

平成27年度日本医療研究開発機構研究費
(革新的がん医療実用化研究事業)

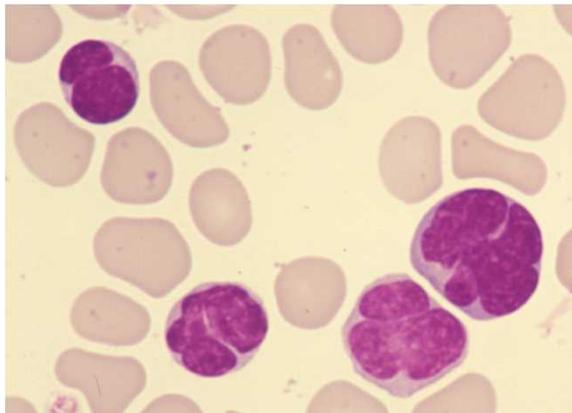
「臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を
統合したアプローチによるATL標準治療法の開発」

塚崎 邦弘

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科長

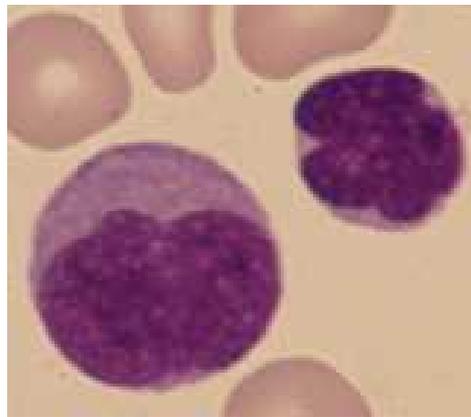
第9回HTLV-1対策推進協議会
平成27年9月30日(水)

ATLに関する臨床試験の動向

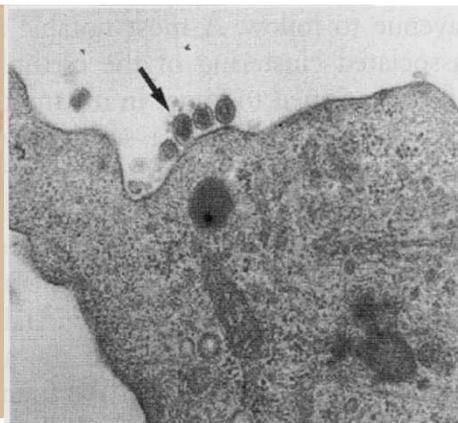


成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)

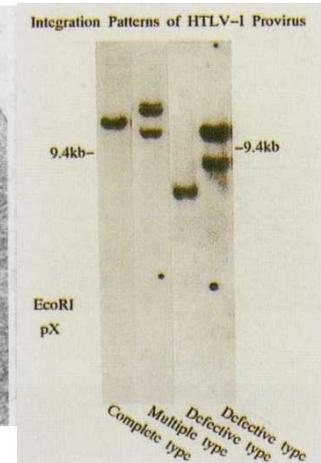
- ・ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)による成熟Tリンパ球腫瘍
- ・西南日本、中南米、アフリカを中心にキャリア数は世界で数千万人
- ・HTLV-1キャリアにおける生涯ATL発症率は約5%
- ・西日本を中心に、日本で年間約1000人が新たにATLを発症
- ・希少疾患であるATLに対して、化学療法、移植療法、免疫療法の開発が進んでいる



