

## 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 3]) 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 [22] にしたがって腫瘍縮小に関する総合効果 (Overall Response) 判定を行なう。
- ・ 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 5-1 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。

表 5-1 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

### 5.2.2.2 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効果判定の評価をおこなう。これらに、新病変出現の有無を組み合わせ、表 5-1 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と比較して標的病変の最長径の和(ベースライン長径和を含む)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 v3.0 (CTCAE v3.0) の日本語版 (有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 [[http://www.jcog.jp/SHIRYOU/CTCAEver\\_3/CTCAEv3J\\_070308.pdf](http://www.jcog.jp/SHIRYOU/CTCAEver_3/CTCAEv3J_070308.pdf)]) を用いる。

### 5.4 完全切除の定義

本試験では術前化学療法後に手術を行ない、手術で完全切除が達成された場合に術後の放射線治療 (片側全胸郭照射) を行なう。手術は 8.2.2 項に規定した胸膜肺全摘除術 (EPP) を施行するが、“手術完遂” と “完全切除” を以下のように定義する。

#### 5.4.1 “手術完遂” の定義

手術 (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。

#### 5.4.2 “完全切除” の定義

手術 (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、“完全切除” と定義する。なお、完全切除の判定に病理学的な腫瘍遺残の有無は考慮しない。

### 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、術前導入化学療法以降を指す。

プロトコール治療の完遂は、ア) 化学療法の完遂 イ) 手術 (EPP) による完全切除 ウ) 放射線療法の完遂のすべてを、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) 完全切除： 最終化学療法施行日から 42 日以内 に手術 (EPP) が実施され、かつ完全切除を達成できた場合

ウ) 放射線療法の完遂： 放射線治療の開始日から 63 日以内 に 54Gy を照射できた場合

## 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. 11 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 登録時点で完全切除と判断される (完全切除の定義は 5. 4 項)
- ③ TNM 分類が T0-3, N0-2, M0 (添付資料 3)
- 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 4)
- ⑧ 胸膜肺全摘除術後の予測残存一秒量 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/mm<sup>3</sup> 以上
  - ・ 血小板数 : 10 万/mm<sup>3</sup> 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 SpO<sub>2</sub> (または動脈血酸素飽和度 SaO<sub>2</sub>) : 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

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<sup>註)</sup>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

<sup>註)</sup> 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
- ・ 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
- ・ 8.3 項に規定する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

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。本臨床試験参加予定施設および責任者は添付資料 1 に記載の通りとする。

### 7.2 登録の手順

- 1) 症例登録に先立ち, 中皮腫臨床試験センターに「施設登録票」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。中皮腫臨床試験センターで, 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, 「施設登録完了通知」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, 「悪性中皮腫患者登録票」に必要事項をすべて記入の上, 中皮腫臨床試験センターへ 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。中皮腫臨床試験センターで適格性が確認された後, 登録番号を明記した「症例登録通知」が FAX 及び E-mail にて発行される。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】

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

### 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 悪性中皮腫患者登録票の記載内容に不備がある場合は、中皮腫臨床試験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 中皮腫臨床試験センターで適格性を確認後、登録番号が記載された「症例登録通知」が FAX 及び E-mail にて発行される。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中皮腫臨床試験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 の投与ができない場合は、中止基準（「8.5 項 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。

