

- ・ 通院は 2 週(14 日毎)に行う。
- ・ 4 週(28 日)を 1 コースとし、コース毎に安全性評価の報告を行う。ただし、1 コース目は day 8～28 を 1 コースとする。

③ 維持療法(day 85 以降)

- ・ 維持療法の開始日は、day 85 以降の最初の外来受診日とする。
- ・ 通院は 4 週(28 日)毎に行う。
- ・ 4 週(28 日)を 1 コースとし、コース毎に安全性評価の報告を行う。

3) 薬剤の入手について

IFN α (スミフェロン[®]注 DS)、AZT (レトロビル[®]カプセル) はともに ATL に対して、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ため、本試験では先進医療(先進医療 B)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。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とグラクソ・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。

薬剤の入手方法・手順は別途「本試験薬の管理に関する手順書」に定める。

6.1.2. 支持療法

A 群、B 群とも、ニューモシスチス肺炎予防のために、ST 合剤(スルファメキサゾール・トリメトプリム合剤 [バクタ[®]、バクトラミン[®]、ダイフェン[®]])

400 mg・80 mg/分 1、 毎日 あるいは、

1600 mg・320 mg /分 2、週 2 日

を投与する。

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

本試験では、プロトコール治療の中止規準に該当しない限りプロトコール治療は継続されるため、プロトコー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ール治療を継続する。なお、追跡期間終了間近になっても一部の患者でプロトコール治療継続中であった場合、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、プロトコール改訂/改正の要否および先進医療 B の申請内容変更の要否について検討する。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断。無効とは、治療開始後に原病が増悪し、下記の①～④のいずれかひとつ以上を認める場合をさす。

※ 画像による効果判定で PD と判定されても以下の①～④を満たさない場合にはプロトコール治療中止とはせず、プロトコール治療を継続する。

- ① 症候を有するくすぶり型: 末梢血、皮膚、肺を除く新病変の出現
予後不良因子を有さない慢性型: 末梢血、皮膚、肺、肝臓、脾臓、リンパ節を除く新病変の出現
 ただし、腹水や胸水が出現した場合は、細胞診により ATL 細胞が存在することを確認された場合のみ無効とする。
- ② 補正カルシウム値*が 11.5 mg/dL を超える。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。
 *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) とする。
 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) - $0.8 \times [\text{アルブミン (g/dL)} - 4]$ とする。
 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。
- ③ 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。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。
- ④ ①～③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
 <例>
 - ・ 慢性型(予後不良因子なし)で、症候を伴う臓器腫大もしくはリンパ節腫大がみられる
 - ・ くすぶり型で、呼吸不全を伴う肺病変の悪化がみられる

- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合

- ① Grade 4 の非血液毒性*が認められた場合(ただし以下の有害事象は除く)
 - ・ 「高ナトリウム血症」、「低ナトリウム血症」、「低カリウム血症」、「低カルシウム血症」、「低マグネシウム血症」、「低リン酸血症」

※「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」

- ② Grade 2 以上の「肺臓炎」が認められた場合
 - ③ Grade 3 の「網膜症」、「激越」、「不安」、「錯乱」、「譫妄」、「妄想」、「うつ病」、「幻覚」、「躁病」、「自殺念慮」、「自殺企図」が認められた場合
 - ④ 最低投与レベル (IFN α : レベル-2、かつ、AZT: レベル-1) を投与中に「6.3.2. 減量/休止/再開規準」の休止規準に該当し休止し、再開規準を満たした後に再開したが、再開後 11 週以内(治療再開日を 1 日目として、83 日目以内)に再度休止規準に該当した場合 (図 6.3.2. 参照)
 - ⑤ 休止期間が連続して 4 週を越えた場合
 - ⑥ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・ 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
 - 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・ 本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。

- 5) プロトコル治療中の死亡
 - ・他の理由によりプロトコル治療中止と判断する以前の死亡
- 6) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコル治療が開始できなかった)、プロトコル違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など

プロトコル治療中止は、6.2.2.5)の場合死亡日、それ以外の場合は担当医がプロトコル治療中止と判断した日とする。

6.2.3. 治療中止に関する相談

治療中止に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先:

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

6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

延期: 投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。

中止: 治療の一部または全部の、再開しない途中終了

休止: 条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休業

6.3.1. 用量レベル

B 群のみ

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

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

6.3.2. 減量/休止/再開規準 (B 群のみ、導入療法①、導入療法②、維持療法) 図 6.1.1 と図 6.3.2 参照

- 減量、休止、再開は以下の規定に従う。プロトコル治療との因果関係がない(unlikely, not related)と判断される有害事象が発生しても休止・用量レベルの変更(減量)は行わない。ただし中止規準(6.2.2.2))に該当する場合は、プロトコル治療を中止する。
- 「表 6.3.2. 減量/休止/再開規準」に従い休止・再開を行う。
- 治療の休止が必要となるような症状が出た場合には、担当医に連絡を取るように患者をあらかじめ指導しておく。
- 休止した場合は再開規準をすべて満たすことを確認の上、投与を再開する。再開時には「表 6.3.2. 減量/休止/再開規準」にしたがい用量レベルを変更(減量)する。
- 休止後に再開する際は、担当医が診察を行った上で再開の妥当性を判断する。
- いずれかの休止規準に該当し、治療を休止した際は、再開規準のすべてを満たすまで、1 週間に 1 回以上の頻度で診察と検査を繰り返す。
- 用量レベルを変更(減量)後は、毒性が回復しても再増量(レベルを上げる)は行わない。
- 休止後の再開時には、IFN α 、AZT とともに 1 レベル減量する。ただし、それ以上、投与レベルを下げられない場合(IFN α はレベル-2、AZT はレベル-1)は減量を行わず、休止前と同量で再開する。
- 最低投与レベル(IFN α : レベル-2、かつ、AZT: レベル-1)での投与中に「6.3.2. 減量/休止/再開規準」の休止規準に該当して休止し、再開規準を満たした後に再開したが、再開後 11 週以内(治療再開日を 1 日目として、83 日目以内)に再度休止規準に該当した場合はプロトコル治療を中止する。治療継続・休止・再開を行うべきか否かの判断が困難な場合には研究事務局に相談すること。
- 休止期間が連続して 4 週を越えた場合はプロトコル治療を中止する。

