

化学療法 エキスパートからの話

国立がん研究センター東病院

肝胆膵内科

池田 公史



本日の内容



1. 化学療法のエビデンス
2. 治験・臨床試験とは?
3. 臨床試験の最前線

本日の内容

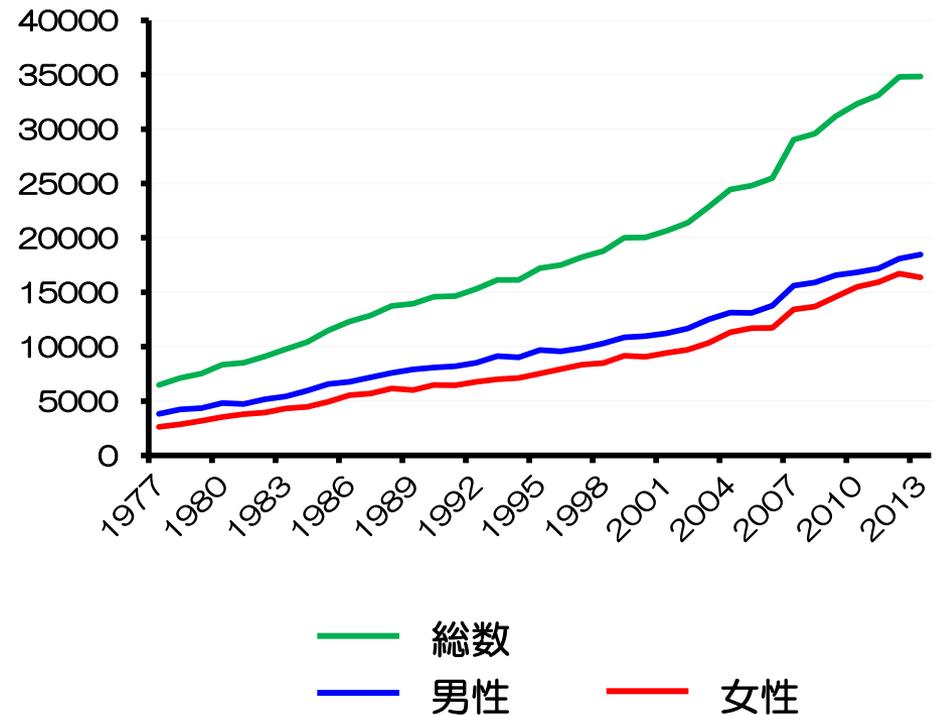


1. 化学療法のエビデンス
2. 治験・臨床試験とは?
3. 臨床試験の最前線

膵臓がんとは？

- 膵臓から発生したがんを膵臓がんと呼びます。
- 膵臓がんにはいくつかの種類がありますが、一番多いがんは、腺癌(せんがん)と呼ばれるがんです。
- 日本では年間3.4万人以上の方が膵臓がんになっています。
- 膵臓がんの患者さんは年々増加しています。

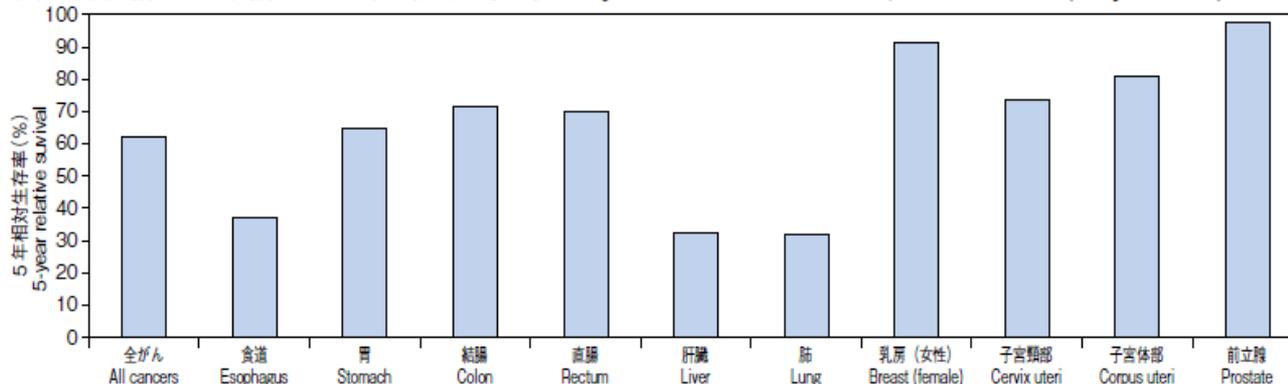
罹患数の推移



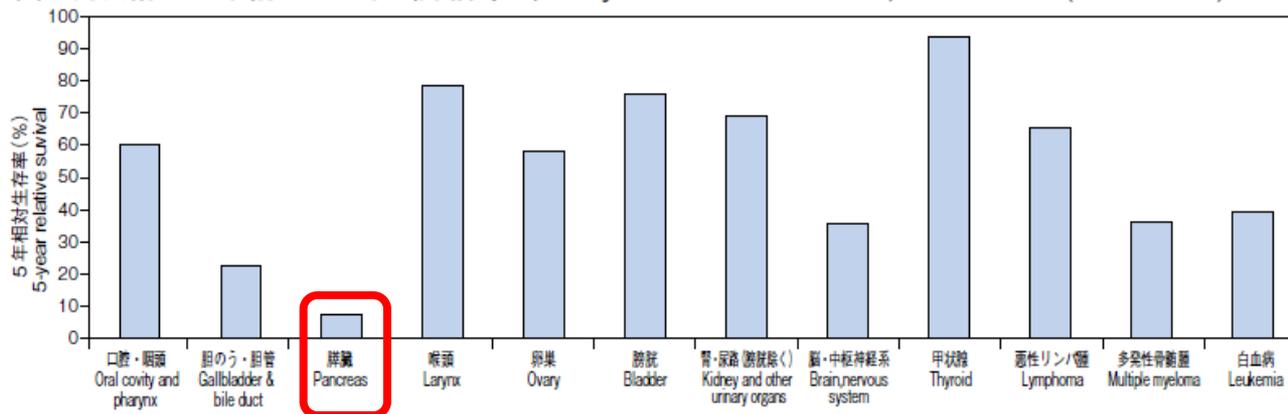
膵がんはまだまだ厳しいがん

-各がん種の5年生存割合-

(1) 男女計 5年相対生存率 (主要部位) 5-year Relative Survival, Both Sexes (major sites)



(2) 男女計 5年相対生存率 (詳細部位) 5-year Relative Survival, Both Sexes (minor sites)



膵がんは、他のがんと比べて、まだ5年生存率の低いがんです。

膵がんになると・・・

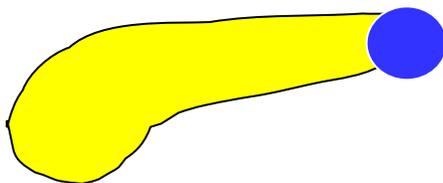
- 膵液を分泌して、食べ物の消化吸収を促進する。
→消化不良、下痢、体重減少
- インスリンを分泌して、血糖を低下させる。
→糖尿病の発症もしくは悪化
- 腹部の神経叢、十二指腸、胆管などにととても近い。
→腹痛/背部痛、食欲低下、腸閉塞、黄疸



膵がんのステージ(病期)とは?

切除可能膵がん

(ステージ I, II)

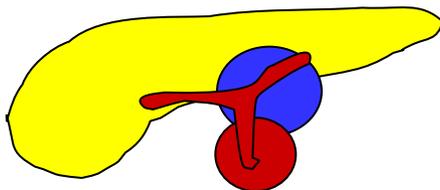


切除

→ 補助化学療法

切除可能境界膵がん

(ステージ III)

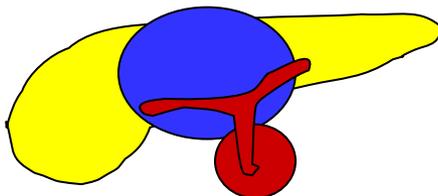


術前化学療法

術前化学放射線療法

局所進行膵がん

(ステージ III)



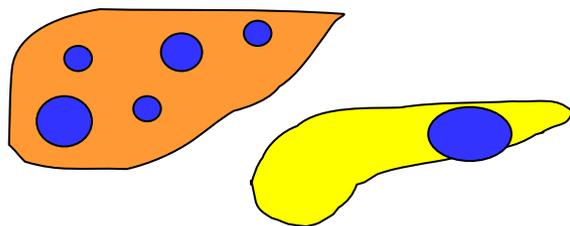
化学療法

化学放射線療法

遠隔転移を有する

膵がん

(ステージ IV)



化学療法

注) 膵がんのステージには日本で使用されている分類と、国際的に使われている分類があります。このスライドでは国際分類のステージを用いています。

抗がん剤の目的は？

- 術前/術後補助化学療法として

→がんを小さくして、切除しやすくする
体内に残存しているかもしれないがん
細胞にダメージを与えて、再発のリス
クを減らすこと



- 再発・進行がんに対して

→がんの進行を阻止し、元気で
長く生活できるようにすること



膵がんに対する化学療法



- ゲムシタビン (Gem)
- ティーエスワン (TS-1)
- Gem+TS-1
- ゲムシタビン+エルロチニブ
- ゲムシタビン+ナブパクリタキセル
- フォルフィリノックス (FOLFIRINOX)

