

201438135A

厚生労働科学研究委託費  
革新的がん医療実用化研究事業

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する  
新規治療を開発する医師主導治験に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 石塚賢治

平成27(2015)年 3月



本報告書は、厚生労働省の科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）委託事業による委託業務として、石塚賢治が実施した平成26年度「成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

### I. 委託業務成果報告（総括）

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験・臨床試験に関する研究----- 1

福岡大学 石塚 賢治

### II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験・臨床試験に関する研究 ----- 5

福岡大学 田村 和夫

2. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験・臨床試験に関する研究 ----- 7

福岡大学 勝屋 弘雄

3. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験・臨床試験に関する研究 ----- 9

今村病院分院 宇都宮 與

4. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験・臨床試験に関する研究 ----- 18

国立病院機構熊本医療センター 日高 道弘

5. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験・臨床試験に関する研究 ----- 20

鹿児島大学 吉満 誠

6. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験・臨床試験に関する研究 ----- 22

鹿児島大学 有馬 直道

7. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験・臨床試験に関する研究----- 24

名古屋市立大学 石田 高司

8. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験・臨床試験に関する研究----- 27  
福岡大学 野田 慶太
9. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導臨床試験に関する研究----- 29  
名古屋市立大学 楠本 茂
10. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導臨床試験に関する研究----- 33  
長崎大学病院 今泉 芳孝
11. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導臨床試験に関する研究----- 36  
国立病院機構九州がんセンター 崔 日承
12. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導臨床試験に関する研究----- 38  
熊本大学 野坂 生郷
13. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導臨床試験に関する研究----- 41  
大分大学 緒方 正男
14. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導臨床試験に関する研究----- 43  
日本赤十字社長崎原爆病院 城 達郎
15. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導臨床試験に関する研究----- 45  
大分県立病院 宮崎 泰彦
16. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導臨床試験に関する研究----- 48  
佐世保市立総合病院 森内 幸美

17. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導臨床試験に関する研究-----	50
--	----

国立病院機構九州がんセンター 下川 元継

III. 学会等発表実績-----	53
-------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	71
----------------------	----

## I. 委託業務成果報告（総括）



厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（総括）

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験・  
臨床試験に関する研究

業務主任者 石塚 賢治、福岡大学医学部 講師

**研究要旨：**成人T細胞白血病／リンパ腫（ATL）は未だに予後不良である。患者高齢化は今後さらに進むことから、高齢者にも適応可能な、より有害事象の少ない薬物療法の開発が必要である。本研究事業は、先行事業を継承したボルテゾミブによるATL 救援療法の医師主導治験、再発・難治性ATL に対する新規探索的医師主導治験、ATL の治療成績向上に向けた医師主導型臨床試験の3プロジェクトから構成される。ボルテゾミブによる医師主導治験は中間解析を行い、本疾患に対し有効であることの証明は得られたものの、急速に増悪することの多い本疾患では単剤での有用性は限定的であると判断した。新規探索的医師主導治験、医師主導型臨床試験は、それぞれ平成27年第2四半期、第1四半期の開始を目指している。

業務項目担当責任者氏名・所属研究機関名  
及び所属研究機関における職名

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する  
新規治療を開発する医師主導治験・臨床試験  
に関する研究

田村和夫  
福岡大学医学部 教授  
勝屋弘雄  
福岡大学医学部 助教  
宇都宮與  
今村病院分院 院長  
日高道弘  
国立病院機構熊本医療センター 部長  
吉満誠  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 准教授  
有馬直道  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授  
石田高司  
名古屋市立大学大学院医学研究科 准教授  
野田慶太  
福岡大学医学部 教授

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する  
新規治療を開発する医師主導臨床試験に関  
する研究

楠本茂  
名古屋市立大学大学院医学研究科 講師  
今泉芳孝  
長崎大学病院 講師  
崔日承  
九州がんセンター 医師  
野坂生郷  
熊本大学医学部附属病院 講師  
緒方正男  
大分大学医学部 講師  
城達郎  
日本赤十字社長崎原爆病院 部長  
宮崎泰彦  
大分県立病院 部長  
森内幸美  
佐世保市立総合病院 管理診療部長  
下川元継  
九州がんセンター 腫瘍統計学研究室長

