

- 吾、高塚祥芝、宇都宮與：染色体異常が成人 T 細胞白血病／リンパ腫に対する同種移植の成績に及ぼす影響。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014 年 8 月 22 日～24 日。(口演)
13. 徳永雅仁、吉田稚明、中野伸亮、窪田歩、徳永真弓、糸山貴浩、牧野虎彦、竹内昇吾、高塚祥芝、瀬戸加大、宇都宮與：ALK 陰性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) の治療後に慢性型成人 T 細胞性白血病 (ATL) を発症した症例。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014 年 8 月 22 日～24 日。(ポスター)
  14. 米倉健太郎、徳永雅仁、川上延代、武田浩一郎、神崎保、高塚祥芝、中野伸亮、窪田歩、竹内昇吾、宇都宮與：ATL 患者に対するモガムリズマブ投与後の皮膚障害の検討。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014 年 8 月 22 日～24 日。(口演)
  15. 吉森みゆき、西垂水和隆、登美奈子、室屋朗子、高塚祥芝、宇都宮與：当院における HTLV-1 感染者の針刺し皮膚粘膜曝露後のフォローアップ。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014 年 8 月 22 日～24 日。(ポスター)
  16. 新谷奈津美、佐藤知雄、安藤仁、外丸詩野、Ariella Coler-Reilly、八木下尚子、山内淳司、長谷川温彦、神奈木真理、田中勇悦、宇都宮與、山野嘉久：HTLV-1 による Th-like CD4<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>T 細胞の発生機構の解析。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014 年 8 月 22 日～24 日。(口演)
  17. 中武彩子、小林行治、中畑新吾、西片一朗、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 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014 年 8 月 22 日～24 日。(口演)
  18. 金原秀一、斉藤愛記、長谷川温彦、宇都宮與、増田昌人、宮崎泰司、松岡雅雄、中村正孝、山岡昇司、増田貴夫、神奈木真理：ATL 細胞内 NF- $\kappa$ B 経路活性化に対する PKR 分子と HTLV-1 LTR 領域由来転写産物の寄与。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014 年 8 月 22 日～24 日。(口演)
  19. 山内淳司、新谷奈津美、安藤仁、國友康夫、高橋克典、Ariella Coler-Reilly、八木下尚子、佐藤知雄、宇都宮與、山野嘉久：HAM における抗 CCR4 抗体療法の有効性および CCR4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 細胞の異常に関する検討。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014 年 8 月 22 日～24 日。(口演)
  20. 石原誠人、新谷奈津美、佐藤知雄、藤井理沙、最知直美、宇都宮與、山野嘉久、菅野純夫、植田幸嗣：CD4 陽性 T 細胞を用いた膜プロテオーム解析による HTLV-1 関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014 年 8 月 22 日～24 日。(口演)
  21. 石垣知寛、小林誠一郎、大野伸広、中野伸亮、宇都宮與、山崎聡、渡辺信和、東條有伸、中内啓光、内丸薫：急性型 ATL における細胞表面抗原のクラスタリング解析と ATL 幹細胞マーカーの探索。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014 年 8 月 22 日～24 日。(口演)
  22. 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 DNA 異常メチル化の解析。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会，東

