

0.3 目的

- ・ 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、胸膜切除／肺剥皮術（以下、P/D: Pleurectomy/Decortication）を企図して肉眼的完全切除（以下、MCR: Macroscopic Complete Resection）を行う集学的治療法の遂行可能性について検討する
- ・ 主要エンドポイント：（P/D を含むいかなる術式にかかわらず）MCR 達成率
- ・ 副次エンドポイント：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, FEV1, およびそれらの術後 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）

0.4 予定登録数及び試験期間

予定登録数： 24 例

登録期間： 2 年間（ただし、予定登録数に達した時点で症例登録を終了する）

追跡期間： 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

0.5 対象

詳細は「6. 患者選択基準」を必ず参照すること

- ① 病理組織学的に悪性胸膜中皮腫であることが確認されている
- ② P/D で MCR が可能と考えられる
- ③ TNM 分類が T1-3, N0-2, M0
- ④ 測定可能病変の有無は問わない（測定可能病変が無くても適格とする）
- ⑤ 悪性胸膜中皮腫に対して治療を受けたことがない
- ⑥ 登録時の年齢が満 20 歳以上 75 歳未満
- ⑦ ECOG Performance Status (PS) が 0 または 1
- ⑧ 主要臓器の機能が保持されている
- ⑨ 症例登録日から少なくとも 12 週以上の生存が期待できる
- ⑩ 試験参加について本人から文書による同意が得られている

目次

1. 研究実施体制	20
1.1 研究代表者.....	20
1.2 研究事務局.....	20
1.3 プロトコール作成委員会.....	20
1.4 統計解析.....	20
1.5 データセンター.....	21
1.6 試験参加施設及び試験責任医師.....	21
1.7 効果安全性評価委員会.....	21
1.8 病理診断評価委員会.....	21
1.9 本研究に関する問い合わせ先.....	22
2. 試験の目的	23
3. 背景と根拠	24
4. 使用薬剤情報	29
4.1 治療薬.....	29
4.2 必須併用薬.....	29
5. 本試験で用いる基準・定義	30
5.1 病期分類基準.....	30
5.2 腫瘍縮小効果判定基準.....	30
5.3 有害事象判定基準.....	33
5.4 MCR の定義.....	33
5.5 プロトコール治療およびその完遂の定義.....	34
6. 患者選択基準	35
6.1 適格基準.....	35
6.2 除外基準.....	36
7. 施設登録および症例登録	37
7.1 施設登録の要件.....	37
7.2 登録の手順.....	37
7.3 登録に関する注意事項.....	38
8. プロトコール治療	39
8.1 術前導入化学療法.....	39
8.2 手術療法.....	49
8.3 併用治療および後治療.....	51
8.4 プロトコール治療の中止基準.....	51
9. 予期される有害事象	53

9.1	化学療法により予期される有害事象.....	53
9.2	手術により予期される有害事象.....	54
10.	検査・観察の項目とスケジュール.....	56
10.1	患者背景調査項目.....	56
10.2	術前導入化学療法に関する観察, 検査, 評価項目.....	57
10.3	手術に関する観察, 検査, 評価項目.....	59
10.4	プロトコール治療と検査実施スケジュール.....	60
10.5	追跡期間中の観察, 評価項目.....	63
11.	データ収集.....	64
11.1	症例報告書の作成.....	64
11.2	症例報告書の種類, 提出期限.....	64
11.3	症例報告書の回収方法.....	64
11.4	症例報告書の記載.....	64
12.	有害事象の報告.....	66
12.1	重篤な有害事象の定義.....	66
12.2	予期されない有害事象の定義.....	66
12.3	報告義務のある有害事象.....	67
12.4	新たな情報の提供にともなう安全性の確保.....	68
13.	エンドポイントの定義.....	69
13.1	治療のコンプライアンスと安全性の評価.....	69
13.2	治療の有効性の評価.....	70
14.	試験デザインおよび予定登録数.....	71
14.1	試験デザイン.....	71
14.2	予定登録数.....	71
14.3	臨床的仮説および症例数設定の根拠.....	71
14.4	症例集積の見込み.....	72
15.	統計学的事項.....	73
15.1	解析対象となる被験者の選択.....	73
15.2	主たる解析.....	73
15.3	解析項目と方法.....	74
15.4	解析結果の報告.....	76
16.	試験の倫理的実施.....	77
16.1	被験者のプライバシーの保護.....	77
16.2	施設倫理審査委員会(IRB)の承認.....	77
16.3	インフォームドコンセント.....	77
16.4	試験実施計画書の改訂.....	78

