

⑤ その他の重篤な医学的事象

12.1.1 項の①～②, 12.1.2 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

12.1.3 施設の試験責任医師の報告義務と報告手順

12.1.3.1 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 5 (1)) に所定事項を記入し, 中皮腫臨床試験センターへ 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 5 (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) を中皮腫臨床試験センターへ FAX 送付または郵送すること。

12.1.3.2 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 5 (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, 中皮腫臨床試験センターへ FAX 送付または郵送すること。

12.1.4 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, 「12.1 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ー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

12.2 新たな情報の提供にともなう安全性の確保

本プロトコー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) は胸膜肺全摘除術 (EPP) による完全切除率およびプロトコールに規定した集学的治療全体の治療関連死亡率とし、副次エンドポイントはプロトコール治療完遂率、無再発生存率 (術後 2 年)、全生存率 (術後 2 年)、奏効率 (術前導入化学療法)、および有害事象発生率、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 胸膜肺全摘除術による完全切除率

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 (EPP) による完全切除、の 2 つを達成した症例の割合。完全切除の判断は EPP 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 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 日以内に生じた死亡のうち、Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) における治療との因果関係の規準 (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規準 (CTCAE v3.0) :

- 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

13.1.3 プロトコール治療完遂率

5.5 項で定めるプロトコール治療完遂の定義を満たす症例の割合。すなわち、規定の期間内に、ア) 化学療法の完遂、イ) 手術 (EPP) による完全切除、ウ) 放射線療法の完遂、の 3 つすべてを達成した症例の割合。

13.1.4 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) 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 無再発生存率

完全切除例を対象とする。手術 (EPP) 施行日を起算日として、再発と診断された日あるいは死亡日のうち早い方までの期間を無再発生存期間 (DFS) とする。追跡不能例では追跡不能となる以前で無再発かつ生存が確認されていた日をもって打ち切りとする。

- ・ 再発のチェックのために身体所見と胸部 CT をプロトコール治療終了後 3 ヶ月毎に行う。再発が疑われた場合には適切な検査を追加して再発を確認する。また、死亡日は、あらゆる原因による死亡の日とする。
- ・ 再発の判定が画像診断検査による場合、画像上の疑いの検査日ではなく、後日確認が得られた検査日をもってイベントとする。皮下転移の出現など、画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合には、再発と判断した日をもってイベントとする。再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断しえた場合には臨床診断日を、臨床上再発と診断しえずに生検病理診断によってはじめて再発と診断しえた場合には生検施行日をもってイベントとする。

13.2.2 全生存率

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。

13.2.3 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)。

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安全性確認試験 (feasibility study)

14.2 試験デザインとエンドポイント設定の根拠

本試験の対象集団は，手術単独での予後が極めて不良であり，何らかの術前・術後の補助化学療法あるいは放射線療法が行われるべきだと考えられるが，いまだ標準的なレジメンが存在しない。これまでに実施された第 II 相試験およびレトロスペクティブ解析から，術前にシスプラチンベースの導入化学療法をおこなうレジメンが重要視され[4-10]，さらに近年，シスプラチン+ペメトレキセド (CDDP/MTA) が切除不能胸膜中皮腫の標準治療として認識されるようになったため[11, 12]，現在，欧米では，CDDP/MTA→胸膜肺全摘術 (EPP) →片側全胸郭照射の trimodality の第 II 相試験が進行中である。しかし，欧米，本邦のいずれにおいても多施設における胸膜肺全摘術 (以下，EPP)，まして術前導入化学療法の実施可能性は不明であるといつてよい。2007 年の米国臨床腫瘍学会で中間報告がなされた米国の第 II 相試験では，術前導入化学療法後に EPP で腫瘍切除まで至ったのは 70% 弱 (75 例中 50 例) であったが[14]，限られた数施設による結果であるため，この結果の一般化可能性は不明である。本邦においても，本試験参加予定施設に対する調査によれば，過去 5 年間に実施された計 180 件の EPP のうち，CDDP を含む術前導入化学療法が行われたのは 38 件に過ぎなかった。したがって，現時点では胸膜中皮腫に対する EPP を含む集学的治療は第 II 相試験として臨床的有用性を問うほどにはその意義は確立しておらず，術前導入化学療法後に侵襲性の高い EPP を本邦でも安全に実施できるかをまず検討すべきであると判断した。

