

201221030A

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24年度繰越分 総括・分担研究報告書

研究代表者 塚崎 邦弘

平成26(2014)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24年度繰越分 総括・分担研究報告書

研究代表者 塚崎 邦弘

平成26(2014)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
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・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11
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・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13
長崎大学 今泉 芳孝
3. ポテリジオ投与後同種移植例のGVHDの特徴・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
国立病院機構九州がんセンター 鷗池 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
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に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39
国立がん研究センター中央病院 飛内 賢正、丸山 大
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・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 51
琉球大学 福島卓也

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 55

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 57

I . 総括研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

（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 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、先進医療 B（旧・高度医療）評価制度によって、それぞれ欧米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（JCOG1111）の患者登録を日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）リンパ腫班（LSG）で開始するための準備を進めた。

先進医療 B として先進医療技術医療部会で審査された際に、これまでに日本で臨床使用実績のない治療法であったことから、早期・探索的臨床試験拠点、臨床試験中核病院での少数例での安全性の確認を前提として 2013 年 7 月に承認された。JCOG1111 試験の患者登録を 2 施設で 9 月に開始し、他の JCOG-LSG 施設でも先進医療 B 賭しての申請準備を進めている。さらには本研究の附随研究を行うため、JCOG に新たに設けられたバイオバンクに末梢血試料の保存を開始した。希少疾患に対する本試験への患者のリクルートを促進するために、関連する学会、国立がん研究センター、関連する患者会のウェブサイトで大規模試験を公開した。また来年度早期に予定している本臨床試験（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。

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ルコンセプトによってプロトコルを作成し、高度医療評価制度による臨床試験として試験を実施する。

昨年度までの厚生労働省科学研究費補助金による研究班では上記試験のプロトコルの作成、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) 平成 20 年の単年度の厚生労働省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、本臨床試験のプロトコール案を作成した。平成 22 年度からの 3 年間の厚生労働省がん臨床研究事業で、以下のようにプロトコールを最終化した。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。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に基づいてより明確なものに変更した。2011 年に JCOG プロトコール審査委員会に提出したフルプロトコールは、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、2012 年 4 月には JCOG1111 試験として承認された。

2) 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 2010 年度から 3 回事前相談し、試験実施体制を整備してきた。2012 年 4 月に 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 2012 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。2012 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）後に、LSG 基幹施設の IRB 承認を経て 12 月に先進医療 B として本試験を申請した。

2012 年 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ジドブジン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。

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、本臨床試験について情報交換した。

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に臨床試験情報を公開した。

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（プライバシー）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

平成 25 年度の研究成果

平成 24 年度に引き続いて以下のように研究を行った。

(1) プロトコールの改訂

JCOG プロトコール審査委員会から昨年承認されたフルプロトコールは、下記に示す先進医療 B としての承認に関連してマイナーな改訂を行った。また 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手続きを済ませた。

(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

2012 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) 後に、LSG 基幹施設の IRB 承認を経て 12 月に先進医療 B として本試験を申請したところ、これまでに日本で臨床使用実績のない治療法であったことから、早期・探索的臨床試験拠点、臨床試験中核病院での少数例での

安全性の確認を前提として、翌 2013 年 7 月に承認された。これを受けて、未治療低悪性度の ATL 患者に対するより有用な治療法を開発するため、先進医療 B 評価制度によって、「ATL 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 (JCOG1111)」の患者登録を JCOG-LSG で 2013 年 9 月に開始した。希少疾患を対象とした本試験への適格患者のリクルートを促進するために、関連する学会、国立がん研究センター、関連する患者会のウェブサイトで大規模な試験を公開した。

研究代表者と分担研究者が属する早期探索拠点病院の 2 施設が試験を開始したのに引き続いて、JCOG-LSG 施設のうち臨床試験中核病院の先進医療 B 申請を開始した。全 LSG 参加施設も、IFN/AZT 療法群の 2 例の安全性が確認された後に、先進医療 B で承認され次第順次登録を開始するための準備を、分担研究者、研究協力者 (製薬企業担当者、JCOG データセンター、各 LSG 施設研究者・薬剤部担当者・事務部担当者) と進めている。

