

10.3.3. 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は、施設から緊急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「重篤な有害事象(SAE)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)死亡、及び、2) Grade 4 の有害事象については、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。

10.3.4. 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。

10.3.5. 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、当該有害事象が緊急報告の対象となる有害事象である場合は、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

JCOG リンパ腫グループでは、「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」(43)に準じた JCOG 版判定規準)を、原著の改訂(44)にあわせて改訂した。ATL に対する腫瘍縮小効果判定は、この改定された判定規準をもとに、国際コンセンサスミーティングにおいて ATL の評価用に改変した規準(45)を用いる。ただし、JCOG リンパ腫グループの他の試験と同様、「治療効果の持続期間が 4 週間以上必要」とする条件を除いた。これにより原著で CRu と判定される可能性のある例はすべて PR と判定されるため、本試験の効果判定規準より CRu を用いない。

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・検査結果を用いるが、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開始前の検査結果を治療前評価として使用する。
- 2) 「8.2.3. 有効性評価」に従い評価を行い、総合効果(Overall Response)(11.1.6. に後述)を判定する。
- 3) 効果判定で CR または PD の可能性がある場合には、規定された追加項目や追加検査を実施して効果を確定させる(全身 CT は必須、骨髄穿刺・生検は登録前評価で ATL 細胞の骨髄浸潤を認めた場合)。
- 4) 総合効果は、標的病変・節性非標的病変・節外性非標的病変、末梢血病変、皮膚病変、骨髄浸潤、新病変出現の有無により評価し、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。
- 5) 標的病変(11.1.4. 2)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. 1)に後述)をカルテと CRF に記録する。
- 6) 有害事象による治療変更を除く、プロトコル治療中の治療継続可否の判断は、自他覚症状、検査値異常、理学的所見、画像診断などから 6.2.2.-1) のプロトコル治療無効に該当しているかどうかを総合的に行う(効果判定における PD は必ずしも治療中止を意味しない)。
- 7) コースごとに定められた実施項目と臨床的な必要性から実施された項目や検査の「各項目の効果」から、「表 11.1.6. 効果判定規準」に従って、総合効果を判定する。その際、評価に含まれない項目や、該当する「各項目の効果」が存在しない場合は、それらを考慮せず総合効果を判定する。
- 8) 効果判定は、8 週ごとに 24 週目まで計 3 回行う。ただし、3 回目の効果判定までに、①「11.1.6. 総合効果の判定規準」で完全奏効(CR)または進行(PD)と判定、または②「6.2.2. プロトコル治療中止の規準」に該当した場合、それ以降の効果判定は行わない。

11.1.2. ATL 病変の定義

- 1) ベースラインの肉眼像、CT 断面像、細胞診・組織診などにて、臨床的に ATL が浸潤していると判断される病変を「ATL 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 ATL 病変か複数の ATL 病変が融合したもの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 ATL 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と短径を測定する。融合した ATL 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 ATL 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。また、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 cm 以下のスライス厚の頸・胸・腹・骨盤・鼠径部 CT(頸部については 5 mm 以下が望ましい)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認められ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 ATL 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検査を行う。

2) 標的病変(Target lesions)の選択と二方向積和(Sum of the Products of the Greatest Diameters; 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移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 cm^2)を求める。すべての標的病変の二方向積の和(cm^2)を「二方向積和(SPD)」(11.1.5. 1)に後述)とする。
- ④ 骨髄・末梢血・皮膚病変は標的病変とはせず、「11.1.4. 4) 骨髄浸潤の評価、5) 末梢血病変の評価、6) 皮膚病変の評価」に従って評価する。
- ⑤ 標的病変が存在しない場合は、標的病変なしとして、標的病変を除いて評価する。

3) 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 ATL 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。「ATL 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 ATL 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 皮膚病変は非標的病変とはせず、「11.1.4. 6) 皮膚病変の評価」に従って評価する。
- ⑥ 非標的病変が存在しない場合は、非標的病変なしとして、非標的病変を除いて評価する。

