

- HTLV-1 研究会/シンポジウム、東京、2013 年
24. 金原秀一、木地山真実、高森絢子、長谷川温彦、田中勇悦、宇都宮與、神奈木真理：HTLV-1 感染 T 細胞に対するインターフェロン・ α /AZT 併用効果の分子メカニズム。第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、東京、2013 年
 25. 中武彩子、小林行治、西片一朗、中畑新吾、岩永正子、相良康子、北中明、天野正宏、前田宏一、末岡榮三朗、瀬戸山充、岡山昭彦、宇都宮與、下田和哉、渡邊俊樹、森下和広：血中可溶性 CADM1/TSLC1 測定による ATL 診断法の開発。第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、東京、2013 年
 26. 石原誠人、新谷奈津美、佐藤知雄、宇都宮與、山野嘉久、中川英刀、植田幸嗣：脳脊髄液プロテオーム解析によるヒト T リンパ好性ウイルス関連脊髄症 (HAM/TSP) に対する重症度診断アルゴリズムの構築。第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、東京、2013 年
 27. 佐藤妃映、岡剛史、Lamia Abd Al-Kader、神農陽子、鷺尾佳奈、村上一郎、大内田守、宇都宮與、高橋聖之、吉野正：成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) における特異的 DNA メチル化と予後との相関。第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、東京、2013 年
 28. 米倉健太郎、川上延代、神崎保、坂江清弘、高塚祥芝、中野伸亮、徳永雅仁、窪田歩、竹内昇吾、宇都宮與：ATL の皮膚病変に対するモガムリズマブの効果と皮膚障害の検討。第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、東京、2013 年
 29. 岡剛史、藤田洋史、Lamia Abd Al-Kader、村上一郎、宇都宮與、吉野正：成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 細胞の光動力学的反応による特異的細胞死の誘導。第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、東京、2013 年
 30. 中川翔太、山岸誠、藤川大、中野和民、宇都宮與、内丸薫、渡邊俊樹：成人 T 細胞白血病細胞におけるポリコームタンパク質の過剰発現機構の解析。第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、東京、2013 年
 31. 酒井直規、山岸誠、藤川大、中野和民、宇都宮與、内丸薫、渡邊俊樹：ATL 細胞における p 38 シグナル伝達系の異常と NF- κ B 経路への影響の解析。第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、東京、2013 年
 32. 矢持忠徳、守田陽平、矢持淑子、Sanaz Firouzi、佐々木陽介、渡辺信和、内丸薫、宇都宮與、渡邊俊樹：ATL における Tumor initiating cell 探索の試み。第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、東京、2013 年
 33. 蓮井和久、宇都宮與、永井拓、松山隆美、出雲周二：HTLV-1 キャリアーの末梢血組織標本での ATL 発症早期の病的状態の検索計画。第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、東京、2013 年
 34. 鈴島仁、石田高司、城達郎、武本重毅、魚住公治、飛内賢正、鶴池直邦、宇都宮與、朝長万左男、上田龍三：初発未治療 ATL に対する mLSG15 療法とモガムリズマブ併用 mLSG15 療法による第 2 相試験。第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会、仙台、2013 年
 35. 米倉健太郎、神崎保、坂江清弘、高塚祥芝、中野伸亮、徳永雅仁、窪田歩、竹内昇吾、宇都宮與：ATL の皮膚病変に対するモガムリズマブの効果と皮膚障害の検討。第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会、仙台、2013 年
 36. Hasegawa A, Tamai Y, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Suehiro Y, Maeda Y, Yamano Y, Uike N, Kannagi M : Identification of novel HTLV-1- specific CD4 epitopes in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation. The 72st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013
 37. 中野和民、宇都宮與、山口一成、内丸薫、渡邊俊樹：スプライシングと mRNA 品質管理機構の二重不全による ATL 細胞での PTC 含有異常転写産物の高発現とその影