- 京, 2014年8月22日~24日。(ポスター)
23. 岡剛史、阪田真澄、水野初、宇都宮 興、藤田洋史、升島努、吉野正: 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)発症・進展に於ける代謝異常に関するメタボローム解析. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 東京, 2014年8月22日~24日。(ポスター)
  24. Kinpara S, Saitoh Y, Hasegawa A, Utsunomiya A, Masuda M, Miyazaki Y, Matsuoka M, Nakamura M, Yamaoka S, Masuda T, Kannagi M: Involvement of PKR and anti-sense HTLV-1 transcripts in the constitutive NF- $\kappa$ B activation in ATL cells. The 73<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 25-27 September, 2014. (Oral)
  25. Yamochi T, Morita Y, Yamochi T, Firouzi S, Sasaki Y, Watanabe N, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T: Characterization of putative ATL tumor initiating cells. The 73<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 25-27 September, 2014. (Poster)
  26. Ishigaki T, Kobayashi S, Nakano N, Utsunomiya A, Uchimaru K, Tojo A: Comprehensive analysis of surface antigens on acute-type ATL cells and search for ATL-initiating cell markers. The 73<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 25-27 September, 2014. (Poster)
  27. Ishihara M, Araya N, Sato T, Utsunomiya A, Yamano Y, Sugano S, Ueda K: Comprehensive membrane-proteome analysis for discovery of novel therapeutic targets against adult T-cell leukemia. The 73<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 25-27 September, 2014. (Oral)
  28. Ito S, Okano Y, Izumida W, Shimoyama T, Sugawara T, Takatsuka Y, Takeuchi S, Fujisawa Y, Tsukushi Y, Shimosegawa K, Ikuta K, Oyake T, Murai K, Kakinoki Y, Utsunomiya A, Ishida Y: Phase 2 study of dose-adjustment of lenalidomide and dexamethasone in unfit myeloma patients. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日。(口演)
  29. Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: UCBT with myeloablative non-TBI regimen using Flu/Bu/Mel for advanced hematological diseases. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日。(口演)
  30. Yamagishi M, Takahashi R, Sakai N, Fujikawa D, Nakagawa S, Yamochi T, Yamochi T, Nakano K, Uchimaru K, Utsunomiya A: Tumor-specific gene expression leads to p38 and Hedgehog activation in adult T cell leukemia. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日。(口演)
  31. Ishihara M, Araya N, Sato T, Tatsuguchi A, Saichi N, Utsunomiya A, Yamano Y, Sugano S, Ueda S: Membrane proteome analysis to discover therapeutic targets for HTLV-I associated diseases. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日。(口演)

32. Nosaka K, Iwanaga M, Ishizawa K, Ishida Y, Uchimaru K, Ishitsuka K, Amano M, Ishida T, Imaizumi Y, Uike N, Utsunomiya A, Oshima K, Kawai K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Tsukasaki K: A nationwide survey of patients with adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: 2010-2011. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日. (口演)
33. Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Prognostic significance of EBMT score and sIL-2R on outcomes after allo-HSCT for ATL. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日. (ポスター)
34. 竹内昇吾、中野伸亮、窪田歩、徳永雅仁、徳永真弓、糸山貴浩、牧野虎彦、高塚祥芝、宇都宮與: 成人T細胞性白血病/リンパ腫に対する高齢者移植の検討. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日. (ポスター)
35. Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Recent significance of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma (ATL). 56<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, USA, 6-9 December, 2014. (Poster)
36. Tanosaki R, Choi I, Shimokawa M, Utsunomiya A, Tokunaga M, Nakano N, Fukuda T, Nakamae H, Takemoto S, Kusumoto S, Tomoyose T, Sueoka E, Shiratsuchi M, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning regimen with fludarabine and busulfan from HLA-matched related donor for elderly adult T-cell leukemia/lymphoma: results of multicenter phase II study (ATL-NST-3). 56<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, USA, 6-9 December, 2014. (Poster)
37. Ishigaki T, Kobayashi S, Ohno N, Nakano N, Utsunomiya A, Yamazaki S, Watanabe N, Uchimaru K, Tojo A, Nakauchi H: Comprehensive analysis of surface antigens on adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) cells and search for ATL-initiating cell markers. 56<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, USA, 6-9 December, 2014. (Poster)
38. Nakano N, Itoyama T, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Tokunaga M, Makino T, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Impact of chromosomal abnormalities in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with adult T-cell leukemia/lymphoma. 2015 BMT Tandem Meeting. San Diego, CA, USA, February 11-15, 2015. (Oral)
39. Yoshimitsu M, Tanosaki R, Kato K, Ishida T, Choi I, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Uchida N, Moriuchi Y, Nagamura-Inoue T, Mori

S, Sakamaki H , Atsuta Y,  
Utsunomiya A: Risk stratification  
of outcomes among patients with  
adult T-cell leukemia/lymphoma  
receiving allogeneic  
hematopoietic cell  
transplantation: a retrospective  
analysis of the JSHCT ATL working  
group. 2015 BMT Tandem Meeting. San  
Diego, CA, USA, February 11-15,  
2015. (Oral)

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

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（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 日高 道弘、国立病院機構熊本医療センター 部長

