

10. 検査・観察の項目とスケジュール

10.1 患者背景調査項目

10.1.1 患者背景

以下の項目について調査する（表 10-1-1）。

表 10-1-1 患者背景観察項目（治療開始前）

項目	詳細
患者情報	同意取得日，生年月日，性別，妊娠の有無
悪性胸膜中皮腫病歴	診断確定 診断方法（針生検，胸腔鏡（局麻下または全麻下），その他） TNM分類（IMIG分類） 臨床病期 組織亜型（上皮型，肉腫型，二相型，その他） PS 喫煙歴の有無（有の場合；喫煙期間，喫煙本数）
アスベスト曝露歴	職業性曝露の有無（有の場合；職業，年数） 環境性曝露の有無（有の場合；その内容）
既往歴	既往歴の有無（有の場合；疾患名）
薬剤過敏症	薬剤過敏症の有無（有の場合；薬剤名）
合併症；治療開始前の疾患および症状名	疾患/症状の有無（有の場合；疾患/症状名）

10.1.2 病期分類（治療開始前）

病期分類は登録前 28 日以内に実施する。なお，可能であれば測定可能病変の画像データは術前導入化学療法（ペメトレキセドおよびシスプラチン投与）開始前 14 日以内のものが望ましい。必要な項目は以下の通りである。

- ① 胸部 X 線
- ② 胸部 CT（原則造影とする）
- ③ 腹部 CT（原則造影とする）
- ④ 頭部 CT 又は MRI（原則造影とする）
- ⑤ 骨シンチグラフィ（異常集積を認めた部位については骨単純 X 線，MRI などで確認することが望ましい）

註1) FDG-PET が撮影されている場合は、骨転移の評価を FDG-PET で行っても構わない。

註2) FDG-PET にて転移と判断する場合（骨転移に限らず）は、他の画像診断にて確認することが望ましい。

10.1.3 自他覚症状, Performance Status (PS), 身長, 体重, バイタルサイン

PS を含む自他覚症状, 体重およびバイタルサイン（体温・血圧・脈拍）の調査を登録前 14 日以内に実施する。

自他覚症状の項目としては、PS, 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 倦怠感, 下痢, 便秘, 発熱, 発熱性好中球減少症, 感染症および寄生虫症, 呼吸困難, 静脈炎, 丘疹膿疱性皮疹, 口腔粘膜炎, 肺臓炎, アレルギー反応, 脱毛症, 神経障害などが挙げられる。

10.1.4 臨床検査

以下の項目について登録前 14 日以内に検査する（表 10-1-4）。

表 10-1-4 検査項目（治療開始前）

項目	詳細
血液学的検査	ヘモグロビン量, 白血球数, 好中球数 (ANC: 桿状核球数 + 分葉核球数), 血小板数
血液生化学検査	AST (GOT), ALT (GPT), 血清アルブミン, 総ビリルビン, 血清クレアチニン
腎機能検査	予測クレアチニン・クリアランス (Cockcroft and Gault の式) 又は 24 時間クレアチニン・クリアランス
胸部単純 X 線	間質性肺炎像の有無
酸素飽和度	経皮酸素飽和度 SpO ₂
呼吸機能検査	FVC, FEV1
心機能検査	心電図

10.2 術前導入化学療法に関する観察, 検査, 評価項目

10.2.1 治療開始前の検査

以下の項目について、治療薬投与前日または当日投与前に検査する（表 10-2-1）。

表 10-2-1 術前導入化学療法施行前に必要な検査

項目	詳細
一般検査	PS, 自覚症状, 体温, 血圧, 脈拍
血液学的検査	ヘモグロビン量, 好中球数 (ANC: 桿状核球数+分葉核球数), 血小板数
血液生化学検査	AST (GOT), ALT (GPT), 総ビリルビン, 血清クレアチニン
呼吸機能検査	FVC, FEV1
酸素飽和度	経皮酸素飽和度 SpO ₂

10.2.2 治療期間中の毒性評価と効果判定のための画像検査

胸部単純 X 線は 2 週に 1 回以上撮影する。測定可能病変の評価の目的で、最終化学療法施行日から 2-6 週 (但し手術を行った症例においては、手術施行前とする) に胸部単純 X 線とともに胸部 CT 検査を行う。なお、測定可能病変を有しない症例においても、測定不能病変の増悪や新病変出現の有無の検討のために、最終化学療法施行日から 2-6 週 (但し手術を行った症例においては、手術施行前とする) に胸部単純 X 線とともに胸部 CT 検査を行う。