4) 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。
 - i) 陽性 (positive): 明らかな異常リンパ球浸潤、構築異常などの悪性所見あり
 - ii) 陰性 (negative): リンパ球集簇がないか、あってもごく少数
- ② 異型リンパ球浸潤や構築異常を伴わないリンパ球の集簇の増加など、分類が困難な場合には、フローサイトメトリー検査や免疫染色などの、補助診断検査を用いて、陽性か陰性かを判断する。補助診断検査の内容は問わないが、実施した場合は CRF に記載。

5) 末梢血病変の評価

治療前に以下の検査を実施する(効果判定時も同様の検査を行う)。

- ① ATL 細胞数($/\text{mm}^3$)

- ② ATL 細胞数の白血球数に対する割合(%)
- ③ 総リンパ球系細胞数(正常と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和) (/mm³)
- ④ 総リンパ球系細胞数の割合(正常リンパ球数とATL 細胞数の和)の白血球数に対する割合(%)

6) 皮膚病変の評価

M.Duvic et al らの Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA) (46) に準じて面積および症状を評価する。評価はカラー写真で行い、以下の項目について評価し、カルテと CRF に記載する。

- ・ 部位と個数
- ・ 多発丘疹の有無
- ・ 腫瘤の有無
- ・ 紅斑・局面の有無
- ・ 紅皮症の有無
- ・ その他

11.1.5. 評価項目ごとの効果判定

評価項目ごとの効果は以下の規定に基づいて判定する。

1) 標的病変の二方向積和 (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) 節性標的病変および節性非標的病変の判定

すべての節性標的病変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

SPD の計算の他に、以下に該当するかどうかを評価する。

- i) 「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。
- ii) 「再腫大」: 一度正常化(長径が 1.5cm 未満)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

- i) 「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、その結果が陰性である。
- ii) 「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。
- iii) 「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。

3) 節外性標的病変および節外性非標的病変の判定

すべての節外性標的病変および節外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 節外性標的病変

SPD の計算の他に、以下に該当するかどうかを評価する。

- i) 「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。

ii) 「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

- i) 「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。
- ii) 「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 ATL 細胞浸潤の確定は必須としない。
- iii) 「増大」: 明らかに増大した節外性非標的病変がある。

・ 骨髓浸潤、末梢血病変、皮膚病変の有無の判定は、節外性非標的病変の判定に含めない。

4) 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、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 ATL 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. 4)再掲)

- ・ 臨床経過と合わない血球減少が認められた場合など、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」とする。

5) 末梢血病変の判定

「正常」: 異常リンパ球の割合※1 が 5%未満、かつ総リンパ球系細胞数※2 が 4,000 (/mm³) 未満

「減少」: 異常リンパ球の実数が治療開始前と比べて 50%以上の減少

「不変」: 減少と増加の間の効果

「増加」: 異常リンパ球の実数が最小値と比べて 50%以上の増加、かつ総リンパ球系細胞数※2 が 4,000 (/mm³) 以上

※1 白血球数に対する割合

※2 正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の和。

6) 皮膚病変の判定

M.Duvic et al ら※1 の Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA) (46) に準じて面積および症状を総合して判定する。皮膚病変の評価はカラー写真で行う。

効果判定	Grade	定義
「正常」	0	消失※1
「縮小」	1	治療開始前と比べて 90%以上改善。
	2	治療開始前と比べて 75%以上 90%未満の改善。
	3	治療開始前と比べて 50%以上 75%未満の改善。
「不変」	4	治療開始前と比べて 25%以上 50%未満の改善。
	5	治療開始前と比べて不変 (25%未満の改善～25%未満の悪化)
「増大」※2	6	治療開始前と比べて 25%以上の悪化
「再出現」		一旦正常となった皮膚病変が、再び正常の条件を満たさなくなった場合。

※1 皮膚病変が正常となる可能性が生じた場合には生検を行い、皮膚病変が消失していることを確認する。

※2 新たな皮膚病変が出現しても、治療開始前と比べて総病変として 25%以上の悪化がなければ増加としない。

7) 新病変出現の判定

- ① 「新病変あり」: 治療前評価では病変が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。

新病変かどうかの判定が難しい場合は CT、MRI、超音波検査、内視鏡、生検、PET/PET・CT 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) は以下の組合せから次表に従って判定する。