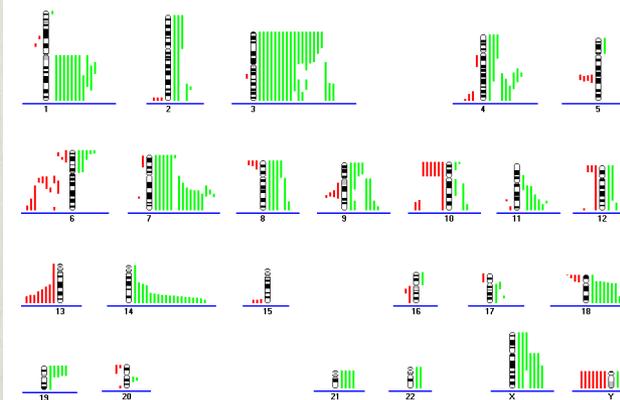
Flower細胞



HTLV1ウイルス



サザン解析

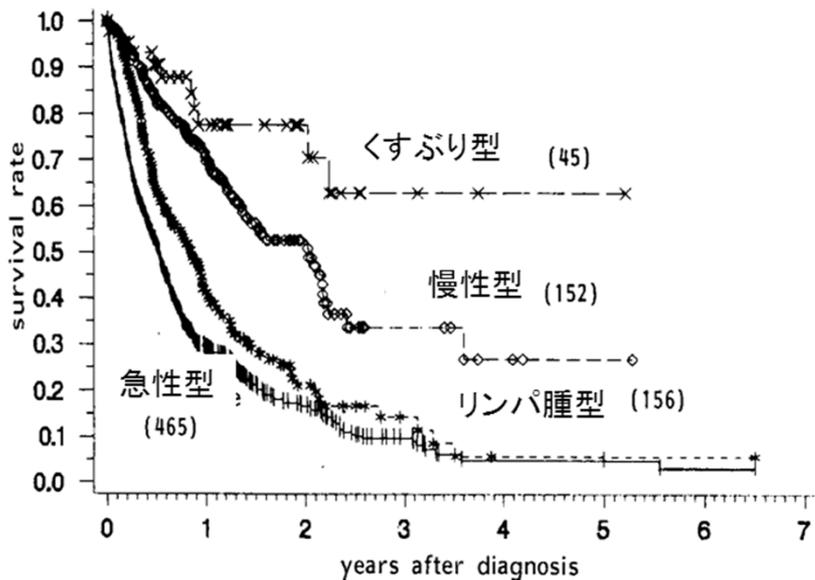


染色体異常(CGH解析) 3

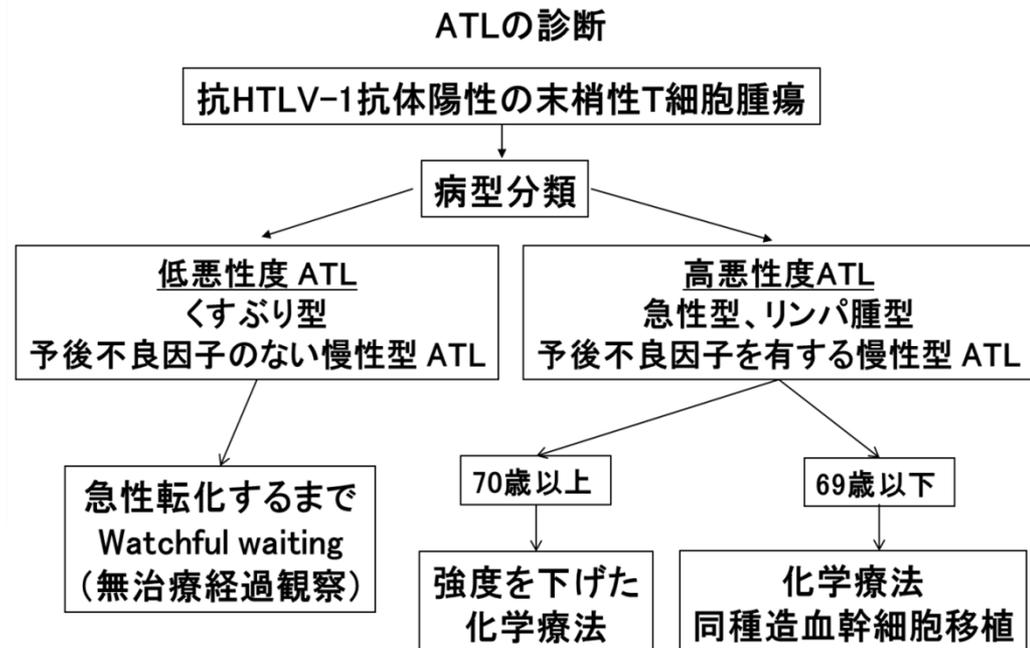
ATLの臨床病型・予後・治療指針

臨床病型	くすぶり型/慢性型	急性型/リンパ腫型
主要臓器浸潤	—	+
高LDH血症	—/±	—/+
高カルシウム血症	—	—/+

ATLの治療指針



1984~87年の全国調査
 Shimoyama et al. Br J Haematol. 1991.



