

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福田 敬 技術委員：

## 先進技術としての適格性

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 先進医療<br>の 名 称                | 成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併<br>用療法                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 社会的妥当性<br>(社会的倫理<br>的 問 題 等) | <input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。<br><input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。                                                                                                                                                                                                                                |
| 現時点での<br>普 及 性               | <input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。<br><input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。<br><input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。                                                                                                                                                |
| 効 率 性                        | 既に保険導入されている医療技術に比較して、<br><input type="radio"/> A. 大幅に効率的。<br><input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。<br><input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。                                                                                                                                                                     |
| 将来の保険収<br>載 の 必 要 性          | <input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、<br>以下の事項について検討する必要がある。<br><div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;">         保険収載した場合の費用対効果に関して、有効性・安全性の評価<br/>とあわせて検討すべきである。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 |
| 総 評                          | 総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否<br>コメント： 実施計画は適切に作成されており、実施可能性が高いと考えられる。<br>また、平成 22 年より「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討<br>会議」が開催されているが、ここで検討される医薬品との違いについ<br>て、整理が必要と考えられる。                                                                                                                             |

## 先進医療の審査の指摘事項（福田構成員）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  
 $\alpha$ /ジドブジン併用療法

平成 25 年 7 月 16 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. 研究費の負担に関しまして

- ① 申請書様式第 2 号の 23 ページの「12. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり」に、「薬剤を購入する研究費に不足が生じた場合には、供給契約に基づく条件で企業より薬剤提供を受ける。薬剤は無償提供を受ける予定であり、患者負担とはしない。」とあります。この「供給契約に基づく条件」とはどのようなもののでしょうか。
- ② 研究費ではどの程度の薬剤費を賄える計画なのでしょうか。
- ③ 「薬剤は無償提供を受ける」とありますが、研究費で賄う薬剤は購入し、それを超える分は無償提供を受けるという意味でしょうか。あるいは最初から無償でしょうか。また、研究費で購入する際の価格は当該医療機関で保険診療に用いる場合の当該薬剤の購入価格でしょうか。
- ④ 臨床試験プロトコル（JCOG1111 ver. 1.03）の 33 ページでは、「本試験では先進医療制度の下、両薬剤を厚生労働科学研究費にて購入して使用する」としか書かれておりませんが、申請書にあるような研究費が不足した場合の対応等は記載しなくても良いのでしょうか。
- ⑤ 臨床試験プロトコル 17 ページには、IFN $\alpha$ をスミフェロンにした理由として、「海外では IFN $\alpha$ 製剤として遺伝子組み換え型である IFN $\alpha$ 2b が多用されているが、製造販売元から IFN $\alpha$ 2b の薬剤提供を含む協力を得ることができなかったため、本試験では天然型 IFN $\alpha$ を用いることにした。」と記載されていますが、これは研究費により購入することも拒否されたという

ことでしょうか。承認されている臨床試験のもとで用いる市販されている薬剤の購入を拒否されたということですので、何か特別な条件（価格等）での提供ではないかと指摘される可能性があるのではないかと印象を受けました。プロトコルの記載に倫理的な観点からの疑念が持たれないよう留意すべきだと思います。

【回答】

- ① 「供給契約に基づく条件」とは事前に薬剤提供企業（大日本住友製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社）と本試験 研究代表者 塚崎邦弘との間で交わされた覚書を指しており何か特別な条件を指すわけではありません。なお、研究費購入で進める「薬剤提供に関する覚書」では以下内容を規定しております。

- ・ 薬剤の提供（薬剤名、薬剤搬送に関する日時の規定など）
- ・ 薬剤の使用目的
- ・ 薬剤の品質確保
- ・ インフォームド・コンセント
- ・ 安全性情報
- ・ 健康被害
- ・ 薬剤提供の費用
- ・ 覚書の有効期間

- ② 本試験では 37 名の患者が試験治療群（IFN $\alpha$ /AZT 療法群）に割り付けられる見込みです。試験治療では、中止規準に該当（増悪）するまで治療を継続しますが、その費用は、研究費〔厚生労働科学研究費補助金 がん臨床事業（H22-がん臨床-一般-031）「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ とジドブジン併用療法の有用性の検証」班〕で対応可能と考えています。ただし、A3. で後述の通り、試験治療（IFN $\alpha$ /AZT 療法）の治療効果が予想を大きく上回り、多くの患者が中止規準に該当（増悪）することなく IFN $\alpha$ /AZT 療法を継続することになった場合、あるいは研究費の取得状況によっては、全額を研究費で賄うことができない可能性があります。

- ③ 「薬剤は無償提供を受ける」ですが、研究費で賄う薬剤は購入し、それを超える分は無償提供を受けるという意味です。

②で前述のとおり、本試験の主たる解析の時点までに要する費用については、研究費〔厚生労働科学研究費補助金 がん臨床事業（H22-がん臨床-一般-031）「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ とジドブジン併用療法の有用性の検証」班〕で対応可能と考えていますが、試験治療（IFN $\alpha$ /AZT 療法）の治療効果が予想を大きく上回り、多くの患者が中止規準に該当（増悪）することなく IFN $\alpha$ /AZT 療法を継続すること

になった場合には、算出した薬剤費では対応が難しくなる（不足する）可能性もあります。その場合には、提供企業との協議の上、無償提供により本試験を継続することを考えています。

- ④ ご指摘の箇所ですが、申請書（先進医療実施届出書）が正しい記載です。試験実施計画書にも明記が必要でしたら、本審査承認後に改訂を行い追記したいと思います。
- ⑤ 本試験の立案・計画当時、海外で使用されている IFN $\alpha$ 2b 製剤の国内製造販売元と協議を行いました。しかしながら、以下のような理由により、本研究への国内製造販売元としての積極的な協力は得られませんでした。薬剤無償提供有無の観点ではなく、開発戦略としての見地からの企業の方針であったと考えております。

- ・ 高度医療（現在の先進医療 B）評価制度は当時始まったばかりであり、この制度によって臨床試験を行った結果、そのまま薬事承認に結びつくのか、引き続いて企業治験が必要なのかは現在よりも明確ではなかったため。
- ・ 高額な薬剤を研究費で賄える分は購入するにしても、それを超える分は無償供与が必要であったため。関連して研究費がどれくらいの額で何年間支給されるは不明であったため。
- ・ さらに遺伝子組み換え型 IFN が長期活性型（ペグ型）に移行する時期で、当時の IFN $\alpha$ 2b について適応拡大を考えていなかったと考えられるため。

以上の理由により、本試験ではスミフェロン<sup>®</sup>注 DS（天然型 IFN $\alpha$ ）を用いて実施することとしました。

## 2. 先進医療Bと治験の役割に関しまして

本試験により有用性が確認されたらまず治療ガイドラインへの記載をし、それとあわせて学会要望をすることにより、各薬剤製造販売元企業からの公知申請により薬事承認を得るという流れになっています。承認申請の手続きとしては、これ以外に企業が行う治験に基づくものがあると思いますが、どちらを用いるべきかについてはどのような基準で判断されるのでしょうか。

### 【回答】

本邦には 100 万人程度の HTLV-1 キャリアが存在するとされており、その中から 1 年に 1,000 人に 1 人の割合で ATL を発症するとされており、本試験の対象は稀少疾患です。

