

チニン・クリアランスが 60mL/min 以上

* Cockcroft-Gault の式： $(140 - \text{年齢 [歳]}) \times \text{体重 [kg]} / (72 \times \text{血清クレアチニン値 [mg/dL]})$

男性：Cockcroft and Gault の式 $\times 1.0$ 、女性：Cockcroft and Gault の式 $\times 0.85$ ；
なお血清クレアチニンの測定は酵素法を用いること。比色法を用いている施設では、施設の定める補正式によって血清クレアチニン値を補正すること。施設での補正式が定められていないときには下記の式を用いること：

* 酵素法による血清クレアチニン推定値 $=$ 比色法による測定値 -0.2

- ⑩ 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患者
- ⑪ 本人から文書による同意が得られている患者

6.2 除外基準

- ① 重度又はコントロールが困難な全身疾患の合併を有する患者
- ② コントロール困難な高血圧や糖尿病を有する患者
- ③ 活動性全身性感染症を有する患者
- ④ 活動性の重複がん^{註)}を有する患者
- ⑤ 同意取得前の 30 日以内に未承認薬又は治験薬を投与された患者
- ⑥ プラチナを含む薬剤又は本試験の必須併用薬に対して過敏症の既往歴のある患者
- ⑦ 妊婦、授乳中又は妊娠している可能性のある女性、もしくは避妊する意思のない患者
- ⑧ 症例登録申請時点で Grade2 以上の末梢神経障害を有する患者
- ⑨ 胸部単純 X 線にて、明らかな間質性肺炎または肺線維症が認められる患者
- ⑩ 生殖能力を有する男性又は女性の場合、同意取得日から本剤の最終投与後 90 日間、医学的に容認されている避妊法を使用できない患者
- ⑪ その他、試験責任医師又は試験分担医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

^{註)} 重複がんとは、同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複がんであり、局所治療によって治癒と判断される carcinoma in situ (上皮内がん) もしくは粘膜内がん相当の病変は活動性の重複がんに含まないこととする。

7. 施設登録および症例登録

7.1 施設登録の要件

本試験へ参加する施設は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

ただし, 本臨床試験に規定したプロトコール治療は治療関連死亡を含む重篤な有害事象発生の可能性があるため, 胸膜中皮腫に対する集学的治療の十分な経験がある選択された施設に限定して施設登録を受け付ける。

7.2 登録の手順

- 1) 症例登録に先立ち, データセンターに「施設登録依頼書」を FAX する。同時に施設の倫理審査委員会 (IRB) で本臨床試験の実施についての承認が得られていることを示す文書を FAX する。データセンターで, 登録申請施設が施設要件を満たしかつ倫理審査委員会 (IRB) の承認が得られていることを確認の後, 「施設登録通知書」を FAX する。この施設登録が完了の後に症例登録が可能になる。
- 2) 対象患者が選択基準をすべて満たし, 除外基準のいずれにも該当しないことを確認し, 「悪性胸膜中皮腫患者登録票」に必要事項をすべて記入の上, データセンターへ FAX する。症例登録の期間は, 必須併用薬投与開始 7 日前から術前導入化学療法開始前日 (ペメトレキセドおよびシスプラチン投与前日) までとする。データセンターで適格性が確認された後, 登録番号が発行される。必須併用薬 (葉酸およびビタミン B₁₂, 8.1.1 項参照) が投与されていない場合は, 症例登録日より 7 日以内に必須併用薬投与を開始し, 必須併用薬を 7 日以上投与した後に登録日を起算日として 28 日以内に術前導入化学療法を開始すること。既に必須併用薬が投与されている場合は, 必須併用薬を 7 日以上投与した後に登録日を起算日として 14 日以内に術前導入化学療法を開始すること。

【症例登録の連絡先と受付時間】

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

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）

7.3 登録に関する注意事項

- ① 症例登録の期間は、必須併用薬投与開始 7 日前から術前導入化学療法開始前日（ペメトレキセドおよびシスプラチン投与前日）までとする。
- ② 悪性胸膜中皮腫患者登録票の記載内容に不備がある場合は、データセンターから問合せが行われる。不備が解決されるまで登録完了にはならない。
- ③ データセンターで適格性を確認後、登録番号が発行される。これをもって登録完了とし、発行日を症例登録日とする。
- ④ 「症例登録通知」は施設において電子媒体もしくは出力した紙媒体等で保管すること。
- ⑤ 一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）されない。重複登録の場合にはいかなる場合も初回の登録情報を採用する。
- ⑥ 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