3) 他の HTLV-1 関連疾患についての研究班との交流

HTLV-1 関連疾患についての他の研究班との交流を継続し、研究の進捗状況と今後の対応について情報を共有した。、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 HTLV-1 研究会が開催した国際シンポジウムで欧米の血液学者たちと ATL の診療法について意見交換した。

D. 考察

研究成果の意義及び今後の発展性

本研究は、厚生労働省が行っている HTLV-1 総合対策の中でも、関連疾患の中で最多である ATL に対する海外での標準治療

の有用性の検証とその日本への導入を目指すものである。

IFN+AZT 療法は、毒性の全くない watchful waiting と比較すると毒性は強く、急性転化まで続けることから治療期間も長期となる。しかしながら、急性転化後にはさらに毒性が強い化学療法や同種造血幹細胞移植療法を行わざるを得ず、かつそれによっても必ずしも良好な長期予後は期待は出来ない。このため、本試験の結果、現在の標準治療である watchful waiting に対する IFN+AZT 療法の優越性が示された場合、ATL 患者にとっての大きな利益となる。

一方、IFN+AZT 療法の優越性が検証できなかった場合も、海外で前向きな臨床試験なしに IFN+AZT 療法がなし崩し的に用いられている状況を高いエビデンスレベルで覆すこととなる。すなわち、毒性と経済的負担がない watchful waiting が標準治療であることを高いレベルのエビデンスをもって決定することができる。

本ランダム化第Ⅲ相試験 (JCOG1111) 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。既に JCOG-IRB で承認されていた JCOG1111 プロトコールによる本試験を先進医療 B (旧高度医療) 評価制度によって実施するための準備を進めた。昨年度から本試験は先進医療 B として先進医療技術医療部会で審査されたが、これまでに日本で臨床使用実績のない治療法であったことから、早期・探索的臨床試験拠点、臨床試験中核病院での少数例での安全性の確認を前提として 2013 年 7 月に承認された。JCOG1111 試験の患者登録を 2 施設で 9 月に開始し、他の JCOG-LSG 施設でも先進医療 B 賭しての申請準備を進めている。

本試験結果により ATL に対する IFN α と AZT の併用療法の有用性が検証され、診療ガイドラインに掲載されて医学薬学上公知と見なされれば、両薬剤の本疾患に対する

薬事承認 (効能・効果の追加) が期待できる。

また末梢血試料を 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。

さらに本試験は恒常的な多施設共同臨床試験グループである JCOG で初の先進医療 B 制度下の臨床試験であり、本試験の実施に伴って得られるノウハウは今後他の先進医療 B 制度下での JCOG 試験や JCOG 以外のグループの試験にも活用されることが期待でき、間接的な社会貢献も大きいと見込まれる。

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、それぞれ欧米伯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先進医療技術医療部会で審議され、これまでに日本で臨床使用実績のない治療法であったことから、早期・探索的臨床試験拠点、臨床試験中核病院での少数例での安全性の確認を前提として承認された。JCOG1111 試験の患者登録を 2 施設で 2013 年 9 月に開始し、他の JCOG-LSG 施設でも先進医療 B 賭しての申請準備を進めている。希少疾患に対する本試験への患者のリクルートを促進するために、関連する学会、国立がん研究センター、関連する患者会のウェブサイトで大試験を公開した。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

