

(SD 以下) を予測する因子が 6 種、高感受性症例 (PR 以上) を予測するバイオマーカー候補が 94 種、さらには BD 療法における末梢神経障害発症を予測するバイオマーカー候補として、グレード 3 以上の末梢神経障害を予測する因子が 2 種同定できている。

また、自施設での血清の miRNA 解析では、BD 療法の治療を受けた、約 70 名の治療前の血清から採取した small RNA を解析し、各検体において約 500 の mature miRNA の発現を確認できている。

#### D. 考察

JCOG1105 試験の附随遺伝子研究については、解析実施項目と解析施設の決定を行ったため、平成 27 年度には可及的速やかに研究計画書を作成し JCOG プロトコル審査委員会での承認を得る。その後、事務局施設である名古屋市立大学、国立がん研究センター、そして解析施設である千葉大学、金沢大学、国立衛生研究所での遺伝子倫理審査委員会承認を得て解析を実施できるように準備を行う。バンキングする際の検体の採取方法に関しては、JCOG 参加施設に注意喚起を行い、早朝空腹時などの適切なタイミングで検体採取ができるようお願いする。

予備的研究については、自施設の検体で得られたバイオマーカー候補因子を、その機能的意義について解明するとともに、附随研究を含めた複数での研究での validation が必要であると考えている。

#### E. 結論

我が国の移植非適応の未治療症候性骨髄腫患者においては MPB 療法の完遂率が低く、治療効果を十分に引き出せない可能性が報告されている。MPB 療法の臨床効果および重篤な毒性である間質性肺疾患や末梢神経障害の発症を予測しうるバイオマーカーの同定が出来れば、将来の個別化医療の可能性を考える上で参考になるものと考えられる。附随研究の中

でも、メタボローム解析や miRNA 解析は、我が国が世界に先駆けて開発の進んでいる領域であり、有用なバイオマーカーが開発できれば、個別医療の標準モデルを確立できるものと見込まれる。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Miki H, Nakamura S, Oda A, Amachi R, Watanabe K, Hanson D, Teramachi J, Hiasa M, Yagi H, Sogabe K, Takahashi M, Maruhashi T, Udaka K, Harada T, Fujii S, Nakano A, Kagawa K, Ri M, Iida S, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M. Induction of endoplasmic reticulum stress by bortezomib sensitizes myeloma cells to DR5-mediated cell death. *Int J Myeloma* 2015; 5(1): 1-7.

2) Chinen Y, Kuroda J, Shimura Y, Nagoshi H, Kiyota M, Yamamoto-Sugitani M, Mizutani S, Sakamoto M, Ri M, Kawata E, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Iida S, Taniwaki M. 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) is a crucial cell signaling mediator in multiple myeloma. *Cancer Res* 2014; 74: 7418-7429.

3) Wada N, Kawano Y, Fujiwara S, Kikukawa Y, Okuno Y, Tasaki M, Ueda M, Ando Y, Yoshinaga K, Ri M, Iida S, Nakashima T, Shiotsu Y, Mitsuya H, Hata H. Shikonin, dually functions as a proteasome inhibitor and a necroptosis inducer in multiple myeloma cells. *Int J Oncol* 2015; 46: 963-972.

4) Sagawa M, Tabayashi T, Kimura Y, Tomikawa T, Nemoto T, Watanabe R, Tokuhira M, Ri M, Hashimoto Y, Iida S, Kizaki M. TM-233, a novel analog of ACA, induces cell death in myeloma cells by inhibiting both JAK/STAT and proteasome activities. *Cancer Sci* 2015; Epub ahead of print on Jan 23.

5) Narita T, Inagaki A, Kobayashi T, Kuroda Y, Fukushima T, Nezu M, Fuchida S, Sakai H,

Sekiguchi N, Sugiura I, Maeda Y, Takamatsu H, Tsukamoto N, Maruyama D, Kubota Y, Kojima M, Sunami K, Ono T, Ri M, Tobinai K, Iida S. t(14;16)-positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs. *Blood Cancer J* 2015; in press.

3. その他  
なし

6) 飯田真介、李政樹 多発性骨髄腫におけるプロテアソーム阻害剤に対する感受性の決定因子とボルテゾミブに対する獲得耐性克服戦略  
臨床血液 2014; 55:304-310.

## 2. 学会発表

1) Narita T, Ri M, Masaki A, Mori F, Ito A, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Niimi A, Iida S. Endoplasmic reticulum stress-related gene expression can predict response to bortezomib in myeloma. Abstract #3159, 19<sup>th</sup> Congress of European Hematology Association, Jun 13, 2014, Milan, Italy (Poster Session)

2) Narita T, Inagaki A, Kobayashi T, Kuroda Y, Fukushima T, Nezu M, Fuchida S, Sakai H, Sekiguchi N, Sugiura I, Maeda Y, Takamatsu H, Tsukamoto N, Maruyama D, Kubota Y, Kojima M, Sunami K, Ono T, Ri M, Tobinai K, Iida S. t(14;16)-positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs. Abstract #3349, 56<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology, Dec 7, 2014, San Francisco, USA (Poster Session)

(発表誌名 巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

分担研究報告書

高齢者多発性骨髄腫患者に対する至適な分子標的療法の確立と治療効果および有害事象を予測するバイオマーカーの探索的研究

担当責任者：吉満誠 所属・職名： 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 准教授

**研究要旨**

高齢者多発性骨髄腫患者に対する至適な分子標的療法の確立のために、高齢者の未治療症候性骨髄腫患者に対する導入療法として modified PETHEMA-MPB 療法と JCOG-MPB 療法の有効性、安全性、および実施可能性を評価・比較し、より優れたレジメンを選択することを目的とする臨床試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の多施設共同研究で行った。鹿児島大学病院では臨床研究倫理委員会の承認のもと、これまでに本臨床研究に 3 名のエントリーを行い、2 名はプロトコール完遂している。また治療効果および有害事象を予測するバイオマーカーの探索的研究のために、生命倫理・遺伝子解析研究倫理委員会の承認のもと、本臨床研究にエントリーした 3 名の血液検体を JCOG バイオバンクに登録した。本試験により日本における MPB 療法の最適化を図ることが出来れば、本試験対象者に対する標準治療の確立につながる。またバイオバンクにゲノム DNA を含めた検体登録することで臨床経過と連動した治療効果及び有害事象予測バイオマーカーの探索に極めて貴重な検体となる。

