

GE-045 医師主導治験

— 臍腫瘍性病変を有する患者を対象とした
ペルフルブタンを用いた造影超音波検査の鑑別診断能を評価するための
多施設共同検証的試験 —

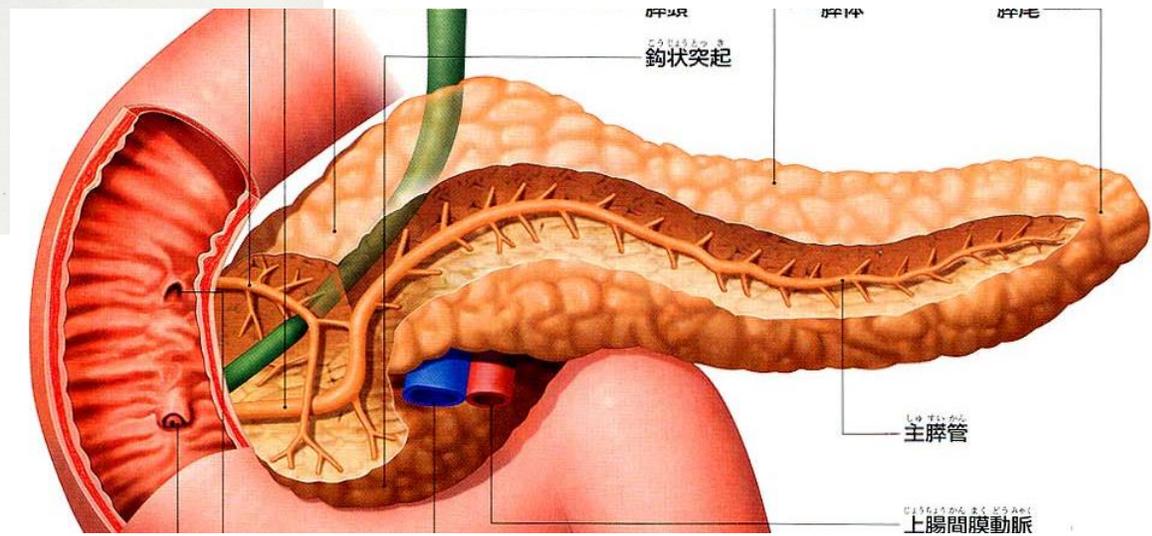
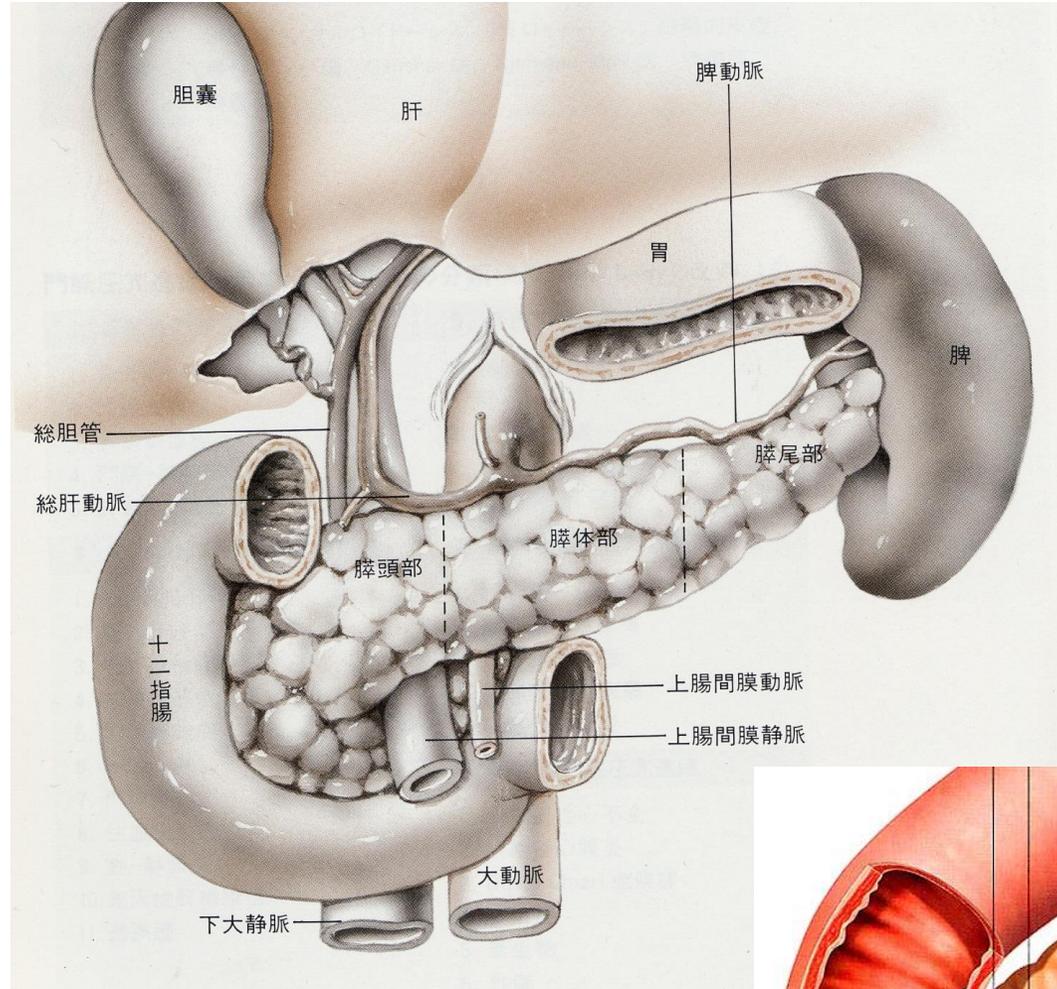
和歌山県立医科大学 内科学第2講座

