

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

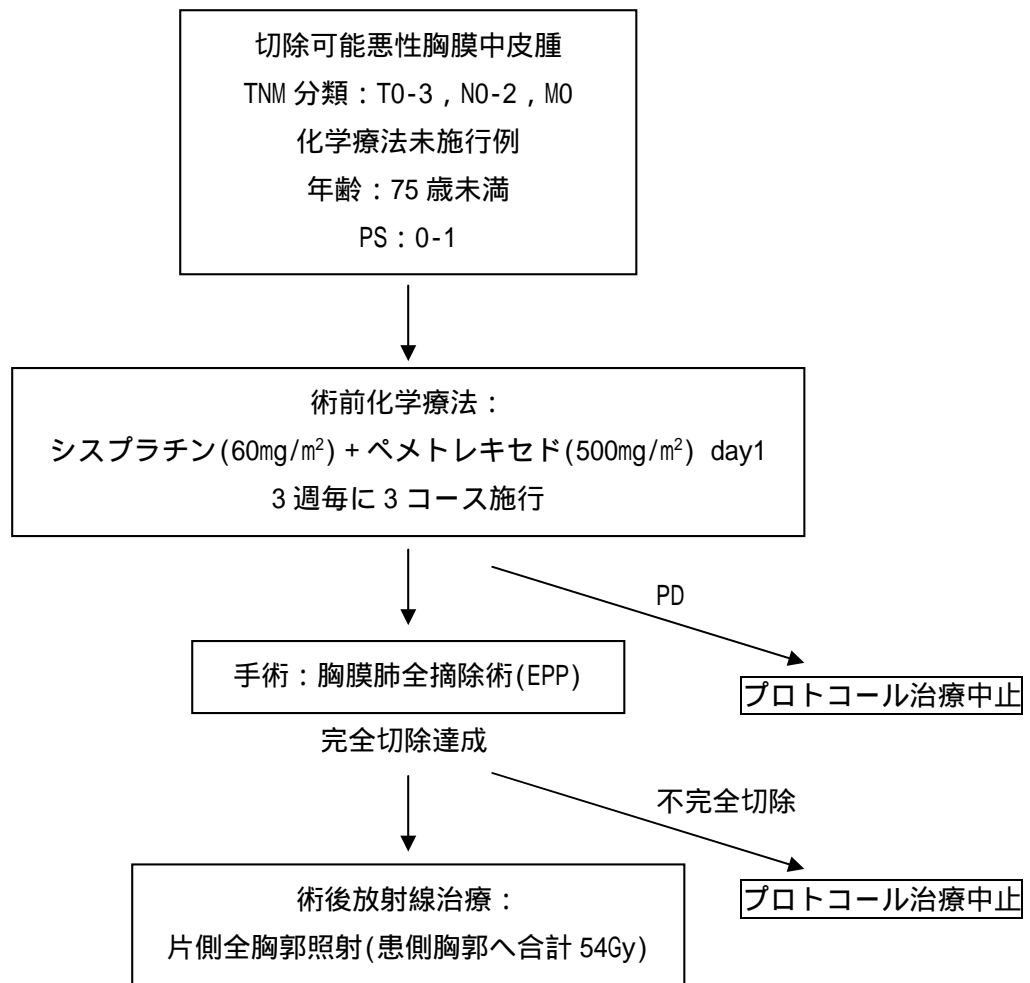
研究事務局: 長谷川 誠紀
兵庫医科大学 呼吸器外科
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
TEL: 0798-45-6885 / FAX: 0798-45-6897
E-mail: hasegawa@hyo-med.ac.jp

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

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

完全切除が可能と考えられる

TNM 分類が T0-3，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

胸膜肺全摘除術後の予測残存一秒量 1L 以上

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	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

蔦 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chemotherapy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chemotherapy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chemotherapy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chemotherapy + 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 500mg/m² で CDDP が 75mg/m² 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 MTA500mg/m² と CDDP75mg/m² 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 MTA500mg/m² と CDDP75mg/m² 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 MTA500mg/m² と CDDP75mg/m² 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 75mg/m² ではなく 60mg/m² 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 (MTA500mg/m² と CDDP75mg/m²) での毒性のために一旦レベル-1 (MTA500mg/m² と CDDP60mg/m²) 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%)、MTA500mg/m² と CDDP60mg/m² 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 CDDP60mg/m² (MTA は 500mg/m²) 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 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]) 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

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

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)

TNM 分類が T0-3, N0-2, M0 (添付資料 3)

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 4)

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。

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(または動脈血酸素飽和度 SaO₂)：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