**A. 研究目的**

高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する導入療法としての melphalan+prednisolone+bortezomib (MPB) 療法の投与スケジュールとして、modified PETHEMA-MPB 療法と JCOG-MPB 療法の有効性、安全性、および実施可能性を評価・比較し、より優れたレジメンを選択する。

**B. 研究方法**

Modified PETHEMA-MPB療法ではボルテゾミブを第1 コースではoriginal MPB療法と同様にday 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 の週2 回投与の6 週1 コースで投与し、第2-9 コースではday 1, 8, 15, 22 の週1 回投与の5週1 コースとして投与を行う。9 コースを設定している。

JCOG-MPB 療法はボルテゾミブを全 9 コースで day 1, 8, 15 に投与し、4 週を 1 コースとして行う。毒性が軽く総治療期間の短縮が期待できるレジメンである。

**(倫理面への配慮)**

本臨床試験は、鹿児島大学病院臨床研究倫

理委員会の承認のもとに、本人の文書による同意のもとに実施された。症例報告書などでは個人が特定できないようにプライバシーに関して十分に配慮を行った。JCOG バイオバンクに関しては鹿児島大学大学院医歯学総合研究科生命倫理・遺伝子解析研究倫理委員会の承認のもと本人の書面による同意の後に、連結可能匿名化され血液検体を登録した。

**C. 研究結果**

1. 3 名の被験者が鹿児島大学病院よりエントリーした。一部の被験者ではボルテゾミブによると考えられる末梢神経障害の出現を認めたため、プロトコールの休薬、減量基準に従って、治療延期・減量をすることで完遂できた。また 1 名の被験者においてCPK の急激な上昇を認めたことがあり、プロトコール治療を一時中断した。その後の速やかな改善により、再開、完遂することができた。本有害事象は研究事務局への報告を行った。

3 名の被験者からは JCOG バイオバンクへの検体提供について文書による同意を得られたため、登録を行った。

**D. 考察/E. 結論**

本臨床試験では高齢者道亮症候性骨髄腫患

者に対する導入療法としての標準的治療であるmodified PETHEMA-MPB療法と、より毒性が低く総治療期間の短縮が期待できるJCOG-MPB療法を比較し、従来のMPB療法に比べて末梢神経障害などの有害事象を減じ、かつ有効性が保たれるかの検討である。効果と有害事象のプロファイルを日本人の集団において詳細に検討することは極めて意義のある検討である。鹿児島大学病院での本臨床試験登録患者において、本治療プロトコールでは重篤な有害事象を認めず、遂行可能な治療レジメンであった。本臨床試験の速やかな遂行のために今後も患者リクルートを進めていく。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし。

高齢者多発性骨髄腫患者に対する至適な分子標的療法の確立と治療効果および有害事象を予測するバイオマーカーの探索的研究

担当責任者 吉田 功 四国がんセンター血液腫瘍内科医長

研究要旨：高齢者および造血幹細胞移植を用いたメルファラン大量療法を希望しない若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対するMPB療法は、20%以上の完全奏効割合と2年を超える無増悪生存期間が期待できる有望な治療である。一方で、血液毒性および神経毒性や心肺毒性などの非血液毒性のためMPB療法の完遂は容易ではない。このような現状では、患者がMPB療法の恩恵を十分に享受できない可能性が危惧される。MPB療法の高い効果を維持しつつ忍容可能な投与法の検討のため、PETHEMA-MPB変法と新たに考案した週1回のボルテゾミブを投与し4週毎に繰り返すJCOG-MPB療法とのランダム化第II相試験(JCOG1105)を計画した。完全奏効割合をprimary endpointとして実施しより至適なレジメンを選択する。高齢者が大半を占める本試験対象患者の生存期間の延長と生活の質向上に寄与できると考えられる。

A. 研究目的

高齢者もしくは造血幹細胞移植を用いた大量メルファラン療法を希望しない若年の未治療症候性骨髄腫患者に対する標準治療は長らくメルファラン+プレドニゾロン併用(MP)療法であった。MP療法にボルテゾミブ(Bor)やサリドマイドを併用したMPB療法やMPT療方はMP療法との比較試験によって、それぞれがMP療法に替わる標準治療となった。日本でも2011年9月にMPB療法が承認されたが、原法通りの週2回のBor投与では主に神経毒性や血液毒性により治療完遂割合は3割に過ぎず、投与法の至適化が必要とされた。MPB療法の高い効果を維持しつつ耐容可能な投与法の検討のため、PETHEMA-MPB変法と、申請者らが新たに考案した、全コース週1回でBorを投与し4週毎に繰り返すJCOG-MPB療法とのランダム化第II相試験(JCOG1105)を、完全奏効割合をprimary endpointとして実施し、より至適なレジメンを選択する。その後、選択したレジメンを試験治療として、企業治療が進行中のMPT療法、あるいは欧州でMPT療法との比較試験中のレナリドミド+デキサメサゾン併用(Ld)療法との第III相比較試験を実施して、本試験対象患者に対する標準治療を確立する。

B. 研究方法

20歳以上79歳以下の移植適応のない未治療症候性骨髄腫患者を対象とした多施設共同ランダム化第II相試験(患者登録中)。

Primary endpoint:完全奏効(CR)割合、  
Secondary endpoints:治療完遂割合、有害事象発生割合、全奏効割合、全生存期間、無増悪生存期間(PFS)、染色体病型別の治療効果、割付調整因子に、施設、年齢(65歳以上か未満か)、International Staging System(I, II期かIII期か)を用いる。予定登録数:各群45人(計90人)。で予定登録期間は2年半を予定している。

A群(modified PETHEMA-MPB):

メルファラン  $9\text{mg}/\text{m}^2$  内服day 1-4、

プレドニゾロン  $60\text{mg}/\text{m}^2$  内服day 1-4。

1コース目は、ボルテゾミブ  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$  静注  
Day 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32(6週間)、2~9コース目は、day 1, 8, 15, 22(5週間毎)

B群(JCOG-MPB):

メルファラン  $7\text{mg}/\text{m}^2$  内服day 1-4、

プレドニゾロン 60mg/m<sup>2</sup> 内服day 1-4、ボル  
テゾミブ1.3mg/m<sup>2</sup> 静注day1, 8, 15(4週間毎)で  
計9コース。

(倫理面への配慮)

