

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 a/ b相臨床治験

研究分担者 岡 三喜男 川崎医科大学 教授

研究要旨

進行再発がん患者に対してMogamulizumab (抗CCR4抗体)を週1回反復投与した際の安全性及び薬物動態を検討すること(第 a相部)、及び週1回反復投与した際の安全性及び制御性T細胞除去効果を検討すること(第 b相部)を目的とする医師主導治験である。

川崎医科大学は、約6カ月で医師主導治験の実施体制を整え、全国に先駆けて第一例目へ治験薬を投与し、肺がん症例を中心に症例を登録している。平成26年5月14日の現在、第 a相部で5例の患者に、第 b相部で1例に治験薬の投与を完了して、その安全性を確認した。現在も更なる症例登録を予定している。今後、安全性、忍容性の確認を行うとともに、臨床効果、制御性T細胞除去効果および免疫増強効果の検討を行う予定である。

A. 研究目的

進行再発がん患者に対して Mogamulizumab (抗 CCR4 抗体)を週 1 回反復投与した際の安全性及び薬物動態を検討すること(第 a相部)及び週 1 回反復投与した際の安全性及び制御性 T 細胞除去効果を検討すること(第 b相部)を目的とする。

B. 研究方法

治験実施予定期間は平成 25 年 2 月～平成 27 年 6 月とし、進行又は再発固形がん、腫瘍細胞の CCR4 発現が陰性(診断は本邦で標準化されている方法を用いること)であり、且つ病理組織診断で肺がん、胃がん、食道がん、悪性黒色腫、卵巣がんの悪性腫瘍の診断が確定している患者、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、performance status (ECOG 基準)が 0、1、2 であること、治験参加同意取得日の年齢が 20 歳以上であること、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)が基準を満たすこと、同意取得時から治験薬投与終了後 24 週まで、コンドーム等の避妊方法による避妊に同意していること(閉経後(最終月経から 1 年以上経過)又は外科的不妊手術を施行した女性及び外科的避妊術を施行した男性は除く)、本人が文書により同意していること、Mogamulizumab の初回投与前から初回投与翌日まで投与入院が可能な患者 効果判定の対象になる RECIST version 1.1 (New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1))における測定可能病変を有すること、3 カ月間以上の生存が期待できる患者を対象に以下のように執り行う。

【第 a 相部】Mogamulizumab 0.1 mg/kg 群 3 例(最大 6 例)、その後 0.1 mg/kg 群の忍容性が確認された場合は 0.5 mg/kg 群を 3 例(最大 6 例)、0.5 mg/kg 群の忍容性が確認された場合は 1.0 mg/kg 群 3 例(最大 6 例)について所定の用量の治験薬を週に 1 回 8 週連続で静脈内投与する。

【第 b相部】第 a相部において忍容性が確認された投与量(MTDの一段階下の投与量又はMTDに達

していない場合は1.0 mg/kg)のなかで高用量の1用量及び0.1 mg/kgにて各群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。ただし、第 a相部において、忍容性が確認された投与量が0.1 mg/kgのみであった場合は、第 b相部では、0.1 mg/kgの1用量を用いて20例となるように投与する。

なお、8回投与後の制御性T細胞検査及び抗原特異的抗体免疫反応検査あるいは画像診断において、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については、被験者に治験薬の維持投与の希望があり、且つ治験責任医師等が治験薬の維持投与が適当と判断した場合は、12週以降4週毎に、投与中止基準に該当するまで治験薬の維持投与を可とする。

主要評価項目は第 a相部では、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・程度と薬物動態の検討を行い、第 b相部では、安全性：有害事象の種類・頻度・程度と制御性T細胞除去効果を検討する。

さらに副次的評価項目として、第 a相部では制御性T細胞除去効果と有効性：腫瘍縮小効果、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) を検討し、第 b相部では有効性：腫瘍縮小効果、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) および第 相試験以降の推奨投与量の決定を行う。

