

タルクを用いた胸膜癒着術前後の免疫チェックポイント阻害薬投与の
安全性に関する多施設共同後方視観察研究

(HOT-Next002/HOT2502)

研究実施計画書

研究グループ：北海道肺癌臨床研究会（HOT）

研究代表者：呼吸器内科 佐々木 高明
研究事務局：呼吸器内科 木田 涼太郎
奈良岡 妙佳

旭川医科大学病院 内科学講座 呼吸器・脳神経内科学分野

〒078-8570 旭川市緑が丘東二条1丁目1-1

TEL 番号：0166-69-3290

FAX 番号：0166-69-3298

E-mail：takaaki6@asahikawa-med.ac.jp

1. 研究テーマ（研究課題の名称）

胸膜癒着法剤であるタルクを用いた胸膜癒着術前後の免疫チェックポイント阻害薬（Immune Checkpoint Inhibitor：ICI）投与の安全性に関する多施設共同後方視観察研究（HOT-NEXT002/HOT2502）

2. 実施体制（所属：職名：氏名）

○研究代表者

機関名：国立大学法人 旭川医科大学

内科学講座（呼吸器・脳神経内科学分野） 准教授 佐々木 高明

○研究事務局

国立大学法人 旭川医科大学

内科学講座（呼吸器・脳神経内科学分野） 特任助教 木田 涼太郎

所在地：旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号旭川医科大学病院呼吸器内科医局

TEL 番号 : 0166-69-3290

FAX 番号 : 0166-69-3299

E-Mail : rkida@asahikawa-med.ac.jp

社会福祉法人 函館厚生院 函館五稜郭病院 奈良岡 妙佳

○プロトコル作成/データ解析

旭川医科大学内科学講座（呼吸器・脳神経内科学分野） 特任助教 木田 涼太郎

函館五稜郭病院 奈良岡 妙佳

帯広厚生病院 呼吸器内科 主任部長 菊池 創

札幌医科大学附属病院 呼吸器・アレルギー内科 助教 田中 悠祐

北海道大学病院 呼吸器内科 佐藤 峰嘉

北海道大学病院 地域連携福祉センター 教授 榊原 純

○研究指導

国立病院機構 北海道がんセンター 呼吸器内科 臨床研究部長 横内 浩

国立病院機構 北海道がんセンター 呼吸器内科 医長 水柿 秀紀

○共同研究機関

■ 北海道立北見病院

○研究責任者：呼吸器内科 部長 小笠 壽之

■ 北見赤十字病院

○研究責任者：内科 志垣 涼太

- □名寄市立総合病院
- 研究責任者：診療部長 石田 健介
- 国立病院機構 旭川医療センター
- 研究責任者：内科部長 藤田 結花
- 旭川厚生病院
- 研究責任者：呼吸器内科 主任部長 西垣 豊
- 札幌医科大学附属病院 呼吸器・アレルギー内科
- 研究責任者：助教 石川 立
- 小樽市立病院
- 研究責任者：呼吸器内科 主任医療部長 汐谷 心
- 手稲溪仁会病院
- 研究責任者：主任部長 横尾 慶紀
- 北海道大学病院
- 研究責任者：特任助教 池澤 靖元
- 帯広厚生病院
- 研究責任者：主任部長 菊池 創
- 地域医療機能推進機構 北海道病院
- 研究責任者：呼吸器センター長 原田 敏之
- 札幌南三条病院
- 研究責任者：部長 本庄 統
- 岩見沢市立総合病院
- 研究責任者：診療部長 高階 太一
- 函館五稜郭病院
- 研究責任者：主任医長 角 俊行
- 弘前大学医学部附属病院
- 研究責任者：助教 田中 寿志
- 国立病院機構 北海道医療センター
- 研究責任者：内科系診療部長 岡本佳裕
- 王子総合病院
- 研究責任者：主任科長 河井 康孝
- 溪和会江別病院
- 研究責任者：部長 中野 浩輔
- 群馬県立がんセンター
- 研究責任者：部長 遠藤 哲史
- 国立病院機構 函館医療センター
- 研究責任者：臨床研究部長 平岡 圭
- 信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症・アレルギー内科
- 研究責任者：特任講師 立石 一成
- 宮城県立がんセンター

