

**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**

**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 石塚賢治**

**平成27(2015)年 3月**

## 目 次

### I . 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-----	1
---	---

福岡大学 石塚 賢治

### II . 委託業務成果報告 ( 業務項目 )

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・臨床試験に関する研究 -----	5
--	---

福岡大学 田村 和夫

2 . 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 -----	7
--	---

福岡大学 勝屋 弘雄

3 . 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 -----	9
--	---

今村病院分院 宇都宮 與

4 . 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 -----	18
--	----

国立病院機構熊本医療センター 日高 道弘

5 . 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 -----	20
--	----

鹿児島大学 吉満 誠

6 . 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 -----	22
--	----

鹿児島大学 有馬 直道

7 . 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-----	24
---	----

名古屋市立大学 石田 高司

8 . 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-----	27
福岡大学 野田 慶太	
9 . 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-----	29
名古屋市立大学 楠本 茂	
10 . 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-----	33
長崎大学病院 今泉 芳孝	
11 . 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-----	36
国立病院機構九州がんセンター 崔 日承	
12 . 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-----	38
熊本大学 野坂 生郷	
13 . 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-----	41
大分大学 緒方 正男	
14 . 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-----	43
日本赤十字社長崎原爆病院 城 達郎	
15 . 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-----	45
大分県立病院 宮崎 泰彦	
16 . 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-----	48
佐世保市立総合病院 森内 幸美	

17 . 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-----	50
国立病院機構九州がんセンター 下川 元継	
III .学会等発表実績-----	53
IV .研究成果の刊行物・別刷-----	71

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? 7<sup>th</sup> 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

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 田村 和夫、福岡大学医学部 教授

**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、より有効で有害事象の少ない薬物療法の開発が必要である。本研究では、ボルテゾミブによる ATL 救援療法の医師主導治験の継続、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 つのプロジェクトを実施した。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はあったが単剤での有用性は限定的であると判断し、次期新規探索的医師主導治験に移行した。同時に医師主導型臨床試験の開始準備を行っている。

#### 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。特に造血幹細胞移植の適応とならない高齢者や再発例に対する有害事象の少ない薬物療法の開発は急務である。

本研究グループは、厚生労働省科学研究費補助金事業として「ボルテゾミブによる ATL 救援療法の医師主導治験」（ボルテゾミブ単剤第 Ⅰ 相試験）医師主導治験を実施してきた。この多施設医師主導治験実施体制を利用して、新たな治験と医師主導臨床試験を実施することによって、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。

#### B. 研究方法

上記の「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、中間解析を行った。その結果を踏まえ、再発・難治性 ATL に対する新規探索的医師主導治験の準備を開始した。

医師主導治験を実施する医療機関を

含め、さらに参加医療機関を拡大した医師主導型臨床試験を並行して実施する。

#### （倫理面への配慮）

医師主導治験においては、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、医師主導型臨床試験においては、臨床試験に関する倫理指針を遵守する。

#### C. 研究結果

（1）ボルテゾミブによる ATL 救援療法の医師主導治験

第一段階は男性 10 例、女性 5 例が登録された。

総合最良効果部分寛解 1 例、不変 6 例であった。部位別には末梢血で完全寛解 1 例、標的病変、皮膚で PR がそれぞれ 2 例であった。プロトコルで規定されてい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、治験調整委員会で協議を行い、試験中止とした。

（2）新規探索的医師主導治験

次期試験として免疫チェックポイント

ト阻害剤による第 Ⅲ 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交渉を開始し、薬剤の無償提供に関する合意を得て、契約を締結した。

### ( 3 ) 医師主導型臨床試験

同種造血幹細胞移植非適応の高齢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 療法の臨床試験プロトコールの作成を行った。

## D. 考察

本研究は、希少疾患において、他疾患に対し承認された薬剤を、医師主導試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し、保険承認を目指すことが目標である。

希少疾患である本疾患の診療を充実させて、ATL に対するより安全でより有効な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試験・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。

## 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

Hiroo Katsuya, Kenji Ishitsuka, Masahiro Amano, Kazuhiro Kawai, Ryosuke Hino, Atae Utsunomiya, Shuichi Hanada, Takeharu Yamanaka, Junji Suzumiya, and Kazuo Tamura. A retrospective study of the patients with chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan. 日本臨床腫瘍学会年次総会、2014 年 7 月

## 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

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 勝屋 弘雄、福岡大学医学部 助教

**研究要旨：未治療 ATL に対する初回治療の開発**

A. 研究目的

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（急性型、リンパ腫型および予後不良因子を持つ慢性型）に対する初回化学療法の確立

B. 研究方法

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、完全奏効割合において、モガムリズマブ併用群が優れていることが報告された。しかし、mLSG15 は骨髄抑制が極めて強く高齢者に対する治療としては、エビデンスは十分ではない。高齢者に対しては、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治療は CHOP-14 療法である。そこで、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 (Moga-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。

（倫理面への配慮）

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

Mog-CHOP-14 療法の多施設共同第 相臨床試験に関するプロトコル作成のため、会議を行った。主要評価項目は、1 年無増悪生存割合とし、historical control である CHOP-14 療法に比較し、15%の上乗せ（優越性）を検証する。なお、historical control は、15 歳から 69 歳の未治療 ATL 対象としたランダム化比較試験 (Tsukasaki K, et al. J Clin Oncol 2007) における CHOP-14 療法の 1 年 PFS16%とし、15%の上乗せ（優越性）が検証された場合には、56 歳以上の ATL に対し Moga-CHOP-14 療法が標準治療のひとつになると考えられる。症例数は片側検定  $\alpha = 0.05$ 、検出力 80% ( $\beta = 0.20$ ) とすると、サンプルサイズは 35 例となる。脱落例などを考慮し、本試験の目標症例数は“45 例”と設定する。

D. 考察

急性・リンパ腫型 ATL 患者は発症に全身状態が悪い症例が多く、特に高齢者においては化学療法をできない場合もある。患者登録を進めるためには、PS やステロイド投与の選考治療の容認などの適格基準に関しては十分な考慮が必要である。また、CHOP-14 でも高齢者では継続が困難場合もあり、延長期間の設定も課題となる。

