

とする。また、プロトコル内容の変更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。定義と取り扱いとは下記のとおり。

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 に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。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。
効果・安全性評価委員会で「改正」に相当すると判断された時点で患者登録が継続されていた場合には、患者登録を一時中止し、改正内容につき各医療機関の承認を得る。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する。承認文書が確認された施設から順次登録を再開する。

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 に実質的な影響を及ぼさないプロトコルの変更。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。各医療機関での審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。原則として「改訂」の際には患者登録の一時中止は行わない。
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を必須とする。プロトコ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。
発効日以降、医療機関の承認前であっても原則として承認された改訂内容に従って試験を実施する。施設の事情により、医療機関の承認まで改訂内容を発効できない場合には、研究事務局およびデータセンターへ相談すること。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコ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、改正されたプロトコルおよび説明文書は各医療機関の承認を得なければならない。患者登録中の場合には各医療機関の承認が得られるまで登録を一時中止し、承認が得られた施設から順次登録を再開する。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。

内容変更が改訂(改正ではない)の場合にも、各医療機関の承認を要する。審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

なお、説明文書には、試験の内容に変更があった場合には、当該患者に速やかに知らせる旨の記載があることから、改正もしくは改訂の場合には、担当医は登録患者に対し適切な説明(改訂によるプロトコル治療やフォローアップ等の対応について)を行うこと。

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など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の長への報告や改訂申請の有無は医療機関の規定に従う。

13.6.4. プロトコル改正/改訂時の厚生労働省 医政局 研究開発振興課への報告

試験中に本プロトコルまたは患者への説明文書の改正/改訂がなされた場合、効果・安全性評価委員会の承認後、研究代表者/研究事務局は、厚生労働省 医政局 研究開発振興課へも報告するとともに、報告に用いた資料(コピー)を JCOG 効果・安全性評価委員会事務局宛(16.9.)へ提出すること。

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つて関わる者の 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。

13.9. 薬剤の無償提供の可能性について

本試験は高度医療評価制度下で実施し、スミフェロン注 DS およびレトロビルカプセルを厚生労働科学研究費にて購入して使用する。なお、厚生労働科学研究費の購入費が不足した場合および厚生労働科学研究費交付終了後にも継続投与が必要である場合には、厚生労働省医政局研究開発振興課の指導の下、予め締結した契約に基づいて、製造販売元の大日本住友製薬株式会社およびグラクソ・スミスクライン株式会社から無償提供を受ける予定である。

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を行う。

モニタリングはデータセンターに収集される CRF の記入データに基づいて、データセンター、研究事務局、研究代表者が主体となって行う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実施しない。

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、グループ代表者は各グループの会議で定期モニタリングレポートを配布して検討し、研究事務局、研究代表者、施設研究責任者は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 登録状況: 登録数－累積/期間別、群/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 治療前背景因子: 群
- ④ プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由: 群/施設
- ⑤ プロトコール逸脱: 群/施設
- ⑥ 重篤な有害事象: 群/施設
- ⑦ 有害反応/有害事象: 群
- ⑧ 全生存期間、無イベント生存期間、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: 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

これまでの Aggressive ATL を対象とした IFN α / AZT 療法では治療関連死の報告はなされてない。また本試験が対象とする indolent ATL 患者に対する IFN α / AZT 療法は臨床試験として実施された報告はなく、治療関連死の頻度は不明である。本試験は、試験治療である IFN α / AZT 療法が indolent ATL 患者の Aggressive ATL への進行を抑制し、強力な化学療法の開始を遅延あるいは回避させ得るかどうかを検証することが目的であり、治療に伴う有害事象が全く出現しない Watchful Waning が行われる標準治療群でも生存期間中央値は5年程度と考えられている。

これらの背景から、本試験における治療関連死の発生はないことが期待される。従って、治療関連死もしくはその可能性のある死亡が発生した場合、効果・安全性評価委員会に報告を行う際にそのつど試験の継続の可否について検討することとする。効果・安全性評価委員会への報告の時点で治療関連死であることが確実であると研究代表者/研究事務局が判断した場合には、ただちに登録を一時中止して試験の継続の可否について検討することとする。

14.1.3. 適格性(適格・不適格)

全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局による CRF review での検討を経て、最終的にはグループ代表者の承認をもって 1)、2)、9)、99)のいずれかを主たる解析実施前に確定する。