JCOG-リンパ腫班による継続的な臨床試験

1978 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010

ホジキンリンパ腫

ALL/LBL

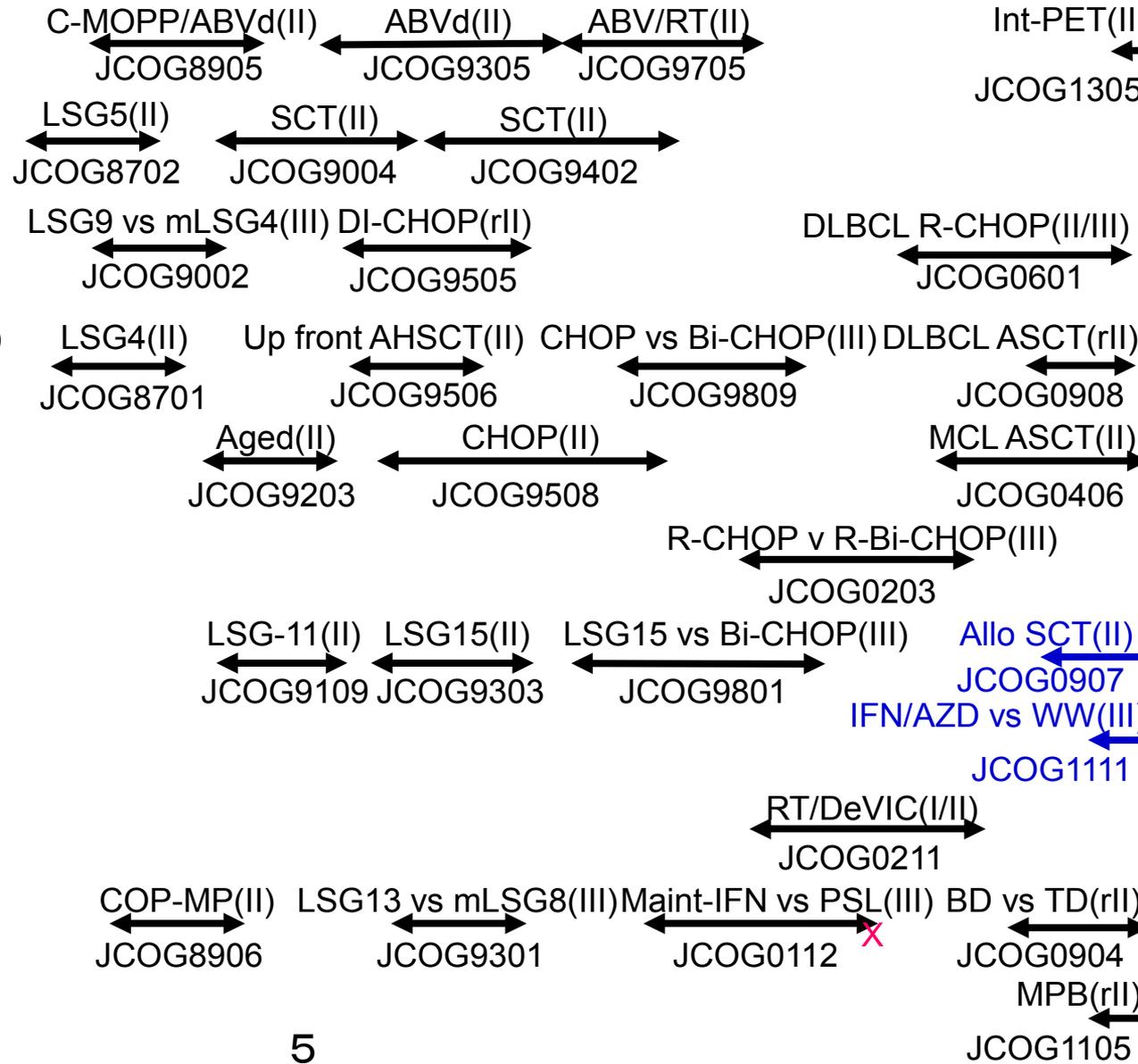
アグレッシブ
非ホジキン
リンパ腫

低悪性度B細胞リンパ腫

ATL

NK/T細胞リンパ腫

多発性
骨髄腫



JCOGリンパ腫班によるATLに対する第Ⅲ相比較試験

- JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 9801

高悪性度ATL, 年齢<70

acute-, lymphoma- or unfavorable chronic

ランダム化

層別化; 施設, 全身状態PS (0,1/2-4)

CHOP-14

x 8

with GCF and IT
x3 of Ara-C, MTX
and PSL

標準

VCAP→AMP
→VECP

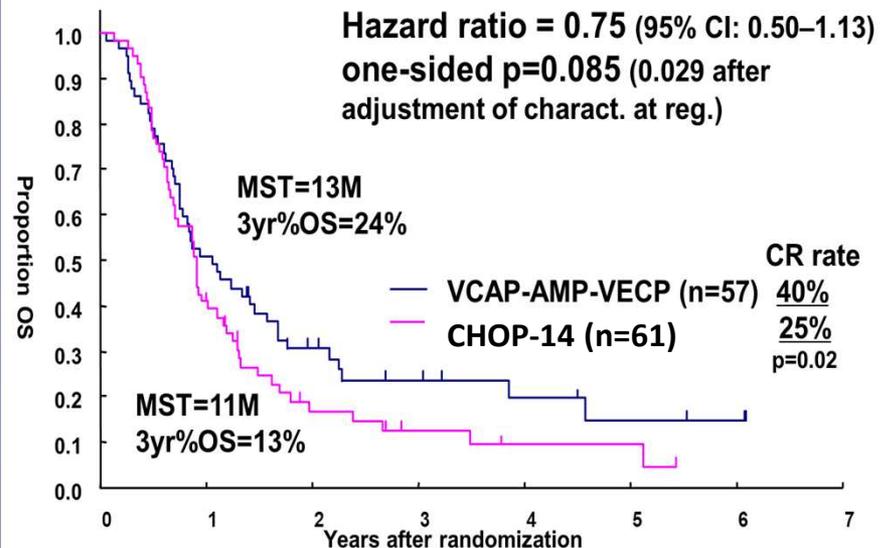
x 6

with GCF and IT
x3 of Ara-C, MTX
and PSL

新規

VCAP-AMP-VECPはBi-CHOPよりも完全奏効率が有意に高く、3年生存率も24%(vs.13%)であったので、今後のATLに対する臨床試験での基盤とみなせる

VCAP-AMP-VECP Compared With Biweekly CHOP for Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801



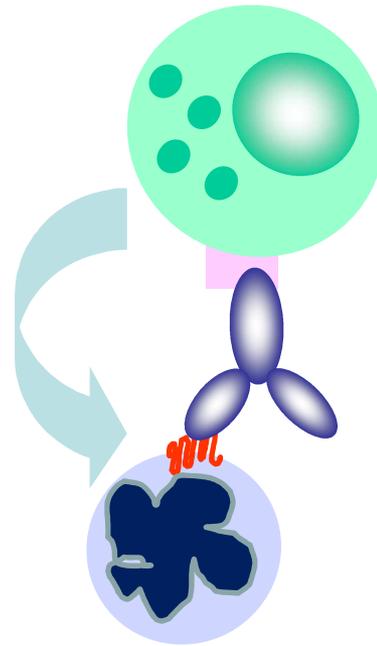
Tsukasaki et al. J Clin Oncol, 2007

CCR4陽性のT細胞腫瘍患者(再発)を対象とした 抗CCR4ヒト化モノクローナル抗体(Mogamulizumab)の 第I相臨床試験

ADCC細胞傷害活性

Antibody-dependent cellular cytotoxicity

- 抗体のFc部分からフコースを除去し、ADCC活性を増強させる抗体作製技術 (POTELLIGENT®) を利用

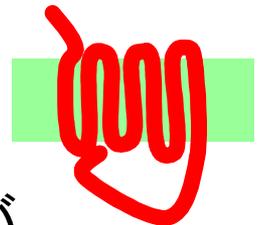


CCR4

CC ケモカイン受容体4

- ATL細胞の90%以上に高発現
- ATL患者において、独立した予後不良因子
- その他のTリンパ腫の一部と正常ヘルパー/制御性T細胞にも発現

- 0.01mg/kgから1mg/kgまで漸増
- 副作用は許容できた。
- 16例(ATL 13例とその他のTリンパ腫3例)中5例に奏効が認められた。
→奏効率:31% (2完全寛解および3部分寛解)



抗CCR4抗体(モガムリズマブ)の再発ATLに対する第2相試験

病変部位	n	最良効果					奏効割合		
		CR	PR	SD	PD	NE	≥ PR	(%)	[95% CI]
末梢血	13	13	0	0	0	0	13	(100%)	-
皮膚	8	3	2	0	2	1	5	(63%)	[25-92]
リンパ節 ほか	12	3	0	4	5	0	3	(25%)	[6-57]
全体	26	8	5	2	11	0	13	(50%)	[30-70]

