

対する診療実態, 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2012 年 7 月 26 日~28 日, 大阪

11 末廣陽子、鵜池直邦ほか: 再発難治 ATL にモガムリズマブを投与し免疫動態を解析し得た一例, 第 5 回 HTLV-1 研究会, 2012 年 8 月 25 日~26 日, 東京

12 長谷川温彦、鵜池直邦ほか: 岡村 純、渡邊俊樹、神奈木真理. HTLV-1 感染者における Tax 特異的 T 細胞応答および ATL 発症予防, 第 5 回 HTLV-1 研究会, 2012 年 8 月 25 日~26 日, 東京

13 神奈木真理、鵜池直邦ほか: シンポジウム・HLA とウイルス—新しい臨床展開— ヒト T 細胞白血病ウイルスに対する獲得免疫の臨床への応用、第 21 回日本組織適合性学会大会, 2012 年 9 月 15-17 日, 東京

14 Oda H, Uike N, et al.: Identification of EZH2 histone methyltransferase gene mutation among Japanese non-Hodgkin lymphoma patients. (Japanese Oral Sessions) The 71th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. September 19-21 2012, Sapporo.

15 Tamai Y, Uike N, et al.: A novel HLA-DR1-restricted epitope recognized by Tax-specific CD4+ T cells in ATL patients after allo-HSCT. (Japanese Oral Sessions) The 71th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. September 19-21 2012, Sapporo.

16 Choi I, Uike N et al.: Clinical trial of

unrelated bon marrow transplantation with reduced intensity conditioning for elderly ATL patient. The 71th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. September 19-21 2012, Sapporo.

17 Kihara R, Uike N, et al.: KPrognosis of AML patients registered to JALSG AML201 study according to the ELN genetic risk classification. (English Oral Sessions) The 71th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. September 19-21 2012, Sapporo.

18 Uike N, Takamatsu A, et al.: Second primary cancers inpatients with hematologic malignancies in 30years at on institution. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 2012, Kyoto.

19 Abe Y, Uike N et al.: A single cencer experience of azacitidine for myelodysplastic syndrome. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 2012, Kyoto.

20 Suehiro Y, Uike N et al.: Second malignancies in familial AML with CEBPA mutation. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 2012, Kyoto.

21 Choi I, Takamatsu A, Suehiro Y, Abe Y, Uike N. Two cases of primary breast diffuse large B cell lymphoma having

only ocular lesion at relapse. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 2012, Kyoto.

なし

22 Tobinai K, Uike N, et al.: The Japanese and Korean Bendamustine Lymphoma Study Group. Phase II study of Bendamustine with rituximab ® in relapsed/refractory DLBDL. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 2012, Kyoto.

23 Kato K, Uike N, et al.: Cord blood transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma; The JSHCT WG study. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 2012, Kyoto.

24 Moriuchi Y, Uike N, et al.: An ancillary study for aggressive ATL by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 2012, Kyoto.

25 Kihara R, Uike N, et al.: Evaluation of the ELN genetic risk classification in AML patients registered to JALSG AML201 study. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 2012, Kyoto.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

分担研究課題名：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

研究分担者 宇都宮 興 所属 公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨：2012 年の 1 年間に当院を受診した未治療 ATL 患者 35 名について検討した。35 名の ATL の臨床病型は、急性型 13 名、リンパ腫型 2 名、慢性型 7 名、くすぶり型 14 名であった。慢性型 7 名の内訳は、男性 4 名、女性、3 名、年齢中央値が 64 歳で、予後不良因子を有する 1 名と有さない 2 名が経過観察を行っている。くすぶり型 14 名の内訳は、男性 6 名、女性 8 名、年齢中央値 67 歳で、皮膚病変を有する 4 名中 2 名が、急性転化をきたし、皮膚病変を有するくすぶり型 ATL の早期治療介入の必要性が示唆された。

A. 研究目的

くすぶり型・予後不良因子を有しない慢性型などの indolent ATL は比較的予後良好と考えられてきたが、長期予後は不良である。これらの indolent ATL に対してインターフェロン α とジドブジン併用療法を企画してきた。

今回、インターフェロン α とジドブジン併用療法の対象となる indolent ATL 患者中心とした当院における実態を調査した。

B. 研究方法

対象は、2012 年 1 月 1 日より 2012 年 12 月 31 日までに当院を未治療受診した ATL 35 例について後方視的に解析した。特に、Indolent type の ATL である慢性型とくすぶり型について検討した。

C. 研究結果

2012 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までに未治療 ATL 患者の受診は、35 名でその臨床病型は、急性型 13 名、リンパ腫型 2 名、慢性型 7 名、くすぶり型 14 名であった。Aggressive type の急性型・リンパ腫型 15 名では、1 名を除いて 14 名全員に対して早期に化学療法が施行された。

Indolent type である慢性型 7 名の内訳は、男性 4 名、女性 3 名、年齢の中央値 64 歳（49 歳～84 歳に分布）、初診が 2012 年であった例が 2 名で、残り 5 名はそれ以前の初診例であった。皮膚病変を有する例はみられなかった。他臓器

癌の合併が 7 名中 2 名にみられた。他臓器癌合併のない 5 名のうち予後不良因子を有する例は 2 名であり、1 名は肺合併症もみられ、早期に化学療法の開始し、寛解が得られている。もう 1 例は LDH は正常上限をわずかに越えた数値で現在も経過観察中である。過去に予後不良因子を有していた 1 例は自然寛解し、2012 年の受診時には完全寛解状態を維持していた。他臓器癌を合併していた例は 2 名であり、ホジキンリンパ腫と慢性型 ATL の合併が 1 名（ホジキンリンパ腫の化学療法 ABVD を 4 コース施行し、寛解得られ、経過観察中）、もう 1 名は HTLV-1 キャリアの未分化大細胞リンパ腫である。自家末梢血幹細胞移植後に慢性型 ATL を発症し、早期に中枢神経浸潤による急性転化をきたし、化学療法を施行した。予後不良因子を有しない 2 名は、無治療で経過観察を行っている。

