

## 10. 有害事象の報告

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。

報告書式は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先:厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX:03-3508-4364。書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第 255 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>)にもとづく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、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。

### 10.1. 報告義務のある有害事象

#### 10.1.1. 急送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急送報告の対象となる。

##### ①プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる。

(「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)

##### ②予期されない Grade4 の非血液毒性(CTCAE V3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7.2. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていない Grade4 の非血液毒性。

プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

#### 10.1.2. 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。

①～④のすべてプロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを通常報告の対象とする。

##### ①最終プロトコール治療日から 31 日以降で、プロトコー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。明らかな原病死は該当しない。

##### ②予期される Grade4 の非血液毒性(CTCAE V3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7.2. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されている Grade4 の非血液毒性。

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。

※ 有害反応ではなく疾患の合併症として Grade4 相当の有害事象が予期されており、治療により管理可能で「生命を脅かさない」と判断できる場合(例:小細胞肺癌での他に合併症のない Grade4 低ナトリウム血症など)は、その有害事象が通常報告の対象とならないことをここに明記する。

##### ③予期されない Grade3 の有害事象

「7.2. 予期される有害反応」に記載されていない Grade3 相当の有害事象

##### ④その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の①～③のいずれにも該当しないが、研究グループや全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの 永続的または顕著な障害(MDS、二次がんなどを除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

※ MDS、二次がんなどは通常報告から除外し、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

### 10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

#### 10.2.1. 急送報告

急送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。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなけ

ればならない。

#### 1 次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「JCOGAE/AR/ADR 急送 1 次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付および電話連絡を行う。

#### 2 次報告:

さらに施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した患者報告(A4 自由書式)を別紙として作成し、両者を有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は原則として、剖検報告書も速やかに送付すること。

#### 10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。

### 10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

#### 10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(JCOG データセンターと全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

#### 10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は研究代表者に報告し相談の上、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから 15 日以内に効果・安全性評価委員会(委員会事務局宛)に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「JCOGAE/AR/ADR 急送 1 次報告書」および「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)などを含めること。また、10.1.1 ①の 30 日以内の死亡、10.1.2. ①の 31 日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、10.1.2.②予期される Grade4 の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の「II 有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

#### 10.3.3. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書にて通知する。

#### 10.3.4. 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研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

#### 10.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会で承認された手順に従って報告内容を審査・検討し、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 JCOG 代表者に文書で勧告する。



## 11. 効果判定とエンドポイントの定義

### 11.1. 効果判定

腫瘍縮小効果判定には JCOG リンパ腫グループ「非ホジキンリンパ腫に対する腫瘍縮小効果判定規準」(Cheson らの「NHL の効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート」[Cheson, 2007 #82]に準じた JCOG 版判定規準)を、原著の改訂[Cheson, 1999 #83]にあわせて改訂した本章の判定規準を用いる。

#### 11.1.1. 効果判定の方法

- (1) 効果判定の規準(比較対照)とする治療前評価(11.1.4. に後述)は、原則として登録前の評価・検査項目を用いるが、登録後治療開始前に行った検査結果が登録前と異なる場合には治療前の検査結果を治療前評価に用いる。
- (2) 「導入療法後 re-staging (8.4.1.)」により、寛解導入療法全 6 コースの終了後、大量化学療法(LEED 療法)開始前で R-CHOP 療法最終コース開始日より 3-4 週目(day15~day28) CHASER 療法最終コース開始日より 4-5 週目(day22~day35)に、総合効果(Overall Response)(11.1.6. に後述)を判定する。総合効果は、標的病変・節性非標的病変・節外性非標的病変、骨髄浸潤、新病変出現の有無、PET または PET/CT により評価し、CR, PR, SD, PD, NE のいずれかに判定する。効果の判定日は、CRF 記載を行った日ではなく、効果判定に用いた検査のうち最も遅くに行われた検査の検査日とする。
- (3) 「治療完了後 re-staging (8.4.2.)」により、移植日(day 0)から起算して、day28~day56 に、総合効果(Overall Response)(11.1.6. に後述)を判定する。総合効果は、標的病変・節性非標的病変・節外性非標的病変、骨髄浸潤、新病変出現の有無、PET または PET/CT により評価し、CR, PR, SD, PD, NE のいずれかに判定する。効果の判定日は、CRF 記載を行った日ではなく、効果判定に用いた検査のうち最も遅くに行われた検査の検査日とする。
- (4) Involved field radiotherapy 施行患者においては、放射線照射終了後2ヶ月時点で、再度 PET により効果判定を行う。
- (5) 標的病変(11.1.4-3)に後述)についてはそれぞれの CT 画像上の最大径(長径)とこれに直角に交わる最大横径(短径)を測定し、その二方向積および二方向積和(11.1.5. に後述)をカルテと CRF に記録する。
- (6) 「原病の増悪」または「プロトコル治療中の死亡」以外の理由によるプロトコル治療中止例では、可能な限りその時点で「導入療法後 re-staging」や「治療完了後 re-staging」に従った効果判定を行い CRF に記載する。「導入療法後 re-staging」および「治療完了後 re-staging」以外の時期の臨床的増悪によるプロトコル治療中止例では re-staging は行わなくてよい。
- (7) 有害事象による治療変更を除く、プロトコル治療中の治療継続可否の判断は、自他覚症状、検査値異常、理学的所見、画像診断などから総合的に行う(効果判定における PD は必ずしも治療中止を意味しない)。
- (8) プロトコル治療完了または中止後の総合効果が CR の場合は無治療で経過観察し、8.4.3. に従い「追跡 re-staging」を行う。
- (9) 「導入療法後の CR 割合および奏効割合」と「CR 割合および奏効割合」の算出に用いる総合効果は以下のとおりとする。「導入療法後の CR 割合および奏効割合」については、導入療法終了例では「導入療法後 re-staging」での総合効果を用いる。増悪または死亡以外のプロトコル治療中止例で「導入療法後 re-staging」に従った re-staging が行えた場合はその総合効果を用い、中止後の効果判定が行えなかった場合は総合効果 NE とする。同様に「CR 割合および奏効割合」については、プロトコル治療完了例では「治療完了後 re-staging」での総合効果を用いる。増悪または死亡以外のプロトコル治療中止例で「治療完了後 re-staging」に従った re-staging が行えた場合は、その総合効果を用い、中止後の効果判定が行えなかった場合は総合効果 NE とする。増悪または原疾患による死亡によるプロトコル治療中止例の総合効果はいずれの場合も PD とする。