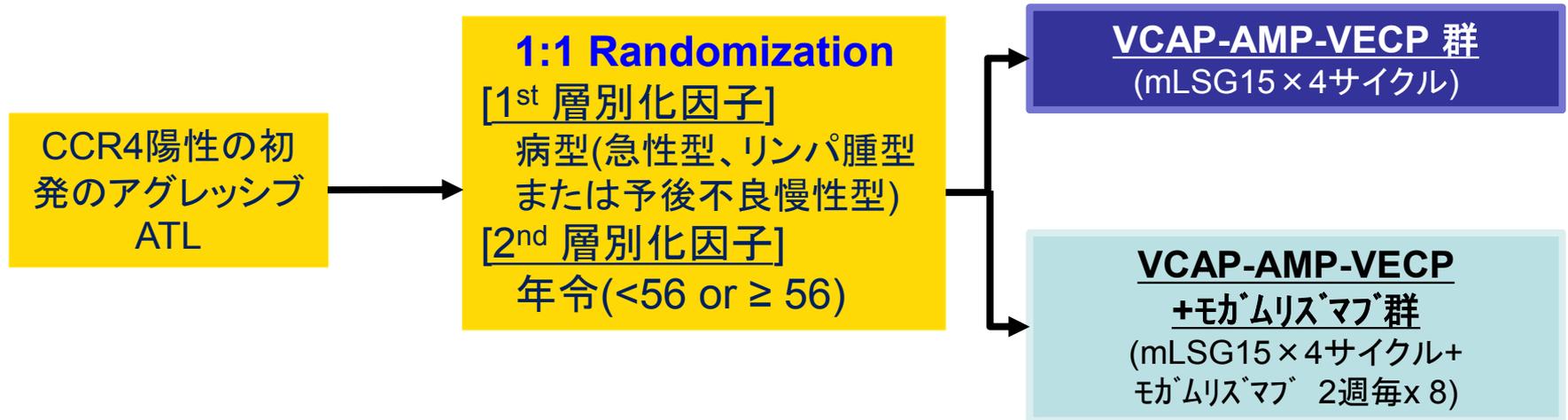
Ishida T, Tsukasaki K, et al. J Clin Oncol 2012

高悪性度ATLに対する初回抗がん剤併用療法 (mLSG15 + mLSG19) JCOG 9801

	リンパ腫型	急性型	予後不良な慢性型
完全寛解(# of all pts) (95%CI)	54% (14/26) (33-73%)	27% (22/81) (18-38%)	18% (2/11) (82-52%)

Tsukasaki K, et al: J Clon Oncol, 2007

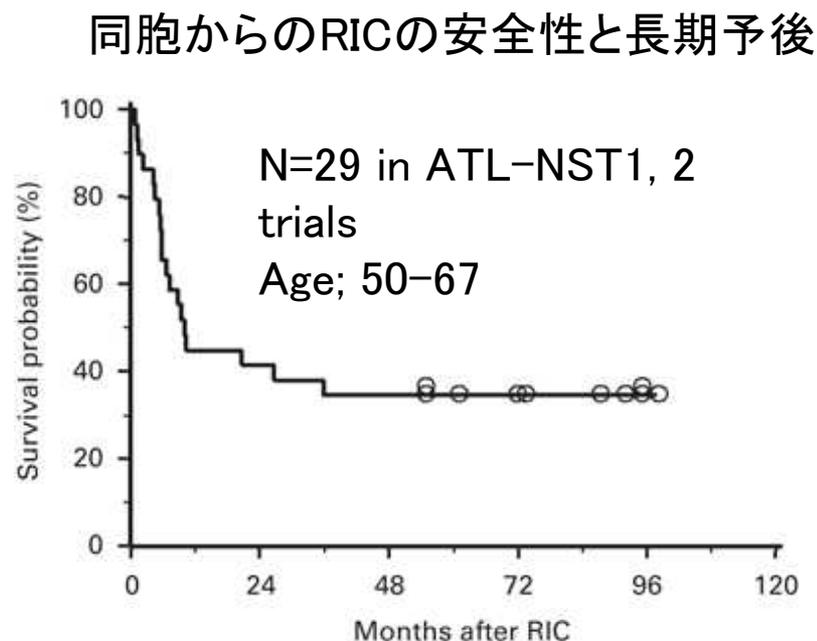
新たに診断されたアグレッシブATLに対する 化学療法±抗CCR4抗体のランダム化第2相試験



	mLSG15 + モガムリスマブ(n=29)	mLSG15 (n=24)
完全寛解	9	5
完全寛解u	6	3
部分寛解	10	10
完全寛解割合(95%CI)	52% (33-71)	33% (16-55)
全奏効割合 (95%CI)	86% (68-96)	75% (53-90)

