

非小細胞肺癌におけるフルルビプロフェンアキセチル
周術期投与による術後再発予防効果を検証するための
多施設共同ランダム化第Ⅱ相比較試験（FLAX 試験）

研究代表医師： 渡部 克也

国立病院機構横浜医療センター 呼吸器外科

所在地：横浜市戸塚区原宿 3-60-2

電話番号(代表)：045-851-2621

FAX：045-851-3902

e-mail: katsuyawata921@gmail.com

版数：第 1.0 版

作成年月日：2019 年 9 月 12 日

改訂履歴

作成日

版数

目次

0. 概要	6
0.1. シェーマ.....	6
0.2. 研究の目的と主要評価項目.....	6
0.3. 研究対象者.....	6
0.4. 治療.....	6
0.5. 目標登録数.....	6
0.6. 研究期間.....	6
0.7. 研究責任医師(研究代表医師者)と問い合わせ先.....	6
1. 本研究の目的	7
2. 背景と試験計画の科学的根拠	7
2.1. 対象疾患について.....	7
2.2. 標準治療について.....	8
2.3. 試験治療について.....	8
2.4. 試験デザインと主要評価項目について.....	9
2.5. 本研究の意義.....	9
3. 試験薬情報	9
3.1. 被験薬.....	9
3.2. 対照薬.....	9
3.3. 試験薬/機器の管理.....	9
3.4. 試験薬/機器の品質の確保.....	9
4. 本研究で用いる規準・定義	10
5. 研究対象者の選定方針	11
5.1. 選択基準.....	11
5.2. 除外基準.....	12
6. 研究計画	12
6.1. 研究デザイン.....	12
6.2. 目標症例数.....	12
6.3. 研究期間.....	13
6.4. 施設登録および症例登録・割付方法.....	13
6.5. 治療計画.....	14
7. 観察・検査・調査・評価項目	17
7.1. スケジュール表.....	17
7.2. 実施スケジュール時期と評価項目.....	18
7.3. 評価の方法.....	18
8. 評価項目	20
8.1. 主要評価項目.....	20

8.2. 副次評価項目	20
9. 統計解析	20
9.1. 解析対象集団	20
9.2. 目標症例数の設定根拠	20
9.3. 統計解析方法	21
9.4. 中間解析	22
9.5. 欠落、不採用及び異常データの取扱いの手順	22
9.6. 統計解析計画の変更手順	23
10. 疾病等の取り扱いについて	23
10.1. 疾病等の定義	23
10.2. 疾病等の評価	23
10.3. 予測できる疾病等	24
10.4. 疾病等が発現した場合の措置	24
10.5. 疾病等を除く有害事象について	25
11. データマネージメント	25
12. 効果安全性評価委員会	26
13. 研究計画書の遵守、変更及び不適合の管理(研究計画書からの逸脱等)について	26
13.1. 研究計画書の遵守	26
13.2. 研究計画書の変更	26
13.3. 不適合の管理(研究計画書からの逸脱等)	27
14. 倫理的事項	27
14.1 遵守すべき諸規則	27
14.2. 個人情報等の取扱い	27
14.3. 研究参加に伴い研究対象者に予期される利益及び不利益等	27
14.4. 研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む.)の取扱い	28
14.5. 原資料等の閲覧	28
15. インフォームド・コンセントを受ける手続	28
15.1. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	29
15.2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合	29
15.3. インフォームド・アセントを得る場合	29
15.4. 特定臨床研究対象者等に対する同意取得が不要な場合	29
16. 試料・情報の保管及び廃棄の方法	29
16.1. 試料・情報の二次利用について	30
16.2. 試料・情報のバイオバンクとしての利用	30
17. 研究の資金源等、研究に係る利益相反管理	30
17.1. 資金源及び財政上の関係	30
17.2. 利益相反管理	30
18. 研究対象者の費用負担・謝礼について	30
19. 健康被害に対する補償	31

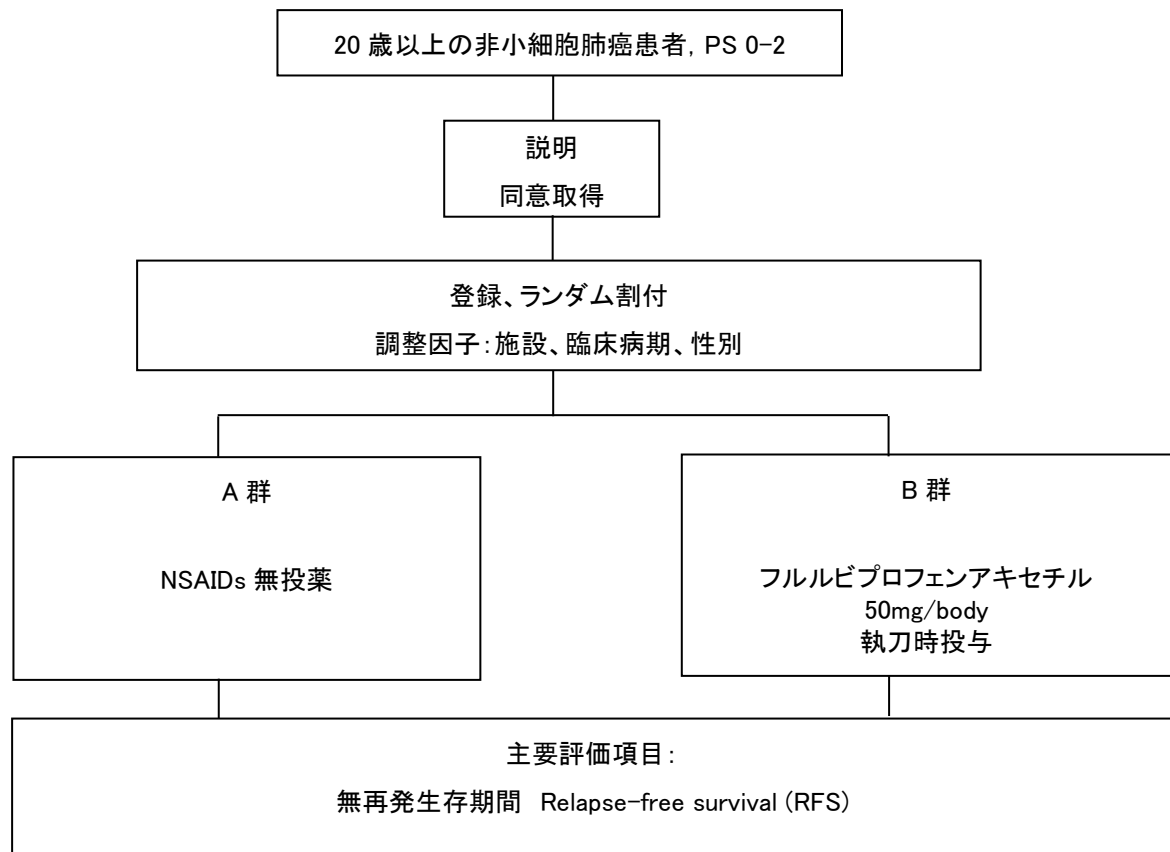
20. 定期報告	31
20.1. 認定臨床研究審査委員会への定期報告	31
20.2. 厚生労働大臣への定期報告	31
21. 研究の情報公開及び結果公表	31
21.1. 研究の登録	31
21.2. 研究結果の公表	31
21.3. 学会等の公表	32
22. 品質管理及び品質保証	32
22.1. モニタリング	32
22.2. 監査	32
23. 研究成果の帰属(知的財産権)	32
24. 研究の実施体制	32
24.1. 研究代表医師	32
24.2. 研究事務局	32
24.3. 参加施設および施設研究責任医師	33
24.4. データマネジメント責任者	34
24.5. 統計解析責任者	34
24.6. モニタリングに関する責任者	34
24.7. 監査に関する責任者	34
24.8. 効果・安全評価委員会	33
24.9. 研究・開発計画支援担当者	34
24.10. 調整管理実務担当者	34
24.11. 研究責任医師又は研究代表医師以外に研究を統括する者	34
24.12. その他臨床研究に関連する臨床検査施設並びに医学的及び技術的部門・機関	35
24.13. 開発業務受託機関	35
25. 文献	35
26. 付録	38

略語表

略語	正式名称	説明
ALI	Advance lung cancer inflammation index	進行肺癌炎症指数
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alkaline aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
COX	Cyclooxygenase	シクロオキシナーゼ
CRF	clinical report form	症例報告書
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CTC	Circulating Tumor Cell	血中循環腫瘍細胞
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EDC	Electronic Data Capture	電子的臨床検査情報収集
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GPS	Glasgow Prognostic Score	グラスゴー予後スコア
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミル・トランスペプチダーゼ
IL	Interleukin	インターロイキン
IV-PCA	Intravenous patient-controlled analgesia	経静脈的自己調節鎮痛法
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴法
NLR	Neutrophil to lymphocyte ratio	好中球リンパ球比
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NSCLC	Non-small cell cancer:	非小細胞肺癌
OS	Overall survival	全生存期間
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PPS	Per Protocol Set of Subject	研究計画書適合例
PS	Performance status	全身状態
QOL	Quality of life	生活の質
RFS	Relapse-free Survival	無再発生存期間
SAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
UICC	Union for International Cancer Control	国際対がん連合
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 研究の目的と主要評価項目

- ・目的: 術後再発予防策としてのフルルビプロフェンアセキチル周術期投与の有用性の評価
- ・主要評価項目: 無再発生存期間

0.3. 研究対象者

切除可能非小細胞肺癌患者

0.4. 治療

- ・A群: NSAIDs 無投薬
- ・B群: フルルビプロフェンアキセチル執刀時投与

0.5. 目標登録数

420 例

0.6. 研究期間

登録期間: JRCT 公表日(厚生労働大臣届日)から 2021 年 9 月 30 日まで

研究期間: JRCT 公表日(厚生労働大臣届日)から 2026 年 12 月 31 日まで(7 年間)

0.7. 研究代表医師と問い合わせ先

所属: 国立病院機構横浜医療センター呼吸器外科

氏名: 渡部克也

問い合わせ先: 045-851-2621(代表)

