

図 1 GPC3 ペプチドワクチン第 I 相臨床試験 (文献⁹⁾より改変)

進行肝細胞がん患者 33 例を対象とした臨床試験で、安全性、抗腫瘍効果ならびに免疫学的有効性を証明した。

- a. 部分奏効をきたした症例のワクチン投与後の CT 画像では、腫瘍の壊死、消失を認める。
- b. 末梢血中の CTL の頻度が高頻度群で生存期間の延長がみられた。

解析を施行した。GPC3 ペプチドワクチンの投与により、33 例中 30 例 (91%) において末梢血中の GPC3 ペプチド特異的 CTL の増加が確認された。十分なインフォームド Consent のもと、ワクチン投与後の治療効果の評価目的に腫瘍生検を実施し、免疫組織化学的染色によって CD8 陽性 CTL の浸潤を評価した。生検を施行した 7 例中 5 例で、ワクチン投与後に腫瘍に浸潤する CD8 陽性 CTL の存在を確認した。GPC3 ペプチド特異的 CTL の生命予後に対する効果を検討するため、*ex vivo* IFN- γ 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 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。OS の予後因子について多変量解析 (cox 回帰分析) で解析したところ、AFP 100 ng/mL 以上 ($p=0.004$, $\exp(b)=4.66$)、RECIST 腫瘍径 10 cm 以上 ($p=0.005$, $\exp(b)=4.36$)、GPC3 ペプチド特異的 CTL の頻

度 50 未満 ($p=0.032$, $\exp(b)=2.71$) が予後因子として選択された。全 33 症例について GPC3 ペプチド特異的 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、GPC3 ペプチド特異的 CTL 頻度 50 以上群の OS 中央値は 12.2 カ月、と 50 未満群 8.5 カ月に比べ、有意に延長していた ($p=0.033$, 図 1-b)。

第 I 相臨床試験の解析から、がん特異的な免疫応答が確認され、GPC3 ペプチド特異的 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。もちろん今後の臨床試験での検証が必要であるが、これらの結果は、GPC3 ペプチドワクチン療法は、副作用が少なく QOL を保ちながら OS を延ばす可能性があることを示唆していると考えられた。

3. 現在施行中の GPC3 ペプチドワクチン臨床試験

ペプチドワクチン療法の‘proof of concept (POC)’は、投与後に血液中にペプチド特異的 CTLが増えるかどうか、更にその 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である。著者らは、GPC3 ペプチドワクチン投与により末梢血中に GPC3 ペプチド特異的 CTLが誘導できるという十分な証拠を、前述の第 I 相臨床試験から得ることができたが、ワクチン投与後の腫瘍浸潤 CD8 陽性 CTLが、GPC3 ペプチド特異的 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 ペプチド特異的 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 GPC3 ペプチドワクチン療法前後で全例に肝生検を行う臨床試験を行っている(図 2-a)。またその POC を更に確固たるものにするため、GPC3 ペプチドワクチンの術前投与の臨床試験も計画しているところである。ペプチドワクチンは、今後は国内でも製薬企業での治療の実施が見込まれるが、このようながん免疫療法の概念実証となる可能性をもった臨床研究は、アカデミアが行う価値があるのではないかと考えている。

ペプチドワクチン療法は腫瘍がない、あるいは CT で見えない、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、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 相臨床試験を実施中である(図 2-b)。またがんワクチン療法標準化へ向けては、第 II 相臨床試験のデザインこそが重要だと考えており、誰もが納得するような有効性の証明が重要と考えている。著者らの行っている GPC3 ペプチドワクチンの再発予防効果を検証する第 II 相臨床試験は、早期に次相のランダム化試験につなげることを前提とし、1年、2年再発率をエンドポイントとした単群早期第 II 相試験であり、解析予定症例数は 40 例としている。

前述したように GPC3 は、卵巣明細胞腺がん、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臨床応用が期待できる。卵巣明細胞腺がんに関しては、共同研究先である名古屋大学産婦人科で有効性を確かめる第 II 相臨床試験を開始している。また小児がんについては、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した第 I 相臨床試験もスタートし、症例登録中である。この小児がんグループでは、更に、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カクテルワクチンを用いて、Good Clinical Practice(GCP)に準じた臨床試験体制の下で、薬事承認につなげるための第 I 相の医師主導治験を実施する計画である。

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、更に強力な免疫療法あるいは様々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。現在、GPC3 ペプチド特異的 CTL の大量培養法に関しての研究を応用し、著者らの保有する Good Manufacturing Practice(GMP)準拠細胞培養設備(セルプロセッシング・センター: CPC)を用い、GPC3 ペプチド特異的 CTL の大量培養および養子免疫療法の臨床試験を計画中である。

おわりに

著者らはがん胎児性抗原 glypican-3(GPC3)を同定し、基礎研究の成果を基に、GPC3 ペプチドワクチンの臨床試験を実施してきた。免疫療法は国内において標準治療になっていないが、副作用のないがん特異的免疫療法が、今後示される有効性によってはがん治療を大きく変える可能性があると考えられる。がん特異的免疫療法が、がん治療を変える可能性を信じて、質の高い研究と臨床試験を繰り返すことで、多くの患者に役立つ治療法の開発を行っていききたい。

