

## 先進医療会議の審査結果について

先 ー 4  
25. 7. 19先進医療技術審査部会において承認された新規技術に  
対する事前評価結果等について

整理 番号	技術名	適応症	医薬品・ 医療機器情報	保険給付されない 費用 <sup>※1※2</sup> (「先進医療に係る費用」)	保険給付される 費用 <sup>※2</sup> (「保険外併用療養費」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金	事前評価		その他 (事務的 対応等)
							担当構成員 (敬称略)	総評	
052	早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法	早期乳がん	・Cool-tip RFAシステム Eシリーズ ・Cool-tip RFシステム コヴィディエンジャパン株式会社	17万1千円	18万1千円	7万8千円	五十嵐 隆	適	別紙2
053	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/ジドブジン併用療法	成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)のくすぶり型と慢性型	・スミフェロン®注DS 300万IU ・スミフェロン®注DS 600万IU 大日本住友製薬株式会社  ・レトロビル®カプセル 100mg グラクソ・スミスクライン株式会社	360万8千円 (全額研究費負担等)	37万8千円	16万5千円	福田 敬	適	別紙3

※1 医療機関は患者に自己負担額を求められることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

## 【備考】

## ○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
  - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
  - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

## ○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 五十嵐 隆 技術委員： \_\_\_\_\_

## 先進技術としての適格性

先進医療 の名称	早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。  追記:【かなり普及すると予想される。】
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。  ( )  <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否  コメント:

「先行研究として実施された旧高度医療との関係」  
に関する御判断について

平成 25 年 7 月 10 日  
五十嵐 隆

先進医療技術審査部会の猿田享男座長より、「先行研究として実施された旧高度医療との関係の整理」を拝受しました。今回、先行研究が終了していない状況で有りながら先行研究の評価を行った上で先進医療Bとして適当と判断した理由が述べられており、先進医療会議の構成員として理解いたしました。

しかしながら、今回のケースは特殊なケースであるため承認いたしますが、今後先行研究が終了していない状態で先行研究の評価を行い先進医療として適当か否かの判断を行うことには慎重であるべきと考えます。

以上

「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法（整理番号002）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

国立がん研究センター中央病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法
適応症：早期乳がん
内容： (先進性) 胸部悪性腫瘍（乳がん）に対するラジオ波焼灼療法（RFA）は電極針を経皮的に刺入して、腫瘍を熱凝固させる治療法である。細い電極針を経皮的に腫瘍に刺入するのみであること、多くの場合 10 分以内に治療が終了するなど低侵襲である。当院を調整機関として実施した多施設共同試験でも標準治療である乳房温存手術に劣らない成績であった。早期乳がんに対する標準的治療は乳房温存手術と放射線治療とされているが、傷の大きさや乳房の変形など患者に苦痛を残すことも少なくない。RFA は手術と比較して短時間、低侵襲で終了することや、乳房に数 mm の傷しか残さない、乳房の変形が少なく同等の有効性を持って治療可能である点で、先進的であるといえる。  (概要) 全身麻酔導入後、通常は、RFA 治療前にセンチネルリンパ節生検を施行する。RFA の手技は US で腫瘍を確認し穿刺部位を決定したのち、穿刺予定部位を消毒、局所麻酔を行なう。US 画像をガイドとして電極針を腫瘍に刺入して、ジェネレーターというラジオ波発生装置に接続し、通電を開始する。1 回の通電につき通常 10 分前後でインピーダンスが上昇し、通電完了する。通電終了後は電極針を抜去する。US を再度撮像し、治療効果および合併症の有無を観察し、治療終了となる。治療時間は検査、準備も含めて約 20 分である。 RFA 施行後、数週間後より通常の乳房照射を追加し局所治療を終了する。  (効果) 治療手技はほぼ全例で治療完遂可能である。治療後は合併症および全身麻酔から十分に覚醒していれば数時間後から離床可能で、通常 2 日後で退院可能となる。早期乳がんでは Khatri らの米国での研究において RFA 施行 14 例中 13 例で腫瘍完全壊死が得られ、合併症としては皮膚熱傷が 2 例と報告されている。われわれが早期乳がん(超音波検査と MRI 検査にて 2 cm 以下、限局型)、33 例に実施した多施設共同試験においても 85% の症例で腫瘍完全壊死が確認され、重篤な有害事象は認めなかった。  (先進医療に係る費用) 171,409 円

申請医療機関	国立がん研究センター中央病院
協力医療機関	<ul style="list-style-type: none"> <li>・群馬県立がんセンター</li> <li>・岡山大学病院</li> <li>・広島市立広島市民病院</li> <li>・独立行政法人国立病院機構四国がんセンター</li> <li>・千葉県がんセンター</li> <li>・独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター</li> <li>・独立行政法人国立がん研究センター東病院</li> </ul>

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成24年12月18日(水) 16:30～17:50  
(第2回 先進医療技術審査部会)

### (2)議事概要

国立がん研究センター中央病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第2回先進医療技術審査部会資料3-7 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B002に対する第2回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立がん研究センター中央病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 002 )**

評価委員 主担当：竹内  
副担当：山口 副担当：田島 技術委員： ー

先進医療の名称	早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法
申請医療機関の名称	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>全身麻酔導入後、通常は、RFA 治療前にセンチネルリンパ節生検を施行する。RFA の手技は US で腫瘍を確認し穿刺部位を決定したのち、穿刺予定部位を消毒、局所麻酔を行なう。US 画像をガイドとして電極針を腫瘍に刺入して、ジェネレーターというラジオ波発生装置に接続し、通電を開始する。1 回の通電につき通常 10 分前後でインピーダンスが上昇し、通電完了する。通電終了後は電極針を抜去する。US を再度撮像し、治療効果および合併症の有無を観察し、治療終了となる。治療時間は検査、準備も含めて約 20 分である。</p> <p>RFA 施行後、数週間後より通常の乳房照射を追加し局所治療を終了する。</p>

**【実施体制の評価】 評価者：山口**

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>実施体制等については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。</p>	
<p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p>	

## 【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。） 患者相談の対応は整備されている。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

## 【試験実施計画書等の評価】 評価者：竹内

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

## 【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	登録期間3年 観察期間5年		予定試験期間	372例
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） 本研究の観察期間は5年と長期にわたること、本試験は参考にした海外の大規模臨床試験の対象患者と相違していることから、漫然と患者登録を行うのではなく、有害事象発生等の観察および推定したイベント発生率と実際のそれとの間に大きな差異がないかについてを絶えず念頭におきながら実施していただきたい。				



先進医療B002に対する第2回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法

平成25年1月22日

国立がん研究センター中央病院 木下 貴之

1. 有害事象発生等の観察および推定したイベント発生率と実際のそれとの間に大きな差異がないかについて絶えず念頭におきながら実施すること。

ありがとうございます。ご指示および先進医療の留意事項に従い、試験を遂行いたします。

## 先行研究として実施された旧高度医療との関係の整理

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

評価主担当 竹内 正弘

副担当 山口 俊晴

平成 24 年 12 月 18 日に開催された第 2 回先進医療技術審査部会において、「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法(申請医療機関:独立行政法人国立がん研究センター中央病院)」(以下「先進医療 B」という。)の技術を審議した結果については、先進医療技術審査部会の開催時点では、旧高度医療として実施している本技術の先行研究(大臣告示 007)(以下「先行研究」という。)が終了していませんでしたが、下記のような考え方により、「適」としています。

- ① 先行研究は、早期乳がんに対するラジオ波熱凝固療法手技の確立と安全性を検証するために、同患者を対象に主要評価項目を手術 1 年後の有害事象発現頻度とした非無作為化単群試験です。予定組み込み症例は 40 例でした。
- ② 先行研究は、先進医療 B を審議した平成 24 年 12 月 18 日の時点で、すでに全例の登録(手術)が終了し、かつ 3 ヶ月の時点での評価が終了しておりました。結果、40 例中に 36 例は完全焼灼が確認されていました。一方、4 例において腫瘍細胞の遺残が疑われ、乳房部分切除が行われました。36 例については局所および遠隔再発を認めず、整容性については全例で良好との結果で主要評価項目の有害事象は認めないと判断しました。
- ③ 先行研究の主要評価項目は手術に関連した安全性評価であり、手術 3 ヶ月後以降にその頻度が増加する可能性は理論上、極めて希有と考えられるため、手術 3 ヶ月後の時点で有害事象を認めないことをもって 1 年後の安全性評価の代替評価が可能と判断しました。すでに公表されている論文結果と比較しても、遜色ない結果であり、手術 3 ヶ月後時点での結果を代替評価としても適切であると判断いたしました。
- ④ なお、先行研究の試験が終了した後の 2013 年 5 月に、主要評価項目である手術 1 年後における有害事象について報告を受け、3 ヶ月の時点の安全性評価結果と変わりがないことを確認しております。