膵がんに対する化学療法

有効性

Gem ≐ TS-1

≒ Gem+エルロチニブ

< FOLFIRINOX

< Gem+ナブパクリタキセル

副作用

Gem ≐ TS-1

< Gem+エルロチニブ

≪ FOLFIRINOX

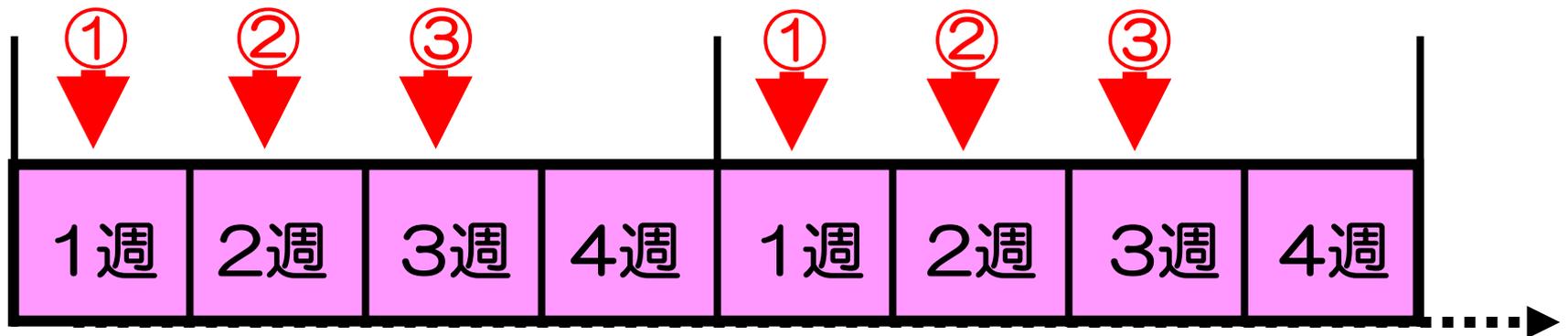
< Gem+ナブパクリタキセル

Gemの投与方法

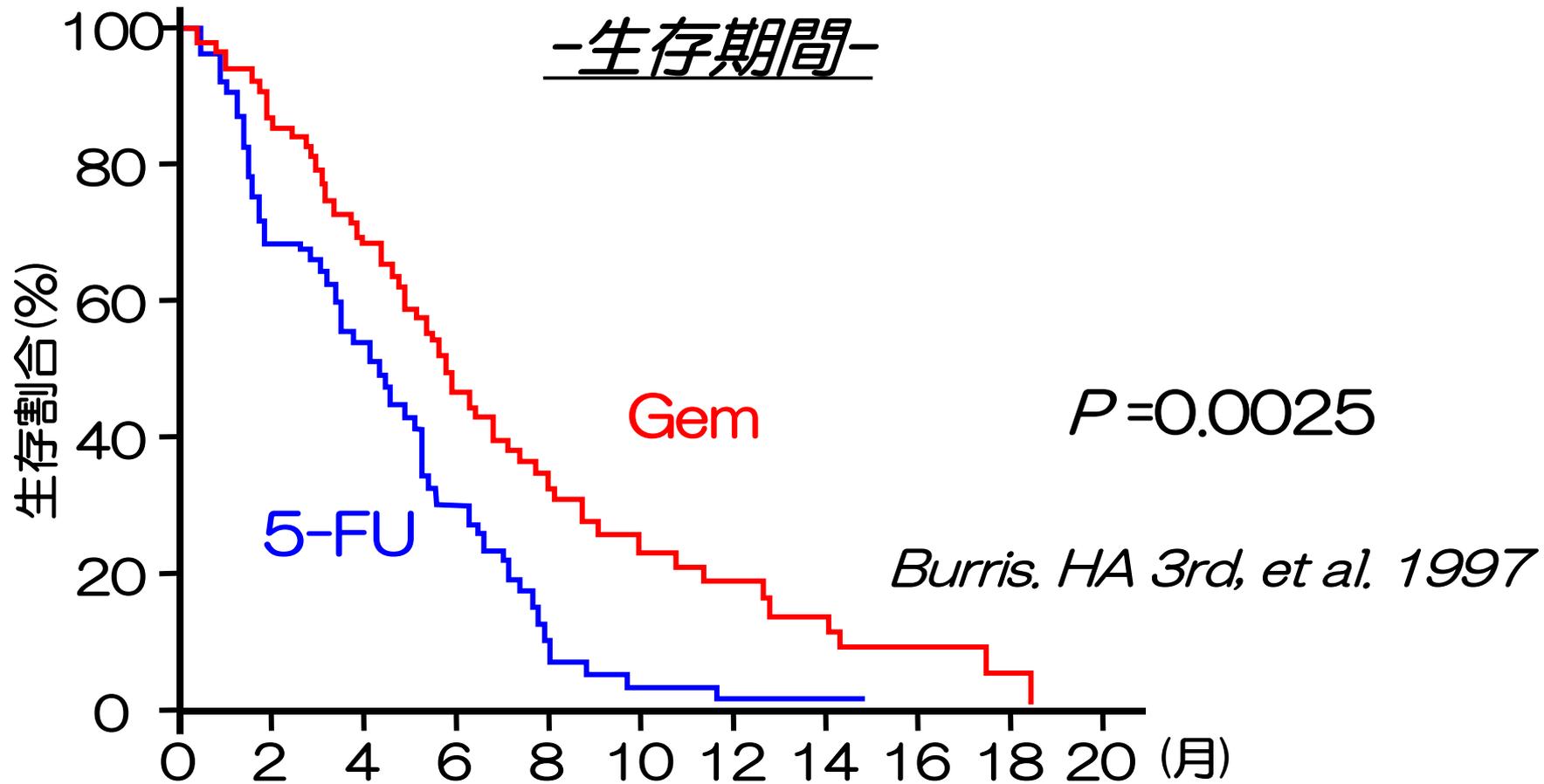
ゲムシタビン

週1回、30分かけて点滴静注.

3週連続投与、1週休薬.



Gem vs. 5-FU



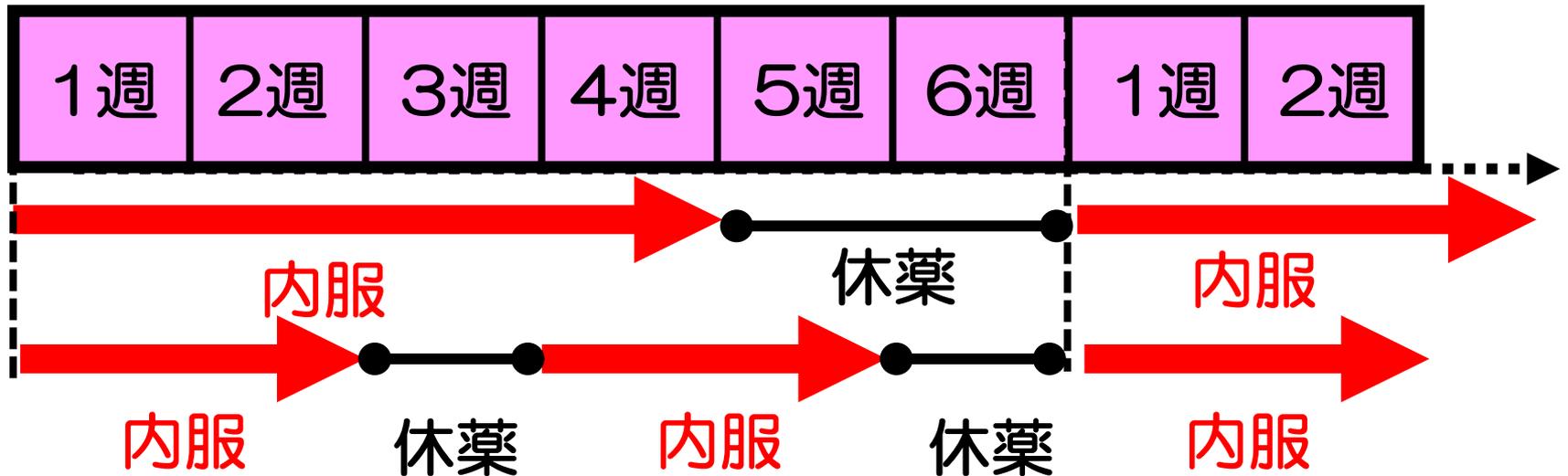
症状緩和効果と延命効果が示され、膵がんに対して初めて標準治療が確立した。

S-1の投与方法

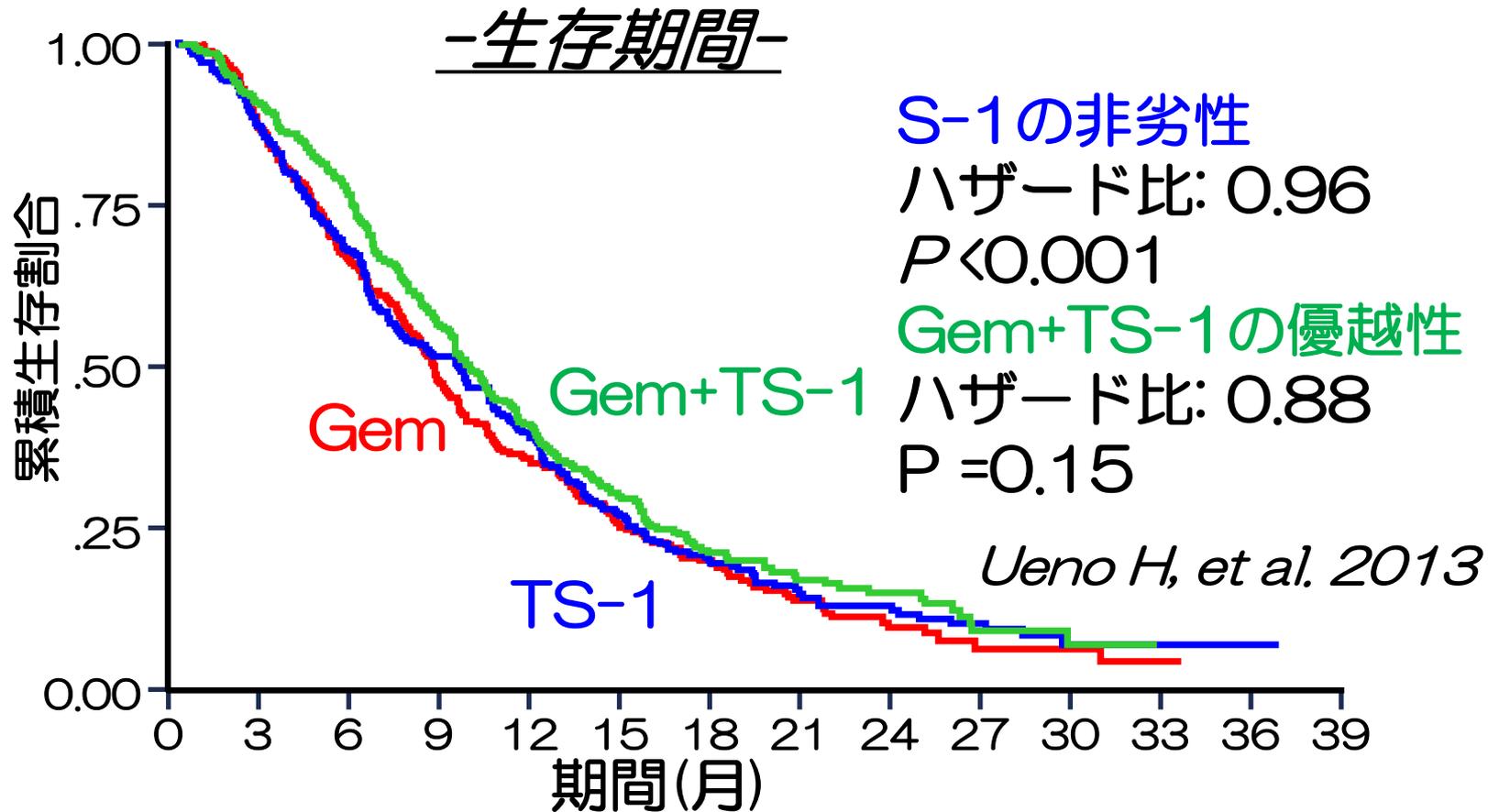
S-1 (ティーエスワン®)

