

### 8.3.2 休止期間等

予定休止期間は設けない。祝祭日等により照射が不可能となった場合は翌治療日に順延し、線量の modification は行わない。

### 8.3.3 照射方法

#### 8.3.3.1 線量と分割法

1回 1.8Gy, 1日1回, 週5回, 計30回, 総線量 54Gy の hemithorax irradiation を行う。

#### 8.3.3.2 放射線治療装置

6MV～20MV の高エネルギーX線を使用する。

#### 8.3.3.3 標的体積 (target volume)

##### ① 肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume: GTV)

手術後のため肉眼的腫瘍体積は規定されない。

##### ② 臨床標的体積 (Clinical Target Volume: CTV)

患側全胸膜腔とし、術前のCT等を参考に delineation する。横隔膜から横隔膜脚を十分カバーすること。また、胸腔ドレナージや胸腔鏡挿入部などの刺入部も十分カバーすること。リンパ節転移陽性例では患側縦隔リンパ節領域まで CTV とする。

##### ③ 計画標的体積 (Planning Target Volume: PTV)

上記 CTV にそれぞれ生理的な動き、患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージンを加えたものとする。

具体的な照射野としては、最初の照射野の上縁はTh1上縁、下縁はL2下縁、外側縁は胸壁皮膚を十分含めるようにする。内側縁はN0症例では健側椎体外側縁、リンパ節転移陽性例では健側椎体外側縁から1.5cm外側までの範囲で、縦隔リンパ節領域が含まれる範囲に設定する。横隔膜下（肝臓および胃）はブロックし、同部を線量分布で評価した適切なエネルギーの電子線で照射する。この照射野で41.4Gy/23Frの照射を行う。左側の場合は19.8Gy/11Fr照射時点で、心臓部をブロックし、ブロックした部位を適切なエネルギーの電子線で、残りの21.6Gy/12Frを照射する。なお、後方からのビームはX線で照射するため、心臓部の電子線の1回線量は線量分布に十分注意して決定すること。

41.4Gy/23Frの照射後、残りの12.6Gy/7Frは脊髄をブロックした照射野で照射する。

今回の試験においては3次元放射線治療計画を必須とする。また、今回の試験においてはIMRTでの放射線治療は許容しない。

### 照射野，照射線量サマリー

	右側	左側
初回治療	患側胸腔41. 4Gy/23Fr X線+横隔膜下電子線	患側胸腔19. 8Gy/11Fr X線+横隔膜下電子線
心臓ブロック	なし	心臓ブロック同部電子線 21. 6Gy/12Fr
脊髄ブロック	脊髄ブロック12. 6Gy/7Fr	脊髄ブロック12. 6Gy/7Fr

- ・ 照射野の形成にはカスタムブロックまたはmultileaf collimator を用いる。
- ・ ビーム中心軸あるいはアイソセンターは原則として体厚中心もしくは標的体積の中心ないしその近傍に位置するようにする。
- ・ なお，1回の治療においては各門全てを照射する。2門以上の照射において1回1門のみの照射は許容されない。

#### 8.3.3.4 線量分布計算

##### a) 標的基準点

基準点は体厚中心もしくはPTV体積の中心または中心近辺である。ただし，左側の場合，線量評価点が心臓ブロックの中に入らないように適切な点に変更すること。

##### b) 線量分布図，線量計算

標的基準点を含む横断面の線量分布図を作成し，治療終了時における標的基準点の総線量を記載する。CT に基づく線量分布計算を出力すること。また，線量計算，モニターユニット算出にあたっては不均一補正を行わない。計算アルゴリズムに関しては各施設の通常のアルゴリズムを許容する。

#### 8.3.3.5 位置決め

CT シミュレータによる3次元治療計画を必須とする。治療装置による照準写真は治療開始時および照射方法の変更時には必ず撮影し，その他は必要に応じて撮影する。なお EPID (electronic portal imaging device) による位置照合でこれを代用することを可とする。

