

201114020A

厚生労働科学研究費補助金
臨床研究推進研究事業
医療技術実用化総合研究事業

「新しく発明された概念に基づく
抗がん剤アルクチゲニンの臨床導入」
に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江角 浩安

平成24（2012）年 4月

目 次

I. 総括研究報告

| | | |
|--------------------------------|-------|---|
| 新しく発明された概念に基づく抗がん剤アルクチゲニンの臨床導入 | ----- | 1 |
| 江角 浩安 | | |

II. 分担研究報告

| | | | |
|------------------------|-------|-------|----|
| 1. 臨床導入の統括とTRの実施及び統括 | 江角 浩安 | ----- | 7 |
| 2. 臨床試験の計画及び統括 | 大津 敦 | ----- | 11 |
| 3. 臨床試験の計画、解析・臨床試験実施支援 | 佐藤 暁洋 | ----- | 13 |
| 4. 臨床試験の実施 | 池田 公史 | ----- | 15 |
| 5. 臨床試験の実施 | 奥坂 拓志 | ----- | 17 |
| 6. 臨床試験の実施 | 畠 清彦 | ----- | 19 |

| | | |
|---------------------|-------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 21 |
|---------------------|-------|----|

I. 総括研究報告書

研究要旨

酸素や栄養供給が不足している腫瘍組織で栄養飢餓状態に適応反応をしているがん細胞に選択的毒性を示し、正常組織には毒性のない抗腫瘍薬としてアルクチゲニンを発見した。局方に収載されたゴボウシよりアルクチゲニンが多く含まれる牛蒡子エキスの抽出法を製薬メーカーの協力で開発し GMP グレード製剤とした (GBS-01)。これを用い、乏血性腫瘍の典型であるゲムシタピン不応性進行再発すい臓がん患者を対象とした Phase I/II 試験を実施した。一日エキス1gのレベルIからはじめ、2.5gのレベルII, 4gのレベルIIIで、レベルI, IIは各々3例ずつで重篤な副作用無く、レベルIIIでも3例目まで重篤な副作用は無く追加の3例を登録中である。薬物動態解析では、少なくともレベルIIIまで、投与量に従って血中濃度は高くなり、この量までは吸収の限界には達していない。血中に現れる代謝産物は元の形であるアルクチゲニンも内服後約一時間で明瞭なピークを示すが、グルクロン酸抱合体がアルクチゲニンの約50倍の濃度で観察された。尿中排泄量は、投与量の50%以上であることが分かった。抗腫瘍効果は、多くの例で投与後4週或いは8週でSDであった。レベルIIの一例はPRとなり16週この状態が維持されている。

分担研究者氏名及び所属施設

江角浩安 国立がん研究センター研究所
大津 敦 国立がん研究センター東病院
佐藤暁洋 国立がん研究センター東病院
池田公史 国立がん研究センター東病院
奥坂拓志 国立がん研究センター中央病院
島 清彦 癌研究会有明病院

A. 研究目的

既存の抗がん剤は、酸素供給や栄養供給が不足している腫瘍組織では有効性が極端に低くなる。そこで我々は、そういった腫瘍組織微小環境下で細胞障害性を最大に発揮する物質の探索を目的として、がん組織に特異的な適応反応を標的とした、正常組織に対して相対的に低毒性の抗腫瘍薬をスクリーニングしてきた。

天然物の中からこれまでにキガマイシン、アルクチゲニンなどを見いだしてきたが、本研究では、既に局方薬として登録されているゴボウシにアルクチゲニンが多く含まれる事に注目し、ゴボウシ抽出エキスによって、精製アルクチゲニンと同じ効果を得られる事を確認し、さらに臨床ですい臓がんに対する標準治療薬として用いられているゲムシタピン、TS-1との併用効果についても検討し、研究成果の早期の臨床導入を目的とした。

B. 研究方法

前臨床試験

ヒト由来の膵臓がん細胞株である PANC1 等の細胞株を用いたメカニズムに関する研究を行った。

細胞の培養条件

すい臓がん細胞株の培養には、Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM; CAPAN1、CAPAN2、CFPAC、MIAPaCa2、PANC1) または、RPMI1640 (AsPc1、BxPc3、PSN1、KP3、Su8686) に 25 mM HEPES (pH7.4)、1/100 量の non-essential amino acid, 200 mM L-glutamine、抗生物質に 10% 血清を加えた培地に NaHCO₃ で最終 pH を 7.4 に調整したものをを用いた。栄養欠乏培地は、Sigma 社製の DMEM-base に 25 mM HEPES (pH7.4)、1/100 量の non essential amino acid, 200 mM L-glutamine、および抗生物質に 10% の透析血清を加え通常培地と同様に NaHCO₃ で、最終 pH を 7.4 に調整して用いた。

臨床研究

アルクチゲニンとその配糖体アルクチゲニンをアルクチゲニン換算で総量の約 10% 含有する牛蒡子の抽出法をクラシエ製薬株式会社との共同研究で開発、最適化した。この製法に関しては製法特許を申請した。さらにこの抽出法を用い作製した牛蒡子エキス (GBS-01) を GMP グレードで製剤化し、臨床試験を行った。製剤は、今後経口投与が困難な患者への投与の場合も考慮し乳糖を附形剤として添加した顆粒剤とした。GBS-01 は 2 包 (3g) 中に、牛蒡子エキ

ス 1g、アルクチニン 68.5mg、アルクチゲニン 59.4mg を含む。

牛蒡子は第十五改正日本薬局方の第二追補に記載の生薬であり、*Arctium lappa Linne.* の果実である。牛蒡子を含む漢方製剤が一般用医薬品、医療用医薬品として製造販売されている。その含有量は、1日分の原料生薬換算量として1.5-3.0gである。牛蒡子を含む漢方製剤によると思われる発疹、発赤、掻痒、蕁麻疹等が報告されている。これら漢方製剤の長期服用においても軽度の下痢が発生した程度であり、安全性は高いと考えられる。中華人民共和国薬典 2010年版では牛蒡子は1日生薬量として6-12gを服用することが記載されている。

血中アルクチゲニン濃度の測定

薬物動態試験を行うため、血中のアルクチゲニンおよびアルクチゲニグルクロン酸抱合体の測定を行った。経口投与後0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24時間後にヘパリン採血をした。血漿からは12倍量のメタノールにて抽出をした。蒸発乾固した後HPLC-UVあるいはHPLC-MSでアルクチゲニン、アルクチゲニグルクロン酸抱合体を分離定量した。同様の薬物動態解析を7日間連続投与後、8日目内服時にも行った。さらに、投与5日目の内服前の測定も行った。排出に関しては、投与1日目および8日目の24時間蓄尿により尿中排出量の測定を行った。

対象患者

本薬剤開発当初からの基本コンセプトである栄養飢餓耐性解除は乏血性の腫瘍で効果があると期待される。現時点で、的確な灌流状態、組織栄養状態、低酸素状態の非侵襲的検査法、或いは代替生体マーカーは存在しないので、典型的乏血管性腫瘍である膵癌患者を対象にすることにした。進行・再発膵癌に関してはゲムシタビン、S-1が標準的治療法となっている。本臨床試験の対象者はこれら標準的治療に不応性となった患者とした。

以下に本臨床試験の概略を期す。

本試験のエンドポイントは、以下の通り。

Primary endpoint

第I相部分：DLTの発現頻度

第II相部分：奏効割合

Secondary endpoints

第I相部分：有害事象発生割合、薬物動態学的パラメータ (C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, AUC)