E. 結論

高齢者 ATL に対する標準治療は確立しておらず、従来の細胞傷害性抗がん薬で

は、予後は極めて厳しい。そこで、臨床研究のモガムリズマブ併用 CHOP 療法の結果は、臨床の現場においては、期待されるものであり、できるだけ迅速な研究が必要と考える。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ikari Y, Ogata K, Nakashima Y, Sato E, Masaki M, Katsuya H, Goto T, Tanaka T, Ishitsuka K, Takamatsu Y, Hara S, Tamura K., Safety and pharmacokinetic evaluation of repeated intravenous administration of palonosetron 0.75 mg in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer; 22:1959-64, 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;34:5287-94, 2014

### 2. 学会発表

A retrospective study of the patients with chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan / 勝屋弘雄、石塚賢治、天野正宏、河井一浩、日野亮介、宇都宮與、花田修一、山中竹春、鈴宮淳司、田村和夫 - 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (2014.7.21 - 23 福岡)

透析患者における急性骨髄性白血病の治療の検討 / 猪狩洋介、勝屋弘雄、伊藤建二、緒方憲太郎、石塚賢治、田村和夫、高松 泰、安部泰弘、笹富佳江、内山将伸 - 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (2014.7.21 - 23 福岡)

Polypharmacy in elderly cancer patients / 緒方憲太郎、勝屋弘雄、白橋顕彦、猪狩洋介、正木充生、後藤敏孝、田中俊裕、石塚賢治、高松 泰、田村和夫 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術 (2014.7.21 - 23 福岡)

Colitis mimicking graft-versus-host disease during treatment with the CCR4 monoclonal antibody, mogamulizumab、Hiroo Katsuya, Kenji Ishitsuka<sup>1</sup>, Mutsunori Murahashi<sup>1</sup>, Ai Mogi, Michio Masaki, Chisato Kawai, Toshitaka Goto, Masanao Ishizu, Yosuke Ikari, Yasushi Takamatsu, Hideki Ishibashi, Satoshi, Nimura, Morishige Takeshita, Kazuo Tamura, T-cell lymphoma forum 2015

## 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

題名 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  
担当責任者 宇都宮 與、今村病院分院 院長

**研究要旨：**成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)に対するモガムリズマブ治療中の免疫モニタリングの臨床試験において当院の試験遂行の実態について検討を行った。当該研究期間中に再発・再燃 ATL 患者 10 名の仮登録を行った。男性 5 名、女性 5 名、年齢中央値 71 歳、全例急性型であった。仮登録した 10 名のうち本登録をしてモガムリズマブ投与と免疫モニタリングを行えた例は、7 名であった。HLA アリル検査に約 10 日間を要し、その期間での病勢進行により 3 名が本登録できなかった。よりよい臨床試験の遂行のためには、臨床試験の目的を十分理解し、適切に進めていくことが重要である。

A. 研究目的

モガムリズマブは、成人T細胞白血病/リンパ腫(adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL)の治療薬として期待されている。抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)によりATL細胞を死滅させることにより抗腫瘍効果を発揮する反面、正常の制御性T細胞も減少させることが知られている。制御性T細胞の減少は生体にどのような影響をもたらせるかについては明らかではない。

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を予定しているATL患者について治療中の免疫モニタリングの臨床試験を実施した。今回、当院における本臨床試験の試験参加の現状について報告する。

B. 研究方法

2012年9月より2015年2月までに本臨床試験に同意が得られた再発・再燃ATL患者10名を対象とした。モガムリズマブ治療中の免疫モニタリング試験は、

はじめてモガムリズマブ投与予定のATL患者に対して同意取得を行い、仮登録を行った。HLA-DNAタイピングを行い、HLA-A 0201、-A 0206、-A 1101、-A 2402のいずれかを有する場合に本登録を行った。本登録後、ベースライン検査として、フローサイトメトリ検査、Tax とサイトメガロウイルスに対するテトラマー検査、末梢血中HTLV-1プロウイルスDNA定量を行った。モガムリズマブ治療を行い、3か月後、6か月後、1年後にベースラインと同様の採血検査を行うこととした。治療効果および有害事象などの観察期間は登録後1年までとした。

仮登録を行ったが本登録ができなかった症例についてその理由などについて検討を加えた。

(倫理面への配慮)

再発・再燃ATL患者においては、本臨床試験参加にあたり説明や同意において注意を払って行った。

C. 研究結果

同意取得後仮登録した10名は、男性5名、女性5名、年齢中央値71歳(57 - 83

歳に分布)であった。臨床病型は、10名全例急性型であり、そのうち2名は急性転化例であった。1名はくすぶり型から慢性型を経て急性転化し、もう1名は慢性型からの急性転化例であった。

仮登録 10名のうち本登録後モガムリズマブ治療を施行したのは7名であった。本登録に進めなかった理由としては、3名とも病勢進行のためHLA検査の結果が確認できないままATL治療が優先され、本登録ができなかった。本登録できなかった3名のうち2名においてモガムリズマブ投与が行われた。

HLAのアリルタイプは、0201が2名、0206が4名、1101が2名、2402が4名であり、全例本登録可能なHLAアリルタイプであった。また、1名は0206と2402、もう1名は1101と2402をともに有していた。

HLAアリル検査の結果が判明するまでに要した日数の中央値は、10日(8-13日)であった。中では判定保留のため再検査が必要となった例もみられた。

#### D. 考察

ATL患者のモガムリズマブ治療中のモニタリングについての臨床試験遂行の実態について解析した。研究期間中に仮登録の得られた例が10名と少なかったが、当初HLAアリルタイプが判明していなくても仮登録が可能であることの周知が十分でなかったことが理由として考えられる。モガムリズマブ治療の可能性が高いATL患者に対して早い時期から説明と同意を行い、同意取得後に仮登録を行うようになってから臨床研究参加者が急激に伸びた。

しかしながら仮登録後急激な病勢悪化のため10日前後の検査期間が待てずに他の治療もしくは本登録できないままモガムリズマブ投与となった例が3名みら

れた。これらの例に対しては、検査期間を考慮した時期での仮登録が必要と考えられる。

いずれにしても臨床研究においては施設の血液内科医が試験の目的を十分理解し、被験者の不利益にならないような試験参加ができるように努めなければならない。

#### E. 結論

臨床試験の遂行のためには、試験の目的を十分理解し、適切に実施することが必須である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 英文雑誌