16.5	患者の健康被害に対する責任および補償.....	79
17.	モニタリング.....	80
17.1	モニタリング.....	80
17.2	モニタリングの報告.....	80
18.	特記事項.....	81
18.1	病理診断の中央判定（病理中央診断）.....	81
18.2	施設訪問による病歴の直接閲覧.....	82
19.	本臨床試験の費用負担について.....	83
19.1	試験運営費用.....	83
19.2	プロトコール治療に必要な費用.....	83
20.	利益相反.....	84

添付資料 1 悪性胸膜中皮腫国際 TNM 分類（IMIG 分類）

添付資料 2 Performance Status（ECOG 分類）

添付資料 3 (1) 急送一次報告書

添付資料 3 (2) 急送二次報告書・通常報告書

別添資料 1 アリムタ添付文書

別添資料 2 手術手技参考文

1. 研究実施体制

1.1 研究代表者

中野孝司 兵庫医科大学 内科学呼吸器 RCU 科
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
TEL : 0798-45-6596
FAX : 0798-45-6597

1.2 研究事務局

長谷川誠紀 兵庫医科大学 呼吸器外科
福岡和也 兵庫医科大学 内科学呼吸器 RCU 科
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
TEL : 0798-45-6885
FAX : 0798-45-6897

1.3 プロトコール作成委員会

プロトコール作成責任者

長谷川誠紀 兵庫医科大学 呼吸器外科

プロトコール作成委員

福岡和也 兵庫医科大学 内科学呼吸器 RCU 科

岡田守人 広島大学 腫瘍外科

横井香平 名古屋大学 胸部外科

田中文啓 産業医科大学第2外科

山中竹春 国立がん研究センター 東病院 臨床開発センター

1.4 統計解析

統計解析責任者

大門貴志 兵庫医科大学 医学部 数学教室

1.5 データセンター

データセンター責任者

下川元継 九州がんセンター 臨床研究センター

データマネージャー

棟近里美 九州がんセンター 臨床研究センター

TEL : 092-541-3231 (内線 2423)

FAX : 092-562-0385

1.6 試験参加施設及び試験責任医師

1) 施設要件：下記要件をすべて満たすこと

- ・ 日本臨床腫瘍学会暫定指導医(もしくは専門医), 癌治療学会臨床試験登録医, または日本呼吸器学会の専門医(もしくは指導医), のいずれかが一名以上常勤している施設
- ・ 呼吸器外科専門医が一名以上常勤している施設

1.7 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員長

白日高歩 福西会病院 院長

効果安全性評価委員

河原正明 大手前病院 副院長

坪井正博 横浜市立大学附属市民総合医療センター 呼吸器病センター外科

1.8 病理診断評価委員会

登録全例に対し, 病理中央診断を行う(18.1項)。

病理診断評価委員長

福岡順也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻生命医科学講座
病態病理学・病理学

1.9 本研究に関する問い合わせ先

①試験内容に関する連絡先

研究事務局

長谷川誠紀

兵庫医科大学 呼吸器外科

TEL : 0798-45-6885

FAX : 0798-45-6897

E-mail : hasegawa@hyo-med.ac.jp

福岡和也

兵庫医科大学 内科学呼吸器 RCU 科

TEL : 0798-45-6596

FAX : 0798-45-6597

E-mail : kfukuoka@hyo-med.ac.jp

②登録に関する連絡先と受付時間

データセンター

九州がんセンター 臨床研究センター 腫瘍情報研究部 データセンター

〒811-1395 福岡市南区野多目3-1-1

TEL : 092-541-3231 (内線2423)