なお，上述のように欧米では trimodality として第 II 相試験が進行している。本試験の対象集団は症例数が少なく第 III 相試験の実施が困難なため，レトロスペクティブな検討や単アーム第 II 相試験の結果から trimodality が‘見なし標準’とされている現状がある。しかし，上述の米国の第 II 相試験でも，術後に放射線治療に進むことができたのは 56% (75 例中 42 例) であり，したがって治療全体の完遂率は未公表であるが 30-40% 台に落ち込んでしまう予想される。本邦における術前導入化学療法の実施可能性も不明ななか，trimodality 全体としての実施可能性まで問うのは現時点では時期尚早であると考えられる。したがって本試験は EPP 後に片側全胸郭照射を行なうが，第一義的には術前 CDDP/MTA 後の胸膜肺全摘除術による腫瘍切除に関する海外の結果が我が国で安全に再現可能かを問い，副次的に trimodality がどの程度日本人で完遂可能なのかを検討することとした。

以上より本試験のデザインは，EPP による完全切除率およびプロトコールに規定した集学的治

療全体の治療関連死亡率を主要エンドポイントとする安全性確認試験 (feasibility study) とする。また副次エンドポイントは、プロトコール治療全体の完遂率 (trimodality の完遂率)、2 年無再発生存率、2 年全生存率、術前導入化学療法の奏効率、有害事象発生率とする。

14.3 予定登録数

予定登録数は 40 例、登録期間は 3 年、追跡期間は最終症例の登録から 3 年とする。

14.4 臨床的仮説および症例数設定の根拠

これまでに実施された CDDP を含む術前導入化学療法後の胸膜肺全摘出除術 (以下、EPP) に関する臨床試験で、最も低い EPP による完全切除率は、2004 年米国臨床腫瘍学会で報告された第 II 相試験 (術前 CDDP/GEM+EPP+術後片側全胸郭照射) の 38% (21 例中 8 例) である [10]。しかし、この試験では T3-4 または N2 という症例を対象としているため、本試験の対象集団 (T0-3, N0-2, M0) ではこれに 10% 以上の上乗せが必要であると考えられること、また術前 CDDP/MTA 化学療法が今後の標準治療として普及するには、最低 50% 程度は確実に越える必要があると判断して、EPP による完全切除率の閾値を 50% と設定した。一方、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 によるものは、2007 年米国臨床腫瘍学会で発表された米国での第 II 相試験 (術前 CDDP/MTA 療法+EPP+術後片側全胸郭照射) のみである [14]。この試験では EPP による完全切除率は 67% (75 例中 50 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 による完全切除率は 77% (56 例中 43 例) であった [24]。そこで本試験の EPP による完全切除率の期待値は、これらの値を参考に 70% と設定した。

Trimodality 全体の治療関連死亡率については、EPP 単独の手術関連死亡率が一般的に 5% と認識されていること、さらに上記の米国およびトロントでの研究における併用導入化学療法後の EPP の手術関連死亡率がそれぞれ 5% 未満、7% [14, 24] であること、これに術後片側全胸郭照射が加わることを考慮して、10% を許容できる上限値と設定した。

閾値完全切除率を 50%、期待完全切除率を 70%、片側 α エラー = 0.080 のときに、40 例で正確な二項検定をおこなうと、検出力 0.885 (β エラー = 0.115) となる。下記の症例集積の見込みも考慮して、40 例を本試験の予定登録数とした。

14.5 症例集積の見込み

本試験への参加予定施設に対する調査では、過去 5 年間の EPP 施行実績は計 180 例であった。年あたり 36 例という計算で、このうち約 2/3 が適格例、うち 1/2 で同意取得が可能と仮定すれば、

