

第4回HTLV-1対策推進協議会
平成25年1月30日(水)

新時代 (mogamulizumab 時代) のATL 診療



名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学(血液内科/輸血部)

石田 高司

本日の話題

悪性リンパに対する抗がん剤治療

がん分子標的療法 (抗体療法を中心に)

mogamulizumab (CCR4抗体)時代 のATL 診療

Non-Hodgkin Lymphoma (aggressive) の治療の歴史

第一世代 (1970年代後半): CHOP療法

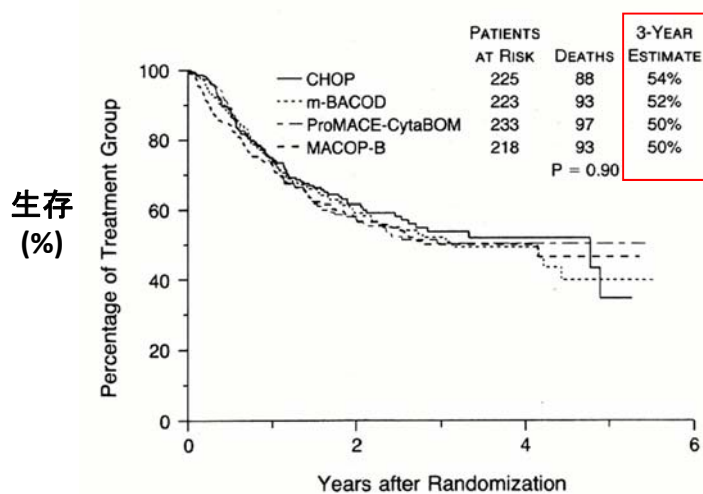
第二世代 (1980年代前半): M-BACOD、ProMACE-MOPP療法 など

(交差耐性のない抗がん剤をより多く組み合わせ、薬剤強度を増強)

第三世代 (1980年代後半): ProMACE-CytaBOM、MACOP-B療法 など

(強力な化学療法の中に骨髄抑制の比較的少ない抗がん剤を加え、
休薬期間をできるだけ短縮)

第一、二、三世代の代表的多剤併用化学療法レジメを比較する 多施設共同第三相比較試験



N Engl J Med 1993; 328: 1002.

結果、4治療群間の
完全寛解導入率、3年生存率、3年無増悪生存率
に有意差は認めなかった。

一方、治療関連死/ 重篤な副作用は CHOP群でもっとも少なく、
さらに薬剤コストが
CHOP群でもっとも低かったことから、

CHOP療法が最もすぐれた治療法であると結論された。

その後多施設による同様の比較試験がいくつか実施されたが、

CHOP療法に有意差をもって優れる治療法は出現せず、

CHOP療法は20年以上の長きにわたり、
NHLに対する標準療法として君臨した

本日の話題

悪性リンパに対する抗がん剤治療

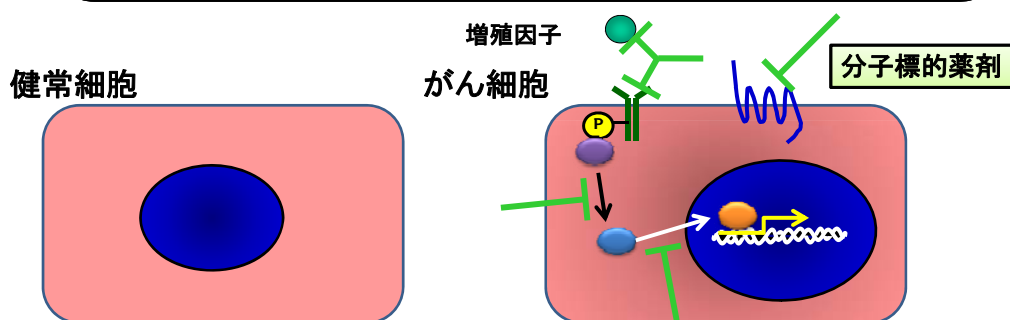
がん分子標的療法 (抗体療法を中心に)

mogamulizumab (CCR4抗体)時代 のATL 診療

がん分子標的療法

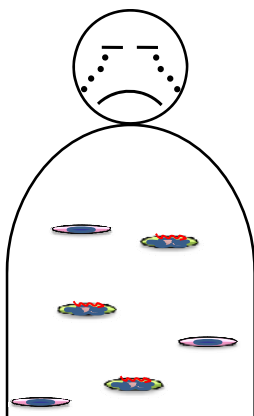
健常細胞に比較してがん細胞で質的もしくは量的に異常をきたした分子を標的とした治療法。

がん細胞特異的に効果を示し、健常細胞への毒性を低下させた。



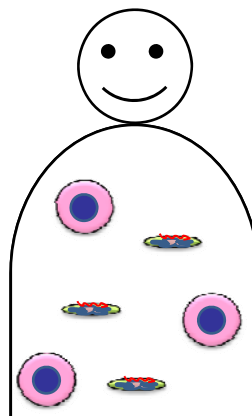
従来からの抗癌剤治療

がん細胞のみならず
健常細胞にも作用

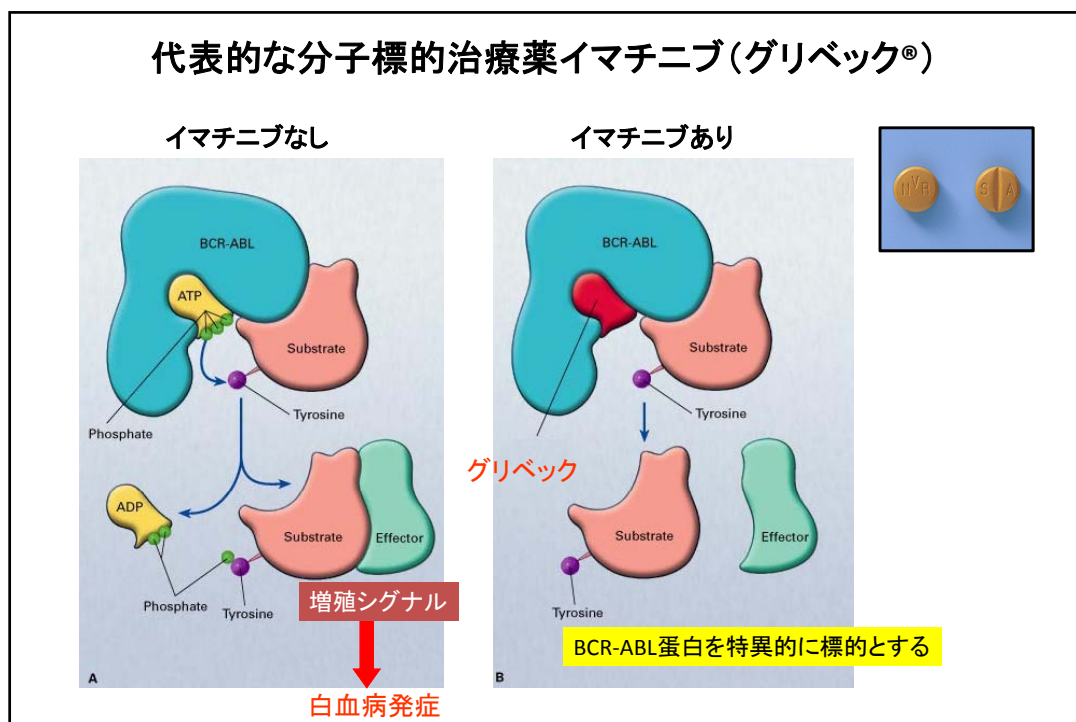


分子標的療法

分子標的を有する
がん細胞特異的に作用



代表的な分子標的治療薬イマチニブ(グリベック®)



慢性骨髄性白血病(CML)

グリベック 臨床導入前 (-2001)

慢性期で診断されたCML患者さんは 4,5年の経過で移行期を経て急性期へ
急性期CMLに有効な治療手段なし
唯一の根治的治療法は同種造血幹細胞移植

グリベック 臨床導入以降 (2001-)

