

評価時の定量値 — 最低の定量値

$$\text{増加割合(\%)} = \frac{\text{評価時の定量値} - \text{最低の定量値}}{\text{最低の定量値}} \times 100\%$$

④ 尿中 M 蛋白消失の確認

CR 判定における尿中 M 蛋白消失の確認には免疫固定法を用いる。尿蛋白電気泳動法で M ピークが消失、もしくは尿免疫電気泳動法で M 蛋白が感度未満となり、他の評価項目の結果もあわせて総合効果 CR となる可能性がある場合には、血清と尿の両者の免疫固定法を追加して消失を確認する。免疫固定法が未実施の場合、「消失」との判定はできない。CR の判定のためには血清と尿の両者とも免疫固定法にて「消失」であることを確認する必要がある、どちらか一方でも、「消失」でない場合は CR とは判定できない。例えば、登録前に尿中 M 蛋白のみが測定可能であり血清 M 蛋白が測定可能でなかった患者においても CR の確認のためには再度血清 M 蛋白量の評価を行う。血清と尿の両者の蛋白電気泳動法で M ピークが消失、または尿免疫電気泳動法で M 蛋白が感度以下となり CR の可能性がある場合には、免疫固定法を行う。

⑤ stringent CR (厳密な CR: sCR) の確認

免疫固定法で尿中 M 蛋白消失を確認し、他の評価項目の評価もあわせて、そのコースの総合評価が CR と確定した場合には、さらに sCR の可能性があるために血清遊離軽鎖比率 (κ/λ) の測定 (「11.1.4.1」参照) を行う。

3) 血清 Ca 値

① 評価時期

血清 Ca 値は治療前および 1 コースごとに評価を行う。評価時期は上記 1)①、2)①の血清/尿中 M 蛋白測定時期と同様とする。

② 評価方法

血清 Ca 値を評価する。血清アルブミン値が 4 g/dL 未満の時には下記の式にて計算する。

$$\text{血清補正 Ca 値 (mg/dL)} = \text{血清総 Ca (mg/dL)} - 0.8 \times [\text{血清アルブミン値 (g/dL)} - 4]$$

血清 Ca 値は、補正血清 Ca 値 > 11.5 mg/dL の場合に PD と判定するのみであり、それ以外の場合には、該当する効果項目は定義されていない(従って、その場合は総合効果の判定にも考慮されない)。

4) 髄外形質細胞腫

① 評価時期

すべての登録患者で治療前評価を行う。治療前に病変が認められた場合には、治療開始後、3 コースごと(すなわち、両群とも第 3 コース後、第 6 コース後、第 9 コース後)に評価を行う。

・A 群(modified PETHEMA-MPB 療法)の場合(1 コース 35 日):各コース開始日を day 1 として、day 23-36 (day36=次コース開始日。治療開始までに評価する)

・B 群(JCOG-MPB 療法)の場合(1 コース 28 日):各コース開始日を day 1 として、day 16-29 (day 29=次コース開始日。治療開始までに評価する)

※治療前に病変が認められなかった場合には、治療開始後の定期的な評価は行わない。

② 評価方法

- 髄外形質細胞腫の評価は、CT もしくは MRI にて行う。各病変の評価は CT 画像での評価を優先するが、CT での評価が困難な部位では MRI にて評価する。MRI で評価する場合は、その水平断面での計測値を用いて、CT での評価と同様に行う。
- 治療効果の判定においては、治療前評価にて用いた検査法と同じ検査法を、同じ条件で行う。
- 髄外形質細胞腫の病変に対して、以下のように、測定可能髄外病変、測定不能髄外病変、標的病変、非標的病変を定義する。

測定可能髄外病変 長径 2 cm 以上で 2 方向計測可能な病変を測定可能髄外病変とする。

測定不能髄外病変 測定可能髄外病変以外のすべての髄外形質細胞腫を測定不能髄外病変とする。

標的病変 測定可能髄外病変のうち長径の大きい順に最大 4 個までの病変を選択し標的病変とする。測定可能髄外病変が 4 個以下の場合には全ての測定可能髄外

病変を標的病変とする。

非標的病変 標的病変に選ばれなかった測定可能髄外病変と、すべての測定不能髄外病変を非標的病変とする。

- d. 効果判定には、標的病変の効果と、非標的病変の効果のそれぞれについて評価する。
 e. 標的病変については、2 方向計測を行い、CRF には頭尾方向の順に、それぞれ病変部位、計測値、2 方向積を記載し、標的病変の 2 方向積和を計算する。
 f. 非標的病変については、治療前評価で、すべての非標的病変の部位について、カルテに記載し、効果判定時には、すべての非標的病変について一括して評価を行う。

③ 標的病変の効果

すべての標的病変の 2 方向積の和(2 方向積和: Sum of the Products of the Greatest Diameters; SPD)を求めて、この減少割合または増加割合を以下のように定義する。