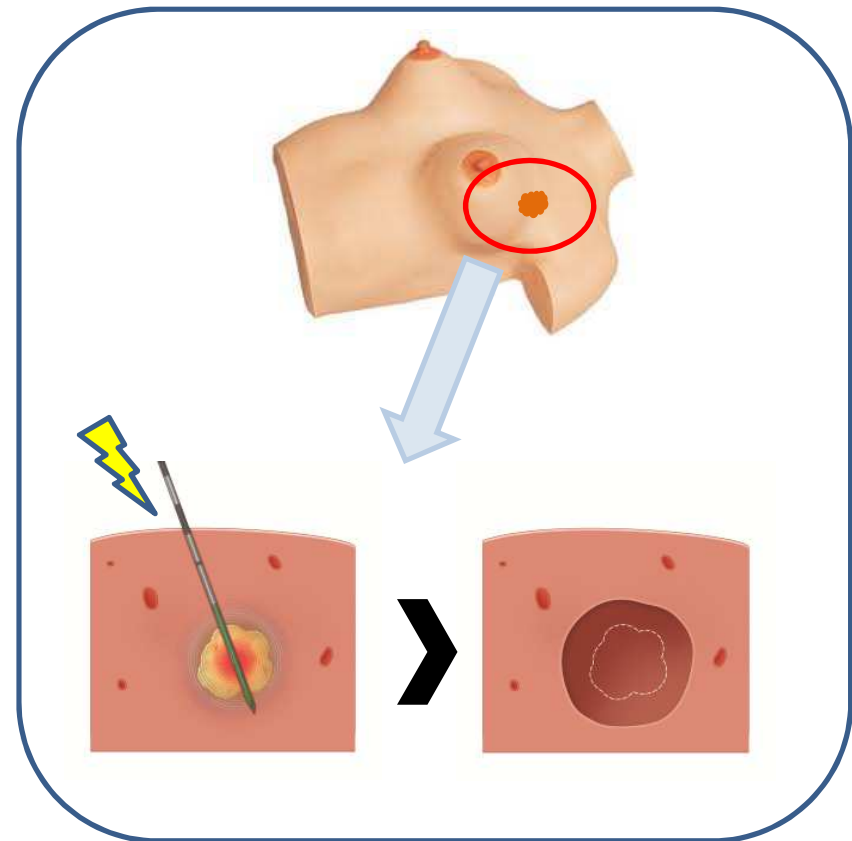
以上より、先行研究が終了していない状態ではありながら、先行研究の評価を行った上で、先進医療 B の技術を「適」と判断したことは妥当であると考えます。

## 医療技術の概要図

使用するデバイス: Cool-tip RFシステム/Cool-tip RFAシステム Eシリーズ

### 概要

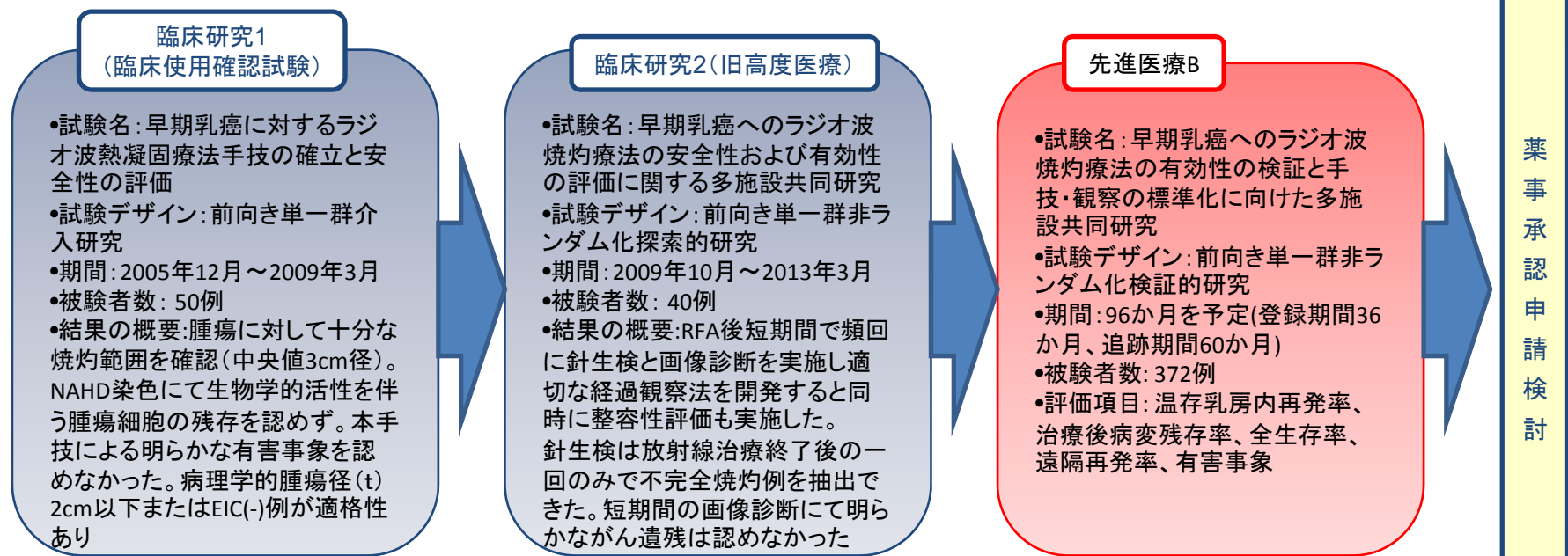
全身麻酔下に皮膚表面から乳がんの患部に電極を刺入し、ラジオ波帯の高周波電流により腫瘍組織を焼灼凝固する。



同様の医療技術が現在、肝臓がんに対して薬事承認・保険収載されている。

# 薬事承認までのロードマップ

試験機器名 : Cool-tip RFAシステム Eシリーズ・Cool-tip RFシステム  
適応疾患 : 乳癌



## 欧米での現状

薬事承認: 米国 無、欧州 無  
ガイドライン記載: 無  
進行中の臨床試験: 無

## 当該先進医療における

選択基準: 浸潤性または非浸潤性乳管癌、長径1.5cm以下、年齢20-80歳、放射線治療耐術可能、腋窩リンパ節転移がない等  
除外基準: 悪性腫瘍(乳癌以外)またはその既往を有する、広範囲の乳管内病変や多発病変、広範な石灰化、同時両側乳癌等  
予想される有害事象: 皮膚・大胸筋熱傷、止血困難な出血、病変部血腫、局所感染、制御不能の疼痛、乳頭・乳輪の変形等

申請に至らなければ

新しい試験デザインの**先進医療**  
または治験の追加を検討

## 【別添 1】「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

### 5. 被験者の適格基準及び選定方法

被験者の適格基準は以下の通りである

- ・針生検で組織学的に浸潤性乳管癌または非浸潤性乳管癌であることが証明されていること。
- ・腫瘍の大きさが、術前の画像検査においてすべて長径 1.5cm 以下の単発限局性病変であること。
- ・年齢が 20－79 歳の女性である。（患者の高齢化に伴い 65 歳以上の乳がん患者に対してもより低侵襲な本手技の標準化は重要であり、これらの患者に対しても整容性が重要だと考えるため）
- ・正常な臓器機能を有し、術後放射線治療の施行に耐えうること。
- ・脳梗塞、心筋梗塞、血栓塞栓症等の既往歴がなく、全身麻酔に耐えうること。
- ・触診と画像診断にて腋窩リンパ節転移の疑いがないこと。
- ・患者本人から文書にて同意を得られていること。

ただし、以下の除外基準に該当する症例は RFA の対象としない

- ・乳癌を除く悪性腫瘍またはその既往を有する症例。ただし、以下の場合を除く。根治目的の治療を受け、かつ登録前 5 年以上にわたって再発が確認されておらず、かつ今後再発の危険度が低いと担当医が判断した症例。
- ・妊娠中、もしくは妊娠している可能性がある症例。
- ・心臓ペースメーカーまたは植込み型除細動器を留置している症例。
- ・局所の活動性の炎症や感染を合併している症例。
- ・人工骨等のインプラントにより、対極板を貼付できず、RFA が適切でない症例。
- ・抗血小板療法、抗凝固療法等、止血困難が予想される症例。
- ・画像上広範囲の乳管内病変の存在や多発病変の存在が疑われる症例
- ・マンモグラフィ（MMG）で広範な石灰化を認める症例。
- ・同時両側乳癌の症例。
- ・温存乳房内再発を含む異時性の同側乳癌症例。
- ・他臓器転移を認める症例。
- ・担当医が本研究の対象として不相当と判断した症例。

被験者の選定方法：上記の適格基準に該当し、除外基準に該当しない患者に対し、担当医が口頭、ならびに各施設の倫理審査委員会の承認を受けた説明文書を用いて十分に説明を行い、文書にて同意が得られた患者に対してのみ RFA を実施する。

**【別添2】「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）**

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性、安全性を科学的に評価するため、以下を主要評価項目ならびに副次的評価項目に設定し、RFAを施行する。

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）：5年温存乳房内無再発生存割合

副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）：治療後病変残存割合、全生存期間、遠隔無再発生存期間、有害事象

RFAの対象となる症例に対する、現時点での標準治療は乳房部分切除術である。RFAは乳房に対する局所治療であることから、RFAの長期的な有効性を評価する指標として、5年温存乳房内無再発生存割合を主要評価項目に設定した。このほか、試験治療では、RFAとそれに続く放射線治療が終了して3か月が経過した時点で、すべての症例に対し、画像検査と針生検を施行し、針生検で治療効果を認めない腫瘍細胞の残存が認められた割合が治療後病変残存割合である。有害事象については、術中・術直後、術後1週間、放射線終了3か月後（術後約6か月時点に相当）、術後12か月と、以後6か月ごとに術後5年まで、定期的に担当医が診察し、CRFにて有害事象の有無と程度に関する報告を義務付けている。ただし、登録終了後1年目に厚生労働省医政局 研究開発課に早期乳がんRFAの安全性と有効性に関する報告を行うこととする。

【別添3】「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法」の予定の試験期間及び症例数  
(申請書類より抜粋)

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：症例登録期間3年、登録終了後経過観察期間5年、計8年間  
ただし、登録終了後1年の時点でデータを集積し先進医療報告書を作成する。