- 腫瘍進行 (PD) を示唆する兆候が出現した際は、随時、CT, MRI, 骨シンチグラフィ, FDG-PET などの検査を行う。
- 骨シンチグラフィ, FDG-PET に関しては、治療前の評価を行った検査と同一のものに統一して効果判定を行い、経過中に骨シンチグラフィから FDG-PET, FDG-PET から骨シンチグラフィなどと検査法を変更してはならない。

10.2.3 治療期間中の検査

以下の項目について 2 週間に 1 回以上検査する (表 10-2-3)。なお、次コース投与開始日の前日または当日投与前は必須とする。骨髄抑制時には、血液学的検査を週 2 回以上検査することが望ましい。特に、Grade 4 の好中球減少が認められた場合には、その持続期間が確認できるように実施する。

表 10-2-3 術前導入化学療法施行中に必要な検査

項目	詳細
一般検査	PS, 自覚症状, 体温, 血圧, 脈拍
血液学的検査	ヘモグロビン量, 白血球数, 好中球数 (ANC: 桿状核球数+分葉核球数), リンパ球数, 血小板数
血液生化学検査	AST (GOT), ALT (GPT), AI-P, LDH, 総蛋白, 血清アルブミン, 総ビリルビン, BUN, Na, K, Cl, 血清クレアチニン
酸素飽和度	経皮酸素飽和度 SpO ₂

心電図に関しては、必要時に検査する。

10.3 手術に関する観察，検査，評価項目

10.3.1 手術前検査

PS 及び自覚症状については手術施行前日または当日施行前に検査する。その他の項目については手術施行前 14 日以内に検査する。

表 10-3-1 手術施行前に必要な検査

項目	詳細
一般検査	PS, 自覚症状, 身長・体重, 体温・血圧・脈拍
血液学的検査	ヘモグロビン量, 白血球数, 好中球数 (ANC: 桿状核球数+分葉核球数), リンパ球数, 血小板数
血液生化学検査	AST (GOT), ALT (GPT), 血清アルブミン, 総ビリルビン, 血清クレアチニン
胸部単純 X 線	間質性肺炎像の有無
酸素飽和度	経皮酸素飽和度 SpO ₂
呼吸機能検査	FVC, FEV1, 換気血流シンチグラフィ
心機能検査	心電図

10.3.2 治療後の検査

手術終了後12週間を経過観察期間とし、下記の検査を月1回施行すること。

表10-3-2 手術終了後の経過観察期間に必要な検査

項目	詳細
一般検査	自覚症状, 体温
血液学的検査	ヘモグロビン量, 白血球数, 好中球数 (ANC: 桿状核球数+分葉核球数), リンパ球数, 血小板数
血液生化学検査	AST (GOT), ALT (GPT), 血清アルブミン, 総ビリルビン, 血清クレアチニン
胸部単純 X 線	間質性肺炎像の有無
酸素飽和度	経皮酸素飽和度 SpO ₂

※ 術後 3 ヶ月 (術後 10 週以降 12 週以内) では, FVC, FEV1, 換気血流シンチグラフィも行う。

10.4 プロトコール治療と検査実施スケジュール

本試験のプロトコール治療と検査実施スケジュールを以下の表 10-4a, 表 10-4b に示す。

表 10-4a 同意取得日から導入化学療法まで

	症例登録前		導入化学療法				
	登録前 28日 以内	登録前 14日 以内	治療薬投与前日 または 当日投与前	投与中			投与後 最終化学療法 施行日から 2~6週
				治療薬 投与前日 ^{a)}	8日目	15日目	
患者背景		○					
葉酸 ^{c)}			○ ^{d)}	○	○	○	○
ビタミンB ₁₂ ^{e)}			○				
バイタルサイン		○	○	2週間に1回以上 ^{f)}		○	
身長		○					
体重		○					
自覚症状		○	○	2週間に1回以上 ^{f)}		○	○
血液学的検査		○	○	2週間に1回以上 ^{f)}		○	
血液生化学検査		○	○	2週間に1回以上 ^{f)}		○	
クレアチニン・クリアランス ^{g)}		○					
SpO ₂		○	○	2週間に1回以上 ^{f)}		○	
FVC, FEV1		○	○				
換気血流シンチグラフィ							
心電図		○		必要時			
胸部単純X線		○	(○) ^{h)}	2週間に1回以上 ^{f)}		○	○
胸部CT	○						○
腹部CT	○						△ ⁱ⁾
頭部CTまたはMRI	○						△ ⁱ⁾
骨シンチグラフィ ⁱ⁾	○						△ ⁱ⁾
ペメトレキセド				○			
シスプラチン				○			
手術							

