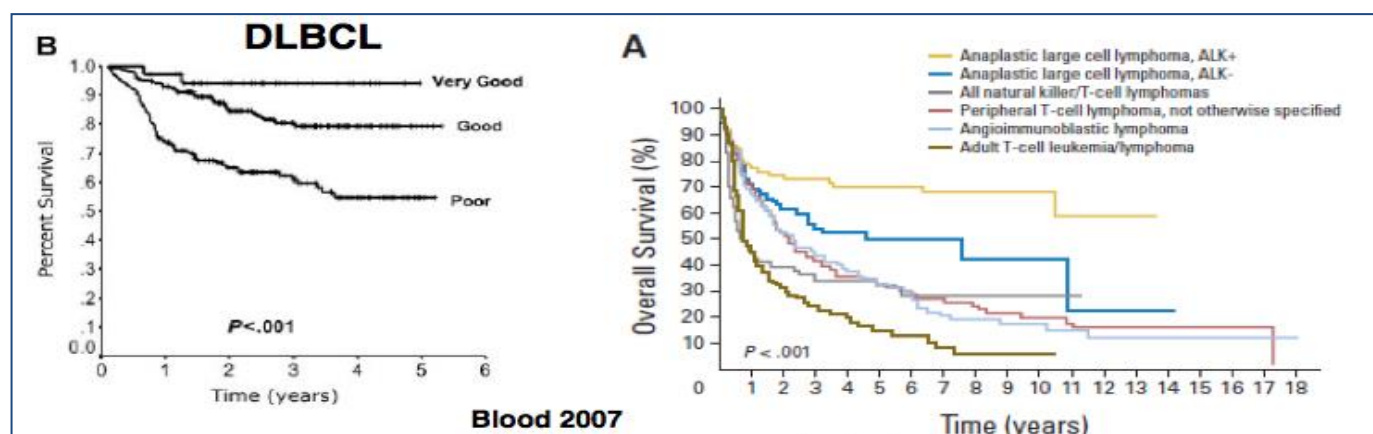


今回のテーマである末梢性 T 細胞リンパ腫は WHO 分類第 5 版では、非 Hodgkin リンパ腫の中の成熟 T 細胞および NK 細胞腫瘍に含まれる。

末梢性 T 細胞リンパ腫は 20 以上の疾患単位で構成され、欧米で頻度の高い病型として、末梢性 T 細胞リンパ腫、非特異群 (PTCL-NOS)、AITL(血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫、ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、ALK 陰性 ALCL)があり、他に、わが国で頻度の高い ATLL(成人 T 細胞白血病/リンパ腫)、ENKL(節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型)を今回取り上げる。

PTCL は、リンパ球の中の T 細胞から発生する非ホジキンリンパ腫であり、月単位で疾病が進行する「中悪性度」に分類されている。PTCL は中悪性度リンパ腫の 10~15%を占めており、進行期 (3 期、4 期) になってから発見されることが多く、リンパ節の腫脹と全身症状として B 症状 (発熱、大量の寝汗、体重減少など) が認められる。

