

JPLSG データセンター

- 15. 研究結果の発表
- 16. 参考文献
- 17. 付表

2. プロトコール作成時の注意事項

文字のフォント、サイズ

- ・プロトコールのフォントは「MS 明朝」でそろえる。
- ・文字サイズは章番号およびタイトルは12ポイント、内容は10.5ポイントとする。
- ・アルファベットおよび数字は半角を使用する。

章・節・項番号

原則として、第3レベル(1.1.1.、2.2.1.など)までは番号を付すこととし、順に「章」「節」「項」と称する。すべての章・節・項にはタイトルを付ける。

文章表現

- 1) プロトコールは、当該専門家以外も理解できるような平易な表現にて明解に記述する。非専門家にとって自明ではない専門用語および略語については、一覧表を作成し、必要に応じて初出時に簡潔に解説を記載する。
- 2) 段落の始めの文頭は、必ずしも下げる必要はない。科学的な記載においては、文頭が揃っている方が読みやすいためである。
- 3) 範囲を示す場合には、できるだけ以上(≥)、以下(≤)を用い、> や < は用いない。ただし合理的な理由がある場合は、この限りでない。
- 4) 文中の「治療研究委員会」は、プロトコールごとに該当する委員会名に変更すること。
- 5) 「患者」「症例」「被験者」
背景、診断法、統計学的記述等では「症例」あるいは「被験者」とし、実際の医療行為に関する部分では「患者」とする等、患者が読んで不愉快に感じることがないように配慮する。説明同意文書等においては「あなた(あなたのお子さま)」とする。

その他

同じ内容を異なる章で重複して記載することはなるべく避ける。已むを得ない場合は、記載内容の部分的な反復による誤解を生じないように留意する。

なお、本マニュアル中の イタリック体 の部分は、例文を示す。記載内容を参考にし、プロトコールごとに検討すること。

カバーページの裏面に、治療開始前に行うこと（登録や検体提出など）が示されている章およびページ数を記載するのが望ましい。

例) 治療を開始するにあたって

1. JPLSG 登録 → p. 16 「5. 1. JPLSG 登録」 参照
2. 病理検体提出 → p. 16 「5. 2. 中央診断提出方法」 参照
3. プロトコール登録 → p. 17 「5. 3. プロトコール登録」 参照

<問い合わせ先> (カバーページ裏面でもよい)

適格基準や治療変更基準等の臨床的判断を要するもの、重篤な有害事象関連:

研究代表者 (連絡先) TEL/FAX/E-mail

登録手順、記録用紙 (CRF) 等:

JPLSG データセンター TEL052-951-1111 (2751)/FAX052-972-7740/E-mail

プロトコール送付依頼:

プロトコール別研究事務局または JPLSG 事務局 (連絡先) TEL/FAX/E-mail

4. 目次の書き方

実際のプロトコルにおいては各項目名の右側にページ数を記入すること。第3レベルまで記載する。

----- <プロトコル目次の例> -----

本試験で使用される略語

0. 概要
0.1. シューマ
0.2. 目的
0.3. 対象
0.4. 治療
0.5. 予定登録数と研究期間
1. 目的
2. 背景と試験計画
2.1. 対象疾患
2.2. 対象疾患におけるこれまでの治療
2.3. 治療計画設定の根拠
2.3.1. 対象集団選択の根拠
2.3.2. 治療薬剤
2.3.3. 治療レジメン設定の根拠
2.4. 試験デザイン
2.4.1. 対象
2.4.2. 研究デザインの分類
2.4.3. エンドポイントとその設定根拠
2.4.4. 臨床的仮説と判断基準
2.4.5. 目標症例数、症例集積見込みと研究期間
2.4.6. 割付層別化/調整因子設定の根拠
2.5. 治療計画概要
2.6. 試験参加に伴って予想される利益と不利益
2.6.1. 予想される利益
2.6.2. 予想される不利益
2.7. 本臨床試験の意義
2.8. 付随研究
3. 診断に用いる基準・定義
3.1. 診断基準
3.2. 臓器浸潤の評価基準
3.2.1. 骨髄浸潤
3.2.2. 中枢神経(CNS)浸潤
3.2.3. 肝浸潤
3.2.4. 脾浸潤
3.2.5. 腎浸潤

3.2.6.	骨浸潤
3.2.7.	精巣浸潤
3.2.8.	リンパ節浸潤
3.2.9.	縦隔浸潤
3.2.10.	皮膚浸潤
3.3.	細胞遺伝学的診断
3.4.	分子生物学的診断
3.5.	病理学的診断
4.	患者選択基準
4.1.	適格基準
4.2.	除外基準
5.	症例登録および中央診断・割付
5.1.	JPLSG 登録
5.2.	中央診断提出方法
5.3.	プロトコル登録
5.4.	ランダム割付
6.	治療計画
6.1.	プロトコル治療概要
6.1.1.	治療グループ分け
6.1.2.	治療概要図
6.1.3.	化学療法以外の治療方式
6.2.	効果判定基準
6.3.	治療スケジュール
6.3.1.	プロトコル記載薬剤の名称、略語、有効数字
6.3.2.	投与量算定の基準になる体表面積の求め方
6.3.3.	治療のスケジュール
6.4.	治療変更基準
6.4.1.	薬剤別投与量変更基準
6.4.2.	有害事象別治療変更基準
6.4.3.	乳児における薬剤投与量の決め方
6.4.4.	肥満児の取り扱い
6.4.5.	Down 症候群児の取り扱い
6.5.	プロトコル治療終了
6.5.1.	プロトコル治療完了基準
6.5.2.	プロトコル治療中止基準
6.6.	併用療法・支持療法
6.7.	プロトコル治療完了・中止後の治療
6.8.	髄注に使用する薬剤および施行時の注意点
6.8.1.	薬剤の種類と投与量 (mg)
6.8.2.	溶解方法
6.8.3.	髄注に用いる HDC 製剤について
6.8.4.	具体的手順、処置後の対応

