

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 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 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ケースが多く、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? 7th 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