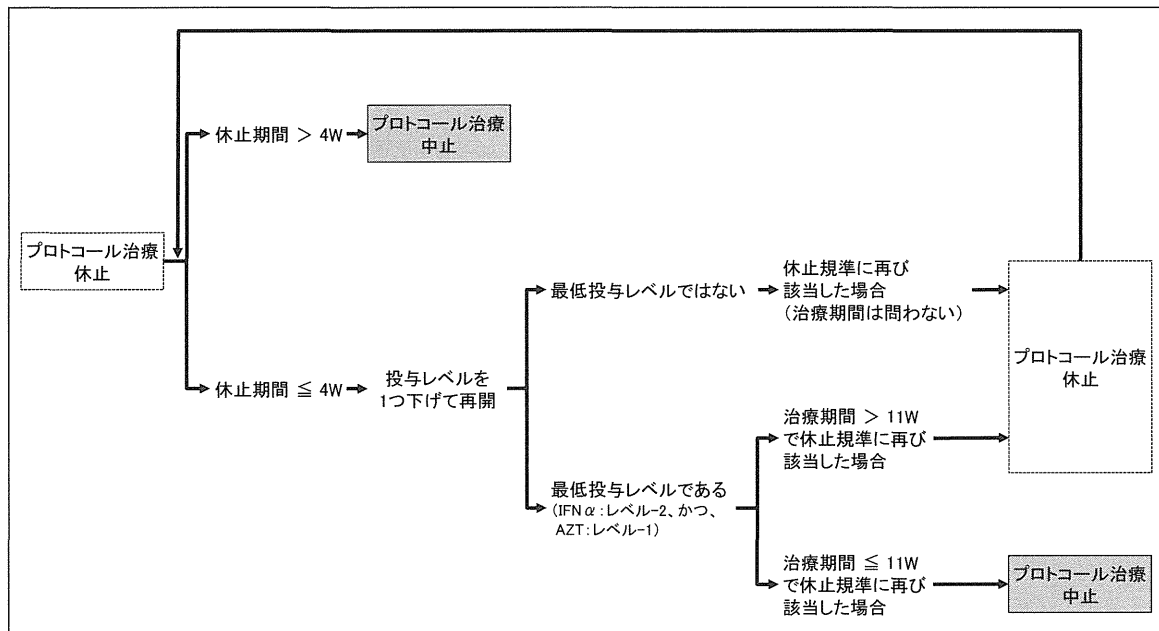


図 6.3.2. プロトコール治療の休止規準に再び該当した場合の対応

表 6.3.2. 減量/休止/再開規準

有害事象		休止規準 (以下のいずれかに該当)	再開規準 (以下のすべてを満たす)
PS		3以上	2以下
臨床検査	好中球数	$< 1,000 / \text{mm}^3$	$\geq 1,000 / \text{mm}^3$ *
	血小板数	$< 5 \times 10^4 / \text{mm}^3$	$\geq 5 \times 10^4 / \text{mm}^3$ *
	Hb	$< 8.0 \text{ g/dL}$	$\geq 8.0 \text{ g/dL}$ *
	AST(GOT)	$> 100 \text{ IU/L}$	$\leq 100 \text{ IU/L}$
	ALT(GPT)	$> 100 \text{ IU/L}$	$\leq 100 \text{ IU/L}$
	T-bil	$> 2.0 \text{ mg/dL}$	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
	Cr	$> 2.0 \text{ mg/dL}$	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
代謝および栄養障害	食欲不振	Grade 3以上	Grade 2以下
血液/リンパ	発熱性好中球減少	Grade 3以上	Grade 0
感染/寄生虫症	肺感染	Grade 2以上	Grade 0
再開時の用量レベル		IFN α 、AZTともに1レベル減量する。ただし、それ以上、投与レベルを下げられない場合(IFN α :レベル-2、AZT:レベル-1)は減量を行わず、休止前と同量で再開する。	

* 輸血および G-CSF 投与から 3 日以内の検査値は用いない。

6.3.3. 維持療法中の元量復帰規準 (B 群のみ)

維持療法開始後に、以下の 1)～3)のすべてを満たした場合は、IFN α 、AZTともにレベル-1 からレベル0へ投与レベルを上げる。なお、元量復帰は 1 回のみとする。

- 1) 下記①、②の少なくとも 1 つを満たす ATL の悪化が見られた場合
 - ① 皮膚病変の持続的な悪化
持続的な悪化を判定した皮膚病変を 2 ポイント写真撮影し、記録すること。
 - ② リンパ球数*増加
2 回連続する検査のいずれでもリンパ球 $> 6,000 / \text{mm}^3$ で、かつ、1 回目より 2 回目のリンパ球数が多いとき。
* 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
- 2) 「6.2.2. プロトコル治療中止の規準」に該当していない
- 3) 1)が認められるまでに、プロトコル治療開始後、「6.3.2. 減量/休止/再開規準」の休止規準に該当したことがない