a) ペメトレキセドおよびシスプラチンの第1コース投与開始は症例登録日から28日目までに実施する。

b) 第2コース以降の延長の場合は前コース投与前日から42日目までとする。

c) 治療薬の最終コース投与前日の22日目まで可能な限り投与を継続する。

d) 総合ビタミン剤1gが第1コース治療薬投与前日の7日前からその前日までの7日間において、1日1回5日以上服薬されていること。

e) ペメトレキセド投与前日の7日以上前に1回1mgのビタミンB₁₂製剤が投与されていること。最初に投与前日から約9週ごとに1回1mgを投与する。

f) 骨髄抑制時には週2回以上検査することが望ましい。 g) 予測クレアチニン・クリアランス値または24時間クレアチニン・クリアランス値を測定する。

h) 投与前日または当日投与前に測定してもよい。 i) FDG-PETで代用可 j) 必要に応じて施行

表 10-4b 手術から生存期間調査まで

	手術		手術終了後			追跡調査
	手術前	手術 ^{k)}	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	
	手術施行前 14日以内		術後 2週以降4週以内	術後 6週以降8週以内	術後 10週以降12週以内	
患者背景						
葉酸 ^{c)}						
ビタミンB ₁₂ ^{e)}						
バイタルサイン	○		○	○	○	
身長	○					
体重	○					
自他覚症状	○		○	○	○	
血液学的検査	○		○	○	○	
血液生化学検査	○		○	○	○	
クレアチニン・クリアランス ^{g)}						
SpO ₂	○		○	○	○	
FVC, FEV1	○				○	○ (6, 12, 24, 36ヶ月)
換気血流シンチグラフィ	○				○	
心電図	○					
胸部単純X線	○		○	○	○	
胸部CT						
腹部CT						
頭部CTまたはMRI						
骨シンチグラフィ ^{j)}						
ペメトレキセド						
シスプラチン						
手術		○				

j) 必要に応じて施行

k) 化学療法剤投与最終日から42日(6週)以内に実施する。

10.5 追跡期間中の観察，評価項目

追跡期間は，全適格患者のプロトコール治療終了又は中止後3年間とする。患者が死亡した場合は，その時点をもって追跡を終了とする。原病の増悪が認められプロトコール治療を中止した症例も，それ以外の理由（有害事象や患者希望）によりプロトコール治療を中止した症例も，追跡の対象となる。追跡調査は，全適格患者プロトコール治療終了又は中止後，1年ごとに全症例一斉に実施する。

- 観察項目

後治療の有無（内容，治療開始日），生存の有無，死亡した場合は死亡日（または最終生存確認日），死因を確認する。術後6，12，24，36ヶ月に呼吸機能検査（FVC, FEV1）を行う。

11. データ収集

11.1 症例報告書の作成

試験責任医師又は試験分担医師および試験協力者は、症例ごとの観察・検査が終了後、速やかに症例に関する記録をデータセンターへ提供する。

11.2 症例報告書の種類，提出期限

- 1) 登録時
悪性胸膜中皮腫患者登録票
- 2) 登録後 14 日以内
治療前報告用紙
- 3) プロトコール治療終了後 8 週以内
腫瘍縮小効果記録用紙
術前化学療法記録用紙
プロトコール治療終了/中止報告用紙
- 4) プロトコール治療終了後 14 週以内
手術記録用紙
- 5) 用紙が施設に到着後 2 週以内
追跡調査用紙

11.3 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収は、原則として郵送によるものとする。

11.4 症例報告書の記載

- 1) 試験責任医師又は試験分担医師等は、症例報告書を作成し、所定の欄に署名の上、データセンターに提出する。また、その写しを保管する。
- 2) 試験責任医師は、提出する症例報告書が正確かつ完全で読みやすく、提出時期が適切であり、患者の識別に登録番号を用いていることを保証する。
- 3) 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料と何らかの矛盾がある場合には、試験責任医師又は試験分担医師等はその理由を説明する記録を作成してデータセンターに提出し、その写しを保管する。
- 4) 試験責任医師又は試験分担医師等は、症例報告書を変更又は修正する場合に、二重線で該当