研究従事者は、ヘルシンキ宣言および臨床  
研究に関する倫理指針を遵守する。試験の参  
加患者の安全性確保については、適格条件  
やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく  
設けており、患者リスクは最小化されてい  
る。また、試験実施中も半年に一度の定期  
モニタリングにより 治療実施状況・毒性の  
発現状況等を確認するとともに試験に参加  
する各医療機関への問題点のフィードバッ  
クを行うことから、試験参加による不利益は最  
小化される。

#### C. 研究結果

各群とも中間解析以前に7人以上の奏功  
患者が確認されたため、登録継続の上実施中  
である。2015年1月31日現在、39例の登録  
が行われている。当施設においては全例適格  
性チェックのうえ、インフォームド・コンセ  
ントをおこなっているが登録症例はいない。

#### D. 考察

腫瘍細胞の染色体にt(4;14)やt(14;16)を有  
する患者は予後不良とされるが、MPB療法を行  
った場合にもこれらの転座が予後因子や予測  
因子であるかどうかはこれまで十分なエビデ  
ンスがない。染色体転座病型別の治療効果を本  
試験のsecondary endpointとして解析する。

#### E. 結論

MPB療法の至適化を目的として治療レジメ  
ンどうしを直接比べるランダム化試験は国  
内外ともに皆無であり、さらに染色体転座病  
型別の治療効果の違いは明らかでなく、本  
研究は至適治療の確立や将来の層別化治療  
の確立に繋がると期待される。

#### F. 健康危険情報

特記すべき情報は現在までのところなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Nakane T, Tamura K, Hino M, Tamaki T, Yoshida I, Fukushima T, Tatsumi Y, Nakagawa Y, Hatanaka K, Takahashi T, Akiyama N, Tanimoto M, Ohyashiki K, Urabe A, Masaoka T, Kanamaru A; Cefozopran, meropenem, or imipenem-cilastatin compared with cefepime as empirical therapy in febrile neutropenic adult patients: A multicenter prospective randomized trial. 21 (2015) 16-22.

- 吉田功：再発・治療抵抗性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、プリンシプル血液疾患の臨床リンパ腫・骨髄腫の最新療法 中山書店 2014年。

##### 2. 学会発表

- Isao Yoshida, Koichi Akashi, Keisuke Aiba, Tadahiko Igarashi, Itaru Matsumura, Moritaka Gotoh, Tsutomu Takahashi, Hideo Harigae, Kyoya Kumagai, Naoki Kurita, Noriko Usui, Kazuo Tamura ; PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY ON CHEMOTHERAPY- INDUCED NAUSEA AND VOMITING (CINV) FOR HEMATOLOGIC MALIGNANCY PATIENTS AND PRIMARY CARE MEDICAL STAFF' S PERCEPTION BY THE CINV STUDY GROUP OF JAPAN. 第19回欧州血液会議 2014年6月13日。

- Yoshida I, Oze I, Takahashi T, Hino M, Hatanaka K, Nakao Y, Narumi H, Ohyashiki K, Itoh T, Tamura K ; FN 4th research Low Risk CFPM vs LVFX. 第12回日本臨床腫瘍学会 2014年7月17日。

- Yoshida I, Akashi K, Aiba K, Igarashi T, Matsumura I, Gotoh M, Takahashi T, Harigae H, Shimokawa M, Tamura K; CINV For hematologic Malignancy Patients And Primary Care Medical Staff' s Perspection By the CINV Study Group of Japan. 第12回日本臨床腫瘍学会 2014年7月18日

- 吉田功, 小暮友毅, 梶原誠 ; Radioimmunotherapy of (90)Y-Ibrutumomab Tiuxetan for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma. 第12回日本臨床腫瘍学会 2014年7月19日

- 吉田功；血液がん化学療法におけるRDIと発熱

性好中球減少症. 第23回奈良悪性リンパ腫談話  
会(日本リンパ網内系学会認定団体サテライト  
ミーティング) 2014年9月6日.

- Kurosawa S, Mori A, Yamaguchi T, Kato S, Shigematsu A, Takeuchi J, Uoshima N, Ishikawa J, Okikawa Y, Yoshida I, Takastuka Y, Miyamura K, Mizuchi D, Imamura T, Yoshida A, Takeoka Y, Yamashita K, Myojyo T, Ozaki K, Asakura Y, Onishi H, Hashimoto A, Fukuda T ; Factors associated with patient-reported quality of life among survivors of acute leukemia. 第76回日本血液学会学術集会 2014年11月2日.
- 吉田功; 血液腫瘍内科領域の診療における最新の話題 Diffuse Large B Cell Lymphoma. 内科レジデントカンファレンス 2014年10月18日.

(発表誌名 巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

高齢者多発性骨髄腫患者に対する至適な分子標的療法の確立と治療効果および有害事象を予測するバイオマーカーの探索的研究

担当責任者 得平道英 埼玉医科大学総合医療センター

研究要旨：プロテアソーム難治性多発性骨髄腫における Wnt/ $\beta$  カテニンシグナルの意義と病態への関与への解析

A. 研究目的

プロテアソーム阻害剤耐性の多発性骨髄腫に対する治療法の開発は急務である。Wnt シグナル経路は種々の癌においてその関与が示唆されており、多発性骨髄腫においてもその経路の活性化が報告されている。今回、Wnt シグナル経路を阻害する ICG-001 を用いてプロテアソーム耐性骨髄腫細胞に対する効果の検討を行った。

B. 研究方法

Wnt シグナル経路の阻害剤である ICG-001 を用いて、骨髄腫細胞株における増殖抑制を MTS assay、trypan blue dye exclusion assay で調べた。作用機序については cell cycle assay、annexinV を用いた apoptosis assay、Western blot 法で解析した。

（倫理面への配慮）

今回の研究では細胞株の検討であり、遺伝子レベルの検討は含んでいない。

C. 研究結果

現在 JCOG では 1105 試験として未治療多発性骨髄腫患者に対して MP+ボルテゾミブ治療の臨床試験が行われており、本研究担当責任者（得平）は JCOG1105 試験の分担研究者として積極的に取り組んでいる。今回の検討において、ICG-001 は U266 などの骨髄腫細胞をアポトーシス誘導することによって骨髄腫細胞の増殖を用量依存性に抑制した。さらに ICG-001 はボルテゾミブ耐性骨髄腫細胞である KMS-11/BTZ の増殖を用量依存性に抑制した。さらにこの抑制はシクロスポリンとの併用により増強された。

