

図 7 Decrease of PIVKA II in the sera 59% 16/27 SD rate : 75% 12/16

表 6 Result of the Phase I study

- Toxicity consisted of mainly local erythema at the GPC3 vaccine injection sites in all patients.
- As for immunological response, we found an increase of the GPC3 peptide-specific CTLs in  $5 \times 10^5$  Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) of almost all patients by ex vivo IFN- $\gamma$  Enzyme-Linked ImmunoSpot (ELISPOT) assay.
- Furthermore, about 60% of cases showed stable disease (SD) at 2 months after 1st vaccination. Some cases showed necrosis or reduction of tumor after vaccination.
- Serum tumor marker levels decreased in many cases after vaccination.
- One of 3 cases received 30mg, 3 times vaccination showed partial response (PR), including disappearance of some tumors.

課題になっていきます。

表 6 はフェーズ I の結果のまとめですが、安全性に問題がなく免疫学的に有効性が確認され、臨床的にもそこそこいけたのではないかと考えております。では、進行がんの人に本当に QOL を保ちながら OS (overall survival) を延ばせるのか——QOL を保つのは間違いないと思っているのですが、抗がん剤と同じくらいの OS が期待できれば、QOL がいい分、十分、薬になると考えております。

現在進行中の臨床試験ですが、そのフェーズ I の結果を踏まえて 30mg で PR が出たのですが、3 mg でも十分有効そうだとということと投与局所の副作用、あるいはグレード 2 の副作用が 30mg では多いということで、推奨投与量は 3 mg に設定しています。これは切除後、ラジオ波後の初回治療の患者さんですけれども、我々の施設でも 1 年再発率 4 割、2 年再発率 6 割以上という結果になっていて、それをどれくらいの確率に落とせるかという臨床試験で、1 アーム (arm) なのですが、40 例で現在実施していて、24 例登録したところ。このよう

表7 A Phase II study is on going

---

**A Phase II study of Glypican-3 (GPC3) peptide vaccine as adjuvant treatment for Hepatocellular carcinoma (HCC) after Surgical resection or Radiofrequency ablation (RFA)**

To evaluate efficacy and safety of GPC3 peptide vaccine in the adjuvant treatment of HCC after potentially curative surgical resection or RFA

Primary endpoint : The one-year and two-year recurrence rate

Secondary endpoint : Adverse effects of GPC3 vaccination

GPC3-specific immune-responses to GPC3 vaccination

Injection of HLA-A24- or -A2-restricted GPC3 peptide (EYILSLEEL or FVGEFFTDV)

Emulsified with Montanide ISA51 adjuvant

3 mg intradermally injection, every 2 weeks, 6 times, and every 2 months, 4 times, total 10 times in a year, until disease recurrence

N=40 cases

**Phase II study of Glypican-3 (GPC3) peptide vaccine as treatment for clear cell adenocarcinoma of ovary**

---

表8 Next plan

- 
- We are planning the randomized Phase II study of Sorafenib +/- GPC3 peptide vaccine for advanced HCC patients.
  - GPC3 is also expressed on the hepatoblastoma, Wilms tumor, squamous cell carcinoma of the lung, and so on. We are also planning Phase I or II studies on these cancers.
- 

なワクチン療法は再発予防とか予防に生かすべきだと思っていて、もちろん進行がんの患者さんのQOLを保ったまま予後を延ばせるかという方も薬にしたいのですが、再発予防、あとは予防です。B型肝炎やC型肝炎の患者さんは日本には350万人といわれていますから、その患者さんたちの肝細胞がんの発症を抑えるということを考えながらやっていきたいと考えています(表7)。

また、卵巣の明細胞腺がんでも名古屋大学でフェーズIIがスタートしており、そのほか、ウイلمス・テューマー (Wilms tumor: ウイلمス腫瘍) やヘパトブラストーマ (hepatoblastoma: 肝芽腫), 肺の扁平上皮がんでもGPC3が出ていることが確認されていますので、これらの臨床試験も計画中です。また進行肝細胞がんに関しては、ソラフェニブが標準治療になっていますので、ソラフェニブとGPC3併用あり・なしのランダム化比較試験 (randomized controlled trial: 無作為化対照試験) を計画して、近いうちに、倫理審査委員会に出すところです。また、ペプチドワクチン単独での免疫学的な腫瘍内の有効性をみるという臨床試験も倫理委員会に申請中です。ということで終わりなのですが、いろいろ言いたいことはあるのですが、このようながんワクチンは本当に有効なのかということは、我々が臨床研究でどんどん臨床試験をやっていくしかないと考えておまして、それでいいものが出てきたら製薬会社の人にぜひ拾っていただいて、治験をやって確認していただいて、ここから薬が出ていくことを期待しております。がん患者さんのために何とか我々も頑張って、製薬業界の方にも手伝っていただき、どんどん薬が出ればと考えております(表8)。

以上です。

## 5. 肝癌の個別化医療 ——ワクチン・免疫療法を中心に\*

中面 哲也    澤田 雄    水野 正一\*\*

**【要旨】** 進行肝細胞癌患者を対象にした glypican-3 (GPC3) ペプチドワクチンの臨床第 I 相試験の結果、ほぼ全例の血液中にペプチド特異的 CD8 陽性キラー T 細胞 (CTL) の頻度の増加が検出され、また、CTL がペプチドワクチン後の癌組織内に多数浸潤していることも複数の症例で証明できた。今回、末梢血中 GPC3 ペプチド特異的 CTL の最大頻度と生命予後との関連についても報告し、個別化医療にまで踏み込んでみたい。

### はじめに

本稿では肝細胞癌を対象としたワクチン・免疫療法について述べる。肝細胞癌においては、海外では目立った成績を示す癌ワクチンなどの免疫療法は開発されていない。国内では、われわれが HLA-A24, -A2 陽性肝細胞癌患者を対象に glypican-3 (GPC3) ペプチドワクチンの臨床試験を実施している。われわれの臨床試験や基礎研究をとおして、ワクチン・免疫療法を中心に本稿のテーマである肝癌の個別化医療にまで踏み込めればと考える。

### I. 肝細胞癌に対する標準治療

遠隔転移のない肝細胞癌では切除、穿刺局所療法 (局所壊死療法)、動脈塞栓療法などの局所療法

法が標準治療であり、肝内病変の大きさ、数などの腫瘍進行度と背景にある肝機能を評価して治療法が選択される。一般的に肝機能が良好で残肝機能が十分と判断される症例で、比較的大きな単発あるいは少数の腫瘍の場合には主に肝切除が選択され、3 cm, 3 個以下の症例では経皮的局所壊死療法、なかでも最近ではラジオ波焼灼療法が行われることも多い。これらはいずれも根治的治療と位置づけられている。その他に当院などでは陽子線治療も行われているが、治療成績はほかの肝細胞癌根治的治療に匹敵することが判明しつつある。これらの治療は局所制御に優れているものの、根治的治療施行後も 5 年累積再発率が 70% を超えており、再発を防ぐための補助療法の開発が急務である。これまでレチノイド、インターフェロン、養子免疫療法、ビタミン K<sub>2</sub> などの補助療法により良好な無再発生存率が得られたという報告も認められている。最近では、sorafenib の補助療法としての有効性を検証するグローバルな臨床試験も実施されている。しかしながら、現在までわが国はもちろん、国際的にも標準的な補助療法は確立していない。

一方、局所治療の適応とならない症例では抗癌

キーワード：ペプチドワクチン、glypican-3 (GPC3)、ペプチド特異的キラー T 細胞 (CTL)

\* Personalized cancer immunotherapy for hepatocellular carcinoma

\*\* T. Nakatsura (室長), Y. Sawada, S. Mizuno: 国立がん研究センター東病院臨床開発センターがん治療開発部機能再生室 (☎277-0882 柏市柏の葉 6-5-1).

薬による動注化学療法や全身化学療法が行われてきたが、長い間その有用性は示されなかった。近年、海外の臨床試験において sorafenib が生存期間の有意な延長を示し、本邦においても進行・再発肝細胞癌に対する治療薬として使用され始めた。しかし本邦の肝細胞癌患者に対する有用性についてはいまだ不明な点も多く、また低い奏効率や高い有害事象発生率などの問題点が指摘されており、さらに有効で副作用の少ない治療法の開発が求められている。

## II. 癌の免疫療法

癌の免疫療法の概念はすでに19世紀からあった。医師たちは癌患者が細菌に感染すると、癌が小さくなる場合があることに気づいていた。そこから生まれた Coley's vaccine (toxin) は、時には癌の完全退縮を得たが、広くは受け入れられなかった。また、癌にはまれであるが、自然退縮が起こる。これにはおそらく免疫も関与している。1967年ごろには癌細胞の自家移植の報告がなされている。手術で得られた癌組織から癌細胞をばらばらにして、1万個、10万個、100万個、1,000万個、1億個とその患者の皮下に移植した結果、進行癌の患者でも1万個は完全に拒絶され、10万個では時に移植が成立し、1億個ではほとんど移植が成立することがわかった。これらの研究結果は、癌に対する免疫の確かな存在と、一方ではその限界も示しているといえよう。

1991年に Boon<sup>1)</sup>らにより、ヒトの免疫系が癌を異物として認識し、排除しうることによって、再び癌免疫研究は勢いを盛り返し現在にいたっている。現在までにさまざまな癌拒絶抗原およびペプチドが同定され、世界中で臨床試験がすすめられている。最近では、前立腺癌に対して“Provence” (Dendreon社、一般名：sipuleucel-T) という樹状細胞療法が米国食品医薬品局 (FDA) に承認され話題になったが、その他にもいくつかの第Ⅲ相臨床試験での有効性も報告されている。日本国内でもさまざまな施設から癌に対するペプチドワクチンの有効例の報告が散見される。一方では、最近、子宮頸癌の予防ワクチンが話題であるが、免疫療法がより有効であるのは癌の再発予防や予防であると考えられ、免疫療法を用いた根治治療後の再発予

