

.切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法

- 1) 切除可能悪性胸膜中皮腫に対し、胸膜切除/肺剥皮術 (P/D) を企図して完全切除を行う集学的治療に関する遂行可能性確認試験

実施計画書 (P/D試験)

- 2) **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術（EPP）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遂行可能性確認試験**

実施計画書（EPP試験）

厚生労働科学研究（がん臨床研究）

**切除可能悪性胸膜中皮腫に対し、
胸膜切除／肺剥皮術を企図して完全切除を行う
集学的治療に関する遂行可能性確認試験
(feasibility study)
実施計画書**

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完全切除を行う集学的治療の 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

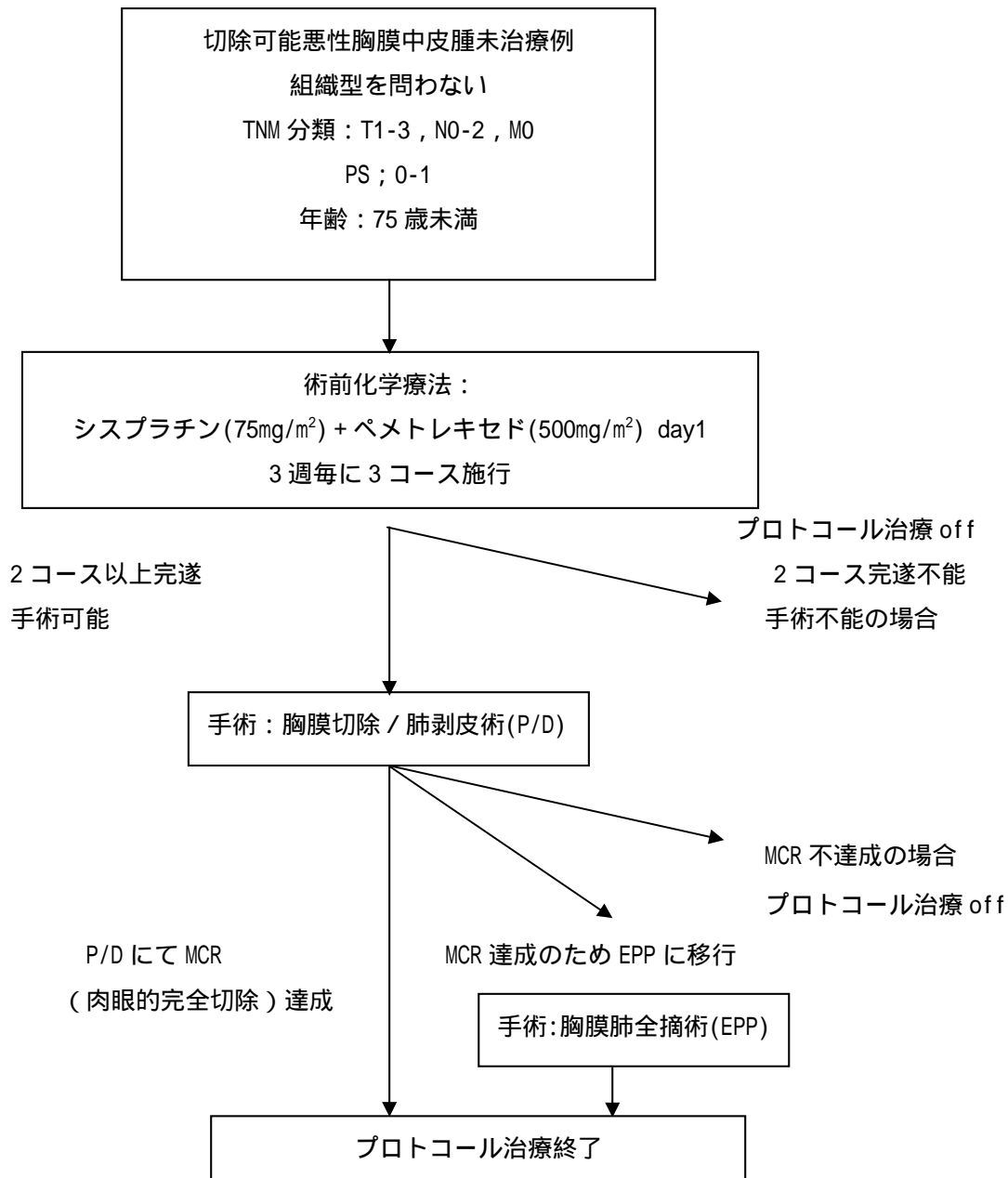
研究事務局： 長谷川 誠紀
兵庫医科大学 呼吸器外科
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
TEL: 0798-45-6885 / FAX: 0798-45-6897
E-mail: hasegawa@hyo-med.ac.jp

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: 0798-45-6596 / FAX: 0798-45-6597
E-mail: kfukuoka@hyo-med.ac.jp

計画書作成日： 第 1 版作成 2012 年 4 月 19 日
第 1.1 版 2012 年 11 月 5 日
第 1.2 版 2013 年 2 月 27 日

0. 試験実施計画書の概要

0.1 本試験のシェーマ



0.2 試験の種類

多施設共同非盲検単群の遂行可能性確認試験 (feasibility study)

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

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

P/DでMCRが可能と考えられる

TNM分類がT1-3, N0-2, M0

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)

悪性胸膜中皮腫に対して治療を受けたことがない

登録時の年齢が満20歳以上75歳未満

ECOG Performance Status(PS)が0または1

主要臓器の機能が保持されている

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

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	25
1.1 研究代表者	25
1.2 研究事務局	25
1.3 プロトコール作成委員会	25
1.4 統計解析	25
1.5 データセンター	26
1.6 試験参加施設及び試験責任医師	26
1.7 効果安全性評価委員会	26
1.8 病理診断評価委員会	26
1.9 本研究に関する問い合わせ先	27
2. 試験の目的	28
3. 背景と根拠	29
4. 使用薬剤情報	34
4.1 治療薬	34
4.2 必須併用薬	34
5. 本試験で用いる基準・定義	35
5.1 病期分類基準	35
5.2 腫瘍縮小効果判定基準	35
5.3 有害事象判定基準	38
5.4 MCR の定義	38
5.5 プロトコール治療およびその完遂の定義	39
6. 患者選択基準	40
6.1 適格基準	40
6.2 除外基準	41
7. 施設登録および症例登録	42
7.1 施設登録の要件	42
7.2 登録の手順	42
7.3 登録に関する注意事項	43
8. プロトコール治療	44
8.1 術前導入化学療法	44
8.2 手術療法	54
8.3 併用治療および後治療	56
8.4 プロトコール治療の中止基準	56
9. 予期される有害事象	58

9.1	化学療法により予期される有害事象	58
9.2	手術により予期される有害事象	59
10.	検査・観察の項目とスケジュール	61
10.1	患者背景調査項目	61
10.2	術前導入化学療法に関する観察，検査，評価項目	62
10.3	手術に関する観察，検査，評価項目	64
10.4	プロトコール治療と検査実施スケジュール	65
10.5	追跡期間中の観察，評価項目	68
11.	データ収集	69
11.1	症例報告書の作成	69
11.2	症例報告書の種類，提出期限	69
11.3	症例報告書の回収方法	69
11.4	症例報告書の記載	69
12.	有害事象の報告	71
12.1	重篤な有害事象の定義	71
12.2	予期されない有害事象の定義	71
12.3	報告義務のある有害事象	72
12.4	新たな情報の提供にともなう安全性の確保	73
13.	エンドポイントの定義	74
13.1	治療のコンプライアンスと安全性の評価	74
13.2	治療の有効性の評価	75
14.	試験デザインおよび予定登録数	76
14.1	試験デザイン	76
14.2	予定登録数	76
14.3	臨床的仮説および症例数設定の根拠	76
14.4	症例集積の見込み	77
15.	統計学的事項	78
15.1	解析対象となる被験者の選択	78
15.2	主たる解析	78
15.3	解析項目と方法	79
15.4	解析結果の報告	81
16.	試験の倫理的実施	82
16.1	被験者のプライバシーの保護	82
16.2	施設倫理審査委員会(IRB)の承認	82
16.3	インフォームドコンセント	82
16.4	試験実施計画書の改訂	83

