

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Investigator initiated clinical trial to develop novel therapy
for Adult T-cell leukemia/lymphoma
- 研究開発担当者 (日本語) 鹿児島大学 教授 石塚 賢治
所属 役職 氏名： (英語) Kagoshima University, Professor, Kenji Ishitsuka
- 実施期間： 平成26年8月26日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 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
開発課題名： (英語) Novel exploratory investigator initiated clinical trial
for the treatment relapsed/refractory Adult T-cell leukemia/lymphoma.
- 研究開発分担者 (日本語) 鹿児島大学 准教授 吉満 誠
所属 役職 氏名： (英語) Kagoshima University, Assistant professor, Makoto Yoshimitsu
- 研究開発分担者 (日本語) 今村病院分院 院長 宇都宮 與
所属 役職 氏名： (英語) Imamura Bun-in Hospital, Director, Atae Utsunomiya
- 研究開発分担者 (日本語) 名古屋市立大学 准教授 石田 高司
所属 役職 氏名： (英語) Nagoya City University, Assistant professor, Takashi Ishida
- 研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構熊本医療センター 血液内科部長 日高 道弘
所属 役職 氏名： (英語) National Hospital Organization Kumamoto Medical Center,
Chief, Michihiro Hidaka

研究開発分担者 (日本語) 福岡大学 助教 佐々木 秀法

所属 役職 氏名 : (英語) Fukuoka University, Associate Professor, Hidenori Sasaki

研究開発分担者 (日本語) 今村病院分院 部長 中野 伸亮

所属 役職 氏名 : (英語) Imamura Bun-in Hospital, Chief, Nobuaki Nakano

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構九州がんセンター 室長 下川 元継

所属 役職 氏名 : (英語) National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Chief, Mototsugu Shimokawa

研究開発分担者 (日本語) 鹿児島大学 薬剤師 近藤 智子

所属 役職 氏名 : (英語) Kagoshima University, Pharmacist, Tomoko Kondo

研究開発分担者 (日本語) 鹿児島大学 主任 二川 俊隆

所属 役職 氏名 : (英語) Kagoshima University, Senior Staff Tomoko Kondo

分担研究 (日本語) 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

開発課題名: (英語) An investigator initiated clinical trial to establish standard of care for Adult T-cell leukemia/lymphoma.

研究開発分担者 (日本語) 鹿児島大学 准教授 吉満 誠
所属 役職 氏名: (英語) Kagoshima University, Assistant professor, Makoto Yoshimitsu

研究開発分担者 (日本語) 今村病院分院 院長 宇都宮 與
所属 役職 氏名: (英語) Imamura Bun-in Hospital, Director, Atae Utsunomiya

研究開発分担者 (日本語) 名古屋市立大学 准教授 石田 高司
所属 役職 氏名: (英語) Nagoya City University, Assistant professor, Takashi Ishida

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構九州がんセンター 医師 崔 日承
所属 役職 氏名: (英語) National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Physician, Ilseung Choi

研究開発分担者 (日本語) 名古屋市立大学 講師 楠本 茂
所属 役職 氏名: (英語) Nagoya City University, Assistant professor, Shigeru Kusumoto

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構熊本医療センター 部長 日高 道弘
所属 役職 氏名: (英語) National Hospital Organization Kumamoto Medical Center, Chief, Michihiro Hidaka

研究開発分担者 (日本語) 福岡大学 助教 佐々木 秀法
所属 役職 氏名: (英語) Fukuoka University, Associate Professor, Hidenori Sasaki

研究開発分担者 (日本語) 今村病院分院 部長 中野 伸亮
所属 役職 氏名: (英語) Imamura Bun-in Hospital, Chief, Nobuaki Nakano

研究開発分担者 (日本語) 長崎大学 講師 今泉 芳孝
所属 役職 氏名: (英語) Nagasaki University, Assistant professor, Yoshitaka Imaizumi

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学 助教 菊川 佳敬
所属 役職 氏名: (英語) Kumamoto University, Associate Professor, Yoshitaka Kikukawa

研究開発分担者 (日本語) 大分大学 講師 緒方 正男
所属 役職 氏名: (英語) Oita University, Assistant professor, Masao Ogata

研究開発分担者 (日本語) 日本赤十字社長崎原爆病院 部長 城 達郎

所属 役職 氏名 : (英語) The Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital, Chief, Tatsuro Jo

研究開発分担者 (日本語) 大分県立病院 部長 宮崎 泰彦

所属 役職 氏名 : (英語) Oita Prefectural Hospital, Chief, Yasuhiko Miyazaki

研究開発分担者 (日本語) 名古屋市立大学 特任助教 伊藤 旭

所属 役職 氏名 : (英語) Nagoya City University, Associate Professor, Yoshitaka Kikukawa

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構九州がんセンター 腫瘍統計学研究室室長 下川 元継

所属 役職 氏名 : (英語) National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Chief, Mototsugu Shimokawa

II. 成果の概要（総括研究報告）

成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）は、ヒト T 細胞白血病ウイルスによって引き起こされる本邦に多発する造血器悪性腫瘍である。本疾患の多発地域を網羅する医療機関からなる臨床試験ユニットを形成し、ATL に対する新規治療を開発するための医師主導治験 1 試験を終了し、新たに次試験を開始した。同時に高齢者 ATL に対する標準治療確立のための医師主導臨床試験を実施した。

平成 26 年度当初は、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、規定されていた第一段階 15 例の終了時点で実施した中間解析で、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、試験中止として、論文報告した (Ishitsuka et al, *Cancer Sci.* 2015 Sep;106(9):1219-23)。直ちに当初の研究事業計画を前倒し、次試験に移行した。