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

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。

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。

「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。

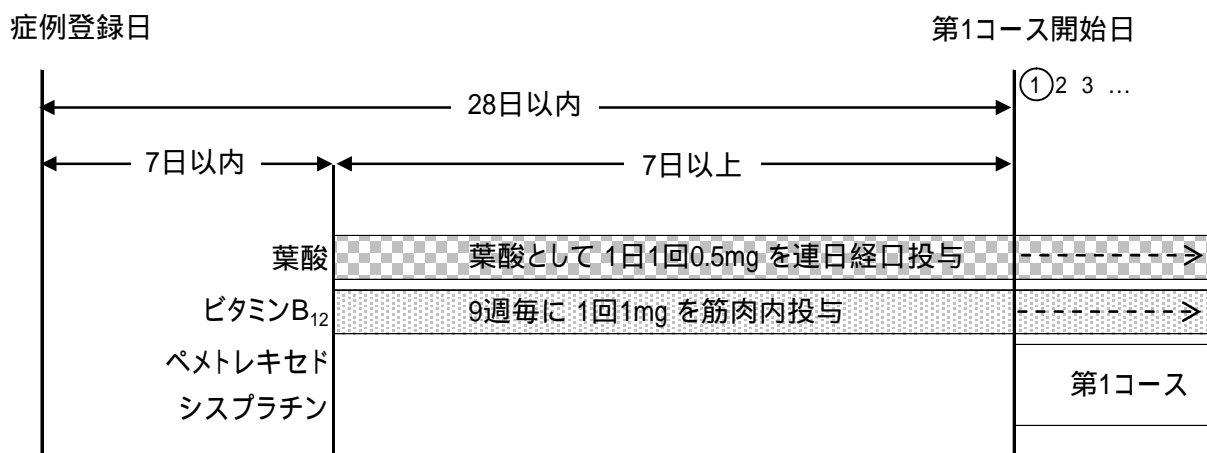
8.1.1.1 葉酸の投与方法

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。

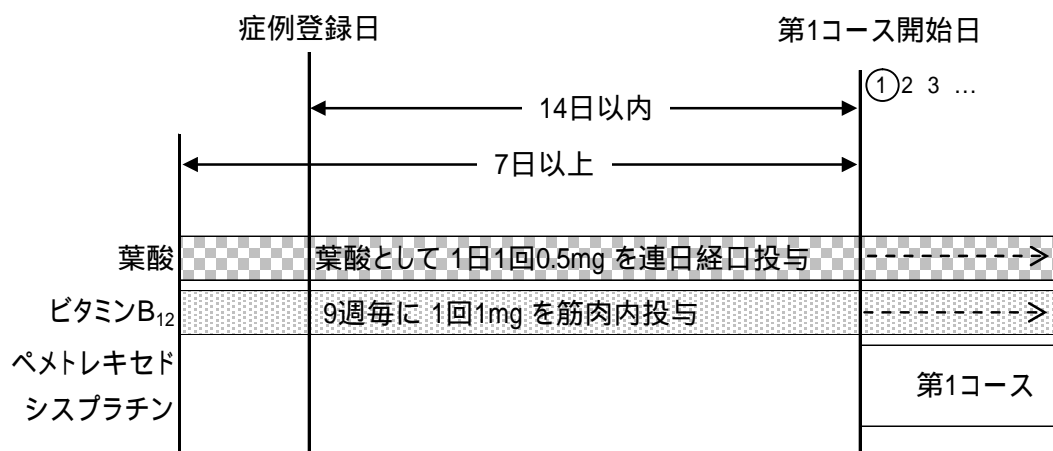
8.1.1.2 ビタミン B12 の投与方法

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】

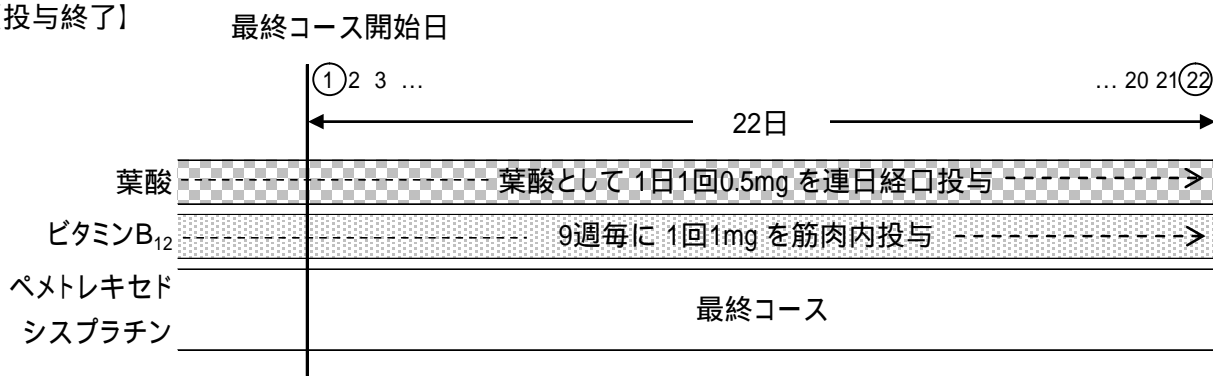


図 8-1 必須併用薬の投与

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、ベースライン最長径和)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 $\pm 10\%$ 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（「8.5 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。

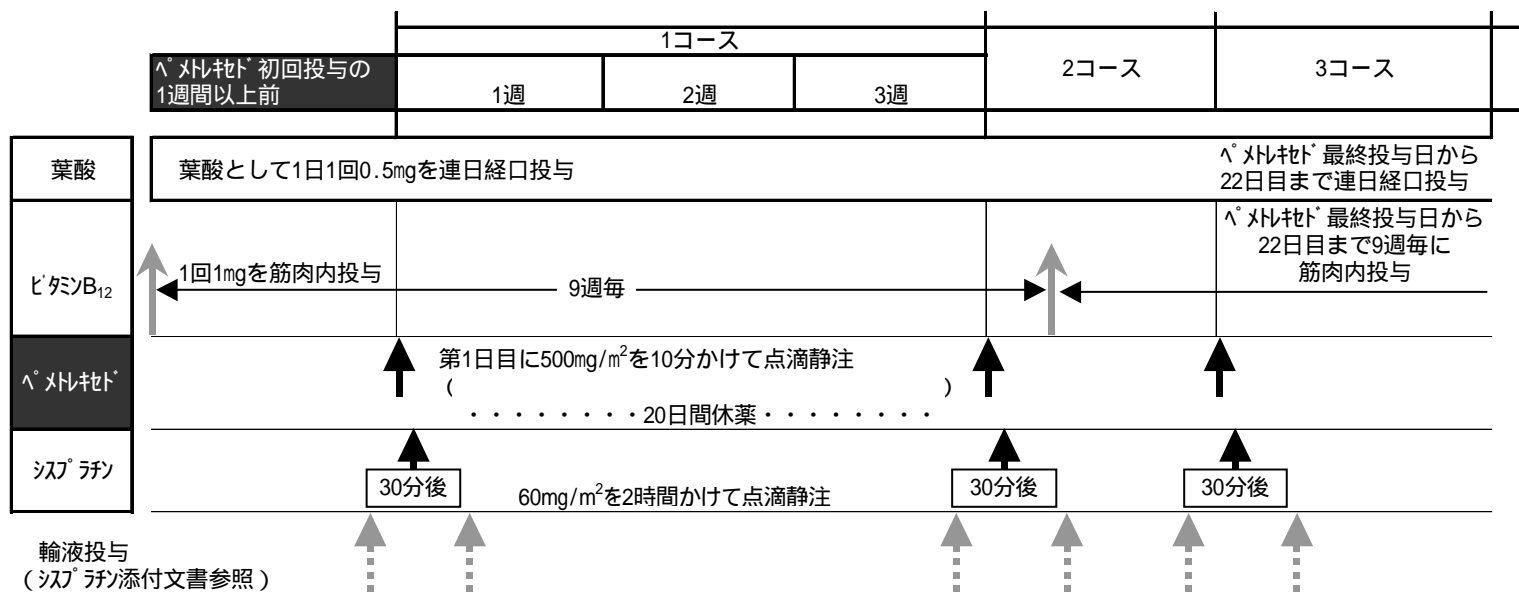


図 8-1-3-3a ペメトレキセド及びシスプラチンの投与スケジュール

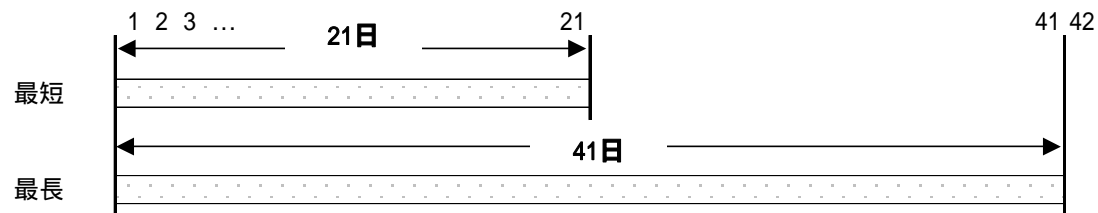


図 8-1-3-3b 1コースの許容日数

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 (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 ²) + 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 ²) + 生理食塩液 (500mL ~ 1,000mL)	2時間	
輸液 (1,000mL ~ 2,000mL)	4時間	尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトールおよびフロセミド ^{**} 等の利尿剤を投与する。

^{*}オンダンセトロンとペメトレキ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 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、パンピタン 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		シスプラチン	
	500mg/m ²	375mg/m ²	60mg/m ²	45mg/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/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（「8.5 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 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）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を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 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 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)

