

2014/1040A

厚生労働科学研究費補助金

革新的がん医療実用化研究事業

「我が国で新しく発明された概念に基づく抗がん剤
アルクチゲニン臨床第Ⅱ相試験による膵がん克服」
に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江角 浩安

平成 27 (2015) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

革新的がん医療実用化研究事業

「我が国で新しく発明された概念に基づく抗がん剤
アルクチゲニン臨床第Ⅱ相試験による膵がん克服」
に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江角 浩安

平成 27 (2015) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

我が国で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臨床第Ⅱ相試験による膵がん克服 江角 浩安	1
---	---

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	9
2. 臨床試験の計画、解析・臨床試験実施支援 佐藤 暁洋 試験統計デザイン・データ解析 野村 尚吾 薬事業務 渡邊 協孝 尾崎 雅彦	13
3. 臨床試験の実施 池田 公史 上野 秀樹 石井 浩	15
4. TRの実施 三牧 幸代	17
5. 画像診断によるPOC取得と患者層別化 藤井 博史	19
6. 膵がん化学療法のための画像診断に関する研究 佐竹 光夫	23
7. PKとファーマコゲノミクスの実施 岸野 吏志	25
8. 膵癌におけるアルクチゲニン効果予測の検討 小嶋 基寛	28

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I .総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（革新的がん医療実用化研究事業）
総括研究報告書

我が国で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臨床第II相試験による膵がん克服

研究代表者 江角浩安 学校法人東京理科大学 教授

研究要旨

平成25年3月第II相試験登録を開始し、平成25年11月予定症例数37例のところ39症例登録38例が評価可能であった。主要評価項目の病勢制御割合は34.2%であり、当初設定した数値(37.8%)には及ばなかった。無増悪生存期間(中央値)は4.4週であったが、6例は、15週以上の無増悪生存期間が認められた。GBS-01の忍容性は良好であった。発生した重篤な有害事象は5件、治療との因果関係が否定できないものは脳梗塞の1例であった。アルクチゲニンは吸収後速やかにグルクロン酸抱合されたが、UGT1A1および9が主要な責任酵素であった。アルクチゲニンのがん幹細胞様細胞に対する効果を利用した根治的化学療法開発のためのPOC取得試験の為にプロトコル改訂を行い2013年6月24日から症例登録を開始し終了し現在解析中である。ゼノグラフトでは、抗がん剤との明確な相乗効果見られ、腫瘍血管網のNormalization作用が観察されメカニズムの1つと考えられた。後期第II相試験に向け準備中である。

分担研究者氏名及び所属施設

江角浩安	東京理科大学
佐藤暁洋	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
野村尚吾	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
渡邊協孝	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
尾崎雅彦	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
上野秀樹	国立がん研究センター 中央病院
石井 浩	がん研究会 有明病院
三牧幸代	国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
藤井博史	国立がん研究センター 東病院
佐竹光夫	国立がん研究センター 東病院
岸野吏志	明治薬科大学
小嶋基寛	国立がん研究センター 東病院

じめ乏血管性腫瘍では、酸素、栄養素ともに供給不足であり、特殊な微小環境を標的とした治療薬の開発に取り組んできた。その結果、アルクチゲニンを見出し同定した。この化合物は、低栄養下で選択的毒性を示し低酸素の影響を受けない独創的なものである。アルクチゲニンは「日局」収載生薬の牛蒡子に含まれ、クラシエ製薬(株)・富山大学との共同研究によりアルクチゲニン高含有牛蒡子エキスの製法特許を取得し(特願2010-505497)、(PCT/JP2010/051701)及び追加特許出願(特願2010-215118)を行った。この製法によりGMP適合施設で、顆粒剤(GBS-01)を製造し前臨床試験の後、GEM不応膵癌患者を対象とした第I/II相試験(UMIN000005787)を平成23年6月より開始した。GBS-01による有害事象はほとんど無く、用量レベル2でGEM・S-1不応患者1名にPR(4ヶ月継続)が得られた。この結果、本研究では医師主導治験として臨床第II相試験を行うことを目的とする。

A. 研究目的

本研究は、極度に治療に抵抗する膵臓がん等乏血性腫瘍に対する画期的薬物療法の開発を目的とする。膵がんに対しては手術療法だけが救命的治療法であるがその適応は膵がん患者の2-30%程度である。しかし5年生存率は20%程度である。放射線療法、薬物療法、ワクチン療法などの治療効果も限定的で、標準的薬物療法でも生存の延長はきわめて芳しくない。膵がん組織に見られるような強い低酸素と低栄養条件では既存の抗がん剤は効果を失う。膵がんは

B. 研究方法

国立がん研究センター東病院・中央病院、癌研有明病院を参加施設とし、早期・探索的臨床試験拠点整備事業により整備されている東病院臨床試験支援室がGCPに従った医師主導治験のデータセンター/モニタリングを担う。また、薬事専門家および生物統計家が関与する。具体的には分担研究者佐藤暁洋が室長を務める、国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床試験支援室がデータセンター/モニタリング/統計解析などの支援を

担当し、分担研究者 野村尚吾が同臨床試験支援室の生物統計家として、試験の統計デザイン及びデータ解析を担当する。分担研究者の渡邊協孝が、薬事担当者として薬事戦略立案の支援及び薬事戦略相談の支援を行う。

薬物動態解析は明治薬科大学、付随したマーカー探索・分子イメージングなどのトランスレーショナルリサーチについては東病院臨床開発センターの各部門が担う。治験に使用する GBS-01 は、国立がん研究センター東病院とクラシエ製薬(株)、富山大学により共同開発された製法特許に基づきクラシエ製薬(株)により GMP グレードで調製された製剤を用いた。

Phase II 部分は「ゲムシタピンとフッ化ピリミジン系抗癌剤不応膵癌患者を対象とした GBS-01 の前期第 II 相試験」の題名のもと医師主導治験として取り組んだ。予定登録数：37 名（治験実施計画適合集団（Per Protocol Set：PPS）として）治験実施予定期間：2013 年 1 月～2014 年 6 月である。

Primary endpoint：8 週の病勢制御割合（Disease Control Rate：DCR）

Secondary endpoints：有害事象

奏効割合（response rate：RR）

無増悪生存期間（Progression free survival：PFS）

全生存期間（Overall survival：OS）

薬物動態学的パラメータ

Exploratory endpoint：バイオマーカー

付随研究として、アルクチゲニンの作用機序の解明に基づくバイオマーカーの開発、特にゲノム、メタボローム、プロテオーム解析を臨床資料についても可能な限り行う。更に、画像技術を臨床的基礎的に駆使して POC の取得に関し努力することとした。

またゼノグラフトモデルで明確ながん幹細胞様細胞に対する選択毒性を持つことが明らかになった。この選択毒性を明らかにするために、GBS-01 の投与前後に採血、腫瘍生検を行い、がん幹細胞様細胞の減少が認められるか否かを確認する拡大コホートを計画し [Proof of concept (POC) 試験] POC の検討が可能な症例を 10 例、追加することとして、参加施設でのプロトコル改訂審査および PMDA へのプロトコル改訂届け出を行い。2013 年 6 月 24 日から症例登録を行った。

（倫理面への配慮）

当該臨床試験は、ヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、薬事法および薬事法施行規則とその関連通知などを準拠して実施される。参加各施設の IRB にプロトコルを提出し審査・承認を受けた。GCP に準拠して治験を行

った。

C. 研究結果

Phase II の症例登録状況

国立がん研究センター東病院、中央病院、がん研有明病院の 3 施設で行った。平成 25 年 1 月 17 日初回治験届を提出し、平成 25 年 3 月 11 日から登録を開始した。平成 25 年 11 月 5 日までに 39 例の登録を終了した。患者背景（全 39 例）は、年齢（中央値）は 64（範囲：38-81）歳、男性 27 例、PS は 0 が 28 例、1 が 11 例であった。全例で腺癌が確認され、臨床病期は局所進行が 3 例、遠隔転移が 36 例であった。遠隔転移臓器は肝 29 例、腹腔リンパ節 10 例、腹膜 7 例、肺 8 例であった。前切除歴は 24 例に認め、前化学療法歴は、Gemcitabine 29 例、S-1 34 例、Gemcitabine+S-1 5 例、FOLFIRINOX 2 例であった。

