

予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意する。

予期されない grade3 の毒性 (NCI-CTCAE version 3.0)

「8. 予期される有害事象」に記載されていない grade 3 の有害事象。

永続的または顕著な障害

二次がん、VOD 等。

その他重大な医学的事象

11.1.1.の～、11.1.2.の～のいずれにも該当しないが、研究組織内で共有すべき重要な情報と判断されるもの。

11.2. 担当医師の報告義務と報告手順

11.2.1. 報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに研究事務局代表医師に伝える。

11.3. 研究代表者/研究事務局の責務

11.3.1. 登録停止の必要性の有無の判断

担当医師から報告を受けた研究事務局は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止や共同研究者の招集を行い事例の検討を行う。

11.3.2. 倫理審査委員会への報告

研究事務局は、担当医から報告された有害事象が、「11.1. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究代表者に相談した上で、有害事象の発生を知り得てから 15 日以内に倫理審査委員会に文書で報告する。

11.3.3. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際しては、研究事務局は、有害事象報告を慎重に検討し、担当医からの報告漏れがないことを確認する。

12. 効果判定とエンドポイントの定義

12.1. 効果判定

サルベージ療法施行後と自己末梢血幹細胞移植後は以下の規準に従い、抗腫瘍効果を判定する。

Cheson らの規準を用いる。

12.2. 解析対象集団の定義

最終解析における集計・解析の対象集団を以下のように定義する。集計・解析結果の表示において、以下に示す集団から除外される症例がある場合は除外する理由とともに明記する。

12.2.1. 全登録例

「6.1. 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

12.2.2. 適格例

全登録例から、研究事務局の検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

12.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

12.3. エンドポイントの定義

12.3.1. 移植後2年の全生存率および無増悪生存率

全治療患者を分母として、治療開始後2年の時点での生存患者の割合を求める。また、全治療患者を分母として、治療開始後2年の時点での無増悪生存患者の割合を無増悪生存率とする。

(1). 全生存率(期間)Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。

追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

(2) 無増悪生存率(期間)Progression-free survival(PFS)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする。

毒性や患者拒否等の理由によるプロトコール治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。

増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。

再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

13. 統計的事項

13.1. 予定症例数

目標 20 例、最低 17 例を予定症例数とする。

13.2. 登録期間・追跡期間

登録期間は4年(但し予定症例数に達した時点で終了)、主たる解析終了後も副次的評価項目の評価目的にて登録終了後2年間を追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。

13.3. 試験の早期中止

13.3.1. 試験の一時中止規準

サルベージ療法施行に伴い Grade3 以上の予期しない非血液毒性の発生があった場合、また、自己末梢血幹細胞移植の治療関連毒性による移植後 100 日以内の早期死亡が3例以上発生した場合には試験を一時中止する。

13.3.2. 試験の中止または変更の決定

試験を一時中止した場合、研究事務局は共同研究者を招集する。その際、外部機関からHIVおよび造血幹細胞移植に関する各領域最低1名ずつの専門家の参加を求め、事例の詳細な検討を行い本試験の安全性を評価し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験の一部変更を行う場合には、研究事務局は倫理審査委員会に「プロトコール改正願い」を文書で提出する。委員会の承認を経て研究事務局は試験の一部を変更することができる。

13.4. 最終解析

データの解析は研究事務局で行う。

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後に全てのエンドポイントに対する解析を行う。

研究代表者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、今後の方針など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、研究事務局、共同研究者に提出する。

研究代表者の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

14. 倫理的事項

14.1. 患者およびドナーの保護

本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施する。

14.2. インフォームド・コンセント

14.2.1. 患者への説明

患者登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理委員会承認が得られた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

1) 病名、病期、推測される予後に関する説明

2) 本試験が臨床試験であること。

臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い

3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)

4) プロトコール治療の内容

薬品名、投与法、投与量、プロトコール治療全体の期間など。

5) プロトコール治療により期待される効果

期待される抗腫瘍効果、長期生存など。

6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について

合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について。

副作用を防ぐための万全の予防策はとるものの、致死的な合併症を完全に防ぐことはできないこと。サルベージ療法が無効な場合や移植術後の再発がありうること。

7) 費用負担と補償

治療にかかる費用は原則として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に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。

8) 代替治療法

現在の一般的治療法 (緩和医療も含む) 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。

9) 試験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

試験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。

10) 同意拒否と同意撤回

試験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。

ただし術前療法開始後の場合は、安全のために本プロトコールに記載された治療は継続されること。

11) 人権保護

氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること。

12) データの二次利用

施設責任者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 (メタアナリシスなど) 可能性があること。

13) 質問の自由

担当医および研究責任者、試験の研究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。

14.2.2. 同意の取得

説明を行った翌日以降、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、添付の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者が署名する。ただし、自署が不可能な場合に限り、代諾者による同意も可能とする。患者の同意書はそれぞれ専用のものを使用する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設担当者が保管する。原本はカルテに保管する。

14.3. プライバシーの保護と患者識別

個人のプライバシーは最大限に尊重され、患者個人名や住所などの個人を特定できる情報が外部に移動することはない。

施設内における患者識別はカルテ番号を用いるが、監査およびモニタリング等の目的で外部へデータを持ち出す際には申請番号など連結可能な方法で患者識別を行う。

学会報告、論文発表など外部へのデータ公表にあたっては、患者個人が特定される情報が必ず除外されることを確認する。

14.4. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患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。

14.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

本試験の実施に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が施設内の倫理審査委員会またはIRB(機関審査委員会: Institutional Review Board)で承認されなければならない。

14.6. プロトコルの内容変更について

プロトコル内容変更の際には、変更内容の実行に先だって「プロトコル改訂申請」を倫理委員会に提出し承認を得なければならない。

15. モニタリングと監査、記録等の保管

15.1. 定期モニタリング

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、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

15.1.1. モニタリングの項目

- 集積達成状況: 登録数-累積/期間別、全施設/施設別
- 適格性: 不適格例/不適格の可能性のある患者: 群別/施設別

- プロトコール治療中／治療終了の別、中止／終了理由：群別／施設別
- 治療前背景因子
- 重篤な有害事象
- 有害反応／有害事象
- プロトコール逸脱
- 全生存期間：全登録例
- その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

15.1.2. 有害事象の許容範囲

サルベージ療法における予期されるGrade3以内の治療関連毒性は許容範囲とする。

自己末梢血幹細胞移植については、通常、非HIV関連悪性リンパ腫に対する移植関連死亡が10%前後であり、本来HIV関連悪性リンパ腫の予後が極めて不良であることを考慮して20%を超えない範囲での治療関連死亡は許容されるとした。

15.1.3. プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として予め研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 違反 violation

原則として以下の複数項目に該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす affecting endpoint evaluation
- 担当医/施設に原因がある caused by investigator
- 故意または系統的 intentional or systematic
- 危険または逸脱の程度が著しい dangerous or extreme
- 臨床的に不適切である clinically inappropriate

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

3) 許容範囲 acceptable deviation

研究代表者/研究事務局で、事前にまたは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコール

ルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

15.2. 記録等の保管

患者の同意に関する記録、症例記録作成のための基礎データ(検査データ等)、倫理審査委員会の記録、試験薬の交付記録等、医療機関において作成された記録文書については、研究事務局責任者が適切に保管する。

試験実施計画書、試験総括報告書等については研究事務局責任者が、適切に保管する。保管期間は、試験の中止若しくは終了の後3年を経過した日まで適切に保存しなければならない。

17. 研究組織

17.1. 研究代表者

萩原将太郎

国立国際医療センター 血液内科 5階北病棟医長

17.2. 研究事務局

田沼順子

国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

17.7. プロトコール作成委員

立川夏夫

源河いくみ

萩原将太郎

谷村聡

田中勝

阿部泰尚

川畑公人

神村麻穂子

竹下昌孝

田沼順子

17.8. 共同研究者

立川夏夫 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 医療情報室長

岡慎一 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター長

菊池嘉 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 臨床研究開発部長

照屋勝治 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター病棟医長

湯永博之 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター専門外来医長

本田美和子、本田元人、田沼順子、矢崎博久、塚田訓久 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター

三輪哲義 国立国際医療センター 血液内科 第一内科医長

石塚直樹 国立国際医療センター 研究所 予防医学研究室長

18. 研究結果の発表

研究結果は、国内外の学会また学術雑誌にて論文発表を行う。

主たる公表論文は最終解析終了後に英文あるいは和文誌に投稿する。

19. 参考文献

1. Gabarre et al. Lancet 355:1071-1072,2000
2. Krishnan et al. Blood 105:874-878, 2005
3. Re A, et al. J Clin Oncol 21:4423-4427, 2003
4. 厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HAART時代の日和見合併症に関する研究 平成 17 年度 総括・分担研究報告書

20. 付表

付表1. ECOG performance status

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等に振舞える。
1	軽度の症状があり、肉体運動は制限を受けるが、歩行・軽労働・坐業はできる。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に介助が要ることもある。日中の 50%以上は起居している。
3	身の回りのことはある程度できるが、しばしば介助が要り、日中の 50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助が要り、終日就床している。

この基準は全身状態の指標であり、局所状態で活動性が制限されている場合は臨床的に判断する。