管理、統計解析、監査などの医師主導治験に必要な実施体制を構築し、本治験の SOP を整備した。12 月 16 日に国立がん研究センター IRB にて治験実施計画について承認された後、平成 29 年 1 月 17 日に治験計画届を提出した。治験薬搬入、EDC 構築等、治験実施環境を整備し、3 月 21 日に本治験のキックオフミーティングを実施した。本治験の 1 例目が 3 月 22 日に同意取得、3 月 31 日に登録され、FPI を達成した(投与は 4 月 3 日)。治験で測定する薬剤の血中濃度、抗薬剤抗体の有無の評価系確立と、その系の妥当性を検証した。選択性、検量線、真度、精度および希釈直線性を検討し、患者検体の測定に供する事が妥当というデータを得た。

付随研究は、IT1208 の投与により、がん患者の免疫応答がどのように変化するか明らかにすることを目的としており、投与前後での、1)マルチカラーフローサイトメーターを用いた末梢血におけるリンパ球サブセットの変化のモニタリング、2)次世代 DNA シーケンサーを用いた TCR レパトアの変化の測定、ならびに 3)蛍光多重免疫染色による腫瘍局所での免疫担当細胞の変化の解析を予定している。平成 28 年度は、前臨床研究「抗 CD4 抗体を用いた新規がん免疫療法の開発に関する共同研究」において、がん患者 PBMC に与える IT1208 の影響を *in vitro* で評価し、その成果を学会で発表するとともに学術誌への投稿準備を進めた。また、マルチカラーフローサイトメーターを用いた末梢血リンパ球サブセットの解析を行うための抗体を購入し、染色法のバリデーションを行った。TCR レパトア解析について、がんモデルマウスを用いて前臨床における検討を行い、末梢血における CD8⁺ T 細胞の TCR レパトア解析が、IT1208 投与前後での抗腫瘍免疫応答の解析に有用であることを確認するとともに、ヒト TCR レパトア解析系を確立した。抗 CD4 抗体による抗腫瘍免疫増強作用機序を解析し、CD4⁺ Foxp3⁺ 制御性 T 細胞の除去効率と樹状細胞の活性化、CD8⁺ T 細胞応答の強度が相関することを見だし、その成果を学会で発表した。腫瘍局所での免疫環境の変化を評価する目的で、多重蛍光免疫染色による腫瘍内リンパ球浸潤ならびに活性化の評価系を新たに構築し、大腸がんならびに膵がんの外科的切除検体を用いて、染色法のバリデーションならびに解析パイプラインの構築を行った。3 月 31 日に 1 症例目が登録され、投与前における生検検体、リンパ球の回収、T 細胞の精製、ならびに投与後における経時的なサンプルの回収を順次進めている。

- The clinical trial protocol, “Phase I study of IT1208 in subjects with advanced or metastatic solid tumors (Investigator initiated trial (IIT))” was finalized after PMDA consultation on 29th August 2016. The IIT management system was established by the end of October 2016, including the preparation of systems for study management, monitoring, safety management, data management, biostatistics and audit, and SOPs. The study was approved by IRB of the National Cancer Center on 16th December 2016, and the Clinical Trial Notification was submitted on 17th January 2017. After preparation of the investigational drug (IT1208) and EDC, the Study Kick-off Meeting was held and study was commenced on 21st March 2017. The first patient gave informed consent on 22th March 2017, and registered on 31th Mar 2017 (IT1208 treatment was performed on 3rd April 2017). Methods were developed and validated for measurement of drug concentration and detection of anti-drug antibodies in the blood, which are parameters that will be examined in the clinical trial. Selectivity, calibration, accuracy/precision and dilution linearity data suggested that these methods are appropriate for the evaluation of patient specimens.

The purpose of the accompanying research is to investigate the effects of IT1208 administration on immune responses in cancer patients. To this end, the following immunological analyses will be performed before and after IT1208 administration; 1) multi-color flow cytometry analyses of lymphocyte subsets in the peripheral blood, 2) analysis of the diversity and structure of the TCR repertoire by a next-generation sequencing, and 3) multi-color fluorescent immunohistological analyses of immune cell populations in the tumor. In fiscal year 2016, the effects of IT1208 on the peripheral blood mononuclear cells of cancer patients were analyzed *in vitro* as a part of pre-clinical study “Collaboration for the development of a novel anti-cancer immunotherapy with an anti-CD4 antibody”, the results of which were presented at a scientific meeting and are under preparation for scientific journal. In addition, antibodies for multi-color flow cytometry analyses of lymphocyte subsets in the peripheral blood were purchased and the staining conditions were validated. The utility of TCR repertoire analysis for the evaluation of anti-tumor immune responses before and after IT1208 administration was validated in a pre-clinical study with a mouse tumor model, and a protocol for human TCR repertoire analysis was established. The mechanisms underlying the augmentation of anti-tumor immunity by anti-CD4 antibody were analyzed, revealing correlations between CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cell depletion efficiency, dendritic cell activation and the degree of CD8⁺ T cell responses. These results were also presented at a scientific meeting. A system for the evaluation of intra-tumoral lymphocyte infiltration and activation with multi-color fluorescent immunohistological staining was developed to evaluate the immune environment in the tumor. Validation of the staining method and development of an analysis pipeline were performed using operatively extracted specimens of colon cancer and pancreatic cancer. The first patient registered on 31th Mar 2017, and biopsy specimen collection, lymphocyte isolation and T cell purification from the patients before and after IT1208 administration is progressing.

