

固形がんに対する抗CCR4抗体療法第Ia/Ib相医師主導治験

分担研究課題:抗体療法企画・管理

研究分担者 飯田 真介 公立大学法人名古屋市立大学 准教授

研究要旨

活性化制御性T細胞(Treg)表面に発現するケモカイン受容体であるCCR4分子を標的としたヒト化ポテリジェント抗体、Mogamulizumab(KW-0761)を用いて、進行・再発固形がん患者における抗腫瘍免疫増強効果を狙った第Ia/Ib相医師主導治験を実施した。第Ia相においては0.1mg/kg、0.5mg/kg、1.0mg/kgの3コホートでの安全性と薬物動態の検討を行った。当院では5名の患者から同意を取得し、肺癌患者2名に対して0.1mg/kgおよび0.5mg/kg群に登録して治験治療を実施した。いずれの患者においても用量制限毒性(DLT)は認められず、治療開始後にTreg減少効果を認めた。第Ia相には、全施設で計10名が登録されたが、DLTは認められなかった。第Ia相の結果を受けて、平成25年10月21日から開始された第Ib相では、安全性とTreg除去効果を主要評価項目として、0.1mg/kgと1.0mg/kgのランダム化試験が行われることとなった。当院では平成25年度に、悪性黒色腫および食道がん患者各1名に対して治験治療を開始した。

A. 研究目的

進行再発固形がん患者を対象に、ヒト化抗CCR4モノクローナル抗体(Mogamulizumab/KW-0761)の医師主導第Ia/Ib相治験を計画し実施する。第Ia相では、Mogamulizumabを週1回反復投与した際の安全性および薬物動態を検討する。第Ib相では、週1回投与した際の安全性および制御性T細胞除去効果を検討し、第II相部での推奨投与量を決定することを目的とする。

B. 研究方法

主要評価項目:

- 1) 第Ia相 安全性:最大耐用量(MTD)、用量制限毒性(DLT)、有害事象の種類・頻度・程度、薬物動態の検討
- 2) 第Ib相 安全性:有害事象の種類・頻度・程度、制御性T細胞除去効果

3) 対象患者:

進行又は再発固形がん患者で、登録時に以下の規準を満たす場合に適格とする:1)腫瘍細胞のCCR4発現が陰性であり、且つ病理組織診断で肺癌、胃癌、食道癌、悪性黒色腫、卵巣癌の悪性腫瘍の診断が確定している、2)標準治療に不応・不耐性の患者、適切な治療法がない患者、又は標準治療を拒否した患者、3) performance status(ECOG基準)が0、1、2、4)主要臓器(骨髄、心、肺、肝、腎等)に高度な障害がなく臨床検査値(登録前2週間以内)が以下の基準を満たす、5)好中球数1,500/ μ L以上、ヘモグロビン値8.0g/dL以上、血小板数75,000/ μ L以上、血清総ビリルビン値2.0mg/dL以下、AST/ALT値施設上限値x2.5倍以下、血清クレアチニン1.5mg/dL以下、動脈血酸素飽和度93%以上、心電図上治療を要する異常を認めない、左心駆出率50%以上、6)同意取得時から治験薬投与終了後24週まで避妊に同意、7)本人が書面で同意している、

8) Mogamulizumab 初回投与から翌日までの入院が可能、9) RECIST ver1.1 における測定可能病変を有する、10) 3ヶ月以上の生存が期待できること。ただし下記の除外規準を満たさないこと：1) HIV 抗体陽性、2) HCV 抗体陽性、3) 自己免疫疾患あり、4) HBs 抗原が陽性もしくは HBV-DNA が陽性、5) 抗体製剤の投与により重篤な過敏症の既往歴を有する、6) 重複がんを有する、7) 前治療から治験薬投与開始予定日まで 4 週以上経過していない、8) 妊娠中、授乳中、あるいは妊娠の可能性がある、9) 活動性の感染症を合併している、10) 精神障害又は認知症患者、11) 全身性のステロイド剤投与による治療の継続が必要、12) 造血幹細胞移植等の移植療法が実施された患者、13) 中枢神経浸潤を有する、14) 登録 4 週間以内に他の治験薬を投与されている、15) その他治験遂行に不適当と考えられる。