6.3.4. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先:

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

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

以下の支持療法を推奨する。行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。

- ① B 群 (IFN α / AZT 群) において好中球数 $< 1,000/\text{mm}^3$ で、 38°C 以上の発熱が見られる場合は、好中球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ に回復するまで、G-CSF 製剤の皮下注射を行う。発熱のない好中球減少の場合は、G-CSF 製剤の皮下注射は行わない。
- ② ヘモグロビン (Hgb) $< 8.0 \text{ g/dL}$ の貧血に対しては輸血を行う。
- ③ 血小板数 $< 1 \times 10^4 / \text{mm}^3$ となった場合、もしくは $< 1 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に減少することが予想される場合は血小板輸血を行う。
- ④ 好中球減少性発熱の場合には、病原検索用の検体を採取後、速やかに適切かつ充分量の抗生剤を投与する。
- ⑤ ニューモシスチス肺炎を発症した場合は、治療量の ST 合剤の内服やイセチオン酸ペンタミジン製剤吸入 (ベナンボックス 300–600 mg を注射用水 1 バイアルあたり 3–5 mL に溶解し、1 日 1 回 30 分かけて) など適切な治療を行う。
- ⑥ 呼吸器症状があれば早急に血液ガス、胸部 X 線/CT 撮影などの検査を行い、間質性肺炎の早期発見に努めること。経気管支採痰や生検、気管支肺胞洗浄液等の検査を行い、間質性肺炎の原因を明確にして適切な治療を行うこと。一般に room air で PaO_2 が 60 mmHg 以上あれば上記検査が可能と思われるので、この時機を失しないようにする。
- ⑦ 全身性の真菌感染症が疑われる場合には、イトラコナゾールの内服、アンフォテリシン、ミカファンギンナトリウム、ボリコナゾールなどの点滴静注を行う。フルコナゾール・ホスフルコナゾールは AZT の血中濃度を上昇させることが知られているので併用の際は注意する。
- ⑧ 帯状疱疹、水痘ウイルスあるいは単純ヘルペスウイルス感染を合併した場合には、早期にアシクロビルあるいはバラシクロビル投与を開始する。難治例ではそれぞれのウイルスに対する高力価の免疫グロブリン製剤を併用する。
- ⑨ ミトコンドリア障害 (筋炎、乳酸アシドーシス) が疑われる場合には、動脈血ガス分析、乳酸値の測定を行い、必要に応じて輸液などの適切な処置を行う。非常に稀ではあるが、AZT 投与によるミトコンドリア障害が重篤になり得るとの単施設報告があるので、筋炎、乳酸アシドーシスを認めた場合には注意する。

6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

ATL による皮膚病変の悪化に対する以下の併用療法は許容する。ただし、維持療法中にこれらの併用療法が必要となり、かつ、「6.3.3. 維持療法中の元量復帰規準」を満たしている場合は、まずは元量復帰を行うこと。また、併用療法・支持療法中も IFN α / AZT 療法は休止せず継続する。

- 1) 外用剤 (副腎皮質ホルモン剤、抗がん剤、レチノイド、抗ヒスタミン剤)
- 2) 外科的切除
- 3) 局所放射線照射
- 4) 紫外線療法
- 5) 光線力学療法 (photodynamic therapy)

IFN α / AZT 群においては、スミフェロン[®]注 DS の既知の副作用である発熱に対しては、アセトアミノフェンもしくは非ステロイド系消炎鎮痛剤 (ただしイブプロフェンはレトロビルとの併用禁忌であるので使用しない) を、予防的にあるいは対症的に使用してよい。

不眠、不安、抑うつなどの精神症状に対して、睡眠剤、抗不安薬や抗うつ薬の投与を行ってよい。

6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

本試験では、Indolent ATL の皮膚の局所病変に対しては、下記の全身療法は許容しない。

表 6.4.3. 許容されない全身療法

全身療法	インターフェロン製剤 (スミフェロン [®] 注 DS を除く) 抗 HIV 薬 (レトロビル [®] カプセルを除く) 全身化学療法 レチノイドの内服・注射 ATL の治療を目的とした副腎皮質ホルモン剤の内服・注射
------	--

6.5. 後治療

- ・ A 群、B 群とも、無効中止 (6.2.2-1) 参照) 後の後治療の内容は規定しないが、強力な全身化学療法として VCAP-AMP-VECP 療法、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を推奨する。ただし、A 群、B 群とも、後治療として IFN α および AZT の投与は許容しない。

- A 群、B 群とも、無効中止(6.2.2-1参照)以外の理由でプロトコル治療が中止となった場合、無イベント生存期間のイベント(11.3.1.参照)が確認されるまで、6.4.2.で許容される併用療法以外の ATL に対する新たな治療は実施せずに観察する。すなわち、Indolent ATL の状態にある間は、増悪が認められるまで、標準治療(Watchful Waiting)にて、経過観察を行う。
- JCOG-LSG で実施中の JCOG0907 試験(ATL に対する骨髄破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療に関する第Ⅱ相試験)では、IFN α 投与歴が除外規準として規定されているため、本試験で IFN α /AZT 群に割り付けられた場合、ATL 増悪後に JCOG0907 試験への登録(参加)はできない。標準治療群(Watchful Waiting 群)に割り付けられた場合は、JCOG0907 試験への登録(参加)は可能である。
- プロトコル治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコル治療継続」が妥当と判断される場合は、担当医レベルで決定するのではなく、必ず施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコル治療継続」が頻発する場合は、プロトコル治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコル治療中止規準の見直しについて検討する。

