

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: 第Ia/Ib相臨床治験の実施及び管理

研究分担者 土岐祐一郎・大阪大学消化器外科・教授

研究要旨

成人T細胞白血病リンパ腫に対する日本発のがん治療薬であるヒト化抗CCR4モノクローナル抗体(Mogamulizumab)を、制御性T細胞(Treg)の除去を介した抗腫瘍免疫増強による固形がん治療に用いるという革新的がん治療の実用化に関する臨床研究を行う。安全性、制御性T細胞除去効果及び薬物動態を検討することを目的に医師主導第Ia/Ib相臨床治験を食道・胃・婦人科・皮膚科癌を対象に実施している。また、抗原特異的免疫療法を並行して行うことにより、Mogamulizumabとの将来的な併用への準備をしている。

A. 研究目的

「がん対策基本法」による「がんの克服を目指し、がんに関する専門的、学際的又は総合的な研究を推進するとともに、がんの予防、診断、治療等に係る技術の向上その他の研究等の成果を普及し、活用し、及び発展させること」という基本理念の達成のため、成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に対する日本発のがん治療薬であるヒト化抗CCR4モノクローナル抗体(Mogamulizumab/KW-0761)を、制御性T細胞(Treg)の除去を介した抗腫瘍免疫増強による固形がん治療に用いるという革新的がん治療の実用化に関する臨床研究を行う。Treg細胞表面にCCR4抗原が著明に強発現していることによる。大阪大学大学院・消化器外科では、安全性、制御性T細胞除去効果及び臨床効果を検討することを目的に医師主導第Ia/Ib相臨床治験を実施する。

B. 研究方法

臨床試験; 標準治療抵抗性CCR4抗原発現陰性の進行・再発肺・胃・食道・卵巣・皮膚がん患者を対象とし、第Ia相では、第Ib相に用いるMogamulizumabの最大投与量を決定する。投

与量増量試験を、0.1 mg/kg群に3例(最大6例)、0.5 mg/kg群に3例(最大6例)、1.0 mg/kg群に3例(最大6例)について行い、安全かつ十分なTreg除去(減少)効果を認める投与量を決定する。Mogamulizumabの投与回数は8回とし、週1回で投与する。第b相部は、第a相部において忍容性が確認された投与量のなかで高用量の1用量及び0.1mg/kgにて各群約20例となるように投与する。投与は、週に1回8週連続で静脈内投与する。

胃癌・食道癌患者に対する免疫療法の実践と解析; 当科では2004年より癌精巢抗原NY-ESO-1を用いた癌ワクチン療法を行ってきた。ワクチン投与患者体内における種々の免疫学的解析として、NY-ESO-1抗原特異的液性・細胞性免疫反応、腫瘍組織を用いた腫瘍細胞抗原・免疫担当細胞の免疫染色、投与抗原以外の腫瘍関連抗原に対する免疫反応の推移などを探索している。その中で、アジュバントの開発と抗原蛋白の投与形態の工夫をしている。

(倫理面への配慮) 大学病院の臨床試験部、臨床治験部とともに、適応症例に対する説明や登録手法を慎重に検討し、同意取得・記録保存・データ管理などに際しては対象患者への倫理

的配慮を十分に行っている。また参加症例の安全性確保のため、外来化学療法部と連携し、十分な観察を行っている。

C. 研究結果

症例登録；3例の食道癌症例（OUH-03；平成25年7月に1例、OUH-05、-06；平成26年3月に2例それぞれ投与開始）、1例の卵巣癌症例（OUH-04；平成26年1月投与開始）が参加した。OUH-03は3回投与にて原疾患の増悪により離脱した。OUH-04は8回の投与を完遂し、評価を行う予定である。OUH-05、-06は現在投与を行っている。試験薬に関連した重篤な副作用は、観察していない。

NY-ESO-1がんワクチン臨床試験；NY-ESO-1抗原を用いたがんワクチン臨床試験を2004年より行っている。総蛋白を用いたワクチンでは2009年よりコレステリルプルラン（CHP）をドラッグデリバリーシステムとして用いた第一相臨床試験を行った。蛋白量として100 μ g群13例、200 μ g群12例が参加した。重篤な副作用は見られず安全な試験であった。両群を比較すると、200 μ g群においてNY-ESO-1特異的免疫反応が有意に良好に誘導され、また生存率においても有意に良好な成績が認められた。これによりNY-ESO-1蛋白ワクチンにおいて容量依存的に臨床効果が得られることを示した。一方、NY-ESO-1分子の高免疫原性部位を含む重複する長鎖ペプチドを用いたがんワクチン臨床試験を2009年より開始した。総蛋白は作製に混在物の存在と高額な費用が掛かる事に比して、長鎖ペプチドは安価で混在物も少なく作製でき、抗原提示細胞に効果的に取り込まれることなどから有効な抗原の形態としてワクチンに用いられている。この臨床試験では、重篤な有害事象は観察されず、2人のSD症例を見た。また、NY-ESO-1特異的免疫反応は効果的にほぼ全例において観察することができ、この長鎖ペプチドは有効なワクチン抗原の形態であることが証明された。