- 1) 節性標的病変の判定
- 2) 節外性標的病変の判定
- 3) 標的病変の SPD (二方向積和) の判定
- 4) 節性非標的病変の判定
- 5) 節外性非標的病変の判定
- 6) 骨髄浸潤の判定
- 7) 末梢血病変の判定
- 8) 皮膚病変の判定
- 9) 新病変の判定

表 11.1.6.-1 効果判定規準【ベースラインで標的病変が存在する場合】

総合効果	評価項目							
	標的病変		非標的病変		骨髄浸潤	末梢血病変 (異常リンパ球)	皮膚病変 (PGA)	新病変
	節性	節外性	節性	節外性				
CR	正常	消失	正常	消失	陰性	正常	正常	なし
PR	SPD の 50%以上の縮小		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない (未検可)	正常 or 減少	正常 or 縮小	なし
SD	CR、PR、PD のいずれにも判定されない							
PD	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							
	SPD の 50%以上の増大 or 節性標的病変の再腫大 or 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	増加	増大 or 再出現	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。

上記の表 11.1.6.-1 のロジックを総合効果毎に表現すると以下 1) のようになる。

表 11.1.6.-2 効果判定規準【ベースラインで標的病変が存在しない場合】

総合効果	評価項目					
	非標的病変		骨髄浸潤	末梢血病変 (異常リンパ球)	皮膚病変 (PGA)	新病変
	節性	節外性				
CR	正常	消失	陰性	正常	正常	なし
PR*	正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない (未検可)	正常 or 減少	正常 or 縮小	なし
SD	CR、PR、PD のいずれにも判定されない					
PD	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					
	増大 or 再腫大	増大 or 再出現	陽性化	増加	増大 or 再出現	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。

* CR の規準を満たす場合、総合効果は CR とする。

上記の表 11.1.6.-2 のロジックを総合効果毎に表現すると以下 2) のようになる。

1) ベースラインで標的病変が存在する場合

• 完全奏効 (CR: Complete Response)

以下のすべてを満たす。

- 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、未検でも「陰性」とする。
- ⑥ 末梢血病変が正常
- ⑦ 皮膚病変が正常
- ⑧ 新病変の出現がない

• 部分奏効 (PR: Partial Response)

以下のすべてを満たす。

- 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 末梢血病変が正常または 50%以上減少。
- ⑥ 皮膚病変が正常または 50%以上減少。
- ⑦ 新病変の出現がない。

• 安定 (SD: Stable Disease)

CR、PR に相当する効果がなく、PD 規準にも該当しない。

• 進行 (PD: Progressive Disease)

以下のいずれかを満たす。

- ① 標的病変の SPD が最小の SPD から 50%以上増大。
- ② 節性標的病変の再腫大、または節外性標的病変の再出現。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 陰性化していた骨髄浸潤の陽性化
- ⑥ 末梢血病変の増加
- ⑦ 皮膚病変の増加または再出現
- ⑧ 新病変の出現

2) ベースラインで標的病変が存在しない場合

• 完全奏効 (CR: Complete Response)

以下のすべてを満たす。

- ① 節性非標的病変がすべて正常。
- ② 節外性非標的病変がすべて消失。
- ③ 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、未検でも「陰性」とする。
- ④ 末梢血病変が正常
- ⑤ 皮膚病変が正常
- ⑥ 新病変の出現がない

• 部分奏効 (PR: Partial Response)

以下のすべてを満たす。

- ① 節性非標的病変がすべて正常または非増大。
- ② 節外性非標的病変がすべて消失または非増大。
- ③ 骨髄浸潤は問わない(未検でも可)。
- ④ 末梢血病変が正常または 50%以上減少。

- ⑤ 皮膚病変が正常または 50%以上減少。
- ⑥ 新病変の出現がない。
- ・ **安定 (SD: Stable Disease)**
CR、PR に相当する効果がなく、PD 規準にも該当しない。
- ・ **進行 (PD: Progressive Disease)**

以下のいずれかを満たす。

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 陰性化していた骨髓浸潤の陽性化
- ④ 末梢血病変の増加
- ⑤ 皮膚病変の増加または再出現
- ⑥ 新病変の出現

補足 1:「増悪 progression」は、総合効果の判定規準(11.1.6.)に基づく PD(進行)と効果判定規準によらない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。総合効果の判定規準に基づいて増悪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とし、効果判定規準によらない臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。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 となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする。また、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は臨床的判断を優先して増悪とする。