1. 本研究の目的

非小細胞肺癌手術患者を対象とし、フルルビプロフェンアセキチル周術期投与の、術後再発予防策としての有用性と安全性を、多施設共同ランダム化比較試験で探索的に評価する。

2. 背景と試験計画の科学的根拠

2.1. 対象疾患について

2.1.1. 肺癌の外科治療

肺癌は、日本はもとより欧米の多くの国においても癌による死亡原因の第 1 位であり、その約 75%から 85%を非小細胞肺癌が占めている。放射線療法や化学療法と無作為比較した試験は報告されていないものの、多くの後方視的研究によって外科治療が最も肺癌の治癒をもたらす治療であると考えられている[1, 2]。しかしながら術前に検出できない微小転移の存在により、完全切除例であっても約半数程度の症例が局所再発や遠隔転移を来しているのが現状である。我が国の肺癌外科切除 11663 例の検討によれば、全体の 5 年生存率は 69.6%であり、臨床病期 IA、IB、IIA、IIB 期ではそれぞれ 82.0%、66.1%、54.5%、46.1%であった[3]。たとえ同じ臨床病期 I 期で 5 年生存率を比較しても、胃癌(96.7%)、大腸癌(91.6%)、乳癌(99.7%)などに比べ、肺癌の外科治療は十分満足のゆく成績が得られているとは言い難い。

このような背景から、全身療法として術後補助化学療法が施行される。本邦では病理病期 IA 期の一部、および IB 期に対してテガフル・ウラシル配合剤療法が勧められ[4, 5]、病理病期 II-III A 期に対してはシスプラチン併用化学療法を行うように勧められている[6, 7, 8]。この治療法は術後の消耗期に殺細胞性抗癌剤を使用する性質上、さらなる QOL 低下を来す可能性があるものの、その効果は 5 年生存率を約 4-5%改善する程度にとどまる[4-8]。以上のように、肺癌の再発抑制は喫緊の課題であるうえ、術後の QOL を維持可能な、新たなコンセプトによる治療の探索および確立が急務である。

2.1.2. 肺癌の再発タイミング

我々は先行研究において、肺癌の術後再発のハザードは常に一定ではなく、その再発ピークは早期癌、進行癌ともに術後 1 年以内に認められること、しかも再発全体の実に 60%以上が術後 2 年以内に生じていることを示した[9]。ただし、このような術後 1 年前後の再発ピークは肺癌だけに認められるわけではなく、大腸癌、胃癌、乳癌など様々な癌種においても認められている[10,11]。

2.1.3. 癌と外科的侵襲

癌については、古くから経験的に炎症との関連性があることが知られていたが、近年になり、感染に伴う慢性炎症が肝細胞癌(C型肝炎ウイルス)、胃癌(ピロリ菌)、子宮頸癌(ヒトパピローマウイルス)などの発癌に関与していることが示されてきた。炎症の継続期間や原因、病態までもが全く異なるこれらの臓器における発癌過程では、特定の受容体を介した細胞間の相互作用、炎症性シグナル伝達経路の活性化、特定遺伝子の発現誘導など共通の分子機構の存在が示唆されている[12]。その微小環境中では、血管新生や細胞増殖などの過程において様々な炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1、IL-6 など)、プロスタグランジン等の化学伝達物質、VEGF 等の増殖因子が重要な役割を担っており、特に腫瘍環境下においてこれらは癌細胞の発育、増殖や転移促進に関与していることが指摘されている[13]。

一方で、癌に対する外科治療は、生命予後改善を目的としながらも、生体にとっては人為的に与えられる侵襲に他ならず、局所に組織損傷に伴う急激な炎症反応を引き起こす。外科的侵襲に曝露されると、やはり炎症性サイトカ

インやプロスタグランジン等が産生・分泌されて全身に広がり、その後の創傷治癒過程においても、これらは引き続き体内の様々な生理機能の調節を担うことになる。すなわち、仮に術中操作に伴う血中循環腫瘍細胞(CTC)[14]や微小転移巣が存在するような腫瘍環境下においては、手術そのものが組織障害に伴う炎症を惹起することにより、癌細胞の増殖や進展が促進される結果、術後早期再発の一因となり得る[15]ことを示唆している。

2.2. 標準治療について

現在のところ、肺癌の術後再発予防を目的として周術期に行われる治療は、存在しない。

一般的に麻酔・鎮痛方法やそれに使用する薬剤は、麻酔科医が術式や患者の全身状態などを総合的に判断し、様々な選択肢の中から最適と考えられるものを選択する。患者の苦痛を最小限にするために、周術期を通じて複数の鎮痛薬を併用する多角的鎮痛法は、一般臨床において広く実施されている。しかし、抗癌剤ではないそれら薬物は、肺癌の長期予後改善を目的とした投与ではないため、現時点における標準治療は、「無投薬」ということになる。

2.3. 試験治療について

2.3.1. NSAIDs の薬理作用

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は抗炎症作用、鎮痛作用、解熱作用、抗血小板作用などの様々な薬理作用を有し、臨床的に広く使用されている。このうちの抗炎症作用は、シクロオキシナーゼ2(COX-2)を阻害することで、アラキドン酸からプロスタグランジンが合成されるのを抑制する機序により得られることが知られている。さらに最近の疫学研究で、アスピリンを含む NSAIDs 常用者における発癌抑制効果が明らかにされる[16]など、NSAIDs の有する新たな薬理効果が大いに注目されている。このうちの発癌抑制効果に関しては、COX-2 発現増強のみられる大腸癌[17]、肺癌[18]以外にも様々な癌種で報告されている[19]。

フルルビプロフェンアセキチル(ロピオン[®])は本邦で唯一の静注用非ステロイド性鎮痛剤であり、プロスタグランジン合成を強力に阻害するフルルビプロフェンのプロドラッグである。欧米で広く使用されているケトロラクと同様 COX-2 選択性は高くないものの、一般臨床麻酔において幅広く使用されている安価な鎮痛薬である。フルルビプロフェンアセキチルは、各種手術における術後鎮痛に対する有用性と安全性がメタアナリシスで示されており[20]、術後に炎症性サイトカインや増殖因子の血中濃度上昇を抑制するという報告 [21, 22]をはじめ、術中にステロイドと併用することで肺癌の術後再発が抑制された、という後ろ向き研究の結果が報告されている[23]。

2.3.2. NSAIDs の周術期投与

最近になり、術後再発に影響を及ぼす因子の一つとして、従来知られている患者因子や腫瘍因子の他に、麻酔・鎮痛方法の可能性が指摘されるようになった[24]。このことは本邦でも多くの麻酔科医に影響を与えるとともに、癌の手術における麻酔・周術期管理の重要性が論じられ始め、周術期は癌の長期予後に影響を及ぼす、重要な時期である[25]との認識が形成されつつある。

Forget ら[26]は乳癌の根治手術において、鎮痛剤に NSAIDs を使用した麻酔管理が生命予後に関連していることを報告した。彼らは、腋下廓清を伴う乳房切除術患者 319 例において、麻酔科医が使用した鎮痛薬(スフェンタニル、クロニジン、ケタミン、NSAIDs の1種であるケトロラク)と生命予後との関係を後ろ向きに調査したところ、ケトロラク投与群のみで再発抑制効果が認められた(HR 0.37, p=0.019)。また彼らは 255 例の肺癌患者においても、総合的な炎症・免疫状態を反映しているとされる NLR(好中球/リンパ球比)が高い症例は予後不良であることを報告した[27]。さらに Krall ら[28]はこれらの理論的裏付けとして、外科的侵襲が微小転移巣の細胞増殖と遠隔転移の促進を加速し、メロキシカムがそれらを抑制することを、担癌マウスを用いて証明している。

このような背景から、現在ヨーロッパにおいては、乳癌患者を対象としたケトロラクの術中投与が、術後再発抑制に寄与するかどうかのランダム化試験がすでに進行中である[29]。

2.4. 試験デザインと主要評価項目について

本試験は、切除可能非小細胞肺癌を対象とし、フルルビプロフェンアセチル(ロピオン®)周術期投与の再発抑制効果を検証することを目的とした、非盲検ランダム化第 II 相比較試験である。主要評価項目は無再発生存期間とする。

2.5. 本研究の意義

これまでのところ、麻酔・疼痛管理において鎮痛薬として選択される NSAIDs の周術期投与が、肺癌術後再発の抑制に寄与するかどうかを前向きに検証する試みはなされていない。フルルビプロフェンアセチルを使用した鎮痛法による肺癌再発予防効果が確認されれば、従来の肺癌標準治療に上乗せ可能な新たな治療選択肢となり得るため、その後の第 III 相試験の実施を検討する。新規の癌治療薬が高額化する中、有害事象の比較的少ない安価な既存薬が有する、再発抑制薬としての可能性を探索する意義は高いと考えられる。

3. 試験薬情報

3.1. 被験薬

商品名:ロピオン®静注(Ropion® Intravenous)

一般名:フルルビプロフェン アセチル / Flurbiprofen axetil

製造販売会社名: 科研製薬株式会社

日本標準商品分類番号: 871149

承認番号: 21900AMX01179000

効能・効果: 下記疾患並びに状態における鎮痛
術後、各種癌

用法・用量(使用方法): 通常、成人にはフルルビプロフェンアセチルとして1回 50mg を、1 分以上の時間をかけて静脈内注射する。その後、必要に応じて反復投与する。

剤型(外観): 1 アンプル(5ml)中に 50mg 含有

3.2. 対照薬

本研究では使用しない。

3.3. 試験薬/機器の管理

保存条件: 室温保存

使用期限: 外箱及びラベルに表示

3.4. 試験薬/機器の品質の確保

研究責任医師(研究代表医師)は、以下に掲げる事項を実施する。

- 1 医薬品等の承認事項に基づく適切な管理を行う。
- 2 対象者ごとに、医薬品等の使用に関して、その数量及び年月日の記録し、保存する。

3 臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の情報を得たときには、研究責任医師はその検証を行い、臨床研究の停止等の講ずる措置について、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、その記録を作成する。また、研究責任医師は、臨床研究に用いる医薬品等の品質が不良である等の理由により、医薬品等の回収が必要と判断したときは、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告するとともに、以下の業務を行う。