7. 予期される有害反応

7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応

個々の薬剤で予期される薬物有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

7.2. 併用化学療法や集学的治療により予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

7.2.1. 標準治療群(A 群)において予期される有害反応

急性転化が見られるまで無治療で経過観察するため予期される有害反応はない。

7.2.2. 試験治療群(B 群)において予期される有害反応

試験治療群において使用されるIFN α (スミフェロン[®]注DS)とAZT(レトロビルカプセル[®])の添付文書に記載されている有害事象は以下のとおりである。

1)IFN α (スミフェロン[®]注DS) (添付文書 第25版より)

①重大な副作用

- ・ 間質性肺炎(0.1～5%未満)
- ・ 抑うつ(0.1～5%未満);自殺企図、躁状態(0.1%未満);攻撃的行動(頻度不明)糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)(0.1%未満)]
- ・ 自己免疫現象によると思われる症状・徴候[甲状腺機能異常(0.1～5%未満);潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、インスリン依存型糖尿病(IDDM)、多発性筋炎、溶血性貧血(0.1%未満);肝炎、SLE、重症筋無力症(頻度不明)の増悪又は発症等]
- ・ 重篤な肝障害(0.1～5%未満)
- ・ 急性腎不全、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害(0.1%未満)
- ・ 溶血性尿毒症症候群(頻度不明)
- ・ 汎血球減少、無顆粒球症(0.1%未満);白血球減少(2000/mm³未満)、血小板減少(50000/mm³未満)(5%以上);貧血(0.1～5%未満);赤芽球癆(頻度不明)
- ・ 敗血症、肺炎等の重篤な感染症(0.1～5%未満)
- ・ ショック(0.1%未満)
- ・ 狭心症、心筋梗塞、心筋症、心不全(0.1%未満);完全房室ブロック、心室頻拍(頻度不明)
- ・ 消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍(0.1%未満);虚血性大腸炎(頻度不明)
- ・ 脳出血(0.1%未満)
- ・ 脳梗塞(0.1%未満)
- ・ 錯乱、痙攣(0.1～5%未満);意識障害、興奮、見当識障害、失神、せん妄、幻覚・妄想、認知症様症状(特に高齢者)(0.1%未満)四肢の筋力低下、顔面神経麻痺、末梢神経障害(0.1%未満)
- ・ 網膜症(0.1～5%未満)
- ・ 難聴(0.1%未満)
- ・ 皮膚潰瘍(0.1%未満);皮膚壊死(頻度不明)
- ・ 無菌性髄膜炎[亜急性硬化性全脳炎患者に対して髄腔内(脳室内を含む)投与した場合](5～10%未満)

②その他の副作用

①の他、発生頻度0.1%以上として記載された有害事象は以下のとおりである。

	5%以上	0.1%～5%未満
全身症状	発熱、全身倦怠感、インフルエンザ様症状	悪寒・戦慄
精神神経系	頭痛	不眠、眠気、焦燥、めまい、知覚異常、冷感
過敏症		発疹、蕁麻疹、そう痒
血液	顆粒球減少、血小板減少	赤血球減少、ヘモグロビン減少、貧血、好酸球増多、白血球増多
肝臓		AST (GOT)・ALT (GPT)・ALP・ γ -GTP・LDH の上昇
腎臓		蛋白尿、BUN・クレアチニン上昇、血尿、排尿困難
循環器		胸痛、顔面潮紅、心電図異常(洞性頻脈、期外収縮、心房細動等の不整脈、ST の低下等)等の心筋障害、四肢・顔面浮腫
呼吸器		咳嗽、呼吸困難
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐、下痢、腹痛、口内炎、味覚異常、便秘、口渇、舌炎
皮膚	脱毛	湿疹、紅斑、皮膚炎、ヘルペス
神経・筋		四肢のしびれ、筋肉痛、背部痛、関節痛、腰痛、脱力感、肩こり、こわばり感
眼	網膜出血、軟性白斑等の網膜の微小循環障害	眼痛、充血
投与部位(1) 筋肉内、皮下		疼痛
投与部位(2) 髄腔内、脳室内	髄液細胞増多、髄液蛋白量の増加又は減少	髄液蛋白量の増加又は減少、髄液中組織球の出現
その他		体重減少、疲労、血清総蛋白量の増加又は減少、鼻出血、歯肉出血、アフタ性口内炎、咽頭炎、疼痛、尿糖陽性、耳鳴、感染症、カリウム・カルシウム・ナトリウム等の電解質異常、コレステロール値の異常、尿酸値上昇

2) AZT(レトロビルカプセル[®]) (添付文書 第15版より)

①重大な副作用

- ・ 重篤な血液障害:再生不良性貧血(頻度不明)、赤芽球癆(頻度不明)、汎血球減少(頻度不明)、貧血(24.8%)、白血球減少(17.8%)、好中球減少(8.3%)、血小板減少(5.1%)
- ・ うっ血性心不全(頻度不明)
- ・ 乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(いずれも頻度不明)
- ・ てんかん様発作(頻度不明)
- ・ 膵炎(頻度不明)
- ・ ミトコンドリア障害(心筋及び骨格筋におけるミトコンドリアミオパシー)[サルを用いた試験で、胎児にミトコンドリア障害(心筋及び骨格筋におけるミトコンドリアミオパシー)が認められたとの報告がある]