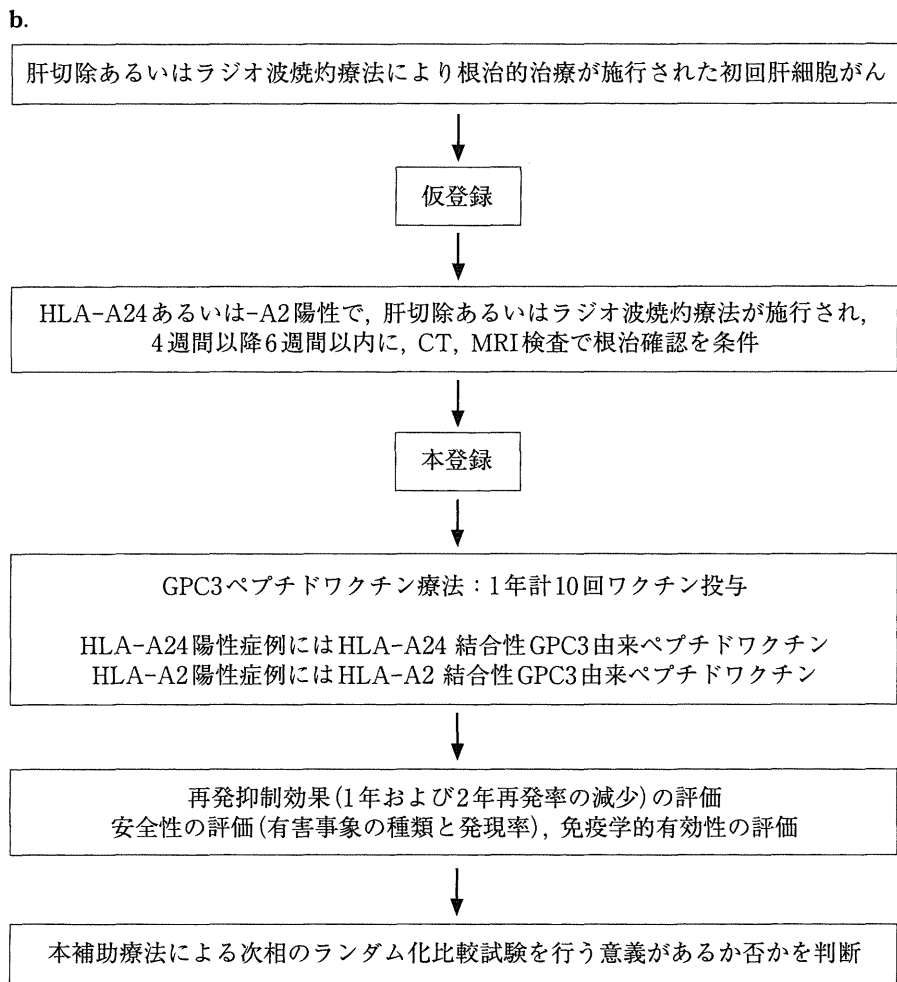
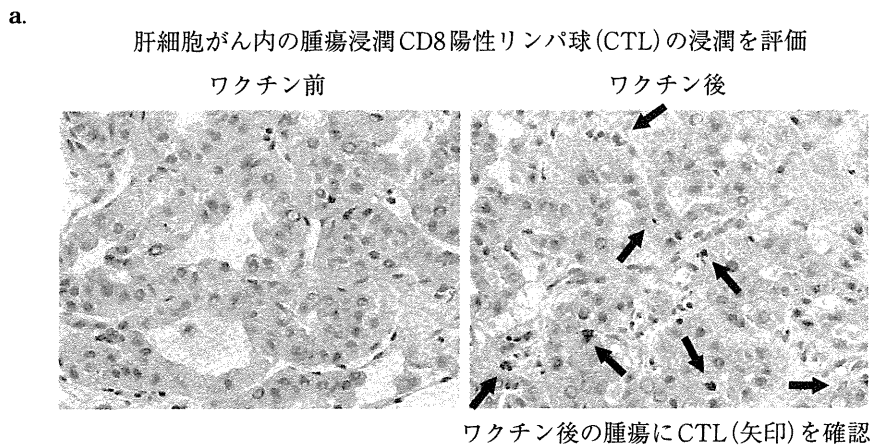


図2 現在施行中の GPC3 ペプチドワクチン臨床試験

a. 進行肝細胞がん患者を対象とした腫瘍局所の免疫学的効果を評価する臨床試験, b. 肝細胞がん根治的治療後の再発予防を目指した第II相臨床試験.

上記の臨床試験のほか、卵巣明細胞腺がんを対象とした臨床試験、肝芽腫などの小児がんを対象とした臨床試験も行っている。

■ 文 献

- 1) Nakatsura T, et al: Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *Biochem Biophys Res Commun* **306**: 16-25, 2003.
- 2) Nakatsura T, Nishimura Y: Usefulness of the novel oncofetal antigen glypican-3 for diagnosis of hepatocellular carcinoma and melanoma. *BioDrugs* **19**: 71-77, 2005.
- 3) Shirakawa H, et al: Glypican-3 is a useful diagnostic marker for a component of hepatocellular carcinoma in human liver cancer. *Int J Oncol* **34**: 649-656, 2009.
- 4) Shirakawa H, et al: Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* **100**: 1403-1407, 2009.
- 5) Nakatsura 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* **10**: 8630-8640, 2004.
- 6) Komori H, 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* **12**: 2689-2697, 2006.
- 7) Motomura Y, et al: HLA-A2 and -A24-restricted glypican-3-derived peptide vaccine induce specific CTLs: preclinical study using mice. *Int J Oncol* **32**: 985-990, 2008.
- 8) Yoshikawa 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.
- 9) Sawada Y, et al: Phase I trial of glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma: immunological evidence and potential for improving overall survival. *Clin Cancer Res* **18** (13): 3686-3696, 2012. (doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3044 2012.)
- 10) 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**(12): 49-55, 2010.
- 11) 中面哲也ほか: 肝がんの個別化医療—ワクチン・免疫療法を中心に. *外科* **7**: 1062-1068, 2011.
- 12) 中面哲也: 第9章 がん治療の新たなる展開 4) ペプチドワクチン療法. 先端医療シリーズ 42「消化器疾患の最新医療」, p164-167, 先端医療技術研究所, 2011.
- 13) 澤田 雄, 中面哲也: 特集4 ペプチドワクチンを用いた免疫療法 glypican-3(GPC3) 由来ペプチドワクチン療法. *腫瘍内科* **8**: 417-424, 2011.
- 14) 澤田 雄, 中面哲也: 肝細胞がんにおけるがんワクチン療法. *G.I. Research* **20**: 141-148, 2012.

