

#### D. 考察

Ib 相部において XAGE-1b 抗原は 29 例中 8 例（肺癌 5 例、食道癌 1 例、胃癌 1 例、卵巣癌 1 例）で陽性、NY-ESO-1 抗原は 29 例中 7 例（肺癌 1 例、食道癌 2 例、胃癌 2 例、悪性黒色腫 1 例、卵巣癌 1 例）で陽性であった。そのうち 3 例（食道癌 1 例、胃癌 1 例、卵巣癌 1 例）は XAGE-1b および NY-ESO-1 共に陽性であった。

XAGE-1b 抗体反応は、3 例（肺癌 3 例）で治験薬投与前に陽性であり、治験薬投与 9 週時点で 1 例（肺癌）において抗体価の有意な上昇を認め、2 例（肺癌）において有意な低下を認めた。NY-ESO-1 抗体反応は、4 例（肺癌 1 例、胃癌 2 例、卵巣癌 1 例）で治験薬投与前に陽性であり、治験薬投与 9 週時点で 4 例（肺癌 1 例、食道癌 1 例、胃癌 2 例）において抗体価の有意な上昇を認めた。治験薬投与 9 週時点で有意な抗体価の上昇を認めた 4 例のうち 1 例（食道癌）は、治験薬投与前の抗体価は陰性であった。治験薬投与前に陽性であった 4 例のうちの 1 例（卵巣癌）で有意な低下を認めた。また、治験薬投与前に NY-ESO-1 抗体陽性患者の 4 例（肺癌 1 例、食道癌 1 例、胃癌 2 例）および治験薬投与後に陽性となった 1 例（食道癌）のうち 1 例（肺癌）は、NY-ESO-1 抗原陰性であった。

Ia 相部において XAGE-1b 抗原陽性 3 例のうち、2 例で経時的に抗原特異的 T 細胞免疫応答を検討した結果、CD4 について 2 例全例で上昇し、CD8 は 1 症例のみ上昇を認めた。NY-ESO-1 抗原陽性 3 例で経時的に抗原特異的 T 細胞免疫応答を検討した結果、CD4 について 3 例全例で上昇、CD8 は 1 症例のみ上昇を認めた。

Treg 分画の解析では、9 例中 9 例すべてにおいて、CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>、activated Treg、non Treg 分画の減少を認めた。一方、MDSC 分画は治験薬投与 7 週において 7 例中 6 例で増加を認めた。さらに 7 週時点でベースラインと比較し 3 倍以上に増加した 3 例は 12 週で全例 PD、3 倍未満であった 4 例は 12 週で全例 SD であり、MDSC 分画の変動が治療効果のバイオマーカーとなる可能性がある。

T 細胞表面抑制性および活性化分子の解析では、CD4、CD8 表面上の ICOS 分子の発現が

顕著に上昇した。

#### E. 結論

Mogamulizumab 投与による末梢血中の Treg 除去効果が全例で確認された。また CD4、CD8 表面の活性化分子である ICOS の顕著な上昇が確認され、Treg 除去により T 細胞が活性化したものと考えられる。さらに、一部の症例においては、抗原特異的な液性および細胞性免疫が誘導されていることが確認できた。しかしながら免疫抑制細胞である MDSC の上昇を認め、Mogamulizumab 投与によって Treg が除去されても、免疫活性化が抑制されている可能性がある。

#### 研究発表

##### 1. 論文発表

英文

- (1) Eikawa S, Nishida M, Mizukami S, Yamazaki C, Nakayama E and Udono H. Immune-mediated anti-tumor effect by type 2 diabetes drug, metformin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112(6): 1809-1814, 2015.
- (2) Kurose K, Ohue Y, Sato E, Yamauchi A, Eikawa S, Isobe M, Nishio Y, Uenaka A, Oka M and Nakayama E. Increase in activated Treg in TIL in lung cancer and in vitro depletion of Treg by ADCC using an anti-human CCR4 mAb (KM2760). *Journal of Thoracic Oncology*, 10(1): 74-83, 2014.
- (3) Ohue Y, Kurose K, Mizote Y, Matsumoto H, Nishio Y, Isobe M, Fukuda M, Uenaka A, Oka M and Nakayama E. Prolongation of overall survival in advanced lung adenocarcinoma patients with the XAGE1 (GAGED2a) antibody. *Clin. Cancer Res.*, Oct 1, 20(19): 5052-63, 2014.
- (4) Ohue Y, Wada H, Oka M and Nakayama E. Antibody response to cancer/testis (CT) antigens: A prognostic marker in

cancer patients. *OncoImmunology*, 3:11, e970032; December 1, 2014.

- (5) Pandey, J, Namboodiri, A, Ohue, Y, Oka, M, Nakayama, E. Genetic variants of immunoglobulin  $\gamma$  and  $\kappa$  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.

和文

- (6) 黒瀬浩史、岡 三喜男、中山睿一、基礎：抗 CCR4 抗体への制御性 T 細胞への影響と臨床応用の可能性、最新医学、70(3): 393-398, 2014.
- (7) 岡 三喜男、大植祥弘、黒瀬浩史、中山睿一、がん精巣抗原に対する免疫応答とその臨床的意義、*BIO Clinica*、30(3): 31-35, 2014.

## 2. 学会発表

- (8) 大植祥弘、黒瀬浩史、溝手 雄、松本博文、磯辺みどり、上中明子、福田 実、中山睿一、岡 三喜男、Prolonged overall survival in XAGE-1b (GAGED2a) antibody positive NSCLC patients. (口頭)、大阪府大阪市 (第 54 回日本呼吸器学会学術講演会)、2014 年 4 月 25 日
- (9) 黒瀬浩史、大植祥弘、西尾祐美、磯辺みどり、上中明子、岡 三喜男、中山睿一、Depletion of Tregs from PBMCs by treatment with defucosylated anti-CCR4 mAb. (口頭)、大阪府大阪市 (第 54 回日本呼吸器学会学術講演会)、2014 年 4 月 25 日
- (10) Yoshihiro Ohue, Koji Kurose, Yu Mizote, Hirofumi Matsumoto, Yumi Nishio, Midori Isobe, Minoru Fukuda, Akiko Uenaka, Mikio Oka, Eiichi Nakayama, Clinical effect of XAGE-1 (GAGED2a) antigen expression and antibody response in EGFR mutated and wild-type

