

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 上いかなる腫瘍の残存も問わない。(②)

【治療前検査・治療後検査でともに 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ち切りとする。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)をもって打ち切りとする。

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以外のプロトコール治療完了例で、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、プロトコール治療中止日や後治療開始日はイベントとも打ち切りともしない。
- 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、プロトコー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-虚血/梗塞、左室機能、浮腫、低血圧、心筋炎、心膜液/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:ビリルビン、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

プロトコー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) プロトコール治療期間中、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/骨髄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+ α 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。

2010年9月承認のプロトコール改正により、本試験の対象が病期(進行期)、リスク(IPI:L、LI)から、全病期(進行期、限局期)、全リスク(IPI:L、LI、H、HI)へと広がったが、これは進行期側と限局期側にそれぞれほぼ同じ程度に拡大しており、対象全体としてのCR割合は、閾値、期待値ともに、本試験計画当初と同程度見込めると考え、上記の設定をそのまま外挿することとした。

よって、2010年9月承認のプロトコール改正による予定登録数の変更は行わない。ただし、第Ⅱ相部分で登録された患者のリスクグループに著しい偏りがみられた場合は、その内容を考慮したプロトコール改訂を実施するかどうかの検討を行うこととする。

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、MIInT 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%の不適格例を見込み、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、前項と同じくこの設定についても 2010 年 9 月承認のプロトコール改正において変更しないこととする。その理由は以下の考察に基づく。

対象	3 年 PFS 見込み	期待される 上乗せ効果	期待する 3 年 PFS	対象全体に 占める割合
① bulky II 期、III 期、IV 期 かつ L、LI	65%	10%	75%	10%
② bulky II 期、III 期、IV 期 かつ H、HI	55%	15%	70%	40%
③ non-bulky II 期 かつ L、LI	75%	5%	80%	50%
④ non-bulky II 期 かつ H、HI	不明	10%?	不明	ほとんど無い≒0%
全体	66%	9.50%	75.50%	100%

2010 年 9 月承認のプロトコール改正前は、①を対象に 3 年 PFS 見込み、上乗せを設定していたが、対象を広げることによって各サブグループの 3 年 PFS 見込み、妥当な上乗せ、全体に占める割合からその加重平均をとり、全体としての 3 年 PFS 見込みは 66%、妥当な上乗せは 9.5%これにより期待する 3 年 PFS は、75.5%となり、①の設定とほぼ同じと言える。

研究事務局、研究代表者はモニタリングレポートにて上記①～④の各グループの登録患者割合をモニターし、もし、試験中にこの構成割合が大きく変わるようであれば、解析に先立って適切な時期に、この設定の変更について考慮する。目安としては、①～④の各グループの登録割合の変化により、全体の上乗せ効果が 3%以上変動する場合には、サンプルサイズの変更や追跡期間の延長等について検討する。(2.4.3. 2)再掲)

また、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)	330 (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 H_0 (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 & DeMets⁵⁵⁾の α 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。 α 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先行し、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またはグループ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、グループ代表者、グループ事務局は中間解析結果を知ることはできない。

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、研究代表者およびグループ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、研究代表者およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会に連名で「試験中止許可願い」または「プロトコール改正願い」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。

研究代表者およびグループ代表者は効果・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。

中間解析により試験中止となった場合、その中間解析が本試験の主たる解析となる。データセンターは、研究代表者、研究事務局と協力して、当該中間解析結果を中心に、不完全データの補完や結果の公表に必要な解析を行い、すみやかに「主たる解析レポート」を作成してグループと効果・安全性評価委員会に提出する。

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の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 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、グループ事務局、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臨床的観点からまとめた「総括報告書」(先に主たる解析レポートで「総括報告書」が作成されている場合は、更新分を追加した「総括報告書(増補版)」とする)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)に従って本試験を実施する。

本プロトコルでの「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、治療中だけでは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 国立がん研究センター

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

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、プロトコー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ールを用いる。医療機関からプロトコー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)に先だつて「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。

