

## 8.2.2 手術術式

- ・ P/D を企図して手術を開始する。P/D の定義は国際肺癌学会病期委員会および国際中皮腫研究会合同コンセンサス報告の定義 [31] に準拠する。すなわち、本術式の目的は腫瘍の MCR であるから [7]、MCR をすべて取り除くように壁側・臓側胸膜切除を行うものとする。コンセンサス報告による定義では肉眼的病変を認めない壁側・臓側胸膜を切除するか否かについては明記されていない。本試験では術式の統一を図る目的で以下のように手術を行う。
  - 壁側胸膜は肉眼的病変の有無にかかわらず MCR を求める。
  - 肉眼的病変のある臓側胸膜はすべて切除を求めるが、肉眼的病変のない臓側胸膜を切除するか否かは術者の判断に任せる。
  - 臓側胸膜に全く肉眼病変がない場合は、少なくとも各葉 1 カ所ずつ臓側胸膜生検標本を病理標本として提出すること。
- ・ 術前に胸膜中皮腫の診断の目的などで行われた胸腔鏡検査や胸腔穿刺の際のポート部や胸水排除などの目的で留置されていた胸腔ドレーンの刺入部位は、皮膚・筋層をくりぬく形で切除し、胸膜と en bloc に摘出する。
- ・ MCR 達成のために必要であれば横隔膜や心膜の切除を行う。
- ・ MCR 達成のために必要であれば肺実質の切除（部分切除，区域切除，肺葉切除，あるいはその複合）や胸壁の切除を行っても良い。この場合も術式名は P/D とする。ただし、一側肺全摘術を伴う手術は P/D とは認めない。この場合は EPP への移行と定義される。
- ・ 縦隔リンパ節については郭清を行うことが望ましい。術前あるいは術中に、病理学的な転移が証明されたリンパ節は切除することが MCR の条件とする。
- ・ いかなる P/D 術式を用いても MCR 達成が不可能であるが EPP を行えば MCR 達成可能と術中に術者が判断した場合は術式を EPP に変更する。
- ・ 壁側・臓側胸膜以外の周辺臓器（横隔膜，心膜，胸壁，肺実質など）の合併切除を施行した場合は，その必要であった理由を明記する。
- ・ “手術完遂” と “MCR” の定義については，5.4 項で定めた通りとする。
- ・ 術式の確認目的で，以下の質問を設定する。
  - ・ 壁側胸膜全切除を行った (Yes, No)
    - ・ 臓側胸膜に肉眼的な腫瘍遺残が (ある, ない)
    - ・ 臓側胸膜切除の程度は全臓側胸膜の (%記載)
- ・ 術式の確認目的で，以下の写真とビデオ提出を義務づける。
  - ・ 摘出された壁側および臓側胸膜の写真
  - ・ 手術終了後の胸壁，縦隔，心膜，横隔膜，肺 (各葉)，肺葉間のそれぞれ剥離面がわかるビデオ

※手術に際しては別添資料 2「手術手技参考文」を参考のこと。

### 8.3 併用治療および後治療

- ① プロトコール治療期間中は、プロトコールに定められた術前導入化学療法 (8.1 項)、手術 (8.2 項) 以外の悪性胸膜中皮腫に対する治療は行なってはならない。
- ② 以下のいずれかに該当した場合は、悪性胸膜中皮腫に対する後治療は自由とする。
  - ・ プロトコール治療中止例 (8.4 項の該当例)
  - ・ プロトコール治療完遂後に再発が明らかになった場合
- ③ プロトコールに定められた術前導入化学療法 (8.1 項) および手術 (8.2 項) 完遂後の術後アジュバント療法に関しては規定しない。

