

分類	有害事象	0	1	2	3	4
心血管系	左室機能	0 正常	1 症状はなく安静時駆出率が治療前値から $\geq 10\%$, $< 20\%$ の低下; 短縮率が $\geq 24\%$, $< 30\%$	2 症状はなく安静時駆出率が基準値下限以下又は安静時駆出率が治療前値より $\geq 20\%$ の低下; 短縮率が $\geq 24\%$	3 治療に反応するCHF	4 重症又は難治性CHF又は挿管の必要あり
	心嚢液/心膜炎	0 なし	1 症状がない心嚢液貯留治療を要さない	2 心膜炎(摩擦音、ECG変化、胸痛)	3 生理機能への影響あり	4 タンポナーデ(排液又は心膜開窓術を要する)
	不整脈	0 なし	1 症状はなく治療を要さない	2 症状はあるが治療を要さない	3 症状があり原因に対する治療を要する	4 生命を脅かす(例:CHF, 血圧低下, 失神, ショックを伴う不整脈)
神経系	中枢神経系	0 なし	1 軽度の傾眠傾向、興奮、嗜眠	2 日中の50%未満の時間を占める傾眠 中当度見当識障害	3 日中の50%以上の時間を占める傾眠 重度見当識障害、幻覚	4 昏睡
	神経障害-運動性	0 正常	1 自覚的脱力感があるが他覚的所見なし	2 軽度の他覚的脱力機能障害はあるが日常生活には支障なし	3 日常生活に支障をきたす他覚的脱力	4 麻痺
	神経障害-知覚性	0 正常	1 深部腱反射消失又は知覚異常(疼きを含む)機能障害はない	2 他覚的な知覚消失又は知覚異常(疼きを含む)機能障害はあるが日常生活には支障なし	3 日常生活に支障をきたす知覚消失又は知覚異常	4 機能を障害する恒久的な知覚消失
	痙攣発作	0 なし	1 -	2 自然終息する痙攣発作意識は保たれる	3 意識変容を伴う痙攣発作	4 持続性、反復性又はコントロール困難なすべてのタイプの痙攣発作(例:てんかん重積状態、難治性てんかん)
	発疹/落屑	0 なし	1 関連症状がない小紅斑・丘疹又は紅斑	2 かゆみ又は他の症状を伴い、体表の $< 50\%$ を占める小紅斑・丘疹又は紅斑、又は体表の $< 50\%$ を占める限局性の落屑その他の病変	3 症状のある全身性紅皮症又は紅斑、丘疹、小水疱、又は体表の $\geq 50\%$ を占める落屑	4 全身性の剥奪性皮膚炎又は潰瘍性皮膚炎
	疼痛(口内炎、肺炎は除く)	0 なし	1 軽度	2 中等度	3 高度	4 活動不能
	SIADH	0 なし	1 -	2 -	3 あり	4 -

年齢別検査値正常値については次ページを参照のこと。

<modified NCI-CTC 項目(表中の背景が灰色の項目) — 13 項目 >

Hb、WBC、血小板、口内炎/咽頭炎、嘔吐、下痢、便秘、Total Bilirubin、蛋白尿、低酸素血症、感染、心嚢液/心膜炎、中枢神経系
(その他の項目は、NCI-CTC に準じる。)

プロトコールには以下のように記載する。

例) 有害事象/有害反応の評価には、フローシートの急性毒性判定基準および付表を用いる。いずれもCTCAE ver. 3 を修正した基準である。フローシートに記載のある有害事象項目に関しては、grading を0~4 で評価する。それ以外の毒性についてはCTCAE ver. 3 日本語訳 JCOG/JSCO 版に従い、grade3 以上が観察された場合のみフローシートに毒性項目と grade およびその grade の発現日を記載すること。有害事象の grading に際しては、それぞれ定義内容に最も近いものに grading する。

年齢別検査値正常上限値 (Hb : 下限値)

Age	Creatinine (mg/dl)		TB (mg/dl)		AST (IU/L)		ALT (IU/L)		Hb (g/dl)		
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
MONTH	1	0.5	0.5	5.3	7.8	61	71	50	68	10.0	10.0
	2	0.5	0.5	3.7	4.8	70	73	55	69	9.0	9.0
	3	0.5	0.5	2.6	2.3	75	75	62	69	9.5	9.5
	4	0.5	0.5	1.9	1.5	82	76	64	69	9.5	9.5
	5	0.5	0.5	1.6	1.3	86	76	65	67	9.5	9.5
	6	0.5	0.5	1.4	1.3	85	76	62	63	9.5	9.5
	7	0.5	0.5	1.3	1.2	86	76	58	61	10.5	10.5
	8	0.5	0.5	1.2	1.1	84	75	54	57	10.5	10.5
	9	0.5	0.5	1.2	0.9	81	74	50	52	10.5	10.5
	10	0.5	0.5	1.1	0.8	77	73	45	46	10.5	10.5
	11	0.5	0.5	1.0	0.7	74	72	42	41	10.5	10.5
YEAR	1	0.6	0.6	0.7	0.7	51	50	25	31	10.5	10.5
	2	0.6	0.6	0.7	0.7	48	47	24	28	10.5	10.5
	3	0.7	0.7	0.7	0.6	45	44	24	27	11.5	11.5
	4	0.7	0.7	0.6	0.6	42	42	23	27	11.5	11.5
	5	0.7	0.8	0.6	0.6	40	40	23	26	11.5	11.5
	6	0.7	0.8	0.6	0.6	39	38	23	25	11.5	11.5
	7	0.7	0.8	0.6	0.6	38	37	22	24	11.5	11.5
	8	0.7	0.8	0.7	0.7	37	35	22	22	11.5	11.5
	9	0.8	0.8	0.8	0.7	36	33	22	21	11.5	11.5
	10	0.8	0.8	0.8	0.8	35	32	21	20	11.5	11.5
	11	0.8	0.8	0.8	0.8	34	31	21	19	11.5	11.5
	12	0.8	0.9	0.9	0.8	33	30	20	18	11.5	11.5
	13	0.9	0.9	0.9	0.8	32	29	20	18	13.0	12.0
	14	0.9	0.9	1.0	0.8	31	28	20	18	13.0	12.0
	15	1.0	1.0	1.0	0.8	30	27	19	17	13.0	12.0
	16	1.0	1.0	1.1	0.8	29	27	19	17	13.0	12.0
	17	1.1	1.1	1.1	0.7	28	26	18	17	13.0	12.0
	18	1.1	1.1	1.1	0.7	28	26	18	17	13.0	12.0
Adult	1.3	1.0	1.2	1.1	41	31	66	26	13.5	12.0	

Hemoglobin に関しては、生後 2 カ月では 9.0g/dl、3~6 カ月では 9.5g/dl が正常下限である。

- 参考文献 1. 小児基準値研究班編. 日本人小児の臨床検査基準値 第1版 財団法人 日本公衆衛生協会 東京 1997.
2. 矢田純一、中山健太郎. 小児科学 第8版 文光堂 東京 2000.

