

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

**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**

報 告 書

平成 28 年 12 月 24 日

I	はじめに	2
II	本ガイダンスの目的と適応範囲	2
III	がん免疫療法の特性を考慮した試験デザイン	3
III. 1.	評価項目設定	3
III. 2.	対照群	3
III. 3.	統計解析法	4
IV	その他の留意事項	5
IV. 1.	非劣性試験	5
IV. 2.	バイオマーカー	5
IV. 3.	免疫関連有害事象	5
V	参考	6
V. 1.	RECIST1.1 と irRC の主な比較	6
V. 2.	バイオマーカー検索の事例等	6
V. 3.	複合がん免疫療法	7
VI	後期臨床試験に関するガイドライン等	8
VII	参考文献	9

I はじめに

近年、がん免疫療法の有効性に関する情報が飛躍的に集積されている。免疫チェックポイント阻害剤は、複数の検証的な臨床試験成績が報告され(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10)、国内外で既に承認された医薬品もある。また、遺伝子導入 T 細胞輸注療法をはじめとするエフェクター細胞療法は、早期臨床試験の段階で有効性が示唆されている(11、12、13、14)。一方、がんワクチンについては、主な開発対象であるペプチドワクチン単独投与で有効性が示された臨床試験成績は限られており(15)、がんワクチンの構成等の新たな工夫が試みられようとしている(16)。

免疫チェックポイント阻害剤及びがんワクチンは、腫瘍細胞に対する特異的な免疫応答を誘導することで間接的に抗腫瘍効果を示すと考えられおり、効果の発現までに一定の期間を要する可能性があると考えられる。一方、エフェクター細胞療法はエフェクター細胞が腫瘍に直接的に作用する治療法であり、当該細胞が体内で増殖することにより、抗腫瘍効果を示すことが報告されている(12、13)。また、免疫チェックポイント阻害剤を用いた早期臨床試験等では、抗腫瘍反応が一定期間持続した症例及び観察期間中に腫瘍増大が観察されない症例の報告がある(17、18)。

がん免疫療法の臨床試験を実施する場合は、既存の化学療法又は分子標的療法とは異なる特性を十分に理解した上で試験設定等を計画する必要がある、早期臨床試験の結果及び他のがん免疫療法に関する最新の知見等の参考情報を収集しておくことが重要である。

II 本ガイダンスの目的と適応範囲

がん免疫療法において、「『抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン』の改訂について」(薬食審査発第 11010001 号付け平成 17 年 11 月 1 日)の対象とされる抗悪性腫瘍薬の定義「悪性腫瘍病変の増大や転移の抑制、又は延命、症状コントロール等の何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者において示す薬剤」に該当する場合には、当該ガイドラインに基づいた評価方法を臨床試験において設定すべきである。

本ガイダンスの目的は、がん免疫療法のうち、特に、免疫チェックポイント阻害剤、エフェクター細胞療法及びがんワクチンを用いた後期臨床試験を実施する際の考え方や試験設定の留意点について示すことである。なお、後期臨床試験とは、主に有効性及び安全性を評価する検証的試験を含めたピボタル試験を指す。本ガイダンスで扱われないがん免疫療法については、本ガイダンスの記載内容の一部を適用できる可能性がある。

なお、開発計画立案に際しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談することが望ましい。

Ⅲ がん免疫療法の特性を考慮した試験デザイン

後期臨床試験の実施に際して、早期臨床試験等で得られた情報に基づき、がん免疫療法の特性を踏まえた試験設定を十分に検討した上で臨床的有用性を評価する必要がある。

免疫チェックポイント阻害剤及びがんワクチンの特性として、既存の化学療法又は分子標的療法とは異なり、免疫機能を介して効果を発現するため、効果発現までに一定の時間を要すること、効果が長期的に持続することがあげられる(17、18、19)。対照群と被験薬群の生存曲線が重なったまま推移した後、一定の時期以降に開く場合、比例ハザード性の仮定が成立しないため、中間解析、最終解析の方法及び時期について十分に検討する必要がある。また、追跡期間についても、がん種、治療ライン及び後期臨床試験までに得られている情報等に基づき、設定すべきである。

Ⅲ.1. 評価項目設定

有効性の評価には、臨床的に意義のある評価項目を設定する必要がある。最も客観的に測定可能で、臨床的意義のある評価項目は、全生存期間(overall survival、OS)である。