第II相部分：有害事象発生割合、無増悪生存期間、全生存期間

臨床的仮説と予定登録数設定根拠

本試験の臨床的仮説は、「ゲムシタビン不応膵癌患者に対するGBS-01の推奨用量はどの用量か？」および「ゲムシタビン不応膵癌患者に対してGBS-01が有効かつ安全かどうか？」である。

第I相部分については、通常のフィボナッチの変法(3+3コホート)を採用し、各投与量レベル3-6名とした。

第II相部分については、第I相部分で決定された推奨用量レベルにおいてそのレベルでの症例数が合計17名とした。17名中で1名も腫瘍縮小効果が得られない場合、奏効割合の正確な95%信頼区間(0-0.195)の上限は20%を下回る。今後の開発戦略を考える上で20%の奏効割合が否定されるようであれば単剤での開発は難しく、他の抗がん剤との併用や新たにアルクチゲニンの化学合成品などを用いた開発を考慮する必要があると考えられるためである。

登録集積見込み

国立がん研究センター東病院では、年間100-140名の進行膵癌に対して化学療法を導入している。そのうちゲムシタビンを含む化学療法が行われ、不応と判断され、次治療に移行できる患者は約50%で、その中で本試験に適格となる患者は約50%を見込める。したがって、年間25名前後の登録が見込め、第I相、第II相部分を合わせても2年間で集積が可能と考えられる。以上より、登録期間2年間、追跡期間1年と設定した。

試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

予想される利益

本試験で用いる被験薬は無償提供されるものであり、本試験中に行われる検査は日常保険診療の範囲内で行われる。また、GBS-01は開発中の薬剤であり、本試験参加による利益はない。

予想される危険と不利益

GBS-01による有害事象が本試験において予想される危険と不利益となる。これらの有害事

象のリスクや不利益を最小化するために、本試験においては有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には関連する諸規定にしたがって慎重に検討され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

本試験の意義

GBS-01 はゲムシタピン不応膵癌に対する 2 次治療として標準的治療になる可能性が期待される。

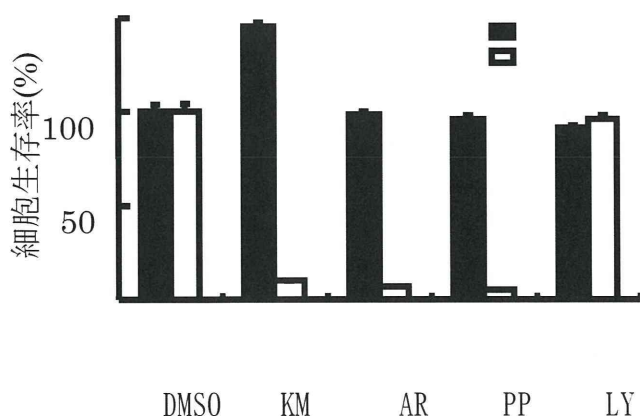
(倫理面への配慮)

臨床試験に関しては、プロトコールを国立がん研究センター受託研究審査委員会に提出し審査を受け承認された。「ゲムシタピン不応膵癌患者を対象とした GBS-01 の第 I/II 相臨床試験」として承認された。UMIN への臨床試験登録を行った。登録番号は UMIN000005787。動物実験に関しては、国立がん研究センターでの動物実験に関する審査を受けて行っている。

C. 研究結果

アルクチゲニン治療標的および栄養飢餓条件選択的毒性のメカニズムの解析

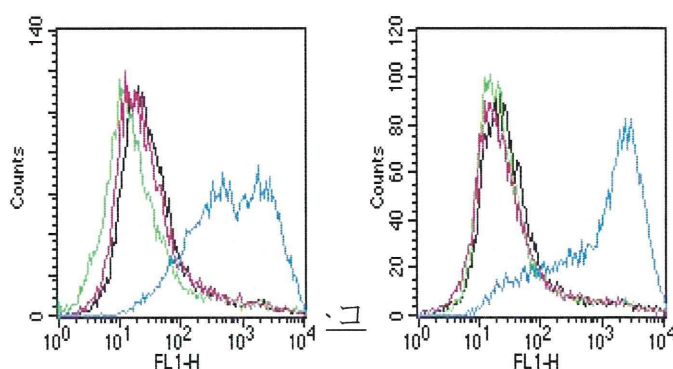
アルクチゲニンはグルコース飢餓選択的細胞毒性を示す。



DMSO, dimethylsulfoxide; KM, Kigamicin; AR, arctigenin; PP, pyrvinium pamoate; LY, LY294002. 黒棒、グルコースあり；白棒、グルコースなし

図に示すごとくアルクチゲニンはキガマイシン、ピルビニュームパモエートと同様にグルコース欠乏培地で細胞毒性を示す。

最近の研究でキガマイシンは、細胞死を起こすグルコース欠乏培地では DCFH-DA や、BES-H2O2 等で検出できる活性酸素種を大量に産生させることが分かった。



BES-H₂O₂-Ac (H₂O₂) による活性酸素種の検出

黒線、DMEM; 緑、DMEM+薬剤; 赤線、グルコース欠乏培地; 青線、グルコース欠乏+薬剤。右、ピルビニュームパモエート 0.1 μg/ml, 左、アルクチゲニン 5 μg/ml。

キガマイシンと同様にピルビニュームパモエート、アルクチゲニンはグルコース欠乏培地で H₂O₂ を顕著に発生させることが分かった。活性酸素種産生と細胞死は各々、25 μM N アセチルシステインで抑制された。アルクチゲニンの殺細胞性には活性酸素が関わっていることが分かった。

臨床試験

患者の登録

国立がん研究センター東病院で第一相の患者登録を 2011 年 6 月より開始した。患者の適格規準は以下に示す。

- 1) 病理組織学的に浸潤性膵管癌であることが確認されている。
- 2) ゲムシタピンを含む全身化学療法が行われ、不応と判断されている。
- 3) 十分な経口摂取可能である。
- 4) 1 つ以上の測定可能病変を有する。
- 5) 登録時の年齢は 20 歳以上である。
- 6) Performance Status (ECOG) が 0-2 のいずれかである。
- 7) 登録時、前治療の最終投与日から 14 日以上経過している。
- 8) 臓器機能が保たれている。
- 9) 患者本人から文書による同意が得られている。

投与方法は以下の如くした。

28日を1コースとして、プロトコール治療中止規準に該当するまで治療を続行する。GBS-01は、1日1回朝食後に、連日経口投与する。

第I相部分 投与量レベル

レベル1 2包(牛蒡子エキスとして1.0g) / 日

レベル2 5包(牛蒡子エキスとして2.5g) / 日

レベル3 8包(牛蒡子エキスとして4.0g) / 日

推奨投与量の決定は以下の様にした。

3症例中 DLT 発現例

0例の場合 → 次のレベルへ

1~2例の場合 → 最大3例まで追加

3例の場合 → 1つ前のレベルを推奨投与量とする

6症例中 DLT 発現例

1~2例の場合 → 次のレベルへ

3例の場合 → 1つ前のレベルを推奨投与量とする

DLTの基準

1コースの終了/中止までに発現した有害事象の重症度をCTCAE v4.0に準じて判定し、治療との因果関係が否定できないと判断されたものをDLTとする。

- 1) 発熱性好中球減少症* Grade3。好中球数 $<500/\text{mm}^3$
- 2) 血小板数 $<25,000/\text{mm}^3$
- 3) 医師の判断により血小板輸血が施行された場合
- 4) 血糖値、電解質以外の、Grade3以上の非血液毒性
- 5) AST/ALT/ γ -GTP /ALP \geq 施設基準値上限の10倍
- 6) Cr $\geq 2.0\text{mg/dL}$
- 7) 連続して15日間以上内服できなかった場合