箇所を抹消の上、日付の記入及び署名を行う。重大な変更又は修正については説明を記す。

- 5) データセンターは、提出された症例報告書の内容を確認し、不備又は疑問点等があった場合は、再調査を依頼する。
- 6) データセンターは、提出された症例報告書をもとにデータ入力を行う。

12. 有害事象の報告

- ・ 12.3 項に規定される「報告義務のある有害事象」が生じた場合は、施設の試験責任医師は規定の期間内にデータセンターに報告する。
- ・ なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告、臨床研究に関する倫理指針に基づく重篤な有害事象の各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する報告については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設の試験責任医師の責任において適切に行うこと。

12.1 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、プロトコール治療を受けた際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下のものをいう。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 先天異常・先天性欠損を来すもの
- ⑥ その他の医学的に重要な状態を判断される事象または反応

12.2 予期されない有害事象の定義

有害反応のうち、その性質や重症度が当該治療に関して既に公表された信頼できる資料や試験実施計画書の記載にないものをいう。いずれも最新の情報でなければならない。

資料とは以下の2つを指す。

- ① 添付文書
- ② 抗がん剤の併用療法、手術、ならびにこれらを組み合わせた集学的治療法では、信頼できる公表された論文報告

その判断の根拠となる資料や試験実施計画書が改訂されるまで、もしくはデータセンターより文書（E-mailを含む）で当該臨床試験の研究者へ通知されるまでは、同様の有害反応は予期されないものとみなす。

既に知られている有害反応でも、その特殊性や重症度に関して重要な情報が加わるような事象は予期されないものとみなす。例えば、添付文書に記載されている以上により特殊な事象、より重症な事象は予期されないものと考えられる。

12.3 報告義務のある有害事象

12.3.1 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる：

- ① プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内の全ての死亡
プロトコール治療との因果関係は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる(ここで“30 日”とは、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)
- ② 予期されない Grade 4 の非血液毒性
Grade 4 の非血液毒性のうち、「9. 予期される有害事象」に記載されていないものがこれに該当する。

12.3.2 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる

- ① 最終プロトコール治療日から 31 日以降に生じた、プロトコール治療との因果関係が否定できない死亡
治療に関連した死亡の疑いがあるもののみ。明らかな原病死は該当しない。
- ② 予期される Grade 4 の非血液毒性
Grade 4 の非血液毒性のうち、「9. 予期される有害事象」に記載されているものがこれに該当する。予期されていても Grade 4 以上の非血液毒性は通常報告の対象となることに注意。
- ③ 予期されない Grade 2 または 3 有害事象
Grade 2 または 3 の有害事象のうち、「9. 予期される有害事象」に記載されていないものがこれに該当する。
- ④ 永続的なまたは顕著な障害
再生不良性貧血，骨髄異形成症候群，二次がん等
- ⑤ その他の重篤な医学的事象
12.3.1 項の①～②，12.3.2 項の①～④のいずれにも該当しないが，研究グループ全体で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

12.3.3 施設の試験責任医師の報告義務と報告手順

12.3.3.1 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は直ちに医療機関の長に報告するとともに速やかに施設の試験責任医師に伝える。試験責任医師に連絡が取れない場合は、担当医は以下の試験責任医師の責務を代行しなければならない。

① 一次報告

施設の試験責任医師は対象となる有害事象発生を知ってから72時間以内に、「急送一次報告書」（添付資料3(1)）に所定事項を記入し、データセンターへFAX送付を行う。

② 二次報告

さらに施設の試験責任医師は有害事象発生を知ってから7日以内に、「急送二次報告書」（添付資料3(2)）とともに、より詳しい情報を記述した症例報告の詳細（A4版書式自由）をデータセンターへFAX送付または郵送すること。

12.3.3.2 通常報告

施設の試験責任医師は、所定事項を記入した「通常報告書」（添付資料3(2)）とともに、より詳しい情報を記述した症例報告の詳細（A4版自由形式）を、有害事象発生を知ってから7日以内に、データセンターへFAX送付または郵送すること。