advanced lung adenocarcinoma. (口頭)、愛媛県松山市 (第 18 回日本がん免疫学会総会)、2014 年 7 月 30 日

- (11) 黒瀬浩史、大植祥弘、榮川伸吾、西尾祐美、磯辺みどり、上中明子、岡 三喜男、中山睿一、Increase of activated Tregs in TIL in lung cancer and in vitro depletion of Tregs by ADCC using anti-human CCR4 mAb (KM2760). (口頭)、愛媛県松山市 (第 18 回日本がん免疫学会総会)、2014 年 7 月 31 日
- (12) 長瀬博次、和田 尚、西川博嘉、鈴木 進、平家勇司、小嶋隆嗣、垣見和宏、船越 健、飯田真介、石田高司、佐藤永一、鶴殿平一郎、岡 三喜男、中山睿一、土岐祐一郎、上田龍三、制御性 T 細胞解析方法の標準化に向けた多施設共同研究 (口頭)、愛媛県松山市 (第 18 回日本がん免疫学会総会)、2014 年 7 月 31 日
- (13) Yoshihiro Ohue, Koji Kurose, Hirofumi Matsumoto, Yu Mizote, Yumi Nishio, Midori Isobe, Minoru Fukuda, Akiko Uenaka, Mikio Oka, Eiichi Nakayama Clinical effect of XAGE1 immune response in EGFR mutated and wild-type advanced lung adenocarcinoma. (口頭)、神奈川県横浜市 (第 73 回日本癌学会学術集会) 2014 年 9 月 25 日
- (14) Mikio Oka, Koji Kurose, Yoshihiro Ohue, Eiichi Nakayama Targeted immunotherapy strategy for non-small cell lung cancer. (口頭)、神奈川県横浜市 (第 73 回日本癌学会学術集会) 2014 年 9 月 25 日
- (15) Mami Negawa, Shingo Eikawa, Takenori Uehara, Yuki Kunisada, Yoshihiro Ohue, Koji Kurose, Midori Isobe, Akiko Uenaka, Eiichi Nakayama, Heiichiro Udono Monitoring multifunctionality of exhausted CD8 T-cells in cancer patients. (ポスター)、神奈川県横浜市 (第 73 回日本癌学会学術集会) 2014 年 9 月 25 日

- (16) Koji Kurose, Yoshihiro Ohue, Shingo Eikawa, Yumi Nishio, Midori Isobe, Akiko Uenaka, Mikio Oka, Eiichi Nakayama. Increase of activated Tregs in TIL in Lung cancer and in vitro depletion of Tregs by ADCC using anti-human CCR4 mAb. (ポスター)、神奈川県横浜市 (第 73 回日本癌学会学術集会) 2014 年 9 月 27 日
- (17) Yoshihiro Ohue, Koji Kurose, Yu Mizote, Hirofumi Matsumoto, Yumi Nishio, Midori Isobe, Minoru Fukuda, Akiko Uenaka, Mikio Oka, and Eiichi Nakayama. Clinical effect of XAGE1 (GAGED2a) antigen expression and antibody response in EGFR mutated and wild-type advanced lung adenocarcinoma. (ポスター)、New York, USA (22nd Annual International Cancer Immunotherapy Symposium)、2014 年 10 月 5 日
- (18) Koji Kurose, Yoshihiro Ohue, Shingo Eikawa, Yumi Nishio, Midori Isobe, Akiko Uenaka, Mikio Oka, and Eiichi Nakayama. Increase of activated Tregs in TIL in lung cancer and in vitro depletion of Tregs by ADCC using anti-human CCR4 mAb (KM2760). (ポスター)、New York, USA (22nd Annual International Cancer Immunotherapy Symposium)、2014 年 10 月 5 日
- (19) 大植祥弘, Janardan Pandey, Aryan Namboodiri, 中山睿一, 岡三喜男、非小細胞肺癌患者で、免疫グロブリン $\gamma$ 鎖および $\kappa$ 鎖の遺伝的変異が XAGE1 免疫に及ぼす影響 (ポスター)、京都府京都市 (第 55 回日本肺癌学会学術集会)、2014 年 11 月 14 日
- (20) 大植祥弘, 黒瀬浩史, 溝手雄, 松本博文, 西尾祐美, 磯辺みどり, 上中明子, 福田実, 中山睿一, 岡三喜男、非小細胞肺癌における XAGE1 免疫の予後延長効果 (ポスター)、京都府京都市 (第 55 回日本肺癌学会学術集会)、2014 年 11 月 14 日
- (21) 黒瀬浩史, 大植祥弘, 西尾祐美, 磯辺みどり, 堅田洋佑, 阿部公亮, 上中明子, 中山睿一, 岡三喜男、Increase of activated Tregs in TIL in lung cancer and depletion of Tregs using anti-human CCR4 mAb. (ポスター)、京都府京都市 (第 55 回日本肺癌学会学術集会)、2014 年 11 月 14 日
- (22) 大植祥弘, 黒瀬浩史, 岡三喜男, 中山睿一、進行期肺腺癌における XAGE1 (GAGED2a) 免疫と予後 (口頭)、東京都文京区 (第 12 回日本免疫治療学研究会学術集会)、2015 年 2 月 28 日  
大植祥弘, 黒瀬浩史, 岡三喜男, 中山睿一、Clinical effect of XAGE1(GAGED2a) immunity in advanced lung adenocarcinoma. (ポスター)、東京都文京区 (第 12 回日本免疫治療学研究会学術集会)、2015 年 2 月 28 日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

XAGE-1b特異的免疫反応を誘導するペプチドおよびその利用 (特許第5709108号)

##### 2. 実用新案登録

##### 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野））  
分担研究報告書（平成26年度）

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：臨床治験管理、第Ia/Ib相治験

研究分担者 土井俊彦 国立がん研究センター東病院 先端医療科科長

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Ia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Ib相部）を目的として多施設共同試験を計画し、研究を継続している。平成24年2月より登録が開始され、目標症例数は第Ia相部9例（最大18例）、第Ib相部40例である。平成27年3月31日現在、全施設で第Ia相部10例、第Ib相部38例の新規症例登録が登録された。