患者の登録は順調で4月21日現在でレベルIおよびレベルIIは3名ずつの登録で重篤な副作用は認められなかった。レベルIIIの患者で2例続いて投与直後に病勢が進行し適格基

準を満たさなくなったために脱落例が出たが、それ以降はレベルIIIで4例の登録が特段の重篤な副作用無く進んでいる。

薬物動態学的解析から、レベルIからIIIまで投与量に応じて血中濃度が上がることで、投与されたアルケチゲニンの50%以上が、吸収され尿中に排泄されることがわかり、投与量に応じた効果が期待できることが分かった。

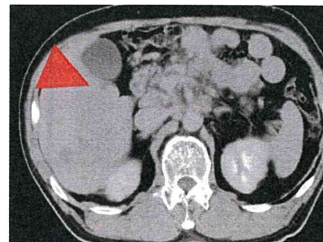
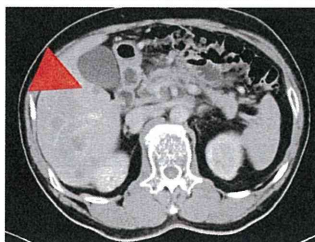
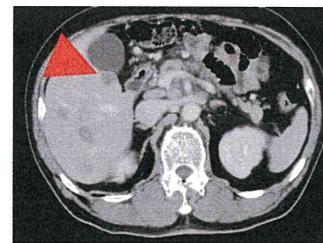
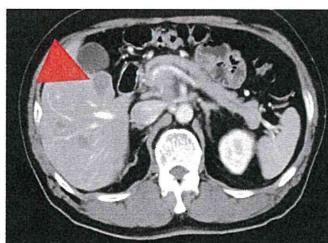
安全性に関しては、まだPhase Iが完全に終了したわけではないがレベルIIIの3例目までではほとんど有害事象は発生して居らず、本薬剤の高い安全性が示されると推測されるが、レベルIIIを6例まで登録し経過観察の後安全性の判断をする予定である。

抗腫瘍効果に関しては、十分な経過観察が終わったわけではないが、レベルIIの一例でPRとなりこの患者ではPRが4ヶ月持続している。レベルIII以降の症例の臨床効果が大いに期待される。

PR症例のCT像を例示する。

治療前

1ヶ月後



2ヶ月後

3ヶ月後

他のCT断面でも明瞭な縮小が観察され、腫瘍マーカーの低下も観察されている。

明白な抗腫瘍効果が認められたが、他の症例でも2コース目までSDが持続している症例も観察されている。

D. 考察

GBS-01 の薬事開発戦略

本試験では、1) アルクチゲニンを合成して開発することが難しいために、2) 治験ではなく、牛蒡子エキス（日本薬局方収載の生薬であり、牛蒡子を含有する漢方製剤が一般用医薬品、医療用医薬品として製造販売されているが、膵癌に対する牛蒡子単独での漢方製剤として薬価収載はされていない）を用いた臨床研究を、3) クラシエ製薬より牛蒡子エキスの無償提供を受けて共同研究として実施する。

本試験の結果、有効性が期待できる場合、規制当局などとの対面助言などを実施した上で、牛蒡子のみ原料とする新たな牛蒡子エキスといった漢方製剤として新たに薬価収載する事を目的として治験の実施などを検討する。

以下に上記 1)～3) の理由を述べる。

- 1) 合成アルクチゲニンでの開発が難しい理由
アルクチゲニンを合成してヒトに投与するのは現時点で、a) GLP 準拠の前臨床試験、GMP 準拠の原末の製造が必要であり研究者が自ら行うのは困難である、b) 既知の物質であるために物質特許を取得する事が出来ないため、アルクチゲニンのままで製薬企業が興味を示すことも難しい。
- 2) 牛蒡子エキスを用いた臨床研究を行う理由
アルクチゲニンは日本薬局方に漢方薬の原末として記載されている牛蒡子の主成分であり、a) クラシエ製薬は漢方薬を中心とした製薬企業であり、現時点でクラシエ製薬が主導して治験を実施するのは困難であること、b) 牛蒡子は人体への豊富な投与経験があり人体投与は問題が無いことから、先ずは研究者主導臨床研究で有用性を確認した上で適応拡大のための治験などを行う開発戦略とした。
- 3) クラシエ製薬との共同研究を行う理由
研究者が牛蒡子エキスを GMP に準拠して製造をするのは難しいことから、牛蒡子エキスは製法特許を持つクラシエ製薬より無償提供を受ける共同研究を行うこととした。

E. 結論

- 1) アルクチゲニン高含有牛蒡子エキス GBS-01 は高い安全性をもってゲムシタピン不応性膵がん患者に投与できる。
- 2) GBS-01 は投与量に応じた高い生物学的利用能を示した。
- 3) GBS-01 はゲムシタピン不応性膵がんに有効である可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
研究の刊行に関する一覧表に記載。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
 - 1) 特願 2009-079590 アルクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
 - 2) PCT/JP2010/051701 アルクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
 - 3) 特願 2010-505497 アルクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
 - 4) 特願 2010-215118 アルクチゲニン含有ゴボウシ抽出物およびその製造方法 江角浩安など
 - 5) 特願 2012-069964 抗癌剤 江角浩安、池田公史など
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅱ. 分担研究報告書

研究（代表）分担者 江角浩安 独立行政法人国立がん研究センター 研究所 研究所長付

研究要旨

酸素や栄養供給が不足している腫瘍組織で最大の効果が得られ、正常組織に低毒性の抗腫瘍薬としてアルクチゲニンを発見し、局方に収載されたゴボウシよりアルクチゲニンが多く含まれる牛蒡子エキスの抽出法を製薬メーカーの協力で開発し GMP グレード製剤とした (GBS-01)。これを用い、ゲムシタビン不応性進行再発すい臓がん患者を対象とした Phase I/II 試験を臨床試験として実施した。一日エキス1gのレベルIからはじめ、2.5gのレベルII, 4gのレベルIIIで、レベルI, IIは各々3例ずつで重篤な副作用無く、レベルIIIでも3例目まで重篤な副作用は無く追加の3例を登録中である。薬物動態解析では、少なくともレベルIIIまで、投与量に従って血中濃度は高くなり、この量までは吸収の限界には達していない。血中に現れる代謝産物は元の形であるアルクチゲニンも内服後約一時間で明瞭なピークを示すが、グルクロン酸抱合体がアルクチゲニンの約50倍の濃度で観察された。尿中排泄量は、投与量の50%以上であることが分かった。抗腫瘍効果は、多くの例で投与後4週或いは8週でSDであったが、レベルIIの一例は明確なPRとなり16週この状態が維持されている。

A. 研究目的

既存の抗がん剤は、酸素供給や栄養供給が不足している腫瘍組織では有効性が極端に低くなる。そこで我々は、そういった腫瘍組織微小環境下で細胞障害性を最大に発揮する物質の探索を目的として、がん組織に特異的な適応反応を標的とした、正常組織に対して相対的に低毒性の抗腫瘍薬をスクリーニングしてきた。

天然物の中からこれまでにキガマイシン、アルクチゲニンなどを見いだしてきたが、本研究では、既に局方薬として登録されているゴボウシにアルクチゲニンが多く含まれる事に注目し、ゴボウシ抽出エキスによって、精製アルクチゲニンと同じ効果を得られる事を確認し、さらに臨床ですい臓がんに対する標準治療薬として用いられているゲムシタビン、TS-1との併用効果についても検討し、研究成果の早期の臨床導入を目的とした。