1)適格のみを「適格例」とし、2)事後不適格、9)登録時不適格と99)違反登録を「不適格例」とする。

1)適格

プロトコールで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。

2)事後不適格

登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコールで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。

例)

- ① stage II-III が対象の試験で、登録直後に骨シンチを行ったところ骨転移が判明して stage IV と診断。プロトコール治療中止となった。
- ② 早期胃癌が対象の試験で、登録後に血便が見られ colonoscopy を行ったところ、進行大腸癌(同時性重複がん)が見つかり、プロトコール治療を中止して結腸切除術を行った。
- ③ 胃癌(腺癌)が対象の試験で、登録後に施設の病理診断が悪性リンパ腫に変更となった。

9)登録時不適格

プロトコールで規定された方法(全例で実施)と規準により登録前に発生した情報が患者選択規準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。

例)規定どおり登録前に行っていた CT 画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合(担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。

99)違反登録

患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。

14.1.4. プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、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、あらかじめ、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」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

担当医/施設に原因があって臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコー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実質的な影響を及ぼす
- 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(例:年末年始による延期、機器故障など)
- 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(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

※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に優先されるため、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。ただし、有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

3) 許容範囲(の逸脱) 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、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、CRF 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作成した標準業務手順書(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、研究事務局と研究代表者、グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じて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. 先進医療(先進医療 B)制度関連事項

15.1.1. 医療機関の区分:申請医療機関、調整医療機関、協力医療機関

1)申請医療機関

申請医療機関は、研究代表者の所属医療機関とする。

研究代表者:塚崎 邦弘

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科

住所:〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

電話:04-7133-1111

FAX:04-7131-9960

2)調整医療機関

調整医療機関は、国立がん研究センター中央病院とする。

施設研究責任者:飛内 賢正

国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科

住所:〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話:03-3542-2511 (内線 2251)

FAX:03-3542-3815

E-mail: ktobinai@ncc.go.jp

3)協力医療機関

協力医療機関は、1)、2)以外の本試験参加医療機関とする(16.7.参照)。

15.1.2. 先進医療(先進医療 B)制度下で本試験を開始するまでの流れ

1)先進医療 B に係る申請手続き(申請医療機関、調整医療機関)

本試験は「16.7. 参加施設」のうち、国立がん研究センター東病院(申請医療機関)、国立がん研究センター中央病院(調整医療機関)において、IRB 審査に基づく医療機関の長の承認後、先進医療 B に係る申請手続きを行い、先進医療技術審査部会、先進医療会議の審査承認、中央社会保険医療協議会への報告、厚生労働大臣による告示をもって本試験の患者登録を開始する。

2)プロトコルまたは説明文書の修正を行った場合の対応

先進医療 B に係る申請手続き以降、患者登録開始までに、先進医療会議審査からの指摘により本プロトコルまたは患者への説明文書の修正を行った場合、研究代表者/研究事務局は、先進医療専門家会議審査承認後に、修正内容をまとめたものをプロトコル改訂申請として効果・安全性評価委員会に提出すること(各参加施設の承認については、「13.6.2.」に従う)。

15.1.3. 追加協力医療機関申請までの流れ

1)申請医療機関、調整医療機関および特定の協力医療機関における少数例の登録

以下の医療機関のみで患者登録を開始する。試験治療群(B 群:IFN α /AZT 療法群)に登録された最初の患者 2 名について、導入療法② 1 コース終了(day 8-28)(6.1.1.)までの安全性情報を安全性情報レポートしてまとめる。なお、本試験はランダム化比較試験であるため、この間、標準治療群(A 群:Watchful Waiting 群)にも患者が登録されることになる。

国立がん研究センター東病院(申請医療機関)

国立がん研究センター中央病院(調整医療機関)

まず、上記 2 医療機関で患者登録を開始するが、並行して早期・探索的臨床試験拠点整備事業又は臨床研究中核病院整備事業の対象病院である、名古屋大学医学部附属病院、東北大学病院、群馬大学医学部附属病院、国立病院機構名古屋医療センターにおいても、先進医療 B に係る協力医療機関としての申請手続きを行う。追加が認められた医療機関から順次この段階での患者登録を開始する。

2) JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認

前述の試験治療群の 2 名の患者について安全性情報レポートとしてまとめ、JCOG 効果・安全性評価委員会の審査、承認を得る。

3) 厚生労働省医政局研究開発振興課への報告、先進医療技術審査部会審査の審査、承認

JCOG 効果・安全性評価委員会審査承認後、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、先進医療技術審査部会の審査、承認を得る。

2)、3)の間、国立がん研究センター東病院(申請医療機関)、国立がん研究センター中央病院(調整医療機関)の他、1)で挙げた早期・探索的臨床試験拠点整備事業又は臨床研究中核病院整備事業の対象病院のうち先進医療 B に係る協力医療機関としての追加が認められた医療機関での患者登録は中断しない。

4) 先進医療 B に係る協力医療機関の追加

国立がん研究センター東病院(申請医療機関)、国立がん研究センター中央病院(調整医療機関)、名古屋大学医学部附属病院、東北大学病院、群馬大学医学部附属病院、国立病院機構 名古屋医療センター以外の施設は、IRB 審査承認を得た施設から順次、追加協力医療機関として先進医療 B に係る申請手続きを行う。

15.2. 腫瘍縮小効果の中央判定

腫瘍縮小効果の中央判定は行わない。

15.3. 病理診断の中央判定(病理中央診断)

病理中央診断は行わない。

15.4. 附随研究

末梢血の凍結検体等を用いて附随研究「ATL 細胞を用いた網羅的遺伝子解析法等による IFN α /AZT 療法の効果(完全奏効/部分奏効/その他)と関連する分子異常の検討」を実施する予定である。別途プロトコールを作成し、プロトコール審査委員会の審査を受ける予定である。

【ver. 1.1 に伴う変更】

本試験計画当初、上記附随研究を実施する予定であったが、実施体制の調整がつかなかったため、実施しないこととした。

ただし、本試験では「15.5.1.」で後述の JCOG バイオバンクプロジェクトへ参加し、本試験参加の患者から試料(血漿および DNA)を収集することとした。

15.5. バイオバンク

15.5.1. JCOG バイオバンクプロジェクト

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトに参加する。

対象: 本試験への参加に同意した患者のうち、バンキングへの同意が得られた患者

試料:

1) 全血

採血は、原則として本試験のプロトコール治療開始前に行う。ただし、プロトコール治療開始後の採血も許容する。JCOG バイオバンクプロジェクト専用の EDTANa 入り採血管(血算用)を用いて 7 mL \times 2 本(計 14 mL)の静脈血を採血し、試料搬送・処理業者に手渡すまで各施設で 4 $^{\circ}$ Cにて保管する(詳細は「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」参照)。

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補助金 がん臨床事業(H22-がん臨床-一般-031)
「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の有用性の検証」班
研究代表者: 塚崎邦弘(国立がん研究センター東病院)
- 厚生労働科学研究費補助金 がん臨床事業(H25-がん臨床-一般-011)
「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の有用性の検証」班
研究代表者: 塚崎邦弘(国立がん研究センター東病院)
- 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 23-A-17
「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」班
主任研究者: 飛内賢正(国立がん研究センター中央病院)

また本研究のプロトコルコンセプト立案は、平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の開発研究」(H20-臨床研究-一般-001)班で実施された。

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 主任研究者: 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 主任研究者: 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 主任研究者: 島田安博(国立がん研究センター中央病院)
「消化管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 主任研究者: 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 主任研究者: 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 主任研究者: 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 主任研究者: 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
国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科
住所:〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
電話:04-7133-1111
FAX:04-7131-9960
E-mail:ktsukasa@east.ncc.go.jp
グループ事務局:丸山 大
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 2427、3530)
FAX:03-3542-3815
E-mail:dmaruyam@ncc.go.jp
- 16.5. 研究代表者**
塚崎 邦弘
国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科
住所:〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
電話:04-7133-1111
FAX:04-7131-9960
E-mail:ktsukasa@east.ncc.go.jp
- 16.6. 研究事務局**
石塚 賢治
福岡大学 腫瘍・血液・感染症内科
住所:〒814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1
電話:092-801-1011 (内線 3345)
FAX:092-865-5656
E-mail:kenjiishitsuka@fukuoka-u.ac.jp
福島 卓也
琉球大学医学部保健学科
病態検査学講座 血液免疫検査学分野
〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地
TEL:098-895-1276
FAX:098-865-1433
E-mail:fukutaku@med.u-ryukyu.ac.jp

