看護師向け胸膜中皮腫
包括ABCケア教育プログラム

事前学習ビデオ

③胸膜中皮腫の薬物療法と有害事象

岡山労災病院　藤本伸一

COI 開示

藤本伸一

演題発表に関連し、開示すべきCOＩ関係にある企業などとして、

①顧問：	なし
②株保有・利益：	なし
③特許使用料：	なし
④講演料：	小野薬品、ブリストルマイヤーズ
⑤原稿料：	なし
⑥受託研究・共同研究費：	小野薬品、ブリストルマイヤーズ
⑦奨学寄付金：	なし
⑧寄付講座所属：	なし
⑨贈答品などの報酬：	なし

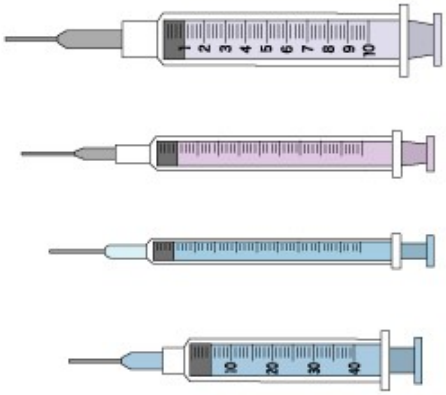
胸膜中皮腫の治療

1．手術療法

2．薬物療法

3．放射線療法

4．症状緩和

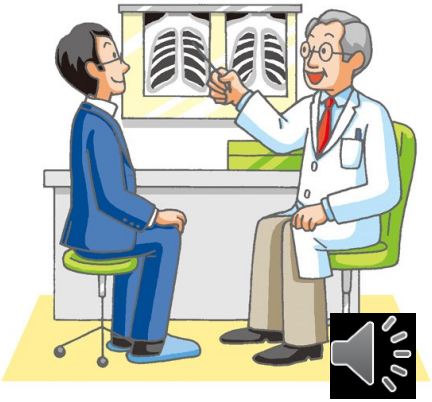


胸膜中皮腫の治療

早期　切除可能　手術（±化学療法）

進行期　切除不能　薬物療法

（緩和ケア）　（放射線療法）



胸膜中皮腫の薬物療法

薬物療法

- 化学療法　抗がん剤
  - シスプラチン、ペメトレキセド、・・・
- 免疫療法　免疫チェックポイント阻害薬
  - ニボルマブ、イピリムマブ・・・

胸膜中皮腫の薬物療法

早期　切除可能　手術（±化学療法）

進行期　切除不能　薬物療法

- 化学療法
- 免疫療法

胸膜中皮腫に対する薬物療法

2007　**シスプラチン+ペメトレキセド**

2018　**ニボルマブ**

2021　**ニボルマブ+イピリムマブ**

カルボプラチン、ゲムシタビン、ビノレルビン、イリノテカン・・・

胸膜中皮腫に対する薬物療法

１次治療（初回治療）

２次治療

術前・術後（補助療法）

初回治療

胸膜中皮腫に対する薬物療法

