労災疾病臨床研究事業費補助金

石綿関連疾患患者を多面的に評価し治療・ケアを提供するチームアプローチの確立

令和３年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　藤本　伸一

令和４（2022）年３月

目　次

Ⅰ．総括研究報告

石綿関連疾患患者を多面的に評価し治療・ケアを提供するチームアプローチの確立 ……1
研究代表者　藤本　伸一　岡山労災病院　腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

Ⅱ．分担研究報告

1. 切除不能な悪性胸膜中皮腫患者に対する、実地臨床下でのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同前向き観察研 ……9
研究代表者　藤本　伸一　岡山労災病院　腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長
研究分担者　青江　啓介　山口宇部医療センター　総括診療部　内科系診療部長
研究分担者　上月　稔幸　四国がんセンター　臨床研究センター　センター長
研究分担者　小澤　聡子　横浜労災病院　アスベスト疾患ブロックセンター　センター長
研究分担者　栗林　康造　兵庫医科大学　呼吸器内科　教授
研究分担者　堀田　勝幸　岡山大学病院　新医療研究開発センター　臨床研究部　教授
研究分担者　尾瀬　功　愛知県がんセンター研究所　がん予防研究分野　主任研究員
（資料）切除不能な悪性胸膜中皮腫患者に対する、実地臨床下でのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同前向き観察研究　JME-003：Japan Mesothelioma Evolution-003　第１版

2. 患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブックの改訂 ……44
研究分担者　長松　康子　聖路加国際大学　国際看護学　准教授
研究分担者　尾瀬　功　愛知県がんセンター研究所　がん予防研究分野　主任研究員
研究分担者　青江　啓介　山口宇部医療センター　総括診療部　内科系診療部長
研究分担者　堀田　勝幸　岡山大学病院　新医療研究開発センター　臨床研究部　教授
研究分担者　上月　稔幸　四国がんセンター　臨床研究センター　センター長
研究分担者　栗林　康造　兵庫医科大学　呼吸器内科　教授
研究分担者　小澤　聡子　横浜労災病院　アスベスト疾患ブロックセンター　センター長
研究分担者　西村　泰光　川崎医科大学　衛生学　准教授
研究分担者　岸本　卓巳　アスベスト疾患研究・研修センター　所長
研究代表者　藤本　伸一　岡山労災病院　腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長
（資料）患者さんとご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック　第３版

3. 悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究 ……64
研究分担者　尾瀬　功　愛知県がんセンター研究所　がん予防研究分野　主任研究員
研究分担者　上月　稔幸　四国がんセンター　臨床研究センター　センター長
研究分担者　青江　啓介　山口宇部医療センター　総括診療部　内科系診療部長
研究代表者　藤本　伸一　岡山労災病院　腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

4. 悪性中皮腫 ICI 治療に寄与する免疫バイオマーカーの探索 ……66
研究協力者　西村　泰光　川崎医科大学　衛生学　准教授

5. 石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究 …… 72
研究分担者　岸本　卓巳　アスベスト疾患研究・研修センター　所長
研究分担者　尾瀬　功　　愛知県がんセンター研究所　がん予防研究分野　主任研究員
研究分担者　小澤　聡子　横浜労災病院　アスベスト疾患ブロックセンター　センター長
研究分担者　青江　啓介　山口宇部医療センター　総括診療部　内科系診療部長
研究協力者　小坂　紀子　岡山労災病院　中央検査部　主任検査技師
研究代表者　藤本　伸一　岡山労災病院　腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 ……76

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷 ……77

Ⅰ．　総括研究報告

労災疾病臨床研究事業費補助金
総 括 研 究 報 告 書

【石綿関連疾患患者を多面的に評価し治療・ケアを提供するチームアプローチの確立】

研究代表者　藤本　伸一　岡山労災病院　腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

研究要旨

悪性胸膜中皮腫患者では呼吸困難や疼痛など強い症状を有する者が多くクオリティ・オブ・ライフ（QOL）が損なわれている。中皮腫の診断後の QOL の推移を明らかにするため、縦断的に QOL を追跡することとした。これまでの暫定的な解析に加え、今後追跡の継続および生存期間や臨床情報を合わせた詳細な検討を予定している。

切除不能な悪性胸膜中皮腫の治療において、一次治療としての免疫チェックポイント阻害薬の併用レジメンが導入されているが、イピリムマブ・ニボルマブ承認時における日本人の臨床データは限られている。そこで切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、イピリムマブ・ニボルマブ併用療法の観察研究を計画した。12 か月生存率、全生存期間、生存率、無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、有害事象の発現割合を評価するほか、70 歳以上の研究対象者に対し高齢者機能評価を行うことで、暦年齢によらない高齢者の機能と免疫チェックポイント併用療法の有効性及び安全性の関係を検討することとした。また免疫チェックポイント阻害薬を投与された悪性中皮腫患者について、治療前後の末梢血単核細胞から分離された CD4+T 細胞（Th）・CD8+T リンパ球（CTL）・CD56+NK 細胞（NK）・単球培養時の上清中サイトカイン濃度を広範に測定し、治療奏効との関わりを調べ、予測因子を探索している。

また我々はこれまでの研究で、中皮腫患者や家族に適切な情報を提供するツールとして患者と家族向けのハンドブックを作成しているが、近年の新しい治療薬の導入や血清マーカーおよびケアなど、最新の情報を提供するためハンドブックの改訂を行った。

また石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚は非悪性疾患でありながら予後不良であることを我々は報告してきた。その要因として、肺高血圧症等胸膜病変による二次性の機能障害による可能性も示唆されるため、心エコーや 6 分間歩行試験、患者に対する自覚症状等に関するアンケート調査を行い、その結果を多変量解析することによりびまん性胸膜肥厚の予後因子を推測することとした。

研究分担者

岸本　卓巳	アスベスト疾患研究・研修センター　所長
青江　啓介	国立病院機構山口宇部医療センター　総括診療部　内科系診療部長
尾瀬　功	愛知県がんセンター研究所がん予防研究分野　主任研究員
栗林　康造	兵庫医科大学　呼吸器内科教授

上月　稔幸	四国がんセンター　臨床研究センター　センター長
小澤　聡子	横浜労災病院　アスベスト疾患ブロックセンター　センター長
長松　康子	聖路加国際大学　大学院看護学研究科　准教授
西村　泰光	川崎医科大学　衛生学　准教授
堀田　勝幸	岡山大学病院　新医療研究開発センター　臨床研究部教授

Ａ．研究目的

胸膜中皮腫は予後不良であるうえ早期から胸痛、息切れなどをきたす患者が多く、これらの症状は疾患の進行とともにより顕著となり症状緩和に難渋するケースが多い。また肺がんや胸膜中皮腫など石綿関連の悪性腫瘍は過去の石綿ばく露から長い潜伏期を経て発症するため高齢患者が多い。高齢者におけるがん治療においては、疾患の状態のみならず身体機能の低下、併存疾患、認知機能低下のほか社会的背景などを評価する必要がある。

われわれは 2016 年に胸膜中皮腫患者に生活の質（QOL, Quality of Life）の横断研究を実施し、中皮腫患者が抱える様々な困難を明らかにした。今回は縦断研究を行うことで、中皮腫と診断されてから時間経過による QOL の推移を明らかにすることを目的とした。

また胸膜中皮腫の診療・ケアに際し、患者向けの中皮腫に関する情報が不足していることが明らかになっており、これらの患者の要望に応える方策として患者と家族向けのハンドブックを開発しているが、新規治療の開発等により提供すべき情報をアップデートする必要があると考え、このたびハンドブックの改訂を行った。

また胸膜中皮腫に対する一次治療として臨床導入されているイピリムマブ・ニボルマブ併用療法に関する前向き観察研究を実施し、本邦の実臨床下患者集団におけるイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性の検討を行うこととした。同時に悪性中皮腫における免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による治療前後の免疫学的評価をすると同時に、治療効果を予見する免疫学的特徴を抽出し、最終的に ICI 治療効果の判定に役立ち適切な治療戦略に寄与する免疫バイオマーカーを確立することを目標とした。

また職業性石綿ばく露によって発生するびまん性胸膜肥厚症例に合併する肺高血圧症等の心機能について調査するとともに、呼吸機能検査や自覚症状についてのアンケート調査を行い、多変量解析を用いて本疾病の予後因子を明らかにすることとした。

Ｂ．研究方法

１．悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究

悪性胸膜中皮腫と診断された患者を対象とし、研究参加者は悪性胸膜中皮腫診断時・診断 6 か月後・診断 1 年後の 3 時点で QOL 質問票に回答する。使用する QOL 尺度は EORTC（The European Organization for Research and Treatment of Cancer）QLQ-C30 と、CoQoLo（Comprehensive Quality of Life Outcome inventory）を用いた。研究参加者の臨床情報である病期・組織型・治療法・パフォーマンスステータスなどは主治医による症例報告書によって収集された。

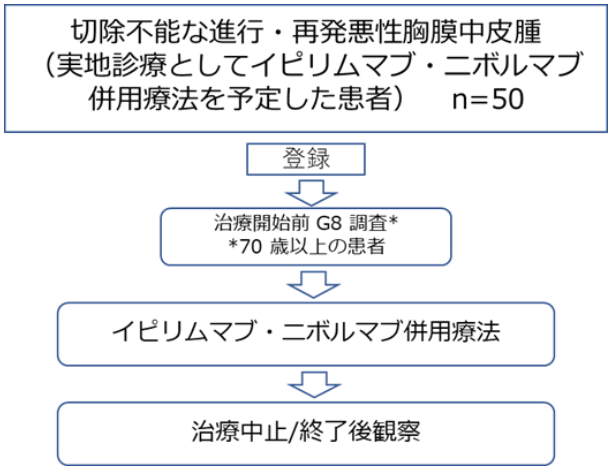
２．患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブックの改訂

胸膜中皮腫患者の QOL 向上のために、家族に最新の治療・検査方法・ケアを含む情報をするため、ハンドブックの改定を行った。第二版の内容を検討し、最新の内容が反映されているかを検討した。

３．切除不能な悪性胸膜中皮腫患者に対する、実地臨床下でのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同前向き観察研究

切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、観察研究としてイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を予定した患者を前向きに登録し、実臨床下の診療情報を収集することとした。登録後にイピリムマブ・ニボルマ

ブ併用療法を開始し、治療中止/終了するまで継続する。イピリブマブ・ニボルマブ併用療法終了後は患者死亡または研究期間終了まで観察を行う。登録基準は、(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者、(2) 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の患者、(3) イピリムマブ・ニボルマブの最新の添付文書及び最新の最適使用推進ガイドラインに基づき、実地診療として同併用療法が予定されている患者であり、(4) 本臨床研究の内容について十分な説明を受け、研究対象者本人の自由意思によって研究対象者本人による文書同意が得られている患者とした。登録期間を 1.5 年とし、約 50 例の登録を見込む。



４．免疫チェックポイント阻害薬の治療効果に寄与する免疫バイオマーカーの探索

同意を得られた悪性中皮腫患者のニボルマブ治療開始前、1 週間後、3 か月後の 3 点で採取された末梢血より単核細胞（ PBMC ）を調整する。PBMC を各種蛍光標識抗体にて染色し、CD4+T ヘルパー細胞 (Th)・CD8+ 細胞傷害性 T リンパ球(CTL)・CD56+ ナチュラルキラー細胞 (NK)・単球の各細胞集団に FACSAria を用いてソートし、Th, CTL, NK については PMA/ionomycin 刺激下で、単球は無刺激下にて培養し上清を回収する。Luminex システムを用いて 1 検体あたり 4 細胞集団に由来する培養上清中の 29 種のサイトカイン濃度を測定し、合計 116 種のパラメーターの測定を行う。

５．石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究

職業性石綿ばく露歴があり、胸部エックス線及び CT 検査でびまん性胸膜肥厚と診断され、なおかつ著しい呼吸機能障害のある症例であり、年齢 20 歳以上の患者を対象とし、年齢、性別、喫煙指数、既往歴、労災、救済認定の有無、画像所見、呼吸機能検査データ、6 分間歩行検査、動脈血ガス分析データ、心電図所見、心エコーによる右房—左房圧較差等心機能検査結果、肺高血圧症症例に使われている問診表によるアンケート調査結果を解析する。

６．倫理面での配慮

本研究は岡山労災病院倫理審査委員会によって承認されている。研究参加者へ同意説明文書を用いて研究説明を行い、全ての参加者から書面による同意を得る。

労働者健康安全機構アスベスト疾患研究・研修センターに研究事務局をおき、データマネジメントを行い、個人情報が外部へ流出しないような管理を行う。

施設及びデータセンターでの研究対象者データのやりとりは症例報告書を原則とする。

「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけではなく治療終了後も長期間にわたり研究対象者個人を特定して調査を行うこと、及び取得した情報を適切に管理すること」を目的として、研究対象者の個人情報を利用する。研究対象者氏名など、上記以外の個人情報が実施医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

研究対象者の個人情報及び診療情報は、症例報告書に実施医療機関の研究者が記載することにより収集する。なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

C. 研究結果

１．悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究

2022 年 1 月 17 日までに 22 例が研究に参加した。2 例は観察期間 6 か月未満であ

り、他の 20 例中観察期間中の死亡 10 例、1 年間の観察完了 9 例、脱落 1 例であった。研究継続中であるので、予備的な解析として観察完了した 20 名に関して QOL の推移を検討した。総合的な QOL の評価である EORTC QLQ-C30 の QL2 スコアおよび CoQoLo コアドメイン合計点を用いた。ベースライン、6 か月後、1 年後調査に回答した人数はそれぞれ 20 名、13 名、8 名であった。ベースライン、6 か月後、1 年後調査それぞれのスコアとその 95％ 信頼区間は、QL2 は 47.1 (35.8-58.3), 53.2 (37.6-68.8), 63.5 (38.6-88.5)、CoQoLo コアドメイン合計点は 46.9 (41.1-52.6), 51.2 (46.5-56.0), 54.1 (48.2-60.1) であり、いずれもベースラインから 1 年後まで有意な変化は見られなかった（図 1，図 2）。

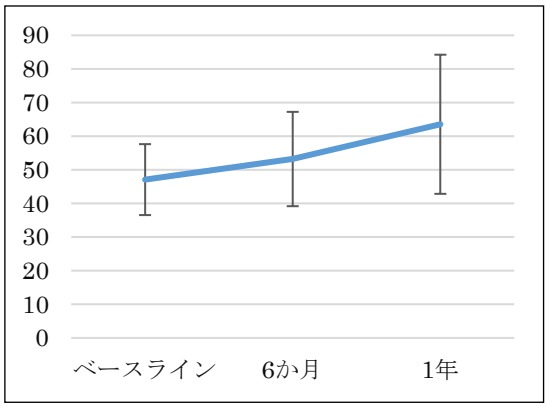


図 1. EORTC QLQ-C30 QL2 スコアの推移

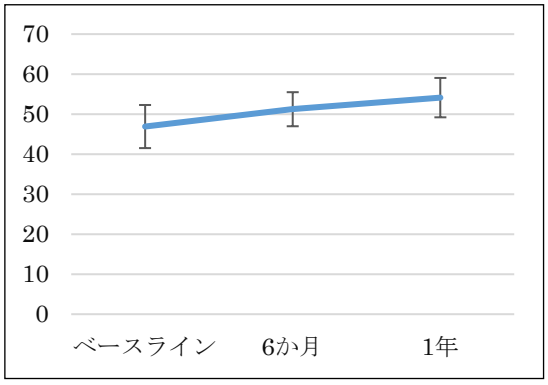


図 2. CoQoLo コアドメイン合計点の推移

２．患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブックの改訂

免疫チェックポイント阻害剤、血中免疫マーカー、アドバンストケアプラニングなどの記載が新たに必要と判断されたため、加筆し、家族のための胸膜中皮腫ハンドブック第 3 版を開発した。ハンドブックは印刷物として作成し、全国のがん診療施設に配布したほか、研究代表者の所属施設等からインターネット上でもアクセスできるようにしている。また作成に際しては、倫理的配慮を十分に行って実施した。ハンドブック内で事例を提示しているが、これまでの経験に基づく仮想の事例であり、その旨を明示している。

３．切除不能な悪性胸膜中皮腫患者に対する、実地臨床下でのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同前向き観察研究

2022 年 3 月をもって岡山労災病院における一括倫理審査を受け承認を得たため、同年 4 月より登録を開始する。

４．免疫チェックポイント阻害薬の治療効果に寄与する免疫バイオマーカーの探索

令和 3 年度末までに岡山労災病院からは 6 名、四国がんセンターからは 3 名より採血を得た。ニボルマブ治療効果の内訳は、部分奏効（PR）1 名、病状安定（SD）4 名、増悪（PD）4 名であった。ICI 治療前後の悪性中皮腫患者末梢血より分離した CD4+T ヘルパー細胞（Th）・CD8+ 細胞傷害性 T リンパ球（CTL）・CD56+ ナチュラルキラー細胞（NK）・単球を培養し得られた培養上清中の 29 種類のサイトカイン濃度を測定したところ、PR 症例では CD4+T 細胞の IL-17, MCP-1, TNF-β 産生能が有意に高い値であった。また CD8+T 細胞では、GM-CSF, IL-1α, IL-17, MCP-1, TNF-β 産生能が有意に高値であり、NK 細胞については、EGF, TNF-α, IFN-γ 産生能において有意に高値であった（図 3）。PR 症例は CD4+T 細胞および CD8+T 細胞における炎症性サイトカインおよび IL-17 の強い産生能を示し、NK 細胞においては極めて強い IFN-γ 産生能を有す

ることが示された。

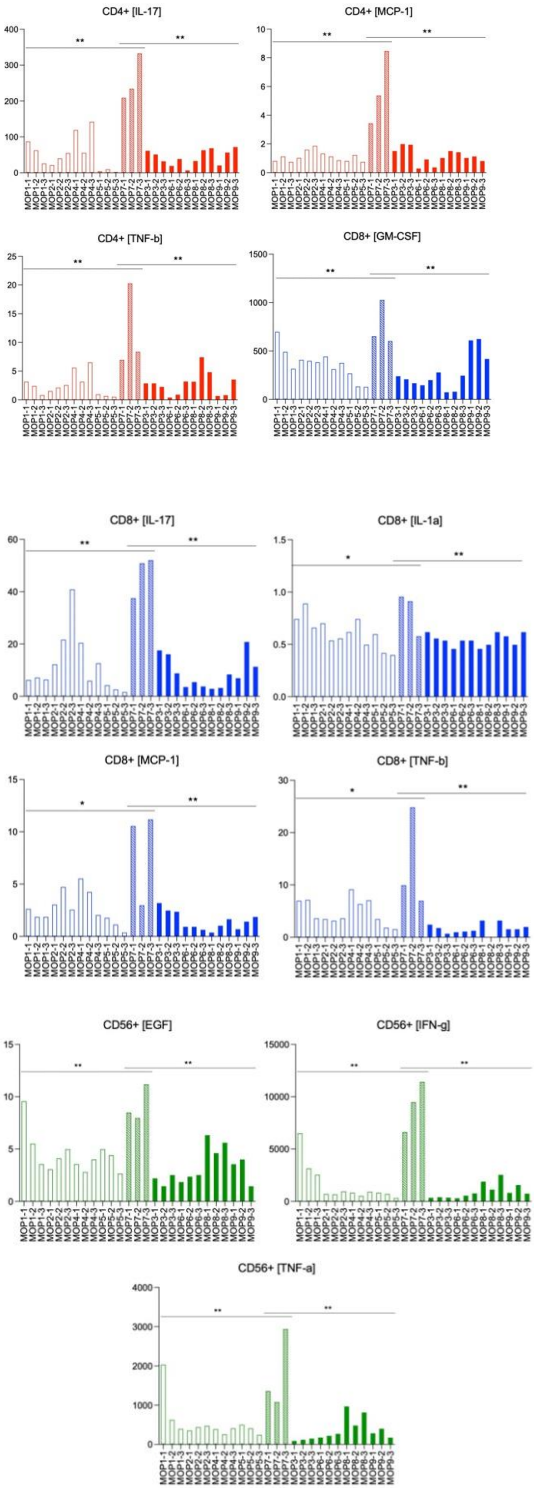


図 3. PR 症例における各細胞集団のサイトカイン産生能の特徴

5．石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究

2022 年 3 月末までに研究計画を策定し倫理審査を経た。次年度以降、症例の集積を予定している。

D．考察

胸膜中皮腫の早期患者には集学的治療が施されるが多くは再発をきたす。また進行期あるいは術後再発患者は全身化学療法の対象となるが予後は不良である。また胸膜中皮腫やびまん性胸膜肥厚などの石綿関連疾患は胸痛、息切れなどをきたす患者が多く、これらの症状は疾患の進行とともにより顕著となり症状緩和に難渋するケースが多い。また石綿関連疾患は過去の石綿ばく露から長い潜伏期を経て発症するため高齢患者が多い。高齢者におけるがん治療においては、疾患の状態のみならず身体機能の低下、併存疾患、認知機能低下のほか社会的背景などを評価する必要がある。

中皮腫患者は一般的に予後不良かつ痛みや呼吸困難などの症状など多くの苦痛や負担がある。しかし本研究では ORTC QLQ-C30 の QL2 スコアおよび CoQoLo コアドメイン合計点の有意な低下は見られなかった。これは QOL の保たれた患者のみが QOL 調査に回答し、QOL が大きく低下した者は回答できなかった可能性がある。今後の方針として、研究参加者の追跡調査の継続と 1 年間の追跡完了した参加者の生存期間調査を行う。また、調査が完了しデータを確定させた後、総合的 QOL 評価指標以外の解析、臨床情報を用いた QOL との相関などの解析を行う。

中皮腫患者および家族の QOL の向上のため、患者の要望に応える方策として患者と家族向けのハンドブックを開発し、この度改訂を行った。このハンドブックはこれまでおおむね好意的に受け止められており、この度の改訂により最新の治療・検査・ケアが網羅されたハンドブックとなったものと自負している。「患者向けの中皮腫に関する情報提供」との当初の目的は、ある程度達成されたものと思われるが、今後もインターネットを含む

さらなる頒布の方法を検討していく必要がある。また今後は実際にこのハンドブックが診療・療養の場でどのように活用され、中皮腫患者や家族の QOL の向上に役立っているのかどうかを継続的に評価していく必要がある。

本邦における化学療法未治療の切除不能な進行悪性胸膜中皮腫に対するイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の治験時の登録症例数は約 60 例と限られている。このため、本併用療法を実臨床下で使用する際の臨床的課題がいくつかあげられるが、主なものは以下の 4 点である。

- イピリムマブ・ニボルマブ併用療法で治療された患者背景と、長期的な臨床転帰および安全性プロファイル
- イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を受けた患者背景と、その治療の実態
- 後治療の実態（例：移行率、後治療のレジメン選択 ）
- 75歳以上の高齢者を含む年齢別の有効性及び安全性

本臨床研究を実施しこれらの課題を早期に検討することで、最適な治療選択をする上で貴重なデータが創出されると考えている。特に日本人患者における治験参加症例数が限られるため、本邦の患者全体に対する有効性・安全性の情報収集は貴重である。

本臨床研究は、実臨床で直面する様々な背景因子を持つ悪性胸膜中皮腫について、イピリムマブ・ニボルマブ併用療法の実態を評価する観察研究であり、これにより早期に各臨床課題の検討結果が得られることが期待される。

また、悪性胸膜中皮腫に対する今後の治療戦略においては、化学療法、免疫療法の治療効果予測、予後予測のためのバイオマーカーの確立が重要であり、そのためには免疫動態の一層の理解が必要不可欠である。今後は、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法の治療効果と免疫学的特徴の精密かつ包括的な探索により、新たな知見が明らかになることが期待される。現在、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法の観察研究と並行して治療前後の免疫学的解析の実施に向けて研究体制を整備している。

石綿関連疾患は、ばく露開始から発症までの潜伏期間が長く、発症患者の多くが高齢者である。日本では高齢患者の治療マネジメントに関するガイドラインや教育体制が整備されておらず、個別化した評価・対応による適正な医療が行われているとは言えない。本研究で取り組む多面的な機能評価は、石綿に関連する肺がんや胸膜中皮腫においても個々の患者の症状のみならず、基礎疾患・併存疾患、や社会的背景などを加味した治療選択や症状緩和、合併症予防に寄与するものと考える。

E．結論

・切除不能な悪性胸膜中皮腫に対し、実臨床で直面する様々な課題を解明するため、実地臨床下でのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同前向き観察研究、および石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究を計画した。

・家族のための胸膜中皮腫ハンドブック第 3 版を開発した。

・悪性胸膜中皮腫患者の診断時・診断 6 か月後・1 年後の QOL を調査した。

・免疫チェックポイント阻害薬による悪性胸膜中皮腫に対する治療効果が末梢血免疫細胞の各細胞集団におけるサイトカイン産生プロファイルの特徴と関連していることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

抗悪性腫瘍薬の使用に際しては製薬メーカーから提供される取り扱い情報に基づき適正に取り扱った。また実際の投与に際しては、厚生労働省労働基準局より発出された「発がん性等を有する化学物質を含有する抗がん剤等に対するばく露防止対策について」（ 基安化発 0529 第 1 号 ）に則り各施設で定められた抗がん剤ばく露対策マニュアルを遵守し、医師、薬剤師、看護師が薬剤にばく露しないようにした。また患者やその家族に対しても、薬剤の取扱いに関する情報を周知した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yap TA, Nakagawa K, Fujimoto N, Kuribayashi K, Guren TK, Calabrò L, Frommer RS, Gao B, Kao S, Matos I, Planchard D, Chatterjee A, Jin F, Norwood K, Kindler HL. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced mesothelioma in the open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Respir Med. 2021 Apr 6:S2213-2600(20)30515-4. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30515-4.
2) Phase 2 Study of YS110, a Recombinant Humanized Anti-CD26 Monoclonal Antibody, in Japanese Patients with Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. Nakagawa K, Kijima T, Okada M, Morise M, Kato M, Hirano K, Fujimoto N, Takenoyama M, Yokouchi H, Ohe Y, Hida T, Aoe K, Kishimoto T, Hirokawa M, Matsuki H, Kaneko Y, Yamada T, Morimoto C, Takeda M. JTO Clin Res Rep. 2021 Apr 29;2(6):100178. doi: 10.1016/j.jtocrr.2021.100178. eCollection 2021 Jun.
3) Ninomiya T, Nogami N, Kozuki T, Harada D, Kubo T, Ohashi K, Ichihara E, Kuyama S, Kudo K, Bessho A, Sakugawa M, Fujimoto N, Aoe K, Minami D, Sugimoto K, Ochi N, Takigawa N, Hotta K, Maeda Y, Kiura K. Survival of chemo-naïve patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer after treatment with afatinib and bevacizumab: updates from the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1404.Jpn J Clin Oncol. 2021 Jun 12: hyab084. doi: 10.1093/jjco/hyab084. Online ahead of print.
4) Miyamoto Y, Kozuki T, Aoe K, Wada S, Harada D, Yoshida M, Sakurai J, Hotta K, Fujimoto N. The JME-001 phase II trial of first-line combination chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and nivolumab for unresectable malignant pleural mesothelioma. J ImmunoTherapy Cancer 2021 Oct;9(10):e003288. doi: 10.1136/jitc-2021-003288.
5) Kudo K, Nishii K, Makimoto G, Ishikawa N, Tsubata Y, Kodani M, Fujimoto N, Yamasaki M, Kubota T, Takigawa N, Fujitaka K, Kanaji N, Shibayama T, Itano J, Ando C, Hotta K, Kiura K. First and repeat rebiopsy for detecting EGFR T790M mutation in non-small cell lung cancer: CS-Lung-003 prospective observational registry study. J Cancer Res Clin Oncol. 2022 Apr 6. doi: 10.1007/s00432-021-03893-z.
6) Ohtsuka Y, Ashizawa K, Kato K, Kato M, Inomata T, Fujimoto N, Mizuhashi K, Yokoyama T, Kishimoto T, Kimura K, Nakayama M, Kimura B. MRI patterns of progressive massive fibrosis in coal workers with pneumoconiosis. J J Occup Med Traum (in press)
7) Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhouir Y, Greillier L, Kaplan MA, Talbot T, Monnet I, Hiret S, Baas P, Nowak AK, Fujimoto N, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Zhang X, Hu N, Balli D, Spires T, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. Ann Oncol. 2022 Feb 3:S0923-7534(22)00083-7. doi: 10.1016/j.annonc.2022.01.074. Online ahead of print.
8) Scherpereel A, Antonia S, Bautista Y, Grossi F, Kowalski D, Zalcman G, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao

AS, Mansfield A, Popat S, Sun X, Lawrance R, Zhang X, Daumont MJ, Bennett B, McKenna M, Baas P. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: Patient-reported outcomes from CheckMate 743. Lung Cancer 2022 Mar 21;167:8-16. doi: 10.1016/j.lungcan.2022.03.012.

2. 著書

1) Fujimoto N. Systemic Chemotherapy for Unresectable Pleural Mesothelioma from Front Line to Salvage Treatment: How Can We Treat the Patients Failed to PD-1/PD-L1 Inhibitors? In: Nakano T, Kijima T editors. Malignant Pleural Mesothelioma Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Springer 2021.
2) Onishi F, Fujimoto N. Recent Advances in Systemic Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma: Focus on Anti-Angiogenic Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors. In the Open Access book, Mesothelioma - Diagnostics, Treatment and Basic Research, edited by Ilze Strumfa. IntechOpen.

3. 学会発表

1) 藤本伸一。石綿による肺癌と悪性胸膜中皮腫。教育講演 19。第 61 回日本呼吸器学会学術講演会。2021 年（令和 3 年）4 月 23-25 日、東京。
2) 藤本伸一。新たな標準治療？イピリムマブ、ニボルマブ併用療法。第 2 回日本石綿・中皮腫学会。パネルディスカッション「これからのイピリムマブ・ニボルマブ治療を考える」2021 年（令和 3 年）8 月 28 日、29 日。Web 開催。
3) Fujimoto N, Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhouir Y, Greillier L, Kaplan MA, Talbot T, Monnet I, Hiret S, Baas P, Nowak AK, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Zhang X, Hu N, Balli D, Sanzari JK, Zalcman G. First-line nivolumab + ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743. 第 19 回日本臨床腫瘍学会学術集会。2022 年（令和 4 年）2 月 17－19 日、京都）

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当するものなし。
2. 実用新案登録
該当するものなし。
3. その他
特記すべき事項なし。

Ⅱ．　分担研究報告

労災疾病臨床研究事業費補助金
分 担 研 究 報 告 書

【切除不能な悪性胸膜中皮腫患者に対する、実地臨床下でのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同前向き観察研究】

研究代表者　藤本　伸一　岡山労災病院　腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長
研究分担者　青江　啓介　山口宇部医療センター　総括診療部　内科系診療部長
上月　稔幸　四国がんセンター　臨床研究センター　センター長
小澤　聡子　横浜労災病院　アスベスト疾患ブロックセンター　センター長
栗林　康造　兵庫医科大学　呼吸器内科　教授
堀田　勝幸　岡山大学病院　新医療研究開発センター　臨床研究部　教授
尾瀬　功　愛知県がんセンター研究所　がん予防研究分野　主任研究員

研究要旨

切除不能な悪性胸膜中皮腫の治療において、近年一次治療としての免疫チェックポイント阻害薬の併用レジメンの開発が進み、臨床導入が進んでいる。しかしながらイピリムマブ・ニボルマブ承認時における日本人の臨床データは限られており、日本人での有効性及び安全性については更なる検討が必要である。そこで本臨床研究では、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、観察研究としてイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を予定した患者を前向きに登録し、実臨床下の診療情報を収集することとした。主要評価項目は 12 か月生存率であり、副次評価項目として全生存期間、生存率（6,18 か月時点）、無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、有害事象発現割合を評価する。また今後も増加が予想される高齢患者について、老化による個体差異を評価する方法として、何らかの高齢者機能評価を行うことが推奨されており、研究治療開始前に 70 歳以上の研究対象者に対し Geriatric 8 による機能評価を行うことで、暦年齢によらない高齢者の機能と免疫チェックポイント併用療法の有効性及び安全性の関係を検討することとした。

緒言

悪性胸膜中皮腫はその多くが過去の石綿ばく露に起因する予後不良な悪性腫瘍である。石綿ばく露開始から発症までの潜伏期間が約 40 年とされていることから、本邦における今後の悪性中皮腫の発生ピークは 2030 年頃で、罹患者数は年間 3000 人に及ぶと予測されている。また悪性中皮腫による死亡者数も 1995 年の 500 人から 2007 年 1068 人、2017 年 1555 人、2020 年には 1600 人と増加の一途をたどっている。

切除不能な悪性胸膜中皮腫の治療において、近年一次治療としての免疫チェックポイント阻害薬の併用レジメンの開発が進み、臨床導入が進んでいる。しかしながらイピリムマブ・ニボルマブ承認時における日本人の臨床データは限られており、日本人での有効性及び安全性については更なる検討が必要と思われる。また治験と異なる実臨床下のデータが不足しており、治験の適格基準の該当にならない患者に対しては臨床データが不明な点が多いことが課題と考えられている。そこで本臨床研究では、実臨床下における切除不能な悪性胸膜中皮腫の 1 次治療としてイピリムマブ・ニボルマブ併用療法が選択された患者を対象に、不足するデータの検討を行うこととした。

A．研究目的

本臨床研究は、胸膜中皮腫に対しイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を行う予定とした患者を前向きに登録し、実地臨床下の診療情報を収集することにより、本邦の実臨床下患者集団におけるイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性の検討を行う。

B．研究方法

1．本臨床研究の種類

本臨床研究は、実臨床下の観察研究である。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）に準拠して行う。

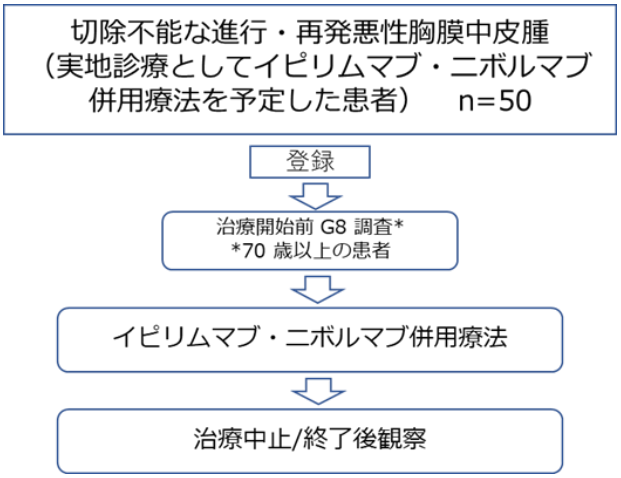
2．研究のデザイン

本臨床研究は、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、観察研究としてイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を予定した患者を前向きに登録し、実臨床下の診療情報を収集する。登録後にイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を開始し、治療中止/終了するまで継続する。イピリブマブ・ニボルマブ併用療法終了後は患者死亡または研究期間終了まで観察を行う。

・主要評価項目：12 か月生存率

・副次評価項目：

(1) 全生存期間（Overall Survival: OS）
(2) 生存率（6, 18 か月時点）
(3) 無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）
(4) PFS 率（6, 12, 18 か月時点）
(5) 治療成功期間（Time to Treatment Failure: TTF）
(6) TTF 率（6, 12, 18 か月時点）
(7) 奏効率（Objective Response Rate: ORR）
(8) 奏効期間（Duration of Response: DOR）
(9) 病勢コントロール率（Disease Control Rate: DCR）
(10) 有害事象発現割合
(11) 高齢者機能：G8 調査
(12) 免疫関連有害事象（irAE）有/無と有効性
(13) 以下の部分集団又はベースライン因子特性別の有効性・安全性解析
① 投与開始時の年齢
② 組織型
③ ECOG PS（0/1/2/3 以上）
④ 後治療ラインの数、種類
⑤ 導入療法実施サイクル数別
⑥ 最良効果別（CR 又は PR/SD/PD）
⑦ PD-L1 発現状況（IHC）
⑧ その他患者背景別（性別、LDH 等）