- 6.9. MTX 大量療法の方法
 - 6.9.1. 臓器障害から見た開始基準
 - 6.9.2. MTX 血中濃度とロイコボリンカルシウム (LV) 投与
 - 6.9.3. 補液
 - 6.9.4. 尿アルカリ化
 - 6.9.5. 併用薬剤
- 7. 薬剤情報
- 8. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール
 - 8.1. 治療開始前の検査と評価
 - 8.2. 治療期間中の検査と評価
 - 8.3. 治療終了後の検査と評価
- 9. データの収集
 - 9.1. 症例報告書の種類と提出期限
 - 9.1.1. 初診時レポート
 - 9.1.2. フローシート
 - 9.1.3. 中止届
 - 9.1.4. 転院届
 - 9.1.5. 追跡調査
 - 9.2. その他の提出書類
 - 9.3. データクリーニング
- 10. 有害事象の報告
 - 10.1. 予想される有害事象
 - 10.2. フローシートによる有害事象の評価
 - 10.3. 有害事象の報告
 - 10.3.1. 報告義務のある有害事象
 - 10.3.2. 有害事象の報告手順
 - 10.4. 報告後の対応
 - 10.4.1. 研究代表者および治療研究委員会での検討
 - 10.4.2. 効果安全性評価委員会での検討
- 11. 定期モニタリング
 - 11.1. 定期モニタリングの定義
 - 11.2. 定期モニタリング項目
 - 11.3. プロトコル逸脱・違反
- 12. 統計的事項
 - 12.1. 解析対象症例
 - 12.1.1. 主たる解析 (プライマリーエンドポイントの解析)
 - 12.1.2. 安全性の解析
 - 12.1.3. 事後に判明した不適格例・重複登録・誤登録
 - 12.2. 主なエンドポイントの定義

12.2.1.	寛解導入率・奏効率
12.2.2.	登全生存期間
12.2.3.	無イベント生存期間
12.2.4.	無病生存期間
12.2.5.	有害事象発生割合
12.2.6.	重篤な有害事象発生割合
12.3.	プロトコル治療中止症例の扱い
12.3.1.	プロトコル治療中止症例の定義
12.3.2.	プロトコル治療中止症例の解析
12.3.3.	プロトコル治療中止症例のエンドポイント
12.3.4.	ITT 解析
12.4.	プライマリーエンドポイントに関する解析
12.4.1.	time-to-event 型データの解析
12.4.2.	2 値型データの解析
12.5.	背景因子の均質性の検討
12.6.	セカンダリーエンドポイントの解析
12.7.	症例数と試験期間の設計
12.7.1.	症例数設計
12.7.2.	試験期間の設計
12.7.3.	不適格症例、プロトコル治療中止症例の見積もり
12.8.	中間解析と試験早期中止
12.8.1.	中間解析の目的
12.8.2.	中間解析の方法
12.8.3.	中間解析結果の報告と審査
12.9.	最終解析
13.	倫理的事項
13.1.	患者の代理
13.2.	患者の保護
13.3.	インフォームドコンセント
13.3.1.	説明
13.3.2.	同意
13.4.	プライバシーの保護と患者識別
13.5.	遺伝子解析および検体保存について
13.6.	プロトコルの遵守
13.7.	施設倫理委員会/IRB の承認
13.8.	施設倫理委員会/IRB の承認
13.9.	プロトコルの内容変更
13.9.1.	プロトコルの内容変更の区分
13.9.2.	プロトコル改正/改訂時の施設 IRB (または倫理委員会) 承認後の対応
13.10.	施設訪問監査
14.	研究組織
14.1.	研究グループ

14.2. 治療研究委員会と委員会代表者

14.3. 研究代表者

14.4. 研究事務局

14.5. 中央診断事務局

14.6. 参加施設

14.7. 効果安全性評価委員会

14.8. データセンター

14.9. プロトコール作成者

15. 研究結果の発表

16. 参考文献

付表

説明文書・同意書

ヘルシンキ宣言

PS スコア表

使用薬剤添付文書

登録票、各種書類一式(プロトコールドラフト完成後、データセンターにて作成)

フローシート(プロトコールドラフト完成後、データセンターにて作成)

登録の流れ図(プロトコールドラフト完成後、データセンターにて作成)

チェックリスト(プロトコールドラフト完成後、データセンターにて作成) など

5. 略語一覧

<略語一覧の例>

本臨床試験で使用される略語

1. 薬剤<一般名>

本試験治療で使用するもの

- Ara-C : cytarabine (シタラビン)
- DEX : dexamethasone (デキサメタゾン)
- DNR : daunorubicin (ダウノルビシン)
- HDC : hydrocortisone (ヒドロコルチゾン)
- MIT : mitoxantrone (ミトキサントロン)
- mPSL : methylprednisolone (メチルプレドニゾロン)
- MTX : methotrexate (メトトレキサート)
- PSL : prednisolone (プレドニゾロン)
- THP : pirarubicin (ピラルビシン)