SPD の減少割合または増加割合は以下の式により算出する。

治療前の SPD 値＝最小の SPD 値の場合は、増加割合を求める。

治療前の SPD 値≠最小の SPD 値の場合は、

評価時の定量値<最低の定量値ならば、減少割合を求める。

評価時の定量値>最低の定量値ならば、増加割合を求める。

$$\text{減少割合(\%)} = \frac{\text{治療前の SPD} - \text{評価時の SPD}}{\text{治療前の SPD}} \times 100\%$$

$$\text{増加割合(\%)} = \frac{\text{評価時の SPD} - \text{最小の SPD}}{\text{最小の SPD}} \times 100\%$$

なお、腫瘍の縮小が著しく、ほとんどが瘢痕化して SPD の計測が困難な場合は、計測をせず「消失」とする。

④ 非標的病変の効果

非標的病変の効果は、各病変の大きさの変化を全体として一括して総合的に判定し(特定の規準に基づかない担当医判断でよい)、「消失」「明らかに縮小」「不変」「明らかに増大」にのいずれかに分類する。

⑤ 新病変の評価

髄外形質細胞腫の評価を行った場合には、新病変の有無についても判定する。

5) 骨病変

① 評価時期

骨病変の評価は、治療前に行う。それ以外の時期においては骨痛増悪などの臨床症状の変化が無い場合は、評価を行わない。

② 評価方法

骨病変の評価は、全身骨単純 X-P による溶骨病変を評価対象病変とする。全身骨単純 X-P の部位は、頭部正面・側面、頸椎正面・側面、胸椎正面・側面、腰椎正面・側面、胸郭[全肋骨]正面、骨盤正面、左・右上腕正面、左・右前腕正面、両側大腿正面、両側下腿正面とする。

溶骨病変の径の測定は行わない。それまでの骨病変の評価画像と比較して、病変数の変化を「明らかに増加」、「不変」、「明らかに減少」のいずれかに分類し、また、病変の径の変化を「明らかに増大」、「不変」、「明らかに縮小」のいずれかに分類し、カルテと CRF に記載する。これらの結果より、骨病変の進行や増悪について施設の担当医が総合的に判定する(特定の規準に基づかない担当医判断でよい)。病変数の「明らかに増加」もしくは病変の径の「明らかに増大」の場合、「骨病変 PD」とする。

③ 骨折の評価

もともと溶骨病変を有する部位の、骨内腫瘍の増大を伴わない加重による骨折は、そのみでは進

行または増悪としない。

④ 新病変の評価

骨病変の評価を行った場合には、新病変の有無についても判定する。

6) 骨髄中の形質細胞割合

① 評価時期

骨髄中の形質細胞割合の評価は、以下の i)~iv) に示す時期に行う。

- i) 治療前
- ii) CR の可能性がある場合(「8.3.4. 有効性評価項目 3) 完全奏効(CR)確定のための評価 ②」の記載を参照)。
- iii) sCR の可能性がある場合(「8.3.4. 有効性評価項目 4) 厳密な完全奏効(sCR)確定のための評価 ②」の記載を参照)。
- iv) 臨床的に増悪が疑われる場合(「8.3.4. 有効性評価項目 5) 増悪が疑われる場合の評価 ③」の記載を参照)。

② 評価方法

骨髄中の形質細胞割合は、骨髄穿刺もしくは骨髄生検の検体を用いて評価する。腸骨より骨髄穿刺を行い、May-Giemsa 染色標本の鏡検にて骨髄細胞中の形質細胞の割合(%)を求める。骨髄穿刺により骨髄液が採取不可能もしくは不十分な場合には、腸骨より骨髄生検を行いし、HE 標本の鏡検にて骨髄細胞中の形質細胞の割合(%)を求める。骨髄中の形質細胞割合は次式にて算出する。

※ 骨髄腫患者は骨が脆弱であるため、胸骨からの骨髄穿刺は禁忌である。

$$\text{骨髄中の形質細胞割合(\%)} = \frac{\text{骨髄中の形質細胞の総カウント数(個)}}{\text{骨髄中の有核細胞の総カウント数(個)}} \times 100$$

③ 骨髄 CR

治療前の骨髄中の形質細胞割合の値に依らず、評価時の骨髄中の形質細胞割合が5%未満である場合、骨髄 CR とする。

④ 骨髄PD

治療前評価時の骨髄中の形質細胞割合と評価時の骨髄中の形質細胞割合が以下の i) および ii) の両方を満たす場合、骨髄 PD と判定する。

i) 評価時の骨髄中の形質細胞割合(%) - 治療前評価時の骨髄中の形質細胞割合(%) \geq 10%

ii)

$$\frac{\text{評価時の骨髄中の形質細胞割合(\%)} - \text{治療前評価時の骨髄中の形質細胞割合(\%)}}{\text{治療前評価時の骨髄中の形質細胞割合(\%)}} \times 100\% \geq 25\%$$