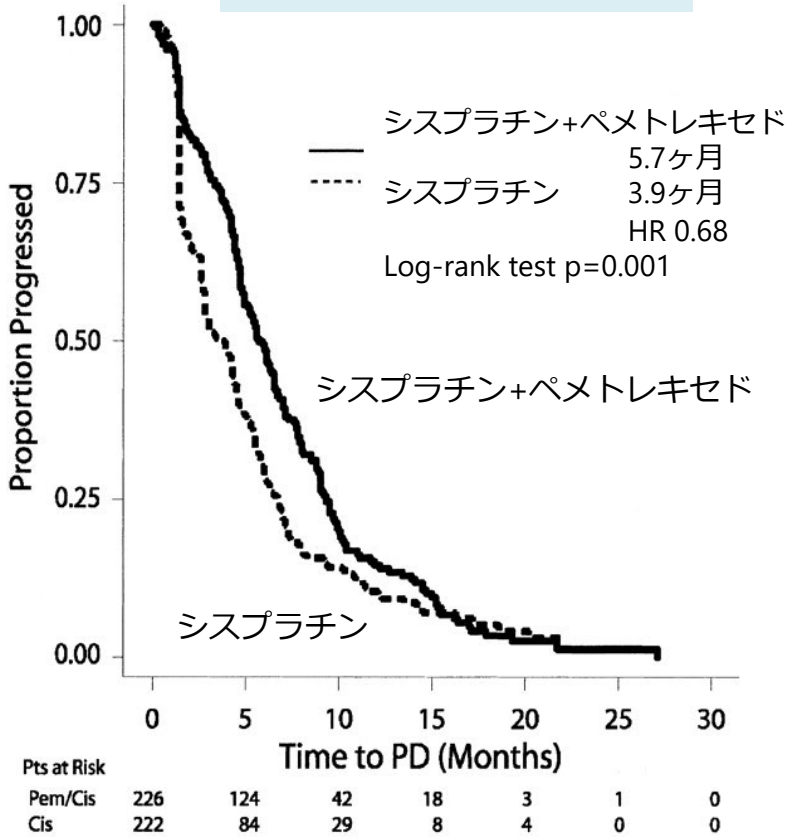
シスプラチン +ペメトレキセド

(n=226)

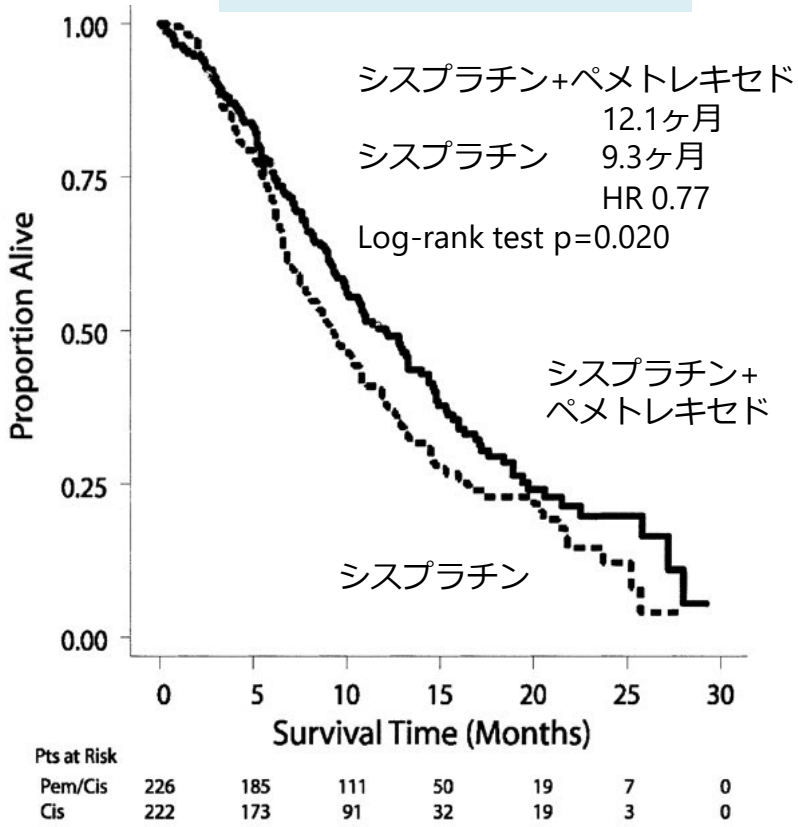
シスプラチン

(n=222)

無増悪期間



生存期間



Vogelzang NJ, et al. J Clin Oncol. 2003より改

初回治療

胸膜中皮腫に対する薬物療法

CQ11. PS 0-2の一次治療にプラチナ併用療法は勧められるか?

推奨

シスプラチン+ペメトレキセド併用療法を行うよう推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B，合意率：95%〕

肺癌診療ガイドライン 2020年版　第2部　悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン　日本肺癌学会

2007年以来、中皮腫の化学療法の標準治療は、
シスプラチン（あるいはカルボプラチン）
+アリムタの組み合わせです。

初回治療

胸膜中皮腫に対する薬物療法

切除不能の悪性胸膜中皮腫に対し、初回治療としてニボルマブ＋イピリムマブ併用療法を化学療法と比較した多施設無作為化非盲検第3相臨床試験~CheckMate743

選択基準
切除不能な胸膜中皮腫
- 前治療なし
- ECOG performance status 0–1

組織型、性別を考慮して比較

N = 605
R 1:1

n = 303
ニボルマブ 3 mg/kg Q2W + イピリムマブ 1 mg/kg Q6W
(最長2年間)

n = 302
シスプラチン or カルボプラチン + ペメトレキセド
3週ごと (6 コース)