D. 考察

近年新規薬剤により多発性骨髄腫の生命予後は1.5倍以上に延長したとされている一方で、

多発性骨髄腫は自家幹細胞移植を用いても治癒に至ることはなく難治性を示し、新規薬剤は種類が限られていることから、耐性メカニズムの克服が急務となっている。今回の検討でボルテゾミブ耐性細胞株に対し、Wnt シグナル阻害剤である ICG-001 が効果を示したことは、今後臨床的にも重要になるエビデンスと考えられる。またシクロスポリンが相乗的に効果したことも今後の治療戦略を考える上で示唆に富む事象と考えられた。

一方、JCOG1105 試験においては本研究担当責任者（得平）は付随研究を行うバイオバンク登録に対しても積極的に取り組んでおり、その解析は耐性メカニズムの解明に繋がる可能性が高い。今回報告した研究結果と JCOG1105 試験との結果と合わせて、新たなプロテアソーム阻害剤耐性メカニズムの解明に発展すると考えている。

E. 結論

プロテアソーム阻害剤耐性の多発性骨髄腫において Wnt シグナル経路が重要な働きをしていた。今後 JCOG1105 試験をさらに推進し、その解析と合わせて耐性機序の解明を行うことが多発性骨髄腫の予後の改善に繋がるものと考えられる。

F. 健康危険情報

細胞株による検討であり、健康危険はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表  
今なし
2. 学会発表  
第76回日本血液学会学術総会、口演1-101  
第56回米国血液学会、ポスター#71990

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特記事項無し



高齢者多発性骨髄腫患者に対する至適な分子標的療法の確立と治療効果および有害事象を予測するバイオマーカーの探索的研究

分担研究者 福原 規子 東北大学大学院 血液免疫病学 講師

研究要旨:高齢者の未治療症候性骨髄腫を対象としたメルファラン+プレドニン+ボルテゾミブ併用療法の至適投与法の確立を目指す。

- A. 研究目的  
高齢者の未治療症候性骨髄腫患者に対するメルファラン+プレドニン+ボルテゾミブ併用療法（MPB療法）の至適投与法の決定を目的とする。さらに、保存検体を用いて効果と毒性を予測するバイオマーカーを探索する。
- B. 研究方法  
高齢者の未治療症候性骨髄腫患者を対象とし、MPB療法を行う。MPB療法原法では神経毒性や血液毒性により治療完遂割合は3割に留まるため、高い効果を維持しつつ耐容可能な投与法の検討するために、異なる投与スケジュールであるPETHEMA-MPB変法と新たに考案したJCOG-MPB療法とのランダム化第II相試験（JCOG1105）を実施し、より至適なレジメンを選択する。  
バイオマーカー研究としては、Genome-wide association studyおよびmiRNA網羅的発現解析、脂質代謝産物の網羅的メタボローム解析を行い、臨床情報（治療効果や有害事象の発現の有無）と併せて統合解析を行う。検体には、JCOGバイオバンクに登録された保存血検体を用いた。  
（倫理面への配慮）  
本研究においては、ヘルシンキ宣言および臨床試験に関する倫理指針を遵守した。研究計画は当院の倫理委員会にて審議され、承認を受けている。患者には、十分な理解が得られるよう説明文書を用いて説明し、同意を確認した。  
バイオマーカー研究に関しては、JCOGバイオバンク研究に同意を得られた患者を対象とした。JCOGバイオバンク研究については、当院のヒトゲノム審査専門委員会にて審議され、承認を受けている。
- C. 研究結果  
本体研究に当院からは5例を登録した（PETHEMA-MPB群3例、JCOG-MPB群2例に割付）。有害事象として、血液毒性による治療スケジュールの変更を要したのは1例に留まり、末梢神経障害により減量を要した例は認めなかった。腰椎圧迫骨折のためにオピオイド鎮痛薬を併用していた2例に麻痺性腸閉塞を認めた。
- D. 考察  
末梢神経毒性が両群ともに軽度であった理由として、ボルテゾミブを全例で皮下注射を採用していたことが要因と考えられる。一方、自律神経障害による腸蠕動低下（便秘や麻痺性腸閉塞）は両群ともに同等に認められた。当院での経験はごく少数例に限られるため、これらの有害事象については試験全体での解析結果が待たれる。
- E. 結論  
プロトコールを遵守したさらなる症例集積を継続していきたい。
- F. 健康危険情報  
なし
- G. 研究発表  
1. 論文発表  
Nakajima S, Fujiwara T, Ohguchi H, Onishi Y, Kamata M, Okitsu Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Harigae H. Induction of thymic stromal lymphopoietin in mesenchymal stem cells by interaction with myeloma cells. *Leuk Lymphoma*. 55:2605-2613, 2014.

2. 学会発表

なし

(発表誌名 巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

高齢者多発性骨髄腫患者に対する至適な分子標的療法の確立と治療効果および有害事象を予測するバイオマーカーの探索的研究

担当責任者 辻村 秀樹 千葉県がんセンター 外来化学療法科 部長

研究要旨：高齢者多発性骨髄腫患者に対する分子標的療法を外来で安全に実施する体制作りに関する研究

A. 研究目的

多発性骨髄腫の治療成績は、分子標的薬を中心としたいわゆる新規薬剤の登場により飛躍的に改善している。ところが、現段階でこれらに根治的は乏しく、治療効果や有害事象に関連するバイオマーカーの開発が急務である。そのためには、合理的な臨床試験の実施が必須であり、本事業の成果に期待がかかる。ところで、多発性骨髄腫に対する分子標的療法実施中には、従来型の細胞障害性抗がん剤にはない独特な有害事象が現れる。これらはしばしば用量制限毒性となるため、信頼に値する臨床試験の実施に際してはこれらを適切に評価し、かつ制御する体制が必要となる。ところが、骨髄腫治療のほとんどは外来で行われるため、それは決して容易ではない。そこで、治療中に発生する有害事象を効率的にモニター・集積し、適時的に対応する体制作りを目指した研究を実施した。

B. 研究方法

- 1) 外来化学療法における重篤な有害事象（SAE）の全例データベース化；抗がん剤投薬後 1 ヶ月以内の予定外入院を入院理由に関わらず SAE と定義し、全症例が漏れなく集積される体制を整備した。
- 2) 医療クラウドシステムを利用した在宅支援システムの開発；スマートフォン端末から化学療法に伴う有害事象情報を入力できる専用アプリケーションを開発した。入力されたデータは仮想専用サーバーに蓄積され、医療施設の PC 端末からアクセスしモニター可能とした。（倫理面への配慮）以上の研究は治療介入や遺伝子解析にはつながらないが、個人情報保護に