※術後アジュバント療法として、EPP 後は放射線療法が望ましい。P/D 後は化学療法を許容する。

### 8.4 プロトコール治療の中止基準

以下のいずれかに該当した場合は、プロトコール治療中止とする。

- ① プロトコール治療無効と判断
  - ・ 術前化学療法の開始から手術までに原病の急速な増悪が認められ、術者が P/D による MCR 不能と判断した場合 (術前化学療法時における総合効果判定が PD であっても、術者が切除可能と判断した場合は手術を行ってよい)。
  - ・ 手術による MCR を達成できなかった場合 (MCR の定義は 5.4 項)
- ② 有害事象によりプロトコール治療を継続できない、あるいは規定の期間内に終了できなかった場合
  - ・ Grade 4 の非血液毒性が発現した場合
  - ・ Grade 2 以上の間質性肺炎が出現した場合
  - ・ 術前導入化学療法のコース開始基準が、前コースの投与日から 42 日以内に満たされなかった場合
  - ・ 1 回目の減量後、再度の減量基準に該当する有害事象が認められた場合
  - ・ 術前化学療法が 2 コース以上完遂できなかった場合
  - ・ 手術開始基準が、最終の化学療法施行日から 42 日以内に満たされなかった場合
  - ・ 有害事象により、担当医が手術実施不可能と判断した場合
  - ・ その他の有害事象により、担当医が中止を要すると判断した場合
- ③ 有害事象と関連する理由で、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- ④ 有害事象と関連しない理由 (転居など) で、患者がプロトコール治療の中止をもとめた場合
- ⑤ プロトコール治療中の死亡 (他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡)
- ⑥ その他の理由
  - ・ 必須併用薬投与開始前に症例登録されたが、登録後治療開始前の急速な増悪または容態の

---

悪化などにより、登録日から 28 日以内に初回の治療薬 (ペメトレキセドおよびシスプラチン) 投与ができなかった場合

- ・ 必須併用薬投与開始後に症例登録されたが、登録後治療開始前の急速な増悪または容態の悪化などにより、登録日から 14 日以内に初回の治療薬 (ペメトレキセドおよびシスプラチン) 投与ができなかった場合
  - ・ プロトコール違反が判明した場合
  - ・ 登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合
- など

## 9. 予期される有害事象

### 9.1 化学療法により予期される有害事象

ペメトレキセドおよびシスプラチンを用いた化学療法を行うことにより予期される主な有害事象には次のようなものが報告されている(アリムタ注添付文書[別添資料1]による)

1. 骨髄抑制：(発熱性)好中球減少，血小板減少，貧血，汎血球減少症
2. 消化器：悪心，嘔吐，口内炎・咽頭粘膜炎，食欲不振，下痢，便秘，大腸炎，消化不良，肝機能異常 (AST 上昇，ALT 上昇， $\gamma$ -GTP 上昇)
3. 呼吸器：間質性肺炎
4. 循環器：不整脈
5. 腎泌尿生殖器：腎不全
6. 皮膚：発疹，脱毛，蕁麻疹
7. 精神神経系：感覚神経障害，味覚異常，運動神経障害
8. 眼：結膜炎
9. その他：疲労，胸痛，発熱，感染

なお，国内および海外臨床試験でのペメトレキセドおよびシスプラチンを用いた化学療法による有害事象発現状況(頻度)は次の通り：

#### <国内臨床試験成績>

本剤とシスプラチンとの併用第 I/II 相試験において，化学療法との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 25 例中 1 例に認められた。安全性評価対象 25 例中に認められた主な副作用は，悪心 (96.0%)，ヘモグロビン減少 (96.0%)，食欲不振 (88.0%)，好中球減少 (84.0%)，赤血球減少 (84.0%)，白血球減少 (80.0%)，嘔吐 (72.0%)，リンパ球減少 (64.0%)，倦怠感 (56.0%)，血中尿素増加 (52.0%) であった。

#### <海外臨床試験成績>

悪性胸膜中皮腫に対する第 III 相試験において，化学療法との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 226 例中 3 例に認められたが，いずれも葉酸及びビタミン B<sub>12</sub> が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象 168 例(葉酸及びビタミン B<sub>12</sub> 併用群)中に認められた主な副作用は，悪心 (82.1%)，嘔吐 (56.5%)，好中球減少 (56.0%)，白血球減少 (53.0%)，疲労 (47.6%)，ヘモグロビン減少 (26.2%)，血小板減少 (23.2%)，口内炎 (23.2%)，食欲不振 (20.2%) であった。

