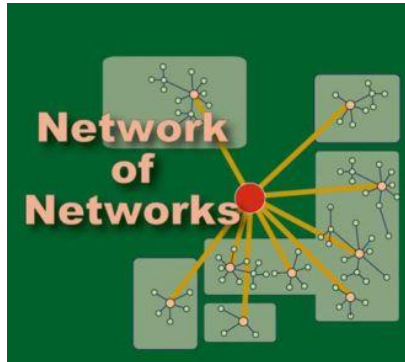


NPO 健康医療開発機構



白血病に対する新規抗体 (Mogamulizumab) 開発研究の歩み

Translational Research

日本発 Seeds の発掘

(医療・医薬品・技術・特許等)

▼
育成

(人材育成・土壌造り・啓蒙活動等)

▼
実用化

(事業化・実用化・海外発信等)

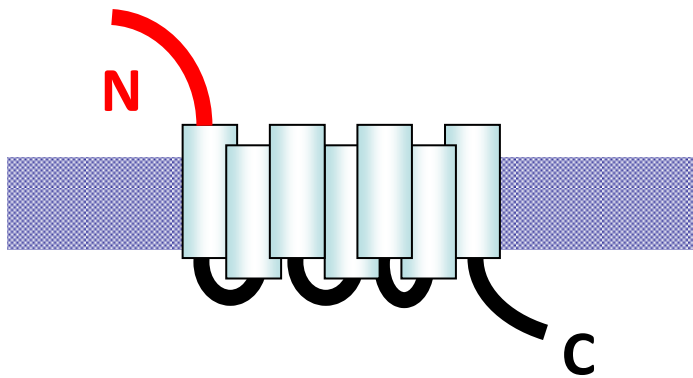
愛知医科大学医学部腫瘍

上田龍三

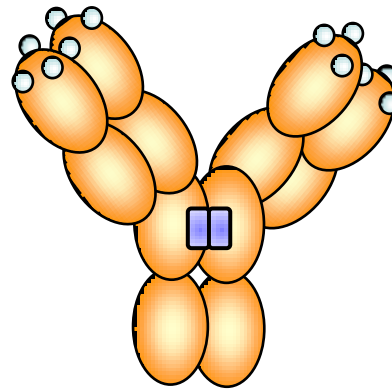
2014, June 2 学士会館 302号室

日本発・日本初 “がん抗体薬” の開発研究

抗CCR4抗体のトランスレーショナル・リサーチ



CCR4



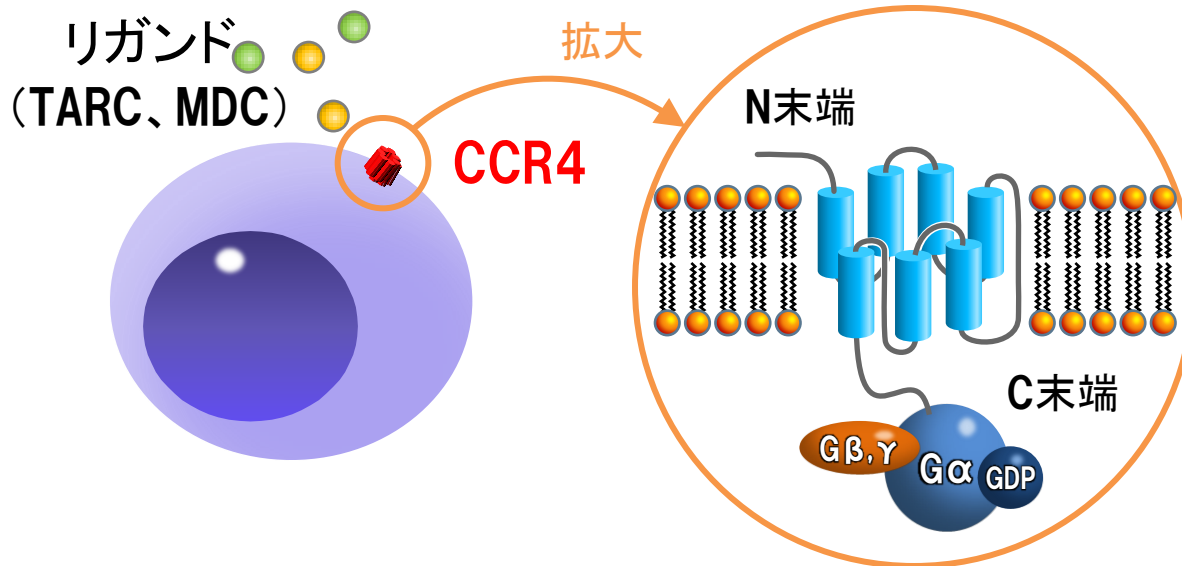
Defucosylated anti-CCR4 humanized mAb
(KW-0761; Mogamulizumab)



Poteligio

ケモカインレセプターCCR4とは

- CCケモカイン受容体4 (CC chemokine receptor 4)
- ケモカイン受容体の一つ
- T細胞 (Th2、Treg、Th17)、血小板に発現
- リガンドは2種 (TARC/CCL17、MDC/CCL22)

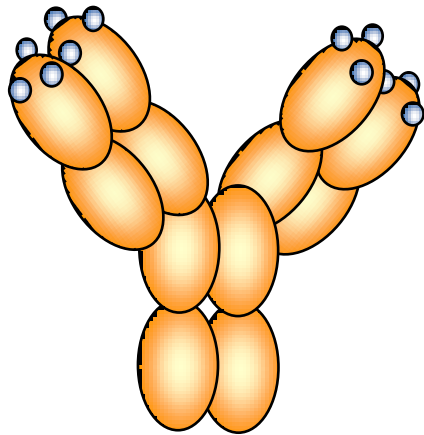


- 7回膜貫通型構造
- N末端が細胞外、C末端が細胞内に存在
- N末端側にリガンドが結合
- C末端側でGタンパクと共役

- ATL細胞で高発現 (ATL症例の約90%に発現)

ヒト型抗CCR4モノクローナル抗体 (KW-0761)

defucosylated
humanized antibody



KW-0761

Ishii et al, Clin Cancer Res, 2010

Yamamoto et al, J Clin Oncol, 2010

一般名:モガムリムズマブ (Mogamulizumab)

商品名:ポテリジオ点滴静注 20mg

会社名:協和発酵キリン株式会社

効能・効果:再発または難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫

用法:1.0mg/kgを1週間隔で8回投与

奏効割合:50% (13/26)

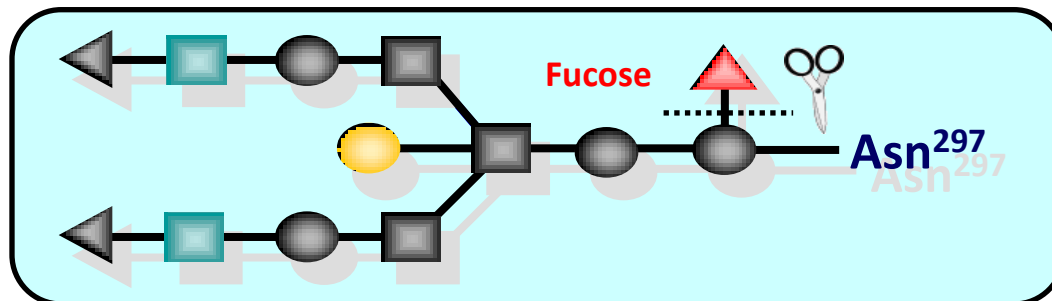
無増悪生存期間:中央値で158日

申請:2011年4月

承認:2012年3月

発売:2012年6月

適応拡大:2014年3月(再発・難治PTCL, CTCL)



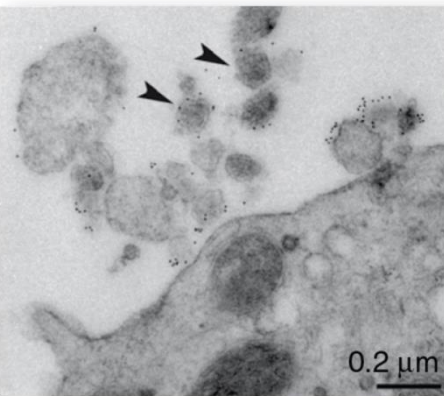
**High ADCC Defucosylation
technology**

Shinkawa et al, JBC 2003

成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL)の臨床特徴

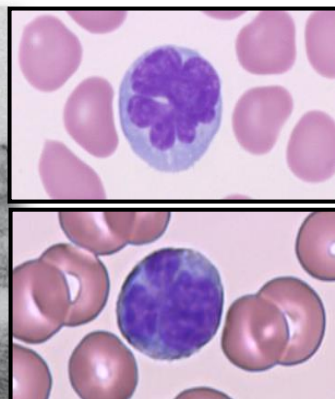
- ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)感染による成熟Tリンパ球腫瘍
- 西南日本、中南米、アフリカを中心にキャリアは数千万人(日本;約100万人)
- HTLV-1キャリアーにおける生涯ATL発症率は約5%(潜伏期間50-60年)
- 日本で年間約1000人が新患としてATLを発症(平均57歳)
- ATL細胞の臓器浸潤、高Ca血症、日和見感染症
- ATL患者の予後は非常に不良(標準治療法無し)

HTLV-1ウイルス



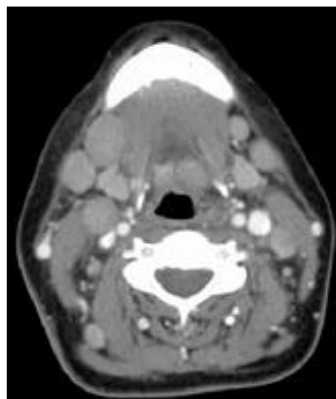
Nature Medicine
Vol. 16, 2010

末梢血中のATL細胞



花冠状細胞

ATL細胞は全身臓器に浸潤する。



リンパ節浸潤



皮膚浸潤



胃浸潤病変

HTLV-1が関連して発症する疾患

- 成人T細胞白血病／リンパ腫(ATL, ATLL)
- HTLV-1関連脊髄症(HAM/TSP)
- HTLV-1関連ぶどう膜炎(HAU)
- その他
 - HTLV-1関連気管支肺炎(HAB)
 - HTLV-1関連関節症(HAAP)
 - 細胞性免疫低下に伴う日和見感染症;まれにはキャリアでも
 - ・真菌感染症(爪、食道など)
 - ・サイトメガロウイルス感染症(眼内炎、胃炎)
 - ・ニューモシスチス肺炎
 - ・糞線虫症

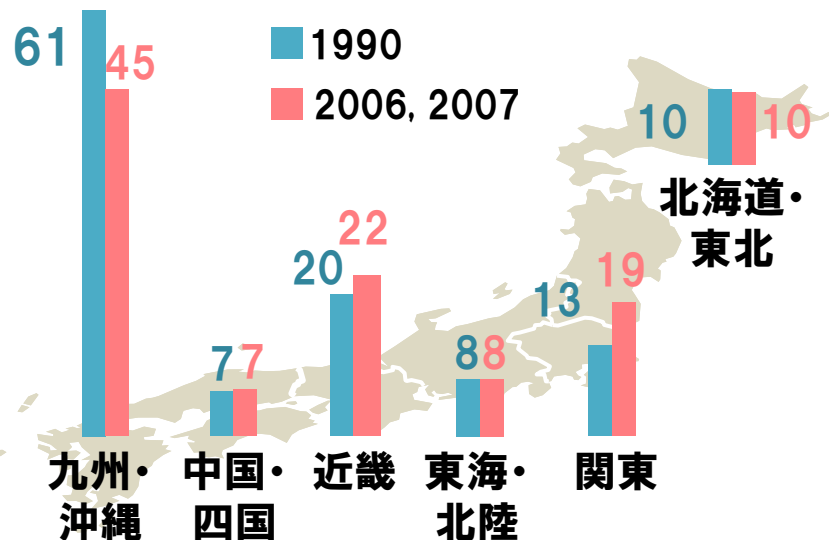
HTLV-1感染者(キャリア)

- 全国で約108万人(2009年度全国実態調査)
- 九州・沖縄に多い ⇒ 最近は全国へ拡散し、特に大都市部で増加傾向
- 高齢者を中心とした巨大なキャリアのプールが存在

HTLV-1キャリア数の推移(献血者の陽性率から推定)

地域別分布

(万人)