12.3.4 研究代表者/効果安全性評価委員会の責務

- ・ 施設の試験責任医師から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。
- ・ 研究代表者は、「12.3 報告義務のある有害事象」に該当する急送報告（二次報告）または通常報告のFAXを受領した後、7日以内に効果安全性評価委員会（委員長宛て）に文書（FAX・郵送・電子メールのいずれか）で報告する。その際、施設からFAX・郵送された報告書および研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行/中止の判断を含む）を含めた上で、委員会に審議を依頼する。
- ・ 効果安全性評価委員会は、報告内容を審議し、登録継続の可否やプロトコル改定の要否を含む今後の対応について研究代表者宛てに文書で勧告する。

12.4 新たな情報の提供にともなう安全性の確保

本プロトコル治療に関連する安全性に関する新たな情報を得た場合、研究代表者は速やかに各施設の試験責任医師に報告する。同意説明文書の改訂が必要な場合には、試験責任医師は速やかに改訂し、施設の倫理審査委員会（またはIRB）の承認を得ることとする。また、試験中の被験者がいる場合には、その内容を試験責任医師が判断し、緊急対応として、内容を説明の上で本試験に継続して参加するか否かについて、被験者の意思を確認し、その記録を症例報告書に残す。また、その後同意説明文書が改訂され、試験継続が行われた症例については、文書により再同意を得ることとする。

13. エンドポイントの定義

本試験を以下のエンドポイントにより評価する。主要エンドポイント(primary endpoint)は手術(術式を問わない)によるMCR達成率とし、副次エンドポイントはP/D実施率、P/DによるMCR達成率、全生存期間、術後3ヶ月の肺機能(FVCおよびFEV1の術後3ヶ月値/術前値)、有害事象発生率、治療関連死亡率、奏効率(導入化学療法)とする。

13.1 治療のコンプライアンスと安全性の評価

13.1.1 手術によるMCR達成率

5.5項で定める規定の期間内に、ア)化学療法の完遂、イ)手術(術式を問わない)によるMCR達成、の2つを達成した症例の割合。MCRの判断は手術を施行した外科医による肉眼的所見に基づくものとし、病理組織学的な腫瘍遺残の有無は考慮しない(5.4項)。

13.1.2 P/D実施率

登録患者数に対する、8.2.2で定義するP/Dが5.5項で定める規定の期間内に施行された患者数の比率。MCR達成の有無は問わない。

13.1.3 P/DによるMCR達成率

5.5項で定める規定の期間内に、ア)化学療法の完遂、イ)P/DによるMCR達成、の2つを達成した症例の割合。MCRの判断は手術を施行した外科医による肉眼的所見に基づくものとし、病理組織学的な腫瘍遺残の有無は考慮しない(5.4項)。

13.1.4 治療関連死亡率

治療関連死亡した患者の割合。治療関連死亡とは、プロトコールに規定した集学的治療全体を通してのプロトコール治療中および治療終了後(または中止後)84日(12週)以内に生じた死亡のうち、「CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 解説と指針 v1.0」における治療との因果関係の評価(下記)の中で“明確に関連あり(definite)”, “恐らく関連あり(probable)”, あるいは“関連あるかもしれない(possible)”のいずれかに該当するもの、と定義する。

死亡と治療との因果関係の評価:

- 明確に関連あり(definite), 恐らく関連あり(probable), 関連あるかもしれない(possible), ありそうにない(unlikely), 関係ない(not related), 評価不能

13.1.5 有害事象発生率

プロトコール治療中および治療終了後(または中止後), 84日(12週)以内に有害事象が生じた患者

の割合

13.2 治療の有効性の評価

13.2.1 全生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。死亡が確認されずに生存した症例では最終生存確認日を持って打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた日をもって打ち切りとする。

13.2.2 奏効率（術前導入化学療法）

測定可能病変を有する症例を対象とし、術前導入化学療法による腫瘍縮小効果判定の総合効果がCR又はPRであった症例数の割合。腫瘍縮小効果判定は、Modified RECIST criteria [20]の規準（5.2 腫瘍縮小効果判定基準）に従い、術前導入化学療法の施行前と終了後の2時点の画像評価により実施する。

