

地方厚生局長 殿

研究責任医師（多施設共同研究とし 氏名 山田 太郎 印
て実施する場合は、研究代表医師） 住所 東京都新宿区〇〇1-1-1

下記のとおり、特定臨床研究を実施したいので、臨床研究法第5条第1項の規定により実施計画を提出します。

記

1 特定臨床研究の実施体制に関する事項及び特定臨床研究を行う施設の構造設備に関する事項

(1) 研究の名称

研究名称	未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法＋化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量 X-01]の比較試験
Scientific Title (Acronym)	Comparative Study of Anti-CD20 Antibody therapy Plus chemotherapy [Rituximab Plus Bendamustine vs Rituximab Plus low dose Bendamustine] untreated Indolent B Cell Non-Hodgkin Lymphomas
平易な研究名称	未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法＋化学療法の比較試験
Public Title (Acronym)	Comparative Study of Anti-CD20 Antibody therapy Plus chemotherapy untreated Indolent B Cell Non-Hodgkin Lymphomas

(2) 研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）に関する事項等

研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の連絡先 Contact for Scientific Queries	氏名	山田 太郎
	Name	Taro Yamada
	e-Rad番号	12345678
	所属機関（実施医療機関）	AB 大学病院
	Affiliation	AB University hospital
	所属部署	血液腫瘍科
	所属機関の郵便番号	160-XXXX
	所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
電話番号	03-XXXX-XXXX	
電子メールアドレス	yamada.taro@ab-u.ac.jp	
研究に関する問い合わせ先 Contact for Public Queries	担当者氏名	佐藤 二郎
	Name	Jiro.Sato
	担当者所属機関	23456789
	Affiliation	AB University hospital
	担当者所属部署	血液腫瘍科
	担当者所属機関の郵便番号	160-XXXX
	担当者所属機関の住所	東京都新宿区〇〇1-1-1
	Address	1-1-1 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
	電話番号	03-XXXX-XXXX
FAX番号	03-XXXX-XXXX	

	電子メールアドレス	satojiro@ab-u.ac.jp
研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）の所属する実施医療機関の管理者の氏名	伊藤 史郎	
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究の実施が承認された日）		
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている	

（３）研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項

データマネジメント担当機関	株式会社△△	
データマネジメント担当責任者	氏名	小川 新
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

モニタリング担当機関	株式会社△△	
モニタリング担当責任者	氏名	影山 重
	e-Rad番号	
	所属	事業推進部
	役職	部長

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

監査担当機関	株式会社△△	
監査担当責任者	氏名	藤原 明
	e-Rad番号	
	所属	監査室
	役職	—

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

統計解析担当機関	株式会社△△	
統計解析担当責任者	氏名	酒井 良
	e-Rad番号	
	所属	データサイエンス部
	役職	次長

研究・開発計画支援担当機関		
研究・開発計画支援担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

調整・管理実務担当機関		
調整・管理 実務担当者	氏名	
	e-Rad番号	
	所属	
	役職	

研究代表医 師・研究責 任医師以外 の研究を総 括する者	氏名		
	Name		
	e-Rad番号		
	所属		
	Affiliation		
	Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(4) 多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等

多施設共同研究機関の該当の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
-----------------	--	-----------------------------

研究責任医師 の連絡先	氏名	鈴木 一郎	
	Name	Ichiro Suzuki	
	e-Rad番号	34567890	
	所属機関（実施医療機関）	CD病院	
	Affiliation	CD hospital	
	所属部署	血液腫瘍科	
	所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
電子メールアドレス	suzuki.ichiro@cd-hosp.co.jp		
研究に関する 問い合わせ先	担当者氏名	田中 五郎	
	担当者所属機関	Goro Tanaka	
	担当者所属部署	血液腫瘍科	
	担当者所属機関の郵便番号	103-XXXX	
	担当者所属機関の住所	東京都中央区〇〇1-1-1	
	電話番号	03-XXXX-XXXX	
	FAX番号	03-XXXX-XXXX	
電子メールアドレス	tanaka.goro@cd-hosp.co.jp		
研究責任医師の所属する実施医療機関の管理者の氏名	吉田 三郎		
当該特定臨床研究に対する管理者の許可の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
認定臨床研究審査委員会の承認日（当該研究責任医師の研究実施について記載された実施計画が委員会に承認された日）			
救急医療に必要な施設又は設備	自施設に当該研究に必要な救急医療が整備されている		

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

2 特定臨床研究の目的及び内容並びにこれに用いる医薬品等の概要

(1) 特定臨床研究の目的及び内容

研究の目的	未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫患者を対象に、より有効性の高い標準療法を確立することを目的にY-01+X-01併用療法とY-01+低用量 X-01併用療法を無作為化比較試験により評価する	
試験のフェーズ	4	
Phase	4	
症例登録開始予定日	2020年4月1日	
第1症例登録日		
実施期間	2020年4月1日～2030年12月31日	
実施予定被験者数	330例	
試験の種類	介入研究	
Study Type	Interventional	
試験デザイン	無作為化比較、非盲検、用量比較、並行群間比較、治療	
Study Design	Randomized controlled study, open(masking not used), dose comparison controlled, parallel assignment, treatment purpose	
プラセボの有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
盲検の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
無作為化の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
保険外併用療養の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
臨床研究を実施する国(日本以外)	なし	
Countries of Recruitment	None	
研究対象者の の適格基準 Key Inclusion & Exclusion Criteria	主たる選択基準	(1) 病変の生検病理組織診断にて、CD20 陽性低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫と診断された患者 (2) CTにて長径が 1.5cm 以上の測定可能病変を有する患者 (3) NHL に対する治療歴のない患者 (4) Ann Arbor 分類にて、Ⅲ期又はⅣ期の患者 (5) 年齢 20 歳以上 79 歳以下の患者 (6) ECOG Performance Status (P.S.) が 0~1 の患者 (7) 本研究への参加に文書で同意した患者
	Inclusion Criteria	(1) Patients diagnosed with CD20-positive Indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma by biopsy histopathology of the lesion (2) Patients with measurable lesions whose major axis is >1.5cm on CT (3) Patients with no history of NHL treatment (4) Patients in stage III or stage IV according to Ann Arbor classification (5) Patients aged 20 to 79 years old (6) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤1 (7) Patients who provided voluntary informed consent to participate in the study
	主たる除外基準	(1) 病理組織学的に形質転換が確認された患者 (2) 試験薬の初回投与前 14 日以内に、成長因子の投与又は輸血を受けた患者 (3) 重篤な活動性の感染性を有する患者

		<p>(4) 重篤な合併症を有する患者</p> <p>(5) HBs 抗原、HCV 抗体又は HIV 抗体陽性を示す患者</p> <p>(6) 中枢神経系 (CNS) への浸潤又はそれを疑わせる臨床症状を有する患者</p> <p>(7) 間質性肺炎、肺繊維症、治療を要する肺気腫の合併あるいは既往歴を有する患者</p> <p>(8) 過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍を有する患者</p> <p>(9) 過去に化学療法、放射線療法、抗体療法又は抗腫瘍目的のステロイド療法を受けた患者</p> <p>(10) 自己免疫性溶血性貧血の合併あるいは既往歴を有する患者</p> <p>(11) 症例登録前 3 ヶ月以内に治験中の薬剤又は未承認薬剤の投与を受けた患者</p> <p>(12) 薬物中毒、麻薬中毒、アルコール依存症の患者</p> <p>(13) 過去に造血幹細胞移植を受けた患者</p> <p>(14) 女性患者の場合、投与期間中及び最終投与後 3 ヶ月間避妊に同意できない患者。男性患者の場合、投与期間中及び最終投与後 6 ヶ月間避妊に同意できない患者</p>
	Exclusion Criteria	<p>(1) Patients with confirmed histopathological transformation.</p> <p>(2) Patients who received G-CSF, growth factor or blood transfusion within 14 days before the first administration of study drug.</p> <p>(3) Patients has an active infection.</p> <p>(4) Patients with serious complications.</p> <p>(5) Patients has HBs antigen, HCV antibody or HIV antibody positive.</p> <p>(6) Patients has known clinical symptoms that infiltrate or suspect the central nervous system (CNS).</p> <p>(7) Patients has pneumonitis, pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema requiring treatment or a history.</p> <p>(8) Patients with active malignancy within the past 3 years.</p> <p>(9) Patients who have received chemotherapy, radiation therapy, antibody therapy or anti-tumor steroid therapy in the past.</p> <p>(10) Patients with a history of autoimmune hemolytic anemia.</p> <p>(11) Patients who have received the investigational drug or unapproved drug within 3 months prior to study allocation.</p> <p>(12) Patients with drug addiction, alcoholism.</p> <p>(13) Patients who have undergone previous hematopoietic stem cell transplantation.</p> <p>(14) In the case of female patients, patients who cannot consent to contraception during the administration period and for 3 months after the last administration. In the case of male patients, patients who cannot agree to contraception during the treatment period and for 6 months after the last dose.</p>
	年齢下限	20才以上
	Age Minimum	20 ≤
	年齢上限	79才以下
	Age Maximum	79 ≥
	性別	男性・女性

	Gender	Both
中止基準		1) 研究対象者より中止の申し出があった場合 2) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合 3) 有害事象が認められ、研究薬の投与継続が好ましくないと判断された場合 4) 死亡または死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合 5) 原疾患の増悪の場合 6) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合 7) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合 8) 研究対象者が来院しなくなった場合 9) その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した場合
対象疾患名		低悪性度B細胞リンパ腫
Health Condition(s) or Problem(s) Studied		Indolent B Cell Non-Hodgkin Lymphomas
対象疾患コード / Code		
対象疾患キーワード		
Keyword		
介入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
介入の内容		【A群】 1サイクル28日間とし最大6サイクル ベンダムスチン塩酸塩：1回90 mg/m ² をDay1及びDay2に静脈投与。 リツキシマブ：1回375 mg/m ² をDay1に静脈投与 【B群】 1サイクル28日間とし最大9サイクル ベンダムスチン塩酸塩：1回60 mg/m ² をDay1及びDay2に静脈投与。 リツキシマブ：1回375 mg/m ² をDay1に静脈投与。
Intervention(s)		Arm A: Up to 6 Cycle - 90 mg/m ² body surface area Bendamustine hydrochloride on days 1 and 2; every 4 weeks. - 375 mg/m ² body surface area Rituximab on days 1; every 4 weeks. Arm B: Up to 9 Cycle - 60 mg/m ² body surface area Bendamustine hydrochloride on days 1 and 2; every 4 weeks. - 375 mg/m ² body surface area Rituximab on days 1; every 4 weeks.
介入コード / Code		
介入キーワード		
Keyword		
主たる評価項目		無増悪生存期間
Primary Outcome(s)		Progression Free Survival
副次的な評価項目		1) 全生存期間 2) 安全性 3) 奏効率 4) 治療継続期間
Secondary Outcome(s)		1) Overall Survival

	2) Safety 3) Response rate 4) Treatment duration
--	--

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の概要

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別			<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品	<input type="checkbox"/> 医療機器	<input type="checkbox"/> 再生医療等製品
医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別			<input type="checkbox"/> 未承認	<input type="checkbox"/> 適応外	<input checked="" type="checkbox"/> 承認内
一般名称等	医薬品	一般名称（国内外で未承認の場合は開発コードを記載すること）	ベンダムスチン塩酸塩		
		販売名（海外製品の場合は国名も記載すること）	X-01		
		承認番号	XXXXXXXXYYZZZZZZZZ		
	医療機器	類別			
		一般的名称			
		承認・認証・届出番号			
	再生医療等製品	類別			
		一般的名称			
		承認番号			
被験薬等提供者		名称			
		所在地			

医薬品、医療機器、再生医療等製品の別			<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品	<input type="checkbox"/> 医療機器	<input type="checkbox"/> 再生医療等製品
医薬品医療機器等法における未承認、適応外、承認内の別			<input type="checkbox"/> 未承認	<input type="checkbox"/> 適応外	<input checked="" type="checkbox"/> 承認内
一般名称等	医薬品	一般名称（国内外で未承認の場合は開発コードを記載すること）	リツキシマブ		
		販売名（海外製品の場合は国名も記載すること）	Y-01		
		承認番号	XXXXXXXXYYZZZZZZZZ		
	医療機器	類別			
		一般的名称			
		承認・認証・届出番号			
	再生医療等製品	類別			
		一般的名称			
		承認番号			
被験薬等提供者		名称			
		所在地			

3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項

(1) 監査の実施予定

監査の実施予定の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
------------	--	-----------------------------

(2) 特定臨床研究の進捗状況

特定臨床研究の 進捗状況	進捗状況	開始前
	Recruitment Status	
	主たる評価項目に係 る研究結果	
	Summary Results (Primary Outcome Results)	

4 特定臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供に関する事項

特定臨床研究の対象者への補償 の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
補償 の内容	保険への加入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	保険の補償内容	医療費、医療手当、補償金（死亡、障害1級、2級）
	保険以外の補償の内容	なし

5 特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者及びその特殊関係者の当該特定臨床研究に対する関与に関する事項等

(1) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等からの研究資金等の提供等

特定臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等の名称	X製薬株式会社 Y製薬株式会社	
研究資金等の提供の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称	X製薬株式会社	
Source of Monetary Support/ Secondary Sponsor	X Pharma	
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当
研究資金等の提供に係る契約締結の有無	<input checked="" type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
契約締結日		
物品提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
物品提供の内容		
役務提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
役務提供の内容		

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

(2) 特定臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等以外からの研究資金等の提供

研究資金等の提供の有無	<input type="checkbox"/> あり	<input checked="" type="checkbox"/> なし
研究資金等の提供組織名称		
Source of Monetary Support		
Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input type="checkbox"/> 非該当

※複数該当がある場合は、上記の項目を複写して記載すること

6 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称等

当該特定臨床研究について審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称	***大学認定臨床研究審査委員会委員会
Name of Certified Review Board	The university of ***, Certified Review Board
上記委員会の認定番号	CRB123456789
住所	東京都新宿区〇〇1-2-3
Address	1-2-3 XXX Shinjuku-ku, Tokyo
電話番号	03-XXXX-XXXX
電子メールアドレス	CRB*****@mail.box.jp
審査受付番号（上記委員会が発行した受付番号）	
当該特定臨床研究に対する審査結果	

7 その他の事項

(1) 特定臨床研究の対象者等への説明及び同意に関する事項

特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容	別紙のとおり
------------------------	--------

(2) 他の臨床研究登録機関への登録

他の臨床研究登録機関発行の研究番号	
他の臨床研究登録機関の名称	
Issuing Authority	

(3) 特定臨床研究を実施するに当たって留意すべき事項

備考	国際共同研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年厚生労働省告示第344号）の対象となる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）の対象となる薬物を用いる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない
	生物由来製品に指定が見込まれる薬物を用いる臨床研究	<input type="checkbox"/> 該当する	<input checked="" type="checkbox"/> 該当しない

(4) 全体を通しての補足事項等

その他1	
その他2	
その他3	

(留意事項)

- 1 用紙の大きさは、A4とすること。
- 2 提出は、正本1通とすること。
- 3 1の「e-Rad番号」、2(1)の「対象疾患コード」、「対象疾患キーワード」、「介入コード」、「介入キーワード」については、任意記載とする。
- 4 1(1)「Scientific Title (Acronym)」の欄には、Scientific Titleの後に、()でその略称を記載すること。「Public Title (Acronym)」の欄も同様とする。
- 5 1(3)の研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項の「氏名」の欄には、所属における担当部門の長ではなく、当該特定臨床研究における担当責任者を記載すること。
- 6 1(3)「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」、5(1)「研究資金等の提供組織名称」、5(2)「研究資金等の提供組織名称」については、個別の研究毎にSecondary Sponsorの該当性を判断し、記入すること。Secondary Sponsorは、Primary Sponsor（研究責任医師）が負う研究の実施に係る責務のうち、研究の立案や研究資金の調達に係る責務について、Primary Sponsor（研究責任医師）と共同してその責務を負う者とする。
- 7 2(1)の「第1症例登録日」については、空欄で提出すること。ただし、第1症例登録後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 8 2(2)の「一般名称等」については、医薬品、医療機器又は再生医療等製品のうち該当する項目にのみ記載すること。
- 9 3(2)の「主たる評価項目に係る研究結果」については、空欄で提出すること。ただし、臨床研究法施行規則第24条第2項の主要評価項目報告書を作成後遅滞なく、法第6条第1項の規定による実施計画の変更を行うこと。
- 10 7(1)の「特定臨床研究の対象者等への説明及び同意の内容」の欄には、その記載事項の全てを記載する事ができないときには、同欄に「別紙のとおり。」と記載し、別紙を添付すること。

【特定臨床研究】

研究計画書

未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する 抗 CD20 抗体療法 + 化学療法 [Y-01 + X-01 vs Y-01 + 低用量 X-01] の比較試験

○研究代表機関・研究代表医師

代表機関：AB 大学病院

研究代表医師：血液腫瘍科 教授 山田 太郎

共同研究機関・研究責任医師

共同研究機関：CD 大学病院

研究責任医師：血液腫瘍科 部長 鈴木 一郎

上記を含む合計 15 研究機関において実施の予定

版数：第 1.0 版

作成年月日：2019 年 11 月 7 日

目次

1. 臨床研究の概要.....	6
1.1 【概要】	6
1.2 【概略図（フロー図）】	9
1.3 【研究スケジュール】	10
2. 略号、用語一覧.....	11
3. 研究の実施体制.....	13
3.1 研究代表医師.....	13
3.2 共同機関の研究責任医師.....	13
3.3 業務委託.....	13
3.3.1 モニタリング責任者.....	13
3.3.2 監査責任者.....	14
3.3.3 データマネジメント責任者.....	14
3.3.4 統計解析責任者.....	14
3.3.5 独立評価委員会.....	14
4. 研究の背景と実施の目的及び意義.....	15
4.1 背景.....	15
4.2 研究の目的及び意義.....	15
5. 使用する医薬品.....	16
5.1 X-01(ベンダムスチン塩酸塩)の概要.....	16
5.1.1 重大な副作用（Y-01 との併用以外の情報も含む）	16
5.2 Y-01(リツキシマブ(遺伝子組換え))の概要.....	17
5.2.1 重大な副作用（X-01 併用以外の情報も含む）	17
5.3 X-01 と Y-01 の併用時に予測される副作用.....	19
5.4 併用必須・制限.....	19
5.5 併用禁止薬・禁止療法.....	19
5.5.1 併用禁止薬・禁止療法.....	20
6. 研究対象者の選定方針.....	21
6.1 適格性基準.....	21
6.1.1 選択基準.....	21
6.1.2 除外基準.....	22
6.2 目標症例数.....	23
7. 研究の方法及び期間.....	24
7.1 研究のデザイン.....	24
7.2 研究の方法.....	24
7.2.1 研究実施期間.....	24

7.2.2	研究対象者の研究参加予定期間	24
7.2.3	研究対象候補者の選出	24
7.2.4	説明と同意	24
7.2.5	適格性確認	25
7.2.6	症例登録	25
7.2.7	割付方法	25
7.2.8	登録期間及び研究参加期間の終了後の対応	25
8.	研究薬の入手・用法・用量	26
8.1	入手方法	26
8.2	用法及び用量	26
8.3	前投与	26
8.4	休薬基準	26
8.5	用量減量・中止基準	26
9.	研究対象者への説明と同意の取得	28
9.1	説明文書及び同意文書の作成	28
9.2	説明事項	28
9.3	研究対象者に同意を得る方法	29
9.4	代諾者から同意を受ける場合	29
9.5	研究対象者及びその関係者からの相談等への対応	29
9.6	研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合	29
9.7	同意撤回時の対応	30
9.8	説明文書・同意文書の改訂	30
10.	評価項目	31
10.1	主要評価項目	31
10.2	副次評価項目	31
11.	有害事象 疾病等	32
11.1	定義	32
11.1.1	有害事象	32
11.1.2	重篤な有害事象・疾病等	32
11.1.3	予測できない重篤な有害事象・疾病等	32
11.1.4	疾病等	32
11.2	研究との因果関係の判断方法	32
11.3	予測性	33
11.3.1	予測性の判断方法	33
11.4	有害事象の記録と報告	33
11.4.1	有害事象の記録	33
11.4.2	疾病等の報告	33

11.5 有害事象発現時の研究対象者の観察.....	34
12. 観察及び検査項目.....	35
12.1 研究対象者背景.....	35
12.2 研究薬投与状況.....	35
12.3 血圧・脈拍数・体温等バイタルサイン.....	35
12.4 臨床検査.....	36
12.5 有効性の評価.....	37
12.6 併用薬・療法.....	38
12.7 試料の採取及び測定.....	38
12.8 終了・中止時（最終観察時）.....	38
12.9 追跡調査.....	38
13. 統計学的事項.....	39
13.1 研究対象者の取扱い.....	39
13.1.1 研究対象者の定義.....	39
13.1.2 解析対象集団の定義.....	39
13.2 データベース及び症例の固定.....	39
13.3 解析方法.....	39
13.4 中間集計.....	41
13.5 統計解析計画の変更.....	41
14. 記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項.....	42
14.1 データの収集.....	42
14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理.....	42
14.3 記録の保管.....	42
14.4 記録の保管期間・場所.....	43
14.5 記録の廃棄方法.....	43
14.6 他機関への記録、試料の提供.....	43
14.7 記録、試料の授受に関する記録.....	43
15. 品質管理及び品質保証に関する事項.....	44
15.1 原資料.....	44
15.2 原資料等の直接閲覧.....	44
15.3 データマネジメント.....	44
15.4 モニタリング.....	44
15.5 監査.....	44
16. 倫理.....	45
16.1 法令・指針の遵守.....	45
16.2 研究対象者の人権保護.....	45
16.2.1 個人情報の取り扱い.....	45

16.2.2 匿名化の方法.....	45
16.3 安全性・不利益への配慮.....	46
16.3.1 研究対象者に生じる利益.....	46
16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク.....	46
16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い.....	46
16.4 認定臨床研究審査委員会.....	46
17. 金銭の支払い及び健康被害補償.....	47
17.1 研究対象者の費用負担.....	47
17.2 健康被害補償.....	47
18. 法令に基づく報告及び共有に関する取り決め.....	48
18.1 研究計画書の遵守及び変更.....	48
18.1.1 研究計画書の遵守.....	48
18.1.2 研究計画書の変更・改訂.....	48
18.2 定期報告事項及び時期.....	48
18.3 不適合報告.....	48
18.4 厚生労働大臣への報告.....	48
18.5 公表に関する取決め.....	49
18.5.1 研究計画の登録.....	49
18.5.2 研究結果の公表.....	49
18.5.3 研究対象者に対する開示.....	49
19. 中止と終了.....	50
19.1 研究薬の投与中止.....	50
19.2 研究対象者の参加中止.....	50
19.3 研究全体の中止・中断.....	51
19.4 研究の終了.....	51
19.5 研究終了後の対応.....	52
20. 利益相反に関する事項.....	53
20.1 資金提供者.....	53
20.2 利益相反の管理.....	53
20.3 知的財産権.....	53
21. 参考資料及び文献.....	54