例. 治療前 40% → 評価時 50% の場合

$$\textcircled{1} 50(\%) - 40(\%) = 10(\%) \geq 10(\%)$$

$$\textcircled{2} [50(\%) - 40(\%)] / 40(\%) \times 100 = 25(\%) \geq 25\% \quad \textcircled{1} \text{かつ} \textcircled{2} \rightarrow \text{骨髄 PD}$$

⑤ sCR の評価

CR と判定されたら引き続き sCR 判定のため、骨髄穿刺または骨髄生検による腫瘍性形質細胞 (clonal plasma cell) の有無(腫瘍性形質細胞の有無はフローサイトメトリーによる細胞質内 κ/λ 比、または免疫染色による形質細胞内 κ/λ 比を基に判定する)を評価する。

11.1.3. 総合効果の判定

「表 11.1.3. 効果判定表」に従って、各評価項目の効果から総合効果を判定する。

以下に総合効果判定の手順を示す。

1. 総合効果はコースごとに判定する。
2. 総合効果は効果の高い順に sCR、CR、VGPR、PR、SD、PD、NE とする。
3. 実施した評価項目の各々について各項目の効果を判定し、そのうち最も効果の低い判定を総合効果とする。
4. 規定に従って実施しなかった評価項目は判定せず、総合効果の判定に考慮しない。
(例、第1コースの髄外形質細胞腫の評価 など)
5. 評価項目に該当する効果が定義されていない場合は、その評価項目は総合効果の判定に考慮しない。
6. 総合効果がCRと判定されたコースでは、引き続きsCRの評価を行い、sCRが確定された場合は、そのコースの総合効果をsCRとする。
7. 総合効果がPRと判定されたコースでは、引き続きVGPRの評価を行い、VGPRが確定された場合は、そのコースの総合効果をVGPRとする。

各総合効果について、満たすべき規準は以下のようになる。

- 1) 厳密な完全奏効(Stringent complete response: sCR)

次項、2)完全奏効(CR)の規準を満たし、かつ、下記の①、②の両者を満たす。

 - ① 血清遊離軽鎖(FLC:free light chain)比(κ/λ)が0.26以上、1.65以下(Binding Site 社製)。
 - ② 免疫組織染色または蛍光抗体法にて骨髄中から腫瘍性形質細胞*が消失。
(*腫瘍性形質細胞の存在は、 κ/λ 陽性細胞比をもとに判定する。最低100個以上の形質細胞をカウントし、その κ/λ 比が $0.5 < \kappa/\lambda < 4.0$ を正常範囲とする。)

なおCR規準を満たすが上記①②の一つでも未実施の場合の判定は「CR」とする。
- 2) 完全奏効(Complete response: CR)

以下の①～④のすべてを満たす。

 - ① 免疫固定法にて血清と尿中のM蛋白がともに消失。
 - ② ベースラインで髄外形質細胞腫があった場合は、標的病変・非標的病変がともに消失。
 - ③ 骨髄中の形質細胞割合が5%未満。
 - ④ PDの規準を満たさない。
- 3) 優良部分奏効(Very good partial response: VGPR)

以下の①～④のいずれかに該当する。

 - ① 前項、2)完全奏効(CR)の規準のうち、②のみを満たさず(髄外形質細胞腫病変が残存)、それ以外の完全奏効(CR)の規準をすべて満たす。
 - ② 前項、2)完全奏効(CR)の規準のうち、③のみを満たさず、それ以外の完全奏効(CR)の規準をすべて満たす。
 - ③ 次項、4)部分奏効(PR)の規準を満たし、かつ、血清M蛋白と尿中M蛋白のいずれかが、免疫固定法では検出されるが、両者とも蛋白電気泳動では検出されない。
 - ④ 次項、4)部分奏効(PR)の規準を満たし、かつ、血清M蛋白の減少割合が90%以上で尿中M蛋白も100 mg /24 時間 未満である。
- 4) 部分奏効(Partial response: PR)

評価項目の最も低い効果が次の①～④のいずれかに評価されて、かつ、PDの規準を満たさない。

 - ① 血清M蛋白の減少割合が50%以上。
 - ② 24時間尿中M蛋白量の減少割合が90%以上、または200 mg /24 時間 未満。
 - ③ 髄外形質細胞腫を評価した場合には標的病変のSPDの減少割合が50%以上。
 - ④ 髄外形質細胞腫を評価した場合には非標的病変の効果が「明らかに縮小」。
- 5) 安定(Stable disease: SD)

1)sCR、2)CR、3)VGPR、4)PR、6)PD、7)NEのいずれにも該当しない。
- 6) 進行(Progressive disease: PD)

