

## 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 036

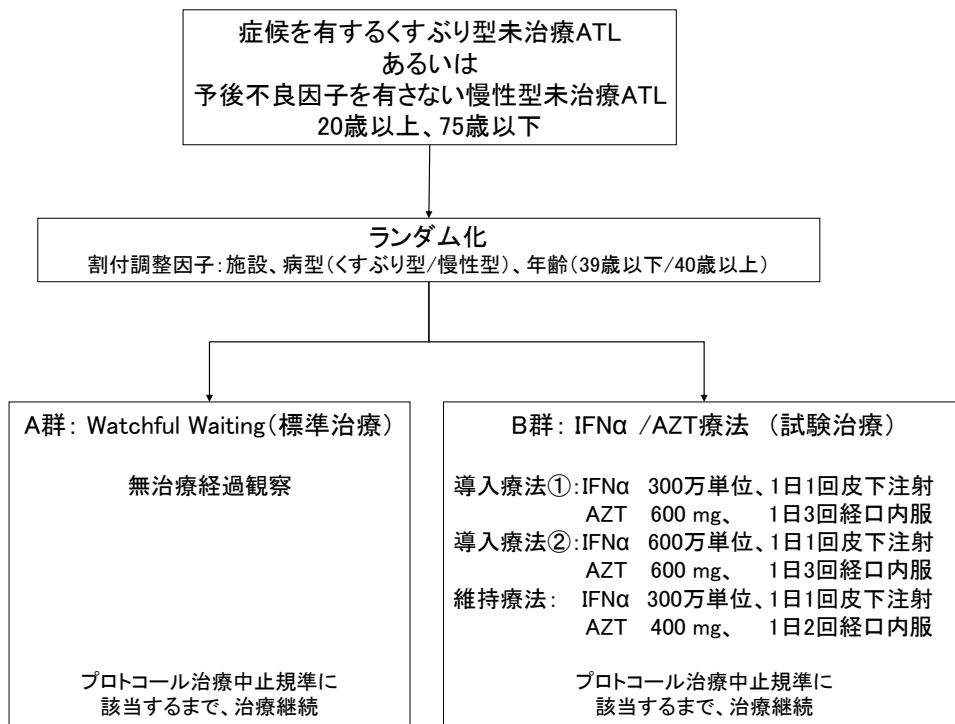
インターフェロン $\alpha$ 皮下投与及びジドブジン経口投与の併用療法

### 【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】**

11名

**【主な変更内容】**

- ① JCOG 共用基準範囲の使用に伴う修正(適格規準、エンドポイントの定義の修正)
- ② ST合剤の投与開始日の明確化
- ③ 推奨される支持療法の修正(G-CSF バイオシミラーの運用に関する変更)
- ④ 患者登録方法の変更
- ⑤ その他記載の整備

**【変更申請する理由】**

- ① 本試験ではこれまで施設基準値を用いて ATL 病型分類等を行ってきたが、2014年4月1日から全 JCOG 試験で施設基準値に替わり JCOG 共用基準範囲を用いることとなったため、本試験でも施設基準値の代わりに JCOG 共用基準範囲を用いることとした。

ただし、慢性型 ATL の細分類に用いる「予後不良因子」は、JCOG 共用基準範囲上限の BUN:20 mg/dL、LDH:222 U/L および下限のアルブミン:4.1 g/dL をそのまま適用すると、少なくない施設で、これまでの予後不良因子の有無の判断と乖離が生じてしまうため、慢性型 ATL における「予後不良因子」の定義に用いる検査値のカットオフ値を下記の絶対値で規定することとした。

これらの値は、各施設で測定される検査値のバラツキは十分小さいという前提で、JCOG リンパ腫グループ参加施設のほとんどの臨床医が「明らかに異常である」と考えるであろう値として、グループ班会議で協議の上、決めた値である。

#### 慢性型 ATL における「予後不良因子」の定義

(以下のいずれか 1 つ以上を満たすものを指す)

- ・ 血清 BUN > 25 mg/dL
- ・ 血清 LDH > 300 U/L
- ・ 血清アルブミン < 3.5 g/dL

また、本試験の対象のひとつ「予後不良因子を有さない慢性型」の LDH 値の規準が適格規準の中で重複していたため、今改訂にあわせて修正した。

- ② 「6.1.プロトコール治療」では、A 群(Watchful Waiting 群)は登録日をもってプロトコール治療を開始、B 群(IFN $\alpha$ /AZT 療法群)は登録後 14 日以内にプロトコール治療を開始すると規定していたが、ST 合剤を投与するタイミングが明確でなかったため修正した。

まず ST 合剤の投与開始日を A 群、B 群ともに登録後 28 日以内に開始することとした。「28 日」という数字に明確な根拠があるわけではないものの、両群ともに細胞性免疫の低下を直ちにきたす治療ではないため、登録後 28 日以内に ST 合剤を投与できればニューモシスチス肺炎の発症を十分に予防できると考えた。

また、B 群では、IFN $\alpha$ /AZT 療法と ST 合剤を同時期に投与して有害事象が生じた場合、どの薬剤が原因で有害事象が生じたのか判断しづらいため、ST 合剤の投与開始日と IFN $\alpha$ /AZT 療法の投与開始日との間隔を 7 日以上あける規程を設けた。

また、本文中の「プロトコール治療」という用語が ST 合剤を含めている(A 群: Watchful Waiting+ST 合剤、B 群:IFN $\alpha$ /AZT 療法+ST 合剤)のか、ST 合剤を含めていない(A 群: Watchful Waiting、B 群:IFN $\alpha$ /AZT 療法)のかが不明確な箇所があったため、該当箇所を修正した。

- ③ 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)であるフィルグラスチムの後続品(バイオシミラー)が、日本で 2013 年 5 月 31 日に発売されたため、本試験でも使用できるよ

う、「6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法-①」に追記した。

- ④ JCOG 試験では、2014 年 4 月 1 日より患者登録の方法を WEB 登録に統一したため、「5.1.登録の手順」の他、該当箇所を修正した。
- ⑤ 表現整備、研究費や研究者情報の更新、誤記訂正等を今回の修正にあわせて行った。

**【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 27 年 4 月 3 日 指示・決定通知済み