1日2回、朝夕食後に内服する。

4週内服、2週休薬、または2週内服、1週休薬



Gem vs. TS-1 vs. Gem+TS-1



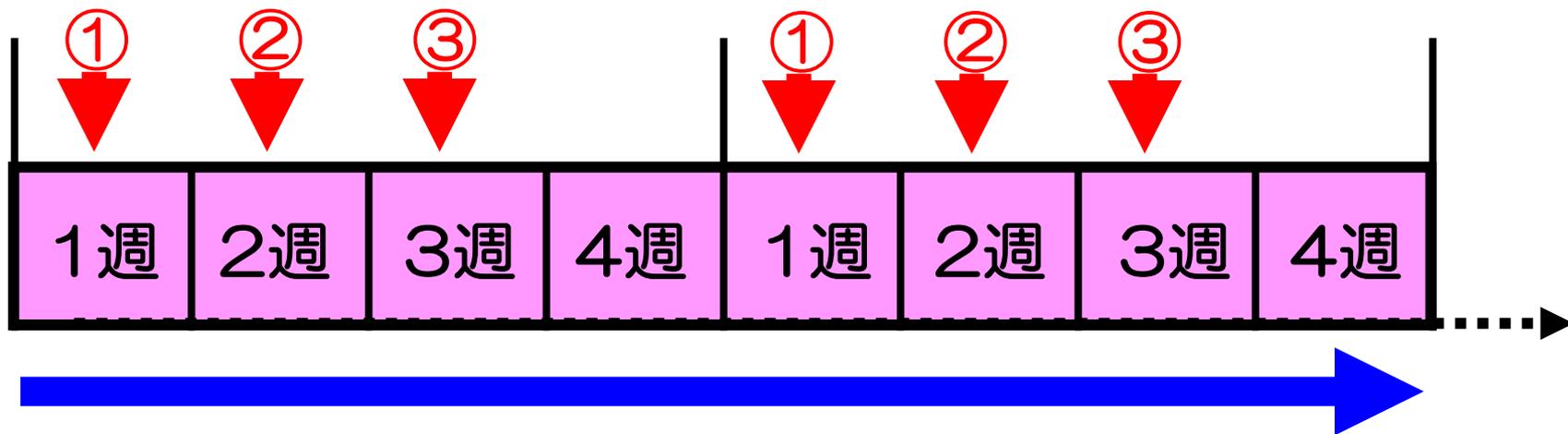
TS-1の非劣性は示されたが、
Gem+TS-1の優越性は示せなかった。

Gem+エルロチニブの投与方法

ゲムシタビン

週1回、30分かけて点滴静注。

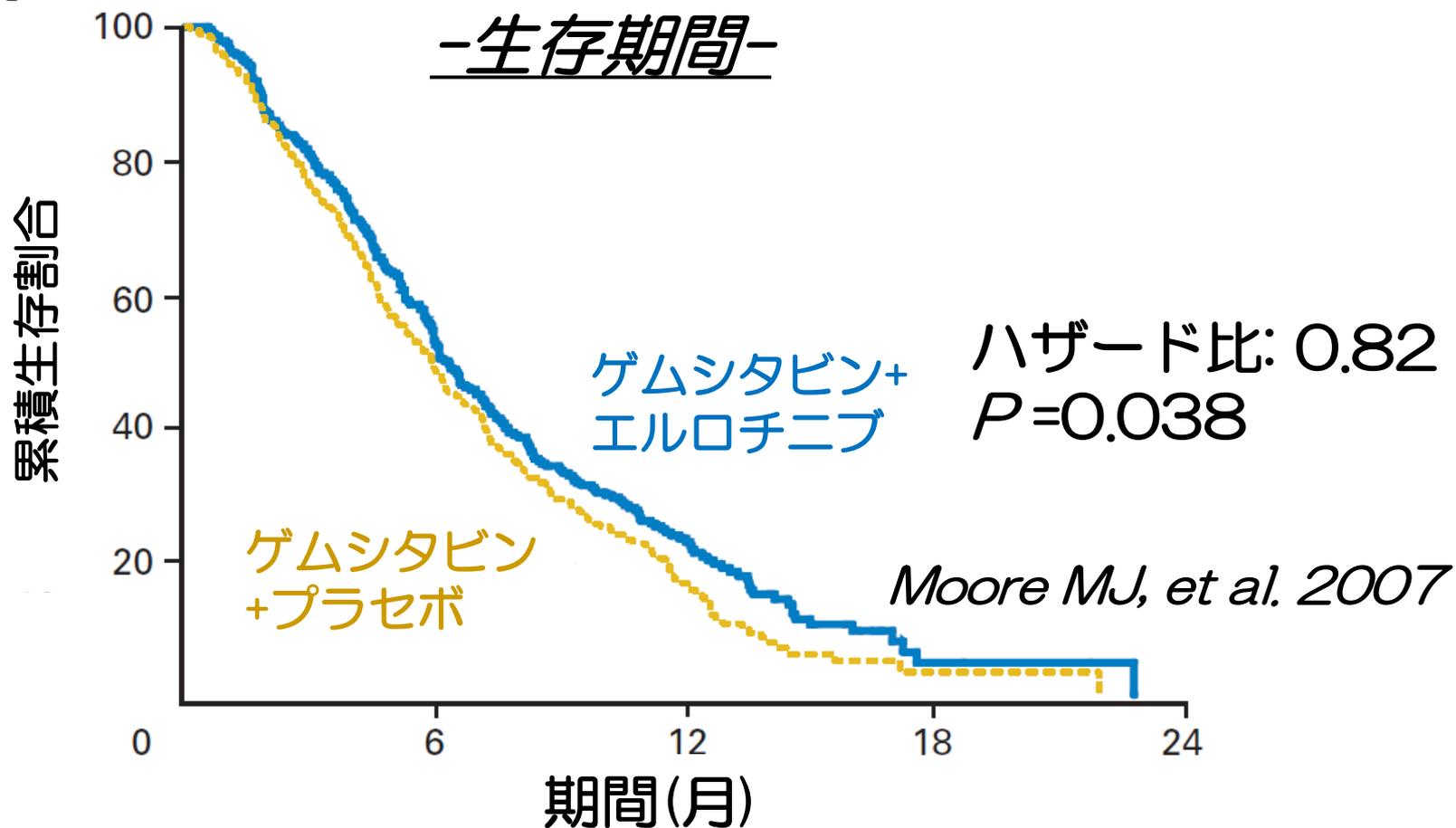
3週連続投与、1週休薬。



エルロチニブ (タルセバ®)