本試験治療で使用しないもの

- ACR : aclarubicin (アクラルビシン)

ADR	: doxorubicin (ドキソルビシン)
BHAC	: enocitabine (エノシタビン)
CPM	: cyclophosphamide (シクロフォスファミド)
IDA	: idarubicin (イダルビシン)
6MP	: 6-mercaptopurine (6-メルカプトプリン)
6TG	: 6-thioguanine (6-チオグアニン)
VCR	: vincristine (ビンクリスチン)
VDS	: vindesine (ビンデシン)
VP16	: etoposide (エトポシド)

2. その他

AE	: adverse event (有害事象)
AML	: acute myeloid leukemia (急性骨髄性白血病)
AR	: adverse reaction (有害反応)
ARDS	: adult respiratory distress syndrome (成人呼吸窮迫症候群)
BMA	: bone marrow aspiration (骨髄穿刺)
CCG	: Children' s Cancer Group
CCLSG	: Children' s Cancer and Leukemia Study Group (小児がん・白血病研究グループ)
CNS	: central nervous system (中枢神経系)
CR	: complete remission (完全寛解)
CSF	: cerebrospinal fluid (脳脊髄液)
CTCAE	: common terminology criteria for adverse events
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EPS	: event-free survival (無イベント生存率)
FISH	: fluorescence in situ hybridization
G-CSF	: granulocyte colony-stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子)
IRB	: Institutional Review Board (機関審査委員会)
ISCN	: International System for Human Cytogenetic Nomenclature
JACLS	: Japan Association of Childhood Leukemia Study (小児白血病研究会)
JPLSG	: Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (日本小児白血病リンパ腫研究グループ)
MRD	: minimal residual disease (微小残存腫瘍)
OS	: Overall survival (全生存率)
PS	: performance status
RQ-PCR	: relative quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction
RT-PCR	: reverse transcriptase-polymerase chain reaction
SCT	: stem cell transplantation (造血幹細胞移植)
TCCSG	: Tokyo Children' s Cancer Study Group (東京小児がん研究グループ)
TLS	: tumor lysis syndrome (腫瘍崩壊症候群)

