

201438136A

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

臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合
したアプローチによる ATL 標準治療法の開発に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 塚崎 邦弘

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、平成 26 年度厚生労働科学研究委託事業（革新的がん医療実用化研究委託事業）による委託業務として、独立行政法人国立がん研究センターが実施した「臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる ATL 標準治療法の開発に関する研究」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）

- 臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究 …………… 1
国立がん研究センター 東病院 塚崎 邦弘

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究（臨床試験） …………… 11
国立がん研究センター東病院 根津 雅彦
2. 臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究（臨床試験） …………… 15
国立がん研究センター中央病院 飛内賢正、丸山大
3. 臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究（臨床試験） …………… 21
慈愛会今村病院分院 宇都宮 與
4. 臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究（臨床試験） …………… 29
国立病院機構九州がんセンター 鶴池 直邦
5. 臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究（臨床試験） …………… 37
福岡大学 石塚 賢治
6. 臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究（臨床試験） …………… 39
琉球大学 福島 卓也
7. 臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究（臨床試験） …………… 43
長崎大学 今泉 芳孝
8. 臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究
（付随研究：分子病態解析・マーカー検索に関わる研究開発） …………… 47
東京大学大学院医科学研究所 内丸 薫
9. 臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究
（付随研究：分子病態解析・マーカー検索に関わる研究開発） …………… 53
東京大学大学院 渡邊俊樹・鈴木 穰
東京大学医科学研究所 村上 善則

10. 臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる ATL標準治療法の開発に関する研究 (付随研究：分子病態解析・マーカー検索に関わる研究開発) ……………	61
宮崎大学 森下和広	
11. 臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる ATL標準治療法の開発に関する研究 (付随研究：分子病態解析・マーカー検索に関わる研究開発) ……………	65
宮崎大学 天野正宏	
12. 臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる ATL標準治療法の開発に関する研究 (付随研究：分子病態解析・マーカー検索に関わる研究開発) ……………	67
浜松医科大学 戸倉新樹	
III. 学会等発表実績……………	71
IV. 研究成果の刊行物・別刷……………	75

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）

臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL 標準治療法の開発に関する研究

業務主任者 氏名 塚崎邦弘 所属 国立がん研究センター東病院

研究要旨：未治療 indolent 成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）患者に対するより有用な治療法を開発するため、先進医療 B（旧・高度医療）評価制度によって、それぞれ欧米と日本で標準治療とされているインターフェロン α （IFN）/ジドブジン（AZT）療法と watchful waiting 療法との第Ⅲ相比較試験（JCOG1111）の患者登録を日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）リンパ腫班（LSG）で 2013 年 9 月に開始し、今年度も継続した。

昨年度は 2 例であったが今年度これまでに新たに 8 例が本試験に登録された。試験治療群の 1、2 例目について JCOG 効果・安全性評価委員会の審査承認を受け、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、平成 27 年 1 月 22 日に先進医療技術審査部会の承認が得られた。他の JCOG-LSG 施設でも先進医療 B としての申請準備を分担研究者、研究協力者（製薬企業担当者、JCOG データセンター、各 LSG 施設研究者・薬剤部担当者・事務部担当者）と進めている。

また JCOG バイオバンク/BBJ に末梢血試料の保存を継続しつつ、附随研究として個別のゲノム解析実験を進めるとともに、IFN/AZT 療法を受ける患者の HTLV-1 感染細胞の動態を解析する研究を立案中である。

IFN/AZT 併用療法の有用性が検証された場合、両薬剤の本疾患に対する薬事法上の適応拡大の承認（効能追加）、保険適用を経ての日常診療への導入、さらには皮膚病変などの臨床病態の解明、分子マーカーに基づく治療対象者の選別と効果予測に基づく個別化医療の実現が期待される。

A. 研究目的

ヒトTリンパ球向性ウイルス I 型（HTLV-1）が病因である成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）は、多様な病態をとる難治性の造血器腫瘍である。

未治療 indolent ATL 患者に対するより有用な治療法を開発するため、先進医療 B（旧・高度医療）評価制度によって、それぞれ欧米と日本で標準治療とされているインターフェロン α （IFN）/ジドブジン（AZT）療法

と watchful waiting 療法との第Ⅲ相比較試験を日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）リンパ腫班（LSG）で行う。IFN/AZT 併用療法の有用性が検証された場合、両薬剤の本疾患に対する薬事法上の適応拡大の承認（効能追加）と保険適用を目指す。

昨年度までの厚生労働省科学研究費補助金による研究班では 1) 上記試験のプロトコールの作成、2) 先進医療 B 制度（旧・高度医療評価制度）による本臨床試験の開始、3)

他の HTLV-1 関連疾患についての研究班との交流を行い、以下の成果を上げている。

1) 平成 20 年の単年度の厚労科研医療技術実用化総合研究事業で立案したプロトコールコンセプトによって、本臨床試験のプロトコール案を作成した。平成 22 年度からの 3 年間の厚労科研がん臨床研究事業で、以下のようにプロトコールを最終化した。当初は第 II 相試験を計画していたが、WW 療法のヒストリカル・コントロールとして信頼に足るデータがないため、また起算日の問題のため、WW 療法と直接比較するランダム化第 III 相試験を行う。プロトコールコンセプト作成時に懸案となっていた主評価項目であるイベント（増悪）の定義は、多数例での調査結果に基づいてより明確なものに変更した。2011 年に JCOG プロトコール審査委員会に提出したフルプロトコールは、マイナーな修正を求める第 1 回審査結果によって修正し、2012 年 4 月には JCOG1111 試験として承認された。

2) 主任研究者と分担研究者、JCOG-データセンター（DC）と製薬企業の研究協力者が厚生労働省医政局研究開発振興課の担当者と 2010 年度から 3 回事前相談し、試験実施体制を整備してきた。2012 年 4 月に JCOG1111 試験として JCOG で承認された後には速やかに、主任研究者と 2 分担研究者の施設が施設 IRB 承認を受け、それぞれ先進医療 B 制度の申請医療機関、調整医療機関、協力医療機関として申請を行うために 2012 年 8 月には、第 3 回の事前面談を上記メンバーに各施設の事務・薬剤部担当者を加えて行った。2012 年 10 月からの制度変更（高度医療評価制度から先進医療 B 制度への移行）後に、LSG 基幹施設の IRB 承認を経て 12 月に先進医療 B として本試験を申請した。