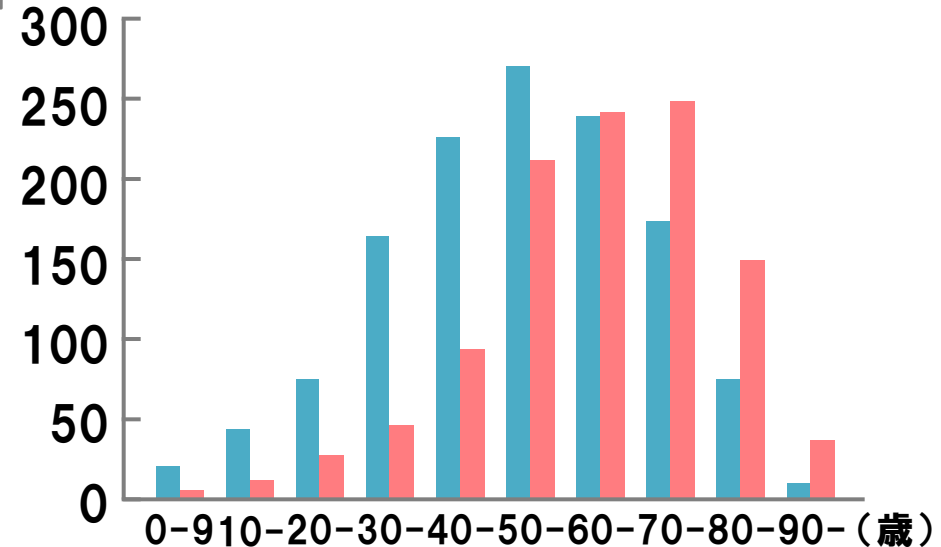
【全国】

1990年:120万人

2006, 2007年:108万人

年齢別分布

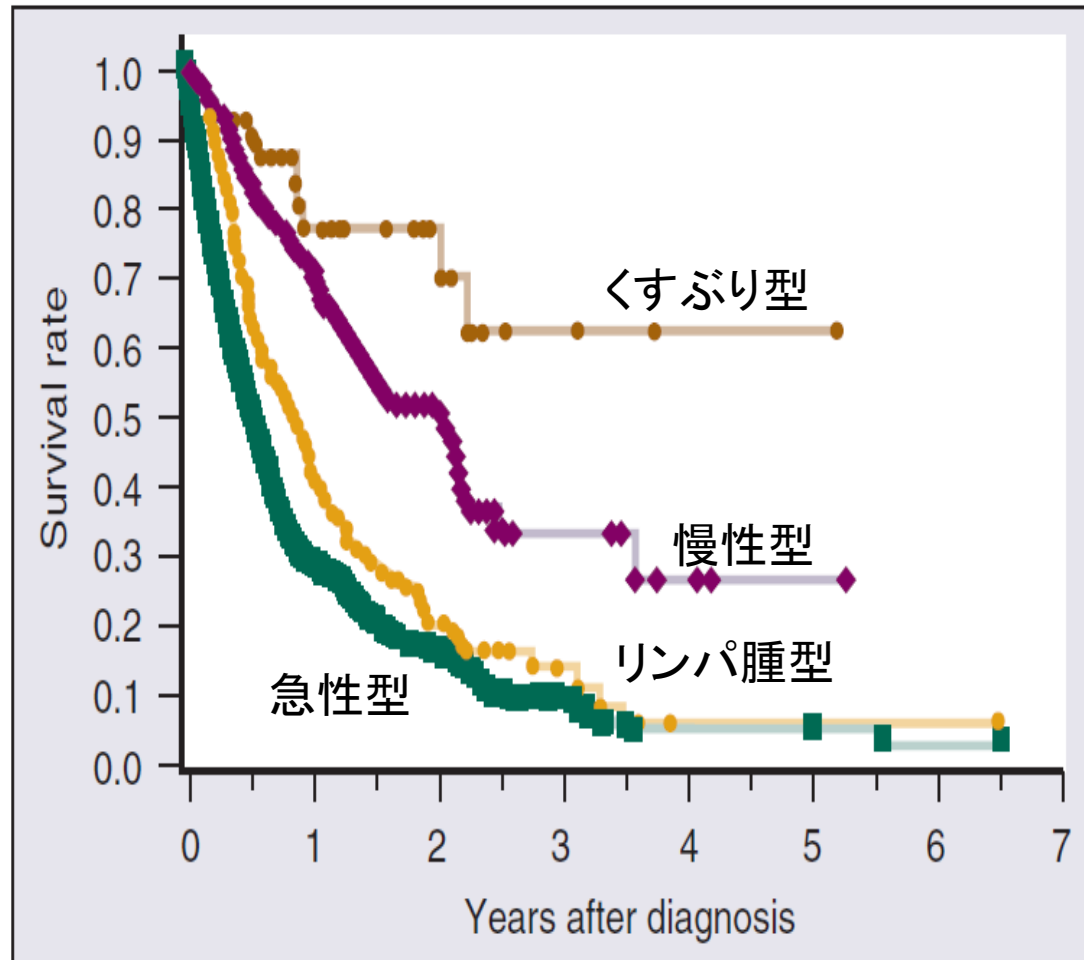
(千人)



厚生労働省研究班(主任研究者:山口一成)「HTLV-1キャリア指導の手引」

塚崎邦弘 講演資料(山野嘉久「HTLV-1関連脊髄症の診断および治療に関する研究」2010年12月9日と同様のもの)

ATL 患者は非常に予後不良である



ATL患者頻度

急性型	約 45 %
リンパ腫型	約 35 %

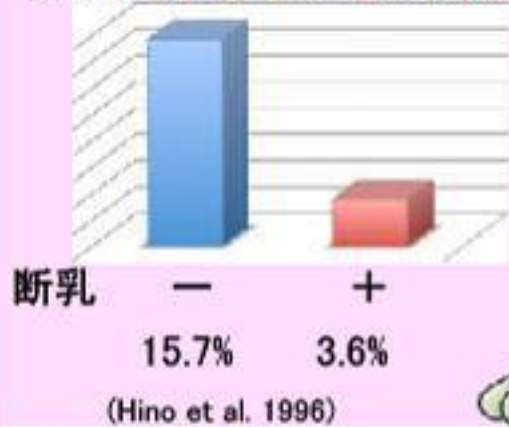
慢性型	約 8 %
くすぶり型	約 10 %

成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)研究

文部科学省・厚生労働省の強力な研究支援にて研究の推進がなされてきた

現在推奨療法なし

断乳による子の感染減少



1982年
HTLV-1全塩基配列の決定(吉田ら)

1981年
原因ウイルスの発見(日沼ら)

1987年
長崎県にて断乳の開始

1984年
HTLV-1の感染ルートの解明(日野ら)

1977年
疾患概念の確立(高月ら)



CCR4 の発現頻度：リンパ腫病型別

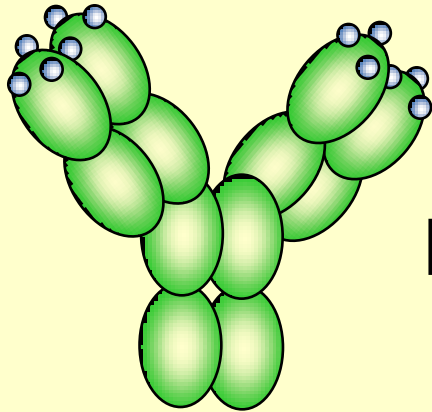
● ATLでCCR4の発現頻度が非常に高い

病 型	CCR4発現頻度
前駆T細胞腫瘍	
前駆T細胞リンパ芽球性リンパ腫	0 / 4 (0%)
成熟T細胞およびNK細胞腫瘍	
節外性鼻型NK/T細胞リンパ腫-鼻型	1 / 27 (3.7%)
菌状息肉症	7 / 17 (41.2%)
未分化大細胞型リンパ腫-ALK陽性(ALCL, ALK+)	1 / 24 (4.2%)
未分化大細胞型リンパ腫-ALK陰性(ALCL, ALK-)	8 / 12 (66.7%)
末梢性T細胞リンパ腫 非特異型(PTCL-NOS)	19 / 50 (38.0%)
血管免疫芽球型T細胞リンパ腫(AILT)	8 / 23 (34.8%)
ATL	91 / 103 (88.3%)
その他のT細胞およびNK細胞腫瘍	5 / 12 (41.7%)
ホジキンリンパ腫	
古典的ホジキンリンパ腫	10 / 42 (23.8%)

キメラ抗CCR4 抗体 (KW-0761)の開発

抗CCR4 抗体

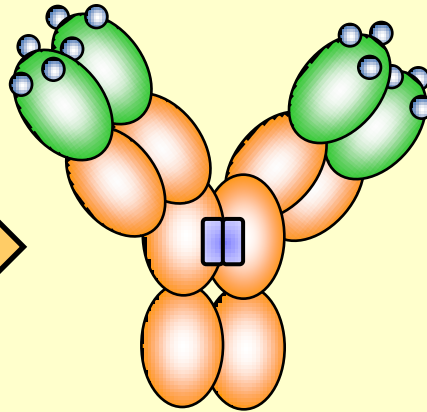
マウス抗体



KM2160

Imai et al, Int Immunol, 1999

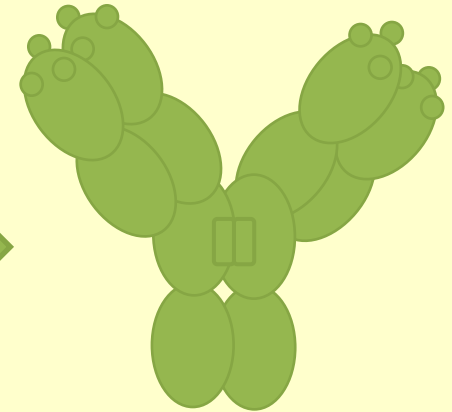
フコース除去
キメラ抗体



KM2760

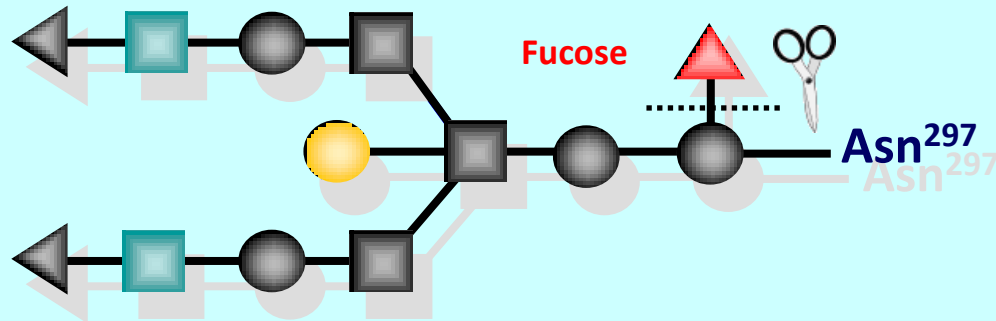
Niwa et al, Cancer Res, 2004

フコース除去
ヒト化抗体



KW-0761

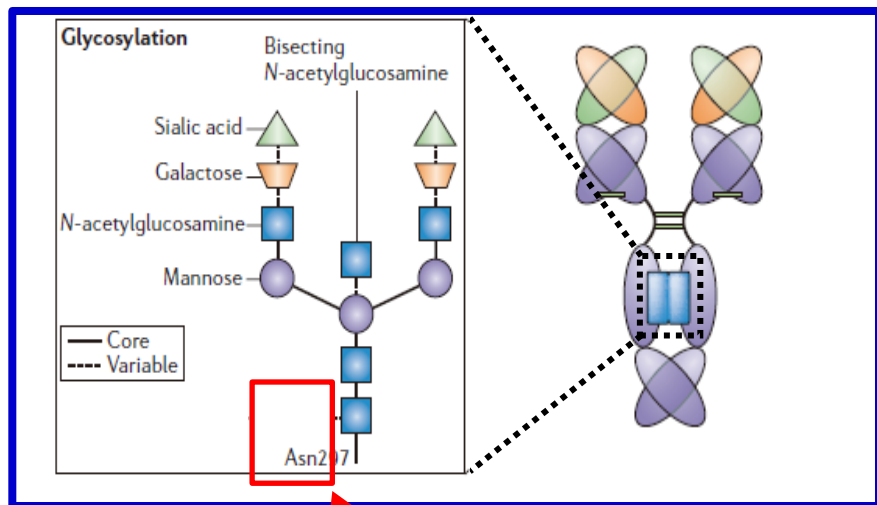
Ishii et al, Clin Cancer Res, 2010
Yamamoto et al, J Clin Oncol, 2010
Ishida et al, J Clin Oncol, 2112



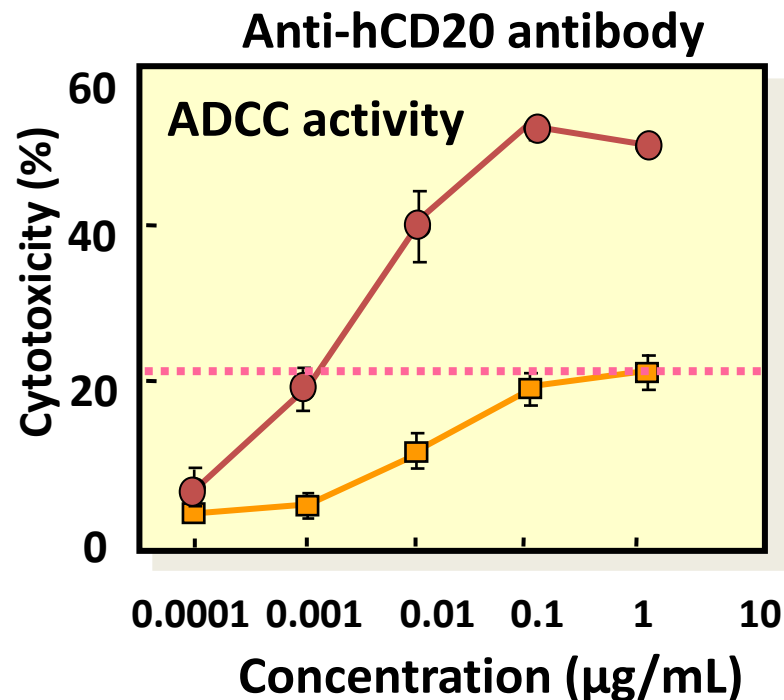
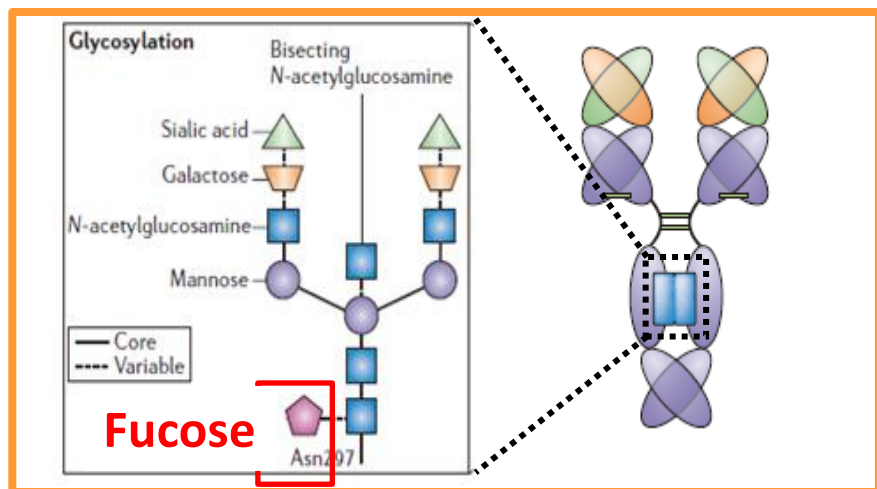
フコース除去による ADCC 活性
増強技術

Shinkawa et al, JBC 2003

フコース除去抗体のADCC増強効果: 抗CD20抗体をモデルに



Enhancement of ADCC by glycoengineering



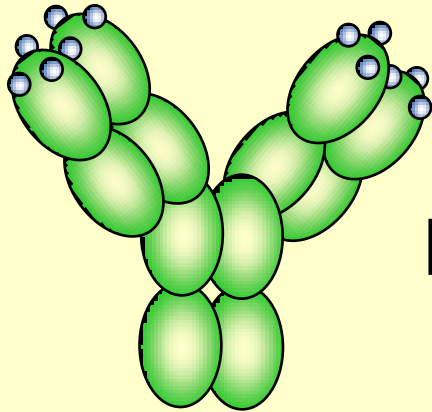
● KM3065
||
defucosylated
chimeric anti-CD20 mAb