②その他の副作用

①の他、発生頻度 0.1%以上として記載された有害事象は以下のとおりである。

	5%以上	0.1%～5%未満
消化器	食欲不振、腹痛、嘔気	下痢、嘔吐、便秘、鼓腸
全身症状	頭痛	発熱、倦怠感
肝臓		肝機能検査値異常 AST (GOT)・ALT (GPT) 等の上昇
腎臓		頻尿、排尿障害、腎不全
精神神経系		眩暈、傾眠
過敏症		発疹、掻痒感、蕁麻疹
その他		羞明

3) IFN α /AZT 療法

これまでの IFN α /AZT 療法の報告での主な有害事象は血液毒性であり、Aggressive ATL 19 名で解析された Gill らの報告(表 7.2.2.①)では、好中球減少は Grade 2 が 5 名、Grade 3/4 が 10 名、貧血は Grade 2 が 5 名、Grade 3/4 が 11 名、血小板減少は Grade 2 が 3 名、Grade 3/4 が 7 名、肝障害は Grade 2 が 5 名、Grade 3/4 が 5 名認められたが、いずれも休薬によって回復している。同じく Aggressive ATL 19 名で解析された Hermine らの報告(表 7.2.2.②)では、Grade 3/4 の有害事象として好中球減少は 10 名、貧血は 3 名、血小板減少は 2 名、肝障害は 2 名、消化管障害 3 名、皮膚障害が 1 名、神経が 2 名認められている。

表 7.2.2. IFN α /AZT 療法により確認された主な有害事象① (Gill らの報告、n = 19)

	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好中球減少	5 (26%)	5 (26%)	5 (26%)
貧血	5 (26%)	11 (58%)	0
血小板減少	3 (16%)	3 (16%)	4 (21%)
肝酵素上昇	5 (26%)	5 (26%)	0
微熱	8 (42%)		
衰弱を伴う疲労感	7 (37%)		
下痢	2 (11%)		
末梢神経障害	1 (5%)		
食思不振	1 (5%)		
細菌感染	6 (32%)		
アスペルギルス肺炎とニューモシスチス肺炎の合併	2 (11%)		
失神	1 (5%)		

表 7.2.2. IFN α /AZT 療法により確認された主な有害事象② (Hermine らの報告、n = 19)

	G3/G4
貧血	3 (16%)
好中球減少	10 (53%)
血小板減少	2 (11%)
肝機能異常	2 (11%)
消化管障害	3 (16%)
皮膚障害	1 (5%)
神経精神障害	2 (11%)

各報告の症例数が少ないため正確な頻度は明らかでないが、ATL に対する IFN α /AZT 療法の既報(総数 83 名)で報告された上記以外の副作用(23-26)は以下の通りであった。

- 1) 腎不全(1 名)
- 2) 高アミラーゼ血症(1 名)
- 3) 心拡大(1 名)
- 4) 精神症状(1 名)
- 5) けいれん(1 名)

7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE v4.0)の日本語訳)」を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何が行なわれるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、緊急報告を行う。(緊急報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決まる)

「8.2. プロトコル治療期間中の検査と評価」、「8.3. プロトコル治療中止後の検査と評価項目」で規定され

た有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

8.1.1. 登録前に行う検査/評価(登録前であれば時期は問わない)

- 1) 抗 HTLV-1 抗体

8.1.2. 登録前 12 週以内に行う検査/評価

- 1) 血清・免疫学的検査:

- ① HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体
- ② HCV 抗体
- ③ 抗 HIV 抗体(患者から同意を得られた場合に測定する)

8.1.3. 登録前 28 日以内に行う検査/評価

- 1) 胸部単純 X 線写真(正面)
- 2) 頸・胸・腹・骨盤部・鼠径部 CT(他院で行った検査は不可):造影 CT を原則とするが、造影剤に過敏反応のある患者は単純 CT を許容する。
- 3) 上部消化管内視鏡検査
- 4) 下部消化管内視鏡検査(必要時)
下血や血便が見られた場合や下部消化管病変が疑われた場合、施行する。
- 5) 骨髓穿刺または骨髓生検
ATL 細胞浸潤の有無を判定するため、骨髓液によるフローサイトメトリー検査(CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD25、HLA-DR)、または生検にて免疫組織化学検査(CD4、CD8)を必ず実施する。
- 6) 骨病変検索(必要時)
骨痛を有する患者もしくはアルカリフォスファターゼの上昇を認める患者は、骨シンチ、全身骨 X 線写真、MRIなどを施行する。
- 7) 中枢神経系浸潤検索(必要時)
頭痛・嘔吐、麻痺・知覚障害などの巣症状、精神症状、項部硬直・神経所見などを認め、中枢神経系浸潤が疑われる場合、髄液検査および頭部 MRI(MRI をすぐに施行不可能な施設では頭部 CT でも可)の両者を施行する。
- 8) 血清・免疫学的検査:
 - ① sIL-2R
- 9) 尿検査(随時尿):尿糖定性、尿蛋白定性、尿潜血定性
- 10) 心エコー(EF)

8.1.4. 登録前 14 日以内に行う検査/評価

- 1) 病歴
- 2) 理学所見:PS (ECOG)、身長、体重、B 症状(発熱、体重減少、盗汗)の有無、病変存在部位(リンパ節・節外病変・個数および状態)、皮膚病変の状態(病変があればカラー写真をカルテに保存)
- 3) 末梢血血算、血液像:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、総リンパ球系細胞数(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)、ヘモグロビン、血小板数、ATL 細胞数(WBC 数×異常リンパ球の%)
- 4) 血液生化学:総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、アルカリフォスファターゼ、尿素窒素、クレアチニン、LDH、アミラーゼ、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、FBS(空腹時血糖)、尿酸
- 5) 血清・免疫学的検査:
 - ① CRP、IgG、IgA、IgM
 - ② β 2-MG
- 6) 凝固系:PT、APTT、フィブリノゲン
- 7) 末梢血リンパ球表面マーカー:CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD25、HLA-DR
- 8) 動脈血ガス分析:pH、PaO₂、PaCO₂
- 9) 経皮的酸素飽和度:SpO₂
- 10) 十二誘導心電図