8. プロトコール治療

8.1 術前導入化学療法

- ・ 術前導入化学療法として、ペメトレキセドおよびシスプラチン投与を 3 コース 施行する。
- ・ ペメトレキセドおよびシスプラチン投与の 7 日以上前から必須併用薬の投与を実施しなければならない。
- ・ プロトコール治療開始日は、術前導入化学療法第 1 コース開始日とする。

8.1.1 必須併用薬の投与

試験責任医師又は試験分担医師は、必須併用薬の正しい使用法を各被験者に説明し指示する。症例登録日から 7 日以内に葉酸およびビタミン B₁₂ を投与する。

8.1.1.1 葉酸の投与方法

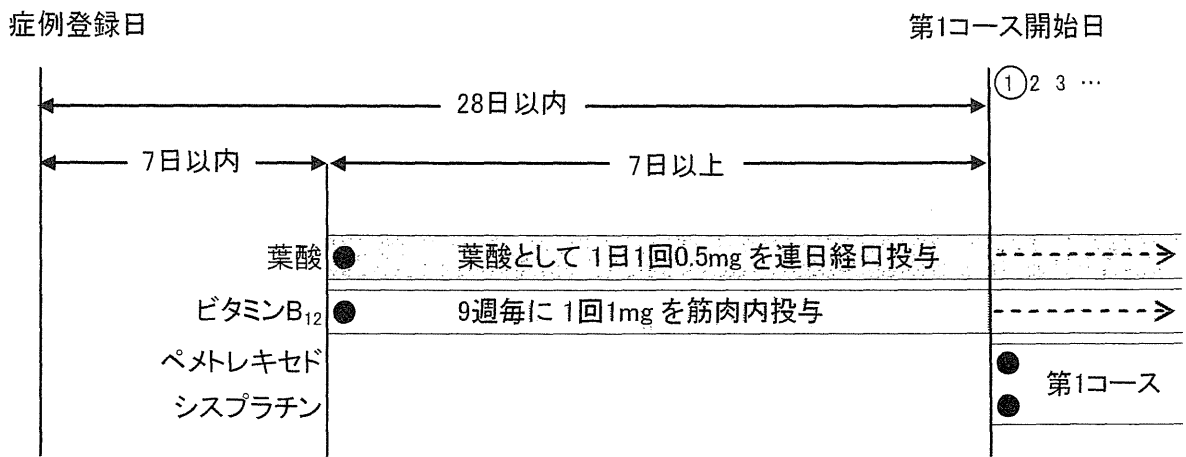
ペメトレキセド初回投与の 7 日以上前から葉酸として 1 日 1 回 0.5mg を連日経口投与する。なお、ペメトレキセドの投与を中止又は終了する場合には、ペメトレキセド最終投与日から 22 日目まで可能な限り葉酸を投与する。註) 国内臨床試験においては、葉酸として総合ビタミン剤「パンビタン™末」(1 日 1 回 1g) が使用された。

8.1.1.2 ビタミン B₁₂ の投与方法

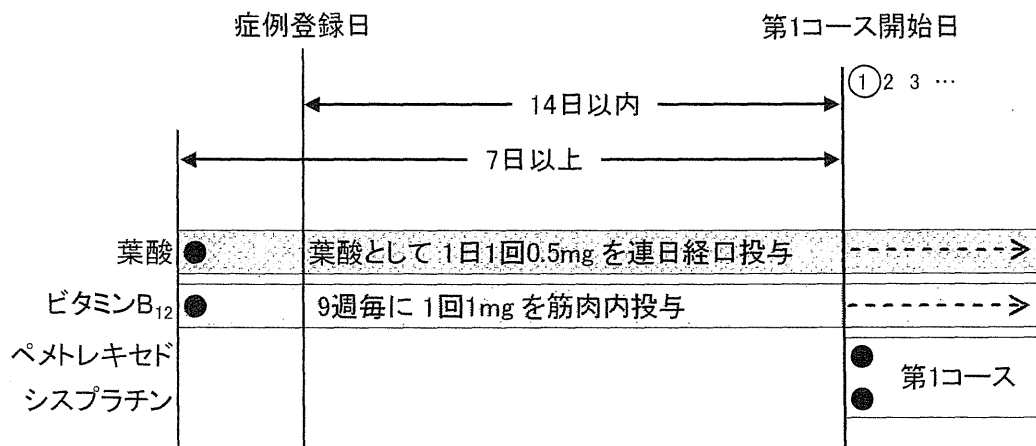
ペメトレキセド初回投与の 7 日以上前に、ビタミン B₁₂ として 1 回 1mg を筋肉内投与する。その後、ペメトレキセド投与期間中及び投与中止後 22 日目まで 9 週ごと (3 コースごと) に 1 回投与する。註) 国内臨床試験においては、ビタミン B₁₂ として「フレスミン™ S 注射液」が使用された。