病状の進行、許容できない有害事象が出現するまで継続する。
or for 2 years for immunotherapy arm

主要評価項目
：全生存期間

二次評価項目
奏効率、病勢制御率、無増悪生存期間
- PD-L1 expression as a predictive biomarker

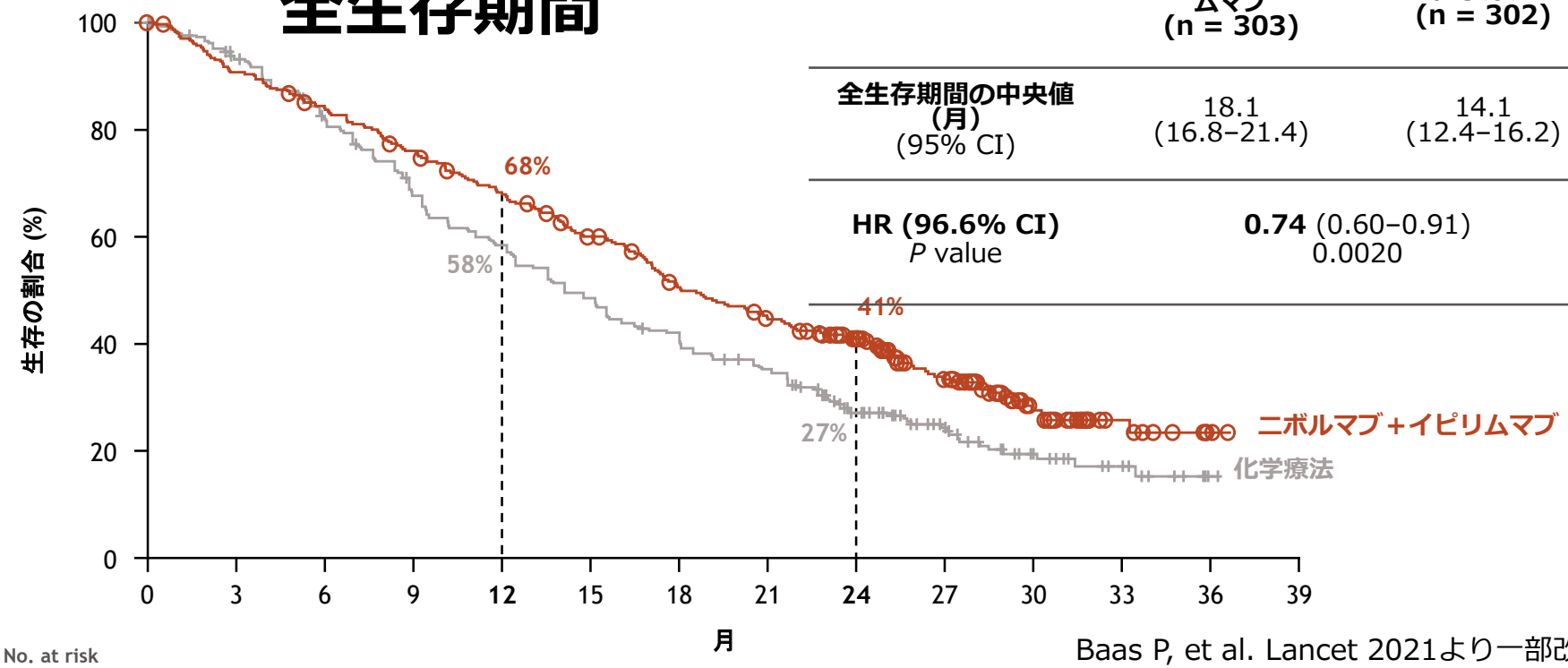
Baas P, et al. Lancet 2021より一部改

免疫療法と化学療法を比較する臨床試験です。

初回治療

胸膜中皮腫に対する薬物療法

全生存期間



	ニボルマブ＋イピリムマブ (n = 303)	化学療法 (n = 302)
全生存期間の中央値 (月) (95% CI)	18.1 (16.8–21.4)	14.1 (12.4–16.2)
HR (96.6% CI) *P* value	**0.74** (0.60–0.91) 0.0020	

Baas P, et al. Lancet 2021より一部改

No. at risk														
NIVO + IPI	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Chemo	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