これまでに発生した重篤な有害事象は 5 件で、そのうち、治療との因果関係が否定できない有害事象は脳梗塞の 1 例のみであった

臨床的効果

2013 年 11 月までに 39 例の登録を終了した。うち一例は不適格例となったので解析は 38 例で行った。なお、国立がん研究センター東病院、中央病院、がん研有明病院の 3 施設で登録を行ったが、偶然ではあるが各施設 13 例の登録であった。主要評価項目の病勢制御割合は 34.2%であり、当初設定した数値(37.8%)には及ばなかった。無増悪生存期間（中央値）は 4.4 週であったが、6 例においては、15 週以上の無増悪生存期間が認められた。また、GBS-01 の忍容性は良好であった。

アルクチゲニンのがん幹細胞様細胞に対する効果

昨年度から引き続きがん幹細胞に対する効果を検討した。がん幹細胞は幹細胞ニッチと呼ばれる特別な部位に存在すると考えられている。このニッチの特徴の 1 つが、低酸素環境と低栄養環境である。アルクチゲニンは元々、がん細胞が低酸素・低栄養で生存する場合の適応反応を阻害する効果を指標としてスクリーニングされたものであるため、がん幹細胞様細胞に対し生体内では強い効果を示すのではないかと考えてきた。昨年度までの研究でヒト膵がん細胞株 PANC 1 細胞を用い低グルコース条件で、CD24、CD44、ESA 陽性細胞への影響をゲムシタピンと比較しアルクチゲニンは顕著ながん幹細胞抑制を持つことを見出した。また、Oct3/4、Nanog、SOX2 の発現を検討すると、1-2 μM でほぼ完全に抑制した。ヌードマウスに MiaPaCa2 細胞を移植し、5 週間アルクチゲニン投与の後、がん幹細胞様細胞の比率をゲムシタピン

処理群と比較した。CD24+, CD44+, ESA+, 細胞の割合を PI-, H-2kd-の細胞における比率で幹細胞様細胞を検出した場合および CD133+, CD44+の細胞で検出した場合の無処置、ゲムシタビン単剤投与、アルクチゲニン単剤およびアルクチゲニンとゲムシタビン併用投与の場合の比較をした。その結果、アルクチゲニンは、ゼノグラフトモデルで明確ながん幹細胞様細胞に対する選択毒性を持つことが明らかになった。この選択毒性がヒトの体内でも観察されるか否かを明らかにするために、GBS-01の投与前後に採血、腫瘍生検を行い、がん幹細胞様細胞の減少が認められるか否かを確認する拡大コホートを計画した[Proof of concept (POC) 試験]。POC の検討が可能な症例を 10 例、追加することとして、プロトコル改訂を行った。各施設での倫理審査と PMDA へのプロトコル改訂を届けた後、2013 年 6 月 24 日から症例登録を開始した。症例集積は順調で、拡大コホートの登録終了し現在その試料に関する解析を行っている。

GBS-01 と化学療法には顕著な併用効果が認められる

先に述べたごとく、GBS-01 にはがん幹細胞様細胞に対する効果があるために、従来の抗がん剤との併用効果が認められるのではないかと考えた。

大腸癌細胞株 LS174T 細胞ゼノグラフトモデルではアバスタチンとの併用効果が認められた(図 1)。

図 1A

大腸がん細胞 LS174T ゼノグラフトを用いた牛蒡子エキスとアバスタチンの併用実験

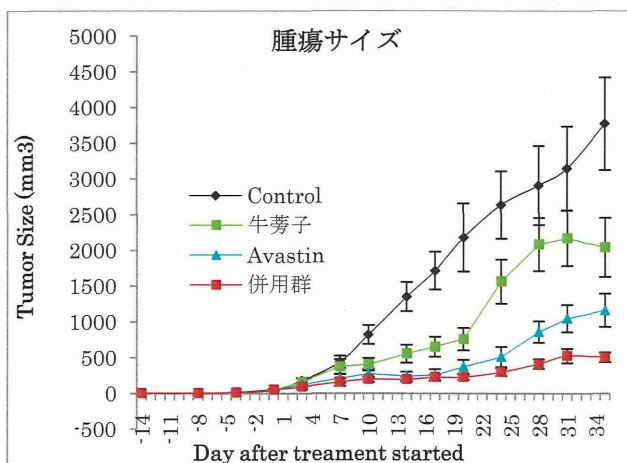
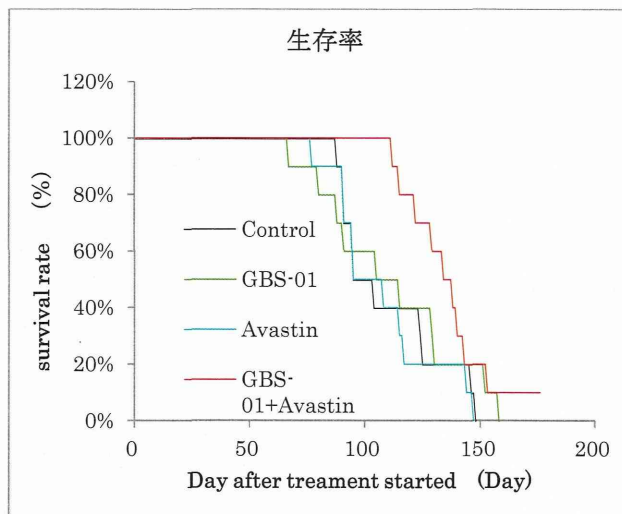


図 1B



ヒト膵がん細胞株 MiaPaca2 を用いたゼノグラフトではオキサリプラチン、塩酸イリノテカンなどで顕著な併用効果が見られた。

図 2A

ヒト膵がん細胞 Miapaca2 を用いた併用実験

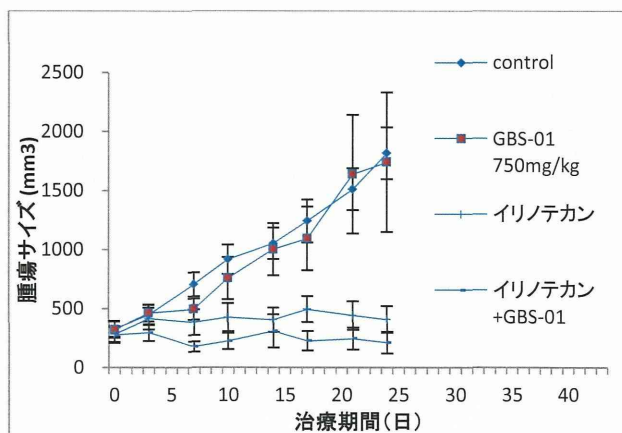
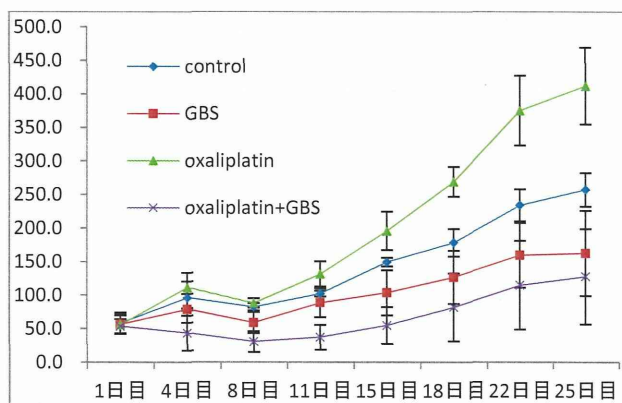