グリベックおよび、引き続き開発された次世代チロシンキナーゼ阻害剤内服により
ほとんどの症例で長期間の病勢コントロール可能。

悪性腫瘍 → “慢性疾患”へ

がん抗体療法薬

－ 代表的な がん分子標的治療薬 －

特徴

高い効果、少ない副作用

抗体は抗原(標的)に対し
高い特異性と強い親和性を持つため。

多様性

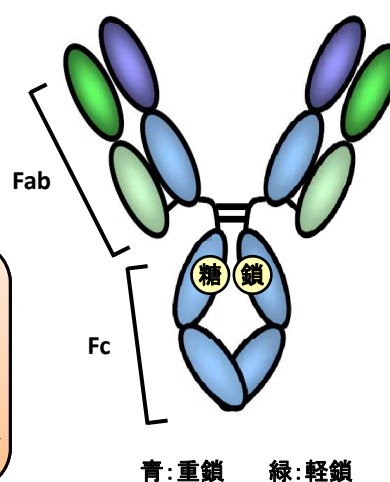
標的抗原の多様性

CD20, HER2, VEGF, IL-6R, CCR4 など

作用機序の多様性

ADCC, CDC, 中和活性, アポトーシス誘導 など

抗体(IgG1)の構造

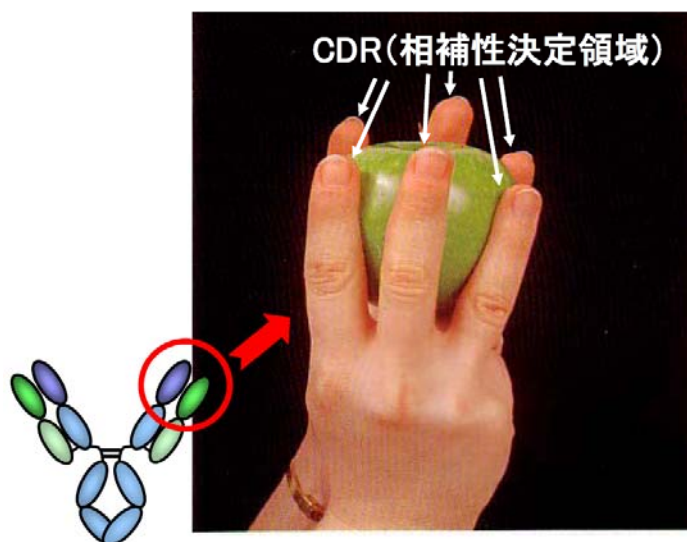


抗体療法の出現は

様々ながんで

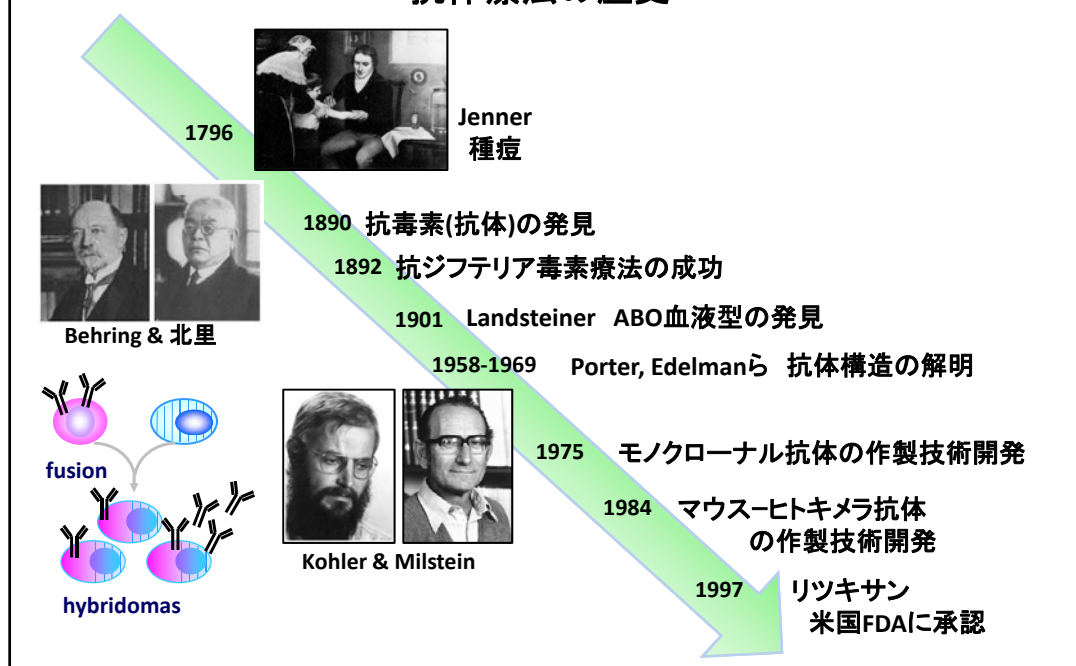
標準的治療の変革をもたらした

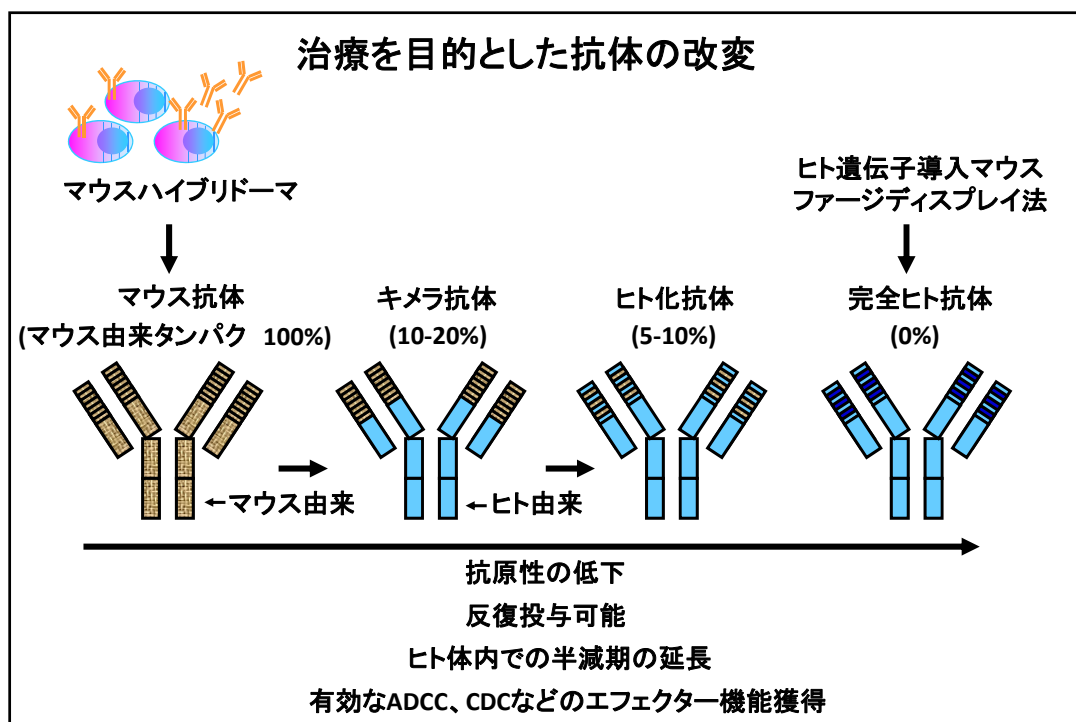
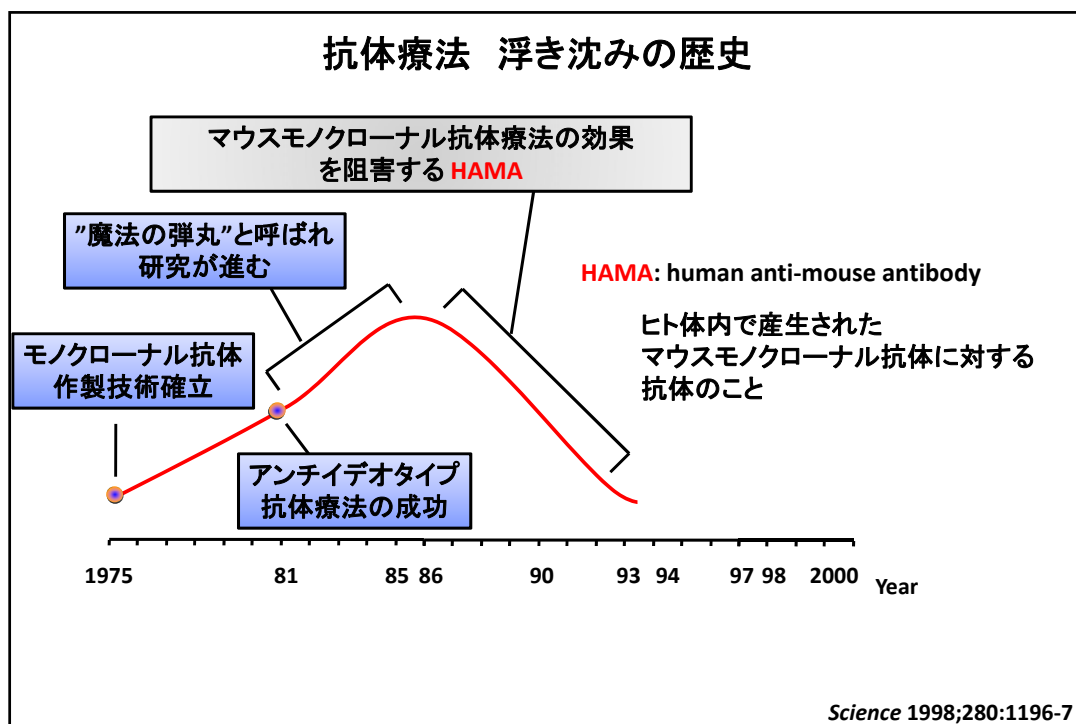
抗体の抗原結合イメージ