年間 12-15 例程度の登録が可能だと考えられる。したがって 40 例の予定登録数に対する登録期間を 3 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、試験途中での中間解析 (15.3 項)、生存期間の評価のための最終解析 (15.5 項)、の 3 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

詳細は解析計画とともに別途作成する統計解析計画書にて定めるが、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、中間解析時には研究事務局による判定を採用する。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、観察された胸膜肺全摘除術 (以下、EPP) による完全切除率に基づいて、「真の完全切除率は 50% 以下である」という帰無仮説の検定を片側 $\alpha = 0.080$ の正確な二項検定により実施することである。検定の結果、帰無仮説が棄却されれば、対立仮説「真の完全切除率は 70% 以上である」を採用して、術前 CDDP/MTA 後の EPP による完全切除は多施設でも実施可能であると結論する。帰無仮説が棄却されなければ、術前 CDDP/MTA 後の EPP による完全切除は実施可能ではないと結論する。主たる解析を 40 例でおこなった場合、25 例以上の完全切除で帰無仮説が棄却される (24 例以下に留まれば棄却されない)。解析対象が 1, 2 例増減した場合についての判断基準は下表の通りである。

もう一つの主要エンドポイントである trimodality 全体の治療関連死亡率については、点推定値およびその信頼区間を算出する。治療関連死の点推定値が許容値である 10% 以下に留まれば (14.4 項)、すなわち 40 例中 4 例以下に留まれば、本プロトコル治療全体 (trimodality) と

しての治療関連死亡率は許容できる範囲であるとし、5例以上に達すれば、本プロトコル治療は治療関連死の高さの点で許容できない治療法であると結論する。

主たる解析（片側 $\alpha=0.080$ の正確な二項検定）における判断基準

帰無仮説を棄却するのに必要な“完全切除”の達成症例数	正確な片側 α エラー	正確な検出力
≥ 26 (/41例)	0.059	0.862
≥ 25 (/40例)	0.077	0.885
≥ 25 (/39例)	0.054	0.837
≥ 24 (/38例)	0.072	0.863

15.3 中間解析

15.3.1 中間解析の目的

本試験は、定められた時期に中間解析を予定している。これは試験途中で、主要エンドポイントである(EPPの)完全切除率が予想より明らかに劣っていることが判明した場合に、試験を無効中止する目的で実施される。また早期に安全性を確認する目的で有害事象、および治療コンプライアンスに関する併せて集計をおこなう。もう1つの主要エンドポイントである治療関連死亡率については、死亡例の発生毎に効果安全性評価委員会に報告され、試験継続の可否について審議をうける。方法や時期については以下に定める通りとする。

15.3.2 中間解析の方法と時期

① EPPによる完全切除率に関する中止規定

プロトコル治療中止または手術終了のいずれかに至った登録例数が10例に達した時点で第1回目の、20例に達した時点で第2回目の中間解析を実施する。データセンターは中間解析を行う適当な時期に向けCRFを回収する。集積ペースが予定している1例/月であれば、第1回目の中間解析は登録開始から約14ヶ月後、第2回目の中間解析は登録開始から約24ヶ月後のあたりで実施されると予想される。中間解析の実施に際し、登録の一時中断は行わない。

必要な情報が集積された時点で、EPPによる完全切除が達成された症例の合計数からBayes予測検出力(Bayesian Predictive Power)を計算する。Bayes予測検出力を計算する際の事前分布は無情報分布を使用する。Bayes予測検出力が5%を下回れば、帰無仮説を棄却できる見込みはないとして試験を中止する。具体的な基準は、EPPによる完全切除達成症例数が10例中3例以下なら中止(4例以上なら続行)、20例中9例以下なら中止(10例以上なら続行)である。

② 有害事象に関する集計

完全切除率の中間解析の対象となる10例および20例に対して、有害事象のGrade別集計を同時におこなう。プロトコル治療を終了(または中止)している症例については治療開始から治療終了(または中止)時までの有害事象を、治療継続中の症例についてはEPP実施まで(術前導入化学療法時および手術時)の有害事象をまとめる。

