

特集◎造血器悪性腫瘍における治療の進歩

Hodgkinリンパ腫 / T細胞性リンパ腫における 最新の薬物 / 抗体療法

友寄毅昭

琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）

Key words : プレンツキシマブ ベドチン, モガムリズマブ, 抗体薬物複合体

はじめに

リツキシマブに代表される抗体療法は分子標的薬のひとつで、既存の抗癌剤に比して、がん細胞選択性が高く、毒性が低いのが特徴である。Hodgkin リンパ腫 / T細胞腫瘍における最新の薬物 / 抗体療法として、CD30 抗原に対するプレントキシマブ ベドチン (brentuximab vedotin) と CCR4 抗原に対するモガムリズマブ (mogamurizumab) がある。本稿では、ホジキンリンパ腫と ATL などの T 細胞性リンパ腫の治療において、最近の抗体療法の知見と位置づけについて述べる。

I プレンツキシマブ ベドチン Brentuximab vedotin

1. 治療薬の特性

プレントキシマブ ベドチンは、分子量約 153,000 の抗体薬物複合体であり、抗 CD30 モノクローナル抗体 (分子量約 148,000) に微小管阻害剤であるモノメチルアウリスチン E (monomethyl auristatin E : MMAE) とリン

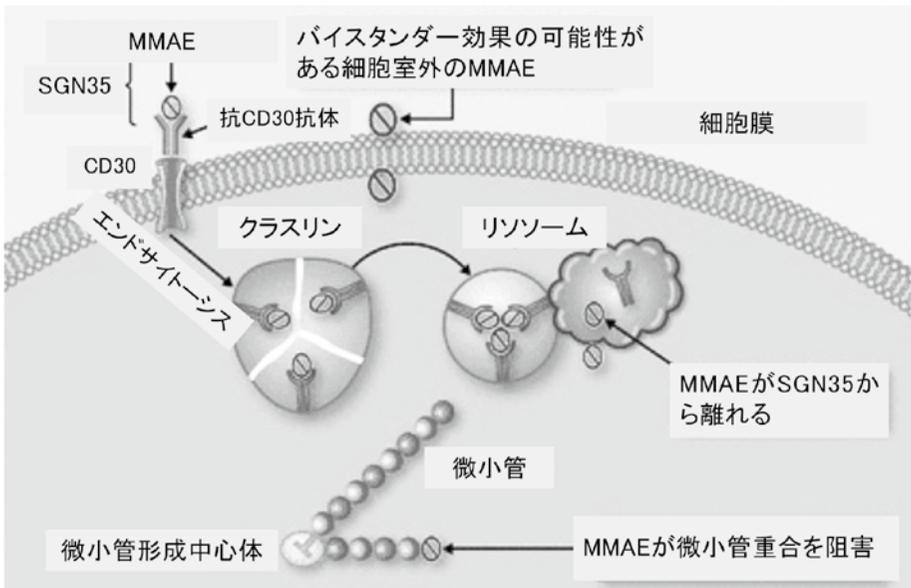
カーからなるベドチン (分子量 1,317) が結合した製剤である。抗体は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体で、マウス抗ヒト CD30 抗体の変部およびヒト IgG1 の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。

保険適応疾患は、再発・難治性 CD30 陽性ホジキンリンパ腫あるいは、再発・難治性 CD30 陽性未分化大細胞リンパ腫である。投与は、プレントキシマブ ベドチンとして、1 回 1.8mg/kg を 3 週間ごとに投与する。リツキシマブのような最大投与回数は設けられていないが、国内臨床試験では最大 16 サイクルまでの投与であったため、それ以上の投与回数データは少ないと思われる。

主な有害事象は末梢神経障害、嘔気、倦怠感、好中球減少、下痢、発熱である。非血液毒性の用量制限毒性は末梢神経障害である。

2. 治療の基礎となる病態・機序

CD30 (Ki-1) 抗原は、tumor necrosis factor 受容体ファミリーに属する膜貫通型受容の糖タンパク質であり、NF- κ B 経路の活性化に関わっている。CD30 抗原は、リンパ系腫瘍と



(Clin Cancer Res 19 : 22-27, 2013 より改変)