16.7. 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。(2013 年 7 月現在)
- 下記の JCOG リンパ腫グループのうち、行頭に◎印の付いた 2 施設は本試験への試験開始時の参加施設であり、○印の付いた 38 施設は追加協力施設を示す。

	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	登録数 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	菊池 和彦	1
○	札幌北榆病院	血液内科	中田 匡信	中田 匡信	1-2
○	東北大学病院	血液・免疫科	張替 秀郎	石澤 賢一	1
	秋田大学医学部	血液腎膠原病内科	澤田 賢一	亀岡 吉弘	
	太田西ノ内病院	血液疾患センター	松田 信	斉藤 由理恵	
○	群馬大学医学部附属病院	第 3 内科	塚本 憲史	横濱 章彦	0-1
○	埼玉県立がんセンター	血液内科	小林 泰文	久保田 靖子	
	埼玉医科大学総合医療センター	血液内科	木崎 昌弘	得平 道英	
◎	国立がん研究センター東病院	血液腫瘍科	塚崎 邦弘	根津 雅彦	1
○	千葉県がんセンター	腫瘍血液内科	熊谷 匡也	辻村 秀樹	1
◎	国立がん研究センター中央病院	血液腫瘍科	飛内 賢正	小林 幸夫	3
○	杏林大学医学部	第 2 内科	高山 信之	高山 信之	0-1
○	東京医科大学病院	第 1 内科	大屋敷 一馬	後藤 明彦	0-1
○	がん・感染症センター都立駒込病院	化学療法科	前田 義治	前田 義治	1
	東京慈恵会医科大学附属病院	腫瘍・血液内科	矢萩 裕一	神山 祐太郎	
	東京慈恵会医科大学第三病院	腫瘍・血液内科	薄井 紀子	土橋 史明	
	がん研究会有明病院	血液腫瘍科	畠 清彦	横山 雅大	
○	NTT 東日本関東病院	血液内科	臼杵 憲祐	半下石 明	2
○	東海大学医学部	血液・腫瘍内科	安藤 潔	植田 いずみ	1
	新潟県立がんセンター新潟病院	内科	張 高明	張 高明	
○	金沢医科大学	血液リウマチ・膠原病科 /血液免疫制御学	正木 康史	正木 康史	1
○	福井大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	上田 孝典	岸 慎治	0-1
	浜松医科大学	腫瘍センター	大西 一功	勝見 章	
○	愛知県がんセンター中央病院	血液細胞療法部	木下 朝博	山本 一仁	2-3
○	国立病院機構名古屋医療センター	血液内科	永井 宏和	徳永 隆之	1
○	名古屋大学医学部	血液内科	富田 章裕	島田 和之	1
○	名古屋市立大学病院	血液・膠原病内科	飯田 真介	楠本 茂	1-2
○	名古屋第二赤十字病院	血液・腫瘍内科	小椋 美知則	内田 俊樹	1
○	愛知医科大学病院	血液内科	花村 一朗	水野 昌平	1-2
○	三重大学医学部	血液内科	山口 素子	宮崎 香奈	0-2
○	滋賀県立成人病センター	血液・腫瘍内科	鈴木 孝世	内海 貴彦	1-2
○	京都府立医科大学	血液内科	谷脇 雅史	古林 勉	1
○	兵庫県立がんセンター	血液内科	村山 徹	五明 広志	1
	広島大学病院	血液内科	一戸 辰夫	黒田 芳明	
○	国立病院機構四国がんセンター	血液腫瘍内科	吉田 功	吉田 功	1
○	愛媛大学医学部附属病院	第 1 内科	安川 正貴	薬師神 芳洋	0-2
○	国立病院機構九州がんセンター	血液内科	鶴池 直邦	末廣 陽子	3
○	福岡大学医学部	腫瘍・血液・感染症内科	田村 和夫	高松 泰	2
○	国立病院機構九州医療センター	血液内科	岡村 精一	山崎 聡	
○	産業医科大学	化学療法センター・血液科	塚田 順一	森本 浩章	4
○	佐賀大学医学部	血液・呼吸器・腫瘍内科	木村 晋也	進藤 岳郎	0-1
○	国立病院機構長崎医療センター	血液内科	吉田 真一郎	吉田 真一郎	2-3
○	佐世保市立総合病院	血液内科	森内 幸美	森内 幸美	

