

研究課題名：成人 T 細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α と
ジドブジン併用療法の有用性の検証

課題番号：H25-がん臨床-一般-011

研究代表者：国立がん研究センター東病院血液腫瘍科 科長 塚崎 邦弘

1. 本年度の研究成果：

(1) 先進医療 B 評価制度による本臨床試験の登録開始

未治療低悪性度の成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (Adult T-cell Leukemia-Lymphoma; 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 (WW; 増悪するまで経過観察) 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) で本年 9 月に開始した。なお、先行する研究班によるこれまでの研究内容は 2. に記載した。

現在は早期探索拠点病院の 2 施設が登録を開始し、1 例が登録された。全 LSG 参加施設も IFN/AZT 療法群の 2 例の安全性が確認された後に、先進医療 B で承認され次第、順次登録を開始するための準備を進めている。

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、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大規模な試験を公開した。

さらには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を保存する準備を整えた。

(2) 他の HTLV-1 関連疾患についての研究班との交流

前年度から継続して、妊婦への HTLV-1 指導に当たる医療者の啓発、ATL などの HTLV-1 関連疾患に対するキャリアの不安への対応、さらには関連疾患の診療の向上のため、HTLV-1 関連疾患についての他の研究班との交流を毎年継続的に行い、研究の進捗状況と今後の対応について情報を共有するとともに、HTLV-1 情報サービス HP に本試験を他の ATL に対する臨床試験と合わせて患者・医療者へ広報した。

(3) 海外の ATL 研究者との交流

前年度から継続して、研究代表者は海外あるいは国内で開催された HTLV-1 に関連する国際シンポジウムで ATL 診療についての国際的合意の現状と本疾患に対する JCOG-LSG を主とした日本での継続的な臨床試験結果を紹介するとともに、北中南米、欧州の血液学者たちからは本疾患に対する IFN/AZT 療法について情報収集した。

2. 前年度までの研究成果

本研究班は今年度のみ 1 年計画であるが、それ以前の関連する班研究について、以下記載した。

(1) 臨床試験プロトコールの作成

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、平成 22 年度からの 3 年の厚労科研がん臨床研究事業でフルプロトコールを以下のように作成した。

対象は、15 歳以上、75 歳未満の未治療 ATL で、症候を有するくすぶり型または予後不良因子を持たない慢性型であり、全身状態と主要臓器機能が保たれており、文書同意を取得した患者。治療内容は、スミフェロン DS 600 万単位皮下注/レトロビル 600mg 内服。奏効が 12 週以上持続すれば、両薬剤とも 50%に減量する。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。本試験では WW 療法群の 2 年無イベント生存割合を 60%と仮定し、IFN/AZT 療法群はこれに 20%上回る必要があるとした。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、74 例を予定患者数とした。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。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) 先進医療 B（旧・高度医療）評価制度による本臨床試験の開始準備

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 年度から事前相談し、試験実施体制を整備してきた。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ところ、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、翌 2013 年 7 月に承認された。

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。

さらには ATL に対する臨床試験に関する班の合同会議を数回開催し、臨床試験への患者リクルート推進について協議し、HTLV-1 関連疾患患者とも共同して本試験への患者リクルートに努めてきた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

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。今年度は、試験治療群に振り分けられた 2 例での安全性をまず確認したのちに、先に開始していた 2 施設に引き続いて、残りの LSG37 施設の協力医療機関としての先進医療 B 申請を可及的速やかに行い、順次登録可能施設を増やしていく。試験結果がよく標準治療の確立というエビデンスを創出できれば、企業、学会、患者団体に働きかけて希少疾患である ATL に対する IFN と AZT の薬事法上の適応拡大の承認、保険適用を目指す。さらには末梢血試料を JCOG バイオバンクに保存し、分子生物学的な研究を行い、層別化治療法の開発も試みる。その結果を踏まえて HTLV-1 関連疾患についての他の研究班とも共同し、HTLV-1 関連疾患の総合対策に寄与することを目指す、

4. 倫理面への配慮

本臨床試験を実施するにあたっては、患者登録の選択規準・治療中止規準を慎重に検討して個々の患者の安全性を確保し、試験参加による不利益が最小限になるよう配慮する。また、ヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い以下を遵守する。

(1)研究実施計画書（プロトコル）の施設倫理委員会の承認を必須とする。(2)すべての患者に説明文書を用いた十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後、自由意志による同意を本人より文書で得る。(3)データの取り扱い上、直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報（プラバシー）保護を厳守する。(4)プロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究の第三者的監視を行う。

5. 発表論文

- 1) Tsukasaki K, Tobinai K: Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. Best Pract Res Clin Haematol 26:3-14, 2013
- 2) Tsukasaki K, Tobinai K: HTLV-1-associated T-cell diseases. T-Cell Lymphomas. Foss F (ed.), pp.113-136, Humana Press/Springer, 2013.
- 3) 塚崎邦弘 : ATL に対するインターフェロン α + 抗レトロウイルス剤の位置づけ. 2013-2014 EBM 血液疾患の治療. (金倉譲ほか編集, 中外医学社(東京) p312-16, 2012.
- 4) Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuo K. Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: Analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Blood Cancer Journal Nov 15, 2013
- 5) Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T,

Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A. Impact of GVHD on allogeneic HCT for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. Biol Blood Marrow Transplant 19(12):1731-9,2013

- 6) Itonaga H, Imaizumi Y. Distinct clinical features of infectious complications in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki transplant group. Biol Blood Marrow Transplant 19:607-15, 2012
- 7) Fukushima T, Imaizumi Y. Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. Int J Hematol 97:485-90, 2013

5. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③所 属 研 究 機 関 及 び 現 在 の 専 門 (研究実施場所)	④所属研究機関にお ける職名
塚崎 邦弘	研究の総括と臨 床試験の実施	国立がん研究センター東病院、血液 内科	科長
根津 雅彦	臨床試験の実施	国立がん研究センター東病院、血液 内科	医長
飛内 賢正	臨床試験の実施	国立がん研究センター中央病院、血 液腫瘍	科長
丸山 大	臨床試験の実施	国立がん研究センター中央病院、血 液内科	医員
宇都宮 與	臨床試験の実施	慈愛会今村病院分院、血液内科	院長
鶴池 直邦	臨床試験の実施	九州がんセンター、血液内科	部長
石塚 賢治	臨床試験の実施	福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症 内科	講師
福島 卓也	臨床試験の実施	琉球大学医学部保健学科 血液免疫 検査学分野	教授
今泉芳孝	臨床試験の実施	長崎大学病院 血液内科	助教