8.1.5. 登録後に行う検査/評価(A 群では次回外来受診日[2 コース目]までに実施し[2 コース目外来受診日を含む]、B 群ではプロトコール治療開始までに行う)

- 1) HTLV-1 プロウイルス DNA 定量(株式会社エスアールエルに委託し、検査費用は厚生労働科学研究費補助

金 がん臨床事業(H25-がん臨床一般-011;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 とジドブジン併用療法の有用性の検証 班研究代表者:塚崎邦弘)の研究費から支出する。)

8.2. プロトコール治療中の検査と評価

8.2.1. 安全性評価

プロトコール治療期間中およびプロトコール治療の最終治療日から 30 日以内は、下記の安全性評価を行い、有害事象をすべて(プロトコール治療との因果関係を問わない)報告すること。ただし、最終治療日から 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報告すること。

評価の頻度は、A 群:8 週に 1 回、B 群:導入療法①の期間は期間内に少なくとも 1 回、導入療法②の期間は 2 週に 1 回、維持療法期間中は 4 週に 1 回とする。

- 1) 理学所見:PS (ECOG)
- 2) 末梢血血算、血液像:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、総リンパ系細胞数(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)、ヘモグロビン、血小板数、
- 3) 血液生化学検査:アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、尿素窒素、クレアチニン、LDH、アミラーゼ、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、血糖
- 4) 血清・免疫学的検査:CRP
- 5) 経皮的酸素飽和度:SpO₂
- 6) 自覚症状(CTCAE v4.0 Term)
 - ・ 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(TSH, FT4)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

8.2.2. 必要に応じて実施する検査

- 1) 呼吸器症状が見られた場合
 - ・ 胸部 X-P、胸部 CT
- 2) 不整脈が見られた場合
 - ・ 安静時 12 誘導心電図
- 3) 眼症状が見られた場合
 - ・ 眼底検査
- 4) 甲状腺機能異常を疑う場合
 - ・ TSH、FT4
- 5) 腹水、胸水が出現した場合
 - ・ 細胞診

8.2.3. 有効性評価

プロトコール治療中は両群とも以下の検査/評価を行う。

1) から 4) は 8 週毎、5) は登録前評価で骨髓浸潤を認め、24 週目までに他の評価項目から総合効果が完全奏効

であると予想される場合、6)は24週目のみに検査を行う。

- 1) 理学所見:皮膚病変の状態(皮膚病変を認める場合は、カラー写真をカルテに保存すること)
- 2) 末梢血血算、血液像:総リンパ球系細胞数(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)、ATL細胞数
- 3) 血液生化学検査:アルブミン*、LDH*、カルシウム*、sIL2R、 β 2-MG
*アルブミン、LDH、カルシウムは、「8.2.1.」で実施した検査で評価してもよい。
- 4) 頸部・胸部・腹部・骨盤・鼠径部 CT:ただし、25週目以降は16週毎とする。
- 5) 骨髓穿刺または骨髓生検:登録前評価で骨髓浸潤を認め、かつ24週目までに他の評価項目から総合効果が完全奏効であると予想される場合に行う。
- 6) HTLV-1 プロウイルス DNA 定量:24週目のみ

※腫瘍縮小効果判定

腫瘍縮小効果の評価は、「11.1. 効果判定」に従い、登録された全ての患者を対象に行う。効果判定は8週ごとに24週目まで計3回行うこととする。ただし、1回目(8週目)、または2回目(16週目)の効果判定において、総合効果が完全奏効(CR)、進行(PD)のいずれかと判定された場合、それ以降は、増悪の有無をみる「有効性評価」(8.2.3.1)～4))の項目の検査は行いが、「効果判定」にのみ必要な標的病変の二方向積和の縮小割合と増大割合の算出、節性標的病変および節性非標的病変の判定、節外性標的病変および節外性非標的病変の判定、骨髓浸潤の判定、末梢血病変の判定、皮膚病変の判定は不要である。

8.3. プロトコール治療中止後の検査と評価項目

8.3.1. 有効性評価項目

有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合など、「11.3.1.」のイベント以外の理由でプロトコール治療中止となった場合は、プロトコール治療中止以降も、「11.3.1.」のイベント(死亡を含む)が確認されるまで8週毎に以下の検査を行う。

- 1) 理学所見:皮膚病変の状態(皮膚病変を認める場合は、カラー写真をカルテに保存すること)
- 2) 末梢血血算、血液像:総リンパ球系細胞数(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)、ATL細胞数
- 3) 血液生化学検査:アルブミン、LDH、カルシウム、sIL-2R
- 4) 頸部・胸部・腹部・骨盤・鼠径部 CT:ただし、登録日から25週目以降は16週毎とする。