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 10 件)

1. Ueha R, Ueha S, Kondo K, Sakamoto T, Kikuta S, Kanaya K, Nishijima H, Matsushima K, Yamasoba T. Damage to Olfactory Progenitor Cells Is Involved in Cigarette Smoke-Induced Olfactory Dysfunction in Mice. *Am J Pathol.* 2016, 186(3):579–86.
2. Moro T, Nakao S, Sumiyoshi H, Ishii T, Miyazawa M, Ishii N, Sato T, Iida Y, Okada Y, Tanaka M, Hayashi H, Ueha S, Matsushima K, Inagaki Y. A Combination of Mitochondrial Oxidative Stress and Excess Fat/Calorie Intake Accelerates Steatohepatitis by Enhancing Hepatic CC Chemokine Production in Mice. *PLoS One.* 2016, 11(1):e0146592.
3. Park AM, Kanai K, Itoh T, Sato T, Tsukui T, Inagaki Y, Selman M, Matsushima K, Yoshie O. Heat Shock Protein 27 Plays a Pivotal Role in Myofibroblast Differentiation and in the Development of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *PLoS One.* 2016, 11(2):e0148998.
4. Matsuo Y, Mizoguchi F, Saito T, Kawahata K, Ueha S, Matsushima K, Inagaki Y, Miyasaka N, Kohsaka H. Local fibroblast proliferation but not influx is responsible for synovial hyperplasia in a murine model of rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016, 470(3):504–9.
5. Yasui F, Kohara M, Kitabatake M, Nishiwaki T, Fujii H, Tateno C, Yoneda M, Morita K, Matsushima K, Koyasu S, Kai C. Corrigendum to 'Phagocytic cells contribute to the antibody-mediated elimination of pulmonary-infected SARS coronavirus' [*Virology* (2014) 157–168]. *Virology.* 2016, 499:397–398.
6. Tan X, Fujiu K, Manabe I, Nishida J, Yamagishi R, Terashima Y, Matsushima K, Kaburaki T, Nagai R, Yanagi Y. Choroidal Neovascularization Is Inhibited in Splenic-Denervated or Splenectomized Mice with a Concomitant Decrease in Intraocular Macrophage. *PLoS One.* 2016, 11(8):e0160985.
7. Ueha R, Ueha S, Sakamoto T, Kanaya K, Suzukawa K, Nishijima H, Kikuta S, Kondo K, Matsushima K, Yamasoba T. Cigarette Smoke Delays Regeneration of the Olfactory Epithelium in Mice. *Neurotox Res.* 2016, 30(2):213–24.
8. Ueha R, Ueha S, Kondo K, Nito T, Fujimaki Y, Nishijima H, Tsunoda K, Shand FH, Matsushima K, Yamasoba T. Laryngeal mucus hypersecretion is exacerbated after smoking cessation and ameliorated by glucocorticoid administration. *Toxicol Lett.* 2017, 265:140–146.
9. Fujino M, Sato H, Okamura T, Uda A, Takeda S, Ahmed N, Shichino S, Shiino T, Saito Y, Watanabe S, Sugimoto C, Kuroda M, Ato M, Nagai Y, Izumo S, Matsushima K, Miyazawa M, Ansari AA, Villinger F, Mori K. Simian Immunodeficiency Virus Targeting of CXCR3⁺ CD4⁺ T Cells in Secondary Lymphoid Organs Is Associated with Robust CXCL10 Expression in Monocyte/Macrophage Subsets. *J Virol.* 2017, in press.
10. Sonoda A, Yoshinaga S, Yunoki K, Ezaki S, Yano K, Takeda M, Toda E, Terashima Y, Matsushima K, Terasawa H. Identification and Preparation of a Novel Chemokine Receptor-Binding Domain in the Cytoplasmic Regulator FROUNT. *Mol Biotechnol.* 2017, in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. An anti-CD4 depleting antibody induces transient CD80/CD86 up-regulation on dendritic cells in tumor-bearing mice, ポスター, Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, Francis Shand, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima, 第 24 回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム(MMCB2016), 2016/6/4, 国内.
2. 抗 CD4 抗体療法の作用機序と特異性, ポスター, 上羽悟史, 荻原 春, 横地祥司, 石渡義郎, 伊藤 哲, 垣見和宏, 松島綱治, 第 25 回日本癌病態治療研究会, 2016/6/8, 国内.
3. 慢性 GVHD における骨髄線維化と汎血球減少, ポスター, 上羽悟史, 須藤直人, 小杉瑞葉, 七野成之, 松島綱治, 第 2 回日本骨免疫学会, 2016/7/6, 国内.
4. 抗 CD4 抗体と抗 PD-1/PD-L1 抗体の併用によるがん免疫療法, 口頭, 上羽悟史, 第 56 回日本リンパ網内系学会総会, 2016/9/1, 国内.
5. 腫瘍会合性マクロファージ・樹状細胞: 担がん宿主内動態と治療への応用, 口頭, 上羽悟史, 松島綱治, 第 44 回日本臨床免疫学会総会, 2016/9/8, 国内.
6. An anti-CD4 depleting antibody reverses regulatory T cell-induced suppression of dendritic cells while preventing nonspecific CD4+ T cell responses in tumor-bearing mice, 口頭, Satoshi Ueha, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, , Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.
7. An anti-CD4 depleting antibody induces transient CD80/CD86 up-regulation on dendritic cells in tumor-bearing mice, ポスター, Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Francis Shand, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/5, 国内.
8. 抗 CD4 抗体と抗 PD-1/PD-L1 抗体の併用によるがん免疫療法, 口頭, 上羽悟史, 松島綱治, 第 14 回日本免疫治療学研究会学術集会, 2017/2/11, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし

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・再発固形がん患者を対象としたヒト型化抗 CD4 抗体 IT1208 の第 I 相
医師主導臨床治験
(英語) Phase I investigator-initiated clinical trial of humanized anti-CD4
antibody IT 1208 for patients with advanced/recurrent solid tumors
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター
先端医療開発センター 免疫療法開発分野 分野長 中面 哲也
- 所属 役職 氏名： (英語) Division of Cancer Immunotherapy,
Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center
National Cancer Center
Chief, Tetsuya Nakatsura
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 医師主導治験の立案・実施及び、患者検体を用いた付随研究・本治験終了
開発課題名： 後開発の基礎研究
(英語) Drafting and implementation of investigator-initiated clinical trials,
translational research using patient specimens, and basic research
on development after completion of this clinical trial
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター
所属 役職 氏名： 免疫療法開発分野 (柏) 分野長 中面 哲也
(英語) Division of Cancer Immunotherapy, (Kashiwa Campus)
Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center
National Cancer Center
Chief, Tetsuya Nakatsura

分担研究 (日本語) 医師主導治験の立案・実施・統括
 開発課題名 : (英語) Planning, implementation, and supervision of investigator-initiated clinical trials

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 先端医療科
 所属 役職 氏名 : 科長 土井 俊彦
 (英語) Experimental Therapeutics National Cancer Center Hospital East Chief, Toshihiko Doi

分担研究 (日本語) 医師主導治験の立案・実施
 開発課題名 : (英語) Drafting and implementation of investigator-initiated clinical trials

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 消化管内科
 所属 役職 氏名 : 医員 設楽 紘平
 (英語) Gastrointestinal Oncology National Cancer Center Hospital East Staff, Kohei Shitara

分担研究 (日本語) 医師主導治験実施体制の構築
 開発課題名 : (英語) Construction of implementation system of investigator-initiated clinical trials

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門
 所属 役職 氏名 : 部門長 佐藤 暁洋
 (英語) Research Management Division, Clinical Research Support Office, National Cancer Center Hospital East Chief, Akihiro Sato

分担研究 (日本語) 臨床試験デザイン、臨床治験における生物統計、解析
 開発課題名 : (英語) Clinical trial design, biostatistics and analysis in clinical trials

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 研究支援センター
 所属 役職 氏名 : 研究員 野村 尚吾
 (英語) Biostatistics Division, Center for Research Administration and Support, National Cancer Center Researcher, Shogo Nomura

分担研究 (日本語) 薬事戦略立案支援
 開発課題名 : (英語) Pharmaceutical strategy consultation planning support

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門
所属 役職 氏名 : 研究実施管理部 室長 尾崎 雅彦
(英語) Clinical Trial Administration Section,
Clinical Research Coordinating Division,
Clinical Research Support Office,
National Cancer Center Hospital East
Section Head, Masahiko Ozaki

分担研究 (日本語) 患者検体を用いた付随研究・本治験終了後開発の基礎研究
開発課題名 : (英語) Translational research using patient specimens, and basic research
on development after completion of this clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科
所属 役職 氏名 : 科長 塚崎 邦弘
(英語) Department of Hematology, National Cancer Center Hospital East
Chief, Kunihiro Tsukasaki

