

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

**同種造血幹細胞移植後に再発・再燃した成人 T 細胞性白血病/リンパ腫
患者の治療法および予後に関する前向き観察研究**

-JSCT ATLL12-

多施設共同研究実施計画概要書

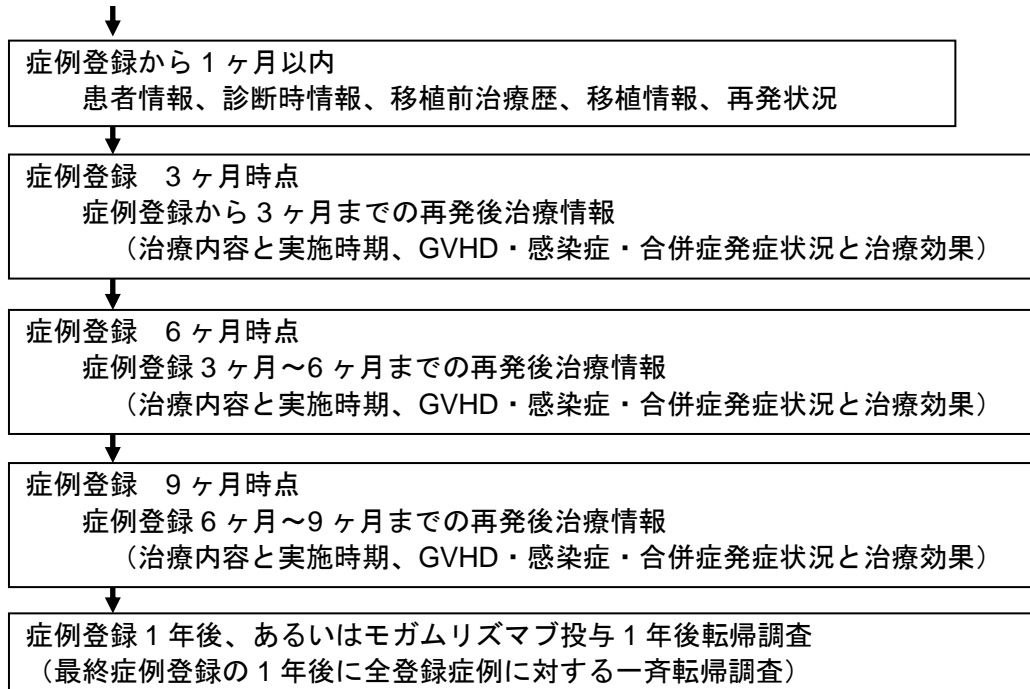
研究代表者	九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学	赤司 浩一
研究責任者	九州大学病院 血液・腫瘍内科	加藤 光次

