

201438070A

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

グレリン投与による高齢者食道癌手術の安全性向上に関する

ランダム化第2相試験

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 土岐 祐一郎

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、土岐 祐一郎が実施した平成 26 年度「グレリン投与により高齢者食道癌手術の安全性向上に関するランダム化第 2 相試験」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

| | |
|--|---|
| グレリン投与による高齢者食道癌手術の安全性向上に関する ランダム化第2相試験 土岐 祐一郎（大阪大学大学院医学系研究科） | 1 |
|--|---|

II. 委託業務成果報告（業務項目）

| | |
|---|---|
| グレリン投与による高齢者食道癌手術の安全性向上に関する ランダム化第2相試験 プロジェクトの総合推進・臨床試験への患者登録 | 5 |
| 瀧口 修司（大阪大学大学院医学系研究科） | |
| 寒川 賢治（国立循環器病センター） | |
| 矢野 雅彦（大阪府立成人病センター） | |
| 安田 卓司（近畿大学） | |
| 大幸 宏幸（国立がん研究センター東病院） | |
| 大辻 英吾（京都府立医科大学） | |
| 山上 裕機（和歌山県立医科大学） | |
| 北川 雄光（慶應義塾大学） | |
| 白川 靖仙（岡山大学） | |
| 濱崎 俊光（国立循環器病センター） | |
| 渡邊 雅之（がん研有明病院） | |

III. 学会等発表実績

| | |
|--------------------|----|
| 1.学会等における口頭・ポスター発表 | 9 |
| 2.学会誌・雑誌等における論文掲載 | 10 |

IV. 研究成果の刊行物・別刷

23

I. 委託業務成果報告（総括）

「グレリン投与による高齢者食道癌手術の安全性向上に関するランダム化第2相試験」

業務主任者又は担当責任者 土岐 祐一郎 大阪大学医学系研究科教授

研究要旨

食道癌根治術は消化器外科領域において、他の術式と比べて侵襲が大きく、術後の過剰なサイトカインの産生による術後合併症の頻度が高い。我々は株式会社ペプチド研究所にて精製されたグレリン製剤を使用し、グレリン投与による多数の臨床試験を行ってきた（体重増加、化学療法食欲不振の改善）。更に炎症反応抑制作用による食道癌手術による侵襲の抑制効果、全身性炎症反応症候群（SIRS）期間短縮効果、肺合併症予防効果を証明した。そこで今回、本グレリン製剤において、食道癌術後のSIRSに伴う術後肺合併症予防効果をエンドポイントとした薬事承認を目指した医師主導治験を計画した。今年度は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との事前面談を開始し、非臨床試験結果を含む治験開始に必要な情報を重点的に集めた。次年度において治験を開始できる体制整備を行い、医師主導治験を開始予定である。

A. 研究目的

最近のがんの統計によると食道癌患者約2万人/年のうち手術を受ける人は28%（5500件/年）であり、胃癌の49%（5.7万件/11.7万人）などに比べ少ない割合である。手術遠隔成績は過去と比較すると大きく改善し現在5年生存率約50%であり、ガイドライン上も殆どのステージで手術が第一選択となっているにもかかわらず、侵襲が大きく手術適応が制限されることが主たる理由である。実際、適応が制限されているにも関わらず、術後の在院死亡率は3.4%と胃癌（胃全摘2.3%、幽門側切除1.3%）と比較して依然として高い¹⁾。このため、高齢者などのハイリスク患者で安全に食道癌手術を遂行することが食道癌治療成績を向上させるための喫緊の課題である。また、食道癌は高齢者に多いが、消化器癌の中で手術のリスクが最も高いというジレンマがある。従ってガイドライン上は手術適応があるにも関わらず手術を受けられない高齢者が多い。

グレリンは1999年に寒川らによって発見された胃から分泌されるホルモンで1) 成長ホルモン分泌促進、2) 食欲増進、3) 消化管運動機能促進、4) 抗炎症など多彩な作用を持つ^{2,3)}。我々は食道癌術後のグレリン減少がSIRSと相関することを見出し、探索的研究にてグレリン投与により術後SIRS期間が短縮すること、肺炎が減少することを確認した。

