

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 本邦での標準治療

本試験の対象である「症候を有するくすぶり型 ATL」と「予後不良因子を有さない慢性型 ATL」に対する Watchful Waiting の治療成績は後ろ向き観察研究の結果しかなく、エビデンスレベルは高いものとは言えないが、本邦の標準治療は、前述のとおり、急性転化するまでの間は全身療法を行わずに経過観察する Watchful Waiting である。

ただし、エビデンスレベルは高くないが、皮膚病変に対しては、低悪性度皮膚 T 細胞リンパ腫である菌状息肉症と同様に、症状緩和を目的とした局所治療が実施される場合があり(表 2.2.1.参照)、本試験においては、皮膚病変の悪化の際には、両群ともにプロトコル治療継続としたままで、表 2.2.1.の局所療法を併用することを許容した。さらに、Watchful Waiting 中に日和見感染を合併することがあり、なかでもニューモシスチス肺炎については致死的な経過を辿る可能性があるため、本試験においても、標準治療として行われているスルファメキサゾール・トリメプリム合剤の予防投与を両群ともにプロトコル治療の一部とした。

表 2.2.1. 日本で Indolent ATL の皮膚局所病変に対して行われうる治療法

局所療法	外用副腎皮質ホルモン、外科的切除、外用抗がん剤、外用レチノイド、光化学療法、局所放射線照射
全身療法	Watchful Waiting、副腎皮質ホルモン、抗がん剤(少量エトポシドなど)、レチノイド
併用療法	局所療法同士、全身療法同士あるいは両者の併用

2.2.2. 海外での標準治療

2.1.4.に示したとおり、アメリカ、フランス、イギリスをはじめ海外では、Watchful Waiting のみならず、IFN α /AZT 療法も標準治療の 1 つとされているが、質の高いエビデンスに基づいているわけではない。

ATL に対する IFN α /AZT 療法の治療成績は 1995 年に初めて報告されている。その後、Bazarbachi らは、米国(59 名)、英国(13 名)、Martinique(西インド諸島東部のフランス海外県;111 名)、フランス本国(67 名)の計 250 名の後ろ向き観察研究の報告を行った。解析対象となった ATL231 名のうち 207 名に治療が実施されていた。75 名が初回治療として IFN α /AZT 療法を受けており、生存期間中央値 17 か月、5 年生存割合 46%と良好な結果であった(13)。さらに、IFN α /AZT 療法を受けたくすぶり型、慢性型 17 名のみを対象とすると、観察期間中央値 5 年で 10 年生存割合が 100%であった。IFN α /AZT 療法の毒性は全身化学療法と比較すると軽微なこともあり、この結果をもとに、海外では IFN α /AZT 療法は Indolent ATL に対する標準治療のひとつとされている(表 2.2.2-1)。

上記の他、ATL に対する IFN α /AZT 療法の代表的な報告を表 2.2.2-2 にまとめた。これらの報告での主な有害事象は、好中球減少、貧血、血小板減少、肝機能障害、発熱などである。いずれも小規模な試験であり比較試験はない。さらに、本試験の対象である「症候を有するくすぶり型 ATL」、「予後不良因子を有さない慢性型 ATL」に対する初回治療の前向き試験は行われていない。

表 2.2.2-1 ATL に対する初回治療に関する後ろ向き観察研究の報告(併合解析)

	くすぶり型／慢性型		リンパ腫型		急性型		全体	
治療	IFN α /AZT (n=17)	化学療法 (n=6)	IFN α /AZT (n=13)	化学療法 (n=47)	IFN α /AZT (n=45)	化学療法 (n=53)	IFN α /AZT (n=75)	化学療法 (n=132)
生存期間 中央値	not reached	60 M	7 M	16 M	9 M	6 M	17M	12M
5 年生存割合	100%	42%	0%	18%	28%	10%	46%	14%

表 2.2.2.-2 ATL に対する IFN α /AZT 療法の代表的な報告

		Bazarbachi et al. (13)	Gill et. al. (23)	Hermine et.al. (24)	Matutes et.al (25)	White et.al. (26)	Ramos et.al. (27)
初回治療例	CR/PR(%)	n.a.	CR+PR 58	59/34	0/100	33/33	n.a.
	MST(M)	くすぶり型: n.r. 慢性型/ リンパ腫型: 7 急性型: 9	n.a.	11	n.a.	n.a.	n.a.
	病型の 内訳(名)	くすぶり型: 17 慢性型/ リンパ腫型: 13 急性型: 45	12	くすぶり型: 0 慢性型: 0 リンパ腫型: 2 急性型: 11	くすぶり型: 0 慢性型: 0 リンパ腫型: 1 急性型: 2	くすぶり型: 0 慢性型: 0 リンパ腫型: 0 急性型: 3	n.a.
全症例 (初回治療例 +再発例)	CR/PR(%)	n.a.	26/32	53/24	0/67	6/11	23/18
	MST(M)	n.a.	3	11	18	n.a.	n.a.
	病型の 内訳(名)		くすぶり型: 0 慢性型: 0 リンパ腫型: 2 急性型: 17	くすぶり型: 0 慢性型: 0 リンパ腫型: 4 急性型: 15	くすぶり型: 0 慢性型: 0 リンパ腫型: 2 急性型: 13	くすぶり型: 0 慢性型: 2 リンパ腫型: 5 急性型: 11	くすぶり型: 0 慢性型: 3 リンパ腫型: 4 急性型: 15

CR; complete remission, PR; partial remission, EFS; event free survival, MST; median survival time,
M; months, n.a.; not available, n.r.; not reached

2.2.3. IFN α /AZT 療法以外の治療法

Indolent ATL に対して本邦で治療開発を進める場合、試験治療の選択肢としては、IFN α /AZT 療法のほか、IFN α 単独療法、IFN α /AZT/亜ヒ酸療法、全身化学療法、および Allo-HSCT が挙げられる。

IFN α 単独療法は、ATL 全体を対象とした治験が 1 試験報告されている。天然型 IFN α (スミフェロン) の単独療法であり、ATL 全体に対する奏効割合は 33% (8/24)、慢性型 (予後不良因子有無不明) に限ると 56% (5/9) であった (28)。この成績からは IFN α 単独療法が IFN α /AZT 療法よりも有望とは言えない。

IFN α /AZT/亜ヒ酸併用療法は、慢性型 ATL を対象とした第 II 相試験 (10 名) の結果が報告され、7 名に CR、3 名に PR が得られているものの、観察期間が短く長期予後は明らかではない。さらに毒性は IFN α /AZT 併用療法に比べて強かったことから (29)、亜ヒ酸上乗せの意義は小さいと判断した。