2013年6月3日 第6版
2013年1月17日 第5版

1. シェーマ

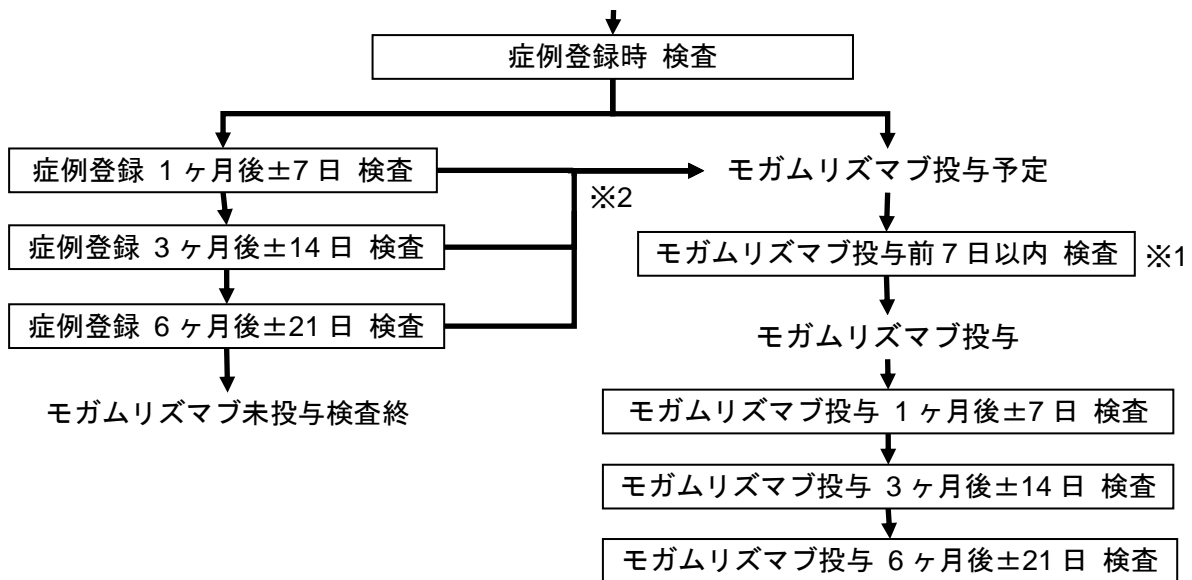
1.1. 観察スケジュール

同種造血幹細胞移植後の再発・再燃した成人T細胞白血病/リンパ腫の患者
症例登録



1.2. 検査スケジュール

同種造血幹細胞移植後の再発・再燃した成人T細胞白血病/リンパ腫の患者
症例登録



検査スケジュールは目安であり、主治医判断で治療変更時点や病態の変化時点で、適宜変更、追加が可能

※1：症例登録1ヶ月以内のモガムリズマブ投与であればモガムリズマブ投与開始前7日以内の検査は不要

※2：モガムリズマブ投与を予定した時点で、検査スケジュールをモガムリズマブ投与のスケジュールに移行する。

2. 目的

同種造血幹細胞移植(Allo-HSCT)後に再発・再燃を来した、成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATLL)患者に対する治療法とその予後を検討する。

3. 背景と根拠

3.1. 対象疾患

ATLL は、HTLV-1 ウイルスの感染を原因とする造血器悪性腫瘍であり、感染者の約 1~5%が発症する。HTLV-1 の感染者は偏在しており、世界の中では、日本、アフリカ、南米、カリブ海沿岸などに多い。国内では、九州、沖縄などに HTLV-1 感染者が多く認められているが、近年の交通の発達や移動の増加により、全国的に広く認められる疾患となりつつある¹⁾。ATLL は、HTLV-1 プロウイルスが腫瘍細胞に単クローン性に組み込まれた T 細胞腫瘍と定義され、WHO 分類（第 4 版）では末梢性 T 細胞リンパ腫に属する²⁾ 予後が極めて不良の疾患である³⁾。

ATLL は、従来、くすぶり型、慢性型、リンパ腫型及び急性型の 4 つの臨床病型に分類され（下山分類）、治療法の選択に利用されている⁴⁾。この中で、急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型が積極的な治療を必要とし、JCOG など多施設共同研究によって多剤化学療法による予後の改善が試みられてきた。確かに、多剤併用化学療法は過去の報告と比較し、その治療成績は向上しているが、最も成績のよい mLSG15 でも 3 年生存率は 24%であり、未だ十分な標準療法と言えないのが現状である⁵⁾。

そのような中、移植療法の進歩と共に、allo-HSCT が近年試みられ、ATLL の予後は改善(約 30%の長期予後)、治癒をもたらす治療として、日常診療でひろく行われている。

3.2. ATLL に対する同種造血幹細胞移植

Allo-HSCT が実施可能な症例に対しては、根治的治療法として積極的に行われている。2001 年に Utsunomiya らは 10 例の allo-HSCT を検討、無病生存期間中央値が 17.5 カ月であったと報告している⁶⁾。また、2005 年には Fukushima らは、40 例の allo-HSCT の検討を行い、生存期間中央値は 9.6 カ月、3 年生存率は 45.3%が有効な治療法であると報告している⁷⁾。これらの血縁者間の報告に加え、Kato らは骨髄バンクを介した非血縁者間移植でも同等の成績が得られることを報告し、ATLL に対して、ひろく allo-HSCT が行われるようになった⁸⁾。