1. Tokunaga M, Uto H, Oda K, Tokunaga M, Mawatari S, Kumagai K, Haraguchi K, Oketani M, Ido A, Ohnou N, Utsunomiya A, Tsubouchi H. Influence of human T-lymphotropic virus type 1 coinfection on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol*, 2014, 49(12):1567-77.
2. 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 microRNA-145 down-regulation in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hum Pathol*, 2014, 45(6):1192-8.
3. 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 leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol*, 2014, 166(5):739-48.
4. Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi T, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest*, 2014, 124(8):3431-42.
  5. Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimarui K, Utsunomiya A, Watanabe T. Epigenetic deregulation of EVC confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*, 2014, 105(9):1160-9.
  6. Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Nakamae H, Oku E, Murata M, Eto T, Akashi K, Sakamaki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya A. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12):1968-74.
  7. Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. High incidence of CMV infection in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(12):1548-9.
  8. 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*, 2014, 74(21):6129-38.
  9. Takekiyo T, Dozono K, Mitsuishi T, Murayama Y, Maeda A, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*, 2014 [Epub ahead of print]
  10. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Mogamulizumab, an anti-CCR4 antibody, targets human T-lymphotropic virus type 1-infected CD8+ and CD4+ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis*, 2015, 211(2):238-48.
  11. Kinpara S, Ito S, Takahata T, Saitoh Y, Hasegawa A, Kijiyama M, Utsunomiya A, Masuda M, Miyazaki Y, Matsuoka M, Nakamura M, Yamaoka S, Masuda T, Kannagi M. Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and anti-sense viral

RNA in the constitutive NF B activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Leukemia*, 2015 [Epub ahead of print]

12. Utsunomiya A, Choi I, Chihara D, Seto M. Recent advances in treatment of adult T-cell leukemia-lymphomas. *Cancer Sci*, 2015 [Epub ahead of print]
13. Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, Takamori A, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Fukuda T, Miura O, Takaishi S, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *Br J Haematol*, 2015 [Epub ahead of print]

#### 和文雑誌

1. 宇都宮與、崔日承、鵜池直邦:ATL に対する同種造血幹細胞移植と細胞療法に関する研究の現状. *血液内科*, 2014, 68(1):51-7.
2. 宇都宮與: オンコロジーエマージェンシーとしての代謝異常 特に, 高カルシウム血症と低ナトリウム血症について . *癌の臨床*, 2014, 60(1):1-8.

#### 和文書籍

1. 宇都宮與: 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL). *白血病と言われたら - 発症間もない患者さんご家族のために - 疾患・治療編*. p131-139, 特定非営利法人全国骨髄バンク推進連絡協議会(東京), 2014.
2. 宇都宮與: [ . *リンパ系腫瘍 F*.

成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)]  
ATLの治療方針. *EBM血液疾患の治療* 2015-2016 (金倉謙・木崎昌弘・鈴木律朗・神田善伸編集), pp 309 -313, (株)中外医学社(東京), 2014.

#### 2. 学会発表

1. Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Prognostic significance of EBMT score and serum soluble IL-2R level on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, Italy, 30 March - 2 April, 2014. (Poster)
2. Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takatsuka Y, Utsunomiya A: EBMT score only predicts day 100 overall survival and overall survival after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma patients. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, Italy, 30 March - 2 April, 2014. (Poster)
3. Nakano N, Kubota, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Efficacy and feasibility of umbilical cord blood transplantation with myeloablative non-TBI conditioning regimen using Flu180/ivBU12.8/Mel80 for adult

- patients with advanced hematological diseases. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, Italy, 30 March - 2 April, 2014. (Poster)
4. 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) 細胞株における特異的 DNA メチル化の解析，第 103 回日本病理学会，広島，2014 年 4 月 24 日～26 日。(ポスター)
  5. Choi I, Eto T, Tanosaki R, Shimokawa M, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Nakamae H, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N: Unrelated bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning regimen for elderly patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, feasibility study with twoyear follow up data. 19th Congress of the European Hematology Association, Milan, Italy, 12-15 June, 2014. (Poster)
  6. 正木彩子、石田高司、前田康博、稲垣淳、鈴木進、伊藤旭、成田朋子、榊原健夫、滝野寿、李政樹、楠本茂、小松弘和、上田龍三、稲垣宏、宇都宮與、飯田真介：成人 T 細胞性白血病/リンパ腫における indoleamine 2, 3-dioxygenase の臨床的意義。第 54 回リンパ網内系学会総会，山形，2014 年 6 月 19 日～21 日。(口演)
  7. 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特異的 DNA メチル化の解析。第 54 回リンパ網内系学会総会，2014 年 6 月 19 日～21 日。(ポスター)
  8. Utsunomiya A : Possible proposal of an extranodal primary gastric variant of lymphoma type ATL / リンパ腫型 ATL における節外性胃原発亜型の提案。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)
  9. 米倉健太郎、川上延代、神崎保、徳永雅仁、高塚祥芝、宇都宮與：モガムリズムブによる治療後に TEN を発症した急性型 ATL の 1 例。第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会，福岡，2014 年 7 月 17 日～19 日。(ポスター)
  10. 勝屋弘雄、石塚賢治、天野正宏、河井一浩、日野亮介、宇都宮與、花田修一、山中竹春、鈴宮淳司、田村和夫：本邦における慢性・くすぶり型 ATL の後方視的解析。第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会，福岡，2014 年 7 月 17 日～19 日。(口演)
  11. Yoshida N, Karube K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Imaizumi Y, Taira N, Uike N, Umino A, Arita K, Suguro M, Tsuzuki S, Kinoshita T, Nakamura S, Ohshima K, Seto M: Molecular characterization of chronic-type adult T-cell leukemia/lymphoma: discovery of molecular biomarkers for acute transformation 2014. American Society of Hematology Meeting on Lymphoma Biology, Colorado Springs, CO, USA, 10-13 August, 2014. (Poster)
  12. 中野伸亮、糸山貴浩、窪田歩、徳永雅仁、徳永真弓、牧野虎彦、竹内昇

- 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、神埼保、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 抗体療法の有用性および 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、鷲尾佳奈、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、宇都宮與、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, Uchimaruk, 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, Uchimaruk, 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, Uchimaruk, 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, Uchimar 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, Uchimar 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独で一週間ごとに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

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 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



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 有馬 直道、 鹿児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。鹿児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。鹿児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、鹿児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。



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 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考えられた。