全身化学療法により Indolent ATL の皮膚病変をコントロールできたとの少数例の報告があるものの、毒性は強く、その長期予後も明らかではなく、2.1.4.-1) に記したように有望な治療とは言えない。

Allo-HSCT は治癒が期待できる治療法であるが、治療関連死割合が 20~50% と高く、Indolent ATL に対する治療法としては期待できるベネフィットに比してリスクが大きすぎると判断した。

ATL を含む T 細胞腫瘍に対する新規薬剤の開発状況は、日本ではプロテアソーム阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、レナリドミド、プリンヌクレオチド・ホスホリラーゼ阻害薬、抗体医薬などがあるが、いずれも ATL 再発・難治例を対象とした第 I 相または第 II 相試験の段階であり、本試験の対象である Indolent ATL に対する治験は行われていない。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

1) 天然型インターフェロン α : IFN α (スミフェロン[®]注 DS)

IFN α は多彩な生物学的活性をもつサイトカインであり、その作用機序はすべてが明確に解明されているとは言えないが、以下①～③の機序が考えられている。

①抗腫瘍作用

詳細な機序は不明だが ATL 細胞に対する直接的な増殖抑制作用があると考えられている(40)。

②抗ウイルス作用

ウイルスに直接作用するのではなく、細胞を抗ウイルス状態にしてウイルスが感染しても細胞内で増殖できないようにする作用を有する。IFN α が細胞のレセプターに結合することにより細胞内に種々の酵素[2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素(2-5AS)、プロテインキナーゼ、2'-ホスホジエステラーゼ]が誘導され、ウイルス蛋白の合成を阻害すると考えられている(41)。

③BRM (Biological Response Modifiers) 作用

NK 細胞、K 細胞、T 細胞系、単球・マクロファージを活性化させ、腫瘍細胞やウイルス感染細胞に対する細胞障害性を高める免疫増強作用と、がん細胞やウイルス感染細胞の表面抗原(HLA-class I 抗原など)の発現を増強させて、免疫担当細胞による異物としての認識を容易にする表面抗原発現作用、造血器腫瘍や骨肉腫などの未熟な腫瘍細胞の分化を促進する作用があると考えられている(42)。

【本試験におけるスミフェロン[®]注 DS の使用について】

スミフェロン[®]注 DS は、本邦では現在、腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病、HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善、C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善(血中 HCV RNA 量が高い場合を除く)、C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(セログループ 1 の血中 HCV RNA 量が高い場合を除く)、HTLV-1 関連脊髄症(HAM; 300 万単位のみ)に対して承認されているが、本試験の対象疾患である ATL に対しては、薬事法上、適応症として承認されておらず保険が適用されない。そのため本試験は先進医療(先進医療 B)制度下で実施し、スミフェロン[®]注 DS を厚生労働科学研究費にて購入して使用する。なお、厚生労働科学研究費の購入費が不足した場合および厚生労働科学研究費交付終了後にも継続投与が必要である場合には、厚生労働省医政局研究開発振興課の指導の下、予め締結した契約に基づいて、製造販売元の大日本住友製薬株式会社から無償提供を受ける予定である。

なお、本試験で用いる用法・用量(300 万単位あるいは 600 万単位の 1 日 1 回投与)については、既承認の疾患に対する用法・用量と同一である。この用法・用量での使用における C 型慢性肝炎再審査終了時までの市販後調査によると、6846 名中 3985 名に何らかの副作用を認めており、主な副作用は発熱(40%)、全身倦怠感(7.6%)等のインフルエンザ様症状、白血球減少(16%)、血小板減少(15%)であった(30)。しかし、スミフェロン[®]注 DS 添付文書では、重大な副作用の発生割合はいずれも 5%未満で、スミフェロン[®]注 DS は、C 型肝炎の治療(ウイルス量の減少を目的)として日常診療で広く使用されており、比較的安全性の高い薬剤と言える。

2) ジドブジン: AZT (レトロビル[®]カプセル)

AZT の Human immunodeficiency virus(HIV)に対する抗ウイルス作用の機序は明らかにされている。AZT は HIV 感染細胞内でリン酸化され、活性型の三リン酸化体(AZTTP)となる。AZTTP は HIV 逆転写酵素を競合的に阻害するとともに、デオキシチミジン三リン酸の代わりにウイルス DNA 中に取り込まれて DNA 鎖の伸長反応を停止させることによりウイルスの増殖を阻害する。AZTTP の HIV 逆転写酵素に対する親和性は、正常細胞の DNA ポリメラーゼに比べて約 100 倍強いいため、選択性の高い抗ウイルス作用を示すとされている。

一方、HTLV-1 においては、ATL 細胞を含むほとんどの HTLV-1 感染細胞内でウイルス自身はほとんど増殖しないため、HIV に対するような AZT の抗ウイルス作用は強くないと考えられる。しかしながら、HTLV-1 感染細胞内ではテロメラーゼ活性が上昇していることから、AZT がもつ別の作用機序としてのテロメラーゼ活性阻害により、抗 ATL 細胞効果を示すことが期待されている(31)。

【本試験におけるレトロビル®カプセルの使用について】

AZT は、本邦では現在、HIV 感染症に対してのみ承認されている。本試験の対象疾患である ATL に対しては、薬事法上、適応症として承認されておらず保険が適用されない。そのため本試験はスミフェロンと同様、先進医療(先進医療 B)制度の下、レトロビル®カプセルを厚生労働科学研究費にて購入して使用する。なお、厚生労働科学研究費の購入費が不足した場合および厚生労働科学研究費交付終了後にも継続投与が必要である場合には、厚生労働省医政局研究開発振興課の指導の下、予め締結した契約に基づいて、製造販売元のグラクソ・スミスクライン株式会社から無償提供を受ける予定である。

なお、本試験で用いる用法・用量は、HIV 感染症に対する用法・用量の範囲内である。この用法・用量での使用における、再審査終了時までの市販後調査によると、157 名中 76 名に何らかの副作用を認めており、主な副作用は、赤血球障害(23%)、白血球減少(18%)、消化管障害(18%)であった(32)。しかし、レトロビル®カプセル添付文書では、重大な副作用の発生割合はいずれも 5%未満で、レトロビル®カプセルは、HIV 発症患者の治療として日常診療で広く使用されており、比較的安全性の高い薬剤であると言える。主な有害反応である骨髓抑制についても減量や休薬を適切に行うことで対応可能と考えられる。

2.3.2. 本試験の治療レジメン

2.2.に記載したとおり、日本における標準治療は Watchful Waiting であり、海外においては IFN α /AZT 療法も標準治療の 1 つであるが、Watchful Waiting と IFN α /AZT 療法とを比較した試験は行われていない。