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Ia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Ib相部）を目的とする。

B. 研究方法

多施設共同研究としてプロトコル作成、共通プロトコルでの症例集積および試験治療を実施している。

（倫理面への配慮）

本試験は、ヘルシンキ宣言に則った試験実施計画書に基づいて計画され、参加全施設の倫理審査の承認と患者本人からの文書での同意を得てから登録を行う。また、個人情報等の保護も十分に配慮して試験を遂行する。

C. 研究結果

本試験は、平成25年2月より登録が開始。平成26年3月31日現在、全施設で第Ia相部10例、第Ib相部38例の新規症例登録が登録された。

D. 考察

がん患者では、制御性T細胞が抗腫瘍免疫反応を抑制していることが知られている。制御性T細胞のうち、特に活性化制御性T細胞は膜表面にCCR4を発現することから、Mogamulizumab投与により活性化制御性T細胞分画を除去し臨床効果をもたらされることが評価されれば、進行再発がんの治療成績の向上が期待される。

E. 結論

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Ia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Ib相部）を目的として多施設共同試験を計画し、研究を継続している。平成24年2月より登録が開始され、目標症例数は第Ia相部9例（最大18例）、第Ib相部40例である。平成27年3月31日現在、全施設で第Ia相部10例、第Ib相部38例の新規症例登録が、当院から第Ia相部2例、第Ib相部7例の新規症例登録が登録された。目標症例数の達成まで試験を継続する。

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

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 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が行われ、0.1mg/kg から 1.0mg/kg 投与コホートの安全性が確認された。そ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。平成 26 年度には、肺小細胞がん、食道がん、悪性黒色腫、卵巣がん患者各 1 名ずつに対して治験治療を実施した。

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 ① 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、②薬物動態の検討
- 2) 第 Ib 相 ①安全性：有害事象の種類・頻度・程度、②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  $1,500/\mu\text{L}$  以上、ヘモグロビン値  $8.0\text{g/dL}$  以上、血小板数  $75,000/\mu\text{L}$  以上、血清総ビリルビン値  $2.0\text{mg/dL}$  以下、AST/ALT 値 施設上限値  $\times 2.5$  倍以下、血清クレアチニン  $1.5\text{mg/dL}$  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相当と考えられる。

#### 治験デザイン：

第Ia相部は、各コホート3～6名づつ、0.1mg/kgから開始し、忍容性が確認されれば0.5mg/kg及び1.0mg/kgへ増量を行う。第Ib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Ia相部で0.5mg/kgがMTDの場合、0.1mg/kg1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Ia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Ib相部】第Ia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Ia相部・第Ib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

エン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Ia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Ia相部は各群3例（最大6例）で計3～18例、第Ib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 Ib 相への患者登録とプロトコール治療の実施

第 Ia 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 Ib 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行ったが、肝転移巣と肺転移巣の増大による原病増悪の判定となった。NY-ESO-1 抗原は陽性であったが、抗原特異的抗体免疫反応は誘導されなかった。また皮下腫瘍が増大し摘出術を行った際の切除標本においては、制御性 T 細胞の著明な減少を認めたが腫瘍組織周囲へのリンパ球浸潤は認めたものの腫瘍組織内への浸潤はわずかで特に CD8 陽性 T 細胞の浸潤は極少数であった。多発リンパ節転移を有する食道がん（神経内分泌がん）患者は、計 4 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り原疾患による呼吸不全で死亡された。治験薬 1 回投与後にグレード 1 の皮疹を認めた。平成 25 年度内に第 Ib 相では計 14 名の患者にプロトコール治療が開始された。

引き続き、平成 26 年度も第 Ib 相への患者登録が継続された。名古屋市立大学病院では、肺

小細胞がん患者 1 名、食道がん患者 2 名、悪性黒色腫患者 1 名、卵巣がん患者 1 名から書面による治験参加同意を得たが、食道がん患者 1 名は原病増悪により脱落となった。したがって上記の各がん種につき 1 名ずつ治験治療が実施された。肺小細胞がん患者は、肝・骨・リンパ節への転移巣を認め、計 8 回の治験薬投与を完了した。しかし、効果判定において全ての転移巣の増大を認め増悪と判定した。悪性黒色腫患者は肺・肝・多発リンパ節転移を認め、治験薬投与を計 8 回実施した。グレード 1 の紅斑を認めた。しかし、効果判定で全ての転移巣の増大を示し、増悪と判定された。肝転移を有する卵巣がん患者に対しては、計 8 回の治験薬投与を実施した。しかし、原発性腫瘍の増大を認め、増悪と判定された。食道がん患者は多発性肝転移と肺転移、左側胸水を認めており、計 8 回の治験薬投与を行った。しかし、効果判定にて肝病変の増大を認めたため増悪と判定された。

以上、名古屋市立大学病院では第 Ib 相で計 6 名の患者にプロトコール治療が実施された。内訳は、悪性黒色腫 2 名、食道がん 2 名、肺小細胞がん 1 名、卵巣がん 1 名であり何れも化学療法抵抗性病変を有する患者であった。8 回投与が 5 名、4 回投与が 1 名であった。末梢血中の制御性 T 細胞 (effector Treg) については、投与前後での比較が出来なかった 1 名を除く全例で減少を示した。しかし、残念ながら 6 名全例で臨床効果は認められず、維持投与への移行は行われなかった。皮疹は 3 名に認め全例 0.1mg/kg 投与群であったが、最悪グレードは 2 であり保存的治療で対応可能であった。また皮疹以外の自己免疫性有害事象は認められなかった。制御性 T 細胞の減少効果や毒性においても、0.1mg/kg 投与群と 1.0mg/kg 投与群間に明らかな差を認めなかった。第 Ib 相においては、全参加施設で計 39 名に対して治験治療が実施されているが、2015 年 4 月末現在で RECIST による明らかな腫瘍縮小効果を認めた（部分奏効以上）患者は食道がん患者 1 名にとどまっている。抗 CCR4 抗体 Mogamulizumab 1.0mg/kg までの固形がん患者に対する安全性は第 Ib 相においても確認された結果となったが、単剤での臨床効果は限定的であった。



