

2010 20072A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床事業

(H22-がん臨床-一般-031)

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 とジドブジン併用療法の有用性の検証

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塚崎 邦弘

平成23 (2011) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床事業

(H22- がん臨床 - 一般 -031)

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 とジドブジン併用療法の有用性の検証

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塚崎 邦弘

平成23 (2011) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告書

- 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 とジドブジン併用療法の
有用性の検証に関する研究 1
長崎大学 塚崎 邦弘

II. 分担研究報告書

1. 成人 T 細胞白血病リンパ腫の新規治療に関する研究 10
福岡大学 石塚 賢治
2. 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 とジドブジン併用療法の
有用性の検証 12
独立行政法人 国立病院機構九州がんセンター 鶴池 直邦
3. 成人 T 細胞白血病リンパ腫の発症リスクに関する研究 20
慈愛会 今村病院分室 宇都宮 與
4. 「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 とジドブジン併用療法の
有用性の検証」臨床試験の実施に関する研究 23
独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 飛内 賢正

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 32

IV. 研究成果の刊行物・別刷 34

I. 総括研究報告書

総括研究報告書

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 とジドブジン併用療法の

有用性の検証に関する研究

研究代表者 氏名 塚崎邦弘 所属 長崎大学

研究要旨：未治療 indolent 成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）患者に対するより有用な治療法を開発するため、それぞれ欧米伯と日本で標準治療とされているインターフェロン α （IFN）/ジドブジン（AZT）療法と watchful waiting 療法との第Ⅲ相比較試験を日本臨床腫瘍グループ（JCOG）リンパ腫班（LSG）で行うためのプロトコールを作成した。さらには本研究の附随研究として、IFN/AZT 療法の効果と関連する分子異常について患者検体を用いて網羅的に発現解析とゲノム異常解析をおこない、治療反応性と関連させ、治療反応性を予測するバイオマーカーを解明することを立案した。本試験を高度医療評価制度によって実施するために、厚生労働省へ事前面談に出向き、そのタイムスケジュールを確認した。さらには、来年度から予定している本臨床試験への患者登録を推進するために、他の HTLV-1 関連班と協同で、患者、医療機関への情報提供を行った。IFN/AZT 併用療法の有用性が検証された場合、両薬剤の本疾患に対する薬事法上の適応拡大の承認（効能追加）、保険適用を目指している。

A. 研究目的

ヒトTリンパ球向性ウイルスI型（HTLV-1）が病因である成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）は、多様な病態をとる難治性の造血器腫瘍である。

未治療 indolent ATL 患者に対するより有用な治療法を開発するため、高度医療評価制度によって、それぞれ欧米伯と日本で標準治療とされているインターフェロン α （IFN）/ジドブジン（AZT）療法と watchful waiting 療法との第Ⅲ相比較試験を日本臨床腫瘍グループ（JCOG）リンパ腫班（LSG）で行う。IFN/AZT 併用療法の有用性が検証された場合、両薬剤の本疾患に対する薬事法上の適応拡大の承認（効能追加）と保険適用を目指す。

B. 研究方法

(1) 臨床試験プロトコールの作成を、以下の項目を検討しつつ行った。

- A) 臨床試験に用いる治療レジメンの決定
- B) 病型・リスク群などの適格規準及び層別化の設定
- C) 主評価項目の規準の設定
- D) 薬剤量変更規準の設定
- E) 効果判定基準の設定
- F) 試験デザインと必要症例数/登録・追跡期間の設定

(2) 高度医療評価制度による本臨床試験の開始準備

分担研究者と研究協力者が協議のうえ、厚生労働省の担当者と事前面談を行う。

(3) 他の HTLV-1 関連疾患の研究班との交

流

本臨床試験への患者登録を速やかにするため、他の HTLV-1 関連疾患の研究班と班会議・研究会等で協議する。

(倫理面への配慮)

患者選択規準・治療中止規準を慎重に検討して個々の患者の安全性を確保し、試験参加による不利益が最小限になるよう配慮する。また、ヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い以下を遵守する。

(1) プロトコールの施設倫理委員会の承認を必須とする。

(2) すべての患者に説明文書を用いた十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後、自由意志による同意を本人より文書で得る。

(3) データの取り扱い上、直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報（プラバシー）保護を厳守する。

(4) プロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

(1) 臨床試験プロトコールの作成

平成 20 年の単年度の厚生労働省科学研究費補助金・医療技術実用化総合研究事業で立案した研究実施計画書（プロトコール）コンセプトによってフルプロトコールを作成した。

対象は、20 歳以上、75 歳未満の未治療 ATL で、全身状態と主要臓器機能が保たれており、文書同意を取得した indolent ATL 患者。治療内容は、スミフェロン DS 600 万単位/レトロビル 600mg。奏効が 12 週以上持続すれば、両薬剤とも 50%に減量する。当初は第 II 相試験を計画していたが、watchful waiting のヒストリカル・コントロールとして信頼に足る

データがないため、watchful waiting と直接比較するランダム化第 III 相試験を行う。本試験では watchful waiting 群の 2 年無イベント生存割合を 60%と仮定し、IFN/AZT 療法はこれに 20%上回る必要があるとした。有意水準片側 5%、検出力 70%、登録期間 3 年、追跡期間 2 年とし、74 例を予定症例数とした。LSG 班会議で JCOG データセンター (DC) とも協議し、プロトコールコンセプト作成時に懸案となっていた主評価項目であるイベント（増悪）の定義は、多数例での調査結果 (Takasaki Y, Tsukasaki K, et al. Blood, 2010) に基づいてより明確なものに変更した。