2012 年 11 月には先進医療 B によって本試験を実施するための Start-up meeting を LSG 施設の研究者、CRC、薬剤師、事務担当者、JCOG-DC・製薬企業の研究協力者を対象に行った。通常の JCOG 試験の Start-up meeting

内容に加えて、血液疾患に対して保険適用の無いジドブジンについての専門医による講習、研究費による薬剤購入とその配送・管理についての説明、試験にかかわる人件費算定と研究費による支払いについての説明を行った。

IFN/AZT 療法はこれまでに日本で臨床使用実績のない治療法であったことから、早期・探索的臨床試験拠点、臨床試験中核病院での少数例での安全性の確認を前提として、2013 年 7 月に先進医療 B として承認された。これを受けて、未治療低悪性度の ATL 患者に対するより有用な治療法を開発するため、先進医療 B 評価制度によって、「ATL に対するインターフェロン α /ジドブジン併用療法と Watchful Waiting 療法の第 III 相ランダム化比較試験（JCOG1111）」の患者登録を JCOG-LSG で 2013 年 9 月に開始した。研究代表者と分担研究者が属する早期・探索拠点病院の 2 施設が試験を開始し、2 例が登録されたのに引き続いて、臨床試験中核病院が試験を開始した。IFN/AZT 療法群の 1 例は試験治療を継続している。

また本研究の附随研究を行うため、JCOG に新たに設けられたバイオバンクに末梢血試料の保存を開始した。

関連する学会、国立がん研究センター、関連する患者会のウェブサイトで本試験を公開した。

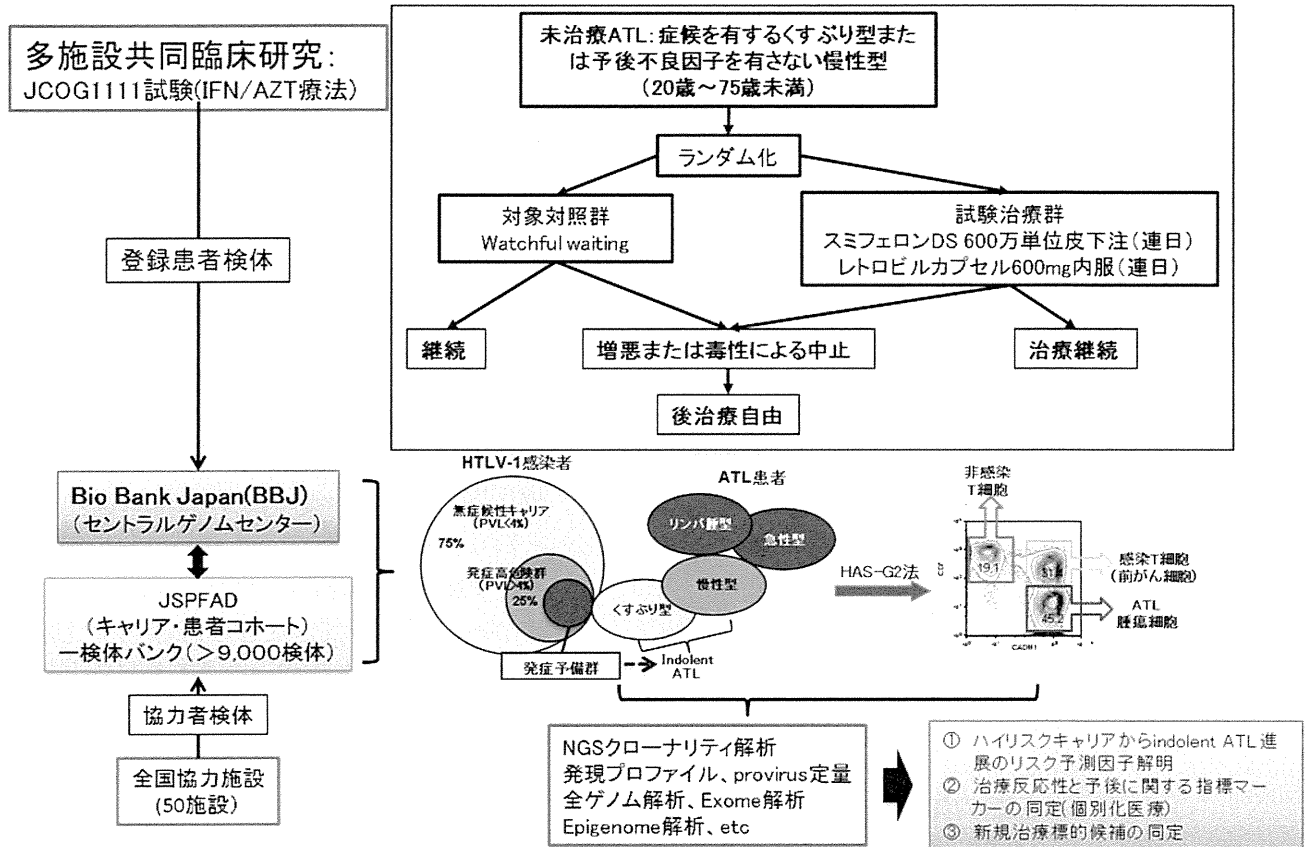
3) ATL に対する臨床試験を実施中の班を含めて、他の HTLV-1 関連疾患研究班と連携し数回の合同班会議をおこない、本臨床試験について情報交換した。希少疾患を対象とした本試験への適格患者のリクルートを促進するために、HTLV-1 キャリア、HTLV-1 関連疾患の医療者、患者、家族を対象としたホームページに臨床試験情報を公開した。

さらに今回の研究からは、JCOG バイオバンク/バイオバンクジャパン（BBJ）に保存しつつある試験参加患者検体と、既存の HTLV-1

キャリア・患者コホート (JSPFAD) 検体を統合しゲノム解析して、治療反応性と予後に関するバイオマーカーの同定を試みる。

B. 研究方法

下図に示す流れで研究を進める。



1) JCOG1111 試験

【患者選択規準】

20歳以上75歳未満、未治療、症候のあるくすぶり型ATLまたは予後不良因子のない慢性型ATL患者

【治療計画】

- ・WW: ATL に対する全身的な治療介入を行わず、8週毎に経過観察を行う。
- ・IFN+AZT療法: 天然型インターフェロンα (IFN: スミフェロンDS) 600万単位/日を連日皮下注、ジドブジン (AZT: レトロビルカプセル) (100mg) 6Cを分3で連日内服。aggressive ATL への進行 (急性転化) を含む増悪または毒性による中止まで継続し、奏効が12週持続すれば両剤を半量に減量。