分担研究 (日本語) 患者検体を用いた付随研究・本治験終了後開発の基礎研究
開発課題名 : (英語) Translational research using patient specimens, and basic research
on development after completion of this clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 先端医療科
所属 役職 氏名 : 医員 北野 滋久
(英語) Division of Cancer Immunotherapy,
Department of Experimental Therapeutics,
National Cancer Center Hospital
Staff, Shigehisa Kitano

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科 社会医学専攻 松島綱治 総括研究報告を参照。

平成 28 年 8 月 29 日に薬事戦略相談を実施し、「進行・再発固形がん患者を対象とした IT1208 の安全性、忍容性及び薬理動態を検討する用量漸増第 I 相臨床試験(医師主導治験)」の治験実施計画書を作成した。平成 28 年 10 月末までに、国立がん研究センター東病院臨床研究支援部門にて、治験調整委員会事務局、モニタリング、安全性情報の管理、データ管理、統計解析、監査などの医師主導治験に必要な実施体制を構築し、本治験の SOP を整備した。12 月 16 日に国立がん研究センター IRB にて治験実施計画について承認された後、平成 29 年 1 月 17 日に治験計画届を提出した。治験薬搬入、EDC 構築等、治験実施環境を整備し、3 月 21 日に本治験のキックオフミーティングを実施した。本治験の 1 例目が 3 月 22 日に同意取得、3 月 31 日に登録され、FPI を達成した（投与は 4 月 3 日）。

付随研究は、IT1208 の投与により、がん患者の免疫応答がどのように変化するか明らかにすることを目的としており、投与前後での、1)マルチカラーフローサイトメーターを用いた末梢血におけるリンパ球サブセットの変化のモニタリング、2)TCR レパトア多様性の変化の測定、ならびに 3)蛍光多重免疫染色による腫瘍局所での免疫担当細胞の変化の解析を予定している。

平成 28 年度は、前臨床研究「抗 CD4 抗体を用いた新規がん免疫療法の開発に関する共同研究」において、がん患者 PBMC に与える IT1208 の影響を *in vitro* で評価し、その成果を学会で発表すると共に学術誌への投稿準備を進めた。また、マルチカラーフローサイトメーターを用いた末梢血リンパ球サブセットの解析を行うための抗体を購入し、染色法のバリデーションを行った。TCR レパトア解析について、がんモデルマウスを用いて前臨床における検討を行い、末梢血における T 細胞の TCR レパトア解析が、IT1208 投与前後での抗腫瘍免疫応答の解析に有用であることを確認した。腫瘍局所での免疫環境の変化を評価する目的で、多重蛍光免疫染色による腫瘍内リンパ球浸潤ならびに活性化の評価系を新たに構築し、大腸がんならびに膵がんの外科的切除検体を用いて、染色法のバリデーションならびに解析パイプラインの構築を行った。3 月 31 日に 1 症例目が登録され、投与前における生検検体、リンパ球の回収、T 細胞の精製、ならびに投与後における経時的なサンプルの回収を順次進めている。

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 6件、国際誌 20件）

1. Ofuji K, Saito K, Suzuki S, Shimomura M, Shirakwa H, Nobuoka D, Yawada Y, Yoshimura M, Tsuchiya N, Takahashi M, Yoshikawa T, Tada Y, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Nakamoto Y, Nakatsura T. Perioperative plasma glypican-3 level may enable prediction of the risk of recurrence after surgery in patients with stage I hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Dec 27. doi: 10.18632/oncotarget.14271. [Epub ahead of print]
2. Suzuki S, Sakata J, Utsumi F, Sekiya R, Kajiyama H, Shibata K, Kikkawa F, Nakatsura T. Efficacy of Glypican-3-derived Peptide Vaccine Therapy on the Survival of Patients with Refractory Ovarian Clear Cell Carcinoma. *OncoImmunology*. 2016, 511 ;e1238542.
3. Fujinami N, Sawada Y, Nobuoka D, Nakatsura T. Enhancing the Anti-Tumor Effects of Cancer Peptide Vaccine Therapy. *J Vaccines Vaccin*. 2016, 74: 1000330.
4. Sugai S, Yoshikawa T, Iwama T, Tsuchiya N, Ueda N, Fujinami N, Shimomura M, Zhang R, Kaneko S, Uemura Y, Nakatsura T. Hepatocellular carcinoma cell sensitivity to V \square 9V \square T lymphocyte-mediated killing is increased by zoledronate. *Int. J. Oncol*. 2016, 48: 1794-1804.
5. 中面哲也. 第1章バイオ医薬品 9.がんワクチン、臨床薬学テキストシリーズ バイオ医薬品と再生医療. 中山書店. 2016, 96-107.
6. 中面哲也. がん免疫療法ーがん完治に向けての新たな治療法の探索ーII.各論 がんペプチドワクチン Glypican-3 抗原を標的にしたがんペプチドワクチン. *日本臨牀*. 2016, 75,257-262.
7. 鈴木利宙, 中面哲也. 「特集」躍進するがん免疫療法 ネオアンチゲンとそれを標的としたがんワクチン療法. *日本薬学会会誌「ファルマシア」*. 2016, 53, 15-19.
8. 中面哲也. がん免疫療法の時代がやってきた (Era of cancer immunotherapy has come.). *Jpn J.Clin.Immunol*. 2016, 39, 164-171.
9. 中面哲也. 腫瘍抗原の同定・分類とネオアンチゲン-今改めて見直される役割. *実験医学増刊*. 2016,34,55-60.
10. 中面哲也. I 総論 17.消化器がんの免疫療法:エビデンスと期待. *臨牀消化器内科*. 2016, 31, 107-112.
11. Shitara K, Takashima A, Fujitani K, Koeda K, Hara H, Nakayama N, Hironaka S, Nishikawa K, Makari Y, Amagai K, Ueda S, Yoshida K, Shimodaira H, Nishina T, Tsuda M, Kurokawa Y, Tamura T, Sasaki Y, Morita S, Koizumi W.Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer: an open-label, randomised phase III trial (ABSOLUTE Trial).*The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017
12. Nagatani Y, Shitara K, Bando H, Kuboki Y, Okamoto W, Kojima T, Yoshino T, Nshida T, Ohtsu A, Doi T. Clinical outcomes of patients with gastrointestinal stromal tumor in phase I clinical trials. *BMC Cancer*.2016 Nov 14:16(1):889
13. Shitara K, Yonesaka K, Denda T, Yamazaki Kentaro, Moriwaki T, Tsuda M, Takano T, Okuda H, Nishina T, Sakai K, Nishio K, Tokunaga S, Yamanaka T, Boku N, Hyodo I, Muro K. A Randomized Study of FOLFIRI plus either Panitumumab or Bevacizumab for Wild-Type KRAS Colorectal Cancer-WJOG