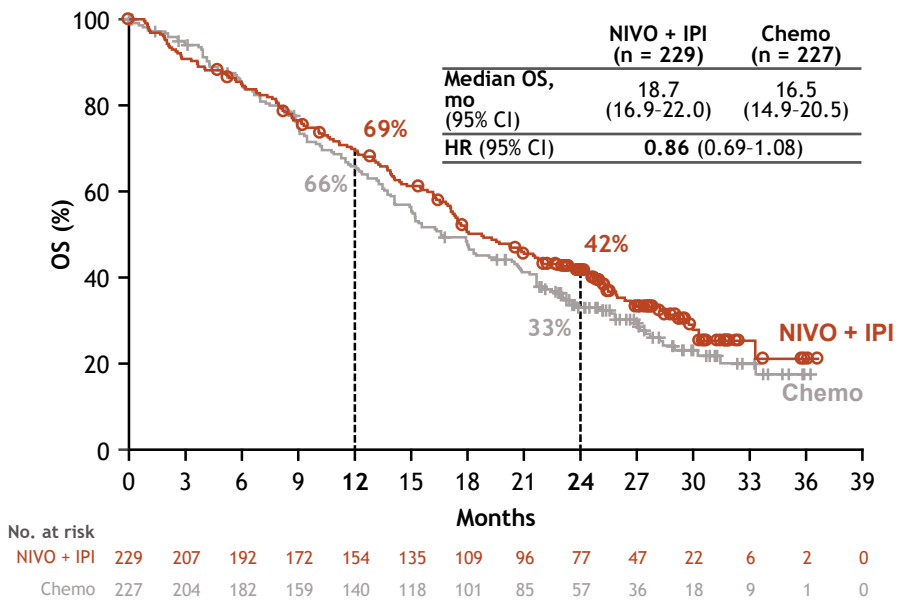
免疫療法（ニボルマブ+イピリムマブ）が上回りました。

初回治療

胸膜中皮腫に対する薬物療法

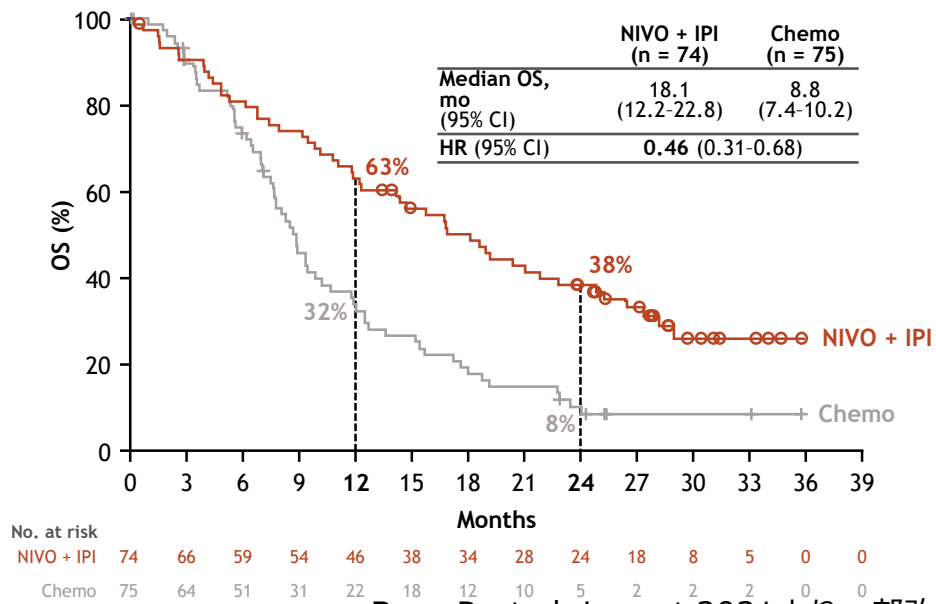
組織型別に見ると・・・

上皮型



	NIVO + IPI (n = 229)	Chemo (n = 227)
Median OS, mo (95% CI)	18.7 (16.9-22.0)	16.5 (14.9-20.5)
HR (95% CI)	**0.86** (0.69-1.08)	

非上皮型



	NIVO + IPI (n = 74)	Chemo (n = 75)
Median OS, mo (95% CI)	18.1 (12.2-22.8)	8.8 (7.4-10.2)
HR (95% CI)	**0.46** (0.31-0.68)	