16.5	患者の健康被害に対する責任および補償.....	84
17.	モニタリング	85
17.1	モニタリング.....	85
17.2	モニタリングの報告.....	85
18.	特記事項	86
18.1	病理診断の中央判定（病理中央診断）.....	86
18.2	施設訪問による病歴の直接閲覧.....	87
19.	本臨床試験の費用負担について	88
19.1	試験運営費用.....	88
19.2	プロトコール治療に必要な費用.....	88
20.	利益相反	89

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 横浜市立大学付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

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](mailto: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](mailto:kfukuoka@hyo-med.ac.jp)

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](mailto: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 trimodalitytherapy 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。純粹に理論上からは、腫瘍が胸腔内に限局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惧がある。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・肺瘻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

5.2.2.2 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

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

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)

TNM 分類が T1-3, N0-2, M0 (添付資料 1)

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)

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)。

登録時の年齢が満 20 歳以上 75 歳未満

ECOG Performance Status(PS)が 0 または 1 (PS の定義は添付資料 2)

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。

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

チニン・クリアランスが 60mL/min 以上

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

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

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

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

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

コントロール困難な高血圧や糖尿病を有する患者

活動性全身性感染症を有する患者

活動性の重複がん^{註)}を有する患者

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

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

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

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

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

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

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を含めないこととする。

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](mailto: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

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。

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。

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。

「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。

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。

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

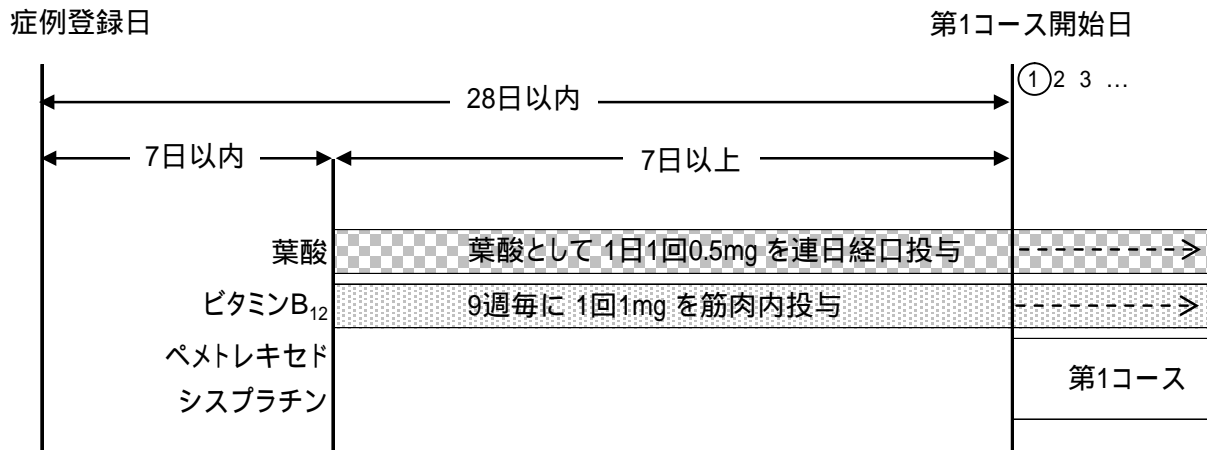
ペメトレキセド初回投与の 7 日以上前から葉酸として 1 日 1 回 0.5mg を連日経口投与する。なお、ペメトレキセドの投与を中止又は終了する場合には、ペメトレキセド最終投与日から 22 日目まで可能な限り葉酸を投与する。註) 国内臨床試験においては、葉酸として総合ビタミン剤「パンビタン™末」(1 日 1 回 1g) が使用された。

8.1.1.2 ビタミン B₁₂ の投与方法

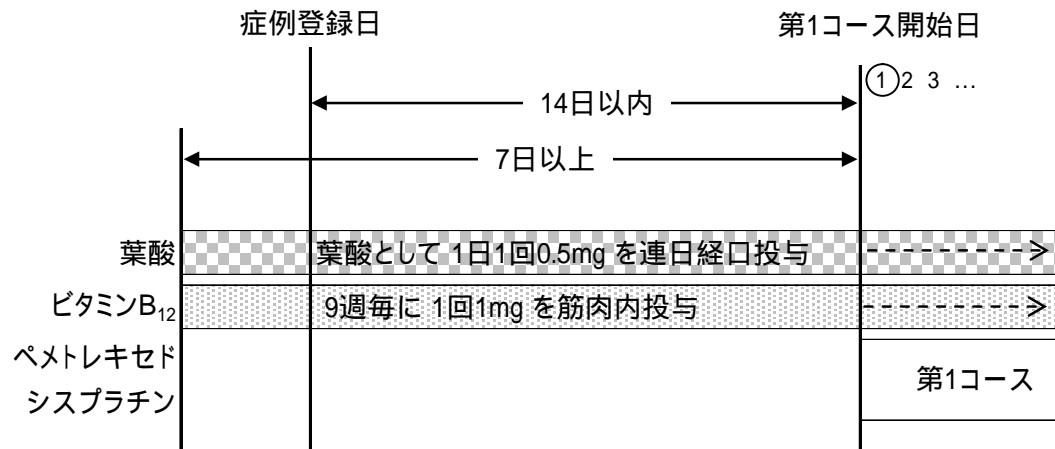
ペメトレキセド初回投与の 7 日以上前に、ビタミン B₁₂ として 1 回 1mg を筋肉内投与する。その後、ペメトレキセド投与期間中及び投与中止後 22 日目まで 9 週ごと (3 コースごと) に 1 回投与する。註) 国内臨床試験においては、ビタミン B₁₂ として「フレスミン™S 注射液」が使用された。

【投与開始】

必須併用薬投与開始前に症例登録された場合



必須併用薬投与後に症例登録された場合



【投与終了】

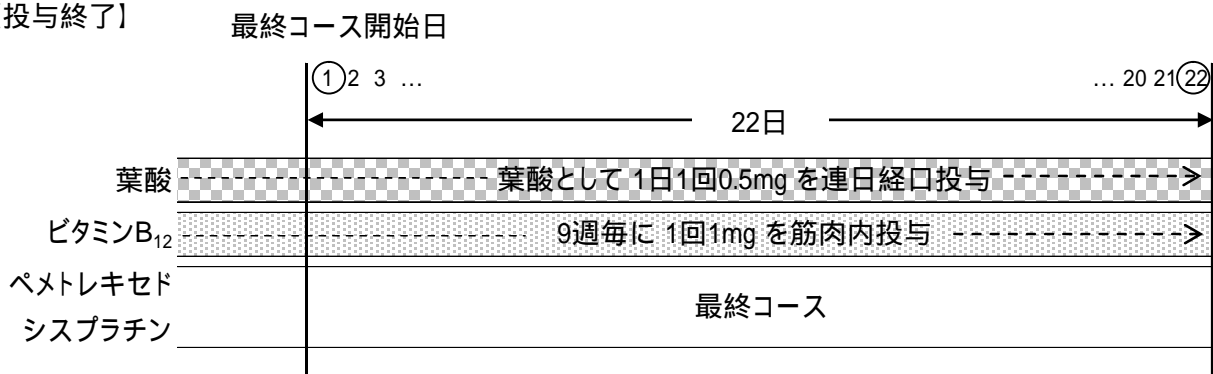


図 8-1 必須併用薬の投与

8.1.2 第1コースの開始

8.1.2.1 ベースライン評価

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。

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、ベースライン長径和)も合わせて記録する。

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。

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。

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 $\pm 10\%$ 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。

