

ORIGINAL ARTICLE

悪性胸膜中皮腫を対象とした LY231514 (ペメトレキセド) とシスプラチン併用療法の安全性情報収集のための臨床試験

福岡和也¹・本村文宏²・國頭英夫³・樋田豊明⁴・中川和彦⁵・
玄馬顕一⁶・新海 哲⁷・一瀬幸人⁸・南部静洋⁹・中野孝司¹

Clinical Study of LY231514 (Pemetrexed) in Combination with Cisplatin in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma to Determine Safety

Kazuya Fukuoka¹; Fumihito Hommura²; Hideo Kunitoh³; Toyooki Hida⁴; Kazuhiko Nakagawa⁵; Kenichi Gemba⁶; Tetsu Shinkai⁷; Yukito Ichinose⁸; Yoshihiro Nambu⁹; Takashi Nakano¹

¹Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Japan; ²First Department of Medicine, Hokkaido University, School of Medicine, Japan; ³Department of Internal Medicine and Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan; ⁴Department of Thoracic Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Japan; ⁵Department of Medical Oncology, Kinki University, School of Medicine, Japan; ⁶Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital, Japan; ⁷Department of Medicine and Thoracic Oncology, NHO Shikoku Cancer Center, Japan; ⁸Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center, Japan; ⁹Eli Lilly Japan K.K., Lilly Research Laboratories Japan, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** To examine safety and efficacy of combination therapy with LY231514 (pemetrexed) plus cisplatin in malignant pleural mesothelioma. **Methods.** Patients aged between 20 and 75 years who were not candidates for surgery, who were given histological diagnoses of malignant pleural mesothelioma, had received no prior systemic chemotherapy, with a performance status (PS) of 0 or 1, and who had normal major organ function were enrolled. On day 1 of a 21-day cycle, patients received intravenous infusion of 500 mg/m² pemetrexed, followed by intravenous infusion of 75 mg/m² cisplatin, concomitantly with vitamin preparations. **Results.** Ten men and two women with a mean age of 63 years (range 50 to 73) were analyzed. The histological subtype was epithelioid in 8 patients, sarcomatoid in 2 patients, and biphasic in 2 patients. Ten patients had stage III/IV disease. Seven patients had a history of asbestos exposure. Hematological toxicities of grade 3 or more included decreased white blood cell count in 1 patient (8.3%) and decreased neutrophil count in 1 patient (8.3%), decreased lymphocyte count in 2 patients (16.7%) and decreased red blood cell count in 2 patients (16.7%), decreased hemoglobin in 4 patients (33.3%), and decreased platelet count in 2 patients (16.7%). Pneumonia was observed in 1 patient (8.3%). Common non-hematological toxicities included gastrointestinal toxicities, such as nausea, vomiting, and anorexia. The response rate was 25.0%. **Conclusion.** Safety of this combination therapy was confirmed in patients with malignant pleural mesothelioma.

(JJLC. 2009;49:988-993)

KEY WORDS — Malignant pleural mesothelioma, LY231514, Pemetrexed, Cisplatin, Chemotherapy

Reprints: Kazuya Fukuoka, Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan (e-mail: kfukuoka@hyo-med.ac.jp).

Received December 12, 2008; accepted April 21, 2009.

要旨 — **目的.** 悪性胸膜中皮腫に対する LY231514 (ペメトレキセド) とシスプラチン併用療法の安全性について

を確認する。 **方法.** 対象は手術適応のない、組織診にて確認された悪性胸膜中皮腫で、全身化学療法による前治

¹兵庫医科大学呼吸器内科; ²国立大学法人北海道大学医学部第一内科; ³国立がんセンター中央病院呼吸器内科; ⁴愛知県がんセンター中央病院呼吸器内科; ⁵近畿大学医学部附属病院腫瘍内科; ⁶独立行政法人労働者健康福祉機構岡山労災病院呼吸器科; ⁷独立行政法人国立病院機構四国がんセンター呼吸器内科; ⁸独立行政法

人国立病院機構九州がんセンター呼吸器科; ⁹日本イーライリリー株式会社。

別刷請求先: 福岡和也, 兵庫医科大学呼吸器内科, 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1 (e-mail: kfukuoka@hyo-med.ac.jp).

