

先進医療審査の照会事項（大門構成員）に対する回答

先進医療技術名：成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α /ジドブジン併用療法

2013 年 1 月 31 日

JCOG1111 研究代表者（申請医療機関 実施責任医師）

国立がん研究センター東病院

血液腫瘍科 科長

塚崎 邦弘

JCOG1111 研究事務局

福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科

石塚 賢治

JCOG1111 研究事務局

琉球大学医学部保健学科

病態検査学講座 血液免疫検査学分野

福島 卓也

1. day11 以降は患者さん自身で IFN α を投与し、AZT を内服することになりますが、このプロトコル治療の遵守状況(compliance)の把握について、実施計画書や CRF に記述がないですが、この点について本試験では特別な対応はとられるでしょうか。とられるようでしたら実施計画書に記述することが望ましいと考えます。

【回答】

本試験では、外来治療時の服薬状況は日誌を用いて把握し、その内容を元に CRF を作成します。CRF にはコース毎の服薬量、休止の有無を記入する欄があるため、遵守状況(compliance)として「実投与量/予定投与量」を把握することが可能です。

試験実施計画書に以下内容を追記しました。

「11.3.11. 服薬コンプライアンス

試験治療群（IFN/AZT 療法群）の全治療例を対象として、IFN α 、AZT のそれぞれについて、被験者毎に予定投与量を分母とし実投与量を分子とする割合を算出し、その要約統計量として全治療例の中央値、範囲、四分位点

を算出する。」

ただし、本試験は中止規準に該当するまで継続投与するというプロトコール治療期間が決まっていない試験であり被験者毎の予定投与量を定める際にこの期間をどう考慮するか、また、被験者毎の予定投与量を定める際に減量規準や元量復帰規準を考慮するか否か、など、探索的に解析する際の論点は多々有り、服薬コンプライアンスの解析のための詳細な取り決めは、今後検討したいと考えております。

2. 実施計画書, p. 20: 「2. 4. 2. 臨床的仮説と登録数設定根拠」について、本試験の無イベント生存期間は本試験特異的な定義を用いているため過去のデータがなく、厳密な設定を行うことは困難であることはよく理解できます。(本項の記述に異議を唱えるものではなく)以下の点について念のためご確認させてください。

a) 「両病型がほぼ同数登録されたとすると2年生存割合は67.5%程度と見込まれる」と記載されていますが、前述の過去の成績からこの値はどのように算出されたのでしょうか。

b) 「試験治療(IFN α /AZT 療法)の毒性を考えると20%の上乗せが必要」と記載されていますが、過去の成績などでのこの数値の根拠付けは難しく、あくまで現行の標準治療と比較して20%上乗せがあれば、試験治療の毒性があったとしても臨床的には意味のある改善と見做すという理解でよろしいでしょうか。

c) 比較試験でよく用いられる値(80%, 90%)と比較すると、検出力は少し低めの70%と設定されています。この意味で、80%, 90%の検出力を設定した場合の試験と比較すると、試験治療が標準治療よりも真に優れている場合にそのことを検出する機会が減ってしまいますが、研究代表者らはこのリスクを受け入れているという理解でよろしいでしょうか。ATLは希少疾患であり症例集積が困難であるといった背景などから、検出力を80%や90%に設定することは視野に入らないということでしょうか。

【回答】

a) ご指摘の「67.5%」は「72.5%」の計算間違いです。

本試験の無イベント生存期間は本試験特異的な定義を用いているため過去のデータがなく、厳密な設定を行うことはできませんが、2年生存割合は72.5%程度であると見込まれます。無イベント生存期間は全生存期間よりイベントが多く発生するため、2年生存割合が見込みどおり70%強とすると標準治療群(Watchful Waiting 群)の2年無イベント生存割合は60%