さらには本研究の附随研究として、IFN/AZT 療法の効果と関連する分子異常について患者検体を用いて網羅的に発現異常解析とゲノム異常解析をおこない、治療反応性と相関させ、治療反応性を予測するバイオマーカーを解明する。このプロトコール案を JCOG-LSG、DC そして解析施設の研究協力者と協議して作成した。

(2) 高度医療評価制度による本臨床試験の開始準備

主任研究者と分担研究者、JCOG-DC と製薬企業の研究協力者が厚生労働省医政局研究開発振興課の担当者と以下のように事前面談した。上記のプロトコールが JCOG で承認された後に速やかに主任研究者と分担研究者の施設がそれぞれ申請医療機関と協力医療機関となって高度医療の申請をおこない、高度医療評価制度下で IFN と AZT を用いた臨床試験を実施するための申請書作成にあたっての注意点、タイムスケジュールを共有した。参加した研究者は、この事前面談で高度医療の申請にあたっての共同作業の手順について協議し、上記のプロトコール作成と並行して申請の準備を進めている。

(3) 他の HTLV-1 関連疾患の研究班との交流

HTLV-1 母児感染とキャリアについてのこれまでの厚生労働省科学研究費班などの研究成果を受けて、来年度から HTLV-1 妊婦健

診が全国で行われることになった。妊婦への HTLV-1 指導に当たる医療者の研修のための手引書の作成、ATL などの HTLV-1 関連疾患に対するキャリアの不安への対応、さらには関連疾患の診療の向上のため、他の HTLV-1 関連疾患についての研究班との交流を以下のように行った。8月に開催された HTLV-1 研究会で各班長報告を行い、研究の進捗状況と今後の対応について情報を共有した。さらには鶴池班との合同班会議を2月に行い、ATL 患者の臨床研究参加促進を図るためのリクルートシステムの開発の推進について、両臨床試験参加施設のメンバーと意見交換し、共通認識を持つにいたった。引き続き2月の HTLV-1 関連合同班会議では、本臨床試験の意義を紹介し、患者リクルートのための基盤を作った。またこれらの班の協同で全国のがん拠点病院、血液内科または皮膚悪性腫瘍の専門医がいる病院へATL診療の実態と意識調査を行い、その結果をATL患者の臨床研究参加促進へつなげるために解析した。その結果をもとに協同で患者、診療医、研究者を対象としたWebsiteを立ち上げ、ATLほかのHTLV-1関連疾患についての啓発とJCOGリンパ腫班や鶴池班によるATLに対する臨床試験の紹介する準備を進めている。

D. 考察

本ランダム化第Ⅲ相試験は、ATL患者発生が多く臨床試験実施体制の整った日本ではできない研究である。次年度以降は、今年度に作成したフルプロトコールのJCOG委員会での審査・承認、引き続いての高度医療評価会議及び先進医療専門家会議での審査・承認までの迅速化を図り、試験開始後の症例登録を推進する。試験結果がよく標準治療の確立というエビデンスを創出できれば、企業、学会、患者団体に働きかけてATLに対するIFNとAZTの薬事法上の適応拡大の承認、保険適用を目指す。さらには患者検体を用いて分子生物学的な研究を行い、ATLに対する層

別化治療法の開発も試みる。以上の結果を踏まえて、他のHTLV-1関連疾患についての研究班とも共同し、HTLV-1関連疾患の総合対策に寄与することを目指す。

E. 結論

未治療 indolent ATL 患者に対するより有用な治療法を開発するため、それぞれ欧米と日本で標準治療とされている IFN/AZT 療法と watchful waiting 療法との第Ⅲ相比較試験を高度医療評価制度によって JCOG-LSG で行うための、プロトコールを作成した。来年度から予定している本臨床試験への患者登録を推進するために、他の HTLV-1 関連班と協同で、患者・医療機関への情報提供を行った。IFN/AZT 併用療法の有用性が検証された場合、両薬剤の本疾患に対する薬事法上の適応拡大の承認（効能追加）、保険適用を目指している。

F. 健康危険情報

臨床試験登録を開始していないため、該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Chou T, Tobinai K, Uike N, Asakawa T, Saito I, Fukuda H, Mizoroki F, Ando K, Iida S, Ueda R, Tsukasaki K, Hotta T; the Lymphoma Study Group (LSG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG), Japan. Melphalan-Prednisolone and Vincristine-Doxorubicin-Dexamethasone Chemotherapy followed by Prednisolone/Interferon Maintenance Therapy for Multiple Myeloma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0112. Jpn J Clin Oncol. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print]
2. Hieshima K, Nagakubo D, Shigeta A,