防法や癌発症予防法の開発も必要である。本稿では、われわれが研究している GPC3ペプチドを用いた免疫療法について述べる。

## III. ペプチドワクチン療法の概念実証 (proof of concept : POC)

ペプチドワクチン療法により癌細胞を傷害するメカニズムを考えてみると、ペプチドをワクチンとして患者の皮内に注射すると、皮内の Langerhans細胞 (樹状細胞) 表面のヒト白血球抗原 (HLA) にペプチドがのり、その後リンパ節に移動して、リンパ節でペプチドをのせた樹状細胞によって刺激を受けたキラー T細胞 (CTL) が活性化し増え、血流によってペプチドを HLA 表面に提示している癌細胞を攻撃するが、ペプチドを提示していない正常細胞は傷害しないという、目でみることのできない複雑な生体反応である (図1)。逆にいうと、ペプチドワクチンにより血液中にペプチド特異的 CTLが増加して、その CTLが実際に癌の組織の中に浸潤しない限りは癌細胞の傷害、つまり臨床効果は起こりようがない。すなわち、ペプチドワクチン投与後に血液中にペプチド特異的 CTLが増えるかどうか、さらにその CTLが実際に癌の組織の中に浸潤するかどうかを証明することこそが、本療法の“POC”であり、それすら起こっていなければ臨床効果は起こるはずがない。

## IV. GPC3ペプチドワクチンの臨床第Ⅰ相試験の概要<sup>2)</sup>

進行肝細胞癌33例を対象に臨床第Ⅰ相試験を実施した。1回の投与量を0.3, 1, 3, 10, 30 mgの5段階とし、2週間おきに3回、左右の腋窩部、腹部および鼠径部の皮内に incomplete Freund's adjuvant (IFA) と混ぜたエマルジョン製剤を、安全性を確認しながら用量を増して投与した。

33例中、注射時のその日のうちに消失する一過性の潮紅は27例 (82%) に認められ、うち2例には一過性の異所性の皮疹、1例には一過性の広範の潮紅を認めた。発熱は37.5℃以上が8例で、うち38℃以上が4例にみられたが、いずれも一過性で、解熱剤の使用を要しなかった。注射部の紅斑は33例全例にみられ、うち6例には軽度の搔痒があり、crotamiton クリームを処方した。炎症反



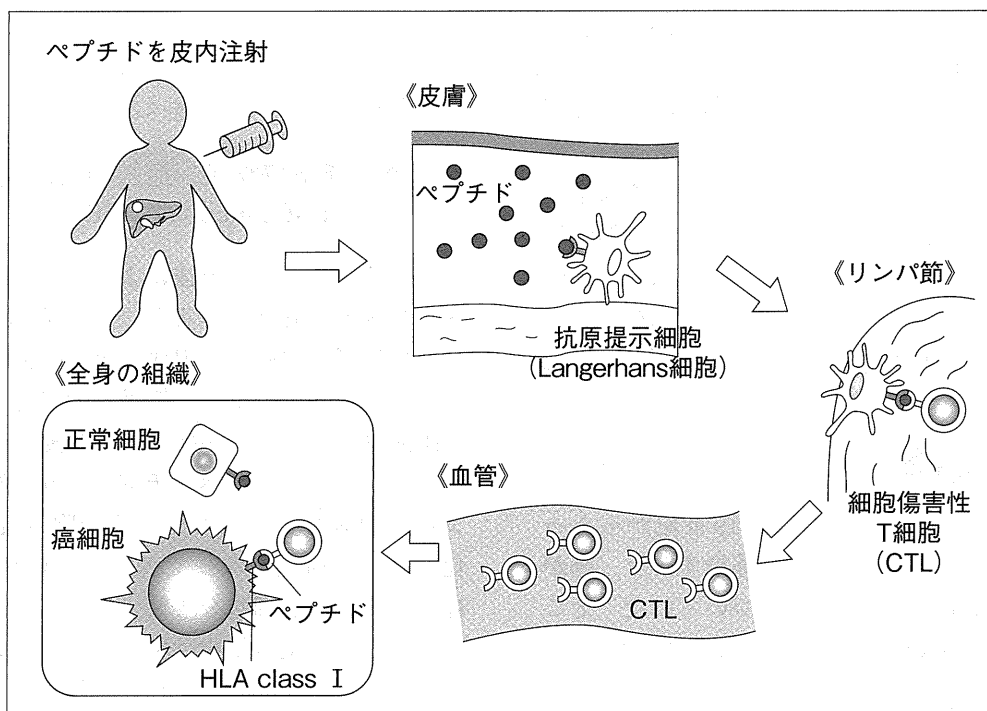


図1. ペプチドワクチン療法の概略

応を伴う疼痛や腫脹は認められなかった。また、Grade 3の肝機能障害 (AST, ALT, T-Bil) を4例に認めたが、いずれも癌の増悪によるものと判断された。以上、安全性においては問題ないと考えられた。

33例中30例 (91%) に末梢血中ペプチド特異的 CTLの頻度の増加が検出され、その頻度は投与量依存性に増加しており、免疫学的反応も確認された<sup>3)</sup>。7例ではワクチン後の腫瘍の生検を行い、うち5例でワクチン前の腫瘍内には浸潤していなかった CD8陽性の CTLがワクチン後の腫瘍内に多数浸潤している像も観察できた。本ペプチドワクチン療法の POCは得られたと考えている。

臨床効果については、3回のワクチン投与後1ヵ月後の CTの Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.0での評価では、33例中1例が PR, 18例が SD (SD以上59.4%), 13例が PD, 1例が NE (評価できず) であり、5例には腫瘍内の壊死、一部腫瘍の縮小などの所見も認められた。Time to progression (TTP) 中央値は3.4ヵ月、全生存期間 (OS) 中央値は9ヵ月であった。

#### V. 末梢血中 GPC3ペプチド特異的 CTLの最大頻度と生命予後との関連性についての解析

GPC3ペプチドワクチン臨床第I相試験において、ペプチドワクチンを投与された患者33例の末梢血中 GPC3ペプチド特異的 CTLの最大頻度と生命予後との関連性を検討した。

免疫学的有効性の評価の指標として、*ex vivo* IFN- $\gamma$  ELISPOT解析により得られた末梢血単核球50万個中の GPC3ペプチド特異的 T細胞の最大頻度を用いた。GPC3ペプチド特異的 CTL活性が生命予後に対する効果を検討するため、OSの予後因子を単変量解析 (Mantel-Cox) および多変量解析 (Cox回帰分析) で検討した。

OSの予後因子は、単変量解析では遠隔転移なし ( $p = 0.032$ )、脈管浸潤あり ( $p = 0.04$ )、AFP 100 ng/ml以上 ( $p = 0.003$ )、RECIST腫瘍径10 cm以上 ( $p = 0.003$ )、肝内病変の長径和10 cm以上 ( $p < 0.001$ )、GPC3ペプチド特異的 CTLの最大頻度50未満 ( $p = 0.033$ )であった。また、多変量解析では AFP 100 ng/ml以上 ( $p = 0.007$ )、GPC3ペプチド特異的 CTL活性50未満 ( $p = 0.040$ ) が予後因子

表1. 全生存期間に対する予後因子の解析

	<i>p</i>	多変量解析	AFPとCTLの交絡因子補正
性別(男/女)	0.991		
年齢(≥65歳/<65歳)	0.608		
performance status(0/1)	0.707		
Child-Pugh分類(A/B)	0.063		
肝炎ウイルスの有無(+/-)	0.956		
肝外病変の有無(+/-)	0.032	0.378	0.341
脈管浸潤(Vp3, Vv3以上)の有無(+/-)	0.040	0.703	0.791
AFP(≥100 ng/ml/<100 ng/ml)	0.003	0.007	0.004
腫瘍径 RECIST 評価(≥10 cm/<10 cm)	0.003	0.092	0.089
肝内病変の長径和(≥10 cm/<10 cm)	<0.001	0.903	0.518
CTL活性(≥50/<50)	0.033	0.040	0.013
HLA(A2/A24)	0.091		
ワクチン投与量(≥1 mg/<1 mg)	0.053		
interaction of AFP and CTL			0.144

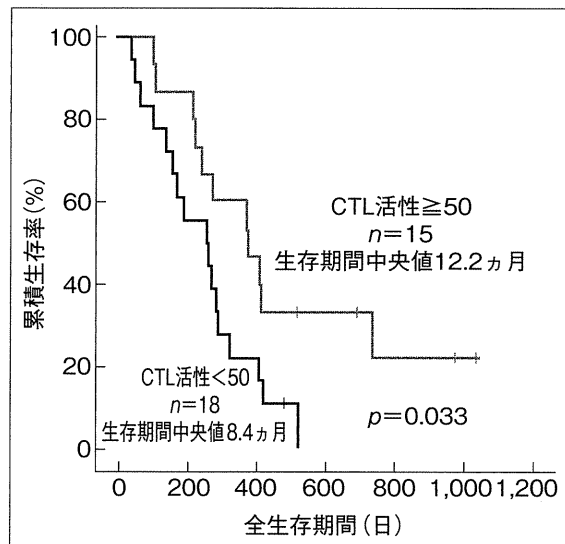


図2. 全生存期間 (CTL最大活性≥50群 vs <50群)

であった(表1). 全33例のGPC3ペプチド特異的CTL活性とOSの分布図を検討すると、両者に有意な相関( $p = 0.031$ )を認めた。さらにOS中央値では、GPC3ペプチド特異的CTL活性50以上群は12.2ヵ月、50未満群は8.4ヵ月と有意差( $p = 0.033$ )を認めた(図2)。GPC3ペプチド特異的CTLの最大頻度50以上( $n = 15$ )と50未満( $n = 18$ )の2群に分けて検討したところ、臨床背景因子に関しては、2群間に有意差を認めるものはな

く、ワクチン投与量(≥1 mg vs <1 mg)のみで有意差( $p = 0.004$ )を認めた(表2)。これらの結果より、GPC3ペプチド特異的T細胞の最大頻度50以上はOSに対する有意かつ独立した予後因子と考えられた。

ワクチン1.0 mg以上投与された患者の60% (25例中15例)でGPC3ペプチド特異的CTL活性50以上となったが、十分なCTLの誘導(≥50)ができない患者も確かに存在した。またペプチドワク

