

自家がんワクチン療法の現況

大 野 忠 夫*

*Tadao OHNO

セルメディシン株式会社

〒305-0047 つくば市千現 2-1-6-C-B-1

E-mail: tad-ohno@cell-medicine.com

〔抄録〕

がん免疫療法は、手術・放射線治療・化学療法と並ぶ重要ながん治療法として、既に基礎研究レベルでは確立された方法である。しかし、本邦における臨床サイドの評価は極めて低く、ほとんどの一般病院では未だに“怪しげなる治療法”として扱われている。演者はがん免疫療法の一つ「自家がんワクチン（AFTVac）」療法を開発し、本邦独自の自由診療制度下にて普及を図っているが、未承認医薬品のためか「祈祷に近いもの」とまで言われてしまうのが現状である。ここでは術後肝がんの再発抑制効果を示したエビデンスレベル 1b の臨床研究データ、添加剤改訂後の AFTVac による脳腫瘍（膠芽腫）におけるレトロスペクティブな観点からの延命効果、根治不可能とされているトリプルネガティブ乳がん骨転移が治癒した症例等の各種がん有効症例データを示し、正規の治験を経たエビデンスレベル 1a のデータがなくても、安全性を含めて一定の条件がそろっている未承認医薬品には、より一層の規制緩和による「混合診療」を公認すれば、個別化治療が必要ながん患者（特に、がん難民となった人々）のメリットは拡大する、という観点を示したい。

〔キーワード〕 がん免疫療法、自家がんワクチン、未承認医薬品、がん難民、規制緩和

1. はじめに

2015 年 12 月 8 日、脳腫瘍の一種、膠芽腫のお子さんを持つ母親から当社に電話があった。

Y 大学病院で「もう治療法がありません」と宣告されたので、「それなら子どもに他所の自由診療で、自家がんワクチン療法を受けさせたい」と主治医に申し出たところ、『自由診療を受けさせるのは親の自由だが、こんなものは“わら”にすぎない』と言われた、悔しい！」と電話の向こうで泣き出してしまった。

この事例が、わが国における難治性進行がん治療の実力、その結果、患者の予後に対する無関心、未承認医薬品に対する医師の態度、患者側との認識の乖離を象徴している。すなわち、がん患者が「不治」として保険診療から見放されたが最後、事後の治療方針も示されず、急性期病院から追い出され、患者独自の治療法探索努力を医師から非難されて、たちまちにして絶望状態に追い込まれた“がん難民”となるのが現状である。

以下では、未承認医薬品とはいえ、がん免疫療法の一つ「自家がんワクチン」が、はたして“わら”にすぎないかどうか、述べてみたい。

2. エビデンスレベル

がん治療法の有効性評価基準であるエビデンスレベルは、肝がんでは 8 段階に分類されている（表 1）。本邦の一般病院では、事実上、レベル 1a とされている複数の臨床試験を経て効果が確定されている治療法しか採用しない。統計学的に有効性を証明できた次のレベル 1b の治療法であっても、1 回限りの臨床試験の結果では、臨床現場ではなかなか信用してもらえない。しかし、エビデンスレベルが 1a, 1b に達していなくても有効だと想定される治療法はあり、その一つが「自家がんワクチン療法」である。

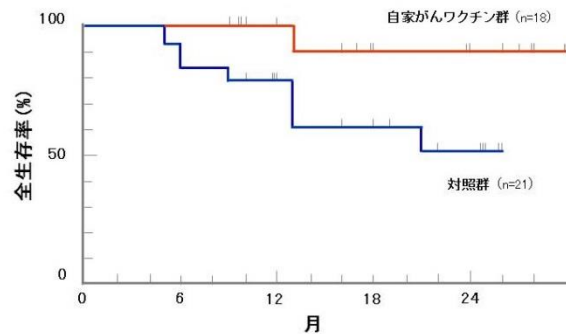
表 1 肝がん診療ガイドラインで示されているエビデンスレベルの分類¹⁾

1a	ランダム化比較試験のメタアナリシス
1b	少なくとも一つのランダム化比較試験
2a	ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (前向き研究, prospective study, concurrent cohort study など)
2b	ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究 (historical cohort study, retrospective cohort study など)
3	ケース・コントロール研究 (後ろ向き研究)
4	処置前後の比較などの前後比較, 対照群を伴わない研究
5	症例報告, ケースシリーズ
6	専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む)