最近報告された日本の nationwide study の結果では、前述の報告と同様、3 年生存率で 33%と一定の成果が認められている。また、この nationwide study の続報では、grade1-2 の急性 GVHD を発症した群では急性 GVHD を発症していない群と比較して有意に全生存率が良好であったが、慢性 GVHD についてはその重症度と生存に相関は認められなかったと報告されている。したがって allo-HSCT は ATLL に対して、一定の GVL 効果が期待できる治療であると考えられている⁹⁾。しかし、3 年治療関連死亡率が 37%、3 年の原疾患による死亡率は 21%と、依然治療関連死亡および再発が多い事が問題である¹⁰⁾。

ATLL の年齢中央値は 67 歳と高齢であるため、約半数の症例が高齢のために allo-HSCT の対象となっていない。しかし、骨髄破壊的な移植ができない高齢者に対しては、骨髄非破壊的移植(ミニ移植)が実施されている。Choi らの研究では、50-70 歳の急性型及びリンパ腫型の ATLL 患者 29 名を対象に同胞および血縁ドナーからのミニ移植を実施し、5 年生存率が 34%と報告されている¹¹⁾。また、Eto らは同様に 50-65 歳の急性型及びリンパ腫型の ATLL 患者を対象に非血縁者間移植の成績について報告しており、フォローアップ期間中央値は 635 日と短いものの、15 例中 10 例が生存していると報告している¹²⁾。なお、Ishida らは 2012 年に報告された nationwide study において移植前処置の強度について解析しており、骨髄破壊的な前処置と強度を減量した骨髄非破壊的な前処置を用いた場合で生存に差が認められないことを報告している¹³⁾。以上から、ATLL に対する”Graft-versus-ATLL”効果は確かに存在し、これが治癒に導くメカニズムと考えられている。

しかし、依然 30%近い移植後再発は問題である。再発後、様々な治療が試みられるが、治癒は困難である。また、再発後の寛解生存例も報告されているが、いずれも少数例の報告で、その実態は不明である。

3.3. モガムリズマブの国内臨床試験成績

モガムリズマブの国内第 II 相臨床試験では、化学療法後に再発または再燃した CCR4 陽性の

ATLL 患者 27 例を対象に実施された。モガムリズマブ 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回静脈内投与した結果、有効性評価対象 26 名の総合最良効果は CR が 8 名、PR が 5 名(奏効率率 50%)、無増悪生存期間中央値は 5.2 カ月、全生存期間中央値は 13.7 カ月であった¹⁴⁾。安全性評価対象 27 名のすべての被験者で副作用が認められており、モガムリズマブに特有の副作用として皮膚障害が 17 名(62.9%)に認められた。皮膚障害発現の機序は不明であるが、grade2 以上の皮膚障害を認めた症例では全例で 5 回以上投与されている一方、grade1 の皮膚障害を認めた症例および皮膚障害を認めなかった症例においては 5 回以上投与された症例は 3 例のみと投与回数との相関が示唆されている。

また、当治験では T 細胞サブセットについて評価が行われ、ATL 細胞、制御性 T 細胞を含む CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺細胞及びこれらに Th1、Th2 などを加えた CD4⁺CCR4⁺細胞は、投与前に比べ有意に減少し、その現象は最終投与 4 カ月後まで続いたと報告されている。