くすぶり型 14 名の内訳は、男性 6 名、女性 8 名、年齢の中央値 67 歳（37 歳～89 歳に分布）、初診が 2012 年の例が 5 名で、残り 9 名は 2011 年以前の初診であった。くすぶり型 ATL 患者 14 名のうち、他臓器癌の合併が 4 例にみられ、その内訳は膀胱がん 2 名、非ホジキンリンパ腫 1 名、多発性骨髄腫 1 名であった。皮膚病変を有する例は、5 名であった。皮膚病変を有した 5 名のうち 2 名が急性転化し、現在治療中である。89 歳の皮膚病変を有する 1 名は合併する膀胱癌にて死亡し、1 名は紫外線照射での治療中、残

り1名は経過観察中である。

(倫理面への配慮)

ATL患者は、予後不良な疾患であり、くすぶり型や慢性型等 indolent type の患者であっても急性転化や感染症などの合併も高頻度であり、長期の予後は不良である。したがって、indolent type の患者に対しても正確な情報提供と十分な配慮が必要である。このように説明と同意には十分な注意を払い、経過観察や治療を行っている。

D. 考察

2012年に当院に受診した未治療 ATL 患者は36名で aggressive type は15名で、indolent type は21名と indolent type の方が多かった。Aggressive type の15名中14名は2012年の初診であったが、indolent type では21名中7名のみが2012年の初診であり、治療開始時期が異なるために indolent type が多かったと考えられる。実際に aggressive type の ATL は、診断後早期に化学療法が必要であり、今回も肝臓癌の合併していた1名を除いて早急に化学療法が開始されていた。

IFN/AZT 治療の対象となる indolent type ATL 21名のうち実際に適応と考えられた例は、わずか4名(慢性型2名、くすぶり型2名)のみであった。慢性型 ATL 7名のうち予後不良因子を有さない例は4名で有ったが、2例は他臓器癌を合併しており、IFN/AZT 治療の対象となり得る患者は2名であった。くすぶり型 ATL 14名のうち皮膚病変を有する例は5名であったが、2名が急性転化し、一方、皮膚病変のみられなかった9例では急性転化はみられず、皮膚病変を有する例の急性転化の頻度が高いことが示唆された。皮膚病変を有する5名のうち2名に他臓器癌の合併(そのうち1名は急性転化)がみられ、残り3名中1名も急性転化を起こし、IFN/AZT 治療の対象となる例は、2名のみであった。

当院における indolent type ATL 21名の解析では、他臓器癌の合併が6名(慢性型7名中2名、くすぶり型14名中4名)にみられ、重複癌の合併頻度が高かった。これらは、indolent type ATL をフォローアップや治療をする上で重要である

と思われる。

いずれにしても、くすぶり型 ATL のうち皮膚病変を有する例は、早期に急性転化する可能性が高く、IFN/AZT の治療を含め、早期の治療介入を考慮する必要があると考えられる。

E. 結論

Indolent type の ATL でも皮膚病変を有する例は早期治療介入の対象となる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kannagi M, Utsunomiya A et al.: The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases. *Frontiers in Microbiology* 3: 1-10, 2012
2. Higashi Y, Utsunomiya A, et al.: Indication for random skin biopsy for the diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. *Dermatology* 224: 46-50, 2012
3. Ishida T, Utsunomiya A, 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
4. Satou Y, Utsunomiya A, et al.: HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in the HTLV-1 infected individuals. *Retrovirology* 9: 46, 2012
5. Fukuda RI, Utsunomiya A, et al.: HTLV-I Tax regulates the cellular proliferation through the down-regulation of PIP3-phosphatase

- expressions via the NF- κ B pathway. *Int J Biochem Mol Biol* 3: 95-104, 2012
6. Katsuya H, Utsunomiya A, et al.: Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* 30: 1635-1640, 2012
 7. Nishikawa H, Utsunomiya A, et al.: Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T cell leukemia/lymphoma. *Blood* 119: 3097-3104, 2012
 8. Ishida T, Utsunomiya A, 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
 9. Nakahata S, Utsunomiya A, et al.: Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/ lymphoma. *Leukemia* 26: 1238-1246, 2012
 10. Kanda J, Utsunomiya A, et al.: Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood* 119:2141-2148, 2012
 11. Yamagishi M, Utsunomiya A, et al.: Yamaguchi K, Uchimaruru K, Ogawa S, Watanabe T: Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell* 21: 121-135, 2012
- 2012
- 2.学会発表
- 1) 中野伸亮, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病/リンパ腫に対して同種移植を施行した 59 例の検討—単施設における 13 年の経験—。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) 亀甲亜矢子, 宇都宮與ほか: 造血幹細胞移植患者の体力・QOL に環境が及ぼす影響。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) 武清孝弘, 宇都宮與ほか: 造血幹細胞移植患者の体組成・体力変化—移植 1 年後の経時的変化—。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) 谷村あゆみ, 宇都宮與ほか: 造血幹細胞移植患者に対する退院指導内容の検討—指導用パンフレットの内容理解度調査から—。第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2012 年 2 月 24-25 日, 大阪
 - 5) 勝屋弘雄, 宇都宮與ほか: 急性・リンパ腫型の ATL の予後因子モデル。第 109 回日本内科学会総会, 2012 年 4 月 13-15 日, 京都
 - 6) 米倉健太郎, 宇都宮與ほか: くすぶり型 ATL の予後因子としての皮膚病変について。第 162 回日本皮膚科学会鹿児島地方会・総会, 2012 年 4 月 15 日, 鹿児島
 - 7) 米倉健太郎, 宇都宮與ほか: ATL 患者における抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) 投与後に生じた皮膚症状の検討。第 52 回日本リンパ網内系学会総会, 2012 年 6 月 14-16 日, 福島
 - 8) Oka T, Utsunomiya A, et al.: Aberrant