遅発性に効果が発現するがん免疫療法は、がん免疫療法の開始後に一時的に病勢が進行する可能性があり、評価項目として無増悪生存期間(progression free survival、PFS)等を設定した場合には、がん免疫療法の効果が過小評価される可能性がある(19)ことに留意すべきである。近年では、免疫応答の誘導期間及び腫瘍組織での免疫細胞浸潤期間を考慮し、RECIST(response criteria for solid tumors)とは異なる効果判定基準である irRC (immune-related response criteria) (20)又は irRECIST (immune-related RECIST) (21) (V参考-1 を参照)に基づき腫瘍の増悪を判定することが検討されている。しかし、irRC 等の効果判定基準は十分に確立された基準でないと考えられることから、今後は臨床試験等でエビデンスを蓄積していくことが必要となる。なお、一部のエフェクター細胞療法等の早期に効果発現が推測されるがん免疫療法の場合には、通常の化学療法と同様に、効果判定基準として RECIST を用いることができる可能性がある。

その他の有効性の評価項目として、早期臨床試験等で得られた情報に基づき、長期間にわたり効果が持続することが推測される場合には、durable response rate (例えば、治療開始 1 年以内で 6 か月以上持続する完全奏効 (complete response、CR) 又は部分奏効 (partial response、PR)) を用いることが検討されている(22)。

がん免疫療法の安全性については、既存の化学療法又は分子標的療法と比較して有害事象の様式が異なる可能性が推測される(Ⅳ-3)参照)。

Ⅲ.2. 対照群

がん免疫療法の後期臨床試験において設定する対照群は、対象となるがん種に対する標準治療の有無、疾患の状況等によって、プラセボ投与群、対症療法群、及び標準的治療法群が考えられる。医学的、科学的及び倫理的観点から対照群の設定の妥当性について十分に検討する必要がある。

アジュバントを用いるがんワクチンの臨床試験において、プラセボ群にアジュバントを投与する場合は、アジュバントにより免疫応答が誘導される可能性があることに留意する必要がある。また、エフェクター細胞療法のうち自己細胞を用いる場合においては、対照群として抗腫瘍免疫活性を細胞加工により付加されていない免疫細胞を用いることは、侵襲的な血液採取を行うことによる倫理的な観点、及び細胞調製等の技術的な観点を踏まえ、プラセボ対照試験の実施は困難である。

Ⅲ.3. 統計解析法

後期臨床試験における有効性の評価は、主要評価項目の情報が最も重要になる。主要評価項目の解析は、生存率、OS 中央値等を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、ログランク検定等を用いて群間比較を行うことが一般的である。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比の推定ならびに共変量の調整を行う。

しかし、比例ハザード性が成り立たない場合にログランク検定を適用すると、解析時の検出力が低下する可能性がある。遅発性の効果がみられるがん免疫療法の場合には、比例ハザード性が成立しないことが想定されるので、ログランク検定の代わりに、Harrington-Fleming 検定 (23、24) のような観察期間後期に重み付けをする解析手法を用いることが有用な場合もある。ただし、Harrington-Fleming 検定は、ログランク検定とは異なり、パラメータにより特徴づけられるパラメータ族から構成されるので、事前に、合理的なパラメータ設定の下に適切な検定を計画しなければならない。

臨床試験の計画時に規定した、特定の時点での生存率を横断的に比較することが可能なマイルストーン生存解析法も、解析手法の一つとして考えられる (25)。当該手法は解析対象とする時点を複数に設定することも可能であるが、第一種の過誤確率が増加すること及び最終解析前に盲検が解除されることのないように対応する必要がある。また、規定した特定の時点までの生存曲線下の面積 (restricted mean survival times) を群間比較する手法 (26) も考えられる。マイルストーン生存解析法や生存曲線下面積を比較する方法は、比例ハザード性については問題にならないが、計画時に規定した時点が適切でない場合に、誤った結論を導く可能性があることに留意する必要がある。解析対象とする時点の設定は、抗腫瘍効果の遅延性や長期的持続性を考慮し、適切に計画しなければならない。なお、これらの解析法を使用する際はがん免疫療法に応じて、個別に検討がなされる。