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Tsukasaki K, Imaizumi Y, et al.: Meeting report on the possible proposal of an extranodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Dermatol*, 41:26-8, 2014.
2. Ogura M, Tsukasaki K, et al.: for the Lymphoma Study Group (LSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). 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.
3. Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Lymphoma study group of JCOG. *Jpn J Clin Oncol*, 42:85-95, 2012.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Tsukasaki K. Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Hematology*, 17 Suppl1:S32-5, 2012.
8. 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.
9. Kamihira S, Tsukasaki K, et al.: Heterogeneity in clonal nature in the smoldering sub type of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL. *Int J Hematol*, 5:399-408, 2012.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
8. 塚崎邦弘:[今日の臨床サポート~成人 T細胞白血病・リンパ腫]Web コンテンツ <http://clinicalsup.jp/>,2013.
9. 山田瑤子、塚崎邦弘:[EB ウィルス感染症—その多様な病態]EB ウィルスと造血器腫瘍.成人病と生活習慣病 43:1108-14,2013.
10. 和泉宏昌、塚崎邦弘:[末梢性 T 細胞リンパ腫に対する up-front 自家移植]血液内科 67:395-403,2013
11. 福島 卓也、塚崎邦弘:[薬が分かる!ケアにいかせる!これだけは押さえておきたいがん化学療法の薬 抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬 はや調ベノート] 分子標的薬:ビタミン A 誘導体トレチノイン.プロフェッショナルがんナーシング別冊(株)メディカ出版 54-5,2013.

和文雑誌

1. 塚崎邦弘 : [リンパ腫・検査・診断と治療の最新動向]Ⅲ.リンパ腫の治療.成人 T 細胞白血病・リンパ腫. 日本臨牀 72:531-7,2014.
2. 塚崎邦弘 : [最新がん薬物療法学-がん薬物療法の最新知見-]Ⅳ.臓器別がんの薬物療法.慢性骨髄性白血病.日本臨牀 72:440-7,2014.
3. 谷口広明、塚崎邦弘ほか : [成人 T 細胞白血病リンパ腫の救援治療後の予後の検討]臨床血液 54:2159-66,2013.
4. 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 66:46-53,2013.
5. 塚崎邦弘 : [リンパ腫に対する新しい治療選択]皮膚 T 細胞リンパ腫に対する新薬開発. 腫瘍内科 11:361-72,2013.
6. 塚崎邦弘:[特集血液疾患ブラッシュアップ~専門医からのフォローアップ依頼を受ける場合]HTLV-1 キャリア.JIM 23:232-3, 2013.
7. 塚崎邦弘:[成人 T 細胞リンパ腫の Science-Based Management]臨床血液 54:636-41,2013.
12. 福島 卓也、塚崎邦弘:[薬が分かる!ケアにいかせる!これだけは押さえておきたいがん化学療法の薬 抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬 はや調ベノート] 分子標的薬:抗体薬 リツキシマブ.プロフェッショナルがんナーシング別冊(株)メディカ出版 40-1,2013.
13. 塚崎邦弘:[変貌するがん免疫療法] 抗 CCR4 抗体(mogamulizumab)による免疫療法の可能性.腫瘍内科 12:161-7,2013.
14. 塚崎邦弘 : [ウイルス感染の治療・予防の進歩] 成人 T 細胞白血病リンパ腫の治療の進歩.死を免れぬ(mortal)病から命にかかわる(fatal)病へ.化学療法の領域 29:416-23,2012.
15. 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 66:46-53,2013.
16. 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 65:144-156,2012.