FAX : 092-562-0385

E-mail : dcinfo@nk-cc.go.jp

※受付時間：平日 8：30～17：15（土曜，日曜，祝日，年末年始 12/29-1/3 を除く）

2. 試験の目的

- ・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の遂行可能性について検討する
- ・主要エンドポイント：(P/D を含むいかなる術式にかかわらず) MCR 達成率
- ・副次エンドポイント：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, FEV1, およびそれらの術後 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)

3. 背景と根拠

悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma, 以下 MPM) はアスベスト曝露が原因となって胸膜に発生する極めて予後不良な悪性腫瘍で、我が国では今後増加の一途をたどることが予想されている [1] [2]。

その治療は非常に困難で、根治目的に行われる胸膜肺全摘術 (Extrapleural pneumonectomy, 以下 EPP) をもってしても手術単独での成績は不良であるため [3], 根治のためには複数の治療法を組み合わせる集学的治療が必要とされる。近年ではシスプラチン+ペメトレキセドによる術前導入化学療法→EPP→片側全胸郭照射の trimodality therapy の成績が相次いで発表され、この治療法が現時点での一応の標準療法と考えられている。我が国でもこれとほぼ同一のプロトコールからなる多施設共同臨床試験 (平成 18 年度科学技術振興調整費に基づく「切除可能悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドを含む集学的治療に関する安全性確認試験 (feasibility study)」), 以下 JMRC-01 試験) が企画され [4] [5], 現在すべての治療が終了し経過を観察中である。

上記試験で行われた外科治療は EPP であるが、この術式は後述のように極めて大きな侵襲を伴うため、高い死亡率・合併症発生率と心肺機能低下が不可避である。JMRC-01 試験においても治療関連死亡が 42 例中 4 例 (9.5%) に発生している [6]。一方、集学的治療を行ってもその成績は必ずしも良好ではなく、結局 risk/benefit 比の不良につながっている。

最近、もう一つの外科術式である胸膜切除/肺剥皮術 (Pleurectomy/Decortication, 以下 P/D) が注目されている。この術式が EPP より低侵襲であることはすでに多くの報告がある。手術単独では EPP の方が P/D よりも根治性が高いことは間違いないが、集学的治療の一環として考える場合に EPP と P/D のどちらがより良い risk/benefit 比を提供するか、現時点では明らかではない。

<MPM の外科療法>

MPMはその発生当初から患側胸腔内をびまん性に発育する、特殊な進展形式をもつ腫瘍である。純粋に理論上からは、腫瘍が胸腔内に局限している早期症例では「腫瘍を内包した患側の壁側・臓側胸膜を一塊に摘出する」ことにより根治が可能はずである。しかし実際には、極めて広くかつ極めて菲薄で脆弱な胸膜を隣接組織から剥離する操作において、外科切除マージンはほとんど存在しない。特に、肺実質を温存したまま胸膜を破らずに壁側・臓側胸膜を一塊に摘出することは技術的に困難である。このため、外科治療の意味も通常の固形癌とは若干異なる。多くの固形癌の根治術の目標がR0切除 (病理学的断端陰性) であるのに対して、MPM手術の目標は理論上からもR1切除 (肉眼的完全切除=病理学的には残存悪性細胞があるかもしれない) とせざるを得ない [7]。

以上の理由から、MPM手術はいずれも根治手術 (radical surgery) ではなく腫瘍減量術

(cytoreductive surgery) と理解されている。このため、手術は単独ではなく集学的治療の一環として実施されることが多い。

切除可能MPMに対する術式の1つであるEPPでは、患側の壁側・臓側胸膜・一側肺実質・横隔膜と心膜の一部を一塊に摘出する。この術式は呼吸器外科手術の中でも最大の侵襲を伴うものの1つであり、経験を積んだ施設でも手術死亡率は最高10%近くに達する[8] [9] [10]。また、一側肺の全摘を伴うため心肺機能の大幅な損失を伴う。EPPが真に有益か否かを問うprospective randomized studyが英国で行われ世界の注目を集めた。最近その結果が報告され、EPPは有益でないと著者らは結論しているが[11]、この試験のデータの解析については論議がある[12]。