1) Watchful Waiting (A 群)

「6.2.2.プロトコル治療中止の規準」に該当するまで全身療法を行わずに経過観察するため、全身療法に伴う毒性はない。ただし、「6.1.2. 支持療法」に記したプロトコル治療に含まれる ST 合剤と「6.4.2.許容される併用療法・支持療法」に記した皮膚病変の悪化に対する併用療法に伴う有害反応は生じ得る。8 週ごとの外来通院とし経過観察を行う。

2) IFN α /AZT 療法 (B 群)

海外では、少数例の報告ではあるものの、IFN α /AZT 療法の有効性と安全性が示されており、それを元に標準治療の 1 つと位置づけられている。また、2.2.3.で述べた通り、現時点において IFN α /AZT 療法よりも有望な治療はないと考えられることから、本試験の試験治療として IFN α /AZT 療法を設定した。海外からは、IFN α と AZT の併用による有害事象として、好中球減少、貧血、発熱(表 7.2.2 参照)等が報告されているが、IFN α 単独、AZT 単独に比して頻度、重篤度ともに明らかな増強はないと考えられる。

ただし、本試験における IFN α /AZT 療法は、海外で過去に Aggressive ATL に対しての治療として報告されている IFN α /AZT 療法とは、表 2.3.2.に示すごとく、IFN α 製剤の種類と用量、および AZT の用量が異なる。以下にその概略および本試験における用法・用量の設定根拠を述べる。

表 2.3.2. 海外で汎用されている IFN α /AZT 療法と本試験で用いる IFN α /AZT 療法の違い

		海外	本試験
IFN α	種類	遺伝子組み換え型(IFN α 2b)	天然型
	用法・用量	治療開始～day 7: 500 万単位/日	治療開始～day 7: 300 万単位/日
		day 8～約 8 週から 12 週: 1000 万単位/日	day 8～12 週: 600 万単位/日
		約 8 週～12 週以降 500 万単位/日	12 週以降 300 万単位/日
AZT	用法・用量	治療開始～約 8 週から 12 週: 1,000 mg/日	プロトコル治療開始～12 週: 600 mg/日
		約 8 週から 12 週以降: 600 mg/日	12 週以降: 400 mg/日

①IFN α の種類(天然型)と用量について

海外では IFN α 製剤として遺伝子組み換え型である IFN α 2b が多用されているが、製造販売元である MSD 株式会社から IFN α 2b(商品名: イントロン A®)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 α (スミフェロン®注 DS: 大日本住友製薬株式会社)を用いることとした。

遺伝子組み換え型は、遺伝子を組み換えた大腸菌を用いて生産されるのに対し、天然型はヒト由来の培養細胞を用いて生産される。製造過程は異なるものの薬効物質は同じ IFN α であり、効能には変わりがないと考えられている。ただし、IFN の力価は抗ウイルス活性の生物学的検定(細胞変性抑制法)によって決定されている。この方法は標準化されていないため、異なる製剤間での力価の比較は不可能である。経験的には、遺伝子組み換え型 1000 万単位が天然型 600 万単位に相当すると考えられており、ATL を含むすべての疾患において、遺伝子組み換え型と天然型を直接比較した試験はないものの、有効性および安全性は同等であろうと考えられている。本邦で承認されている最大投与量も遺伝子組み換え型 1000 万単位に対して、天然型は 600 万単位である。

天然型 IFN α は、2.3.1.1) に述べた通り、既に多くの疾患で使用されているが、ATL に対しても天然型 IFN α は過去に治験が行われている。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、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%)等の副作用が出現したものの、重篤な副作用は認められず、27 名中 21 名は副作用出現後も投与継続が可能であり、ATL 患者に対しても安全に投与可能であると考えられた(33)。

用法としては、投与開始 7 日間のみ 300 万単位/日として、8 日以降は 600 万単位/日に増量することとしたが、これは他疾患に対する投与において、IFN α 製剤の投与初期に高頻度に発熱が出現するが投与を続けるうちに発熱が軽減することが知られているためであり、本試験でも他の疾患における投与方法を踏襲した。また、奏効すれば治療開始 12 週以降は半量(300 万単位/日)とするが、これは ATL に対する海外の臨床試験に準じた。

以上より、本試験では天然型 IFN α を用い、治療開始からはじめの 1 週間は 300 万単位/日、2 週目から 12 週目までは 600 万単位/日、12 週目以降は 300 万単位/日とした。

②AZT の用量について

海外での ATL に対する臨床試験では AZT は 1,000 mg/日で開始されているものが多いが、本試験では 600 mg/日と設定した。これは本邦で承認されている HIV 感染症に対する最大投与量が 600 mg/日であるためである。また、海外で HIV 感染症に対する高用量(1,200/1,500 mg/日)と低用量(600 mg/日)の比較試験が行われているが、両者の有効性には大差がなく、毒性は低用量で少なかったため、現在の海外での承認用量は 600 mg/日となっている。本邦では 1987 年に最大投与量 1200mg で承認された後、1998 年に 500～600 mg に変更されている(34)。よって、本試験では AZT の開始用量を 600 mg/日とした。

また、12 週以降は 400 mg/日とするが、これは IFN α と同様に海外の臨床試験に準じた設定である。

なお、AZT 単剤での ATL に対する治療成績の報告は国内外ともに存在しない。

③天然型 IFN α と AZT の併用療法について

本試験で用いる IFN α /AZT 療法の両薬剤の用量について、安全性の確認と至適用量の決定のための第 I 相試験は行われていないが、本試験は以下の理由により第 I 相試験を行わないこととした。

両薬剤とも日本で承認されている最大用量であり、両薬剤を長期間連続併用投与する本治療法において、これ以上の用量の増量試験を行って高い用量が推奨用量となったとしても薬事承認は得られ難いと思われるため、これ以上の用量の増量試験を行うことは不必要と考えた。

また、本試験の対象より進行した病型である Aggressive ATL 患者 3 名に対し、本試験のプロトコル治療と同一の用法・用量で実施された早期臨床試験の結果が報告されている。用法・用量は、治療開始から 7 日間は IFN α (300 万単位/body/回、1 日 1 回・皮下注射)、AZT (600 mg/body/日、1 日 3 回毎食後・経口内服)、8 日目以降は IFN α (600 万単位/body/回、1 日 1 回・皮下注射)、AZT (600 mg/body/日、1 日 3 回毎食後・経口内服)を投与、治療期間は計 12 週間である。副作用は Grade 4 の好中球減少 2 名、Grade 3 の発熱性好中球減少 1 名、Grade 3 の ALT 上昇 1 名であったものの、3 例とも試験期間終了もしくは治療無効となるまで投与継続が可能であった(35)。また、HIV と C 型肝炎ウイルスに共感染した邦人患者 6 名に対して、本試験で用いる IFN α より高用量で、かつジダノシンが併用された、天然型 IFN α /AZT/ジダノシン療法(それぞれの用量は 900 万単位、600 mg、20 mg)が投与されているが、その毒性は許容範囲であった(毒性の詳細は不明)との報告もある(36)。さらに海外では、IFN α は FDA で承認されている最大用量が投与され、AZT は FDA で承認されている最大用量を超える量が投与されているが、その有害事象の発生頻度は、それぞれ単剤が投与された場合を足し合わせたものと同程度であり、本試験においても両薬剤を併用することで有害事象が増強されるとは考え難い。以上より、本試験で用いる用量が至適用量であると考えた。