それに加え、両薬剤の再審査期間も、スミフェロン<sup>®</sup>注（2010/1/17〔直近

に適応症として承認された HAM に対する再審査期間〕）、レトロビル<sup>®</sup>カプセル（1993/9/17）と終了しております。そのため、製薬企業に両剤の薬事法上の適応拡大を目指した治験の実施を求めることは実現性に乏しく、先進医療 B 下での実施が妥当と考えました。

平成 25 年 7 月 1 日

「成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法(整理番号B004)」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

独立行政法人国立がん研究センター東病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

## 1. 先進医療の概要

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 先進医療の名称：成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |
| 適応症：成人T 細胞白血病リンパ腫（ATL）のくすぶり型と慢性型                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                      |
| <p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>くすぶり型と慢性型成人T 細胞白血病リンパ腫（ATL）の標準治療は無全身療法経過観察（Watchful waiting）であった。世界的に同症に対する新規治療の一つとみなされつつあるIFN<math>\alpha</math>/AZT 療法の有効性と安全性を日本で検証し、両剤の本疾患への薬事法上の適応拡大／保険適用を目指すこと。</p> <p>（概要）</p> <p>くすぶり型と慢性型成人T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対してIFN<math>\alpha</math>/AZT 療法群とWatchful waiting群の2群に無作為割り付けを実施。主要評価項目として無イベント生存期間を両群で比較する多施設共同無作為割り付け試験。組み込み予定症例は片群37例、両群74例。登録期間3年、追跡期間2年、総試験期間5年である。IFN<math>\alpha</math>/AZT 療法群に割り付けられた症例には、レトロビル®カプセル（600 mg）を連日経口投与する。また、IFN<math>\alpha</math>としてスミフェロン®注DS 300万単位を1サイクル目には1日1回連日皮下投与し、day8から600万単位に増量する。2サイクル目以降はday 1 から600万単位を投与する。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（400 mg）を連日経口投与、スミフェロン®注DS 300万単位を連日皮下投与に減量する。当初10日間入院し、以後外来治療を増悪または毒性中止まで継続する。この間、2週毎に外来受診し、日和見感染予防薬の連日内服と定期的な診察と血液/画像検査を行う。</p> <p>（効果）</p> <p>くすぶり型または慢性型ATL 患者の症状の緩和、急性転化の防止と生存の延長をもたらすことが期待される。</p> <p>（先進医療に係る費用）</p> <p>3, 608, 487円（ただし、研究費で負担するため、患者負担0円）</p> |                      |
| 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  |
| 協力医療機関                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 |

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成 25 年 2 月 7 日(木) 16：30～17:30  
(第 3 回 先進医療技術審査部会)

### (2)議事概要

独立行政法人国立がん研究センター東病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 3 回先進医療技術審査部会資料 1－2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B 004 に対する第 3 回先進医療技術審査部会における指摘事項  
参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

独立行政法人国立がん研究センター東病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B004 )**

評価委員 主担当：大門

副担当：伊藤

副担当：佐藤

技術委員：村田

|           |                                                                                                                         |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 先進医療の名称   | 成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法                                                                           |
| 申請医療機関の名称 | 独立行政法人国立がん研究センター東病院                                                                                                     |
| 医療技術の概要   | 成人T細胞白血病・リンパ腫に対し、抗悪性腫瘍薬あるいは抗ウイルス薬である「インターフェロン $\alpha$ 」と、抗ウイルス薬である「ジドブジン」を組み合わせた併用療法「インターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法」を行う。 |

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

|                                                                                                                                                                                                                            |                                       |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------|
| 1. 実施責任医師等の体制                                                                                                                                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制                                                                                                                                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等                                                                                                                                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）<br>スミフェロンがATLに対して有効か否かが確認されないまま、高度先進医療として実施される妥当性があるのかは議論の余地があると思われるが、疾患の重篤性を鑑み、研究の妥当性と被験者の負担が最小化されていることから適とした。中央モニタリングと必要に応じての施設監査で十分であるかも議論の余地があるが、従来の JCOG グループとしての実績に基づく実施施設の選定をしていただきたい。 |                                       |      |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）                                                                                                                                                                                        |                                       |      |



【実施体制の評価】 評価者：村田

|                                                                                                                                               |                                       |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------|
| 1. 実施責任医師等の体制                                                                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制                                                                                                                                  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等                                                                                                                                  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）<br>実施責任医師等の体制と実施医療機関の体制について：特に問題なし。<br>医療技術の有用性について：ランダム化比較試験がこれから行われるので現時点では不明であるが、この試験を行うことの意義は過去のデータから明らかである。 |                                       |      |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）<br>特になし                                                                                                   |                                       |      |

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

|                                                                                                                                                    |                                       |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書                                                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 5. 補償内容                                                                                                                                            | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）<br>説明同意文書は患者相談等の説明も含めて、適切である。副作用に対する金銭補償はないが、一定の効果が期待される反面での副作用であるので、許容されるものと判断した。<br>（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。） |                                       |      |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）                                                                                                                |                                       |      |

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

|                                |                                       |      |
|--------------------------------|---------------------------------------|------|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果             | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 7. 予測される安全性情報                  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法              | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 9. 治療計画の内容                     | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法              | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法             | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法   | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法       | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 14. 患者負担の内容                    | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法                  | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

事前の確認・指摘事項へも概ね適切にご回答いただき、実施計画書も洗練されたものであると判断します。ただし、以下の実施条件欄に示す事項について、修正が必要であると判断します。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

- 指摘事項 6 へのご回答に関して：モニタリングは中央モニタリングで実施することで善処されていますが、やはり実施体制（主語）を実施計画書内で明記すべきと考えます。
- 指摘事項 3 へのご回答に関して：実施計画書では、プロトコル治療の中止基準に該当しない限りプロトコル治療は継続されるとして、「プロトコル治療完了は定義しない」と規定されています。しかしながら、先進医療制度内の評価のために計画された本試験自体の実施期間は、試験開始後から登録期間を経て追跡期間終了時点までであると考えられます。このことを意識しますと、個々の患者さんに対するプロトコル治療完了の時点は定まるはずですので、実施計画書内で規定すべきと考えます。

#### 【1～16の総評】

| 総合評価                                                                                                                                                                                            | 適                | 条件付き適  | 継続審議                           | 不適 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------|--------------------------------|----|
| 予定症例数                                                                                                                                                                                           | 各群 37 例，両群計 74 例 | 予定試験期間 | 登録期間：3 年，<br>追跡期間：登録終了後<br>2 年 |    |
| <p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>以下のとおりとする</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 中央モニタリングの実施主体者を実施計画書内で明らかにすること。</li> <li>● 個々の患者さんにおけるプロトコル治療完了時点を実施計画書内で明らかにすること。</li> </ul> |                  |        |                                |    |
| <p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>                                                                                                                                                           |                  |        |                                |    |

先進医療B004 に対する第3回先進医療技術審査部会における指摘事項

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 $\alpha$ /  
ジドブジン併用療法

2013年4月17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. 中央モニタリングの実施体制（主語）を実施計画書内で明記すること。

【回答】

ご指摘の箇所ですが、試験実施計画書「14.1 定期モニタリング」の記載を以下のように修正しました。

また、試験実施計画書「14.1 定期モニタリング」の記載を先進医療実施届出書 様式第3号「8. モニタリング体制及び実施方法」にも反映しました。

「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、原則として年2回定期モニタリングを行う。

モニタリングはデータセンターに収集されるCRFの記入データに基づいて、データセンター、研究事務局、研究代表者が主体となって行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG代表者に提出され、JCOGのモニタリングに関する規定に従って検討される。