3. 術後肝がんに対する自家がんワクチンの再発抑制効果

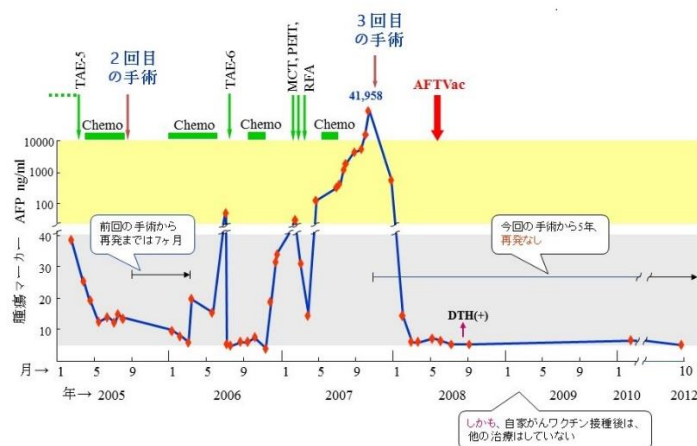
肝細胞がんは手術で全摘しても再発しやすいことが知られている。再発を抑制できる良好な医薬品はないため、術後は観察だけになることが多い。我々は、病理診断のためにホルマリン固定された組織切片上で、当該切片由来患者の生きているがん細胞を特異的に殺すことができる自家細胞傷害性 T リンパ球の増殖誘導が可能なことを発見し²⁾、これをベースにして、術後患者自身のホルマリン固定がん組織断片を含む「自家がんワクチン」を開発した。初発肝細胞がん術後患者を対象に、オープンラベル方式でランダム化比較対照臨床試験を行ったところ³⁾、明らかに全生存期間を延長した（図 1, log-rank test, $p=0.01$ ）。この段階でエビデンスレベル 1b は達成しているが、このときに用いた自家がんワクチンは初期のタイプで、添加剤（免疫アジュバント）として高価なサイトカインを用いていたため、2001 年の当社創業時に菌体由来の安価な免疫アジュバントに切り替え、本邦独自の医療制度である自由診療にて自家がんワクチンを提供する事業を開始した。

図 1



筆者は当時、免疫アジュバントを切り替えても本体が患者本人由来の固定がん組織で変わらない以上、同じ自家がんワクチンであり本質的な差はないと考えていたが、添加成分が変われば公的には全く別物の医薬品として扱われるとのことであった。切り替え後の自家がんワクチンでも、肝がんの術後再発を抑制した症例は枚挙にいとまがないが、なかでも典型的な症例を図 2 に示す⁴⁾。C 型肝炎を背景因子とした肝がんで、頻繁に再発を繰り返したため、計 29 回もの治療を重ねている（肝動脈塞栓術 6 回、酢酸局注 3 回、ラジオ波焼灼療法 2 回、マイクロ波治療 1 回、エタノール局注 2 回、肝動脈内動注化学療法 1 回、抗がん剤治療 11 クール、手術 3 回）。最終術前の腫瘍マーカー AFP 値は 41,958 と異常な高値で、術後いったん下がったものの、高度の脈管浸潤があったことから再上昇するとの懸念があり、2008 年 7 月に自家がんワクチンを接種した。以後 43 ヶ月以上、他の治療は何もしていないにもかかわらず全く再発の徴候もなく元気である。手術を行った大学病院の担当医も驚嘆しているという。