表2. 臨床背景因子 (CTL活性 $\geq 50$ 群 vs CTL活性 $< 50$ 群)

計 ( $n = 33$ )	CTL活性 $\geq 50$ ( $n = 15$ )	CTL活性 $< 50$ ( $n = 18$ )	$p$
性別 (男/女)	13/2	15/3	1.000
年齢 (歳)	63.4 $\pm$ 11.7	65.1 $\pm$ 8.1	0.636
performance status (0/1)	12/3	16/2	0.639
Child-Pugh分類 (A/B)	13/2	13/5	0.413
肝炎ウイルスの有無 (+/-)	11/4	12/6	0.722
肝外病変の有無 (+/-)	10/5	10/8	0.722
脈管浸潤 (Vp3, Vv3以上)の有無 (+/-)	2/13	5/13	0.413
末梢血リンパ球数 (個/ $\mu$ l)	1,303 $\pm$ 406	1,323 $\pm$ 490	0.901
AFP ( $\geq 100$ ng/ml/ $< 100$ ng/ml)	6/9	12/6	0.170
腫瘍径 RECIST 評価 (cm)	12.2 $\pm$ 6.2	14.1 $\pm$ 7.7	0.453
肝内病変の長径和 (cm)	6.9 $\pm$ 8.1	11.5 $\pm$ 9.4	0.148
HLA (A2/A24)	7/8	9/9	1.000
ワクチン投与量 ( $\geq 1$ mg/ $< 1$ mg)	15/0	10/8	0.004

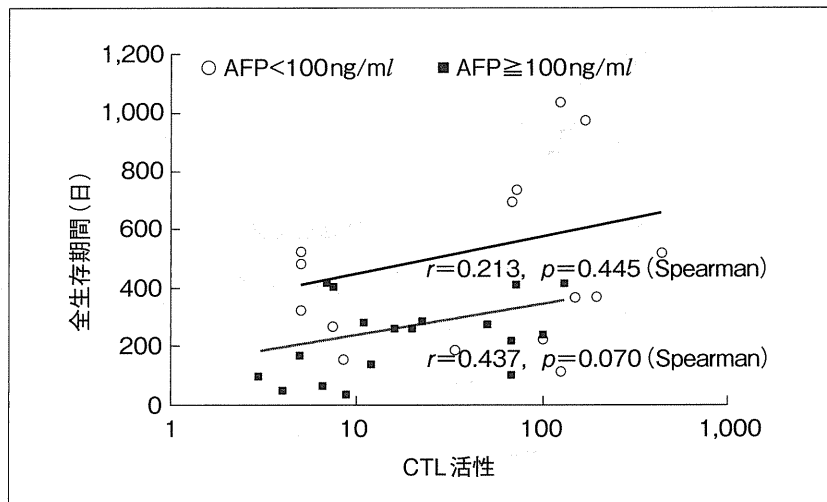


図3. OSとCTL活性分布 (AFP)

チン治療での responder と non-responder を予測することは、大きな課題となっている。今回、予後因子でもある AFP、肝内病変の長径和と CTL の誘導には関連が強い傾向 (表2) があり、次にこれらに着目し検討した。AFP  $\geq 100$  ng/ml ( $n = 18$ ) と AFP  $< 100$  ng/ml ( $n = 15$ ) を 2 群に分け、GPC3 ペプチド特異的 CTL 活性と OS の分布図 (図3) を検討すると、AFP  $< 100$  ng/ml の群で CTL 活性がよい場合、長期生存が注目された。一方、AFP  $\geq 100$  ng/ml でも CTL 活性と OS は相関傾向を示していた。OS 中央値を検討すると、AFP  $\geq 100$  ng/ml ( $n = 18$ ) では、GPC3 ペプチド

特異的 CTL 活性 50 以上群 ( $n = 6$ ) は 8.0 ヶ月、50 未満群 ( $n = 12$ ) は 5.5 ヶ月に対して ( $p = 0.589$ )、AFP  $< 100$  ng/ml ( $n = 15$ ) では、GPC3 ペプチド特異的 CTL 活性 50 以上群 ( $n = 9$ ) は 24.2 ヶ月、50 未満群 ( $n = 6$ ) は 8.8 ヶ月と GPC3 ペプチド特異的 CTL 活性 50 以上が、統計学的な有意差はないものの大きく予後に寄与する傾向を認めた ( $p = 0.117$ ) [図4]。同様に肝内病変の長径和  $\geq 10$  cm ( $n = 15$ ) と肝内病変の長径和  $< 10$  cm ( $n = 18$ ) を 2 群に分け、GPC3 ペプチド特異的 CTL 活性と OS の分布図 (図5) を検討すると、肝内病変の長径和  $< 10$  cm ( $n = 18$ ) の群で CTL 活性がよ

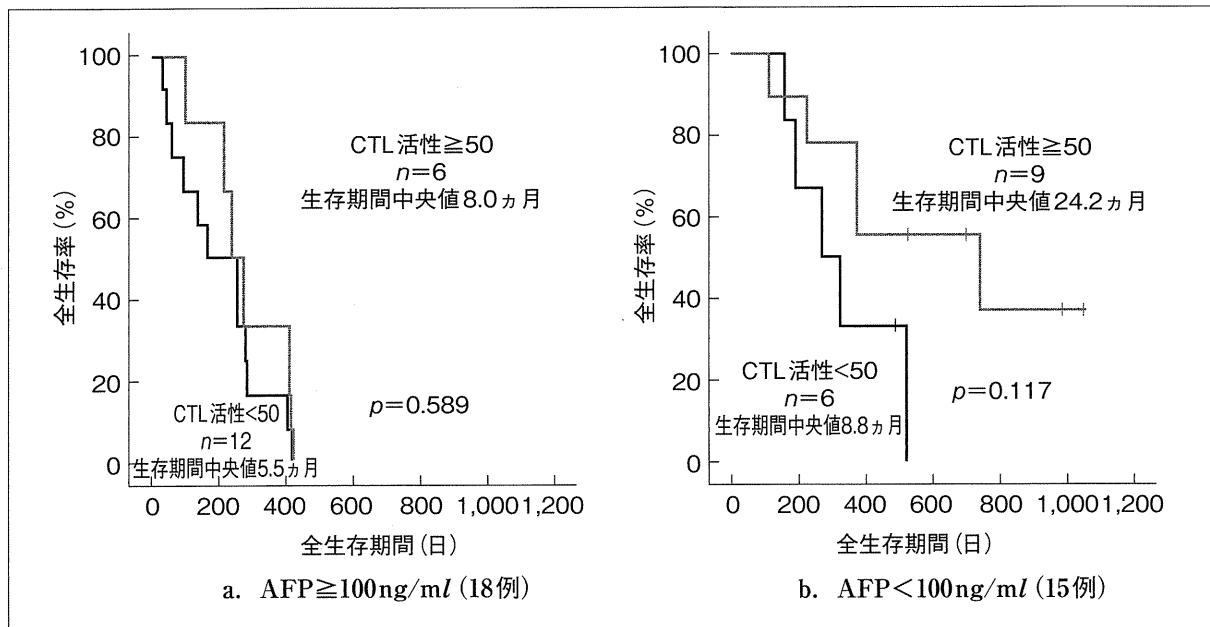


図4. 全生存期間 (CTL活性 ≥ 50群 vs < 50群)

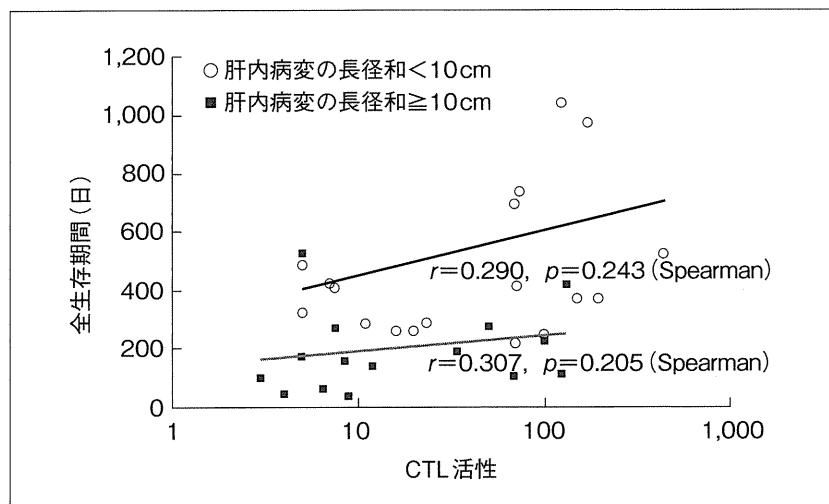


図5. OSとCTL活性分布 (肝内病変の長径和)

い場合、長期生存が目された。OS中央値を検討すると、肝内病変の長径和 < 10 cm ( $n = 18$ ) の群では GPC3ペプチド特異的 CTL活性50以上群 ( $n = 10$ ) は13.6ヵ月、50未満群 ( $n = 8$ ) は9.4ヵ月と GPC3ペプチド特異的 CTL活性50以上が、統計学的な有意差はないものの大きく予後に寄与する傾向を認めた ( $p = 0.125$ ) [図6]。

以上の結果から、AFP < 100 ng/ml、肝内病変の長径和 < 10 cm は responderの指標となりうる可能性を認めた。同じ進行肝細胞癌でも、これらのある程度予後のよい集団に対しては、ワクチン

による生存期間延長の可能性が期待できるため、その意義をさらなる臨床試験で確認すべきと考える。

一方 AFP ≥ 100 ng/ml、肝内病変の長径和 ≥ 10 cm の群でも CTL活性と OSは相関傾向もあり、予後の期待できないこれらの患者でも、OSの差は出にくいことは予想されるものの、ワクチンの効果を確認する意義はあると考えている。