…。」

2. 実施計画書では、プロトコル治療の中止基準に該当しない限りプロトコル治療は継続されるとして、「プロトコル治療完了は定義しない」と規定されています。しかしながら、先進医療制度内の評価のために計画された本試験自体の実施期間は、試験開始後から登録期間を経て追跡期間終了時点までであると考えられます。このことを意識しますと、個々の患者さんに対するプロトコル治療完了の時点は定まるはずですので、実施計画書内で規定すること。

【回答】

ご指摘の箇所ですが、試験実施計画書「6.2.1. プロトコル治療完了の定義」の記載を、平成24年8月24日 第33回高度医療評価会議資料5「高度医療の精査ルール（案）」のⅡ.2.①も参考にし、以下のように修正しました。

「本試験では、プロトコル治療の中止基準に該当しない限りプロトコル治療は継続されるため、プロトコル治療完了は定義しない。

登録終了 2 年後を目途に実施する主たる解析の結果が判明するまでプロトコル治療を継続する。なお、追跡期間終了間近になっても一部被験者でプロトコル治療継続中であつた場合、先進医療 B の実施期間の継続・延長の可否について、厚生労働省医政局研究開発振興課に問い合わせをし、プロトコル改訂/改正の可否および先進医療 B の申請内容変更の可否について検討する。」

3. 被験者保護を目的として、被験者登録にあたっての試験実施施設の拡大は以下の Step で行うこと：

Step. 1：申請医療機関である独立行政法人国立がん研究センター東病院及び協力医療機関である独立行政法人国立がん研究センター中央病院でのみ被験者を登録し、試験を開始すること。ただし、そこで登録する被験者数及び評価項目を試験実施計画書、届出書等に明記し、その設定した被験者数に到達し、それらの被験者の評価が完了次第、Step. 2 へ移行すること。

Step. 2：Step. 1 で得られた結果を、独立データモニタリング委員会等で審議した後、厚生労働省医政局研究開発振興課への報告及び先進医療技術審査部会での承認を得ること。

Step. 3：独立行政法人国立がん研究センター中央病院以外の協力医療機関については、先進医療技術審査部会での承認後に追加することとし、従来の JCOG グループとしての実績を考慮の上、実施施設の選定を行うこと。

## 【回答】

ご指摘に従い、本試験は以下 Step1-3 で進めたいと思います。

### ○Step. 1 :

まず、本試験を

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

調整医療機関：独立行政法人国立がん研究センター中央病院

で開始する。

#### ・被験者数：

試験治療（IFN $\alpha$ /AZT 併用療法）群の登録被験者数として 2 例

〔標準治療（Watchful Waiting）群の人数は問わない〕

#### ・協力医療機関を追加申請するための評価期間：

導入療法② 1 コース終了（day8-28）まで

### ○Step. 2 :

・試験治療（IFN $\alpha$ /AZT 併用療法）群に割り付けられた患者 2 名について、導入療法② 1 コース終了（day8-28）までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会審査の承認を受ける。

・その後、厚生労働省医政局研究開発振興課への報告および先進医療技術審査部会審査の承認を得る。

上記被験者数、評価期間については、試験実施計画書「15. 1. 2. 先進医療（先進医療 B）制度下で本試験を開始するまでの流れ」および届出書「様式第 3 号 先進医療の実施計画 7-2. 予定の試験期間及び症例数」の記載をそれぞれ以下のように修正しました。

### <試験実施計画書>

「15. 1. 2. 先進医療（先進医療 B）制度下で本試験を開始するまでの流れ

#### 1) 先進医療 B に係る申請手続き（申請医療機関、調整医療機関）

本試験は「16. 7. 参加施設」のうち、国立がん研究センター東病院（申請医療機関）、国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）で開始する。

IRB 審査に基づく医療機関の長の承認後、先進医療 B に係る申請手続きを行い、先進医療技術審査部会、先進医療会議の審査承認、中央社会保険医療協議会への報告、厚生労働大臣による告示をもって患者登録を開始する。

2) プロトコルまたは説明文書の修正を行った場合の対応

先進医療 B に係る申請手続き以降、患者登録開始までに、先進医療会議審査からの指摘により本プロトコルまたは患者への説明文書の修正を行った場合、研究代表者/研究事務局は、先進医療専門家会議審査承認後に、修正内容をまとめたものをプロトコル改訂申請として効果・安全性評価委員会に提出すること（各参加施設の承認については、「13.6.2.」に従う）。

15.1.3. 追加協力医療機関申請までの流れ

1) JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認

試験治療群（B 群：IFN $\alpha$ /AZT 療法群）に登録された患者 2 名〔標準治療群（A 群：Watchful Waiting 群）の患者数は問わない〕について、協力医療機関を追加申請するための評価期間として、導入療法② 1 コース終了（day8-28）（6.1.1.）までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認を得る。

2) 厚生労働省医政局研究開発振興課への報告、先進医療技術審査部会による審査、承認

JCOG 効果・安全性評価委員会審査承認後、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、先進医療技術審査部会の審査、承認を得る。

1)、2) の間、国立がん研究センター東病院（申請医療機関）、国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）での患者登録は中断しない。

3) 先進医療 B に係る追加協力医療機関申請手続き

「16.7. 参加施設」のうち、国立がん研究センター東病院（申請医療機関）、国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）以外の施設について、研究代表者/研究事務局は、IRB 審査承認を得た施設から順次、追加協力医療機関として先進医療 B に係る申請手続きを行う。追加協力施設からの患者登録は、厚生労働大臣による告示をもって開始する。

< 先進医療実施届出書 >

「様式第 3 号 先進医療の実施計画

7-2. 予定の試験期間及び症例数

なお、本試験は以下 1) -4) の流れで実施することとする。

1) 以下の 2 医療機関で患者登録を開始する。

申請医療機関：国立がん研究センター東病院

調整医療機関：国立がん研究センター中央病院

- 2) 試験治療群（B 群：IFN $\alpha$ /AZT 療法群）に登録された患者 2 名〔標準治療群（A 群：Watchful Waiting 群）の患者数は問わない〕について、協力医療機関を追加申請するための評価期間として、導入療法② 1 コース終了（day8-28）までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認を得る。  
この間、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での患者登録は中断しない。
- 3) JCOG 効果・安全性評価委員会審査承認後、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、先進医療技術審査部会の審査、承認を得る。
- 4) 国立がん研究センター東病院（申請医療機関）、国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）以外の施設について、IRB 審査承認を得た施設から順次、追加協力医療機関として先進医療 B に係る申請手続きを行う。」

○Step. 3 :