【投与開始】

①必須併用薬投与開始前に症例登録された場合



②必須併用薬投与後に症例登録された場合



【投与終了】

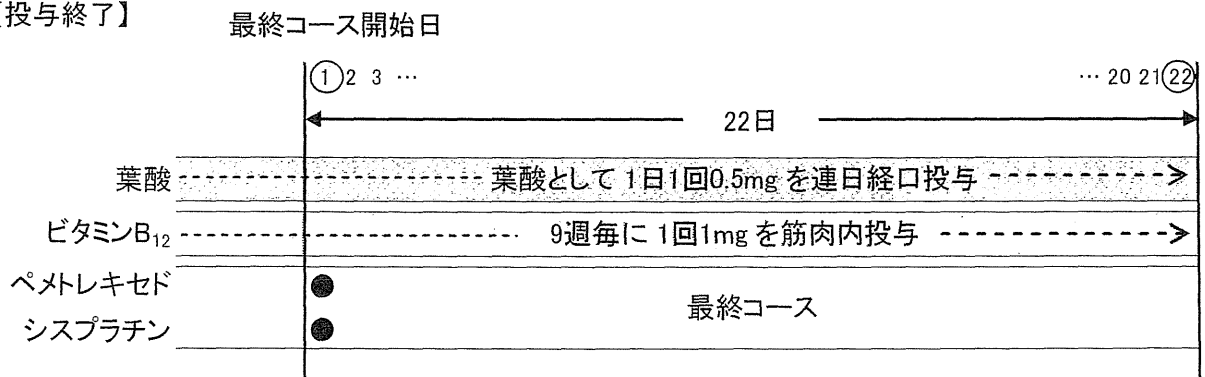


図 8-1 必須併用薬の投与

8.1.2 第1コースの開始

8.1.2.1 ベースライン評価

- ① 登録前4週間以内に各病変に適した画像検査を実施し、病変の評価を行う。なお、測定可能病変の画像データは可能であればプロトコール治療(つまりペメトレキセドおよびシスプラチン投与)開始予定日の2週間以内のものが望ましい。
- ② 標的病変の部位(名称)、検査法、検査日、最長径を症例報告書に記録する。また、全ての標的病変の最長径の和(以下、ベースライン最長径和)も合わせて記録する。
- ③ 非標的病変の部位(名称)、検査法、検査日を症例報告書に記録する。
- ④ これらの病変の観察は、腫瘍縮小効果のベースライン評価となるものであるため、PDとなるまで同一の方法で行える検査方法で実施すること。
- ⑤ 同意説明文書に同意取得前のデータを当該試験のデータとして用いることがある旨を説明しており、被験者がそれに同意している場合に限り、ベースラインの検査として、同意取得前の画像を用いてもよい。

8.1.2.2 第1コース開始に必要な観察/検査および第1コース開始基準

第1コース投与日の前日または当日に、表8-1-2-2の開始基準に合致することを確認する。

表 8-1-2-2 第1コース開始基準

項目	基準
PS	0-1
骨髄機能	ヘモグロビン量：9.0g/dL以上 好中球数：2,000/mm ³ 以上 血小板数：10万/mm ³ 以上
肝機能	AST (GOT) および 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
腎機能	血清クレアチニン 1.2mg/dL 未満
胸部単純X線*	間質性肺炎に起因した広範なびまん性の陰影が認められないこと。
酸素飽和度	95%以上(大気吸入下)
葉酸およびビタミンB ₁₂ の服用状況	ペメトレキセドおよびシスプラチン投与日の7日前からその前日までの7日間において、葉酸1gが1日1回5日以上服用されていること。かつ、ペメトレキセドおよびシスプラチン投与日の7日以上前に、1回1mgのビタミンB ₁₂ が投与されていること。