## A. 研究目的

成人T細胞白血病／リンパ腫（ATL）は未だに予後不良である。近年の造血幹細胞移植の導入は初期治療に反応した移植適応年齢の一部の患者には予後改善をもたらした。しかし、初期治療不応例に対する救援療法は未だ確立していないほか、患者高齢化は今後さらに進むことから、高齢者にも適応可能な、より有害事象の少ない薬物療法の開発が必要である。

本研究グループでは、プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブのATLに対する製造販売承認一部変更承認を目指して、「ボルテゾミブによるATL救援療法の医師主導治験（厚生労働科学研究費補助金H23-臨研推一般-011、研究代表者石塚賢治）」（ボルテゾミブ単剤第Ⅱ相試験）の補助により、医師主導治験を実施してきた。先行研究によって既に構築されている多施設医師主導治験実施体制を維持・発展させ、新たな治験を効率的・継続的に実施するとともに、施設数を拡大した医師主導臨床試験を実施することによって、ATL患者の臨床試験へのアクセスを容易にし、ATLに対するより安全で有害事象の少ない標準治療の確立と治療成績向上を図ることが目標である。

## B. 研究方法

【プロジェクト1】「ボルテゾミブによるATL救援療法の医師主導治験」（再発・難治性ATLに対するボルテゾミブ単剤による第Ⅱ相試験）

厚生労働科学研究費補助金事業により実施してきた「ボルテゾミブによるATL救援療法の医師主導治験」を継続した。規定されていた第一段階15例を終了し、実施した中間解析を行った。

【プロジェクト2】再発・難治性ATLに対する新規探索的医師主導治験開始に向けた作業

新規探索的医師主導治験の概要を決定し、薬剤の販売企業との交渉、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との事前面談、対面助言を実施する。

【プロジェクト3】ATLの治療成績向上に向けた医師主導型臨床試験の実施

プロジェクト1、2の医師主導治験を実施する医療機関を基盤に、他の施設を加え、医師主導型臨床試験の実施体制を確立する。臨床試験実施計画を確定する。

（倫理面への配慮）

プロジェクト1、2においては、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、プロジェクト3においては、臨床試験に関する倫理指針を遵守する。またプロジェクト2、3については平成27年4月から施行される予定の人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って計画する。

## C. 研究結果

【プロジェクト1】

第一段階は男性10例、女性5例が登録された。aggressive ATLと診断された時点での病型は急性型、リンパ腫型、予後不良因子を持つ慢性型がそれぞれ3例、10例、2例であった。14例にaggressive chemotherapyによる治療歴があり、モガムリズマブ、レナリドマイドによる既治療例がそれぞれ3例、1例、同種移植例が1例あった。直近の化学療法で進行（progressive disease）であった患者が5例あった。

有効性は総合最良効果部分寛解（partial remission）1例、不変（stable disease）6例であった。部位



別には末梢血で完全寛解（complete remission）1例、標的病変、皮膚でPRがそれぞれ2例であった。第二段階に進むための条件は満たしたものの治療開始早期の増悪中止が多く、治験調整委員会での協議の結果、この対象群への本剤単剤での有効性は限定的と判断し、試験中止とした。

### 【プロジェクト2】

プロジェクト1の当初計画では、単剤での有効性が否定された場合には化学療法薬との併用試験に移行することとしていた、しかし、注視していた海外での非胚中心細胞型びまん性大細胞型悪性リンパ腫に対するボルテゾミブ併用化学療法 vs. 化学療法（標準治療）の第Ⅱ相比較試験がnegativeであったことから、ボルテゾミブ併用化学療法の臨床試験の実施は断念した。代わって、並行して検討中であった免疫チェックポイント阻害剤による第Ⅱ相試験を実施することを決定し、薬剤の提供に関する企業との正式交渉を開始し、薬剤の無償提供に関する合意を得て、契約締結中である。平成27年度第1四半期中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）での事前面談、対面助言を実施し、平成27年度第2四半期の治験届提出と試験開始に向け準備を進める。

