

神経内分泌腫瘍の患者さんにご参加頂ける臨床試験のご紹介

消化管・膵原発の切除不能・進行再発神経内分泌腫瘍と診断された患者さん

消化管・膵原発の切除不能・進行再発神経内分泌腫瘍に対する新たな治療を開発するための研究です



正式名称(JCOG1901) :

消化管・膵原発の切除不能進行・再発神経内分泌腫瘍に対するエベロリムス単剤療法とエベロリムス+ランレオチド併用療法のランダム化第Ⅲ相試験



どんな臨床試験ですか？

A 予後不良である切除不能進行・再発の膵・消化管神経内分泌腫瘍を対象として、標準治療であるエベロリムス単剤療法に対する、新たな試験治療であるエベロリムス+ランレオチド併用療法の優越性を検証する臨床試験です。



この臨床試験の対象となる患者さんの病状と治療について

A この臨床試験の対象となる患者さんは、切除で取り除くことが難しい、または過去に手術して取り除いた腫瘍が再発した状態にある、膵臓または消化管(胃、十二指腸、小腸、大腸[結腸、虫垂、直腸])の神経内分泌腫瘍(以下NET)を有する患者さんです。NETは非常におとなしい腫瘍から増殖スピードの速い腫瘍まで悪性度に幅があるのが特徴です。NETの悪性度は分化度およびKi-67値を用いて分類されます。「分化度」は腫瘍細胞の形態による分類のひとつで、比較的正常細胞に近い腫瘍を高分化型、正常細胞との違いが大きい腫瘍を低分化型に分類します。「Ki-67値」は、細胞分裂を行っている細胞のみが染まる特殊な色素で腫瘍組織の標本を染色し、染まった細胞の割合を表します。Ki-67値は腫瘍の増殖スピードを反映しており、高分化型であっても、Ki-67値が高い場合には、増殖スピードが速く、悪性度が高いと判断します。また、NETはホルモンを分泌することのある腫瘍であり、ホルモンの過剰分泌により症状を呈する場合を「機能性NET」、ホルモン分泌がない場合を「非機能性NET」と呼びます。

NETに対する薬物治療には、ソマトスタチンアナログ(ランレオチド、オクトレオチド)、分子標的治療薬(エベロリムス、スニチニブ)、殺細胞性抗がん薬(ストレプトゾシン)の3種類がありますが、NETに対する薬物治療は、悪性度、機能性や非機能性かを考慮して選択します。

本試験の対象となるのは、**高分化かつ非機能性NETの中で、悪性度が比較的高いとされる、Ki-67値が高値(5%以上)もしくはびまん性に肝転移を有している(肝臓全体に腫瘍が認められ、手術が困難と考えられる)NET**です。



この臨床試験の意義

A 現在、本試験の対象となるKi-67値が5%以上もしくは、びまん性に肝転移を有する再発または切除不能の非機能性NETに対しては、「標準治療」としてエベロリムス単剤療法が行われています。

海外で行われた研究により、エベロリムスとソマトスタチンアナログのひとつであるオクトレオチドを加えた2剤併用の治療法が膵臓・消化管のいずれのNETにおいても良好な成績を示し、エベロリムスにソマトスタチンアナログを加えることで増悪(病状の悪化)なく生存されている期間を延長させる可能性があるかと期待されています。

ソマトスタチンアナログには、オクトレオチドとランレオチドがあります。ランレオチドは「消化管」のみならず「膵臓」の非機能性NETに対しても、保険での使用が認められています。ランレオチドはプレフィルド製剤(あらかじめ薬剤がシリンジの中に充填されており混ぜ合わせる必要がない製剤)であるため、医療スタッフが扱いやすく、注射までの時間が短くて済みます。また、固まりにくいので、注射のやり直しがなく、オクトレオチドに比べて負担が少なくなっています。以上のことからこの臨床試験ではエベロリムスとランレオチドを用いた「エベロリムス+ランレオチド併用療法」を「試験治療」として行います。

「エベロリムス+ランレオチド併用療法(試験治療)」は、膵臓または消化管のNETに対して「エベロリムス単剤療法(標準治療)」よりも良好な効果が期待される治療法ですが、「エベロリムス単剤療法(標準治療)」と長所や短所を直接比べた研究は行われていないため、「エベロリムス+ランレオチド併用療法(試験治療)」が本当に「エベロリムス単剤療法(標準治療)」より優れた治療なのかは、わかっていません。エベロリムスにランレオチドを併用しても治療効果の向上に結び付かず、かえって副作用が増えるだけとなる可能性があります。

そこで今回、JCOGの「肝胆膵グループ」、「大腸がんグループ」、「胃がんグループ」が共同で、この2つの治療法を比べるために臨床試験(無作為化比較)が行われています。