#### 11.1.2. リンパ腫病変の定義

- 1) ベースラインの CT 断画像、PET(PET/CT)陽性像もしくは細胞診・組織診などにて、臨床的にリンパ腫が浸潤していると判断される病変を「リンパ腫病変」とする。
- 2) 複数のリンパ節が癒合して一塊となっているものは Cheson らの規準原著では「リンパ節塊(lymph node mass)」と呼んで区別しているが、ベースラインでは 1 個のリンパ腫病変が複数のリンパ腫病変が融合したものかどうかの区別は困難なことがあるため、本試験では区別しない。複数のリンパ節が融合したリンパ腫病変が存在する場合には、特に治療前評価において、できるだけ一塊として長径を測定する。融合したリンパ腫病変が治療開始



後に複数のリンパ節に分離した場合、二方向積和の算出においては分離したリンパ節それぞれの二方向積の和を足し合わせる。

### 11.1.3. 測定可能病変の定義

以下の 1)、2)、3)のすべてを満たす病変を測定可能病変とする。

- 1) CT による画像診断上リンパ腫病変と診断されるリンパ節(節性病変)または節外臓器の結節性腫瘍(節外性病変)である
- 2) CT 断面像にて直交する 2 方向で明確に測定可能である
- 3) CT 断面像にて長径が 1.5cm 以上である

- ・ 上記のいずれかひとつでも満たさない病変を測定不能病変とする。
- ・ 腫瘍径の測定には CT フィルムを用い、3 次元構築画像による冠状断や矢状断画像における頭尾側方向の径は用いない(測定に MRI は用いない)。
- ・ 生検または手術により消失した病変も病期診断のうえでは病変存在部位とするが、測定可能病変とはしない。(CRF 治療前報告 3 の“備考”欄に生検により消失した病変を記載する。)

### 11.1.4. 治療前評価(ベースライン評価)

#### 1) CT

(ア) 1cm 以下のスライス幅の頭・胸・腹・骨盤・鼠径部 CT にて、病変の存在部位、サイズの評価を行う。造影 CT を原則とするが、造影剤に過敏反応歴のある患者では単純 CT を許容する。眼付臓器の腫瘍性病変が治療開始前であった時には眼部を含む CT を撮影する。上腕・滑車上部・膝窩リンパ節領域(付表 7 参照)にリンパ腫病変と判断されるリンパ節を触知した場合、それが標的病変となる可能性がある場合には、同部の CT を施行する。全経過を通じて同じスライス幅で行う。

(イ) re-staging の際には治療前と同じ方法を用いる。

#### 2) PET または PET/CT

(ア) PET または PET/CT にて FDG の異常集積の評価を行う。

(イ) FDG の異常集積の有無の判定に際しては、以下の生理的集積と混同しないよう注意する。

- ① 集積の強い部位= 脳、腎臓・膀胱(尿排泄のため)
- ② さまざまな程度で集積する部位= 唾液腺、扁桃、咽頭リンパ節・肺門リンパ節(通常左右対称)、心臓、大血管、肝臓、胃、脾臓、大腸、精巣、筋肉
- ③ しばしば集積する部位= 甲状腺、乳房、子宮、卵巣、骨髄、胸腺、褐色脂肪

(ウ) 骨髄における FDG の集積にて骨髄浸潤が疑われる場合も、FDG の集積のみで骨髄浸潤陽性とはせず、骨髄穿刺あるいは骨髄生検による確定を必須とする。ただし、将来的に PET による病期診断・効果判定の有用性を検討するために、骨髄における FDG の集積の有無はカルテに記録しておく。

(エ) 本試験の対象は治療前の PET または PET/CT にて、ほとんどの例で病変に異常集積が認められる(PET 陽性)と予想されるが、中には治療前の PET または PET/CT で異常集積が認められない(PET 陰性)場合もあると思われる。

#### 3) 標的病変(Target lesions)の選択と SPD の計算

(ア) 測定可能病変のうち、節性病変か節外性病変かを問わず、以下の選択規準に従って最大 6 個までの病変を選択して標的病変とする。測定可能病変が 6 個を超える場合は、6 個選択する。6 個以下の場合は、すべての測定可能病変を選択する。

(イ) 測定可能病変のうち、節性病変か節外性病変かを問わず CT 断面上、長径の大きい順に、長径が同じ場合は短径の大きい順に最大 6 個まで選択し、GRF へは頭一尾の順で TL1 から TL6 へ記入する。

(ウ) 選択した標的病変すべてについて、それぞれ長径と短径(cm)を測定し、両者の積(二方向積 cm<sup>2</sup>)を求め、すべての標的病変の二方向積の和(cm<sup>2</sup>)を「二方向積和(11.1.5. に後述)」とする。

#### 4) 非標的病変(Non-target lesions)の評価

(ア) 測定不能病変および標的病変に選ばれなかったリンパ腫病変を「非標的病変」とする。

(イ) 非標的病変は節性の非標的病変(節性非標的病変)と節外性の非標的病変(節外性非標的病変)に分ける。「リンパ腫病変」と判断されれば、長径 1.5cm 未満のリンパ節病変も節性非標的病変とする。

(ウ)「節性非標的病変」は、リンパ節領域(付表 7 参照)ごとにリンパ腫病変の「あり」/「なし」のみ評価し、記録する。標的病変に選択されなかった脾の結節性腫瘍は節性非標的病変とする。

(エ)「節外性非標的病変」は、節外臓器部位ごとに「あり」/「なし」のみ評価し、記録する。標的病変に選択されなかった肝または腎の結節性腫瘍は節外性非標的病変とする。

#### 5) 骨髄浸潤の評価

(ア) 骨髄穿刺もしくは骨髄生検による骨髄浸潤の有無は以下のいずれかに分類する。

1) 陽性 (positive): 明らかな異型細胞浸潤、構築異常などの悪性所見あり。

2) 陰性 (negative): リンパ球集簇がないか、あってもごく少数。

(イ) フローサイトメトリ検査によって検出される程度のわずかな(単核球の 2%未満)B 細胞のクローンに伴うが組織学的に腫瘍浸潤を認めない場合は、陰性とする。

(ウ) PET・PET/CT にて脊椎などに FDG の集積が認められる場合も、骨髄穿刺あるいは生検が陰性の場合は、骨髄浸潤は「陰性」と判定する。

#### 6) 消化管病変の評価

内視鏡にて浸潤が疑われる上部・下部消化管の病変(潰瘍性病変、隆起性病変など)を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。リンパ腫病変と判断された場合、節外性非標的病変とする。