1. 臨床研究の概要

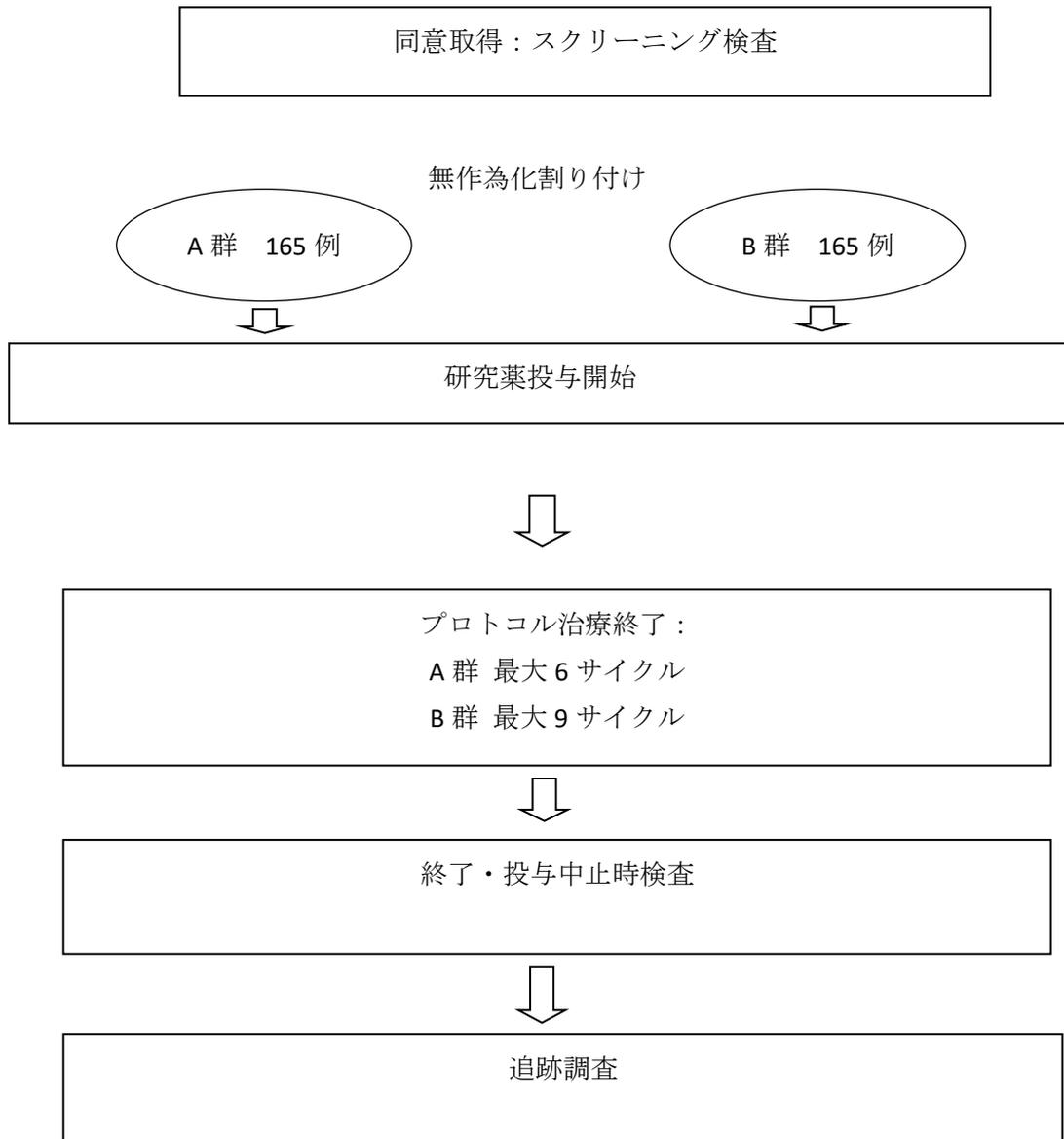
1.1 【概要】

研究課題名	未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法 + 化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量 X-01]の比較試験
研究の目的	主要目的： 未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象に、より有効性の高い標準療法を確立することを目的に Y-01+X-01 併用療法と Y-01+低用量 X-01 併用療法を無作為化比較試験により評価する
研究のデザイン	未治療進行期の CD20 抗原陽性低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象として、Y-01+X-01 又は Y-01+低用量 X-01 を比較して有効性及び安全性を比較検討するため、多施設共同、無作為化、比較試験を実施する。
研究薬	X-01:ベンダムスチン塩酸塩、Y-01:リツキシマブ
評価項目	主要評価項目： 無増悪生存期間 副次評価項目： 全生存期間、安全性、奏効率、治療継続期間
対象	対象患者：低悪性度 B 細胞性リンパ腫 選択基準：以下の基準に該当する患者を、本研究に組み入れる。 (1) 病変の生検病理組織診断にて、CD20 陽性低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫と診断された患者 (2) CT にて長径が 1.5 cm 以上の測定可能病変を有する患者 (3) NHL に対する治療歴のない患者 (4) Ann Arbor 分類にて、Ⅲ期又はⅣ期の患者 (5) 少なくとも 3 ヶ月以上の生存が期待できる患者 (6) 年齢 20 歳以上 79 歳以下の患者 (7) ECOG Performance Status (P.S.) が 0~1 の患者 (8) 以下の条件を少なくとも 1 つ以上有する患者 1) CT による長径 7 cm を超える巨大腫瘍 (Bulky 病変) 2) B 症状 3) 血清 LDH 又は β 2-ミクログロブリンの上昇 4) CT による長径 3cm を超えるリンパ節が 3 領域以上 5) 症候性脾腫 6) 腫瘍による臓器圧迫症状 7) 胸水又は腹水の貯留 8) リンパ腫細胞 5,000 /mm ³ 以上 (9) 主要臓器の機能が十分に保持されている患者 好中球数：1,500 /mm ³ 以上 血小板数：100,000 /mm ³ 以上 AST (GOT)：各施設の基準値上限の 2.5 倍以下 ALT (GPT)：各施設の基準値上限の 2.5 倍以下 総ビリルビン：各施設の基準値上限の 1.5 倍以下 血清クレアチニン：各施設の基準値上限の 1.5 倍以下 (10) 本研究への参加に文書で同意した患者

	<p>除外基準：以下の基準のいずれかに該当する患者は、本研究に組み入れない。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 病理組織学的に形質転換が確認された患者 (2) 研究薬の初回投与前 14 日以内に、G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）、成長因子（エリスロポエチンなど）の投与又は輸血を受けた患者 (3) 重篤な活動性の感染性（抗生剤、抗真菌剤又は抗ウイルス剤の静脈内投与を有する）を有する患者 (4) 重篤な合併症（肝不全あるいは腎不全など）を有する患者 (5) 重篤な心疾患（例：心筋梗塞、虚血性心疾患）の合併あるいは無作為化前 2 年以内に既往歴を有する患者及び治療を要する不整脈を有する患者 (6) 重篤な消化器症状（高度又は重度の悪心・嘔吐あるいは下痢など）を有する患者 (7) HBs 抗原、HCV 抗体又は HIV 抗体陽性を示す患者（HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性の場合、HBV-DNA を測定し陽性を示す患者） (8) 重篤な出血傾向（播種性血管内凝固症候群[DIC]など）を有する患者 (9) 中枢神経系（CNS）への浸潤又はそれを疑わせる臨床症状を有する患者 (10) 間質性肺炎、肺線維症、治療を要する肺気腫の合併あるいは既往歴を有する患者 (11) 過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍を有する患者 (12) 過去に化学療法、放射線療法、抗体療法又は抗腫瘍目的のステロイド療法を受けた患者 (13) 自己免疫性溶血性貧血の合併あるいは既往歴を有する患者 (14) 無作為化前 3 ヶ月以内に治験中の薬剤又は未承認薬剤の投与を受けた患者 (15) 薬物中毒、麻薬中毒、アルコール依存症の患者 (16) 過去に造血幹細胞移植を受けた患者 (17) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 (18) 女性患者の場合、投与期間中及び最終投与後 3 ヶ月間避妊に同意できない患者。男性患者の場合、投与期間中及び最終投与後 6 ヶ月間避妊に同意できない患者 (19) その他、研究者が不相当と判断した患者
研究方法	<p>【A 群】 1 サイクル 28 日間とし最大 6 サイクル ベンダムスチン塩酸塩（X 製薬株式会社、商品名 X-01） 1 回 90 mg/m²を Day1 及び Day2 に静脈投与。 リツキシマブ（Y 株式会社 商品名 Y-01 注） 1 回 375 mg/m²を Day1 に静脈投与</p> <p>【B 群】 1 サイクル 28 日間とし最大 9 サイクル ベンダムスチン塩酸塩（X 製薬株式会社、商品名 X-01） 1 回 60 mg/m²を Day1 及び Day2 に静脈投与。 リツキシマブ（Y 株式会社 商品名 Y-01 注） 1 回 375 mg/m²を Day1 に静脈投与。</p>

	<p>各群に約 330 例の被験者を無作為に 1:1 割付し登録する。研究期間中は、スケジュールに規定された各種検査を実施する。</p> <p>研究期間中、試験薬の投与中止基準に該当した場合は、投与を中止し必要な観察、検査、評価を実施する。</p> <p>また、各サイクルの開始前の検査結果にて、次サイクルの投与開始基準を満たしていることを確認して投与する。投与基準を満たしていない場合は、観察期間を延長する。尚、投与基準を満たした時点で休薬・減量基準に従い投与する。</p>
目標症例数	合計 330 例 (A 群: 165 例、B 群: 165 例)
研究実施期間	jRCT 登録～2030 年 12 月 31 日
登録期間	jRCT 登録～2025 年 12 月 31 日
参加期間	同意から終了・投与中止時来院まで約 6 ヶ月～9 ヶ月 (投薬期間) 追跡期間は約 5～10 年
併用禁止	<p>【併用禁止薬・禁止療法】</p> <p>研究薬投与期間中は、以下の薬剤及び療法の併用を禁止する。</p> <p>(1) 他の抗腫瘍効果を有する薬剤及び療法</p> <p>(2) 放射線療法</p> <p>(3) 未承認薬剤</p> <p>(4) 副腎皮質ホルモン剤に関しては、抗腫瘍効果を目的とした使用は行わないこととするが、Infusion Reaction の予防・治療などを目的とした使用及び、合併症等に対する治療を目的とした使用は可能とする</p>
研究組織	<p>○研究代表医師・代表機関</p> <p>AB 大学病院 血液腫瘍科 教授 山田 太郎</p> <p>代表機関の研究に関する問い合わせ先</p> <p>AB 大学病院 血液腫瘍科 佐藤 二郎</p> <p>データマネジメント担当機関</p> <p>株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎</p> <p>モニタリング担当機関</p> <p>株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎</p> <p>監査担当機関</p> <p>株式会社△△ 監査室 黄原 一</p> <p>統計解析担当機関</p> <p>株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了</p> <p>共同研究機関の研究責任医師</p> <p>CD 病院 血液腫瘍科 鈴木 一郎</p> <p>共同研究機関の研究に関する問い合わせ先</p> <p>CD 病院 血液腫瘍科 吉田 三郎</p>

1.2 【概略図（フロー図）】



2. 略号、用語一覧

略語	用語	説明
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
CD4	Cluster of differentiation 4	白血球表面分化抗原：分類番号 4
CD20	Cluster of differentiation 20	白血球表面分化抗原：分類番号 20
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
CR	Complete response	完全寛解
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部臨床腫瘍研究グループ
γ -CTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミル・トランスペプチターゼ
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロン酢酸転移酵素
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
HBc	Hepatitis B core	B 型肝炎コア
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
ICH	International conference on Harmonization	国際調和会議

LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	医薬品規制用語集
OS	Overall Survival	全生存期間
PS	Performance Status	全身状態
PFS	Progression-Free Survival	無増悪生存期間
PR	Partial response	部分寛解
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放射断層撮影
PD	Progressive disease	進行
WHO	World Health Organization	世界保健機構

3. 研究の実施体制

本研究は以下の組織により実施、運営される。

3.1 研究代表医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

AB 大学病院 血液腫瘍科 教授 山田 太郎

【連絡・問い合わせ先】

機関名：AB 大学病院 血液腫瘍科

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。また、本研究を実施する全ての実施医療機関の研究責任医師を代表し、研究全体が適正に実施されるように業務受託機関を指示・監督する。

3.2 共同機関の研究責任医師

【所属機関名・所属・役職・氏名】

CD 病院 血液腫瘍科 部長 鈴木 一郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

本研究の実施に際し、所属実施医療機関における本研究に係る業務を統括する。

3.3 業務委託

研究代表医師は、以下の各業務を業務受託機関に委託する。また、委託を受けた者が遵守すべき事項について、委託内容を確認する。研究代表医師は、業務受託機関に対し、業務進捗及び結果に関する報告書の提出を義務付け、業務内容を逐次把握すると共に、問題が認められた場合は、業務内容の改善を指示する。

- (1) モニタリング
- (2) 監査
- (3) データマネジメント
- (4) 統計解析

3.3.1 モニタリング責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 事業推進部 部長 青山 次郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施し、本研究が研究実施計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを確認する。

3.3.2 監査責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 監査室 黄原 一

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める監査手順書に従って監査を実施し、本研究が研究計画書、業務手順書、適応される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを、本研究の関係者から独立した立場で検証する。

3.3.3 データマネジメント責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ データサイエンス部 部長 赤木 太郎

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定めるデータマネジメント計画書に従い、データマネジメント業務を行う。

3.3.4 統計解析責任者

【所属機関名・所属・役職・氏名】

株式会社△△ 統計解析部 部長 黒田 了

【連絡・問い合わせ先】

住所：東京都新宿区▲▲1-1-1

TEL：03-XXXX-XXXX

【役割及び責任】

別途定める解析計画書に従い、解析業務を行う。

3.3.5 独立評価委員会

独立評価委員会の組織及び業務については別途定める。

4. 研究の背景と実施の目的及び意義

4.1 背景

ベンダムスチン塩酸塩は、1960年代初めに旧東ドイツで合成され、1971年より同国内で造血器悪性腫瘍及び乳癌などの固形腫瘍に対して用いられてきた薬剤である。本剤はアルキル化剤のナイトロジェンマスタード化学構造と代謝拮抗剤であるプリンアナログ様化学構造を併せ持つ化合物を目標にデザインされ、合成された。

未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を対象として、X-01（ベンダムスチン塩酸塩）と Y-01（リツキシマブ）併用療法（BR 療法）の第Ⅱ相臨床試験が 2011 年 10 月から実施され、2014 年 10 月から追跡調査が実施された。2015 年 12 月に「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」を適応症として承認事項一部変更承認申請し、2016 年 12 月に承認された。未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者に対する併用療法の完全寛解率は、68.1%（47/69 例）であり、奏効率（部分寛解以上の効果の割合）は 95.7%（66/69 例）であった。30 ヶ月無増悪生存率は 71.5%であった。

再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫あるいはマントル細胞リンパ腫患者に対して X-01 を使用した特定使用成績調査（長期観察調査）の結果、6 サイクルまで投与可能であるが 583 例の中央値は 4 サイクル（範囲 1～12 サイクル）。「6 サイクル」が 153 例と最も多く、次いで「3 サイクル」111 例、「1 サイクル」96 例の順であった。また、「7 サイクル以上」は 8 例であった。早期に終了した症例は、次サイクル開始基準を満たすことができず、投与を継続できなかつた可能性も考えられる。

BR 療法においても X-01 の標準量である 90 mg/m²にて投与を開始した場合、1 サイクルで次サイクル開始基準をクリアできずに投与中止となる症例も多く経験している。X-01 は減量基準も設定されており、減量後の 60 mg/m²にて効果が認められていることから、副作用が軽減できる用量にて継続できる可能性が高いと考える。

X-01 の標準量と低用量を Y-01 と併用し、より有効性の高い治療法を確立することを目的に本研究を企画した。1) 2) 3) 6)

4.2 研究の目的及び意義

未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象に、より有効性の高い標準療法を確立することを目的に Y-01+X-01 併用療法と Y-01+低用量 X-01 併用療法を無作為化比較試験により評価する。

5. 使用する医薬品

5.1 X-01(ベンダムスチン塩酸塩)の概要

研究薬名 (一般名)	X-01(ベンダムスチン塩酸塩)
製造元	X 製薬株式会社
剤形	凍結乾燥注射剤
成分・含量	ベンダムスチン塩酸塩 25 mg 含有 ベンダムスチン塩酸塩 100 mg 含有
貯法	遮光、室温保存
効能・効果	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
用法・用量	詳細は最新の添付文書を参照
本研究での研究 薬の入手方法	通常の保険診療時に準じる。
保険適応の有無	本研究の対象は本研究用薬の適応症を有する患者であり、使用量も保険適応の範囲内である。

5.1.1 重大な副作用 (Y-01 との併用以外の情報も含む)

国内における本剤の主な臨床試験において、以下の重大な副作用が認められた。

(1) 骨髄抑制

リンパ球減少(97.5%)、白血球減少(98.1%)、好中球減少(91.1%)、血小板減少(68.2%)、CD4 リンパ球減少(81.5%)、ヘモグロビン減少(40.1%)、赤血球減少(41.4%)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(2) 感染症

肺炎(2.5%)、敗血症(頻度不明)等の重度の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(3) 間質性肺疾患(1.3%)

間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 腫瘍崩壊症候群(1.9%)

腫瘍崩壊症候群があらわれ、急性腎不全に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査(特に尿酸及びカリウム)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 重篤な皮膚症状(頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(6) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。4) 5)

5.2 Y-01(リツキシマブ(遺伝子組換え))の概要

研究薬名 (一般名)	Y-01(リツキシマブ(遺伝子組換え))
製造元	Y 製薬株式会社
剤形	注射剤
成分・含量	Y-01 点滴静注 100 mg(10 ml) : リツキシマブ(遺伝子組換え)100 mg 含有 Y-01 点滴静注 500 mg(50 ml) : リツキシマブ(遺伝子組換え)500 mg 含有
貯法	凍結を避け、冷所(2~8°C)に保存
効能・効果	CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
用法・用量	詳細は最新の添付文書を参照
本研究での研究薬の入手方法	通常の保険診療時に準じる。
保険適応の有無	本研究の対象は本研究用薬の適応症を有する患者であり、使用量も保険適応の範囲内である。

5.2.1 重大な副作用 (X-01 併用以外の情報を含む)

本剤の主な臨床試験において、以下の重大な副作用が認められた。

(1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害(頻度不明)

低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が **infusion reaction** の症状としてあらわれることがある。

バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(2) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに

に、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

(3) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)

B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

(4) 肝機能障害、黄疸(0.1～5%未満)

AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 皮膚粘膜症状(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(6) 汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(5～10%未満)、好中球減少(10%以上)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(5%未満)

重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は休薬等の適切な処置を行うこと。

(7) 感染症(頻度不明)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(8) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(9) 間質性肺炎(頻度不明)

間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) 心障害(頻度不明)

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(11) 腎障害(頻度不明)

透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(12) 消化管穿孔・閉塞(頻度不明)

消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。

(13) 血圧下降(頻度不明)

一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群(症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヶ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。^{7) 8)}

5.3 X-01 と Y-01 の併用時に予測される副作用

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対するX-01とY-01併用の国内臨床試験の安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状[30%以上を記載]は悪心66.7%

(46例)、便秘62.3%(43例)、倦怠感53.6%(37例)、食欲不振43.5%(30例)、注入に伴う反応40.6%(28例)、発疹39.1%(27例)、貧血34.8%(24例)、静脈炎34.8%(24例)等であった。また、主な臨床検査値異常[30%以上を記載]は、白血球数減少100%(69例)、リンパ球数減少97.1%(67例)、好中球数減少94.2%(65例)、CD4リンパ球減少92.8%(64例)、血小板数減少55.1%(38例)、低 γ グロブリン血症52.2%(36例)、AST(GOT)上昇31.9%(22例)、LDH増加30.4%(21例)等であった。^{4) 5)}

また、研究実施中は常に最新の添付文書を使用して判断を行うこととする。

5.4 併用必須・制限

本研究において、併用必須・制限はない。

5.5 併用禁止薬・禁止療法

研究薬投与期間中は、以下の薬剤及び療法の併用を禁止する。

5.5.1 併用禁止薬・禁止療法

- (1) 他の抗腫瘍効果を有する薬剤及び療法
- (2) 放射線療法
- (3) 未承認薬剤
- (4) 副腎皮質ホルモン剤に関しては、抗腫瘍効果を目的とした使用は行わないこととするが、**Infusion Reaction** の予防・治療などを目的とした使用及び、合併症等に対する治療を目的とした使用は可能とする

【設定根拠】

(1)～(4)有効性の評価に影響があると考えられる薬剤及び療法を禁止とした

6. 研究対象者の選定方針

6.1 適格性基準

6.1.1 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- (1) 病変の生検病理組織診断にて、CD20 陽性低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫と診断された患者
- (2) CT にて長径が 1.5 cm 以上の測定可能病変を有する患者
- (3) NHL に対する治療歴のない患者
- (4) Ann Arbor 分類にて、Ⅲ期又はⅣ期の患者
- (5) 少なくとも 3 ヶ月以上の生存が期待できる患者
- (6) 年齢 20 歳以上 79 歳以下の患者
- (7) ECOG Performance Status (P.S.) が 0~1 の患者
- (8) 以下の条件を少なくとも 1 つ以上有する患者
 - 1) CT による長径 7 cm を超える巨大腫瘍 (Bulky 病変)
 - 2) B 症状
 - 3) 血清 LDH 又は $\beta 2$ -マイクログロブリンの上昇
 - 4) CT による長径 3 cm を超えるリンパ節が 3 領域以上
 - 5) 症候性脾腫
 - 6) 腫瘍による臓器圧迫症状
 - 7) 胸水又は腹水の貯留
 - 8) リンパ腫細胞 $5,000 /\text{mm}^3$ 以上
- (9) 主要臓器の機能が十分に保持されている患者
好中球数： $1,500 /\text{mm}^3$ 以上
血小板数： $100,000 /\text{mm}^3$ 以上
AST (GOT)：各施設の基準値上限の 2.5 倍以下
ALT (GPT)：各施設の基準値上限の 2.5 倍以下
総ビリルビン：各施設の基準値上限の 1.5 倍以下
血清クレアチニン：各施設の基準値上限の 1.5 倍以下
- (10) 本研究への参加に文書で同意した患者

【設定根拠】

- (1)~(5) (8)有効性の評価への影響を考慮し設定した。
- (6)個人の同意が成立する年齢及び能力を考慮して設定した。
- (7) (9)安全性を考慮して設定した。
- (10)倫理的配慮の観点から設定した。

6.1.2 除外基準

以下のうち一つでも該当する患者は、対象として除外する。

- (1) 病理組織学的に形質転換が確認された患者
- (2) 研究薬の初回投与前 14 日以内に、G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）、成長因子（エリスロポエチンなど）の投与又は輸血を受けた患者
- (3) 重篤な活動性の感染性（抗生剤、抗真菌剤又は抗ウイルス剤の静脈内投与を有する）を有する患者
- (4) 重篤な合併症（肝不全あるいは腎不全など）を有する患者
- (5) 重篤な心疾患（例：心筋梗塞、虚血性心疾患）の合併あるいは無作為化前 2 年以内に既往歴を有する患者及び治療を要する不整脈を有する患者
- (6) 重篤な消化器症状（高度又は重度の悪心・嘔吐あるいは下痢など）を有する患者
- (7) HBs 抗原、HCV 抗体又は HIV 抗体陽性を示す患者（HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性の場合、HBV-DNA を測定し陽性を示す患者）
- (8) 重篤な出血傾向（播種性血管内凝固症候群[DIC]など）を有する患者
- (9) 中枢神経系（CNS）への浸潤又はそれを疑わせる臨床症状を有する患者
- (10) 間質性肺炎、肺線維症、治療を要する肺気腫の合併あるいは既往歴を有する患者
- (11) 過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍を有する患者
- (12) 過去に化学療法、放射線療法、抗体療法又は抗腫瘍目的のステロイド療法を受けた患者
- (13) 自己免疫性溶血性貧血の合併あるいは既往歴を有する患者
- (14) 無作為化前 3 ヶ月以内に治験中の薬剤又は未承認薬剤の投与を受けた患者
- (15) 薬物中毒、麻薬中毒、アルコール依存症の患者
- (16) 過去に造血幹細胞移植を受けた患者
- (17) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者
- (18) 女性患者の場合、投与期間中及び最終投与後 3 ヶ月間避妊に同意できない患者。男性患者の場合、投与期間中及び最終投与後 6 ヶ月間避妊に同意できない患者
- (19) その他、研究者が不相当と判断した患者

【設定根拠】

- (1)(11)(12)(13)有効性の評価への影響を考慮し設定した。
- (2)~(10)(14)~(18)安全性を考慮し設定した。
- (19)研究責任（分担）医師が、他の全般的要因も勘案して判断するために設定した。

6.2 目標症例数

330 例

- ① 【設定根拠】国内第Ⅱ相臨床試験-2014001 試験より、A 群の 30 ヶ月無増悪生存率は 72.1%と報告されている。また、X-01 の標準量である 90 mg/m² の減量後の 60 mg/m² から開始する B 群においても、作用機序から A 群と同等の効果を示すものと仮定、また、1 サイクルで次サイクル開始基準をクリアできずに投与中止となる症例が少ないことを考慮し、75%とする。海外第Ⅲ相試験-NHL 1-2003 試験より、R-CHOP 群に対する A 群のハザード比は 0.67 と報告されており、これより、A 群に対する R-CHOP 群のハザード比は 1.65 となる。このハザード比の 50%となる 1.32 を非劣性マージンとして設定する。
- ② 登録期間 68 ヶ月、追跡期間 60 ヶ月とし、非劣性仮説を検証するにあたって有意水準を片側 0.025 とする。
- ③ A 群の 30 ヶ月無増悪生存率を 72.1%、B 群の 30 ヶ月無増悪生存率を 75.0%と仮定し、非劣性の許容限界をハザード比 1.32、検出力を 80%として、非劣性検証に必要なイベント数を 190 件と算出した。登録期間 68 ヶ月、追跡期間 60 ヶ月とすると、必要イベント数 190 件を確保するためには、312 例の被験者が必要となる。約 5%の除外例を見込み 330 例とすると、仮説検証についても 80%以上の検出力を確保できることから、330 例を目標研究対象者数として設定した。

7. 研究の方法及び期間

7.1 研究のデザイン

未治療進行期の CD20 抗原陽性低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象として、Y-01+X-01 又は Y-01+低用量 X-01 を比較して有効性及び安全性を比較検討するため、多施設共同、無作為化、比較試験を実施する。

【設定根拠】

未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象に、より有効性の高い標準療法を確立することを目的に Y-01+X-01 併用療法と Y-01+低用量 X-01 併用療法の無作為化比較試験により評価することを設定した

7.2 研究の方法

7.2.1 研究実施期間

研究全体の実施予定期間：jRCT 登録～2030 年 12 月 31 日

登録予定期間：jRCT 登録～2025 年 12 月 31 日

7.2.2 研究対象者の研究参加予定期間

研究参加期間は、同意取得日から終了・投与中止時来院日までとする。最終観察日は初回投与後、A 群は約 6 ヶ月後、B 群は約 9 ヶ月後とする。研究を中止した場合は、「19 項 中止と終了」に従う。

対象：低悪性度 B 細胞性リンパ腫患者

スクリーニング	A 群：X-01:ベンダムスチン塩酸塩＋ Y-01:リツキシマブを最大 6 サイクル	追跡調査
	B 群：X-01:ベンダムスチン塩酸塩＋ Y-01:リツキシマブを最大 9 サイクル	追跡調査

-14 日 登録日 約 6 ヶ月 約 9 ヶ月 約 10 年

7.2.3 研究対象候補者の選出

研究責任（分担）医師は、患者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、他の試験（治験、臨床研究等）への参加の有無等を考慮し、研究の対象とすることの適否を慎重に検討する。

7.2.4 説明と同意

研究責任（分担）医師は、「説明文書」を用いて本研究の対象候補の患者に対して本研究の説明を行い、「同意文書」を用いて調査に対する自由意思による同意を患者本人から取得する。

7.2.5 適格性確認

研究責任（分担）医師は、規定のスクリーニング検査を実施し、選択基準及び除外基準に基づき、研究対象者の適格性を確認する。なお、研究に従事する者は、文書同意を取得した研究対象者について研究対象者スクリーニング名簿等に記載する。

7.2.6 症例登録

研究に従事する者は、患者の適格性を確認後に、固有の番号（研究対象者識別コード）を付与する。EDC システムに登録をもって登録完了とする。

7.2.7 割付方法

本治験は音声自動応答システム（IVRS）等を介した中央割付けで無作為割付けを行う。2群の投与群があり、患者を Y-01+X-01 又は Y-01+低用量 X-01 のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付ける。割付けには、施設を層とした層別ブロックランダム化法を用いる。