(ア) 研究分担医師等に対し、医薬品等の使用中止と回収の指示を速やかに行う。

(イ) 回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保存する。

4. 本研究で用いる規準・定義

肺癌の病期分類は TNM 分類第 8 版 (UICC 2017) を用いる。

TNM 分類

T — 原発腫瘍

TX: 原発腫瘍の存在が判定できない, あるいは喀痰または気管支洗浄液細胞診でのみ陽性で画像診断や気管支鏡では観察できない

T0: 原発腫瘍を認めない

Tis: 上皮内癌 (carcinoma in situ): 肺野型の場合は, 充実成分径 0cm かつ病変全体径 ≤ 3 cm

T1: 腫瘍の充実成分径 ≤ 3 cm, 肺または臓側胸膜に覆われている, 葉気管支より中枢への浸潤が気管支鏡上認められない (すなわち主気管支に及んでいない)

T1mi: 微少浸潤性腺癌: 部分充実型を示し, 充実成分径 ≤ 0.5 cm かつ病変全体径 ≤ 3 cm

T1a: 充実成分径 ≤ 1 cm でかつ Tis・T1mi には相当しない

T1b: 充実成分径 > 1 cm でかつ ≤ 2 cm

T1c: 充実成分径 > 2 cm でかつ ≤ 3 cm

T2: 充実成分径 > 3 cm でかつ ≤ 5 cm, または充実成分径 ≤ 3 cm でも以下のいずれかであるもの

- 主気管支に及ぶが気管分岐部には及ばない
- 臓側胸膜に浸潤
- 肺門まで連続する部分的または一側全体の無気肺か閉塞性肺炎がある

T2a: 充実成分径 > 3 cm でかつ ≤ 4 cm

T2b: 充実成分径 > 4 cm でかつ ≤ 5 cm

T3: 充実成分径 > 5 cm でかつ ≤ 7 cm, または充実成分径 ≤ 5 cm でも以下のいずれかであるもの

- 壁側胸膜, 胸壁 (superior sulcus tumor を含む), 横隔神経, 心膜のいずれかに直接浸潤
- 同一葉内の不連続な副腫瘍結節

T4: 充実成分径 > 7 cm, または大きさを問わず横隔膜, 縦隔, 心臓, 大血管, 気管, 反回神経, 食道, 椎体, 気管分岐部への浸潤, あるいは同側の異なった肺葉内の副腫瘍結節

N — 所属リンパ節

NX: 所属リンパ節評価不能

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 同側の気管支周囲かつ/または同側肺門, 肺内リンパ節への転移で原発腫瘍の直接浸潤を含める

N2: 同側縦隔かつ/または気管分岐下リンパ節への転移

N3: 対側縦隔, 対側肺門, 同側あるいは対側の前斜角筋, 鎖骨上窩リンパ節への転移

M — 遠隔転移

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移がある

M1a: 対側肺内の副腫瘍結節, 胸膜または心膜の結節, 悪性胸水(同側・対側), 悪性心嚢水

M1b: 肺以外の一臓器への単発遠隔転移がある

M1c: 肺以外の一臓器または多臓器への多発遠隔転移がある

		N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1	T1a (≤1cm)	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
	T1b (1-2cm)	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
	T1c (2-3cm)	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2	T2a (3-4cm)	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
	T2b (4-5cm)	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	T3 (5-7cm)	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	T4 (>7cm)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

病理組織分類は, WHO 肺腫瘍組織分類第 4 版に準じて行う。

有害事象の評価は Common Terminology Criteria for Adverse Event v5.0 (CTCAE v5.0)

(有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)を用いる

5. 研究対象者の選定方針

5.1. 選択基準

- (1) 臨床的に非小細胞肺癌が疑われ、臨床病期 IA から IIIA である(TNM 分類第 8 版(UICC 2017))。
- (2) 画像的に非浸潤癌が否定できる。(薄切 CT にて solid component の径が 1.0cm 以上)
- (3) 完全切除が予定されている。(肺葉切除以上の切除と系統的リンパ節廓清またはサンプリング)
- (4) 5 年以内に肺癌または他の癌腫に対する手術、化学療法、放射線照射の治療歴がない。
(非浸潤癌に対する局所治療は除く)
- (5) 登録時の年齢が 20 歳以上の症例。
- (6) Performance status (ECOG)が 0 から 2
- (7) 以下の基準をすべて満たす適当な骨髄、肝、腎、肺機能を有する症例。

好中球数 $\geq 1500/\mu\text{L}$

Hb $\geq 8.0\text{g/dL}$

血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{L}$

AST $\leq 80\text{IU/L}$ 及び ALT $\leq 80\text{IU/L}$

血清 Cr $\leq 1.5\text{mg/dl}$

SpO2 $\geq 92\%$ (Room air)

- (8) 本人からの同意が文書で得られている症例。

【設定の根拠】

(1)-(8): 対象患者の安全性及び倫理性を考慮し、信頼性のあるデータを得るために設定した。

5.2. 除外基準

(1) 活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし無病期間が 5 年未満であっても、臨床病期 I 期の前立腺癌、放射線治療により完全奏効となった臨床病期 0 期、I 期の喉頭癌、完全切除された、以下の病理病期のがんのように 5 年相対生存率が 95%以上相当のがんの既往は活動性の重複がん/多発がんに含まない)。

胃癌「腺癌(一般型)」:0 期-I 期、結腸癌(腺癌):0 期-I 期、直腸癌(腺癌):0 期-I 期、食道癌(扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌):0 期、乳癌(非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌):0 期、乳癌(浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget 病):0 期-IIA 期、子宮体癌(類内膜腺癌、粘液性腺癌):I 期、前立腺癌(腺癌):I 期-II 期、子宮頸癌(扁平上皮癌):0 期、甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌):I 期、II 期、III 期、腎癌(淡明細胞癌、嫌色素細胞癌):I 期、その他の粘膜内癌相当の病変

※病期分類は、原則として UICC-TNM 第 8 版またはそれに準ずる癌取扱い規約に従う。

(2) 以下の重篤な合併症を有する症例。

コントロール不良の狭心症または 3 ヶ月以内の心筋梗塞。心不全、治療を有する不整脈など重篤な心疾患合併。重篤な高血圧症。治療によってもコントロール不良な糖尿病。腎不全。肝不全。出血性の消化性潰瘍。治療に支障をきたす感染症。そのほか治療の施行に重大な支障をきたすと主治医が判断する合併症を有する症例

(3) 妊娠中または授乳中の女性。

(4) NSAIDs の継続的な内服治療を受けている者のうち、術前 1 週間および術後退院時までの休薬が不可能な症例。

(5) NSAIDs に対するアレルギー(アスピリン喘息など)を有する症例。

(6) ステロイド剤または免疫抑制剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている症例。

ただし気管支喘息や COPD に対する吸入ステロイド剤は使用可。

(7) エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンを投与中の症例。

【設定の根拠】

(1)、(4)、(6): 本試験の有効性の評価に影響を与えられらるために設定した。

(2)、(3)、(5)、(7): 対象患者の安全性を考慮し、設定した。

6. 研究計画

6.1. 研究デザイン

本研究は多施設共同、並行群間、非盲検、ランダム化比較試験である。

6.2. 目標症例数

研究全体の目標症例数:420 例(試験治療群 210 症例、標準治療群 210 例)

症例数の設定根拠は「9.2.目標症例数の設定根拠」を参照。

6.3. 研究期間

登録期間: JRCT 公表日から 2021 年 9 月 30 日

研究期間: JRCT 公表日から 2026 年 12 月 31 日まで(7年間)

参加予定期間: 5 年間(治療および治療後観察期間)

6.4. 施設登録および症例登録・割付方法

施設登録及び症例登録は、UMIN-INDICE(大学病院医療情報ネットワークインターネット医学研究データセンター)を用いる。施設登録が完了した研究機関から症例登録が可能となる。

6.4.1. 登録センター

施設名: UMIN-INDICE(大学病院医療情報ネットワークインターネット医学研究データセンター)

受付時間: 年中無休の 24 時間運用(保守、障害によるマシン・ネットワークの停止時間を除く)

6.4.2. 施設登録

各実施医療機関の研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会での承認後に実施医療機関の管理者の実施に関する承認を得た上で、実施医療機関の管理者の実施承認書(写し)を研究責任医師に送付する。研究責任医師又は研究分担医師は、システムにログインするためのユーザーID とパスワードを UMIN より入手する。研究責任医師は UMIN-INDICE にて施設登録を行う。

6.4.3. 症例登録(および割付)

(1) 研究責任医師又は研究分担医師は、候補となる研究対象者から文書による同意を取得後、適格性を判断するために必要な検査等(スクリーニング)を実施する。研究対象者が選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当していないことを確認する。

(2) 本試験での症例登録はインターネットを介して行う。症例登録の際には、研究対象者識別コードが付与されるが、この研究対象者識別コードは単体で特定の個人を識別することができる情報を含まない任意のコードである。

(3) 症例登録システムの指示に従って必要項目の入力を行うと、入力内容から適格性が自動判定され、適格と判定された場合は割付が実施される。

(4) 研究責任医師又は研究分担医師は、オンラインで直ちに通知される割付結果を確認する。

6.4.4. 割付方法と割付調整因子

登録にあたって対象患者はランダムに割り付けられる。ランダム割付に際しては、①施設、②臨床病期(IA1,2 / IA3, IB /IIA 以上)、③性別、で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。また割付結果は研究対象者には知らせない。

病期を割り付け調整因子とした根拠は、術後補助化学療法に関し、肺癌診療ガイドラインで推奨されている治療が異なるからである。すなわち、病理病期 IA1,2 期は術後補助化学療法なし、IA3, IB 期はテガフル・ウラシル配合剤内服、IIA 期以上ではプラチナベースの抗癌剤投与となる。

6.4.5. 盲検化の方法

本研究では盲検化しないため、該当しない。

6.4.6. 開鍵(キーオープン)の必要性の判断及び手順

本研究では盲検化しないため、該当しない。

6.5. 治療計画

6.5.1. プロトコル治療

6.5.1.1. 手術と麻酔方法(両群共通)

