

8.6. スタディカレンダー

8.6.1. 導入化学療法

Week	登録前	治療中/治療直前 (2コース以降)	導入化学療法 完了後
< 治療 >			
bi-R-CHOP または CHASER			↓
< 問診・診察 >			
病歴(症状・既往他)	●		●
理学所見(病変・血圧等該当項目)	●	●	
理学所見(PS・体温)	●	●	
体重/身長	●		
有害事象評価(検査・体重も含めて)		●	
< 検体検査・生理検査 >			
末梢血血算・血液像	●	●	●
凝固系	●		
血清(CRP)・生化(該当項目を選択して実施)	●	●	●
FBS・免疫(IgG, IgM, IgA)	●	●	●
ウイルス検査(肝炎・HIV・HTLV-1)	●@		必要時●
動脈血血液ガス(PH・PaO ₂ ・PaCO ₂)	●	必要時●	●
尿検査	●		●
便潜血	●		
ECG	●	必要時●	
心エコー(EF)	●	必要時●	●
末梢血リンパ球分画 CD3・CD4・CD20	●		●
< 腫瘍評価 (病理検査など) >			
病理診断(生検標本)	●		
免疫染色またはフローサイトメリー(CD20)	●		
< 進行度・効果の評価 >			
胸部 XP	●	必要時●	●
PET または PET/CT	●#		●
骨髄穿刺・生検 (FCM CD19, CD20, sIgκ, sIgλ)	●		必要時●
(眼部)・頸・胸・腹・骨盤(鼠径部を含む)CT	●		●
上部消化管内視鏡	●	必要時●	必要時●
骨シンチ・骨 XP・MRI	必要時●		必要時●*
髄液検査・脳 MRI(脳 CT)	必要時●		必要時●*
全大腸内視鏡	必要時●		必要時●*

・末

梢血血算は週 1~3 回、生化は週 1 回は施行する。

- ・@ 肝炎ウイルス・HIV・HTLV-1 は初回治療開始前のみ測定。HIV の検査前に患者の同意を得ること
- ・血清クレアチニン は治療 2 日前、もしくは前日もしくは当日の値を必ず測定し Ara-C の減量の必要性を確認すること。
- ・* 効果判定のための、CT、PET など画像診断は導入化学療法終了後 2~3 週後に実施する。項目は 8.4.1 参照。
- ・動脈血血液ガス、胸部 XP、ECG、心エコー(EF)、上部消化管内視鏡等の検査は、肺/上気道、心臓全般、血管、消化管の有害事象が見られた場合に適宜施行する。
- ・# 登録前の実施は必須とはしない。登録前の未施行例は PET 陽性として扱う。ただし、プロトコール治療開始後の re-staging の PET は必須とする。

8.6.2. 大量化学療法(LEED 療法)

Week	直前	day-4~day21	day22~day49or 退院	放射線治療(IFRT)
< 治療 >				
LEED				
< 問診・診察 >				
理学所見(病変・PS・体温・血圧・他)		○	●	
有害事象評価(体重/検査も含めて)		○	●	
< 検体検査・生理検査 >				
末梢血算・血液像・網状赤血球	●	◎ \$1#	●(#)	
血清・免疫・生化(該当項目を選択して実施)	●	○	●	
ウイルス検査(肝炎)			該当時●	
動脈血血液ガス(PH・PaO ₂ ・PaCO ₂)		必要時	●	
凝固系	●			
尿検査	●	○ \$2	●	
ECG	●			
心エコー(EF)		必要時●	●	
末梢血リンパ球分画 CD3・CD4・CD20			●	
< 進行度・効果の評価 >				
胸部 XP		必要時●	●	
PET または PET/CT			●	該当時●
骨髄穿刺・生検(フローサイトメリーなど含む)			必要時●	
(眼部)・頸・胸・腹・骨盤(鼠径部を含む)CT			●	該当時/該当部位●
上部消化管内視鏡		必要時●	必要時●	
全大腸内視鏡			必要時●	
その他(再評価の必要な検査)			必要時●	