特

集

消化器がんにおけるがんワクチン療法

Gastrointestinal
Research

肝細胞がんにおけるがんワクチン療法

澤田 雄^{*,**} 中面哲也^{*}

Summary

局所療法の適応にならない進行肝細胞がんに対して、ソラフェニブトシル酸塩（ソラフェニブ）が標準薬として位置づけられはじめたが、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いる。このため、さらに有効で副作用の少ない治療法が望まれるなか、免疫療法への期待は大きい。国内、海外で施行されている進行肝細胞がんに対するがんワクチン臨床試験では、現在まで高い奏効率を示す報告は認めていない。しかしわれわれの施行している glypican-3 (GPC3) ペプチドワクチン臨床試験をはじめ、免疫療法には、副作用が少なく quality of life (QOL) を保ちながら生存期間を延ばせる可能性が示唆されており、根治的治療後での再発予防効果やがん発症の予防効果も期待されている。一方で、進行肝細胞がんに対しては今後さらに強力な免疫療法や集学的治療の開発が望まれる。

Key words

がんワクチン 肝細胞がん がん抗原 glypican-3 (GPC3)

はじめに

本稿では、肝細胞がんを対象としたがんワクチン療法を中心とした免疫療法について述べる。肝細胞がんは、根治的治療施行後も5年累積再発率が70%を超えており¹⁾、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²⁾、インターフェロン (IFN)³⁾、養子免疫療法⁴⁾、ビタミン K2⁵⁾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あり、最近ではソラフェニブトシル酸塩（ソラフェニブ）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、局所療法の適応にならない進行・再発肝細胞がんは、抗がん剤による動注化学療法や全身化学療法がおこなわれてきたが、長いあいだその有用性は示されなかった。海外の臨床試験により、ソラフェニブが生存期間の有意な延長を示し⁶⁾、わが国においても進行・再発肝細胞がんに対する標準薬として位置づけられはじめた。しかしわが国の肝細胞がん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⁷⁾、さらに有効で副作用の少ない治療法の開発

* SAWADA Yu, NAKATSURA Tetsuya/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

** 横浜市立大学医学部消化器・腫瘍外科学

が求められている。

がんワクチンを中心に、現在まで施行されている免疫療法の臨床試験を解説し、われわれが実施している glypican-3 (GPC3) ペプチドワクチン療法の臨床試験を紹介する。

1 進行・再発肝細胞がんに対するワクチン療法

進行・再発肝細胞がんに対するがんワクチンに関するおもな臨床試験を、表1に示す^{8)~17)}。

免疫療法はいくつかのカテゴリーに分けることができるが、サイトカイン療法、活性化した末梢血リンパ球を移入するリンフォカイン活性化キラー細胞 (lymphokine-activated killer cell : LAK) 療法などの非特異的免疫療法、樹状細胞 (dendritic cell : DC) ワクチン、ペプチドワクチンをはじめとするがんワクチンなどの抗原特異的な治療とに大別される。また肝細胞がんにおいては、生検により自家腫瘍の採取が可能であり、これらの自家腫瘍を利用した DC ワクチン療法の報告が比較的多く散見される。自家腫瘍を利用するほか、メラノーマで報告されてきた腫瘍抗原同様、肝細胞がんでも melanoma antigen-encoding gene (MAGE)-A ファミリー、NY-ESO-1 など遺伝子発現の増加は報告されており、われわれが同定報告してきた GPC3 などが、肝細胞がんの抗原特異的免疫療法のターゲットとなりうる。現在血清 α -フェトプロテイン (α -fetoprotein : AFP) は、肝細胞がんの最も信頼できる腫瘍マーカーであり、AFP をターゲットにした免疫療法は 1990 年代より施行されてきたが、満足のいく結果は出ていない¹⁸⁾。現在まで、AFP、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (human telomerase reverse transcriptase : hTERT) を標的としたペプチドワクチンもしくは DC ワクチンの報告があるが、進行肝細胞がんにおいて、これらの抗原を標的にしたワクチンでの高い奏効率を示す結果は出ていない。

2 補助療法におけるワクチン療法

Takayama ら⁴⁾は、活性型自己リンパ球を用いた術後補助療法により、治癒切除後の 5 年無再発生存率を非投与群 22% に対して投与群では 38% ($p=0.008$) と有意な改善を認めることを報告した。このことは、免疫療法が、根治的治療後の補助療法に十分期待もてる結果であることも示唆している。現在まで報告されているワクチン臨床試験は、多くが第 I 相臨床試験である。DC ワクチンを用いた臨床試験では、数十例程度と規模は小さいが無作為化比較試験はおこなわれており、再発率、無再発生存において有意な結果を認めている¹⁹⁾²⁰⁾ (表1)。がんワクチンによる根治的治療後の補助療法は今後十分期待できるものと考えられる。

3 ワクチン療法を用いた集学的治療の可能性

化学療法と免疫療法は従来相乗効果をきたすとは考えられていなかったが、国内でも切除不能進行再発腺がんに対するゲムシタビン塩酸塩 (ゲムシタビン) + 血管内皮細胞増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor : VEGFR) 2 ペプチドワクチン併用療法、進行胆道がんに対するゲムシタビン + Wilms tumor (WT) 1 ペプチドワクチン併用療法などで標準治療に対する免疫療法の上乗せ効果を期待した臨床試験がおこなわれている。

しかし肝細胞がんではほかの悪性疾患と異なり、ソラフェニブを除いてこれまで有用性を示した化学療法はなく、免疫療法と化学療法との併用での報告は少ない。標準治療としてソラフェニブが存在する以上、ファーストラインでそれを用いずにワクチン単剤投与をおこなうのは倫理的に問題があるため、今後は併用療法の試験も報告されることが予想される。