○研究責任者：医療部長 福原 達朗

- 岩手医科大学 医学部 内科学講座 呼吸器内科分野

○研究責任者：教授 川田 一郎

- 山梨県立中央病院 呼吸器内科

○研究責任者：部長 齋藤 良太

- 国立病院機構 北海道がんセンター

○研究責任者：臨床研究部長 横内 浩

- 北海道中央労災病院 内科

○研究責任者：第二内科部長 高橋 歩

3. 研究目的・意義

旭川医科大学及び北海道肺癌臨床研究会 (HOT) の共同研究機関で、タルクによる胸膜癒着術を実施した患者において、後方視的に臨床情報を集積し、免疫チェックポイント阻害薬 (Immune Checkpoint Inhibitor : ICI) 投与の安全性を探索することを主たる目的とする。

タルクによる胸膜癒着術を実施した患者における免疫チェックポイント阻害薬投与の安全性についての知見は限定的であることより、本研究で得られたデータを基に対象となる肺癌患者に対して、安全に免疫チェックポイント阻害薬を用いた肺癌加療を提供することが本研究の意義である。

4. 研究方法および期間

(1) 研究の種類・デザイン

本研究は旭川医科大学病院および北海道肺癌臨床研究会 (HOT) の共同研究機関で行う多施設共同後方視観察研究、既存の情報をを用いた記述的研究である。各研究機関の長に承認されたのち、各研究機関にて診療録を用いて対象症例の臨床情報を集積する。集積されたデータを研究事務局へ共有され、研究機関の長の承認を得られた全ての共同研究機関のデータを項目別に集積し、統計学的解析を行う。

(2) 対象と方法

適格基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- ① 2016年1月1日から2024年3月31日までに旭川医科大学病院及び北海道肺癌臨床研究会 (HOT) の共同研究機関においてタルクによる胸膜癒着術を実施した症例
- ② 病理学的に肺癌あるいは悪性胸膜中皮腫と診断され、癌性胸膜炎と診断した症例（癌性胸膜炎の病理学的診断は必須でなく、臨床的診断も許容する）
- ③ 対象となる悪性腫瘍に対して、薬物療法が施行された症例
 - ※ 薬物療法には細胞障害性抗癌剤、分子標的薬、ICI を含む
 - ※ 薬物療法には術後/術前補助化学療法、化学放射線療法を含む

除外基準

- ① タルク以外の癒着剤(自己血含む)を用いて胸膜癒着術を実施した症例
- ② タルクによる胸膜癒着術を患側、健側問わず2回以上実施した症例
- ③ 対象患者が本研究への登録を拒否した場合
- ④ その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した症例

(3) 目標症例数

合計 800例

設定根拠

主要な共同研究機関に事前に登録可能な症例数に関する事前アンケートを取得しており、その総数から算出した。

(4) 評価項目

主要エンドポイント

タルクによる胸膜癒着術を施行した免疫チェックポイント阻害薬投与例と未投与例の肺臓炎の発症頻度を比較検討する。

副次的エンドポイント

- ① 肺臓炎発症のリスク因子
- ② 肺臓炎の発症時期
- ③ 免疫関連有害事象(immune-related Adverse Events:irAE)の発症頻度
- ④ 全生存期間(OS)

(5) リクルート方法

本研究は後ろ向き研究であり、実施機関の診療記録における情報を使用する。対象者リクルートは行わない。

(6) 観察項目および収集する情報

- ① 収集される診療情報
 1. 性別
 2. 喫煙歴
 3. 原疾患及び組織型
 4. 切除不能進行また再発の診断日(診断時の年齢)と病期
 5. 腫瘍の Programmed death-ligand 1 (PD-L1)の発現
 6. ドライバー遺伝子変異/転座の有無および種類
 7. 胸膜癒着術時における間質性肺疾患の既往及び併存の有無、胸部 CT 画像における蜂巣肺の有無
 8. 癌性胸水の病理学的診断の有無
 9. 胸膜癒着術の実施日(実施時の年齢)
 10. 胸膜癒着術施行時の ECOG Performance Status
 11. 胸膜癒着術の部位(左右)
 12. 胸膜癒着術の成否

