

- 腫診療の現状と展望。Trends in Hematological Malignancies, 4:8-13, 2012.
48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 飛内賢正：ATL に対する新薬開発の現状。臨床血液 53:1665-74,2012.
 52. 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.
 53. 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.
 54. Tamura S, Maruyama D, et al.: Epstein-Barr virus-associated enteropathy as a complication of infectious mononucleosis mimicking peripheral T-cell lymphoma. Intern Med , 52: 1971-5,2013.
 55. Maeshima AM, Maruyama D, et al.: Prognostic implications of histologic grade and intensity of Bcl-2 expression in follicular lymphomas undergoing rituximab-containing therapy. Hum Pathol, 44: 2529-35, 2013.
 56. Maeshima AM, Maruyama D, et al.: Clinicopathological prognostic indicators in 107 patients with diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. Cancer Sci 104: 952-7, 2013.
 57. Hiramoto N, Maruyama D, et al.: Ewing sarcoma arising after treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Jpn J Clin Oncol , 43: 417-21,2013.
 58. Ogura M, Maruyama D, et al.: Phase I study of ofatumumab, a human anti-CD20 antibody, in Japanese patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. Jpn J Clin Oncol , 43: 466-75,2013.
 59. Maeshima AM, Maruyama D, et al.: Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with a CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy. Am J Surg Pathol, 37: 563-70, 2013.
 60. Nomoto J, Maruyama D, et al.: Deletion of the TNFAIP3/A20 gene detected by FICTION analysis in classical Hodgkin lymphoma. BMC Cancer , 12: 457,2012.
 61. Maeshima AM, Maruyama D, et al.: Bcl-2, Bcl-6, and the International Prognostic Index are prognostic indicators in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. Cancer Sci, 103: 1898-904.2012.
 62. Ogura M, Maruyama D, 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.
2. 学会発表
 1. Munakata W, Tobinai K, et al.:Phase I/II study of forodesine in Japanese patients with recurrent or refractory

- peripheral T-cell lymphoma. Accepted for Poster Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2014.
2. Kim S-W, Tobinai K, et al.: Chemosensitivity is an independent risk factor in 42 patients with peripheral T-cell lymphoma undergoing allogeneic stem cell transplantation: a single center experience. Poster Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2014.
 3. Kim S-W, Tobinai K: Allogeneic stem cell transplantation for 14 patients with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a single center experience. Poster Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2014.
 4. Tobinai K: Updates of clinical trials targeting CCR4. Invited Oral Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2014.
 5. Jo T, Ishida T, Tobinai K, et al.: 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). Oral Presentation, Am Soc Clin Oncol, Chicago, 2013.
 6. Takemoto S, Tobinai K, et al.: 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). Oral Session, 12-ICML, Lugano, 2013.
 7. Ueda R, Tobinai K, et al.: Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with peripheral and cutaneous T-cell lymphomas. Oral Presentation in Focus on Session, 12-ICML, Lugano, 2013.
 8. Choi I, Tobinai K, et al.: Multicenter phase I study of lenalidomide in advanced adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) and peripheral T-cell lymphoma (PTCL). Poster Presentation, Highlight of ASH in Asia, 2013.
 9. Yamaguchi M, Tobinai K, et al.: JCOG-LSG: Prognostic value of LMP1, CLA, cell origin, and pretreatment bone marrow EBER-ISH in localized NK/T-cell lymphoma prospectively treated with concurrent chemoradiotherapy: a clinicopathologic study by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Poster Presentation, American Society of Hematology, New Orleans, 2013.
 10. Tobinai K: The role of CCR4 in ATL and other PTCL. Invited Oral Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2013.
 11. 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.
 12. 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.

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

研究代表者 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への申請を行い、承認を得た。現在国立がん研究センター中央病院、東病院で先行して試験が開始されており、その後の施設拡大にあわせて速やかに試験を開始できるよう琉球大学でも準備を進めている。

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。主要数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より先進医療 B 申請を行い、承認を得て症例登録が開始された。国立がん研究センター中央病院からはすでに症例が登録されている。琉球大学においても施設拡大にあわせて速やかに試験を開始できるよう準備を進めている。

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、試験が開始された。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 発症の多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

1. 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された。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。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Itonaga H, Fukushima T, et al.: Expression of myeloperoxidase in acute myeloid leukemia blasts mirrors the distinct DNA methylation pattern involving the downregulation of DNA methyltransferase DNMT3B. *Leukemia*, 2014, in press.
2. Morichika K, Fukushima T, et al.: A rare case of specific pulmonary embolism caused by

infection-associated catheter removal in a patient with Hodgkin's lymphoma. *Intern Med*, 2014, in press.

3. Itonaga H, Fukushima T, et al.: Molecular analysis of the BCR-ABL1 kinase domain in chronic-phase chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors in practice: Study by the Nagasaki CML Study Group. *Leuk Res*, 38: 76-83, 2013.
4. Fukushima T 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: 485-490, 2013.
5. 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*, 19: 607-615, 2013.
6. Itonaga H, Fukushima T, et al.: Treatment of relapse adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. *Blood*, 121: 219-225, 2013.