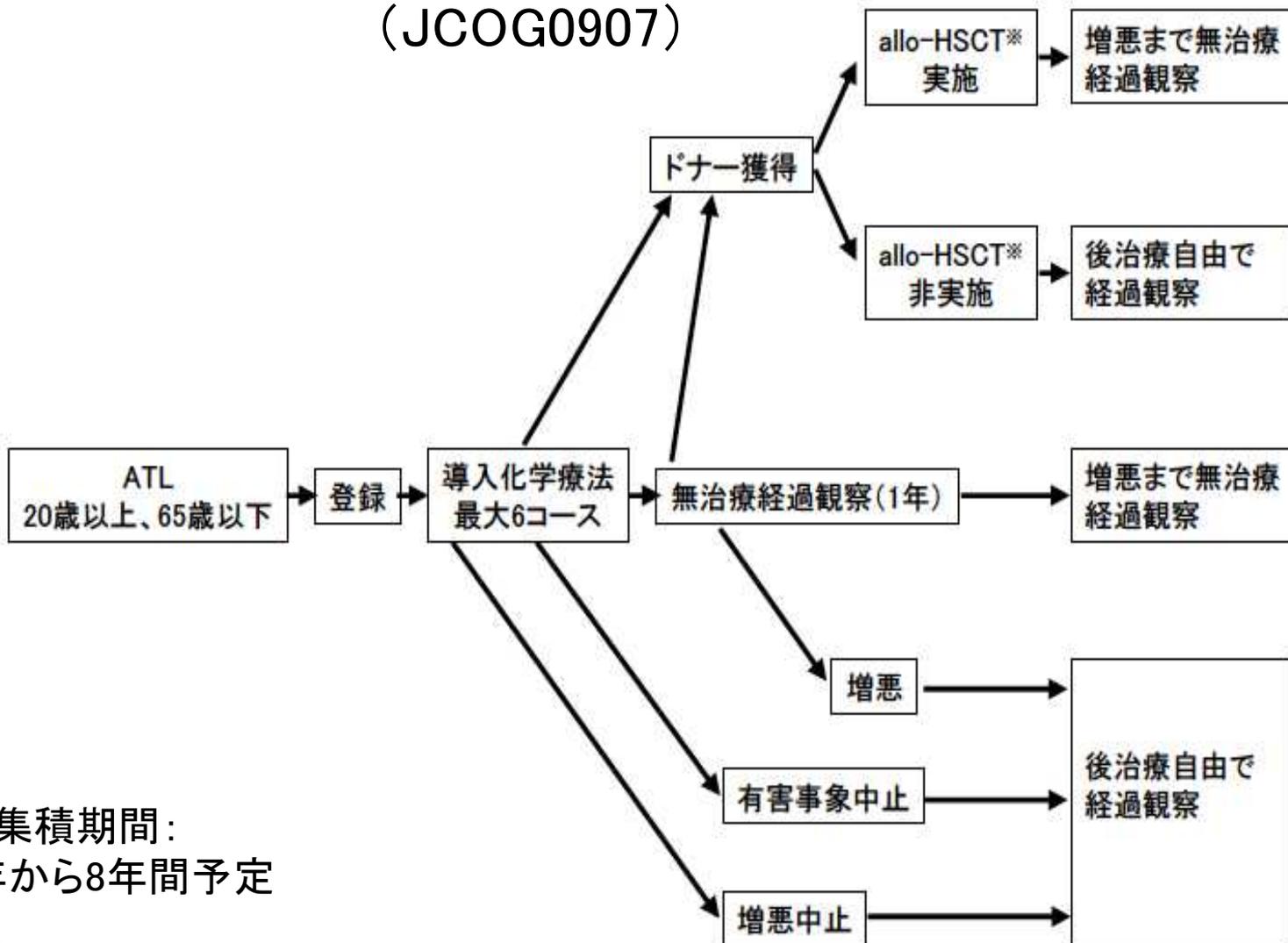
ATLに対する骨髄非破壊的な同種造血幹細胞移植療法 (RIC:ミニ移植)

- ATLへの同種末梢血幹細胞による骨髄非破壊的移植療法の検討班
(H12-がん-031:2000-2003)
- ATLをモデルとしたウイルス感染関連がんに対する革新的治療の開発
(H16-がん臨床-038:2004-2006)
- ATLに対する同種幹細胞移植療法の開発とそのHTLV-1排除機構の解明に関する研究
(H19-がん臨床-013:2007-2009)
- 成人T細胞性白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立およびそのHTLV-1抑制メカニズムの解明に関する研究
(H22-がん臨床-一般-028:2010-)



Choi I, et al; BMT, 2011.

高悪性度ATLに対する骨髄破壊的前処置法を用いた 同種造血幹細胞移植を組み込んだ治療法に関する第Ⅱ相試験 (JCOG0907)



目標症例数と集積期間：
110例、2010年から8年間予定
現在38例登録

ATLに対するHTLV-1 Tax特異的T細胞応答賦活化 ペプチドパルス樹状細胞を用いた免疫療法

(H22-がん臨床-一般-028:2010-)

