

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業
「臨床試験と全国患者実態把握による indolent ATL に対する標準治療の開発研究」
国立がん研究センター研究開発費 2023-J-03
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

JCOG1111C

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 Waiting 療法の第Ⅲ相ランダム化比較試験実施計画書 ver. 1.16.1

A phase III study comparing interferon- α and zidovudine with watchful waiting for
indolent adult T-cell leukemia-lymphoma
略称: IFN/AZT vs WW for indolent ATL P-III

グループ代表者: 丸山 大
公益財団法人がん研究会有明病院 血液腫瘍科

研究代表者(研究代表医師): 南 陽介
国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

研究事務局: 石塚 賢治
鹿児島大学病院 血液・膠原病内科
〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

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監査学分野
〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地

塚崎 邦弘
国民健康保険 平戸市民病院 血液内科
〒859-5393 長崎県平戸市草積町 1125 番地 12

2009 年 12 月 19 日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC908)
2012 年 4 月 11 日 JCOG プロトコル審査委員会承認
2013 年 1 月 31 日 ver. 1.01 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 1 月 31 日発効

2013 年 4 月 12 日	ver. 1.02 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	4 月 12 日発効
2013 年 4 月 17 日	ver. 1.03 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	4 月 17 日発効
2013 年 9 月 3 日	ver. 1.1 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	9 月 3 日発効
2014 年 12 月 25 日	ver. 1.2 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	2015 年 1 月 9 日発効
2016 年 6 月 13 日	ver. 1.3 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2016 年 7 月 14 日	先進医療技術審査部会承認		
2017 年 4 月 20 日	ver. 1.4 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2017 年 5 月 18 日	厚生労働省 医政局 研究開発振興課 受理		
2018 年 6 月 21 日	ver. 1.5 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2018 年 11 月 14 日	ver. 1.6 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2018 年 12 月 10 日	ver. 1.61 修正	JCOG データセンター長承認	
2018 年 12 月 20 日	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承認		
2019 年 1 月 17 日	先進医療技術審査部会承認		
2019 年 5 月 21 日	ver. 1.7.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2019 年 6 月 27 日	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承認		
2020 年 1 月 27 日	ver. 1.8.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2020 年 2 月 27 日	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承認		
2020 年 8 月 18 日	ver. 1.9.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2020 年 9 月 7 日	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承認		
2021 年 1 月 18 日	ver. 1.10.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2021 年 2 月 3 日	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承認		
2021 年 6 月 17 日	ver. 1.11.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2021 年 7 月 1 日	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承認		
2022 年 7 月 20 日	ver. 1.12.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2022 年 8 月 3 日	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承認		
2023 年 1 月 24 日	ver. 1.13.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2023 年 1 月 30 日	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承認		
2023 年 5 月 24 日	ver. 1.14.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2023 年 6 月 22 日	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承認		
2024 年 7 月 25 日	ver. 1.15.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2024 年 8 月 14 日	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承認		
2025 年 6 月 18 日	ver. 1.16.0 改訂	JCOG 効果・安全性評価委員会承認	
2025 年 7 月 11 日	ver. 1.6.1 修正	JCOG データセンター長確認	
2025 年 7 月 24 日	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承認		

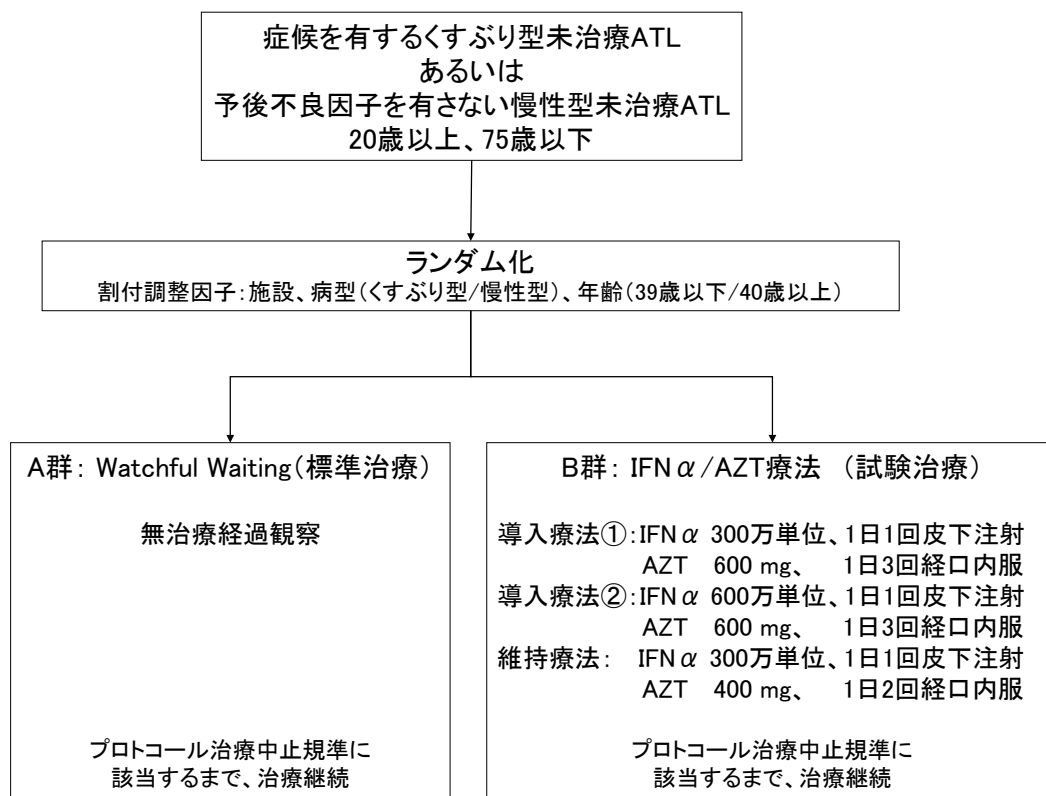
0. 概要

本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。
本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α /ジドブジン併用療法と Watchful Waiting 療法の第 III 相ランダム化比較試験」