- Tanaka Y, Hoshino H, Tsukasaki K, Yamada Y, Yoshie O. c-Maf suppresses human T-cell leukemia virus type 1 Tax by competing for CREB-binding protein. *Cancer Sci.* 2011 Jan 18. [Epub ahead of print]
3. Hasegawa H, Yamada Y, Tsukasaki K, Mori N, Tsuruda K, Sasaki D, Usui T, Osaka A, Atogami S, Ishikawa C, Machijima Y, Sawada S, Hayashi T, Miyazaki Y, Kamihira S. LBH589, a deacetylase inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via activation of a novel RAIDD-caspase-2 pathway. *Leukemia.* 2011 Jan 18. [Epub ahead of print]
 4. Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi YL, Mano H, Marquez V, Hayashi T, Yanagihara K, Moriwaki Y, Miyazaki Y, Kamihira S, Yamada Y. Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. *Haematologica.* 2011 Jan 12. [Epub ahead of print]
 5. Tobinai K, Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Hotta T, Watanabe T, Morishima Y, Igarashi T, Terauchi T, Ohashi Y; All Collaborators of the IDEC-C2B8 Study Group in Japan. Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: 7-year follow-up results. *Cancer Sci.* 2010 Dec;101(12):2579-85.
 6. Ishitsuka K, Fukushima T, Tsukasaki K, Tobinai K. Is Zidovudine and Interferon-Alfa the Gold Standard for Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma? *J Clin Oncol.* 2010 Oct 4. [Epub ahead of print].
 7. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimarui K, Koh KR, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, Yamaguchi K, for the Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood.* 116(8):1211-1219. 2010.
 8. Masuda M, Maruyama T, Ohta T, Ito A, Hayashi T, Tsukasaki K, Kamihira S, Yamaoka S, Hoshino H, Yoshida T, Watanabe T, Stanbridge EJ, Murakami Y. CADM1 interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human T-cell leukemia virus type I-transformed cells and adult T-cell leukemia cells. *J Biol Chem.*;285(20):15511-22. 2010.
 9. Sasaki D, Doi Y, Hasegawa H, Yanagihara K, Tsukasaki K, Iwanaga M, Yamada Y, Watanabe T, Kamihira S. High Human T Cell Leukemia Virus Type-1(HTLV-1) Provirus Load in Patients with HTLV-1 Carriers Complicated with HTLV-1-unrelated disorders. *Virology.* 2010 Apr 28;7(1):81. [Epub ahead of print].
 10. Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, Kaba H, Mukai K, Nakamura S, Ohshima K, Hotta T, Shimoyama M. Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 51(5):813-821. 2010.

11. Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, Tawara M, Joh T, Kohno T, Yamada Y, Kamihira S, Ikeda S, Miyazaki Y, Tomonaga M, Tsukasaki K. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). *Blood* 115(22): 4337-4343. 2010.
 12. Yanagihara K, Kitagawa Y, Tomonaga M, Tsukasaki K, Kohno S, Seki M, Sugimoto H, Shimazu T, Tasaki O, Matsushima A, Ikeda Y, Okamoto S, Aikawa N, Hori S, Obara H, Ishizaka A, Hasegawa N, Takeda J, Kamihira S, Sugahara K, Asari S, Murata M, Kobayashi Y, Ginba H, Sumiyama Y, Kitajima M.: Evaluation of pathogen detection from clinical samples by real-time polymerase chain reaction using a sepsis pathogen DNA detection kit. *Crit Care*. 14(4):R159,2010 [Epub 2010 Aug 24].
 13. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, Yamada Y, Hanada S, Tamura K, Nakamura S, Inagaki H, Oshima K, Kiyoi H, Ishida T, Shitara K, Akinaga S, Ogura M, Tomonaga M, Ueda R. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 28(9):1591-1598.2010.
 14. Seki R, Ohshima K, Nagafuji K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, Makino S, Eto T, Moriuchi Y, Taguchi F, Kamimura T, Tsuda H, Ogawa R, Shimoda K, Yamashita K, Suzuki K, Suzushima H, Tsukazaki K, Higuchi M, Utsunomiya A, Iwahashi M, Imamura Y, Tamura K, Suzumiya J, Yoshida M, Abe Y, Matsumoto T, Okamura T. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Japan: a retrospective analysis of 1,057 cases from Kyushu Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*. 91(2):258-66, 2010.
- 和文雑誌
1. 塚崎邦弘 : [特集・難治性悪性リンパ腫の治療戦略] 5. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫. *血液フロンティア* 20(2), 187-195, 2010
 2. 塚崎邦弘 : [特集 T/NK 細胞腫瘍研究の展開] T 細胞腫瘍に対する新薬開発の現状. *血液・腫瘍科* 60(5) : 608-613, 2010
 3. 塚崎邦弘 : 「特集 白血病の治療」成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する薬物療法の進歩. *Medical Science Digest* 36(7) : 876-879, 2010.
 4. 塚崎邦弘 : [白血病治療の進歩]成人 T 細胞白血病に対する新規治療. *Bio Clinica* 25(7) : 602-607, 2010
 5. 塚崎邦弘 : [特集 : リンパ系腫瘍研究におけるわが国からの情報発信と今後の課題]ATL 診療に関する国際的合意形成と ATL 臨床研究の今後の方向性. *血液・腫瘍科* 61(1) : 7-14, 2010
 6. 塚崎邦弘 : [第 71 回日本血液学会学術集会 シンポジウム 3 Recent Progress in Pathogenesis and Treatment for T/NK-cell Malignancies]ATL 診療に関する国際的合意. *臨床血液* 51(7) : 493-499, 2010
 7. 塚崎邦弘 : [血液疾患における分子標的治療 ドラッグラグ解消に向けて] II. 悪性リンパ腫 B. 我が国で開発中もしくは開発予定の新規分子標的薬 11. I Mi d (レナリドミド) による ATL を含む T 細胞リンパ腫の治療と開発状況. *血液フロンティア別冊* 20(S1) : 1635-1640, 2010
 8. 塚崎邦弘 : [第 72 回日本血液学会学術集会 教育講演 プログレッシブ P-4]ATL. *臨床血液* 51(10) : 1595-1606, 2010

9. 今泉芳孝、塚崎邦弘：[エビデンスに基づくリンパ腫の治療とあらたな展開]成人T細胞白血病リンパ腫. 医学のあゆみ 235(5) : 531-536, 2010

和文書籍

1. 塚崎邦弘、朝長万左男：【2 白血球系疾患】5. 慢性リンパ性白血病. 臨床病態学 第一巻 第四版(北村聖総編集, ヌーヴェルヒロカワ(東京), p617-618 所収) 2010
2. 塚崎邦弘、朝長万左男：【2 白血球系疾患】6. 成人T細胞白血病・リンパ腫. 臨床病態学 第一巻 第四版(北村聖総編集, ヌーヴェルヒロカワ(東京), p618-619 所収) 2010
3. 塚崎邦弘、朝長万左男：【2 白血球系疾患】9. 白血球機能異常症. 臨床病態学 第一巻 第四版(北村聖総編集, ヌーヴェルヒロカワ(東京), p621-622 所収) 2010
4. 塚崎邦弘、朝長万左男：【2 白血球系疾患】11. 伝染性単核球症. 臨床病態学 第一巻 第四版(北村聖総編集, ヌーヴェルヒロカワ(東京), p622-623 所収) 2010
5. 塚崎邦弘、朝長万左男：【2 白血球系疾患】12. 類白血病反応. 臨床病態学 第一巻 第四版(北村聖総編集, ヌーヴェルヒロカワ(東京), p624 所収) 2010
6. 塚崎邦弘、今泉芳孝：16CASE 皮疹と白血球増多を指摘された56歳男性. 血液疾患 BLOOD DISEASES (嘉数直樹、岡本真一郎編集, 日本医事新報社(東京), p 160-167 所収) 2010
7. 今泉芳孝、塚崎邦弘：XIII-3 リンパ腫. 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2010-2011 (門脇 孝、小室一成、宮地良樹監修、(株)メディカルレビュー社(大阪), p609-615 所収) 2010
8. 今泉芳孝、塚崎邦弘：[III. 血液腫瘍の治療・予後の現状]3. 慢性リンパ性白血病と成人T細胞白血病・リンパ腫. 血液

疾患の病診連携. (鈴宮淳司、竹尾高明、伊豆津宏二編集、(株)医薬ジャーナル社(大阪・東京), p78-88 所収) 2010

9. 塚崎邦弘：[II. T細胞リンパ腫]3. 成人T細胞白血病・リンパ腫の臨床病態と治療法の選択. 血液診療エキスパート 悪性リンパ腫. (金倉讓監修、鈴木律朗、伊豆津宏二、山口素子編集、(株)中外医学社(東京), pp176-184 所収) 2010.
 10. 塚崎邦弘：50歳のATLリンパ腫型. 血清カルシウム値が16ml/dlある. さてどうしよう? 造血器腫瘍治療 2版 これは困ったぞ, どうしよう! (押味和夫監修、木崎昌弘、松村 到編集、(株)中外医学社(東京), pp158-159 所収) 2010.
 11. 塚崎邦弘：[VI. 造血器がん B. リンパ腫]6. ATLに対する治療のエビデンス. 日本独自のエビデンスは? 2011-2012 EBM がん化学療法・分子標的治療法(西條長宏監修、大津 敦、古瀬純司、中川和彦、徳田 裕、南 博信、島 清彦、田村和夫編集、(株)中外医学社(東京), pp521-525 所収) 2010.
 12. 塚崎邦弘：[IX章 血液・造血器系の症状・徴候と疾患 2. 血液・造血器系疾患]I. 伝染性単核球症. NURSING看護学テキスト 疾病と治療II (総編集 松田暉、萩原俊男、難波光義、鈴木久美、林直子総編集、(金倉 讓担当編集)、(株)南江堂(東京), pp257-258 所収) 2010.
 13. 塚崎邦弘：[IX章 血液・造血器系の症状・徴候と疾患 2. 血液・造血器系疾患]M. 成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL/ATLL). NURSING看護学テキスト 疾病と治療II (総編集 松田暉、萩原俊男、難波光義、鈴木久美、林直子総編集、(金倉 讓担当編集)、(株)南江堂(東京), pp267-268 所収) 2010.
2. 学会発表
1. Tsukasaki K, Ogura M, Nagai H,

- Taguchi J, Suzuki T, Maruyama D, Uchida T, Oyama T, Hotta T, Tobinai K : Orlando, FL, 52th American Society of Hematology Annual Meeting : Phase I Study of Forodesine (BCX1777), An Oral PNP Inhibitor In Patients with Relapsed or Refractory T/NK Malignancies. Blood 116(21):750,2010
2. Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Katayama N, Seto M: Orlando, FL, 52th American Society of Hematology Annual Meeting Array Comparative Genomic Hybridization Revealed Polyclonality In Acute Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma and PTCL NOS. Blood 116 (21) :1277,2010
 3. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takamoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R : Orlando, FL, 52th American Society of Hematology Annual Meeting : Multicenter Phase II Study of KW-0761, a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, In Relapsed Patients with Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma(ATL). Blood 116(21):129,2010
 4. Watanabe T, Morishima Y, Shibata T, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Tsukasaki K, Hotta T, Tobinai K : Orlando, FL, 52th American Society of Hematology Annual Meeting : Phase II/III Study of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone with Rituximab (R-CHOP) Versus Biweekly CHOP with Rituximab (R-Bi-CHOP) In Untreated Advanced-Stage Indolent B-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0203 Trial. Blood 116(21):193,2010
 5. 渡邊俊樹、森内浩幸、塚崎邦弘、土居 浩、石母田 衆、宮村庸剛、小林行治 : 地域間連携シンポジウム 2010 in 長崎 ATL(成人 T 細胞白血病・リンパ腫)研究の推進にむけて : パネルディスカッション 「ATL の最新情報今後の課題」長崎,2010.
 6. 塚崎邦弘 : 第 8 回日本臨床腫瘍学会学術集会 : ランチョンセミナー 6 : T 細胞リンパ腫に対する新薬の開発動向. 東京,2010
 7. 塚崎邦弘 : 第 50 回日本リンパ網内系学会総会シンポジウム 3 CLL と鑑別を要する疾患. 新潟,2010.
 8. 渡邊俊樹、中内啓光、濱口 功、長谷川秀樹、小川誠司、塚崎邦弘 : 第 3 回 HTLV-1 研究会・合同班会議 : 東京,2010
 9. 塚崎邦弘 : 第 3 回 HTLV-1 研究会・合同班会議 : 厚生労働科学研究費・文部科学省科学研究費研究班合同班会議 研究班報告「高度医療評価制度による ATL に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の有用性の検証」. 東京,2010
 10. 渡邊俊樹、塚崎邦弘、出雲周二、山野嘉久、齊藤 滋、徳留信寛、馬場昌範、菅付加代子、山越里子 : 第 3 回 HTLV-1 研究会・合同班会議 : 東京,2010
 11. 佐々木大介、今泉芳孝、山田恭暉、尾坂明美、長谷川寛雄、塚崎邦弘、鶴田一人、森沙耶香、土井裕子、臼井哲也、柳原克紀、上平 憲 : 第 3 回 HTLV-1 研究会・合同班会議 : 東京,2010

12. 石塚賢治、福島卓也、塚崎邦弘：第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議：東京,2010
13. 高崎由美、岩永正子、今泉芳孝、俵正幸、城達郎、山田恭暉、上平憲、河野友子、池田柊一、宮崎泰司、朝長万左男、塚崎邦弘：第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議：東京,2010
14. 谷口広明、今泉芳孝、土屋健史、今西大介、田口潤、波多智子、福島卓也、新野大介、塚崎邦弘、大島孝一、宮崎泰司：第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議：東京,2010
15. 佐々木大介、今泉芳孝、山田恭暉、尾坂明美、長谷川寛雄、塚崎邦弘、鶴田一人、森沙耶香、土井裕子、臼井哲也、柳原克紀、上平憲：第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議：東京,2010
16. 糸永英弘、福島卓也、田口潤、今泉芳孝、今西大介、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司：平成22年8月28日(土)：日本内科学会第290回九州地方会：骨髓線維化を来した成人T細胞性白血病・リンパ腫の1例。佐賀,2010
17. 原田直樹、田口潤、今泉芳孝、今西大介、波多智子、福島卓也、塚崎邦弘、宮崎泰司：日本内科学会第291回九州地方会：特発性血小板減少性紫斑病の発症15ヶ月に自己免疫性溶血性貧血を発症したEvans症候群の1例。鹿児島2010
18. Murakami Y, Masuda M, Maruyama T, Ohta T, Ito A, Hayashi T, Tsuakasaki K, Kamihira K, Yamaoka S, Hoshino H, Yoshida T, Watanabe T.:第69回日本癌学会学術総会：A Cell adhesion molecule CADM1 interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human adult T-cell leukemia cells. 大阪,2010.
19. Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Katayama N, Seto M：第69回日本癌学会学術総会：Oligoarray CGH revealed similarity of genomic profiles between clinically defined acute type ATLL and PTCL, NOS. 大阪,2010.
20. 塚崎邦弘：第72回日本血液学会学術集会：教育講演P-4：ATL. 横浜,2010
21. Junya Makiyama J, Taguchi J, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Fukushima T, Hata T, Tsukasaki K, Miyazaki Y, Ishimatsu Y, Hayashi T：第72回日本血液学会学術集会：Progressive metastatic pulmonary calcification associated with adult T-cell leukemia/lymphoma(ATL). 横浜,2010
22. Hidaka M, Tobinai K, Azuma T, Takeyama K, Shibata T, Fukuda H, Aikawa K, Kasai M, Chou T, Sano M, Itoh K, Sai T, Yamada S, Mukai K, Hotta, Tsukasaki K, Shimoyama M：第72回日本血液学会学術集会：P-II study of chemotherapy(Cx) and SCT for adult ALL/LBL：long-term follow up results of JCOG9402. 横浜,2010
23. Taguchi M, Taguchi J, Imanishi D, Imaizumi Y, Hata T, Fukushima T, Tsukasaki K, Miyazaki Y：第72回日本血液学会学術集会：Coexistence of renal AL amyloidosis and gastrointestinal AA amyloidosis in multiple myeloma patient. 横浜,2010
24. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaruk K, Koh KR, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, Yamaguchi K (JSPFAD investigators)：第72回日本血液学会学術集会：HTLV-1 proviral load and the

relation to disease progression in carriers : a nationwide cohort study. 横浜,2010

25. Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, Tawara M, Joh T, Kohno T, Yamada Y, Kamihira S, Ikeda S, Miyazaki Y, Tomonaga M, Tsukasaki K.:第72回日本血液学会学術集会 : Chronic / smoldering ATL : long-term follow-up and prognostic factor analysis. 横浜,2010

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

成人 T 細胞白血病リンパ腫の新規治療に関する研究

分担研究者 氏名 石塚 賢治 所属 福岡大学

研究要旨：インターフェロン(IFN)/ジドブジン(AZT)療法による早期治療介入がくすぶり型・慢性型成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)の急性型あるいはリンパ腫型 ATL への進行を抑制し、予後の改善につながることを検証するための多施設共同臨床試験の準備作業を行った。今年度内でプロトコールはほぼ完成し、来年度早々に高度医療評価制度の申請を行い、臨床試験を開始できる見込みである。同時に ATL に対する抗アポトーシス蛋白を標的とする新規治療の前臨床試験を行った。

A. 研究目的

未だに予後不良な疾患である成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)の予後を改善するために、新規治療を開発する。

B. 研究方法

ATL の新規治療の開発のために、indolent ATL に対するインターフェロン(IFN)/ジドブジン(AZT)療法の多施設共同臨床試験のプロトコールを作成する。

ATL の新規治療薬の探索的研究を行う前臨床試験を行う。

(倫理面への配慮)

臨床試験のプロトコール作成に当たっては、ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。また、前臨床試験において患者検体を使用する場合は、事前に説明と同意を行う。

C. 研究結果

塚崎班をコアとして、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)で実施予定の IFN/AZT 療法のプロトコールを作成し、平成 23 年度上半期中に臨床試験を開始できる状況となった。IFN/AZT 療法に関する現状認識についていくつかの論文をまとめ、過去に福岡大学

で実施した IFN/AZT 療法の症例報告を論文化した。

ATL の新規治療薬に関する前臨床試験では、ほとんどの ATL 細胞が高率に発現する抗アポトーシス蛋白を標的とする治療薬の有効性について検討した。

D. 考察

本邦ではそれぞれ強力化学療法と無治療経過観察が標準治療とされる急性型と慢性型・くすぶり型に対して IFN/AZT 療法が非常に有効であると欧米のグループは報告している。本邦と欧米の治療成績を比較・検討し、現時点では急性型に対して IFN/AZT 療法を導入することに強い魅力は感じられないものの、慢性型・くすぶり型に対しては十分に計画された前向きな臨床試験によって科学的な検証を行う必要があることを再確認した。

抗アポトーシス蛋白を標的とする新規薬剤は、特に ATL に対する通常で通常使用される抗がん薬との併用による相乗的な作用が注目された。

E. 結論

慢性型・くすぶり型 ATL に対する IFN/AZT 療法は、今後世界的な標準治療とみなされる

可能性があり、その有効性をATL多発先進国である本邦で実施することは医学的にも社会的にも意義が深い。

抗アポトーシス蛋白を標的とすることはATLに対し期待される新規治療である。

G. 研究発表

1. 論文発表

①Ishitsuka K, Fukushima T, Tsukasaki K, Tobinai K. Is zidovudine and interferon-alfa the gold standard for adult T-cell leukemia-lymphoma? J Clin Oncol. 2010 Dec 20;28:e765

② Interferon- α and zidovudine for relapsed/refractory adult T cell leukemia/lymphoma: case reports of Japanese patients. Ishitsuka K, Katsuya H, Toyota T, Ishizu M, Kunami N, Fujita M, Sasaki H, Takamatsu Y, Uchiyama M, Fujikane H, Ogata K, Hara S, Tamura K. Int J Hematol. 2010;92:762-4

③ATLに対する interferon/zidovudine 併用療法 現状と課題: 石塚賢治, 血液・腫瘍科 2010 ; 60 巻:89-93

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

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 と
ジドブジン併用療法の有用性の検証

分担研究者 氏名 鵜池 直邦 所属 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター

研究要旨：成人T細胞白血病/リンパ腫（ATL/L）に対する同種移植後の治療成績（全生存期間）を、九州がんセンターの症例において後方視的に検討した。とくに移植後の長期生存に影響する因子を抽出することに重点をおいて解析した。

A. 研究目的

ATL/Lに対する同種移植は、この10年間近く実臨床で実施され、化学療法では得られ難いと考えられる多くの長期生存例もみられるようになりつつある。われわれは、九州がんセンターにおける同種造血幹細胞移植施行例を後方視的に解析することで、生存期間に与える因子を検討した。

B. 研究方法

九州がんセンターで同種移植を受けた29例のATL/L症例を、A群（移植後2年未満しか生存できなかった18例；短期生存群）とB群（移植後2年以上生存した11例；長期生存群）とに分けて、それに影響を与える因子について解析した。