治験デザイン：

第 1a 相部は、各コホート 3～6 名づつ、0.1mg/kg から開始し、忍容性が確認できれば 0.5mg/kg 及び 1.0mg/kg へ増量を行う。第 1b 相部では、忍容性が確認された投与群のうち高用量群及び 0.1mg/kg の 2 群（第 a 相部で 0.5mg/kg が MTD の場合、0.1mg/kg 1 群）で実施。がん種を割り付け因子として各群 20 例となるように登録する。

投与方法：

【第 a 相部】0.1mg/kg、0.5mg/kg、1.0mg/kg のいずれかの投与量を 1 週間に 1 回 2 時間かけて静脈内投与し、計 8 回投与する。用量制限毒性(DLT)評価期間は 5 回目の投与前までとした。

【第 b 相部】第 a 相部で 1.0mg/kg までの忍容性が確認された場合は 0.1mg/kg 又は 1.0mg のいずれか、0.5mg/kg までの忍容性が確認された場合は 0.1mg/kg 又は 0.5mg/kg のいずれか、0.1mg/kg までの忍容性が確認された場合は 0.1mg/kg を 1 週間に 1 回 2 時間かけて静脈内投与し、計 8 回投与する。【第 a 相部・第 b 相部共通】9 回目以降の投与は、維持投与の実施基準（8 回投与後に制御性 T 細胞除去効果及び抗原特異的抗体免疫反応又は RECIST において SD 以上が確認された被験者）を満たした場合に可能とし、4 週毎に治験薬を投与する。投与前

の前処置として、治験薬投与の 30 分前にジフェンヒドラミン 30～50mg 及びアセトアミノフェン 300～500mg を内服する。初回投与時にはハイドロコチゾン 100mg を静脈内に投与する。併用療法：骨転移例に対するゾレドロン酸やパミドロネートの静脈内点滴、及びデノスマブの皮下注射については、本治験参加前から継続していた場合は、4 週に 1 回の投与であれば併用可とする。

投与中止基準：

1) 投与延期基準により 2 週間を超えて延期となった場合、2) 24 週目以降において RECIST の変法の評価で総合効果が PD であった場合、3) grade 3 以上の皮膚障害が発現した場合、4) 治験責任医師により治験継続が困難と判断される場合、5) 被験者が治験の中止を申し出た場合、6) 不適格例であることが判明した場合、7) その他、治験責任医師が中止すべきと判断した場合である。

治験で実施する検査：

ベースライン検査としては、一般血液検査、腫瘍マーカー、尿検査、CT または MRI による画像検査、腫瘍抗原(NY-ESO-1, XAGE-1b)発現検査、CCR4 発現検査、抗原特異的抗体免疫反応検査、制御性 T 細胞検査を実施する。治験治療開始後は、一般血液検査や尿検査に加えて、抗原特異的抗体免疫反応検査、制御性 T 細胞検査を実施する。第 1a 相では薬物動態検査を実施する。加えて、任意ではあるが書面での同意がいただけた場合には、免疫増強効果検査、遺伝子バイオマーカー検査も実施する。

予定登録症例数：

第 1a 相部は各群 3 例（最大 6 例）で計 3～18 例、第 1b 相部は各群 20 例づつで計 40 例

治験実施期間：

2013 年 2 月～2015 年 6 月

倫理面への配慮：

本治験は、「ヘルシンキ宣言」ならびに、且つ治験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準及び「医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令（GCP）」（厚生省令 第 28 号）に則り実施する。本治験の実施に先立ち、各実施医療機関の治験審査委員会において、治験実施計画書、被験者の同意を得