付随研究として、同意を得られた患者より得た検体を用いて、担当研究機関と連携をとりながら、抗原特異的抗体免疫反応検査、抗原特異的細胞免疫反応検査、サイトカイン産生能評価、免疫担当細胞・制御細胞解析などを総合的に解析し抗原特異的なT細胞免疫の増強効果を証明する。

以上の治験および付随研究は、全て倫理面に配慮して、大学の倫理審査委員会で承認されている。

## C. 研究結果

医師主導治験実施の院内体制整備の為、平成24年7月に川崎医科大学学長、同附属病院病院長の了承を得てSOPの作成を開始した。同年11月のPMDA対面助言を契機に治験体制の準備が本格化し、同年12月に当院の治験委員会、病院運営委員会でSOPの承認を得た。さらに平成25年1月21日、治験審査委員会で治験の承認を得た後、病院運営

委員会でも承認され、平成25年1月23日付で川崎医科大学附属病院病院長から治験承認書が発行された。平成25年2月1日からCRCの業務を開始し、2月4日には外部機関によるシステム監査を終了した。同年2月12日、第一例目の治験同意を取得し、2月18日に治験登録を行った。平成25年2月26日、全国初の第一例目に治験薬の投与を行った。

その後、平成26年5月14日の現在、第 a相部の2例で0.1 mg/kg、1例で0.5 mg/kg、1例で1.0 mg/kgの用量で計5例の患者に治験薬を投与した。

第 a相部において、1例目は0.1 mg/kg の用量で治験薬の投与を行い、週に1回8週連毎週投与で8回の治験薬を投与終了した後、6回の維持投与を行い中止となった。

2例目は0.1 mg/kg の用量で治験薬の投与を行い、週に1回8週連毎週投与で8回の治験薬を投与終了した後、3回の維持投与を行い中止となった。

3例目は0.5 mg/kg の用量で治験薬の投与を行い、週に1回8週連毎週投与で8回の治験薬を投与終了した後、3回の維持投与を行い中止となった。

4例目は1.0 mg/kg の用量で治験薬の投与を行い、週に1回8週連毎週投与で7回の治験薬を投与終了し中止となった。

5例目は1.0 mg/kg の用量で治験薬の投与を行い、週に1回8週連毎週投与で8回の治験薬を投与終了し中止となった。

全例で、DLTの発生はなく忍容性が確認された。現在は第 b相部に移行し、1例で治験薬の投与を終了している。

現在まで、当科の全患者において投与を完遂し、問題となる重篤な有害事象は認められなかった。今後、更なる症例登録を予定している。また、安全性、忍容性の確認を行うとともに、臨床効果、制御性T細胞除去効果および免疫増強効果の検討を行う予定である。

## D. 考察

平成24年6月の厚生労働省のヒアリングから約6カ月で医師主導治験の実施体制を整え、全国に先駆けて症例登録し、第一例目へ治験薬を投与し、さらに治験が順調に進行中である。現在まで投与した肺がん患者においてMogamulizumab (抗CCR4抗体)の安全性を確認した。

今後、Ib相で更なる症例登録を行っていくとともに、関連研究施設と密に連携をとって、臨床効果、制御性T細胞除去効果および免疫増強効果の検討を行う予定である。

## E. 結論

平成26年5月14日の現在、第 a相部で5例の患者に、第 b相部で1例に対して治験薬の投与を完了し、現在まで投与した肺がん患者において Mogamulizumab (抗CCR4抗体) の安全性を確認した。今後も更なる症例登録を予定している。今後、安全性、忍容性の確認を行うとともに、臨床効果、制御性T細胞除去効果および免疫増強効果の検討を行う予定である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文