一方、切除可能MPMに対するもう1つの術式であるP/Dは肺実質を温存しつつ壁側・臓側胸膜のみを切除するものである。EPPでは必要のない肺実質・臓側胸膜間の剥離操作がP/Dにおいては必要で、壁側胸膜・胸壁間は比較的疎な結合組織であるため比較的剥離が容易であるが、臓側胸膜と肺実質の間はもともと強固な結合であるため完全に剥離することは困難であり、P/Dにおいては肺実質にmicroscopicな腫瘍遺残が発生する危険がある。以上の理由から、同じcytoreductive surgeryとはいえEPPに比べてP/Dの方が手術としての根治度が低いと考える研究者も多く、治療ガイドライン上もP/Dは姑息的手術と規定されてきた[13]。

最近、国際肺癌学会中皮腫データベースの解析第1報が報告された(Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, Pass H, Asamura H, Waller D, Edwards J, Weder W, Hoffmann H, van Meerbeeck JP; IASLC Staging Committee. J Thorac Oncol. 2012; 7: 1631-9)。登録3101例中1494例に根治目的手術が行われた。術式による生存率の差はstage Iのみで認められ、生存中央値はEPP (n=75)で40ヶ月、P/D (n=57)で23ヶ月とEPPの方が良好な成績であったが、他の病期では同等で、全体として術式による生存率の有意差を認めなかった。

しかしその一方では、多くの施設からEPPとP/Dの術後生存率が同等、あるいはP/Dが良好であると報告されている[14] [15] [16] [17]。TehらによるP/Dのsystematic review (1270例)でも、P/D後の2生率・5生率はそれぞれ26%・9%で、EPPと同程度と思われる[18]。その理由として以下の推論が可能である。

1. EPPに比べてP/Dでは周術期死亡率が低い。
2. P/Dでは心肺機能の温存により再発時の治療が行われやすい。Bolukubasらは、EPP後再発患者の25%しか追加治療が受けられないのに対して、P/D術後再発では64%が治療可能と報告している[19]。このため、MPMが再発してから以後の生存期間もEPPに比較すると長期である[17] [20]。
3. P/Dでは心肺機能の温存により、原疾患再発以外の疾病(肺炎、心不全など)に対する認容性が高い。

一部の外科医は横隔膜や心膜の切除を加えることにより、EPPと同程度のcytoreductionがP/Dでも可能であるとしている[21] [22] [23]。いずれにしても、これらはすべてretrospective study

あるいは non-randomised study であり, patient selection bias が大きな影響を与えているためエビデンスのレベルは高くない。

また, 心肺機能が温存されることにより, P/D では EPP に比べて術後の QOL が維持されやすい [24] ことも大きなメリットである。

P/D が survival benefit の点で EPP に劣るものではない可能性があることから, MPM 治療の中心的施設でも P/D を根治目的で行っている施設が数多くある [25] [14] [26] [22] [27] [28] [29]。

以上のように, ガイドライン [13] [30] の存在にもかかわらず P/D の適応や EPP との使い分けについては未だ定説がない。

さらには, ごく最近まで P/D が実際にどのような手術を指すのか, 術式に関するコンセンサスさえも十分に形成されておらず, 専門家の間でも混乱が生じていた。この点については, 2011 年に国際肺癌学会病期分類委員会 (IASCL-ISC, International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee) および国際中皮腫学会 (IMIG, International Mesothelioma Interest Group) から共同で consensus report が発表され, 今後混乱は解消されるものと思われる [31]。

この報告による P/D の定義は以下の通りである。

Extended P/D: 壁側臓側胸膜とともに横隔膜および/または心膜を切除して MCR を達成すること。

P/D: 横隔膜・心膜の切除を伴わずに壁側臓側胸膜切除によって MCR を達成すること。

Partial pleurectomy: 肉眼的な腫瘍残存を伴って壁側および/または臓側胸膜の一部を切除すること。

しかし, このレポートでも曖昧な点がいくつか残っている。

(1) 肉眼的病変を認めない限り, 胸膜の遺残はあっても良いのか?