8.3.2 休止期間等

予定休止期間は設けない。祝祭日等により照射が不可能となった場合は翌治療日に順延し、線量の modification は行わない。

8.3.3 照射方法

8.3.3.1 線量と分割法

1回 1.8Gy, 1日 1回, 週 5回, 計 30回, 総線量 54Gy の hemithorax irradiation を行う。

8.3.3.2 放射線治療装置

6MV ~ 20MV の高エネルギーX線を使用する。

8.3.3.3 標的体積 (target volume)

肉眼的腫瘍体積 (Gross Tumor Volume: GTV)

手術後のため肉眼的腫瘍体積は規定されない。

臨床標的体積 (Clinical Target Volume: CTV)

患側全胸膜腔とし、術前の CT 等を参考に delineation する。横隔膜から横隔膜脚を十分カバーすること。また、胸腔ドレナージや胸腔鏡挿入部などの刺入部も十分カバーすること。リンパ節転移陽性例では患側縦隔リンパ節領域まで CTV とする。

計画標的体積 (Planning Target Volume: PTV)

上記 CTV にそれぞれ生理的な動き、患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージンを加えたものとする。

具体的な照射野としては、最初の照射野の上縁はTh1上縁、下縁はL2下縁、外側縁は胸壁皮膚を十分含めるようにする。内側縁はNO症例では健側椎体外側縁、リンパ節転移陽性例では健側椎体外側縁から1.5cm外側までの範囲で、縦隔リンパ節領域が含まれる範囲に設定する。横隔膜下(肝臓および胃)はブロックし、同部を線量分布で評価した適切なエネルギーの電子線で照射する。この照射野で41.4Gy/23Frの照射を行う。左側の場合は19.8Gy/11Fr照射時点で、心臓部をブロックし、ブロックした部位を適切なエネルギーの電子線で、残りの21.6Gy/12Frを照射する。なお、後方からのビームはX線で照射するため、心臓部の電子線の1回線量は線量分布に十分注意して決定すること。

41.4Gy/23Frの照射後、残りの12.6Gy/7Frは脊髄をブロックした照射野で照射する。

今回の試験においては3次元放射線治療計画を必須とする。また、今回の試験においてはIMRTでの放射線治療は許容しない。

照射野，照射線量サマリー

	右側	左側
初回治療	患側胸腔41.4Gy/23Fr X線 + 横隔膜下電子線	患側胸腔19.8Gy/11Fr X線 + 横隔膜下電子線
心臓ブロック	なし	心臓ブロック同部電子線 21.6Gy/12Fr
脊髄ブロック	脊髄ブロック12.6Gy/7Fr	脊髄ブロック12.6Gy/7Fr

- ・ 照射野の形成にはカスタムブロックまたはmultileaf collimator を用いる。
- ・ ビーム中心軸あるいはアイソセンターは原則として体厚中心もしくは標的体積の中心ないしその近傍に位置するようにする。
- ・ なお，1回の治療においては各門全てを照射する。2門以上の照射において1回1門のみの照射は許容されない。

8.3.3.4 線量分布計算

a) 標的基準点

基準点は体厚中心もしくはPTV体積の中心または中心近辺である。ただし，左側の場合，線量評価点が心臓ブロックの中に入らないように適切な点に変更すること。

b) 線量分布図，線量計算

標的基準点を含む横断面の線量分布図を作成し，治療終了時における標的基準点の総線量を記載する。CT に基づく線量分布計算を出力すること。また，線量計算，モニターユニット算出にあたっては不均一補正を行わない。計算アルゴリズムに関しては各施設の通常アルゴリズムを許容する。

8.3.3.5 位置決め

CTシミュレータによる3次元治療計画を必須とする。治療装置による照準写真は治療開始時および照射方法の変更時には必ず撮影し，その他は必要に応じて撮影する。なお EPID(electronic portal imaging device)による位置照合でこれを代用することを可とする。

8.3.3.6 リスク臓器-最大線量（処方線量でなく線量分布計算による線量）

脊髄	Dmax 48Gy
肺	V20 < 7% , V5 < 50%
肝臓	V20 < 50%
腎臓	V15 < 20%
心臓	V45 < 50%

8.3.4 放射線治療の休止・再開基準

放射線治療施行期間中に、以下の基準を1 つでも満たす場合は放射線治療を休止する。休止後は、再開基準をすべて満たした場合に、放射線治療を再開する。

治療休止により、放射線による治療期間が放射線の治療開始から63日(9週)を越えた場合、その時点で治療が完了してなくてもプロトコール治療中止とする(8.5項)。プロトコール治療中止例に対する後治療は自由であるので(8.4項)、そのまま放射線治療を続けることは可能である。

(1) 休止基準

PS 2以上

体温38度以上

好中球数：500/mm³未満

血小板数：2.5万/mm³未満

大気吸入下での経皮酸素飽和度SpO₂(または動脈血酸素飽和度SaO₂)：93%以下

間質性肺炎(Grade 1以上)、またはその他の非血液毒性(Grade 3以上)

(2) 再開基準

PS：0～1

体温38度未満

好中球数：1,000/mm³以上

血小板数：2.5万/mm³以上

大気吸入下での経皮酸素飽和度SpO₂(または動脈血酸素飽和度SaO₂)：95%以上

胸部単純X線写真上、健側肺に間質性肺炎または肺線維症の所見を認めないこと

Grade 3以上の非血液毒性を認めないこと

(3) 備考

放射線照射中はG-CSFを投与しない。やむを得ずG-CSFを使用した場合は、G-CSFの投与中止3日後以降に白血球 1000/mm³ および好中球 500/mm³ となり、治療可能と判断されれば放射線治療を再開する。

8.3.5 支持療法

放射線治療による白血球減少症治療薬(結核菌熱抽出物[商品名、アンサー20]、ロムルチド[商品名、ノピア]、セファランチン[商品名、セファランチン]、アデニン[商品名、ロイコン]、等)は保険適応範囲内で投与してもよい。

放射線照射中はG-CSFを投与しない。G-CSFを使用した場合は、G-CSFの投与中止3日後以降に白血球 1000/mm³ および好中球 500/mm³ となり、治療可能と判断されれば放射線

治療を再開する。

血小板減少 (<20,000/μL)かつ、出血傾向がみとめられる場合は、血小板輸血を行う。血小板数 <10,000/μL の場合は出血傾向がみられずとも血小板輸血を行う。10,000/μL 以上 20,000/μL 未満で、出血傾向のない場合の血小板輸血は、主治医の判断にゆだねる。

38 度以上の発熱・乾性咳嗽・息切れ、酸素飽和度低下あるいは胸部単純 X 線写真上間質性陰影出現、等が認められた場合には、直ちに胸部 CT を含む検査を行い、放射線肺臓炎と診断された場合にはステロイド剤投与を含む適切な治療を行うこと。

8.4 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)および術後放射線治療(8.3 項)以外の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、胸膜中皮腫に対する後治療は自由に行ってよい