- ・ 先進医療技術審査部会での承認後、協力医療機関の追加申請を行う。

本試験の対象は母集団が非常に少なく、可能な限り多くの医療機関の参加が必要です。

申請にあたって提出しました試験実施計画書の「16.7.」に参加施設の一覧を掲載しておりますが、この JCOG1111 に参加予定の 40 医療機関の中には過去の実績で JCOG 試験への登録患者がゼロの施設はありません。具体的には 2012 年 12 月 14 日申請時点での JCOG リンパ腫グループで患者登録中の臨床試験および医療機関毎の登録患者数は以下表のとおりで、本試験へ参加表明した 40 医療機関については、患者登録中の試験全体としては 1 名以上の患者登録があり、いずれも実績のある医療機関です。

| JCOG1111 試験<br>へ参加予定 | JCOG リンパ腫グループ参加施設 | JCOG 試験番号 |      |      |      | 総計 |
|----------------------|-------------------|-----------|------|------|------|----|
|                      |                   | 0601      | 0904 | 0907 | 0908 |    |
| ○                    | 国立病院機構北海道がんセンター   | 2         |      |      |      | 2  |
| ○                    | 札幌北楡病院            | 5         |      |      |      | 5  |
| ○                    | 東北大学病院            | 21        |      |      | 1    | 22 |
|                      | 秋田大学医学部           | 1         |      |      |      | 1  |
|                      | 太田西ノ内病院           | 1         |      |      |      | 1  |

|   |                  |         |       |        |       |     |
|---|------------------|---------|-------|--------|-------|-----|
| ○ | 群馬大学医学部附属病院      | 9       | 1     |        |       | 10  |
| ○ | 埼玉県立がんセンター       | 2       |       |        | 2     | 4   |
|   | 埼玉医科大学総合医療センター   | 1       |       |        | 1     | 2   |
| ○ | 国立がん研究センター東病院    | 25      |       |        |       | 25  |
| ○ | 千葉県がんセンター        | 3       |       |        | 1     | 4   |
| ○ | 国立がん研究センター中央病院   | 35      | 5     |        | 11    | 51  |
| ○ | 杏林大学医学部          | 5       |       |        |       | 5   |
| ○ | 東京医科大学病院         | 1       |       |        |       | 1   |
| ○ | がん・感染症センター都立駒込病院 | 3       |       |        |       | 3   |
|   | 東京慈恵会医科大学附属病院    | 3       |       |        |       | 3   |
|   | 東京慈恵会医科大学第三病院    | 5       |       |        |       | 5   |
|   | がん研究会有明病院        | 1       |       |        |       | 1   |
| ○ | NTT 東日本関東病院      | 1       |       |        | 2     | 3   |
| ○ | 東海大学医学部          | 25      |       |        |       | 25  |
| ○ | 金沢医科大学           | 6       | 1     |        |       | 7   |
| ○ | 福井大学医学部附属病院      | 1       |       |        |       | 1   |
|   | 浜松医科大学           |         |       |        |       | 0   |
| ○ | 愛知県がんセンター中央病院    | 14      | 1     |        | 4     | 19  |
| ○ | 国立病院機構名古屋医療センター  | 6       | 1     |        | 1     | 8   |
| ○ | 名古屋大学医学部         | 5       | 1     |        | 2     | 8   |
| ○ | 名古屋市立大学病院        | 5       | 17    | 1      |       | 23  |
| ○ | 名古屋第二赤十字病院       | 15      | 1     |        | 4     | 20  |
| ○ | 愛知医科大学附属病院       | 1       |       |        |       | 1   |
| ○ | 三重大学医学部          | 6       |       |        |       | 6   |
| ○ | 滋賀県立成人病センター      | 7       |       |        |       | 7   |
| ○ | 京都府立医科大学         | 4       |       |        | 1     | 5   |
| ○ | 兵庫県立がんセンター       | 4       |       |        | 2     | 6   |
|   | 広島大学病院※          |         |       |        |       | 0   |
| ○ | 国立病院機構四国がんセンター   | 9       |       |        |       | 9   |
| ○ | 愛媛大学医学部附属病院      | 6       |       |        |       | 6   |
| ○ | 国立病院機構九州がんセンター   | 7       |       |        | 2     | 9   |
| ○ | 福岡大学医学部          | 4       |       |        | 1     | 5   |
| ○ | 国立病院機構九州医療センター   | 2       |       |        |       | 2   |
| ○ | 産業医科大学           | 1       |       |        |       | 1   |
| ○ | 佐賀大学医学部          | 4       |       | 1      |       | 5   |
| ○ | 国立病院機構長崎医療センター   | 5       |       |        |       | 5   |
| ○ | 佐世保市立総合病院        |         |       | 1      |       | 1   |
| ○ | 長崎大学病院           | 11      |       | 5      | 4     | 20  |
| ○ | 熊本大学医学部          | 5       | 1     |        |       | 6   |
| ○ | 国立病院機構熊本医療センター   | 3       | 1     | 1      | 1     | 6   |
| ○ | 大分県立病院           | 1       |       |        |       | 1   |
| ○ | 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 | 1       |       |        |       | 1   |
| ○ | 今村病院分院           | 1       | 2     | 2      |       | 5   |
|   | 登録数/予定登録数        | 283/360 | 32/44 | 11/130 | 40/70 | 366 |

※2012年12月22日 JC0G 施設として承認



#### 4. 同意説明文書中

「インターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法を受けることになった場合は、経過観察に比べて、低悪性度ATLの病状が悪化して高悪性度ATLになるまでの期間、つまり、病状が比較的緩やかな状態のままでいる期間が長くなり、強力な全身化学療法を要するまでの期間を延ばすことが期待されます。」とあるが、延命効果についても言及すること。

#### 【回答】

本試験のプライマリーエンドポイントが「無イベント生存期間」であるため、説明文書・同意書では上記のように記載しました。

無イベント生存期間のイベントが発生するまで期間が標準治療群に比べ、試験治療群で延長することが期待され、その結果、生存期間も延長することが期待されるため、説明文書・同意書「8. 臨床試験の参加に伴って期待される利益と予想される不利益」に以下内容を追記しました。

「…。

インターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法を受けることになった場合は、経過観察に比べて、低悪性度ATLの病状が悪化して高悪性度ATLになるまでの期間、つまり、病状が比較的緩やかな状態のままでいる期間が長くなり、強力な全身化学療法を要するまでの期間を延ばすことが期待されます。

その結果、現時点では断定できませんが延命効果も認められるのではないかと期待しています。…。」

#### 5. 同意説明文書中

「この臨床試験の結果、インターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法の効果が確認できた場合には、インターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法が新たな標準治療となります。その後、インターフェロン $\alpha$ 、ジドブジンを製造販売している企業が、保険診療として使えるように承認申請を行う可能性があります。承認された場合、将来のATLの患者さんは保険診療としてインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法を受けることができるようになります。」とあるが、この試験結果のみで標準治療になると断定できるのか。