■ Rituximab :CHO

ヒト化抗CCR4 抗体 (KW-0761)の開発

抗CCR4 抗体

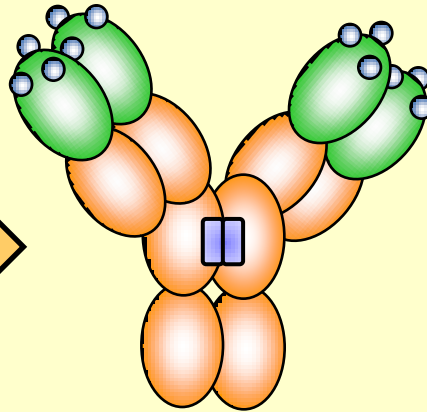
マウス抗体



KM2160

Imai et al, Int Immunol, 1999

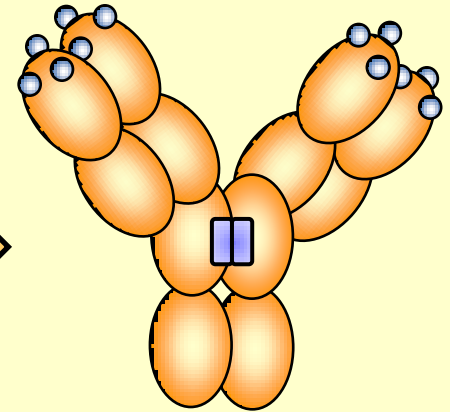
フコース除去
キメラ抗体



KM2760

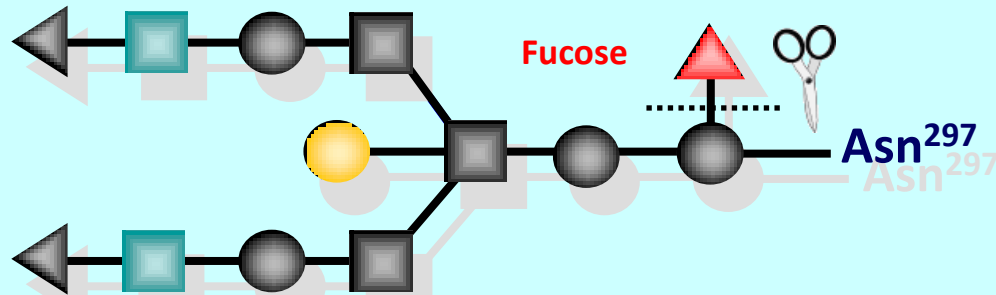
Niwa et al, Cancer Res, 2004

フコース除去
ヒト化抗体



KW-0761

Ishii et al, Clin Cancer Res, 2010
Yamamoto et al, J Clin Oncol, 2010
Ishida et al, J Clin Oncol, 2112

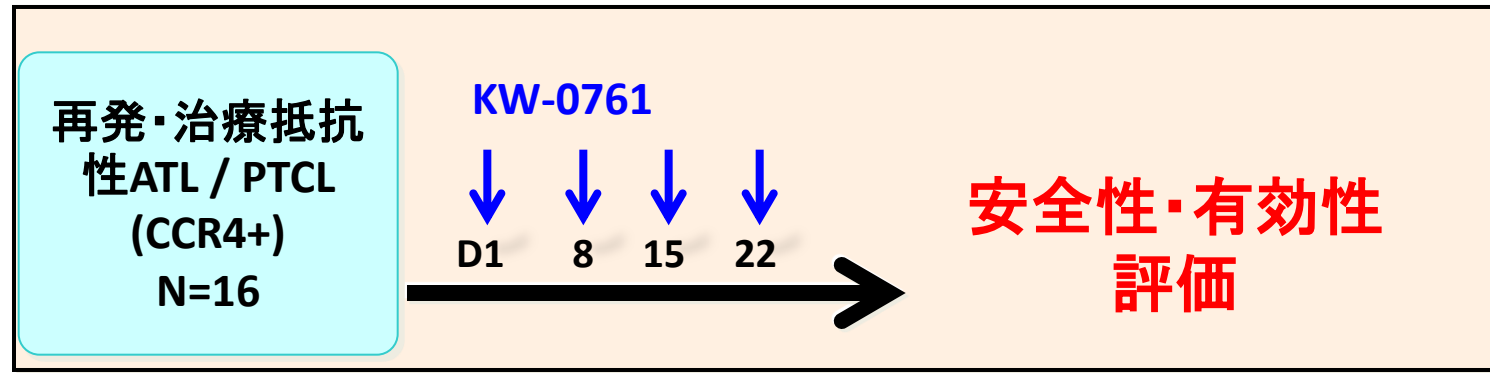


フコース除去による ADCC 活性
増強技術

Shinkawa et al, JBC 2003

再発ATL/PTCLに対する臨床第1相試験結果

多施設共同開発試験(2006-2008)



Cohort	Dose (mg/kg)	No. of pts (ATL)	No. of pts			ORR(%)
			ALL	CR	PR	
1	0.01	3(2)	ATL/PTCL			31
2	0.1	4(4)	16	2	3	31
3	0.5	3(3)	13	2	2	31
4	1.0	3(2)	ATL			31
Expanded	1.0	3(2)				

臨床第2相試験推奨容量: 1.0 mg/kg

再発ATL臨床第2相治験：有効性の評価* (n=26**)

病変部位	n	最良効果					奏効率		
		CR***	PR	SD	PD	NE	≥ PR	(%)	[95% CI]
末梢血腫瘍細胞	13	13	0	0	0	0	13	(100%)	-
皮膚病変	8	3	2	0	2	1	5	(63%)	[25-92]
リンパ節浸潤/ 節外病変	12	3	0	4	5	0	3	(25%)	[6-57]
全病変	26	8	5	2	11	0	13	(50%)	[30-70]

* Tsukasaki et al. 論文に準拠(J Clin Oncol 2009;27:453)

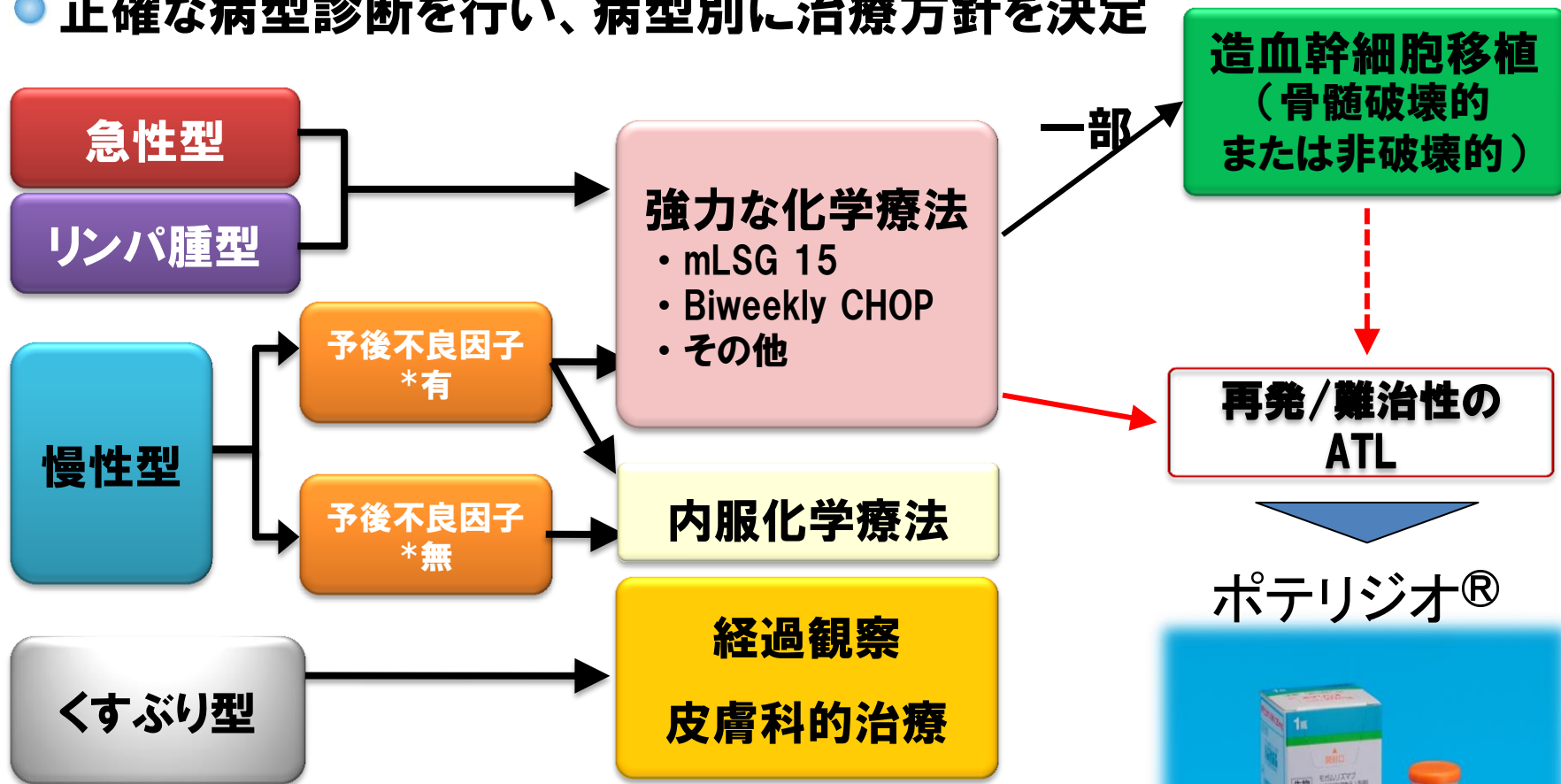
** 大腸がん併発の1例を除く

*** 完全寛寛解、奏効（臨床的完全奏効 CRu も含む）

総合最良効果: 全奏効率 (ORR) 50% (95%CI 30-70)
(95%信頼区間下限が閾値奏効率5%を上回る)

抗体薬導入後のATLの治療スキーム

- 正確な病型診断を行い、病型別に治療方針を決定



* 予後不良因子: LDH、BUN上昇または低アルブミン値



産学の連携

トランスレーショナル・リサーチ(TR)

マウス抗CCR4抗体(KM2160)の開発(産)

CCR4分子のTh2, ATL細胞の発現(学)

フコース除去キメラ抗体の作製(産)

Tリンパ腫におけるCCR4分子の機能解析(学・産)

マウス(SCID, NOG)モデルによる治療実験(学・産)

カニクイサルによる安全性試験(産)

抗体薬・診断キットの承認

臨床治験(Clinical Trials)

Mogamulizumab(産)

臨床第I/II相治験 PTCL & ATL(学・産)

臨床第II相治験 ATL(学・産)

診断薬キットの開発

(Companion Diagnostics)

免疫組織染色解析・フロー

サイトメトリー解析(学・産)

標準化キットの同時開発(学・産)

共同研究施設(産・官・学)

前臨床研究

名古屋市立大学 腫瘍・免疫
病理

名古屋大学 病理
愛知がんセンター 研究所
腫瘍免疫、遺伝子医療

京都大学 血液・腫瘍内科
東京大学 予防医学
岡山大学 免疫
三重大学 血液・腫瘍
慈愛会 今村病院分院

旧 協和発酵 東京研究所

文部科学省
特定領域研究(がん臨床)

PMDA
治験相談

臨床第1相試験

名古屋市立大学
国立がん研究センター中央病院
愛知県がんセンター中央病院
長崎大学
九州がんセンター
鹿児島大学
慈愛会 今村病院分院

臨床第2相試験

名古屋市立大学
国立がん研究センター中央病院
愛知県がんセンター中央病院
愛媛大学
九州大学
九州がんセンター
大分県立病院
佐世保市立総合病院
長崎医療センター
日本赤十字社 長崎原爆病院
長崎大学
熊本大学
熊本医療センター
NTT西日本九州病院
慈愛会 今村病院分院
鹿児島大学
ハートライフ病院

共通

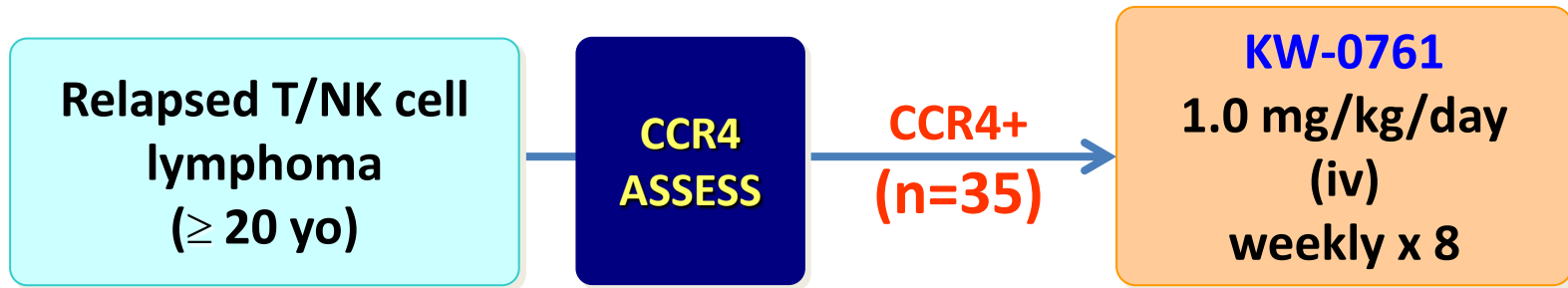
医学専門家
抗腫瘍効果判定委員
効果安全性判定委員
病理組織判定委員
FCM判定委員
皮膚科専門委員

企業

協和発酵キリン(株)

再発・難治 T/NK リンパ腫に対する臨床第II相治験

ClinicalTrials.gov ID:NCT01192984



Primary endpoint: Overall response rate (ORR)

- 登録患者37名 解析
- 全有効率 35% (13/37; 95% CI, 20% - 53%)
- 無増悪生存期間(FRS)中央値 3.0月、全生存期間中央値(OS) 観察中
- 有害事象; 皮疹、急性輸注反応、発熱、血液毒性
- 4例にGrade 3 の皮疹、ステロイドの治療にて回復
- 承認(適応拡大); 再発・難治 PTCL/CTCL

Mogamulizumab は再発・難治末梢性T細胞リンパ腫(PTCL /CTCL) に有効な抗体薬
ASCO 2013, JCO 2014

Multicenter Phase II Study of Mogamulizumab (KW-0761), a Defucosylated Anti-CC Chemokine Receptor 4 Antibody, in Patients With Relapsed Peripheral T-Cell Lymphoma and Cutaneous T-Cell Lymphoma

Michinori Ogura, Takashi Ishida, Kiyohiko Hatake, Masafumi Taniwaki, Kiyoshi Ando, Kensei Tobinai, Katsuya Fujimoto, Kazuhito Yamamoto, Toshihiro Miyamoto, Naokuni Uike, Mitsune Tanimoto, Kunihiro Tsukasaki, Kenichi Ishizawa, Junji Suzumiya, Hiroshi Inagaki, Kazuo Tamura, Shiro Akinaga, Masao Tomonaga, and Ryuzo Ueda

Conclusion

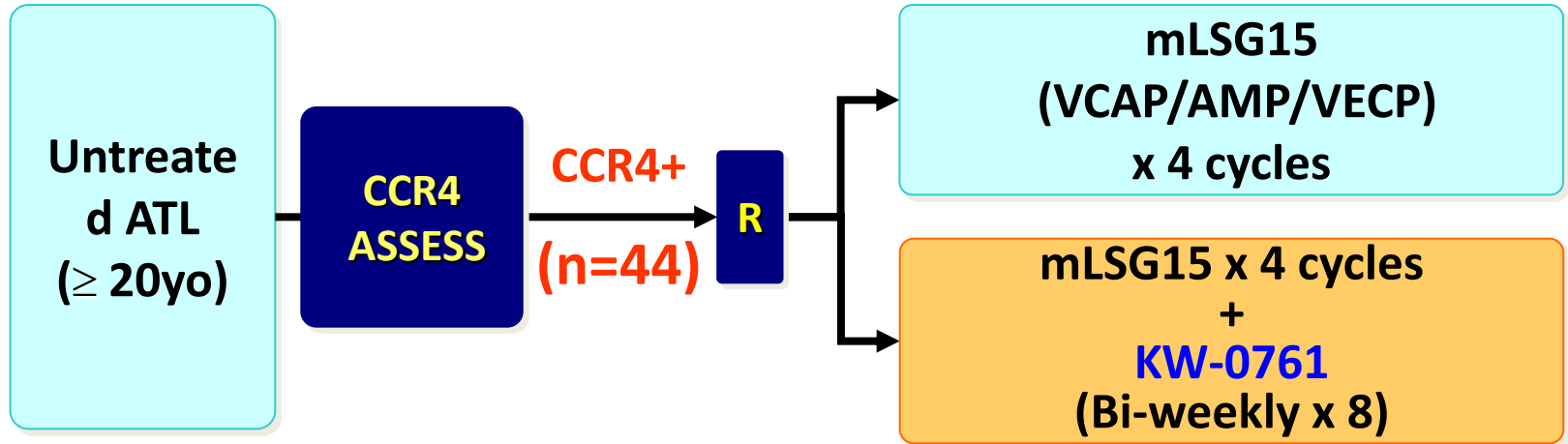
Mogamulizumab exhibited clinically meaningful antitumor activity in patients with relapsed PTCL and CTCL, with an acceptable toxicity profile. Further investigation of mogamulizumab for treatment of T-cell lymphoma is warranted.