図1 プレンツキシマブ ベドチンの作用機序

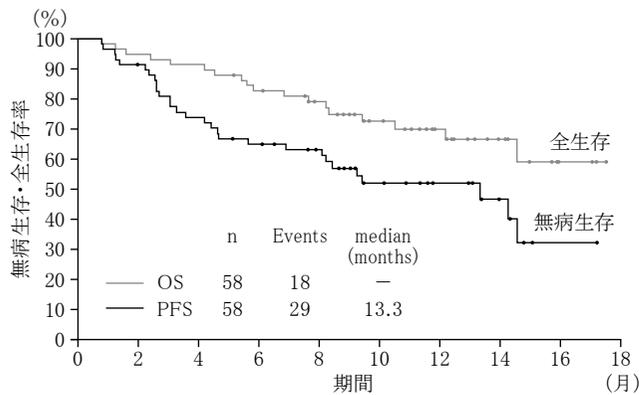
して Hodgkin リンパ腫や未分化大細胞リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma : ALCL) で高率に発現しているが、それ以外に末梢性 T 細胞性リンパ腫 (peripheral T-cell lymphoma : PTCL), 皮膚 T 細胞リンパ腫, びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, ろ胞性リンパ腫の一部にも発現している。また、正常組織においては、胸腺髄質や活性化した T リンパ球・B リンパ球や一部の好酸球にのみしか発現していないので、CD30 は選択的な腫瘍特異抗原と考えられている。

作用機序は、プレントキシマブ ベドチンが標的抗原である CD30 に結合すると、クラスリン 介在性エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれる。血中では安定しているが、細胞内の酵素であるリソソームでリンカーが切断されると、抗 CD30 抗体と結合していた MMAE が放出される。遊離した MMAE は細胞内で微小管に結合することで、微小管が重合するのを阻害し、細胞周期を M 期にとどめ、細胞死を誘導することで抗腫瘍効果を発揮する (図 1)¹⁾。

また、第 2 の機序として、MMAE は細胞質外に拡散し、CD30 発現に関係なく、バイスタンダー効果で、プレントキシマブ ベドチンが結合した CD30 陽性細胞の周囲の細胞にも細胞障害を起こす可能性が指摘されている。

3. 従来の治療へ新規治療はどのように組み込まれているか

再発・難治性 ALCL に対するプレントキシマブ ベドチン単剤の第 II 相試験²⁾では、全奏功割合 86%、完全奏功割合 57%であり、奏功に至らないものも含め 97%の患者で腫瘍の縮小を認めた。奏功持続期間中央値は 12.6 カ月で、完全奏功後の奏功持続期間中央値は 13.2 カ月であった (図 2)。ALK は 2p23 にコードされ、インスリン受容体ファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼである。t (2;5) 転座に代表される ALK 陽性 ALCL は予後が良いといわれる。しかし、プレントキシマブ ベドチンでは ALK 陽性患者、ALK 陰性患者でそれぞれ全奏功割合 (81% vs. 88%)、完全奏功割合 (69% vs. 52%) と、ALK 陽性、陰性に関わら



No. at Risk/events

OS	58/0	55/3	53/5	47/10	39/12	29/15	20/16	11/17	4/18	0/18
PFS	58/0	52/5	42/15	36/20	31/21	19/26	12/26	7/27	2/29	0/29

全生存率が50%未満に到達しておらず、全生存期間中央値はでていない。無増悪生存期間中央値は13.3カ月であった。

(J Clin Oncol 30 : 2190-2196, 2012 より改変)

図2 再発・難治性ALCLに対するブレントキシマブ ベドチンの第II相試験

ず、効果は同等であった。ブレントキシマブ ベドチンは単剤にて、再発・難治性のALCLに対する有望な救援療法であり、本剤で完全奏功が得られた後には、良好な奏功持続期間が期待しうる。若年患者では、奏功後に引き続いて、造血幹細胞移植が考慮されるが、無治療で奏功持続を認める患者も存在するので、移植の適否を決める上では、今後、さらなる多数例での検討や、長期のフォローアップデータが注目される。

再発・治療抵抗性CD30陽性非ホジキンリンパ腫に対するブレントキシマブ ベドチンの第II相試験における、subset analysisとしてCD30陽性PTCL 35人 (PTCL-NOS 22人, AITL 13人) の報告³⁾では、全奏功割合41%、完全奏功割合24%であった。興味深いのは、病理中央判定でCD30が検出できなかった患者が6人(17%)おり、また、奏功が得られた14人中9人(64%)は病理中央判定でCD30陽性率が15%以下であった。CD30発現の程度の治療反応性には明らかな関連が認められず、CD30が低発現の患者にも有望な薬剤として期待される。再発・治療抵抗性CD30陽性PTCLに対