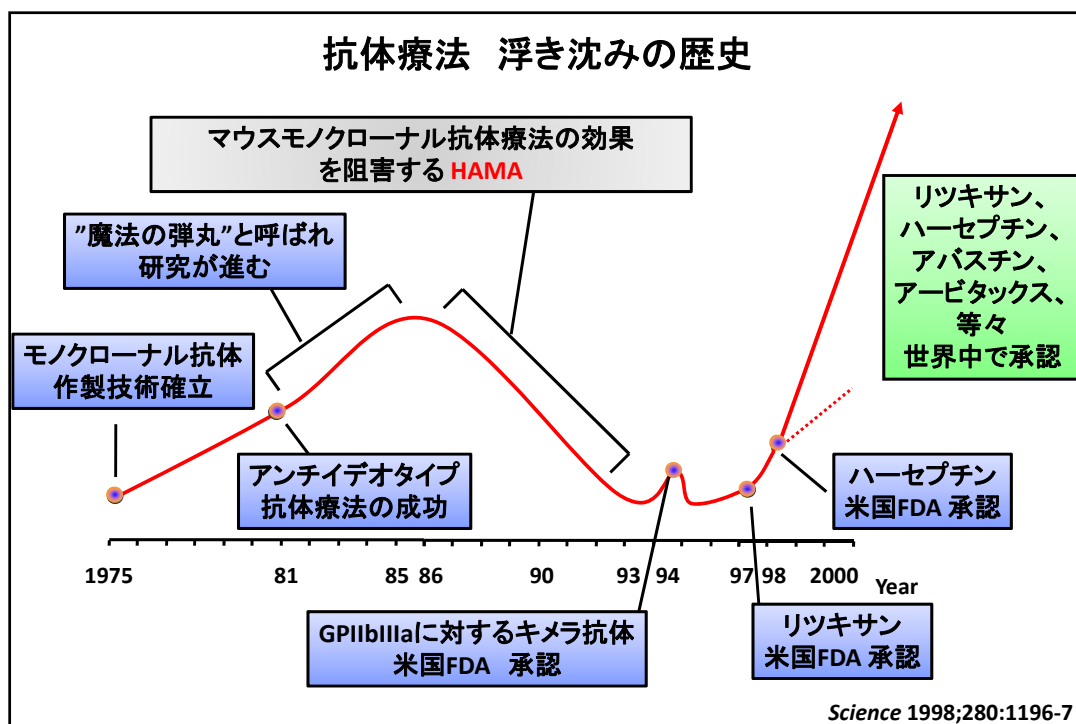
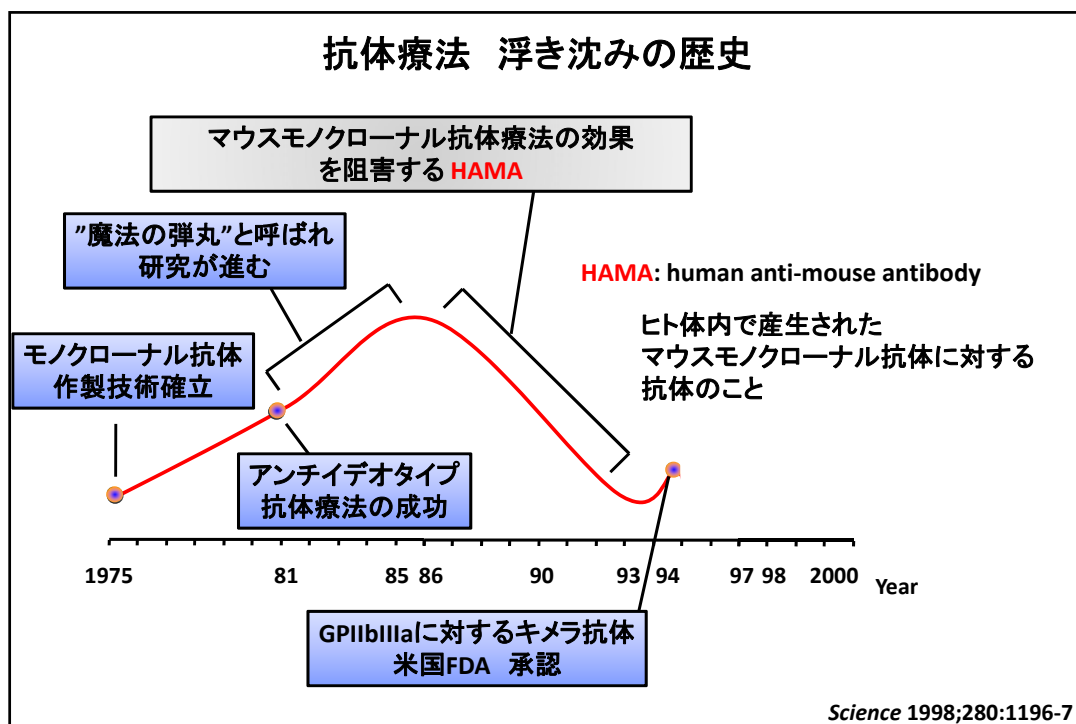


IMMUNOLOGY 1985, The C.V.Mosby Company, St Louis, Toronto,
IVAN M, ROITT, JANATHAN BROSTOFF, DAVID K. MALE

抗体療法の歴史





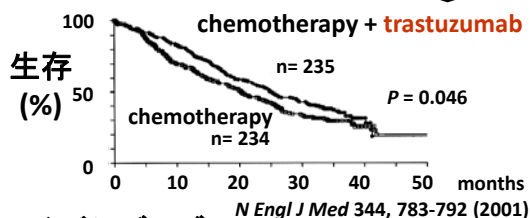


抗体療法の出現、がんの標準的治療に変革をもたらす (1)

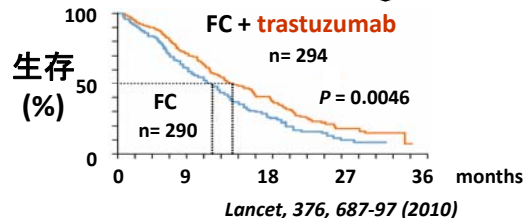
トラスツズマブ

Trastuzumab (anti-HER2)

乳がん



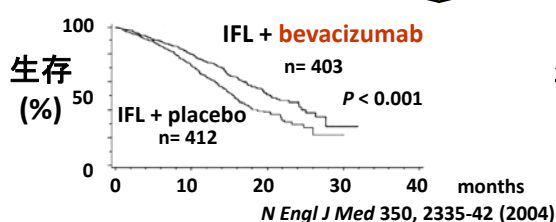
胃がん



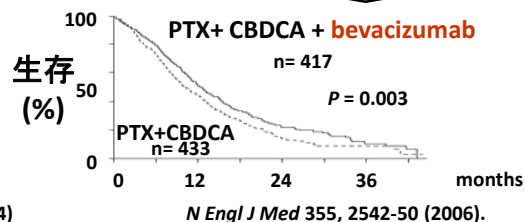
ベバシズマブ

Bevacizumab (anti-VEGF)

大腸がん



非小細胞肺がん



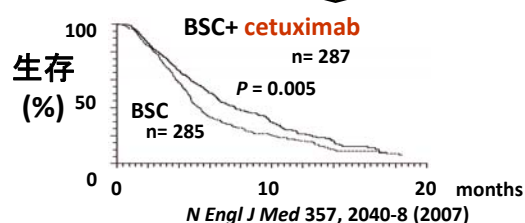
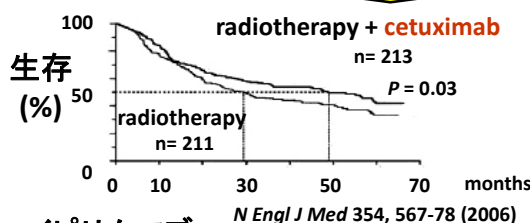
抗体療法の出現、がんの標準的治療に変革をもたらす (2)

セツキシマブ

Cetuximab (anti-EGFR)

頭頸部扁平上皮がん

大腸がん

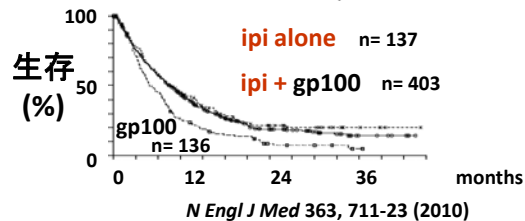
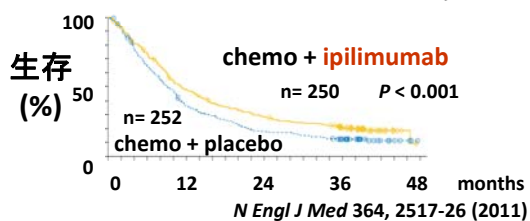


イピリムマブ

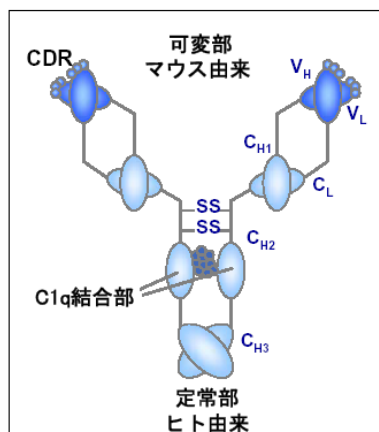
Ipilimumab (anti-CTLA4)

悪性黒色腫

悪性黒色腫



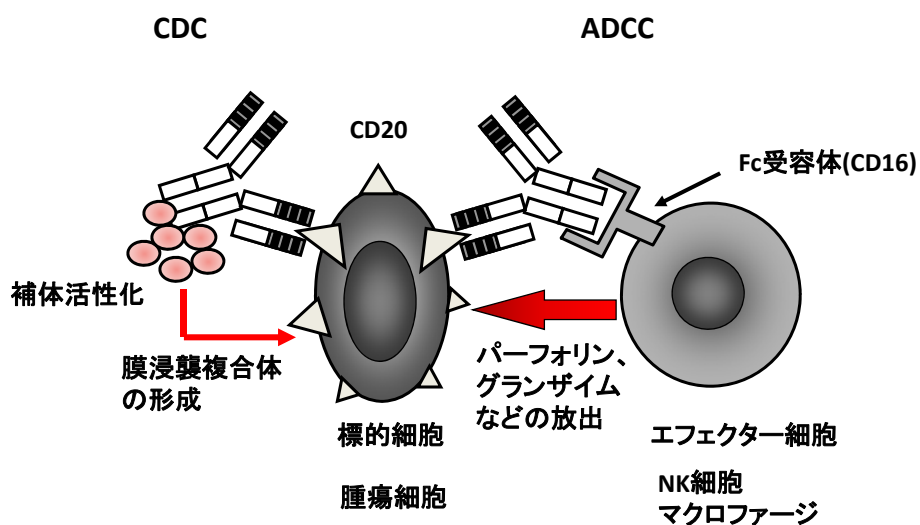
キメラ型抗CD20抗体 リツキシマブ



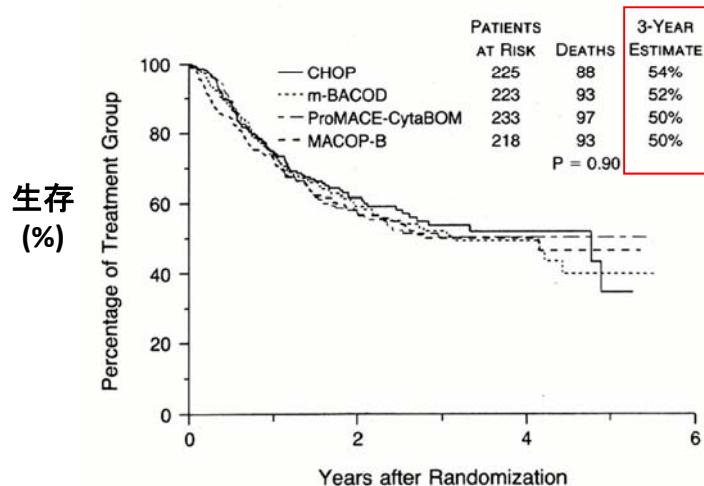
● : Carbohydrate
 CDR : complementarity Determining Region
 相補性決定領域