Baas P, et al. Lancet 2021より一部改

非上皮型（肉腫型）では免疫療法が明らかに良さそう。

上皮型では・・・・どうでしょう。

初回治療

胸膜中皮腫に対する薬物療法

※追加（ver.1.1）

CQ11．PS 0-1の一次治療に免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか？
推 奨 **ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法を行うことを推奨する。** 〔推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B，合意率：78%〕

特定非営利活動法人
日本肺癌学会
The Japan Lung Cancer Society

肺癌診療ガイドライン

2021年5月　ニボルマブ　＋　イピリムマブ

悪性胸膜中皮腫の一次療法として承認されました。

初回治療

胸膜中皮腫に対する薬物療法

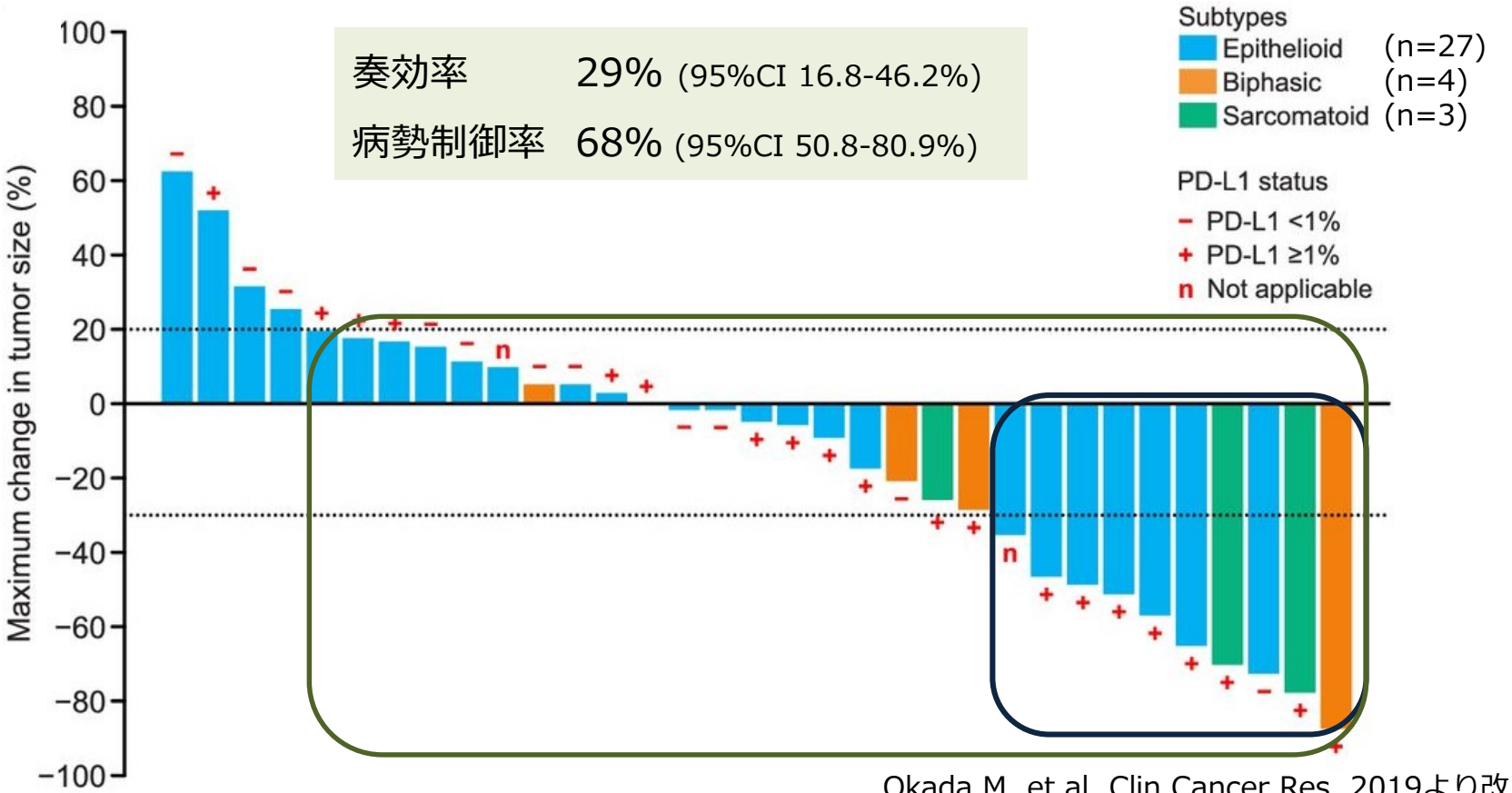
シスプラチン、ペメトレキセド併用の化学療法が標準治療として行われています。

免疫療法（ニボルマブ＋イピリムマブ）も１次療法として承認されています。

2次治療

胸膜中皮腫に対する薬物療法

MERIT試験~悪性胸膜中皮腫に対するニボルマブ第2相試験



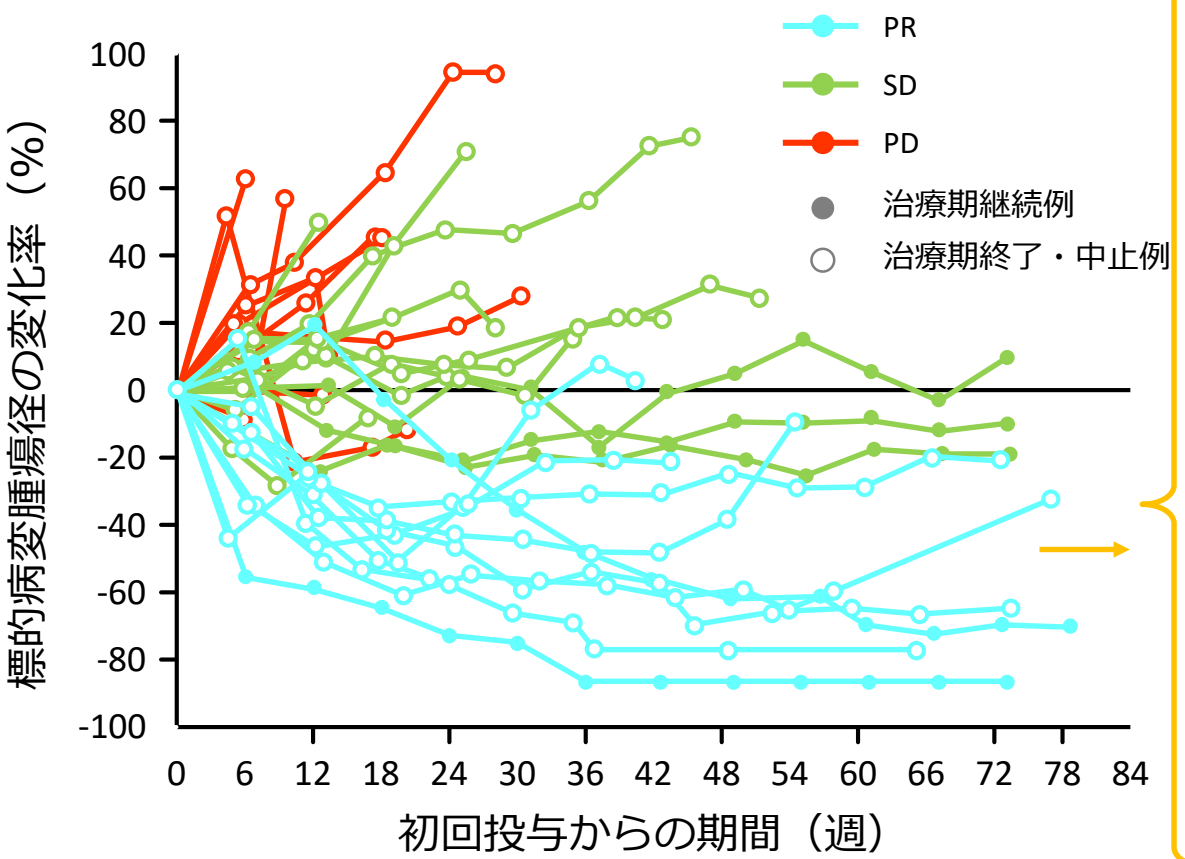
Okada M, et al. Clin Cancer Res. 2019より改