するブレントキシマブ ベドチンの有効性が示唆され、今後の多数例でのさらなる検討が望まれる。

自家移植後再発・治療抵抗性CD30陽性ホジキンリンパ腫に対するブレントキシマブ ベドチン単剤の臨床第II相試験⁴⁾では、ブレントキシマブ ベドチンが1.8mg/kgの3週間ごと投与を1コースとして、最大16コースまで施行された。全奏功割合は75%、完全奏功割合は34%であり、無増悪生存期間は5.6カ月、完全奏功後の奏功持続期間中央値は20.5カ月であった。本試験により、自家移植歴を含む濃厚な治療歴を有する再発・治療抵抗性ホジキンリンパ腫においても、ブレントキシマブ ベドチン単剤の有効性が確認された。

未治療ホジキンリンパ腫を対象としたブレントキシマブ ベドチンとABVD療法またはAVD療法との併用の臨床試験⁵⁾はいずれも、第1コース中に用量制限毒性(brentuximab vedotin 0.6mg/kg, 0.9mg/kg, 1.2mg/kg)の発現は認められず、最大耐用量は1.2mg/kgとなった。ABVD療法群もAVD療法群も95%以上の有効性を認めたが、ABVD療法群

で肺毒性が高頻度に発現し、6人(24%)はgrade 3以上、3人は肺毒性あるいは肺毒性に付随した合併症により死亡した。一方でAVD療法群は肺毒性を認めなかった。その他の主な有害事象は末梢神経障害、好中球減少、発熱性好中球減少などで、いずれも管理可能であった。ブレンツキシマブ ベドチンを従来の標準的な化学療法であるABVD療法と併用する場合にはブレオマイシンは禁忌で、ブレンツキシマブ ベドチン(1.2mg/kg、2週ごと)併用AVD療法が良いとされる。しかし、これがABVD療法に代わる標準的な治療になり得るかは、今後の臨床試験の結果が待たれる。

日本人を対象とした国内第I/II相試験⁶⁾は再発・治療抵抗性HLまたはALCLを対象に行われた。第I相パートでは用量制限毒性は認めず、1.8mg/m²の3週ごとを推奨用量として、第II相試験が行われた。登録された20人のgrade 3以上の有害事象はリンパ球減少、白血球減少、好中球減少、低リン血症であった。また、末梢神経障害は9人(45%)に認められたが、grade 2以下であった。全奏功割合、完全奏功割合はそれぞれHLで64%、21%、またALCLで83%、33%であった。本試験や前述の海外試験らの結果をもって、2014年1月にブレンツキシマブ ベドチンは再発・難治性HLおよびALCLに対して承認を取得した。

再発・難治性HL、ALCLに対して、ブレンツキシマブ ベドチン単剤の有効性は揺るぎないものとなったが、従来の救済化学療法との併用療法については、未知であるので、効果・安全性が明らかになるまで、実地診療での併用は慎重なうえにはいけない。従来の救済療法では効果と安全性の面から、移植までつなげることができなかった状況でも、ブレンツキシマブ ベドチン単剤療法は病勢を制御しながら、臓器障害をきたすことなく、活動性や筋力を回復し、ドナーコーディネートまでの時間を確保して、自家移植や同種移植を行うことも可能となりえる。自家移植のための幹細胞採取効率が担保できるのか、難治性・再発性悪性リンパ腫への

同種移植の位置づけが確立されていない面があり、さらに移植成績にどのような影響があるのか不明な点が多いが、ブレンツキシマブ ベドチンは再発してから移植までの橋渡しの位置づけが可能となるだろう。

ブレンツキシマブ ベドチンは抗体と薬物を酵素切断可能なリンカーで結合させた抗体薬物複合体(antibody drug conjugate: ADC)である。ADCには、これ以外に急性骨髄性白血病を対象にCD33を標的とするゲムツズマブ オゾガマイシン(gemtuzumab ozogamicin)、乳がんを対象にHER2を標的としたトランスツズマブ エムタンシン(transtuzumab emtansine)、急性リンパ性白血病を対象にCD22を標的とするイノツズマブ オゾガマイシン(inotuzumab ozogamicin)(臨床試験中)などがあるが、単剤投与がほとんどで、いずれも他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の安全性が確立されているものは少ない。従来の化学療法との併用療法で、毒性が高くなり、臨床試験が中止になる例や、承認を取り消されたADCもあり、本剤との併用療法も実臨床で行わず、臨床試験での検証が望まれる。