Nakamoto ら¹⁵⁾は、肝動脈塞栓療法 (trans-

表 1. 臨床試験

〈進行肝細胞がんに対するがんワクチン臨床試験〉

報告年/著者	治療	患者数	臨床効果	免疫応答
2003年/Iwashita <i>et al</i>	DC ワクチン (自家腫瘍パルス)	10	SD 7 (MR 1), PD 3	DTH の確認
2003年/Butterfield <i>et al</i>	AFP ペプチドワクチン	6	PD 6	全例 AFP ペプチド特異的 CTL 増加を IFN- γ ELISPOT assay で確認
2004年/Sangro <i>et al</i>	IL-12 遺伝子導入アデノウイルス製剤腫瘍内局注	8 (他癌 13)	PR 1, SD 6, PD 1	腫瘍内への CD8 陽性リンパ球の浸潤を 10 検体中 4 検体で確認 (他癌含む)
2005年/Mazzolini <i>et al</i>	IL-12 遺伝子導入アデノウイルス感作 DC ワクチン (自家腫瘍パルス)	8 (他癌 9)	SD 2, PD 4, NA 2 (8 週後)	血清 IFN- γ の増加, NK 細胞活性の上昇
2005年/Lee <i>et al</i>	DC ワクチン (自家腫瘍パルス)	31	PR 4, SD 17, PD 10	Boost 効果が示唆
2005年/Chi <i>et al</i>	DC ワクチン (自家腫瘍パルス), 放射線療法併用 (原体照射)	14	PR 2, SD 7 (MR 4), PD 5	7/10 名で AFP 特異的免疫反応を ELISPOT assay で確認
2006年/Butterfield <i>et al</i>	DC ワクチン (AFP ペプチドパルス)	10	PD 9, NA 1	6/10 名で AFP ペプチド特異的 CTL 増加を IFN- γ ELISPOT assay で確認
2006年/Nakamoto <i>et al</i>	TACE±DC ワクチン (肝動脈内投与)	10, 11	無再発生存期間 (中央値) 9.6ヵ月 vs 7.0ヵ月 ($p=0.13$)	抗原ペプチド特異的 CTL 増加を IFN- γ ELISPOT assay で確認
2009年/Daniel <i>et al</i>	DC ワクチン (cell line lysate パルス)	39	PR 1, SD 6, PD 18, NA 14	5/7 名で cell line lysate に対する反応を IFN- γ ELISPOT assay で確認
2010年/Greten <i>et al</i>	hTERT ペプチドワクチン (シクロホスファミドのワクチン前投与あり)	40	SD 17, PD 20, NA 3 (6ヵ月後)	ペプチド特異的 CTL の検出確認困難
2011年/当院	GPC3 ペプチドワクチン	33	PR 1, SD 19 (MR 4), PD 13 (2ヵ月後)	ペプチド特異的 CTL と OS の関連について示した

MR : minor response, NA : not assessable

〈補助療法におけるがんワクチン臨床試験〉

報告年/著者	治療	患者	臨床効果
2004年/Kuang <i>et al</i>	DC ワクチン (ホルマリン固定した自家腫瘍)	無作為化比較試験: 治療 19 人, コントロール 22 人	再発リスク, 再発までの期間, 無再発生存の向上
2005年/Peng <i>et al</i>	DC ワクチン (ホルマリン固定した自家腫瘍)	無作為化比較試験: 治療 24 人, コントロール 26 人	1, 2, 3 年再発率 16.7%, 29.2%, 33.3% vs 30.8%, 53.8%, 61.5%
2011年/当院	GPC3 ペプチドワクチン	40 名登録中	

catheter arterial embolization : TAE) によるアポトーシスが起ころつつある肝がん組織の内部に、血管カテーテルを用いて DC を導入する臨床試験を報告している。10 名の患者に施行し、コントロール群と比較し無再発生存期間に有意な差を認めなかったが、安全性に問題ないことを報告している。このことから TAE とがんワクチンの併用は、とくに有害事象の発生を抑える観点からは今後十分期待はできるものと考えられる。

また肝細胞がん患者 20 名に対する臨床研究では、ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation : RFA) 後末梢血中に腫瘍特異的 T 細胞の IFN- γ の産生が増加したと報告している²¹⁾。現在われわれは、肝細胞がん初回根治的治療後の再発予防効果を検証する GPC3 ペプチドワクチン第 II 相臨床試験を実施中であるが、RFA 後の患者についても症例登録し集積中である。

4 ■ GPC3 ペプチドワクチン療法

がん胎児性抗原 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。マウスや肝細胞がん患者の血液中にリンパ球を用いて、われわれは GPC3 由来のがん拒絶抗原ペプチドを同定した^{22)~24)}。

基礎研究の成果をもとに、われわれは進行肝細胞がん 33 例を対象に第 I 相臨床試験を 2007 年 2 月より実施し、2009 年 11 月に完了した²⁵⁾。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不完全フロイントアジュバント (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。

投与局所の発赤・硬結のほか、一部の患者に一

過性の発熱などを認めた。また、Grade 3 の肝機能障害 [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (T-Bil)] を 4 例に認めたが、いずれもがん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。

臨床効果については、3 回のワクチン投与後 1 ヶ月後の CT の Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) version 1.0 での評価では、33 例中 1 例が partial response (PR), 19 例が stable disease (SD) (SD 以上 60.6%) であった (図 1)。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縮小が観察された。腫瘍マーカーである AFP, protein induced by vitamin K absence or antagonist (PIVKA)-II は、33 例中 9 例 (27%) で投与前とくらべて少なくとも一度の低下が観察された。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。無増悪期間中央値は 3.4 ヶ月、全生存期間 (overall survival : OS) 中央値は 9.0 ヶ月であった。

また免疫学的反応の解析のため、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 ペプチド特異的細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte : CTL) の検出に、*ex vivo* IFN- γ enzyme-linked immunosorbent spot (ELISPOT) 解析を施行した。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 ペプチド特異的 CTL の増加が確認された (図 2)。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目的に腫瘍生検を実施し、免疫組織化学的染色によってワクチン投与前後の腫瘍内への CD8 陽性 T リンパ球の浸潤を評価した。7 例中 5 例で、ワクチン後に腫瘍浸潤 CD8 陽性 T リンパ球が増加していることを確認した (図 3)。また *ex vivo* IFN- γ ELISPOT 解析により得られた GPC3 ペプチド特異的 CTL の誘導頻度と OS には、統

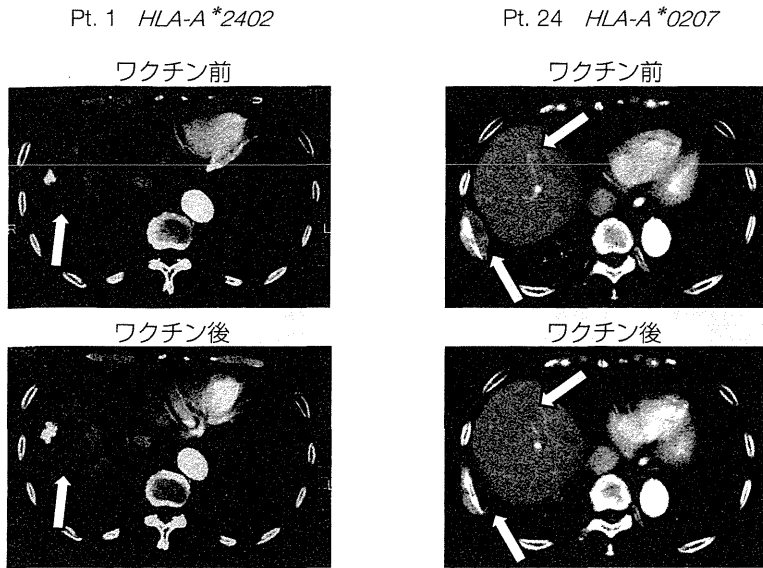


図 1. GPC3 ペプチドワクチン治療前後の造影 CT

Pt. 1 ではワクチン治療後に肝内腫瘍の一部の造影効果が不良となり壊死が示唆された。Pt. 24 では胸部骨転移病変の造影効果が不良となり、生検で壊死が確認された。また一部の肝内腫瘍の消失を認めた。

