

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 11

インターフェロン 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 (IFN)製剤とジドブジン(AZT)の併用療法(IFN /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6年、追跡期間7年、解析1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 /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 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。

【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)

【実施予定期間】

2013年9月～2026年3月

【予定症例数】

計 38 例 (2018年3月17日、A 群 18 例、B 群 20 例の登録時点で登録終了)

【現在の登録状況】

38 名(登録終了)

【主な変更内容】

患者説明同意文書の補足作成
研究計画書の記載整備

【変更申請する理由】

第 81 回先進医療技術審査部会で研究計画変更承認時に、試験中止、試験継続といった中間解析結果によった患者説明を適切に行うこと、とのご意見をいただいております。中間解析結果により試験継続と判断されたため、試験の継続と追跡期間延長などについて、補足の説明書を作成いたしました。
研究計画書について研究者情報の更新などの記載整備をいたしました。

【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中央病院臨床研究審査委員会
(CRB3180008)

2019年6月27日 承認済

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 11

インターフェロン 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 (IFN)製剤とジドブジン(AZT)の併用療法(IFN /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6年、追跡期間2年、解析1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 /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 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。

【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)

【実施予定期間】

2013年9月～2022年9月

【予定症例数】

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

【現在の登録状況】

38名(新規登録一時中断中)

【主な変更内容】

サンプルサイズおよび追跡期間変更
中間解析の目的および無効中止検討規準の変更
記載整備

【変更申請する理由】

学会や患者会など外部協力依頼の他、協力医療機関、製薬企業、AMED 担当者などとも協議を重ねて参りましたが、以下のように試験開始時とは状況が大きく変化しているため本試験の患者登録継続は困難であるとの判断にいたりました。

- 対象となる新規の低悪性度 ATL 患者数が当初の見込みよりも少ない。
- 現行の AMED 研究費(現在 3 年計画の 2 年目)が減額され、2020 年度以降の継続が見込めないことが確定し、2019 年度以降に必要な試験薬インターフェロン (スミフェロン 注 DS)の確保について企業と交渉が必要となった。
- スミフェロン 注 DS が保険適用されている他疾患(慢性 C 型肝炎、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫など)での使用頻度が大幅に減少し、生産コストが上がるなど企業側の状況に変化が生じ、企業からの無償提供を受けるにあたり、試験開始当初予定していた患者数を減らさざるを得なかった。

これ以上患者登録期間を延長しても登録患者が大幅に増える見込みはなく、また企業との薬剤無償提供の交渉の中で今後の本試験での薬剤使用量を抑制するために、すでに登録されている患者への無償提供を最優先に考えると、予定登録患者数を現在既に登録されている 38 名に減らした上で、イベント数を保つために追跡期間を延長するという、より実現可能な方法で科学的な結果を得ることを選択したいと考えております。

本試験の対象患者は、腫瘍の進展は緩徐ではあるものの治癒は望めない集団であるため、各群の治療を継続し追跡期間を延長することで主たる解析に必

要なイベント数を確保できると想定しております。予定登録患者数を 38 名に変更し、試験計画時の予後を仮定した指数曲線を想定すると、追跡期間が登録終了後 7 年必要となります。

上記のように、予定登録患者数の変更のため、試験開始時の予定登録数の約半数の患者が登録された時点で登録を中断しておりますので、中間解析の目的を、当初の「登録継続の可否を判断する」ではなく、「必要なイベント数を観察するために予定された期間、追跡を行うことが妥当か否かを判断する」に変更いたします。なお、中間解析の時期についても、患者登録中ではないため、そのタイミングが試験計画上どのような時期に相当するのかが明確になるよう記載整備いたしました。

また中間解析の無効中止の規準について、現在の記載では「B 群の無イベント生存期間が A 群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の可否を検討することとする(無効中止)」としています。しかし「予定された期間、追跡を続けることが妥当かどうか」を判断する際に、B 群の無イベント生存期間が A 群よりも上回っていた場合でも、両群の差が小さいために統計学的に有意な結果が得られる可能性が低く、総合的に「追跡を続けることが妥当ではない」と判断されることもあります。状況の変化から、そのような場合でも無効中止と判断することが妥当と考えますため、判断の方針を「B 群が A 群に優る見込みが少ない場合」へ変更したいと思います。なお、本試験では、薬剤投与により副作用が生じ得る試験治療と、副作用のない Watchful Waiting 療法とを比較する試験であることから、試験治療が標準治療群を統計学的に有意に上回らなかった場合は(試験治療が統計学的に有意に下回るというデータが無くとも)標準治療であるが引き続き有用な治療法であると結論づけることになり、その旨プロトコールに定めております。試験治療群における副作用等のリスクと最終解析時に統計学的に有意な差が得られることとの比較衡量に基づいて判断を下すことが臨床試験の方法論上妥当と考えられる状況であるため、定量的な無効中止規準は定めておりません(これは、本試験のみに特有な方針ではなく、がん領域のランダム化比較試験で既存治療よりも毒性の強い新治療の評価を行う場合に広く採用されている方針です)。

臨床研究法の施行による内部手順の変更、研究者情報の更新などの記載整備をいたしました。

【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中央病院臨床研究審査委員会
(CRB3180008)

平成 30 年 12 月 20 日 承認済