

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

プロトコルで規定された方法(全例で施行)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ルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

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、個々の患者の状態により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。

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

病理中央診断や腫瘍縮小効果の施設外判定は行わない。

15.1. 本研究で実施される研究検査について

15.1.1. 多発性骨髄腫遺伝子解析検査

本研究においては、プロトコル治療前評価項目として骨髄検体を用いた多発性骨髄腫遺伝子解析検査を実施する。本検査は保険適用がないため、株式会社エス・アール・エル(以下 SRL)と研究代表者/研究事務局との間で検体検査委託契約を年度毎に交わし委託検査として SRL にて実施するものとする。

参加施設からの検体の搬送費用を含む研究検査の実施費用は、SRL より研究事務局に一括して月毎に請求を行い、公的研究費(厚生労働省がん研究開発費 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(主任研究者:飛内賢正)」の分担研究「多発性骨髄腫に対する至適分子標的療法の確立とバイオマーカーの探索研究(分担研究者:飯田真介)」)より支払う。

JCOGリンパ腫グループ参加施設には予め SRL より必要数の検査依頼書(多発性骨髄腫遺伝子解析検査依頼書)および検体容器を配布しておく。

患者登録施設は、検査依頼書に必要事項(施設名、JCOG 登録番号)を記入し検体を株式会社 SRL へ提出する。

検査結果は、株式会社 SRL より検体提出後 2 か月以内に各施設へ報告される。検査結果をみて担当医は CRF に検査結果を記載する。

個人情報の漏れが生じないように検査結果の研究事務局やデータセンターへの送付は行わないものとする。

「多発性骨髄腫遺伝子解析」検査(染色体転座関連遺伝子発現定量検査)の実際と提出手順

プロトコル治療前検査の骨髄穿刺検査において骨髄スミアとクロット標本作成、染色体 G バンド解析(保険診療)の提出に加えて、骨髄液 2-3 mL を常温で解凍したヘパリン加 RPMI1640 培養液 2 本に 1-1.5 mL ずつ分注する(2-3 mL 吸引できない場合は吸引できた量で可)。

↓

骨髄腫遺伝子検査依頼書に必要事項(施設、JCOG 登録番号)を記入し SRL 検査として提出する。できるだけ平日の正午までに提出することが望ましい。

↓

翌朝までには SRL 検査ラボに検体が到着、抗 CD138 抗体ビーズを用いて形質細胞の純化を行い total RNA を抽出・保存する。

↓

検体数が揃い次第、定量 RT-PCR 法を用いて CCND1, FGFR3, c-MAF 遺伝子 mRNA 発現定量を行い、それぞれの発現量の β -ACTIN 発現量との比 $\times 100$ を求める。1.0 以上を陽性と判断する。

↓

検体提出日より遅くとも 2 か月以内に各施設へ検査結果を報告する。結果報告書を紛失した場合には、SRL にて検査データの問い合わせも可能である。CRF への記載は 3 遺伝子について「陽性・陰性」を記載する。

↓

可能な施設では、登録前検査で提出した骨髄染色体 G バンド法の残余カルノア検体を用いた FISH 検査(CCND1 発現陽性の場合 CCND1-IgH [t(11;14)], FGFR3 発現陽性の場合 FGFR3-IgH [t(4;14)], c-MAF 発現陽性の場合 c-MAF-IgH [t(14;16)], FGFR3 と c-MAF ともに陽性の場合 [t(4;14)]:いずれも保険診療の範囲内)に提出し高発現を有する遺伝子座の染色体転座の有無を確認する。通常染色体カルノア検体は、提出後 3 か月間は保管されている。

↓

CRF に骨髄腫遺伝子検査の結果と FISH 検査を実施した施設ではその結果[t(11;14)陽性・陰性、11q13 polysomy 陽性・陰性、t(4;14)陽性・陰性、t(14;16)陽性・陰性]を記入する。