治験調整医師 教授 北野 雅之

治験調整事務局 講師 山下 泰伸

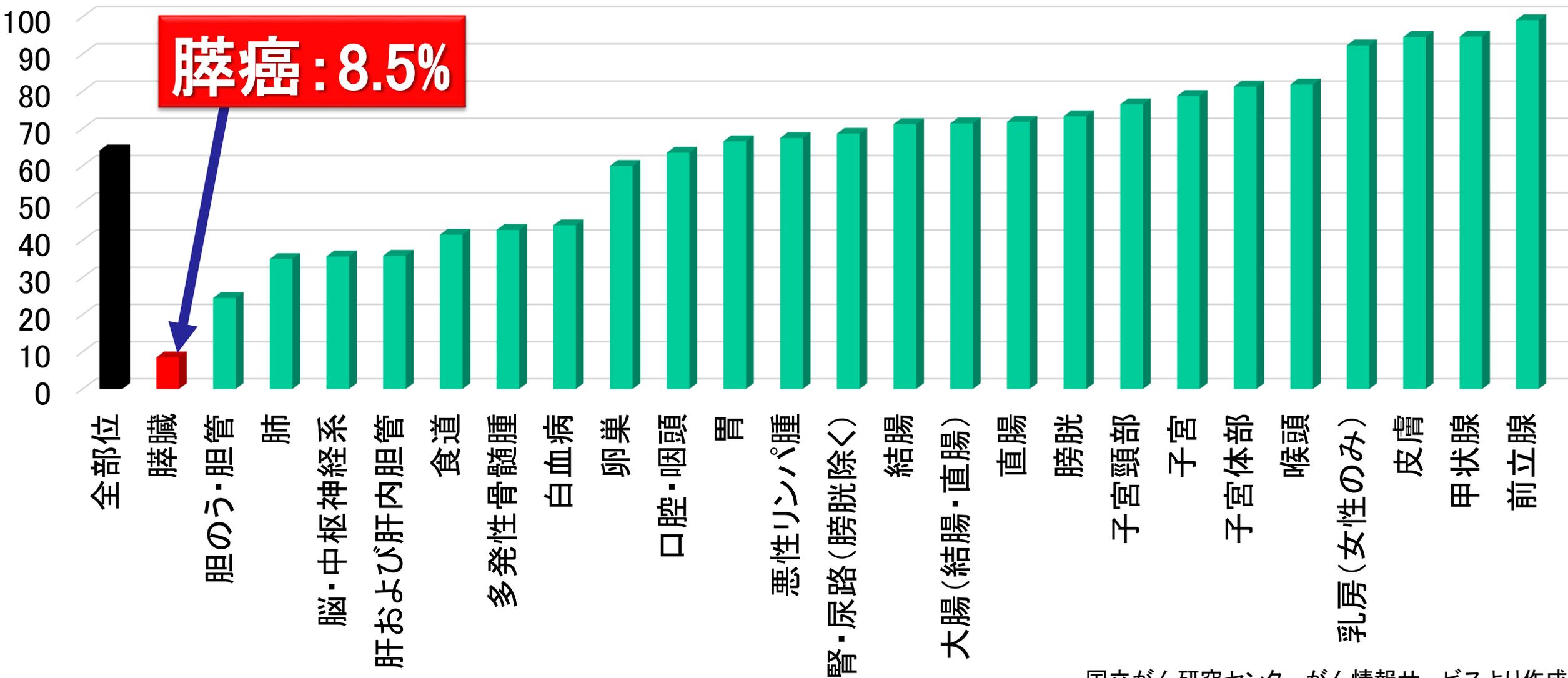
本治験実施の背景

膵臓とその周辺臓器

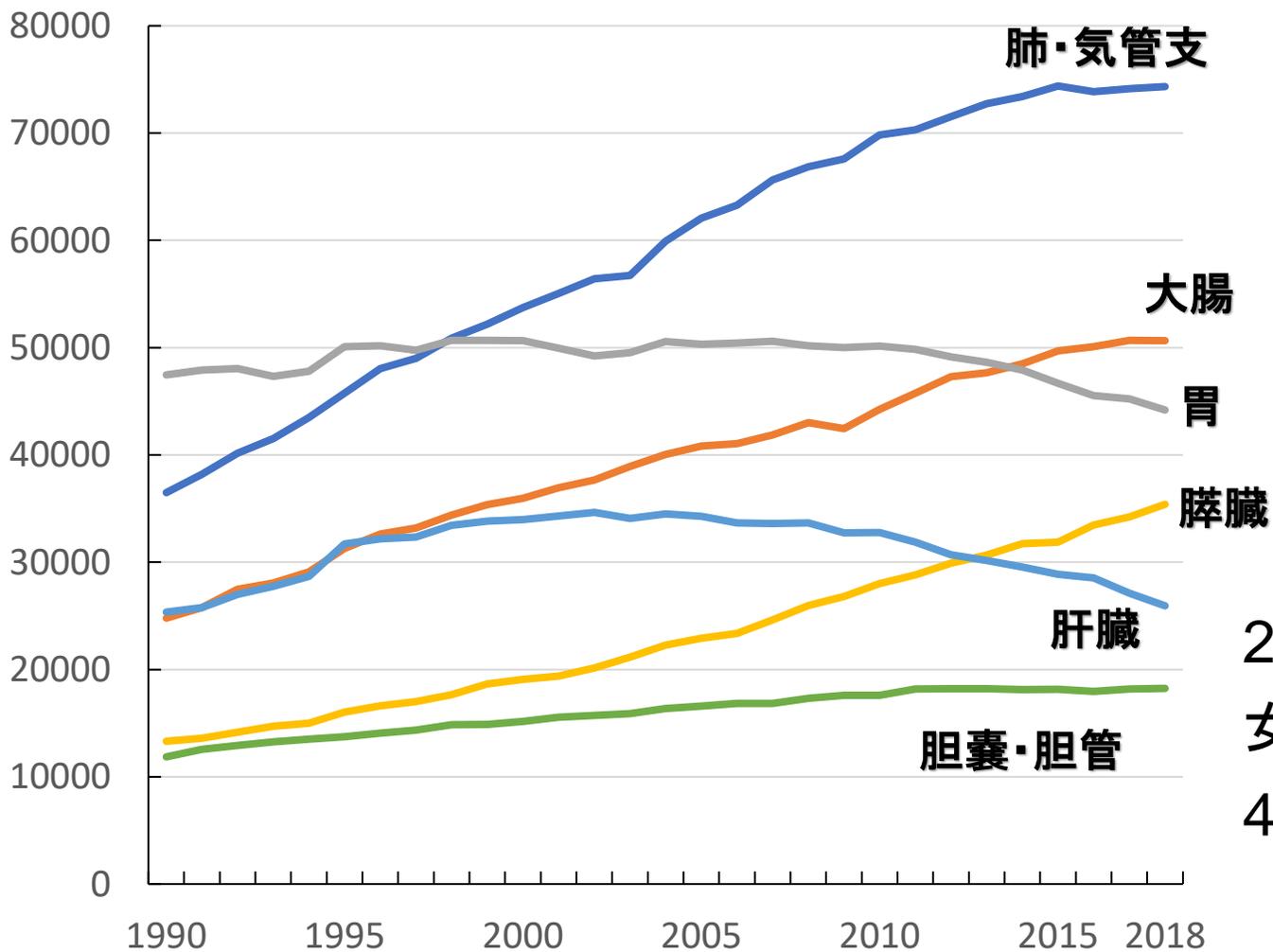


部位別にみた悪性新生物の5年相対生存率(2009-2011)

5年相対死亡率(%)



部位別にみた悪性新生物の死亡数の推移



	1位	2位	3位	4位	5位
全体	肺	大腸	胃	膵	肝
男性	肺	胃	大腸	膵	肝
女性	大腸	肺	膵	胃	乳房

2018年 (Male 4th, Liver 5th)
2016年 (Female 3rd, Stomach 4th)