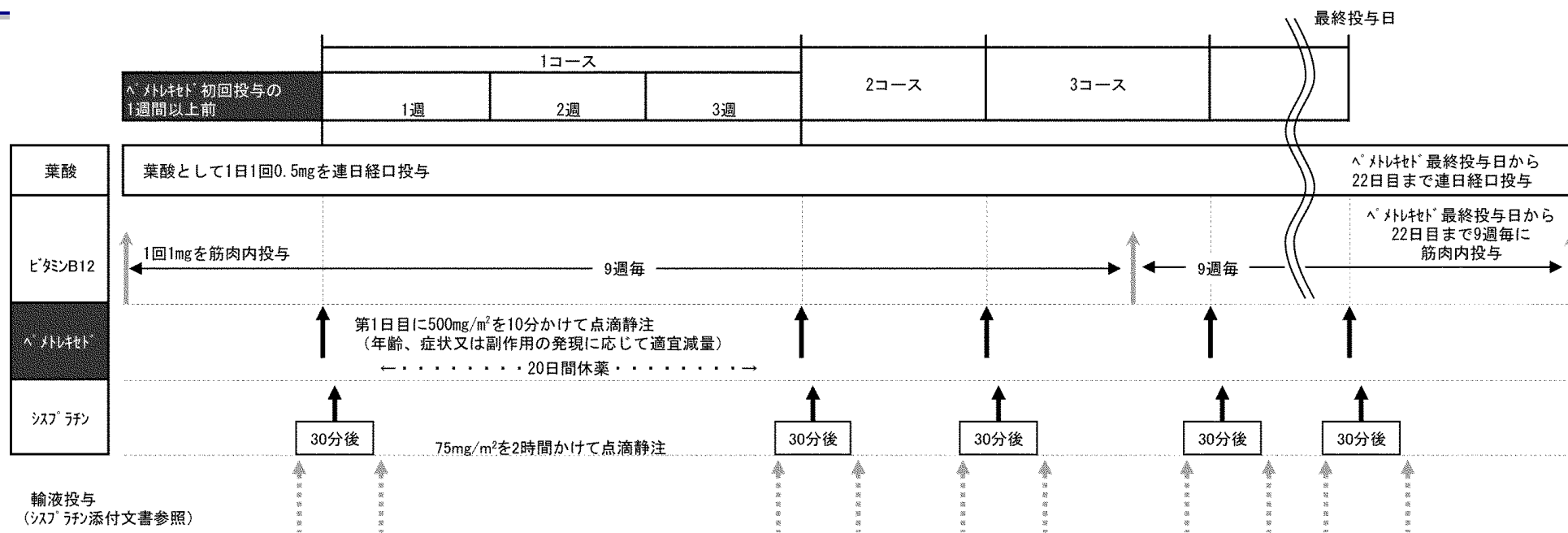


図 8-1-3-3a ペメトレキセド及びシスプラチンの投与スケジュール

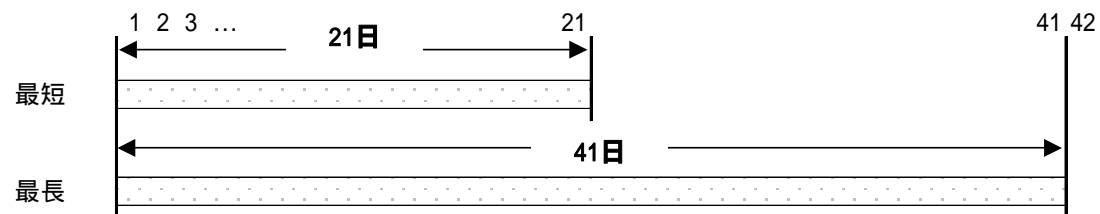


図 8-1-3-3b 1コースの許容日数

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。
ペメトレキセド [*] (500mg/m ²) + 生理食塩液(100mL)	10分	
輸液(100mL~200 mL)	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 (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。

^{*}オンドан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[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		シスプラチン	
	500mg/m ²	375mg/m ²	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

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。

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

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。

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)

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

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

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
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)

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. 気管支断端癰
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%）、肺癰遷延(7日以上)（4%）であった。

10. 検査・観察の項目とスケジュール

10.1 患者背景調査項目

10.1.1 患者背景

以下の項目について調査する（表 10-1-1）。

表 10-1-1 患者背景観察項目（治療開始前）

項目	詳細
患者情報	同意取得日，生年月日，性別，妊娠の有無
悪性胸膜中皮腫病歴	診断確定 診断方法（針生検，胸腔鏡（局麻下または全麻下），その他） TNM 分類（IMIG 分類） 臨床病期 組織亜型（上皮型，肉腫型，二相型，その他） PS 喫煙歴の有無（有の場合；喫煙期間，喫煙本数）
アスベスト曝露歴	職業性曝露の有無（有の場合；職業，年数） 環境性曝露の有無（有の場合；その内容）
既往歴	既往歴の有無（有の場合；疾患名）
薬剤過敏症	薬剤過敏症の有無（有の場合；薬剤名）
合併症；治療開始前の疾患および症状名	疾患/症状の有無（有の場合；疾患/症状名）

10.1.2 病期分類（治療開始前）

病期分類は登録前 28 日以内に実施する。なお，可能であれば測定可能病変の画像データは術前導入化学療法（ペメトレキセドおよびシスプラチン投与）開始前 14 日以内のものが望ましい。必要な項目は以下の通りである。

胸部 X 線

胸部 CT（原則造影とする）

腹部 CT（原則造影とする）

頭部 CT 又は MRI（原則造影とする）

骨シンチグラフィ（異常集積を認めた部位については骨単純 X 線，MRI などで確認することが望ましい）

註¹) FDG-PET が撮影されている場合は、骨転移の評価を FDG-PET で行っても構わない。

註²) FDG-PET にて転移と判断する場合（骨転移に限らず）は、他の画像診断にて確認することが望ましい。

10.1.3 自他覚症状，Performance Status (PS)，身長，体重，バイタルサイン

PS を含む自他覚症状，体重およびバイタルサイン（体温・血圧・脈拍）の調査を登録前 14 日以内に実施する。

自他覚症状の項目としては，PS，悪心，嘔吐，食欲不振，倦怠感，下痢，便秘，発熱，発熱性好中球減少症，感染症および寄生虫症，呼吸困難，静脈炎，丘疹膿疱性皮疹，口腔粘膜炎，肺臓炎，アレルギー反応，脱毛症，神経障害などが挙げられる。

10.1.4 臨床検査

以下の項目について登録前 14 日以内に検査する（表 10-1-4）。

表 10-1-4 検査項目（治療開始前）

項目	詳細
血液学的検査	ヘモグロビン量，白血球数，好中球数（ANC：桿状核球数 + 分葉核球数），血小板数
血液生化学検査	AST (GOT)，ALT (GPT)，血清アルブミン，総ビリルビン，血清クレアチニン
腎機能検査	予測クレアチニン・クリアランス（Cockcroft and Gault の式）又は 24 時間クレアチニン・クリアランス
胸部単純 X 線	間質性肺炎像の有無
酸素飽和度	経皮酸素飽和度 SpO ₂
呼吸機能検査	FVC，FEV1
心機能検査	心電図