ATL 細胞は Tax 蛋白等の HTLV-1 関連抗原のみならず多くの neoantigens を発現し免疫原性が強い。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る。それに対し、近年こ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。そこで、本研究ではモガムリズマブ投与歴があるもしくはモガムリズマブ不耐・適応外の、再発・再燃もしくは難治性の急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型成人 T 細胞白血病・リンパ腫（aggressive ATL）患者に対する免疫チェックポイント阻害薬 ニボルマブの有用性を探索する第 II 相試験を実施した。平成 27 年 8 月に PMDA での薬事戦略相談を実施、12 月に治験届を提出し臨床試験を開始し、平成 29 年 3 月時点で 5 例が登録された。有用性が確認されたならば企業に対し適応拡大追加申請を要請することを目的とし、ニボルマブ投与前後の ATL 患者の免疫モニタリングを行うとともに、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、最善・最良な使用方法を確立することを目的とする付随研究を並行して実施した。

同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）は一部の患者に治癒をもたらすことから注目されているが、ATL 患者の高齢化により今後は allo-HSCT の適応となる患者は減少する。予後改善のためには若年 ATL 患者に対する allo-HSCT の成績向上とともに、allo-HSCT 非適応の高齢患者に対する標準療法の開発が重要かつ緊急の課題である。そこで、高齢者成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)の標準治療の開発のために、未治療 CCR4 陽性高齢者 ATL に対するモガムリズマブ併用 CHOP-14 の第 II 相試験を実施した。これはこれまで臨床試験が実施されたことがなく標準治療が確立されていない高齢者未治療 aggressive ATL に、新規薬物を組み入れた標準治療決定を行う試験である。平成 26 年 10 月に試験を開始し、平成 29 年 3 月現在 14 例が登録された。

Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) is a peripheral T-cell malignancy caused by human T-lymphotropic virus type-1, which is endemic in Japan. Since 2011, we organized a unit of clinical trial for the development of novel therapy for ATL under the support of Health Labour Sciences Research Grant for Clinical Research (H23-rinkensui-ippan-011 and H26-kakushintekigann-ippan-136) from the Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan). Our first investigator initiated clinical trial for relapsed/refractory ATL was performed to elucidate the potential of targeting NF- κ B pathway by using a proteasome inhibitor, bortezomib for ATL. The study was terminated at the first stage in late 2014 because single agent activity did not appear to be very promising for this cohort of patients (Ishitsuka et al, Cancer Sci. 2015 Sep;106(9):1219-23). We subsequently started two investigator initiated clinical trials for Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) aiming the development of robust treatment strategies and the establishment of standard care for elderly patients, respectively.

ATL cells have been considered to be highly immunogenic by the expression of HTLV-1 related antigens such as Tax and HBZ as well as abundant neoantigens. Recently, new concept of cancer therapy to cancel immune-response evasion induced by suppressing effector T-cells which are executing anti-tumor immune responses in the tumor microenvironment has been emerged. We performed a phase II study to explore the clinical benefits of an immune checkpoint inhibitor nivolumab for the patients with acute, lymphoma, and unfavorable chronic type ATL (aggressive ATL) who are relapsed/refractory after at least one regimen of cytotoxic chemotherapy and a CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab, or at least one regimen of cytotoxic chemotherapy if intolerance/contraindication for mogamulizumab. This trial initiated since January 2016 after the discussion with the Pharmaceutical Affairs Consultation on R&D Strategy in PMDA. The targeted sample size is 30, and 5 patients have been enrolled at the end of March 2017. We also perform ancillary studies to explore the biomarkers for the benefit and adverse events of this treatment.

In another trial, a phase II clinical trial of CHOP-14 with a CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab for untreated elderly patients with CCR4 positive ATL was performed. The aim of this study was performing clinical trials to develop standard of care for elderly patients with ATL, and to investigate the optimal use of novel drugs for ATL for the establishment of future standard of care for this disease. The targeted sample size is 50, and 14 patients patients were enrolled in the trial.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 4 件）

1. Katsuya H, **Ishitsuka K**, **Utsunomiya A**, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Miyahara M, Sueoka E, Uike N, Yoshida S, Yamashita K, Tsukasaki K, Suzushima H, Ohno Y, Matsuoka H, Jo T, Amano M, Hino R, **Shimokawa M**, Kawai K, Suzumiya J, Tamura K; ATL-Prognostic Index Project. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. Blood. 2015, 126(24):2570-7
2. **Ishitsuka K**, **Utsunomiya A**, Katsuya H, Takeuchi S, Takatsuka Y, **Hidaka M**, **Sakai T**, **Yoshimitsu M**, **Ishida T**, Tamura K. A phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. Cancer Sci. 2015, 106(9):1219-23
3. **Ishitsuka K**, Murahashi M, Katsuya H, Mogi A, Masaki M, Kawai C, Goto T, Ishizu M, Ikari Y, Takamatsu Y, Ishibashi H, Nimura S, Takeshita M, Tamura K. Colitis mimicking graft-versus-host disease during treatment with the anti-CCR4 monoclonal antibody, mogamulizumab. Int J Hematol. 2015, 102(4):493-7
4. **Ishitsuka K**, Tamura K. Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. Lancet Oncol. 2014, 15(11):e517-26,

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ATL 診療の最前線と未来, 口頭、**石塚賢治**、第 17 回日本検査血液学会学術集会、テクニカルセミナー、2016/8/6、国内
2. Progress in the management of ATL, 口頭、**石塚賢治**、第 78 回日本血液学会学術集会、JSH-ASH Joint Symposium、2016/10/15、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会

該当なし

(4) 特許出願

該当なし