- ・ 最終化学療法施行日から2-6週に標的病変および非標的病変の評価を行う（但し、手術を行った症例においては、手術施行前に行なわれなければならない）。
- ・ 効果の確定（confirmation）は実施しない。
- ・ 化学療法施行後の画像評価ができなかった症例については、明らかな腫瘍増大により画像評価ができなかった場合はPD、それ以外の理由で画像評価ができなかった場合はNE、と判定する（表5-1）。
- ・ ポート部病変は標的病変としない。

13.2.3 術後3ヶ月の肺機能

術前（10.3.1で規定された期間）に測定された肺活量（FVC）および1秒量（FEV1）に対する術後3ヶ月（10.3.2で規定された期間）のそれらの測定値の比率。

14. 試験デザインおよび予定登録数

試験デザイン、予定症例数とその根拠は以下のとおりである。

14.1 試験デザイン

多施設共同非盲検単群の遂行可能性確認試験 (feasibility study)

14.2 予定登録数

予定登録数は 24 例、登録期間は 2 年、追跡期間は全適格患者のプロトコール治療が終了又は中止してから 3 年間とする。

14.3 臨床的仮説および症例数設定の根拠

P/D や EPP を含む集学的治療法に関するいくつかの成績が存在しているものの、依然として、P/D の内容や術式に関するコンセンサスも十分とはいえず、P/D の適応や EPP との使い分けについて定説がない状況である。さらには、本試験で検討することになる P/D への術前化学療法を追加することのメリットに関する過去の成績も存在しない状況にある（「3. 背景と根拠」参照）。このような状況下では、切除可能な悪性胸膜中皮腫に対してペメトレキセド・シスプラチンの化学療法後に P/D を企図して MCR を行う集学的治療法（以下、本プロトコール治療）の feasibility を評価するにあたり、主要エンドポイントである本プロトコール治療の MCR 達成率がどれほどであるかが臨床上の大きな関心となる。したがって、本試験では、仮説検定に基づく被験者数設計ではなく、精度に基づく被験者数設計を行うこととする。

これまで報告された術前導入化学療法の臨床試験で CDDP/MTA による主要なものは、2007 年米国臨床腫瘍学会で発表された米国 [32] および欧州 [34] での第 II 相試験（術前 CDDP/MTA 療法 + EPP + 術後片側全胸郭照射）の 2 つである。これらの試験では EPP による MCR はそれぞれ 70%（77 例中 54 例）、67%（58 例中 39 例）であった。また、同じく 2007 年米国臨床腫瘍学会で発表されたトロントの 2 施設におけるレトロスペクティブな検討（CDDP ベースの術前導入用化学療法 [約半数が CDDP/MTA] + EPP + 術後片側全胸郭照射）では、EPP による MCR は 68%（60 例中 41 例）であった [33]。これらの値を参考にすると、本プロトコール治療による MCR 達成率は 70%程度と期待される。

したがって、本プロトコール治療によって期待される MCR 達成率を 70%として、このときの正規近似に基づく 95%信頼区間の上限・下限が $\pm 20\%$ に収まるような被験者数で試験を行うことが考えられる。このときの必要な被験者数は 21 例となる。登録後不適格例や本プロトコール治療が全く実施されなかった中止例なども考慮して、予定登録被験者数は 24 例とした。

14.4 症例集積の見込み

前回試験（JMRC 01 試験）においては，登録開始後 31 ヶ月（うち 4 ヶ月は中間解析および有害事象出現により登録中断）で 42 例の集積が達成された。本試験の対象症例は前回試験とほぼ同一である。しかし，前回試験で検証した EPP と比較して，P/D は我が国での普及がさらに遅れているため，参加予定施設からの登録のペースは前回試験の半分程度と予想される。したがって 24 例の予定登録数に対する登録期間を 2 年と設定する。

15. 統計学的事項

本試験では、主要エンドポイントを評価するための主たる解析 (15.2 項) のほか、全生存期間の評価のための最終解析 (15.4 項)、の 2 通りの解析を実施する。

15.1 解析対象となる被験者の選択

解析対象集団については以下を基本方針とする：

有効性の解析対象集団

プロトコール治療の少なくとも一部が実施された登録症例の集団とする。ただし、登録後に不適格であると判明した症例は有効性の解析対象から除く。これを「最大の解析対象集団 (Full Analysis Set; FAS)」と定義する。登録後の「不適格例」の決定に際しては、主たる解析および最終解析の実施時には、研究事務局・研究代表者・データセンター (統計解析責任者を含む) による協議をおこなって不適格例を決定した後、研究グループによる承認を得るものとする。