- 一般名** : リツキシマブ(遺伝子組換え)
 rituximab (genetical recombination)
- 標的** : CD20抗原
- 構造** : マウスーヒトキメラ型モノクローナル抗体
 可変部: マウス型抗CD20抗体(IDEC-2B8)由来
 定常部: ヒト免疫グロブリン (IgG1 κ) 由来
- 作用機序** : CDC(補体依存性細胞傷害作用)
 : ADCC(抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用)
- 適応** : CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

リツキシマブの主な作用機序



第一、二、三代の代表的多剤併用化学療法レジメを比較する
多施設共同第三相比較試験



N Engl J Med 1993; 328: 1002.

結果、4治療群間の
完全寛解導入率、3年生存率、3年無増悪生存率
に有意差は認めなかった。

一方、治療関連死/ 重篤な副作用は CHOP群でもっとも少なく、
さらに薬剤コストが
CHOP群でもっとも低かったことから、

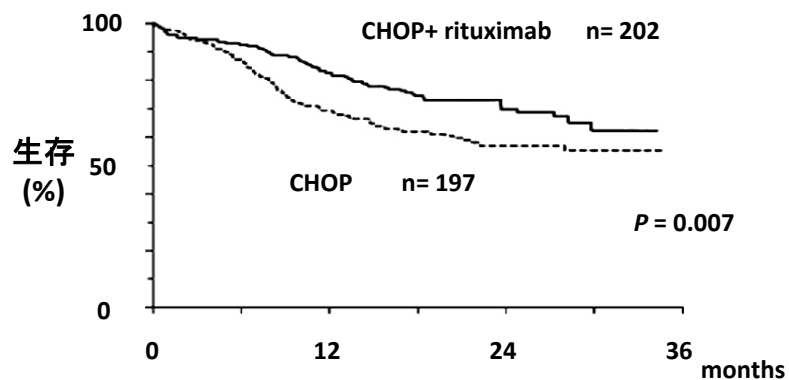
CHOP療法が最もすぐれた治療法であると結論された。

その後多施設による同様の比較試験がいくつか実施されたが、

CHOP療法に有意差をもって優れる治療法は出現せず、

CHOP療法は20年以上の長きにわたり、
NHLに対する標準療法として君臨したのである。

リツキシマブの出現はDLBCLの治療成績を向上させ、
CHOPにかわり、R-CHOPが標準治療法となった。



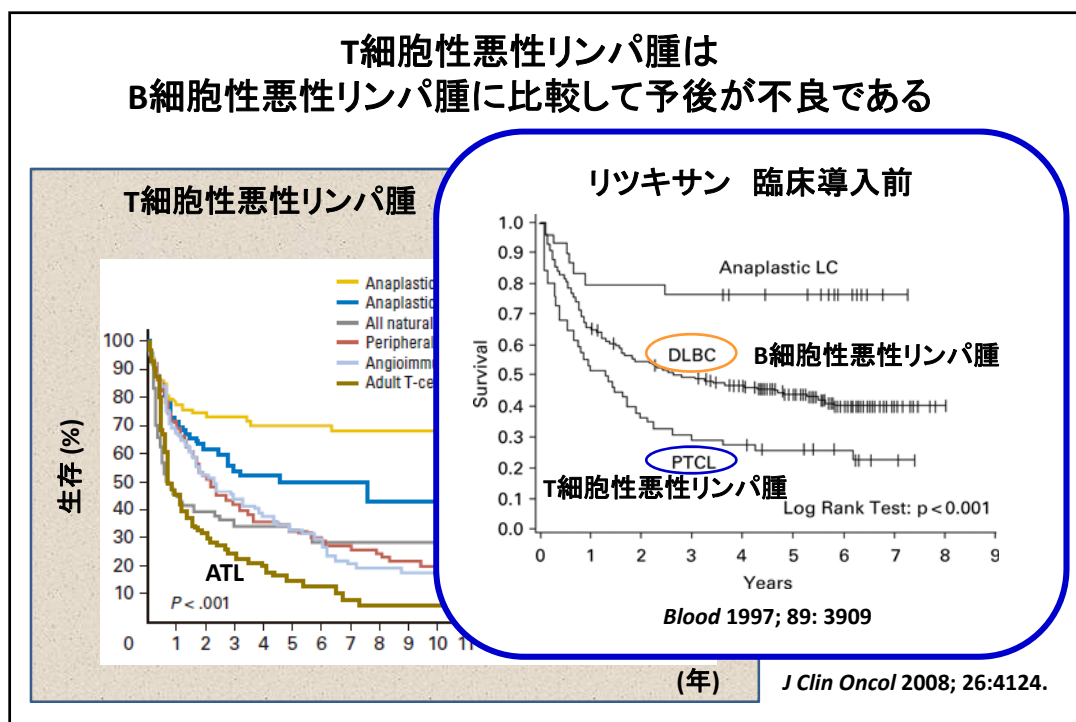
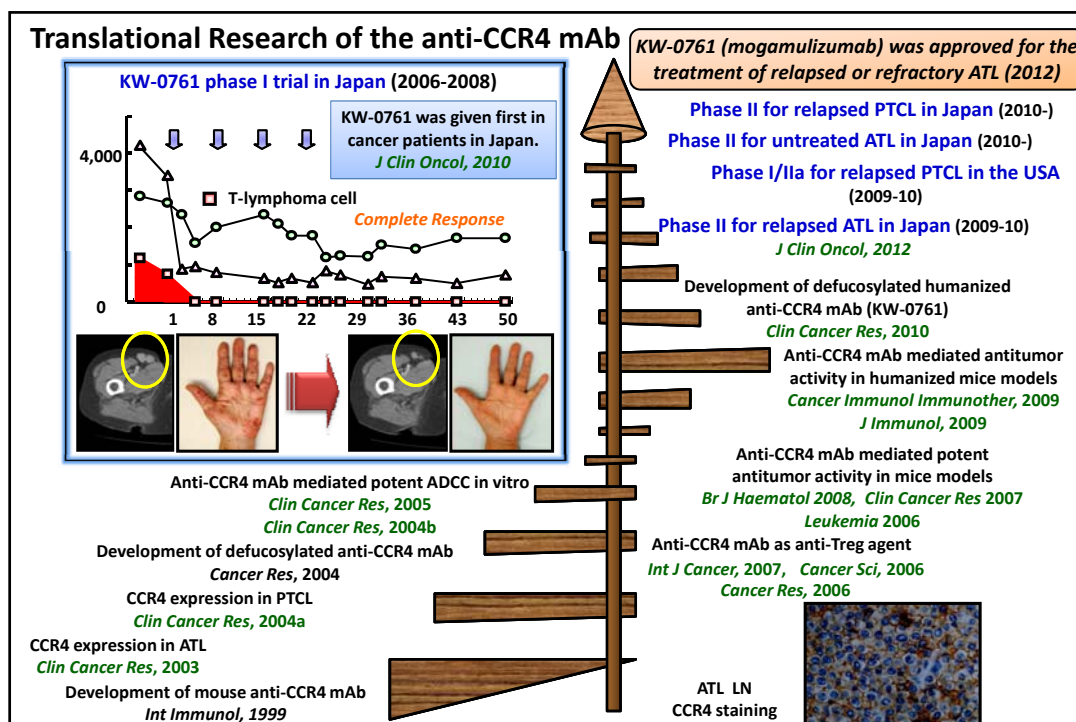
N Engl J Med 2002; 346:235

本日の話題

悪性リンパに対する抗がん剤治療

がん分子標的療法 (抗体療法を中心に)

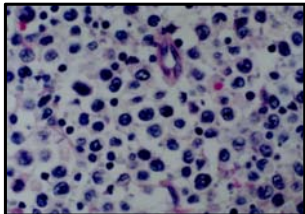
mogamulizumab (CCR4抗体)時代 のATL 診療



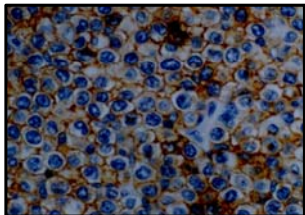
T細胞性悪性リンパ腫におけるCCR4の発現

ATL患者さんリンパ節

HE 染色



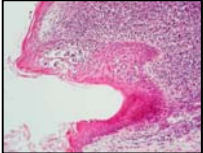
CCR4 染色



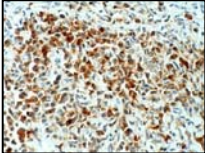
ほとんどの
ATLでCCR4が発現

皮膚T細胞性悪性リンパ腫

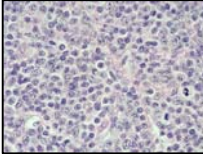
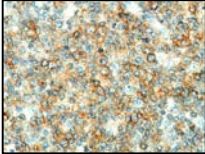
HE 染色