予定症例数：372例

うち、既の実績のある症例数：今回の臨床試験では0例

有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 39 歳 性別 男・ <del>女</del>	左乳癌	(自)2010年 6月 1日 (至)2010年 6月 4日	治癒	画像診断にて8mmの針生検で浸潤性乳管癌の症例に対して全身麻酔下にRFA施行。経過順調、再発なし
整理番号2 年齢 59 歳 性別 男・ <del>女</del>		(自)2010年 7月 13日 (至)2010年 7月 16日		
整理番号3 年齢 56 歳 性別 男・ <del>女</del>	右乳癌	(自)2011年 5月 18日 (至)2010年 5月 21日	治癒	画像診断にて7mmの針生検で浸潤性乳管癌の症例に対して全身麻酔下にRFA施行。経過順調、再発なし

他 例 (病名ごとに記載すること)

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 45 歳 性別 男・ <del>女</del>	右乳癌	(自) 2011年9月 7日 (至) 2011年9月 10日	治癒	画像診断にて7mmの針生検で浸潤性乳管癌の症例に対して全身麻酔下にRFA施行。経過良好であったが3ヶ月後の針生検にて非浸潤癌の遺残認め追加切除をした。その後再発なし。
整理番号2 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 日		
整理番号3 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

- ・症例数設定根拠

本研究の主要評価項目は5年温存乳房内無再発生存割合である。乳房温存術後の乳房内再発割合につ

いて、大規模臨床試験である NSABP-B06 試験では断端陰性かつ術後放射線照射が行われた乳房部分切除症例の術後 5 年間の温存乳房内再発割合を 5.7%と報告している (Fisher B et al)。

一方、2012 年の American Society of Clinical Oncology Meeting (ASCO annual meeting) で位藤らは、2 cm 以下の乳がん 425 例に対して RFA を行い、観察期間約 4 年で 3%の局所再発が認められたと報告した。観察期間が 4 年と短いことや患者選択における selection bias がかかっている可能性を考慮する必要があるが、それを踏まえても 2cm 未満の腫瘍に対する RFA の温存乳房内再発割合は標準治療とほぼ同等と推測される。

以上から、本試験では、症例を 1.5 cm 以下と限定しているものの、非切除の RFA の温存乳房内再発例を多く見積もって、NSABP-B06 と比較し 1 割程度再発例が増加すると推定すると、5 年間における温存乳房内再発割合は 6.3%と予測される。これをもとに、安全性に問題ないと判断する期待 5 年温存乳房内無再発生存割合を 93.7%とする。一方、臨床的に許容できない 5 年温存乳房内再発生存割合の閾値を 90%とし、有意水準片側 5% ( $\alpha$ エラー両側 0.1)、検出力 80% ( $\beta$ エラー 0.2) とすると、必要な症例数は 334 例となる。10%程度の脱落例が出現することを加味して、登録予定症例を 372 例と設定した。

#### ・観察期間設定根拠

症例登録期間は 3 年を予定している。本研究では、腫瘍径 1.5cm までを対象としているので、参加施設における腫瘍径 1.5 cm 以下の症例数を考慮して、予定症例数 372 例の登録に要する期間を 3 年と設定した。一方、観察期間は 5 年を予定している。乳房内再発は術後非常に長期に亘り確認されているが、年次ごとの再発割合は時間とともに下がり、その多くは 5 年以内に発生することが知られている。また、放射線照射施行例の中で、手術時に断端陰性であった群と断端陽性であった群を比較した報告 (Leong C et al) によると、5 年間の観察で温存乳房内再発の発生割合に両群間で有意差を認めている。以上から、ラジオ波熱焼灼術が局所再発率の点で標準手術より明らかに劣っているのであれば、5 年の観察期間で十分に判断できると考えられる。これが観察期間を 5 年と設定した理由である。



## 【別添 4】「早期乳がんに対するラジオ波熱焼灼療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

### 6. 治療計画

RFA は入院のうえ、全身麻酔下にて手術室で行う。RFA の機材は国内にて薬事承認されている医療機器を使用する。焼灼効果の検証を統一する為に原則として単針構造の COVIDIEN 社製クールチップ RF シングルニードルを選択する。RFA のニードルの穿刺に当たっては、穿刺部位のずれによる治療効果の低下を避け、気胸の合併症を予防するため、必ず超音波ガイド下で行う。穿刺後、熱傷予防のため、必要により 5%糖液を皮下あるいは大胸筋と乳腺の間に注入する。この後、焼灼を開始する。RFA の出力は決められた基準に従って徐々に上げてゆき、一定値以上、抵抗値が上昇したら出力を中断し、焼灼部位の温度を測定する。焼灼温度が 70 度以下の場合は、再度焼灼を行う。超音波検査にて焼灼のために腫瘍の陰影が判然としなくなったことを確認して、ニードルを抜去し、治療を終了する。治療時間は検査、準備も含めて約 20 分である。焼灼中から終了後も氷嚢により皮膚を冷却し、皮膚熱傷の予防に努める。治療時間は検査、準備も含めて約 20 分である。RFA 施行後、数週間後より通常の乳房照射を追加し局所治療を終了する。

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福田 敬 技術委員：

## 先進技術としての適格性

先進医療 の名称	成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併 用療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;">           保険収載した場合の費用対効果に関して、有効性・安全性の評価 とあわせて検討すべきである。         </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 実施計画は適切に作成されており、実施可能性が高いと考えられる。 また、平成 22 年より「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討 会議」が開催されているが、ここで検討される医薬品との違いについ て、整理が必要と考えられる。

## 先進医療の審査の指摘事項（福田構成員）に対する回答

先進医療技術名：成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン  
 $\alpha$ /ジドブジン併用療法

平成 25 年 7 月 16 日

JCOG1111 研究代表者（申請医療機関 実施責任医師）

国立がん研究センター東病院

血液腫瘍科 科長

塚崎 邦弘

JCOG1111 研究事務局

福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科

石塚 賢治

JCOG1111 研究事務局

琉球大学医学部保健学科

病態検査学講座 血液免疫検査学分野

福島 卓也

### 1. 研究費の負担に関しまして

- ① 申請書様式第 2 号の 23 ページの「1 2. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり」に、「薬剤を購入する研究費に不足が生じた場合には、供給契約に基づく条件で企業より薬剤提供を受ける。薬剤は無償提供を受ける予定であり、患者負担とはしない。」とあります。この「供給契約に基づく条件」とはどのようなもののでしょうか。
- ② 研究費ではどの程度の薬剤費を賄える計画なのでしょうか。
- ③ 「薬剤は無償提供を受ける」とありますが、研究費で賄う薬剤は購入し、それを超える分は無償提供を受けるという意味でしょうか。あるいは最初から無償でしょうか。また、研究費で購入する際の価格は当該医療機関で保険診療に用いる場合の当該薬剤の購入価格でしょうか。
- ④ 臨床試験プロトコル（JCOG1111 ver. 1. 03）の 33 ページでは、「本試験では先進医療制度の下、両薬剤を厚生労働科学研究費にて購入して使用する」としか書かれておりませんが、申請書にあるような研究費が不足した場合の対応等は記載しなくても良いのでしょうか。
- ⑤ 臨床試験プロトコル 17 ページには、IFN $\alpha$ をスミフェロンにした理由として、「海外では IFN $\alpha$ 製剤として遺伝子組み換え型である IFN $\alpha$ 2b が多用されているが、製造販売元から IFN $\alpha$ 2b の薬剤提供を含む協力を得ることができなかつたため、本試験では天然型 IFN $\alpha$ を用いることにした。」と記載されていますが、これは研究費により購入することも拒否されたという

ことでしょうか。承認されている臨床試験のもとで用いる市販されている薬剤の購入を拒否されたということですので、何か特別な条件（価格等）での提供ではないかと指摘される可能性があるのではないかと印象を受けました。プロトコルの記載に倫理的な観点からの疑念が持たれないよう留意すべきだと思います。

【回答】

① 「供給契約に基づく条件」とは事前に薬剤提供企業（大日本住友製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社）と本試験 研究代表者 塚崎邦弘との間で交わされた覚書を指しており何か特別な条件を指すわけではありません。なお、研究費購入で進める「薬剤提供に関する覚書」では以下内容を規定しております。

- ・ 薬剤の提供（薬剤名、薬剤搬送に関する日時の規定など）
- ・ 薬剤の使用目的
- ・ 薬剤の品質確保
- ・ インフォームド・コンセント
- ・ 安全性情報
- ・ 健康被害
- ・ 薬剤提供の費用
- ・ 覚書の有効期間

② 本試験では 37 名の患者が試験治療群（IFN $\alpha$ /AZT 療法群）に割り付けられる見込みです。試験治療では、中止規準に該当（増悪）するまで治療を継続しますが、その費用は、研究費〔厚生労働科学研究費補助金 がん臨床事業（H22-がん臨床-一般-031）「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ とジドブジン併用療法の有用性の検証」班〕で対応可能と考えています。ただし、A3. で後述の通り、試験治療（IFN $\alpha$ /AZT 療法）の治療効果が予想を大きく上回り、多くの患者が中止規準に該当（増悪）することなく IFN $\alpha$ /AZT 療法を継続することになった場合、あるいは研究費の取得状況によっては、全額を研究費で賄うことができない可能性があります。

③ 「薬剤は無償提供を受ける」ですが、研究費で賄う薬剤は購入し、それを超える分は無償提供を受けるという意味です。

②で前述のとおり、本試験の主たる解析の時点までに要する費用については、研究費〔厚生労働科学研究費補助金 がん臨床事業（H22-がん臨床-一般-031）「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ とジドブジン併用療法の有用性の検証」班〕で対応可能と考えていますが、試験治療（IFN $\alpha$ /AZT 療法）の治療効果が予想を大きく上回り、多くの患者が中止規準に該当（増悪）することなく IFN $\alpha$ /AZT 療法を継続すること

になった場合には、算出した薬剤費では対応が難しくなる（不足する）可能性もあります。その場合には、提供企業との協議の上、無償提供により本試験を継続することを考えています。