**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ため、より効果的な治療法が求められている。2012年に上市されたモガリズマブは、再発又は再燃のATL患者を対象に、単剤投与での50%の奏功率が示されている。この薬剤をどのような例に対し、どのタイミングで、どのような方法で投与することが最大の効果につながるかは大きな興味となっており、これを研究することで治療成績の改善が期待される。我々の施設で再発難治例に対しモガリズマブ単剤投与を行い、安全かつ有効であることが確認された。

#### A. 研究目的

成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)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。ATL細胞表面に存在するCCケモカイン受容体4(CCR4)を標的とし、抗体依存性細胞障害(ADCC)活性により抗腫瘍効果を示すヒト化モノクローナル抗体、モガリズマブが2012年3月から保険診療で使用可能となった。モガリズマブの効果的な使用方法を検討しATLの治療成績向上につなげることを目的とした。

#### B. 研究方法

治療抵抗性となった急性型ATLに対しモガリズマブを単剤で一週間ごとに8週間投与した。多施設共同研究として治療前後のATL細胞数、LDHや可溶性IL2受容体値、リンパ球各サブクラスなどの推移をみた。

(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

末梢血に存在した成人T細胞白血病細胞はモガリズマブ投与を2回行った時点でほとんど認められなくなった。

インフュージョンリアクションや皮膚症状などの有害作用は認められなかった。

#### D. 考察

治療抵抗性急性型ATL患者に対する2次治療としてモガリズマブは安全に投与可能であり、末梢血中ATL細胞消失に有効であった。単剤投与での免疫学的変化については現在検討中である。また、化学療法との併用療法が、従来治療の成績を上回ることできるのかを検討する臨床試験を計画中である。

#### E. 結論

治療抵抗性急性型ATL患者に対する2次治療としてモガリズマブは安全かつ有効であった。

G. 研究発表

1. 論文発表
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
2. 実用新案登録

なし

なし

3. その他

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 吉満 誠、鹿児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）を実施した。鹿児島大学病院では倫理委員会などの承認の元、2013 年 11 月 5 日に医師主導治験にエントリーした。本年度は主要評価項目である抗腫瘍効果（総合最良効果）の判定、副次評価項目である安全性、抗腫瘍効果（部位別最良効果）、無増悪生存期間について評価し報告した。地域偏在型の希少・難治性疾患における新規治療薬の開発において、患者多発地帯を中心とした治験基盤整備は極めて重要となる。本研究班を基盤とすることで、新規臨床試験の遂行・今後の新規治療薬候補の迅速な評価が可能となると期待できる。

### A. 研究目的

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の推進。
2. 本研究班を元にした ATL への臨床試験の立案・プロトコール作成。

### B. 研究方法

1. 多剤化学療法後同種移植後再発の ATL に対し、本人による文書による同意取得後医師主導治験にエントリーした。ボルテゾミブを 1 日 1 回 1.3mg/m<sup>2</sup>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で開始した。本年度は有害事象による投与休止後に、主要評価項目である抗腫瘍効果（総合最良効果）の判定、副次評価項目である安全性、抗腫瘍効果（部位別最良効果）、無増悪生存期間について評価する。
2. 高齢者 ATL への従来の化学療法は mLSG15 療法や CHOP-14 療法が挙げられるが、その予後は極めて不良である。近年抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブが市販され、初回化学療法併用も認められた。モガムリズマブは抗体薬であることから比較的骨髄抑制などの有害事象が低いとされており、本剤を組み込んだ臨床試験

により、高齢者 ATL への治療成績の改善を望むべく、班会議などを通して次期治療法について議論した。

### （倫理面への配慮）

1. 本医師主導治験は、鹿児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された。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。
2. 次期臨床試験の立案・プロトコール作成にあたっては国の定める臨床研究に関する倫理指針を遵守する。

### C. 研究結果

1. 被験者はボルテゾミブ 2 サイクル目より末梢神経障害の出現を認めた。プロトコールの休薬、減量基準により中止となった。その後は外来で経過観察し、主要評価項目である抗腫瘍効果（総合最良効果）の判定、副次評価項目である安全性、抗腫瘍効果（部位別最良効果）、無増悪生存期間について報告した。
2. 平成 26 年 10 月 18 日、福岡大学にて

第1回班会議を行い、次期プロトコールについて検討した。その後プロトコールコンセプトを確定した。

#### D. 考察/E. 結論

1. 本医師主導治験は鹿児島大学病院血液膠原病内科における初の医師主導治験参加であり、当科における医師主導治験体制について基盤整備ができた。今後他の新規薬剤への医師主導治験導入はスムーズに可能となった。
2. 本研究班の枠組みを用いることで、ATLのような希少疾患に対して医師主導治験のみならず、付随研究、臨床研究が迅速に進むと考えられ、ATLの予後改善に大きく寄与すると期待できる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ezinne CC, Yoshimitsu M, Arima N. CD160 expression defined a uniquely exhausted subset of T lymphocytes in HTLV-1 infection. *Biochem Biophys Res Commun.* (453) 379-384. 2014.

Kawada H, Yoshimitsu M, Nakamura D, Arai A, Hayashida M, Kamada Y, Maekawa K, Fujino S, Arima M, Arima N, Tabuchi T, Inoue H, Hamda H, Suzuki S, Matsushita K, and Arima N. A retrospective analysis of treatment outcomes in aggressive adult T cell leukemia/lymphoma patients treated with or without allogeneic stem cell transplantation: A single center experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2014, 2014 Dec 23.

##### 2. 学会発表

Hachiman M, Yoshimitsu M, Kuroki A, Nakamura D, Arima N. In vitro and in vivo effect of ATO/IFN/AZT for adult T

cell leukemia/lymphoma. 19<sup>th</sup> Congress of European Hematology Association. Milan, Italy, 2014.

#### 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



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 有馬 直道、鹿兒島大学大学院医歯学総合研究科 教授

**研究要旨:**極めて難治性の ATL への新規治療薬の開発の必要性は論を待たない。ATL のような希少疾患においては開発・治験遂行スピードの遅れが問題となるが、近年さまざまな疾患において医師主導治験という枠組みでの迅速化進められている。本研究は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）が実施された。鹿兒島大学病院血液膠原病内科においても、1名の患者が該当し、本試験へのエントリーができた。本年度は主要及び副次評価項目の効果判定を行い報告した。鹿兒島大学血液膠原病内科にとって初めての医師主導治験であり、院内の医師主導治験の基盤整備と問題点の把握をすることができた。ATL 患者多発地帯である当科において医師主導治験の基盤整備をできた意義は大きい。

#### A. 研究目的

1. 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に対する新規治療薬開発のための医師主導治験およびその基盤整備。

#### B. 研究方法

mLSG15 及び放射線照射治療後の進行期 ATL 患者に対して同種移植後を行い、移植後右顎下部腫瘍での再発を認めた患者に対して本人による文書による同意取得後、ボルテゾミブ(Bor)単剤による医師主導治験にエントリーした。今回の治験では同種移植後再発患者も治療対象であった。

投与計画は、Bor 1.3mg/m<sup>2</sup> を週に 2 回、2 週間静脈内投与・1 週間休薬を 1 サイクルとして最高 8 サイクルまで投与であった。

治療は昨年度に行われた。本年度は主要評価項目と副次評価項目及び安全性、無増悪生存期間について評価した。

#### （倫理面への配慮）

昨年度、本医師主導治験に対して、鹿兒島大学病院医薬品臨床試験審査委員会の承認を得られている。これらは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された。

#### C. 研究結果

当科における被験者は Bor 投与途中より末梢神経障害の出現を認めた。治験プロトコールにのっとり、中止と判断し、その後適切な医療対応を行った。抗腫瘍効果(総合最良効果)・安全性・部位別最良効果・無増悪生存期間について報告した。

#### D. 考察/E. 結論

鹿兒島大学病院血液膠原病内科における初の医師主導治験登録であった。本治験を通じて当科と当院治験管理部との体制整備・協力体制の強化を行うことができた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ezinne CC, Yoshimitsu M, Arima N. CD160 expression defined a uniquely exhausted subset of T lymphocytes in HTLV-1 infection. *Biochem Biophys Res Commun.* (453) 379-384. 2014.

Kawada H, Yoshimitsu M, Nakamura D,

Arai A, Hayashida M, Kamada Y, Maekawa K, Fujino S, Arima M, Arima N, Tabuchi T, Inoue H, Hamda H, Suzuki S, Matsushita K, and Arima N. A retrospective analysis of treatment outcomes in aggressive adult T cell leukemia/lymphoma patients treated with or without allogeneic stem cell transplantation: A single center experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014, 2014 Dec 23.

## 2. 学会発表

Hachiman M, Yoshimitsu M, Kuroki A, Nakamura D, Arima N. In vitro and in vivo effect of ATO/IFN/AZT for adult T cell leukemia/lymphoma. 19<sup>th</sup> Congress of European Hematology Association. Milan, Italy, 2014.

## 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。

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 石田 高司 名古屋市立大学大学院医学研究科 准教授

**研究要旨：**ATL 患者において、血清キヌレニン/トリプトファン比高値群は低値群に比べ、有意に生存期間が短い。また、血清キヌレニン/トリプトファン比高値はATL 患者において独立した有意な予後不良因子である。血清キヌレニン/トリプトファン比高値は aggressive ATL 患者においても、独立した有意な予後不良因子である。ATL 患者における血清キヌレニン/トリプトファン比高値は、ATL 細胞におけるIDO産生を反映していると考えられ、IDOはATLに対する新規治療の標的分子になりうると思われた。

### A. 研究目的

2012年、ATLに対する治療薬としてCCR4抗体(モガムリズマブ)が日本で承認された。モガムリズマブは再発ATL患者に対し、約50%の奏効率を示すが、残り50%の患者には効果不十分であり、ATLの予後は依然として不良である。従って新規治療薬開発は緊急課題である。近年、多くの悪性腫瘍において抗腫瘍免疫を利用した治療戦略が注目されている。一方で悪性腫瘍は様々なメカニズムにより抗腫瘍免疫を回避する。その免疫回避機構の一つとして、トリプトファン代謝が注目されている。Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)はトリプトファンをキヌレニンに分解する経路の律速酵素で、代謝産物の蓄積もしくは局所でのトリプトファンの枯渇がT細胞の増殖抑制やアポトーシスの誘導を引き起こす結果、免疫を抑制すると考えられている。IDOの高発現は種々の悪性腫瘍で予後不良と関連することが報告されており、腫瘍の免疫機構からの逃避に関与していることが示唆される。本研究ではATLで認める免疫不全と、トリプトファン代謝の関係を詳細に解析し、現在さまざまながん種に対し臨床開発が進んでいるIDO阻害薬の、ATLに対する可能性を検討する。

### B. 研究方法

ATL患者96名、HTLV-1無症候性キャリア38名、健常人40名の血清中トリプトファン、キヌレニン濃度を高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析器(HPLC/MS)を用いて測定した。ATL患者、HTLV-1無症候性キャリア、健常人における血清トリプトファン、キヌレニン濃度、キヌレニン/トリプトファン比を比較解析し、ATL患者においては、それぞれの値と各種臨床的パラメーターを比較解析した。IDOはトリプトファンをキヌレニンに分解する経路の律速酵素であることから、キヌレニン/トリプトファン比を、IDO活性のサロゲートマーカーとし、解析を進めた。

### (倫理面への配慮)

ヒト由来の検体を用いた研究については、名古屋市立大学大学院医学研究科ヒト遺伝子倫理審査委員会の承認を得た上で実施している。

### C. 研究結果

血清キヌレニン/トリプトファン比は健常人、HTLV-1無症候性キャリア、ATL患者において、それぞれ6.0, 5.7, 3.6-9.7 (mean, median, range); 9.3, 8.4, 4.5-18.7; 17.8, 12.7, 3.7-75.5;であった。血清キヌレニン/トリプトファ

ン比は、健常人は HTLV-1 無症候性キャリアに比較し、有意に高く、ATL 患者は HTLV-1 無症候性キャリアに比較し、有意に高かった。また ATL 患者 96 名中、血清キヌレニン/トリプトファン比高値群 (n=38) の生存期間中央値は 7.3 月、低値群 (n=58) は 24.8 月であり、高値群で有意に短かった (P<0.001)。ECOG PS (0, 1 vs 2-4)、age (<70 vs >70)、血清アルブミン値 (>3.5 vs <3.5)、血清 sIL2R 値 (<20,000 vs >20,000)、臨床病型 (indolent vs aggressive)、を共変量因子とした多変量解析の結果血清キヌレニン/トリプトファン比高値は有意な予後不良因子である事が明らかになった (Hazard Ratio 1.905, 95% CI 1.082-3.352)。次に急性型、リンパ腫型 (aggressive variant) ATL 79 例で同様の解析を行った。血清キヌレニン/トリプトファン比高値群 (n=37) の生存期間中央値は 7.3 月、低値群 (n=42) は 18.1 月であり、高値群で有意に短かった (P=0.001)。さらに ECOG PS、age、血清アルブミン値、血清 sIL2R 値、を共変量因子とした多変量解析の結果、血清キヌレニン/トリプトファン比高値は有意な予後不良因子である事が明らかになった (Hazard Ratio 2.010, 95% CI 1.127-3.582)。