また、高齢者のがんは年々増加しており手術の安全性を高めることはがん治療全体における喫緊の課題である。特に消化器癌の術後合併症は重篤で、患者の生命・身

体のみならず、経済的医療資源的な損失が極めて大きい。本研究の結果は食道癌手術のみならず、手術侵襲の大きい消化器癌全体に適用できる可能性があると考えている。

我々は、株式会社ペプチド研究所にて精製されたグレリン製剤を使用し、グレリン投与による1) 胃癌食道癌術後の体重減少の予防、2) 化学療法による食欲不振の改善という効果を報告してきた^{4,5)}。更に炎症反応抑制および成長ホルモン分泌促進作用による食道癌手術の侵襲抑制を目的とし、食道癌術中から5日間グレリンを投与したところ、SIRS期間が対照群6.7日に対し投与群では3.0日と有意に減少し、更に術後肺合併症（grade3以上）が35%から15%へ減少した⁶⁾。グレリンは加齢とともに低下し⁷⁾これまでの試験でも高齢者により高い効果が得られている。そこで今回は食道癌術後の肺合併症減少をエンドポイントとして設定し、本グレリン製剤の薬事承認を目指した医師主導治験の実施を計画した。

我々はグレリン投与の臨床研究を世界で最も多く行っており、これまでに胃癌術後の体重減少抑制、化学療法時の食欲不振抑制などを報告してきた。第3次対がん総合戦略研究事業：癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究（中里班H22～H25）、長寿科学総合研究事業：高齢者医療とQOL改善に対するグレリンの臨床

応用とその基盤的研究(寒川班 H19~H21)においても研究を分担しており、本研究はこういったこれまでの研究成果を創薬に結びつけるための研究として実施する。

グレリン製剤開発については、これまで神経性食思不振症やCOPDを対象とした企業治験が実施されたが有効性を証明することはできなかった。その結果、企業による開発・製造が休止している状況である。このため当該企業の治験薬剤をグレリン製剤の研究開発において使用することは現時点において不可能である。しかしながら、企業が開発ターゲットとしたこれらの病態では低栄養や肌痩によって内因性グレリンが上昇しており(慢性的高グレリン状態)、グレリン投与による効果は限定的と推測される。我々は食道癌術後にグレリンが減少することを見出し(急性期低グレリン状態)、これが炎症反応遷延の原因であると考え、術中術後にグレリンを補充するというアイデアに到達した。食道癌手術では手術侵襲を抑制する薬剤として副腎皮質ホルモンが使用されるが、易感染性や筋肉異化といった副作用から使用期間や量には限界があり、この点からもグレリンの優位性が期待できるのではないかと考えている。このように本研究はグレリン創薬の観点からもまた外科侵襲学からみても極めてオリジナリティの高いものである。

さらに、高齢化社会において高齢者のがんが増加しており、がん治療全体においてさらに安全に手術を行うことが課題となっている。また、術後合併症は患者の身体や医療現場の負担となるだけでなく、経済的損失も極めて大きい。食道癌手術では1/3~1/4の患者に術後肺合併症が発生するが、長期にICUへ滞在すると費用は1000万円を超えることがある。本試験で術後グレリン投与の有効性が証明されれば、その結果は食道癌手術に限らず、高齢者のがんや、グレリンの低下が著しい胃癌手術を中心に広く消化器癌手術に適応可能であると考えている。また、本研究ではグレリンの抗炎症効果を主目的としているが、成長ホルモンによる筋肉増加作用も副次的効果として期待される。一般に周術期には筋肉の分解が高度に進みサルコペニア(筋肉減少症)の状態に陥りやすい。グレリンにより早期の筋肉分解が阻止できれば長期的に術後のQOLが向上する可能性がある。サルコペニアは高齢者共通の課題であり、本研究でグレリンの抗サルコペニア作用が証明されれば、高齢者全般のQOLを向上させることが可能になり、臨床的社会的な有