- ④ ご指摘の箇所ですが、申請書（先進医療実施届出書）が正しい記載です。試験実施計画書にも明記が必要でしたら、本審査承認後に改訂を行い追記したいと思います。
- ⑤ 本試験の立案・計画当時、海外で使用されている IFN $\alpha$ 2b 製剤の国内製造販売元と協議を行いました。しかしながら、以下のような理由により、本研究への国内製造販売元としての積極的な協力は得られませんでした。薬剤無償提供有無の観点ではなく、開発戦略としての見地からの企業の方針であったと考えております。

- ・ 高度医療（現在の先進医療 B）評価制度は当時始まったばかりであり、この制度によって臨床試験を行った結果、そのまま薬事承認に結びつくのか、引き続いて企業治験が必要なのかは現在よりも明確ではなかったため。
- ・ 高額な薬剤を研究費で賄える分は購入するにしても、それを超える分は無償供与が必要であったため。関連して研究費がどれくらいの額で何年間支給されるは不明であったため。
- ・ さらには遺伝子組み換え型 IFN が長期活性型（ペグ型）に移行する時期で、当時の IFN $\alpha$ 2b について適応拡大を考えていなかったと考えられるため。

以上の理由により、本試験ではスミフェロン<sup>®</sup>注 DS（天然型 IFN $\alpha$ ）を用いて実施することとしました。

## 2. 先進医療 B と治験の役割に関しまして

本試験により有用性が確認されたらまず治療ガイドラインへの記載をし、それとあわせて学会要望をすることにより、各薬剤製造販売元企業からの公知申請により薬事承認を得るという流れになっています。承認申請の手続きとしては、これ以外に企業が行う治験に基づくものがあると思いますが、どちらを用いるべきかについてはどのような基準で判断されるのでしょうか。

### 【回答】

本邦には 100 万人程度の HTLV-1 キャリアが存在するとされており、その中から 1 年に 1,000 人に 1 人の割合で ATL を発症するとされており、本試験の対象は稀少疾患です。

それに加え、両薬剤の再審査期間も、スミフェロン<sup>®</sup>注（2010/1/17〔直近

に適応症として承認された HAM に対する再審査期間] )、レトロビル<sup>®</sup>カプセル (1993/9/17) と終了しております。そのため、製薬企業に両剤の薬事法上の適応拡大を目指した治験の実施を求めることは実現性に乏しく、先進医療 B 下での実施が妥当と考えました。

平成 25 年 7 月 1 日

「成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法(整理番号B004)」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

独立行政法人国立がん研究センター東病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

### 1. 先進医療の概要

先進医療の名称：成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法	
適応症：成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)のくすぶり型と慢性型	
内容： (先進性) くすぶり型と慢性型成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の標準治療は無全身療法経過観察(Watchful waiting)であった。世界的に同症に対する新規治療の一つとみなされつつあるIFN $\alpha$ /AZT療法の有効性と安全性を日本で検証し、両剤の本疾患への薬事法上の適応拡大/保険適用を目指すこと。  (概要) くすぶり型と慢性型成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に対してIFN $\alpha$ /AZT療法群とWatchful waiting群の2群に無作為割り付けを実施。主要評価項目として無イベント生存期間を両群で比較する多施設共同無作為割り付け試験。組み込み予定症例は片群37例、両群74例。登録期間3年、追跡期間2年、総試験期間5年である。IFN $\alpha$ /AZT療法群に割り付けられた症例には、レトロビル®カプセル(600mg)を連日経口投与する。また、IFN $\alpha$ としてスミフェロン®注DS 300万単位を1サイクル目には1日1回連日皮下投与し、day8から600万単位に増量する。2サイクル目以降はday1から600万単位を投与する。1治療サイクルを28日(4週)とし、第4治療サイクルからはレトロビル®カプセル(400mg)を連日経口投与、スミフェロン®注DS 300万単位を連日皮下投与に減量する。当初10日間入院し、以後外来治療を増悪または毒性中止まで継続する。この間、2週毎に外来受診し、日和見感染予防薬の連日内服と定期的な診察と血液/画像検査を行う。  (効果) くすぶり型または慢性型ATL患者の症状の緩和、急性転化の防止と生存の延長をもたらすことが期待される。  (先進医療に係る費用) 3,608,487円(ただし、研究費で負担するため、患者負担0円)	
申請医療機関	独立行政法人国立がん研究センター東病院
協力医療機関	独立行政法人国立がん研究センター中央病院

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成25年2月7日(木) 16:30～17:30  
(第3回 先進医療技術審査部会)

### (2)議事概要

独立行政法人国立がん研究センター東病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第3回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B004に対する第3回先進医療技術審査部会における指摘事項  
参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

独立行政法人国立がん研究センター東病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。



**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B004 )**

評価委員 主担当：大門  
副担当：伊藤 副担当：佐藤 技術委員：村田

先進医療の名称	成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法
申請医療機関の名称	独立行政法人国立がん研究センター東病院
医療技術の概要	成人T細胞白血病・リンパ腫に対し、抗悪性腫瘍薬あるいは抗ウイルス薬である「インターフェロン $\alpha$ 」と、抗ウイルス薬である「ジドブジン」を組み合わせた併用療法「インターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法」を行う。

**【実施体制の評価】 評価者：伊藤**

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） スミフェロンがATLに対して有効か否かが確認されないまま、高度先進医療として実施される妥当性があるのかは議論の余地があると思われるが、疾患の重篤性を鑑み、研究の妥当性と被験者の負担が最小化されていることから適とした。中央モニタリングと必要に応じての施設監査で十分であるかも議論の余地があるが、従来の JCOG グループとしての実績に基づく実施施設の選定をしていただきたい。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【実施体制の評価】 評価者：村田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施責任医師等の体制と実施医療機関の体制について：特に問題なし。 医療技術の有用性について：ランダム化比較試験がこれから行われるので現時点では不明であるが、この試験を行うことの意義は過去のデータから明らかである。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 特になし	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明同意文書は患者相談等の説明も含めて、適切である。副作用に対する金銭補償はないが、一定の効果が期待される反面での副作用であるので、許容されるものと判断した。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

事前の確認・指摘事項へも概ね適切にご回答いただき、実施計画書も洗練されたものであると判断します。ただし、以下の実施条件欄に示す事項について、修正が必要であると判断します。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

- 指摘事項 6 へのご回答に関して：モニタリングは中央モニタリングで実施することで善処されていますが、やはり実施体制（主語）を実施計画書内で明記すべきと考えます。
- 指摘事項 3 へのご回答に関して：実施計画書では、プロトコル治療の中止基準に該当しない限りプロトコル治療は継続されるとして、「プロトコル治療完了は定義しない」と規定されています。しかしながら、先進医療制度内の評価のために計画された本試験自体の実施期間は、試験開始後から登録期間を経て追跡期間終了時点までであると考えられます。このことを意識しますと、個々の患者さんに対するプロトコル治療完了の時点は定まるはずですので、実施計画書内で規定すべきと考えます。

#### 【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	各群 37 例，両群計 74 例	予定試験期間	登録期間：3 年， 追跡期間：登録終了後 2 年	
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>以下のとおりとする</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 中央モニタリングの実施主体者を実施計画書内で明らかにすること。</li> <li>● 個々の患者さんにおけるプロトコル治療完了時点を実施計画書内で明らかにすること。</li> </ul>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

先進医療B004 に対する第3回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /  
ジドブジン併用療法

2013年4月17日

JCOG1111 研究代表者（申請医療機関 実施責任医師）

国立がん研究センター東病院

血液腫瘍科 科長

塚崎 邦弘

JCOG1111 研究事務局

福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科

石塚 賢治

JCOG1111 研究事務局

琉球大学医学部保健学科

病態検査学講座 血液免疫検査学分野

福島 卓也

1. 中央モニタリングの実施体制（主語）を実施計画書内で明記すること。

【回答】

ご指摘の箇所ですが、試験実施計画書「14.1 定期モニタリング」の記載を以下のように修正しました。

また、試験実施計画書「14.1 定期モニタリング」の記載を先進医療実施届出書 様式第3号「8. モニタリング体制及び実施方法」にも反映しました。

「試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングを行う。

モニタリングはデータセンターに収集されるCRFの記入データに基づいて、データセンター、研究事務局、研究代表者が主体となって行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG代表者に提出され、JCOGのモニタリングに関する規定に従って検討される。

…。」

2. 実施計画書では、プロトコル治療の中止基準に該当しない限りプロトコル治療は継続されるとして、「プロトコル治療完了は定義しない」と規定されています。しかしながら、先進医療制度内の評価のために計画された本試験自体の実施期間は、試験開始後から登録期間を経て追跡期間終了時点までであると考えられます。このことを意識しますと、個々の患者さんに対するプロトコル治療完了の時点は定まるはずですので、実施計画書内で規定すること。

【回答】

ご指摘の箇所ですが、試験実施計画書「6.2.1. プロトコル治療完了の定義」の記載を、平成24年8月24日 第33回高度医療評価会議資料5「高度医療の精査ルール（案）」のⅡ.2.①も参考にし、以下のように修正しました。

「本試験では、プロトコル治療の中止規準に該当しない限りプロトコル治療は継続されるため、プロトコル治療完了は定義しない。  
登録終了2年後を目途に実施する主たる解析の結果が判明するまでプロトコル治療を継続する。なお、追跡期間終了間近になっても一部被験者でプロトコル治療継続中であった場合、先進医療Bの実施期間の継続・延長の可否について、厚生労働省医政局研究開発振興課に問い合わせをし、プロトコル改訂/改正の要否および先進医療Bの申請内容変更の要否について検討する。」