B. 研究方法

前臨床試験

ヒト由来の膵臓がん細胞株である PANC1 等の細胞株を用いたメカニズムに関する研究を行った。

細胞の培養条件

すい臓がん細胞株の培養には、Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM; CAPAN1, CAPAN2, CFPAC, MIAPaCa2, PANC1) または、RPMI1640 (AsPc1, BxPc3, PSN1, KP3, Su8686) に 25 mM HEPES (pH7.4)、1/100 量の

non-essential amino acid, 200 mM L-glutamine、抗生物質に 10% 血清を加えた培地に NaHCO_3 で最終 pH を 7.4 に調整したものをを用いた。栄養欠乏培地は、Sigma 社製の DMEM-base に 25 mM HEPES (pH7.4)、1/100 量の non essential amino acid, 200 mM L-glutamine、および抗生物質に 10% の透析血清を加え通常培地と同様に NaHCO_3 で、最終 pH を 7.4 に調整して用いた。

細胞への傷害性の評価

細胞は、96 穴プレートへ 1 穴あたり 10,000 個播種した。24 時間後に培地を除去し、通常栄養培地または栄養欠乏培地に置き換え、それぞれに 10 倍または 5 倍で段階希釈したアルクチゲニンまたはゲムシタビンを加えた。添加の 72 時間後に WST-8 (Dojindo) キットで比色定量し算出された細胞数から細胞生存率を評価した。

マウス臓がん細胞移植モデルの作製

マウスの皮下への移植には、細胞の実験に用いた 10 種類の細胞株を用いた。各腫瘍細胞株、それぞれ 500,000 個をヌードマウスの背皮下に移植して、経時的に腫瘍体積を測定した。アルクチゲニンおよびアルクチゲニン含有エキスは、週に 5 回、0.5 mg/マウス或いは 5mg/マウスを胃内投与した。ゲムシタビンは、週に 1 回 100 mg/kg を腹腔内投与した。

血中・尿中アルクチゲニン濃度の測定

薬物動態試験を行うため、血中のアルクチゲニンおよびアルクチゲニングルクロン酸抱合体の測定を行った。経口投与後0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24時間後にヘパリン採血をした。血漿からは12倍量のメタノールにて抽出をした。蒸発乾固した後HPLC-UVあるいはHPLC-MSでアルクチゲニン、アルクチゲニングルクロン酸抱合体を分離定量した。同様の薬物動態解析を7日間連続投与後、8日目内服時にも行った。さらに、投与5日目の内服前の測定も行った。排出に関しては、投与1日目および8日目の24時間蓄尿により尿中排出量の測定を行った。

臨床研究

アルクチゲニンとその配糖体アルクチンをアルクチゲニン換算で総量の約10%含有する牛蒡子の抽出法をクラシエ製薬株式会社との共同研究で開発、最適化した。この製法に関しては製法特許を申請した。さらにこの抽出法を用い作製した牛蒡子エキス (GBS-01) をGMPグレードで製剤化し、臨床試験を行った。製剤は、今後経口投与が困難な患者への投与の場合も考慮し乳糖を付形剤として添加した顆粒剤とした。GBS-01は2包(3g)中に、牛蒡子エキス1g、アルクチン68.5mg、アルクチゲニン59.4mgを含む。臨床第一相試験部分の薬物動態解析は上記のごとき製剤を投与して行った。投与方法は、28日を1コースとして、プロトコール治療中止基準に該当するまで治療を続行する。GBS-01は、1日1回朝食後に、連日経口投与する。

第I相部分 投与量レベル

レベル1 2包(牛蒡子エキスとして1.0g) / 日
 レベル2 5包(牛蒡子エキスとして2.5g) / 日
 レベル3 8包(牛蒡子エキスとして4.0g) / 日

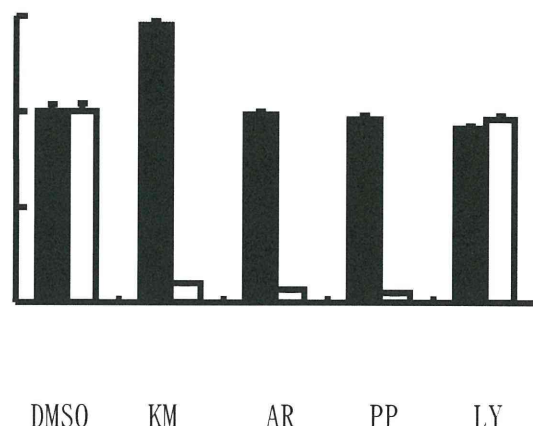
(倫理面への配慮)

動物実験に関しては、国立がん研究センターでの動物実験に関する審査を受けて行った。臨床試験に関しては、プロトコールを国立がん研究センター受託研究審査委員会に提出し倫理的審査を受けた。患者からは十分な説明を行った上で書面による同意をえた。UMINで臨床試験登録を行った。

C. 研究結果

アルクチゲニン治療標的および栄養飢餓条件選択的毒性のメカニズムの解析

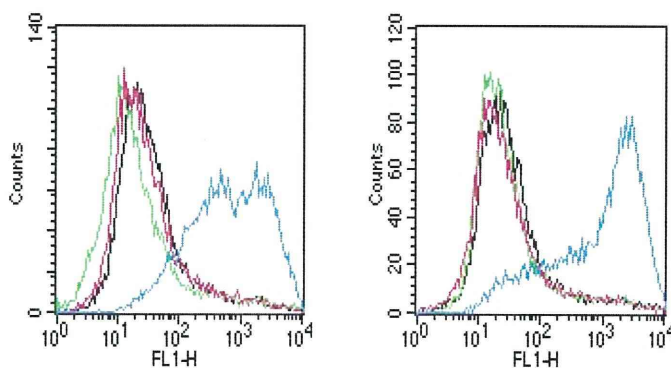
アルクチゲニンはグルコース飢餓選択的細胞毒性を示す



DMSO, dimethylsulfoxide; KM, Kigamicin; AR, arctigenin; PP, pyrvinium pamoate; LY, LY294002. 黒棒、グルコースあり; 白棒、グルコースなし

図に示すごとくアルクチゲニンはキガマイシン、ピルビニュームパモエートと同様にグルコース欠乏培地で細胞毒性を示す。

最近の研究でキガマイシンは、細胞死を起こすグルコース欠乏培地ではDCFH-DAや、BES-H202等で検出できる活性酸素種を大量に産生させることが分かった。



BES-H₂O₂-Ac (H₂O₂) による活性酸素種の検出

黒線、DMEM; 緑、DMEM+薬剤; 赤線、グルコース欠乏培地; 青線、グルコース欠乏+薬剤。右、ピルビニュームパモエート0.1μg/ml, 左、アルクチゲニン5μg/ml。