13.7. JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

JCOG の研究に関わる研究者や JCOG 研究を支援する者の COI は以下のように管理する。

- 1) 施設研究責任者や施設コーディネーターなど参加施設での診療において JCOG 研究に関わる者の COI については、参加施設の医療機関の規定に従う。
- 2) 研究代表者や研究事務局、グループ代表者やグループ事務局など、JCOG 研究に中心的な役割をもって関わる者の COI については、JCOG COI 委員会が管理する。この他、JCOG の効果・安全性評価委員会などの委員や、個々の JCOG 研究に関わる JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI についても同様に管理する。

13.8. 補償について

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当などの経済的な補償は行わない。

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、かつプロトコー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 プロトコール治療中/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 プロトコール逸脱: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⁶⁾。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¹¹⁾。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「原疾患によらない死亡」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. プロトコール逸脱・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、原則として予めも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: プロトコー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。

15.3. 潜在的 HB キャリアに対する取り扱いについて

2008 年度より、厚生労働省科学研究費による肝炎等克服緊急対策研究事業(H20-肝炎-若手-014)により、「リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する多施設共同研究~HBV-DNA モニタリング~」(研究代表者: 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 楠本茂)が行われている。この試験は、未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者のうち HBs 抗原陰性の HBV 再活性化ハイリスク患者(HBc 抗体、HBs 抗体のいずれかまたは両方が陽性患者)を対象に、R-CHOP 療法のような rituximab とステロイドを含んだ併用化学療法を行う際に、治療中の HBV-DNA をモニタリングし HBV 再活性化の頻度を明らかにすることおよびウイルスを早期に検出し抗ウイルス薬を投与する治療あるいは予防法を確立するための基礎データを収集することを目的とした多施設共同の観察研究である。

本試験とは一部適格患者が重複しているが、本試験における HBV キャリアに対する治療は「6.4 推奨される支持療法」に示したとおり、化学療法開始時からの積極的な抗ウイルス療法を推奨しており、HBV-DNA をモニタリ

ングしながら抗ウイルス療法の適応を検討する HBV-DNA モニタリング試験とは対応が異なっている。本試験の試験治療である rituximab の連続投与による HBV の再活性化のリスクは未知であり、HBV キャリアに対して化学療法を行う場合の標準的な対応が確立していない現状において、本試験の支持療法の推奨を変更することは被験者のリスクを高める可能性がある。よって、本試験とHBV-DNA モニタリング試験の両方への同時登録を許容しないこととした。

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(資金源)

- ・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」(班研究代表者:堀田知光)
「悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による新たな標準的治療の確立」
- ・厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業 H22-がん臨床一般-014)(班研究代表者:木下朝博)
「悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療法の確立」
- ・独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-17(班研究代表者:飛内賢正)
「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」

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

JCOG は独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費の7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、23-A-16 は JCOG データセンター/運営事務局業務をサポートする。

- ・ 23-A-17 班研究代表者: 飛内賢正(国立がん研究センター中央病院)
「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 23-A-18 班研究代表者: 田村友秀(国立がん研究センター中央病院)
「呼吸器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 23-A-19 班研究代表者: 島田安博(国立がん研究センター中央病院)
「消化器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 23-A-20 班研究代表者: 渋井壮一郎(国立がん研究センター中央病院)
「希少悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 23-A-21 班研究代表者: 伊藤芳紀(国立がん研究センター中央病院)
「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 23-A-22 班研究代表者: 奥坂拓志(国立がん研究センター中央病院)
「難治性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 23-A-16 班研究代表者: 福田治彦(国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター)
「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

田村友秀 国立がん研究センター中央病院

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: 塚崎 邦弘

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医療研究施設

分子医療部門分子治療研究分野(原研内科)

住所: 〒852-8523 長崎市坂本 1-12-4

電話: 095-819-7111 (直通)

FAX: 095-819-7113

E-mail: tsukasak@net.nagasaki-u.ac.jp

グループ事務局: 渡辺 隆

国立がん研究センター中央病院 血液内科

住所: 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話: 03-3542-2511 (内線 7119、2284)

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: 8jmmmd004@is.icc.u-tokai.ac.jp

安藤 潔

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