※胸膜癒着術の成功の定義

- A. 癒着実施日を0日として、実施後7日以内に胸腔ドレーンを抜去完了
- B. 30日以内に再ドレナージを要しない状態

上記A・Bの両方を満たす症例

- 13. 胸膜癒着術前の血液検査所見
 - a) 胸膜癒着術前90日以内のKL-6（最大値）
 - b) 胸膜癒着術前30日以内のKL-6（最大値）
- 14. 薬物療法の開始日、最終投与日、種類
- 15. 標的治療（分子標的薬の使用）の有無
- 16. ICIの投与の有無、投与日、投与回数、種類
- 17. ICIの胸膜癒着術を基準として直前および直後に投与した日付、胸膜癒着術との間隔
- 18. 肺臓炎発症の有無
- 19. 肺臓炎の発症日、CTCAE Grade v5.0、胸部CT画像における画像パターン、肺臓炎発症から30日以内のKL-6（最大値）、肺臓炎の転帰、肺臓炎後の化学療法継続の有無

※肺臓炎発症例のみ

- 20. irAEの有無、種類、CTCAE Grade v5.0に準ずる
 - 21. OSイベント
 - 22. 死亡日または最終生存日
- カットオフ日を2024年9月30日とする。

(7) 研究方法

本研究の適格性に適合している事が確認された後に行う。共同研究機関の担当医が診療録より「(2)対象と方法」に基づき症例を選択し、症例登録・調査票に必要事項を記入し、記載した書類を郵送またはパスワードをかけた電子ファイルで研究事務局（旭川医科大学病院呼吸器内科）に送付する。登録が完了した時点で研究事務局から、各症例に登録番号を付番し共同研究機関へ連絡をする。

(8) 研究期間

研究実施期間：研究機関の長の実施許可日～2027年3月31日

研究対象期間：2016年1月1日から2024年9月30日

(9) 統計解析

本研究に登録されたすべての研究参加者を用いて解析を行う。免疫チェックポイント阻害薬投与例と未投与例の間質性肺疾患発症の頻度を算出し、Fisherの正確性検定を行い群間比較する。また、群間で患者背景の不均衡を最小化するためのプロペンシティスコアを用いた解析方法（マッチング法および inverse probability of treatment weighted：IPTW法）を用いて解析を行う。更に、ICI投与例において、間質性肺疾患発症のリスク因子につきロジスティック回帰分析を用いて解析する。

(10) 研究の変更、中止・終了

①研究の変更

本研究に対する倫理審査は、旭川医科大学病院の倫理審査委員会(以下、倫理審査委員会)を中央倫理審査委員会とする。倫理審査委員会では研究の審査を委託する各共同研究機関を対象に一括した倫理審査を行う。また中央一括審査に参加しない研究機関があっても中央一括審査は可能である。なお、中央一括審査に参加せず本研究に参加する機関は、各研究機関設置の倫理審査委員会に本研究の倫理申請を行い、研究の実施の適否について当該倫理審査委員会の承認及び所属する研究機関の長に研究の実施について許可を得る。本研究の研究実施計画書の変更または改定を行う場合は、倫理審査委員会及び各研究機関の長の承認を必要とする。

②研究の中止

研究担当者は、倫理審査委員会により実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された場合は研究実施継続の可否を検討する。

倫理審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は研究を中止する。この経緯で研究の中止を決定した時は、速やかに倫理審査委員会及び研究機関の長にその理由と共に報告をする。

