

◇ 有害事象の発現頻度と程度

有害事象の程度について、CTCAEv4.0 日本語訳 JCOG 版に従って評価し、治療期間中の最悪の Grade の頻度を求める。

◇ 病型別の奏効割合

「最良総合効果」が CR、CRu、PR のいずれかである患者の割合を病型別（急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型）に算出する。

➤ 抗腫瘍効果判定の方法

本治験においては、主要エンドポイントである奏効を求めるために、下記の手順に従って抗腫瘍効果を評価する。

ATL に対する抗腫瘍効果判定基準として、「International consensus meeting」で提唱された基準が近年の臨床試験において広く採用されているが、病変ごとの効果判定の詳細については記載がされておらず、そのまま採用することは困難である。そのため、「International consensus meeting」基準を基本とし評価病変の選択としては、「International consensus meeting」を採用し、評価病変の効果判定の詳細定義は、悪性リンパ腫の標準的な抗腫瘍効果判定基準である「造血器腫瘍取扱い規約の判断基準」を採用した。^{9, 13, 16}。

178) 腫大リンパ節の定義

- ・ベースラインの CT 断面像にて、最大径（以下、長径）が 1.5 cm を超える (>1.5 cm) リンパ節を「腫大リンパ節」とする。
- ・複数の腫大リンパ節が融合して存在する場合には、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。腫大リンパ節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の和を足し合わせる。

179) 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。

- ・腫大リンパ節（節性病変）、もしくは画像診断上リンパ腫病変と診断される節外臓器の結節性腫瘍（節外性病変）である。
- ・CT 断面像にて、直交する二方向で明確に測定可能である。
- ・CT 断面像にて、長径が 1.5 cm を超える (>1.5 cm)。

◇ 治療前（ベースライン）評価

治療開始前に、以下の検査を実施し全ての病変を評価し、効果判定の対象となる病変又は

効果判定の対象にならない病変に分ける。

- ・画像検査：造影 CT
- ・血液学的検査：白血球数、リンパ球数（実数）
- ・視診
- ・カラー写真（皮膚病変を認めた場合、必要に応じて生検）
- ・骨髄検査：骨髄穿刺または骨髄生検

180) 画像評価

1 cm以下のスライスの頸部、胸部、腹部および骨盤 CT（頸部は 5 mmスライスが望ましい）にて評価する。

造影 CT とし、Re-staging の際には、治療前と同じ方法を用いて評価する。

ただし、以下に該当する場合には、単純 CT の評価も可とする。

- 造影剤によるアレルギーの既往などの理由により造影剤が投与できない場合
- 非造影でも病変部を評価可能と判断できる場合

181) 標的病変の選択とベースライン記録

- 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、長径が大きい順に最大 6 個まで選択し、「標的病変」とする。測定可能病変が 6 個を超える場合には、6 個を選択し、6 個以下の場合には、全ての測定可能病変を選択する。
- 選択した標的病変すべてについて、それぞれ CT 画像上の長径 (cm) と短径 (cm) を測定し、両者の積(二方向積 cm^2)を求める。全ての標的病変の二方向積の和 (cm^2) を算出し、「二方向積和」とする。

182) 非標的病変の選択とベースライン記録

- 測定可能でない病変、および標的病変に選ばれなかった病変を「非標的病変」とする。
- 非標的病変は、節性の非標的病変（節性非標的病変）と節外性の非標的病変（節外性非標的病変）に分ける。
- 長径が 1.5 cm以下のリンパ節は病変とはしない。
- 「節性非標的病変」は、リンパ節領域ごとに腫大リンパ節（長径>1.5 cm）が「あり」/「なし」のみ評価し、記録する。
- 「節外性非標的病変」は節外臓器部位ごとに「あり」/「なし」のみ評価し、記録する。

183) 骨髄浸潤の評価（骨髄穿刺又は骨髄生検）

骨髄浸潤の有無は、以下のいずれかに分類する。

- | | |
|-----|-----------------------------|
| 陽性 | : 明らかな異型細胞浸潤、構築異常などの所見有り |
| 不確定 | : 異型細胞浸潤や構築異常を伴わないリンパ球集簇の増加 |

