

処理日：(西暦) 年 月 日 署名：

<文献>

1. Nakano T (2008) Current therapies for malignant pleural mesothelioma. *Environ Health Prev Med* 13 (2):75-83.
2. Murayama T, Takahashi K, Natori Y, Kurumatani N (2006) Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med* 49 (1):1-7.
3. Campbell NP, Kindler HL (2011) Update on malignant pleural mesothelioma. *Semin Respir Crit Care Med* 32 (1):102-110.
4. 長谷川誠紀, 田中文啓, 岡田守人, 中野孝司 (2008) 我が国における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の現状. *肺癌* 48 (2):93-96
5. Yamanaka T, Tanaka F, Hasegawa S, Okada M, Soejima T, Kamikonya N, Fukuoka K, Nakano T (2009) A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol* 39 (3):186-188.
6. Miyata Y, Hasegawa S, Tanaka F, Okada M, Yamanaka T, Soejima T, Kamikonya N, Fukuoka K, Yokoi K, Nakano T (2011) A Feasibility Study of Induction Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Extrapleural Pneumonectomy (EPP) and Postoperative Hemithoracic Radiation (H-RT) for Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) - First All Japan Trial. presented at ESMO2011, September 26, 2011, Stockholm
7. Sugarbaker DJ (2006) Macroscopic complete resection: the goal of primary surgery in multimodality therapy for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 1 (2):175-176
8. Aziz T, Jilaihawi A, Prakash D (2002) The management of malignant pleural mesothelioma; single centre experience in 10 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 22 (2):298-305
9. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, Vaporciyan AA, Tsao A, Forster KM, Walsh GL, Swisher SG, Hofstetter WL, Mehran RJ, Roth JA, Liao Z, Smythe WR (2007) Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 84 (5):1685-1692; discussion 1692-1683.
10. Martin-Ucar AE, Nakas A, Edwards JG, Waller DA (2007) Case-control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 31 (5):765-770; discussion 770-761.
11. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, Snee M, O'Brien M, Thomas G, Senan S, O'Byrne K, Kilburn LS, Spicer J, Landau D, Edwards J, Coombes G, Darlison L, Peto J (2011) Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 12 (8):763-772.
12. Kindler HL (2011) Surgery for mesothelioma? The debate continues. *Lancet Oncol* 12 (8):713-714.
13. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, Dienemann H, Galateau-Salle F, Hennequin C, Hillerdal G, Le Pechoux C, Mutti L, Pairon JC, Stahel R, van

- Houtte P, van Meerbeeck J, Waller D, Weder W (2010) Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 35 (3):479-495.
14. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, Bains MS, Rusch VW (2008) Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135 (3):620-626, 626 e621-623.
15. Okada M, Mimura T, Ohbayashi C, Sakuma T, Soejima T, Tsubota N (2008) Radical surgery for malignant pleural mesothelioma: results and prognosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7 (1):102-106.
16. Luckraz H, Rahman M, Patel N, Szafranek A, Gibbs AR, Butchart EG (2010) Three decades of experience in the surgical multi-modality management of pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 37 (3):552-556.
17. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, Cane P, McLean E, Landau D, Steele J, Spicer J (2012) Pleurectomy/Decortication is Superior to Extrapleural Pneumonectomy in the Multimodality Management of Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 7 (4):737-743.
18. Teh E, Fiorentino F, Tan C, Treasure T (2011) A systematic review of lung-sparing extirpative surgery for pleural mesothelioma. *J R Soc Med* 104 (2):69-80.
19. Bolukbas S, Eberlein M, Schirren J (2012) Prospective study on functional results after lung-sparing radical pleurectomy in the management of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 7:900-905
20. Weder W, Stahel R, Baas P, Dafni U, de Perrot M, McCaughan BC, Nakano T, Pass H, Robinson B, Rusch V, Sugarbaker DJ, Zandwijk N (2011) The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 12 (12):1093-1094
21. Nakas A, Meyenfeldt E, Lau K, Muller S, Waller D (2012) Long-term survival after lung-sparing total pleurectomy for locally advanced (International Mesothelioma Interest Group Stage T3-T4) non-sarcomatoid malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 41 (5):1031-1036.
22. Bolukbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J (2011) Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer* 71 (1):75-81.
23. Shahin Y, Wellham J, Jappie R, Pointon K, Majewski A, Black E (2011) How successful is lung-preserving radical surgery in the mesothelioma and radical surgery-trial environment? A case-controlled analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 39 (3):360-363.
24. Rena O, Casadio C (2012) Extrapleural pneumonectomy for early stage malignant pleural mesothelioma: An harmful procedure. *Lung cancer* 77: 151-155.
25. Rusch VW (1997) Pleurectomy/decortication in the setting of multimodality treatment for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 9 (4):367-372
26. Lee TT, Everett DL, Shu HK, Jahan TM, Roach M, 3rd, Speight JL, Cameron RB, Phillips TL,

Chan A, Jablons DM (2002) Radical pleurectomy/decortication and intraoperative radiotherapy followed by conformal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124 (6):1183-1189.