3. 被験者保護を目的として、被験者登録にあたっての試験実施施設の拡大は以下のStepで行うこと：

Step. 1：申請医療機関である独立行政法人国立がん研究センター東病院及び協力医療機関である独立行政法人国立がん研究センター中央病院でのみ被験者を登録し、試験を開始すること。ただし、そこで登録する被験者数及び評価項目を試験実施計画書、届出書等に明記し、その設定した被験者数に到達し、それらの被験者の評価が完了次第、Step. 2へ移行すること。

Step. 2：Step. 1で得られた結果を、独立データモニタリング委員会等で審議した後、厚生労働省医政局研究開発振興課への報告及び先進医療技術審査部会での承認を得ること。

Step. 3：独立行政法人国立がん研究センター中央病院以外の協力医療機関については、先進医療技術審査部会での承認後に追加することとし、従来のJCOGグループとしての実績を考慮の上、実施施設の選定を行うこと。

## 【回答】

ご指摘に従い、本試験は以下 Step1-3 で進めたいと思います。

### ○Step. 1 :

まず、本試験を

申請医療機関：独立行政法人国立がん研究センター東病院

調整医療機関：独立行政法人国立がん研究センター中央病院  
で開始する。

・ 被験者数 :

試験治療 (IFN $\alpha$ /AZT 併用療法) 群の登録被験者数として 2 例

[標準治療 (Watchful Waiting) 群の人数は問わない]

・ 協力医療機関を追加申請するための評価期間 :

導入療法② 1 コース終了 (day8-28) まで

### ○Step. 2 :

- ・ 試験治療 (IFN $\alpha$ /AZT 併用療法) 群に割り付けられた患者 2 名について、導入療法② 1 コース終了 (day8-28) までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会審査の承認を受ける。
- ・ その後、厚生労働省医政局研究開発振興課への報告および先進医療技術審査部会審査の承認を得る。

上記被験者数、評価期間については、試験実施計画書「15.1.2. 先進医療 (先進医療 B) 制度下で本試験を開始するまでの流れ」および届出書「様式第 3 号 先進医療の実実施計画 7-2. 予定の試験期間及び症例数」の記載をそれぞれ以下のように修正しました。

### <試験実施計画書>

「15.1.2. 先進医療 (先進医療 B) 制度下で本試験を開始するまでの流れ

1) 先進医療 B に係る申請手続き (申請医療機関、調整医療機関)

本試験は「16.7. 参加施設」のうち、国立がん研究センター東病院 (申請医療機関)、国立がん研究センター中央病院 (調整医療機関) で開始する。

IRB 審査に基づく医療機関の長の承認後、先進医療 B に係る申請手続きを行い、先進医療技術審査部会、先進医療会議の審査承認、中央社会保険医療協議会への報告、厚生労働大臣による告示をもって患者登録を開始する。

- 2) プロトコルまたは説明文書の修正を行った場合の対応  
先進医療Bに係る申請手続き以降、患者登録開始までに、先進医療会議審査からの指摘により本プロトコルまたは患者への説明文書の修正を行った場合、研究代表者/研究事務局は、先進医療専門家会議審査承認後に、修正内容をまとめたものをプロトコル改訂申請として効果・安全性評価委員会に提出すること（各参加施設の承認については、「13.6.2.」に従う）。

#### 15.1.3. 追加協力医療機関申請までの流れ

##### 1) JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認

試験治療群（B 群：IFN $\alpha$ /AZT 療法群）に登録された患者 2 名〔標準治療群（A 群：Watchful Waiting 群）の患者数は問わない〕について、協力医療機関を追加申請するための評価期間として、導入療法② 1 コース終了（day8-28）（6.1.1.）までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認を得る。

##### 2) 厚生労働省医政局研究開発振興課への報告、先進医療技術審査部会による審査、承認

JCOG 効果・安全性評価委員会審査承認後、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、先進医療技術審査部会の審査、承認を得る。

1)、2) の間、国立がん研究センター東病院（申請医療機関）、国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）での患者登録は中断しない。

##### 3) 先進医療Bに係る追加協力医療機関申請手続き

「16.7. 参加施設」のうち、国立がん研究センター東病院（申請医療機関）、国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）以外の施設について、研究代表者/研究事務局は、IRB 審査承認を得た施設から順次、追加協力医療機関として先進医療Bに係る申請手続きを行う。追加協力施設からの患者登録は、厚生労働大臣による告示をもって開始する。

#### <先進医療実施届出書>

「様式第3号 先進医療の実施計画

7-2. 予定の試験期間及び症例数

なお、本試験は以下 1) -4) の流れで実施することとする。

1) 以下の 2 医療機関で患者登録を開始する。

申請医療機関：国立がん研究センター東病院

調整医療機関：国立がん研究センター中央病院

- 2) 試験治療群（B 群：IFN $\alpha$ /AZT 療法群）に登録された患者 2 名〔標準治療群（A 群：Watchful Waiting 群）の患者数は問わない〕について、協力医療機関を追加申請するための評価期間として、導入療法② 1 コース終了（day8-28）までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認を得る。  
この間、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院での患者登録は中断しない。
- 3) JCOG 効果・安全性評価委員会審査承認後、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、先進医療技術審査部会の審査、承認を得る。
- 4) 国立がん研究センター東病院（申請医療機関）、国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）以外の施設について、IRB 審査承認を得た施設から順次、追加協力医療機関として先進医療 B に係る申請手続きを行う。」

○Step. 3 :

- ・ 先進医療技術審査部会での承認後、協力医療機関の追加申請を行う。

本試験の対象は母集団が非常に少なく、可能な限り多くの医療機関の参加が必要です。

申請にあたって提出しました試験実施計画書の「16.7.」に参加施設の一覧を掲載しておりますが、この JCOG1111 に参加予定の 40 医療機関の中には過去の実績で JCOG 試験への登録患者がゼロの施設はありません。具体的には 2012 年 12 月 14 日申請時点での JCOG リンパ腫グループで患者登録中の臨床試験および医療機関毎の登録患者数は以下表のとおりで、本試験へ参加表明した 40 医療機関については、患者登録中の試験全体としては 1 名以上の患者登録があり、いずれも実績のある医療機関です。

JCOG1111 試験 へ参加予定	JCOG リンパ腫グループ参加施設	JCOG 試験番号				総計
		0601	0904	0907	0908	
○	国立病院機構北海道がんセンター	2				2
○	札幌北楡病院	5				5
○	東北大学病院	21			1	22
	秋田大学医学部	1				1
	太田西ノ内病院	1				1



○	群馬大学医学部附属病院	9	1			10
○	埼玉県立がんセンター	2			2	4
	埼玉医科大学総合医療センター	1			1	2
○	国立がん研究センター東病院	25				25
○	千葉県がんセンター	3			1	4
○	国立がん研究センター中央病院	35	5		11	51
○	杏林大学医学部	5				5
○	東京医科大学病院	1				1
○	がん・感染症センター都立駒込病院	3				3
	東京慈恵会医科大学附属病院	3				3
	東京慈恵会医科大学第三病院	5				5
	がん研究会有明病院	1				1
○	NTT 東日本関東病院	1			2	3
○	東海大学医学部	25				25
○	金沢医科大学	6	1			7
○	福井大学医学部附属病院	1				1
	浜松医科大学					0
○	愛知県がんセンター中央病院	14	1		4	19
○	国立病院機構名古屋医療センター	6	1		1	8
○	名古屋大学医学部	5	1		2	8
○	名古屋市立大学病院	5	17	1		23
○	名古屋第二赤十字病院	15	1		4	20
○	愛知医科大学附属病院	1				1
○	三重大学医学部	6				6
○	滋賀県立成人病センター	7				7
○	京都府立医科大学	4			1	5
○	兵庫県立がんセンター	4			2	6
	広島大学病院※					0
○	国立病院機構四国がんセンター	9				9
○	愛媛大学医学部附属病院	6				6
○	国立病院機構九州がんセンター	7			2	9
○	福岡大学医学部	4			1	5
○	国立病院機構九州医療センター	2				2
○	産業医科大学	1				1
○	佐賀大学医学部	4		1		5
○	国立病院機構長崎医療センター	5				5
○	佐世保市立総合病院			1		1
○	長崎大学病院	11		5	4	20
○	熊本大学医学部	5	1			6
○	国立病院機構熊本医療センター	3	1	1	1	6
○	大分県立病院	1				1
○	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	1				1
○	今村病院分院	1	2	2		5
	登録数/予定登録数	283/360	32/44	11/130	40/70	366

※2012年12月22日 JCOG 施設として承認

#### 4. 同意説明文書中

「インターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法を受けることになった場合は、経過観察に比べて、低悪性度ATLの病状が悪化して高悪性度ATLになるまでの期間、つまり、病状が比較的緩やかな状態のままている期間が長くなり、強力な全身化学療法を要するまでの期間を延ばすことが期待されます。」とあるが、延命効果についても言及すること。

#### 【回答】

本試験のプライマリーエンドポイントが「無イベント生存期間」であるため、説明文書・同意書では上記のように記載しました。

無イベント生存期間のイベントが発生するまで期間が標準治療群に比べ、試験治療群で延長することが期待され、その結果、生存期間も延長することが期待されるため、説明文書・同意書「8. 臨床試験の参加に伴って期待される利益と予想される不利益」に以下内容を追記しました。

「…。

インターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法を受けることになった場合は、経過観察に比べて、低悪性度ATLの病状が悪化して高悪性度ATLになるまでの期間、つまり、病状が比較的緩やかな状態のままている期間が長くなり、強力な全身化学療法を要するまでの期間を延ばすことが期待されます。