下記の①～⑨の一つ以上を満たす。ただし①～③の検査値のみで進行と判定する場合には、検査値の再検による確認を必ず行う。検査間隔については規定しない。

 - ① 血清M蛋白値の増加割合が25%以上、かつ絶対値で0.5 g/dL以上。

- ② 尿中 M 蛋白量の増加割合が 25%以上、かつ絶対値で 200 mg/24 時間 以上)。
- ③ 血清(補正)Ca 値 > 11.5 mg/dL の高カルシウム血症の出現。ただし、明らかに原病以外の原因が特定できる場合は、PD とはしない。
- ④ 髄外形質細胞腫を評価した場合には標的病変の SPD 増加割合が 25%以上。
- ⑤ 髄外形質細胞腫を評価した場合には非標的病変が「明らかに増大」。
- ⑥ 既存の骨病変の「明らかな増大」。
- ⑦ 骨髄中の形質細胞割合(%)の増加割合が 25%以上、かつ絶対値で 10%以上増加。(ただし CR からの再発では形質細胞割合(%)が絶対値で 5%以上)。
- ⑧ 新規の骨病変出現、髄外形質細胞腫の出現。
- ⑨ CR 後の再発。CR 後の再発とは、CR の総合効果が得られた後のコースで、CR または sCR 以外の総合効果に判定された場合とする。

表 11.1.3. 効果判定表

	各項目の評価	治療前	CR	PR	SD	PD	NE	未実施	評価のタイミング
1)	血清 M 蛋白	評価対象なし	免疫固定法で血清中 M 蛋白がともに消失	50%以上減少	いずれでもない	25%以上増加、かつ絶対値で 0.5 g/dL 以上	評価不能	未実施	毎コース
2)	尿中 M 蛋白	評価対象なし	免疫固定法で尿中 M 蛋白が消失	90%以上、または 200 mg/24 時間未満まで減少	いずれでもない	25%以上増加、かつ絶対値で 200 mg/24 時間以上	評価不能	未実施	毎コース
3)	血清(補正)Ca 値		血清(補正)Ca 値 ≤ 11.5 mg/dL			血清(補正)Ca 値 > 11.5 mg/dL	評価不能	未実施	毎コース
4)	髄外形質細胞腫 標的病変	評価対象なし	消失	SPD の縮小割合 ≥ 50%	いずれでもない	SPD の増大割合 ≥ 25%	評価不能	未実施	(治療前に病変があった場合のみ) 3 コース後、6 コース後、9 コース後
	髄外形質細胞腫 非標的病変	評価対象なし	消失	明らかに縮小	不変	明らかに増大	評価不能	未実施	
5)	骨病変	評価対象なし	明らかな増大所見なし			明らかに増大	評価不能	未実施	必要時
6)	骨髄		5%未満に減少	該当しない		25%以上増加、かつ絶対値で 10%以上	評価不能	未実施	CR または PD が疑われる時
7)	新病変		新病変なし/再発所見なし			新病変あり CR 後の再発	評価不能		該当時、必要時
1)~6)からもっとも低い効果			←	←	←	以上より、1 項目でも該当した場合			毎コース
総合効果			CR	PR	SD	PD			
備考			CR が確定したら、sCR かどうかの評価を行う	PR が確定したら、VGPR かどうかの評価を行う					

枠内が各評価項目の効果

枠内が総合評価

11.1.4. 最良総合効果(Best overall Response)の判定

治療開始後、増悪または全 9 コース終了時までの間の総合効果のうち、最も良好な総合効果を「最良総合効果(Best Overall Response)」とする。

最良総合効果の判定は以下の手順で行う。

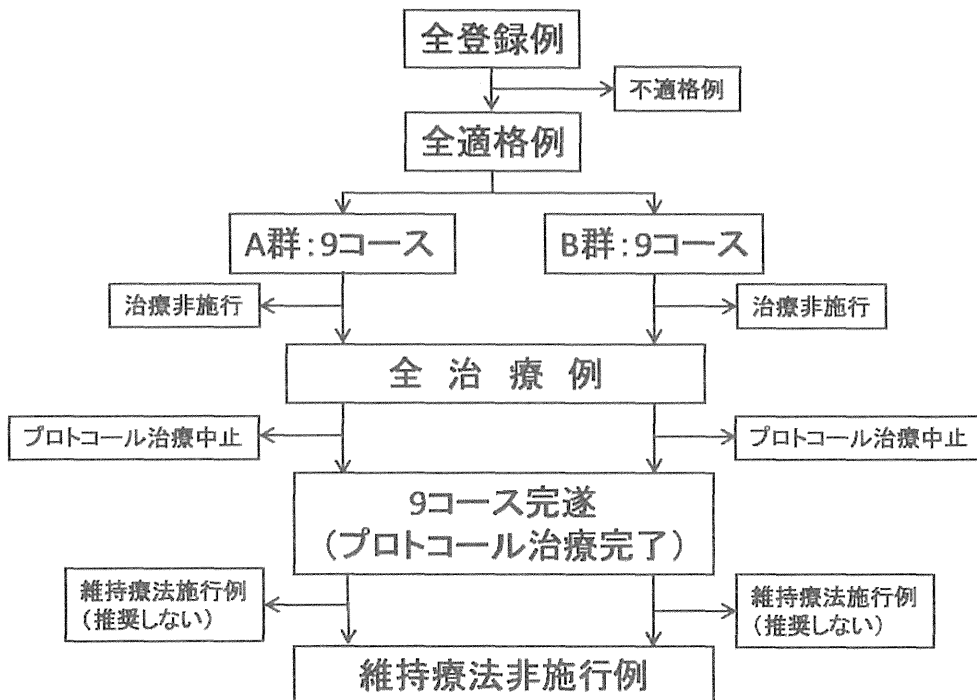
- 1) 最良総合効果は、効果の高い順に sCR、CR、VGPR、PR、SD、PD、NE とする。
- 2) 最良総合効果は、全コースを通じて 1 つ定まる。
- 3) 最良総合効果は、総合効果が 2 コース以上続けて同等以上(同じか、より良い効果)の判定を得た場合に、最初にその効果が判定されたコースの時点で、その最良総合効果が得られたと判定する。
- 4) 3)で最良総合効果が sCR、CR、VGPR、PR、SD と判定される場合以外は、最良総合効果を PD と判定する(治療開始時以降、治療に反応しない場合が該当する)。
- 5) 最良総合効果を CR または sCR と判定する場合に、それぞれ該当する骨髄検査項目を 2 回続けて実施する必要はなく、1 回満たされていればよい。