27. Friedberg JS, Mick R, Culligan M, Stevenson J, Fernandes A, Smith D, Glatstein E, Hahn SM, Cengel K (2011) Photodynamic therapy and the evolution of a lung-sparing surgical treatment for mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 91 (6):1738-1745.

28. Nakas A, Trousse DS, Martin-Ucar AE, Waller DA (2008) Open lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma: the benefits of a radical approach within multimodality therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 34 (4):886-891.

29. Lang-Lazdunski L, Bille A, Belcher E, Cane P, Landau D, Steele J, Taylor H, Spicer J (2011) Pleurectomy/decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone-iodine followed by adjuvant chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 6 (10):1746-1752.

30. Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, Chang A, Cheney RT, Chirieac LR, D'Amico TA, Demmy TL, Ganti AK, Govindan R, Grannis FW, Horn L, Jahan TM, Jahanzeb M, Kessinger A, Komaki R, Kong FM, Kris MG, Krug LM, Lennes IT, Loo BW, Martins R, O'Malley J, Osarogiagbon RU, Otterson GA, Patel JD, Schenck MP, Pisters KM, Reckamp K, Riely GJ, Rohren E, Swanson SJ, Wood DE, Yang SC (2012) Malignant pleural mesothelioma. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 10 (1):26-41

31. Rice D, Rusch VW, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, Giroux D, Hasegawa S, Kernstine K, Waller D, Rami-Porta R (2011) Recommendations for Uniform Definitions of Surgical Techniques for Malignant Pleural Mesothelioma. A Consensus Report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. *Journal of thoracic oncology* 6:1304-1312

32. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, Flores R, Friedberg JS, Pisters K, Monberg M, Obasaju CK, Vogelzang NJ (2009) Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 27 (18):3007-3013.

33. de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, Roberts H, Tsao MS, Leigh N, Keshavjee S, Johnston MR (2009) Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 27 (9):1413-1418.

34. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, Klomp HM, Abdelrahman AM, Welch J, van Meerbeeck JP (2010) Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J* 36 (6):1362-1369.

35. Ceresoli GL, Locati LD, Ferreri AJ, Cozzarini C, Passoni P, Melloni G, Zannini P, Bolognesi A, Villa E (2001) Therapeutic outcome according to histologic subtype in 121 patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung cancer* 34 (2):279-287

36. Weder W, Opitz I, Stahel R (2009) Multimodality strategies in malignant pleural

mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 21 (2):172-176.

37. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, Deschamps C, Cassivi SD, Allen MS, Pairolo PC (2008) Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients. *Ann Thorac Surg* 85 (1):257-264; discussion 264.

38. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, Stahel RA (2004) Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 22 (17):3451-3457.

39. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, Venkatraman E, Vincent A, Heelan R, Akhurst T, Rusch VW (2006) Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol* 1 (4):289-295

40. Rusch VW (1993) Pleurectomy/decortication and adjuvant therapy for malignant mesothelioma. *Chest* 103 (4 Suppl):382S-384S

41. Gupta V, Mychalczak B, Krug L, Flores R, Bains M, Rusch VW, Rosenzweig KE (2005) Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 (4):1045-1052.

42. Habeck LL, Mendelsohn LG, Shih C, Taylor EC, Colman PD, Gossett LS, Leitner TA, Schultz RM, Andis SL, Moran RG (1995) Substrate specificity of mammalian folypolyglutamate synthetase for 5,10-dideazatetrahydrofolate analogs. *Mol Pharmacol* 48 (2):326-333

43. Zhao R, Babani S, Gao F, Liu L, Goldman ID (2000) 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 (9):3687-3695

44. Shih C, Chen VJ, Gossett LS, Gates SB, MacKellar WC, Habeck LL, Shackelford KA, Mendelsohn LG, Soose DJ, Patel VF, Andis SL, Bewley JR, Rayl EA, Moroson BA, Beardsley GP, Kohler W, Ratnam M, Schultz RM (1997) LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res* 57 (6):1116-1123