程度であると考え、このように設定しました。

試験実施計画書の記載を以下のように修正しました。

「2. 4. 2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

…。本試験の無イベント生存期間は本試験特異的な定義を用いているため過去のデータがなく、厳密な設定を行うことはできないが、両病型がほぼ同数登録されたとすると2年生存割合は 70%強と見込まれる。…」

b) 「20%上乗せ」とした根拠については、ご指摘のとおり見込みではなく、毒性に見合った差として設定いたしました。本試験では標準治療群が無治療経過観察ですので、試験治療である IFN α /AZT 療法の実施によって上乗せされる毒性は相当のものがあります。そのため、2年無イベント生存割合で標準治療 (Watchful Waiting) より 20%上回っていれば、臨床的に意義がある、コミュニティで受け入れられると判断しました。

c) 検出力について、本試験が検証的の第Ⅲ相試験であることから 80%、90%を確保すべきであるのご指摘はごもっともで、本来そのようにあるべきであると考えます。すなわち、本来、有意水準片側 2.5%とし、検出力 80%が確保出来るような必要症例数で実施すべき試験です。

しかしながら、この可能性も検討はしましたが、対象となる疾患の希少性から現時点では実現可能性が低いと判断せざるを得ません。一方で、検出力を損なうことの無いよう、

- ① 登録直後の症例も含む半年に1度の追跡調査により lost-to-follow up を回避する、
- ② イベント定義を可能な限り明文化し担当医の判断のぶれを小さくする、
- ③ 変数毎のロジカルチェックに留まらず、被験者毎に CRF 上に記録される情報の推移をデータマネージャーが確認し変数間の臨床的不整合のチェックを行うことでノイズを小さくする
- ④ 半年に1度作成するモニタリングレポートをもとに研究グループ内でプロトコル治療や検査等の逸脱状況の確認及びフィードバックを行うことでばらつきを小さくする

ことを行っております。

そのためご指摘の件は、検出力の高い臨床試験を組むことができないために本対象集団における治療開発を諦めるか、取り得る対応を可能な限り取った上で検出力の小さな臨床試験でもやむを得ないと思えるか、いずれを選択するかという研究倫理の問題に帰着すると考えております。すなわち、本件は、Emanuel (米国 National Cancer Institute) の7原則でいうとこ

ろの、Social value と、Scientific validity との間の比較考量に帰着すると考えておりますが、本試験においても前述の通り科学的に取り得る対応は取った上で行うものであることから、Scientific validity の面で完璧な研究計画とは言えないものの、そのデメリットが Social value を否定するまでのものとは考えておりません。

3. 実施計画書, p. 34: 「6. 2. 1. プロトコール治療完了の定義」についてですが、追跡期間(本試験)終了後のプロトコール治療のとり扱い(継続するの可否か、薬剤の提供など)について記述した方がよいと考えます。

【回答】

まず、本試験では、追跡期間終了後も、試験結果（主たる解析結果）が判明するまでは、試験治療群（IFN α /AZT 療法）の患者に対して、IFN α 、AZT の投与を継続する予定です。

主たる解析の結果、IFN α /AZT 療法の有効性が示された場合は、両群の患者に対して、IFN α 、AZT を投与することを検討したいと考えていますが、本件については、過去に実施の事前相談で研究開発振興課（研発課）より、

「試験結果判明後の対応については、流動的な点が多く、現時点で決めることは難しい。本試験結果が判明する前のタイミングで、再度相談願いたい。」との意見がありましたので、主たる解析が終了する少し前のタイミングであらためて研発課に相談予定です。

以上の理由から、試験実施計画書には明記しておりません。

4. 実施計画書, p. 36: 「6. 3. 2. 減量/休止/再開規準」, 「4 週以上となった場合」→ 「4 週を超えた場合」

【回答】

ご指摘ありがとうございました。

「4 週以上となった場合」→ 「4 週を超えた場合」と修正しました。

5. 実施計画書, p. 64: 「11. 3. 8. Grade4 の非血液毒性発生割合」, 「11. 3. 8 の定型項目」→ 「11. 3. 7 の定型項目」

【回答】

ご指摘ありがとうございました。

「11. 3. 8 の定型項目」→ 「11. 3. 7 の定型項目」と修正しました。

6. 実施計画書, p. 75: 「14. モニタリング」の記載において, 定期モニタリングレポートはデータセンターが作成すると読み取ることができますが, モニタリングは誰が実施するのか(主語)を読み取ることができませんでした. この点について実施組織・体制など明らかにした方がよいです.