### 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 ( $\geq 3.5$  vs <3.5)、血清 sIL2R 値 ( $\leq 20,000$  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**

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 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

較もなく、維持療法の有用性について結論はえられない。しかしながら、初回の多剤併用化学療法で病状のコントロールが可能であった高齢者 ATL に対して維持療法が有効な可能性が示唆された。今後、観察期間を延長し、さらに検討する必要がある。

現在、抗体医薬が保険適応を取得しているが、その至適使用方法については今後の検討課題となっている。高齢者 ATL に対しては、標準治療は確立しておらず、今後は、高齢者に特化した治療方法の開発も検討する際には、化学療法単独で寛解導入療法を行い腫瘍量の減少を図った後に、抗体医薬による地固め・維持療法を行うといった治療戦略の可能性も示唆する結果と思われた。

## E. 結論

短期の多剤併用化学療法とそれに引き続く内服維持療法の維持療法の実施は、強力な多剤併用化学療法の継続が困難な高齢者に対する治療の選択肢となりうると考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文雑誌

- 1.Taguchi M, Imaizumi Y, Sasaki D, Higuchi T, Tsuruda K, Hasegawa H, Taguchi J, Sawayama Y, Imanishi D, Hata T, Yanagihara K, Yoshie O, Miyazaki Y. Molecular analysis of loss of CCR4 expression during mogamulizumab monotherapy in an adult T cell leukemia/lymphoma patient. Ann Hematol. [Epub ahead of print],2014 Oct 23
- 2.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
- 3.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
  - 4.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
  - 5.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

### 2. 学会発表

1. 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、宮崎泰司、大島孝一： Clinical significance of overexpression of MALT1 in 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) なし
2. 野坂生郷、岩永正子、石澤賢一、石田陽治、内丸薫、石塚賢治、天野正宏、石田高司、今泉芳孝、鵜池直邦、宇都宮與、大島孝一、河井一浩、田中淳司、戸倉新樹、飛内賢正、渡邊俊樹、塚崎邦弘: 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) 2. 実用新案登録  
なし
3. 加藤丈晴、今泉芳孝、谷口広明、牧山純也、上条玲奈、北之園英明、小林裕児、田口正剛、松尾真稔、安東恒史、澤山靖、新野大介、田口潤、今西大介、波多智子、大島孝一、宮崎泰司: Maintenance therapy in elderly patients with 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(ポスター) 3. その他  
なし
4. 谷口広明、今泉芳孝、高崎由美、北之園英明、中島潤、加藤丈晴、牧山純也、安東恒史、澤山靖、今西大介、田口潤、長谷川寛雄、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司: 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(ポスター)
5. 谷口広明、今泉芳孝、北之園英明、加藤丈晴、牧山純也、安東恒史、澤山靖、今西大介、田口潤、波多智子、長谷川寛雄、新野大介、大島孝一、宮崎泰司: 末梢血と肝臓の病変で発症しindolentな経過をたどった成人T細胞白血病リンパ腫, 第54回日本リンパ網内系学会総会, 山形, 2014年6月19日～6月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

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 崔日承、九州がんセンター 医師

**研究要旨:** 高齢者成人T細胞白血病リンパ腫に対する標準化学療法の開発に向けた多施設共同臨床試験を計画中である。

#### A. 研究目的

成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)は化学療法のみでは極めて難治性の血液悪性腫瘍であり、化学療法により寛解が得られた患者においては同種造血細胞移植による治療の可能性が報告されているものの、その適応は限られる。ATLの発症年齢の平均は67歳と高齢であり、標準化学療法が確立されているとは言えない。近年、ATL細胞に高率に発現するケモカインレセプター4(CCR4)に対する抗体薬、モガムリズマブが使用可能となり、化学療法による治療成績の向上が期待されるものの、臨床dataの蓄積は不十分である。我々は、ATLに対する初回化学療法からモガムリズマブを併用することによりATLの予後を改善する可能性を検討するため、多施設共同臨床試験を計画中である。

#### B. 研究方法

通常同種造血細胞移植の適応とならないと考えられる66歳以上または、移植を希望しない55歳から65歳の急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型ATL(aggressive ATL)の患者を対象とした、モガムリズマブを用いた多剤併用化学療法を行う多施設共同前向き臨床試験を実施する。

(倫理面への配慮)

臨床試験のプロトコールは倫理指針に基づき作成され、参加各施設の倫理委員会

で審査を受ける。患者本人の試験参加への同意を得た上で実施する。患者のプライバシーは厳密に守られる。

#### C. 研究結果

現在、プロトコールコンセプトを確定し、全体プロトコールの作成段階である。

#### D. 考察

66歳以上の高齢のaggressive ATLを対象とし、無増悪生存率を主要評価項目とした前向き臨床試験は他に例がなく、標準化学療法の確率に向けた貴重なdataとなると考えられる。

#### E. 結論

高齢者aggressive ATLに対するモガムリズマブを用いた多剤併用化学療法の前向き試験を計画中である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Nakamae H, Oku E, Murata M, Eto T, Akashi K, Sakamaki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya A. Treatment of patients with adult T cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. Biol Blood Marrow Transplant. (2014) 20 (1968-1974)

Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Eto T, Koh KR, Nakamae H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graft-versus-Tax effect in adult T cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol.* (2013) 190 (4382-4392)

## 2. 学会発表

Choi I, Eto T, Tanosaki R, Shimokawa M, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Nakamae H, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N, Unrelated bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning regimen for elderly patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, feasibility study with two year follow up data, 19th Congress Of The European Hematology Association (Poster, 14-June-2014, Milan, Italy)

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, and Uike N, Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma, Choi I, Uike N, 12th Annual Meeting of Japanese Society of Clinical Oncology (Workshop, 17-July-2014, Fukuoka)  
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),  
56th American Society of Hematology  
Annual Meeting and Exposition (Poster,  
7-December-2014, 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  
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  
医師主導臨床試験に関する研究

担当責任者 野坂 生郷、 熊本大学医学部附属病院 講師

**研究要旨:**本研究は、未治療成人T細胞白血病に対する新規治療として、抗CCR4抗体であるモガムリズマブを併用する化学療法について医師主導試験を立案した。ATL 治療施設 12 施設が参加することになり、高齢発症が顕在化したため、同種造血幹細胞移植適応のないと考えられる66歳以上を対象にCHOP-14療法と併用したデザインで安全性と有効性を検証する試験のプロトコールを作成中である。