45. Zwellung LA, Kohn KW (1979) Mechanism of action of cis-dichlorodiammineplatinum(II). *Cancer Treat Rep* 63 (9-10):1439-1444

46. Byrne MJ, Nowak AK (2004) Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 15 (2):257-260

47. Trissel LA, Saenz CA, Ogundele AB, Ingram DS (2004) Physical compatibility of pemetrexed disodium with other drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 61 (21):2289-2293

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) 実施計画書

シスプラチン・ペメトレキセド併用による導入化学療法後に胸膜肺全摘除術を施行し、術後に片側全胸郭照射を追加する集学的治療の feasibility の検討

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
E-mail: t-nakano@hyo-med.ac.jp

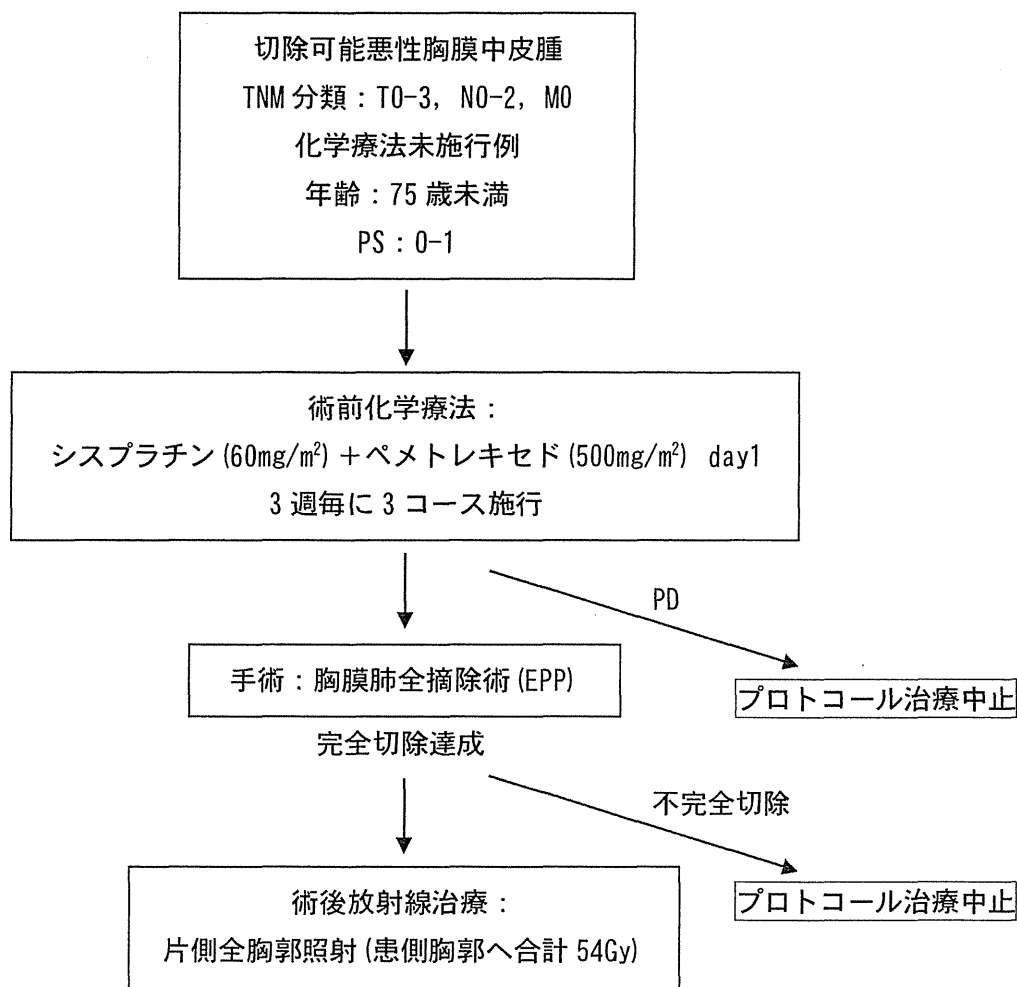
研究事務局: 長谷川 誠紀
兵庫医科大学 呼吸器外科
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
TEL: 0798-45-6885 / FAX: 0798-45-6897
E-mail: hasegawa@hyo-med.ac.jp