(JPLSG データセンターが関与するプロトコルでは、本章の記載は、下記の共通の記載を使用する。)

10.2. 予期される有害反応

薬剤別の薬物有害反応については「7. 薬剤情報」および薬剤添付文書に記載されているものを「予期される」と定義する。ただし、添付文書に記載されていても実際にはきわめて稀で特殊なものもあるため、頻度とともに「10.2.1. 予期される薬物有害反応」として列記してもよい。

むしろここでは、治療レジメンを施行した際に、用いられる多剤併用化学療法や他の治療方式（放射線照射など）によって予期される有害反応を中心に記載する（「10.2.2. プロトコル治療に際して予期される有害事象」等とする）。治療方式（化学療法、放射線照射等）あるいは治療相別に項を設け、生じやすい時期に分けて記載する。頻度についても、できるだけ具体的な数値をあげて記述する。必要に応じて、毒性、grade、頻度を表にしてまとめる。

この節に記載されていない有害反応はすべて「予期されない」ものとみなされる。

10.3. 有害事象の報告

10.3.1 報告義務のある有害事象

・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なる。

- (1) 予期されない Grade 4 の非血液毒性
- (2) プロトコル治療中またはプロトコル治療薬最終投与日から 30 日以内のすべての死亡
プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されており、それによる可能性がある場合でも、プロトコル治療薬最終投与日から 30 日以内であれば緊急報告の対象となる。（「30 日」とはプロトコル治療薬最終投与日を day0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す。）

・通常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通常報告の対象となる。

- (1) 予期される Grade 4 の非血液毒性
- (2) 予期されない Grade 2、3 の非血液毒性
- (3) プロトコル治療薬最終投与日から 31 日以降でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡。治療関連死の疑いのある死亡が該当する。
- (4) 永続的または顕著な障害
再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等
- (5) その他重大な医学的事象

上記のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究委員会・研究参加施設で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。例えば、プロトコル上規定されている治療変更基準を超える、治療の変更の原因となった事象、治療の為に入院が必要となった事象、入院期間の延長につながる事象、発生頻度が明らかに高まっていると考えられる予期される重篤な有害事象など。

10.3.2 有害事象の報告手順

重篤な有害事象が生じた場合、施設研究責任者は以下の手順に従って報告する。なお、各医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医

薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、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。

・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、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。連絡がとれない場合は、担当医はその責務を代行しなければならない。
なお、研究代表者へは以下の手順で報告する。

一次報告

施設研究責任者は有害事象発生後 72時間以内に「重篤な有害事象報告書」に所定事項を記入し、データセンターにFAX送信を行う (①)。極めて緊急性の高い場合は研究代表者に電話連絡も行う。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

二次報告

さらに施設研究責任者は一次報告として提出した「重篤な有害事象報告書」の未記入箇所を埋め、より詳しい情報を記述した症例報告 (A4 自由書式) を別紙として作成し、両者を有害事象発生後 15日以内にデータセンターへFAX送信する (①)。

・通常報告

施設研究責任者は「重篤な有害事象報告書」に所定事項を全て記入し、有害事象発生後 15日以内にデータセンターにFAX送信する (①)。

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

- 1)データセンターでは、受領した有害事象報告書を、速やかに有害事象報告書を研究代表者に転送する (②)。
- 2)有害事象報告書の転送を受けた研究代表者は、治療研究委員会と検討し、治療との因果関係の有無、登録の続行についての判断を含む対応法、全参加施設への緊急連絡の必要性などを決定する (③)。登録の一時停止など緊急を要する決定事項については、速やかにデータセンターおよび参加施設に通知する (④)。
- 3)緊急報告義務のある有害事象については、研究代表者は、効果安全性評価委員会の臨時審査依頼を行う (⑤)。
- 4)緊急あるいは通常報告であるかを問わず、有害事象報告書に対する、治療との因果関係の有無の判定等を含む 治療研究委員会の統一見解は、有害事象報告書が提出される都度データセンターに通知される (⑥)。
- 5)データセンターは、定期的に (年2回)、入力されたデータに基づいて有害事象の概要や集計を行い、定期モニタリングレポートの一部として研究代表者および効果安全性評価委員会に提出する (⑦)。
- 6)研究代表者は、定期モニタリングレポートの内容について、治療研究委員会の見解および対応 (試験続行についての判断を含む)を集約した意見書を作成し、効果安全性評価委員会に提出する (⑧)。