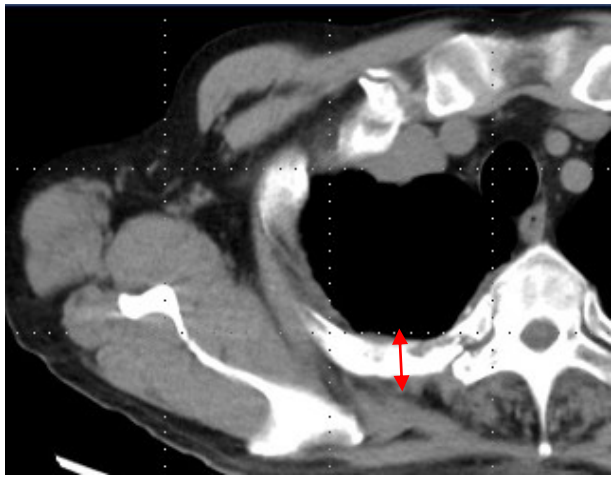
初回治療が効かなくなった患者さんにニボルマブを投与しています。

2次治療

胸膜中皮腫に対する薬物療法

標的病変の変化





ニボルマブの効果が長期間持続するケースがあります。

2次治療

胸膜中皮腫に対する薬物療法

肺癌診療ガイドライン 2020年版　第2部　悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン

CQ15. PS 0-2の二次治療以降に勧められる薬物治療は何か?

推奨

a. ペメトレキセド未使用の場合，ペメトレキセド単剤を推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C，合意率：75%〕

b. ペメトレキセド単剤の再投与を提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：D，合意率：90%〕

c. ビノレルビン単剤，ゲムシタビン単剤もしくはビノレルビン+ゲムシタビン併用　療法の投与を提案する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：C，合意率：90%〕

d. ニボルマブ単剤の投与を推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C，合意率：85%〕

中皮腫の二次治療

2018年8月にニボルマブが承認されました。

2次治療

胸膜中皮腫に対する薬物療法

シスプラチン、ペメトレキセド併用化学療法に不応となった場合の2次治療には、ビノレルビン、ゲムシタビンなどが使用されていますが、効果は十分とは言えません。

2018年以降、免疫療法（ニボルマブ）が２次療法として承認されています。

術前・術後
補助療法

胸膜中皮腫に対する薬物療法

手術が行われる場合でも、それだけでは治癒は難しいと考えられています。

手術前、あるいは手術後に化学療法（＋放射線療法）が行われます。

術前・術後
補助療法

胸膜中皮腫に対する薬物療法

肺癌診療ガイドライン 2020年版　第2部　悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン

CQ9．術前・術後の化学療法は勧められるか？

推 奨

a．術前もしくは術後の化学療法を行うよう推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C，合意率：85%〕

推 奨

b．　化学療法レジメンとしてはシスプラチン＋ペメトレキセド併用療法を推奨する。

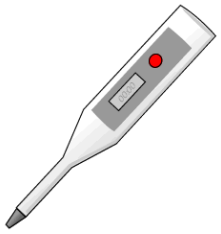
〔推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C，合意率：90%〕