関する配慮は重要である。クラウドシステムには十分なセキュリティー保護を施し、施設倫理審査委員会の承認後、研究を開始した。

- 3) 高齢者多発性骨髄腫を対象とした多施設共同研究への症例登録、治療、追跡；JCOG1105 試験に症例を登録し、治療効果はもちろん、有害事象の正確な把握を実践する。同時に、JCOG バイオバンクへの試料保存に努める。

C. 研究結果

- 1) 外来化学療法中に発症した SAE 全症例を把握し解析するシステムが機能した。解析結果から、経口抗がん剤の服薬管理不備が明らかになった。骨髄腫治療において内服薬は重要な役割を担うが、有害事象に応じた用量・スケジュール調整はしばしば行われる。医師の意図が医療スタッフ、そして患者に正確に伝達されるよう、電子カルテ内にその仕組みを整えた。
- 2) アプリケーションのインストール、患者による端末操作と情報の入力、施設端末におけるモニター、Grade3 以上の毒性出現時の治療介入など、計画していた動作は問題なく稼働した。
- 3) JCOG1105 適格 2 症例を登録し、治療、および有害事象のモニターを開始した。また、これらの症例については、バイオバンクへの試料保存を同時に行った。

D. 考察

研究 1) 2) は、治療効果や有害事象に関連するバイオマーカーの開発を直接推進するものではない。しかし、関連する臨床試験を実施するにあたり、効率的、かつ正確に臨床データを集積するための有力なツールになりうる。特に、本事業のテーマである高齢者に対する至適治療のあり方を考えた場合、有害事象の把握は重要である。その意味において、今後の事業に貢献できる可能性を示したと考える。研究 3)

は本事業の核であり、円滑な試験遂行が求められる。適格症例について、積極的な試験登録、およびバイオバンク登録を推進すべく、施設内外への周知活動を継続していく予定である。

#### E. 結論

外来で実施されることが多い高齢者多発性骨髄腫の化学療法について、有害事象を適時的に把握するシステムの構築を試みた。同時に、JCOG1105 試験、およびJCOG バイオバンクへの登録促進を継続中である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Hepatic extramedullary disease in multiple myeloma with 17p deletion. M. Ise, H. Tsujimura, C. Sakai, K. Kumagai, Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014 Oct;14(5):e165-8.

2) Successful treatment of histiocytic sarcoma with induction chemotherapy consisting of dose-escalated CHOP plus etoposide and upfront consolidation auto-transplantation., H. Tsujimura, T. Miyaki, S. Yamada, T. Sugawara, M. Ise, S. Iwata, T. Yonemoto, D. Ikebe, M. Itami, K. Kumagai, Int J Hematol. 2014 Nov;100(5):507-10.

3) 外来化学療法における食欲不振とその対策, 辻村秀樹、山田みつぎ、鍋谷圭宏、小玉侑加子、佐藤常雄, 辻村秀樹、山田みつぎ、鍋谷圭宏、小玉侑加子、佐藤常雄, 癌と化学療法, 2014 Oct;41(10):1191-5.

##### 2. 学会発表

1) 統一フォーマットを用いたカルテ記載による経口抗がん剤治療の可視化 (口演)、辻村秀樹、石原優、小島唯、浅子恵利、近藤芳弘、石井猛、熊谷匡也、第 16 回日本医療マネジメント学会学術総会、2014 年 6 月、岡山

2) がん化学療法後の重篤な有害事象 (SAE) の全症例登録と管理 (口演; プレナリーセッション)、味八木寿子、辻村秀樹、山田みつぎ、鎌形幸子、中澤裕子、浅子恵利、石原優、熊谷匡也、第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会、2014 年 7 月、福岡

3) 医療クラウドを活用した外来化学療法実施患者の在宅支援 II (口演)、石渡麻衣子、山田みつぎ、辻村秀樹、荻田操、石橋早苗、金敷美和、井上貴博、鍋谷圭宏、永瀬浩喜、永田松夫、中川原章、第 52 回日本癌治療学会学術集会、2014 年 8 月、横浜

4) がん化学療法を受ける患者を対象としたおいしさ研究 (口演; シンポジウム)、辻村秀樹、山田みつぎ、鍋谷圭宏、小玉侑加子、佐藤常雄、第 66 回日本生物工学会学術集会、2014 年 9 月、札幌

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

特になし。

厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

高齢者多発性骨髄腫患者に対する至適な分子標的療法の確立と治療効果および有害事象を予測するバイオマーカーの探索的研究

研究分担者 岸 慎治 福井大学医学部 血液・腫瘍内科 講師

研究要旨：自家移植の適応とならない症候性骨髄腫にはメルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ（MPB）療法が暫定的な標準治療と位置付けられているものの、毒性も多く、投与スケジュールが至適化されていないため、本研究が計画された。稀少疾患のため対象患者は少なく、症例登録を促進するために疾患登録データベース等を利用し、試験期間中における骨髄腫患者全例を治療開始前に調査し、情報収集を行った。期間中の本学での初発症候性骨髄腫患者は10例で、うち1例が適格症例で、文書による同意を得たのち、バイオマーカー検索のための検体を適切に送付するとともに、プロトコール治療を行った。登録された患者について、総合効果はPRであったが、プロトコール施行中、疾患の増悪、重篤な有害事象は無く全コースを終了し、経過観察中である。対象疾患全例のスクリーニングを行う事で、適格症例をもれなく抽出し、登録する事が可能であった。

#### A. 研究目的

本研究で対象とする症候性骨髄腫は、難治性の形質細胞腫瘍の病型の一つである。本研究の対象である自家移植の適応とならない症候性骨髄腫に対しては、現在、MPB（メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ）療法が暫定的な標準治療と位置付けられているものの、毒性も多く、投与スケジュールが至適化されていないため、本邦における標準治療は確立しているとは言い難い状況である。そこで本研究では、MPB療法の投与スケジュールとして、modified PETHEMA-MPB療法とJCOG-MPB療法の有効性、安全性、および実施可能性を評価・比較し、より優れたレジメンを選択し、さらに有害事象を予測するバイオマーカーを探索的に研究する事を目的とする。

