

- 6) ステロイドによる骨粗鬆症を合併する risk が高い65才以上の高齢者⁴¹⁾では、PSLをGELA studyの regimenと同量の40mg/m²へ減量する。
- 7) 糖尿病の患者に対してはPSLを投与しない。

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

- (1) 第8コースのCHOP療法 day5のPSL投与完了をもってプロトコール治療完了と定義する。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療中止とする。

- (1) 以下によりプロトコール治療無効と判断
- 1) 原病の悪化が認められた(増悪と判断された)場合
- (2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
- 1) Grade4の非血液毒性が認められた場合
ただし、以下の場合は除く。
 - a) 原疾患に伴う高カルシウム血症
 - b) 輸液・薬剤等に起因する低カリウム血症
 - c) 輸液・薬剤等(SIADHも含む)に起因する低ナトリウム血症
 - 2) 有害事象により次コースがコース開始予定日よりも3週間遅延した場合
 - 3) 治療変更規準(6.3)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - 4) 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合
- (3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- (4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- (5) プロトコール治療中の死亡
- (6) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール治療中止日は、(5)の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準

6.3.1. CHOP療法の用量レベル

薬剤	用量レベル	用量
エンドキサン (CPA)	レベル0 (100%)	750 mg/m ²
	レベル-1 (80%)	600 mg/m ² (血小板減少・neutropenic feverによる減量)
	レベル-2 (60%)	450 mg/m ² (血小板減少・neutropenic feverによる減量)
	レベル-3 (0%)	投与しない(出血性膀胱炎による非投与)
アドリアシン (DOX)	レベル0 (100%)	50 mg/m ²
	レベル-1 (80%)	40 mg/m ² (血小板減少・neutropenic feverによる減量)
	レベル-2 (60%)	30 mg/m ² (血小板減少・neutropenic feverによる減量)

	レベル-3 (50%)	25 mg/m ² (肝障害による減量)
	レベル-4 (0%)	投与しない (肝障害・心毒性による非投与)
オンコビン (VCR)	レベル0 (100%)	1.4 mg/m ² (Max. 2.0 mg)
	レベル-1 (50%)	0.7 mg/m ² (神経毒性・イレウスによる減量)
	レベル-2 (0%)	投与しない (神経毒性・イレウスによる非投与)
プレドニン (PSL)	レベル0 (100%)	100 mg/body (65歳以上では 40mg/m ²)
	レベル-1 (0%)	投与しない (胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状による非投与)

6.3.2. コース開始規準

各コースについては以下の条件をすべて満たした場合、CHOP療法(A群の場合はrituximabおよびCHOP療法の両者)の投与を開始する。

- (1) 前コース開始日より3週間経過。
- (2) 両群共通で、CHOP開始予定日の前々日から当日の範囲の最新の検査で下記をすべて満たした場合に、コースを開始する。いずれか1つ以上満たさない場合は、1日単位でコース開始を延期し、すべて満たしたらコースを開始する。
 - 1) 白血球数 $\geq 3000/\text{mm}^3$
 - 2) 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - 3) GOT \leq 施設基準値上限の5倍
 - 4) GPT \leq 施設基準値上限の5倍
 - 5) T-bil $\leq 3.0\text{mg/dl}$
 - 6) 血清Cre $\leq 2.0\text{mg/dl}$
- (3) Grade2以上の感染(「感染」カテゴリーのいずれかの有害事象:細菌感染症、ウイルス感染症を問わない)がない。
(Grade2:限局性,局所的処置を要する)

注: B群では、day 8以降のrituximabは原則的に延期しない。臨床的な判断で延期された場合は、投与可能となった段階で、速やかに投与を再開すること。再開後は再開日より7日毎に投与する。

6.3.3. CHOP療法の減量規準

以下の1)~8)に該当する毒性が観察された場合、次コースより下記に従って減量を行う。

減量規準に相当する複数の毒性が観察された場合には、減量レベルが低い方に合わせる。

(例: 血小板減少(投与レベル-1または-2)と肝障害(投与レベル-3)が同時に出現した場合、DOX投与量はレベル-3とする。)

1) 血液毒性による減量

血小板減少 Grade3以上(血小板数 $< 5 \times 10^4/\text{mm}^3$)が認められた場合

- ・次コースのCPAとDOXの投与量レベルを1つ下げる。
- ・レベル-2にても毒性が再度出現した場合には、コース開始規準を満たせばそれ以上の減量は行わずレベル-2で治療を継続する。
- ・減量して行ったコースでの毒性が軽度であっても、再増量しない。

2) 感染による減量

Grade 3の「発熱性好中球減少」または「Grade3-4の好中球減少を伴う感染」が認められた場合

- ・次コースのCPAとDOXの投与量レベルを1つ下げる。

- ・レベル-2にても毒性が再度出現した場合には、コース開始規準を満たせばそれ以上の減量を行わずレベル-2で治療を継続する。
- ・減量して行ったコースで「発熱性好中球減少」や「Grade3-4の好中球減少を伴う感染」が見られなくても再増量しない。

3) 肝障害による DOX の減量

2.0mg/dl < T-bil の場合、DOX レベル-3 で投与する。

- ・肝障害が回復した場合、回復後の値が T-bil ≤ 2.0mg/dl であれば DOX の投与量をレベル0に戻す。
- ・ただし、他の毒性で減量していればそのレベル(レベル-1または-2)までに戻す。

4) 神経毒性による VCR の減量

以下の Grade2 の毒性のいずれかが出現した場合

- ・VCR 投与量レベルを1つ下げる。
- ・減量後に神経毒性の改善がみられても、再増量はしない。
- ・レベル-1の投与量にても Grade2 の神経毒性が認められる場合には、レベル-1のままで継続投与する。

神経障害-運動性	Grade2: 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
神経障害-知覚性	Grade2: 他覚的な知覚消失または知覚異常(疼痛を含む)、機能障害はあるが日常生活には支障なし

以下の Grade 3 以上の毒性のいずれかが出現した場合

- ・以後 VCR はレベル-2(投与中止)とする(他のビンカルカロイドへの変更は行わない。)

神経障害-運動性	Grade3: 日常生活に支障をきたす他覚的脱力 Grade4: 麻痺
神経障害-知覚性	Grade3: 日常生活に支障をきたす知覚消失または知覚異常 Grade4: 機能を障害する恒久的な知覚消失

* 神経障害の運動性または知覚性に関する Grade3 は具体的には、

- 両手を用いてもボタンのかけはずしができない
- 両手を用いても put through package (PTP) ・薬袋を開封できない
- はしを使って食事ができない
- 鉛筆・ペンなどで字が書けない

などを生じた場合を「日常生活に支障をきたした」と判断し、a)-d) のうち Grade-3 に該当したと判断した根拠となる事象を具体的に必ずカルテに明記した後、投与中止とする。

5) イレウスによる(または神経性便秘) VCR の減量

Grade2 の毒性(間歇的で処置を要さない)が出現した場合

- ・VCR 投与量を1つ下げる
- ・減量後にイレウスの改善がみられても、再増量はしない。
- ・レベル-1の投与量にても Grade2 の神経毒性が認められる場合には、レベル-1のままで継続投与する。

Grade 3 以上の毒性(Grade 3: 非外科的処置を要する Grade4: 手術を要する)が出現した場合

- ・以後 VCR はレベル-2(投与中止)とする(他のビンカルカロイドへの変更は行わない。)

* イレウスに関して”非外科的処置を要する”とは、

- a) “線上腸管ガスのニボー像を認める”場合、あるいは
 - b) “症状が存在し、一時的に食事止めを要する”場合
- をさすこととする。

* JCOG0203MFでは、「便秘」の項を用いてVCRを減量している例が数例あった。VCRの減量は「イレウス(または神経性便秘)」の項を用いて行うことに注意する。

6) 心毒性によるDOXの投与中止

以下のいずれかの毒性が出現した場合DOXの投与をレベル-4(投与中止)とし、以後すべてのコースでDOXは投与しない。

心臓—虚血／梗塞 (Grade2以上)	Grade2：症状はないが虚血を示唆するSTおよびT波の変化あり Grade3：梗塞の所見がない狭心症 Grade4：急性心筋梗塞
心膜液／心膜炎 (Grade 2以上)	Grade2：摩擦音、ECG変化、胸痛 Grade3：生理機能への影響あり Grade4：タンポナーデ
「心血管系(不整脈)」のいかなる不整脈 (Grade3以上)	Grade3：症状があり、治療を要する Grade4：生命を脅かす (例：鬱血性心不全、血圧低下、失神、ショックを伴う不整脈)
左室機能低下 (Grade3以上)	Grade3：治療に反応するCHF Grade4：重症または難治性CHF または挿管の必要あり

7) 胃・十二指腸潰瘍、糖尿病、精神症状によるPSLの投与中止

- ・ヒスタミンH₂受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害剤の予防投与の内服にもかかわらず、X線透視または内視鏡により胃・十二指腸潰瘍が確認された場合(Grade2：非外科的治療を要する、以上のgrade)
- ・インスリン治療が必要とされるような糖尿病が出現した(Grade3：血糖>250mg/dl以上)場合
- ・CHOP療法開始後、メジャートランキライザー、抗うつ薬・抗躁薬の投薬が必要になった場合には、以後PSLは投与しない(レベル-1)。

8) 出血性膀胱炎によるCPAの中止

Grade2以上の血尿(泌尿生殖器出血—膀胱：grade2：肉眼的出血、内科的治療または尿路の洗浄を要する)出現した場合、CPAの投与を中止(レベル-3)とし、以後すべてのコースでCPAは投与しない。

6.3.4. rituximab療法の減量規準

A, B群ともrituximabの減量を行わない。

6.3.5. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先：大間知 謙

東海大学医学部 血液腫瘍リウマチ内科

住所：〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143

電話：0463-93-1121 内線2230

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 推奨される併用療法・支持療法

- 1) Hgb < 8.0g/dlの貧血に対しては輸血を行い、Hgb \geq 8.0g/dlに保つのが望ましい。
- 2) 血小板数 < $1 \times 10^4/\text{mm}^3$ となったら、適宜血小板輸血を行う。
- 3) 上部消化管潰瘍の既往者など必要に応じて、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害剤の予防投与を併用する。
- 4) 悪心・嘔吐に対しては、保険適応内で制吐剤を適切かつ有効に用いる。予防的投与も可能。
- 5) Neutropenic feverの場合には、細菌学的検索用の検体を採取後、可及的速やかに適切かつ十分量の抗生剤を投与する。例)セフェピーム(マキシピーム) $2\text{g} \times 2$ 回/日あるいはメロペネム(メロペン) $0.5\text{g} \times 2 \sim 3$ 回/日。
- 6) rituximabによるリンパ球減少によりニューモシスチス・ジロヴェチによる間質性肺炎が惹起される可能性があり、ST合剤の予防的投与が推奨される。
- 7) 抗生剤投与にても解熱をみない発熱時には間質性肺炎を疑い、直ちに胸部X線撮影、動脈血ガス分析を行い、必要あれば胸部CT検査を行う。ニューモシスチス・ジロヴェチなど起因微生物に対する治療を開始、あるいは薬剤性肺臓炎と診断した場合には、ステロイド剤投与を開始するなどの適切な処置を講じる。
- 8) 2.4.4.5) で述べたとおり、rituximabによりB型肝炎ウイルスの再活性化が起こる可能性がある。特にHBc抗体陽性例については、中和抗体であるHBs抗体と異なり感染抗体であるため扱いには注意を要する。この抗体は、主として低力価の場合は感染の既往を、高力価の場合は現在の感染を意味するものと考えられている。我が国の日本赤十字で行われている献血時のスクリーニング検査では、HI法で32倍以上の場合を高力価例としてHBVキャリアの可能性ありと判断されている。現在、この指標に対する明確なevidenceは存在しないが、HBc抗体高力価例を除くことで輸血後のB型肝炎を減らすことが出来たという報告⁴²⁾を考慮し、HBc抗体高力価例の患者についてはラミブジン(ゼフィックス)の投与を推奨する。

9) G-CSFの使用について

予防投与：

- (1) 初回コースからの予防的G-CSF投与は原則として行わないが、65歳以上の高齢者では初回コースからでも予防的使用を考慮する。
- (2) 前コースにおいて好中球減少に伴う発熱の出現、あるいは遷延する好中球減少が次コース施行の妨げとなった場合には、次コースから予防的G-CSF投与を考慮する。

治療的投与：

- (1) 好中球減少があっても発熱がみられない患者に対しては、G-CSFの投与は行わない。
- (2) 肺炎、峰巣織炎、膿瘍、静脈洞炎、低血圧、多臓器不全(敗血症症候群)、真菌感染症などが存在する場合、あるいは好中球数 $100/\text{mm}^3$ 未満が存在する場合はG-CSFを抗生剤と併用する。

投与期間：

通常は化学療法終了後24~72時間後よりG-CSFの投与を開始し、白血球数が最低でも $2 \sim 3000/\text{mm}^3$ を越えるまでは継続する。CHOP療法開始前日・当日はG-CSFを投与しない。

投与量・投与方法：

filgrastim(グラン) $75\text{ug}/\text{day}$ 、lenograstim(ノイトロジン) $100\text{ug}/\text{day}$ 、nartograstim(ノイアップ) $50\text{ug}/\text{day}$ のいずれかを1日1回皮下注とする。効果が不十分であっても、用量増量は行わない。

G-CSFの投与はできるだけ試験参加施設で行うが、被験者の居住地と試験参加施設が遠距離で、被験者の希望

があれば、近医にてG-CSFの皮下注射を行ってもやむを得ない。ただし、委託先の医療機関名、投与期間ならびに製剤名・投与量については必ず当該参加施設においても記録を残すこととする。G-CSF投与を委託する医療機関には特に制限を設けない。また、委託先期間から各コースのG-CSF製剤の投与量・投与期間についての実施報告書を必ず受け取るようにする。

6.4.2. 許容される支持療法・併用療法

rituximab投与に際して薬物有害反応出現時には、下記の支持療法を施行してもよい。

- ・アレルギー様反応が強く発現した場合(気管支攣縮など)にはヒドロコルチゾン(ソル・コーテフ、サクシゾン、水溶性ヒドロコトロン、コートリル)などのステロイド剤を投与してもよい。

6.4.3. 許容されない支持療法・併用療法

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- (1) プロトコル治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤
- (2) プロトコルに規定されていない放射線療法

プロトコル治療完了または中止後も以下の治療は行わない。

- (1) 5cm以上の巨大病変(bulky mass)が存在していた部位への放射線照射
- (2) 維持療法としてのrituximab投与

6.5. 後治療

プロトコル治療完了後、CRの場合は再発が認められるまで無治療で経過を観察することとする。

化学療法の治療効果がPR以下すなわちCRに至らない場合は、その後の治療については特に規定しない。プロトコル治療中の増悪、プロトコル治療中止と判断された場合の後治療についても特に規定しない。

また、プロトコル中止規準に該当して「プロトコル治療中止」と判断した後に、何らかの理由で「後治療」として「同じ治療レジメン」を行うことは許容されない。担当医判断や患者の希望により同じ治療レジメンを継続する場合は「プロトコル治療中止→後治療」ではなく、「中止規準を逸脱し、プロトコル治療を継続した」とみなす。

7. 薬剤情報と予期される有害反応

7.1. 薬剤情報

シクロフォスファミド・塩酸ドキソルピシン・ビンクリスチン・プレドニゾロン・リツキシマブの薬剤情報については添付資料の薬剤添付文書を参照のこと。

7.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおりである。

7.2.1. R-CHOP療法により予想される有害反応

進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法+化学療法のランダム化比較第II/III相試験JCOG 0203では、R-CHOP療法において以下の有害事象が報告されている。(2006年度前期定期モニタリングレポートより引用)

一般的な有害反応／有害事象 (NCI-CTv2.0の判定規準)

検査値より grading / 各コース治療開始前値を除いた全コースの最悪値

対象：経過記録 検査が1枚以上回収された99例

項目	grade0	grade1	grade2	grade3	grade4	% grade4	合計	欠損
白血球	0	0	12	50	37	37.9	99	
好中球	0	0	2	12	85	85.9	99	
ヘモグロビン	43	27	27	2	0	0	99	
血小板	87	8	3	1	0	0	99	
低アルブミン	44	49	5	0	-	-	98	1
総ビリルビン	68	24	7	0	0	0	99	
GOT	56	40	1	2	0	0	99	
GPT	44	41	11	3	0	0	99	
クレアチニン	94	5	0	0	0	0	99	
高血糖	23	43	23	7	0	0	96	3
高カルシウム	85	11	0	0	0	0	96	3
低カルシウム	66	28	2	0	0	0	96	3
高ナトリウム	84	15	0	0	0	0	99	
低ナトリウム	69	26	-	4	0	0	99	
高カリウム	75	22	2	0	0	0	99	
低カリウム	62	35	-	2	0	0	99	

担当医判定の grade / 全コースの最悪値

対象：経過記録 毒性が1枚以上回収された100例

項目	grade0	grade1	grade2	grade3	grade4	% grade4	合計	欠損
伝達異常／房室ブロック	100	0	0	0	0	0	100	
上室性不整脈	98	1	0	1	0	0	100	
心室性不整脈	99	1	0	0	0	0	100	
心臓-虚血／梗塞	100	0	0	0	0	0	100	
左室機能	96	3	0	0	0	0	99	1
浮腫	93	1	6	0	0	0	100	
低血圧	93	5	2	0	0	0	100	
心筋炎	100	-	-	0	0	0	100	
心膜液／心膜炎	100	0	0	0	0	0	100	
発熱	74	20	6	0	0	0	100	
体重減少	81	14	5	0	-	-	100	
脱毛	8	28	61	-	-	-	97	3
食欲不振	50	38	9	3	0	0	100	
便秘	33	13	49	5	0	0	100	

脱水	98	1	1	0	0	0	100	
下痢	80	17	3	0	0	0	100	
イレウス	94	-	4	2	0	0	100	
悪心	49	35	13	3	-	-	100	
口内炎／咽頭炎	67	23	9	1	0	0	100	
嘔吐	76	15	8	1	0	0	100	
血尿	93	5	1	1	0	0	100	
発熱性好中球減少	88	-	-	12	0	0	100	
Grade3-4の好中球減少を伴う感染	87	-	-	13	0	0	100	
好中球減少を伴わない感染	75	7	14	4	0	0	100	
神経障害-運動性	91	3	5	1	0	0	100	
神経障害-知覚性	35	49	14	2	0	0	100	
神経性の疼痛	93	5	2	0	0	0	100	
呼吸困難	93	-	4	3	0	0	100	
肺臓炎／肺浸潤	97	1	0	2	0	0	100	
肺線維症	100	0	0	0	0	0	100	

7.2.2. RW+CHOP 療法により予想される有害反応

本治療による有害反応の報告は存在しない。海外で施行された rituximab と CHOP 療法の併用療法における薬物有害反応は、背景に示したように CHOP 療法単独の場合と同程度で、同試験における rituximab に起因する薬物有害反応は rituximab 単独投与と同程度であった。

尚、進行期中・高悪性度リンパ腫に対する standard CHOP と bi-weekly CHOP 療法とのランダム化比較第 III 相試験 JCOG 9809 では、CHOP 療法において以下の有害事象が報告されている。(2003 年度後期定期モニタリングレポートより引用)

一般的な有害反応／有害事象 (JCOG の判定規準)

検査値より grading / 各コース治療開始前値を除いた全コースの最悪値

対象：経過記録 3 検査が 1 枚以上回収された 156 例

検査項目	grade0	grade1	grade2	grade3	grade4	% grade4	合計	欠損
白血球	1	7	8	66	75	48.1	156	
好中球	2	4	2	17	130	83.9	155	1
ヘモグロビン	39	32	66	19	-	-	156	
血小板	121	17	11	6	1	0.6	156	
総ビリルビン	117	-	34	5	0	0	156	
GOT	78	62	11	4	1	0.6	156	
GPT	58	64	25	8	1	0.6	156	
クレアチニン	143	12	1	0	0	0	156	
高血糖	42	58	44	2	0	0	146	10

担当医判定の grade / 全コースの最悪値

対象：経過記録2 毒性が1枚以上回収された156例

項目	grade0	grade1	grade2	grade3	grade4	% grade4	合計	欠損
口腔(口内炎)	92	51	12	0	0	0	155	1
出血性膀胱炎	149	6	0	0	0	0	155	1
不整脈	148	5	0	2	0	0	155	1
心機能	148	2	2	0	0	0	152	4
心虚血	150	1	0	1	0	0	152	4
心外膜炎	150	1	0	0	0	0	151	5
感染	64	48	38	6	0	0	156	
知覚(末梢神経)	45	92	17	2	-	-	156	
運動	139	13	1	2	0	0	155	1
便秘(腸管麻痺)	57	78	18	2	0	0	155	1

7.3. 有害事象 / 有害反応の評価

有害事象 / 有害反応の評価には「有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCOG / JSCO版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0)の日本語訳)」を用いる。

有害事象のgradingに際しては、それぞれgrade 0～4の定義内容にもっとも近いものにgradingする。

治療関連死の場合、original NCI-CTCでは原因となった有害事象を「grade5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「grade5」とせず、「grade4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討においてgrade5とするかどうかが決定される)

「8.2.治療期間中の検査と評価項目」、「8.3.治療中止 / 完了後の検査と評価項目」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)にgradeとそのgradeの初発現日を記載する。それ以外の毒性についてはgrade3以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に毒性項目とgradeおよびそのgradeの初発現日を記載する。

記録用紙に記入したgradeはカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

なお、CTCAEでは、「有害事象(Adverse Event)」とは、「治療や処置に際して観察される、あらゆる好ましくない意図しない徴候(臨床検査値の異常も含む)、症状、疾患であり、治療や処置との因果関係は問わない。すなわち因果関係があると判断されるものと、因果関係ありと判断されないもの両者を含む。」である。

従って、「明らかに原疾患(がん)による」ものであっても、試験治療(プロトコール治療)本体ではなく支持療法や併用療法により生じたと思われるものであっても、やはり「有害事象」である。

しかし、がんの臨床試験においては、多くの場合「死亡」まで追跡がされることから、最終的には多くの登録患者において「原疾患(がん)による有害事象」が多数観察されることになり、追跡期間中の「有害事象」データをすべて一律に収集することは現実的ではないし意味がない。

そこで、JCOGでは、有害事象データの収集ポリシーとして以下の原則を設ける。

- 1) プロトコール治療の最終治療日から30日以内の有害事象は、因果関係によらずすべて収集する。(有害事象報告に際しては、有害事象のgradingとは別に「因果関係」が検討される)
- 2) プロトコール治療の最終治療日から31日以降の有害事象は、プロトコール治療との因果関係があり(definite,

probable, possibleのいずれか)と判断されるもののみ(=有害反応・薬物有害反応)を収集する。

CTCAE v3.0に従った、有害事象報告の例

例. Nadir時に「胆嚢炎」を発症した場合(膵炎・盲腸炎・直腸炎なども同様)

- ・「カテゴリー-肝胆膵」のAE「胆嚢炎」としてGradeする

Ex.「胆嚢炎 Grade3」

- ・感染性の胆嚢炎が確認されたら、

「カテゴリー-感染」のAE「G3-4の好中球減少を伴う感染-胆嚢」「G0-2の好中球減少と伴う感染-胆嚢」「好中球数不明の感染-胆嚢」のいずれかにGradeする

Ex.「G3-4の好中球減少を伴う感染-胆嚢 Grade3」

さらに、必然的に「カテゴリー-血液/骨髄」のAE「白血球 Grade 3」や「好中球 Grade 4」などにGradingされていることになる

- ・付随する症候・病態があれば漏れなくGradeする

発熱があれば、「カテゴリー-全身症状」の「発熱」にGradeする

Ex.「発熱 Grade3」

痛みがあれば、「カテゴリー-疼痛」の「疼痛-胆嚢」にGradeする

Ex.「疼痛-胆嚢 Grade3」

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前の評価項目

8.1.1. 登録前に必要な検査項目

1) 生検による病理組織学的検査

(1) WHO分類による病理組織診断

(2) フローサイトメトリーもしくは免疫組織化学によるCD20抗原発現の有無

2) Staging (病期判定および効果判定のベースライン評価)

(1) 病歴および理学所見

B症状の有無、既往症、PS、血圧、病変存在部位(リンパ節・節外病変の部位および部位の数)、

標的病変(target lesion)の腫瘤径(二方向計測)、最大腫瘤の径および部位、

注：登録時には病変存在部位と病期が必ず一致するよう確認すること。登録後治療開始前に新たな病変が判明した場合には治療開始直前の病期を最終的な治療前病期とし、治療前病期変更が判明し次第データセンターに報告すること。

(2) 胸部単純X線写真(正面、側面)

(3) (眼部) 頸・胸・腹・骨盤・鼠径部CT

(眼付属器の腫瘤性病変がある時には眼部を含むCTを撮影する)

1cm以下のスライス幅によるCT(頸部に関しては5mm以下が望ましいが、施設の事情により1cm以下のスライスでもやむを得ない)。原則として造影CTとするが、造影剤に対する過敏反応歴を有する患者では単純CTも可とする。全経過を通じて同じスライス幅で行う。

(4) 骨髄穿刺または骨髄生検

骨髄穿刺もしくは骨髄生検にて骨髄内のB細胞性リンパ腫細胞浸潤の有無を判定する。

・骨髄穿刺にて骨髄内のB細胞性リンパ腫細胞浸潤の有無の判断が可能な場合は骨髄穿刺のみで可。骨髄穿刺がdry tapなどで診断価値がないか、穿刺が実施できない場合は骨髄生検を実施する。

骨髓穿刺の場合、原則としてフローサイトメトリー (CD3, CD19, CD20, sIgκ, sIgλ など) を併用する。

(5) 末梢血血算・血液像

Hgb、白血球数、好中球数(ANC)、リンパ球数、血小板数

(6) 末梢血 CD3, 4, 20 陽性細胞数

(7) PET または PET/CT

病期の決定に際しては、他の検査で病変を確認できない場合には、PET または PET/CT での集積のみで up-stage しない。up-stage には、視触診、CT、MRI、超音波、内視鏡、生検等の他の方法での確認が必須である。

(8) 骨 X 線写真・骨シンチ

骨痛を有するなど骨病変の存在が疑われる場合、当該骨の X 線写真を施行する。X 線写真で病変の存在が確定出来ない場合は、骨シンチ・MRI のいずれかを施行する。

(9) 消化管内視鏡

上部消化管内視鏡。下部消化管病変の存在が疑われる場合は下部消化管内視鏡検査を施行する。内視鏡所見でリンパ腫病変の存在が疑われる場合には、必ず生検を行い、病変の有無を確認する。

(10) 髄液検査・脳 MRI (脳 CT)

頭痛・嘔吐、麻痺・知覚障害などの巣症状、精神症状、項部硬直、神経学的所見の異常のいずれかを認める場合には、髄液検査・脳 MRI (MRI をすぐに施行不可能な施設では脳 CT でも可) の両者を施行して、中枢神経系浸潤の有無を確認する。

3) International Prognostic Index における prognostic factor および risk group

(1) 年齢 (2) LDH (3) PS (4) CS (clinical stage) (5) 節外病変の数、から risk group を算定する (3.2.2. 参照)。

4) 臓器機能の評価

(1) 血液生化学検査：

TP、Alb、T-bil、AST/SGOT、ALT/SGPT、LDH、Alp、Na、K、Cl、Ca、BUN、Cr、BS (随時血糖)

(2) 血清・免疫学的検査：

CRP、IgG、IgA、IgM

(3) 検尿：

糖・蛋白 (定性のみ)、潜血

(4) 安静時 12 誘導心電図

(5) 左心室駆出率 EF (心エコーにて計測)

(6) 動脈血ガス分析

pH、PaO₂、PaCO₂

5) ウイルス感染症

(1) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体

HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体のいずれかが陽性の例については、治療開始後の安全性評価時に HBs 抗原、HBe 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体のすべてを測定する。

(2) HCV 抗体

(3) HIV 抗体 (患者から同意を得た後、測定。同意が得られない場合は未検でもよい。)

(4) HTLV-I 抗体

血液生化学・血清学的検査、動脈血ガス分析、心電図は登録日を含まないで登録日前 14 日以内、心エコーは 12 週以内、その他の検査は 28 日以内に実施する。

8.1.2. 生検についての説明と同意および生検材料の取り扱い

NHLの診断のための生検による病理組織検査は必須であり、治療前に適切な病変リンパ節もしくは腫瘤を生検する。生検についての同意は、その目的、方法、予期される危険性、および診断・病態解析の追加検査の目的で残った検体を保存(パラフィン包埋、新鮮凍結)することなどを十分に説明したうえで、各施設の実状にあわせて取得する。得られた生検材料の取り扱いについては<付5>を参照し、検査および保存を行う。

なお、他院で生検された後に治療目的で紹介受診した患者においては、前医より未染色病理標本10枚を得ることができれば、再生検は不要である。できない場合、同意が得られれば再生検を行う。再生検を考慮する時は、その病勢の度合い(再生検に伴う治療開始の遅れ)や評価可能病変と新たな生検可能部位の両者の存在などを総合的に判断し決定する。

ホルマリン固定の材料ではヘマトキシリン・エオジン染色(HE染色)にて病理組織診断を行う。更に、ホルマリン固定で染色できる抗体を用いて、免疫組織化学検査を行い、WHO分類により病理組織型を診断する(CD20抗原発現の有無を必ず確認すること)。

8.2. 治療期間中の検査と評価項目

8.2.1. 各コース直前およびコース間に最低1回評価する安全性評価項目

末梢血算：ヘモグロビン、白血球数、白血球分画(ANC、リンパ球数)、血小板数

血液生化学検査：Alb、T-Bil、AST/SGOT、ALT/SGPT、Cr、Na、K、Ca、随時血糖

血清：CRP

有害事象(CTCAE ver.3)

アレルギー/免疫：アレルギー反応 血液/骨髄：ヘモグロビン値、白血球数・好中球数(ANC)、リンパ球数、血小板数 不整脈：上室性不整脈-心房細動、-洞性徐脈、-洞性頻脈、心室性不整脈-心室性期外収縮、-心室頻拍

心臓全般：心臓虚血/心筋梗塞、高血圧、低血圧、左室収縮機能不全、心嚢液(非悪性)、心臓全般-その他-浮腫

全身症状：疲労、発熱(grade 3以上の好中球減少なし)、体重減少

皮膚科/皮膚：脱毛

消化管：食欲不振、下痢、麻痺性イレウス、粘膜炎(診察所見)-口腔、-咽頭、悪心、消化性潰瘍-胃、-十二指腸、嘔吐

出血：泌尿生殖器出血-膀胱

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、-尿路、G0-2の好中球減少を伴う感染-結腸、-血液、-肺、-尿路、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)

代謝/臨床検査値：低ナトリウム血症、高・低カルシウム血症、高血糖、ビリルビン、AST/SGOT、ALT/SGPT、クレアチニン

神経：神経障害-運動性、-感覚性

疼痛：疼痛-神経痛/梢神経

肺/上気道：呼吸困難、低酸素血症、肺臓炎/肺浸潤、肺線維症

二次悪性腫瘍

血管：静脈炎

8.2.2. リツキシマブ投与時の安全性評価項目(リツキシマブ投与に関係すると判断されるもの)

- アレルギー/免疫：アレルギー反応
- 皮膚科/皮膚：蕁麻疹、掻痒症
- 全身症状：発熱(grade 3以上の好中球減少なし)

8.2.3. コース毎に評価する安全性評価項目

- ・PS
- ・理学所見
- ・発熱(ANC < 1.0x10⁹/Lと定義される好中球減少がない場合)

8.2.4. CHOP 4コース終了時の安全性評価項目

- ・胸部単純X線写真
- ・末梢血 CD3, 4, 20 陽性細胞数
- ・免疫学的検査：IgG、IgA、IgM
- ・血清学的検査：登録前検査でHBs抗体、HBc抗体、HBe抗体のいずれかが陽性の例では、HBs抗原、HBe抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBe抗体のすべて

8.2.5. CHOP 8コース終了時の安全性評価項目

- ・安静時12誘導心電図
- ・左心室駆出率EF(心エコーにて計測)
- ・末梢血 CD3, 4, 20 陽性細胞数
- ・検尿(糖定性・潜血・蛋白定性)
- ・免疫学的検査：IgG、IgA、IgM
- ・血清学的検査：CRP、登録前検査でHBs抗体、HBc抗体、HBe抗体のいずれかが陽性の例では、HBs抗原、HBe抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBe抗体のすべて

8.3. 治療中止/完了後の検査と評価項目

8.3.1. 治療中止/完了後の安全性評価項目

治療完了後の経過観察は両群とも少なくとも下記の頻度で行う。

- ・治療中止/完了後1年間：月1回
- ・治療中止/完了後2年目：2～3カ月に1回
- ・治療中止/完了後3年目：3～4カ月に1回
- ・治療中止/完了後4年目以降：6ヶ月に1回

経過観察に際しては下記の有害事象の有無および程度を評価しカルテに記録する。

- ・化学療法による晩期障害(CTCAE ver.3)
 - 血液/骨髄：ヘモグロビン値、白血球数・好中球数(ANC)、リンパ球数、血小板数 不整脈：上室性不整脈 - 心房細動, - 洞性徐脈, - 洞性頻脈、心室性不整脈-心室性期外収縮, - 心室頻拍
 - 心臓全般：心臓虚血/心筋梗塞、高血圧、低血圧、左室収縮機能不全、心嚢液(非悪性)、心臓全般 - その他 - 浮腫
 - 皮膚科/皮膚：脱毛
 - 代謝/臨床検査値：低ナトリウム血症、高・低カルシウム血症、高血糖、ビリルビン、AST/SGOT、

ALT/SGPT、クレアチニン

神 経：神経障害 - 運動性、- 感覚性

疼 痛：疼痛 - 神経痛 / 末梢神経

二次悪性腫瘍

・免疫学的検査：IgG、IgA、IgM

・血清学的検査：登録前検査でHBs抗体、HBc抗体、HBe抗体のいずれかが陽性の例では、HBs抗原、HBe抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBe抗体の全てを3～4ヶ月毎に測定する。

8.3.2. 治療中止 / 完了後の有効性評価 (re-staging)

治療開始後に、治療前のstagingと同じ検査により効果判定を行うことを「re-staging」と呼ぶ。

本試験では、以下の2種類のre-stagingを行う。

①治療終了後re-staging

プロトコール治療中止例では中止後すみやかに、プロトコール治療完了例では最終コースのCHOP療法施行日から起算して第6～8週(day36～day56)に以下の検査を行い、「11.1.効果判定」に従って効果を判定する。臨床的増悪によるプロトコール治療中止例では、治療終了後re-stagingは必須とはしない。

- ・(眼部)頸・胸・腹・骨盤・鼠径部CT(全経過を通じて同じスライス幅で行う)。
(眼付属器の腫瘍性病変が治療開始前にあった時には眼部を含むCTを撮影する)
- ・PETまたはPET/CT
- ・治療前stagingで骨髄浸潤陽性だった場合は、骨髄穿刺または骨髄生検
- ・治療前stagingで消化管に腫瘍性病変が存在した場合は、同部位の消化管内視鏡検査。腫瘍性病変存在部位の生検を必ず行う。
- ・治療前stagingで骨病変が存在した場合は、同部位の骨X線写真。MRIにより骨病変が確認された場合は、同部のMRIを行う。

②追跡中re-staging

「治療終了後re-staging」にて総合効果がCRであった場合、CHOP療法の最終治療日から6ヶ月に1回(1ヶ月を許容範囲とする)、以下の検査を行い、再発の有無を確認する。

- ・(眼部)頸・胸・腹・骨盤・鼠径部CT(全経過を通じて同じスライス幅で行う)。
(眼付属器の腫瘍性病変が治療開始前にあった時には眼部を含むCTを撮影する)
- ・治療前stagingで消化管に腫瘍性病変が存在した場合は、同部位の消化管内視鏡検査。腫瘍性病変存在部位の生検を必ず行う。
- ・治療前stagingで骨病変が存在した場合は、同部位の骨X線写真。MRIにより骨病変が確認された場合は、同部のMRIを行う。

注1：追跡中re-stagingにおいてはPET・PET/CTは不要。ただし、PET・PET/CTを施行して再発が疑われる場合は、視触診、CT等の他の画像検査や生検にて再発を確定する。

注2：再発や増悪を認めた場合は、可能な限り再生検を行い、CD20抗原の消失の有無を調べることが望ましい。

注3：骨髄穿刺または生検は追跡中re-stagingでは必須の検査とはしないが、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等、骨髄浸潤が疑われる時には必ず評価する。

注4：規定されたre-staging以外の時期では、再発の有無を問診、理学所見や血液生化学検査値などに基づいて臨床的に判断する。

8.3.3. 「増悪 (progression)」について

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。「増悪」は、問診 (B 症状の有無)、理学所見 (PS、扁桃腫大の有無、リンパ節腫脹の有無、肝脾腫の有無等) や血算、血液生化学検査 (CBC、GOT、GPT、LDH、ALP、uric-acid、T-bil 等) などから総合的に判断する。

治療継続の可否の判断には、臨床的総合的な「増悪」の有無を用いる。

8.4. スタディカレンダー

R-CHOP

Week	前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	~	32	
<Treatment>																												
Rituximab		○			○			○			○			○			○			○			○					
CHOP		○			○			○			○			○			○			○			○					
<Physical>																												
体重	○				○			○			○			○			○			○			○					
PS*	○	(○)	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	(○)	(○)	○
理学所見*	○	(○)	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	(○)	(○)	○
発熱*	○	(○)	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	(○)	(○)	○
Toxicity*		(○)	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	(○)	(○)	○
<Laboratory>																												
血算*	○	(○)	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	(○)	(○)	○
血液生化学, 血清*	○	(○)	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	(○)	(○)	○
末梢血 CD3, 4, 20 陽性細胞	○												○														○	
IgG, A, M	○																										○	
HBV***	○												○														○	
検尿 #	○																										○	
PaO2#	○																											
<Others>																												
胸部 X- p #	○												○															
ECG#	○																										○	
心 EF#	○																										○	
頸胸腹骨盤鼠径 CT	○																										○	
骨髄・その他**	○																										○	
PET, PET/CT	○																										○	

登録前必須。その後は、症状の出現により、適宜担当医の判断で施行

* 各コース直前およびコース間は最低1回は診察および検査を行う。

** 病期決定時に骨髄生検 (穿刺) や内視鏡検査などで病変が存在した場合は、病期決定時と同じ検査を必ず行う。

*** 登録前検査で HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体のいずれかが陽性の例では、HBs 抗原、HBe 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBe 抗体の全てを測定する。

\$ 安全性評価およびフォローアップ検査:

治療終了後 1 年間; 月 1 回

治療終了後 2 年目; 2~3 か月に 1 回

治療終了後 3 年目; 3~4 か月に 1 回

治療終了後 4 年目以降; 6 か月に 1 回

re-staging: 治療終了後 5 年間; 6 か月毎

RW+CHOP

Week	前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	—	32	
<Treatment>																												
Rituximab		○	○	○	○	○	○	○	○																			
CHOP		○			○			○			○			○			○			○			○					
<Physical>																												
体重	○				○			○			○			○			○			○			○					
PS*	○	(○)	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)			○
理学所見*	○	(○)	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)			○
発熱*	○	(○)	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)			○
Toxicity*		(○)	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)			○
<Laboratory>																												
血算*	○	(○)	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)			○
血液生化学,血清*	○	(○)	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)	○	(○)	(○)			○
末梢血CD3, 4, 20陽性細胞	○												○															○
IgG,A,M	○																											○
HBV***	○												○															○
検尿#	○																											○
PaO2#	○																											
<Others>																												
胸部X- p #	○												○															
ECG#	○																											○
心EF#	○																											○
頸胸腹骨盤鼠径CT	○																											○
骨髄・その他**	○																											○
PET, PET/CT	○																											○

登録前必須。その後は、症状の出現により、適宜担当医の判断で施行

* 各コース直前およびコース間は最低1回は診察および検査を行う。

** 病期決定時に骨髄生検(穿刺)や内視鏡検査などで病変が存在した場合は、病期決定時と同じ検査を必ず行う。

*** 登録前検査でHBs抗体、HBc抗体、HBe抗体のいずれかが陽性の例では、HBs抗原、HBe抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBe抗体の全てを測定する。

\$ 安全性評価およびフォローアップ検査：

治療終了後1年間；月1回

治療終了後2年目；2～3ヵ月に1回

治療終了後3年目；3～4ヵ月に1回

治療終了後4年目以降；6ヵ月に1回

re-staging：治療終了後5年間；6ヵ月毎

9. データ収集

9.1. 記録用紙 (Case Report Form:CRF)

9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form : CRF) と提出期限は以下のとおり。

- 1) 登録適格性確認票(白) - 電話登録の場合、登録翌日までにデータセンターにFAX
- 2) 治療前記録(青) - 登録後2週間以内

- 2)-1 背景因子
- 2)-2 腫瘍評価
- 3) 治療経過記録
 - プロトコール治療中止／終了後2週間以内
 - 3)-1 治療(黄)
 - 3)-2 検査(黄)
 - 3)-3 毒性(黄)
- 4) 治療終了報告(赤)
 - プロトコール治療中止／終了後2週間以内
- 5) 腫瘍縮小効果報告(緑)
 - 効果判定後2週間以内
- 6) 追跡調査(白)
 - 追跡調査依頼書に記載された期限内に
- 7) 病理診断票(白)
 - 研究事務局に送付

- ・「1) 登録適格性確認票」は、試験開始前にあらかじめプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp>) からダウンロードして入手することができる。
- ・「2) 治療前記録～5) 腫瘍縮小効果報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされたCRFが郵送される。登録後5日経過しても郵送されてこない場合、あるいはCRFを紛失・破損した場合は、データセンターに電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- ・「6) 追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

9.1.2. CRFの送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべてのCRFは郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。登録時、電話登録した場合に提出する登録適格性確認票は、迅速性が要求されるため例外的にFAX送信も可とする。また、FAX登録した場合にデータセンターから施設へ送付する登録確認通知は、FAX送信とする。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

9.1.3. CRFの修正

試験開始後に、CRFに必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等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CRF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CRFの修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さないCRFの修正はJCOGとしてはプロトコール改訂としない。CRFの修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

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(平成16年厚生労

働省告示第459号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>)に基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. 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. 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。

③ 予期されないGrade3の有害事象

「7. 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、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

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・手渡し)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

腫瘍縮小効果判定はJCOGリンパ腫研究グループ「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」⁴⁶⁾に準じたJCOG版判定規準)を、原著の改訂⁴⁷⁾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) 効果判定の基準(比較対照)とするベースライン評価(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ベースライン評価に用いる。
- (2) 「治療終了後re-staging(8.3.2.-①)」により、両群とも最終コースのCHOP療法開始日から起算して、第6～8週(day36～day56)に総合効果(Overall Response)(11.1.7効果判定規準に後述)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、骨髓浸潤、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) 標的病変(11.1.4-4)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。
- (4) 「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「治療終了後re-staging」を行う。「治療終了後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治療終了後re-stagingは行わなくてよい。
- (5) 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、画像診断等から総合的に行う(効果判定におけるPDは必ずしも治療中止を意味しない)。
- (6) 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、8.3.2.-②に従い「追跡中re-staging」を行う。
- (7) 完全奏効割合と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。プロトコル治療完了例では「治療終了後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「治療終了後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PDとする。

11.1.2. リンパ腫病変の定義

- ・ベースラインのCT断面像、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。
- ・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。