IV その他の留意事項

IV. 1. 非劣性試験

がん免疫療法が実対照薬の有効性よりも劣らないことを示すことを目的とした非劣性試験を検討できる場合がある。非劣性試験の実施に際しては、有効性、安全性及びその他の要因(quality of life(QOL)、利便性等)を総合的に勘案するほか、仮想プラセボを念頭においた非劣性マージンの設定や試験の分析感度等に特に留意する必要がある。

IV. 2. バイオマーカー

がん免疫療法の治療法によっては、種々のがんにおいて臨床上優れた効果が確認されているが、今のところ抗 PD(programmed cell death)-1 抗体等においても、少数の患者にしか真に優れた効果を発揮していない。さらに、特定のがん種(膵がん、ミスマッチ修復機構欠損以外の大腸がん、多発性骨髄腫等)では、ほとんど抗腫瘍効果が認められない。現在、腫瘍の多様性、腫瘍微小環境と腫瘍と免疫機能の相互関係、がん免疫療法が及ぼす多様な作用機序等が解明されていないものの、治療予測効果、免疫関連有害事象の発現の推測、治療反応性等のバイオマーカーを同定することが望ましく、適切な患者集団を設定するべきである。

そのため、他のがん免疫療法に関する最新の知見等も参考に、早期臨床試験の段階からバイオマーカーを探索的に検討した上で、後期臨床試験において、その検証を行うことが必要である。

なお、既存のがん免疫療法に関するバイオマーカーの事例については、IV参考-2)バイオマーカー検索の事例等の項で述べる。

IV. 3. 免疫関連有害事象

免疫チェックポイント阻害剤における免疫関連有害事象の発現及び重症度に関する報告がある(27、28、29)。免疫関連有害事象の対策として、重篤な免疫関連有害事象を発見するための方法、有害事象発現に関与するマーカーの同定、免疫学的有害事象に対する予防法及び治療法の確立、医療関係者及び患者への安全性等の情報提供が重要であると考えらる。

V 参考

V. 1. RECIST1.1 と irRC の主な比較(30)

カテゴリー	RECIST v1.1	irRC
腫瘍病変の測定法	一方向	二方向
標的的病変数	最大5病変まで	最大15病変まで
新病変の取り扱い	初めての出現時にPDと判定	内臓病変では10まで、皮膚病変では5病変までの新病変をどの段階でも評価病変としての腫瘍量総和に加えることができる
CR (complete response)	すべての標的・非標的的病変の消失 リンパ節は短径で10mm未満に縮小 新病変なし 再確認が必要	
PR (partial response)	ベースラインに比して30%以上の腫瘍量の減少 再確認が必要	ベースライン(注)に比して50%以上の腫瘍量の減少 再確認が必要
PD (progressive disease)	最小値に比して20%以上かつ5mm以上の腫瘍量の増加 新病変出現又は非標的的病変の進行	ベースライン、最小値又は再設定ベースライン(注)に比して25%以上の腫瘍量の増加 腫瘍量に加えて新病変出現 再確認が必要
SD (stable disease)	PR、PDのどちらにも当てはまらない	

注: 第1回目計画評価時での腫瘍量増加がみられた場合はその腫瘍量をベースライン値として再設定される

V. 2. バイオマーカー検索の事例等

免疫チェックポイント阻害剤のうち、抗 PD-1 抗体では腫瘍組織での PD-L1 発現がバイオマーカーとして重要であるが、PD-L1 のバイオマーカーとしての位置付けはがん種により異なることがある。PD-L1 発現の対象となる検体の採取時期、発現検査法及びその判定法が確立された場合は、有効性が予測可能な対象の絞り込みが可能となるかもしれない。

免疫チェックポイント阻害剤の有効性と、がん細胞の体細胞変異数及び腫瘍特異的なネオエピトープへの細胞傷害性 T 細胞の応答にいずれも相関が報告されたこと(31)、及び抗 PD-1 抗体が、マイクロサテライト不安定性を有するがん種に対してより高い奏効率を示したという報告がなされたことより(32)、特定のがん遺伝子変異パターンがバイオマーカーとしての役割を果たす可能性がある。

他のバイオマーカーでは、腫瘍組織を用いた腫瘍浸潤リンパ球などを対象とした DNA 又は RNA 遺伝子シグニチャーにより有効性の予測を行う試みがある(33)。MAGE(melanoma-associated antigen)-A3 タンパク