陰性 : リンパ球数集簇がないか、あってもごく少数

184) 末梢血病変の評価

治療開始前の末梢血中の異常細胞の割合(%)と異常細胞数(白血球数 x 異常細胞の割合) / μL で評価する。

リンパ球数が $4000/\mu\text{L}$ 未満かつ異常細胞の割合が 5% 未満の場合は「正常」とする。

185) 皮膚病変の評価

- 皮膚に腫瘍病変を認めた場合には効果判定の対象とし、カラー写真を撮影する。
- 視診での判断が難しい場合には、生検にて病理組織学的に診断する。
- 各病変の部位、個数、最大径を記録する。
- 広範囲にわたる紅斑や紅皮症の場合は、熱傷範囲の評価法に準じて、全身皮膚のうち何%に病変が存在するか記載する。

186) 消化管病変の評価

内視鏡下に浸潤が疑われる病変（潰瘍性病変、隆起性病変など）を認めた場合、必ず生検を行い、リンパ腫細胞浸潤の有無を確認する。

187) 肝、腎腫大、脾腫の有無の評価（CT）

CT 検査で明らかな腫大がある場合、他に明らかな原因がない場合は結節性病変を認めなくとも病変とする。

◇ 病変ごとの効果判定

規定された各時点において、病変ごとの効果判定を行う。

188) 標的病変の二方向積和（Sum of the Products of the Greatest Diameters; SPD）

の縮小率と増大率

選択した全ての標的病変について、それぞれ CT 画像上の長径と短径（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和（ cm^2 ）SPD を求める。

SPD の縮小率および増大率は、以下の式より算出する。

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

(縮小している場合)

評価時の SPD - 最小の SPD

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

(増大している場合)

189) 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。

i) 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。

正常：CT 画像上、いずれのリンパ節領域にも「腫大リンパ節（長径 > 1.5 cm）」がない。

再腫大：CT 画像上、一度正常化した節性標的病変の長径が再度 1.5 cm を超える。

ii) 節性非標的病変

- ・正常：CT 画像上、いずれのリンパ節領域にも「腫大リンパ節（長径 > 1.5 cm）」がない。
- ・非増大：CT 画像上、一つ以上の腫大リンパ節があり、かつそれ以前 CT 画像評価に比して、明らかに増大した腫大リンパ節がない。「明らかな増大」は長径で 50% 以上の増大を目安とするが、CT 画像上の計測は必須とはしない。
- ・増大：それ以前の CT 画像評価に比して、明らかに増大した腫大リンパ節がある。「明らかな増大」は長径で 50% 以上の増大を目安とするが、CT 画像上の計測は必須とはしない。
- ・評価不能：評価ができないリンパ節領域がある。

190) 節外性標的病変および節外性非標的病変の判定

i) 節外性標的病変

- ・消失：CT 画像上、節性非標的病変が全て消失、またはベースライン評価時から節外性非標的病変が存在しない。内視鏡下に認められた病変が消失し、生検にてリンパ腫細胞の浸潤が認められない。
- ・再出現：CT 画像上、一度消失した節外性標的病変の再出現

ii) 節外性非標的病変

- ・消失：CT 画像上、節外性非標的病変が全て消失、またはベースライン評価時から節外性非標的病変が存在しない。内視鏡下に認められた病変が消失し、生検にてリンパ腫細胞の浸潤が認められない。
- ・非増大：CT 画像上、一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、CT 画像上の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。生検にてリンパ腫細胞浸潤の有無は問わない。

- ・増大：CT画像上、明らかに増大した節外性非標的病変がある。「明らかな増大」は長径で50%以上の増大を目安とするが、CT画像上の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る。
- ・評価不能：評価ができない節外性非標的病変がある。
- ・ベースラインで消化器病変が存在した例では、内視鏡検査は他の評価項目により総合評価がCRまたはCRuとなる可能性が生じた場合のみ行う。

4) 骨髄浸潤の判定

治療開始後の骨髄穿刺もしくは骨髄生検による骨髄浸潤の有無の評価は、ベースライン評価で「陽性」であった例で、他の評価項目により総合効果がCRまたはCRuとなる可能性が生じた場合のみ行う。判定の区分はベースライン評価と同じ、「陽性」「不確定」「陰性」を用いる。また臨床経過と合わない血球減少が認められた場合や、末梢血にリンパ腫細胞と思われる異常細胞の出現時など、骨髄浸潤が疑われる時にも必ず評価する。