図 2



4. 膠芽腫に対する自家がんワクチンの効果

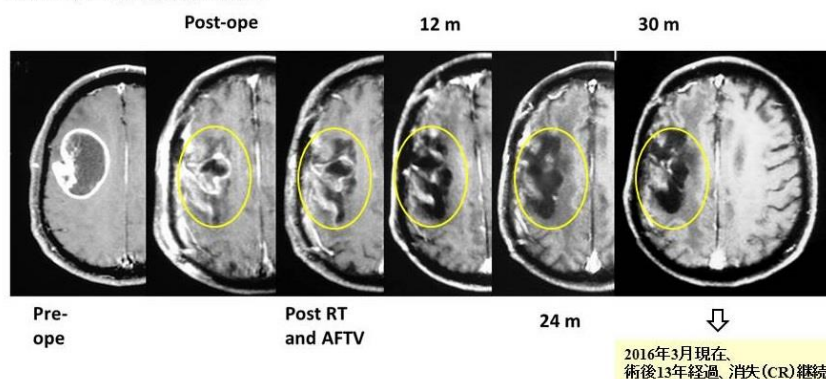
脳腫瘍の一種である膠芽腫（glioblastoma, GBM）は、あらゆるがんのうちでも“最悪中の最悪”といわれている。GBM 細胞の運動性が高く、腫瘍塊端から 4cm も正常脳内に浸潤していることが病理

学的に明らかにされているため⁵⁾、いかなる手術も「絶対非治癒摘出」に終わり⁶⁾、再発必至で増殖スピードも非常に速い。GBM の標準療法は「最大限の摘出手術＋術後放射線治療（60 Gy）＋テモゾロミド連続投与／間歇投与」（Stupp レジメン⁷⁾）であるが、無再発生存期間中央値（mPFS）が術後 6.9 ヶ月、全生存期間中央値（mOS）が術後 14.6 ヶ月に過ぎない。

図 3 の症例は、初回手術時に出血過多で手術を中止、GBM が画像上で残存しているにもかかわらず、放射線照射と自家がんワクチンにより完全寛解（CR）となった。術後 13 年の現在でも CR 状態を維持しており⁸⁾、術後残存 GBM が放射線治療だけで治癒することはない、という脳神経外科の常識からすれば、自家がんワクチンが効いたとしか考えられない。

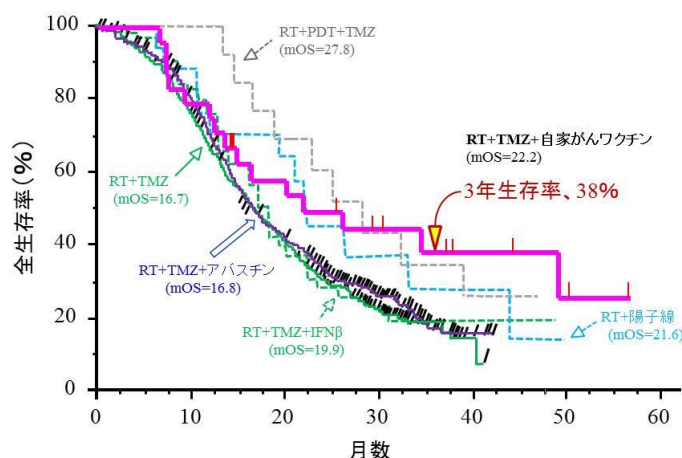
図 3

59/M、右前頭葉膠芽腫



24 例の初発 GBM を対象にした Stupp レジメンに自家がんワクチンを追加治療した Phase IIa の臨床研究（UMIN000001426）では、mPFS が 8.2 ヶ月、mOS が 22.2 ヶ月に達した⁹⁾。GBM は最悪であるがゆえに、さまざまな治療法が探索されており、全生存率に関するそれらの成績を比較のためあえて一つのグラフに重ね書きしたのが図 4 である（石川栄一，2014 私信）。術後初期の生存率は「放射線治療＋光線化学療法＋テモゾロミド」（RT＋PDT＋TMZ）療法が優れているが、術後後期で死亡例が増える。アバスチンを RT＋TMZ に追加した大規模臨床試験¹⁰⁾でも mOS は 16.8 ヶ月にすぎない。しかし我々の試験（RT＋TMZ＋自家がんワクチン）では 3 年生存率が 38% もあり、後期になるほど自家がんワクチンの好影響が現れている。免疫アジュバント切り替え後の自家がんワクチンでは、エビデンスレベル 2a に相当する。