3.4. 制御性 T 細胞と同種造血幹細胞移植

移植後の制御性 T 細胞数と GVHD の関連性についてはいくつかの報告がある。Li らは、同種造血幹細胞移植を実施した 56 名のデータを解析し、生着時の CD4⁺細胞中の制御性 T 細胞の比率と急性 GVHD 及び慢性 GVHD の重症度が相関することを報告している¹⁵⁾。また、Matsuoka らは、同種造血幹細胞移植後の中枢性免疫寛容が正しく再構築されない場合、制御性 T 細胞が減少し、慢性 GVHD の発症頻度が増加すると共に extensive 慢性 GVHD の頻度が高くなることを報告している¹⁶⁾。また、Ianni らはハプロ移植後に制御性 T 細胞と T 細胞を投与することにより免疫抑制剤なしで急性 GVHD 発症率 7.7%(2/26)、慢性 GVHD 発症は 0 であったと報告している¹⁷⁾。制御性 T 細胞表面には CCR4 が発現しており、移植後再発に対してモガムリズマブを使用した場合、制御性 T 細胞の減少による GVHD の増加、もしくは GVL の増強が起こりうる可能性がある。

3.5. 本研究の意義

ATLL に対し、allo-HSCT が積極的に行われている。しかし、移植後再発症例に対しては未だ有効な治療法は確立されていない。移植後再発に対し、化学療法や抗腫瘍効果を狙った免疫抑制剤の減量およびドナーリンパ輸注により、寛解を得られるケースもあるが、移植後の患者予備能が低下している状況では、しばしば致命的になる。新規分子標的薬の抗 CCR4 抗体(モガムリズマブ)の登場は、極めて予後不良な移植後再発 ATLL の患者に対して、有効性および安全性の面からも、その効果が期待され、予後改善の可能性がある。したがって、allo-HSCT 後の再発に対する抗 CCR4 抗体(モガムリズマブ)による免疫化学療法の有効性および GVHD への影響を明らかにすることはきわめて重要なデータとなることが期待される。さらに、モガムリズマブが投与されない患者も含め、移植後再発 ATLL 患者の予後をひろく追跡することで、移植後再発症例に対する将来の有効な治療法の開発のため、有用な情報を提供するものと考えられる。

4. 対象患者

同種造血幹細胞移植後に再発・再燃した成人 T 細胞白血病/リンパ腫の患者 30 名。

ただし、本観察研究への参加に関する文書による同意が得られない症例は除外する。

20 歳未満の患者においては代諾者の同意もあわせて必要とする。

5. 調査内容

5.1. 患者情報

同意取得日、カルテ番号(被験者識別番号でも可)、生年月日(年月のみ記入でも可)、性別、イニシャル(任意)

5.2. 診断時情報

診断時年齢、診断日、病理組織診断(ATLL の病型)、PS(ECOG)、BUN、LDH、アルブミン

5.3. 移植前治療歴

治療歴(化学療法、免疫療法、放射線、紫外線療法等)、移植前最終治療の効果

5.4. 移植情報

移植日、移植時病期、移植種類（血縁、非血縁）、幹細胞源（骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血）、移植細胞数、移植前治療レジメン、患者 HLA 血清型(A,B,C,DR)、患者 HLA DNA 型(A,B,C,DR)、患者血液型、ドナーHLA 血清型(A,B,C,DR)、ドナーHLA DNA 型(A,B,C,DR)、ドナー血液型、ドナー性別、ドナーHTLV-1 抗体の有無、生着・血液回復状況、GVHD 予防法、急性 GVHD（発症の有無、発症日、最高 grade、治療内容）、慢性 GVHD（発症の有無、発症日、重症度、治療内容）、移植後合併症の状況、移植後感染症の状況、移植後の原病の状況（おおむね day100 時点）

造血幹細胞移植の基本データは、日本造血細胞移植学会（JSHCT）移植登録一元化プログラム（TRUMP）¹⁹⁾より抽出する。

5.5. 再発状況

再発日、再発部位、再発治療開始前評価（Staging）、HTLV-1 抗体、免疫抑制剤投与状況、急性 GVHD の有無、慢性 GVHD の有無、感染症の有無、臓器障害の有無、再発時キメリズム解析、CCR4 抗原発現の有無