#### 11.1.5. 評価項目ごとの効果判定

本試験では効果判定は、「導入療法後 re-staging」と「治療完了後 re-staging」の 2 回行う。

##### 1) 標的病変の二方向積和(Sum of the Products of the Greatest Diameters; SPD)の縮小率と増大率

SPD は各標的病変の二方向積を全標的病変について合計したものである。

SPD の縮小率および増大率は以下の式により算出する。

$$\text{SPD の縮小率} = \frac{\text{治療前の SPD} - \text{評価時の SPD}}{\text{治療前の SPD}} \times 100\%$$

(縮小している場合)

$$\text{SPD の増大率} = \frac{\text{評価時の SPD} - \text{最小の SPD}}{\text{最小の SPD}} \times 100\%$$

(増大している場合)

##### 2) PET または PET/CT の判定

- standard uptake values (SUV)は、体格、撮影までの時間、血糖値、画像処理方法、部分容積効果、関心領域の設定などの様々な要素により影響を受けるため、一般的な SUV 値の正常閾値を設定することは困難であり、PET または PET/CT 陽性か否かの判断は視覚的に行う。
- 生理的集積部位[11.1.4. 参照]については、FDG の集積のみでリンパ腫病変(=PET 陽性と判定)としない。リンパ腫病変を疑う集積の場合は、視触診、CT、MRI、超音波検査、内視鏡、生検などを行い、病変かどうかを判断する。消化管病変に対しては内視鏡により必ず生検を施行する。他の画像診断で病変の残存の有無が確定できない場合には、生検で確認する。
- 生理的集積部位以外に集積を認める場合も、炎症性疾患、良性腫瘍、化学療法後や G-CSF 投与後の骨髄過形成などの病態により FDG の集積がみられる場合もあるため、偽陽性を疑うときには、視触診、CT、MRI、超音波検査、内視鏡、生検などを行い、リンパ腫病変かどうかを判断し、リンパ腫病変の集積と判断される場合に PET 陽性と判定する。
- 治療前評価で縦隔に bulky mass を認め、治療終了後に CT で腫瘍が残存した場合、thymic hyperplasia、縦隔リンパ節の非特異的炎症や肺炎などにより FDG の集積がみられる場合が、多ければ 40%程度あることが指摘されている<sup>48,49,50)</sup>。治療終了後 re-staging の際に PET または PET/CT で集積を認め視覚的に陽性と判断された場合でも偽陽性の可能性も念頭において、後治療を行うか否かの判断は慎重に行わなければならない。無治療経過観察すると判断した場合は、CT で腫瘍の増大の有無を慎重に経過観察することが望まれる。

以上を踏まえ、効果判定における PET または PET/CT の評価を以下のいずれかに分類する。

- PET 陰性: PET または PET/CT と、必要な確認検査の結果からリンパ腫病変が存在しないと判断される。
- PET 陽性: PET または PET/CT と、必要な確認検査の結果からリンパ腫病変が存在すると判断される。



## 3) 節性標的および節性非標的病変の判定

すべての節性標的および節性非標的病変の評価に基づき、以下のいずれかに分類する。

## ①節性標的病変

## 【治療前評価でPET陽性的の場合】

- 1) 「正常」:PET陰性。さらに組織診・細胞診を行った場合は、その結果も陰性。
- 2) 「再腫大」:一度「正常」となった節性標的病変が、その後再び「正常」の定義を満たさなくなった場合

## 【治療前評価でPET陰性的の場合】

2回の効果判定では、「PETまたはPET/CT」の判定結果の如何によらず、以下のように判定する。

- 1) 「正常」:いずれのリンパ節領域にも長径が1.5cm以上のリンパ節がない。
- 2) 「再腫大」:一度正常化した節性標的病変の長径が再度1.5cm以上になる。

## ②節性非標的病変

## 【治療前評価でPET陽性的の場合】

- 1) 「正常」:PET陰性。さらに組織診・細胞診を行った場合は、その結果も陰性。
- 2) 「非増大」:正常化していないひとつ以上の節性非標的病変があり、かつそれ以前に比して明らかに増大した節性非標的病変がない。「明らかな増大」は長径で50%以上の増大を目安とするが、計測は必須とはしない。
- 3) 「増大」:それ以前に比して明らかに増大した節性非標的病変がある。
- 4) 「評価不能」:評価ができないリンパ節領域がある。

## 【治療前評価でPET陰性的の場合】

- 1) 「正常」:治療前評価で長径1.5cm以上であった節性非標的病変が、すべて長径が1.5cm未満になり、治療前評価で長径1.5cm未満であった節性非標的病変がすべて長径1.0cm未満になる。組織診・細胞診を行った場合は、その結果が陰性。
- 2) 「非増大」:正常化していないひとつ以上の節性非標的病変があり、かつそれ以前に比して明らかに増大した節性非標的病変がない。「明らかな増大」は長径で50%以上の増大を目安とするが、計測は必須とはしない。
- 3) 「増大」:それ以前に比して明らかに増大した節性非標的病変がある。
- 4) 「評価不能」:評価ができないリンパ節領域がある。

## 4) 節外性標的および節外性非標的病変の判定

## ①節外性標的病変

## 【治療前評価でPET陽性的の場合】

- 1) 「消失」:PET陰性。さらに組織診・細胞診を行った場合は、その結果も陰性。
- 2) 「再出現」:一度消失した節外性標的病変の再出現。

## 【治療前評価でPET陰性的の場合】

- 1) 「消失」:節外性標的病変がすべて消失、または治療前評価時から節外性標的病変が存在しない。内視鏡下に認められた病変が消失し、生検にてリンパ腫細胞の浸潤が認められない。または、内視鏡下に認められていた隆起性病変や潰瘍痕が残存していても、生検ではリンパ腫細胞の浸潤は認められない。
- 2) 「再出現」:一度消失した節外性標的病変の再出現。

## ②節外性非標的病変

## 【治療前評価でPET陽性的の場合】

- 1) 「消失」:PET陰性。さらに組織診・細胞診を行った場合は、その結果も陰性。
- 2) 「非増大」:ひとつ以上の節外性非標的病変があり、かつ明らかに増大した節外性非標的病変がない。「明らかな増大」は長径で50%以上の増大を目安とするが、計測は必須とはしない。内視鏡下に認められた病変が、肉眼上明らかに悪化していない場合には、生検によるリンパ腫細胞浸潤の確定は必須としない。
- 3) 「増大」:明らかに増大した節外性非標的病変がある。
- 4) 「評価不能」:評価ができない節外性非標的病変がある。