\$1 day0 に輸注細胞数(CD34 陽性細胞数/kg)測定を行う。

\$2 day0 に尿検査を行う。

生着確認を含む。day22 以降も生着確認までは適宜検査の頻度を保つこと。

●1 回検査する。

○週 1 回以上評価する。

◎週 3 回評価する。

上表以降は、「8.4.4. プロトコール治療完了後の有効性評価」および「8.5. プロトコール治療完了後の安全性評価項目」に従って評価する。

9. データ収集

9.1. 記録用紙(Case Report Form : CRF)

9.1.1. CRF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、登録後 2 日以内にデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しのいずれか)。 |
| 2) 治療前報告(青) | — 登録後 2 週間以内 |
| 3) 経過記録(黄) | |
| 3)-1 導入化学療法 | — 導入化学療法中止/終了後 2 週間以内に |
| 3)-2 大量化学療法 | — プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内に |
| 3)-3 有害事象 | — プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内に |
| 4) 治療終了報告(赤) | — プロトコール治療中止/終了後速やかに |
| 5) 腫瘍縮小効果報告(緑) | — 効果判定後 2 週間以内に |
| 6) 追跡調査(白) | — 追跡調査用紙に記載された期限内 |

- ・「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>)からもダウンロードして入手することができる。
- ・「2)治療前報告～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1週間経過しても届かない場合、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20年厚生労働省告示第415号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.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

MDS、二次がん等は有害事象報告の対象とせず、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。

10.1.1. 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する。

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する。

(「30日」とは、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて30日を指す)

※登録後、プロトコール治療未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。ただし、登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行うこと。

② 予期されない Grade 4 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 Grade 4 の有害事象。

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

①～④のうち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日以降の死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。

② 予期される Grade 4 の非血液毒性*

「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 Grade 4 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する。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象を指す。

③ 予期されない Grade 3 の有害事象

「7.予期される有害反応」に記載されていない Grade 3 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は、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「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、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 有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に両者を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、剖検報告書も添付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、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。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

10.2.3. 医療機関の長に対する報告

急送報告または通常報告の対象となる有害事象(「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く)である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。

10.2.4. その他の報告先に対する報告

本試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。

医薬品・医療機器安全性情報の報告:

薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する。

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・手渡しのいずれか)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、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、研究代表者および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「JCOG 有害事象報告書」および「JCOG 有害事象詳細報告書」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)などを記載した意見書を添える。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 Grade 4 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。

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(電子メール可)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(電子メール可)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

ートのグループ検討結果報告欄等に明記する。

10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応

本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が急送報告または通常報告の対象となる有害事象(「予期されないGrade 3の有害事象」を除く)である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。

10.5. 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ール改訂の可否を含む今後の対応について研究代表者、研究事務局、グループ代表者、グループ事務局、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、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」⁴⁷⁾に準じた JCOG 版判定規準を、原著の改訂⁴⁸⁾にあわせて改訂した本章の判定規準を用いる。