田中 文啓
産業医科大学 第二外科
E-mail: ftanaka@med.uoeh-u.ac.jp

計画書作成日: 第1版作成 2007年9月20日
第1版修正 2008年3月26日
第1版最終版 2008年4月2日
第1版改訂版 2009年3月3日

0. 試験実施計画書の概要

0.1 本試験のシエーマ



0.2 試験の種類

多施設共同非盲検単群の安全性確認試験 (feasibility study)

0.3 目的

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の妥当性、すなわち治療コンプライアンスと安全性、について検討する。

- ・ 主要エンドポイント：胸膜肺全摘除術 (EPP) による完全切除率，治療関連死亡率

-
- ・ 副次エンドポイント：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

0.4 予定登録数及び試験期間

予定登録数： 40 例

登録期間： 3 年間（ただし，予定登録数に達した時点で症例登録を中止する）

追跡期間： 最終登録例の登録から 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 病理学的に悪性胸膜中皮腫であることが確認されている
- ② 完全切除が可能と考えられる
- ③ TNM 分類が T0-3, 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 胸膜肺全摘除術後の予測残存一秒量 1L 以上
- ⑨ 主要臓器の機能が保持されている
- 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
- ⑪ 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	105
2. 試験の目的	109
3. 背景と根拠	110
4. 使用薬剤情報	114
4.1 治療薬	114
4.2 必須併用薬	114
5. 本試験で用いる基準・定義	115
5.1 病期分類基準	115
5.2 腫瘍縮小効果判定基準	115
5.3 有害事象判定基準	118
5.4 完全切除の定義	118
5.5 プロトコール治療完遂の定義	118
6. 患者選択基準	119
6.1 適格基準	119
6.2 除外基準	120
7. 施設登録および症例登録	121
7.1 施設登録の要件	121
7.2 登録の手順	121
7.3 登録に関する注意事項	122
8. プロトコール治療	123
8.1 術前導入化学療法	123
8.2 手術療法	133
8.3 放射線療法	134
8.4 併用治療および後治療	138
8.5 プロトコール治療の中止基準	139
9. 予期される有害事象	141
9.1 化学療法により予期される有害事象	141
9.2 手術により予期される有害事象	142
9.3 放射線治療により予期される有害事象	143
10. 検査・観察の項目とスケジュール	144
10.1 患者背景調査項目	144
10.2 術前導入化学療法に関する治療期間中の観察, 検査, 評価項目	146
10.3 手術に関する観察, 検査, 評価項目	147
10.4 術後放射線治療に関する観察, 検査, 評価項目	147

10.5	プロトコール治療と検査実施スケジュール	148
10.6	追跡期間中の観察, 評価項目	151
11.	データ収集	152
11.1	症例報告書の作成	152
11.2	症例報告の種類, 提出時期	152
11.3	症例報告書の回収方法	152
11.4	症例情報の入力方法	152
11.5	調査完了までの手順	153
12.	有害事象の報告	154
12.1	報告義務のある有害事象	154
12.2	新たな情報の提供にともなう安全性の確保	156
13.	エンドポイントの定義	157
13.1	治療のコンプライアンスと安全性の評価	157
13.2	治療の有効性の評価	158
14.	試験デザインおよび予定登録数	159
14.1	試験デザイン	159
14.2	試験デザインとエンドポイント設定の根拠	159
14.3	予定登録数	160
14.4	臨床的仮説および症例数設定の根拠	160
14.5	症例集積の見込み	160
15.	統計学的事項	162
15.1	解析対象となる被験者の選択	162
15.2	主たる解析	162
15.3	中間解析	163
15.4	解析項目と方法	165
15.5	解析結果の報告	166
16.	試験の倫理的実施	167
16.1	被験者のプライバシーの保護	167
16.2	施設倫理審査委員会 (IRB) の承認	167
16.3	インフォームドコンセント	167
16.4	試験実施計画書の改訂	168
17.	特記事項	169
17.1	腫瘍縮小効果に関する中央判定	169
17.2	病理診断の中央判定 (病理中央診断)	169
17.3	放射線治療の品質管理	169
17.4	施設訪問による病歴の直接閲覧	170

18. 参考文献 171

添付資料 1	参加予定施設および責任者一覧
添付資料 2	アリムタ添付文書
添付資料 3	悪性中皮腫国際 TNM 分類 (IMIG 分類)
添付資料 4	Performance Status (ECOG 分類)
添付資料 5 (1)	急送一次報告書
添付資料 5 (2)	急送二次報告書・通常報告書