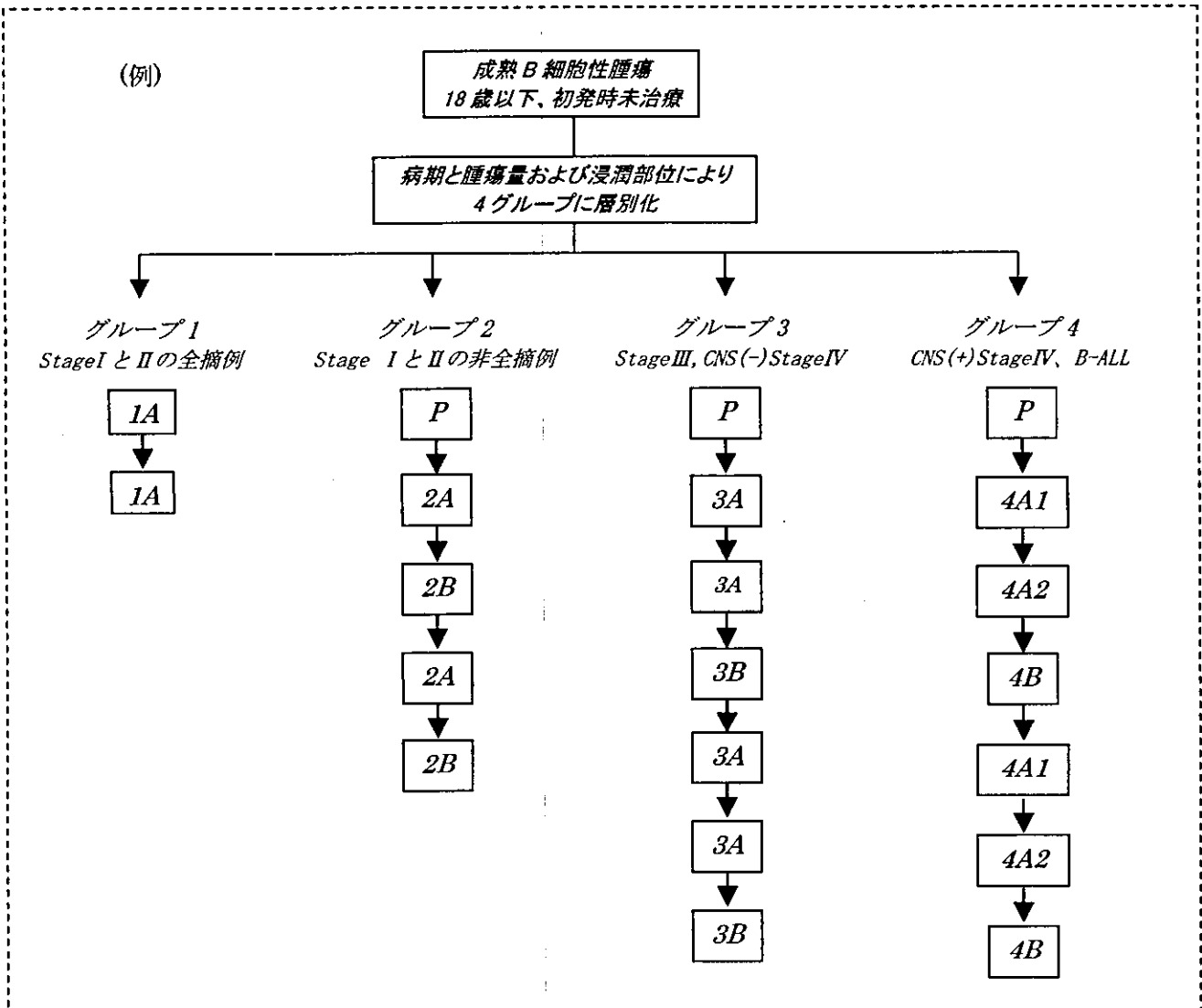
Ⅲ. 各項目の作成手順

0. 概要

2 ページ以内で臨床試験の概要を記載する。冒頭に治療及び試験の全体像を示すシェーマをつける。

0.1. シェーマ

ひと目で試験の概要がわかるもの。どのような患者が登録され、どのように層別化され、各々どのような治療を受けるのかの概略を示す。



0.2. 目的とエンドポイント

目的については、本文の目的と同文でもよい。あわせてエンドポイントも記述する。

0.3. 対象

対象疾患を明示し、適格基準、主要な除外基準を記載する。

0.4. 治療

「2.5. 試験治療計画概要」の内容を記載する。

0.5. 予定登録数と研究期間

本文と同文とする。

1. 目的

探索したい事項あるいは検証したい臨床的仮説を念頭において、試験目的を記述する。年齢および対象集団と評価する治療法を明確にしたうえで、数行で簡潔に表現する。

第Ⅱ相試験では治療効果の調査あるいは至適な用法・用量範囲の決定などの推定、第Ⅲ相試験では（標準治療を対照として）試験治療の臨床的有用性を大規模な多施設共同比較試験によって検証することが目的となる。

2. 背景と試験計画

計画している試験が、有効性・安全性においてどのような科学的根拠を有するのかがわかるように記載する。既知の知見を引用する場合は、根拠となる文献を記載すること。引用文献の解釈だけではなく、報告されている具体的数値（点推定値・区間推定値も含めて）も記載し、曖昧な表現を避ける。また、表などを利用して、理解しやすいように工夫すること。

2.1. 対象疾患

2.1.1. 対象疾患の概要

対象としている疾患の概要について、非専門家にも理解できるように説明する。以下の内容を含めて、必要に応じて海外の知見と対比させながら、本邦における実態を中心に簡潔に記述する。対象疾患がサブグループに分かれる場合には、適宜サブグループごとに分けて記載する。

- ・ 疾患概念
- ・ 疾患の頻度
- ・ よくみられる合併症

生存期間や無イベント生存期間等をエンドポイントとする場合には、その妥当性の判断に有用であるため、一般的な治療によって寛解が得られた後の再発様式や、再発時期等の特徴も含めて記述する。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

対象疾患のうち、特定の病期や組織型等のみを試験の対象とする（例；標準リスク群、転移のある例など）場合にはこの項を設け、その群がどのような根拠で設定され、どのような頻度でみられるのかを記載する。適格基準や除外基準を設けた理由や根拠についても記述する。対象集団の選択は、試験結果の一般化可能性に直結していることに留意すべきである。世界的に標準化されている基準を採用する場合にはその旨を記載し、そうではない場合には、その根拠を示す必要がある。

2.2. 対象疾患における標準治療、あるいはこれまでの治療

試験治療計画を設定した背景を示す目的で、以下の内容を具体的に記載する。

2.2.1. 対象疾患に対する海外の主な治療研究

2.2.2. 対象疾患に対する国内の各グループの治療研究

国内外の主な治療研究について、それが確立してきた経緯を述べるとともに、治療内容、治療成績（奏効率、生存期間や無イベント生存期間等）、薬物有害反応・有害事象等について、一覧表を作成して本文中に挿入する。表には点推定値だけでなく、信頼区間も含めて記載する。これらを受ける形で、現時点にお

ける標準治療あるいは広く用いられている治療が何かについて、および標準治療に何らかの問題点（成績が不十分、毒性が強いなど）がある場合にはそれに関する言及も含めて、治療研究委員会の見解を、別項（2.2.3.）を設けて要約することが望ましい。

もし標準治療が確立されていないか、あるいは本邦で広く行われている治療法が世界的な標準と大きく異なる場合には、その理由となった経緯やそれによる成績の記載も必要である。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.2. の記載を踏まえて、臨床的仮説や治療計画設定に至った根拠を具体的に記載する。

2.3.1. 治療薬剤

試験治療で用いる薬剤の選択、あるいは用量・用法の設定について、根拠を示して記述する。

用いる薬剤が新薬である場合には、開発の主な経緯や作用機序、臨床試験の有効性・安全性データを中心として、薬剤選択の根拠を示す。「7. 薬剤情報」との重複を避けるため、薬剤選択の根拠に関連する主なデータだけでよい。

試験で用いる薬剤（あるいは用法・用量）が、対象疾患に対して保険適応が承認されているか、承認されていない場合にはその旨を明記し、使用する根拠や問題が生じた場合の対策等についても記載する。使用する薬剤が、研究費で購入される場合や無償提供の場合には、その旨を明記する。