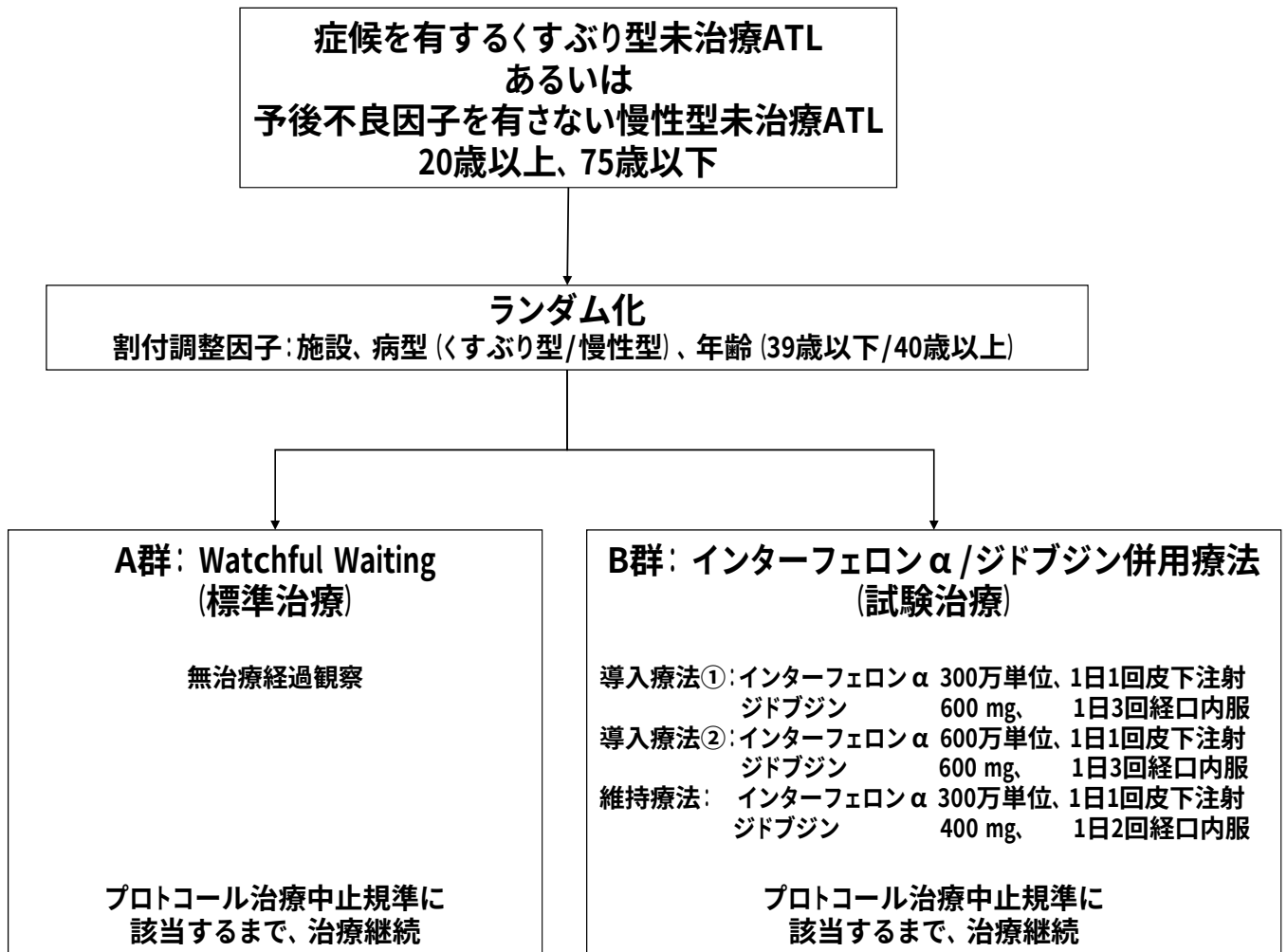
#### 【回答】

われわれは「科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療」のことを標準治療と呼んでおり（JCOGポリシー基本規約より）、本試験の同意説明文書の2ページの注釈でも下記のように標準治療を定義しております。

※3：標準治療：現在までに効果が科学的に証明されている治療法や、大規模な臨床試験によって得られた証拠に基づいて行われる治療を指します。または、他の治療よりもよいと考えられ、これまで広く行われてきた治療を指すこともあります。

これまで本試験の対象に対する臨床試験のエビデンスは非常に少ない状況ですので、本試験の結果がポジティブとなりましたら、間違いなくインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法は「科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療」となります（本試験の結果をもって、インターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法がATLの治療を行う専門家の中では標準治療になると断言できます）。

ATLの治療を行う専門家の中で標準治療と見なされることと、製薬企業による薬事法上のいわゆる公知申請を行うこととは別であり、本試験の結果が公表され、治療ガイドラインに掲載されるなどインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法の有効性ならびに安全性が医学薬学上公知と見なしうる状況になり、さらに患者会の支援や関連学会から要望が出された場合には、インターフェロン $\alpha$ 、ジドブジンを製造販売している企業が薬事法上の適応拡大を目的とした承認申請（いわゆる公知申請）を行う予定です。

先進医療 B 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 $\alpha$ /ジドブジン併用療法 (JCOG1111)**-医療技術の概要図-**

# 薬事承認申請までのロードマップ

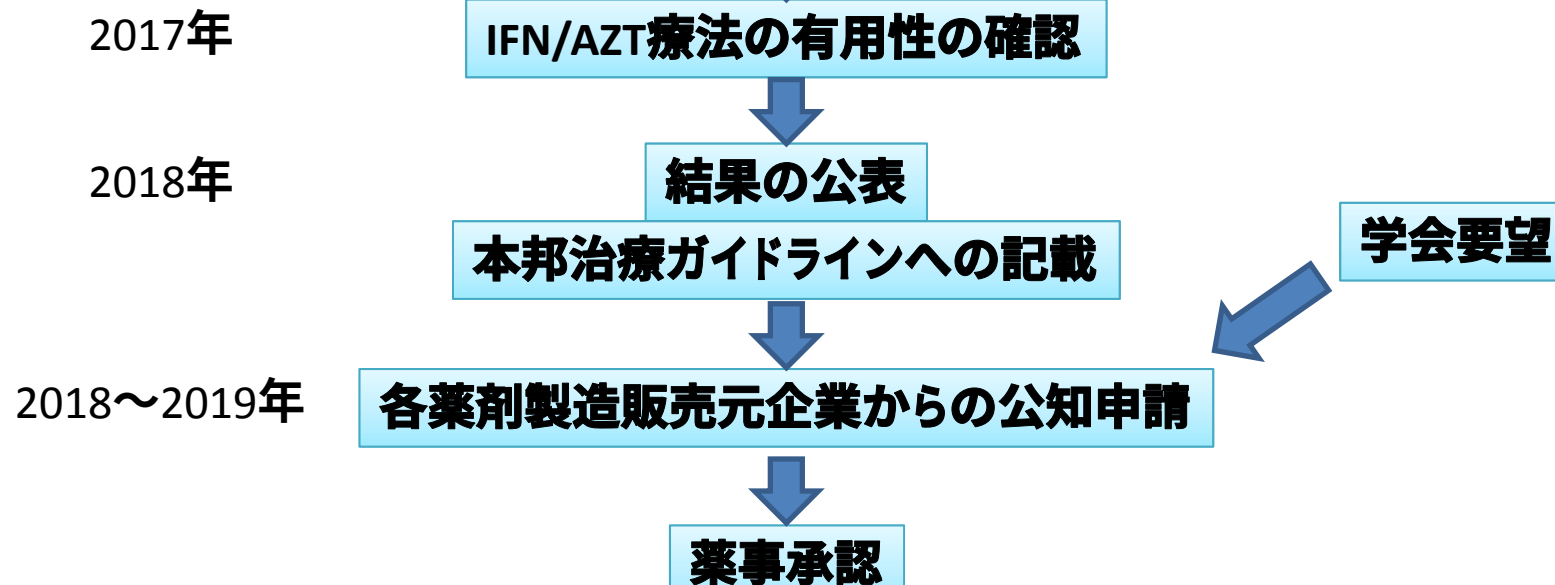
欧米での現状 海外での後ろ向き調査で少数例に明らかな有効性が報告されている  
 薬事承認: 米国 (有・無) 欧州 (有・無)  
 ガイドライン記載: (有・無) 進行中の臨床試験 (有・無)  
 →米国NCCNガイドライン  
 くすぶり型・慢性型・急性型ATLに対する初回治療と維持投与(category 2A)

## 先進医療B下 第III相試験

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と  
 Watchful Wating療法のランダム化比較試験