5) 末梢血病変の判定

CR：リンパ球数が4000/ μ L未満かつ異常細胞の割合が5%未満

PR：50%以上の減少

SD：CR、PR、PD以外

PD：異常細胞の出現または50%以上の増加

6) 皮膚病変の判定

CR：病変の消失

PR：病変の50%以上の減少

SD：病変の25%未満の増加、または50%未満の減少

PD：病変の25%以上の増加

7) 肝腫大、脾腫、腎腫大

節外性非標的病変の評価に準じて評価する。

8) 新病変出現の判定

ベースライン認められなかった部位に新たに病変が出現した場合、「新病変出現あり」とする。

◇ 総合効果の判定規準

総合効果 (overall response) は、re-staging 毎に、以下の組み合わせから判定する。

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肝腫大、脾腫、腎腫大の判定
- ⑦皮膚病変の判定
- ⑧末梢血病変の判定
- ⑨骨髓浸潤の判定
- ⑩新病変の判定

総合 効果	標的病変		非標的病変		肝腫大 脾腫 腎腫大	皮膚 病変	末梢血 病変	骨髓 浸潤	新病変
	節性	節外性	節性	節外性					
CR	正常	消失	正常	消失	消失	CR	CR	陰性	なし
CRu	正常	消失	正常	消失	消失	CR	CR	不確定	なし
	75%以上 縮小		正常	消失	消失	CR	CR	陰性 又は 不確定	なし
PR	75%以上 縮小		正常	消失	消失	CR	CR	陽性	なし
	50%以上 縮小		正常 又は 非増 大	消失 又は 非増大	消失 又は 非増悪	PR	PR	問わな い (未検 可)	なし
SD	50%未満 縮小 かつ 50%未満 増大		正常 又は 非増 大	消失 又は 非増大	消失 又は 非増悪	SD	SD	問わな い (未検 可)	なし
PD	50% 以上 増大	50%以 上増大	増大	増大	増悪	PD	PD	陰性化 後の 陽性	あり
RD		再腫大	再腫 大	再出現	再出現		異常細胞 の出現		

・いったん総合効果が CR 又は CRu と判定された後に PD と判定された場合は、「RD」と

呼ぶ。ただし、上記評価項目の何れかでも評価不能であれば、総合効果は「評価不能 (NE)」とする。

- ・ Re-staging に際しては、標的病変、非標的病変、皮膚病変、肝腫大・脾腫・腎腫大、骨髓浸潤、新病変の有無につき評価し、総合効果を CR, CRu, PR, SD, PD, RD のいずれかに判定する。

上表のロジックを総合効果毎に表現すると以下のようなになる。

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) 脾や肝、その他いずれかの臓器においても結節性病変が画像上すべて消失。
- 5) 節外性非標的病変がすべて消失。
- 6) 肝腫大、脾腫、腎腫大がない。(いずれも消失)
- 7) 皮膚病変の消失
- 8) 末梢血病変において、リンパ球数が $4000/\mu\text{L}$ 未満かつ異常細胞の割合が 5% 未満
- 9) ベースライン評価で骨髓浸潤が陽性または不確定であった場合、骨髓浸潤が陰性。ベースライン評価で骨髓浸潤が陰性であった場合は骨髓検査は必須ではないため「陰性」扱いとする。
- 10) 新病変の出現がない

不確定完全奏効 (CRu : Complete Response/unconfirmed)

ベースライン評価で骨髓浸潤が陽性または不確定であり、かつ以下の全てを満たす。

- 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。
- 5) 肝腫大、脾腫、腎腫大がない。(いずれも消失)
- 6) 皮膚病変の消失
- 7) 末梢血病変において、リンパ球数が $4000/\mu\text{L}$ 未満かつ異常細胞の割合が 5% 未満
- 8) 骨髓浸潤が不確定 (indeterminate)。
- 9) 新病変の出現がない

または

- 1) 標的病変の SPD がベースラインに比して 75% 以上減少 (縮小)。
- 2) 節性非標的病変がすべて正常。

- 3) 節外性非標的病変がすべて消失。
- 4) 肝腫大、脾腫、腎腫大がない（いずれもが消失）。
- 5) 皮膚病変の消失
- 6) 末梢血病変において、リンパ球数が 4000/ μ L 未満かつ異常細胞の割合が 5%未満
- 7) 骨髄浸潤が陰性または不確定。
- 8) 新病変の出現がない。

部分奏効 (PR : Partial Response)