2019年のがん統計では膵癌は男性で4位、女性で3位、年罹患数は2018年の統計で42,361人と増加。

ステージ 0
上皮内癌

ステージ 1
膵臓内にとどまる

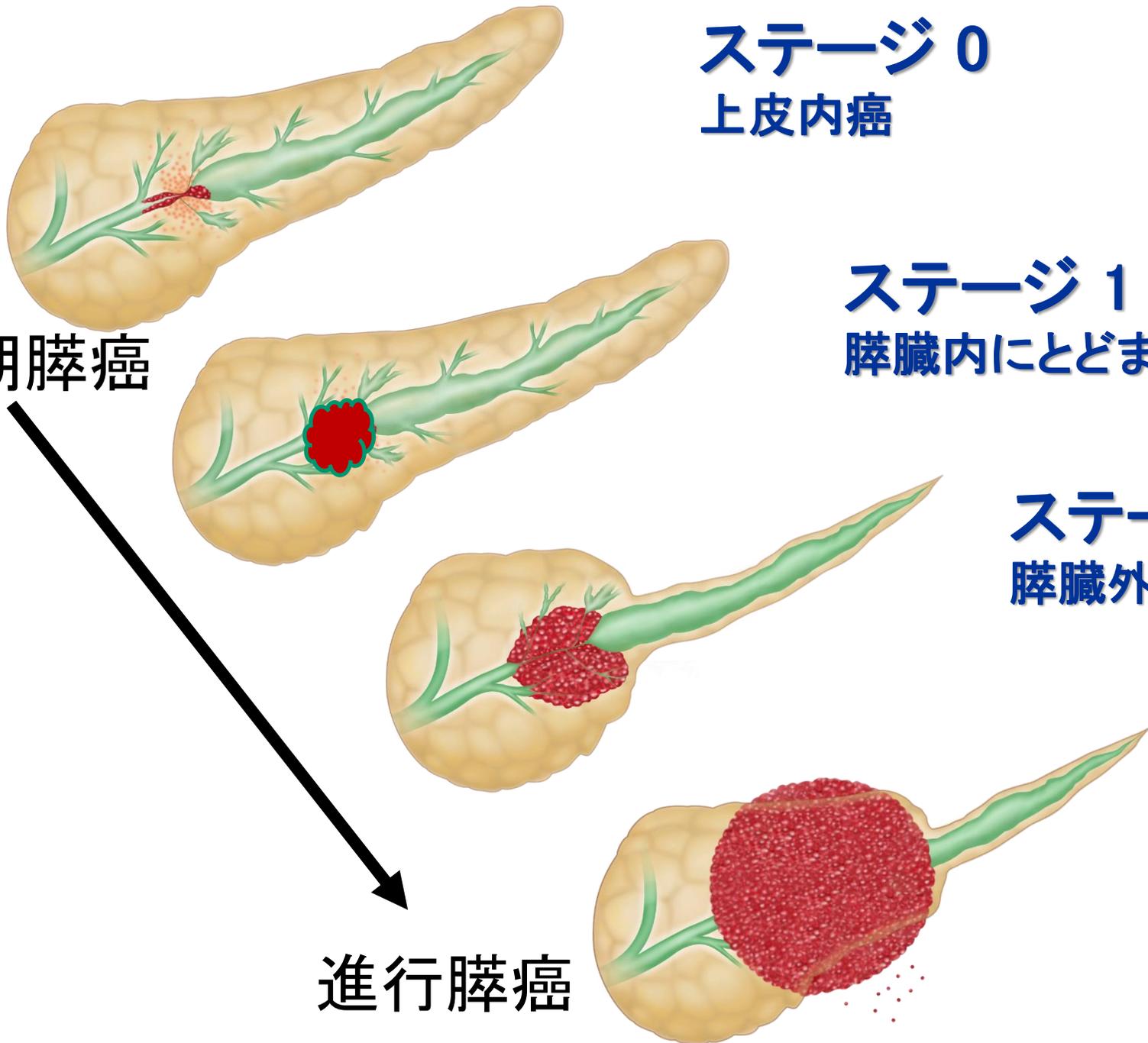
ステージ 2
膵臓外に進展する

ステージ 3
主要血管に浸潤がある

ステージ 4
遠隔転移がある

早期膵癌

進行膵癌

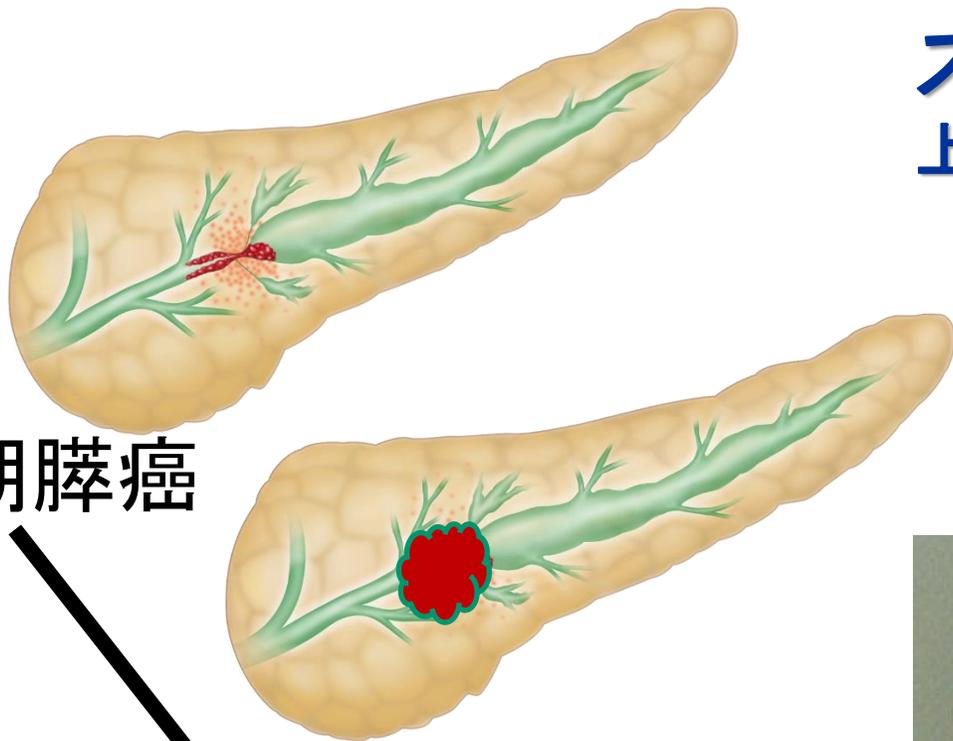
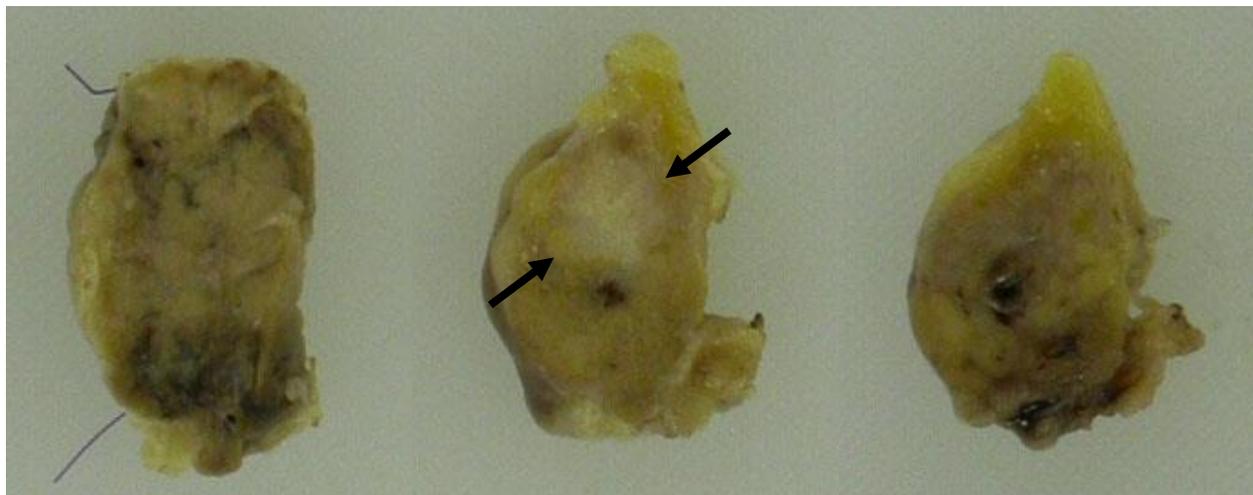