- 響. 第 72 回日本癌学会学術総会, 神奈川、2013 年
38. Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi A: Therapeutic mechanism of AZT/ IFN- α treatment for ATL: Involvement of RNA-dependent protein kinase and p53 pathway. The 72st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013
39. Takamori A, Hasegawa A, Utsunomiya A, Choi I, Tanosaki R, Eto T, Kato K, Tamai Y, Sasada A, Suehiro Y, Uike N, Kannagi M : Kinetics of Tax-specific CTL in ATL patients following hematopoietic stem cell transplantation from uninfected donors. The 72st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013
40. Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Tanosaki R, Utsunomiya A, Matsuoka M, Teshima T, Akashi K, Okamura J, Kannagi M , Uike N: The phase-I study of a therapeutic vaccine to ATL patients with autologous dendritic cells pulsed with Tax peptides. The 72st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013
41. Oka T, Fujita H, Abd Al-Kader L, Murakai I, Utsunomiya A, Yoshino T : Sensitive detection and cell death induced by ALA-mediated photodynamic actions in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. The 72st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013
42. Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Nakagawa S, Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaruk K, Watanabe T: Diverse ways of modulating Polycomb group function and host epigenome in adult T cell leukemia. 第 75 回日本血液学会学術集会、札幌、2013 年
43. Nakano N, Watanabe E, Ishigaki T, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Watanabe N, Utsunomiya A : Multicolor FACS analysis of MRD and NK cells in ATLL patient using mogamulizumab after CBT. 第 75 回日本血液学会学術集会、札幌、2013 年
44. 宇都宮 興 : 高カルシウム血症と低ナトリウム血症. 第 51 回日本癌治療学会学術集会シンポジウム、東京、2013 年
45. 藤川大、山岸誠、中川翔太、黒川直也、副島あい、中野和民、宇都宮 興、内丸薫、石田尚臣、田中勇悦、渡邊俊樹 : HTLV-1 タンパク質 Tax と Polycomb タンパク質 EZH2 との相互作用を介して宿主細胞のエピゲノムを攪乱し、腫瘍化の進行に寄与する. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013 年
46. 山野嘉久、山内淳司、新谷奈津美、安藤仁、Ariella Color-Reilly、八木下尚、宇都宮 興、佐藤知雄 : HAM における抗 CCR4 抗体製剤の有用性に関する検討、第 25 回日本神経免疫学会学術集会、山口、2013 年
47. 米倉健太郎、川上延代、神崎保、高塚祥芝、中野伸亮、徳永雅仁、窪田歩、竹内昇吾、宇都宮 興 : ATL 患者におけるモガムリズマブ投与後の皮膚障害の検討. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、金沢、2013 年
48. 中川翔太、山岸誠、藤川大、中野和民、宇都宮 興、内丸薫、渡邊俊樹 : 成人 T 細胞白血病におけるポリコムファミリーの過剰発現機構の解析. 第 36 回日本分子生物学会年会、神戸、2013 年
49. 酒井直規、山岸誠、藤川大、中野和民、宇都宮 興、内丸薫、渡邊俊樹 : 成人 T 細胞白血病における p38 シグナル伝達系の異常とその意義. 第 36 回日本分子生物学会年会、神戸、2013 年

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

研究課題名：ボルテゾミブによる成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)救援療法の医師
主導治験

研究分担者：日高 道弘 所属・職名：国立病院機構熊本医療センター

研究要旨

成人 T 細胞白血病/リンパ腫は難治性の T リンパ腫であり、既存の治療では早期に治療抵抗性となり致死的な経過をたどる。プロテオソームインヒビターであるボルテゾミブは、既存の治療に抵抗性となった ATL に対しても有効な可能性がある。今回、医師主導臨床試験として化学療法抵抗性となった 74 歳男性の急性型 ATL に対しボルテゾミブを投与安全性・効果を検討した。主な病変は末梢血および皮膚に認められ 1.9mg のボルテゾミブを静脈内投与した。ボルテゾミブよると思われる有害事象は認められず抵抗性急性型 ATL 患者に対してボルテゾミブはおおむね安全に投与できた。

A.研究目的

成人 T 細胞白血病/リンパ腫は難治性の T リンパ腫である。既存の治療では一時的に治療が奏功しても早期に治療抵抗性となり致死的な経過をたどる。プロテオソームインヒビターであるボルテゾミブは、NF κ B を介する ATL 細胞の核内シグナルを阻害することが想定され、既存の治療に抵抗性となった ATL に対しても有効な可能性がある。今回、治療抵抗性となった ATL 患者に医師主導型臨床試験としてボルテゾミブを使用し、安全性、効果を検討した。

B.研究方法

標準治療とされる CHOP 療法に抵抗性となった急性型 ATL 患者で、プロトコール選択基準を満たし除外基準が当てはまらない患者に同意を得てボルテゾミブを投与した。一日一回 1.3mg/m²を週 2 回、2 週間(1,4,8,11 日目)静脈内に投与し、10 日間休薬する。これを 1 サイクルとし最高 8 サイクルまで投与する計画とした

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を順守し、説明文書を用い十分

説明したのち患者本人の同意を文書で得た。症例報告書などでは個人が特定できないように十分配慮し被験者のプライバシーに何する秘密は厳守される。

C.研究結果

対象となった患者は 74 歳男性、CHOP 療法に抵抗性となった急性型 ATL。主な病変は末梢血および皮膚に認められた。1.9mg のボルテゾミブを day1, day4, day8 と静脈投与した。1 クール目 day8 まで投与したが末梢血の ATL 細胞、皮膚病変ともに増悪傾向が認められ PD として day11 で終了とした。ボルテゾミブよると思われる有害事象は認められず抵抗性急性型 ATL 患者に対してボルテゾミブはおおむね安全に投与できた。