上記 CRu 規準の 6) 以外のすべてを満たし、かつベースライン評価で骨髄浸潤が陽性または不確定であった場合は、re-staging 時の骨髄浸潤が陽性。

または、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（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) 肝腫大、脾腫、腎腫大のいずれもが消失もしくは非増悪（増悪がない）。
- 5) 皮膚病変の消失
- 6) 末梢血病変において、リンパ球数が 4000/ μ L 未満かつ異常細胞の割合が 5%未満
- 7) 骨髄浸潤は問わない。未検でも可。
- 8) 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。

進行 (PD : Progressive Disease) /再発 (RD : Relapsed Disease)

CR, CRu のいずれかと判定されていない症例で以下のいずれかを満たす場合は、進行 (PD)、CR もしくは CRu の判定が得られた後に、以下のいずれかを満たす場合は再発 (RD) とする。

- 1) 標的病変の SPD が最小の 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）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(末梢血病変、皮膚病変を含む)。
- 4) CR もしくは CRu では一度消失した節外性標的病変の再出現
- 5) 肝腫大、脾腫、腎腫大の明らかな増悪または再出現。
- 6) 皮膚病変の 25%以上の増加
- 7) 末梢血病変の異常細胞の出現または 50%以上の増加
- 8) 陰性化していた骨髄浸潤の陽性化

9) 新病変の出現

◇ 最良総合効果 (best overall response) の判定

最良総合効果とは、治験薬の投与開始から投与終了/中止までに得られた総合効果のうちの最良の効果のことである。CR>CRu>PR>SD>PD>RD>NE の順に「良好」とする。

なお、本治験において、一定期間経過後の再評価による確定 (confirmation) は不要とする。

・ 統計学的考察

➤ 目標症例数の設定根拠

本治験の主たる目的は、本治験に対象集団に対して効果が期待できる有望な治療であるか否かを判断することにある。

再発難治 ATL 患者での化学療法の有効性は非常に低く、他の治療選択肢もない。第Ⅱ相ポテリジオ試験の期待値は 30%であるが、本試験ではポテリジオ不応患者を対象としていることから、それを超える奏効率は期待しがたく、30%を超える奏効が得られれば、その臨床的意義は極めて高いと考える。

そこで、本剤の奏効率を 30%と期待し、化学療法奏効後の再発又は再燃患者に対して有効な治療法がない救済療法であることから、回復は期待できず、奏効が 5%を上回ることが無いことから、閾値奏効率 5%を上回ることによって有効性を検証できると考えた。αエラー (片側) 5.0%、検出力 90%のもとで必要症例数は 18 例と計算される。若干の解析除外例の発生を考慮して集積目標症例数を 20 例に設定した。

➤ 解析対象集団

◇ 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS)

本治験に登録され、治験薬の一回でも投与された症例を「最大の解析対象集団 (FAS)」とする。ただし、登録後に重大な治験実施計画書違反があると判明した症例については除外する。

◇ 安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set : SAS)

本治験に登録され、治験薬が一回でも投与された症例とする。

➤ データの取扱い

◇ 症例の取扱い

登録症例について解析対象集団に関係する問題が発生した場合は、主任研究者、治験調整医師、治験責任医師、統計解析責任者が協議の上、取り扱いを決定することとし、その項目、

内容、決定した日付などを記録する。ただし、エンドポイントの評価（結論）に影響を与える場合は、効果安全性評価委員会に意見を求める。

◇ データの取扱い

データ集計・解析時、原則としてデータの取り扱いにおいては、疑義が生じた場合は、主任研究者、治験調整医師、治験責任医師、統計解析責任者が協議の上、取り扱いを決定することとし、その記録を作成する。ただし、データの除外によってエンドポイントの評価に影響を与える場合は、効果安全性評価委員会に意見を求める。

➤ 統計項目・方法

治験における統計解析計画は以下のとおりとする。なお、解析方法の技術的な詳細や統計解析を実施するための詳細な手順については、別途作成する統計解析計画書に記述する。なお、統計解析計画を変更した場合は、その経緯を治験総括報告書に記述する。

◇ 解析対象集団の構成

登録症例数、解析対象集団（FAS および安全性解析対象集団）の症例数を算出する。各解析対象集団から除外された症例については、理由別に集計を行う。

◇ 被験者背景およびベースライン測定値

被験者背景およびベースライン測定値について、頻度および割合、または中央値など適切な要約統計量を用いて記述する。

◇ 治療情報

治療情報については、投与回数、延期期間を適切な要約統計量を用いて記述する。

◇ 主要エンドポイントの解析

FAS を対象とし、奏効率およびその両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間と等価）を二項分布に基づく正確な方法により算出する。二項分布に基づく正確な検定を用いて、奏効率 5%を上回るかどうかを、片側有意水準 5%により判断する。