- expression of has-miR34a in leukemia/lymphoma(ATL). 第52回日本リンパ網内系学会総会, 2012年6月14-16日, 福島
- 9) 宇都宮與: ATL 治療における抗 CCR4 抗体「ポテリジオ」のインパクト. 日本がん分子標的治療学会, 第16回学術集会ランチョンセミナー, 2012年6月27-29日, 北九州
- 10) 宇都宮與, 石塚賢治ほか: 全国調査から見た成人 T 細胞白血病・リンパ腫の診療実態. 第5回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 2012年8月25-26日, 東京
- 11) 米倉健太郎, 宇都宮與ほか: ATL 患者における抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) 投与後に生じた皮膚症状の検討. 第5回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 2012年8月25-26日, 東京
- 12) 長谷川温彦, 宇都宮與ほか: HTLV-1 感染者における Tax 特異的 T 細胞応答および ATL 発症予防. 第5回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 2012年8月25-26日, 東京
- 13) 斉藤愛記, 宇都宮與ほか: ユビキチン化修飾酵素 A20 は HTLV-1 感染細胞の生存に寄与する. 第5回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 2012年8月25-26日, 東京
- 14) 吉田稚明, 宇都宮與, ほか: 慢性型 ATL のゲノム異常解析. 第5回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 2012年8月25-26日, 東京
- 15) 永田安伸, 宇都宮與ほか: 全エクソン解析により明らかとなった成人 T 細胞性白血病における TET2 異変. 第5回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 2012年8月25-26日, 東京
- 16) 岡剛史, ABD AL-Kader Lamia, 佐藤妃映, 神農陽子, 鷺尾佳奈, 村上一郎, 大内田守, 宇都宮與, 吉野正: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)の発症・進展におけるエピジェネティクス異常のダイナミクス. 第5回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 2012年8月25-26日, 東京
- 17) 矢持忠徳, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞性白血病における Tumor Initiating Cell の探索の試み. 第5回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 2012年8月25-26日, 東京
- 18) 吉森みゆき, 宇都宮與ほか: HTLV-1 感染者の針刺し皮膚粘膜曝露後のフォローアップ. 第5回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 2012年8月25-26日, 東京
- 19) 東美奈, 宇都宮與ほか: HTLV-1 キャリア外来受診のための電話相談の分析～情報シートを活用して～. 第5回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 2012年8月25-26日, 東京
- 20) 中野伸亮, 宇都宮與ほか: 同種移植患者のサイトメガロウイルス pp65 抗原血症に関する成人 T 細胞白血病と他疾患との比較. 第5回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 2012年8月25-26日, 東京
- 21) 玉井洋太郎, 宇都宮與, ほか: 同種造血幹細胞移植後 ATL 患者より同定した HLA-DR1 拘束性 HTLV-1Tax 特異的 CD4 陽性 T 細胞エピトープ. 第71回日本癌学会学術総会, 2012年9月19-21日, 札幌
- 22) 掛谷綾香, 宇都宮與, ほか: ユビキチン修飾酵素 A20 は成人 T 細胞白血病 (ATL) 細胞の生存に必要である. 第71回日本癌学会学術総会, 2012年9月19-21日, 札幌
- 23) 金原秀一, 宇都宮與, ほか: ATL 細胞に

- おける 3'側宿主領域と Gag 領域を含む HTLV-I LTR によりコードされる新規アンチセンス RNA の同定. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌
- 24) 崔日承, 宇都宮與, ほか: 成人 T 細胞白血病/リンパ腫に対する骨髄非破壊的前処置を用いた非血縁骨髄移植の多施設共同臨床試験. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌
- 25) 石原誠人, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病ウイルス関連疾患における新規マーカー同定を目的とした定量プロテオームプロファイリング. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌
- 26) 岡 剛史, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病 (ATL) 細胞における 5-aminolevulinic acid を用いた photodynamic action によるアポトーシスの誘導. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌
- 27) 矢持忠徳, 宇都宮與, ほか: 成人性 T 細胞性白血病におけるがん幹細胞の同定への試み. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌
- 28) 武藤真人, 宇都宮與, ほか: HTLV-1 感染者に適応可能な $\gamma\delta$ T 細胞療法の開発. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌
- 29) 永田安伸, 宇都宮與ほか: 全エクソン解析により明らかとなった成人 T 細胞性白血病における TET2 異変. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌
- 30) Nagata Y, Utsunomiya A et al.: TET2 mutations revealed by whole exome sequencing in adult T-cell leukemia. 第 74 回日本血液学会学術集会, 2012 年 10 月 19-21, 京都
- 31) Yamagishi M, Utsunomiya A, et al.: Molecular hallmarks of adult T cell leukemia: miRNA, epigenetics, and emerging signaling abnormalities. 第 74 回日本血液学会学術集会, 2012 年 10 月 19-21, 京都
- 32) Nakano N, Utsunomiya A et al.: Concurrent analysis of engraftment and MRD in a recipient with ATLL using multicolor FACS after CBT. 第 74 回日本血液学会学術集会, 2012 年 10 月 19-21, 京都
- 33) 竹内昇吾, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞性白血病に対する同種造血幹細胞移植後早期死亡例の検討. 第 74 回日本血液学会学術集会, 2012 年 10 月 19-21, 京都
- 34) Kato K, Utsunomiya A et al.: Cord blood transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma: The JSHCT WG study. 第 74 回日本血液学会学術集会, 2012 年 10 月 19-21, 京都
- 35) Moriuchi Y, Utsunomiya A, et al.: An ancillary study for aggressive ATL by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. 第 74 回日本血液学会学術集会, 2012 年 10 月 19-21, 京都
- 36) 徳永真弓, 宇都宮與ほか: 当院におけるイマチニブによる慢性骨髄性白血病 (CML) の治療成績. 第 74 回日本血液学会学術集会, 2012 年 10 月 19-21, 京都
- 37) Asanuma S, Utsunomiya A et al.: Aberrantly spliced Helios variants in ATL cells induce T cell proliferation. 第