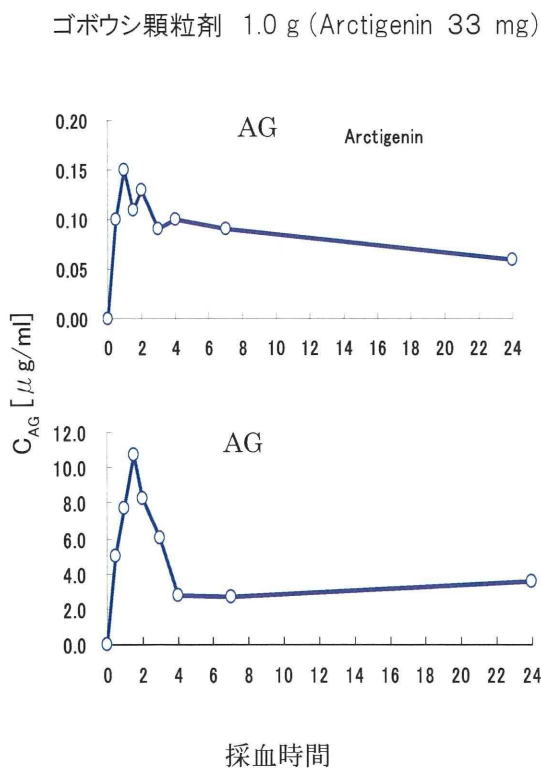
キガマイシンと同様にピルビニュームパモエート、アルクチゲニンはグルコース欠乏培地でH2O2を顕著に発生させることが分かった。活性酸素種産生と細胞死は各々、25 μMN アセチルシステインで抑制された。アルクチゲニンの殺細胞性には活性酸素が関わっていることが分かった。

アルクチゲニンの標的分子を同定するために耐性細胞の樹立を試みている

アルクチゲニン、キガマイシン、ピルビニュームパモエートは、各々膵臓がん細胞にグルコース飢餓選択的毒性を示す。また、上に述べた如く、グルコース欠乏かで選択的に顕著な過酸化水素の発生を来す。これらのことから、3つの化合物はその標的が同一か、同一の結果を来すパスウェイ上に存在する標的を持つのでは無いかと考えた。そこで、3つの化合物に対する耐性株を得て、その変異を同定することによりアルクチゲニンの標的分子を同定できるのでは無いかとか考え 3 化合物に対する耐性株の樹立を目指している。変異の同定法は、エキソーム解析および、発現解析とメチローム解析により同定できるのでは無いかと人膵癌細胞株の解析を始めた。

初歩的吸収試験

まず牛蒡子エキス 500mg、アルクチゲニンにして 33mg を、牛蒡子エキス顆粒の形で服用し経時的に血中濃度を測定した。その結果を図に示す。



この初歩的吸収試験は昨年から引き続き行っているものであり、さらにこの8倍量の投与と、腸肝循環および蓄積性の可能性を調べるために三日間連続投与試験を行った。その結果、腸肝循環の可能性はあるが蓄積性の可能性は低いと考えられ臨床試験へと進んだ。

臨床第一相試験の体内薬物動態

現在までの中間的解析による牛蒡子エキス GBS-01 の薬物動態的特徴を簡単にまとめると以下の如くなる。

血中には、ほぼ AGG として存在

- 腸管・肝臓での初回通過効果により AGG に変換される

Level-1 (牛蒡子エキス 1 g) における特徴

暴露量の指標 (AGG)

AUC : 188.40 ± 116.28 μg/mL·hr
 Tmax : 1.31 ± 0.59 hr
 Cmax : 18.49 ± 6.76 μg/mL
 Trough (Cmin) : 2.21 ± 1.55 μg/mL
 t1/2 : 10.08 ± 3.35 hr

PK 的特徴

Cl_{tot}/F : 5.74 ± 1.85 L/hr (2週目平均)
 Vd/F : 96.02 ± 79.53 L (1週目平均)

尿中に排泄される。投与量の少なくとも約半分が吸収され尿中に回収される。

タンパク結合率が高い (AG:96%、AGG:87%) - 薬効を示す遊離型濃度は、Alb、AGP 濃度に影響を受ける可能性あり

D. 考察

前臨床試験

今後の臨床試験、よりダイナミックな臨床開発の展開を考えるとアルクチゲニンの標的分子、標的反応を明らかにすることは決定的に重要である。現在までの研究で、グルコース欠乏時に活性化されるフマル酸還元酵素活性により蓄積するコハク酸が添加することが分かっていたが必ずしも標的は明らかでは無かった。本年度明らかになった過酸化水素・活性酸素の発生がど

のような一を持つかはまだ今後の研究が必要である。耐性株の遺伝子解析は次世代シーケンサーの登場で現実的な戦略となったもので極めて有望であり、短期間のうちに結果が出る事が期待される。

臨床試験

E. 結論

牛蒡子エキスはヒトへの応用が可能な製剤である少なくとも一日 4g までは投与量に従って吸収され半分以上が尿中に回収されることから、bioavailability は高いと考えられた。また、蓄積性は無いかが、半減期が約十時間と扱いやすい薬物と考えられた。一方、first pass で大部分がグルクロン酸抱合を受ける。多くの固形がん組織には高いβグルクロニダーゼ活性が認められるが、一方でこの酵素の発現量が効果を規定する可能性もある。その意味でも今後のTRは重要な役割を果たす。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomitsuka E, Kita. K. Esumi. H. J. Biochem An anticancer agent, pyrvinium pamoate inhibits the NADH-fumarate reductase system -a unique mitochondrial energy metabolism in tumor micro environments. 2012 in press
- 2) Magolan J, Adams NB, Onozuka H, Hungerford NL, Esumi H. Coster MJ. Synthesis and Evaluation of Anticancer Natural Product Analogues Based on Angelmarin: Targeting the Tolerance towards Nutrient Deprivation. ChemMedChem. 2012 Epub ahead of print
- 3) Bando H, Yoshino T, Tsuchihara K, Ogasawara N, Fuse N, Kojima T, Tahara M, Kojima M, Kaneko K, Doi T, Ochiai A, Esumi H. Ohtsu A. KRAS mutations detected by the amplification refractory mutation system-Scorpion assays strongly correlate with therapeutic effect of cetuximab. Br J Cancer. 105(3) 403-6 2011.
- 4) Awale S, Linn T Z, Li F, Tezuka Y, Myint A, Tomida A, Yamori T, Esumi H. Kadota S. Identification of chrysofenetin from vitex negundo as a potential cytotoxic agent against PANC-1 and a panel of 39 human cancer cell

lines (JFCR-39). Phytother Res. 25(12) 1770-5 2011.

- 5) Onozuka H, Tsuchihara K, Esumi H. Hypoglycemic/hypoxic condition in vitro mimicking the tumor microenvironment markedly reduced the efficacy of anticancer drugs. Cancer Sci. 102(5) 975-82 2011
- 6) Bando H, Tsuchihara K, Yoshino T, Kojima M, Ogasawara N, Fukushima H, Ochiai A, Ohtsu A, Esumi H. Biased Discordance of KRAS Mutation Detection in Archived Colorectal Cancer Specimens Between the ARMS-Scorpion Method and Direct Sequencing Jpn J Clin Oncol. 41(2) 239-44 2011.
- 7) Ogasawara N, Bando H, Kawamoto Y, Yoshino T, Tsuchihara K, Ohtsu A, Esumi H. Feasibility and Robustness of Amplification Refractory Mutation System (ARMS)-based KRAS Testing Using Clinically Available Formalin-fixed, Paraffin-embedded Samples of Colorectal Cancers. Jpn J Clin Oncol 41(1) 52-6 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 特願 2009-079590 アクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
- 2) PCT/JP2010/051701 アクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
- 3) 特願 2010-505497 アクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
- 4) 特願 2010-215118 アルクチゲニン含有ゴボウシ抽出物およびその製造方法 江角浩安など
- 5) 特願 2012-069964 抗癌剤 江角浩安、池田公史など