3．登録基準

(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
(2) 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の患者
(3) イピリムマブ・ニボルマブの最新の添付文書及び最新の最適使用推進ガイドラインに基づき、実地診療として同併用療法が予定されている患者
(4) 本臨床研究の内容について十分な説明を受け、研究対象者本人の自由意思によって研究対象者本人による文書同意が得られている患者

４．除外基準

主治医により本臨床研究への参加が不適切であると判断された患者

５．登録見込み症例数

本研究参加施設の過去の診療実績によると１年間の切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者数は約 50 例である。研究参加の同意率が約70％と見込み、登録期間を1.5年としたことから、約 50 例の登録が見込まれる。

６．附随研究

本臨床研究では、血液及び組織検体を用いてイピリムマブ・ニボルマブの治療効果判定・予後予測因子となりうるバイオマーカーを探索的に検討する附随研究を予定している。附随研究の詳細は別途作成する附随研究実施計画書に定め、実施医療機関の倫理審査委員会の審査承認に基づき、別途契約する研究機関で実施する。また、本附随研究の対象は、本臨床研究の研究対象者のうち附随研究に関する同意・説明文書により研究参加の意思が確認された者とする。

７．高齢者機能評価（G8：Geriatric８）

高齢患者が有する身体的・精神的・社会的な機能を総合的に評価する手法を総称して高齢者機能評価と呼ぶ。G8 は栄養状態を評価するツールに年齢を評価項目に加えた全８項目から構成されるスクリーニングツールであり、高齢癌患者を対象に開発された。本臨床研究では、G8 に構成される８つの質問項目について、医療従事者が研究対象者に質問し項目を記入する。なお、回答の結果によって研究対象者に対する検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為を制限することはない。

８．研究治療

本臨床研究は実臨床下の観察研究であるため、投与量、投与スケジュール、減量・休薬・中止基準の規定は定めない。参考情報として、イピリムマブ・ニボルマブの添付文書に記載の用法・用量及び適正使用ガイドに記載の投与スケジュールを下記に記載する。

① ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法　（ 3 週毎 ）

	Day1	Day22	Day43	Day64	・・・
ニボルマブ 360 mg / 3 週	⇩	⇩	⇩	⇩	繰り返す
イピリムマブ 1 mg / kg （体重）	⇩		⇩		繰り返す

② ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法　（ 2 週毎 ）

	Day1	Day15	Day29	Day43	Day57	Day71	
ニボルマブ 240 mg / 2 週	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	繰り返す
イピリムマブ 1 mg / kg （体重）	⇩			⇩			繰り返す

９．個人情報の保護と研究対象者識別

登録された研究対象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。

登録された研究対象者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、生年月を用いて行われる。氏名など第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接研究対象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。施設及びデータセンターでの研究対象者データのやりとりは症例報告書を原則とする。

１０．個人情報の利用目的と利用する項目、及び利用方法

「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけではなく治療終了後も長期間にわたり研究対象者個人を特定して調査を行うこと、及び取得した情報を適切に管理すること」を目的として、研究対象者の個人情報を利用する。研究対象者の同定や照会のために利用する項目は登録番号、生年月とする。研究対象者氏名など、上記以外の個人情報が実施医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

研究対象者の個人情報及び診療情報は、症例報告書に実施医療機関の研究者が記載することにより収集する。なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

１１．参加予定施設（順不同）

岡山大学病院
兵庫医科大学附属病院
国立病院機構　四国がんセンター
国立病院機構　山口宇部医療センター
国立病院機構　岩国医療センター
労働者健康安全機構　横浜労災病院
労働者健康安全機構　岡山労災病院
（追加予定）

C．研究結果

2022 年 3 月をもって岡山労災病院における一括倫理審査を受け承認を得たため、同年 4 月より登録を開始する。

D．考察

本邦における化学療法未治療の切除不能な進行悪性胸膜中皮腫に対するイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の治験時の登録症例数は約 60 例と限られている。このため、本併用療法を実臨床下で使用する際の臨床的課題がいくつかあげられるが、主なものは以下の 4 点である。

- イピリムマブ・ニボルマブ併用療法で治療された患者背景と、長期的な臨床転帰および安全性プロファイル
- イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を受けた患者背景と、 その治療の実態（例：治療期間、中止・休薬、治療のサイクル数）
- 後治療の実態（例：移行率、後治療のレ

ジメン選択）

- 75 歳以上の高齢者を含む年齢別の有効性及び安全性

本臨床研究を実施しこれらの課題を早期に検討することで、最適な治療選択をする上で貴重なデータが創出される。特に日本人患者における治験参加症例数が限られるため、本邦の患者全体に対する有効性・安全性の情報収集は貴重である。また、免疫チェックポイント阻害剤においては、免疫関連有害事象（irAE）の発症と有効性が関連するという報告があり、胸膜中皮腫に対するイピリムマブ・ニボルマブ併用においても同様の関連を示すかを検討する。さらに、PS2 以上の症例及び自己免疫疾患を有する症例など、実臨床下に多い背景因子を持つ多くの患者は治験の適格基準から除外されており、有効性及び安全性が不明のままである。また免疫チェックポイント阻害剤の併用療法を実施した症例における後治療移行への影響に関する実臨床下でのデータは無く、長期の治療戦略を検討する際の情報が不足している。これらはいずれも実臨床下で直面する臨床課題であり、早期の解明が求められている。

また本邦で年々増加している高齢患者における適切な抗癌治療については、データ不足によりガイドラインにおいても有効性及び安全性について明確に言及されていない。悪性胸膜中皮腫に関しても同様であり、高齢患者における免疫チェックポイント阻害剤併用の際の有効性・安全性データの創出が必要である。

特に高齢患者については、暦年齢のみで高齢者の個体差を把握することは困難でありどの様な高齢患者で非高齢患者と同様の治療が適しているかどうかを判断することは重要な問題とされている。老化による個体差異を評価する方法として、高齢者機能評価が注目されており、国際老年腫瘍学会（International Society of Geriatric Oncology）及び NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインでは、高齢癌患者においては何らかの高齢者機能評価を行うことを推奨している。本臨床研究においては、研究治療開始前に 70 歳以上の研究対象者に G8 による機能評価を行うことで、暦年齢によらない高齢者の機能と免疫チェックポイント併用療法の有効性及び安全性の関係を検討することとした。

本臨床研究は、実臨床で直面する様々な背景因子を持つ悪性胸膜中皮腫について、イピリムマブ・ニボルマブ併用療法の実態を評価する観察研究であり、これにより早期に各臨床課題の検討結果が得られることが期待される。

E．結論

切除不能な悪性胸膜中皮腫に対し、実臨床で直面する様々な課題を解明するため、実地臨床下でのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同前向き観察研究を計画した。

F．健康危険情報

抗悪性腫瘍薬の使用に際しては製薬メーカーから提供される取り扱い情報に基づき適正に取り扱った。また実際の投与に際しては、厚生労働省労働基準局より発出された「発がん性等を有する化学物質を含有する抗がん剤等に対するばく露防止対策について」（基安化発0529第1号）に則り各施設で定められた抗がん剤ばく露対策マニュアルを遵守し、医師、薬剤師、看護師が薬剤に曝露しないようにした。また患者やその家族に対しても、薬剤の取扱いに関する情報を周知した。

G．研究発表

1. 論文発表

(1) Yap TA, Nakagawa K, Fujimoto N, Kuribayashi K, Guren TK, Calabrò L, Frommer RS, Gao B, Kao S, Matos I, Planchard D, Chatterjee A, Jin F, Norwood K, Kindler HL. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced mesothelioma in the open-label,

phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Respir Med. 2021 Apr 6:S2213-2600(20)30515-4. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30515-4.

(2) Phase 2 Study of YS110, a Recombinant Humanized Anti-CD26 Monoclonal Antibody, in Japanese Patients with Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. Nakagawa K, Kijima T, Okada M, Morise M, Kato M, Hirano K, Fujimoto N, Takenoyama M, Yokouchi H, Ohe Y, Hida T, Aoe K, Kishimoto T, Hirokawa M, Matsuki H, Kaneko Y, Yamada T, Morimoto C, Takeda M. JTO Clin Res Rep. 2021 Apr 29;2(6):100178. doi: 10.1016/j.jtocrr.2021.100178. eCollection 2021 Jun.

(3) Ninomiya T, Nogami N, Kozuki T, Harada D, Kubo T, Ohashi K, Ichihara E, Kuyama S, Kudo K, Bessho A, Sakugawa M, Fujimoto N, Aoe K, Minami D, Sugimoto K, Ochi N, Takigawa N, Hotta K, Maeda Y, Kiura K. Survival of chemo-naïve patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer after treatment with afatinib and bevacizumab: updates from the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1404. Jpn J Clin Oncol. 2021 Jun 12: hyab084. doi: 10.1093/jjco/hyab084. Online ahead of print.

(4) Miyamoto Y, Kozuki T, Aoe K, Wada S, Harada D, Yoshida M, Sakurai J, Hotta K, Fujimoto N. The JME-001 phase II trial of first-line combination chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and nivolumab for unresectable malignant pleural mesothelioma. J ImmunoTherapy Cancer 2021 Oct;9(10):e003288. doi: 10.1136/jitc-2021-003288.

(5) Kudo K, Nishii K, Makimoto G, Ishikawa N, Tsubata Y, Kodani M, Fujimoto N, Yamasaki M, Kubota T, Takigawa N, Fujitaka K, Kanaji N, Shibayama T, Itano J, Ando C, Hotta K, Kiura K. First and repeat rebiopsy for detecting EGFR T790M mutation in non-small cell lung cancer: CS-Lung-003 prospective observational registry study. J Cancer Res Clin Oncol. 2022 Apr 6. doi: 10.1007/s00432-021-03893-z.

(6) Ohtsuka Y, Ashizawa K, Kato K, Kato M, Inomata T, Fujimoto N, Mizuhashi K, Yokoyama T, Kishimoto T, Kimura K, Nakayama M, Kimura B. MRI patterns of progressive massive fibrosis in coal workers with pneumoconiosis. J J Occup Med Traum (in press)

(7) Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhouir Y, Greillier L, Kaplan MA, Talbot T, Monnet I, Hiret S, Baas P, Nowak AK, Fujimoto N, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Zhang X, Hu N, Balli D, Spires T, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. Ann Oncol. 2022 Feb 3:S0923-7534(22)00083-7. doi: 10.1016/j.annonc.2022.01.074. Online ahead of print.

(8) Scherpereel A, Antonia S, Bautista Y, Grossi F, Kowalski D, Zalcman G, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield A, Popat S, Sun X, Lawrance R, Zhang X, Daumont MJ, Bennett B, McKenna M, Baas P. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: Patient-reported outcomes from CheckMate 743. Lung Cancer 2022 Mar 21;167:8-16. doi: 10.1016/j.lungcan.2022.03.012.

2. 著書

(1) Fujimoto N. Systemic Chemotherapy for Unresectable Pleural Mesothelioma from Front Line to Salvage Treatment: How Can We Treat the Patients Failed to PD-1/PD-L1 Inhibitors? In: Nakano T, Kijima T editors. Malignant Pleural Mesothelioma Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Springer 2021.

(2) Onishi F, Fujimoto N. Recent Advances in Systemic Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma: Focus on Anti-Angiogenic Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors. In the Open Access book, Mesothelioma - Diagnostics, Treatment and Basic Research, edited by Ilze Strumfa. IntechOpen.

3. 学会発表

(1) 藤本伸一。石綿による肺癌と悪性胸膜中皮腫。教育講演19。第61回日本呼吸器学会学術講演会。2021年（令和3年）4月23-25日、東京。

(2) 藤本伸一。新たな標準治療？イピリムマブ、ニボルマブ併用療法。第2回日本石綿・中皮腫学会。パネルディスカッション「これからのイピリムマブ・ニボルマブ治療を考える」2021年（令和3年）8月28日、29日。Web開催。

(3) Fujimoto N, Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhouir Y, Greillier L, Kaplan MA, Talbot T, Monnet I, Hiret S, Baas P, Nowak AK, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Zhang X, Hu N, Balli D, Sanzari JK, Zalcman G. First-line nivolumab + ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743. 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会。2022年（令和4年）2月17－19日、京都）

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当するものなし。

2. 実用新案登録

該当するものなし。

3.その他

特記すべき事項なし。

（資料）

切除不能な悪性胸膜中皮腫患者に対する、実地臨床下でのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同前向き観察研究

JME-003：Japan Mesothelioma Evolution-003

第１版

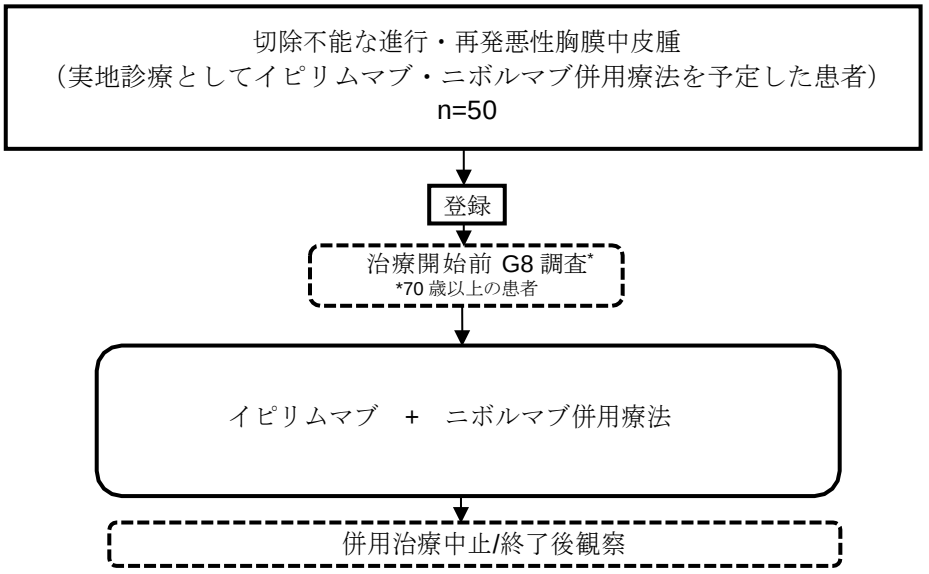
切除不能な悪性胸膜中皮腫患者に対する、実地臨床下でのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同前向き観察研究
JME-003：Japan Mesothelioma Evolution-003

【実施計画書】

版数：	作成日	合意日
第１版	2022年4月1日	2022年4月1日

研究代表者：
藤本伸一
岡山労災病院腫瘍内科部長
アスベスト疾患研究・研修センター研究部長
連絡先：〒702-8055 岡山市南区築港緑町1-10-25
TEL：086-262-0131

0.概要

0.0 タイトル	切除不能な悪性胸膜中皮腫患者に対する、実地臨床下でのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同前向き観察研究 JME-003
0.1 シェーマ	
0.2 目的及び評価項目	本臨床研究は、胸膜中皮腫に対しイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を行う予定とした患者を前向きに登録し、実地臨床下の診療情報を収集することにより、本邦の実臨床下患者集団におけるイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性の検討を行う。 ・主要評価項目：12 ヶ月生存率 ・副次評価項目： （1）　全生存期間 （Overall Survival: OS） （2）　生存率 （6, 18 ヶ月時点） （3）　無増悪生存期間 （Progression Free Survival: PFS） （4）　PFS 率 （6, 12, 18 ヶ月時点） （5）　治療成功期間 （Time to Treatment Failure: TTF） （6）　TTF 率 （6, 12, 18 ヶ月時点） （7）　奏効率 （Objective Response Rate: ORR） （8）　奏効期間 （Duration of Response: DOR ） （9）　病勢コントロール率 （Disease Control Rate: DCR） （10）有害事象発現割合 （11）高齢者機能：G8 調査 （12）免疫関連有害事象（irAE）有/ 無と有効性 （13）以下の部分集団又はベースライン因子特性別の有効性・安全性解析 ①投与開始時の年齢 ②組織型 ③ECOG PS （0/ 1/ 2/ 3 以上） ④後治療ラインの数、種類 ⑤導入療法実施サイクル数別 ⑥最良効果別（CR 又は PR/SD/PD） ⑦PD-L1 発現状況（IHC） ⑧その他患者背景別 （性別、LDH 等）

0.3 対象	イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を提供する予定とした患者において、登録時に下記登録基準を満たし、除外基準に該当しない患者を本臨床研究の対象とする。 【登録基準】 (1) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者 (2) 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の患者 (3) イピリムマブ・ニボルマブの最新の添付文書及び最新の最適使用推進ガイドラインに基づき、実地診療として同併用療法が予定されている患者 (4) 本臨床研究の内容について十分な説明を受け、研究対象者本人の自由意思によって研究対象者本人による文書同意が得られている患者 【除外基準】 (1) 主治医により本臨床研究への参加が不適切であると判断された患者

0.4 研究治療	イピリムマブ・ニボルマブによる併用療法 本臨床研究は使用実態下観察研究であるため、イピリムマブ・ニボルマブの最新の添付文書の用法・用量に従って、個々の患者に対する治療が行われる。休薬・中止等はイピリムマブ・ニボルマブの最新の添付文書及び最新の最適使用推進ガイドラインに従い研究責任医師及び研究分担医師の判断によって実施される。
0.5 予定登録数と予定総研究期間	予定総研究期間：4 年 予定登録期間：最初の症例登録日から 1.5 年 予定追跡期間：最終の症例登録日から 1.5 年 報告書作成期間：追跡期間終了後 1 年
0.6 統計手法	(1) 有効性解析： 主要評価項目である12月生存率を含む時点生存率及び全生存期間の中央値の推定はKaplan-Meier法を用いる。打ち切りを考慮した上で推定された各時点での全生存率のうち、１２ヶ月時点での全生存率を主要評価項目の１２ヶ月生存率と定義する。 (2) 安全性解析： 有害事象の発現割合、重症度の要約を NCI CTCAE v5.0 のGradeに基づいて頻度集計を行う。
0.7 研究資金	本臨床研究の研究資金は、臨床研究補助金事業「石綿関連疾患患者を多面的に評価し治療・ケアを提供するチームアプローチの確立（２１０９０１）」による。
0.8 問合せ先	研究内容に関する問い合わせ・登録に関する問い合わせ先と受付時間 「石綿関連疾患患者を多面的に評価し治療・ケアを提供するチームアプローチの確立（２１０９０１）」 研究事務局 ： 〒702-8055 岡山市南区築港緑町１－１０－２５ アスベスト疾患研究・研修センター TEL: 086-283-0055 FAX: 086-280-2828

0.9. 用語及び略語の定義

用語・略語	定義
研究対象者	次に掲げるいずれかに該当する者（死者を含む） ・研究を実施される者（研究を実施されることを求められた者を含む。） ・研究に用いられることとなる既存情報を取得された者
研究代表者	他の実施医療機関の研究責任医師と連携し、当該共同研究として行う臨床研究に係る業務を統括するため選任された研究責任医師の代表者
研究責任医師	研究の実施に携わるとともに、所属する実施医療機関において臨床研究に係る業務を統括する医師
研究分担医師	実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に臨床研究に係る業務を分担する医師
実施医療機関	本臨床研究が実施される医療機関
ALT(GPT)	Alanine Aminotransferase, アラニンアミノ基転移酵素
ALP	Alkaline Phosphatase, アルカリフォスファターゼ
AST(GOT)	Aspartate Aminotransferase, アスパラギン酸アミノ基転移酵素
BUN	Blood Urea Nitrogen, 血中尿素窒素
CR	Complete Response, 完全奏効
CT	Computed Tomography, コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events, 有害事象共通用語基準
DCR	Disease Control Rate, 病勢コントロール率
DOR	Duration Of Response 奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group, 米国東部がん臨床研究グループ
CRF	Case Report Form, 症例報告書
FAS	Full Analysis Set, 最大の解析対象集団
G8	Geriatric 8, 高齢者機能評価
HR	Hazard Ratio, ハザード比
IC	tumor-infiltrating immune cells, 腫瘍浸潤免疫細胞
IHC	Immunohistochemistry, 免疫組織化学的検査
irAE	immune related Adverse Event, 免疫関連有害事象
ITT	Intention To Treat, 全登録例
JCOG	Japan Clinical Oncology Group, 日本臨床腫瘍グループ
LDH	Lactate Dehydrogenase, 乳酸脱水素酵素
MRI	Magnetic Resonance Imaging, 磁気共鳴画像法
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute 有害事象共通用語基準
ORR	Overall Response Rate, 全奏効率
OS	Overall Survival, 全生存期間
PD	Progressive Disease, 病勢進行
PD-1	Program death-1
PD-L1	Program death-ligand 1
PET	Positron Emission Tomography,
PFS	Progression Free Survival, 無増悪生存期間
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per Protocol Set, 研究実施計画書に適合した対象集団
PS	Performance Status, 全身状態の指標
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, 固形がんの治療効果判定基準
SD	Stable Disease, 安定
TC	Tumor Cell, 腫瘍細胞
TPS	Tumor Proportion Score
TTF	Time to Treatment Failure, 治療成功期間

UICC	Union for International Cancer Control, 国際対がん連合
UN	Unknown, 不明
WHO	World Health Organization, 世界保健機関
95％CI	95％ Confidence Interval, 95％信頼区間

目次

0. 概要 2
0.9. 用語及び略語の定義 4
1. 目的 8
2. 背景と研究計画の根拠 8
2.1. 背景 8
2.2. 研究計画設定の根拠 8
2.3. 研究デザイン 9
2.4. 登録見込み症例数 10
2.5. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約 10
2.6. 本臨床研究の意義 11
2.7. 附随研究（別途定める附随研究実施計画書に従う） 11
2.8. 高齢者機能評価（G8：Geriatric 8） 11
2.9. 複数研究登録について 11
3. 本臨床研究で用いる基準・定義 11
3.1. 臨床病期 11
3.2. ECOG PS（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status） 12
4. 対象 13
4.1. 登録基準 13
4.2. 除外基準 13
5. 登録 13
5.1. 登録の手順 13
5.2. 登録結果の発行と通知 13
5.3. 登録に際しての注意事項 13
5.4. PD-L1測定について（任意） 13
6. 研究治療 14
6.1. 研究薬剤 14
6.2. 研究治療 14
6.3. 追跡終了の定義 15
6.4. 後治療 15
7. 有害事象 15
7.1. 有害事象に関する定義 15
7.2. 有害事象の Grading 15
7.3. 因果関係の判定 16
8. 評価項目 16
8.1. 主要評価項目 16
8.2. 副次評価項目 16
8.3. 症例報告書（Case Report Form: CRF） 16
8.4. G8 調査 18
9. 効果判定とエンドポイントの定義 18
9.1. 効果判定 18
9.2. エンドポイントの定義 18
10. 統計的事項 20
10.1. 解析対象集団の定義 20
10.2. 実施計画書逸脱・違反の取扱い 20
10.3. 予定登録数・予定総研究期間 21

10.4. 主要評価項目の解析 21
10.5. 副次評価項目の解析 21
10.6. 主解析 22

11. 倫理的事項 22
11.1. 研究対象者の保護 22
11.2. インフォームドコンセント 22
11.3. 個人情報の保護と研究対象者識別 23
11.4. 実施計画書の遵守 23
11.5. 施設の倫理審査委員会の承認 23
11.6. 実施計画書の内容変更について 24

12. 利益相反 24
12.1. 利益相反 24
12.2. 臨床研究の資金源 24

13. 研究実施体制 24
13.1. 研究代表医師の行う業務 24
13.2. ワーキンググループの行う業務 24
13.3. 参加予定施設 25

14. 原データ・原資料 25
14.1. CRFのみに入力されているデータ 25
14.2. 原資料 25
14.3. コンピュータ化システムの使用 25

15. 研究の品質管理及び品質保証 25

16. データの取扱い 26
16.1. 症例報告書（CRF）の作成、変更、修正 26
16.2. CRFの品質保証 26

17. 記録の保存 26
17.1. 実施医療機関 26
17.2. 研究事務局 26
17.3. 共同実施組織 26

18. 研究全体の中止・中断・終了 26
18.1. 研究全体の終了 26
18.2. 研究全体の中止・中断 26
18.3. 研究終了時の手続 26

19. 研究費用の負担 26
19.1. 研究治療に関する費用 26
19.2. 健康被害に関する補償 27

20. 研究成果の帰属・公表 27

21. 参考文献 28

1. 目的

切除不能な進行・再発悪性胸膜中皮腫に対しイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を予定した患者を前向きに登録し、実地臨床下の診療情報を収集することにより、本邦の実地臨床下患者集団におけるイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を検討する。

2. 背景と研究計画の根拠

2.1 背景

2.1.1 悪性胸膜中皮腫の疫学

悪性胸膜中皮腫はその多くが過去の石綿ばく露に起因する予後不良な悪性腫瘍である[1]。石綿ばく露開始から発症までの潜伏期間が約40年とされていることから、本邦における今後の悪性中皮腫の発生ピークは2030年頃で、罹患者数は年間3000人に及ぶと予測されている。また悪性中皮腫による死亡者数も1995年の500人から2007年1068人、2017年1555人、2020年には1600人と増加の一途をたどっている。

2.1.2 悪性胸膜中皮腫の組織分類

胸膜中皮腫はWHO分類や肺癌取り扱い規約を踏襲し上皮型 epithelioid type、肉腫型 sarcomatoid type、線維形成型 desmoplastic type、二相型 biphasic typeに分けられる。これらの亜型分類は、予後が肉腫型、二相型、上皮型の順に悪いので重要である[2]。

2.1.3 悪性胸膜中皮腫の病期分類と予後の概略

全国がん（成人病）センター協議会の生存率共同調査（2020年3月集計）による病期別5年生存率は、I期 15.8%（n=57）、II期 0.0%　（n=37）、III期 10.2%　（n=60）、IV期 2.1%　（n=60）といずれも予後不良であることが報告されている。

2.1.4 切除不能な悪性胸膜中皮腫に対する一次治療

PS良好例に対する一次治療として、シスプラチン単剤とシスプラチン、ペメトレキセド併用療法を比較する第3相試験が行われ、シスプラチン、ペメトレキセド併用療法群においてOS延長効果が示された（9.3 ヶ月 vs 12.1 ヶ月）[3]。PS 0-1に対する一次治療として、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法とプラチナ製剤＋PEM併用療法を比較する第Ⅲ相臨床試験（CheckMate743試験）が行われた[4]。主要評価項目であるOSは、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法でプラチナ製剤＋PEM併用療法に比べ延長効果が認められた（18.1 ヶ月vs 14.1 ヶ月，HR 0.74，P=0.002）。2年生存率でもニボルマブ＋イピリムマブ併用療法で41%に対しプラチナ製剤＋PEM併用療法で27%であった。組織型によるサブグループ解析では、上皮型においてHR 0.86（95%CI：0.69-1.08）、非上皮型においてHR 0.46（95%CI：0.31-0.68）であった。また、 PD-L1陽性細胞率によるサブグループ解析では、PD-L1<1%においてHR 0.94（95%CI 0.62-1.40）、PD-L1≧1%においてHR 0.69（95%CI：0.55-0.87）であった。独立中央判定によるPFSは、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法でプラチナ製剤＋PEM併用療法に比べ延長効果を認めなかった（6.8 ヶ月vs 7.2 ヶ月，HR 1.00）。独立中央判定によるRRは、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法およびプラチナ製剤＋PEM併用療法でそれぞれ40%、43%であった。また、DCRはそれぞれ77%、85%であった。有害事象の発現率（全Grade）はニボルマブ＋イピリムマブ併用療法およびプラチナ製剤＋PEM併用療法でそれぞれ全Grade 80%、82%であり、Grade 3～4 30%と32%であった。また、治療関連死はそれぞれ1%、0.4%であった。

これらの結果に基づき、悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン（日本肺癌学会）では、切除不能な進行・再発悪性胸膜中皮腫患者に対してはシスプラチン、ペメトレキセド併用療法、およびイピリムマブ・ニボルマブ併用療法が推奨されている。

2.2 研究計画設定の根拠

2.2.1 イピリムマブについて

イピリムマブは、活性型T細胞サブセットに発現しているヒト細胞傷害性T細胞抗原4 (CTLA-4)に特異的な完全ヒト型モノクローナル免疫グロブリンG1κである。CTLA-4はT細胞活性の負の制御因子である。イピリムマブはCTLA-4に結合するモノクローナル抗体であり、CTLA-4とそのリガンドであるCD80/CD86との相互作用を遮断する。CTLA-4の阻害はT細胞の活性化及び増殖を増強し、この作用には腫瘍に浸潤するエフェクターT細胞の活性化と増殖も含まれると考えられる。また、CTLA-4シグナル伝達の遮断は制御性T細胞の機能を低下させ、これにより抗腫瘍反応を含むT細胞の反応性が全般的に増強されると考えられている[5]。

2.2.2 ニボルマブについて

ニボルマブは、小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品）とメレックス社（現、ブリストル･マイヤーズ スクイブ社［以下、BMS 社］）が作製した、ヒトPD-1（Programmed cell death-1、［別名：CD279］）に対するヒト型モノ

クローナル抗体であり、小野薬品及びBMS 社が臨床開発を進めている。55 kDa の1 型膜貫通タンパク質であるPD-1は、免疫グロブリンスーパーファミリーのCD28、CTLA-4、ICOS及びBTLA などを含むT 細胞共刺激受容体のCD28ファミリーに属する。PD-1 は活性化T 細胞及びB 細胞で高発現している。マウス及びヒトではPD-L1 及びPD-L2 がPD-1 に結合すると、T 細胞の活性化状態が負に調節されることが示されている[6]。

ニボルマブは、PD-1 とPD-1 リガンド（PD-L1 及びPD-L2）との結合を阻害することで有効性が示されるものと考えられており、既に米国、欧州連合及び日本を含む複数の国での使用が承認されている。また、国内外の臨床試験の結果から幅広いがん腫に対する有効性も示唆されている。更に、ニボルマブの悪性胸膜中皮腫に対する臨床的な有効性も報告されており[7] [8]、わが国でもすでに承認されている。

2.2.3 イピリムマブ・ニボルマブ併用療法の臨床試験概要 【国際共同第Ⅲ相臨床試験（CheckMate 743試験）[4]】

化学療法歴未施行の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者 605 例（日本人 6 0 例を含む）を対象に、ニボルマブとイピリムマブの併用療法（A群）の有効性及び安全性を、シスプラチンまたはカルボプラチンとペメトレキセドの併用療法（B群）と比較する国際共同非盲検無作為化第III相試験が行われた。ニボルマブとイピリムマブの併用群において、B群と比較して主要評価項目である全生存期間（OS）の有意な延長が認められた（18.1 ヶ月 vs 14.7 ヶ月, HR 0.74, 95％CI：0.60 - 0.91, P=0.0020）。

A群における有害事象の発現率は80.0％であり、Grade 3-4の有害事象の発現率は30.3％であった。ニボルマブとイピリムマブ併用群における留意すべき有害事象の発現率は、皮膚毒性36.0％、内分泌障害17.3％、胃腸毒性22.0％、肝毒性6.7％、腎毒性5.0％であった。

2.2.4 本臨床研究を計画した対象集団及び治療の設定根拠

(1) 日本人に関するデータ不足

切除不能な悪性胸膜中皮腫の治療において、近年一次治療としての免疫チェックポイント阻害薬の併用レジメンの開発が進み、臨床導入が進んでいる。しかしながらイピリムマブ・ニボルマブ承認時における日本人の臨床データは限られており、日本人での有効性及び安全性については更なる検討が必要と思われる。また治験と異なる実臨床下のデータが不足しており、治験の適格基準の該当にならない患者に対しては臨床データが不明な点が多いことが課題と考えられている。そこで本臨床研究では、実臨床下における切除不能な悪性胸膜中皮腫の１次治療としてイピリムマブ・ニボルマブ併用療法が選択された患者を対象に、不足するデータの検討を行うこととした。

(2) その他の解決すべき臨床上の課題

切除不能な悪性胸膜中皮腫に対し、イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を実臨床下で使用する上では、以下の臨床上の課題解決が残されていると考えられる。

- イピリムマブ・ニボルマブ併用療法で治療された患者背景と、長期的な臨床転帰および安全性プロファイル
- イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を受けた患者背景と、 その治療の実態（例：治療期間、中止・休薬、治療のサイクル数）
- 後治療の実態（例：移行率、後治療のレジメン選択 ）
- 75歳以上の高齢者を含む年齢別の有効性及び安全性

上記の臨床課題を解決するため、実地臨床下のイピリムマブ・ニボルマブ併用療法実施症例を50例集積し、有効性・安全性を検討することとした。

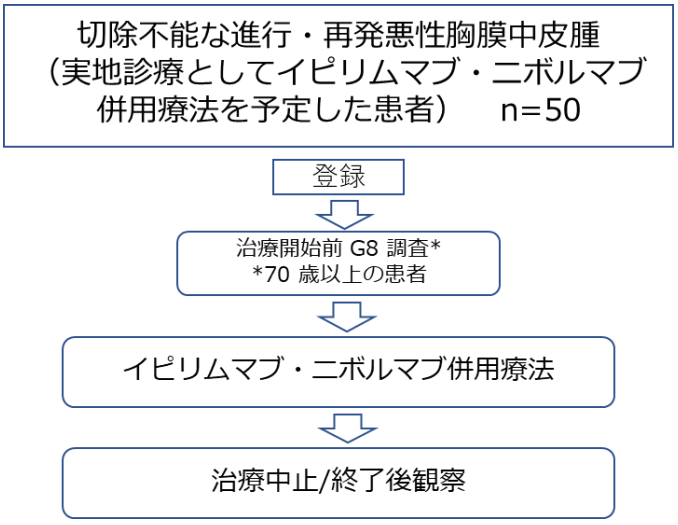
2.3 研究デザイン

2.3.1 本臨床研究の種類

本臨床研究は、実臨床下の観察研究である。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和３年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第１号）に準拠して行う。

2.3.2 研究のデザイン

本臨床研究は、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、観察研究としてイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を予定した患者を前向きに登録し、実臨床下の診療情報を収集することにより、本邦の実地臨床下患者集団におけるイピリムマブ・ニボルマブによる併用療法の有効性と安全性の検討を行う。登録後にイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を開始し、治療中止/終了するまで継続する。イピリブマブ・ニボルマブ併用療法終了後は患者死亡または研究期間終了まで観察を行う。



2.3.3　エンドポイントの設定根拠

2.3.3.1　主要評価項目の根拠

本臨床研究の主要評価項目は12 ヶ月生存率とし、本邦の実臨床下患者集団における切除不能な悪性胸膜中皮腫に対するイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性の検討を行う。

対象患者である化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫に対する薬物療法は、延命効果による評価が一般的である。しかしながら全生存期間のサロゲートエンドポイントが存在する場合は、より早期に有効性を把握する意味である程度の観察期間にて有効性を検討することが必要である。免疫チェックポイント阻害剤の長期の生存期間延長効果については、6 ヶ月　PFS 率及び12 ヶ月生存率が相関することが複数報告されている[9] [10]。本臨床研究は観察研究のため、より評価の信頼性の高い12 ヶ月生存率を主要評価項目として設定した。

2.3.3.2 副次評価項目の根拠

本臨床研究の副次評価項目はOS、生存率（6, 18 ヶ月時点）、 PFS、 PFS 率（6、12、18 ヶ月時点）、 TTF、TTF 率 （6、 12、18 ヶ月時点）、後治療移行率、ORR、DOR、DCR、有害事象発現割合、部分集団ベースライン因子特性別の有効性・安全性解析、 irAE に関する解析とする。悪性胸膜中皮腫患者の場合、OSの評価は臨床的有用性の最良の尺度の１つとして一般に受け入れられている。PFS、 PFS 率、TTF、TTF率により疾患の進行状況を評価し、ORR 及び DCR により、抗腫瘍効果を評価する。また、DOR により持続的奏効（durable　response）の検討を行う。有害事象発現割合により本邦の患者における安全性及び忍容性を検討する。