	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	登録数 見込み
○	長崎大学病院	原研内科	宮崎 泰司	今泉 芳孝	6-7
○	熊本大学医学部	血液内科	野坂 生郷	野坂 生郷	2
○	国立病院機構熊本医療センター	内科	日高 道弘	井上 佳子	1-2
○	大分県立病院	血液内科	佐分利 能生	大塚 英一	1
○	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	血液・膠原病内科	吉満 誠	吉満 誠	8-10
○	今村病院分院	内科	宇都宮 與	宇都宮 與	

計 43-59 人

◎試験開始時参加施設

○追加協力施設

16.8. JCOG プロトコール審査委員会

本プロトコールは参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。本プロトコールの審査は以下の○印の委員および審査員が担当した。

(委員の構成・所属は承認時のもの 更新なし)

最新のものホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/protocol.html> 参照)

委員長	飛内 賢正	国立がん研究センター中央病院
副委員長	山本 精一郎	国立がん研究センターがん対策情報センター
副委員長	久保田 馨	日本医科大学
委員	伊藤 芳紀	国立がん研究センター中央病院
	○軒原 浩	国立がん研究センター中央病院
	佐治 重衝	京都大学大学院医学研究科
	吉川 貴己	神奈川県立がんセンター
	吉野 孝之	国立がん研究センター東病院
	佐藤 豊実	筑波大学臨床医学系
	仁保 誠治	国立がん研究センター東病院
	○加藤 健	国立がん研究センター中央病院
	黒川 幸典	大阪大学
	鹿間 直人	埼玉医科大学国際医療センター
	○丸山 隆志	東京女子医科大学
	山口 拓洋	東北大学病院
	山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター
	○森田 智視	横浜市立大学大学院医学研究科
	田中 司朗	京都大学医学部附属病院
	小原 泉	自治医科大学
	植田 いずみ	東海大学医学部
	○笹山 洋子	静岡県立静岡がんセンター
	笠井 宏委	京都大学医学部附属病院
審査員	○山崎 健太郎	静岡県立静岡がんセンター
	○上野 誠	神奈川県立がんセンター
	○井上 賢一	埼玉県立がんセンター
	○中村 健一	国立がん研究センター/JCOG データセンター
事務局長	片山 宏	国立がん研究センター/JCOG 運営事務局
事務局	村上 智美	国立がん研究センター/JCOG 運営事務局

連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコール審査委員会事務局
 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター
 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 TEL: 03-3542-2511(内線 2407)
 FAX: 03-3547-1002
 E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.9. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視(有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコール改訂審査など)を受ける。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/jury.html> 参照。ただし、本試験を実施する研究グループの委員は、本試験の審査には直接加わらない。)

連絡先: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター/JCOG 運営事務局
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL:03-3542-2511(内線 2403)
FAX:03-3542-7006
E-mail:jcogoffice@ml.jcog.jp

16.10. JCOG 監査委員会

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/audit.html> 参照)

連絡先:JCOG 監査委員会事務局

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター/JCOG 運営事務局
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL:03-3542-2511(内線 2403)
FAX:03-3542-7006
E-mail:jcogoffice@ml.jcog.jp

16.11. データセンター/運営事務局

JCOG データセンター

データセンター長 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
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL:03-3542-3373
FAX:03-3542-3374
E-mail:jcogdata@ml.jcog.jp

JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL:03-3542-2511(内線 2407)
FAX:03-3547-1002
E-mail:jcogoffice@ml.jcog.jp

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター

統計部門 柴田 大朗

DM 部門 渡部 裕子

JCOG 運営事務局

研究支援部門 中村 健一/江場 淳子/水谷 友紀/金戸 啓介

16.12. プロトコール作成

プロトコール作成

JCOG リンパ腫グループプロトコール検討委員会

国立がん研究センター中央病院	飛内 賢正
国立がん研究センター中央病院	渡辺 隆
国立がん研究センター中央病院	丸山 大
国立病院機構名古屋医療センター	堀田 知光
東海大学医学部	安藤 潔
東海大学医学部	大間知 謙
愛知県がんセンター中央病院	森島 泰雄
愛知県がんセンター中央病院	木下 朝博
愛知県がんセンター中央病院	山本 一仁
名古屋第二赤十字病院	小椋 美知則
名古屋市立大学	楠本 茂
三重大学医学部	山口 素子
国立がん研究センター中央病院	下山 正徳