③ 治療コンプライアンスに関する集計

完全切除率の中間解析の対象となる10例および20例に対して、治療状況(術前導入化学療法, EPP, 放射線治療)に関する集計をおこなう。具体的には、プロトコル治療を終了した症例を対象に、ア) 5.5項で定めるプロトコル治療完遂の定義を満たす症例数、イ) 化学療法の投与量, 放射線照射量を集計する。プロトコル治療継続中の症例についても、ウ) 化学療法の投与量を集計する。

④ 治療関連死亡率に関する中止規定

本試験では2つの主要エンドポイントを設定しているが、そのうち治療関連死亡率については10%を許容できる上限値に設定している。治療関連死亡が5例に達した時点で最終的な治療関連死亡率の点推定値が10%を越えることが明らかとなるため即プロトコル治療中止とする。この時点で治療中の症例に対するその後の治療に関しては検討をおこなう。治療関連死亡が4例以下までは、発生毎に効果安全性評価委員会に報告して試験続行の可否に関して判断を仰ぐが、結果が得られるまでは原則的に登録は継続する。

15.3.3 中間解析の報告と審査

①完全切除率に関するBayes予測検出力, ②有害事象の集計, ③治療状況に関する集計, については、中間解析レポートとして、データセンターから効果安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および試験内容の変更について審議される。効果安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否、試験内容の変更の有無、結果公表の可否(無効中止の場合)を勧告する。中間解析結果のうち、②・③の内容については「研究グループにおける安全性情報の早期共有」という観点から研究事務局にも報告されるが、①の完全切除率に関する内容は、効果安全性評価委員会のみが知ることができる。中間解析レポートの審査により、効果安全性評価委員会から試験の全部または一部について中止もしくは変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を受け入れ、試験の中止もしくは一部の変更を決定する。効果安全性評価委員から複数の異なる勧告がなされた場合は、研究代表者の責任をもっていずれかの勧告を選択し、その後の方針を決定するものとする。

15.4 解析項目と方法

詳細は別途作成する統計解析計画書にて定める。

15.4.1 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，FAS 集団での症例数を算出する。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。

15.4.2 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。

15.4.3 主要エンドポイント（主たる解析）

EPP による完全切除率に関しては 15.2 項で記載した通りとする。もう 1 つの主要エンドポイントである治療関連死亡率に関しては，点推定をもとめ，さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。

15.4.4 副次エンドポイント

－ プロトコール治療完遂率

主たる解析時に解析をおこなう。FAS 症例を分母，5.5 項で定めるプロトコール治療完遂の定義を満たす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。

－ 有害事象発生率

主たる解析時に解析をおこなう。安全性の解析対象集団に対し，化学療法中・術中・術後放射線治療別に，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。

－ 無再発生存（術後 2 年）

最終解析時に解析をおこなう。完全切除を実施できた FAS 症例を対象とし，Kaplan-Meier

法により無再発生存曲線を推定する。術後 2 年時点、無再発生存期間中央値を算出し、信頼区間を Greenwood の公式を用いて計算する。

－ 全生存（術後 2 年）

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。術後 2 年時点、全生存期間中央値を算出し、信頼区間を Greenwood の公式を用いて計算する。

15.5 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 3 通りがある。

中間解析レポート：プロトコル治療中止または手術終了のいずれかに至った登録例数が、10 例および 20 例に達した時点で作成される。EPP による完全切除率に関する Bayes 予測検出力、EPP までの治療状況、および有害事象が報告される。

主解析レポート：全登録例のプロトコル治療終了（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、全生存期間と無再発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：追跡期間終了後、一斉の再発・転帰調査を行ないデータが確定された後に、全生存曲線・無再発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中皮腫臨床試験センターへ知らされることはない。登録患者の同意や照会は、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。中皮腫臨床試験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。