ステージ 0
上皮内癌

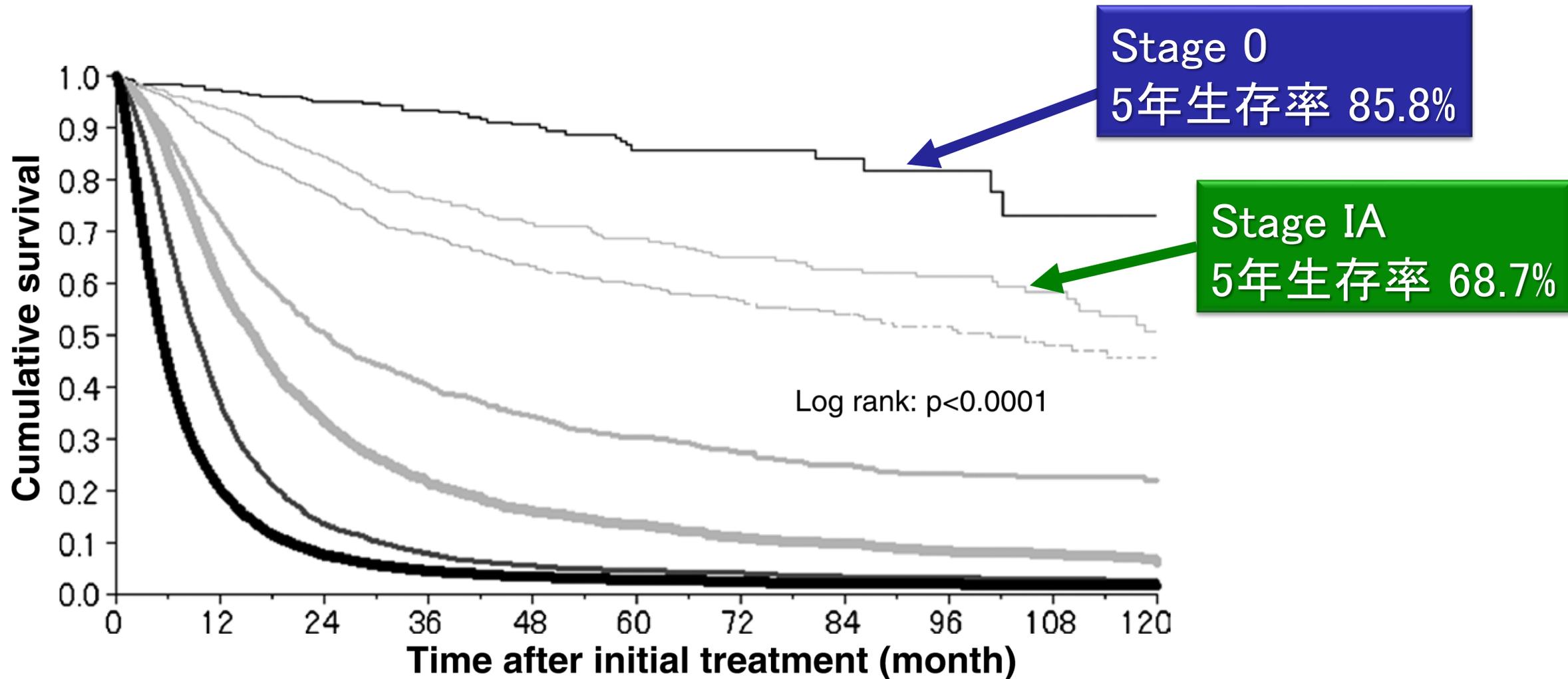
ステージ 1A
膵臓内にとどまる 2 cm以下

早期膵癌

進行膵癌



膵癌の生存率



脾 癌 診 断

【現在の診断法】

- スクリーニング: 経腹壁超音波検査 (TUS) など
- 精査のための良性・悪性の鑑別診断、病変の拡がり診断
: 造影CT、造影MRI、超音波内視鏡検査 (EUS)
- 確定診断: 病理検査 (細胞診、組織診)

【現在の診断法における問題点】

- 造影CT、造影MRI検査は、いずれも簡便ではなく、腎機能低下患者における慎重投与の問題などを有している。
- 造影CT検査は放射線被曝やヨードアレルギー、ショックなどの問題点を有している。

膵がん診断の流れ(アルゴリズム)

症状/血中膵酵素の高値/血中腫瘍マーカーの高値/膵がんになりやすい因子/膵における何らかの画像異常

経腹壁超音波検査(TUS)

造影が加わります

造影CT検査 あるいは 造影MRI (MRCP) 検査 あるいは **超音波内視鏡検査(EUS)**

内視鏡による膵管造影検査
(ERCP)

造影が加わります

病理検査による診断

診断を決定

ステージを診断

治験薬を用いた造影診断への 背景と期待

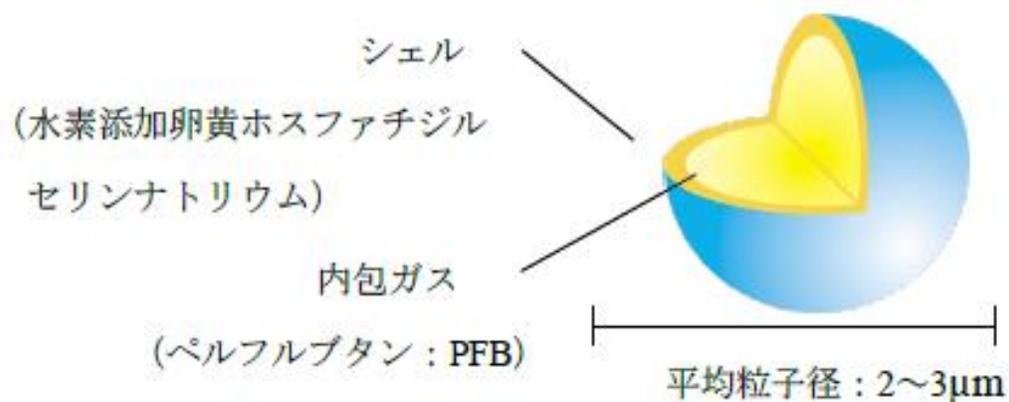
【治験薬を用いた造影診断への背景と期待】

- 造影USは、膵癌の精査において、良性(非膵癌)・悪性(膵癌)の鑑別診断、病変の拡がり診断及び治療効果判定などに有用性がある。
- 造影CT検査、造影MRI検査に比し、優れた空間分解能、時間分解能及びコントラスト分解能、造影剤の腫瘍血管への流入、流出が連続画像で観察できる等のメリット。
- 本剤による造影US検査は造影CT検査、造影MRI検査と比し、簡便に実施可能。
- 臨床現場において、超音波検査では多くの膵腫瘍性病変は低エコー像として描出されるため、鑑別診断の際に膵腫瘍性病変の血流評価が行うことが重要。
- 膵腫瘍性病変の血流評価は保険未収載ではあるが、研究レベルで施行され、その有用性について報告されている。

【治験薬について】

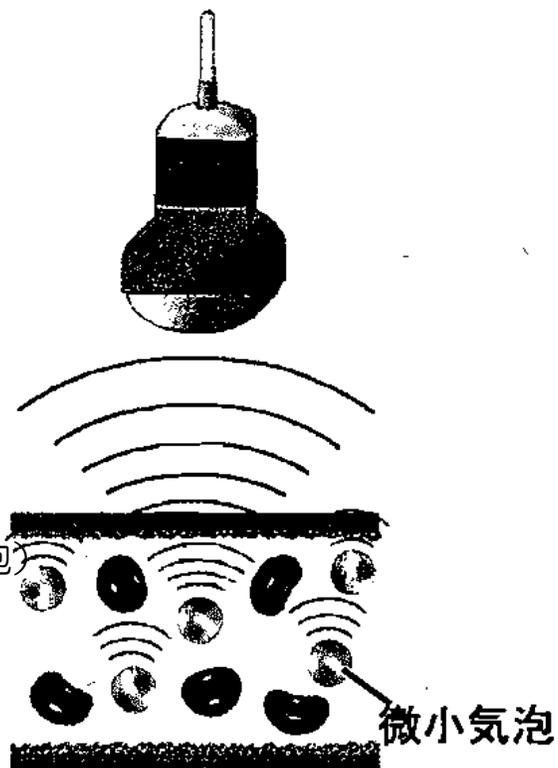
- 水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウムを用いたシェル内に化学的に安定なガスであるペルフルブタンを内包させた、ペルフルブタンを充填した凍結乾燥注射剤
- 超音波検査時に懸濁したGE-045を静脈内投与することにより、血管内あるいは肝臓などに移行した臓器内のマイクロバブルが照射超音波を効率よく反射散乱し、腫瘍性病変の血管や臓器実質を造影することができる。
- GE-045は肝臓のクッパー細胞（貪食細胞）に取り込まれるため、血管の造影だけでなく、正常肝実質を造影し、クッパー細胞の存在しない悪性腫瘍を陰影欠損とすることにより小病変の存在診断が可能