17. 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 70:531-6,2012
18. 塚崎邦弘：[ATL 治療の現状と課題]細胞 44:345-50,2012.
19. 塚崎邦弘：[悪性リンパ腫]2. T 細胞リンパ腫と ATL. 最新医学 67:2297-314,2012.
20. 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 110:170-7,2012.
21. 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 8278-81,2012.
22. 塚崎邦弘：[成人 T 細胞白血病・リンパ腫]小児科 53:1705-14,2012.
6. 塚崎邦弘：[10.その他の白血病(1)成人 T 細胞白血病・リンパ腫]インフォームドコンセプトのための図説シリーズ・白血病/骨髄異形成症候群.直江知樹編集,医薬ジャーナル(東京),p92-99,2013.
7. 塚崎邦弘：[8.成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)]造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年度版.一般社団法人日本血液学会編集,金原出版(株)(東京),p228-238,2013.
8. 塚崎邦弘：[3.抗体医薬]1) mogamulizumab.抗がん薬の臨床薬理.相羽恵介編集,南山堂(東京),p537-540,2013.
9. 塚崎邦弘：[10.成人T細胞白血病・リンパ腫]II.各論.チーム医療のための血液がんの標準的科学療法.直江知樹、堀部敬三監修,メディカル・サイエンスインターナショナル(東京),p377-385,2013.
10. 塚崎邦弘：[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]2013-2014 EBM 血液疾患の治療.金倉謙、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸編集,(株)中外医学(東京),p312-316,2012.
11. 塚崎邦弘：[II. 白血病と白血球異常] 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～溝口秀昭、齊藤英彦、吉田彌太郎、小澤敬也編集,私のこの一枚 標本に学ぶ血液疾患症例 (株)医薬ジャーナル(大阪),p113-118,2012.

和文書籍

1. 塚崎邦弘：[成人 T 細胞白血病・リンパ腫] 私はこう治療している・今日の治療指針 2013.山口徹、北原光夫、福井次矢総編集,(株)医学書院(東京),p610-612,2013.
2. 塚崎邦弘：[5.慢性リンパ性白血病](CLL)と類縁疾患]新臨床腫瘍学.がん薬物療法専門医のために改定第3版.日本臨床腫瘍学会編集,(株)南江堂(東京),p562-565,2013
3. 塚崎邦弘：[成人T細胞白血病リンパ腫]疾患・症状別今日の治療と看護.永井良三、太田健総編集,(株)南江堂(東京),p673-674 2013.
4. 塚崎邦弘：[4.血液・造血器疾患]6.成人 T 細胞白血病・リンパ腫.臨床病態学 1 巻第 2 版.北村聖編集,ヌーヴェルヒロカワ(東京),p600-601,2013.
5. 塚崎邦弘：[13] 成人 T 細胞白血病・リンパ腫]内科学第 10 版.矢崎義雄総編集,(株)朝倉書店(東京),p2016-2018,2013.

英文書籍

1. Tsukasaka K, Tobinai K.[T-cell Lymphomas]8.HTLV-1-Assorted T-cell Diseases. Edior:Francine Foss. ©Spring Science +Business Media New York 2013.

2. 学会発表
1. Maruyama D, Tsukasaki K, et al.: Taguchi J, Choi I, Shiota T, Nosaka K, Chen N, Tobinai K. 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, San Francisco, 2013.
 2. 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. 120: 2737, 2012. 54th ASH Annual Meeting, Atlanta, 2012.
 3. 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. 120: 795, 2012. 54th ASH Annual Meeting, Atlanta, 2012.
 4. 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, 京都, 2012.
 5. 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, 京都, 2012.
 6. 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, 京都, 2012.
 7. Hasegawa H, Tsukasaki K, et al.: CD26 antigen act as a predictive biomarker in the evolution from early to overt smoldering ATL. 京都, 第 74 回日本血液学会学術集会, 2012.
 8. Niino D, Tsukasaki K, et al.: Primary T-cell lymphoma of the thyroid gland associated with autoimmune thyroiditis; 7cases. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.
 9. Hasegawa H, Tsukasaki K, et al.: CD26 antigen 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, 札幌, 2012.
 10. Tsukasaki K. Progress in the treatment of T-cell lymphoma. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.
 11. 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, 仙台, 2012.
 12. 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. 第 13 回日本検査血液学会, 高槻, 2012.
 13. 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. 第 52 回日本リンパ網系学会, 福島, 2012.
 14. 新野 大介, 塚崎 邦弘, ほか:慢性甲状腺炎を背景に発症した甲状腺原発 Peripheral T-cell lymphoma 7 症例の

臨床病理学的検討.第 101 回日本病理学会
総会,東京,2012.