#### おわりに

このようなワクチン療法は元来、腫瘍がない、

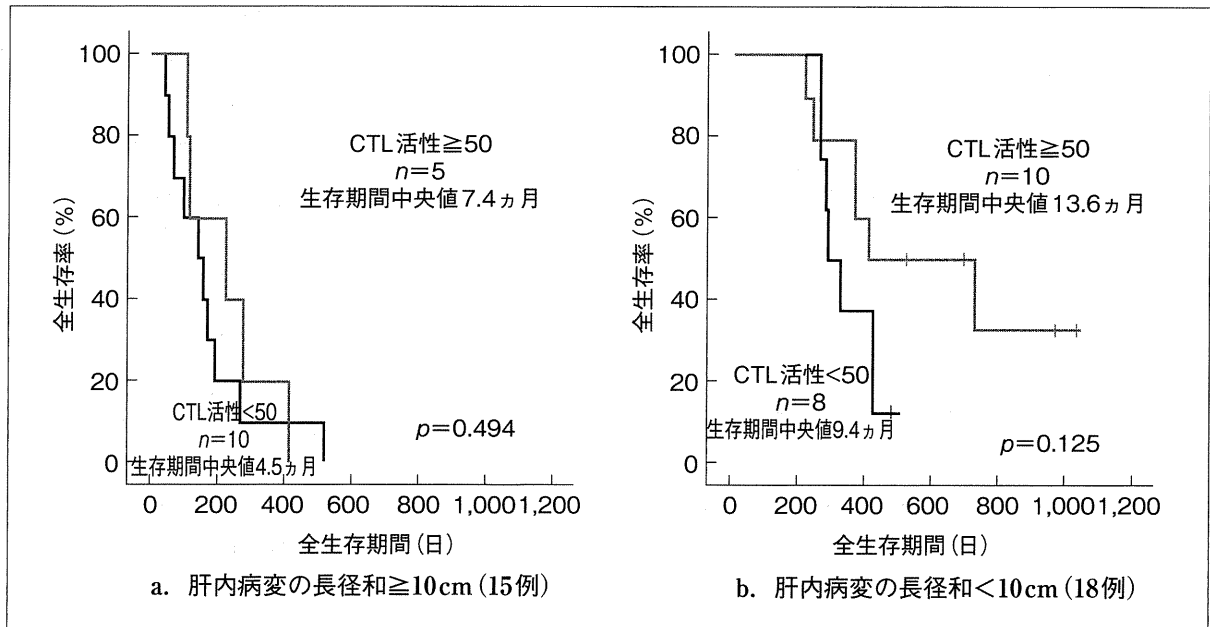


図6. 全生存期間 (CTL最大活性 $\geq 50$ 群 vs  $< 50$ 群)

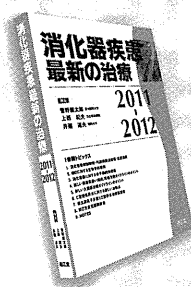
あるいはCTでみえない腫瘍があったとしても腫瘍量が少ない状態でこそ威力を発揮すると考えられ、現在、手術やラジオ波焼灼療法などの肝細胞癌根治的治療後の再発予防効果を検証する第II相試験を実施中である。一方われわれは、腫瘍量が多い状態でも、ペプチドワクチン単独療法以上に有効性が期待できるような免疫療法の開発にも取り組んでおり、基礎研究の成果を活かして新しい治療の臨床試験も実施していく計画である。基礎研究と臨床試験の繰り返しにより、多くの肝細胞癌あるいは慢性肝炎・肝硬変患者に役立つような治療法を開発していきたい。

◆ ◆ ◆ 文献 ◆ ◆ ◆

- 1) van der Brugger P, Traversari C, Chomez P et al : A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* **254** : 1643-1647, 1991
- 2) 中面哲也 : ペプチドワクチン—国内で臨床試験の行われているペプチドワクチン療法—GPC3. *Mebio* **27** : 49-55, 2010
- 3) Yoshikawa T, Nakatsugawa M, Nakatsura T et al : HLA-A2-restricted glypican-3 peptide-specific CTL clones induced by peptide vaccine show high avidity and antigen-specific killing activity against tumor cells. *Cancer Sci* **102** : 918-925, 2011

\* \* \*

nkp



■ 消化器領域の最新情報と治療方針を整理し、簡潔にまとめた

## 消化器疾患最新の治療 2011-2012

編集 菅野健太郎 (自治医科大学教授) / 上西紀夫 (公立昭和病院院長) / 井廻道夫 (昭和大学教授)

■ B5判・494頁 2011.2. ISBN978-4-524-26381-3

定価 **10,500円** (本体 10,000円+税 5%)

臨床雑誌  
外科

## 特集

## 進化するがん免疫療法(ワクチン療法, 細胞療法, 抗体療法)

# ペプチドワクチンを用いた免疫療法

## 1)Glypican-3(GPC3)由来ペプチド ワクチン療法\*

澤田 雄\*\*,\*\*  
中面 哲也\*\*

**Key Words** : peptide vaccine, glypican-3, cytotoxic T-lymphocyte, clinical trial, tumor-associated antigen

## はじめに

1991年にBoonらにより, ヒト悪性黒色腫のがん抗原をコードする遺伝子が同定され, ヒトの免疫系が, がんを異物として認識し排除しうること科学的な根拠が与えられた. 現在までに, さまざまながん拒絶抗原およびペプチドが同定され, その有効性を確かめる臨床試験が進められている. 最近では, 前立腺がんに対してsipuleucel-T (Provenge®)という樹状細胞療法, メラノーマに対する抗CTLA-4抗体ipilimumab (Yervoy®)などの第III相臨床試験での免疫療法の有効性も報告され, Food and Drug Administration (FDA)に承認されている. 日本国内でもさまざまな施設からがんに対するペプチドワクチンの有効例の報告が散見される. 一方, 子宮頸がんの予防ワクチンが話題となっているが, 免疫療法はがんの再発予防や予防においてより有効であると見込まれ, 免疫療法を用いた根治治療後の再発予防法やがん発症予防法の開発も必要である.

また, 肝細胞がんにおいては, 海外では目立っ

た成績を示すがんワクチンなどの免疫療法は開発されていない. 国内では, われわれがGPC3ペプチドワクチンの臨床試験を実施している. 本稿では, われわれが研究しているGPC3ペプチドワクチンによる免疫療法について述べる.

### GPC3ペプチドワクチン療法 による抗腫瘍効果メカニズム

がん胎児性抗原glypican-3 (GPC3)は, ヘパラン硫酸プロテオグリカンファミリーに属し, 肝細胞がん, 卵巣明細胞腺がん, 肺扁平上皮がん, 一部の小児がん(肝芽腫, 腎芽腫, 卵黄嚢腫)などにおいて特異的に高発現し, 正常組織においては胎生期の肝臓あるいは免疫学的に隔離された胎盤でのみ高発現している<sup>1)~4)</sup>. 発現の組織特異性が優れていることから, われわれは, この新規がん胎児性抗原GPC3が, 理想的な腫瘍拒絶抗原になりえるかどうかを検討し, マウスや肝細胞がん患者の血液中リンパ球を用いて, 日本人の約60%が陽性であるHLA-A24拘束性GPC3由来ペプチド(EYILSLEEL)を同定した<sup>5)</sup>. 同様に, 日本人の40%が陽性で, 欧白人のメジャータイプであるHLA-A2拘束性GPC3由来ペプチド(FVGEFFTDV)を同定した<sup>6)</sup>.

GPC3ペプチドワクチン臨床試験を前に, マウ

\* Glypican-3 (GPC3)-derived peptide vaccine therapy.

\*\* Yu SAWADA, M.D. & Tetsuya NAKATSURA, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センターがん治療開発部機能再生室[☎277-8577 柏市柏の葉6-5-1]; Section for Cancer Immunotherapy, Investigative Treatment Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa 277-8577, JAPAN

\*\*\* 横浜市立大学医学部消化器・腫瘍外科学

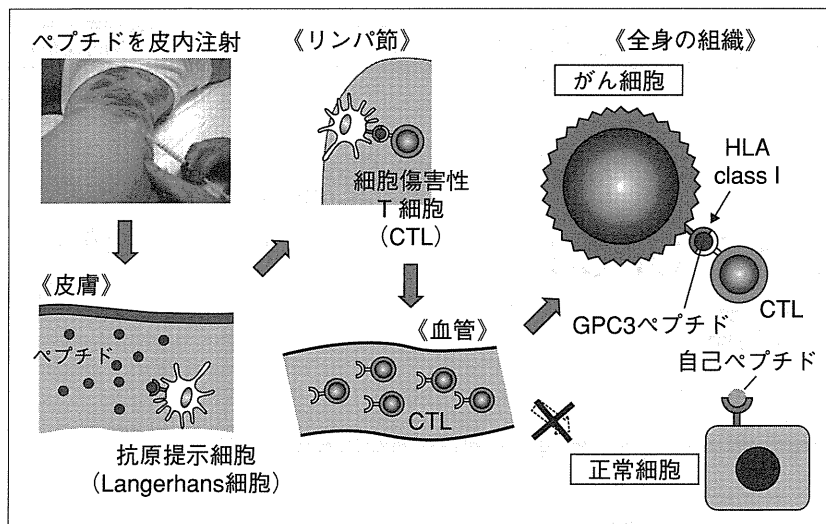


図1 ペプチドワクチン療法の概略

モデルを用いて2種類のGPC3ペプチドとともに投与する至適アジュバントの検討を行った<sup>7)</sup>。ペプチド単独群，不完全フロイントアジュバント(IFA)との併用群，CpG併用群， $\alpha$ -GalCel併用群，水酸化アルミニウム併用群の5群で比較したところ，IFAとの併用投与群においてのみ，GPC3特異的なキラーT細胞(CTL)が誘導された。また，このCTL誘導能は，ペプチド投与量に依存することが観察された。

この同定されたGPC3ペプチドをワクチンとして患者の皮内に注射すると，皮内のランゲルハンス細胞(樹状細胞)表面のHLAにペプチドが結合し，その後リンパ節に移動して，リンパ節でペプチドをのせた樹状細胞によって刺激を受けたCTLが活性化および増殖する。活性化したCTLは，血流によってGPC3ペプチドをHLA表面に提示しているがん細胞を攻撃するが，GPC3ペプチドを提示していない正常細胞は傷害しないと考えられた(図1)。