J Clin Oncol 32:1157-1163. © 2014 by American Society of Clinical Oncology

ATL 初回治療成績 (第II/III相治験)

ATL 1st line

ClinicalTrials.gov ID:NCT01173887



Primary endpoint: CR rate

Mogamulizumab と最良化学療法 (mLSG15) との比較試験

- 化学療法より高い寛解率 (52% vs 33%).
- 忍容性あり
- 皮疹発生頻度はより高いが対応可能
- 新規ATL患者に対する有効な治療選択
- 承認申請準備中

ATL/PTCLに対するMogamulizumab抗体療法 今後の課題

ATL治療、CCR4陽性T細胞リンパ腫(PTCL/CTCL)

投与方法、投与スケジュールの検討

化学療法・分子標的療法との併用療法

有害事象対策

皮疹： スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)

中毒性表皮壊死融解症(TEN)

輸注反応：発熱、悪寒、全身倦怠

治療評価

即時効果・・・抗腫瘍効果

遅延効果・・・腫瘍免疫効果

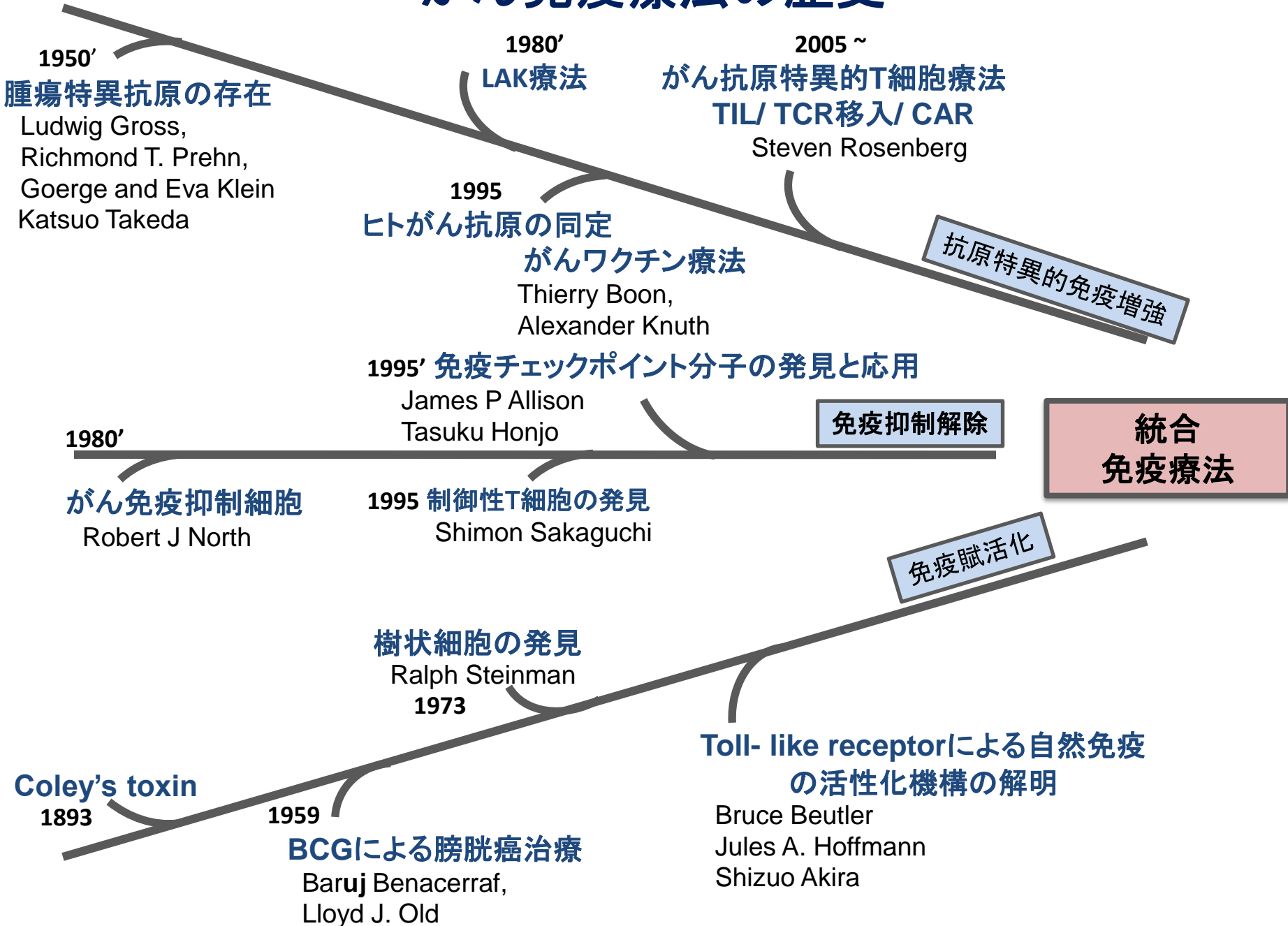
実地臨床家が中心になって

「抗体薬Poteligioの至適容量・用法の研究」

の研究開発(育薬)が急務

免疫療法の新しい流れ

がん免疫療法の歴史



がん免疫療法の欧米における展開 (New Era of Cancer Immunotherapy)

(I) The new vaccine, **Provenge (sipuleucel-T)** (2010年承認)

がん化学療法不応性の転移性前立腺がんに対してFDAが2010年に世界で最初に承認したがん治療ワクチン

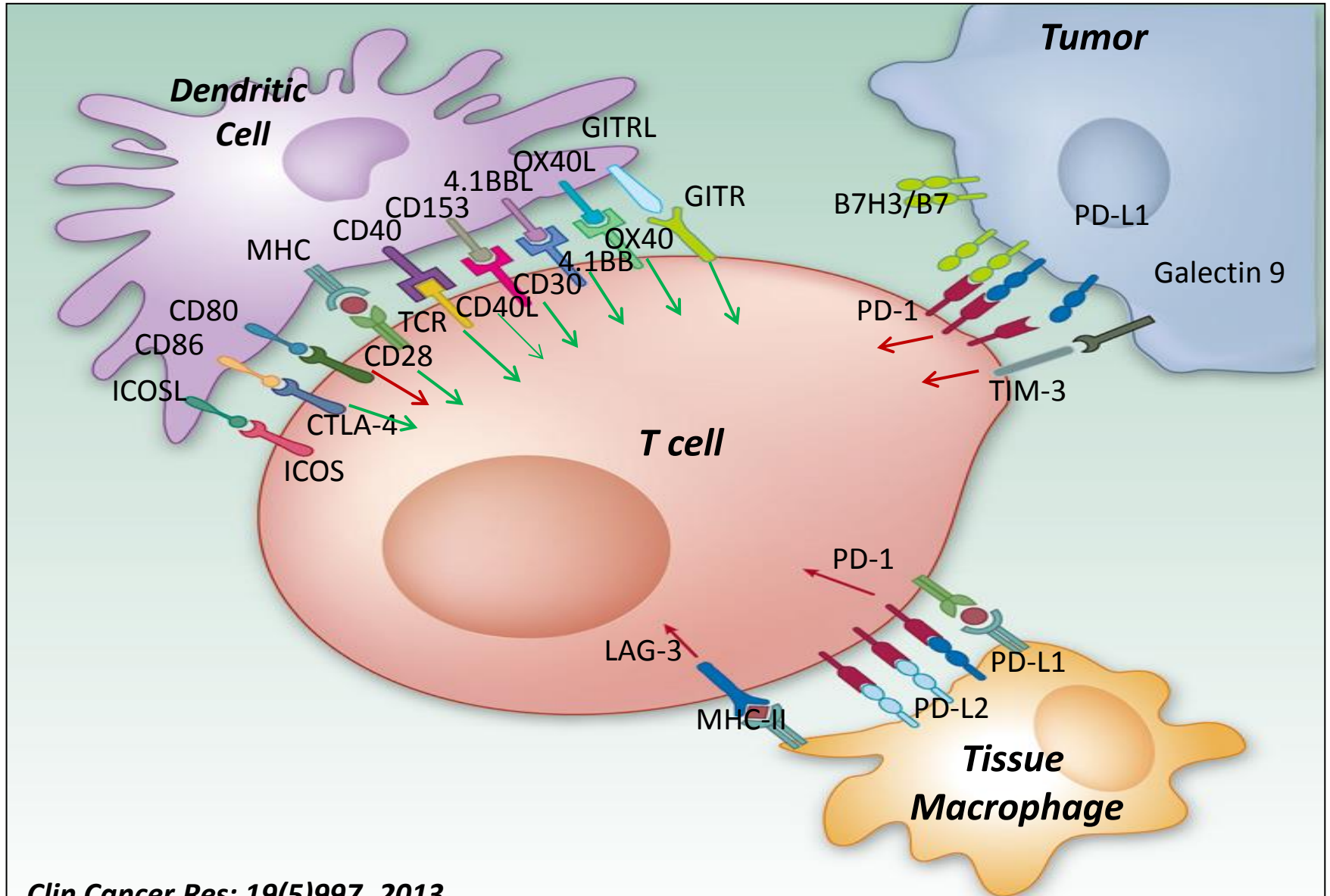
[PAP(前立腺酸性フォスファターゼ)とGM-CSF(顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)を融合させた蛋白で感作した自己樹状細胞を患者に戻し、抗原特異的T細胞を増やすワクチン療法(Sipleucel-T), 第3相試験で有意差がえられた]

(II) **Ipilimumab** (2011年承認)

T細胞膜に存在する**CTLA4(CTL associated antigen 4)**に対する抗体(Ipilimumab)が転移性悪性黒色腫(metastatic Melanoma)に著効を示し、FDAが2011年に承認。本抗体はTreg(制御性T細胞)を抑えて効果を出していると考えられている。Melanoma以外の固形がんにも有効。

同様の免疫チェックポイント関連分子**PD-1、PD-L1**に対する抗体でも顕著な有効性を示す臨床治験の結果が得られた。

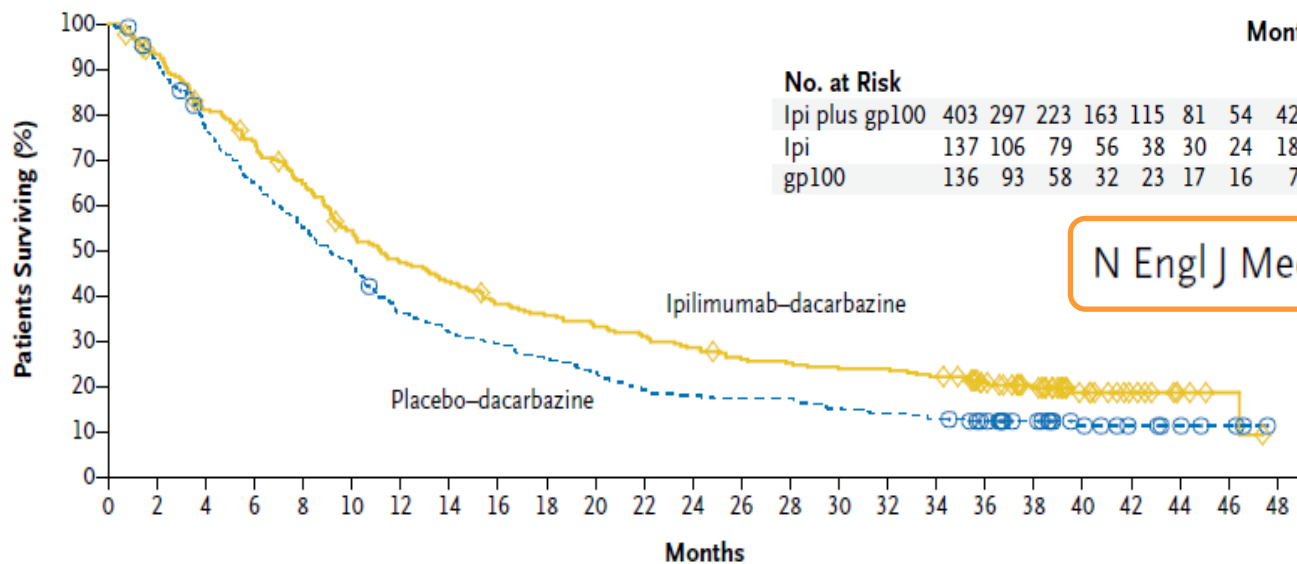
T細胞、樹状細胞(DC)、腫瘍細胞間でのシグナル伝達を 増強・抑制するリガンドとレセプターの複雑な関係



Ipilimab(抗CTL-A4抗体)

転移性メラノーマへのがん免疫療法

22/29 DECEMBER 2011 | VOL 480 | NATURE | 481



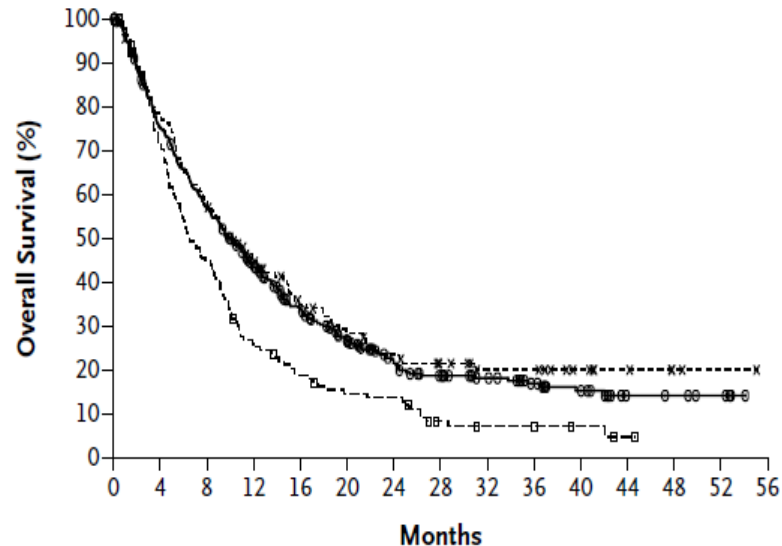
No. at Risk
 Ipilimumab-dacarbazine
 Placebo-dacarbazine

250 230 199 181 157 131 114 104 91 85 79 74 68 61 59 56 56 52 41 31 17 10 4 2 0
 252 229 190 160 136 116 89 78 72 64 56 47 44 42 42 37 34 31 26 19 11 7 5 3 0

N Engl J Med 2010;363:711-23.