また近年高齢患者については、暦年齢のみで高齢者の個体差を把握することは困難でありどの様な高齢患者で非高齢患者と同様の治療が適しているかどうかを判断することは重要な問題とされている。老化による個体差異を評価する方法として、高齢者機能評価が注目されており、国際老年腫瘍学会（International Society ofGeriatric Oncology）及びNCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインでは、高齢がん患者においては何らかの高齢者機能評価を行うことを推奨している [11, 12] 。本臨床研究においては、研究治療開始前に 70歳以上の研究対象者にG8による機能評価を行うことで、暦年齢によらない高齢者の機能と免疫チェックポイント併用療法の有効性及び安全性の関係を検討する。部分集団及び特に本臨床研究によって検討したいベースライン因子特性別に、投与開始時の年齢、ECOG PS、後治療ラインの数及び種類、導入療法のサイクル数別、最良効果別、自己免疫疾患の既往、その他患者背景別（性別、組織型等）の有効性・安全性を検討し、実臨床下の臨床課題に対するデータを評価する。またPD-L1 発現状況について、ベースライン因子特性別に有効性・安全性を検討する。

また、免疫チェックポイント阻害剤においては、免疫関連有害事象（irAE）の発症と有効性（OS・PFS等）が関連するという報告[13] [14] [15]があるが、本臨床研究では胸膜中皮腫に対するイピリムマブ・ニボルマブ併用においても同様の関連を示すかを検討する。

2.4　登録見込み症例数

本研究参加施設の過去の診療実績によると1年間の切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者数は約50例である。研究参加の同意率が約70%と見込み、登録期間1.5年であることから、約50例の登録が見込まれる。

2.5　研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本臨床研究で行われる治療は日常診療として行われている治療法であり、日常診療に比して、患者が本臨床研究に

参加することで得られる診療上、経済上の利益はない。不利益としては、個人情報の漏洩などによる社会的不利益が予測されるが、「12.3. 個人情報の保護と研究対象者識別」の方法に述べた手順に従い匿名化、情報秘守・管理体制の徹底等により予防する。そのため患者および家族に対し社会的不利益が生じる可能性は極めて低い。

2.6 本臨床研究の意義

本邦における化学療法未治療の切除不能な進行悪性胸膜中皮腫に対するイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の治験時の登録症例数は計60例と限られている。このため、本併用療法を実臨床下で使用する際の臨床的課題として、以下の4点があげられる。本臨床研究を実施しこれらの課題を早期に検討することで、最適な治療選択をする上で貴重なデータが創出される。

(1) 日本人患者における治験参加症例数が限られるため、本邦の患者全体に対する有効性・安全性の情報が不足している。
(2) 本邦で年々増加している高齢患者においては参加人数が限られておりデータ不足の観点よりガイドラインにおいても有効性及び安全性について明確に言及されておらず、高齢患者における免疫チェックポイント阻害剤併用の際の有効性・安全性データの創出が必要である。
(3) ECOG　PS2以上の症例及び自己免疫疾患を有する症例など、実臨床下に多い背景因子を持つ多くの患者は治験の適格基準から除外されており、有効性及び安全性が不明のままである。
(4) 免疫チェックポイント阻害剤の併用療法を実施した症例における後治療移行への影響に関する実臨床下でのデータは無く、長期の治療戦略を検討する際の情報が不足している。

これらはいずれも実臨床下で直面する臨床課題であり、早期の解明が求められている。本臨床研究は、実臨床で直面する様々な背景因子を持つ患者における使用実態下の観察研究として実施することとした。これにより早期に各臨床課題の検討結果が得られることが期待される。

2.7 附随研究（別途定める附随研究実施計画書に従う）

本臨床研究では、血液及び組織検体を用いてイピリムマブ・ニボルマブの治療効果判定・予後予測因子となりうるバイオマーカーを探索的に検討する附随研究を予定している。附随研究の詳細は別途作成する附随研究実施計画書に定め、実施医療機関の倫理審査委員会の審査承認に基づき、別途契約する研究機関で実施する。また、本附随研究の対象は、本臨床研究の研究対象者のうち附随研究に関する同意・説明文書により研究参加の意思が確認された者とする。

2.8 高齢者機能評価（G8：Geriatric 8）

高齢患者が有する身体的・精神的・社会的な機能を総合的に評価する手法を総称して高齢者機能評価と呼ぶ [NCCN Clinical Practice Guidelines; Older Adult Oncology; https://www.nccn.org/]。G8は栄養状態を評価するツールに年齢を評価項目に加えた全８項目から構成されるスクリーニングツールであり、高齢癌患者を対象に開発された[16]。栄養状態だけではなく身体機能、認知機能、処方薬数、自身の健康に対する認識の評価を含んでいる。G8 の総スコアは 0～17 点となり、スコアが低いほど状態がよくないと判断される。様々な高齢癌患者においてG8スコアと予後との関連を検討した研究が報告されており、14点以下の患者は14点を超える患者と比較して有意に生存期間が短かったとの報告がある [17] [18]。本臨床研究では、G8に構成される8つの質問項目について、医療従事者が研究対象者に質問し項目を記入する。なお、回答の結果によって研究対象者に対する検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為を制限することはない。

2.9 複数研究登録について

他研究の実施計画書を確認して重複登録することに問題がなければ、本臨床研究との重複登録は許容する。ただし、企業主導治験及び医師主導治験は対象外とする。

3 本臨床研究で用いる基準・定義

3.1 臨床病期　【悪性胸膜中皮腫のUICC-TNM分類Ver. 8】

T—原発巣
T1：同側胸膜（壁側または臓側胸膜）に腫瘍が限局（縦隔胸膜、横隔膜を含む）
T2：同側胸膜（壁側または臓側胸膜）に腫瘍があり、以下のいずれかが認められる
—横隔膜筋層浸潤
—肺実質浸潤
T3：同側胸膜（壁側または臓側胸膜）に腫瘍があり、以下のいずれかが認められる

—胸内筋膜浸潤
—縦隔脂肪織浸潤
—胸壁軟部組織の孤在性腫瘍
—非貫通性心膜浸潤
T4：同側胸膜（壁側または臓側胸膜）に腫瘍があり、以下のいずれかが認められる
—胸壁への浸潤（肋骨破壊の有無は問わない）
—経横隔膜的腹膜浸潤
—対側胸膜浸潤
—縦隔臓器浸潤（食道、気管、心臓、大血管）
—脊椎、神経孔、脊髄への浸潤
—貫通性心膜浸潤（心嚢液の有無は問わない）

N—リンパ節
N0：所属リンパ節転移なし
N1：同側胸腔内リンパ節転移（肺門、気管支周囲、気管分岐部、内胸など）
N2：対側胸腔内リンパ節、同側または対側鎖骨上窩リンパ節転移

M—遠隔転移
M0：遠隔転移なし
M1：遠隔転移あり

<table>
<tr><td></td><td>N0</td><td>N1</td><td>N2</td></tr>
<tr><td>T1</td><td rowspan="2">Stage ⅠA</td><td rowspan="2">Stage Ⅱ</td><td rowspan="4">StageⅢB</td></tr>
<tr><td>T2</td></tr>
<tr><td>T2</td><td rowspan="2">Stage ⅠB</td><td rowspan="2">StageⅢA</td></tr>
<tr><td>T3</td></tr>
<tr><td>T4</td><td colspan="2">StageⅢB</td></tr>
<tr><td>M</td><td colspan="3">StageⅣ</td></tr>
</table>

3.2 ECOG PS （Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status）

Score	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、軽作業や座っての作業は行うことができる。
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。

4　対象

イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を予定とした悪性胸膜中皮腫患者のうち、登録時に下記登録基準を満たし、除外基準に該当しない患者を本臨床研究の対象とする。

4.1 登録基準

(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
(2) 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者
(3) イピリムマブ・ニボルマブの最新の添付文書及び最新の最適使用推進ガイドラインに基づき、実地診療として同併用療法が予定されている患者
(4) 本臨床研究の内容について十分な説明を受け、研究対象者本人の自由意思によって研究対象者本人による文書同意が得られている患者

4.2 除外基準

主治医より本臨床研究への参加が不適切であると判断された患者

5　登録

5.1 登録の手順

研究責任医師あるいは研究分担医師は、以下の手順で症例登録を行う。

1) 対象患者がすべての適格規準を満たし、除外規準に合致しない患者であることを確認し、文書による同意を取得する。
2) 同意取得後に「登録適格性確認書」に必要事項をすべて記載したうえで、研究事務局にFAXで連絡する。可能な限り電子メールでも連絡する。
3) 研究事務局で適格性が確認された後、登録番号をFAXまたは電子メールにて連絡する。

登録/研究事務局：「石綿関連疾患患者を多面的に評価し治療・ケアを提供するチームアプローチの確立（２１０９０１）」 研究事務局
〒702-8055　岡山市南区築港緑町1-10-25　アスベスト疾患研究・研修センター内
TEL：086-283-0055　　FAX：086-280-2828　　email：asbesto_kaikei@okayamah.johas.go.jp

4) 研究責任医師あるいは分担医師は研究対象者識別コードリスト（対応表）を作成し、同意取得日及び研究対象者と研究対象者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する。
（なお、研究分担医師は、同意撤回、中止、脱落等が生じた時は、電子メールにて速やかに研究責任医師に報告する。）

5.2 登録結果の発行と通知

事務局において適格性が確認され登録番号が発行された事をもって登録完了とする。登録番号は電子メールにて登録施設、医師に通知する。

5.3 登録に際しての注意事項

(1) 研究治療開始後の登録は例外なく許容されない。
(2) 登録時に必要とされるデータはすべて必須であり、真正でなければならない。登録後、虚偽登録が判明した場合には重大違反として対処する。
(3) データの研究利用の拒否を含む全同意撤回があった場合も含み、一度登録された患者の登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。なお、データの研究利用の拒否を含む全同意撤回があった場合は、データの取扱いによって解析対象から除く。
(4) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡する。

5.4 PD-L1測定について（任意）

イピリムマブ・ニボルマブの有効性、安全性とPD-L1発現の関連を検討するため、研究治療開始前の病理標本を登録/研究事務局に送付する。

6 研究治療

6.1 研究薬剤

イピリムマブ
一 般 名：イピリムマブ（遺伝子組換え）注
製 品 名：ヤーボイ®点滴静注 20mg, 50 mg
製造販売：ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社

ニボルマブ
一 般 名：ニボルマブ（遺伝子組換え）注
製 品 名：オプジーボ®点滴静注 20 mg, 100 mg, 120 mg, 240 mg
製造販売：小野薬品工業株式会社
本臨床研究で使用する薬剤の詳細については、最新の添付文書を参照すること。
研究薬剤は、各実施医療機関にて処方し、実施医療機関の規定に従って管理を行う。

6.2 研究治療

本臨床研究は実臨床下の観察研究であるため、投与量、投与スケジュール、減量・休薬・中止基準の規定は定めない。参考情報として、イピリムマブ・ニボルマブの添付文書に記載の用法・用量及び適正使用ガイドに記載の投与スケジュールを下記に記載する。なお、各薬剤の詳細な投与方法は、各薬剤の最新の添付文書、適正使用ガイド等を参照すること。各種資料は各薬剤の製造販売元のホームページで入手可能である。

イピリムマブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として1回 240 mgを2週間間隔又は1回 360 mgを3週間間隔で点滴静注する。
ニボルマブとの併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回 1 mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

① ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法　（3週毎）

	Day1	Day22	Day43	Day64	・・・
ニボルマブ 360 mg/3 週	⇩	⇩	⇩	⇩	繰り返す
イピリムマブ 1 mg/kg （体重）	⇩		⇩		繰り返す

② ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法　（2週毎）

	Day1	Day15	Day29	Day43	Day57	Day71	
ニボルマブ 240 mg/2 週	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	繰り返す
イピリムマブ 1 mg/kg （体重）	⇩			⇩			繰り返す

6.2.1. 研究治療に関する注意事項

イピリムマブ、ニボルマブの最新の添付文書に従って治療を行う。最新の最適使用推進ガイドライン、国内外のガイドライン及び適正使用ガイドを参照すること。

最適使用推進ガイドラインの最新版は以下の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページで入手可能である。http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

研究実施中は実臨床下で研究責任医師及び研究分担医師の判断による治療（緊急時の治療を含む）が許容される。

6.3 追跡終了の定義

本臨床研究の予定追跡期間は、最終の症例登録日から1.5 年までとする。なお下記のいずれかに該当した場合は、最も早い日をもって各研究対象者の追跡終了とする。

研究対象者が観察継続を拒否した日
研究対象者が死亡した日
研究対象者の追跡が不可能であると判断した日

6.4 後治療

研究治療の中止又は終了後の後治療は規定しない。

但し後治療で実施した治療内容の情報は、追跡終了まで「後観察調査報告」として収集を行う。

7 有害事象

本臨床研究では、研究治療開始以降に発現したすべての有害事象を評価対象とする。なお、研究治療中止/終了例についてはイピリムマブ・ニボルマブの中止日/終了日から 30 日以内に発現した有害事象を評価対象とし、発現後 30 日まで転帰を追跡する（但し、中止/終了日から 30 日以内に後治療を開始した場合には、後治療開始前まで観察する）。

7.1 有害事象に関する定義

(1) 有害事象の定義

有害事象とは実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義する。

但し、本臨床研究の研究薬剤の使用理由である原疾患の進行に伴って発現する症状について（原癌死含む）は、有害事象として取り扱わないこととする。

(2) 有害事象の程度

重篤度：有害事象の重篤度は0.非重篤、1.重篤の2段階で有害事象ごとに判定する。なお、本臨床研究では、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律上の重篤度に準じて、下記に該当するものを重篤として取り扱う。

【重篤の定義】
① 死亡に至るもの
② 生命を脅かすもの
③ 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
④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
⑤ 先天異常・先天性欠損を来すもの
⑥ その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応

7.2 有害事象のGrading

有害事象の症状の程度の評価には NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版[57]（略称：CTCAE v5.0）の分類に従い判定を行う。有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade1～5 の定義内容にもっとも近いものに grading する。またGradeに具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性からgrading する。

7.3 因果関係の判定

有害事象の因果性判定の際の基準は以下の通りとする。

因果性分類	判定基準
あり	有害事象がイピリムマブ又はニボルマブに関連しているという合理的な可能性がある場合。以下のいずれかに該当する場合。 ・投与再開による事象再発 ・薬理作用から十分予測可能である/ 同じ薬効群の薬も含め因果関係が確立されている ・イピリムマブ又はニボルマブ投与と発現した事象とが時間的に説明できる ・イピリムマブ又はニボルマブのみ又は両薬剤の投与中止による事象消失 ・原疾患、合併症、既往歴、併用治療等では説明できない
無	有害事象とイピリムマブ又はニボルマブとの因果関係を否定できる場合。以下のいずれかに該当する場合。 ・イピリムマブ又はニボルマブとの時間的関連性がみられない ・他の要因（原疾患、合併症、既往歴、併用治療等）で説明するのが妥当である

8 評価項目

8.1 主要評価項目

12 ヶ月生存率

8.2 副次評価項目

(1) 全生存期間 （Overall Survival: OS）
(2) 生存率 （6，18 ヶ月時点）
(3) 無増悪生存期間 （Progression Free Survival: PFS）
(4) PFS 率 （6，12，18 ヶ月時点）
(5) 治療成功期間 （Time to Treatment Failure: TTF）
(6) TTF 率 （6，12，18 ヶ月時点）
(7) 後治療移行率
(8) 奏効率 （Objective Response Rate: ORR）
(9) 奏効期間 （Duration of Response: DOR ）
(10) 病勢コントロール率 （Disease Control Rate: DCR）
(11) 有害事象発現割合
(12) 高齢者機能：G8調査
(13) 免疫関連有害事象（irAE）に関する以下の解析;irAE 発症の有/ 無と有効性
(14) 部分集団又はベースライン因子特性別の有効性・安全性解析

8.3 症例報告書（Case Report Form: CRF）

登録されたすべての研究対象者の症例報告書を作成し提出を行う。入力期限は研究事務局が通知する期限までとする。

CRF の項目

(1) 登録票 （研究治療開始前）
以下の記載項目を CRF に入力する。
性別、同意取得時の年齢、同意取得日、研究治療開始予定日、登録基準、除外基準

(2) ベースライン報告
① 背景因子
投与開始時の年齢、身長、体重、ECOG PS （0, 1, 2, ≧3）、石綿ばく露歴の有無、PD-L1 発現状況（IHC）、既往歴・合併症（有/無、有の場合は病名）、自己免疫疾患既往歴・合併症（有/ 無、有の場合は病名）、喫煙歴（Never / Former / Current）、 胸膜中皮腫に対する手術歴 （有/ 無：診断目的の胸腔鏡検査は除く）、化学療法施行歴、放射線治療施行歴、投与開始 1 ヶ月以内の胸膜癒着術の有無、組織亜型、診断時病期分類、登録時のステロイド使用（有/無又は不明、一日投与量、投与経路、薬剤名）、G8 調査項目（同意取得時の年齢が 70 歳以上

の研究対象者のみ）

② 画像検査（研究治療開始前直近の画像により、modified RECIST v1.1に則り評価する）

撮 像 方 法 : CT（PET-CT での代用も許容する）。脳転移を MRI にて評価する場合は MRI。

標 的 病 変 : 病変部位、測定方法、測定日

非標的病変 : 非標的病変の有無、病変部位、測定方法、測定日

③ 臨床検査 （実臨床下で測定結果がある場合以下の項目を入力する）

A） 研究治療開始前直近の血液学的検査値; 白血球、好中球、リンパ球、好酸球、単球、赤血球、ヘモグロビン、血小板

B） 研究治療開始前直近の血液生化学検査値; アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、電解質、BUN、血清クレアチニン、CRP

(3) 研究治療経過報告（研究治療開始～研究治療中止/終了）

① 各薬剤の投与状況 ：投与日、投与量

② 画像検査（実臨床下で画像検査を実施した場合、撮像毎の結果を入力する）

撮像方法 : CT （PET-CT での代用も許容する）、MRI

標的病変 : 測定方法、測定日

非標的病変 : 非標的病変の有無、測定方法、測定日

新病変 : 新病変の有無、病変部位、確認日

③ 効果判定（画像検査を実施毎に、modified RECIST v1.1 の基準を参考にして評価し入力する）

標的病変の評価、標的病変増悪部位、非標的病変増悪部位、総合効果

④ 画像検査によらない臨床的増悪 （前回の画像検査以降、今回の画像検査までの評価）の無、有（判定日）

(4) 有害事象報告（研究治療開始～研究治療中止/終了後 30 日以内まで）

有害事象の発現を知った際には、以下の記載項目を CRF にて報告する。

有害事象名、免疫関連事象の有無、発現日、最悪時 Grade、重篤度、ニボルマブ・イピリムマブの処置（継続・休薬・中止）、その他の処置（有無及びその内容）、転帰、転帰日、ニボルマブ・イピリムマブとの因果関係（有無及び他の要因）

(5) 研究治療中止/終了時報告

① 研究治療終了情報 : 各薬剤の最終投与日、 研究治療中止/終了日、 研究治療中止/終了理由

② 画像検査（研究治療中止/終了を判断した時点以前の最終撮像日の実臨床下の画像情報を入力する）

撮 像 方 法 : CT （PET-CT での代用も許容する）、MRI

標 的 病 変 : 病変部位、測定方法、測定日

非標的病変 : 非標的病変の有無、病変部位、測定方法、測定日

新 病 変 : 新病変の有無、病変部位、確認日

③ 効果判定（modified RECIST v1.1 の基準を参考にして評価する） : 標的病変の評価、標的病変増悪部位、総合効果

④ 画像検査によらない臨床的増悪 : 無、有（判定日）

⑤ 最良総合効果（研究治療中止/終了までの最良総合効果を modified RECIST v1.1 の基準を参考にして判定する）

A） 最良総合効果

B） 撮 像 方 法 : CT （PET-CT での代用も許容する）、MRI

C） 標 的 病 変 : 病変部位、測定方法、測定日、腫瘍径

D） 非標的病変 : 非標的病変の有無、病変部位、測定方法、測定日

E） 新 病 変 : 新病変の有無、病変部位、確認日、腫瘍径

⑥ 初回増悪時画像（研究治療経過報告で、初回増悪を判定した、実臨床下の画像情報を入力する）

A） 撮 像 方 法 : CT （PET-CT での代用も許容する）、MRI

B） 標 的 病 変 : 病変部位、測定方法、測定日、腫瘍径

C） 非標的病変 : 非標的病変の有無、病変部位、測定方法、測定日

D） 新 病 変 : 新病変の有無、病変部位、確認日

E） 標的病変増悪部位、非標的病変増悪部位

(6) 後観察調査報告（データカットオフ時点）

① 増悪の有無：増悪確認日、最終無増悪生存確認日、判定理由

② 後　治　療：使用薬剤名、投与開始日、投与終了日

③ 生 存 転 帰：最終生存確認日

8.4 G8 調査

8.4.1 調査対象

同意取得時の年齢が 70 歳以上の研究対象者を調査対象とする。

8.4.2 調査実施時期

同意取得後、Day1 の研究治療開始前までに調査を行う。

8.4.3 調査収集方法

G8 調査の質問票に記載されている質問項目を研究責任医師又は研究分担医師あるいは、その指名する研究協力スタッフが直接、研究対象者に聞き取りを行う。研究対象者から回答拒否もしくは回答を拒否する項目があった場合は、実施医療機関がその旨を原資料に記録として残す。

9 効果判定とエンドポイントの定義

9.1 効果判定

9.1.1 modified RECIST による効果判定方法

評価可能病変について、腫瘍縮小効果を奏効率として判定する。判定方法は ｍｏｄｉｆｉｅｄ RECIST v.1.1を参考に研究責任医師又は研究分担医師が判定を行う。なお最良総合効果に用いるSDは6週間を超えた安定とする。

9.2 エンドポイントの定義

9.2.1 主要評価項目

・12 ヶ月生存率

治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間について、打ち切りを考慮した上で Kaplan-Meier 法により推定した各時点の全生存期間のうち、12 ヶ月時点の全生存率を主要評価項目の 12 ヶ月生存率と定義する。以下に打ち切りの定義を記載する。

- 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可とする。但し、生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- 追跡不能例では追跡不能になる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。
- ベースライン後の情報がない研究対象者は、研究治療開始日の翌日の日付をもって打ち切りとする。

9.2.2 副次評価項目

・全生存期間 （Overall Survival: OS）

OS は治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間を Kaplan-Meier 法により推定する。中央値はKaplan-Meier法により推定した生存率が 50 %となるまでの期間と定義する。打ち切りは主要評価項目におけるものと同定義とする。

・生存率 （6, 18 ヶ月時点）

打ち切りを考慮した上で Kaplan-Meier 法により推定された各時点での全生存率のうち、各 6 ヶ月、18 ヶ月時点の全生存率と定義する。打ち切りは主要評価項目におけるものと同定義とする。

・無増悪生存期間 （Progression Free Survival: PFS）（主治医評価）

PFS は、研究治療開始日を起算日とし、最初の病勢進行（増悪）又はあらゆる原因による死亡までの期間の短い方までと定義する。中央値は Kaplan-Meier 法により推定した PFS 率が 50 %となるまでの期間と定義する。増悪は研究責任医師又は研究分担医師が modified RECIST v1.1を参考にして判定する。

(1) 増悪は、画像診断に基づく原病の増悪と画像で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、画像診断によらない臨床的増悪と判断した場合は臨床的判断日を増悪日とする。

(2) 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）を

もって打ち切りとする。

(3) 毒性や研究対象者拒否等の理由による研究治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。

(4) 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」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。

(5) 増悪や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上増悪や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上増悪と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。

(6) 2次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生は各イベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

・PFS 率 （6，12，18 ヶ月時点）

打ち切りを考慮した上でKaplan-Meier法により推定された各時点での無増悪生存率のうち、各 6 ヶ月、12 ヶ月及び 18 ヶ月時点の無増悪生存率と定義する。打ち切りは PFS におけるものと同定義とする。

・治療成功期間 （Time to Treatment Failure: TTF）（主治医評価）

TTF は研究治療開始日を起算日とし、研究治療中止日、増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早いものまでの期間と定義する。増悪は研究責任医師又は研究分担医師が modified RECIST v1.1 の基準を参考にして判定する。

(1) 研究治療中止日は中止と判断した日とする。

(2) 増悪は画像診断に基づく原病の増悪と画像で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、画像診断によらない臨床的増悪と判断した場合は臨床的判断日を増悪日とする。

(3) 研究治療中で、増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。研究治療中止後増悪が確認されていない場合は増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。

(4) 増悪の診断が画像診断による場合、増悪や新病変の確定診断が生検病理診断による場合のイベントは PFS と同定義とする。

(5) 2次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生は各イベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで治療成功期間とする。

・TTF 率 （6，12，18 ヶ月時点）

打ち切りを考慮した上でKaplan-Meier法により推定された各時点での治療成功率のうち、各 6 ヶ月、12 ヶ月及び 18 ヶ月時点の治療成功率と定義する。打ち切りは TTF におけるものと同定義とする。

・後治療移行率

全適格例を分母とし、後治療として転移巣を含む原疾患に対して、薬物療法を実施した研究対象者を分子とした割合と定義する。

・奏効率 （Objective Response Rate: ORR）（主治医評価）

測定可能病変を有する全適格例を分母とし、最良総合効果が、CR 又は PR のいずれかである研究対象者を分子とした割合と定義する。確定は要さない。奏効は研究責任医師又は研究分担医師が modified RECIST v1.1 の基準を参考にして判定する。

・奏効期間 （Duration Of Response: DOR）（主治医評価）

奏効例を対象として奏効（CR 又は PR のいずれか）が最初に確認された日から増悪まで、又は研究期間中のあらゆる原因による死亡までのいずれか短い方の期間と定義する。増悪は研究責任医師又は研究分担医師が modified RECIST v1.1 を参考にして判定する。2次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生は増悪とせず、他の増悪が観察されるまで奏効期間とする。打ち切りは PFS におけるものと同定義とする。

・病勢コントロール率 （Disease Control Rate: DCR）（主治医評価）

測定可能病変を有する全適格例を分母とし、最良効果が、CR 又は PR、又は 24 週間以上持続した SD のいずれかである研究対象者を分子とした割合と定義する。CR 又は PR の確定は要さない。研究責任医師又は研究分担医師が modified RECIST v1.1 の基準を参考にして判定する。

・有害事象発現割合

有害事象発現割合は、安全性評価集団を分母とし、有害事象を発現した研究対象者数を分子とした割合と定義する。Grade は CTCAE v5.0 に従い評価する。

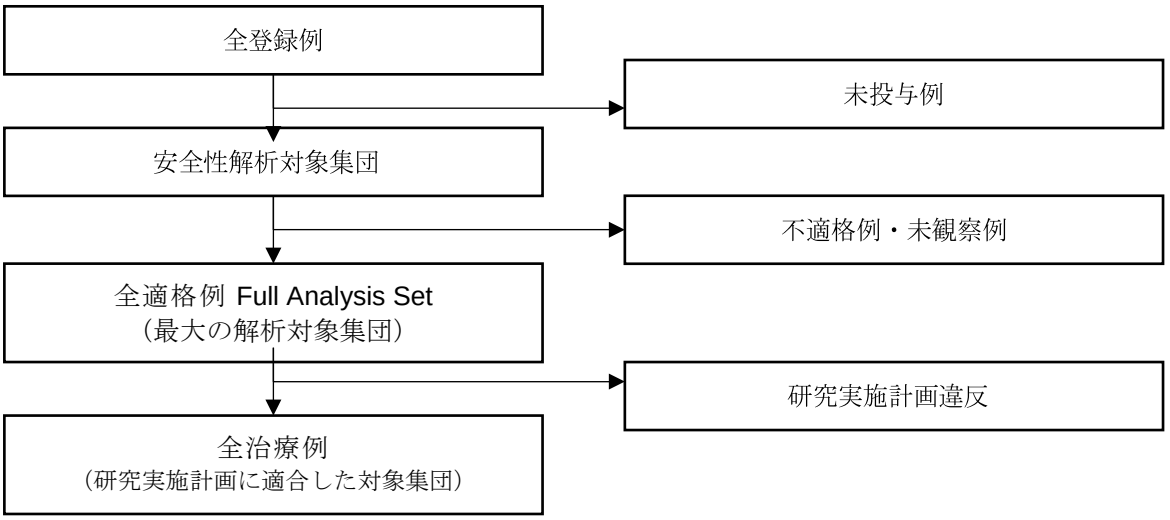
また、Grade 3 以上の有害事象発現割合は、安全性評価集団を分母とし、Grade 3 以上の有害事象を発現した研究対象者数を分子とした割合と定義する。

10 統計的事項

解析は、データベース固定前に最終化する統計解析計画書に従う。統計解析計画書は、統計解析責任者が作成し研究代表医師が最終化する。統計解析結果は、統計解析報告書にまとめる。統計解析計画書からの逸脱、論文又は学会投稿等にあたり追加解析をおこなった場合は、その旨を統計解析報告書に記載する。解析方針は以下のとおりとする。

10.1 解析対象集団の定義

主たる解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。以下の流れ図は解析対象集団を示したものである。なお、研究対象者の適格性や解析対象集団の取扱いは、別途作成する基準により、その基準に従って最終データ固定前までに決定する。



10.1.1 全登録例

「5.1. 登録の手順」に従って登録された研究対象者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

10.1.2 安全性解析対象集団

全登録例のうち、登録後イピリムマブ・ニボルマブの投与が1回以上実施された研究対象者を安全性評価の解析対象集団とする。

10.1.3 最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）

安全性解析対象集団から、事前の規定による検討で決定された「不適格例（事後不適格、登録時不適格、違反登録）」を除いた集団、投与後の有効性評価が全くされていない症例を除いた集団を「全適格例 （Full Analysis Set : FAS）」とする。

10.1.4 研究実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set: PPS）

FAS から選択・除外基準違反に該当する症例を除外した集団を「研究実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set : PPS）」とする。

10.2 実施計画書逸脱・違反の取扱い

実施計画書からの逸脱事例の違反・逸脱の分類は、最終データ固定前までにワーキンググループで決定する。

10.3 予定登録数・予定総研究期間

登録期間や登録施設数などを勘案し、約 50 例の登録を見込む。

予定登録期間・予定追跡期間は、若干の追跡不能例と各実施医療機関の倫理審査委員会への手続きにかかる期間等を見込んで下記のように設定した。

予 定 登 録 数：50 例

予定総研究期間：4 年

予定登録期間：最初の症例登録日から 1.5 年

予定追跡期間：最終の症例登録日から 1.5 年

報告書作成期間：追跡期間終了後 1 年主たる解析は、最終登録患者の登録後 12 ヶ月経過時点をカットオフとし、解析結果を「統計解析報告書」としてまとめる。

10.4 主要評価項目の解析

本臨床研究の主要評価項目は 12 ヶ月生存率である。「11.1.3. 全適格例 (Full Analysis Set: FAS）」、または必要に応じて「11.1.4. 研究実施計画書に適合した対象集団」を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて生存関数の推定を行う。

「10.2.1.主要評価項目」の定義に従い、打ち切りを考慮した上で推定された各時点での全生存率のうち、12 ヶ月時点での全生存率を主要評価項目の 12 ヶ月生存率と定義する。全生存期間は、投与開始日からあらゆる原因による死亡日までの期間の長さと定義する。解析時点で死亡の報告がない研究対象者のデータは、最終生存確認日をもって打ち切りとする。ベースライン後の情報がない研究対象者は、研究治療開始日の翌日の日付をもって打ち切りとする。

10.5 副次評価項目の解析

10.5.1 安全性の副次評価項目の解析

有害事象は、安全性解析集団を対象にNCI CTCAE v5.0 の Grade に基づいて頻度集計を行い報告する。

NCI CTCAE v5.0に基づき Grade 分類した全有害事象発現割合、重症度の要約

NCI CTCAE v5.0に基づき Grade 分類した Grade 3以上の有害事象発現割合、重症度の要約

以下部分集団及びベースライン因子特性別の有害事象発現割合の要約を行う。

投与開始時の年齢、ECOG PS （0, 1, 2, ≧3）、石綿ばく露歴の有無、PD-L1発現状況（IHC）、既往歴・合併症（有/無、有の場合は病名）、自己免疫疾患既往歴・合併症（有/ 無、有の場合は病名）、喫煙歴（Never / Former / Current）、 胸膜中皮腫に対する手術歴 （有/ 無：診断目的の胸腔鏡検査は除く）、投与開始 1 ヶ月以内の胸膜癒着術の有無、組織亜型、診断時病期分類、登録時のステロイド使用（有/無）、 G8 調査項目

10.5.2 有効性の副次評価項目の解析

有効性の解析は、「10.2. エンドポイントの定義」に従い、主治医の評価によって記録された測定日・判定日・入力データにより算出する。PFS、TTF、全生存期間及び奏効期間といった time to event の評価項目については、主要評価項目の解析方針に従う。

⑴有効性評価; OS、生存率（6，18 ヶ月時点）、PFS、PFS 率（6，12，18 ヶ月時点）、TTF、TTF 率（6，12，18 ヶ月時点）、ORR、DOR、DCR を算出する。

⑵部分集団及びベースライン因子特性別解析

12 ヶ月生存率、OS、生存率（6，18 ヶ月時点）、PFS、PFS 率（6，12，18 ヶ月時点）、TTF、TTF 率（6，12，18 ヶ月時点）、ORR、DOR、DCR を算出し、以下の項目毎及び項目の組み合わせにより解析する。

投与開始時の年齢、ECOG PS （0, 1, 2, ≧3）、イピリムマブ・ニボルマブの実施サイクル数、最良効果（CR 又は PR/SD/PD）、石綿ばく露歴の有無、PD-L1発現状況（IHC）、既往歴・合併症、自己免疫疾患既往歴・合併症、胸膜中皮腫に対する手術歴 （有/ 無：診断目的の胸腔鏡検査は除く）、投与開始 1 ヶ月以内の胸膜癒着術の有無、組織亜型、診断時病期分類、登録時のステロイド使用（有/無）、後治療ラインの数、 種類

10.5.3 高齢者機能調査（G8）の解析

G8 は栄養状態だけではなく身体機能、認知機能、処方薬数、自身の健康に対する認識の評価を含んでいる。G8 の総スコアは 0 ～ 17 点となり、スコアが低いほど状態がよくないと判断される。研究対象者より聞き取った回答を統計解析部門で集計し、70 歳以上における有効性及び安全性の副次評価項目としてベースライン因子特性別解析を行う。

10.5.4 研究対象者背景因子情報の解析

全登録例（ITT）を対象に、「9.1.1.eCRF の項目」に示す人口統計学的特性およびベースライン特性（年齢、性別、ECOG PS、喫煙歴等）を集計する。連続変数では平均値、標準偏差、中央値、範囲を、カテゴリカル変数では頻度及び割合を提示する。

10.6 主解析

追跡終了後、後観察調査によりデータを確定した後に行う全ての評価項目に対する解析を主解析とする。ただし、中間時点における安全性及び有効性に関する解析を行う場合もある。

11 倫理的事項

11.1 研究対象者の保護

本臨床研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和３年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第１号）を準拠して実施する。本臨床研究での「実施医療機関」は、上記指針における「研究機関及び共同研究機関」に対応する。

11.2 インフォームドコンセント

11.2.1 説明と同意

研究責任医師又は研究分担医師は、イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を行う予定とした患者に対して参加者への説明文書「イピリムマブ・ニボルマブ療法を受ける予定となった患者さんを対象とする臨床研究への参加のお願い」を用いて本臨床研究についての同意説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、患者本人の自由意思により研究参加に同意した場合、本臨床研究の同意書を用い患者本人による署名を得る。以下の内容を文書で詳しく説明する。

- 研究の名称及び当該研究の実施について実施医療機関の長から許可を受けている旨
- 実施医療機関の名称及び研究責任医師の氏名及び職名
- 本臨床研究の実施体制について
- 研究の目的及び意義について
- 研究の方法及び期間について
- 研究の対象者として選定された理由について
- 生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨について
- 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって不利益な取り扱いを受けない旨について
- 研究に関する情報公開の方法について
- 個人情報等の取扱いについて
- 情報の保管及び廃棄の方法について
- 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況について
- 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応について
- 研究対象者から取得された情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある旨と同意を受ける時点において想定される内容について
- 研究責任医師及び研究分担医師の氏名、職名及び連絡先
- 臨床研究に関する相談窓口

11.2.2 同意撤回

同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、治療継続の拒否（下記①）とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、報告する。