平易な研究名称:「ATL に対する IFN/AZT 療法と Watchful Waiting 療法の第 III 相ランダム化比較試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

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(Adult T-cell leukemia-lymphoma; ATL)に対する初回治療として、天然型インターフェロン α (IFN α) 製剤とジドブジン(AZT)の併用療法(IFN α /AZT 療法)が、標準治療である Watchful Waiting(無全身療法経過観察)に対して優れていることをランダム化比較試験により検証する。

Primary endpoint: 無イベント生存期間

Secondary endpoints: 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

0.3. 対象

- 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[※]。

※ただし、①の(1)~(3)と②の(1)、(2)に関しては登録前 14 日以内に実施された最新の検査値を用いる。

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) LDH $\leq 333 \text{ U/L}$
- (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 ≥ 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。
- (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、汎発性水痘・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)～(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) $\geq 4,000/\text{mm}^3$
 (2) 補正Ca値 < 11.0 mg/dL
 (3) 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
 (4) 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
 (5) 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 ≤ 25 mg/dL
 ii) 血清LDH ≤ 300 U/L
 iii) 血清アルブミン ≥ 3.5 g/dL
- 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)、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 ≥ 9.0 g/dL
 ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 ④ 総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL
 ⑤ AST(GOT) ≤ 100 IU/L
 ⑥ ALT(GPT) ≤ 100 IU/L

- ⑦ 血清アルブミン くすぶり型 ≥ 3.0 g/dL、慢性型 ATL ≥ 3.5 g/dL
 ⑧ 血清クレアチニン ≤ 2.0 mg/dL
 ⑨ $\text{PaO}_2 \geq 65$ 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。

0.4. 治療

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、8 週(56 日)毎に通院し経過観察を行う。

B 群: IFN α /AZT 療法群

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

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) プロトコル治療

		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

① 導入療法①(day 1～day 7)

- 登録後 14 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。
- 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を行う。

【ver. 1.5 での追記事項】

「13.9. 薬剤の無償提供の可能性について」で詳述するように、今後、スミフェロン[®]注 DS の提供ができなくなる可能性がある。その場合、提供できなくなった時点で、スミフェロン[®]注 DS およびレトロビル[®]カプセルを中止し、経過観察することとする。経過観察となった以降は、「8.2. プロトコル治療中の検査と評価」の A 群のスケジュールに沿って安全性・有効性評価を行う。

【ver. 1.6 での追記事項】

「13.9. 薬剤の無償提供の可能性について」【ver. 1.6 での追記事項】で詳述するように、ver. 1.5 の時点ではスミフェロン[®]注 DS の提供の見通しがついていなかったが、2019 年 4 月から住友ファーマ株式会社より無償提供を受けることとなった。従って A 群、B 群とも規定されたプロトコル治療を継続する。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:各治療群 37 名、計 74 名。

登録期間:6 年。追跡期間:登録終了後 2 年。解析期間 1 年。総研究期間:9 年

【ver. 1.5 での追記事項】

予定登録患者数:計 38 名。2018 年 3 月 17 日、A 群 18 名、B 群 20 名の登録時点で登録終了。

登録期間:4.5 年。追跡期間:登録終了後 7 年。解析期間 1 年。総研究期間:12.5 年

主たる解析は、①、②のうち早い方の調査に基づくデータセットを用いて行う。ただし、その時点での本対象に対する治療開発状況も考慮し、研究代表医師、研究事務局、データセンターの合意の下で時期を決定する。

①7 年の追跡期間終了時に行う追跡調査

②7 年の追跡を終える前に必要イベント数である 29 に達することが判明した後に行う追跡調査

【ver. 1.6 での追記事項】

「13.9. 薬剤の無償提供の可能性について」【ver. 1.6 での追記事項】で詳述するように、ver. 1.5 の時点ではスミフェロン®注 DS の提供の見通しがついていなかったが、2019 年 4 月から住友ファーマ株式会社より無償提供を受けることとなった。「薬剤購入費用が確保できていない現状」を以下のように、記載を変更する。

当初の計画では、74 例を登録に必要なイベント数は 2 年間で得られる見込みであったが、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せざるを得ない現状から登録数を 38 例に減らすこととした。これに伴い、主たる解析に必要なイベント数を確保するため追跡期間を登録終了後 7 年とした。

主たる解析は、①、②のうち早い方の調査に基づくデータセットを用いて行う。ただし、その時点での本対象に対する治療開発状況も考慮し、研究代表医師、研究事務局、データセンターの合意の下で時期を決定する。

①7 年の追跡期間終了時に行う追跡調査

②7 年の追跡を終える前に必要イベント数である 29 に達することが判明した後に行う追跡調査

臨床研究の開始日 2013 年 9 月 19 日

臨床研究の終了予定日 2026 年 3 月 18 日

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.12.)

疾病等(有害事象)報告:JCOG 運営事務局(JCOG 効果・安全性評価委員会事務局)(16.9.)