

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【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

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 52

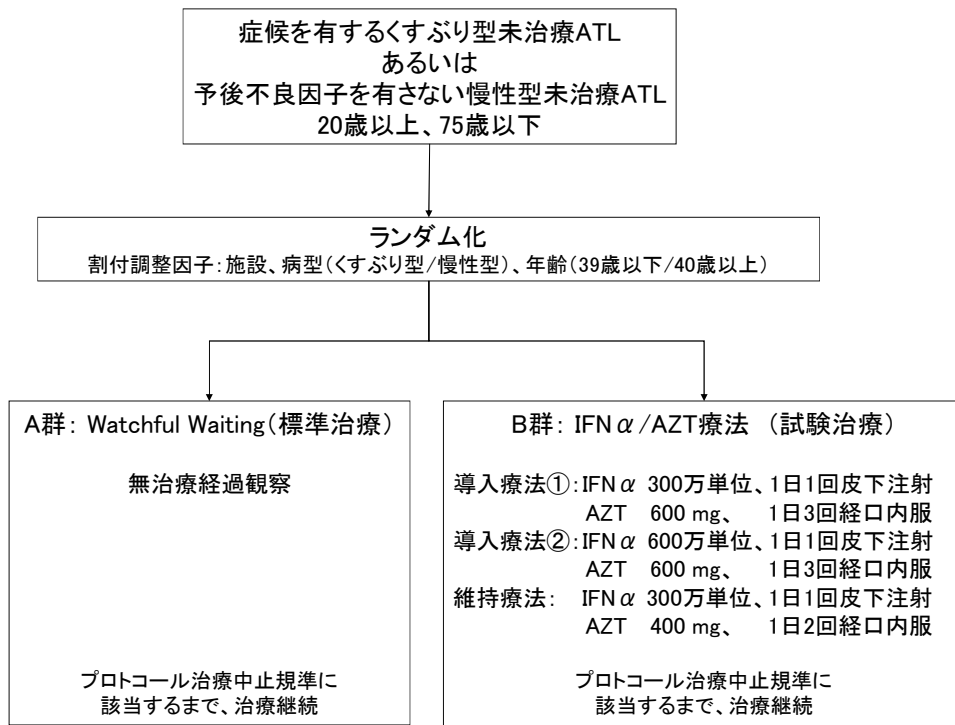
インターフェロン α 皮下投与及びジドブジン経口投与の併用療法

【適応症】

成人T細胞白血病リンパ腫（症候を有するくすぶり型又は予後不良因子を有さない慢性型のものに限る。）

【試験の概要】

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・リンパ腫を対象に天然型インターフェロン α （IFN α ）製剤とジドブジン（AZT）の併用療法（IFN α /AZT療法）の有用性を検討する多施設共同前向きランダム化比較試験。主要評価項目は無イベント生存期間。登録期間3年、追跡期間2年。



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。

B群 (IFN α /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。IFN α 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、day 8から600万単位に増量する。

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 (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。

<プロトコール治療完了規準>

本試験では、増悪または毒性による中止規準に該当しない限りプロトコール治療は継続されるため、プロトコール治療完了はない。

【医薬品・医療機器情報】

- ・スミフェロン[®]注 DS300万 IU、600万 IU
製造販売元：大日本住友製薬株式会社 (提供企業)
- ・レトロビル[®]カプセル 100 mg
販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社 (提供企業)

【実施期間】

2013年9月 (試験開始予定) ~2018年9月

【予定症例数】

A群：Watchful Waiting群 37名、B群：IFN α /AZT療法群 37名、計 74名

【現在の登録状況】

0名 (試験開始前)

【主な変更内容】

- ① 追加協力医療機関申請までの流れの変更
- ② 安全性情報の取扱いに関する記載の変更
- ③ Secondary endpoint (服薬コンプライアンス) の追加
- ④ 試験治療群 (IFN α /AZT療法群) における登録後プロトコール治療開始までの期間の変更
- ⑤ 登録前検査/評価日の変更
- ⑥ プロトコール治療中止規準の修正

- ⑦ 予期される有害反応の追記
- ⑧ 主たる解析対象集団の変更
- ⑨ バイオバンク参加に関する記載の追記
- ⑩ 倫理的事項の追記
- ⑪ その他記載の整備

【変更申請する理由】

- ① 本試験は、先進医療技術審査部会での審議結果を踏まえ、申請した医療機関のうち、早期・探索的臨床試験拠点整備事業の対象となる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の2医療機関で患者登録を開始することとなった。

その後、臨床研究中核病院整備事業の対象病院が追加されたこと（2013/4/19）、および2013/7/19の先進医療会議で、「先進医療Bの申請に必要な数例以上の臨床使用実績の効率化について（案）」の具体的な運用方法について、

早期・探索的臨床試験拠点整備事業または臨床研究中核病院整備事業の対象病院では、

- (1) …数例以上の臨床使用実績がない場合であっても、申請が可能であることとする。
- (2) この場合において、協力医療機関は、早期・探索的臨床試験拠点等であることとする。

との方針が認められたことを踏まえ、国立がん研究センター東病院、中央病院以外の、早期・探索的臨床試験拠点整備事業又は臨床研究中核病院整備事業の対象病院である医療機関を協力医療機関として追加したいと考えている。

具体的には、

- ・国立がん研究センター東病院、中央病院で本試験を開始する
- ・並行して、名古屋大学医学部附属病院、東北大学病院、群馬大学医学部附属病院、国立病院機構 名古屋医療センターのうち対応可能な医療機関から、速やかに協力医療機関としての申請を行う
- ・以上の医療機関で症例集積・評価を行い、添付の先進医療実施届出書 様式第3号「7.2. 予定の試験機関及び症例数」に示す1)-4)の対応を取るという手順で進めたいと考えている。

- ② 先進医療の実施に伴う重篤な有害事象が発生した場合の報告（以下、緊急報告）については、対象・対象外とする有害事象を試験実施計画書内で規定していたが、内容をより明確にするために記載を変更することとした。
具体的には、血液毒性や臨床検査値等、がん領域ではその発生が十分に

予期されるもので発生した場合も安全に対処可能な有害事象については、有害事象の報告対象外とすることといたしました。ICH-GCP においてもプロトコル毎に有害事象報告対象外とする事象を設けることは認められており、本試験でもそれにならった形としている。

③ 本試験では、試験治療群（IFN/AZT 療法群）における服薬コンプライアンスに関する情報を CRF で収集するため、これを Secondary endpoint として追加した。

④ 試験治療群（IFN α /AZT 療法群）における治療は、登録後 7 日以内に開始すると規定しているが、IFN α および AZT は、患者登録後に製造販売元にそれぞれ提供依頼するため、薬剤搬入までに数日を要する。また、標準治療群（Watchful Waiting 群）が通院のみであるのに対して、試験治療群では登録後に入院手続きを行うこととなる。上記事情を勘案して、登録後“7 日以内”を「14 日以内」に変更することとした。

本試験の対象 Indolent ATL は、標準治療が Watchful Waiting（無治療経過観察）と病勢が緩やかな疾患であり、登録後プロトコル治療開始までの期間を「14 日以内」としても臨床的には問題はない。

⑤ 患者登録前に必要の検査/評価項目のうち、

- ・ sIL-2R、
- ・ HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体
- ・ HCV 抗体
- ・ 抗 HIV 抗体
- ・ HTLV-1 プロウイルス DNA 定量

の検査/評価日を再度見直した。

⑥ 試験治療群（IFN α /AZT 群）では、プロトコル治療開始 11 日目以降は外来診療として実施する。患者都合などの理由により外来日が延期となり休薬期間が長びく可能性が想定されるが、コンプライアンスが悪すぎる（休薬期間が 4 週を越えた）場合には、IFN α /AZT 療法の治療効果が期待できないことからプロトコル治療の継続は望ましくない。

そこで上記ケースがプロトコル治療中止規準に該当するように「6.2.2.-2) ⑤」の記載を修正することとした。

⑦ 非常に稀ではあるが、AZT 投与によるミトコンドリア障害が重篤になり得るとの単施設報告があるため、「7.2.2.-2)」の「①重大な副作用」にミトコンドリア障害を追記するとともに、「6.4.1.」にミトコンドリア障害が疑われる場合の対処法を追記した。また、説明文書・同意書の「5. 副

作用」にもその旨を追記した。

- ⑧ 2012年9月15日に開催のJCOG関係者による会議(JCOG運営運営委員会)で、JCOG試験における主たる解析の対象集団について検討がなされ、ランダム化第III相試験については、主たる解析の対象を、これまでの「全適格例」から「全登録例」へ変更することが承認された。

これまでJCOGで「全適格例」を主たる解析集団としていたのは、不適格例まで解析集団に含めると、結果を一般化したい集団と、解析対象が乖離するため、米国のSWOGにならった規定である。

しかし、以下に示す理由により、少なくともランダム化第III相試験については主たる解析集団を全登録例とした方がよいのではないかという問題提起がJCOG運営委員会で行われ、承認された。

- 統計学的には(比較可能性の観点では)全登録例を主たる解析の対象とすることが望ましい
- ITT解析=全登録例での解析と認識している研究者も多く、全適格例での解析がITT解析と言えるのか、という意見が論文査読でしばしば出される
- NCCTG、NSABPなどSWOG以外のグループでは全登録例を主たる解析の対象としている
- JCOG試験では一般的に登録時の不適格例が少ないので、主たる解析の対象を全適格例から全登録例に変更してもほとんど結果に影響しない

本試験にでも、上記の決定事項に従い、解析対象集団の記載を変更することとした。

- ⑨ 本試験は日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)で実施する臨床試験である。JCOGでは原則全JCOG試験に参加の患者を対象として試料を収集する「JCOG バイオバンクプロジェクト」が2013年7月より運用が開始された。本試験も上記プロジェクトに参加するため、試験実施計画書にその旨を追記した。

- ⑩ 先進医療B下で用いる薬剤(IFN α 、AZT)の無償提供の可能性については、「2.3.1.-1)、2)」および「6.1.1.-3)」に記載があるが、利益相反にも関連し得るため「13. 倫理的事項」にも追記した。

- ⑪ 2013/7/19の先進医療会議での指摘事項の反映や表現整備、研究者情報の更新、誤記訂正等を今回の修正にあわせて行った。

以上