- 6210G. *Cancer Sci.* 2016 Oct 6. doi: 10.1111/cas.13098. [Epub ahead of print]
14. Fukuoka S, Shitara K, Noguchi M, Kawazoe A, Kuboki Y, Bando H, Okamoto W, Kojima T, Doi T, Ohtsu A, Yoshino T. Prophylactic use of oral dexamethasone to alleviate fatigue during regorafenib treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2016 Aug 18. pii: S1533-0028(16)30119-0. doi: 10.1016/j.clcc.2016.07.012. [Epub ahead of print]
 15. Shitara K, Doi T, Nagano O, Imamura CK, Ozeki T, Ishii Y, Tsuchihashi K, Takahashi S, Nakajima TE, Hironaka S, Fukutani M, Hasegawa H, Nomura S, Sato A, Einaga YT, Kuwata T, Saya Y, Ohtsu A. Dose-Escalation Study for the Targeting of CD44v+ Cancer Stem Cells by Sulfasalazine in Patients with Advanced Gastric Cancer (EPOC1205). *Gastric Cancer.* 2017 Mar;20(2):341-349. doi: 10.1007/s10120-016-0610-8. [Epub 2016 Apr 7]
 16. Lordick F, Shitara K (equal contribution), Janjigian YY. *Annals of Oncology.* Accepted
 17. Shitara K, Ohtsu A. Advances in systemic therapy for Metastatic or advanced Gastric Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;Oct14(10):1313-1320.
 18. Shitara K. Chemotherapy for advanced gastric cancer: future perspective in Japan. *Gastric Cancer.* 2017 Mar;20(Suppl 1):102-110. doi: 10.1007/s10120-016-0648-7. [Epub 2016 Oct 3]
 19. Tada K, Kitano S, Shoji H, Nishimura T, Shimada Y, Nagashima K, Aoki K, Hiraoka N, Honma Y, Iwasa S, Okita N, Takashima A, Kato K, Yamada Y, Katayama N, Boku N, Heike Y, Hamaguchi T. Pretreatment Immune Status Correlates with Progression-Free Survival in Chemotherapy-Treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Cancer immunology research.* 2016 Jul;4(7):592-9. PubMed PMID: 27197061.
 20. Hatogai K, Kitano S, Fujii S, Kojima T, Daiko H, Nomura S, Yoshino T, Ohtsu A, Takiguchi Y, Doi T, Ochiai A. Comprehensive immunohistochemical analysis of tumor microenvironment immune status in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016 Jul 26;7(30):47252-64. PubMed PMID: 27322149. Pubmed Central PMCID: 5216939.
 21. Fujiwara Y, Tamura K, Kondo S, Tanabe Y, Iwasa S, Shimomura A, Kitano S, Ogasawara K, Turner PK, Moji J, Asou H, Chan EM, Yamamoto N. Phase 1 study of abemaciclib, an inhibitor of CDK 4 and 6, as a single agent for Japanese patients with advanced cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 2016 Aug;78(2):281-8. PubMed PMID: 27312735.
 22. Kim Y, Kobayashi E, Kubota D, Suehara Y, Mukaiharu K, Akaike K, Ito A, Kaneko K, Chuman H, Kawai, Kitano S. Reduced argininosuccinate synthetase expression in refractory sarcomas: Impacts on therapeutic potential and drug resistance. *Oncotarget.* 2016 Oct 25;7(43):70832-44. PubMed PMID: 27683125. Pubmed Central PMCID: 5342592.
 23. Shigeta K, Kosaka T, Kitano S, Yasumizu Y, Miyazaki Y, Mizuno R, shinojima T, Kikuchi E, Miyajima A, Tanoguchi H, Hasegawa S, Oya M. High Absolute Monocyte Count Predicts Poor Clinical Outcome in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Docetaxel Chemotherapy. *Annals of surgical oncology.* 2016 Nov;23(12):4115-22. PubMed PMID: 27364499.
 24. Nakamura Y, Kitano S, Takahashi A, Tsutsumida A, Namikawa K, Tanese K, Abe T, Funakoshi T, Yamamoto N, Amagai M, Yamazaki N. Nivolumab for advanced melanoma: pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy. *Oncotarget.* 2016 Nov 22;7(47):77404-15. PubMed PMID: 27764805. Pubmed Central PMCID: 5363594.