実際問題として壁側胸膜を完全切除することはそれほど困難ではなく, また出血その他のリスクも少ない。ところが, 臓側胸膜はもともと肺実質との剥離が困難で, 腫瘍性病変の存在しない臓側胸膜まで完全に切除することは技術的に難しく, 長時間手術・出血量増加・肺癭などリスクも上昇しがちである。

(2) 横隔膜や心膜を合併切除する術式は Extended P/D と規定されているが, 肺実質の切除については規定されていない。

臓側胸膜に存在する MPM は進行とともに肺実質に浸潤を来してゆく。肺実質浸潤がある場合, MCR 達成のためには肺実質の合併切除が必要となる。実際, Lang-Lazdunski らは P/D において 12% (5/41) に肺区域切除・肺葉切除を併施している [29]。

多くの施設では P/D と EPP の選択を術中所見に基づいて行っている [14]。臓側・壁側胸膜面に沿ってびまん性に広く進展する MPM においては術前画像診断が必ずしも正確ではなく、P/D による切除が可能と術前に診断されていても、広範囲の肺実質浸潤などの理由により P/D による MCR 達成が不可能と判明することが起こり得る。EPP など別の術式なら MCR 可能と判断されれば、倫理上当然 EPP への移行を術中に決断せざるを得ない場合が存在するのである。

<EPP を含む trimodality treatment の結果>

現時点での「標準治療」であるシスプラチン+ペメトレキセドによる術前導入化学療法→EPP→術後一側胸郭照射による大規模臨床試験の結果が、北米グループ [32]、トロント大学 [33]、欧州 [34] から最近相次いで報告された。注目すべきは、3つの試験いずれにおいても trimodality treatment を完遂し得たのが登録症例の約50%に過ぎないことで、経験豊かな世界のトップ施設においてさえ EPP を含む trimodality treatment には大きな困難が伴うことがわかる。

一方、上記治療後の全生存期間の中央値は北米グループで 16.8 ヶ月、トロント大学で 14 ヶ月、EORTC で 18.4 ヶ月とペメトレキセド以前の従来報告と同程度の成績であった。さらに、EORTC では primary endpoint である trimodality treatment 完遂後 90 日生存が目標の 50%を下回ったため (42%)、このプロトコールは unfeasible であると結論された。

我が国の JMRC-01 試験は、切除可能悪性胸膜中皮腫 (T0-3, N0-2, M0) に対して術前化学療法としてシスプラチン (60mg/m²) + ペメトレキセド (500mg/m²) を 3 週毎に 3 コース施行後 EPP を行い、MCR 例には H-RT (54Gy) を行う治療が遂行可能かどうかを検証するものであり [5]、上記欧米臨床試験とほぼ同一のプロトコールである。Primary endpoint は胸膜肺全摘術 (EPP) による MCR 率および治療関連死亡率、secondary endpoint 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 (導入化学療法)、有害事象発生率である。参加施設はアンケート調査における EPP 経験数を基に 17 施設とした。

本試験は平成20年5月より登録開始され、平成22年11月30日に42例 (予定40例) をもって登録を完了した。42例の内訳は、男性/女性: 39/3、年齢43-74才、組織型は上皮型/二相型/肉腫型/その他: 28/1/9/4、臨床病期はI/II/III: 14/13/15であった。この42例中33例にEPPが試みられ、30例でMCRが達成された (MCR率: 71%)。Trimodality完遂は17例 (40.5%) であった。治療関連死亡を4例 (9.5%) に認めている [6]。本試験では2つのPrimary endpointが共に達成されたので、このプロトコールは一応feasibleと言える。しかし、Risk/benefitが明らかになる2年後になって初めて最善の選択肢か否かが明らかになる。

<P/D を含む集学的治療>

前述のごとく、現時点で「標準治療」とされる術前導入化学療法→EPP→術後一側胸郭照射は欧米の臨床試験でも我が国の臨床試験でも高率の合併症と治療関連死を伴うことが明らかになった。一方、この治療による survival benefit は欧米の臨床試験ではそれほど高くはなかった。本治療