*胸部単純X線については、登録前14日以内に撮影した画像により判断してよい

8.1.3 ペメトレキセド・シスプラチンの投与

必須併用薬投与開始前に症例登録された場合は、症例登録日から 28 日以内に第 1 コース目のペメトレキセドおよびシスプラチンの投与を開始する。症例登録日から 28 日以内に第 1 コース目のペメトレキセドおよびシスプラチンの投与ができない場合は、中止基準（「8.4 プロトコール治療の中止基準」参照）に従い、本試験を中止する。

必須併用薬投与開始後に症例登録された場合は、症例登録日から 14 日以内に第 1 コース目のペメトレキセドおよびシスプラチンの投与を開始する。症例登録日から 14 日以内に第 1 コース目のペメトレキセドおよびシスプラチンの投与ができない場合は、中止基準（「8.4 プロトコール治療の中止基準」参照）に従い、本試験を中止する。

また、治療薬の投与については被験者の安全を十分に配慮する。試験責任医師は、治療薬の正しい取り扱い方法を試験協力者などに説明及び指示を行う。

8.1.3.1 ペメトレキセドの投与方法

21 日を 1 コースとして、各コースの 1 日目に 10 分間の点滴静脈内投与を行う。投与コースは 3 コースとするが、中止基準（「8.4 プロトコール治療の中止基準」参照）に該当する場合はプロトコール治療を中止する。ペメトレキセドの投与量 (mg/body) は、当該被験者の体表面積により下記に従って算出する。実際のペメトレキセドの投与量 (mg/body) は算出された投与量 (mg/body) の±10%の範囲内とする。

$$\text{ペメトレキセド投与量 (mg/body)} = 500\text{mg/m}^2 \times \text{体表面積 (m}^2\text{)}$$

【ペメトレキセドの調製方法】

ペメトレキセド 1 バイアルに日局生理食塩液 20mL を注入して十分に溶解する。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き、日局生理食塩液に混和して 100mL として用いる。

8.1.3.2 シスプラチンの投与方法

21 日を 1 コースとして、各コースの 1 日目にペメトレキセドを投与した 30 分後に引き続きシスプラチンを 2 時間かけて点滴静脈内投与する。

シスプラチンの腎毒性軽減のため次の処置を行う。

- 1) ペメトレキセドの投与前に 1,000~2,000mL の適当な輸液を投与する。
- 2) シスプラチンの投与終了後に 1,000~2,000mL の適当な輸液を投与する。
- 3) 投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトールおよびフロセミド等の利尿剤を投与する。

中止基準（「8.4 プロトコール治療の中止基準」参照）に従って中止するまで投与コースを繰り返す。シスプラチンの投与量 (mg/body) は、当該被験者の体表面積により下記に従って算出する。実際のシスプラチンの投与量 (mg/body) は算出された投与量 (mg/body) の±10%の範囲内とする。

$$\text{シスプラチン投与量 (mg/body)} = 75\text{mg/m}^2 \times \text{体表面積 (m}^2\text{)}$$

【シスプラチンの調製方法】

シスプラチン投与時、当該被験者のシスプラチン投与量 (mg/body) に応じて 500mL～1,000mL の生理食塩液に混和する。なお、シスプラチンは光により分解するので直射日光を避け投与する。

〈注意事項〉

- － シスプラチンを点滴静注する際、クロールイオン濃度が低い輸液を用いる場合には、活性が低下するので必ず生理食塩液と混和すること。
- － シスプラチンを点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。
- － シスプラチンは、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含有する医療用器具を用いないこと。
- － シスプラチンは、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。
- － シスプラチンは、細胞毒性を有するため、調製時は手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

8.1.3.3 ペメトレキセド及びシスプラチンの投与スケジュール

ペメトレキセド及びシスプラチンの投与スケジュールを以下の図 8-1-3-3a, 図 8-1-3-3b, 図 8-1-3-3c に示す。投与コース数は 3 コースとする。

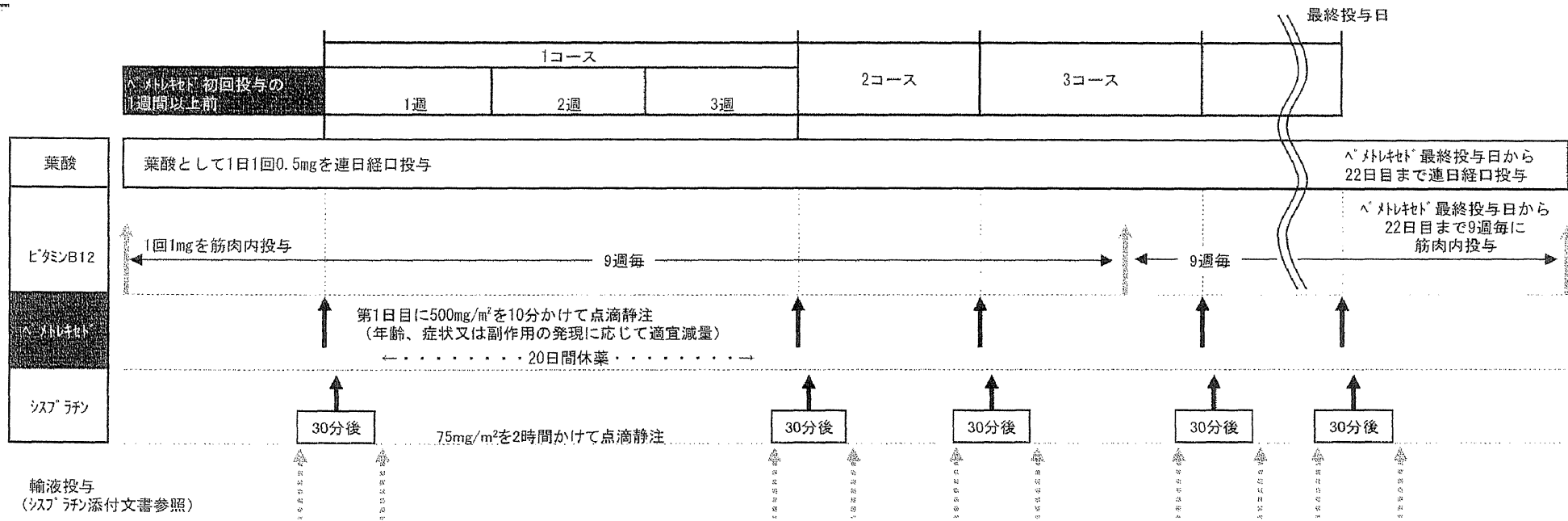


図 8-1-3-3a ペメトレキセド及びシスプラチンの投与スケジュール

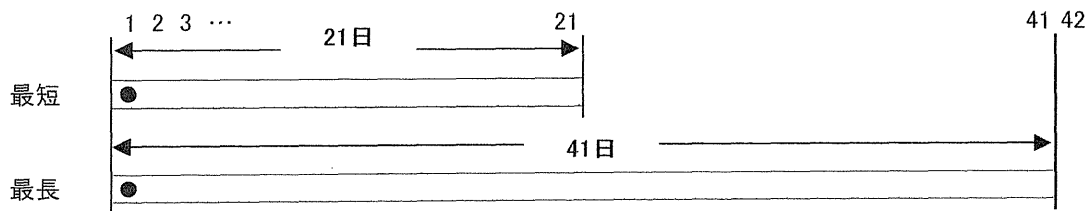


図 8-1-3-3b 1コースの許容日数

メインルート	注意事項	
輸液(1.000mL~2.000mL)	4時間	
制吐剤+ステロイド+生理食塩液(100 mL)	20分	必要に応じて制吐剤やステロイドを投与する。
ヘムトレキシド(500mg/m ²)+生理食塩液(100mL)	10分	
輸液(100mL~200 mL)	30分	ヘムトレキシド投与後からシスプラチン投与前まで必ず30分あけること。
シスプラチン (75 mg/m ²) + 生理食塩液(500mL~1.000mL)	2時間	
輸液(1.000mL~2.000mL)	4時間	尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトールおよびフロセミド等の利尿剤を投与する。

*オンダンセトロンとペメトレキシドで配合変化が報告されている[47]