25. Yamashita M, Kitano S, Aikawa H, Kuchiba A, Hayashi M, Yamamoto N, Tamura K, Hamada A. A novel method for evaluating antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by flowcytometry using cryopreserved human peripheral blood mononuclear cells. *Scientific Reports*. 6:19772, 2016. The first two authors contributed equally to this study.
26. Ogiya R, Niikura N, Kumaki N, Bianchini G, Kitano S, Iwamoto T, Hayashi N, Yokoyama K, Oshitani R, Terao M, Morioka T, Tsuda B, Okamura T, Saito Y, Suzuki Y, Tokuda Y. Comparison of tumor-infiltrating lymphocytes between primary and metastatic tumors in breast cancer patients. *Cancer science*. 2016 Dec;107(12):1730-5. PubMed PMID: 27727484. Pubmed Central PMCID: 5198965.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 肝胆膵癌領域における根治的外科治療後の再発予防ワクチン療法の開発, 口頭, 中面哲也, ワークショップ 11 第 116 回日本外科学会定期学術集会 (大阪), 2016/4/14~16, 国内.
2. 抗 PD-1 抗体あるいは抗 CD4 抗体併用によるペプチドワクチン療法の増強効果, 口頭, 中面哲也, 澤田雄, 藤浪紀洋, 第 20 回日本がん免疫学会総会 (大阪), 2016/7/27~29, 国内.
3. ヒト血液検体を用いたヒト化抗 CD4 抗体による In Vitro での CD4 陽性細胞除去効果の検討, 口頭, 下村真菜美, 吉川聡明, 正田香世子, 岩上千鶴, 齋藤友貴, 野坂和外, 水野正一, 北野滋久, 横地祥司, 伊藤哲, 松島綱治, 植村靖史, 中面哲也, 第 20 回日本がん免疫学会総会 (大阪), 2016/7/27~29, 国内.
4. 抗 CD4 抗体併用によるがんペプチドワクチン療法の効果増強に関する前臨床的検討, 口頭, 藤浪紀洋, 吉川聡明, 澤田雄, 下村真菜美, 水野正一, 北野滋久, 植村靖史, 中面哲也, 第 20 回日本がん免疫学会総会 (大阪), 2016/7/27~29, 国内.
5. インターフェロン α を産生する iPS 細胞由来増殖性ミエロイド細胞を用いたがん免疫療法, 口頭, 土屋伸広, 植村靖史, 岩間達章, 張エイ, 得光友美, 鈴木利宙, 吉川聡明, 澤田雄, 田久保圭誉, 阪上-沢野朝子, 宮脇敦史, 千住覚, 遠藤格, 中面哲也, 第 20 回日本がん免疫学会総会 (大阪), 2016/7/27~29, 国内.
6. 卵巣明細胞腺癌に対する GPC3 を標的としたペプチドワクチン療法~臨床第 II 相試験のデータ解析から見える今後の課題, 口頭, 柴田清住, 鈴木史朗, 中面哲也, 吉川史隆, 第 20 回日本がん免疫学会総会 (大阪), 2016/7/27~29, 国内.
7. がん免疫療法の基礎, 口頭, 中面哲也, 日本病院薬剤師会関東ブロック第 46 回学術大会 シンポジウム 1「がん免疫療法における基礎と臨床」(千葉), 2016/8/27, 国内
8. 次世代の横紋筋肉腫治療~分子標的治療からワクチン療法まで, 口頭, 久田正昭, 武本淳吉, 石井生, 川久保尚徳, 宗崎良太, 木下義晶, 田口智章, 中面哲也, 第 36 回日本小児病理研究会学術集会 (福岡), 2016/8/27, 国内.
9. がん免疫療法の時代がやってきた, 国内, 中面哲也, 第 44 回日本臨床免疫学会総会 ランチオンセミナー (東京), 2016/9/8~10, 国内.
10. ヒト血液検体を用いたヒト化抗 CD4 抗体 (IT1208) による *in vitro* での CD4 陽性細胞除去の検討, 口頭, 下村真菜美, 北野滋久, 正田香世子, 吉川聡明, 横地祥司, 伊藤哲, 松島綱治, 植村靖史, 中面哲也, 第 36 回日本分子腫瘍マーカー研究会 (横浜), 2016/10/5, 国内.

