

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變の評価を行う（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）。
- ・ ポート部病變は標的病變としない。

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、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。

－ 全生存期間

最終解析時に解析をおこなう。FAS 症例を対象とし、Kaplan-Meier 法により全生存曲線を推定する。登録日を起算日とした場合の3年全生存率と全生存期間中央値を算出する。3年全生存率の信頼区間はGreenwoodの公式を用いて計算する。

15.4 解析結果の報告

解析結果の報告は解析レポートとして統計解析責任者を中心にまとめられる。解析レポートにはつぎの2通りがある。

主解析レポート：全登録例のプロトコール治療終了(または中止)後から84日(12週)を経過した時点で作成される。主解析レポートには、全生存期間以外のエンドポイントに関する解析がまとめられる。

最終解析レポート：本試験の追跡期間終了後、一斉の転帰調査を行いデータが確定された後に、全生存曲線を含むすべてのエンドポイントに関する解析がまとめられる。

16. 試験の倫理的実施

実施に際しては、ヘルシンキ宣言及び厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」の倫理的原則を遵守する。

16.1 被験者のプライバシーの保護

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会には、登録時に発行される登録番号を用いて行われ、患者名など、第三者が患者を識別できる情報がデータベースに登録されることはない。

16.2 施設倫理審査委員会 (IRB) の承認

本試験の参加に際しては、本試験実施計画書及び患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会 (または IRB) で承認されなければならない。データセンターへ倫理審査委員会 (または IRB) の承認を示す文書を FAX すること。

16.3 インフォームドコンセント

16.3.1 同意の取得

担当医は、被験者 (患者) の登録の前に、施設の倫理審査委員会 (または IRB) の承認を得た同意・説明文書を用いて下記の 1) ~14) に関する十分な説明を行う。また、被験者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。

被験者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、被験者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得し、被験者本人の自署による署名を得ること。担当医は、署名された同意・説明文書の写しを被験者に速やかに手渡す。同意文書の原本は各医療機関で適切に保管する。

16.3.2 同意説明文書による被験者への説明事項

- 1) 病名と病状
- 2) 本試験が臨床試験であること
- 3) 本試験の根拠、意義、必要性、目的
- 4) 試験の方法・治療の内容
 - ・ 薬品名、投与方法、投与量、治療周期、試験全体の期間など
- 5) 期待される利益および予期される有害事象
- 6) 費用負担と補償

- ・ 治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は、一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であること
- 7) 代替治療法の有無およびその内容
- 8) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
- 9) 病歴の直接閲覧について
 - ・ データの精度管理のため施設外の医療関係者が、病院長の許可を得て閲覧する可能性があること
- 10) 同意拒否と同意撤回
 - ・ 試験参加に先立っての同意拒否が自由であること
 - ・ 一旦同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 11) 人権保護
 - ・ 氏名や個人情報は守秘されること
- 12) 結果の公表
 - ・ 研究結果については、個人識別情報とリンクしない形で公表されること
- 13) データの二次利用
 - ・ 個人識別情報とリンクしない形でデータを研究目的で二次利用する可能性があること
- 14) 質問の自由
 - ・ 担当医の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できること

16.3.3 同意説明文書の作成と改訂

各参加施設の試験責任医師は、研究代表者から提供された同意説明文書・同意書の案を参考にし、同意説明文書・同意書を作成する。また、改訂の必要が生じた場合は、試験責任医師は、研究代表者と協議し改訂版を作成する。

16.4 試験実施計画書の改訂

研究代表者は、試験の事務的事項（例：電話番号の変更等）以外の試験実施計画書に改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性及び試験の評価への影響について、必要に応じて効果安全性評価委員会と協議した上で改訂を行う。研究代表者は、協議の内容、改訂の有無及びその理由などを文書にて記録し、保管する。研究代表者は、試験実施計画書の改訂した内容を速やかに参加施設の試験責任医師に連絡し、各施設で定められた手続きを行う。なお、試験実施体制、添付資料、別紙に関する変更は、試験実施計画書の改訂には該当しないこととする。

16.5 患者の健康被害に対する責任および補償

施設代表医師あるいは試験担当医師，実施施設は，本試験の実施に起因して患者に何らかの健康被害が発生した場合は，通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際，医療費の自己負担分については，患者の負担とする。また，見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

17. モニタリング

実施に際しては、ヘルシンキ宣言及び厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」の倫理的原則を遵守する。