### GPC3ペプチドワクチン 第I相臨床試験の概要<sup>8)</sup>

進行肝細胞がん33例を対象に，臨床第I相試験を2007年2月から実施し2009年11月に完了した。主要評価項目は安全性，副次評価項目として，無増悪期間(TTP)，生存期間(OS)などの臨床効果のほか，免疫学的反応を設定した。

1回の投与量を0.3, 1, 3, 10, 30mgの5段階

とし，2週間おきに3回左右の腋窩部，腹部および鼠径部の皮内にアジュバント剤であるIFAとともに，安全性を確認しながら用量を増して投与した。

33症例全例にdose limiting toxicity(DLT)は出現しなかった。この試験で認められた有害事象を表1に示す。Grade3の肝機能障害は4人の患者で観察されたが，効果安全性評価委員会により，病勢の進行によるものと判断された。注射時のその日のうちに消失する一過性の潮紅は27例(82%)に認められ，うち2例には一過性の異所性の皮疹，1例には一過性の広範の潮紅を認めた。発熱は37.5℃以上が8例で，うち38℃以上が4例にみられたがいずれも一過性で，解熱剤の使用を要しなかった。注射部の紅斑は33例全例にみられ，うち6例には軽度の搔痒があり，クロタミトン(オイラックス<sup>®</sup>)クリームを処方した。炎症反応を伴う疼痛や腫脹は認められなかった。これらの結果より，GPC3ペプチドワクチン療法は安全性に問題がないと判断された。

3回のワクチン投与後1か月後のCTのResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST) version 1.0での評価では，全33例中，1例部分奏効(PR)と判定され，18例でstable disease(SD)と判定された。2か月間の病勢コントロール率(PR+SD)は60.6%であった。SDと判定された患者のうち4名で，PRの基準を満たしていないが腫瘍の壊死または腫瘍の部分的な減少が観察された。

表 1 有害事象一覧

有害事象	症例数(%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3
全イベント	33(100)	9(27.3)	20(60.6)	4(12.1)
免疫反応全イベント	33(100)	27(81.8)	6(18.2)	0
薬剤熱	8(24.2)	4(12.1)	4(12.1)	0
紅斑, 潮紅	27(81.8)	24(72.7)	3(9.1)	0
注射部の硬結	33(100)	33(100)	0	0
皮膚掻痒	6(18.2)	6(18.2)	0	0
血液関連全イベント	15(45.4)	6(18.2)	9(27.3)	0
白血球減少	6(18.2)	2(6.1)	4(12.1)	0
好中球減少	8(24.2)	5(15.2)	3(9.1)	0
貧血	5(15.2)	2(6.1)	3(9.1)	0
血小板減少	3(9.1)	1(3.0)	2(6.1)	0
PT-INR上昇	2(6.1)	2(6.1)	0	0
肝機能障害	23(69.7)	10(30.3)	9(27.3)	4(12.1)
高ビリルビン血症	9(27.3)	3(9.1)	4(12.1)	2(6.1)
AST上昇	14(42.4)	4(12.1)	6(18.2)	4(12.1)
ALT上昇	12(36.4)	10(30.3)	1(3.0)	1(3.0)
腎機能障害	9(27.3)	6(18.2)	3(9.1)	0
Cr上昇	4(12.1)	2(6.1)	2(6.1)	0
蛋白尿	6(18.2)	4(12.1)	2(6.1)	0
その他				
ALP上昇	9(27.3)	4(12.1)	4(12.1)	1(3.0)
低アルブミン血症	10(30.3)	7(21.2)	3(9.1)	0
低Na血症	13(39.4)	12(36.4)	1(3.0)	0
高K血症	4(12.1)	4(12.1)	0	0

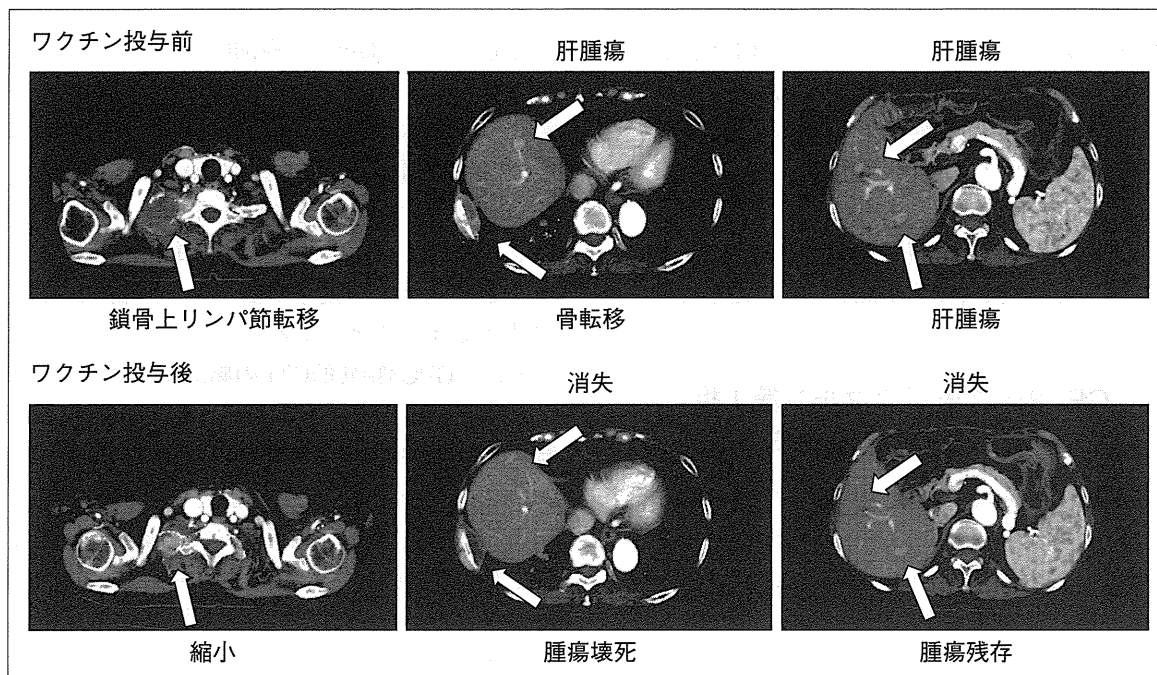


図 2 治療前後のCT画像(PR症例)

PR症例(図 2)では, ワクチン投与後鎖骨上リンパ節転移が著しく退縮, 2つの肝臓の腫瘍は消失し, 胸部の骨転移は, 壊死を示した. われわ

れは十分なインフォームドコンセントを得たあとに, CT上縮小傾向を認めなった肝臓の腫瘍, 壊死に陥った胸部骨転移に対し生検を行った.



表2 腫瘍マーカー減少症例

症例	AFP (ng/ml)				PIVKA-II (mAU/ml)			
	ワクチン 投与前	最低値	(週)*	減少率 (%)	ワクチン 投与前	最低値	(週)*	減少率 (%)
9	1,727.0	1,509.0	2	12.6	16,195.0	9,802.0	2	39.5
14	284.1	180.4	10	36.5	129,590.0	3,190.0	10	97.5
15	3,096.0	1,407.0	8	54.6	82.0	29.0	8	64.6
16	12.1	23.5	4	-94.2	113,890.0	45,214.0	4	60.3
17	334.7	543.0	2	-62.2	283.0	127.0	8	55.1
24	1.9	0.8	6	57.9	589.0	465.0	4	21.1
27	11.5	10.2	6	11.3	217.0	109.0	2	49.8
30	35.5	32.2	2	9.3	253.0	220.0	8	13.0
33	93.7	65.3	6	30.3	19.0	13.0	6	31.6

\* ワクチン投与開始後最低値を示した週。

驚くべきことに、CT上縮小傾向を認めなかった肝臓の腫瘍に、残存がん細胞と同程度の多くのCD8陽性T細胞が、浸潤していた。また、胸部骨転移のがん細胞はほとんど壊死に陥っており、viableながん細胞をわずかに認めるのみであった。

腫瘍マーカーであるAFP、PIVKA-IIは、33例中9例(27%)で投与前と比べて少なくとも一度の減少が観察された。これらの9例中7例では、PIVKA-IIのレベルはベースラインより30%以上低下した(表2)。32例中15例で、血清中のGPC3蛋白質がワクチン投与前に検出可能であった。腫瘍マーカーとしてのGPC3の血清レベルは、これら15例のうち12例で投与前より少なくとも一度は減少した。

今回の臨床試験の追跡調査期間中央値は38.3か月であった。TTP中央値は3.4か月、OS中央値は9.0か月であった。

### GPC3ペプチドワクチン第I相 臨床試験における免疫学的解析<sup>9)</sup>

本療法のproof of concept(POC)であるペプチドワクチン投与後に血液中にペプチド特異的CTLが増えるかどうか、さらにそのCTLが実際がんの組織の中に浸潤するかどうかに関して、免疫学的な解析を行った。

全33症例でワクチン投与前後での末梢血単核球細胞中のGPC3ペプチド特異的CTL(GPC3特異的CTL)の頻度を、*ex vivo* IFN- $\gamma$  ELISPOT assayにより解析した。GPC3ペプチドワクチンの投与により、33例中30例(91%)においてGPC3特異的

CTLを誘導できることがわかった。GPC3特異的CTLの頻度は、ペプチドの用量依存的に増加した。一般的に、いくつかの腫瘍抗原のCTLは直接*ex vivo*で検出することは困難であるが、驚くべきことに、GPC3ペプチドワクチン投与後であればGPC3特異的CTLは、9割以上の患者で直接*ex vivo*で検出することが可能であった。われわれはまた、GPC3ペプチドのDextramerを使用したフローサイトメトリ解析により、GPC3特異的CTLの頻度を分析した。GPC3特異的CTLの頻度は、ワクチン投与前後でDextramer陽性とCD8陽性細胞の割合として示された。症例32ではワクチン投与後、GPC3特異的CTLの頻度は0%から0.12%に増加した(図3)。体内には1兆個のリンパ球があるといわれており、単純に計算すると、ワクチンをたった2回投与することで10億個のCTLが誘導できたことになる。