17. 特記事項

17.1 腫瘍縮小効果に関する中央判定

- ・ 施設外効果判定委員会 (1.9 項) を組織して、腫瘍縮小効果に関する中央判定を行う
- ・ 時期：原則として 2 年に 1 回、当該委員会を開催する
- ・ 対象：術前導入化学療法が終了して効果判定に関する CRF が回収され、かつ担当医判定が CR または PR の症例
- ・ 開催に際して、研究代表者は、試験責任医師及び試験分担医師に各症例の画像診断フィルム（もしくはそのコピー）の呈示を求める。

17.2 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 (1.10 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。
- ・ 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。

17.3 放射線治療の品質管理

- ・ 登録全例に対し、放射線治療終了後の段階で放射線治療規定の遵守に関する評価をおこなう。評価は放射線治療事務局 (1.11 項) が、治療開始前の診断画像、放射線治療計画に関する資料を用いて行う。
- ・ 放射線治療に関する問い合わせも受け付けるが、質問は一元的に中皮腫臨床試験センターに対して行うものとする。中皮腫臨床試験センターは放射線治療事務局と協議して、回答する。

17.3.1 放射線治療の品質管理にともなう提出資料

放射線治療開始と同時に下記のデータを中皮腫臨床試験センターへ送付すること。

- ① 放射線治療報告書 1
- ② アイソセンター上の線量分布
- ③ ソースデータ
- ④ 脊髄, 肝臓, 腎臓, 肺, 心臓の DVH
- ⑤ verification film のコピー

放射線治療終了から1ヶ月後までに下記のデータを中皮腫臨床試験センターへ送付すること。

- ⑥ 放射線治療報告書 2
- ⑦ 照射野変更後の verification film のコピー
- ⑧ 照射門や日々の照射の記録（照射録）のコピー
- ⑨ 電子線の照射野がわかるような写真

17.4 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なう。

18. 参考文献

1. Flores RM. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: The Memorial Sloan-Kettering experience. *Lung Cancer* 49 Suppl1:s71-74, 2005
2. Law MR, Gregor A, Hodson ME, et al. Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax* 39:255-259, 1984
3. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:1-9, 1991
4. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant mesothelioma: results of 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:54-63, 1999
5. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122:788-795, 2001
6. Taverna C, Stahel R, Bodis S, et al. Malignant pleural mesothelioma: trimodality therapy in a single center. *Ann Oncol* 11 (S4):123, 2000
7. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 17:25-30, 1999
8. Van Haarst JMW, Baas P, Manegold C, et al. Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 86:342-345, 2002
9. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 22:3451-3457, 2004
10. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol* 1:289-295, 2006
11. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21:2636-2644, 2003
12. Rusch VW. Pemetrexed and cisplatin for malignant pleural mesothelioma: a new standard of care? *J Clin Oncol* 21:2629-2630, 2003
13. Allen AM, Czerminska M, Janne PA, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Phys* 65:640-645, 2006

-
14. Krug LM, Pass H, Rush VW, et al. A multicenter U. S. trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin (PC) followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and hemithoracic radiation (RT) for stage I-III malignant pleural mesothelioma (MPM). Proc ASCO 25:18s(abstract #7561), 2007
 15. https://www.lillyanswers.jp/data/static/if/if_alm_200704.pdf
 16. 田中文啓、橋本昌樹、多久和輝尚他. 胸膜中皮腫に対する集学的治療に向けて. 肺癌 47 (第48回日本肺癌学会総会号). 449 (抄録番号 S5-5)
 17. 長谷川誠紀、田中文啓、岡田守人他. 我が国における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療. 肺癌 2008 (印刷中)
 18. Habeck LL, Mendelsohn LG, Shih C, et al. Substrate specificity of mammalian folylpolyglutamate synthetase for 5,10-dideazatetrahydrofolate analogs. Mol Pharmacol 48:326-333, 1995
 19. Zhao R, Babani S, Gao F, et al. The mechanism of transport of the multitargeted antifolate (MTA) and its cross-resistance pattern in cells with markedly impaired transport of methotrexate. Clin Cancer Res 6:3687-3695, 2000
 20. Shih C, Chen VJ, Gossett LS, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. Cancer Res 57:1116-1123, 1997
 21. Zwelling LA, Kohn KW. Mechanism of action of cis-dichlorodiammineplatinum(II). Cancer Treat Rep 63:1439-1444, 1979
 22. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 15:257-260, 2004
 23. Trissel LA, Saenz CA, Ogundele AB, Ingram DS. Physical compatibility of pemetrexed disodium with other drugs during simulated Y-site administration. Am J Health Syst Pharm 61:2289-2293, 2004
 24. de Perrot M, Feld R, Anraku M, et al. Impact of induction chemotherapy and adjuvant radiation therapy on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. Proc ASCO 25:18s(abstract #7708), 2007
 25. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. J Thorac Cardiovasc Surg 128:138-146, 2004
 26. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Ann Thorac Surg 84:1685-1693, 2007
 27. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, et al. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients. Ann Thorac Surg 85:257-264, 2008