D. 考察

症例選択・受け入れ・実施・他科協力などの方法・組織が確立・構築され、症例登録や試験薬の投与、症例の安全性の確保、記録などが十分に可能である。

進行癌症例に対するNY-ESO-1がんワクチンにおいて、NY-ESO-1蛋白ワクチンがCHPとの併用で、臨床的にかつ免疫誘導に関して有効かつ効果的であることが分かった。また、蛋白に代わり重複

する長鎖ペプチド群を用いた場合においても、有効ながんワクチンとなりうる可能性を示した。

E. 結論

抗CCR4抗体療法を胃癌、食道癌をはじめとする各種固形がんに対して投与する医師主導治験を実施中である。NY-ESO-1抗原を用いたがんワクチン臨床試験を種々遂行した。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Kageyama S, Wada H, Muro K, Niwa Y, Ueda S, Miyata H, Takiguchi S, Sugino SH, Miyahara Y, Ikeda H, Imai N, Sato E, Yamada T, Osako M, Ohnishi M, Harada N, Hishida T, Doki Y, Shiku H. J Transl Med. 2013 11:246 Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients.
- (2) Wada H, Isobe M, Kakimi K, Mizote Y, Eikawa S, Sato E, Takigawa N, Kiura K, Tsuji K, Iwatsuki K, Yamasaki M, Miyata H, Matsushita H, Uono H, Seto Y, Yamada K, Nishikawa H, Pan L, Venhaus R, Oka M, Doki Y, Nakayama E. Vaccination with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432 and montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. J Immunother. 2014;37(2):84-92.
- (3) Nishikawa S., Konno M., Hamabe A., Hasegawa S., Ogawa H., Kano Y., Fukusumi T., Ohta K., Noguchi Y, Ozaki M., Kudo T., Sakai D., Haraguchi N., Satoh T., Doki Y, Mori M. and Ishii. Aldehyde dehydrogenase high gastric cancer stem cells are resistant to chemotherapy. Int J Oncol 2014; 42: 1437-1442
- (4) Ogino T., Nishimura J., Barman S., Kayama H., Uematsu S., Okuzaki D.,

- Osawa H., Haraguchi N., Uemura M., Hata T., Takemasa I., Mizushima T., Yamamoto H., Takeda K., Doki Y., Mori M. Increased Th17-inducing activity of CD14⁺ CD163^{low} myeloid cells in intestinal lamina propria of patients with Crohn's disease. *Gastroenterol* 2014;145 (6):1380-1391
- (5) Takahashi T. Serada S., Ako M., Fujimoto M., Miyazaki Y., Nakatsuka R., Ikezoe T., Yokoyama A., Taguchi T., Shimada K., Kurokawa Y., Yamasaki M., Miyata H., Nakajima K., Takiguchi S., Mori M., Doki Y., Naka T., Nishida T. New findings of kinase switching in gastrointestinal stromal tumor under imatinib using phosphoproteomic analysis. *Int J Cancer* 2013;133(11):2737-2743
- (6) Suzuki R., Yamamoto H., Ngan CY., Ohtsuka M., Kitani K., Uemura M., Nishimura J., Takemasa I., Mizushima T., Sekimoto M., Minamoto T., Doki Y., Mori M. Inhibition of angiopoietin 2 attenuates lumen formation of tumour-associated vessels in vivo. *Int J Oncol* 2013;43(5):1447-1455
- (7) Nagano H., Tomimaru Y., Eguchi H., Hama N., Wada H., Kawamoto K., Kobayashi S., Mori M., Doki Y. MicroRNA-29a induces resistance to gemcitabine through the Wnt/ β -catenin signaling pathway in pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* 2013;43(4):1066-1072
- (8) Tsujinaka T. Yamamoto K., Fujita J., Endo S., Kawada J., Nakahira S., Shimokawa T., Kobayashi S., Yamasaki M., Akamaru Y., Miyamoto A., Mizushima T., Shimizu J., Umeshita K., Ito T., Doki Y., Mori M.; Clinical Study Group of Osaka University on Section of Risk Management. Subcuticular sutures versus staples for skin closure after open gastrointestinal surgery: a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9898): 1105-1112
- (9) Iwagami Y., Eguchi H., Nagano H., Akita H., Hama N., Wada H., Kawamoto K., Kobayashi S., Tomokuni A., Tomimaru Y., Mori M., Doki Y. miR-320c regulates gemcitabine-resistance in pancreatic cancer via SMARCC1. *Br J Cancer* 2013; 109(2):502-511
- 和文
- (10) RECIST と irResponse Criteria 4) Mogamulizumab の効果判定 和田 尚、西塔拓郎、長瀬博次、土岐祐一郎 腫瘍内科 vol.12 No.4, 394-400 2013
- (11) XIV 特論 胃癌に対する免疫療法 和田尚、土岐祐一郎 最新胃癌学 - 基礎と臨床の最新研究動向 - 日本臨床 72 巻増刊号 1 p735-739
2. 学会発表
なし。
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。