

## 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】

国立研究開発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 21

インターフェロン $\alpha$ 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 $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) 製剤とジドブジン(AZT)の併用療法(IFN $\alpha$ /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:無イベント生存期間

副次評価項目: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)、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

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 $\alpha$ /AZT療法群):

レトロビル<sup>®</sup>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 $\alpha$ はスミフェロン<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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。

### 【医薬品・医療機器情報】

・スミフェロン<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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)

**【実施予定期間】**

2013年9月～2018年9月

**【予定症例数】**

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

**【現在の登録状況】**

24名

**【主な変更内容】**

- ① 試験治療群の治療再開/中止規準の変更
- ② 試験治療群における休止規準への倦怠感・悪心・疲労の追加
- ③ 登録期間の延長
- ④ 無全身療法生存期間と無追加治療生存期間での髄注療法の扱いの明確化
- ⑤ 無追加治療生存期間での登録前から継続する局所療法の扱いの明確化
- ⑥ その他

**【変更申請する理由】**

- ① 試験治療群の治療再開/中止規準の変更  
現在のプロトコルでは、IFN $\alpha$ /AZT 療法が減量されて最低投与レベルで再開された場合、再開後から 11 週以内に再び休止規準に該当すれば IFN $\alpha$ /AZT 療法を中止する規定となっておりました。しかし、休止規準に該当するような血液毒性は一時的なもので速やかに回復するため、安全に IFN $\alpha$ /AZT 療法が再開可能であることがわかりました。さらに減量した投与量であっても出来るだけ IFN $\alpha$ /AZT 療法の投与を継続することで有効性を発揮することが期待できます。そのため、11 週を越えても IFN/AZT 療法を再開できるような規定に変更いたしました。なお 2016 年 5 月時点での登録患者 24 人中、本変更規準に該当して試験治療群でプロトコル治療を中止した患者は存在しないため、この改訂前後でデータの取扱いが変更になる患者は存在しません。
- ② 試験治療群の休止規準への倦怠感・悪心・疲労の追加  
試験治療において Grade 2 以上の倦怠感・悪心・疲労が発生した場合には

治療継続が困難ですので、今回の改訂から倦怠感・悪心・疲労を休止規準に追加いたします。なお、現時点で Grade 2 以上の倦怠感・悪心・疲労が発生した患者は、2016 年 5 月時点での登録患者 24 人中、試験治療群に 1 人おりますが、有害事象発生時点で患者希望により休止しており、この改訂前後でデータの取扱いが変更になる患者は存在しません。

③ 登録期間の延長

本試験は、2016 年 5 月現在、予定登録期間終了日まで 3 か月となりましたが、登録患者数は 24 人とどまっており、予定登録患者数 74 人の 3 分の 1 以下となっておりますので登録期間を 3 年間延長したいと思います。本試験への参加施設数は、試験開始時の 6 施設から現在 28 施設へ増加し、ここ半年間での登録ペースは 1.4 人/月と改善しております。さらに参加施設を増やし、本試験の広報活動を積極的に行うことでさらに登録ペースの改善を図ります。

④ 無全身療法生存期間と無追加治療生存期間での髄注療法の扱いの明確化

今回、登録患者に髄注療法が実施されました事例がありました。髄注療法を行った場合に上記 2 つのエンドポイントのイベントとするか否かがプロトコールには記載がありませんでした。ATL 患者に対して実施する髄注療法は、骨髄抑制を生じるような毒性の強い治療であり、髄注療法は両エンドポイントのイベントといたします。なお、2016 年 5 月現在までの登録患者 24 人の中で髄注療法が行われた患者は初めてであり、この改訂前後でデータの取扱いが変更になる患者は存在しません。

⑤ 無追加治療生存期間での登録前から継続する局所療法の扱いの明確化

本試験の副次評価項目に無追加治療生存期間を設定しており、そのイベントの 1 つを「ATL に対する局所療法の開始」としておりましたが、登録前から定期的に行われてきた局所療法が登録後にも行われた場合にイベントとするかどうか曖昧でした。

この無追加治療生存期間は ATL に対してプロトコール治療以外の何らかの追加治療を要するほどの増悪が出現するまでの期間ですので、登録前から定期的に行われている局所療法をイベントにするのは本来の目的とは外れ、登録後に新たに実施された追加治療のみをイベントにすることにしたいと思います。なお、定期的な局所療法では用量や投与間隔が多少変動する場合がありますが、明らかな増悪がなくともこれらが増変動する場合がありますので同じ局所療法である限りはイベントとはしません。この変更と同時に、適格規準でも定期的な局所療法を行っている患者が適格であることを明確にいたしました。

なお、現時点で定期的な局所療法が実施されている患者は、2016 年 5 月

時点での登録患者 24 人中、標準治療群に 1 人、試験治療群に 1 人と全体に占める割合は少なく、さらにランダム化により両群に等しく生じることが想定されるため、今回の変更が無追加治療生存期間の比較可能性に与える影響は少ないと考えられます。また、主要評価項目である無イベント生存期間の解析に及ぼす影響はありません。

⑥ その他

有害事象報告手順やプロトコール変更手順、登録終了時の手順を明確にし、バイオバンクの実施体制、先進医療に係る通知などを最新のものへ更新するなどの記載整備を行いました。

【試験実施計画の変更承認状況】

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院

平成 28 年 7 月 5 日 指示・決定通知済み