CCR4 染色



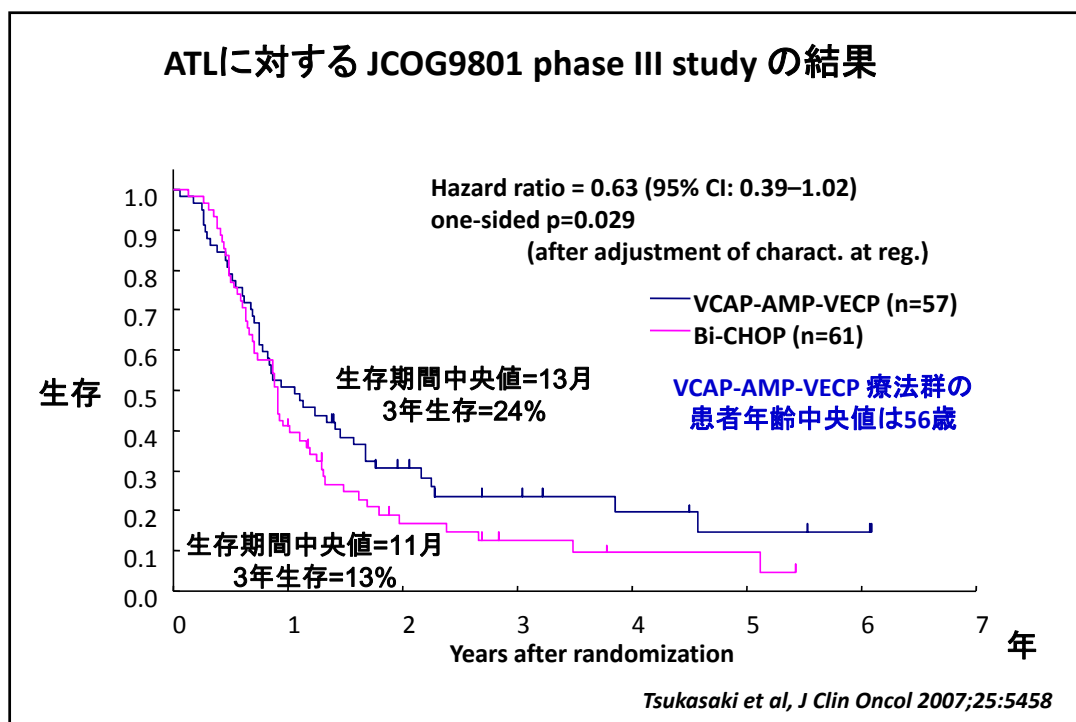
T細胞性悪性リンパ腫分類不能型 (PTCL-NOS)

- ・PTCL-NOSの約40%でCCR4が発現
- ・PTCL-NOSにおいてCCR4の発現は予後不良因子

Ishida et al, Clin Cancer Res 2004;10:5494

Ishida et al, Clin Cancer Res 2003;9:3625

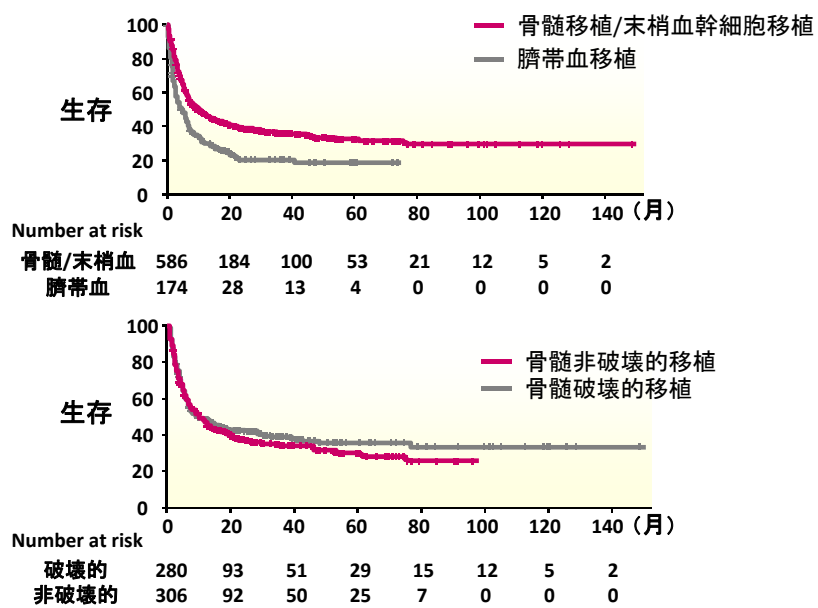


JCOG リンパ腫グループによる 臨床研究の積み重ねから得たこと



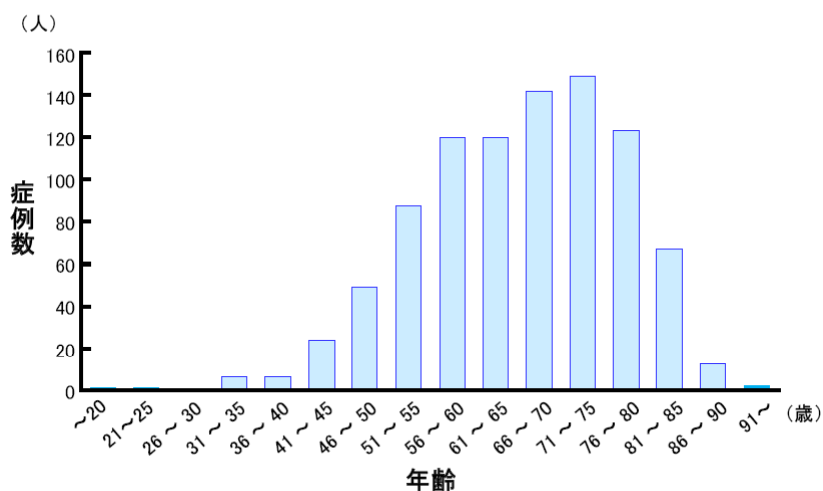
ATLに対する既存の抗癌剤の組み合わせによる治療の限界

ATLに対する同種造血細胞移植療法



Ishida et al, Blood 2012;120:1734

ATL症例の年齢中央値:67歳



山口一成ほか. 本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の実態調査と総合対策.
平成21年度総括研究報告

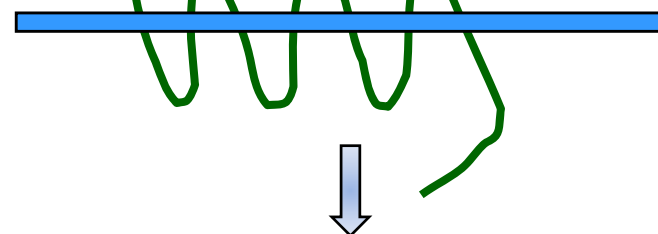
CCR4: CC chemokine receptor 4

||

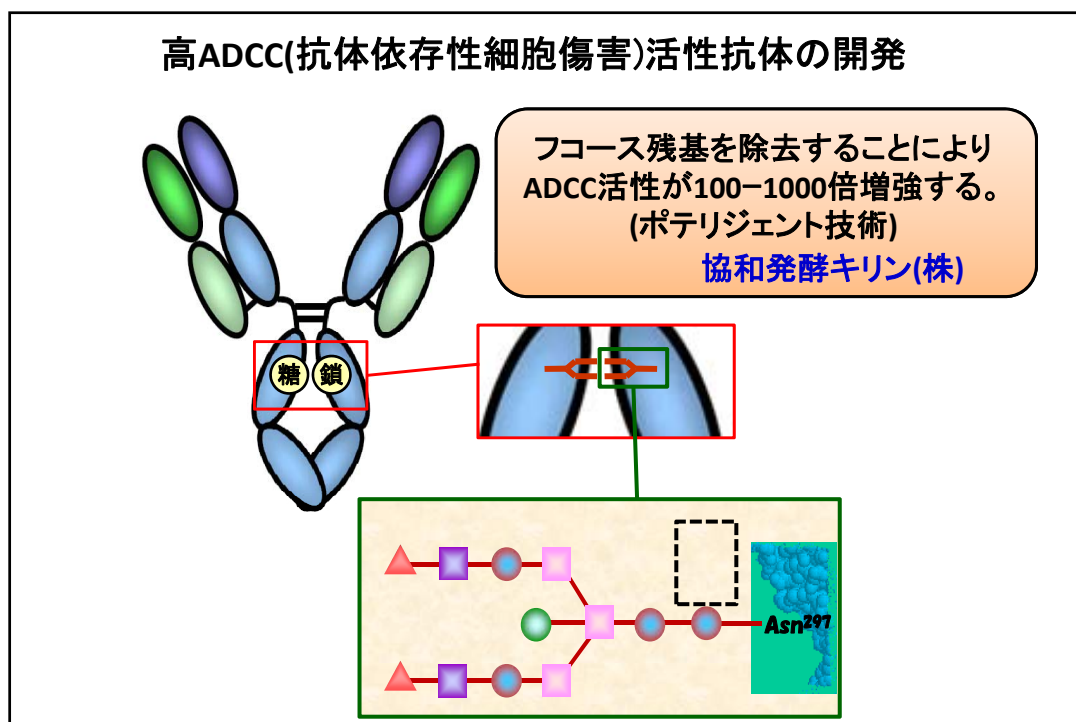
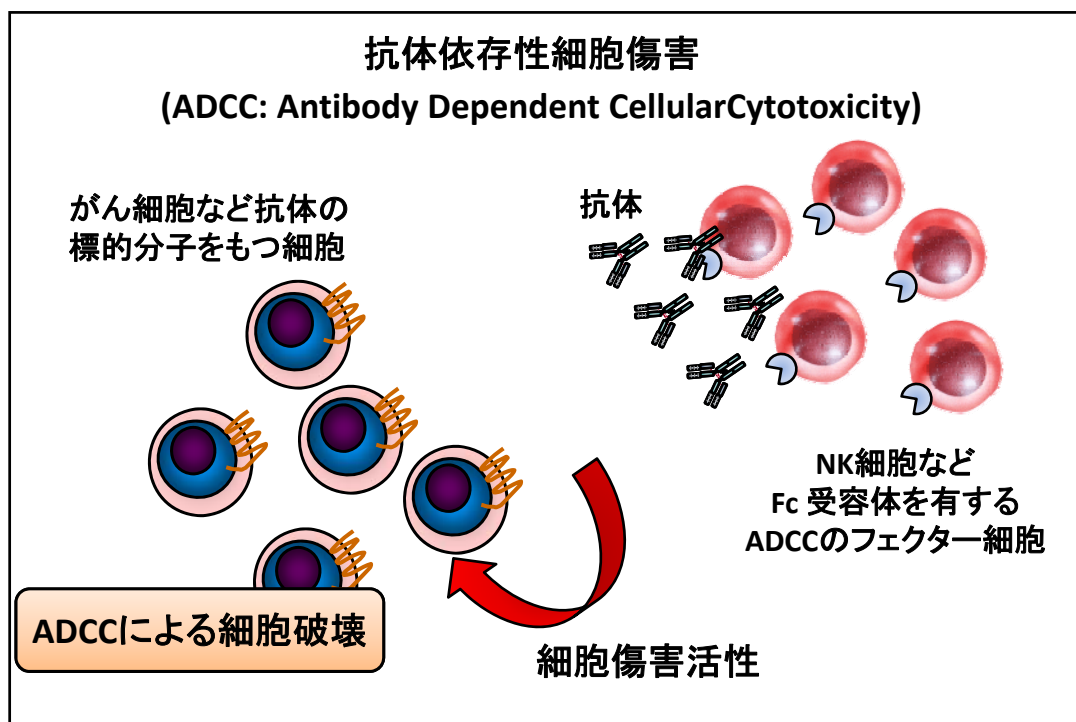
cc ケモカイン受容体 4