和文書籍

1. 福島卓也、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(東

- 京),p228-238,2013.
2. 福島卓也、塚崎邦弘:[プロフェッショナルがんナーシング 2013 年別冊: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 はや調べノート]: 2-5 リツキシマブ, p40-41, 5-1 トレチノイン, p54-55, メディカ出版, 2013.
 3. 福島卓也:[プロフェッショナルがんナーシング 2013 年別冊: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 はや調べノート]: 2-6 イブリツモマブチウキセタン, 2-7 ゲムツズマブオゾガマイシン, 2-8 デノスマブ. メディカ出版, p42-47, 2013.
 4. 福島卓也:[別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.23 血液症候群 (第2 版) -その他の血液疾患を含めて- III]: 2.白血病(4)非定型白血病および特殊型 15)リンパ性抗原養成急性骨髄性白血病. 日本臨牀社, p.239-242, 2013.
 5. 福島卓也:[別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.23 血液症候群 (第2 版) -その他の血液疾患を含めて- III]: 3.骨髄異形成症候群 (MDS) (9)Trilineage myelodysplasia. 日本臨牀社, p.294-297, 2013.
3. 友寄毅昭、福島卓也ほか: Possible higher frequency of anti-erythrocyte antibodies in adult patients with hemophilia. 第 75 回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013.
- 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

2. 学会発表

1. 福島卓也: 移植免疫を利用した ATL 移植の最適化: DLI を中心に. シンポジウム成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) に対する造血幹細胞移植の最適化. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄, 2014.
2. 玉城啓太、福島卓也ほか: Two cases of fatal opportunistic infections occurred in ATL patients treated with mogamulizumab. 第 75 回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013.

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)
厚生労働科学研究費補助金 がん臨床事業(H25-がん臨床-一般-011)
「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」班
独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-17
「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

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実施計画書 ver1.1

A phase III study comparing interferon-alpha and zidobudine with watchful waiting
for indolent adult T-cell leukemia-lymphoma

略称: IFN/AZT vs WW for indolent ATL P-III

グループ代表者: 塚崎 邦弘

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科

研究代表者: 塚崎 邦弘

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL: 04-7133-1111

FAX: 04-7131-9960

E-mail: ktsukasa@east.ncc.go.jp

研究事務局:

石塚 賢治

福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科

〒814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1

TEL: 092-801-1011 (内線 3345)

FAX: 092-865-5656

E-mail: kenjiishitsuka@fukuoka-u.ac.jp

福島 卓也

琉球大学医学部保健学科

病態検査学講座 血液免疫検査学分野

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地

TEL: 098-895-1276

FAX: 098-865-1433

E-mail: fukutaku@med.u-ryukyu.ac.jp

2009年12月19日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC908)

2012年4月11日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

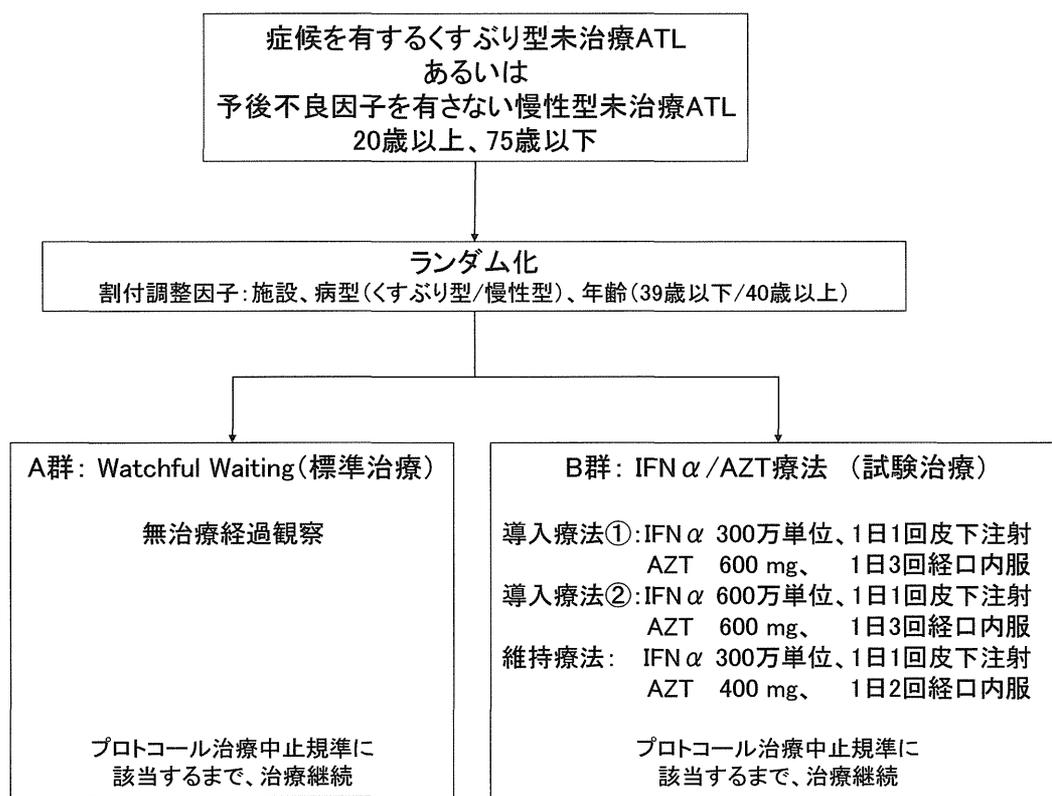
2013年1月31日 ver1.01 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 1月31日発効