11.1.1. 標的病変の選択とベースライン記録

- 1) 効果判定の基準(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) 「導入化学療法後 re-staging (8.4.1.)」により、導入化学療法全 6 コースの終了後、大量化学療法(LEED 療法)開始前で導入化学療法最終コース開始日より 3-4 週目(day15~day28 但し LEED 療法開始前)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) 「移植後 re-staging(8.4.2.)」により、移植日の翌日を day 1 として、day22~day49 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、放射線照射の最終照射日の翌日を day1 として、day43-day56 に、再度 PET により「放射線治療後の有効性評価(8.4.3.)」を行う。
- 5) 3)の「移植後 re-staging(8.4.2.)」と 4)の「放射線治療後 re-staging(8.4.3.)」を基に、「治療完了後の有効性評価(8.4.4.)」に従って「治療完了後の総合効果」を求める。
- 6) 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。
- 7) 「原病の増悪」または「プロトコール治療中の死亡」以外の理由によるプロトコール治療中止例では、可能な限りその時点で「導入化学療法後 re-staging」や「移植後 re-staging」に従った効果判定を行い CRF に記載する。「導入化学療法後 re-staging」および「移植後 re-staging」以外の時期の臨床的増悪によるプロトコール治療中止例では re-staging は行わなくてよい。
- 8) 有害事象による治療変更を除く、プロトコール治療中の治療継続可否の判断は、自覚症状、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)。
- 9) プロトコール治療完了後の総合効果が CR の場合は無治療で経過観察し、8.4.5.に従い「追跡中 re-staging」を行う。
- 10) プロトコール治療中止後の後治療は施設の方針に従い、規定しない。
- 11) 「導入化学療法後の CR 割合および奏効割合」と「治療全体の 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。「導入化学療法後の CR 割合および奏効割合」については、導入化学療法終了例では「導入化学療法後 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ール治療中止例で「導入化学療法後 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「治療全体の CR 割合および奏効割合」については、プロトコール治療完了例では「治療完了後の総合効果」を用いる。増悪または死亡以外のプロトコール治療中止例で「治療完了後の有効性評価(8.4.4.)」に従った効果判定が行えた場合は、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ー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。
- 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 個のリンパ腫病変か複数のリンパ腫病変が融合したものである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 1.5 cm 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 横断面画像(フィルムかデジタルデータかは問わない)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

- ① 1 cm 以下のスライス厚の頸・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厚で行う。
- ② 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

- ① PET または PET/CT にて FDG の異常集積の評価を行う。
- ② 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。
 - a) 集積の強い部位= 脳、腎臓・膀胱(尿排泄のため)
 - b) 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
 - c) 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
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 登録前は可能な限り実施することが望ましいが、予約取得が困難、他施設への依頼が困難、病勢が強く時間的余裕がないなどの事態が起こることも予想されるため、必須とはしない。ただし、登録前に実施できなかった場合は、その理由を CRF の記載することとする。
- ⑥ 治療前 PET 未施行例は、PET 陽性として扱う。

3) 標的病変(Target lesions)の選択と SPD の計算

- ① 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。
- ② 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。ただし、病変の性状から、再現性のある測定値が得られにくいと判断される病変(例:不整形の

消化管病変や腸蠕動により可動すると思われる腸間膜腫瘤などは選択しない。

- ③ 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 cm²)を求める。すべての標的病変の二方向積の和(cm²)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

- ① 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。
- ② 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 1.5 cm 未満のリンパ節病変も節性非標的病変とする。
- ③ 「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瘤は節性非標的病変とする。
- ④ 「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瘤は節外性非標的病変とする。

5) 骨髄浸潤の評価

- ① 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。
- a) 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。
- b) 陰性 (negative): リンパ球集簇がないか、あってもごく少数。
- ② 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。
- ③ 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、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、「導入化学療法後 re-staging」、「移植後 re-staging」および該当する場合は「放射線治療後の有効性評価」を行う。「導入化学療法後 re-staging」および「移植後 re-staging」では本効果判定規準に従って判定する。

1) 標的病変の二方向積和(Sum of the Products of the Greatest Diameters; SPD)の縮小割合と増大割合

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 の縮小割合および増大割合は以下の式により算出する。

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

(縮小している場合)

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

(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、移植後に 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⁴⁹⁻⁵¹⁾。移植後 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。

- ① 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。
 - ② 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 陽性の場合】
 - a) 「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。
 - b) 「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。
 - a) 「正常」: いずれのリンパ節領域にも長径が 1.5 cm 以上のリンパ節がない。
 - b) 「再腫大」: 一度正常化した節性標的病変の長径が再度 1.5 cm 以上になる。
 - ② 節性非標的病変
 - 【治療前評価で PET 陽性の場合】
 - a) 「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。
 - b) 「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。
 - c) 「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。
 - d) 「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 陰性の場合】
 - a) 「正常」: 治療前評価で長径 1.5 cm 以上であった節性非標的病変が、すべて長径が 1.5 cm 未満になり、治療前評価で長径 1.5 cm 未満であった節性非標的病変がすべて長径 1.0 cm 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。
 - b) 「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。
 - c) 「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。
 - d) 「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 陽性の場合】
 - a) 「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。
 - b) 「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 陰性の場合】
 - a) 「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。
 - b) 「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 陽性の場合】