D.考察

ボルテゾミブよると思われる有害事象は認められず抵抗性急性型 ATL 患者に対してもボルテゾミブは安全に投与できた。

象は認められなかった。

昨年度に引き続き、今回の症例の治療も医師主導型治験に参加する形で行われた。院内の治験センタースタッフの全面的協力がえられたため通常の企業治験と同様にスムーズに施行できたが、実際は、人件費などは赤字であり、資金の面でのサポートが望まれた。

健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

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

分担研究報告書

分担研究課題名：

ボルテゾミブによる成人T細胞白血病/リンパ腫（ATL）救援療法の医師主導治験

研究分担者 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍免疫内科学 石田高司

研究要旨

プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブの再発・難治性 ATL に対する有効性を検討する目的で、臨床第Ⅱ相試験（医師主導治験）を実施している。B 型肝炎既往感染の ATL 患者を診療する際、B 型肝炎ウイルス再活性化は、注意しなければならない有害事象である。名古屋市立大学病院で本治験に登録し、ボルテゾミブ治療を実施した患者で、B 型肝炎ウイルス再活性化を認めた。今後、ATL 患者をボルテゾミブ治療する際には「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン（改訂版）」に従い、HBV のモニタリングを実施し、必要時、核酸アナログの介入が必要であることが示唆された。

量

A. 研究目的

プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブの再発・難治性 ATL に対する有効性を検討する。臨床第Ⅱ相試験（医師主導治験）として実施し本薬剤の製造販売承認事項一部変更承認（効能追加）を目指す。

B. 研究方法

【患者選択基準】急性型、リンパ腫型、または予後不良因子を持つ慢性型 ATL と診断後、1 レジメン以上の化学療法を受け、再発あるいは再燃した 20 歳以上で、ECOG performance status 0～2 の患者

【治療計画】ボルテゾミブ 1.3mg/m²（体表面積）を週 2 回、2 週間（1, 4, 8, 11 日目）静脈内に投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。これを 1 サイクルとし 8 サイクル繰り返す。〔設定根拠〕本剤が多発性骨髄腫に対し承認されている用法用量を踏襲する。

【評価項目】主要評価項目；抗腫瘍効果（総合最良効果）、副次評価項目；安全性、抗腫瘍効果（部位別最良効果）、無増悪生存期間、血清 LDH、血清可溶性インターロイキン 2 受容体（sIL-2R）、末梢血 HTLV-1 provirus DNA

（倫理面への配慮）

本研究は、名古屋市立大学病院医薬品臨床試験審査委員会の承認のもとに、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP 及び適用される法律及び規制に従って実施する。

また、本研究の実施にあたっては慎重に倫理的な配慮を行い、名古屋市立大学病院医薬品臨床試験審査委員会の承認を得た説明・同意文書を用いて十分説明した上で、患者本人の同意を文書により得る。同意の取得年月日及び取得方法は診療録に記入する。なお、同意書の原本は適切に保管する。説明・同意文書には GCP 第 51 条第 1 項に規定される項目が含まれるものとする。

本研究中に生じた全ての有害事象は、当該有害事象の治療その他被験者にとって最善と思われる必要な措置を行うとともに診療録等に記録する。治験責任医師等が重篤と判断した事象について、治験責任医師は重篤な有害事象報告書を作成し、因果関係に拘わらず、可能な限り速やかに名古屋市立大学病院長に報告する。治験調整委員会及び治験薬提供者に対しては、当該医師主導治験用重篤な有害事象報告書を作成し、当該重篤な有害事象が薬事法施行規則第 273 条に規定される

報告対象かどうかを判断し、該当する場合は医薬品医療機器総合機構に報告を行う。症例報告書等における被験者の記載は、第三者が直接その患者を識別できないよう十分に配慮し、被験者の個人情報の保護に努める。この治験の結果は製造販売承認申請のための資料として使用されるほか、学会発表や論文での報告などに使用するが、被験者のプライバシーに関する秘密はすべて厳守される。名前や個人を識別する情報は、報告に当たって一切使用されない。