1. 研究実施体制

1.1 研究主催

独立行政法人 科学技術振興機構 (Japan Science and Technology Agency)

文部科学省科学技術・学術政策局調査調整課科学技術振興調整費室

〒100-8959 東京都千代田区丸の内 2-5-1

TEL : 03-5253-4111 (代表), 03-6734-4017 (直通)

FAX : 03-6734-4176

1.2 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

1.3 研究事務局

長谷川誠紀 兵庫医科大学 呼吸器外科

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1

TEL : 0798-45-6885

FAX : 0798-45-6897

田中文啓 産業医科大学 第二外科

1.4 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

プロトコール作成実務担当者

田中文啓 産業医科大学 第二外科

プロトコール作成委員

岡田守人 広島大学 呼吸器外科

三村剛史	広島市立安佐市民病院 外科
副島俊典	兵庫県立がんセンター 放射線治療科
澤端章好	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座呼吸器外科学
福岡和也	兵庫医科大学 内科学呼吸器 RCU 科
上紺屋憲彦	兵庫医科大学 放射線科
富士原将之	兵庫医科大学 放射線科
澁谷景子	京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学
山本信之	静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科
原田英幸	静岡県立静岡がんセンター 放射線治療科
坪井正博	神奈川県立がんセンター 呼吸器科 (外科)
大江裕一郎	独立行政法人国立がん研究センター東病院 通院治療部
浅村尚生	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科
渡辺裕一	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 放射線診断部
角美奈子	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 放射線治療部

1.5 統計解析

統計解析責任者

山中竹春 国立病院機構九州がんセンター臨床研究部 腫瘍統計学研究室

1.6 データセンター

中皮腫臨床試験センター (兵庫医科大学内)

TEL : 0798-45-6088

FAX : 0798-45-6783

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

受付時間：月～金 9～18 時。祝祭日・年末年始 12/29-1/3・創立記念日 11/22 を除く

(データ管理：イーピーエス株式会社)

1.7 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
- ・ 放射線治療専門医, または放射線治療認定医, のいずれかが一名以上常勤している施設

-
- ・ 三次元治療計画に基づく術後放射線治療が施行可能な施設
- 2) 参加予定施設：別紙(添付資料1)に示す
 - 3) 試験責任医師一覧：別紙(添付資料1)に示す

1.8 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

福田治彦 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター 多施設臨床試験・
診療支援部

柴田大朗 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター 多施設臨床試験・
診療支援部

安光 勉 医療法人医誠会 医誠会病院 呼吸器センター 呼吸器外科

1.9 プロトコール審査委員会

プロトコール審査委員長

小林紘一 慶應義塾大学医学部 呼吸器外科

プロトコール審査委員

益田典幸 北里大学医学部 呼吸器内科

江口研二 帝京大学医学部 腫瘍内科

早川和重 北里大学医学部 放射線科学

平岡眞寛 京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学

1.10 施設外効果判定委員会

施設外効果判定委員長

河原正明 大手前病院 副院長

施設外効果判定委員

竹中雅彦 宝塚市立病院 呼吸器科

小林 厚 市立奈良病院 呼吸器科

西本優子 天理よろづ相談所病院 放射線科

中村孝人 星ヶ丘厚生年金病院 呼吸器科

1.11 病理診断評価委員会

登録全例に対し、病理中央診断をおこなう(17.2項)。また、悪性胸膜中皮腫の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の病理診断も実施する。

病理診断評価委員長

井内康輝 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学

実務担当

辻村 亨 兵庫医科大学 病理学講座分子病理部門

病理診断評価委員

石川雄一 癌研究会有明病院 病理部

大林千穂 兵庫県立がんセンター 病理診断科

河原邦光 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター 病理診断科

葛 幸治 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 臨床検査部

廣島健三 東京女子医科大学八千代医療センター 病理診断科

松野吉宏 北海道大学病院 病理部

1.12 放射線治療事務局

登録全例に対し、放射線治療規定の遵守に関する評価をおこなう(17.3項)。また、放射線治療に関する個別の質問も受け付けるが、問い合わせは下記の中皮腫臨床試験センターを通して一元的に行なうものとする。

責任者

副島俊典 兵庫県立がんセンター 放射線治療科

TEL: 078-929-1151

FAX: 078-929-2380

E-mail: soe@hp.pref.hyogo.jp

1.13 本研究に関する問い合わせ先

中皮腫臨床試験センター（兵庫医科大学内）

TEL: 0798-45-6088

FAX: 0798-45-6783

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

受付時間：月～金 9～18 時。祝祭日・年末年始 12/29-1/3・創立記念日 11/22 を除く

2. 試験の目的

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の実施可能性，すなわち治療コンプライアンスと安全性，について検討する。