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究要旨

酸素や栄養供給が不足している腫瘍組織で栄養飢餓状態に適応反応をしているがん細胞に選択的毒性を示し、正常組織には毒性のない抗腫瘍薬としてアルクチゲニンを発見した。局方に収載されたゴボウシよりアルクチゲニンが多く含まれる牛蒡子エキスの抽出法を製薬メーカーの協力で開発し GMP グレード製剤とした(GBS-01)。これを用い、乏血性腫瘍の典型であるゲムシタピン不応性進行再発すい臓がん患者を対象とした Phase I/II 試験を実施した。一日エキス1gのレベルIからはじめ、2.5gのレベルII, 4gのレベルIIIで、レベルI, IIは各々3例ずつで重篤な副作用無く、レベルIIIでも3例目まで重篤な副作用は無く追加の3例を登録中である。薬物動態解析では、少なくともレベルIIIまで、投与量に従って血中濃度は高くなり、この量までは吸収の限界には達していない。血中に現れる代謝産物は元の形であるアルクチゲニンも内服後約一時間で明瞭なピークを示すが、グルクロン酸抱合体がアルクチゲニンの約50倍の濃度で観察された。尿中排泄量は、投与量の50%以上であることが分かった。抗腫瘍効果は、多くの例で投与後4週或いは8週でSDであった。レベルIIの一例はPRとなり16週この状態が維持されている。

A. 研究目的

既存の抗がん剤は、酸素供給や栄養供給が不足している腫瘍組織では有効性が極端に低くなることを報告してきた。そこで我々は、そういった腫瘍組織の微小環境下で細胞障害性を最大に発揮する物質の探索を目的として、がん組織に特異的なエネルギー代謝系を標的とした、正常組織に対して相対的に低毒性の抗腫瘍薬をスクリーニングしてきた。

天然物の中からこれまでにキガマイシン、アルクチゲニンなどを見いだしてきたが、本研究では、既に局方薬として登録されているゴボウシにアルクチゲニンが多く含まれる事に注目し、ゴボウシ抽出エキスを用いた臨床導入を目的とした。

B. 研究方法

江角分担研究者の項目で述べられている通り、臨床導入のための前臨床試験を行いこの結果を班員全体で討議し、臨床導入のための道筋に関する討議と共にプロトコール検討を行った。

（倫理面への配慮）

動物実験に関しては、国立がんセンターでの動物実験に関する審査を受けて行っている。

臨床試験に関しては、プロトコールを国立がん研究センター受託研究審査委員会に提出し倫理的審査を受けた。UMINで臨床試験登録を行った。

C. 研究結果

前臨床試験の結果は江角分担研究者の報告書に書かれているとおりである。今後の臨床的展開を予想し、前臨床試験に関し1)他の腫瘍系、大腸がん、胃がん食道がんなどにも広げて検討する、2)バイオマーカー探索をより強力に進める、3)PK, PD, ファーマコゲノミクスに関しTRを強化することが必要と結論した。臨床試験に関して本年度は臨床研究として臨床第I/I相試験を行ったが、池田班員の項目で詳しく述べられるが1)極めて妥当な容量設定で臨床第I相試験を開始した、2)血液毒性、肝毒性、腎毒性など主要臓器の毒性は認められずMTDでの容量設定が難しいことは予想通りであった、3)臨床第I相の範囲で有効例が認められた、症例登録は順調であり24年度中には有効性に関してある程度の見通しが出来るのでは無いかと期待された。

D. 考察

まだ臨床試験の途中であり結論を出すのは早すぎるが、当初設定した臨床試験デザインは極めて妥当であったと考えられた。毒性が極めて低い薬剤であり、またPK解析からこれ以上の投与が可能であることを考えると、剤形の改良を含めてより高容量投与を設定するのかがどうかは、第I相部分で観察されている抗腫瘍効果を今少し経過を観察し現実的に決定することも必要かもしれない。第I相部分でPR例が観察されたことを考えれば今後の臨床効果に高い期待がかかる。早期の薬事法上の手続きを考えれば、医師主導治験或いは企業治験への早

期の移行が望ましい。

E. 結論

牛蒡子のエキスは、臨床的に高い安全性があり、ゲムシタビン不応性膵がんへの有効性が期待された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogasawara N, Band H, Kawamoto Y, Yoshino T, Tsuchihara K, Ohtsu A, Esumi H. Feasibility and Robustness of Amplification Refractory Mutation System (ARMS)-based KRAS Testing Using Clinically Available Formalin-fixed, Paraffin-embedded Samples of Colorectal Cancers. *Jpn J Clin Oncol.* 41(1) 52-6 2011
- 2) Doi T, Murakami H, Ohtsu A, Fuse N, Yoshino T, Yamamoto N, Boku N, Onozawa Y, Hsu C-P, Gorski KS, Friberg G, Kawaguchi T, Sasaki T. Phase 1 study of conatumumab, a pro-apoptotic death receptor 5 agonist antibody, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.*68(3)733-41 2011.
- 3) Asayama M, Fuse N, Yoshino T, Yano T, Tahara M, Doi T, Fujii S, Ohtsu A. Amrubicin for the treatment of neuroendocrine carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective analysis of five cases. *Cancer Chemother Pharmacol.*68(5)1325-30 2011.
- 4) Daiko H, Hayashi R, Sakuraba M, Ebihara M, Miyazaki M, Shinozaki T, Saikawa M, Zenda S, Kawashima M, Tahara M, Doi T, Ohtsu A. A Pilot Study of Post-operative Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy for High-risk Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus. *Jpn J Clin Oncol.*41 508-13 2011
- 5) Doi T, Tahara M, Yoshino T, Yamazaki K, Tamura T, Yamada Y, Yang BB, Oliner KS, Otani S, Asahi D. Tumor KRAS Status Predicts Responsiveness to Panitumumab in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Jpn J Clin Oncol.*41 210-6 2011.
- 6) Ikeda E, Kojima T, Kaneko K, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Fuse N, Yano T, Yoshino T, Tahara M, Doi T, Ohtsu A. Efficacy of Concurrent Chemoradiotherapy as a Palliative Treatment in Stage IVB Esophageal Cancer Patients with Dysphagia. *Jpn J Clin Oncol.*41(8) 964-72 2011.
- 7) Ishii-Watabe A, Saito Y, Suzuki T, Tada M, Ukaji M, Maekawa K, Kurose K, Kaniwa N, Sawada J, Kawasaki N, Yamaguchi T, Eguchi Nakajima T, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Ura T, Saito M, Muro K, Doi T, Fuse N, Yoshino T, Ohtsu A, Saijo N, Hamaguchi T, Okuda H, Matsumura Y. Genetic Polymorphisms of FCGRT Encoding FcRn in a Japanese Population and Their Functional Analysis. *Drug Metab Pharmacokinet.*25 578-87 2011
- 8) Sawaki A, Nishida T, Doi T, Yamada Y, Komatsu Y, Kanda T, Kakeji Y, Onozawa Y, Yamasaki M, Ohtsu A. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer.* Epub ahead of print.2011
- 9) Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, Yoshino T, Doi T, Zenda S, Kawashima M, Ogino T, Hayashi R, Minami H, Ohtsu A. Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol.*22 175-80 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究要旨