**フロセミドはシスプラチンとの薬物相互作用が認められるため使用時には細心の注意を払うこと。

図 8-1-3-3c 投与日のスケジュール例

8.1.4 第2コース以降の投与とコース開始基準

投与日の前日または当日に、以下に示す第2コース以降の開始基準に合致することを確認し、投与方法「8.1.3 ペメトレキセド・シスプラチンの投与」に従いペメトレキセドおよびシスプラチン投与を実施する。

開始基準に合致しないなどの理由で、前コースのペメトレキセドおよびシスプラチン投与日から42日目までに次のペメトレキセドおよびシスプラチン投与ができない場合は、中止基準（「8.4 プロトコール治療の中止基準」）に従い、ペメトレキセドおよびシスプラチンの投与を中止する。

表 8-1-4 第2コース以降の開始基準

項目	基準
PS	0-1
骨髄機能	好中球数：2,000/mm ³ 以上 血小板数：7.5万/mm ³ 以上
肝機能	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
腎機能	血清クレアチニン 1.5mg/dL 未満
感染	感染を伴う 38℃以上の発熱がない
非血液毒性	間質性肺炎：Grade1 以下 及び 末梢神経障害：Grade1 以下 低Na血症、脱毛を除く非血液毒性：Grade2 以下
酸素飽和度	95%以上（大気吸入下）
葉酸の服用状況	次コースのペメトレキセドおよびシスプラチン投与日の21日前からペメトレキセドおよびシスプラチン投与前日までの21日間において、葉酸1gが1日1回14日以上服用されていること。

8.1.5 第2コース以降の治療薬の減量

前コースにおいて、副作用（治療薬との因果関係が否定できない有害事象）が認められた場合、下記の基準に従い、次コースの投与量は減量し投与する。また、下記の基準により1度減量した症例において、さらに下記の毒性が認められた場合には、更なる減量を行わず、中止基準（「8.4 プロトコール治療の中止基準」）に従い、治療薬投与を中止する。

【減量基準】

減量に関する推奨事項—次回のコース開始時の用量調節は、前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してよい。

表 8-1-5 第 2 コース以降の投与量変更基準

前コースの毒性	ペメトレキセド 500mg/m ² → 375mg/m ²	シスプラチン 75mg/m ² → 56.25mg/m ²
白血球数 1,000/mm ³ 未満	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
血小板数 25,000/mm ³ 未満	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
発熱性好中球減少 (好中球 1,000/mm ³ 未満かつ 38℃以上の発熱)	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
総ビリルビン値 2.0mg/dL 以上	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
血清クレアチニン値 2.0mg/dL 以上	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
Grade3 の非血液毒性 (低 Na 血症及び脱毛は除く)	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
Grade2 以上の末梢神経障害	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%

註) Grade4 の非血液毒性 (間質性肺炎は Grade2 以上) はプロトコール治療中止とする。

8.1.6 支持療法

保険適応内施行される、制吐剤、輸血、G-CSF 製剤、ビスフォスフォネート製剤、鎮痛剤、精神安定剤に関して、原則として制限を設けない。制吐剤と副腎皮質ホルモン剤に関しては予防投与を認める。

G-CSF 製剤及び血小板輸血については以下に使用の基準の目安を示す。

G-CSF 製剤を使用する場合は以下の基準を目安にして行う。ただし G-CSF 製剤の投与は好中球数が 5,000/mm³ を越えた時点で中止する。

- 好中球 < 500/mm³, 又は白血球数 < 1,000/mm³
- 発熱 (38.0℃以上) または感染症 (臨床的または微生物学的に確認されたもの) をともなう Grade 3 (1,000/mm³ 未満) 以上の好中球減少時。

血小板輸血施行の目安

血小板数が 20,000/mm³ 未満に減少した場合。ただし、臨床的に出血傾向が認められる場合及び急激な血小板減少が認められる場合には、血小板数が 20,000/mm³ 未満にならない場合でも適宜血小板輸血を実施する。

8.1.7 併用療法

8.1.7.1 併用禁止薬剤及び併用禁止療法

症例登録日から術前導入化学療法期間中は、必須併用薬以外の下記の併用薬剤及び併用療法は禁止する。

- 治療薬以外の中皮腫に対する以下の療法：化学療法、ホルモン療法、免疫療法、放射線療法、手術療法
- ホリナートカルシウム（ロイコボリン®）の予防投与
- 必須併用薬以外の葉酸含有製剤