### 【プロジェクト3】

プロジェクト1、2の医師主導治験を実施する医療機関を基盤に、多くのATL患者の診療にあたっているものの施設の事情等によって医師主導治験には参加できない施設を加え、12医療機関から構成される医師主導型臨床試験の実施体制を確立した。試験は、急性型、リンパ腫型、または予後不良因子を持つ慢性型ATLと診断され、ATLに対する治療

を受けたことのない同種造血幹細胞移植非適応の65歳以上の患者と同種造血幹細胞移植を希望しない患者に対するモガムリズマブ併用CHOP14（シクロホスファミド+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロンの2週毎投与）療法と決定した。主要評価項目を無増悪生存期間とし、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）9801試験でのCHOP14群をヒストリカルコントロールに、優越性を検証するデザインとした。同時に付随研究として、モガムリズマブがATL患者の免疫システムにどのような影響をもたらせるかについて正確に把握するために、モガムリズマブ治療中の免疫モニタリングを行う。平成27年度第1四半期中の開始を予定している。

## D. 考察

先行する厚生労働科学研究費補助金事業を継承した本委託金事業では、製薬企業が開発治験を行いにくい希少疾患において、他疾患に対し承認された薬剤が前臨床試験や症例報告により当該疾患に有用であることが期待される場合に、医師主導治験によって初期探索的臨床試験を行い、科学的に有用性を明らかにするストラテジーを実践した。

ATLの世界的な患者分布を鑑みると、質の高い研究者主導臨床試験は本邦以外では実施しにくく、革新的な治療法を導入することによって治療成績を向上させるためには、わが国が率先して探索的臨床試験を実施する必要がある。これは、本疾患多発国で唯一の先進国である我が国に課せられた課題ともいえる。しかも国内においてもATL患者発生に地域偏在があることを考えると、本研究班が持つATL多発地帯の医療機関によって構成される本疾患に特化した医師主導治験実施体制を活用することは非常

に効率的で有効な手段である。

ATL の発症年齢は年を追って高齢化しており、患者は居住地に近い医療機関を選択する 경우가多く、多くの血液内科医療機関で診療されている。そのような施設では、施設の体制等の事情で医師主導治験への参加は困難な場合が多いことが先行試験での課題であった。そこで本研究グループで構築した主に ATL 多発地帯の医療機関によって構成される医師主導治験実施体制を基盤として施設数を拡大し、ATL に対する医師主導臨床試験を並行して実施することとした。

医師主導治験による新規治療の開発とともに、希少疾患である本疾患の診療ネットワークを充実させて、ATL 患者の臨床試験へのアクセスを容易にし、ATL に対するより安全で有害事象の少ない標準治療の確立と治療成績向上を図ることを目指す事業として、さらに発展させたい。

#### E. 結論

希少疾患かつ発症者に地域偏在がある ATL に特化した本疾患多発地帯の医療機関によって構成される医師主導治験・臨床試験実施体制を活用し、新規治療・標準治療を確立するための研究事業を展開した。

#### F. 健康危険情報

プロジェクト 1 では、保険適応のある多発性骨髄腫患者に対しボルテゾミブ投与を受けた患者で報告された有害事象の範囲内で、未知の有害事象は観察されなかった。そのほか、健康危険情報として記載すべき事象はなかった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ishitsuka K, Tamura K. Human T-cell

leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Lancet Oncol.*, 15(11):e517-26, 2014

Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Tomoyose T, Uozumi K, Kobayashi Y, Fukushima N, Utsunomiya A, Tara M, Nosaka K, Hidaka M, Uike N, Yoshida S, Tamura K, Ishitsuka K, Kurosawa M, Nakata M, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol.*, 166(5):739-48, 2014

Kunami N, Katsuya H, Nogami R, Ishitsuka K, Tamura K. Promise of combining a Bcl-2 family inhibitor with bortezomib or SAHA for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Anticancer Res.*, 34(10):5287-94, 2014

##### 2. 学会発表

Ishitsuka K. Is watch and wait still standard for indolent ATL? 7<sup>th</sup> annual T-cell lymphoma forum, Jan 29-31 2015, San Francisco, CA