- ・ プロトコール治療中止例(8.5 項の該当例)
- ・ プロトコール治療完遂後に腫瘍の再発が明らかになった場合

8.5 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

- ・ 術前化学療法開始から手術までに原病の急速な増悪が認められた場合
 - ・ 術前化学療法時における総合効果判定が PD と判定された場合
 - ・ EPP による完全切除を達成できなかった場合（完全切除の定義は 5.4 項）
 - ・ 完全切除を達成した後、放射線治療前あるいは治療中に原病の再発を認めた場合
- 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
- ・ 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 EPP 実施不可能と判断した場合
- ・ 放射線治療の開始基準が、EPP 施行日から 84 日以内に満たされなかった場合
- ・ 有害事象による休止のため、放射線による治療期間が放射線治療開始日から 63 日を越えた場合
- ・ 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 7 日以内に葉酸およびビタミン B12 の投与が開始できなかった場合
- ・ 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[添付資料2]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胸膜肺全摘除術(EPP)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。これまでの 100 例を超える後ろ向き研究[24-27]で報告された 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, 長期にわたる人工呼吸, 気管切開
4. 間質性肺炎
5. 反回神経麻痺, 嘔声, 誤嚥
6. 気管支断端瘻
7. 膿胸
8. 乳び胸
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
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, 各研究における EPP による有害事象発現状況(頻度)は次の通り:

< Sugarbaker ら [22] >

頻度が 1%を超える有害事象は, 心房細動(44.2%), 長期に渉る気管内挿管(7.9%), 声帯麻痺(6.7%), 深部静脈血栓症(6.4%), パッチ脱落や出血(6.1%), 心タンポナーデ(3.6%), ARDS(3.6%), 心停止(3.0%), 腎不全(2.7%), 誤嚥(2.7%), 膿胸(2.4%), 収縮性心膜炎(2.7%), 気管切開(1.8%), 心筋梗塞(1.5%), 肺塞栓症(1.5%), であった。

< Rice ら [23] >

頻度が 1%を超える有害事象は, 心房細動(46%), 肺炎(17%), イレウス(13%), ARDS(8%), 膿胸(6%), 出血(4%), 心筋梗塞(4%), 心室性不整脈(3%), 深部静脈血栓症(3%), 脳血管障

害(2%), 乳び胸(2%), 横隔膜パッチ脱落(2%), 反回神経麻痺(2%), 気管支断端瘻(2%), ペースメーカー留置(2%), であった。

< Schipper ら[24] >

頻度が1%を超える有害事象は, 膿胸(19%), 呼吸不全(14%), 気管支断端瘻(11%), 出血(7%), 起立性低血圧(7%), ARDS(5%), 横隔膜ヘルニア(5%), 心筋梗塞(4%), 腎不全(4%), 脳血管障害(4%), 肺塞栓症(4%), 心臓脱(3%), 反回神経麻痺(3%), であった。

9.3 放射線治療により予期される有害事象

片側全胸郭照射により予期される主な有害事象は次の通りである。

1. 呼吸器：肺臓炎
2. 循環器：心筋梗塞，不整脈，心筋炎
3. 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
4. 消化器：食道炎，食欲不振，悪心，嘔吐，口内炎・咽頭粘膜炎，肝機能異常(AST 上昇，ALT 上昇， -GTP 上昇)
5. 腎泌尿生殖器：腎不全
6. 皮膚：放射線皮膚炎
7. その他：疲労，全身倦怠，発熱，感染

単施設の成績として，Memorial Sloan-Kettering Cancer Center(MSKCC) でのGrade2以上の発現状況(頻度)をまとめる。併せて，(本邦で施行例数の多い)兵庫県立がんセンターにおける状況も記載する：

	MSKCC [5]	兵庫県立がんセンター
白血球低下	1/49	2/7
ヘモグロビン低下	1/49	
血小板低下	1/49	2/7
全身倦怠感	35/54	1 /7
悪心	20/55	
嘔吐	13/55	
食道炎	24/55	1 /7
放射線肺炎	6/53	0/7
放射線皮膚炎	19/55	0/7
肝機能障害		4/7

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（胸水穿刺，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） 非職業性曝露の有無（有の場合その内容） 傍職業性曝露の有無（有の場合；内容，年数） 近隣曝露の有無（有の場合；居住地，年数） 真の環境曝露の有無
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；治療開始時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 などを確認することが望ましい)

註¹⁾ 胸膜中皮腫では健康保険適応外だが FDG-PET が撮影されている場合は, 骨転移の評価 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), 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(非感染性), 発熱性好中球減少, Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染, 好中球数正常又は Grade 1-2 の好中球減少を伴う感染, 呼吸困難, 静脈炎, 皮疹, 粘膜炎/口内炎, 肺臓炎/肺浸潤, アレルギー反応/過敏症, 脱毛, 神経障害(運動性, 知覚性)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, 赤血球数, 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 (または動脈血酸素飽和度 SaO ₂)
呼吸機能検査	一秒量, 可能であれば換気血流シンチグラフィ
心機能検査	心電図

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

術前導入化学療法施行期間中は以下の観察および検査を実施する。

10.2.1 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，FDG-PET などの検査を行う。
- 骨シンチグラフィ，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から FDG-PET，FDG-PET から骨シンチグラフィなどと検査法を変更してはならない。

10.2.2 自他覚症状（10.1.3 項参照），バイタルサイン

随時（2 週に 1 回以上）観察，調査する。

10.2.3 臨床検査

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 検査項目（治療期間中）

項目	詳細
血液学的検査	ヘモグロビン量，赤血球数，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 （または動脈血酸素飽和度 SaO 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

以下の項目について手術施行前 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	自他覚症状，身長・体重，体温・血圧・脈拍
血液学的検査	ヘモグロビン量，赤血球数，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 （または動脈血酸素飽和度 SaO ₂ ）
呼吸機能検査	一秒量，可能であれば換気血流シンチグラフィー
心機能検査	心電図

10.4 術後放射線治療に関する観察，検査，評価項目

10.4.1 開始前検査

以下の項目について放射線治療開始前 14 日以内に検査する。

表 10-4-1 放射線治療開始前に必要な検査

項目	詳細
一般検査	自他覚症状，体温
血液学的検査	ヘモグロビン量，赤血球数，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），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 （または動脈血酸素飽和度 SaO ₂ ）

10.4.2 治療中の臨床検査

放射線治療施行期間中は 7 日毎に下記の検査を施行すること。

表10-4-2 放射線治療施行期間中に必要な検査

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, 赤血球数, 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), 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 (または動脈血酸素飽和度 SaO ₂)

10.4.3 治療後の臨床検査

放射線治療終了後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10-4-3 放射線治療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
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 (または動脈血酸素飽和度 SaO ₂)

10.5 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 10-5a, 表 10-5b に示す。

表 10-5a 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									
総合ビタミン剤 ^{c)}					d)				
ビタミン B12 ^{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				
クレアチニン・クリアランス ^{g)}									
SpO ₂ または SaO ₂					2週間に1回以上				
一秒量 (可能であれば換気血流ソングラフィー)									
心電図					必要時				
胸部単純X線					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 ^{h)}									i)
ペメトレキセド									
シスプラチン									
胸膜肺全摘除術									
放射線治療									

a) ペメトレキセドおよびシスプラチンの第1コース投与前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前を継続する。

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製剤が投与前されていること。最初に投与前をした日から約9週ごとに1回1mgを投与前する。