2013年4月12日 ver1.02 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 4月12日発効

2013年4月17日 ver1.03 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 4月17日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

症候を有するくすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型成人T細胞白血病・リンパ腫 (Adult T-cell leukemia-lymphoma; ATL) に対する初回治療として、天然型インターフェロン α (IFN α) 製剤とジドブジン (AZT) の併用療法 (IFN α /AZT 療法) が、標準治療である Watchful Waiting (無全身療法経過観察) に対して優れていることをランダム化比較試験により検証する。

Primary endpoint: 無イベント生存期間

Secondary endpoints: 全生存期間、無急性転化生存期間、無全身療法生存期間、無追加治療生存期間、奏効割合、服薬コンプライアンス、有害事象発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合

0.3. 対象

- 1) 抗 HTLV-1 抗体が陽性で、血液細胞学的または病理組織学的に末梢性リンパ系腫瘍と診断され、表面形質から T 細胞由来であることが証明されていること。
- 2) 以下の①または②に該当する患者。
 - ① 症候を有するくすぶり型 ATL
以下の(1)～(6)をすべて満たす。
 - (1) リンパ球数(正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和) < 4,000/mm³
 - (2) LDH \leq 1.5N (N:施設基準値上限)
 - (3) 補正 Ca 値 < 11.0 mg/dL
 - (4) リンパ節、肝臓、脾臓、中枢神経、骨、腹水、胸水、消化管のいずれにも ATL による病変が存在しない
 - (5) 以下 i)、ii) のいずれかを満たす
 - i) 皮膚、肺に組織学的に証明された ATL 病変を認めない、且つ、異常リンパ球の割合 \geq 5%の場合に以下を満たす
 - ②

- 登録前 1 年以内にニューモシスチス肺炎、深在性真菌症、サイトメガロウイルス感染症、汎発化水痘・帯状疱疹ウイルス感染症、糞線虫症などの日和見感染の既往を有する。ただし、登録時に日和見感染が完治している場合のみ適格とする(再発予防のための維持療法を継続していてもよい)。
 - ii) 皮膚、あるいは、肺に組織学的に証明された ATL 病変を認める(日和見感染の既往は問わない。ただし、既往を有する場合は、登録時に日和見感染が完治している場合のみ適格とする〔再発予防のための抗生剤(抗菌薬)、抗真菌薬、抗ウイルス薬の投与は継続していてもよい])
- ② 予後不良因子を有さない慢性型 ATL
以下の(1)～(6)をすべて満たす。
- (1) リンパ球数(正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和) $\geq 4,000/\text{mm}^3$
 - (2) LDH $\leq 2N$ (N:施設基準値上限)
 - (3) 補正 Ca 値 $< 11.0 \text{ mg/dL}$
 - (4) 中枢神経、骨、腹水、胸水、消化管のいずれにも ATL による病変が存在しない
 - (5) 以下 i)、ii)のいずれかを満たす
 - i) 組織学的に証明された ATL 病変を認めない、且つ、異常リンパ球の割合 $\geq 5\%$
 - ii) 皮膚、肺、リンパ節、肝、脾のいずれかに組織学的に証明された ATL 病変を認める
 - (6) 予後不良因子を有さない(登録直近の連続する 2 回以上の検査で以下の i)～iii)をすべて満たすこと。検査は登録前 2 か月以内に 13 日間以上の間隔をあけて実施する〔2 週間隔の同一曜日の 2 回の検査は許容〕
 - i) 血清 BUN \leq 施設基準値上限
 - ii) 血清 LDH \leq 施設基準値上限
 - iii) 血清アルブミン \geq 施設基準値下限
- 3) 年齢 20 歳以上、75 歳以下。
- 4) ECOG PS 0～1(PS は必ずカルテに記載すること)。
- 5) 以下の①と②の両方を満たす。
- ① ATL に対する治療歴がない。
ただし、レチノイドの内服・注射、副腎皮質ホルモン剤の内服・注射、外用抗がん剤、外用レチノイド、皮膚病変に対する外科的切除、局所放射線照射、紫外線療法、光線力学療法(photodynamic therapy)は、その最終治療日から登録日まで 28 日以上経過していれば治療歴には含めない。
また、抗ヒスタミン剤の内服、外用抗がん剤と外用レチノイドを除く外用剤は使用時期を問わず治療歴には含めない(登録日に投与されていても可)。
 - ② 他のがん種に対して、化学療法、インターフェロン製剤(α 、 β 、 γ)、AZT、放射線治療のいずれの治療歴もない。
- 6) 左室駆出率(Ejection fraction:EF) $\geq 50\%$ (登録前 28 日以内)。
- 7) 適切な臓器機能を有する。
- 8) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

0.4. 治療

A 群: Watchful Waiting (無全身療法経過観察) 群

ATL に対する全身的な治療介入を行わず、8 週(56 日)毎に通院し経過観察を行う。

B 群: IFN α /AZT 療法群

「6.2.2. プロトコール治療中止の規準」に該当しない限りプロトコール治療を継続する。

1) 用量レベル

1. IFN α (スミフェロン®注 DS)

用量レベル	用量	用法
レベル 0	600 万単位/body/回	1 日 1 回・皮下注射
レベル-1	300 万単位/body/回	1 日 1 回・皮下注射

レベル-2	300 万単位/body/回	週 3 回・皮下注射*
-------	----------------	-------------

* 週 7 日中、1 日以上の間隔を空けて 3 回行う。

2. AZT(レトロビル®カプセル)

用量レベル	用量	用法
レベル 0	600 mg/body/日	1 日 3 回毎食後・経口内服
レベル-1	400 mg/body/日	1 日 2 回朝夕食後・経口内服