- a) 「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。
- b) 「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。
- c) 「増大」: 明らかに増大した節外性非標的病変がある。
- d) 「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 陰性の場合】

- a) 「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。
- b) 「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。
- c) 「増大」: 明らかに増大した節外性非標的病変がある。
- d) 「評価不能」: 評価ができない節外性非標的病変がある。
 - ・骨髓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) 骨髓浸潤の判定

治療開始後の骨髓穿刺もしくは骨髓生検による骨髓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髓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、骨髓浸潤が疑われる時にも必ず評価する。
- ・骨髓浸潤で「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」として扱う。

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、「導入化学療法後 re-staging(8.4.1.)」「移植後 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) 骨髓浸潤の判定
- 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.a 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。ただし 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。ただし 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.b 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ようになる。

完全奏効 (CR: Complete Response)

【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 (PR: Partial Response)

【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 (SD: Stable Disease)

PR 未満の効果があるが、PD ではない。(表③, ③')

進行 (PD: Progressive Disease)

【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(導入化学療法後 re-staging および移植後 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。

PET判定に基づいた総合効果の場合分け

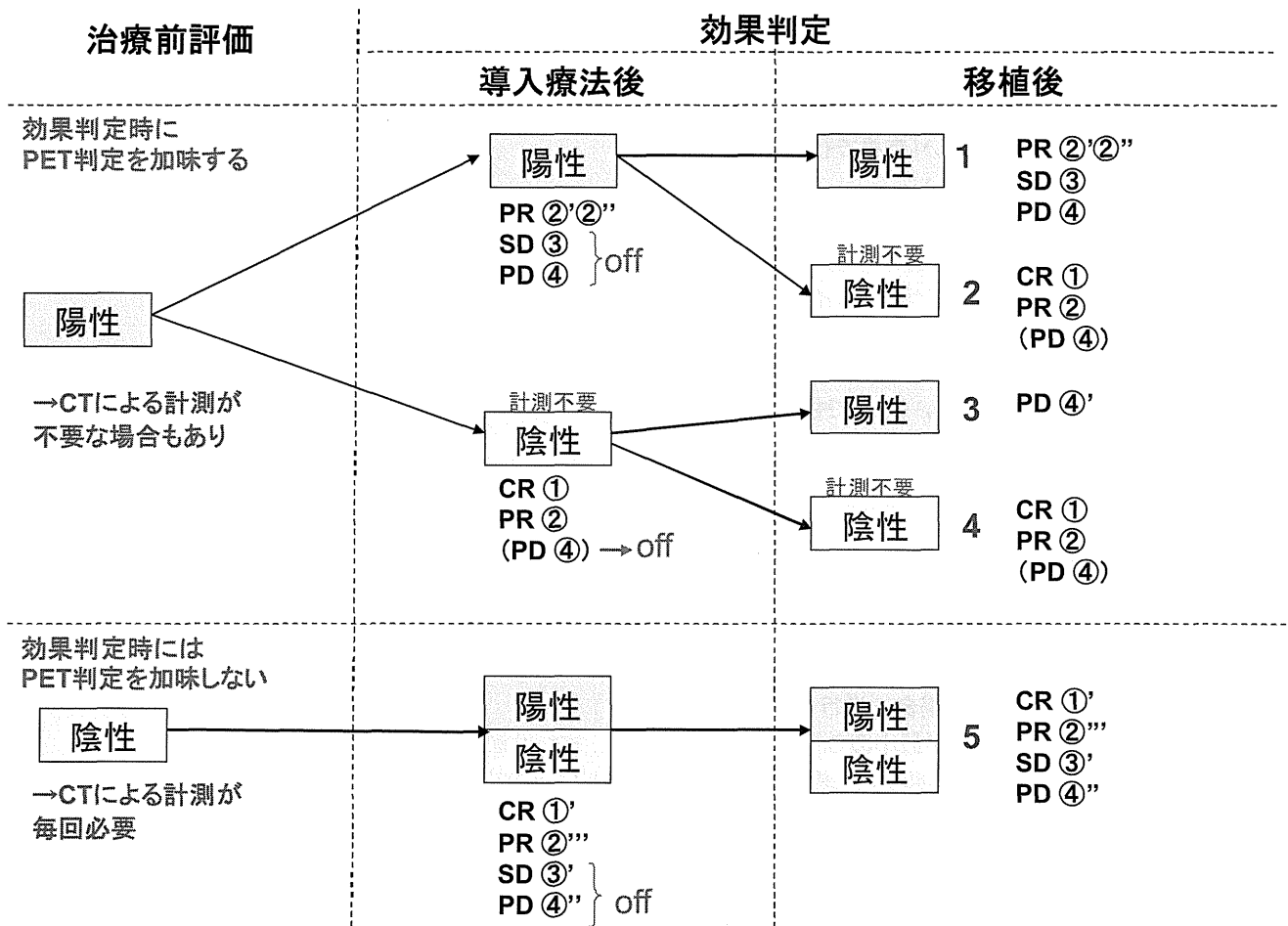


図 11.1.6. PET 判定に基づいた総合効果の場合分け

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、主たる解析、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。

主たる解析や最終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、プロトコー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、主たる解析と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、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、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

プロトコー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。また、不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。

11.3. エンドポイントの定義

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

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。ただし、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となる場合であっても、臨床的に明らかに増悪ではないと判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはしない。同様に、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合も臨床的判断を優先して増悪とする。画像診断にて増悪/再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日/再発日とし、臨床的増悪/臨床的再発の場合は臨床的判断日を増悪日/再発日とする。