17.1 モニタリング

研究事務局は、データセンターの協力のもと、試験の進捗状況を把握し、回収された症例報告書を開覧することで、各施設のプロトコール遵守状況を把握する。また、データセンターは、試験が安全に、かつプロトコールに遵守して実施されているかを確認する目的で、原則として年1回定期モニタリングを実施する。モニタリングはデータセンターに収集される症例登録状況および症例報告書の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

17.2 モニタリングの報告

本試験の進捗状況、登録適格性、安全性、不具合等は、定期モニタリングレポートとして施設代表医師に配布する。

18. 特記事項

18.1 病理診断の中央判定（病理中央診断）

(1) 病理中央診断の目的

本試験の対象症例は、登録施設の病理医により病理学的に悪性胸膜中皮腫として個別診断されているが、本試験から得られる成果をより確かなものにするために、病理中央診断を実施する。

(2) 病理中央診断の手順

- ・ 病理中央診断は、病理診断評価委員会(1.8項)により、全ての登録症例に対して行われる。病理中央診断に際して、病理診断評価委員会は登録施設の担当医師に当該症例の病理標本や医療情報の提供を求める。また、必要に応じて、病理診断評価委員会は登録施設の担当医師に未染標本、或いはパラフィンブロックの提供を依頼し、病理標本を作製して病理中央診断を行う。提供された病理標本は、病理中央診断が終了した後、速やかに送付元の登録施設へ返送される。ただし、病理標本スライドをスキャンしデジタルデータ化したバーチャルスライドは、全登録症例の追跡期間終了時点まで、病理診断評価委員会にて保管する。
- ・ 登録施設において病理学的に中皮腫の個別診断が確定していないが、本試験への症例登録を前提として病理中央診断が求められた場合は、病理診断評価委員会は病理中央診断を実施する。この病理中央診断の実施後に登録された症例については、症例登録後の病理中央診断は省略される。

(3) 病理標本の提供

- ・ 治療前生検標本および手術摘出標本のうち、施設病理医が悪性胸膜中皮腫診断に適切と判断する部位のHE染色および免疫染色プレパラートを提出する。治療前生検が登録施設以外で施行された場合は、手術摘出標本のみを提出でも可とする。
- ・ 施設病理医による病理診断レポートのコピーを併せて提出することが望ましい。
- ・ プレパラートおよび病理診断レポートの個人情報情報は抹消し、症例登録時にデータセンターから発行される登録番号のみを記入する。
- ・ 診断上必要と判断された場合、未染標本、或いはパラフィンブロックの提供を要求することがある。この場合も、登録症例の個人情報情報は抹消し、症例登録時にデータセンターから発行される登録番号のみを記入する。
- ・ 標本は、破損対策などに十分留意した上で、宅配便にて配送を依頼する。送付に要する経費は研究事務局が負担する。

-
- 病理標本送付先：
研究事務局
兵庫医科大学 呼吸器外科
長谷川誠紀
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
TEL : 0798-45-6885 FAX : 0798-45-6897
E-mail : hasegawa@hyo-med.ac.jp

18.2 施設訪問による病歴の直接閲覧

全参加施設の施設訪問監査は予定していないが、患者登録終了後に、研究代表者もしくは効果・安全性評価委員会が必要と認めた場合には、一部以上の施設に対して効果・安全性評価委員会が指名する担当者による施設訪問を行い、病歴の直接閲覧を含むデータの品質保証を行う。

19. 本臨床試験の費用負担について

19.1 試験運営費用

本試験は、厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業（研究課題名：切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立に関する研究）の運営資金によって運営され、特定の団体、もしくは企業からの資金援助を受けていない。

19.2 プロトコール治療に必要な費用

本試験は、通常健康保険の範囲内で行われ、試験期間中の観察・検査・治療には、患者の健康保険が適応される。

20. 利益相反

本試験に関わる研究者の利益相反は以下のように管理する。

- 1) 施設代表医師あるいは試験担当医師等参加施設での診療において、本試験に関わる者の利益相反については、参加施設の定めるところに従う。
- 2) 研究実施責任者や研究事務局の利益相反に関しては、兵庫医科大学倫理委員会が管理する。