骨髓腫遺伝子検査の検体提出・報告手順スキーム

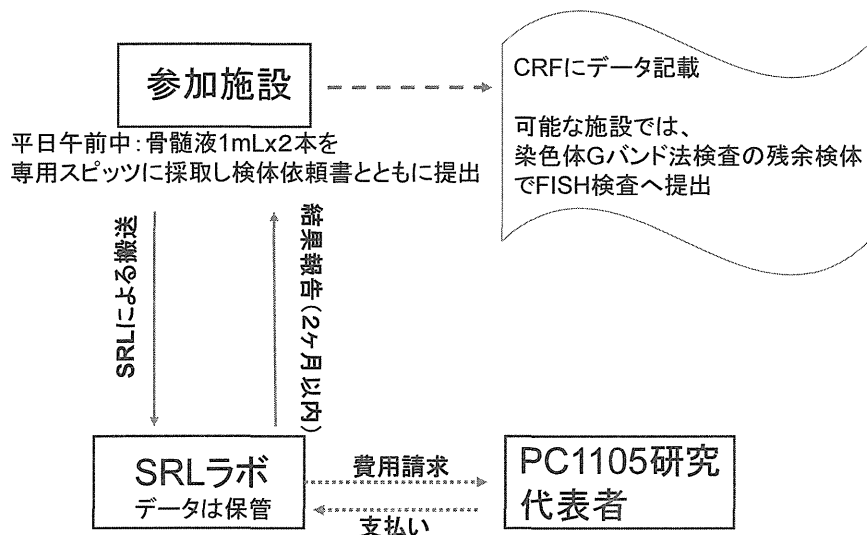


図 15.11 骨髓腫遺伝子検査の検体提出・報告手順スキーム

15.1.2. 免疫固定法検査

本研究においては、完全奏効の可能性がある場合には血清と尿検体を用いた免疫固定法検査を実施する。本検査は保険適用がされていないため、株式会社エス・アール・エル(以下 SRL)と研究事務局との間で検体検査委託契約を年度毎に交わし委託検査としてSRLにて実施するものとする。ただし自施設で免疫固定法検査が実施可能、あるいは施設負担で検査提出可能な場合には各施設で実施してもよい。

参加施設からの検体の搬送費用を含む研究検査の実施費用は、SRLより研究事務局に一括して月毎に請求を行い、公的研究費(厚生労働省がん研究開発費 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(主任研究者:飛内賢正)」の分担研究「多発性骨髄腫に対する至適分子標的療法の確立とバイオマーカーの探索研究(分担研究者:飯田真介)」)より支払う。

JCOG リンパ腫グループ参加施設には予め SRL より必要数の検査依頼書(免疫固定法検査依頼書)および検体容器を配布しておく。

患者登録施設は、検査依頼書に必要事項(施設名、患者名、患者 ID、JCOG 登録番号)を記入し検体を株式会社 SRL へ提出する。

検査結果は、株式会社 SRL より検体提出後 2 か月以内に各施設へ報告される。検査結果をみて担当医は CRF に検査結果を記載する。

「血清および尿の免疫固定法」検査の実際と提出手順

患者血液を専用スピッツに 7 mL 採血する。尿の場合は 10 mL を専用の検体スピッツに採取する。もしくは各施設でいったん血清(2 mL)・尿 10 mL を凍結保存してから凍結したままで提出することも可能(尿は遠心不要)。

専用の血清・尿免疫電気泳動検査+免疫固定法検査依頼書に各施設名、患者名、患者 ID を記入し SRL に提出

通常の検査結果報告書で各施設へ検査結果を報告

各施設の担当医が CRF に血清、尿のそれぞれについて「陽性・陰性」を記載

15.2. 附随研究

JCOG バイオバンクへの試料保管の同意が得られた患者検体を用いて、「多発性骨髄腫患者に対するMPB療法の効果と末梢神経障害、間質性肺疾患などの有害事象の発症を予測するゲノムバイオマーカーの探索研究」の実施を予定している。別途附随研究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。

15.3. 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×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°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)。

2) 病理組織

本試験では病理組織の収集は行わない。JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書は、JCOG 試験全体で標準化された計画書であるため、病理組織に関する記載が一部に存在するが、それらの記載は本試験では該当しない。