PTCL の予後は DLBCL と比べ、予後は不良である。



PTCL-NOS と比較すると、ALK 陽性 ALCL、ALK 陰性 ALCL の予後は良い。

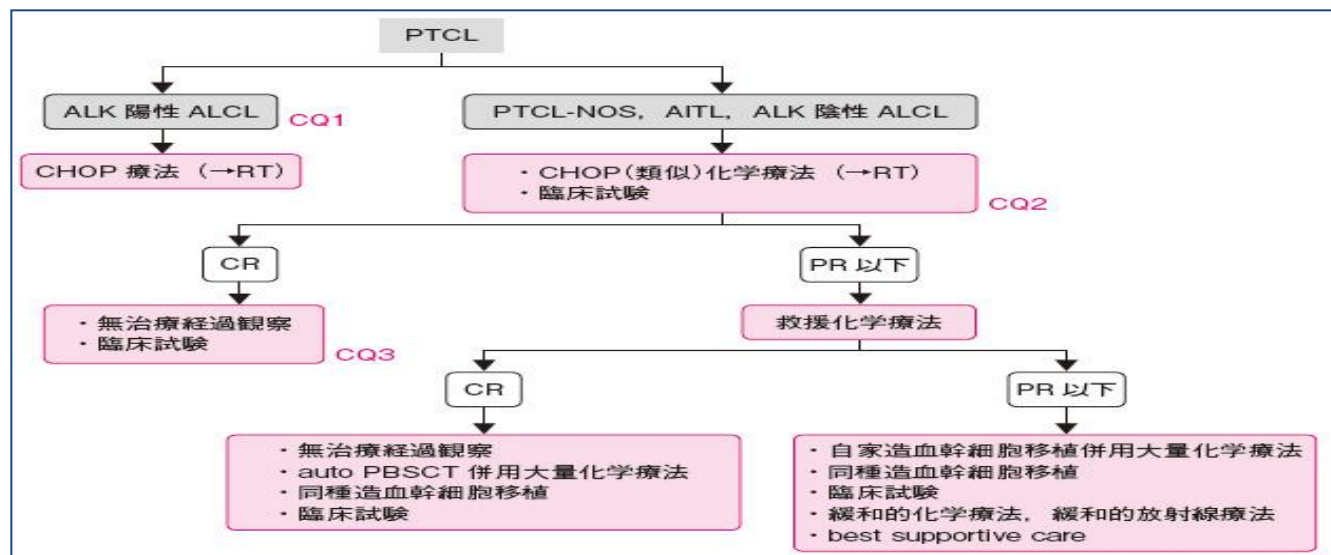
ATLL は予後不良である。

原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫は予後が良い。

ENKL は予後不良である。

→PTCL は多彩な疾患群である。組織型により、予後が異なるため、正確な診断が必要である。

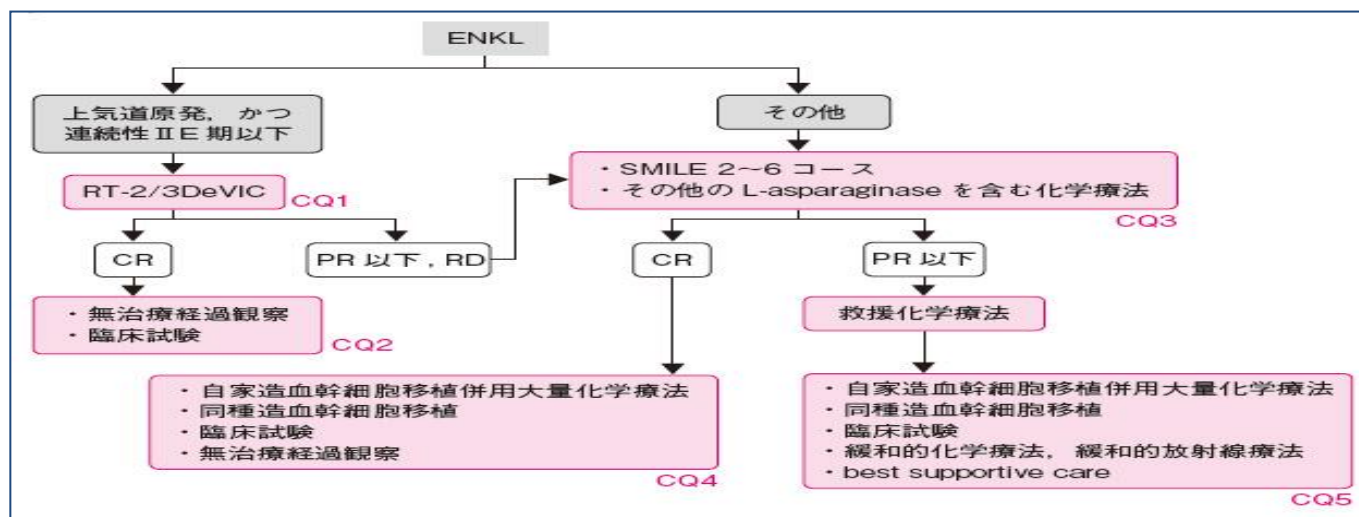
PTCL-NOS、ALK+ALCL、ALK-ALCL、AITL の治療



ENKL

末梢性 T 細胞リンパ腫について

東アジア、ラテンアメリカで頻度が高い。日本では全リンパ腫の 3% 程度。診断時年齢中央値:46-52 歳。EBV 感染を発生母地とすることが多い。臨床経過が aggressive である。2/3 以上で、鼻腔や周辺組織に局限する。



限局期 ENKL の治療；同時化学放射線療法(CCRT)

RT + 2/3 DeVIC 療法 RT:50-50.4Gy 病変 + 2cm 辺縁 + 浸潤臓器全体

進行期 ENKL の治療；SMILE 療法（初発進行期、初回再発/治療抵抗性 ENKL では、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法または同種造血幹細胞移植が推奨される）