7.2.8 登録期間及び研究参加期間の終了後の対応

登録期間及び研究参加期間が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。

8. 研究薬の入手・用法・用量

8.1 入手方法

研究薬は、通常の保険診療時に準じる。

8.2 用法及び用量

投与量は、下記に従い投与する。調製方法等については添付文書に従い投与する。

【A群】 1サイクル28日間とし最大6サイクル

ベンダムスチン塩酸塩：1回90 mg/m²をDay1及びDay2に静脈投与。

リツキシマブ：1回375 mg/m²をDay1に静脈投与

【B群】 1サイクル28日間とし最大9サイクル

ベンダムスチン塩酸塩：1回60 mg/m²をDay1及びDay2に静脈投与。

リツキシマブ：1回375 mg/m²をDay1に静脈投与

8.3 前投与

必要に応じて添付文書に従い投与する。

8.4 休薬基準

2サイクル目以降の各サイクルの投与前に、原則として下記の基準を満たしていることを確認する。基準を満たさない場合は次サイクルの投与を延期し、基準を満たすまで休薬とする。また、「8.5 用量減量・中止基準」に従い、減量又は中止を検討する。

- ・ 好中球数：1,000 /mm³ 以上
- ・ 血小板数：75,000 /mm³ 以上
- ・ 非血液毒性：Grade2 以下
- ・ 総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満
- ・ 血清クレアチニン：2.0 mg/dL 未満

8.5 用量減量・中止基準

2サイクル目以降の各サイクルの投与前に「8.4 休薬基準」に該当し、且つ以下の基準に該当する場合は、原則として減量又は中止を検討する

- ・ 好中球数：500 /mm³ 以上
- ・ 血小板数：25,000 /mm³ 以上
- ・ 非血液毒性：Grade3 以上

【A 群】

	X-01:ベンダムスチン塩酸塩	Y-01:リツキシマブ
1 回目の用量減量	60 mg/m ²	375 mg/m ²
2 回目の用量減量	投与中止	投与中止

【B 群】

	X-01:ベンダムスチン塩酸塩	Y-01:リツキシマブ
1 回目の用量減量	投与中止	投与中止

9. 研究対象者への説明と同意の取得

9.1 説明文書及び同意文書の作成

研究責任医師は説明文書・同意文書を作成し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。また、必要な場合には速やかに説明文書・同意文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

9.2 説明事項

説明文書・同意文書には、少なくとも以下の事項を含むものとする。

- (1) 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- (2) 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）
- (3) 特定臨床研究の対象者として選定された理由
- (4) 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- (5) 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- (6) 同意の撤回に関する事項
- (7) 特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- (8) 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- (9) 特定臨床研究の対象者又はその代諾者（以下「特定臨床研究の対象者等」という。）の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- (10) 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- (11) 試料等の保管及び廃棄の方法
- (12) 特定臨床研究に対する臨床研究法第二十一条第一項各号に規定する関与に関する状況
- (13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- (14) 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- (15) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- (16) 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- (17) 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- (18) その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

9.3 研究対象者に同意を得る方法

研究責任（分担）医師は、認定臨床研究審査委員会の許可を得た説明文書を用いて研究対象者本人にわかりやすく説明し、研究参加について自由意思による同意を文書で得る。同意を得る際には、研究対象者に研究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与え、質問に十分に答える。研究参加への同意には、本研究に関するモニタリング、監査、認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査の際に研究対象者の医療記録が直接閲覧されることへの同意も含むことを説明する。

説明した研究責任（分担）医師及び同意した研究対象者は、同意文書に署名し、各自日付を記入する。

同意取得後、研究責任（分担）医師は同意文書の原本を保管し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究に従事する者は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

9.4 代諾者から同意を受ける場合

本研究では該当しない。

9.5 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究責任医師は、研究対象者及びその関係者からの本研究に係る相談窓口を設置し、連絡方法を説明文書に記載する。

研究に従事する者は、研究対象者及びその関係者から受けた全ての質問に対し、速やかに回答し詳細を説明する。（ただし、研究対象者及びその関係者の人権、もしくは研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、認定臨床研究審査委員会の意見を受けて実施医療機関の管理者が許可したものについては、この限りでない。）

9.6 研究対象者の意思に影響を与える情報が得られた場合

研究責任（分担）医師は、研究実施期間中に研究薬の添付文書改訂などにより研究対象者の研究参加への意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合、当該情報を速やかに研究対象者に説明し、研究に継続して参加するか否かについて研究対象者の意思を確認する。また研究責任（分担）医師は、確認した研究対象者の意思の内容とともに、説明日、説明者、説明内容及び意思を確認した日を診療録などの文書に記録する。また、必要に応じて研究責任医師は説明文書及び同意文書を改訂し、研究代表医師に提出するとともに実施医療機関の管理者に報告し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。すでに研究に参加している研究対象者がいる場合、改訂された説明文書及び同意文書を用いて、同様の手順にて研究継続への文書による同意を取得し、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に交付する。

研究責任（分担）医師は、説明文書及び同意文書の写しを研究対象者に渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。

9.7 同意撤回時の対応

研究責任（分担）医師は、研究対象者からの研究参加の同意撤回があった場合研究対象者と相談し、同意撤回に係る理由を確認するとともに、同意撤回後に規定する診察、検査などについて説明する。その後、研究対象者の同意撤回を可能な限り文書により取得する。

同意撤回があった研究対象者のデータについては、データの利用について研究対象者から許可が得られなかった場合は全て解析対象から除外する。

9.8 説明文書・同意文書の改訂

- (1) 研究対象者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は速やかに当該情報に基づき説明文書・同意文書を改訂し、研究審査委員会の承認を得る。また、研究責任（分担）医師は、すでに研究に参加している研究対象者に対して、当該情報を速やかに伝え、研究への参加継続について、研究対象者の意思を確認する。
- (2) 説明文書・同意文書を改訂後、研究責任（分担）医師は速やかに研究実施期間中の研究対象者に対して改訂した説明文書・同意文書を用いて改めて説明し、研究への参加の継続について研究対象者からの自由意思による同意を文書により得なければならない。

10. 評価項目

以下の項目について観察・検査を行う。なお、解析の方法並びに実施時期は「13 項 統計学的事項」を参照。

10.1 主要評価項目

【観察・検査項目】

- 「Revised Response Criteria for malignant Lymphoma 2007」に従って独立評価委員会により判定した無増悪生存期間（PFS）。PFS は、無作為割付日から疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間と定義する。

【観察・検査時期】

- 各項目について、本研究のスケジュールに従って評価し、結果を記録する。

【設定根拠】

まず PFS は真のエンドポイントである OS における治療効果を十分に予測できる代替エンドポイントとして使用されている。低悪性度 B 細胞リンパ腫は、一般的に経過が緩徐であり、かつ当初は化学療法感受性が良好である。しかし、再発を繰り返すのが一般的で、その傾向は、進行期において顕著である。以上の特徴から、PFS を設定した。

10.2 副次評価項目

【観察・検査項目】

- 全生存期間（OS）：無作為からあらゆる原因による死亡までの期間と定義する
- 安全性：有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度、転帰、本研究との因果関係（関連あり、関連なし）、バイタルサイン及び臨床検査値の変動等が含まれるが、これらに限定しない。有害事象の評価には Common terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) Version5.0 を使用する。
- 奏効率：Revised Response Criteria for malignant Lymphoma 2007 による最良総合効果の奏効率（抗腫瘍効果：PR 以上）
- 治療継続期間：投与サイクル数

【観察・検査時期】

- 各項目について、本研究のスケジュールに従って評価し、結果を記録する。

11.有害事象 疾病等

11.1 定義

11.1.1 有害事象

有害事象とは、本研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。経過中に因果関係が変わる可能性があるため、本研究では有害事象として収集する。

11.1.2 重篤な有害事象・疾病等

有害事象が下記のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象・疾病等として取り扱う。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 子孫に先天異常を来すもの

11.1.3 予測できない重篤な有害事象・疾病等

重篤な有害事象・疾病等のうち、添付文書及びインタビューフォームにおいて記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものとする。

11.1.4 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

11.2 研究との因果関係の判断方法

全ての有害事象と研究との因果関係を、研究代表医師、研究責任（分担）医師が判断する。判断には介入治療開始との時間的關係だけでなく、基礎疾患の経過、合併症、併用薬、研究手順、事故及びその他の外的因子などに起因することも考慮して判断する。因果関係は以下の基準に従って判断し、記録する。

- (1) 因果関係あり又は否定できない：当該臨床研究又は介入治療によって発現することが既知・未知に関わらず、以下に従って判断する。
 - 研究又は介入治療に起因することが合理的である、または合理的な可能性がある
 - 研究との間に時間的關係がある
 - 他の原因が示せず、研究との因果関係が否定できない
- (2) 因果関係無し：次の基準に従って判断する。
 - 研究又は介入治療に起因することが合理的でない
 - 時間的關係が示せない
 - その他の原因が示せる

11.3 予測性

11.3.1 予測性の判断方法

有害事象の予測性は、添付文書及びインタビューフォームに基づいて判断する。

11.4 有害事象の記録と報告

11.4.1 有害事象の記録

研究責任（分担）医師は、有害事象が発現した場合、研究対象者に対して速やかに適切な処置を行う。また、当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度、重症度（軽度、中等度、高度）、転帰、本研究との因果関係（関連あり、関連なし）及び経過を記録する。

11.4.2 疾病等の報告

研究責任医師は、表 11-1 に該当する重篤な疾病等が発生した場合、当該機関の医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に通知する。研究代表医師は、研究責任（分担）医師らの協力を得て報告書を作成し、全ての研究責任医師に情報共有し、必要に応じて注意喚起等の対応を行う。各研究責任医師は、情報共有された疾病等の発生について、それぞれの実施医療機関の管理者に報告するとともに、必要に応じて対応策を講じる。

研究代表医師は、疾病等の重篤性及び予測性に応じて、報告期限までに、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する。

また、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（表 11-1 の報告対象の疾病等・感染症を除いたもの）については、認定臨床研究審査委員会の定期報告時に報告する。

表 11-1 疾病等の報告内容及び期限

重篤な疾病等（感染症を除く）	予測性	委員会 報告期限
死亡	できない	15日
	できる	15日
1. 治療のための入院又は入院期間の延長 2. 障害 3. 死亡又は障害につながるおそれ 4. 死亡又は1～3に準じて重篤 5. 後世代における先天性の疾病等または異常	できない	15日
	できる	30日
感染症	予測性	委員会 報告期限
重篤な感染症（上記の死亡及び1～5に該当するもの）	できない	15日
	できる	15日
感染症（重篤でないもの）	できない	15日
	できる	—

認定臨床研究審査委員会への報告は、統一書式の使用等の規定の方法を行う。

11.5 有害事象発現時の研究対象者の観察

研究責任（分担）医師は、研究薬投与開始後、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた場合は最善の処置・治療を行う。有害事象等の発現のため、研究の継続が困難と判断した場合は、研究を中止しその後の経過を観察する。なお、研究終了・中止時に研究薬との因果関係が否定できない有害事象が未回復の場合は、消失またはベースラインの状態に回復するまで可能な限り観察を継続する。ただし、研究責任（分担）医師が本研究の影響は消失しており、研究対象者の安全性は十分確保され、それ以上の追跡調査は必要ないと判断した場合はこの限りではない。

12. 観察及び検査項目

本研究における調査、観察及び評価項目並びに来院スケジュールは以下の通りとする。

A 群はサイクル 1 から最大サイクル 6 まで、B 群はサイクル 1 から最大サイクル 9 までを研究薬投与期間と定義する。また、サイクル 2 からサイクル 9 の各来院時の許容範囲は、基準来院日の後 1 週間とする。研究を中止する際には、中止時に規定されている調査、観察及び検査を実施する。調査・観察・検査及び投与スケジュールは表 11 研究スケジュールを参照する。調査結果は原資料に記録するとともに、EDC システムに入力する。

12.1 研究対象者背景

【観察・検査項目】

(1) 同意取得

文書による同意取得日

(2) 研究対象者情報

登録日、研究対象者識別コード、生年月日、身長、体重、性別、人種、規定の投与量、既往歴（同意取得前 5 年間）、合併症

(3) 低悪性度 B 細胞性リンパ腫の背景

初発診断日、病理組織学的分類（WHO 分類）、臨床病期（Ann Arbor 分類）、治療歴

【観察・検査時期】

- スクリーニング時

12.2 研究薬投与状況

【観察・検査項目】

- 投与開始日、投与終了日、1 日投与量、用量変更理由

【観察・検査時期】

- サイクル 1～6 又は 1～9 の各投与時

12.3 血圧・脈拍数・体温等バイタルサイン

以下の項目について観察・検査を行う。

(1) バイタルサイン、PS

【観察・検査項目】

- 身長、体重、体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、PS

【観察・検査時期】

- スクリーニング時、サイクル 1～6 又は 1～9 の各投与前、終了・中止時。身長については、スクリーニング時のみ。

12.4 臨床検査

以下の項目について観察・検査を行う。

(1) 血液学検査

【観察・検査項目】

- 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画%
(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)

【観察・検査時期】

- スクリーニング時、サイクル1～6又は1～9の各投与前、終了・中止時

(2) 血液生化学検査

【観察・検査項目】

- 総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、LDH、アルカリホスファターゼ (ALP)、 γ -GTP、グルコース、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN)、CRP

【観察・検査時期】

- スクリーニング時、サイクル1～6又は1～9の各投与前、終了・中止時

(3) 尿検査 (定性)

【観察・検査項目】

- 尿蛋白、尿潜血、尿糖、ウロビリノーゲン

【観察・検査時期】

- スクリーニング時、サイクル1～6又は1～9の各投与前、終了・中止時

(4) ウイルスマーカー

【観察・検査項目】

- HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV 抗体、HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性の場合は HBV-DNA 量

【観察・検査時期】

- スクリーニング時

(5) 免疫学的検査

【観察・検査項目】

- CD4 リンパ球数、血清免疫グロブリン (IgG、IgM、IgA)、 β 2-マイクログロブリン

【観察・検査時期】

- スクリーニング時、サイクル1～6又は1～9の各投与前、終了・中止時

(6) 妊娠検査

閉経前もしくは最終月経後 12 ヶ月未満の女性を対象とする。なお、子宮摘出術や卵巣摘出術等の永久的な避妊術を受けている場合は検査不要とする。

【観察・検査時期】

-
- スクリーニング時
- (7) 心電図検査（安静時 12 誘導）
- 【観察・検査項目】
- 異常所見の有無、所見内容
- 【観察・検査時期】
- スクリーニング時

12.5 有効性の評価

- (1) 腫瘍関連症状
- 【観察・検査項目】
- B 症状の有無（38.0°Cを超える原因不明の発熱、盗汗、症例登録前 6 ヶ月以内の 10%を超える体重減少）、症候性脾腫の有無、腫瘍による臓器圧迫症状の有無、胸水又は腹水の有無、
- 【観察・検査時期】
- スクリーニング時、サイクル 1~6 又は 1~9 の各投与前、終了・中止時
- (2) 骨髄検査
- 【観察・検査項目】
- 骨髄浸潤
- 【観察・検査時期】
- 臨床的に必要な場合はスクリーニング時に実施し、研究薬投与開始前 28 日以内に実施している場合は、患者の承諾を得たうえで利用可能とする。研究薬投与開始前の検査にてリンパ腫陽性又は不確定の症例で、他の評価で CR 基準を満たした患者に対して実施する。
- (3) 画像検査
- 【観察・検査項目】
- CT、PET：実施日、「Revised Response Criteria for malignant Lymphoma 2007」に従い、評価する。
- 【観察・検査時期】
- スクリーニング時（研究薬投与開始前 28 日以内に実施している場合は、患者の承諾を得たうえで利用可能とする。）、PD と評価されるまで研究薬投与開始後 1 年は 3 ヶ月毎、その後は少なくとも 1 年に 1 回は評価する
- (4) 生存状況の確認
- 【観察・検査項目】
- 生存状況確認日
- 【観察・検査時期】
- サイクル 1~6 又は 1~9 の各投与前、終了・中止時、追跡調査時

12.6 併用薬・療法

以下の項目について調査する。

【観察・検査項目】

- 薬剤名・療法名、投与経路、研究開始日、研究終了日、併用理由

【観察・検査時期】

- 併用禁止薬又は療法を使用した場合は記録する。

12.7 試料の採取及び測定

本研究に参加する研究対象者から採取される血液及び尿は表 12-1 のとおりである。ただし、院内検査については医療機関により採取量が異なることがある。

表 12-1 採血量

検査項目	採血量	回数 (A 群/B 群)	総量 (A 群/B 群)
血液学検査	約 20 ml	8 回/11 回	約 160 ml/約 220 ml
生化学検査			
ウイルスマーカー			
免疫学的検査			

12.8 終了・中止時（最終観察時）

以下の項目について調査する。

【観察・検査項目】

- 最終投与日、中止理由、最終観察日

【観察・検査時期】

- 最終観察時または投与中止時

12.9 追跡調査

以下の項目について調査する。

【観察・検査項目】

- 生存確認日、「Revised Response Criteria for malignant Lymphoma 2007」に従い腫瘍評価及び検査実施日

【観察・検査時期】

- 追跡調査は少なくとも1年に1回は実施する。腫瘍評価については、PD と評価されるまで研究薬投与開始後1年は3ヶ月毎、その後は少なくとも1年に1回は評価する。

13. 統計学的事項

統計解析の詳細については、別途作成する「統計解析計画書」に記載する。

13.1 研究対象者の取扱い

13.1.1 研究対象者の定義

研究対象者の分類は、データベース固定前までに以下の基準に従い決定する。なお、必要に応じて医学専門家と協議の上で決定する。

- (1) 登録例
選択基準及び除外基準を確認し登録をした研究対象者
- (2) 未投与例
登録後に研究薬が1回も投与されなかった研究対象者
- (3) 不適格例
登録後に主要な登録基準（選択基準、除外基準）違反が判明した研究対象者
- (4) 重大な研究実施計画書逸脱例
誤投与、併用療法違反等、研究開始後に研究実施計画書からの逸脱が生じ、主要評価項目の結果に重大な影響を与え得る研究対象者

13.1.2 解析対象集団の定義

- (1) 有効性の最大解析対象集団（以下、FAS）
登録例のうち不適格例、未投与例、有効性評価項目について研究薬投与開始後のデータがない研究対象者を除いた研究対象者集団
- (2) 研究実施計画に適合した対象集団（以下、PPS：Per Protocol Set）
FASから重大な研究実施計画書逸脱例を除いた研究対象者集団
- (3) 安全性評価対象集団（以下、SP：Safety Population）
登録例から未投与例を除いた研究対象者集団

13.2 データベース及び症例の固定

データベース及び症例の固定は、症例検討会にて協議の上で行い、その記録を作成する。

13.3 解析方法

有効性の解析はFASを主たる解析対象集団とする。なお、別途PPSでも同様の解析を行う。安全性の解析はSPに対して実施する。

- (1) 研究対象者背景
連続データは評価項目ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、25パーセンタイル、中央値、75パーセンタイル、最大値）を算出する。カテゴリカルデータは、評価項目、区分ごとに例数及び解析対象集団（有効性及び安全性）に対する割合を算出する。

(2) 有効性評価：主要評価項目

1) 無増悪生存期間 (PFS)

割付群を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、B 群の A 群に対するハザード比の両側 95%信頼区間を算出する。その信頼区間上限値が 1.317 を下回ることを検証する。信頼区間の構成は Wald 法を用いる。

各割付群について、年次無増悪生存率等の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて両側 95%信頼区間を算出する。

(3) 有効性評価：主たる副次評価

1) 全生存期間 (OS)

割付群を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、B 群の A 群に対するハザード比の両側 95%信頼区間を算出する。信頼区間の構成は Wald 法を用いる。

各割付群について、年次無増悪生存率等の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて両側 95%信頼区間を算出する

2) 奏効率

奏効率及びその両側 95%信頼区間を割付群毎に算出する。さらに、奏効率の割付群間差とその両側 95%信頼区間も算出する。信頼区間の構成は Wald 法を用いる。

割付群間の比較に用いる検定は、カイ 2 乗検定とする。

割付群毎に、総合効果の頻度集計を行う。

(4) 安全性評価

1) 有害事象

研究薬の初回投与後に新たに発現した有害事象、又は、初回投与前から発現し、初回投与後に悪化した有害事象を TEAE (Treatment-emergent adverse event) とする。

有害事象の読み替えには、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を用い、器官分類には MedDRA の system organ class (SOC: 器官別大分類) を、有害事象名には preferred term (PT: 基本語) を用いる。TEAE・因果関係が否定できない TEAE について SOC、PT 別に発現頻度と発現率を集計する。

投与サイクル数については、投与サイクル毎に頻度集計を行う。また、投与中止例を対象に、投与サイクル毎に頻度集計を行う。

2) 投与サイクル数

投与サイクル数については、投与サイクル毎に頻度集計を行う。また、投与中止例を対象に、投与サイクル毎に頻度集計を行う。

3) 臨床検査値

臨床検査値について症例毎の推移を示す。また、サイクルごとに要約する。

4) バイタルサイン

バイタルサインについて、サイクルごとに要約する。

13.4 中間集計

本研究では中間解析は計画していない。

13.5 統計解析計画の変更

統計解析計画書において、研究計画書に記載された計画を変更する場合、その変更理由、変更が研究結果や全体に及ぼす影響、その影響の倫理的及び科学的妥当性について、研究代表医師及び、研究責任医師で慎重に検討を行う。検討の結果、変更が妥当であると判断された場合、主要評価項目及びその解析に関するあらゆる主要な変更及び変更の概要について、研究計画書に明記し、改訂を行う。統計解析計画書には、当該変更の妥当性に関する検討の方法・内容・結果に関して記録する。

変更後の統計解析計画書及び改訂後の研究計画書は、認定臨床研究審査委員会の審査を受け、意見を聴いてから変更に至る。変更に関する詳細は、総括報告書においても説明する。

14.記録（データを含む）の取扱い及び保管に関する事項

14.1 データの収集

本研究では EDC システムを用いて、本研究に必要な事項を記録する。研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、症例報告書及びその他のすべての報告書のデータが正確かつ完全であり、以下の要件を満たしていることを保証する。

- (1) Attributable : 帰属（責任）の所在が明確である
- (2) Legible : 判読・理解できる
- (3) Contemporaneous : 同時である
- (4) Original : 原本である
- (5) Accurate : 正確である

14.2 症例報告書作成（EDC システムの入力）及び保管管理

研究代表医師は、EDC 入力手順及び入力上の注意事項等を説明した「EDC 入力の手引き」を作成する。症例報告書を作成する者は、その「EDC 入力の手引き」に従い EDC システムに入力を行う。（以下、症例報告書作成：EDC システムの入力）

研究責任（分担）医師または研究協力者は、本研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究完了まで研究の進捗にあわせて随時 EDC システムの入力を行う。

なお、EDC システムの入力時には、研究対象者の個人情報とは関係のない番号（研究対象者識別コード）を割り振り、データと個人が特定できるように対応表を作成するが、その対応表は提供せず実施医療機関で保管し、研究対象者が特定可能となるような情報を含めないこととする。

14.3 記録の保管

研究責任医師は、本研究が終了した日から 5 年間、本研究に関する記録を以下の書類とともに保管する。

- (1) 研究対象者識別コードリスト、研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明及びその同意に係る文書、総括報告書その他の臨床研究法、施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書又はその写し
- (2) 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
- (3) モニタリング及び監査に関する文書
- (4) 原資料等
- (5) 本研究の実施に係る契約書（法第 32 条の規定により締結した契約に係るものを除く。）
- (6) 本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書及び作成又は入手した記録
- (7) その他、本研究を実施するために必要な文書

14.4 記録の保管期間・場所

研究責任医師及び研究分担者は、「[14.3 項 記録の保管](#)」に規定する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年間、実施医療機関内の鍵付き保管庫にて適切に保管する。

当該資料を外部業者等に委託し保管する場合は、必要時に随時資料が確認できるよう、また、規定の保管期間中は適切な条件下にて管理されるよう、契約書等にて取り決めを行うこととする。

14.5 記録の廃棄方法

本研究に係る試料・情報等を廃棄する場合は個人情報の取扱いに十分注意する。紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄する。電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

14.6 他機関への記録、試料の提供

本研究では該当なし。

14.7 記録、試料の授受に関する記録

本研究では該当なし。

15. 品質管理及び品質保証に関する事項

研究代表医師は、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証するためにモニタリング及び監査を実施する。研究代表医師は、モニタリング及び監査に係る業務を業務受託機関に委託する。

研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング及び監査に協力する。

15.1 原資料

本研究における原資料は、診療録、検査記録、同意書、薬剤処方に関する記録、その他本研究に付随する記録類等とする。

原資料中に該当する記載がなく、EDC システムに研究に従事する者により直接入力されている場合は、EDC システムの記載内容を原データとみなす。

15.2 原資料等の直接閲覧

研究責任医師及び実施医療機関の管理者は、本研究に関するモニタリング及び監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、その際には本研究に関する原資料等の全ての資料を閲覧に供することを保証する。

15.3 データマネジメント

本研究のデータクリーニングからデータ固定までの一連の手順並びに品質管理の手法は、別途作成する「データマネジメント手順書／計画書」の定めに従い実施する。

15.4 モニタリング

本研究のモニタリングは、業務受託機関へモニタリング業務を委託し、別途定める「モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。また、研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング担当者の求めに応じ、研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

モニタリング担当者は、本研究が臨床研究法、関連通知及び本研究計画書を遵守して実施されていることを確認する。

15.5 監査

監査担当者は、モニタリングとは独立して書面及び実地に調査を行い、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証する。

研究責任医師及び実施医療機関は、監査担当者の求めに応じ研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。

監査の実施体制及び実施手順については、別途「監査手順書」に定める。

16.倫理

16.1 法令・指針の遵守

本研究は、製薬企業からの資金の提供を受けて行われる臨床研究のため、臨床研究法（平成29年法律第16号）における特定臨床研究に該当する。また、ヘルシンキ宣言に規定された倫理的原則、臨床研究法、関連通知並びに本研究計画書を遵守して実施する。