【回答】

JCOG データセンターが定期モニタリングレポートを作成し、班会議で研究事務局、研究代表者、各施設研究責任者がその内容を検討し、問題点が認められた場合にはその改善に努めますので、モニタリングの主語は、研究事務局、研究代表者、各施設研究責任者およびJCOGデータセンターになると考えます。狭義ではレポートを作成するデータセンターが主体になりますが、広義では試験にかかわる研究者すべてを含むことになりますので、ご指摘の箇所は、修正せずにそのままの記載にさせていただきたいと存じます。

7. 実施計画書, p. 87: 「17. 研究結果の発表」の記載において, 「放射線治療研究事務局」も著者に入りますでしょうか. もし入らないのであれば, 削除した方がよいです

【回答】

ご指摘ありがとうございました。

本試験では、「放射線治療研究事務局」は該当しませんので削除しました。

8. 届出書別紙 1, 様式第 2 号: 申請医療機関(国立がん研究センター東病院)の実施責任医師として本臨床試験の研究代表者(JCOG リンパ腫グループ代表者でもある)のお名前が記述されていますが, 実施計画書の表紙や「16. 研究組織」を拝見しますと, 現在, 協力機関(長崎大学)へ所属しておられるようです. これに関しまして以下の点についてご確認させてください.

a) 申請医療機関は長崎大学ではなく国立がんセンター東病院ということでしょうか.

b) 国立がんセンター東病院の実施責任医師は, 申請資料の記載どおりのままでよいでしょうか. あるいは本臨床試験の研究代表者とは別の方が実施責任医師となりますでしょうか.

c) b) に付随して, 長崎大学の実施責任医師は, 申請資料の記載どおりのままでよいでしょうか. あるいは本臨床試験の研究代表者が実施責任医師となりますでしょうか.

申請資料の記載とは異なる実施体制で本試験を実施されるとすれば, 申請資料又は実施計画書を修正する必要があると考えます.

【回答】

a) 本試験の申請医療機関は、「国立がん研究センター東病院」です。

b) 国立がん研究センター東病院の実施責任医師は、届出書に記載のとおり、「血液腫瘍科 科長 塚崎 邦弘」です。

c) 長崎大学の実施責任医師は、申請資料の記載どおり、「血液内科 教授 宮崎 泰司」です。

本試験の研究代表者 塚崎邦弘の所属が、試験実施計画書完成時は長崎大学病院でしたが、2012 年 9 月より国立がん研究センター東病院に異動となりましたので、

	医療機関	実施責任医師
申請医療機関 (本試験 研究代表者 所属医療機関)	国立がん研究センター東病院	塚崎 邦弘
協力医療機関	長崎大学病院	宮崎 泰司

としました。

試験実施計画書 (v1.0) の記載が古い情報のままとなっていましたので、改訂版 (v1.01) を提出いたします。

9. 届出書別紙1(様式第3号): p. 12 で「IFN α /AZT 療法の既報(総数 83 例)で報告された上記以外の副作用(21-24)」という文言の 21-24 の文献情報は、おそらく実施計画書で記載されている参考文献だと思いますが、申請書内にも付与していただいた方がよいです。

【回答】

ご指摘の箇所ですが、試験実施計画書の参考文献(~~21-24~~ → 23-26)を指します。これら 4 文献は、届出書に添付の文献

23: Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, et al: Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alpha and zidovudine. New Engl J Med 332:1744-8, 1995. (文献 2)