両群ともに、手術は日本肺癌学会の肺癌診療ガイドライン 2018 年版で推奨されている外科治療を推奨する。標準術式は肺葉切除(二葉切除を含む)または肺全摘および系統的リンパ節郭清であるが、リンパ節サンプリングも許容される。

全身麻酔の維持目的で使用する吸入麻酔、静脈麻酔の方法や薬剤に関しては、麻酔科医が日常的に行っている方法を選択する。

6.5.1.2. フルルビプロフェンアキセチル投与群

全身麻酔導入後から執刀時にかけて、フルルビプロフェンアキセチル(ロピオン[®]静注)50mg を緩徐に静脈内注射を行う。

十分な鎮痛を得るための多角的鎮痛の観点から、フルルビプロフェンアキセチルを初回投与から6時間毎に追加投与することは許容される。

鎮痛目的で使用する硬膜外麻酔、経静脈的自己調節鎮痛法(intravenous patient-controlled analgesia: IVPCA)、神経ブロックなどの方法や薬剤に関しては、麻酔科医が日常的に行っている方法を選択する。

経口鎮痛薬はNSAIDs製剤を用い、術後十分な鎮痛が得られるまで内服継続することを推奨する。

6.5.1.3. NSAIDs 無投与群

鎮痛目的の硬膜外麻酔、経静脈的自己調節鎮痛法(intravenous patient-controlled analgesia: IVPCA)、神経ブロックなどの方法や薬剤に関しては、NSAIDs製剤の全身投与(座薬、静注薬)以外であれば、麻酔科医が日常的に行っている方法を選択する。

術後鎮痛薬はアセトアミノフェン単剤やトラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合製剤を使用し、継続期間に関してはプロトコルでは規定しない。原則として入院中はNSAIDs製剤を使用しない。その他、十分な鎮痛を得るためのアセトアミノフェン製剤の全身投与(座薬、静注薬)やNSAIDs貼付剤の使用は許容される。

退院後に関しては、術後の鎮痛が十分得られていない場合や、各種疾患等に対する消炎・鎮痛・解熱目的での使用を許容する。

6.5.2. 併用薬・併用療法

6.5.2.1. 併用薬・併用療法

本研究では使用しない。

6.5.2.2. 併用禁止治療

(1) プロトコル治療と標準治療(日本肺癌学会の最新の肺癌診療ガイドラインで推奨されている術後補助化学療法や再発時治療)以外の抗悪性腫瘍治療

(2) 術後の悪心・嘔吐の予防を目的としたステロイドの周術期全身投与

(3) その他の抗腫瘍効果を目的とした治験薬・試験薬

(4) エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンの投与。

6.5.2.3. 併用可能治療

(1) 肺炎などの呼吸器感染や創部感染等に対する予防的、治療的抗生剤

(2) 気道浄化を目的とした去痰薬

(3) 悪心・嘔吐の軽減を目的とした予防的な 5HT₃拮抗剤

(4) 消化管イベント(潰瘍発症、出血、穿孔)予防に対する胃酸分泌抑制剤

(5) 気管支喘息や COPD に対する吸入ステロイド剤、皮膚疾患に対するステロイド外用薬

(6) 疼痛緩和を目的としたモルヒネなどのオピオイド製剤

(7) その他、合併症および有害事象に対する対症療法

(8) 日本肺癌学会の最新の肺癌診療ガイドラインで推奨されている術後補助化学療法や再発時治療

6.5.3. 減量・休薬基準

有害事象の発現により投与継続が困難であると担当医師等が判断した場合はプロトコル治療を中止する。減量・休薬基準は設定しない。

6.5.4. 増量・再開基準

増量・再開基準は設定しない。

6.5.5. 個々の研究対象者における研究の中止

6.5.5.1. 中止基準

以下の基準のいずれかに該当する場合は、研究対象者の研究を中止する。

(1) 患者本人から同意撤回の申し出があった場合

(2) 登録後に選択基準に合致しない又は除外基準に抵触し対象として不適切であることが判明した場合

(3) 疾患の症状、所見の悪化により研究の継続が困難な場合

(4) 有害事象の発現により研究の継続が困難な場合

(5) 研究計画書からの重大な逸脱が発生した場合

(6) 死亡

(7) 妊娠が判明した場合

(8) その他、研究の継続が好ましくないと研究責任者又は研究分担者が判断した場合

6.5.5.2. 中止手順

疾病等による中止の場合は、10.4.を、疾病等を除く有害事象による中止の場合は 10.5.を準用する。

重大な不適合が判明した場合は、13.3.を準用する。

その他の理由による中止の場合、研究責任医師又研究分担医師は、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過を原資料(診療録等)ならびに症例報告書に記載するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い、有効性・安全性の評価を行う。

6.5.5.3. プロトコル治療終了(中止)後の後治療

本研究では規定しない。

6.5.6 研究全体の中止、中断

6.5.6.1. 中止、中断基準

以下の場合に該当する場合は、研究の中止、中断を行うことがあり得る。

- (1) 予期できない重篤な疾病等の発生
- (2) 試験薬の製造、販売の中止

6.5.6.2. 中止、中断手順

研究代表医師は、研究参加全施設の研究責任医師に対し、その旨を文書(電子メール可)で速やかに通知して、患者登録を一時停止する。あわせて研究中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。効果・安全性評価委員会より研究中止勧告が出された場合には、研究代表医師は研究参加施設の研究責任医師とともに勧告内容を検討し、試験の中止を行うか決定する。

研究の中止を決定した場合、研究代表医師は決定日から 10 日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出し、特定臨床研究中止届書を厚生労働大臣に提出する。また研究代表医師は、研究参加全施設の研究責任医師に対し、速やかにその旨を文書(電子メール可)で伝える。中止の報告を受けた研究責任医師は、遅滞なく実施医療機関の管理者に文書で報告を行う。

7. 観察・検査・調査・評価項目

7.1. スケジュール表

項目		登録時	手術から術後1か月	術後3か月	術後6か月	術後9か月	術後1年	術後1年3か月	術後1年6か月	術後1年9か月	術後2年	術後2年3か月	術後2年6か月	術後2年9か月	術後3年	術後3年6か月	術後4年	術後4年6か月	術後5年	中止時	
同意取得		●																			
登録		●																			
血液検査	末梢血	●	●	○	○	○	●	○	○	○	●	○	○	○	○	●	○	●	○	●	
	生化学	●	●	○	○	○	●	○	○	○	●	○	○	○	○	●	○	●	○	●	
	腫瘍マーカー	●		○	○	○	●	○	○	○	●	○	○	○	○	●	○	●	○	●	
画像検査	胸部 X-p	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	胸部 CT	●		○	●	○	●	○	●	○	●	○	●	○	●	●	●	●	●	●	
	全身検索	●					○				○										
肺機能検査		●																			
臨床所見		●	●	○	○	○	●	○	○	○	●	○	○	○	○	●	○	●	○	●	●
麻酔内容			●																		
手術所見			●																		
病理所見			●																		
術後補助化学療法の内容				●	○																
再発の有無				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
重篤な疾病、周術期合併症			●																	●	

末梢血：白血球数、分画、血小板数、ヘモグロビン濃度

生化学：総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、BUN、Cr、Na、K、Cl、CRP

腫瘍マーカー：CEA、SCC

全身検索：頭部CT/ MRI、骨シンチグラフィ、PET

●：必須 ○：日常診療に準じる

7.2. 実施スケジュール時期と評価項目

7.2.1. 登録前

- (1) 病歴、身体所見、喫煙歴、主な合併症の有無、自覚症状、PS(ECOG)
- (2) 臨床病期、組織型
- (3) 肺機能
- (4) 血液検査(白血球数、分画、血小板数、ヘモグロビン濃度)
- (5) 生化学検査(総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、BUN、Cr、Na、K、Cl、CRP)
- (6) 腫瘍マーカー(CEA、SCC)

7.2.2. 手術後

- (1) 血液検査(白血球数、分画、血小板数、ヘモグロビン濃度)
- (2) 生化学検査(総蛋白、血清アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、BUN、Cr、Na、K、Cl、CRP)
- (3) 胸部 X 線
- (4) 自覚症状、有害事象
- (5) 麻酔内容(硬膜外麻酔、全静脈麻酔、神経ブロック、オピオイド使用、ステロイド使用)
- (6) NSAIDs の使用(フルルビプロフェンの使用回数、経口鎮痛薬の種類と使用期間)
- (7) 手術所見(手術日、アプローチ、術式、リンパ節郭清の程度、出血量と輸血の有無)
- (8) 病理所見(組織診断、病期分類(UICC 第8版)、根治度)
- (9) 術後補助化学療法(実施有無、治療詳細)
- (10) 医薬品の投与やその他の取り決め事項の遵守状況の確認

7.2.3 術後経過観察

日本肺癌学会の肺癌診療ガイドライン 2018 年版に従い、スケジュール表に示すように、定期的な経過観察を術後 5 年間行う。来院や画像検査の間隔は、基本的には術後 3 年までは 3 ヶ月毎、その後は 6 ヶ月毎とする。ただし、患者からの訴えによる臨時診察は許容する。

少なくとも 6 ヶ月ごとに行う検査: 身体所見、胸部 CT、胸部レントゲン

少なくとも 12 か月ごとに行う検査: 腫瘍マーカー(治療前高値のもの)、血液生化学検査

また、頭部 CT/MRI、骨シンチグラフィ、PET 検査は、術後 1 年目、術後 2 年目に施行することを推奨する。その他、臨床症状や他の検査所見から術後再発が疑われる際には、積極的な検査を随時実施することを推奨する。

術後補助化学療法や再発時治療は日本肺癌学会の最新の肺癌診療ガイドラインで推奨されている治療を推奨する。また治療関連に伴う/疑われる有害事象に関しては速やかに事務局に届出を行う。