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) FDG-PETで代用可 i) 必要に応じて施行

表 10-5b 手術から生存期間調査まで

	手術		術後放射線治療			追跡調査 ^{m)}
	手術前	手術 ^{j)}	施行前	施行中	施行後	
	手術施行前 14日以内		放射線治療 開始前14日以内	手術施行後 12週以内に開始 ^{k)}	経過観察 ^{l)}	
患者背景						
総合ビタミン剤 ^{c)}						
ビタミン B12 ^{e)}						
バイタルサイン				7日毎	月に1回	
身長						
体重						
自覚症状				7日毎	月に1回	(3ヶ月毎)
血液学的検査				7日毎		
血液生化学検査				7日毎		
クレアチニン・クリアランス ^{g)}						
SpO ₂ または SaO ₂				7日毎	月に1回	
一秒量(可能であれば換気血流ソナグラフ ^{f)})						
心電図						
胸部単純X線				7日毎	月に1回	(3ヶ月毎)
胸部CT						(3ヶ月毎)
腹部CT						i)
頭部CTまたはMRI						i)
骨シンチグラフィ ^{h)}						i)
ペメトレキセド						
シスプラチン						
胸膜肺全摘除術						
放射線治療						

i) 必要に応じて施行

j) 化学療法剤投与最終日から6週以内に実施する。

k) 治療期間は放射線治療開始から9週間までとする。

l) 放射線治療終了後3ヶ月間を経過観察期間とする。

m) 最終症例の登録から3年間

10.6 追跡期間中の観察，評価項目

追跡期間は最終症例の登録から3年間とする。被験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臨床試験を終了した症例も，それ以外の理由（有害事象や患者希望）により臨床試験を終了した症例も，追跡の対象となる。

- 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,再発の有無(再発の有無の確認のため,プロトコール治療終了後/中止後3ヶ月毎に,胸部単純X線・胸部CT検査を行うこと。再発が疑われる場合は,適宜検査を追加すること)

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中皮腫臨床試験センターへ提供する。

11.2 症例報告の種類，提出時期

1. 悪性中皮腫患者登録票
登録時
2. 症例報告書
プロトコール治療終了後 8 週以内
3. 追跡調査の調査票
最終症例の登録日より 1 年後，2 年後，3 年後

11.3 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収にあたっては、EDC(電子データ収集)を用いる。なお、諸条件により EDC を利用できない施設においては、郵送による症例報告書用紙の回収を行う。その際、郵送に掛かる費用は中皮腫臨床試験センターが負担する。

11.4 症例情報の入力方法

症例報告書の提出に関しては、ウェブを通じた EDC(Electric Data Capturing; 電子データ収集)を基本とするが、施設の都合により、従来の紙ベース症例報告書による提出も可能とする。

11.4.1 EDC (電子データ収集) の場合

- 1) 各施設の試験責任医師又は試験分担医師，および試験協力者は，ウェブ上の症例報告書に症例情報を入力し，完了した時点で中皮腫臨床試験センター側に開示する手続きを取り(送信ボタンを押す)，中皮腫臨床試験センターのデータマネージャーが閲覧出来る状態にする。
- 2) 試験責任医師は，試験分担医師および試験協力者が入力した内容について，中皮腫臨床試験センターに開示する前にその内容を点検し，問題がないことを確認すること。
- 3) 一旦開示された電子データを修正する場合には，上書き保存して，データの修正を行う。試験分担医師および試験協力者が変更又は修正した内容については，試験責任医師に内容の確

認を受け、承認を得ること。

- 4) 入力された電子データを症例報告書の原本として扱う。
- 5) 中皮腫臨床試験センターは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。

11.4.2 症例報告書用紙の場合

- 1) 試験責任医師又は試験分担医師、および試験協力者は、症例報告書用紙に症例情報を記入し、所定の欄に記名捺印、又は、署名の上、中皮腫臨床試験センターに提出する。試験責任医師は、試験分担医師および試験協力者が記入した内容については、中皮腫臨床センターに提出される前にその内容を点検し、問題がないことを確認する。
- 2) 修正の場合は、二重線で該当箇所を抹消の上、記名又は捺印する。
- 3) 試験責任医師又は試験分担医師、および試験協力者は、提出した症例報告書用紙の写しを保管する。
- 4) 中皮腫臨床試験センターは提出された症例報告書用紙の内容を確認し、不備又は疑問点等があった場合は、再調査を依頼する。
- 5) 中皮腫臨床試験センターは、提出された症例報告用紙をもとにデータ入力を代行する。
- 6) 入力された電子データを原本として扱う。
- 7) 中皮腫臨床センターはデータ入力後、試験責任医師および試験分担医師あてに、入力結果リストをE-mailにて送付する。
- 8) 試験責任医師および試験分担医師は入力結果リストを確認し、入力された内容に問題がないことを確認する。入力された内容に問題がある場合は、中皮腫臨床試験センターに問い合わせ、確認を行う。

11.5 調査完了までの手順

- 1) 再調査事項がなくなった時、中皮腫臨床試験センターはデータ修正を不可に設定し、中皮腫臨床試験センターから試験責任医師及び試験分担医師あてに「症例調査完了通知」がE-mailにて発行される。この通知をもって調査完了とする。
- 2) 調査完了通知の発行以降にデータ修正が発生した場合、試験責任医師及び試験分担医師は速やかに中皮腫臨床試験センターに修正内容を報告する。
- 3) 中皮腫臨床試験センターは報告内容を確認後、データを修正する。

12. 有害事象の報告

- ・ 12.1 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中皮腫臨床試験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なうこと。

12.1 報告義務のある有害事象

12.1.1 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(CTCAE における“血液/骨髄区分”以外の有害事象)

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。

12.1.2 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通常報告の対象となる

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(CTCAE における“血液/骨髄区分”以外の有害事象)

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

12.1.1 項の ~ , 12.1.2 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

12.1.3 施設の試験責任医師の報告義務と報告手順

12.1.3.1 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 5(1))に所定事項を記入し、中皮腫臨床試験センターへ 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 5(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)を中皮腫臨床試験センターへ FAX 送付または郵送すること。

12.1.3.2 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 5(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、中皮腫臨床試験センターへ FAX 送付または郵送すること。

12.1.4 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、「12.1 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

12.2 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)は胸膜肺全摘除術(EPP)による完全切除率およびプロトコールに規定した集学的治療全体の治療関連死亡率とし、副次エンドポイント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(術前導入化学療法)、および有害事象発生率、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 胸膜肺全摘除術による完全切除率

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(EPP)による完全切除、の2つを達成した症例の割合。完全切除の判断はEPP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 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、プロトコールに規定した集学的治療全体を通してのプロトコール治療中および治療終了後(または中止後)84 日以内に生じた死亡のうち、Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0)における治療との因果関係の規準(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規準(CTCAE v3.0)：

- 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

13.1.3 プロトコール治療完遂率

5.5 項で定めるプロトコール治療完遂の定義を満たす症例の割合。すなわち、規定の期間内に、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3つすべてを達成した症例の割合。

13.1.4 有害事象発生率

プロトコール治療中および治療終了後(または中止後)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 無再発生存率

完全切除例を対象とする。手術(EPP)施行日を起算日として、再発と診断された日あるいは死亡日のうち早い方までの期間を無再発生存期間(DFS)とする。追跡不能例では追跡不能となる以前で無再発かつ生存が確認されていた日をもって打ち切りとする。