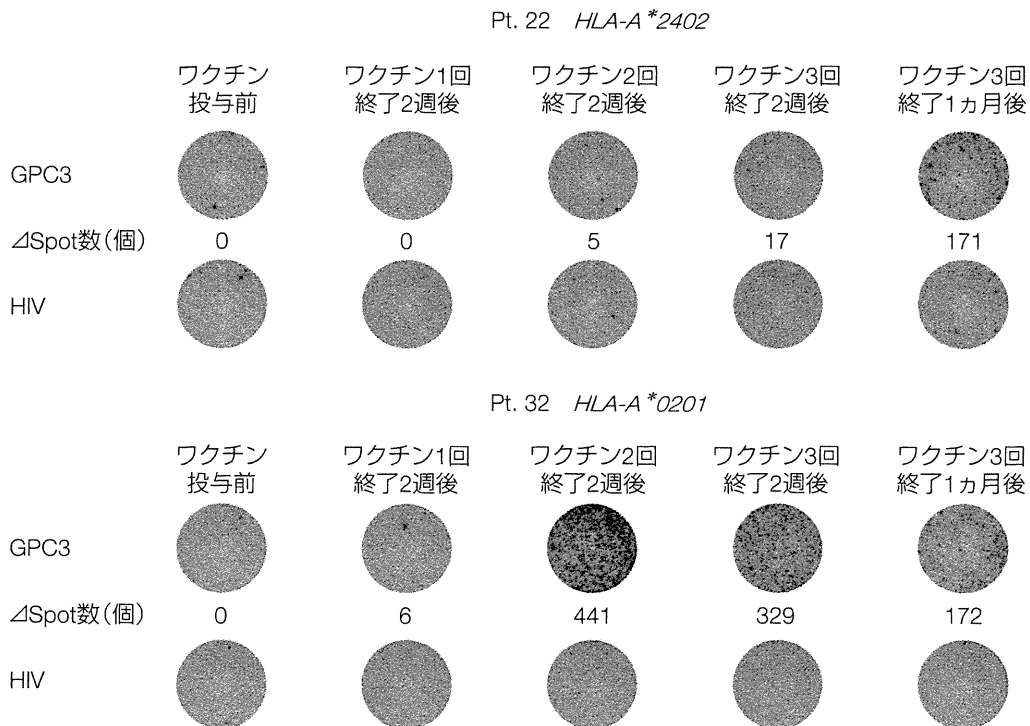


図 2. ex vivo IFN- γ ELISPOT 解析

GPC3 ペプチドワクチン投与後、末梢血単核球細胞中の GPC3 ペプチド特異的 CTL が検出された (ΔSpot 数は HIV スポットとの差を示す)。

計学的に有意な相関関係があり、GPC3 ペプチドワクチンにより CTL の誘導ができた患者には生存期間の延長が期待できる結果が得られた。

現在、手術や RFA などの肝細胞がん初回根治

的治療後の再発予防効果を検証する第 II 相臨床試験を実施中であり、40 例登録予定であるが、2011 年度中に症例登録完了予定である。

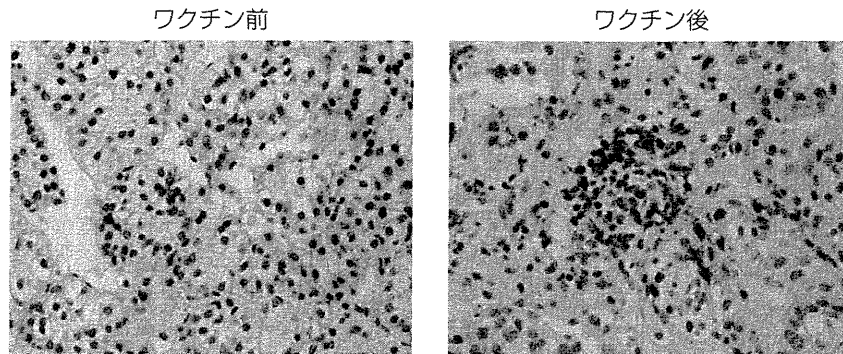


図 3. GPC3 ペプチドワクチン投与前後での肝生検
免疫組織染色でワクチン投与前に認めていなかった腫瘍に浸潤する CD8 陽性リンパ球をワクチン投与後に確認した。

(58 頁カラー図譜参照)

おわりに

ワクチン療法は元来、腫瘍がない、あるいは CT で見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、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る。一方で、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、quality of life (QOL) を保ちながら生存期間を延ばせる可能性は考えているが、今後の臨床試験での検証が必要である。現在ワクチン療法単独では進行肝細胞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めざしている。

文献

- 1) Yamamoto J, Okada S, Shimada K *et al* : Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma : comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* **34** : 707-713, 2001
- 2) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M *et al* : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Prevention Study Group. N Engl J Med* **334** : 1561-1567, 1996
- 3) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S *et al* : Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* **32** : 228-232, 2000
- 4) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M *et al* : Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma : a randomised trial. *Lancet* **356** : 802-807, 2000
- 5) Habu D, Shiomi S, Tamori A *et al* : Role of vitamin K₂ in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. *JAMA* **292** : 358-361, 2004
- 6) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V *et al* : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **359** : 378-390, 2008
- 7) Morimoto M, Numata K, Kondo M *et al* : Higher discontinuation and lower survival rates are likely in elderly Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib. *Hepatol Res* **41** : 296-302, 2011
- 8) Iwashita Y, Tahara K, Goto S *et al* : A phase I study of autologous dendritic cell based immunotherapy for patients with unresectable primary liver cancer. *Cancer Immunol Immunother* **52** : 155-161, 2003
- 9) Butterfield LH, Ribas A, Meng WS *et al* : T-cell responses to HLA-A* 0201 immunodominant