保険適応外のCD30陽性の悪性リンパ腫には、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、免疫芽球形リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫などがあり、これらへの使用例の報告⁷⁾があり、今後の適応拡大が期待される。

II モガムリズマブ Mogamurizumab (抗CCR4抗体)

1. 治療薬の特性

モガムリズマブ(Mogamurizumab)は、分子量約149,000のヒトCCケモカイン受容体4(CC chemokine receptor 4: CCR4)に対する遺伝子組換えヒト化抗CCR4モノクローナル抗体で、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。モガムリズマブは、糖鎖からフコースを取り除くという、強活性抗体作成技術

のひとつであるポテリジェント技術を用いて作成されたポテリジェント抗体で、ADCC 活性が高まっている。そのため、従来型抗体と比較して、低投与量で高い抗腫瘍効果が得られる⁸⁾。

保険適応は、初発、再発・難治性を問わず CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫と、再発・難治性の CCR4 陽性 PTCL あるいは再発・難治性の CCR4 陽性皮膚 T 細胞性リンパ腫である。単剤療法ではモガムリズマブを 1 回 1mg/kg、1 週間ごと、最大投与回数 8 回までである。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法では 1 回 1mg/kg、2 週間ごと、最大投与回数 8 回までである。輸注反応 (infusion reaction) の軽減目的で、30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモンなどの投与を行う。

主な有害事象は血球減少 (リンパ球減少、好中球減少)、皮膚障害、輸注反応 (infusion reaction)、感染症、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、腫瘍崩壊症候群などがある⁹⁾。1mg/kg までの範囲で用量制限毒性は特にならない。

著者らは、モガムリズマブ投与後、grade 4 のリンパ球減少が長期に続き、重症ウイルス肺炎を合併した症例を経験した。また、皮膚障害は Stevens-Johnsons 症候群の重篤な有害事象に至った例が発生している一方で、皮疹が生じた症例では、臨床的有用性が高いと報告されている。また、HBV の再活性例が報告されている¹⁰⁾ので、B 型肝炎対策ガイドラインに準じた対応を要する。

2. 治療の基礎となる病態・機序

CCR4 は、ATL 患者の約 90% に発現しており、ATL 以外の T 細胞リンパ腫にも発現している。さらに ATL と PTCL においては、CCR4 発現は予後不良因子となっている¹¹⁾。また、正常な組織においては、CCR4 抗原は制御性 T 細胞 (Treg) やヘルパー T 細胞 (Th2) にも発現している。前述のプレントキシマブ ベドチンと違い、抗癌剤の結合はなく、モノクローナル抗体のみのため、抗体そのものの直接的な腫瘍細胞障害作用はない。作用機序は ADCC 活性による抗腫瘍効果である。ADCC 活性は、

標的細胞 (腫瘍細胞) の抗原に結合した抗体に、NK 細胞や単球などのエフェクター細胞が Fc 受容体を介して結合し、エフェクター細胞から放出されるパーファリンなどの細胞傷害活性物質により、標的細胞を傷害する作用である。また、モガムリズマブは CCR4 抗原が発現している正常な Treg の低下により細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞の活性が高まることが予想され、それによる抗腫瘍効果も期待される。

使用前に CCR4 抗原が発現していることをポテリジオテストなどで確認する必要がある、末梢血や骨髄の腫瘍細胞なら FCM で、リンパ節など生検標本では免疫組織化学染色 (IHC) 法で評価を行う。

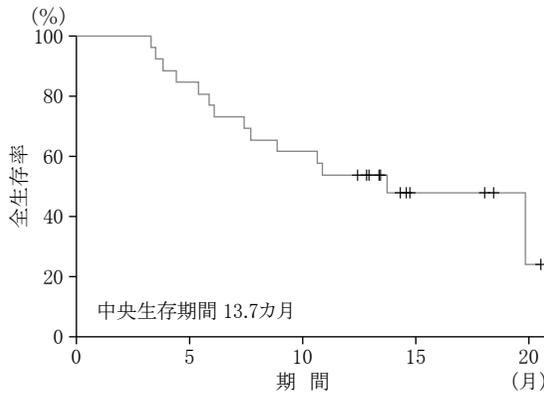
3. 従来の治療へ新規治療はどのようにくまれているか

再発・治療抵抗性 ATL に対するモガムリズマブ単剤療法の第 II 相試験⁹⁾では、全奏功割合は 50%、無増悪生存割合 (progression free survival: PFS) と全生存割合の中央値はそれぞれ、5.2 カ月、13.7 カ月であった。臓器特異性があり、末梢血で 13/13 (100%)、皮膚で 5/8 (63%) と有効性は高いが、リンパ節病変では 3/12 (25%) と、その効果は限定的である (図 3)。