- ・ 再発のチェックのために身体所見と胸部 CT をプロトコール治療終了後 3 ヶ月毎に行う。再発が疑われた場合には適切な検査を追加して再発を確認する。また、死亡日は、あらゆる原因による死亡の日とする。
- ・ 再発の判定が画像診断検査による場合、画像上の疑いの検査日ではなく、後日確診が得られた検査日をもってイベントとする。皮下転移の出現など、画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合には、再発と判断した日をもってイベントとする。再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断しえた場合には臨床診断日を、臨床上再発と診断しえずに生検病理診断によってはじめて再発と診断しえた場合には生検施行日をもってイベントとする。

13.2.2 全生存率

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。

13.2.3 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)。

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安全性確認試験（feasibility study）

14.2 試験デザインとエンドポイント設定の根拠

本試験の対象集団は，手術単独での予後が極めて不良であり，何らかの術前・術後の補助化学療法あるいは放射線療法が行われるべきだと考えられるが，いまだ標準的なレジメンが存在しない。これまでに実施された第 II 相試験およびレトロスペクティブ解析から，術前にシスプラチンベースの導入化学療法をおこなうレジメンが重要視され[4-10]，さらに近年，シスプラチン+ペメトレキセド (CDDP/MTA) が切除不能胸膜中皮腫の標準治療として認識されるようになったため [11,12]，現在，欧米では，CDDP/MTA 胸膜肺全摘術(EPP) 片側全胸郭照射の trimodality の第 II 相試験が進行中である。しかし，欧米，本邦のいずれにおいても多施設における胸膜肺全摘術（以下，EPP），まして術前導入化学療法の実施可能性は不明であるといつてよい。2007 年の米国臨床腫瘍学会で中間報告がなされた米国の第 II 相試験では，術前導入化学療法後に EPP で腫瘍切除まで至ったのは 70%弱（75 例中 50 例）であったが [14]，限られた数施設による結果であるため，この結果の一般化可能性は不明である。本邦においても，本試験参加予定施設に対する調査によれば，過去 5 年間に実施された計 180 件の EPP のうち，CDDP を含む術前導入化学療法が行われたのは 38 件に過ぎなかった。したがって，現時点では胸膜中皮腫に対する EPP を含む集学的治療は第 II 相試験として臨床的有用性を問うほどにはその意義は確立しておらず，術前導入化学療法後に侵襲性の高い EPP を本邦でも安全に実施できるかをまず検討すべきであると判断した。

なお，上述のように欧米では trimodality として第 II 相試験が進行している。本試験の対象集団は症例数が少なく第 III 相試験の実施が困難なため，レトロスペクティブな検討や単アーム第 II 相試験の結果から trimodality が ‘見なし標準’ とされている現状がある。しかし，上述の米国の第 II 相試験でも，術後に放射線治療に進むことができたのは 56%（75 例中 42 例）であり，したがって治療全体の完遂率は未公表であるが 30-40% 台に落ち込んでしまう予想される。本邦における術前導入化学療法の実施可能性も不明ななか，trimodality 全体としての実施可能性まで問うのは現時点では時期尚早であると考えられる。したがって本試験は EPP 後に片側全胸郭照射を行なうが，第一義的には術前 CDDP/MTA 後の胸膜肺全摘除術による腫瘍切除に関する海外の結果が我が国で安全に再現可能かを問い，副次的に trimodality がどの程度日本人で完遂可能なかを検討することとした。

以上より本試験のデザインは，EPP による完全切除率およびプロトコールに規定した集学的治

療全体の治療関連死亡率を主要エンドポイントとする安全性確認試験(feasibility study)とする。また副次エンドポイントは、プロトコル治療全体の完遂率(trimodalityの完遂率)、2年無再発生存率、2年全生存率、術前導入化学療法の奏効率、有害事象発生率とする。

14.3 予定登録数

予定登録数は40例、登録期間は3年、追跡期間は最終症例の登録から3年とする。

14.4 臨床的仮説および症例数設定の根拠

これまでに実施されたCDDPを含む術前導入化学療法後の胸膜肺全摘出除術(以下、EPP)に関する臨床試験で、最も低いEPPによる完全切除率は、2004年米国臨床腫瘍学会で報告された第II相試験(術前CDDP/GEM+EPP+術後片側全胸郭照射)の38%(21例中8例)である[10]。しかし、この試験ではT3-4またはN2という症例を対象としているため、本試験の対象集団(T0-3,N0-2,M0)ではこれに10%以上の上乗せが必要であると考えられること、また術前CDDP/MTA化学療法が今後の標準治療として普及するには、最低50%程度は確実に越える必要があると判断して、EPPによる完全切除率の閾値を50%と設定した。一方、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によるものは、2007年米国臨床腫瘍学会で発表された米国での第II相試験(術前CDDP/MTA療法+EPP+術後片側全胸郭照射)のみである[14]。この試験ではEPPによる完全切除率は67%(75例中50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による完全切除率は77%(56例中43例)であった[24]。そこで本試験のEPPによる完全切除率の期待値は、これらの値を参考に70%と設定した。

Trimodality全体の治療関連死亡率については、EPP単独の手術関連死亡率が一般的に5%と認識されていること、さらに上記の米国およびトロントでの研究における併用導入化学療法後のEPPの手術関連死亡率がそれぞれ5%未満、7%[14,24]であること、これに術後片側全胸郭照射が加わることを考慮して、10%を許容できる上限値と設定した。

閾値完全切除率を50%、期待完全切除率を70%、片側エラー=0.080のときに、40例で正確な二項検定をおこなうと、検出力0.885(エラー=0.115)となる。下記の症例集積の見込みも考慮して、40例を本試験の予定登録数とした。

14.5 症例集積の見込み

本試験への参加予定施設に対する調査では、過去5年間のEPP施行実績は計180例であった。年あたり36例という計算で、このうち約2/3が適格例、うち1/2で同意取得が可能と仮定すれば、

年間 12-15 例程度の登録が可能だと考えられる。したがって 40 例の予定登録数に対する登録期間を 3 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、試験途中での中間解析(15.3項)、生存期間の評価のための最終解析(15.5項)、の3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

詳細は解析計画とともに別途作成する統計解析計画書にて定めるが、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、中間解析時には研究事務局による判定を採用する。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、観察された胸膜肺全摘出除術(以下、EPP)による完全切除率に基づいて、「真の完全切除率は50%以下である」という帰無仮説の検定を片側 $\alpha = 0.080$ の正確な二項検定により実施することである。検定の結果、帰無仮説が棄却されれば、対立仮説「真の完全切除率は70%以上である」を採用して、術前 CDDP/MTA 後の EPP による完全切除は多施設でも実施可能であると結論する。帰無仮説が棄却されなければ、術前 CDDP/MTA 後の EPP による完全切除は実施可能ではないと結論する。主たる解析を40例でおこなった場合、25例以上の完全切除で帰無仮説が棄却される(24例以下に留まれば棄却されない)。解析対象が1,2例増減した場合についての判断基準は下表の通りである。

もう一つの主要エンドポイントである trimodality 全体の治療関連死亡率については、点推定値およびその信頼区間を算出する。治療関連死の点推定値が許容値である10%以下に留まれば(14.4項)、すなわち40例中4例以下に留まれば、本プロトコル治療全体(trimodality)と