投与量：0.015 mL/kg 単回投与



造影超音波検査

超音波照射装置と照射された超音波のイメージ



血管内を通過する血球成分とマイクロバブル（微小気泡）により効率的に反射される超音波

静脈内に造影剤（治療薬）注射した後に超音波診断装置から超音波を照射すると、血管内のマイクロバブルが超音波を効率よく反射することで、超音波画像での血管や血流をより鮮明にし、見えにくいところを見えやすくする効果（造影効果）により腓腫瘍診断の診断能が向上すると報告されています。

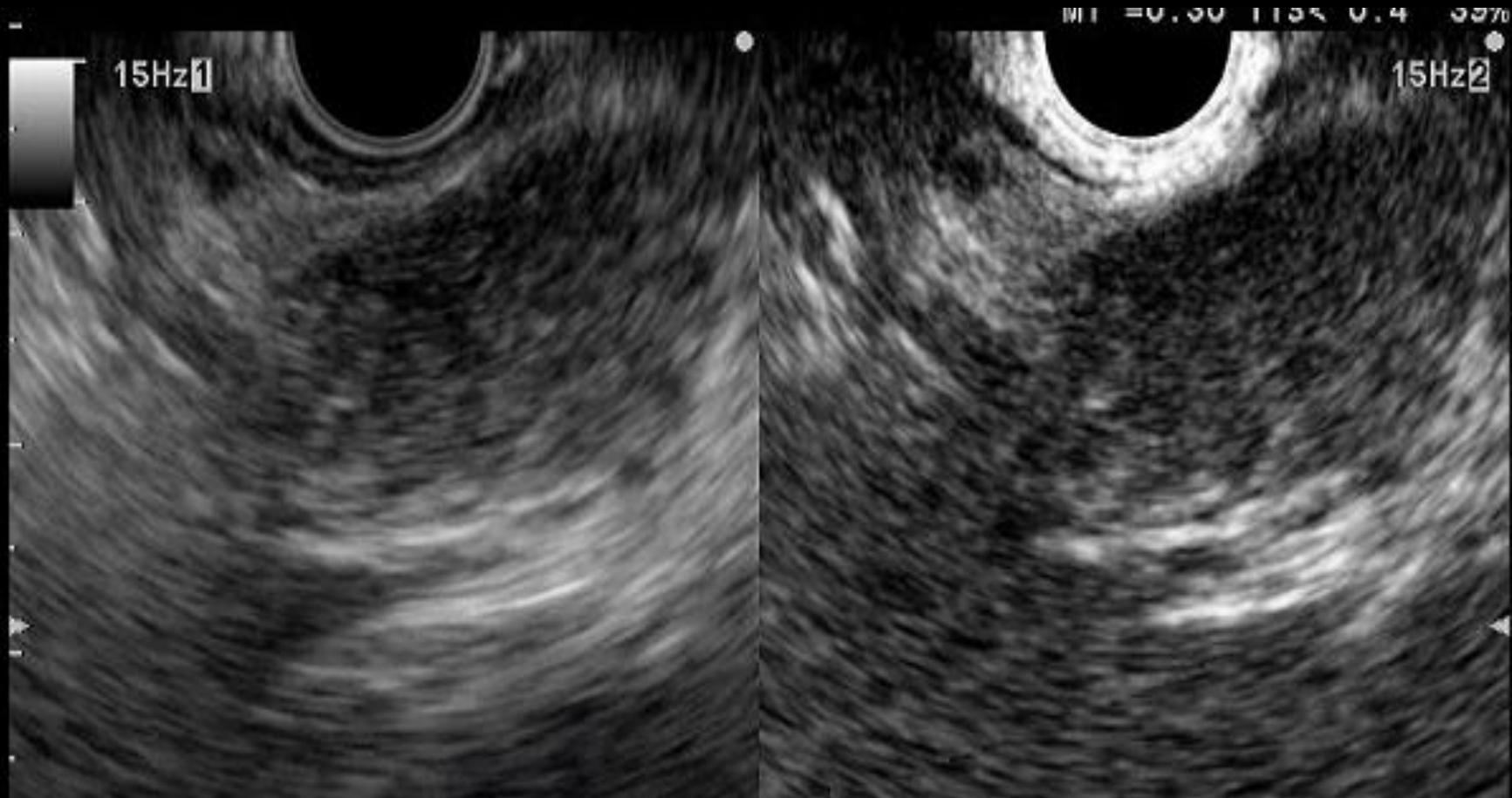
膝癌



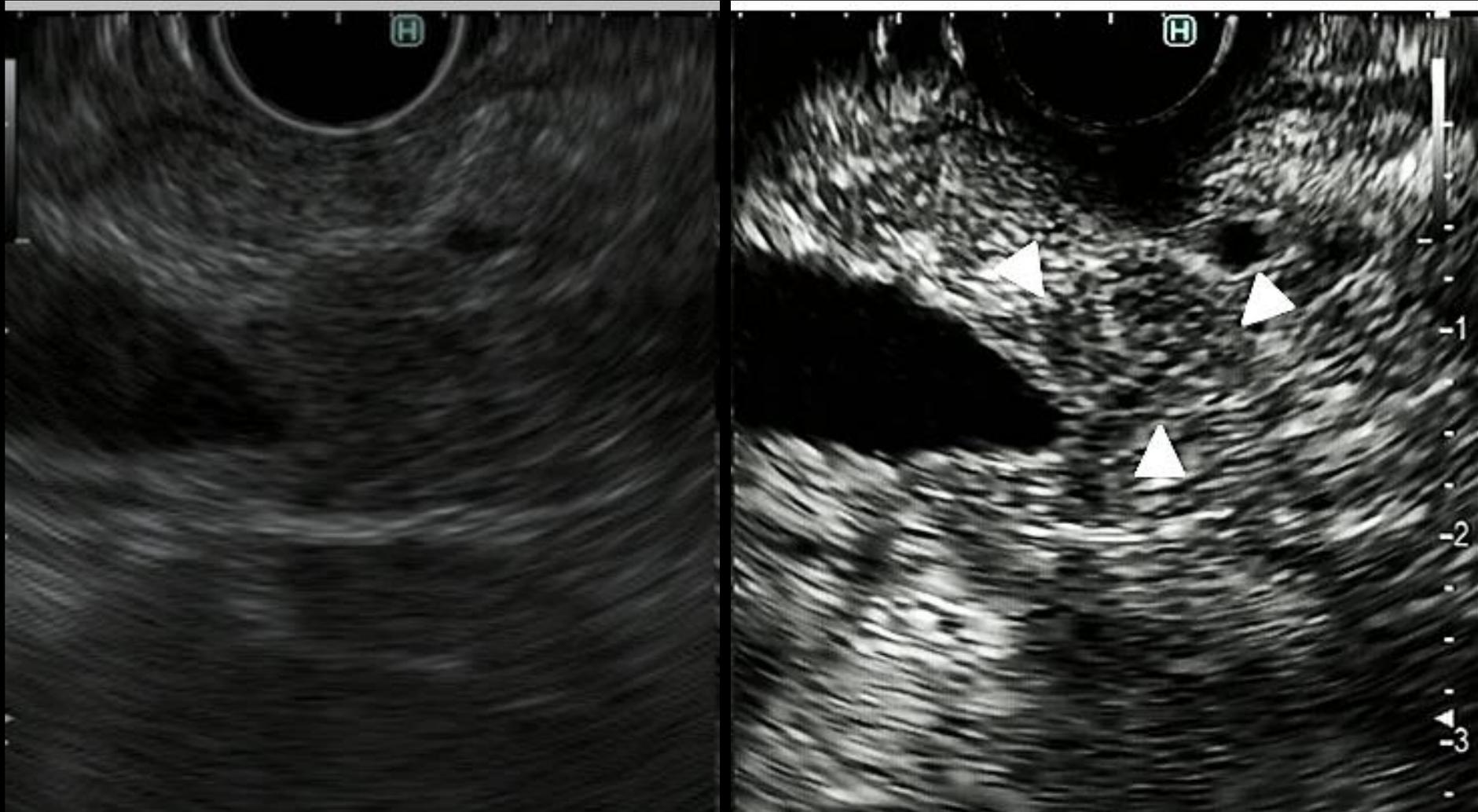
非腺癌(内分泌腫瘍)