なお、治療を継続するか否かについては、増悪を来したかどうかではなく、プロトコール治療無効規準 6.2.2.1)に該当するかどうかを基に判断する。

補足 2:「再発」は、CR 後の増悪を指す。再発の判定には表 11.1.6-1、11.1.6-2 は用いない。

補足 3: 骨髓の評価は、治療前評価で「陽性」であった例で、総合効果が CR となる可能性が生じた場合のみ行う。

11.1.7. 最良総合効果(Best Overall Response)

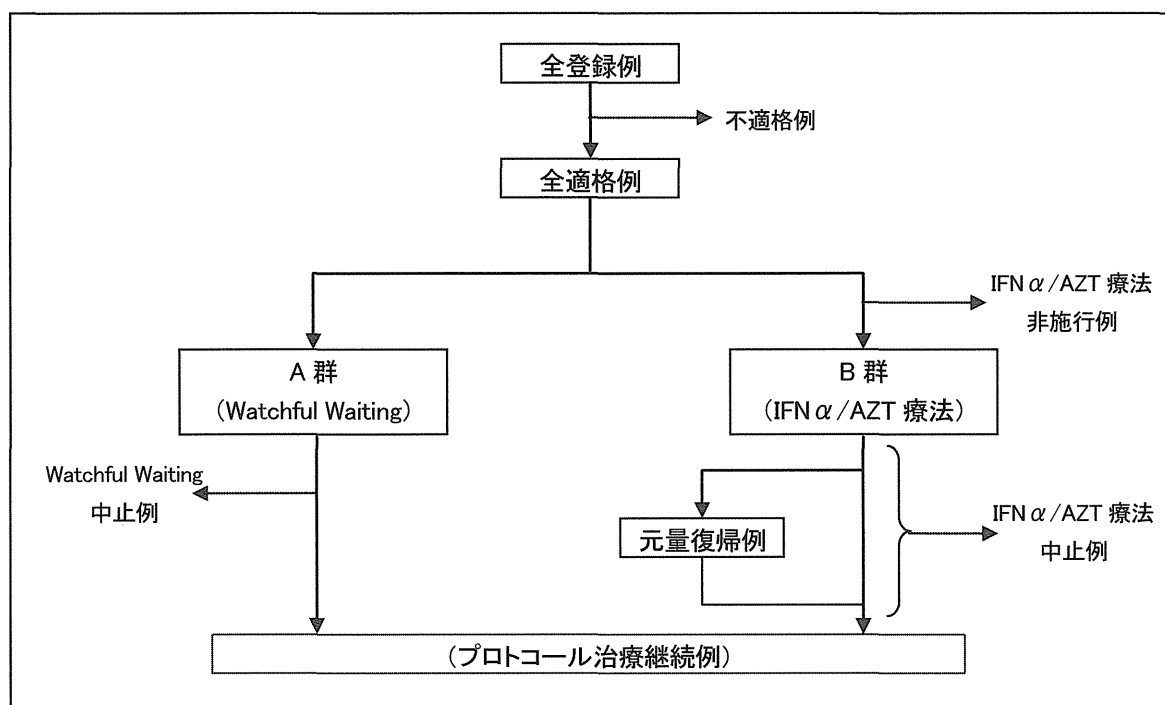
CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」であるとし、計 3 回の効果判定を通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

ただし、最良総合効果を SD とするには、治療開始時から 16 週目の判定まで総合効果が SD 以上である必要がある。治療開始時から 8 週目の判定(最初の判定)で SD、16 週目の判定で PD の場合、最良総合効果は PD となる。また、最初の判定で SD だった後に追跡不能となった場合には、最良総合効果は NE となる。

最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は NE とする。

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。



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(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」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・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

11.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「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. 無イベント生存期間(event-free survival)