【エンドポイントと統計学的考察】

Primary endpoint は無イベント生存期間 {急性転化 (aggressive ATL への進行) または死亡}、主な secondary endpoints は全生存期間、無急性転化生存期間、有害事象、治

療関連死割合である。

WWの2年無イベント生存割合を60%、IFN+AZT療法で20%上乗せ、有意水準片側5%、検出力70%、登録期間3年、追跡期間2年として両群計68例が必要。追跡不能例等を見込み74例を予定登録数とした。年間登録見込みは20~25例であり3年間での登録完了を見込んでいる。

【研究体制・役割分担】

研究代表者は本研究全体を統括し、患者登録推進と登録患者のリスク最小化に責任を持つ。また、先進医療B制度に拠って薬剤を研究費で購入して参加施設に配布する。目次に記載の上8名の分担研究者は適格患者を登録し、適切にプロトコール治療を行い、データを提出する。

JCOG では登録中/追跡中のすべての試験に対して JCOG データセンターによる年 2 回の中央モニタリングが行われており、登録ペース、適格性の検討、プロトコル逸脱、重篤な有害事象等が検討される。重篤な有害事象と予期されない有害事象は JCOG 効果・安全性評価委員会に報告され審査を受け、参加施設の情報共有により患者リスクの最小化に努める。なお、JCOG では施設訪問監査が年間 10~15 医療機関に対して順次行われており、本試験の参加施設も順次の対象となる。

【研究協力企業】

IFN/AZT 療法の有用性が検証された場合、大日本住友製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社は薬剤の効能追加の申請等について協議する。試験中に薬剤購入の研究費に不足が生じた場合や効能追加申請後の登録患者に対する薬剤提供等についても協議する。

【年次計画】

26 年度：早期・探索的臨床試験拠点と臨床研究中核病院での登録および中央モニタリングの継続。

その他の施設の先進医療手続き。

27 年度：JCOG-LSG 全体での患者登録と中央モニタリング。中間解析の実施。

28 年度：患者登録の完遂。

2) 付随研究

・分子病態解析・マーカー探索：

1) 対象と検体：JSPFAD のハイリスクキャリア、indolent ATL 患者、皮膚病変を有する indolent ATL 患者を対象とし、ゲノム変異と遺伝子発現プロファイル等を包括的に解析する。

①末梢血単核球、②HAS-2G による非感染 CD4-T 細胞、③HTLV-1 感染不死化細胞、④ATL 細胞、⑤皮膚病変の ATL 細胞、を用いる。

2) 解析内容：3 年で順次遂行

ゲノム解析：ハイリスクキャリア、indolent ATL 患者の腫瘍細胞と同時に採取されたコントロールの頬粘膜を用い、exome 解析や全ゲ

ノム解析を行う。

発現解析：アレイ解析や NGS による RNA sequence、発現 RNA の包括的解析も行う。

クロナリティ解析：NGS を利用した系でクローン数・サイズと病態との関連を解析する。上記の解析と臨床病態解析により、新たな病型分類の検討や、病型診断に用いる分子マーカーの同定、新たな治療標的分子の同定を試みる。

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、さらに、年 2 回の定期モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認すると共に試験に参加する各医療機関へのフィードバックを行っていることから、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。現在作成中の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に採用される見込みの Emanuel らの研究倫理 7 要件への対応は以下のとおり。

(1) Social/Scientific Value：医療の進歩に貢献し得る研究課題のみを採択し実施する。

(2) Scientific Validity：広く正しいと認められた科学的原則に基づいて研究を実施する。すなわち適切な研究デザイン・データマネジメント・統計解析を行うことにより正しい結論を導く。施設からの提出データの正確性は施設訪問監査で確認される。また、収集された症例報告用紙、解析に用いたデータセットおよび解析プログラムは半永久的に JCOG データセンターに保管される。これらにより研究の質及び透明性を確保する。

(3) Fair Subject Selection：被験者選択は公正に行う。適切な患者選択規準を設け、登録時および登録後に適格性の確認を行い不適格例の登録の最小化を図る。適格性は中央

モニタリングで検討される。

(4) Favorable Risk-Benefit Ratio : 被験者のリスクを最小化し、被験者や社会のベネフィットを最大化し、リスクとベネフィットのバランスを適正に保つよう研究を計画し、中央モニタリングにより継続的に適正化を図る。

(5) Independent Review : 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。

(6) Informed Consent : 被験者に、十分な情報を提示し、適切な理解に基づいて、自発的の同意を得る。同意のプロセスの適正性は施設訪問監査で確認される。

(7) Respect for Potential and Enrolled Subjects : 被験者スクリーニングの段階から被験者候補に対して、および登録患者に対して、人権およびプライバシーの保護に最大限努める。

なお、BBJ での検体バンキングとゲノム解析は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」にのっとり行う。

C. 研究結果

本年度の研究成果

昨年度に引き続いて以下のように研究を行い、患者登録と検体バンキングを継続した。また試験参加患者検体と、HTLV-1 キャリア・患者コホート (JSPFAD) 検体を統合しゲノム解析して、治療反応性と予後に関するバイオマーカーの同定を試みるため、予備実験を開始するとともに新たな付随研究の立案にあたった。

1) 先進医療 B 評価制度による本臨床試験の登録開始

2013 年 9 月に登録を開始し、昨年度は 2 例であったが今年度これまでに新たに 8 例が登録された。この間、2014 年 12 月には、JCOG 共用基準範囲の使用に伴う以下のプロトコル改訂を行った。全 JCOG 試験で施設基準値に替わり JCOG 共用基準範囲を用いること

となったが、慢性型 ATL の細分類に用いる「予後不良因子」については、JCOG 共用基準範囲上限の BUN : 20 mg/dL、LDH : 222 U/L および下限のアルブミン : 4.1 g/dL をそのまま適用すると、少なくない施設で、これまでの予後不良因子の有無の判断と乖離が生じてしまうと考え、それぞれ 25 mg/dL、300 U/L、3.5 g/dL と規定した。