受付日: 2008年12月12日, 採択日: 2009年4月21日。

療歴がなく、年齢 20～75 歳、PS 0～1、主要臓器機能が保持された症例。ビタミン剤投与下に 21 日を 1 サイクルとして、1 日目にペメトレキセド 500 mg/m²、シスプラチン 75 mg/m² を点滴静脈内投与した。結果、解析対象 12 例の内訳は、男性/女性：10/2、平均年齢 63 歳（50～73 歳）、上皮型/肉腫型/二相型：8/2/2、III/IV 期：10 例、アスベスト曝露歴ありが 7 例であった。グレード 3 以上の血液毒性は、白血球数減少と好中球数減少が各 1 例（8.3%）、リンパ球数減少と赤血球数減少が各 2 例

（16.7%）、ヘモグロビン減少 4 例（33.3%）、血小板数減少 2 例（16.7%）であった。また肺炎を 1 例（8.3%）に認めた。非血液毒性では、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器毒性の発現頻度が高かった。奏効率は 25.0% であった。結論、悪性胸膜中皮腫に対する本併用療法の安全性が確認された。

索引用語——悪性胸膜中皮腫、LY231514、ペメトレキセド、シスプラチン、化学療法

はじめに

悪性胸膜中皮腫はアスベスト曝露に起因する難治性腫瘍であり、その予後は全般的に不良で生存期間中央値は 6～18 ヶ月程度とされている。¹ 悪性胸膜中皮腫に対する手術療法や放射線療法などの局所療法の効果は限定的であることから、治療成績の向上には全身化学療法が重要な役割を果たす。これまでに多くの抗癌剤の投与が試みられているが、悪性胸膜中皮腫に対して抗腫瘍効果を期待できる薬剤は葉酸代謝拮抗剤、アンソラサイクリン系薬剤、プラチナ製剤およびビンカアルカロイド系薬剤である。² しかしながら、既存の抗癌剤を用いた比較的小規模な第 II 相臨床試験では、標準的的化学療法を確立するには至らなかった。新規葉酸代謝拮抗剤である LY231514（一般名ペメトレキセド）は、既存の抗癌剤とは異なるユニークな作用機序によって抗中皮腫活性を示すことが明らかにされた。³ 海外において、悪性胸膜中皮腫患者を対象としたペメトレキセド単独投与による第 II 相臨床試験が実施され、奏効率 14.1%、生存期間中央値 10.7 ヶ月と良好な成績が得られた。⁴ この結果をもとに、同じく海外でペメトレキセドとシスプラチンの併用投与群（226 例）とシスプラチン単独投与群（222 例）とを比較する大規模な第 III 相臨床試験が実施された。奏効率は併用投与群 41.3%（95% Confidence interval；CI：34.8～48.1%）、単独投与群 16.7%（95% CI：12.0～22.2%）、生存期間中央値はそれぞれ 12.1 ヶ月（95% CI：10.0～14.4 ヶ月）、9.3 ヶ月（95% CI：7.8～10.7 ヶ月）であり、ともにシスプラチン単独投与に比べて併用投与群の方が有意に優れているという結果が得られた。⁵ これらの成果によって、ペメトレキセドは世界で初めて悪性胸膜中皮腫治療薬として米国食品医薬品局（Food and Drug Administration；FDA）に承認され、ペメトレキセド・シスプラチン併用療法は、悪性胸膜中皮腫に対する標準的的化学療法として認識されるに至った。

一方、本邦におけるペメトレキセド・シスプラチン併

用療法の第 I/II 相臨床試験では、化学療法未治療の悪性胸膜中皮腫患者に対する臨床推奨用量はペメトレキセド 500 mg/m²、シスプラチン 75 mg/m² であることが示され、推奨用量での奏効率は 36.8%（95% CI：16.3～61.6%）であった。⁶ その後、ペメトレキセドは、2006 年 6 月に製造販売承認申請が行われ、2007 年 1 月に承認された。

今回我々は、申請から承認までの期間に本併用療法の安全性を確認する目的で、安全性確認試験を実施した。安全性確認試験とは、学会や患者団体から使用の要望が出されている未承認薬のうち、「承認申請のための治験」が終了した薬剤について、承認申請前または承認申請中に実施される治験を指す。この治験の目的は、あらかじめ承認後の使用実態を想定して臨床使用成績を把握することによって、承認時により一層の適正使用を図ることである。