10.2 術前導入化学療法に関する観察，検査，評価項目

10.2.1 治療開始前の検査

以下の項目について，治療薬投与前日または当日投与前に検査する（表 10-2-1）。

表 10-2-1 術前導入化学療法施行前に必要な検査

項目	詳細
一般検査	PS, 自覚症状, 体温, 血圧, 脈拍
血液学的検査	ヘモグロビン量, 好中球数 (ANC: 桿状核球数 + 分葉核球数), 血小板数
血液生化学検査	AST (GOT), ALT (GPT), 総ビリルビン, 血清クレアチニン
呼吸機能検査	FVC, FEV1
酸素飽和度	経皮酸素飽和度 SpO ₂

10.2.2 治療期間中の毒性評価と効果判定のための画像検査

胸部単純 X 線は 2 週に 1 回以上撮影する。測定可能病変の評価の目的で、最終化学療法施行日から 2-6 週(但し手術を行った症例においては、手術施行前とする)に胸部単純 X 線とともに胸部 CT 検査を行う。なお、測定可能病変を有しない症例においても、測定不能病変の増悪や新病変出現の有無の検討のために、最終化学療法施行日から 2-6 週(但し手術を行った症例においては、手術施行前とする)に胸部単純 X 線とともに胸部 CT 検査を行う。

- 腫瘍進行(PD)を示唆する兆候が出現した際は、随時、CT、MRI、骨シンチグラフィー、FDG-PET などの検査を行う。
- 骨シンチグラフィー、FDG-PET に関しては、治療前の評価を行った検査と同一のものに統一して効果判定を行い、経過中に骨シンチグラフィーから FDG-PET、FDG-PET から骨シンチグラフィーなどと検査法を変更してはならない。

10.2.3 治療期間中の検査

以下の項目について 2 週間に 1 回以上検査する(表 10-2-3)。なお、次コース投与開始日の前日または当日投与前は必須とする。骨髄抑制時には、血液学的検査を週 2 回以上検査することが望ましい。特に、Grade 4 の好中球減少が認められた場合には、その持続期間が確認できるように実施する。

表 10-2-3 術前導入化学療法施行中に必要な検査

項目	詳細
一般検査	PS, 自覚症状, 体温, 血圧, 脈拍
血液学的検査	ヘモグロビン量, 白血球数, 好中球数 (ANC: 桿状核球数 + 分葉核球数), リンパ球数, 血小板数
血液生化学検査	AST (GOT), ALT (GPT), Al-P, LDH, 総蛋白, 血清アルブミン, 総ビリルビン, BUN, Na, K, Cl, 血清クレアチニン
酸素飽和度	経皮酸素飽和度 SpO ₂

心電図に関しては，必要時に検査する。

10.3 手術に関する観察，検査，評価項目

10.3.1 手術前検査

PS 及び自覚症状については手術施行前日または当日施行前に検査する。その他の項目については手術施行前 14 日以内に検査する。

表 10-3-1 手術施行前に必要な検査

項目	詳細
一般検査	PS，自覚症状，身長・体重，体温・血圧・脈拍
血液学的検査	ヘモグロビン量，白血球数，好中球数（ANC：桿状核球数 + 分葉核球数），リンパ球数，血小板数
血液生化学検査	AST（GOT），ALT（GPT），血清アルブミン，総ビリルビン，血清クレアチニン
胸部単純 X 線	間質性肺炎像の有無
酸素飽和度	経皮酸素飽和度 SpO ₂
呼吸機能検査	FVC，FEV1，換気血流シンチグラフィ
心機能検査	心電図

10.3.2 治療後の検査

手術終了後12週間を経過観察期間とし，下記の検査を月1回施行すること。

表10-3-2 手術終了後の経過観察期間に必要な検査

項目	詳細
一般検査	自覚症状，体温
血液学的検査	ヘモグロビン量，白血球数，好中球数（ANC：桿状核球数 + 分葉核球数），リンパ球数，血小板数
血液生化学検査	AST（GOT），ALT（GPT），血清アルブミン，総ビリルビン，血清クレアチニン
胸部単純 X 線	間質性肺炎像の有無
酸素飽和度	経皮酸素飽和度 SpO ₂

術後 3 ヶ月（術後 10 週以降 12 週以内）では，FVC，FEV1，換気血流シンチグラフィも行う。

10.4 プロトコール治療と検査実施スケジュール

本試験のプロトコール治療と検査実施スケジュールを以下の表 10-4a , 表 10-4b に示す。

表 10-4a 同意取得日から導入化学療法まで

	同意取得日	症例登録前		症例登録	導入化学療法				
		登録前 28日 以内	登録前 14日 以内		治療薬投与前日 または 当日投与前	投与中			投与後 最終化学療法 施行日から 2~6週
						治療薬 投与前 ^{a)}	8日目	15日目	
患者背景									
葉酸 ^{c)}					d)				
ビタミン B ₁₂ ^{e)}									
バイタルサイン					2週間に1回以上 ^{f)}				
身長									
体重									
自覚症状					2週間に1回以上 ^{f)}				
血液学的検査					2週間に1回以上 ^{f)}				
血液生化学検査					2週間に1回以上 ^{f)}				
クレアチニン・クリアランス ^{g)}									
SpO ₂					2週間に1回以上 ^{f)}				
FVC, FEV1									
換気血流シンチグラフィ									
心電図					必要時				
胸部単純X線					() ^{h)}	2週間に1回以上 ^{f)}			
胸部CT									
腹部CT									i)
頭部CTまたはMRI									i)
骨シンチグラフィ ⁱ⁾									i)
ペメトレキセド									
シスプラチン									
手術									

- a) ペメトレキセドおよびシスプラチンの第1コース投与開始は症例登録日から28日目までに実施する。
b) 第2コース以降の延長の場合は前コース投与前日から42日目までとする。
c) 治療薬の最終コース投与前日の22日目まで可能な限り投与を継続する。
d) 総合ビタミン剤1gが第1コース治療薬投与前日の7日前からその前日までの7日間において、1日1回5日以上服薬されていること。
e) ペメトレキセド投与前日の7日以上前に1回1mgのビタミンB12製剤が投与されていること。最初に投与をした日から約9週ごとに1回1mgを投与する。
f) 骨髄抑制時には週2回以上検査することが望ましい。 g) 予測クレアチニン・クリアランス値または24時間クレアチニン・クリアランス値を測定する。
h) 投与前日または当日投与前に測定してもよい。 i) FDG-PETで代用可 j) 必要に応じて施行

表 10-4b 手術から生存期間調査まで

	手術		手術終了後			追跡調査
	手術前	手術 ^{k)}	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	
	手術施行前 14日以内		術後 2週以降4週以内	術後 6週以降8週以内	術後 10週以降12週以内	
患者背景						
葉酸 ^{e)}						
ビタミン B ₁₂ ^{e)}						
バイタルサイン						
身長						
体重						
自覚症状						
血液学的検査						
血液生化学検査						
クレアチニン・クリアランス ^{g)}						
SpO ₂						
FVC, FEV1						(6, 12, 24, 36ヶ月)
換気血流シンチグラフィ						
心電図						
胸部単純X線						
胸部CT						
腹部CT						
頭部CTまたはMRI						
骨シンチグラフィ ⁱ⁾						
ペメトレキセド						
シスプラチン						
手術						

j) 必要に応じて施行

k) 化学療法剤投与最終日から42日(6週)以内に実施する。

10.5 追跡期間中の観察，評価項目

追跡期間は，全適格患者のプロトコール治療終了又は中止後3年間とする。患者が死亡した場合は，その時点をもって追跡を終了とする。原病の増悪が認められプロトコール治療を中止した症例も，それ以外の理由（有害事象や患者希望）によりプロトコール治療を中止した症例も，追跡の対象となる。追跡調査は，全適格患者プロトコール治療終了又は中止後，1年ごとに全症例一斉に実施する。