N Engl J Med 2011;364:2517-26.

A Overall Survival



No. at Risk

Ipi plus gp100	403	297	223	163	115	81	54	42	33	24	17	7	6	4	0
Ipi	137	106	79	56	38	30	24	18	13	13	8	5	2	1	0
gp100	136	93	58	32	23	17	16	7	5	5	3	1	0	0	0

N Engl J Med 2011;364:2517-26.

ORIGINAL ARTICLE

Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer

Suzanne L. Topalian, M.D., F. Stephen Hodi, M.D., Julie R. Brahmer, M.D., Scott N. Gettinger, M.D., David C. Smith, M.D., David F. McDermott, M.D., John D. Powderly, M.D., Richard D. Carvajal, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., Michael B. Atkins, M.D., Philip D. Leming, M.D., David R. Spigel, M.D., Scott J. Antonia, M.D., Ph.D., Leora Horn, M.D., Charles G. Drake, M.D., Ph.D., Drew M. Pardoll, M.D., Ph.D., Lieping Chen, M.D., Ph.D., William H. Sharfman, M.D., Robert A. Anders, M.D., Ph.D., Janis M. Taube, M.D., Tracee L. McMiller, M.S., Haiying Xu, B.A., Alan J. Korman, Ph.D., Maria Jure-Kunkel, Ph.D., Shruti Agrawal, Ph.D., Daniel McDonald, M.B.A., Georgia D. Kollia, Ph.D., Ashok Gupta, M.D., Ph.D., Jon M. Wigginton, M.D., and Mario Sznol, M.D.

N Engl J Med. Epub 2012 Jun 2.

NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

N Engl J Med. Epub 2012 Jun 2.

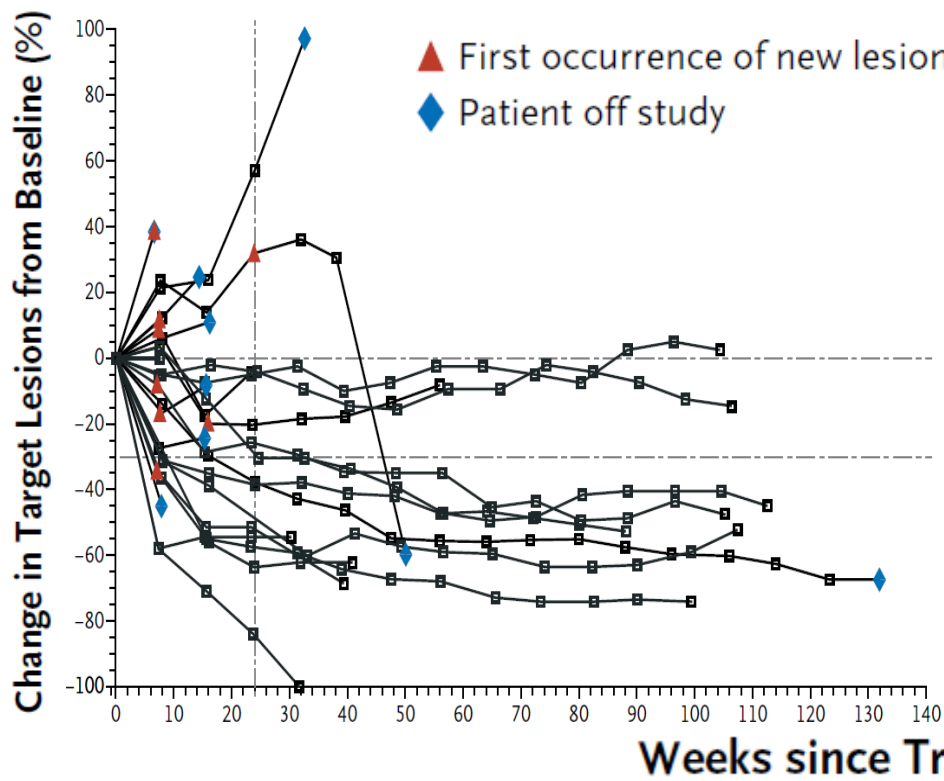
Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer

Julie R. Brahmer, M.D., Scott S. Tykodi, M.D., Ph.D., Laura Q.M. Chow, M.D., Wen-Jen Hwu, M.D., Ph.D., Suzanne L. Topalian, M.D., Patrick Hwu, M.D., Charles G. Drake, M.D., Ph.D., Luis H. Camacho, M.D., M.P.H., John Kauh, M.D., Kunle Odunsi, M.D., Ph.D., Henry C. Pitot, M.D., Omid Hamid, M.D., Shailender Bhatia, M.D., Renato Martins, M.D., M.P.H., Keith Eaton, M.D., Ph.D., Shuming Chen, Ph.D., Theresa M. Salay, M.S., Suresh Alaparthi, Ph.D., Joseph F. Grosso, Ph.D., Alan J. Korman, Ph.D., Susan M. Parker, Ph.D., Shruti Agrawal, Ph.D., Stacie M. Goldberg, M.D., Drew M. Pardoll, M.D., Ph.D., Ashok Gupta, M.D., Ph.D., and Jon M. Wigginton, M.D.