24: Hermine O, Allard I, Levy V, et al: A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. Hematol J 3:276-82, 2002. (文献 7)

25: Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, et al: Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. Br J Haematol 113:779-84, 2001. (文献 6)

26: White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al: The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. Leuk Lymphoma. 40::287-94, 2001. (文献 5)

にそれぞれ該当しますので、届出書別紙1(様式第3号): p. 12 の記載を以下のように修正しました。

「IFN α /AZT 療法の既報(総数 83 例)で報告された上記以外の副作用(2, 5-7)」

10. 届出書別紙1(様式第3号): p. 15 の「6. 治療計画」「2) プロトコール治療」の投与レベルの表において、「day 8-112」, 「day113-」は、それぞれ、「day 8-84」, 「day 85-」の誤りであるようです。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。

「day 8-112」, 「day113-」 → 「day 8-84」, 「day 85-」と修正しました。

11. 届出書別紙1(様式第3号): p. 16-19 の無イベント生存期間, 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定義において, 「転院後に転院先の医療機関などで... 診断の根拠や記載された診療情報提供書を受け取り保管すること. 電話連絡のみは不可とする。」と記載されていますが, これらのデータは保管されるのみで, イベントとして活用されないのでしょうか. 活用されるとすれば, その旨を記載されると良いと考えます. 実施計画書も同様.

【回答】

ご指摘の箇所は, 「転院後に転院先の医療機関などで無イベント生存期間のイベントについての情報が得られた場合は, 診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること. 電話連絡のみは不可とする。」という文章かと存じます. この文章は文字通り「イベントについての情報」が得られた場合について記載しておりますので, イベントとしてカウントすることになります(修正なしとさせていただきます). 仮に死亡であった場合には, 死亡診断書などの情報を元にイベントとします.

12. 申請資料の届出書の別紙1の様式第3号: p. 22 の「15. 技術的成熟度」で「欧米伯」と記載されています. 伯国(ブラジル)でも汎用されているということでしょうか. もしそうであれば, p. 8 の「2-2. 海外での承認に関する情報」で承認状況を記述していただいた方がよいです.

【回答】

ご指摘の件ですが, 申請医療機関 実施責任医師とブラジルの研究者(Dr. Achile´a L. Bittencourt, ATL に関するコンセンサスレポート[6]の著者のひとり)との personal communication で, 伯国(ブラジル)でも IFN/AZT 療法が汎用されていることを把握しております.

しかし, 今回ブラジルにおける正確な状況(ATL に対する薬事承認および保険償還の有無)をお示しするのは時間的に難しいため, 本届出書から記載を削除させていただきます.

先進医療審査の照会事項（伊藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α /
ジドブジン併用療法

2013 年 2 月 1 日

JCOG1111 研究代表者（申請医療機関 実施責任医師）

国立がん研究センター東病院

血液腫瘍科 科長

塚崎 邦弘

JCOG1111 研究事務局

福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科

石塚 賢治

JCOG1111 研究事務局

琉球大学医学部保健学科

病態検査学講座 血液免疫検査学分野

福島 卓也

1. リバビリン併用前のC型肝炎治療において、同じインターフェロン α であっても製品ごとに治療成績が異なっていたことが知られている。提出された文献データ上はイントロンAやロフェロンなど必ずしも同じインターフェロンが用いられているわけではなく、製品ごとの違いを論じることが困難だが、この試験ではイントロンの情報提供が得られないことを理由にスミフェロンが使われることになっており、投与量の設定も行われていない。疾患の重篤性やインターフェロン、AZTの豊富な安全性情報を鑑みると、スミフェロンを用いた用量設定、インターフェロンの製品ごとの差異などについての検討はどこまで必要か議論の余地があると思われるが、スミフェロンを用いたパイロット研究に基づいた治療成績に基づき保険診療の一手手前として多くの医療機関が参加可能な先進医療制度がなじむのではないかと思慮する。スミフェロンによる治療が他のインターフェロン製剤と同様であるとする治療成績があるのか（あるいは比較表など）を提示していただきたい。