◇ 副次エンドポイントの解析

191) 全生存期間

FAS を対象として、全生存期間を評価する。全生存期間中央値、年次全生存率等の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。Brookmeyer and Crowley の方法を用いて全生存期間中央値の両側 95%信頼区間、Greenwood の公式を用いて年次全生存率の両側 95%信頼区間をそれぞれ求める。

192) 治療成功期間

FAS を対象として、治療成功期間を評価する。治療成功期間中央値、年次治療成功率等の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。Brookmeyer and Crowley の方法を用いて治療成功期間中央値の両側 95%信頼区間、Greenwood の公式を用いて年次治療成功率の両側 95%信頼区間をそれぞれ求める。

193) 疾患制御割合

FAS を対象として、疾患制御率およびその両側 90%信頼区間を二項分布に基づく正確な方法により算出する。

194) 有害事象の発現頻度と程度

SAS を対象とし、有害事象について発生頻度および発生割合を事象別、重症度別、重篤度別、因果関係別に算出する。区間推定を行う場合には、二項分布に基づく正確な方法を用いて両側 95%信頼区間を求める。

195) 病型別の奏効割合

FAS を対象とし、奏効率およびその両側 90%信頼区間を二項分布に基づく正確な方法により病型別（急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型）に算出する。

➤ 中間解析

有効性評価を目的とする中間解析は実施しない。

・ データの取り扱いと記録の保存症例報告書の記入と提出

本治験では、電子データシステムを使用する。

治験実施医療機関は、電子データシステムに入力したデータのもととなるデータを原資料として別途保管する。原資料として紙面で被験者から提供されるデータは、各医療機関が確認し、治験ファイルに記録する。

治験責任医師、治験分担医師または治験協力者は、計画書に求められているデータを電子データシステムの eCRF に入力する。また、「症例報告書の記入修正の手引き」に従って、症例報告書の作成および入力内容の変更または修正を行う。治験責任医師は入力されたデータが完全かつ正確であることを保証する。

データベース固定後、医師はデータのコピーを受領し、実施医療機関にて保管する。

・ 原試料等の直接閲覧

治験責任医師および治験実施医療機関は、本治験に関連するモニタリング、監査ならびに

治験審査委員会および規制当局による調査の際に、原資料等すべての治験関連記録を直接閲覧に供し、これに協力するものとする。

・ 品質管理・保証

自ら治験を実施する者は、本治験が治験実施計画書、薬機法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）等適用される規制要件を遵守して行われるよう、「22.治験実施体制」で記した体制の下、業務手順書に基づく品質管理および品質保証のシステムを履行する。

➤ 原資料の直接閲覧の保証

治験実施医療機関の長および治験責任医師は、モニタリング、監査ならびに規制当局および治験審査委員会による調査の際に、原資料等すべての治験関連記録を直接閲覧に供し、これに協力するものとする。

➤ 中央判定委員会

治験調整医師は、本治験のエンドポイントである奏効割合および疾患制御割合の評価において、評価者によるばらつきを最小化する目的で、第三者である専門家による中央判定を実施するための中央判定委員会を設置する。中央判定委員会は、下記の事項について中央判定を行い、判定結果を治験調整医師に提出する。

- ・ 抗腫瘍効果判定基準による評価時期、評価方法の妥当性確認
- ・ 抗腫瘍効果（各評価時点における総合効果、最良総合効果）の判定
- ・ その他、治験調整医師が中央判定委員会による評価が必要と判断した事項

➤ 効果安全性評価委員会

治験調整医師は、本治験が安全かつ適切に実施されているかを監視する目的で、効果安全性評価委員会を設置する。効果安全性評価委員会は、下記の事項について必要に応じて審議の上、治験調整医師および治験実施医療機関の治験責任医師等に対して勧告を行う。

- ・ 治験実施計画書の重大な変更
- ・ 重篤な有害事象の発現
- ・ モニタリング等で重大な問題が認められた
- ・ その他、治験調整医師が効果安全性評価委員会による審議が必要と判断した