なお、薬物療法以外の治療法（放射線照射など）を併用する場合には、別項を設けて、併用の根拠や用法設定の根拠等について説明する。

2.3.2. 治療レジメン設定の根拠

治療レジメン設定の根拠について記載する。過去に類似レジメンを用いた臨床試験がある場合には、その有効性（生存期間、再発、奏効率等）、安全性（薬物有害反応、有害事象等）のデータを治療レジメンごとに詳述する。第Ⅲ相試験では、第Ⅱ相試験のデータ、第Ⅱ相試験の場合には第Ⅰ相試験のデータを詳細に記述する。複数の臨床試験の成績を引用する場合は、一覧表を作成して本文中に挿入する。現時点の標準治療が確立されており、用いる治療レジメンがそれと異なる場合には、その違いについても言及する。入院治療と外来治療の別についても記述する。

2.4. 試験デザイン

対象とする集団を示したうえで、探索したい事項や臨床的仮説を解明するための試験デザインについて述べる。特に、臨床的仮説の是非の判断に用いる指標（エンドポイント）、判断の基準、判断内容の意義（効果があった、標準治療とみなせる、第Ⅲ相に進む、など）を明確にする必要がある。

2.4.1. 対象

本臨床試験の対象となる疾患、あるいはその部分集団（病期や組織型等）を記載する。

例) Stage IIIのリンパ芽球性リンパ腫

2.4.2. 試験の相・研究デザインの種類

臨床試験の相（Ⅰ～Ⅳ）、用いる研究デザインの種類（症例集積研究、前向きコホート研究、ランダム化比較対照試験、等）を記載する。第Ⅲ相試験の場合には、優越性試験（試験治療への反応が比較する治療よりも有効性において優れることを示すことが主要な目的である試験）か非劣性試験（試験治療への反応が、比較する治療よりも有効性において劣らないことを示すことを主要な目的とする試験）かの区

別を明記し、非劣性試験の場合は非劣性で判断を行うことの妥当性（すなわち有効性以外の利点）にも言及する。

2.4.3. エンドポイントとその設定根拠

プライマリーエンドポイントとセカンダリーエンドポイントを記載する。エンドポイントは、本来は被験者ごとの評価項目であると思われるが、実際には臨床試験全体を評価するための項目が記載されることが多い。

プライマリーエンドポイント（主要評価項目）

試験の主要な目的に直結した、臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与え得る変数で、通常は1つにすべきである。その理由のひとつは、エンドポイントが多くなれば、本来差がない場合でも、その1つに有意差がみられる可能性が高まり、最も大きな差がみられたエンドポイントを事後に選択することで、判断を誤ることがあるためである。

被験者数の設定は、主要評価項目に基づいて行われる。

セカンダリーエンドポイント（副次的評価項目）

主要な目的に関連した補足的な測定値、または副次的な目的に関連した効果の測定値のどちらかであり、複数設定してもよい。探索的な意味では多数のエンドポイントについて調べることも意義はあるが、試験で答えるべき限られた少数の問題と関連して制限されるべきである。

エンドポイントの設定根拠

プライマリー、セカンダリーのエンドポイントの設定根拠を、その妥当性がわかるように記述する。いつの時点で評価するのかとその根拠も明記する必要がある。通常は第Ⅱ相試験では腫瘍に対する奏効率が、第Ⅲ相試験では生存率、生存期間、無イベント生存期間等の臨床的効果がプライマリーエンドポイントとされる。QOL は一般にプライマリーエンドポイントにはならないが、同一の治療効果を示す治療法間では QOL の差が重要となり得る。ただし、QOL の定量化の方法を明示しておく必要がある。

2.4.4. 臨床的仮説と判断基準

解明したい探索事項、あるいは検証したい臨床的仮説を記載し、試験の結果がどのようであればどのように判断するのかの基準を明示する。プライマリーエンドポイントに関する臨床的仮説に基づいて目標症例数が設定されるため、必要な過去の成績、臨床的に意味のある上乗せ効果などを根拠とともに示す。

2.4.5. 目標症例数、症例集積見込みと研究期間

2.4.4 節の記載内容に基づいて設定された目標症例数（設定の詳細は統計の章（12 章）で記載すればよい）、対象とする疾患の JPLSG、あるいは JPLSG 参加グループにおける過去の登録状況などに基づいて、予想される年間登録数を記載する。これらに基づいて登録期間が算出され、これに追跡期間を加えて研究期間が得られる。本文とは別に、例のように整理して記載する。

例)

目標登録数：_____症例（リスク/stage 別症例数も記載）

研究期間（登録期間+追跡期間 年間）

登録期間：西暦_____年__月__日～西暦_____年__月__日（__年間）

追跡期間：西暦_____年__月__日まで（登録期間終了後__年）

2.4.6. 割付層別化/調整因子設定の根拠

ランダム割付を行う試験において、エンドポイントに影響して試験結果の解釈を困難にすると考えられる因子によって層別化や割付の調整を行う場合には、それについて説明する。具体的には、対象疾患において知られている予後因子あるいは予測因子について記述することになる。ハザード比やオッズ比が文献に示されている場合には、その点推定値を信頼区間とともに表に示すことが望ましい。知られている予後因子、予測因子のうち、どれを割付層別/調整因子として採用したかを根拠とともに述べる。層別因子の数が増えると層別化されたグループ数は急激に増大するため、一般に層別因子は最大でも3つくらいまでとすべきである。