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

イベント	イベント日
①あらゆる原因による死亡	死亡日
②くすぶり型の症例 末梢血、皮膚病変、肺を除く新病変の出現 慢性型(予後不良因子なし)の症例 末梢血、皮膚病変、肺、肝臓、脾臓、リンパ節を除く新病変の出現 ただし、腹水、胸水は ATL 細胞の存在が確認された場合	・新病変の出現を認めた画像検査日 あるいは ・画像診断によらない場合は臨床診断日
③補正カルシウム値が 11.5 mg/dL を超える ただし、副甲状腺機能亢進等、ATL の悪化以外が原因の場合を除く	検査日
④連続する 2 回の検査で血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍を超える ただし、肝障害等、ATL の悪化以外が原因と判断される場合を除く	2 回目の検査日

- 1) 上記①～④のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日(①～④の項目毎のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付)をもって打ち切りとする。
- 2) 追跡不能例では追跡不能となる以前でイベントがないことが確認されていた最終日(同上)をもって打ち切りとする。
- 3) ②～④のいずれのイベントも生じていない無効中止例および毒性や患者拒否などの理由によるプロトコル治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコル治療中止日でイベントとも打ち切りともせず、①～④のいずれかのイベントが観察された時点でイベントとする。転院後に転院先の医療機関などで無イベント生存期間のイベント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。電話連絡のみは不可とする。
- 4) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①～④のいずれかのイベントが観察されるまで無イベント生存とする。

11.3.2. 無急性転化生存期間(Acute transformation-free survival)

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

イベント	イベント日
①あらゆる原因による死亡	死亡日
②くすぶり型の症例 末梢血、皮膚病変、肺を除く新病変の出現 慢性型(予後不良因子なし)の症例 末梢血、皮膚病変、肺、肝臓、脾臓、リンパ節を除く新病変の出現 ただし、腹水、胸水は ATL 細胞の存在が確認された場合	・新病変の出現を認めた画像検査日 あるいは ・画像診断によらない場合は臨床診断日
③補正カルシウム値が 11.5 mg/dL を超える ただし、副甲状腺機能亢進等、ATL の悪化以外が原因の場合を除く	検査日
④連続する 2 回の検査で血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍を超える ただし、肝障害等、ATL の悪化以外が原因と判断される場合を除く	2 回目の検査日
⑤②～④以外で、問診、理学所見、血液検査をもとに、急性転化したと臨床的に判断された場合 例) くすぶり型の症例 末梢血、皮膚病変、肺病変の悪化/新病変の出現 慢性型(予後不良因子なし)の症例 末梢血、皮膚病変、肺、肝臓、脾臓、リンパ節の悪化/新病変の出現	急性転化したと臨床的に判断した日

- 1) 上記①～⑤のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日(①～⑤の項目毎のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付)をもって打ち切りと

する。

- 2) 追跡不能例では追跡不能となる以前でイベントがないことが確認されていた最終日(同上)をもって打ち切りとする。
- 3) 毒性や患者拒否などの理由によるプロトコル治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコル治療中止日でイベントとも打ち切りともせず、①～⑤のいずれかのイベントが観察された時点でイベントとする。転院後に転院先の医療機関などで無イベント生存期間のイベント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。電話連絡のみは不可とする。
- 4) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①～⑤のいずれかのイベントが観察されるまで無急性転化生存とする。

11.3.3. 無追加治療生存期間(additional treatment-free survival)

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

イベント	イベント日
①あらゆる死亡	死亡日
②ATL に対する局所療法の開始 外用剤(抗がん剤) 外用剤(レチノイド) 外科的切除 局所放射線照射 紫外線療法 光線力学療法(photodynamic therapy)	局所療法開始日
③ATL に対する全身療法の開始 全身化学療法の開始 経口・経静脈的レチノイドの開始 経口・経静脈的副腎皮質ホルモン剤の開始	全身療法開始日

- 1) 上記①～③のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日(①～③の各項目のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付)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無イベントが確認されていた最終日(同上)をもって打ち切りとする。
- 2) ②と③のいずれのイベントも生じていない無効中止例および毒性や患者拒否などの理由によるプロトコル治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコル治療中止日ではイベントとも打ち切りともせず、局所療法もしくは全身療法の開始をもってイベントとする。局所療法も全身療法も追加されずに死亡した場合は死亡日でイベントとする。転院後に転院先の医療機関などで無追加治療生存期間のイベントについての情報が得られた場合は、診断の根拠や治療内容が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。
- 3) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①～③のいずれかのイベントが観察されるまで無イベント生存とする。
- 4) B 群における維持療法中の元量復帰(6.3.3.)は、追加治療とはせず、①～③のいずれかのイベントが観察されるまで無追加治療生存とする。