酸素や栄養供給が不足している腫瘍組織で栄養飢餓状態に適応反応をしているがん細胞に選択的毒性を示し、正常組織には毒性のない抗腫瘍薬としてアルクチゲニンを発見した。局方に収載されたゴボウシよりアルクチゲニンが多く含まれる牛蒡子エキスの抽出法を製薬メーカーの協力で開発しGMPグレード製剤とした(GBS-01)。これを用い、乏血性腫瘍の典型であるゲムシタピン不応性進行再発すい臓がん患者を対象としたPhase I/II試験を実施した。一日エキス1gのレベルIからはじめ、2.5gのレベルII、4gのレベルIIIで、レベルI、IIは各々3例ずつで重篤な副作用無く、レベルIIIでも3例目まで重篤な副作用は無く追加の3例を登録中である。薬物動態解析では、少なくともレベルIIIまで、投与量に従って血中濃度は高くなり、この量までは吸収の限界には達していない。血中に現れる代謝産物は元の形であるアルクチゲニンも内服後約一時間で明瞭なピークを示すが、グルクロン酸抱合体がアルクチゲニンの約50倍の濃度で観察された。尿中排泄量は、投与量の50%以上であることが分かった。抗腫瘍効果は、多くの例で投与後4週或いは8週でSDであった。レベルIIの一例はPRとなり16週この状態が維持されている。

A. 研究目的

既存の抗がん剤は、酸素供給や栄養供給が不足している腫瘍組織では有効性が極端に低くなることを報告してきた。そこで我々は、そういった腫瘍組織の微小環境下で細胞障害性を最大に発揮する物質の探索を目的として、がん組織に特異的なエネルギー代謝系を標的とした、正常組織に対して相対的に低毒性の抗腫瘍薬をスクリーニングしてきた。

天然物の中からこれまでにキガマイシン、アルクチゲニンなどを見いだしてきたが、本研究では、既に局方薬として登録されているゴボウシにアルクチゲニンが多く含まれる事に注目し、ゴボウシ抽出エキスを用いた臨床導入を目的とした。

B. 研究方法

江角分担研究者の項目で述べられている通り、臨床導入のための前臨床試験を行いこの結果を班員全体で討議し、臨床導入のための道筋に関する討議と共にプロトコール検討を行った。

（倫理面への配慮）

動物実験に関しては、国立がんセンターでの動物実験に関する審査を受けて行っている。臨床試験に関しては、プロトコールを国立がん研究センター受託研究審査委員会に提出し倫理的審査を受けた。UMINで臨床試験登録を行った。

C. 研究結果

前臨床試験の結果は江角分担研究者の報告書に書かれているとおりである。今後の臨床的展開を予想し、前臨床試験に関し1)他の腫瘍系、大腸がん、胃がん食道がんなどにも拡げて検討する、2)バイオマーカー探索をより強力に進める、3)PK, PD, ファーマコゲノミクスに関しTRを強化することが必要と結論した。臨床試験に関して本年度は臨床研究として臨床第I/I I相試験を行ったが、池田班員の項目で詳しく述べられるが1)極めて妥当な容量設定で臨床第I相試験を開始した、2)血液毒性、肝毒性、腎毒性など主要臓器の毒性は認められずMTDでの容量設定が難しいことは予想通りであった、3)臨床第I相の範囲で有効例が認められた、症例登録は順調であり24年度中には有効性に関してある程度の見通しができるのでは無いかと期待された。

D. 考察

まだ臨床試験の途中であり結論を出すのは早すぎるが、当初設定した臨床試験デザインは極めて妥当であったと考えられた。毒性が極めて低い薬剤であり、またPK解析からこれ以上の投与が可能であることを考えると、剤形の改良を含めてより高容量投与を設定するのかがどうかは、第I相部分で観察されている抗腫瘍効果を今少し経過を観察し現実的に決定することも必要かもしれない。第I相部分でPR例が観察されたことを考えれば今後の臨床効果に

高い期待がかかる。早期の薬事法上の手続きを考えれば、医師主導治験或いは企業治験への早期の移行が望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

研究要旨

酸素や栄養供給が不足している腫瘍組織で栄養飢餓状態に適応反応をしているがん細胞に選択的毒性を示し、正常組織には毒性のない抗腫瘍薬としてアルクチゲニンを発見した。局方に収載されたゴボウシよりアルクチゲニンが多く含まれる牛蒡子エキスの抽出法を製薬メーカーの協力で開発し GMP グレード製剤とした (GBS-01)。これを用い、乏血性腫瘍の典型であるゲムシタビン不応性進行再発すい臓がん患者を対象とした Phase I/II 試験を実施した。一日エキス1gのレベル I からはじめ、2.5gのレベル II, 4gのレベル III で、レベル I, II は各々 3 例ずつで重篤な副作用無く、レベル III でも 3 例目まで重篤な副作用は無く追加の 3 例を登録中である。薬物動態解析では、少なくともレベル III まで、投与量に従って血中濃度は高くなり、この量までは吸収の限界には達していない。血中に現れる代謝産物は元の形であるアルクチゲニンも内服後約一時間で明瞭なピークを示すが、グルクロン酸抱合体がアルクチゲニンの約 50 倍の濃度で観察された。尿中排泄量は、投与量の 50% 以上であることが分かった。抗腫瘍効果は、多くの例で投与後 4 週或いは 8 週で SD であった。レベル I の一例は PR となり 16 週この状態が維持されている。

A. 研究目的

既存の抗がん剤は、酸素供給や栄養供給が不足している腫瘍組織では有効性が極端に低くなることを報告してきた。そこで我々は、そういった腫瘍組織の微小環境下で細胞障害性を最大に発揮する物質の探索を目的として、がん組織に特異的なエネルギー代謝系を標的とした、正常組織に対して相対的に低毒性の抗腫瘍薬をスクリーニングしてきた。

天然物の中からこれまでにキガマイシン、アルクチゲニンなどを見いだしてきたが、本研究では、既に局方薬として登録されているゴボウシにアルクチゲニンが多く含まれる事に注目し、ゴボウシ抽出エキスを用いた臨床導入を目的とした。

B. 研究方法

江角分担研究者の項目で述べられている通り、臨床導入のための前臨床試験を行いこの結果を班員全体で討議し、臨床導入のための道筋に関する討議と共にプロトコール検討を行った。

（倫理面への配慮）

動物実験に関しては、国立がんセンターでの動物実験に関する審査を受けて行っている。臨床試験に関しては、プロトコールを国立がん研究センター受託研究審査委員会に提出し倫理的審査を受けた。UMIN で臨床試験登録を行った。

C. 研究結果

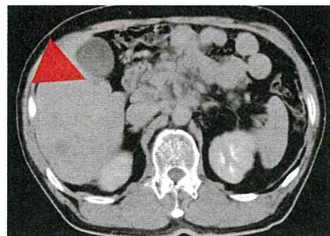
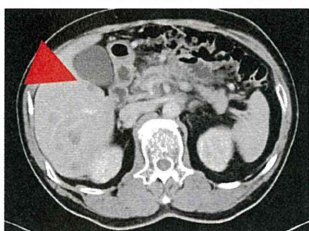
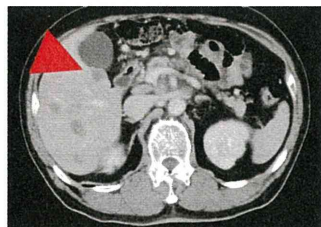
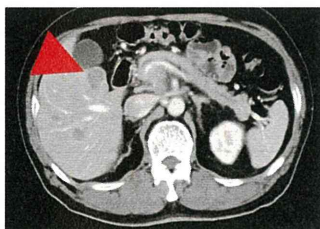
前臨床試験の結果は江角分担研究者の報告書に書かれているとおりである。今後の臨床的展開を予想し、前臨床試験に関し 1) 他の腫瘍系、大腸がん、胃がん食道がんなどにも拡げて検討する、2) バイオマーカー探索をより強力に進める、3) PK, PD, ファーマコゲノミクスに関し TR を強化することが必要と結論した。臨床試験に関して本年度は臨床研究として臨床第 I / II 相試験を行った。簡単に概略を述べると 1) 牛蒡子エキス GBS-01 は投与した範囲で認容性が高く極めて妥当な容量設定で臨床第 I 相試験を開始した、2) 血液毒性、肝毒性、腎毒性など主要臓器の毒性は殆ど認められず予想通りではあったが MTD での容量設定が難しいことが分かった。標的分子或いは標的反応に関する情報に基づくバイオマーカーの必要性が痛感された。3) 臨床第 I 相の範囲で有効例が認められた。臨床第 I 相試験は継続中でありその範囲である程度抗腫瘍効果に関し予想できる可能性もある。症例登録は順調であり 24 年度中には有効性に関してある程度の見通しが出来るのでは無いかと期待される。