C. 研究結果

本医師主導治験は2012年11月7日に名古屋市立大学病院医薬品臨床試験審査委員会で審議され承認され、2012年11月19日にスタートアップミーティングを終えた。2013年9月4日、再発のリンパ腫型ATL患者に対し、本治験について説明し、翌5日、参加の同意を得た。適格基準を満たすことを確認の上、9月9日に患者登録し、同日からボルテゾミブ投与を開始した。4回投与終了後の9月24日(day 16)、低Na血症(Na 118 mmol/L)を認めたため、同日、重篤な有害事象(Grade 4)と判断した。ただちに水分制限、Na投与等の適切な措置を行った。結果、Na値は9月25日の115 mmol/Lを最低値とした後、改善に転じ、回復した。本低Na血症はボルテゾミブによるSIADHと診断、有害事象のため治験の続行は困難と判断、9月25日に本治験を中止とした。9月26日ボルテゾミブの治療効果はstable diseaseと診断した。本患者は治験治療前の血液検査でHBVの既往感染者(HBs抗原陰性、HBs抗体陰性、HBc抗体陽性)と診断していた。故に、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会、および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班、が合同報告した「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)」に従い、HBV-DNAのモニタリングを実施していた。経過中、2013年10月2日の採血でHBV-DNAが検出感度以上であることが、10月4日に明らかになった。同日の採血ではHBs抗原が陽性であることも確認した。この時点でボルテゾミブの免疫抑制作用に伴うB型肝炎ウイルス再活性化と診断し、上記ガイドラインに従い、直ちに核

酸アナログの投与を開始した。結果、肝障害には至らず、HBV-DNAは陰性化した。一般的に、免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎ウイルス再活性化は、適切な処置を行わない場合、重篤な肝障害を引き起こすことが知られている。故に本症例のB型肝炎ウイルス再活性化の重症度スケールはgrade 1と判断した。ATL病変に対する後治療としてmLSG15+モガムリズマブ療法を10月7日から開始した。

D. 考察/E. 結論

B型肝炎ウイルス再活性化は、免疫不全が強い疾患であるATLを診療する際には、注意しなければならない有害事象である。本症例の経験から、HBV既感染のATL患者に対し、ボルテゾミブ単独治療でB型肝炎ウイルス再活性化が生じることが明らかになった。故に今後、ATL患者をボルテゾミブ治療する際には前述のガイドラインに従い、HBVのモニタリングを実施し、必要時、核酸アナログの介入が必要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

・論文発表(2013年以降)

1. Ishida T, Ito A, Sato F, Kusumoto S, Iida S, Inagaki H, Morita A, Akinaga S, Ueda R. Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci.* 2013; 104:647-50. (corresponding author)

2. Narita T, Ishida T, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Masaki Ri, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Niimi A, Iida S, Ueda R. HTLV-1 bZIP factor specific CD4 T cell responses in ATL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol.* 2014 Feb 1;192:940-7. (corresponding author)
 3. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A. Impact of GVHD on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study Biology of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1731-9. (corresponding author)
 4. Masaki A, Ishida T, Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R. Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary ATL cell-bearing NOD/Shi-*scid*, IL-2R γ ^{null} mouse model. *J Immunol.* 2013;191(1):135-44. (corresponding author)
 5. Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res.* 2013 Mar 26. doi: 10.1111/hepr.12117. [Epub ahead of print]
 6. Mori F, Ishida T, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Yamada T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imada K, Takaori-Kondo A, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model. *Eur J Haematol.* 2013 Nov 5. doi: 10.1111/ejh.12231. [Epub ahead of print] (corresponding author)
 7. Miyazaki Y, Fujiwara H, Asai H, Ochi F, Ochi T, Azuma T, Ishida T, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Development of a novel redirected T cell-based adoptive immunotherapy targeting human telomerase reverse transcriptase for adult T-cell leukemia. *Blood.* 2013 Jun 13;121(24):4894-901.
 8. Xia H, Yamada S, Aoyama M, Sato F, Masaki A, Ge Y, Ri M, Ishida T, Ueda R, Utsunomiya A, Asai K, Inagaki H. Prognostic impact of miR-145 down-regulation in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hum Pathol.* 2013 Nov;44(11):2571-80.
2. 学会発表 (2013年以降)
1. Tatsuro Jo, Takashi Ishida, Shigeki Takemoto, Hitoshi Suzushima, KImiharu Uozumi, Kazuhito Yamamoto, Naokuni Uike, Yoshio Saburi, Kisato Nosaka, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Hiroshi Fujiwara, Kenji Ishitsuka, Shinichiro Yoshida, Naoya Taira, Yuki Yoshi Moriuchi, Kazunori Imada, Toshihiro Miyamoto, Masao Tomonaga, Ryuzo Ueda. Randomized phase II study of mogamulizumab (KW-0761) plus VCAP-AMP-VECP (mLSG15) versus mLSG15 alone for newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 2013 ASCO Annual

Meeting , Oral Abstract Session, J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8506)