また、GPC3特異的CTLの頻度をモニタリングした結果から、ワクチン3回投与終了後のGPC3特異的CTLの頻度は、30例中25例で減少し持続しないことがわかった。継続投与を可能とするプロトコル改訂後、12例において継続投与を実施したが、そのうち9例で末梢血中GPC3特異的CTLの頻度が増加を認め、4回目以降のワクチンは意味があると考えられた。

われわれは、十分なインフォームドコンセントのもと7名の患者に、ワクチン投与後の治療効果の評価を目的に腫瘍生検を実施した。免疫組織化学的染色によってCD8陽性T細胞の浸潤を評価した。生検を施行した7例中5例で、腫

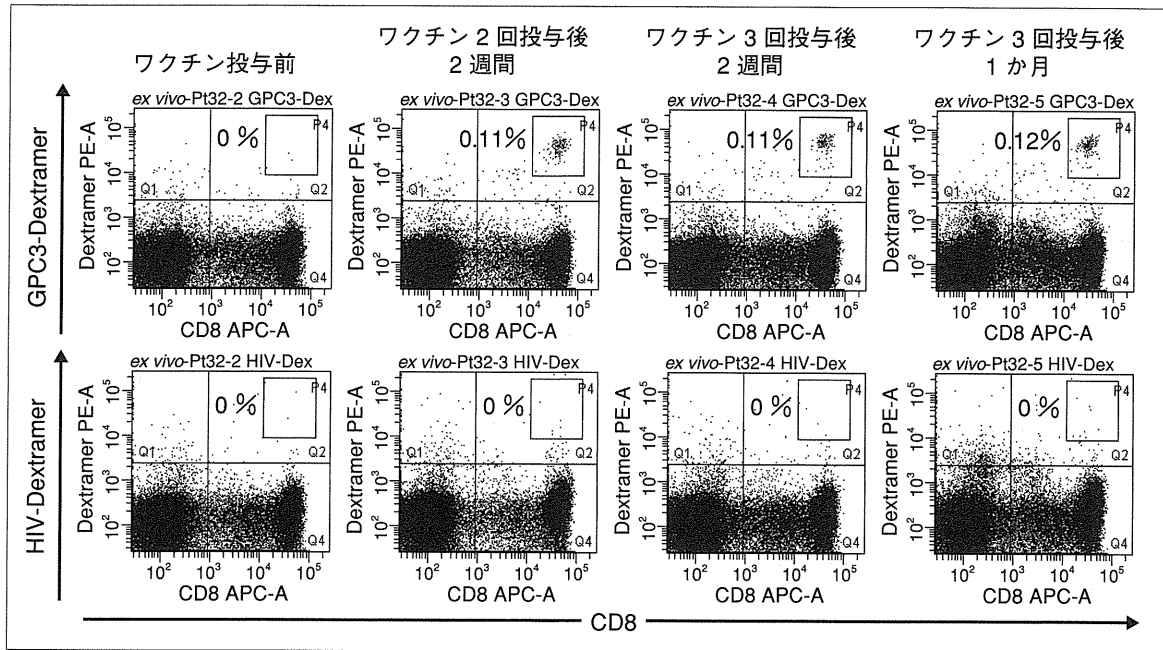


図3 Dextramerを使用したFACS解析GPC3特異的CTLの増加(症例32)

瘍に浸潤するCD8陽性 T細胞が、ワクチン投与後に増加していることを確認した。

GPC3特異的CTLの生命予後に対する効果を検討するため、*ex vivo* IFN- $\gamma$  ELISPOT解析により得られた末梢血単核球50万個中のGPC3特異的CTLの最大頻度とOSの関連について、統計学的な解析を行った<sup>10)</sup>。

本臨床試験でのOSの予後因子は、単変量解析(Mantel-Cox)では遠隔転移なし( $P=0.032$ )、尿管浸潤あり( $P=0.04$ )、AFP 100ng/ml以上( $P=0.003$ )、RECIST腫瘍径10cm以上( $P=0.003$ )、GPC3特異的CTLの頻度50未満( $P=0.033$ )であった。また、多変量解析(Cox回帰分析)では、AFP 100ng/ml以上 [ $P=0.004$ , Exp (b) = 4.661], RECIST腫瘍径10cm以上 [ $P=0.003$ , Exp (b) = 4.357], GPC3特異的CTLの頻度50未満 [ $P=0.032$ , Exp (b) = 2.709]が予後因子であった。全33例のGPC3特異的CTLの頻度とOSの分布図を検討すると、両者に有意な相関( $P=0.031$ )を認めた。GPC3特異的CTLの頻度50以上 ( $n=15$ )または50未満 ( $n=18$ )の2群に分けて検討したところ、臨床背景因子に関しては、2群間に有意差を認めるものではなく、ワクチン使用量( $\geq 1$  mg vs.  $< 1$  mg)のみで有意な差( $P=0.004$ )を認めた。さらに、OS中央値では、GPC3特異的CTL活性50以上群は12.2

か月、50未満群は8.5か月と、有意な差( $P=0.033$ )を認めた(図4-A)。われわれは、GPC3特異的CTL頻度はGPC3ペプチドワクチン療法の効果予測マーカーとなりうることを示した。

今回、予後因子でもあるAFP、RECIST腫瘍径とCTLの誘導には関連が強い傾向があり、次にこれらに着目し検討した。予後が良好と予想されるAFP 100ng/ml未満の患者( $n=15$ )では、OS中央値はGPC3特異的CTLの頻度50以上群( $n=9$ )は24.2か月、50未満群( $n=6$ )は8.8か月と、GPC3特異的CTLの頻度50以上が、統計学的な有意差はないものの大きく予後に寄与する傾向を認めた( $P=0.117$ ) (図4-B)。また、予後不良が予想されるAFP 100ng/ml以上かつRECIST腫瘍径10cm以上の患者( $n=11$ )では、OS中央値はGPC3特異的CTLの頻度50以上群( $n=5$ )は8.0か月、50未満群( $n=6$ )は2.1か月と、統計学的に有意な差を認めた( $P=0.008$ ) (図4-C)。これらの結果はGPC3ペプチドワクチン療法が、予後良好、不良の患者にも効果が期待できることを示していると考えられた。

### 現在施行中のGPC3ペプチドワクチン臨床試験

GPC3ペプチドワクチン投与により末梢血中に

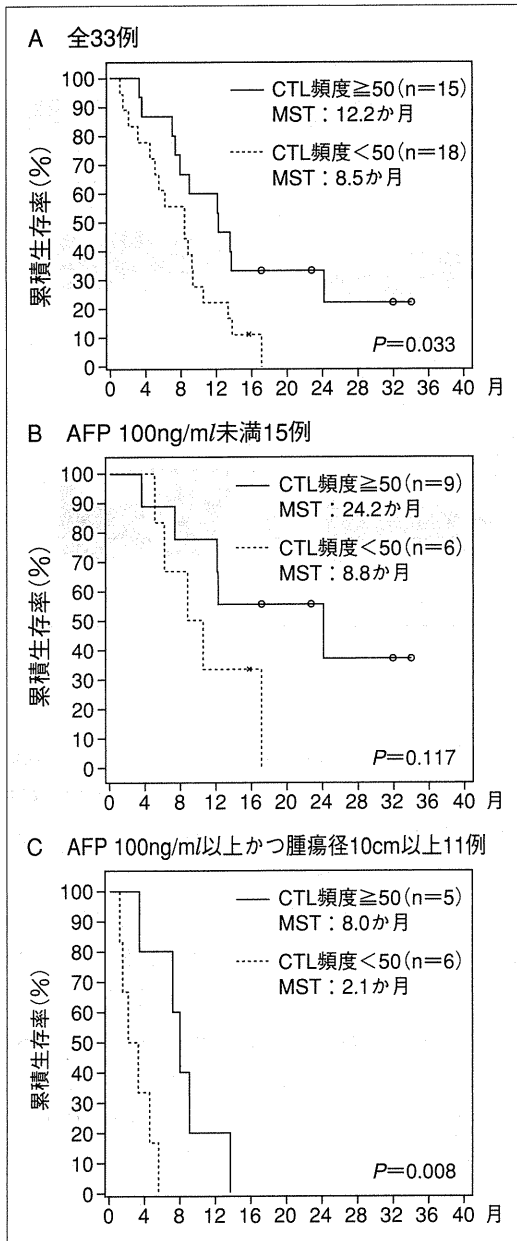


図4 GPC3特異的CTL頻度と生存期間

GPC3特異的CTLが誘導でき、多くのCD8陽性T細胞が腫瘍に浸潤するという十分な証拠を、われわれは臨床第I相試験から得ることができた。この結果は腫瘍抗原特異的CTLを用いた免疫療法の科学的根拠となりうる。しかし、われわれはワクチン投与後の腫瘍浸潤CD8陽性リンパ球が、GPC3特異的CTLであるかの十分な証明はできていない。現在、ワクチン投与後の腫瘍浸潤リンパ球が、GPC3特異的CTLであることの証明を目指して、進行肝細胞がん患者を対象としたGPC3

ペプチドワクチン療法前後で肝生検を行う臨床試験を開始している。今回この臨床試験で、GPC3ペプチドワクチン投与後に、顕著な抗腫瘍効果とともに急性炎症反応、肝機能障害をきたした肝細胞がんの1例を経験したので概略も後述する。

また、ペプチドワクチン療法は腫瘍がない、あるいはCTでみえない、腫瘍があったとしても腫瘍量が少ない状態でこそ威力を発揮すると考えられ、現在、手術やラジオ波焼灼療法(RFA)などの肝細胞がん根治的治療後の再発予防効果を検証する第II相試験を実施中である。