#### B. 研究方法

modified PETHEMA-MPB療法では、1コース目のみ6週1コースで行い、2-9コースは5週1コースとして8コース行う。JCOG-MPB療法では、4週を1コースとして計9コース行

う。同意が得られた患者についてはJCOGバイオバンクにも登録し、検体を送付する。症例登録を推進するために臨床研究コーディネーターの協力のもと、疾患登録データベース等を利用し、試験期間中における骨髄腫患者全例を治療前に調査し、情報収集を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従って実施される。本学にある医薬品等臨床研究審査委員会（IRB）でも承認され、患者本人に承認された文書を渡し、口頭で詳しく説明したのち、文書による同意を得た。

#### C. 研究結果

IRB承認後の症候性骨髄腫の患者は10例であった。うち1例が適格症例で、同意を得たのち、バイオマーカー探索のための検体を送付するとともに、プロトコール治療を行った。1例は腎不全、3例は年齢（80才以上）、2例は重複がん（大腸がんおよび前立腺がん）、1例は自家移植適応患者、1例は高度認知症があり本人から同意取得が不可能、1例はインスリ

ンの継続的使用による糖尿病治療のため、適格基準を満たさなかった。登録された患者について、総合効果はPRであったが、プロトコール施行中に疾患の増悪、重篤な有害事象は無く全コースを終了し、経過観察中である。

#### D. 考察

日常診療においてはMPB療法が様々なスケジュールで行われており、時に強い毒性を呈する。より有望なMPB療法の投与スケジュールを確定しておく事は今後の治療開発を適切かつ効率的に進めるために重要であると考えられ、さらに有害事象を予測するバイオマーカーを検索する事で将来の個別化治療が可能となる。また、本研究で対象となる患者は稀少であるが、治療開始前にスクリーニングを行う事で、適格症例を確実に抽出、登録する事が可能であった。今後疾患データベースを関連施設にも拡充し、紹介頂く事で、さらなる適格症例の集積が期待される。

#### E. 結論

対象疾患患者全例のスクリーニングを行う事で、適格症例をもれなく抽出、登録する事が可能であった。また、本学からの登録症例は少数であるが、本研究は安全に施行できる事が示唆された。

#### F. 健康危険情報

本学から登録された症例に関し、プロトコールを終了し、重篤な有害事象は認めなかった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tsuji K, Kishi S, Tsuchida T, Yamauchi T, Ikegaya S, Urasaki Y, Fujiwara Y, Ueda T, Okazawa H, Kimura H. Evaluation of staging and early response to chemotherapy with whole-body diffusion-weighted MRI in malignant lymphoma patients: A comparison with FDG-PET/CT. *J Magn Reson Imaging*. 2014; Aug 11. [Epub ahead of print]

2. Takai M, Yamauchi T, Ookura M, Matsuda Y, Tai K, Kishi S, Yoshida A, Iwasaki H, Nakamura T, Ueda T. Febuxostat for Management of Tumor Lysis Syndrome Including its Effects on Levels of Purine Metabolites in Patients with Hematological Malignancies - A Single Institution's, Pharmacokinetic and Pilot Prospective Study. *Anticancer Res*. 2014; 34: 7287-96.
3. Tasaki T, Yamauchi T, Matsuda Y, Takai M, Ookura M, Lee S, Tai K, Ikegaya S, Kishi S, Yoshida A, Urasaki Y, Iwasaki H, Ueda T. The response to induction therapy is crucial for the treatment outcomes of elderly patients with acute myeloid leukemia: single-institution experience. *Anticancer Res*. 2014; 34: 5631-6.
4. Takai M, Yamauchi T, Fujita K, Lee S, Ookura M, Kishi S, Urasaki Y, Yoshida A, Iwasaki H, Ueda T. Controlling serum uric acid using febuxostat in cancer patients at risk of tumor lysis syndrome. *Oncol Lett*. 2014; 8: 1523-27.
5. 岸 慎治, 上田孝典. 特集:リンパ腫 化学療法. *日本臨牀*. 2014; 72(3): 462-7.

##### 2. 学会発表

1. Araie H, Kishi S, Urasaki Y, Yoshida A, Tai K, Sakamaki I, Ikegaya S, Yamauchi T, Ueda T. Non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients older than 80 years. 第76回日本血液学会学術集会. *臨床血液*; 55(9): 1392: 2014

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-17  
「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

# JCOG1105

高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する  
melphalan+prednisolone+bortezomib (MPB) 導入療法の  
ランダム化第 II 相試験実施計画書 ver1.0

Randomized phase II study of two Induction treatments of Melphalan, Prednisolone, plus  
bortezomib, JCOG-MPB Versus modified PETHEMA-MPB, in Elderly or transplant-ineligible  
patients with untreated symptomatic myeloma

略称:IMPROVE-MPB study

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

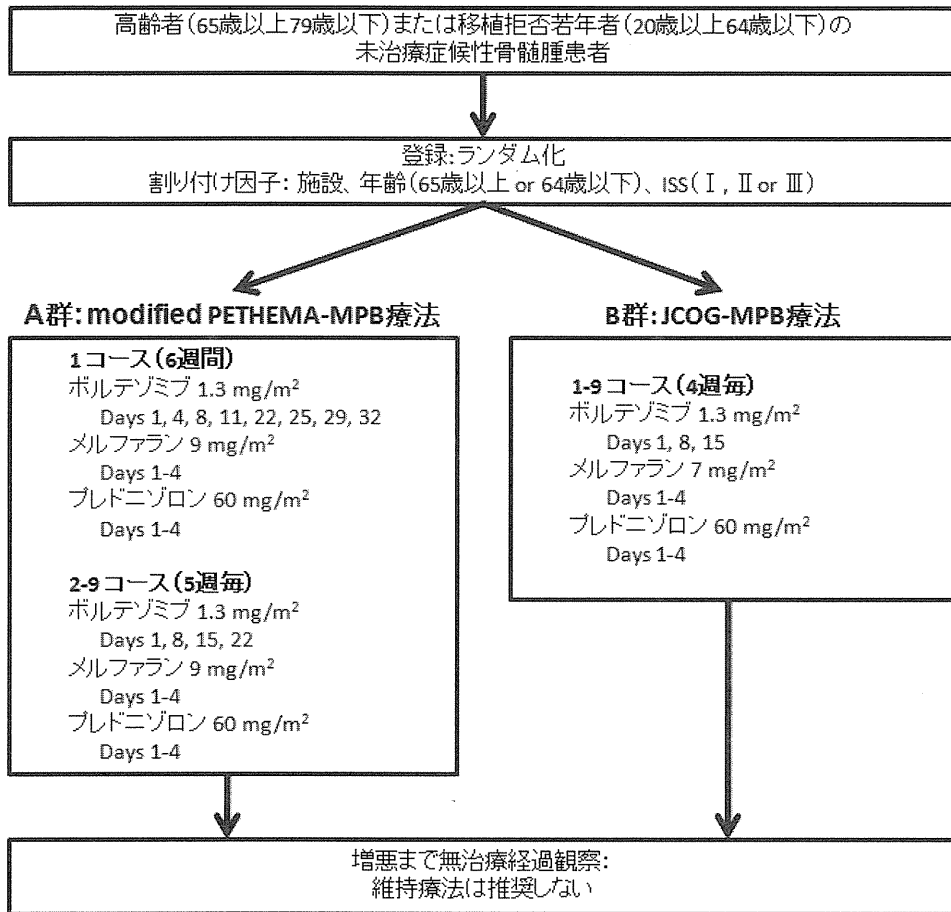
研究代表者: 飯田 真介  
名古屋市立大学病院 血液・膠原病内科  
〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1  
TEL:052-853-8216  
FAX:052-852-0849  
E-mail:iida@med.nagoya-cu.ac.jp