研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議と承認を受ける。その後、各実施医療機関の研究責任医師がそれぞれの実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCTへの登録を完了してから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様の手順を踏んでから変更事項を施行する。各研究責任医師は、自己の実施医療機関において、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究実施期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

16.2 研究対象者の人権保護

16.2.1 個人情報の取り扱い

本研究に従事する者（外部関係者も含む）は、研究対象者の個人情報等の保護について適用される「個人情報の保護に関する法律」（平成27年9月9日法律第65号公布）及び関連通知を遵守する。また、本研究に従事する者は、偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならず、研究対象者の個人情報及びプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究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（関係者がその職を退いた後も同様とする）。

また、本研究に従事する者は、あらかじめ研究対象者から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報を取り扱ってはならない。

研究代表医師は、個人情報を取扱うに当たっては、その利用の目的をできる限り特定し、利用目的の達成に必要な範囲内において、個人情報を正確かつ最新の内容に保たなければならない。また、個人情報の漏えい、滅失又は毀損の防止その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講じ、当該措置の方法を具体的に実施規定として定める。

16.2.2 匿名化の方法

本研究の実施により得られた研究対象者に関する情報は、研究に従事する者が登録時に新たに付与する固有の番号（研究対象者識別コード）によって識別することとし、その際特定の個人の識別に繋がる情報を用いない。

研究責任医師は、研究対象者の氏名と研究対象者識別コードの対応表を作成し、実施医療機関内の施錠可能な場所で適切に保管する。

16.3 安全性・不利益への配慮

16.3.1 研究対象者に生じる利益

本研究は通常診療の範囲内において、実施されるため本研究に参加することによる利益は特にない。

16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク

本研究は通常診療の範囲内において、実施されるため本研究に参加することにより生じる負担及びリスクの増加はない。

16.3.3 遺伝子的特徴に関する研究結果の取扱い

本研究では、研究対象者の遺伝子学的特徴から得られるような検査・解析は実施しないため、該当しない。

16.4 認定臨床研究審査委員会

本研究は、以下の認定臨床研究審査委員会において審査意見業務を受ける。やむを得ない場合を除き、原則として研究実施期間全体を通して、審査意見業務を受ける委員会は変更しない。

名称：XXXXXXXX

認定番号：CRBXXXXXXXX

所在地：XX 県 XX 市 XX1-2-3

連絡先：XX-XXX-XXXX

電子メールアドレス：XXXXXX@crb.co.jp

17. 金銭の支払い及び健康被害補償

17.1 研究対象者の費用負担

本研究は通常診療部分においての研究対象者負担は本人負担とする。

17.2 健康被害補償

本臨床研究に参加している被験者は、本臨床研究の実施に起因する健康被害が生じた場合、被験者が参加している臨床研究機関に適用される各地域の規制に従って、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。また、本研究は臨床研究保険に加入し、臨床試験の実施に伴い生じた健康被害に対しては、保険約款に基づき以下を補償することとし、この点を研究対象者に説明し、理解を得ることとする。

- ・ 医療費

健康被害の治療に要した治療費のうち、健康保険等からの給付を除く自己負担額を支払う。

- ・ 医療手当

入院を必要とするような健康被害に対して医療費以外の諸手当を支払う。

- ・ 補償金

死亡または後遺障害（障害等級一級および二級）に対して補償金を支払う。

18.法令に基づく報告及び共有に関する取り決め

18.1 研究計画書の遵守及び変更

18.1.1 研究計画書の遵守

研究責任（分担）医師は、研究対象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以外を除いて、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

18.1.2 研究計画書の変更・改訂

研究代表医師は、本研究開始後に、研究計画書や説明文書・同意文書の変更・改訂を行う場合、あらかじめ変更・改訂の内容を認定臨床研究審査委員会に報告し承認を得た上で、各研究責任医師に通知する。研究責任医師は、実施医療機関の管理者にその旨を報告し、実施医療機関の管理者の許可を得るまでは、変更した研究計画による研究の実施及び変更した内容の説明は行わない。

18.2 定期報告事項及び時期

研究代表医師は、原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、本研究の実施状況（以下の事項）について実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。

- (1) 本研究に参加した研究対象者数
- (2) 本研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過
- (3) 本研究に係る不適合の発生状況及びその後の対応
- (4) 本研究の安全性及び科学的妥当性についての評価
- (5) 本研究に対する利益相反管理に関する事項

18.3 不適合報告

研究責任医師は、本研究が臨床研究法（施行規則及び関連通知を含む）又は研究計画書に適合していない状態（以下、不適合）であると知った時は、速やかに実施医療機関の管理者及び研究代表医師に報告する。研究分担医師が不適合であると知った時は、速やかに研究責任医師に報告する。

研究代表医師は、不適合のうち特に重大なものが判明した場合には、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、他の共同研究機関の研究責任医師に情報提供する。また、再発防止策を講じ各研究責任医師に周知し、再発防止の徹底を図る。

18.4 厚生労働大臣への報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヶ月以内に、本研究の実施状況（以下の事項）について、厚生労働大臣に報告する。

- (1) 実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称

-
- (2) 認定臨床研究審査委員会による本研究の継続の適否
 - (3) 本研究に参加した研究対象者数

18.5 公表に関する取決め

18.5.1 研究計画の登録

研究代表医師は、本研究実施計画を厚生労働大臣に届出した後、厚生労働省が構築した臨床試験登録データベース jRCT（Japan Registry of Clinical Trials）に本研究の実施計画を登録し、公表する。登録情報は、研究の進捗状況に応じて適宜更新する。

18.5.2 研究結果の公表

研究責任医師は、臨床研究法及び関連通知で定められた期間内に、主要評価項目報告書、総括報告書及びその概要を作成し、実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を公表する。

研究責任医師は研究が終了した場合は、遅延なく、研究対象者及びその関係者の人権並びに研究に従事する者及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じ、研究代表者と合意の上で当該研究の結果を医学雑誌又は学会等で公表する。公表の際には研究対象者の秘密を保全する。

18.5.3 研究対象者に対する開示

実施医療機関の管理者は、研究対象者より研究対象者等に係る個人情報について開示を求められた場合は、速やかに対応する。

19.中止と終了

19.1 研究薬の投与中止

研究対象者が下記の項目に該当する場合、研究責任（分担）医師は速やかに当該研究対象者への研究薬の投与を中止するが、研究実施計画書で規定する診察、検査及び追跡調査等を実施し、研究への参加を継続する。

研究対象者が研究実施期間中に来院しなくなった場合、研究に従事する者は可能な限り電話等で研究対象者と連絡を取り来院を要請する。その際、研究対象者の来院が困難な場合は、口頭で健康状態の確認を行う。有害事象が発現した場合、「[11項 有害事象](#)」に従う。各研究対象者の投与中止日及び投与中止理由をEDCシステムに入力する。なお投与中止日は、研究責任（分担）医師が研究薬の投与を中止すると判断した日とする。

- (1) 研究対象者より中止の申し出があった場合
- (2) 研究対象者より治療の変更・中止の申し出があった場合
- (3) 有害事象が認められ、研究薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
- (4) 死亡または死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合
- (5) 原疾患の増悪の場合
- (6) 研究対象者が妊娠していることが判明した場合
- (7) 選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した場合
- (8) 研究対象者が来院しなくなった場合
- (9) その他、研究責任（分担）医師が不相当と判断した場合

【設定根拠】

- (1)~(2)(5)：倫理的配慮の観点から設定した。
- (3)(4)(6)：安全性の観点から設定した。
- (7)(9)：有効性及び安全性の観点から設定した。
- (8)：研究継続が困難になると判断したために設定した。

19.2 研究対象者の参加中止

研究対象者が同意を撤回した場合、研究を中止しなければならない。研究責任（分担）医師は速やかに当該研究対象者への研究を中止し、研究対象者に対して適切な対応を行う。また、中止時点で認められた異常を追跡調査するとともに、研究対象者の協力が得られる限り、規定する診察、検査を実施して研究対象者の安全確保に努める。なお中止時に行う検査については、全ての検査を行う必要はなく、研究対象者の自由意思に基づき実施する。

研究対象者が研究薬の投与又は画像検査の中止を希望する場合であっても、本研究の非侵襲的な追跡調査に対する同意は継続することができる。同意が得られた研究対象者については、死亡又は研究終了時まで生存を確認する。

19.3 研究全体の中止・中断

研究代表医師は、次に掲げる状況等が発生した場合には、研究全体の中止・中断を検討し、中止・中断を決定した場合はその理由とともに各研究責任医師に速やかに文書で通知する。また、認定臨床研究審査委員会および厚生労働大臣に研究全体を中止・中断する旨を規定の様式にて届ける。

研究責任医師は、実施医療機関の管理者及び参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者に対しては安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実、又は損なう恐れのある情報であり研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合。
- (2) 研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実、もしくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合。
- (3) 当該研究により、期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた、もしくは十分な成果が得られないと考えられる情報を得た場合。
- (4) 研究薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られ、その情報により研究全体を継続出来ないと判断された時。

なお、実施医療機関（研究に従事する者を含む）が臨床研究法、本研究計画書又は契約書に重大な違反を犯したことが判明した場合、又は適正な研究の実施ができなくなった場合、当該実施医療機関は研究代表医師から研究の中止・中断を求められることがある。

また、実施医療機関で生じた以下の事由等により中止・中断した場合は、研究責任医師は参加中の研究対象者に速やかにその旨を通知し、研究対象者の安全性を確認するための検査や適切な処置を実施する。

- (1) 認定臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合
- (2) 認定臨床研究審査委員会により、研究計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された場合

19.4 研究の終了

以下の事項が全て完了した時点を研究終了とする。

- (1) 研究への研究対象者の登録終了と観察期間の終了
- (2) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の作成
- (3) 主要評価項目報告書の厚生労働大臣への提出
- (4) 総括報告書の概要、研究計画書、統計解析計画書の厚生労働大臣への提出
- (5) 主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の各実施医療機関の管理者への提出
- (6) jRCT への研究結果の概要の登録
- (7) 研究結果を公表した旨を各実施医療機関の管理者へ報告

19.5 研究終了後の対応

本研究が終了した後は、研究対象者の病状を観察しながらもっとも適切と考える医療を提供する。

20.利益相反に関する事項

20.1 資金提供者

本研究は、×製薬株式会社から本研究の実施に必要な資金の提供を受けて実施する特定臨床研究である。×製薬株式会社は、研究の管理・運営、データマネジメント、統計解析及び監査の実施には直接関与しない。

20.2 利益相反の管理

研究代表医師は、本研究の実施に先立ち、全ての実施医療機関の研究責任（分担）医師を対象として、関連する企業との利益相反の有無について調査を行い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を作成する。これらの資料を認定臨床研究審査委員会に提出し、審査、承認を得るほか、本研究実施期間を通じて継続的に利益相反の確認を行い、適切に管理する。

20.3 知的財産権

本研究から特許権、またそれを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施する実施医療機関の研究に従事する者や研究対象者になく、×製薬株式会社に帰属する。

21. 参考資料及び文献

- 1) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス
- 2) 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版
- 3) Cheson BD, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 ; 25 (5) : 579-86.
- 4) 添付文書：トレアキシ点滴静注用 25 mg/100 mg
- 5) インタビューフォーム：トレアキシ点滴静注用 25mg/100mg
- 6) トレアキシ点滴静注用 100 mg 特定使用成績調査（長期観察調査）
- 7) 添付文書：リツキサン注 10 mg/ml
- 8) インタビューフォーム：リツキサン注 10 mg/ml

患者さんへ

「未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する

抗 CD20 抗体療法＋化学療法

[Y-O1＋X-O1 vs Y-O1＋低用量 X-O1]の比較試験」

への参加について

この冊子は、上記標題の臨床研究について説明したものです。この説明文書をよくお読みになって、この研究にご参加いただけるかどうか、ご検討ください。

版番号：1 版

作成日：2019 年 11 月 7 日

目次

1.	臨床研究について	4
2.	臨床研究への参加同意と撤回について	5
3.	あなたの病気について	6
4.	使用する薬剤（研究薬）について	6
5.	研究の目的について	7
6.	予想される利益および不利益について	7
6.1.	予想される利益について	7
6.2.	予想される負担および不利益について	8
6.3.	予想される副作用	8
7.	研究に参加しない場合の他の治療法について	11
8.	研究の方法について	11
8.1.	研究の実施・参加期間及び参加される患者さんの人数	11
8.2.	対象候補患者さんの選出	11
8.3.	説明と同意	12
8.4.	適格性確認	12
(1)	参加できる基準	12
(2)	参加できない基準	12
8.5.	登録	13
8.6.	治療方法	13
8.7.	スケジュール	14
8.8.	調査・観察・検査項目	15
8.9.	併用薬・併用療法の制限	16
9.	あなたに守っていただきたいこと	17
10.	健康被害が発生した場合について	18
11.	研究に関する新たな情報が得られた場合について	18
12.	研究を中止する場合について	18
13.	費用負担について	20
13.1.	ご負担いただく費用について	20
13.2.	負担軽減費のお支払いについて	20
14.	試料・記録・情報について	20
14.1.	研究に関する情報の公開について	20
14.2.	研究に関する試料・情報・記録の閲覧について	20
14.3.	個人情報の保護について	21
14.4.	試料・記録・情報の取扱いについて	21
15.	利益相反・研究の資金源について	22

16. 知的財産権の帰属について	22
17. 研究に関する窓口	23
17.1. この研究の実施体制について	23
17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先	24
17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口	24

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断方法や治療方法は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんのご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。この研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会にんていりんしょうけんきゅうしんさいいんかいで厳密な審査を受け、承認を受けています。また、この研究は、本院の病院長の許可を受け、厚生労働大臣に実施計画を提出して実施するものです。

なお、この研究は、製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験ちけん、いわゆる「治験」ではありません。

【認定臨床研究審査委員会について】

この臨床研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会にんていりんしょうけんきゅうしんさいいんかいで、研究計画が倫理的、科学的に適切なものであるかどうか審査され、承認を受けています。

名 称：〇〇大学認定臨床研究審査委員会

設置者：

所在地：

電話番号：

2. 臨床研究への参加同意と撤回について

この研究についての説明をお聞きになり、内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由な意思でこの研究に参加するかどうかをお決めください。ご参加いただける場合は、同意文書にご署名のうえ、研究担当医師にお渡してください。

また、あなたがこの研究への参加に同意した場合であっても、いつでも研究薬の投与を中止したり、研究への参加を中止したりすることができます。

研究薬の投与を中止した場合や研究への参加を途中で中止した場合でも、あなたの今後の治療に不利益が生じることはありません。この研究に参加しない場合でも、研究薬以外の薬剤を使用した治療等、研究担当医師があなたの病状に合わせて最善の治療を行います。

研究への参加を途中で取りやめた場合、同意を撤回された後もこの研究で得たあなたの情報等を使うことについてあなたの同意が得られない場合は、全ての情報等は廃棄いたします。



3. あなたの病気について

あなたの病気は「悪性リンパ腫」といい、血液細胞に由来するがんの一つで、白血球の中のリンパ球から発生した悪性腫瘍です。首や腋（わき）の下、足の付け根などリンパ節の多いところに、通常は痛みのないしこりとしてあらわれます。持続的に増大して縮小せずに病状が進むと、このしこりや腫れは全身に広がり、進行するに従って全身的な症状がみられるようになります。

悪性リンパ腫は、がん細胞の形態や性質によって 70 種類以上に細かく分類されていますが、大きくはホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫の 2 つに分類され、日本において多くは非ホジキンリンパ腫です。非ホジキンリンパ腫は、年単位で緩やかに進行する低悪性度リンパ腫、週から月単位で進行する中悪性度リンパ腫、日から週単位で急速に進行する高悪性度リンパ腫に分類されます。

あなたの腫瘍の細胞を詳しく調べたところ、「低悪性度 B 細胞」リンパ腫で、CT・PET・骨髄検査などで複数の病変が確認され、「進行期」であるといえます。

4. 使用する薬剤（研究薬）について

研究薬 X-01 は、細胞障害薬という種類の薬です。その種類の中で「アルキル化剤」と呼ばれるグループに属し、アルキル基を持つ化学物質を含んでいます。がん細胞が増殖する際、DNA の複製が行われますが、X-01 はその DNA に強力に結合し、細胞分裂を止め死滅させることにより、がん細胞の増殖を抑えます。

研究薬 Y-01 は、ヒトとマウスの遺伝子組換え技術を用いて作成されたもので、がん化した B 細胞（B リンパ球）と特定の成熟段階にある正常 B 細胞（B リンパ球）の表面にだけ存在している CD20 というタンパク質に Y-01 が選択的に結合することにより、がん化した B 細胞（B リンパ球）の増殖を抑えます。

5. 研究の目的について

これまであなたと同じ病気と診断された患者さんに対して、抗がん剤による治療法、造血幹細胞移植、放射線療法などの治療法が国内外で試みられてきましたが、これらの治療法の中で、患者さんの生存期間を延長する上で最善の治療法は明らかではありませんでした。

「低悪性度 B 細胞」リンパ腫に対して行われる最も標準的な抗がん剤治療の一つは、X-01 と Y-01 を 4 週間隔で最大 6 サイクル投与する併用療法です。治療成績が良好なことから、初回治療で使用されています。しかし、X-01 を使用した患者さんを対象に調査した結果、X-01 の標準量である 90 mg/m²にて投与開始した場合、副作用により 6 サイクルまで投与できず中止となる患者さんも多いことがわかりました。

この研究では、あなたのような「進行期低悪性度 B 細胞」リンパ腫をもつ患者さんに対して、X-01 標準量で標準期間にて治療する「Y-01 と X-01 を 4 週間隔で最大 6 サイクル投与する治療法」と、X-01 低用量で標準期間より長い期間にて治療する「Y-01 と低用量 X-01 を 4 週間隔で最大 9 サイクル投与する治療法」を比較し、どちらがより高い効果が得られるかや長い生存期間が得られるか、また、対象となる患者さんに安全でかつ、生命にとってよりよい効果を及ぼすかを検討することを目的として考案されたのが、本試験です。2019 年 ●●月から 2030 年 12 月まで計 330 人の患者さんに参加いただく予定です。

今回は、「進行期低悪性度 B 細胞性リンパ腫」に対して行った治療の長期的な効果、および安全性を調べるのが目的です。

6. 予想される利益および不利益について

6.1. 予想される利益について

この研究は、通常診療のもとに実施されるため、本研究に参加することにより得られる利益は特にありません。この研究に同意いただけても、これまで通り治療を受けられます。

6.2. 予想される負担および不利益について

この研究は、通常診療のもとに実施されるため、本研究に参加することにより生じる負担や不利益が増えることはありません。

6.3. 予想される副作用

この研究で使われる研究薬は、治験の時の結果から以下の副作用が起こる可能性があることが報告されています。

(1) X-01 の重大な副作用（Y-01 との併用以外の副作用も含む）

- こつすいよくせい 骨髄抑制（発熱、寒気、喉が痛む、口の中に白い斑点ができる、手足に赤い点または赤いあざができる、出血しやすい、水のような下痢、腹痛、口内炎、だるさ、動悸や息切れを感じることもある）
- 感染症（かぜのような症状、だるさ、発熱、嘔吐がみられることがある）
- かんしつせいはいしつかん 間質性肺疾患（階段を上ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しくなる、からせき 空咳が出る、発熱がみられることがある）
- しゅようほうかいししょうこうぐん 腫瘍崩壊症候群（尿量が減る、脇腹の痛み、血尿がみられることがある）
- 重篤な皮膚症状（なおりにくい皮膚病がみられることがある）
- ショック、アナフィラキシー様症状（皮膚の痒み、じんましん 蕁麻疹、声のかすれ、くしゃみ、喉の痒み、目と口唇のまわりの腫れ、息苦しさ、どうき 動悸、ほてり、意識の混濁がみられることがある）

(2) Y-01 の重大な副作用（X-01 との併用以外の副作用も含む）

- アナフィラキシー様症状（皮膚の痒み、じんましん 蕁麻疹、声のかすれ、くしゃみ、喉の痒み、目と口唇のまわりの腫れ、息苦しさ、どうき 動悸、ほてり、意識の混濁がみられることがある）
- 肺障害（発熱、咳、痰が出る、息苦しさがみられることがある）
- 心障害（発熱、だるさ、むくみ、息苦しい、息切れ、胸の痛み、動悸、立ちくらみ、めまい、脈がとぶ、脈が遅くなる、吐き気、嘔吐、食欲低下、判断力の低下、意識の低下がみられることがある）
- 低血圧（だるさ、ふらつき、立ちくらみ、力が入らない、めまい、頭が重

い、頭痛がみられることがある)

- 血管浮腫（急に唇・まぶた・舌・口の中・顔・首が大きく腫れる、喉のつまり、息苦しい、話しづらさがみられることがある）
- 低酸素血症（脱力感、頭が重い、めまい、息苦しさが見られることがある）
- 気管支痙攣（息苦しい、息切れ、咳が見られることがある）
- 肺炎（発熱、悪寒、咳、痰が出る、息切れが見られることがある）
- 間質性肺炎（階段を上ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しくなる、空咳、発熱が見られることがある）
- アレルギー性肺炎（息苦しい、咳、息切れが見られることがある）
- 閉塞性細気管支炎（息苦しい、咳が見られることがある）
- 肺浸潤（体重が減る、発熱、咳、痰が出る、息苦しい、食欲不振が見られることがある）
- 急性呼吸促迫症候群（息が苦しい、咳・痰が出る、呼吸や脈が速くなる
ことがある）
- 心筋梗塞（息苦しい、胸の痛み、冷や汗が出る
ことがある）
- 心室細動（めまい、目の前が暗くなる、胸の不快感、動悸、胸の痛みが
みられる
ことがある）
- 心原性ショック（立ちくらみ、意識がはっきりしたりわからなくなったり
する、めまいが見られる
ことがある）
- 腫瘍崩壊症候群（尿量が減る、脇腹の痛み、血尿が見られる
ことがある）
- B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎（だるさ、発熱、皮膚や白目が黄色く
なる、食欲不振、吐き気、嘔吐、腹痛、発疹、痒み、意識低下、判断力の
低下が見られる
ことがある）
- 肝炎の増悪、肝機能障害（だるさ、発熱、皮膚や白目が黄色くなる、食
欲がなくなる、吐き気、嘔吐、腹痛、発疹、痒みが見られる
ことがある）
- 黄疸（白目が黄色くなる、皮膚が黄色くなる、尿が褐色になる
ことがある）
- 皮膚粘膜症状、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎（だるさ、
発熱、まぶた 瞼や眼の充血、結膜のただれ、唇や口内のただれ、食欲不振、赤い
発疹、中央にむくみを伴った赤い斑点、陰部の痛み、関節の痛み、全身の

赤い斑点と水疱、全身の激しい痒み、紅～紫色のややもり上がった平らな発疹がみられることがある)

- 皮膚粘膜眼症候群（発熱、目の充血、めやに、^{まぶた}瞼の腫れ、目が開けづらい、唇や陰部のただれ、排尿・排便時の痛み、のどの痛み、皮膚の広い範囲が赤くなる、などがみられ、これらの症状が持続したり、急激に悪くなったりすることがある)
- 中毒性表皮壊死融解症（発熱、目の充血、唇のただれ、のどの痛み、皮膚の広い範囲が赤くなる、がみられ、その症状が持続したり、急激に悪くなったりすることがある)
- 汎血球減少（あおあざがでしやすい、歯ぐきや鼻の粘膜からの出血、発熱、喉の痛み、疲労感、動悸、息切れ、気分が悪くなりくらっとする、尿が赤い、寒気がみられることがある)
- 白血球減少、好中球減少、無顆粒球症（突然の高熱、寒気、喉の痛みがみられることがある)
- 血小板減少（手足に点状出血、あおあざがでしやすい、出血しやすいことがある)
- 感染症（風邪のような症状、だるさ、発熱、嘔吐がみられることがある)
- 進行性多巣性白質脳症（^{しんこうせいいたそうせいはいくつのおうしょう}頭痛、ぼんやりする、考えがまとまらない、ものが見えにくい、痙攣がみられることがある)
- 腎障害（尿量が少なくなる、体がだるい、むくむがみられることがある)
- 消化管穿孔（^{せんこう}吐き気、嘔吐、激しい腹痛がみられることがある)
- 消化管閉塞（^{へいそく}お腹がはる、著しい便秘、腹痛、吐き気、嘔吐がみられることがある)
- 低血下降（脱力感、立ちくらみ、めまいがみられることがある)
- 脳神経症状（頭痛、ぼんやりする、考えがまとまらない、ものが見えにくい、痙攣がみられることがある)

(3) Y-O1 と X-O1 を併用した時の主な副作用

主な自覚症状 [30%以上] は悪心^{おしん}66.7% (46 例)、便秘 62.3% (43 例)、倦怠感^{けんたいかん}（だるさ）53.6% (37 例)、食欲不振 43.5% (30 例)、注入に伴う反

応（投与中または投与直後の発熱、寒気、頭痛、発疹、嘔吐、息切れ、血圧低下など）40.6%（28例）、発疹 39.1%（27例）、貧血 34.8%（24例）、しょうみゃくえん静脈炎（静脈の炎症による痛み、発赤、腫れなど）34.8%（24例）等でした。また、主な臨床検査値異常 [30%以上] は、白血球数減少 100%（69例）、リンパ球数減少 97.1%（67例）、好中球数減少 94.2%（65例）、CD4 リンパ球減少 92.8%（64例）、血小板数減少 55.1%（38例）、低 γ グロブリン血症 52.2%（36例）、AST（GOT）上昇 31.9%（22例）、LDH 増加 30.4%（21例）でした。

その他にも、知られていない副作用が起こる可能性もあります。研究期間中、副作用などあなたに良くない症状が現れていないか注意深く観察していきます。あなたに良くない症状が現れた場合は適切な治療を行いますので、いつもと違うと感じる事がありましたらすぐに研究担当医師へお伝えください。