5.6. 再発後治療情報（治療内容と実施時期）

免疫抑制剤の減量・中止内容、ドナーリンパ球輸注内容、化学療法内容、モガムリズマブによる免疫化学療法内容、放射線治療内容、再移植の有無

5.7. 再発後治療情報（GVHD・感染症・合併症状況+治療効果）

最終治療の効果、再発後急性 GVHD（発症の有無、発症日、最高 grade）、再発後慢性 GVHD（発症の有無、発症日、重症度）、GVHD 治療状況（予防方法、免疫抑制療法の有無、薬剤投与状況）、皮膚障害時皮膚病理診断（主治医判断で実施）、感染症の有無、合併症の有無、治療効果

5.8. 転帰情報

原病の状況、慢性 GVHD の状況、感染症の有無、合併症の有無、生存状況、生存最終確認日、死亡日、死因、二次がん発症の有無、二次がん病名、二次がん診断日

5.9. 調査時期

調査項目	調査時期
5.1. 患者情報	症例登録時
5.2. 診断時情報	
5.3. 移植前治療歴	症例登録後 1 ヶ月以内
5.4. 移植情報	
5.5. 再発状況	
5.6. 再発後治療情報（治療内容と実施時期）	症例登録後 3 ヶ月・6 ヶ月・9 ヶ月時点
5.7. 再発後治療情報（GVHD・感染症・合併症状況+治療効果）	ATLL 移植後再発治療内容を症例登録時に規定することは困難であることから、症例登録後 3 ヶ月の時点で、「5.6. 再発後治療情報（治療内容と実施時期）」の調査票を ATLL12 データセンターで収集した後に、治療実施状況に即した「5.7. 再発後治療情報（GVHD・感染症・合併症状況+治療効果）」の調査票を担当医に送付
5.8. 転帰情報	症例登録 1 年後あるいはモガムリズマブ投与 1 年後 (最終症例登録の 1 年後に全登録症例に対する一斉転帰調査)

6. 検査実施内容

6.1. 検査実施項目

ウイルス活性化状況

HSV-DNA 定量、VZV-DNA 定量、CMV-DNA 定量、EBV-DNA 定量、HHV6-DNA 定量、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HTLV-1 プロウイルス量(定量 PCR)