- peptides derived from alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular cancer. *Clin Cancer Res* **9** : 5902-5908, 2003
- 10) Sangro B, Mazzolini G, Ruiz J *et al* : Phase I trial of intratumoral injection of an adenovirus encoding interleukin-12 for advanced digestive tumors. *J Clin Oncol* **22** : 1389-1397, 2004
 - 11) Mazzolini G, Alfaro C, Sangro B *et al* : Intratumoral injection of dendritic cells engineered to secrete interleukin-12 by recombinant adenovirus in patients with metastatic gastrointestinal carcinomas. *J Clin Oncol* **23** : 999-1010, 2005
 - 12) Lee WC, Wang HC, Hung CF *et al* : Vaccination of advanced hepatocellular carcinoma patients with tumor lysate-pulsed dendritic cells : a clinical trial. *J Immunother* **28** : 496-504, 2005
 - 13) Chi KH, Liu SJ, Li CP *et al* : Combination of conformal radiotherapy and intratumoral injection of adoptive dendritic cell immunotherapy in refractory hepatoma. *J Immunother* **28** : 129-135, 2005
 - 14) Butterfield LH, Ribas A, Dissette VB *et al* : A phase I / II trial testing immunization of hepatocellular carcinoma patients with dendritic cells pulsed with four α -fetoprotein peptides. *Clin Cancer Res* **12** : 2817-2825, 2006
 - 15) Nakamoto Y, Mizukoshi E, Tsuji H *et al* : Combined therapy of transcatheter hepatic arterial embolization with intratumoral dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma : clinical safety. *Clin Cancer Res* **147** : 296-305, 2007
 - 16) Palmer DH, Midgley RS, Mirza N *et al* : A phase II study of adoptive immunotherapy using dendritic cells pulsed with tumor lysate in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **49** : 124-132, 2009
 - 17) Greten TF, Forner A, Korangy F *et al* : A phase II open label trial evaluating safety and efficacy of a telomerase peptide vaccination in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *BMC cancer* **10** : 209, 2010
 - 18) Butterfield LH : Recent advances in immunotherapy for hepatocellular cancer. *Swiss Med Wkly* **137** : 83-90, 2007
 - 19) Kuang M, Peng BG, Lu MD *et al* : Phase II randomized trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for postsurgical recurrence of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* **10** : 1574-1579, 2004
 - 20) Peng BG, Liang LJ, He Q *et al* : Tumor vaccine against recurrence of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* **11** : 700-704, 2005
 - 21) Zerbini A, Pilli M, Penna A *et al* : Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res* **66** : 1139-1146, 2006
 - 22) 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* **10** : 8630-8640, 2004
 - 23) 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* **12** : 2689-2697, 2006
 - 24) Motomura Y, Ikuta Y, Kuronuma T *et al* : HLA-A2 and -A24-restricted glypican-3-derived peptide vaccine induces specific CTLs : preclinical study using mice. *Int J Oncol* **32** : 985-990, 2008
 - 25) 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* **102** : 918-925, 2011

記録 合同シンポジウム

研究者主導未承認薬試験のサポート体制*

佐藤 暁 洋**

Key Words : investigator initiated trial, clinical trial, unapproved anticancer drug, support organization

はじめに

がんの早期臨床開発を担う世界トップクラスの研究施設の要件には、「globalレベルでの治験の実施体制の整備」, 「バイオマーカー探索など translational researchの実施体制」, 「国際学会などでのkey opinion leaderの存在」などに加えて, 「未承認薬を用いた研究者主導臨床試験 (investigator initiated trial ; IIT) を自力で実施する体制」が整っていることが求められる。これは, first in human試験とそれに引き続くfirst indicationのがん種での臨床開発は製薬企業が自ら治験として行うが, second indicationへの展開やproof of concept (POC) studyの一部についてはallianceを組んだ施設が, 薬剤と資金の提供を受けて研究者自らのアイデアで試験を計画・実施し, 製薬会社と先端施設がお互いにアイデアを出し合いながら共同で早期臨床開発を行っていくという開発戦略をグローバル製薬企業がとっていることによる。実際に米国のComprehensive Cancer CenterではそのようなIITが数多く実施されている(表1)。

国立がんセンターは東病院臨床開発センターを中心としてがん分野としては唯一早期・探索的臨床試験拠点整備事業¹⁾に選定されており, 上記のような世界トップクラスの早期臨床開発拠点の形成を目指して体制整備を目指している。本稿では, その取り組みの中の一つとして「未承

認薬を用いた研究者主導臨床試験の支援体制の構築」について現状を報告する。

未承認薬IITを行う枠組み

現在, IITを実施するには, ①医師主導治験(混合診療可, 承認申請データ可), ②高度医療評価制度(混合診療可, 承認申請データ不可), ③臨床研究倫理指針下(混合診療不可, 承認申請データ不可), ④自由診療(保険外診療, 承認申請データ不可)の枠組みがわが国には存在し, その中で未承認薬を用いることが“制度上”許されているのは①, ②, ④である。その中で, 上記で述べた製薬企業などとの共同早期臨床開発としてのIITの場合は医師主導治験で行うのが望ましいとわれわれは考えている(表2)。これは, 承認申請データに使用できる可能性があること, 高度医療評価では国内での使用経験が求められること, 海外企業にとって高度医療評価制度についての理解を得ることが難しいことなどによる。次に, その医師主導治験の枠組みでの未承認薬IITについて簡単に述べる。

医師主導治験での未承認薬IIT

平成15年の薬事法²⁾の改正によりこれまで製薬企業(治験の依頼をしようとするもの)のみが可能であった, 医薬品・医療機器などの製造販売承認取得を目的とした臨床試験(治験)を, 研究者自ら(自ら治験を実施するものとして)実施す

* Support organization of investigator initiated clinical trials using unapproved anticancer drug.