1日1回、連日内服する。

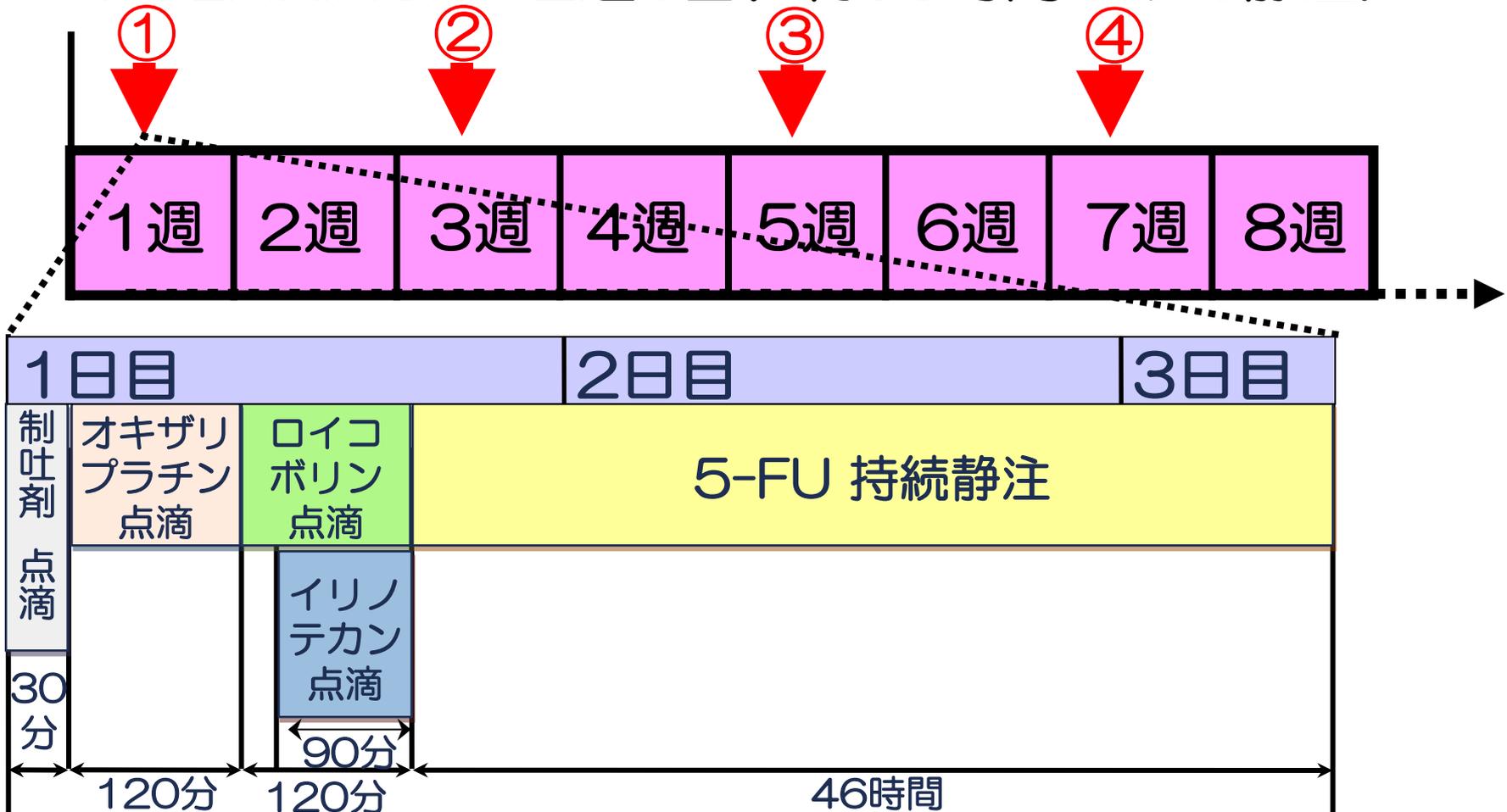
Gem+エルロチニブ vs. Gem



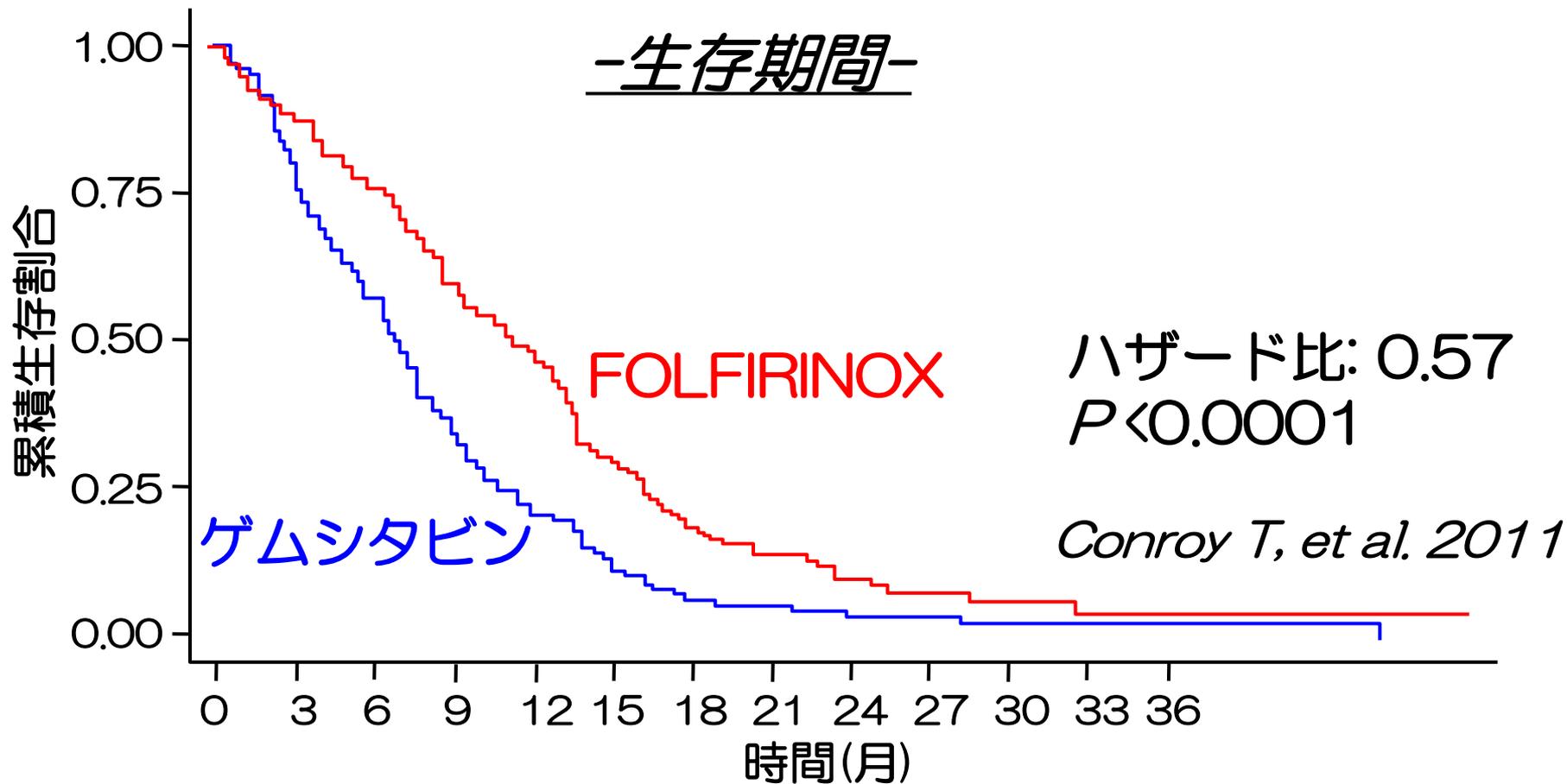
Gem+エルロチニブの延命効果が示されたが、中央値での差は約10日であった。

FOLFIRINOXの投与方法

FOLFIRINOX 2週1回、約50時間かけて静注。



FOLFIRINOX vs. Gem



FOLFIRINOXは、Gemと比べて有意な生存期間の延長が示された。

Gem+ナブパクリタキセルの投与方法

ゲムシタビン ▼

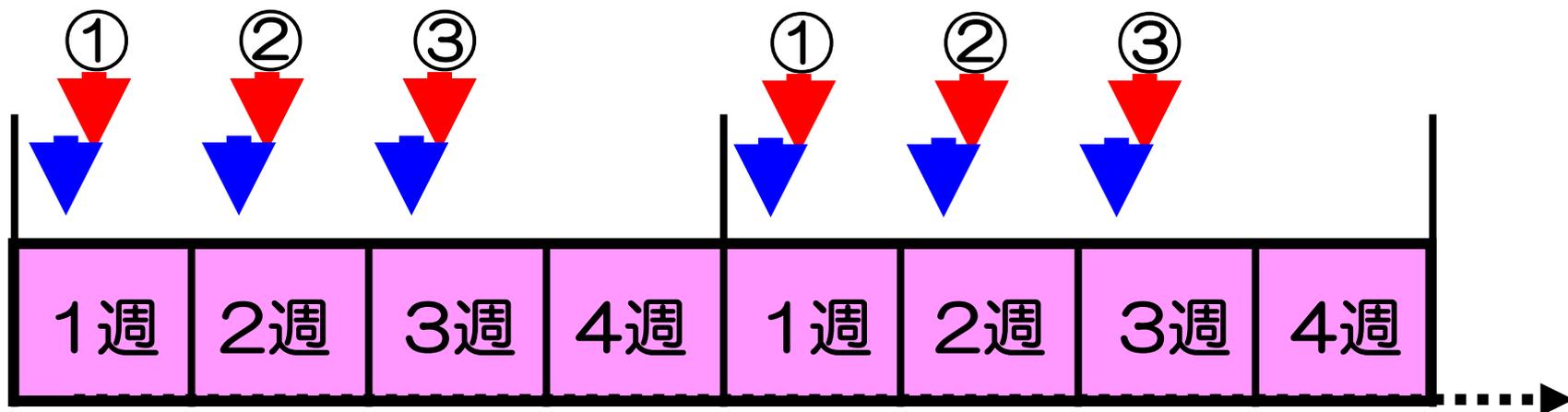
週1回、30分かけて点滴静注。

3週連続投与、1週休薬。

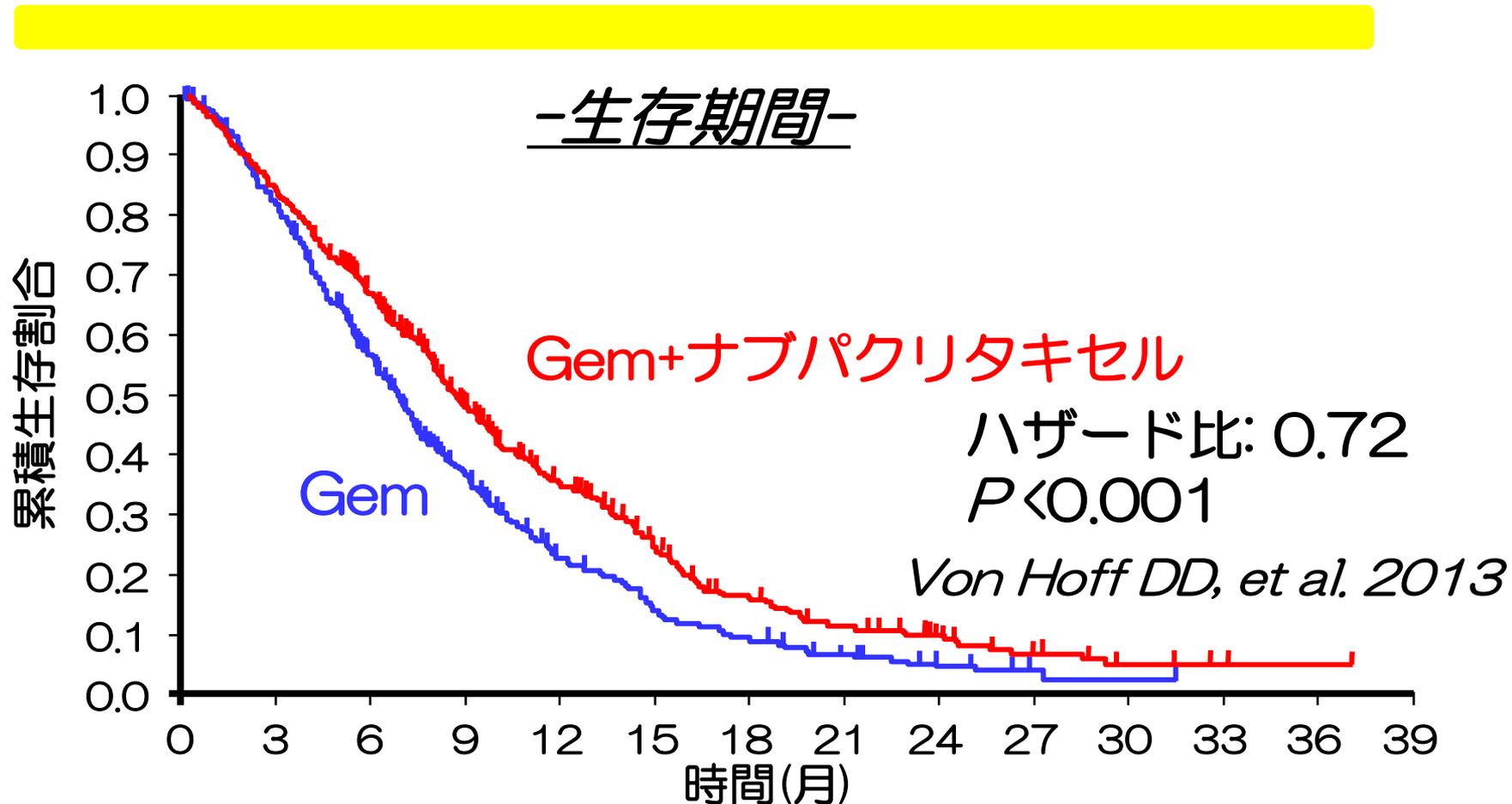
ナブパクリタキセル ▼

週1回、30分かけて点滴静注。

3週連続投与、1週休薬。



Gem+ナブパクリタキセル vs. Gem



Gem+ナブパクリタキセルも、有意な生存期間の延長効果が示された。

試験結果のまとめ

-生存期間の中央値とハザード比-

	例数	生存期間 (中央値:月)	生存期間 (ハザード比)
Gem	63	5.7	-
TS-1	280	9.7	0.96
Gem+TS-1	275	10.1	0.88
Gem+エルロチニブ	285	6.2	0.82
FOLFIRINOX	171	11.1	0.57
Gem+ナブパクリタキセル	431	8.7	0.72

ハザード比が小さい治療が有望である。

膵癌診療ガイドライン 2016年版: 遠隔転移例