非胰癌 (腫瘤形成性胰炎)



造影EUSが診断に有用であった膵癌例



治験薬を用いた造影診断への期待

膵癌の精査のための新しいモダリティ

として期待されることから、
膵腫瘍性病変に対する有用性及び安全性を本
治験にて確認することを計画した。

本治験の概要

GE-045 医師主導治験

— 臍腫瘍性病変を有する患者を対象としたペルフルブタンを用いた造影超音波検査の鑑別診断能を評価するための多施設共同検証的試験 —

治験実施施設

治験調整事務局

和歌山県立医科大学 内科学第2講座

実施医療機関

- (1)和歌山県立医科大学附属病院 消化器内科
- (2)医療法人 溪仁会 手稻溪仁会病院 消化器内科
- (3)東北大学病院 消化器内科
- (4)東京医科大学病院 消化器内科
- (5)名古屋大学医学部附属病院 消化器内科
- (6)藤田医科大学病院 消化器内科
- (7)兵庫医科大学病院 肝・胆・膵内科
- (8)近畿大学病院 消化器内科
- (9)岡山大学病院 消化器内科
- (10)横浜市立大学附属 市民総合医療センター 消化器病センター
- (11)岐阜大学病院 第一内科

画像診断

経腹壁超音波

大阪国際がんセンター

仙台市医療センター仙台オープン病院

北海道大学病院

超音波内視鏡

山梨大学病院

神戸大学病院

自治医科大学病院

CT

甲南医療センター

兵庫県立播磨総合医療センター

神戸大学病院

治 験 と は

「治験」とは、まだ日本で使用が認められていない新しい医療薬品
を使えるようにするため、または現在使用が認められてない病気
に対して新たに医療薬品の適応を取得対するために、その医療薬品
を科学的に調査する試験のことです。

薬が承認されるまでの流れ

1.基礎研究

(新しい医薬品候補を発見し、特性を調べます。)



2.非臨床研究

(動物や培養細胞で安全性、有効性、医薬品候補の性能を調べます。)



3.治験 (人を対象とした試験)

第Ⅰ相：少数の健康な人を対象に、体の中での薬の動き（薬物動態）や安全性を評価します。

第Ⅱ相：少数の患者さんを対象に有効性および安全性を評価し、治験薬の適切な量や使い方を決めます。

第Ⅲ相：多数の患者さんを対象に治験薬の有効性や安全性を確認します。

今回の治験はこの段階にあたります



4.承認申請・審議

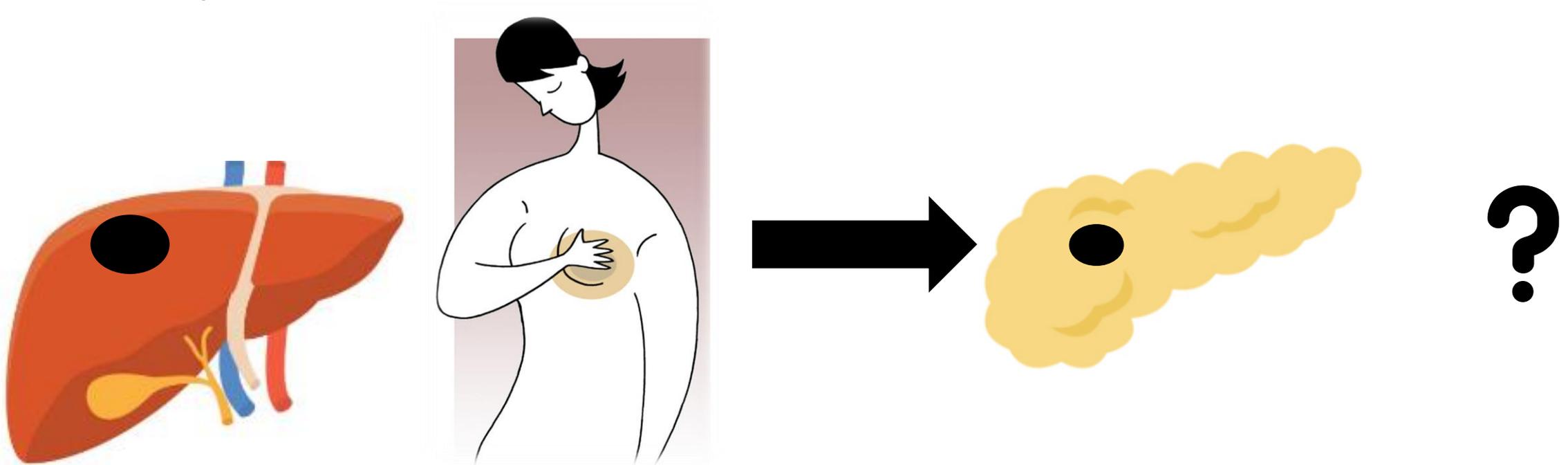
(国へ治験のデータを提出し、専門家による審査を受けます。)



5.承認

目的

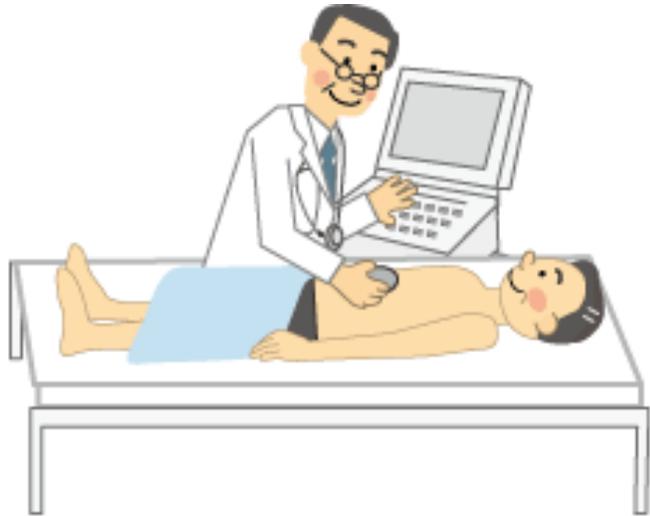
今回の治験薬は既に肝臓腫瘍、乳腺腫瘍において超音波検査時の造影剤として幅広く用いられているが、膵腫瘍には適応が認められておらず、新たに膵腫瘍に適応取得することを目的としています。