74回日本血液学会学術集会, 2012年10月
19-21, 京都

- 38) 西村由宇慈, 宇都宮與ほか: 自家末梢血幹細胞移植後多発髄外腫瘤にて再発した多発性骨髄腫の一例. 第74回日本血液学会学術集会, 2012年10月19-21, 京都 (紙上発表)

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

「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
分担研究者 氏名 飛内賢正 所属 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院

研究要旨：成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)は RNA retrovirus であるヒト T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)感染から多段階の遺伝子・蛋白発現異常を経て発症する難治性リンパ系腫瘍で、九州など西南日本に多発する。わが国では JCOG による多施設共同臨床試験などによって併用化学療法と造血幹細胞移植療法が開発されてきた。一方、欧米ではインターフェロン α (IFN) とジドブジン(AZT)併用療法が標準治療の一つとされてきたが、両剤が本疾患へ保険適応外であることもあって、わが国では本併用療法は十分に検討されてこなかった。IFN と AZT 併用療法の有効性と安全性を ATL の臨床病態に基づいて検討することを目的として、indolent ATL に対する、無治療経過観察との第 III 相試験プロトコールコンセプト(PC908)を作成して JCOG プロトコール審査委員会で審査・承認された。更に、full protocol, JCOG1111 を作成し、2012 年 4 月 11 日付けで JCOG プロトコール審査委員会により審査・承認された。申請医療機関、調整医療機関、協力医療機関の IRB による審査・承認を経て、厚生労働省研究開発課への先進医療 B としての申請が受理され、現在審査中である。2012 年 11 月 5 日に、参加施設の薬剤部、事務担当者も参加して、JCOG1111 試験の start-up meeting を開催した。可及的速やかに患者登録を開始すべく準備を進めている。また、患者登録を促進するために、indolent ATL の診療に関わる皮膚科医師（日本皮膚悪性腫瘍学会、JCOG 皮膚腫瘍グループなど）にも研究協力依頼を行った。

A. 研究目的

インターフェロン α (IFN) とジドブジン(AZT)併用療法の効果と安全性について、ATL の臨床・分子病態と関連づけて評価する。

b) 病型・リスク群などの層別化および適格規
準の設定

IFN/AZT 療法の既報での有効性を病型・予後因子別に解析し、本療法の有効性が期待できる患者集団を特定する。

B. 研究方法

1) 臨床試験プロトコールの立案・作成

a) 臨床試験に用いる IFN/AZT 併用レジメンの
決定

既報の IFN/AZT 併用療法の結果を詳細に検討し、更に、海外の研究者と協議して、評価対象とする併用レジメンの用法・用量を決定する。

c) 効果判定規準の作成

ATL は病変の分布、腫瘍形成性、白血病化、皮膚浸潤の有無、日和見感染症、高カルシウム血症の合併など、極めて多様性に富む臨床病態を示すため、これらを考慮し、ATL に特化した効果判定規準を作成する。

d) 試験デザインと必要症例数/登録・追跡期
間の設定

(倫理面への配慮)

適切な患者選択規準と治療中止規準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保する。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書に関する institutional review board (IRB) による審査・承認が得られた施設のみが患者を登録する。
- 2) IRB による審査・承認を受けた説明文書を用いて十分な説明を行い考慮の時間を設けた後、自由意志に基づく同意を患者本人より文書で得る。
- 3) 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、個人情報保護を徹底する。
- 4) JCOG プロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会などによる、多施設共同臨床試験研究の第三者的監視を受ける。

C. 研究結果

1) JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会、本プロトコール作成小委員会などにおいて臨床試験計画に関する討議を積み重ね、以下に関して合意を得た。

a) 患者選規準

- i) 細胞学または組織学的に末梢 T 細胞腫瘍
- ii) 血清抗 HTLV-1 抗体陽性
- iii) くすぶり型あるいは慢性型
- iv) 15 歳以上、75 歳未満
- v) ECOG performance status (PS) 0-2
- vi) 化学療法・IFN 療法未治療
- vii) 主要臓器機能の保持
- viii) 患者本人からの文書同意

b) プロトコール治療

IFN と AZT を併用し、28 日毎に反復する。

- i) Interferon- α (IFN) 療法
スミフェロン DS 600 万単位を連日皮下注 (最初の 1 週間は半量: 600 万単位週 3 回もしくは 300 万単位連日)
- ii) Zidovudine (AZT) 療法

レトロビルカプセル (100 mg) 6 カプセルを分 3 で連日内服。奏効が 3 サイクル (12 週) 以上持続すれば、両薬剤とも 50% に減量。

c) エンドポイントと統計学的考察

本試験の primary endpoint は 2 年生存割合、secondary endpoints は 2 年無増悪生存割合、全奏効割合、有害事象発生割合、増悪様式。