・ 倫理的事項

➤ 遵守すべき諸規則

本治験は、宣言に基づく倫理的原則、医薬品医療機器等法、GCP、その他 GCP 関連法規および本治験実施計画書を遵守して実施する。

➤ **説明文書・同意文書の作成と改訂**

説明文書・同意文書は、治験責任医師が作成する。また、作成した説明文書・同意文書は、治験実施計画書とともに治験開始前に治験審査委員会に提出し、その承認を得る。

説明文書には、少なくとも GCP 省令に定められた事項を記載しなければならない。また、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

治験開始後に治験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得て、説明文書・同意文書の変更が必要と判断した場合には、それを改訂し、治験審査委員会の承認を得る。ただし、変更内容が治験実施や被験者の治験参加の決定に影響を与えない軽微な事項（組織や連絡先の変更等）の場合、治験審査委員会への申請および承認は必須としない。

なお、新たな知見とは、新たな有害事象の情報または当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報等を指す。

➤ **説明と同意（インフォームド・コンセント）**

治験責任医師または治験分担医師は、被験者が治験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し理解を得た上で、治験参加について自由意思による同意を被験者本人より文書で得る。同意を得る際には、被験者に治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を設け、質問に十分に答える。

説明した治験責任医師または治験分担医師ならびに被験者は、同意文書に記名・捺印または署名し、各自日付を記入する。同意文書は実施医療機関で保存し、説明文書および同意文書の写しは被験者に渡す。

説明文書に重大な改訂があった場合、治験責任医師または治験分担医師は治験期間中の被験者に対して再度説明し、治験参加の継続について自由意思による同意を本人から得る。

➤ **個人情報とプライバシーの保護**

治験に関わる関係者は、個人情報の保護について、適用される法令、条例等を遵守する。また、被験者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本治験を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはならない。職を退いた後も同様とする。

治験責任医師、治験分担医師および治験協力者は、症例登録票および症例報告書等を提出する際には、被験者識別コードまたは登録番号を用い、当該実施医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。

データセンターは被験者識別コードまたは登録番号を用いてデータ管理を行う。また、治験責任医師等が治験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分配慮する。

・ 治験の費用負担

➤ 資金源および財政上の関係

本治験は、日本医療研究開発機構研究費を用いて実施される。主任研究者、治験調整医師と、本治験の治験薬の販売企業であるグラクソ・スミスクライン株式会社からの資金提供はない。主任研究者、副主任研究者および治験調整医師とグラクソ・スミスクライン株式会社との間において、治験の実施および成果に関して利益相反が生じる可能性に関して、京都大学および大学院医学研究科の利益相反マネジメントポリシーに基づき、適切にこれを管理する。また、治験責任医師に関しては、各実施医療機関の利益相反マネジメントポリシーに基づき、適切にこれを管理する。

➤ 治験に関する費用と被験者負担について

本治験に関する費用のうち、治験薬はグラクソ・スミスクライン株式会社からが無償提供される。これ以外の画像検査等の費用については通常診療時と同様に被験者の健康保険を適用する。また、被験者に対する負担軽減費は、本治験においては実施医療機関ごとに支給の有無を決定する。治験協力費を支給する場合は、治験責任医師および実施医療機関が事前に協議し、治験審査委員会の承認を得ることとする。

➤ 健康被害に対する補償について

治験責任医師、治験分担医師、実施医療機関は、本治験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時、被験者がただちに適切な診断、治療および必要な措置を受けることができるように対応する。

本治験では、健康被害に対する治療に係る医療費は、被験者の健康保険を適用する。

・ 治験実施計画書の逸脱・承認・変更・改訂

➤ 治験実施計画書および指針等からの逸脱

治験責任医師および治験分担医師は、緊急回避等のやむを得ない理由がある場合、治験調整医師および治験審査委員会の事前の承認を得る前に、治験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、治験責任医師および治験分担医師は、重大な逸脱または変更の内容および理由、また治験実施計画書等の改訂が必要であればその旨を速やかに、治験調整医師および治験審査委員会に提出する。