③研究の終了

研究の終了時には、研究代表者は速やかに倫理審査委員会及び研究機関の長に報告をする。

5. 研究の科学的合理性の根拠

癌性胸膜炎は悪性腫瘍でしばしば認められ、最も頻度が高い原因疾患の一つとして肺癌が挙げられる。また、悪性胸膜中皮腫においては胸水が重要な合併症の一つである。いずれにおいても、胸水の増加により呼吸困難や胸痛、胸部圧迫感をきたし日常生活の質を低下させる大きな要因となることより、対症療法として胸水ドレナージの施行や原疾患に対する薬物療法が実施されている。特に胸腔ドレナージ後の症例には胸膜癒着術を行うよう推奨されている¹。

胸膜癒着術の使用薬剤は、抗菌薬(トブラマイシン、ドキシサイクリン、ミノマイシンなど)、抗癌薬(プレムチジン、シスプラチンなど)、鉍物(タルク)、溶連菌製剤(OK-432)などの報告がされており¹、2013年に本邦でもタルク懸濁法が承認されて以降、肺癌や悪性胸膜中皮腫を中心に胸水制御にエビデンスのあるタルクが汎用されるようになった²⁻³。タルクの胸膜癒着の作用機序は十分に解明されていないが、タルク投与による胸膜腔内の炎症状態が誘因となり、胸水中にTGF- β 、TNF- α 、IL-8、IL-1などの炎症性サイトカインが分泌され、コラーゲン線維が形成されることにより癒着が起きると考えられている⁴。タルクによる炎症状態の持続期間は長期である事が予想されるが⁵、明確な知見はない。タルクによる胸膜癒着術の主な有害事象としては、疼痛、発熱、血清CRP値増加などを認め²、頻度は不明であるが重篤な副作用として間質性肺疾患やARDSなどの有害事象が報告されている⁶。

一方、ICIの登場に伴い、肺癌をはじめとする悪性腫瘍の治療成績を飛躍的に向上させた。現在では、治療の中心に位置づけられている。一方でirAEが発生し、しばしば対応

が必要となる。その中でも特に間質性肺疾患は時に重篤化し予後に重大な影響を与えうる⁷⁾。

現在、ICI とタルクによる胸膜癒着術が併用されることがしばしばみられる。タルクによる胸膜癒着術の実施により胸腔内に炎症性サイトカインが集積した状態で ICI を併用することで、間質性肺疾患や irAE を惹起し、増悪することが懸念される。未だ ICI およびタルクによる胸膜癒着術を併用した症例において、その安全性を十分に検証した報告はまだ無い。

よって、タルクによる胸膜癒着術を実施した症例における ICI 投与の安全性に関する多施設共同後方視観察を研究立案するに至った。

6. インフォームドコンセントを受ける手続き

本研究は、侵襲・介入を伴わない、診療録を用いた後ろ向き研究である。本研究は、「人を対象とする生命科学・医学研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）に基づき、対象者から個別に説明文書により説明し文書で同意を得ることを原則とする。しかし、対象疾患の特性上、死去あるいは転居等で研究対象者と連絡が取れず同意を取得することが困難な場合やこれに類いする場合は、旭川医科大学病院、旭川医科大学病院呼吸器内科および共同研究機関のホームページに掲載し、情報公開を行うことで拒否できる機会を保障する。研究に関する事項の通知及び/又は公開は、旭川医科大学病院 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する情報公開」

(https://www.asahikawa-med.ac.jp/hospital/information_disclosure/) への掲載によって行い、研究責任者が問い合わせに対応する。

7. 個人情報等の取扱い（匿名化する場合その方法）

調査により得られたデータを取扱う際は、対象者の個人情報保護に十分配慮する。特定の個人を識別することができないよう、対象患者に研究用の符号もしくは番号を付与し対応表を作成する。対応表は各施設（旭川医科大学病院の場合は、呼吸器内科のアクセス制限のある PC、紙媒体等は鍵のかかる引き出し）にて厳重に管理する。他施設との情報の授受に関する記録として本研究計画書を保存する（提供を行う期間：情報提供から 3 年、提供を受ける期間：研究終了から 5 年）。