A. 研究目的

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)は、HTLV-1感染を契機に起こる予後不良の疾患であり、治療に難渋している。最近と同種造血幹細胞移植をすることで長期生存がある症例も認められているものの、HTLV-1の感染者の高齢化に伴い、ATLの平均発症年齢も65歳を超え、70歳に近づきつつあり、すべての症例に対し、適応のある治療法ではない。また2012年より抗CCR4抗体であるモガムリズマブが本邦でも保険収載されることになり、その使用が2014年には未治療症例にまで拡大されている。本邦で行われた治験では、完全奏功割合においてモガムリズマブ併用化学療法が化学療法単独群より良好な結果であったと報告されたが、化学療法のレジメンが本邦で開発されたmLSG15であり、また、臨床試験実施時の対象は69歳までであり、

現在のATL患者の半数近くを占める70歳以上の症例を対象とした臨床試験が行われていない。そのため、同種造血幹細胞移植を行わない可能性の高い66歳以上の症例を対象にモガムリズマブの併用化学療法の至適化の一つとしてCHOP-14療法を化学療法のレジメンとして、その有効性と安全性を検証するためのコンセプトで医師主導試験の計画を多施設共同試験として計画した。

B. 研究方法

対象としては66歳以上の高齢者および同種造血幹細胞移植を希望しない56歳以上65歳以下のATL症例で、造血器腫瘍診療ガイドラインに示されているように急性型、リンパ腫型、およびBUN、Alb、LDHの一つでも異常のある予後不良因子を有する慢性型を対象とした。CHOPを2週間ごとに行

うCHOP-14のレジメンを6コースをベースに各コースごとにモガムリズマブを併用し、さらに2コース追加し、計8回のモガムリズマブを投与する設定とした。多施設共同第II相試験とし、主要評価項目は1年無増悪生存割合で目標症例数を50症例とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言を遵守し、倫理指針にのっとり、各医療機関の倫理審査委員会の承認を得て行い、患者様には自由な意志で参加していただくことを前提に文書にて説明を行い、参加希望の患者様には同意を得る。個人情報に関してもプライバシーを確保した上で番号化し、連結可能匿名化を行う。

#### C. 研究結果

第1回班会議にて新規治療における医師主導試験のプロトコルの検討が行われ、その後、各施設との議論を重ね、上述のプロトコルコンセプトとなった。現在フルプロトコルの作成を行っているところである。

#### D. 考察

移植適応のない高齢ATLにおける治療開発は急務であり、モガムリズマブ治療が有効な治療戦略となりうると考える。そのため、高齢者ATL症例におけるモガムリズマブ併用化学療法

の確立は非常に重要なことであると考えられる。

#### E. 結論

新規治療における医師主導試験として多施設共同でモガムリズマブ併用CHOP-14療法の臨床試験を立案し、来年度から開始できるように進めた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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. 166:739-48, 2014

##### 2. 学会発表

**Kisato Nosaka**, Masako Iwanaga, Kenichi Ishizawa, Yoji Ishida, Kaoru Uchimarui, Kenji Ishitsuka, Masahiro Amano, Takashi Ishida,

Yoshitake Imaizumi, Naokuni Uike,  
Atae Utsunomia, Koichi Ohshima,  
Kazuhiro Kawai, Junji Tanaka,  
Yoshiki Tokura, Kensei Tobinai,  
Toshiki Watanabe and Kunihiro  
Tsukasaki A nationwide survey of  
patients with adult T cell  
leukemia-lymphoma (ATL) in Japan:  
2010-2011

The 76th Annual Meeting of Japanese  
Society of Hematology OS-2-118  
(Oral presentation, 1-Nov-2014, in  
Osaka)

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  
担当責任者 緒方 正男、大分大学医学部 講師

**研究要旨：**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aggressive ATL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。名古屋市立大学 楠本茂医師が中心となり、当施設を含む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。現在フルプロトコール作成中である。

A. 研究目的

同種造血細胞移植療法がATL患者に治癒をもたらすことが知られ、積極的な適応が議論されている。一方、移植が適応とならない高齢者では予後は極めて不良であり、より有効な治療法の確立が望まれる。

本試験は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た、多施設共同第II相臨床試験である。

B. 研究方法

対象：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。

方法：シングルアームの多施設共同第II相臨床試験。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。

主要評価項目：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。

（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。

C. 研究結果

平成26年10月18日、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が確定、フルプロトコール作成作業中である。

D. 考察

高齢者ATL患者に対しモガムリズマブが治療成績向上に寄与出来るかを検証する。

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

Toriumi N, Kobayashi R, Yoshida M, Iguchi A, Sarashina T, Okubo H, Suzuki D, Sano H, Ogata M, Azuma H: Risk factors for human herpesvirus 6 reactivation and its relationship with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after stem cell transplantation in pediatric patients. J Pediatr Hematol Oncol 36:

379-383, 2014

Zerr DM and Ogata M: HHV-6A and HHV-6B in recipients of hematopoietic cell transplantation. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7, Diagnosis and Clinical Management, third edition

## 2. 学会発表

緒方正男:「移植医療と感染症」/ 同種造血細胞移植と感染症. 第88回日本感染症学会学術集会

Moroga Y, Ogata M, Yoshida N, Takata H, Nagamatsu K, Nashimoto Y, Takano K, Saburi Y, Kohoo K, Ikebe T, Shirao K: Hypofibrinogenemia associated with steroid therapy in patients who developed GVHD after HSCT. 第76回日本血液学会学術集会

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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 城 達郎、日本赤十字社長崎原爆病院 部長

**研究要旨：**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に、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、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、最近承認された。

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）。

モガムリズマブの開発試験では、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なく、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は明らかでない。

また、本邦において開発されたレジメ

ンであるmLSG15療法は、その臨床試験で65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）。

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。

(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

Tatsuro Jo and Kazuto Shigematsu.  
Extensive and destructive invasion of adult T-cell leukemia/lymphoma cells into systemic muscular tissues. Blood,

4 September 2014, Volume 124, Number 10.

##### 2. 学会発表

Tatsuro Jo, Kensuke Horio, and Kazuto Shigematsu. Cytotoxic T-lymphocyte analysis of aggressive types of adult T-cell leukemia/lymphoma patients with complete remission after intensive combination chemotherapy. 2014 American Society of Hematology annual meeting (poster presentation). San Francisco, USA. 2014.12.6