末梢血中サイトカイン網羅的測定
免疫モニタリング項目

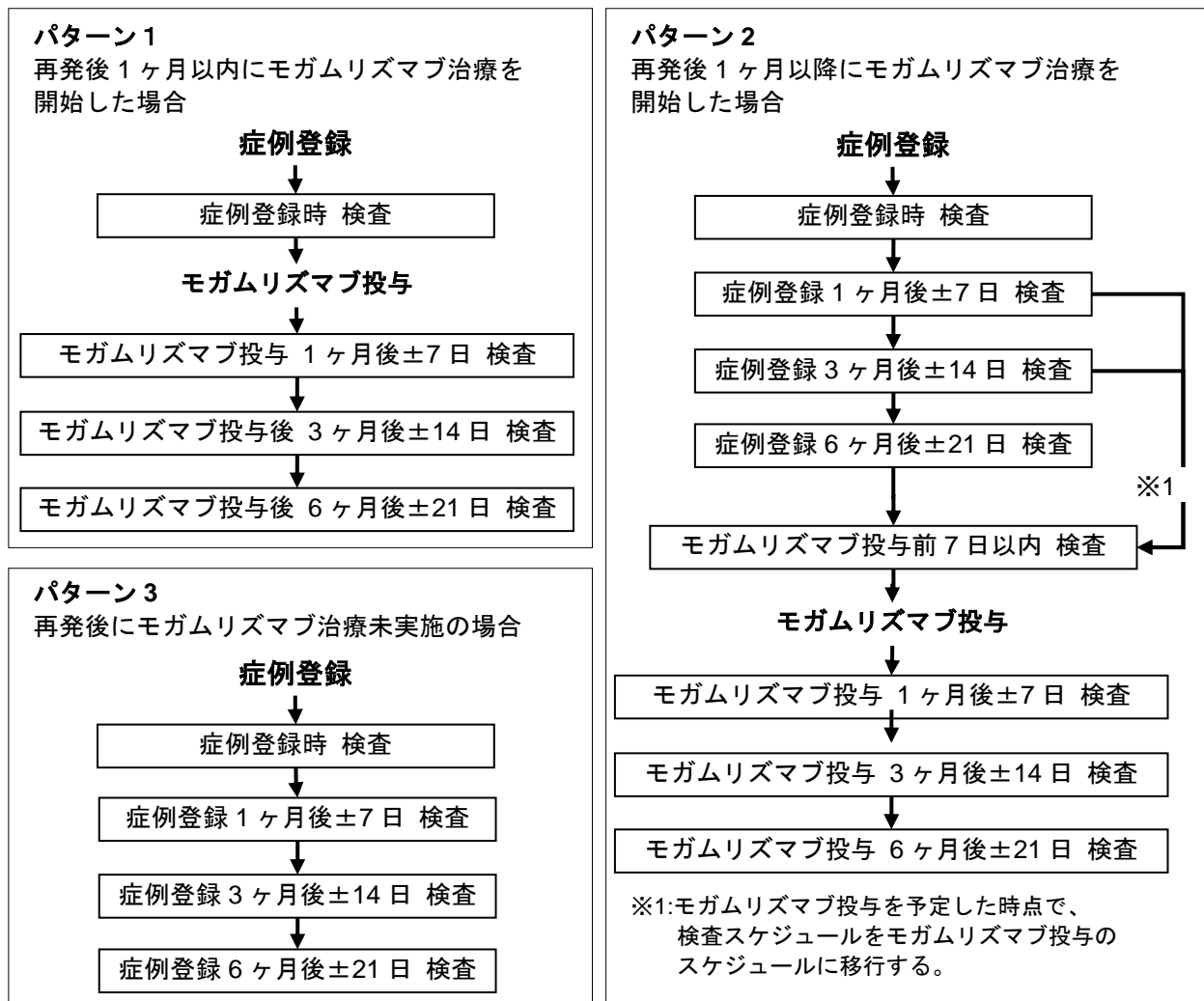
悪性リンパ腫解析検査(SRL MLA),CD4/CD25/CCR4、CD4/CD25/FOXP3/CD45RA
末梢血 T 細胞分画キメリズム (キメリズム解析が可能な例)

6.2. 検査スケジュール

検査は、症例登録 1 ヶ月後±7 日、3 ヶ月後±14 日、6 ヶ月後±21 日に実施する。

抗 CCR 抗体 (モガムリズマブ) 投与患者においては、モガムリズマブ投与開始前 7 日以内、投与 1 ヶ月後±7 日、3 ヶ月後±14 日、6 ヶ月後±21 日に実施する。モガムリズマブ投与のタイミングで、下記のような検査パターンとなる。

検査スケジュールは目安であり、主治医判断で治療変更時点や病態の変化時点で、適宜変更、追加が可能である。



7. 目標調査症例数と調査期間

目標症例数 : 30 例

症例登録期間 : 2013 年 7 月 1 日~2015 年 6 月 30 日

調査期間 : 2013 年 7 月 1 日~2016 年 6 月 30 日

患者集積見込み

全国の移植施設での ATLL に対する allo-HSCT は、年間約 100 例が施行されている。このうち本調査研究に参加することが可能な施設の allo-HSCT 数は年間 50-60 例である。移植後の再発率は 30%であることを考慮、今後も同様の allo-HSCT 数が見込まれると仮定すると、2 年間で約 30 例の症例が再発することになる。

8. 評価項目

8.1. 主要評価項目

Overall Survival(OS)

8.2. 副次的評価項目

再発後治療効果
Progression-Free Survival(PFS)
GVHD 発症頻度
GVHD 臓器別重症度分布
GVHD の治療効果
GVHD の発現と免疫動態
モガムリズマブ投与の治療効果
合併症・感染症の発現状況