図 2B



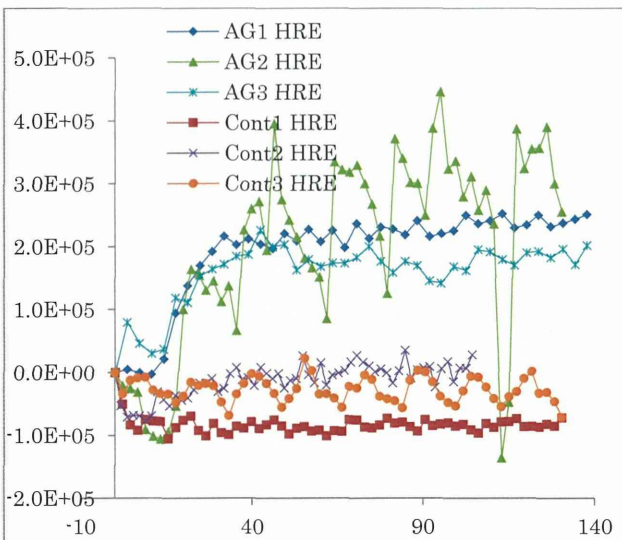
これらの併用効果のメカニズムに関しては現在も検討中であるが、既に述べたアルクチゲニンに

よるがん幹細胞様細胞に対する毒性もその1つである。

一方、アルクチゲニンによる治療を行った腫瘍では潰瘍が起りにくいという所見に基づき、アルクチゲニン治療による組織のPerfusionに対する影響の検討を行った。ガドリニウムDTPAを用いたMRI画像によるPerfusion測定を動物用9.4T MRIを用いて行った。その結果を図3に示す。

5XHREをプロモーターを持ったLuciferase遺伝子を組み込んだヒト膵がん細胞株のゼノグラフトモデルでも腫瘍の中に占めるルシフェルアーゼ陽性の低酸素領域の現象が観察された。一方、組織を免疫染色しCD41陽性の腫瘍血管の密度を調べると有意の差は見られなかった。それらのことから、アルクチゲニンの投与により腫瘍血管網、組織の再構築が起こり、より機能的な血管網に再構築が起こっていることが考えられた。

図3
ガドリニウムDTPAを用いたMRIによるPerfusionの検討



これらの結果、GBS-01には、ベバシズマブで見られるような腫瘍血管網のNormalization作用も確認された。他の抗癌剤との併用効果のメカニズムの1つであると考えられた。ゼノグラフトモデルでは腫瘍の消失例も認められた。今後、GBS-01の開発は、他の抗癌剤との併用で進めるか、単剤で進めるか第II相試験の結果も考慮し、検討中である。

GBS-01 投与と血中乳酸

昨年度、一昨年度の研究でアルクチゲニンがミトコンドリアの複合体Iを阻害すること、ヒトへの投与の結果乳酸血中濃度の上昇が、毒性や効果

の指標になる可能性を検討した。尚、この研究は念のためにプロトコルの軽微な変更であるが倫理審査委員会の審査を受けた。Phase Iに登録された15名の患者の血漿を用い、乳酸を測定し、血漿乳酸濃度はGBS-01の投与量に応じて高くなった。全体の約半数の患者で上昇が見られたが、残り半数および健常ボランティアでは上昇は見られなかった。一例では最高値7mMと明らかな上昇が見られたが、一時的で数時間で正常値に復していた。軽微な上昇を来した患者でも同様に上昇は一時的であった。最高値の7mMは、健常人がやや激しい運動を行った時の乳酸上昇に相当する。臨床的に乳酸アシドーシスの症状を呈した患者は認められなかった臨床の報告と一致する。

乳酸値の上昇が血中のアルクチゲニン或いはAGGの上昇と一致するのか否かを調べた。その結果、Cmaxでも、AUCでも、AGとの相関は見られなかった。AGGとの相関も見られなかった。これらのことは、AGが活性体であるが、どこでグルクロン酸抱合されているのかという問題と、乳酸の上昇はどの臓器或いは細胞で起こっているのかの問題に直接つながる重要な情報である。最近アルクチゲニンだけではなくメトフォルミンやフェンフォルミンなど複合体1に対する阻害効果をもつ薬剤のがん治療への応用が広く検討されている。

そこでマウスを用いて、どの様な要因が乳酸値の上昇を決めるのかを明らかにすることを試みた。マウスにアルクチゲニンを経口投与すると5分後から既に血中にアルクチゲニンおよびそのグルクロン酸抱合体が検出された。さらに30分後までアルクチゲニン、および抱合体の血中濃度は上昇したが乳酸の上昇はほとんど見られなかった。経口投与されたアルクチゲニンは速やかにグルクロン酸抱合されるために乳酸の上昇は見られない可能性もあり、小腸や胃のパウチに投与し門脈血中のアルクチゲニンと組織中の乳酸濃度を検討したが、アルクチゲニンは充分の濃度門脈血に検出されるにも関わらず小腸や胃の粘膜に乳酸は検出されず軽度の上昇を見たのは肝臓と腎臓であった。どの様なメカニズムでこの様なことが起こるのか解析が必要であるが、ヒトの場合でも肝機能と乳酸濃度が相関する。血漿中乳酸濃度は、産生速度よりはクリアランスが大きな因子であるヒトでの可能性と矛盾しない。アルクチゲニンはグルクロン酸抱合体のままでは活性が極めて低い。肝臓で抱合された後末梢組織での再活性化、或いはアルクチゲニンとしての極めて素早い組織分布の可能性が示唆された。マウスで静脈内投与した後の各臓器のアルクチゲニン含量を見ると血中から臓器への分布も大きな因子であることが示唆された。

マウスにおける臓器及び腫瘍組織への移行性

AGの臓器及び主要組織への移行性を確認するために、腫瘍を移植したヌードマウスにAGエキス25 mg/匹を空腹時経口投与し、15分後に血液、臓器及び腫瘍組織を採取しAG及びAGG量を測定した。組織中AG及びAGG量を図6、7に示す。尚、組織中AG及びAGG量は、各組織中タンパク濃度で補正した。

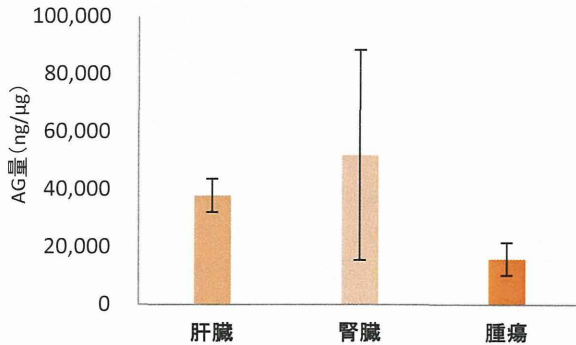


図6 各組織中 AG 量

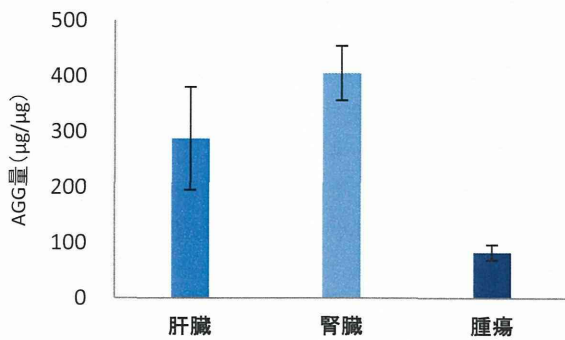


図7 組織中 AGG 量

臓器（肝、腎）及び腫瘍中 AG 量は、血漿中 AG 濃度に比べ、著しく高い事が明らかとなった。

β-グルクロニダーゼ活性の影響

臓器中の AG 濃度の異同性は、β-グルクロニダーゼ活性の影響によるものか否かを確認するために、ヌードマウスと Nod Scid マウスに腫瘍を移植後、AG エクス 100 mg/kg を経口投与した。投与 15 分後及び 30 分後に採血、臓器採取を行い、AG 及び AGG 濃度を測定した。尚、組織中 AG 及び AGG 濃度は、各組織中タンパク濃度で補正した。(図8、9)