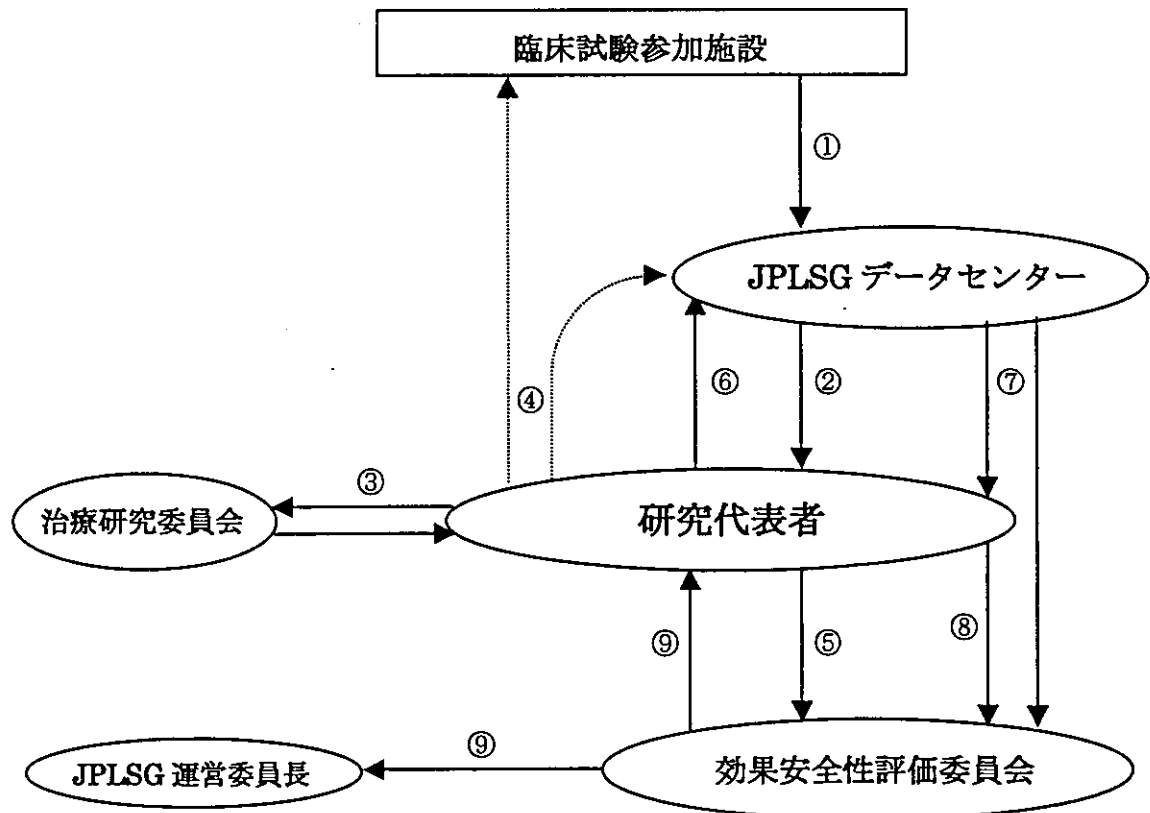
10.4.2. 効果安全性評価委員会での審査

- 1)緊急審査依頼のあった有害事象、および定期モニタリングレポートに記載された有害事象について、

効果安全性評価委員会で審査を行う。

2)効果安全性評価委員会は、審査の結果、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者および JPLSG 運営委員長に文書で勧告する (⑨)。審査結果は、規定に従って効果安全性評価委員会事務局で保管される。

JPLSG 臨床試験における有害事象報告の流れ



<有害事象報告に関連する用語の定義>

- (1) 有害事象 (adverse event, AE) : 被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象。治療との因果関係は問わない。
- (2) 有害反応 (adverse reaction, AR) : AEのうち、医薬品、放射線、手術などのすべての治療法との因果関係が否定できないもの。
- (3) 薬物有害反応 (adverse drug reaction, ADR) : AEのうち医薬品との因果関係が否定できないもの。
ARのうち医薬品に関係するものを特にADRと言う。
- (4) 因果関係の程度 : definitely (確実)、probably (多分あり)、possibly (可能性あり)、unlikely (ありそうにない)、not related (unrelated) (関係なし)

11. 定期モニタリング

11.1. 定期モニタリングの定義

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、全ての登録例を対象として、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

モニタリングはデータセンターに収集されるフローシートの記入データに基づいて行われる中央モニタリング（central monitoring または in-house monitoring）であり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは行わない。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究代表者、治療研究委員会、効果・安全性評価委員会、JPLSG 運営委員長に提出され、JPLSG のモニタリングに関する規定に従って検討され、必要な処置（登録中止、登録期間の延長など）が講じられる。

11.2. 定期モニタリングの項目

- (1) 集積達成状況 : 登録数（全施設および施設別の累積）
- (2) 登録適格性 : 不適格例とその理由
- (3) 症例別進捗状況 : プロトコル治療中・中止・完了の別、中止理由
- (4) 安全性 : 重篤な有害事象概要一覧
- (5) プロトコル遵守状況 : 逸脱症例（許容範囲を超えるもの）
- (6) 有効性に関する事項 : 生存・再発・移植・二次がん・死亡およびその時期
- (7) その他 : 臨床試験の進捗や安全性に関する問題点

有効性に関する事項をどの程度定期モニタリング項目に含めるかは、プロトコルごとに定める。ただし、ランダム化比較試験における各治療群の有効性を含めることはできない。

11.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与あるいは他の方式による治療、臨床検査、有効性・安全性の評価等がプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱という。さらに、臨床試験の結果や妥当性に重大な影響があり得ると判断されるようなプロトコル逸脱をプロトコル違反という。

あらかじめ治療研究委員会の取り決めた一定許容範囲を超える逸脱例は、モニタリングレポートによって JPLSG データセンターから治療研究委員会に報告される。委員会において以下の項目を検討し、治療継続の可否を審査する。治療研究委員会によってプロトコルによって治療を継続することが不適切と判断された症例（プロトコル違反例）については治療研究委員会より施設に連絡される。

プロトコル逸脱の許容範囲は、プロトコルに記載することによって許容範囲内での系統的な偏りが生じ、研究結果に影響を及ぼす可能性があるため、プロトコルの規定に幅を持たせたい場合等を除いて明記しない。治療研究委員会によって事前に設定された許容範囲内の逸脱については、モニタリングレポートには記載されない。

検討される項目

- (1) 逸脱の程度 : ①試験のエンドポイントに影響し得るもの、②施設の設備や体制等に原因があるもの、③担当医の故意、または系統的なミスによるもの、④逸脱の程度が著しいか、危険を伴うもの、⑤正当な臨床的理由がないもの、等は「違反 violation」とみなされる。
- (2) 逸脱の理由 : 医学的に正当な理由のある違反については、治療プロトコルの安全性に関連する可能性の有無を含めて検討する必要がある。
- (3) 治療継続の可否
- (4) 解析時の処理方法 : プロトコル逸脱・違反例の解析時の取り扱いについては、事前に治療研究委員会で規定して、「12. 統計学的事項」の章に記載されるべきであるが、

治療研究委員会でケース・バイ・ケースで判断するほかはない事態もあり得る。最終報告書、公表論文において、逸脱・違反の数、全登録例に対する割合、治療の遂行度、および理由の内訳、解析時の処理方法等を記載する。

12. 統計学的事項

統計的事項の内、当該臨床試験に参加する全ての研究者が周知しておく部分や公表(学会発表や論文)に際して記載される項目は、プロトコルに必ず明示的に記載し、統計手法については少なくとも引用文献の記載が必要である。解析上の技術的問題や臨床統計家に相談して決める部分は、詳細な「解析計画書」を作成することが望ましく、それに基づいて、中央データセンターの責任において統計解析を行う。効果安全性評価委員会および定期モニタリングに関与するメンバーは、「解析計画書」についても熟知することが望まれる。

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)

中間解析や最終解析におけるプライマリーエンドポイントの解析には、原則として全てのプロトコル登録症例を解析対象とするが、事後に判明した不適格症例・重複登録・誤登録に規定された事後不適格・重複登録・誤登録例、および委員会の検討によって解析対象外とされた症例を除く全例としてもよい(後述)。

12.1.2. 安全性の解析

安全性の解析(毒性・有害事象の解析)は、プロトコル治療(あるいは該当する治療相)の一部以上が施行された全ての症例(全治療例)を解析対象とする。

12.1.3. 事後に判明した不適格症例・重複登録・誤登録

プロトコル登録後に判明した事後不適格症例・重複登録・誤登録は、事前にプロトコルで定めた一定の手続きを経て、解析対象から除去することが出来る。ただし、全登録例が、その適格基準違反に関して同様の綿密さで調べられており、同じ登録基準違反をもつ例は全て除外される必要がある。また、解析対象からの除外は、不適格であることが無作為割付を行う前に判明した場合に限られる。事後に判明する不適格症例の例としては、プロトコルにおいて中央診断の方法が明示的に定義され、かつ「中央診断優先」と明記されているという条件下で、中央診断によって診断が否定された場合等が挙げられる。登録症例の一部を解析対象外とした場合には、その数、全登録例に対する割合、および解析対象外とした理由を明示する。