##### 8.1.1.1 葉酸の投与方法

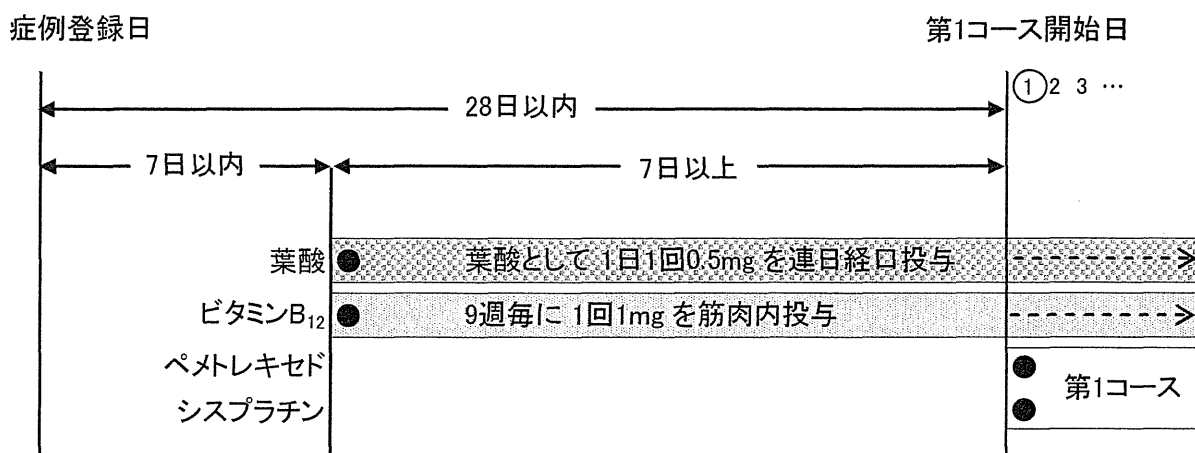
ペメトレキセド初回投与の 7 日以上前から葉酸として 1 日 1 回 0.5mg を連日経口投与する。なお、ペメトレキセドの投与を中止又は終了する場合には、ペメトレキセド最終投与日から 22 日目まで可能な限り葉酸を投与する。註) 国内臨床試験においては、葉酸として総合ビタミン剤「パンピタン™末」(1 日 1 回 1g) が使用された。

##### 8.1.1.2 ビタミン B12 の投与方法

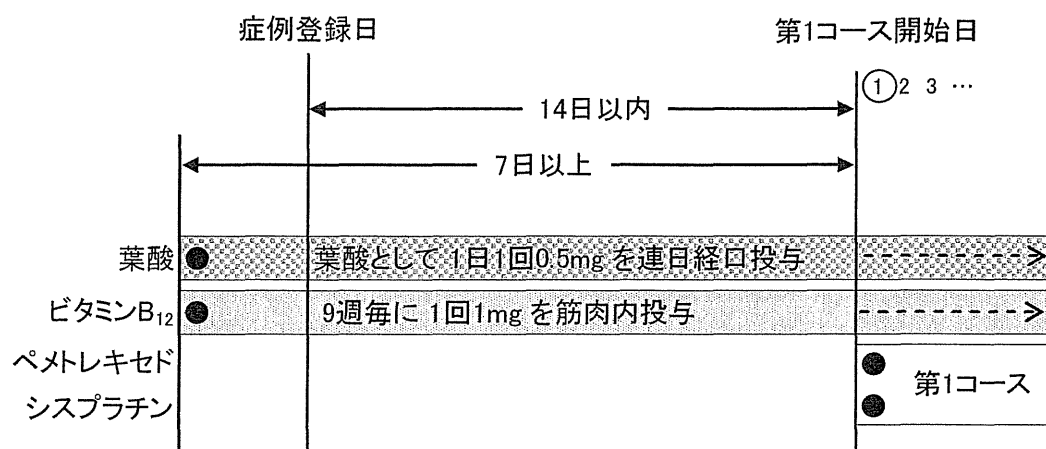
ペメトレキセド初回投与の 7 日以上前に、ビタミン B12 として 1 回 1mg を筋肉内投与する。その後、ペメトレキセド投与期間中及び投与中止後 22 日目まで 9 週ごと (3 コースごと) に 1 回投与する。註) 国内臨床試験においては、ビタミン B12 として「フレスミン™S 注射液」が使用された。