CQ. 遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される
一次化学療法は何か適切か?

ステートメント

1. 遠隔転移を有する膵癌の一次治療として、**FOLFIRINOX、
またはGem+ナブパクリタキセル**を推奨する(グレードA)。
推奨の強さ: 1, エビデンスレベル: A. (合意率: 100%)
2. ただし、全身状態(PS)など個々の患者の状態によって、上記
2つの治療を行うことが適さない患者には、**Gem、Gem+エ
ルロチニブ、またはS-1**を推奨する(グレードA)。
推奨の強さ: 1, エビデンスレベル: A. (合意率: 100%)
3. なお、全身状態(PS)など個々の患者の状態によって、
FOLFIRINOX、またはGem+ナブパクリタキセルを行うこと
が適さない患者に対して、**Gem+S-1**を考慮してもよい。
推奨の強さ: なし, エビデンスレベル: なし. (合意率: 74.4%)

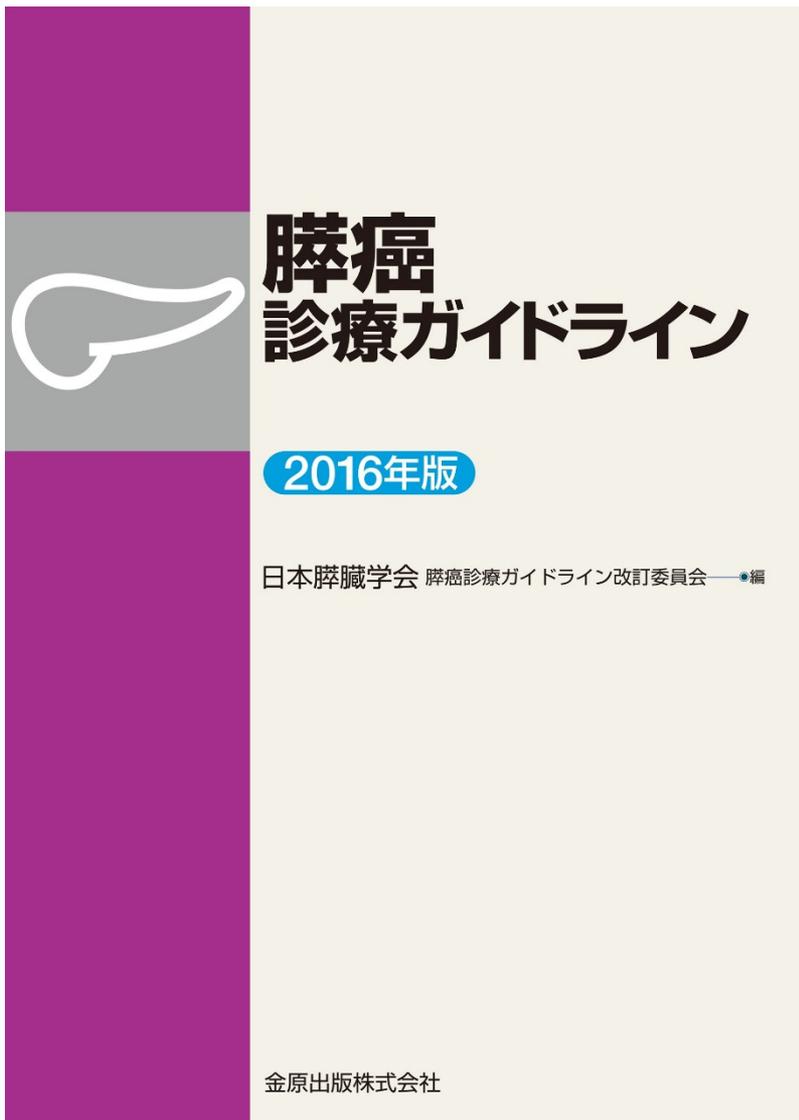
膵癌診療ガイドライン 2016年版: 遠隔転移例

CQ. 遠隔転移を有する膵癌に対して推奨される一次化学療法は何か適切か？

解説

….. Gemを対照群とした海外の第Ⅲ相試験の全生存期間において、Gem+ナブパクリタキセルのハザード比(0.72)は、FOLFIRINOXのハザード比(0.57)に比べて見劣りするものの、発熱性好中球減少症をはじめとした強い血液毒性は、日本人ではFOLFIRINOXで多く認められることを考慮すると、益のアウトカムと害のアウトカムのバランスは伯仲(はくちゅう)している。そのため現時点で、Gem+ナブパクリタキセルとFOLFIRINOXの間に優劣はつけられないと判断した。