るのに使用される方法、治験薬概要書及びその他の必要な文書を審議し、本治験が倫理的及び科学的に妥当であるかどうか、その他、本治験が実施医療機関において行うのに適当であるかどうかを審査し承認を得た上で患者登録を開始する。治験責任医師等は、被験者に治験について十分に説明し、文書による同意を得る。被験者が熟読し保管できるように、治験の詳細を示した説明文書を被験者に渡し、被験者に情報を十分に考慮する時間を与え、疑問点を確認した後で、同意文書に署名及び日付を記入していただく。

C. 研究結果

1) 第 1a 相への患者登録とプロトコール治療の実施

名古屋市立大学病院においては、KW-0761 の臨床第 1a 相への参加同意を 5 名の患者から得た。病理検体の免疫染色で CCR4 抗原陰性を確認した肺がん患者 2 名、卵巣がん患者 2 名、悪性黒色腫患者 1 名であり、肺がん患者 2 名はそれぞれ KW-0761 0.1mg/kg 群と 0.5mg/kg へ登録され、プロトコール治療を実施した。卵巣がん患者 2 名は、第 1a 相において登録待機中に原疾患の増悪のため不適格となった。悪性黒色腫患者 1 名は、患者希望で登録を延期したが、その後の増悪のため不適格となった。

プロトコール治療を受けた肺がん患者 2 名は、扁平上皮癌の病期 IIIB および腺がんの病期 IIIA であり、それぞれ 0.1mg/kg の KW-0761 を週 1 回で 5 回投与、0.5mg/kg の KW-0761 を週 1 回で計 7 回投与した。0.1mg/kg 群に登録された患者では、4 回目の投与後から皮疹が出現、5 回目の投与後にグレード 2 の疼痛を伴い拡大傾向のある多型滲出性紅斑を認めたため抗ヒスタミン剤内服とステロイド軟膏を使用し改善傾向にあったが、休薬中に原病の増悪を認めたため患者希望で治験治療は中止となった。0.5mg/kg に登録された患者は、2 回目の投与後に原病増悪による喘鳴とグレード 2 の呼吸難が出現するも対症療法によって継続投与が可能であったが、原疾患増悪により治験治療は中止に至った。何れの患者においても前投薬により輸注反応は認めず、投与開始後 28 日以内での

用量制限毒性は認めなかった。またベースライン採血に比して、KW-0761 投与後 29 日目の CD4 陽性 T リンパ球分画中の制御性 T 細胞分画は減少していた。ともに NY-ESO-1 および XAGE-1b 抗原は陰性であり、それらの癌精巢抗原に対する免疫反応増強効果も認めなかった。

全施設においては、0.1mg/kg に 3 名、0.5mg/kg に 3 名、1.0mg/kg に 4 名が登録され何れの投与量においても用量制限毒性は観察されなかった。投与開始後 12 週での効果判定が可能であった 6 名においては 4 名で RECIST による安定 (SD) の最良効果が得られ、少なくとも 2 名において NY-ESO-1 または XAGE-1b 抗原に対する抗原特異的抗体免疫反応の上昇を確認した。皮疹はグレード 2 を 5 名(50%)で認め、ステロイド剤の全身投与が 4 名で実施された。

2) 第 1b 相への患者登録とプロトコール治療の実施

第 1a 相における用量制限毒性の発現がなかったことを含む安全性についての効果・安全性評価委員会での承認を経て、平成 25 年 10 月 21 日から第 1b 相での患者登録が開始された。KW-0761 の投与量は、癌種を割り付け因子として 0.1mg/kg と 1.0mg/kg のランダム化が開始された。名古屋市立大学病院では平成 25 年度に悪性黒色腫患者 3 名と食道がん患者 1 名から参加同意を得て、各々の患者各 1 名にプロトコール治療が実施された。悪性黒色腫患者は、グレード 2 の皮疹が出現するも対症療法でコントロール可能で計 8 回の投与を実施して治療効果判定を待っているところである。食道がん患者は、計 3 回の投与後に原疾患増悪による食思不振を発症し、その後担当医判断によりプロトコール治療中止に至った。平成 25 年度内に第 1b 相では計 14 名の患者にプロトコール治療が開始されている。