図 4

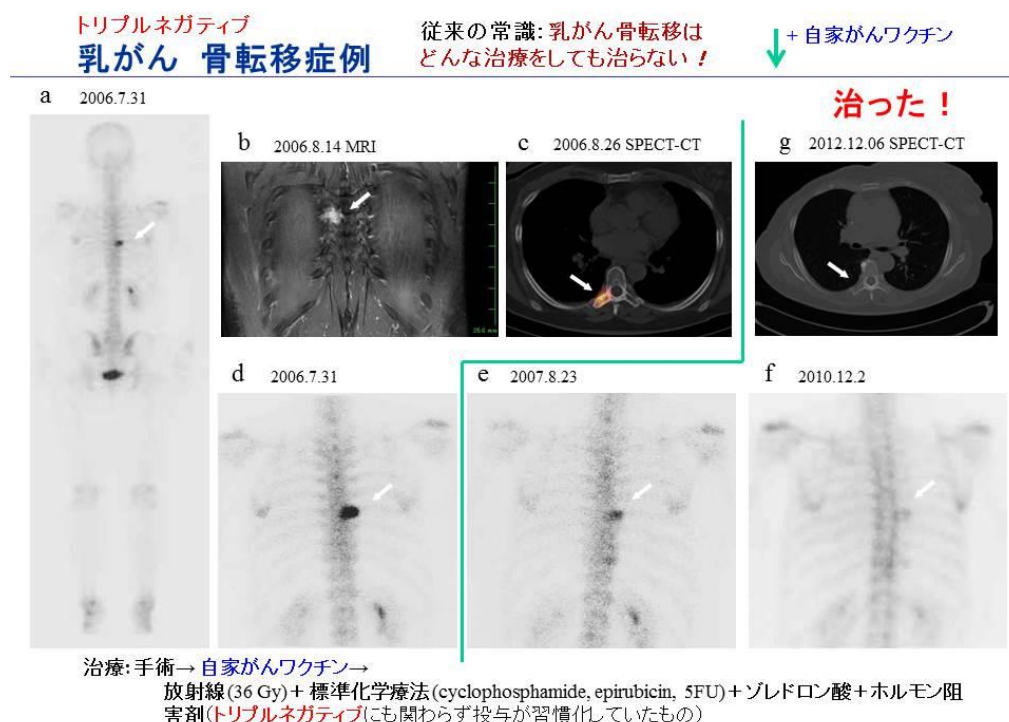


5. 腹膜がん多発転移，乳がん骨転移に対する効果

女性の腹膜がんは，卵巣がんによく似ているため，卵巣がん標準治療とされている TC 療法（paclitaxel + carboplatin）が適用される。我々は原発性漿液性腹膜がん，TC 療法を 17 コースも反復投与したあぐ，血中 CA125 が 3571 U/mL に達して制御不能になった例に対し，自家がんワクチンを接種したところ，17 日後に 244 U/mL にまで激減した症例を経験した。9 週間には血中 CA125 が基準値以下となり，CT 画像上でも腹膜がんが消失，CR と判定されている¹¹⁾。

乳がんは骨転移やすく，骨転移後の治療法は NCCN ガイドライン 2013 第 2 版（乳癌）にも記載されていない。放射線治療も「疼痛緩和に有用」とされているだけであり，ゾレドロン酸等のビスホスホネート製剤は「生存には寄与しない」とされている。すなわち，乳がん骨転移を治療できる方法はない，というのが常識となっている。ましてトリプルネガティブ乳がんではホルモン剤も無効である。このような症例に対し，自家がんワクチン療法を施行した上で，「放射線（36Gy）＋標準化学療法＋ゾレドロン酸＋ホルモン剤（処方習慣化しているため投与されてしまった）」による治療例が図 5 である。効果ありとの判断に長らく抵抗していた放射線科医が，図 5f を見てついに了承したため，自家がんワクチン投与 5 年後に治癒との診断が出ている。