#### 8.3.3.6 リスク臓器-最大線量（処方線量でなく線量分布計算による線量）

脊髄	Dmax 48Gy
肺	V20<7%， V5<50%
肝臓	V20<50%
腎臓	V15<20%
心臓	V45<50%

### 8.3.4 放射線治療の休止・再開基準

放射線治療施行期間中に、以下の基準を1 つでも満たす場合は放射線治療を休止する。休止後は、再開基準をすべて満たした場合に、放射線治療を再開する。

治療休止により、放射線による治療期間が放射線の治療開始から63日(9週)を越えた場合、その時点で治療が完了してなくてもプロトコール治療中止とする(8.5項)。プロトコール治療中止例に対する後治療は自由であるので(8.4項)、そのまま放射線治療を続けることは可能である。

#### (1) 休止基準

- ① PS 2以上
- ② 体温38度以上
- ③ 好中球数：500/mm<sup>3</sup>未満
- ④ 血小板数：2.5万/mm<sup>3</sup>未満
- ⑤ 大気吸入下での経皮酸素飽和度SpO<sub>2</sub>(または動脈血酸素飽和度SaO<sub>2</sub>)：93%以下
- ⑥ 間質性肺炎(Grade 1以上)、またはその他の非血液毒性(Grade 3以上)

#### (2) 再開基準

- ① PS：0~1
- ② 体温38度未満
- ③ 好中球数：1,000/mm<sup>3</sup>以上
- ④ 血小板数：2.5万/mm<sup>3</sup>以上
- ⑤ 大気吸入下での経皮酸素飽和度SpO<sub>2</sub>(または動脈血酸素飽和度SaO<sub>2</sub>)：95%以上
- ⑥ 胸部単純X線写真上、健側肺に間質性肺炎または肺線維症の所見を認めないこと
- ⑦ Grade 3以上の非血液毒性を認めないこと

#### (3) 備考

放射線照射中はG-CSFを投与しない。やむを得ずG-CSFを使用した場合は、G-CSFの投与中止3日後以降に白血球 $\geq 1000/\text{mm}^3$  および好中球 $\geq 500/\text{mm}^3$  となり、治療可能と判断されれば放射線治療を再開する。

### 8.3.5 支持療法

- ① 放射線治療による白血球減少症治療薬(結核菌熱抽出物[商品名、アンサー20]、ロムルチド[商品名、ノピア]、セファランチン[商品名、セファランチン]、アデニン[商品名、ロイコン]、等)は保険適応範囲内で投与してもよい。
- ② 放射線照射中はG-CSFを投与しない。G-CSFを使用した場合は、G-CSFの投与中止3日後以降に白血球 $\geq 1000/\text{mm}^3$  および好中球 $\geq 500/\text{mm}^3$  となり、治療可能と判断されれば放射線

---

治療を再開する。

- ③ 血小板減少 ( $<20,000/\mu\text{L}$ ) かつ、出血傾向がみとめられる場合は、血小板輸血を行う。血小板数  $<10,000/\mu\text{L}$  の場合は出血傾向がみられずとも血小板輸血を行う。  $10,000/\mu\text{L}$  以上  $20,000/\mu\text{L}$  未満で、出血傾向のない場合の血小板輸血は、主治医の判断にゆだねる。
- ④ 38 度以上の発熱・乾性咳嗽・息切れ、酸素飽和度低下あるいは胸部単純 X 線写真上間質性陰影出現、等が認められた場合には、直ちに胸部 CT を含む検査を行い、放射線肺臓炎と診断された場合にはステロイド剤投与を含む適切な治療を行うこと。

#### 8.4 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) および術後放射線治療 (8.3 項) 以外の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、胸膜中皮腫に対する後治療は自由に行ってよい
  - ・ プロトコール治療中止例 (8.5 項の該当例)
  - ・ プロトコール治療完遂後に腫瘍の再発が明らかになった場合

## 8.5 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、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
  - ・ 術前化学療法を開始から手術までに原病の急速な増悪が認められた場合
  - ・ 術前化学療法時における総合効果判定が PD と判定された場合
  - ・ EPP による完全切除を達成できなかった場合（完全切除の定義は 5.4 項）
  - ・ 完全切除を達成した後、放射線治療前あるいは治療中に原病の再発を認めた場合
- 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
  - ・ 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 EPP 実施不可能と判断した場合
  - ・ 放射線治療の開始基準が、EPP 施行日から 84 日以内に満たされなかった場合
  - ・ 有害事象による休止のため、放射線による治療期間が放射線治療開始日から 63 日を越えた場合
  - ・ 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 7 日以内に葉酸およびビタミン B12 の投与が開始できなかった場合
  - ・ 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[添付資料 2]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 B12 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 B12 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胸膜肺全摘除術 (EPP) 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。これまでの 100 例を超える後ろ向き研究 [24-27] で報告された 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, 長期にわたる人工呼吸, 気管切開
4. 間質性肺炎
5. 反回神経麻痺, 嘔声, 誤嚥
6. 気管支断端瘻
7. 膿胸
8. 乳び胸
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
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, 各研究における EPP による有害事象発現状況 (頻度) は次の通り :