その結果、現時点では断定できませんが延命効果も認められるのではないかと期待しています。…。」

#### 5. 同意説明文書中

「この臨床試験の結果、インターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法の効果が確認できた場合には、インターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法が新たな標準治療となります。その後、インターフェロン $\alpha$ 、ジドブジンを製造販売している企業が、保険診療として使えるように承認申請を行う可能性があります。承認された場合、将来のATLの患者さんは保険診療としてインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法を受けることができるようになります。」とあるが、この試験結果のみで標準治療になると断定できるのか。

#### 【回答】

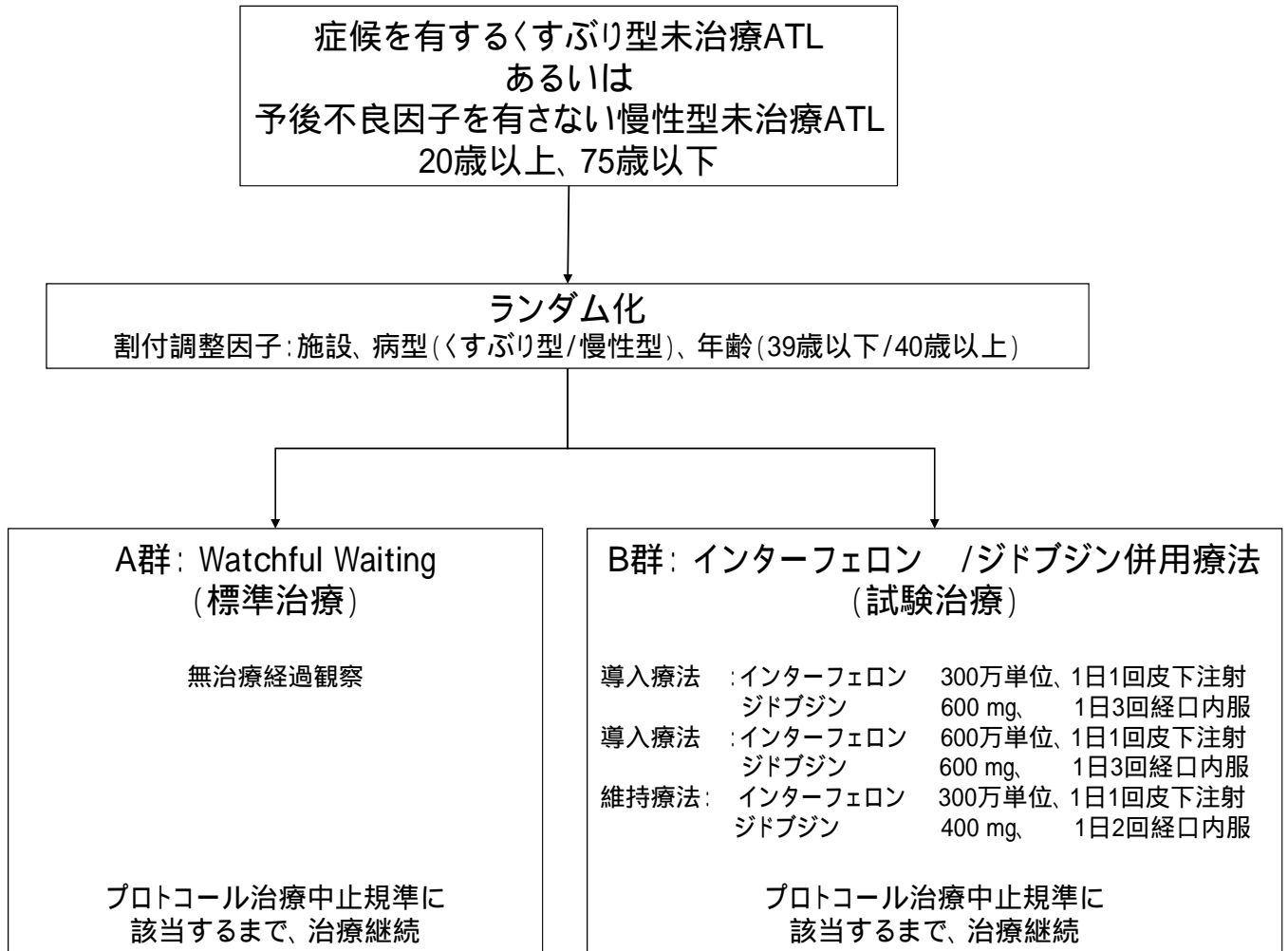
われわれは「科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療」のことを標準治療と呼んでおり（JCOGポリシー基本規約より）、本試験の同意説明文書の2ページの注釈でも下記のように標準治療を定義しております。

※3：標準治療：現在までに効果が科学的に証明されている治療法や、大規模な臨床試験によって得られた証拠に基づいて行われる治療を指します。または、他の治療よりもよいと考えられ、これまで広く行われてきた治療を指すこともあります。

これまで本試験の対象に対する臨床試験のエビデンスは非常に少ない状況ですので、本試験の結果がポジティブとなりましたら、間違いなくインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法は「科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療」となります（本試験の結果をもって、インターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法がATLの治療を行う専門家の中では標準治療になると断言できます）。

ATLの治療を行う専門家の中で標準治療と見なされることと、製薬企業による薬事法上のいわゆる公知申請を行うこととは別であり、本試験の結果が公表され、治療ガイドラインに掲載されるなどインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法の有効性ならびに安全性が医学薬学上公知と見なされる状況になり、さらに患者会の支援や関連学会から要望が出された場合には、インターフェロン $\alpha$ 、ジドブジンを製造販売している企業が薬事法上の適応拡大を目的とした承認申請（いわゆる公知申請）を行う予定です。

## - 医療技術の概要図 -



# 薬事承認申請までのロードマップ

欧米での現状 海外での後ろ向き調査で少数例に明らかな有効性が報告されている  
 薬事承認: 米国(有・無) 欧州(有・無)  
 ガイドライン記載: (有・無) 進行中の臨床試験(有・無)  
 →米国NCCNガイドライン  
 くすぶり型・慢性型・急性型ATLに対する初回治療と維持投与(category 2A)

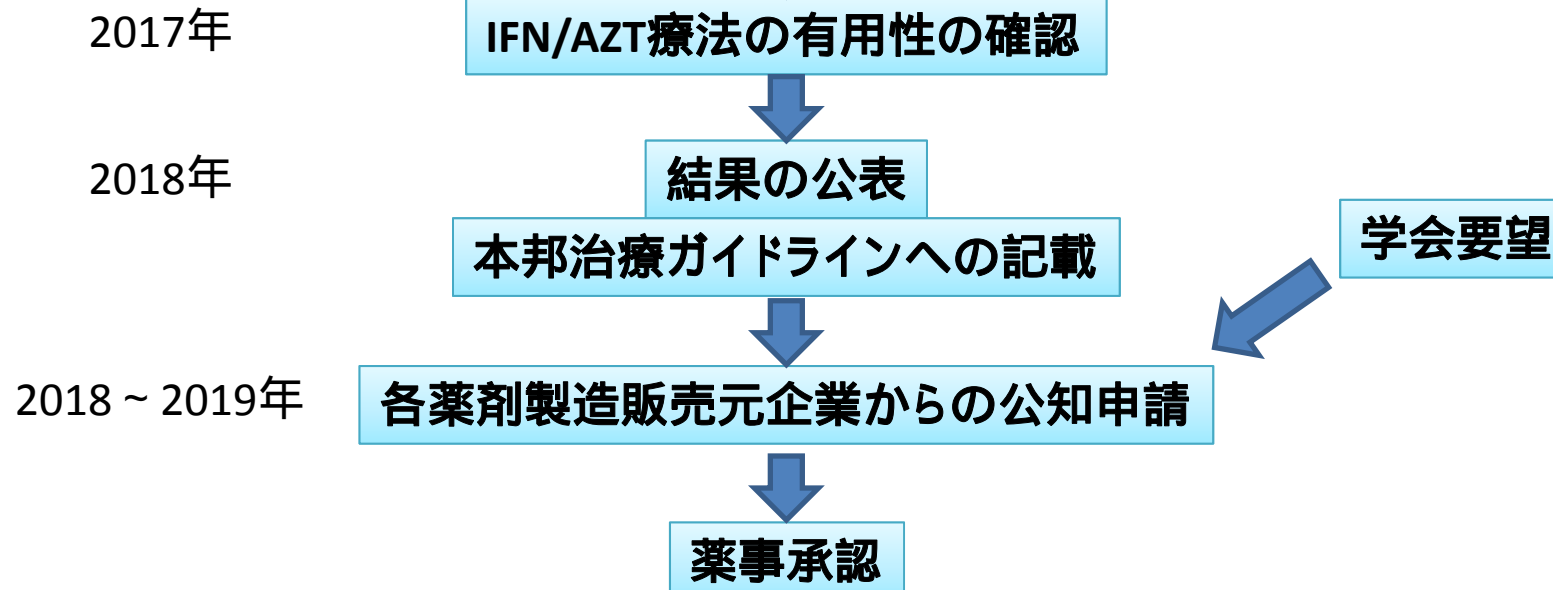
## 先進医療B下第 相試験

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/ジドブジン併用療法と  
 Watchful Wating療法のランダム化比較試験

主要評価項目: 無イベント生存期間

副次的評価項目: 全生存期間、無全身療法生存期間、無追加治療生存期間、奏効割合、有害事象発生割合

登録期間: 3年 追跡期間: 登録終了後2年 総研究期間: 5年 (2012年～2017年)



【別添1】「成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

以下の条件を全て満たす患者を対象とし、参加施設で評価のうえ選定する。

- 1) 抗 HTLV-1 抗体が陽性で、血液細胞学的または病理組織学的に末梢性リンパ系腫瘍と診断され、表面形質から T 細胞由来であることが証明されていること。
- 2) 以下の①または②に該当する患者。