8.1.7.2 併用注意薬剤

(1) メトトレキサートには、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) との薬物相互作用が認められている。ペメトレキセドの薬物動態に及ぼすイブプロフェンの影響について検討された結果、ペメトレキセドのクリアランスが、ペメトレキセド単独投与時に比較して、イブプロフェン併用時には低下した。したがって、両薬剤の相互作用が否定できないため、ペメトレキセド投与前後には NSAIDs の投与を避けることが望ましい。ペメトレキセド投与前後に、やむを得ず NSAIDs を投与する場合は、有害事象に関して十分な注意を払うこと。

(2) 以下の薬剤はシスプラチンとの相互作用が認められるため、投与の際は注意すること。

- アミノグリコシド系抗生物質：
アミノグリコシド系抗生物質は腎障害および聴器障害を有するため、シスプラチンの腎障害、聴器障害が増強されることがある。
- 塩酸バンコマイシン
塩酸バンコマイシンは腎障害および聴器障害を有するため、シスプラチンの腎障害、聴器障害が増強されることがある。
- 注射用アムホテリシン B
注射用アムホテリシン B は腎障害を有するため、シスプラチンの腎障害が増強されることがある。
- フロセミド
フロセミドは腎障害および聴器障害を有するため、シスプラチンの腎障害、聴器障害が増強されることがある。
- ピレタニド
ピレタニドは聴器障害を有するため、シスプラチンの聴器障害が増強されることがある。
- フェニトイン
シスプラチンとの相互作用により、フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告がある。

8.1.7.3 併用可能薬剤及び療法

試験中に発現した有害事象への対症薬・療法（但し、併用禁止薬剤・療法は除く）は試験責任医師又は試験分担医師の判断により実施可能である。但し、ホリナートカルシウムについては下記の条件に従い投与を行う。

ホリナートカルシウム（ロイコボリン®）

治療薬投与により Grade4 の白血球減少，3 日以上持続する Grade4 の好中球減少，Grade4 の血小板減少，Grade3 の血小板減少を伴う出血及び Grade3/4 の粘膜炎を認めた場合（海外にて推奨されている用法・用量：ロイコボリンを初回に 100mg/m² を，2 回目以降 50mg/m² を 6 時間毎に 8 日間静脈内投与する）。経口剤については試験責任医師又は試験分担医師の裁量により投与を行う。

8.2 手術療法

手術は術前導入化学療法（8.1 項）の化学療法剤投与の最終日から 42 日（6 週）以内に施行する。42 日以内に施行できなかった場合は、中止基準（「8.4 プロトコール治療の中止基準」参照）に従い、本試験を中止する。

8.2.1 手術施行基準

手術施行前 14 日以内に表 8-2-1 に示した手術施行基準を満たしていることを確認すること。

表 8-2-1 手術施行基準

項目	基準
PS	0-1
骨髄機能	ヘモグロビン量：8.0g/dL 以上 好中球数：2,000/mm ³ 以上 血小板数：7.5 万/mm ³ 以上
肝機能	AST (GOT) および 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 血清アルブミン：2.5g/dL 以上
腎機能	血清クレアチニン 1.5mg/dL 未満
胸部単純 X 線	間質性肺炎に起因した広範なびまん性の陰影が認められないこと
酸素飽和度	95% 以上（大気吸入下）
一秒量	胸膜肺全摘除術 (EPP) に移行した場合でも予測残存一秒量が 1L 以上
心電図	重篤な異常がないこと