化学療法のエビデンスを もっと知りたい方は

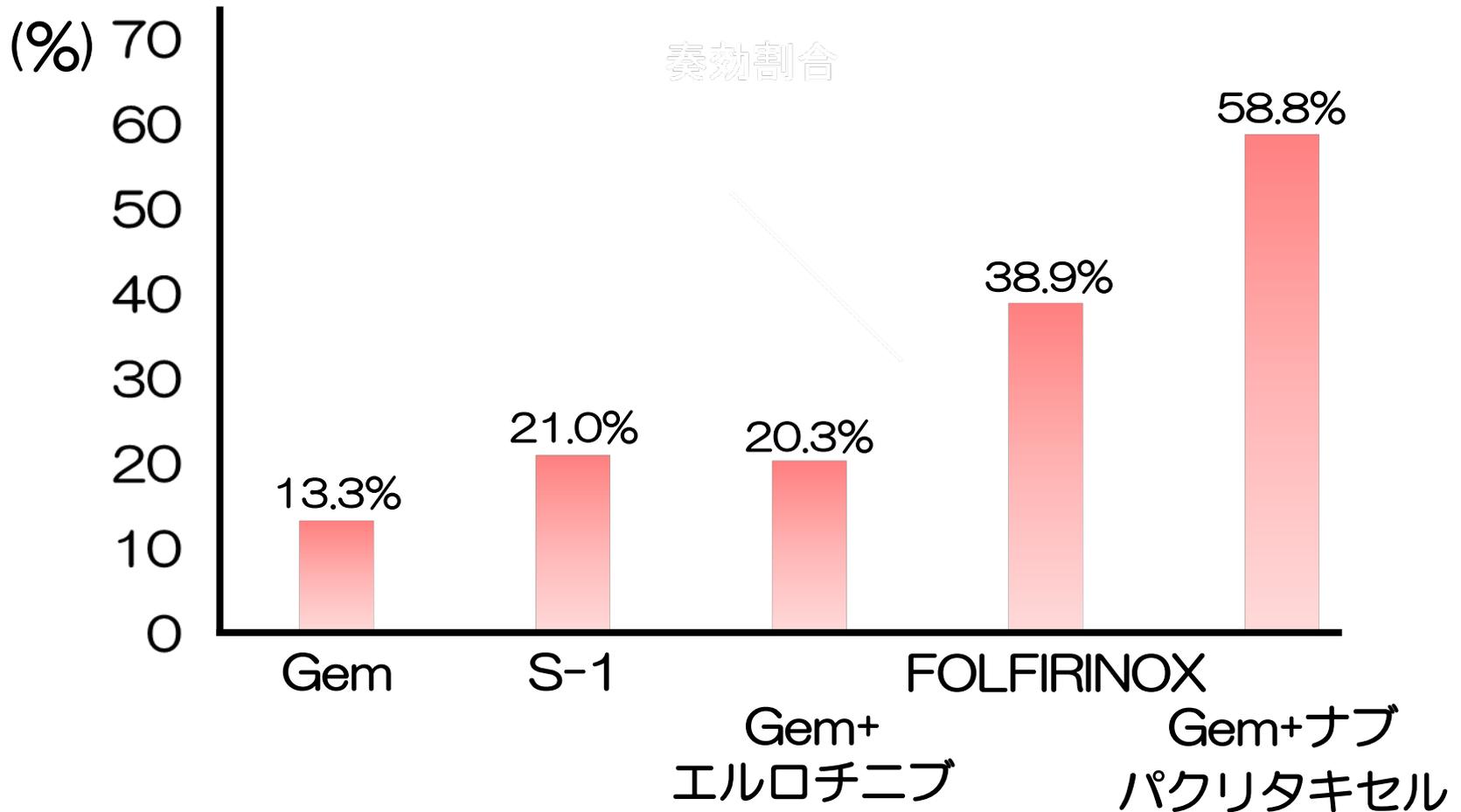


定期的に更新されていて、
確かな情報が記載されてい
る。
ただし、最新の情報までは
網羅されていない。

¥ 3456(3200+税)

化学療法の進歩: 奏効割合

- 奏効割合 (50%以上、がんが縮小する患者さんの割合) -



この20年で、4倍以上、向上している。

化学療法のエビデンス

-まとめ-

- 2001年にGemの登場以降、TS-1、Gem+エルロチニブ、FOLFIRINOXやGem+ナブパクリタキセルなどの新たな治療が出てきた。
- それに伴い、膵がんの治療成績は非常に良くなってきている。

本日の内容



1. 化学療法のエビデンス
2. 治験・臨床試験とは?
3. 臨床試験の最前線

Q. 臨床試験とは？



A. 新しい薬や手術、放射線治療などを用いた新しい治療、あるいはそれらの組み合わせで行われる治療法などに対して、その効果や安全性について確認するために行われる試験のことを臨床試験といいます。

Q. 治験とは？

A. 臨床試験の中で、厚生労働省の承認を得るための成績を集める試験であって、承認前の薬の有効性や安全性を調べたり、既に承認済みの薬について新たな適応症や用法・用量の有効性や安全性を調べる試験のことを治験といいます。



Q. 第I相、第II相、第III相試験とは？

A. 第I相試験：

治験薬の人間に対する副作用の種類と程度を調べ、治療に適切な投与量を検討する試験です。薬を少ない量から一定の副作用が認められるまで、数人の患者さん毎に段階的に量を増やします。

第II相試験：

第I相試験で決められた投与量で効果と副作用を検討します。

第III相試験：

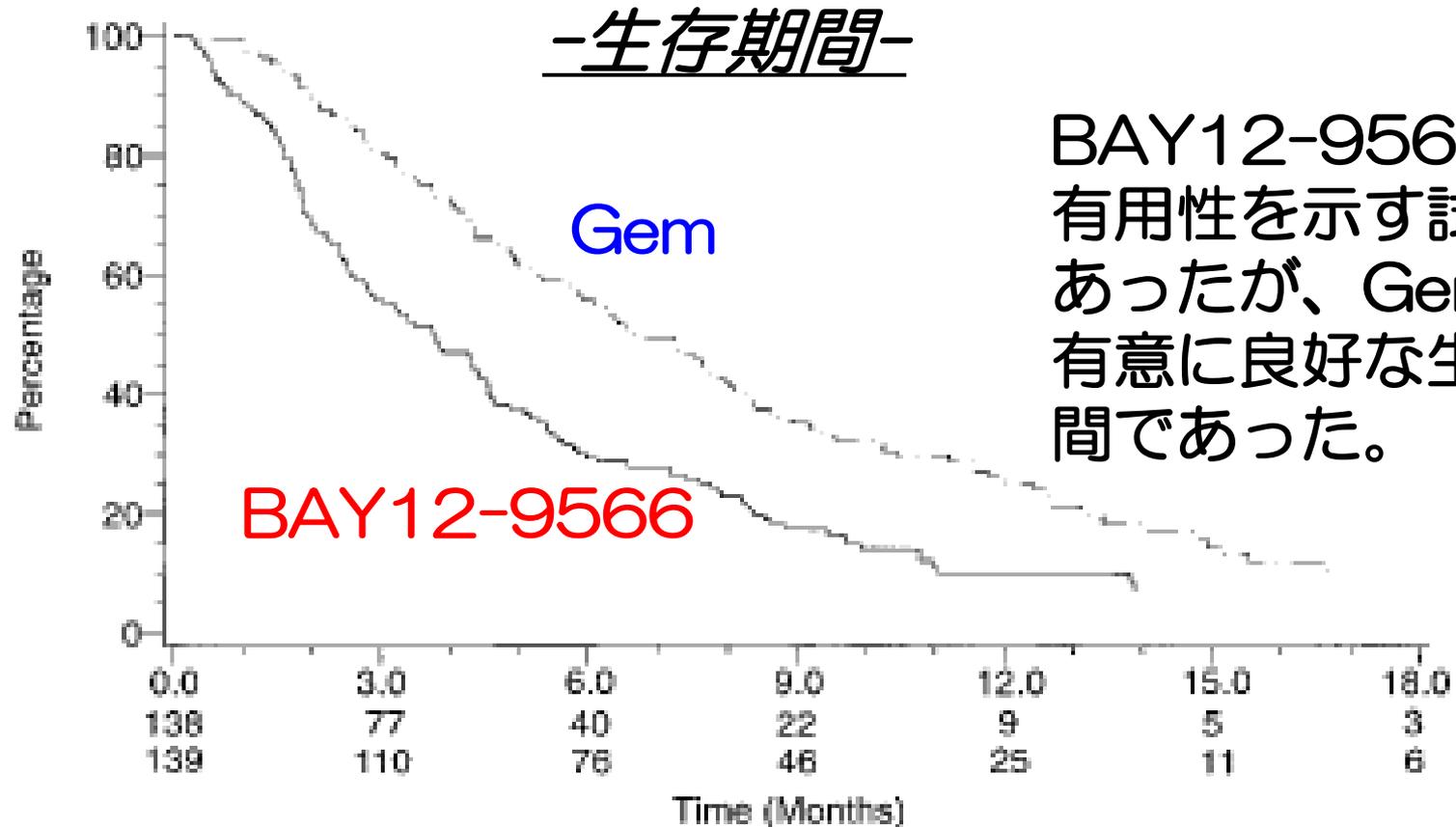
多くの患者さんを対象として、標準的な治療薬と治験薬の効果と安全性を比較して優れているかどうかや劣っていないかどうかを検討します。

Q. 臨床試験では最善の治療が受けられるか？

A. 臨床試験では、新しく考え出された治療方法の効果や安全性を評価します。最新の治療がより良い治療であるかどうかを判断するために行っています。したがって、最新の治療が最善の治療かどうかはわかりません。また、臨床試験ではしばしば治験薬と標準治療のどちらかに振り分けられます。したがって、臨床試験に参加したからといって、必ず治験薬による治療を受けられるとは限りません。

Q. 臨床試験では最善の治療が受けられるか？

A. 実際、治験薬の成績が標準治療より不良であったこともあります。



Q. 治験や臨床試験は、希望すれば誰でも受けられるか？

A. 治験や臨床試験には、参加基準が設けられています。これは患者さんが安全に投与するための基準であるとともに、有効性も期待できる患者さんということで設定されています。したがって、誰でも参加できるという訳ではありません。
詳細の基準については、担当医を相談していただくこととなります。

Q. 治験や臨床試験の費用は？

A. 臨床試験では、すでに保険適応が承認されている場合は、患者さんの健康保険から支払われることが通常で、診療費用の軽減はありません。

しかし、承認されていない新薬の開発の場合は、治験薬や検査の費用は治験を担当する製薬会社が負担します。また、負担軽減費として、1回の来院あたり7,000円が製薬会社から支払われます。

Q. 治験・臨床試験の情報はどこで調べられるか?

A. 下記のサイトが参考になります。

JAPIC: 財団法人日本医薬情報センター

<http://www.clinicaltrials.jp/user/ctiMenu.jsp>

UMIN: 大学病院医療情報ネットワーク

<http://www.umin.ac.jp/ctrj/>

JMACCT: 臨床試験登録システム

<https://dbccentre3.jmacct.med.or.jp/JMACTR/>

ClinicalTrials.gov: 世界規模ネットワーク(英語)

<http://clinicaltrials.gov/>

Q. 光免疫療法は？

光免疫療法 治験についてのお知らせ

2018年3月15日

国立がん研究センター東病院で2018年3月14日に開始された「光免疫療法」に関する治験について、お問い合わせを多くいただき内容についてまとめました。

【治験登録についての基本情報】

治験への参加ご希望の方は主治医からの紹介状が必要です。治験についての詳細を記載しているページについては、主治医にご相談いただく際に有用な情報を掲載しているため、専門用語も含まれています。何卒ご了承ください。

http://www.ncc.go.jp/jp/nccce/division/clinical_trial/patient/head/20180301144156.html

Q：対象のがん腫は何か

A：現段階では標準治療法がない局所再発された頭頸部扁平上皮がん、です。

Q. 標準治療や試験治療の現状は？

A. JCOG治療開発マップは参考になります。

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

肝胆膵グループ：膵がん治療開発マップ 2017.6.