<Sugarbaker ら [22]>

頻度が 1%を超える有害事象は, 心房細動 (44.2%), 長期に渉る気管内挿管 (7.9%), 声帯麻痺 (6.7%), 深部静脈血栓症 (6.4%), パッチ脱落や出血 (6.1%), 心タンポナーデ (3.6%), ARDS (3.6%), 心停止 (3.0%), 腎不全 (2.7%), 誤嚥 (2.7%), 膿胸 (2.4%), 収縮性心膜炎 (2.7%), 気管切開 (1.8%), 心筋梗塞 (1.5%), 肺塞栓症 (1.5%), であった。

<Rice ら [23]>

頻度が 1%を超える有害事象は, 心房細動 (46%), 肺炎 (17%), イレウス (13%), ARDS (8%), 膿胸 (6%), 出血 (4%), 心筋梗塞 (4%), 心室性不整脈 (3%), 深部静脈血栓症 (3%), 脳血管障



害 (2%), 乳び胸 (2%), 横隔膜パッチ脱落 (2%), 反回神経麻痺 (2%), 気管支断端瘻 (2%), ペースメーカー留置 (2%), であった。

#### <Schipperら[24]>

頻度が1%を超える有害事象は、膿胸 (19%), 呼吸不全 (14%), 気管支断端瘻 (11%), 出血 (7%), 起立性低血圧 (7%), ARDS (5%), 横隔膜ヘルニア (5%), 心筋梗塞 (4%), 腎不全 (4%), 脳血管障害 (4%), 肺塞栓症 (4%), 心臓脱 (3%), 反回神経麻痺 (3%), であった。

### 9.3 放射線治療により予期される有害事象

片側全胸郭照射により予期される主な有害事象は次の通りである。

1. 呼吸器：肺臓炎
2. 循環器：心筋梗塞，不整脈，心筋炎
3. 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
4. 消化器：食道炎，食欲不振，悪心，嘔吐，口内炎・咽頭粘膜炎，肝機能異常 (AST 上昇，ALT 上昇， $\gamma$ -GTP 上昇)
5. 腎泌尿生殖器：腎不全
6. 皮膚：放射線皮膚炎
7. その他：疲労，全身倦怠，発熱，感染

単施設の成績として，Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) での Grade2 以上の発現状況 (頻度) をまとめる。併せて，(本邦で施行例数の多い) 兵庫県立がんセンターにおける状況も記載する：

	MSKCC [5]	兵庫県立がんセンター
白血球低下	1/49	2/7
ヘモグロビン低下	1/49	
血小板低下	1/49	2/7
全身倦怠感	35/54	1/7
悪心	20/55	
嘔吐	13/55	
食道炎	24/55	1/7
放射線肺炎	6/53	0/7
放射線皮膚炎	19/55	0/7
肝機能障害		4/7

## 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（胸水穿刺，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） 非職業性曝露の有無（有の場合その内容） 傍職業性曝露の有無（有の場合；内容，年数） 近隣曝露の有無（有の場合；居住地，年数） 真の環境曝露の有無
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；治療開始時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<sup>1)</sup> 胸膜中皮腫では健康保険適応外だが FDG-PET が撮影されている場合は, 骨転移の評価 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), 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 (非感染性), 発熱性好中球減少, Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染, 好中球数正常又は Grade 1-2 の好中球減少を伴う感染, 呼吸困難, 静脈炎, 皮疹, 粘膜炎/口内炎, 肺臓炎/肺浸潤, アレルギー反応/過敏症, 脱毛, 神経障害 (運動性, 知覚性) 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, 赤血球数, 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> (または動脈血酸素飽和度 SaO <sub>2</sub> )
呼吸機能検査	一秒量, 可能であれば換気血流シンチグラフィ
心機能検査	心電図