ATLL

HTLV-1 により発症する。主な感染経路は母乳感染である。潜伏期間は 50-60 年と長期である。全国に HTLV-1 キャリアが 100 万人程度存在し、キャリアの生涯発症率は 5% 前後である。Flower cell と呼ばれる異常リンパ球の増多を主体とした白血球増多、リンパ節腫脹、皮膚病変、ATL 細胞の浸潤による多臓器障害、高 LDH 血症、高 Ca 血症、日和見感染症などが出現する。

初発 aggressive ATLL に対してもっとも推奨される治療法は VCAP-AMP-VECP 療法である。初発 Aggressive ATLL に対する初回治療に反応性が見られた症例に、同種造血幹細胞移植は長期生存が期待できる治療法として推奨される。

新規薬剤

PTCL に対する新規薬剤（適応拡大を含む）は、以下のようなものがある。

- Brentuximab Vedotin
- Mogamulizumab
- Lenalidomide
- Forodesine
- Pralatrexate
- Romidepsin

再発難治性 PTCL に対し、Forodesine、Pralatrexate、Romidepsin の 3 剤が新たに使用できるようになった。しかし、どのような患者さんにどういう順番で使用していくのかは、不明確である。それぞれの薬剤の投与方法、有害事象や患者さんの PS に合わせて、選択していく。これらは治癒を目標とした薬剤ではなく、さらに予後を改善させる新規薬剤の開発が期待される

2017 年 7 月、本邦において抗悪性腫瘍薬プラトレキサート（商品名ジフォルタ注射液 20mg）の製造販売が承認された。適応は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」で、1 日 1 回 30mg/m²（体表面積）を 3～5 分間かけて、週 1 回静注する、6 週連続で投与し 7 週目は休薬する、これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

PTCL の一次治療としては、CHOP 療法が用いられており、局所的に放射線療法も行われる。しかし、これらの治療効果は必ずしも良好とは言えない。

現在、PTCL の二次治療としては、PTCL の細胞表面マーカーとして確認されている CCR4 陽性症例に対してモガムリズマブ（ポテリジオ）、CD30 抗原陽性症例にはブレンツキシマブベドチン（アドセトリス）の注射製剤、2017 年 5 月よりヒト T 細胞の増殖に関与するプリンスクレオシドホスホリラーゼ（PNP）の経口阻害薬フォロデシン（ムンデシン）が使用されるようになった。さらに、プラトレキサートと同じく 2017 年 7 月には、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）のアイソフォームを広く阻害するロミデプシン（イストダックス）の注射製剤が承認された。現状では二次治療以降の標準治療は確立されていないが、治療選択肢が増えてきたと言える。

プラトレキサートは、悪性リンパ腫・肉腫、乳癌等の悪性腫瘍に有効な葉酸代謝拮抗薬メトトレキサート（メソトレキサート他）の構造類似体である。腫瘍細胞の DNA 合成には活性型葉酸が必要になるが、プラトレキサートは葉酸を活性型葉酸に変化させるジヒドロ葉酸還元酵素を競合的に阻害することで、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害する。また、本薬は還元型葉酸キャリア-1（REC-1）を介して速やかに細胞内に取り込まれ、長く滞留するように改良された薬剤である。

今回の研究では再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者に、葉酸及びビタミン B₁₂ 併用下で、ジフォルタ®を投与した際の有効性を検討した。また、安全性及び薬物動態についても検討した。

対象；再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者 111 例

用法・用量；葉酸及びビタミン B₁₂ 併用下で、ジフォルタ®30 mg/m²を週 1 回、6 週連続静脈内投与した後、1 週休薬した。7 週を 1 サイクルとし、投与を繰り返した。

投与期間；投与開始から以下の投与中止基準に該当するまでとした。

- 病勢進行（PD）が認められた場合
- T 細胞リンパ腫に対する新たな治療を開始する場合
- DLT が発現した場合
- 最低用量（20 mg/m²）において忍容不能な有害事象が発現した場合
- ジフォルタ®との因果関係が否定できないと判断された有害事象により、3 Visit 連続してジフォルタ®の投与を中断した場合（同一の有害事象とは限らない）
- 併用禁止の薬剤を使用又は非薬物療法を実施した場合
- 患者が妊娠した場合
- 患者が同意を撤回した場合