図 5



この他、症例ベースでは、自家がんワクチンは様々ながん種で、術後再発予防効果、進行がん治療効果が認められている。このうち、がん治療の専門医も驚いた症例 17 例については、当社のホームページに掲載し公開している¹²⁾。自由診療でフォローアップ調査ができていない症例数全体（約 1500 例）からいえばわずかな数だが、いずれも明らかな自家がんワクチン有効例であって、受診患者のメリットは保険診療限定に比べれば確実に拡大している。これらは表 1 のエビデンスレベル 4～5 に相当する。

6. 安全性について

未承認医薬品の場合、効果もさることながら一般病院で最も気がかりとされるのは安全性であろう。しかし、自家がんワクチンについては、皮内注射局所の皮膚反応（紅斑、硬結、腫脹、皮膚の落屑等）や一過性発熱があっても、これら軽度の有害事象は自然治癒する範囲であり、これまでのところ重篤な有害事象（CTCAE v4.0 での grade 3～4）の報告は 1 例もない。実際、Phase IIa の臨床研究（UMIN000001426）における有害事象は、表 2 に示すように自家がんワクチン（表中では AFTV）との「関連があるかもしれない」とされていても、grade 2 までにとどまっている⁹⁾。2500 例を超える自由診療における経験範囲でも、副作用が問題になったことはない。

表 2 UMIN000001426 試験における解析対象 24 症例の有害事象一覧

Type of Adverse Events	Before AFTV				During/after AFTV			
	CTCAE grade							
	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G4 (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G4 (%)
Leukopenia	7 (29.2)	7 (29.2)	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (12.5)	2 (8.3)	0	0
Neutropenia	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	5 (20.8)	0	0	0
Lymphopenia	2 (8.3)	7 (29.2)	8 (33.3)	6 (25.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
Decreased platelet count	4 (16.7)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0
Decreased hemoglobin level	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0
Liver dysfunction	3 (12.5)	2 (8.3)	3 (12.5)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0
Other abnormal findings	6 (25.0)	3 (12.5)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0
Skin reactions*	11 (45.8)	7 (29.2)	0	0	20<19> (83.3)	1<1> (4.2)	0	0
Hair loss	12 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
Drug induced skin reactions	2 (8.3)	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0
Fever	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	6<3> (25.0)	1 (4.2)	0	0
Nausea, appetite loss	8 (33.3)	7 (29.2)	0	0	4<1> (16.7)	2 (8.3)	0	0
Constipation	5 (20.8)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
Stomatitis	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0
Seizures	0	2 (8.3)	0	0	0	7<2> (29.2)	2 (8.3)	0
Vertigo, dizziness	1 (4.2)	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0
Headache, other pains	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	2<2> (8.3)	0	0	0
Other adverse events	2 (8.3)	6 (25.0)	0	0	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0

Values in <angle bracket> indicate adverse events that were probably related to AFTV. * Skin reactions include local erythema, induration, and swelling at injection sites.

7. 治験のハードル

未承認医薬品で効果と安全性がある程度以上認められた場合、極力多数の患者に貢献するためには、GCP 基準による治験によりがんにおける延命効果があるかどうか統計学的に検討するべきであることは論を待たない。しかし、こと自家がんワクチンに限っては、治験は非常に高いハードルとなっている。

第 1 に、自家がんワクチンは患者自身の摘出がん組織そのものを原料とし、患者本人のみに適用することとしているため、大量生産は不可能である。一人の患者のために一つの医薬品しか作れない。量産を基礎とする医薬品産業の本質にそぐわないことから、資金の出してとしての大型製薬企業との提携は期待できない。