同意撤回（下記②）の場合は、以降の実施計画書に従ったフォローアップの依頼を中止する。全同意撤回（下記③）の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、解析対象から除く。当該研究対象者のフォローアップ中止の手順は、別途定める手順に従うこととする。

①	治療継続の拒否	以降の治療継続の拒否（フォローアップは継続する）。
②	同意撤回	研究参加への同意を撤回し、以後の実施計画書に従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可とする。
③	全同意撤回	研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること。

11.2.3 同意後の問合せ、相談等に対する対応

研究期間中に研究対象者及びその家族から本臨床研究に関する相談があった場合には、原則として当該研究対象者の医療機関の研究者（研究責任医師又は研究分担医師）が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究事務局と協議の上で対応する。

11.3 個人情報の保護と研究対象者識別

登録された研究対象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。

登録された研究対象者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、生年月を用いて行われる。氏名など第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接研究対象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。施設及びデータセンターでの研究対象者データのやりとりは CRF を原則とする。

11.3.1 個人情報の利用目的と利用する項目、及び利用方法

「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけではなく治療終了後も長期間にわたり研究対象者個人を特定して調査を行うこと、及び取得した情報を適切に管理すること」を目的として、研究対象者の個人情報を利用する。研究対象者の同定や照会のために利用する項目は登録番号、生年月とする。研究対象者氏名など、上記以外の個人情報が実施医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

研究対象者の個人情報及び診療情報は、CRF に実施医療機関の研究者が記載することにより収集する。なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

11.3.2 データの 2 次利用について

本臨床研究で得られたデータについては、個人識別情報とリンクしない形でデータを2次利用（メタアナリシス等）することがあり得る。その際は別途、倫理審査委員会の承認を得る。

11.3.3 情報開示等に対する対応

研究対象者本人より研究事務局が保有するプライバシーに関する情報の開示及び詳細な研究内容・方法の開示などを求められた場合は、原則として、他の研究対象者等の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、当該研究対象者の医療機関の研究者（研究責任医師、研究分担医師、施設協力スタッフ）が対応することする。

11.3.4 安全管理体制

個人情報の利用に当たっては、情報流出のリスクを最小化すべく実施医療機関の規定に従って各種安全対策を講じる。

11.4 実施計画書の遵守

本臨床研究に参加する研究者は、研究対象者の安全と人権を損なわない限り、本臨床研究の実施計画書を遵守する。

11.5 倫理審査委員会の承認

11.5.1 倫理審査

本臨床研究の実施に際し、本臨床研究の実施計画書及び研究対象者への説明文書について研究代表者所属施設における倫理審査委員会において一括して審査を受ける。後から共同研究機関として参画する場合は、別途、同じ倫理審査委員会に諮る。また各研究機関の状況等を踏まえ、共同研究機関と一括した倫理審査委員会の審査を受けず、個別の倫理審査委員会の意見を聴くことを妨げない。

11.5.2 実施状況の報告

本臨床研究の実施状況について、少なくとも年に 1 回は倫理審査委員会に報告を行い、継続の可否について承認を

得る。

11.6 実施計画書の内容変更について

11.6.1 実施計画書内容変更の区分

実施計画書の内容変更の必要が生じた際には、実施責任組織は速やかに実施計画書を変更し、変更内容の実行（activation）に先立って実施計画書変更申請を事務局に提出し確認を得る。実施責任組織はワーキンググループ確認後の実施計画書内容の変更を改正・改訂の２種類に分けて取り扱い、研究代表医師の合意を受ける。また、実施計画書内容の変更に該当しない補足説明の追加を覚書（Memorandum）として区別する。定義と取扱いは下記のとおりとする。

改正 （Amendment）	研究に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、又は研究の主要評価項目に実質的な影響を及ぼす実施計画書の変更。各実施医療機関の承認を要する。変更内容の実行（activation）前にワーキンググループの確認と研究代表医師の合意が必要である。実施計画書のカバーページに、研究代表医師の合意日及び発効日を記載する。
改訂 （Revision）	研究に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の主要評価項目に実質的な影響を及ぼさない実施計画書の変更。変更内容の実行（activation）前にワーキンググループの確認と研究代表医師の合意が必要である。各実施医療機関の承認については、各実施医療機関の取り決めに従う。実施計画書のカバーページに、研究代表医師の合意日及び発効日を記載する。
覚書 （Memorandum）	実施計画書内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らす等、特に注意を喚起する等の目的で、研究事務局から研究の関係者に配布する実施計画書の補足説明。書式は問わない。配布前もしくは配布後速やかにワーキンググループの確認と研究代表医師の合意を要する。

11.6.2 実施計画書改正/ 改訂時の倫理審査委員会承認

研究中に実施計画書又は患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正/改訂された実施計画書及び説明文書につき倫理審査委員会にて承認を得る。

12 利益相反

12.1 利益相反

公正性、透明性を確保するために本臨床研究における各研究者は、研究者が所属する学会・医療機関の利益相反マネジメントポリシーに従って適切にこれを管理し、研究成果の発表を予定する学会や医学雑誌の求めに応じて適切に開示することとする。

12.2 臨床研究の資金源

本臨床研究は、労災疾病臨床研究補助金事業「石綿関連疾患患者を多面的に評価し治療・ケアを提供するチームアプローチの確立（２１０９０１）」により実施する。

13. 研究実施体制

13.1 研究代表医師の行う業務

(1) 本臨床研究参加施設候補基準の決定及び参加候補施設の決定
(2) 本臨床研究の進捗報告書の確認
(3) 他の研究責任医師に対する情報共有
(4) 実施計画書に対する合意
(5) 統計解析計画書の最終化
(6) パブリケーションに関する検討
(7) 総括報告書の合意
(8) その他、実施責任組織と協議した業務

13.2 ワーキンググループの行う業務

以下の本臨床研究に対する医学的助言・提言及び内容確認業務を行うためのワーキンググループを設置する。

(1) 本臨床研究の実施に関する医学的判断の助言・提言

(2) 本臨床研究の実施計画書の作成・変更に関する医学的助言・提言及び協議・内容確認
(3) 研究対象者の説明文書・同意文書（見本）の作成/改訂に関する医学的助言・提言
(4) CRFの設計・作成に関する医学的助言・提言
(5) 統計解析計画書の協議
(6) パブリケーション委員会における検討
(7) 参加候補施設の選定に対する助言・提言
(8) 参加施設に対する研究に関する周知活動（臨床研究登録推進/ eCRF 記載推進レターの作成と発信）
(9) エリアにおける研究会合の企画及び実施
(10) 本臨床研究実施に関する広報
(11) その他、実施責任組織と協議した業務

13.3 参加予定施設（順不同）

岡山大学病院
兵庫医科大学附属病院
国立病院機構　四国がんセンター
国立病院機構　山口宇部医療センター
国立病院機構　岩国医療センター
労働者健康安全機構　横浜労災病院
労働者健康安全機構　岡山労災病院
（追加予定）

14. 原データ・原資料

14.1 CRF のみに入力されているデータ

CRFに入力されている以下の項目については、CRFを原データとする。

① 研究責任医師または研究分担医師のコメント
② 投与状況：投与中止理由、休薬・減量の理由、サイクル延期理由
③ 病変の観察：標的病変（病変の詳細部位、長径、短径）、非標的病変（病変の詳細部位）、新病変（病変の有無、病変の詳細部位）、全身状態、腫瘍縮小効果判定、最良総合効果
④ 有害事象：重篤性、Grading、因果関係の判定、転帰、転帰日
⑤ ECOG PS
⑥ 研究治療の中止又は終了：中止又は終了理由

14.2 原資料

原資料（紙又は電子資料）とは、研究対象者データが記録・文書化された資料を指す。入院・通院記録、診療カルテ、臨床検査記録、メモ、G8 調査の質問票、評価チェックリスト、薬剤処方記録、自動測定機器からの記録データ、検証により正確性と完全性が確認された複写の写し、マイクロフィッシュ、写真ネガ、マイクロフィルム又は磁気メディア、X 線写真、研究対象者ファイル、臨床研究に関わる薬剤部、臨床検査室、医療技術部門に保管されている各種記録等が含まれるが、これに限定されるものではない。CRF に記載されたデータの妥当性と完全性を検証するために必要となる原資料は、削除及び破棄を禁止とし、記録保管に関する方針に従って保管しなければならない。

14.3 コンピュータ化システムの使用

臨床所見を実施医療機関の電子カルテシステムに（原本であるハードコピー記録の代わりとして）直接入力する場合は、その電子記録を原資料として扱うことができる。用いられるコンピュータ化データ収集システムでは、最初に入力されたデータ（元データ）が保存されている必要がある。すなわち、元データが変更された場合も、システム上には元データとその変更理由、変更者、変更日時の確認が可能な監査証跡が記録されていなければならない。

15. 研究の品質管理及び品質保証

研究責任医師は、データの正確性、一貫性、完全性、及び信頼性を確保する為、下記の管理を行う。

① 実施計画書の正確な理解、判定・評価の標準化を目的とし、研究責任医師は研究開始にあたって施設スタッフ等を対象に十分に実施計画書等の説明を行う。
② 研究責任医師又は研究分担医師は、実施計画書に従って症例報告書を作成する。なお、実施計画書から逸脱した行為があった場合には、その内容と理由を診療録等に記録する。

③ 登録基準違反、除外基準違反を排除するため、研究責任医師又は研究分担医師は、登録症例の背景を十分確認した後、登録を行う。またデータセンターにおいて登録症例の適格性の確認を行う。

16. データの取扱い

16.1 症例報告書（CRF）の作成、変更、修正

登録されたすべての研究対象者の症例報告書を作成する。別途作成する入力マニュアルに従って、症例報告書の作成及び記載内容の変更又は修正を行う。

入力は、研究責任医師又は本臨床研究に登録されている研究分担医師もしくは研究協力スタッフが行う。研究責任医師は入力内容を確認する。

16.2 CRFの品質保証

研究事務局は、データの品質確認を含む本臨床研究のデータ管理の責任を負う。データの矛盾が確認された場合は、研究事務局は研究責任医師に対し正確なデータの記載を依頼し、研究責任医師はCRFにおけるデータの矛盾を解消する。

17. 記録の保存

17.1 実施医療機関

患者の同意に関する記録、報告書（CRF）作成のための基礎データ（検査データ等）、医療機関において作成された記録文書については、研究責任医師もしくは研究分担医師が各施設の標準業務手順書に従い適切に保管する。保管期間は、研究全体の中止又は終了後 5 年を経過した日又は研究結果の最終報告から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までとする。

17.2 研究事務局

本臨床研究に係る文書又は記録を、標準業務手順書に従い保管する。保管期間は、研究全体の中止又は終了後 5 年を経過した日又は研究結果の最終報告から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までとする。

17.3 共同実施組織

共同実施組織は、本臨床研究に係る文書又は記録を保管する。保管期間は、研究全体の中止又は終了後 5 年を経過した日又は研究結果の最終報告から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までとする。

18. 研究全体の中止・中断・終了

18.1 研究全体の終了

実施責任組織及び共同実施組織の合意により、研究全体の終了又は中止を決定し、総括報告書が実施責任組織の承認を得た時点をもって研究終了とする。

18.2. 研究全体の中止・中断

実施責任組織は、研究治療に使用する薬剤の製造販売承認の取り消しや、予期せぬ重篤な有害事象が認められ緊急安全性情報（イエローレター）の配布等、緊急に安全対策をとる必要がある場合、ワーキンググループ委員長に医学的・倫理的意見を確認の上、研究全体の中止・中断を判断する。研究の進行中に研究全体を中止又は中断せざるを得ないと判断した場合、実施責任組織は、研究の中止・中断及びその理由の詳細を実施医療機関に速やかに文書で通知する。実施医療機関の長は研究責任医師及び倫理審査委員会にその旨を通知し、文書で詳細を説明する。研究責任医師又は研究分担医師は患者にその旨を通知し、適切な治療及び事後処理を保証する。

18.3. 研究終了時の手続

研究終了を確認した研究代表医師は、結果の概要とともに研究が終了したことの報告を実施医療機関の研究者に対して行う。研究結果の概要（研究終了報告書）の配布のタイミングは、主たる結果の公表時期などを考慮して実施責任組織及び研究代表医師が決定し、研究事務局を通じて研究終了報告書を参加施設の研究責任医師に配布する。研究終了の報告を受けた参加施設の研究責任医師は、実施医療機関の規定に従い、速やかに終了の手続を行う。なお、患者登録がなかった施設においては登録終了日をもって当該施設の研究終了日としてもよい。

19. 研究費用の負担

19.1 研究治療に関する費用

本臨床研究は通常の健康保険の範囲で行われる。研究期間中の観察・検査、使用薬剤等は研究対象者の健康保険が適用され、研究対象者が保険診療内で負担する。

19.2 健康被害に関する補償

本臨床研究期間中に健康被害が生じた場合は、研究責任医師は速やかに必要な対応（検査、治療あるいは研究中止等）を行い患者の安全の確保に努める。ただし、提供される治療は健康保険を適用し、健康被害への金銭による補償は行わない。研究実施施設において本臨床研究に参加する医師は賠償責任に備え、本臨床研究開始前に賠償責任保険に加入する等の必要な措置をとることがのぞましい。

20 研究成果の帰属・公表

本臨床研究により生じた研究成果は、研究代表者が所属し研究事務局が設置される独立行政法人労働者健康安全機構アスベスト疾患研究・研修センターに帰属する。

本研究で得られた結果は、臨床研究補助金事業「石綿関連疾患患者を多面的に評価し治療・ケアを提供するチームアプローチの確立（２１０９０１）」の研究成果として報告するほか、国内外の学会等で発表し、学術誌で論文として公表する予定である。

21 参考文献

1. Gemba, K., et al., *National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan.* Cancer Sci, 2012. **103**(3): p. 483-90.
2. Gemba, K., et al., *Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan.* Acta Oncol, 2013. **52**(4): p. 803-8.
3. Vogelzang, N.J., 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**(14): p. 2636-44.
4. Baas, P., et al., *First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.* Lancet, 2021. **397**(10272): p. 375-386.
5. Postow, M.A., J. Harding, and J.D. Wolchok, *Targeting immune checkpoints: releasing the restraints on anti-tumor immunity for patients with melanoma.* Cancer J, 2012. **18**(2): p. 153-9.
6. Sharpe, A.H., et al., *The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection.* Nat Immunol, 2007. **8**(3): p. 239-45.
7. Okada, M., et al., *Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT).* Clin Cancer Res, 2019. **25**(18): p. 5485-5492.
8. Fujimoto, N., et al., *Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab in Japanese Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: 3-Year Results of the MERIT Study.* JTO Clin Res Rep, 2021. **2**(3): p. 100135.
9. Ito, K., et al., *The impact of high PD-L1 expression on the surrogate endpoints and clinical outcomes of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in non-small cell lung cancer.* Lung Cancer, 2019. **128**: p. 113-119.
10. Zhang, J., et al., *Endpoint surrogacy in oncological randomized controlled trials with immunotherapies: a systematic review of trial-level and arm-level meta-analyses.* Ann Transl Med, 2019. **7**(11): p. 244.
11. Wildiers, H., et al., *International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer.* J Clin Oncol, 2014. **32**(24): p. 2595-603.
12. *NCCN Clinical Practice Guidelines; Older Adults Oncology; https://www.nccn.org/.*
13. Teraoka, S., et al., *Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study.* J Thorac Oncol, 2017. **12**(12): p. 1798-1805.
14. Haratani, K., et al., *Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer.* JAMA Oncol, 2018. **4**(3): p. 374-378.
15. Sato, K., et al., *Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab.* Lung Cancer, 2018. **115**: p. 71-74.
16. Martinez-Tapia, C., et al., *Prognostic value of the G8 and modified-G8 screening tools for multidimensional health problems in older patients with cancer.* Eur J Cancer, 2017. **83**: p. 211-219.
17. Agemi, Y., et al., *Prospective evaluation of the G8 screening tool for prognostication of survival in elderly patients with lung cancer: A single-institution study.* PLoS One, 2019. **14**(1): p. e0210499.
18. Kenis, C., et al., *Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer.* J Clin Oncol, 2014. **32**(1): p. 19-26.

労災疾病臨床研究事業費補助金
分 担 研 究 報 告 書

【患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブックの改訂】

研究分担者　長松　康子　聖路加国際大学　国際看護学　准教授
尾瀬　功　愛知県がんセンター研究所　がん予防研究分野　主任研究員
青江　啓介　山口宇部医療センター　総括診療部　内科系診療部長
堀田　勝幸　岡山大学病院　新医療研究開発センター　臨床研究部　教授
上月　稔幸　四国がんセンター　臨床研究センター　センター長
栗林　康造　兵庫医科大学　呼吸器内科　教授
小澤　聡子　横浜労災病院　アスベスト疾患ブロックセンター　センター長
西村　泰光　川崎医科大学　衛生学　准教授
岸本　卓巳　アスベスト疾患研究・研修センター　所長
研究代表者　藤本　伸一　岡山労災病院　腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

研究要旨

我々はこれまでの研究の中で、患者向けの中皮腫に関する情報が不足していることを明らかにしており、中皮腫患者や家族に適切な情報を提供するツールとして患者と家族向けのハンドブックを作成している。

近年の、胸膜中皮腫に対する新しい治療薬の導入や血清マーカーおよびケアなど、最新の情報を胸膜中皮腫患者と家族に提供するため、ハンドブックの改訂を行った。

A．研究目的

我々のこれまでの研究結果より、胸膜中皮腫の診療・ケアに際し患者向けの中皮腫に関する情報が不足していることが明らかになっており、これらの患者の要望に応える方策として患者と家族向けのハンドブックを開発し、臨床現場で活用されている。

新規治療の開発等により提供すべき情報はアップデートする必要があると考え、このたびハンドブックの改訂を行った。

B．研究方法

胸膜中皮腫患者の QOL 向上のために、家族に最新の治療・検査方法・ケアを含む情報をするため、ハンドブックの改定を行った。第２版の内容を検討し、最新の内容が反映されているかを検討した。

C．研究結果

免疫チェックポイント阻害剤、血中免疫マーカー、アドバンストケアプラニングなどの記載が新たに必要と判断されたため､加筆し、家族のための胸膜中皮腫ハンドブック第３版を開発した。

ハンドブックは印刷物として作成し、全国のがん診療施設に配布したほか、研究代表者の所属施設等からインターネット上でもアクセスできるようにしている。

（倫理面への配慮）

作成に際しては、倫理的配慮を十分に行って実施した。ハンドブック内で事例を提示しているが、これまでの経験に基づく仮想の事例であり、その旨を明示している。

D．考察

最新の治療・検査・ケアが網羅されたハンドブックとなった。

中皮腫患者および家族の QOL の向上のため、患者の要望に応える方策として患者と家族向けのハンドブックを開発し、この度改訂を行った。

ハンドブックはこれまでおおむね好意的に受け止められており、「患者向けの中皮腫に関する情報提供」との当初の目的は、ある程度達成されたものと思われるが、今後もインターネットを含むさらなる頒布の方法を検討していく必要がある。また今後も。実際にこのハンドブックが診療・療養の場でどのように活用され、中皮腫患者や家族の QOL の向上に役立っているのかどうかを継続的に評価していく必要がある。

E．結論

家族のための胸膜中皮腫ハンドブック第 3 版を開発した。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

（資料）

患者さんとご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック
第３版

患者さんとご家族のための　胸膜中皮腫ハンドブック

患者さんとご家族のための
胸膜中皮腫ハンドブック

第3版　2022年３月 発行

監　　修：藤本伸一
発 行 元：石綿関連疾患患者を多面的に評価し治療・ケアを提供するチームアプローチの確立
イラスト：あやぞう
印　　刷：株式会社 イーフォー

謝辞：このハンドブックは、厚生労働省労災疾病臨床研究補助金事業の助成をうけて作成しました。

胸膜中皮腫ハンドブック　目次

はじめに…… 1
藤本伸一

胸膜とは…… 2
岡部和倫

胸膜中皮腫とは…… 3
藤本伸一

胸膜中皮腫の画像所見…… 4
加藤勝也

胸膜中皮腫の診断…… 8
小澤聡子

血中免疫マーカー
開発の取り組み…… 10
西村泰光

胸膜中皮腫の治療…… 12
藤本伸一

胸膜中皮腫の治療
外科療法…… 14
岡部和倫

薬物療法…… 16
栗林康造

放射線療法…… 20
田口耕太郎

治験…… 22
堀田勝幸

緩和ケア…… 26
青江啓介

看護師のできること…… 28
原 桂子・中川淳子

さまざまな専門職による支援…… 30
原 桂子・中川淳子

在宅医療・在宅療養について…… 32
原 桂子・中川淳子

胸膜中皮腫と QOL（生活の質）…… 36
尾瀬 功

石綿（アスベスト）と胸膜中皮腫… 38
岸本卓巳

中皮腫を生きぬくために…… 40
ヘレン・クレイソン

人生会議のすすめ―胸膜中皮腫を患いながら
自分の人生を歩くために―…… 42
小野若菜子

胸膜中皮腫のセカンドオピニオン… 46
長松康子

Q＆A…… 48
長松康子

石綿による疾病の労災補償…… 58
厚生労働省職業病認定対策室

石綿健康被害救済制度について…… 60
環境省石綿健康被害対策室

（特別寄稿）
胸膜中皮腫患者さんと
ご家族に寄り添って思うこと…… 62
アスベスト患者と家族の会連絡会
古川和子

医師の立場から胸膜中皮腫患者さんと
ご家族に寄り添って思うこと…… 64
上月稔幸

おわりに…… 66
藤本伸一

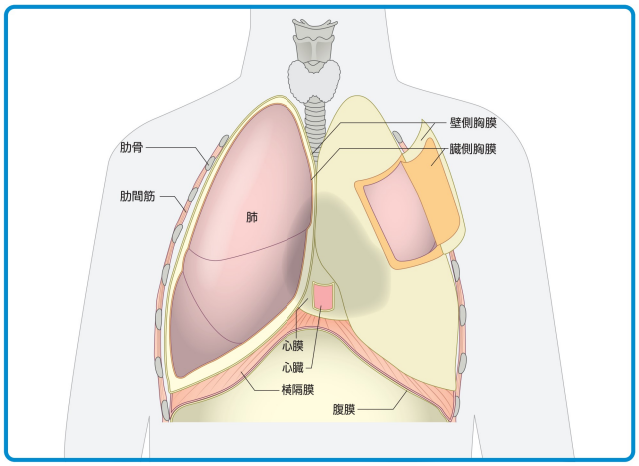
はじめに

この冊子を手にされたあなたは、ご自身かご家族、あるいは知人のどなたかが「胸膜中皮腫」と診断され、聞き慣れない病名に戸惑い、憤り、不安に感じられていることと思います。

胸膜中皮腫は、診断、治療共に難しい病気です。私たちは厚生労働省から補助金をいただき、より有用な治療法に関する研究に取り組んでいます。その中で患者さんやご家族から、症状、原因、治療法などについてもっとわかりやすい情報が欲しい、との声を多数いただきました。そこで今回、経験豊富な医師、看護師をはじめ実際に罹患された患者さんにもご協力いただき、患者さん、ご家族のためのハンドブックを作成しました。みなさまの治療、療養において、少しでもお役に立てれば幸いです。

岡山労災病院
藤本伸一

胸膜とは



皮膚の下には脂肪や筋肉が存在します。脂肪や筋肉の内側には、肋骨、肩甲骨、背骨などの骨があります。骨や筋肉が、胸郭を造っています。胸郭の中には、心臓、左右の肺、食道や大きな血管などの重要な臓器が存在します。肺と心臓は、肺動脈と肺静脈で結ばれています。肺には、気管や左右の気管支を通って空気が出入りしています。心臓は、心膜という袋の中で拍動しています。胸部と腹部の境には、筋肉でできた横隔膜があります。

壁側胸膜は、胸郭の内側を覆う薄い膜です。臓側胸膜は、肺の表面を覆う薄い膜です。正常では、壁側胸膜と臓側胸膜は接しています。胸水はこの２枚の胸膜の間に溜まります。胸膜中皮腫は壁側胸膜から発生し、臓側胸膜に広がるといわれています。

（岡部和倫）

胸膜中皮腫とは

肺や心臓などの胸部の臓器は、胸膜と呼ばれる薄い膜に包まれています。この膜には「中皮細胞」という細胞が多く含まれており、この中皮細胞から発生する悪性腫瘍が「胸膜中皮腫」です。細胞の形態や特徴から、上皮型、肉腫型、その両者が混ざり合って存在する二相型の３種類に分けられます。胸膜中皮腫の約８割が石綿（アスベスト）ばく露によると考えられており、ばく露から平均で40年も経った後に発症します。多くの場合、胸膜のあちらこちらへと広がるように発生することが多く、胸膜が腫れると痛みが出たり、胸に水（胸水といいます）がたまって息切れや咳（せき）が出たり、胸が締め付けられるような症状が出ます。また発熱や体のだるさ、食欲の低下や体重減少をきっかけに発見される場合もあります。ただこれらの症状は胸膜中皮腫に特別な症状ではなく、他の病気でもよく見られる症状であるため、「風邪が長引いているのかな」とか「年のせいかな」と見過ごされていたり、病院で胸水が発見されても中皮腫を疑われずに、診断までに時間がかかる場合も少なくありません。また健診や、他の病気の治療中にレントゲン写真や CT で偶然発見されることもあります。

「肺」から発生する「肺がん」とは発生の母体が異なりますからがん細胞の性質や症状の出方、治療の考え方などが異なります。また以前は、胸膜の一部分だけに発生する腫瘍を「良性中皮腫」と呼んでいたこともありますが、現在では、「胸膜中皮腫」はほぼ例外なく悪性であると考えられています。

（藤本伸一）

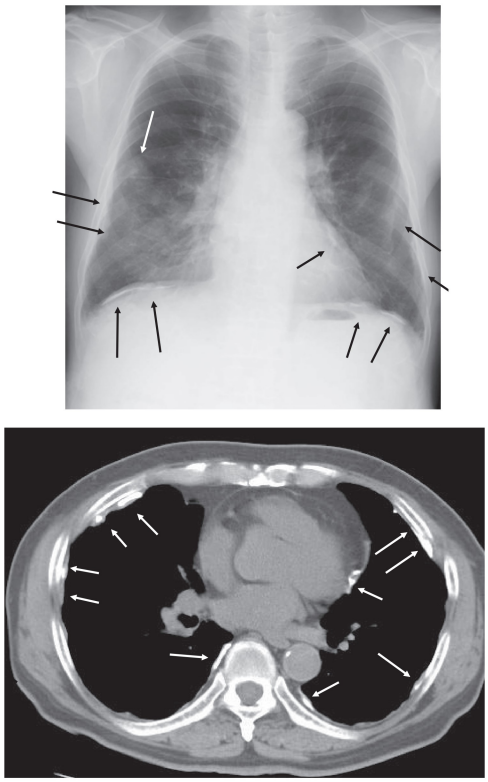
胸膜中皮腫の画像所見

中皮腫は約８割が石綿（アスベスト）吸入によって発症するとされています。ただ、職業性に吸入するような多量のアスベスト吸入のみで生じるのではなく、アスベスト工場の周辺に居住していたり、アスベストを吹付けてそれがむき出しになったような建物で生活していたり、アスベストをわずかに含有するような物品を用いたりといったような比較的少量のアスベスト吸入でも中皮腫が発生する場合があります。従って、自分にアスベスト吸入の自覚がない場合でも発生する可能性があります。またアスベストを吸入してから30年以上と長期間を経て発症することが多い病気です。現在はアスベストを吸入する機会はほぼないのですが、かなり以前に吸入したアスベストによって発症するため、今後も長期間にわたり注意が必要となります。

胸膜プラークの画像

アスベストばく露があるかどうかをレントゲン写真や CT で判断する所見として、胸膜プラークがあります【写真１】。胸膜プラークは限局的な板状の胸膜肥厚で、本人の自覚の有無に関わらず、アスベストにばく露されて20年以上経過すると認められるようになります。従って、胸膜プラークがある方に原因不明の胸水を認めた場合、胸膜プラークがない方よりもさらに中皮腫に注意する必要があることになります。ただ、胸膜中皮腫になる方の半分程度には胸膜プラークが認められないので、胸膜プラークがないからといって中皮腫の心配が皆無ではないことも知っておく必要があります。

写真１．胸膜プラーク



胸膜中皮腫のレントゲン写真

胸膜中皮腫の典型的な像は、片側の胸水と胸膜の凹凸が目立つ所見です。病気の進み具合によって凹凸の程度はさまざまです。進行すると片側全体に凹凸が目立ったり【写真２】、複数の腫瘤影を認めたり【写真３】というような悪性の胸膜の病気と一目で分かる所見を示しますが、早期病変の場合、胸水を認めるだけで一見悪性とは言えない例も見られます。胸水は、心不全や低栄養、感染による胸膜炎などさまざまな理由でたまりますが、原因がはっきりしない胸水を認めた場合は、初期の中皮腫かもしれないと考えて、アスベストばく露の有無を確認し、胸水を採って調べたり、さらには何らかの方法で胸膜を生検して中皮腫かどうか調べる必要があります。

（加藤勝也）

写真２．胸膜全体に凹凸が目立つ胸膜中皮腫

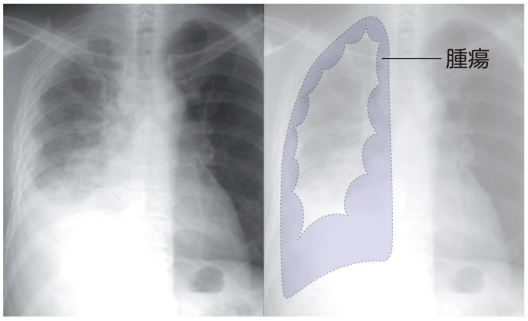
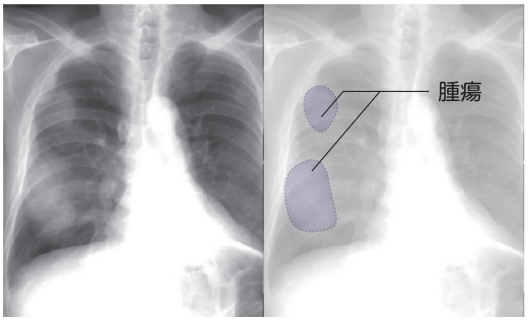


写真３．複数の腫瘤影を認める胸膜中皮腫



胸膜中皮腫の診断

レントゲン写真や CT などで胸膜中皮腫が疑われた場合、診断を確実なものにするために胸水や胸膜の腫れの一部をとって、顕微鏡で調べる検査（病理検査）を行います。ほかの病気でもよく似たレントゲン写真や CT 画像になることがあるため、とても重要な検査です。

胸水細胞診

胸水がたまっている場合、まずその一部をとって顕微鏡で細胞を調べる「胸水細胞診」という検査を行います。

胸膜生検

胸膜中皮腫は胸水細胞診でしっかりと診断できることは少なく、多くの場合、胸膜の一部を採ってそれを顕微鏡で調べる「胸膜生検」が必要になります。全身麻酔あるいは局所麻酔を行って、胸腔鏡という内視鏡を胸の中に挿入し胸膜を直接観察して病気が疑われるところを採る「胸腔鏡下胸膜生検」が、診断にはよいとされています。また、CT やエコーで確かめながら針を刺して胸膜をとる「経皮的生検」という方法もありますが、調べたいところをうまく採れないこともあります。

胸膜生検で中皮腫細胞が見つかった場合、さらに細胞の型や特徴をよく調べて胸膜中皮腫のタイプを診断します。中皮腫は上皮型、肉腫型、その両者が混ざり合った二相型の３つに分けられます。中皮腫のタイプによって、治療の方針や効果にちがいが出ることがわかってきています。

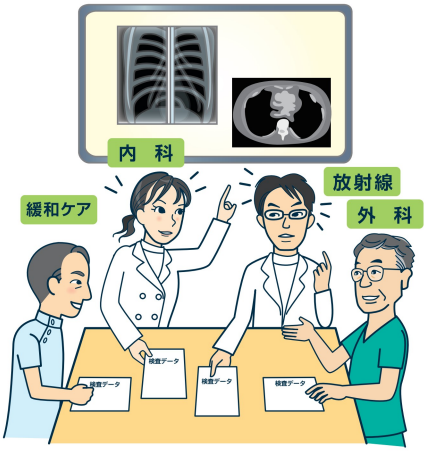
胸膜中皮腫の診断のために、胸腔鏡を使って胸膜の一部を採っているところ

中皮腫の顕微鏡診断は、熟練した病理医でも難しいことがあります。そのため、臨床医（内科医・外科医）、放射線科医、病理医が話し合って、石綿ばく露の有無、画像の特徴やその経過、患者さんの症状などを参考にして慎重に診断を行っています。

胸膜中皮腫と診断されたら、それが体のどの部分にどのように広がっているかを調べて病期（ステージ）診断を行います。ステージと患者さんの体の調子によって、一人ひとりにあった治療を相談していきます。

＊血液検査によって早期に中皮腫を発見するための腫瘍マーカーの研究も進められています。このハンドブックの「血中免疫マーカー開発の取り組み」を参考にしてください。

（小澤聡子）



血中免疫マーカー開発の取り組み

中皮腫はアスベスト曝露により引き起こされる中皮細胞の「がん」であることから、これまではアスベストの発がん性について多くの研究が成されてきました。しかし、身体の中では免疫細胞が生体を常時監視しており、アスベストばく露によって作られた異常な細胞を排除しょうと免疫細胞が働きます（抗腫瘍免疫）。そこで、“中皮腫の発症には免疫機能の低下も関与するのではないか”と考えました。それらの考えに基づき、細胞培養実験や患者さんの末梢血の分析を行った結果、私達はアスベストへのばく露が引き起こす免疫細胞の機能低下を発見し、中皮腫患者さんの末梢血に免疫学的な特徴があることを明らかにしてきました。次に、その特徴の１つ１つの変化は小さいけれども、複数の数値を統合したスコアを算出できれば、それは中皮腫の早期発見につながる血中免疫マーカーになるのではないかと考えました。それらのマーカーは、必要なら何度でも検査を行うことができる上、また抗腫瘍免疫機能の指標であることから、中皮腫の早期発見を助けることが待されます。実際、私達は患者さんの末梢血の包括的な免疫機能解析を行い、その結果、中皮腫患者さんの末梢血で高値となるスコアを導くことに成功しました（特許取得済）。現在は、治療前後の末梢血における免疫学的特徴の分析を進めるなど、血中免疫マーカーの更なる改良に努めています。中皮腫の早期診断に繋がるマーカーを早く社会へ届けられるよう奮闘を続けます。

（西村泰光）

胸膜中皮腫の治療

胸膜中皮腫は非常に治療が難しい病気の１つです。おもな治療法には、外科療法（手術）、放射線療法、化学療法（抗がん剤治療）があります。治療法は、病気の広がり具合、進み具合（病期）や患者さんの年齢、体力、治療中の他の病気の状態などにより決定されます。

病変が胸膜以外には広がっておらず、リンパ節や他の臓器に転移がなく、すべての病巣を完全に取り切ることが可能であると判断される場合には、手術の対象となります。手術で病変を取り切ることが難しいと考えられる場合には、放射線療法や化学療法が行われます。

次ページ以降、それぞれの治療法について具体的に説明していきますが、たとえば手術で病変を完全に切除できたとしても、再発を来すケースが多く、また胸膜中皮腫に対する放射線療法や化学療法の効果は不十分であるため、胸膜中皮腫の予後は非常に厳しいのが現状です。

また胸膜中皮腫の患者さんは病気の進み具合にかかわらず痛みや咳、呼吸困難などさまざまな症状が出現します。胸水がたまって咳や息切れが強い場合は、チューブを胸の中に挿入して胸水を体外へ排出し、呼吸を楽にします。また、痛みが強い場合は消炎鎮痛剤やモルヒネ製剤などの鎮痛薬を用いて痛みを和らげます。このような、症状を和らげるための処置、治療は必要な場合にはいつでも行うことができます。

私たち医療従事者は、患者さんの検査結果や、これまでの臨床試験の結果などの根拠に基づいて治療法を提案しますが、治療法を決定して行くにあたっては患者さんのご希望や価値観は最大限に尊重されます。それぞれの治療法の利点あるいは短所など、わからないところは積極的に質問して、担当の医師、看護師やご家族とともに納得のいく選択をしていただければと思います。