主要評価項目: 無イベント生存期間

副次的評価項目: 全生存期間、無全身療法生存期間、無追加治療生存期間、奏効割合、有害事象発生割合  
 登録期間: 3年 追跡期間: 登録終了後2年 総研究期間: 5年 (2012年～2017年)



【別添 1】「成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン  $\alpha$  /ジドブジン併用療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

以下の条件を全て満たす患者を対象とし、参加施設で評価のうえ選定する。

- 1) 抗 HTLV-1 抗体が陽性で、血液細胞学的または病理組織学的に末梢性リンパ系腫瘍と診断され、表面形質から T 細胞由来であることが証明されていること。
- 2) 以下の①または②に該当する患者。

① 症候を有するくすぶり型 ATL

以下の (1) ～ (5) をすべて満たす。

- (1) リンパ球数（正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和）  $< 4,000/\text{mm}^3$

- (2)  $\text{LDH} \leq 1.5\text{N}$ （ $1.5 \times$ 施設基準値上限）

- (3) 補正 Ca 値\*  $< 11.0 \text{ mg/dL}$

\* 補正 Ca 値は以下の式で求める。

血清アルブミン値  $\geq 4.0 \text{ (g/dL)}$  の場合：補正カルシウム値 (mg/dL)  
＝ 総カルシウム値 (mg/dL)

血清アルブミン値  $< 4.0 \text{ (g/dL)}$  の場合：補正カルシウム値 (mg/dL)  
＝ 総カルシウム値 (mg/dL) -  $0.8[\text{アルブミン (g/dL)} - 4]$

mEq/L で血清 Ca 値が報告されている施設では、2 倍の値に換算して mg/dL の値とする。

- (4) リンパ節\*\*、肝臓、脾臓、中枢神経、骨、腹水、胸水、消化管のいずれにも ATL による病変が存在しない

\*\* 臨床的に ATL が浸潤していると判断されるリンパ節腫大がない。

長径 1.5 cm 以上のリンパ節腫大が認められる場合は、組織学的に ATL 病変でないことが確認されている場合のみ適格とする。

- (5) 以下 i)、ii) のいずれかを満たす

- i) 皮膚、肺に組織学的に証明された ATL 病変を認めない、且つ、異常リンパ球の割合  $\geq 5\%$  の場合に以下を満たす

- ・ 登録前 1 年以内にニューモシスチス肺炎、深在性真菌症、サイトメガロウイルス感染症、汎発化水痘・帯状疱疹ウイルス感染症、糞線虫症などの日和見感染の既往を有する。ただし、登録時に日和見感染が完治している場合のみ適格とする（再発予防のための維持療法を継続していてもよい）。

- ii) 皮膚、あるいは、肺に組織学的に証明された ATL 病変を認める（日和見感染の既往は問わない。ただし、既往を有する場合は、登録時に日和見感染が完治している場合のみ適格とする〔再発予防のための抗生剤（抗菌薬）、抗真菌薬、抗ウイルス薬の投与は継続していてもよい〕）

② 予後不良因子を有さない慢性型 ATL

以下の (1) ～ (6) をすべて満たす。

- (1) リンパ球数（正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和）  $\geq 4,000/\text{mm}^3$

- (2) LDH  $\leq 1.5N$  ( $1.5 \times$ 施設基準値上限)
- (3) 補正 Ca 値\*  $< 11.0 \text{ mg/dL}$
- (4) 中枢神経、骨、腹水、胸水、消化管のいずれにも ATL による病変が存在しない
- (5) 以下 i)、ii) のいずれかを満たす
  - i) 組織学的に証明された ATL 病変を認めない、且つ、異常リンパ球の割合  $\geq 5\%$
  - ii) 皮膚、肺、リンパ節、肝、脾のいずれかに組織学的に証明された ATL 病変を認める
- (6) 予後不良因子を有さない（登録直近の連続する 2 回以上の検査で以下の i) ~iii) をすべて満たすこと。検査は登録前 2 か月以内に 13 日間以上の間隔をあけて実施する〔2 週間隔の同一曜日の 2 回の検査は許容〕
  - i) 血清 BUN  $\leq$  施設基準値上限
  - ii) 血清 LDH  $\leq$  施設基準値上限
  - iii) 血清アルブミン  $\geq$  施設基準値下限
- 3) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 4) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0~1 である (PS は必ずカルテに記載すること)。
- 5) 以下の①と②の両方を満たす。
  - ① ATL に対する治療歴がない。  
 ただし、レチノイドの内服・注射、副腎皮質ホルモン剤の内服・注射、外用抗がん剤、外用レチノイド、皮膚病変に対する外科的切除、局所放射線照射、紫外線療法、光線力学療法 (photodynamic therapy) は、その最終治療日から登録日まで 28 日以上経過していれば治療歴には含めない。  
 また、抗ヒスタミン剤の内服、外用抗がん剤と外用レチノイドを除く外用剤 (外用副腎皮質ホルモン剤、外用抗ヒスタミン剤) は使用時期を問わず治療歴には含めない (登録日に投与されていても可)。
  - ② 他のがん種に対して、化学療法、インターフェロン製剤 ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ )、AZT、放射線治療のいずれの治療歴もない。
- 6) 登録前 28 日以内の心臓超音波検査による計測にて、左室駆出率 (Ejection fraction: EF)  $\geq 50\%$  である。
- 7) 以下のすべての条件を満たす。(すべての検査項目は登録前 14 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 2 週間前の同じ曜日の検査は許容する。)
  - ① 好中球数  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - ② ヘモグロビン  $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
  - ③ 血小板数  $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - ④ 総ビリルビン  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ⑤ AST (GOT)  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ⑥ ALT (GPT)  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ⑦ 血清アルブミン くすぶり型  $\geq 3.0 \text{ g/dL}$ 、慢性型 ATL  $\geq$  施設基準値下限
  - ⑧ 血清クレアチニン  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ⑨ PaO<sub>2</sub>  $\geq 65 \text{ torr}$  (room air)
- 8) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

以下の条件のいずれかに該当する患者は除外する。

- 1) 活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない）。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 38℃以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性。
- 5) スミフェロン注 DS 中の成分（インターフェロン $\alpha$ 、ポリソルベート 80、トロメタモール、グリシン）に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 6) レトロビルカプセル中の成分（ジドブジン、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、酸化チタン）に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 7) ワクチン等生物学的製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 8) 小柴胡湯を投与中の患者
- 9) イブプロフェン投与中の患者
- 10) 自己免疫性肝炎を合併している。
- 11) 試験への参加が困難と判断される精神病または精神症状を合併している。
- 12) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
- 13) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 14) コントロール不良の高血圧症を合併している。
- 15) 不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往、心筋症、心不全、抗不整脈薬で治療中の不整脈を有する
- 16) HBs 抗原陽性である。
- 17) HCV 抗体陽性である。
- 18) HIV 抗体陽性である。患者同意が得られず未検の場合は登録可。
- 19) 間質性肺炎や肺線維症（いずれも胸部 CT にて、両側性に間質性異常陰影を認める場合）、高度の肺気腫のいずれかを有する

## 【別添 2】「成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

### 7-1. 有効性及び安全性の評価

#### 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

無イベント生存期間（血液検査、画像データ、特定の新病変の出現に基づく急性転化をイベントとし、全適格例を対象に、施設以外の割付調整因子を層とする層別ログランク検定により評価する。）