健常細胞ではTh2、制御性T細胞
に発現するケモカイン受容体。

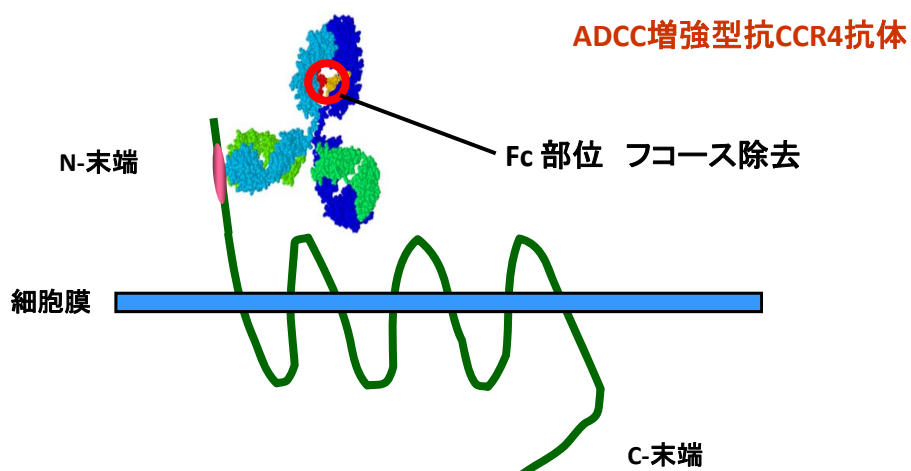
細胞膜



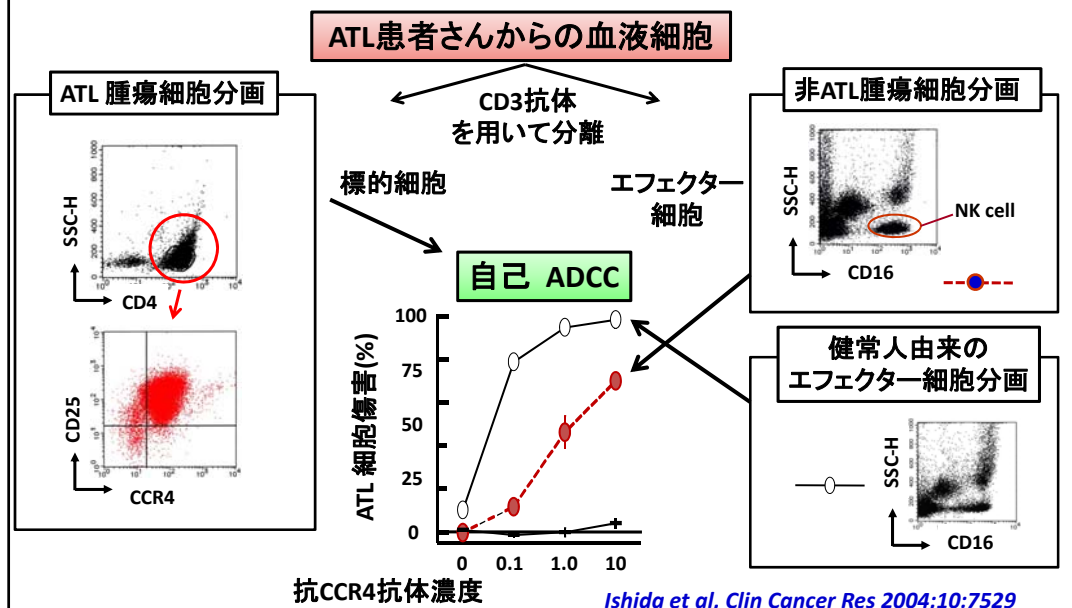
CCR4を分子標的として、
ATLなど難治性のT細胞性悪性リンパ腫に対する
新規抗体治療法を開発しよう !!

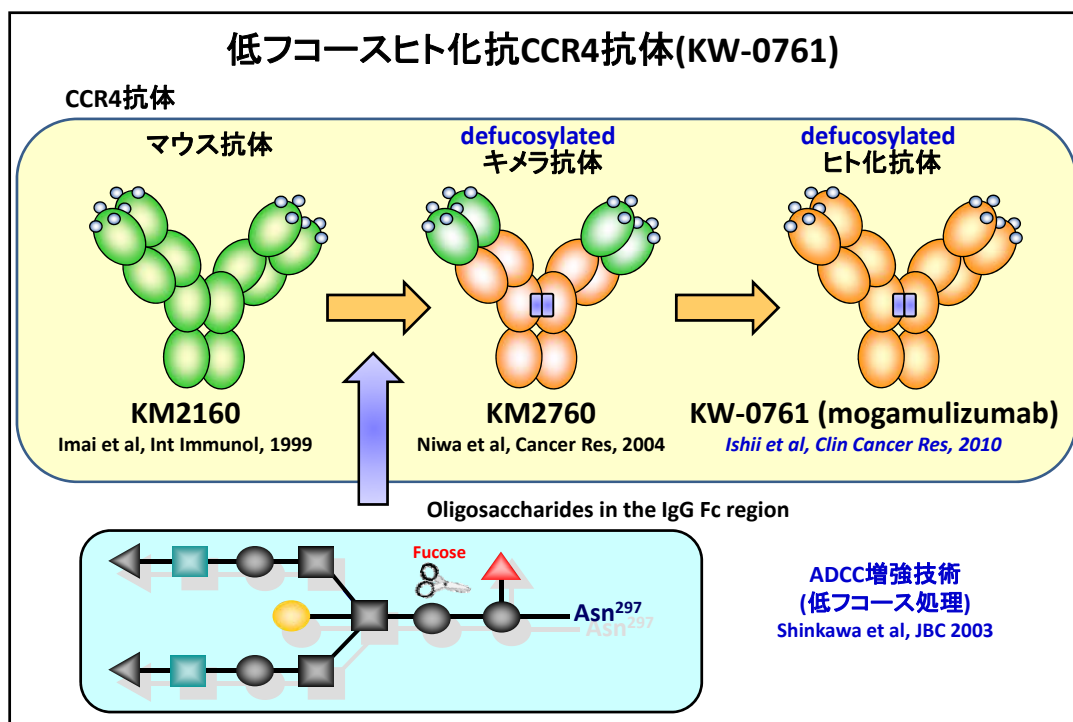
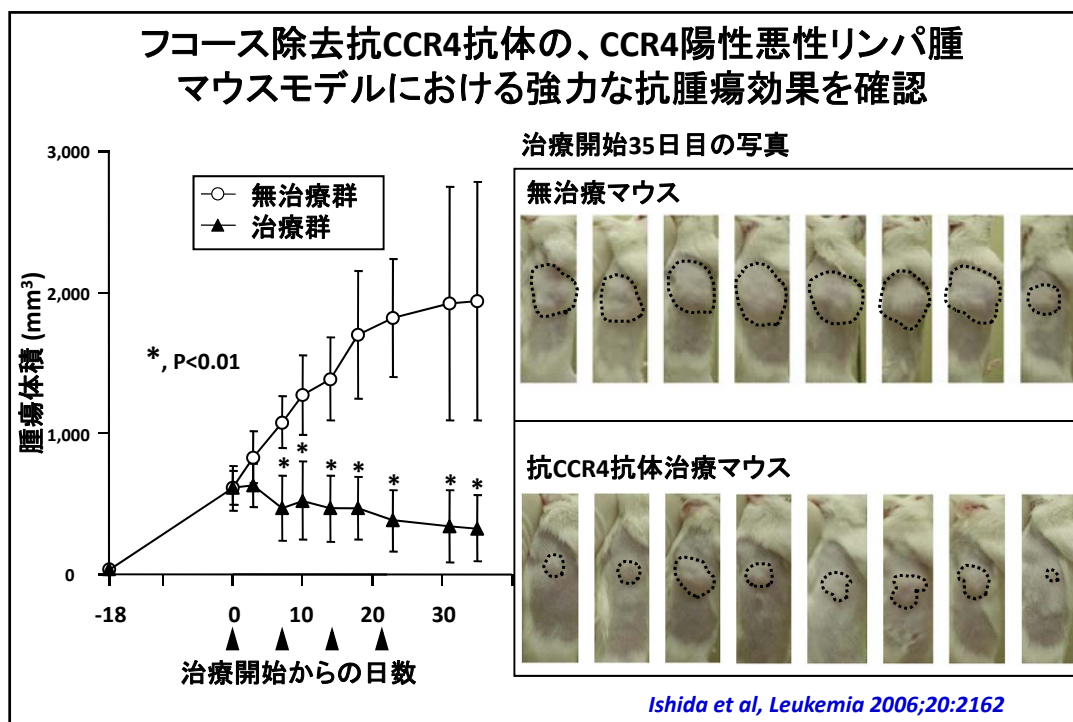