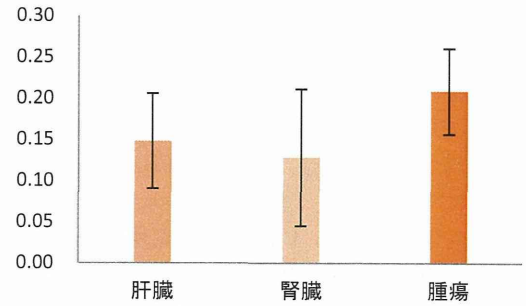


図8 ヌードマウスにおける組織中 AG/AGG 比 (ng/μg)

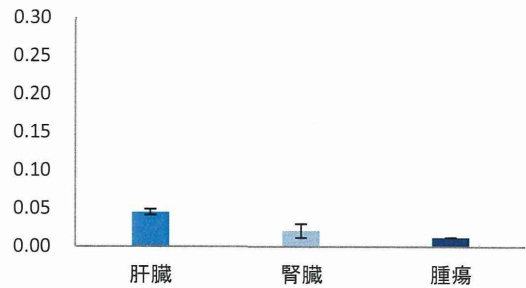


図9 Nod Scid マウスにおける組織中 AG/AGG 比 (ng/μg)

Nod Scid マウスに比べヌードマウスの AG/AGG 比は、いずれの組織においても高いことが明らかとなった。

AGは主に小腸から吸収されることが明らかとなったが、投与15分後の吸収率は胃内投与、腸内投与共に低値であったことからAGの吸収は緩徐であることが示唆された。

また、マウスにAGを尾静脈投与及び経口投与した際、血漿中AGG濃度は、経口投与では時間の経過と共に増加する傾向が見られたが、尾静脈投与では顕著な変化が認められなかったことより、AGは肝での初回通過効果の影響を大きく受ける事が明らかとなった。

マウスにおける臓器（肝、腎）及び腫瘍中AG濃度は、血漿中AG濃度に比べ著しく高い事が明らかとなったが、臓器中AG濃度の違いはβ-グルクロニダーゼによる脱抱合の関与が示唆された。また、腫瘍組織では、ヌードマウスのAG/AGG比が著しく高い事から、腫瘍においてはβ-グルクロニダーゼの活性が亢進している可能性が示唆された。

病理試料を用いた TR 研究の実施

GBS01のPhase I試験に参加した患者のうち国立がん研究センター東病院に外科切除されたFFPE腫瘍組織が存在する8症例の代表切片とPhase II試験に参加した患者のうち、参加施設で

外科的切除が施行され、FFPE 腫瘍組織が存在する 17 症例から採取された TMA 切片を用いた。TMA 切片は径 2mm のコアを FFPE 腫瘍組織から打ち抜き、採取した。上記検体において低酸素マーカーと報告されている HIF-1, CA-IX、がん幹細胞のマーカーと報告されている、CD133, CD44, ALDH1 の発現を検討することで、まず、Phase I と II における再現性を検討した。Phase II 症例における上記マーカー発現と治療効果、PFS, OS との相関を検討することでマーカーとしての有用性を検討した。

HIF-1: Phase I 症例の 62.5%(5/8)、Phase II 症例の 47.0%(8/17)が HIF-1 高発現と判定され、発現に差を認めなかった。Phase I, II のいずれにおいても治療効果 (non-PD)症例に HIF-1 陰性症例が多く見られた。HIF-1 陽性症例は陰性症例と比較して PFS, OS が短い傾向が見られたが、有意差は認めなかった ($P = 0.09$ PFS, $P = 0.23$ OS)。

CA-IX: Phase I 症例における陽性割合は 50.0%(4/8)である一方、Phase II 症例は全例陰性であり (0/17)、Phase II 症例で有意に発現が低く、再現性に乏しかった ($P < 0.05$)。

CD133: Phase I 症例における陽性割合は 37.8%(3/8)、Phase II 症例の 35.3%(6/17)で発現に差を認めなかった。CD133 発現と治療効果及び PFS, OS との相関は認めなかった。

CD44: Phase I 症例における陽性割合は 50.0%(4/8)、Phase II 症例の 58.8%(10/17)であり、発現に差を認めなかった。CD44 発現と治療効果及び PFS, OS との相関は認めなかった。

ALDH1: Phase I 症例における陽性割合は 37.8%(3/8)、Phase II 症例の 17.6%(3/17)であり、Phase II 症例の発現が低いが、有意差は認めなかった。ALDH1 発現と治療効果及び PFS, OS との相関は認めなかった。

今回検討したマーカーは、PFS, OS の予測マーカーとしての有用性は認められなかった。

病理標本を用いたゲノム解析の可能性の検討

小細胞肺癌一症例のホルマリン固定組織の全エクソシーケンスの結果、25,455 の variant を検出した。公的 SNP データベース (dbSNP build 131, 1000 Genomes Project)、in-house SNP データベース (148 人分の非がん部データ)、本人非がん部データを用い、生殖細胞系列 variant を除し、1,046 variant を体細胞性変異候補として抽出した。ゲノムビューワを用い、1,046 の体細胞性変異候補の目視確認を行ったところ、真の体細胞性変

異は 91 であり、955 は偽変異であった。真の体細胞性変異を抽出するパラメータ変数を探索するため、まず各 variant に付加される信頼スコア (confidence score) 0、10、30、50、100 以上で抽出した際の陽性率 (感度)、偽陽性率 (1-特異度) を算出し、ROC 曲線を描出したところ、信頼スコア 50 以上の条件で、感度 0.97、特異度 0.94 で抽出できることがわかった。しかしながら、偽陽性数は 56 と未だ少なくないため、信頼スコア 50 以上で抽出後の variant に対し、変異アレル頻度 (variant allele frequency) と順読み、逆読み変異リード本数をパラメータ変数として取り入れ、ROC 曲線を描出した。その結果、変異アレル頻度 10%以上かつ変異リード本数順読み逆読み各 1 本以上の条件で、感度 0.97、特異度 0.75 で抽出できることがわかった。偽陽性数も 56 から 14 へと減じることができ、実用可能な条件であると判断した。以上の結果より、信頼スコア 50 以上、変異アレル頻度 10%以上、変異リード本数順読み逆読み各 1 本以上のパラメータ条件により、真の体細胞性変異 91 のうち 85 (93.4%) を拾い、偽変異 955 のうち 941 (98.5%) を落とすことができ、実用的なパラメータ条件を見出すことができた。

症例選択に役立つ画像情報の探索

国立がん研究センター東病院で GBS-01 の前期 II 相試験を行った 13 症例を Aquilion 64 (東芝メディカルシステム株式会社) を使用し、原発巣および転移巣 (肝臓、肺、リンパ節、その他) の経時的評価を行った。13 症例の内訳は、男性 10 例、女性 3 例 (平均 60 歳) で、前治療として 7 例が化学療法で 6 例が術後であった。CT の撮影方法は、初回は臍臓を中心に上腹部を単純・動脈相・門脈相を撮影し、平衡相では頸部から骨盤までを撮影した。経過観察では、初回の平衡相と同様に頸部から骨盤までを撮影し、これを経時的に比較した。また CT の病変と腫瘍マーカー (CEA と CA19/9) の経時変化も比較した。

原発巣と転移巣の存在については、臍に評価病変のあるものは 10 症例で、臍に評価病変のない症例は全て切除術後症例であった。肝転移のあった症例は 11 例で、肺転移とリンパ節転移はそれぞれ 1 例のみであった。その他の転移巣としては、4 例に腹膜播種が存在し、腹壁、傍脊椎、脾臓、後腹膜転移がみられた。原発巣および転移巣の増大に従い、腫瘍マーカーも増加していた。CT による臍臓がんの経過観察は原発巣および転移巣の観察に優れ、腫瘍マーカーの増加した場合、画像による検索が有用である。