## 2) 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Ia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10名から参加同意をいただき検体提出をいただいた。第Ib相においては、39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Ia相で検体提出をいただいた10名、第Ib相で検体提出をいただいた33名を合わせた計43のPBMCからは既にDNAを抽出し、次世代シーケンス法を用いたHLA解析、Genome-wide association study(GWAS)を実施した。またmiRNAの網羅的発現解析も実施している。これらの解析結果と皮疹などの有害事象との関連を探索する予定である。

## 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おり、我が国においても「根治切除不能な悪性黒色腫」に対するヒト型抗PD-1モノクローナル抗体nivolumabが2014年9月に薬価収載されている。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(effector Treg)が存在す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、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Ia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Ib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Ia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。これは、血中に直接の標的となるCCR4陽性のATLL細胞が存在していないためと考えられる。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以上の皮疹は治験治療終了後に1名で認められたがステロイド剤の全身投与で軽快している。

第Ib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39名がランダム化されプロトコ

ル治療を開始している。当院においても平成25年度に2名において治療開始し、平成26年度に4名の患者のプロトコール治療を開始した。すなわち第Ib相には計6名の登録が行われ、治験治療を実施した。残念ながら、6名全例で臨床効果は観察されず維持投与への移行例は存在しなかった。ただし、第Ia相で確認されたmogamulizumab 1.0mg/kg以下での安全性は第Ib相においても確認された。同時に制御性T細胞の中でも分画IIに存在するeffector Treg分画の減少は全例で確認された。また他施設においては、部分奏効が確認された1名（食道がん患者）を含む病態安定化（stable disease）患者も認められている。したがって、今後は他の薬剤、特に化学療法、ワクチン製剤、そして免疫賦活作用の作用点異なる抗体薬である抗PD-1/PD-L1抗体などの免疫チェックポイント分子に対する抗体薬などとの併用療法の開発が期待される。

#### 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相臨床治験を実施した。1.0mg/kgまでの投与量の安全性は確認されたが、固形がん患者に対する推奨投与量が0.1mg/kgであるのか、あるいは1.0mg/kgであるのかは長期の経過観察とともに、附随研究による免疫動態の結果を待って結論を出す必要がある。しかし、何れの投与量においても制御性T細胞の著明な減少効果を認めたことは、本治療薬のproof of conceptが達成されていたことを示している。単剤での臨床効果は限定的であったため、今後は他剤との併用療法の臨床第I/II相試験へと発展させていく必要がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

英文

- (1) Totani H, Kusumoto S, Ishida T, Masuda A, Yoshida T, Ito A, Ri M, Komatsu H, Murakami

S, Mizokami M, Ueda R, Niimi A, Inagaki H, Tanaka Y, Iida S. Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T-cell leukemia-lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy. *Int J Hematol* 2014; Published online on January 30.

- (2) Narita T, Inagaki A, Kobayashi T, Kuroda Y, Fukushima T, Nezu M, Fuchida S, Sakai H, Sekiguchi N, Sugiura I, Maeda Y, Takamatsu H, Tsukamoto N, Maruyama D, Kubota Y, Kojima M, Sunami K, Ono T, Ri M, Tobinai K, Iida S. t(14;16)-positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs. *Blood Cancer J* 2015; 5: e285.

- (3) Ifuku H, Kusumoto S, Tanaka Y, Totani H, Ishida T, Okada M, Murakami S, Mizokami M, Ueda R, Iida S. Fatal activation of hepatitis B virus infection in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hematology Res* 2015; In press.

- (4) Masaki A, Ishida T, Maeda Y, Suzuki S, Ito A, Takino H, Ogura H, Totani H, Yoshida T, Kinoshita S, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Inagaki A, Komatsu H, Niimi A, Ueda R, Utsunomiya A, Inagaki H, Iida S. Prognostic significance of tryptophan catabolism in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2015: Epub ahead of print on March 18.

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

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 和田 尚（大阪大学医学系研究科・臨床腫瘍免疫学・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、他の免疫チェックポイント分子阻害剤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「がんの克服を目指すし、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・臨床腫瘍免疫学教室では消化器外科と共同で、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

①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 Ib 相部は、第 Ia 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。大阪大学病院では消化器がん及び婦人科癌症例への治験薬投与を行う。

②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 年より種々の癌精巢抗原を用いた癌ワクチン療法を行ってきた。今回 MAGE-A4 がんワクチンを実施した。安全性・臨床効果を観察している。同時に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

①症例登録；大阪大学附属病院においては、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）、2例の胃がん症例（OUH-10, -11；2014年7月と8月にそれぞれ投与開始）、4例の卵巣癌症例（OUH-04, -07, -15, -16；平成26年1月、4月、2015年2月、3月にそれぞれ投与開始）が参加した。OUH-03, -11は3回投与にて原疾患の増悪により離脱した。OUH-04, -06, -07, -10は8回の投与を完遂し、評価を行った。OUH-05, -15, -16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。OUH-05は、1サイクル8回の投与にてPRを観察、その後月に一度の継続投与を実施、現在19回の投与を行い、以前PRを維持している。OUH-05, -10の2症例では皮疹を投与後に観察したが、投薬にて軽快した。

②MAGE-A4がんワクチン臨床試験；MAGE-A4総蛋白を用いたがんワクチンに際して、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2010年より行った。蛋白量として300 $\mu$ g、2週間隔6回を1サイクルとして20例に投与した。重篤な副作用は見られず安全な試験であった。6回の投与を完遂した15例の末梢血を用い、MAGE-A4特異的免疫反応を解析すると、抗体は4例で増強、CD4T細胞反応は3例で、CD8T細胞反応は4例で誘導された。臨床効果では2例にSDが観察された。抗体増強の有無で生存率を比較すると、MAGE-A4抗体反応の増強例では有意に生存率が延長していた。これらより、CHP-MAGE-A4がんワクチンは安全であり、抗原特異的免疫の誘導・増強効果がみられた。臨床的に有効例も存在し、特に液性免疫誘導症例においては全生存期間の延長効果が観察されたことは、このワクチンの有効性を示すものと考えられた。

