

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)
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
厚生労働科学研究委託費 革新的がん医療実用化研究事業(H26-革新的がん-一般-137)
「臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによるATL標準治療法の開発」班
国立がん研究センター研究開発費 26-A-4
「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

JCOG1111

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 ver1.2

A phase III study comparing interferon-alpha 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:塚崎 邦弘

研究代表者: 塚崎 邦弘
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
福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科
〒814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1

福島 卓也
琉球大学医学部保健学科
病態検査学講座 血液免疫検査学分野
〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地

2009年12月19日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC908)

2012年4月11日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2013年1月31日 ver1.01 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 ver1.02改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 4月12日発効

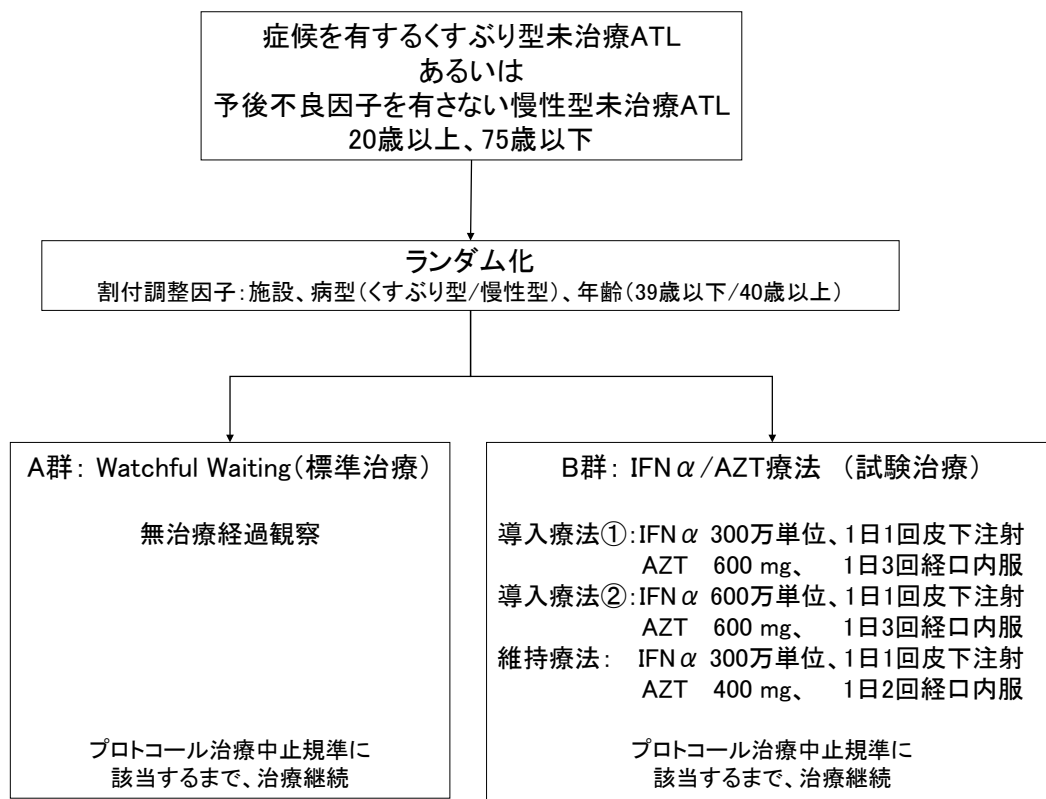
2013年4月17日 ver1.03改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 4月17日発効

2013年9月3日 ver1.1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 ver1.2改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2015年1月9日発効

0. 概要

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。
 - ① 症候を有するくすぶり型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) $<4,000/\text{mm}^3$
 - (2) LDH ≤ 333 U/L
 - (3) 補正Ca値 <11.0 mg/dL
 - (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
 - (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)～(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 $< 11.0 \text{ mg/dL}$
- (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 $\leq 25 \text{ mg/dL}$
 - ii) 血清 LDH $\leq 300 \text{ U/L}$
 - iii) 血清アルブミン $\geq 3.5 \text{ g/dL}$

3) 年齢 20 歳以上、75 歳以下。

4) ECOG PS 0～1(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) 左室駆出率(Ejection fraction:EF) $\geq 50\%$ (登録前 28 日以内)。

7) 適切な臓器機能を有する。

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。

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

		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日以内にプロトコール治療(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。

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:3年。追跡期間:登録終了後2年。総研究期間:5年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

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(16.11.)

有害事象報告:JCOG効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)