3) プロトコール改訂

平成 25 年度には 3 回のプロトコール改定を実施した。第 1 版から 2 版への改訂は同年 5 月に実施し、HBs 抗原陰性であっても HBc 抗体または HBs 抗体陽性の被験者の場合は HBV-DNA が検出されない場合に登録が可能であること等の追記を行った。第 3 版への改定は同年 8 月に実施し、主な変更点として被験者の除外基準に、

「腫瘍に対する免疫療法（腫瘍ワクチン、サイトカイン等）が治療開始前 12 週間以内に行われていたこと」を追記した。第 3 回改定は平成 26 年 1 月に実施し、第 4 版への主な変更点として被験者の除外基準として「サイトカイン療法については治療開始前 4 週間以内に前治療として施行されていたこと」に変更したことである。これは、悪性黒色腫に対するインターフェロン 製剤投与患者が、本治験に参加希望されても 12 週間待たなければならぬ不都合が生じたためである。

4) その他

治験患者登録と同時に開始した附随研究「抗 CCR4 抗体 (Mogamulizumab) 療法を受けた進行・再発がん患者における臨床効果と免疫関連有害事象を予測するゲノムバイオマーカーの探索的検討」には、第 1a 相において遺伝子倫理審査委員会承認が間に合わなかった 1 名を除いた 9 名から参加同意をいただき検体提出をいただいた。第 1b 相においても既に 14 名から同意をいただき末梢血単核球 (PBMC) と血清の保存を行っている。第 1a 相で検体提出をいただいた 9 名の PBMC からは既に DNA を抽出し Genome-wide association study (GWAS) 実施の準備を進めている。

D. 考察

がんの発生や制御には、細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) が重要な役割を担っている。最近、CTL の働きを負に制御する CTLA4 分子や PD-1/PD-L1 分子を標的とした抗体療法が腫瘍の縮小効果を有することが示され、既に臨床応用が始まっている。一方、CTL を含む免疫系を負に制御している制御性 T 細胞 (regulatory T-cell: Treg) が、もう一つの治療標的として注目されている。Treg は CD4 陽性 CD25 陽性 FoxP3 陽性分画に存在するとされているが、本研究班の分担研究者である大阪大学の西川らはその中でも CCR4 陽性の分画に活性化 Treg が存在していることを明らかにしている。がん免疫療法が十分な効果を発揮できていないのも活性化 Treg による抗腫瘍免疫抑制作用によるものであることが推定されている。実際、最近 CCR4 ノックアウトマウスにおいては、Treg 作用の減弱のため腫瘍増殖が抑制されることが明らかになっている。

本治験において進行・再発固形がん患者に対する抗腫瘍免疫増強効果を期待して用いる Mogamulizumab (KW-0761) はポテリジェント技術を用いて ADCC 効果を増強したヒト化抗 CCR4 抗体である。Mogamulizumab 療法を受けた成人 T 細胞性白血病・リンパ腫 (ATLL) 患者の中で、顕著な抗腫瘍効果が認められた患者では、Treg の長期間の枯渇とともに、時に抗 Tax あるいは抗 NY-ESO-1 特異的な CD8 陽性 CTL が増加を示すことが観察されている。同様の Treg 減少効果と抗腫瘍免疫活性の増強は、CTLA4 分子の中和抗体である Ipilimumab を投与された悪性黒色腫患者においても観察されている。このように、Treg の減少により、CTL の増殖や活性化効果が期待される。しかし、固形がん患者においては ATLL 患者のように腫瘍細胞が直接 CCR4 を発現しているわけではないため、Mogamulizumab の投与量はより少なくても済む可能性がある。Mogamulizumab による有害事象で最も重篤な有害事象は、Treg 抑制により活性化された自己反応性 T 細胞によると考えられる皮膚障害をはじめとした自己免疫性有害事象 (immune-related adverse events: irAE) である。したがって本治験では、第 1a 相において ATLL 患者に対する推奨投与量である 1mg/kg の 1/10 の投与量である 0.1mg/kg から慎重に投与を開始し、安全性と薬物動態を確認しながら 1.0mg/kg まで増量するデザインとした。第 1b 相においては、患者体内における Treg の動態をセカンダリーエンドポイントに設定し、長期の Mogamulizumab 投与の安全性と Treg の減少効果、そして臨床効果や安全性を考慮して推奨投与量を決定するためのランダム化試験のデザインとした。また同時に 5 がん種を割り付け因子として、Mogamulizumab 療法の有効性が期待できるがん種を探索するように設定した。