主要エンドポイント：胸膜肺全摘除術 (EPP) による完全切除率，治療関連死亡率

副次エンドポイント：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

3. 背景と根拠

悪性胸膜中皮腫の予後は極めて不良であり、完全切除が可能であったとしても手術単独による治療は期待しがたい[1, 2]。切除可能例に対する手術方法としては、胸膜切除 (pleurectomy) と胸膜肺全摘除術 (extrapleural pneumonectomy, EPP) の比較試験で後者の方が予後良好であったことから EPP が標準術式とされているが、その全生存期間中央値は高々14 ヶ月に過ぎない[3]。現時点では切除可能悪性胸膜中皮腫に対する標準治療は存在しないものの、Performance status が良好かつ主要臓器機能に問題のない患者に対しては、EPP に、化学療法と放射線治療を組み合わせる治療を行なう bimodality または trimodality の集学的治療が治療の選択肢として適切だと認識が一般的である [1]。

悪性胸膜中皮腫切除可能例に対する、手術を含む集学的治療のうち、手術を先行させて術後に補助療法 (化学療法や放射線治療) を追加する方法は、比較的良好な成績をもたらすことが報告されている [4, 5]。このうち最も大規模な研究は、1999 年に Sugarbaker らによる EPP 後に補助療法として化学療法と放射線治療を追加した報告である。これはレトロスペクティブ研究ではあるが 183 例の切除可能例に対する検討で、これによると手術死亡の 7 例を除いた 176 例の全生存期間中央値は 19 ヶ月 (術後 2 および 5 年生存率はそれぞれ 38% および 15%) であった。一方、Rusch らが 2001 年に報告した第 II 試験では、EPP 後に 54Gy の放射線治療を追加し、IMIG 分類 I-II 期においては全生存期間中央値 33.8 ヶ月という良好な成績が得られた [5]。しかし、IMIG 分類 III-VI 期症例の全生存期間中央値は 10 ヶ月に過ぎなかったと報告されている [5]。Taverna らの 2000 年の報告では、EPP 後にシスプラチン (以下、CDDP) を含む化学療法と放射線治療を追加した治療法による全生存期間中央値は 13 ヶ月に過ぎず、全例が腫瘍死したとされている [6]。したがって、切除可能悪性胸膜中皮腫の治療成績向上のためには更なる治療法の進歩が不可欠であるが、近年では悪性胸膜中皮腫に対する新規抗癌剤としてゲムシタピン (以下、GEM) やペメトレキセド (以下、MTA) を用いた、手術前の導入化学療法 (induction chemotherapy) が多く試みられている。

1999 年に結果が報告された切除不能悪性胸膜中皮腫の第 II 相試験において、GEM と CDDP の併用療法は奏効率 47.6% という高い腫瘍縮小効果を達成し、全生存期間中央値は 41 週に達した [7]。これ以降、悪性胸膜中皮腫に対する標準的化学療法レジメンは、GEM と CDDP の併用であると認識され、実地臨床で広く使用されるにいたった [8]。そして、切除可能例に対する術前導入療法において GEM/CDDP 併用化学療法が取り入れられ、単施設における臨床試験がこれまでに実施されている。スイスのグループは、GEM/CDDP 併用化学療法後に EPP を行って術後に放射線治療を追加することにより (n=19)、全生存期間中央値は 23 ヶ月 (無再発生存期間中央値は 16.5 ヶ月) であったと報告している [9]。また米国のグループは、同じ trimodality レジメン (GEM/CDDP 併用の術前導入化学療法 + EPP + 術後放射線治療) により (n=21)、EPP を施行された症例の全生存期間中央値は 33.5 ヶ月、施行されなかった症例の全生存期間中央値は 9.7 ヶ月であると報告している [10]。一方、2003 年になって切除不能悪性胸膜中皮腫におけるはじめての大規模な第 III 相試験の結果