## 【治療前評価でPET陰性的の場合】

- 1) 「消失」:節外性非標的病変がすべて消失、または治療前評価時から節外性非標的病変が存在しない。内視鏡下に認められた病変が消失し、生検にてリンパ腫細胞の浸潤が認められない。または、内視鏡下に認められていた隆起性病変や潰瘍痕が残存していても、生検でリンパ腫細胞の浸潤が認められない。
- 2) 「非増大」:ひとつ以上の節外性非標的病変があり、かつ明らかに増大した節外性非標的病変がない。「明らかな増大」は長径で50%以上の増大を目安とするが、計測は必須とはしない。内視鏡下に認められた病変が、肉眼上明らかに悪化していない場合には、生検によるリンパ腫細胞浸潤の確定は必須としない。

- 3) 「増大」: 明らかに増大した節外性非標的病変がある。
  - 4) 「評価不能」: 評価ができない節外性非標的病変がある。
- ・ 骨髄浸潤は節外性非標的病変に含めない。
  - ・ 治療前評価で消化管病変が存在した場合、内視鏡検査は他の評価項目により総合評価が CR となる可能性が生じた場合のみ行う。

#### 5) 骨髄浸潤の判定

治療開始後の骨髄穿刺もしくは骨髄生検による骨髄浸潤の有無の評価は、治療前評価で「陽性」であった例で、PET 陰性であれば総合効果が CR となる可能性が生じた場合のみ行う。それ以外の場合は直前の骨髄浸潤の判定をそのまま適用する。判定の区分は治療前評価と同じ、「陽性」「陰性」を用いる。

- 1) 陽性 (positive): 明らかな異型細胞浸潤、構築異常などの悪性所見あり。
  - 2) 陰性 (negative): リンパ球集簇がないか、あってもごく少数。(11.1.4.5)再掲
- ・ 臨床経過と合わない血球減少が認められた場合や末梢血にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現など、骨髄浸潤が疑われる時にも必ず評価する。
  - ・ 骨髄浸潤で「陰性」と判定されていたものが、以後の判定で「陽性」となった場合は「陽性化」としてあつかう。

#### 6) 新病変出現の判定

- 1) 新病変あり: 治療前評価では認められなかった部位に新たに病変が出現した。
- 2) 新病変なし: 新たな病変の出現がない。

PET または PET/CT での FDG の集積のみで新病変とはせず、集積部位の視触診、CT、MRI、超音波検査、内視鏡、生検などの他の方法により確認すること。

#### 11.1.6. 総合効果 (Overall Response) の判定規準

総合効果 (Overall Response) は、「導入療法後 re-staging (8.4.1.)」「治療完了後 re-staging (8.4.2.)」にて、

- (1) PET または PET/CT の判定
- (2) 節性標的病変の判定
- (3) 節外性標的病変の判定
- (4) 標的病変の SPD (二方向積和) の判定
- (5) 節性非標的病変の判定
- (6) 節外性非標的病変の判定
- (7) 骨髄浸潤の判定
- (8) 新病変の判定

の組合せから次表に従って判定する。



## 効果判定規準 (overall response)

表 11.1.6-1 治療前評価で PET 陽性の場合

総合効果		評価項目					
		標的病変		非標的病変		骨髄浸潤	新病変
		節性	節外性	節性	節外性		
効果判定で PET 陰性の場合							
①	CR	いかなる腫瘍の残存も問わない。但し CT 検査は必須				陰性	なし
②	PR	いかなる腫瘍の残存も問わない。但し CT 検査は必須				陽性	なし
効果判定で PET 陽性の場合							
②'	PR	正常	消失	正常	消失	問わない	なし
②''	PR	SPD の 50%以上縮小		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない	なし
③	SD	SPD の 50%未満の縮小 かつ 50%未満の増大		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない	なし
効果判定で PET 陽性の場合、以下のいずれか 1 項目でも満たした場合							
④	PD	SPD の 50%以上増大または 節外性標的病変の再出現		増大 or 再腫大	増大 or 再出現	陽性化 (効果判定の PET 陰性の場合 も)	あり (効果判定の PET 陰性の場合も)
効果判定で PET 陰性と判定された後、次の効果判定で PET 陽性と判定された場合							
④'	PD	他の評価項目の判定結果によらず PD と判定					

表 11.1.6-2 治療前評価で PET 陰性の場合 (効果判定時の PET 判定の結果に関わらず以下のように判定)

総合効果		評価項目					
		標的病変		非標的病変		骨髄浸潤	新病変
		節性	節外性	節性	節外性		
①'	CR	正常	消失	正常	消失	陰性	なし
②''	PR	SPD の 50%以上縮小		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない	なし
③'	SD	SPD の 50%未満の縮小 かつ 50%未満の増大		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない	なし
以下のいずれか 1 項目でも満たした場合に PD と判定する							
④''	PD	SPD の 50%以上増大または節外 性標的病変の再出現		増大 or 再腫大	増大 or 再出現	陽性化	あり

上記の項目のいずれかでも評価不能であれば総合効果は「評価不能 not evaluable (NE)」とする。  
上表のロジックを総合効果毎に表現すると以下のようになる。

## 完全奏効 (Complete Response; CR)

【治療前評価で PET 陽性、効果判定時に PET 陰性の場合】

- 1) 骨髄浸潤陰性である。CT 上いかなる腫瘍の残存も問わない。(表①)

【治療前評価で PET 陰性の場合】

以下のすべてを満たす。(表①')

- 1) 節性標的病変がすべて正常。  
2) 節外性標的病変がすべて消失。



- 3) 節性非標的病変がすべて正常。
- 4) 節外性非標的病変がすべて消失。
- 5) 治療前評価で骨髄浸潤が陽性であった場合、骨髄浸潤が陰性。治療前評価で骨髄浸潤が陰性であった場合には骨髄検査は必須ではないため「陰性」とする。
- 6) 新病変の出現がない

#### 部分奏効 (Partial Response; PR)

##### 【治療前評価で PET 陽性、効果判定時に PET 陰性の場合】

骨髄陽性である。CT 上いかなる腫瘍の残存も問わない。(表②)

##### 【治療前評価・効果判定時でともに PET 陽性の場合】

以下のすべてを満たす。(表②')

- 1) 節性標的病変がすべて正常。
- 2) 節外性標的病変がすべて消失。
- 3) 節性非標的病変がすべて正常。
- 4) 節外性非標的病変がすべて消失。
- 5) 骨髄浸潤は問わない(未検でも可)。
- 6) 新病変の出現がない。