個人情報管理者：内科学講座（呼吸器・脳神経内科学分野） 准教授 佐々木 高明

8. 対象者に生じる負担並びに予想されるリスクと利益（負担を最小化する対策）

(1) 予想される利益（効果）

本研究へ参加することにより対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある

(2) 予想される不利益

本研究は過去の診療情報をもとに実施される探索的研究であり、研究対象者に健康被害が発生し、それに対する補償が必要な状況が生じる可能性はない。

9. 対象者の経済的負担又は謝金

本研究はすべて保険診療の範囲内で実施可能であり、対象者の加入する健康保険及び対象者の自己負担により支払われる。通常の保険診療以外の経済的負担は発生しない。また、対象者の謝金の支払いは行わない。

10. 試料・情報の保管および廃棄の方法

情報の授受の記録

共同研究機関と情報の授受を行う場合は、情報の授受の記録（提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、情報の項目、情報の取得経緯等の記録）について、本研究計画書をもって記録の代用とし、下記の『試料・情報等の保管』に従い保管する。提供元の機関の保管の義務を提供先の機関が代行して実施することとする。なお、臨床データの授受にあたっては、郵送、またはパスワードをかけた電子ファイル、もしくは研究者がそれぞれの施設間データを持って移動することを基本とし、提供元病院から直ちに個人を特定できないように加工した状態で授受を行う。

試料・情報等の保管

研究等の実施に関わる重要な文書（申請書類の控え、学長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、その他データの信頼性を保障するのに必要な書類または記録等を当院データは呼吸器内科のロッカールームへパスワードをかけて保管する。電子データは研究発表後10年（紙媒体は5年）後に破棄する。

試料・情報等の保管方法（漏えい、混交、盗難、紛失等の防止対策）

研究責任者は本研究で得られた試料・情報は、「旭川医科大学人を対象とする生命科学・医学系研究における試料及び情報等の提供及び保管に関する標準業務手順書」に従って厳重に保管し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

保管期間後または研究終了後に廃棄する場合はその処理の方法

紙媒体は匿名化のままシュレッダーにかけ、電子媒体は匿名化のまま完全に消去する。

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

進捗状況は年に一度、倫理委員会及び研究機関の長宛てに実施状況報告書を文書で提出する。さらに研究中止または研究終了時には速やかに終了報告書を倫理委員会及び研究機関の長宛てに文書で提出する。

12. 資金源・利益相反に関する状況

本研究は、研究代表者及び分担者が所属する診療科の運営交付金（教員研究費）で実施する。本研究の利害関係については、旭川医科大学利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得ている。また当該研究経過を定期的に旭川医科大学利益相反審査委員会へ報告等を行うことにより、本研究の利害関係についての公正性を保つよう務める。

また、当研究に参加する研究者の利益相反に関しては、各所属機関において管理する。

13. 研究に関する情報公開、結果の公表

この研究から知的財産権、また、それを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施するHOTや研究者に属し、本研究の研究対象者がこの権利を持つことはない。また本研究実施計画書に基づいて行われた研究結果は、HOT、旭川医科大学病院及び共同研究機関の共有のものとする。研究の公表に関する事項は、HOTにより決定する。論文の投稿は研究代表者・事務局・分担者で行う。公表の際には研究対象者の個人情報を保全する。公表時期は、2026年以降を予定している。

14. 研究により得られた結果の取扱い

本研究は診療情報を用いた後ろ向き研究であり、偶発的所見が得られる研究には該当しないため記載を省略する。

引用・参考文献

1. 日本肺癌学会：肺癌診療ガイドライン 2024 年版
2. Saka H, Oki M, Kitagawa C, et al. Sterilized talc pleurodesis for malignant pleural effusions: a Phase II study for investigational new drug application in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(4):376-381.
3. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD010529. Published 2016 May 8.
4. Acencio MM, Vargas FS, Marchi E, et al. Pleural mesothelial cells mediate inflammatory and profibrotic responses in talc-induced pleurodesis. *Lung*. 2007;185(6):343-348.
5. Bhupathy SA, Huynh TV. Positive ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography 20 Years after Talc Pleurodesis. *World J Nucl Med*. 2022;21(4):325-328.
6. Kelly MG. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to talc pleurodesis. *Eur J Intern Med*. 2007;18(8):611.
7. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-1728.