



Title	Integrated analysis of phase 1a and 1b randomized controlled trials; Treg-targeted cancer immunotherapy with the humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, for advanced solid tumors
Author(s)	藤川, 馨
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101823
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	藤川 馨
論文題名 Title	Integrated analysis of phase 1a and 1b randomized controlled trials; Treg-targeted cancer immunotherapy with the humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, for advanced solid tumors (進行又は再発固形がんに対するヒト化抗CCR4抗体KW-0761によるTreg標的癌免疫療法; 第1a相および第1b相ランダム化比較試験の統合解析)
論文内容の要旨	
〔目的〕	
<p>免疫チェックポイント阻害薬は多くの癌種において有効性が示されているが、その効果は依然として限定的であり新たな免疫治療薬の開発が期待される。FoxP3⁺CD4⁺ T細胞である制御性T細胞（Treg）は抗腫瘍免疫応答を抑制するためTreg制御は抗腫瘍免疫増強の標的として注目されるが、Tregを制御する薬剤は確立していない。CCR4は抑制活性の強い活性型Tregに高発現するケモカインレセプターである。MogamulizumabはAntibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) 活性を増強するために脱フコシル化された抗CCR4抗体であり、CCR4を高発現する血液疾患（成人T細胞性白血病）に保険承認された薬剤である。血液疾患に対する抗CCR4抗体の臨床試験において、血液中Tregの除去が確認されていた。そこで我々はTreg制御を作用機序とした「進行又は再発固形がん患者に対するMogamulizumabの第Ia/Ib相多施設共同医師主導治験」を施行した。本研究において臨床試験の結果を統合解析し有効性と安全性を評価した。</p>	
〔方法ならびに成績〕	
<p>2013-2016年に全国6施設で多施設共同の第IaおよびIb相臨床試験を実施した。CCR4陰性の進行または再発固形癌患者を対象に、Mogamulizumabを週1回計8回投与し、病状進行が確認されるか同意が撤回されるまで月1回追加投与が行われた。第Ia相部では0.1、0.5、1.0 mg/kgの用量を各3例で割り当てる用量漸増部、第Ib相部では第Ia相の結果に基づいた最大用量ならびに最少用量の2群を各20例で比較する部とした。第Ia相では安全性と薬物動態、第Ib相では安全性とTreg除去効果を主要評価項目とした。第Ia相では0.1群3例、0.5群3例、1.0 mg/kg群4例の計10例、第Ib相では0.1群20例、1.0 mg/kg群19例の計49例が登録された。</p> <p>全治療薬関連副作用は46例（93.9%）、Grade3-4の副作用は21例（44.9%）に認められた。Grade3-4の副作用は、リンパ球減少が15例（31%）、肝酵素上昇が5例（10%）、電解質異常が1例（2%）に認められたが、Grade3-4の皮膚障害は認められなかった。臨床効果はPartial response (PR) が1例、Stable disease (SD) が9例、Progression disease (PD) が39例であり、無増悪生存期間(PFS)と全生存期間(OS)の中央値は65日、114日であり用量間で予後に差は認めなかつたが、PRとSDの患者ではPDの患者に比較し有意にPFS ($p=0.01$) とOS ($p<0.001$) が良好であった。食道癌患者2例、肺癌患者2例において腫瘍縮小が長期間維持されており、1例では72週間PRが持続した。</p> <p>一般血液検査の解析では末梢血リンパ球数は投与後1週には著明に減少し、治療前 ($p<0.001$) および治療開始後2週間 ($p=0.003$) のリンパ球数が多い患者で有意にOSが良好であった。末梢血リンパ球のフローサイトメトリー解析では治療前2.1(0.5-6.1)%であったTreg割合が、治療開始4週間後には0.2(0.0-0.9)%と全症例で著明に減少し、治療薬投与期間中は低値が持続していた。特に腫瘍縮小が長期間維持された患者4例では末梢血中Treg割合低値が持続していた。抗原特異的血中抗体反応は、ELISA法を用いて血清NY-ESO-1抗体、XAGE-1抗体を評価した。NY-ESO-1抗体、XAGE抗体は各8名ずつが治療前に陽性であった。治療開始後に7例でNY-ESO-1抗体、7例でXAGE抗体の抗体反応増強が検出されたが、抗体反応増強と治療効果の間に関連性は認められなかつた。治療前のNY-ESO-1抗体陽性患者では陰性患者に比較し、有意にOSが良好であった($p=0.05$)。</p>	
〔総括〕	
<p>本臨床試験により、Mogamulizumabは進行再発固形癌患者においてTregを効果的に除去し抗腫瘍免疫を増強することにより、持続的な腫瘍縮小効果をもたらす可能性があることが示唆された。また副作用は許容範囲であった。治療前のリンパ球数高値はMogamulizumabにおける予後予測因子となりうると考えられた。一方でMogamulizumabの治療効果が限定的であった理由としては、Mogamulizumab投与により減少するリンパ球の中に腫瘍免疫に重要な役割を果たすセントラルメモリーCD8⁺ T細胞が含まれている可能性が示唆されている。抗PD-1抗体薬との併用の臨床試験も計画されており、Mogamulizumabによる多剤併用試験の効果が期待されている。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 藤川 騐	
論文審査担当者	(職) 氏 名 主 査 大阪大学教授 土岐 祐一郎 署 名
	副 査 大阪大学教授 野々村 祐夫 署 名
	副 査 大阪大学教授 伊藤山 由紀 署 名

論文審査の結果の要旨

〔背景・目的〕免疫抑制因子である制御性T細胞（Treg）は腫瘍免疫療法の標的として注目され、CCR4を高発現している。Treg制御による腫瘍免疫増強を期待し、抗CCR4抗体Mogamulizumabを固形がん患者に用いる第Ia/Ib相多施設共同医師主導治験を実施した。統合解析結果を報告する。

〔方法・成績〕進行再発固形癌59例に対しMogamulizumabを週1回計8回投与し、安全性とTreg除去効果／臨床効果を主要／副評価項目として検討した。Grade3-4の関連副作用は、リンパ球減少15例（31%）を主とし、計21例（44.9%）に認められた。TregはFACS解析により全症例で著明に減少し、治療薬投与中は低値が持続した。臨床効果としては、1例で部分奏功が、4例で長期腫瘍縮小が観察され、全生存期間中央値は114日であった。バイオマーカー探索では、治療前リンパ球高値が予後良好因子であった。

〔総括〕抗CCR4抗体Mogamulizumabは、固形癌患者に対し、安全であり、Tregを効果的に除去することで抗腫瘍免疫を増強、良好な臨床効果をもたらす可能性が示唆された。

上記をもって学位に値するものと認める。