#### ※無イベント生存期間に関する感度解析（探索的解析）

本試験では試験治療（IFN  $\alpha$  /AZT 療法）群の検査間隔が標準治療（Watchful Waiting）群の検査間隔よりも短い規定となっている。そのため、試験治療（IFN  $\alpha$  /AZT 療法）群は A 群に比して無イベント生存期間が系統的に短く評価される可能性がある。このような検査間隔の群間差によって、「無イベント生存期間」に基づく判断への影響が生じるか否かを考察するため、以下の感度解析を行う。すなわち、プライマリーエンドポイントである無イベント生存期間に関して、結果の頑健性を調べるため以下の（1）、（2）の方針に基づく 2 通りの感度解析を行う。

- （1）試験治療（IFN  $\alpha$  /AZT 療法）群の患者のうち、血清補正 Ca 値、血清 LDH 値の異常によりイベントとなったケース（11.3.1.の③、④に該当してイベントとなったケース）のイベント日を、仮に検査間隔が 8 週間であった場合の検査日にずらし「12.1. 主たる解析と判断規準」に準じた方法で行う解析
- （2）8 週間区切りとした生命表法に基づく年次無イベント生存割合の推定

#### 副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）

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、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

#### 【エンドポイントの定義】

- ・ 無イベント生存期間（event-free survival）

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

| イベント                                                                                                                          | イベント日                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| ①あらゆる原因による死亡                                                                                                                  | 死亡日                                              |
| ②くすぶり型の症例<br>末梢血、皮膚病変、肺を除く新病変の出現<br><b>慢性型（予後不良因子なし）の症例</b><br>末梢血、皮膚病変、肺、肝臓、脾臓、リンパ節を除く新病変の出現<br>ただし、腹水、胸水は ATL 細胞の存在が確認された場合 | ・ 新病変の出現を認めた画像検査日<br>あるいは<br>・ 画像診断によらない場合は臨床診断日 |
| ③補正カルシウム値が 11.5 mg/dL を超える<br>ただし、副甲状腺機能亢進等、ATL の悪化以外が原因の場合を除く                                                                | 検査日                                              |
| ④連続する 2 回の検査で血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍を超える                                                                                         | 2 回目の検査日                                         |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| ただし、肝障害等、ATL の悪化以外が原因と判断される場合を除く                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                |
| <p>1) 上記①～④のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日（①～④の項目毎のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付）をもって打ち切りとする。</p> <p>2) 追跡不能例では追跡不能となる以前でイベントがないことが確認されていた最終日（同上）をもって打ち切りとする。</p> <p>3) ②～④のいずれのイベントも生じていない無効中止例および毒性や患者拒否などの理由によるプロトコル治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコル治療中止日でイベントとも打ち切りともせず、①～④のいずれかのイベントが観察された時点でイベントとする。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。</p> <p>4) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①～④のいずれかのイベントが観察されるまで無イベント生存とする。</p> |                                                |
| <p>• 無急性転化生存期間（Acute transformation-free survival）</p> <p>登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                |
| イベント                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | イベント日                                          |
| ①あらゆる原因による死亡                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 死亡日                                            |
| <b>②くすぶり型の症例</b><br>末梢血、皮膚病変、肺を除く新病変の出現<br><b>慢性型（予後不良因子なし）の症例</b><br>末梢血、皮膚病変、肺、肝臓、脾臓、リンパ節を除く新病変の出現<br>ただし、腹水、胸水は ATL 細胞の存在が確認された場合                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ・新病変の出現を認めた画像検査日<br>あるいは<br>・画像診断によらない場合は臨床診断日 |
| <b>③補正カルシウム値が 11.5 mg/dL を超える</b><br>ただし、副甲状腺機能亢進等、ATL の悪化以外が原因の場合を除く                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 検査日                                            |
| <b>④連続する 2 回の検査で血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍を超える</b><br>ただし、肝障害等、ATL の悪化以外が原因と判断される場合を除く                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2 回目の検査日                                       |
| <b>⑤②～④以外で、問診、理学所見、血液検査をもとに、急性転化したと臨床的に判断された場合</b><br><b>例)</b><br><b>くすぶり型の症例</b><br>末梢血、皮膚病変、肺病変の悪化/新病変の出現<br><b>慢性型（予後不良因子なし）の症例</b><br>末梢血、皮膚病変、肺、肝臓、脾臓、リンパ節の悪化/新病変の出現                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 急性転化したと臨床的に判断した日                               |

- 1) 上記①～⑤のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日（①～⑤の項目毎のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付）をもって打ち切りとする。
- 2) 追跡不能例では追跡不能となる以前でイベントがないことが確認されていた最終日（同上）をもって打ち切りとする。
- 3) 毒性や患者拒否などの理由によるプロトコル治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコル治療中止日でイベントとも打ち切りともせず、①～⑤のいずれかのイベントが観察された時点でイベントとする。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。
- 4) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①～⑤のいずれかのイベントが観察されるまで無急性転化生存とする。

• 無追加治療生存期間（additional treatment-free survival）

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

| イベント                                                                                                    | イベント日   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| ①あらゆる死亡                                                                                                 | 死亡日     |
| ②ATLに対する局所療法の開始<br>外用剤（抗がん剤）<br>外用剤（レチノイド）<br>外科的切除<br>局所放射線照射<br>紫外線療法<br>光線力学療法（photodynamic therapy） | 局所療法開始日 |
| ③ATLに対する全身療法の開始<br>全身化学療法の開始<br>経口・経静脈的レチノイドの開始<br>経口・経静脈的副腎皮質ホルモン剤の開始                                  | 全身療法開始日 |

- 1) 上記①～③のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日（①～③の各項目のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付）をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で無イベントが確認されていた最終日（同上）をもって打ち切りとする。
- 2) ②と③のいずれのイベントも生じていない無効中止例および毒性や患者拒否などの理由によるプロトコル治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコル治療中止日ではイベントとも打ち切りともせず、局所療法もしくは全身療法の開始をもってイベントとする。局所療法も全身療法も追加されずに死亡した場合は死亡日でイベントとする。転院後に転院先の医療機関などで無追加治療生存期間のイベントについての情報が得られた場合は、診断の根拠や治療内容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。
- 3) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①～③のいずれかのイベントが観察されるまで無イベント生存とする。
- 4) B 群における維持療法中の元量復帰（6.3.3.）は、追加治療とはせず、①～③のいずれかのイベン

トが観察されるまで無追加治療生存とする。

- 無全身療法生存期間（other systemic treatment-free survival）

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

| イベント                                                                 | イベント日   |
|----------------------------------------------------------------------|---------|
| ①あらゆる死亡                                                              | 死亡日     |
| ②ATL に対する全身療法<br>全身化学療法の開始<br>経口・経静脈的レチノイドの開始<br>経口・経静脈的副腎皮質ホルモン剤の開始 | 全身療法開始日 |

- 1) 上記①、②のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日（①、②の各項目のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付）をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前でイベントがないことが確認されていた最終日（同上）をもって打ち切りとする。
- 2) ②のイベントが生じていない無効中止例および毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコール治療中止日ではイベントとも打ち切りともしない。転院後に転院先の医療機関などで無全身化学生存期間のイベントについての情報が得られた場合は、診断の根拠や治療内容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。
- 3) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①、②のいずれかのイベントが観察されるまで無全身療法生存とする。