7.3. 評価の方法

7.3.1 術後再発の判定

「再発(relapse)」は、CT、PET などによる画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断によらない病状の増悪による再発の判断(臨床的再発)の両者を含み、各施設における研究責任医師、研究分担医師が判定する。画像診断の客観性を担保するため、新規出現病変、経時的な増大を示す病変に対しては、必要に応じて PET/ CT を用いるなどして、研究から独立した放射線科医または呼吸器内科医 1 名以上とともに判定を行う。また臨床所

見による再発判定の情報が確認できるよう、再発判定理由を示す。(画像所見、臨床所見、腫瘍マーカー、組織診、細胞診など)

7.3.2 エンドポイントの定義

エンドポイント	イベント(いずれか早いもの)		打ち切り日
全生存期間 Overall survival (OS)	あらゆる死亡	-	最終生存確認日
無再発生存期間 Relapse-free survival (RFS)	あらゆる死亡	再発	最終生存確認日

(1) 全生存期間 Overall survival

ランダム化日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことを診療録に記録すること)。
- ・ 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最終日をもって打ち切りとする。

(2) 無再発生存期間(RFS: Relapse-free survival)

ランダム化日を起算日とし、再発と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・ 「再発(relapse)」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断によらない病状の増悪による再発の判断(臨床的再発)の両者を含む。画像診断に基づいて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪により臨床的に再発の判断を行った日をもって再発とする。
- ・ 再発と判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことを診療録に記録すること)。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由による中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 再発の確定診断が生検病理診断による場合、生検前に臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず、生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。
- ・ 二次がん(異時性重複がん、異時性多発がんを含む)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無再発生存期間とする。
- ・ 病理所見で癌遺残度が R2 となった場合は、初回手術日をもってイベントとする。
- ・ 病理所見で癌遺残度が R1 となった場合は、イベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無再発生存期間とする。

8. 評価項目

8.1. 主要評価項目

無再発生存期間 Relapse-free survival (RFS)

【設定根拠】

我々の先行研究[9]から、肺癌の再発ピークは術後1年以内で、再発全体の60%以上が術後2年以内に生じている。また Forget ら[26]の乳癌症例データを用いた Retsky ら[11]の解析では、周術期 NSAIDs 投与は術後2年以降の再発抑制には寄与しないものの、術後2年までの再発抑制効果が示されている。これまでは、切除可能非小細胞肺癌の治癒率の指標として5年生存割合や全生存期間が用いられてきたが、近年は無再発生存期間が全生存期間の surrogate endpoint となり得るとの報告がされている[30]。以上より、無再発生存期間を主要評価項目に設定した。

8.2. 副次評価項目

全生存期間 Overall survival (OS)、1年RFS率、2年RFS率

9. 統計解析

9.1. 解析対象集団

解析対象集団は、以下のように定義する。主たる解析対象集団は FAS とする。

9.1.1. 最大解析対象集団 (full analysis set: FAS)

本研究に登録され、ランダム化後に有効性のデータがあるすべての研究対象者を FAS とする。ただし、ベースラインのデータが取得できない研究対象者および、重大な研究計画書違反(同意未取得、契約期間外の登録等)の研究対象者については除外する。

9.1.2. 研究計画書に適合した対象集団 (per protocol set: PPS)

FAS から、研究方法や併用療法など研究計画書の規程に対して、以下の重大な違反があった症例を除いた集団を PPS とする。

- ・選択基準違反
- ・除外基準違反
- ・併用禁止薬違反
- ・併用禁止療法違反

9.1.3. 安全性解析対象集団 (safety analysis set: SAS)

本研究に登録され、少なくとも1度は試験薬を投与された集団を SAS とする。

9.2. 目標症例数の設定根拠

研究全体の目標症例数: 420 例 (各群 210 症例ずつ)

【設定根拠】

我々の先行研究[9](本ランダム化比較試験を行う予定の施設を含む9施設の多施設後向きコホート研究。非小細胞癌術後患者 829 人の再発パターンを調査した)において、非小細胞肺癌手術例における術後2年無再発生存率は0.75であり、Forget ら[26, 27] による、乳癌および肺癌手術患者に対するケトロラク投与(ハザード比 0.16-0.37)、Huang ら[23] による肺癌手術患者に対するフルルビプロフェン投与(ハザード比 0.80)

の解析結果を参考として、試験群の対照群に対するハザード比を 0.60 と期待した(試験群の術後 2 年無再発生存率=0.842 と見積もった)。

この時、登録期間 2 年、追跡期間 2 年、片側 α を 0.05、検出力を 80% と設定した場合、必要症例数は 382 例となる。打ち切り例や解析除外例の存在を考慮し、両群で 420 例を目標症例数とした。

9.3. 統計解析方法

9.3.1. 主要評価項目の解析

9.3.1.1. 主要な解析

本試験の主たる解析の目的は、NSAIDs 無投与群に対し、試験治療群である NSAIDs 投与群が、主要評価項目である無再発生存期間において上回る効果を示すかどうかを検証することである。非小細胞癌術後患者 829 人の再発パターンを調査した我々の先行研究[9](非小細胞肺癌手術例における術後 2 年無再発生存率は 0.75)から、再発のハザードを加味し、最終登録者が術後 2 年経過した時点での無再発生存期間のログランク検定による群間比較を主たる解析とする。試験治療群が NSAIDs 無投与群を統計学的に有意に上回った場合、周術期 NSAIDs 投与が術後再発の抑制に有用であると結論する。ただし、主たる解析の有意水準は片側 5% とし、区間推定の信頼水準は両側 5% とする。

主たる解析における、両群の無再発生存期間が等しいという帰無仮説に対するログランク検定では、FAS を解析対象とし、施設以外の割付調整因子(性別[男性 vs. 女性]、臨床病期[IA1, 2 vs. IA3, IB vs. IIA 以上])を層とした層別ログランク検定を用いる。ただし、各層の被験者数・イベント数が少ない場合など、適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関する情報がない下で作成する統計解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。

主要評価項目の無再発生存期間に関して、累積無再発生存曲線、無再発生存期間中央値、年次無再発生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて無再発生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次無再発生存割合の信頼区間を求める。

治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。

9.3.1.2. 副次的な解析

長期の予後への影響も検討するため、追跡期間を 5 年としたデータを用い、9.3.1.1 節と同様の解析を行う。有効性については PPS でも同様に検討する。

また、以下に記す因子に基づくサブグループで、9.3.1.1 節と同様の解析を行う。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

<サブグループ解析を予定している因子>

- ・性別(男性/女性)
- ・年齢(70 歳未満/70 歳以上)
- ・喫煙歴(なし/あり)
- ・肥満指数(18.5kg/m² 未満、18.5 以上 25 kg/m² 未満、25kg/m² 以上)
- ・アプローチ(開胸/胸腔鏡)
- ・感染性合併症(術後肺炎、膿胸)
- ・慢性炎症を基礎とした予後スコア (IBPS: Inflammation-based prognostic score)

術前に測定した血液検査結果を用いて、以下の指標を算出する。

NLR: 好中球/ リンパ球比(3.75 未満/ 3.75 以上)

GPS: グラスゴー予後スコア(0/ 1/ 2)

Score 2: CRP> 1.0mg/dL かつ血清アルブミン値< 3.5mg/dL

1: どちらか一つ

0: どちらでもない

mGPS: 修正グラスゴー予後スコア(0/ 1/ 2)

Score 2: CRP> 0.3mg/dL かつ血清アルブミン値< 3.5mg/dL

1: CRP> 0.3mg/dL

0: どちらでもない

PLR: 血小板/ リンパ球比(200 未満/ 200 以上)

CAR: CRP/ リンパ球比(0.1 未満/ 0.1 以上)

ALI: 進行肺癌炎症指数(18.0 未満/ 18.0 以上)

BMI x 血清アルブミン値/ NLR

9.3.2. 副次評価項目の解析

両群の全生存期間が等しいという帰無仮説に対するログランク検定では、FASを解析対象とし、施設以外の割付調整因子(性別[男性 vs.女性]、臨床病期[IA1, 2 vs.IA3, IB vs. IIA 以上])を層とした層別ログランク検定を用いる。ただし、各層の被験者数・イベント数が少ない場合など、適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する統計解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。1年RFS率、2年RFS率についても同様に検討する。

9.3.3. 安全性解析

周術期合併症発生割合

SASを分母とし、「10.3.2. 周術期合併症」に示す合併症およびその他の予期されない周術期合併症が、ひとつ以上観察された患者の割合を周術期合併症発生割合とする。B群は、A群と比較して大きく上回らないことを期待する。SASを対象として、各周術期合併症の頻度を集計すると共に、Grade 2以上、Grade 3以上の発生割合を算出する。

9.4. 中間解析

本研究では中間解析は実施しない。

9.5. 欠落、不採用及び異常データの取扱いの手順

欠測値の解析上の取り扱いについて、原則として補完を行わない方針とし、必要に応じて試験統計家の意見を参考に統計解析計画書に記載する。

未記入値や誤記が疑われる異常データ等の詳細な取扱いは別途「統計解析計画書」に規定する。

9.6. 統計解析計画の変更手順

本研究において、当初の統計解析計画からの変更のある場合は、当該研究計画書又は解析計画書を改訂し、本研究の総括報告書において説明する。

10. 疾病等の取り扱いについて

10.1. 疾病等の定義

疾病等とは、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又は感染症であり、意図しない徴候、臨床検査値の臨床的に有意な変動、症状、合併症の悪化を含む。

本研究では治療開始日から術後 30 日以内に特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる事象を疾病等として取り扱う。そのうち、「重篤な疾病等(10.2)」及び「周術期合併症(10.3.2)」についてのデータを収集する。

10.2. 疾病等の評価

疾病等の程度は Common Terminology Criteria for Adverse Event v4.0 に準じ、以下のように評価する。なお、実際治療したかどうかではなく必要性で判定する。

Grade1: 軽度(疾病等に対して、治療介入の必要がない)

Grade2: 中等度(疾病等に対して、外来薬物治療などの治療介入が必要)

Grade3: 重度(疾病等に対して、入院での治療が必要)