無治療経過観察による長期追跡例のうち年齢と病型で本試験の適格規準を満たした 67 例の 2 年生存割合 65% を閾値とし、IFN/AZT 併用療法群の 2 年生存割合の期待値を 80% とした場合、有意水準片側 5%、検出力 80% での二項分布に基づく必要症例数は 54 例となる。登録期間 3 年、追跡期間 2 年、総研究期間 5 年とする。

2) 上記第 III 相試験計画のプロトコールコンセプトを作成し、JCOG プロトコール審査委員会に提出し、JCOG 運営委員会においてプロトコール作成が承認された。

3) JCOG データセンターの支援を受けつつ、本プロトコール最終化作業を行い、フルプロトコールを JCOG プロトコール審査委員会に提出し、2012 年 4 月 11 日付けで JCOG プロトコール審査委員会により審査・承認された。

4) IFN, AZT と他疾患に対する国内既承認薬剤であるが、ATL に対する適応がないため、保険既承認薬剤を前提とする通常の JCOG 臨床試験の設定では本試験実施は困難である。そこで、平成 20 年度から開始された高度医療評価制度 (現在は先進医療制度) に申請して、当該製薬企業から両薬剤の提供を受けて臨床試験を実施すべく、厚生労働省医政局研究開発振興課、医薬品医療機器審査機構、両薬剤を販売している製薬企業側との協議、調整を重ねた。

5) 再発・難治 ATL および末梢 T 細胞リンパ腫を対象としたヒト化抗 CCR4 抗体 (KW-0761) の第 I 相試験

0.01, 0.1, 0.5, 1.0 mg/kg の週 1 回 4 週連続投与の 4 段階の増量試験を終了した。用量制限毒性を認めず、全奏効割合 31% (4/13) を得た (J Clin Oncol 2010;28:1591-8)。

Level 4 (1.0 mg/kg/w x 8 weeks) を設定用

量として、化学療法施行後に再発・再燃した ATL 患者を対象として第 II 相試験を実施し、50% (13/26) の奏効割合を得て、本薬剤が高い臨床効果を有することを明らかにした (J Clin Oncol 2012;30:837-42)。

6) 再発・難治 ATL および末梢 T 細胞リンパ腫を対象とした forodesine の第 I 相試験

Purine nucleoside phosphorylase (PNP) inhibitor である forodesine は前臨床試験、皮膚 T 細胞リンパ腫に対する臨床試験などにより、ATL に対する有効性が期待できる薬剤である。ATL に対する治療開発を目指して実施した forodesine の第 I 相試験結果を論文報告した (Cancer Sci 2012;103:1290-5)。本第 I 相試験と健常人 volunteer での薬物動態学的検討結果を踏まえて、再発・再燃末梢 T 細胞リンパ腫に対する第 I/II 相試験を開始した。

7) 再発・難治 ATL に対する lenalidomide の臨床試験

Lenalidomide は thalidomide の誘導体であるが、骨髄腫、骨髄異形成症候群、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫など、多様な血液腫瘍に抗腫瘍活性を有する。ATL と末梢 T 細胞リンパ腫患者を対象とする lenalidomide の第 I 相試験を施行し、推奨第 II 相試験用量と本剤が ATL を含む末梢 T 細胞腫瘍に対して有望な抗腫瘍活性を有することを 2012 年の米国血液学会年次総会に報告した (Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2012; 120: 2737)。引き続き、再発・難治 ATL に対する本剤の第 II 相試験を開始した。

D. 考察

1) 本研究の必要性

HTLV-1 キャリアのうち毎年数千人に 1 人が ATL を発症する。1986 年に開始された献血ドナーの HTLV-1 抗体スクリーニングに加えて、HTLV-1 抗体陽性妊婦の母乳遮断による母児間感染対策の有効性が示唆されたものの、後者は全国的に実施されたわけではないこともあって、関東地区などにおける HTLV-1 キャリアの

増加が示唆された。

また、我が国に 100 万人以上現存する HTLV-1 キャリアの高齢化に伴い、新規 ATL 患者はむしろ増加している。

欧米では ATL 治療に IFN/AZT 併用療法が汎用されてきた。一方、わが国では両剤が本疾患へ適応外のため本療法の有効性、安全性などに関するデータがない。

2) 本研究の特色・独創的な点

我々はこれまで HTLV-1 感染から ATL 発症にいたる臨床的/分子生物学的な病態解析とその治療/予防につき研究を進めてきた。特に化学療法の臨床試験研究を継続的に実施し、aggressive ATL に対する標準的化学療法を確立し (J Clin Oncol 2007;25:5458-64 / J Clin Oncol 2009;27:453-9)、造血幹細胞移植療法、抗体療法、分子標的療法の検討も進めてきた。一方、欧米での metaanalysis により、IFN/AZT 併用療法が indolent ATL に有望であること、日本から同病型患者の無治療経過観察による長期予後は不良である旨が報告された (Blood 2010;115:4337-43)。

本研究では ATL の臨床病態と IFN/AZT 療法の有効性の関連について検討する。これは患者発生が多く、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り、独創性が高い。また、これまで実績を上げてきた研究者により行われるので、着実な研究成果が期待できる。

E. 結論

1) 欧米で ATL 治療に汎用されてきた IFN + AZT 併用療法の国内 indolent ATL 患者に対する有用性評価を目的とする第 III 相試験を実施すべく、JCOG, 厚生労働省、医薬品・医療機器審査機構、製薬企業などと検討を積み重ね、JCOG プロトコール審査委員会・JCOG 運営委員会によりプロトコールコンセプト (PC908) が審査・承認された。更に、full protocol, JCOG1111 を作成し、2012 年 4 月 11 日付けで JCOG プロトコール審査委員会により審査・承認された。申請医療機関、調整医療機関、協力医療機関の IRB