試験治療群の 1、2 例目について JCOG 効果・安全性評価委員会の審査承認を受け、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、平成 27 年 1 月 22 日に先進医療技術審査部会の承認が得られた。今後 JCOG リンパ腫グループの他の参加施設を順次、協力医療機関として追加する予定である。そのための準備を、分担研究者、研究協力者 (製薬企業担当者、JCOG データセンター、各 LSG 施設研究者・薬剤部担当者・事務部担当者) と進めている。

また本研究の附随研究を行うため、JCOG に新たに設けられたバイオバンクに末梢血試料の保存を継続した。現在 JCOG バイオバンクは BBJ に移行するための改訂手続きを進めている。

附随研究担当の分担研究者は、末梢血や皮膚病変について試験参加患者検体と JSPFAD 検体を統合しゲノム解析するための予備的実験を個別に行っている。

治療反応性と予後に関するバイオマーカーの候補として、HTLV-1 感染者末梢血 CD4 陽性細胞における CD7/CADM1 の発現を検討する multi-color FACS system (HAS-2G 法) を検討した。HAS-2G 法による解析は HTLV-1 感染者末梢血の病態を非常によく反映していると考えられ、一部のハイリスクキャリアと indolent ATL 患者末梢血は区別できず、これらを一緒にした新しい病態概念が必要と考えられた。化学療法に反応した症例は HAS-2G のパターンが改善し、JCOG1111 による臨床研究において HAS-2G パターンに変化が見られるかどうかの検討が必要と考えられる。

IFN/AZT 療法を受ける患者の登録時、治療中、増悪症例では治療中止時の新鮮末梢血細胞を用いて HAS-2G 法で解析する附随研究のプロトコールを作成しつつある。

D. 考察

研究成果の意義及び今後の発展性

本研究は、厚生労働省が行っている HTLV-1 総合対策の中でも、関連疾患の中で最多である ATL に対する海外での標準治療の有用性の検証とその日本への導入を目指すものである。

IFN+AZT 療法は、毒性の全くない watchful waiting と比較すると毒性は強く、急性転化まで続けることから治療期間も長期となる。しかしながら、急性転化後にはさらに毒性が強い化学療法や同種造血幹細胞移植療法を行わざるを得ず、かつそれによっても必ずしも良好な長期予後は期待は出来ない。このため、本試験の結果、現在の標準治療である watchful waiting に対する IFN+AZT 療法の優越性が示された場合、ATL 患者にとっての大きな利益となる。

一方、IFN+AZT 療法の優越性が検証できなかった場合も、海外で前向きな臨床試験なしに IFN+AZT 療法がなし崩し的に用いられている状況を高いエビデンスレベルで覆すこととなる。すなわち、毒性と経済的負担がない watchful waiting が標準治療であることを高いレベルのエビデンスをもって決定することができる。

本ランダム化第Ⅲ相試験は、ATL 患者発生が多く臨床試験実施体制の整った日本でしかできない研究である。

昨年度は2例であったが今年度これまでに新たに8例が本試験に登録された。試験治療群の1、2例目について JCOG 効果・安全性評価委員会の審査承認を受け、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、平成27年1月22日に先進医療技術審査部会の承認が得られた。他の JCOG-LSG

施設でも先進医療Bとしての申請準備を進めている。ATL 多発地域である九州の施設の分担研究者の施設が、これまでの研究班でのノウハウを活かしてまず申請にあたることから、来年度には更なる登録ペースのアップが期待できる。

昨年までの先行研究班での JCOG1111 試験実施に加えて、本班では BBJ で患者検体をバンクし、JSPFAD 検体を統合してゲノム解析することにより、治療反応性と予後に関する指標マーカーを同定する。このことにより、ハイリスクキャリアと indolent ATL 患者の診断規準の見直しを進め、効果予測のマーカーに基づく個別化治療の開発も試みている。ゲノム解析するための予備的実験を個別に進めるとともに、既に確立した HAS-2G 法を用いて、IFN/AZT 療法を受ける患者の治療前後での HTLV-1 感染細胞の動態と治療反応性評価する附随研究を立案した。

本研究は、ATL の発症頻度が高く、臨床試験を実施する体制が確立している本邦以外では実施不可能であり、国内のみならず医学的な国際貢献が大きいことが期待される。

さらに本研究は恒常的な多施設共同臨床試験グループである JCOG で初の先進医療 B 制度下の臨床試験であり、本試験の実施に伴って得られるノウハウは今後他の先進医療 B 制度下での JCOG 試験や JCOG 以外のグループの試験にも活用されることが期待でき、間接的な社会貢献も大きいと見込まれる。

E. 結論

未治療 indolent ATL 患者に対するより有用な治療法を開発するため、先進医療 B 評価制度によって、それぞれ欧米と日本で標準治療とされている IFN/AZT 療法と watchful waiting 療法との第Ⅲ相比較試験 (JCOG1111) を JCOG-LSG で開始した。

これまで10例が登録された。試験治療群の1、2例目について JCOG 効果・安全性評価委員会の審査承認を受け、安全性情報レポー

トを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、平成 27 年 1 月に先進医療技術審査部会の承認が得られた。今後 JCOG リンパ腫グループの他の参加施設を協力医療機関として追加する準備を進めている。また JCOG バイオバンク/BBJ に末梢血試料の保存を継続しつつ、附随研究として個別のゲノム解析実験を進めるとともに、IFN/AZT 療法を受ける患者の HTLV-1 感染細胞の動態を解析する研究を立案中である。

IFN/AZT 併用療法の有用性が検証された場合、両薬剤の本疾患に対する薬事法上の適応拡大の承認（効能追加）、保険適用を目指している。そして日常診療への導入される時期には皮膚・末梢血病変などの臨床病態の解明、分子マーカーに基づく治療対象者の選別と効果予測に基づく個別化医療の実現が期待される。