が公表された[11]。この試験では、456例の切除不能悪性胸膜中皮腫患者が CDDP 単剤投与群と MTA/CDDP 併用投与群にランダム割付され、全生存期間(中央値 9.3ヶ月 vs. 12.1ヶ月)・無増悪生存期間(中央値 3.9ヶ月 vs. 5.7ヶ月)および奏効率(16.7% vs. 41.3%)のいずれにおいても、MTA/CDDP 併用投与群が有意に優れていた。GEM/CDDP 併用療法と MTA/CDDP 併用療法の比較試験が行われたわけではないが、前者の第 II 相試験での奏効率が 9~48%であるのに対し、第 III 相試験で得られた MTA/CDDP 併用療法の奏効率が 41.3%であること、MTA/CDDP の方が毒性は少ないことなどから、現時点では MTA と CDDP の併用療法が実質的に標準化学療法レジメンと認識されている[12]。そこで、切除可能胸膜中皮腫症例においても、MTA/CDDP 併用療法を術前導入療法として用いることにより、より良好な治療成績が期待しうると考えられ、ここに本臨床試験を企画した。

本臨床試験においては、現在の切除不能胸膜中皮腫の標準治療と認識されている MTA と CDDP 併用療法を術前導入化学療法として用い、その後 EPP を行う。手術後には局所再発の低下を期待して、海外の第 II 相試験で「見なし標準」とされる放射線治療(患側の全胸腔照射)を加える。放射線照射方法に関しては、できるだけ周囲の正常組織に影響を及ぼすことなく標的部位のみに照射線量を集中しうる強度変調放射線治療(Intensity-modulated radiation therapy, IMRT)が注目されつつあるが、最近の米国の報告[13]によれば、悪性胸膜中皮腫に対する EPP 後に IMRT による放射線治療を行ったところ、致死的な肺臓炎が 13 例中 6 例に生じたと報告された。すなわち、より高度な放射線治療である IMRT を用いたこれらの報告から、EPP 後の放射線療法の施行に当たっては肺線量の十分な評価が必要であることが図らずも示唆され、肺線量については V20 (20Gy 以上照射される容積の全肺に占める割合)のみならず、平均線量や低線量域 V5 などの評価が必要であるとの結論にいたっている。また、患側全胸腔照射を行う場合、肝臓、腎臓などの線量評価も重要となる。そこで今回の試験においては、肺、肝、腎などの線量評価を行うために 3 次元治療計画を必須化することにした。なお、日本においては IMRT を行う施設数は絶対的に少なく、とくに胸膜中皮腫に対する適用実績はほとんど無いと考えられるため、本臨床試験では IMRT の使用は考慮しないことにした。

本臨床試験と同様の集学的治療、すなわち MTA/CDDP 併用の術前導入化学療法、手術(EPP)、そして術後の放射線治療(片側全胸郭照射)の trimodality に関する研究については、欧米で複数の第 II 相試験が開始されている。このうち既に症例集積が終了している米国の多施設共同第 II 相試験の中間報告が 2007 年度の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で発表された。それによれば、75 例の適格症例のうち、術前導入化学療法(奏効率 29%)後に EPP を施行・腫瘍切除できたのは 50 例(67%)であり、また術後に放射線治療に進むことができたのはわずか 42 例(56%)のみであった[14]。したがって、trimodality 全体の完遂率は 30-40%に落ち込むことが予想される。すなわち、切除可能胸膜中皮腫に対する MTA/CDDP 併用の術前導入化学療法+EPP+術後片側全胸郭照射による集学的治療のコンプライアンスや安全性は、欧米においても未だ確立していないものと考えてよい。そこで、本臨床試験はこのような事情を鑑み、この trimodality のコンプライアンスと安全性を

前向きに検討することを目的とする feasibility study として実施することとした。

また MTA/CDDP 併用化学療法における海外での標準用量は MTA が $500\text{mg}/\text{m}^2$ で CDDP が $75\text{mg}/\text{m}^2$ とされており、我が国の第 I 相試験 (H3E-JE-ME01) においても推奨用量はやはり $\text{MTA}500\text{mg}/\text{m}^2$ と $\text{CDDP}75\text{mg}/\text{m}^2$ と決められた [15]。しかしながら EPP という侵襲が極めて大きな手術前の導入療法としての MTA と CDDP の至適用量は明らかではなく、まして EPP 後に片側全胸郭照射を行うという trimodality においては術前導入化学療法の用量を慎重に決定する必要がある。海外での同様の trimodality に関する臨床試験では切除不能例での標準用量である $\text{MTA}500\text{mg}/\text{m}^2$ と $\text{CDDP}75\text{mg}/\text{m}^2$ が用いられているが、このうち北米の第 II 相試験では術前化学療法後に約 3 分の 1 の症例が増悪以外の理由で EPP に進めなかったと報告されており [14]、またイタリアで開始された第 II 相試験では死亡例が続いたために一時中断された (私信)。兵庫医科大学病院においても $\text{MTA}500\text{mg}/\text{m}^2$ と $\text{CDDP}75\text{mg}/\text{m}^2$ による併用化学療法後に EPP を行った 3 例中、1 例が術後 ARDS にて死亡し、1 例が術後気管支断端瘻の発生により再手術を要した [16]。このような trimodality におけるコンプライアンスや安全性に関する問題の一因は用いる化学療法の用量にも要因があると考えられ、本臨床試験においては術前化学療法における CDDP の用量を $75\text{mg}/\text{m}^2$ ではなく $60\text{mg}/\text{m}^2$ とすることとした。その根拠であるが、1) 本臨床試験は我が国初の trimodality に関する臨床試験であり、本臨床試験に先立って行ったアンケート調査においても術前 CDDP を含む化学療法後に EPP を施行した悪性胸膜中皮腫症例は日本国内全体でも 5 年間でわずか 38 例にしか過ぎず [17]、このような経験の少ない治療を本臨床試験で検証するに当たっては何よりも安全性を重視すべきであること、2) 悪性胸膜中皮腫に対する化学療法の key-drug は MTA であり、MTA の用量を減ずることは妥当でないため CDDP の用量を調節すべきであること、3) 国内第 I 相試験 (H3E-JE-ME01) においてはレベル 1 ($\text{MTA}500\text{mg}/\text{m}^2$ と $\text{CDDP}75\text{mg}/\text{m}^2$) での毒性のために一旦レベル-1 ($\text{MTA}500\text{mg}/\text{m}^2$ と $\text{CDDP}60\text{mg}/\text{m}^2$) まで落とした後に再度レベル 1 に戻って最終的にレベル 1 が推奨用量に決まったが、ここでレベル-1 でも治療効果がみられ (6 例全例が有効 [PR] で奏効率 100%、ちなみにレベル 1 では奏効率 28.6%)、 $\text{MTA}500\text{mg}/\text{m}^2$ と $\text{CDDP}60\text{mg}/\text{m}^2$ の組み合わせでも化学療法の効果が期待できること [15]、などである。実際に兵庫医科大学病院においても術前化学療法における CDDP の用量を $\text{CDDP}60\text{mg}/\text{m}^2$ (MTA は $500\text{mg}/\text{m}^2$) にしたところ、現在までに連続した 5 例で EPP 術後に重篤な合併症を認めず多くの症例で術後の片側全胸郭照射に進むことができた (または予定中) [16]。

上述したように、術後の放射線治療が、少数のレトロスペクティブな検討 [4] や単アームの第 II 相試験 [5] に基づいて、欧米の臨床試験で見なし標準とされている現状から、本臨床試験でも採用している。しかしながら、術後放射線治療の有効性はランダム化比較試験で確認されているわけではなく、まして我が国では術後放射線治療に関する報告は皆無といってよい。そこで本臨床試験では、まず、術前ペメトレキセドとシスプラチン導入化学療法後に EPP による腫瘍切除がどの程度施行しうるかを検証することを第一義的な目的とした。EPP による完全切除率を主要エンドポイントとし、術後の放射線治療を含む全プロトコール治療完遂率は副次エンドポイントとした。

また、本集学的治療の安全性を検証するために、全プロトコール治療に関する治療関連死亡率を主要エンドポイント、有害事象発生率を副次エンドポイントとして設定した。さらに治療効果の検討を目的として、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)を副次エンドポイントとした。

本試験は、切除可能悪性胸膜中皮腫を対象とした本邦で初めての臨床試験であり、集学的治療が適切とは考えられながら何らのまとまったデータもない本邦の現状を鑑みて、その意義は大きいと考えられる。本試験の結果、切除可能悪性胸膜中皮腫に対する術前導入化学療法後のEPPを含む集学的治療のfeasibilityが確認(あるいはfeasibleと考えられる対象症例が同定)されれば、同じレジメンあるいは術後放射線後の維持化学療法の追加、あるいは術後放射線部分を化学療法に置き換えたレジメンなどを検討する第II相試験を計画する予定である。本試験の試験デザインおよび臨床的仮説に関する詳細は、「14. 試験デザインおよび予定登録数」を参照のこと。

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（ペメトレキセドは添付資料 2）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 [18] [19]，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 [20]。

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 [21]。

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