7. 研究に参加しない場合の他の治療法について

研究に参加しない場合、あなたにとって最適な治療を行います。リツキシマブといくつかの抗がん剤を組合せた多剤併用療法などが行われます。

8. 研究の方法について

8.1. 研究の実施・参加期間及び参加される患者さんの人数

この研究への参加予定期間は、追跡期間を含め同意をいただいた日から約 5 年～10 年間です。研究薬の投与期間は最大約 6 ヶ月～9 ヶ月です。

この研究は、厚生労働省による本研究の公表日から 2030 年 12 月 31 日まで実施されます。（募集期間：2025 年 12 月 31 日まで）

この研究では、日本国内の 15 の医療機関で計 330 名の患者さんに、ご参加いただく予定です。

8.2. 対象候補患者さんの選出

研究担当医師が、日常診療の情報に基づき対象候補となる患者さんを選出し

ます。

8.3.説明と同意

研究担当医師等が、この説明文書を用いて対象候補の患者さんに対してこの研究の説明を行い、同意文書を用いて研究の参加に対する自由意思による同意を患者さん本人から取得します。

8.4.適格性確認

研究担当医師が、この研究の参加に対する同意を得られた患者さんに対して、この研究に参加することに対する適格性を、後述の『8.7.スケジュール』及び『8.8.調査・観察・検査項目』に示すような検査や調査によって確認します。なお、この研究に参加いただけるのは、以下の条件に当てはまる方（もしくは患者さん）です。

(1) 参加できる基準

- ① 低悪性度 B 細胞性リンパ腫と診断された方
- ② 過去にこの病気の治療を受けていない方
- ③ 同意取得時の年齢が 20 歳以上 79 歳以下の方
- ④ 本研究の参加に関して文書で同意の得られた方

(2) 参加できない基準

以下のいずれかに当てはまる場合は、この研究に参加いただけないことがありますので、ご了承ください。

- ① 研究薬投与 14 日以内に、輸血などの治療を受けた方
- ② 重篤な合併症のある方
- ③ 過去 3 年以内に他の悪性腫瘍にかかった方
- ④ 過去に抗がん剤の治療を受けた方
- ⑤ 妊婦又は妊娠している可能性のある方
- ⑥ 他の医薬品、医療機器の治験又は研究に現在参加している方
- ⑦ その他、研究担当医師が不適當であると判断した方

この他、参加いただくためにはいくつかの基準があります。あなたの治療歴や現在の病状、服薬中のお薬などを研究担当医師が確認し、この研究への参加が可能かを総合的に判断します。

8.5.登録

この研究では、研究薬 Y-01 と X-01 の併用療法の効き目を科学的に評価するために、2つのグループ（A 群：Y-01+X-01 群、B 群：Y-01+低用量 X-01 群）による比較試験を行います。

どの群になるかは、あなたも担当医師も選ぶことができません。その確率は2分の1です。

個人情報を守るため、患者さんごとに番号（識別番号）を割り当てて、情報を取り扱う際にはこの番号を用い、個人が特定できる情報は使用しません。あなたとこの識別番号とを結びつけるため対応表を作成します。この対応表は院内で保管し、院外へ持ち出す事はありません。個人情報の保護については、後述の『14.3 個人情報の保護について』も併せて御確認ください。

8.6.治療方法

研究担当医師は、X 製薬株式会社が製造販売している X-01 と Y 製薬株式会社が製造販売している Y-01 を併用して、A 群の方は約 6 ヶ月、B 群の方は約 9 ヶ月間あなたの治療を継続します。この研究は通常診療内で行う研究であり、使用する研究薬は、通常診療時と同様の方法で処方します。

【A 群の方】 1 サイクル 28 日間として最大 6 サイクル継続します。

X-01：1 回 90mg/m²を 1 日目、2 日目に静脈投与します。

Y-01：1 回 375mg/m²を 1 日目に静脈投与します。

【B 群】 1 サイクル 28 日間として最大 9 サイクル継続します。

X-01：1 回 60mg/m²を 1 日目、2 日目に静脈投与します。

Y-01：1 回 375mg/m²を 1 日目に静脈投与します。

なお、1 回に投与する量は研究担当医師が判断し、適宜減量します。

この研究薬は、「低悪性度 B 細胞性リンパ腫」の患者さんに対して、通常診療で使用されています。厚生労働省が定めた保険適応内で使用いたします。

8.8.調査・観察・検査項目

(1) 患者さんの背景情報・問診

患者さんの背景情報（身長、前治療）をスクリーニング時、問診（体重、併用薬、体温・血圧・脈拍などのバイタルサイン、身体所見、あなたの病気の詳細情報）をスクリーニング時、サイクル 1～6 又は 1～9 の各投与前、研究終了時に調査します。

(2) 血液学的検査、血液生化学的検査

スクリーニング時、サイクル 1～6 又は 1～9 の各投与前、研究終了時に以下の検査項目を測定します。

<血液検査>

- ・ 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画
- ・ 総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、LDH、アルカリホスファターゼ（ALP）、 γ -GTP、グルコース、Na、K、Cl、Ca、P、Mg、血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）、CRP

(3) 尿検査

スクリーニング時、サイクル 1～6 又は 1～9 の各投与前、研究終了時に以下の検査項目を測定します。

- ・ 尿潜血、尿糖、ウロビリノーゲン

(4) ウイルスマーカー

スクリーニング時、サイクル 1～6 又は 1～9 の各投与前、研究終了時に以下の検査項目を測定します。

- ・ HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV 抗体、HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性の場合には HBV-DNA 量

(5) 免疫学的検査

スクリーニング時、サイクル 1～6 又は 1～9 の各投与前、研究終了時に以下の検査項目を測定します。

- ・ CD4 リンパ球数、血清免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA）、 β 2-マイク

ログロブリン

(6) 妊娠検査

スクリーニング時に閉経前もしくは最終月経後 12 か月未満の女性の方は妊娠検査をします。

(7) 心電図検査

スクリーニング時に心電図検査を行います。

(8) 骨髄検査

必要に応じてスクリーニング時、研究終了時に骨髄検査を行います。

(9) 画像検査

スクリーニング時、研究薬投与開始後 1 年は 3 ヶ月毎、その後は少なくとも 1 年に 1 回、がんの進行が確認されるまで以下の検査を行います。

- ・ CT、PET

8.9.併用薬・併用療法の制限

研究薬投与期間中は、以下の薬剤及び療法の併用を禁止します。

- (1) 研究薬以外の抗腫瘍効果のある薬剤
- (2) 放射線療法
- (3) 未承認の薬剤
- (4) 副腎皮質ホルモン剤（抗腫瘍効果を目的とした使用場合のみ）

9. あなたに守っていただきたいこと

研究期間中は研究担当医師の指示に従い、以下の項目を守ってください。

(1) 来院スケジュールについて

決められた来院日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。

(2) 研究中に禁止されている薬や治療について

『8.9 併用薬・併用療法の制限』にある、薬および治療は研究薬の効果や安全性に影響を及ぼす可能性があります。研究参加期間中は、ご自身の判断で使用しないようしてください。また、他の診療科や病院で処方された薬は、必ず使用前に担当医師または相談窓口にご連絡ください。

(3) 症状の悪化や新たな症状の出現について

いつもと違う症状があればすぐに研究担当医師へお伝えください。

(4) 避妊について

男性および妊娠可能な患者さんは、担当医師と相談の上、研究期間中は確実に避妊^{*}してください。あなた又はあなたのパートナーが妊娠した可能性がある場合は速やかに担当医師にお知らせ下さい。

(※性行為をしないことが唯一の確実な避妊方法です。避妊処置としては、子宮内避妊器具・経口避妊薬が信頼性の高い方法です。これらが不可能な場合、男性用コンドームを正しく使用するという方法があります。)

(5) 他科や他院での受診について

研究期間中に他の医師の診察や他の医療機関を受診される場合は、この研究に参加している旨をお伝えください。また、お薬が追加、変更した場合には、研究担当医師にご連絡ください。

(6) 連絡先の変更について

引越しなどで住所や電話などの連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師にお知らせください。

10. 健康被害が発生した場合について

本研究に参加したことにより、障害または病気など何らかの健康被害が発生した場合には、当院および研究担当医師は責任をもって適切な治療を行います。ただし、この研究は既に市販されている薬剤を国に認められている使い方を使用しますので、薬剤による健康被害が発生した場合の治療も、通常診療下と同様にあなたの健康保険を用いてお支払いいただくこととなります。

なお、本研究は、臨床研究保険に加入し、本研究に参加したことにより、重篤な健康被害が生じた場合においては、医療費、医療手当、補償金をお支払いする場合があります。

もし、心身に何らかの異常を感じた場合には、研究担当医師または問い合わせ窓口（『17 研究に関する窓口』）に申し出てください。

11. 研究に関する新たな情報が得られた場合について

研究期間中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。続けてこの研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思でお決めください。

12. 研究を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、以下のいずれかに該当する場合は、あなたの研究薬の投与を中止します。

- あなたがこの研究薬の中止を希望された場合
- 副作用などで研究薬の投与の継続が不可能な場合
- がんが進行した場合
- 女性患者さんで妊娠が判明した場合
- あなたがこの研究の参加条件に合わないことがわかった場合
- 規定された日に来院できないなど、この研究への参加が不可能となった場合
- その他、研究担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

また、あなたが以下の項目にあてはまる場合は、研究担当医師はあなたの研究を中止します。

- あなたがこの研究への参加の中止を希望された場合
- この研究全体が中止となった場合

以上の項目を含め、あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止後も研究担当医師が最善の治療を提供します。

13. 費用負担について

13.1. ご負担いただく費用について

この研究では、通常の診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくこととなります。

13.2. 負担軽減費のお支払いについて

この研究に参加いただいても謝礼はありません。

14. 試料・記録・情報について

14.1. 研究に関する情報の公開について

この研究の実施計画、進捗状況は、厚生労働省のデータベースである jRCT (以下に Web サイトの URL をお示しします) に登録されていますので、誰でも、何時でも閲覧することができます。このデータベースは、臨床研究の計画だけでなく、臨床研究終了後の結果についても公表されます。なお、公表される内容にあなたや、他の患者さんの個人情報は一切含まれません。

<臨床研究実施計画・研究概要公開システム>

jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) : <http://jrct.niph.go.jp/>

14.2. 研究に関する試料・情報・記録の閲覧について

この研究に関して、研究計画や関係する情報をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となること以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も研究担当医師 (『17 研究に関する窓口』) をご参照ください) にお申し出ください。

また、この研究のために行った検査のうち、あなたの診療に直接関係するものは、通常の診療と同様に検査結果を研究担当医師がご説明します。その他の診療に直接関係がない検査結果はお知らせいたしません。ご希望がありましたらご説明いたしますので、研究担当医師にお申し出ください。

14.3. 個人情報保護について

この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究の関係者（業務を受託している会社、病院の研究スタッフ、認定臨床研究審査委員会、厚生労働省の担当者）があなたの医療記録を直接見るがありますが、守秘義務、個人情報保護法に基づき実施するため、あなたのプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたであると特定されることはありません。

この研究の結果が学会や医学雑誌に発表されることがあります。その場合でも、あなたの個人情報が公表されることはありません。

なお、同意文書にご署名された場合は、上記の内容にも同意したことになりますので、同意される場合にはこの点も含めてお考えください。

14.4. 試料・記録・情報の取扱いについて

(1) 試料の保管と廃棄の方法

血液検体などの試料は、研究で必要な検査を行った後、院内の手順に従って適切に廃棄しますので、長期間の保管は行いません。

(2) 記録・情報の保管、廃棄

この研究で得られた記録や情報は、病院内で最低でも研究終了後 5 年間保管します。記録、情報を廃棄する際には、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮して廃棄します。なお、同意撤回された患者さんの情報は同意撤回後すぐに廃棄します。

(3) 他の医療機関との記録・情報の共有について

この研究は外部の医療機関と共同で行いますので、あなたのデータを外部の医療機関と共有します。ただし、個人と研究用 ID を照合する対応表は、あなたが受診している医療機関のみが保有するので、外部の医療機関があなた個人を特定することはできません。

(4) 他の研究への記録・情報の利用について

この研究で得られた記録や情報は、この研究以外では使用しません。

15. 利益相反・研究の資金源について

利益相反とは、外部との経済的な利害関係等によって、研究データの改ざん、特定企業の優遇など研究が公正かつ適切に行われていないと第三者から懸念されかねない事態のことを指します。

この研究は、X製薬株式会社より資金提供を受けておりますが、X製薬株式会社の利益を優先させて、あなたの治療方針を変更したり、研究の公正さを損なうことはありません。この研究を行う研究担当医師は、この研究の実施に先立ち、個人の収益等、この研究の利益相反に関する状況について本病院の長に報告し、透明性を確保しています。また、この研究を行うことについては、本病院等の認定臨床研究審査委員会に申請し、倫理的に問題がなく、公正な研究を行うことができると判断を受けたうえで実施しています。

16. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、特許権などの知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は患者さんには帰属しません。

17. 研究に関する窓口

17.1. この研究の実施体制について

この研究は AB 大学病院 血液腫瘍科で行います。

【実施研究機関】

AB 大学病院

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【研究責任医師】

氏名：山田 太郎

職名：教授

部署：AB 大学病院 血液腫瘍科

【共同研究機関】

CD 病院

住所：東京都中央区〇〇1-1-1

電話：03-XXXX-XXXX

【共同研究機関の研究責任医師】

氏名：鈴木 一郎

職名：部長

部署：CD 病院 血液腫瘍科

17.2. 研究に関するお問い合わせ先・連絡先

この研究について、何か聞きたいことや分からないこと、心配なことがありましたら、遠慮なく以下の担当者へご連絡ください。

【研究担当医師】

氏名：佐藤 二郎
職名：准教授
部署：AB 大学病院 血液腫瘍科
住所：東京都新宿区〇〇1-1-1
電話：03-XXXX-XXXX

【研究協力者】

氏名：加藤 花子
職名：研究コーディネーター
部署：臨床研究センター
住所：東京都新宿区〇〇1-1-1
電話：03-XXXX-XXXX

17.3. ご意見、苦情に関する相談窓口

AB 大学病院では、患者さんとそのご家族を対象とした相談窓口を設置しております。（診療・臨床研究の内容に関するものは除く）

住所：東京都新宿区〇〇1-1-1
電話：03-XXXX-XXXX
受付時間：月～金 9：00～17：00（病院の指定する休日除く）
夜間・休日連絡先：03-XXXX-XXXX

患者さん保存用

同意文書

AB 大学病院

血液腫瘍科長 山田 太郎 殿

私は、未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法＋化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量X-01]の比較試験について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

【患者さんの署名欄】

同意日： 年 月 日 氏名（署名）： _____

【研究担当医師の署名欄】

説明日： 年 月 日 医師署名： _____

医療機関保存用

同意文書

AB 大学病院

血液腫瘍科長 山田 太郎 殿

私は、未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法＋化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量X-01]の比較試験について、説明文書を受け取り、その内容について十分な説明を受けました。この研究の内容を十分に理解しましたので、今回の研究に参加することに同意いたします。なお、いつでもこの研究への参加を取りやめることができることも確認いたしました。

【患者さんの署名欄】

同意日： 年 月 日 氏名（署名）：

【研究担当医師の署名欄】

説明日： 年 月 日 医師署名：

＜未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法＋化学療法[Y-01 + X-01 vs Y-01 + 低用量 X-01]の比較試験＞

疾病等の対応に関する手順書

研究代表医師
AB 大学病院 血液腫瘍科 教授
山田 太郎

版数：第 1 版
作成年月日：2019 年 11 月 7 日

目次

1. 用語の定義.....	3
1.1 疾病等.....	3
1.2 感染症.....	3
2. 目的.....	3
3. 適応範囲.....	3
4. 責務.....	3
4.1 研究代表医師.....	3
4.2 研究責任医師.....	3
4.3 本研究に従事する者.....	4
5. 疾病等の対応に関する手順.....	4
5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告.....	4
5.1.1 随時報告.....	4
5.1.2 定期報告.....	5
5.2 疾病等発生後の対応.....	5
5.2.1 研究対象者の観察期間.....	5
5.2.2 中止、その他の必要な措置.....	6
5.3 研究に従事する者への情報提供.....	6
5.4 研究終了後の対応.....	6
6. 記録の保存.....	6
7. 手順書の制定及び改訂.....	6

1. 用語の定義

1.1 疾病等

疾病等とは有害事象のうち、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症（臨床検査値の異常や諸症状を含む）とする。

1.2 感染症

感染症とは、生物由来製品において、生物由来の原料又は材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等を指す。また、HBV、HCV、HIV 等のウイルスマーカーの陽性化についても、感染症報告の対象となる。

2. 目的

本手順書は、「未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法＋化学療法 [Y-01＋X-01 vs Y-01＋低用量 X-01]の比較試験」（以下、本研究）において、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する手順を定めることを目的とする。

3. 適応範囲

本手順書は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）に基づき実施する本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した時の対応に関する業務に適応する。

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本手順書を作成する。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会へ報告を行う。
- (3) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じなければならない。
- (4) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、各研究責任医師に周知する。

4.2 研究責任医師

- (1) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、定められた期限内に実施医療機関の管理者へ報告を行う。
- (2) 本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究代表医師に報告する。

4.3 本研究に従事する者

本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等に関する情報を、速やかに研究責任医師に報告する。

5. 疾病等の対応に関する手順

5.1 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告

5.1.1 随時報告

研究代表医師は、疾病等のうち、以下の(1)～(5)に該当するものが発生した場合、「臨床研究法の統一書式について」（平成31年3月28日厚生労働省医政局研究開発振興課長事務連絡）の「統一書式8」（以下、統一書式）及び、臨床研究法施行規則の施行等について（平成30年2月28日医政経発0228第1号厚生労働省医政局経済課長／医政研発0228第1号同研究開発振興課長通知）の「別紙様式2-1」を作成し、それぞれに定める期間内に実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する（中止届を提出した場合であっても、本研究が終了するまで、疾病等報告を行う）。また、各研究責任医師も同様に実施医療機関の管理者に報告する。

- (1) 死亡または死亡につながるおそれ
- (2) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (3) 障害または障害につながるおそれ
- (4) (1)～(3)に準じて重篤
- (5) 後世代における先天性の疾病または異常

なお、疾病等の発生の要因等が明らかではない場合であっても、規定する期間内にそれまでに判明している範囲で第1報として報告を行い、その後、速やかに詳細な要因等について続報として報告を行う。（当該続報については必ずしも同項各号に定める期間内でなくてもよい）。

表 5-1 疾病等の報告内容及び期限

重篤な疾病等（感染症を除く）	予測性	委員会 報告期限
死亡	できない	15日
	できる	15日
1. 治療のための入院又は入院期間の延長 2. 障害 3. 死亡又は障害につながるおそれ 4. 死亡又は1～3に準じて重篤 5. 後世代における先天性の疾病等または異常	できない	15日
	できる	30日
感染症	予測性	委員会 報告期限
重篤な感染症（上記の死亡及び1～5に該当するもの）	できない	15日
	できる	15日
感染症（重篤でないもの）	できない	15日
	できる	—

5.1.2 定期報告

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への定期報告時（原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、当該期間満了後2月以内）に、「統一書式」を作成し、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（『5.1.1 随時報告』で報告した内容を除く）及びその後の経過について報告を行う。なお、「疾病等の発生状況及びその後の経過」は、既に報告及び審査されているものも含め、本研究全体としての疾病等の発生状況を要約して簡潔に記載する。

5.2 疾病等発生後の対応

5.2.1 研究対象者の観察期間

研究責任（分担）医師は、疾病等発生後、可能な限り疾病等が回復または軽快するまで経過を観察する。ただし、医学的根拠に基づき研究対象者が回復しない（疾病等が消失しない）と考えられる場合、研究対象者に説明を行った上で研究としての観察を終了する。（ただし、当該症状に対する治療は可能な限り継続する。）

5.2.2 中止、その他の必要な措置

研究代表医師は、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病等が発生した場合は、本研究の中止又はその他の必要な措置を講じる。

5.3 研究に従事する者への情報提供

研究責任医師は、本研究に従事する者に本手順書の遵守を図るとともに、疾病等の情報を本研究に従事する者に、適宜情報提供を行う。

また、疾病等が発生した場合は、再発防止策を講じ、研究分担医師や本研究に従事する者に周知するとともに、再発防止の徹底を図る。

5.4 研究終了後の対応

研究代表医師は、全てのデータ収集後、総括報告書にて疾病等の発生状況を実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査員会に報告する。

6. 記録の保存

研究責任医師及び研究に従事する者は、疾病等の対応に関する記録を本研究が終了した日から5年間、適切に保管する。保管期間が経過した後は、個人情報の取扱いに十分注意し、紙媒体はシュレッダーにかけ廃棄、電子記録媒体は読み取れない状態で廃棄、パソコン内のファイルは再現できない形で完全に削除する。

7. 手順書の制定及び改訂

本手順書は研究代表医師が制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、研究代表医師の判断により取り決めを行うものとする。また、本手順の改訂を行う際は、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年11月7日	新規作成

以上

＜未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法＋化学療法 [Y-01 ＋ X-01 vs Y-01 ＋ 低用量 X-01] の比較試験＞

モニタリング手順書

研究代表医師
AB 大学病院 血液腫瘍科 教授
山田 太郎

版数：第 1 版
作成年月日：2019 年 11 月 11 日

目次

1. 目的.....	4
2. 適応範囲.....	4
3. モニタリング実施体制.....	4
3.1 研究代表医師.....	4
3.2 モニタリング業務受託機関.....	4
4. 責務.....	4
4.1 研究代表医師.....	4
4.2 モニタリング業務受託機関.....	5
4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）.....	5
4.2.2 モニタリング担当者.....	5
5. モニタリング担当者の要件及び指名.....	5
5.1 モニタリング担当者の要件.....	5
5.2 モニタリング担当者の指名.....	5
6. モニタリングの実施.....	6
7. モニタリング手順.....	6
7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査.....	6
7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認.....	6
7.3 実施医療機関との契約.....	6
7.4 安全性情報.....	6
7.5 直接閲覧.....	7
7.5.1 直接閲覧実施時期.....	7
7.5.2 原資料.....	7
7.5.3 原資料と照合する内容.....	7
7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合（SDV）.....	7
7.6 研究の中止・終了時の対応.....	8
7.7 研究代表医師への報告.....	8
7.8 秘密の保全.....	8
8. モニタリング報告書及びモニタリング記録.....	8
8.1 モニタリング報告書.....	8
8.1.1 モニタリング報告書の作成.....	8
8.1.2 モニタリング報告書の記載内容.....	9
9. 記録の保管.....	9
10. 品質管理.....	9

11. 手順書の制定及び改訂9

別紙 1

別紙 n

1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法＋化学療法 [Y-01＋X-01 vs Y-01＋低用量 X-01]の比較試験」（以下、本研究）のモニタリング業務に関し、モニタリング実施体制と研究代表医師及び△△が遵守すべきモニタリング実施手順を定めることを目的とする。△△は本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書を遵守していることを確認するために行うモニタリング業務を対象とする。

- 研究課題名：未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法＋化学療法[Y-01＋X-01 vs Y-01＋低用量 X-01]の比較試験
- 研究デザイン：無作為化、比較試験、多施設共同介入研究

3. モニタリング実施体制

3.1 研究代表医師

AB 大学病院
血液腫瘍科 教授
山田 太郎

3.2 モニタリング業務受託機関

株式会社△△

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに臨床データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを保証するため、モニタリング業務を監督する。
- (2) モニタリング担当者が指名されていることを確認する。
- (3) 本手順書を承認する。
- (4) 研究期間中、モニタリング状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切にモニタリングが行われるよう、必要な指導、管理、監督を行う。
- (5) モニタリング報告書及びモニタリング記録の確認を行う。

4.2 モニタリング業務受託機関

4.2.1 プロジェクトリーダー（以下、△△ PL）

- (1) モニタリング業務全般を統括し、モニタリング担当者の指揮、監督を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録の内容を確認し、承認を行う。また、今後のアクションを指示する。
- (3) 実施医療機関及び研究責任医師の研究実施の適否について判定を行う。
- (4) モニタリング計画を立案する。
- (5) 重大な不適合等への対応を研究代表医師と協議する。
- (6) 研究代表医師にモニタリング業務の進捗状況及び必要な情報を報告する。

4.2.2 モニタリング担当者

- (1) 本手順書に従いモニタリング業務を行う。
- (2) モニタリング報告書及びモニタリング記録を作成し、△△ PLに提出する。
- (3) 実施医療機関、研究責任医師の要件確認を実施し、結果を△△ PLに報告する。
- (4) 研究責任医師及び実施医療機関に、研究に関する最新の情報及び資料を提供する。
- (5) EDC システムへの入力内容と原資料の照合（以下、SDV）を実施し、これらが正確で完全なデータであることが検証できることを確認する。
- (6) 本研究の適切な実施に影響を及ぼすような事項、及び不適合を確認した場合は、当該事項を研究責任医師に伝え、再発防止のための適切な措置を講ずる。
- (7) モニタリングの際に得た機密情報及び個人情報を外部に漏らさない。

5. モニタリング担当者の要件及び指名

5.1 モニタリング担当者の要件

モニタリング担当者の要件は、以下の通りである。

- (1) 適切に訓練され、研究を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有する。
- (2) 臨床研究法、研究計画書、同意書及び同意説明文書、研究薬及び本手順書等の本研究を実施する上での必要な内容を熟知している。

5.2 モニタリング担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、モニタリング担当者が指名されていることを確認する。
- (2) △△事業推進部長は、モニタリング担当者候補の履歴書、教育履歴等により、『5.1 モニタリング担当者の要件』の要件を満たすことを確認した上で、本研究のモニタリング担当者として指名する『モニタリング担当者指名書（様式1）』。

6. モニタリングの実施

モニタリング担当者は、本研究の実施状況に応じて、実施医療機関を訪問、もしくは E-mail、電話、FAX 等によりモニタリングを実施する。モニタリングの結果、不適合又はその他の問題が確認された場合、モニタリング担当者はその旨を研究責任医師に伝え、再発を防止するための適切な措置を講じる。また、研究代表医師は、これらの情報を他の実施医療機関の研究責任医師にも報告する。

