

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。