しかし、安全性のデータは十分であるとは言え難く、安全性の担保のため本試験では、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

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た。さらに、年 2 回の定期モニタリングの際には IFN α /AZT 療法群の有害事象を慎重に検討する。治療関連死もしくはその可能性のある死亡が発生した場合は、効果・安全性評価委員会に報告を行う際にそのつど試験の継続の可否について検討することとする。また、効果・安全性評価委員会への報告の時点で治療関連死であることが確実であると研究代表者/研究事務局が判断した場合には、ただちに登録を一時中止して試験の継続の可否について検討することとする(14.1.2.参照)。

④減量後に元量復帰することについて

本試験の IFN α /AZT 療法では、維持療法開始時に両薬剤とも減量を行うが(IFN α :600 万単位→300 万単位、AZT:600 mg→400 mg)、維持療法開始後に「6.3.3. 維持療法中の元量復帰規準」を満たした場合には元量復帰を行うこととした。これは、海外の臨床試験で Aggressive ATL において、一度減量後に ATL の悪化を認めた場合は元量復帰することで ATL の病勢コントロールが可能であったとの報告があるためである(24)。

2.3.3. 後治療

急性転化後の後治療は、Aggressive ATL に対する治療に準じて、強力な全身化学療法(VCAP-AMP-VECP 療法など)が行われる。患者によっては、強力な全身化学療法に引き続き行われる allo-HSCT、またはそれ以外の全身化学療法としてエトポシドやソブゾキサンを経口投与などが推奨される。ただし、後治療は、患者の年齢や全身状態、allo-HSCT を行う場合のドナーの有無、患者の希望などによって選択されているのが現状であり、一定の治療を規定することはできないことから、後治療は規定しないこととした。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験の primary endpoint は無イベント生存期間であり、臨床的判断を除く急性転化、すなわち、「11.3.1.」で規定するイベント①～④(血液検査、画像データに基づく急性転化)に該当するまでの期間を意味する。局所療法が適応となる皮膚病変のみの悪化や、急性転化に至らない臓器病変の出現と臨床検査値の悪化はイベントに含めない(定義の詳細は 11.3.参照)。真のエンドポイントは全生存期間であるが、本試験では無イベント生存期間を primary endpoint と設定した。その理由は、下記の通りである。

Indolent ATL のほとんどの患者は、いずれは急性転化を来す。急性転化を来した場合、全身状態が良ければ全身化学療法が標準治療として行われ、55 歳以下で血縁ドナーがある患者では allo-HSCT が行われることもある。allo-HSCT は、根治が期待できる一方、ドナーの有無という医学的条件以外の要因によって治療が受けられるかどうか左右され、また治療関連死のリスクも高い。予定登録数が 74 例と少ない状況では、移植を受けるか否か、治療関連死が生じるかどうか、という因子が全体に大きく影響し、「真の全生存期間」とは異なる「全生存期間」が観察される可能性が通常の臨床試験より大きくなる。このため、本試験では全生存期間を primary endpoint とはしなかった。

また、本試験の対象患者にとって最も重要な点は Indolent ATL の状態を出来るだけ長く保つことであると考えられ、無イベント生存期間の延長は患者のベネフィットを反映するエンドポイントの側面を有する。また、急性転化後の予後は、allo-HSCT 等の後治療により大きく影響されることが予想されることもあり、本試験の primary endpoint を無イベント生存期間とした。

ただし、無イベント生存期間が延長したとしても、全生存期間において IFN α /AZT 療法が Watchful Waiting 群を下回っている場合は、IFN α /AZT 療法が後治療に悪影響を及ぼして全生存期間を短くしている可能性があるため、IFN α /AZT 療法が Watchful Waiting に比して優れた治療とは言えないと考えられる。よって、primary endpoint は無イベント生存期間とし、IFN α /AZT 療法が統計的に有意に上回ることを期待するが、IFN α /AZT 療法を優れた治療と結論する上では、IFN α /AZT 療法が全生存期間においても Watchful Waiting を(統計的に有意か否かは問わないが)上回ることを条件とすることとした。

secondary endpoints は、全生存期間、無急性転化生存期間、無全身化学療法生存期間、無追加治療生存期間(局所治療追加を含む)、奏効(完全奏効又は部分奏効)割合、服薬コンプライアンス、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である。

全生存期間、無急性転化生存期間、無全身化学療法生存期間、無追加治療生存期間、奏効(完全奏効又は部分奏効)割合は有効性の指標として、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は安全性の指標として設定した。また、試験治療群(IFN/AZT 療法群)の服薬状

況を把握するため、服薬コンプライアンスを算出する。

「全生存期間」は真のエンドポイントである。「無急性転化生存期間」は臨床的に急性転化と判断されるまでの期間である。本試験の対象は、そのほとんどが血液検査、画像データに基づいて急性転化と判断されることが予想されるため、「無イベント生存期間」とほぼ同じ結果となることを想定しており、「無イベント生存期間」の感度解析として設定した。「無全身化学療法生存期間」は、登録後、プロトコル治療無効と判断され全身化学療法が実施されるまでの期間である。毒性の強い全身化学療法が必要になるまでの期間を延ばすことができるかどうかを評価する指標となる。プロトコル治療無効と判断された場合、多くの症例で後治療として毒性の強い全身化学療法が行われることとなるものの、全身状態や年齢等の状況から、全例に全身化学療法が実施されるわけでないため、無イベント生存期間と異なる。また、「無追加治療生存期間」は、全身、局所にかかわらず登録後、新たにプロトコル治療以外の治療が追加されるまでの期間であり、局所病変悪化を含めた病変悪化までの期間を比較する目的で設定した。なお、無全身化学療法生存期間および無追加治療生存期間は、主たる解析の結果(primary endpoint: 無イベント生存期間)とこれらエンドポイントとの結果が、大きく異ならないことを確認するための指標でもある。服薬コンプライアンスは、各患者で算出される予定投与量を分母とし実投与量を分子とする割合であり、投与量・治療変更規準の設定が適切であるか否かを確認するための指標である。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験は IFN α /AZT 療法が、症候を有さないくすぶり型を除く indolent ATL に対する新しい標準治療となるかどうかを検証する第Ⅲ相試験である。標準治療である Watchful Waiting に比して IFN α /AZT 療法の無イベント生存期間が良好、かつ、IFN α /AZT 療法の全生存期間が Watchful Waiting を上回る場合、IFN α /AZT 療法が症候を有さないくすぶり型を除く indolent ATL に対する新たな標準治療であると結論する。