F. 健康危険情報

臨床試験登録を開始し 10 例が治療中であるが、これまで有害事象報告はない。

1. 論文発表 英文雑誌

1. Makiyama J, Imaizumi Y, Tsushima H, Taniguchi H, Moriwaki Y, Sawayama Y, Imanishi D, Taniguchi J, Hata T, Tsukasaki K, Miyazaki Y. Treatment outcome elderly patients with aggressive adult T cell leukemia-lymphoma. Nagasaki University Hospital experience. *Int J Hematol* 100(5):464-472, 2014.
2. Tsukasaki K, Tobinai K. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma: new directions in clinical research. *Clin Cancer Res* 20(20):5217-25, 2014.
3. 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* 74(21):6129-38, 2014.
4. Yamaguchi M, Takata K, Yoshino T, Ishizuka N, Oguchi M, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Kubota N, Itoh K, Usui N, Miyazaki K, Wasada I, Nakamura S, Matsuno Y, Oshimi K, Kinoshita T, Tsukasaki K, Tobinai K. Prognostic biomarkers in patients with localized natural killer/T-cell lymphoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer Sci* 105(11):1435-41, 2014.
5. Taniguchi H, Hasegawa H, Sasaki D, Ando K, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Tsukasaki K, Uno N, Morinaga Y, Yanagihara K, Miyazaki Y. Heat shock protein 90 inhibitor NVP-AUY922 exerts potent activity against adult T-cell leukemia-lymphoma cells. *Cancer Sci* 105(12):1601-8, 2014.
6. Makiyama J, Imaizumi Y, Tsushima H, Taniguchi H, Moriwaki Y, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Hata T, Tsukasaki K, Miyazaki Y. Treatment outcome of elderly patients with aggressive adult T cell leukemia-lymphoma: Nagasaki University Hospital experience. *Int J Hematol* 100(5):464-72, 2014.
7. 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 leukemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol* 166(5):739-48, 2014.
8. 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-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 32(11):1157-63, 2014.
 9. Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tokura Y, Ohshima K, Kawai K, Utsunomiya A, Amano M, Watanabe T, Nakamura S, Iwatsuki K, Kamihira S, Yamaguchi K, Shimoyama M. Meeting report on the possible proposal of an extranodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Dermatol* 41(1):26-8, 2014.
- 和文雑誌
1. 石田高司,伊藤旭,戸倉新樹,田中淳司,鶴池直邦,飛内賢正,塚崎邦弘:[血液内科医・皮膚科医のための統合 ATL 診療ガイドライン 解説書 2014] 臨床血液 55(11):2257-2261,2014.
 2. 北野滋久,塚崎邦弘:[免疫療法の逆襲を現実化した免疫 check point の修飾] Treg による免疫反応の制御と immune checkpoint による免疫修飾の違い.血液内科 14(5):469-474,2014.
 3. 塚崎邦弘:[プロからプロへ:臨床各科の一线医師同士が日常診療の疑問点を検証]初発進行性濾胞性リンパ腫の治療方針.日本医事新報 4725:54-55,2014.
 4. 塚崎邦弘:[血液腫瘍に対する臨床試験の infrastructure-現状の問題点と今後の方向性]リンパ系腫瘍患者に対する JCOG リンパ腫グループによる研究:過去,現在,将来.血液内科 69(1):26-37,2014.
 5. 上田裕二郎,塚崎邦弘:慢性リンパ性白血病の新たな治療戦略について.血液内科 68(5):650-656,2014.
 6. 根津雅彦,塚崎邦弘:[内科疾患 最新の治療 明日への指針]第9章 血液 成人 T 細胞白血病・リンパ腫.内科 113(6):1508-1509,2014.
 7. 加藤知爾,矢野友規,桑田健,塚崎邦弘:[消化管悪性リンパ腫 2014] 消化管原発 aggressive lymphoma-diffuse large B-cell lymphoma.胃 DLBCL の診断と治療(臨床試験に基づく治療).胃と腸 49(5):720-728,2014.
 8. 湯浅博美,塚崎邦弘:治療関連急性前骨髄球形白血病の臨床的特徴と治療.血液内科 68(4):505-509,2014.
 9. 塚崎邦弘:[抗体によるがん分子標的治療]臓器別がんに対する抗体療法.白血病に対する抗体療法.最新医学 69(3):69-75,2014.
 10. 塚崎邦弘:[リンパ腫・検査・診断と治療の最新動向-]III.リンパ腫の治療.成人 T 細胞白血病・リンパ腫.日本臨床 72(3):531-537,2014.
 11. 塚崎邦弘:[最新がん薬物療法学-がん薬物療法の最新知見-]IV.臓器別がんの薬物療法.慢性骨髄性白血病.日本臨床 72(2):440-447,2014.

和文書籍

1. 塚崎邦弘:9.成人 T 細胞白血病・リンパ腫レベルアップのためのリンパ腫セミナー (日本リンパ網内系学会教育委員会編集,p184-191, 南江堂(東京),2014.

英文書籍

1. Tsukasaki K, Watanabe T, Tobinai K. 08 Adult T-cell Leukemia-Lymphoma. In: Abeloff's CLINICAL ONCOLOGY 5th Edition(ed by John E. Niederhuber), p2076-2091, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2014.
2. Tsukasaki K, Tobinai K. 8.Adult T-cell Leukemia Lymphoma. In: Rare Lymphomas(ed by Martin Dreying, Maicheal E. Williams), p99-108, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2014.

2. 学会発表

1. Tsukasaki K. Extranodal variants of ATL. Evolving Treatment Approaches in Peripheral T-cell Lymphoma . 6th Annual T-cell Lymphoma Forum, San Francisco, Jan.29-31,2014. (シンポジウム)
2. Yoshida N, Tsuzuki S, Karube K, Katayama M, Takahara T, Nakamura S, Nishikori M, Shimoyama M, Tsukasaki K, Oshima K, Seto M. STX11 Acts As a Novel Tumor Suppressor Gene in Peripheral T-Cell Lymphomas, 56th ASH Annual Meeting, San Francisco, Dec.6-9, 2014 . (口演、ポスター)
3. 上田 裕二郎, 高橋 明子, 浦崎 哲也, 山田 遥子, 和泉 宏昌, 横山 雄章, 石井 源一郎, 湯浅 博美, 根津 雅彦, 伊藤 國明, 塚崎 邦弘 : R-CHOP 療法後の二次性 MDS に免疫学的血小板減少性紫斑病を併発しステロイド/リツキシマブ療法が奏効した一例. 第 76 回日本血液学会,大

阪,2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日. (ポスター)