対象	標準治療	JCOG試験	他組織の試験	適応外薬
切除可能	 根治切除+ 術後補助化学療法 S-1, ゲムシタピン		JSAP-04 (術後) ゲムシタピン+S-1 vs. ゲムシタピン JASPAC04 (術前) ゲムシタピン+S-1 vs. S-1+放射線療法 APACT, Jpn P-1 (術後) (企業治験) ゲムシタピン+ナブパクリタキセル Prep-02/JSAP-05 術前GS+術後S-1 vs. 術後S-1	術後補助化学療法 ゲムシタピン+カベシタピン
Borderline Resectable	切除可能と判断 →外科切除  切除不能と判断 →局所進行と同じ 		GABARNANCE 術前S-1+放射線療法 vs. ゲムシタピン+ ナブパクリタキセル	
局所進行	化学放射線療法 	JCOG1407 FOLFIRINOX vs. ゲムシタピン+ナブパクリタキセル 2016.6~ 		
遠隔転移再発	全身化学療法 FOLFIRINOX ゲムシタピン+ ナブパクリタキセル ゲムシタピン S-1  全身化学療法 ゲムシタピン+ エルロチニブ	JCOG1611準備中 ゲムシタピン+ナブパクリタキセル vs. FOLFIRINOX vs. S-IROX	家族性膵癌 GEMOX AMED (吉瀬班) 国立がん研究センター研究開発費 (大江班, 吉田班) 1次治療 (企業治験) ゲムシタピン±NC6004 ゲムシタピン耐性 (企業治験) 5-FU/LV±MM-398	

FOLFIRINOX:5FU+イリノテカン+オキサリプラチン併用療法 S-IROX:S-1+イリノテカン+オキサリプラチン併用療法

<http://www.jcog.jp/basic/map/index.html>

治験・臨床試験とは？

-まとめ-

- 治験や臨床試験の情報は、Web上である程度は調査可能である。
- しかし、現在の詳細な情報はやはり直接、病院を受診して確認しなければ分からないし、適格基準などを満たすかどうかも調べてみないとわからないのが実情です。

本日の内容

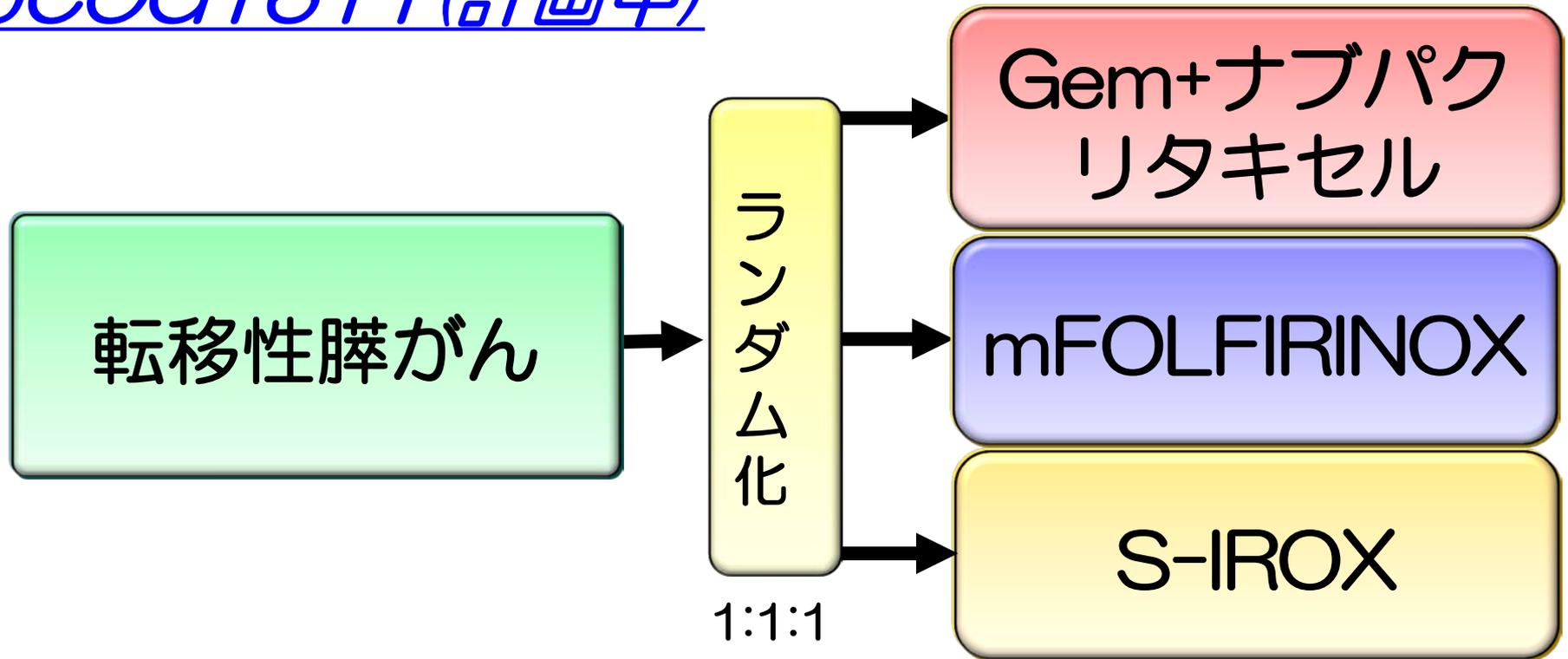


1. 化学療法のエビデンス
2. 治験・臨床試験とは?
- 3. 臨床試験の最前線**

遠隔転移を有する膵がんに対する ランダム化比較試験

-第III相試験-

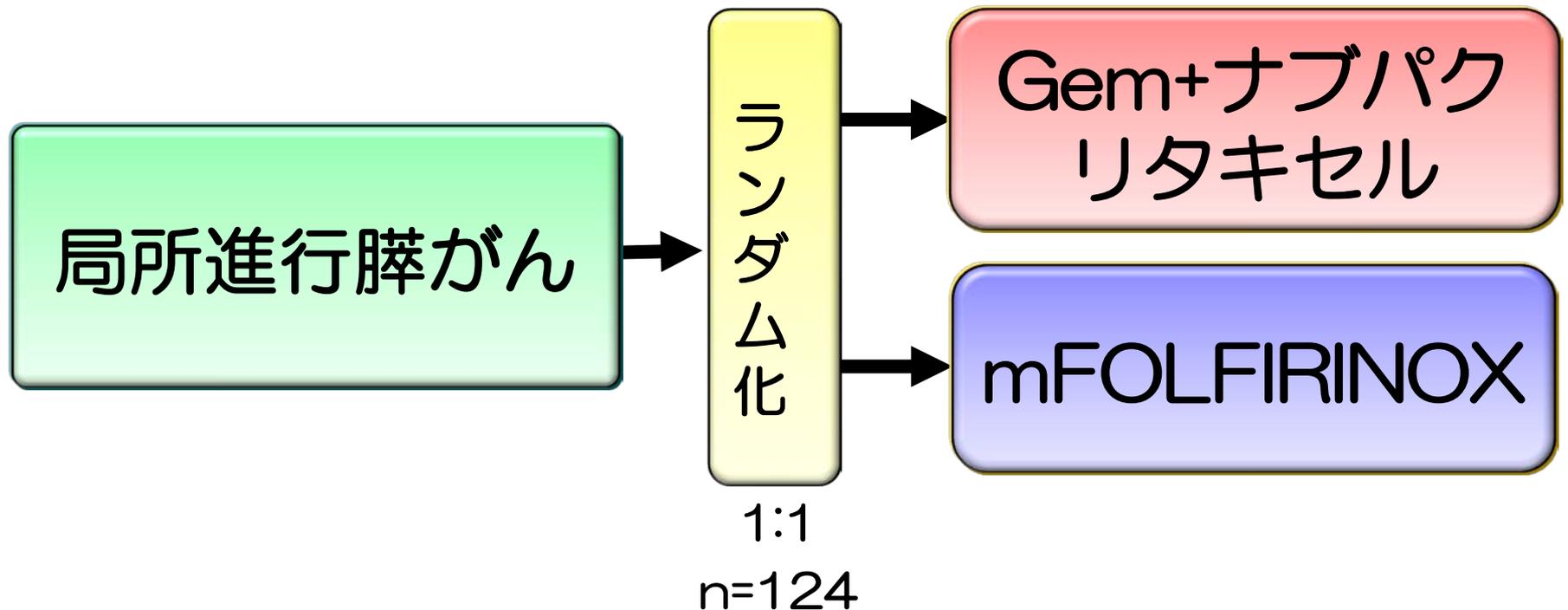
JCOG1611 (計画中)