JCOG-LSG による全国調査では、くすぶり型 45 名と予後不良因子を有さない慢性型 39 名の 2 年生存割合はそれぞれ、約 70%と約 90%であった。また、2.1.4.で示した単施設での Watchful Waiting による長期追跡結果を病型毎にみると、くすぶり型 25 名と予後不良因子を有さない慢性型 26 名の 2 年生存割合はそれぞれ、約 60%と約 85%であった(16)。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るとすると 2 年生存割合は 70%強と見込まれる。よって、2 年無イベント生存割合を標準治療群(Watchful Waiting 群)で 60%と設定した。また、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 (37)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)となった。若干の不適格および追跡不能等を見込み、74 例を予定登録数とした。

2.4.3. 患者登録見込み

本試験と同じ対象の過去の臨床試験がないため、過去の登録実績に基づいた登録見込みは算出できないことから、2010 年 5 月に JCOG-LSG 参加施設にアンケート調査を行った。31 施設からの回答を合計すると、現在経過観察中で患者選択規準を満たす患者数が 43 名、今後の年間新規患者見込みが 25 名であった。同意取得割合を 50%と仮定すると約 4 年で 74 名の登録が完遂する。それに加え、日本皮膚悪性腫瘍学会の全国調査では、調査を依頼した約 600 施設中の約 5 分の 1 の施設から回答が得られ、皮膚原発 ATL は 2007 年と 2008 年にそれぞれ 47 名と 49 名であった。これらの皮膚原発 ATL の多くは本試験の患者選択規準を満たすと考えられ、日本皮膚悪性腫瘍学会や日本血液学会等に協力を依頼して JCOG-LSG 参加施設への患者紹介も積極的に行うことで、3 年間で 74 例の患者登録は可能と考えた。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2) 病型(くすぶり型/慢性型)

2.1.4.で述べたとおり、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の予後は異なることが知られている。

3) 年齢(39 歳以下/40 歳以上)

2.1.7. で述べたとおり、JCOG-LSG による多変量解析では、①高 LDH 血症、②高 Ca 血症、③40 歳以上、④全身状態不良、⑤総病変数が4つ以上、の5因子が予後不良因子として同定されている。①②④⑤を満たす場合は、ほとんどが急性型、リンパ腫型か予後不良因子を有する慢性型に分類されて本試験の対象とはならないことから、③年齢のみを選択した。

2.4.5. 病理中央診断について

ATL の診断は、症候を有さないくすり型と HTLV-1 キャリアの鑑別を除いて、施設によるバラツキは小さいと考えており、これまでの JCOG-LSG の ATL に対する臨床試験でも病理中央診断は行ってこなかったことから、本試験でも病理中央診断は実施しないこととした。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で IFN α /AZT 療法群に割り付けられた場合は、先進医療(先進医療 B)制度に拠るため、薬事法上の承認がなく保険が適用されない両剤が無償で提供されるという利益があると言える。ただし、両剤の投与が Watchful Waiting に比して優れた治療であるかどうかは本試験の結果により判明することなので、現時点では両剤の無償提供が真に利益となるか否かは不明である。また、両薬剤の薬剤費以外の診療費は、入院費や IFN α /AZT 療法の有害事象に対する治療を含め患者の保険が適用され自己負担分は患者が負担するため、本試験参加による特別な経済上の利益はない。

Watchful Waiting 群に割り付けられた場合は一般的な経過観察よりも密な経過観察が行われることにより、病状の変化を早期に知ることができることで利益を受けられる可能性がある。ただし、本試験に参加しなくても保険診療として経過観察を受けることは可能であるため、IFN α /AZT 療法群とは異なり、本試験に参加しなければ受けられない利益ではない。この群でも薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる特別な経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

Watchful Waiting 群の場合、「6.2.2. プロトコル治療中止の規準」に該当するまで全身療法を行わずに経過観察するため、全身療法に伴う毒性はない。ただし、「6.1.2. 支持療法」に記したプロトコル治療に含まれる ST 合剤と「6.4.2. 許容される併用療法・支持療法」に記した皮膚病変の悪化に対する併用療法に伴う有害反応は生じ得る。また本試験に定められた検査を行うために通院間隔を遵守しなければならず、諸検査は臨床試験外での通常の診療における場合と比べ同等かあるいはそれより多くなることが不利益とみなされ得る。

IFN α /AZT 療法群の場合は、血液毒性(白血球減少、血小板減少、貧血)、好中球減少性発熱、肝機能異常、消化器症状(悪心、嘔吐、心窩部痛)、発熱、全身倦怠感などの有害事象が生じる可能性があり、これらは本試験に参加しなければ受けないものであることから試験参加に伴う不利益とみなし得る。また、これらの症候と検査値異常のモニタリングのためにプロトコル治療開始時、つまり1コース目の約10日間の入院が必要となり、その負担も試験参加に伴う不利益とみなせる。有害事象に伴う不利益を最小化するために、本試験では IFN α の投与量を半量から開始し2週目から増量すること、IFN α と AZT の投与量を13週目から半量とすること、有害事象が発生した場合は投与量を減量もしくは休薬、中止する対策を取っている。

その他、有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制がとられている。

2.6. 本試験の意義

ATL に対する IFN α /AZT 療法は欧米の研究者から有望な治療であることが提唱されているものの、適切にデザインされた臨床試験から得られたエビデンスに基づくものではない。本試験を行うことで、Indolent ATL に対する IFN α /AZT 療法が Watchful Waiting と比べて有効であるかどうかを初めて科学的に検証することができる。これは ATL 多発国である本邦以外では実施不可能であり、国内のみならず医学的な国際貢献が大

きいことが期待される。

IFN α /AZT 療法は毒性の全くない Watchful Waiting と比較すると毒性は強く、治療期間も長期に及ぶ。しかしながら、急性転化後にはさらに毒性が強い化学療法または allo-HSCT を行わざるを得ず、かつそれによっても長期予後は必ずしも期待は出来ない。このため、本試験の結果、標準治療群(A 群: Watchful Waiting 群) に対する試験治療群(B 群: IFN α /AZT 療法群) の優越性が示された場合、ATL 患者にとっての大きな利益となる。