4. Takata K, Yamaguchi M, Yoshino T, Ishizuka N, Oguchi M, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Kubota N, Itou K, Usui N, Miyazaki K, Utsumi K, Masaki Y, Nosaka K, Fukushima N, Ohmachi K, Shimada K, Morimoto H, Oshimi K, Kinoshita T, Tsukasaki K, Tobinai K. Prognostic biomarkers in patients with localized NK/T-cell lymphoma treated with RT-DeVIC, 第 76 回日本血液学会, 大阪,2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日. (口演)
5. 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, 大阪,2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日. (口演)
6. Yoshida N, Tsuzuki S, Karube K, Takahara T, Katayama M, Nishikori M, Shimoyama M, Tsukasaki K, Oshima K, Seto M. STX11 is a newly identified tumor suppressor gene in peripheral T-cell lymphomas, 第 76 回日本血液学会, 大阪,2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日. (口演)
7. Taniguchi H, Imaizumi Y, Takasaki Y, Kitanosono H, Nakashima J, Kato T, Makiyama J, Ando K, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Hasegawa H, Hata T, Tsukasaki K, Miyazaki Y. Analysis of acute crisis of smoldering and chronic adult T-cell leukemia-lymphoma, 第 76 回日本血液

- 学会,大阪,2014年10月31日~11月2日.
(口演)
8. Tsukasaki K . Development of Anti-CCR4 Antibody for ATL and its Activity for Treg Inhibition. Session, 32nd World Congress of Internal Medicine, 2014. Seoul Oct.24-28, 2014.
 9. Yoshida N, Tsuzuki S, Karube K, Takahara T, Katayama M, Nishikori M, Shimoyama M, Tsukasaki K, Oshima K, Seto M. Identification of STX11 as a tumor suppressor gene in peripheral T-cell lymphomas.第73回日本癌学会学術総会,横浜,2014年9月25日~27日.(英語口演)
 10. 古田裕幸,根津雅彦,松井礼子,上田裕二郎,浦崎哲也,岡村直香,横山雄章,和泉宏晶,山田遥子,湯浅博美,伊藤國明,塚崎邦弘,齊藤信一郎:ステロイド先行使用のリツキシマブ輸注反応に対する有用性の検討.第52回癌治療学会,横浜,2014年8月28~30日.(口演)
 11. 新野大介,谷口広明,今泉芳孝,佐々木大介,長谷川寛雄,三好寛明,郭英,加藤丈晴,柳原克紀,塚崎邦弘,宮崎泰司,大島孝一:成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)における MALT1 発現と予後との関係.第1回日本 HTLV-1 学会,東京,2014年8月22~24日.(ポスター)
 12. 岡村直香,上田裕二郎,根津雅彦,湯浅博美,伊藤國明,石井源一郎,塚崎邦弘:モガムリズマブ2回目の点滴後に多形滲出性紅斑様の薬疹をきたした難治性 ATL の一例.第1回日本 HTLV-1 学会,東京,2014年8月22~24日.(ポスター)
 13. Tsukasaki K . New treatment modalities for ATL. 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)
 14. 吉田稚明,都築忍,加留部謙之輔,高原大志,錦織桃子,下山正徳,大島孝一,塚崎邦弘,瀬戸加大: STX11 は T 細胞性腫瘍特異的ながん抑制遺伝子である.第54回日本リンパ網内系学会,山形,2014年6月19~21日.(優秀演題口演)
 15. 山田遥子,根津雅彦,岡村直香,湯浅博美,伊藤國明,小嶋基寛,石井源一郎,塚崎邦弘:致死的腫瘍崩壊症候群(TLS)を来し M 蛋白血症を伴う IgH/c-MAF 転座陽性の B 細胞腫瘍の一例.第54回日本リンパ網内系学会,山形,2014年6月19~21日.(ポスター)
 16. 永井宏和,小椋美知則,塚崎邦弘,上田龍三~飛内賢正:再発・難治性の日本人末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL)患者を対象とする フォロデシンの第 I/II 相臨床試験.第54回日本リンパ網内系学会,山形,2014年6月19~21日.(ポスター)
 17. 丸山大,永井宏和,前田嘉信,塚崎邦弘,上田龍三,飛内賢正:再発・難治性の日本人末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL)患者を対象とした pralatrexate の第 I/II 相臨床試験.第54回日本リンパ網内系学会,山形,2014年6月19~21日.(ポスター)
 18. 塚崎邦弘:ATL の昨日・今日・明日-ATL の多臓器浸潤,日和見感染症と高 Ca 血症.日本 HTLV-1 学会設立記念シンポジウム,東京,2014年2月7~8日.
 19. Munakata W, Ogura M, Nagai H, Tsukasaki K, Ueda R, Tobinai K. Phase I/II study of forodesine in Japanese patients with recurrent or refractory peripheral T-cell lymphoma. Poster Presentation, 6th T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, Jan.23-25, 2014.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
なし

臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究

担当責任者 根津 雅彦 国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科 医長

研究要旨：JCOG1111試験は、症候を有するくすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型成人T細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma; ATL）に対する初回治療として、天然型インターフェロンα（IFNα）製剤とジドブジン（AZT）の併用療法（IFNα/AZT療法）が、標準治療であるWatchful Waiting（無全身療法経過観察）に対して優れていることをランダム化比較試験により検証することを目的とする。同試験は先進医療B制度に基づいて行われるが、試験治療群（IFNα/AZT療法）に割り付けられた2人の患者の安全性が確認されるまでは早期・探索的臨床試験拠点病院である国立がん研究センター中央病院および東病院の2施設で患者登録・治療・追跡を行う条件が付された。当院から3人（経過観察群1人、試験治療群2人）の患者が登録された。中央病院において登録された試験治療群2人の安全性が確認されたことから、今後は順次、登録施設を拡大予定である。また、JCOGバイオバンクに末梢血試料の保存が開始され、当院から登録した3人のうちバイオバンクプロジェクト対応期間の2人からはいずれも同プロジェクトへの同意を取得し、プロトコール治療開始前の末梢血試料を採取・保存した。

A. 研究目的

症候を有するくすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型ATLに対して、天然型インターフェロンα（IFNα）製剤とジドブジン（AZT）の併用療法（IFNα/AZT療法）が、標準治療であるWatchful Waiting（無全身療法経過観察）に対して優れていることをランダム化比較試験により検証する（JCOG1111試験）。

B. 研究方法

症候を有するくすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型ATLを対象とした、経過観察群と試験治療群との第III相ランダム化比較試験であり、本試験の結果により対象患者における標準治療確立を目指す。（倫理面への配慮）