① 症候を有するくすぶり型 ATL

以下の (1) ~ (5) をすべて満たす。

(1) リンパ球数（正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和）  $< 4,000/\text{mm}^3$

(2) LDH  $\leq 1.5N$ （ $1.5 \times$ 施設基準値上限）

(3) 補正 Ca 値\*  $< 11.0 \text{ mg/dL}$

\* 補正 Ca 値は以下の式で求める。

血清アルブミン値  $\geq 4.0 \text{ (g/dL)}$  の場合：補正カルシウム値 (mg/dL)  
= 総カルシウム値 (mg/dL)

血清アルブミン値  $< 4.0 \text{ (g/dL)}$  の場合：補正カルシウム値 (mg/dL)  
= 総カルシウム値 (mg/dL) -  $0.8[\text{アルブミン (g/dL)} - 4]$

mEq/L で血清 Ca 値が報告されている施設では、2 倍の値に換算して mg/dL の値とする。

(4) リンパ節\*\*、肝臓、脾臓、中枢神経、骨、腹水、胸水、消化管のいずれにも ATL による病変が存在しない

\*\* 臨床的に ATL が浸潤していると判断されるリンパ節腫大がない。

長径 1.5 cm 以上のリンパ節腫大が認められる場合は、組織学的に ATL 病変でないことが確認されている場合のみ適格とする。

(5) 以下 i)、ii) のいずれかを満たす

i) 皮膚、肺に組織学的に証明された ATL 病変を認めない、且つ、異常リンパ球の割合  $\geq 5\%$  の場合に以下を満たす

- 登録前 1 年以内にニューモシチス肺炎、深在性真菌症、サイトメガロウイルス感染症、汎発化水痘・帯状疱疹ウイルス感染症、糞線虫症などの日和見感染の既往を有する。ただし、登録時に日和見感染が完治している場合のみ適格とする（再発予防のための維持療法を継続していてもよい）。

ii) 皮膚、あるいは、肺に組織学的に証明された ATL 病変を認める（日和見感染の既往は問わない。ただし、既往を有する場合は、登録時に日和見感染が完治している場合のみ適格とする〔再発予防のための抗生剤（抗菌薬）、抗真菌薬、抗ウイルス薬の投与は継続していてもよい〕）

② 予後不良因子を有さない慢性型 ATL

以下の (1) ~ (6) をすべて満たす。

(1) リンパ球数（正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和）  $\geq 4,000/\text{mm}^3$

- (2) LDH  $\leq 1.5N$  (1.5×施設基準値上限)
- (3) 補正 Ca 値\*  $< 11.0$  mg/dL
- (4) 中枢神経、骨、腹水、胸水、消化管のいずれにも ATL による病変が存在しない
- (5) 以下 i)、ii) のいずれかを満たす
  - i) 組織学的に証明された ATL 病変を認めない、且つ、異常リンパ球の割合  $\geq 5\%$
  - ii) 皮膚、肺、リンパ節、肝、脾のいずれかに組織学的に証明された ATL 病変を認める
- (6) 予後不良因子を有さない（登録直近の連続する 2 回以上の検査で以下の i) ~iii) をすべて満たすこと。検査は登録前 2 か月以内に 13 日間以上の間隔をあけて実施する〔2 週間隔の同一曜日の 2 回の検査は許容〕
  - i) 血清 BUN  $\leq$  施設基準値上限
  - ii) 血清 LDH  $\leq$  施設基準値上限
  - iii) 血清アルブミン  $\geq$  施設基準値下限
- 3) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 4) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0~1 である (PS は必ずカルテに記載すること)。
- 5) 以下の①と②の両方を満たす。
  - ① ATL に対する治療歴がない。

ただし、レチノイドの内服・注射、副腎皮質ホルモン剤の内服・注射、外用抗がん剤、外用レチノイド、皮膚病変に対する外科的切除、局所放射線照射、紫外線療法、光線力学療法 (photodynamic therapy) は、その最終治療日から登録日まで 28 日以上経過していれば治療歴には含めない。

また、抗ヒスタミン剤の内服、外用抗がん剤と外用レチノイドを除く外用剤 (外用副腎皮質ホルモン剤、外用抗ヒスタミン剤) は使用時期を問わず治療歴には含めない (登録日に投与されていても可)。
  - ② 他のがん種に対して、化学療法、インターフェロン製剤 ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ )、AZT、放射線治療のいずれの治療歴もない。
- 6) 登録前 28 日以内の心臓超音波検査による計測にて、左室駆出率 (Ejection fraction:EF)  $\geq 50\%$  である。
- 7) 以下のすべての条件を満たす。(すべての検査項目は登録前 14 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 2 週間前の同じ曜日の検査は許容する。)
  - ① 好中球数  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - ② ヘモグロビン  $\geq 9.0$  g/dL
  - ③ 血小板数  $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
  - ④ 総ビリルビン  $\leq 2.0$  mg/dL
  - ⑤ AST (GOT)  $\leq 100$  IU/L
  - ⑥ ALT (GPT)  $\leq 100$  IU/L
  - ⑦ 血清アルブミン くすぶり型  $\geq 3.0$  g/dL、慢性型 ATL  $\geq$  施設基準値下限
  - ⑧ 血清クレアチニン  $\leq 2.0$  mg/dL
  - ⑨ PaO<sub>2</sub>  $\geq 65$  torr (room air)
- 8) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

以下の条件のいずれかに該当する患者は除外する。

- 1) 活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない）。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 38℃以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性。
- 5) スミフェロン注 DS 中の成分（インターフェロン $\alpha$ 、ポリソルベート 80、トロメタモール、グリシン）に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 6) レトロビルカプセル中の成分（ジドブジン、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、酸化チタン）に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 7) ワクチン等生物学的製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 8) 小柴胡湯を投与中の患者
- 9) イブプロフェン投与中の患者
- 10) 自己免疫性肝炎を合併している。
- 11) 試験への参加が困難と判断される精神病または精神症状を合併している。
- 12) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
- 13) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 14) コントロール不良の高血圧症を合併している。
- 15) 不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往、心筋症、心不全、抗不整脈薬で治療中の不整脈を有する
- 16) HBs 抗原陽性である。
- 17) HCV 抗体陽性である。
- 18) HIV 抗体陽性である。患者同意が得られず未検の場合は登録可。
- 19) 間質性肺炎や肺線維症（いずれも胸部 CT にて、両側性に間質性異常陰影を認める場合）、高度の肺気腫のいずれかを有する



【別添2】「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/ジドブジン併用療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

無イベント生存期間（血液検査、画像データ、特定の new 病変の出現に基づく急性転化をイベントとし、全適格例を対象に、施設以外の割付調整因子を層とする層別ログランク検定により評価する。）

※無イベント生存期間に関する感度解析（探索的解析）

本試験では試験治療（IFNα/AZT療法）群の検査間隔が標準治療（Watchful Waiting）群の検査間隔よりも短い規定となっている。そのため、試験治療（IFNα/AZT療法）群はA群に比して無イベント生存期間が系統的に短く評価される可能性がある。このような検査間隔の群間差によって、「無イベント生存期間」に基づく判断への影響が生じるか否かを考察するため、以下の感度解析を行う。すなわち、プライマリーエンドポイントである無イベント生存期間に関して、結果の頑健性を調べるため以下の（1）、（2）の方針に基づく2通りの感度解析を行う。

- （1）試験治療（IFNα/AZT療法）群の患者のうち、血清補正Ca値、血清LDH値の異常によりイベントとなったケース（11.3.1.の③、④に該当してイベントとなったケース）のイベント日を、仮に検査間隔が8週間であった場合の検査日にずらし「12.1. 主たる解析と判断規準」に準じた方法で行う解析
- （2）8週間区切りとした生命表法に基づく年次無イベント生存割合の推定

副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）

全生存期間、無急性転化生存期間、無全身療法生存期間、無追加治療生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、Grade 4の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合

【エンドポイントの定義】

- 無イベント生存期間（event-free survival）

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

イベント	イベント日
①あらゆる原因による死亡	死亡日
②くすぶり型の症例 末梢血、皮膚病変、肺を除く新病変の出現 <b>慢性型（予後不良因子なし）の症例</b> 末梢血、皮膚病変、肺、肝臓、脾臓、リンパ節を除く新病変の出現 ただし、腹水、胸水はATL細胞の存在が確認された場合	・新病変の出現を認めた画像検査日 あるいは ・画像診断によらない場合は臨床診断日
③補正カルシウム値が11.5 mg/dLを超える ただし、副甲状腺機能亢進等、ATLの悪化以外が原因の場合を除く	検査日
④連続する2回の検査で血清LDH値が正常上限の1.5倍を超える	2回目の検査日

ただし、肝障害等、ATL の悪化以外が原因と判断される場合を除く

- 1) 上記①～④のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日（①～④の項目毎のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付）をもって打ち切りとする。
- 2) 追跡不能例では追跡不能となる以前でイベントがないことが確認されていた最終日（同上）をもって打ち切りとする。
- 3) ②～④のいずれのイベントも生じていない無効中止例および毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコール治療中止日でイベントとも打ち切りともせず、①～④のいずれかのイベントが観察された時点でイベントとする。転院後に転院先の医療機関などで無イベント生存期間のイベントについての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。
- 4) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①～④のいずれかのイベントが観察されるまで無イベント生存とする。