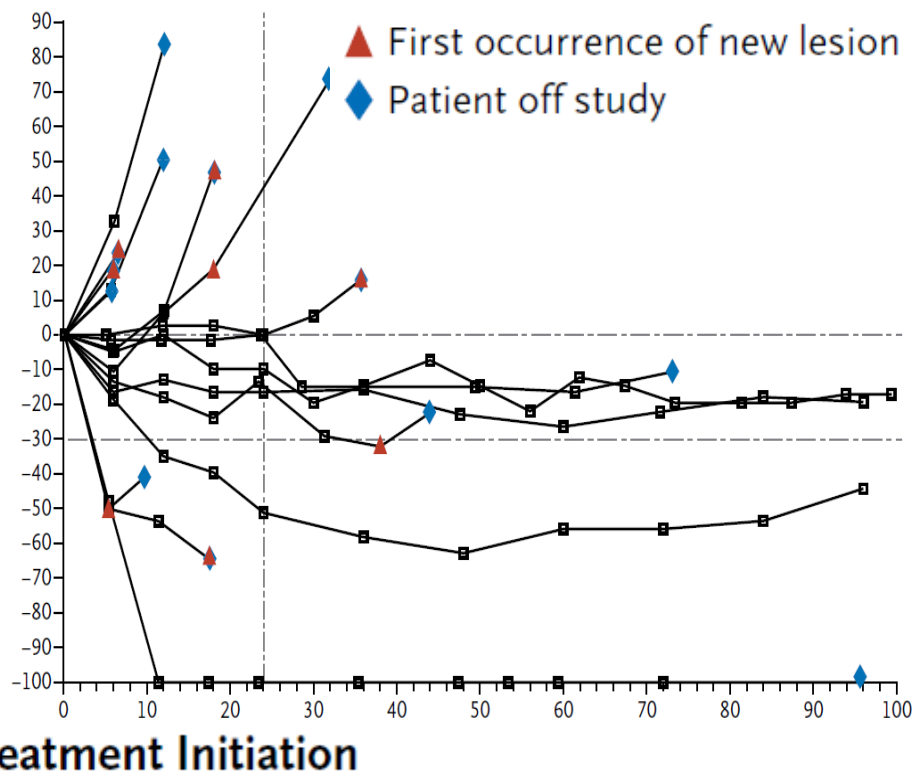
進行性メラノーマに対する抗PD-1, 抗PD-L1 抗体療法

**Anti-PD1
BMS-936558**

**Anti-PD-L1
BMS-936559**



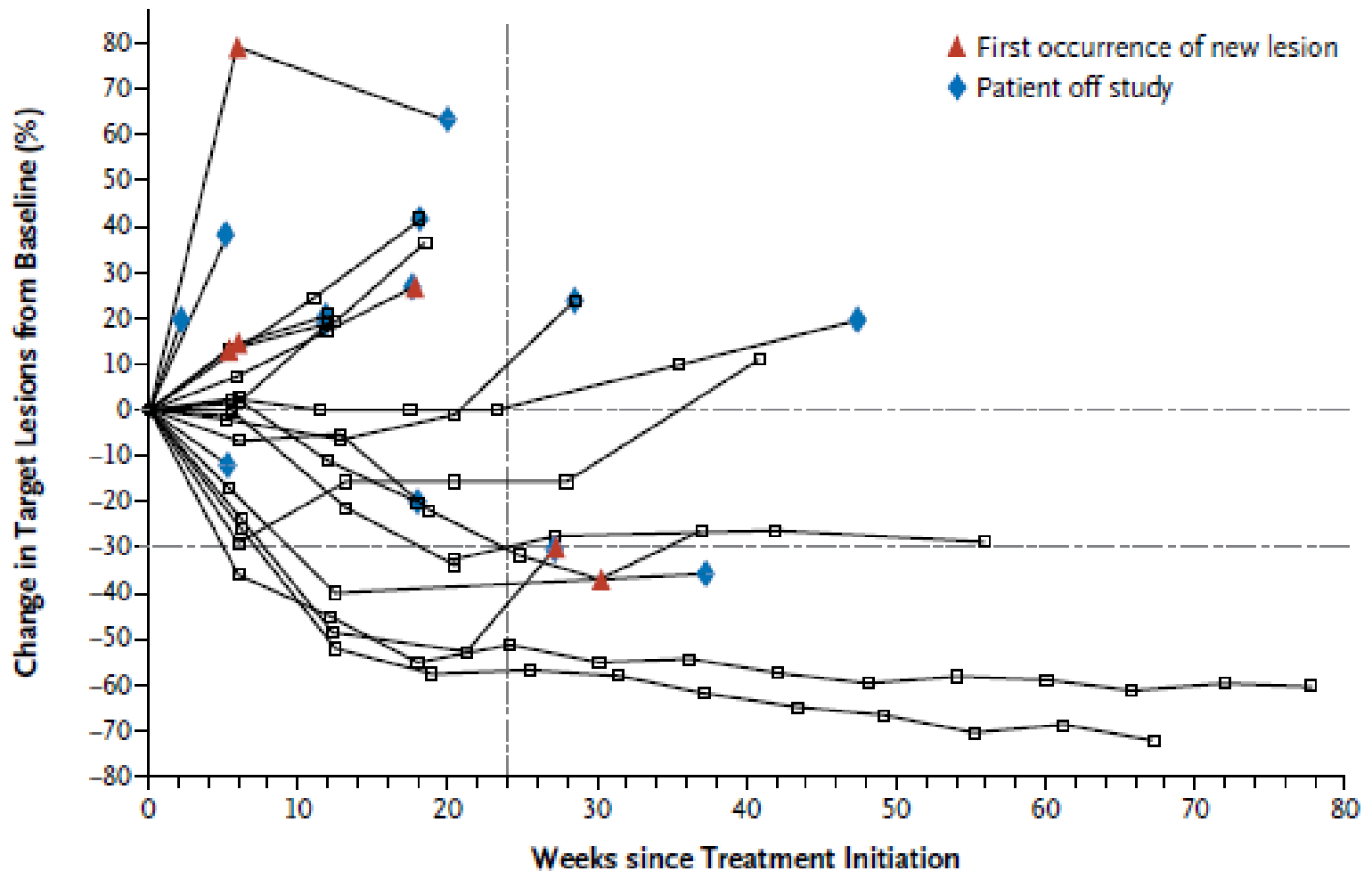
Topalian SL



Brahmer JR

進行性非小細胞肺癌に対する抗PD-L1 抗体療法

Non-Small-Cell Lung Cancer



抗PD-1 と 抗CTLA-4抗体の併用療法

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

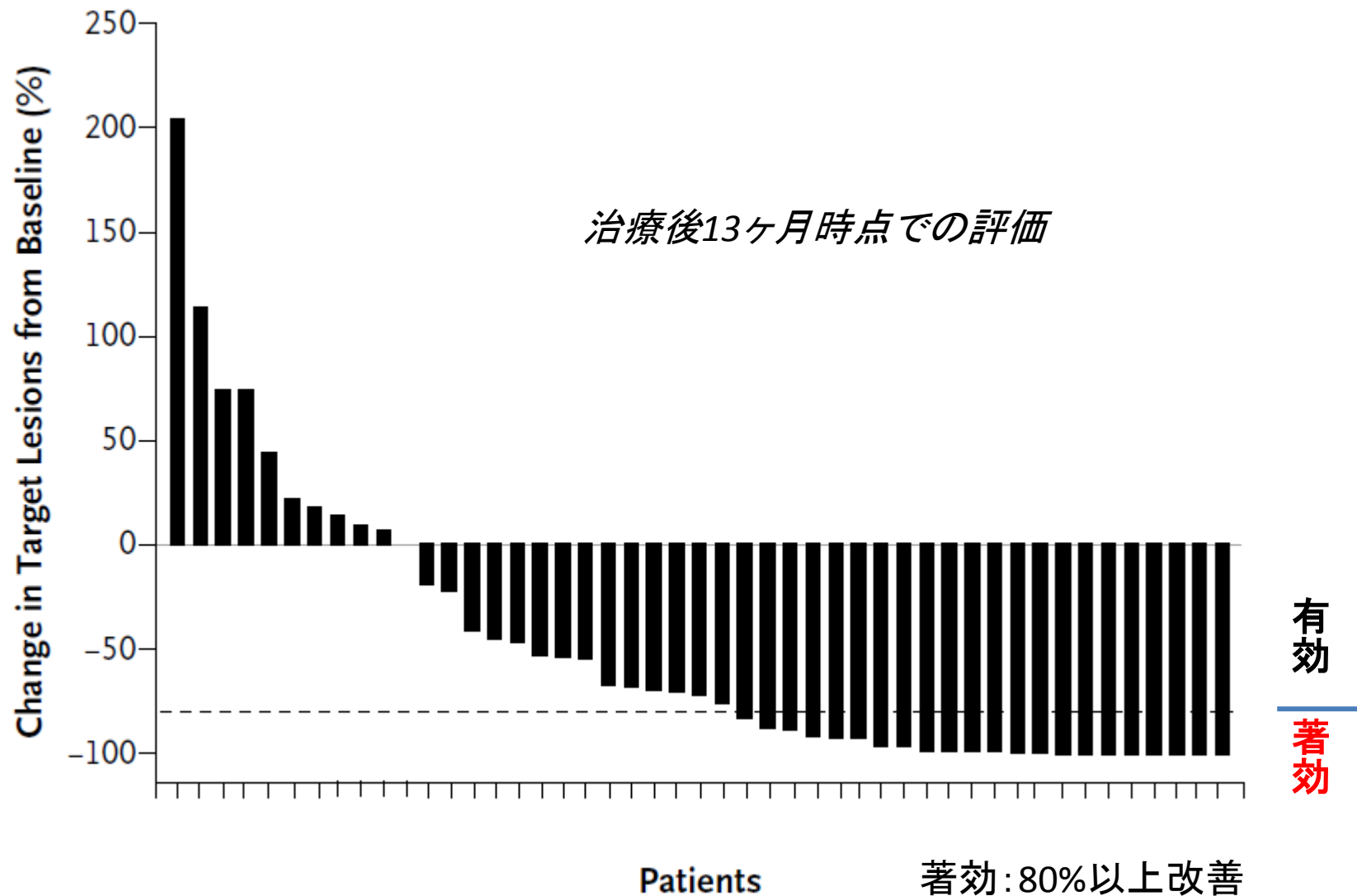
ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma

Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., Harriet Kluger, M.D., Margaret K. Callahan, M.D., Ph.D., Michael A. Postow, M.D., Naiyer A. Rizvi, M.D., Alexander M. Lesokhin, M.D., Neil H. Segal, M.D., Ph.D., Charlotte E. Ariyan, M.D., Ph.D., Ruth-Ann Gordon, B.S.N., Kathleen Reed, M.S., Matthew M. Burke, M.B.A., M.S.N., Anne Caldwell, B.S.N., Stephanie A. Kronenberg, B.A., Blessing U. Agunwamba, B.A., Xiaoling Zhang, Ph.D., Israel Lowy, M.D., Ph.D., Hector David Inzunza, M.D., William Feely, M.S., Christine E. Horak, Ph.D., Quan Hong, Ph.D., Alan J. Korman, Ph.D., Jon M. Wigginton, M.D., Ashok Gupta, M.D., Ph.D., and Mario Sznol, M.D.

N Engl J Med. 2013 Jul 11;369(2):122-33

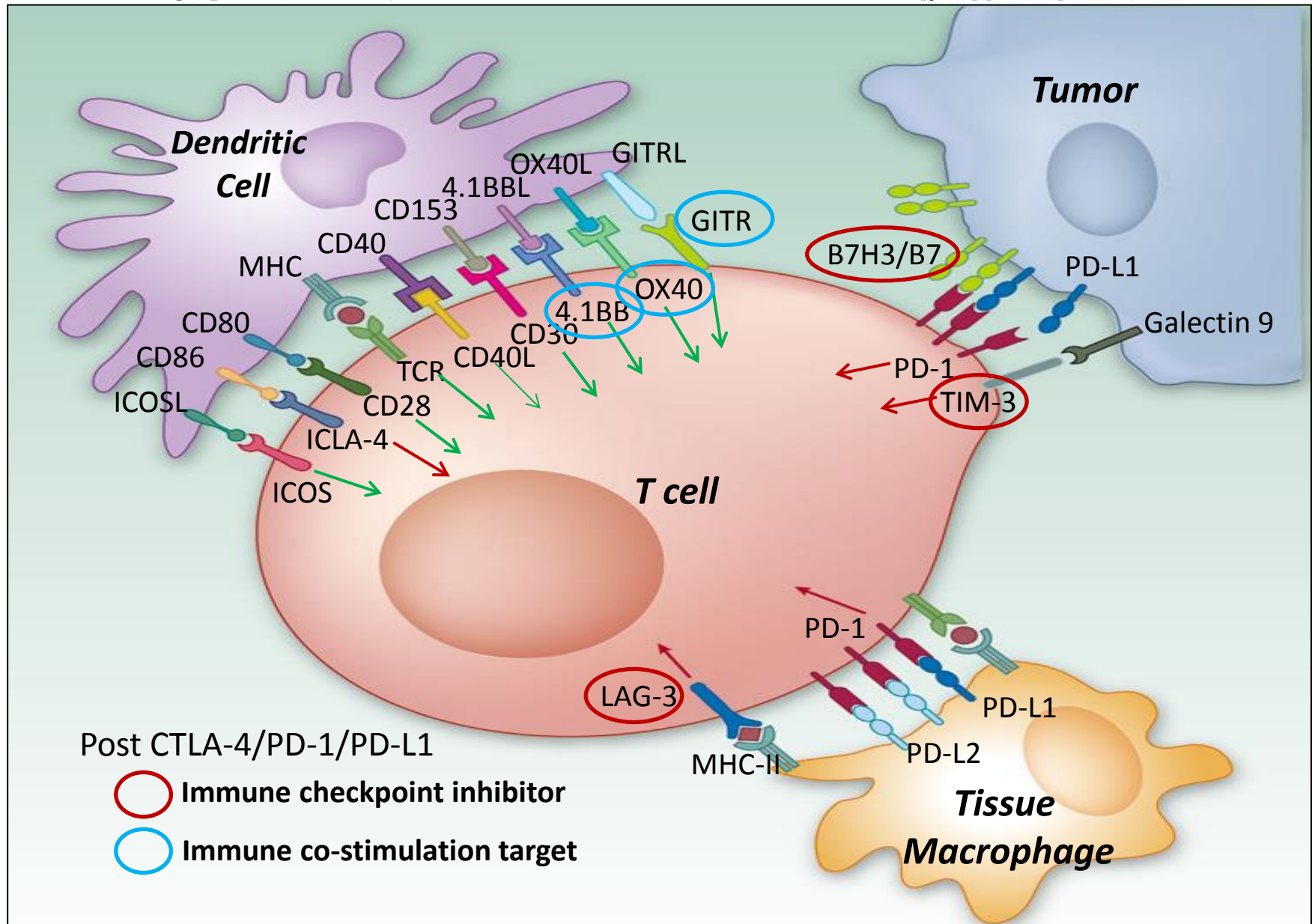
併用療法全症例の最良効果



結論

1. 進行性メラノーマに対するNivolmab (抗PD1抗体)とIpilimumab(抗CTLA4抗体)の同時併用療法は抗体単独療法(Monotherapy)より有効
2. 効果の発現様式は単独療法とは異なる
 - 1) より早く、より強い(深い)効果がえられた
 - 2) 併用第3相試験での治療反応例は全例とも深い寛解か完全寛解がえられた
3. 対応困難で問題となる有害事象は認めなかった、治療関連死は無い
4. Ipilimumab治療後、Nivolmab 使用にて再燃症例にも有効
5. この結果を踏まえ、進行メラノーマに対してNivolmab、Ipilimumab両抗体の併用群とそれぞれの抗体単独群との3群比較試験を開始(NCT01844505)

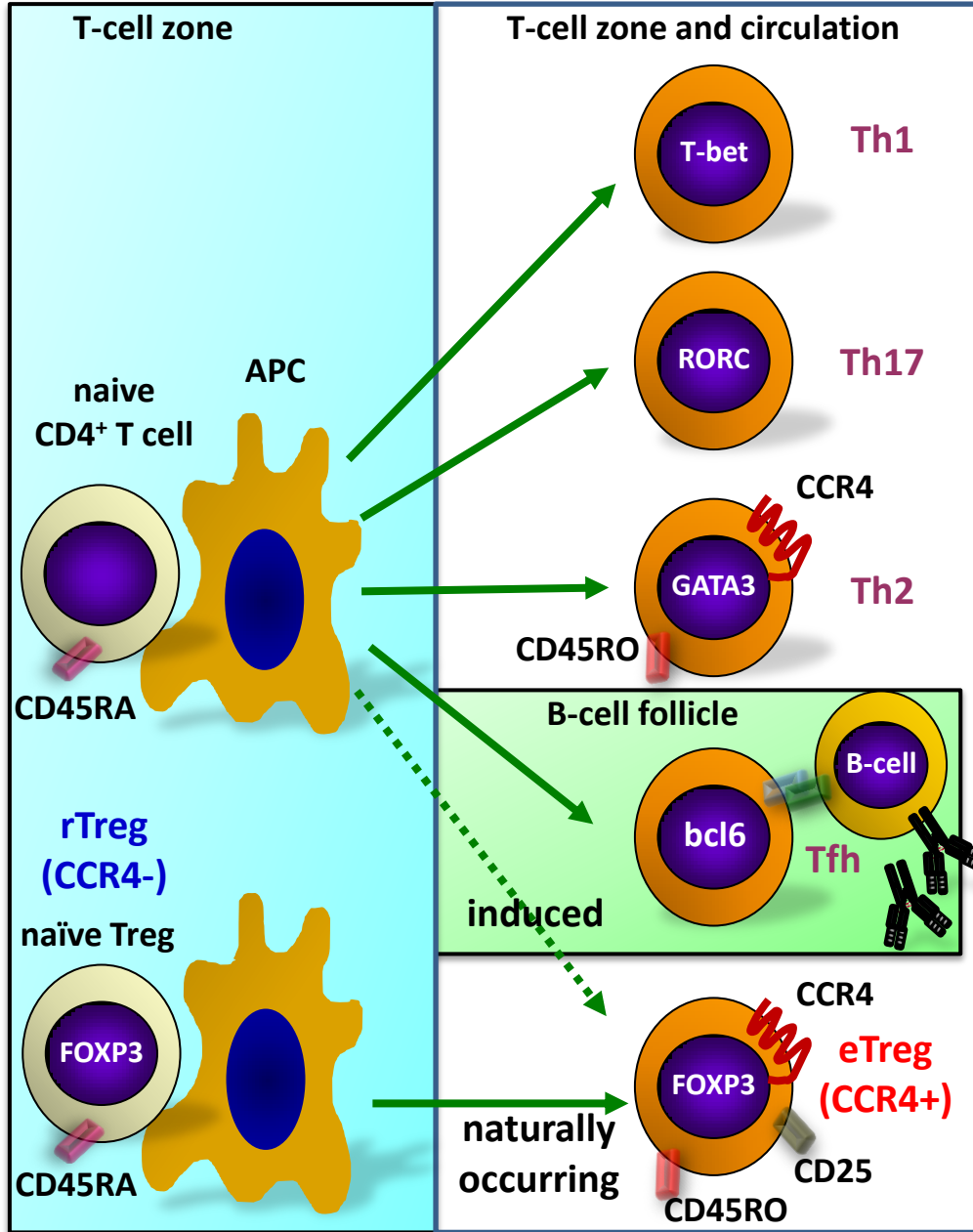
T細胞、樹状細胞(DC)、腫瘍細胞間でのシグナル伝達を 増強・抑制するリガンドとレセプターの複雑な関係



がん免疫療法の新しい展開

固形がんに対する Treg 除去治療

T細胞の分化と役割



細胞性免疫

細菌感染防御
自己免疫
発がん

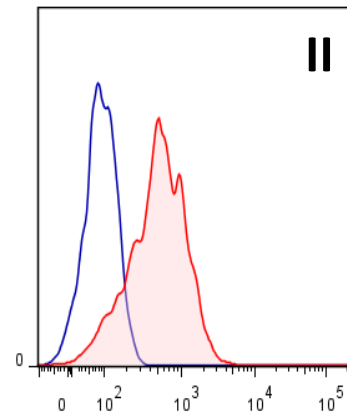
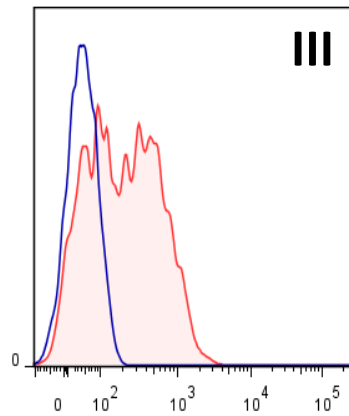
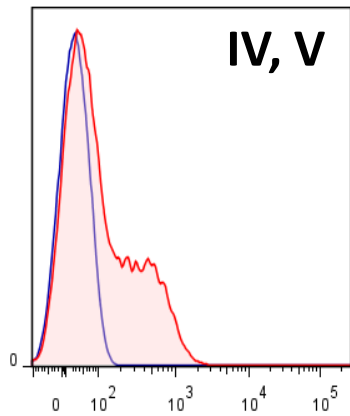
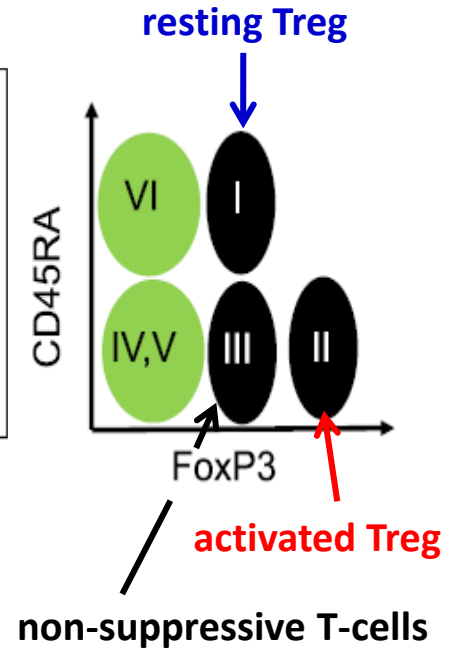
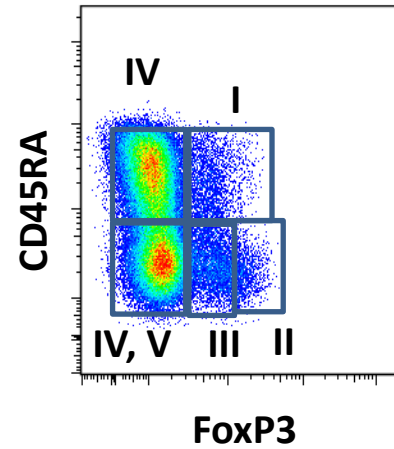
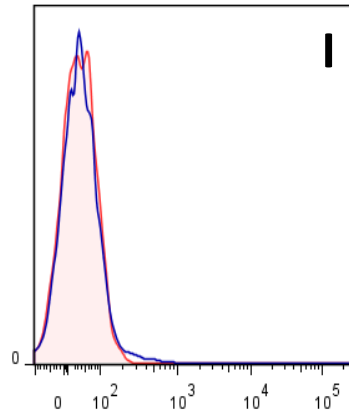
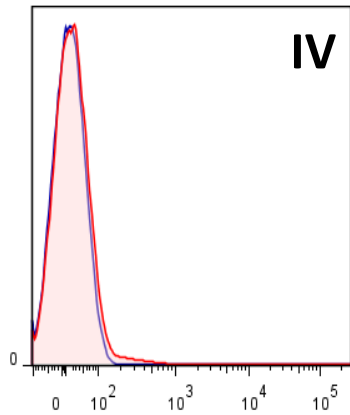
液性免疫
アレルギー