** Akihiro SATO, 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臨床試験支援室(☎277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1); Clinical Trial Section, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba 277-8577, JAPAN

表 1 世界トップ施設と国内臨床研究施設の違い

	未承認薬での 早期開発(治験) First in man試験	未承認薬での 後期開発(治験) Global PII~III	既承認薬での 早期開発(治験) 国内PI~III	既承認薬での 後期開発(臨床研究) 多施設共同試験グループ
施設	世界TOP施設	Global治験施設	国内治験施設	臨床研究施設
施設に求められる実績・能力	Global PI治験実績 ・ Global GCPに従った治験の実施 ・ 英文CRF・EDC対応 ・ Globalと直接クエリ対応 ・ CRC完全英語対応 ・ PK/PD実施体制(MT配置, 夜間対応など) ・ 症例集積速度 ・ FDA監査受け入れ ・ 休日・夜間診療体制確保 ・ 検体採取・保管体制整備 ・ 治験審査の迅速化 ・ IITの早期試験実施体制 Investigatorの能力 ・ Global開発戦略への関与 ・ 国際学会などでのkey opinion leaderの実績	Global PII~III 治験実績 ・ Global GCPに従った治験の実施 ・ 英文CRF・EDC対応 ・ (日本支社を通じて) Globalとのクエリ対応 ・ CRC英語対応(一部) ・ 症例集積速度 ・ FDA監査受け入れ Investigatorの能力 ・ Globalミーティングへの参加 ・ 国際学会での知名度	国内治験実績 ・ J-GCPに従った治験の実施 ・ 治験管理室整備・CRCの確保 ・ 治験審査委員会設置 Investigatorの能力 ・ 国内治験会議などへの参加 ・ 国内学会での知名度	臨床試験実績 ・ 倫理指針に従った臨床研究の実施 ・ レジデント・研究補助員などの確保 ・ 倫理審査委員会設置 Investigatorの能力 ・ 多施設共同臨床試験グループへの参加 ・ 臨床研究への熱意

ることを可能としたのが医師主導治験である。医師主導治験は、多数の標準業務手順書(standard operation procedure ; SOP)を準備し、複雑なプロジェクト管理を行い、省令GCP³⁾⁴⁾など規制要件に従って実施するなど、多くの専門職と多大な労力が必要であることは通常の企業治験とほぼ変わりがないが、またその結果は申請データとして使用可能であり、未承認薬を保険診療との混合診療下で用いて試験を実施することが可能であるのも企業治験と同様である。

研究者が医師主導治験を実施する目的は大きく分けて、①国内外未承認薬のfirst in human試験、②国内外未承認薬のfirst in human試験終了後のPOCなどを目的とした試験、③国内未承認/適応外薬の国際共同治験(IND trial)に参加するための試験、国内未承認薬の適応拡大/承認取得を目的とした試験があると考えられる。国立がん研究センター東病院臨床開発センターでは、基本的に①、②を実施することを目的に、少数施設、早期段階(Phase I~IIa)での医師主導治験を実施することを目的に体制整備を進めている。また、数十施設・数百症例で実施されるPhase IIIなどは、資金的・人的リソースや制度的にも医師主導治験に向いていないと筆者は考えている。

以下では基本的に「未承認薬を用いたIIT」を医師主導治験で実施する場合の支援体制の構築について必要となるインフラ(組織・システム)について述べる。

未承認薬を用いたIITに必要なインフラ

医師主導治験を行う場合の組織は企業治験を実施するのと同様で、「a. 登録センター」「b. データセンター」「c. モニタリング部門」「d. 治験調整事務局」「e. 生物統計」「f. 監査」「g. 総括報告書作成」「h. 治験薬製造・管理」(図1)などとなる。この中で医師主導治験に特有と思われるのは「d. 治験調整事務局」であり、製薬企業の中で安全性部門や薬事部門、文書管理部門などが行っている業務に加え企業治験でモニターが行っている施設管理の機能も一部担う場合が多い。わが国で行われている医師主導治験では、多くの機能を外注で実施している試験も多いが東病院が実施する医師主導治験では、「a. 登録センター」から「e. 生物統計」までを東病院の臨床試験支援室内で体制整備を行い、「f. 監査」から「h. 治験薬製造・管理」までを治験薬提供者もしくは外注で行う体制をとっている。

次に「a. 登録センター」~「e. 生物統計」の支

表2 未承認薬・医療機器の研究者主導臨床試験の枠組み

	混合診療 可	混合診療 不可	保健外診療
承認申請 データ可	治験/医師主導治験 規制：薬事法・GCP 難易度：高(企業治験準拠) スピード：中(IRB+30日調査) 費用：中～高(簡略化可能) コンプライアンス：問題なし 適応：全世界未承認の新薬を用いた臨床試験		承認申請にダイレクトにつなげる には現時点では医師主導治験？
承認申請 データ不可	高度医療評価制度 規制：臨床研究の倫理指針 +高度医療評価制度 難易度：中(モニタリング, SAE 報告必要) スピード：遅(IRB+高度医療) 費用：低 コンプライアンス：問題なし その他：first in manは原則不可 適応：国内使用実績がある(Phase I 終了)未承認薬試作機の性能評価	臨床研究 規制：臨床研究倫理指針 難易度：低(企業の要求に依存) スピード：早(IRBのみ) 費用：低 コンプライアンス：混合診療に 該当 その他：施設方針が異なり多施設は難しい 適応：診断機器のfirst in man, POC試験	自由診療 規制：なし 難易度：低(左記に同じ) スピード：早(IRBのみ) 費用：高(すべて自由診療) コンプライアンス：問題なし 適応：全世界未承認薬 治療機器FIM試験

援体制を構築するために必要となったモノ(システムなど)、ヒト(各種専門職)をカネ(費用)の観点も含めて述べる。

未承認薬を用いたIITで必要なシステム

医師主導治験を行う上で必要となるシステムは大きく分けて、electronic data capturing system(EDC), clinical data management system(CDMS), statistical analysis system(SAS)などがある。

EDCは従来行われてきた紙の症例報告書(case report form; CRF)で収集していた症例情報を電子的に行うe-CRFである。また、電話・FAXなどによる適格性の確認→患者登録を電子的に(多くの場合はWebブラウザベースで行う患者登録・割付システムを併せ持つ場合もある。これらを電子的に行うメリットとしては、紙からの転記に基づく入力ミスが防げることに加えて、データ入力時にタイムリーにエラーチェックを行うことが可能だったり、症例報告書の回収状況などの進捗管理、疑義事項の問い合わせ、それらの履歴管理などが一つのシステム上で可能となったりすることであり、企業治験ではほぼ標準的に用いられているシステムである。これらのシ

ステム導入にかかる費用は、広く用いられており信頼性・利便性が高いシステムでは1試験あたり一千～数千万円に及ぶ場合が多い。最近では1試験あたり数百万円から可能なシステムも出てきているが、機能ではまだ前者には及ばないところも多い。