本試験の主要目的は有害事象の種類、発現頻度、およびその重症度を指標とした安全性の評価とし、有効性の評価は副次的目的とした。

対象と方法

1. 対象

対象症例は選択基準を満たし、除外基準に抵触しないものとした。以下に主な選択基準を示す。1) 組織診にて悪性胸膜中皮腫であることが確認されている、2) 臨床病期は問わないが、根治的手術適応がない、3) 全身化学療法による前治療歴がない、4) 測定可能病変を有する、5) 年齢が 20 歳以上 75 歳未満、6) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance status (PS) が 0～1、7) 前治療として放射線療法もしくは、手術療法が施行されている場合は、それぞれの治療終了日から 21 日以上が経過しており、かつ当該治療の効果や有害事象の影響を持ち越していない、8) 主要臓器機能が保持され、かつ動脈血酸素飽和度 92% 以上、9) 文書による同意が得られている。

Table 1. Patient Characteristics

| Characteristics | No. of patients (n=12) |
|-------------------|------------------------|
| Age (yrs) | |
| Mean | 63 |
| Range | 50-73 |
| Gender | |
| Male | 10 |
| Female | 2 |
| ECOG PS* | |
| 0 | 4 |
| 1 | 8 |
| 2 | 0 |
| Histologic type | |
| Epithelioid | 8 |
| Sarcomatoid | 2 |
| Biphasic | 2 |
| Clinical stage | |
| IA | 0 |
| IB | 1 |
| II | 1 |
| III | 4 |
| IV | 6 |
| Asbestos exposure | |
| Yes | 7 |
| No | 5 |

*ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

安全性確認試験である本治験の症例登録期間は、ペメトレキセドおよびシスプラチンが悪性胸膜中皮腫の治療薬として製造販売承認されるまでの期間となるため、目標症例数は設定せず、治験薬が製造販売承認された時点で症例登録を終了した。また、その時点で本治験に参加中であった被験者については、当該医療機関において本併用療法の使用が可能になった時点で本治験を終了し、通常の保険診療へと移行した。

2. 治療方法

ペメトレキセドは21日を1サイクルとして、各サイクルの1日目に500 mg/m²を10分間かけて点滴静脈内投与した。シスプラチンは21日を1サイクルとして、各サイクルの1日目にペメトレキセドを投与した30分後に引き続き、75 mg/m²を2時間かけて点滴静脈内投与した。必須併用薬として、ペメトレキセド初回投与の7日以上前から、総合ビタミン剤およびビタミンB₁₂製剤の投与を開始した。総合ビタミン剤は1g（葉酸500 μg含有）を1日1回、連日経口投与し、ビタミンB₁₂製剤は1回1000 μgを9週ごとに筋肉内投与することとした。

3. 減量基準および中止基準

前サイクルにおいて、3日間以上持続するグレード4の白血球数減少または好中球数減少、38.5℃以上の発熱

を伴うグレード3以上の好中球数減少、グレード4の血小板数減少などの血液毒性、もしくはグレード3以上の非血液毒性（悪心、嘔吐、食欲不振および疲労感を除く）を認めた場合、以降の投与量をペメトレキセド400 mg/m²、シスプラチン60 mg/m²にそれぞれ減量することとした。なお、非血液毒性の中で末梢神経障害に関しては、グレード2で以降のシスプラチン投与量を60 mg/m²に減量し、グレード3以上で以降の試験治療を中止とした。

また、被験者から治験薬投与中止の申し出があった場合、主治医が病態の明らかな悪化もしくは、有害事象のために治験薬投与の継続を困難と判断した場合、治験薬の投与開始日から42日が経過しても次サイクルの開始基準を満たさなかった場合、有効性評価の総合効果判定でProgressive disease (PD)と判定された場合、病変に対する後治療を開始した場合、ペメトレキセド、またはシスプラチン投与量を減量した後に再度減量基準に該当する毒性を認めた場合、それ以降の治験薬の投与を中止することとした。

4. 安全性および有効性の評価方法

安全性は有害事象の種類、発現頻度および重症度にて評価した。重症度は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 3.0に準拠して判定した。有効性は抗腫瘍効果を評価した。抗腫瘍効果はModified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)⁷に準拠して判定した。安全性および有効性の解析は最大の解析対象集団(Full analysis set ; FAS)を対象として行った。FASは選択基準をすべて満たし、除外基準に抵触せず治験薬が投与された被験者のうち、「治験薬投与後に選択基準、または除外基準に違反して登録されていたことが判明した被験者」を除いた解析対象集団と定義した。