B細胞による
抗体産生

免疫制御

(Treg: 免疫制御性T細胞)

CCR4 expression in Treg cells



CCR4 →

がん免疫療法の奏効率は極めて低い

新しい免疫療法による課題の対策/克服が必要

A. がん特異免疫の増強

- ・がん抗原探索
- ・樹状細胞の効率的活性化
- ・新アジュバントの開発

B. CTL移入療法

- ・修飾T細胞の利用
 - ✓ T-cell receptor (TCR)の改変
 - ✓ chimeric antigen receptor (CAR)

C. T細胞機能低下への対応

- ・チェックポイント分子の阻害
 - ✓ CTLA-4/ B7
 - ✓ PD-1/ PD-L1

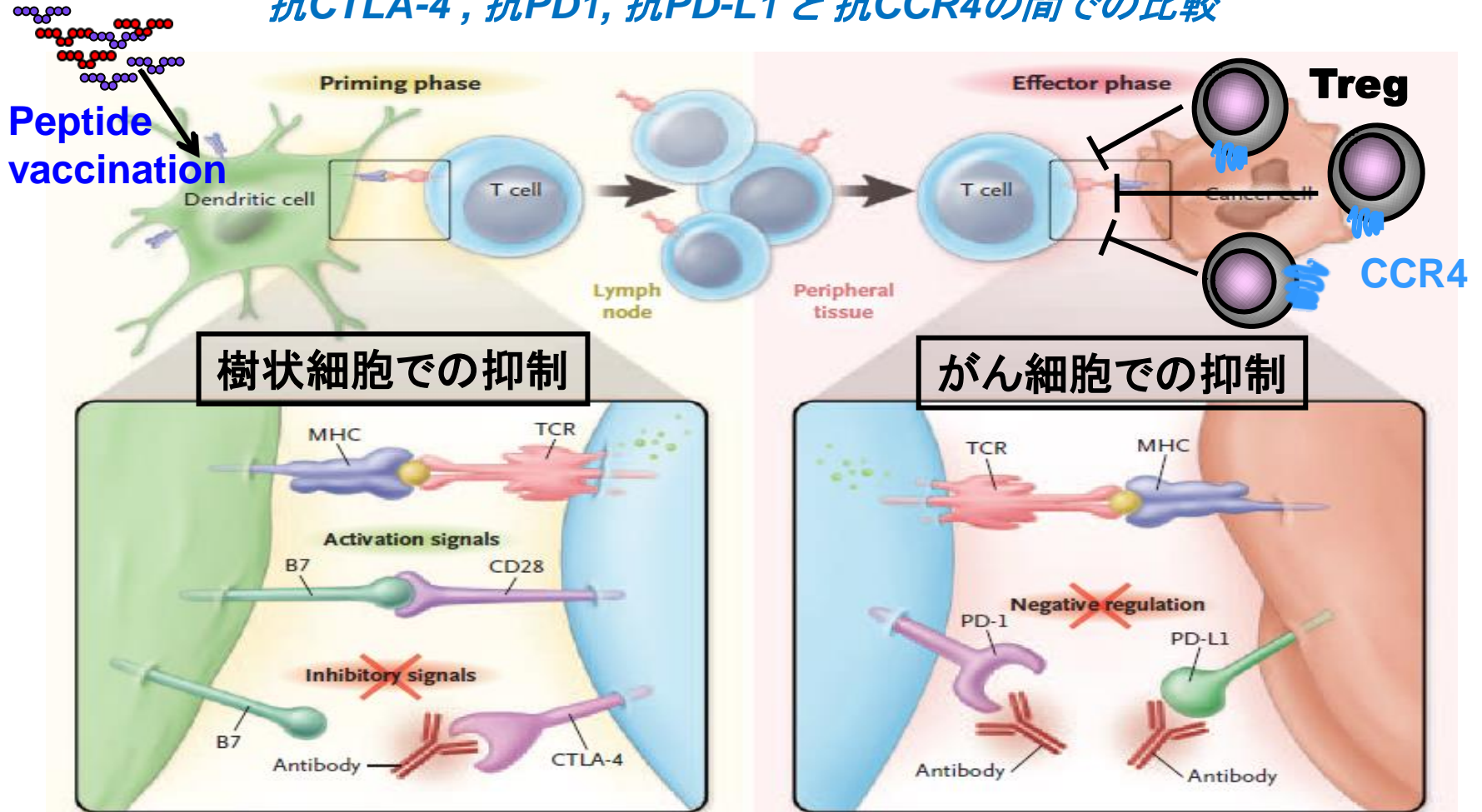
D. 免疫制御への対応

- ・Tregの除去
 - ✓ CD25, CCR4

がん免疫の抑制の回避

抗体による腫瘍免疫応答の活性化

抗CTLA-4, 抗PD1, 抗PD-L1 と抗CCR4の間での比較



New Engl J of Med; June 2, 2012 Ribas A

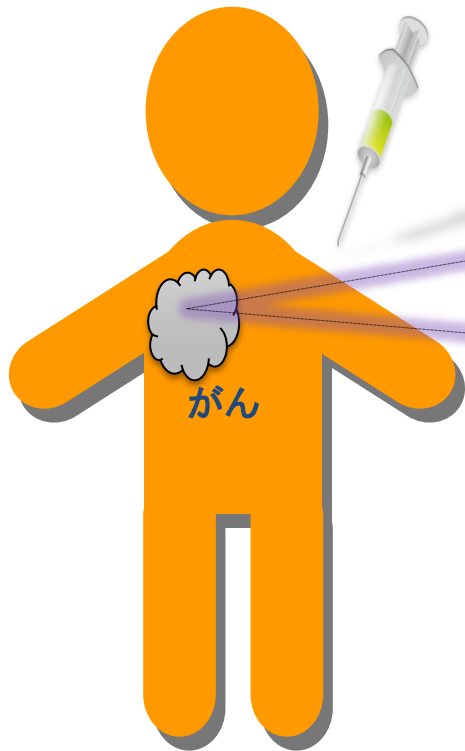
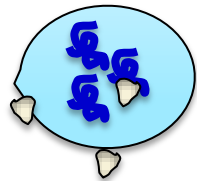
Anti-CTLA-4
Ipilimumab

Anti-PD1
BMS-936558

Anti-PD-L1
BMS-936559

がん免疫療法の開発促進(次世代がんワクチン)

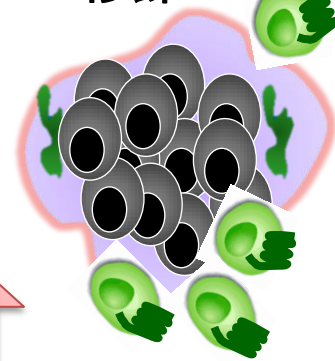
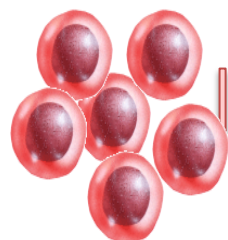
新規のがん
ワクチン開発



がん

がん病巣

がん微小環境の
修飾



がん特異的な
CTL の誘導



Treg細胞の除去

免疫チェックポイント
分子の阻害

免疫統御機構の研究が進み、理論的かつ科学的な免疫療法が確立されつつある。

- 低侵襲性、持続性のある治療法
- 高齢化社会で高まる需要

今後免疫機構の一層の解明が求められるとともに、治療法の確立に向けて、がんにおける免疫抑制の打開がこれからの課題。

平成24年度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)

固形がんに対する抗CCR4抗体療法第 Ia/Ib相医師主導臨床治験

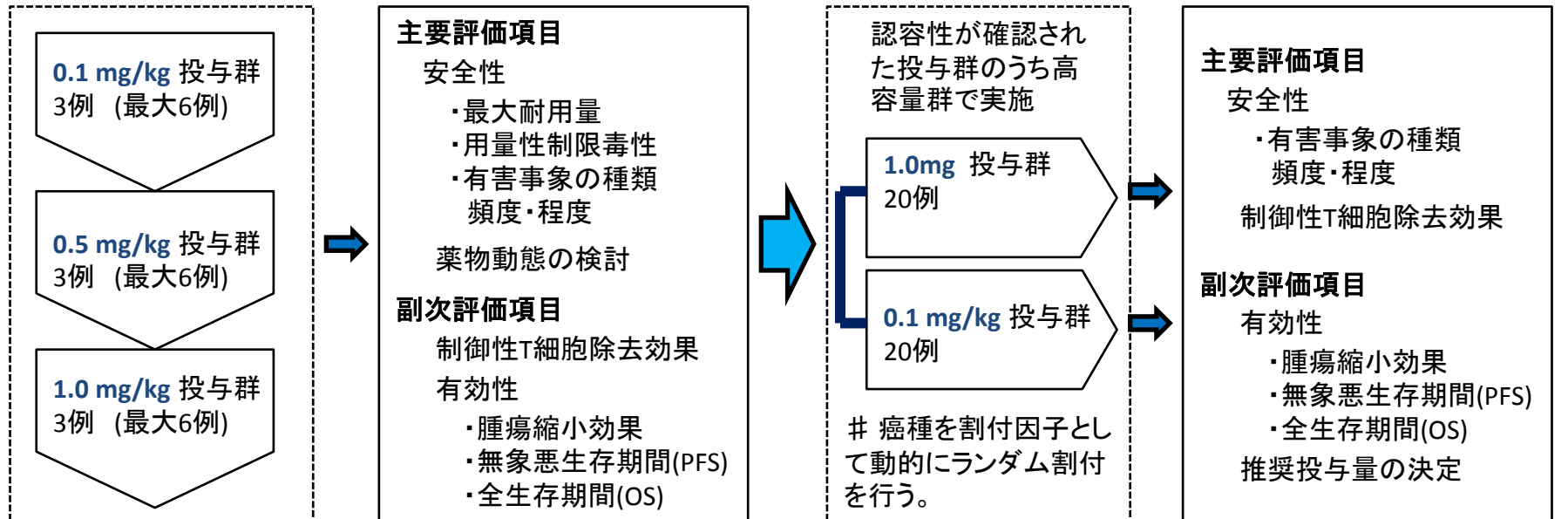
Clinical trials.gov. Identifier: NCT 01929486

研究代表者 上田 龍三

愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座

治験計画の概要

流れ図



第Ia相部

0.1mg/kgからスタートし、0.1mg/kgで忍容性が確認されれば0.5mg/kg及び1.0mg/kgへdose escalation

第Ib相部

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群各群20例となるように登録。

Ib相 対象疾患

食道がん、胃がん、肺がん、卵巣がん、メラノーマ

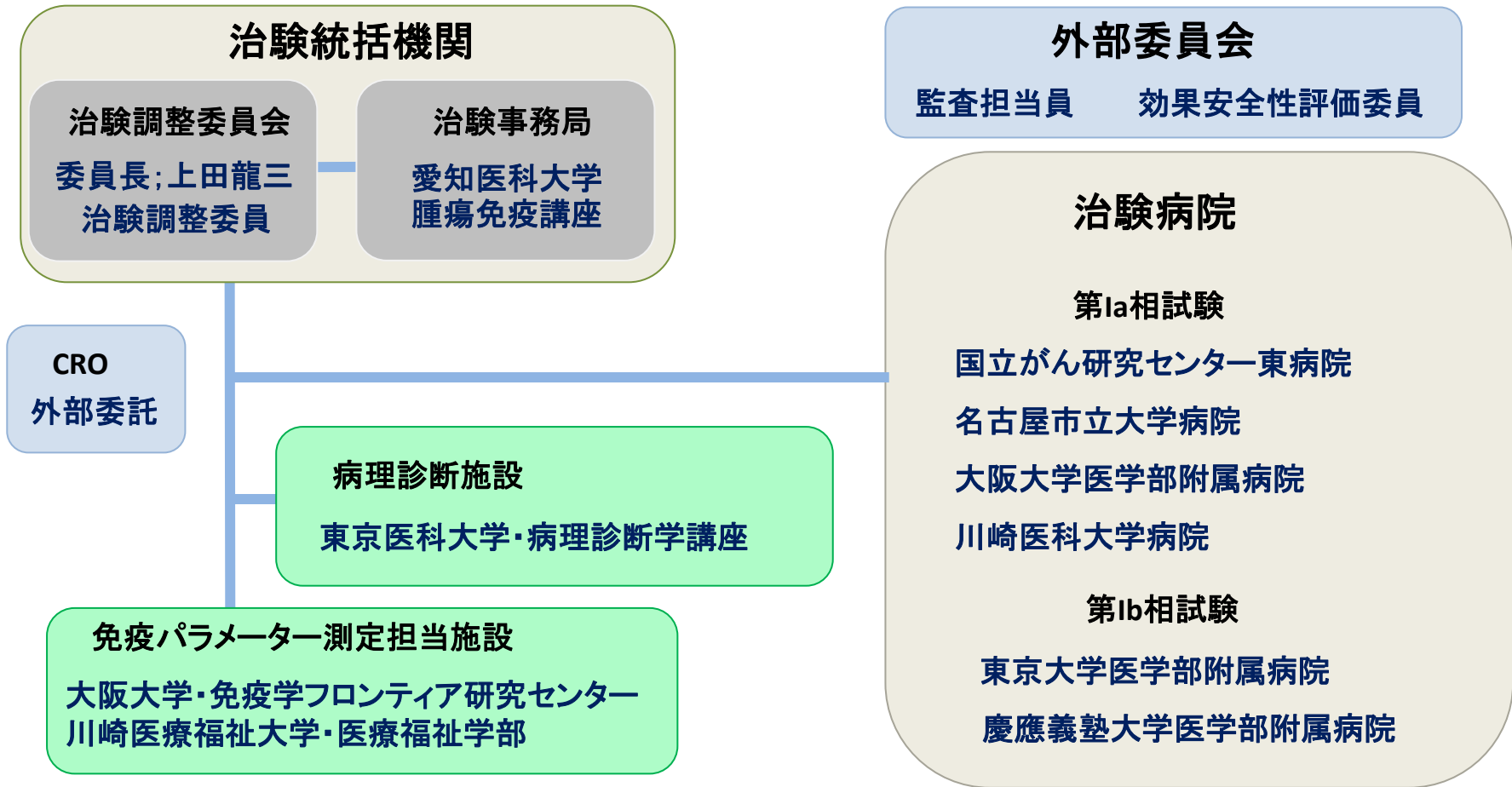
目的

安全性、制御性T細胞(Treg)の除去および抗原特異的免疫応答増強効果および臨床効果を明らかにする。

特色・独創性

- 抗CCR4抗体(Mogamulizumab)は、申請者らと国内企業が共同開発した本邦発の抗腫瘍抗体薬である。
- 本抗体は、CCR4発現腫瘍に対して、ADCC活性に基づく臨床効果を発揮する。
- 申請者らはCCR4がTregに強発現していることを見出した。
- 腫瘍組織内浸潤Tregは、宿主免疫応答を抑制し、がんワクチンの効果を妨げている。
- がん免疫療法において、Tregの制御は克服すべき重要な課題である。
- 本研究は、抗体薬Mogamulizumabを用いてTregを除去し、抗腫瘍免疫応答の増強に基づく新たながん治療法の基盤を確立する。