##### 【治療前評価・効果判定時でともに PET 陽性か、ともに PET 陰性の場合】

以下のすべてを満たす。(表②'', ②''')

- 1) 標的病変の SPD がベースラインに比して 50%以上減少(縮小)。
- 2) 節性非標的病変がすべて正常または非増大。
- 3) 節外性非標的病変がすべて消失または非増大。
- 4) 骨髄浸潤は問わない(未検でも可)。
- 5) 新病変の出現がない。

#### 安定 (Stable Disease; SD)

PR 未満の効果があるが、PD ではない。(表③, ③')

#### 進行 (Progressive Disease; PD)

##### 【治療前評価・効果判定時でともに PET 陽性の場合】

以下のいずれかを満たす場合は進行(PD)とする。(④)

- 1) 標的病変の SPD が最小の SPD から 50%以上増大、または節外性標的病変の再出現。
- 2) 節性非標的病変が明らかに増大(目安は長径の 50%以上の増大)、または再腫大。
- 3) 節外性非標的病変が明らかに増大(目安は長径の 50%以上の増大)、または再出現。
- 4) 陰性化していた骨髄浸潤の陽性化。
- 5) 新病変の出現。

ただし、4)、5)については効果判定時の PET が陰性の場合も PD と判定する。

##### 【効果判定で PET 陰性と判定された後、次の効果判定で PET 陽性と判定された場合】

各評価項目の判定結果によらず PD と判定する。(④')

ただし、「PET 陽性」の判定には、必要とされる追加の検査でリンパ腫病変の存在が確認されていること。

##### 【治療前評価で PET 陰性の場合】

以下のいずれかを満たす場合は進行(PD)とする。(④'')

- 1) 標的病変の SPD が最小の SPD から 50%以上増大、または節外性標的病変の再出現。
- 2) 節性非標的病変が明らかに増大(目安は長径の 50%以上の増大)、または再腫大。
- 3) 節外性非標的病変が明らかに増大(目安は長径の 50%以上の増大)、または再出現。
- 4) 陰性化していた骨髄浸潤の陽性化。
- 5) 新病変の出現。

以上の総合効果の判定を、PET 判定の推移とともにまとめると図 11.1.6 のような総合効果の変動に整理される。

補足 1: 問診、理学所見、血液検査などに基づいて臨床的に判断された原病の悪化を「増悪 (progression)」と呼び、効果判定規準に基づいて判定する効果としての「PD」とは区別する。病状の悪化による治療変更の意思決定は、増悪の判断に基づいて行う。もし PD が増悪と同義と判断されるならば、当然後治療を考慮する。

補足 2: 「再発」は、CR 後の増悪を指す。再発の判定には上記の表は用いない。

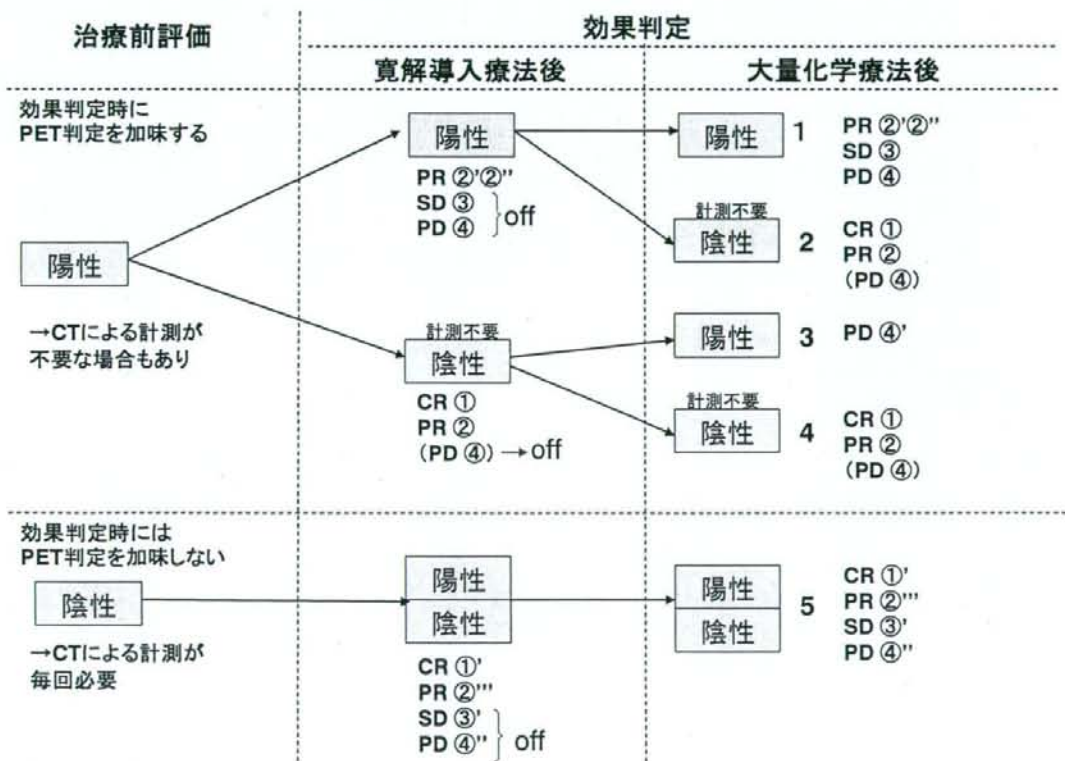
補足 3: 治療前と効果判定 (導入療法後 re-staging および治療完了後 re-staging) においては全例で必ず PET を施行する。追跡中 re-staging では PET は不要である。

補足 4: PET 陰性の場合、標的病変の測定は不要であっても、CT は必ず施行する。

補足 5: 骨髄の評価は、治療前評価で「陽性」であった例で、PET 陰性であれば総合効果が CR となる可能性が生じた場合のみ行う。

図 11.1.6.

## PET判定に基づいた総合効果の場合分け





## 11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

最終解析や中間解析における有効性の endpoint の解析には「全適格例」を用い、安全性(毒性・有害事象)の解析には「全治療例」を用いる。ただし、定期モニタリングの集計においては、不適格の判定、プロトコル治療実施の有無についての情報の確実性に欠けるため、全登録例を用いる。

### 11.2.1. 全登録例

「5.1.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。

### 11.2.2. 全適格例

全登録例から、グループで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。担当医・施設コーディネーター・研究責任者・研究事務局のみの判断による「不適格例」は不適格例としない。グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、JCOG データセンターが研究事務局の了解の上で、「全適格例」に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

### 11.2.3. 病理中央診断適格例

全適格例のうち、病理中央診断にても適格と判断された集団を、病理中央診断適格例とする。

### 11.2.4. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「治療例」とする。プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と、安全性の集計からその「治療非施行例」を除くかどうかは JCOG データセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。

## 11.3. エンドポイントの定義

### 11.3.1. 無増悪生存期間(Progression-free survival:PFS)

登録日を起算日として、初めて増悪または再発(以下増悪/再発)と判断された日か、あらゆる原因による死亡日のうち最も早い日までの期間。

- 「増悪progression」・「再発relapse」は、CTなどの画像診断で確認できるものと、それらの画像診断検査では確認できない原病による病状の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。治療終了後の観察期間において、LDHなどの腫瘍に関連するような検査値の上昇のみの所見では増悪/再発とせず、CTなどの画像診断で増悪/再発を確認した場合や、原病による病状の悪化などの臨床的な判断をもって増悪/再発とする。
- 増悪/再発と判断されていない生存例では増悪/再発がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日:入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日のうち最も新しい日)をもって打ち切りとする。
- 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例やCR以外の治療完了例で、後治療として他の治療が行われた場合もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止日や後治療開始日はイベントとも打ち切りとしない。
- 増悪/再発の診断がなんらかの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」が得られた検査の「検査日」をもってイベントとする。なお、PETの所見のみで増悪/再発と確定はせずに、必ずCT・MRI・レントゲンや生検などによる他の追加検査にて「確診」を得る。生検や各種画像診断によらず臨床的に増悪/再発と判断した場合は増悪/再発と判断した日をもってイベントとする。
- 増悪/再発の確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床的に増悪/再発と診断し得た場合は臨床診断日をもってイベントとする。臨床的には増悪/再発と診断し得ず生検病理診断によって増悪/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。
- 無増悪生存曲線の推定には Kaplan-Meier 法を用い、無増悪生存割合の区間推定には Greenwood の公式を用いる。

## 11.3.2. 2年および5年無増悪生存割合(2-year and 5-year progression-free survival: 2Y- and 5Y- PFS)

無増悪生存曲線から2年無増悪生存割合および5年無増悪生存割合を求める。

## 11.3.3. 全生存期間(overall survival: OS)

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を全生存期間とする。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。全生存曲線の推定にはKaplan-Meier法を用い、全生存割合の区間推定にはGreenwoodの公式を用いる。

## 11.3.4. 2年および5年生存割合(2-year and 5-year overall survival: 2Y- and 5Y-OS)

全生存曲線から2年生存割合および5年生存割合を求める。

## 11.3.5. 完全奏効割合(Complete response rate: CR割合)

全適格例数を分母として、re-stagingにおける総合効果がCRである患者数を分子とする割合を完全奏効割合とする。区間推定には、二項分布に基づく正確(exact)な信頼区間を用いる。

プロトコール治療(R-high-CHOP/CHASER/LEED療法)全体の完全奏効割合は、大量化学療法(LEED療法)終了後初めてのre-staging(治療完了後re-staging)における総合効果を用いて求め、寛解導入療法(R-high-CHOP/CHASER療法)の完全奏効割合は、大量化学療法開始前に行うre-staging(導入療法後re-staging)における総合効果を用いて求める。

## 11.3.6. 奏効割合(Overall response rate: ORR)

全適格例数を分母として、re-stagingにおける総合効果がCR、PRのいずれかである患者数を分子とする割合を奏効割合とする。区間推定には、二項分布に基づく正確(exact)な信頼区間を用いる。

プロトコール治療(R-high-CHOP/CHASER/LEED療法)全体の奏効割合は、大量化学療法(LEED療法)終了後初めてのre-staging(治療完了後re-staging)における総合効果を用いて求め、寛解導入療法(R-high-CHOP/CHASER療法)の奏効割合は、大量化学療法開始前に行うre-staging(導入療法後re-staging)における総合効果を用いて求める。

## 11.3.7. 有害事象発現割合

プロトコール治療の一部以上が施行された患者(全治療例)を対象として、R-high-CHOP療法、CHASER療法、LEED療法それぞれ、およびプロトコール治療全体で、以下の有害事象の頻度を求め、それぞれGrade3以上の有害事象の発現割合、Grade4の有害事象の発現割合を求める。

以下の項目より各治療の該当項目

- 1) アレルギー/免疫:アレルギー反応
- 2) 血液/骨髄:ヘモグロビン、白血球、リンパ球減少、好中球、血小板
- 3) 不整脈:伝導異常-I度房室ブロック-II度房室ブロックMobitz I型-II度房室ブロックMobitz II型-III度房室ブロック、心機亢進、QTc延長、上室性不整脈-心房細動・心房粗動・心房性頻拍/発作性心房性頻拍・結節性/接合部性・洞性不整脈・洞性徐脈・洞性頻脈・上室性期外収縮、心室性不整脈-二段脈・心室性期外収縮・トルサデポアン型・心室頻拍
- 4) 心臓全般:心臓虚血/心筋梗塞、高血圧、低血圧、左室拡張機能不全、左室収縮機能不全、心筋炎、心嚢液(非悪性)、心膜炎、心臓全般-その他-浮腫
- 5) 全身症状:発熱(G3以上の好中球減少なし)、体重減少、体重増加
- 6) 皮膚科/皮膚:脱毛、色素沈着、爪の変化、皮疹、ざ瘡
- 7) 内分泌:副腎機能不全、クッシング徴候
- 8) 消化管:食欲不振、粘膜炎(診察所見)-口腔 粘膜炎(診察所見)-咽頭、悪心、嘔吐、便秘、下痢、胃炎、脱水、痙攣性イレウス、味覚変化、消化管潰瘍-胃・十二指腸
- 9) 出血:泌尿生殖器出血-膀胱、消化管出血-十二指腸・胃・結腸、点状出血
- 10) 感染:G3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)、G3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-結腸・血液・末梢神経・肺(肺炎)・尿路-細分類不能、G0-2の好中球減少を伴う感染-結腸・血液・末梢神経・肺(肺炎)・尿路-細分類不能、G2以上のリンパ球減少を伴う日和見感染、感染-その他(具体的に)
- 11) 代謝/臨床検査値:ビリルビン、低アルブミン血症、AST、ALT、低ナトリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、クレアチニン、コレステロール、GGT、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症



- 12) 筋骨格/軟部組織:骨折、骨壊死
- 13) 神経:不随意運動、神経障害:運動性、神経障害:感覚性、錯乱、脳症、白質脳症、気分変動・興奮・鬱、痙攣
- 14) 眼球/視覚:白内障
- 15) 疼痛:疼痛-神経痛/末梢神経・骨・四肢・関節・筋肉
- 16) 肺/上気道:呼吸困難、肺炎、肺線維症、吃逆、低酸素血症、胸水(非悪性)
- 17) 腎/泌尿生殖器:腎不全
- 18) 症候群:腫瘍崩壊症候群
- 19) 血管:末梢動脈虚血、静脈炎、血栓症/血栓/塞栓

### 11.3.8. 重篤な有害事象発現割合

プロトコル治療の一部以上が開始された患者数(全治療例)を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

- 1) プロトコル治療期間中、あるいは最終治療日から30日以内のすべての死亡。  
(死因は治療との因果関係を問わない)
- 2) 最終化学療法日から31日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。
- 3) Grade 4 の非血液毒性(血液/骨髄区分の有害事象を除く)。

### 11.3.9. 二次がん発生割合

全適格例数を分母として、登録後に一つ以上の異時性重複がんが発生した患者数を分子として二次がん発生割合とする。

## 12. 統計的事項

### 12.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる目的は、bulky II期、III期、IV期のDLBCL患者に対して本治療法が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価することである。

主たる解析は、グループの検討により確定した不適格例を除く「全適格例」を対象として、Kaplan-Meier法に基づく無増悪生存曲線を描出し、その2年点推定値をPrimary endpointである2年無増悪生存割合とする。区間推定にはGreenwoodの公式に基づく片側90%信頼区間(両側80%信頼区間)を求め、2年無増悪生存割合の片側90%信頼区間下限が、閾値である30%を上回るかどうかを調べる。2年無増悪生存割合の片側90%信頼区間下限が閾値を上回れば「R-high-CHOP/CHASER/LEED療法は有効」と判断し、上回らなければ「R-high-CHOP/CHASER/LEED療法は無効」と判断する。

主たる解析は、登録終了後2年経過時点以降に追跡調査が行われる定期モニタリングに合わせてJCOGデータセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。

### 12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で述べたように、閾値2年無増悪生存割合を30%、期待2年無増悪生存割合を50%とすると、帰無仮説( $H_0$ )は「R-high-CHOP/CHASER/LEED療法の2年無増悪生存割合は30%以下である」、対立仮説( $H_A$ )は「R-high-CHOP/CHASER/LEED療法の2年無増悪生存割合は50%以上である」となる。 $\alpha$ エラーを0.1、 $\beta$ エラーを0.1、主たる解析時点で全適格例のうち2年未満の打ち切り例がないと仮定して二項分布の正規近似により必要症例数を求めると39例となる。3例程度の不適格例を見込んで予定登録数は42例とした。「2.4.5.患者集積見込み」に基づき、登録期間は3年とした。

主たる解析の後、さらに登録終了後5年まで追跡を行い最終解析を行うため、追跡期間は登録終了後5年間とした。

### 12.2 中間解析と試験の早期中止

有効性に関する中間解析は予定しない。

「14.1.定期モニタリング」に後述するように、安全性(有害事象)とともに全生存期間と無増悪生存期間を年2回モニタリングし、有効性が予想より明らかに下回ると判断された場合は試験の早期中止を検討する。

### 12.3. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で以下の secondary endpoints の解析を行う。

#### 12.2.1 安全性の secondary endpoints の解析

Secondary endpointsのうち、安全性に関するエンドポイントは、有害事象発現割合と重篤な有害事象発現割合、二次がん発生割合である。これらは原則として定期モニタリングの項目とする(14.1.定期モニタリング)。

R-high-CHOP療法およびCHASER療法におけるGrade 3以上の有害事象の割合およびGrade 4の有害事象の割合が、それぞれhigh-CHOP療法、CHASE療法単独、LEED療法(7.2.予期される有害反応)での割合を大きく上回らないことを期待する。

#### 12.2.2 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpointsのうち、有効性のエンドポイントと期待する結果は以下のとおりである。

- 9) 無増悪生存期間・無増悪生存割合: 中央値がR-CHOP療法の報告の16.6か月を大きく上回ることを期待する。2年無増悪生存割合も30%を超えることを期待する。5年無増悪生存割合については、明確な見込みを提示することは困難であるが、2年以降の増悪状況を把握することを目的として算出する。
- 10) 全生存期間・生存割合: 5年生存割合がCHOP療法などでの25%を大きく上回ることを期待する。
- 11) CR割合および奏効割合: 寛解導入療法終了後のCR割合はR-CHOP療法での34%エラー！ブックマークが定義されていません。を上回ることを期待する。プロトコール治療全体では85%を上回ることを期待する。奏効割合については、R-CHOP療法では94%であることから、本試験でも同程度の割合となることを期待する。

### 12.4. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。それ以外の時期は、プロトコー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のぞき、primary endpoint および有効性の secondary endpoints の解析は行わない。

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、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、主任研究者、JCOG代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局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、グループ代表者の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOGデータセンター、JCOG代表者に提出する。

効果・安全性評価委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。



## 13. 倫理的事項

### 13.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(付表)および「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省告示第255号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>)に従って本試験を実施する。

### 13.2. インフォームドコンセント

#### 13.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書(付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、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 JCOG 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、割付など)
- 4) プロトコル治療の内容  
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など。  
※保険適応外の医薬品を使用する場合はその説明
- 5) (行う場合)病理中央診断や研究用の検体採取について(薬物動態、遺伝子解析など)
- 6) プロトコル治療により期待される効果  
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など。
- 7) 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。
- 8) 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に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。適応外使用の場合はその負担に関することの説明。
- 9) 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、毒性など。  
代替治療を選択した場合の利益と不利益。
- 10) 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。
- 11) 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などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明。
- 12) 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。
- 13) 人権保護  
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。
- 14) データの二次利用  
JCOG の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(メタアナリシスなど)可能性があること。
- 15) 質問の自由  
担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)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。

#### 13.2.2. 同意

試験についての説明を行った翌日以降に、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、付表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、患者各々が署名

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部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテに保管する。

### 13.3. 個人情報の保護と患者識別

JCOGは、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「JCOG プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。詳細については、JCOG ホームページ(<http://www.JCOG.jp/>)参照。

#### 13.3.1. JCOG が従うポリシー、法令、規範

JCOGはJCOG研究を行うにあたり原則として、「JCOG プライバシーポリシー」の他、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・個人情報の保護に関する法律(平成15年5月30日法律第57号、最終改正:平成15年7月16日法律第119号)
- ・ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- ・臨床研究に関する倫理指針(平成15年7月30日制定、平成16年12月28日全部改訂、厚生労働省)

#### 13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目、および利用方法

##### 1) 利用目的

JCOGでは、基本理念「最善の治療法をより多くの患者へ提供すること」に従い、「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけでなく治療終了後も長期間にわたり患者個人を特定して調査を行うこと、および取得した情報を適切に管理すること」を目的として、患者の個人情報を利用する。

##### 2) 利用する項目

JCOGが患者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は下記の通り。

カルテ番号、生年月日、イニシャル、病理検体番号(必要時)

すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加施設からデータセンターへ知られることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

##### 3) 利用方法

患者の個人情報および診療情報は、各種CRFに施設の研究者が記載し、原則として郵送あるいは手渡しのいずれかの方法でデータセンター宛に提出することにより収集する。ただし、迅速な連絡が必要となる患者登録を行う場合に限り、電話あるいはFAXを利用する。

その他、収集した情報の正確性の確認のため、データセンターと施設の研究者間で各種CRFの写しをやりとりする場合は、郵送あるいは手渡しの方法に限定する。

なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

#### 13.3.3. データの二次利用について

本臨床試験で得られたデータについては、JCOGの該当する委員会(効果・安全性評価委員会、プロトコル審査委員会など)の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用(メタアナリシスなど)することがあり得る。

#### 13.3.4. 安全管理責任体制

プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、個人情報の利用に当たっては情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

#### 13.3.5. 患者情報の開示などに対する対応

患者本人よりJCOGが保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の施設の研究者(施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医)とする。

#### 13.3.6. 一般的な問い合わせおよび苦情の受付

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、電子メール、FAXのいずれかの方



法で受け付ける。

問い合わせ窓口: JCOG データセンター プライバシー保護担当  
 郵送先 : 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 国立がんセンター  
 E-mail : [JCOG\\_privacy@ml.jco.ac.jp](mailto:JCOG_privacy@ml.jco.ac.jp)  
 FAX : 03-3542-3374

#### 13.4. 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、本プロトコルを遵守する。

#### 13.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

##### 13.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設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。

IRB 承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターは 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コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

なお、患者への説明文書は、施設毎に変更を加えたものを当該施設 IRB の承認を得て用いることができるが、プロトコルについては施設毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコルを用いる。プロトコル改正もしくは改訂の必要性の検討のため、施設 IRB からプロトコル本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること。

##### 13.5.2. IRB 承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会または IRB の審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。JCOG として IRB の年次更新承認書の提出は求めない。

#### 13.6. プロトコルの内容変更について

##### 13.6.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、変更内容の実行(activation)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。

JCOG では、臨床試験審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコル内容の変更に関連しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

##### 1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に関連するプロトコルの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各施設 IRB の審査承認を要する。

効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。カバーページに JCOG 効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

##### 2) 改訂 (Revision)

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 primary endpoint にも関連しないプロトコルの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する。効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。

施設 IRB 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 JCOG 効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

##### 3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

カバーページへの記載は不要である。

### 13.6.2. プロトコル改正/改訂時の施設 IRB 承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会(または IRB)で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会(または IRB)の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する IRB 承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターは 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コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

### 13.6.3. 記録用紙の修正(9.1.3を再掲)

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で記録用紙の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としてはプロトコル改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。



## 14. モニタリングと監査

### 14.1. 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。

モニタリングはデータセンターに収集されるCRFの記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、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、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG代表者に提出され、JCOGのモニタリングに関する規定に従って検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、施設研究責任者は定期モニタリングレポートで指摘された問題点の改善に努める。

#### 14.1.1. モニタリングの項目

- ① 集積達成状況:登録数-累積/期間別、全施設/施設別
- ② 適格性:不適格例/不適格の可能性のある患者:施設
- ③ プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由:施設
- ④ 治療前背景因子
- ⑤ 重篤な有害事象:施設
- ⑥ 有害反応/有害事象:治療レジメン別
- ⑦ プロトコル逸脱:施設
- ⑧ 全生存期間・無増悪生存期間:全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

#### 14.1.2. 有害事象の許容範囲

本試験において許容される有害反応/有害事象の出現頻度を臨界毒性参考値として以下に示す。以下の値は定期モニタリングにおける有害反応/有害事象の集計結果とともに報告され、効果・安全性評価委員会による安全性評価の際、参考とされる。

##### 1) 重篤な有害事象のうち「治療との因果関係が否定できない死亡」

R-high-CHOP療法およびCHASER療法における治療関連死の割合は1%以下である。LEED療法では治療関連死の割合は1-5%である。本試験の対象患者の年齢中央値が63歳と予想されることから治療との因果関係が否定できない死亡は5%未満であることを期待する(予定登録数45例における2例)。もし、本試験実施中に、治療との因果関係が否定できない死亡が15%(=6例)みられた場合は、本試験の登録を一時中止し、安全性について検討する。

##### 2) 重篤な有害事象 (Grade 4以上の非血液毒性)

CHASE療法単独におけるGrade 3以上の主な非血液毒性(悪心・嘔吐・脱毛を除く)はビリルビン上昇、GPT上昇であり、各々4%、5%(57コース中、各2回、3回)と報告されている。LEED療法は大量化学療法であることから考慮して、重篤な有害事象は10%未満を期待する(予定登録数45例における4例まで)。

### 14.1.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価など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する。

モニタリングに際しては、原則として予めデータセンターと研究代表者/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患者」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

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

「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。

違反の例)

- ・ プロトコル治療中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用(薬剤、放射線照射、外科切除)
- ・ 複数の患者で継続的に治療レジメン中のある薬剤を使用しなかった
- ・ 大幅な過量投与

#### 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。

逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一優先であるため、プロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合はモニタリングレポートに「臨床的に妥当な逸脱」と記載される。

「臨床的に妥当な逸脱」が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

#### 3) 許容範囲 acceptable deviation

JCOG 全体、研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、事前にまたは事後的に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。許容範囲は文書または数値で定義可能なものに限る。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。

### 14.2. 施設訪問監査

JCOG では、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う。

監査委員会が指名する JCOG 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、CRF 記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)など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などが作成する標準業務手順書(SOP)に従って行う。なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JCOG 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、当該試験の研究事務局と研究代表者、当該グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じて当該グループの研究者や JCOG 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。