一方、IFN α /AZT 療法の優越性が検証できなかった場合であっても、海外で前向きな臨床試験なしに、IFN α /AZT 療法がみなし標準とされている状況を高いエビデンスレベルで覆すこととなる。すなわち、毒性と経済的負担がない Watchful Waiting が標準治療であると高いエビデンスをもって決定することができる。

また、先進医療(先進医療 B) 制度下で行われる本試験の結果、IFN α /AZT 療法の有効性が示され、結果が公表され、治療ガイドラインに掲載されるなど IFN α /AZT 療法の有効性ならびに安全性が医学薬学上公知と見なされる状況になり、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、製造販売元の企業からの公知申請により、ATL に対する IFN α (スミフェロン注 DS)、AZT (レトロビルカプセル) の薬事法上の承認がなされる可能性が高い。

ATL に対する IFN α /AZT 療法は、製薬企業による治験は予定されていないため、研究者主導の臨床試験が実施されない限り、ATL に対する両薬剤の適応拡大は望めない。この点からも、本試験を実施する意義は大きい。

さらに本試験は JCOG で初の先進医療(先進医療 B) 制度下の臨床試験であり、本試験の実施に伴って得られるノウハウは今後他のグループによる先進医療(先進医療 B) 制度下での JCOG 試験や他のグループの研究者主導臨床試験に活用されることが期待でき、間接的な社会貢献も大きいことが期待される。

2.7. 附随研究

凍結検体等を用いて附随研究「ATL 細胞を用いた網羅的遺伝子解析法等による IFN α /AZT 療法の効果(完全奏効/部分奏効/その他)と関連する分子異常の検討」を実施する予定である。

この附随研究により IFN α /AZT 療法の効果と関わる分子異常を探索することにより、将来の層別化治療への応用が期待できる。附随研究参加に伴う患者負担は、IFN α /AZT 群の場合は治療開始前(20 mL)、1 日後(10 mL)、7 日後(10 mL)と無イベント生存期間(11.3.1.参照)のイベント発生時(10 mL)、Watchful Waiting 群の場合は登録時(20 mL)と無イベント生存期間(11.3.1.参照)のイベント発生時(10 mL)に、ヘパリン加血採取を行うことである。

詳細は、附随研究プロトコルで定める。

【ver. 1.1 に伴う変更】

本試験計画当初、上記附随研究を実施する予定であったが、実施体制の調整がつかなかったため、実施しないこととした。ただし、本試験では「15.5.1.」で後述の JCOG バイオバンクプロジェクトへ参加し、本試験参加の患者から試料(血漿および DNA)を収集することとした。

2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトに参加する。

JCOG バイオバンクプロジェクトは、事前に計画された試料解析研究の有無によらず、JCOG で実施される臨床試験に登録された患者の試料を収集して一括保管し、将来実施される試料解析研究に試料、および本体研究を通じて得られた診療情報を適切に提供することを目的として実施される。

対象は、本試験への参加に同意した患者のうち、JCOG バイオバンクへの試料の提供と将来の試料解析研究での利用について同意(以下、バンキングへの同意)が得られた患者である。

収集する試料は全血と日常診療における保存病理組織である。血液から分離・抽出された血漿・DNA が JCOG バイオバンクで保管され、将来実施される試料解析研究へ提供されることとなる。また、手術や生検・臨床検査等の日常診療における保存病理組織も収集予定であるが、当該患者の診療に支障なく提供可能な保存組織の有無の判断や、病理組織の種類、標本作製方法および組織量等、また収集の時期・方法等の具体的運用方法は現時点では未定である。したがって、診療後の保存病理組織利用に関する同意はバンキングへの同意時に得ておくこととするが、実際の収集は、後述の JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書の改訂を行い、詳細を定めたうえで開始する。

試料の収集、保管、および将来実施される試料解析研究への試料提供方法の詳細な手順は、全 JCOG 試験共通の「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」に定められている。JCOG バイオバンクプロジェクトに参加するには、参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

なお、将来 JCOG バイオバンクに保管された試料を用いて試料解析研究を行う際は、「試料解析研究実施計画書」を新たに作成のうえ、JCOG プロトコール審査委員会および試料解析研究に関わる施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 臨床病型診断規準

本試験における臨床病型診断規準は、表 3.1. の LSG による ATL 病型診断規準(9)を用いる。

表 3.1. ATL 病型診断規準

	くすぶり型	慢性型 * 1	リンパ腫型 * 1	急性型 * 1
抗 HTLV-1 抗体 * 2	+	+	+	+
リンパ球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$) * 3	<4	≥ 4	<4	
異常リンパ球数 * 4	$\geq 5\% * 7$	$+ * 8$	$\leq 1\%$	$+ * 8$
Flower cell	* 5	* 5	no	+
LDH	$\leq 1.5\text{N}$	$\leq 2\text{N}$		
補正 Ca 値 (mg/dL) * 6	<11.0	<11.0		
組織学的に腫瘍病変が 確認されたリンパ節腫大 腫瘍病変	No		+	
皮膚	* 7			
肺	* 7			
リンパ節	no		yes	
肝腫大	no			
脾腫大	no			
中枢神経	no	no		
骨	no	no		
胸水	no	no		
腹水	no	no		
消化管	no	no		

空欄は他の病型で規定される条件以外の制約はないことを示す。

N: 正常値上限

*1: 予後不良因子を有する慢性型 (BUN > 施設基準値上限、LDH > 施設基準値上限、血清アルブミン < 施設基準値下限の 1 つでも満たす慢性型)、リンパ腫型、急性型の患者は、現在の標準治療が Watchful waiting ではないため、本試験の対象とはしない(3 つの検査値は、各施設の基準値と比較して判定する)。

*2: PA 法あるいは ELISA 法や Western blot 法のいずれかで陽性であること。

Immunofluorescence 法や Western blot 法により、陽性反応が確認されていることが望ましい。測定可能な施設では、Southern blot 法により、HTLV-1 provirus の ATL 細胞への組み込みを確認する。

*3: 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: 形態学的に明らかな ATL 細胞

*5: ATL に特徴的な flower cell が認められてもよい。

*6: 補正 Ca 値は以下の式で求める。

血清アルブミン値 ≥ 4.0 (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 (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。

*7: 末梢血中の異常リンパ球が 5%未満でくすぶり型と診断されるには、皮膚あるいは肺に組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

*8: 末梢血中の異常リンパ球が 5%未満で慢性型または急性型と診断されるには、組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