この臨床試験の治療法について

A この臨床試験では、**A群(エベロリムス単剤療法)**か**B群(エベロリムス+ランレオチド併用療法)**のいずれかの治療を受けていただきます。

A群:エベロリムス単剤療法

エベロリムスを1日1回、毎日服用していただきます。

食後、または空腹時に服用します。これを効果が持続している間くりかえします。

薬剤	薬剤量	方法	治療日				
			1	2	3	4	5週
エベロリムス	2錠 (5 mg × 2)	内服	← 1日1回連日内服 →				

B群:エベロリムス+ランレオチド併用療法

エベロリムスを1日1回、毎日服用していただきます。食後、または空腹時に服用します。

ランレオチドの皮下注射※を4週間ごとに行います。

※注射は、原則として臀部(お尻)の上部外側に左右交互に行います

これを効果が持続している間、繰り返します。

薬剤	薬剤量	方法	治療日				
			1	2	3	4	5週
エベロリムス	2錠 (5 mg × 2)	内服	← 1日1回連日内服 →				
ランレオチド	120 mg	皮下注射	エベロリムスのコースに関係なく 4週間に1回				



抗がん剤による副作用は？

A エベロリムスによる副作用のうち、50%以上の人に生じるものとしては①白血球(好中球)の減少、②貧血、③下痢、④食欲不振、吐き気、⑤口内炎、⑥皮疹、約10%の人に生じるものとしては①感染症、②全身倦怠感、③高血糖(糖尿病)、④間質性肺炎、まれにしか行らない思い副作用は①重篤な腎機能障害、腎不全、②重篤なアレルギーが挙げられます。

ランレオチドによって起こる副作用のうち5%以上の人に生じるのは①注射部位のしこり、②便の異常、③腹部膨満感、④胆石症、⑤高血糖(糖尿病)、⑥食欲不振、吐き気が挙げられます。医療者はこれらの副作用の可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しており、臨床試験中も患者さんの不利益が最小になるよう努力をいたします。しかし、このような不利益が起こる可能性をすべてなくすことはできません。



参加人数と研究の流れは？

- A 進行・再発神経内分泌腫瘍と診断された患者さん**250人**が登録され、A群:エベロリムス単剤療法かB群:エベロリムス+ランレオチド併用療法のどちらの治療に「ランダム(無作為)」に振り分けられます(どちらの治療を受けるかは五分・五分の確率で決まります)。



この臨床試験に参加することのメリットとデメリットは？

A ●メリット

この臨床試験に参加されて試験治療であるエベロリムス+ランレオチド併用療法を受けられた場合、従来の治療と比べて同じくらいかそれ以上の効果があることを期待しています。また、将来の神経内分泌腫瘍の患者さんのために、より良い治療法を確立するための情報が、この臨床試験の結果から得られることも期待しています。

●デメリット

試験治療であるエベロリムス+ランレオチド併用療法を受けられた場合、エベロリムス併用による副作用が生じ健康被害が及ぶ可能性があります。私たちはそれらの可能性を低くするために、この臨床試験を慎重に計画しており、臨床試験中も患者さんの不利益が最小になるよう努力をいたします。しかし、このような不利益が起こる可能性をすべてなくすことはできません。なお、この臨床試験に参加することによる、ご自身への経済的な利益はありません。



この臨床試験に参加しなかった場合の治療は？

A この臨床試験に参加しなかった場合の治療法として考えられるものは、次の方法があります。

- ①エベロリムス
- ②スニチニブ(膵臓NETのみ)
- ③ストレプトゾシン
- ④ランレオチド・オクトレオチド(消化管NETのみ)

この臨床試験で行われている治療法は、臨床試験に参加されなくても受けることができます。これらの治療法に関する詳しい情報は、担当医にお尋ねください。



この臨床試験に参加する費用や謝礼は？

A 治療にかかるおおまかな費用は、以下のとおりです。

A群(エベロリムス単剤療法)

1コース:約 76万 円です。自己負担額は**3割負担で約 23万 円**になります。

B群(エベロリムス+ランレオチド併用療法)

1コース:約 108万 円です。自己負担額は**3割負担で約 32万 円**になります。

実際には、高額(こうがく)療養費(りょうようひ)制度(せいど)が適用されるため、A群とB群のどちらの治療法となっても負担額に大きな差が生じることはないと考えられますが、詳細な費用については担当医にお尋ねください。



臨床試験の中止や参加の取りやめについて

A 参加に同意され治療が始まった後に、治療がつかったり、なんらかの理由で治療を続けたくないと考えた場合には途中で治療をやめることができます。この臨床試験そのものへの参加を取りやめることも、あなたの意志で決められます。また、この臨床試験そのものへの参加を取りやめ、それまでに収集された情報や検査データを一切使わないようにすることもできます。いずれの場合でもあなたが何ら不利益を被ることはありません。また、この臨床試験で行う治療が安全でないことがわかった場合や新たな知見が得られて標準治療が変わることになる場合などに、臨床試験そのものが中止になることがあります。もし、あなたが治療中に臨床試験が中止となった場合、担当医が責任を持って対応いたします。そのほか、臨床試験の内容に変更があった場合には、すみやかにお知らせいたします。



普段、薬やサプリメントを飲んでいる場合は？

A 普段より服用されている薬や健康食品がある場合は、必ず担当医にお伝えください。

同時に服用することによって危険な副作用が出たり、治療の効果がなくなる場合があります。

また、治療中に発熱した場合には、市販の解熱鎮痛薬（痛み止め）や、風邪薬は服用せず、

必ず担当医にご相談ください。



問い合わせ先はありますか？

○問い合わせ先

胃がんグループ研究事務局：町田 望

神奈川県立がんセンター 消化器内科（消化管）

〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾2-3-2

TEL: 045-520-2222

FAX: 045-520-2202

E-mail: n-machida@kcch.jp