次に、あまたある抗体医薬の開発過程で知られてきたように、一つの医薬品開発のためには（グローバルに普及させようとするれば）いまや 2800 億円もの巨額の費用が必要とされる。これほどの巨費は本邦における奇特新投資家をかき集めても不可能である。自家がんワクチンは固形がんであればがん種を問わずに応用可能であるが、例えば脳腫瘍のごとく極めて難治性の希少疾患に開発対象を絞り込み、医師主導型治験に頼ろうとしても（代替可能な既存治療法がある場合は医師に興味を持ってもらえず、実施は困難となる）、今度は対象患者を集めるのに非常に苦労し、患者登録に長期間を割いても実

施目標に到達できないことがある。

さらに、患者本人のホルマリン固定がん組織が原料という、国際的にも前例のない医薬品となる自家がんワクチンでは、治験後の国の承認審査段階でも非常に手間取るであろうこと、製造販売体制を整備し保険診療に載せるまで長い時間を要するであろうことは十分予想される。それまでの見通しのない長期間を乗り越えるだけの企業体力を備えていなければ治験に入るわけにはいかないのである。

8. 保険診療以外のルート

では、巷間における自由診療を除き、治験を経ずに患者に有償で新薬を提供できるルートがあるかと言えば、筆者の理解している範囲では、本邦で整備されてきた先進医療 A、先進医療 B、最近設定された日本版コンパショネートユース制度、患者申出療養制度がある。これらはいずれも保険診療との同時併用による混合診療が公認されている。

しかし、先進医療 A、B とも、患者の自費負担部分の診療価格は厚労省が決定し、実費（直接経費）しか認められない。間接経費も必須である民間企業からすれば、必ず赤字となるため事実上手出しはできないようになっている。日本版コンパショネートユース制度は拡大治験という位置付けであり、治験実施と並行か治験が終了していなければならない。また、患者申出療養制度では本邦で数少ない臨床研究中核病院の意見書提出が必要条件である。いずれも国が安全性、有効性、実施計画の内容を審査するため、安全性、有効性のエビデンス提出と、保険収載に向けた実施計画を提出しなければならず（すなわち、近い将来の治験実施が前提条件となっている）、やはり治験に耐えられる企業体力勝負になってしまうことは否めない。

9. 臨床現場の現実

2016 年 2 月 3 日、乳がん脳転移の患者さんから当社に電話があった。地域の中核病院として高度で安全な医療を実践、とホームページで宣伝している千葉県の T 大学医療センター S 病院で、「自家がんワクチン療法を受けたいがどうでしょうか？と主治医に相談したら、“保険外の治療をするなら他の病院に行け”と言われた。どこに行けば良いのでしょうか？」という相談だった。S 病院は当社の提携先ではないため、自家がんワクチン療法は実施していない。政府の混合診療禁止政策が末端まで浸透していることが理解できよう。

2016 年 2 月 10 日の大腸がんステージ 3A の患者さんからの電話で、「1 月 20 日に手術し、2 月 22 日から抗がん剤（ゼロックス）治療の予定。しかし、主治医からは“免疫療法やるなら抗がん剤も受けさせない”と言われている。どうすれば良いでしょうか？」という相談があった。本邦では、自由診療となるがん免疫療法は採用しないとしても、承認済みの抗がん剤治療ならどこでも保険診療が可能となっている。医療従事者の言辞としては耳を疑うような話だが、患者さんからのこのような相談はざらにある。

冒頭の 1. はじめにで述べた事例も極端な例ではない。国内の有名大学附属病院がんセンターから出された診療情報提供書（2015 年 9 月 8 日付）には、自家がんワクチン療法について、「エビデンスの乏しい方法は、サイエンスとしての「医学」ではなく「祈祷」に近いものになってしまいます」と記載されている。当の大学病院で治療しきれずに放り出した患者について、民間クリニックへの紹介状が絶望しか与