2. Ryuzo Ueda, Michinori Ogura, Takashi Ishida, Kiyohiko Hatake, Masafumi Taniwaki, Kiyohiko Ando, Kensei Tobinai, Katsuya Fujimoto, Kazuhito Yamamoto, Toshihiro Miyamoto, Naokuni Uike, Mitsune Tanimoto, Kunihiro Tsukasaki, Kenichi Ishizawa, Junji Suzumiya, Hiroshi Inagaki, Kazuo Tamura, Shiro Akinaga, Masao Tomonaga. The Efficacy and Safety of Mogamulizumab (KW-0761) in Multicenter Phase II Study for Patients with Relapsed Peripheral or Cutaneous T-Cell Lymphoma (oral) (abs 041) 12th International Conference on Malignant Lymphoma. 19-22 June 2013. Lugano, Switzerland.
3. Shigeki Takemoto, Takashi Ishida, Tatsuro Jo, Kimiharu Uozumi, Hitoshi Suzushima, Kazuhito Yamamoto, Naokuni Uike, Yoshio Saburi, Kisato Nosaka, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Hiroshi Fujiwara, Kenji Ishitsuka, Shinichiro Yoshida, Naoya Taira, Yuki Yoshi Moriuchi, Kazunori Imada, Toshihiro Miyamoto, Kunihiro Tsukasaki, Masao Tomonaga, Ryuzo Ueda. Combination of Mogamulizumab (KW-0761) with VCAP-AMP-VECP (mLSG15) is Well Tolerated and Effective as an Initial Therapy for Aggressive Adult T-Cell Leukaemia-Lymphoma (ATL) (oral) (abs 154) 12th International Conference on Malignant Lymphoma. 19-22 June 2013. Lugano, Switzerland.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究課題名：ボルテゾミブによる成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 救援療法の
医師主導治験

研究分担者：勝屋 弘雄

所属・職名：福岡大学・助教

研究要旨

医師主導臨床試験として、今年度は治療抵抗性急性、リンパ腫型 ATL 2 例にボルテゾミブ投与を行った。1 例目は 67 歳の治療抵抗性のリンパ腫型 ATL に対してボルテゾミブ投与を行った。有害事象は血小板減少 G3 で、非血液毒性は認めなかった。

2 例目は 71 歳、リンパ腫型 ATL。有害事象は血液毒性の血小板減少 G2、好中球減少 G2、非血液毒性では発熱 G3、迷走神経反射 G2 を認めた。いずれの有害事象も改善した。

治療抵抗性 ATL 患者に対してボルテゾミブ投与は有害時に関しては許容範囲内であり安全性を確認することができた。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病/リンパ腫は難治性の末梢性 T リンパ腫である。特に急性、リンパ腫型においては、既存の化学療法では効果は一時的であり、治癒は困難である。多発性骨髄腫での有効性が証明されているプロテオソーム阻害薬のボルテゾミブは、NF κ B を介する核内シグナルを阻害する。既知の化学療法で抵抗性となった ATL においても有効性が期待される。今回、治療抵抗性となったリンパ腫型 ATL 患者に医師主導型臨床試験としてボルテゾミブを使用し、安全性、有効性を検討した。

B. 研究方法

多剤併用化学療法に抵抗性となったリンパ腫型 ATL 患者で、プロトコール選択基準を満たし除外基準が当てはまらない患者に同意を得てボルテゾミブを投与した。1.3mg/m² を週 2 回、2 週間 (1, 4, 8, 11 日目) 静脈内に投与し、10 日間休薬する。これを 1 サイクルとし最高 8 サイクルまで投与する計画とした。

(倫理面への配慮)

福岡大学の治験審査委員会の承認のもと、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に順守して行われた。説明文書を用い十分説明したのち患者本人の同意を文書で得た。

C. 研究結果

1 例目は 67 歳の治療抵抗性のリンパ腫型 ATL に対してボルテゾミブ投与を行った。前治療として多剤併用化学療法である EPOCH 療法とモガムリズマブが投与されていた。ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を day1, 4, 8, 11 で投与を行った。有害事象は血小板減少 G3 で、非血液毒性は認めなかった。

2 例目は 71 歳、リンパ腫型 ATL で、前治療として CHOP 療法とモガムリズマブが投与されていた。有害事象は血液毒性の血小板減少 G2、好中球減少 G2、非血液毒性では発熱 G3、迷走神経反射 G2 を認めた。いずれの有害事象も改善した。

D. 考察

血液毒性は次サイクルまでには改善した。また、非血液毒性に関しても軽度であり、許容範囲であった。静脈投与ではあったが、多発性骨髄腫で報告されているような重篤な末梢神経障害はみられなかった。

E. 結論

抵抗性リンパ腫型 ATL 患者に対してボルテゾミブは安全に投与できた。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

なし

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

研究課題名：ボルテゾミブによる成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL) 救済療法の医師
主導治験