局所進行膵がんに対する ランダム化比較試験

JCOG1407

-第II相試験-

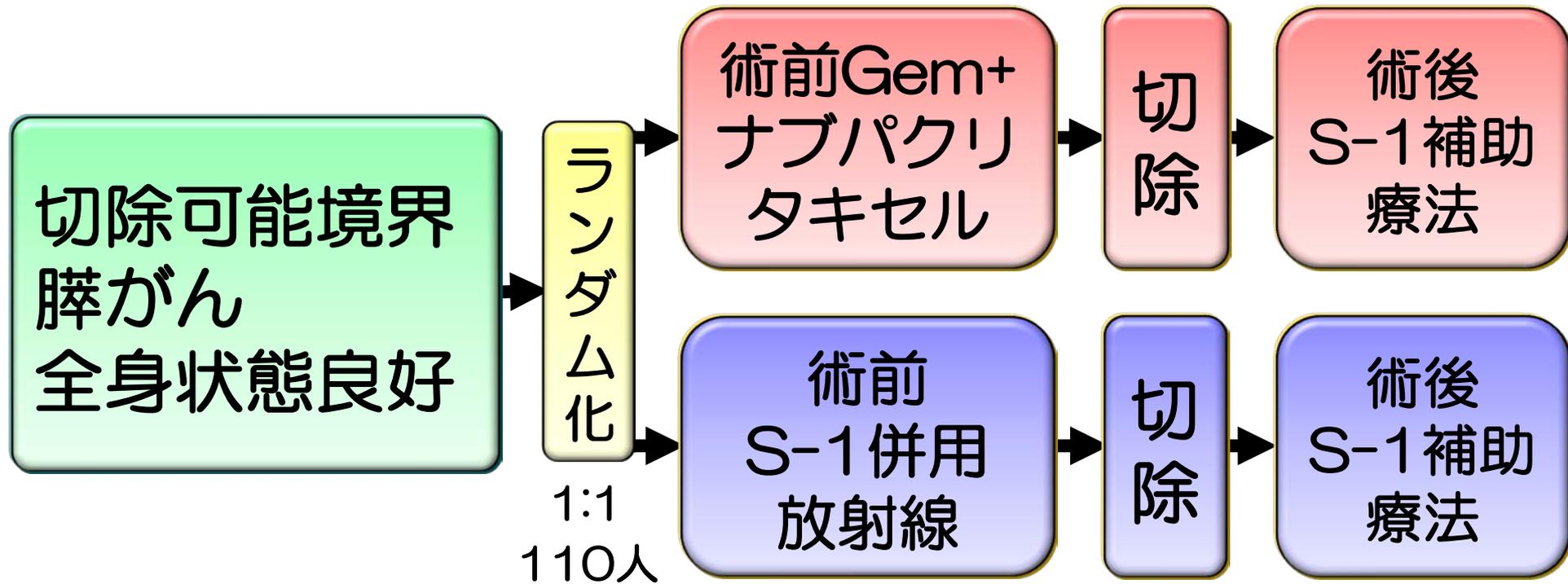


UMIN000023143

Fukutomi A, et al. 2017

術前Gem+ナブパクリタキセル vs. S-1併用放射線療法の第II/III相試験

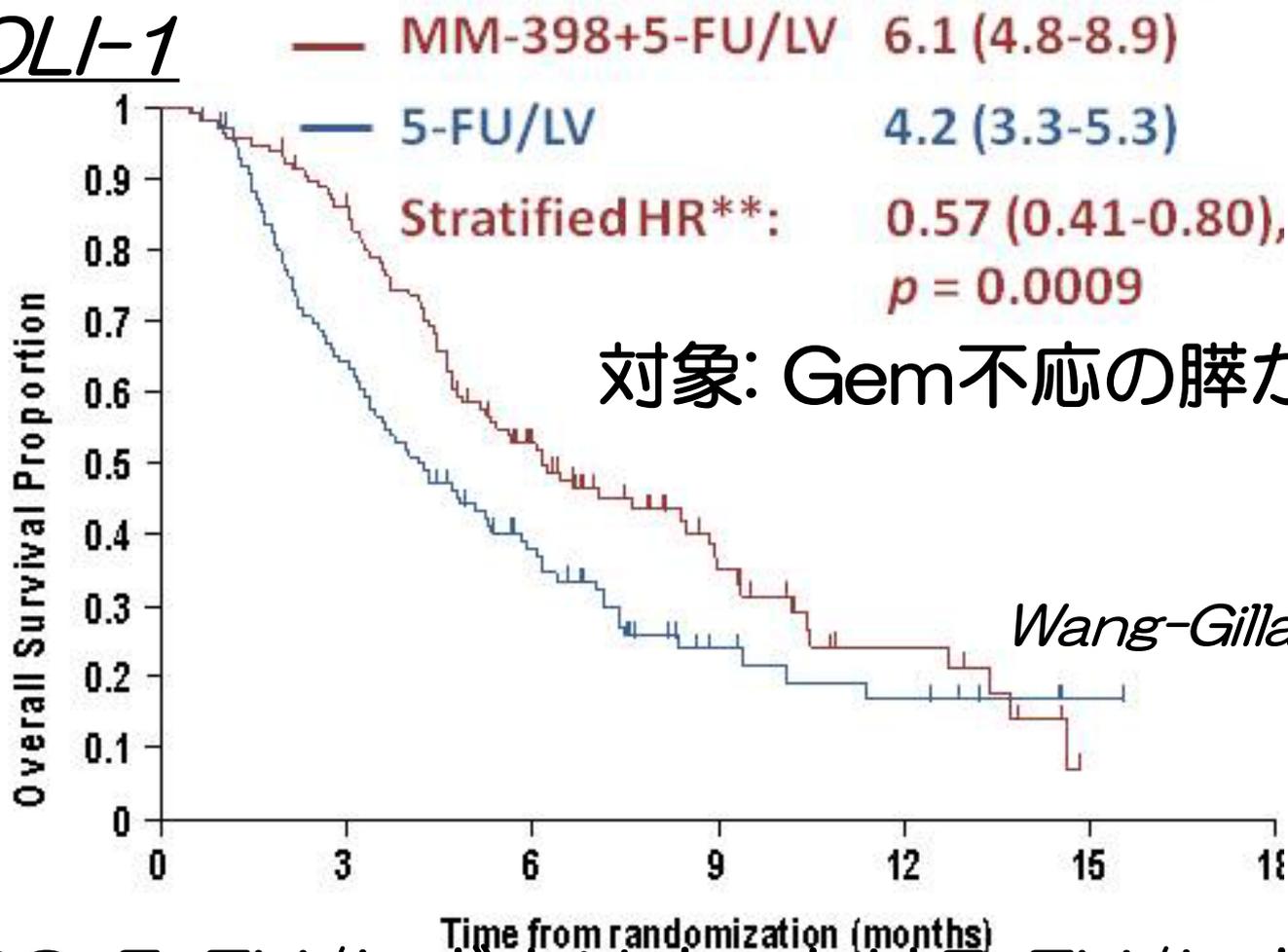
GABARNANCE -第II/III相試験-



UMIN000026858

MM-398+5-FU/レボホリナート vs. 5-FU/レボホリナート

NAPOLI-1



MM-398+5-FU/レボホリナートは5-FU/レボホリナートと比べて、有意に良好な生存期間を示した。

MM-398+5-FU/レボホリナート vs. 5-FU/レボホリナート (国内)

-第II相試験-

Gem不応の
進行膀胱がん

ランダム化

1:1

80人

MM-398+
5-FU/レボホリ
ナート

5-FU/レボホリ
ナート

Gem+ナブパクリタキセル+ナパブカシン vs. Gem+ナブパクリタキセル, 第III相試験

CanStem111P trial -第III相試験-

転移性膵がん
•初回化学療法
•全身状態良好

ランダム化

1:1
1132人

ゲムシタビン+ナブパクリ
タキセル+ナパブカシン
240 mg内服(566人)

ゲムシタビン+ナブパクリ
タキセル(566人)

膵がんのゲノム異常

遺伝子名	遺伝子異常の頻度(%)		薬剤
	Biankin AV, et al. (n=99) 2012	Jones S, et al. (n=24) 2008	

膵がんにおけるゲノム異常は、**KRAS**,
CDKN2A, **TP53**, **SMAD4**が主要4遺
伝子として知られている。

しかし、それらの遺伝子異常に対する良
い薬剤がない。

免疫チェックポイント阻害剤の 治療成績



薬剤	単剤/併用	相	奏効割合	奏効例
ニボルマブ	単剤	第I相	0%	(0/14)
ペムブロリズマブ	単剤	第I相	0%	(0/1)
デュルバルマブ	単剤	第I相	7%	(2/29)
イピリムマブ	単剤	第II相	0%	(0/27)
トメレリムマブ	Gem併用	第I相	6%	(2/34)

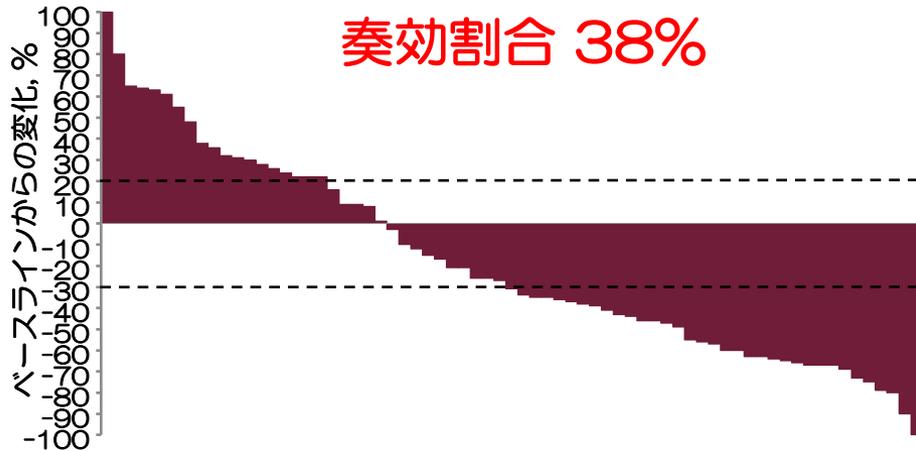
あまり良好な抗腫瘍効果は示されていない。

MSI-Hに対するペムブロリズマブ

MSI-H, DNAミスマッチ修復欠損

非大腸がん

奏効割合 38%



MSI-Hの患者にはペムブロリズマブが奏効する可能性が高い。しかし、膵がん患者におけるMSI-highの発現割合は、2%前後である。

臨床試験の最前線

-まとめ-

国立がん研究センター東病院では、紹介、セカンドオピニオンも随時、受け付けています。

心配事があれば、ご相談ください。