ワクチンの早期臨床試験検体を用いた有効性予測の探索研究の事例がある(34)。

がん免疫療法においては治療応答性を予測しうるバイオマーカーとして、免疫チェックポイント阻害剤では PD-L1 の他に、がん細胞体細胞変異及びネオエピトープ・シグナル、TIL(tumor infiltrating lymphocytes) シグナル等が指摘されている(35)。

V. 3. 複合がん免疫療法

患者体内における、腫瘍抗原提示、エフェクター細胞の活性化と増殖、腫瘍組織での微小環境等のがんに対する免疫応答のメカニズムが明らかにされつつある。がんワクチン、免疫チェックポイント阻害剤、エフェクター細胞療法等の免疫療法は、抗原提示や T 細胞活性メカニズムにおいて独自の働きを有することが想定される。そのような理解のなかで、個々のがん免疫療法単独よりも他の治療法と組み合わせた複合がん免疫療法が期待されている。

これまでの報告では、がんワクチン単独での臨床試験では有効性を示されることがまれであり(36)、免疫チェックポイント阻害剤との併用が検討されつつある(37、38)。一方、化学療法、分子標的療法又は放射線療法が、抗原提示細胞並びに T 細胞のサブセット数及び機能の修飾を介して腫瘍免疫応答に影響を及ぼすこと示されており(39)、がん免疫療法とは作用機序が異なる治療法との併用により、相乗的な影響をもたらす可能性がある。

また、非臨床試験における有用性の検討を踏まえ、複合がん免疫療法の適切な臨床試験を実施することが望ましい。

VI 後期臨床試験に関するガイドライン等

- ・「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について
(平成 17 年 11 月 1 日付け 薬食審査発第 1101001 号)
- ・抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)について
(平成 18 年 3 月 1 日付け 事務連絡)
- ・臨床試験の一般指針(ICH E8)
(平成 10 年 4 月 21 日付け 医薬審第 380 号)
- ・「臨床試験のための統計的原則(ICH E9)」について
(平成 10 年 11 月 30 日付け 医薬審第 1047 号)
- ・「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について
(平成 13 年 2 月 27 日付け 医薬審発第 136 号)

VII 参考文献

- 1) Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-84.
- 2) Herbst RS, Baas P, Kim D, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.
- 3) Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837-46.
- 4) Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:956-65.
- 5) Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:4015-22.
- 6) Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:311-9.
- 7) Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-20.
- 8) Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:717-26.
- 9) Nanda R, Chow LQM, E. Dees C, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol* 2016;34:2460-7.
- 10) Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1374-85.
- 11) Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*. 2006;314:126-9.
- 12) Robbins PF, Sadik H, Kassim SH, Tran T.L.N., A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with

response. *Clin Cancer Res.* 2015;21:1019-27.

- 13) Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med.* 2015;7(303):303ra139.
- 14) Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Eng J Med.* 2014;37:1507-17.
- 15) Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2119-27.
- 16) Walter S, Weinschenk T, Stenzl A, et al. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med.* 2012;18(8):1254-61.
- 17) Topalian SL, Sznol M, McDermott D.F., et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32:1020-30.
- 18) McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al. Survival, durable response, and long-term safety in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2015;33:2013-20.
- 19) Small, E.J., Schellhammer, P.F., Higano, C.S., et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3089-94.
- 20) Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412-20.
- 21) Bohnsack O, Hoos A, Ludajic K, Adaptaion of the immune related response criteria: irRECIST. *Ann Oncol.* 2014;25 (Supplement 4):361-72.
- 22) Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:2780-8.
- 23) Harrington DP, Fleming TR. A class of rank test procedures for censored survival data. *Biometrika.* 1982;69:553-66.
- 24) Fine GD. Consequences of delayed treatment effects on analysis of time-to-event endpoints. *Drug Inf J.* 2007;41:535-9.
- 25) Chen TT. Milestone Survival: A potential intermediate endpoint for immune checkpoint inhibitors. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(9).
- 26) Royston P, Parmar MK. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportion hazards assumption is in doubt. *Statist Med.*

2011; 30: 2409-2421.