- (1) Eikawa S, Kakimi K, Isobe M, Kazushima K, Luescher I, Ohue Y, Ikeuchi K, Uenaka A, Nishikawa H, Uono H, Oka M, Nakayama E. Induction of CD8 T-cell responses restricted to multiple HLA class I alleles in a cancer patient by immunization with a 20-mer NY-ESO-1f (NY-ESO-1 91-110) peptide. *Int J Cancer* 132(2):345-54, 2013
- (2) Pandey JP, Namboodiri AM, Ohue Y, Oka M, Nakayama E. Genetic variants of immunoglobulin  $\gamma$  and  $\alpha$  chains influence humoral immunity to the cancer-testis antigen XAGE-1b (GAGED2a) in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Exp Immunol* 176(1):78-83, 2014
- (3) Mizote Y, Wakamatsu K, Ito S, Uenaka A, Ohue Y, Kurose K, Isobe M, Ito A, Tamura Y, Honda H, Yamashita T, Nohara S, Oka M, Jimbow K, Nakayama E. TLR4 and NLRP3 inflammasome activation in monocytes by N-propionyl cysteaminyphenol-maleimid-dextran (NPCMD). *J Dermatol Sci* 73(3): 209-15, 2014
- (4) Mizote Y, Uenaka A, Isobe M, Wada H, Kakimi K, Saika T, Kita S, Koide Y, Oka M, Nakayama E. Production of NY-ESO-1 peptide /DRB1\*08:03 tetramers and their use for ex vivo detection of CD4 T-cell responses in the vaccinated cancer patients.

Vaccine 32(8): 957-64, 2014

#### 和文

- (5) 黒瀬浩史、大植祥弘、岡 三喜男：抗 CCR4 抗体と制御性 T 細胞、癌と化学療法 第 8 巻第 10 号：1150-1155、2013

### 2. 学会発表

- (6) Kurose K, Eikawa S, Mizote Y, Ohue Y, Isobe M, Uenaka A, Oka M, Nakayama E. Depletion of Tregs from PBMCs by treatment with defucosylated anti-CCR4 mAb. 104th Annual Meeting of American Association of Cancer Research (AACR), April 6-10, 2013, Washington DC, USA.
- (7) Ohue Y, Kurose K, Eikawa S, Mizote Y, Matsumoto H, Isobe M, Uenaka A, Fukuda M, Nakayama E, Oka M. Immune response to XAGE-1b (GAGED2a) in NSCLC patients and its clinical relevance. 104th Annual Meeting of American Association of Cancer Research (AACR), April 6-10, 2013, Washington DC, USA.
- (8) Kurose K, Ohue Y, Mizote Y, Isobe M, Uenaka A, Oka M, Nakayama E. Depletion of Tregs from PBMCs by treatment with defucosylated anti-CCR4 mAb. 21st Annual Cancer Research Institute International Cancer Immunotherapy Symposium, Sep 30-Oct 2, 2013, New York, USA.
- (9) Ohue Y, Kurose K, Mizote Y, Matsumoto H, Isobe M, Uenaka A, Fukuda M, Oka M, Nakayama E. Prolonged overall survival in XAGE-1b (GAGED2a) antibody positive NSCLC patients. 21st Annual Cancer Research Institute International Cancer Immunotherapy Symposium, Sep 30-Oct 2, 2013, New York, USA.
- (10) 黒瀬浩史、大植祥弘、堅田洋佑、阿部公亮、磯辺みどり、松本博文、上中明子、中山睿一、岡 三喜男、Depletion of Tregs from PBMCs by treatment with defucosylated anti-CCR4 mAb、第 54 回日

本肺癌学会総会、平成 25 年 11 月 21-22  
日、東京

- (11) 大植祥弘、黒瀬浩史、松本博文、阿部公  
亮、堅田洋佑、磯辺みどり、上中明子、  
中山睿一、岡 三喜男、Immune response  
to XAGE-1b (GAGED2a) in NSCLC  
patients and its clinical relevance、第 54 回  
日本肺癌学会総会、平成 25 年 11 月 21-22  
日、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし