

201221030A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

(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24年度 総括・分担 **研究年度終了報告書**

研究代表者 塚崎 邦弘

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

(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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塚崎 邦弘

平成25(2013)年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 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/国立がん研究センター 東病院 塚崎 邦弘

II. 分担研究報告

1. 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
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に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11
長崎大学 今泉 芳孝
3. ポテリジオ先行多剤併用化学療法が著効したATLの1例・・・・・・・・・・・・・・・・ 13
国立病院機構九州がんセンター 鶴池 直邦
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に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 19
慈愛会 今村病院分院 宇都宮 與
5. 「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・・・・・・・・・・・・・・・・ 25
国立がん研究センター中央病院 飛内 賢正
6. 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
琉球大学 福島卓也
7. 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35
国立がん研究センター中央病院 丸山大

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 37

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39

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/国立がん研究センター東病院

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相ランダム化比較試験を日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）リンパ腫班（LSG）で行うためのプロトコールを作成した。本試験を先進医療B（旧高度医療）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、JCOG1111試験としてJCOGで承認された後には速やかに、主任研究者と2分担研究者の施設が施設IRB承認を受け、それぞれ先進医療B制度の申請医療機関、調整医療機関、協力医療機関として申請を行うために本年8月には、第3回の事前面談を上記メンバーに各施設の事務・薬剤部担当者を加えて行った。今回は、承認された試験計画書を含む添付書類と申請書の最終確認を行ったが、本年10月からの制度変更（高度医療評価制度から先進医療B制度への移行）と研究代表者の異動に対処しながら、3施設からの申請準備を進めた。次いで先進医療Bによって本試験を実施するためのStart-up meetingをLSG施設の研究者、CRC、薬剤師、事務担当者、JCOG-DC・製薬企業の研究協力者を対象に行った。現在本試験は先進医療Bとして先進医療技術医療部会で審査中である。また来年度早期に予定しているJCOG1111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研究グループ（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。

昨年度までは上記試験のプロトコールの作成、高度医療評価制度による本臨床試験

の開始準備、他の HTLV-1 関連疾患についての研究班との交流を行い、以下の成果を上げている。

1) 本臨床試験のプロトコールコンセプトによりプロトコール案を作成した。

2) 厚生労働省医政局研究開発振興課の担当者との第 1 回事前面談をおこない、高度医療評価制度によって本試験を実施するタイムスケジュールを作成した。

3) ATL に対する臨床試験を実施中の班を含めて、他の HTLV-1 関連疾患研究班と連携し数回の合同班会議をおこない、本研究班の臨床試験への協力を依頼した。

4) 他の HTLV-1 関連疾患研究班と連携し、HTLV-1 キャリア、HTLV-1 関連疾患の医療者、患者、家族を対象としたホームページを立ち上げ、いくつかのパンフレット・マニュアルを作成した。

B. 研究方法

(1) 臨床試験プロトコールの作成を、分担研究者、JCOG データセンター、製薬企業と附随研究の研究協力者と協同で、以下の項目を検討しつつ行う。

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

G) 検体を用いた附随研究の計画立案

(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

本年度の研究成果

昨年度に引き続いて以下のように研究を行った。

1) プロトコールの作成

平成 20 年の単年度の厚労科研医療技術実用化総合研究事業で立案したプロトコールコンセプトによって、フルプロトコールを以下のように作成した。

対象は、15 歳以上、75 歳未満の未治療 ATL で、症候を有するくすぶり型または予後不良因子を持たない慢性型であり、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患者。治療内容は、スミフェロン DS 600 万単位皮下注/レトロビル 600mg 内服。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、WW療法のヒストリカル・コントロールとして信頼に足るデータがないため、また起算日の問題のため、WW療法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WW療法群の2年無イベント生存割合を60%と仮定し、IFN/AZT療法群はこれに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例を予定患者数とした。プロトコ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に基づいてより明確なものに変更した。

昨年度にJCOGプロトコル審査委員会に提出したフルプロトコルは、マイナーな修正を求める第1回審査結果によって修正し、本年4月にJCOG1111試験として承認された。さらには本研究の附随研究を行うため、JCOGに新たに設けられるバイオバンクに末梢血試料を保存する準備を進めている。

2) 先進医療B（旧・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-データセンター（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一緒に昨年度から事前相談し、試験実施体制を整備してきた。JCOG1111試験としてJCOGで承認された後には速やかに、主任研究者と2分担研究者の施設が施設IRB承認を受け、それぞれ先進医療B制度の申請医療機関、調整医療機関、協力医療機関として申請を行うために本年8月には、第3回の事前面談を上記メンバーに各施設の事務・薬剤部担当者を加えて行った。今回は、承認された試験計画書を含む添付書類と申請書の最終確認を行ったが、本年10月からの制度変更（高度医療評価制度から先進医療B制度への移行）と研究代表者の異動に対処しながら、3施設からの申請準備を進めた。

11月には先進医療Bによって本試験を実

施するためのStart-up meetingをLSG施設の研究者、CRC、薬剤師、事務担当者、JCOG-DC・製薬企業の研究協力者を対象に行った。通常のJCOG試験のStart-up meeting内容に加えて、血液疾患に対して保険適用の無いAZTについての専門医による講習、研究費による薬剤購入とその配送・管理についての説明、試験にかかわる人件費算定と研究費による支払いについての説明を行った。

厚生労働省研究開発課の指導のもと12月には先進医療B申請書を提出し、2013年2月に開催された第3回先進医療技術医療部会で審査され（<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002unk1.html>）、傍聴内容も踏まえて近日中に出される意見書に対する回答を作成中である。

3) 他のHTLV-1関連疾患についての研究班との交流

妊婦へのHTLV-1指導に当たる医療者の啓発、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、HTLV-1関連疾患についての他の研究班との交流を行い、研究の進捗状況と今後の対応について情報を共有した。また11月に開催したATLに対する臨床試験に関する班の合同会議では臨床試験への患者リクルート推進について協議した。以上のように、HTLV-1関連疾患患者とも共同してHTLV-1関連疾患総合対策にあたっている。

(4) 海外のATL研究者との交流

研究代表者はメキシコで開催された国際血液学会の地域血液学シンポジウムに招聘された。ここでATL診療についての国際的合意の現状と本疾患に対するJCOG-LSGを主とした日本での継続的な臨床試験結果について講演し北中南米、欧州の血液学者たちと意見交換した。

D. 考察

研究成果の意義及び今後の発展性

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しかできない研究である。今年度は、IRBで承認されたフルプロトコールの先進医療評価会議での審査結果に従っての改訂後の再審査から承認までの迅速化を図っている。承認されれば3施設での登録開始に引き続いて、残りのLSG37施設の協力医療機関としての先進医療B申請を可及的速やかに行い、順次登録可能施設を増やしていく。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。さらには末梢血試料をJCOGバイオバンクに保存し、分子生物学的な研究を行い、層別化治療法の開発も試みる。その結果を踏まえてHTLV-1関連疾患についての他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(JCOG1111)を高度医療評価制度によってJCOG-LSGで行うため、プロトコールを作成し、JCOG委員会の承認後にLSGでStart-up meetingを開催した。先進医療Bとして臨床試験を実施するために現在先進医療技術医療部会で審議中である。来年度早期に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. Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Lymphoma study group of JCOG. Jpn J Clin Oncol, 42:85-95,2012.
2. Yamaguchi M, Tsukasaki K, et al.: Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. J Clin Oncol, 30:4044-6, 2012.
3. Kagami Y, Tsukasaki K, et al.: Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP)therapy for newly diagnosed patients with low- and low-intermediate risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9508. Int J Hematol, 96:74-83, 2012.
4. Azuma T, Tsukasaki K, et al.: Japan Clinical Oncology Group-Lymphoma Study Group (JCOG-LSG), Tokyo, Japan. Phase II study of intensive post-remission chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9402. Jpn J Clin Oncol, 42:394-404, 2012.
5. Tsukasaki K. Adult T-cell

- leukemia-lymphoma. *Hematology*, 17 Suppl1:S32-5, 2012.
6. Katsuya H, Tsukasaki K, et al.: Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol*, 30:1635-40,2012.
 7. Kamihira S, Tsukasaki K, et al.: Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL. *Int J Hematol*, 5:399-408, 2012.
 8. Ogura M, Tsukasaki K, et al.: Phase I study of BCX1777 (forodesine) in patients with relapsed or refractory peripheral T/natural killer-cell malignancies. *Cancer Sci*,103:1290-5,2012.
 9. Ishida T, Tsukasaki K, et al.: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*, 30:837-42, 2012.
 10. Norimura D, Tsukasaki K, et al.: Gastric involvement by mantle cell lymphoma observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc*, 75:421-2,2012.
 11. Ogura M, Tsukasaki K, et al.: Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9705). *Leuk Lymphoma*, 54:46-52, 2013.
- 和文雑誌
1. 塚崎邦弘：【日本人リンパ系腫瘍患者の標準治療確立のための JCOG リンパ腫グループの取り組み】*血液内科* 65 (1) :144-156,2012.
 2. 塚崎邦弘：【成人 T 細胞白血病・リンパ腫の診断と治療】*日本臨床* 70 増刊 (2) :531-6,2012.
 3. 塚崎邦弘：【ATL 治療の現状と課題】*細胞* 44 (8) ,2012.
 4. 塚崎邦弘：【悪性リンパ腫】 2. T 細胞リンパ腫と ATL. *最新医学* 67 増刊 (9) 2297-2314,2012.
 5. 塚崎邦弘：【リンパ腫診療の基本-最良の治療を選ぶための基礎知識】日本から発信されたリンパ腫治療のエビデンス. *内科* 110(2):170-177,2012.
 6. 塚崎邦弘：悪性リンパ腫の薬物療法最前線】新規治療法ならびに新薬開発の展望. *臨床腫瘍プラクティス* 8(3) 278-281,2012.
 7. 塚崎邦弘：【成人 T 細胞白血病・リンパ腫】*小児科* (12) 1705-14,2012.
 8. 塚崎邦弘：【標本に学ぶ血液疾患症例】 8.成人 T 細胞白血病/リンパ腫～その白血病細胞形態の多様性～血液フロンティア創刊 20 周年刊 113-118,2012.
 9. 塚崎邦弘：【リンパ系腫瘍に対する lenalidomide の抗腫瘍スペクトラムと臨床開発】*血液内科* 66 (1) :46-53,2013.
- 和文書籍
1. 塚崎邦弘：【2013-2014 EBM 血液疾患の治療】ATL に対するインターフェロン α + 抗レトロウイルス剤の位置づけ. (株)中外医学社(東京) 312-16, 2012.
 2. 塚崎邦弘：【新臨床腫瘍学】がん薬物療法専門医のために改定第 3 版. (株)南江堂(東京)562-565,2012.
 3. 塚崎邦弘：【私はこう治療している・今日の治療指針 2013】成人 T 細胞白血病・

リンパ腫. (株) 医学書院 (東京)
610-612, 2013.

英文書籍

1. Tsukasaki K, Tobinai K. 【T-cell Lymphomas】8. HTLV-1-Assorted T-cell Diseases. Editor: Francine Foss. ©Spring Science + Business Media New York 2013.
2. 学会発表
 1. 中嶋正洋、塚崎邦弘ほか:放射線病理学の現状と展望 原爆被爆者主要組織バンクと分子病理学的研究の現状.第55回日本放射線影響学会,2012.
 2. 濱崎典子、塚崎邦弘ほか: HIV の HAART 療法中に発症したくすぶり型 ATL の一例.日本検査血液学会,2012.
 3. 塚崎邦弘: ATL 治療における抗 CCR4 抗体(モガムリズマブ)の位置づけ.日本リンパ網系学会,2012.
 4. Tsukasaki K. Progress in the treatment of T-cell lymphoma. 第71回日本癌学会学術総会,2012.
 5. Hasegawa H, Tsukasaki K, et al.: CD26 antigens acts as a predictive biomarker in the evolution of ATL: continuity from carrier status to smoldering ATL. 第71回日本癌学会学術総会,2012.
 6. Niino D, Tsukasaki K, et al.: Primary T-cell lymphoma of the thyroid gland associated with Autoimmune thyroiditis; 7 cases. 第74回日本血液学会学術集会,2012.
 7. Hasegawa H, Tsukasaki K, et al.: CD26 antigen act as a predictive biomarker in the evolution from early to overt smoldering ATL. 第74回日本血液学会学術集会,2012.
 8. Imaizumi Y, Tsukasaki K, et al.: Lymphoma cases without detectable monoclonal HTLV-1 integration in HTLV-1 carrier. 第74回日本血液学会学術集会,2012.
 9. Ishihara K, Tsukasaki K, et al.: Impact of miR-155 and miR-126 as novel biomarkers on the assessment of disease progression in ATL. 第74回日本血液学会学術集会,2012.
 10. Taguchi M, Tsukasaki K, et al.: Proliferation of donor-derived HTLV-1 infected cells in an ATL patient after allogeneic PBSCT. 第74回日本血液学会学術集会,2012.
 11. Ishida T, Tsukasaki K, et al.: Multicenter Phase II Study of Mogamulizumab (KW-0761), a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, in Patients with Relapsed Peripheral and Cutaneous T-Cell Lymphoma Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2012; 120: 795. 54th ASH Annual Meeting, 2012.
 12. Uike N, Tsukasaki K, et al.: Multicenter Phase I Dose-Escalation Study of Lenalidomide in Patients with Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL) or Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2012; 120: 2737. 54th ASH Annual Meeting, 2012.
 13. Maruyama D, Tsukasaki K, et al.: Phase I Dose -Escalation Study of Lenalidomide in Relapsed Patients with Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATL) or Peripheral T-cell Lymphoma(PTCL). 5th Annual T-cell Lymphoma Forum, 2013.

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

分担研究者 氏名 石塚 賢治 所属 福岡大学

研究要旨：本邦では、急性転化するまで無治療経過観察が行われているくすぶり型・慢性型成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）患者に対して、海外ではインターフェロン（IFN）/ジドブジン（AZT）療法が標準治療とみなされている。本療法による早期治療介入が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を先進医療B（旧高度医療評価制度）によって実施するためのプロトコール作成と体制整備を行った。平成25年度上半期には臨床試験を開始できる見込みである。

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）の予後を改善する治療戦略を確立する。

B. 研究方法

ATLに対し海外では標準治療とされながらも、本邦では実施することができないくすぶり型・慢性型（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し、先進医療B（旧高度医療評価制度）として多施設共同臨床試験を行う。

（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。

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「JCOG1111；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 Waiting療法の第III相ランダム化比較試験」の試験事務局として、前年度に引き続きプロトコール作成、臨床試験の

体制を構築する作業を行った。JCOG臨床試験では初めての先進医療Bとして行う試験であるため、参加医療機関との調整、使用する薬剤を販売する企業との交渉などの体制整備に想定を大きく超える時間を要した。そのため当初計画では23年度上半期中に臨床試験を開始する予定であったが大きく遅れている。平成24年4月にJCOGプロトコール審査委員会の承認を得たが、多施設で先進医療Bでの臨床試験を行う際の事務的な作業量が、JCOGでこれまで実施してきた保険診療下の臨床試験と比較すると莫大に多いことから、試験事務局でその業務を実践することは非現実であり、妥当な部署に業務委託/共同作業を行うことを提案し、最終的にはこれら先進医療Bで実施するために発生する事務的な業務、特に当局との事務的なやり取りについてJCOGデータセンターが管掌するという理想的な体制が構築できた。平成24年10月から高度医療評価制度が先進医療Bに移行したために、申請作業が一時滞ったこともあって、本年度初頭に計画したタイムラインよりさらに遅れることとなったが、平成25年度夏までには臨床試験を開始できると考えている。

平成24年7月と25年1月に実施したJCOGリンパ腫グループ総合班会議でのグループ

内の検討、平成 24 年 11 月の参加施設の責任医師、事務・薬剤部担当者に対し行ったスタートアップミーティングでの先進医療 B の説明、プロトコルや治療に伴う有害事象の説明は本試験の適切な遂行に貢献するものと期待する。

D. 考察

今年度は先進医療 B のもとで臨床試験を実施する体制の構築に莫大な作業量が発生し、時間を要したが、JCOG で承認外薬を使用する画期的な臨床試験を実施しようとする新たなチャレンジのためには不可欠な体制整備であったと考える。本試験の完遂によって、慢性型・くすぶり型に対する真の標準治療を確立したい。

E. 結論

残念ながら本研究の進捗は予定を大きく遅れているが、本研究によって JCOG が先進医療などによって、未承認薬・適応外薬を使用した多施設共同臨床試験を行う際のフレームワークを構築できた確信している。

G. 研究発表

1. 論文発表

本研究に直接関連した論文発表はない。

2. 学会発表

本研究に直接関連した学会発表はない。

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」に関する研究

分担研究者 氏名 今泉 芳孝

所属 長崎大学

研究要旨：くすぶり型および慢性型の成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）患者に対するインターフェロン α （IFN）／ジドブジン（AZT）併用療法による早期治療介入が、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開始に向けた準備を進めている。多施設共同臨床試験を実施するための体制が高度医療評価制度から先進医療 B に移行し、平成 25 年度上半期には臨床試験を開始できる見込みとなっている。

A. 研究目的

予後不良な造血器悪性腫瘍である成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）の治療成績の改善を目指して、新規治療を開発する。

B. 研究方法

IFN/AZT 療法は欧米では標準治療の一つと目されており、特に indolent（くすぶり型および慢性型）ATL においては、我が国で標準治療とされている watchful waiting と比較して、良好な成績が報告されている。しかし、我が国においては両薬剤ともに ATL に対する保険適応を有しておらず、十分なエビデンスも存在しない。そこで、多施設共同臨床試験を行い、indolent ATL に対する IFN/AZT 療法の有用性を検討する。

（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 IFN/AZT 療法のプロトコールを作成し、臨床試験の実施について準備を進めている。JCOG 臨床試験では初め

ての先進医療 B の制度下で行う臨床試験であるため、体制整備に時間を要しているが、今年度、先進医療 B の申請を提出しており平成 25 年度上半期には臨床試験の開始が予定されている。

当該施設においては、研究分担医師が班会議において施設の準備進捗状況を発表するのみならず、事務部が先進医療 B 申請書作成に関与し、薬剤部が運用フローの作成や start up meeting での施設指導に関わるなど、研究班全体の活動にも貢献してきた。施設内においても、施設の倫理委員会におけるプロトコールの承認を受けるとともに、各部署合同での start up meeting を行い、早期の試験開始に向けた準備を進めている。

D. 考察

Indolent ATL に対して、有効な治療手段は確立していない。また、IFN/AZT 療法の有用性を検証する前方向視的臨床試験は、欧米においても実施されていない。本研究を推進し、indolent ATL に対する IFN/AZT 療法の有用性を検証することで、ATL に対する新たな治療戦略の構築に貢献する重要な知見が得られることが期待される。

E. 結論

我が国の ATL 患者に対する 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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Itonaga H, Imaizumi Y, et al.:Distinct clinical features of infectious complications in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki Transplant Group.Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Jan 17. [Epub ahead of print]
2. Itonaga H, Imaizumi Y, et al.: Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. Blood, 121:219-25,2013.

2. 学会発表

1. Imaizumi Y, Tsukasaki K, et al. :Lymphoma cases without detectable monoclonal HTLV-1 integration in HTLV-1 carrier.第74回日本血液学会学術総会,2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

分担研究課題名 ポテリジオ先行多剤併用化学療法が著効した ATL の 1 例

分担研究者 鶴池直邦 所属 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター血液内科部長

研究要旨：67 歳女性、急性型 ATL 症例。mEPOCH 4 コース後部分寛解となるも、直後に再発。ポテリジオ単独 5 回投与で末血の ATL 細胞は減少するも、リンパ節腫脹縮小不十分で sIL2-R はむしろ増加。ペラゾリン+ラステットを 2 コース加えると sIL2-R は 12000 から 1 ヶ月以内に正常範囲までに低下した。ポテリジオによる Treg 減少との関連が考えられた。

A. 研究目的

新薬ポテリジオは、強力な抗 CCR4 抗体の ADCC 活性により、ATL 細胞のみならず正常の制御性 T 細胞 (Treg) に対しても減少させる作用を持つ。今回われわれは、ポテリジオと経口抗癌剤との組み合わせにより、完全寛解に導けた症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

難治性の67歳女性の急性型ATLに対するポテリジオ単独療法が不十分な効果しか得られなかった症例に、経口抗癌剤2剤を加えることにより速やかに完全寛解に導けた症例を経験したので報告する。

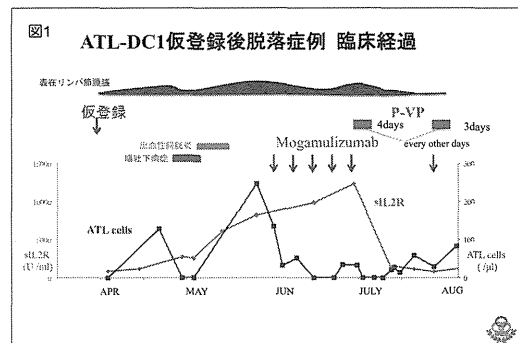
(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。

C. 研究結果

67歳急性型ATL症例に寛解導入療法としてmEPOCH療法4コース実施し部分寛解

となった。およそ1ヶ月で再燃、ポテリジオ5回投与したところ末血のATLは減少したが、リンパ節腫脹、腫瘍マーカー (sIL-2R) は悪化傾向を示した。ペラゾリン+ラステットの経口抗癌剤を一日おきに4日、3日と追加したところ、きわめて速やかにリンパ節腫脹の消失および腫瘍マーカーの正常化を認めた。その後、本症例はHTLV-1taxペプチドパルス樹状細胞による免疫療法の臨床試験に参加した。(図1)。



D. 考察

抗CCR抗体であるポテリジオは、ポリジェント技術によりCCR陽性細胞 (ATL細胞のみならず制御性T細胞 [Treg]) にも作

用する。したがって、ポテリジオ→抗癌化学療法ないし、ポテリジオ+抗癌剤によって相乗効果をもたらすことが考えられる。

本症例もポテリジオでATL細胞（特に末血中）の減少がある程度起きたところに抗癌剤を投与したため、その抗癌剤と、ポテリジオによるTreg細胞除去の結果おきた免疫賦活状態が相乗効果をおこし、難治性ATLを完全寛解に導いた可能性がある。

E. 結論

ポテリジオと抗癌剤の併用療法により、十分な抗ATL効果を認めたと思われる症例を経験した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Katsuya H, Uike N, et al.: Prognostic index for acute- and lymphom -type adult T-cell leukemia/lymphoma. JCO 30:1635-160, 2012.
2. Kikuma K, Uike N, et al.: Etiological factors in orimary hepatic B-cell lymphoma. Virchows Arch 460: 379-387, 2012.
3. Nakagawa M, Uike N, et al.: Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in Japanese patients with non-Hodgkin lymphoma. Jpn J Radiol 30:642-647, 2012.

4. Ishida T, Uike N, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia -lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. Blood 120: 1734-1741, 2012.

5. 鵜池直邦. ATL に対する同種細胞移植療法. 血液フロンティア Vol.22 No.2, 243-249,2012 Feb. 2012,医薬ジャーナル社.

6. 本多絵美、鵜池直邦ほか：同種造血幹細胞移植を施行した HTLV-1 associated yelopathy (HAM) 合併成人 T 細胞白血病の 1 例. 臨床と研究 2012;89:387-390.

7. 鵜池直邦：特集・ホジキンリンパ腫の研究と診療—Update in 2011—ホジキンリンパ腫治療の晩期毒性と二次性悪性腫瘍. 血液内科 64(3): 287-292, 2012, 2012年5月号, (有) 科学評論社.

8. 鵜池直邦：特集：血液腫瘍の標準治療 2012—非専門医のための生涯教育 テーマII. 総合医にとって診察機会が比較的の高い造血器腫瘍 濾胞性リンパ腫. 成人病と生活習慣病 Vol.42 No.6, 726-731, 2012年6月号, (株) 東京医学社.

9. 安部康信、鵜池直邦ほか：血小板減少患者における血漿トロンボポエチン値の検討. 臨床血液 53:632-634, 2012.

10. 鵜池直邦：総論・新薬情報・B 細胞リンパ腫の最新治療について, group nexus 通信, 27:2-13, 2012.

11. 飛内賢正、鵜池直邦ほか座談会 濾胞性リンパ腫に対する治療戦略. 血液内科 65(1): 165-176 2012, 2012年7月号, (株)科学評論社.

12. 鵜池直邦、宇都宮與ほか: 血液内科医に聞く、ATL治療に登場した期待の新薬 (2012.0807). がんナビ>Report 日経BP社

<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/cancer/navi/report/201208/526315.html>

13. 鵜池直邦: チーム医療と臨床支援輸血部門のあり方と認定輸血技師の必要性. 国立病院臨床検査技師協会会報、2012年10月号.

14. 武藤敏孝、鵜池直邦ほか: ボルテゾミブ治療が奏功し、骨形成を認めた髄外形質細胞腫 2 症例. 臨床と研究 89(12): 1700-1702, 2012年12月号, 大道學館出版部.

15. 安部康信、鵜池直邦ほか: 特集 血液内科領域における抗腫瘍薬の作用機序・副作用に基づく使い分け. 抗 CD20 抗体の作用機序による使い分けと新規薬剤の特徴, 開発の現状. 血液内科 65(4): 465-472 2012, 2012年10月号, (株)科学評論社.

2) 学会関係

【国際学会】

1 Choi I, Uike N et al.: Kinetics of HTLV-1 Provirus Load after Unrelated Bone Marrow Transplantation (uBMT) with Reduced Intensity Conditioning

Regimen (RIC) for Elderly Patients with Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL), T-cell Lymphoma Forum, January 26-28, 2012, San Francisco, CA.

2 Kihara R, Uike N, et al.: Allogeneic stem cell transplantation at the primary induction failure or after the 1st relapse dose not conquer poor prognosis of AML with FLT3-ITD. The 3rd Japanese Society of Hematology International Symposium 2012 in Kawagoe, May 26-27 2012, Kawagoe.

3 Ogura M, Uike N, et al.: A multicenter Phase II study of Bendamustine with Rituximab inpatients with relapse/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. June 1-5, 2012, Chicago, Illinois.

4 Moriuchi Y, Uike N, et al.: Characterization of long-term survivors and an prognostic model for aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) :An ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. 2012. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. June 1-5, 2012, Chicago, Illinois.

5 Uike N, Ogura M, et al.: Multicenter Phase I Dose-Escalation Study of Lenalidomide in Patients with Relapsed Adult T-Cell

Leukemia-Lymphoma (ATL) or Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL). 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Dec. 8-11, 2012, Atlanta GA.

6 Ogura M, Uike N, et al.: Multicenter Phase II Study of Mogamulizumab (KW-0761), a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, in Patients with Relapsed Peripheral and Cutaneous T-Cell Lymphoma. 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Dec. 8-11, 2012, Atlanta GA.

【国内学会】

1 安部康信、鵜池直邦ほか：造血幹細胞移植後の血小板減少例における血漿トロンボポイエチン濃度の検討，第34回日本造血細胞移植学会総会，2012年2月24～25日，大阪

2 末廣陽子、鵜池直邦ほか：治療関連白血病/MDSの移植成績，第34回日本造血細胞移植学会総会，2012年2月24～25日，大阪

3 崔日承、鵜池直邦ほか：再発難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植，第34回日本造血細胞移植学会総会，2012年2月24～25日，大阪

4 末廣陽子、鵜池直邦ほか：マクログロブリン血症を伴う再発・難治低悪性度B細胞リンパ腫に対するリツキシマブ併

用ベンダムスチン療法の効果，第52回日本リンパ網内系学会総会，2012年6月14～16日，福島

5 崔日承、鵜池直邦ほか：当科における精巣びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の検討，第52回日本リンパ網内系学会総会，2012年6月14～16日，福島

6 崔日承、鵜池直邦ほか。Free light-chainにて治療経過を追った非分泌型多発性骨髄腫の一例，第37回日本骨髄腫学会学術集会，2012年7月7-8日，京都

7 高松明子、鵜池直邦ほか：Zevalinによる放射免疫療法後に二次性膀胱癌を発症した濾胞性リンパ腫の一例，第2回日本血液学会九州地方会，2012年7月7日，福岡

8 Oda N, Uike N, et al.: Bendamustine with Rituximab for Relapsed or Refractory Low-grade B-Cell Lymphoma. The 10th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology, July 26-28, 2012, Osaka, Japan (一般口演)

9 Katsuya H, Uike N, et al.: A Prognostic Index for Acute and Lymphoma Type Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. The 10th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology, July 26-28, 2012, Osaka, Japan

10 勝屋弘雄、鵜池直邦ほか：全国調査から見た成人T細胞白血病・リンパ腫に