#### 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

## II. 委託業務成果報告（業務項目）



成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験・  
臨床試験に関する研究

担当責任者 田村 和夫、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）は未だに予後不良で、より有効で有害事象の少ない薬物療法の開発が必要である。本研究では、ボルテゾミブによる ATL 救援療法の医師主導治験の継続、再発・難治性 ATL に対する新規探索的医師主導治験、ATL の治療成績向上に向けた医師主導型臨床試験の 3 つのプロジェクトを実施した。ボルテゾミブによる医師主導治験は中間解析を行い、本疾患に対し有効ではあったが単剤での有用性は限定的であると判断し、次期新規探索的医師主導治験に移行した。同時に医師主導型臨床試験の開始準備を行っている。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）は未だに予後不良である。特に造血幹細胞移植の適応とならない高齢者や再発例に対する有害事象の少ない薬物療法の開発は急務である。

本研究グループは、厚生労働科学研究費補助金事業として「ボルテゾミブによる ATL 救援療法の医師主導治験」（ボルテゾミブ単剤第Ⅱ相試験）、医師主導治験を実施してきた。この多施設医師主導治験実施体制を利用して、新たな治験と医師主導臨床試験を実施することによって、ATL に対するより安全で有害事象の少ない標準治療の確立と治療成績向上を図る。

B. 研究方法

上記の「ボルテゾミブによる ATL 救援療法の医師主導治験」を継続した。規定されていた第一段階 15 例を終了し、中間解析を行った。その結果を踏まえ、再発・難治性 ATL に対する新規探索的医師主導治験の準備を開始した。

医師主導治験を実施する医療機関を

含め、さらに参加医療機関を拡大した医師主導型臨床試験を並行して実施する。

（倫理面への配慮）

医師主導治験においては、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、医師主導型臨床試験においては、臨床試験に関する倫理指針を遵守する。

C. 研究結果

（1）ボルテゾミブによる ATL 救援療法の医師主導治験

第一段階は男性 10 例、女性 5 例が登録された。

総合最良効果部分寛解 1 例、不変 6 例であった。部位別には末梢血で完全寛解 1 例、標的病変、皮膚で PR がそれぞれ 2 例であった。プロトコールで規定されていた第二段階に進むための条件は満たしたものの治療開始早期の増悪中止が多く、治験調整委員会で協議を行い、試験中止とした。

（2）新規探索的医師主導治験

次期試験として免疫チェックポイント

ト阻害剤による第Ⅱ相試験を実施することを決定し、薬剤の提供に関する企業との交渉を開始し、薬剤の無償提供に関する合意を得て、契約を締結した。

### (3) 医師主導型臨床試験

同種造血幹細胞移植非適応の高齢患者と同種造血幹細胞移植を希望しない患者に対するモガムリズマブ併用CHOP14療法の臨床試験プロトコールの作成を行った。

## D. 考察

本研究は、希少疾患において、他疾患に対し承認された薬剤を、医師主導治験によって初期探索的臨床試験を行い、科学的に有用性を明らかにし、保険承認を目指すことが目標である。

希少疾患である本疾患の診療を充実させて、ATLに対するより安全でより有効な標準治療の確立と治療成績向上を図ることを目指す事業として、さらに発展させたい。

## E. 結論

希少疾患かつ発症者に地域偏在があるATLに特化した本疾患多発地帯の医療機関によって構成される医師主導治験・臨床試験実施体制を活用し、新規治療・標準治療を確立するための研究事業を展開した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ishitsuka K, Tamura K. Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Lancet Oncol.*, 15(11):e517-26, 2014

Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y,

Tomoyose T, Uozumi K, Kobayashi Y, Fukushima N, Utsunomiya A, Tara M, Nosaka K, Hidaka M, Uike N, Yoshida S, Tamura K, Ishitsuka K, Kurosawa M, Nakata M, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol.*, 166(5):739-48, 2014

Kunami N, Katsuya H, Nogami R, Ishitsuka K, Tamura K. Promise of combining a Bcl-2 family inhibitor with bortezomib or SAHA for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Anticancer Res.*, 34(10):5287-94, 2014

## 2. 学会発表

Hiroo Katsuya, Kenji Ishitsuka, Masahiro Amano, Kazuhiro Kawai, Ryosuke Hino, Atae Utsunomiya, Shuichi Hanada, Takeharu Yamanaka, Junji Suzumiya, and Kazuo Tamura. A retrospective study of the patients with chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan. 日本臨床腫瘍学会年次総会、2014年7月