目的:ATLの新規治療法の開発を目的とし、ATL患者に対する
Taxエピトープペプチドパルス樹状細胞療法の安全性を検討する

試験デザイン:第I相試験

対象:既治療のATL患者:HLA-A*24:02, HLA-A*02:01, HLA-A*11:01を有する患者

登録期間:2010年9月から2年間

試験デザイン:樹状細胞2段階投与漸増試験

主要評価項目:既治療ATL症例におけるペプチドパルス樹状細胞ワクチン
投与の安全性

副次評価項目:ATL患者における樹状細胞製造の実現可能性
Tax特異的T細胞応答の誘導
抗ウイルス(HTLV-1)効果
抗白血病(腫瘍)効果

結果:3名のATL患者の体外で樹状細胞を増やした後に投与したところ、
安全性が確認できた。
Tax特異的T細胞応答の誘導が確認できた。
2名が部分寛解となった。

ATLの治療についての国際的合意による指針

- くすぶり型 あるいは 予後不良因子を有さない慢性型ATL

臨床試験への参加

有症候の場合(皮膚病変, 日和見感染症など); インターフェロン/ジドブジン療法
あるいはwatchful waiting

無症候の場合; watchful waiting

- 予後不良因子を有する慢性型 あるいは 急性型ATL

臨床試験への参加

化学療法(VCAP-AMP-VECP療法など) ± 同種造血幹細胞移植
インターフェロン/ジドブジン療法

- リンパ腫型ATL

臨床試験への参加

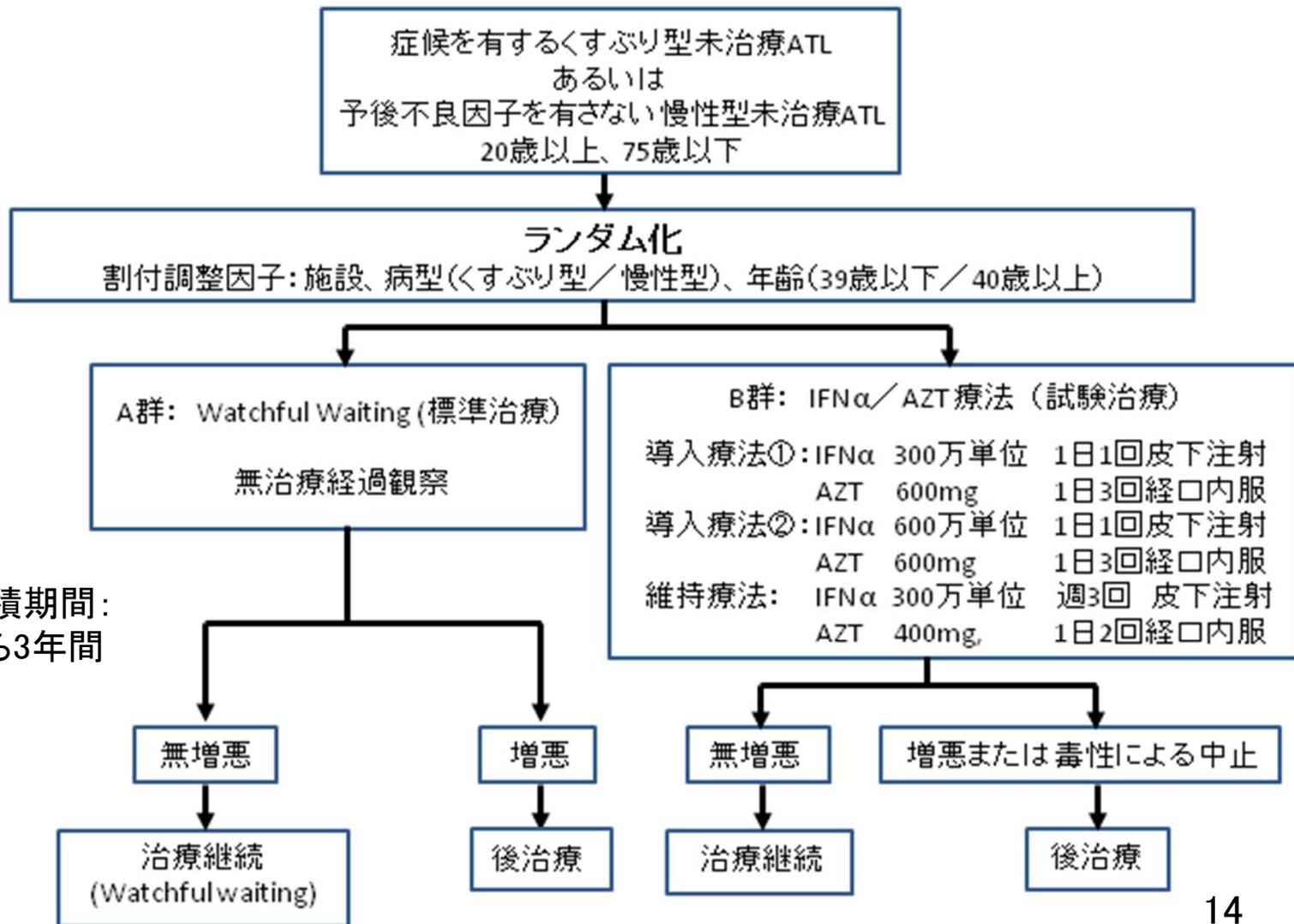
化学療法(VCAP-AMP-VECP療法など) ± 同種造血幹細胞移植

- 再発・難治のATL

同種造血幹細胞移植の検討

分子標的療法薬などの新薬開発の臨床試験への参加

成人T細胞白血病・リンパ腫に対する インターフェロンα/ジドブジン併用療法と Watchful Wating療法のランダム化比較試験(JCOG1111)



目標症例数と集積期間:
74例、2013年から3年間
現在15例登録

薬事承認申請までのロードマップ

欧米での現状：海外での後ろ向き調査で少数例に明らかな有効性が報告されている
薬事承認：米国（有・無） 欧州（有・無）
ガイドライン記載：（有・無） 進行中の臨床試験（有・無）
→米国NCCNガイドライン