結 果

1. 症例背景因子

本試験では14例の被験者から試験参加への同意が得られ、すべての同意取得被験者を試験に登録した。登録された被験者14例のうち、「治験責任医師または治験分担医師の判断」により治験薬の投与開始前に中止した1例を除く13例に治験薬を投与した。FASは治験薬投与例13例のうち、治験薬投与開始後に選択基準に違反して登録されていたことが判明した1例を除いた12例とした。FASの症例背景因子をTable 1に示す。年齢は50～73歳（平均63歳）、性別では男性10例、女性2例、PSは0が4例、1が8例であった。組織型は、上皮型8例、肉腫型、二相型が各2例であった。臨床病期はIV期が6例と最も多く、III期が4例、IB期およびII期が各1例であった。アスベスト曝露歴に関しては、曝露歴ありが7

Table 2. Treatment Exposure

| Treatment cycle | FAS* (n=12) | |
|-----------------|-------------|---------|
| | n | (%) |
| 1 | 12 | (100.0) |
| 2 | 10 | (83.3) |
| 3 | 5 | (41.7) |
| 4 | 2 | (16.7) |
| Median | 2.0 | |
| Range | 1-4 | |

*FAS, full analysis set.

Table 3. Hematological TEAE

| TEAEs* | All grades (%) | Grade ≥ 3 (%) |
|---|----------------|---------------|
| Decreased white blood cell count | 9 (75.0) | 1 (8.3) |
| Decreased neutrophil count | 10 (83.3) | 1 (8.3) |
| Decreased lymphocyte count | 8 (66.7) | 2 (16.7) |
| Decreased red blood cell count | 10 (83.3) | 2 (16.7) |
| Decreased hemoglobin | 9 (75.0) | 4 (33.3) |
| Decreased platelet count | 4 (33.3) | 2 (16.7) |
| Pneumonia with decreased neutrophil count | 1 (8.3) | 1 (8.3) |

*TEAEs, treatment-emergent adverse events.

例, 曝露歴なしが5例であった。

2. 治療内容

FAS 12例の全投与コース数は29サイクルであった。症例ごとの投与コース数は最長で4サイクル, 最短が1サイクルで, 中央値は2サイクルであった (Table 2)。投与量を減量した症例はなかったが, 5例 (計7サイクル) で遷延する好中球数減少のために投与開始時期が延期された。

製造販売承認後もペメトレキセドおよびシスプラチン併用療法の継続を希望した6例については, 当該医療機関にて通常診療での使用が可能となった日以降に開始するサイクルから, 保険診療による治療に移行した。なお, 移行後の安全性情報などについては製造販売後調査により収集した。

3. 安全性の評価

FAS 12例すべてに1件以上の有害事象が発現した。このうち, グレード3以上の有害事象は7例 (58.3%) に発現していた。

血液毒性の結果を Table 3 に示す。白血球数減少, 好中球数減少, リンパ球数減少がそれぞれ, 9例 (75.0%), 10例 (83.3%), 8例 (66.7%) に認められた。このうち, グレード3以上は, 白血球数減少が1例 (8.3%), 好中球数

Table 4. Non-hematological TEAE

| TEAEs* | All grades (%) | Grade ≥ 3 (%) |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Nausea | 12 (100.0) | 1 (8.3) |
| Vomiting | 7 (58.3) | 0 (0.0) |
| Anorexia | 11 (91.7) | 2 (16.7) |
| Constipation | 6 (50.0) | 0 (0.0) |
| Diarrhea | 2 (16.7) | 1 (8.3) |
| Stomach discomfort | 3 (25.0) | 0 (0.0) |
| Fatigue | 8 (66.7) | 1 (8.3) |
| Insomnia | 4 (33.3) | 0 (0.0) |
| Delirium | 1 (8.3) | 1 (8.3) |
| Hypertension | 1 (8.3) | 1 (8.3) |
| Aspiration pneumonia | 1 (8.3) | 1 (8.3) |
| Multiple organ failure | 1 (8.3) [§] | 1 (8.3) [§] |
| Increased ALT [†] | 7 (58.3) | 1 (8.3) |
| Hypoalbuminemia | 6 (50.0) | 2 (16.7) |
| Hyponatremia | 5 (41.7) | 3 (25.0) |
| Hypokalemia | 2 (16.7) | 2 (16.7) |
| Hyperkalemia | 1 (8.3) | 1 (8.3) |
| Increased blood LDH [‡] | 1 (8.3) | 1 (8.3) |

*TEAEs, treatment-emergent adverse events; [†]ALT, alanine aminotransferase; [‡]LDH, lactate dehydrogenase; [§]grade 5.