➤ 治験実施計画書の承認

治験責任医師は、治験開始前に治験実施計画書を治験実施医療機関の長へ提出し、治験の実施に関して治験審査委員会および治験実施医療機関の長の承認を得る。

➤ **治験実施計画書の改訂**

- 196) 治験責任医師は、治験実施計画書を改訂する際には、治験調整医師と協議した上で改訂を実施する。
- 197) 治験調整医師および治験責任医師は、改訂内容が安全性あるいは有効性評価に影響を及ぼす可能性がある場合には、統計解析責任者と協議した上で、改訂を決定する。重大な変更の場合は、被験者保護の観点から症例登録の一時中止を検討し、事前に効果安全性評価委員会の審議を受ける。
- 198) 治験責任医師は、改訂した治験実施計画書を治験実施医療機関の長に提出し、治験審査委員会および治験実施医療機関の長の承認を得なければならない。
- 199) 治験責任医師は、改訂の承認を得た後、改訂内容を治験分担医師、治験協力者等、治験実施医療機関内の治験関係者に速やかに伝達する。

➤ **治験実施計画書の逸脱または変更**

治験責任医師または治験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかった場合は、これをすべて記録し、その旨およびその理由を記載した文書を直ちに治験実施医療機関の長に提出しなければならない。また、治験責任医師または治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した行為を、理由のいかんに関わらず、すべて記録しなければならない。

・ **治験の終了と早期中止・中断**

➤ **治験の終了**

- 200) 治験責任医師は、全症例の治験期間の終了、全ての症例報告書の提出およびデータ固定後に、治験実施医療機関の長に対して本治験終了を文書で報告する。
- 201) 実施医療機関の長は、治験の終了の旨を治験審査委員会に対して速やかに文書で通知する。

➤ **治験の早期中止・中断**

- 202) 治験調整医師は、以下のいずれかに該当する場合、治験全体あるいは一部の実施医療機関における本治験実施計画書に基づく治験実施継続の可否を検討し、主任研究者および各実施医療機関の治験責任医師と協議・調整の上、治験全体の中止または中断を決定する。治験全体の中止を決定した場合は、その旨およびその理由を規制当局に文書により報告する。また、治験薬提供者にもその旨通知する。
- ① 治験薬の品質、有効性および安全性に関する情報、その他治験を適正に実施するために重要な情報を入手した場合
 - ② 効果安全性評価委員会により治験全体の中止または中断の勧告を受けた場合
 - ③ 治験審査委員会から中止または中断を指示された場合

- ④ その他、本治験の継続に影響を与えうる状況が発生した場合
- 203) 治験責任医師は、治験の中止または中断を決定した場合、速やかにその旨およびその理由を実施医療機関の長に文書で通知する。なお、治験責任医師または治験分担医師は、被験者に対しその旨を速やかに説明するとともに、適切な措置を講じる。
- 204) 実施医療機関の長は、速やかにその旨を治験審査委員会に文書により通知する。

・ 記録の保存

➤ 治験責任医師、治験調整医師、実施医療機関及び治験審査委員会

保存すべき資料の保存期間は、以下の 1) または 2) のうちどちらか遅い日までとする。

ただし、治験責任医師あるいは治験調整医師がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間および保存方法について協議する。記録の保存に際しては、記録ごとに保存責任者を定める。なお、治験責任医師および治験調整医師は、保存の必要がなくなった場合は、その旨を実施医療機関に文書で報告する。

- 205) 当該治験薬にかかわる製造販売承認日（開発中止もしくは治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた日から 3 年が経過した日）
- 206) 治験の中止または終了後 3 年が経過した日

➤ 治験薬提供者

- 207) 保管すべき治験に係る文書または記録および資料とその保管期間は、治験調整医師と治験薬提供者との間で各々協議、決定する。

・ 研究成果の帰属と結果の公表

➤ 研究結果の帰属

本治験で得られた成果は、京都大学医学部附属病院に帰属する。

➤ 結果の公表

本治験で得られた成果を学会等で発表あるいは学術雑誌等への投稿を行う場合は、資料、抄録、論文原稿等の公表内容を、主任研究者、副主任研究者、治験責任医師、治験調整医師、治験薬提供者との間で事前に協議する。全ての関係者の了解を得ることなく、その方法および内容の如何を問わず公表することはできない。また、全ての関係者が合意した後であっても、投稿誌の審査等、何らかの理由により公表内容を変更する場合は、全ての関係者にその旨を連絡し、その了解を得る。

・ 研究組織

- 208) 主任研究者

京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 教授 高折 晃史

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

電話：075-751-3150 Fax: 075-751-3201

業務：本治験を含むプロジェクトを総括する。

209) 副主任研究者

京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 助教 菱澤 方勝

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

電話：075-751-3152 Fax: 075-751-3153

業務：本治験を含むプロジェクトが適切に実施されるよう主任研究者を補佐する

210) 治験実施医療機関および自ら治験を実施する者（治験責任医師） 別添 1

211) 治験調整医師

京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 助教 北野 俊行

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL：075-751-3152 FAX：075-751-3153