16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコール改正 (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(資金源)

- 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
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」

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
〒277-8577 柏市柏の葉 6-5-1
TEL: 04-7133-1111
FAX: 04-7133-6502
E-mail: ktsukasa@east.ncc.go.jp
グループ事務局: 丸山 大
国立がんセンター中央病院 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
- 16.5. 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川澄 1
TEL: 052-853-8216
FAX: 052-852-0849
E-mail: iida@med.nagoya-cu.ac.jp
- 16.6. 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

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 5 月現在)

下記の JCOG リンパ腫グループのうち、本試験への試験開始時の参加施設は行頭に○印の付いた 46 施設である。

	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	年間登録数 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	1-2
○	札幌北榆病院	血液内科	中田 匡信	中田 匡信	2-3
○	東北大学病院	血液・免疫科	張替 秀郎	石澤 賢一	3
○	秋田大学医学部	血液腎膠原病内科	澤田 賢一	亀岡 吉弘	1-2
○	太田西ノ内病院	血液疾患センター	松田 信	斉藤 由理恵	4
○	群馬大学医学部附属病院	第 3 内科	塚本 憲史	横濱 章彦	2
○	埼玉県立がんセンター	血液内科	小林 泰文	久保田 靖子	8
○	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	3-4
○	国立がん研究センター東病院	化学療法科	塚崎 邦弘	根津 雅彦	3-5
○	千葉県がんセンター	腫瘍血液内科	熊谷 匡也	辻村 秀樹	2
○	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	2-3
○	杏林大学医学部	第 2 内科	高山 信之	高山 信之	3-4
○	東京医科大学病院	第 1 内科	大屋敷 一馬	後藤 明彦	2
	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	-
○	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	3
○	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	3
○	がん研究会有明病院	血液腫瘍科	畠 清彦	横山 雅大	3
○	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	3
○	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	2
○	福井大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	上田 孝典	岸 慎治	2
○	浜松医科大学	腫瘍センター	大西 一功	勝見 章	2
○	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	永井 宏和	2
○	名古屋大学医学部	血液内科	富田 章裕	島田 和之	2-3
○	名古屋市立大学病院	血液・膠原病内科	飯田 真介	楠本 茂	12-24
○	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	5
○	愛知医科大学附属病院	血液内科	仁田 正和	花村 一朗	1-3
○	三重大学医学部	血液内科	山口 素子	宮崎 香奈	3
○	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	2-4
○	京都府立医科大学	血液内科	谷脇 雅史	古林 勉	2
○	兵庫県立がんセンター	血液内科	村山 徹	五明 広志	2-3
○	広島大学病院	血液内科	一戸 辰夫	黒田 芳明	2-3
○	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	4
○	愛媛大学医学部附属病院	第 1 内科	安川 正貴	薬師神 芳洋	1-2
○	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	2
○	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	2
○	佐賀大学医学部	血液・呼吸器・腫瘍内科	木村 晋也	進藤 岳郎	2-3
○	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	3
○	佐世保市立総合病院	内科	森内 幸美	森内 幸美	1-2
○	長崎大学病院	原研内科	宮崎 泰司	今泉 芳孝	1

	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	年間登録数 見込み
○	熊本大学医学部	血液内科	野坂 生郷	野坂 生郷	1
○	国立病院機構熊本医療センター	内科	日高 道弘	井上 佳子	2
○	大分県立病院	血液内科	佐分利 能生	大塚 英一	2-3
○	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	1
○	今村病院分院	内科	宇都宮 與	宇都宮 與	1

計 116-148 人(試験開始時)

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)

最新のもののはホームページ <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 重衡	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
	山崎 健太郎	静岡県立静岡がんセンター
	上野 秀樹	国立がん研究センター東病院
	山口 拓洋	東北大学病院
	○山中 竹春	国立がん研究センター東病院
	田中 司朗	京都大学大学院医学研究科
	平川 晃弘	名古屋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	○石川 光也	国立がん研究センター中央病院
	○松延 知哉	九州大学病院
	○滝沢 耕平	静岡県立静岡がんセンター
	○清田 尚臣	神戸大学医学部附属病院
	○福田 治彦	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 がん対策情報センター 臨床試験支援部