JCOG1111 プロトコール検討小委員会

国立病院機構九州がんセンター	鵜池 直邦
鹿児島大学医学部	魚住 公治
今村病院分院	宇都宮 與
大分県立病院	大塚 英一
国立病院機構熊本医療センター	武本 重毅
熊本大学医学部	野坂 生郷
佐世保市立総合病院	森内 幸美

JCOG1111 プロトコール検討アドバイザー(皮膚科)

浜松医科大学	戸倉 新樹
鹿児島大学医学部	河井 一浩

プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門(デザイン担当)	柴田 太郎
DM 部門(CRF 作成)	加幡 晴美
データセンター長(統括)	福田 治彦

JCOG 運営事務局

研究支援部門	高島 淳生/金戸 啓介
研究支援部門(IC 文書担当)	松原 聖子

17. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

研究代表者または研究事務局による、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表や、登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は研究グループ代表者およびJCOGデータセンター長の了承を得て行うことができる。これらに該当しない、主たる解析と最終解析以外の発表については、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わない。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者1名)、グループ代表者の順とする(グループ代表者を最終著者とする可)。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局(モダリティ別の研究事務局を含む)、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局とJCOGデータセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

18. 参考文献

1. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977 Sep;50(3):481-92.
2. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980 Dec;77(12):7415-9.
3. Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981 Oct;78(10):6476-80.
4. Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984 Apr;81(8):2534-7.
5. Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: a cooperative study. Lymphoma Study Group (1984-1987). *Leuk Res*. 1991;15(2-3):81-90.
6. Ishitsuka K, Tamura K. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma: past, present, and future. *Eur J Haematol*. 2008 Mar;80(3):185-96.
7. 山口一成. 本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策. 2010.
8. 広瀬かおる, 田島和雄, T・B リンパ系腫瘍研究グループ. 第九次成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)全国実態調査の報告. *癌の臨床*. 2001;47(4):341-57.
9. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol*. 1991 Nov;79(3):428-37.
10. Shimoyama M. Chemotherapy of ATL. In: Takatsuki K, editor. *Adult T-Cell Leukemia*. Oxford: Oxford University Press; 1994. p. 221-37.
11. 下山正徳. レトロウイルス疾患 ATL および HTLV 関連疾患 ATL 臨床症状 症状・病態・合併症・予後因子. 病理と臨床. [原著論文]. 1993 1993.04;11(臨増):132-46.
12. Yamada Y. [High-risk aggressive lymphoma (ATL)]. *Rinsho Ketsueki*. 2001 Apr;42(4):293-8.
13. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, Tortevoeye P, Otrrock Z, Taylor G, et al. Meta-analysis on the use of Zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4177-83.
14. Ishitsuka K, Fukushima T, Tsukasaki K, Tobinai K. Is Zidovudine and interferon-alfa the gold standard for adult T-cell leukemia-lymphoma? *J Clin Oncol*. 2010 Dec 20;28(36):e765.
15. Ishitsuka K, Ikeda S, Utsunomiya A, Saburi Y, Uozumi K, Tsukasaki K, et al. Smouldering adult T-cell leukaemia/lymphoma: a follow-up study in Kyushu. *Br J Haematol*. 2008 Nov;143(3):442-4.
16. Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, Tawara M, Joh T, Kohno T, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*. 2010 Jun 3;115(22):4337-43.
17. Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, Hanada S, Utsunomiya A, Tara M, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol*. 2001 May;113(2):375-82.
18. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5458-64.
19. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2005 May;19(5):829-34.
20. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W, Jr., et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):453-9.
21. Ikeda S, Momita S, Kinoshita K, Kamihira S, Moriuchi Y, Tsukasaki K, et al. Clinical course of human T-lymphotropic virus type I carriers with molecularly detectable monoclonal proliferation of T lymphocytes: defining a low- and