2)プロトコール治療

		IFN α (スミフェロン®注 DS)	AZT (レトロビル®カプセル)
導入療法①	day 1-7	レベル-1	レベル 0
導入療法②	day 8-84	レベル 0	レベル 0
維持療法	day 85 以降	レベル-1	レベル-1

① 導入療法①(day 1～day 7)

- ・登録後 7 日以内にプロトコール治療(導入療法①)を開始する。
- ・必ず入院治療とする。

② 導入療法②(day 8～day 84)

- ・day 10 までは入院治療とする。
- ・day 11 以降において、患者がスミフェロン®注 DS の自己注射に習熟したと担当医が判断した場合は、外来治療を原則とする。
- ・通院は 2 週(14 日毎)に行う。
- ・4 週(28 日)を 1 コースとし、コース毎に安全性評価を行う。ただし、1 コース目は day 8～28 を 1 コースとする。

③ 維持療法(day 85 以降)

- ・維持療法の開始日は、day 85 以降の最初の外来受診日とする。
- ・通院は 4 週(28 日)毎に行う。
- ・4 週(28 日)を 1 コースとし、コース毎に安全性評価を行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:各治療群 37 名、計 74 名。

登録期間:3 年。追跡期間:登録終了後 2 年。総研究期間:5 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.11.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)

目次

0. 概要	3
0.1. シェーマ	3
0.2. 目的	3
0.3. 対象	3
0.4. 治療	4
0.5. 予定登録数と研究期間	5
0.6. 問い合わせ先	5
1. 目的	9
2. 背景と試験計画の根拠	10
2.1. 対象	10
2.2. 対象に対する標準治療	15
2.3. 治療計画設定の根拠	17
2.4. 試験デザイン	20
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	22
2.6. 本試験の意義	22
2.7. 附随研究	23
2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト	23
3. 本試験で用いる規準・定義	25
3.1. 臨床病型診断規準	25
3.2. 病理診断規準	27
4. 患者選択規準	28
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	28
4.2. 除外規準	29
5. 登録・割付	31
5.1. 登録の手順	31
5.2. ランダム割付と割付調整因子	32
6. 治療計画と治療変更規準	33
6.1. プロトコール治療	33
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	36
6.3. 治療変更規準	38
6.4. 併用療法・支持療法	40
6.5. 後治療	41
7. 予期される有害反応	43
7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応	43
7.2. 併用化学療法や集学的治療により予期される有害反応	43
7.3. 有害事象/有害反応の評価	45
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	47
8.1. 登録前評価項目	47
8.2. プロトコール治療中の検査と評価	48
8.3. プロトコール治療中止後の検査と評価項目	49
8.4. スタディカレンダー	50

9. データ収集	52
9.1. 記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF).....	52
10. 有害事象の報告(先進医療[先進医療B]制度対応)	53
10.1. 報告義務のある有害事象.....	53
10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	54
10.3. 研究代表者/研究事務局の責務.....	54
10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応.....	55
10.5. 効果・安全性評価委員会での検討.....	55
11. 効果判定とエンドポイントの定義	56
11.1. 効果判定.....	56
11.2. 解析対象集団の定義.....	63
11.3. エンドポイントの定義.....	64
12. 統計的事項	68
12.1. 主たる解析と判断規準.....	68
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間.....	68
12.3. 中間解析と試験の早期中止.....	69
12.4. SECONDARY ENDPOINTS の解析.....	70
12.5. 最終解析.....	70
12.6. 探索的解析.....	70
13. 倫理的事項	72
13.1. 患者の保護.....	72
13.2. インフォームドコンセント.....	72
13.3. 個人情報の保護と患者識別.....	73
13.4. プロトコールの遵守.....	74
13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認.....	74
13.6. プロトコールの内容変更について.....	74
13.7. JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について.....	76
13.8. 補償について.....	76
13.9. 薬剤の無償提供の可能性について.....	76
14. モニタリングと監査	77
14.1. 定期モニタリング.....	77
14.2. 施設訪問監査.....	80
15. 特記事項	81
15.1. 先進医療(先進医療B)制度関連事項.....	81
15.2. 腫瘍縮小効果の中央判定.....	83
15.3. 病理診断の中央判定(病理中央診断).....	83
15.4. 附随研究.....	83
15.5. バイオバンク.....	83
16. 研究組織	84
16.1. 本試験の主たる研究班.....	84
16.2. JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	84
16.3. JCOG 代表者.....	85
16.4. 研究グループとグループ代表者.....	85

16.5.	研究代表者.....	85
16.6.	研究事務局.....	85
16.7.	参加施設.....	86
16.8.	JCOG プロトコール審査委員会.....	88
16.9.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	88
16.10.	JCOG 監査委員会.....	89
16.11.	データセンター/運営事務局.....	89
16.12.	プロトコール作成.....	90
17.	研究結果の発表.....	91
18.	参考文献.....	92
19.	付表 APPENDIX.....	94