C. 研究結果

① 患者背景(図1)；年齢：A/B群 55(40~68)/56(33~66)歳、性(男性/女性)：A群 10/8、B群 4/7、病型(急性型/リンパ腫型)：A群 12/6、B群 7/4。各因子は生存期間と有意な相関なし。

② 移植条件(図2)；幹細胞源(末梢血/骨髓/臍帯血)：A群 8/7/3、B群 6/5/0、ドナー(血縁/非血縁)：A群 8/10、B群 7/4、HLAタイプ(完全一致/不一致)：A群 11/7、B群 9/2、前処置(骨髓破壊的/非破壊的)：A群 6/12、B群 4/7、GVHD予防(Cyclo/Tacro)：A群 12/6、B群 6/5。各因子は生存期間と有意な相関なし。

③ 急性GVHDのgrade(図3)；Grade(0/I/II/III/IV)：A群 5/0/4/5/2、B群 1/3/6/1/0。AB群間で有意差(p=0.037)あり。

④ 慢性GVHDの程度(図4)；なし/Limited/Extensive：A群 7/2/2、B群 0/7/4。AB群間で有意差(p=0.005)あり。移植例の5年OSは47%と高かった。

⑤ 移植時病期(図5)；CR1/PR1/PD/Rel1：A群 1/7/7/3、B群 7/4/0/0。AB群間で有意差(p=0.001)あり。

D. 考察

ATLLに対する同種造血幹細胞移植成績に関連する諸因子について、自験例29例の成績について後方視的に解析した。移植

後2年未満で死亡した18例(A群)と移植後2年以上生存した11例(B群)とにおいて、患者背景・移植条件・急性GVHDの程度・慢性GVHDの程度・移植直前の病状の各因子について相関を検討した。相関の強かった順に、①移植直前の病状($p=0.001$; CR1/PR1でB群が多い)、②慢性GVHDの程度($p=0.005$;慢性GVHDの存在がB群に多い)、③急性GVHDの程度($p=0.037$; Grade I IIの場合にB群が多い)が相関を認めた。他の因子(患者背景、移植条件)には、有意な相関を認めなかった。

E. 結論

ATLL に対する同種造血幹細胞移植の2年以上の長期生存には、化学療法でCRないしPRの時期に施行すること、適度な(Grade IないしII)急性GVHDがみられること、慢性GVHDの存在が関連が認められた。今回の解析では、骨髄破壊的前処置と非破壊的前処置との間での移植後の生存期間の差はみられなかった。

図1 患者背景と生存期間

項目	短期生存患者群 18例	長期生存患者群 11例	p value
Age at transplantation, y.o., median (range)	55 (40-68)	56 (36-68)	0.875
Gender, n (%)			
Male	10 (71%)	4 (29%)	0.449
Female	8 (53%)	7 (47%)	
Subtype, n (%)			
Acute type	12 (63%)	7 (37%)	1
Lymphoma type	6 (90%)	4 (40%)	

図2 移植条件と生存期間

項目	短期生存患者群 18例	長期生存患者群 11例	p value
Hematopoietic stem cell graft, n (%)			
Peripheral blood	8 (57%)	8 (43%)	0.967
Bone marrow	7 (58%)	5 (42%)	
Cord blood	3 (100%)	0 (0%)	
Blood relationship of donor, n (%)			
Related	8 (53%)	7 (47%)	0.449
Unrelated	10 (71%)	4 (29%)	
Donor-recipient HLA match, n (%)			
Matched	11 (55%)	9 (45%)	0.411
Mismatched	7 (78%)	2 (22%)	
Conditioning regimen, n (%)			
Myeloablative	8 (80%)	4 (40%)	1
Nonmyeloablative	12 (63%)	7 (37%)	
GVHD prophylaxis, n (%)			
Cyclosporine	12 (67%)	8 (32%)	0.998
Tacrolimus	6 (55%)	5 (45%)	

図4 同種移植後長期生存患者群と慢性GVHD

Chronic GVHD	短期生存患者群 (n)	長期生存患者群 (n)	Subtotal
Absent	7	0	7
Limited	2	7	9
Extensive	2	4	6
Subtotal	11	11	22

$p = 0.005$

図3 同種移植後長期生存患者群と急性GVHD

Aute GVHD (grade)	短期生存患者群 (n)	長期生存患者群 (n)	Subtotal
0	5	1	6
I	0	3	3
II	4	6	10
III	5	1	6
IV	2	0	2
Subtotal	16	11	27

$p = 0.037$

図5 同種移植後長期生存患者群と移植時病期

Stage at transplantation	短期生存患者群 (n)	長期生存患者群 (n)	Subtotal
1st complete response	1	7	8
1st partial response	7	4	11
Progressive disease	7	0	7
1st relapse	3	0	3
Subtotal	18	11	29