減少が1例 (8.3%), リンパ球数減少が2例 (16.7%) であった。好中球数減少に伴う感染症 (肺炎) の併発を1例 (8.3%) に認めた。ヘモグロビン減少は9例 (75.0%) に認められたが, グレード3以上が4例 (33.3%) を占めた。血小板数減少は4例 (33.3%) に認められ, グレード3以上は2例 (16.7%) であった。

非血液毒性の結果を Table 4 に示す。消化器毒性の発現頻度が最も高く, 悪心が12例 (100%), 食欲不振が11例 (91.7%), 嘔吐が7例 (58.3%), 便秘が6例 (50.0%), 胃部不快感が3例 (25.0%), 下痢が2例 (16.7%) に認められた。このうち, グレード3以上は, 悪心が1例 (8.3%), 食欲不振が2例 (16.7%), 下痢が1例 (8.3%) であった。倦怠感8例 (66.7%) に認められたが, グレード3以上は, 1例 (8.3%) のみであった。臨床検査項目を除くその他のグレード3以上の有害事象は, せん妄, 高血圧, 嚥下性肺炎, 多臓器不全が各1例 (8.3%) で認められた。このうち, 多臓器不全の1例は試験治療開始48日目に死亡した。本症例は第2サイクルの試験薬投与終了後, グレード3の好中球数減少に伴う肺炎を発症したため, Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 製剤および抗生物質の投与を開始した。これらの治療によって, 肺炎は改善傾向を示したが, 食物誤嚥による嚥下性肺炎を併発し, 肺炎像の増悪, 呼吸および全身状態の悪化から多臓器不全となり死亡に至った。これらの経過から肺炎は試験薬との因果関係が認められたが, 嚥下性肺炎および多臓器不全に関しては因果関係が否定され

Table 5. Tumor Response to Chemotherapy

| | CR | PR | SD | PD | NE | Responder (CR+PR) |
|---|-----|------|------|-----|-----|----------------------|
| n | 0 | 3 | 8 | 1 | 0 | 3 |
| % | 0.0 | 25.0 | 66.7 | 8.3 | 0.0 | 25.0 |

CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; NE: not evaluable.

た。

臨床検査項目では、アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇が7例(58.3%)と最も多く、次いで血中アルブミン減少が6例(50.0%)、血中ナトリウム減少が5例(41.7%)とこれに続いた。

重要な有害事象として、治験薬投与中止の理由となった有害事象が3例、治験薬投与開始延期の理由となった有害事象が5例で認められた。治験薬投与中止となった3例のうち、多臓器不全の1例は治験薬との因果関係が否定されたが、悪心、嘔吐および食欲不振を発現した1例と倦怠感を発現した1例は、いずれも治験薬との因果関係が認められた。治験薬投与開始延期の理由となった有害事象は、すべて好中球数減少で、治験薬との因果関係が認められた。

4. 有効性の評価

各症例の抗腫瘍効果は、治験責任医師および治験分担医師による最良総合効果判定結果を用いた。FAS 12例における最良総合効果判定は、Complete response (CR) 0例、Partial response (PR) 3例、Stable disease (SD) 8例、PD 1例、Not evaluable (NE) 0例であり、奏効率は25.0%であった (Table 5)。

考 察

新規葉酸代謝拮抗剤であるペメトレキセドは、チミジル酸シンターゼ、ジヒドロ葉酸レダクターゼ、グリシンアミドリボスクレオチドホルミルトランスフェラーゼなどの複数の主要な葉酸代謝酵素を同時に阻害することによって抗腫瘍効果を示す。³ 非臨床試験の結果から、本薬剤は広い抗腫瘍スペクトルを有し、悪性中皮腫を含む多彩な癌腫に対する抗腫瘍活性が確認された。その後、本薬剤の臨床導入を目指した臨床試験が国内外において実施された。海外での第I相臨床試験の結果から、低用量の葉酸およびビタミンB₁₂の併用投与が本薬剤の副作用軽減に寄与することが示唆されたため、本邦における固形癌31例を対象とした第I相臨床試験においても、葉酸およびビタミンB₁₂が併用投与された。⁸ その結果、10%以上の症例で認められたグレード3もしくは、4の有害事象は、好中球数減少10例(32.3%)、白血球数減少5例(16.1%)、リンパ球数減少4例(12.9%)、およびアラニ