1. 目的

症候を有するくすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型成人T細胞白血病・リンパ腫 (Adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) に対する初回治療として、天然型インターフェロン α (IFN α) 製剤とジドブジン (AZT) の併用療法 (IFN α /AZT 療法) が、標準治療である Watchful Waiting (無全身療法経過観察) に対して優れていることをランダム化比較試験により検証する。

Primary endpoint: 無イベント生存期間

Secondary endpoints: 全生存期間、無急性転化生存期間、無全身療法生存期間、無追加治療生存期間、奏効割合、服薬コンプライアンス、有害事象発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

成人T細胞白血病・リンパ腫(Adult T-cell leukemia-lymphoma:ATL)は、九州・沖縄地方を中心とする西南日本に多発するT細胞性腫瘍として、1977年に高月らによって提唱された疾患概念である(1)。1980年代の初めには原因ウイルスとしてレトロウイルスであるhuman T-lymphotropic virus type I (HTLV-1)が発見され(2-5)、現在では、HTLV-1プロウイルスがATL細胞のDNAに単クローン性に組み込まれている末梢性T細胞腫瘍をATLと定義する。ATLの臨床病態は白血球増多、リンパ節腫脹、高LDH血症、高Ca血症、日和見感染症、浸潤による臓器障害などが主なものであるが、極めて多彩であることが知られている(6)。

ATLは世界的にみても、日本以外では主に中央アフリカおよびカリブ海沿岸での発生に限られ、日本が最大の発生地である。悪性リンパ腫/白血病の中で極めて希少な疾患であり、まとまった患者が登録される臨床試験を実施するのは日本以外では困難である。現在、日本には100万人程度のHTLV-1キャリアが存在するとされており、その中から1年に1,000人に1人の割合でATLを発症するとされている。年齢の分布は20歳代の患者は極めて稀で、30歳ぐらいから徐々に患者が増加し、60歳代をピークにして徐々に減少する。1人のHTLV-1キャリアが、生涯でATLを発症する割合は約5%程度と考えられている。

ATLの発症年齢は、2001年に報告された第9次ATL全国実態調査当時では発症年齢平均値61歳であったが、2010年に報告された厚生労働科学研究費「本邦におけるHTLV-1感染および関連疾患の実態調査と総合対策(研究代表者:山口一成)」研究報告書によると中央値67歳であり、患者の高齢化が進んでいると言える(7,8)。これは、生年を追うごとにHTLV-1キャリア数が減少しているために、高齢者ほどHTLV-1キャリアの割合が高くなっていることが原因と考えられる。

2.1.2. 臨床病理

ATLの臨床病態は多様であり、白血球増多、リンパ節腫脹、高LDH血症、高Ca血症、浸潤による臓器障害、日和見感染症などが主なものである。JCOGリンパ腫グループ(JCOG-LSG)では、1991年に全国実態調査を通して集められた854名のATL患者のデータを基に、予後因子として年齢、Performance status (PS)、総病変数、高Ca血症、高LDH血症を同定した(ハザード比は2.1.7.に後述)(5)。また、予後因子解析と臨床病態の特徴からくすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の4つの病型分類を提唱した(9)。解析対象の818名のうち、くすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型は、それぞれ6%、19%、19%、57%であった。くすぶり型は、末梢血のATL細胞は少数で、皮膚または肺の腫瘍量も少ない場合がほとんどで、増殖の緩徐なタイプである。慢性型は、末梢血中にATL細胞は存在するものの増殖は緩徐で慢性の経過をたどる。リンパ腫型はリンパ節病変を主体とし、急性型は末梢血を主体としてATL細胞の急速な増殖を示す。

2.1.3. 病期(病型)分類

ATLに対しても、悪性リンパ腫の病期分類であるAnn Arbor分類が適用されるものの、他の悪性リンパ腫と異なり末梢血中にATL細胞の出現を伴っていることが多く、ほとんどがIV期に属する。このためATLではAnn Arbor分類による臨床病期は通常用いられておらず、世界的にもJCOG-LSGによって提唱された以下の4つの病型分類が使用されている。

1)くすぶり型

ATLのうち、次の①、②いずれかを満たす場合は、くすぶり型に分類される。

- ①リンパ球数 $<4,000 /\text{mm}^3$ 、異常リンパ球 $\geq 5\%$ 、 $\text{LDH} \leq 1.5\text{N}$ (N:施設基準値上限)、補正Ca値 $<11.0 \text{ mg/dL}$ の全てを満たし、かつ、リンパ節、肝臓、脾臓、中枢神経、骨、腹水、胸水、消化管のいずれにもATLによる病変が存在しない
- ②リンパ球数 $<4,000 /\text{mm}^3$ 、 $\text{LDH} \leq 1.5\text{N}$ 、補正Ca値 $<11.0 \text{ mg/dL}$ の全てを満たし、皮膚や肺に病変がある

2)慢性型

ATLのうち、次の①、②いずれかを満たす場合は、慢性型に分類される。

- ①リンパ球数 $\geq 4,000 /\text{mm}^3$ 、異常リンパ球 $\geq 5\%$ 、 $\text{LDH} \leq 2\text{N}$ 、補正Ca値 $<11.0 \text{ mg/dL}$ の全てを満たし、かつ、中枢神経、骨、腹水、胸水、消化管のいずれにもATLによる病変が存在しない
- ②リンパ球数 $\geq 4,000 /\text{mm}^3$ 、異常リンパ球 $<5\%$ 、 $\text{LDH} \leq 2\text{N}$ 、補正Ca値 $<11.0 \text{ mg/dL}$ の全てを満たし、皮膚、肺、リンパ節、肝、脾に組織学的に証明されたATL病変がある