第 1a 相の患者登録は 2013 年 2 月に開始され、順調に進捗した。0.1mg/kg、0.5mg/kg、1.0mg/kg にそれぞれ 3 名、3 名、4 名が登録され DLT は観察されなかった。また本治験治療における輸注反応は、ATLL 患者への Mogamulizumab 投与時の輸注反応に比較して概して軽度であった。しかし、皮疹は 11 名中 7 名に出現し、グレード 2 の患者が 5 名であった。グレード 3 以上の自己免疫性有害事象は認められず、いずれも対症療法で対応可能であったが、第 1a 相での登録例数が少ないため引き続き十分な注意を行うことが班会議でも確認された。

第 1b 相の患者登録は、2013 年 10 月に開始となった。予定通り、0.1mg/kg と 1.0mg/kg の 2 群にラン

ダム化を行い、安全性とTreg減少効果をエンドポイントとして第II相試験における推奨用量と対象がん種を決定することとした。2014年3月末までに全施設で既に14名がランダム化され治験治療を開始している。当院においても既に2名の登録が行われ、治験治療を開始した。第Ib相における予定患者登録数は40名であり、残る26名の登録を2015年6月までに完遂できるように各施設および施設内の連携体制を整えてゆく方針である。

E. 結論

ヒト化単クローン性抗CCR4抗体 (Mogamulizumab) を用いてTregを抑制し、固形がん患者に対する抗腫瘍免疫の活性化を期待した医師主導の第I相臨床治験を順調に実施することが出来た。予定患者登録期間内に患者登録を完遂し、企業主導の臨床第II相治験に繋げてゆくことが本研究班の目的である。しかし、固形がん患者に対するMogamulizumabの投与経験は本研究班において世界で初めて成されるものであり、治験治療中の患者様の安全性、特にTreg減少に伴う重篤な自己免疫性有害事象の発生に十分に注意しながら進めることが重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Ishida T, Ito A, Sato F, Kusumoto S, Iida S, Inagaki H, Morita A, Akinaga S, Ueda R. Stevens-Johnson syndrome associated with mogamulizumab treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 2013; **104**: 647-650.
- (2) Masaki A, Ishida T, Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R. Autologous tax-specific CTL therapy in a primary ATL cell-bearing NOD/Shi-scid IL-2 γ ^{null} mouse model. *J Immunol* 2013; **191**:

135-144.

- (3) Suzuki T, Kusumoto S, Iida S, Tada T, Mori F. Amelanotic malignant melanoma of unknown primary origin metastasizing to the bone marrow: case report and review of the literature. *Int Med*. 2013;53: 325-328.
- (4) Mori F, Ishida T, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Yamada T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imada K, Takaori-Kondo A, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Anti-tumor effect of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model. *Eur J Hematol* 2014; 92: 219-228.
- (5) Narita T, Ishida T, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Niimi A, Iida S, Ueda R. HTLV-1 bZIP factor specific T cell response in ATL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol* 2014;192: 940-947.
- (6) Zwick C, Held G, Auth M, Bernal-Mizrachi L, Roback JD, Sunay S, Iida S, Kuroda Y, Sakai A, Ziepert M, Ueda R, Pfreundschuh M, Preuss K-D. Over one third of African-American MGUS and multiple myeloma patients are carriers of hyperphosphorylated paratarg-7, an autosomal-dominantly inherited risk factor for MGUS/MM. *Int J Cancer* 2014; Jan 20 Epub ahead of print.

和文

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし