

### 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瘤(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

- ・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治療前報告用紙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

- ・1cm以下のスライス幅の頸・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。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。
- ・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

- ・PETまたはPET/CTにてFDGの異常集積の評価を行う。
- ・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
- ・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。
- ・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と予想されるが、中には治療前のPETまたはPET/CTが陰性である例も存在すると思われる。

#### 3) 標的病変(Target lesions)の選択

- ・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、すべての測定可能病変を選択する。
- ・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、CRFへは頭尾の順でTL1からTL6へ記入する。
- ・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>)を求める。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

- ・測定不能病変および標的病変に選ばなかったリンパ腫病変を「非標的病変」とする。
- ・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。
- ・「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。
- ・「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

- ・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。
- ・フローサイトメトリー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 細胞のクローンを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。
- ・PET・PET/CT にて脊椎などに FDG の集積が認められるが骨髄穿刺あるいは生検が陰性の場合、骨髄浸潤は「陰性」である。

#### 6) 消化管病変の評価

- ・内視鏡にて浸潤が疑われる病変 (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. 病変ごとの効果判定

本試験では効果判定は「治療終了後 re-staging」の 1 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

標的病変の 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)

$$\text{SPD の増大率} = \frac{\text{評価時の SPD} - \text{治療前の SPD}}{\text{治療前の SPD}} \times 100\%$$

(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、関心領域の設定等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、生検等を行い、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PETが偽陽性となる場合もあるため、偽陽性を疑うときには、視触診、CT、MRI、超音波検査、内視鏡、生検等を行い、リンパ腫病変かどうかを判断する。
- ・ベースラインで縦隔に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PET偽陽性となる場合が、多ければ40%程も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FDGの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。

上記を踏まえ、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。

#### ①PET陰性

PETまたはPET/CTで明らかに病変が存在しない。

#### ②PET陽性

PETまたはPET/CTで明らかに病変が存在する。

### 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

##### 【治療前検査でPET陽性の場合】

・「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。

##### 【治療前検査でPET陰性の場合】

・「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節性非標的病変

##### 【治療前検査でPET陽性の場合】

・「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。

・「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。

・「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。

・「評価不能」：評価ができないリンパ節領域がある。

##### 【治療前検査でPET陰性の場合】

・「正常」：ベースライン評価で長径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、ベースライン評価で長径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。

・「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。

・「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。

・「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

###### 【治療前検査でPET陽性の場合】

- ・「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。

###### 【治療前検査でPET陰性の場合】

- ・「消 失」：節外性非標的病変がすべて消失、またはベースライン評価時から節外性非標的病変が存在しない。

##### ②節外性非標的病変

###### 【治療前検査でPET陽性の場合】

- ・「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。
- ・「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。
- ・「増 大」：明らかに増大した節外性非標的病変がある。
- ・「評価不能」：評価ができない節外性非標的病変がある。

###### 【治療前検査でPET陰性の場合】

- ・「消 失」：節外性非標的病変がすべて消失、またはベースライン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瘢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。
- ・「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。
- ・「増 大」：明らかに増大した節外性非標的病変がある。
- ・「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。
- ・ベースラインで消化管病変が存在した例では、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、ベースライン評価で「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。判定の区分はベースライン評価と同じ、「陽性」「陰性」を用いる。また、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も必ず評価する。

#### 6) 新病変出現の判定

ベースラインでは認められなかった部位に新たに病変が出現した場合、「新病変出現あり」とする。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、生検等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、「治療終了後 re-staging (8.3.2.-①)」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) 新病変出現の判定

の組合せから下表に従って判定する。

#### 効果判定規準 (overall response)

総合効果		標的病変の SPD		非標的病変		骨髄浸潤	新病変
		節性	節外性	節性	節外性		
①	CR	治療前検査で PET 陽性、治療後検査で PET 陰性 (いかなる腫瘍の残存も問わず。但し CT 検査は必須)				陰性	なし
①'	CR	(治療前検査で PET 陰性の場合)				陰性	なし
		正常	消失	正常	消失		
②	PR	治療前検査で PET 陽性、治療後検査で PET 陰性 (いかなる腫瘍の残存も問わず。但し CT 検査は必須)				陽性	なし
②'	PR	(治療前検査・治療後検査でともに PET 陽性の場合)				問わない	なし
		正常	消失	正常	消失		
以下は全て治療前検査で PET 陰性および CR と判定されない場合							
②''	PR	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	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
④	PD	SPD の 50% 以上増大		増大	増大	陽性化	あり

- ・いずれかでも PD 区分に該当すれば総合効果は PD とする。
- ・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ようになる。

#### ①①' 完全奏効 (Complete Response; CR)

**【治療前検査で PET 陽性、治療後検査で PET 陰性の場合】**

骨髄陰性である。CT 上いかなる腫瘍の残存も問わない。(①)

**【治療前検査で PET 陰性の場合】**

以下の全てを満たす。(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) ベースライン評価で骨髄浸潤が陽性であった場合、骨髄浸潤が陰性。ベースライン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。

#### ②②'②'' 部分奏効 (Partial Response; PR)

##### 【治療前検査でPET陽性、治療後検査でPET陰性の場合】

骨髄陽性である。CT上いかなる腫瘤の残存も問わない。(②)

##### 【治療前検査・治療後検査とともにPET陽性の場合】

以下の全てを満たす。(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。

##### 【治療前検査でPET陰性およびCRと判定されない場合】

以下のすべてを満たす。(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(増大がない)。
- 3) 節外性非標的病変がすべて消失または非増大(増大がない)。
- 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。

#### ③安定 (Stable Disease; SD)

CRと判定されない場合に、PR未満の効果があるが、PDではない。(③)

#### ④進行 (Progressive Disease; PD)

CRと判定されない場合に、以下のいずれかを満たす場合は進行(PD)とする。(④)

- 1) 標的病変の治療前のSPDから50%以上増大。
- 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)。
- 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)。
- 4) 骨髄浸潤の陽性化。
- 5) 新病変の出現。

注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(progression)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。

注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。

注3：効果判定(治療終了後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。

注4：PETまたはPET/CTが陰性であっても、CTは必ず施行する(標的病変の測定は不要)。

注5：骨髄の評価は、ベースライン評価で「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。

## 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、中間解析や定期モニタリング、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、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”とすることができる。

### 11.2.3. 病理中央診断適格例

全適格例のうち、病理中央診断による不適格例を除いた集団を、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もしくは全部が施行された全患者を「全治療例」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“安全性の集計の解析からその「治療非施行例」を除くかどうか”は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. 完全奏効割合 (Complete response rate; CR rate)

全適格例数(11.2.2.参照)を分母とし、化学療法終了時の総合効果が「CR例数」を分子とする割合を完全奏効割合 (Complete response rate; CR rate) とする。区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。

### 11.3.2. 奏効割合 (Overall response rate; ORR)

全適格例のうちCR, PRのいずれかである症例の割合を奏効割合 (Overall response rate; ORR) とする。区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。

### 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。

全適格例を対象とする。生存例では最終生存確認日をもって打切りとする。最終生存確認日は、外来受診、検査受診、電話によって主治医が患者の生存を確認した日とする。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(最終生存確認日)をもって打切りとする。

#### 11.3.4. 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。

- 1) 「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等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。
- 2) 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もっとも新しい日)をもって打ち切りとする。
- 3) 毒性や患者拒否等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。
- 4) 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。尚、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。
- 5) 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。
- 6) 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。

#### 11.3.5. 有害事象(有害反応)発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された症例(全治療例)を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれCTCAEv3.0日本語訳JCOG/JSCO版による全コース中の最悪のgradeの頻度を群別に求める。群間比較の検定は行わない。

血液/骨髄: Hgb値、白血球数・好中球数(ANC)、血小板数

心血管系(不整脈): 伝導異常/房室ブロック、上室性不整脈、心室性不整脈

心血管系(一般): 心臓一虚血/梗塞、左室機能、浮腫、低血圧、心筋炎、心膜炎/心膜炎

全身症状: 発熱、体重減少 皮膚科/皮膚: 脱毛

胃腸: 食欲不振、口内炎/咽頭炎、悪心、嘔吐、便秘、下痢、脱水

肝臓: ビルルビン、低アルブミン血症、ALT/AST

出血: 血尿

感染/発熱性好中球減少: 発熱性好中球減少・Grade3-4の好中球減少を伴う感染・好中球減少を伴わない感染

代謝/検査: 高・低カルシウム血症、低ナトリウム血症、高血糖

神経学: 神経障害-運動性、知覚性、イレウス(または神経性便秘)

疼痛: 神経性の疼痛 肺: 呼吸困難、低酸素血症、肺臓炎/肺浸潤、肺線維症

腎/泌尿生殖器: Cre

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髄区分)以外のGrade3以上の有害事象が観察された

場合のみ治療経過記録用紙に記載する。このため特定の有害事象が多く観察された場合を除いて、原則として発生割合は集計しない。

### 11.3.6. 重篤な有害事象(有害反応)発生割合

プロトコル治療の一部以上が開始された症例(安全性評価可能例)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症例を分子とする割合を重篤な有害事象(有害反応)発生割合とする。

- (1) プロトコル治療期間中、あるいは最終化学療法日から30日以内の全ての死亡(死因は治療との因果関係は問わない)。
  - (2) 最終化学療法日から31日以上であるが、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/骨髓区分の有害事象を除く)。
- 群間比較の検定には Fisher の直接確率検定を用い、区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。

## 12. 統計学的事項

### 12.1. 主たる解析と判断規準

本試験は第II相部分と第III相部分から成る。

第II相部分の主たる解析の目的は、B群(RW+CHOP療法)がCHOP療法単独を上回る十分な有効性と安全性を有すると期待できるかどうかを評価し、第III相試験として本試験を継続することが適切であるかどうかを判断することである。主たる解析は、B群について%CRを求め、閾値55%に対して有意水準片側10%で検定を行う。ただし群間比較は行わず、%CRの集計と検定は中間解析として実施し、第III相試験としての継続の可否は効果安全性評価委員会が検討する。

第III相部分の主たる解析の目的は、標準治療群であるA群(R-CHOP療法)に対し試験治療群であるB群(RW+CHOP療法)がprimary endpointであるPFSにおいて有意に上回るかどうかを検証することである。主たる解析における両群のPFSが等しいという帰無仮説の検定は、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、割付調整因子を用いた層別ログランク検定により行う。参考として全登録例を対象とした解析も行う。また、各割付調整因子の水準ごとの解析も行う。試験治療群が標準治療群に劣っている時は、統計的に有意かどうかは関心事ではないため検定は片側検定で行う。PFSについての試験全体の有意水準は片側5%とする。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療であるRW+CHOP療法がより有用な治療法であると結論する。

### 12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

#### 12.2.1. 登録数算定の根拠

第II相部分について：

米国でのR-CHOP療法の第II相試験では%CRが61%、GELA studyでのR-CHOP療法の%CRが76%であった。一方、aggressive NHLを対象としたJCOG9809でのCHOP療法の%CRは49.1%であったことから、R-CHOP療法と比較するに足る値 = CHOP療法 +  $\alpha$  の値を閾値として、B群(RW+CHOP療法)に関して、閾値%CRを55%、期待%CRを70%と設定する。この条件下で $\alpha = 0.1$ (片側)、 $\beta = 0.1$ とすると、B群一群で68例が必要となる。

第III相部分について：

JCOG9508でのCHOP療法の3年PFSは55%であった。GELA study、E4494、MInT trialの結果ではCHOP療法にrituximabを加えることで、2年EFSまたはTTPで約20%の上乗せが得られている。また、JCOG9809のサブグループ解析の結果、年齢に関して、Biweekly CHOP群における高齢者での成績が低めであったものの、CHOP

群の3年PFSは60歳未満45.6%に対し、61歳以上45.0%であり、さらにリスクグループに関しては、CHOP群の3年PFSはHigh risk + High intermediate riskグループで30.8%、Low risk + Low intermediate riskグループで53.7%であった【2002後期データ】。本試験は70～79歳の高齢者も対象に含めているもののIPIでlow～low intermediate risk群を対象としていることから、A群すなわちR-CHOP療法の3年PFSを65%と仮定した。B群により3年PFSで10%の上乗せを見込み、 $\alpha=0.05$ (片側)、 $\beta=0.2$ とすると、登録期間5年、追跡期間3年とした場合各群165例、計330例の登録が必要となる(なお、必要イベント数は両群合わせて154例である)。これに10%の不適合例を見込み、各群180例、計360例と設定した。以上の条件設定に関わる感度分析の結果を表に示す。

なお、本試験は第II相部分B群(試験治療群)の%CRに関して帰無仮説が棄却された場合にのみ第III相部分が継続されるデザインであるため、試験全体での検出力は第III相部分の検出力80%を下回る。試験全体の検出力は%CRとPFSとの相関の大きさに影響を受けるが、最も検出力が低くなる場合として、両者が独立である場合は72%となる。

表 12.2.1

標準治療群及び試験治療群の 3年PFS [Median PFS]	検出力		
	70%	80%	90%
60% vs 70% [48.8ヶ月 vs 70ヶ月]	276 (146)	362 (192)	500 (266)
65% vs 75% [59.7ヶ月 vs 86.7ヶ月]	252 (177)	<u>330</u> (154)	456 (214)
70% vs 80% [70ヶ月 vs 111.8ヶ月]	222 (88)	290 (116)	402 (161)

両群合わせた必要被験者数(同、必要イベント数)

## 12.3. 中間解析と試験の早期中止

### 12.3.1. 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で2回の中間解析を行う。1回目の中間解析は、第II相部分の症例数が達成され、かつ効果判定がなされた後にRW+CHOP療法が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価し、第III相試験として本試験を継続することが適切であるかどうかを判断する。この際、第II相部分から第III相部分への移行に際しては、以下の2つの条件が考慮され、効果・安全性評価委員会により第三者的検討がなされることとした。

(1) RW+CHOP療法の%CRについて、「閾値%CR以下である」という帰無仮説が棄却される。

(2) RW+CHOP療法の毒性が許容範囲である(重篤な有害事象、その他の有害事象)。

2回目の中間解析は第III相部分の登録終了後早期に、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成できない、あるいは達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

1回目の中間解析は、予定登録数の登録が達成され、かつ効果判定がなされた時点以降に問い合わせを行う最初のモニタリングのデータを用いて行い、2回目の中間解析は、登録が終了しすべての登録患者のプロトコル治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。原則として中間解析中も登録は停止しない。

その他、中間解析方法の詳細については、中間解析実施前に別途中間解析計画書を作成する。

### 12.3.2. 中間解析の方法

中間

解析はデータセンターが行う。

第一回目

の中間解析は、研究事務局により確定された判定を用いて完全奏効割合(%CR; 11.1.6.)を計算し、求められた%CRに基づいて、帰無仮説H0(真の%CRが55%以下である)が棄却できるかどうかを有意水準片側0.1で調べる。前節12.3.1の条件を満たす場合には、「本治療レジメンは期待された効果が得られる見込みがある」と判断して第III相部分を継続する。

本試験では第一回目の中間解析による試験の早期有効中止は計画しておらず、また、第II相部分で上記の帰無仮説が棄却された場合のみ第III相部分への継続が行われるため、第II相部分の検定と第III相部分の検定との間の多重性の調整は不要である。そのため、第二回目の中間解析以降、すなわち第III相部分での中間解析と最終解析における検定の多重性をLan & DeMetsの $\alpha$ 消費関数を用いて調整し、群間の無増悪生存期間の差について有意水準片側5%で統計学的有意性を調べる。 $\alpha$ 消費関数として、O'Brien & Flemingタイプを用いる。中間解析の詳細について、データセンターのリンパ腫グループ担当統計スタッフが研究代表者・研究事務局と協力して、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。第二回目の中間解析では、有効性のSecondary Endpointである全生存期間についても集計を行う。実際の中間解析は、リンパ腫グループ担当以外の統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。中間解析において、B群の無増悪生存期間がA群のそれを上回り、層別ログランク検定のp値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。B群の無増悪生存曲線がA群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の可否を検討することとする。

### 12.3.3 中間解析結果の報告と審査

中間解析の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、第III部分への移行の可否(第一回目の中間解析時)、試験継続の可否(第二回目以降の中間解析時)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、書面審査(第一回目の中間解析時)または会議(第二回目以降の中間解析時)により試験継続の可否を検討し、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結果公表の可否を勧告する。

ただし、効果・安全性評価委員会委員のうち、リンパ腫グループのメンバーは審査には加わらない。また、中間解析の結果により効果安全性評価委員会試験から本試験の中止の勧告が出されない限り、第二回目以降の解析結果は試験が終了するまで、本試験の研究代表者、研究事務局、参加施設の研究者は中間解析結果を知ることができない。

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、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験を中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願ひ」または「プロトコール改正願ひ」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

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JCOG代表者の指示に従う。試験中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から5年間とする。

### 12.4. 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secondary endpointsの解析を行う。Secondary endpointの解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、群間比較の結果が有意でない

場合には、両群に差がないということを意味しないことに注意する。

#### 12.4.1. 安全性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは、プロトコール治療による有害事象発生割合であり、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)。発生割合の区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。必要に応じて Fisher の直接検定を用いて群間比較を行う。

#### 12.4.2. 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は、第II相部分は、無増悪生存期間、全生存期間、第III相部分は全生存期間である。これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。

Secondary endpoints の解析では多重性の調整は行わない。無増悪生存期間は、全生存期間の surrogate endpoint と位置づけられるので、試験治療群が標準治療群を上回ることを期待する。

グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例を対象とするが、全登録例による比較も参考として行う。

無増悪生存曲線・全生存曲線、50%無増悪生存期間・50%生存期間の推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて95%信頼区間を求める。群間比較には施設以外の割付調整因子を層とした層別ログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその95%信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整したCox 回帰を行う。

### 12.5. 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 の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

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、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、グループ代表者およびJCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、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」(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>)に従って本試験を実施する。本プロトコールでJCOG 試験として用いる「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。

### 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、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書(付表の説明文書または医療機関で改変を加えた

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。

なお、本プロトコルで「医療機関の承認」とは、以下のいずれかに該当する場合を指す。

- 1) 医療機関の諮問機関である倫理審査委員会(IRB: Institutional Review Board)で審査された結果を基に、当該医療機関の長が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
- 2) 医療機関の諮問機関である倫理審査委員会(IRB: Institutional Review Board)で審査された結果が、当該委員会から申請した研究者宛に発行された承認文書が得られた場合

### 13.2.2. 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、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医療機関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、同意を得た日付の記載があることを確認する。

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日全部改正、厚生労働省告示第459号)

### 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とおりとする。

患者ID(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医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、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に医療機関の研究者が記載し、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、データセンターと医療機関の研究者間で各種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

本試験で得られたデータについては、JCOGの該当する委員会(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. 患者情報の開示等に対する対応

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医療機関の研究者(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.JCOG.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. 医療機関の倫理審査委員会(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、本プロトコルおよび患者への説明文書が、各医療機関の承認を得なければならない。

承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。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、臨床試験についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関毎に改変を加えたものを当該医療機関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医療機関毎の内容変更は許容されない。全医療機関共通のプロトコルを用いる。医療機関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. 各医療機関の承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各医療機関の審査承認の年次更新の有無は各参加医療機関の規定に従う。JCOGとして各医療機関の年次更新承認書の提出は求めない。

## 13.6. プロトコールの内容変更について

### 13.6.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行(activation)に先だって「プロトコール改訂申請」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、プロトコール審査委員会承認後のプロトコー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、プロトコール内容の変更に該当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ールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。

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。

プロトコールのカバーページに効果・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ールの変更。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。

医療機関の承認については各医療機関の取り決めに従う。

プロトコールのカバーページに効果・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)

プロトコー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ールの補足説明。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。

プロトコールのカバーページへの記載は不要である。

### 13.6.2. プロトコール改正／改訂時の医療機関の承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本プロトコールまたは患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正されたプロトコールおよび説明文書は各医療機関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、各医療機関の承認を要するか否かは各医療機関の取り決めに従う。

改正に対する承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付。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. CRFの修正(9.1.3.を再掲)

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としてはプロトコル改訂としない。CRFの修正に関する医療機関への報告や改訂申請の有無は医療機関の規定に従う。

## 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記録用紙(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：群／施設
- ③ プロトコル治療中／治療終了の別、中止／終了理由：群／施設
- ④ 治療前背景因子：群
- ⑤ 重篤な有害事象：群／施設
- ⑥ 有害反応／有害事象：群
- ⑦ プロトコル逸脱：群／施設
- ⑧ 全生存期間：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

過去に報告されているCHOP療法の治療関連死亡は約1%とされている<sup>6)</sup>。JCOG9508における治療関連死亡は213例中B型肝炎の劇症化による1例のみで、JCOG9809ではCHOP療法による治療関連死亡は報告されておらず、CHOP療法における治療関連死亡の頻度は極めて低いものと予測される。CHOP療法にrituximabを併用することでCHOP療法の毒性が増強することはないと考えられているが、GELAグループの報告では、R-CHOP療法における原疾患によらない死亡は、21例(10%)あったとされている<sup>11)</sup>。その内訳は感染症、悪液質、心・血管系のイベント、自殺、二次癌、消化管出血などで、治療中の死亡が12例(6%)、治療後の死亡が9例(4%)とされている。しかし、この報告では、CHOP療法における治療関連死亡も13例(6.6%)と過去のものよりも遙かに高い数字が報告されている。一方、同じくrituximabを併用したCHOP療法で、R-standard CHOP(3週毎)とR-Bi-weekly CHOPとをランダム化比較したJCOG0203においては、2005年8月31日までに登録された全192例のうち治療関連死亡は1例も報告されていない。従ってGELAグループからの報告のみでみられた高い「原病によらない死亡」割合の原因は特定できないが、R-CHOP療法という治療法に固有の問題ではなく支持療法やその他の治療環境の違いがある可能性が考えられた。よって、本試験における治療関連死亡の許容範囲は報告されている平均的な死亡割合の1%よりやや高い3%未満と設定した。

### 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、原則として予めしくは試験開始後に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

臨床的に不適切で、担当医／施設に原因があり、かつ以下のいずれか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 故意または系統的
- ③ 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。

#### 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。

モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱(望ましくないもので減らすべきもの)
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・担当医／施設の判断を積極的に肯定するもの

※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上記③「逸脱(臨床的に妥当)」と記録される。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、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

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。

## 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、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)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。

## 15. 特記事項

### 15.1. 病理中央診断

病理学的適格性に関する中央判定を行う。

時期：病理中央診断用に登録症例毎に未染標本10枚と病理診断票<別紙2>を年2回の班会議の際に持参するか、または指定された時期に研究事務局へ送付する。

対象：すべての登録患者

方法：登録施設において適格規準判定に用いられた病理標本(もしくは同一パラフィンブロックから作製された複製標本)を集積し、HE標本の他にCD3, CD5, CD10, CD20, bcl-2, cyclin D1などの免疫組織化学染色を加えた後、グループ代表者が指名する2名以上の病理判定委員(16.8 病理判定委員)により病理学的適格性の再判定を行う。

集積標本の管理：研究事務局が行う。

染色実施：病理中央診断事務局(16.7)が行う。

各施設への中央判定の通知：研究事務局は病理中央診断の結果が固定されたのち、判定結果を各症例の登録施設へ通知する。その際、判定の根拠を文書で添付する。

### 15.2. 効果判定中央診断

(1)腫瘍縮小効果に関する中央判定を行う。効果判定については、第II相部分のみPETまたはPET/CTおよびCTの施設外検閲を行う。

(2)時期：原則として年2回、研究グループの会議の際あるいはその前後に行う。

(3)対象：プロトコル治療が終了して効果判定に関するCRFが回収され、かつ担当医判定による効果判定がCRの患者。

(4)方法：CT、PETの施設外検閲は、治療前およびCR判定時に撮影されたCTフィルムまたはそのコピー、PETフィルムまたはCD-ROMを用い、研究代表者が指名する2名の放射線診断医とともに効果判定中央診断を行う。PETまたはPET/CTでCRかどうか疑問がある場合のみCTを確認する。CRと判定された症例のうち最初の20例で中央判定診断を行い、PETまたはPET/CTを組み込んだ効果判定規準の精度について検討する。効果判定規準の精度が疑問視される場合は更に20例の中央診断を行う。特に問題点が指摘されない場合は、最初の20例で中央判定診断を終了する。

## 16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコル改正(Amendment)ではなく、改訂(Revision)とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOGデータセンターに変更内容を文書で速やかに通知する。

### 16.1. 本試験の主たる研究班

- ・厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(主任研究者：堀田知光)
- ・厚生労働省がん研究助成金指定研究20指-1  
「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班(主任研究者：堀田知光)

### 16.2. JCOG (Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOGは厚生労働省がん研究助成金指定研究20指-1、-2、-3、-4、-5、-6の6つの研究班(下記)を中心とする多

施設共同がん臨床研究グループである。本研究はJCOGの研究組織を用い、JCOG運営委員会の定める諸規定に従って行われる。(http://www.jcog.jp/) なお、指定研究20指-6はJCOGデータセンター／運営事務局業務をサポートする。

- ・ 指定研究20指-1 主任研究者：堀田知光(国立病院機構名古屋医療センター)  
「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究20指-2 主任研究者：西條長宏(国立がんセンター東病院)  
「呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究20指-3 主任研究者：島田安博(国立がんセンター中央病院)  
「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究20指-4 主任研究者：渋井壮一郎(国立がんセンター中央病院)  
「希少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究20指-5 主任研究者：平岡真寛(京都大学医学部附属病院)  
「放射線治療の標準的治療確立のための研究」
- ・ 指定研究20指-6 主任研究者：福田治彦(国立がんセンターがん対策情報センター)  
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

### 16.3. JCOG代表者

西條 長宏 国立がんセンター東病院

### 16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOGリンパ腫グループ

グループ代表者：堀田 知光

国立病院機構名古屋医療センター

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL：052-951-1111 内線2200

FAX：052-951-0559

E-mail：hottat@nnh.hosp.go.jp

グループ事務局：渡辺 隆

国立がんセンター中央病院 内科

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

TEL：03-3542-2511 内線7119

FAX：03-3542-3815

E-mail：takawatan@ncc.go.jp

### 16.5. 研究代表者

堀田 知光

国立病院機構名古屋医療センター

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

TEL：052-951-1111 内線2200

FAX：052-951-0559

E-mail：hottat@nnh.hosp.go.jp

## 16.6. 研究事務局

大間知 謙

東海大学医学部 血液腫瘍リウマチ内科  
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143  
TEL：0463-93-1121 内線2230  
FAX：0463-92-4511  
E-mail：8jmmd004@is.icc.u-tokai.ac.jp

## 16.7. 病理中央診断事務局

松野 吉宏

北海道大学病院 病理部  
〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目  
TEL：011-706-7941  
FAX：011-707-5116  
E-mail：ymatsuno@med.hokudai.ac.jp

## 16.8. 病理判定委員

中村 栄男(名古屋大学大学院医学系研究科)

菊地 昌弘(福岡大学医学部)

大島 孝一(久留米大学医学部)

吉野 正(岡山大学医学部)

向井 清(東京医科大学)

## 16.9. 参加施設

参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の参加施設一覧はJCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)で1か月に1度更新されているので、確認可能である。(2008年8月現在)

	医療機関名	科名	研究責任者	コーディネーター	年間登録見込み
○	国立病院機構北海道がんセンター	血液内科	黒澤 光俊	高橋 知宏	7
○	札幌北榆病院	血液内科	笠井 正晴	中田 匡信	5～7
○	東北大学病院	血液・免疫科	亀岡 淳一	石澤 賢一	3
○	秋田大学医学部	第3内科	澤田 賢一	亀岡 吉弘	2
○	太田西ノ内病院	血液疾患センター	松田 信	斉藤 由理恵	1～2
○	群馬大学医学部附属病院	第3内科	塚本 憲史	横濱 章彦	2～3
○	埼玉県立がんセンター	血液科	柵木 信男	柵木 信男	1