また、慢性型においては、BUN>施設基準値上限、LDH>施設基準値上限、アルブミン<施設基準値下限の3つが予後不良因子として同定されている。予後不良因子のうち、いずれかを有する慢性型の予後は急性型・リンパ腫型と同様に不良であるため(図 2.1.4) (10, 11)、BUN>施設基準値上限、LDH>施設基準値上限、アルブミン<施設基準値下限のうち、ひとつでも該当する慢性型は「予後不良因子を有する慢性型」、それ以外の慢性型は「予後不良因子を有さない慢性型」と亜分類されている。

3)リンパ腫型

ATLのうち、リンパ球数<4000 /mm³、異常リンパ球≤1%の全てを満たし、かつ、組織学的に腫瘍病変が確認されたリンパ節腫大がある場合、リンパ腫型に分類される。

4)急性型

ATLのうち、上記のくすぶり型、慢性型、リンパ腫型のいずれの病型にも分類されない場合、急性型に分類される。

さらに上記4分類は、進行が緩徐である Indolent 型と、進行が急速である Aggressive 型とに分けられる。Indolent 型には、くすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型が含まれ、Aggressive 型には、急性型、リンパ腫型、および予後不良因子を有する慢性型が含まれる。JCOG-LSG ではこれまで Aggressive ATL を対象として臨床試験(JCOG9109, 9303, 9801, 0907)を実施してきた。

表 2.1.3. JCOG-LSG による ATL の病型分類と頻度

病型		頻度
Indolent	くすぶり型	6%
	慢性型 (予後不良因子なし)	5%
Aggressive	慢性型 (予後不良因子あり※)	14%
	リンパ腫型	19%
	急性型	57%

※予後不良因子あり:BUN>施設基準値上限、LDH>施設基準値上限、アルブミン<施設基準値下限、のうち1つ以上を満たす状態

2.1.4. 病期(病型)別の標準治療と予後の概略

ATLの病型別の現在の標準治療、および1991年に報告されたそれぞれの生存割合(9)を表2.1.4.に示す。また、予後不良因子を有する/有さない慢性型の生存割合を図2.1.4.に示す。

表 2.1.4. ATL 各病型の標準治療とその予後

病型		標準治療		生存割合(%)	
		日本	海外(コンセンサスレポート)	2年	4年
Indolent	くすぶり型 (症候あり/なし)	Watchful Waiting	Watchful Waiting IFN α /AZT ¹⁾	77.7	62.8
	慢性型 (予後不良因子なし)			52.4	26.9
Aggressive	慢性型 (予後不良因子あり)	化学療法: VCAP-AMP-VECP 療法 ²⁾	化学療法 IFN α /AZT(リンパ腫型を除く) 56歳未満の患者 allo-HSCT	21.3	5.7
	リンパ腫型	ただし、日常臨床では年齢に応じて下記の治療も行われている。			
	急性型	56歳未満:allo-HSCT ³⁾ 56歳以上:RIST ⁴⁾			

1) IFN α /AZT: インターフェロン α + ジドブジン

2) VCAP-AMP-VECP 療法: ビンクリスチン + シクロフォスファミド + ドキソルビシン + プレドニゾロン + ドキソルビシン + ラニムスチン + プレドニゾロン + フィルデシン + エトポシド + カルボプラチン + プレドニゾロン

3) allo-HSCT: 骨髄破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)

4) RIST: 骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植療法 (Reduced intensity stem cell transplantation)

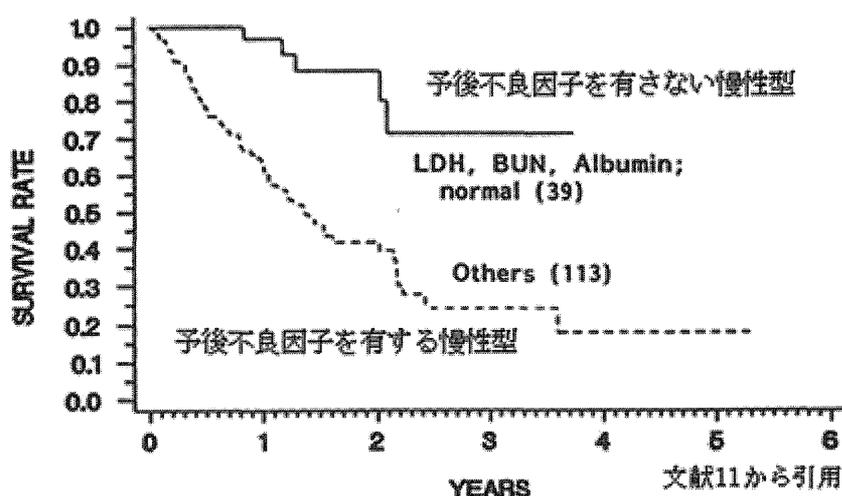


図 2.1.4 予後不良因子を有する慢性型と有さない慢性型の生存割合

1) Indolent ATL: くすぶり型、予後不良因子を有さない慢性型 ATL

Indolent ATL(くすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型 ATL)に対する日本の標準治療は、Aggressive ATL に移行する、もしくは臨床的に急性転化と判断されるまで全身療法を行わずに経過観察する Watchful Waiting である。急性転化が起きるまで経過観察を行うという治療戦略は慢性リンパ性白血病などの低悪性度造血器腫瘍の治療に準じたものであるが、ATL に対する治療としては質の高いエビデンスに基づいているわけではなく、世界的にも Indolent ATL に対する化学療法の臨床試験や前向きな予後調査はこれまで行われていない。九州・沖縄の約 40 施設の共同研究として行われた後ろ向き研究で、慢性型の無治療群 90 名が抗がん剤投与群 49 名よりも有意に生存期間が長く(MST: 7.4 年 vs 2.0 年)、慢性型に対して通常の化学療法を行っても予後は改善しないとする報告があり(12)、本邦においては、Indolent ATL に対して全身化学療法を行うことは疑問視されている。

