

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者： 氏名 石塚 賢治 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科附属難治ウイルス病態制御研究センター血液・免疫疾患研究分野)
3. 研究開発の成果

プロジェクト1

「再発・難治性成人T細胞リンパ腫・白血病(ATL)に対する新規探索的医師主導治験」

ATL細胞はTax蛋白等のHTLV-1関連抗原を発現しているために、免疫原性が強いことが知られる。これは同種移植後の移植片対ATL効果で臨床的に実証されているほか、*in vitro*あるいは動物実験においては自家免疫反応による抗ATL効果も報告されている。一方、腫瘍微小環境では抗腫瘍活性を有するエフェクターT細胞の活性化や増殖を抑制することによる免疫抑制環境が形成され、抗腫瘍免疫は回避されてしまうと考えられている。それに対し、近年腫瘍微小環境での免疫応答抑制を是正し、抗腫瘍免疫応答を回復させる治療戦略が注目されてきた。

本研究では、免疫チェックポイント阻害剤ニボルマブによる抗腫瘍免疫応答の回復が未だに難治性疾患であるATLの治療手段となることを期待し、医師主導治験を実施している。ニボルマブの治療効果および副作用発現に関する有望な予測因子の候補を探索し、ニボルマブの最善・最良な使用方法を確立することを目的として、ニボルマブ投与中の末梢血リンパ球疲弊の程度を、HTLV-1 Tax 特異的テトラマーを用いて経時的にモニタリングするとともに、投与前のATL細胞、宿主健常細胞を用いて網羅的遺伝子解析を行い、治療効果および副作用発現と末梢血リンパ球疲弊の程度を統合解析する付随研究を実施している。参加施設は、鹿児島大学、今村病院分院、名古屋市立大学、国立病院機構熊本医療センター、福岡大学の5施設である。

研究事務局は石塚賢治(鹿児島大学)、治験調整事務局と登録センター業務は、鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 臨床研究管理センターが行う。モニタリングとデータセンター業務は、株式会社メディサイエンスプランニングに委託した。治験薬は小野薬品工業株式会社から無償提供の契約が締結されている。

平成27年8月に独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)での薬事戦略相談を実施し、平成27年12月に鹿児島大学の臨床研究倫理委員会・治験審査委員会での承認を受け、平成27年12月に治験届を提出し臨床試験を開始した。平成28年3月末時点で1例の同意は得られたが、直前の検査で不適格となっている。他の参加施設でも当該施設での倫理審査が終了次第、試験が開始される。

プロジェクト2

「成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する標準治療確立のための医師主導臨床試験」

ATL患者の高齢化が進む中で、今年若年者ATLに対する標準治療となりつつある同種移植の適応とならない高齢者に対する治療戦略の確立は、最近ATL治療に導入された抗CCR4抗体 モガムリズマブの有用性を最大限に引き出す治療法の確立と合わせ喫緊の課題である。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療法の有効性、安全性を検証することを目的として実施する、多施設共同第II相臨床試験である。

本試験参加施設は、上記医師主導治験に参加する5施設に、長崎大学、熊本大学、大分大学、国立病院機構九州がんセンター、日本赤十字社長崎原爆病院、佐世保市立総合病院、大分県立病院を加えた12施設である。研究事務局は崔日承(九州がんセンター)、楠本茂(名古屋市立大学)が担当し、データ

センター業務はNPO法人 血液疾患臨床研究サポートセンターに委託した。平成27年10月から試験を開始し、平成28年3月末時点で参加予定12施設のうち10施設で試験が開始され、3施設から4症例が登録されている。