表 11.1.5. 最良総合効果の判定の例

例.	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース	7コース	8コース
各コースの総合効果	SD	SD	PR	PR	VGPR	CR	sCR	PD
そのコースの時点で、最低限保証される最良総合効果	なし	SD	SD	PR	PR	VGPR	CR	CR
その最良総合効果の確定したコース数		1	1	3	3	5	6	6

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。なお、以下の流れ図は解析対象集団を示したものである。



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)」を除いた集団を「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、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

プロトコール治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計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。また、不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。

11.2.4. 維持療法非施行例

全適格例のうち、プロトコール治療が完了し(9コースのプロトコール治療を完遂)、かつ、増悪前にボルテゾミブによる維持療法が行われなかった全患者を「維持療法非施行例」とする。

11.3. エンドポイントの定義

エンドポイント	イベント(いずれか早いもの)		打ち切り日
全生存期間 Overall survival(OS)	あらゆる死亡	-	最終生存確認日
無増悪生存期間 Progression-free survival(PFS)	あらゆる死亡	増悪/再発	臨床的に増悪がないことが確認された最終日

11.3.1. 完全奏効割合(完全奏効率) Complete response proportion (Complete response rate)

全適格例のうち、プロトコール治療中止または全9コース終了までの最良総合効果がCR以上(sCRまたはCR)である患者の割合を完全奏効割合とする。

11.3.2. 全生存期間 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。

- 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。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- 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。

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

登録日を起算日として、初めて増悪(progression)と判断された日もしくはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。「増悪」は、「11.1.3.総合効果の判定」における進行(PD)と、それによらない臨床的に判断される原病の増悪の両者を含む。

なお、無増悪生存期間の主たる結果は、全登録例を対象とした intention-to-treat 解析によるものとするが、参考として全適格例および維持療法非施行患者での解析も行う。

- 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪(progression)のないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- 毒性や患者拒否等の理由による治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う(治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない)。
- 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上の疑い」ではなく、後日「確診」が得られた検査日をもって増悪日とする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- 血清、尿等の M 蛋白量検査の結果、増悪と判断した場合は 2 回連続して測定を行い、増悪を確認した場合の最初の検体採取日をもって増悪日とする。
- 骨髄穿刺や骨髄生検にて増悪と判断した場合は検査日をもって増悪日とする。
- 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、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

11.3.4. 次治療開始までの期間(TNT:Time to next treatment)

全治療例のうち、登録日を起算日として、プロトコール治療中止または全 9 コース終了後に、次治療が開始された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。なお、ここでの次治療とは、本プロトコール治療完了/中止後に行う骨髄腫に対する治療(化学療法または放射線療法)と定義するが、プロトコール治療完了後、増悪前に行う維持療法(「6.5.後治療」参照)は次治療に含めない。

11.3.5. 奏効割合(奏効率)Overall response proportion(Overall response rate)

全登録例のうち、プロトコール治療中止または全 9 コース終了までの最良総合効果が PR 以上(sCR、CR、VGPR、PR)である患者の割合を奏効割合とする。

11.3.6. 厳密な完全奏効割合(厳密な完全奏効率)Stringent complete response proportion(Stringent complete response rate)

全登録例のうち、プロトコール治療中止または全 9 コース終了までの最良総合効果が sCR である患者の割合を厳密な完全奏効割合とする。

11.3.7. 治療完遂割合(Treatment completion proportion)

全治療例を分母として、「6.2.1.プロトコール治療完了の定義」に従って全 9 コースを完遂した患者の割合を治療完遂割合とする。

11.3.8. 有害事象(有害反応)発生割合

1) 治療期間中の有害事象の頻度

全治療例を分母とし、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」に示すプロトコール治療中の有害事象項目について、A 群:modified PETHEMA-MPB 療法と B 群:JCOG-MPB 療法別に、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版による各々の有害事象の Grade 毎の頻度を群別に求める。