悪性胸膜中皮腫国際TNM分類（IMIG分類）

T－原発腫瘍

T1：臓側胸膜腫瘍の有無により亜分類する

T1a：同側壁側胸膜に腫瘍が限局（縦隔胸膜，横隔胸膜を含む）し，臓側胸膜には腫瘍を認めないもの

T1b：同側壁側胸膜に腫瘍があり，臓側胸膜にも散布性腫瘍を認めるもの

T2：同側胸膜（壁側および臓側胸膜）に腫瘍があり，以下の何れかが認められるもの

- － 横隔膜筋層浸潤
- － 臓側胸膜を満たす連続性腫瘍進展（葉間胸膜を含む）
- － 胸膜直下肺実質浸潤

T3：局所進行状態であるが切除可能なもので，全ての同側胸膜に腫瘍が進展し，以下の何れかが認められるもの

- － 胸内筋膜浸潤
- － 縦隔脂肪織浸潤
- － 完全に切除可能な胸壁軟部組織の孤在性進展腫瘍巣
- － 非貫通性心膜浸潤

T4：切除不能局所進行状態であり，全ての同側胸膜に腫瘍が進展し，以下の何れかが認められるもの

- － 胸膜へのびまん性浸潤または胸壁の多発性腫瘍巣（肋骨破壊の有無は問わない）
- － 経横隔膜的腹腔浸潤
- － 対側胸膜への直接浸潤
- － 縦隔臓器浸潤
- － 脊椎浸潤
- － 心膜腔内への浸潤または臓側心膜浸潤（心嚢液の有無は問わない）

N－所属リンパ節

NX：所属リンパ節が判定できない

N0：所属リンパ節に転移がない

N1：同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移

N2：気管分岐部，同側縦隔，または同側内胸リンパ節転移

N3：対側縦隔，対側内胸リンパ節，同側または対側鎖骨上リンパ節転移

M－遠隔転移

MX：遠隔転移が判定できない

M0：遠隔転移がない

M1：遠隔転移がある

Performance Status (ECOG 基準)

Grade	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能であり、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する

急送一次報告書

【FAX 送信先】 データセンター FAX 番号 : 092-562-0385

(急送報告に該当する有害事象発生から 72 時間以内に上記 FAX 番号へ送信して下さい)

報告日	(西暦)	年	月	日
施設名 / 担当医名				
記入者署名				
連絡先	FAX	—	—	TEL —

(1) 症例に関する情報

登録番号	
------	--

(2) 有害事象の分類

有害事象発生日	(西暦)	年	月	日
分類	<input type="checkbox"/> プロトコール治療中もしくは治療中止・終了後 30 日以内のすべての死亡 <input type="checkbox"/> 治療に関連して発生した予期されない Grade4 の非血液毒性 <input type="checkbox"/> その他			

有害事象の概要 (有害事象の具体的内容, 関連する検査データ, 因果関係に関する考察などを含む)

(3) 有害事象と因果関係が疑われる治療

薬物療法 放射線治療 外科的治療 その他の治療

(4) プロトコール治療との因果関係についての報告者の評価

明確に関連あり (definite) 恐らく関連あり (possible)
 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

 【データセンター記入欄】

処理日：(西曆) 年 月 日 署名：

[Faint, illegible text]

急送二次報告 通常報告

急送報告または通常報告に該当する有害事象発生から7日以内に
データセンターまでFAX (092-562-0385) または郵送してください

報告日	(西暦) 年 月 日
施設名 / 担当医名	
記入者署名	
連絡先	FAX — — TEL — —

(1) 症例に関する情報

登録番号	
------	--

(2) 有害事象の分類

有害事象発生日	(西暦) 年 月 日
分類	<input type="checkbox"/> 死亡：最終治療日より ⇒ <input type="checkbox"/> 30日以内 <input type="checkbox"/> 31日以降 <input type="checkbox"/> Grade 4の非血液毒性 ⇒ <input type="checkbox"/> 予期されないもの <input type="checkbox"/> 予期されるもの <input type="checkbox"/> 予期されないGrade 2 or 3の有害事象 <input type="checkbox"/> その他

有害事象の内容とプロトコール治療との因果関係

--

(3) 有害事象と因果関係が疑われる治療

薬物療法 放射線治療 外科的治療 その他の治療

(4) プロトコール治療との因果関係についての報告者の評価

明確に関連あり (definite) 恐らく関連あり (possible)
 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

(5) 症例報告の詳細 (別紙添付 ___ 枚)

別紙 (A4 版書式自由) に記載して、本報告書に添付すること

【データセンター記入欄】