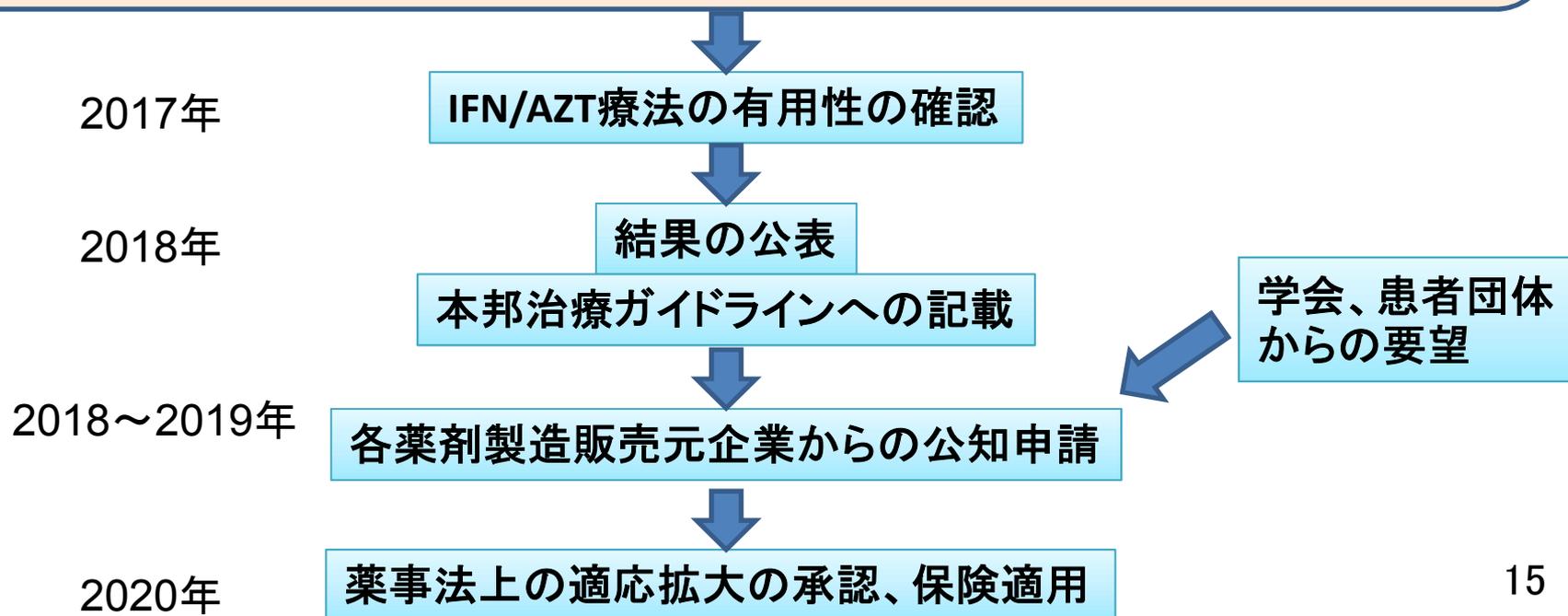
高度医療評価制度下第Ⅲ相試験

成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロンα/ジドブジン併用療法と
Watchful Wating療法のランダム化比較試験(JCOG1111)

主要評価項目：無イベント生存期間

副次的評価項目：全生存期間、無全身療法生存期間、無追加治療生存期間、奏効割合、有害事象発生割合

登録期間：3年 追跡期間：登録終了後2年 総研究期間：5年（2013年～2017年）



臨床試験・発症ハイリスクコホート・ゲノム解析を統合したアプローチによる ATL標準治療法の開発

多施設共同臨床研究:
JCOG1111試験(IFN/AZT療法)

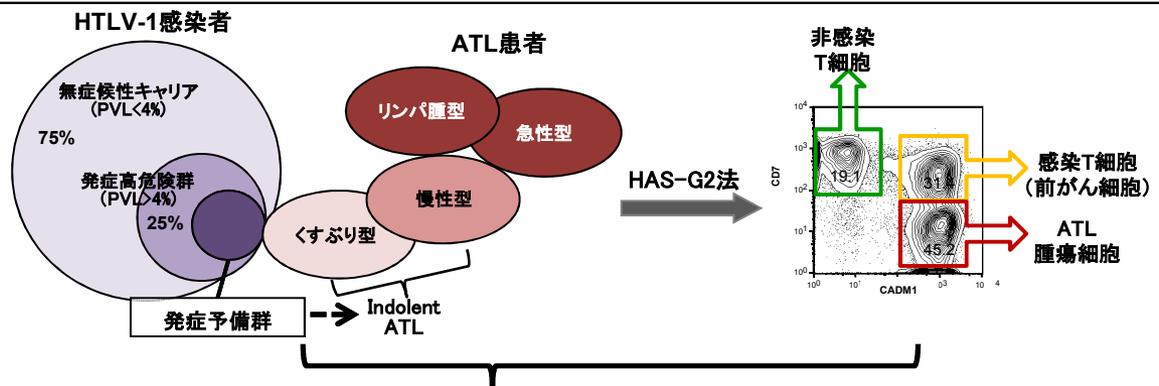
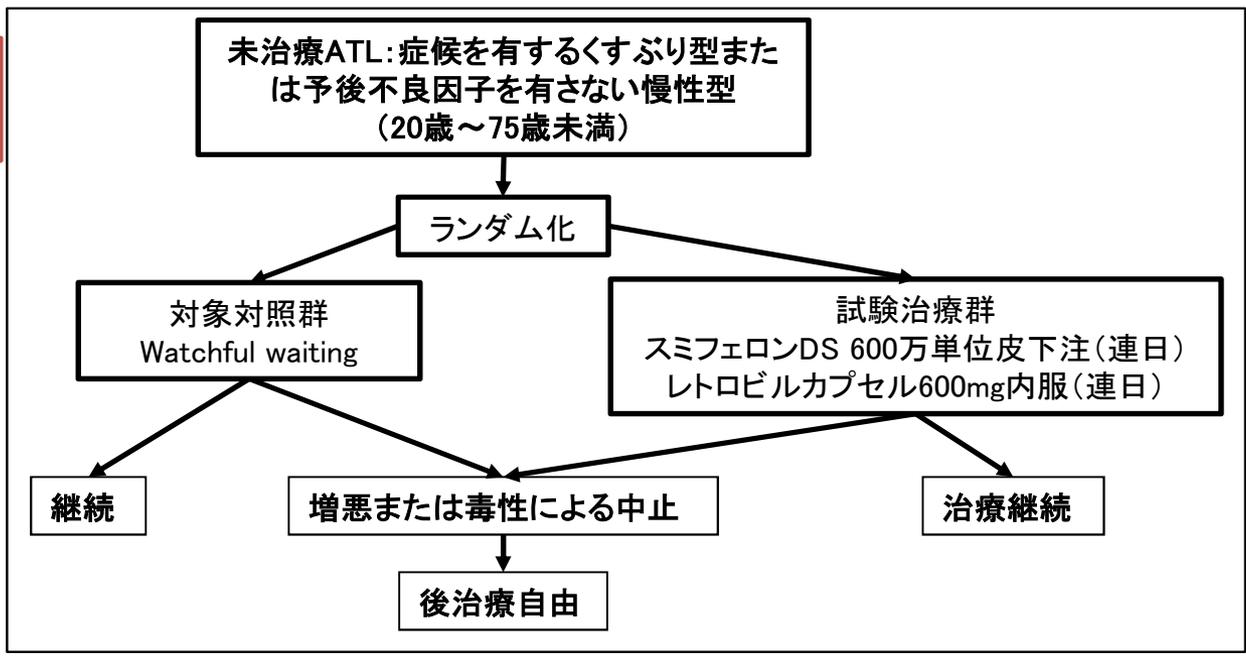
登録患者検体