臨床検査:白血球減少、好中球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、

血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST または GOT) 増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT または GPT) 増加、クレアチニン増加
 全身障害および投与部位の状態: 発熱、疲労、倦怠感、浮腫 (顔面、四肢、体幹)、注射部位反応、疼痛
 心臓障害: 伝導障害、房室ブロック、上室性頻脈、心室性不整脈
 血管障害: 高血圧
 皮膚および皮下組織障害: そう痒症、蕁麻疹、その他 (皮疹)、
 胃腸障害: 便秘、下痢、口腔粘膜炎症、悪心、嘔吐、胃痛、イレウス、胃潰瘍、十二指腸潰瘍
 代謝および栄養障害: 食欲不振、脱水、腫瘍崩壊症候群、心電図 QT 補正間隔延長、高血糖、低アルブミン血症、低カルシウム血症、高カルシウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症
 神経系障害: 神経痛、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
 感染症および寄生虫症: 腹部感染、肛門直腸感染、胆道感染、尿路感染、気管支感染、歯肉感染、肺感染、粘膜感染、末梢神経感染 (帯状疱疹)、上気道感染、敗血症、副鼻腔炎、創傷感染
 呼吸器、胸郭および縦隔障害: 咳嗽、呼吸困難、低酸素症、肺臓炎、肺水腫、肺線維症、喘鳴、呼吸器窮迫症候群、気管支痙攣、胸水
 血液およびリンパ系障害: 貧血、発熱性好中球減少症
 精神障害: 精神病、譫妄

上記以外の有害事象 (毒性) については、非血液毒性の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※「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」「骨髓細胞減少」「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」

2) 治療終了後の有害事象の頻度

全治療例を分母とし、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」に示すプロトコール治療中止/終了後の有害事象項目について、A 群: modified PETHEMA-MPB 療法と B 群: JCOG-MPB 療法別に、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版による各々の有害事象の Grade 毎の頻度を群別に求める。

・神経系障害: 神経痛、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー

上記以外の有害事象 (毒性) については、非血液毒性の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※「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」「骨髓細胞減少」「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. 重篤な有害事象発現割合

以下の 1)~3) について A 群: modified PETHEMA-MPB 療法と B 群: JCOG-MPB 療法別に求める。

1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.8. 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 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」「骨髓細胞減少」「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」

2) 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。

3) 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。

11.3.10. 染色体転座関連遺伝子発現病型別の治療効果 (完全奏効割合、全奏効割合、sCR 割合、治療完遂割合、無増悪生存期間、全生存期間、1 年無増悪生存割合)

各群での下記の染色体転座関連遺伝子発現病型ごとに、完全奏効割合、奏効割合、sCR 割合、治療完遂割合、無増悪生存期間、全生存期間について探索的に解析を行う。

- CCND 発現 あり/なし
- FGFR3 発現 あり/なし
- c-MAF 発現 あり/なし
- CCND1 または FGFR3 または c-MAF のいずれかの発現 あり/なし
- FGFR3 または c-MAF のいずれかの発現 あり/なし

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験では、患者登録終了後に行う primary endpoint の解析を中心とする解析を主たる解析とする。

本試験の主たる目的は、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次期第 III 相試験で用いられる導入療法としての MPB 療法の投与スケジュールとして、modified PETHEMA-MPB 療法(A 群)と JCOG-MPB 療法(B 群)のいずれかより有望な方を選択することである。ただし、より有望な方の治療成績が十分でない場合には第 III 相試験の試験治療として選択しない。

主たる解析では、全登録例を対象として、primary endpoint である完全奏効割合(CR 割合)を 2 群別に算出し、高い方の CR 割合の点推定値が 10%以上である場合にそちらの治療法を有望な治療法であると判断することとする。基本的には CR 割合が 1%でも高い方を選択する。しかし、有効性の群間差に比して、毒性の種類・程度が大きく異なる場合は、選択する際に総合的な判断を含める場合がある。

なお、本試験開始時点では、両群の毒性に大きな差がないと想定しているため、CR 割合の高い治療法を選択するが、試験実施中に仮に一方のレジメンが toxic であることが判明した場合には、CR 割合がどの程度優っていれば最終的に toxic な治療群を選択するか、主たる解析実施前にプロトコル改訂を行い定める。そのため、本試験では、中間解析、主たる解析以外の時点では、各群の CR 割合や他の有効性に関するエンドポイントの集計は行わない。

CR 割合の区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。本試験では有効性に関わる群間の検定を行うことは主たる目的としていないが、参考として群間比較を行う場合には Fisher の直接確率計算法による検定を用い、正規近似に基づく群間差の 95%信頼区間を求める。