8.4. スタディカレンダー

8.4.1. Watchful Waiting 群 (A 群)

	登録前	プロトコール治療中		プロトコール 治療中止後
		day 1-	day 57、113、169	
＜問診・診察＞				
病歴(既往歴など)	●			
理学所見				
PS、身長、体重など	●	□		
皮膚病変の状態(カラー写真)	●	■	◎	■
有害事象評価(検査・体重含む)	●	□		
＜検体・生理・画像検査＞				
末梢血算、血液像(ATL細胞数、総リンパ球系細胞数)	●	□	◎	■
血液生化学	●	□、△		■
血清、免疫学的検査				
CRP、IgG、IgA、IgM	●			
HTLV-1 抗体	●			
HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体	●			
HCV 抗体、HIV 抗体	●			
凝固系(PT、APTT、フィブリノゲン)	●			
尿検査(随時尿)	●			
動脈血ガス分析(pH、PaO2、PaCO2)	●			
経皮的酸素飽和度(SpO2)	●	□		
心エコー(EF)	●			
胸部単純 XP	●	△		
12 誘導 ECG	●	△		
眼底検査		△		
＜進行度、効果の評価＞				
頸/胸/腹/骨盤/鼠径部 CT	●	■※4、△	◎	■※4
末梢血リンパ球表面マーカー CD2/3/4/5/8/25、HLA-DR	●		◎	
骨髄穿刺または骨髄生検 CD2/3/4/5/8/25、HLA-DR	●		◎※5	
sIL-2R	●	■	■	■
β 2-MG	●	■	■	
上部消化管内視鏡	●			
下部消化管内視鏡	△※1			
骨シンチ・骨 XP・MRI	△※2			
髄液検査・脳 MRI(脳 CT)	△※3			
HTLV-1 プロウイルス DNA 定量		●※6	■(day 169のみ)	

● 必ず実施

△ 必要に応じて実施

□ 安全性評価:8週に1回以上

■ 有効性評価:8週に1回

◎ 効果判定:8週ごとに24週目まで計3回

※1 下血、血便など、下部消化管病変が疑われた場合に実施

※2 骨痛を有する、ALP 上昇など、骨浸潤が疑われる場合に実施

※3 中枢神経系浸潤が疑われる場合に実施

※4 25週目(day 168)以降は16週に1回

※5 登録前評価で骨髄浸潤を認めた症例が、24週目までに他の評価項目所見からCR到達と予想される場合に実施

※6 登録後、次回外来受診日(2コース目)までに実施

8.4.2. IFN α /AZT 療法群 (B 群)

	登録前	プロトコル治療中					プロトコル 治療中止後
		導入療法①	導入療法②		維持療法		
		day 1-7	day 8-84	day 57	day 85-	day 113、169	
<問診・診察>							
病歴(既往歴など)	●						
理学所見							
PS、身長、体重など	●	□	□		□		
皮膚病変の状態(カラー写真)	●			◎	■	◎	■
有害事象評価(検査・体重含む)	●	□	□		□		
<検体・生理・画像検査>							
末梢血算、血液像(ATL細胞数、総リンパ球系細胞数)	●	□	□	◎	□	◎	■
血液生化学	●	□、△	□、△		□、△		■
血清、免疫学的検査							
CRP、IgG、IgA、IgM	●						
HTLV-1 抗体	●						
HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体	●						
HCV 抗体、HIV 抗体	●						
凝固系(PT、APTT、フィブリノゲン)	●						
尿検査(随時尿)	●						
動脈血ガス分析(pH、PaO ₂ 、PaCO ₂)	●						
経皮的酸素飽和度(SpO ₂)	●	□	□		□		
心エコー(EF)	●						
胸部単純 XP	●	△	△		△		
12 誘導 ECG	●	△	△		△		
眼底検査		△	△		△		
<進行度、効果の評価>							
頸/胸/腹/骨盤/鼠径部 CT	●	△	△	◎	■※4、△	◎	■※4
末梢血リンパ球表面マーカー CD2/3/4/5/8/25、HLA-DR	●			◎		◎	
骨髄穿刺または骨髄生検 CD2/3/4/5/8/25、HLA-DR	●			◎※5		◎※5	
sIL-2R	●			■	■	■	■
β 2-MG	●			■	■	■	
上部消化管内視鏡	●						
下部消化管内視鏡	△※1						
骨シンチ・骨 XP・MRI	△※2						
髄液検査・脳 MRI(脳 CT)	△※3						
HTLV-1 プロウイルス DNA 定量		●※6				■	

● 必ず実施

△ 必要に応じて実施

□ 安全性評価:

導入療法①:1 回以上、導入療法②:2 週に 1 回以上、維持療法:4 週に 1 回以上

■ 有効性評価:8 週に 1 回

◎ 効果判定:8 週ごとに 24 週目まで計 3 回

※1 下血、血便など、下部消化管病変が疑われた場合に実施

※2 骨痛を有する、ALP 上昇など、骨浸潤が疑われる場合に実施

※3 中枢神経系浸潤が疑われる場合に実施

※4 25 週目(day 168)以降は 16 週に 1 回

※5 登録前評価で骨髄浸潤を認めた症例が、24 週目までに他の評価項目所見から CR 到達と予想される場合に実施

※6 登録後プロトコル治療開始までに実施

9. データ収集

9.1. 記録用紙 (Case Report Form : CRF)

9.1.1. CRF の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form : CRF) と提出期限は以下のとおり。

- | | |
|----------------------|---|
| 1) 登録適格性確認票 (白) | — 電話登録の場合、登録後 2 日以内にデータセンターへ送付する (郵送、FAX、または手渡し)。 |
| 2) 治療前報告 1-6 (青) | — 登録後 2 週間以内 |
| 3) 経過記録 治療 (黄) | — 2 コース完了ごと/中止後 2 週間以内 |
| 4) 経過記録 検査 (黄) | — 2 コース完了ごと/中止後 2 週間以内 |
| 5) 経過記録 有害事象 (黄) | — 2 コース完了ごと/中止後 2 週間以内 |
| 6) 腫瘍縮小効果報告 1-12 (緑) | — 8 週・16 週・24 週後の効果判定後 2 週間以内 |
| 7) プロトコル治療中止報告 (赤) | — プロトコル治療中止 30 日後 2 週間以内 |
| 8) 追跡調査 (白) | — 追跡調査用紙に記載された期限内 |