による審査・承認を経て、厚生労働省研究開発課への先進医療Bとしての申請が受理され、現在審査中である。

2) 2012年11月5日に、参加施設の薬剤部、事務担当者も参加して、JCOG1111試験のstart-up meetingを開催した。可及的速やかに患者登録を開始すべく準備を進めている。

3) 患者登録を促進するために、indolent ATLの診療に関わる皮膚科医師（日本皮膚悪性腫瘍学会、JCOG皮膚腫瘍グループなど）にも研究協力依頼を行った。

4) IFN + AZT 併用療法以外の新規治療法に関する検討も進めており、抗CCR4抗体、PNP阻害剤 forodesine, lenalidomide などに関する開発的治療研究を推進する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tobinai K, et al.: Targeting chemokine receptor CCR4 in adult T-cell leukemia-lymphoma and other T-cell lymphomas. *Curr Hematol Malig Rep*, 7:235-40,2012.
2. Mitrovic Z, Tobinai K, et al.: The prognostic significance of lymphopenia in peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphomas: a study of 826 cases from the International Peripheral T Cell Lymphoma Project. *Am J Hematol*, 87:790-4,2012.
3. Tsukasaki K, Tobinai K. Clinical trials and treatment of ATL. In Special Issue on HTLV-1 Infection and Its Associated Diseases. *Leuk Res Treat* 2012, Volume 2012, Article ID 101754, 12 pages, doi:10.1155/2012/101754.
4. Tada K, Tobinai K, et al.: Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma associated with

follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*, 87:770-5,2012.

5. Tada K, Tobinai K, et al.: *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: high mortality due to pulmonary hemorrhage. *Bone Marrow Transplant*, 48:74-9,2012.
6. Ishida T, Tobinai K, et al.: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Clin Oncol*, 30:837-42,2012.
7. Azuma T, Tobinai K, et al.: 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 9402. *Jpn J Clin Oncol*, 42:394-404,2012.
8. Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Lymphoma Study Group of JCOG. *Jpn J Clin Oncol*, 42:85-95,2012.
9. Wada H, Tobinai K, et al.: Phase I study of oral histone deacetylase (HDAC) inhibitor vorinostat in Japanese patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *J Dermatol*, 39:1-6,2012.
10. Ogura M, Tobinai 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.
11. Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of BCX1777 (forodesine), an oral

- purine nucleoside phosphorylase inhibitor, in patients with relapsed or refractory T/NK-cell malignancies. *Cancer Sci*, 103:1290-5, 2012.
12. Yamaguchi M, Tobinai K, et al.: Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0211. *J Clin Oncol*, 30:4044-6, 2012.
 13. Maeshima A-M, Tobinai K, et al.: Bcl-2 positivity, Bcl-6 negativity, and high International Prognostic Index are significant poor prognostic parameters in 285 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated by chemotherapy with rituximab. *Cancer Sci*, 103:1898-904, 2012.
 14. Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of anti-CD22 immunoconjugate inotuzumab ozogamicin (CMC-544) plus rituximab in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci*, 103:933-8, 2012.
 15. Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of obinutuzumab (GA101) in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci*, 104:105-10, 2013.
 16. Munakata W, Tobinai K, et al.: Carcinoma of donor origin after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Surg Pathol*, 36:1376-84, 2012.
 17. Nomoto J, Tobinai K, et al.: Deletion of the TNFAIP3/A20 gene detected by FICTION analysis in classical Hodgkin lymphoma. *BMC Cancer*, 5:12:457, 2012.
 18. Kagami Y, Tobinai K, et al.: CHOP therapy in newly diagnosed Japanese patients with lower risk aggressive lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG9508. *Int J Hematol*, 96:74-83, 2012.
 19. Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of ofatumumab in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Jpn J Clin Oncol*, in press.
 20. Maeshima AM, Tobinai K, et al.: Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy. *Am J Surg Pathol*, in press.
 21. Ohmachi K, Tobinai K, et al.: Phase II, multicenter, open-label clinical trial of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, in press.
 22. Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Adult T-cell leukemia-lymphoma. Chapter 114, *Clinical Oncology 5th Edition*, Elsevier, in press.
 23. Hiramoto N, Tobinai K, et al.: Ewing sarcoma arising after treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Jpn J Clin Oncol*, in press.
 24. Tobinai K: Guest editorial: Management of malignant lymphoma is continuously improving. *Int J Hematol*, 96:533-4, 2012.
 25. Yamaguchi M, Tobinai K: NK-cell neoplasms. T-Cell Lymphomas. Foss F (ed.), pp.87-104, Humana Press/Springer, 2013.
 26. Tsukasaki K, Tobinai K:

- HTLV-1-associated T-cell diseases. T-Cell Lymphomas. Foss F (ed.), pp.113-136, Humana Press/Springer, 2013.
27. 飛内賢正 : Overview. 臨床血液学 : 今後の展望 (2012年版) : リンパ系疾患. 臨床血液 53:143-4,2012.
 28. 飛内賢正 : 低悪性度 B 細胞リンパ腫/マントル細胞リンパ腫に対するベンダムスチン. Annual Review 血液 2012, IV. リンパ球系、中外医学社、pp. 151-8, 2012.
 29. 飛内賢正 : 低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する R-CHOP 療法の有効性を如何に改善するか? 臨床血液 53:609-17,2012
 30. 飛内賢正、ほか: Round Table Discussion: 中・高悪性度 B 細胞リンパ腫診療の現状と展望。 Trends in Hematological Malignancies, 4:8-13, 2012.
 31. 飛内賢正 : 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の診断と治療。日本臨床増刊号「造血器腫瘍学 : 基礎と臨床の最新研究動向」 2012;70 (増刊号 2) :525-30.
 32. 飛内賢正 : 悪性リンパ腫の薬物治療。クリニシャン (2012年6月号)、特集『がん薬物治療を考える』、pp. 66-72, 2012.
 33. 飛内賢正 : 悪性リンパ腫。門脇 孝ほか監修、診療ガイドライン Up-To-Date 2012-2013、XIV. 血液疾患、メディカルレビュー社、大阪、pp. 689-694, 2012.
 34. 飛内賢正 : ATL に対する新薬開発の現状。臨床血液 53:1665-74,2012.
 35. 飛内賢正 : 非ホジキンリンパ腫の診療の進歩と動向 : これからの診療指針。Medical Practice ,29:1250-7,2012.
 36. 飛内賢正、ほか: 濾胞性リンパ腫に対する治療戦略 (座談会)。血液内科 65:165-76,2012.
 37. 飛内賢正 : 血液腫瘍に対して開発中の注目すべき新薬 : Overview. 血液内科 66:1-6,2013.
 38. 福原 傑、飛内賢正 : B 細胞性慢性リンパ性白血病に対する抗体薬の臨床開発 : alemtuzumab と ofatumumab. 血液内科 66:26-32,2013.
2. 学会発表
 1. Tobinai K: Treatment strategies for ATL. T-Cell Lymphoma Forum, Oral Presentation, San Francisco, 2012.
 2. Fukushima T, Tobinai K, et al.: Characterization of long-term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. Poster Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2012.
 3. Yakushijin K, Tobinai K, et al.: Hyperglycemia during the early phase after hematopoietic stem cell transplantation is associated with insulin resistance. Poster Presentation, EBMT, 2012.
 4. Tobinai K: Clinical trials for malignant lymphoma in Japan. 2012 Annual Meeting of Taiwan Society of Blood and Marrow Transplantation, Invited Lecture, Taipei, 2012.
 5. Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase II study of bendamustine and rituximab in relapsed or refractory aggressive B-NHL. Poster Discussion Session, Am Soc Clin Oncol, Chicago, 2012.
 6. Ando K, Tobinai K, et al.: Asian phase II study of vorinostat for relapsed or refractory follicular lymphoma. Poster Discussion Session, Am Soc Clin Oncol, Chicago, 2012.
 7. Yamaguchi M, Tobinai K, et al.: Long-term follow-up results of a phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal

- NK/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0211. General Poster Session, Am Soc Clin Oncol, Chicago, 2012.
8. Goy A, Tobinai K, et al.: Inotuzumab ozogamicin in patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma relapsed/refractory to rituximab and chemotherapy or radioimmunotherapy. Poster Presentation, Eur Hematol Assoc, Amsterdam, 2012.
 9. Tobinai K: Update on treatment of ATL and NK/T-cell lymphomas. Pan Pacific Lymphoma Conference, Oral Presentation, Maui, 2012.
 10. Ogura M, Tobinai K, et al.: Inotuzumab ozogamicin in B-cell non-Hodgkin's lymphoma refractory to rituximab + chemotherapy or radioimmunotherapy. Jpn Soc Med Oncol, 2012 (臨床腫瘍学会)、Workshop, 大阪、2012.
 11. Kim WS, Tobinai K, et al.: A multicenter phase II study of bendamustine with rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Jpn Soc Med Oncol, 2012 (臨床腫瘍学会)、Workshop, 大阪、2012.
 12. Maruyama D, Tobinai K: How we improve further the therapeutic outcomes of patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma in the rituximab-era? Jpn Soc Med Oncol, 2012 (臨床腫瘍学会)、シンポジウム 7: 新しい分子標的治療薬と臨床試験の動向(指定)、大阪、2012.
 13. Iida S, Tobinai K, et al.: A phase I/II study of bortezomib plus melphalan and prednisolone as initial treatment for multiple myeloma in Japan. 日本血液学会、口演、京都、2012.
 14. Tobinai K, et al.: Phase II study of bendamustine with rituximab (R) in relapsed/refractory DLBCL. 日本血液学会、口演、京都、2012.
 15. Moriuchi Y, Tobinai K, et al.: Characterization of long-term survivors and a prognostic model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. 日本血液学会、口演、京都、2012.
 16. Nakaseko C, Tobinai K, et al.: A Japanese phase I study of anti-CD52 alemtuzumab in relapsed or refractory B-cell CLL. 日本血液学会、口演、京都、2012.
 17. Ishizawa K, Tobinai K, et al.: Phase II study of vorinostat for relapsed or refractory indolent B-NHL or mantle cell lymphoma. 日本血液学会、京都、2012.
 18. Yamaguchi M, Tobinai K, et al.: Phase I/II study of RT-DeVIC for localized nasal NK/T-cell lymphoma (JCOG0211-DI): long-term follow-up. 日本血液学会、Plenary Session, 京都、2012.
 19. Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I/II study of anti-CD20 ofatumumab in patients with relapsed/refractory B-CLL in Japan and Korea. 日本血液学会、口演、京都、2012.
 20. Ishida T, Tobinai K, et al.: Phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with peripheral and cutaneous T-cell lymphomas. Oral Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
 21. Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase 1 study of R-CVP in combination with inotuzumab ozogamicin in patients with