超音波検査の種類

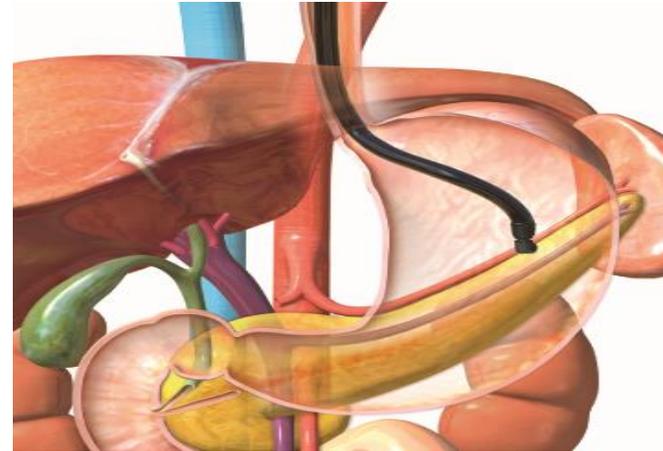
今回使用する超音波検査には2種類あります。

経腹壁超音波検査



- お腹の上に専用のゼリーを塗って、超音波をあててお腹の中の様子を調べる検査です。
- 近くの診療所にもある最も普及している画像検査であり、簡単にでき、体への負担もほとんどない検査です。

超音波内視鏡検査



- 超音波内視鏡検査: 超音波内視鏡とは、胃カメラの先端に高解像度の超音波が備わった内視鏡です。
- 胃カメラを入れるため体への負担はあるが膵臓の近くから観察することができるため最も詳細に膵臓を観察できる検査

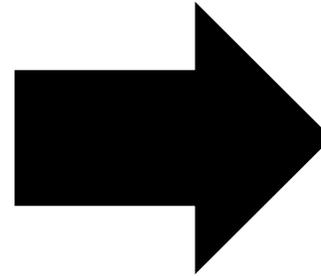
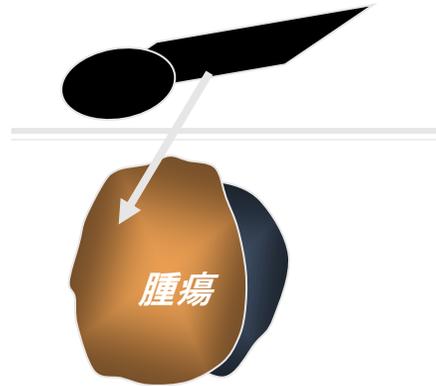
最終診断

病理診断結果にて、最終診断を行います。病理診断とは患者さんから採取された組織や細胞から顕微鏡標本を作り、それを専門家(病理医)が観察して、どのような病気であるかを診断する検査です。採取法は以下の2種類があります。

1.手術



2.生検



超音波内視鏡下穿吸刺引法(EUS-FNA)：超音波内視鏡を用いて、腫瘍 に対して細い針を刺して、検査のために腫瘍の一部を回収する方法です

【本治験の対象は膵腫瘍を有する患者さんです】

膵腫瘍には種類があり、膵充実性腫瘍と膵嚢胞性腫瘍があります。

・膵充実性腫瘍:

固形成分でできており、しこり(中身がつまっているような固まり)の状態である腫瘍です。

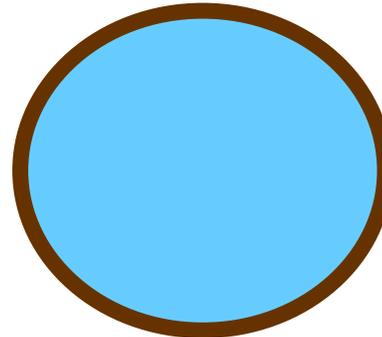
・膵嚢胞性腫瘍:

中に液体が貯まった袋状の構造(嚢胞)を含む腫瘍です。

膵充実性腫瘍

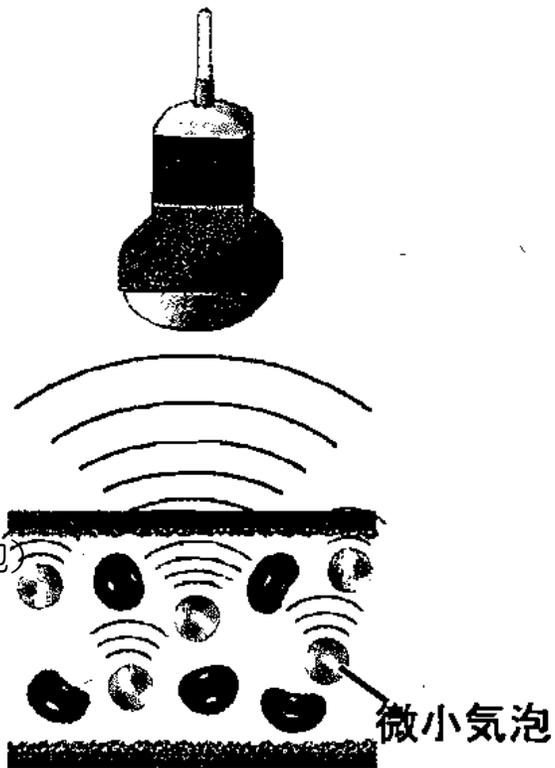


膵嚢胞性腫瘍



造影超音波検査

超音波照射装置と照射された超音波のイメージ

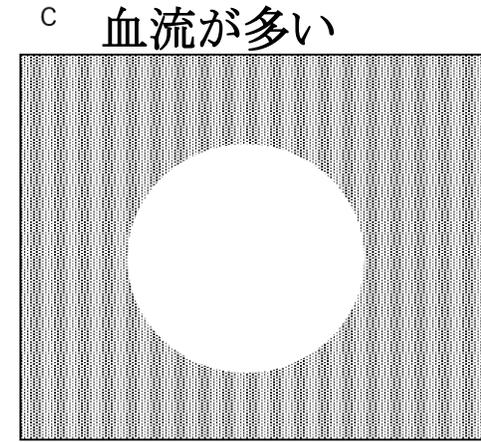
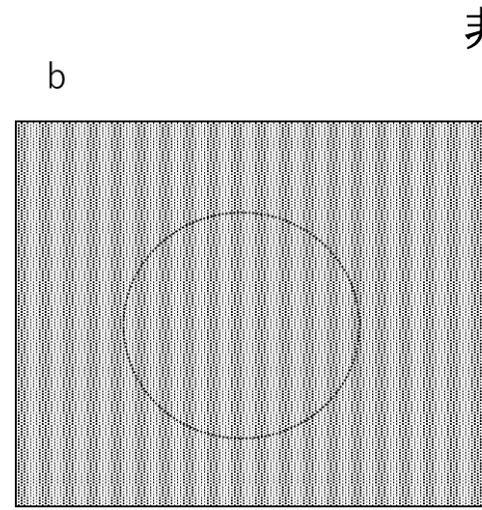
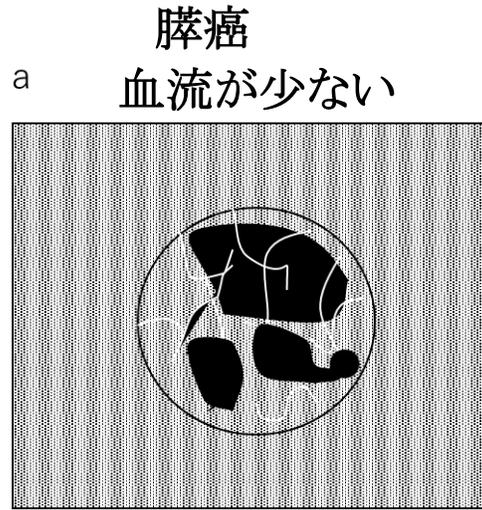