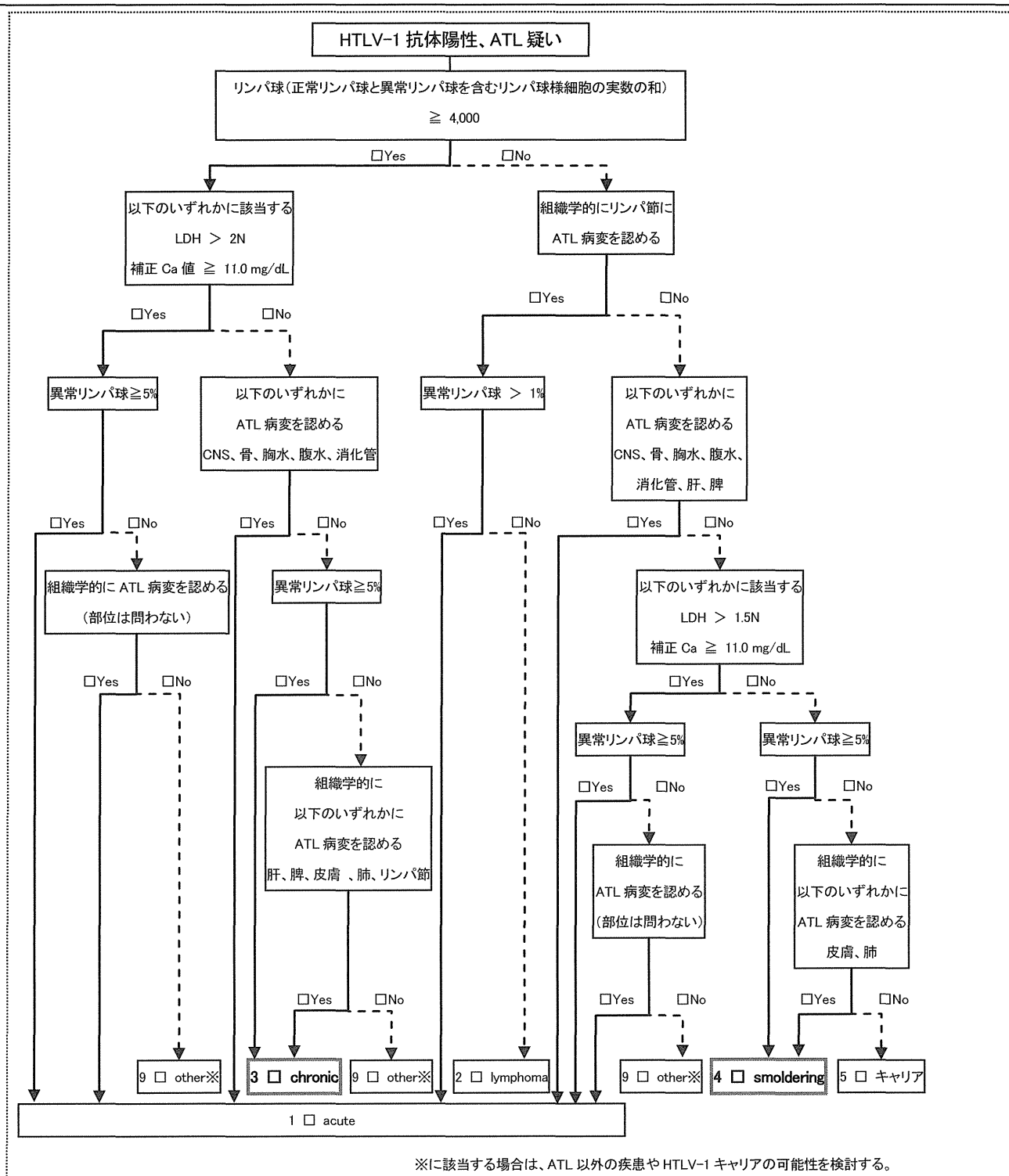


図 3.1. ATL 病型診断フローチャート

- ・リンパ球: 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
- ・高 Ca 血症: $\geq 11.0 \text{ mg/dL}$

3.2. 病理診断規準

病理診断には WHO 分類の blue book 版(38)を用いる。

本試験で対象となるのは網掛けの部分。

【WHO 分類】

B-CELL NEOPLASMS

Precursor B-cell neoplasm

Precursor B lymphoblastic leukemia / lymphoma

Mature B-cell neoplasms

Chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma

B-cell Prolymphocytic leukemia

Lymphoplasmacytic lymphoma

Splenic marginal zone lymphoma

Hairy cell leukemia

Plasma cell myeloma

Solitary plasmacytoma of bone

Extraosseous plasmacytoma

Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue
(MALT-lymphoma)

Nodal marginal zone B-cell lymphoma

Follicular lymphoma

Mantle cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma

Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma

Intravascular large B-cell lymphoma

Primary effusion lymphoma

Burkitt lymphoma / leukemia

T-CELL AND NK-CELL NEOPLASMS

Precursor T-cell neoplasms

Precursor T lymphoblastic leukemia / lymphoma

Blastic NK cell lymphoma

Mature T-cell and NK-cell neoplasms

T-cell Prolymphocytic leukemia

T-cell large granular lymphocytic leukemia

Aggressive NK cell leukemia

Adult T-cell leukemia / lymphoma

Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type

Enteropathy-type T-cell lymphoma

Hepatosplenic T-cell lymphoma

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Mycosis fungoides

Sezary syndrome

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Peripheral T-cell lymphoma, unspecified

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Anaplastic large cell lymphoma

HODGKIN LYMPHOMA

Nodular lymphocyte Predominant Hodgkin lymphoma

Classical Hodgkin lymphoma

Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma

Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 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×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)
 $= \text{総カルシウム値 (mg/dL)}$

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)
 $= \text{総カルシウム値 (mg/dL)} - 0.8[\text{アルブミン (g/dL)} - 4]$

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・带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) $\text{LDH} \leq 1.5\text{N}$ (1.5×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(α 、 β 、 γ)、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 $\text{PaO}_2 \geq 65 \text{ torr (room air)}$
- 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。

4.2. 除外規準

- 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は含めない)。
- 2) 全身的治疗を要する感染症を有する。
- 3) 38°C 以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中または妊娠の可能性があり、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 α 、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

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。

JCOG Web Entry System による登録(登録適格性確認票の送付は不要)も可能である。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者選択規準に関する問い合わせ先

石塚 賢治

福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科

TEL: 092-801-1011 (内線 3345)

FAX: 092-865-5656

E-mail: kenjiishitsuka@fukuoka-u.ac.jp

福島卓也

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

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地

TEL: 098-895-1276

FAX: 098-865-1433

E-mail: fukutaku@med.u-ryukyu.ac.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