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

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 福岡大学医学部

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。昨年度から継続して、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によって実施するためのプロトコル作成と体制整備を行い、平成25年度9月に臨床試験を開始した。本研究は、慢性型・くすぶり型ATLに対する真の標準治療を確立し、難治性疾患であるATLの予後改善のために貢献するばかりでなく、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であり、今後の医師主導型臨床試験のモデルとなりうる。

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とともに、先進医療制度を活用した医師主導臨床試験の体制を整備する。

（倫理面への配慮）

臨床試験のプロトコ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。

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ルを作成し、先進医療Bとして多施設共同臨床試験を行う。

C. 研究結果

昨年度から継続して塚崎班をコアとして、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）で平成25年9月から開始された「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、プロトコル作成、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が、JCOG データセンターの多大な協力を得ることによって、試験開始に至った。

現在は早期・探索的臨床試験拠点の国立がん研究センター中央病院と東病院で患者登録を開始し、間もなく本試験参加予定の施設のうち臨床研究中核病院に該当する施設でも患者登録が開始される予定である。

現段階では HTLV-1 endemic area にある施設での患者登録ができないため、患者リクルートには困難があるが、試験治療群 2 例の安全性評価完了後には、直ちに HTLV-1 endemic area の参加施設での患者リクルートが進むよう準備を行っている。

D. 考察

本研究は、難治性疾患である ATL の予後改善のために貢献するばかりでなく、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であり、今後の医師主導型臨床試験のモデルとなりうる。

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

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。今後は、患者リクルートを促進し、試験の早期完遂を行いたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Nakano D, Ishitsuka K. et al: Screening of promising

chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma (III). J Nat Med,67:894-903, 2013.

2. Nakano D, Ishitsuka K. et al: Screening of promising chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma (II): apoptosis of antiproliferative principle (24,25-dihydrowithanolide D) against ATL cell lines and structure-activity relationships with withanolides isolated from solanaceous plants. J Nat Med, 67:415-20, 2013.

和文雑誌

1. 石塚 賢治:[ATLプロGRESS2013]臨床血液54:1817-1827,2013.
2. 石塚 賢治:[悪性リンパ腫-診断と治療の進歩] 成人T細胞白血病/リンパ腫診療の現状と課題.日本医師会雑誌142:1059-1062,2013.

2. 学会発表

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」に関する研究

研究分担者 氏名 今泉芳孝 所属 長崎大学病院 血液内科

研究要旨：本班で継続研究しているATLに対するインターフェロン α (IFN α) とジドブジン (AZT) の併用療法と無治療経過観察のランダム化比較試験に関して、当科における対象症例の検討を行った。2010年1月1日から2013年12月31日まで、くすぶり型16例、慢性型13例（7症例が予後不良因子あり）が新規に診断された。そのうち、現時点で本試験の適格性を有する症例は、くすぶり型で発症し皮膚病変を有する1症例、くすぶり型で発症し慢性型に移行した1例、慢性型で発症した1症例の計3症例であった。予後不良因子を有する慢性型7症例のうち2症例、経過中に予後不良因子を有するようになった慢性型5症例のうち3症例は無治療および局所療法で経過観察中であった。本試験の適格症例の集積には今後皮膚科への協力要請や、予後不良因子を有する慢性型症例のうち病状が安定している症例への対象拡大を検討する必要性が示唆された。

A. 研究目的

本研究班では、昨年度から継続して成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL) に対するインターフェロン α (IFN α) とジドブジン (AZT) の併用療法の有用性を検証するため、症候を有するくすぶり型および予後不良因子を有さない慢性型ATLを対象として、IFN α とAZTの併用療法と無治療経過観察のランダム化比較試験を行っている、現在、国立がん研究センター中央病院および東病院など限られた施設で実施されているが、安全性が確認されれば今後は自施設を含む多施設での実施が予定されている。そこで、自施設における対象症例の把握を目的としてくすぶり型および慢性型ATLの検討を行った。