9. UMIN 臨床試験登録システム登録

UMIN 試験 ID : UMIN000009251

登録試験名 : 同種造血幹細胞移植後に再発・再燃した成人 T 細胞性白血病/リンパ腫患者の治療法および予後に関する前向き観察研究

10. 研究組織

11.1. 研究代表者

九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 赤司 浩一

10.2. 研究責任者

九州大学病院 血液・腫瘍内科 加藤 光次

10.3. 実施計画書作成委員

北海道大学病院 血液内科	豊嶋 崇徳
国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科	井上 明威
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科	谷口 修一
名古屋市立大学病院 血液内科	石田 高司
国立病院機構九州がんセンター 血液内科	鶴池 直邦
国立病院機構九州がんセンター 血液内科	崔 日承
九州大学病院 血液・腫瘍内科	宮本 敏浩
久留米大学病院 血液・腫瘍内科	長藤 宏司
佐世保市立総合病院 血液内科	森内 幸美
大分県立病院 血液内科	宮崎 泰彦
国立病院機構熊本医療センター 血液内科	日高 道弘
熊本大学医学部附属病院 がんセンター	野坂 生郷
長崎大学病院 血液内科	宮崎 泰司
医療法人かりゆし会ハートライフ病院 血液内科	平良 直也
公益財団法人慈愛会今村病院分院 血液内科	宇都宮 與
公益財団法人慈愛会今村病院分院 血液内科	高塚 祥芝

10.4. 生物統計担当

久留米大学バイオ統計センター 米本 孝二

10.5. データセンター

JSCT-ATLL12 データセンター

11. 文献

1. 山口一成：平成 21 年度厚労科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業報告書「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」
2. Swerdlow SH., Campo E., Harris NL. (eds), et al.: WHO Classification of Tumour of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. IARC Press, Lyon, 2008.
3. Julie M. Vose, Neumann M., Mildred E.: International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4124-4130
4. Shimoyama M., members of The Lymphoma Study Group (1984-87): Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Br J Haematol* 1991; 79: 428-437
5. Tsukasaki K., Utsunomiya A., Fukuda H., et al.: VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5458-5464
6. A Utsunomiya, Y Miyazaki, M Tomonaga., et al.: Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 27: 15-20
7. T Fukushima, Y Miyazaki, M Tomonaga., et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2005; 19: 829-834
8. Kato K, Kanda Y, Eto T., et al.: Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13(1): 90-99.
9. Hishizawa M., Kanda J., Uchiyama T., et al.: Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 2010; 116: 1369-1376
10. Kanda J., Hishizawa M., Uchiyama T et al.: Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood* 2012; 119: 2141-2148
11. Choi I, Tanosaki R., Okamura J., et al.: Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. *Bone Marrow transplantation* 2011 46, 116-118
12. Eto T., Choi I, Uike N., 2011 ASH annual meeting
13. Ishida T, Hishizawa M, Utsunomiya A., et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood.* 2012 [Epub ahead of print]
14. Ishida T., Joh T., Ueda R., et al.: Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol* 2012; 30(8): 837-842
15. Li Q., Zhaib Z., Wangd Y., et al.: Decrease of CD4+CD25+ regulatory T cells and TGF- β at early immune reconstitution is associated to the onset and severity of graft-versus-host disease following allogeneic haematogenesis stem cell transplantation. *Leukemia Research* 2010; 34: 1158-1168
16. Matsuoka K., Haesook T. Ritz J., et al.: Altered regulatory T cell homeostasis in patients with CD4+ lymphopenia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Journal of Clinical Investigation* 2010; 12(5): 1479-1493
17. Di Ianni M., Falzetti F., Martelli M., et al.: Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation *Blood.* 2011; 117(14): 3921-3928
18. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al.: Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol.* 2001; 19(9): 2456-2471.
19. Atsuta Y, Suzuki R, Yoshimi A, et al.: Unification of hematopoietic stem cell transplant registries in Japan and establishment of the TRUMP system. *Int J Hematol* 2007 86 (3): 269-274.