7. モニタリング手順

7.1 実施医療機関及び研究責任医師の要件調査

- (1) モニタリング担当者は、実施医療機関、研究責任医師の要件調査を行い、本研究を適切に実施し得る要件を満たし、十分なスタッフ及び設備を有していることを確認する。
- (2) モニタリング担当者は、選定記録及び要件確認書を△△ PL に提出する。
- (3) △△ PL は、選定記録及び要件確認書に基づき本研究の実施の適否を判定する。
- (4) △△ PL は、選定記録及び要件確認書に基づく選定結果を研究代表医師に報告する。

7.2 認定臨床研究審査委員会による審査結果の確認

- (1) モニタリング担当者は、審査終了後に研究代表医師より下記の文書入手し、内容を確認する。
 - 1) 認定臨床研究審査委員会の認定証の写し
 - 2) 審査結果に基づく実施医療機関の管理者の許可（ある場合）
- (2) モニタリング担当者は、本研究に関する全ての審査（研究計画書及び同意説明文書の変更等）の審査結果通知書と実施医療機関の管理者の許可（ある場合）の写しを研究代表医師より入手する。

7.3 実施医療機関との契約

モニタリング担当者は、契約書に必要事項が記載されていることを確認し、原則として実施医療機関、研究代表者、株式会社△△との三者契約を締結する。なお、契約書の締結をもって、研究に関する金銭の支払いについても合意を得たものとする。

7.4 安全性情報

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング中に疾病等の発生に関する情報を入手した場合、研究責任医師等に詳細を確認すると共に EDC システムへの入力を依頼する。

- (2) モニタリング担当者は、疾病等の発生を知った場合は、研究責任医師に「医薬品疾病等報告書（統一書式 8）」の作成を依頼し、研究代表医師へ速やかに報告するよう要請する。また、要請した内容をモニタリング報告書に記載する。

7.5 直接閲覧

7.5.1 直接閲覧実施時期

直接閲覧の実施時期は、以下のとおりとする。

- (1) 随時実施する。

7.5.2 原資料

以下に示すものを原資料として取扱う。

- (1) 診療録
- (2) 臨床検査記録
- (3) 同意書
- (4) 薬剤処方に関する記録
- (5) その他、上記資料に付随する記録等

7.5.3 原資料と照合する内容

原資料と照合する項目は、以下のとおりとする。

- (1) 同意取得日
- (2) 選択基準・除外基準
- (3) 背景情報
- (4) 有効性の評価
- (5) 安全性の評価

7.5.4 原資料と EDC システム入力内容の照合 (SDV)

- (1) モニタリング担当者は、直接閲覧の実施について実施医療機関と調整し、申し込みを行う。
- (2) モニタリング担当者は、SDV を行い、SDV により原資料と EDC 入力内容に矛盾あるいは不明瞭な個所が判明した場合には、研究責任（分担）医師に確認する。
- (3) モニタリング担当者は、確認の結果 EDC システムへの入力内容の修正が必要となった場合には、研究責任（分担）医師に修正を依頼する。また、原資料と EDC システム入力内容の間に不整合が認められた場合には、理由をモニタリング報告書に記載する。

- (4) モニタリング担当者は、直接閲覧実施当日に解決できなかった問題点を、後日研究責任（分担）医師に確認し、必要に応じて EDC システム入力内容の修正を依頼し、修正結果を確認する。
- (5) △△ PL は、SDV の結果及びモニタリングにより得られた情報等により、SDV 計画の変更が必要と考えられた場合は、研究代表医師と協議の上、SDV 実施対象症例の追加等の変更を行い、研究代表医師の了承を得る。

7.6 研究の中止・終了時の対応

- (1) モニタリング担当者は、研究代表医師より研究全体を中止する旨の通知を受けた場合は、速やかに研究責任医師に通知する。
- (2) モニタリング担当者は、研究が終了又は中止した際は、実施医療機関の全症例の必要な検査及び調査を行うように、研究責任（分担）医師に要請する。

7.7 研究代表医師への報告

△△ PL は、モニタリングにより入手した情報について研究代表医師へ報告を行う。また、研究代表医師は報告内容を確認し、モニタリングの改善事項等必要な事項を指示する。

7.8 秘密の保全

- (1) モニタリング担当者は、モニタリング業務に関して得た機密情報及び個人情報等を外部に漏えいしない。モニタリング業務に従事しなくなった後も同様とする。漏えいしたことが発覚した場合は、速やかに△△ PL に報告する。
- (2) △△ PL は、機密情報及び個人情報等の漏えいが発覚した場合、その事実を研究代表医師に報告し、対応を協議する。

8. モニタリング報告書及びモニタリング記録

8.1 モニタリング報告書

8.1.1 モニタリング報告書の作成

- (1) モニタリング担当者は、モニタリングを実施した際は、モニタリング報告書を作成し、14 日以内に△△ PL に提出する。
- (2) △△ PL は、報告書の内容を確認し承認する。また、必要な追記・修正及び今後のアクションを指示する。
- (3) △△ PL は、上記(2)で発生した指示事項について、対応が完了するまでフォローする。

- (4) △△ PL は、モニタリング報告書の写しを研究代表医師へ提出し、研究代表医師の確認を得る。また、モニタリング担当者は同様の内容を研究責任医師に報告する。

8.1.2 モニタリング報告書の記載内容

- (1) 「モニタリング報告書（様式2）」には、以下の内容を含むものとする。
- (2) モニタリング担当者の氏名（同行者の氏名）
- (3) モニタリング実施日時及びモニタリング報告書作成日
- (4) モニタリングの方法
- (5) 実施場所
- (6) モニタリング実施対象者
- (7) 提供及び入手した資料
- (8) モニタリングの概要（重要な発見事項／事実、不適合及び不遵守、結論、講じられた若しくは講じられる予定の措置、モニタリング担当者の見解）

9. 記録の保管

△△ PL は、モニタリングに関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年を経過した日までの期間、「資料の保管に関する SOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師に返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関する SOP」を遵守して行われていることを点検する。

10. 品質管理

モニタリング担当者は、モニタリングに関する記録について自己点検を行う。

11. 手順書の制定及び改訂

本手順書は△△が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年9月3日	新規作成

以上

様式1

西暦20XX年XX月XX日

モニタリング担当者 指名書

株式会社△△
事業推進部

殿

株式会社△△
事業推進部長

印

貴殿を下記の研究におけるモニタリング担当者に指名します。

研究課題名：未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法＋化学療法
[Y-01＋X-01 vs Y-01＋低用量 X-01]の比較試験

以上

モニタリング報告書

研究の名称			
モニタリング 担当者氏名	印	作成日	20 / /
実施日時	20 / / () : ~ :	方 法	<input type="checkbox"/> 訪問 <input type="checkbox"/> その他 ()
実施場所			
実施対象者	<input type="checkbox"/> 研究責任医師 <input type="checkbox"/> 研究分担医師 <input type="checkbox"/> 研究協力者 <input type="checkbox"/> 認定臨床研究審査委員会事務局 <input type="checkbox"/> その他		
施設側同席者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		
同行者	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :		

△△ PL 確認日	/ / 氏名: 印	指示事項: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
--------------	--------------	---

提供資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
入手資料	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり :
モニタリングの概要※	

特記事項
<input type="checkbox"/> なし

※重要な発見事項／事実，逸脱及び不遵守，結論，講じられた若しくは講じられる予定の措置，モニタリング担当者の見解を記載する。

様式A 利益相反管理基準

日付	2019年11月1日
所属機関	AB大学病院
立場	研究代表医師
氏名	山田太郎
利用基準	■推奨基準

研究課題： 未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法+化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量 X-01]の比較試験

基準 1	<p>研究責任医師は、次に掲げる事項について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示すること。研究責任医師以外の者が研究成果を公表する場合も、同様に開示すること。</p> <p>① 規則第21条第1項第1号に規定する関与（研究に対する関与）として、次に掲げる関与が有る場合には、その内容</p> <p>ア 医薬品等製造販売業者（臨床研究における医薬品等を製造販売し、又はしようとする医薬品等製造販売業者以外の医薬品等製造販売業者を含む。）又はその特殊関係者（以下「製薬企業等」という。）からの当該臨床研究に対する研究資金等の提供</p> <p>イ 製薬企業等からの当該臨床研究に使用する物品（医薬品、医療機器、機材、試料等）、施設等の無償又は相当程度に安価での提供・貸与</p> <p>ウ 製薬企業等からの当該臨床研究に係る役務（データの生成・固定・解析に関与する業務（データ入力、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析等）、研究計画書作成、発表資料作成協力（論文作成協力、予稿作成、報告書作成等）、被験者リクルート、監査等）の無償又は相当程度に安価での提供</p> <p>ただし、当該臨床研究に用いる医薬品等を製造販売し、若しくはしようとする医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者（以下「対象薬剤製薬企業等」という。）からの被験者リクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング、統計・解析又は監査に関する役務（以下「特定役務」という。）については、相当程度に安価ではない有償での提供を含む。</p> <p>エ 製薬企業等に在籍している者及び過去2年間在籍していた者の当該臨床研究への従事</p> <p>② 規則第21条第1項第2号に規定する関与（研究者等個人に対する関与）として、次に掲げる関与（利益相反の申告年度及びその前年度における関与に限る。）がある場合には、その内容</p> <p>ア 研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当責任者及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者（以下「利益相反申告者」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計200万円を超える寄附金（実質的に用途を決定し得るものに限り、間接経費を含む受入総額をいう。以下同じ。）</p> <p>イ 利益相反申告者の対象薬剤製薬企業等が提供する寄附講座への所属</p> <p>ウ 利益相反申告者又は利益相反申告者と生計を同じにする配偶者及びその一親等の親族（親・子）（以下「利益相反申告者等」という。）に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計100万円以上の個人的利益（給与・講演・原稿執筆・コンサルティング・知的所有権・贈答・接遇等による収入をいう。以下同じ。）</p> <p>エ 利益相反申告者等の対象薬剤製薬企業等の役員（株式会社の代表取締役・取締役、合同会社の代表者等代表権限を有する者及び監査役をいう。以下同じ。）への就任。</p> <p>オ 利益相反申告者等における対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては5%以上、未公開株式にあっては1株以上、新株予約権にあっては1個以上）の保有又は対象薬剤製薬企業等への出資</p> <p>カ その他の利益相反申告者等に対する対象薬剤製薬企業等の関与</p> <p>例えば、親講座として対象薬剤製薬企業等の寄附講座の受入れをしている場合や、利益相反申告者等が本研究に関する知的財産権に関与している場合等をいう。</p>
基準 2	本研究について、対象薬剤製薬企業等から研究資金等の提供を受ける場合は、法第32条に基づき必要な契約を締結すること。
基準 3	<p>研究責任医師（多施設共同研究にあっては、研究代表医師をいう。以下基準3において同じ。）は、研究開始後、新たに本研究に関与（基準1①の関与をいう。）する企業が生じた場合には、利益相反管理計画（様式E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。また、利益相反申告者は、対象薬剤製薬企業等からの関与（基準1②の関与をいう。）に変更があった場合には、研究者利益相反自己申告書（様式C）を再度作成し、医療機関の管理者又は所属機関の長の確認を受けること。その際、当該確認の結果、申告内容が基準4～基準8に該当する場合には、研究責任医師は、利益相反管理計画（様式E）を再度作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。</p> <p>また、定期報告の際に最新の状況を適切に報告すること。</p>
基準 4	<p>利益相反の申告年度及びその前年度において、以下のいずれかに該当する者は、原則として、研究責任医師にならないこと。</p> <p>① 対象薬剤製薬企業等の寄附講座に所属し、かつ当該対象薬剤製薬企業等が拠出した資金で給与を得ている。</p> <p>② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計250万円以上の個人的利益を得ている。</p> <p>③ 対象薬剤製薬企業等の役員に就任している。</p> <p>④ 対象薬剤製薬企業等の一定数以上の株式（公開株式にあっては5%以上、未公開株式にあっては1株以上、新株予約権にあっては1個以上）を保有している。</p> <p>⑤ 臨床研究に用いる医薬品等（医薬品等製造販売業者が製造販売し、又はしようとするものに限り。）に関する知的財産権に関与している。</p>
基準 5	基準4の①～⑤の要件に該当する者が研究責任医師となる場合には、研究期間中に監査を受けること。ただし、この場合であってもデータ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。
基準 6	研究責任医師は、生計を同じにする自身の配偶者及びその一親等の親族（親・子）が、基準4の②～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。
基準 7	研究分担医師は、基準4の①～⑤のいずれかに該当する場合、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事しないこと。
基準 8	研究責任医師は、対象薬剤製薬企業等に在籍している者及び過去2年間在籍していた者が研究に従事する場合、原則としてこれらの者に被験者のリクルート、データ管理、効果安全性評価委員会への参画、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には従事させないこと。ただし、必要がある場合には、データ管理又は統計・解析に関与する業務には従事させて差し支えないが、その場合、研究期間中に監査を受けること。

様式E 利益相反管理計画

研究課題： 未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法+化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量 X-01]の比較試験

Table with 2 columns: Field (Date, Institution, Position, Name) and Value (2019年11月8日, AB大学病院, 研究代表医師, 山田太郎)

【特記事項(任意)】 (様式Bより)

【特記事項(任意)】

Table with 2 columns: Role (Research Representative, Research Collaborator) and Name (Yamada Taro, Sasaki Jiro)

Table with 2 columns: Role and Name (Empty)

本研究に関する製薬企業等についての利益相反管理計画 (研究に対する関与)

※研究代表医師が認定委員会に提出する際に記載すること。

Main table for COI management plan with columns: Name of pharmaceutical company, Content of conflict of interest, COI management plan, and recording status.

＜未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法＋化学療法[Y-01 + X-01 vs Y-01 + 低用量 X-01]の比較試験＞

監査手順書

研究代表医師
AB 大学病院 血液腫瘍科 教授
山田 太郎

版数：第 1 版
作成年月日：2019 年 11 月 11 日

目次

1. 目的	2
2. 適応範囲	2
3. 監査実施体制	2
3.1 研究代表医師	2
3.2 監査業務受託機関.....	2
4. 責務	2
4.1 研究代表医師	2
4.2 監査担当者	2
5. 監査担当者の指名.....	3
6. 監査実施時期	3
7. 監査手順	3
7.1 監査計画書の作成.....	3
7.2 監査の準備	3
7.3 監査の実施	3
7.4 監査結果の検討	4
7.5 監査報告書の作成及び提出.....	4
7.6 回答書の受領	4
8. 守秘義務	4
9. 記録の保管	4
10. 手順書の制定及び改訂.....	5

様式 1： 監査担当者指名書

様式 2： 監査計画書

様式 3： 監査報告書

様式 4： 監査報告書に対する回答書

様式 5： 回答確認書

1. 目的

本手順書は、研究代表医師が、業務受託機関である株式会社△△（以下、△△）に委託した研究「未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法+化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量 X-01]の比較試験」（以下、本研究）の監査業務に関し、監査実施体制、研究代表医師及び△△監査担当者が遵守すべき監査実施手順を定めることを目的とする。△△監査担当者は、本手順書を作成し、研究代表医師の承認を得る。

2. 適応範囲

本手順書は、以下に示す研究が「ヘルシンキ宣言」の精神に基づき、「臨床研究法（平成29年法律第16号厚生労働省）」（以下、臨床研究法）、研究計画書及び当該研究に係る手順書を遵守していることを保証するために、実施医療機関に対する監査業務を対象とする。

- 研究の名称：未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法+化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量 X-01]の比較試験
- 研究デザイン：無作為化、比較試験、多施設共同介入研究

3. 監査実施体制

3.1 研究代表医師

AB 大学病院
血液腫瘍科 教授
山田 太郎

3.2 監査業務受託機関

株式会社△△

4. 責務

4.1 研究代表医師

- (1) 本研究の実施並びに研究データの報告が、臨床研究法及び研究計画書を遵守していることを評価するための監査業務を監督する。
- (2) 研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査手順書及び監査計画書を承認する。
- (3) 監査業務及び監査担当者の指名が△△に委託されていることを確認する。
- (4) 監査業務状況を把握し、本手順書に定めるところにより適切に監査業務が行われるよう、△△監査担当者への必要な指導・管理を行う。
- (5) 監査報告書の確認を行う。

4.2 監査担当者

- (1) 監査計画書を作成する。
- (2) 実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に調査を行い、本研究が臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順書を遵守して実施されていることを評価する。
- (3) 被監査実施医療機関の研究責任医師に監査結果（研究代表医師に写し）を報告する。

5. 監査担当者の指名

- (1) 研究代表医師は、監査担当者の指名について、△△に委託されていることを確認する。
- (2) △△代表取締役は、以下に示す要件を満たすことを確認した上で監査担当者を指名する「監査担当者指名書（様式1）」。なお、監査担当者は、当該監査の対象となる研究において、研究の実施及びモニタリングに関与するものであってはならない。
 - 1) 臨床研究法、研究計画書、本研究に係る手順等に精通していること
 - 2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
 - 3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
 - 4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること
 - 5) 公正の立場を保持できること

6. 監査実施時期

原則として、研究終了後に監査を実施するものとする。その後、監査担当者が必要と判断した場合は、研究代表医師と協議の上、監査を実施する。

7. 監査手順

7.1 監査計画書の作成

- (1) 監査担当者は、監査の実施に先立ち、「監査計画書（様式2）」を作成し、研究代表医師に提出する。
監査計画書には次の事項を記載する。
 - 1) 監査対象研究に係る事項(研究課題名、研究計画書番号等)
 - 2) 監査担当予定者
 - 3) 監査の範囲（監査対象項目、監査対象資料を含む）
 - 4) 監査実施時期
 - 5) 被監査実施医療機関
- (2) 研究代表医師は、研究の社会的及び学術的な意義、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益等を踏まえ、質や透明性の確保等の観点から総合的に評価し、監査計画書を承認する。

7.2 監査の準備

監査担当者は、監査の実施に先立ち実施医療機関の研究に係る手順書を入手（閲覧でも可）し、当該実施医療機関における研究実施体制及び監査受入れ手順について確認し、監査の申し込みを行う。

7.3 監査の実施

監査担当者は、監査計画書に基づき、実施医療機関において書面（原資料及び必須文書の直接閲覧）及び実地（研究責任医師及び研究分担医師へのヒアリング）に監査を実施する。監査対象資料は次のものとする。（詳細は監査計画書に定める）

- (1) 認定臨床研究審査委員会の記録（認定証等）
- (2) 本研究に関する厚生労働大臣への届け出及びデータベースの記録による公表
- (3) 研究業務に関する委受託契約書
- (4) 研究機関の管理者への報告に関する記録
- (5) 利益相反の管理に関する記録

- (6) 同意の取得に関する記録
- (7) 診療録、臨床検査等
- (8) 疾病等、不適合等に関する報告体制
- (9) 記録の保管に関する資料

7.4 監査結果の検討

監査担当者は、監査で発見した事項及び確認した事項を取りまとめて評価し、問題点、必要な措置等を検討する。

7.5 監査報告書の作成及び提出

- (1) 監査担当者は、監査にて発見又は確認した事項に基づき「監査報告書（様式3）」を作成し、記名押印又は署名の上、被監査実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に監査報告書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

監査報告書には次の事項を記載する。

- 1) 当該報告書の作成日
 - 2) 監査報告書番号
 - 3) 被監査研究機関名
 - 4) 監査の対象
 - 5) 監査実施日
 - 6) 監査の基準文書
 - 7) 監査実施者
 - 8) 監査結果（必要な場合改善案も含む）
- (2) 監査担当者は、対応策の検討を要すると判断した事項がある場合は、研究責任医師に「監査報告書に対する回答書（様式4）」の14日以内の提出を要請する。

7.6 回答書の受領

- (1) 監査担当者は、監査報告書に対する回答書を研究責任医師より受領し、指摘した問題事項について適切な改善措置が実施され、当該問題事項等が改善されたことを確認する。
- (2) 監査担当者は、問題事項が改善されたと判断した後、「回答確認書（様式5）」を作成し、当該実施医療機関の研究責任医師及び実施医療機関の管理者に提出する。また、研究代表医師に回答確認書の写しを提出し、研究代表医師の確認を得る。

8. 守秘義務

監査担当者は、臨床研究法第10条の規定により、監査の際に得た研究対象者の個人情報等その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。監査業務に従事しなくなった後も同様とする。

9. 記録の保管

監査担当者は、監査に関する記録を研究の終了（中止）について報告された日から5年間「資料の保管に関するSOP」に従って適切に保管する。保管期間が経過した後は、研究代表医師へ返還する。△△資料保管責任者は、資料の保管が「資料の保管に関するSOP」を遵守して行われていることを点検する。

10.手順書の制定及び改訂

本手順書は、△△監査担当者が作成し、研究代表医師の承認を得て制定する。なお、本手順書に規定の無い事項は、△△監査担当者、研究代表医師が別途協議の上、取り決めるものとする。

本手順の改訂は、△△監査担当者が研究代表医師の承認を得て実施し、改訂理由を記録する。

版数	作成日	改訂理由
第1版	2019年9月3日	新規作成

監査担当者指名書

株式会社△△
代表取締役 _____ 印

下記の者を、「未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法+化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量 X-01]の比較試験」の監査担当者として指名いたします。

記

株式会社△△

(所属) (氏名) _____

指名理由：上記の者は、次の要件を満たしており、当該研究の監査担当者として適任であると判断した。

- (1) 臨床研究法、研究計画書及び本研究に係る手順等に精通していること
- (2) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること
- (3) 研究に関する問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること
- (4) 監査に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言，勧告等ができること
- (5) 公正の立場を保持できること

以上

年 月 日

監査計画書

研究代表医師

_____ 殿

株式会社△△
監査担当者

_____ 印

研究の名称	未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法 + 化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量 X-01]の比較試験
監査担当予定者	
被監査 実施医療機関	

監査の範囲（監査対象項目/資料等）	監査実施時期	備考

以上

年 月 日

監査報告書

研究責任医師

_____ 殿

実施医療機関の管理者

_____ 殿

株式会社△△
監査担当者

_____ 印

研究の名称	未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法+化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量 X-01]の比較試験
監査報告書番号	

被監査実施医療機関名	
監査対象 (範囲、資料、事項)	
監 査 実 施 日	
監査の基準文書	臨床研究法、研究計画書、手順書等
監査実施者	
監査結果 (改善案等を含む)	
添 付 資 料	
備 考	

以上

年 月 日

監査報告書に対する回答書

株式会社△△
監査担当者

_____ 殿

研究責任医師

_____ 印

研究の名称	未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法 + 化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量 X-01]の比較試験
被監査実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]

以上

回答確認書

研究責任医師

_____ 殿

実施医療機関の管理者

_____ 殿

株式会社△ △
監査担当者

_____ 印

研究の名称	未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法＋化学療法[Y-01＋X-01 vs Y-01＋低用量 X-01]の比較試験
被監査 実施医療機関名	
監査報告書番号	

指摘事項	回 答 [指摘事項に対する措置内容、実施時期]	確認事項

以上

医薬品等の概要

<研究薬の概要>

研究薬名 (一般名)	X-01(ベンダムスチン塩酸塩)													
製造元	株式会社 X													
剤形	凍結乾燥注射剤													
成分・含量	ベンダムスチン塩酸塩 25 mg 含有 ベンダムスチン塩酸塩 100 mg 含有													
貯法	遮光、室温保存													
効能・効果	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置 <効能又は効果に関連する使用上の注意> 本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。													
作用機序	ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し、p53依存性及び非依存性のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期をチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。													
用法・用量	<p><低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫></p> <p>(1) 抗CD20抗体併用の場合</p> <p>通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90 mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1) 抗CD20抗体の投与に際しては、用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。また、併用する抗CD20抗体の添付文書を熟読すること。</p> <p>(2) 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">投与間隔又は投与量の調節</th> <th style="text-align: center;">指標</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">休薬</td> <td>次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が下記の指標に回復するまで休薬すること。</td> <td>好中球数1,000 /mm³以上及び血小板数75,000 /mm³以上</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">減量又は中止</td> <td>治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>・前サイクル投与量 120 mg/m²の場合:90 mg/m²に減量</td> <td>好中球数500 /mm³未満又は血小板数25,000 /mm³未</td> </tr> </tbody> </table>		投与間隔又は投与量の調節		指標	休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が下記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数1,000 /mm ³ 以上及び血小板数75,000 /mm ³ 以上	減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。			・前サイクル投与量 120 mg/m ² の場合:90 mg/m ² に減量	好中球数500 /mm ³ 未満又は血小板数25,000 /mm ³ 未
投与間隔又は投与量の調節		指標												
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が下記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数1,000 /mm ³ 以上及び血小板数75,000 /mm ³ 以上												
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。													
	・前サイクル投与量 120 mg/m ² の場合:90 mg/m ² に減量	好中球数500 /mm ³ 未満又は血小板数25,000 /mm ³ 未												

	<ul style="list-style-type: none"> ・前サイクル投与量 90 mg/m² の場合 : 60 mg/m² に減量 ・前サイクル投与量 60 mg/m² の場合 : 投与中止 <p>なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。</p>	満
<p>(3) 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。</p>		
投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が下記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2(NCI-CTCAE Version 4.0)以下の非血液毒性(総ビリルビン : 2.0 mg/dL未満、血清クレアチニン : 2.0 mg/dL未満)
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	<ul style="list-style-type: none"> ・前サイクル投与量 120 mg/m² の場合 : 90 mg/m² に減量 ・前サイクル投与量 90 mg/m² の場合 : 60 mg/m² に減量 ・前サイクル投与量 60 mg/m² の場合 : 投与中止 <p>なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。</p>	Grade 3(NCI-CTCAE Version 4.0)以上の非血液毒性
<p>(4) 1日用量の調製方法</p> <p>100 mg製剤の場合には1バイアルあたり40 mL、25 mg製剤の場合には1バイアルあたり10 mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を250 mLに調製すること。</p>		
禁忌	本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人。	