## 9.2 手術により予期される有害事象

ペメトレキセドおよびシスプラチンを用いた化学療法後に P/D を行なった場合の有害事象の詳細については未だ報告がない。これまで報告された P/D および EPP 術後の主な有害事象は次の通りである。

1. 術中および術後出血
2. 肺炎
3. 成人呼吸促拍症候群 (ARDS), 呼吸不全, 長期 (7 日を越える) にわたる人工呼吸, 気管切開
4. 術後肺癰遷延 (術後 7 日を越える)
5. 反回神経麻痺, 嘔声, 誤嚥
6. 気管支断端瘻
7. 膿胸・乳び胸
8. 間質性肺炎
9. 横隔膜パッチ脱落, 横隔膜ヘルニア
10. 心膜パッチ脱落, 心臓脱
11. 不整脈 (心房細動, 上室性不整脈, 心室性不整脈など)
12. 狭心症, 心筋梗塞
13. 心タンポナーデ, 収縮性心膜炎
14. 心不全, 心停止
15. ショック, 起立性低血圧
16. 肺塞栓症, 静脈血栓症
17. 脳血管障害
18. イレウス・急性腹症
19. 腎不全, 腎機能低下
20. 肝不全, 肝機能異常
21. せん妄, 精神異常

なお, P/D による有害事象発現状況 (頻度) は次の通り :

<Bo lukubas ら [22]>

頻度が 1% を超える有害事象は, 創部感染 (5.7%), 肺癰遷延 (2.9%), 胸壁再建不全 (2.9%), 急性腹症 (2.9%), 血胸 (2.9%), 胸壁 seroma (2.9%), であった。

<Nakas ら [28]>

頻度が 1% を超える有害事象は, 肺癰遷延 (7 日以上) (71.6%), 心房細動 (5.9%), 胸腔内感染症 (9.8%), 創部感染 (3.9%), 腎不全・排尿障害 (3.9%) であった。

---

<Lee ら [26]>

頻度が1%を超える有害事象は、心房細動（11%）、肺癆遷延（7日以上）（4%）であった。

## 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 to 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<sup>1)</sup> 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<sup>2)</sup> 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 <sub>2</sub>
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 <sub>2</sub>

### 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 <sub>2</sub>

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 <sub>2</sub>
呼吸機能検査	FVC, FEV1, 換気血流シンチグラフィー
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 <sub>2</sub>

※ 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ーも行う。

---

## 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

	同意取得日	症例登録前		症例登録	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 <sup>a)</sup>	8日目	15日目	22~42日目 <sup>b)</sup> (次コース開始前日 または当日投与前)	
患者背景			○							
葉酸 <sup>c)</sup>				○ <sup>d)</sup>	○	○	○	○		
ビタミンB <sub>12</sub> <sup>e)</sup>				○						
バイタルサイン			○	○	2週間に1回以上 <sup>f)</sup>			○		
身長			○							
体重			○							
自覚症状			○	○	2週間に1回以上 <sup>f)</sup>			○	○	
血液学的検査			○	○	2週間に1回以上 <sup>f)</sup>			○		
血液生化学検査			○	○	2週間に1回以上 <sup>f)</sup>			○		
クレアチニン・クリアランス <sup>g)</sup>			○							
SpO <sub>2</sub>			○		2週間に1回以上 <sup>f)</sup>			○		
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			○	(○) <sup>h)</sup>	2週間に1回以上 <sup>f)</sup>			○	○	
胸部CT		○							○	
腹部CT		○							△ <sup>i)</sup>	
頭部CTまたはMRI		○							△ <sup>i)</sup>	
骨シンチグラフィ <sup>i)</sup>		○							△ <sup>i)</sup>	
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B<sub>12</sub>製剤が投与されていること。最初に投与をした日から約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 <sup>k)</sup>	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 <sup>o)</sup>						
ビタミンB <sub>12</sub> <sup>o)</sup>						
バイタルサイン	○		○	○	○	
身長	○					
体重	○					
自覚症状	○		○	○	○	
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 <sup>o)</sup>						
SpO <sub>2</sub>	○		○	○	○	
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 <sup>j)</sup>						
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可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、7)化学療法の完遂、4)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、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