- 27) Lo JA, Fisher DE, Flaherty KT. Prognostic significance of cutaneous adverse events associated with pembrolizumab therapy. *JAMA Oncol.* 2015. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2274.
- 28) Attia P, Phan GQ, Maker AV, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6043-53.
- 29) Jeffrey S. Weber, F. Stephen Hodi, Jedd D. Wolchok, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 34 2016 Nov 14. [Epub ahead of print]
- 30) Hodi FS, Hwu W, Kefford R, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol.* 2016;34:1510-7.
- 31) Snyder A, Makarov V, Taha Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Eng J Med* 2014;371:2189-99.
- 32) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509-20.
- 33) Lopez-Chavez A, Thomas A, Rajan A, et al. Molecular profiling and targeted therapy for advanced thoracic malignancies: a biomarker-derived, multiarm, multihistology phase II basket trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:1000-7.
- 34) Ulloa-Montoya F, Louahed J, Dizier B, et al. Predictive gene signature in MAGE-A3 antigen-specific cancer immunotherapy. *J Clin Oncol.* 2013;31:2388-95.
- 35) Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015;348:124-8.
- 36) Rosenberg SA, Yang JC, and Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med.* 2004;10:909-915.
- 37) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:23-34.
- 38) Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006-17.
- 39) Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell.* 2015;28:690-714.

(ガイダンス作成のための検討委員会)

荒戸 照世	北海道大学大学院 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門評価科学
石井 健	医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト
上田 龍三	愛知医科大学 医学部 腫瘍免疫
小澤 敬也	東京大学 医科学研究所
河上 裕	慶応義塾大学 先端医科学研究所 細胞情報研究部門
佐藤 昇志	札幌医科大学 病理学第1講座
竹内 正弘	北里大学 薬学部 臨床医学(臨床統計学)
谷 憲三朗	九州大学 生体防御医学研究所 ゲノム病態学
玉田 耕治	山口大学大学院 免疫学分野
大門 貴志	兵庫医科大学 医療統計学
中山 睿一	川崎医療福祉大学 医療福祉学部 保険看護学科
平家 勇司	聖路加国際病院 免疫・細胞治療科
安川 正貴	愛媛大学大学院 血液・免疫・感染症内科学
山上 裕機	和歌山県立医科大学 外科学第2講座
山口 照英	日本薬科大学
山口 佳之	川崎医科大学 臨床腫瘍学
山中 竹春	横浜市立大学 臨床統計学
影山 慎一	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
珠玖 洋	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学

(医薬品医療機器総合機構(PMDA))

井口 豊崇	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
奥村 悟司	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
柴辻 正喜	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
近澤 和彦	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
角田 聡	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
平林 啓司	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
丸山 良亮	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部

(海外アドバイザー)

岡田 秀穂	Neurological Surgery, University of California San Francisco
武部 直子	Investigational Drug Branch, NCI, NIH
花田 賢一	Surgery Branch, NCI, NIH
平野 直人	Princess Margaret Cancer Centre

以下 * はガイドンス作成のための検討委員会とワーキンググループの兼任を示す。

(がんワクチン・アジュバント非臨床試験ワーキンググループ)

青枝 大貴	大阪大学微生物病研究所 BIKEN次世代ワクチン協働研究所ワクチン動態プロジェクト
甘粕 晃平	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部 (当時)
荒戸 照世 *	北海道大学大学院 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門評価科学分野
石井 健 *	医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト
黒田 悦史	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター ワクチン学
小檜山 康司	医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクト (当時)
平林 啓司	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
山田 亮	久留米大学 先端癌治療研究センター がんワクチン分子部門
村岡 大輔	静岡県立大学大学院 創薬探索センター (事務局兼任)
原田 直純	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)

(細胞療法CMC非臨床ワーキンググループ)

荒戸 照世 *	北海道大学大学院 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門評価科学分野
千住 覚	熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫識別学分野
竹迫 一任	タカラバイオ株式会社
田中 雅教	北陸再生医療協議ネットワーク
藤井 眞一郎	理化学研究所 統合生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム
藤原 弘	愛媛大学医学部附属病院 第一内科
丸山 良亮	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
角田 聡	医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
池田 裕明	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腫瘍医学分野 (事務局兼任)

(後期臨床試験ワーキンググループ)