〒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/金戸 啓介/江場 淳子/水谷 友紀

16.12. プロトコール作成

プロトコール作成

国立がん研究センター中央病院

丸山 大

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 大朗

DM 部門(CRF 作成)

加幡 晴美

JCOG 運営事務局

研究支援部門

國枝 太史/中村 健一/木村 綾

研究支援部門(IC 文書担当)

村上 智美/木村 綾

17. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

研究代表者や研究事務局等による、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(primary endpointの結果を初めて公表する論文)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)、モダリティ別研究事務局(著者に含めるかどうかは、貢献度に応じてグループ代表者が最終的に決定する)とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に貢献度の高かった施設研究者を施設毎に選んで共著者とし、最終著者はグループ代表者(または研究代表者)とする。研究支援部門の担当者を著者に含めるかどうかは、貢献度に応じてグループ代表者が決定する。主たる公表論文以外の論文(Secondary endpointsに関する論文、副次的解析の論文など)の著者は、研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。

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。

主たる学会発表(primary endpointの結果の初めての学会発表)の筆頭演者は原則として研究事務局とする。その他の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、研究代表者、登録の多い施設の研究者の中から、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. がんの統計'05: <http://www.ncc.go.jp/jp/statistics/2005/index.html>.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County; Minnesota. Trend over 6 decades. *Cancer* 2004; 101: 2667–2674.
3. 厚生労働省:平成16年度人口動態統計.
4. Shimizu K, Nagura E, Takatsuki K; Japan Myeloma Study Group. Management of patients with multiple myeloma in Japan. Data of 1,383 patients from 16 hospitals and 1 treatment group. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 2465–2469.
5. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749–757.
6. Robert A. Kyle. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th edition: 2354.
7. Greipp P, San Miguel J, Durie BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
8. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 593–602.
9. Matsumoto T, Abe M. Bone destruction in multiple myeloma. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1068: 319–326.
10. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. 2007; 25: 2464–2472.
11. Ong F, Hermans J, Noordijk EM, et al. Presenting signs and symptoms in multiple myeloma: high percentage of stage III among patients without apparent myeloma-associated symptoms. *Ann Hematol* 1995; 70: 149–152.
12. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 29–40.
13. Durie BG, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003; 4: 349–398.
14. 日本骨髄腫研究会編 多発性骨髄腫の診療指針、2004.
15. Alexanian R, Fraschini G, Smith L, et al. Amyloidosis in multiple myeloma or without apparent cause. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2158–2160.
16. Bergsagel DE and Rider WD. Plasma cell neoplasms. In *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 1985; pp1776–1777.
17. Salonen J, Nikoskelainen J. Lethal infections in patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol* 1993; 51: 102–108.
18. Jacobson DR, Zolla-Pazner S. Immunosuppression and infection in multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986; 13: 282–290.
19. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 867–874.
20. Buzaid AC, Durie BG. Management of refractory myeloma: a review. *J Clin Oncol* 1988; 6: 889–905.
21. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005; 106: 2837–2840.
22. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau O, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007; 106: 3489–3495.
23. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101: 4569–4575.
24. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva N, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906–917.
25. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia* 2007; 21:151–157.
26. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832–3842.
27. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet*