1) 電話登録・FAX 登録・Web 登録共通事項

- ① プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- ③ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

2) 電話登録・FAX 登録の場合

- ① 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しいずれか)。
- ② 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ③ データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- ④ 登録完了後に「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

3) Web 登録の場合(Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要)

- ① Web 登録は、5.1.の「患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。
- ② Web 登録の場合、登録適格性確認票をデータセンターに送付する必要はない。
- ③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ④ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。

-
- ⑤ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF とともにデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群は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。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。「プロトコール逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.3.プロトコール逸脱・違反」参照）。有効性を高める意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコール治療

A 群 (Watchful Waiting 群) では登録日をもってプロトコール治療開始とする。B 群 (IFN α / AZT 療法群) では、登録後 14 日以内にプロトコール治療を開始する。なんらかの理由で開始が 15 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。B 群で治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

登録後、B 群で治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

Watchful Waiting 群は、外来治療（経過観察）を行う。IFN α / AZT 群においては、プロトコール治療開始から 10 日間は必ず入院治療とし、11 日以降は外来治療を原則とする。

使用薬剤

- ・ IFN α : インターフェロン アルファ (NAMALWA) 注射液
- ・ AZT : ジドブジン
- ・ ST 合剤 : スルファメキサゾール・トリメプリム製剤

6.1.1. 化学療法

A 群: Watchful Waiting 群

- ・ 外来にて全身療法を行わずに経過観察を行う。
- ・ 登録日を day 1 とする。
- ・ 8 週 (56 日) 毎に外来受診を行う。
- ・ 8 週 (56 日) を 1 コースとし、1 コース毎に安全性評価の報告を行う。

B 群: IFN α / AZT 療法群

1) 用量レベル

1. IFN α (スミフェロン®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®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

「6.2.2. プロトコール治療中止の規準」に該当しない限りプロトコール治療を継続する。

		IFN α (スミフェロン®注 DS)	AZT (レトロビル®カプセル)
導入療法①	day 1-7	レベル-1	レベル 0
導入療法②	day 8-84	レベル 0*	レベル 0*
維持療法	day 85 以降	レベル-1**	レベル-1**

- * 導入療法①中に、「6.3.2. 減量/休止/再開規準」の休止規準に該当し、導入療法①の最終投与レベルが IFN α :レベル-2 であった場合、導入療法②は、IFN α :レベル-1 で開始する(図 6.1.1.-1 参照)。day 7 の時点で IFN α 休薬中で、day 8 以降に再開規準を満たした場合はその時点で導入療法②を IFN α :レベル-1 で開始する。
また、導入療法①中に AZT の最終投与レベルが-1 であった場合は、レベル-1 のまま開始する(図 6.1.1.-2 参照)。
- ** 導入療法①、または、導入療法②中に「6.3.2. 減量/休止/再開規準」の休止規準に該当し、導入療法②における IFN α の最終投与レベルがレベル-2 であった場合は、維持療法はレベル-2 のまま開始する(図 6.1.1.-1 参照)。
また、導入療法②における AZT の最終投与レベルが-1 であった場合は、レベル-1 のまま開始する(図 6.1.1.-2 参照)。

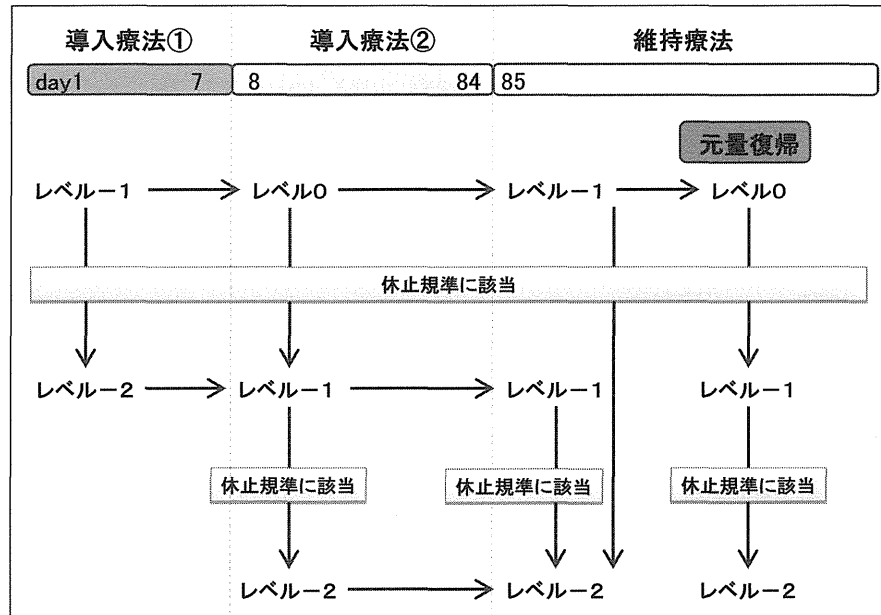
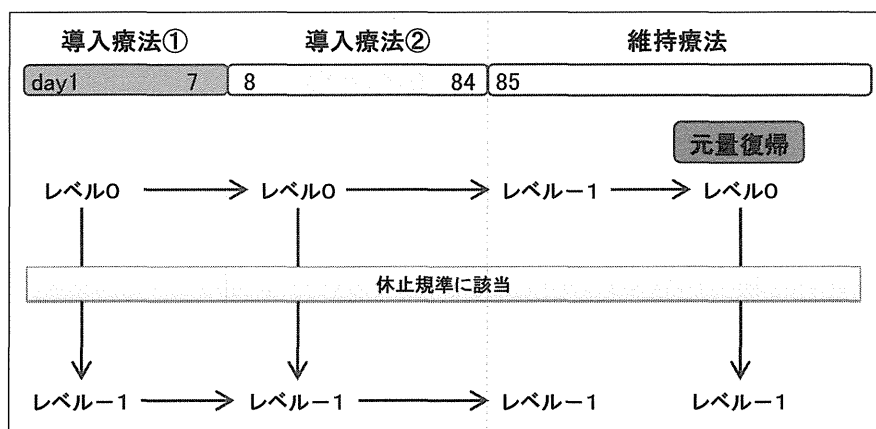
図 6.1.1.-1 B 群における IFN α 投与レベルのフロー

図 6.1.1.-2 B 群における AZT 投与レベルのフロー

① 導入療法①(day 1～day 7)

- ・登録後 7 日以内にプロトコル治療(導入療法①)を開始する。
- ・必ず入院治療とする。

② 導入療法②(day 8～day 84)

- ・day 10 までは入院治療とする。
- ・day 11 以降において、患者がスミフェロン®注 DS の自己注射に習熟したと担当医が判断した場合は、外来治療を原則とする。