- CD22-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: preliminary safety and efficacy data. Poster Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
22. Fukuhara S, Tobinai K, et al.: Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma (FL) with coexisting diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) undergoing rituximab-containing regimen. Poster Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
23. Uike N, Tobinai K, et al.: Phase I dose-escalation study of lenalidomide (CC-5013) in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) or peripheral T-cell lymphoma (PTCL). Poster Presentation, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
24. Le P, Tobinai K, et al.: Low dose of ocaratuzumab results in anti-tumor activity in patients with previously treated follicular lymphoma despite low-affinity CD16 polymorphism. Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
25. Ambinder RF, Tobinai K: Virally driven lymphomas. Invited lecture. Education Spotlight Session, Am Soc Hematol, Atlanta, 2012.
26. Tobinai K: The role of CCR4 in ATL and other PTCL. Invited Oral Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2013.
27. Maruyama D, Tobinai K, et al.: Phase I study of lenalidomide in patients with relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma. Poster Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2013.
28. 森川哲行、飛内賢正、ほか：再発・難治性びまん型性大細胞性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植を併用した MCEC 療法の後方視的検討：日本造血細胞移植学会、2012 年 2 月。
29. 山上須賀、飛内賢正、ほか：バイオバンクの体制整備と研究協力説明担当者：(リサーチ・コンシェルジュ) 導入の取り組み。日本疫学会、示説発表、2012 年 1 月、東京。
30. 前島亜希子、飛内賢正、ほか：B-cell lymphoma で rituximab (R) 投与後に CD20 が陰性化し、その後の経過の追えた 10 例の報告。日本リンパ網内系学会、示説、福島、2012。
31. 吉田輝彦、飛内賢正、ほか：疾患ゲノム研究時代における、包括的同意に基づくがんのバイオバンキング。特別企画「バイオバンクの構築と将来」(司会：松村保広、中村祐輔)。日本癌治療学会、横浜、2012。
32. 飛内賢正：PAL Meet the Professor 2 (血液がん)。日本癌治療学会、横浜、2012。
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
該当事項なし
 2. 実用新案登録
該当事項なし
 3. その他
該当事項なし

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 福島 卓也 所属 琉球大学

研究要旨：くすぶり型・予後不良因子を有していない慢性型成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）患者に対してインターフェロン（IFN）／ジドブジン（AZT）療法を行うことにより、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かを検証するための多施設共同臨床試験のプロトコール作成と先進医療 B への申請を行った。まもなく先進医療 B の承認が得られる見込みであり、平成 25 年度上半期に臨床試験開始の予定である。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)のうち、くすぶり型および予後不良因子を有していない慢性型のいわゆる indolent ATL に対するインターフェロン(IFN)とアザシチジン(AZT)との併用療法の有効性と安全性を検証する。

B. 研究方法

Indolent ATL に対する IFN/AZT 併用療法の有用性を検証するために、無治療経過観察との多施設共同無作為化比較臨床第 III 相臨床試験を立案・作成した。本研究は先進医療 B 申請・承認を経て、医師主導で遂行する。

（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

日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）を母体とする多施設共同臨床第 III 相試験（JCOG1111）の作成に事務局として参加した。主要施設で施設倫理委員会の承認を得ている。そして国立がん研究センター東病院、

国立がん研究センター中央病院、長崎大学より先進医療 B 申請を行い、まもなく承認の見通しであり、平成 25 年度上半期に臨床試験開始の予定である。

D. 考察

本研究は試験プロトコールの作成、先進医療 B 申請作業に予想を超える時間を要したが、承認間近であり、まもなく試験の開始を迎える。Indolent ATL に対する IFN/AZT 併用療法は欧米において高い有効性が報告されているが、前向き臨床試験として検証されたものはない。世界で最も ATL 発症のおおい本邦にておいて行われる本臨床試験にかかる期待は大きいと考える。IFN/AZT 併用療法の有用性について真の結論が得られると思われる。また先進医療制度 B を用いた医師主導臨床試験として、他の臨床試験へ与える影響も大きいと思われる。

E. 結論

先進医療制度 B の下、医師主導で遂行される臨床試験として開始間近である。Indolent ATL に対する IFN/AZT 併用療法の有用性の検証とともに、医師主導研究の体制の確立が期待されており、今後も臨床試験の遂行に邁進する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Itonaga H, Fukushima T, et al.: Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. Blood .121:219-225,2012.
2. Itonaga H, Fukushima T, 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, in press.

2. 学会発表

1. Moriuchi Y, Fukushima T, et al.: Ancillary study for aggressive ATL by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. 第74回日本血液学会学術総会
2. Taguchi M, Fukushima T, 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総会
(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)

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 丸山 大 所属 国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科

研究要旨：先進医療 B 評価制度による、未治療低悪性度成人 T 細胞白血病
リンパ腫（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
性の検証に関する研究

A. 研究目的

低悪性度 ATL に対するインターフェロ
ン α とジドブジン併用療法が全身的化学
療法開始までの期間を延長することを検
証すること

特になし

2. 学会発表

1. Uike N, Maruyama D, et al.:
Multicenter phase-1 study of
lenalidomide in advanced adult T-cell
leukemia-lymphoma (ATL) and
peripheral T-cell lymphoma (PTCL).
ASH Annual Meeting Abstracts 2012;
120: 2737.

B. 研究方法

15 歳以上 75 歳未満の未治療低悪性度 ATL
を対象として、標準治療群である無治療経
過観察と、試験治療群であるインターフェ
ロン α とジドブジン併用療法にランダム化
する第 III 相試験
(倫理面への配慮)

日本臨床腫瘍研究グループプロトコール審
査委員会、施設倫理審査委員会および先進医
療 B 評価制度による検討

2. Maruyama D, Ogura M, et al.: Phase I
study of lenalidomide in patients with
relapsed adult T-cell
leukemia-lymphoma or peripheral T-cell
lymphoma. T-cell Lymphoma Forum
2013.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

C. 研究結果

試験開始に向け、プロトコール作成および先
進医療評価制度によって実施するための準
備中。試験開始前であり、具体的な結果は未。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

D. 考察

E. 結論

試験開始に向け班会議などで適宜検討を
行っている。試験開始目前であり、開始後
は順調な試験進捗を目指す。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表