主たる解析は、全登録患者のプロトコル治療が終了する時期である登録終了 1 年後を目途に JCOG データセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局は主たる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」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。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示したように、modified MPB 療法としての PETHEMA-MPB 療法および GIMEMA-MPB 療法における CR 割合はそれぞれ 20%および 23%である。従って本プロトコル治療のうち、低い方の真の CR 割合を 20%と仮定し、良好な群の真の CR 割合が 10%以上上回る場合に、良好な治療群を 80%~90%の確率で正しく選択するために必要な解析対象数を Simon の選択デザイン[52]で計算すると以下の表ようになる。

表 12.2

良好な群を正しく選択する確率	1 群あたりの必要解析対象数
80%	27
85%	41
90%	62

良好な群を正しく選択する確率を少なくとも 85%以上とするために必要な被験者数は各群 41 名となるが、若干の不適合例や追跡不能例等を見込んで予定登録患者数を片群 45 例(両群 90 例)とする。

なお、本試験では、CR 割合が高い方の群の点推定値が 10%未満であった場合には、その治療成績は十分でないとして判断を下すこととする。片群 45 例を登録した場合に、良好な群の真の CR 割合が 30%であるにもかかわらず CR 割合の点推定値が 10%未満になる確率は 0.07%未満(良好な群の真の CR 割合が 20%であっても 3.8%未満)であることから、本試験で良好な群を正しく選択する確率が大きく減少することはないと考えられる。

年間予想登録患者数を 40 名程度と見込み、予定登録期間を 2 年 6 か月とする。また登録終了後の追跡期間を 3 年間とし総研究期間を 5 年 6 か月とする。主たる解析終了後も、secondary endpoints である全生存期間を評価する目的で登録終了後 3 年間の追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。

予定登録数：各群 45 例、両群計 90 例

登録期間: 2年6か月、追跡期間: 登録終了後3年(主たる解析は登録終了1年後)
ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

12.3.1. 中間解析の目的と時期

登録途中で予想したよりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合に登録を中止する(無効中止)目的で登録中に1回の中間解析を行う。

逆に予想したよりも有効性が優れていることが判明した場合は、それ以上試験に参加する患者に対する倫理性は問題とならず、かつ、次の第Ⅲ相試験のために安全性についても十分なデータを蓄積する必要があることから、登録は中止しない(有効中止はしない)。

なお、本試験の primary endpoint は CR 割合であるが、「2.4.3.-1)」に述べた理由により中間解析では奏効割合を stopping rule に用いる。

原則として中間解析の際には登録を一時停止する。ただし、各群とも最初の20例に達する前に奏効例が7例以上となった場合は登録を一時停止せず、そのまま継続する。登録ペースが予想より大きく上回っていた場合には、中間解析がなされるまでに過剰に患者が登録されてしまう可能性があるため、登録の一時停止を行うことがあり得る。予定外の登録一時停止を行うかどうかは、データセンターと研究事務局/研究代表者で相談した上で決定する。研究事務局/研究代表者、グループ代表者、データセンターの間での意見の調整が困難な場合には、登録一時停止の有無は効果・安全性評価委員会委員長もしくは副委員長が決定する。

12.3.2. 中間解析の方法

中間解析は下記のように JCOG データセンターで行う。

登録数が各群20例に達した時点で、JCOG データセンターは研究事務局にその旨通知し、中間解析を行えるデータが得られる解析時期(1年後)を予想する。JCOG データセンターは研究事務局と協力して予想した解析時期に適切な中間解析が行えるよう、記録用紙の督促や記録用紙の不明点の問い合わせなどを行う。研究事務局は解析に先だって記録用紙の検討(CRF review)を行い、解析に用いる効果判定などのデータを確定する。

JCOG データセンターは、研究事務局により確定された最良総合効果(11.1.5.)に基づき奏効割合(11.3.5.)を計算する。

以下に本試験の中間解析時点での判断規準を示す。

- ・いずれかの群で奏効例が20例中7例未満であった場合、その治療群への登録を中止する。この場合、残りの群のみで登録を継続し、継続した群の最終的なCR割合の点推定値が10%を上回るようであれば、その群での治療レジメンを第Ⅲ相試験の治療レジメンとして有望であると結論する。
- ・両群でともに奏効例が20例中7例未満であった場合、本試験への登録を中止する。
- ・いずれでもない場合は、各々の治療レジメンは「期待された効果が得られる見込みがある」と判断して登録を継続する

なお、上記判断規準に関して、20例中奏効例が7例未満となる確率は、真の奏効割合が50%であった場合は約5.8%、真の奏効割合が40%であった場合は約25%である。

中間解析は登録を継続する意義を有するか否か各群毎に判断を下すことが目的であることから、検定の多重性の調整は行わない。中間解析の詳細については、データセンターのリンパ腫グループ担当統計スタッフが研究代表者・研究事務局と協力して、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。本試験の中間解析では群間比較を行わないが、主たる解析実施前に治療選択の規準を変更する可能性があることから、主たる解析実施までは各群のCR割合、奏効割合はリンパ腫グループおよびリンパ腫グループ担当統計スタッフには知らせないこととする。そのため、実際の中間解析は、リンパ腫グループ担当以外の統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。