血管内を通過する血球成分とマイクロバブル（微小気泡）により効率的に反射される超音波

静脈内に造影剤（造影薬）注射した後に超音波診断装置から超音波を照射すると、血管内のマイクロバブルが超音波を効率よく反射することで、超音波画像での血管や血流をより鮮明にし、見えにくいところを見えやすくする効果（造影効果）により腓腫瘍診断の診断能が向上すると報告されています。

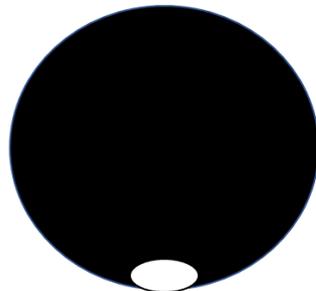
造影超音波検査の画像

膵充実性腫瘍

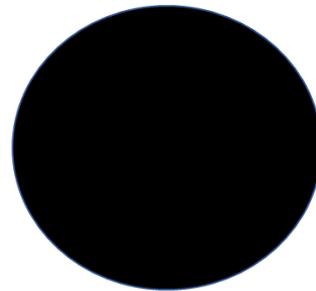


膵嚢胞性腫瘍

壁在結節



粘液塊



粘液を産生する膵嚢胞性腫瘍において、**壁在結節**(嚢胞内にできたしこり)がある場合、**悪性**の可能性が考慮され、**手術**が行われます。

しかしながら、壁在結節と粘液塊(粘液の塊)の見分けるのが**困難**な場合があります、**造影剤**を使用する**分かりやすくなります**。

目標症例数・治験実施予定期間

◆ 目標症例数

- 腭充実性腫瘍 232例
- 腭嚢胞性腫瘍 69例

合計 301例

◆ 治験実施予定期間

- 症例登録期間: 2022年9月～2023年7月
(症例観察期間は2023年9月まで)

【選択基準】

- (1) 経腹壁超音波で未治療の膵充実性腫瘍又は膵嚢胞性腫瘍が描出される患者
- (2) 膵充実性腫瘍: 超音波内視鏡下穿刺吸引法等の病理検査又は手術が予定されている患者
膵嚢胞性腫瘍: 手術を予定している患者

検査と実施時期

造影経腹壁超音波
検査

造影超音波内視鏡
検査

造影CT

造影経腹壁超音波検査、造影超音波内視鏡検査、造影CTの
順序は問はず、30日以内にこれら3つを行う。

評価項目（膵癌診断）

1.
単純経腹壁超音波 VS. 造影経腹壁超音波検査

2.
単純超音波内視鏡検査 VS. 造影超音波内視鏡検査

その他の評価項目

1. 膵癌診断

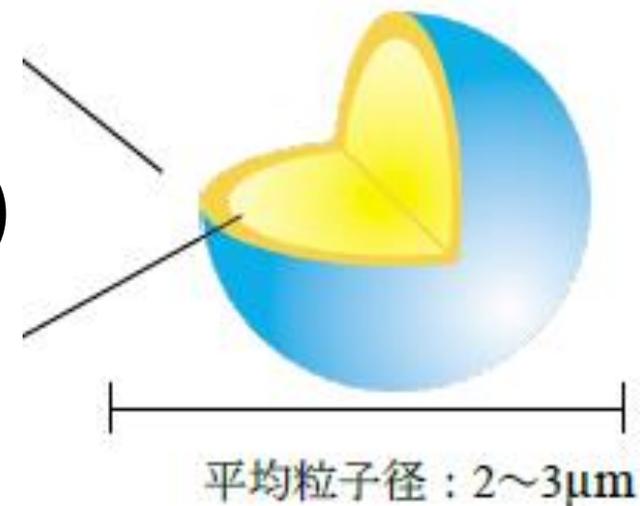
造影経腹壁超音波検査 VS. 造影CT
造影超音波内視鏡検査

2. 安全性評価

治験薬が安全に使用可能であったかを判断します。

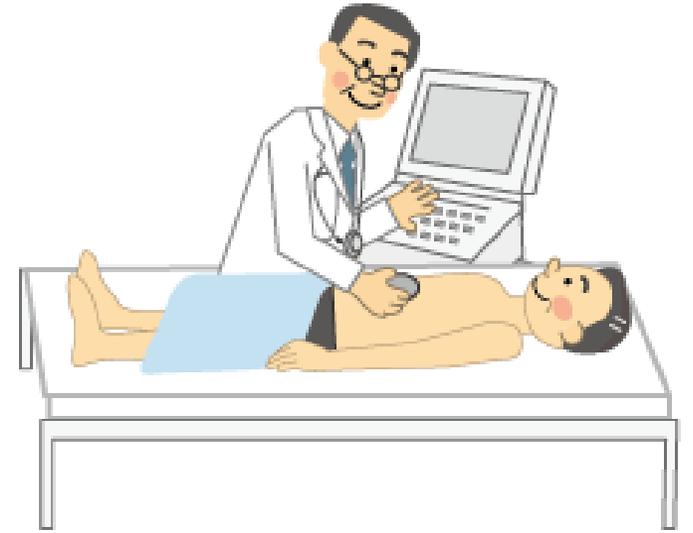
本治験により得られる利点

造影剤をもちいる利点(共通)



- ✓ 膵癌も良性腫瘍も低エコー腫瘍で描出されるため、その鑑別が難しいが、造影剤を用いることで膵の低エコー腫瘍の血行動態が把握できるようになり、膵癌と良性腫瘍の鑑別診断が可能となる。
- ✓ 膵癌の精密検査として行われる造影CT検査の実施が困難な場合(ヨード造影剤アレルギーの患者、腎機能障害等を有する場合)でも精密検査が可能である。

経腹壁超音波検査

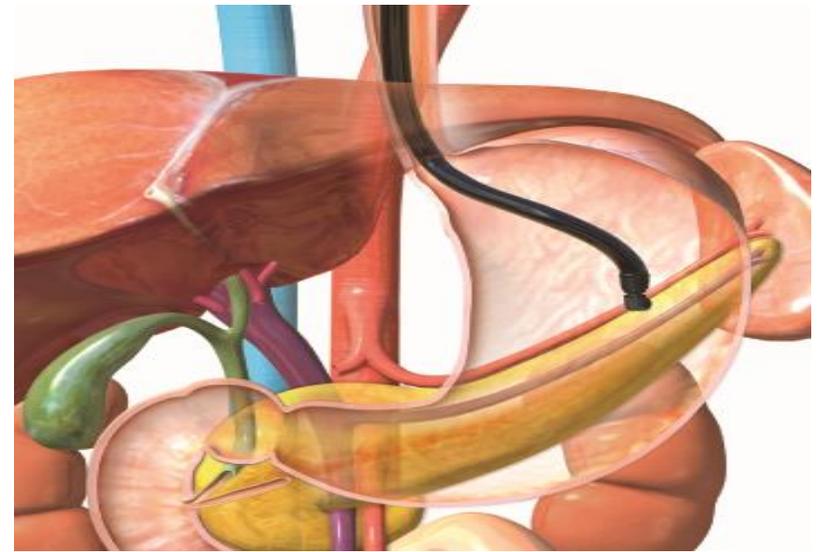


- 最も侵襲が低く簡易で広く普及した検査であり、腫瘍の指摘、腫瘍を疑う間接所見の拾い上げ(存在診断)に有用である。

造影を追加すると

- かかりつけ医受診の段階における膵癌の診断率が向上することで、早期発見及び治療につながることを期待される。

超音波内視鏡検査



・超音波内視鏡は、経腹壁超音波に比べて侵襲度は高いが、高い空間分解能を有するため、現行CTでは描出の難しい2cm以下の小さな膵の腫瘍の拾い上げが可能。

造影を追加すると

・小さな腫瘍が膵癌か良性かの鑑別が可能となり、早期膵癌の正確な診断につながることを期待される。