一方、アメリカ、フランス、イギリスをはじめ海外では、Watchful Waiting のみならず、IFN α /AZT 療法も標準治療の 1 つに位置づけられている。ただし、それも質の高いエビデンスに基づいているわけではなく、くすぶり型 ATL および慢性型 ATL の計 17 名の後ろ向き研究の結果、IFN α /AZT 療法による奏効割合が 100%、観察期間中央値 5 年で死亡例はなかったという結果に基づいているに過ぎない(13, 14)。

また、Indolent ATL は、無症状の患者が多く、通院の中断などが生じやすく、正確な予後を知ることは容易ではない。本邦の多施設で行われた研究の報告によると、1988 年から 1997 年にくすぶり型 ATL と診断された 26 名の生存期間中央値は 7.3 年(観察期間中央値 6.5 年)であった(15)。また、長崎大学の後ろ向き研究の報告によると、1974 年から 2003 年にくすぶり型(25 名)、慢性型(予後不良因子を有する慢性型 37 名、予後不良因子を有さない慢性型 26 名、不明 2 名)と診断され、急性転化などが見られるまで Watchful Waiting が行われた計 90 名のうち、観察期間中央値が 4.1 年の時点で 12 人が 10 年以上生存していた。しかし、2 年-、5 年-、10 年-、15 年-生存割合はそれぞれ約 60%、47%、23%、13%と長期予後は不良であった(16)。生存期間と無増悪生存期間の中央値はそれぞれ 4.1 年と 3.3 年であり、両者の生存曲線はいずれもプラトーに達することなく低下し続ける同様のパターンであったことから、Aggressive ATL に進行後の生存期間中央値は約 1 年と推定され、Aggressive ATL に進行後の予後は不良である。

2) Aggressive ATL: 予後不良因子を有する慢性型、リンパ腫型、急性型 ATL

Aggressive ATL(予後不良因子を有する慢性型、リンパ腫型、急性型 ATL)に対する日本の標準治療は、強力な併用化学療法である。1991 年の JCOG-LSG の臨床病型提唱時の報告では、くすぶり型では 78%が 2 年以上生存していた一方で、慢性型、リンパ腫型、急性型の生存期間中央値はそれぞれ 24 か月、10 か月、6 か月と予後不良であった。その後、本邦で Aggressive ATL 患者を対象として実施された JCOG9303 (VCAP-AMP-VECP 療法の第 II 相試験)では、リンパ腫型、急性型の生存期間中央値はそれぞれ 19.7 か月、10.9 か月(17)、JCOG9801(第 III 相試験)での VCAP-AMP-VECP 療法群では、リンパ腫型、急性型の生存期間中央値はそれぞれ 13.9 か月、12.0 か月と、治療成績の向上は見られるものの依然として不良なままである(18)。

近年、Aggressive ATL に対して、同種造血幹細胞移植療法(allo-HSCT)が有望であると報告されており

(19)、JCOG-LSG では、リンパ腫型、急性型と予後不良因子を有する慢性型 ATL に対して、allo-HSCT を組み込んだ多剤併用化学療法の第II相試験 (JCOG0907) を実施している。

一方、海外では強力な併用化学療法、allo-HSCT のほか、リンパ腫型を除く病型に対しては IFN α /AZT 療法も標準治療のひとつと考えられている。

2.1.5. 腫瘍関連合併症

ATL の腫瘍関連合併症としては、高 Ca 血症、皮疹、中枢神経浸潤などが特徴的なものとして挙げられる。高 Ca 血症は、ATL 細胞の DNA に組み込まれた HTLV-1 ウイルス構造に含まれる Tax 遺伝子の作用で分泌される IL-1、TGF- β 、副甲状腺ホルモン関連蛋白 (PTHrP) により、破骨細胞が活性化されることによって生じるとされており、高 Ca 血症による意識障害が初発症状となる場合もある。皮膚症状は多彩で、丘疹、紅斑、小結節などの形態をとる。また ATL 細胞は中枢神経浸潤を来しやすいたことが知られており、神経症状が初発症状の場合もみられる。その他に、HTLV-1 は細胞性免疫の低下を引き起こし、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症など日和見感染症が初診時からみられる場合もある。

2.1.6. 再発/増悪形式

Indolent ATL の再発/増悪は、末梢血における ATL 細胞の増加、リンパ節腫大、肝臓・脾臓などへの ATL 細胞の浸潤、骨髄浸潤、皮疹、中枢神経浸潤などが知られている。最終的に、ほとんどの患者において Aggressive ATL に進行する。