#### 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。

厚生労働科学研究委託費(革新的がん医療実用化研究事業)  
分担研究報告書  
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  
医師主導試験  
担当責任者 宮崎泰彦、大分県立病院 部長

**研究要旨：** 本研究は、急性型、リンパ腫型および予後不良因子を持つ慢性型の高齢者(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)における、モガムリズマブ併用CHOP-14療法の有効性、安全性をATL治療専門施設であるが協同し、検証することである。

#### A. 研究目的

抗CCR4モノクローナル抗体、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、単剤での高い有効性が示され、モガムリズマブ併用VCAP-AMP-VECP(以下、mLSG15とする)療法 vs. mLSG15療法のランダム化比較試験でも、主要評価項目である完全奏効割合(%CR)が、モガムリズマブ併用群が優れていることが報告された。しかし、全生存割合(OS)、PFSにおいては、両群間に統計学的有意差はなく、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不十分である。

また、本邦において開発されたmLSG15療法は、CHOP-14療法に比べ複雑な治療レジメンであり、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い。また、Tsukasakiらの報告では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は同等であり、70歳以上は対象とされていないか

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)。

一方、本邦の実臨床ではCHOP-likeレジメンが最も多くの患者に実施されていることから、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)を対象に、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。

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% の上乘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。

(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、福岡大学で第 1 回班会議を行い、現在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

Narita T, Ishida T, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Ri M, 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 adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Immunol. 2014 ; 192: 940-7.

2. 学会発表

Miyazaki Y, Kubo, K, Murayama T, Usui N, Hotta T; A multicenter, double-blind, randomized Phase III study comparing KRN125 with filgrastim in lymphoma: The 75th

Annual Meeting of Japanese Society  
of Hematology (Oral presentation,  
2013. 10. 11-13, in Sapporo)

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 森内幸美、佐世保市立総合病院 管理診療部長

**研究要旨：成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）に対する新規治療の開発**

A. 研究目的

難治性疾患である成人 T 細胞白血病・リンパ腫の予後の改善を目指し、治療法の改善に取り組んだ。

B. 研究方法

化学療法としては、新規薬剤であるモガムリズマブを再発・難治性症例に使用した。

（倫理面への配慮）

保険医療として認められている治療を施行した。

C. 研究結果

モガムリズマブに関しては、当科の9症例を含む25症例に対する使用経験を当科医師である谷口広明が日本内科学会総会で報告した。再発・難治性 ATL に対するモガムリズマブ使用の解析では、観察期間の中央値が6.5ヶ月の時点で過半数の症例が生存中であり、既報（臨床血液2013；54；2159-）と比べ改善していた。

D. 考察

モガムリズマブはATLに対し有効な薬剤であり、従来の化学療法と併用して用いることへの期待が持たれる。

E. 結論

未治療ATL症例に対し、モガムリズマブと化学療法との併用療法は期待のできる治療法である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kato K,Choi I,Wake A,Uike N, Taniguchi S,Moriuchi Y,Miyazaki Y, Nakamae H,Oku E,Murata M,Eto T, Akashi K,Sakamaki H,Kato K,Suzuki R, Yamanaka T,Utsunomiya A. Treatment of Patients with Adult T Cell Leukemia/Lymphoma with Cord Blood Transplantation:A Japanese Nationwide Retrospective Survey. Biol Blood Marrow Transplant.2014 Aug 27.pil:S1083-8791(14)00511-4

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, Tsukadasaki K. Japana Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leuaemia-lymphoma (JCOG0902A).Br J Haematolol.2014; 166:739-48・

2. 学会発表

糸永英弘、田口潤、谷口広明、牧山純也、澤山靖、今泉芳孝、吉田真一郎、福島卓也、森内幸美、宮崎泰司  
成人T細胞白血病・リンパ腫症例における同種造血幹細胞移植後再発時の浸潤臓器の後方視的検討、第36回日本造血細胞移

植学会総会 2014

谷口広明、今泉芳孝、北之園英明、加藤  
丈晴、田口正剛、蓬萊真喜子、牧山純也、  
佐藤信也、安東恒史、澤山靖、今西大介、  
田口潤、長谷川寛雄、波多智子、吉田真  
一郎、森内幸美、宮崎泰司、再発・難治  
性成人T細胞白血病リンパ腫に対するモ  
ガムリズムブの治療成績に関する臨床的  
検討、第111回日本内科学会総会 2014

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

厚生労働科学研究委託費(革新的がん医療実用化研究事業)  
分担研究報告書

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

担当責任者 下川元継、九州がんセンター 腫瘍統計学研究室長

**研究要旨：**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、および安全性を検討することを目的とした、多施設共同第II相臨床試験を計画中である

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ているが、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）患者に対して、標準化学療法が確立しているとは言えず、また、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。

したがって、56歳以上の年齢層のATL患者に対して、モガムリズマブ併用化学療法を行うことで、生存期間の延長および有害事象の軽減の可能性を検討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を対象とした、シングルアームの多施設共同第II相臨床試験を実施する。主要評価項目は1年無増悪生存割合とし、JCOG9801の結果を参考に、1年無増悪生存割合の閾値を16%、期待値を31%(15%の上乗せを期待)とし、片側有意水準5%、検出力80%の条件で、脱落例などを考慮し、目標症例数を50例とした。症例登録期間は2年間とする。

データセンターは、九州がんセンターに設置し、症例登録、データマネジメント、中央モニタリング、統計解析を実施する。

(倫理面への配慮)

本試験は、各参加施設の倫理委員会

で承認を得て実施する。本試験への協力は患者の自由意思によるものとし、本試験の同意後も随時、同意を撤回することができ、参加拒否や同意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、患者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。

#### C. 研究結果

試験コンセプト（前述）が確定し、平成27年度の症例登録開始に向けて、試験実施計画書を作成中である。

#### D. 考察

高齢者（66歳以上）または移植を希望しない56歳以上65歳以下の未治療のaggressive ATLに対して、治療成績向上に寄与するのかを検討する、重要な試験である。

#### E. 結論

モガムリズマブ併用CHOP-14療法の多施設共同第II相臨床試験を計画中である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