研究分担者：吉満誠 所属・職名：鹿兒島大学大学院医歯学総合研究科 准教授

研究要旨

ボルテゾミブの再発難治性 ATL に対する有効性を検討する目的で、臨床第 II 相試験（医師主導治験）を実施している。鹿兒島大学病院では 2013 年 9 月に医薬品臨床試験審査委員会で審議され承認された。2013 年 10 月に適格基準を満たす患者がおり、11 月 5 日に本医師主導治験にエントリーした。難治性疾患における安全・迅速な新規治療薬の開発の必要性は論を待たないが、本疾患のように発症頻度に明らかに地域性を認める本疾患では治験段階において多発地帯における基盤整備がきわめて重要となる。本研究班に参加することにより、当院における医師主導治験遂行のシステムを整備することができ、きわめて有益な機会であった。

A. 研究目的

ボルテゾミブの再発・難治性 ATL に対する有効性・安全性を検討する。臨床第 II 相試験（医師主導治験）として実施し本薬剤の製造販売承認事項一部変更承認（効能追加）を目指す。

B. 研究方法

急性型 ATL に対し、mLSG15 を遂行後、残存病変に対して局所放射線療法、同種移植を行い約 2 年後に局所再発した患者に同意を得て本治験にエントリーした。ボルテゾミブを 1 日 1 回 1.3mg/m² を週に 2 回、2 週間（1, 4, 8, 11 日目）静脈内投与、10 日間休薬する。これを 1 サイクルとし最高 8 サイクルまで投与する計画とした。

主要評価項目 抗腫瘍効果（総合最良効果）
副次評価項目 安全性、抗腫瘍効果（部位別最良効果）、無増悪生存期間、血清 LDH、sIL2R、HTLV-1 プロウイルス DNA 定量

（倫理面への配慮）

本研究は、鹿兒島大学病院医薬品臨床試験審査委員会の承認のもとに、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP および適応される法律および規制に従って実施する。倫理委員会の承認を得た説明・同意文書を用いて、患者および患者家族に十分説明した上で、患者本人による同意を文書により得た。症例報告書などでは個人が特定できないようにプライバシーに関して十分に配慮を行った。

以上をふまえ、2013 年 8 月 20 日、鹿兒島大学病院病院長へ治験実施申請書を提出し、2013

年 9 月 17 日、IRB での審査の結果、承認となったため、治験を開始した。

C. 研究結果

初回サイクルは有害事象の観察のため入院によるボルテゾミブ（ベルケイド®）の投与を行った。1.3mg/m² で開始した。有害事象を認めなかったため、2 サイクル目以降を外来通院により行った。2 サイクル目より消化器症状を認めたが、対症療法により速やかに改善した。2 サイクル目より末梢神経障害の出現を認めた。プロトコールに従い、休薬、減量により対応した。

D. 考察/E. 結論

化学療法・放射線療法・同種移植後に再燃した ATL に対してボルテゾミブを投与した。有害事象としては多発性骨髄腫患者へのボルテゾミブ投与における既知の副作用である、消化器症状、末梢神経症状を認めた。現在ボルテゾミブは多発性骨髄腫において、末梢神経障害軽減の目的で皮下注射投与の適応も得られており、今後本研究においても投与経路について検討を重ねる必要があると考えられた。

医師主導治験実施における問題点

本研究は当科における初の医師主導治験参加であった。そのため当院における治験管理部の医師主導治験への対応体制の把握から始めた。本疾患が希少疾患であり、該当患者エントリーを多数見込めないことから、現在の治験管理部での全面的な協力が得られることとなり、企業治験に準じたサポート体制で実施される

ような医師主導治験では、人的リソースの不足が問題になると考えられる。

昨今厚労省の治験・臨床研究の体制整備事業において臨床研究の質の向上を目標に、医療機関・教育機関等の臨床研究を支える基盤の整備を主に人材育成の観点から効率的に行う研究事業として臨床研究基盤整備推進研究事業がすすめられている。その中では整備の対象として中核病院や治験拠点医療機関が指定されている。中核病院では医師主導治験を含む臨床研究が円滑に実施され、他機関との共同研究を主導できるよう、研究計画の立案・統計解析、データマネジメント等を行うことができることや、他の共同研究を行う医療機関に対して、治験等に関するコンサルティング機能を提供できること、治験手続等が円滑に実施されるよう、治験事務等の効率化を図っていることなどが要件とされており、その整備は極めて重要である。治験拠点医療機関の要件では治験等の拠点として、症例の集積性が高く、着実に実施できることが挙げられており、症例の集積性にも重点が置かれている。

今回の研究班はATL多発地帯の病院を中心に班員が構成されている。治験拠点医療機関としては現在福岡大学のみであるが、希少疾患の中でも、ATLのような患者の地域偏在がある場合には、ATLに特化した治験拠点医療機関の体制の整備が今後重要となると考えられ、本研究班によって遂行された医師主導治験の枠組みを含めたノウハウの蓄積は今後のATLの治験・臨床研究のあり方を検討する上で極めて重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ezinne CC, Yoshimitsu M, White Y, Arima N. HTLV-1 Specific CD8+ T Cell Function Augmented by Blockade of 2B4/CD48 Interaction in HTLV-1 Infection. PLoS One. 2014 Feb 5;9(2):e87631.
- 2) Yoshimitsu M, White Y, Arima N. Prevention of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and adult T-cell leukemia/lymphoma. Recent Results Cancer Res. 2014;193:211-25