医師主導治験を支える体制についての検討

平成 25 年度に、薬事相談・プロトコール・各種 SOP の作成、治験届け、EDC の構築等を実施し、平成 25 年 3 月 11 日より患者登録を開始した。同日に 1 例目を登録し 11 月 5 日までに 39 名の患者登録を行い、予定登録数に達したために登録を終了した。登録ペースは予定登録数を上回り順調な登録が行われた。

平成 25 年度は、施設訪問モニタリングを 36 回実施し、進捗・背景因子の集計・安全性情報などを記載した定期報告レポートを 7 回発行した。また、データマネジメントに関連して EDC システムのコンピューターシステムバリデーションを実施した。

重篤な有害事象に関する当局報告を 2 報、研究報告を 1 報、治験変更届けを 1 回それぞれ PMDA に報告している。中間解析を 1 回実施した。

監査についても、治験調整事務局に対する監査を 1 回、参加施設に対する監査を 2 回、外注先の CRO が実施、概ね問題がないとの監査結果を得ている。

総括報告書作成に向けて、外注先の CRO と打合せを開始したが、プロトコール改訂をした後に登録を追加することとなったため、一度作業を中止し、プロトコール改訂作業を実施している。

PK 解析に関しても、PK 解析に必要な EDC の改修及びシステムバリデーションを実施した。(添付資料 1)

参加施設側としての支援として、国立がん研究センター東病院として 13 名を登録し、CRC 業務を実施している。

D. 考察

Phase IIA 部分での結果はこれから最終解析を行うが、予備的解析では、15 週以上の SD 症例は観察されたが、明確な抗腫瘍効果を示した症例は観察されなかった。主要評価項目の病勢制御割合は 34.2%であり、当初設定した数値(37.8%)には及ばなかった。無増悪生存期間(中央値)は 4.4 週であったが、6 例においては、15 週以上の無増悪生存期間が認められた。現在、15 週以上の無増悪生存期間についてはメタボローム、ゲノムの解析などのバイオマーカー検討を行っている。しかし、当初設定した Primary endpoint は達成できなかったと考えられる。いっぽう、GBS-01 の忍容性は Phase I で観察されたごとく良好であった。

アルクチゲニンは、ゼノグラフトモデルで明確ながん幹細胞様細胞に対する選択毒性を持つことが明らかになった。また、GBS-01 には、ベバシズ

マブで見られるような腫瘍血管網の Normalization 作用も確認された。他の抗癌剤との併用効果を調べると、培養細胞レベルでは併用効果は認められなかったが、ゼノグラフトモデルでは腫瘍の消失例も認められた。アルクチゲニンが組織レベルの微小環境饒辺かを通じて併用効果を表していることを強く示唆する。今後、GBS-01 の開発は、他の抗癌剤との併用で進めるか、単剤で進めるか第 II 相試験の結果と共に、これらの研究結果も考慮し、検討する予定である。また、がん幹細胞様細胞の減少を指標とした拡大第 II 相試験を追加し併用療法開発や、次の段階へのステップアップに必要な POC を取得することを目指し、解析を待っている段階である。これらの結果を待つ次の段階への方針が決まるものと考えられる。

今回の医師主導治験への歩みを振り返ってみる。臨床試験支援室による支援(佐藤)、生物統計家による支援(野村)、薬事専門家による支援(渡邊)によって、研究費が採択されてから、登録開始まで約 9 ヶ月という短期間で、GCP 準拠の医師主導治験が効果的に準備・開始することが可能となった。医師主導治験としては極めて順調であり、今の支援体制がとても効率よく働いていることを示している。第 II 相部分でも約半年で予定以上の症例登録ができたことは研究組織の研究能力を如実に示している。

E. 結論

Phase I の結果から、GBS-01 はゲムシタビン不応の進行膵癌患者に対して、忍容性は良好で、腫瘍縮小効果も確認された。第 II 相試験も患者登録は予想以上に順調であった。残念ながら当初設定した病勢制御率 37%は達成できなかったが、今後の発展のための、がん幹細胞を減少させると言う POC 取得が次の段階への大きな展望を開くと考えられるし、非臨床試験でのこれを支持する結果、および vascular normalization と呼ばれる作用は今後併用試験の合理性を指し示している。

F. 健康危険情報

GBS-01 の重篤な有害事象として、脳梗塞と拡張型心筋症の報告があった。(既に医薬品医療機器総合機構にも報告済み。)

G. 研究発表

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. 特許出願

1) 江角 浩安

[発明の名称]

抗癌剤及び副作用軽減剤

[出願人]

学校法人東京理科大学

クラシエ製薬株式会社

独立行政法人国立がん研究センター

国立大学法人富山大学

[発明者・所属機関]

江角 浩安 (東京理科大学)

池田 公史、土原 一哉 (国立がん研究センター東病院)

千葉 殖幹、与茂田 敏、川島 孝則、大窪 敏樹 (クラシエ製薬株式会社)

手塚 康弘 (富山大学)

[出願番号]

特願 2014 - 080895

特許登録

1) 発明の名称：抗癌剤

出願人（権利者）：国立がんセンター、
クラシエ製薬、富山大学

出願番号：2012-069964

登録日：2015年3月2日

2) 抗癌幹細胞剤

出願人（権利者）：国立がんセンター、
クラシエ製薬、富山大学

出願番号：PCT/JP2014/061396

登録日：2015年1月22日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（革新的がん医療実用化研究事業）
分担研究報告書

我が国で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臨床第II相試験による膵がん克服
臨床導入の統括とTRの実施及び統括

研究分担者 江角 浩安 学校法人東京理科大学 教授

研究要旨

昨年度までの研究で、アルクチゲニンのグルクロン酸抱合、その再活性化、血中乳酸の上昇など Phase I 試験の結果に絡むことを明らかにしてきたが、さらに、がん幹細胞様細胞に対する効果も明らかにしてきた。今後の開発の方向を決めるために直接に関わる、がん幹細胞への作用の解析、アルクチゲニンの体内での解毒と再活性化などを中心に解明してきた。また、ゼノグラフトでは、抗がん剤との明確な相乗効果見られ、腫瘍血管網のNormalization作用が観察されメカニズムの1つと考えられた。後期第II相試験をどのようなデザインにするのか、特に既存の抗がん剤との併用に関する基本的コンセプトを得ることが出来た。

A. 研究目的

アルクチゲニンの作用点を明らかにすることおよび薬動学的マーカーの開発、および新しい開発レジメン開発の根拠となるメカニズムの解明を目的とする。

B. 研究方法

臨床第I/II相試験の残余検体、第II相試験の検体などを用いたバイオマーカーの開発。培養ヒト膵がん細胞を用いた作用メカニズムの研究と、がん幹細胞様細胞への効果の検討ではゼノグラフトモデルを用い単クローン抗体を用いたFACSによる解析にて幹細胞様細胞への影響を解析する。また、組織レベルでの微小環境に対する影響の検討では、藤井班員と共に、MRI、SPECT、CTなどを用いた解析、および低酸素に反応しルシフェラーゼを発現する遺伝子HRE-luciferaseを導入したヒト膵がん細胞や大腸がん細胞を用いたゼノグラフトも用いた治療実験を行った。

(倫理面への配慮)

臨床検体を用いた研究は全て倫理審査委員会に申請し承認を得た後に行った。個人情報扱いに関してはプロトコルどおり。実験動物を用いた研究は、国立がん研究センター動物倫理審査委員会の承認の下に研究を行った。

C. 研究結果

アルクチゲニンのがん幹細胞様細胞に対する効果

昨年度から引き続きがん幹細胞に対する効果を検討した。がん幹細胞は幹細胞ニッチと呼ばれる特別な部位に存在すると考えられている。このニッチの特徴の1つが、低酸素環境と低栄養環境で