## 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

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験・  
臨床試験に関する研究

担当責任者 勝屋 弘雄、福岡大学医学部 助教

研究要旨：未治療 ATL に対する初回治療の開発

A. 研究目的

高齢者（66 歳以上）または移植を希望しない 56 歳以上 65 歳以下の未治療成人 T 細胞白血病リンパ腫（急性型、リンパ腫型および予後不良因子を持つ慢性型）に対する初回化学療法確立

B. 研究方法

モガムリズマブ併用 mLSG15 療法 vs. mLSG15 療法のランダム化比較試験が実施され、完全奏効割合において、モガムリズマブ併用群が優れていることが報告された。しかし、mLSG15 は骨髄抑制が極めて強く高齢者に対する治療としては、エビデンスは十分ではない。高齢者に対しては、より簡便で有害事象の軽減が期待でき、日常診療で汎用されている治療は CHOP-14 療法である。そこで、66 歳以上の高齢者または移植を希望しない 56 歳以上 65 歳以下の未治療 ATL（急性型、リンパ腫型および予後不良因子を持つ慢性型）を対象とし、モガムリズマブ併用 CHOP-14 (Moga-CHOP-14) 療法の有効性、安全性を検証することを目的として、多施設共同第 II 相臨床試験を計画した。

（倫理面への配慮）

臨床試験に関する倫理指針を遵守する。またプロジェクト 2, 3 については平成 27 年 4 月から施行される予定の人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って計画する。

C. 研究結果

Mog-CHOP-14 療法の多施設共同第 II 相臨床試験に関するプロトコール作成のため、会議を行った。主要評価項目は、1 年無増悪生存割合とし、historical control である CHOP-14 療法に比較し、15%の上乗せ（優越性）を検証する。なお、historical control は、15 歳から 69 歳の未治療 ATL 対象としたランダム化比較試験 (Tsukasaki K, et al. J Clin Oncol 2007) における CHOP-14 療法の 1 年 PFS16%とし、15%の上乗せ（優越性）が検証された場合には、56 歳以上の ATL に対し Moga-CHOP-14 療法が標準治療のひとつになると考えられる。症例数は片側検定  $\alpha = 0.05$ 、検出力 80% ( $\beta = 0.20$ ) とすると、サンプルサイズは 35 例となる。脱落例などを考慮し、本試験の目標症例数は“45 例”と設定する。

D. 考察

急性・リンパ腫型 ATL 患者は発症に全身状態が悪い症例が多く、特に高齢者においては化学療法をできない場合もある。患者登録を進めるためには、PS やステロイド投与の選考治療の容認などの適格基準に関しては十分な考慮が必要である。また、CHOP-14 でも高齢者では継続が困難場合もあり、延長期間の設定も課題となる。

E. 結論

高齢者 ATL に対する標準治療は確立しておらず、従来の細胞傷害性抗がん薬で



は、予後は極めて厳しい。そこで、臨床研究のモガムリズマブ併用 CHOP 療法の結果は、臨床の現場においては、期待されるものであり、できるだけ迅速な研究が必要と考える。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ikari Y, Ogata K, Nakashima Y, Sato E, Masaki M, Katsuya H, Goto T, Tanaka T, Ishitsuka K, Takamatsu Y, Hara S, Tamura K., Safety and pharmacokinetic evaluation of repeated intravenous administration of palonosetron 0.75 mg in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer; 22:1959-64, 2014

Kunami N, Katsuya H, Nogami R, Ishitsuka K, Tamura K. Promise of combining a Bcl-2 family inhibitor with bortezomib or SAHA for adult T-cell leukemia/lymphoma. Anticancer Res;34:5287-94, 2014

### 2. 学会発表

A retrospective study of the patients with chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan / 勝屋弘雄、石塚賢治、天野正宏、河井一浩、日野亮介、宇都宮與、花田修一、山中竹春、鈴宮淳司、田村和夫 - 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (2014. 7. 21-23 福岡)

