

平成 27～29 年度 研究結果の概要

研究課題名（課題番号）：胸膜中皮腫に対する新規治療法の臨床導入に関する研究
(150401-02)

研究代表者：藤本 伸一

1. 研究目的

悪性胸膜中皮腫（以下中皮腫）に対する新たな治療法として「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験」（以下本試験）を立案した。本試験の主目的は、外科的切除不能の進行又は転移性の中皮腫に対し、初回化学療法として、シスプラチン（75 mg/m²）、ペメトレキセド（500 mg/m²）、ニボルマブ（360 mg/body）を 3 週間間隔で、最大 6 コース投与し、以後は中止基準に該当するまでニボルマブによる維持療法を 3 週間ごとに実施したときの有効性（奏効率）を検討することである。また副目的は、設定した有効性の副次評価項目及び安全性の評価項目を用いて、シスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の有効性及び安全性を多角的に検討することとした。

また、多くの中皮腫患者は疼痛・呼吸困難などの症状を呈するため、ケアの向上はきわめて重要である。中皮腫患者の Quality of Life (QOL) は大きく阻害されていると思われるが、これまでに我が国では十分な調査が行われていない。そこで、我が国における中皮腫患者の QOL の実態を知ること、また実際に中皮腫と診断された患者がどのような思いを抱え、どのような支援を望んでいるのかを把握し、その解決策を提示することを目的とした。

2. 研究方法

1. 切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験

外科的切除不能の進行又は転移性の中皮腫を対象に、シスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験を行う。本試験は標準療法であるシスプラチン、ペメトレキセド療法にニボルマブを加えた 3 剤併用化学療法の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検非対照試験である。選択基準に示す基準を満たし、かつ除外基準に示す基準に該当せず、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として適格と判断した患者を組み入れる。

治療期は、「3 剤併用化学療法期」と「ニボルマブ単独維持療法期」から構成される。初回投与は登録から 7 日以内に行う。3 剤併用化学療法期では、シスプラチン

(75 mg/m²)、ペメトレキセド (500 mg/m²)、ニボルマブ (360 mg/body) を3週間隔で静脈内投与する。3週間を1コースとして、2コース間隔で画像診断を実施し、「3剤併用化学療法期の投与継続基準」に示す基準をすべて満たす被験者は3剤併用化学療法を4~6コース行う。3剤併用化学療法期を完了するか、もしくは3剤併用化学療法の投与中止基準のいずれかに該当する場合は、ニボルマブ単独維持療法期への移行基準を確認のうえ、ニボルマブ単独維持療法期に移行する。移行期は「ニボルマブ単独維持療法期の投与中止基準」のいずれにも該当しない場合、3週間隔で継続する。ニボルマブ単独維持療法期に移行できない場合や移行例が「ニボルマブ単独維持療法期の投与中止基準」のいずれかに該当する場合は、後観察期に移行する。実施医療機関は、岡山労災病院、岡山大学病院、四国がんセンター、山口宇部医療センターの4施設であり、被験者数は18例と設定した。

2. 中皮腫における QOL 調査

QOL 調査票を用いて、全国的な横断的調査を行った。QOL 調査には世界中でがん患者を対象に広く用いられている QOL 尺度である EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 と、日本で作成された患者による緩和ケアの包括的 QOL 尺度である CoQoLo (Comprehensive Quality of Life Outcome inventory) を用いた。これら2つの QOL 尺度に加えて年齢、性別、診断日、治療、ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status (PS)、労災や石綿健康被害救済法の認定の有無などもあわせた自記式質問票を作成した。これらの項目に加え、自由記載欄を設け患者の要望などをより具体的に拾い上げることとした。平成28年1月から3月にかけて、全国のがん専門病院等の中皮腫診療を行っている426施設に協力を依頼し、65施設から承諾を得た。また、中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会に協力を依頼した。協力施設を通じて中皮腫患者に質問票を配布した。研究に同意した患者は質問票を記入後、事務局へ郵送することで回収した。得られた QOL スコアは重回帰分析を用いて関連する要因を求めた。本研究は岡山労災病院倫理審査委員会により承認 (承認番号 2017-22) されたうえ、各施設においてそれぞれの規定に従い倫理審査を経た。

また中皮腫と診断され岡山労災病院で治療中の入院患者のうち、研究内容を説明し同意を得られた患者に対し、インタビューガイドを用いた半構成的面接調査を行った。研究対象者に診断から現時点まで時系列に沿って、体験、その時の気持ち、困ったこと、支えとなったあるいは、要望したケアについて自由に語ってもらった。グラウンテッド・セオリー・アプローチに基づき分析した。

3. 研究成果

本治験はすでに開始しており、現在症例登録中である。

横断的な QOL 調査については、133 人の中皮腫患者より回答を得た。QLQ-C30 機能スコアでは心理機能、社会機能、認知機能、身体機能、役割機能の順で不良であったが、症状スコアでは疲労、呼吸困難以外は良好であった。QLQ-C30 のスコアを PS による層別化を行うと、PS 良好群のほうが不良群より症状スコアは良好であるが、機能スコアは不良であった。重回帰分析で QLQ-C30 スコアに相関する要因を検討したところ、男性、診断から 2 年以上経過、PS 不良が有意に相関していた。CoQoLo コアドメイン合計得点は、診断から 2 年以上経過、PS 不良群では有意に不良であった。自由記載欄より寄せられた要望を大きく分類した結果、中皮腫患者は医師に対して 8 カテゴリーの要望を持っていることが明らかになった。具体的には「わかりやすい説明」、「患者の意向に沿った治療」、「ケアの向上」、「心理的支援」、「患者にあった告知の仕方」、「アスベスト被害者としての苦しみに対する共感的態度」、「中皮腫の治療に対する情熱」等である。

また半構成的面接調査から、中皮腫患者は絶えず先行きの見えない不安とともに生きているということが明らかとなった。これらの調査の結果、患者向けの中皮腫に関する情報が不足していると考えた。これらの患者の要望に応える方策として、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開発した。平成 28 年度に開発した「患者さんとご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」を国内に幅広く頒布し、患者、家族、遺族、医療関係者より意見を募った。ここで寄せられた要望を基に、内容を改訂しハンドブックを完成させた。

4. 結論

「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験」を医師主導治験として企画、立案した。

中皮腫患者は様々な困難を抱えており、これらを適切に抽出した上で個別の支援が必要であると考えられた。「患者とご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」がその一助となることを期待する。