参加予定施設および責任者一覧

No.	施設名と所在地	施設の試験責任医師	放射線治療責任医師
1	愛知県がんセンター中央病院 〒464-8681 愛知県名古屋市中種区鹿子殿 1-1 (tel:052-762-6111)	胸部外科	放射線治療部
		光富 徹哉	富田 夏夫
2	大阪府立成人病センター 〒537-8511 大阪府大阪市東成区中道 1-3-3 (tel:06-6972-1181)	呼吸器外科	放射線治療科
		東山 聖彦	今井 敦
3	岡山大学病院 〒700-8558 岡山県岡山市鹿田町 2-5-1 (tel:086-235-7265)	呼吸器外科	放射線科
		三好 新一郎	武本 充広
4	癌研究会有明病院 〒135-8550 東京都江東区有明 3-10-6 (tel:03-3520-0111)	呼吸器外科	放射線治療科
		奥村 栄	小塚 拓洋
5	神戸大学医学部附属病院 〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2 (tel:078-382-5942)	呼吸器外科	放射線科
		西尾 涉	西村 英輝
6	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 (tel:03-3542-2511)	呼吸器外科	放射線治療部
		浅村 尚生	角 美奈子
7	独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 〒791-0288 愛媛県松山市南梅本町甲 160 (tel:089-999-1111)	胸部外科	放射線科
		山下 素弘	片岡 正明
8	静岡県立静岡がんセンター 〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007 (tel:055-989-5222)	呼吸器外科	放射線治療科
		近藤 晴彦	原田 英幸
9	千葉大学医学部 〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 (tel:043-222-7171)	呼吸器外科	放射線科
		吉野 一郎	磯部 公一
10	東京医科大学病院 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 (tel:03-3342-6111)	呼吸器外科・甲状腺外科	放射線科治療部
		池田 徳彦	兼坂 直人
11	東北大学病院 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1 (tel:022-717-8521)	呼吸器外科	放射線治療科
		岡田 克典	有賀 久哲
12	長崎大学医学部・歯学部附属病院 〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1 (tel:095-819-7304)	腫瘍外科	放射線科
		永安 武	林 靖之
13	名古屋大学医学部附属病院 〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 (tel:052-744-2376)	呼吸器外科	放射線科
		横井 香平	石原 俊一
14	兵庫医科大学 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1 (tel:0798-45-6111)	呼吸器外科	放射線科
		長谷川 誠紀	上紺屋 憲彦
15	兵庫県立がんセンター 〒673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70 (tel:078-929-1151)	呼吸器外科	放射線治療科
		吉村 雅裕	副島 俊典
16	広島大学 〒734-8553 広島県広島市南区霞 1-2-3 (tel:082-257-5869)	呼吸器外科	放射線治療部
		岡田 守人	永田 靖
17	藤田保健衛生大学 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98 (tel:0562-93-9030)	呼吸器外科	放射線科
		須田 隆	小林 英敏

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