

## 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）

### 総合研究報告書

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。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。主要評価項目は病勢制御割合として、8 週目での効果判定で、37 例中 14 例に病勢制御(CR+PR+SD)が得られていれば、有効と判断すると設定した。最終解析では、38 例中 13 例(34.2%)に病勢制御が得られていたが、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。非臨床試験において、アルクチゲニンが、がん幹細胞分画への選択的効果があることが明らかになり、POC 取得の為にプロトコール改訂を行い 2013 年 6 月 24 日から症例登録を開始し現在解析中である。この効果を利用した根治的化学療法開発を目指す。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

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全く新しい概念の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(特許登録 4963738)及び追加特許(登録番号: 5190572)を獲得した。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した。

#### 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管性腫瘍に対する画期的薬物療法の開発を目的とする。膵がん組織に見られるような強い低酸素と低栄養条件下では既存の抗がん剤は効果を失う。膵がんはじめ

#### 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 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。

## 研究結果

### C. 研究結果

#### Phase II の症例登録状況

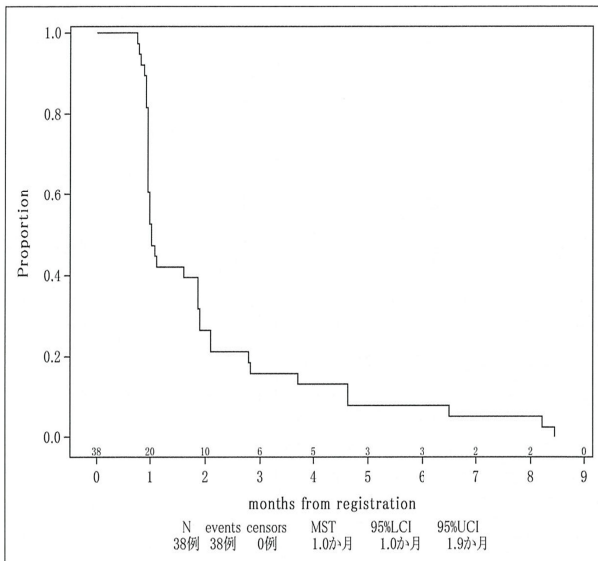
国立がん研究センター東病院、中央病院、がん研有明病院の 3 施設で行った。平成 25 年 1 月 17 日初回治験届を提出し、平成 25 年 3 月 11 日から登録を開始した。平成 25 年 11 月 5 日までに 39 例の登録を終了した。患者背景(全 39 例)は、年齢(中央値)は 64 (範囲: 38-81) 歳、男性 27 例、PS は 0 が 28 例、1 が 11 例であった。全例で腺癌が確認され、臨床病期は局所進行が 3 例、遠隔転移が 36 例であった。遠隔転移臓器は肝 29 例、腹腔リンパ節 10 例、腹膜 7 例、肺 8 例であった。前切除歴は 24 例に認め、前化学療法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

### 臨床的效果

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、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 13/38 例(34.2%)であり、当初設定した数値(37.8%)には及ばなかった。なお、Phase I で認められたような明らかな腫瘍縮小効果は認められなかった。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。

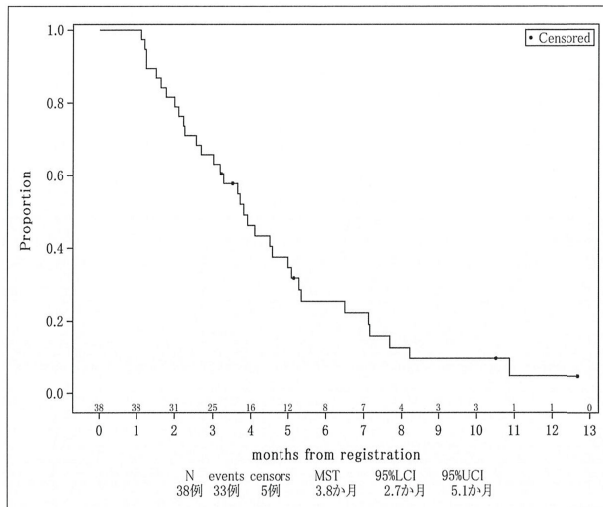
GBS-01 第 II 相 PFS



## 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  $\mu$ 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-2 k d-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 OS



## 有害事象まとめ

	G0	G1	G2	G3	G4
下痢	30	5	4	0-	0
悪心	29	6	2	2	0
胃痛	39	0	0	0	0
嘔吐	33	4	2	0	0
食欲不振	23	12	2	2	0

## その他の有害事象(因果関係が否定できない)

脳卒中	G2, G3	各 1 例 (SAE 報告)
高尿酸血症	G3	1 例
高血圧	G3	1 例 (脳卒中例)
脱水	G2	1 例
疲労	G2	1 例
皮疹	G2	1 例

## 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。また、ヒト膵がん細胞株 MiaPaca2 を用いたゼノグラフトではオキザリプラチン、塩酸イリノテカンなど

で顕著な併用効果が見られた。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きていることが考えられた。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 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、どのよう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。どのようなメカニズムでこのよう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。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。

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。

### -グルクロナダーゼ活性の影響

臓器中の AG 濃度の異同性は、-グルクロナ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 エキス 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。

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、腸内投与と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 $\beta$ -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 $\beta$ -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。

### 病理標本を用いたゲノム解析の可能性の検討

小細胞肺がん一症例のホルマリン固定組織の全エクソンシーケンスの結果、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を除き、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、

初回は膵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、膵に評価病変のあるものは10症例で、膵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による膵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関する検討

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

PhaseIIA部分での結果はこれから最終解析ではあるが、ほぼ最終の予備的解析では、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例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PhaseI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、ペ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。これらの結果を待って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

PhaseIの結果から、GBS-01はゲムシタピ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