• 無急性転化生存期間（Acute transformation-free survival）

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

イベント	イベント日
①あらゆる原因による死亡	死亡日
②くすぶり型の症例 末梢血、皮膚病変、肺を除く新病変の出現 <b>慢性型（予後不良因子なし）の症例</b> 末梢血、皮膚病変、肺、肝臓、脾臓、リンパ節を除く新病変の出現 ただし、腹水、胸水は ATL 細胞の存在が確認された場合	・新病変の出現を認めた画像検査日 あるいは ・画像診断によらない場合は臨床診断日
③補正カルシウム値が 11.5 mg/dL を超える ただし、副甲状腺機能亢進等、ATL の悪化以外が原因の場合を除く	検査日
④連続する 2 回の検査で血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍を超える ただし、肝障害等、ATL の悪化以外が原因と判断される場合を除く	2 回目の検査日
⑤②～④以外で、問診、理学所見、血液検査をもとに、急性転化したと臨床的に判断された場合 <b>例)</b> <b>くすぶり型の症例</b> 末梢血、皮膚病変、肺病変の悪化/新病変の出現 <b>慢性型（予後不良因子なし）の症例</b> 末梢血、皮膚病変、肺、肝臓、脾臓、リンパ節の悪化/新病変の出現	急性転化したと臨床的に判断した日

- 1) 上記①～⑤のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日（①～⑤の項目毎のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付）をもって打ち切りとする。
- 2) 追跡不能例では追跡不能となる以前でイベントがないことが確認されていた最終日（同上）をもって打ち切りとする。
- 3) 毒性や患者拒否などの理由によるプロトコル治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコル治療中止日でイベントとも打ち切りともせず、①～⑤のいずれかのイベントが観察された時点でイベントとする。転院後に転院先の医療機関などで無イベント生存期間のイベントについての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。
- 4) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①～⑤のいずれかのイベントが観察されるまで無急性転化生存とする。

• 無追加治療生存期間（additional treatment-free survival）

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

イベント	イベント日
①あらゆる死亡	死亡日
②ATLに対する局所療法の開始 外用剤（抗がん剤） 外用剤（レチノイド） 外科的切除 局所放射線照射 紫外線療法 光線力学療法（photodynamic therapy）	局所療法開始日
③ATLに対する全身療法の開始 全身化学療法の開始 経口・経静脈的レチノイドの開始 経口・経静脈的副腎皮質ホルモン剤の開始	全身療法開始日

- 1) 上記①～③のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日（①～③の各項目のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付）をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で無イベントが確認されていた最終日（同上）をもって打ち切りとする。
- 2) ②と③のいずれのイベントも生じていない無効中止例および毒性や患者拒否などの理由によるプロトコル治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコル治療中止日ではイベントとも打ち切りともせず、局所療法もしくは全身療法の開始をもってイベントとする。局所療法も全身療法も追加されずに死亡した場合は死亡日でイベントとする。転院後に転院先の医療機関などで無追加治療生存期間のイベントについての情報が得られた場合は、診断の根拠や治療内容が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。
- 3) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①～③のいずれかのイベントが観察されるまで無イベント生存とする。
- 4) B群における維持療法中の元量復帰（6.3.3.）は、追加治療とはせず、①～③のいずれかのイベン

トが観察されるまで無追加治療生存とする。

- 無全身療法生存期間（other systemic treatment-free survival）

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

イベント	イベント日
①あらゆる死亡	死亡日
②ATL に対する全身療法 全身化学療法の開始 経口・経静脈的レチノイドの開始 経口・経静脈的副腎皮質ホルモン剤の開始	全身療法開始日

- 1) 上記①、②のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日（①、②の各項目のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付）をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前でイベントがないことが確認されていた最終日（同上）をもって打ち切りとする。
- 2) ②のイベントが生じていない無効中止例および毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコール治療中止日ではイベントとも打ち切りともしない。転院後に転院先の医療機関などで無全身化学生存期間のイベントについての情報が得られた場合は、診断の根拠や治療内容が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。
- 3) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①、②のいずれかのイベントが観察されるまで無全身療法生存とする。

- 奏効割合（ORR: overall response rate）

全適格例における試験治療群（IFN/AZT 療法群）の患者のうち、総合効果が PR 以上（CR、PR）である患者の割合を奏効割合とする。

- 全生存期間（OS : Overall survival）

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- 1) 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可）。
- 2) 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

- 有害事象発生割合

B 群（IFN/AZT 療法群）ではプロトコール治療の一部以上が施行された患者（全治療例）、A 群（Watchful Waiting 群）では全登録例を対象として、以下の有害事象の頻度を求め、それぞれ Grade 3 以上の有害事象の発現割合、Grade 4 の有害事象の発現割合を求める。

B 群ではプロトコール治療の最終治療日から 30 日以内の全ての有害事象、最終治療日から 31 日以降はプロトコール治療と因果関係がある有害反応を、A 群ではプロトコール治療中止日から 30 日以内までの有害事象を解析に含める。ただし、両群ともプロトコール治療中止日から 30 日以内に全身化学療法が開始された場合、それ以降はプロトコール治療と因果関係がある有害反応のみを解析に含める。

不適格患者を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセ

ンターと協議の上決定する。

以下は CTCAE v4.0 による Grade を評価・記録する。(化学療法-有害事象評価)

- 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- 心臓障害：心房細動、胸痛（心臓性）、洞性頻脈
- 内分泌障害：甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症  
※甲状腺機能異常を疑う場合は、甲状腺機能の検査を追加の上、評価を行う。甲状腺機能異常を疑わない場合は、Grade 0 として判定する。
- 眼障害：網膜症  
※自覚症状がある場合は眼底検査を追加。眼の自覚症状が無い場合は Grade 0 として判定する。
- 胃腸障害：腹痛、便秘、下痢、鼓腸、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
- 全身障害および投与局所様態：悪寒、顔面浮腫、四肢浮腫、疲労、発熱、インフルエンザ様症状、注射部位反応、倦怠感、非心臓性胸痛、疼痛
- 免疫系障害：自己免疫障害
- 感染症および寄生虫症：敗血症、感染性小腸結腸炎、肺感染
- 代謝および栄養障害：食欲不振
- 筋骨格系および結合織障害：関節痛、筋肉痛
- 神経系障害：浮動性めまい、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー
- 精神障害：激越、錯乱、不眠症、譫妄、妄想、うつ病、幻覚、躁病、自殺企図
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：咳嗽、呼吸困難、肺臓炎
- 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、斑状丘疹状皮疹

• **Grade 4 の非血液毒性発生割合**

全治療例を分母として、11.3.8.の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される Grade 4 の非血液毒性<sup>\*</sup>が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0 における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」  
「CD4 リンパ球減少」

• **早期死亡割合**

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。

• **治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)**

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される死亡の数を分子とする割合。

**【別添3】「成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：登録期間：3年。追跡期間：登録終了後2年。総研究期間：5年

予定症例数：A群：Watchful Wating 群 37名、B群：IFN $\alpha$ /AZT 療法群 37名、計 74名

うち、既実績のある症例数：0例

なお、本試験は以下 1) -4) の流れで実施することとする。

- 以下の2医療機関で患者登録を開始する。

申請医療機関：国立がん研究センター東病院

調整医療機関：国立がん研究センター中央病院

- 試験治療群(B群:IFN $\alpha$ /AZT療法群)に登録された患者2名〔標準治療群(A群:Watchful Waiting群)の患者数は問わない〕について、協力医療機関を追加申請するための評価期間として、導入療法② 1コース終了(day8-28)までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認を得る。

この間、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院での患者登録は中断しない。

- JCOG 効果・安全性評価委員会審査承認後、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、先進医療技術審査部会の審査、承認を得る。

- 国立がん研究センター東病院（申請医療機関）、国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）以外の施設について、IRB 審査承認を得た施設から順次、追加協力医療機関として先進医療 Bに係る申請手続きを行う。

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

2年無イベント生存割合を標準治療群 (Watchful Waiting 群) で 60%とし、試験治療 (IFN $\alpha$ /AZT 療法) の毒性を踏まえ 20%の上乗せが必要と考え、有意水準片側 5%、検出力 70%、登録期間 3 年、追跡期間 2 年として Schoenfeld and Richter の方法に基づき必要適格例数を算出すると、両群合計で 68 例 (必要イベント数 29) となる。若干の不適格および追跡不能等を見込み、両群合計で 74 例を予定登録数とした。

**【別添4】「成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）**

**6. 治療計画**

ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群は JCOG データセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②病型（くすぶり型/慢性型）、③年齢（39歳以下/40歳以上）で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。

**A 群：Watchful Waiting（無全身療法経過観察）群**

ATL に対する全身的な治療介入を行わず、経過観察を行う。

**B 群：IFN $\alpha$ /AZT 療法群**

1) 用量レベル

① IFN $\alpha$ （スミフェロン<sup>®</sup>注 DS）

用量レベル	用量	用法
レベル0	600 万単位/body/回	1 日 1 回・皮下注射
レベル-1	300 万単位/body/回	1 日 1 回・皮下注射
レベル-2	300 万単位/body/回	週 3 回・皮下注射*

\*週 7 日中、1 日以上の間隔を空けて 3 回行う。

② AZT（レトロビル<sup>®</sup>カプセル）

用量レベル	用量	用法
レベル0	600 mg/body/日	1 日 3 回毎食後・経口内服
レベル-1	400 mg/body/日	1 日 2 回朝夕食後・経口内服

2) プロトコール治療

「プロトコール治療中止の規準」または「休止/再開規準」の休止規準に該当するまで、IFN $\alpha$ （スミフェロン<sup>®</sup>注 DS）および、AZT（レトロビル<sup>®</sup>カプセル）の連日投与を行う。

		IFN $\alpha$ （スミフェロン <sup>®</sup> 注 DS）	AZT（レトロビル <sup>®</sup> カプセル）
導入療法①	day1-7	レベル-1	レベル0
導入療法②	day8-84	レベル0	レベル0
維持療法	Day85以降	レベル-1	レベル-1



## B群の投与・評価スケジュール