11.3.4. 無全身療法生存期間(other systemic treatment-free survival)

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

イベント	イベント日
①あらゆる死亡	死亡日
②ATL に対する全身療法 全身化学療法の開始 経口・経静脈的レチノイドの開始 経口・経静脈的副腎皮質ホルモン剤の開始	全身療法開始日

- 1) 上記①、②のイベントが確認されていない症例では、イベントがないことが確認された最終日(①、②の各項目のイベントが生じていないことが確認された最終日のうち、最も古い日付)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イベントがないことが確認されていた最終日(同上)をもって

打ち切りとする。

- 2) ②のイベントが生じていない無効中止例および毒性や患者拒否などの理由によるプロトコル治療中止例もイベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコル治療中止日ではイベントとも打ち切りともしない。転院後に転院先の医療機関などで無全身化学療生存期間のイベントについての情報が得られた場合は、診断の根拠や治療内容が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。
- 3) 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、①、②のいずれかのイベントが観察されるまで無全身療法生存とする。

11.3.5. 奏効割合 (ORR: overall response rate)

全登録例における試験治療群 (IFN/AZT 療法群) の患者のうち、総合効果が PR 以上 (CR, PR) である患者の割合を奏効割合とする。

11.3.6. 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。

- 1) 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする (電話連絡による生存確認も可)。
- 2) 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。

11.3.7. 有害事象発生割合

B 群 (IFN/AZT 療法群) ではプロトコル治療の一部以上が施行された患者 (全治療例)、A 群 (Watchful Waiting 群) では全登録例を対象として、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。

B 群ではプロトコル治療の最終治療日から 30 日以内の全ての有害事象、最終治療日から 31 日以降はプロトコル治療と因果関係がある有害反応を、A 群ではプロトコル治療中止日から 30 日以内までの有害事象を解析に含める。ただし、両群ともプロトコル治療中止日から 30 日以内に全身化学療法が開始された場合、それ以降はプロトコル治療と因果関係がある有害反応のみを解析に含める。

不適格患者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。

以下は CTCAE v4.0 による Grade を評価・記録する。(化学療法-有害事象評価)

- ・ 血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少症
- ・ 心臓障害: 心房細動、胸痛 (心臓性)、洞性頻脈
- ・ 内分泌障害: 甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
※ 甲状腺機能異常を疑う場合は、甲状腺機能の検査を追加の上、評価を行う。甲状腺機能異常を疑わない場合は、Grade 0 として判定する。
- ・ 眼障害: 網膜症
※ 自覚症状がある場合は眼底検査を追加。眼の自覚症状が無い場合は Grade 0 として判定する。
- ・ 胃腸障害: 腹痛、便秘、下痢、鼓腸、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
- ・ 全身障害および投与局所様態: 悪寒、顔面浮腫、四肢浮腫、疲労、発熱、インフルエンザ様症状、注射部位反応、倦怠感、非心臓性胸痛、疼痛
- ・ 免疫系障害: 自己免疫障害
- ・ 感染症および寄生虫症: 敗血症、感染性小腸結腸炎、肺感染
- ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振
- ・ 筋骨格系および結合組織障害: 関節痛、筋肉痛
- ・ 神経系障害: 浮動性めまい、頭痛、末梢性感覚ニューロパシー
- ・ 精神障害: 激越、錯乱、不眠症、譫妄、妄想、うつ病、幻覚、躁病、自殺企図
- ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害: 咳嗽、呼吸困難、肺臓炎
- ・ 皮膚および皮下組織障害: 脱毛症、斑状丘疹状皮疹

11.3.8. Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.7. の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコ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 Grade 4 の非血液毒性※が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

11.3.9. 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるい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の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。

11.3.10. 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡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) と判断される死亡の数を分子とする割合。

11.3.11. 服薬コンプライアンス

試験治療群 (IFN/ AZT 療法群) の全治療例を対象として、IFN α 、AZT のそれぞれについて、患者毎の予定投与量を分母とし実投与量を分子とする割合を算出し、要約統計量として全治療例の中央値、範囲、四分位点を算出する。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は、試験治療群である B 群 (IFN α /AZT 療法) が、標準治療群である A 群 (Watchful Waiting 療法) に対し primary endpoint である無イベント生存期間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無イベント生存期間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登録例を対象に、施設以外の割付調整因子を層とする層別ログランク検定により行う。参考として全適格例を対象とした解析も行う。