透析患者における急性骨髄性白血病の治療の検討 / 猪狩洋介、勝屋弘雄、伊藤建二、緒方憲太郎、石塚賢治、田村和夫、高松 泰、安部泰弘、笹富佳江、内山将伸 - 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (2014. 7. 21-23 福岡)

Polypharmacy in elderly cancer patients / 緒方憲太郎、勝屋弘雄、白橋顕彦、猪狩洋介、正木充生、後藤敏孝、田中俊裕、石塚賢治、高松 泰、田村和夫 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術 (2014. 7. 21-23 福岡)

Colitis mimicking graft-versus-host disease during treatment with the CCR4 monoclonal antibody, mogamulizumab, Hiroo Katsuya, Kenji Ishitsuka, Mutsunori Murahashi, Ai Mogi, Michio Masaki, Chisato Kawai, Toshitaka Goto, Masanao Ishizu, Yosuke Ikari, Yasushi Takamatsu, Hideki Ishibashi, Satoshi, Nimura, Morishige Takeshita, Kazuo Tamura, T-cell lymphoma forum 2015

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

題名 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する  
医師主導治験・臨床試験に関する研究  
担当責任者 宇都宮 與、今村病院分院 院長

**研究要旨：**成人T細胞白血病/リンパ腫（ATL）に対するモガムリズマブ治療中の免疫モニタリングの臨床試験において当院の試験遂行の実態について検討を行った。当該研究期間中に再発・再燃 ATL 患者 10 名の仮登録を行った。男性 5 名、女性 5 名、年齢中央値 71 歳、全例急性型であった。仮登録した 10 名のうち本登録をしてモガムリズマブ投与と免疫モニタリングを行えた例は、7 名であった。HLA アリル検査に約 10 日間を要し、その期間での病勢進行により 3 名が本登録できなかった。よりよい臨床試験の遂行のためには、臨床試験の目的を十分理解し、適切に進めていくことが重要である。

#### A. 研究目的

モガムリズマブは、成人T細胞白血病/リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL）の治療薬として期待されている。抗体依存性細胞傷害活性（ADCC）によりATL細胞を死滅させることにより抗腫瘍効果を発揮する反面、正常の制御性T細胞も減少させることが知られている。制御性T細胞の減少は生体にどのような影響をもたらせるかについては明らかではない。

モガムリズマブがATL患者の免疫システムにどのような影響をもたらせるかについて正確に把握するために、モガムリズマブ治療を予定しているATL患者について治療中の免疫モニタリングの臨床試験を実施した。今回、当院における本臨床試験の試験参加の現状について報告する。

#### B. 研究方法

2012年9月より2015年2月までに本臨床試験に同意が得られた再発・再燃ATL患者10名を対象とした。モガムリズマブ治療中の免疫モニタリング試験は、

はじめてモガムリズマブ投与予定のATL患者に対して同意取得を行い、仮登録を行った。HLA-DNAタイピングを行い、HLA-A 0201、-A 0206、-A 1101、-A 2402のいずれかを有する場合に本登録を行った。本登録後、ベースライン検査として、フローサイトメトリ検査、Taxとサイトメガロウイルスに対するテトラマー検査、末梢血中HTLV-1プロウイルスDNA定量を行った。モガムリズマブ治療を行い、3か月後、6か月後、1年後にベースラインと同様の採血検査を行うこととした。治療効果および有害事象などの観察期間は登録後1年までとした。

仮登録を行ったが本登録ができなかった症例についてその理由などについて検討を加えた。

（倫理面への配慮）

再発・再燃ATL患者においては、本臨床試験参加にあたり説明や同意において注意を払って行った。

#### C. 研究結果

同意取得後仮登録した10名は、男性5名、女性5名、年齢中央値71歳（57-83

歳に分布)であった。臨床病型は、10名全例急性型であり、そのうち2名は急性転化例であった。1名はくすぶり型から慢性型を経て急性転化し、もう1名は慢性型からの急性転化例であった。

仮登録 10名のうち本登録後モガムリズマブ治療を施行したのは7名であった。本登録に進めなかった理由としては、3名とも病勢進行のためHLA検査の結果が確認できないままATL治療が優先され、本登録ができなかった。本登録できなかった3名のうち2名においてモガムリズマブ投与が行われた。