副作用	<p>再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例78例中78例(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状 [30%以上を記載] は、悪心85.9%(67例)、食欲不振65.4%(51例)、便秘47.4%(37例)、嘔吐41.0%(32例)、疲労39.7%(31例)、発疹37.2%(29例)、発熱34.6%(27例)、体重減少33.3%(26例)、静脈炎30.8%(24例)等であった。また、主な臨床検査値異常 [30%以上を記載] は、リンパ球数減少98.7%(77例)、白血球数減少97.4%(76例)、好中球数減少87.2%(68例)、血小板数減少76.9%(60例)、CD4リンパ球減少69.2%(54例)、ヘモグロビン減少69.2%(54例)、赤血球数減少69.2%(54例)、LDH増加50.0%(39例)、C-反応性蛋白増加47.4%(37例)、IgM低下43.6%(34例)、AST(GOT)上昇38.5%(30例)、ALT(GPT)上昇35.9%(28例)、IgA低下30.8%(24例)等であった。</p> <p>未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例69例中69例(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状 [30%以上を記載] は悪心66.7%(46例)、便秘62.3%(43例)、倦怠感53.6%(37例)、食欲不振43.5%(30例)、注入に伴う反応40.6%(28例)、発疹39.1%(27例)、貧血34.8%(24例)、静脈炎34.8%(24例)等であった。また、主な臨床検査値異常 [30%以上を記載] は、白血球数減少100%(69例)、リンパ球数減少97.1%(67例)、好中球数減少94.2%(65例)、CD4リンパ球減少92.8%(64例)、血小板数減少55.1%(38例)、低γグロブリン血症52.2%(36例)、AST(GOT)上昇31.9%(22例)、LDH増加30.4%(21例)等であった。</p> <p>再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する製造販売後の特定使用成績調査(全例調査)の安全性評価対象例583例中565例(96.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状 [10%以上を記載] は、貧血19.7%(115例)、悪心19.4%(113例)、発熱11.0%(64例)等であった。また、主な臨床検査値異常 [10%以上を記載] は、リンパ球数減少73.9%(431例)、好中球数減少61.4%(358例)、白血球数減少60.0%(350例)、血小板数減少42.7%(249例)、C-反応性蛋白増加12.3%(72例)等であった。</p> <p>未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する海外臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161例中137例(85.1%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状 [10%以上を記載] は、発熱23.6%(38例)、悪心19.3%(31例)、貧血18.6%(30例)、嘔吐14.9%(24例)等であった。また、主な臨床検査値異常 [10%以上を記載] は、好中球数減少27.3%(44例)、血小板数減少24.2%(39例)、白血球数減少17.4%(28例)等であった。</p> <p>慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例10例中10例(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な自他覚症状 [30%以上を記載] は、悪心80.0%(8例)、便秘70.0%(7例)、倦怠感50.0%(5例)、食欲不振50.0%(5例)、静脈炎30.0%(3例)、そう痒症30.0%(3例)、斑状丘疹状皮疹30.0%(3例)等であった。また、主な臨床検査値異常 [30%以上を記載] は、CD4リンパ</p>
-----	--

球減少100%(10例)、好中球数減少100%(10例)、リンパ球数減少90.0%(9例)、血小板数減少90.0%(9例)、白血球数減少90.0%(9例)、低 γ グロブリン血症50.0%(5例)、AST(GOT)上昇30.0%(3例)等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例78例」、「未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例69例」及び「慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例10例」の計157例の結果に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制

リンパ球減少(97.5%)、白血球減少(98.1%)、好中球減少(91.1%)、血小板減少(68.2%)、CD4リンパ球減少(81.5%)、ヘモグロビン減少(40.1%)、赤血球減少(41.4%)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

2) 感染症

肺炎(2.5%)、敗血症(頻度不明)等の重度の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3) 間質性肺疾患(1.3%)

間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 腫瘍崩壊症候群(1.9%)

腫瘍崩壊症候群があらわれ、急性腎不全に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査(特に尿酸及びカリウム)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 重篤な皮膚症状(頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液	貧血、好酸球増加、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	CD4/CD8比低下、発熱性好中球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン増加、溶血性貧血、リンパ球数増加、単球数減少、好中球増加、網状赤血球数減少、白血球増加、CD4/CD8比上昇	無顆粒球症、播種性血管内凝固、汎血球減少
心・血管障害	静脈炎、血管障害(血管痛)	不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、心不全、心電図QT延長、心電図T波振幅減少、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、脈拍異常、静脈血栓症、左室機能不全、心電図ST-T部分異常、ほてり	循環虚脱、心筋梗塞、心嚢液貯留、頻脈、心肺不全、出血
眼		結膜炎、眼瞼紅斑、角膜炎、流涙増加、眼充血、閃輝暗点、強膜出血、眼そう痒症	
消化器	便秘、下痢、悪心、口内炎、嘔吐	胃不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、口唇炎、口内乾燥、消化不良、おくび、胃炎、胃食道逆流性疾患、舌炎、痔核、口腔内潰瘍形成、食道痛、舌障害、肛門出血、消化管運動過剰、びらん性十二指腸炎、口腔障害	胃腸出血、イレウス、潰瘍性食道炎
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、血中ビリルビン上昇、γ-GTP上昇等の肝機能異常	胆石症、胆嚢ポリープ、血中ビリルビン減少	
感染症	鼻咽頭炎	蜂巣炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、真菌感染、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、インフルエンザ、リンパ節炎、口腔カンジダ症、爪囲炎、副鼻腔炎、皮膚感染、上気道感染、尿路感染、水痘、ウイルス性咽頭炎、外陰部炎、外陰部腔カンジダ症、口腔感染、好中球減少性感染、細菌感染	
代謝・栄養系	LDH上昇、総蛋白低下、ALP上昇、食欲不振	尿中ブドウ糖陽性、クロール上昇、高血糖、カリウム上昇、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、カリウム低下、ナトリウム低下、低リン酸血症、低比重リポ蛋白増加、ALP低下、高アミラーゼ血症	高カルシウム血症

	筋骨格系		関節痛、背部痛、筋肉痛、頸部痛、四肢痛、筋骨格硬直	
	精神神経系	味覚異常、頭痛、不眠症	無感情、浮動性めまい、体位性めまい、知覚過敏、感覚鈍麻、気分変化、末梢性ニューロパチー、錯感覚、嗅覚錯誤、感覚障害、回転性めまい	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、眠気
	泌尿器	クレアチニン上昇	β 2ミクログロブリン増加、BUN低下、BUN上昇、高尿酸血症、腎結石症、頻尿、蛋白尿、尿中ウロビリリン陽性	腎機能障害
	呼吸器		アレルギー性胞隔炎、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、しゃっくり、胸水、湿性咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻漏、上気道の炎症、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常
	皮膚	そう痒症、発疹(36.3%)	脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、湿疹、紅斑、多形紅斑、多汗症、皮膚疼痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、点状出血、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚乳頭腫、蕁麻疹、乾皮症、色素沈着障害	皮膚炎
	注射部位	注射部位反応(発赤、疼痛、硬結等)	注射部位血管外漏出	
	その他	C-反応性蛋白増加、疲労、倦怠感、発熱、体重減少、注入に伴う反応	無力症、胸痛、悪寒、耳管閉塞、熱感、尿潜血、過敏症、血清アルブミン低下、低体温、不規則月経、寝汗、浮腫、疼痛、サルコイドーシス、耳鳴、腫瘍疼痛、体重増加、ラクナ梗塞、節足動物刺傷アレルギー、外耳の炎症	無月経、不妊症、粘膜の炎症、多臓器不全
使用上の注意	1. 慎重投与 (1) 骨髄抑制のある患者 (2) 感染症を合併している患者 (3) 心疾患(心筋梗塞、重度の不整脈等)を合併する又は既往歴のある患者 (4) 肝障害のある患者 (5) 腎障害のある患者 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察す			

	<p>ること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 本剤の投与により、リンパ球減少が高頻度にあられ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うとともにカンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。また、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること。</p> <p>(3) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。</p> <p>(4) 本剤による治療後、二次発がんが発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。</p>
--	---

<研究薬の概要>

研究薬名 (一般名)	Y-01(リツキシマブ(遺伝子組換え))
製造元	株式会社 Y
剤形	注射剤
成分・含量	Y-01 点滴静注 100 mg(10 ml) : リツキシマブ(遺伝子組換え)100 mg 含有 Y-01 点滴静注 500 mg(50 ml) : リツキシマブ(遺伝子組換え)500 mg 含有
貯法	凍結を避け、冷所(2~8°C)に保存
効能・効果	<p><効能・効果></p> <p>CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20陽性の慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)、慢性特発性血小板減少性紫斑病、腎移植・肝移植のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制、インジウム(111In)イブリツモマブチウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(90Y)イブリツモマブチウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与。</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。 2. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20陽性の慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
作用機序	<ol style="list-style-type: none"> 1. 補体依存性細胞障害作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC) 本剤はヒト補体の存在下、2.2 μg/mLの濃度でSB細胞(ヒト由来CD20陽性細胞)の50%を溶解したが、HSB細胞(ヒト由来CD20陰性細胞)は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞(CD34陽性細胞)のコロニー形成能に影響しなかった。 2. 抗体依存性細胞介在性細胞障害作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9 μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された。
用法・用量	<p><用法・用量></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375 mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量

	<p>375 mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。</p> <p>2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>1. 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reaction (発熱、悪寒、頭痛等)を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。</p> <p>2. 初回投与時は、最初の30分は50 mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を30分毎に50 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで速度を上げることができる。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100 mg/時ずつ上げて、最大400 mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。</p> <p>3. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。</p> <p>4. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>5. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、本剤の添付文書「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。</p> <p>6. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。</p>
禁忌	<p>本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者</p>

副作用	<p><副作用の概要></p> <p>1. 国内臨床試験成績(CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時) 安全性評価症例 157 例中、副作用は 93.6%に認められ、主な副作用は発熱(64.3%)、悪寒(34.4%)、そう痒(21.7%)、頭痛(21.0%)、ほてり(20.4%)、血圧上昇(17.8%)、頻脈(17.2%)、多汗(15.9%)、発疹(14.0%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(47.8%、2,000 /μL 未満の白血球減少 12.1%)、好中球減少(45.9%、1,000 /μL 未満の好中球減少 18.5%)、血小板減少(10.2%、5 万 /μL 未満の血小板減少 1.9%)、AST(GOT)上昇(10.8%)等であった。</p> <p>2. 国内臨床試験成績(CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時) R-CHOP レジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法の安全性評価症例 62 例中、副作用は 98.4%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、口内炎(37.1%)、味覚異常(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)であった。臨床検査値異常は、白血球減少(100%、2,000 /μL 未満の白血球減少 82.3%)、好中球減少(95.2%、1,000 /μL 未満の好中球減少 90.3%)等であった。維持療法が実施された 58 例中、副作用は 86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(69.0%)、倦怠感(17.2%)、口内炎(15.5%)、低体温(10.3%)、感覚鈍麻(10.3%)であった。臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%、2,000 /μL 未満の白血球減少 5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000 /μL 未満の好中球減少 17.2%)等であった。</p> <p>3. 国外臨床試験成績(CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時) 安全性評価症例 356 例中、主な有害事象(本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象)は発熱(53%)、悪寒(33%)、感染症(31%)、虚脱/倦怠感(26%)、悪心(23%)、頭痛(19%)、発疹(15%)、寝汗(15%)等であり、臨床検査値異常は白血球減少(14%、2,000 /μL 未満の白血球減少 4%)、好中球減少(14%、1,000 /μL 未満の好中球減少 6%)、血小板減少(12%、5 万 /μL 未満の血小板減少 2%)等であった。</p> <p>4. 国外臨床試験成績(CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、PRIMA 試験) R-CHOP レジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)、R-CVP レジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又は R-FCM レジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用)による寛解導入療法時の安全性評価症例 1,193 例において、重篤な副作用は、R-CHOP レジメン(881 例)で 16.7%、R-CVP レジメン(268 例)で 14.9%、R-FCM レジメン(44 例)で 29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症(2.1%)、薬物過敏症(1.2%)、肺炎(1.2%)、発熱(0.9%)、好中球減少症(0.8%)、注入に伴う反応(0.6%)及び便秘(0.6%)であった。 維持療法群の安全性評価症例 501 例において、重篤な副作用、Grade 3 以上の副作用及び本剤との因果関係が否定できない Grade 2 以上の感染症は 29.3%に認められ、主に気管支炎(5.2%)、好中球減少症(3.4%)、上気道感染(3.4%)、副鼻腔炎(2.2%)、白血球減少症(1.6%)、口腔ヘルペス(1.4%)、尿路感染(1.4%)、感染(1.2%)及び肺炎(1.2%)であった。</p>
-----	--

5. 国外臨床試験成績(CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、EORTC20981 試験)

R-CHOP レジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例 234 例において、副作用は 97.9%に認められた。CHOP レジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)と比較して R-CHOP レジメンで発現率が 5%以上高かった副作用は、脱毛症(45.3%)、便秘(26.9%)、過敏症(17.5%)及び悪寒(7.7%)であった。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例 332 例において、副作用は維持療法群(166 例)の 73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現率が 5%以上高かった副作用は、無力症(25.3%)、関節痛(9.0%)、咳嗽(7.8%)、口内炎(7.8%)及び上気道感染(6.0%)であった。

<重大な副作用>

1. アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害 (頻度不明)

低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が infusion reaction の症状としてあらわれることがある。

バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

2. 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)

腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

3. B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪 (頻度不明)

B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

4. 肝機能障害、黄疸 (0.1~5%未満)

AST(GOT)、ALT(GPT)、AIP、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 皮膚粘膜症状 (頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6. 汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(5～10%未満)、好中球減少(10%以上)、無顆粒球症 (頻度不明)、血小板減少(5%未満)
重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は休薬等の適切な処置を行うこと。
 7. 感染症 (頻度不明)
細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症 (敗血症、肺炎等) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 8. 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)
進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 9. 間質性肺炎 (頻度不明)
間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 10. 心障害 (頻度不明)
心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 11. 腎障害 (頻度不明)
透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 12. 消化管穿孔・閉塞 (頻度不明)
消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。
 13. 血圧下降 (頻度不明)
一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 14. 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状 (頻度不明)
可逆性後白質脳症症候群 (症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等) があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6か月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (1) その他の副作用

(頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明	5%未満
呼吸器	咽喉頭炎(28.7%)、鼻炎(24.7%)、口腔咽頭不快感(15.3%)、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血
循環器	血圧上昇(17.3%)、頻脈(11.3%)、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈
消化器	悪心・嘔吐(23.0%)、腹痛(11.7%)、口内炎(11.7%)、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹
過敏症	発熱(47.3%)、悪寒(21.7%)、発疹(20.3%)、そう痒(19.3%)、ほてり(15.3%)、関節痛、蕁麻疹、血清病*	筋肉痛、インフルエンザ様症候群
全身状態	疼痛(39.3%)、倦怠感(23.7%)、虚脱感(22.7%)、頭痛(20.7%)、多汗(11.0%)、浮腫	胸痛、体重増加、無力症
精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症
血液・凝固	貧血(27.7%)、フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加*、血小板増加*	好酸球増多
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇
肝臓	ALT(GPT)上昇(13.3%)、AST(GOT)上昇(13.0%)、Al-P上昇	総ビリルビン上昇
その他	CRP上昇(23.6%)、LDH上昇(15.0%)、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋攣縮*	皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応(疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しやっくり

使用上の注意	<p>1. 慎重投与</p> <p>(1) 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者</p> <p>(2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者</p> <p>(3) 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者</p> <p>(4) 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者</p> <p>(5) 降圧剤による治療中の患者</p> <p>(6) 薬物過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(7) アレルギー素因のある患者</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の初回投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction (症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等) が約90%の患者において報告されている。これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(3) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場</p>
--------	---

合は、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

- (4) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立って B型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。
- (6) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。
- (7) 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)をヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSE の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。
- (8) 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患（成人）」等）を熟読すること。
- (9) 慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合、本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法+化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量X-01]の比較試験
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: 低悪性度B細胞リンパ腫) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 (<input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 (<input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
評価の内容	臨床研究の特徴
	未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象に、より有効でかつ毒性の低い標準療法を確立する目的で、「6 サイクルの Y-01+(標準量)X-01 併用療法」(標準治療)と「9 サイクルの Y-01+(低用量)X-01 併用療法」(低毒性治療)を無作為化し、有効性及び安全性を比較検討する。
	注意すべき点
	ベンダマスチンは、遷延するリンパ球低下(特にCD4リンパ球の低下)から、重篤なウイルス感染やニューモシスチス感染症の報告が散見する。このため、抗ウイルス剤の予防投与やST合剤の予防投与について記載する項目を追加すべきと考える。また、HBc抗体陽性者に対するHBV-DNAのモニターの必要性等も記載しておいた方が良い。
	考えられるメリット・デメリット
	「9サイクルのY-01+(低用量)X-01 併用療法」(低毒性治療)により治療完遂率が上がる事が期待されるものの、1.5倍(9サイクル)の期間薬剤に暴露される事により感染症のリスクが上昇すること、また患者の金銭的な負担が増すこと、がデメリットと考える。
	総評
	本試験により「9サイクルのY-01+(低用量)X-01 併用療法」の有用性が評価されれば、毒性の為に標準療法が施行困難な患者群にメリットが大きい。一方、治療期間が1.5倍(9サイクル)に増える事は、標準療法が十分行える患者群にはデメリットと考えられる。このことから、本治療が標準治療に対して非劣勢であることを証明する非劣勢試験として実施する事に意義がある。

*1: 新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦2019年12月9日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号* (jRCT番号)	
研究名称	未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法+化学療法[Y-01 + X-01 vs Y-01 + 低用量X-01]の比較試験
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名： <u>血液内科</u> ） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬理学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他； <u> </u> ） <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他； <u> </u> ） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他； <u> </u>
評価の内容	<p>臨床的に問題となるベンダムスチンを含むレジメンの副作用による治療中止を解決すべく、より忍容性の高い治療法の開発を行うための臨床試験です。</p> <p>最も問題になるのは標準治療群（ベンダムスチン90mg/m² 日間+リツキシマブ375mg/m² 28日ごとを6コース）を60 mg/m² 日間+リツキシマブ375mg/m² 28日ごと9コースという試験群の妥当性でだと思われます。ベンダムスチンの総投与量はいずれも1080 mg/m² となり同じですが、古くから抗がん剤治療で問題となる dose intensity (DI) は試験群で66.7%となります。標準治療群で治療延期、中止になる症例が多いと思われ、DIの差はもっと小さいものと思われますが、先行研究の結果からこの点（60mgの設定根拠と妥当性）をもう少し詳細に考察すべきではないでしょうか。また試験群での9コース投与（減量しても通常6コースだと思います）という長期投与における安全性に関する今までの研究はあるのでしょうか。単に総投与量を標準治療群と揃えるために9コースにしたのであればやや安易な感じがします。上記2点の根拠を計画書に示すべきだと思います。一方、リツキシマブが試験群で月に一度の9回投与になる点も通常の保険診療とは異なるため、参加者には説明が必要だと思います。しかし、リツキシマブは8週間連続短期投与、2年間の長期維持療法などの様々な投与方法における臨床効果、副作用の検討がなされています。そのため実質的にリツキシマブの9コースの投与自体は臨床的にも倫理的にも問題ないものと思います。</p>

	<p>細かい点では、</p> <p>(1) ランダム割付の割付因子の記載が計画書にありません。臨床病期、bulky massの有無などはランダム化には必要だと思いますがいかがでしょうか。</p> <p>(2) 併用必須とは併用必須薬でしょうか。ペンダムスチン、リツキシマブ共に免疫抑制効果が高いので通常の臨床試験や実臨床においてもST合剤、アシクロビルの併用を推奨している場合が多いと思います。検討の必要があります。</p>
--	--

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

～8サイクルが標準治療です。9サイクルのリツキシマブの初回投与は保険診療上査定対象になる可能性があるのではないのでしょうか。

2. 研究計画書、46 ページ 16.3.2 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク、及び 同意説明文書、8 ページ、6.2. 予想される負担および不利益について

「通常診療の範囲内で実施されるために、本研究に参加することにより生じる負担や不利益はない。」とされています。

しかしながら、通常診療では A 群の投与法は標準治療とされていますので、減量基準に合致しなければ B 群のベンザムスチン 60 mg/m² で開始することはないと思われま。B 群は最大 9 サイクルの治療を行いますので、標準治療の A 群と比較して、3 サイクル多い治療期間を要することになり、患者さんには負担を強いることとなります。ベンザムスチンの血球減少や発疹などの有害事象は初期のみならず、治療後半にも出現することが知られています。9 サイクルの BR 療法の安全性が確立されているかどうか示す必要があると考えます。9 サイクルでの有害事象の発現について十分な報告がない場合は、有害事象が増える可能性もあると考えられます。

また、計画書 15 ページの背景では「ベンザムスチン 60 mg/m²にて効果が認められている」とのみ記載されています。A 群のベンザムスチン 90 mg/m²で開始した場合と B 群のベンザムスチン 60 mg/m²で開始した場合に同等の効果が得られると仮定して本試験は行われるものと考えられます(計画書 23 ページ)。すなわち、A 群と B 群において同等の PFS が得られるかどうかは未知数です。そうであれば、A 群のベンザムスチン 90 mg/m²で開始した場合と比較して、B 群のベンザムスチン 60 mg/m²で開始した場合に有意に不良な PFS となる可能性もあります。したがって、本試験で B 群に割り付けられた患者さんでは、A 群より低用量の治療で同等の効果が得られる可能性もありますが、標準治療の A 群より劣る治療成績となる可能性もあり、上記のように治療期間が長くなり、有害事象が増える可能性もありますという不利益を明記すべきと考えます。

3. 計画書、25 ページ、7.2.7 割付方法、及び計画書 31 ページ、10.評価項目

「割付には施設を層とした層別ブロックランダム化法を用いる。」と記載されています。評価項目である無増悪生存期間や全生存期間あるいは有害事象に影響すると思われま年齢や PS あるいは組織型による割付時の層別化は不要なののでしょうか。不要であれば、その根拠を示してください。また、年齢や組織型ごとのサブグループ解析は行わないのでしょうか。

4. 研究計画書、26 ページ、8.5 用量減量・中止基準、

好中球数、血小板数は「以上」ではなく、「未満」ではないのでしょうか。

5. 研究計画書、26 ページ、8.5 用量減量・中止基準、および 同意説明文書、13 ページ、8.6.治療方法

X-01 ベンザムスチンを減量後はその量を維持するのでしょうか、それとも基準を満たせば元々の投与量に復帰させるのでしょうか。添付文書上は前者ですが、計画書内に記載されていないので明記してください。

6. 計画書 36 ページ、12.4 臨床検査、(4) ウイルスマーカー、および同意説明文書、15 ページ

計画書では、ウイルスマーカー（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体 HCV 抗体、HIV 抗体、HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性の場合の HBV-DNA 量）の測定が、スクリーニング時となっています。一方で、同意説明文書、15 ページには、ウイルスマーカーはスクリーニング時、サイクル 1~6 又は 1~9 の各投与前、研究終了時に測定と記載されていますので、計画書と同意説明文書で臨床検査の時期が一致していません。さらに、同意説明文書 14 ページのスケジュール表ではスクリーニング時のみとなっています。

このうち、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体 HCV 抗体、HIV 抗体は輸血がなければ、スクリーニング時のみで十分ではないでしょうか。

また、HBs 抗体又は HBc 抗体が陽性の場合の HBV-DNA 量の測定はスクリーニング時のみならず、HBV の再活性化のモニタリングとしてガイドライン上治療中及び治療後もしばらくは月 1 回の測定が必要ですので分けて記載してください。さらに、HBV-DNA 量の測定を 28 日間隔のサイクル毎に測定すると月 2 回測定する場合は生じ、保険診療上査定されますので注意が必要と思われます。

7. 研究計画書、41 ページ、13.4 中間集計、および 研究計画書、51 ページ、19.3 研究全体の中止・中断

13.4 中間集計において、本試験では中間解析は行わないとされています。一方、19.3 研究全体の中止・中断の(3)には、「当該研究により、期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた、もしくは十分な成果が得られないと考えられる情報を得た場合」と記載されています。これらの点は適切な時期に中間解析を行わなければ正確な判定はできないのではないのでしょうか。10 年以上にわたる長い研究であり、研究対象者の利益を守るために中間解析の施行をご検討ください。

8. 計画書、30 ページ、9.7 同意撤回時の対応、および計画書、50 ページ、19.2 研究対象者の参加中止、および同意説明文書、21 ページ、14.4.試料・記録・情報の取り扱いについて、(2) 記録・情報の保管、廃棄

同意撤回時の対応として、計画書 30 ページでは可能な限り同意撤回を文書により取得する、と記載されています。また、撤回後のデータの利用について「研究対象

者から許可が得られなかった場合は全て解析対象から除外する。」と記載されています。計画書 50 ページでは「・・・同意が得られた研究対象者については、死亡または研究終了時まで生存を確認する。」と記載されています。一方、同意説明文書 21 ページ、(2) 記録・情報の保管、廃棄では「なお、同意撤回された患者さんの情報は同意撤回後すぐに廃棄します。」とのみ記載され、計画書に記載されている同意撤回後のデータの利用や追跡については何も説明されていません。同意説明文書内に同意が得られれば同意撤回後のそれまでのデータ利用や死亡または研究終了時までの生存確認を行わせていただくことを説明する必要があります。さらに、同意説明文書の末尾に同意撤回書を作成して、同意撤回後のそれまでのデータ利用の可否および死亡または研究終了時までの生存確認の可否について同意されるかどうかの文書同意を取得すべきと考えます。また、同意撤回時にすでに学会や論文などに解析結果が発表されている場合はデータの撤回ができない場合がある点を同意説明文書中に明記すべきと考えます。

9. 計画書

BR 療法では血球減少や発疹など多くの有害事象が報告され（計画書 16~19 ページ、同意説明文書 8~11 ページ）、治療の継続、ひいては治療効果を左右すると考えられます。有害事象対策としての支持療法について、計画書ではほとんど触れられていません。血球減少時の感染症の予防や G-CSF の使用など有害事象対策が治療の継続には重要と考えられます。必要な支持療法をある程度共通に行うために推奨する支持療法について計画書内に記載すべきと考えます。