前述したようにGPC3は肝細胞がんのみならず、悪性黒色腫、卵巣明細胞腺がん、肺扁平上皮がん、一部の小児がん(肝芽腫、腎芽腫、卵黄嚢腫)などにも発現しており、これらのがんに対しても応用が期待できる。卵巣明細胞腺がんに関しては、名古屋大学産婦人科で有効性を確認する臨床第II相試験を開始している。また小児がんについては、第I相臨床試験を国立がん研究センター中央病院など5施設の小児がんグループにおいて、GPC3が発現している肝芽腫や腎芽腫などの小児がんを対象にスタートするところである。この小児がんグループでは、さらに、比較的予後不良な神経芽腫やユーイング肉腫、横紋筋肉腫を対象に、これらに発現する抗原のペプチドワクチンカクテルを用いて、GPC3に準じた臨床試験体制のもとで、薬事承認につなげるための第I相の医師主導臨床試験を実施する計画である。

症例提示(図5)

GPC3ペプチドワクチン投与後に、顕著な抗腫瘍効果とともに急性炎症反応、肝機能障害をきたした肝細胞がんの1例を供覧する。症例は62歳、男性。2009年9月、当院でhepatocellular carcinoma (HCC) (4病変)の診断で、肝動脈化学塞栓療法を開始され計4回施行した。2010年12月に、下大静脈浸潤が出現し、sorafenib療法を開始したが、2011年1月にprogressive disease (PD)の診断でsorafenibが中止された。2011年4月、GPC3ペプチドワクチン療法を開始した。ワクチン1回目投与後、発熱とgrade 3の肝機能障害

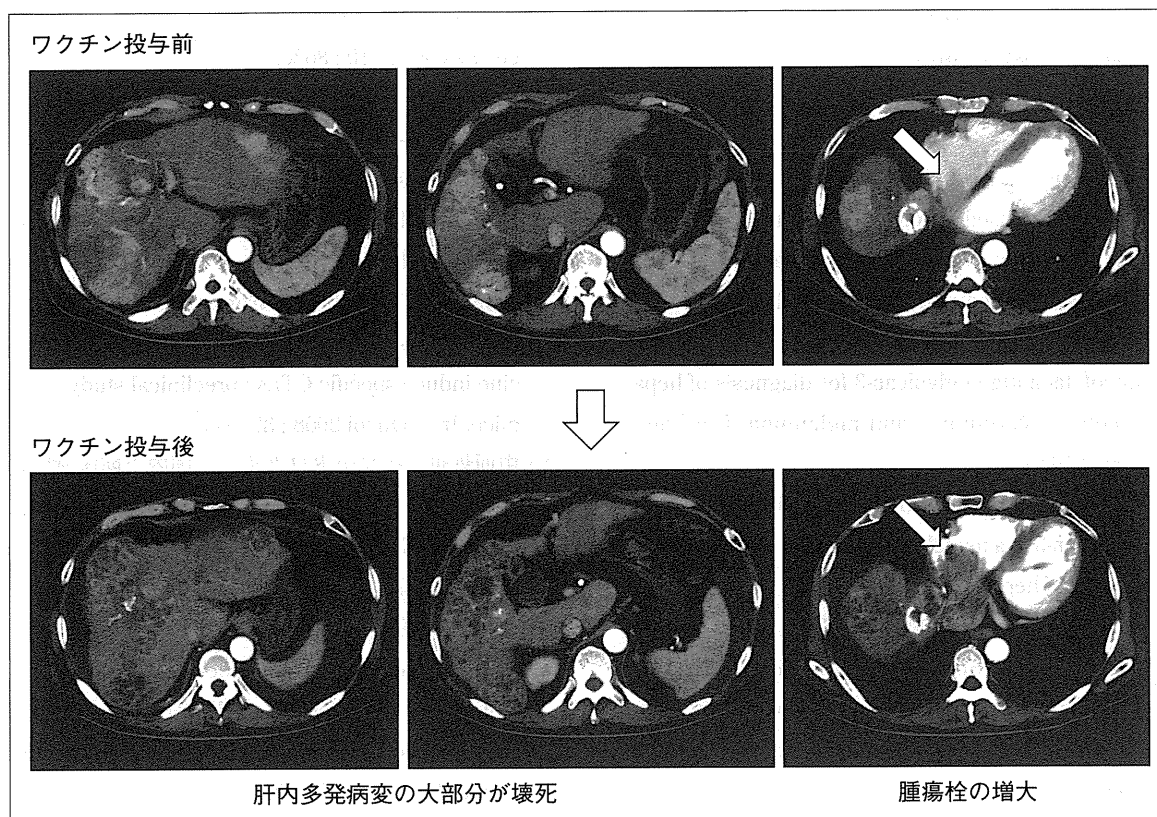


図5 症例提示CT画像

が出現した。経過観察のみでこれらは改善し、再度ワクチン投与を施行した。ワクチン2回目投与後9日目に全身倦怠感、37℃台の発熱、CRP 10.76mg/dl、T-Bil 4.0mg/dl (grade 3)、AST 523IU/l、ALT 327IU/l (grade 3)と再び急性炎症反応、肝機能障害が出現し入院した。腹部CTの結果、肝内の多発腫瘍のほとんどが造影剤に染まらなくなり壊死を示唆する所見を示したが、下大静脈から右房へ浸潤していた腫瘍栓は増大していた。急性炎症反応と肝機能障害は改善傾向を示したが、倦怠感を伴う全身状態の低下が徐々に増悪し、2回目のワクチン投与から31日後に死亡を確認した。病理解剖を施行したが、肝内のほとんどの腫瘍は壊死に陥っていた一方、下大静脈内腫瘍栓は著明に増大し、右心房の大半を占拠しており、下大静脈内腫瘍栓の増大による循環不全死と診断された。高度進行症例にもかかわらず、わずか2回のワクチン投与により肝内の多発病変のほとんどが壊死に陥っており、顕著な抗腫瘍効果を認めた症例であった。

### おわりに

われわれは、がん胎児性抗原glypican-3 (GPC3)を同定し、基礎研究の成果をもとに、GPC3ペプチドワクチンの臨床試験を実施してきた。ペプチドワクチン療法はがんの再発予防や予防においてより有効であると見込まれ、もう治療のない進行がん患者にとっても副作用が少なく、QOLを保ちながら生存期間(OS)を延ばせる可能性を示唆できたのではないかと考えているが、今後の臨床試験での検証が必要である。ペプチドワクチン投与後に血液中にペプチド特異的CTLが増えるかどうか、さらにそのCTLが実際がんの組織の中に浸潤するかどうかを証明することこそが、本療法の“proof of concept (POC)”であり、それすら起こっていなければ臨床効果は起こるはずがない。そのPOCをさらに確固たるものにするには、術前投与の臨床試験も実施したいところである。一方で、ペプチドワクチン療法単独では進行がんへの効果は決して劇的とはいえず、われわれは、さらに強力な免疫療法あ

るいはさまざまな治療法との併用なども基礎研究で開発し、臨床応用することも目指している。

### 文 献

- 1) Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, et al. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *Biochem Biophys Res Commun* 2003 ; 306 : 16.
- 2) Nakatsura T, Nishimura Y. Usefulness of the novel oncofetal antigen glypican-3 for diagnosis of hepatocellular carcinoma and melanoma. *BioDrugs* 2005 ; 19 : 71.
- 3) Shirakawa H, Kuronuma T, Nishimura Y, et al. Glypican-3 is a useful diagnostic marker for a component of hepatocellular carcinoma in human liver cancer. *Int J Oncol* 2009 ; 34 : 649.
- 4) Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, et al. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009 ; 100 : 1403.
- 5) Nakatsura T, Komori H, Kubo T, et al. Mouse homologue of a novel human oncofetal antigen, glypican-3, evokes T-cell-mediated tumor rejection without autoimmune reactions in mice. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 8630.
- 6) Komori H, Nakatsura T, Senju S, et al. Identification of HLA-A2- or HLA-A24-restricted CTL epitopes possibly useful for glypican-3-specific immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 2689.
- 7) Motomura Y, Ikuta Y, Kuronuma T, et al. HLA-A2 and-A24-restricted glypican-3-derived peptide vaccine induce specific CTLs : preclinical study using mice. *Int J Oncol* 2008 ; 32 : 985.
- 8) 中面哲也. ペプチドワクチン. 国内で臨床試験の行われているペプチドワクチン療法 GPC3. がん免疫療法の進歩と問題点—ペプチドワクチン療法, 抗体療法, 細胞療法—. *Mebio* 2010 ; 27 : 49.
- 9) Yoshikawa T, Nakatsugawa M, Suzuki S, et al. HLA-A2-restricted glypican-3 peptide-specific CTL clones induced by peptide vaccine show high avidity and antigen-specific killing activity against tumor cells. *Cancer Sci* 2011 ; 102 : 918.
- 10) 中面哲也, 澤田 雄, 水野正一. 肝癌の個別化医療—ワクチン・免疫療法を中心に. *外科* 2011 ; 73 : p. 1062.