HLAのアリルタイプは、0201が2名、0206が4名、1101が2名、2402が4名であり、全例本登録可能なHLAアリルタイプであった。また、1名は0206と2402、もう1名は1101と2402をともに有していた。

HLAアリル検査の結果が判明するまでに要した日数の中央値は、10日(8-13日)であった。中では判定保留のため再検査が必要となった例もみられた。

#### D. 考察

ATL患者のモガムリズマブ治療中のモニタリングについての臨床試験遂行の実態について解析した。研究期間中に仮登録の得られた例が10名と少なかったが、当初HLAアリルタイプが判明していなくても仮登録が可能であることの周知が十分でなかったことが理由として考えられる。モガムリズマブ治療の可能性が高いATL患者に対して早い時期から説明と同意を行い、同意取得後に仮登録を行うようになってから臨床研究参加者が急激に伸びた。

しかしながら仮登録後急激な病勢悪化のため10日前後の検査期間が待てずに他の治療もしくは本登録できないままモガムリズマブ投与となった例が3名みら

れた。これらの例に対しては、検査期間を考慮した時期での仮登録が必要と考えられる。

いずれにしても臨床研究においては施設の血液内科医が試験の目的を十分理解し、被験者の不利益にならないような試験参加ができるように努めなければならない。

#### E. 結論

臨床試験の遂行のためには、試験の目的を十分理解し、適切に実施することが必須である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 英文雑誌

1. Tokunaga M, Uto H, Oda K, Tokunaga M, Mawatari S, Kumagai K, Haraguchi K, Oketani M, Ido A, Ohnou N, Utsunomiya A, Tsubouchi H. Influence of human T-lymphotropic virus type 1 coinfection on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol*, 2014, 49(12):1567-77.
2. 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 microRNA-145 down-regulation in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hum Pathol*, 2014, 45(6):1192-8.
3. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Tomoyose T, Uozumi K, Kobayashi Y, Fukushima N, Utsunomiya A, Tara M, Nosaka K, Hidaka M, Uike N, Yoshida S, Tamura K, Ishitsuka K, Kurosawa



- M, Nakata M, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Japan Clinical Oncology Group prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol*, 2014, 166(5):739-48.
4. Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi T, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest*, 2014, 124(8):3431-42.
  5. Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T. Epigenetic deregulation of EVC confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*, 2014, 105(9):1160-9.
  6. Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Nakamae H, Oku E, Murata M, Eto T, Akashi K, Sakamaki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya A. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12):1968-74.
  7. Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. High incidence of CMV infection in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(12):1548-9.
  8. Yoshida N, Karube K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Imaizumi Y, Taira N, Uike N, Umino A, Arita K, Suguro M, Tsuzuki S, Kinoshita T, Ohshima K, Seto M. Molecular characterization of chronic-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Res*, 2014, 74(21):6129-38.
  9. Takekiyo T, Dozono K, Mitsuishi T, Murayama Y, Maeda A, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*, 2014 [Epub ahead of print]
  10. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Mogamulizumab, an anti-CCR4 antibody, targets human T-lymphotropic virus type 1-infected CD8+ and CD4+ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis*, 2015, 211(2):238-48.
  11. Kinpara S, Ito S, Takahata T, Saitoh Y, Hasegawa A, Kijiyama M, Utsunomiya A, Masuda M, Miyazaki Y, Matsuoka M, Nakamura M, Yamaoka S, Masuda T, Kannagi M. Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and anti-sense viral

RNA in the constitutive NF $\kappa$ B activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Leukemia*, 2015 [Epub ahead of print]

12. Utsunomiya A, Choi I, Chihara D, Seto M. Recent advances in treatment of adult T-cell leukemia-lymphomas. *Cancer Sci*, 2015 [Epub ahead of print]
13. Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, Takamori A, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Fukuda T, Miura O, Takaishi S, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *Br J Haematol*, 2015 [Epub ahead of print]

#### 和文雑誌

1. 宇都宮與、崔日承、鶴池直邦:ATL に対する同種造血幹細胞移植と細胞療法に関する研究の現状. *血液内科*, 2014, 68(1):51-7.
2. 宇都宮與:オンコロジーエマージェンシーとしての代謝異常—特に, 高カルシウム血症と低ナトリウム血症について—. *癌の臨床*, 2014, 60(1):1-8.