安全性の解析対象集団

プロトコール治療の少なくとも一部が実施された登録症例の集団とする。ただし、登録後に不適格であると判明した症例も、プロトコール治療の少なくとも一部が施行されていれば解析対象に含める。

15.2 主たる解析

本試験の主たる解析は、本プロトコール治療の MCR 達成率とその 95%信頼区間を推定することである。したがって、FAS 症例を分母、5.5 項で定める規定の期間内に、a) 化学療法 of 完遂、i) 手術 (術式を問わない) による MCR 達成、の 2 つを達成した症例数を分子とする割合を計算し、さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。この 95%信頼区間の下限が MCR 達成率の閾値と考えられる 50%を超えれば、本プロトコール治療は feasible であると判断され、95%信頼区間の上限が MCR 達成率の 50%を下回れば、本プロトコール治療は feasible でないと判断される。その他の場合は本プロトコール治療の feasibility の判断については保留されることになる。主たる解析を 21 例でおこなった場合、MCR 達成率の推定値及び正確な信頼区間は下表の通りである。21 例のうち MCR 達成例数が 5 例以下であれば、95%信頼区間の上限が 50%を下回っているので feasible でないと判断され、16 例以上であれば 95%信頼区間の下限が 50%を上回っているので feasible であると判断される。

MCR 達成率と 95%信頼区間の下限・上限 (FAS 集団の被験者数が 21 例の場合)

MCR 達成例数	推定値	95%信頼区間	
		下限	上限
0	0.000	0.000	0.161
1	0.048	0.001	0.238
2	0.095	0.012	0.304
3	0.143	0.030	0.363
4	0.190	0.054	0.419
5	0.238	0.082	0.472
6	0.286	0.113	0.522
7	0.333	0.146	0.570
8	0.381	0.181	0.616
9	0.429	0.218	0.660
10	0.476	0.257	0.702
11	0.524	0.298	0.743
12	0.571	0.340	0.782
13	0.619	0.384	0.819
14	0.667	0.430	0.854
15	0.714	0.478	0.887
16	0.762	0.528	0.918
17	0.810	0.581	0.946
18	0.857	0.637	0.970
19	0.905	0.696	0.988
20	0.952	0.762	0.999
21	1.000	0.839	1.000

15.3 解析項目と方法

15.3.1 被験者特性

登録症例数, 治療開始症例数, 登録後不適格判明症例数, 安全性解析対象集団症例数, FAS 集団症例数を算出する。治療を開始しなかった症例および登録後不適格が判明した症例については理由別に集計する。

15.3.2 患者背景情報

患者背景情報について記述統計量を算出する。

15.3.3 主要エンドポイント（主たる解析）

手術による MCR 達成率に関しては 15.2 項で記載した通りとする。

15.3.4 副次エンドポイント

以下で規定した解析以外にも、必要に応じて探索的な解析を行う。

－ P/D 実施率

主たる解析時に解析をおこなう。FAS 症例を分母，8.2.2 で定義する P/D が 5.5 項で定める規定の期間内に施行された症例数を分子とする割合を計算し，さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。

－ P/D による MCR 達成率

主たる解析時に解析をおこなう。FAS 症例を分母，5.5 項で定める規定の期間内に，7) 化学療法の完遂，4) P/D による MCR 達成，の 2 つを達成した症例数を分子とする割合を計算し，さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。

－ 奏効率（術前導入化学療法）

主たる解析時に解析をおこなう。FAS 症例を分母，導入化学療法による腫瘍縮小効果判定の総合効果が CR または PR であった症例数を分子とする割合を計算し，さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。ただし，測定不能病変のみを有する症例が登録された場合，これらを分母から除いた奏効率も別途算出する。

－ 治療関連死亡率

主たる解析時に解析をおこなう。安全性解析対象集団と FAS 症例の各々を分母，導入化学療法による腫瘍縮小効果判定の総合効果が CR または PR であった症例数を分子とする割合を計算し，さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。

－ 有害事象発生率

主たる解析時に解析をおこなう。安全性解析対象集団に対し，化学療法中・術中・術後別に，全有害事象の集計をおこなう。種類別・グレード別に発現率を計算し，さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。