の Risk/benefit がそれほど良好ではないとの認識から、P/D を含む集学的治療が最近注目されるに至った。

P/D においても EPP と同様に集学的治療に関する高いエビデンスは存在しない。術後化学療法については、ランダム化された臨床試験は存在しないものの、手術＋術後化学療法群が手術単独群や化学療法単独群より良好な生存率を示したとの報告が存在する [35]。一方、術前化学療法後＋P/D 群と P/D 単独群を直接比較した報告はほとんどなく [36]、ごく少数例の報告があるのみである [37]。したがって、P/D 術後の化学療法追加についてはある程度のエビデンスが存在するが、P/D に術前化学療法を追加することのメリットについては何らエビデンスがない。EPP における術前化学療法追加のメリットに関する「エビデンス」 [38] [39] から P/D においても術前化学療法追加のメリットがあるのではないかと類推されるのみである。

EPP と異なり、患側肺が温存される P/D においては外照射 (External beam radiation therapy) は合併症が多く推奨しない [40] [41] あるいは禁忌とする [13] 論文が多いが、有用であるとの報告もある [26]。頻度の多い合併症は放射性肺臓炎で、時に致命的である。

以上の条件を勘案すると、P/D における集学的治療とは化学療法との bimodality treatment とならざるをえない。

本試験は、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、胸膜切除／肺剥皮術を企図して MCR を行う集学的治療法の遂行可能性について検討する臨床試験である。先行する EPP を含む集学的治療臨床試験 (JMRC01 試験) との直接の比較は出来ないが、本試験の結果 (安全性、遂行可能性、術後 QOL, survival benefit) によって現時点での切除可能悪性胸膜中皮腫に対する最適な治療が示唆される可能性があり、その意義は大きいと考えられる。

4. 使用薬剤情報

4.1 治療薬

ペメトレキセド（商品名：アリムタ注 日本イーライリリー株式会社）及びシスプラチンの使用に際しては添付文書（ペメトレキセドは別添資料1）を熟読のこと。

4.1.1 薬効薬理（作用機序）

1) ペメトレキセド

複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することによりDNA合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。本剤は細胞内に取り込まれた後にポリグルタミン酸化を受け[42] [43]、チミジル酸シンターゼ（TS）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ（GARFT）などを阻害する[44]。

2) シスプラチン

癌細胞内のDNAと結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている[45]。

4.1.2 主な副作用・有害事象

国内臨床試験成績

進行悪性胸膜中皮腫を対象としたペメトレキセドとシスプラチンとの併用第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本治療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有害事象は、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%）、血中尿素窒素（BUN）増加（52.0%）であった。

4.2 必須併用薬

葉酸及びビタミン B₁₂

5. 本試験で用いる基準・定義

5.1 病期分類基準

悪性胸膜中皮腫国際 TNM 分類 (IMIG 分類 [添付資料 1]) を用いる。

5.2 腫瘍縮小効果判定基準

- ・ 術前導入化学療法の効果については、Modified RECIST [46] にしたがって腫瘍縮小に関する総合効果 (Overall Response) 判定を行う。
- ・ 総合効果は標的病変・非標的病変の効果および新病変出現の有無の組み合わせから、表 5-2 に従って判定すること。標的病変・非標的病変は、次項で定義される通りとする。
- ・ ただし、ポート挿入部は評価の対象としない。

表 5-2 総合効果判定

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

* 化学療法後の画像が得られなかった場合には以下の通りとする

- 1) 明らかな病状の増悪により画像による判定ができなかった場合 → PD
- 2) 化学療法の毒性による中止や患者拒否など、1) 以外の理由により、画像による判定ができなかった場合 → NE

5.2.1 測定可能病変・測定不能病変の定義

病変は、以下の定義にしたがって測定可能病変または測定不能病変のいずれかに分類される。

5.2.1.1 測定可能病変 (Measurable Lesion)

○胸膜病変

横断像で測定した時の、胸壁もしくは縦隔面と垂直方向の最も厚い胸膜の厚さを指す。但し、CTにて5mm以上の胸膜病変とし、厚さ5mm未満の病変は測定不能病変とする。胸膜病変の計測には、原則として5mm以下のスライス厚を用いる。

○転移病変

従来の検査法にて最長径が10mm以上の病変、またはCTまたはMRIにて最長径がスライス厚の2倍以上の病変。

5.2.1.2 測定不能病変 (Non-measurable Lesion)