用性は計り知れない。

現行の高齢者のがん臨床研究は「抗がん剤減量の標準化」や「高齢者機能評価による治療個別化」など、高齢者の現況に適用するというコンセプトの治療開発が主流である。しかしながらグレリンは高齢者の機能そのものを底上げする力を持っている高齢者治療であり、外科領域を中心に将来性が非常に高いと思われる。

B. 研究方法

研究計画・方法

■患者選択規準:

◇適格基準

- 1)組織学的に診断された初発胸部食道癌
- 2)年齢75歳以上
- 3)臨床病期I~IVa(T4を除く)
- 4)一期的根治術(右開胸食道亜全摘、胃管再建術。ただし、郭清領域、再建経路は規定しない)が可能であると各施設で判断される。(参加施設基準として食道癌切除術150例/5年の実績があること)
- 5)気管(支)大血管の合併切除を必要としない。
- 6)試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

◇除外基準。

- 1)人工透析もしくは在宅酸素療法を実施中である。
- 2)不安定狭心症または6か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 3)精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。

■研究デザイン・必要症例数・研究計画

◇多施設共同医師主導治験を予定

◇デザイン

本研究は、薬事承認薬を用いるものであり、医師主導治験としての研究開発を予定している。治験を行うにあたり、今回使用する製剤であるペプチド研グレリンについての必要な非臨床データを準備し、かつ薬事承認の観点から出口戦略を立てるうえで、研究デザイン、エンドポイント、症例設定を再検討する必要があった。PMDAおよび大阪大学未来医療センターとも現在調整中であり、最終的なデザインは未定だが、現在下記のように設定している。

●非臨床試験追加パッケージ

今後のPMDA対面助言により最終決定するが現時点で以下の非臨床試験追加が必要と考えている。

1) 理化学試験

特性バリデーション試験、投与液バリデーション試験、TK試験(血漿中薬物濃度測定

法バリデーション試験)

2) 反復投与毒性試験 (4 weeks)

ラット及びカニクイザルにおける4週間反復静脈内持続投与毒性試験

3) 安全性薬理

カニクイザルにおける心血管系に対する安全性薬理試験

4) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、染色体異常試験

●多施設共同二重盲検プラセボ比較ランダム化第Ⅱ相試験

【評価項目】

主要評価項目は術後2週間までにおけるClavien-Dindo (CD) 分類gradeⅢ以上の肺合併症発生割合とする。副次的評価項目は、手術関連合併症発生割合 (CD分類gradeⅢ以上)、術後SIRS期間、術後最大CRP値・炎症性サイトカイン値 (IL-6, ITNF- α)、退院時体重および筋肉量減少率、術後・負の窒素平衡期間、および入院診療報酬点数とした。

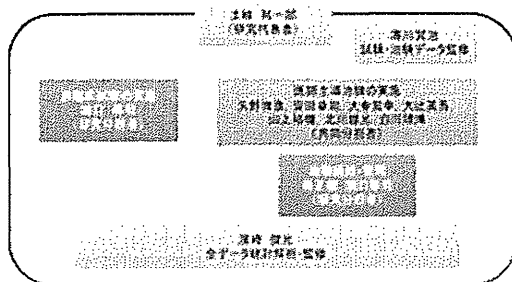
【必要症例数】

プラセボ群の肺合併症発生率を35%と予測し、術後グレリン投与により15%の合併症減少効果がある (優越性試験) と仮定する。片側有意水準を $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ として算出すると、必要症例数は一群あたり60例となる。10%程度の不適格症例を見込んで必要症例を1群あたり70例、計140例とした。登録期間は2年とし、追跡調査1年で全評価項目の算出が可能と判断される。

■非臨床試験・医師主導治験にむけた研究体制および研究計画

非臨床試験、医師主導治験の研究体制として下記のように構成する。年次計画として、医師主導治験への計画変更を鑑みて右上記のように設定した。

平成26年度には治験開始に必要な情報 (非臨床試験データ含む) を重点的に集めることとし、27年度後半での治験開始を目指している。



(倫理面への配慮)