$p = 0.001$

F. 研究発表

1.論文発表

1. Tomoko Nanri, Naokuni Uike, Toshiro Kawakita, Eisaku Iwanaga, Hiroaki Mitsuya, Norio Asou. A family harboring a germ-line N-terminal C/EBP α mutation and development of acute myeloid leukemia with an additional somatic C-terminal C/EBP α mutation. *Genes, Chromosomes and Cancer* 49:237-241, 2010.
2. Kazuhito Yamamoto, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Kunihiro Tsukasaki, Naokuni Uike, Kimiharu Uozumi, Kazunari Yamaguchi, Yasuaki Yamada, Shuichi Hanada, Kazuo Tamura, Shigeo Nakamura, Hiroshi Inagaki, Koichi Ohshima, Hitoshi Kiyoi, Takashi Ishida, Kouji Matsushima, Shiro Akinaga, Michinori Ogura, Masao Tomonaga, and Ryuzo Ueda. Phase I Study of KW-0761, a Defucosylated Humanized Anti-CCR4 Antibody, in Relapsed Patients With Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma and Peripheral T-Cell Lymphoma. *J. Clin Oncol* 28; 1591-1598, 2010.
3. R. Seki, K. Ohshima, T. Fujisaki, N. Uike, F. Kawano, H. Gondo, S. Makino, T. Eto, Y. Moriuchi, F. Taguchi, T. Kamimura, H. Tsuda, K. Shimada, T. Okamura. Prognostic significance of S-phase kinase-associated protein 2 and p27^{kip1} in patients with diffuse large B-cell lymphoma: effects of rituximab. *Annals of Oncol.* 21: 833-841, 2010.
4. Ken Ohmachi, Kiyoshi Ando, Michinori Ogura, Toshiki Uchida, Kuniaki Itoh, Nobuko Kubota, Kenichi Ishizawa, Joji Yamamoto, Takashi Watanabe, Naokuni Uike, Ilseung Choi, Yasuhito Terui, Kensuke Usuki, Hirokazu Nagai, Nobuhiko Uoshima and Kensei Tobinai; The Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci* 101; 2059–2064, 2010.
5. Iga-Murahashi M, Hijikata Y, Suehiro Y, Inoue H, Tanaka Y, Shimoda S, Marumoto T, Okazai T, Yoshida K, Tsunoda T, Tani K. New strategies in anti-tumor immunotherapy. *Rinsho Ketsueki.* Nov;51(11):1654-60, 2010.
6. Inoue T, Sugiyama D, Kurita R, Oikawa T, Kulkeaw K, Kawano H, Miura Y, Okada M, Suehiro Y, Takahashi A, Marumoto T, Inoue H, Komatsu N, Tani K. APOA-1 is a Novel Marker of Erythroid Cell Maturation from Hematopoietic Stem Cells in Mice and Humans. *Stem Cell*

- Rev. 2010 Apr 8. [Epub ahead of print]
7. Jean-Eric Ghia, Nan Li, Huaqing Wang, Youko Suehiro, Jacques Mallet and Waliul I Khan. Serotonin activates dendritic cell function in the context of Gut Inflammation. AJP 2010 in press
 8. K Tobinai, M Ogura, D Maruyama, T Uchida, N Uike, I Choi, K Ishizawa, K Itoh, K Ando, M Taniwaki, N Shimada, K Kobayashi. Phase I study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everlimus (RAD001) in Japanese patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. Int J Hematol 92, 563-570, 2010.
 9. 鶴池直邦. 骨髄異形成症候群患者に対するコミュニケーション・スキル. Trends in Hematological Malignancies 2, 92-95, 2010. 2010年4月号、株式会社 メディカルレビュー社 (大阪市)
 10. 林 稔展、阿部元昭、清水裕彰、大久保博史、中川 誠、鶴池直邦、富沢 達. イットリウム 90 標識イブリティモマブチウキセタン(ゼヴァリン®)による放射免疫療法の副作用解析. 日本病院薬剤師会雑誌 46, 959-962, 2010
 11. 林 稔展、阿部元昭、清水裕彰、大久保博史、中川 誠、鶴池直邦、富沢 達. イットリウム 90 標識イブリティモマブチウキセタン(ゼヴァリン®)の標識調整条件の最適化に向けた実態調査. 日本病院薬剤師会雑誌 46, 969-972, 2010
 12. 鶴池直邦. 特集：治療関連骨髄異形成症候群 (MDS) / 白血病. 治療関連骨髄異形成症候群 (MDS) / 白血病の診断. 血液フロンティア 20, 857-864, 2010. 2010年6月号 (5月30日発行)、企画：通山 薫氏 (川崎医科大学 検査診断学 教授) 株式会社 医薬ジャーナル社 (大阪市)
 13. 岡村純、鶴池直邦. 成人T細胞白血病(ATL)は幹細胞移植でどこまで治せるようになったか. 季刊きんむ医 No.153, 8-9, 2010年6月号、発行人：津田泰夫, 福岡市医師会勤務医会
 14. 鶴池直邦. オンコロジストの立場からみた患者・家族とのコミュニケーション. 日本サイコオンコロジー学会ニューズレターNo.62, 7-8, Aug 2010.
 15. (監修)鶴池直邦、小椋美知則、飛内賢正、新津 望.ゼヴァリン®治療上のポイント. 2010年9月24日発行、バイエル薬品(株)
 16. 鶴池直邦. 国内における臨床経験 (2) 九州がんセンターにおける本剤の使用経験. 記録集 悪性リンパ腫に関する学術講演会 -RI 標識抗体療法の現状と将来-. 2010年9月24日発行、バイエル薬品(株)
 17. 崔 日承、鶴池直邦. ゼヴァリン®-