### D. 考察

①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。

②進行癌症例に対するMAGE-A4がんワクチンにおいて、MAGE-A4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。

### 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。癌精巢抗原を用いたがんワクチン臨床試験を種々遂行した。今後は他の免疫療法との併用を考慮していく。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

英文

- (1) Antibody response to cancer/testis (CT) antigens: A prognostic marker in cancer patients. Ohue Y, Wada H, Oka M, Nakayama E. *OncoImmunology* 3: 11 2014.
- (2) High expression of MAGE-A4 and MHC class I antigens in tumor cells and induction of MAGE-A4 immune responses are prognostic markers of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine. Saito T, Wada H, Yamasaki M, Miyata H, Nishikawa H, Sato E, Kageyama S, Shiku H, Mori M, Doki Y. *Vaccine*.32(45):5901-7. 2014
- (3) Production of NY-ESO-1 peptide/DRB1\*08:03 tetramers and ex vivo detection of CD4 T-cell responses in vaccinated cancer patients. Mizote Y, Uenaka A, Isobe M, Wada H, Kakimi K, Saika T, Kita S, Koide Y, Oka M, Nakayama E. *Vaccine*. 32(8):957-64. 2014

和文

- (4) 和田尚. 抗 PD-1 抗体の泌尿器科疾患、消化器疾患への応用. *最新医学* 70(3): 421-427 2015

2. 学会発表  
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

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 I a/ I 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 I 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 I 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、平成26年4月30日の現在、第 I a相部で5例の患者に、第 I b相部で7例に治験薬の投与を完了して、その安全性を確認した。26年度は、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った。

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 I 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 I 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①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、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、③performance status (ECOG 基準) が 0、1、2 であること、④治験参加同意取得日の年齢が 20 歳以上であること、⑤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、⑥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)、⑦本人が文書により同意していること、⑧ 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⑨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、⑩3 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 I 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 I b相部】第 I 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Ia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Ib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Ia相部では、①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②薬物動態の検討を行い、第Ib相部では、①安全性：有害事象の種類・頻度・程度と②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Ia相部では①制御性T細胞除去効果と②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Ib相部では①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②第II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、①抗原特異的抗体免疫反応検査、②抗原特異的細胞免疫反応検査、③サイトカイン産生能評価、④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。

今年度は、第Ia相症例における安全性評価を継続するとともに、忍容性が確認された0.1mg/kg及び1.0mg/kgにて第Ib相を継続した。

## C. 研究結果

川崎医科大学では、平成27年4月30日の現在、第Ia相部で5例（0.1 mg/kg 2例、0.5 mg/kg 1例、1.0 mg/kg 2例）、第Ib相部で7例（0.1 mg/kg 4例、1.0 mg/kg 3例）に治験薬を投与した。

第Ia相部の5例における12週のirRECIST評価は3例でSD、2例でPDであった。SDであった3例は維持投与に移行し、そのうち2例は24週でPD評価

となり11回で投与中止、1例は36週でSD範囲内での増悪と評価し14回で投与中止した。Ia相部では、当院5例を含む、全10症例でDLTの発生はなく安全性、忍容性が確認された。

当院で治験薬の投与を行った肺癌5例での治験薬との因果関係が否定できない有害事象を次に示す。0.1mg/kg投与群（2例）では、Grade2の皮疹、リンパ球減少、前庭障害、う歯、網膜出血、Grade1の皮疹、斑状丘疹状皮疹、発熱を各1例ずつ認めた。0.5mg/kg投与群（1例）では、Grade2の斑状丘疹状皮疹、低リン酸血症、Grade1のAST増加、LDH増加を認めた。1.0mg/kg投与群（2例）では、Grade3の $\gamma$ -GTP増加（2例）、リンパ球減少、Grade2の倦怠感、食欲減退、皮疹、斑状丘疹状皮疹、甲状腺機能低下症、血中コレステロール増加、Grade1の下痢、発熱（2例）、高トリグリセリド血症、LDL増加、斑状丘疹状皮疹、CRP増加、AST増加、ALT増加、LDH増加を認めた。全5症例で投与量に関わらず皮疹もしくは斑状丘疹状皮疹が出現し、長期間持続する傾向があったが、Grade2の範囲であり、オロパタジンとd-クロロフェニラミン内服、局所あるいは全身性のステロイド投与によりコントロール可能であった。甲状腺機能低下症が出現した1例においては甲状腺ホルモンの内服治療を必要とした。

第Ib相部では、治験薬の投与を行った肺癌7例のうち6例は8回投与を完遂した。1例（1.0 mg/kg投与群）はSAE（誤嚥性肺炎）により3回投与で中止したが、治験薬との因果関係は否定できると判断した。投与を完遂した6例で12週のirRECIST評価を行い、6例中1例でSD、5例でPDであった。SDであった1例は原疾患の悪化による食欲低下のため、維持投与へ移行せず、8回投与で中止とした。

現在まで、当院では第Ia/Ib相で肺癌12例において投与を終了し、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認めなかった。

## D. 考察

平成26度は、第Ia相症例における安全性評価を継続するとともに、忍容性が確認された0.1mg/kg及び1.0mg/kgにて第Ib相を継続した。

Ia相部における安全性評価では、当院5例を含む、全10症例でDLTの発生はなく安全性、忍容性が確認された。当院で治験薬の投与を行った肺癌5例の有害事象は、多くがGrade2以下であった。また、皮疹および斑状丘疹状皮疹は必発であり、長期間持続する傾向があったが、Grade2の範囲で

あり、コントロール可能であった。

第Ib相部では、治験薬の投与を行った肺癌7例のうち6例は8回投与を完遂した。投与を完遂した6例で12週のirRECIST評価を行い、6例中1例でSD、5例でPDであった。

SDであった1例は原疾患の悪化による食欲低下のため、維持投与へ移行せず、8回投与で中止とした。

今後、Ia、Ib相における臨床効果、安全性、制御性T細胞除去効果および免疫増強効果を統括する予定である。

## E. 結論

平成27年4月30日の現在、第Ia相部で5例、第Ib相部で7例、計12例に対して治験薬の投与を行い、現在まで投与した肺癌患者においてMogamulizumab（抗CCR4抗体）の安全性を確認した。今後、安全性、忍容性の統括を行うとともに、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検体が得られた全症例で行う予定である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

英文

- (1) Ohue Y, Kurose K, Mizote Y, Matsumoto H, Nishio Y, Isobe M, Fukuda M, Uenaka A, Oka M, Nakayama E. Prolongation of overall survival in advanced lung adenocarcinoma patients with the XAGE1 (GAGED2a) antibody. Clin Cancer Res 20(19):5052-5063, 2014
- (2) Ohue Y, Wada H, Oka M, Nakayama E. Antibody response to cancer/testis (CT) antigens: A prognostic marker in cancer patients. OncoImmunology3:11, 2014
- (3) Kurose K, Ohue Y, Sato E, Yamauchi A, Eikawa S, Isobe M, Nishio Y, Uenaka A, Oka M, Nakayama E. Increase of activated Treg in TIL in lung cancer and in vitro depletion of Treg by ADCC using an anti-human CCR4 mAb (KM2760). J Thorac Oncol 10(1):74-83, 2015
- (4) Janardan P. Pandey, Aryan M. Namboodiri, Ohue Y, Oka M, Nakayama E. Genetic

variants of immunoglobulin g and k chains influence humoral immunity to the cancer-testis antigen XAGE-1b (GAGED2a) in patients with non-small cell lung cancer. Clinical and Experimental Immunology 176(1):78-83, 2014

- (5) Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, Kato S, Oka M. Clinical application of T-SPOT.TB as a diagnostic method for tuberculosis infection. Open Journal of Respiratory Diseases 4:64-71, 2014
- (6) Katoh S, Ikeda M, Shimizu H, Mouri K, Obase Y, Kobashi Y, Fukushima K, Hirashima M, Oka M. Increased levels of plasma galectin-9 in patients with influenza virus infection. Tohoku J Exp Med 232(4):263-267, 2014
- (7) Yamagishi T, Shimizu K, Ochi N, Yamane H, Irei I, Sadahira Y, Takigawa N, Oka M, Nakata M. Histological comparison between preoperative and surgical specimens of non-small cell lung cancer for distinguishing between "squamous" and "non-squamous" cell carcinoma. Diagn Pathol. 29;9(1):103. 2014
- (8) Wakabayashi T, Yamaguchi Y, Fukuda Y, Katou A, Shimizu H, Obase Y, Oka M, Nakano T, Terada K, Ouchi K. The exacerbation risk prediction by fractional exhaled nitric oxide in younger and elder children with bronchial asthma. Kawasaki Medical Journal 40(1):41-46, 2014

和文

- (9) 岡 三喜男：「読む肺音、視る肺音、病態がわかる肺聴診学」1-73、金原出版（東京）、2014
- (10) 岡 三喜男、大植祥弘、黒瀬浩史：特集：これから期待される肺癌診断と治療：抗体免疫療法、呼吸器内科、26(6):431-437, 2014
- (11) 岡 三喜男：肺聴診の基本と病態推論、呼吸 33(7):724-727, 2014
- (12) 岡 三喜男、大植祥弘、黒瀬浩史、中山睿



一：がん精巢抗原に対する免疫応答とその臨床的意義、*BIO Clinica* 30(3):31-35, 2015

- (13) 黒瀬浩史, 岡三喜男, 中山睿一：抗 CCR4 抗体の制御性 T 細胞への影響と臨床応用の可能性、*最新医学*、70(3):393-398, 2015
- (14) 池田征樹, 尾長谷靖, 阿部公亮, 松田宗也, 八十川直哉, 堅田洋佑, 橘高誠, 黒瀬浩史, 清水大樹, 大植祥弘, 毛利圭二, 加藤茂樹, 小橋吉博, 岡三喜男：胸部リンパ節病変の診断における超音波気管支内視鏡ガイド下経気管支針生検 (EBUS-TBNA) の有用性、*川崎医学会誌* 40(1):27-35, 2014
- (15) 阿部公亮, 小橋吉博, 岡三喜男：抗 MRSA 薬、臨床と研究 92(2):159-162, 2015

## 2. 学会発表

- (16) Oka M, Kurose K, Ohue, Y, Nakayama E. Targeted immunotherapy strategy for non-small cell lung cancer. 第 73 回日本癌学会学術集会、平成 26 年 9 月 25-27 日、横浜
- (17) Ohue Y, Kurose K, Matsumoto H, Mizote Y, Nishio Y, Isobe M, Fukuda M, Uenaka A, Oka M, Nakayama E. Clinical effect of XAGE1 immune response in EGFR mutated and wild-type advanced lung adenocarcinoma. 第 73 回日本癌学会学術集会、平成 26 年 9 月 25-27 日、横浜
- (18) Kurose K, Ohue Y, Eikawa S, Nishio Y, Isobe M, Uenaka A, Oka M, Nakayama E. Increase of activated Tregs in TIL in Lung cancer and in vitro depletion of Tregs by ADCC using anti-human CCR4 mAb. 第 73 回日本癌学会学術集会、平成 26 年 9 月 25-27 日、横浜
- (19) Ohue Y, Kurose K, Mizote Y, Matsumoto H, Nishio Y, Isobe M, Fukuda M, Uenaka A, Oka M and Nakayama E. Clinical effect of XAGE1 (GAGED2a) antigen expression and antibody response in EGFR mutated and wild-type advanced lung adenocarcinoma. 22nd Annual International Cancer Immunotherapy Symposium; October 5-8, 2014, New York, USA
- (20) Kurose K, Ohue Y, Eikawa S, Nishio Y, Isobe M, Uenaka A, Oka M, and Nakayama E. Increase of activated Tregs in TIL in lung cancer and in vitro depletion of Tregs by ADCC using anti-human CCR4 mAb (KM2760). 22nd Annual International Cancer Immunotherapy Symposium, October 5-8, 2014, New York, USA
- (21) Ohue Y, Kurose K, Mizote Y, Matsumoto H, Nishio Y, Isobe M, Fukuda M, Uenaka A, Oka M, Nakayama E. Clinical effect of XAGE1(GAGED2a) antigen expression and antibody response in EGFR mutated and wild-type and advanced lung adenocarcinoma. 第 18 回日本がん免疫学会総会、平成 26 年 7 月 30 日-8 月 1 日、愛媛
- (22) 岡三喜男、肺癌の免疫微小環境と抗 CCR4 抗体薬、第 27 回日本バイオセラピー学会学術集会総会、平成 26 年 12 月 4-5 日、大阪
- (23) 大植祥弘, 黒瀬浩史, 溝手雄, 松本博文, 磯辺みどり, 上中明子, 福田実, 中山睿一, 岡三喜男、Prolonged overall survival in XAGE-1b (GAGED2a) antibody positive NSCLC patients、第 54 回日本呼吸器学会学術講演会、平成 26 年 4 月 25-27、大阪
- (24) 黒瀬浩史, 大植祥弘, 西尾祐美, 磯辺みどり, 上中明子, 岡三喜男, 中山睿一、Depletion of Tregs from PBMCs by treatment with defucosylated anti-CCR4 mAb、第 54 回日本呼吸器学会学術講演会、平成 26 年 4 月 25-27、大阪
- (25) 黒瀬浩史, 大植祥弘, 柴川伸吾, 西尾祐美, 磯辺みどり, 上中明子, 岡三喜男, 中山睿一、Increase of activated Tregs in TIL in lung cancer and in vitro depletion of Tregs by ADCC using anti-human CCR4 mAb(KM2760)、第 18 回日本がん免疫学会総会、平成 26 年 7 月 30 日-8 月 1 日、愛媛

- (26) 長瀬博次, 和田尚, 西川博嘉, 鈴木進, 平家勇司, 小嶋隆嗣, 垣見和宏, 船越建, 飯田真介, 石田高司, 佐藤永一, 鶴殿平一郎, 岡 三喜男, 中山睿一, 土岐祐一郎, 上田龍三、制御性 T 細胞解析方法の標準化に向けた多施設共同研究、第 18 回日本がん免疫学会総会、平成 26 年 7 月 30 日 -8 月 1 日、愛媛
- (27) 大植祥弘, Janardan Pandey, Aryan N, 中山睿一, 岡 三喜男、非小細胞肺癌患者で、免疫グロブリン  $\gamma$  鎖および  $\kappa$  鎖の遺伝的変異が XAGE1 免疫に及ぼす影響、第 55 回日本肺癌学会学術集会、平成 26 年 11 月 14-16 日、京都
- (28) 大植祥弘, 黒瀬浩史, 溝手雄, 松本博文, 西尾祐美, 磯辺みどり, 上中明子, 福田実, 中山睿一, 岡 三喜男、非小細胞肺癌における XAGE1 免疫の予後延長効果、第 55 回日本肺癌学会学術集会、平成 26 年 11 月 14-16 日、京都
- (29) 黒瀬浩史, 大植祥弘, 西尾祐美, 磯辺みどり, 堅田洋佑, 阿部公亮, 上中明子, 中山睿一, 岡 三喜男、Increase of activated Tregs in TIL in lung cancer and depletion of Tregs using anti-human CCR4 mAb、第 55 回日本肺癌学会学術集会、平成 26 年 11 月 14-16 日、京都
- (30) 大植祥弘, 黒瀬浩史, 岡 三喜男, 中山睿一、Clinical effect of XAGE1(GAGED2a) immunity in advanced lung adenocarcinoma、第 12 回日本免疫治療学研究会学術集会、平成 27 年 2 月 28 日、東京
- (31) 大植祥弘, 黒瀬浩史, 岡 三喜男, 中山睿一、進行期肺腺癌における XAGE1 (GAGED2a) 免疫と予後、第 12 回日本免疫治療学研究会学術集会、平成 27 年 2 月 28 日、東京

発明者：中山睿一、大植祥弘  
出願番号：特願 2011-514462  
出願日：平成 22 年 5 月 21 日  
登録日：平成 27 年 3 月 13 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特許番号：5709108 号

発明の名称：XAGE-1b 特異的免疫反応を誘導するペプチドおよびその利用

特許権者：国立大学法人 岡山大学

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (がん関係研究分野))  
分担研究報告書 (平成 26 年度)

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Ib相治験の実施

研究分担者 垣見和宏 東京大学医学部附属病院 特任教授

研究要旨

第 Ib 相治験実施施設として、平成 26 年度は、6 例の患者(肺癌 1 例、悪性胸膜中皮腫 3 例、食道癌 2 例)に対して抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) の投与を実施した。モガムリズマブに関連する重篤な有害事象は認められなかった。継続中の 2 例を除く 4 例中、SD が 1 例、PD が 3 例であった。2 例は 1 コース 8 回の投与を完遂し、そのうち 1 例は SD と判定され継続投与を受けた。肺がん患者においては、治療前後に胸水を採取して、モガムリズマブの投与により、末梢血のみならず、胸水中の CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>Foxp3<sup>hi</sup> 活性化型制御性 T 細胞 (aTreg) が減少することを確認した。また、胸水中の T 細胞上には、PD-1 および TIM-3 の発現が増強していた。悪性胸膜中皮腫患者の心嚢水中には、多数のリンパ球が浸潤していた。メソテリン陽性の腫瘍細胞と、モガムリズマブ投与後の心嚢水から樹立した心嚢水由来リンパ球を共培養すると、腫瘍反応性に IFN- $\gamma$  と TNF- $\alpha$  の産生を認めた。これらの結果はモガムリズマブの投与による Treg の制御が、腫瘍反応性 T 細胞の誘導あるいは活性化をもたらした可能性を示唆している。

A. 研究目的

ケモカイン受容体 CCR4 を発現する再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) に対する治療薬として、抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブ (Mogamulizumab 協和発酵キリン) が開発された。本抗体は、CCR4 発現腫瘍に対して、ADCC 活性 (Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity : 抗体依存性細胞傷害活性) に基づく細胞傷害活性を示し、臨床効果を発揮する。Treg が CCR4 を発現していることから、抗 CCR4 抗体を用いて Treg を除去(減少)することが可能であれば、Treg による免疫抑制機構を解除し、その結果として抗腫瘍免疫応答を増強させることが期待される。さらに、高免疫原性ワクチンを同時投与することで、強力な腫瘍特異的な免疫応答を誘導しうる次世代がんワクチンの基盤開発が可能となるのではないかと期待される。

東大病院呼吸器外科、胃食道外科、皮膚科、免疫細胞治療学講座が協力して、第 Ib 相治験実施施設のための院内の組織を構築した。さらに治験に付随す

る研究「癌性胸膜炎/腹膜炎による胸水/腹水中の免疫環境の解析」を実施し、腫瘍局所へ浸潤している Treg が、末梢血中に存在する Treg と同様に CCR4 を発現しているか、さらにモガムリズマブの投与により、腫瘍局所の Treg が除去されるかどうかを検討することを目的とした。また、がん細胞と免疫細胞が同時に存在している胸水/心嚢水を免疫抑制性の腫瘍局所として、末梢血と比較検討し、モガムリズマブの投与で Treg を制御することが、免疫環境の改善につながるかどうかの検討を目的とした。

B. 研究方法

(1) 第 Ib 相治験の実施

治験実施のためのプロトコールは、平成 25 年 9 月 26 日東大病院治験審査委員会において承認され、平成 25 年 10 月 11 日に治験届を提出したのち、対象患者の募集を行った。東大病院では、モガムリズマブによる腫瘍局所の免疫応答の解析を試みるために、特に通常の診療 (診断および治療の評価目的)

表 1. 東大病院におけるモガムリズマブ治験参加者

	年齢	性別	癌種	登録年月日	投与量(mg/kg)	投与回数
TK-01	70	男	悪性胸膜中皮腫	原疾患の悪化のため登録に至らず		
TK-02	69	男	胃がん (腹水貯留)			
TK-03	57	男	肺がん (胸水貯留)	2014/5/1	0.1	8
TK-04	71	男	悪性胸膜中皮腫	2014/9/30	0.1	4
TK-05	68	男	悪性胸膜中皮腫	2014/10/29	1	10
TK-06	65	男	食道がん	2015/1/30	1	8 (継続中)
TK-07	47	女	食道がん	2015/3/4	0.1	4
TK-08	80	男	悪性胸膜中皮腫	2015/3/9	1	4 (継続中)

において、局所の組織の採取を伴う悪性胸膜中皮腫や食道がん患者、胸水の貯留を伴う肺がん患者を対象として治験への参加者を募集した。

(2) 付随研究：胸水中の免疫応答の解析

1) 対象

悪性胸膜炎/腹膜炎患者で、その治療経過において、穿刺廃液処置を必要とする患者 (モガムリズマブ治療患者を含む)。

選択基準 診断あるいは治療目的で胸水/腹水を穿刺採取する 20 歳以上の患者で性別を問わない。

除外基準 説明文書の内容が理解できない者、自筆で同意書が記入できない者。

2) 方法

採取された胸水/心嚢水 (50ml-200ml) を遠心分離し、沈渣 (細胞成分) と上清に分離し、測定まで凍結保存する。沈渣中の細胞成分を蛍光標識されたモノクローナル抗体のパネルを用いて染色し、フローサイトメーターを用いてその細胞組成を解析し、免疫抑制性の細胞である Treg とその CCR4 発現を解析する。腫瘍細胞とリンパ球を共培養し、腫瘍反応性リンパ球の存在を評価する。上清中のサイトカイン・ケモカインを Bio-Plex Pro ヒトサイトカイン 27-Plex アッセイ (Bio-Rad) で測定した。

「悪性胸膜炎/腹膜炎による胸水/腹水中の免疫環境の解析」(審査番号 3880) は、平成 24 年 9 月 5 日東京大学大学院医学系研究科研究倫理審査委員会で承認された。

C. 研究結果

(1) 第 Ib 相治験の結果

1) 症例 TK-03

57 歳、男性、喫煙歴 36 年 3 本/日

肺がん (Ad cT2aN3M1b、stage IV、EGFRwt、ALK(-))、脳転移、骨転移、肝転移を認めた。

腫瘍の免疫染色: NY-ESO-1 (-), XAGE (-)

既往歴: 虫垂炎手術、睡眠時無呼吸症候群、COPD、高血圧症

治療歴:

1<sup>st</sup> line、2012/10/13- CDDP+VP16 ①コース→PD

2<sup>nd</sup> line、2012/11/1- CDDP+PEM ④コース→PD

脳転移に対し γ ナイフ、骨転移に対し局所放射線、40Gy/20 回

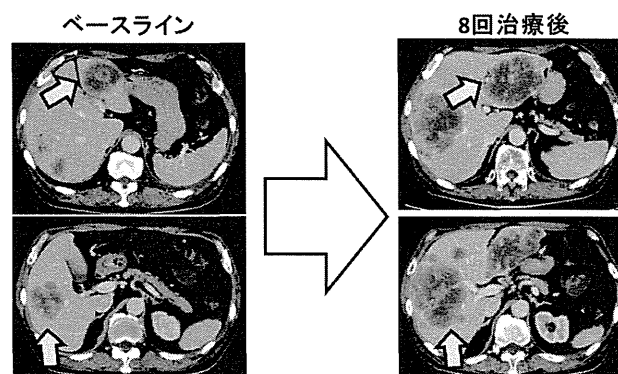
3<sup>rd</sup> line、2013/2/6- CDDP+DOC ①コース、CBDCA+DOC ①コース→PD

4<sup>th</sup> line 2013/4- DOC+BEV、⑬コース→PD

5<sup>th</sup> line 2014/2- GEM+VNR、②コース→PD

2014/5/8~6/26 まで、1 週間間隔で 8 回のモガムリズマブの投与を実施した。

モガムリズマブ投与 4 回目から体幹、腰背部 紅色丘疹が次第に全身に拡がり、ステロイドの外用と、PSL 15 mg の内服で皮疹をコントロールしてモガムリズマブの投与を 8 回完遂した。



CEA 値は 21.4、23.4、40.5 と上昇し、標的病変の増大を認め PD と判定した。

2) 症例 TK-04