B. 研究方法

2010年1月1日から2013年12月31日までに当院を初回受診したATL症例のうち、くすぶり型および慢性型と診断された症例を対象とした。本試験の適格規準および除外規準に照らし、適格性の有無を検討した。さらに、診断後の経過について検討し、2014年1月時点での適格性、転帰について確認した。

(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

該当期間の新規受診症例は、くすぶり型16例、慢性型13例の計29症例であった。くすぶり型のうち初診時に皮膚病変を認めた症例

を2例、日和見感染症（ニューモシスチス肺炎）の合併後の症例を1例認めた。皮膚病変を認めた2例のうち、1例は急性転化し初診から1年6ヶ月で現病死した。くすぶり型からの急性転化症例は他に2症例認め、1例は化学療法を施行されたものの初診から1年2ヶ月で死亡、1例は急性転化後化学療法に引き続き同種造血幹細胞移植を施行され、初診から3年2ヶ月経過しているが無病生存中である。現在生存中の14例のうち、1例は高齢のため不適格であった。1例は前述の通り、急性転化に対して化学療法および移植療法を施行されていた。また、悪性腫瘍など他疾患の合併（ホジキンリンパ腫、本態性血小板血症、前立腺癌、悪性黒色腫、乳がん、特発性血小板減少性紫斑病）のため適格性を満たさない症例を5例認めた。日和見感染症後の症例は、B型慢性肝炎合併例であり本試験の適格性は満たさなかった。1例は転居のため他院へ転医されていた。無症候性のくすぶり型で発症した1例がその後慢性型に進展し、予後不良因子も認めておらず、適格症例と考えられた。以上より、くすぶり型で発症した症例のうち、現時点で本試験の適格性を有する症例は2症例、今後適格となる可能性を有する症例は2症例に留まった。

慢性型13例のうち、7症例で初診時に予後不良因子を有していた。そのうち5例は現病の増悪もしくは治療関連毒性のため死亡していた。残りの2症例では、それぞれ初診から9ヶ月、および3年が経過しているが、依然として予後不良因子を有するものの病勢の増悪を認めず無治療経過観察を継続している。初診時予後不良因子を有していなかった6症例のうち、5症例では経過中に予後不良因子を有するようになった。そのうち2症例で急性転化を認め、高齢であった1症例では化学療法は施行されず現病死し、残りの1例では化学療法を施行され、初診から1年8ヶ月、急性転化から1年2ヶ月経過しているが、無増悪生存中であった。経過中に予後不良因子

を認めた残り3例では、予後不良因子を認めてから、それぞれ10ヶ月、1年3ヶ月、2年7ヶ月経過しているが、急性転化は認めず、無治療もしくは局所療法のみで生存中であった。初診時慢性型と診断された症例のうち、予後不良因子を認めず、現時点で本試験の適格性を有しているのは1症例に留まった。

D. 考察

新規に診断したくすぶり型16例のうち急性転化例を3例、死亡例を2例認めた。皮膚、肺病変や日和見感染症を伴う症例は3例に留まった。14例は生存中であったが、他疾患の合併頻度が高かった。適格症例の集積には今後皮膚科などへの協力要請が必要と思われた。

慢性型13例のうち、診断時から予後不良因子を有する症例を7例認め、そのうち5例が死亡していた。一方で、残りの2例では、観察期間は短い急性転化せず無治療で生存中であった。初診時に予後不良因子を有さなかった慢性型症例のうち、5症例で経過中に予後不良因子を有するようになった。そのうち2例は急性転化したが、残りの3例では無治療および局所療法のみで急性転化を認めず生存中であった。以上より、予後不良因子を有する慢性型のなかには、急性型と同様 aggressive な経過をたどり予後不良な症例を認める一方で、indolent な経過を認める症例も含まれていた。そのような症例に対して早期に強力な化学療法を施行することの有用性は確立しておらず、予後不良因子を有する慢性型 ATL であっても、一定期間経過観察が可能であった症例については本試験の対象となりうることが示唆された。