## 10.2 術前導入化学療法に関する治療期間中の観察、検査、評価項目

術前導入化学療法施行期間中は以下の観察および検査を実施する。

### 10.2.1 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、骨シンチグラフィー、FDG-PETなどの検査を行う。
- 骨シンチグラフィー、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ーからFDG-PET、FDG-PETから骨シンチグラフィーなどと検査法を変更してはならない。

### 10.2.2 自他覚症状(10.1.3項参照)、バイタルサイン

随時(2週に1回以上)観察、調査する。

### 10.2.3 臨床検査

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 検査項目(治療期間中)

項目	詳細
血液学的検査	ヘモグロビン量, 赤血球数, 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> (または動脈血酸素飽和度 SaO <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

以下の項目について手術施行前 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	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，赤血球数，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> （または動脈血酸素飽和度 SaO <sub>2</sub> ）
呼吸機能検査	一秒量，可能であれば換気血流シンチグラフィ
心機能検査	心電図

## 10.4 術後放射線治療に関する観察，検査，評価項目

### 10.4.1 開始前検査

以下の項目について放射線治療開始前 14 日以内に検査する。

表 10-4-1 放射線治療開始前に必要な検査

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，赤血球数，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），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> （または動脈血酸素飽和度 SaO <sub>2</sub> ）

### 10.4.2 治療中の臨床検査

放射線治療施行期間中は 7 日毎に下記の検査を施行すること。

表10-4-2 放射線治療施行期間中に必要な検査

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, 赤血球数, 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), 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> (または動脈血酸素飽和度 SaO <sub>2</sub> )

#### 10.4.3 治療後の臨床検査

放射線治療終了後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10-4-3 放射線治療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
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> (または動脈血酸素飽和度 SaO <sub>2</sub> )

#### 10.5 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 10-5a, 表 10-5b に示す。

表 10-5a 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		○						
総合ビタミン剤 <sup>c)</sup>			○ <sup>d)</sup>	○	○	○	○	
ビタミンB12 <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		○						
自他覚症状		○	○	2週間に1回以上 <sup>f)</sup>			○	
血液学的検査	同意取得日	○	○	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			○	
クレアチニン・クリアランス <sup>g)</sup>		○	○					
SpO <sub>2</sub> または SaO <sub>2</sub>		○	○	○	2週間に1回以上			○
一秒量 (可能であれば換気血流シンチグラフィ)			○					
心電図			○		必要時			
胸部単純X線			○		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>h)</sup>	○						△ <sup>i)</sup>	
ペメトレキセド				○				
シスプラチン				○				
胸膜肺全摘除術								
放射線治療								

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) FDG-PETで代用可 i) 必要に応じて施行

表 10-5b 手術から生存期間調査まで

	手術		術後放射線治療			追跡調査 <sup>m)</sup>
	手術前	手術 <sup>j)</sup>	施行前	施行中	施行後	
	手術施行前 14日以内		放射線治療 開始前14日以内	手術施行後 12週以内に開始 <sup>k)</sup>	経過観察 <sup>l)</sup>	
患者背景						
総合ビタミン剤 <sup>c)</sup>						
ビタミンB12 <sup>e)</sup>						
バイタルサイン	○		○	7日毎	月に1回	
身長	○					
体重	○					
自覚症状	○		○	7日毎	月に1回	○(3ヶ月毎)
血液学的検査	○		○	7日毎		
血液生化学検査	○		○	7日毎		
クレアチニン・クリアランス <sup>e)</sup>						
SpO <sub>2</sub> または SaO <sub>2</sub>	○		○	7日毎	月に1回	
一秒量 (可能であれば換気血流シンチグラフィ)	○					
心電図	○					
胸部単純X線	○		○	7日毎	月に1回	○(3ヶ月毎)
胸部CT						○(3ヶ月毎)
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>h)</sup>						△ <sup>i)</sup>
ペメトレキセド						
シスプラチン						
胸膜肺全摘除術		○				
放射線治療				○		

i) 必要に応じて施行

j) 化学療法剤投与最終日から6週以内に実施する。

k) 治療期間は放射線治療開始から9週間までとする。

l) 放射線治療終了後3ヶ月間を経過観察期間とする。

m) 最終症例の登録から3年間



## 10.6 追跡期間中の観察, 評価項目

追跡期間は最終症例の登録から3年間とする。被験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臨床試験を終了した症例も、それ以外の理由（有害事象や患者希望）により臨床試験を終了した症例も、追跡の対象となる。