術前あるいは術後に、シスプラチン、ペメトレキセド併用化学療法が行われます。

薬物療法の有害事象（副作用）

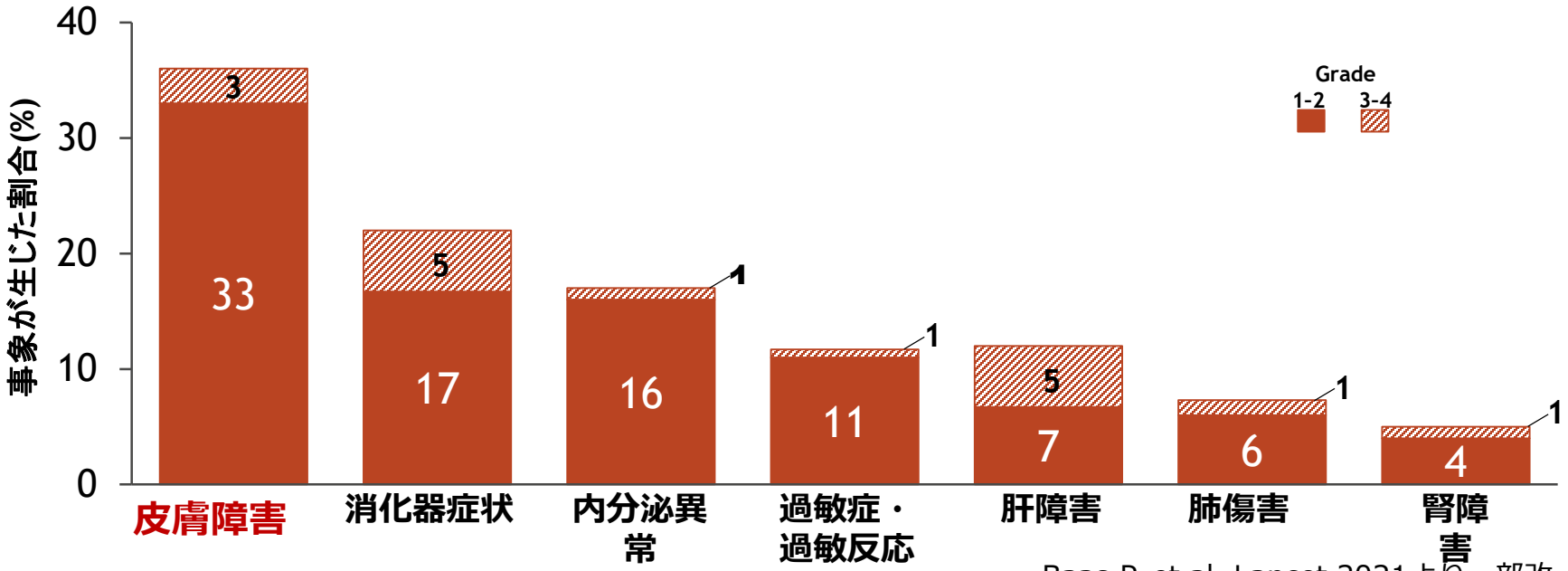
化学療法：

消化器毒性（悪心・嘔吐、食欲低下、味覚障害、口内炎、便秘・下痢）
骨髄抑制（好中球減少、発熱、感染、貧血、血小板減少）
肝障害、腎障害
脱毛、末梢神経障害



免疫療法の有害事象（副作用）

ニボルマブイピリムマブに関連した有害事象



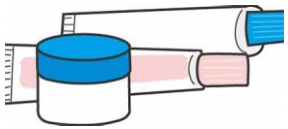
Baas P, et al. Lancet 2021より一部改

特有の副作用があります。免疫関連の副作用は、従来の化学療法の副作用とは趣が異なります。

免疫療法の有害事象（副作用）

皮膚障害

発疹、かゆみ、白斑や皮膚色素減少（皮膚が一部白くなる）が現れることがあります。



ニボルマブ：　17.6%
ニボルマブ＋イピリムマブ：36%

小野薬品社内資料より抜粋

皮膚がかゆい、発疹が出る、水ぶくれができる、などの時は相談を！

免疫療法の有害事象（副作用）

消化器症状

大腸や小腸の炎症、重度の下痢を発症することがあります。初期症状は腹痛、嘔吐、下痢、排便回数の増加、血便です。

ニボルマブ：　11.8%
ニボルマブ＋イピリムマブ：22%

小野薬品社内資料より抜粋

下痢、軟便あるいは排便回数の増加

便に血が混じる、便が黒い、便に粘り気がある

腹痛あるいは腹部の圧痛

吐き気や嘔吐

免疫療法の有害事象（副作用）

内分泌異常

甲状腺機能障害、副腎障害、下垂体機能障害など

ニボルマブ：　5.9%
ニボルマブ＋イピリムマブ：17%

小野薬品社内資料より抜粋

いつもより疲れやすい・脱毛・体重増加あるいは減少
寒気がする・性欲が減る・イライラする
頭痛・体がだるい・食欲低下
意識が薄れる・吐き気や嘔吐

1型糖尿病：体がだるい。のどが渇く。

重篤な血液障害：鼻血、歯茎の出血

劇症肝炎：いつもより疲れやすい。黄疸

神経障害：運動のまひ、手足のしびれ

腎障害：むくみ。尿量が減る。

脳炎：発熱、失神、精神状態の変化

静脈血栓塞栓症：腫れ、むくみ、胸の痛み

急性肺障害・間質性肺炎

- 一度発症すると治療が中断され、時に死に至ることもあるため、十分に注意すべき副作用。
- 早期発見、早期対応が重要。
- 初期症状としては、かぜの様な症状（息切れ、呼吸がしにくい、咳、発熱など）がみられる。

癌化学療法 副作用対策のベスト・プラクティス 照林社

まとめ

1．プラチナ+ペメトレキセドが治療の中心でしたが免疫チェックポイント阻害薬が登場し、大きく変化しています。

2．オプジーボ、ヤーボイの併用療法は新たな初回治療の標準治療となると思われます。

3．化学療法、免疫療法とも、治療にあたっては、特有の有害事象（副作用）に適切に対処することが重要です。