E. 結論

過去4年間に新規に発症したくすぶり型、慢性型症例を29症例認めた。そのうち、現時点で本試験の適格性を有する症例は、くすぶり型で発症し皮膚病変を有する1症例、くすぶり型で発症し慢性型に移行した1例、慢性型で発症した1症例の計3症例であった。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Taguchi M, Imaizumi Y, et al.: Transient proliferation of donor-derived ATL cell-like lymphocytes early after allogeneic stem cell transplantation in an adult T-cell leukemia/lymphoma patient, *Blood*. 121:4428-30, 2013.
2. Fukushima T, Imaizumi Y, et al.: Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/ lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. *Int J Hematol*, 97:485-90, 2013.
3. 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*, 19:607-15, 2013.
4. Yoshida N, Imaizumi Y, et al.: Primary peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified of the thyroid with autoimmune thyroiditis. *Br J Haematol*, 161:214-23, 2013.
5. 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.

和文雑誌

1. 今泉 芳孝, 宮崎 泰司[感染症症候群(第2版)-症候群から感染性単一疾患までを含めて-(上)]ヒトTリンパ球向性ウイルスI型(HTLV-1)感染症. 成人T細胞白血病・リンパ腫. 日本臨床別冊感染症症候群(上). 515-518,2013.

2. 学会発表

1. 牧山 純也、今泉 芳孝ほか: 当科における高齢者成人T細胞白血病・リンパ腫の診療実態と治療成績. 第53回日本リンパ網内系学会総会、京都、2013.
2. 吉田 稚明、今泉 芳孝ほか: Cell cycle 関連遺伝子の異常は慢性型ATLLの急性転化に関与する. 第53回日本リンパ網内系学会総会、京都、2013.
3. 谷口広明、今泉芳孝ほか: 成人 T細胞白血病リンパ腫に対するHSP 90阻害薬 NVP-AUY922 の抗腫瘍効果. 第6回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、東京、2013.
4. 佐々木大介、今泉芳孝ほか: 成人 T細胞白血病において肝細胞増殖因子 HGF はバイオマーカーとなり得るか. 第6回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、東京、2013.
5. 吉田稚明、今泉芳孝ほか: Alterations of cell cycle-related genes are involved in transformation of chronic ATL. 第75回日本血液学会学術集会、札幌、2013.
6. 牧山純也、今泉芳孝ほか: Re-evaluation of VCAP-AMP-VECP in clinical practice for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma. 第75回日本血液学会学術集会、札幌、2013.
7. 谷口広明、今泉 芳孝ほか: Mogamulizumab in clinical practice

- for relapsed /refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. 第75回日本血液学会学術集会、札幌、2013.
3. その他
該当なし
8. 今泉芳孝、ほか： Phase I dose-escalation study of lenalidomide in relapsed patients with ATL or PTCL. 第75回日本血液学会学術集会、札幌、2013.
9. Tanichi H, Imaizumi Y, et al.: Heat Shock Protein 90 Inhibitor NVP-AUY922 Has Potent Anti-Tumor Activity With Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma Cells. ASH annual meeting, New Orleans, 2013.
10. Sasaki D, Imaizumi Y, et al.: EZH2 Inhibitor DZNep Induces Apoptosis In Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Cells By BCL2 Suppression Via Regulation Of Mir-181a. ASH annual meeting, New Orleans, 2013.
11. Yoshida N, Imaizumi Y, et al.: Cell Cycle Deregulation Determines Acute Transformation In Chronic Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. ASH annual meeting, New Orleans, 2013.
12. 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、京都、2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし