

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 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  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$  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試験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, Hamada 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