Grade4: 生命を脅かす、または活動不能となる

Grade5: 死亡

プロトコル治療との因果関係は以下の 5 つに分類する

- ① あり: 明確に疾病等が、プロトコル治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性がほとんどないと判断される。
- ② おそらくある: 疾病等が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化した可能性はありそうになく、プロトコル治療によると考える方が合理的(plausible)と判断される。
- ③ ありうる: 疾病等が、プロトコル治療により生じた/重症化したのか、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によるのかいずれとも決めがたい。
- ④ ありそうにない: 疾病等が、プロトコル治療により生じた/重症化した可能性はありそうになく、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によると考える方が合理的(plausible)と判断される。
- ⑤ なし: 疾病等が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコル治療による可能性がほとんどないと判断される。

上記分類のうち、①～③のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、④及び⑤のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」とする。

以下のいずれかに該当するものを「重篤な疾病等」とする

- (1) 死亡
- (2) 死亡につながるおそれのある疾病等
- (3) 治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等
- (4) 障害
- (5) 障害につながるおそれのある疾病等

(6) (3)から(5)まで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等

(7) 後世代における先天性の疾病又は異常

10.3. 予測できる疾病等

10.3.1. 薬剤で予期される有害反応

研究国内におけるフルルビプロフェンアキセチルの第 III 相臨床試験で、総症例 6,046 例中、副作用が認められたのは 103 例(1.70%)174 件で、その主なものは、ALT(GPT)上昇 29 件(0.48%)、AST(GOT)上昇 23 件(0.38%)、嘔気 16 件(0.26%)、Al-P 上昇 9 件(0.15%)等であった。(再審査結果時)

(以下に添付文書の「重大な副作用」を抜粋して記載する)

重大な副作用： 1) ショック、アナフィラキシー、2) 急性腎不全、ネフローゼ症候群、3) 胃腸出血、4) 痙攣、5) 喘息発作、6) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrosis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎

10.3.2. 周術期合併症

周術期合併症として、術中から術後 30 日以内に発生した以下のものと定義する。

(1) 心血管合併症

頻脈性不整脈として、心房細動(5 分以上持続する)、発作性上室性頻拍、心室頻拍、50/分以下の高度徐脈、狭心症、急性心筋梗塞、急性心不全、血栓塞栓症(肺梗塞を含む)

(2) 呼吸器合併症

肺炎(38 度以上の発熱、胸部レントゲンもしくは CT にて浸潤影あり)、間質性肺炎の急性増悪、人工呼吸を要する急性呼吸不全、気管支鏡による介入を要する無気肺、膿胸、7 日以上遷延する肺漏、気管支断端瘻、乳び胸、出血による再手術、反回神経麻痺

(3) その他の合併症

その他の合併症として、アナフィラキシーショック、脳梗塞、脳出血、急性腎障害、肝不全もしくは肝性昏睡、胃腸出血、痙攣、喘息発作

10.4. 疾病等が発現した場合の措置

10.4.1. 研究対象者への措置

研究責任医師又は研究分担医師は、疾病等が発生した場合、研究対象者の安全確保のため必要に応じ研究対象者に対し、治療及び試験薬投与の中止等、適切な措置を講じる。治療等が必要となった場合は、その旨を研究対象者に伝える。

研究責任医師又研究分担医師は、試験薬終了時の最終観察時点で有害事象が継続している場合は、それ以降もベースライン値の状態(Grade)に回復するまで、又は臨床的に安定するまで追跡調査を実施する。

10.4.2. 評価及び記録

研究責任医師又研究分担医師は、発現した疾病等について、原資料(診療録等)に疾病等名、発現日、重症度、重篤・非重篤の別、処置・治療の内容、転帰(回復した場合は回復時期、症状が固定した場合はその時期)を記載する。

10.4.3. 重篤な疾病等の報告

重篤な疾病等の発生を知った場合、実施医療機関の研究責任医師は、速やかに当該実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に通知する。研究代表医師は、当該疾病等について実施計画に記載された臨床研究審査委員会および効果・安全性評価委員会に報告すると同時に、厚生労働大臣(医薬品医療

機器総合機構:PMDA)へ報告し、試験薬の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者に情報提供を行う。研究代表医師は、別途定める「疾病等が発生した場合の対応に関する手順書」に従い、疾病等の報告を行い、報告期限を遵守する。

10.4.4. 疾病等の報告

疾病等の発生を知った場合、実施医療機関の研究責任医師は、1年ごとの定期報告を行うときに当該実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に通知する。研究代表医師は、当該疾病等について実施計画に記載された臨床研究審査委員会に報告する。また、研究代表医師は、速やかに他の研究責任医師に情報提供し、当該他の研究責任医師は、速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。研究代表医師は、別途定める「疾病等が発生した場合の対応に関する手順書」に従い、疾病等の報告を行い、報告期限を遵守する。

10.4.5. 不具合報告

本研究では該当しない

10.5. 疾病等を除く有害事象について

10.5.1. 研究対象者への措置

研究対象者への措置については、10.4.1を準用する。

10.5.2. 重篤な有害事象の報告

各実施医療機関において疾病等を除く重篤な有害事象が発生した場合には、当該実施医療機関の研究責任医師は速やかに研究代表医師に報告する。研究代表医師は、必要に応じ共同研究を実施している各医療機関の研究責任医師に通知する。なお、疾病等を除く重篤な有害事象について、研究責任医師は実施医療機関の管理者に報告する必要はないものとする。

11. データマネジメント

11.1 データの登録方法及び管理方法

本研究は、UMIN-INDICE(大学病院医療情報ネットワークインターネット医学研究データセンター)を利用し、オンラインでのデータ収集を行う。症例データは「7. 観察・検査・調査・評価項目」で示したスケジュール表に従い、実施医療機関から直接 Web ブラウザを用いて入力される。EDC(電子的臨床検査情報収集)により収集するこれらのデータを症例報告書とする。

患者情報の入力に関しては、システムの点検やトラブル対処のメンテナンスを除いて、24時間可能である。

11.2 症例報告書に直接記載され、かつ原資料と解すべき資料の特定

本研究においては、以下の文書などを原資料(原データ)とする。

(1) 研究対象者の同意及び研究対象者への情報提供に関する記録

診療録、看護記録、臨床検査データ及び画像検査フィルム等、症例報告書作成の基となった記録。

なお、電子カルテに格納されたデータも原資料とみなす。

(2) 試験薬投与に関する記録

(3) 本研究に関連する指針上必要な研究に係る文書又は記録

症例報告書の記載事項のうち、以下に示す項目は症例報告書の記載をもって原資料(原データ)とする。ただし、診療録等に記載のある場合は、当該診療録等を原資料(原データ)とみなす。

- (1) 有害事象の程度、転帰(追跡調査時の結果を含む)、重篤度、本試験薬との因果関係の判定及び判定根拠
- (2) 研究対象者の研究中止理由
- (3) 研究責任医師又は研究分担医師のコメント

12. 効果・安全性評価委員会

12.1 効果・安全性評価委員会による審議

効果・安全性評価委員会への報告: 研究代表医師は協議の検討結果及び対策等を付し、重篤な疾病等の発生を知り得てから 15 日以内に効果・安全性評価委員会メンバーに報告する。

効果・安全性評価委員会での検討: 効果・安全性評価委員会は、報告内容を審査・検討し、症例の取り扱いや登録継続の可否を含む今後の対応について研究代表医師に文書で通知する。

研究責任医師への通知: 研究代表医師は研究事務局を通じて、有害事象の内容、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を研究参加全施設の研究責任医師に文書(電子メール可)にて通知する。

12.2 効果・安全性評価委員会の審議内容

12.2.1 進捗状況報告

- ① 本研究から得られた新たな重要な情報が、本研究全体の継続等に与える影響
- ② 本研究の進捗状況に関する評価
- ③ 有害事象の発現率が当初の予測を大幅に上回る場合、その原因とされる事項の評価

12.2.2 重篤な疾病等発生時

- ① 類似治療、その他の研究報告等からの新たな重大な情報が得られた場合、その情報が本体の継続等に与える影響
- ② 臨床研究実施計画書の変更の必要性

12.2.3 効果・安全性評価委員会による勧告

勧告すべき事項が提案された場合、審議に参加した全員の合意が得られたときには、その内容と理由を研究責任医師に勧告する。

13. 研究計画書の遵守、変更及び不適合の管理（研究計画書からの逸脱等）について

13.1. 研究計画書の遵守

研究責任医師又は研究分担医師は、研究代表医師の事前の合意及び実施計画に記載のある認定臨床研究審査委員会の審査に基づく文書による事前の承認を得ることなく、研究計画書に適合しないこと(すなわち研究計画書からの逸脱又は変更)を行ってはならない。

13.2. 研究計画書の変更

13.2.1. 研究計画書の変更手順

研究計画書の内容を変更する場合は、以下の手順により行う。

- 1) 研究代表医師は、研究計画書の変更が必要と判断した場合は、研究責任医師に研究計画書変更案及びその他必要な資料・情報を提供する。
- 2) 研究代表医師は、研究責任医師が前項により提供された研究計画書変更案及びその他の資料・情報を十分検討し、研究代表者医師と協議するのに必要な時間を研究責任医師に与える。

- 3) 研究代表医師は、研究責任医師の合意が得られた後に、変更内容を記載した文書及び変更した研究計画書から必要に応じ実施計画を作成する。
- 4) 研究代表医師は、変更した研究計画書等について実施計画に記載のある認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、承認を得る。
- 5) 研究代表医師は、審査結果を踏まえ研究責任医師に報告を行い、実施医療機関の管理者に実施の承認を得る。

13.3. 不適合の管理（研究計画書からの逸脱等）

- 1) 研究責任医師又は研究分担医師は、不適合であることを知った時は、速やかに実施医療機関の管理者に報告するとともに、これを研究代表医師に通知する。
- 2) 研究代表医師は、研究対象者の人権、安全性及び研究の進捗並び結果の信頼性に影響を及ぼす重大なもの（例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいう。）が判明した場合においては、重大な不適合として、速やかに実施計画に記載のある認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。
- 3) 重大な不適合には、臨床研究の対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない。

14. 倫理的事項

14.1 遵守すべき諸規則

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則に則り、臨床研究法、同法施行規則及びその他関連通知に従って実施する。研究責任医師及び研究分担医師は、本研究計画書を遵守してプロトコル治療を実施する。