【主な業務】

治験責任医師から委嘱を受け、以下の業務を行う。

- 厚生労働大臣への治験計画届書等の届出
- 治験薬による副作用情報等の取扱いに関する調整
- 全実施医療機関の治験責任医師への副作用情報の通知に関する業務
- 厚生労働大臣への副作用等報告に関する業務
- 治験実施計画書等の作成等に関する調整
- 治験実施計画書等（治験実施計画書、症例報告書の見本、説明文書および同意文書、治験薬概要書およびその他治験に必要な書類を含む）の作成等の調整
- 治験中に生じた治験実施計画書等の解釈上の疑義の調整
- 治験期間中に起こった事態への対応に関する調整
- 症例データの取扱いに関する調整
- 治験薬の品質確保および治験薬の管理に係る調整
- 治験機器の品質確保および治験機器の保守点検および管理に係る調整
- モニタリング、データマネジメント、統計解析、治験総括報告書作成、監査等の業務に係る調整（開発業務受託機関（CRO）等への業務委託に係る調整を含む）
- 治験の進行に係る調整

- 効果安全性評価委員会の設置、開催等に係る調整
- 中央判定委員会の設置、開催等に係る調整
- 記録の保存等に係る調整
- 治験の中止に係る調整
- 当該治験薬および当該治験薬製造販売承認申請後の当局対応に係る調整
- その他必要な治験業務に係る調整

212) 治験薬提供者

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSK ビル

TEL : XXX・XXX・XXX Fax : XXX・XXX・XXX

【業務】

治験責任医師に対し、治験薬を提供する。また、治験薬における安全性情報を提供する。

213) 効果安全性評価委員会（調整中）

[所属]	[職名]	[名前]
[所属]	[職名]	[名前]
[所属]	[職名]	[名前]

【業務】

治験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを評価し、治験調整医師に治験の継続、変更又は中止を提言する。業務の詳細は、別途作成する手順書に定める。

214) 中央判定委員会（調整中）

[所属]	[役割]	[名前]
[所属]	[役割]	[名前]
[所属]	[役割]	[名前]

【業務】

治療奏効および疾患制御の評価において、評価時期、評価方法の妥当性確認、腫瘍縮小効果（各評価時期における総合効果、最良総合効果）の判定を第三者的に行い、判定結果を治験調整医師に提出する。

215) データセンター

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL : 075-751-3397 FAX : 075-751-3399

【業務】

本治験における症例登録、データ管理を行う。

216) 統計解析責任者およびデータマネジメント責任者

統計解析責任者

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

川口 淳

データマネジメント責任者

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

上山 華栄

【業務】

本治験における症例登録、データ管理、統計解析および総括報告書作成を行う。

22.10. モニタリング責任者および担当者

モニタリング責任者

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

渡邊 美恵子

モニタリング担当者

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター データサイエンス部

町田 優子

榎本 佳代子

徳澤 咲絵

【業務】

本治験におけるモニタリング業務に対して責任をもつ。

22.11. 監査責任者および担当者

シミック株式会社

〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号

TEL : 03-3273-3513 (信頼性保証推進部直通)

【業務】

本治験により収集された資料の信頼性を確保するため、治験が GCP および治験実施計画書に従って行われたかどうかについて調査する監査業務に責任を持つ。

文献

- 217) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977;50(3):481-492.
- 218) 齋藤滋, 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「HTLV-I の母子感染予防に関する研究」(2011)
- 219) Yamada, Y., et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *British Journal of Haematology* 113, 375-382 (2001).
- 220) Tsukasaki, K., et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, 5458-5464 (2007).
- 221) Hishizawa, M., et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 116, 1369-1376 (2010).
- 222) Bazarbachi, A., 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, 4177-4183 (2010).
- 223) Gill, P.S., et al. Treatment of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma with a Combination of Interferon Alfa and Zidovudine. *New England Journal of Medicine* 332, 1744-1748 (1995).
- 224) Hermine, O., et al. Treatment of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma with Zidovudine and Interferon Alfa. *New England Journal of Medicine* 332, 1749-1751 (1995).
- 225) 日本血液学会, 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版