研究事務局: 丸山 大  
国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科  
〒104-0045 東京都中央区築地-5-1-1  
TEL:03-3542-2511 内線 3530  
FAX 03-3542-3815  
E-mail:dmaruyam@ncc.go.jp

2011年9月17日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1105)  
2013年5月17日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する導入療法としての melphalan+prednisolone+bortezomib (MPB<sup>※</sup>) 療法の投与スケジュールとして、modified PETHEMA-MPB 療法と JCOG-MPB 療法の有効性、安全性、および実施可能性を評価・比較し、より優れたレジメンを選択する。

※Melphalan+prednisolone+bortezomib 併用療法は、これまで VMP (Velcade<sup>®</sup>+melphalan+prednisolone) 療法と呼ばれているが、Velcade<sup>®</sup>は商品名のため JCOG プロトコルとしては一般名である bortezomib を反映させた MPB 療法の名称を用いる。また、これまでの報告で使用されている VMPT、VT、VP などの略称も本プロトコルでの記載ではすべて bortezomib の「B」を用いて表現する。

Primary endpoint 完全奏効(CR : complete response)割合  
 Secondary endpoints: 治療完遂割合、奏効割合 (ORR: overall response rate)、  
 厳密な CR (stringent CR) 割合、全生存期間 (OS: overall survival)、  
 無増悪生存期間 (PFS: progression-free survival)、  
 次治療開始までの期間 (TNT : time to next treatment)、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、染色体転座関連遺伝子発現病型別の治療効果

### 0.3. 対象

- 1) 以下の IMWG の診断規準の①～③をすべて満たす症候性骨髄腫患者。
  - ① 血清中または尿中に M 蛋白を検出する。
  - ② 骨髄穿刺または骨髄生検でクローナルな形質細胞の増加または形質細胞腫が確認されている(登録前 60 日以内の検査であること。自施設・他施設は問わない)。



(まず腸骨より骨髓穿刺を行い、骨髓穿刺により骨髓液が採取不可能もしくは不十分な場合に腸骨より骨髓生検を行う。骨髓腫患者は骨が脆弱であるため、原則として胸骨からの骨髓穿刺は行わない。)

- ③ 以下の a) - g) の臓器障害の 1 つ以上を有する(登録前 28 日以内に 1 回でも満たしていれば可)。
- 高カルシウム血症: 血清補正カルシウム値  $> 11 \text{ mg/dL}$   
 血清アルブミン値が  $4 \text{ g/dL}$  未満の場合には以下の補正式を用いる。  

$$\text{補正カルシウム値 (mg/dL)} = \text{実測血清カルシウム値 (mg/dL)} - 0.8[\text{血清アルブミン値 (g/dL)} - 4]$$
 血清アルブミン値が  $4 \text{ g/dL}$  以上の場合には補正式を用いない。
  - 腎不全: 血清クレアチニン  $> 2 \text{ mg/dL}$
  - 貧血: ヘモグロビン (Hb)  $< 10 \text{ g/dL}$
  - 溶骨病変を有するまたは圧迫骨折を伴う骨粗鬆症を有する(MRI や CT で検出できる無症状の病変を含む)。
  - 過粘稠度症候群(臨床症状に加えて眼底所見で網膜静脈のソーセージ様拡張と蛇行、あるいは網膜症などが確認されたもの)。
  - アミロイドーシス(骨髓、皮下脂肪織、腎臓などの生検で確認されたもの)。
  - 登録日より遡って 12 か月(48 週)以内に細菌感染症が 3 回以上観察されたもの。
- 2) 以下のいずれかの理由により自家移植の対象とならない患者。
- 65 歳以上 79 歳以下の患者
  - 20 歳以上 64 歳以下だが、自家移植を拒否した患者
- 3) 骨髓腫に対する治療を受けていない。ただし、以下の例外を除く。
- 登録日当日も含めて登録前に、症状緩和目的のステロイド剤を使用している場合(デキサメサゾン換算で最大  $40 \text{ mg/日}$  の最大 4 日間の連日投与までを許容)は適格とする。
  - 登録日当日も含めて登録前にビスホスホネート製剤を使用している場合も適格とする。
  - 骨病変による疼痛や脊髄圧迫などに対する緊急避難的な放射線照射は許容する。照射範囲や照射量は規定しない。ただし、登録に際しては登録前 21 日以内(登録日含む)に放射線照射を行っていないことを条件とする。
- 4) 以下のいずれかの測定可能 M 蛋白病変を有する。
- IgG 型の場合の血清 M 蛋白濃度  $\geq 1,000 \text{ mg/dL}$
  - IgA 型または IgD 型の場合の血清 M 蛋白濃度  $\geq 500 \text{ mg/dL}$
  - 免疫グロブリンの型によらず、尿中 M 蛋白量  $\geq 200 \text{ mg/24 時間}$
- 5) 形質細胞性白血病(末梢血に 20%以上の形質細胞が認められ、かつその絶対数が  $2,000/\text{mm}^3$  を超える)ではない。
- 6) 心アミロイドーシス(心臓超音波検査により診断されたもの。組織診断は必須でない。)または腸管アミロイドーシス(内視鏡所見での診断または組織生検で診断されたもの)を合併していない。
- 7) ECOG-PS が 0~2 の患者。ただし骨病変による PS 3 は適格とする。(PS は必ずカルテに記載すること)
- 8) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が以下の①~⑨のすべてを満たす。ただし、⑩心エコーは登録前 28 日以内の検査とする。
- 好中球数(ANC)  $\geq 1,000 /\text{mm}^3$ (登録用の採血前 7 日以内に G-CSF を投与していない)
  - 血小板数  $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$ (登録用の採血前 7 日以内に輸血を行っていない)
  - ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (登録用の採血前 7 日以内に輸血を行っていない)
  - AST  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - ALT  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - 総ビリルビン  $\leq 1.8 \text{ mg/dL}$
  - 血清クレアチニン  $\leq 2.5 \text{ mg/dL}$
  - 安静時十二誘導心電図で虚血性変化および治療を要する不整脈のいずれも認めない
  - $\text{PaO}_2 \geq 70 \text{ torr (room air)}$
  - 心エコーで左室駆出率  $\geq 50\%$
- 9) Grade 2 以上の神経系障害(末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー)、もしくは Grade 1 以上の神経痛を合併していない