ある。アルクチゲニンは元々、がん細胞が低酸素・低栄養で生存する場合の適応反応を阻害する効果を指標としてスクリーニングされたものであるため、がん幹細胞様細胞に対し生体内では強い効果を示すのではないかと考えてきた。昨年度までの研究でヒト膵がん細胞株PANC1細胞を用い低グルコース条件で、CD24、CD44、ESA陽性細胞への影響をゲムシタピンと比較しアルクチゲニンは顕著ながん幹細胞抑制を持つことを見出した。また、Oct3/4、Nanog、SOX2の発現を検討すると、1-2 μ Mでほぼ完全に抑制した。ヌードマウスにMiaPaCa2細胞を移植し、5週間アルクチゲニン投与の後、がん幹細胞様細胞の比率をゲムシタピン処理群と比較した。CD24⁺、CD44⁺、ESA⁺細胞の割合をPI⁻、H-2kd⁻の細胞における比率で幹細胞様細胞を検出した場合およびCD133⁺、CD44⁺の細胞で検出した場合の無処置、ゲムシタピン単剤投与、アルクチゲニン単剤およびアルクチゲニンとゲムシタピン併用投与の場合の比較をした。その結果、アルクチゲニンは、ゼノグラフトモデルで明確ながん幹細胞様細胞に対する選択毒性を持つことが明らかになった。この選択毒性がヒトの体内でも観察されるか否かを明らかにするために、GBS-01の投与前後に採血、腫瘍生検を行い、がん幹細胞様細胞の減少が認められるか否かを確認する拡大コホートを計画した[Proof of concept (POC)試験]。POCの検討が可能な症例を10例、追加することとして、プロトコル改訂を行った。各施設での倫理審査とPMDAへのプロトコル改訂を届けた後、2013年6月24日から症例登録を開始した。症例集積は順調で、拡大コホートの登録終了し現在その試料に関する解析を行っている。

GBS-01 と化学療法には顕著な併用効果が認められる

先に述べたごとく、GBS-01 にはがん幹細胞様細胞に対する効果があるために、従来の抗がん剤との併用効果が認められるのではないかと考えた。

大腸癌細胞株 LS174T 細胞ゼノグラフトモデルではアバスタチンとの併用効果が認められた(図1)。

図 1A
大腸がん細胞 LS174T ゼノグラフトを用いた牛蒡子エキスとアバスタチンの併用実験

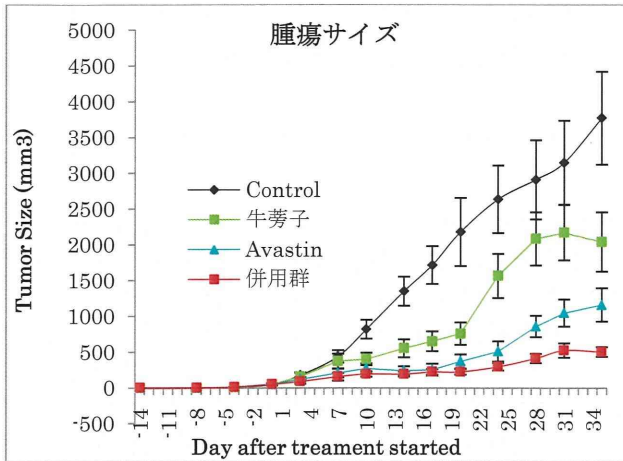
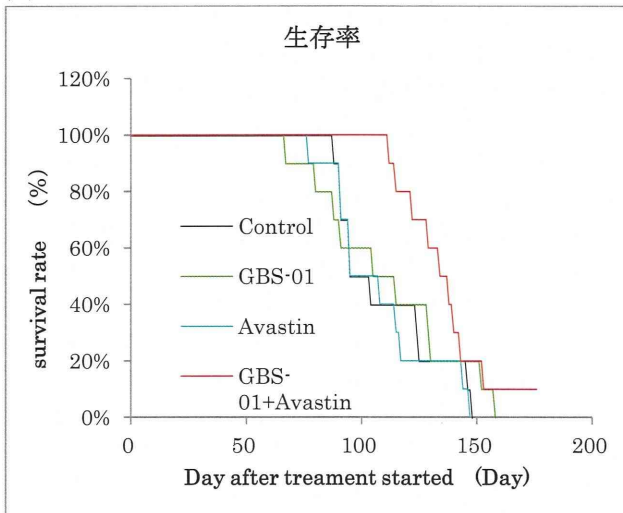


図 1B



ヒト膵がん細胞株 MiaPaca2 を用いたゼノグラフトではオキサリプラチン、塩酸イリノテカンなどで顕著な併用効果が見られた。

図 2A
ヒト膵がん細胞 Miapaca2 を用いた併用実験

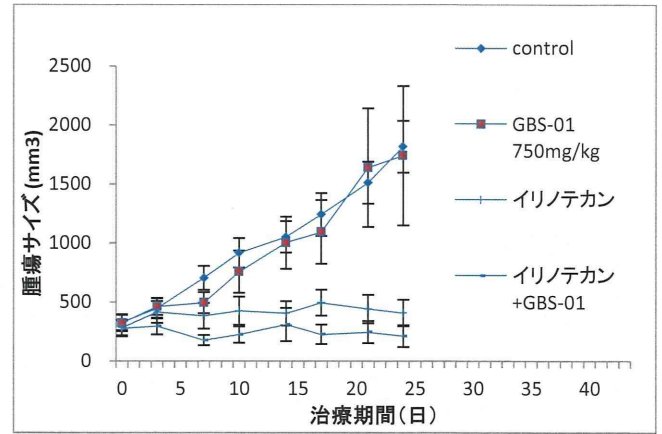
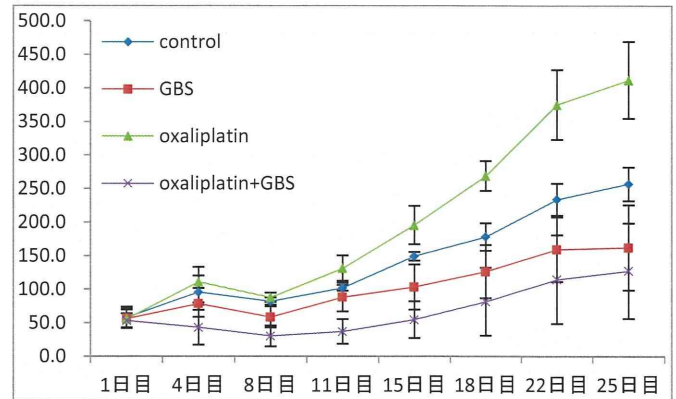


図 2B

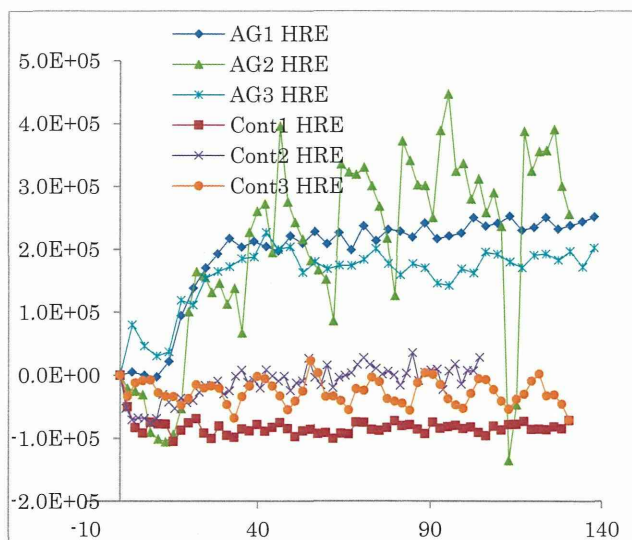


これらの併用効果のメカニズムに関しては現在も検討中であるが、既に述べたアルクチゲニンによるがん幹細胞様細胞に対する毒性もその1つである。

一方、アルクチゲニンによる治療を行った腫瘍では潰瘍が起こりにくいという所見に基づき、アルクチゲニン治療による組織のPerfusionに対する影響の検討を行った。ガドリニウムDTPAを用いたMRI画像によるPerfusion測定を動物用9.4T MRIを用いて行った。その結果を図3に示す。