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臨床的に増悪/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。(画像検査や検体検査による無増悪/無再発の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪/無再発確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪/再発や無増悪/無再発についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- 毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例や 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、必ず CT・MRI 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、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。
- 7) 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(OS: overall survival)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間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(2Y- and 5Y-OS :2-year and 5-year overall survival)

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(CR 割合: Complete response rate)

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。

群ごとのプロトコール治療(bi-R-CHOP/LEED 療法と bi-R-CHOP/CHASER/LEED 療法)の、それぞれ治療全体の完全奏効割合は、治療完了の有効性評価における総合効果を用いて求め、群ごとの導入化学療法(bi-R-CHOP と bi-R-CHOP/CHASER 療法)の完全奏効割合は、大量化学療法開始前に行う導入化学療法後 re-staging における総合効果を用いて求める。

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

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。

群ごとのプロトコール治療(bi-R-CHOP/LEED 療法と bi-R-CHOP/CHASER/LEED 療法)の、それぞれ治療全体の奏効割合は、治療完了後の有効性評価における総合効果を用いて求め、群ごとの導入化学療法(bi-R-CHOP と bi-R-CHOP/CHASER 療法)の奏効割合は、大量化学療法開始前に行う導入化学療法後 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

全治療例を対象として、bi-R-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 Grade 3 以上の有害事象の発現割合、Grade 4 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: 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
- 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、麻痺性イレウス、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(GOT)、ALT(GPT)、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、肺臓炎、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:腫瘍融解症候群
- 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

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1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) プロトコール治療期間中、あるいは最終治療日から30日以内の全ての死亡。
(死因は治療との因果関係を問わない)
- 2) 最終治療日から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1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、高リスク DLBCL 患者に対して大量化学療法 (LEED 療法) に先行する導入化学療法として、bi-R-CHOP 療法あるいは bi-R-CHOP/CHASER 療法のいずれがより有望であるかを決定することである。