### - 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, 再発の有無（再発の有無の確認のため, プロトコール治療終了後/中止後3ヶ月毎に, 胸部単純X線・胸部CT検査を行うこと。再発が疑われる場合は, 適宜検査を追加すること）

## 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中皮腫臨床試験センターへ提供する。

### 11.2 症例報告の種類、提出時期

1. 悪性中皮腫患者登録票  
登録時
2. 症例報告書  
プロトコール治療終了後 8 週以内
3. 追跡調査の調査票  
最終症例の登録日より 1 年後, 2 年後, 3 年後

### 11.3 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収にあたっては、EDC (電子データ収集) を用いる。なお、諸条件により EDC を利用できない施設においては、郵送による症例報告書用紙の回収を行う。その際、郵送に掛かる費用は中皮腫臨床試験センターが負担する。

### 11.4 症例情報の入力方法

症例報告書の提出に関しては、ウェブを通じた EDC (Electric Data Capturing; 電子データ収集) を基本とするが、施設の都合により、従来の紙ベース症例報告書による提出も可能とする。

#### 11.4.1 EDC (電子データ収集) の場合

- 1) 各施設の試験責任医師又は試験分担医師、および試験協力者は、ウェブ上の症例報告書に症例情報を入力し、完了した時点で中皮腫臨床試験センター側に開示する手続きを取り (送信ボタンを押す)、中皮腫臨床試験センターのデータマネージャーが閲覧出来る状態にする。
- 2) 試験責任医師は、試験分担医師および試験協力者が入力した内容について、中皮腫臨床試験センターに開示する前にその内容を点検し、問題がないことを確認すること。
- 3) 一旦開示された電子データを修正する場合には、上書き保存して、データの修正を行う。試験分担医師および試験協力者が変更又は修正した内容については、試験責任医師に内容の確

認を受け、承認を得ること。

- 4) 入力された電子データを症例報告書の原本として扱う。
- 5) 中皮腫臨床試験センターは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。

#### 11.4.2 症例報告書用紙の場合

- 1) 試験責任医師又は試験分担医師、および試験協力者は、症例報告書用紙に症例情報を記入し、所定の欄に記名捺印、又は、署名の上、中皮腫臨床試験センターに提出する。試験責任医師は、試験分担医師および試験協力者が記入した内容については、中皮腫臨床センターに提出される前にその内容を点検し、問題がないことを確認する。
- 2) 修正の場合は、二重線で該当箇所を抹消の上、記名又は捺印する。
- 3) 試験責任医師又は試験分担医師、および試験協力者は、提出した症例報告書用紙の写しを保管する。
- 4) 中皮腫臨床試験センターは提出された症例報告書用紙の内容を確認し、不備又は疑問点等があった場合は、再調査を依頼する。
- 5) 中皮腫臨床試験センターは、提出された症例報告用紙をもとにデータ入力を代行する。
- 6) 入力された電子データを原本として扱う。
- 7) 中皮腫臨床センターはデータ入力後、試験責任医師および試験分担医師あてに、入力結果リストをE-mailにて送付する。
- 8) 試験責任医師および試験分担医師は入力結果リストを確認し、入力された内容に問題がないことを確認する。入力された内容に問題がある場合は、中皮腫臨床試験センターに問い合わせ、確認を行う。

#### 11.5 調査完了までの手順

- 1) 再調査事項がなくなった時、中皮腫臨床試験センターはデータ修正を不可に設定し、中皮腫臨床試験センターから試験責任医師及び試験分担医師あてに「症例調査完了通知」がE-mailにて発行される。この通知をもって調査完了とする。
- 2) 調査完了通知の発行以降にデータ修正が発生した場合、試験責任医師及び試験分担医師は速やかに中皮腫臨床試験センターに修正内容を報告する。
- 3) 中皮腫臨床試験センターは報告内容を確認後、データを修正する。

## 12. 有害事象の報告

- ・ 12.1 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中皮腫臨床試験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なうこと。

### 12.1 報告義務のある有害事象

#### 12.1.1 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 (CTCAE における“血液/骨髄区分”以外の有害事象)  
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。

#### 12.1.2 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通常報告の対象となる

- 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 (CTCAE における“血液/骨髄区分”以外の有害事象)  
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