Bio Bank Japan(BBJ)
(セントラルゲノムセンター)

JSPFAD
(キャリア・患者コホート)
一検体バンク(>9,000検体)

協力者検体

全国協力施設
(50施設)



NGSクローナリティ解析
発現プロファイル、provirus定量
全ゲノム解析、Exome解析
Epigenome解析、etc

- ① ハイリスクキャリアからindolent ATL進展のリスク予測因子解明
- ② 治療反応性と予後に関する指標マーカーの同定(個別化医療)
- ③ 新規治療標的候補の同定

ATLを含むT細胞リンパ腫に対する日本での新薬開発動向

抗体医薬

- SGN-35(抗CD30抗体+毒素)+化学療法でのPTCL(含ATL)に対する第Ⅲ相試験:登録中

核酸類似薬

- フォロデシン(PNP阻害剤)のPTCLに対する第Ⅰ/Ⅱ相試験:解析中

免疫調整薬/Conjugates

- レナリドミドのATLとPTCLに対する第Ⅰ相試験:終了(ASH2012)
- レナリドミドのATLに対する第Ⅱ相試験:終了(ASH2015)
- E7777(IL-2を毒素と結合)のPTCL/CTCLに対する第Ⅰ相試験:解析中

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

- ボリノスタットのCTCLに対する第Ⅰ相試験:終了し、承認
- ロミデプシンのPTCLに対する第Ⅰ/Ⅱ相試験:追跡中
- チダマイシンのTCLに対する第Ⅰ相試験:登録中

TCL
Tリンパ腫
PTCL
末梢性Tリンパ腫
CTCL
皮膚Tリンパ腫

葉酸拮抗薬

- プラトレキサートのPTCLに対する第Ⅰ相試験:登録中

プロテアゾーム阻害剤

- ボルテゾミブのATLに対する第Ⅰ/Ⅱ相試験(医師主導治験):終了(JSH2015)

インターフェロンα+ジドブジン

- インドレントATLに対するWW(経過観察)との第Ⅲ相比較試験(先進医療B評価制度):登録中

ワクチン

- HTLV-1ワクチンのATLに対する第Ⅰ相試験:計画中

リンパ腫グループ：成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL） 治療開発マップ 2015.8.

対象		標準治療		JCOG試験	他組織の試験	適応外薬	分類
くすぶり型	症候なし	無治療経過観察					リンパ腫 TATL
	症候あり	無治療経過観察	皮膚病変の局所治療	JCOG1111 インターフェロン/ジドブジン vs. 無治療経過観察 第III相試験 2013.9~ 			
慢性型	予後不良因子なし				JCOG0907 同種移植 第II相試験 2010.9~	CHOP vs. ブレンツキシマブベドチン+ CHP療法の国際共同第III相比較試験 (武田薬品)	
	予後不良因子あり	初発	多剤併用化学療法 ¹⁾ ±モガムリズマブ ±同種造血幹細胞移植 ²⁾				
急性型・リンパ腫型							
慢性型	予後不良因子あり	再発・治療抵抗性	救援化学療法±同種造血幹細胞移植 ²⁾	モガムリズマブ	ATLに対する抗CCR4抗体併用 HTLV-1 Tax特異的樹状細胞を用いた免疫療法 第1a/1b相臨床試験 (九州がんセンター)		
急性型・リンパ腫型							

予後不良因子を有する慢性型；慢性型ATLのうち、予後不良因子（BUN>基準値上限、LDH>基準値上限、アルブミン<基準値下限）いずれかを有するもの

1) VCAP-AMP-VECP(VCAP:ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、プレドニゾロン、AMP:ドキシソルピシン、ラニムスチン、プレドニゾロン、VECP:ビンデンシン、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン)が推奨される。

2) 70歳以下の場合

ATLに関する臨床試験の動向

- 日本に約110万人いるHTLV-1キャリアの中から、ATL患者は今後20年間に約2万人発症する
 - ATL患者の急速な高齢化
- 臨床病型分類は予後予測と治療方針の決定に有用だが、各病型での治療反応性と予後は多様
 - より良い層別化治療のため、新たなリスクグルーピング開発が必要
- 難治性でありかつ標準治療の選択肢が少ない
 - 治療難反応性のメカニズム解明が必要
 - インドレントATL: Watchful waiting、早期治療介入 (IFN/AZT)?
 - アグレッシブATL: 強力な化学療法、同種造血幹細胞移植
 - 有用な新規薬剤の開発と併用療法への導入
 - 抗CCR4抗体 (モガムリズマブ), etc.
 - 他のTリンパ腫とグルーピングしての治療戦略の開発
- 希少疾患に対する臨床試験実施体制の拡充
 - ATLの特性に応じた診療体制の集約化の必要性
- 患者に分かり易い診療連携体制の継続的な整備