上記測定可能病変の規準を満たさない病変、または真の測定不能病変（すなわち、骨病変、髄膜病変、腹水、胸水・心嚢液、皮膚リンパ管炎・肺リンパ管炎、画像検査で確認されない腹部腫瘍、嚢胞性病変など）を指す。

5.2.2 標的病変・非標的病変の定義

5.2.2.1 標的病変 (Target Lesion)

すべての測定可能病変の中から以下の標的病変選択規準に基づく病変を標的病変として選択する。ベースラインにおいて測定・記録する。

○胸膜病変

- －横断像で1スライスあたり可能な限り2病変まで
- －合計3スライス、可能な限り6病変まで
 - ・ 各スライスは10mm以上離すこと
- －繰り返して正確に測定するのに適した病変
 - ・ 測定可能病変の中で最長径の大きい順に標的病変を選択するのではなく、目印となるような胸部の既存構造に関連させて選択できる測定可能病変を優先して標的病変を選択する。
 - ・ 経過を通じて同じ場所および同じスライスレベルにて胸膜病変を測定する。

○転移病変

- ・ 全ての転移病変の代表として1臓器あたり4病変まで
- ・ 合計4病変まで
- ・ 繰り返して正確に測定するのに適した病変

5.2.2 非標的病変 (Non-Target Lesion)

非標的病変は標的病変以外のすべての病変と定義する。ベースラインにおいて記録する。

5.2.3 腫瘍縮小効果の判定

以下の定義にしたがって、標的病変・非標的病変別に効果判定の評価を行う。これらに、新病変出現の有無を組み合わせ、表 5-2 により総合効果 (Overall Response) を決定する。

1) 標的病変の効果判定評価

- ・ CR (Complete Response) : 完全奏効
すべての標的病変の消失
- ・ PR (Partial Response) : 部分奏効
ベースライン長径和と比較して標的病変の最長径の和が 30%以上減少
- ・ PD (Progressive Disease) : 進行
治療開始以降に記録された最小の最長径の和 (ベースライン長径和を含む) と比較して標的病変の最長径の和が 20%以上増加。ただし、最長径の和の絶対値が 10mm 以下であれば長径和が 20%以上増大しても PD としない
- ・ SD (Stable Disease) : 安定
PR に該当する腫瘍縮小や、PD に該当する腫瘍増大を認めない
- ・ NE (Not Evaluable) : 評価不能
何らかの理由で検査が行えない場合。又は CR, PR, PD, SD いずれとも判定できない場合

$$\text{長径和の縮小率 (\%)} = \frac{(\text{ベースライン長径和} - \text{評価時の長径和})}{\text{ベースライン長径和}} \times 100$$

$$\text{長径和の増大率 (\%)} = \frac{(\text{評価時の長径和} - \text{治療開始後の最小の長径和})}{\text{治療開始後の最小の長径和}} \times 100$$

2) 非標的病変の評価

- ・ CR (Complete Response) : 完全奏効
すべての非標的病変の消失
- ・ IR/SD (Incomplete Response/Stable Disease) : 不完全奏効/安定
1 つ以上の非標的病変の残存
- ・ PD (Progressive disease) : 進行
既存の非標的病変の明らかな増大
- ・ NE (Not Evaluable) : 評価不能
何らかの理由で検査が行えない場合。又は CR, IR/SD, PD いずれとも判定できない場合

5.3 有害事象判定基準

本試験における有害事象の判定には、Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0)の日本語版(有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)を用いる。

5.4 MCR の定義

本試験では術前化学療法後に手術を行う。手術は8.2.2項に規定したP/DまたはEPPを施行するが、“手術完遂”と“MCR”を以下のように定義する。

5.4.1 “胸膜切除／肺剥皮術(P/D)”の定義

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]によるP/Dを行う。すなわち、本術式の目的は腫瘍のMCRであるから[7]、肉眼的腫瘍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。

ただし、コンセンサス報告による定義では必ずしも壁側・臓側胸膜を完全に切除するとは明記されていないが、本試験では壁側胸膜は全切除を求める。なお、MCR遂行に必要であれば横隔膜あるいは心膜の合併切除を行うこと(=Extended P/D)や肺実質の切除(部分切除、区域切除、肺葉切除)も許容し、これらの手術もP/Dであるとする。