11. In vitro におけるヒト化抗 CD4 抗体による末梢血中の CD4 陽性細胞除去効果の検討 (Investigation of peripheral blood CD4+ cells depletion using humanized anti-human CD4 antibody in vitro.), ポスター, Shimomura M, Kitano S, Syoda K, Iwakami C, Saito Y, Nosaka K, Mizuno S, Yoshikawa T, Yokochi S, Matsushima K, Uemura Y, Nakatsura T, 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜), 2016/10/6~8, 国内.
12. IFN α を産生する iPSC 由来増殖性ミエロイド細胞のがん治療への応用 (iPSC-pMCs genetically engineered to express IFN α as a potential cell medicine for cancer), ポスター, Tsuchiya N, Uemura Y, Iwama T, Zhang R, Suzuki T, Yoshikawa T, Sawada Y, Takubo K, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A, Endo I, Nakatsura T, 第 75 回日本癌学会学術総会 (横浜), 2016/10/6~8, 国内.
13. 今知っておくべき免疫チェックポイント阻害薬を含むがん免疫療法の基礎, 口頭, 中面哲也, 第 54 回日本癌治療学会学術集会 スポンサーードシンポジウム 5 (横浜) 2016/10/20~22, 国内.
14. Phase I study of Glypican-3-derived Peptide Vaccine Therapy for pediatric patients with refractory solid tumors (難治性小児固形腫瘍に対する GPC3 ペプチドワクチン療法の第 I 相試験), ポスター, Hosono A, Kaneda H, Hara J, Kinoshita Y, Kohashi K, Manabe A, Yoshimura K, Nakatsura T, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 (東京) 2016/12/15~17, 国内.
15. In vitro でのヒト化抗 CD4 抗体 (IT1028) によるヒト血液検体中の CD4 陽性細胞除去効果の検討, ポスター, 下村真菜美, 北野滋久, 正田香世子, 吉川聡明, 横地祥司, 伊藤哲, 松島綱治, 植村靖史, 中面哲也, 第 14 回日本免疫治療学研究会学術集会 (東京), 2017/2/11, 国内.
16. インターフェロン α を産生する iPS 細胞由来増殖性ミエロイド細胞を用いたがん免疫療法の開発, ポスター, 土屋伸広, 岩間達章, 張エイ, 得光友美, 吉川聡明, 澤田雄, 田久保圭誉, 遠藤格, 中面哲也, 植村靖史, 第 16 回日本再生医療学会総会 (仙台), 2017/3/7~9, 国内.
17. Shitara K, et al. A randomized multicenter phase II study of FOLFIRI plus either panitumumab (Pmab) or bevacizumab (Bmab) as second-line treatment for wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (mCRC) with exploratory biomarker analysis by liquid biopsy: WJOG6210G.2016 ASCO Annual Meeting. #3567. 国外
18. 免疫チェックポイント阻害剤の開発と TR 研究, 口頭, 北野滋久, 第 105 回日本病理学会総会, 2016/5/12, 国内
19. がん免疫療法の進歩~免疫チェックポイント阻害剤を中心に~, 口頭, 北野滋久, 第 22 回呼吸器外科セミナー, 2016/5/14, 国内
20. 免疫抑制細胞のバイオマーカーとしての意義, 口頭, 北野滋久, 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2016/5/31, 国内
21. 治療薬開発への基礎的アプローチ, 口頭, 北野滋久, 第 49 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 2016/7/15, 国内
22. 免疫チェックポイント阻害剤~過去、現在、今後の展望~, 口頭, 北野滋久, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 教育講演, 2016/7/28, 国内
23. 免疫チェックポイント分子, 口頭, 北野滋久, 第 20 回日本がん免疫学会, 2016/7/28, 国内
24. 免疫, 口頭, 北野滋久, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/29, 国内
25. 免疫抑制因子の解除と複合免疫療法, 口頭, 北野滋久, 第 20 回日本がん免疫学会, 2016/7/29, 国内