- 観察項目

後治療の有無(内容,治療開始日),生存の有無,死亡した場合は死亡日(または最終生存確認日),死因を確認する。術後6, 12, 24, 36ヶ月に呼吸機能検査(FVC,FEV1)を行う。

11. データ収集

11.1 症例報告書の作成

試験責任医師又は試験分担医師および試験協力者は、症例ごとの観察・検査が終了後、速やかに症例に関する記録をデータセンターへ提供する。

11.2 症例報告書の種類，提出期限

- 1) 登録時
悪性胸膜中皮腫患者登録票
- 2) 登録後 14 日以内
治療前報告用紙
- 3) プロトコール治療終了後 8 週以内
腫瘍縮小効果記録用紙
術前化学療法記録用紙
プロトコール治療終了/中止報告用紙
- 4) プロトコール治療終了後 14 週以内
手術記録用紙
- 5) 用紙が施設に到着後 2 週以内
追跡調査用紙

11.3 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収は、原則として郵送によるものとする。

11.4 症例報告書の記載

- 1) 試験責任医師又は試験分担医師等は、症例報告書を作成し、所定の欄に署名の上、データセンターに提出する。また、その写しを保管する。
- 2) 試験責任医師は、提出する症例報告書が正確かつ完全で読みやすく、提出時期が適切であり、患者の識別に登録番号を用いていることを保証する。
- 3) 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料と何らかの矛盾がある場合には、試験責任医師又は試験分担医師等はその理由を説明する記録を作成してデータセンターに提出し、その写しを保管する。
- 4) 試験責任医師又は試験分担医師等は、症例報告書を変更又は修正する場合に、二重線で該当

箇所を抹消の上，日付の記入及び署名を行う。重大な変更又は修正については説明を記す。

- 5) データセンターは，提出された症例報告書の内容を確認し，不備又は疑問点等があった場合は，再調査を依頼する。
- 6) データセンターは，提出された症例報告書をもとにデータ入力を行う。

12. 有害事象の報告

- ・ 12.3 項に規定される「報告義務のある有害事象」が生じた場合は、施設の試験責任医師は規定の期間内にデータセンターに報告する。
- ・ なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告、臨床研究に関する倫理指針に基づく重篤な有害事象の各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する報告については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設の試験責任医師の責任において適切に行うこと。

12.1 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、プロトコール治療を受けた際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下のものをいう。

死に至るもの

生命を脅かすもの

治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの

永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの

先天異常・先天性欠損を来すもの

その他の医学的に重要な状態を判断される事象または反応

12.2 予期されない有害事象の定義

有害反応のうち、その性質や重症度が当該治療に関して既に公表された信頼できる資料や試験実施計画書の記載にないものをいう。いずれも最新の情報でなければならない。

資料とは以下の2つを指す。

添付文書

抗がん剤の併用療法、手術、ならびにこれらを組み合わせた集学的治療法では、信頼できる

公表された論文報告

その判断の根拠となる資料や試験実施計画書が改訂されるまで、もしくはデータセンターより文書（E-mailを含む）で当該臨床試験の研究者へ通知されるまでは、同様の有害反応は予期されないものとみなす。

既に知られている有害反応でも、その特殊性や重症度に関して重要な情報が加わるような事象は予期されないものとみなす。例えば、添付文書に記載されている以上により特殊な事象、より重症な事象は予期されないものと考えられる。

12.3 報告義務のある有害事象

12.3.1 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる：

プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内の全ての死亡

プロトコール治療との因果関係は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる(ここで“30日”とは、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)

予期されない Grade 4 の非血液毒性

Grade 4 の非血液毒性のうち、「9. 予期される有害事象」に記載されていないものがこれに該当する。

12.3.2 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる

最終プロトコール治療日から 31 日以降に生じた、プロトコール治療との因果関係が否定できない死亡

治療に関連した死亡の疑いがあるもののみ。明らかな原病死は該当しない。

予期される Grade 4 の非血液毒性

Grade 4 の非血液毒性のうち、「9. 予期される有害事象」に記載されているものがこれに該当する。予期されていても Grade 4 以上の非血液毒性は通常報告の対象となることに注意。

予期されない Grade 2 または 3 有害事象

Grade 2 または 3 の有害事象のうち、「9. 予期される有害事象」に記載されていないものがこれに該当する。

永続的なまたは顕著な障害

再生不良性貧血，骨髄異形成症候群，二次がん等

その他の重篤な医学的事象

12.3.1 項の ~ ，12.3.2 項の ~ のいずれにも該当しないが，研究グループ全体で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

12.3.3 施設の試験責任医師の報告義務と報告手順

12.3.3.1 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合，担当医は直ちに医療機関の長に報告するとともに速やかに施設の試験責任医師に伝える。試験責任医師に連絡が取れない場合は，担当医は以下の試験責任医師の責務を代行しなければならない。

一次報告

施設の試験責任医師は対象となる有害事象発生を知ってから 72 時間以内に、「急送一次報告書」(添付資料 3(1)) に所定事項を記入し、データセンターへ FAX 送付を行う。

二次報告

さらに施設の試験責任医師は有害事象発生を知ってから 7 日以内に、「急送二次報告書」(添付資料 3(2)) とともに、より詳しい情報を記述した症例報告の詳細(A4 版書式自由)をデータセンターへ FAX 送付または郵送すること。

12.3.3.2 通常報告

施設の試験責任医師は、所定事項を記入した「通常報告書」(添付資料 3(2)) とともに、より詳しい情報を記述した症例報告の詳細(A4 版自由形式)を、有害事象発生を知ってから 7 日以内に、データセンターへ FAX 送付または郵送すること。

12.3.4 研究代表者/効果安全性評価委員会の責務

- ・ 施設の試験責任医師から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。
- ・ 研究代表者は、「12.3 報告義務のある有害事象」に該当する急送報告(二次報告)または通常報告の FAX を受領した後、7 日以内に効果安全性評価委員会(委員長宛て)に文書(FAX・郵送・電子メールのいずれか)で報告する。その際、施設から FAX・郵送された報告書および研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)を含めた上で、委員会に審議を依頼する。
- ・ 効果安全性評価委員会は、報告内容を審議し、登録継続の可否やプロトコル改定の要否を含む今後の対応について研究代表者宛てに文書で勧告する。

12.4 新たな情報の提供にともなう安全性の確保

本プロトコル治療に関連する安全性に関する新たな情報を得た場合、研究代表者は速やかに各施設の試験責任医師に報告する。同意説明文書の改訂が必要な場合には、試験責任医師は速やかに改訂し、施設の倫理審査委員会(または IRB)の承認を得ることとする。また、試験中の被験者がいる場合には、その内容を試験責任医師が判断し、緊急対応として、内容を説明の上で本試験に継続して参加するか否かについて、被験者の意思を確認し、その記録を症例報告書に残す。また、その後同意説明文書が改訂され、試験継続が行われた症例については、文書により再同意を得ることとする。

13. エンドポイントの定義

本試験を以下のエンドポイントにより評価する。主要エンドポイント(primary endpoint)は手術(術式を問わない)による MCR 達成率とし、副次エンドポイントは 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 および FEV1 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)とする。

13.1 治療のコンプライアンスと安全性の評価

13.1.1 手術による MCR 達成率

5.5 項で定める規定の期間内に、ア)化学療法の完遂、イ)手術(術式を問わない)による MCR 達成、の 2 つを達成した症例の割合。MCR の判断は手術を施行した外科医による肉眼的所見に基づくものとし、病理組織学的な腫瘍遺残の有無は考慮しない(5.4 項)。

13.1.2 P/D 実施率

登録患者数に対する、8.2.2 で定義する P/D が 5.5 項で定める規定の期間内に施行された患者数の比率。MCR 達成の有無は問わない。

13.1.3 P/D による MCR 達成率

5.5 項で定める規定の期間内に、ア)化学療法の完遂、イ)P/D による MCR 達成、の 2 つを達成した症例の割合。MCR の判断は手術を施行した外科医による肉眼的所見に基づくものとし、病理組織学的な腫瘍遺残の有無は考慮しない(5.4 項)。

13.1.4 治療関連死亡率

治療関連死亡した患者の割合。治療関連死亡とは、プロトコルに規定した集学的治療全体を通してのプロトコル治療中および治療終了後(または中止後)84 日(12 週)以内に生じた死亡のうち、「CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 解説と指針 v1.0」における治療との因果関係の評価(下記)の中で“明確に関連あり(definite)”,“恐らく関連あり(probable)”,あるいは“関連あるかもしれない(possible)”のいずれかに該当するもの、と定義する。

死亡と治療との因果関係の評価：

- 明確に関連あり(definite) ,恐らく関連あり(probable) ,関連あるかもしれない(possible) ,ありそうにない(unlikely) ,関係ない(not related) ,評価不能

13.1.5 有害事象発生率

プロトコル治療中および治療終了後(または中止後) , 84 日(12 週)以内に有害事象が生じた患者

の割合

13.2 治療の有効性の評価

13.2.1 全生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。死亡が確認されずに生存した症例では最終生存確認日を持って打ち切りとする。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日をもって打ち切りとする。

13.2.2 奏効率（術前導入化学療法）

測定可能病変を有する症例を対象とし、術前導入化学療法による腫瘍縮小効果判定の総合効果がCR又はPRであった症例数の割合。腫瘍縮小効果判定は、Modified RECIST criteria [20]の規準（5.2 腫瘍縮小効果判定基準）に従い、術前導入化学療法の施行前と終了後の2時点の画像評価により実施する。

- ・ 最終化学療法施行日から2-6週に標的病変および非標的病変の評価を行う(但し、手術を行った症例においては、手術施行前に行なわれなければならない)。
- ・ 効果の確定（confirmation）は実施しない。
- ・ 化学療法施行後の画像評価ができなかった症例については、明らかな腫瘍増大により画像評価ができなかった場合はPD、それ以外の理由で画像評価ができなかった場合はNE、と判定する(表5-1)。
- ・ ポート部病変は標的病変としない。

13.2.3 術後3ヶ月の肺機能

術前（10.3.1で規定された期間）に測定された肺活量（FVC）および1秒量（FEV1）に対する術後3ヶ月（10.3.2で規定された期間）のそれらの測定値の比率。

14. 試験デザインおよび予定登録数

試験デザイン，予定症例数とその根拠は以下のとおりである。

14.1 試験デザイン

多施設共同非盲検単群の遂行可能性確認試験（feasibility study）

14.2 予定登録数

予定登録数は 24 例，登録期間は 2 年，追跡期間は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 年間とする。

14.3 臨床的仮説および症例数設定の根拠

P/D や EPP を含む集学的治療法に関するいくつかの成績が存在しているものの，依然として，P/D の内容や術式に関するコンセンサスも十分とはいえず P/D の適応や EPP との使い分けについて定説がない状況である。さらには，本試験で検討することになる P/D への術前化学療法を追加することのメリットに関する過去の成績も存在しない状況にある（「3. 背景と根拠」参照）。このような状況下では，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 P/D を企図して MCR を行う集学的治療法（以下，本プロトコール治療）の feasibility を評価するにあたり，主要エンドポイントである本プロトコール治療の MCR 達成率がどれほどであるかが臨床上の大きな関心となる。したがって，本試験では，仮説検定に基づく被験者数設計ではなく，精度に基づく被験者数設計を行うこととする。

これまで報告された術前導入化学療法の臨床試験で CDDP/MTA による主要なものは，2007 年米国臨床腫瘍学会で発表された米国[32]および欧州[34]での第 II 相試験（術前 CDDP/MTA 療法 + EPP + 術後片側全胸郭照射）の 2 つである。これらの試験では EPP による MCR はそれぞれ 70%（77 例中 54 例），67%（58 例中 39 例）であった。また，同じく 2007 年米国臨床腫瘍学会で発表されたトロントの 2 施設におけるレトロスペクティブな検討（CDDP ベースの術前導入用化学療法[約半数が CDDP/MTA] + EPP + 術後片側全胸郭照射）では，EPP による MCR は 68%（60 例中 41 例）であった[33]。これらの値を参考にすると，本プロトコール治療による MCR 達成率は 70%程度と期待される。

したがって，本プロトコール治療によって期待される MCR 達成率を 70%として，このときの正規近似に基づく 95%信頼区間の上限・下限が $\pm 20\%$ に収まるような被験者数で試験を行うことが考えられる。このときの必要な被験者数は 21 例となる。登録後不適格例や本プロトコール治療が全く実施されなかった中止例なども考慮して，予定登録被験者数は 24 例とした。

14.4 症例集積の見込み

前回試験（JMRC 01 試験）においては，登録開始後 31 ヶ月（うち 4 ヶ月は中間解析および有害事象出現により登録中断）で 42 例の集積が達成された。本試験の対象症例は前回試験とほぼ同一である。しかし，前回試験で検証した EPP と比較して，P/D は我が国での普及がさらに遅れているため，参加予定施設からの登録のペースは前回試験の半分程度と予想される。したがって 24 例の予定登録数に対する登録期間を 2 年と設定する。

15. 統計学的事項

本試験では、主要エンドポイントを評価するための主たる解析(15.2 項)のほか、全生存期間の評価のための最終解析(15.4 項)、の 2 通りの解析を実施する。

15.1 解析対象となる被験者の選択

解析対象集団については以下を基本方針とする：

有効性の解析対象集団

プロトコル治療の少なくとも一部が実施された登録症例の集団とする。ただし、登録後に不適格であると判明した症例は有効性の解析対象から除く。これを「最大の解析対象集団 (Full Analysis Set; FAS)」と定義する。登録後の「不適格例」の決定に際しては、主たる解析および最終解析の実施時には、研究事務局・研究代表者・データセンター(統計解析責任者を含む)による協議をおこなって不適格例を決定した後、研究グループによる承認を得るものとする。

安全性の解析対象集団

プロトコル治療の少なくとも一部が実施された登録症例の集団とする。ただし、登録後に不適格であると判明した症例も、プロトコル治療の少なくとも一部が施行されていれば解析対象に含める。

15.2 主たる解析

本試験の主たる解析は、本プロトコル治療の MCR 達成率とその 95%信頼区間を推定することである。したがって、FAS 症例を分母、5.5 項で定める規定の期間内に、A) 化学療法の完遂、I) 手術(術式を問わない)による MCR 達成、の 2 つを達成した症例数を分子とする割合を計算し、さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。この 95%信頼区間の下限が MCR 達成率の閾値と考えられる 50%を超えれば、本プロトコル治療は feasible であると判断され、95%信頼区間の上限が MCR 達成率の 50%を下回れば、本プロトコル治療は feasible でないと判断される。その他の場合は本プロトコル治療の feasibility の判断については保留されることになる。主たる解析を 21 例でおこなった場合、MCR 達成率の推定値及び正確な信頼区間は下表の通りである。21 例のうち MCR 達成例数が 5 例以下であれば、95%信頼区間の上限が 50%を下回っているので feasible でないと判断され、16 例以上であれば 95%信頼区間の下限が 50%を上回っているので feasible であると判断される。

MCR 達成率と 95%信頼区間の下限・上限 (FAS 集団の被験者数が 21 例の場合)

MCR 達成例数	推定値	95%信頼区間	
		下限	上限
0	0.000	0.000	0.161
1	0.048	0.001	0.238
2	0.095	0.012	0.304
3	0.143	0.030	0.363
4	0.190	0.054	0.419
5	0.238	0.082	0.472
6	0.286	0.113	0.522
7	0.333	0.146	0.570
8	0.381	0.181	0.616
9	0.429	0.218	0.660
10	0.476	0.257	0.702
11	0.524	0.298	0.743
12	0.571	0.340	0.782
13	0.619	0.384	0.819
14	0.667	0.430	0.854
15	0.714	0.478	0.887
16	0.762	0.528	0.918
17	0.810	0.581	0.946
18	0.857	0.637	0.970
19	0.905	0.696	0.988
20	0.952	0.762	0.999
21	1.000	0.839	1.000

15.3 解析項目と方法

15.3.1 被験者特性

登録症例数，治療開始症例数，登録後不適格判明症例数，安全性解析対象集団症例数，FAS 集団症例数を算出する。治療を開始しなかった症例および登録後不適格が判明した症例については理由別に集計する。

15.3.2 患者背景情報

患者背景情報について記述統計量を算出する。

15.3.3 主要エンドポイント（主たる解析）

手術による MCR 達成率に関しては 15.2 項で記載した通りとする。

15.3.4 副次エンドポイント

以下で規定した解析以外にも、必要に応じて探索的な解析を行う。

－ P/D 実施率

主たる解析時に解析をおこなう。FAS 症例を分母，8.2.2 で定義する P/D が 5.5 項で定める規定の期間内に施行された症例数を分子とする割合を計算し，さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。

－ P/D による MCR 達成率

主たる解析時に解析をおこなう。FAS 症例を分母，5.5 項で定める規定の期間内に，ア)化学療法の完遂，イ)P/D による MCR 達成，の 2 つを達成した症例数を分子とする割合を計算し，さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。

－ 奏効率（術前導入化学療法）

主たる解析時に解析をおこなう。FAS 症例を分母，導入化学療法による腫瘍縮小効果判定の総合効果が CR または PR であった症例数を分子とする割合を計算し，さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。ただし，測定不能病変のみを有する症例が登録された場合，これらを分母から除いた奏効率も別途算出する。

－ 治療関連死亡率

主たる解析時に解析をおこなう。安全性解析対象集団と FAS 症例の各々を分母，導入化学療法による腫瘍縮小効果判定の総合効果が CR または PR であった症例数を分子とする割合を計算し，さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。

－ 有害事象発生率

主たる解析時に解析をおこなう。安全性解析対象集団に対し，化学療法中・術中・術後別に，全有害事象の集計をおこなう。種類別・グレード別に発現率を計算し，さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。

– 全生存期間

最終解析時に解析をおこなう。FAS 症例を対象とし、Kaplan-Meier 法により全生存曲線を推定する。登録日を起算日とした場合の3年全生存率と全生存期間中央値を算出する。3年全生存率の信頼区間はGreenwoodの公式を用いて計算する。

15.4 解析結果の報告

解析結果の報告は解析レポートとして統計解析責任者を中心にまとめられる。解析レポートにはつぎの2通りがある。

主解析レポート：全登録例のプロトコール治療終了(または中止)後から84日(12週)を経過した時点で作成される。主解析レポートには、全生存期間以外のエンドポイントに関する解析がまとめられる。

最終解析レポート：本試験の追跡期間終了後、一斉の転帰調査を行いデータが確定された後に、全生存曲線を含むすべてのエンドポイントに関する解析がまとめられる。

16. 試験の倫理的実施

実施に際しては、ヘルシンキ宣言及び厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」の倫理的原則を遵守する。

16.1 被験者のプライバシーの保護

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われ、患者名など、第三者が患者を識別できる情報がデータベースに登録されることはない。

16.2 施設倫理審査委員会(IRB)の承認

本試験の参加に際しては本試験実施計画書及び患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会(またはIRB)で承認されなければならない。データセンターへ倫理審査委員会(またはIRB)の承認を示す文書をFAXすること。

16.3 インフォームドコンセント

16.3.1 同意の取得

担当医は、被験者(患者)の登録の前に、施設の倫理審査委員会(またはIRB)の承認を得た同意・説明文書を用いて下記の1)～14)に関する十分な説明を行う。また、被験者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。

被験者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、被験者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得し、被験者本人の自署による署名を得ること。担当医は、署名された同意・説明文書の写しを被験者に速やかに手渡す。同意文書の原本は各医療機関で適切に保管する。

16.3.2 同意説明文書による被験者への説明事項

- 1) 病名と病状
- 2) 本試験が臨床試験であること
- 3) 本試験の根拠、意義、必要性、目的
- 4) 試験の方法・治療の内容
 - ・ 薬品名、投与方法、投与量、治療周期、試験全体の期間など
- 5) 期待される利益および予期される有害事象
- 6) 費用負担と補償

-
- ・ 治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること，健康被害が生じた場合の補償は，一般診療での対処に準ずることなど，一般診療と同様であること
- 7) 代替治療法の有無およびその内容
 - 8) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
 - 9) 病歴の直接閲覧について
 - ・ データの精度管理のため施設外の医療関係者が，病院長の許可を得て閲覧する可能性があること
 - 10) 同意拒否と同意撤回
 - ・ 試験参加に先立っての同意拒否が自由であること
 - ・ 一旦同意した後の同意の撤回も自由であり，それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
 - 11) 人権保護
 - ・ 氏名や個人情報は守秘されること
 - 12) 結果の公表
 - ・ 研究結果については，個人識別情報とリンクしない形で公表されること
 - 13) データの二次利用
 - ・ 個人識別情報とリンクしない形でデータを研究目的で二次利用する可能性があること
 - 14) 質問の自由
 - ・ 担当医の連絡先を文書で知らせ，試験や治療内容について自由に質問できること

16.3.3 同意説明文書の作成と改訂

各参加施設の試験責任医師は，研究代表者から提供された同意説明文書・同意書の案を参考にし，同意説明文書・同意書を作成する。また，改訂の必要が生じた場合は，試験責任医師は，研究代表者と協議し改訂版を作成する。

16.4 試験実施計画書の改訂

研究代表者は，試験の事務的事項（例：電話番号の変更等）以外の試験実施計画書に改訂の必要性を認めた場合，変更の妥当性及び試験の評価への影響について，必要に応じて効果安全性評価委員会と協議した上で改訂を行う。研究代表者は，協議の内容，改訂の有無及びその理由などを文書にて記録し，保管する。研究代表者は，試験実施計画書の改訂した内容を速やかに参加施設の試験責任医師に連絡し，各施設で定められた手続きを行う。なお，試験実施体制，添付資料，別紙に関する変更は，試験実施計画書の改訂には該当しないこととする。

16.5 患者の健康被害に対する責任および補償

施設代表医師あるいは試験担当医師，実施施設は，本試験の実施に起因して患者に何らかの健康被害が発生した場合は，通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際，医療費の自己負担分については，患者の負担とする。また，見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

17. モニタリング

実施に際しては、ヘルシンキ宣言及び厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」の倫理的原則を遵守する。

17.1 モニタリング

研究事務局は、データセンターの協力のもと、試験の進捗状況を把握し、回収された症例報告書を閲覧することで、各施設のプロトコール遵守状況を把握する。また、データセンターは、試験が安全に、かつプロトコールに遵守して実施されているかを確認する目的で、原則として年1回定期モニタリングを実施する。モニタリングはデータセンターに収集される症例登録状況および症例報告書の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

17.2 モニタリングの報告

本試験の進捗状況、登録適格性、安全性、不具合等は、定期モニタリングレポートとして施設代表医師に配布する。

18. 特記事項

18.1 病理診断の中央判定（病理中央診断）

(1) 病理中央診断の目的

本試験の対象症例は、登録施設の病理医により病理学的に悪性胸膜中皮腫として個別診断されているが、本試験から得られる成果をより確かなものにするために、病理中央診断を実施する。

(2) 病理中央診断の手順

- ・ 病理中央診断は、病理診断評価委員会(1.8項)により、全ての登録症例に対して行われる。病理中央診断に際して、病理診断評価委員会は登録施設の担当医師に当該症例の病理標本や医療情報の提供を求める。また、必要に応じて、病理診断評価委員会は登録施設の担当医師に未染標本、或いはパラフィンブロックの提供を依頼し、病理標本を作製して病理中央診断を行う。提供された病理標本は、病理中央診断が終了した後、速やかに送付元の登録施設へ返送される。ただし、病理標本スライドをスキャンしデジタルデータ化したバーチャルスライドは、全登録症例の追跡期間終了時点まで、病理診断評価委員会にて保管する。
- ・ 登録施設において病理学的に中皮腫の個別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は、病理診断評価委員会は病理中央診断を実施する。この病理中央診断の実施後に登録された症例については、症例登録後の病理中央診断は省略される。

(3) 病理標本の提供

- ・ 治療前生検標本および手術摘出標本のうち、施設病理医が悪性胸膜中皮腫診断に適切と判断する部位のHE染色および免疫染色プレパラートを提出する。治療前生検が登録施設以外で施行された場合は、手術摘出標本のみの提出でも可とする。
- ・ 施設病理医による病理診断レポートのコピーを併せて提出することが望ましい。
- ・ プレパラートおよび病理診断レポートの個人情報情報は抹消し、症例登録時にデータセンターから発行される登録番号のみを記入する。
- ・ 診断上必要と判断された場合、未染標本、或いはパラフィンブロックの提供を要求することがある。この場合も、登録症例の個人情報情報は抹消し、症例登録時にデータセンターから発行される登録番号のみを記入する。
- ・ 標本は、破損対策などに十分留意した上で、宅配便にて配送を依頼する。送付に要する経費は研究事務局が負担する。

-
- 病理標本送付先：
研究事務局
兵庫医科大学 呼吸器外科
長谷川誠紀
〒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](mailto:hasegawa@hyo-med.ac.jp)

18.2 施設訪問による病歴の直接閲覧

全参加施設の施設訪問監査は予定していないが、患者登録終了後に、研究代表者もしくは効果・安全性評価委員会が必要と認めた場合には、一部以上の施設に対して効果・安全性評価委員会が指名する担当者による施設訪問を行い、病歴の直接閲覧を含むデータの品質保証を行う。

19. 本臨床試験の費用負担について

19.1 試験運営費用

本試験は、厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業（研究課題名：切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立に関する研究）の運営資金によって運営され、特定の団体、もしくは企業からの資金援助を受けていない。

19.2 プロトコール治療に必要な費用

本試験は、通常健康保険の範囲内で行われ、試験期間中の観察・検査・治療には、患者の健康保険が適応される。

20. 利益相反

本試験に関わる研究者の利益相反は以下のように管理する。

- 1) 施設代表医師あるいは試験担当医師等参加施設での診療において、本試験に関わる者の利益相反については、参加施設の定めるところに従う。
- 2) 研究実施責任者や研究事務局の利益相反に関しては、兵庫医科大学倫理委員会が管理する。

悪性胸膜中皮腫国際TNM分類（IMIG分類）

T - 原発腫瘍

T1：臓側胸膜腫瘍の有無により亜分類する

T1a：同側壁側胸膜に腫瘍が限局（縦隔胸膜，横隔胸膜を含む）し，臓側胸膜には腫瘍を認めないもの

T1b：同側壁側胸膜に腫瘍があり，臓側胸膜にも散布性腫瘍を認めるもの

T2：同側胸膜（壁側および臓側胸膜）に腫瘍があり，以下の何れかが認められるもの

- 横隔膜筋層浸潤
- 臓側胸膜を満たす連続性腫瘍進展（葉間胸膜を含む）
- 胸膜直下肺実質浸潤

T3：局所進行状態であるが切除可能なもので，全ての同側胸膜に腫瘍が進展し，以下の何れかが認められるもの

- 胸内筋膜浸潤
- 縦隔脂肪織浸潤
- 完全に切除可能な胸壁軟部組織の孤在性進展腫瘍巣
- 非貫通性心膜浸潤

T4：切除不能局所進行状態であり，全ての同側胸膜に腫瘍が進展し，以下の何れかが認められるもの

- 胸膜へのびまん性浸潤または胸壁の多発性腫瘍巣（肋骨破壊の有無は問わない）
- 経横隔膜的腹腔浸潤
- 対側胸膜への直接浸潤
- 縦隔臓器浸潤
- 脊椎浸潤
- 心膜腔内への浸潤または臓側心膜浸潤（心嚢液の有無は問わない）

N - 所属リンパ節

NX：所属リンパ節が判定できない

N0：所属リンパ節に転移がない

N1：同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移

N2：気管分岐部，同側縦隔，または同側内胸リンパ節転移

N3：対側縦隔，対側内胸リンパ節，同側または対側鎖骨上リンパ節転移

M - 遠隔転移

MX：遠隔転移が判定できない

M0：遠隔転移がない

M1：遠隔転移がある

Performance Status (ECOG 基準)

Grade	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能であり、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する

急送一次報告書

【FAX 送信先】データセンター FAX 番号 : 092-562-0385

(急送報告に該当する有害事象発生から **72 時間以内** に上記 FAX 番号へ送信して下さい)

報告日	(西暦)	年	月	日
施設名 / 担当医名				
記入者署名				
連絡先	FAX	-	-	TEL -

(1) 症例に関する情報

登録番号	
------	--

(2) 有害事象の分類

有害事象発生日	(西暦)	年	月	日
分類	プロトコール治療中もしくは治療中止・終了後 30 日以内のすべての死亡 治療に関連して発生した予期されない Grade4 の非血液毒性 その他			

有害事象の概要 (有害事象の具体的内容, 関連する検査データ, 因果関係に関する考察などを含む)

(3) 有害事象と因果関係が疑われる治療

薬物療法 放射線治療 外科的治療 その他の治療

(4) プロトコール治療との因果関係についての報告者の評価

明確に関連あり(definite) 恐らく関連あり(possible)
 関連あるかもしれない(possible) ありそうにない(unlikely)
 関係ない(not related) 評価不能

【データセンター記入欄】

处理日:(西曆) 年 月 日 署名:

急送二次報告**通常報告**

急送報告または通常報告に該当する有害事象発生から 7日以内に
データセンターまで FAX (092-562-0385) または郵送してください

報告日	(西暦)	年	月	日
施設名 / 担当医名				
記入者署名				
連絡先	FAX	-	-	TEL - -

(1) 症例に関する情報

登録番号	
------	--

(2) 有害事象の分類

有害事象発生日	(西暦)	年	月	日
分類	死亡：最終治療日より	30日以内	31日以降	
	Grade 4の非血液毒性	予期されないもの	予期されるもの	
	予期されない Grade 2 or 3の有害事象			
	その他			

有害事象の内容とプロトコール治療との因果関係

--

(3) 有害事象と因果関係が疑われる治療

薬物療法 放射線治療 外科的治療 その他の治療

(4) プロトコール治療との因果関係についての報告者の評価

明確に関連あり(definite) 恐らく関連あり(possible)
 関連あるかもしれない(possible) ありそうにない(unlikely)
 関係ない(not related) 評価不能

(5) 症例報告の詳細 (別紙添付 ____ 枚)

別紙 (A4 版書式自由) に記載して、本報告書に添付すること

【データセンター記入欄】

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, Pairen 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, Leighl 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, Pairolero 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 folylpolyglutamate 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. Zwelling 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