治験組織図



医師主導臨床治験とした理由:

Tregの除去およびがん抗原特異的な免疫反応の詳細な解析は、特定の大学研究室でのみ可能で、解析はアカデミア主体で行われるため、本治験は、医師主導で行うのが妥当と考える。

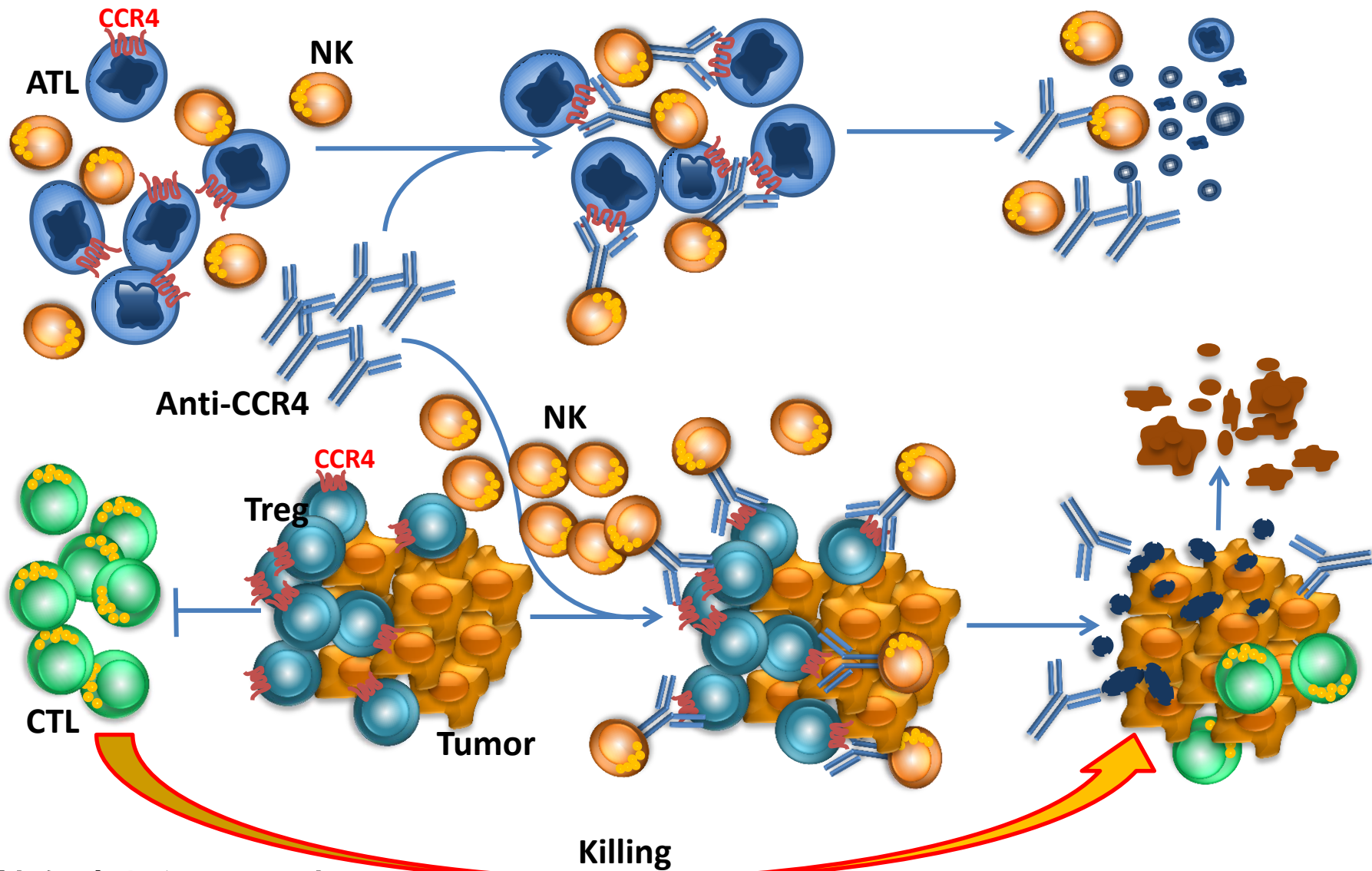
付随研究

- 制御性T細胞検査、抗原特異的抗体免疫反応検査に対するバリデーションの実施
- 免疫染色による固形癌でのCCR-4, NY-ESO-1, XAGE-1b 検出法の標準化
- 制御性T細胞アッセイの標準化
- ATLに対するモガムリズマブ治療中の免疫モニタリング
(医師主導研究; UMIN 000008696)

- 「免疫療法ガイドライン」作成の必要性
PMDA/ アカデミア・学会/ 企業(珠玖班との共同研究)
- 有害事象としての皮疹に対する解明研究
有効性とバイオマーカーの探索研究
(革新的実業化事業; 頭金班との共同研究)

固形がんに対する抗CCR4抗体療法

抗腫瘍効果



抗免疫制御(Treg)効果

ポテリジオ®の橋渡し研究

国内 適応拡大 PTCL, CTCL(2013)
国内 製造販売承認(2012)

2014

固形がんに対するTreg 除去療法
第1相試験 (医師主導)(2012-2014)

臨床第2相試験 (ポテリジオ®)(2009-2010)

米国臨床第1/2相試験(KW-0761)(2009-2010)

臨床第1相試験 (ポテリジオ®)(2006-2008)

がん抗体薬として
日本で初の臨床試験

J Clin Oncol, 2009, 2012, 2014

CCR4抗体 in vitro でATL 細胞に対し強いADCC
Clin Cancer Res, 2005
Clin Cancer Res, 2004b

ADCC増強型低フコース CCR4抗体の作製
Cancer Res, 2004

CCR4; T細胞リンパ腫の予後不良群に発現
Clin Cancer Res, 2004a

CCR4; ATLに発現
Clin Cancer Res, 2003

マウス抗CCR4抗体作製 1999

CCR4抗体 ヒト化マウスモデル
Cancer Immunol Immunother, 2009
J Immunol, 2009

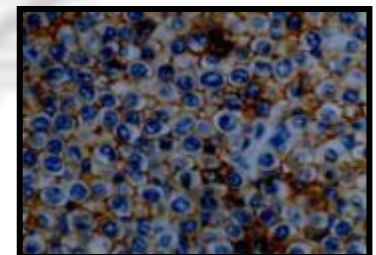
Treg 制御としてのCCR4抗体
Blood, 2012
Int J Cancer, 2007

Cancer Sci, 2006
Cancer Res, 2006

CCR4抗体 マウスモデルで
強い抗腫瘍効果
Br J Haematol 2008
Clin Cancer Res 2007
Leukemia 2006

ATL LN
CCR4 staining

2000



成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)治療薬の開発史

薬事審査

13年 4年

臨床試験

前臨床試験

リード化合物発見・検証
薬物標的発見・検証

基礎研究

1987年
長崎県にて断乳の開始
(日野茂男ほか)

1982年
HTLV-1全塩基配列
の決定(吉田 光昭ほか)

1977年
疾患の概念の確立
(高月 清ほか)

2012 日本での承認

2007 協和発酵キリン:日本でのFIH試験および
pivotal試験 (開発統括・名市大(当時)上田)

名市大(当時)上田ら:トランスレーショナルリサーチ
(ATL予後因子、画期的なATL非臨床モデル)

2003 協和発酵キリンポテリジェント技術の応用

1999 協和発酵キリンと松島ら:新規抗体作成

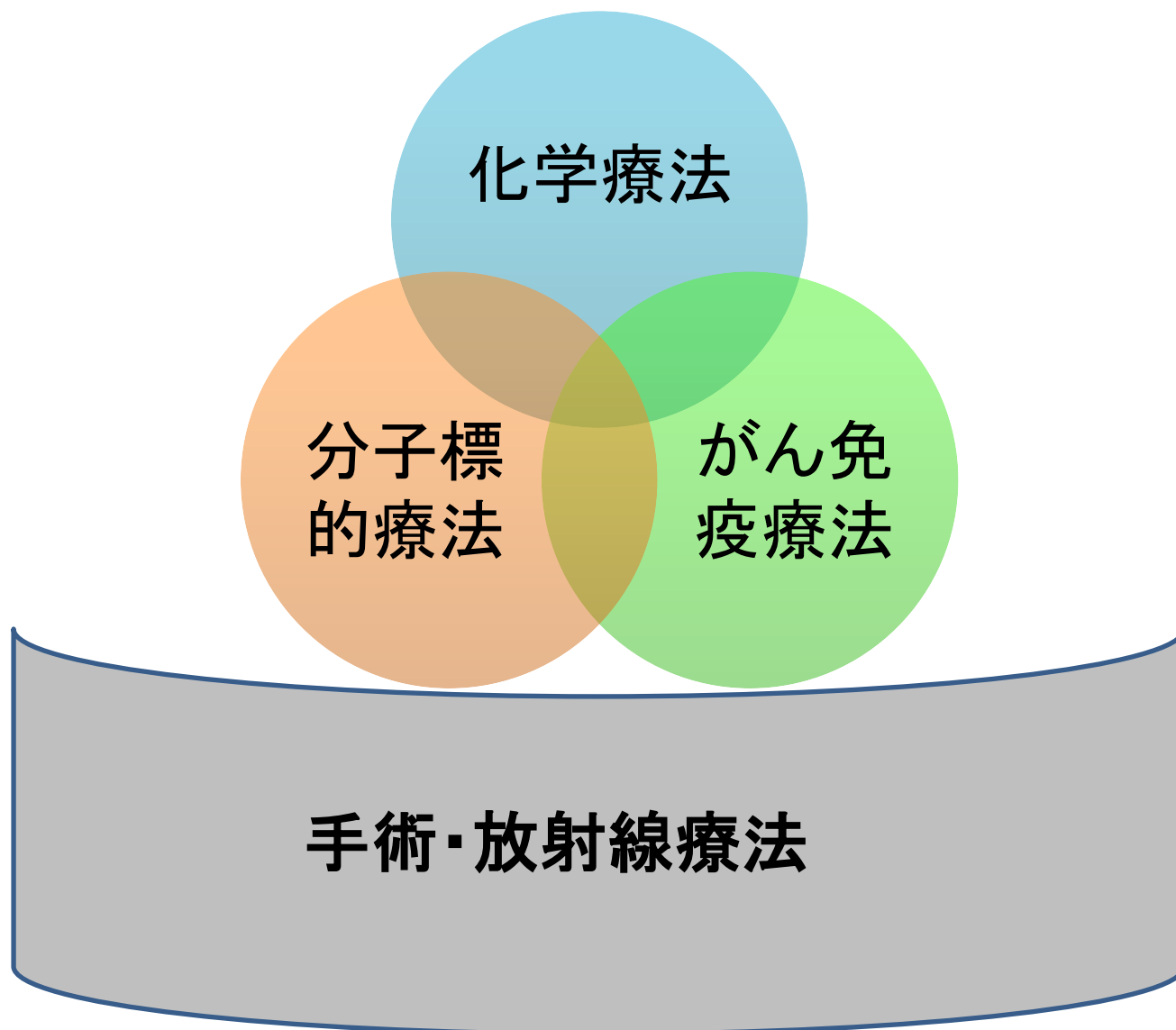
1980年代—
上田龍三(愛知がんセンター研究所)
血液のがんの臨床・基礎研究

1985-90年
ケモカイン、マクロファージ研究の成果
(松島鋼治ほか)

1984年
HTLV-1の感染ルートの解明
疫学研究の成果
(日野、田島和夫ほか)

1981年
原因ウイルスの発見
(日沼 頼夫ほか)

変わりゆくがん薬物療法



日本のがん対策:最近のあゆみ

Recent Cancer Control in Japan

- 1984年 対がん10カ年総合戦略
- 1994年 がん克服新10カ年総合戦略(先端がん)
- 2004年 第3次対がん10カ年総合戦略
- 2006年6月 がん対策基本法(議員立法) 成立
がん診療連携拠点病院制度
- 2007年4月 がん対策基本法 施行
- 2007年6月 がん対策推進基本計画策定(閣議決定)
- 2010年6月 がん対策推進基本計画 中間報告
- 2012年6月 第2次 がん対策基本計画策定(閣議決定)
- 2013年 **健康・医療戦略推進本部(内閣府)**
(今後のがん研究の在り方について:有識者会議)
- 2014年3月 **新がん対策総合戦略(3省庁合同がん研究10か年戦略)**
(**ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト:JCRP**)
- 2014年5月 **独立行政法人日本医療研究開発機構法案**
(日本版NIH構想) 5月23日可決成立(国会)
- 2015年4月 **独立行政法人日本医療研究開発機構 設立予定**

医療分野の研究開発に関する総合戦略

—内閣官房 健康・医療戦略室—

専門調査会報告書より

基礎研究から医療における評価までの循環

(1) 基礎的な研究

生命や病気の仕組みを明らかにする

(4) 効果の評価と新たな 課題設定

多数の患者での検証
疫学、臨床疫学など



(2) 臨床への橋渡し

有効性、安全性の試験
法律やガイドラインの研究
ヒトでの臨床試験
治験など

(3) 医療現場での利用

少数例での検討研究
臨床現場での工夫と研究

産官学の総力を挙げた連携による
日本発創薬・医療機器の開発研究成果を
臨床へ導出