CCR4を分子標的としたADCC増強型新規治療抗体の開発



フコース除去抗CCR4抗体の、患者さん由来のATL細胞に対する自己エフェクター細胞による強力なADCCを確認 (試験管内)





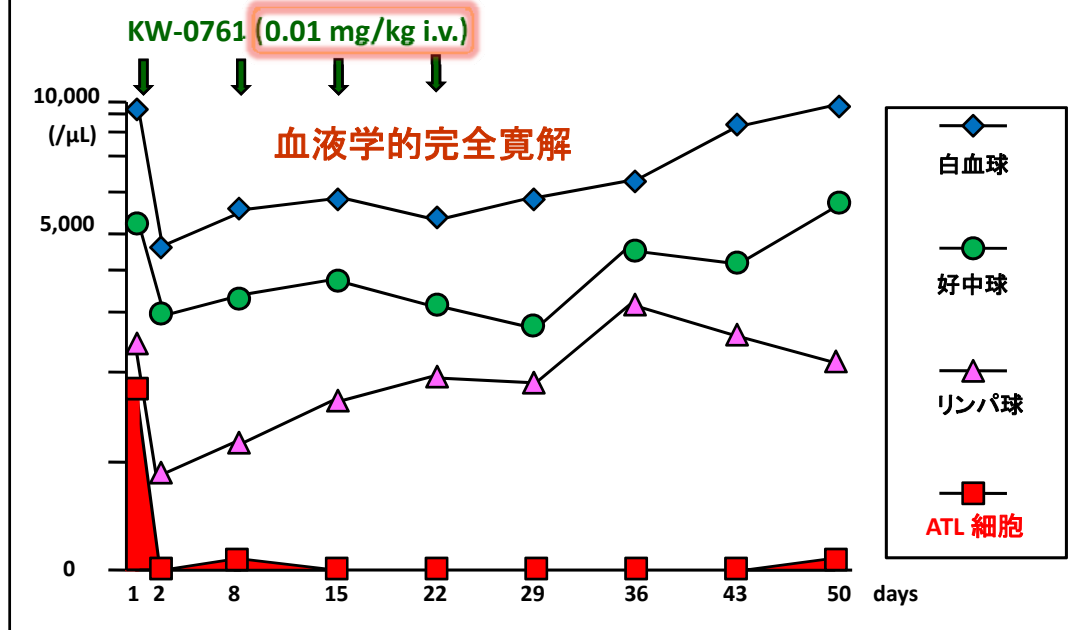
2007年 CCR4陽性末梢性T細胞性腫瘍患者さんを対象とした
低フコースヒト化抗CCR4抗体(KW-0761)第I相臨床試験開始

がんに対する治療抗体の治験が
欧米諸国に先んじて日本で開始されたのは、
本薬剤が初、
その後も現在に至るまで例がない

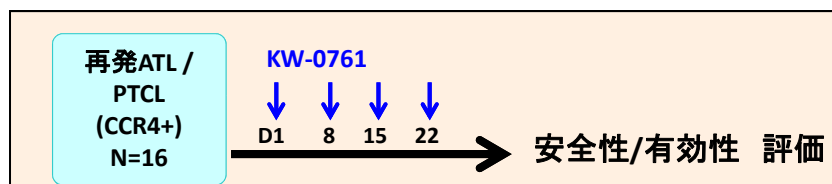
次世代型低フコース抗体の、
がんに対する世界初の治験

ClinicalTrials.gov NCT00355472

症例呈示



CCR4陽性ATL/PTCLを対象とした KW-0761の 第I相試験の結果

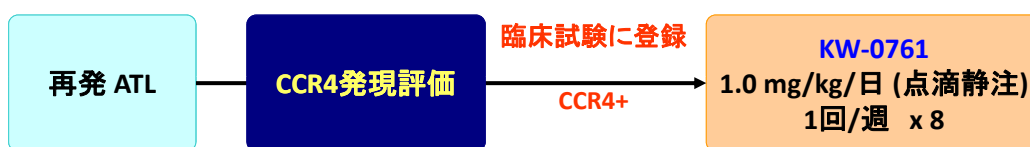


グループ	投与量 (mg/kg)	No. of pts (ATL)	No. of pts			奏効率(%)
			ALL	CR	PR	
1	0.01	3(2)	ATL/PTCL 16	2	3	31
2	0.1	4(4)	ATL 13	2	2	31
3	0.5	3(3)				
4	1.0	3(2)				
Expanded	1.0	3(2)				