しての治療関連死亡率は許容できる範囲であるとし、5 例以上に達すれば、本プロトコール治療は治療関連死の高さの点で許容できない治療法であると結論する。

主たる解析（片側 $\alpha = 0.080$ の正確な二項検定）における判断基準

帰無仮説を棄却するのに必要な“完全切除”の達成症例数	正確な片側	エラー	正確な検出力
26 (/41 例)	0.059		0.862
25 (/40 例)	0.077		0.885
25 (/39 例)	0.054		0.837
24 (/38 例)	0.072		0.863

15.3 中間解析

15.3.1 中間解析の目的

本試験は、定められた時期に中間解析を予定している。これは試験途中で、主要エンドポイントである (EPP の) 完全切除率が予想より明らかに劣っていることが判明した場合に、試験を無効中止する目的で実施される。また早期に安全性を確認する目的で有害事象、および治療コンプライアンスに関する併せて集計をおこなう。もう1つの主要エンドポイントである治療関連死亡率については、死亡例の発生毎に効果安全性評価委員会に報告され、試験継続の可否について審議をうける。方法や時期については以下に定める通りとする。

15.3.2 中間解析の方法と時期

EPP による完全切除率に関する中止規定

プロトコール治療中止または手術終了のいずれかに至った登録例数が 10 例に達した時点で第 1 回目の、20 例に達した時点で第 2 回目の中間解析を実施する。データセンターは中間解析を行う適当な時期に向け CRF を回収する。集積ペースが予定している 1 例 / 月であれば、第 1 回目の中間解析は登録開始から約 14 ヶ月後、第 2 回目の中間解析は登録開始から約 24 ヶ月後のあたりで実施されると予想される。中間解析の実施に際し、登録の一時中断は行わない。

必要な情報が集積された時点で、EPP による完全切除が達成された症例の合計数から Bayes 予測検出力 (Bayesian Predictive Power) を計算する。Bayes 予測検出力を計算する際の事前分布は無情報分布を使用する。Bayes 予測検出力が 5% を下回れば、帰無仮説を棄却できる見込みはないとして試験を中止する。具体的な基準は、EPP による完全切除達成症例数が 10 例中 3 例以下なら中止 (4 例以上なら続行)、20 例中 9 例以下なら中止 (10 例以上なら続行) である。

有害事象に関する集計

完全切除率の中間解析の対象となる 10 例および 20 例に対して、有害事象の Grade 別集計を同時におこなう。プロトコル治療を終了(または中止)している症例については治療開始から治療終了(または中止)時までの有害事象を、治療継続中の症例については EPP 実施まで(術前導入化学療法時および手術時)の有害事象をまとめる。

治療コンプライアンスに関する集計

完全切除率の中間解析の対象となる 10 例および 20 例に対して、治療状況(術前導入化学療法、EPP、放射線治療)に関する集計をおこなう。具体的には、プロトコル治療を終了した症例を対象に、ア) 5.5 項で定めるプロトコル治療完遂の定義を満たす症例数、イ) 化学療法の投与量、放射線照射量を集計する。プロトコル治療継続中の症例についても、リ) 化学療法の投与量を集計する。

治療関連死亡率に関する中止規定

本試験では 2 つの主要エンドポイントを設定しているが、そのうち治療関連死亡率については 10% を許容できる上限値に設定している。治療関連死亡が 5 例に達した時点で最終的な治療関連死亡率の点推定値が 10% を越えることが明らかとなるため即プロトコル治療中止とする。この時点で治療中の症例に対するその後の治療に関しては検討をおこなう。治療関連死亡が 4 例以下までは、発生毎に効果安全性評価委員会に報告して試験続行の可否に関して判断を仰ぐが、結果が得られるまでは原則的に登録は継続する。

15.3.3 中間解析の報告と審査

完全切除率に関する Bayes 予測検出力、有害事象の集計、治療状況に関する集計、については、中間解析レポートとして、データセンターから効果安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および試験内容の変更について審議される。効果安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否、試験内容の変更の有無、結果公表の可否(無効中止の場合)を勧告する。中間解析結果のうち、 の内容については「研究グループにおける安全性情報の早期共有」という観点から研究事務局にも報告されるが、 の完全切除率に関する内容は、効果安全性評価委員会のみが知ることができる。中間解析レポートの審査により、効果安全性評価委員会から試験の全部または一部について中止もしくは変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を受け入れ、試験の中止もしくは一部の変更を決定する。効果安全性評価委員から複数の異なる勧告がなされた場合は、研究代表者の責任をもっていずれかの勧告を選択し、その後の方針を決定するものとする。

15.4 解析項目と方法

詳細は別途作成する統計解析計画書にて定める。

15.4.1 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，FAS 集団での症例数を算出する。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。

15.4.2 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。

15.4.3 主要エンドポイント（主たる解析）

EPP による完全切除率に関しては 15.2 項で記載した通りとする。もう 1 つの主要エンドポイントである治療関連死亡率に関しては，点推定をもとめ，さらに正確な二項分布にもとづく信頼区間を計算する。

15.4.4 副次エンドポイント

－ プロトコール治療完遂率

主たる解析時に解析をおこなう。FAS 症例を分母，5.5 項で定めるプロトコール治療完遂の定義を満たす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。

－ 有害事象発生率

主たる解析時に解析をおこなう。安全性の解析対象集団に対し，化学療法中・術中・術後放射線治療別に，全有害事象の集計をおこなう。種別別・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。

－ 無再発生存（術後 2 年）

最終解析時に解析をおこなう。完全切除を実施できた FAS 症例を対象とし，Kaplan-Meier

法により無再発生存曲線を推定する。術後 2 年時点，無再発生存期間中央値を算出し，信頼区間を Greenwood の公式を用いて計算する。

– 全生存（術後 2 年）

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。術後 2 年時点，全生存期間中央値を算出し，信頼区間を Greenwood の公式を用いて計算する。

15.5 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 3 通りがある。

中間解析レポート：プロトコール治療中止または手術終了のいずれかに至った登録例数が，10 例および 20 例に達した時点で作成される。EPP による完全切除率に関する Bayes 予測検出力，EPP までの治療状況，および有害事象が報告される。

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，全生存期間と無再発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：追跡期間終了後，一斉の再発・転帰調査を行ないデータが確定された後に，全生存曲線・無再発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中皮腫臨床試験センターへ知らされることはない。登録患者の同意や照会は、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。中皮腫臨床試験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。

17. 特記事項

17.1 腫瘍縮小効果に関する中央判定

- ・ 施設外効果判定委員会(1.9 項)を組織して、腫瘍縮小効果に関する中央判定を行う
- ・ 時期：原則として2年に1回、当該委員会を開催する
- ・ 対象：術前導入化学療法が終了して効果判定に関する CRF が回収され、かつ担当医判定が CR または PR の症例
- ・ 開催に際して、研究代表者は、試験責任医師及び試験分担医師に各症例の画像診断フィルム（もしくはそのコピー）の呈示を求める。

17.2 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(1.10 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。
- ・ 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。

