

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 B1）

評価委員 主担当： 平田

副担当： 飛田

先進医療 の名称	インターフェロン α 皮下投与及びジドブジン経口投与の併用療法
申請医療 機関	国立がん研究センター東病院
医療技術 の概要	<p>症候を有するくすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型成人T細胞白血病・リンパ腫（Adult T-cell leukemia-lymphoma：ATL）に対する初回治療として、グローバルにはATLに対する標準的治療の一つとみなされつつある天然型インターフェロンα（IFNα）製剤とジドブジン（AZT）の併用療法（IFNα/AZT療法）の有効性と安全性を検証する。</p> <p>■A群：Watchful Waiting 群 治療介入を行わず、経過観察する。増悪となった場合は、プロトコール治療を中止し、VCAP-AMP-VECP療法などの抗悪性腫瘍剤による全身的な化学療法を開始する。</p> <p>■B群：IFNα/AZT療法群 レトロビル[®]カプセル（100 mg）6カプセルを毎食後分3で、連日経口投与する。IFNαはスミフェロン[®]注DS 300万単位を1日1回連日皮下投与で開始し、day8から600万単位に増量する。</p> <p>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（100 mg）4カプセルを朝夕食後分2で連日経口投与、スミフェロン[®]注DS 300万単位を連日皮下投与に減量する。増悪となった場合は、プロトコール治療を中止し、VCAP-AMP-VECP療法などの抗悪性腫瘍剤による全身的な化学療法を開始する。</p> <p>とし、標準治療であるWatchful Waiting（無全身療法経過観察）と比較し検証する。</p> <p>○主要評価項目：無イベント生存期間 ○副次評価項目：</p>

	<p>安全性評価基準：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</p> <p>有効性評価基準：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、用量強度 (dose intensity)</p> <p>○目標症例数： 38 例 (登録症例数：38 例)</p> <p>○試験期間： 2013年 8 月～2026年 3 月</p>
<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>○有効性の評価結果</p> <p>最終解析（観察期間中央値45.4か月）において、primary endpoint である無イベント生存期間の中央値は、A群とB群でそれぞれ2.3年と7.1年であった。病型（くすぶり型/慢性型）を層とした層別 log-rank 検定による片側 p 値は 0.34 であり、多重性を調整した有意水準（0.049）を下回らず、A群に対するB群の優越性は証明されなかった。また、病型（くすぶり型/慢性型）を層とした層別 Cox 回帰によるB群のA群に対するHRと95%信頼区間は0.835であった。</p> <p>Secondary endpointsでは、全登録例（38人）での全生存期間は、中央値がA群とB群とも推定不能で、その95% CIはそれぞれ2.6年-not estimableと4.7年-not estimableであり、B群のA群に対する層別しないCox回帰によるハザード比と95% CIは、0.936（0.328-2.670）であった。無急性転化生存期間の中央値は、A群とB群でそれぞれ1.8年と7.0年であり、B群のA群に対する層別しないCox回帰によるハザード比と95% CIは、0.684（0.306-1.531）であった。無全身療法生存期間中央値は、A群とB群でそれぞれ1.8年と6.8年であり、B群のA群に対する層別しないCox回帰によるハザード比と95%信頼区間は、0.789（0.347-1.795）であった。無追加治療生存期間中央値は、A群とB群でそれぞれ1.8年と3.0年であり、B群のA群に対する層別しないCox回帰によるハザード比と95% CIは、0.913（0.422-1.978）であった。奏効割合は、A群22.2%、B群55.0%であった。B群の用量強度 (dose intensity) について、IFNα と AZT の中央値と四分位範囲はそれぞれ36.4%（30.3-53.7%）、83.0%（65.3-97.6%）であった。</p> <p>○安全性の評価結果</p>

本試験において、治療関連死亡は認めなかった。担当医報告による原病死・治療関連死以外の死亡は、A群で疾患進行後の造血幹細胞移植を含む後治療による治療関連死が2人、肺炎による死亡が1人、B群で原因不明の突然死が1人発生した。

B群の心停止例は、自宅で倒れているところを家族が発見し救急搬送されたが、心肺停止となり心肺蘇生を行ったものの死亡された。最終プロトコール治療日から228日経過しており、プロトコール治療との因果関係なしと判断した。

プロトコール治療中、または最終プロトコール治療日から30日以内の死亡は、A群で他病死が1人発生し、B群では認められなかった。

その他、重篤な有害事象としては、Grade 4はA群でpneumonitis (Watchful Waitingとの因果関係；unrelated、転帰：死亡)が1件、B群で高トリグリセリド血症(治療との因果関係；unlikely、転帰：回復)が1件、AST (GOT) 増加(治療との因果関係；unrelated)が1件あった。Grade 3は、A群で末梢神経感染(带状疱疹、因果関係；unrelated、転帰：軽快)、B群で末梢神経感染(带状疱疹、因果関係；possible、転帰：軽快)、脊椎骨折(因果関係；unlikely)、ANCA関連血管炎による急速進行性糸球体腎炎(因果関係；possible)、蕁麻疹(因果関係；probable)が各1件発生した。そのほか、予期されるものとしてA群ではALT (GPT) 増加1人、肺感染1人、頭痛1人、B群ではALT (GPT) 増加5人、AST (GOT) 増加、食欲不振が各2人、発熱性好中球減少/発熱、注射部位反応、感染性小腸結腸炎、肺感染、低ナトリウム血症、高血糖が各1人で発生した。