26. 複合的がん免疫療法—複合/併用療法の科学的基盤と開発戦略—、口頭、北野滋久、第 20 回日本がん免疫学会、2016/7/28、国内
27. 免疫チェックポイント阻害剤の副作用管理 腫瘍内科医の立場から、口頭、北野滋久、第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会、2016/7/30、国内
28. 進化するがん治療とがん医療」正しく学ぶ最新のがん免疫療法、口頭、北野滋久、第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 市民公開講座、2016/7/30、国内
29. 分子標的薬のアニユアルレビュー 「癌における複合的免疫療法の動向」、口頭、北野滋久、第 44 回日本臨床免疫学会総会、2016/9/10、国内
30. 「Recent Advances in Cancer Immunotherapy」 「Immunomonitoring in Cancer Immunotherapy」、口頭、北野滋久、第 54 回日本癌治療学会学術集会、2016/10/20、国内
31. バイオマーカーによる最適化免疫療法、口頭、北野滋久、第 54 回日本癌治療学会学術集会、2016/10/22、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がん免疫療法について、中面哲也、杏林大学 がんと共にすこやかに生きる講演会、(対象者：がん患者、そのご家族、一般市民)、2016/6/4、国内。
2. 最新のがん免疫療法について、中面哲也、株式会社メディクロス 社内勉強会、2016/7/6、国内。
3. がん免疫療法開発のガイダンス 2016 後期臨床試験の考え方、北野滋久、厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 ガイダンス作成のための検討委員会、がん免疫療法の臨床試験ワーキンググループ 委員、エフェクター細胞療法ワーキンググループ 委員、免疫チェックポイント阻害療法・複合がん免疫療法ワーキンググループ 委員
4. 日本臨床腫瘍学会編 がん免疫療法ガイドライン (金原出版) 2016 年 12 月 20 日発行、北野滋久、ガイドライン委員

(4) 特許出願

該当なし。

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・再発固形がん患者を対象としたヒト型化抗CD4抗体IT1208の
第I相医師主導臨床治験
(英語) Phase I investigator-initiated clinical trial of humanized anti-CD4 antibody
IT 1208 for patients with advanced/recurrent solid tumors

研究開発担当者 (日本語) IDAC セラノスティクス株式会社 代表取締役社長 伊藤 哲
所属 役職 氏名： (英語) IDAC Theranostics, Inc. President, Satoru Ito

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 薬剤 (IT1208) 血中濃度測定
開発課題名： (英語) Measurement of investigational new drug (IT1208) concentrations in blood

研究開発分担者 (日本語) IDAC セラノスティクス株式会社 代表取締役社長 伊藤 哲
所属 役職 氏名： (英語) IDAC Theranostics, Inc. President, Satoru Ito

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科分子予防医学 教授 松島綱治

平成28年8月29日に薬事戦略相談を実施し、「進行・再発固形がん患者を対象としたIT1208の安全性、忍容性及び薬理動態を検討する用量漸増第I相臨床試験(医師主導治験)」の治験実施計画書を作成した。平成28年10月末までに、国立がん研究センター東病院臨床研究支援部門にて、治験調整委員会事務局、モニタリング、安全性情報の管理、データ管理、統計解析、監査などの医師主導治験に必要な実施体制を構築し、本治験のSOPを整備した。12月16日に国立がん研究センターIRBにて治験実施計画について承認された後、平成29年1月17日に治験計画届を提出した。治験薬搬入、EDC構築等、治験実施環境を整備し、3月21日に本治験

のキックオフミーティングを実施した。本治験の1例目が3月22日に同意取得、3月31日に登録され、FPIを達成した（投与は4月3日）。臨床治験で検討しなければいけない薬剤の血中濃度、抗薬剤抗体の有無を測定する系の確立と、その系の妥当性を検証する事を目指した検討を実施した。

選択性、検量線、真度および精度、希釈直線性の検討を対象に実施し、患者検体の測定に供する事が妥当というデータを得た。

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 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. An anti-CD4 depleting antibody induces transient CD80/CD86 up-regulation on dendritic cells in tumor-bearing mice, ポスター, Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, Francis Shand, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima, 第24回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム(MMCB2016), 2016/6/4, 国内.
2. 抗CD4抗体療法の作用機序と特異性, ポスター, 上羽悟史, 荻原 春, 横地祥司, 石渡義郎, 伊藤 哲, 垣見和宏, 松島綱治, 第25回日本癌病態治療研究会, 2016/6/8, 国内.
3. An anti-CD4 depleting antibody reverses regulatory T cell-induced suppression of dendritic cells while preventing nonspecific CD4+ T cell responses in tumor-bearing mice, 口頭, Satoshi Ueha, Shoji Yokochi, Yoshiro Ishiwata, , Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.
4. An anti-CD4 depleting antibody induces transient CD80/CD86 up-regulation on dendritic cells in tumor-bearing mice, ポスター, Satoshi Ueha, Haru Ogiwara, Francis Shand, Kazuhiro Kakimi, Satoru Ito, Kouji Matsushima, 第45回日本免疫学会学術集会, 2016/12/5, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願

国内：特許第 6029160 号