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、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各群への登録中止の勧告あるいは本試験の中止の勧告が

出されない限り、主たる解析が終了するまで、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「試験中止許可願い」または「プロトコール改正願い」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およびグループ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 3 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 endpoint の解析は探索的であるため、群間比較を行う場合であっても検定の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には、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であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする(「14.1.定期モニタリング」)。

区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。必要に応じて Fisher の直接確率計算法による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、治療完遂割合、奏効割合、厳密な CR 割合、全生存期間、無増悪生存期間、次治療開始までの期間、各群における染色体転座関連遺伝子発現病型ごとの治療効果(完全奏効割合、奏効割合、sCR 割合、治療完遂割合、無増悪生存期間、全生存期間、1 年無増悪生存割合)であり、これらのうち奏効割合は中間解析、主たる解析、最終解析において、その他は主たる解析と最終解析においてのみ解析する。

治療完遂割合は本試験治療の実施可能性の評価のため、奏効割合および厳密な CR 割合は治療反応性の評価のため、全生存期間および無増悪生存期間は生存に関する有効性評価のため、次治療開始までの期間は臨床的に次治療を再開すべき時期の評価のために集計する。いずれのエンドポイントも、試験開始時点ではいずれの群で良好であるかは想定できない。

治療完遂割合、奏効割合、厳密な CR 割合の区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用い、群間比較を行う場合には Fisher の直接確率計算法による検定を用いる。全生存期間、無増悪生存期間、次治療開始までの期間などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。群間比較を行う場合にはログランク検定を用いる。群間の治療効果の差の推定値として、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で調整した Cox 回帰を行う。

染色体転座病型別の集計にあたっては、「11.3.9.」に記載したように代表的な染色体転座病型[CCND 発現あり/なし、FGFR3 発現あり/なし、c-MAF 発現あり/なし、CCND1 または FGFR3 または c-MAF のいずれかの発現あり/なし、FGFR3 または c-MAF のいずれかの発現あり/なし]に基づくサブグループ化を行い、各エンドポイントの集計を行う。

12.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合をのぞき、primary endpoint の群間比較・群を明らかにした集計、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、JCOG 代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」(先に主たる解析レポートで「総括報告書」が作成されている場合は、更新分を追加した「総括報告書(増補版)」とする)を作成し、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

効果・安全性評価委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」(日本医師会訳)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。

本プロトコールでの「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(付表のモデル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、本プロトコールで「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) プロトコール治療の内容
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など
- 5) プロトコー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、それらが生じた際の対処法に関する説明
- 7) 費用負担と補償
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明
- 8) 代替治療法
現在の一般的治療(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性など
代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 9) 予想される利益と可能性のある不利益について
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
- 10) 病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明
- 11) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと

※同意撤回とは、研究参加への同意の撤回(下記②、③)を意味し、プロトコール治療継続の拒否(下記①)とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにJCOGデータセンターに連絡すること。

- ① 患者拒否: 以降のプロトコール治療継続の拒否(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、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。
- ③ 全同意撤回: 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
氏名や個人情報を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) 研究用の検体採取について(免疫固定法、遺伝子解析など)
- 16) 附随研究(試料解析研究を含む)用の検体採取について

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、同意日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通りとする。

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際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、個人情報の利用にあ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」とする。また、プロトコル内容の変更に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

と取り扱いは下記の通り。

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等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコ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施設の規定に従う。

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って関わる者の 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、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

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が行われる。

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行われる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事前もしくは当日に配布した定期モニタリングレポートを検討し、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を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

14.1.1. モニタリングの項目

- ① 集積達成状況: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、無増悪生存期間: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

MPB療法の治療関連死亡割合については、高齢者または移植非適応若年者の未治療症候性骨髄腫患者を対象とした、MP療法とoriginal MPB療法との第Ⅲ相試験(VISTA試験)では2%であった[34]また、modified MPB療法を採用したPETHEMAによる試験では5%(7人/130人)で、その原因は感染症5人、心合併症1人および理由不明1人であり[46]、GIMEMAによる試験では治療関連死割合は3%(7人/253人)で心合併症、肺合併症および感染症が主な原因であった[47]MPB療法の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験での詳細なデータは未公表であるが、骨髄毒性や末梢神経毒性がVISTA試験より高度であったことが報告されている[41]。本試験では、毒性を軽減させて治療継続性を高める、MPB療法のより有望な投与スケジュールを選択することを目的としているが、上記のmodified MPB療法でも3-5%の治療関連死亡が報告されている。以上より、本試験におけるプロトコール治療(全9コース)に関連する治療関連死亡割合の許容範囲を5%以下と設定する。

この場合、治療関連死がいずれかの群で合計3例に生じた時点で、該当する群の最終的な治療関連死割合の点推定値が5%以上となることが明らかであるため、即刻登録を一時中止して試験中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。各群の治療関連死が2例以下の時点では、患者ごとに効果・安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐが、審査結果が得られる間では原則として登録を継続する。