- high-risk population. *Blood*. 1993 Oct 1;82(7):2017-24.
22. Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, Kusano M, Sugahara K, Yamada Y, et al. Impact of visceral involvements and blood cell count abnormalities on survival in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). *Leuk Res*. 2007 Jun;31(6):751-7.
 23. Gill PS, Harrington W, Jr., Kaplan MH, Ribeiro RC, Bennett JM, Liebman HA, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med*. 1995 Jun 29;332(26):1744-8.
 24. Hermine O, Allard I, Levy V, Arnulf B, Gessain A, Bazarbachi A. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J*. 2002;3(6):276-82.
 25. Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, Pagliuca A, Bareford D, Domingo A, et al. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol*. 2001 Jun;113(3):779-84.
 26. White JD, Wharfe G, Stewart DM, Maher VE, Eicher D, Herring B, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2001 Jan;40(3-4):287-94.
 27. Ramos JC, Ruiz P, Jr., Ratner L, Reis IM, Brites C, Pedroso C, et al. IRF-4 and c-Rel expression in antiviral-resistant adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2007 Apr 1;109(7):3060-8.
 28. 市丸道人, 上平憲, 森内幸, 他. 成人 T 細胞白血病に対する天然型インターフェロン α (HLBI) の臨床効果. *癌と化学療法*. 1988;15 卷(10 号):2975-81.
 29. Kchour G, Tarhini M, Kooshyar MM, El Hajj H, Wattel E, Mahmoudi M, et al. Phase 2 study of the efficacy and safety of the combination of arsenic trioxide, interferon alpha, and zidovudine in newly diagnosed chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). *Blood*. 2009 Jun 25;113(26):6528-32.
 30. スミフェロン®注 DS 添付文書、2010 年 1 月改訂、第 24 版。
 31. Datta A, Bellon M, Sinha-Datta U, Bazarbachi A, Lepelletier Y, Canioni D, et al. Persistent inhibition of telomerase reprograms adult T-cell leukemia to p53-dependent senescence. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):1021-9.
 32. レトロビル®カプセル添付文書、2009 年 12 月改訂、第 14 版。
 33. Ichimaru M, Kamihira S, Moriuchi Y, Kuraishi Y, Usui N, Toki H, et al. [Clinical study on the effect of natural alpha-interferon (HLBI) in the treatment of adult T-cell leukemia]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1988 Oct;15(10):2975-81.
 34. レトロビル®カプセル 医薬品インタビューフォーム 2010 年 9 月改訂、第 9 版。
 35. Ishitsuka K, Katsuya H, Toyota T, Ishizu M, Kunami N, Fujita M, et al. Interferon-alpha and zidovudine for relapsed/refractory adult T cell leukemia/lymphoma: case reports of Japanese patients. *Int J Hematol*. 2010 Dec;92(5):762-4.
 36. Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Yokozaki S, Toyoda H, et al. Poor response to interferon treatment for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected haemophiliacs. *Haemophilia*. 2000 Nov;6(6):677-81.
 37. Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics*. 1982 Mar;38(1):163-70.
 38. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition: WHO Press; 2008.
 39. Gordon Lan KK, Demets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*. 1983 December 1, 1983;70(3):659-63.
 40. Yamaoka T, Takada H, Yanagi Y, Kataoka T, Sakurai Y. The antitumor effects of human lymphoblastoid interferon on human renal cell carcinoma in athymic nude mice. 1985; 14 (3): 184-7.
 41. 西口修平、黒木哲夫、武田正 他、Human lymphoblastoid interferon 投与 B 型慢性肝炎における 2',5'-oligoadenylate synthetase の応答能と治療効果、*肝・胆・膵* (0389-4991)14 卷 2 号 Page337-341(1987.02)
 42. Koren HS, Brandt CP, Tso CY, Laszlo J. Modulation of natural killing activity by lymphoblastoid interferon in cancer patients. *J Biol Response Mod*. 1983; 2 (2):151-65.
 43. Cheson BD, Homing SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244.
 44. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteris for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579.
 45. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatimet and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009; 20: 453.

46. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene Is Effective and Safe for Treatment of Refractory Advanced-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma: Multinational Phase II-III Trial Results. J Clin Oncol 2001; 19: 2456.

19. 付表 Appendix

- 説明文書・同意書
- 体表面積表
- 毒性規準 (CTCAE v4.0)
- CRF 一式