浅野 武夫	大阪大学大学院 医学系研究科 産学連携クロスイノベーションイニシアチブ
阿曾沼 元博	順天堂大学 電子医療情報管理学講座
井口 豊崇	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
垣見 和宏	東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学講座
北野 滋久	国立がん研究センター中央病院 先端医療科
木村 正伸	タカラバイオ株式会社 プロジェクト推進部
小島 隆嗣	国立がん研究センター東病院 消化管内科
地主 将久	MSD株式会社 オンコロジーサイエンスユニット
弦巻 好恵	ノバルティスファーマ株式会社 オンコロジー開発統括部
寺島 健志	金沢大学 医薬保健研究域医学系 恒常性制御学
永井 純正	東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 遺伝子治療開発分野

平家 勇司 *	聖路加国際病院 免疫・細胞治療科
堀尾 芳嗣	愛知県がんセンター中央病院 外来部／地域医療連携・相談支援センター
水嶋 健	小野薬品工業株式会社 薬事管理部
山口 佳之 *	川崎医科大学 臨床腫瘍学
山崎 直也	国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科
永田 康浩	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 地域包括ケア教育センター(事務局兼任)
宮原 慶裕	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)
池田 裕明	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腫瘍医学分野 (事務局兼任)
影山 慎一	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)

(生物統計小委員会)

口羽 文	国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部
竹内 正弘 *	北里大学薬学部 臨床医学(臨床統計学)
大門 貴志 *	兵庫医科大学 医療統計学
田中 司朗	京都大学大学院 社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野
道前 洋史	北里大学 臨床薬学研究・教育センター 臨床医学(臨床統計学)
山中 竹春 *	横浜市立大学大学院 医学研究科 臨床統計学
山田 知美	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 (事務局兼任)

(複合がん免疫療法ワーキンググループ)

荒戸 照世 *	北海道大学大学院 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門評価科学分野
上田 龍三 *	愛知医科大学 医学部 腫瘍免疫
河上 裕 *	慶應義塾大学 先端医科学研究所 細胞情報研究部門
北野 滋久	国立がん研究センター中央病院 先端医療科
木村 正伸	タカラバイオ株式会社 プロジェクト推進部
地主 将久	MSD株式会社 オンコロジーサイエンスユニット
玉田 耕治 *	山口大学大学院 医学系研究科 免疫学分野
弦巻 好恵	ノバルティスファーマ株式会社 オンコロジー開発統括部
寺島 健志	金沢大学 医薬保健研究域医学系 恒常性制御学
水嶋 健	小野薬品工業株式会社 薬事管理部
山崎 直也	国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科
永田 康浩	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 地域包括ケア教育センター (事務局兼任)
原田 直純	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)
池田 裕明	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腫瘍医学分野 (事務局兼任)
渡辺 隆	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)
影山 慎一	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)
珠玖 洋	三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)

(産学官連携の検討小委員会)

上田 龍三 * 愛知医科大学 医学部 腫瘍免疫
河上 裕 * 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
木村 正伸 タカラバイオ株式会社 プロジェクト推進部
地主 将久 MSD株式会社 オンコロジーサイエンスユニット
玉田 耕治 * 山口大学大学院医学系研究科 免疫学分野
弦巻 好恵 ノバルティスファーマ株式会社 オンコロジー開発統括部
水嶋 健 小野薬品工業株式会社 薬事管理部
珠玖 洋 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学 (事務局兼任)

(ネオアンチゲン等を標的とした個別化がん免疫療法ワーキンググループ)

荒戸 照世 * 北海道大学大学院 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門評価科学分野
垣見 和宏 東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学講座
河上 裕 * 慶應義塾大学 先端医科学研究所 細胞情報研究部門
北野 滋久 国立がん研究センター中央病院 先端医療科
笹田 哲朗 神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん免疫療法研究開発学部
玉田 耕治 * 山口大学大学院医学系研究科 免疫学分野
寺島 健志 金沢大学医薬保健研究域医学系 恒常性制御学
永井 純正 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 遺伝子治療開発分野
松下 博和 東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学講座
池田 裕明 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腫瘍医学分野 (事務局兼任)

(事務局)

永田 康浩 長崎大学大学院 地域包括ケア教育センター
山田 知美 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部
奥村 悟司 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部
村岡 大輔 静岡県立大学大学院 創薬探索センター
百瀬 文康 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
原田 直純 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
宮原 慶裕 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
池田 裕明 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腫瘍医学分野
渡辺 隆 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
影山 慎一 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学
珠玖 洋 三重大学大学院 遺伝子・免疫細胞治療学

(以上)