12.2. 主なエンドポイントの定義

臨床試験の種類によって、エンドポイントは、time-to-event 型のものと同率型のものに分かれる。いずれにしても対象が何かを明示的に示す必要がある。Time-to-event 型エンドポイントでは、起算日およびイベントと打ち切りの定義が重要である。競合リスク(12.4.1-4))を扱う場合、イベントと打ち切りは、常に同一の基準である必要はない。以下によく用いられるプライマリーエンドポイントの定義の雛形を述べる。全てのプロトコルにおいて、以下の雛形と同一である必要はないが、何れのプロトコルにおいても、エンドポイントの定義は、厳密に与える必要がある。

12.2.1 寛解導入率・奏功率

寛解導入率は、プロトコルの寛解導入療法の一部以上が施行された症例数を分母とし、寛解が得られた症例数を分子として百分率で表す。寛解の定義は、プロトコル毎に定める。疾患や臨床的仮説の種類によっては、ある種の奏功率に読み替える必要があるが、その定義はプロトコルに定めるものとする。

12.2.2. 全生存期間 (Overall survival)

- 1) 解析集団は、特に断らない限り、全てのプロトコル登録例とする。
- 2) プロトコル登録症例の一部から恣意的な除外を防ぐためには、登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間を全生存率期間と定義すべきである。ただし、診断日が登録日より前か同じである場合、診断日を起算日として、全生存率期間を算出することを妨げない。プロトコル治療開始日を起算日とする場合には、登録後治療が開始できなかった例が除外されるため、それを用いる正当な理由を併記すべきである。
- 3) 生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。
- 4) 追跡不能例は追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

12.2.3. 無イベント生存期間 (Event-free survival)

- 1) 解析集団は、特に断らない限り、全てのプロトコル登録例とする。
- 2) イベントの定義には最低限、再発（/増悪）、すべての死亡および二次がん（骨髄異形成症候群を含む）が含まれる。
- 3) プロトコル登録症例の一部から恣意的な除外を防ぐためには、登録日を起算日とし、上記のイベントが確認されたうち早い方までの期間を無イベント生存期間とすべきである。ただし、治療開始日が登録日より前か同じである場合に限り、治療開始日を起算日として、無イベント生存期間を算出する定義を定めることは妨げない。プロトコル治療開始日を起算日とする場合には、登録後治療が開始できなかった例が除外されるため、それを用いる正当な理由を併記すべきである。
- 4) 寛解導入不能をイベントとするか否かについてはプロトコルごとに規定し、イベントとする場合は、起算日のイベントとする。
- 5) 有害事象は、一般的にはイベントとはしない。しかし、目的とするエンドポイントによっては、有害事象をイベントとする場合があり得るので、有害事象をイベントとするか否かについては、プロトコルに明示的に規定する。その場合、全ての有害事象をイベントとするわけではないので、イベントとする有害事象を明確に定義する。また、解析手法によっては、同一のプロトコルにおいて、特定の有害事象がイベントとなったりならなかったりする方法の採用もありうるが、その場合にも、そのような解析手法の妥当性を明確に表現する。
- 6) 無イベント生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。
- 7) 追跡不能例は追跡不能となる以前で無イベント生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

12.2.4. 無病生存期間 (Disease-free survival)

- 1) 解析集団は、全てのプロトコル登録例の内、寛解導入が確認された症例とする。
- 2) イベントの定義は、再発、すべての死亡および二次がん（骨髄異形成症候群を含む）とする。有害事象をイベントとするか否かはプロトコルごとに定める。
- 3) 寛解導入確認日を起算日とし、上記のイベントが確認されたうち早い方までの期間とする。
- 4) 無病生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。

5) 追跡不能例は追跡不能となる以前で無病生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

12.2.5. 有害事象発生割合

- 1) プロトコル登録症例（不適格例も含む）のうちプロトコル治療の一部以上が施行された全ての症例を対象とする。複数のアームや治療群に分かれる部分では、各アームや治療群に属する全ての症例を対象とする。また、治療ブロックないしは治療コース毎の解析を行う場合は、その治療を行った症例を対象とする。
- 2) 有害事象の grading system は、本プロトコルマニュアルに掲載されているものをそのままあるいは必要に応じて変更してプロトコルに定めるか、あるいは論文化されているものを適切に引用するなどして、事前に定めるものとする。
- 3) 1)における対象を分母として、2)で規定した有害事象の grading system に従い、記載された grade または一定の grade 以上の群毎に有害事象発生数を、各アーム別ないし治療群別に集計し、項目別に有害事象発生割合を算出する。

12.2.6. 重篤な有害事象発生割合

- 1) 当該プロトコル全体における重篤な有害事象発生割合を算出することで、プロトコル全体の安全性の指標とするものである。
- 2) プロトコル登録症例（不適格例も含む）のうちプロトコル治療（あるいは該当する治療相）の一部以上が施行された全ての症例数を分母とし、以下の 3)-6)のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された症例数を分子とする割合とする。
- 3) プロトコル治療期間中あるいは最終プロトコル治療日から一定期間以内のすべての死亡。一定期間としては、JCOG では 30 日としているが、これもプロトコル毎に明示的に規定する。
- 4) 最終治療日から 3)における所定期間以降であるが、治療との因果関係を否定できない死亡。
- 4) 項目別有害事象の中で、一般的に除外が許容される項目以外における規定以上の grade の重篤な有害事象。有害事象の grading system は、12.2.5-2)で述べたように規定し、重篤とする grade は、プロトコル毎に規定する。生命の危険を生じる grade 4、およびその前段階（grade 3）が対象となることが多い。ただし血液腫瘍性疾患におけるプロトコルでは、血液学的毒性と脱毛に関する有害事象は、除外されるのが通例である。
- 5) 二次がん。二次がんの定義が必要な場合、プロトコルに記載する。

12.3. 脱落・プロトコル治療中止症例の扱い

12.3.1. 脱落・プロトコル治療中止症例の定義

脱落・プロトコル治療中止症例については、別項にて定義される。

12.3.2. 脱落・プロトコル治療中止症例の解析

脱落・プロトコル治療中止症例については、その数、全登録例に対する割合、治療の遂行度、および理由の内訳を明示する。中止症例は、主たる解析や有効性・安全性の解析からは除外しないが、自発的に試験から脱落した症例で、以後のフォローアップも拒否されたと解釈される場合には、その時点でセンサーするか、解析対象から除外せざるを得ないこともある。もし中止症例を除いた集団に対しての解析を行う場合、適格性の定義と判定法を少なくとも解析計画書に明示的に記載しておくことが前提であり、当該臨床試験研究代表者ないし効果安全性評価委員会の承認のもと解析結果を公表することは許容される。

12.3.3. 脱落・プロトコル治療中止症例のエンドポイント

原則として上記エンドポイントの定義を適用する。中止症例については、生存時間解析における time-to-event 型エンドポイントでは、中止が発生した時点での「打ち切り」にはしない。上記のエンドポイントとは異なる定義を用いる場合、その根拠と共に、プロトコルに明示的に記載する。

12.3.4. ITT(Intent-to-treat)解析

生存率などをエンドポイントとした臨床試験における解析の基本的な考え方として、通常 ITT (intent-to-treat)の方法を採用する。即ち、プロトコル登録がなされた適格例は、不完全治療（プロトコル逸脱・違反、治療中止など）例であっても、プロトコルに規定された治療を行ったものとして解析する。特に、ランダム化比較試験においては、実治療群ではなく、予め割付られた治療群そのものを解析対象として群間比較を行う。このためには、プロトコル違反・中止症例といえども、他の症例と同じく追跡期間終了までの追跡を行う必要がある。ただし、無条件に ITT による解析を行うのではなく、取り扱いによってバイアスや結果がどの様に影響するかの検証の方法を、少なくとも「解析計画書」に記載すべきである。また、ITT 以外の解析手法を主たるエンドポイントの解析に用いる場合、プロトコルにその根拠とともに記載する必要がある。最終解析においては、不完全治療例の数、全登録例に対する割合、および理由の内訳等とその取り扱い法を明示する。不完全治療例を除く、いわゆる完全治療例のみを対象（per protocol set）とした解析や、ランダム化比較試験において割付ではなく実際に行われた治療（as treated）による解析は、行ってもよいがあくまで参考結果にとどまる。同様に、コンプライアンス別の解析結果も参考結果として扱うべきである。

12.4. プライマリーエンドポイントに関する解析

プロトコルにとって主たる解析である。統計解析によって検証する臨床試験の仮説とその判断基準を記載する。プライマリーエンドポイントのデータの型によって統計手法が異なる。第Ⅲ相試験や後期第Ⅱ相試験の場合、通常、エンドポイントは time-to-event 型であり、生存時間解析が用いられる。前期第Ⅱ相試験の場合、エンドポイントは奏効率であり、二項分布に基づく検定を用いた解析が行われる。

12.4.1. time-to event 型データの解析（後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験）

- 1) 生存率(再発率)の推定は Kaplan-Meier 法を用い、Greenwood の近似公式にて、生存率の 95%信頼区間を求める。
- 2) 群間の比較には、通常、最終的な生存率の差に注目する logrank 検定を用いる。しかし、初期の合併症が問題となるような生存率の差を問題とするような試験では、一般化 Wilcoxon 検定を用いる方が望ましいこともある。検定法の選択は、当該臨床試験の目的に基づく。
- 3) モデルの当てはめには、背景因子を調整した上で、当該群間比較を行う Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行い、因子毎のハザード比とその 95%信頼区間を計算する。
- 4) イベントの原因が複数あり、これらは独立背反で、発生にあたって時間に依らない場合に、原因別に解析する手法として、Gray による競合リスクモデルを用いる¹⁾。この場合、着目した原因による事象のみをイベントと考え、他の原因による事象は打ち切りとみなす。
- 5) 何回もの再発や、生存と死亡といった 2 値だけでは扱えない多段階プロセスへの対応も必要になりつつある。そのような要請に対して、繰り返しの再発の場合に対応する多重イベントに対する解析や、多段階プロセスに拡張したマルコフモデルを用いた multi-state model とよばれる統計手法が開発されつつある²⁾。

12.4.2. 2値型データの解析（前期第II相試験）

「奏功率が閾値奏功率以下である」という帰無仮説は、症例数と奏功率確率をパラメータとする二項分布に従うモデルを当てはめることが多い。区間の推定は、二項分布の正確な信頼区間を用いる。

12.5. 背景因子の均質性の検討

比較試験では、試験群と対照群の背景因子の比較性が良くない場合には治療効果の正確な評価も困難になる。したがって、性、年齢、進行度、組織型、PSなどの背景因子に関する群間の分布を比較し、統計学的な有意性の検定を行っておく必要がある。患者背景因子の偏りの検定は、データの型が2値の場合、群間の比較には、 χ^2 検定もしくはFisherの直接確率検定を行い、データの型が連続値の場合、群間の比較には、t検定を行う。それ以外の手法を用いる場合も含め、これらの統計的方法とその根拠をプロトコールに記載する。予後に影響がないと考えられる因子が偏っていても調整する必要はないが、予後に関連する重要な予後因子の場合には、統計学的に有意でない偏りであっても影響を及ぼすことがあり、統計学的手法による調整が必要なことがある。なお比較群をもたない試験においては、この節は問題とならない。

12.6. セカンダリーエンドポイントの解析

セカンダリーエンドポイントの解析の目的は、探索的であって検証的ではない。安全性に関するエンドポイントと有効性に関するエンドポイントに分かれる。いずれも解析時期と判断基準を明示する。統計解析の手法は、エンドポイントのデータの型によって決まる。これについては、プライマリーエンドポイントと同様である。

12.7. 症例数と試験期間の設計

試験の対象となっている臨床的仮説は、通常、プライマリーエンドポイントに集約されているので、プライマリーエンドポイントの解析に必要な症例数と試験期間を設計する。症例数設計に際しては、プロトコールには、方法の名称(提唱者)を引用文献と共に記載する。算定のもととなった公式と共にソフトウェア名は、別途「解析計画書」に詳述する。ただし、最近では、臨床試験の種類によっては、症例数設計が予め与えられるのではなく、中間解析の結果を還元して設定する手法も広がり始めている。

12.7.1. 症例数設計

どのようなエンドポイントの型であっても、症例数設計に必要なパラメータは、第1種の過誤 α (検定の有意水準)、第2種の過誤 β (差を見逃す確率)(あるいは $1-\beta$:検出力)、予想されるプライマリーエンドポイントの差 Δ (2群間の比較ならばその差、単一群試験ならば予め設定した基準との差)、標準偏差SDであり、これらのパラメータを記載する。症例数設計は、12.7.2-3による方法で行うが、以前の臨床試験やグループスタディにおける症例数に基づき、臨床試験への同意率を考慮して、予想される登録症例数を算出する。

- 1) 生存時間解析における症例数設計は、logrank検定ベースのShoenfeldの式³⁾、ないしFreedmanの式⁴⁾、より一般的な検定に対応可能なLakatosの式⁵⁾などが知られている。非劣性試験の場合、いわゆる非劣性マージンを上記の式に組み込む必要がある。
- 2) 奏功率における症例数設計はFlemingの式⁶⁾やSimon's minimax criterium⁷⁾がよく用いられている。

12.7.2. 試験期間の設計

試験期間は、登録期間と追跡期間に分けられる。登録期間の設計は、症例数の設計と密接な関係にある。奏功率がプライマリーエンドポイントの場合、時間のパラメータを含まないため、設計した症例数を平均年間登録予定症例数で割れば、登録期間となる。生存時間解析では、登録期間初期の登録症例と後期の登録症例とは、追跡期間が、登録期間の分だけ異なるので、症例毎の登録期間の違いを考慮した統計学的根拠を述べた上で、登録期間の設定をプロトコルに記載する。

12.7.3. 不適格症例、脱落・プロトコル治療中止症例の見積り

臨床試験を行うにあたって、実際に発生する患者の内、プロトコル登録以前の不適格症例やプロトコル登録以降に発生する脱落・中止症例は、ある頻度で発生する。その頻度は、これまでに同様な集団に対して行われた臨床試験の報告例やそのグループスタディでの以前の臨床試験での経験に基づいて、推測し、その推測の根拠と共に記載する。

12.8. 中間解析と試験早期中止

試験期間の途中において、試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価するために、主として有効性のエンドポイントの解析を行うことを中間解析と呼ぶ。実際には同時に安全性に関する解析も行われることが多い。中間解析を行わない場合には理由とともにその旨明記する。以下に、中間解析の目的・時期・解析方法について記載する。

12.8.1. 中間解析の目的

十分な設計がなされた臨床試験であっても、①全登録期間を経過しないうちに、有効性（あるいは無効性）が示されてしまう場合と、②全登録期間を超えても有効性を示すことが困難な場合、③予期し得なかった、あるいは既知であっても高頻度で許容できない有害作用が明らかになる場合が発生する。このような場合、試験を早期に中止するべきか否かを定める中止規定(stopping rule)を予め規定しておく必要がある。中間解析は、試験早期中止の根拠を提供する手法である。

中間解析の評価項目と時期の一例を挙げる。

例) 登録途中で予想したよりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合に研究を中止する(無効中止)目的で登録中に1回の中間解析を行う。逆に予想したよりも有効性が優れていることが判明した場合は、それ以上研究に参加する患者に対する倫理性は問題とならず、かつ、次の第Ⅲ相試験のために安全性についても十分なデータを蓄積する必要があることから、登録は中止しない(有効中止はしない)。

12.8.2. 中間解析の手法

1) 群逐次検定(計画)法(Group sequential method)

複数の検定を行うことを考慮して、見かけの有意水準を厳しくするものである。見かけ上の α を一定に保つ Pocock の方法⁸⁾と初期の判定基準を厳しくし、やがて目標の判定基準まで緩めるように α を変動させる O'Brien-Fleming の方法⁹⁾ およびその折衷法がある。ただし、これらの方法は、予め、プロトコル上に中間解析の回数と時期を規定しておく必要がある。

これに対して、Lan & DeMets の α 消費関数法^{10,11)}は、効果・安全性評価委員会が適宜必要と判断したときに、中間解析の設計が可能である。

2) Stochastic curtailment

これまでのデータを固定して、そこから試験を継続した場合の検出力を予測し、有効性を示すことが困難と判断された場合に、主に倫理的な問題から試験中止を勧告するものである。Lan ら¹²⁾は、Stochastic curtailment(確率的打ち切り)という言葉を用い、Ware ら¹³⁾は futility と表現した方法が提唱されている。

3) ベイズ流予測確率

臨床試験における仮説が正しいとして試験を継続した場合の検出力を予想するものである。Spiegelhalter ら¹⁴⁾の提唱した方法がある。

4) Multiple-stage phase II study と 逐次試験(sequential trial)

前期第 II 相試験の場合、特に時間とコストの節約および倫理的な側面から、当初設定した症例数に達する以前に中間解析が行われる。症例数設計に中間解析を内在させた方法といえる。奏功率の評価とデータ確定が速やかな場合、1例が確定する毎に第1種の過誤 α を検定していく逐次試験が行われる。

12.8.3. 中間解析結果の報告と審査

ランダム化比較試験においては、プロトコル治療と追跡期間が終了するまで、有効性に関する治療群間の比較データは研究者には開示されない。一方、比較群をもたない臨床試験においても、有効性に関して研究者に中間成績を知らせることを制限する必要があるかについては議論がある¹⁵⁾。臨床試験ごとに検討されるべき事項であると思われる。以下に本節の文例を示す。

中間解析結果は中間解析レポートとしてデータセンターより効果安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否、および結果公表の可否について審査を受ける。効果安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否、およびプロトコル改訂の要否、結果公表の可否を勧告する。中間解析レポートの審査により、効果安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者および治療研究委員会は勧告内容を検討し、試験の中止またはプロトコル内容の変更を行うか否かを決定する。

日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の承認後に、治療研究委員会がプロトコル内容を変更したい場合には、研究代表者は変更内容の実行に先だって「プロトコル改訂申請」を効果安全性評価委員会に提出し、承認を得なければならない。効果安全性評価委員会の勧告に基づいて試験を中止、または試験の一部を変更する場合には、研究代表者は JPLSG 運営委員会の了承を得なければならないが、緊急を要するときは研究代表者の判断で試験の継続を一旦中断することができる。研究代表者は効果安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JPLSG 運営委員会の指示に従う。

12.9. 最終解析

(以下、本節においての記載は、特別な事情がない限り、全ての JPLSG 臨床試験プロトコルにおいて下記の共通の記載を使用することが望ましい。)

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を行う。それ以外の時期には、プロトコルに記載した場合、または効果安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、プライマリーエンドポイントの群間比較、有効性に関するセカンダリーエンドポイントの群間比

較は行わない。最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究代表者、治療研究委員会委員長、臨床研究審査検討委員会、JPLSG運営委員長に提出する。研究代表者および治療研究委員会は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、治療研究委員会委員長の承認を得て、臨床研究審査検討委員会、JPLSGデータセンター、JPLSG運営委員長に提出する。臨床研究審査検討委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

【文献】

- 1) Gray, RJ : A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk, Ann. Stat. 16:1141-1154, 1988
- 2) Keiding N, Klein JP, Horowitz MM: Multi-state models and outcome prediction in bone marrow transplantation, Statistics in Med, 20, 1871-1885, 2001
- 3) Shoenfeld, D : The asymptotic properties of nonparametric tests for comparing survival distributions, Biometrika, 68, 316-19, 1981
- 4) Freedman, LS : Tables of the number of patients required in clinical trials using logrank test. Stat. Med. 1, 121-129, 1982
- 5) Lakatos, E : Sample size determination in clinical trials with time-dependent rates of losses and noncompliance. Controlled Clin. Trial, 7, 189-199, 1986
- 6) Fleming, TR : One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials, Biometrics, 38, 143-151, 1982
- 7) Simon, R : Optimal two-stage designs for phase II clinical trials, Contrlled Clin. Trials, 10, 1-10, 1989
- 8) Pocock, SJ : Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials, Biometrika, 64, 191-199, 1977
- 9) O' Brien, PC, Fleming, TR : A multiple testing procedure for clinical trials, Biometrics, 35, 549-556, 1979
- 10) Lan KKG, DeMets DL, Discrete sequential boundaries for clinical trials, Biometrika 70, 659-663, 1983
- 11) DeMets DL, Lan KKG, Interim analysis: the alpha spending function approach, Stat. Med. 13, 1341-1352, 1994
- 12) Lan KKG, Simon R, Halperin M : Stochastically curtailed tests in long-term clinical trials, Commun. Stat. C1, 207-219, 1982
- 13) Ware JH, Muller JE, Braunwald E, The futility index: an approach to the cost-effective termination of randomized clinical trials. Am. J. Med. 78, 635-643, 1985
- 14) Spiegelhalter, DJ, Freedman LS, Parmar MKB, Bayesian approach to randomized trials, J. R. Statist. Soc. A, 157, 357-416, 1994
- 15) 福田治彦、山本精一郎 : がんの多施設共同臨床試験の中間解析における問題点. 計量生物学 21 特集号, 59-69, 2000

13. 倫理的事項

以下、本章においての記載は、以下の文章を参考とし作成すること。

13.1. 患者の代理

本研究の対象である患者は未成年者であるため、担当医はヘルシンキ宣言に従い適用法の下で法的な資格のある代諾者からインフォームドコンセントを取得することを要する。また、患者が研究参加についての決定等についての意志を表すことができる場合は、法的な資格のある代諾者からの同意のほか、さらに未成年者である患者の意志を得ることを要する。

13.2. 患者の保護

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（1964）、東京改訂（1975）、ベネチア改訂（1983）、香港改訂（1989）、サマーセットウエスト改訂（1996）、エジンバラ改訂（2000）に従って本試験を実施する。

13.3. インフォームドコンセント

13.3.1. 説明

登録に先立ち、担当医は別紙の説明文書を代諾者（法的保護者）に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。なお、患者本人からも以下の基準を目安として同意又は理解を得る。

16歳以上の場合は本人からもインフォームドコンセントを取得する。16歳未満の場合は年齢に応じた説明を行ない、理解を得るように努める（法的規制を受けない小児被験者からの同意を「アセント」という）。アセントは、中学生以上では文書で、7歳以上では口頭で得ることを原則とする。

- ・病名・推測される予後
- ・本研究が臨床試験であること
 - 臨床試験と一般診療の違い及び必要性
- ・本研究のデザイン
 - 根拠（rationale：意義、目的等）
 - 参加予定登録数及び予定登録期間
 - 検体の一部を施設外に送付し診断に用いること
 - 治療薬名、投与スケジュール等、プロトコル治療の内容
 - プロトコル治療により期待される効果
 - 予期される有害事象、合併症、後遺症の程度と対処法

※ 研究用の検体採取について（遺伝子解析等）は以下に従う。

臨床試験において臨床検体を保存する場合、それが診断のみの目的で使用される場合にはあらためての同意は必要ではないが、遺伝子解析等の研究用に採取・保存される場合には、それ自体についての説明と同意が必要である。検体保存を行う目的となる研究が、その治療研究本体と密接に関連している場合には、治療研究参加についての説明書および同意書の中に含めてもよいが、検体保存の目的が治療研究本体とは独立している場合（付随研究など）には、治療研究参加についてのものとは別個に説明書および同意書を作成する。

- ・代替治療法
 - 現在の一般的治療法や標準治療法の内容、効果、毒性等
 - 代替治療を選択した場合の利益と不利益
- ・研究に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
 - 研究に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益
- ・費用負担と補償
 - 治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処法に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。保険適応外の使用の場合はその負担に関することの説明
- ・プライバシーの保護
 - 氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること
- ・質問の自由
 - 担当医の連絡先のみではなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者（または治療研究委員会事

務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

- ・同意拒否と同意撤回

研究参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も随時自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと

- ・病歴の直接閲覧について

「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧する可能性があること」等の監査の受け入れに関する説明

- ・データの二次利用

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group: JPLSG)運営委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があること(メタアナリシス等)

13.3.2. 同意

臨床試験の同意を得る際は、患者または代諾者(法的保護者)に十分な時間を与えた後、試験の内容をよく理解したことを確認した上で、臨床試験への参加への意思確認を行う。臨床試験参加に同意した場合は、別紙の同意書を用いて、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、説明を受け同意したのが代諾者(法的保護者)である場合はその氏名と患者との続柄、同意を得た日付を記載し、医師、患者または代諾者(法的保護者)各々が署名・捺印する。同意文書は2部作成し、1部は患者または代諾者(法的保護者)に手渡し、1部は施設で保管する。

<小児を対象にした臨床試験における倫理的配慮についての付記>

インフォームド・コンセント及びインフォームド・アセント

(両親/法的保護者及び小児被験者からの同意)

原則として、小児の被験者から法的に定められた同意を得ることは出来ない。それゆえ被験者が、臨床試験に参加することに対して代諾者(法的保護者)が責任を負うことを前提にしている。十分なインフォームド・コンセントは各国の法律や規則に従って代諾者(法的保護者)から得られるべきである。全ての被験者は、彼らが理解できる言葉や用語で臨床試験について可能な限り十分な説明を受けべきである。もし適切と考えられるのであれば、被験者から臨床試験に参加するための、アセントを取得すべきである(年齢はIRB/IECや適合する国の法的要求により決定される)。臨床試験への参加を理解できる知的レベルにある被験者は代諾者(法的保護者)とは別に作成されたアセント文書あるいはコンセント文書に本人が署名、年月日を記入すべきである。

すべての場合において被験者本人は、臨床試験の参加を拒否する、又は臨床試験からいつでも辞退できる権利について知らされるべきである。苦痛を明確な言葉で表現できない患者においては彼らが過度の苦痛を感じている様子がないか注意を払うべきである。臨床試験から離脱する本人の希望は尊重されなければならないが、重篤あるいは生命を脅かす疾患を対象とした治療目的の試験の中には、治療責任医師や代諾者(法的保護者)の立場から考えて、試験に参加しないことが小児患者の福祉を危うくするような状況がありうる。このような場合、小児患者の臨床試験への参加に際しては、代諾者(法的保護者)から適切なインフォームド・コンセントを継続的に取得すべきである。親権から開放された又は成熟した未成年からは自主的なインフォームド・コンセントを得ることが可能であろう。

13.4. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターに知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号（あるいは登録コード）、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号等を用いて行われる。第三者が、当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さなくても直接患者を識別できるような患者名等の情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。

カルテ番号を用いている以上、個人情報漏洩の危機は常に存在するが、逆にカルテ番号を用いない場合、患者の同定が完全に施設側の個人情報管理に依存することとなり、担当医の転勤や退職などによって患者の同定が不可能となる危険も無視できない。白血病の多施設共同臨床試験においては、施設の事情により患者の同定が不可能となる危険も無視はできない。

以上の理由により JPLSG では最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、JPLSG の臨床研究に参加する全ての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で個人情報保護のため最大限の努力を払う。

13.5. 遺伝子解析および検体保存について

遺伝子解析および検体保存にあたっては、臨床試験についての説明同意とは別に説明と同意取得を行わねばならない。その際に記載すべき事項を下記に示す。

- * 遺伝子の分析を行うかどうか
- * 研究には自分の意志で協力すること、いつでも同意の撤回ができること
- * 研究の目的
- * 研究に協力する方法
- * 費用の負担があるかないか
- * プライバシーを保護する方法（匿名化の方法を記載する）
- * 希望があれば研究計画書を見ることができると
- * 研究成果の公表の方法
- * 研究から知的財産権が生じた場合、その権利が協力者には属さないこと
- * 解析結果は知らせるかどうか
- * 研究協力者の利益および不利益
- * 遺伝子解析研究終了後の検体の取り扱い方針
- * 遺伝カウンセリングの体制

なお、実際の遵守事項および書式は、京都大学医学部附属病院遺伝子診断部のホームページに詳しく記載されている。 <http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/idensoudan/guideline/form.html>

13.6. プロトコルの遵守

本研究に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

13.7. 臨床試験審査委員会

本研究実施計画書は、日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会に委託審査・検討後、承認をうけ、開始される。

13.8. 施設倫理委員会/IRB の承認

本研究の実施に際し、各施設で事前に、本研究実施計画書および患者への説明文書が倫理委員会または

IRB (Institutional Review Board : 機関審査委員会)の承認を得なければならない。

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

日本小児血液学会臨床研究審査検討委員会の承認後に、治療研究委員会がプロトコル内容を変更したい場合には、研究代表者は変更内容の実行に先だって「プロトコル改訂申請」を効果安全性評価委員会に提出し、承認を得なければならない。

プロトコル内容の変更は、改正、改訂、修正・補足の3種類に分けて取り扱う。改正・改訂の区別は効果安全性評価委員会が行うため、これについての研究者の委員会審査申請はすべて「改訂申請」でよい。プロトコルの修正・補足に関しては、効果安全性評価委員会への審査申請は不要であるが、報告を要するものとする(書式は問わない)。改正、改訂、修正・補足は以下の定義に従う。

・改正

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、または試験のプライマリーエンドポイントに関連するプロトコルの部分的変更。治療研究委員会委員長の承認、および各施設IRB(または倫理委員会)の審査承認を要する。カバーページにJPLSG 効果安全性評価委員会の承認日を記載する。

・改訂

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のプライマリーエンドポイントにも関連しないプロトコルの変更。治療研究委員会委員長の承認を要する。施設IRB(または倫理委員会)の審査承認については各施設の取り決めに従う。カバーページに治療研究委員会委員長の承認日を記載する。

・修正・補足

プロトコル内容の変更ではなく、誤解を受けやすい文面の訂正や、特に注意を喚起する等の目的で、研究代表者/治療研究委員会から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。当該の治療研究委員会委員長の承認を要する。通常、施設IRB(または倫理委員会)の審査承認は不要である。カバーページへの記載も不要。

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

改正(施設によっては改訂も含む)に対するIRB(または倫理委員会)承認が得られた場合、各施設の研究責任者はIRB承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。IRB承認文書原本は施設が保管、コピーはJPLSGデータセンターが保管する。

13.10. 施設訪問監査

JPLSGでは、必要に応じて研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行なう。監査委員会が指名するJPLSG内の研究者(監査担当者)が本研究参加施設を訪問し、施設IRB承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等を監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って業務担当者等が作成する標順業務手順書(SOP)に従って行う。なお、各施設の監査結果は、当該施設の施設研究責任者、JPLSG監査委員会およびJPLSG運営委員会にのみ報告され、両委員会外に公表される場合は、施設名は伏せられる。

14. 研究組織

14.1. 研究グループ

本研究は、JPLSGの臨床研究、すなわち、小児白血病研究会 (JACLS)、東京小児がん研究グループ (TCCSG)、小児癌白血病研究グループ (CCLSG)、九州山口小児がん研究グループ (KYCCSG) のグループ間共同研究として行われる。

〇〇委員会は、JPLSGの治療研究委員会の一つとして各研究グループ選出の委員で構成され、本臨床試験の遂行にあたって中心的役割を果たす。

なお本研究は、厚生労働科学研究費補助金「～に関する研究」班（主任研究者：氏名、所属施設名）の援助を得ている。

JPLSG 代表者

氏名（所属施設）

JPLSG リンパ腫委員会

委員会代表者：氏名

所属施設名

所属施設住所、TEL、FAX、E-mail address

委員： 氏名（所属施設）

氏名（所属施設）

・
・
・

14.2. 治療研究委員会と委員会代表者

〇〇〇治療研究委員会

委員会代表者

(Dr. 名) 〇〇〇〇

(施設名) 〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇

〒999-9999 (住所)

TEL :

FAX :

E-mail :

委員： (氏名) △△〇〇 (施設名) 〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇

(氏名) △△〇〇 (施設名) 〇〇〇〇〇〇〇〇

(氏名) △△〇〇 (施設名) 〇〇〇〇〇〇〇〇

14.3. 研究代表者

(Dr. 名) 〇〇〇〇

(施設名) 〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇

〒999-9999 (住所)

TEL :

FAX :

E-mail :

14.4. 研究事務局

(Dr.名) ○○○○
 (施設名) ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
 〒999-9999 (住所)
 TEL :
 FAX :
 E-mail :

14.5. 中央診断事務局 (中央診断が行われる臨床試験のみ記載する。)

(Dr.名) ○○○○
 (施設名) ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
 〒999-9999 (住所)
 TEL :
 FAX :
 E-mail :

14.6. 参加施設
 別紙参照

14.7. 効果安全性評価委員会

研究期間中は、効果安全性評価委員会により、監視をうける。

委員長	△△○○	(施設名) ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
副委員長	△△○○	(施設名) ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
委員	△△○○	(施設名) ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
	△△○○	(施設名) ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
	△△○○	(施設名) ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

連絡先 : (Dr.名) ○○○○
 (施設名) ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
 〒999-9999 (住所)
 TEL :
 FAX :
 E-mail :

14.8. データセンター

JPLSG データセンター
 〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1
 国立病院機構名古屋医療センター
 臨床研究センター1F
 TEL : 052-951-1111 (2751)
 FAX : 052-972-7740
 代表(データセンター長) : 瀧本哲也
 E-mail : jplsgdata@nnh.hosp.go.jp

14.9. プロトコール作成者

氏名 (所属施設)