ン・アミノトランスフェラーゼ上昇4例(12.9%)であり、本薬剤と因果関係が否定できない重篤な有害事象および死亡例は報告されなかった。海外における悪性胸膜中皮腫を対象としたペメトレキセド・シスプラチン併用療法の第III相臨床試験では、グレード3もしくは、4の主な有害事象は、好中球数減少や白血球数減少などの血液毒性、悪心、嘔吐などの消化器毒性および疲労であったが、併用療法との因果関係を否定できない治療関連死が全投与症例226例中3例に認められた。⁵ なお、この臨床試験では途中で実施計画が改訂され、葉酸およびビタミンB₁₂の併用投与が行われることになったが、これらの併用投与が開始された時点で既に226例中32例は治験薬の投与を中止していた。治療関連死とされた3症例は、いずれも葉酸およびビタミンB₁₂の併用投与を受けていない32例に含まれていた。

本邦における悪性胸膜中皮腫を対象としたペメトレキセド・シスプラチン併用療法の第I/II相臨床試験では、安全性評価対象25例中50%以上に認められた主な有害事象は、貧血、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少などの血液毒性と悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器毒性であった。⁶ これらの血液および消化器毒性を主体とした有害事象は、海外における第III相臨床試験の結果とほぼ同等であった。また、治験薬との因果関係を否定できない死亡が全投与症例25例中1例に認められたが、死亡原因は治験薬投与開始前から存在していた肺炎の悪化によるものと考えられた。

今回の悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとシスプラチン併用療法の安全性情報収集を主要目的とした臨床試験では、主な有害事象は血液毒性、消化器毒性および倦怠感であり、これまでの報告と同様であった。血液毒性に関しては、好中球数減少が最も重要と考えられた。その根拠としては、1例にグレード3の好中球数減少とそれに伴う肺炎を認めたこと、有害事象により治験薬投与開始を延期した5例全例の延期理由となった有害事象が好中球数減少であったことなどがあげられる。また、非血液毒性については、悪心、嘔吐および食欲不振などの消化器毒性と倦怠感の頻度が高く、これらが治験薬投与中止の理由になっていた。今後、本併用療法を安全に実施していくために、好中球数減少などの血液毒性とそれに伴う感染、ならびに消化器毒性、倦怠感などの有害事象の発現に留意することが重要であると考えられた。一方、臨床検査値については、肝機能値や種々の電解質に変動が認められたが、これまでに報告された臨床検査値変動の範囲内であり、従来の所見との明らかな相違は認められなかった。

以上の安全性評価の解析から、ペメトレキセドとシスプラチン併用療法に特異的に発現する有害事象や、重篤

な有害事象はみられず、本併用療法の忍容性が確認された。なお、本併用療法については現在も製造販売後調査として全国規模での安全性情報の収集が実施されている。

結 語

全身化学療法による治療歴のない悪性胸膜中皮腫に対するLY231514（ペメトレキセド）とシスプラチン併用療法の安全性確認試験を実施した。主要目的である安全性評価については、発現した有害事象の種類、発現頻度およびその重症度はこれまでに報告された知見と大きな差異はなく、安全性が確認された。副次的目的とした有効性評価については、12例中3例のPRを認め、奏効率は25.0%であった。

謝辞：本研究の実施および論文執筆に際して、ご協力とご援助を頂きました。大泉聡史先生（北海道大学病院第一内科）、軒原浩先生（国立がんセンター中央病院呼吸器内科）、朴智栄先生（愛知県がんセンター中央病院呼吸器内科）、宮崎昌樹先生（近畿大学医学部附属病院腫瘍内科）、藤本伸一先生（岡山労災病院呼吸器科）、尾瀬功先生（四国がんセンター呼吸器内科）、瀬戸貴司先生（九州がんセンター呼吸器科）、江夏総太郎先生（日本イーライリリー株式会社）をはじめとした試験参加施設の担当医の方々に深く感謝致します。

REFERENCES

1. Stermann DH, Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology*. 2005;10:266-283.
2. Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2000;1:313-326.
3. Shih C, Chen VJ, Gossett LS, Gates SB, MacKellar WC, Habeck LL, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res*. 1997;57:1116-1123.
4. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppler U, Manegold C, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:1556-1561.
5. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.
6. Nakagawa K, Yamazaki K, Kunitoh H, Hida T, Gemba K, Shinkai T, et al. Efficacy and safety of pemetrexed in combination with cisplatin for malignant pleural mesothelioma: a phase I/II study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:339-346.
7. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2004;15:257-260.
8. Nakagawa K, Kudoh S, Matsui K, Negoro S, Yamamoto N, Latz JE, et al. A phase I study of pemetrexed (LY231514) supplemented with folate and vitamin B12 in Japanese patients with solid tumours. *Br J Cancer*. 2006;95:677-682.