本研究はPMDAによる薬事戦略相談を

受けた上で治験申請を行い、ICH-GCP 準拠の医師主導治験として実施する。また、ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、参加各施設倫理審査委員会の承認を得て行う。

C. 研究結果

平成26年度においては、8月29日に第一回班会議を開催し、当初計画していた自主臨床研究ではなく、多施設共同医師主導治験として研究を進めていくべきであるとの結論を得た。これをもとに厚生労働省健康局がん対策・健康増進課へ研究計画変更について依頼し承認いただくとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)との事前面談を開始した。また、前開発企業、株式会社ペプチド研究所、株式会社新日本科学、大阪大学にて秘密保持契約を締結し企業の治験薬に関する情報を活用することが可能となった。

11月19日に実施された第一回事前面談では、医師主導治験として本試験を実施することの妥当性と非臨床試験追加の必要性について相談し、企業治験として実施されたグレリン製剤と今回使用するペプチド研グレリン製剤の相違点を明確にした上で必要最小限の非臨床試験を追加し、医師主導治験の実施を計画するとの結論を得た。

これを受け、2月2日に実施された第二回事前面談では、企業治験グレリン製剤とペプチド研グレリン製剤の成分比較試験結果を提示し、以下の試験を追加することについて提案した。

- 1) 理化学試験
- 2) 反復投与毒性試験
- 3) 安全性薬理
- 4) 遺伝毒性試験

相談の結果、企業治験グレリン製剤とペプチド研グレリン製剤の塩基の違いがあるため、これを解決するための非臨床試験案について再検討する必要があるが、非臨床試験部分については来年度対面助言へと進むよう指示を受けた。試験デザイン等、治験計画については、事前面談を別途並行して進めることとなった。

事前面談と並行し、株式会社新日本科学にて非臨床試験 (投与液バリデーション試験、血漿中薬物濃度測定法バリデーション試験) を平成27年2月より開始している。

D. 考察

医師主導治験を実施するため、追加が必要な非臨床試験を平成 27 年度までに実施完了するため、平成 26 年度より研究計画を変更し厚生労働省、PMDA との調整を進めてきた。

今回の開発は過去に企業治験が実施され企業による開発が断念された薬剤とほぼ同等の薬剤であるため、過去のデータをできる限り有効に活用し薬事承認までのスピードアップを図ることが課題であった。本研究においては、前開発企業、株式会社ペプチド研究所、株式会社新日本科学、大阪大学にて秘密保持契約を結ぶことで、企業治験薬剤の情報を活用することが可能となり、非臨床試験の一部を省略することができる可能性が大きい。

今後、平成 27 年度においては、非臨床試験部分の対面助言にて非臨床試験パッケージを確定させるとともに試験を実施完了し、治験部分についても事前面談を経て対面助言を実施し試験デザインを確定させる予定である。平成 28 年度には医師主導治験を開始することができるよう、平成 27 年度中の治験申請と参加施設における IRB 承認を完了することが課題である。

E. 結論

合成ヒトグレリン投与による食道癌術後肺合併症低減をめざした医師主導治験開始へ向け、非臨床試験を開始するとともに、PMDA との事前面談を実施した。平成 27 年度の本研究においては、平成 28 年度の治験開始へ向け、引き続き非臨床試験の実施と治験申請へ向けた手続きを進めていく予定である。

F. 健康危険情報

(委託業務成果報告(業務項目)には記入せずに、委託業務成果報告(総括)にまとめて記入)

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

①食道切除術後体重減少患者に対するグレリン投与の臨床試験. 柳本 喜智, 宮崎 安弘, 瀧口 修司, 高橋 剛, 黒川 幸典, 山崎 誠, 宮田 博志, 中島 清一, 森 正樹, 土岐 祐