ATL 病変生検組織の検討で、主に ATL 細胞が IDO を産生していることが示された。

#### D. 考察

HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞は IDO を産生することにより、宿主の抗腫瘍免疫から回避している。同時に ATL 細胞の IDO 産生は、ATL 患者で認める免疫不全に関与している。

#### E. 結論

ATL 患者において、血清キヌレニン、トリプトファン濃度は、予後予測に有用である。また、IDO は ATL に対する新規治療の標的分子になりうる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ishida T, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, Uike N, Saburi Y, Nosaka K, Utsunomiya A, Tobinai K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Yoshida S, Taira N, Moriuchi Y, Imada K, Miyamoto T, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive ATL: a randomized phase II study. *Br J Haematol*. In press,

Totani H, Kusumoto S, Ishida T, Masuda A, Yoshida T, Ito A, Ri M, Komatsu H, Murakami S, Mizokami M, Ueda R, Niimi A, Inagaki H, Tanaka Y, Iida S. Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T-cell leukemia-lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy. *Int J Hematol*. 2015 Jan 30. [Epub ahead of print]

Suzuki T, Kusumoto S, Masaki A, Ishida T, Inagaki H, Iida S, Mori F. CD30-positive primary bone marrow lymphoma mimicking Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*. 2015 Feb;101(2):109-11.

Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 10;32(11):1157-63.

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.

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.* 2014 Mar;44(3):354-7.

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.* 2014 Mar;92(3):219-28.

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.* 2014 Jun;45(6):1192-8.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
特になし

2. 実用新案登録  
特になし

3. その他  
特になし

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 野田 慶太、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した。本研究では、中間解析目標症例に達したため、迅速なモニタリングによりデータ回収・固定を行い、中間解析を行った。その結果、効果安全性委員会の助言により試験の継続は行わないこととなったが、GCP省令に記載されているように研究結果を総括報告書に取り纏める作業を行い、業務分担や確認フローを標準化し適切な時期に報告書を作成することが出来た。今後の医師主導治験における総括報告書作成のための標準業務手順書の精度アップに役立つことが出来た。

A. 研究目的

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・臨床試験に対する研究結果を効率的かつ円滑に取り纏めることが出来る方法を確立する。

B. 研究方法

多施設共同医師主導治験の研究結果を効率的かつ円滑に取り纏められるように業務分担や確認フローの作成、ICH-E3「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」に基づいた報告書の作成を行う。

(倫理面への配慮)

研究結果の纏めについては、個人情報保護の保護に関する法律、薬機法、GCP、ICH-E3を遵守して行う。

C. 研究結果

業務委託したCROと協力し、迅速なモニタリング実施を行い、クエリー対応を効率的に実施するよう指示した結果、データ固定及び統計解析を行い中間解析を適切な時期に終了した。更に、中間解析

結果の詳細が記載されている統計解析報告書をベースに、アドバイザー及び研究責任者とICH-E3「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」の内容を熟読したのち、業務分担表及び確認フローを作成し、ダブルチェックによる報告書の完成精度を維持しながら、自ら治験を実施する研究機関内のみで総括報告書を適切な時期に作成することが出来た。

D. 考察

本研究では、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・臨床試験に対する研究結果を効率的かつ円滑に取り纏めることが出来た。その方法として、取り纏めるために必要な情報入手、標準的な手順の作成、業務分担表、確認フローなど報告書を作成する前に必要な準備業務の確立が精度アップに結び付いたと考えた。

E. 結論

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・臨床試験に対する研究結果を効率的かつ円滑に取り纏めることが出来た。更に、研究機関内で、医師主導治験における総括報告書作成のための標準業務手順書の精度アップに役立つ方法を確立することが出来た。

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  
    (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（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