Unrelated bone marrow

transplantation with reduced intensity conditioning regimen for elderly patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, feasibility study with two year follow up data, Choi I, Eto T, Tanosaki R, Shimokawa M, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Nakamae H, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N, 19th Congress Of The European Hematology Association (Poster, 14-June-2014, Milan, Italy)

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), 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, and Uike N, 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (Poster, 7-December-2014, 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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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に関する研究」

機関名 福岡大学 1 . 学会等における口頭・ポスター発

表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Is watch and wait still standard for indolent ATL? (口頭発表)	Ishitsuka K.	7th annual T-cell lymphoma forum	Jan. 29-31, 2015	国外
A retrospective study of the patients with chronic and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan. (口頭発表)	Katsuya H, Ishitsuka K, Amano M, Kawai K, Hino R, Utsunomiya A, Hanada S, Yamanaka T, Suzumiya J, Tanura K.	第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会	2014 年 7 月 18 日	国内

2 . 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma.	Ishitsuka K, Tamura K.	Lancet Oncol .	15(11):e517-26, 2014	国外
Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A).	Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Mouriuchi 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.	Br J Haematol .	166(5):739-48, 2014	国外

Promise of combining a Bcl-2 family inhibitor with bortezomib or SAHA for adult T-cell leukemia/lymphoma.	Kunami N, Katsuya H, Nogami R, Ishitsuka K, Tamura K.	Anticancer Res.	34(10):5287-94,2014	国外
---	---	-----------------	---------------------	----

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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に関する研究」

機関名 公益財団法人慈愛会 今村病院分院 1 . 学会等

における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
なし				

2 . 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Influence of human T-lymphotropic virus type 1 coinfection on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection.	Tokunaga M, Uto H, Oda K, Tokunaga M, Mawatari S, Kumagai K, Haraguchi K, Oketani M, Ido A, Ohnou N, Utsunomiya A, Tsubouchi H	J Gastroenterol	Dec, 2014	国内
Japan Clinical Oncology Group prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A).	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	Br J Haematol	Sep, 2014	国外

Recent advances in treatment of adult T-cell leukemia- lymphomas.	Utsunomiya A, Choi I, Chihara D, Seto M	Cancer Science	2015 (in press)	国内
Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study.	Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, Takamori A, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Fukuda T, Miura O, Takaishi S, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J	Br J Haematol	2015 (in press)	国外

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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に関する研究」

機関名 鹿児島大学病院 1. 学会等における口頭・ポス

ター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
In vitro and in vivo effect of ATO/IFN/AZT for adult T cell leukemia/lymphoma. (ポスター発表)	Hachiman M, Yoshimitsu M, Kuroki A, Nakamura D, Arima N	ミラノ、イタリア、European Hematology Association	2014年6月	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
CD160 expression defined a uniquely exhausted subset of T lymphocytes in HTLV-1 infection.	Ezinne CC, Yoshimitsu M, Arima N.	Biochem Biophys Res Commun. (453):379-384.	2014年11月	国外
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.	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, Arima N.	Biology of Blood and Marrow Transplantation.	2014年12月	国外

## 様式第19

## 学会等発表実績

委託業務題目「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に関する研究」

機関名 名古屋市立大学 1.学会等における口頭・ポスター発表

## ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Reactivation of hepatitis B virus (HBV) in HBV-resolved patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (Oral presentation)	Totani H, Kusumoto S, Ishida T, Ito A, Ri M, Komatsu H, Ueda R, Tanaka Y, Niimi A, Iida S.	The 12th Annual Meeting of Japanese Society of Clinical Oncology	18-Jul-14	国内

## 2.学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive ATL: a randomized phase II study.	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, Mriuchi Y, Imada K, Miyamoto T, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R.	Br J Haematol.	2015, in press	国外

## 様式第 19

## 学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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試験に関する研究」

機関名 長崎大学

## 1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Clinical significance of overexpression of MALT1 in adult T-cell leukemia/lymphoma.（口頭発表）	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、宮崎 泰司、大島 孝一	第76回日本血液学会学 術集会	2014/10/31	国内
A nationwide survey of patients with adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: 2010-2011.（口頭発表）	野坂生郷、 岩永正子、 石澤賢一、 石田陽治、 内丸薫、 石塚賢治、 天野正宏、 石田高司、 今泉芳孝、 鶴池直邦、 宇都宮與、 大島孝一、 河井一浩、 田中淳司、 戸倉新樹、 飛内賢正、 渡邊俊樹、 塚崎邦弘	第76回日本血液学会学 術集会	2014/11/1	国内
Maintenance therapy in elderly patients with adult T-cell leukemia-lymphoma.（ポスター発表）	加藤丈晴、 今泉芳孝、 谷口広明、 牧山純也、 上条玲奈、 北之園英明、 小林裕児、 田口正剛、 松尾真稔、 安東恒史、 澤山靖、新 野大介、田 口潤、今西 大介、波多 智子、大島 孝一、宮崎 泰司	第76回日本血液学会学 術集会	2014/11/1	国内

Analysis of acute crisis of smoldering and chronic adult T-cell leukemia-lymphoma. (ポスター発表)	谷口広明、今泉芳孝、高崎由美、北之園英明、中島潤、加藤丈晴、牧山純也、安東恒史、澤山靖、今西大介、田口潤、長谷川寛雄、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司	第76回日本血液学会学術集会	2014/10/31	国内
末梢血と肝臓の病変で発症し indolent な経過をたどった成人T細胞白血病リンパ腫 (ポスター発表)	谷口広明、今泉芳孝、北之園英明、加藤丈晴、牧山純也、安東恒史、澤山靖、今西大介、田口潤、波多智子、長谷川寛雄、新野大介、大島孝一、宮崎泰司	第54回日本リンパ網内系学会総会	2014/6/21	国内

## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Molecular analysis of loss of CCR4 expression during mogamulizumab monotherapy in an adult T cell leukemia/lymphoma patient.	Taguchi M, Imaizumi Y, Sasaki D, Higuchi T, Tsuruda K, Hasegawa H, Taguchi J, Sawayama Y, Imanishi D, Hata T, Yanagihara K, Yoshie O, Miyazaki Y.	Ann Hematol. [Epub ahead of print]	2014 Oct 23	国外