一郎: 外科と代謝・栄養 (0389-5564)48 巻 5 号 Page159-164

②State of the art 胃切除とグレリン(解説). 瀧口 修司, 宮崎 安弘, 村上 剛平, 柳本 喜智, 高橋 剛, 黒川 幸典, 山崎 誠, 宮田 博志, 森 正樹, 土岐 祐一郎: 胃がん perspective (1883-3330)7 巻 3 号 Page162-169(2014.11)

③【肥満・糖尿病に対する外科的治療】腹腔鏡下スリーブ状胃切除術とグレリン(解説/特集): 宮崎 安弘, 瀧口 修司, 高橋 剛, 黒川 幸典, 山崎 誠, 宮田 博志, 中島 清一, 森 正樹, 土岐 祐一郎: 月刊糖尿病 6 巻 4 号 Page54-59(2014.05)

2. 学会発表

①胃切除患者の栄養管理 術前・術後短期・術後長期 胃切除患者に対するグレリン補充療法臨床試験

宮崎 安弘, シンポジウム, JDDW2014

②食道癌手術におけるグレリンの侵襲抑制効果: 高田 晃宏: 外科代謝・栄養学会 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

1) 第68回日本消化器外科学会総会 特別企画「NC Dデータから見た我が国の消化器外科医療水準と今後の展開」

2) Kojima et al. Nature1999;402:656-660

3) Nakazato, et al. Nature 2001;409:194-198

4) Adachi et al. Gastroenterology 2010;138:1312-20

5) Hiura et al. Cancer 2012;118:4785-94

6) Takata et al. Ann Surg. 2014 Oct 30. [Epub ahead of print]

7) Liu J et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1980-87

II. 委託業務成果報告（業務項目）

「グレリン投与による高齢者食道癌手術の安全性向上に関するランダム化第2相試験」

分担研究者

研究要旨

食道癌根治術は消化器外科領域において、他の術式と比べて侵襲が大きく、術後の過剰なサイトカインの産生による術後合併症の頻度が高い。大阪大学では株式会社ペプチド研究所にて精製されたグレリン製剤を使用し、グレリン投与による多数の臨床試験を行ってきた（体重増加、化学療法食欲不振の改善）。更に炎症反応抑制作用による食道癌手術による侵襲の抑制効果、全身性炎症反応症候群（SIRS）期間短縮効果、肺合併症予防効果を証明した。そこで今回、本グレリン製剤において、食道癌術後のSIRSに伴う術後肺合併症予防効果をエンドポイントとした薬事承認を目指した医師主導治験を計画した。今年度は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との事前面談を開始し、非臨床試験結果を含む治験開始に必要な情報を重点的に集めた。次年度において治験を開始できる体制整備を行い、医師主導治験を開始予定である。

A. 研究目的

最近のがんの統計によると食道癌患者約2万人/年のうち手術を受ける人は28%（5500件/年）であり、胃癌の49%（5.7万件/11.7万人）などに比べ少ない割合である。手術遠隔成績は過去と比較すると大きく改善し現在5年生存率約50%であり、ガイドライン上も殆どのステージで手術が第一選択となっているにもかかわらず、侵襲が大きく手術適応が制限されることが主たる理由である。実際、適応が制限されているにも関わらず、術後の在院死亡率は3.4%と胃癌（胃全摘2.3%、幽門側切除1.3%）と比較して依然として高い¹⁾。このため、高齢者などのハイリスク患者で安全に食道癌手術を遂行することが食道癌治療成績を向上させるための喫緊の課題である。また、食道癌は高齢者に多いが、消化器癌の中で手術のリスクが最も高いというジレンマがある。従ってガイドライン上は手術適応があるにも関わらず手術を受けられない高齢者が多い。

グレリンは1999年に寒川らによって発見された胃から分泌されるホルモンで1)成長ホルモン分泌促進、2)食欲増進、3)消化管運動機能促進、4)抗炎症など多彩な作用を持つ^{2,3)}。大阪大学では食道癌術後のグレリン減少がSIRSと相関することを見出し、探索的研究にてグレリン投与により術後SIRS期間が短縮すること、肺炎が減少することを確認した。