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。

5.4.2 EPP への移行

術中所見にて、いかなるP/D術式を用いてもMCR達成が不可能、かつEPPに移行すればMCR達成可能と判断された場合はEPPに移行する。

5.4.3 “手術完遂”の定義

手術(P/DまたはEPP)を終了しかつ手術室から生存した状態で退出した場合を、手術の“完遂”と定義する。

5.4.4 “MCR”の定義

手術(P/DまたはEPP)を完遂し、かつ肉眼的に明らかな腫瘍遺残が無いと手術を施行した外科医が判断した場合を、MCRと定義する。なお、MCRの判定に病理学的な腫瘍遺残の有無は考慮しない。肉眼的な腫瘍遺残があれば不完全切除とする。

5.5 プロトコール治療およびその完遂の定義

本試験におけるプロトコール治療とは、術前導入化学療法および手術を指す。

プロトコール治療の完遂は、ア) 化学療法の完遂 イ) 手術 (術式を問わない) による MCR の完遂のすべてを、以下に定める規定の期間内に達成できた場合をいう。

- ア) 化学療法の完遂： 化学療法第 1 コース開始日から 85 日以内に第 3 コースを開始できた場合
- イ) MCR の完遂： 最終化学療法施行日から 42 日以内に手術が実施され、かつ MCR を達成できた場合

6. 患者選択基準

本臨床試験への試験登録申請時点で下記の全ての適格基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

6.1 適格基準

- ① 病理組織学的に悪性胸膜中皮腫であることが確認されている
 - ・ 本臨床試験では病理診断評価委員会 (1. 8 項) による病理中央診断を全例に対して行うが、各施設の病理医により悪性胸膜中皮腫の診断が確定されていれば登録可能とする
 - ・ 登録施設において病理学的に悪性胸膜中皮腫の診断が確定しえない場合は、病理中央診断を実施して悪性胸膜中皮腫と診断した場合をもって適格とする
- ② 登録時点で P/D で MCR 可能と判断される (MCR の定義は 5. 4 項)
- ③ TNM 分類が T1-3, N0-2, M0 (添付資料 1)
- ④ 測定可能病変の有無は問わない (測定可能病変が無くても適格とする)
- ⑤ 悪性胸膜中皮腫に対して治療を受けたことがない
 - ・ 但し、胸腔ドレナージや胸膜癒着術は施行されていても適格とする。
 - ・ 上記の胸膜癒着術に際してシスプラチン等の抗癌剤が使用された場合は不適格とする (ピシバニールの使用例は適格とする)。
- ⑥ 登録時の年齢が満 20 歳以上 75 歳未満
- ⑦ ECOG Performance Status (PS) が 0 または 1 (PS の定義は添付資料 2)
- ⑧ 胸膜肺全摘術に移行した場合の予測残存一秒量 1L 以上
 - ・ 手術後予測残存一秒量の評価に当たっては、換気血流シンチグラフィーを施行し、術 (患) 側と健側の換気比に基づいて算出することが望ましい。
- ⑨ 治療開始時の臨床検査が以下の基準を満たす症例 (登録前 14 日以内のデータとする。登録日を day1 とし、2 週前の同一曜日は可とする)
 - ・ ヘモグロビン量 : 9. 0g/dL 以上
 - ・ 好中球数 : 2, 000/mm³ 以上
 - ・ 血小板数 : 10 万/mm³ 以上
 - ・ 血清アルブミン : 3. 0g/dL 以上
 - ・ AST (GOT) 及び ALT (GPT) : 各実施医療機関の基準値上限の 2. 5 倍以下
 - ・ 総ビリルビン : 各実施医療機関の基準値上限の 1. 5 倍以下
 - ・ 血清クレアチニン : 1. 2mg/dL 未満
 - ・ 大気吸入下での経皮酸素飽和度 SpO₂ : 95% 以上
 - ・ 心電図 : 正常 (異常所見が認められた場合は、試験責任医師又は試験分担医師が被験者の安全性に問題ないと判断した場合は登録可能とする)
 - ・ 予測クレアチニン・クリアランス (Cockcroft-Gault の式による) 又は 24 時間クレア