5XHREをプロモーターに持ったLuciferase遺伝子を組み込んだヒト膵がん細胞株のゼノグラフトモデルでも腫瘍の中に占めるルシフェラーゼ陽性の低酸素領域の現象が観察された。一方、組織を免疫染色しCD41陽性の腫瘍血管の密度を調べると有意の差は見られなかった。それらのことから、アルクチゲニンの投与により腫瘍血管網、組織の再構築が起こり、より機能的な血管網に再構築が起こっていることが考えられた。

図 3
ガドリニウム-DTPA を用いた MRI による Perfusion の検討



これらの結果、GBS-01 には、ベバシズマブで見られるような腫瘍血管網の Normalization 作用も確認された。他の抗癌剤との併用効果のメカニズムの 1 つであると考えられた。ゼノグラフトモデルでは腫瘍の消失例も認められた。今後、GBS-01 の開発は、他の抗癌剤との併用で進めるか、単剤で進めるか第 II 相試験の結果も考慮し、検討中である。

GBS-01 投与と血中乳酸

昨年度、一昨年度の研究でアルクチゲニンがミトコンドリアの複合体 I を阻害すること、ヒトへの投与でその結果乳酸血中濃度の上昇が、毒性や効果の指標になる可能性を検討した。尚、この研究は念のためにプロトコールの軽微な変更であるが倫理審査委員会の審査を受けた。Phase I に登録された 15 名の患者の血漿を用い、乳酸を測定し、血漿乳酸濃度は GBS-01 の投与量に応じて高くなった。全体の約半数の患者で上昇が見られたが、残り半数および健常ボランティアでは上昇は見られなかった。一例では最高値 7 mM と明らかな上昇が見られたが、一時的で数時間で正常値に復していた。軽微な上昇を来した患者でも同様に上昇は一時的であった。最高値の 7 mM は、健常人がやや激しい運動を行った時の乳酸上昇に相当する。臨床的に乳酸アシドーシスの症状を呈した患者は認められなかった臨床の報告と一致する。

乳酸値の上昇が血中のアルクチゲニン或いは AGG の上昇と一致するの否かを調べた。その結果、Cmax でも、AUC でも、AG との相関は見られなかった。AGG との相関も見られなかった。これらのことは、AG が活性体であるが、どこでグルクロン酸抱合されているのかと言う問題と、乳酸の上昇はどの臓器或いは細胞で起こっているのかの問題に直接つながる重要な情報である。最近アルクチゲニ

ンだけではなくメトフォルミンやフェンフォルミンなど複合体 I に対する阻害効果をもつ薬剤のがん治療への応用が広く検討されている。

そこでマウスを用いて、どの様な要因が乳酸値の上昇を決めるのかを明らかにすることを試みた。マウスにアルクチゲニンを経口投与すると 5 分後から既に血中にアルクチゲニンおよびそのグルクロン酸抱合体が検出された。さらに 30 分後までアルクチゲニン、および抱合体の血中濃度は上昇したが乳酸の上昇はほとんど見られなかった。経口投与されたアルクチゲニンは速やかにグルクロン酸抱合されるために乳酸の上昇は見られない可能性も有り、小腸や胃のパウチに投与し門脈血中のアルクチゲニンと組織中の乳酸濃度を検討したが、アルクチゲニンは充分の濃度門脈血に検出されるにも関わらず小腸や胃の粘膜に乳酸は検出されず軽度の上昇を見たのは肝臓と腎臓であった。どの様なメカニズムでこの様なことが起こるのか解析が必要であるが、ヒトの場合でも肝機能と乳酸濃度が相関する。血漿中乳酸濃度は、産生速度よりはクリアランスが大きな因子であるヒトでの可能性と矛盾しない。アルクチゲニンはグルクロン酸抱合体のままでは活性が極めて低い。肝臓で抱合された後末梢組織での再活性化、或いはアルクチゲニンとしての極めて素早い組織分布の可能性が示唆された。マウスで静脈内投与した後の各臓器のアルクチゲニン含量を見ると血中から臓器への分布も大きな因子であることが示唆された。

D. 考察

アルクチゲニンはミトコンドリア複合体 I を阻害する作用をもつ。偶々ではあるが現在がん幹細胞を阻害すると注目されているメトフォルミン、フェンフォルミンも同様の作用がその活性の本体ではないかと考えられている。我々は、がん細胞の栄養飢餓耐性を解除するという効果を指標にスクリーニングを行いこの化合物に到達した。我々が掲げた薬剤標的としての栄養飢餓耐性がコンセプトとして正鵠を得ていたことを強く示唆する。

一方、複合体 I の阻害活性はすなわち呼吸の抑制で有り重要臓器では深刻な副作用も来しかねない。呼吸の阻害により、乳酸産生が急増することにより全身性にこの反応が起これば、いわゆる乳酸アシドーシスも起こしかねない。アルクチゲニンを高濃度で含有する牛蒡子は、これまで伝統薬として数百年の使用経験があると考えられている。今回我々が見出したアルクチゲニンのグルクロン酸抱合は、いわばこの危険な化合物が以下にして薬剤として成り立っていたのかを説明する 1 つのヒントになる。生体の重要臓器にとってはアルク

チゲニンが肝臓で速やかにグルクロン酸抱合されるために毒性が抑えられている。マウスでの研究をさらに進める必要があるが、それでもアルクチゲニンが血中の濃度からは説明できないほど各組織に分布することは、組織での再活性化を示唆する。薬動学的観点からのβグルクロナダーゼの役割の解明が待たれる。

がん幹細胞様細胞に対する培養条件および動物個体での効果が確認できたことは、今後のアルクチゲニン臨床開発の大きな曲がり角となる。この所見を元に、既存の抗がん剤との併用実験を行い明確な併用効果を見出した。特に、オキザリプラチン、イリノテカンとの併用効果が明確であったことは、FORFIRINOX が治療の主役として登場しつつある膵がん治療にとっては、次の段階でのアルクチゲニン併用療法に希望を持たせる結果である。

本年度の研究で、アルクチゲニン投与を行うことにより腫瘍血管密度は大きく変わらないが機能的に Perfusion が増加すること、低酸素領域が減少することが明らかになり血管網や組織の再構築が起こることを示唆した。その結果、部橋妻部で観察される Vascular normalization がアルクチゲニンでも起こっていることが併用効果に寄与していることを示した。

E. 結論

アルクチゲニンの臨床的有効性、安全性の根拠を明らかにした。今後の臨床開発への大きな一歩となった。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書に記載)

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

江角 浩安、池田公史など

[発明の名称]

抗癌剤及び副作用軽減剤

[出願人]

学校法人東京理科大学

クラシエ製薬株式会社

独立行政法人国立がん研究センター

国立大学法人富山大学

[発明者・所属機関]

江角 浩安 (東京理科大学)

池田 公史、土原 一哉 (国立がん研究センター東病院)

千葉 殖幹、与茂田 敏、川島 孝則、大窪 敏樹 (クラシエ製薬株式会社)

手塚 康弘 (富山大学)

[出願番号]

特願 2014 - 080895

特許登録

3) 発明の名称：抗癌剤

出願人(権利者)：国立がんセンター、クラシエ製薬、富山大学

出願番号：2012-069964

登録日：2015年3月2日

4) 抗癌幹細胞剤

出願人(権利者)：国立がんセンター、クラシエ製薬、富山大学

出願番号：PCT/JP2014/061396

登録日：2015年1月22日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（革新的がん医療実用化研究事業）
分担研究報告書