17.3 放射線治療の品質管理

- ・ 登録全例に対し、放射線治療終了後の段階で放射線治療規定の遵守に関する評価をおこなう。評価は放射線治療事務局(1.11 項)が、治療開始前の診断画像、放射線治療計画に関する資料を用いて行う。
- ・ 放射線治療に関する問い合わせも受け付けるが、質問は一元的に中皮腫臨床試験センターに対して行うものとする。中皮腫臨床試験センターは放射線治療事務局と協議して、回答する。

17.3.1 放射線治療の品質管理にともなう提出資料

放射線治療開始と同時に下記のデータを中皮腫臨床試験センターへ送付すること。

放射線治療報告書 1
アイソセンター上の線量分布
ソースデータ
脊髄，肝臓，腎臓，肺，心臓の DVH
verification film のコピー

放射線治療終了から 1 ヶ月後までに下記のデータを中皮腫臨床試験センターへ送付すること。

放射線治療報告書 2
照射野変更後の verification film のコピー
照射門や日々の照射の記録（照射録）のコピー
電子線の照射野がわかるような写真

17.4 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なう。

18. 参考文献

1. Flores RM. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: The Memorial Sloan-Kettering experience. *Lung Cancer* 49 Suppl1:s71-74,2005
2. Law MR, Gregor A, Hodson ME, et al. Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax* 39:255-259,1984
3. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant mesothelioma. A Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:1-9,1991
4. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant mesothelioma: results of 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:54-63,1999
5. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122:788-795,2001
6. Taverna C, Stahel R, Bodis S, et al. Malignant pleural mesothelioma: trimodality therapy in a single center. *Ann Oncol* 11(S4):123,2000
7. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 17:25-30,1999
8. Van Haarst JMW, Baas P, Manegold C, et al. Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 86:342-345,2002
9. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 22:3451-3457,2004
10. Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol* 1:289-295,2006
11. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21:2636-2644,2003
12. Rusch VW. Pemetrexed and cisplatin for malignant pleural mesothelioma: a new standard of care? *J Clin Oncol* 21:2629-2630,2003
13. Allen AM, Czerminska M, Janne PA, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Phys* 65:640-645,2006

-
14. Krug LM, Pass H, Rush VW, et al. A multicenter U.S. trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin (PC) followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and hemithoracic radiation (RT) for stage I-III malignant pleural mesothelioma (MPM). Proc ASCO 25:18s(abstract #7561),2007
 15. https://www.lillyanswers.jp/data/static/if/if_alm_200704.pdf
 16. 田中文啓、橋本昌樹、多久和輝尚他. 胸膜中皮腫に対する集学的治療に向けて. 肺癌 47(第48回日本肺癌学会総会号). 449(抄録番号 S5-5)
 17. 長谷川誠紀、田中文啓、岡田守人他. 我が国における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療. 肺癌 2008(印刷中)
 18. Habeck LL, Mendelsohn LG, Shih C, et al. Substrate specificity of mammalian folylpolyglutamate synthetase for 5,10-dideazatetrahydrofolate analogs. Mol Pharmacol 48:326-333,1995
 19. Zhao R, Babani S, Gao F, et al. 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 6:3687-3695,2000
 20. Shih C, Chen VJ, Gossett LS, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. Cancer Res 57:1116-1123,1997
 21. Zwelling LA, Kohn KW. Mechanism of action of cis-dichlorodiammineplatinum(II). Cancer Treat Rep 63:1439-1444,1979
 22. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 15:257-260,2004
 23. Trissel LA, Saenz CA, Ogundele AB, Ingram DS. Physical compatibility of pemetrexed disodium with other drugs during simulated Y-site administration. Am J Health Syst Pharm 61:2289-2293,2004
 24. de Perrot M, Feld R, Anraku M, et al. Impact of induction chemotherapy and adjuvant radiation therapy on outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. Proc ASCO 25:18s(abstract #7708),2007
 25. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. J Thorac Cardiovasc Surg 128:138-146,2004
 26. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Ann Thorac Surg 84:1685-1693,2007
 27. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, et al. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients. Ann Thorac Surg 85:257-264,2008

参加予定施設および責任者一覧

No.	施設名と所在地	施設の試験責任医師	放射線治療責任医師
1	愛知県がんセンター中央病院 〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1 (tel:052-762-6111)	胸部外科	放射線治療部
		光富 徹哉	富田 夏夫
2	大阪府立成人病センター 〒537-8511 大阪府大阪市東成区中道 1-3-3 (tel:06-6972-1181)	呼吸器外科	放射線治療科
		東山 聖彦	今井 敦
3	岡山大学病院 〒700-8558 岡山県岡山市鹿田町 2-5-1 (tel:086-235-7265)	呼吸器外科	放射線科
		三好 新一郎	武本 充広
4	癌研究会有明病院 〒135-8550 東京都江東区有明 3-10-6 (tel:03-3520-0111)	呼吸器外科	放射線治療科
		奥村 栄	小塚 拓洋
5	神戸大学医学部附属病院 〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2 (tel:078-382-5942)	呼吸器外科	放射線科
		西尾 涉	西村 英輝
6	独立行政法人国立がん研究センター中央病院 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 (tel:03-3542-2511)	呼吸器外科	放射線治療部
		浅村 尚生	角 美奈子
7	独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 〒791-0288 愛媛県松山市南梅本町甲 160 (tel:089-999-1111)	胸部外科	放射線科
		山下 素弘	片岡 正明
8	静岡県立静岡がんセンター 〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007 (tel:055-989-5222)	呼吸器外科	放射線治療科
		近藤 晴彦	原田 英幸
9	千葉大学医学部 〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 (tel:043-222-7171)	呼吸器外科	放射線科
		吉野 一郎	磯部 公一
10	東京医科大学病院 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 (tel:03-3342-6111)	呼吸器外科・甲状腺外科	放射線科治療部
		池田 徳彦	兼坂 直人
11	東北大学病院 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1 (tel:022-717-8521)	呼吸器外科	放射線治療科
		岡田 克典	有賀 久哲
12	長崎大学医学部・歯学部附属病院 〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1 (tel:095-819-7304)	腫瘍外科	放射線科
		永安 武	林 靖之
13	名古屋大学医学部附属病院 〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 (tel:052-744-2376)	呼吸器外科	放射線科
		横井 香平	石原 俊一
14	兵庫医科大学 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1 (tel:0798-45-6111)	呼吸器外科	放射線科
		長谷川 誠紀	上紺屋 憲彦
15	兵庫県立がんセンター 〒673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70 (tel:078-929-1151)	呼吸器外科	放射線治療科
		吉村 雅裕	副島 俊典
16	広島大学 〒734-8553 広島県広島市南区霞 1-2-3 (tel:082-257-5869)	呼吸器外科	放射線治療部
		岡田 守人	永田 靖
17	藤田保健衛生大学 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98 (tel:0562-93-9030)	呼吸器外科	放射線科
		須田 隆	小林 英敏

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】中皮腫臨床試験センター

FAX : 0798-45-6783 (TEL : 0798-45-6088)

(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

中皮腫臨床試験センター記入欄

处理日：(西曆) 年 月 日 研究事務局署名：

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
中皮腫臨床試験センターまで FAX(0798-45-6783)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

中皮腫臨床試験センター記入欄

処理日：(西曆) 年 月 日 研究事務局署名：