（藤本伸一）

胸膜中皮腫の治療

外科療法

胸膜中皮腫の治療では、「手術が可能ならば、手術が望ましい。」とされています。手術には、胸膜外肺全摘術（EPP）と胸膜切除剥皮術（P/D）の２つの方法があります。どちらの手術も高度な技術が必要な上、患者さんにとって適切な手術方法を選択するのは容易ではありませんので、経験豊富な呼吸器外科医を受診されることを強くお勧めします。

胸膜とは

肺を覆っている膜で、壁側と臓側の２種類の膜が重なる構造になっています。壁側胸膜は、胸郭の内張りですが、心膜の表面や横隔膜の表面にも壁側胸膜が存在しています。臓側胸膜は、肺の表面を覆っている膜です。胸膜中皮腫は壁側胸膜から発生し、臓側胸膜、肺、横隔膜、心膜、胸郭などに広く進展するとされています。

胸膜外肺全摘術（EPP）

壁側胸膜、臓側胸膜と肺、横隔膜、心膜を切除し、人工の膜で横隔膜と心膜を再建する手術です。術後の放射線療法が可能です。中皮腫をより多く取り除くことができます。

胸膜切除剥皮術（P/D）

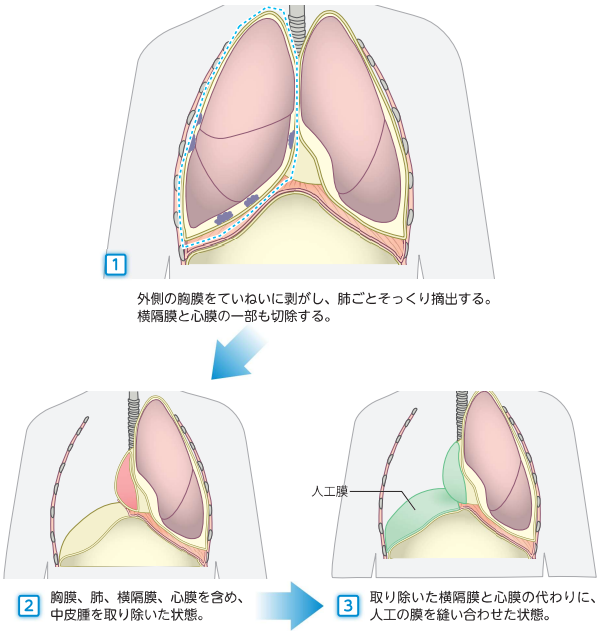
壁側胸膜と臓側胸膜を切除し、必要な場合に横隔膜や心膜を切除再建します。肺を温存しますので、心肺機能や全身状態がやや低下している患者さんにも実施できます。肺への悪影響があるので、術後の放射線療法はできません。

両術式の最大の違いは、肺の摘出です。胸膜外肺全摘術（EPP）は肺を摘出しますが、胸膜切除剥皮術（P/D）は肺を摘出しません。腫瘍の減量効果は、胸膜外肺全摘術（EPP）のほうが高いとされています。両術式の治療成績を科学的に比較した研究はほとんどありませんので、経験豊富な呼吸器外科医の判断が重要です。

患者さんの健康回復とご家族の安心をお祈り申し上げます。

（岡部和倫）

胸膜外肺全摘術（EPP）



胸膜中皮腫の治療

薬物療法

お薬を使って全身のがん細胞に効果を発揮する治療である「薬物療法」には、一般に「抗がん剤（細胞障害性抗がん薬）」、「分子標的治療薬」、「免疫チェックポイント阻害剤」の３種類があり、いずれも薬剤を使って、がん細胞の増殖を抑える治療法となります。よって、病気を治しきる治療というよりはむしろ、進行を抑えながら少しでもよい状態を保つことを目指します。

抗がん剤には、主に細胞が分裂する増殖過程に作用して DNA の合成を妨げたり、その機能を障害することで、がん細胞の増殖を抑える働きがありますが、その抗がん剤を用いてがんを治療することを「化学療法」といいます。

これまで、胸膜中皮腫では「プラチナ製剤（シスプラチン）」と「代謝拮抗剤（ペメトレキセド）」と呼ばれる２種類の抗がん剤を組み合わせた併用化学療法が初回標準治療として用いられてきました。また、抗がん剤はがん細胞だけでなく、正常な細胞に対しても作用しますので、抗がん剤の投与量を増やすとがん細胞に対する効果は増強しますが、正常細胞への有害な反応（副作用）も強くなります。そのため、抗がん剤の投与量やスケジュールは、効果と副作用のバランスが最適になるよう臨床試験により厳密に検討されたうえで決定されていて、シスプラチンとペメトレキセドとの併用療法では、どちらの薬も点滴で投与され、３週間を１コースとして通常４～６コースで治療が行われます。

患者さんによっては、吐き気や食欲低下、貧血や感染症の併発などさまざまな副作用を伴いますが、治療効果と副作用には個人差があるので、慎重に評価を行いながら治療が行われます。

これらの初回治療（１次治療）の効果が得られなくなった場合に、胸膜中皮腫においては、免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブが２次治療以降の治療薬として検討されます。

私たちの体は、免疫機能が正常に働いている状態では、細菌やウイルスなどの異物が体内に侵入すると、それらを「非自己（自分でないもの）」と認識し、Ｔ細胞などの免疫細胞が攻撃します。しかし、がん細胞は、非自己と認識されないように免疫細胞にブレーキをかけ、免疫機能の攻撃から逃れていることがわかっています。そのがん細胞による免疫細胞へのブレーキを解除し、患者さん自身にもともとある免疫により、がん細胞への攻撃力を高める治療法を「がん免疫療法」といい、そのＴ細胞にかけられた免疫のブレーキを解除する働きがある薬剤を、「免疫チェックポイント阻害剤」といいます。

さらには、多くの種類のがんで、免疫チェックポイント阻害剤は抗がん剤（細胞障害性抗がん薬）よりも有効性が高いことが臨床試験で科学的に証明され、胸膜中皮腫に対するがん免疫療法では、２種類の異なる免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせたニボルマブ・イピリムマブ併用療法が、切除不能な悪性胸膜中皮腫の初回治療として、2021年より保険診療の対象となりました。

ニボルマブは「PD-1」、イピリムマブは「CTLA-4」と呼ばれるＴ細胞のアンテナにそれぞれ結びつくことで、抑制信号をブロックし免疫のブレーキを外すことで、Ｔ細胞が妨害を受けることなく、再びがん細胞を攻撃できるようにする免疫チェックポイント阻害剤で、２種類を組み合わせることで、がんに対する攻撃力をさらに高め、より効果的な治療効果を得られることが期待されています。

ニボルマブ・イピリムマブの治療スケジュールは、ニボルマブは２週間ごとに１回投与する方法と、３週間ごとに１回投与する方法の２種類ありますが、どちらの方法でも、イピリムマブは６週間ごとに１回で、ニボルマブもイピリムマブも点滴で投与されます。

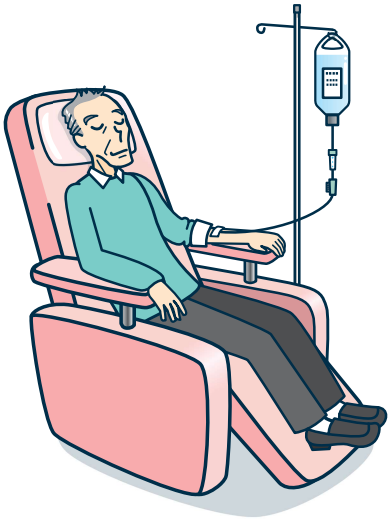
免疫学の急速な進歩により、免疫チェックポイント阻害剤を用いた免疫療法はがんに対する有力な治療法となりましたが、その一方で、抗がん剤（細胞障害性抗がん薬）や分子標的治療薬と同様、すべての患者さんに有効な治療ではなく、急激にがんが進行する場合もあります。また、免疫に関連した副作用（間質性肺炎，甲状腺や下垂体などの機能低下症，大腸炎，皮膚炎，肝炎，脳脊髄炎など）を起こすこともあり、化学療法と同様に、治療効果と副作用には個人差があるので、慎重に評価を行いながら治療を行わなければなりません。

尚、がん細胞にドライバー遺伝子変異といわれる遺伝子変異や融合遺伝子を有する場合、ドライバー変異の部分を阻害することで、がん細胞の増殖を効率的に抑えることが出来る薬剤が、「分子標的治療薬」であり、がん細胞だけをピンポイントでねらい撃ちするため、大きな副作用なしにがんを抑える効果が期待されています。一部の白血病や肺がん、乳がんなどに対しては分子標的療法の効果が確認されていますが、胸膜中皮腫に対してはこれまでのところ有効な「分子標的治療薬」は見い出されていません。

一方、がんが進行する際には、栄養や酸素が必須であり、がん自体が新たな血管を次々と作りながら栄養の確保を行っています。この働きを「血管新生」といいますが、この働きを抑えることによって、がんを兵糧攻めにし、進行を抑える薬剤を「血管新生阻害剤」といいます。

ベバシズマブやラムシルマブという薬剤は、血管新生を阻害し、がん細胞の増殖を抑えます。ベバシズマブは、先のシスプラチンとペメトレキセドの２剤併用療法に上乗せして用いられ、ラムシルマブは代謝拮抗剤と併用することで胸膜中皮腫に対して有効である、との報告が海外から出され、現在、我々も血管新生阻害剤の中皮腫に対する可能性を検討しています。

（栗林康造）



胸膜中皮腫の治療

放射線療法－術後再発予防と患部の疼痛軽減－

胸膜中皮腫に対する治療は外科療法・化学療法・放射線療法を組み合わせて施行されています。胸膜中皮腫に対する放射線療法には代表的な下記の２つの方法があります。

①根治手術が可能な胸膜中皮腫の場合には術後の再発予防を目的とした放射線療法
②根治手術が困難な胸膜中皮腫の場合は腫瘍を縮小させたり、疼痛軽減を目的とした放射線療法

以下に２つの放射線療法について詳しく述べます。

①術後再発予防のための放射線療法

根治手術（胸膜外肺全摘術など）後の症例で局所再発予防を目的とした放射線療法が施行されています。照射部位は患側（病気があった側）の胸壁全体に対して放射線を照射します。照射する量は45～54グレイを25～30分割して照射するのが標準的です。放射線を照射する範囲は首の付け根からへその位置くらいまでの上半身半分となります【図１】。照射範囲をサイズで述べますと縦40cm ×横25cm くらいになります。照射範囲に気管、食道や骨（骨髄・脊髄）などの重要な臓器が含まれており、それらの臓器が耐えられる放射線の量が限られているために腫瘍に対する治療としては十分な量が施行できない症例もあります。

放射線療法の期間中は放射線食道炎（嚥下困難、吐き気）や骨髄抑制（貧血、免疫力低下）が出現しやすく、治療を中断することもあります。

②疼痛軽減のための放射線療法

根治手術困難な患者さんや術後に再発してしまった患者さんにも放射線療法を行う場合があります。これが患部の疼痛軽減を目的とした放射線療法です。部位は患部に絞って施行します。照射範囲をできる限り狭くすることにより副作用の軽減をはかります。30グレイを10分割する照射が標準的です【図２】。腫瘍の縮小と疼痛の軽減が期待できます。患者さんの全身状態、腫瘍のサイズにもよりますが、多くの患者さんに適応があります。また骨に転移している場合も転移巣に放射線を照射することで、疼痛の軽減が期待できます。この場合は転移巣に絞って照射し、７×７ cm 程度の範囲に30グレイを10分割する照射が標準的です。

２つの代表的な放射線療法について述べました。胸膜中皮腫に対する治療法として放射線療法は有効ですが、施行には手術や化学療法を含めた総合的な判断が必要となるため、胸膜中皮腫の治療経験が豊富な施設を受診されることをお勧めします。

（田口耕太郎）

図１．全胸郭照射

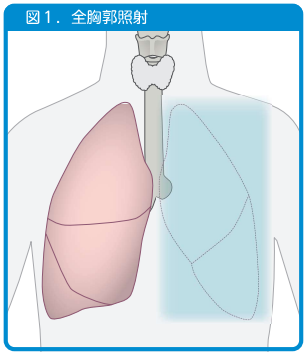
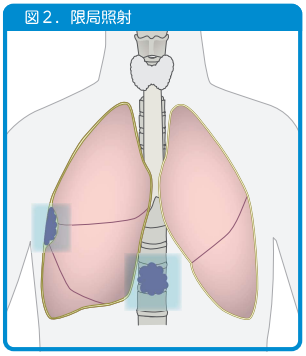


図２．限局照射



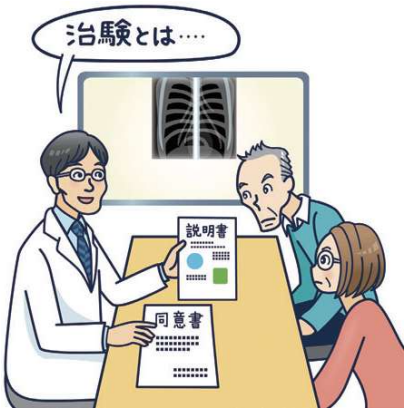
治　験

胸膜中皮腫は治癒（治しきること）が難しい病気であり、現在承認されている抗がん剤や免疫療法薬に加えて、新薬を開発していくことが求められます。新薬が広く国内の病院で使われるようになるには、その新薬（くすりの候補物質）が本当に患者さんにとって真に安全であり、かつ、有効であるかのデータを得る必要があります。なぜなら、患者さんへ実際に用いたデータがなければ、国はそれを本当にくすりとして認めてよいかどうかの審査ができないからです。つまり、新薬の開発には、患者さんの協力が必要不可欠です。

新しい「くすり」を開発するためには、可能性のある候補物質を対象として、試験管の実験や動物実験により、病気に効果があるかどうかをまず調べていきます（非臨床試験といいます）。その上で、健康な人や患者さんの協力をいただき、人での副作用（安全性）と効き目（効果）を慎重に調査します。一般に、細胞や動物ではなく、人を対象として、とある物質の効き目や副作用を検討する試験を「臨床試験」といいます。その中でも特に、「くすりの候補」を用いて国の承認を得るための成績を集める臨床試験を、「治験」と呼びます。

「治験」は厚生労働省が定めた決まり（医薬品の臨床試験の実施の基準：GCP）に従って厳密に病院で行われます。

健康な人や患者さんが治験へ参加されるときにとても大事なのは、担当医からの「治験」に関する十分な説明をご自身でよくお聞きになり理解した上で、ご本人自らの考えにより「治験」に参加するという一連の流れです。これをインフォームド・コンセントといいます。医師から、治験の目的、方法、治験に参加しない場合の治療法、「くすりの候補」の特徴（予測される効果と副作用）などが書かれた「説明文書」を手渡され、その内容が詳しく説明されます。



治験に参加するかしないかは、だれからも強制されることなく、ご自分の意思で決めてください。説明を受けたその場で決めず、説明文書を持ち帰ってご家族に相談してから決めることもできます。参加することに同意される場合は、「同意文書」に患者さんと治験を担当する医師が自筆でそれぞれ署名します。この時点から治験に関わる全ての診療行為（研究的な行為）が始められることになります。同意文書の控えと説明文書は患者さんに渡されます。参加していただいた患者さんの人権及び安全は最大限に尊重され、患者さんの名前や住所、電話番号などプライバシーは厳格に守られます。

治験では、３つの段（相またはフェーズ）があり、順番に各段階での安全性や有効性を確認しながら開発を進めます。

第１相（フェーズ１）

少人数の患者さんで、少量から少しずつ「くすりの候補物質」の投与量を増やしていき、安全性や適切な投与量について調べます。

第２相（フェーズ２）

少人数の患者さんで、有効性、安全性を探索的に調べます。

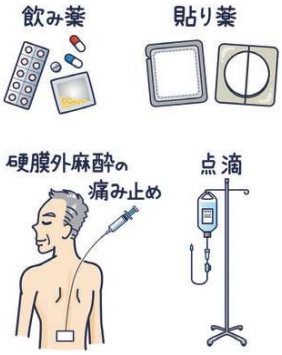
第３相（フェーズ３）

多数の患者さんで、有効性、安全性を確認します。

これらの「治験」に参加された患者さんから得られた診療情報は、厚生労働省に提出する承認申請のための資料になります。

（堀田勝幸）

緩和ケア



胸膜中皮腫は、胸水だけあるいは腫瘍がそれほど進展していない時期は、息切れや咳嗽が主な症状です。腫瘍が胸壁に浸潤してくると胸・背中の痛みが出現するようになり、さらに進行すると全身倦怠感や体重減少などがおこります。発熱を呈することもあります。最近は緩和ケアが普及・発展していますので、きちんとした治療を受ければ症状は改善され、生活の質（QOL）を保つことができます。胸や背中の痛みがある場合は、治療の最初の段階から緩和ケアを受けることが大切です。

胸や背中の痛み

胸や背中の痛みは、胸膜中皮腫が胸壁や胸の神経へ広がるためにおこります。持続的に痛み、しだいに増強していくのが特徴ですが、モルヒネなどの鎮痛薬で抑えることができます。最近は貼り薬も普及しています。放射線療法が有効なこともあります。モルヒネなどの鎮痛薬の内服が困難な場合、貼り薬や持続皮下を注射を用いたり、背中から硬膜外麻酔の痛み止めなどを用いることがあります。

息切れ（呼吸困難）や咳

息切れや咳は、しばしば胸水がたまることから生じます。また、腫瘍が胸腔に広がり、肺が十分に拡張しなくなることによっておこることもあります。

胸水がたまって息切れが出る場合には、胸水がたまらないように胸膜癒着術を行うことがあります。呼吸困難や咳の症状が進むとコルチコステロイドやモルヒネ、抗不安薬などを用います。低酸素血症を来す場合には酸素吸入療法を行います。

酸素吸入療法

酸素吸入療法は、吸気の酸素濃度を高め、体内に十分な酸素を供給する治療法です。在宅では酸素濃縮器や携帯型酸素ボンベから、鼻カニューレなどで酸素を吸います。

発　熱

発熱で不快なのは高熱そのものよりも、体温の上がり下がりによる悪寒や発汗です。解熱剤で体温の上昇を抑えるなどの処置がとられます。一般的に発熱時はクーリング、悪寒時は保温が好まれますが、患者さんの気持ちの良いほうと選ぶとよいでしょう。水分の補給も大切です。

全身倦怠感

全身倦怠感は、病気そのものや手術・化学療法による肉体的負担・薬の影響・不安、貧血、食欲不振など、さまざまな要因が積み重なって生じます。気分転換をうまくはかることをはじめ、ヨガなどのリラクゼーション、点滴による栄養補給、生活リズムの改善、抗うつ薬やコルチコステロイドを用いることがあります。

緩和ケアを行う医師

以前に比べると緩和ケアの知識や技術は普及しています。中皮腫の主治医がそのまま行うことはもちろんありますが、在宅診療に通じた地元のホームドクターにお願いするのもひとつの方法です。症状のコントロールが難しい場合は、緩和ケア専門医に相談することも考えられます。緩和ケア専門医がわからないときはがん相談窓口・地域連携室などにおたずねください。　（青江啓介）

看護師のできること

看護師は、患者さんやご家族の「いつもそばにいるスタッフ」です。患者さんやご家族が抱えている問題や思いをうかがったり、医師との面談時に同席して会話をサポートしたり、さまざまな専門スタッフとの調整役を担うなどのケアを行います。胸膜中皮腫に関しては、以下のような時にも支援いたします。

胸膜中皮腫について知りたい時

患者さんが知りたいと思う、胸膜中皮腫についての正しい情報はまだ不足しています。その一方でインターネットによる情報があふれている現状では、「情報が本当に正しいかどうか」の判断が難しい場合があります。看護師は主治医とともに、適切な情報を提供し、わかりやすく説明します。

セカンドオピニオンを受けたい時

診断期に限らず、診断や治療方針について迷った時には、セカンドオピニオンを受けることも有益です。他の医師の意見を聞くことで、その後の治療方針の決定が円滑に進むこともあります。「先生に申し訳ない」と思う必要はありません。セカンドオピニオンを受けるためには、胸膜中皮腫の治療経験の多い医師に、紹介状や胸部 CT 画像などを持参する必要があります。セカンドオピニオンを考えた時には、主治医や身近にいる看護師にご相談ください。

痛い、しんどい、眠れないなど、身体がつらい時

胸膜中皮腫が進行すると、呼吸困難や痛みが出現します。また不安で眠れないこともあるかもしれません。これらのつらい症状を解決するために、遠慮なくご自分の状態を看護師に伝えてください。看護師は患者さんやご家族のお話をよく聞き、話し合いながら主治医と一緒におくすりを使ったり、心身のリラックスや姿勢の工夫など、あらゆる手段を使って、症状を和らげるようお手伝いします。

気持ちがつらい時

胸膜中皮腫と診断された時から、患者さんとご家族は、治療に対する不安や、「なぜ自分が」という落ち込んだ気持ちになります。つらい気持ちを誰かに伝えることが、今日を乗り切る第一歩になります。一人で抱え込まず、ご家族や信頼できるご友人、もしくはいつでもそばにいる看護師にご相談ください。

主治医にうまく質問が出来ない時

患者さんやご家族にとって、主治医に質問をしたり、希望を伝えるのは勇気がいるものです。どのように伝えたらよいか迷う事もあると思います。そんな時は、まずは身近にいる看護師にご相談ください。どのように質問したらよいのかを一緒に考え、主治医との面談時に同席して会話をサポートします。

胸膜中皮腫患者さんが受けられる支援制度について知りたい時

退院後にケアが必要な患者さんには訪問看護、家事の手伝いが必要な患者さんにはヘルパーなどの支援があります。また、お仕事によって病気になった患者さんは労災補償を受けたり、そうでない患者さんは石綿健康被害救済制度を利用することができます。これらの支援を受けるために必要な手続きについて、看護師は、医療ソーシャルワーカーなどの専門スタッフに連絡をとり、患者さんが必要な支援制度を受けられるように働きかけます。

患者さん同士の支え合いの場が知りたい時

療養を行っていく中で、同じような立場の患者さんと話がしたいと思う方もいらっしゃいます。同じ病気を経験している患者さんとの関わりは、同じような悩みを分かち合うことができますし、病気と向き合うヒントが得られることもあります。また自分の体験が、ほかの患者さんの療養の支えになることもあります。しかしながら胸膜中皮腫患者さん同士が支え合う場所が少ないのが現状です。全国の胸膜中皮腫患者さんが集う患者会の情報などは、インターネットや病院内にあるがん相談支援センターなどでも得られます。わからない場合は看護師にご相談ください。

ご家族の心がつらい時

胸膜中皮腫と診断された患者さんのご家族は、さまざまな形で患者さんを支えるだけでなく、ご家族ならではのご苦労を経験します。看病をしつつ、ご自身の仕事や家事も行わなければなりませんし、患者さんや人にはいいづらい悩みを抱えることもあります。ぜひ看護師に相談してください。話すことで気が楽になるかもしれませんし、看護師は専門的な立場から問題解決の方法をご提案します。

（原 桂子・中川淳子）

さまざまな専門職による支援

さまざまな専門スタッフが患者さんとご家族を支えています

胸膜中皮腫と診断され、治療から療養生活、社会復帰に至るまで、さまざまな専門スタッフが患者さんとご家族を支援します。

医　師

内科医・外科医のほかにレントゲンなどの画像診断や放射線治療を行う放射線科医、細胞や組織などから病気の診断などを行う病理医、心のケアをする精神科医や心療内科医、痛みや息苦しさなどの症状を軽減する緩和ケア医などが、患者さんの状態にあわせて対応します。医師はそれぞれの専門的知識をもとに診断や治療を行います。

看護師

病院のほかに、ご自宅でも療養のお世話や医療処置などの看護を提供します。看護師の中にはがんや緩和ケアなどの専門的な知識や技術を持つ専門看護師や認定看護師もいます。

薬剤師

治療薬の説明や、痛みなどの症状をやわらげるためのくすりについての助言や指導を行います。

医療ソーシャルワーカー

仕事や医療費など経済面での問題、社会的サービスや在宅療養を受けるための相談に応じています。

リハビリテーション専門職（理学療法士、作業療法士など）

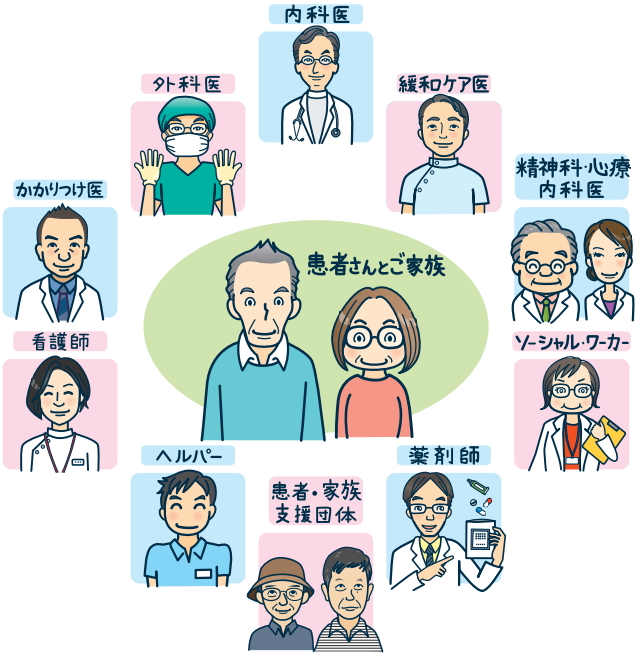
患者さんの自立を助け、安全な日常生活を維持するための訓練を行います。

管理栄養士

食事の献立や味付けの工夫などの助言を通じて、食生活に関わる問題に対応します。

カウンセラー（臨床心理士）

中皮腫と向き合う中で生じる心のつらさ（不安、うつ状態など）について、専門的に支援します。



（原 桂子・中川淳子）

在宅医療・在宅療養について

最近は胸膜中皮腫と診断されても、治療目的の入院期間が短くなり、外来での通院治療を行う事も多くなっています。また最期の時間を含め、出来るだけ長く、住み慣れた自宅での療養を選ぶ人が増えています。今すぐに必要ないかもしれませんが、在宅での療養生活を支援してくれる制度や施設・スタッフについてお話します。

1．在宅医療・在宅療養にはこんなメリットがあります

在宅療養・療養のメリット

①ご家族と一緒に過ごすことができます

②住み慣れた環境で療養を行う事で自分らしい生活を送ることができます

③病院での生活よりも気持ちが安らぎ、痛みが軽減したり、よく眠れるようになったり、食欲が増すなど、良い効果も期待されます

しかし、このようなメリットを引き出す為には、患者さんやご家族が過ごしやすいよう環境を整えていく必要があります。

2．在宅医療・在宅での療養環境を整える為には

自宅を安心して療養できる環境に整える為には、支援してくれる制度や施設などを活用することができます。

介護保険制度

在宅での療養を始めるにあたっては、ご家族以外の方の助けやベッドなどの介護用品などが必要になる時があります。そのような時に活用出来る支援の一つに介護保険制度があります。制度の対象になるのは①65歳以上の人、②40～64歳の人で医師が「末期がん」と診断した場合です。サービスの内容は介護度によって異なります。詳しいことは、市区町村の介護保険担当課や近隣の地域包括支援センターにお尋ねください。

在宅支援してくれる施設・職種

在宅での療養には医療・介護・福祉のさまざまな施設の人がチームとなり関わってくれます。主な職種は在宅医、訪問看護ステーションなどの看護師、介護保険制度が利用出来る場合ケアマネジャーやヘルパーなどです。それぞれの役割を紹介します。

在宅医

定期的に自宅に訪問診療し、症状の緩和のために点滴を行ったり、必要なくすりの処方や緊急時などに対応してくれます。訪問診療をおこなう病院や診療所、24時間対応してくれる在宅療養支援診療所の医師や以前からよく知っている「かかりつけの医師」が在宅医となる場合もあります。

在宅療養支援診療所

在宅で療養している患者さんやご家族の求めに対し、医師や看護師が24時間体制で応じ、必要な場合には訪問診療や訪問看護を行う診療所のことです。他の医療機関や訪問看護ステーションと連携して緊急時に対応する他、ケアマネジャーと連携して医療サービスと介護サービスの調整なども行います。

訪問看護

看護師が通院や外出が困難な患者さんの自宅を訪問して在宅医との連携のもと療養の世話や、医療処置、介護や看護に関する相談などを行うサービスを「訪問看護」といいます。この訪問看護を提供する施設を「訪問看護ステーション」といいます。

ケアマネジャー

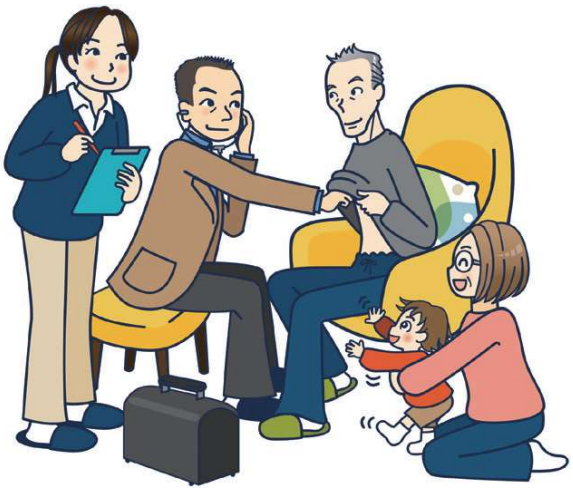
介護認定を受けた要介護者やそのご家族からの相談に応じて介護保険サービスのプランを立案したり、介護サービス提供者や施設との連絡や調整を行います。

訪問介護

ヘルパーが在宅で療養している患者さんの自宅を訪問して日常生活の介助や家事などの援助を行います。

現在、ここに挙げた施設・職種以外にも、出来る限り住み慣れた地域で自分らしい生活が続けられるような支援サービスが充実してきています。まずは病院の相談窓口や地域連携室、地域包括支援センターなどを活用して情報を集めてください。

（原 桂子・中川淳子）



胸膜中皮腫と QOL（生活の質）

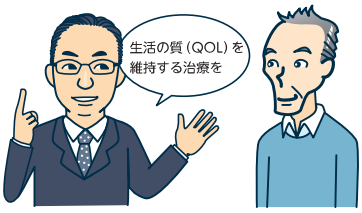
QOL とは英語の Quality of Life の略で、日本語で「生活の質」と訳されることもあります。しかし、英語の Life には「生活」以外にも「人生」、「生命」などの意味もあるように、QOL は生活だけに限らないもっと広い概念です。そのため、QOL とアルファベットでそのまま表示されることも増えているので、ここでは QOL という用語を使います。

QOL の定義

国際連合の専門機関である世界保健機構（WHO）は健康を「完全な身体的、精神的および社会的福祉の状態であり、単に疾病または病弱の存在しないことではない」と定義しています。QOL について世界共通の定義はまだありません。しかし、一般的にはそれぞれの個人が、上記の健康の定義をどれだけ満たしていると感じるかを示したものとされています。つまり、医療に関連するような身体的困難（痛みや動きにくさなど）、精神的困難（不安や辛さなど）だけでなく、社会的不安（人とのつながり、経済的問題）などについても、どの程度あるかを示したものになります。そのため、QOL の評価のときはいろいろな指標を組み合わせて総合的に判断します。QOL は本人がどう感じたかという主観的な事柄ですので、他人が見て推測する QOL と、本人が感じる QOL は異なる場合があります。こうした主観的な事柄を客観的かつ科学的にとらえるため、手順に従って検証された質問紙を使って計測します。

がん治療での QOL

近年、がんの治療で QOL が重視されるようになってきました。以前はがんを治療して寿命を延ばすことのみが重視され、つらい症状や副作用・後遺症などはあまり考慮されませんでした。しかし、現在ではできるだけ QOL がよい状態を長く続けることを目標に治療を計画することが一般的です。がん治療の進歩により副作用の少ない治療が選べるようになったこと、痛みなどのつらい症状を抑える緩和治療が発達したことなどで、QOL を考えた治療ができるようになりました。



胸膜中皮腫の治療では、特にこの QOL が重要です。胸膜中皮腫では体のだるさや食欲不振などの多くのがんで一般的な症状もありますが、胸膜という場所にできるがんの特性から、息苦しさや痛みなどの生活に大きな影響を与えるつらい症状が出やすいためです。また、胸膜中皮腫は未だに治療の難しいがんです。そのため完治しない人も多くいますし、手術などの治療も大がかりになることが多く、後遺症が残ることもあります。そのため、胸膜中皮腫になった後の人生をできるだけ QOL のよい状態で長く過ごすことを目指した治療が考慮されます。

（尾瀬 功）

石綿（アスベスト）と胸膜中皮腫

（1）石綿（アスベスト）とは

アスベスト原石

アスベストとは繊維性ケイ酸塩鉱物の総称で、蛇紋石族のクリソタイル（白石綿）と角閃石族のクロシドライト（青石綿）、アモサイト（茶石綿）、トレモライト、アクチノライト、アンソフィライトがアスベストと呼ばれています。アスベストは耐熱性に優れ、絶縁性、断熱性、防音性に富み、なおかつ安価であるため広く使用されてきました。用途は建材、ガスケット、ブレーキライニングやクラッチ板などです。日本では戦後の経済発展によりアスベストの輸入は増加しましたが、発がん性が明らかになり、欧米各国では禁止されました。そのため日本でも2006年には一部を除いて禁止となり、2012年には完全禁止となりました。胸膜中皮腫の発がん性が最も強いのはクロシドライトでクリソタイルの発がん性を１とした場合に500倍です。

（2）アスベストばく露の経路とばく露の種類

アスベストは長い繊維でも非常に細くなるため、鼻や口から吸入され、気管支を通じて肺胞腔内に沈着して長い間滞留しますが、その一部はリンパの流れなどに乗って胸膜腔へと運ばれ、長い潜伏期間を経て胸膜中皮腫が発生します。アスベストばく露の形態には職業性ばく露、家庭内ばく露、近隣ばく露があります。通常、職業性ばく露が最も高濃度ばく露ですが、家庭内ばく露や近隣ばく露のような比較的低濃度ばく露によっても胸膜中皮腫は発生します。

（3）胸膜中皮腫とアスベストばく露及びその他の原因

胸膜中皮腫とは胸壁に内面を覆う胸膜の表面にある中皮細胞が腫瘍化した悪性腫瘍です。アスベストばく露によって胸膜中皮腫が発生することは疫学的研究、動物実験から明らかにされていますが、発生機序については現在でも不明な点があります。アスベスト肺や肺がんはアスベスト高濃度ばく露によってのみ発生しますが、胸膜中皮腫は低濃度ばく露でも発生します。尼崎市クボタ旧神崎工場周辺での近隣ばく露による胸膜中皮腫の多発が社会問題化しましたが、過去にはオーストラリアや南アフリカでもアスベスト鉱山の周辺で近隣ばく露により胸膜中皮腫が発生しています。胸膜中皮腫はアスベストばく露単独で発生するため、喫煙との関連性はありません。また、初回ばく露から胸膜中皮腫の発生までには40年以上を要するためアスベストばく露を確認することが難しいこともあります。胸膜中皮腫発生原因のうち、約８割がアスベストばく露ですが、アスベスト以外の原因として、エリオナイト、過去の放射線治療、トロトラストという造影剤、遺伝要因も報告されています。

（4）アスベストばく露の医学的所見

過去にアスベストにばく露したことを示す医学的な所見として、胸膜プラークとアスベスト小体あるいはアスベスト繊維があります。胸膜プラークは胸部レントゲン写真や CT で確認できます。CT でも検出できないような薄いプラークであっても肉眼的には容易に確認できます。アスベスト小体は肺組織や気管支洗浄液などを光学顕微鏡下で確認し、アスベスト繊維は電子顕微鏡でその数を計測し、金属分析によってその他の繊維との鑑別や種類を確認します。

（岸本卓巳）

中皮腫を生きぬくために

現時点では、中皮腫を完全に治す治療法はありません。医師から「治療法がない」と告げられ、中皮腫患者さんとご家族は絶望します。しかし、完治できなくても、患者さんとご家族の助けになる治療やケアがたくさんあります。良い医師や看護師と出会って、支援してもらいましょう。