10) 試験参加および避妊の実施について患者本人から文書による同意が得られている。

#### 0.4. 治療

両群とも、第1コースの day 8 投与までは入院で行う。  
以降の治療は外来通院治療も可とする。

##### A 群: modified PETHEMA-MPB 療法

1 コース(6 週間)

ボルテゾミブ: 1.3 mg/m<sup>2</sup> 原則として皮下注(静注も許容) day 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32

メルファラン: 9 mg/m<sup>2</sup> 内服 day 1, 2, 3, 4

プレドニゾン: 60 mg/m<sup>2</sup> 内服 day 1, 2, 3, 4

2-9 コース(5 週毎)

ボルテゾミブ: 1.3 mg/m<sup>2</sup> 原則として皮下注(静注も許容) day 1, 8, 15, 22

メルファラン: 9 mg/m<sup>2</sup> 内服 day 1, 2, 3, 4

プレドニゾン: 60 mg/m<sup>2</sup> 内服 day 1, 2, 3, 4

##### B 群: JCOG-MPB 療法

1-9 コース(4 週毎)

ボルテゾミブ: 1.3 mg/m<sup>2</sup> 原則として皮下注(静注も許容) day 1, 8, 15

メルファラン: 7 mg/m<sup>2</sup> 内服 day 1, 2, 3, 4

プレドニゾン: 60 mg/m<sup>2</sup> 内服 day 1, 2, 3, 4

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 90 人

登録期間: 2.5 年。追跡期間: 登録終了後 3 年。総研究期間: 5.5 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。

#### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.11.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)

## 目次

0. 概要.....	2
0.1. シェーマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 対象.....	2
0.4. 治療.....	4
0.5. 予定登録数と研究期間.....	4
0.6. 問い合わせ先.....	4
1. 目的.....	8
2. 背景と試験計画の根拠.....	9
2.1. 対象.....	9
2.2. 対象に対する標準治療.....	14
2.3. 治療計画設定の根拠.....	17
2.4. 試験デザイン.....	22
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	24
2.6. 本試験の意義.....	24
2.7. 附随研究.....	25
3. 本試験で用いる規準・定義.....	26
3.1. 多発性骨髄腫および関連疾患の診断規準.....	26
3.2. 病期分類.....	27
3.3. 測定可能 M 蛋白病変の定義.....	27
4. 患者選択規準.....	28
4.1. 適格規準(組み入れ規準).....	28
4.2. 除外規準.....	29
5. 登録・割付.....	30
5.1. 登録の手順.....	30
5.2. ランダム割付と割付調整因子.....	31
6. 治療計画と治療変更規準.....	32
6.1. プロトコル治療.....	32
6.2. プロトコル治療中止・完了規準.....	35
6.3. 治療変更規準.....	36
7. 予期される有害反応.....	50
7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応.....	50
7.2. 化学療法により予期される有害反応.....	50
7.3. 有害事象/有害反応の評価.....	53
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	54
8.1. 登録前評価項目.....	54
8.2. 登録後プロトコル治療開始前に行う検査.....	54
8.3. 治療期間中の検査と評価.....	55
8.4. 治療終了後の検査と評価項目.....	57
8.5. スタディカレンダー.....	59
9. データ収集.....	61

9.1.	記録用紙 (CASE REPORT FORM : CRF) .....	61
10.	有害事象の報告 .....	62
10.1.	報告義務のある有害事象 .....	62
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順 .....	63
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務 .....	63
10.4.	参加施設 (当該施設を含む) の施設研究責任者の対応 .....	64
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討 .....	64
11.	効果判定とエンドポイントの定義 .....	65
11.1.	効果判定 .....	65
11.2.	解析対象集団の定義 .....	73
11.3.	エンドポイントの定義 .....	73
12.	統計的事項 .....	77
12.1.	主たる解析と判断規準 .....	77
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間 .....	77
12.3.	中間解析と試験の早期中止 .....	78
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析 .....	79
12.5.	最終解析 .....	79
13.	倫理的事項 .....	81
13.1.	患者の保護 .....	81
13.2.	インフォームドコンセント .....	81
13.3.	個人情報の保護と患者識別 .....	82
13.4.	プロトコールの遵守 .....	83
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認 .....	83
13.6.	プロトコールの内容変更について .....	83
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反 (COI) の管理について .....	85
13.8.	補償について .....	85
14.	モニタリングと監査 .....	86
14.1.	定期モニタリング .....	86
14.2.	施設訪問監査 .....	88
15.	特記事項 .....	89
15.1.	本研究で実施される研究検査について .....	89
15.2.	附随研究 .....	91
15.3.	バイオバンクプロジェクト .....	91
16.	研究組織 .....	92
16.1.	本試験の主たる研究班 (資金源) .....	92
16.2.	JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ) .....	92
16.3.	JCOG 代表者 .....	93
16.4.	研究グループとグループ代表者 .....	93
16.5.	研究代表者 .....	93
16.6.	研究事務局 .....	93
16.7.	参加施設 .....	94
16.8.	JCOG プロトコール審査委員会 .....	96
16.9.	JCOG 効果・安全性評価委員会 .....	96
16.10.	JCOG 監査委員会 .....	97