14.2. 個人情報等の取扱い

本研究では患者を登録する際に、研究対象者識別コードを付与する。研究対象者識別コードは、イニシャルやカルテ ID 等のような特定の個人を識別できる情報とは無関係の数字記号等で構成され、インターネットサーバー上の症例登録票においては、この研究対象者識別コードを使用することで匿名化が行われる。研究責任医師は、匿名化された情報から、必要に応じて研究対象者を識別することができるように研究対象者の氏名やカルテ ID 等の情報が記載された対応表を作成し、外部に漏洩することがないように厳重に保管管理を行う。（管理責任者：各施設の研究責任医師）

本研究は 17 施設で実施する多施設共同研究であり、各医療機関で対応表を適切に管理することとし、実施医療機関外への提供は行わない。研究対象者の症例登録票、症例報告書、検査データ等を当該研究機関外に提供する際には、研究対象者識別コードまたは登録番号をもちい、匿名化する（どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）。本研究における個人情報等は、本研究計画書のほか、各実施医療機関における臨床研究に関する個人情報等の取扱いに関する手順書を遵守して取り扱う。

14.3. 研究参加に伴い研究対象者に予期される利益及び不利益等

14.3.1. 予期される利益

本研究参加により、研究対象者に現時点で証明された直接の利益は生じないものの、研究参加により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

14.3.2. 予期される不利益

本研究で用いる試験薬は、本研究の対象に対して術後投与の適応が承認され保険適用されている。執刀前投与分の費用は、国立病院機構横浜医療センター呼吸器外科の研究費から支出されるため、日常診療に比して、研究対象者が本研究に参加することで経済上の負担はない。本研究に参加する事で研究対象者に起こり得る疾病等は、「10.3. 予測できる疾病等」に記載した。研究責任医師又は研究分担医師は、疾病等が発生した場合、「10.4. 疾病等が発現した場合の措置」に従い適切に対処する。

14.4. 研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

本研究で研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はないが、実施する検査等により、研究対象者の健康に重大な影響を与える情報（偶発的所見を含む）を入手した場合は、研究責任医師または分担医師が研究対象者に説明し、治療や処置を行う等の適切な措置を講じる。また、研究対象者個別における研究参加に伴う結果は診療の中で研究対象者本人に説明する。

14.5. 原資料等の閲覧

本研究では、研究責任医師及び実施医療機関が、当該臨床研究に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

15. インフォームド・コンセントを受ける手続

研究責任医師および分担医師は、患者が研究に参加する前に、実施計画に記載のある認定臨床研究審査委員会で承認された同意・説明文書を用いて以下の事項を十分に説明する。患者が内容を十分理解したことを確認した後、参加の同意を文書により取得する。各施設の研究責任医師が必要と判断した場合、施設ごとに説明文書・同意書を変更することができるが、研究代表者に提出を行い、実施計画に記載のある認定臨床研究審査委員会の承認を得る。

インフォームド・コンセントを受ける際に研究対象者等に対し説明すべき事項は、原則として以下のとおりとする。ただし、認定臨床研究審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない。

- 1) 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- 2) 実施医療機関の名称並びに研究責任医師の氏名及び職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名を含む。）
- 3) 特定臨床研究の対象者として選定された理由
- 4) 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- 5) 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- 6) 同意の撤回に関する事項
- 7) 特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- 8) 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- 9) 特定臨床研究の対象者の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- 10) 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項

- 11) 試料等の保管及び廃棄の方法
- 12) 特定臨床研究に対する第 21 条第 1 項各号に規定する関与に関する状況
- 13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- 14) 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- 15) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較
- 16) 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
- 17) 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- 18) その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

15.1. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等やその関係者からの相談には、研究責任医師または研究分担医師が対応する。対応の方法が不明の場合には、相談内容に合わせて研究事務局と協議の上、対応する。

15.2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合

本研究では満 20 歳以上かつ本研究への参加について患者本人から文書による同意を取得できる者を対象としているため該当しない。

15.3. インフォームド・アセントを得る場合

本研究では満 20 歳以上の患者を対象としているため該当しない。

15.4. 特定臨床研究対象者等に対する同意取得が不要な場合

本研究では該当しない。

16. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

本研究では生体試料の保管は行わない。研究責任医師は、下記に掲げる本研究に関する文書および記録を施錠可能な保管庫で厳重に保管管理する。電子データで保管する場合は、パスワードを設定した上で、院内 LAN やインターネットから独立したパソコンまたは USB メモリ等の電磁的記録媒体にて保管し、使用していない時は施錠可能な保管庫で厳重に保管管理する。保管期間は、本研究が終了した日から5年間とする。保管期間を経過した文書および記録は、個人情報や機密情報の漏洩がないように細心の注意を払い廃棄する。紙媒体はシュレッダーにて裁断し廃棄する。その他の媒体に関しては、匿名化の上、削除等の適切な方法により廃棄する。

- 1) 研究対象者を特定する事項(対応表)
- 2) 研究対象者に対する診療及び検査に関する事項
- 3) 特定臨床研究への参加に関する事項(症例登録票)
- 4) 研究計画書
- 5) 実施計画
- 6) 説明文書・同意書・同意撤回書
- 7) 同意書(署名ありの原本)
- 8) 症例報告書(写)

- 9) 認定臨床研究審査委員会へ提出した書類
- 10) 認定臨床研究審査委員会の結果通知書および実施医療機関の管理者の実施承認書
- 11) モニタリングに関する文書
- 12) 特定臨床研究の実施に係る契約書
(医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者と締結した契約に係るものを除く。)
- 13) その他本研究に関連する文書又は記録

16.1. 試料・情報の二次利用について

本研究に関わる研究者が本研究で得られた情報および研究データを異なる研究目的で使用する可能性または他の研究機関に提供する可能性があるが、その場合は、新たに研究計画書を作成し、当該研究に意見を聴くべき倫理審査委員会で承認を得た後に実施する。インフォームド・コンセントは、研究の内容にあわせて適切な方法で行う。

16.2. 試料・情報のバイオバンクとしての利用

本研究において該当なし。

17. 研究の資金源等、研究に係る利益相反管理

17.1. 資金源及び財政上の関係

本研究に関する費用は、国立病院機構横浜医療センター呼吸器外科の研究費から支出される。試験薬ロピオン®静注の製造販売元である科研製薬株式会社からの資金や便益などの提供はなく、研究者が医学的な視点から、特定の企業・団体とは独立に計画し実施するものである。

17.2. 利益相反管理

本研究の研究代表医師、各施設の研究責任医師ならびに研究分担医師、統計解析責任者には開示すべき利益相反はない。

なお、研究責任医師は、作成した利益相反管理基準に基づき、実施医療機関の管理者による事実確認を行い、利益相反管理計画を作成する。実施計画に記載のある認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、それらに従って適切に利益相反管理を行う。

研究責任医師は、本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような新たな「利益相反」が生じていないか研究者に継続的に確認し、研究の実施が研究対象者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。

18. 研究対象者の費用負担・謝礼について

本研究の実施にかかる費用のうち、試験薬の執刀前投与分の薬剤費は、国立病院機構横浜医療センター呼吸器外科の研究費から支出される。個々の患者に要する残りの医療費(診察費、入院費用、薬剤費、検査代など)については、本研究で行う治療がすべて保険診療範囲であることから自己負担分を研究対象者が支払う。本研究へ参加することで研究対象者に別途金銭的負担が増えることはない。本研究では、研究対象者に対して金銭的およびそれ以外による参加謝礼並びに負担軽減費等の支払い等はしない。

19. 健康被害に対する補償

本研究の参加に起因して研究対象者に健康被害が生じた場合、研究責任医師及び研究分担医師は、適切な治療及びその他必要な措置を行う。この場合の治療等は保険診療として行い、自己負担分の医療費を研究対象者が支払う。

なお、本研究に起因する健康被害による賠償責任が生じた場合及び研究対象者に死亡又は後遺障害 1、2 級の健康被害が生じた場合の補償に備えて、臨床研究賠償責任保険、医療費・医療手当保険に加入する。

20. 定期報告

20.1. 認定臨床研究審査委員会への定期報告

研究代表医師は、特定臨床研究の実施状況について、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに(当該期間満了後 2 月以内に実施計画)、実施医療機関の管理者に報告した上で、当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会に定期報告を行う。実施状況の報告事項は以下のものとする。

- (1) 参加した臨床研究対象者の数
- (2) 疾病等の発生状況及びその後の経過
- (3) 不適合の発生状況及びその後の対応
- (4) 安全性及び科学的妥当性についての評価
- (5) 利益相反管理基準に定める医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

臨床研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会に報告を行ったときは、その旨を、速やかに他の研究責任医師に情報提供を行う。当該他の研究責任医師は、速やかに当該情報提供の内容を他の実施医療機関の管理者に報告する。

20.2. 厚生労働大臣への定期報告

研究代表医師は、特定臨床研究の実施状況について、実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1ヶ月以内に、以下の事項について厚生労働大臣に報告する。

- (1) 実施計画に記載されている委員会の名称
- (2) 委員会による当該特定臨床研究の継続の適否
- (3) 特定臨床研究に参加した特定臨床研究対象者の数

21. 研究の情報公開及び結果公表

21.1. 研究の登録

本研究の実施に先立ち、厚生労働省が整備するデータベース(jRCT = Japan Registry of Clinical Trials)に記録(登録)する。研究実施計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。研究を終了したときは、研究の結果を登録する。

21.2. 研究結果の公表

研究代表医師は、主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要を作成する。その作成期限は、主たる評価項目又は全て評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから1年以内とする。

研究代表医師は、主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要を作成したとき、実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会が意見を聴き、遅滞なく、実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を jRCT に記録(登録)する。遅滞なくとは、当該委員会が意見を述べた

日から起算して1月以内とする。研究代表医師は、実施医療機関の管理者への提出時に、その旨を他の研究責任医師に情報提供し、当該他の研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を他の実施医療機関の管理者に報告する。