これまで再発または難治性のみ適用であったが、初発 ATL 患者を対象に VCAP-AMP-VECP 療法 ± モガムリズマブ第 II 相試験の結果を受けて、2014 年 12 月に保険適応拡大があり、初発例にも使用可能になった。

CCR4 陽性の再発 PTCL/CTCL を対象として第 II 相試験¹²⁾では、37 例 (PTCL 29 例、CTCL 8 例) に mogamurizumab 1.0mg/kg、1 週ごと、計 8 回の単剤療法が施行され、全奏功率 35%、完全奏功率 14% であった。

ATL は化学療法前の皮膚浸潤だけでなく、化学療法開始後に皮疹をみることもよくある。化学療法開始後に出現する皮疹は、ATL の浸潤以外に感染症や薬疹 (アロプリノール、ST 合剤、モガムリズマブなど) の可能性があり、皮膚生検も含めて、皮膚科と併診が良い。ま



部位	奏効率 n(%)	病型	奏効率 n(%)
末梢血	13/13(100%)	急性型	6/14(43%)
皮膚	5/8(63%)	リンパ腫型	2/6(33%)
リンパ節	3/12(25%)	予後不良慢性型	5/16(83%)

再発 ATL に対してモガムリズマブの単剤療法。生存期間中央値は 13.7 カ月。しかし、臓器特異性があり、末梢血、皮膚では効果は高いが、リンパ節病変には限定的である。(J Clin Oncol 30 : 837-842, 2012 より改変)

図 3 再発 ATL に対するモガズリムマブの第 II 相試験

た、CCR4 抗原は正常な制御性 T 細胞 (Treg) やヘルパー T 細胞 (Th2) にも発現しており、モガムリズマブの投与後、正常な Treg の低下により細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞の活性が高まることが予想される。これにより ADCC 活性以外の抗腫瘍効果が期待できる反面、Treg の低下により自己免疫疾患の増悪が懸念される。それらを示唆する症状が出現した際はモガムリズマブの関与の可能性を念頭におく必要がある。

このようにモガムリズマブの毒性の評価はまだ不十分で、今後の解析とそれに基づく対処法の確立が待たれる。

まとめ

抗体薬が登場し、再発・難治の悪性リンパ腫の治療成績を改善するのは間違いない。しかし、投与方法は単剤療法・併用療法か、投与時

期は初発・初再発・第二再発以降か、治療目標として、自家移植前の疾患コントロール・自家移植後再発のサルベージ療法、維持療法か、など、その位置づけは不明な点も多い。登場したばかりの新薬であり、今後よく計画された臨床試験で確立されるべきである。高額な薬剤であり、実地診療では、その適応や毒性に十分な注意を払って使用すべきである。

文献

- 1) Deng C, Pan B, O'Connor OA : Brentuximab vedotin. Clin Cancer Res 19 : 22-27, 2013.
- 2) Pro B, Advani R, Brice P et al : Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma : results of a phase II study. J Clin Oncol 30 : 2190-2196, 2012.
- 3) Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL et al : Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. Blood 123 :

- 3095-3100, 2014.
- 4) Younes A, Gopal AK, Smith SE et al : Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* **30** : 2183-2189, 2012.
 - 5) Younes A, Connors JM, Park SI et al : Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma : a phase I, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol* **14** : 1348-1356, 2013.
 - 6) Ogura M, Tobinai K, Hatake K et al : Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer Sci* **105** : 840-846, 2014.
 - 7) Ranjana A, Oki Y, Shustov AR et al : Brentuximab vedotin for relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma : preliminary results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2012 (suppl : abstr 8070).
 - 8) Niwa R, Shoji-Hosaka E, Sakurada M et al : Defucosylated chimeric anti-CC chemokine receptor 4 IgG1 with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity shows potent therapeutic activity to T-cell leukemia and lymphoma. *Cancer Res* **64** : 2127-2133, 2004.
 - 9) Ishida T, Joh T, Uike N et al : Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma : a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* **30** : 837-842, 2012.
 - 10) Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y et al : Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepato Res* **44** : 354-357, 2014.
 - 11) Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A et al : CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res* **10** : 5494-5500, 2004.
 - 12) Ogura M, Ishida T, Hatake K et al : y 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. *J Clin Oncol* **32** : 1157-1163, 2014.

*

*

*