また、高齢者のがんは年々増加しており手術の安全性を高めることはがん治療全体における喫緊の課題である。特に消化器癌の術後合併症は重篤で、患者の生命・身

体のみならず、経済的医療資源的な損失が極めて大きい。本研究の結果は食道癌手術のみならず、手術侵襲の大きい消化器癌全体に適用できる可能性があると考えている。

大阪大学は、株式会社ペプチド研究所にて精製されたグレリン製剤を使用し、グレリン投与による1)胃癌食道癌術後の体重減少の予防、2)化学療法による食欲不振の改善という効果を報告してきた^{4,5)}。更に炎症反応抑制および成長ホルモン分泌促進作用による食道癌手術の侵襲抑制を目的とし、食道癌術中から5日間グレリンを投与したところ、SIRS期間が対照群6.7日に対し投与群では3.0日と有意に減少し、更に術後肺合併症（grade3以上）が35%から15%へ減少した⁶⁾。グレリンは加齢とともに低下し⁷⁾これまでの試験でも高齢者により高い効果が得られている。そこで今回は食道癌術後の肺合併症減少をエンドポイントとして設定し、本グレリン製剤の薬事承認を目指した医師主導治験の実施を計画した。

大阪大学はグレリン投与の臨床研究を世界で最も多く行っており、これまでに胃癌術後の体重減少抑制、化学療法時の食欲不振抑制などを報告してきた。第3次対がん総合戦略研究事業：癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究（中里班H22～H25）、長寿科学総合研究事業：高齢者医療とQOL改善に対するグ

グレリンの臨床応用とその基盤的研究(寒川班 H19~H21)においても研究を分担しており、本研究はこういったこれまでの研究成果を創薬に結びつけるための研究として実施する。

グレリン製剤開発については、これまで神経性食思不振症やCOPDを対象とした企業治験が実施されたが有効性を証明することはできなかった。その結果、企業による開発・製造が休止している状況である。このため当該企業の治験薬剤をグレリン製剤の研究開発において使用することは現時点において不可能である。しかしながら、企業が開発ターゲットとしたこれらの病態では低栄養や痩せによって内因性グレリンが上昇しており(慢性的高グレリン状態)、グレリン投与による効果は限定的と推測される。大阪大学では食道癌術後にグレリンが減少することを見出し(急性期低グレリン状態)、我々はこれが炎症反応遷延の原因であると考え、術中術後にグレリンを補充するというアイデアに到達した。食道癌手術では手術侵襲を抑制する薬剤として副腎皮質ホルモンが使用されるが、易感染性や筋肉異化といった副作用から使用期間や量には限界があり、この点からもグレリンの優位性が期待できるのではないかと考えている。このように本研究はグレリン創薬の観点からもまた外科侵襲学からみても極めてオリジナリティの高いものである。

さらに、高齢化社会において高齢者のがんが増加しており、がん治療全体においてさらに安全に手術を行うことが課題となっている。また、術後合併症は患者の身体や医療現場の負担となるだけでなく、経済的損失も極めて大きい。食道癌手術では1/3~1/4の患者に術後肺合併症が発生するが、長期間にICUへ滞在すると費用は1000万円を超えることがある。本試験で術後グレリン投与の有効性が証明されれば、その結果は食道癌手術に限らず、高齢者のがんやグレリンの低下が著しい胃癌手術を中心に広く消化器癌手術に適応可能であると考えている。また、本研究ではグレリンの抗炎症効果を主目的としているが、成長ホルモンによる筋肉増加作用も副次的効果として期待される。一般に周術期には筋肉の分解が高度に進みサルコペニア(筋肉減少症)の状態に陥りやすい。グレリンにより早期の筋肉分解が阻止できれば長期的に術後のQOLが向上する可能性がある。サルコペニアは高齢者共通の課題であり、本研究でグレリンの抗サルコペニア作用が証明されれば、高齢者全般のQOLを向上さ