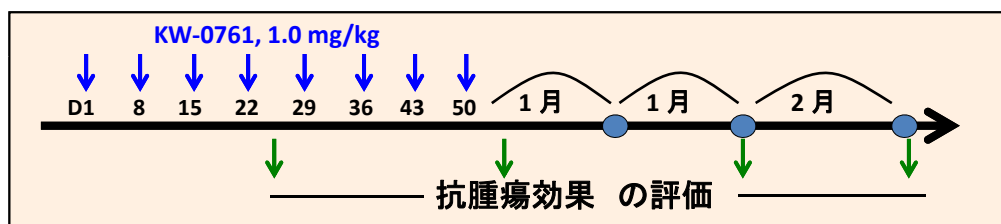
推奨投与量: 1.0 mg/kg に決定

Yamamoto et al, J Clin Oncol 2010;28:1519

再発ATLを対象とした KW-0761の 第II相試験

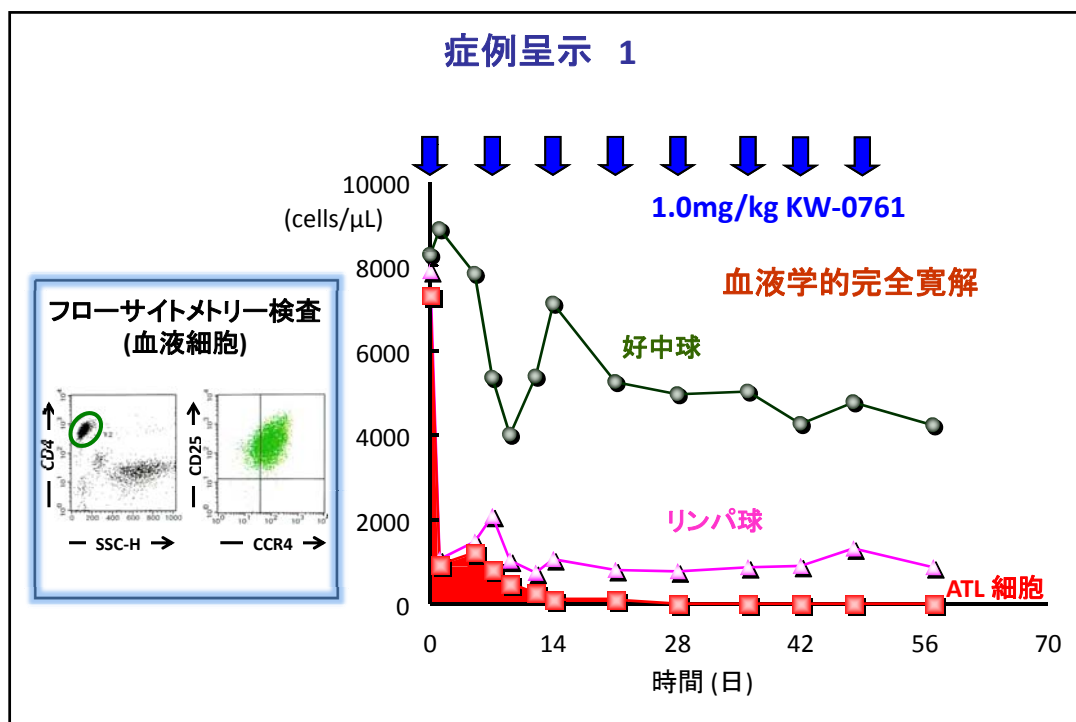


投与および評価 スケジュール



Ishida et al, J Clin Oncol 2012;30:837

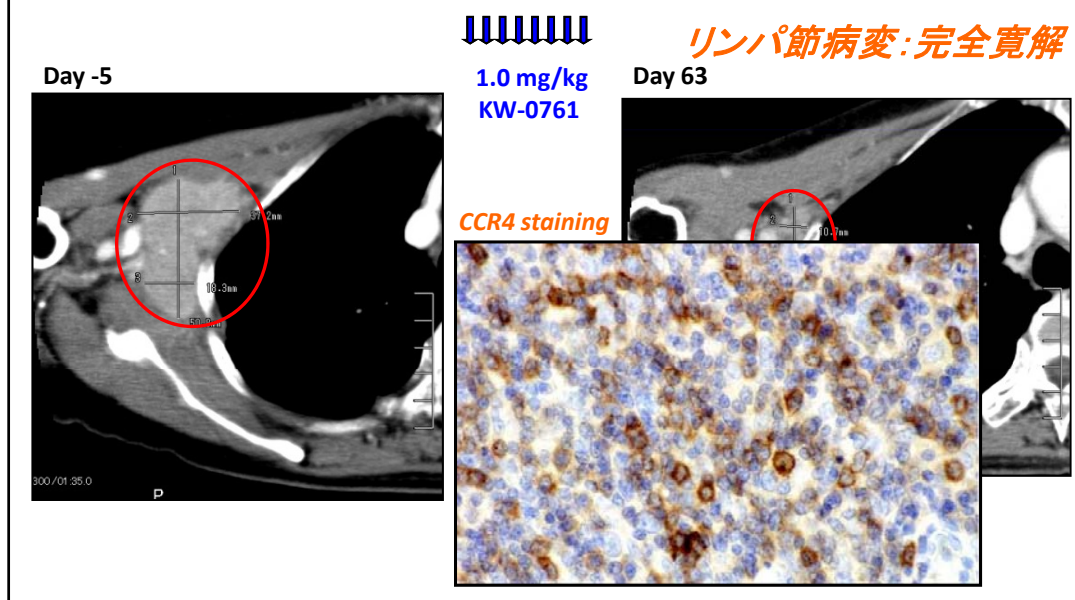
症例呈示 1



症例呈示 1

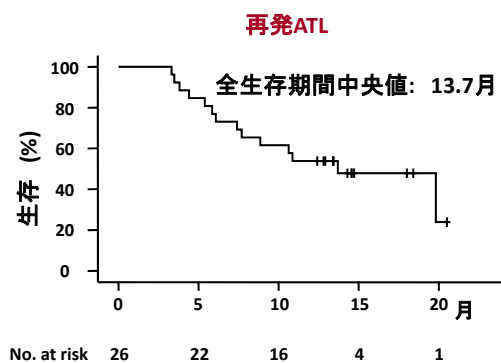
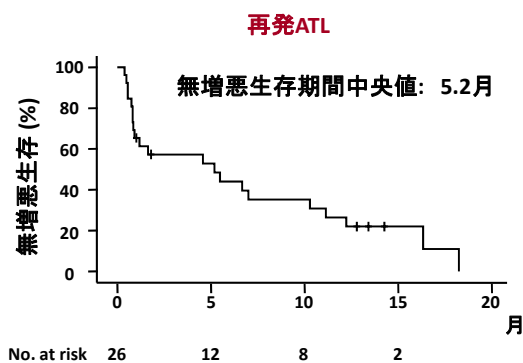


症例呈示 2



KW-0761 抗腫瘍効果

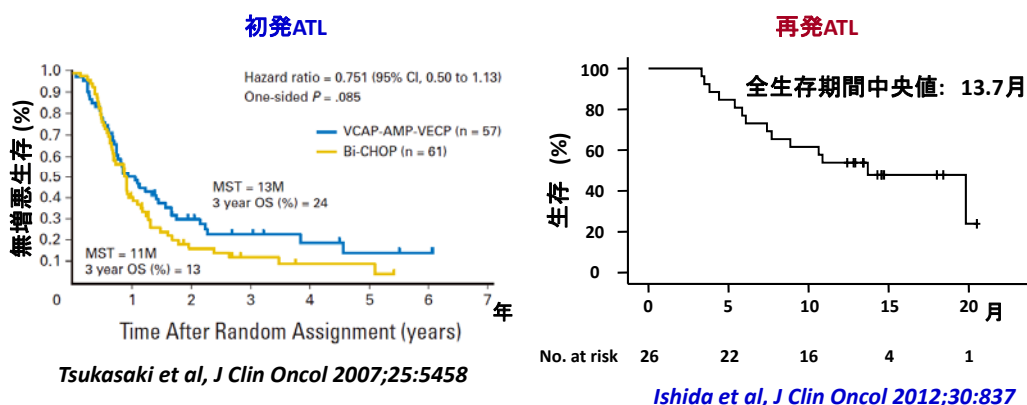
	治療への反応性					奏効率
	完全奏効	部分奏効	不変	増悪		≥ 部分奏効 人数(%) [95% CI]
Overall	26	8	5	2	11	13 (50%) [30-70]



Ishida et al, J Clin Oncol 2012;30:837

KW-0761 抗腫瘍効果

	治療への反応性					奏効率
	完全奏効		不変		増悪	≥ 部分奏効 人数(%) [95% CI]
	部分奏効					
Overall	26	8	5	2	11	13 (50 %)[30-70]



再発ATLを対象とした KW-0761の 第II相試験 まとめ

主評価項目;

奏効率 [CR+部分奏効(PR)] : 50.0% (13/26例、95%信頼区間: 29.9 - 70.1%)

副次評価項目;

無増悪生存期間中央値: 5.2月, 全生存期間中央値: 13.7 月

主な有害事象;

急性輸注反応(89%)、皮膚障害(63%)などが認められたが、
これらは制御可能であった。

本試験の結果、2011年4月にKW-0761(ポテリジオ)の製造販売承認申請がなされ、
その後の承認審査において、「再発または難治性のCCR4陽性のATL」を適応症として、
2012年3月に承認された。

**発売後 わずか4ヶ月間で 死亡例も含め、
複数の重篤な皮膚障害が発現、報告された**

医師・薬剤師の皆様へ

市販直後調査

2012年5月～2012年11月

ポテリジオ®点滴静注 20mg

—重篤な皮膚障害の発現について—

(収集期間: 2012年5月29日～2012年9月20日)

2012年9-10月
協和発酵キリン株式会社

本剤との関連性が否定できないとされる重篤な皮膚障害を発現した症例一覧

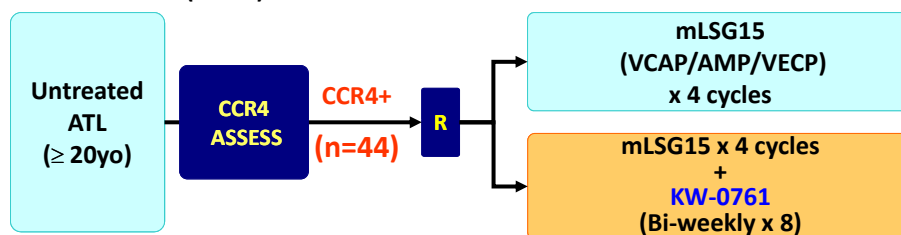
MedDRA/J (Ver.15.0)に基づき記載

症例	副作用名(PT)	性別・年代	発現時期	経過	備考
1	丘疹性皮膚疹	女性・60代	5回投与後	回復	
2	中毒性表皮壊死融解症*	女性・70代	4回投与後	回復	
3	発疹	男性・40代	2回投与後	未回復	調査中
4	スティーブンス・ジョンソン症候群	女性・70代	5回投与後	不明	調査中
5	スティーブンス・ジョンソン症候群 中毒性表皮壊死融解症*	男性・60代	8回投与終了から 約3週間後	<u>死亡</u>	調査中
6	発疹	女性・70代	8回投与後	不明	調査中
7	発疹	女性・70代	初回投与同日	未回復	

日本で先行して実施された ポテリジオの治験

ATL 1st line (2010-)

ClinicalTrials.gov ID: NCT01173887



主評価項目: 完全寛解率

T/NK cell lymphoma (2010-)
(including CTCL)

ClinicalTrials.gov ID: NCT01192984

Ishida et al, ASH 2012, Abstract #795



主評価項目: 全奏効率

欧米で実施中 ポテリジオの治験

Study of KW-0761 (Mogamulizumab) in Subjects With Previously Treated Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL)

(2012-)

This study is currently recruiting participants.
Verified September 2012 by Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc.

First Received on May 30, 2012. Last Updated on September 12, 2012 [History of Changes](#)

Sponsor:	Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc.
Information provided by (Responsible Party):	Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc.
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT01611142

EU

- Denmark
- France
- Germany
- Italy
- Spain
- UK

KW 0761 or Investigator's Choice in Subjects With Previously Treated Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATL)

(2012-)

This study is currently recruiting participants.
Verified September 2012 by Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc.

First Received on June 19, 2012. Last Updated on September 12, 2012 [History of Changes](#)

Sponsor:	Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc.
Information provided by (Responsible Party):	Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc.
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT01626664

Global study

- USA
- France
- Belgium
- UK

ポテリジオは、first in cancer patient が日本で実施された
唯一無二のがん抗体医薬品であり、**日本での育薬**が必要不可欠

- ・ ATL発症予防作用は?
- ・ 慢性型、くすぶり型ATLに対する 適切な使用方法は?
- ・ ATL治療での適切な併用薬は?
- ・ ATL患者に対する同種移植との適切な併用方法は?

ポテリジオ：日本での抗腫瘍薬の創薬

ポテリジオはATLを含むCCR4陽性T細胞性腫瘍に対し

有望な新規抗体治療薬である。

日本発世界初の抗体治療薬 ポテリジオの、臨床開発は
日本で開始され、結果 世界に先駆け日本で承認された。

日本発のシーズであっても、
臨床開発は海外で行われることが多いのが日本の現状(ドラッグラグ)。

しかしながら、ポテリジオの研究開発は
『日本において、新規がん治療薬の臨床開発が可能であること』
を示すものである。

ポテリジオ：トランスレーショナルリサーチ(TR)のまとめ

日本の研究者、臨床医、企業によって
ポテリジオのTRは進められてきた/いる。

がんに対する抗体薬の臨床導入が、
欧米諸国に先駆け日本で実施されたことは、
日本の薬剤開発の歴史上初の画期的なことであり、
現在に至るまで他に例がない。

抗CCR4抗体のTRは今後の日本における、
がんに対する新薬開発のモデルケースになると考えられる。

ポテリジオは、first in cancer patient が日本で実施された
唯一無二のがん抗体医薬品であり、**日本での育薬**が必要不可欠

ポテリジオの最善・最良な使用方法を確立し

ATL患者さんへ 福音を！！！！

ご静聴ありがとうございました。