#### 和文書籍

1. 宇都宮與:成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL). 白血病と言われたら—発症間もない患者さんご家族のために—疾患・治療編. p131-139, 特定非営利法人全国骨髓バンク推進連絡協議会(東京), 2014.
2. 宇都宮與:[Ⅲ. リンパ系腫瘍 F.

成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)]  
ATLの治療方針. *EBM血液疾患の治療*  
2015-2016 (金倉讓・木崎昌弘・鈴木  
律朗・神田善伸編集), pp 309-313,  
(株)中外医学社(東京), 2014.

#### 2. 学会発表

1. Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Prognostic significance of EBMT score and serum soluble IL-2R level on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, Italy, 30 March - 2 April, 2014. (Poster)
2. Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takatsuka Y, Utsunomiya A: EBMT score only predicts day 100 overall survival and overall survival after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma patients. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, Italy, 30 March - 2 April, 2014. (Poster)
3. Nakano N, Kubota, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Efficacy and feasibility of umbilical cord blood transplantation with myeloablative non-TBI conditioning regimen using Flu180/ivBU12.8/Mel80 for adult

- patients with advanced hematological diseases. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, Italy, 30 March - 2 April, 2014. (Poster)
4. 佐藤妃映、岡剛史、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) 細胞株における特異的 DNA メチル化の解析, 第 103 回日本病理学会, 広島, 2014 年 4 月 24 日～26 日. (ポスター)
  5. Choi I, Eto T, Tanosaki R, Shimokawa M, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Nakamae H, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N: Unrelated bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning regimen for elderly patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, feasibility study with twoyear follow up data. 19th Congress of the European Hematology Association, Milan, Italy, 12-15 June, 2014. (Poster)
  6. 正木彩子、石田高司、前田康博、稲垣淳、鈴木進、伊藤旭、成田朋子、榊原健夫、滝野寿、李政樹、楠本茂、小松弘和、上田龍三、稲垣宏、宇都宮與、飯田真介：成人 T 細胞性白血病/リンパ腫における indoleamine 2, 3-dioxygenase の臨床的意義. 第 54 回リンパ網内系学会総会, 山形, 2014 年 6 月 19 日～21 日. (口演)
  7. 佐藤妃映、岡剛史、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) 関連細胞株における特異的 DNA メチル化の解析. 第 54 回リンパ網内系学会総会, 2014 年 6 月 19 日～21 日. (ポスター)
  8. Utsunomiya A : Possible proposal of an extranodal primary gastric variant of lymphoma type ATL / リンパ腫型 ATL における節外性胃原発亜型の提案. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (ワークショップ Progress in basic research and treatment for ATL / ATL 基礎と治療の進歩), 福岡, 2014 年 7 月 17 日～19 日. (口演)
  9. 米倉健太郎、川上延代、神崎保、徳永雅仁、高塚祥芝、宇都宮與 : モガムリズムマブによる治療後に TEN を発症した急性型 ATL の 1 例. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 福岡, 2014 年 7 月 17 日～19 日. (ポスター)
  10. 勝屋弘雄、石塚賢治、天野正宏、河井一浩、日野亮介、宇都宮與、花田修一、山中竹春、鈴宮淳司、田村和夫 : 本邦における慢性・くすぶり型 ATL の後方視的解析. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 福岡, 2014 年 7 月 17 日～19 日. (口演)
  11. Yoshida N, Karube K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Imaizumi Y, Taira N, Uike N, Umino A, Arita K, Suguro M, Tsuzuki S, Kinoshita T, Nakamura S, Ohshima K, Seto M: Molecular characterization of chronic-type adult T-cell leukemia/lymphoma: discovery of molecular biomarkers for acute transformation 2014. American Society of Hematology Meeting on Lymphoma Biology, Colorado Springs, CO, USA, 10-13 August, 2014. (Poster)
  12. 中野伸亮、糸山貴浩、窪田歩、徳永雅仁、徳永真弓、牧野虎彦、竹内昇