本研究においては、ヘルシンキ宣言および臨床試験に関する倫理指針を遵守した。研究計画は当センターの研究倫理審査委員会で審査され、承認を受けた。被験者に、十分な理解が得られるよう説明文書を用いて説明し、同意を取得した。JCOGバイオバンクプロジェクトに関しても研究倫理審査委員会による審査・承認を受けた上で、被験者より説明文書を用いて同意を得た。

C. 研究結果

本試験へ当院から3人（経過観察群1人、試験治療群2人）を登録した。そのうち平成26年度の現時点までの登録患者は3人（経過観察群1人、試験治療群2人）であった。経過観察群に割り付けられた1人では、プロトコールにしたがって経過観察を継続している。試験治療群に割り付けられた2人のうち1人は好中球減少の有害事象により開始54日目に試験中止となり、もう

1人は2015年2月にプロトコール治療を開始したところである。中央病院の試験治療群の2人の安全性が確認されたため、今後は順次登録施設を拡大する予定である。

D. 考察

本研究は、低悪性度 ATL 患者に対して行われる世界初の第 III 相ランダム化比較試験である。本対象患者の現時点での標準治療は経過観察であるが、全身化学療法や同種移植療法を必要とする高悪性度 ATL への進展リスクを抑制することを期待した試験治療 (IFN α /AZT 療法) の有用性が検証されれば、本対象患者における新たな標準治療が確立される。

IFN α /AZT 療法は、国内ではいずれの薬剤も ATL に対して適応外薬であるため、本試験は JCOG 初の先進医療 B 制度に基づく臨床試験として企画・遂行されている。早期・探索的臨床試験拠点病院である国立がん研究センター中央病院および東病院の2施設のみで登録が開始されたが、中央病院から登録され試験治療群に割り付けられた2人の安全性が確認された。現時点までプロトコール治療の実行可能性に関する明らかかな問題点は認められない。今後も積極的な患者登録・治療・追跡を行う。

また、JCOG バイオバンクプロジェクトに関して当院から登録した3人のうち同プロジェクト対応期間の2人からはいずれも同意を取得し、プロトコール治療開始前の末梢血試料を採取・保存した。本試験においては附随研究の充実も重要な mission であり、バイオバンクへの同意・採取・保存も引き続き積極的に行う。

E. 結論

今後も積極的な患者登録とプロトコールを遵守した適切な治療・追跡を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Iida S, Narita T, Inagaki A, Kobayashi T, Kuroda Y, Fukushima T, Nezu M, Fuchida S, Sakai H, Sekiguchi N, Sugiura I, Maeda Y, Takamatsu H, Tsukamoto N, Maruyama D, Kubota Y, Kojima M, Sunami K, Ono T, Ri M and Tobinai K. t (14; 16)-positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs. Blood Cancer J, 2014. In press

2. 学会発表

1. Narita T, Inagaki A, Kobayashi T, Kuroda Y, Fukushima T, Nezu M, Fuchida S, Sakai H, Sekiguchi N, Sugiura I, Maeda Y, Takamatsu H, Tsukamoto N, Maruyama D, Kubota Y, Kojima M, Sunami K, Ono T, Ri M, Tobinai K and Iida S. Chromosomal Translocation (14; 16)-Positive Multiple Myeloma Shows Negativity for CD56 Expression and Unfavorable Outcome Even in the Era of Novel Drugs. ASH, 2014.

2. 上田 裕二郎, 高橋 明子, 浦崎 哲也, 山田 遥子, 和泉 宏昌, 横山 雄章, 石井源一郎, 湯浅 博美, 根津 雅彦, 伊藤 國明, 塚崎 邦弘: R-CHOP 療法後の二次性 MDS に免疫学的血小板減少性紫斑病を併発しステロイド/リツキシマブ療法が奏効した一例. 第 76 回日本血液学会, 大阪, 2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日. (ポスター)

3. 古田裕幸, 根津雅彦, 松井礼子, 上田裕二郎,

浦崎哲也,岡村直香,横山雄章,和泉宏晶,
山田遥子,湯浅博美,伊藤國明,塚崎邦弘,
齊藤信一郎:ステロイド先行使用のリツ
キシマブ輸注反応に対する有用性の検討.
第52回癌治療学会,横浜,2014年8月28
~30日.(口演)

4. 岡村直香,上田裕二郎,根津雅彦,湯浅博美,
伊藤國明,石井源一郎,塚崎邦弘:モガムリ
ズマブ2回目の点滴後に多形滲出性紅斑
様の薬疹をきたした難治性ATLの一例.
第1回日本HTLV-1学会,東京,2014年8
月22~24日.(ポスター)
5. 山田遥子,根津雅彦,岡村直香,湯浅博美,
伊藤國明,小嶋基寛,石井源一郎,塚崎邦
弘:致死的腫瘍崩壊症候群(TLS)を来し
M蛋白血症を伴うIgH/c-MAF転座陽性
のB細胞腫瘍の一例.第54回日本リンパ
網内系学会,山形,2014年6月19~21
日.(ポスター)

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：臨床試験）

臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療の開発に関する研究

担当責任者

丸山 大 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 病棟医長

飛内賢正 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科 科長

研究要旨:症候を有するくすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型成人T細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma; ATL）に対する初回治療として、天然型インターフェロンα（IFNα）製剤とジドブジン（AZT）の併用療法（IFNα/AZT療法）が、標準治療であるWatchful Waiting（無全身療法経過観察）に対して優れていることをランダム化比較試験により検証するJCOG1111試験への患者登録・治療・追跡を行う。JCOG1111は先進医療B制度に基づいて行われ、試験治療群（IFNα/AZT療法）に割り付けられた2人の患者の安全性が確認されるまでは早期・探索的臨床試験拠点病院である国立がん研究センター中央病院および東病院の2施設で登録が開始された。当院から5人（経過観察群2人、試験治療群3人）の患者が登録され、試験治療群2人の安全性が確認された。今後は順次、登録施設を拡大予定である。また、JCOGバイオバンクに末梢血試料の保存が開始され、当院から登録した5人はいずれもバイオバンクプロジェクトへの同意を取得し、プロトコール治療開始前の末梢血試料を採取・保存した。