- ・「1) 登録適格性確認票」は、試験開始前にあらかじめプロトコルとともに研究事務局から各施設に配布される。JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp>) からダウンロードして入手することができる。
- ・「2) 治療前報告～5) プロトコル治療中止報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報 (登録番号、施設名など) がプレプリントされた CRF が郵送される。登録後 1 週間経過しても届かない場合、あるいは CRF を紛失・破損した場合は、データセンターに電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- ・「6) 追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

9.1.2. CRF の送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。登録時、電話登録した場合に提出する登録適格性確認票は、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信も可とする。また、FAX 登録した場合にデータセンターから施設へ送付する登録確認通知は、FAX 送信とする。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

9.1.3. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコル改訂としない。CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

10. 有害事象の報告(先進医療[先進医療 B]制度対応)

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」(医政発 第 0731 第 2 号、薬食発 第 0731 第 2 号、保発 第 0731 第 7 号 平成 24 年 7 月 31 日)(以下、先進医療通知)に基づく本章の規定に従い、“報告義務のある有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。研究事務局/研究代表者は、施設研究責任者から報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合は、調整医療機関を通じて地方厚生(支)局長および厚生労働省医政局長へ報告する。報告内容は地方厚生(支)局長を通じて厚生労働大臣に報告される。

報告書式は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版(「重篤な有害事象(SAE)報告書」)を用いること。

なお、薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先:厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX:03-3508-4364 書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、および臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

10.1. 報告義務のある有害事象

10.1.1. 緊急報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は緊急報告の対象とする。

以下 1)、2)が先進医療通知「第 3-8 先進医療の実績報告等-(3)安全性報告」の「死に至る又はそのおそれのある症例」に該当し、3)、4)が“実施計画書等から予測できない”「副作用等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例」、「日常生活に支障をきたす程度の機能不全を示す又はそのおそれのある症例」、「患者を危機にさらすおそれがあるもの」に該当する。

1)死亡

2)Grade 4 の有害事象

3)予期されない Grade 3/2/1 の有害事象、かつ、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長※が必要となるもの

※「入院または入院期間の延長」については、有害事象 の治療のために 24 時間以上の入院／入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。

- ・事前に計画されていた入院／入院期間の延長
- ・有害事象の検査を行うための入院／入院期間の延長
- ・有害事象が治癒または軽快しているものの経過観察のために行われた入院／入院期間の延長
- ・遠隔地から受診する患者の負担を軽減する目的の入院／入院期間の延長
- ・その他、医学的には必要のない入院／入院期間の延長

4)その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象

ただし、発生した有害事象が以下のいずれかに該当する場合は緊急報告の報告対象外とする。

- ① 最終プロトコール治療日から 31 日以降に発生した有害事象(死亡を含む)のうち、治療との因果関係が否定できる(unlikely, not related のいずれか)もの※(「31 日」とは、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 31 日を指す)

※当該研究との関連は否定できると考えられるため

- ② 骨髄異形性症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、二次がん等※

※追跡調査で情報を収集し、モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

- ③ 以下に挙げる有害事象で Grade 4/3/2/1 に該当するもの

※がん領域ではその発生が十分に予期され、発生した場合も安全に対処可能であるため

SOC(CTCAE ver4.0)	AE term
血液およびリンパ球障害	貧血、骨髄細胞減少、発熱性好中球減少

胃腸障害	便秘、下痢、嘔吐
全身障害および局所症状	発熱
臨床検査	ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール増加、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少
代謝および栄養障害	食欲不振、高尿酸血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 緊急報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1) 「10.1.1. 1)、2)」に該当する有害事象が発生した場合

1 次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「重篤な有害事象(SAE)報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ報告する(電子メール可)。

1 次報告は JCOG 内のみの規定であり、地方厚生(支)局長、厚生労働省医政局長への報告は不要。

2 次報告:

さらに施設研究責任者は「重篤な有害事象(SAE)報告書」により詳しい情報を記入し、必要な場合は検査データ、画像データ、剖検結果報告書等のコピーを添付し、有害事象発生を知ってから 5 日以内に研究事務局へ報告する(電子メール可)。

この 2 次報告が、先進医療通知における「死に至る又はそのおそれのある症例」(報告期限 7 日)の安全性報告に相当する。

2) 「10.1.1. 3)、4)」に該当する有害事象が発生した場合

施設研究責任者は「重篤な有害事象(SAE)報告書」に有害事象の詳しい情報を記入し、必要な場合は検査データ、画像データ、剖検結果報告書等のコピーを添付し、有害事象発生を知ってから 10 日以内に研究事務局へ報告する(電子メール可)。

この報告が、先進医療通知における「次に掲げる症例」(報告期限 15 日)の安全性報告に相当する。

10.2.2. 医療機関の長に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は、研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(JCOG データセンターと全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(FAX・郵送・電子メール・手渡しのいずれか)による連絡も行う。

10.3.2. 地方厚生(支)局長および厚生労働省医政局長への報告

研究事務局は、施設から緊急報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究代表者およびグループ代表者に相談した上で、調整医療機関を通じて速やかに地方厚生(支)局長および厚生労働省医政局長へ郵送または FAX 送付する。