8.2.2 手術術式

- ・ P/D を企図して手術を開始する。P/D の定義は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] に準拠する。すなわち、本術式の目的は腫瘍の MCR であるから [7]、MCR 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。コンセンサス報告による定義では肉眼的病変を認めない壁側・臓側胸膜を切除するか否かについては明記されていない。本試験では術式の統一を図る目的で以下のように手術を行う。
 - 壁側胸膜は肉眼的病変の有無にかかわらず MCR を求める。
 - 肉眼的病変のある臓側胸膜はすべて切除を求めるが、肉眼的病変のない臓側胸膜を切除するか否かは術者の判断に任せる。
 - 臓側胸膜に全く肉眼病変がない場合は、少なくとも各葉 1 カ所ずつ臓側胸膜生検標本を病理標本として提出すること。
- ・ 術前に胸膜中皮腫の診断の目的などで行われた胸腔鏡検査や胸腔穿刺の際のポート部や胸水排除などの目的で留置されていた胸腔ドレーンの刺入部位は、皮膚・筋層をくりぬく形で切除し、胸膜と en bloc に摘出する。
- ・ MCR 達成のために必要であれば横隔膜や心膜の切除を行う。
- ・ MCR 達成のために必要であれば肺実質の切除（部分切除，区域切除，肺葉切除，あるいはその複合）や胸壁の切除を行っても良い。この場合も術式名は P/D 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。
- ・ 縦隔リンパ節については郭清を行うことが望ましい。術前あるいは術中に、病理学的な転移が証明されたリンパ節は切除することが MCR の条件とする。
- ・ いかなる P/D 術式を用いても MCR 達成が不可能であるが EPP を行えば MCR 達成可能と術中に術者が判断した場合は術式を EPP に変更する。
- ・ 壁側・臓側胸膜以外の周辺臓器（横隔膜，心膜，胸壁，肺実質など）の合併切除を施行した場合は、その必要であった理由を明記する。
- ・ “手術完遂” と “MCR” の定義については、5.4 項で定めた通りとする。
- ・ 術式の確認目的で、以下の質問を設定する。
 - ・ 壁側胸膜全切除を行った (Yes, No)
 - ・ 臓側胸膜に肉眼的な腫瘍遺残が (ある, ない)
 - ・ 臓側胸膜切除の程度は全臓側胸膜の (%記載)
- ・ 術式の確認目的で、以下の写真とビデオ提出を義務づける。
 - ・ 摘出された壁側および臓側胸膜の写真
 - ・ 手術終了後の胸壁，縦隔，心膜，横隔膜，肺 (各葉)，肺葉間のそれぞれ剥離面がわかるビデオ

※手術に際しては別添資料 2「手術手技参考文」を参考のこと。

8.3 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) 以外の悪性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、悪性胸膜中皮腫に対する後治療は自由とする。
 - ・ プロトコール治療中止例 (8.4 項の該当例)
 - ・ プロトコール治療完遂後に再発が明らかになった場合
- ③ プロトコールに定められた術前導入化学療法 (8.1 項) および手術 (8.2 項) 完遂後の術後アジュバント療法に関しては規定しない。

※術後アジュバント療法として、EPP 後は放射線療法が望ましい。P/D 後は化学療法を許容する。

8.4 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
 - ・ 術前化学療法の開始から手術までに原病の急速な増悪が認められ、術者が P/D による MCR 不能と判断した場合 (術前化学療法時における総合効果判定が PD であっても、術者が切除可能と判断した場合は手術を行ってよい)。
 - ・ 手術による MCR を達成できなかった場合 (MCR の定義は 5.4 項)
- 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
 - ・ 術前化学療法が 2 コース以上完遂できなかった場合
 - ・ 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、担当医が手術実施不可能と判断した場合
 - ・ 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 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[別添資料1]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， γ -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 P/D 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。これまで報告された P/D および 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 (7 日を越える) にわたる人工呼吸, 気管切開
4. 術後肺癰遷延 (術後 7 日を越える)
5. 反回神経麻痺, 嘔声, 誤嚥
6. 気管支断端瘻
7. 膿胸・乳び胸
8. 間質性肺炎
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・急性腹症
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, P/D による有害事象発現状況 (頻度) は次の通り :

<Bolukubas ら [22]>

頻度が 1% を超える有害事象は, 創部感染 (5.7%), 肺癰遷延 (2.9%), 胸壁再建不全 (2.9%), 急性腹症 (2.9%), 血胸 (2.9%), 胸壁 seroma (2.9%), であった。

<Nakas ら [28]>

頻度が 1% を超える有害事象は, 肺癰遷延 (7 日以上) (71.6%), 心房細動 (5.9%), 胸腔内感染症 (9.8%), 創部感染 (3.9%), 腎不全・排尿障害 (3.9%) であった。

<Lee ら [26]>

頻度が1%を超える有害事象は、心房細動（11%）、肺癆遷延（7日以上）（4%）であった。