2.1.7. 予後因子/予測因子

2.1.2. で述べた JOOG-LSG による多変量解析では、①高 LDH 血症、②高 Ca 血症、③40 歳以上、④全身状態不良、⑤総病変数が 4 つ以上、の 5 因子が予後不良因子として同定された (表 2.1.7.)。

表 2.1.7. ATL の予後不良因子

因子	ハザード比	
血中 LDH	3N 以上 (vs. 1N 以下)	2.0
血中 Ca	5.5 mEq/L 以上 (vs. 5.5 mEq/L 未満)	1.5
年齢	40 歳以上 (vs. 39 歳以下)	2.1
全身状態 (PS)	4 (vs. 1)	3.4
総病変数	4 つ以上 (vs. 3 つ以下)	1.8

さらに、予後因子解析と臨床病態の特徴から、くすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の 4 つの病型に分類され (2.1.3.参照)⁶⁾、現在、治療法選択の重要な指標となっている。

その他、ATL の予後不良因子として報告されている ATL 細胞の生物学的特徴としては、Ki67 抗原陽性割合高値、非典型的な表面形質 (CD4+/CD8-以外) の発現、臓器浸潤に関連するケモカインレセプターの発現、薬剤耐性遺伝子やアポトーシス関連蛋白の発現、欠損型 HTLV-1 の組み込み、癌抑制遺伝子 p53 の変異、p15/p16 の欠失などがある (20)。

また、本試験の対象となるくすぶり型 ATL では皮膚病変を有すると予後が悪いこと (15)、慢性型 ATL では白血球数や好中球数が多いと予後が悪いことがいくつかの報告で示唆されている (21, 22)。

ATL の治療効果の予測因子については、Aggressive ATL、Indolent ATL ともに明らかにされていない。

2.1.8. 対象集団選択の根拠

1) Indolent ATL のみを対象とした理由

2.1.4. で示した通り、海外の標準治療には、Indolent ATL、Aggressive ATL ともに本試験の試験治療である IFN α /AZT 療法が含まれる。しかし、海外で行われた Aggressive ATL に対する IFN α /AZT 療法の治療成績をみると、初発例での生存期間中央値は 11 か月であり、日本の標準治療である VCAP-AMP-VECP 療法の生存期間中央値 13 か月に比して予後の改善が望める治療であるとは言い難い (14)。Aggressive ATL の予後は未だ不良であり、JCOG-LSG では、さらなる予後の改善を目指した治療開発が必要であると考えられている。このため JCOG-LSG では Aggressive ATL に対して、毒性は強くなるものの予後の延長が期待できる allo-HSCT を組み込んだ多剤併用化学療法の第 II 相試験 JCOG0907 を実施しており、本試験では Aggressive ATL は除外し、Indolent ATL のみを対象とした。

2) Indolent ATL の中で、症候を有さないくすぶり型 ATL を除外した理由

症候を有さないくすぶり型 ATL の患者は、多くの場合、検診などの血液検査で偶発的に発見される。つまり、全身状態は非常に良く、無症状である患者がほとんどである。症候を有さないくすぶり型の正確な予後のデータはないものの、他の Indolent ATL (症候を有するくすぶり型、予後不良因子を有さない慢性型) と比較すると良好であることが推測される。このため、症候を有さないくすぶり型 ATL 患者に対して、毒性を有する IFN α / AZT を投与することはリスク/ベネフィットバランスの点で望ましくないと考えた。

また、症候を有さないくすぶり型 ATL は、その前段階である HTLV-1 キャリアとの鑑別が困難である。症候を有さない場合、くすぶり型 ATL であるか HTLV-1 キャリアであるかの区別は、末梢血中の ATL 細胞が 5% 以上か否かのみによって決定される。つまり、ATL 細胞の形態診断のみによる区別であり、施設による診断のバラツキが大きいと考えられる。

以上より、Indolent ATL の中で、症候を有さないくすぶり型 ATL は対象から除外した。

3) HBs 抗原陰性、HBc 抗体 and/or HBs 抗体陽性患者を対象から除外しなかった理由

IFN α / AZT 療法では、通常のがん化学療法で見られるような免疫抑制作用は見られない。また、IFN α には抗 HBV 作用もあり、本試験で使用するスミフェロン[®]注 DS には、「HB_e 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善」という効能・効果もある。このため、IFN α / AZT 療法による HBV 再活性化リスクはきわめて低いことが想定されることから、本試験では HBs 抗原陽性患者のみを除外し、HBs 抗原陰性、HBc 抗体 and/or HBs 抗体陽性の患者は適格とする。また、「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」においては、HBs 抗原陰性、HBc 抗体 and/or HBs 抗体陽性の場合、化学療法開始前に HBV-DNA 定量検査を行い、エンテカビルの投与が推奨される。しかし、上記の通り、HBV 再活性化リスクがきわめて低いことが想定されるため、HBV-DNA 定量検査、およびエンテカビルの投与は必須とはしなかった。

なお、HBs 抗原陽性患者、HCV 抗体陽性患者は、活動性慢性肝炎を有しているとみなせることから、対象に含めた場合、本試験のプライマリーエンドポイント「無イベント生存期間」の定義のひとつ「連続する 2 回の検査で血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍を超える」が慢性肝炎による肝機能異常を反映した LDH の上昇であるのか、ATL の悪化による LDH の上昇であるのかが鑑別不能となると考え、対象から除外した。