○本試験における逸脱：

本試験の最終解析結果が判明した時点で治療を継続していたB群の患者1名に対して、患者本人のプロトコール治療継続の希望、治療中止の受容にかかる時間に対する倫理的配慮から、当該プロトコール治療の継続を保険外併用療養費制度の範囲で実施した。この対応においてはあらかじめ厚労省への相談を実施しておらず研究計画書の規定手順からの逸脱に該当した。今後、同様の事案が生じ得る場合には、結果の内容によらず、速やかに所管部局へ相談を行い、手続きの適切性を確認した上で対応を進めることとする。

	<p>○結論</p> <p>症候を有するくすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型 ATL に対する初回治療として、IFNα/AZT 療法が、標準治療である Watchful Waiting（無全身療法経過観察）に対して、primary endpoint である無イベント生存期間のほか、事前に規定していたいずれの secondary endpoint においても、IFNα/AZT 療法が良好な傾向はあったものの、統計学的な有意差は検証できなかった。従って、標準治療である Watchful Waiting（無全身療法経過観察）が引き続き有用な治療法である。</p>
臨床研究 登録 ID	UMIN000011805、jRCTs031180169

主担当： 平田

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
-----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

コメント欄：

本研究の主目的は、症候を有するくすぶり型および予後不良因子を有さない慢性型 ATL に対する初回治療として、IFN α /AZT 療法が標準治療である Watchful Waiting 療法に対し、無イベント生存期間を主要評価項目として優越性を検証することである。

本試験では、試験治療群 20 例、対照群 18 例が登録され、無イベント生存期間の比較が行われた。その結果、試験治療群において良好な傾向は認められたものの、統計学的に有意な改善は認められなかった。副次評価項目についても同様の結果であった。

当初の計画では 74 例の登録を予定し、2 年間で主たる解析に必要なイベント数が得られる見込みであった。しかし、登録患者数の大幅な増加が見込めなかったことに加え、また企業との薬剤無償提供の交渉の中で薬剤使用量を抑制せざるを得ない状況から、登録数を 38 例へ変更するとともに、主たる解析に必要なイベント数を確保する目的で追跡期間を登録終了後 7 年へ延長する研究計画の変更が行われた。これらのことから、本試験結果のみをもって従来の医療技術と十分に比較評価することは困難であり、E と判断する。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
-----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

コメント欄：

IFN α /AZT 療法では、未知の有害事象として、感染性小腸結腸炎、脊椎骨折、ANCA 関連血管炎による急速糸球体腎炎を認め注意が必要なものの、Grade3 以上の血液毒性・非血液毒性に関しては、ATL に対する化学療法と突出して多い有害事象ではないことから B と判断する。

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

総合的なコメント欄	<p>症候を有するくすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型ATLに対して初回治療として、IFNα/AZT療法が標準治療であるWatchful Waitingに対し主要評価項目として、優越性を検証できなかったものの、RCTを設計するのが困難な希少疾病であり、重要なエビデンスを創出した重要な研究と考える。</p> <p>本試験において「6.2.1. プロトコール治療完了の定義」の逸脱があり、今後、同様の事案が生じ得る場合には、最終解析結果の内容にかかわらず、所管部局へ速やかに相談を行い、研究計画書等との整合性を確認のうえ、必要な手続きを適切に実施する体制を徹底し、再発防止に努めて頂きたい。</p>
-----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>本試験では、主要評価項目での優越性を示すことができなかった。したがって現時点で本試験の結果をもって薬事承認申請に持ち込むことはできないと考えられる。薬事承認を目指すのであれば、臨床的な有用性を示す新たな試験が必要と考える。しかしながら、安全性の観点からIFNα/AZT療法の臨床データは貴重であり、参考資料としての活用も考慮して頂きたい。</p>
--------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

副担当： 飛田

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p>
-----	------------------------------------

	<p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>有効性について、主要評価項目である無イベント生存期間、副次評価項目である全生存期間、無急性転化生存期間、無追加治療生存期間、無全身療法生存期間のKaplan-Meier 曲線において、本併用療法群は標準治療群と比べて短期的な観察期間内ではいずれも上回っているが、少数例かつ追跡期間が 7 年間に変更された影響により群間比較では統計学的な有意差は認められていないこと、最終的な研究者側の考察、今後の開発予定がないことを考慮して E と判断しています。</p> <p>なお、プロトコルの規定上、主たる解析結果が判明するまでプロトコル治療を継続することが可能であり、最終解析結果判明時点に継続されていた 1 名に対する対応の状況は理解できるものの不十分であった点については、迅速に関連部署への報告がなされるよう再発防止に努めていただきたい。</p>	

<p>安全性</p>	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本併用療法によって、各薬剤の安全性を大幅に上回る傾向は認められていないものの、未知の有害事象（感染性小腸結腸炎、脊椎骨折、ANCA 関連血管炎による急速糸球体腎炎、いずれも Grade3）が発現していることから、B と判断しています。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
---------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

コメント欄：