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 (有意か否かによって「標準治療は置き換わらない」という結論は変わらない) ため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側 5% とする。主たる解析では有意水準片側 5% に対応する両側 90% 信頼区間を算出し、その他の解析では記述目的として両側 95% 信頼区間を算出する。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回らなかった場合は、標準治療である Watchful Waiting 療法が引き続き有用な治療法であると結論する。有意に上回った場合、試験治療である IFN α /AZT 療法がより有用な治療法であると結論する。ただし、無イベント生存期間の延長が示されたとしても、全生存期間において試験治療群が標準治療群を上回っていない場合は、IFN α /AZT 療法が後治療開始後の生存期間に悪影響を及ぼして生存期間を短くした可能性が高いとして、試験治療である IFN α /AZT 療法を新たな標準治療とはしないこととする。そのため、primary endpoint は無イベント生存期間とし、IFN α /AZT 療法が統計的に有意に上回ることを期待するが、IFN α /AZT 療法を優れた治療と結論する上では、IFN α /AZT 療法が全生存期間においても Watchful Waiting を上回る (統計的に有意か否かは問わない) ことを条件とすることとした。

累積無イベント生存曲線、無イベント生存期間中央値、年次無イベント生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、年次無イベント生存割合は 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 (病型 [くすぶり型/慢性型]、年齢 [39 歳以下/40 歳以上]) を層とした層別ログランク検定を用いる。ただし、各層の患者数・イベント数が小さい場合など、2 つの因子を用いて適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、検証的解析を行う前にブラインド下で作成する解析計画書内で割付調整因子の扱いを定める。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等で調整した Cox 回帰により主たる解析結果の感度解析を行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、標準治療群である A 群の 2 年無イベント生存割合を 60% と仮定し、試験治療群である B 群のそれが 20% 上回るかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録 3 年、追跡 2 年、 $\alpha = 5\%$ (片側)、検出力 70% として、Schoenfeld & Richter の方法 (37) を用いて必要適格例数を求めると、1 群 34 例、両群計 68 例 (必要イベント数 29) となる。

なお、A 群の無イベント生存割合を 55%~65%、検出力を 65%~75% とした場合の必要適格例数および必要イベント数は以下の表の通りとなる。

表 12.2.1. 必要適格例数および必要イベント数

2年無イベント生存割合 A群 vs B群	検出力		
	65%	70%	75%
55% vs 75%	64 (32)	74 (37)	84 (42)
60% vs 80%	60 (26)	68 (29)	76 (34)
65% vs 85%	52 (19)	60 (22)	68 (26)

() 内は必要イベント数

必要適格例数 68 例に対し若干の不適格例を見込んで、予定登録数を下記のように設定した。

予定登録数: 各群 37 例、両群計 74 例

登録期間: 3 年、追跡期間: 登録終了後 2 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

主たる解析は、登録終了 2 年後を目途に JCOG データセンターが行い、すべてのエンドポイントについての解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。

12.3. 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判断する目的で 1 回の中間解析を行う。中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうか、つまり早期に有効中止または無効中止を行うべき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。

中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行う。

原則として中間解析中も登録は停止しない。

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。試験全体の α エラーを片側 5% に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、群間の生存期間の差について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(39)。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は、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。実際の解析は、当該グループ担当ではない統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。

中間解析における判断規準は以下の通りとする。

- ・ B 群の無イベント生存期間が 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(有効中止)。
- ・ B 群の無イベント生存期間が 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(無効中止)。
- ・ B 群の全生存期間が A 群の全生存期間を下回っていた場合、無イベント生存期間の結果によらず、試験中止の可否を総合的に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、試験継続の可否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、会議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、当該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・安全性評価委員会から試験中止の勧告が出されない限り、最終追跡が終了するまで、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。