以下、細かな点です。

1. 計画書及び同意説明文書

対象は「進行期低悪性度 B 細胞性リンパ腫」とされていますが、進行期は臨床病期の III 及び IV 期を示します。一方、選択基準に挙げられている項目は、一般的に治療対象と考えられる高腫瘍量の低悪性度 B 細胞性リンパ腫の基準です。進行期であっても高腫瘍量でない場合は一般に治療適応とならないので、対象は「進行期」のみではなく、「治療適応となる進行期」ないしは「高腫瘍量の」としていただいた方が厳密には正確と考えられます。

2. 計画書 21 ページ、6.研究対象者の選定方針、6.1.1.選択基準、(8) 8)リンパ腫細胞 5,000/mm³以上、これは末梢血液中のリンパ腫細胞のことでしょうか。

3. 計画書 22 ページ、6.研究対象者の選定方針、6.1.2.除外基準、(3) 「重篤な活動性の感染性」 → 「重篤な活動性の感染症」でしょうか。

	<p>4. 計画書 28 ページ、9.2 説明事項、(2)</p> <p>他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を記載するようになっていますが、全体で 15 の研究機関とされる該当事項の全ては計画書及び同意説明文書に記載されていません。</p> <p>5. 同意説明文書</p> <p>全般にわたって、一つ一つの文章が長いものが目立ちます。患者さんの理解のためにはもう少し短い文章を用いてください。例えば、7 ページ、</p> <p>「この研究では、あなたのような「進行期低悪性度 B 細胞」リンパ腫を持つ患者さんに対して、X-01 標準量で標準期間にて治療する「Y-01 と X-01 を 4 週間間隔で最大 6 サイクル投与する治療法」と、X-01 低用量で標準期間より長い期間にて治療する「Y-01 と低用量 X-01 を 4 週間間隔で最大 9 サイクル投与する治療法」を比較し、どちらがより高い効果が得られるかや長い生存期間が得られるか、また、対象となる患者さんに安全でかつ、生命にとってより良い効果を及ぼすかを検討することを目的として考案されたのが、本試験です。」</p> <p>→</p> <p>「この研究では、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫を持つ患者さんに対して、Y-01 と X-01 を 4 週間間隔で最大 6 サイクル投与する治療法と、Y-01 と低用量 X-01 を 4 週間間隔で最大 9 サイクル投与する治療法を比較します。二つの治療法のどちらがより高い効果が得られるかや長い生存期間が得られるかを調べます。また、患者さんに安全でかつ、生命にとってより良い効果を及ぼすかを検討します。」</p> <p>6. 同意説明文書、12 ページ、8.4.適格性確認、(1)参加できる基準、①</p> <p>「低悪性度 B 細胞性リンパ腫」 → 「治療適応のある進行期の低悪性度 B 細胞性リンパ腫」でしょうか。</p> <p>7. 計画書、37 ページ、12.5 有効性の評価、(3)画像検査、および 同意説明文書、16 ページ、8.8.調査・観察・検査項目、(9)画像検査</p> <p>CT・PET 検査を投与開始後 1 年は 3 ヶ月毎、その後は少なくとも 1 年に 1 回と記載されていますが、PET 検査は保険診療上頻回の検査は困難と思われます。画像検査は主要評価項目の PFS の判定に重要な検査ですので、PET 検査と CT 検査を分けて、いつ行うか記載していただいた方が良いと考えます。</p>
--	--

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020 年 1 月 8 日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属) *****

(氏名) * * * * *

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号* (jRCT番号)	
研究名称	未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法+化学療法[Y-01+X-01vs Y-01+低用量X-01]の比較試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
評価の内容	<p>未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫患者を対象にして、Y-01+X-01（A群）に対するY-01+低用量X-01（B群）の非劣性を検証する目的のランダム化比較試験である。</p> <p>【研究計画書】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 1章の「臨床研究の概要」を見る限り、Y-01+X-01（A群）に対するY-01+低用量X-01（B群）の非劣性を検証することが目的の試験だという点から分からない。具体的には、以下の点を追記・修正することが望ましいのではないと思われる。 <ul style="list-style-type: none"> - 「研究課題名」と「研究の目的」に「非劣性」であることを明記する。 - 「Y-01+X-01併用療法とY-01+低用量X-01併用療法を無作為化比較試験により評価する」を「Y-01+X-01併用療法に対するY-01+低用量X-01併用療法の非劣性を無作為化比較試験により評価する」の方が分かりやすい。 - 「Y-01+X-01またはY-01+低用量X-01を比較して」を「Y-01+X-01とY-01+低用量X-01を比較して」とすべきである。 - 「Y-01+X-01 vs Y-01+低用量X-01」の表記だとどちらが対照群であるか分かりにくいため、「Y-01+低用量X-01 vs Y-01+X-01」とするのも一案と思われる。その場合、A群とB群の定義が逆になるため、その他の該当箇所も訂正する必要がある。 ● 2章の「略語、用語一覧」に、FAS、PPS、SPも加えるべきである。 ● 2章の「略語、用語一覧」の「ICH」の正式名称は、International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）である。 ● 3章の「研究の実施体制」は、研究計画書の最後の章へ移動させても良いと思われる。 ● 6.2節の「目標症例数」では、「目標研究対象者数」や「被験者」という表現で記

述していることから、タイトルも「目標研究対象者数」と示しても良いと思われる。(全体を通して「症例」という文言を使用しないよう作成していると理解した。)

- 6.2節の「目標症例数」のみを見ると、A群とB群のどちらが対照群であるか分かりにくいいため、A群が対照群であることが分かるように記述するべきである。
- 10.1節の「PFSの設定根拠」として、「PFSは真のエンドポイントであるOSにおける治療効果を十分に予測できる代替エンドポイントとして使用されている。」と記載されているが、「当該疾患領域において、」という文言を文頭に追加させた方が良いと思われる。
- 10.2節の「全生存期間 (OS)」の定義として、「無作為から」を「無作為割付日から」と修正するべきである。
- 13.1.2節の「解析対象集団の定義」として、(1) FAS と (2) PPS はともに有効性の解析対象集団であることが分かるような表記にするのも一案と思われる。例えば、(I) 有効性評価対象集団 と (II) 安全性評価対象集団 として、(I) の分類として、(i) FAS と (ii) PPS を記載することが挙げられる。
- 13.3節の「解析方法」の「(2) 有効性評価：主要評価項目」
 - 「1) 無増悪生存期間 (PFS)」では、「その信頼区間上限値が1.317を下回ることを検証する」と記述されているが、6.2節で記載した桁数に合わせて、「その信頼区間上限値が1.32を下回った場合に非劣性が検証されたと判断する」と記述した方が望ましいと思われる。
 - 信頼区間の構成方法がWald法であることは、統計解析計画書に記載すべき内容と考えられるため、削除しても良いと思われる。
- 13.3節の「解析方法」の「(3) 有効性評価：主たる副次評価」
 - タイトルは「(3) 有効性評価：副次評価」の方が望ましいと思われる。(主たる副次評価とする場合、副次評価項目に対する多重性の調整方法を記述するべきである。)
 - 「2) 奏効率」として、NE (評価不能) 例の取り扱いを記載するべきである。例えば、「評価不能例は非奏効例として奏効率算出の際の分母に含める」といった記載をすべきである。
 - Wald法は信頼区間の構成方法として望ましくないため、削除すべきである。
- 13.3節の「解析方法」の「(4) 安全性評価」
 - 「1) 有害事象」として、解析項目としては、「SOC、PT別の頻度集計」、「副作用を対象にしたSOC、PT別の頻度集計」の2点と思われる。そのため、「1) 有害事象」の1~2行目のTEAEに関する記述は削除しても良いと思われる。(TEAEに関して記述するとしても、13.3節の「解析方法」に記載する内容ではないと思われる。)
 - 「1) 有害事象」の7~8行目は「2) 投与サイクル数」にも記述されている誤記であるため、削除するべきである。
 - 「2) 投与サイクル数」では、「投与サイクル数を投与サイクル毎に頻度集計する」と記載されているが、「投与回数を投与サイクル毎に頻度集計する」の誤記ではないか。
 - 「2) 投与サイクル数」「3) 臨床検査値」「4) バイタルサイン」に関しては、医師主導治験等でない限り、解析結果として示さない臨床研究も多いと思われる。統計解析計画書に詳細を記述する点を明記していることから、これらを削除するのも一案と思われる。
- 13.5節の「統計解析計画の変更」には、研究代表医師および研究責任医師だけでなく、「統計解析責任者」も検討メンバーに加えるべきである。また、「変更後の統計解析計画書及び改訂後の研究計画書は、認定臨床研究審査委員会の審査を受け、」と記述されているが、「変更後の統計解析計画書」まで求める必要はないのではないかと思われる。

	<p>【説明文書】</p> <ul style="list-style-type: none">● Page 10～11：各副作用の発現例数・発現割合が示されているが、「XX例」という表記でなく、「XX名」という表記にした方が望ましいと思われる。
--	---

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2019年 12月 20日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

(委員会名) 委員長 殿

技術専門員

(所属)

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (jRCT番号)	
研究名称	未治療進行期低悪性度 未治療進行期低悪性度 未治療進行期低悪性度 未治療進行期低悪性度 B細胞リンパ腫に対する 細胞リンパ腫に対する 細胞リンパ腫に対する 細胞リンパ腫に対する 抗 CD20 抗体療法 + 化学抗体療法 + 化学抗体療法 + 化学[Y-01 + X-01 vs Y-01 + 低用量 X-01]の比較試験 の
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: <u>血液内科</u>) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 (<input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 (<input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
評価の内容	<p>1. 記載のようにベンダムスチンはこれまでの臨床においても治療を完遂できない場合が多く、低用量での長期治療法が確立できれば治療成績の上昇が期待できると思われ、意義のある研究である。</p> <p>2. 現在、低悪性度B細胞リンパ種の初発治療に対しては、ガイドライン上、BR (ベンダムスチン + リツキサン) 以外にもR-CVP, R-CHOPなどの治療レジメンがあり、統一したコンセンサスは必ずしも得られていない。</p> <p>1) 他の治療法がについて説明書に記載する必要があるのではないか?</p> <p>2) 休薬基準の項には記載のAEを認めた場合に減量または中止を検討すると記載されている。通常の治療では減量、あるいは他の治療への変更となることが予想されるが他の治療への変更が必要と考えられた場合には中止となるという理解でいいか? また、減量を選択した場合のデータの評価について明確にしておく必要がある。</p> <p>3) 90mgで不耐用と判断された場合、休薬基準に記載された副作用以外の場合も研究継続での減量は可能であるのか?</p> <p>4) 途中のサイクルにおいてPDである場合、通常、治療法の変更を余儀無くされることが予想されるが、その場合の基準や取り扱いについて定める必要はないか? 増量はあり得るのか?</p> <p>3. 今回は、90mg × 6 サイクルと60mg × 9 サイクルでの総投与量540mg/m²での比較試験である。</p> <p>1) 主な副作用は骨髄抑制であるが、G-CSFの投与は制限しないということでもいいか? その場合、予防投与を含めるのかどうか統一する必要があるのではないか。</p> <p>2) 本研究の場合は減量または中止を検討することになっているが、その場合の評価をどう扱うかについて明確にしておく必要がある。</p> <p>4. もし、脱落症例数に差が生じた場合、データにバイアスがかかることが懸</p>

	念される。データの取り扱いについては検討する必要がある。
--	------------------------------

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注)本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

<回答>

2. 現在、低悪性度B細胞リンパ種の初発治療に対しては、ガイドライン上、BR（ベンダムスチン + リツキサン）以外にもR-CVP、R-CHOPなどの治療レジメンがあり、統一したコンセンサスは必ずしも得られていない。

1) 他の治療法がについて説明書に記載する必要があるのではないか？

=>治療方針は医療機関やDr毎で異なるため、詳細は割愛しております。

2) 休薬基準の項には記載のAEを認めた場合に減量または中止を検討すると記載されている。通常の治療では減量、あるいは他の治療への変更となることが予想されるが他の治療への変更が必要と考えられた場合には中止となるという理解でいいか？また、減量を選択した場合のデータの評価について明確にしておく必要がある。

=>他治療への変更が必要な場合には中止となります。

また、減量した症例を層別して評価する事は想定していないため、記載不要と考えております。

3) 90mgで不耐用と判断された場合、休薬基準に記載された副作用以外の場合も研究継続での減量は可能であるのか？

=>担当医師の判断で減量できる想定です。

4) 途中のサイクルにおいてPDである場合、通常、治療法の変更を余儀無くされることが予想されるが、その場合の基準や取り扱いについて定める必要はないか？増量はあり得るのか？

=>治療法変更となる場合の基準は、主要評価項目の「Revised Respose~2007」のPD基準を想定しています。以降はOSのみの調査を想定しています。

また、低用量群に割り付けられた場合、増量は想定していません。

3. 今回は、90mg×6サイクルと60mg×9サイクルでの総投与量540mg/m²での比較試験である。

1) 主な副作用は骨髄抑制であるが、G-CSFの投与は制限しないということでもいいか？その場合、予防投与を含めるのかどうか統一する必要があるのではないか。

=>G-CSFの投与は制限しておりません。

予防投与などの基準は統一せず、通常診療時と同様に担当医師判断での使用を想定しています。

2) 本研究の場合は減量または中止を検討することになっているが、その場合の評価をどう扱うかについて明確にしておく必要がある。

=>減量例は他の症例と同様に扱う想定です。

中止例についても、中止時に主要評価項目が判定が可能な症例は同様に扱う想定です。

4. もし、脱落症例数に差が生じた場合、データにバイアスがかかることが懸念される。データの取り扱いについては検討する必要がある。

=>ご意見ありがとうございます。今回は変更せず、ご意見をいただいた想定でお願いします。

西暦 2019 年 12 月 16 日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

████████████████████

████████████████████ 臨床研究審査委員会 委員長 殿

技術専門員

(所属) ████████████████████

(氏名) ████████████████████

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法+化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量X-01]の比較試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域（疾患領域名：_____） <input type="checkbox"/> 臨床薬理学（ <input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬理学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器（ <input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他；_____） <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他；_____
評価の内容	<ul style="list-style-type: none"> ・P15 新しい治療方法の非劣性の検証に注目した研究デザインなので、研究の目的にその意味合いを含めるとよいと思います。 ・P23 目標症例数を、非劣性仮説のlog-rank検定におけるJung&Chow(2012)の方法により確認したところ、同様の値を確認しました。 ・P25 割付方法は、施設を層とした層別ブロックランダム化方法を用いるとありますが、患者特性（年齢、性別、病期ステージ）も結果に影響を与えうるので、可能な限り患者特性も含めて層別化するとよいと思います。 ・P40 有効性評価で使用するハザード比や生存率を統計的に推定する際は、評価指標に影響を与えうる要因を調整するとよいと思います。無作為割付をしているので偶然の偏りは限られた程度かもしれませんが、統計的に処理できるものは処理をするというのも一つの方法です。同様の観点から、奏効率の比較においてもカイ2乗検定では共変量の影響を調整できないので、多変量調整ロジスティック回帰分析等を使って比較するとよいと思います。 ・P40 安全性評価において、本研究では「Y-01+低用量 X-01 併用療法」における副作用の軽減、投与継続率の向上にも注目しているので、これらの統計的有意性について検定するとよいと思います。 ・P22 研究対象者の除外基準として「妊婦又は妊娠している可能性のある患者」とあります。本研究対象者は、生殖可能年齢の患者が多く含まれると予測されます。治療による生殖機能への影響、治療前の生殖機能温存方法についての情報提供と説明について、研究計画書や説明文書にも記載するとよいと思います。 <p>(追加コメント)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・P1、P6 研究課題名は「比較試験」の部分「ランダム化比較第〇相試験」と明記

	<p>してください。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・P8 研究実施期間、登録期間に加え、追跡期間、解析期間も記載してください。 ・P9 フロー図について、無作為化割付の前に対象集団の選定が行われるので、「対象集団（未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫）」と記載するとういと思います。また、A群、B群のどちらが標準治療、試験治療かを明記するとわかりやすくなると思います。 ・P22 選択基準において、どの時点での判断であるか（例えば、登録時）を明記した方がいいと思います。またAST、ALT、総ビリルビン、血清クレアチニンの値は、各施設の基準値を用いるよりは、試験全体で統一した基準値を設定したほうがよいと思います。 ・P23 除外条件(12)過去に受けた治療について、どの程度過去までを含むのか基準を設けてもいいと思います。 ・P33 有害事象の判断には、標準的な指標（グレード）も用いるとういと思います。 ・P40 JCOGや米国のSWOGでは登録後の情報や規定外検査の情報で不適格性が明らかになったものも適格と見なすようです。しかし、本研究では不適格例と定義しているのはなぜでしょうか。 ・P40 解析集団の定義（1）有効性の最大解析対象集団について、未投与の対象者を除外することは妥当と思いますが、登録後に不適格と判明した対象者、有効性評価項目について研究薬投与開始後のデータがない対象者を除外することが（投与されているのにデータがないのがどういう状況で発生するのか理解しにくいのですが）、研究結果にバイアスを与えるかもしれません。この点を踏まえ、解析対象集団の定義を検討してみてください。 ・P41 安全性評価2) 投与サイクルについて、X-01薬の標準量を投与する治療Aは、もともと投与基準をクリアできずに中止となる症例が多いことが問題であったことから、治療AとX-01を減量した治療Bについて治療完遂割合を比較することも重要な評価と思います。
--	---

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

<回答>

・P15 新しい治療方法の非劣性の検証に注目した研究デザインなので、研究の目的にその意味合いを含めるとよいと思います。

=>修正しました。

・P25 割付方法は、施設を層とした層別ブロックランダム化方法を用いるとありますが、患者特性（年齢、性別、病期ステージ）も結果に影響を与えるので、可能な限り患者特性も含めて層別化するとよいと思います。

=>層別化した方がよいと思います。が、本当に層別化する場合は腫瘍径等の他の要素での層別が必要です。今回は変更せず、ご意見をいただいた想定でお願いします。

・P40 有効性評価で使用するハザード比や生存率を統計的に推定する際は、評価指標に影響を与える要因を調整するとよいと思います。無作為割付をしているので偶然の偏りは限られた程度かもしれませんが、統計的に処理できるものは処理をするというのも一つの方法です。同様の観点から、奏効率の比較においてもカイ2乗検定では共変量の影響を調整できないので、多変量調整ロジスティック回帰分析等を使って比較するとよいと思います。

=>ご意見ありがとうございます。今回は変更せず、ご意見をいただいた想定でお願いします。

・P40 安全性評価において、本研究では「Y-01+低用量 X-01 併用療法」における副作用の軽減、投与継続

率の向上にも注目しているので、これらの統計的有意性について検定するとよいと思います。

⇒統計的有意義の設定根拠がありません。今回は変更せず、結果を比較するのみの想定でお願いします。

- ・P22 研究対象者の除外基準として「妊婦又は妊娠している可能性のある患者」とあります。本研究対象者は、生殖可能年齢の患者が多く含まれると予測されます。治療による生殖機能への影響、治療前の生殖機能温存方法についての情報提供と説明について、研究計画書や説明文書にも記載するとよいと思います。

⇒添付文書記載の内容であるため、追記は不要と考えています。

西暦 2020 年 2月10日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会



臨床研究審査委員会委員長 殿

技術専門員
(所属)
(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	空欄
研究名称	未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体療法+化学療法[Y-01 +X-01vs Y-01 +低用量 X-01]の比較試験
技術専門員の 専門分野	<input checked="" type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名: 造血器腫瘍) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 (<input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 (<input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他; _____) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他; _____
評価の内容	<p>本研究は未治療進行期低悪性度 B リンパ腫に対して既に治療効果が確立されている抗 CD20 抗体 (リツキシマブ、商品名 X-01: 以下 “R” と略) 併用ベンダムスチン塩酸塩 (ベンダムスチン、商品名 Y-02: 以下 “B” と略) と B を減量した R+低用量 B 療法との比較試験です。本研究の成果は未治療進行期低悪性度 B リンパ腫治療方針のクリニカルクエスチョンに答える可能性があり有用な研究です。以下に追記・修正をすべき点を列挙いたします。</p> <p>1、研究計画書 6 ページ、「対象患者」 低悪性度 B リンパ腫にはマルトリンパ腫、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、びまん性小球性リンパ腫などがあります。中にはまれな疾患があり当該研究で解析を行う低悪性度 B リンパ腫について疾患単位を列記すべきです。また、低悪性度 B リンパ腫の組織学的診断は判断に迷うことがあり、施設間の病理診断のばらつきを避けるため中央診断を設けるべきです。</p> <p>2、研究計画書 6 ページ、「選択基準」 腫瘍細胞の CD 2 0 陽性を確認する具体的な方法 (免疫組織学的検査ないしフローサイトメトリーなど) を明記すべきです。また (8) の 8) リンパ腫細胞 5, 000/mm³ 以上との記載は末梢血リンパ腫細胞と考えられます。</p>

	<p>3、研究計画書7ページ、「研究方法」 A群、B群とも保険収載の用量を基本としていますが、B群のサイクル数（最大9サイクル）とした根拠を計画書内に記載すべきです。また、現在、CD20陽性非ホジキンBリンパ腫の初回化学療法施行後にリツキシマブ維持療法が保険適応です。したがってA群、B群ともにリツキシマブ維持療法を許容するのかの記載が必要です。</p> <p>4、研究計画書8ページ、目標症例数 5年間で330症例の登録を行うのは大変困難ではないかと考えます。</p> <p>5、研究計画書13ページ、「3. 2 共同機関」 参加施設を列挙すべきです。</p> <p>6、研究計画書37ページ、「12. 5 有効性の評価」（2）骨髄検査 骨髄浸潤の有無を検討する方法として骨髄生検を必須とするか、を明記すべきです。</p> <p>7、研究計画書41ページ、「中間集計」 B群では治療強度が低下しており、治療効果について検討するために中間解析を行うべきと考えます。</p>
--	--

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注）本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。

西暦 2020年 1月 28日

技術専門員評価書

認定臨床研究審査委員会

臨床研究審査委員会委員長 殿

技術専門員

(所属) :

(氏名)

下記の臨床研究について以下のとおり評価しました。

記

実施計画番号*1 (JRCT番号)	
研究名称	未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法+化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量 X-01]の比較試験
技術専門員の 専門分野	<input type="checkbox"/> 対象疾患領域 (疾患領域名 : _____) <input type="checkbox"/> 臨床薬理学 (<input type="checkbox"/> 毒性学 <input type="checkbox"/> 薬力学・薬物動態学 <input type="checkbox"/> その他 ; _____) <input checked="" type="checkbox"/> 生物統計家 <input type="checkbox"/> 医療機器 (<input type="checkbox"/> 臨床工学 <input type="checkbox"/> 材料工学 <input type="checkbox"/> その他 ; _____) <input type="checkbox"/> 再生医療 <input type="checkbox"/> その他 ; _____
評価の内容	<p>本試験は、未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法+化学療法[Y-01+X-01 vs Y-01+低用量 X-01]に対する他施設共同無作為化比較非劣性試験である。以下は、本試験に対するコメントである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本試験では、試験レジメンがA群の場合には6カ月、B群の場合には9カ月が最終投与期間になる。一方で、目標登録症例数の設定根拠において、A群の30カ月無増悪生存率は、72.1カ月と報告されている。すなわち、A群の試験治療終了の6カ月における無増悪生存率は、93.7%(指数分布を仮定)が想定される。すなわち、試験治療中の無増悪発現症例数は、著しく少ない。後治療に関する規定が記載されておらず、また、悪性リンパ腫が対象となっているため、コメントしにくい。もしも、後治療が存在する場合には、後続の治療レジメンの影響を過度に受けてしまう。さらに、A群とB群の後続レジメンが同様であるならば、非劣性は自ずと証明されてしまうのではないかと、したがって、後治療の有無、および後治療を規定する場合には、その内容を記載した方が良いと思われる(7.2.8節において、もっとも適切と考える医療を提供するとあるが、異なる化学療法が実施された場合にはその影響を受けることを考慮されたい)。また、後治療が存在するのであれば、前述した問題が発生するため、それぞれの治療法を比較できる別のアウトカムを選択することが推奨される。 ・ 割付方法として、IVRSを用いるとあるが、IVRSを用いる場合には、研究に従事する者(IVRSに連絡した分担研究施設の担当者)が割付結果を記録する流れ(例えば、対応表に記載する等)が記載されていない。割付結果についても原資料となるため、それを記録する流れは必要だと思われる。 ・ 層別因子は、施設のみだが、疾患の進行程度などの因子は不要と考えてよいか(コメントである)。 ・ 9.1節の1行目の「研究責任医師」は「研究代表医師」である。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 細かなことだが、「本研究」「本試験」などの用語が統一されていない。また、誤字が散見されることから、改めて推敲されたい。 ・ 13.1.1節において、有効性解析対象集団から、事後不適格例を除外しているが、ITTの観点から、近年では、有効性解析対象集団において、事後不適格例を除外しない傾向にある(JCOGプロトコル・マニュアル参照)。そのため、有効性解析対象集団を再検討されたい。 ・ 13.3節において、95%信頼区間を比例ハザードモデルの回帰パラメータに対するWald法を用いて計算している。症例設定において、統計的方法について記載されていないが、もし、ログランク検定に基づいているのであれば、スコア検定に基づいた方が良いのではないか。 ・ 13.3節において、奏効率の95%信頼区間の構成はWald法を用いるとあるが、これは、「ロジスティック回帰分析を行い、その回帰パラメータに基づいて構成された」場合には、オッズ比として計算される。母比率の差に対する95%信頼区間を計算する方法として適切かどうかについて検討すべきである。また、奏効率の差だけでなく、オッズ比による評価についても検討したほうが良いのではないだろうか。 ・ 13.3節においに関する記載において、多変量解析及びサブグループ解析に関する事項が記載されていない。統計解析計画書に記載されているのであれば、それでもかまわないため、コメントである。
--	---

*1：新規審査依頼時は記載不要。

注) 本書式は技術専門員が作成し、認定臨床研究審査委員会 委員長に提出する。