医師主導臨床試験に関する研究

担当責任者 楠本 茂、 名古屋市立大学大学院医学研究科 講師

**研究要旨：**本研究の目的は、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（以下ATL）のうち、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療法の有効性、安全性を検証することである。ATL治療専門施設である12施設が共同で、前方視的研究の試験デザインを立案、計画し、プロトコールコンセプトを確定した。平成27年度からの症例登録開始に向けて、フルプロトコール作成中である。

#### A. 研究目的

抗CCR4モノクローナル抗体であるモガムリズマブは、再発・難治性成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）に対し、単剤にて高い有効性が示されるとともに、CCR4陽性正常T細胞への影響による免疫修飾の結果、重篤な皮疹やウイルス再活性化など注意すべき合併症が報告されている（Yamamoto K et al, J Clin Oncol 2010, Ishida T et al, J Clin Oncol 2012）。

モガムリズマブ導入以前のエビデンスとして、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）を対象としたランダム化比較試験（VCAP-AMP-VECP（以下、mLSG15とする）vs. CHOP-14）によって、標準治療はmLSG15療法であると結論された（Tsukasaki K, et al. J Clin Oncol 2007）。さらに、本邦における試験において、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mLSG15療法 vs. mLSG15療法のランダム化比較試験が実施され、主要評価項目である、完全奏効割合（%CR）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（Jo T et al, ASCO2013）。しかしながら、全生存割合（OS）、PFSにおいて、両群間に統計学的有意差は示されておらず、現時点では、未治療aggressiveATLに対するモガムリズマブ併用化学療法の有用性に関するエビデンスは十分とはいえない。

また、本邦において開発されたレジメンであるmLSG15療法は、CHOP-14療法に比べて、やや複雑な治療スケジュールであり、強い骨髄抑制に起因する感染症や血小板減少症の頻度が高く、原則入院治療を要する。また、前述したTsukasakiらの報告における



56歳以上のサブグループ解析では、OSにおいてmLSG15療法のCHOP-14療法に対する有効性の高さが示されており、70歳以上は対象とされていなかったことから、高齢者に対するmLSG15療法のエビデンスは乏しい(Tsukasaki K, et al. J Clin Oncol 2007)。

また、本邦で実施された急性型およびリンパ腫型ATL1,250例を対象とした後方視的研究におけるレジメン別の頻度では、CHOP-likeレジメン50% (n=579)、mLSGレジメン31% (n=365)で施行され、56歳以上の年齢層に限定するとCHOP-likeは52%およびmLSGは30%、66歳以上の年齢層に限定するとCHOP-likeは58%およびmLSG15は23%であり、実臨床においてはCHOP-likeレジメンが最も多くの患者に実施されており、かつ高齢者においてはmLSG15レジメンよりもCHOP-likeレジメンが選択される傾向があった(Katsuya H, et al. Annals of Oncology (ESMO Congress) 2012)。したがって、56歳以上の年齢層のATLにおけるモガムリズマブ併用化学療法レジメンとして、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“CHOP-14療法”を用いることについては、検討の余地がある。

以上より、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。

## B. 研究方法

対象は、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（以下ATL）のうち、急性型、リンパ腫型および予後不良因子を持つ慢性型とする。

CHOP-14療法を6サイクル行うとともに、CCR4モノクローナル抗体であるモガムリズマブ（1mg/kg/day）を8回併用するプロトコール治療である。

シングルアームの多施設共同第II相臨床試験とし、主要評価項目は1年無増悪生存割合（1年PFS）で、ヒストリカルコントロールとしてCHOP-14（JCOG9801）療法の1年PFS16%に対し、15%の上乗せを期待するための症例数設定とした。

片側検定 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ とし、脱落例などを考慮すると、目標症例数は50例である。2年間の症例登録期間とする。

参加施設は九州地区を中心とし、12施設を予定、データセンターは九州がんセンターで行う。また、医学統計専

門家である下川元継先生（九州がんセンター）が共同研究メンバーである。

#### （倫理面への配慮）

本研究は、各参加施設の IRB 承認を得て行う。本研究への協力は個人の自由意思によるものとし、本研究に同意した後でも随時撤回可能であり、不参加・撤回による不利益は生じないことを文書にて説明する。また、得られた結果は統計学的な処理に使用されるもので、個人のプライバシーは厳重に守られる旨を文書にて説明する。本研究への参加に同意が得られた場合は、同意書に参加者本人からの署名を得る。