試験の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」または「プロトコル改訂願」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 2 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 endpoints 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、安全性のエンドポイントは、有害事象発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合である。これらのうち、有害事象発生割合は定期モニタリングの項目とする(「14.1.定期モニタリング」)。有害事象発生割合については、各有害事象の頻度を集計すると共に、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算出する。早期死亡割合、治療関連死亡発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合は、中間解析、主たる解析、最終解析において算出する。

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る。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、全生存期間、無急性転化生存期間、無全身療法生存期間、無追加治療生存期間、奏効割合であり、これらは中間解析、主たる解析、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。

全生存期間は試験治療群(IFN α /AZT 療法)が標準治療群(Watchful Waiting 療法)に対して良好であることを想定しているが、後治療の影響等で群間差が小さくなることが考えられるため、統計的有意か否かを問わず標準治療群を上回ることを期待する。無急性転化生存期間、無全身療法生存期間、無追加治療生存期間はいずれも、試験治療群が標準治療群を上回ることを期待する。解析は全登録例を対象とするが、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による比較も参考として行う。奏効割合は ATL 全体を対象とした IFN α 単独療法の奏効割合が 33%(8/24)であること、慢性型(予後不良因子の有無不明)では 56%(5/9)であったことから(「2.2. 対象に対する標準治療」)、これらを上回ることを期待する。

全生存期間については、累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、年次生存割合は 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(病型[くすり型/慢性型]、年齢[39 歳以下/40 歳以上])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等で調整した Cox 回帰を行う。加えて、無急性転化生存期間、無全身療法生存期間、無追加治療生存期間でも同様の解析を行う。また、奏効割合の区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。また、服薬コンプライアンスは、試験治療群(IFN/AZT 療法群)の服薬状況を把握するため、全治療例を対照として患者毎に予定投与量を分母とし実投与量を分子とする割合を求め、この値の全治療例における要約統計量を算出する。

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、および 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。

12.6. 探索的解析

12.6.1. 無イベント生存期間に関する感度解析

本試験では B 群の検査間隔が A 群の検査間隔よりも短い規定となっている。そのため、B 群は A 群に比し

て無イベント生存期間が系統的に短く評価される可能性がある。このような検査間隔の群間差によって、無イベント生存期間に基づく判断への影響が生じるか否かを考察するため、以下の感度解析を行う。すなわち、primary endpoint である無イベント生存期間に関して、結果の頑健性を調べるため以下の(1)、(2)の方針に基づく2通りの感度解析を行う。

- (1) B 群の患者のうち、血清補正 Ca 値、血清 LDH 値の異常によりイベントとなったケース(11.3.1.の③、④に該当してイベントとなったケース)のイベント日を、仮に検査間隔が8週間であった場合の検査日にずらし「12.1. 主たる解析と判断規準」に準じた方法で行う解析
- (2) 8週間区切りとした生命表法に基づく年次無イベント生存割合の推定

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」(日本医師会記)¹⁾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)²⁾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。

- 1) <http://www.med.or.jp/wma/helsinki08.j.html>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 患者への説明

患者登録に先立って、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
IFN α および AZT の薬剤費(無償)を除いて、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
本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明
- 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。③の場合は当該患者のデータをデータベースから削除する必要がある。

- 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
氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること
- 13) データの二次利用
JCOG の委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること
- 14) 質問の自由
担当医の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明
- 15) 医薬品を保険適用外で使用するものと負担に関するものの説明

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、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名と説明日、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。原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

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、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省告示第 415 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

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 多施設臨床試験支援センター
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を用いて試験を実施することが、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。全施設共通のプロトコルを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行うため、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。説明文書を医療機関の指示等により改変した場合は、改変した説明文書をデータセンターに送付する。データセンター/運営事務局は、施設での改変（削除や内容変更）が不適切と判断した場合、施設研究責任者/施設コーディネーターを通じて医療機関に再検討を依頼することができる。

13.5.2. 各医療機関の承認の年次更新

各医療機関における、本プロトコルおよび患者説明文書に対する審査承認の年次更新の要否については各医療機関の規定に従う。審査承認の年次更新が行われた場合であっても、JCOG としては各医療機関の年次更新承認書の提出は求めない。

13.6. プロトコルの内容変更について**13.6.1. プロトコルの内容変更の区分**

プロトコル内容変更の際には、変更内容の発効（activation）に先だって「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

JCOG では、プロトコル審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」