治験責任/分担医師が患者の治験継続が不適切と判断した

評価項目；

【主要評価項目】中央判定に基づく客観的奏効割合（ORR）

【副次評価項目】奏効期間（DoR）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）など

【その他の評価項目】安全性、薬物動態など

ORR は、有効性解析対象全例のうち最良総合効果が、CR、CRu 又は PR と評価された患者の割合とし、本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）以下であるか否かを二項検定で検討した（有意水準片側 10%）。

また、スクリーニング時の背景因子（年齢、性別、先行治療歴レジメン数など）別に、第Ⅰ相部分と第Ⅱ相部分を合計した ORR の層別解析を実施した。

再発難治性 PTCL に対するプラトレキサートの 海外第Ⅱ相試験

結果；

1) 第Ⅱ相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく客観的奏効割合 (ORR) [主要評価項目]

第Ⅱ相部分の ORR は 45.0% (9/20 例、90%信頼区間：25.9～65.3%) であり、二項検定により本剤の真の ORR が閾値奏効割合 (10%) を有意に上回ることが示された ($p<0.001$)。なお、治験責任/分担医師の CT 画像評価に基づく ORR (副次評価項目) も、45.0% (9/20 例、90%信頼区間：25.9～65.3%) であった。

2) 第Ⅰ相部分と第Ⅱ相部分の合計の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR [主要評価項目の副次解析]

第Ⅰ相部分と第Ⅱ相部分の合計の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR (主要評価項目の副次解析) は、47.8% (11/23 例、90%信頼区間：29.6～66.5%) であった。

(3) 第Ⅱ相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効到達期間 (TTR) [副次評価項目]

第Ⅱ相部分の奏効例は 9 例で、いずれも第 1 サイクルで奏効を示した。

(4) 第Ⅱ相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効期間 (DoR) [副次評価項目]

第Ⅱ相部分の DoR 中央値は、データカットオフ時点で未達であった。

(5) 第Ⅱ相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく無増悪生存期間 (PFS) [副次評価項目]

第Ⅱ相部分の PFS 中央値は 4.9 カ月 (95%信頼区間：1.4～6.0 カ月) であった。

(6) 第Ⅰ相部分と第Ⅱ相部分の合計の全生存期間 (OS) [副次評価項目]

第Ⅰ相部分と第Ⅱ相部分の合計の OS 中央値はデータカットオフ時点で未達であり、生存率は投与開始後 1 年時点で 69.2% であった。

(7) 第Ⅰ相部分と第Ⅱ相部分の各症例における標的病変の最大縮小率 [副次評価項目]

画像評価委員会による CT 画像評価に基づき、第Ⅰ相部分と第Ⅱ相部分の各症例における標的病変の最大縮小率を算出した。変化率が 0%未満の症例 (標的病変の SPD が縮小した症例) の割合は 66.7% (14/21 例) で、変化率が 0%以上の症例 (標的病変の SPD が増大した割合) の割合は 33.3% (7/21 例) であった。

(8) 第Ⅰ相部分と第Ⅱ相部分の各症例における標的病変の縮小率の推移 [副次評価項目]

画像評価委員会による CT 画像評価に基づき、第Ⅰ相部分と第Ⅱ相部分の各症例における標的の縮小率を時期別に算出した。CR 及び PR の症例の多くは第 1 サイクル終了までに 50%を超える病変の縮小がみられ、一定期間その状態が保たれた。SD の症例の一部では第 1 サイクル終了までに病変の増大がみられたが、他の症例では投与開始後に病変が徐々に縮小し、一定期間その状態が保たれた。

PD と判定された症例では第 1 サイクル終了までに病変の増大がみられた。

副作用；

プラトレキサートの投与を受けた患者 111 人について安全性の評価が行われた。主な有害事象は粘膜炎、血小板減少、悪心、疲労感、貧血、便秘、発熱、浮腫、咳、鼻出血、嘔吐、好中球減少、下痢であった。これらの有害事象を受け、減量した患者は 31%、一部省略を行った患者は 69%、中止した患者は 23% であった。全体として予定の 85% が投与された。

重篤な有害事象が患者の 44% で報告された。重篤な有害事象のうち主なもの (3 人以上の報告があるもの) は、発熱、粘膜炎、発熱性好中球減少症、敗血症、血小板減少症であった。プラトレキサートの最終投与後 30 日以内に死亡した患者は 8 人で、このうち病勢進行による死亡者が 7 人、プラトレキサート投与に関連している可能性のある心肺停止による死亡者が 1 人であった。