告知について

患者さんに病名を告げないでほしいというご家族もいます。しかし、中皮腫はさまざまな症状を引き起こしますので、いずれ患者さんは自分が重篤な病気だと気づいてしまいます。ご家族と医師が真実を隠せば、患者さんは混乱し、誰を信じていいかわからなくなり、気持ちを打ち明けられなくなります。つらくても、患者さんに真実を告げて、つらい気持ちや治療への希望を話し合い、ご家族、医療チームが一丸となって、患者さんと一緒に中皮腫と戦う決定や準備をするほうが良いと思います。

心のケア

中皮腫は、心にも影響を及ぼす病気です。完治しないことへの絶望や自分に過失がないのに病気になった怒りから、うつや不眠になる方もいますし、病気をどうしても受け入れられない方、ご家族に怒りを向けてしまう方もいます。このような場合は、精神科医や心療内科医による治療が必要です。適切な治療やカウンセリングは患者さんのつらい気持ちを和らげることができますので、ぜひ主治医に相談しましょう。同じ病気の患者さんと気持ちを共感しあうことも助けになります。

最期の時について話し合う

患者さんと死の準備について話し合うのは難しいし、つらいことです。しかし、患者さんが最期まで良い時を過ごすため、患者さんの懸念を解決するため、ご家族と患者さんとが話し合う必要があります。中皮腫は症状が進むと一気に状態が悪化して、ますます最期の時の準備について話すことが難しくなります。どこで誰と最期の時を迎えたいか、相続のこと、家計のことなど、いつか話しておきたいことを先延ばしにせず、勇気を出して話し合ってみてください。ご家族を動揺させたくなくて患者さんが話を切り出せないこともあります。患者さんがご自分の死後のことを心配していると感じたら、ご家族は、話をする機会を作ってあげてください。つらい話し合いですが、患者さんとご家族が心を打ち明ける機会になります。最期の時の準備について話し合った後に、患者さんがご家族にとって生涯の宝となる思いやりの言葉を伝えあえたという話をよく聞きます。

ご家族のケア

中皮腫で闘病されている患者さんを支えるご家族も、悩み、苦しみ、そして疲れ果てるものです。ご家族が燃え尽きないよう、相談できる人や患者さんのケアを助けてくれる人やサービスを見つけましょう。

患者さんが亡くなった後のこと

石綿（アスベスト）被害によってご家族を亡くされたご遺族は、悲しみが深いことから、カウンセリングが必要になる場合があります。遺族会などで、同じ悲しみを抱えながらも、人生を歩んでいるご遺族と出会うことも、これからの人生を歩む勇気と希望をもたらしてくれるでしょう。

（ヘレン・クレイソン／和訳 長松康子）

人生会議のすすめ
―胸膜中皮腫を患いながら自分の人生を歩くために―

病気の治療を受ける時期から、毎日の暮らしやこれからの人生について考える

「人生会議」とは、もしものときのために、あなたが望む医療やケアについて前もって考え、家族等や医療・ケアチームと繰り返し話し合い、共有しておく取り組みのことです[1)]。大きな病気になると、治療のことで頭が一杯になる上、常に病気や治療の辛さがついてまわり、患者さんやご家族は心も体も疲弊してしまいます。そのような中でも、少しずつ、自分らしい生き方や死の迎え方を考え、自分の希望を周囲の人々に相談しながら、自分らしい生活を送ることが「人生会議」の目的です。あまり難しく考えず、自分にとって大切な時間は何か、どんなことをしたいか、身近な毎日の暮らしから考えてみるとよいでしょう。

明石さんの「人生会議」

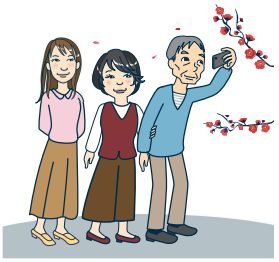
明石さんは、長年、会社員として働いていました。特に、若いころは、忙しく働いて、家族を支えてきました。65歳で会社を定年退職した後は、地域活動に参加し、子どもの見守りボランティアなどをして近隣の人に慕われ、妻の有子さんと穏やかな生活を送っていました。

ある日、少し早く歩くと呼吸が苦しくなりました。息苦しさはその後も時々現れ、微熱や咳、だるさも出るようになったので近医を受診したところ、胸水がたまっているといわれました。すすめられた専門病院で胸膜中皮腫との診断を受けました。すぐに入院し、化学療法を受けることになり、１クールが終了して退院になりました。

体調が戻った頃、医師と担当の看護師から、妻と娘の聖子さんと一緒に今後の治療計画について説明を受けました。その内容は、「今後しばらく化学療法をしながら経過を見ますが、痛みや息苦しさなどの症状が悪化した場合は、緩和ケアで症状を和らげる治療をしましょう。」というものでした。また看護師は、「毎日の生活も大切にしてください。体調の良い時に、これから自分の人生をどう生きていきたいか、どんな生活をしていきたいかについて、みんなで話しあっていきましょう。」と声をかけました。

明石さんは、病気を治すことに無我夢中だったので、これからどんなふうに過ごすかなど、考えている余裕はありませんでした。「死にたくないなあ」とは漠然と思っていましたが、自分の死についてこんなに意識したことはありませんでした。もしかすると考えないようにしていたのかもしれません。絶望する明石さんとご家族に主治医は、「中皮腫はやっかいな病気なので、治ることだけを目標にすると、体も心が先に疲弊してしまいます。中皮腫の治療と同時進行で、痛みができた時の治療の準備をし、ご家族と充実した毎日を過ごすことが、この病気と闘うための戦略なのです。」といいました。

自宅に戻ってから、明石さんは久しぶりに病気以外のことを考えました。忙しかったころは毎日の生活に追われて、人生のことを振り返る余裕はありませんでした。明石さんは、いろんな場所に行って、自然の写真を撮るのが趣味でした。今はそんな元気もありませんが、これまで撮ってきた写真の整理をして、自分の人生の歩みをまとめてみたいと思いました。幸い、体力は回復傾向にあり、気分の良い時ならできそうです。有子さんと聖子さんも賛成し、一緒に手伝ってくれることになりました。

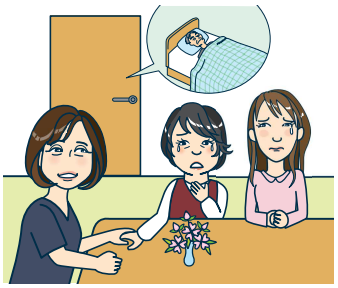


その後、しばらく化学療法を続けましたが、副作用が強く、十分な治療効果も見られませんでした。明石さんとご家族は主治医と相談して、少し弱い薬を使いながら、経過を見ていくことにしました。このころから胸に痛みを感じるようになりました。主治医は、「中皮腫の痛みは緩和ケア医の専門です。緩和ケア病棟やホスピスもいいですが、在宅緩和ケア医と訪問看護師に自宅に来てもらい、薬の処方や体調のチェックをしてもらうこともできます。考えてみてください。」といいました。明石さんは、「緩和ケアなんて治療をあきらめるみたいで嫌だ。それに、まだ動けるのに在宅ケアを受ける必要などない。」と思いましたが、通院や入院をするよりも、できるだけ家族と家で過ごし、写真の整理などを続けたいと思い、思い切って在宅医療を受けてみることにしました。ご家族もそれに賛成しました。在宅ケアの医師や看護師は、病院の主治医と連携体制をとっており、希望すれば主治医の病院に入院もできるということも、明石さんの安心材料になりました。

明石さんは、往診医に薬を処方してもらいながら、比較的元気に過ごしました。自宅で家族と時間を過ごし、近くへ写真を撮りに出かけ、アルバムの整理ができる生活に、安堵感を抱いていました。アルバムを整理する中で、有子さんや聖子さんと昔話をすることも楽しい時間でした。聖子さんが小さいころ、３人で行った動物園での写真がお気に入りで、みんなで素敵な写真立てを選んで、寝室に飾りました。家族が輝いている昔の時間を思い出すと穏やかな気持ちになりました。一日一日を大事に過ごすために、明石さんとご家族はときどき、人生会議を開いて、小旅行をしたり、自宅で親しい人と小さなパーティーを開いたりしました。明石さんが「やっぱり家はいいなあ。最期はここで迎えたい」と有子さんに告げるのに時間はかかりませんでした。その後、明石さんの症状はゆっくりと悪化しましたが、そのたびに医師が薬を調整したので、痛みや息苦しさはほとんど感じませんでした。ベッドで過ごす時間が少しずつ増えましたが、身の回りのことは自分で行い、家族との時間を楽しみ、主治医が予想していた時間をはるかに超えて長く自宅で過ごしました。

とはいえ、有子さんや聖子さんにとって、明石さんが病気になったことは、とても辛いことでした。在宅ケアの看護師やケアマネジャーは、ご家族の辛い気持ちを察して声をかけてくれ、こうした言葉かけに有子さんと聖子さんは救われました。

いよいよ明石さんの最期が近づいたとき、往診や訪問看護を受け、有子さんと聖子さんは、明石さんの希望を聞きながら、自分たちにできるケアを行いました。自宅で明石さんを看取ることに、はじめは不安がありましたが、人生会議をしたとき、明石さんご本人が望んでいたので、迷うことなく自宅で明石さんの最期を見送りました。



＊明石さん、有子さん、聖子さんは、これまでの中皮腫患者さんへのケア経験をもとにしたご家族で、実在の方とは関係ありません。

家族のケア、家族の負担へのサポート

病気になった方のご家族の苦悩、身体的な負担、悲しみ（悲嘆、グリーフ）は、計り知れないものがあります。家庭内で誰かが病気にあれば、どうしてもご家族の生活は患者さんの介護が中心になります。しかし、ご家族が自分の生活を整えていくことも大切です。医師や看護師、在宅ケアの専門職は、ご家族の負担が大きくならないか気にかけています。困ったとき、疑問があるときには、遠慮なく質問したり、相談したりしてください。何らかの手段がきっと見つかるはずです。

1）厚生労働省ホームページ：「人生会議」してみませんか、
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_02783.html（検索：2021年11月29日）

（小野若菜子）

胸膜中皮腫のセカンドオピニオン

セカンドオピニオンの目的は、現在治療をしている主治医以外の医師に相談して、「第２の意見をもらって、今後の治療方法を納得して決定する」ことです。

胸膜中皮腫は、診断された時点で、年齢や病気の進行度によって外科療法ができないことがあるうえ、エビデンスのある（科学的効果が認められている）抗がん剤の治療が１種類と限定されています。そのため症状によっては、せっかくがん専門病院を受診しても、「残念ですが、エビデンスのある治療方法は、ないかもしれません。」と言われてしまうことがあります。また、唯一エビデンスのある抗がん剤の治療を受けても、その後に中皮腫が進行してしまう場合もあります。このような場合、医師から「過去にある程度効果があった第２の抗がん剤の治療をしますか？　しかし、効果は絶対ではありません。」と提案されることがあります。こころなしか医師も少し自信なさげです。というのも、治療効果が確約できない治療は、患者さんの生存期間や QOL（生活の質）を損なう危険があるからです。抗がん剤を投与した方がいいのか、緩和ケア重視に方向転換した方がいいのかという判断は容易ではありません。このような判断に難しい選択をしなくてはならない場合に、患者さんやご家族が納得して治療方法を選択できるよう、胸膜中皮腫治療の経験の多い医師に相談するのが、セカンドオピニオンです。

相談にかかる時間はだいたい１時間弱で、病院によっては保険がきく場合もあります。

「現在治療してくれている医師を信用していないようで、悪いのではないか？」と心配なさる必要はありません。多くの医師は、「セカンドオピニオンに行って、納得して決めてほしい」と、思っています。

セカンドオピニオンを上手に利用して、納得のいく治療を選んでください。

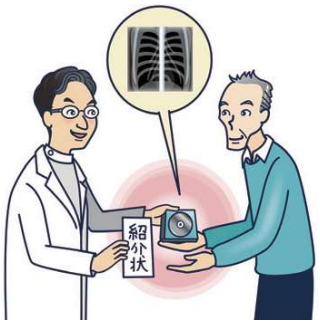
セカンドオピニオンの受け方

1 主治医に以下のものをもらいましょう。
① 紹介状（行った治療があれば、書いてもらいましょう）
② 検査結果：病理組織検査、血液検査
③ CD-ROM：レントゲン写真、CT

2 胸膜中皮腫治療の経験の多い医師のセカンドオピニオン外来を予約しましょう。胸膜中皮腫の治療やセカンドオピニオンの経験が豊かな医師は、HP などで調べられます。後述の中皮腫患者・家族支援団体に相談するのもよいでしょう。

3 いよいよセカンドオピニオンのために受診します。

（長松康子）



Q & A

Q1 治らない病気と聞いたが、今は元気で悪くなることが想像できない。明日からどうやって生きていけばいいのだろう？

A1 胸膜中皮腫と診断されたからといって、すぐに重症になるわけではありません。体調が良い時は、普通に生活して構いません。定期的に受診しながら、むしろ、毎日をいきいきと過ごしましょう。毎日の体調をチェックして、困ったことがあったら、無理をせずに早めに受診しましょう。特に体の症状は我慢せずに治療を受けるのがうまく病気と付き合うコツです。

Q2 胸膜中皮腫は２年くらいで亡くなると聞き、ショックを受けている。

A2 以前は、胸膜中皮腫患者さんの多くが半年から１年ほどで亡くなりました。しかし、現在では、早期に診断されるようになったことや、治療薬の開発によって、より長く生存される方が増えました。しかし一方で、治療効果には個人差があるうえ、病気の進行が速い方もいますので、胸膜中皮腫の余命の予測は難しいのです。ご心配でしょうから、率直に主治医にお尋ねになることをお勧めします。医師は、患者さんの病気のタイプや治療効果などを見ながら、可能な範囲で病気の進行を予測します。

Q3 胸膜中皮腫と診断されてショックで茫然としている。治療やいろいろなことを決めなくてはならないのに、考えがまとまらない。

A3 胸膜中皮腫と診断された患者さんとご家族は、例外なくショックを受けます。不安になったり、混乱したり、眠れなくなるのは、自然な反応です。精神科や心療内科でカウンセリングや不眠治療を受けたり、中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会に相談するなど、気持ちを整理することは、闘病生活を始めるうえでとても重要です。特に治療選択にあたっては、混乱したり気が急いていると、良い決断ができません。どんな時でも納得のいかない治療をすることがあってはいけません。急いで決めずに、周りで支援してくれる人を探し、混乱している時こそ、患者さんとご家族の気持ちを落ち着かせて、この困難を乗り切る体制を整えましょう。

Q4 絶望させたくないので、患者本人でなく家族に告知してほしい。

A4 ご家族が代わりに治療選択を希望される場合がありますが、多くの場合、ご家族の希望と患者さんの希望は一致しません。病状が悪化すれば患者さんは自分が嘘をつかれていたことに気づいて、一層苦しみます。しかし、一概に告知といっても、伝え方はいろいろです。どのように伝えてほしいか、どのようなことを心配しているかを主治医に話してみましょう。

Aさんの決断

Aさんが診断された時、中皮腫はすでに手術ができないほど進行していました。娘さんが中皮腫を治す治療法を探している時に、中皮腫でご家族を亡くしたご遺族に会いました。「中皮腫に効くといわれる化学療法が効かなくなった時、治りたい一心でさまざまな化学療法を試したところ、みるみる弱って命を縮めた」と語るご遺族に、娘さんはどうして良いのか途方にくれました。ご自身も乳がんの闘病中で、がんと正面から向き合った経験をもつ娘さんは、悩んだ末、正直にAさんに事実を伝えました。Aさんは、ショックを受けながらも「治らないなら、苦痛の多い治療はせず、なるべく家族と過ごしたい」と希望されました。「諦めずに治療法を探そう」と勧めるご家族もいましたが、家族みんなで話し合い、結局、緩和ケアを受けながらAさんの希望通りご自宅で過ごされました。Aさんとご家族は、悲しみの中にも、穏やかでかけがえのない濃密な時間を過ごすことができました。娘さんは、その時の経験を次のように語っています。「中皮腫を宣告された時、特に進行している場合は、患者と家族には、絶望感しかありません。それでもその絶望感の中から光を見つける事がとても大事です。そして、光を見つけるためには悲しくつらいですが、迫ってくる死を認め、受け入れるところから始めるしかありません。患者、家族共にそれが出来なければ、光を見つけること、すなわち残された時間を大切に過ごすことはできないのではないかと思います。口で言うのは簡単ですが、本人が自分の死を認め受け入れるのは大変な事だと思います。振り返ってみれば、父はよく、死を受け入れる事ができたと思い、尊敬します。父は、中皮腫を受け入れたことにより、緩和ケア医療に携わる方たちのおかげで、恐怖のなかにありながらも、穏やかに過ごせたのではないかと思います。」

Q5 どうしても手術をしてほしいのにしてもらえない。

A5 医師は、患者さんの病状に合わせて最善の治療方法を検討します。主治医が、手術の適応ではないという判断をした場合は、手術をすることによって、患者さんの余命が短くなったり、命が危険に冒されるということです。胸膜中皮腫の手術は、体への負担が大きいうえ、高度な技術と経験が必要な難しい手術です。また術後は、息切れ、動悸などが長期間にわたって続きます。手術を行うことが患者さんにとって最善かを判断するのは簡単ではありません。経験の浅い医師が手術適応の判断や施術を行えば、患者さんの命を縮めますので、必ず中皮腫治療の経験豊富な専門医に相談してください。

Q6 新しい抗がん剤を試したいが、命を縮めないか？

A6 抗がん剤は、中皮腫細胞だけでなく、正常な細胞にも副作用を起こします。副作用があっても中皮腫細胞が小さくなれば余命は延びるかもしれませんが、そもそも中皮腫細胞を攻撃することのできない抗がん剤を投与しても、体に負担が生じるばかりです。そうなれば胸膜中皮腫と戦う潜在的な力が弱まり、QOL（生活の質）が落ち、余命を短くしてしまいます。化学療法はむやみやたらに行うのではなく、中皮腫細胞を小さくする可能性があって初めて試みる価値がありますので、そのくすりが胸膜中皮腫に対して効果のある抗がん剤なのか、主治医によく確認しましょう。

Q7 胸膜中皮腫に効く民間療法、食べ物、サプリメントはないか？

A7 胸膜中皮腫治療に効果のある民間療法、食品、サプリメントについての報告はありません。末期がんに対する効果をうたった高額商品もあるようですが、安全性が不確かなうえ、効果の科学的根拠はありません。マッサージ、鍼治療、ヨガなど、体への悪影響がなく、リラックス効果のある健康増進の方が安全です。

Q8 胸膜中皮腫の最期はどうなるのか？

A8 症状をうまくコントロールすれば、最期の数日前までトイレに行き、ご家族と話をし、ご飯が食べられます。ただし、ひとたび症状が出ると進行が速いので、症状は我慢せずに軽いうちから対処することが大切です。欧米には症状をコントロールする人の方が長生きするという研究結果があるそうです。

Q9 石綿（アスベスト）を吸った覚えがないのに、なぜ胸膜中皮腫になったのか？

A9 胸膜中皮腫のほとんどは、アスベストによっておこると考えられています。アスベストにばく露しやすい職業は、アスベスト吹付け業、建物解体業、配管工、ボイラー業、電気配線工、アスベスト製品製造業などが知られていますが、学校の建物にはアスベストが使われていたので、教師も発症しています。また、尼崎のように近くのアスベスト製品工場からのばく露によって多数の患者さんをだしたこともあります。しかし、アスベストは目には見えないほど小さいものなので、大量に飛散していても気づかれにくく、ご本人が気づかないうちにばく露している可能性もあります。これまでのお仕事やお住まいから、ばく露の可能性を突き止めるお手伝いを、中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会がしています。

Q10 同じ病気の患者さんと話をしたり、情報交換がしたい。

A10 胸膜中皮腫は、日本全国で年間1500名と珍しい病気のため、病院で同じ病気の患者さん同士が出会うことは少なく、そのうえ個人情報保護の観点から医療機関では患者さんの紹介をしないことが多いので、患者さんやご家族が孤立しがちで、気持ちを共感し会

う機会がほとんどありません。中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会は、全国に支部があり、患者さん同士の交流会を行っているのでお問い合わせください。

Q11 長期生存している人はいるか？

A11 いらっしゃいます。胸膜中皮腫の診断技術が進んだことやペメトレキセドとシスプラチンの併用化学療法の開発により、以前よりも長生きをされる患者さんが増えました。診断から5年以上生存されている方もいます。長生きするようになっただけでなく、患者さんがご自分に合った治療やケアを病院やご自宅で受けられるようになるなど、患者さんとご家族にとって選択肢が広がりつつあります。新しいくすりの開発も行われています。長期生存される患者さんに共通していることは、胸膜中皮腫の診断や治療に卓越（たくえつ）した医師とよく話し合い、効果が期待される治療法を、病状や体力に合わせて慎重に選んで実施していること、そして、前向きにいきいきと過ごしていることです。胸膜中皮腫の患者さんで、趣味の山登りや海外旅行を楽しんでいる方もいますし、症状が出ても緩和ケアを受けながら、お仕事を続けている方もいます。病気に心が打ちのめされることがあっても、希望をもって毎日を大切に過ごされている方の生きる力かもしれません。

Q12 家族間で治療についての意見が合わず困っている。

A12 患者さんとご家族で、治療に関する意見が分かれることは、よくあることです。「副作用の強い治療はしたくない」と思う患者さんに対して、ご家族が「諦めずにいろいろな治療を試してほしい」というご相談もよくあります。ご家族にすれば、患者さんを治したい一心で提案されるのですし、それがわかっているからこそ、患者さんは嫌だとはいいにくいのです。こんな時こそ、冷静になること、患者さんとご家族がお互いの気持ちや不安を語り合うことが大事です。まずは、治療について情報を整理してみましょう。

①検討している治療法の効果がどれ位あるのか
②治療効果が期待できそうな場合、どのようなリスクや副作用があるのか
③その治療を行ったら、患者さんの生活にどれ位影響が出そうなのか
④これらを総合的に考えて、その治療を行う意味があるのか

わからないことがあれば、主治医に質問してください。そのうえで、セカンドオピニオンを受けるのもいいでしょう。

次に、これらの情報を患者さんとご家族がよく理解したうえで、患者さんご本人が治療を受けたいのかを決めましょう。もしまだ患者さんとご家族の意見が分かれるなら、患者さんが治療を受けたくない（あるいは受けたい）理由をよく聞いてください。治療を受けるのは患者さんなのですから、ご家族が無理強いしてはいけません。最終的には、治療を受ける患者さんの希望を尊重するのが一番良いと思います。

Bさんと主治医

Bさんは、胸膜中皮腫と診断されてからも、常に心の平静を保つことができた方でした。Bさんを支えたのは、主治医でした。Bさんの主治医は、Bさんの病状について真実を伝え、治療に最善を尽くし、どのような質問にも誠実に答え、Bさんの不安な気持ちをありのままに受け入れてくれました。「医師は患者の身体だけを診るのではなく、心も診る」という言葉のとおり、主治医は中皮腫を治療するだけでなく、Bさんの心も癒したのです。「念のためにセカンドオピニオンを」とご家族が薦めても、「先生からセカンドオピニオンやサードオピニオンをもらっているから必要ない」と言い切ったBさんでしたが、ほかならぬ主治医から「ほかの医師の意見を聞くのは、悪いことではありませんよ」といわれて、ご家族と共にセカンドオピニオンに臨みました。セカンドオピニオンでは、病気の状態や今後の治療についての助言を受け、気がかりなことや確かめたいことについて質問することができました。また、セカンドオピニオンを機に、Bさんとご家族はそれぞれの思いを伝えあい、これからどのように生きていきたいかを話し合うことができました。Bさんとご家族は、セカンドオピニオンを薦めてくれた主治医に感謝し、ますます信頼するようになりました。「もう効果が期待できる抗がん剤がありません」と主治医に告げられた時も、Bさんの心は揺れることなく、「先生を信じて任せます」と応えました。後にBさんは、幸運にも中皮腫の新しいくすりを開発する治験に参加できたのですが、ひどい副作用のために途中で断念せざるを得ませんでした。くすりへの期待が大きかっただけに、止めなくてはならなくなった時の落胆は大きかったと思います。それでもBさんは「お陰様で、治験まで受けることが出来た」と主治医に感謝しました。主治医を信頼していたBさんは、迷いなく治療を受け入れ、いつしか病気をも受け入れることができるようになったのです。Bさんは当初の予測よりも長く生存され、ご家族とたくさんの充実した時間を過ごし、ご家族に慈しみの言葉を注ぎました。残念ながらBさんは亡くなりましたが、Bさんと過ごした時間と慈しみ深かったBさんの思い出が、今もご家族の心を癒しています。奥様は、「主人が中皮腫を発症して亡くなったことは大変に残念ですが、良い医師、良い仲間、良い言葉に出会いました。自分がつらい時でも私と娘、孫たちを愛して、皆の幸せを願ってくれた夫の心が感じられます。」と語っています。

（長松康子）

石綿による疾病の労災補償

石綿は、極めて細い繊維で、熱や摩擦などに強く、丈夫で変化しにくいという特性を持っていることから、過去に石綿が大量に輸入され、さまざまな工業製品に使用されてきました。

このため、石綿の輸入業務に関わった方や石綿製品を取り扱う事業（建設業、造船業など）で仕事をしたことがある方は、石綿を吸い込んだ可能性が高いと言えます。また、仕事中に石綿を吸い込んだ方が持ち帰った作業着などに付着した石綿を、その家族が吸い込み、病気になることもあります。

石綿を吸い込むことにより発症する疾病には、中皮腫、肺がん、石綿肺、びまん性胸膜肥厚、良性石綿胸水などがありますが、中皮腫は石綿による疾病の代表的な疾病であり。中皮腫を発症した症例の約70％以上に職業性の石綿ばく露があるという報告があります。また、石綿肺や肺がんと比べて低濃度のばく露でも発症するリスクがあるため、環境ばく露や家庭内ばく露でも発生するという報告もあります。さらに、石綿の初回ばく露から発症するまで平均40年と長い潜伏期間が特徴です。

中皮腫の労災認定ですが、石綿を吸い込む作業に従事した労働者に発症した胸膜、腹膜、心膜または精巣鞘膜の中皮腫であって、胸部エックス線写真で、第１型以上の石綿肺所見があるか、石綿を吸い込む作業に１年以上従事した場合に、業務上疾病として取り扱えるかどうかの判断労災補償の対象となります。

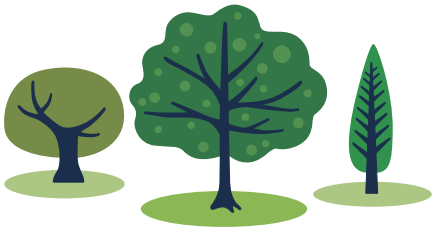
また、石綿を吸い込む作業の従事期間が１年に満たない場合や、胸膜、腹膜、心膜または精巣鞘膜以外の中皮腫と診断された場合、最初の石綿を吸い込む作業を開始したときから10年未満で発症した中皮腫については、労働基準監督署で必要な調査を行った後、厚生労働本省において、医師等の専門家による検討を行い、業務上疾病として取り扱えるかどうかの判断をすることとなっています。

中皮腫は診断が困難な疾病とされています。認定に当たっては、病理組織検査結果に基づき、中皮腫であるとの確定診断がなされていることが重要ですが、病理組織検査が実施できない場合には、臨床検査結果、画像所見、臨床経過、他疾患との鑑別など総合して判断されます。

前述のとおり、中皮腫は潜伏期間が長い病気なので、御自身の病気が石綿に由来するものであることに気が付かないケースがあるかもしれません。主治医等から「この病気は石綿が原因かもしれません。」とか「仕事で石綿を使ったことはありますか。」と言われた場合には、お近くの労働基準監督署まで御相談ください。

最後に、石綿が原因の病気になっていなくても、過去に石綿に関する職歴がある場合には、年に２回無料で健康診断を受診できる「石綿健康管理手帳」の交付を受けられる場合があります。健康管理手帳の交付は、都道府県労働局が行いますので、お近くの労働局に御相談ください。

（厚生労働省職業病認定対策室）



石綿健康被害救済制度について

中皮腫にかかった方は、石綿健康被害救済制度の対象となります。

石綿健康被害救済制度は、「石綿による健康被害の救済に関する法律」に基づき、石綿による健康被害に係る被害者等の迅速な救済を図ることを目的に、労災補償等の対象とならない方に対する救済給付の支給を行う制度です。対象となる疾病に罹患し、一定の基準を満たしたと認定された場合に、救済給付を受けることができます。

制度の対象となる疾病（指定疾病）は、石綿を原因とする
①中皮腫
②肺がん
③著しい呼吸機能障害を伴う石綿肺
④著しい呼吸機能障害を伴うびまん性胸膜肥厚　の４疾病です。

救済給付を受けるためには、申請書類等を作成し独立行政法人環境再生保全機構等に提出する必要があります。申請がされた場合、環境省において、医学的判定が行われることになります。

中皮腫は、診断が困難な疾病であるため、臨床経過やエックス線検査・CT検査のほか、病理組織診断によって、中皮腫の確定診断がされていることが重要となります。そのため、判定に当たっては、病理組織学的検査結果等で、確定診断が適正になされていることの確認が必要になります。しかしながら、実際の医療現場においては、細胞診で特殊染色を実施した場合には、その他の胸水の検査データや画像所見等を総合して診断できる例もあるとされているなど、病理組織学的検査が行われていない事案も少なくないと考えられることから、判定に当たっては、原則として病理組織学的検査による確定診断を求めるものの、病理組織学的検査が行われていない例においては、臨床所見、臨床経過、検査結果、他疾病との鑑別の根拠等を求め、専門家による検討を加えて判定します。

救済給付の内容は、医療費（自己負担分）、療養手当（103,870円／月）、葬祭料（199,000円）、救済給付調整金（支給された医療費及び療養手当の合計額が2,800,000円に満たない場合、遺族に対して差額を支給するもの）となっています。

申請に必要な手続きの詳細については、独立行政法人環境再生保全機構石綿健康被害救済部にお問い合わせください。

問い合わせ先

独立行政法人環境再生保全機構石綿健康被害救済部

〈石綿救済相談ダイヤル〉

TEL：**0120-389-931**（フリーダイヤル）

受付時間９：30～17：30［土・日・祝・年末年始12/29～1/3を除く］

（環境省石綿健康被害対策室）

胸膜中皮腫患者さんとご家族に寄り添って思うこと

私が中皮腫の患者さんの支援活動を始めて13年になります。この間に出会った患者さんと家族は500人を超えます。当初は「24時間電話 OK です」といってサポートを始めました。なぜなら、中皮腫の患者さんは緊急性が高いからです。予測通り、私の携帯電話は時間に関係なく深夜でもなり響きました。容体が悪くなり「父が人工呼吸器装着を勧められましたがどうしましょう」という相談もありました。ご逝去の連絡も数えきれないくらいありましたが、その中でとても記憶に残る言葉もありました。

中皮腫を発症した母親の治療法にかなり迷走していたＴさんから深夜に入ったメールには「たったいま、母が静かに旅立ちました」とだけありました。その短い言葉に、万感の想いが去来しました。太陽の様な存在だった母親が中皮腫を発症し、治療法はない、アスベストを吸った原因も不明で、世界中の不幸が一度にやってきたような状態になったＴさん一家。当初私は可能な限りＴさんに寄りそうことを決意しましたが、患者の容体と共に一喜一憂する家族のサポートは大変でした。Ｔさんたち家族は「必ず助けたい」と願って幾度かの転院を繰り返し、治療法を模索しましたが、最後にたどり着いたのはあれほど拒否していた「緩和ケア」でした。病院を訪問した私に「この病棟に入って本当に良かったです」と語ったＴさんの笑顔は清々しさを感じました。発症から８カ月の間に繰り広げてきた壮絶な闘いを終えてやっとたどり着いたのです。それから15日後に「旅立ち」のメールが届き、私は「間に合ってよかった」と思いました。

愛する家族との哀しい別れにどのような慰めの言葉もないけれど、せめて心を込めたお見送りをしてほしいと願います。旅立つ者が安心できるように、遺される者にも「覚悟」をもって臨んでほしいと願います。その覚悟を決めるためのお手伝いを、私たちがさせて貰っているのだと思います。もちろん、お別れの時の覚悟だけではありません。生きてゆく覚悟も必要です。中皮腫という病気と付き合いながら生きてゆく覚悟も、並大抵ではありません。それを支える家族の愛情も大切です。しかし、家族だって疲れることがあります。そのような時には、私たち「患者と家族の会」の輪の中で心を癒してほしいと願っています。自身のつらい体験を乗り越えて、今では他の患者と家族の心配をする仲間がたくさんいます。彼らは自身の経験が他の患者と家族のサポートに繋がったとき、大きな喜びを感じるのです。

中皮腫に罹患した患者と家族はとても不安で孤独です。そのような時「一緒に頑張ろうね！」の一言が心の特効薬になります。医療行為は何もできないけれども、心のサポートはできると信じています。私は毎月ある機関誌で「それぞれのアスベスト禍」と題して患者と家族の闘いの記録を紹介しています。「アスベストショック」から通算すると100回を超えました。この間多くの方と出会いがありましたが、さまよう心が辿りつく場所はおなじ様な気がします。でもそこに辿りつくまでには、それぞれの葛藤があり、それぞれの道があります。このように、一度だけの人生の中で多くの命と向き合うことが出来る私は、果報者なのかもしれません。

（アスベスト患者と家族の会連絡会 古川和子）

医師の立場から胸膜中皮腫患者さんとご家族に寄り添って思うこと

現在、私はがん専門病院で勤務し、主に肺がんや中皮腫などの胸部に発生する悪性腫瘍の患者さんを診療しています。

中皮腫患者さんとご家族の皆さまには、「中皮腫」という聞き慣れない病名を突然知らされて驚き、不安やつらい思いを抱いて過ごされていることと思います。このハンドブックを手に取っていただいたのは、中皮腫という病気を正しく理解し、少しでも不安を和らげるためではないでしょうか。最近は、インターネットをはじめテレビや雑誌などでたくさんの医療情報が飛び交っています。24時間365日いつでも簡単に入手でき、便利な世の中になったと感じます。受診される患者さんの中には、インターネットや本などでしっかり病気のことを調べられ、中には我々も知らないような最新情報を教えて下さる方もいらっしゃいます。医師としては、難しい病気のことをしっかり調べられ、正しくご理解いただけていることに大変助かっております。もちろん、あらかじめ病気について得た知識は、患者さんご本人やご家族にとっても医療者からの説明を理解する上での助けになります。一方で、古い情報や誤った情報によって、逆に混乱する患者さんもいらっしゃいますので注意が必要です。このハンドブックは、単に情報を提供するだけでなく、患者さんとご家族の気持ちを支える一助になればという思いが込められています。それというのも、中皮腫は、患者さんの体だけでなく、心にも衝撃を与える病気だからです。

中皮腫のような悪性疾患と診断された患者さんの心は、病気の経過とともに大きく変化すると言われています。そして、長年一緒に寄り添って過ごされてきたご家族も、患者さんと気持ちを共有するのが常です。まず告知を受けた患者さんは、「頭の中が真っ白になる」、「目の前が真っ暗になる」といった絶望感や衝撃を体験します。その後、「自分ががんになるはずがない」、「何かの間違いでは」といった現状を否定する気持ちや、「どうして自分だけがこのような病気に掛からないといけないのか」、「どうしてこのようになる前に見つけられなかったのか」という怒りの反応、さらには、「この先、自分はどうなるのだろうか」という不安な気持ちや、治療の副作用の心配、気分の落ち込みがおこるといわれています。そのため、ご家族から「本人には病気・病状のことを伝えないで下さい」と要望されることがあります。しかし一番近くにいるご家族が、患者さんに隠し事をすれば、患者さんは自分の病状とご家族の説明が違うことに気づき、疑心暗鬼になったり、ご家族に打ち明けられない悩みを一人で抱え込んで、つらい気持ちがより強くなってしまいます。つらいかもしれませんが、患者さんは、さまざま心の変化を体験しながら、少しずつ病気のことを受け止めることができるようになるものです。しかし、その時に気持ちを分かち合えるご家族やご友人がいて相談できるなら、信頼のおける医師、相談にのってくれる看護師、そのほかの専門家が豊富な経験と正しい情報のもとに支援してくれるなら、どんなに心強いでしょう。中皮腫のような悪性の病気とつきあっていくにあたっては、患者さん、ご家族、医療スタッフの間で正しい情報を共有し、皆が同じ方向を向いて、お互いが支え合い、励まし合いながら闘病していくことが大切です。しかしながら、中皮腫は患者さんの数が少ないことから、情報も限られています。このハンドブックは、患者さんとご家族が、困難な病気と闘う中で、正しい知識と支援を得る一助になればとの思いで、中皮腫の治療やケアの経験が豊富な医師と医療スタッフが患者さんとご家族向けに作成したものです。中皮腫の闘病に役立てば幸いです。最後になりましたが、皆様の病状が少しでも良い方向に向かうよう心よりお祈りしております。