【回答】

まず、ATLを含むすべての疾患においてスミフェロン[®]注DS（天然型IFN α ）の治療成績と他のインターフェロン α 製剤（遺伝子組み換え型IFN α ）の治療成績とを直接比較したデータがないため、製品ごとの差異はわかりません。

経験的に、また本邦で承認されている最大投与量も遺伝子組み換え型 IFN α 1000 万単位に対して天然型 IFN α は 600 万単位であることから、遺伝子組み換え型 IFN α 1000 万単位が天然型 IFN α 600 万単位に相当し、有効性および安全性は同等であると考え、用法・用量を設定しました。

本試験でスミフェロン[®]注 DS を選択した理由は、available であることに加え、過去に ATL に対して天然型 IFN α の治験が実施されたことがあるためです。

この治験では、天然型 IFN α （600 万単位/日）単剤の連日投与が行われましたが、適格例 31 名中、27 名に発熱（41.9%）、全身倦怠感（35.5%）、顆粒球減少（38.7%）、血小板減少（38.7%）等の副作用が認められたものの、重篤な有害反応は認められず、27 名中 21 名は有害反応出現後も投与継続が可能であったと報告されております（1）。

さらに本試験では、安全性の担保のため、プロトコル治療開始後少なくとも 10 日間は入院治療とし、退院後もプロトコル治療開始後 12 週目までは 2 週毎に受診することで、毒性が出現した場合に迅速に対応できる設定としております。

以上の理由から、安全性に十分注意しつつ本試験の実施は可能であると考えています。

2. 参加施設を拡大する際に十分な実績がある施設で実施されるべきであり、様式第 9 号の実施責任医師の要件及び医療機関の要件を見直した方がいいのではないか（実施施設の要件を簡略化するなら施設での症例モニタリングを実施するか、少なくとも中央モニタリングで信頼性が担保できる施設に限定するなど）。

【回答】

実施責任医師の要件、医療機関の要件はどちらも本試験に参加の研究者（各医療機関 実施責任医師、実施者）間で検討を重ねたものであり、安全性に十分注意しつつ本試験の実施が可能な要件と考えています。

いずれの医療機関も十分な実績があるとは言えませんが、例えば、実施責任医師の要件の要件として設けた、

「当該技術の経験年数 不要：ただし研修を要する」

については、2012/11/5 に本試験のスタートアップミーティングを開催し、参加予定の実施責任医師および実施者向けに主に以下内容を周知いたしました。

- ・薬剤提供企業による各薬剤の使用上の注意
- ・薬剤使用経験のある研究者（IFN α については血液内科医、AZTについては感染症内科医）による投与方法や有害事象など注意すべき点

・皮膚科医による病変の評価方法について など

また、年2回グループ班会議（各医療機関 実施責任医師および実施者が参加）を開催していますので、その都度、進捗や安全性情報などを周知していきたいと考えております。

ご意見

実施施設の要件を簡略化するなら施設での症例モニタリングを実施するか、少なくとも中央モニタリングで信頼性が担保できる施設に限定するなど

に関しては、本試験を含む JCOG 試験では、試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、参加全医療機関に対して中央モニタリングを実施しており、年2回定期モニタリングレポートを発行しています。

定期モニタリングレポートは、前述のグループ班会議で配付し、レポートで指摘された問題点の改善に努めています。また、重篤な有害事象が発生した場合など早急な周知が必要な場合には、メーリングリストで対応しています。さらに JCOG 試験では結果の信頼性を確保するため、質的向上を目的とした、参加医療機関施設等に対する訪問監査を実施しています。

以上の理由から、様式第9号に定めた要件で本試験の実施が可能と考えております。修正せずにそのままの記載にさせていただきたいと存じます。