Heat shock protein 90 inhibitor NMP-AUY922 exerts potent activity against adult T-cell leukemia-lymphoma cells.	Taniguchi H, Hasegawa H, Sasaki D, Ando K, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Tsukasaki K, Uho N, Mbrinaga Y, Yanagihara K, Miyazaki Y.	Cancer Sci. 105(12):1601-8.	2014 Dec	国外
Treatment outcome of elderly patients with aggressive adult T cell leukemia-lymphoma: Nagasaki University Hospital experience.	Makiyama J, Imaizumi Y, Tsushima H, Taniguchi H, Mbriwaki Y, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Hata T, Tsukasaki K, Miyazaki Y.	Int J Hematol. 100(5):464-72.	2014 Nov	国外
Molecular characterization of chronic-type adult T-cell leukemia/lymphoma.	Yoshida N, Karube K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Imaizumi Y, Taira N, Uike N, Umino A, Arita K, Suguro M, Tsuzuki S, Kinoshita T, Chshima K, Seto M.	Cancer Res. 74(21):6129-38.	2014 Nov 1	国外

<p>Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A).</p>	<p>Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Mouriuchi Y, Tamoyose 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.</p>	<p>Br J Haematol. 166(5):739-48.</p>	<p>2014 Sep</p>	<p>国外</p>
---	---	--------------------------------------	-----------------	-----------

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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試験に関する研究」

機関名：独立行政法人国立病院機構九州がんセンター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Unrelated bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning regimen for elderly patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, feasibility study with two year follow up data. (Poster)	Choi I, Eto T, Tanosaki R, Shimokawa M, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Nakamae H, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N.	19th Congress Of The European Hematology Association (Milan, Italy)	14-Jun-14	国外
Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma. (Workshop)	Choi I, Uike N.	12th Annual Meeting of Japanese Society of Clinical Oncology (Fukuoka)	17-Jul-14	国内
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). (Poster)	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.	56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (San Francisco, CA)	7-Dec-14	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Treatment of patients with adult T cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey.	Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Nakamae H, Oku E, Murata M, Eto T, Akashi K, Sakuraki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya	Biol Blood Marrow Transplant.	2014	国外
Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graft-versus-Tax effect in adult T cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Tanai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Eto T, Koh KR, Nakamae H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M.	J Immunol.	2013	国外

## 様式第 19

## 学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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試験に関する研究」

機関名 熊本大学医学部附属病院 1. 学会等における口

## 頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
A nationwide survey of patients with adult T cell leukemia-lymphoma (ATL) in Japan: 2010-2011. (口頭発表)	Nosaka K, Iwanaga M, Ishizawa K, Ishida Y, Uchimaru K, Ishitsuka K, Amano M, Ishida T, Imaizumi Y, Uike N, Utsunomia A, Ohshima K, Kawai K, Tanaka T, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Tsukasaki K.	大阪（第76回日本血液学会総会）	2014.11	国内

## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A).	Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Mouriuchi 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,	Br J Haematol	166:739-48, 2014	国外

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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試験に関する研究」

機関名 大分大学医学部 1. 学会等における口頭・ポス

ター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
「移植医療と感染症」/ 同種造血細胞移植と感染症（口頭）	緒方正男	第 88 回日本感染症学会 学術集会	2014/6/20	国内
Hypofibrinogenemia associated with steroid therapy in patients who developed GVHD after HSCT (ポスター)	Mbroga Y, Ogata M, Yoshida N, Takata H, Nagamatsu K, Nashimoto Y, Takano K, Saburi Y, Kohoo K, Ikebe T, Shirao K	第 76 回日本血液学会 学術集会	2014/11/1	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Risk factors for human herpesvirus 6 reactivation and its relationship with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after stem cell transplantation in pediatric patients.	Toriumi N, Kobayashi R, Yoshida M, Iguchi A, Sarashina T, Okubo H, Suzuki D, Sano H, Ogata M, Azuma H.	J Pediatr Hematol Oncol	Jun-14	国外
同種造血細胞移植後の HHV-6 再活性化と脳炎	緒方正男	血液内科	2014 年 5 月	国内
HHV-6A and HHV-6B in recipients of hematopoietic cell transplantation	Zerr DM, Ogata M.	Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7, Diagnosis and Clinical Management, third edition	Jun-14	国外
Chest HRCT findings in acute transformation of adult T-cell lymphoma/leukemia.	Okada F, Sato H, Omeri AK, Ono A, Tokuyama K, Ando Y, Matsumoto A, Ogata M, Kohno K, Takano K, Mbri H.	Eur Radiol. 11.	2015 Jan	国外

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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試験に関する研究」

機関名 日本赤十字社長崎原爆病院 1. 学会等における

口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Cytotoxic T-lymphocyte analysis of aggressive types of adult T-cell leukemia/lymphoma patients with complete remission after intensive combination chemotherapy. (ポスター発表)	Jo T, Horio K, Shigematsu K.	San Francisco, USA (American Society of Hematology annual meeting)	2014.12.6	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Extensive and destructive invasion of adult T-cell leukemia/lymphoma cells into systemic muscular tissues.	Jo T, Shigematsu K.	Blood	2014.9.4	国外

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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試験に関する研究」

機関名 佐世保市立総合病院

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
成人T細胞白血病・リンパ腫症例における同種造血幹細胞移植後再発時の浸潤臓器の後方視的検討（口頭発表）	系永英弘、 田口潤、谷 口広明、牧 山純也、澤 山靖、今泉 芳孝、吉田 真一郎、福 島卓也、森 内幸美、宮 崎泰司	日本造血細胞移植学会 総会	2014	国内
再発・難治性成人T細胞白血病リンパ腫に対するモガムリズマブの治療成績に関する臨床的検討（ポスター発表）	谷口広明、 今泉芳孝、 北之園英明、 加藤丈晴、 田口正剛、 蓬萊真喜子、 牧山純也、 佐藤信也、 安東恒史、 澤山靖、今 西大介、田 口潤、長谷 川寛雄、波 多智子、吉 田真一郎、 森内幸美、 宮崎泰司	日本内科学会総会	2014	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Treatment of Patients with Adult T Cell Leukemia/Lymphoma with Cord Blood Transplantation: A Japanese Nationwide Retrospective Survey.	Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Nakamae H, Oku E, Murata M, Eto T, Akashi K, Sakamaki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya A.	Biol Blood Marrow Transplant.	2014	国外
Japana Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A).	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, Tanura K, Ishitsuka K, Kurosawa M, Nakata M, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukadsaki K.	Br J Haematol.	2014	国外