- 2006; 367: 825–831.
28. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 1209–1218.
 29. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165–172.
 30. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3458–3464.
 31. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to event results from SUMMIT trial. *Cancer* 2006; 106: 1316–1319.
 32. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487–2498.
 33. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to event results of the APEX trial. *Blood* 2007; 110: 3557–3560.
 34. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2259–2266.
 35. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 431–440.
 36. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29–37.
 37. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1759–1769.
 38. Takenaka T, Shirakawa S, Mikuni C, et al. Alternating combination chemotherapy COP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) and MP (Melphalan, Prednisone) in multiple myeloma: a multicenter phase II study (JCOG8906). *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 485–489.
 39. Takenaka T, Itoh K, Suzuki T, et al. Phase III study of ranimustine, cyclophosphamide, vincristine, melphalan, and prednisolone (MCNU-COP/MP) versus modified COP/MP in multiple myeloma: a Japan clinical oncology group study, JCOG 9301. *Int J Hematol* 2004; 79: 165–173.
 40. Ogawa Y, Tobinai K, Ogura M, et al. Phase I/II and pharmacokinetic/pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci* 2007; 99: 140–144.
 41. Suzuki K, Ando K, Sakai A, et al. A phase I/II study of bortezomib in combination with melphalan and prednisolone in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011; 118: Abstract 5132.
 42. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 2001; 113: 1020–1034.
 43. Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 349–360.
 44. Hideshima T, Richardson PG, Chauhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 3071–3076.
 45. Hideshima T, Anderson K. Molecular mechanisms of novel therapeutic approaches for multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 927–937.
 46. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 934–941.
 47. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5101–5109.

48. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116: 4745–4753.
49. Durie B, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467–1473.
50. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin RM, et al. Phase 3b UPFRONT study: Safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116: Abstract 619.
51. Harousseau JH, Palumbo A, Richardson PG, et al. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood* 2010; 116: 3743–3750.
52. Simon, R., R.E. Wittes, and S.S. Ellenberg. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treatment Reports* 1985; 69: 1375–1381.
53. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010; 149: 578–586.

19. 附表 Appendix

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

JCOG0601、JCOG0908、JCOG1105 における、ニューモシスチス肺炎予防を目的とした ST 合剤内服およびペンタミジン吸入投与の投与期間に関する共通メモランダム

- JCOG0601: 未治療の CD20 陽性びまん性大細胞型 B リンパ腫に対する R-CHOP 療法における Rituximab の投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第 II/III 相試験
- JCOG0908: 高リスク DLBCL に対する導入化学療法 (bi-R-CHOP 療法または bi-R-CHOP/CHASER 療法) と大量化学療法 (LEED) の有用性に関するランダム化第 II 相試験
- 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

2015 年 2 月 5 日

JCOG0601 研究代表者: 木下 朝博

JCOG0601 研究事務局: 大間知 謙、安藤 潔

JCOG0908 研究代表者/研究事務局: 山本 一仁

JCOG0908 研究事務局: 鏡味 良豊

JCOG1105 研究代表者: 飯田 真介

JCOG1105 研究事務局: 丸山 大

1. ニューモシスチス肺炎予防を目的とした ST 合剤内服およびペンタミジン吸入の投与期間に関する追記 (JCOG0601、JCOG0908、JCOG1105)

JCOG0601、JCOG0908、JCOG1105 の現在のプロトコールでは、ニューモシスチス肺炎の予防を目的とした ST 合剤内服あるいはペンタミジン吸入が推奨されていますが、その予防投与期間に関する記載はありませんでした。

この度、JCOG1105 登録患者において、プロトコール治療終了 3 か月後にニューモシスチス肺炎が疑われる肺臓炎を発症し、死亡に至ったとされる有害事象が 1 例報告されました (JCOG-DSMC-ADR-1458、JCOG 効果・安全性評価委員会審査済み)。一般的に血液疾患に対して実施される化学療法は、治療終了後もある一定期間免疫抑制状態が持続するため、治療終了後も一定期間 ST 合剤等の投与を継続することが多いと思われます。ただし、現時点では、ニューモシスチス肺炎の予防投与を終了する時期に関する国際的な合意は存在していません。

2015 年 1 月 17 日 (土) に開催された JCOG リンパ腫グループ会議において上記の有害事象報告および検討を行った結果、前述した背景をもとに①プロトコール治療終了後 6 か月程度を予防投与期間として推奨すること、および②予防投与を終了する際には、末梢血中の CD4 陽性細胞数が $200/\text{mm}^3$ 以上であることを確認するよう推奨すること、の 2 点がグループ内で合意されました。このため、JCOG0601、JCOG0908、JCOG1105 では、本メモランダムの発効をもってニューモシスチス肺炎予防を目的とした ST 合剤内服、ペンタミジン吸入の予防投与期間は上記の合意