- 奏効割合（ORR: overall response rate）

全適格例における試験治療群（IFN/AZT 療法群）の患者のうち、総合効果が PR 以上（CR、PR）である患者の割合を奏効割合とする。

- 全生存期間（OS : Overall survival）

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- 1) 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可）。
- 2) 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

- 有害事象発生割合

B 群（IFN/AZT 療法群）ではプロトコール治療の一部以上が施行された患者（全治療例）、A 群（Watchful Waiting 群）では全登録例を対象として、以下の有害事象の頻度を求め、それぞれ Grade 3 以上の有害事象の発現割合、Grade 4 の有害事象の発現割合を求める。

B 群ではプロトコール治療の最終治療日から 30 日以内の全ての有害事象、最終治療日から 31 日以降はプロトコール治療と因果関係がある有害反応を、A 群ではプロトコール治療中止日から 30 日以内までの有害事象を解析に含める。ただし、両群ともプロトコール治療中止日から 30 日以内に全身化学療法が開始された場合、それ以降はプロトコール治療と因果関係がある有害反応のみを解析に含める。

不適格患者を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセ

ンターと協議の上決定する。

以下は CTCAE v4.0 による Grade を評価・記録する。(化学療法-有害事象評価)

- 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- 心臓障害：心房細動、胸痛（心臓性）、洞性頻脈
- 内分泌障害：甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症  
※甲状腺機能異常を疑う場合は、甲状腺機能の検査を追加の上、評価を行う。甲状腺機能異常を疑わない場合は、Grade 0 として判定する。
- 眼障害：網膜症  
※自覚症状がある場合は眼底検査を追加。眼の自覚症状が無い場合は Grade 0 として判定する。
- 胃腸障害：腹痛、便秘、下痢、鼓腸、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
- 全身障害および投与局所様態：悪寒、顔面浮腫、四肢浮腫、疲労、発熱、インフルエンザ様症状、注射部位反応、倦怠感、非心臓性胸痛、疼痛
- 免疫系障害：自己免疫障害
- 感染症および寄生虫症：敗血症、感染性小腸結腸炎、肺感染
- 代謝および栄養障害：食欲不振
- 筋骨格系および結合組織障害：関節痛、筋肉痛
- 神経系障害：浮動性めまい、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー
- 精神障害：激越、錯乱、不眠症、譫妄、妄想、うつ病、幻覚、躁病、自殺企図
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：咳嗽、呼吸困難、肺臓炎
- 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、斑状丘疹状皮疹

- **Grade 4 の非血液毒性発生割合**

全治療例を分母として、11.3.8.の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される Grade 4 の非血液毒性※が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0 における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

- **早期死亡割合**

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。

- **治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)**

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される死亡の数を分子とする割合。

【別添3】「成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：登録期間：3年。追跡期間：登録終了後2年。総研究期間：5年

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

うち、既に実績のある症例数：0例

なお、本試験は以下1)~4)の流れで実施することとする。

- 1) 以下の2医療機関で患者登録を開始する。

申請医療機関：国立がん研究センター東病院

調整医療機関：国立がん研究センター中央病院

- 2) 試験治療群(B群:IFN $\alpha$ /AZT療法群)に登録された患者2名〔標準治療群(A群:Watchful Waiting 群)の患者数は問わない〕について、協力医療機関を追加申請するための評価期間として、導入療法② 1コース終了(day8-28)までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認を得る。

この間、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での患者登録は中断しない。

- 3) JCOG 効果・安全性評価委員会審査承認後、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、先進医療技術審査部会の審査、承認を得る。

- 4) 国立がん研究センター東病院（申請医療機関）、国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）以外の施設について、IRB 審査承認を得た施設から順次、追加協力医療機関として先進医療 Bに係る申請手続きを行う。

①有効性が認められた事例

| 区分             | 病名 | 入院期間                  | 転帰 | 治療経過 |
|----------------|----|-----------------------|----|------|
| 整理番号 1         |    | (自)                   |    |      |
| 年齢 歳<br>性別 男・女 |    | 年 月 日<br>(至)<br>年 月 日 |    |      |
| 整理番号 2         |    | (自)                   |    |      |
| 年齢 歳<br>性別 男・女 |    | 年 月 日<br>(至)<br>年 月 日 |    |      |
| 整理番号 3         |    | (自)                   |    |      |
| 年齢 歳<br>性別 男・女 |    | 年 月 日<br>(至)<br>年 月 日 |    |      |

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

| 区分             | 病名 | 入院期間         | 転帰 | 治療経過 |
|----------------|----|--------------|----|------|
| 整理番号 1         |    | (自)<br>年 月 日 |    |      |
| 年齢 歳<br>性別 男・女 |    | (至)<br>年 月 日 |    |      |
| 整理番号 2         |    | (自)<br>年 月 日 |    |      |
| 年齢 歳<br>性別 男・女 |    | (至)<br>年 月 日 |    |      |
| 整理番号 3         |    | (自)<br>年 月 日 |    |      |
| 年齢 歳<br>性別 男・女 |    | (至)<br>年 月 日 |    |      |

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

2 年無イベント生存割合を標準治療群（Watchful Waiting 群）で 60%とし、試験治療（IFN $\alpha$ /AZT 療法）の毒性を踏まえ 20%の上乗せが必要と考え、有意水準片側 5%、検出力 70%、登録期間 3 年、追跡期間 2 年として Schoenfeld and Richter の方法に基づき必要適格例数を算出すると、両群合計で 68 例（必要イベント数 29）となる。若干の不適格および追跡不能等を見込み、両群合計で 74 例を予定登録数とした。

【別添4】「成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ /ジドブジン併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群は JCOG データセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②病型（くすぶり型/慢性型）、③年齢（39 歳以下/40 歳以上）で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。

A 群：Watchful Waiting（無全身療法経過観察）群

ATL に対する全身的な治療介入を行わず、経過観察を行う。

B 群：IFN $\alpha$ /AZT 療法群

1) 用量レベル

① IFN $\alpha$ （スミフェロン<sup>®</sup>注 DS）

| 用量レベル | 用量             | 用法           |
|-------|----------------|--------------|
| レベル 0 | 600 万単位/body/回 | 1 日 1 回・皮下注射 |
| レベル-1 | 300 万単位/body/回 | 1 日 1 回・皮下注射 |
| レベル-2 | 300 万単位/body/回 | 週 3 回・皮下注射*  |

\*週 7 日中、1 日以上の間隔を空けて 3 回行う。

② AZT（レトロビル<sup>®</sup>カプセル）

| 用量レベル | 用量            | 用法               |
|-------|---------------|------------------|
| レベル 0 | 600 mg/body/日 | 1 日 3 回毎食後・経口内服  |
| レベル-1 | 400 mg/body/日 | 1 日 2 回朝夕食後・経口内服 |

2) プロトコール治療

「プロトコール治療中止の規準」または「休止/再開規準」の休止規準に該当するまで、IFN $\alpha$ （スミフェロン<sup>®</sup>注 DS）および、AZT（レトロビル<sup>®</sup>カプセル）の連日投与を行う。

|       |          | IFN $\alpha$ （スミフェロン <sup>®</sup> 注 DS） | AZT（レトロビル <sup>®</sup> カプセル） |
|-------|----------|-----------------------------------------|------------------------------|
| 導入療法① | day1-7   | レベル-1                                   | レベル 0                        |
| 導入療法② | day8-84  | レベル 0                                   | レベル 0                        |
| 維持療法  | Day85 以降 | レベル-1                                   | レベル-1                        |

## B 群の投与・評価スケジュール