まだ経過観察中ではあるが、PR を 16 週に渡り維持している症例の実例を示す。この症例は、ゲムシタビン不応性であり、S-1 にも不応性の症例であった。計測可能病変は複数個あり、肝転移巣を標的病変とした。

PR 症例の CT 像を例示する。

治療前

1ヶ月後



2ヶ月後

3ヶ月後

他の CT 断面でも明瞭な縮小が観察され、腫瘍マーカーの低下も観察されている。

明白な抗腫瘍効果が認められたが、他の症例でも2コース目までSDが持続している症例も観察されている。

本症例の結果を受けて、GBS-01の用途特許を申請した。

D. 考察

まだ臨床試験の途中であり結論を出すのは早すぎるが、当初設定した臨床試験デザインは極めて妥当であったと考えられた。毒性が極めて低い薬剤であり、またPK解析からこれ以上の投与が可能であることを考えると、剤形の改良を含めてより高容量投与を設定するのかどうかは、第I相部分で観察されている抗腫瘍効果を今少し経過を観察し現実的に決定することも必要かもしれない。第I相部分でPR例が観察されたことを考えれば今後の臨床効果に高い期待がかかる。早期の薬事法上の手続きを考えれば、医師主導治験或いは企業治験への早期の移行が望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
- Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, et al. Phase I and pharmacokinetic clinical trial of oral administration of the acyclic retinoid NIK-333. *Hepatol Res.*41(6) 542-52 2011.
- Iwasa S, Ikeda M, et al. Transcatheter Arterial Infusion Chemotherapy with a Fine-powder Formulation of Cisplatin for Advanced Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Jpn J Clin Oncol.*41(6) 770-5 2011.
- Morizane C, Okusaka T, Ikeda M, et al. Construction and Validation of a Prognostic Index for Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas.*40(3) 415-21 2011.
- Takahashi S, Kinoshita T, Ikeda M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*18(4) 567-74 2011.
- Suzuki E, Furuse J, Ikeda M, et al. A Phase I/II Study of Combined Chemotherapy with Mitoxantrone and Uracil/Tegafur for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.*41(3) 328-33 2011.
- Kawashima M, Kohno R, Ikeda M, et al. Dose-Volume Histogram Analysis of the Safety of Proton Beam Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*79(5) 1479-86 2011.
- Kanai F, Yoshida H, Ikeda M, et al. A phase I/II trial of the oral antiangiogenic agent TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.*67(2) 315-24 2011.
- Inaba Y, Arai Y, Ikeda M, et al. Phase I/II Study of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy With Gemcitabine in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301). *Am J Clin Oncol.*34(1) 58-62 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許
特願 2012-069964 抗癌剤 江角浩安、池田公史など
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

研究要旨

酸素や栄養供給が不足している腫瘍組織で栄養飢餓状態に適応反応をしているがん細胞に選択的毒性を示し、正常組織には毒性のない抗腫瘍薬としてアルクチゲニンを発見した。局方に収載されたゴボウシよりアルクチゲニンが多く含まれる牛蒡子エキスの抽出法を製薬メーカーの協力で開発し GMP グレード製剤とした(GBS-01)。これを用い、乏血性腫瘍の典型であるゲムシタピン不応性進行再発すい臓がん患者を対象とした Phase I/II 試験を実施した。一日エキス1gのレベル I からはじめ、2.5gのレベルII, 4gのレベルIIIで、レベルI, IIは各々3例ずつで重篤な副作用無く、レベルIIIでも3例目まで重篤な副作用は無く追加の3例を登録中である。薬物動態解析では、少なくともレベルIIIまで、投与量に従って血中濃度は高くなり、この量までは吸収の限界には達していない。血中に現れる代謝産物は元の形であるアルクチゲニンも内服後約一時間で明瞭なピークを示すが、グルクロン酸抱合体がアルクチゲニンの約50倍の濃度で観察された。尿中排泄量は、投与量の50%以上であることが分かった。抗腫瘍効果は、多くの例で投与後4週或いは8週でSDであった。レベルIIの一例はPRとなり16週この状態が維持されている。

A. 研究目的

既存の抗がん剤は、酸素供給や栄養供給が不足している腫瘍組織では有効性が極端に低くなることを報告してきた。そこで我々は、そういった腫瘍組織の微小環境下で細胞障害性を最大に発揮する物質の探索を目的として、がん組織に特異的なエネルギー代謝系を標的とした、正常組織に対して相対的に低毒性の抗腫瘍薬をスクリーニングしてきた。

天然物の中からこれまでにキガマイシン、アルクチゲニンなどを見いだしてきたが、本研究では、既に局方薬として登録されているゴボウシにアルクチゲニンが多く含まれる事に注目し、ゴボウシ抽出エキスを用いた臨床導入を目的とした。

B. 研究方法

江角分担研究者の項目で述べられている通り、臨床導入のための前臨床試験を行いこの結果を班員全体で討議し、臨床導入のための道筋に関する討議と共にプロトコール検討を行った。

（倫理面への配慮）

動物実験に関しては、国立がんセンターでの動物実験に関する審査を受けて行っている。臨床試験に関しては、プロトコールを国立がん研究センター受託研究審査委員会に提出し倫理的審査を受けた。UMINで臨床試験登録を行った。

C. 研究結果

前臨床試験の結果は江角分担研究者の報告書に書かれているとおりである。今後の臨床的展開を予想し、前臨床試験に関し1)他の腫瘍系、大腸がん、胃がん食道がんなどにも拡げて検討する、2)バイオマーカー探索をより強力に進める、3)PK, PD, ファーマコゲノミクスに関しTRを強化することが必要と結論した。臨床試験に関して本年度は臨床研究として臨床第I/I相試験を行ったが、池田班員の項目で詳しく述べられるが1)極めて妥当な容量設定で臨床第I相試験を開始した、2)血液毒性、肝毒性、腎毒性など主要臓器の毒性は認められずMTDでの容量設定が難しいことは予想通りであった、3)臨床第I相の範囲で有効例が認められた、症例登録は順調であり24年度中には有効性に関してある程度の見通しが出来るのでは無いかと期待された。平成24年度には第II相からは国立がん研究センター中央病院でも症例登録をする予定である。

D. 考察

まだ臨床試験の途中であり結論を出すのは早すぎるが、当初設定した臨床試験デザインは極めて妥当であったと考えられた。毒性が極めて低い薬剤であり、またPK解析からこれ以上の投与が可能であることを考えると、剤形の改良を含めてより高容量投与を設定するのかがどうかは、第I相部分で観察されている抗腫瘍効果を今少し経過を観察し現実的に決定することも必要かもしれない。第I相部分でPR例が