に従ってください。なお、上記の変更は各プロトコールの次回改訂時に反映させる予定です。

- ① プロトコール治療終了後 6 か月程度の予防投与を推奨する
- ② 予防投与を終了する際には、末梢血中の CD4 陽性細胞数が $200/\text{mm}^3$ 以上であることを確認するよう推奨する

以上

JCOG0601、JCOG0904、JCOG0907、JCOG0908、JCOG1105、JCOG1111 における、G-CSF バイオシミラーの運用に関するメモランダム

2014年6月17日

JCOGリンパ腫グループ代表者/JCOG0907, JCOG1111研究代表者: 塚崎 邦弘

JCOGリンパ腫グループ事務局/JCOG1105 研究事務局: 丸山 大

JCOG0601 研究代表者: 木下 朝博

JCOG0601 研究事務局: 大間知 謙、安藤 潔

JCOG0904 研究代表者/研究事務局、JCOG1105 研究代表者: 飯田 真介

JCOG0907, JCOG1111 研究事務局: 福島 卓也

JCOG0908 研究代表者/研究事務局: 山本 一仁

JCOG0908 研究事務局: 鏡味 良豊

JCOG1111 研究事務局: 石塚 賢治

1. G-CSF バイオシミラーの運用に関する変更

顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)であるフィルグラスチムの後続品(バイオシミラー)が、日本で2013年5月31日に発売されました。現在発売されているG-CSF バイオシミラーは以下のとおりです。

- ・フィルグラスチム BS 注シリンジ「モチダ」(75 mcg, 150 mcg, 300 mcg)
- ・フィルグラスチム BS 注シリンジ「F」(75 mcg, 150 mcg, 300 mcg)
- ・フィルグラスチム BS 注シリンジ「NK」(75 mcg, 150 mcg, 300 mcg)
- ・フィルグラスチム BS 注シリンジ「テバ」(75 mcg, 150 mcg, 300 mcg)

現在のがん治療では抗体薬やG-CSF製剤をはじめとしたバイオ医薬品が数多く使用されるようになりましたが、これらの薬剤は高額であることが大きな問題の一つでした。その解決策の一つとなりうる、特許期間満了後のバイオ医薬品に対するバイオシミラーの開発が世界中で進行しています。バイオシミラーとは、「先発のバイオ医薬品に対して、物理的、化学的、生物学的、臨床学的に同等性を有するバイオ医薬品」の総称と理解されます。上記のG-CSF バイオシミラーは、現在利用できるバイオ医薬品と同等の臨床効果と安全性をもち、しかも安価に利用できるという利点があります。バイオシミラーが日本で初めて発売されてから約1年が経過した現在では、国内の多くの診療施設で上記のG-CSF バイオシミラーの採用および従来のG-CSF製剤からの切り替えが行われつつあります。

また、バイオシミラーの扱いについては2013年12月21日のJCOG運営委員会で検討され、試験毎に使用を許容するか否かを決定することになっております。

このような背景を受け、当グループで現在登録中の6試験(JCOG0601、JCOG0904、JCOG0907、JCOG0908、JCOG1105、JCOG1111)におけるG-CSFの運用に関して、現在各プロ

トコールに記載されている従来の G-CSF 製剤(フィルグラスチム [グラン]、レノグラスチム [ノイトロジン]、ナルトグラスチム [ノイアップ])に加えて、G-CSF バイオシミラーの使用を許容することとしました。投与量や投与スケジュールは従来の G-CSF 製剤のひとつであるフィルグラスチム [グラン] と同様です。具体的な投与量を以下に示します。

- 通常量(JCOG0601、JCOG0904、JCOG0907、JCOG0908、JCOG1105、JCOG1111 で適用)
75 mcg/body/day
- 高用量(JCOG0907、JCOG0908 で適用)
400 mcg/m²/day

上記の変更は、各プロトコールの次回改訂時に反映させる予定です。

以上