（上月稔幸）

おわりに

このハンドブックの作成にあたり、趣旨に賛同してくださった、各領域の専門の皆様から原稿を寄せていただきました。紙面を借りてお礼申し上げます。

それぞれ立場は異なりますが、どの執筆者も少しでも患者さんやご家族のお役に立ちたいと考えています。１人で悩まず、あきらめずに、病気と向き合っていただきたいと思います。

私たちは、より正確な診断、有効な治療、質の高いケアおよびサービスを届けることができるよう、引き続き努力していきたいと思います。

岡山労災病院
藤本伸一

サイト一覧

中皮腫について知りたい

- 国立がん研究センターがん情報サービス
  https://ganjoho.jp/public/cancer/mesothelioma/index.html
- 冊子「中皮腫」（国立がん研究センターがん情報サービス）
  http://ganjoho.jp/data/public/qa_links/brochure/odjrh3000000ul0g-att/121.pdf

診断や治療の出来る病院を探す

- がん診療拠点病院検索サイト（国立がん研究センターがん情報サービス）
  http://hospdb.ganjoho.jp/kyotendb.nsf/xpKyotenSearchCancer.xsp

新薬開発の治験について調べる

- がん臨床試験検索サイト（国立がん研究センターがん情報サービス）
  https://ganjoho.jp/public/dia_tre/clinical_trial/search/search1-1.html

アスベストによる健康被害について公的支援を受けたい

- 厚生労働省「労働災害が発生したとき 労働者のかたへ」
  http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/koyou_rondou/roudoukijun/zigyonushi/rousai/
- 環境省ホームページ「石綿（アスベスト）問題への取組」
  https://www.env.go.jp/air/asbestos/
- 環境保全再生機構「アスベスト（石綿）健康被害救済給付」
  https://www.erca.go.jp/asbestos/index.html

中皮腫患者さんとご家族の支援団体

- 著者にお尋ねください

著者一覧

藤本伸一	岡山労災病院　腫瘍内科
青江啓介	山口宇部医療センター　腫瘍内科
岡部和倫	ベルランド総合病院　呼吸器腫瘍外科
尾瀬　功	愛知県がんセンター研究所　がん予防研究分野
加藤勝也	川崎医科大学総合医療センター　放射線科
岸本卓巳	岡山労災病院　アスベスト疾患ブロックセンター
上月稔幸	四国がんセンター　呼吸器内科
Helen（ヘレン） Clayson（クレイソン）	英国バーロウアスベスト疾患患者会主催、中皮腫緩和ケア医師
田口耕太郎	山口宇部医療センター　放射線科
中川淳子	岡山労災病院　看護部
長松康子	聖路加国際大学大学院　看護学研究科
原　桂子	岡山労災病院　看護部
堀田勝幸	岡山大学病院　新医療研究開発センター　臨床研究部
小野若菜子	聖路加国際大学大学院　看護学研究科
小澤聡子	横浜労災病院　アスベスト疾患ブロックセンター
栗林康造	兵庫医科大学　呼吸器内科
西村泰光	川崎医科大学　衛生学

労災疾病臨床研究事業費補助金
分 担 研 究 報 告 書

【悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究】

研究分担者　尾瀬　功　　愛知県がんセンター研究所　がん予防研究分野　主任研究員
上月　稔幸　四国がんセンター　臨床研究センター　センター長
青江　啓介　山口宇部医療センター　総括診療部　内科系診療部長
研究代表者　藤本　伸一　岡山労災病院　腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

研究要旨

悪性胸膜中皮腫患者や呼吸困難や疼痛など強い症状を有する者が多く QOL が障害されていることが我々の横断研究で判明しているが、中皮腫診断から時間経過による QOL の推移は明らかではない。本研究は縦断的に QOL を追跡することで、中皮腫の診断後の QOL の推移を明らかにする。これまでにデータを得られた 20 名の暫定的な解析によると、調査票に回答可能な症例では QOL は保たれていた。今後、追跡の継続および生存期間や臨床情報を合わせた詳細な検討を予定している。

A．研究目的

悪性胸膜中皮腫（以下中皮腫）は石綿曝露によって生じる予後不良の悪性腫瘍である。多くの患者は疼痛・呼吸困難などの強い症状を呈する。当研究班では 2016 年に中皮腫患者に生活の質（QOL, Quality of Life）の横断研究を実施し、中皮腫患者が抱える様々な困難を明らかにした。その一方で、横断研究では中皮腫と診断された後様々な期間の患者の状態を一律に評価することになる。そのため中皮腫患者が病気の各ステージでどのような困難を抱えており、それがどのように変化するかは不明である。本研究は縦断研究を行うことで、中皮腫と診断されてから時間経過による QOL の推移を明らかにすることを目的として実施した。

B．研究方法

中皮腫と診断された患者を対象とした。研究参加者は中皮腫診断時・診断 6 か月後・診断 1 年後の 3 時点で QOL 質問票に回答する。使用する QOL 尺度は EORTC（The European Organization for Research and Treatment of Cancer）QLQ-C30 と、CoQoLo（Comprehensive Quality of Life Outcome inventory）を用いた。EORTC QLQ-C30 はがん患者の QOL を評価する指標であり、81 の言語に翻訳されて信頼性・妥当性が検討され、世界中でがん患者を対象に広く用いられている。CoQoLo は日本で開発された患者による緩和ケアを評価する包括的 QOL 尺度である。

研究参加者の臨床情報である病期･組織型･治療法・パフォーマンスステータスなどは主治医による症例報告書によって収集された。

（倫理面への配慮）

本研究は岡山労災病院倫理審査委員会によって承認（承認番号 159-2 ）されている。研究参加者へ同意説明文書を用いて研究説明を行い、全ての参加者から書面による同意を得ている。

C．研究結果

2022 年 1 月 17 日までに 22 例が研究に参加した。2 例は観察期間 6 か月未満であり、

他の 20 例中観察期間中の死亡 10 例、1 年間の観察完了 9 例、脱落 1 例であった。

研究継続中であるので、予備的な解析として観察完了した 20 名に関して QOL の推移を検討した。総合的な QOL の評価である EORTC QLQ-C30 の QL2 スコアおよび CoQoLo コアドメイン合計点を用いた。ベースライン、6 か月後、1 年後調査に回答した人数はそれぞれ 20 名、13 名、8 名であった。ベースライン、6 か月後、1 年後調査それぞれのスコアとその 95 %信頼区間は、QL2 は 47.1 (35.8-58.3), 53.2 (37.6-68.8), 63.5 (38.6-88.5)、CoQoLo コアドメイン合計点は 46.9 (41.1-52.6), 51.2 (46.5-56.0), 54.1 (48.2-60.1) であり、いずれもベースラインから 1 年後まで有意な変化は見られなかった（図 1, 図 2)。

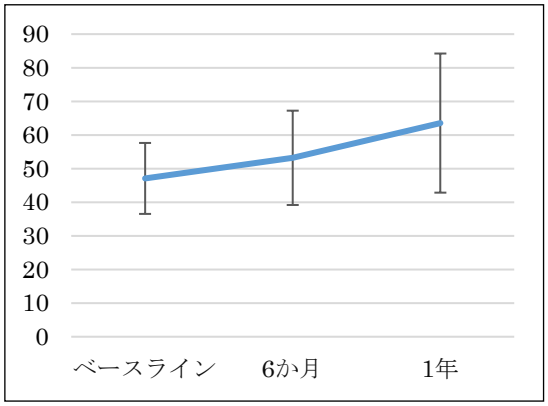


図 1. EORTC QLQ-C30 QL2 スコアの推移

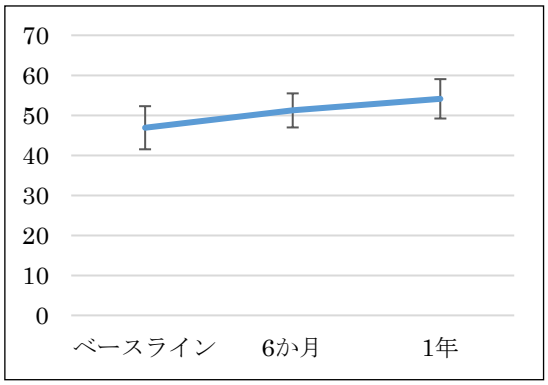


図 2. CoQoLo コアドメイン合計点の推移

D. 考察

中皮腫患者は一般的に予後不良かつ痛みや呼吸困難などの症状など多くの苦痛や負担がある。しかし本研究では ORTC QLQ-C30 の QL2 スコアおよび CoQoLo コアドメイン合計点の有意な低下は見られなかった。これは QOL の保たれた患者のみが QOL 調査に回答し、QOL が大きく低下した者は回答できなかった可能性がある。

今後の方針として、研究参加者の追跡調査の継続と 1 年間の追跡完了した参加者の生存期間調査を行う。また、調査が完了しデータを確定させた後、総合的 QOL 評価指標以外の解析、臨床情報を用いた QOL との相関などの解析を行う。

E. 結論

悪性胸膜中皮腫患者の診断時・診断 6 か月後・1 年後の QOL を調査した。EORTC QLQ-C30 の QL2 スコアおよび CoQoLo コアドメイン合計点で評価した総合的 QOL の有意な変化は見られなかったが、QOL の保たれた患者のみ回答できたことによるバイアスの存在が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当するものなし

2. 実用新案登録

該当するものなし

3. その他

特記すべき事項なし

労災疾病臨床研究事業費補助金
分 担 研 究 報 告 書

【悪性中皮腫 ICI 治療に寄与する免疫バイオマーカーの探索】

研究分担者　西村　泰光　川崎医科大学　衛生学　准教授

研究要旨

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）ニボルマブ治療前後の悪性中皮腫患者 9 例について、PBMC から分離された CD4+T 細胞（Th）・CD8+T リンパ球（CTL）・CD56+NK 細胞（NK）・単球培養時の上清中サイトカイン濃度を広範に測定し、治療奏効との関わりを調べ、予測因子を探索した。その結果、治療の奏効は特徴的なサイトカイン産生プロファイルと関連し、結果に基づく予測スコアは治療奏効グレードと有意に明瞭な正相関を示した。今後の ICI 治療悪性中皮腫患者の免疫機能解析により一層の解明が期待できる。

A．研究目的

本研究班における我々の研究目的は悪性中皮腫の免疫チェックポイント阻害薬（ICI）治療前後の免疫学的評価をすると同時に、中皮腫治療の効果を予見する免疫学的特徴を抽出し、最終的に ICI 治療効果の判定に役立ち、適切な治療戦略に寄与する免疫バイオマーカーを確立することである。

昨年度までの労災疾病臨床研究において悪性中皮腫患者のニボルマブ単剤治療前後の末梢血の包括的免疫機能解析を行い、一部の症例では部分奏効の治療効果が確認されるとともに、他と異なる免疫学的特徴が見られた。PR を示した 1 症例においては、NK の IFN-γ 産生誘導能が高く、活性化 CTL が多く、Treg 細胞が多いという特徴が観察された。それらの結果は、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法による中皮腫治療の奏効についてもまた免疫学的特徴として現れることを示唆する。

そこで、末梢血よりソートされた各リンパ球集団および単球を 24 時間培養後に回収した培養上清中のサイトカインを多項目測定し、サイトカイン濃度の増減と治療奏効（PD, SD, PR）との関連を調べ、中皮腫のニボルマブ単剤治療効果に関わる免疫学的特徴の把握、およびその予測因子の探索を試みた。

B．研究方法

岡山労災病院または四国がんセンターにて同意された悪性中皮腫患者より末梢血を得た。採血はニボルマブ治療開始前、1 週間後、3 か月後の 3 点で行われた。採取された末梢血を川崎医科大学まで輸送し、翌日、lymphoprep を用いて末梢血単核細胞（PBMC）を調整した。PBMC を各種蛍光標識抗体にて染色し、CD4+ヘルパー細胞（Th）・CD8+細胞傷害性 T リンパ球（CTL）・CD56+ナチュラルキラー細胞（NK）・単球の各細胞集団に FACSAria を用いてソートし、Th, CTL, NK については PMA/ionomycin 刺激下で、単球は無刺激下にて培養し翌日培養上清を回収した。後日、Luminex システムを用いて 1 検体あたり 4 細胞集団に由来する培養上清中の 29 種のサイトカイン濃度を測定し、合計 116 種のパラメーターの測定値を得た（表 1）。最終的に、主成分分析および重回帰分析を行い、治療効果と免疫学的動態の関わりを考察し、ニボルマブ治療効果予測指標確立の可能性を検討した。分散分析、主成分分析および重回帰分析の統計解析には GraphPad Prism9 および SPSS Statistics 27 を用い

た。

表１．測定されたサイトカイン 29 種一覧

EGF	IL-15	IL-7
Eotaxin	IL-17	IL-8
G-CSF	IL-1ra	IP-10
GM-CSF	IL-1a	MCP-1
IFN-a2	IL-1b	MIP-1a
IFN-g	IL-2	MIP-1b
IL-10	IL-3	TNF-a
IL-12p40	IL-4	TNF-b
IL-12p70	IL-5	VEGF
IL-13	IL-6	

（倫理面への配慮）

本研究については、解析主体である川崎医科大学衛生学・西村を研究代表者として、研究課題名「前治療不応性悪性胸膜中皮腫症例に対するニボルマブを含む化学療法における包括的免疫病態の変化の観察」として倫理申請を行い承認済みである。

C．研究結果

1） ニボルマブ治療効果の内訳

令和 3 年度末までに岡山労災病院からは 6 名、四国がんセンターからは 3 名より採血を得た。ニボルマブ治療効果の内訳は、部分奏効(PR)1 名、病状安定（SD）4 名、増悪（PD）4 名であった（ 表 2)。PD 症例において 3 か月を待たずに治療を終了した場合には 1.5-2 か月時に採血が行われた（結果の表記では何れも 3 か月時と便宜表示)。

表２．患者検体一覧

施設	患者ID	治療効果
岡山労災病院	MOP-1	SD
岡山労災病院	MOP-2	SD
四国がんセンター	MOP-3	PD
岡山労災病院	MOP-4	SD
岡山労災病院	MOP-5	SD
岡山労災病院	MOP-6	PD
岡山労災病院	MOP-7	PR
四国がんセンター	MOP-8	PD
四国がんセンター	MOP-9	PD

2） 主成分分析（ PCA ）によるサイトカイン産生動態の解析、SD,PD,PR 群間の比較

ICI 治療前後の悪性中皮腫患者末梢血より分離した CD4+T ヘルパー細胞（ Ｔｈ ）・CD8+ 細胞傷害性 T リンパ球（ CTL ）・CD56+ ナチュラルキラー細胞（ NK ）・単球を培養し得られた培養上清中の 29 種類のサイトカイン濃度を測定し、細胞集団毎に 116 種のパラメーター値を得た。単球由来の培養上清では全てのパラメーターで増減が観察されなかった。また、他の 3 細胞集団由来の培養上清についても一部のパラメーターでは測定下限値または上限値を超えて比較ができなかった。それらを除いた全パラメーターを用いて主成分分析（ PCA ）を実施した。9 つの主成分が抽出され、第一・第二・第三主成分で合計 63％ の寄与率が示された。第一主成分は 31.281 ％ の高い寄与率を示し、パラメーターには CD4+T 細胞の IL-17, TNF-β、 CD8+T 細胞の IL-17, TNF-β、NK 細胞の IFN-γ, TNF-α が含まれ、抗腫瘍免疫機能への寄与を包含した成分であることが確認された。第一成分の各検体における値を比較したとき、PR の 3 点（ 治療前・1 週間後・3 か月後)は他と比較し明確に高い値を示した（ 図 1)。加えて、第一主成分と第三主成分を散布図でグラフ化したとき、PD と SD は類似の座標に存在したが、PR 症例の 3 点は他と比較し明瞭に異なる位置に示され、特徴的な免疫動態を示していることが分かった（ 図 2)。

3） 第一主成分に含まれる各細胞集団のサイトカイン産生能における PR 症例の特徴

PCA により抽出された第一主成分に含まれるパラメーターに注目し、各細胞集団のサイトカイン産生能（ 培養上清中サイトカイン濃度 ）における PR 症例の主要な特徴を調べた。CD4+T 細胞については、IL-17, MCP-1, TNF-β 産生能が有意に高い値であった。CD8+T 細胞では、GM-CSF, IL-1α, IL-17, MCP-1, TNF-β 産生能が有意に高値であ

った。また、NK 細胞については、EGF, TNF-α, IFN-γ 産生能において有意に高い値が示された（図 3）。以上の結果は、PR 症例は CD4+T 細胞および CD8+T 細胞における炎症性サイトカインおよび IL-17 の強い産生能を示し、NK 細胞においては極めて強い IFN-γ 産生能を有することを示す。

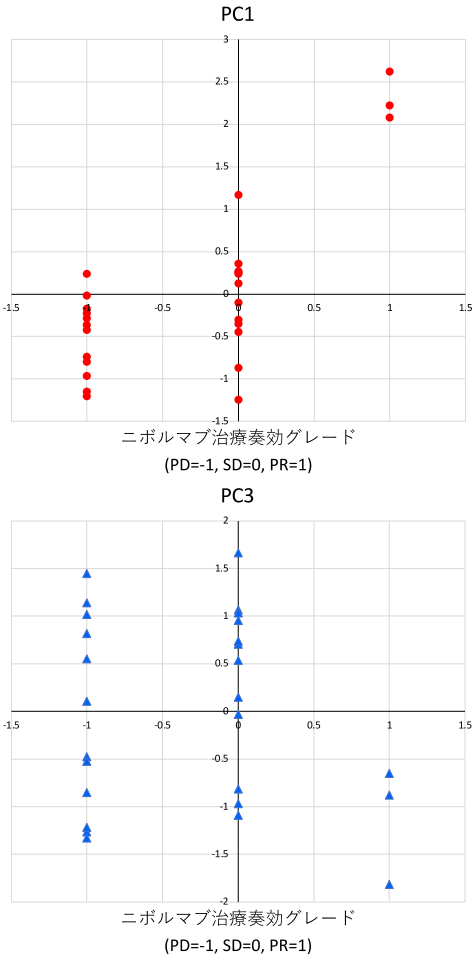


図１．主成分分析により抽出された第一主成分（上）および第三主成分の値の群間比較

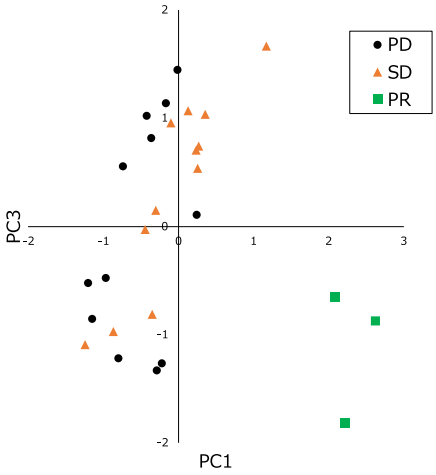
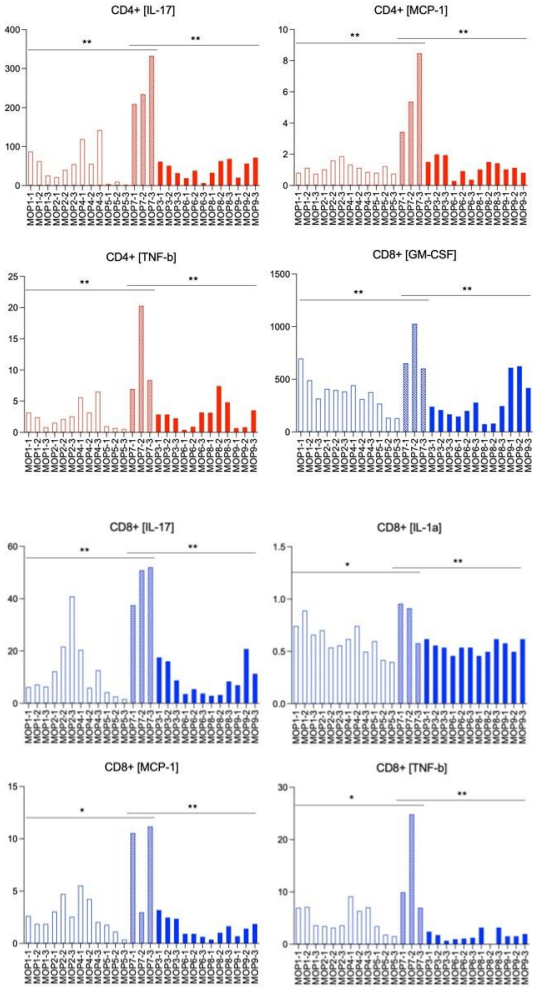


図２．主成分分析により抽出された第一主成分と第三主成分の検体値の散布図



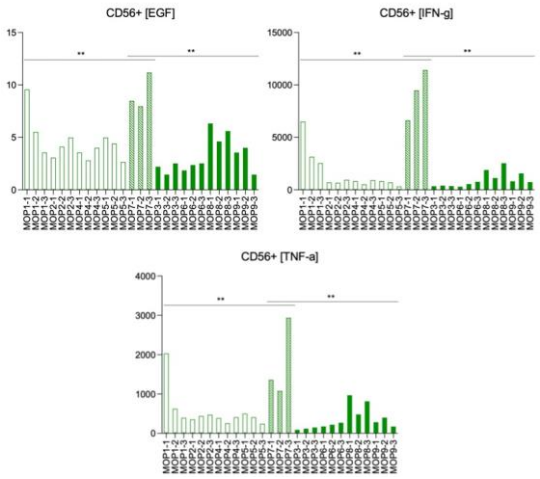


図３．第一主成分に含まれる各細胞集団のサイトカイン産生能における PR 症例の特徴

4) 重回帰分析による免疫学的予測スコアの算出

ニボルマブ治療奏効グレードを、PD=-1, SD=0, PR=1 とし、グレードを従属変数とし、上述の PCA に供したパラメーターのセットを独立変数とする重回帰分析を行い、予測式を算出した。その結果、6 因子からなる予測式が導かれ、予測式のスコア値はニボルマブ治療奏効グレードと高い相関性を示した（図４）。

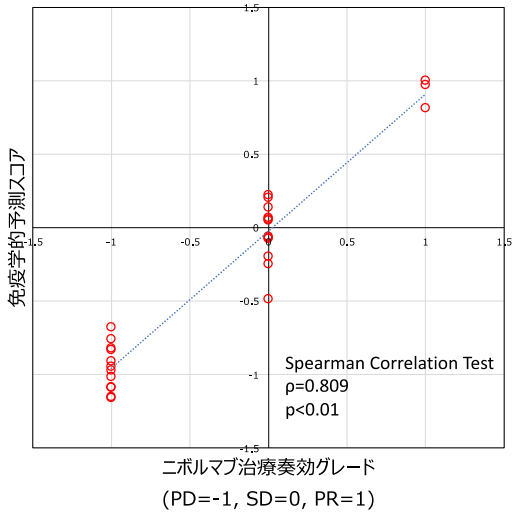


図４．重回帰分析により算出された免疫学的予測スコア式のスコア値とニボルマブ治療奏効グレードとの高い相関性（Spearman Correlation test）

D．考察

悪性中皮腫患者採血よりソートされた CD4+T 細胞, CD8+T 細胞, NK 細胞および単球の培養上清中のサイトカイン産生プロファイルから、PR 症例では他とは異なる特徴が観察された。このことは、ex vivo の細胞培養実験で確認されるサイトカイン産生プロファイルの詳細な解析によって抗腫瘍免疫の適否を判定しうる可能性を示し、これによる悪性中皮腫 ICI 治療効果の予測を示唆する。実際に、両 CD4+, CD8+T 細胞からの IL-17 産生や NK 細胞の IFN-γ 産生は高い潜在的抗腫瘍免疫機能を意味する。また、上記の結果は、これまでの知見において本 PR 症例で強い NK 細胞機能と活性化 CD8+T 細胞機能が確認されていることとも一致する。他方で、PR 症例において予想しなかった幾つかの炎症性サイトカインやケモカインの高い産生能も示されたことは、今後明らかにすべき免疫学的特徴とニボルマブ治療効果との関わりを明示している。また、重回帰分析により導かれた免疫学的予測スコアは極めて良好にニボルマブ治療奏効グレードと相関し、このことは悪性中皮腫 ICI 治療効果を免疫学的に予測できる可能性を一層支持する。

以上のように、これまでに得られた知見は悪性中皮腫患者への適切な ICI 治療戦略を確立するためには関わる免疫動態の一層の理解が必要不可欠であることを示している。今後、悪性中皮腫ニボルマブ・イピリムマブ併用療法の治療効果と免疫学的特徴の精密かつ包括的な探索により、新たな知見が明らかになることが期待される。現在、ICI 2 剤併用療法の治療前後の免疫学的解析の実施に向けて研究体制を整備している。得られた知見を基盤とし、ニボルマブ・イピリムマブによる悪性中皮腫治療効果における免疫学的特徴の解明を進めたい。

E．結論

ニボルマブ単剤による悪性中皮腫治療効果が末梢血免疫細胞の各細胞集団におけるサイトカイン産生プロファイルの特徴と関連していることが明らかとなった。免疫学的スコア

値から中皮腫 ICI 治療効果を予測できることが示唆され、ニボルマブ・イピリムマブ併用療法患者の免疫機能解析により一層の解明が期待できる。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Yamamoto, S., S. Lee, T. Ariyasu, S. Endo, S. Miyata, A. Yasuda, A. Harashima, T. Ohta, N. Kumagai-Tauakei, T. Ito, Y. Shimizu, B. Srinivas, N. Sada, Y. Nishimura and T. Otsuki (2021). "Ingredients such as trehalose and hesperidin taken as supplements or foods reverse alterations in human T cells, reducing asbestos exposure-induced antitumor immunity." Int J Oncol 58(4): 1.
2) Kumagai-Takei, N., Y. Nishimura, H. Matsuzaki, S. Lee, K. Yoshitome, T. Ito and T. Otsuki (2021). "Effect of IL-15 addition on asbestos-induced suppression of human cytotoxic T lymphocyte induction." Environ Health Prev Med 26(1): 50.
3) Yamamoto, S., S. Lee, T. Ariyasu, S. Endo, S. Miyata, A. Yasuda, A. Harashima, T. Ohta, N. Kumagai-Tauakei, T. Ito, Y. Shimizu, B. Srinivas, N. Sada, Y. Nishimura and T. Otsuki (2021). "Ingredients such as trehalose and hesperidin taken as supplements or foods reverse alterations in human T cells, reducing asbestos exposure-induced antitumor immunity." Int J Oncol 58(4).

2. 学会発表

1) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 伊藤達男, 藤本伸一, 上月稔幸, 大槻剛己, 悪性中皮腫患者におけるニボルマブ投与前後の包括的免疫機能解析, 第 94 回日本産業衛生学会 Web 開催 2021/5/18-21
2) 西村泰光, 武井直子, 李順姫, 伊藤達男, 大槻剛巳, トランスクリプトーム解析による石綿曝露に共通する細胞傷害性 T 細胞の遺伝子発現変動および石綿種間での差異の探索, 第 48 回日本毒性学会学術年会 神戸 2021/7/7-9
3) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 伊藤達男, 藤本伸一, 上月稔幸, 大槻剛己, 悪性中皮腫患者末梢血の免疫学的特徴とニボルマブ治療効果との関連, 第 28 回日本免疫毒性学会学術年会 Web 開催 2021/9/6-7
4) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 伊藤達男, 藤本伸一, 上月稔幸, 大槻剛巳, 悪性中皮腫患者におけるニボルマブ投与前後の包括的免疫機能解析, 第 2 回日本石綿・中皮腫学会学術集会 Web 開催 2021/8/28-29
5) Y. Nishimura, Functional impairment and altered gene expression in human CD8+ T cell line caused by long-term exposure to asbestos, related with malignant mesothelioma, In SS 03 Immunotoxicology in workplaces: Prevention, Early detection and Treatment, 33rd International Congress on Occupational Health, 2022/2/6-10, Virtual
6) 西村泰光, 悪性中皮腫発症機序におけるアスベスト曝露の免疫抑制作用, 日本毒性学会共催シンポジウム“生活環境ならびに労働環境中の化学的因子による健康影響：環境毒性学と薬理学の視点から” 第 95 回日本薬理学会年会 福岡 2022/3/7-9
7) Y. Nishimura, Immunological Machineries Lying between Asbestos Exposure and Related Diseases, In SOCIETY OF TOXICOLOGY AND JAPANESE SOCIETY OF TOXICOLOGY SYMPOSIUM “Molecular Secrets Inside and Outside Respiratory Toxicity of Particles and

Fibers" 61st Annual Meeting of Society of Toxicology, 2022/3/27-31, Hybrid

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

2021 年度では無し。

2. 実用新案登録

2021 年度では無し。

3. その他

2021 年度では特に無し。

労災疾病臨床研究事業費補助金
分 担 研 究 報 告 書

【石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究】

研究分担者　岸本　卓巳　アスベスト疾患研究・研修センター　所長
尾瀬　功　愛知県がんセンター研究所　がん予防研究分野　主任研究員
小澤　聡子　横浜労災病院　アスベスト疾患ブロックセンター　センター長
青江　啓介　山口宇部医療センター　総括診療部　内科系診療部長
研究協力者　小坂　紀子　岡山労災病院　中央検査部　主任検査技師
研究代表者　藤本　伸一　岡山労災病院　腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

研究要旨

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚は非悪性疾患でありながら予後不良であることを我々は報告してきた。その要因として、肺高血圧症等胸膜病変による二次性の機能障害による可能性も示唆されるため、心エコーや 6 分間歩行試験、患者に対する自覚症状等についてアンケート調査する。そして、その結果を多変量解析することによりびまん性胸膜肥厚の予後因子を推測することを目的として調査を開始した。

A．研究目的

前年度の厚生労働省労災疾病臨床研究藤本班において、職業性石綿ばく露によって発生するびまん性胸膜肥厚症例の 6 分間歩行テストを行い、SpO2 90% 未満、歩行距離が予測値の 90% 以下であることが著しい呼吸機能障害に相当することを報告した。今年度からの研究では、びまん性胸膜肥厚に合併する肺高血圧症等の心機能について調査するとともに、呼吸機能検査や自覚症状についてのアンケート調査を行い、多変量解析を用いて本疾病の予後因子に検討を加える。

B．研究方法

1．対象

以下の条件を全て満たすものを対象とする。また、目標症例数は 30 例とする。

1. 職業性石綿ばく露歴があり、胸部エックス線及び CT 検査でびまん性胸膜肥厚と診断され、なおかつ著しい呼吸機能障害のある症例。
2. 年齢 20 歳以上。
3. 検査の実施、またアンケートへの回答が可能な症例。ただし、アンケートに関しては、家族・医療者の助けを借りることで回答可能なものは対象として構わない。

2．方法

調査項目として以下のデータを得る。

1. 年齢
2. 性別
3. 喫煙指数
4. 既往歴
5. 労災、救済認定の有無
6. 胸部エックス線上のびまん性胸膜肥厚の範囲と胸部 CT における肺実質所見
7. 呼吸機能検査データ : %VC, 1 秒率, %1 秒量等
8. 6 分間歩行検査 : 歩行時の最低 SpO2%, 歩行距離% (実際歩行距離/予測値)
9. 動脈血ガス分析データ : PaO2, PaCO2, AaDO2

10. 心電図所見
11. 心エコーによる右房―左房圧較差等心機能検査結果
12. 別紙の如き、肺高血圧症症例に使われている問診表アンケート調査
13. 診断確定時からの生存期間

上記 13 項目について多変量解析を行う。

３．実施期間・場所

ベースライン調査は2022年4月から2024年 3 月まで行い、2024 年 3 月に調査を終了する。労働者健康安全機構アスベスト疾患研究・研修センターに研究事務局をおき、データマネジメントを行い、個人情報が外部へ流出しないような管理を行う。

2021 年 8 月から 2022 年 3 月現在、岡山労災病院において治療中のびまん性胸膜肥厚の患者数は 20 人である。

研究対象者の個人識別情報は同意を取得した施設で連結可能匿名化を行う。

（倫理面への配慮）

本試験の実施にあたって関係する法令や指針(ヘルシンキ宣言、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針など)を遵守する。20 歳以上の患者が対象候補として参加を依頼され、その同意協力を考慮した上で、研究の意義、目的、方法、予測される結果、提供者が被るおそれのある不利益、試料保存及び使用方法、研究参加は自由意志によるもので、拒否・中止も自由でそれに伴う不利益もないこと等について十分な説明を行った上で同意を得る。また、一度同意を得ても患者の自由意志で撤回できる。よって、被検者の自由意志を尊重していると考える。

実施などによって生ずる個人への利益、不利益の危険性については、本研究で研究参加者が得られる利益はない。また、検査の施行やアンケートへの回答が可能であることが担当者(主治医)によって確認されたものを対象とすることで、対象者の保護を図る。

Ｃ．研究結果

2022 年 4 月以降、対象症例に対し本臨床研究への参加を呼びかけ協力を依頼する。目標としてかかげた検査を遂行するとともに症例を蓄積する予定である。

Ｄ．結論

「石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究」を企画、立案した。

Ｅ．研究発表

1. 論文発表

該当するものなし。

2. 学会発表

該当するものなし。

Ｆ．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当するものなし。

2. 実用新案登録

該当するものなし。

3. その他

該当するものなし。

びまん性胸膜肥厚の予後因子の検討　登録票

基礎情報

登録ID（※）		生年月日	西暦	年	月	日	性別	□男性	□女性		
登録施設		担当医師									
登録日	西暦	年	月	日							
診断日	西暦	年	月	日	認定	□労災認定あり	□救済法認定あり	□認定なし			
最終確認日	西暦	年	月	日	転帰	□生存	□死亡	死因			
既往歴											
喫煙歴	□喫煙歴なし	□過去にあり	□現喫煙者	喫煙期間	1日	本 ×	年	BI 0			

胸部画像所見

検査日	西暦	年	月	日	器質化胸水	□あり	□なし
びまん性胸膜肥厚の範囲	□両側性	□側胸膜1/2以上	□側胸膜1/4～1/2				
	□片側性（右）	□側胸膜1/2以上	□側胸膜1/4～1/2				
	□片側性（左）	□側胸膜1/2以上	□側胸膜1/4～1/2				

心電図所見

検査日	西暦	年	月	日	所見	

心臓超音波検査所見

検査日	西暦	年	月	日	所見	
右室右房間圧較差(TRPG)	mmHg					

動脈血ガス検査

検査日	西暦	年	月	日		
PaO2	Torr	PaCO2	Torr	AaDO2	Torr	

肺機能検査

検査日	西暦	年	月	日		
%肺活量	%	1秒率	%	%1秒量	%	

6分間歩行試験

検査日	西暦	年	月	日	測定時年齢	歳		
身長	cm	体重	kg					
血圧	開始前	/	mmHg					
	開始後	/	mmHg					
SpO2	開始前平均値	%	PR	開始前平均値	%			
	歩行中最小値	%		歩行中最小値	%			
	終了後最大値	%		終了後最大値	%			
歩行/無歩行	実測行数	歩	総歩行距離	m	予測値	m	割合	%
中断・休息時間	分	秒	合計	秒				

※登録IDは可能ならご施設の患者IDをご記入下さい。難しい場合には匿名化されたIDの付与をお願いします。

西暦　　年　　月　　日

厚生労働省労災疾病臨床研究事業
ア ン ケ ー ト 調 査

登録 ID		施設名	
生年月日	西暦　　年　　月　　日　（　　歳）		

当てはまる項目にチェック（☑ をお願いします。

1	咳の数、痰の量が あまり変わっていないのに	□ 階段や坂道を上がるときに休憩が必要になりましたか？
		□ 同年代の方と同じスピードで歩けますか？
		□ 1年前と比較して息が上がりやすくなりましたか？
2	□ 普段の生活の中で、フラっとしたことはありますか？	
3	□ 最近、気を失ったことはありますか？	
4	□ 歩いた時に動悸がしますか？	
5	□ 最近、疲労しやすいですか？	
6	□ 胸の痛みがありますか？	
7	□ 最近、咳が時々ありますか？	
8	□ 最近、お腹がはることが時々ありますか？	
9	□ 食欲不振がありますか？	
10	□ 足のむくみがありますか？	

Ⅲ.　研究成果の刊行に関する一覧表

＜研究成果の刊行に関する一覧表＞

【 書　籍 】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

【 雑　誌 】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyamoto Y, Kozuki T, Aoe K, Wada S, Harada D, Yoshida M, Sakurai J, Hotta K, Fujimoto N.	JME-001 phase II trial of first-line combination chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and nivolumab for unresectable malignant pleural mesothelioma.	J ImmunoTherapy Cancer	9(10)	e003288 doi: 10.1136/jitc-2021-003288.	2021

Ⅳ.　研究成果の別刷

Journal for ImmunoTherapy of Cancer

JME-001 phase II trial of first-line combination chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and nivolumab for unresectable malignant pleural mesothelioma

Yosuke Miyamoto,[1] Toshiyuki Kozuki,[2] Keisuke Aoe,[3] Sae Wada,[1] Daijiro Harada,[2] Michihiro Yoshida,[4] Jun Sakurai,[4] Katsuyuki Hotta,[4] Nobukazu Fujimoto [1]

To cite: Miyamoto Y, Kozuki T, Aoe K, *et al*. JME-001 phase II trial of first-line combination chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and nivolumab for unresectable malignant pleural mesothelioma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021;**11**:e003288. doi:10.1136/jitc-2021-003288

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-003288).