えないこの程度では、患者に気の毒の一言しかない。

これらが、“がん難民”候補者に直接対峙している臨床現場の現実なのである。

10. もっと規制緩和を

もはや治療法がない（保険診療の範囲では…というべきだが）“がん難民”に対して、患者の望みを冷酷に打ち砕くよりは、エビデンスレベル 1b 以上の臨床データがないとしても、希望に添えるように極力配慮すべきなのが真の医療者ではなかろうか。科学的根拠が十分でなければ「ニセ医学」扱いにしてしまうマスコミ報道（日経メディカル メール, 2015.12.22 第 975 号）がある状況では、“がん難民”は文字通り放浪しているのが現状である。

そこで、未承認薬であっても、

- ・エビデンスレベル 2b 以上の臨床試験論文が出版されている。
- ・エビデンスレベル 5 の確実に有効な CR 症例が複数でている。
- ・問題となる重篤な有害事象が出ていない。
- ・自費診療価格も含め、実施医療機関の倫理委員会承認を得ている。
- ・リスクは患者の自己責任で負う（国の責任は問わない）との同意を書面で得ている。

という条件がそろったら、保険診療と併用できる“混合診療”を公認すれば、“がん難民”をたとえごく一部にすぎなくても確かに救済できる。

現行のように、統計学的意義をもつてのみ承認するという保険診療制度に向けた新薬の審査基準では、個別症例ごとに状況が千差万別となる末期がん患者に対しては、もはや臨床現場では対応しきれないという現状を我々は憂いている。末期がん患者（特に、がん難民となった人々）のメリットを少しでも拡大すべきだという立場に立った、一層の規制緩和を望むものである。

〔謝辞〕「自家がんワクチン」が未承認医薬品であるにもかかわらず、本シンポジウムにて発表の機会を与えていただきました元・帝京大学薬学部・遠藤浩良先生、アステラス製薬研究本部・宮内洋一先生、日本薬学図書館協議会会長・永井恒司先生に深謝申し上げます。

引用文献

- 1) 日本癌治療学会がん診療ガイドライン，“肝がん診療ガイドライン”．入手先 <http://www.jSCO-cpg.jp/item/02/intro_02.html>，（参照 2016-04-23）．
- 2) Liu, S. Q. et al. Tumor-specific autologous cytotoxic T lymphocytes from tissue sections. Nat Med. 2, 1996, 1283-1283.
- 3) Kuang, M. et al. Phase II randomized trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for postsurgical recurrence of hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 10, 2004, 1574-1579.
- 4) Inui, T. and Ohno, T. Autologous formalin-fixed tumor vaccine suppressed

- re-recurrence of HCV-related hepatocellular carcinoma following 29 unsuccessful treatments with extensive conventional therapy: A case report. *World J Surg Oncol.* 10, 2012, 144.
- 5) Silbergeld, D. L. and Chicoine, M. R. Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *J Neurosurg.* 86, 1997, 525-531.
 - 6) 篠田淳, et al. 悪性グリオーマの治療成績：これまでのエビデンス. *Jpn J Neurosurg.* 13, 2004, 3-19.
 - 7) Stupp, R., et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 352, 2015, 987-996.
 - 8) Ishikawa, E., et al. A clinical trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for glioblastoma multiforme patients. *Cancer Sci.* 98, 2007, 1226-1233.
 - 9) Ishikawa, E., et al. Phase I/IIa trial of fractionated radiotherapy, temozolomide, and autologous formalin-fixed tumor vaccine for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg.* 121, 2014, 543-553.
 - 10) Chinot, O. L., et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 370, 2014, 709-722.
 - 11) Chen, J. T. and Ohno, T. Recurrent peritoneal serous carcinoma that was unmanageable with paclitaxel-carboplatin therapy responded to autologous formalin-fixed tumor vaccine. *Clin Case Rep.* 3, 2015, 823-826.
 - 12) 自家がんワクチンホームページ. <<http://cell-medicine.com/cases/report/kyogaku-2>>, (参照 2016-04-23) .