#### C. 研究結果

平成 26 年 10 月 18 日、福岡大学にて第 1 回班会議を行い、平成 27 年 1 月 31 日時点で、プロトコールコンセプト（前述）が確定し、フルプロトコール作成作業中である。平成 27 年度の症例登録開始に向けて、フルプロトコール作成作業中である。

#### D. 考察

本邦で開発された、CCR4 モノクローナル抗体であるモガムリズマブが、未治療の高齢者 aggressive ATL に対して、CHOP-14 の治療成績向上に寄与するのかを検証する、世界で初めての試

験デザインである。

#### E. 結論

モガムリズマブ併用 CHOP-14 療法の多施設共同臨床試験を立案した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Totani H, Kusumoto S, Ishida T, Masuda A, Yoshida T, Ito A, Ri M, Komatsu H, Murakami S, Mizokami M, Ueda R, Niimi A, Inagaki H, Tanaka Y, Iida S. Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T-cell leukemia-lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy Int J Hematol. 2015 Jan 30. [Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

Haruhito Totani, Shigeru Kusumoto, Takashi Ishida, Asahi Ito, Masaki Ri, Hirokazu Komatsu, Ryuzo Ueda, Yasuhito Tanaka, Akio Niimi, Shinsuke Iida. Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T-cell leukemia-lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy The 12th Annual Meeting of Japanese Society of

Clinical Oncology 02-7-3 (Oral presentation, 18-July-2014, in Fukuoka)

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

特記すべきことなし。

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（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  
医師主導臨床試験に関する研究  
担当責任者 今泉 芳孝、長崎大学病院 講師

**研究要旨：**成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)は難治性の造血器悪性腫瘍である。標準治療は確立しておらず、発症年齢の高齢化に伴い、特に高齢者における治療法の開発は重要な課題となっている。今回我々は、高齢者ATLに対して、短期の多剤併用化学療法後に維持療法を行った際の成績について後方視的に検討した。

#### A. 研究目的

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)は難治性の造血器悪性腫瘍である。多剤併用療法の強化や、同種造血幹細胞移植の導入により治療成績の改善が期待されているが、特に高齢者においてはこれらの治療の適応は限られており、標準治療は確立していない。一方で、発症年齢の高齢化が報告されており、高齢者ATLに対する治療戦略の検討は喫緊の課題となっている。ATLの治療においては、奏効率の改善に比較して、無増悪生存期間や全生存期間の改善が不十分であり、いかにして奏効例において再発・再燃を防ぐかということが大きな課題の一つとなっている。そのための戦略の一つに維持療法の施行があり、強力な化学療法の実施が困難な高齢者を中心として、実臨床でも実施されている。しかし、その成績に関する報告は少なく、有用性については十分に検討されていない。今回我々は、短期間の多剤併用化学療法後に維持療法を施行した高齢者ATL症例の成績について後方視的に検討した。

#### B. 研究方法

1994年から2013年に長崎大学病院において診療を受けたATL症例のうち、多剤併用化学療法(VCAP-AMP-VECP療法:mLSG15療法)を1から3コース施行後に

内服の維持療法に移行した症例を対象として、臨床データおよび生存期間について検討した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従い研究を行った。

#### C. 研究結果

対象症例は15例認めた。病型は急性型が12例、リンパ腫型が3例、年齢の中央値は76歳(70~80)、性別は、男性7例、女性8例であった。先行するmLSG15療法のコース数は、1-2コースが5例、3コースが10例であった。維持療法への移行の主な理由としては、骨髄抑制、PSの低下、せん妄症状などがあげられた。維持療法に用いられた薬剤は、VP-16単剤が12例、VP-16とMST-16の併用療法が3例であった。維持療法後の増悪に対して1例でモガムリズマブを投与されていた。解析時点で生存は6症例であり、治療関連死亡は認めなかった。全例の維持療法開始後の全生存期間の中央値は31.1ヶ月、1年の全生存割合は66%で、2年以上の生存を7例認めた。維持療法開始時の病勢が完全寛解であった症例(7例)において、それ以外の症例と比較し全生存期間が良好な傾向を認めたが、統計学的有意差は認めなかった。

#### D. 考察

本研究は後方視的解析であり、mLSG15療法継続群や維持療法未施行群との比