

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：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

2026年2月20日

所属・氏名：国立がん研究センター東病院 南 陽介

1. 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に関する薬事承認申請等を含む今後の開発戦略に関して、現時点での規制当局や企業等との検討状況についてご説明頂きたい。

【回答】

本試験の結果が negative であったことから、本治療を本邦に導入する意義は乏しいと判断し、現時点で規制当局や企業等との検討の予定はありません。

2. 本試験においては、治療関連死亡は認めなかったものの担当医報告による現病死・治療関連死以外の報告が認められております。その死亡に至る経過を説明し、試験治療と因果関係なしとした根拠をご説明頂きたい。

【回答】

以下に治療関連死亡は認めなかったものの担当医報告による現病死・治療関連死以外の報告があった4例についてお示しいたします。4例中1例が、B群：試験治療群（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）でしたので、試験治療と因果関係なしとした根拠を次項表中に記入いたしました。

群	死因	最終治療日から死亡日までの日数	詳細	グループ検討結果
B	不明	228日	<p>自宅で倒れているところを奥さんに発見され、近医へ救急搬送された。到着後、心肺停止となり CPR が開始され、一度 VF になり除細動もされ recovery したものの、その後また心静止、死亡された。</p> <p>【試験治療と因果関係なしとした根拠】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の最終日から 228 日経過後に突然発生したイベントであり、時間的な推移と発症様式から因果関係はないと判断した。</p>	不明
A	その他	登録日より 856日	同種移植後に合併した血栓性微小血管障害 (TMA) の進行による多臓器不全	後治療による治療関連死
A	後治療による治療関連死	登録日より 955日 中止判定日より 748日	<p>血縁者間同種移植後、慢性 GVHD の遷延、免疫抑制剤長期使用に伴う CMV 感染症を繰り返していた。免疫学的な機序による血球減少もあり、死亡日早朝より出血性ショックでレベル低下、バイタル安定せず。意識レベル低下を認め DNR となり永眠された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プロトコール治療を無効中止後、同種造血幹細胞移植（骨髄非破壊的/血縁者間）施行 ・移植から死亡日までの日数は 534 日 	後治療による治療関連死
A	他病死	登録日より 733日 中止判定日より 0日	肺炎発症のため近医に入院。転院を考えていた入院 4 日後の 8:30 に心肺停止で死亡。	他病死

A 群:標準治療群(無治療経過観察)

B 群:試験治療群(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)

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名: 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

2026年3月5日

所属・氏名: 国立がん研究センター東病院 南 陽介

1. P104 12. 3. 3 死亡、その他の重篤な有害事象・・・の項目に ANCA 関連血管炎による急速系球体腎炎のことが B 群で発生していると記載があります (P103 には Grade3、possible と記載) 一方で、P91 の 12. 2. 2有害事象の表示～P95 12. 2. 3有害事象の分析の項目には上記の ANCA 関連血管炎による急速系球体腎炎の記載がありません。どのように整理されているか、ご教示願います。

【回答】

総括報告書「12.2.2.有害事象」は、研究計画書「11.3.7. 有害事象発生割合」で定めました症例報告書で定型項目として収集する有害事象を集計・表示したものになります。

一方、総括報告書 12.3.以降には、上記定型項目以外で報告された有害事象をそれぞれ記載しております。従いまして、本試験で観察された有害事象全体は、12.2.2 の定型項目として収集した有害事象と、12.3.以降の定型項目以外の有害事象を合わせたものとなります。

ANCA 関連血管炎による急速系球体腎炎は定型項目には含まれておらず、定型項目以外の有害事象として報告されたものであるため、13.3 以降に記載いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名: 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

2026年3月11日

所属・氏名: 国立がん研究センター東病院 南陽介

1. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2において、「本試験で観察された有害事象全体は、12.2.2の定型項目として収集した有害事象と、12.3以降の定型項目以外の有害事象を合わせたものとなります。」と回答頂きました。総括報告書P89の12.1安全性の解析の項で用いられている「有害事象」について、対象とされている範囲を説明してください。

【回答】

12.1 安全性の解析の項で用いられている「有害事象」は、定型項目として収集した有害事象と、定型項目以外の有害事象を合わせたものになります。

2. B群で認められた未知の有害事象について説明してください。

【回答】

B群で認められた未知の有害事象はGrade3の感染性小腸結腸炎、Grade3の脊椎骨折、Grade3のANCA関連血管炎による急速系球体腎炎の3件(総括報告書p102~103)であり、このうち試験治療との因果関係をpossibleと判断した未知の有害事象はGrade3のANCA関連血管炎による急速系球体腎炎になります。

このGrade3のANCA関連血管炎による急速系球体腎炎の経過は以下のとおりです。2016/9/6プロトコル治療開始。2021/8月、職場検診にて尿蛋白、尿潜血指摘。その後、検尿異常(尿蛋白2+~3+、尿潜血3+、肉眼的血尿なし)が持続、2022/4/28、臨床的にANCA関連血管炎による急速進行性系球体腎炎と判断し、ステロイドパルス療法+リツキシマブ療法を行い、改善傾向となっています。後日、腎生検によって病理学的にもANCA関連血管炎による急速進行性系球体腎炎と診断されています。

ANCA関連血管炎による急速進行性系球体腎炎は自己免疫疾患に分類されます。

本事象は、試験治療と関係なく偶発的に発生した可能性もありますが、スミフェロン注DS電子添文に「自己免疫現象によると思われる症状・徴候[甲状腺機能異常(0.1~5%未満);潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、1型糖尿病、多発性筋炎、溶血性貧血、肝炎、SLE(いずれも0.1%未満);重症筋無力症(頻度不明)の増悪又は発症等]」との記載があることから、試験治療との因果関係をpossibleとし、添文に「自己免疫現象によると思われる症状・徴候」との記載はありますが、「ANCA関連血管炎による急速進行性系球体腎炎」の記載はないため「未知」として報告しております。

3. 評価項目である 9.5.1.3 早期死亡割合について、総括報告書のどこに記載がありますでしょうか。記載が無いようであれば追記ください。

【回答】

本試験の試験治療群において、早期死亡(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 群の 1 例のみで B 群は該当がなく(総括報告書 p96)、早期死亡割合は A 群 5.6%(1/18)、B 群は 0%でした。なお、試験治療群における治療関連死亡も該当がなく(総括報告書 p96～97)、治療関連死亡発生割合は 0%でした。

これらについて、以下の下線部分を総括報告書 p104 に追記いたします。

12.3.3. 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察:

「12.3.1.1 死亡」の通り、試験治療群における早期死亡・治療関連死亡は該当なしであり、早期死亡割合(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 日以内の死亡の割合)、治療関連死亡発生割合はいずれも 0%であった。その他、前項までに提示した結果より、試験治療に関連して死亡リスクが上昇することは否定的である。

以上