【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】

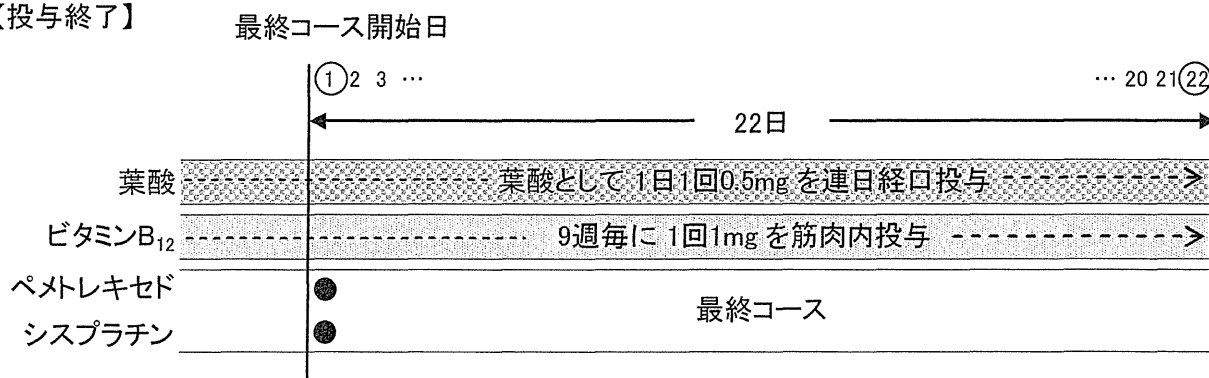


図 8-1 必須併用薬の投与

## 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 <sup>3</sup> 以上 血小板数：10万/mm <sup>3</sup> 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B12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、パンビタン1g(葉酸として0.5mg)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B12が投与されていること。

### 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（「8.5 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（「8.5 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（「8.5 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（「8.5 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。

$$\text{シスプラチン投与量 (mg/body)} = 60\text{mg/m}^2 \times \text{体表面積 (m}^2\text{)}$$

#### 【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、クローリ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。

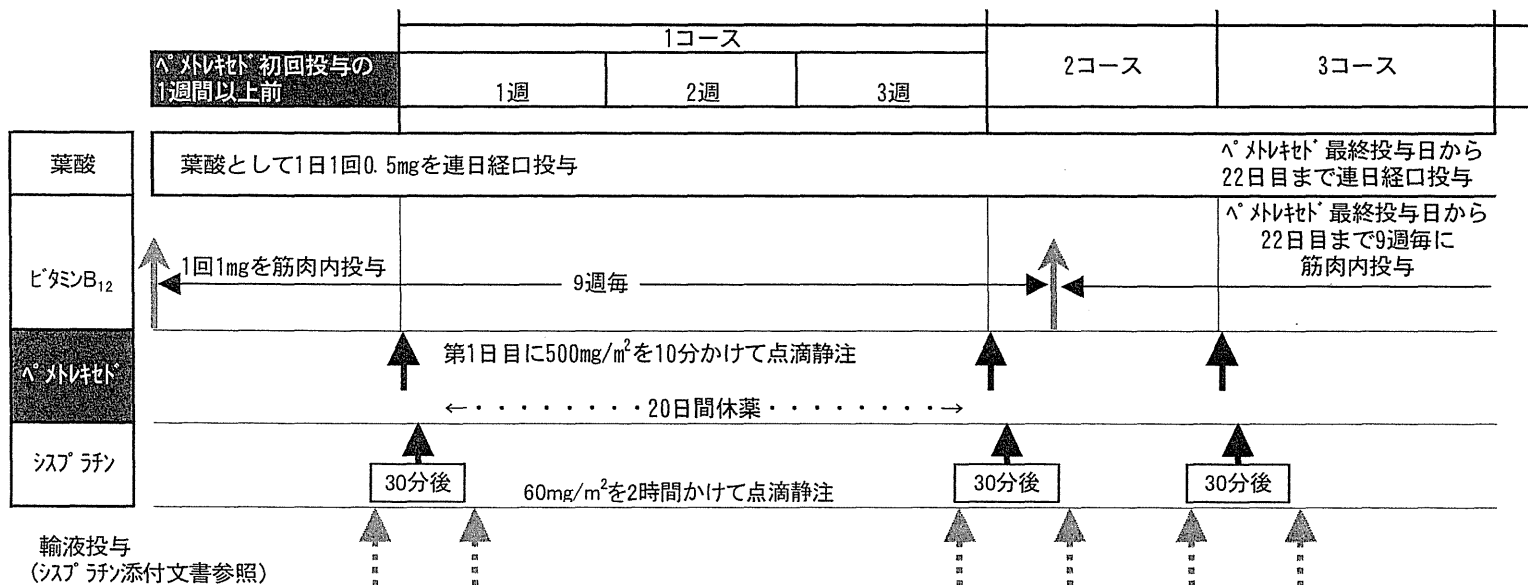


図 8-1-3-3a ペトレキド及びシスプラチンの投与スケジュール

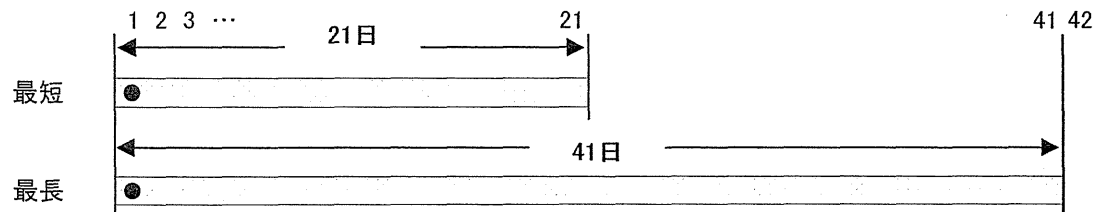


図 8-1-3-3b 1コースの許容日数

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 (100mL)	20分	必要に応じて制吐剤*やステロイド*を投与する。
ペメトレキセド (500mg/m <sup>2</sup> ) + 生理食塩液 (100mL)	10分	
輸液 (100mL~200mL)	30分	ペメトレキセ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 (60mg/m <sup>2</sup> ) + 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セドで配合変化が報告されている [23]

\*\*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（「8.5 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 <sup>3</sup> 以上 血小板数：7.5万/mm <sup>3</sup> 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、バンピタン1g(葉酸として0.5mg)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（「8.5 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 <sup>2</sup> → 375mg/m <sup>2</sup>	シスプラチン 60mg/m <sup>2</sup> → 45mg/m <sup>2</sup>
白血球数 1,000/mm <sup>3</sup> 未満	前回の用量の 75%	前回の用量の 75%
血小板数 25,000/mm <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 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にを認める。

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/mm<sup>3</sup> を越えた時点で中止する。

- － 好中球 < 500/mm<sup>3</sup>, 又は白血球数 < 1,000/mm<sup>3</sup>
- － 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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（ロイコポリン®）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/m<sup>2</sup> を，2 回目以降 50mg/m<sup>2</sup> 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（「8.5 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 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 <sup>3</sup> 以上 血小板数：7.5 万/mm <sup>3</sup> 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) 後の予測残存一秒量が 1L 以上
心電図	重篤な異常がないこと

## 8.2.2 手術術式

- ・ 胸膜肺全摘除術 (EPP) を施行する。この際、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穿刺部位あるいは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・肺ブロックと en bloc に摘出する。なお、術後放射線療法を考慮し、横隔膜再建は術側が左右のいずれであってもできるだけ確実に行うよう薦められる。
- ・ 縦隔リンパ節については郭清を行なうことが望ましい。少なくとも術前CTで腫大 (短径 1cm 以上) を認めた患側のリンパ節についてはこれを切除して病理学的に転移の有無を確認すること。
- ・ “手術完遂” と “完全切除” の定義については、5.4 項で定めた通りとする。

## 8.3 放射線療法

手術 (EPP) 施行日を起算日として、84 日 (12 週) 以内に放射線治療を開始する。84 日以内に施行できなかった場合は、中止基準 (「8.5 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。

### 8.3.1 放射線治療施行基準

放射線治療開始前 14 日以内に表 8-3-1 に規定した開始基準を満たしていることを確認の上で放射線治療を開始すること。

表 8-3-1 放射線治療開始基準

項目	基準
PS	0-1
体温	38 度未満
骨髄機能	ヘモグロビン量 : 8.0g/dL 以上 好中球数 : 2,000/mm <sup>3</sup> 以上 血小板数 : 7.5 万/mm <sup>3</sup> 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 3.5 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
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)