21.3. 学会等の公表

本研究から得られた成果について、速やかに学会発表あるいは論文投稿による公表を行う。公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で公表する。学会発表者及び論文の筆頭著者は協議の上決定し、発表者及び筆頭著者は、発表前及び投稿前に、研究代表医師の審査・承認を受ける。

22. 品質管理及び品質保証

22.1. モニタリング

研究代表医師は、モニタリングを実施する場合、次に掲げる事項について実施する。

- (1) 研究対象者の人権の保護、安全の確保が図られていること。
- (2) 臨床研究が最新の実施計画、研究計画書及び省令を遵守して実施されていること。
- (3) 臨床研究の実施について研究対象者から文書により同意を得ていること。
- (4) 記録等が正確であることについて原資料等に照らして検証すること。

研究代表医師は、別途定める「モニタリング手順書」に従い、モニタリングを計画、業務の適切に実施・管理を行う。

22.2. 監査

本研究では、監査を実施しない。

23. 研究成果の帰属（知的財産権）

本研究の結果として、特許検討の知的財産権が生じた場合、その権利は研究代表医師に帰属する。

24. 研究の実施体制

24.1. 研究代表医師

渡部克也

所属・職名：国立病院機構横浜医療センター 呼吸器外科部長

医療機関の所在地：横浜市戸塚区原宿 3-60-2

電話番号：045-851-2621（代表）

24.2. 研究事務局

野間大督

所属：国立病院機構横浜医療センター 呼吸器外科医長

医療機関の所在地：横浜市戸塚区原宿 3-60-2

電話番号：045-851-2621（代表）

24.3. 参加施設および施設研究責任医師

医療機関	所属・職名	研究責任医師
横浜市立大学附属病院 〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9 045-787-2800(代表)	外科治療学・ 教授	益田宗孝
横浜市立大学附属市民総合医療センター 〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57 045-261-5656(代表)	呼吸器病センター 外科・教授	乾 健二
神奈川県立がんセンター 〒241-8515 横浜市旭区中尾 2-3-2 045-520-2222(代表)	呼吸器外科・ 部長	伊藤宏之
神奈川県立循環器呼吸器病センター 〒232-0024 横浜市金沢区富岡東 6-16-1 045-701-9581(代表)	呼吸器外科・ 部長	田尻道彦
横須賀共済病院 〒238-8558 横須賀市米ヶ浜 1-16 046-822-2710(代表)	呼吸器外科・ 部長	諸星隆夫
横浜南共済病院 〒236-0037 横浜市金沢区六浦東 1-21-1 045-782-2101(代表)	呼吸器外科・ 部長	大沢宏至
平塚共済病院 〒254-8502 平塚市追分 9-11 0463-32-1950(代表)	外科・ 呼吸器外科部長	山仲一輝
横浜労災病院 〒222-0036 横浜市港北区小机町 3211 045-474-8111(代表)	呼吸器外科・ 部長	山本健嗣
関東労災病院 〒211-8510 川崎市中原区木月住吉町 1-1 044-411-3131(代表)	呼吸器外科・ 部長	足立広幸
藤沢湘南台病院 〒252-0802 藤沢市高倉 2345 0466-44-1451(代表)	外科・ 呼吸器外科部長	熊切寛
横須賀市立うわまち病院 〒238-8567 横須賀市上町 2-36 046-823-2630(代表)	呼吸器外科・ 部長	大森隆広
済生会横浜市南部病院 〒234-0054 横浜市港南区港南台 3-2-10 045-832-1111(代表)	呼吸器外科・ 主任部長代行	五来厚生
奈良県立医科大学附属病院 〒634-8521 橿原市四条町 840 0744-22-3051(代表)	呼吸器外科・ 教授	澤端章好
浜松医科大学医学部附属病院 〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1 053-435-2111(代表)	外科学第一・ 准教授	船井和仁
帝京大学医学部附属溝口病院 〒213-8507 川崎市高津区二子 5-1-1 044-844-3333(代表)	外科・ 教授	松谷哲行
埼玉県立循環器呼吸器病センター 〒360-0197 熊谷市板井 1696 048-536-9900(代表)	呼吸器外科・ 副部長	高橋伸政

24.4. データマネジメント責任者

禹 哲漢

所属・職名: 公立大学法人横浜市立大学附属病院 外科治療学 ・ 講師

医療機関の所在地: 横浜市金沢区福浦 3-9

電話番号: 045-787-2645(代表)

24.5. 統計解析責任者

坂巻 顕太郎

所属・職名: 横浜市立大学データサイエンス推進センター ・ 特任准教授

医療機関の所在地: 横浜市金沢区瀬戸 22 番 2 号

電話番号: 045-787-2055(代表)

24.6. モニタリングに関する責任者

禹 哲漢

所属・職名: 公立大学法人横浜市立大学附属病院 外科治療学 ・ 講師

医療機関の所在地: 横浜市金沢区福浦 3-9

電話番号: 045-787-2645(代表)

24.7. 監査に関する責任者

該当なし

24.8. 効果・安全性評価委員会

佐治 久

所属・職名: 聖マリアンナ医科大学附属病院 呼吸器外科 ・ 教授

医療機関の所在地: 川崎市宮前区菅生 2-16-1

電話番号: 044-977-8111(代表)

小林 信明

所属・職名: 公立大学法人横浜市立大学附属病院 呼吸器病学 ・ 講師

医療機関の所在地: 横浜市金沢区福浦 3-9

電話番号: 045-787-2645(代表)

24.9. 研究・開発計画支援担当者

該当なし

24.10. 調整管理実務担当者

該当なし

24.11. 研究責任医師又は研究代表医師以外に研究を統括する者

該当なし

24.12. その他臨床研究に関連する臨床検査施設並びに医学的及び技術的部門・機関

該当なし

24.13. 開発業務受託機関

該当なし

25. 文献

1. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. J Thorac Oncol, 2008: 46-52.
2. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. Lung Cancer, 2005: 227-34.
3. Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H, et al. Japanese lung cancer registry study of 11,663 surgical cases in 2004: demographic and prognosis changes over decade. J Thorac Oncol, 2011: 1229-35.
4. Wada H, Hitomi S, Teramatsu T. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 1996: 1048-54.
5. Hamada C, Tsuboi M, Ohta M, et al. Effect of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil on survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer: an exploratory analysis from a meta-analysis of six randomized controlled trials. J Thorac Oncol, 2009: 1511-6.
6. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2004: 351-60.
7. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2005: 2589-97.
8. Douillard JY, Rosell R, DeLena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine

- International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 2006: 719–27.
9. Watanabe K, Tsuboi M, Sakamaki K, Nishii T, Yamamoto T, Nagashima T, Ando K, Ishikawa Y, Woo T, Adachi H, et al. Postoperative follow-up strategy based on recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016: 1624–31.
 10. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, Higgins K, Boyd JA, Biganzoli E, Kelsey CR. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol*, 2012: 723–30.
 11. Retsky M, Demicheli R, Hrushesky WJ, et al. Reduction of breast cancer relapses with perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs: new findings and a review. *Curr Med Chem*. 2013: 4163–76.
 12. Oshima H, Nakayama M, Han TS, et al. Suppressing TGF β signaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer. *Cancer Res*, 2015: 766–76.
 13. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011: 646–74.
 14. Funaki S, Sawabata N et al. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013: 1126–30.
 15. Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, Miura K, Ishikane S, Otani K, et al. Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015: 4086–91.
 16. McCormack VA, Hung RJ, Brenner DR, et al. Aspirin and NSAID use and lung cancer risk: a pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Cancer Causes Control*, 2011: 1709–20.
 17. Wang X, Peters U, Potter JD, White E. Association of non-steroidal anti-inflammatory drugs with colorectal cancer by subgroups in the VITamins And Lifestyle (VITAL) study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015: 727–35.

18. Harris RE, Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung, *Inflammopharmacology*, 2009: 55-67.
19. Bowers LW, Maximo IX, Brenner AJ, et al. NSAID use reduces breast cancer recurrence in overweight and obese women: role of prostaglandin-aromatase interactions. *Cancer Res*, 2014: 4446-4457.
20. Wang K, Luo J, Zheng L, Luo T. Preoperative flurbiprofen axetil administration for acute postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials, 2017: 852-60.
21. Esmé H, Kesli R, Apiliogullari B, Duran FM, Yoldas B. Effects of flurbiprofen on CRP, TNF- α , IL-6, and postoperative pain of thoracotomy. *Int J Med Sci*, 2011: 216-21.
22. Wen Y, Wang M, Yang J, et al. A comparison of fentanyl and flurbiprofen axetil on serum VEGF-C, TNF- α , and IL-1 β concentrations in women undergoing surgery for breast cancer. *Pain Practice*, 2015: 530-7.
23. Huang WW, Zhu WZ, Mu DL, et al. Perioperative management may improve long-term survival in patients after lung cancer surgery: A retrospective cohort study. *Anesth Analg*, 2018: 1666-74.
24. Monk TG, Saini V, Weldon BC, et al. Anesthetic management and over-year mortality after non cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2005: 4-10.
25. Hiller JG, Perry NJ, Poulogiannis G, et al. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018: 205-218.
26. Forget P, Vandenhende J, Berliere M, Machiels J-P, Nussbaum B, Legrand C, De Kock M. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg*, 2010: 1630-5.
27. Forget P, Machiels JP, Coulie PG, Berliere M, Poncelet AJ, et al. Neutrophil:Lymphocyte Ratio and Intraoperative Use of Ketorolac or Diclofenac are Prognostic Factors in Different Cohorts of Patients Undergoing Breast, Lung, and Kidney Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol. Suppl 3*, 2013: S650-60.

28. Krall JA, Reinhardt F, Mercury OA, et al. The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy. *Sci Transl Med.* 2018 Apr 11;10(436). pii: eaan3464.
29. Forget P, Berlière M, Maanen AV, et al. Ketorolac in Breast Cancer trial (KBCtrial) group (2013) Perioperative ketorolac in high risk breast cancer patients. Rationale, feasibility and methodology of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Med Hypotheses*, 2013: 707–12.
30. Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol*, 2013: 619–626.

26. 付録

ロピオン®静注添付文書