我が国で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臨床第Ⅱ相試験による膵がん克服

臨床試験の計画、解析・臨床試験実施支援

研究分担者 佐藤暁洋 独立行政法人国立がん研究センター 研究支援センター 研究企画部

試験統計デザイン・データ解析

研究分担者 野村尚吾 独立行政法人国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部

薬事業務

研究分担者 尾崎雅彦 独立行政法人国立がん研究センター 東病院 治験事務局

研究分担者 渡邊協孝 独立行政法人国立がん研究センター 東病院 治験事務局

研究要旨

「ゲムシタビンとフッ化ピリミジン系抗癌剤不応膵癌患者を対象とした GBS-01 の前期第Ⅱ相試験」に関して、国立がん研究センター臨床試験支援室によるデータセンター/モニタリング/治験調整事務局の支援（佐藤）、生物統計家による試験デザイン・症例数設計（野村）、薬事専門家による薬事戦略立案、薬事戦略相談の支援（尾崎）を行い、当該試験を開始し当初の予定登録を達成し、拡大コホートの 16 名の登録を追加で行った。モニタリング・治験調整事務局業務・データマネジメント・CRC 業務・監査・総括報告書の作成なども問題なく実施されている。

A. 研究目的

「ゲムシタビンとフッ化ピリミジン系抗癌剤不応膵癌患者を対象とした GBS-01 の前期第Ⅱ相試験」に関して、臨床試験の計画、試験統計デザイン、開発薬事戦略の立案及び薬事戦略相談の実施、および臨床試験の実施支援を行う。

B. 研究方法

分担研究者 佐藤暁洋が部長を務める、国立がん研究センター 研究支援センター研究企画部（H26 年 7 月～）がデータセンター/モニタリング/統計解析などの支援を担当し。分担研究者 野村尚吾が生物統計家として、試験の統計デザイン及びデータ解析を担当する。分担研究者の尾崎雅彦が、薬事担当者として薬事戦略立案の支援及び薬事戦略相談の支援を行う。

（倫理面への配慮）

当該臨床試験は、ヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、薬事法および薬事法施行規則と関連通知などを準拠して実施される。

C. 研究結果

平成 25 年度に、薬事相談・プロトコール・各種 SOP の作成、治験届け、EDC の構築等を実施し、平成 25 年 3 月 11 日より患者登録を開始した。同日に 1 例目を登録し 11 月 5 日までに 39 名の患者登録を行い、予定登録数に達したために登録を終了した。登録ペースは予定登録数を上回り順調な登録が行われた。

平成 26 年度は、POC 取得を目的として 6 月より拡大コホートの登録を行い平成 27 年 1 月に 16 名を登録（評価可能例 10 名）した。

平成 26 年度は定期報告レポートを拡大コホート分として 2 回発行し、施設訪問モニタリングを 9 回実施しレポートを提出している。また、定期安全性情報レポートを作成して医薬品医療機器総合機構に提出している。

D. 考察

臨床試験支援部門による支援（佐藤）、生物統計家による支援（野村）、薬事専門家による支援（尾崎）によって、追加コホート 16 名の登録を約 7 ヶ月で達成した。また、モニタリング・データマネジメント・CRC 業務を臨床試験支援部門が実施し、監査・総括報告書の作成については外注先が担当しているが、いずれの業務も大きな問題なく順調

に業務が遂行されている。また、定期安全性情報レポートも問題なく作成・提出している。

E. 結論

臨床試験の支援部門（佐藤）および生物統計家（野村）、薬事専門家（尾崎）の支援によって、アカデミア発の医師主導治験を円滑かつ効率的に準備し、平成26年度は追加コホートを実施した。医師主導治験としての管理・運営に関しても臨床試験の方法論および関連法規に則った倫理的・科学的に実施されている。

研究班としては終了し、試験結果を基に今後の開発戦略を立案する。

F. 健康危険情報

（総括研究報告書に記載）

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）

G. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（革新的がん医療実用化研究事業）
分担研究報告書

我が国で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臨床第Ⅱ相試験による膵がん克服

臨床試験の実施

研究分担者 池田 公史 独立行政法人国立がん研究センター 東病院 肝胆膵内科
研究分担者 上野 秀樹 独立行政法人国立がん研究センター 中央病院 肝胆膵内科
研究分担者 石井 浩 公益財団法人がん研究会有明病院 消化器内科

研究要旨

ゲムシタビンとフッ化ピリミジン系抗癌剤不応膵癌患者に対する GBS-01 の有効性と安全性を探索的に評価した。解析対象 38 例の病勢制御割合 34.2%であり、主要評価項目は満たせなかった。奏効割合 0%、無増悪生存期間(中央値) 4.4 週、全生存期間(中央値) 16.6 週であり、期待した有効性も示せなかった。有害事象は軽度であり、忍容性は良好と判断された。現在、GBS-01 の癌幹細胞に対する効果が明らかにされ、それを確認するための拡大コホートを行った。拡大コホートの登録も終了し、現在、解析中である。第Ⅱ相試験の結果、及び拡大コホートの結果を勘案して、今後の GBS-01 の開発方針を検討する予定である。

A. 研究目的

GBS-01 はアルクチゲニンを多く含む牛蒡子エキス製剤である。ゲムシタビンとフッ化ピリミジン系抗癌剤不応膵癌患者に対する GBS-01 の有効性と安全性を探索的に評価する。

主要評価項目：8 週の病勢制御割合(DCR)

副次評価項目：有害事象、奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間、薬物動態学的パラメータ

B. 研究方法

病理組織学的に診断された進行膵癌で、ゲムシタビンとフッ化ピリミジン系抗癌剤を含む全身化学療法が行われ、両剤に不応と判断された患者を対象とした。

GBS-01 は 1 日 1 回朝昼食間（食後 2 時間）に 1 回 2 包（牛蒡子エキスとして 4.0 g）を連日経口投与した。有害事象は CTC AE ver 4.0、抗腫瘍効果は RECIST1.1 にて判定した。

本試験は、医師主導治験として行った。閾値 DCR を 25.9%、期待 DCR を 44.4%、ハザード比 0.60 と設定し、37 例の解析対象において 14 例以上の DCR 患者が確認された場合、最終解析において本剤が「有効」と判断されるとした。

（倫理面への配慮）

本試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針に従って本試験を実施した。個人情報および診療情報等のプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべ

きものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努めた。

C. 研究結果

国立がん研究センター東病院、中央病院、がん研有明病院の 3 施設で行った。2013/03/11 から 2013/11/05 までに 39 例が登録された。患者背景(全 39 例)は、年齢(中央値)は 64 (範囲：38-81) 歳、男性 27 例、PS は 0 が 28 例、1 が 11 例であった。臨床病期は切除後局所再発が 2 例、遠隔転移が 37 例であった。全例で治療は終了しており、治療中止理由は原病の増悪が 37 例、患者拒否が 2 例であった。登録基準を逸脱した 1 例を除く 38 例での抗腫瘍効果は、CR 0 例、PR 0 例、SD 13 例、PD 22 例、NE 3 例であり、奏効割合 0%、DCR 34.2%であり、主要評価項目は満たせなかった。無増悪生存期間(中央値) 4.4 週、生存期間(中央値) 16.6 週であった。10%以上に認めた Grade 3 以上の主な有害事象は γGTP 上昇 33.3%、高血糖 25.6%、T-Bil, AST, ALT, ALP, 貧血の上昇 10.3%であった。これまでに発生した重篤な有害事象は 8 件で、そのうち、治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象は脳梗塞 2 例、拡張型心筋症 1 例であった。

D. 考察

アルクチゲニンを多く含む牛蒡子エキス製剤である GBS-01 は低酸素、低栄養条件下で抗腫瘍活性を呈する薬剤として、開発された。病勢制御割合 34.2%であり、主要評価項目は満たせなかった。また、奏効割合 0%、無増悪生存期間(中央値) 4.4