主たる解析では、全適格例を対象として、primary endpoint である 2 年無増悪生存割合 (2 年 PFS 割合) の点推定値を求め、上回っている治療法をより有望な治療法であると判断することとする。参考として、施設以外の割付調整因子と治療法を共変量として含めた Cox の比例ハザードモデルを用いた群間のハザード比とその 95% 信頼区間を求め、2 年 PFS 割合による判断との解離がないことを確かめる。この際、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。信頼区間の構成は Wald 法を用いる。また、参考として全登録例を対象とした解析も行う。

累積無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次無増悪生存割合などの推定は 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。

主たる解析は、全登録患者のプロトコール治療と 2 年の追跡が終了する時期である登録終了 2 年後を目途に 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、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。

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」で示したように、高リスク DLBCL 患者に対してを対象とした bi-R-CHOP の 2 年無増悪生存割合は 65% 以上が期待されることから、両群の真の 2 年 PFS 割合を少なくとも 65% であると想定する。良好な群の真の 2 年 PFS 割合がこれを少なくとも 10% 上回る場合に真に良好な治療群を正しく選択する確率を 70-80% 以上とするために必要な 1 群あたりの必要登録数を Simon の選択デザインで計算すると以下の表ようになる。

表 12.2.1 群あたりの必要登録数

見込まれる 2 年無増悪生存割合	良好な群を正しく選択する確率		
	75%	80%	85%
60%	21	33	49
65%	20	30	46
70%	18	27	41

良好な群を正しく選択する確率を少なくとも 80% 以上とするために必要な被験者数は各群 30 例となるが、10% 程度の不適格患者を見込み、各群 35 例、計 70 例とする。年間予想登録患者数を 25 名程度と見込み、予定登録期間を 3 年とする。また、主たる解析終了後も、secondary endpoints である全生存期間評価目的にて登録終了後 10 年間を追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。よって総研究期間を 13 年とする。

予定登録数: 各群 35 例、両群計 70 例

登録期間: 3 年、追跡期間: 登録終了後 10 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

登録中には primary endpoint である無増悪生存期間の情報が、登録の中止、あるいは継続を判断するには十分ではないため、本試験では有効性に関する中間解析を行わない。

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こと、及び、本試験は選択デザインで実施することから、群間比較を行う際には、ハザード比とその信頼区間を提示するなど、検定ではなく推定に基づく結果の提示を行うこととする。群間比較の結果が統計学的に有意な差に相当しない場合であっても、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)。

有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、二次がん発生割合については、両群で大きな差が無いことを期待する。区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。群間の検定は行わない。

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、治療全体の CR 割合および奏効割合、導入化学療法の CR 割合および奏効割合、2 年生存割合、5 年生存割合、5 年無増悪生存割合であり、主たる解析および最終解析においてのみ解析する。

CR 割合および奏効割合の区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用い、群間の検定は行わない。

生存曲線、無増悪生存曲線、生存期間中央値、無増悪生存期間中央値、時点生存割合、時点無増悪生存割合などの推定は 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。また、施設以外の割付調整因子と治療法を共変量として含めた Cox の比例ハザードモデルを用いて群間のハザード比とその 95%信頼区間を求める。解析可能な場合には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 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、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 20 年厚生労働省告示第 415 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)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. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会(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. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会で審査された結果を基に、当該委員会が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本研究が臨床試験であり、JCOG が実施する研究であること
- 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
- 5) 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
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、およびそれらが生じた際の対処法に関する説明
- 7) 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
- 8) 代替治療法
現在の一般的治療(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
- 9) 予想される利益と可能性のある不利益について
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に関する説明
- 10) 病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の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
- 11) 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
※同意撤回とは、研究参加への同意の撤回(下記②、③)を意味し、プロトコル治療継続の拒否(下記①)とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかに JCOG データセンターに連絡すること。
 - ① 患者拒否: 以降のプロトコル治療継続の拒否(フォローアップは続ける)
 - ② 同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコルに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること
 - ③ (すべてのデータの研究利用を含む)同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること
- 12) 人権保護
氏名や個人情報守秘されるための最大限の努力が払われること