ランダム割付を行わない場合には、この項は不要。

2.5. 治療計画概要

治療全体の流れを容易に把握できるように治療の概要を記載する。治療内容については「6. 治療計画」で述べられるので、詳細に記載する必要はない。適宜シエーマを使用する。

2.6. 試験参加に伴って予想される利益と不利益

2.6.1 予想される利益

試験に参加することにより、登録患者が得られると予想される利益を記載する。エビデンスがあるものに限らず、論理的に推定され得る利益も含む。試験の治療レジメンで用いられる薬剤費を含む診療費は、保険より支払われるため、試験参加による経済上の利益はないことを明記すべきである。

2.6.2. 予想される不利益

試験に参加することにより、登録患者が蒙ると予想される不利益とそのリスクを記載する。エビデンスがあるものに限らず、論理的に推定され得る不利益も含む。不利益を蒙るリスクを最小にするための措置については、当該の試験において採用されている固有の工夫と、JPLSGの臨床試験に共通の定期モニタリング、有害事象報告システム等の安全性確保のための対策にわけて記載する。できれば不利益が生じた場合の対処法にも言及するのが望ましい。

2.7. 本臨床試験の意義

個々の登録患者に対するものではなく、試験によって得られると予想される知見の重要性について簡潔に要約する。

2.8. 付随研究

付随研究を行う場合、その概略について以下の項目を簡潔に明記する。付随研究については、独立した研究計画書が作成され、別途説明と同意取得が行われる、すなわち本試験への参加とは無関係であることを明記する。

研究名 :
 研究目的 :
 研究対象 :
 研究方法 :
 研究材料 :

研究の意義と本試験に及ぼす影響：

研究責任者：

4. 患者選択基準

適格基準と除外基準に分けて、患者の選択基準を規定する。試験治療の効果を評価する対象として過不足のない集団が得られるよう設定する。プロトコル治療を行うことが不適切な例やエンドポイントの正確な評価ができない例が除外できるように設定する。「2.1. 対象疾患」の節とも矛盾しないよう注意する。

一般には、より重大な事項は除外基準ではなく適格基準に含むようにする。

各項目の文には可能な限り客観的な表現を用い、「かつ and」「または or」を明確に記述する。

ひとつの文に複数の条件が含まれないように注意すること。

4.1. 適格基準

登録に必要な基準を、以下の項目に関して箇条書きにて記載する。適格基準を満たす場合、質問への回答は「yes」となるような文章にすること。適格基準は全て満たされなくてはならない。

- (1) 試験の対象疾患（あるいは病期、組織型等）であること（必要に応じて診断方法も含む）
- (2) 年齢（以上、以下で記載。また、いつの時点の年齢かを明記する）
- (3) 前治療の有無（許容される前治療がある場合には、その内容を具体的に記載する）
- (4) 病変の評価可能性
- (5) 臓器機能（心、肝、腎など。具体的な検査値などで規定する）
- (5) 同意の取得 など

4.2. 除外基準

臓器障害、先天性疾患、併存疾患などについて記載すること。できるだけ具体的に疾患または病態を特定する。臓器障害については、適格基準で規定した場合は不要であり、また適格基準に比べてある程度漠然としたものであってもやむをえない（コントロール不能の心疾患など）。

除外基準を満たす場合、質問への回答は「no」となるような文章にすること。除外基準は1項目でも該当してはならない。

5. 症例登録および中央診断の手順

JPLSG が施行する臨床試験では、原則として JPLSG 登録と各プロトコル登録とがある。

5.1. JPLSG 登録

JPLSG 登録は各治療プロトコル参加について未定の段階で、JPLSG で別途定められた手順（施設の IRB・倫理委員会承認、説明と同意取得；JPLSG 登録の説明同意文書については節参照）にしたがって行われる。通常、「FAX 送信票 1」を用いる。JPLSG 登録は、実際にはプロトコル参加とほぼ同時の登録となることもあるが、プロトコル本体とは別の登録と解釈されるため、プロトコルに詳細に記載する必要はない。プロトコル参加が決定した時点で、プロトコル登録を行う。したがって、JPLSG データセンターが関与するプロトコルにおいては原則として下記の共通の記載を使用する。

試験担当医師は「JPLSG の登録対象疾患（白血病および悪性リンパ腫；具体名を記載）」と診断した場合は、速やかに JPLSG 登録票 (FAX 送信票 1) に必要事項を記入の上、JPLSG データセンターに FAX 送信する。登録後、「JPLSG 登録確認票」が試験担当医師に送付され、JPLSG 登録コードが通知される。他施設での検査を依頼する際には、患者名ではなく JPLSG 登録コードを患者識別用の番号として使用する。（検査項目に関しては 7 章参照）

なお、JPLSG 登録については、施設の倫理委員会承認、および JPLSG の規定に従った説明と同意取得が必要である。

- * 施設の IRB または倫理委員会において本試験実施計画書の承認が得られていない場合の登録はできません。
- * 登録用紙の記載が不十分な場合は、すべて満たされるまで登録はできません。
- * 登録は原則的に FAX でのみ受け付けます（電話での登録は受け付けできません）。
- * 「JPLSG 登録確認票」の送付をもって登録完了とします。
- * 一度登録された症例は、いかなる場合も登録を取り消されることはありません。重複登録の場合は速やかにデータセンターに連絡して下さい（初回の登録コード、割付群が有効です）。

<患者登録の連絡先と受付時間>

JPLSG データセンター

TEL: 052-951-1111 (2751)

FAX: 052-972-7740

平日: 9~17 時 (FAX 受信のみ 24hr 可)

5.2. 中央診断提出方法

以下の項目をプロトコールごとに記載する。

検体採取時期

検体採取方法（検体の種類、量を含む）

検体送付先および受付可能日

検体送付方法（依頼票の事前提出や送付中の温度管理、検体受付時間含む）

5.3. プロトコール登録

各プロトコール登録（通常、「FAX 送信票 2」を用いる）においては、以下を参考とし、プロトコールごとに記載する。ポイントは、JPLSG 登録された症例は、プロトコールに参加しない場合でも「FAX 送信票 2」を返送する、および登録に必要な診断根拠（提出書類）を規定しておくことである。病態が急速に変化し得る疾患において、書類の形で結果を得るのに時間を要する診断根拠の提出を求めるのは適切ではない。

例) 5.1.2 NHL 登録

試験担当医師は病理診断確定後、施設の病理診断書（患者名は消すこと）とともに NHL 適格性確認票 (FAX 送信票 2) をデータセンターに FAX 送信する。なお、JPLSG 登録済みの症例は必ず（診断名が異なるなど、本試験の適格性が認められなかった場合を含む）NHL 適格性確認票 (FAX 送信票 2) を提出すること。

データセンターでは NHL 適格性確認票 (FAX 送信票 2) を受け、症例の適格性を検討し、NHL プロトコルの登録の是非を判定する。適格性が判断された症例登録に対しては、データセンターより試験担当医師宛に「プロトコル登録確認票」が送付され、NHL プロトコル登録番号が通知される。

- * 施設の IRB または倫理委員会において本試験実施計画書の承認が得られていない場合の登録はできません。
- * 登録用紙の記載が不十分な場合はすべて満たされるまで登録はできません。
- * 登録は原則的に FAX でのみ受け付けます（電話での登録は受け付けできません）。
- * 原則的にプロトコル治療開始前に登録すること。
- * 「プロトコル登録確認票」は各施設で保管してください。
- * プロトコル登録確認票の送付をもって登録の完了とします。

注意：

病理・データセンター等との連絡の際に使用する患者識別用のコードとしては、原則的に JPLSG 登録コード を使用する。但し、データセンターとの問い合わせの際には、JPLSG 登録コード、プロトコル登録番号のどちらを用いてもよいものとする。

なお、プロトコル登録後 1 週間以内に、フローシート、初診時レポート等の書類一式がデータセンターより施設の研究責任者宛に郵送される。

プロトコル治療開始後の登録は、原則的に許容されるべきではない（特にランダム化比較試験の場合）が、患者ごとで判断せざるを得ない場合もあり得る。全身状態が悪い等の理由で、治療開始が急がれる例が週末に入院した場合などであり、このような例を除外することは試験結果の一般化可能性に影響し得ると思われる。ただし、治療開始後すぐに死亡した例などが登録されない可能性を排除できるという条件が必要であり、JPLSG 登録後のプロトコル非登録例を治療研究委員会が積極的に把握していくべきである。このような点については、対象疾患や試験の性格等に応じて、プロトコルごとに規定するのが現実的と思われる。

5.4. ランダム割付

治療研究委員会との協議の上で決定された方法（ランダムブロック法、最小化法など）を用いて、定められた時期に JPLSG データセンターでランダム割付を行うことを記載する。割付の調整を行う場合は、調整に用いる層別因子も記載するが、ランダム割付の詳細な手法はプロトコルに記載する必要はない。ランダム割付の時期は、比較する治療の開始にできる限り近い時期とすべきである。ランダム割付を行わない場合には、この節は不要。

例) ランダム割付に際しては地域、年齢で層別化したうえで JPLSG データセンターにて行う。割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者には知らされない。

5.5. 多段階登録

多段階登録を行うプロトコルでは、一次登録の適格基準、除外基準、登録手順（4.1.、4.2.節に記載）のほかに、二次登録の適格基準（ときに除外基準も）、登録手順等が必要となる。

一次登録については、4.1.、4.2.、5.3.節に記載（タイトルを「一次登録の～」とする）し、二次登録に関する事項についてはこの節に記載する。

多段階登録を行わない場合には、この節は不要。

6. 治療計画

試験で評価するプロトコル治療の内容について、治療スケジュール、効果判定の基準、治療変更の基準、プロトコル治療終了後の後療法などを含めた全体像を詳述する。

治療開始前に担当医に特に注意してほしい内容は治療スケジュールの前に記載する。

6.1. プロトコル治療概要

6.1.1. 治療グループ分け

プロトコル治療において層別化を行う場合は、その内容を簡潔に記載する。

例) 6.1.1. 層別化(治療グループ分け)

以下の4グループに層別化して治療を実施する。StagingはMurphy分類(表1)に従う。

グループ1 stage I, stageIIの全摘例

グループ2 stage IIの非全摘例

グループ3 stage III、CNS陰性のstage IV

グループ4 CNS陽性のstage IV、

骨髄にリンパ腫細胞(または成熟B細胞性白血病細胞)が25%以上認められる症例

6.1.2. 治療概要図

化学療法の概要を簡潔に図示する。層別化を行う場合には、層別に記載する。

効果や毒性等によってコース数やレジメンが異なる場合には、その判断基準も明示する。

全コースを終了しなくてもプロトコル治療完了とみなせる場合には、その旨を明記する。

登録後、合理的な理由によってプロトコル治療を開始するまでの期間の上限を設ける場合には、それを明示する。遵守されなかった場合は、プロトコル逸脱であり、プロトコル中止となることも多いことを考慮して、十分な検討のうえで設けるべきである。

6.1.3. 化学療法以外の治療方式

プロトコル治療に化学療法以外の治療方式（放射線治療、外科的治療など）が含まれる場合には、治療方式ごとに項を設けて、実施に関する必要事項等を記載する。

放射線療法：開始時期・休止期間、線量・分割法、治療装置、標的体積、線量分布計算、照射範囲の決定法、リスク臓器への線量上限など

外科的治療：時期、術式など

6.2. 治療スケジュール

6.2.1. プロトコル記載薬剤の名称、略語、有効数字

プロトコル治療で使用する薬剤名(略語、一般名、商品名)および薬剤投与量計算時の有効数字を示す。

例)

略語	一般名	商品名	薬剤投与量有効数字
VCR	ビンクリスチン	オンコビン	小数点以下2桁まで有効、3桁目を四捨五入。ただし、1mg以上は有効数字2桁(小数点以下1桁まで有効、2桁目を四捨五入)
VP-16	エトポシド	ベプシド, ラステット	有効数字2桁
THP	ピラルビシン	テラルビシン	有効数字2桁
CPA	シクロホスファミド	エンドキサン	有効数字2桁
Ara-C	シタラビン	キロサイド	有効数字2桁
MTX	メトトレキサート	メントレキセート	有効数字2桁
PSL	プレドニゾロン	プレドニン	有効数字2桁
DEX	デキサメタゾン	デカドロン	有効数字2桁
HDC	ヒドロコルチゾン	ソルコーテフ ^{1*} サクシゾン ^{2*} ハイドロコートン ^{3*}	有効数字2桁

<薬剤に関連するその他の略語>

HD：大量、DIT:2 剤随注、TIT：3 剤随注

6.2.2. 投与量算定の基準になる体表面積の求め方

$$\text{体表面積} = \{ \text{身長 cm} \times \text{体重 Kg} \div 3600 \} \text{の平方根}$$

次の*印の位を四捨五入して代入する。

例：身長 123. * cm
体重 30. 1* Kg

小数点以下3桁目を四捨五入して体表面積とする。

例：1. 234→1. 23 m²
1. 267→1. 27 m²
0. 968→0. 97 m²

年齢(乳児)・体重(肥満)・Down 症候群児の取り扱いについては、「6.4. 治療変更基準」を参照のこと。

身長・体重は、原則として各治療相の開始時のものを用いる。治療相の区別が明確でない場合はおよそ1ヶ月以内のものを用いる。

6.2.3. 治療のスケジュール

まず、全ての治療相に共通の事項に関して記載する。各治療相の開始基準(白血球数、血小板数、肝機能、腎機能など)などである。開始基準を満たさない場合の対応も明示しておくべきである。

ただし、初診時は開始基準が満たされない(満たす必要がない)ことが多いため、開始基準の適用について明記しておく必要がある。

次に治療相別に治療スケジュール及び薬剤名・投与量を詳述する。ある治療相特有の開始基準がある場合は、それも記載する(チェックリストを含めるとよい。「別紙参照とする」など)。

<各治療相開始基準>

各治療相を開始する症例は以下に定める条件を満たす必要がある。

(特に診断時に重症感染症罹患、頭蓋内出血、腫瘍崩壊症候群、DIC、上大静脈症候群等の予想される合併症を呈している場合の治療開始に関する規定を明記すること。)

血液検査

目安となる白血球数、好中球数、および血小板数を記載する。

治療開始予定3日以内の検査値で評価する。

白血球数についてはG-CSF投与終了後48時間以上経過していること。

厚生労働省輸血ガイドラインに準拠した輸血療法で、血小板輸血非依存であること。

肝機能

T-Bil と ALT(GPT)で評価し規定する。

T-Bil 値が2 mg/dl 未満であること。かつALT 値が年齢相当上限の5倍以内であること。

ただし、いずれの肝疾患も否定され、異常値が原疾患の浸潤に伴うものと判断される場合はこの制限の外とする。ビリルビン値は乳児の生理的黄疸、または体質性黄疸と考えられた場合は定められ限りではない。

腎機能

年齢補正 Creat または CCR で評価し規定する。

年齢	最高血中 Creatinine (mg/dl) 値
5歳未満	0.8 mg/dl 以下
5-10歳	1.2 mg/dl 以下
10-15歳	1.5 mg/dl 以下
CCr	60 mL/min/1.73 m ² 以上

ただし、いずれの腎疾患も否定され、異常値が原疾患の浸潤に伴うものと判断される場合はこの制限の外とする。

血清電解質

患児は血清 K, Mg, 遊離 Ca 値が施設基準正常範囲内を原則とする。補正可能な異常は治療開始前に補正する。

心機能

患児は ECG 検査を施行し、補正 QT 時間が正常範囲であることを確認する。

心エコーによる心機能評価を施行し正常であることを確認するのが望ましい。

感染症

全ての感染症がコントロールされていること。

ウイルス感染と接触した時の対応法をプロトコルに記載すること。