- 3) White Y, Yoshimitsu M, Kozako T, Matsushita K, Koriyama C, Uozumi K, Suzuki S, Kofune H, Arima N. Effects of exogenous interleukin-7 on CD8(+) T-cell survival and function in human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. Leuk Lymphoma. 2013 Oct;54(10):2243-50

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

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。

研究課題名：再発又は難治性成人 T 細胞白血病／リンパ腫に対する多施設共同医師主導治験における効率的かつ円滑な実施手法に関する研究

研究分担者：野田 慶太

所属・職名：福岡大学医学部 教授

研究要旨

再発又は難治性成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）患者を対象に、ボルデゾミブの適応拡大を目的とした多施設共同治験を実施中である。本研究では、CRC による治験支援業務のほか安全性情報の共有化、進捗管理、薬事申請業務等を効率的かつ円滑に実施するため、アドバイザーを配置し、情報の一元化を行うとともに手順書を作成・改訂し業務のフローを明確化・効率化した。症例加速の方策として、医療機関の追加及び関連医療機関からの患者紹介を働きかけ、中間解析目標症例の集積を達成することが出来た。

A.研究目的

予後不良の再発又は難治性成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）に対する新たな医薬品の開発を行うための医師主導治験を効率的かつ円滑に実施できる方法を確立する。

B.研究方法

多施設共同医師主導治験の実施に関して効率的かつ円滑な実施が出来るよう体制整備および業務手順書の作成・改訂を行う。

（倫理面への配慮）

治験の進め方については、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」および個人情報の保護に関する法律を遵守して行う。

C.研究結果

多施設共同治験を調整するための治験調整委員会を設立し、独自にアドバイザーを配置した。情報の一元化（集約化）を行うことにより、安全性情報のタイムリーな共有化が行えた。また、業務の手順書を実情に即して改訂し、業務分担、フローを明確化

した結果、モニタリング業務、記録の整備、申請手続き、監査対応の効率化に寄与した。更に安全性情報提供等一部手順を見直し、より効率化を図った。今年度はCROとの定期会議の開催、モニター力の増強、モニターとアドバイザーの連携による医療機関フォローにより症例集積を加速した。新規追加医療機関に対して、SOP資材・情報提供を行い早期医師主導治験開始に貢献した。関連医療機関との契約内容についても検討を行った。また、倫理指針の改訂、薬事法の一部改正等法令改訂情報を収集し、治験内容に反映させた。

D.考察

稀少疾病に対する新たな医薬品の開発は、今後、アンメットニーズとして益々高まってくると考えられる。しかしながら、営利企業では開発コストを回収出来ない等の理由から二の足を踏んでいる現状がある。新たな医薬品の開発を行うための医師主導治験は必然的な研究となっていくであろう。本研究では、効率的かつ円滑に研究が実施出来る体制

として、アドバイザー制を採用することにより、通常の施設では対応に難渋する業務に対する助言、業務分担、フローの明確化により多施設間の業務連携が円滑に行われており、確実に進捗結果を残している。各医療機関との連携強化、法令順守、進捗状況の的確な把握と迅速な医療機関の追加により中間解析症例を集積することが出来た。

E. 結論

予後不良の再発又は難治性成人T細胞白血病／リンパ腫（ATL）に対する新たな医薬品の開発を行うための医師主導治験における効率的かつ円滑な実施を行うため、アドバイザーを配置し、安全性情報を含む情報の一元化を行い、多施設間の情報共有化が図られた。また、業務の手順書の作成・改訂、業務分担、フローの明確化により、治験実施推進に寄与し、中間解析症例を集積した。

F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

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

3. その他

該当なし

研究課題名：ボルテゾミブによる成人 T 細胞白血病/リンパ腫（ATL）救援療法の医師主導治験

研究分担者：田村和夫

所属・職名：福岡大学医学部 教授

研究要旨

成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）再発例に対するボルテゾミブの安全性と奏効率を検討する臨床第Ⅱ相試験を実施する体制を整え、15 症例に対し治療が実施された。参加施設は試験開始時には 2 施設であったが、現在は 5 施設となった。医師主導治験を促進するためには、体制整備に時間と多大な労力が必要であるが、本研究の過程で体系的な枠組みが構築された。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）の予後は依然としてきわめて不良である。そのため新規の作用機序を持つボルテゾミブの ATL に対する効果と安全性をみるために第Ⅱ相試験を行う。