Accepted 07 October 2021

Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2021. Re-use permitted under CC BY. Published by BMJ.

[1]Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan
[2]Department of Thoracic Oncology and Medicine, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan
[3]Department of Medical Oncology, National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center, Ube, Japan
[4]Center of Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

Correspondence to
Dr Nobukazu Fujimoto; nobufujimot@gmail.com

ABSTRACT

Background JME-001 is a phase II trial assessing the efficacy and safety of cisplatin, pemetrexed, and nivolumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma (MPM).

Patients and methods Patients with untreated, unresectable MPM with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0–1 were included. The primary endpoint is the centrally reviewed objective response rate. The secondary endpoints include (1) response rate assessed by investigators, (2) disease control rate, (3) overall survival, (4) progression-free survival, (5) duration of response, and (6) time to response. Safety and adverse events will also be evaluated. Cisplatin (75 mg/m^2), pemetrexed (500 mg/m^2), and nivolumab (360 mg/body) were administered intravenously every 3 weeks with a total of 4–6 cycles. If patients did not progress during the combination phase, maintenance therapy with nivolumab was administered until disease progression or unacceptable toxicity. Tissue samples were required and collected for programmed death ligand 1 analysis.

Results Eighteen patients (mean age 69.2 years, 15 men) were enrolled between January 2018 and May 2019. The ECOG PS was 0 in 3 patients and 1 in 15 patients. Fourteen (77.8%; 95% CI 52.4% to 93.6%) patients had an objective response. The disease control rate was 94.4% (95% CI 72.7% to 99.9%). Fourteen (77.8%) patients had partial response (PR), three had stable disease, and one was not evaluable. Tumor shrinkage was observed in 10/14 (71.4%) patients with epithelioid, and 2/2 (100%) patients with sarcomatoid or biphasic histological subtype had PR. Ten (55.6%) patients experienced grade 3 or worse adverse events, including disorder of metabolism or nutrition (33.3%), loss of appetite (27.8%), anemia (16.7%), and hyponatremia (11.1%). No treatment-related deaths occurred.

Conclusions The safety and efficacy of this study strongly support a definitive trial of this combination.

Trial registration number UMIN000030892.

INTRODUCTION

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is an aggressive tumor that arises from mesothelial-lined surfaces and has a poor survival rate.[1] The industrial use of asbestos has been banned in Japan since 2006, but the incidence of MPM is expected to continue to increase for the next few decades due to past usage of asbestos.[2] Treatment of MPM is challenging. Most cases are diagnosed at an advanced stage and treated with systemic chemotherapy. Combination chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is the standard treatment regimen; however, the median overall survival (OS) is only about 12 months.[3] Recently, the addition of bevacizumab was shown to improve OS when added to cisplatin and pemetrexed in the treatment of unresectable MPM.[4] However, the prolongation of OS was less than 3 months and it can only be administered to bevacizumab-eligible patients. Therefore, cisplatin and pemetrexed is still considered the standard treatment regimen and additional treatment options are urgently needed.

Immune checkpoint inhibitors (ICIs), such as programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1), and cytotoxic T lymphocyte associated protein-4 (CTLA-4), have revolutionized cancer treatment. Nivolumab is a human monoclonal antibody that targets the PD-1 cluster of differentiation 279 cell surface membrane receptor. Binding of PD-1 to its ligands, PD-L1 and PD-L2, results in the downregulation of lymphocyte activation. Nivolumab inhibits the interaction between PD-1 and its ligands, promotes immune responses, and triggers antitumor activity and has already been approved in Japan for multiple types of cancer, including malignant melanoma, non-small cell lung cancer, and gastric cancer. Mesothelioma carcinogenesis occurs on the background

J Immunother Cancer: first published as 10.1136/jitc-2021-003288 on 28 October 2021. Downloaded from http://jitc.bmj.com/ on November 14, 2021 at Okayama Rosai Hospital. Protected by copyright.

of the chronic inflammatory responses to asbestos, and the tumor microenvironment is composed of pro-inflammatory cytokines, growth factors, endothelial cells, stromal cells, and immune cells.[5] Thus, there is a strong biological rationale to use ICIs in MPM. A phase II trial has demonstrated a favorable response to nivolumab in previously treated MPM.[6] Based on the results, nivolumab has been approved for patients with MPM that is refractory or intolerable to platinum/pemetrexed chemotherapy.

A recent report indicated that platinum drugs enhance the effector immune response through modulation of PD-L1.[7] These encouraging results may extend to the first-line treatment of MPM with the hope of enhancing the antitumor response, particularly when used in combination with the current standard chemotherapy. Unfortunately, no prospective clinical trial is being conducted to evaluate the combination of nivolumab and cisplatin/pemetrexed. Therefore, we launched the current trial to assess combination chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and nivolumab for MPM.

MATERIALS AND METHODS

Study design and patients

JME-001 is a single-arm, prospective, non-randomized, non-comparative, open label, multicenter, phase II trial conducted from January 1, 2018, to November 30, 2019 (data cut-off date), at four centers in Japan. All patients who met the inclusion and exclusion criteria (online supplemental tables 1 and 2) were invited for screening. Eligible patients were ≥20 years old with histologically confirmed, untreated, unresectable advanced MPM and had ≥1 measurable lesion(s) as defined in the modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors V.1.1 (mRECIST)[8] for mesothelioma and confirmed by imaging within 14 days prior to enrollment. Eligible patients also had to have tumor tissue samples available for the analysis of PD-L1 expression and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1. Main exclusion criteria were severe hypersensitivity reactions to any other drug, including antibody products; concurrent autoimmune disease or a history of chronic or recurrent autoimmune disease; multiple primary cancers; brain metastases; current or history of interstitial lung disease or pulmonary fibrosis diagnosed based on imaging or clinical findings; or previous treatment with nivolumab, anti-PD-1 antibody, anti-PD-L1 or PD-L2, or any other therapeutic antibodies or pharmacotherapies for T-cell regulation.

Procedures

Treatment comprised two sequential phases: the combination phase and the maintenance phase. In the combination phase, cisplatin (75 mg/m^2), pemetrexed (500 mg/m^2), and nivolumab (360 mg/body) were administered intravenously. Nivolumab was kindly provided by Ono Pharmaceutical. This treatment was mandated to repeat every 3 weeks for a total of 4–6 cycles. If there was no progression of MPM during the combination phase, maintenance therapy with nivolumab was administered until disease progression, unacceptable toxicity, or the patient's condition met the withdrawal criteria.

Both cisplatin and pemetrexed are usually administered every 3 weeks. Under the consideration of practical utility and dose intensity, we planned to administer nivolumab every 3 weeks at the dose of 360 mg/body. Patients underwent tumor imaging by CT or MRI every three cycles. Target lesion diameters were measured, and the tumor response was assessed according to mRECIST criteria.

PD-L1 expression was analyzed in a central laboratory (Cancer Genetics, New Jersey, USA) using archival tumor tissue samples with 28–8 antibody (Dako, California). One or more formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) blocks of tumor tissue samples collected by core needle biopsy, excisional biopsy, or incisional biopsy of ≥5 FFPE unstained slide samples (serial tissue sections) were analyzed for PD-L1 status. Each sample was required to contain ≥100 evaluable tumor cells. PD-L1-positive was defined as membranous staining in ≥1% of tumor cells. Samples were classified as not evaluable (NE) if the biological conditions of the sample rendered the stained cell membranes difficult to assess, even if the samples otherwise met the evaluation criteria.

Outcomes

This study assessed the efficacy and safety of first-line combination therapy with cisplatin, pemetrexed, and nivolumab for advanced or metastatic MPM. The primary endpoint was the centrally assessed objective response according to mRECIST. The objective response rate (ORR) was defined as the proportion of patients whose best overall response was a complete response (CR) or partial response (PR). The secondary endpoints included efficacy evaluated by the (1) response rate assessed by investigators, (2) disease control rate, (3) OS, (4) progression-free survival (PFS), (5) response duration, and (6) time to response. Safety and adverse events were also evaluated.

The OS was defined as the duration from study registration until the date of death from any cause. PFS was defined as the time from registration to first progressive disease (PD) or death from any cause, whichever is earlier. The disease control rate was the percentage of patients whose best overall response was CR, PR, or stable disease (SD).

Adverse events (AEs) and treatment-related AEs (TRAEs) were monitored throughout the study period and graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, V.4.0. Quality of life (QOL) was evaluated using the EuroQol 5 Dimension Japanese edition[9] and the Lung Cancer Symptom Scale for Mesothelioma.[10] QOL was evaluated at each treatment visit according to the treatment schedule before the administration of agents.

J Immunother Cancer: first published as 10.1136/jitc-2021-003288 on 28 October 2021. Downloaded from http://jitc.bmj.com/ on November 14, 2021 at Okayama Rosai Hospital. Protected by copyright.

Statistical analysis

The trial size was set as 18 due to feasibility. If we assume that 6–12 patients would have a response, the response rate would be 33.3%–66.7%. In this case, the estimate accuracy indicates that the range between the point estimate of the response rate and the lower confidence limit (two-sided 95% confidence coefficient based on exact test) would be 18%–22%.

The statistical analysis was conducted based on predetermined statistical analysis plan. The efficacy and safety-related endpoints were analyzed with full and safety analysis sets, respectively. The patient characteristics, the numbers of treatment cycles and dose reductions, duration of treatment, the relative dose intensity and trial continue/discontinue condition with the reasons were summarized. The centrally reviewed ORR (primary endpoint), investigator-assessed ORR and the disease control rate (included in the secondary endpoints) were estimated with 95% CI. Response rate per histological subtypes and PD-L1 expression status were also calculated. The other secondary endpoints; OS, PFS, duration of response, and time to response were analyzed based on the Kaplan-Meier product limit approach. The best reduction percentage and the change in the sum of target lesions from baseline in each patient were graphed (waterfall and spider plots). The frequency of AEs and TRAEs were summarized with the grade. The summary statistics of the QOL scale/score difference between time points was calculated.

Role of the funding source

The funding source was not involved in the study design, the collection, analysis, and interpretation of data, writing the report, or in the decision to submit the paper for publication.

Table 1 Patient characteristics (N=18)

Characteristic	Value
Median age, years (range)	69 (64–78)
Male/female	15 (83) / 3 (17)
ECOG PS, 0/1	3 (17) / 15 (83)
Histological subtype	
Epithelioid	14 (77.8)
Sarcomatoid	2 (11.1)
Biphasic	2 (11.1)
TNM classification	
T1N0M0	2 (11.1)
T1N2M0	1 (5.6)
T2N0M0	1 (5.6)
T3N0M0	6 (33.3)
T3N2M0	1 (5.6)
T4N0M0	3 (16.7)
T4N1M0	1 (5.6)
T4N2M0	2 (11.1)
T4N2M1	1 (5.6)
Stage	
I	8 (44.4)
II	0 (0.0)
III	9 (50)
IV	1 (5.6)
PD-L1 expression	
<1%	1 (5.6)
≥1%	17 (94.4)

Values are n (%) unless otherwise noted.
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1, programmed death-ligand 1; PS, performance status; TNM, tumor, node, metastases.

RESULTS

Eighteen patients were enrolled between January 2018 and May 2019 (table 1). Four patients (22.2%) continued treatment, and 14 (77.8%) discontinued treatment until data cut-off (November 30, 2019). The reasons for discontinuation included PD (n=8, 44.4%), development of a grade 3 or greater infusion reaction (n=1, 5.6%), and continuation of treatment judged as inappropriate by the principal investigator (n=3, 16.7%). One patient withdrew consent to the treatment after the first cycle of induction chemotherapy. All 18 patients were included in both the full and safety analysis sets. Median follow-up was 15.2 (range 6.9–19.4) months.

Patients received an average of 4.8 (range 2–6) cycles of induction triplet chemotherapy. Nine patients (50.0%) received four cycles and eight patients (44.4%) received six cycles. The average number of dose reductions was 0 for nivolumab, 0.3 (range 0–1) for pemetrexed, and 0.3 (range 0–1) for cisplatin. The relative dose intensity in combination phase was 93.5% (range 75.0%–100.0%) for nivolumab, 89.4% (range 60.9%–101.3%) for pemetrexed, and 90.1% (range 63.8%–101.1%) for cisplatin. The average number of nivolumab total cycles was 10.9 (range 2–26). The average total duration of treatment was 7.5 (range 0.7–18.7) months.

The best percentage reduction and the change in the sum of target lesions in each patient are shown in figure 1. Fourteen (77.8%; 95% CI, 52.4% to 93.6%) patients had an objective response by central assessment (table 2), which was consistent with the investigator-assessed objective response. Regarding best overall response, 14 patients had a PR. The responses and disease control rate are given in table 2. Tumor shrinkage was observed in all histological subtypes, in 10/14 (71.4%) patients with epithelioid, and the four patients with non-epithelioid disease had a PR. The three remaining patients with epithelioid had SD and one remaining patient with epithelioid was NE. Tumor shrinkage was observed regardless of PD-L1 status and occurred in 13/17 (76.5%) patients with PD-L1

J Immunother Cancer: first published as 10.1136/jitc-2021-003288 on 28 October 2021. Downloaded from http://jitc.bmj.com/ on November 14, 2021 at Okayama Rosai Hospital. Protected by copyright.

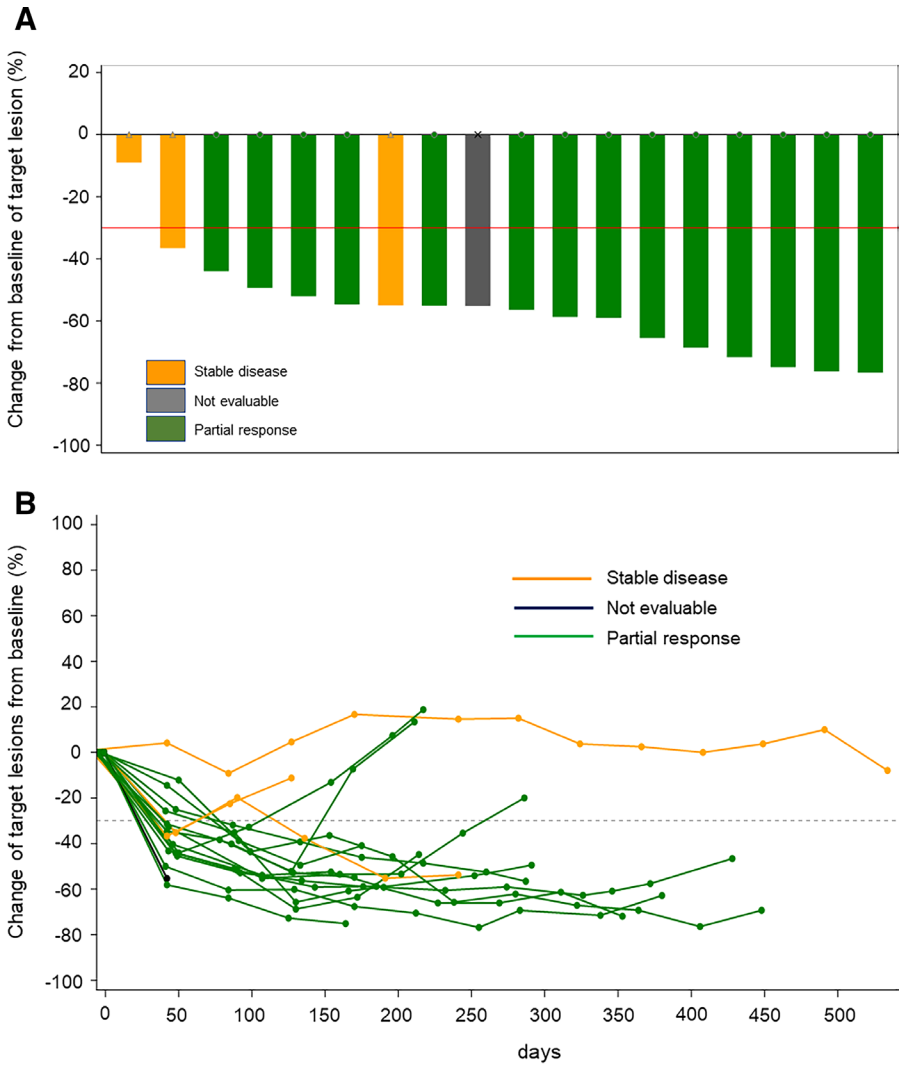


Figure 1 The best reduction percentage (A) and the change in the of sum of target lesions (B) in each patient.

expression ≥1% and 1/1 (100%) patients with PD-L1 expression <1%.

At data cut-off, three patients (16.7%) had an ongoing response. The median response duration was 6.7 months (95% CI 4.21 to not reached), with median time to response of 1.54 (range 1.4–3.3) months. The median reduction in target lesions from baseline (depth of response) was 55.9% (IQR 52.2%–68.8%).

Table 2 Response and disease control rates

	No. of patients	%
Response		
CR	0	0
PR	14	77.8
SD	3	16.7
PD	0	0
NE	1	5.6
Response rate (95% CI)		77.8 (52.4 to 93.6)
Disease control rate (95% CI)		94.4 (72.7 to 99.9)

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

The Kaplan-Meier curve for PFS, determined by blinded independent central review, is shown in online supplemental figure 1A. At the time of data cut-off, 11 (61.1%) events had occurred, and 7 (38.9%) cases were censored. All 11 events were PD, and there was no death before disease progression. Median PFS was 8.02 months (95% CI 5.59 to 14.06). The 6-month and 12-month PFS rate was 69.0% (95% CI 40.8% to 85.8%) and 40.3% (95% CI 16.2% to 63.5%), respectively. The Kaplan-Meier curve for OS is shown in online supplemental figure 1B. At the time of data cut-off, 2 (11.1%) events had occurred, and 16 (88.9%) cases were censored. Median OS was 20.8 months. The 6-month and 12-month overall survival rate was 100% (95% CI 100.0% to 100.0%) and 92.3% (95% CI 56.6% to 98.9%), respectively.

All 18 patients experienced AEs, but no treatment-related death was recorded. All-cause AEs occurring in ≥10% of patients are shown in table 3. Ten (55.6%) patients experienced grade 3 or greater AEs, including disorder of metabolism or nutrition, loss of appetite,

J Immunother Cancer: first published as 10.1136/jitc-2021-003288 on 28 October 2021. Downloaded from http://jitc.bmj.com/ on November 14, 2021 at Okayama Rosai Hospital. Protected by copyright.

Table 3 Adverse events

Event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Unknown	Total	Grade ≥3
Nausea	7 (38.9)	4 (22.2)	1 (5.6)	–	–	12 (66.7)	1 (5.6)
Appetite loss	2 (11.1)	4 (22.2)	5 (27.8)	–	–	11 (61.1)	5 (27.8)
Hiccup	4 (22.2)	7 (38.9)	–	–	–	11 (61.1)	–
Constipation	4 (22.2)	5 (27.8)	–	–	–	9 (50.0)	–
Rush	3 (16.7)	4 (22.2)	–	–	–	7 (38.9)	–
Anemia	–	4 (22.2)	3 (16.7)	–	–	7 (38.9)	3 (16.7)
Fatigue	2 (11.1)	4 (22.2)	–	–	–	6 (33.3)	–
Nasopharyngitis	3 (16.7)	2 (11.1)	–	–	–	5 (27.8)	–
Insomnia	4 (22.2)	1 (5.6)				5 (27.8)	–
Neutropenia	–	5 (27.8)	–	–	–	5 (27.8)	–
Diarrhea	1 (5.6)	3 (16.7)	–	–	–	4 (22.2)	–
Fever	4 (22.2)	–	–	–	–	4 (22.2)	–
Peripheral neuropathy	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (5.6)		–	4 (22.2)	1 (5.6)
Leukopenia	–	3 (16.7)	1 (5.6)	–	–	4 (22.2)	1 (5.6)
Mucositis	–	3 (16.7)	–	–	–	3 (16.7)	–
Pneumonia	–	2 (11.1)	1 (5.6)	–	–	3 (16.7)	1 (5.6)
Dysgeusia	1 (5.6)	1 (5.6)	–	–	1 (5.6)	3 (16.7)	–
Hearing impairment	2 (11.1)	1 (5.6)	–	–	–	3 (16.7)	–
Abdominal discomfort	1 (5.6)	1 (5.6)	–	–	–	2 (11.1)	–
Angular cheilitis	1 (5.6)	1 (5.6)	–	–	–	2 (11.1)	–
Hyponatremia	–	–	1 (5.6)	1 (5.6)	–	2 (11.1)	2 (11.1)
Muscle pain	1 (5.6)	1 (5.6)	–	–	–	2 (11.1)	–
Back pain	–	1 (5.6)	1 (5.6)	–	–	2 (11.1)	1 (5.6)

Values are n (%).

anemia, hyponatremia, leukopenia, lymphocytopenia, increased serum alanine aminotransferase, increased serum aspartate aminotransferase, pneumonia, nausea, colitis, diverticulitis, dental pulpitis, pulmonary embolism, peripheral neuropathy, and back pain. Two patients (11.1%) experienced peripheral neuropathy during nivolumab maintenance treatment, leading to treatment discontinuation.

The mean (±SD) difference in the health visual analog scale based on the start of the induction treatment was −5.6±24.2 mm (range −65 to 30) at the start of nivolumab maintenance treatment and 0.5±23.3 mm (range −40 to 30) at the end of the treatment. The mean (±SD) difference in the index score based on the start of the induction treatment was 0.0185±0.1389 (range −0.319 to 0.292) at the start of nivolumab maintenance treatment and −0.0166±0.1912 (−0.364 to 0.292) at the end of the treatment. The mean (±SD) difference in the total visual analog scale based on the start of the induction treatment was −0.01±13.57 mm (−21.1 to 28.1) at the start of nivolumab maintenance treatment and −2.11±21.38 mm (−41.3 to 36.0) at the end of the treatment.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this study is the first clinical trial to evaluate the effect of combining nivolumab and platinum-based chemotherapy for the treatment of advanced MPM. The combination of an ICI and cytotoxic chemotherapy is a rapidly evolving area of interest in cancer treatment. Cytotoxic agents, including platinum, could modulate the immune response through PD-1/PD-L1 inhibition by enhancing the potential immunogenic effect.[11–13] Combination regimens that include a PD-1 or PD-L1 inhibitor have led to prolonged OS in small cell lung cancer[14] and non-small cell lung cancer.[15] Previous reports have also shown that cytotoxic agents can induce immune-stimulating properties in mesothelioma cell models.[16 17]

Nivolumab is currently administered at a dose of 240 mg/body biweekly in clinical practice based on recent clinical trials.[6 18] However, combination chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is administered every 3 weeks. In the current study, nivolumab was administered every 3 weeks at a dose of 360 mg/body based on a recent report that the combination of nivolumab (10 mg/kg) and pemetrexed/cisplatin every 3 weeks has

J Immunother Cancer: first published as 10.1136/jitc-2021-003288 on 28 October 2021. Downloaded from http://jitc.bmj.com/ on November 14, 2021 at Okayama Rosai Hospital. Protected by copyright.

an acceptable toxicity profile and encouraging antitumor activity in patients with advanced non-small cell lung cancer.[19]

We set a centrally assessed ORR according to mRECIST as the primary endpoint. A modification of the RECIST criteria has specifically addressed the difficulties measuring and assessing changes in tumor bulk in MPM. In addition, the mRECIST criteria have successfully distinguished between responders and non-responders for the parameters of OS,[20] demonstrating its ability as an appropriate endpoint, particularly in phase II studies. The combination of nivolumab and cisplatin/pemetrexed has demonstrated a notable ORR of 77.8%. This is the highest ORR reported thus far in chemotherapy for MPM. Moreover, all participants demonstrated tumor shrinkage. One of the most remarkable aspects of the participants in the current study was a high tumor proportion score for PD-L1 expression. PD-L1 is expressed in a substantial proportion of MPM and is associated with poor survival.[21] The association of PD-L1 expression in mesothelioma cells and the response to anti-PD-1 inhibitors are still controversial. PD-L1 positivity was not correlated with outcome in one trial,[22] but increased ORR and prolonged survival was observed in patients with PD-L1-positive patients in another study.[6] Nivolumab plus ipilimumab combination therapy exhibited higher ORR in patients with PD-L1-positive MPM compared with that in patients with PD-L1-negative MPM.[23] In another study, PD-L1 expression was not only associated with the increase of ORR but also associated with the improvement in PFS and OS when treated with a combination of nivolumab plus ipilimumab.[24] These results indicate that PD-L1 expression could be a reliable biomarker for ICI response. The high PD-L1 expression may contribute to the favorable response in the current study. The AE profile in the current study was consistent with what is expected when combining cisplatin and pemetrexed with nivolumab. The addition of nivolumab did not appear to increase the frequency or severity of AEs associated with chemotherapy with cisplatin and pemetrexed.

Recently, a multicenter phase II study was conducted in Australia[25] in 55 patients with untreated MPM who received cisplatin, pemetrexed, and durvalumab for a maximum of six cycles, followed by durvalumab maintenance for up to 12 months. The primary endpoint, 6-month PFS, was 57%, and the ORR and disease control rate were 48% and 87%, respectively. Based on these favorable results, a multicenter trial is planned to randomize participants for cisplatin and pemetrexed with or without durvalumab. More recently, an international randomized phase III trial evaluated the combination of ipilimumab, a CTLA-4 inhibitor, and nivolumab versus standard first-line platinum-pemetrexed chemotherapy in treatment-naïve patients with untreated, unresectable MPM.[26] The primary endpoint of OS was met with a 4-month prolongation in median OS in those who received nivolumab–ipilimumab compared with those who received platinum–pemetrexed chemotherapy. These findings led to the recent approval of nivolumab plus ipilimumab in the USA for first-line treatment of unresectable MPM. The combination of nivolumab and ipilimumab would be a new standard first-line treatment, but some problems still remain. One of the problems is a rapid drop-off in PFS in patients receiving nivolumab plus ipilimumab. Similar results have been shown in clinical trials of non-small cell lung cancer, which has shown improvement in OS and PFS.[27] A recent study of non-small cell lung cancer that ipilimumab plus nivolumab with two cycles cytotoxic chemotherapy demonstrated an improvement in the rapid drop-off of PFS and OS.[28] These results support the further clinical development of the ICI-chemotherapy combination in first-line treatment of MPM.

The main limitation of the current study is its single-arm, non-comparative design. In addition, we included a few participants without tumor PD-L1 expression. Survival analyses are immature because most of the participants were censored at the time of data cut-off. The trial size was determined based not on statistical power, but on our ability to accrue patient. However, the estimated lower limit of the ORR in the current study was 52.4%, which is higher than the ORRs reported in previous studies of front-line cisplatin/pemetrexed combination chemotherapy.

In conclusion, the combination of cisplatin, pemetrexed, and nivolumab demonstrated sufficient activity and safety as first-line therapy in unresectable MPM. We think that adding nivolumab to cisplatin/pemetrexed would be a treatment option for patients with advanced MPM, though the efficacy and safety should be examined in a definitive randomized study.

Contributors YM, TK, KA, DH, and SW were involved in the acquisition of the data. MY was involved in analysis of the data. YM, TK, KA, JS, KH, and NF were involved in the interpretation of the data, writing or reviewing and editing the manuscript. NF approved the final version of the manuscript for submission. NF is responsible for the overall content as guarantor.

Funding This work was supported by Ono Pharmaceutical and the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan (grant number 180101-02).

Competing interests TK reports personal fees from Eli Lilly Japan, personal fees from Bristol Myers Squibb, personal fees from Ono Pharmaceutical, during the conduct of the study; grants and personal fees from Taiho Pharmaceutical, grants and personal fees from Kyowa Hakko Kirin, personal fees from AstraZeneca, personal fees from MSD, personal fees from Chugai Pharmaceutical, personal fees from Nippon Boehringer Ingelheim, personal fees from Merck Biopharma, personal fees from Nippon Kayaku, personal fees from Daiichi Sankyo, personal fees from Pfizer Japan, personal fees from Takeda Pharmaceutical, personal fees from Novartis, outside the submitted work. DH reports personal fees from Eli Lilly Japan, grants and personal fees from Bristol Myers Squibb, grants and personal fees from Ono Pharmaceutical, during the conduct of the study; personal fees from Kyowa Hakko Kirin, grants and personal fees from AstraZeneca, personal fees from Nippon Boehringer Ingelheim, grants and personal fees from MSD, personal fees from Taiho Pharmaceutical, grants and personal fees from Chugai Pharmaceutical, grants from Novartis, grants from Kissei Pharmaceutical, grants from Takeda Pharmaceutical, grants from Pfizer Japan, outside the submitted work. KA reports grants and personal fees from Eli Lilly Japan, grants and personal fees from Bristol Myers Squibb, grants and personal fees from Ono Pharmaceutical, during the conduct of the study; grants and personal fees from AstraZeneca, personal fees from Nippon Boehringer Ingelheim, grants and personal fees from MSD, grants from Novartis, outside the submitted work. KH reports grants from Bristol Meyers Squibb, MSD, AstraZeneca, Chugai and Eli Lilly Japan, and honoraria from Eli Lilly Japan, Bristol Meyers Squib, Ono, Pfizer, AstraZeneca, Chugai, Takeda, MSD, Nippon Kayaku,

J Immunother Cancer: first published as 10.1136/jitc-2021-003288 on 28 October 2021. Downloaded from http://jitc.bmj.com/ on November 14, 2021 at Okayama Rosai Hospital. Protected by copyright.

Taiho, and Boehringer Ingelheim. NF reports personal fees from Eli Lilly Japan, grants, personal fees and other from Bristol Myers Squibb, grants, personal fees and other from Ono Pharmaceutical, during the conduct of the study; grants from MSD, personal fees from Chugai, personal fees from Daiichi Sankyo, outside the submitted work. Other authors have stated that they have no conflicts of interest.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval JME-001 was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice Guidelines in Japan. The study protocol was reviewed and approved by the institutional review board of each site before study initiation. All patients provided written informed consent.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request. The patients' de-identified clinical data may be made available to other investigators after approval by the institutional review board. Requests should be directed to the corresponding author.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution 4.0 Unported (CC BY 4.0) license, which permits others to copy, redistribute, remix, transform and build upon this work for any purpose, provided the original work is properly cited, a link to the licence is given, and indication of whether changes were made. See https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

ORCID iD
Nobukazu Fujimoto http://orcid.org/0000-0002-4516-0433

REFERENCES

1 Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, *et al*. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol* 2013;52:803–8.
2 Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353:1591–603.
3 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* 2003;21:2636–44.
4 Zalcman G, Mazieres J, Margery J, *et al*. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the mesothelioma avastin cisplatin pemetrexed study (maps): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405–14.
5 Ujiie H, Kadota K, Nitadori J-I, *et al*. The tumoral and stromal immune microenvironment in malignant pleural mesothelioma: a comprehensive analysis reveals prognostic immune markers. *Oncoimmunology* 2015;4:e1009285.
6 Okada M, Kijima T, Aoe K, *et al*. Clinical efficacy and safety of nivolumab: results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in malignant pleural mesothelioma (merit). *Clin Cancer Res* 2019;25:5485–92.
7 Hato SV, Khong A, de Vries IJM, *et al*. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res* 2014;20:2831–7.
8 Armato SG, Nowak AK. Revised modified response evaluation criteria in solid tumors for assessment of response in malignant pleural mesothelioma (version 1.1). *J Thorac Oncol* 2018;13:1012–21.
9 Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, *et al*. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Econ* 2002;11:341–53.
10 Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, *et al*. Adapting the lung cancer symptom scale (LCSS) to mesothelioma: using the LCSS-Meso conceptual model for validation. *Cancer* 2004;101:587–95.
11 Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, *et al*. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ* 2014;21:15–25.
12 Wang Z, Till B, Gao Q. Chemotherapeutic agent-mediated elimination of myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology* 2017;6:e1331807.
13 Roselli M, Cereda V, di Bari MG, *et al*. Effects of conventional therapeutic interventions on the number and function of regulatory T cells. *Oncoimmunology* 2013;2:e27025.
14 Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, *et al*. First-line Atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220–9.
15 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, *et al*. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078–92.
16 Nowak AK, Lake RA, Marzo AL, *et al*. Induction of tumor cell apoptosis in vivo increases tumor antigen cross-presentation, cross-priming rather than cross-tolerizing host tumor-specific CD8 T cells. *J Immunol* 2003;170:4905–13.
17 Nowak AK, Robinson BWS, Lake RA. Synergy between chemotherapy and immunotherapy in the treatment of established murine solid tumors. *Cancer Res* 2003;63:4490–6.
18 Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, *et al*. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol* 2017;28:2002–8.
19 Kanda S, Goto K, Shiraishi H, *et al*. Safety and efficacy of nivolumab and standard chemotherapy drug combination in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a four arms phase Ib study. *Ann Oncol* 2016;27:2242–50.
20 Byrne MJ, Nowak AK. Modified recist criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004;15:257–60.
21 Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, *et al*. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. *J Thorac Oncol* 2014;9:1036–40.
22 Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF, *et al*. Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13:1569–76.
23 Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, *et al*. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:239–53.
24 Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, *et al*. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (initiate): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:260–70.
25 Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok P-S, *et al*. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (dream): a multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in. *Lancet Oncol* 2020;21:1213–23.
26 Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, *et al*. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:375–86.
27 Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, *et al*. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2020–31.
28 Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, *et al*. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:198–211.

J Immunother Cancer: first published as 10.1136/jitc-2021-003288 on 28 October 2021. Downloaded from http://jitc.bmj.com/ on November 14, 2021 at Okayama Rosai Hospital. Protected by copyright.

労災疾病臨床研究事業費補助金

石綿関連疾患患者を多面的に評価し治療・ケアを提供するチームアプローチの確立

令和 3 年度　総括・分担研究報告書

令和 4 年 3 月 31 日発行

発行：研究代表者　藤本　伸一

〒702-8055 岡山県岡山市南区築港緑町 1-10-25
独立行政法人　労働者健康安全機構　岡山労災病院
TEL：086-262-0131