

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： がん免疫療法における抗 CCR4 抗体による Treg 除去療法
—抗体単独療法から複合免疫療法への医師主導治験—
2. 研究開発代表者： 和田 尚 (国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科)
3. 研究開発の成果

平成 27 年度まで実施した抗 CCR4 抗体 Mogamulizumab 単剤を用いた固形がんに対する医師主導 Ia/Ib 相治験を完遂した。臨床経過及び末梢血中の Treg を始めとする免疫担当細胞の動態解析を終了しデータ固定するとともに、NY-ESO-1 および XAGE1 に対する抗原特異的液性・細胞性免疫を解析した。総括報告書の作成をほぼ完了し、Ib 相の結果を論文報告すべく作業中である。Ia 相の内容はすでに *Clinical Cancer Research* 誌より 10 月 1 日発表された。

新規医師主導治験として、外科的切除可能な固形がん患者を対象とした Mogamulizumab および Nivolumab の 2 剤併用術前複合免疫療法を実施する体制準備を進めた。当初の予定では、最終目的である 2 剤併用術前投与治験実施に向けて、多段階的に治験を進めていく計画であったが、2 剤併用投与の企業主導治験から安全性情報が入手可能なことなどより、段階的な複数の術前投与治験を一元化した容量漸増(6+6+6)・2 剤併用・術前投与の新たな臨床研究に一本化するよう計画を修正、研究計画書を改訂した。すなわち、Mogamulizumab 0.1、0.3、1.0mg/kg を毎週計 4 回、及び Nivolumab 3.0mg/kg を隔週計 3 回投与し、その後手術を行うこととした。平成 27 年 10 月 20 日の PMDA との事前面談を経て、平成 28 年 1 月 5 日の PMDA 対面助言にて種々の意見を得た。これを受け、治験調整委員会・効果安全性評価委員会の発足、治験事務担当 CRO の入札選定、治験薬提供企業と秘密保持・薬剤提供・安全性情報提供などの契約、研究計画書・同意説明文書の作成・確定などを順調に行った。川崎医科大学、名古屋市立大学、東京大学、大阪大学の各医学部附属病院において施設 IRB 承認を得た。対象は、cT2N0-2 又は cT3N0-1 胃癌、cT2N0 食道癌、cStage II A, cStage II B, cStage IIIA (N2) 非小細胞肺癌、cM1 腎細胞癌である。28 年度においては順次、症例登録を行っていく。

新規治験における基礎的な特徴は、前治療なく、治験薬投与前後における腫瘍組織内での免疫反応状態を観察しうることである。微小な腫瘍組織より種々の免疫担当細胞を抽出し、これら細胞の詳細な頻度解析をフローサイトメトリーを用いて実施可能な体制を確立した。特に胃癌については生検検体での解析を実際に行い、生検検体 3 個で免疫担当細胞解析が可能であることを明らかにした。免疫担当細胞の解析には、最新の解析機器・技術であるマスサイトメーター (CyTOF) を用いた網羅的な細胞解析をも行うこととしており、基礎解析は終了している。免疫染色を用いた解析では、FOXP3/CCR4 二重免疫染色による Treg 測定のため、抗体クローン・至適抗体濃度・固定時間・至適反応時間・温度を決定、同時再現性、日差再現性の検討を行った。その他、M2 マクロファージ、Myeloid-derived suppressor cell (MDSC) を始めとする免疫担当細胞および PD-L1 などの機能細胞上の免疫抑制分子を検討した。

T 細胞レパトア解析を実施するための解析体制を整えつつある。末梢血および腫瘍組織中 T 細胞の TCR レパトアを比較することにより、がん局所での CD4+Th/CD4+Treg/CD8+CTL それぞれの多様性を明らかにすることが可能となる。また治験薬投与前後における T 細胞レパトアの変化が末梢でも局所でも測定可能となる。また、全エクソームと全 RNA シーケンスを用いたがん細胞の遺伝子情報を用いて、Neo-Antigen 及び Neo-epitope ペプチドを予測するための体制を確立した。