A. 研究目的

症候を有するくすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型成人T細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma; ATL）に対して、天然型インターフェロンα（IFNα）製剤とジドブジン（AZT）の併用療法（IFNα/AZT療法）が、標準治療であるWatchful Waiting（無全身療法経過観察）に対して優れていることをランダム化比較試験により検証する（JCOG1111）。

本研究においては、ヘルシンキ宣言および臨床試験に関する倫理指針を遵守した。研究計画は当センターの研究倫理審査委員会で審査され、承認を受けた。被験者に、十分な理解が得られるよう説明文書を用いて説明し、同意を取得した。JCOGバイオバンクプロジェクトに関しても研究倫理審査委員会による審査・承認を受けた上で、被験者より説明文書を用いて同意を得た。

B. 研究方法

症候を有するくすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型ATLを対象とした、経過観察群と試験治療群との第III相ランダム化比較試験であり、本試験の結果により対象患者における標準治療確立を目指す。（倫理面への配慮）

C. 研究結果

JCOG1111試験へ当院から5人（経過観察群2人、試験治療群3人）を登録した。そのうち平成26年度の現時点までの登録患者は3人（経過観察群1人、試験治療群2人）であった。経過観察群に割り付けられた2人では、プロトコールにしたがって経過観察を継続している。試験治療群に割

り付けられた3人では、プロトコールにしたがった休薬・減量規準を遵守し、安全に治療を継続している。このうち最初の2人の安全性が確認されたため、今後は順次登録施設を拡大する予定である。

D. 考察

本研究は、低悪性度 ATL 患者に対して行われる世界初の第 III 相ランダム化比較試験である。本対象患者の現時点での標準治療は経過観察であるが、全身化学療法や同種移植療法を必要とする高悪性度 ATL への進展リスクを抑制することを期待した試験治療 (IFN α /AZT 療法) の有用性が検証されれば、本対象患者における新たな標準治療が確立される。

IFN α /AZT 療法は、国内ではいずれの薬剤も ATL に対して適応外薬であるため、本試験は JCOG 初の先進医療 B 制度に基づく臨床試験として企画・遂行されている。早期・探索的臨床試験拠点病院である国立がん研究センター中央病院および東病院の 2 施設のみで登録が開始されたが、当院から登録され試験治療群に割り付けられた 2 人の安全性が確認された。現時点までプロトコール治療の実行可能性に関する明らかな問題点は認められない。今後も積極的な患者登録・治療・追跡を行う。

また、JCOG バイオバンクプロジェクトに関して当院から登録した 5 人の患者全員から同意を取得し、末梢血試料を採取・保存した。JCOG1111 においては附随研究の充実も重要な mission であり、バイオバンクへの同意・採取・保存も引き続き積極的に行う。

E. 結論

今後も積極的な患者登録とプロトコールを遵守した適切な治療・追跡を行う。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
英文雑誌

1. Tatsuno M, Maeshima AM, Kim SW, Maruyama D, Taniguchi H, Miyamoto K, Fukuhara S, Kobayashi Y, Tobinai K, Kushima R. Intrafollicular classical Hodgkin lymphoma mimicking nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. a report of two cases. *Pathol Int*, 64:613-7, 2014.
2. Maeshima AM, Taniguchi H, Tanio ka, Kitahara H, Miyamoto KI, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Maruyama D, Kobayashi Y, Tobinai K, Kushima R. Clinicopathological characteristics of follicular lymphoma with peripheral blood involvement. *Leuk Lymphoma*, 14:1-5, 2014.
3. Kamiyama Y, Kobayashi Y, Fukuhara S, Morikawa N, Munakata W, Miyagi Maeshima A, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Terauchi T, Muramatsu Y, Tobinai K. Incidental detection of malignant lymphoma in subjects in a cancer surveillance programme. *Br J Haematol*, 2014.
4. Maruyama D. Treatment strategy of gray zone lymphomas. *Rinsho Ketsueki*, 55: 1912, 2014.
5. Maeshima AM, Taniguchi H, Miyamoto K, Fukuhara S, Munakata W, Maruyama D, Kim SW, Kobayashi Y, Tobinai K, Kushima R. Prognostic significance of immunophenotypes and a nodular pattern in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Pathol Int*, 64:382-7, 2014.
6. Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Ish

- izawa K, Uike N, Uchida T, Suzuki T, Aoki T, Watanabe T, Maruyama D, Yokoyama M, Takubo T, Kagehara H, Matsushima T. Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer Sci*, 105:840-6, 2014.
7. Tsukasaki K, Watanabe T, Tobinai K. Adult T-cell leukemia-lymphoma. Chapter 108, pp. 2076-2092, *Clinical Oncology 5th Edition*, Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Philadelphia, PA 2014.
 8. Yamaguchi M, Takata K, Yoshino T, Ishizuka N, Oguchi M, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Kubota N, Itoh K, Usui N, Miyazaki K, Wasada I, Nakamura S, Matsuno Y, Oshimi K, Kinoshita T, Tsukasaki K, Tobinai K. Prognostic value of LMP1 and T-cell origin in patients with localized NK/T-cell lymphoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer Sci*, 105:1435-41, 2014.
 9. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Moriuchi Y, Shibata T, Utsunomiya A, Tamura K, Ishitsuka K, Yoshida S, Uike N, Nosaka K, Hidaka M, Fukushima N, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol*, 166:739-48, 2014.
 - Tobinai K. Subcutaneous rituximab: a more practical approach? *Lancet Oncol*, 15:254-5, 2014.
 10. Munakata W, Tobinai K. An evaluation of mogamulizumab for the treatment of peripheral T-cell lymphoma. *Expert Opinion on Orphan Drugs*: 1-8, 2014.
 11. Ogura M, Ando K, Suzuki T, Ishizawa K, Oh S-Y, Ito K, Yamamoto K, Au W-Y, Tien H-F, Matsuno Y, Terachi T, Yamamoto K, Mori M, Tanaka Y, Shimamoto T, Tobinai K, Kim W-S. A multicenter phase II study of vorinostat in patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*, 165:768-76, 2014.
 12. Ogura M, Ishida T, Ando K, Tobinai K, 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*, 32:1157-63, 2014.
 13. Harada K, Murakami N, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Ito Y, Sumi M, Suzuki S, Tobinai K, Uno T, Itami J. Localized ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy: a long-term outcome in 86 patients with 104 treated eyes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:650-4, 2014.
 - Tsukasaki K, Tobinai K. Adult T-c