B. 研究方法

医師主導型治験として治験責任医師による治験実施計画書の作成、治験調整委員会を設置し標準手順書の作成ならびに治験にかかわる調整を行い、福岡大学病院臨床研究支援センターの支援を得て、福岡大学病院ならびに今村病院分院で治験を開始した。平成24年2月に国立病院機構熊本医療センター、11月に名古屋市立大学病院、平成25年9月に鹿児島大学病院追加した。筆者は、治験調整委員会の代表として機能している。

治験対象者は再発あるいは治療抵抗性のATL患者で、ボルテゾミブ単剤での投与が実施されている。

（倫理面への配慮）

患者に治験の内容を説明し、理解・同意の上で治験を実施する。治験は薬事法および「医薬品の臨床試験の実施基準に関する省令」ならびに関連通知を遵守して実施される。また、得られた情報は、患者が特定できない形で利用し、公表するので個人情報情報は保護される。

C. 研究結果

今年度は福岡大学病院、国立病院機構熊本医療センター、名古屋市立大学、鹿児島大学から合計5症例の登録があり、ボルテゾミブによる治療が特筆すべき有害事象や大きな違反なく実施されている。予め計画されていた第一段階の目標症例15例に到達し、間もなく中間解析を実施する予定である。

D. 考察

本研究の過程で治験体制が整備され、企業治験と同等の事務的作業量で治験参加医療機関の追加ができるようになった。一方で、データモニタリングと定期監査は外部委託で専門機関が実施しているので、医療者の負担は少ないが多大な費用がかかってしまうことが問題である。今後も本治験で構築したネットワークを生かして、安価で質の高い医師主導型治験を実施するため体制を作りあげたい。

E. 結論

再発ATLに対するボルテゾミブの安全性と奏効率を検討する臨床第Ⅱ相試験の第一段階を終了した。安全性・倫理性に大きな問題なく実施できており、中間解析の結果が待たれる。

この研究で構築した医療機関のネットワークを今後も発展させていきたい。

F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakano D, Ishitsuka K, Kamikawa M, Matsuda M, Tsuchihashi R, Okawa M, Okabe H, Tamura K, Kinjo J.: Screening of promising chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma (III). J Nat Med. 2013;67(4):894-903

Nakano D, Ishitsuka K, Katsuya H, Kunami N, Nogami R, Yoshimura Y, Matsuda M, Kamikawa M, Tsuchihashi R, Okawa M, Ikeda T, Nohara T, Tamura K, Kinjo J.: 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. 2013;67(2):415-20.

Kondo S, Tanimoto K, Yamada K, Yoshimoto G, Suematsu E, Fujisaki T, Oshiro Y, Tamura K, Takeshita M, Okamura S.: Mature T/NK-cell lymphoproliferative disease and Epstein-Barr virus infection are more frequent in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. Virchows Arch. 2013 Apr;462(4):399-407.

2. 学会発表

本研究に直接関連した論文発表はない。

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
宇都宮 與	成人T細胞白血病-リンパ腫	木崎昌弘	カラーテキスト 血液病学 第2版	中外医薬社	東京	2013	p540-6

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakano D, <u>Ishitsuka K</u> , Kamikawa M, Matsuda M, Tsuchihashi R, Okawa M, Okabe H, Tamura K, Kinjo J.	Screening of promising chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma (III).	J Nat Med.	67(4)	894-903	2013
Nakano D, <u>Ishitsuka K</u> , Katsuya H, Kunami N, Nogami R, Yoshimura Y, Matsuda M, Kamikawa M, Tsuchihashi R, Okawa M, Ikeda T, Nohara T, Tamura K, Kinjo J.	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(2)	415-20.	2013
石塚 賢治	ATLプロGRESS2013	臨床血液	54巻10号	1817-1827	2013
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巻5号	1059-1062,	2013

Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mintzokami M, Ueda R, <u>Utsunomiya A</u>	Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab.	Hepatology	44(3)	354-7	2014
Tsukasaki K, Imazumi Y, Tokura Y, Ohshima K, <u>Utsunomiya A</u> , Amano M, Watanabe T, Nakamura S, Iwatsuki K, Kamihira S, Yamaguchi K, Shimoyama M	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(1)	26-8	2014
Narita T, Ishida T, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Rimura S, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, <u>Utsunomiya A</u> , Nii mi A, Iida S, Ueda R	HTLV-1 bZIP factor-specific CD4 T cell responses in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	J Immunol.	192(3)	940-7	2014
Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, <u>Utsunomiya A</u> , Etoko T, Koh H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kanna gi M	Identification of an HLA-DRB1*0101-restricted dominant epitope of Tax-specific CD4+ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT.	J Immunol.	190(8)	4382-92	2013