

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、平成26年4月30日の現在、第 a相部で5例の患者に、第 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 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。

今年度は、第1a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1b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 a相部で5例（0.1 mg/kg 2例、0.5 mg/kg 1例、1.0 mg/kg 2例）、第1b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 a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。1a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γ-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-クロルフェニラミン内服、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1b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1a/1b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1a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1b相を継続した。

1a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1b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、1a、1b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1a相部で5例、第1b相部で7例、計12例に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, 橋高誠, 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, October5-8, 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, October5-8, 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, 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)、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 鎖および 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