\* \* \*

## ● 分子標的治療

## 肝細胞がんに対する分子標的治療の現況

古瀬 純司\*\*\* 北村 浩\* 廣川 智\*  
高須 充子\* 長島 文夫\*\*

## 要 旨

進行肝細胞がんに対して、マルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブにより初めて生存期間の延長が得られたことから、現在、ソラフェニブが肝機能良好かつ肝外転移、血管浸潤および血管塞栓術不応例に対する標準治療となっている。頻度の高い有害事象は手足皮膚反応、皮疹、下痢、高血圧、肝障害などであり、早期に発現することが多く、適切な対応が求められる。血管塞栓術との併用や肝切除などの補助療法としても臨床試験が行われている。

## はじめに

原発性肝がんのほとんどを占める肝細胞がんでは、肝切除など局所治療が中心であり、薬物療法の役割は極めて限定的である。しかし、進行がんで発見された症例では肝外転移を認める例も少なくなく、また局所療法を繰り返す間に肝外転移を認める例も増えてきている。このような局所治療の効果が期待できない例に対しては、これまで有効な治療法は確立していなかった。

最近の新規薬剤の開発は、がんの進展、増殖にかかわるさまざまな分子生物学的特徴に基づいた分子標的薬が主流となっており、肝細胞がんにおいても、マルチキナーゼ阻害薬ソラフェニブの大規模なランダム化比較試験

によって生存期間の延長が初めて確認され<sup>1)</sup>、我が国でも 2009 年 5 月、保険適応が承認されている。

## 肝細胞がんに対する治療選択

肝細胞がんの治療選択は、がんの進行度と肝障害度に応じて決定される (図 1)。肝細胞がんでは肝外転移が少ないこと、肝内病変のコントロールが肝機能維持や延命に繋がることなどから、肝切除、ラジオ波焼灼療法 (RFA)、肝動脈化学塞栓療法 (TACE) の局所治療が優先される。薬物療法については肝動注療法が、TACE の適応とならない進行がんを選択されてきた。全身化学療法としては、ソラフェニブが初めて生存期間の延長を示したことから、肝機能が良好、かつ肝外転移例、および血管塞栓術不応例に対する標準治療と位置づけられている<sup>2)</sup>。

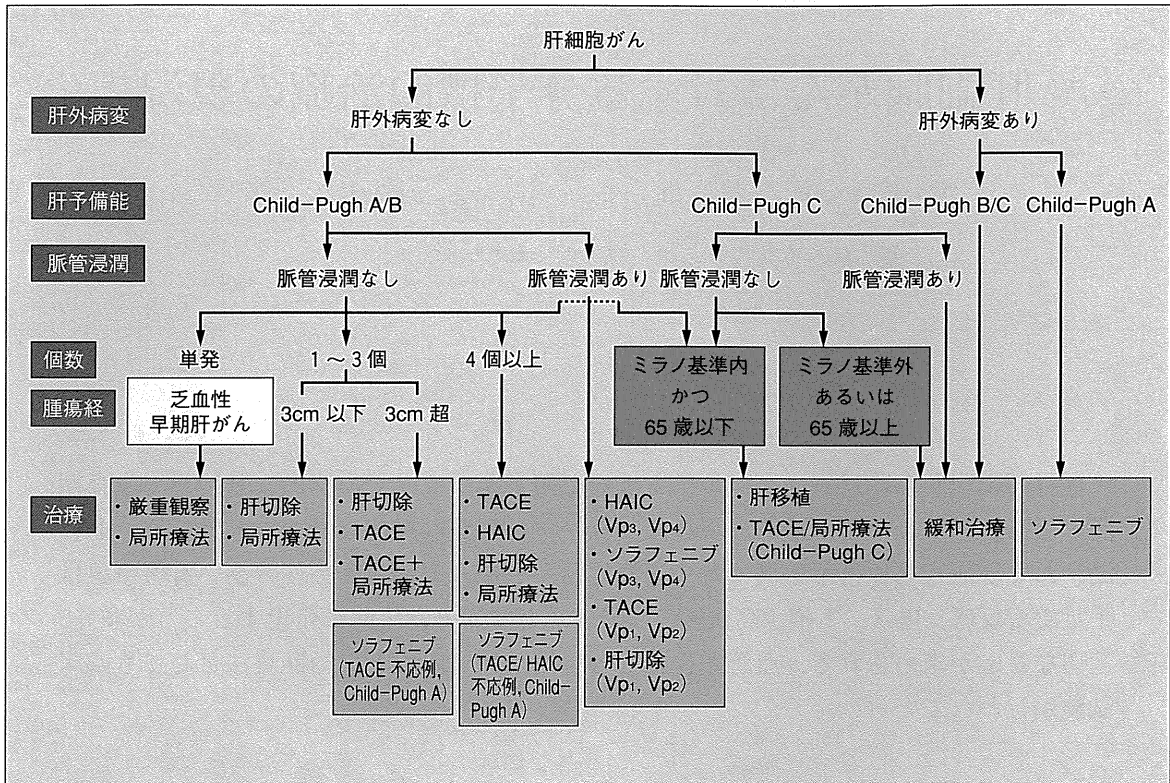
\* 杏林大学医学部 内科学 腫瘍内科

\*\* 同 准教授 \*\*\* 同 教授

キーワード：肝細胞がん、分子標的治療、ソラフェニブ、ランダム化比較試験



図1 肝細胞がんの治療アルゴリズム (文献<sup>2)</sup>より改変引用)



略語：巻末の「今月の略語」参照

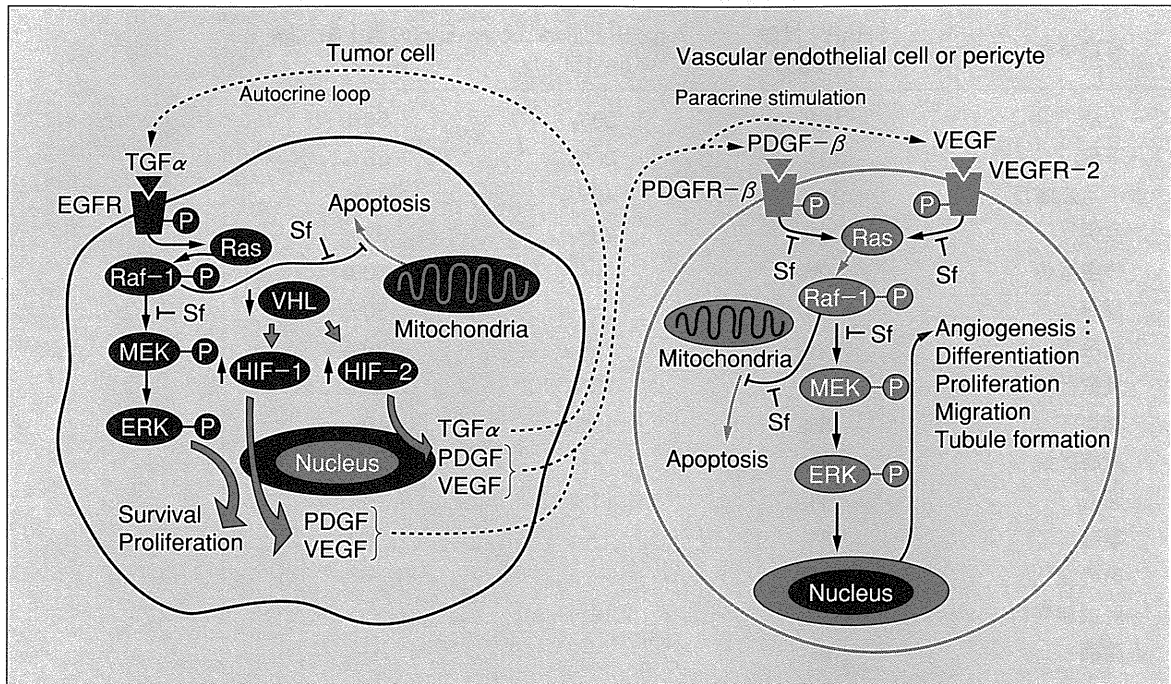
### ソラフェニブの臨床試験

ソラフェニブは、EGF受容体の下流であるRafキナーゼとVEGFR-1~3, PDGFR-βなど血管新生のシグナル伝達を標的とするマルチキナーゼ阻害薬である(図2)<sup>3)</sup>。さまざまな固形がんを対象として行われた第I相臨床試験において、肝細胞がんの患者1例で奏効例が認められたため<sup>4)</sup>、肝細胞がん患者を対象に第II相臨床試験が実施された<sup>5)</sup>。対象はChild-Pugh AとBの肝細胞がん患者で、3段階に症例集積が行われ、137例が登録された。その結果、奏効率は2.2%と低かったものの、増悪までの期間(TTP)中央値5.5ヵ月、全生存期間(OS)中央値9.2ヵ月と有効性が示唆された。安全性についても、グレード3の毒性は疲労感9.5%、下痢8.0%、手足皮膚反応5.1%と忍容性が得られた<sup>5)</sup>。

我が国では、日本人肝細胞がん患者での薬物動態、安全性、推奨用量などを明らかにする目的で、第I相臨床試験が行われた<sup>6)</sup>。その結果、他の固形がん患者や米国・ヨーロッパの患者と同様の薬物動態および忍容性が確認され、推奨用量も400mg、1日2回と決定された。症例数は少ないものの、有効性も同等であった。

進行肝細胞がんを対象としたソラフェニブによるランダム化比較試験として、これまでヨーロッパ中心のSorafenib HCC Assessment Randomized Protocol (SHARP)試験とアジア中心のAsia-Pacific試験の2つが行われている<sup>1)7)</sup>。いずれの試験でも、OS、TTPともにソラフェニブで良好な治療成績が得られ、有意差を認めている(表1)。

図2 ソラフェニブの作用機序 (文献<sup>3)</sup>より改変引用)



略語：巻末の「今月の略語」参照

表1 進行肝細胞がん患者におけるソラフェニブによるプラセボ対照無作為化第Ⅲ相試験 (SHARP 試験および Asia-Pacific 試験) の治療成績

	SHARP study <sup>2)</sup>		Asia-Pacific study <sup>7)</sup>	
	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo
N	299	303	150	76
Median overall survival	10.7mo* <sup>1</sup>	7.9mo	6.5mo* <sup>3</sup>	4.2mo
Time to progression	5.5mo* <sup>2</sup>	2.8mo	2.8mo* <sup>4</sup>	1.4mo
Overall response				
Partial response	2.3%	0.7%	3.3%	1.30%
Stable disease	71%	67%	54%	27.6%
Progressive disease	18%	24%	30.7%	54%
Overall incidence of treatment-related adverse events	80%	52%	81.9%	38.7%

Hazard ratio (sorafenib/placebo) : \*<sup>1</sup>0.69 (p<0.001), \*<sup>2</sup>0.58 (p<0.001), \*<sup>3</sup>0.68 (p=0.014), \*<sup>4</sup>0.57 (p=0.0005)

### 有害事象とその対策

これまでの臨床試験で報告された頻度の高い有害事象は、手足皮膚反応、下痢、疲労、高血圧、食思不振などである (表2)。我が国の第I相臨床試験では、主な非血液毒性と

して皮疹、手足皮膚反応、下痢、疲労感、リパーゼ・アミラーゼの膵酵素上昇などが 1/3 以上の症例で認められている。経口剤による治療は原則として外来通院で開始されることが多く、頻度の高い有害事象についてはあらかじめ患者に十分な説明を行い、対策を講じ