CDMSは、EDCなどで得られたデータを格納するデータベースを元に、それらに対するロジカルチェック、集計・帳票の作成ツール、データセンター側から出る問い合わせの管理などの機能が含まれる。これらのシステムも製薬会社が用いる信頼性・利便性が高いシステムとなると導入するのに年間一千～数千万円以上するシステムが多い。ただし、これについても、機能は制限されるが一部では数百万円の(前者に比べれば)安価なシステムも存在する。

SASは、生物統計家などが臨床試験のデータの統計解析・集計などを行う為のソフトウェアである。無料のソフトウェアから年間1ライセンス30～100万円程度のソフトウェアまで存在するが、やはり医師主導治験で使用する場合には後者が使用される場合が多い。

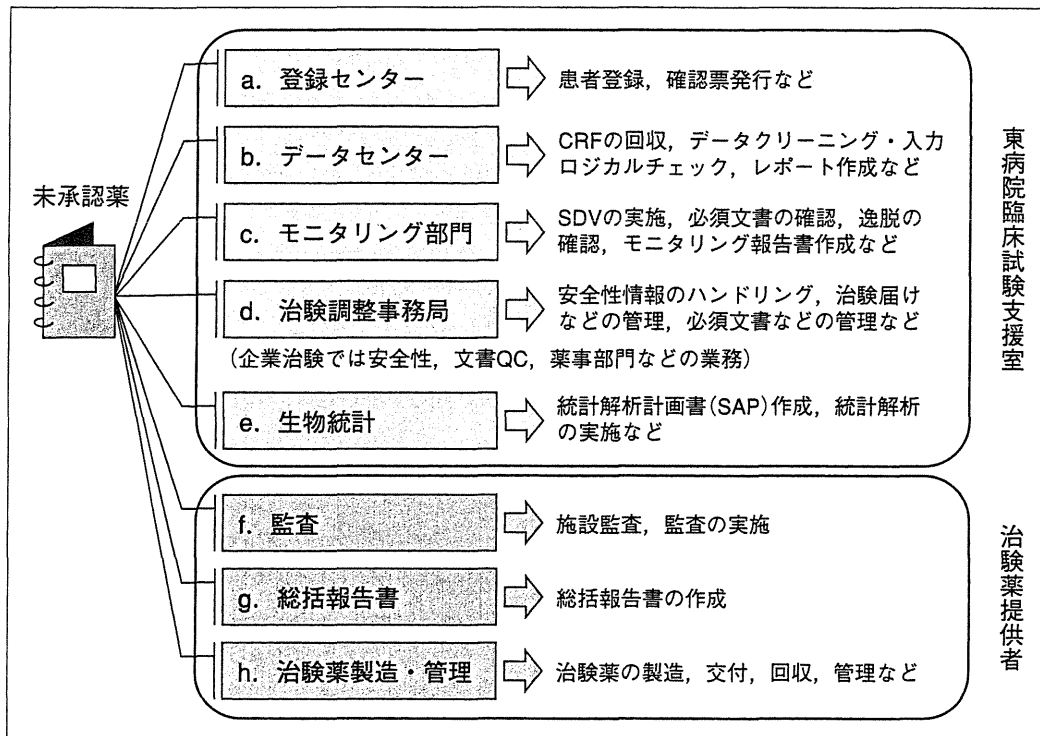


図1 医師主導治験(セントラル)に必要な機能と東病院の体制

未承認薬を用いたIITで必要なヒト

「a. 登録センター」「b. データセンター」には専任のデータマネージャーが、「c. モニタリング部門」「d. 治験調整事務局」にはモニタリング担当者(モニター, CRA)および治験調整事務局担当者(モニター or CRC経験者)が、「e. 生物統計」部門には生物統計家がそれぞれ必要となり、治験薬提供者(製薬企業)が負担しない場合は「f. 監査」「g. 総括報告書の作成」にも人員(もしくは外注)が必要となる。また、それとは別に試験全体の進捗を管理するプロジェクトマネージャーや、プロトコル・説明同意文書作成を支援するメディカルライターがいることも望ましい。

これらはすべて、法規制・方法論に関する高度な知識と、数年以上の実務経験が要求される高度な専門職であり、アカデミアの施設内で養成をすることはかなり困難である。そのため、実際にそれらの専門職を集める場合は、製薬会社、CROが競争相手となる。しかし、製薬会社などと比べると給与格差が大きく、特にデータマネージャー、モニター、生物統計家などは元々の数も少ないことから、候補者を見つけることも困難である場合が多い。

おわりに

上記で述べたように、未承認薬を用いたIITを医師主導治験で実施する場合は、多くの資金と高度な専門職を揃える必要があり、それを1試験だけのために構築するのは現実的ではない。国内で行われている医師主導治験の多くがCROなどに外注して実施しているのは、このようなことが理由の一つではないかと考えられる。また、研究者が組織を構築しようと考えたとしても、3年単位の研究費で実施されることが多い医師主導治験で、多様な専門職を病院などの雇用形態の中で継続して雇用していくことはかなり困難である。

しかし、はじめに述べたように、世界トップクラスの施設の仲間入りをしていくためには未承認薬を用いたIITを実施するための体制整備は必須であると考えられ、そのような施設の育成には、今回の早期・探索的臨床試験整備事業のような、長期間にわたり人的な部分も含めたインフラ整備が可能な公的資金が大変重要である。また一方、施設側としても、公的研究費のみに頼るのではなく、製薬企業など産業界との共同研究などにより、自らもインフラ整備のための

研究資金を獲得する努力をしていくことが重要であると考えられる。

文 献

- 1) 早期・探索的臨床試験拠点の選定結果について。
Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001jym4.html>.
- 2) 薬事法。昭和35年8月10日(最終改訂平成23年8月30日法律第105号)法律第145号。
- 3) 厚生省令第28号。医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令。平成9年3月27日。
- 4) 薬食審査発第0326001号, 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について。平成23年10月24日。

<Abstract>

**Support organization of investigator
initiated clinical trials using unapproved
anticancer drug.**

by

Akihiro SATO, M.D., Ph.D.

from

Clinical Trial Section, Research Center for
Innovative Oncology, National Cancer Center
Hospital East, Kashiwa, Chiba, JAPAN

The Clinical Trial Section was established to supports research IND trials using an unapproved anticancer drug at National Cancer Center Hospital East (NCCHE). The section consists of clinical data center, monitoring team, coordinating center and biostatistician.

* * *