せることが可能になり、臨床的社会的な有用性は計り知れない。

現行の高齢者のがん臨床研究は「抗がん剤減量の標準化」や「高齢者機能評価による治療個別化」など、高齢者の現況に適用するというコンセプトの治療開発が主流である。しかしながらグレリンは高齢者の機能そのものを底上げする力を持っている高齢者治療であり、外科領域を中心に将来性が非常に高いと思われる。

B. 研究方法

研究計画・方法

■患者選択規準:

◇適格基準

- 1)組織学的に診断された初発胸部食道癌
- 2)年齢75歳以上
- 3)臨床病期I~IVa(T4を除く)
- 4)一期的根治術(右開胸食道亜全摘、胃管再建術。ただし、郭清領域、再建経路は規定しない)が可能であると各施設で判断される。(参加施設基準として食道癌切除術150例/5年の実績があること)
- 5)気管(支)大血管の合併切除を必要としない。
- 6)試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

◇除外基準。

- 1)人工透析もしくは在宅酸素療法を実施中である。
- 2)不安定狭心症または6か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 3)精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。

■研究デザイン・必要症例数・研究計画

◇多施設共同医師主導治験を予定

◇デザイン

本研究は、薬事承認薬を用いるものであり、医師主導治験としての研究開発を予定している。治験を行うにあたり、今回使用する製剤であるペプチド研グレリンについての必要な非臨床データを準備し、かつ薬事承認の観点から出口戦略を立てるうえで、研究デザイン、エンドポイント、症例設定を再検討する必要があった。PMDAおよび大阪大学未来医療センターとも現在調整中であり、最終的なデザインは未定だが、現在下記のように設定している。

●非臨床試験追加パッケージ

今後のPMDA対面助言により最終決定するが現時点で以下の非臨床試験追加が必要と考えている。

1) 理化学試験

特性バリデーション試験、投与液バリデ

ーション試験、TK試験(血漿中薬物濃度測定法バリデーション試験)

2) 反復投与毒性試験 (4 weeks)

ラット及びカニクイザルにおける4週間反復静脈内持続投与毒性試験

3) 安全性薬理

カニクイザルにおける心血管系に対する安全性薬理試験

4) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、染色体異常試験

●多施設共同二重盲検プラセボ比較ランダム化第II相試験

【評価項目】

主要評価項目は術後2週間までにおけるClavien-Dindo (CD) 分類gradeⅢ以上の肺合併症発生割合とする。副次的評価項目は、手術関連合併症発生割合 (CD分類gradeⅢ以上)、術後SIRS期間、術後最大CRP値・炎症性サイトカイン値 (IL-6, TNF- α)、退院時体重および筋肉量減少率、術後・負の窒素平衡期間、および入院診療報酬点数とした。

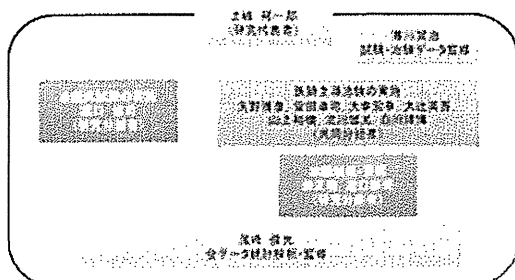
【必要症例数】

プラセボ群の肺合併症発生率を35%と予測し、術後グレリン投与により15%の合併症減少効果がある(優越性試験)と仮定する。片側有意水準を $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ として算出すると、必要症例数は一群あたり60例となる。10%程度の不適格症例を見込んで必要症例を1群あたり70例、計140例とした。登録期間は2年とし、追跡調査1年で全評価項目の算出が可能と判断される。

■非臨床試験・医師主導治験にむけた研究体制および研究計画

非臨床試験、医師主導治験の研究体制として下記のように構成する。年次計画として、医師主導治験への計画変更を鑑みて右上記のように設定した。

平成26年度には治験開始に必要な情報(非臨床試験データ含む)を重点的に集めることとし、27年度後半での治験開始を目指すしている。



(倫理面への配慮)

本研究はPMDAによる薬事戦略相談を受けた上で治験申請を行い、ICH-GCP 準拠の医師主導治験として実施する。また、ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、参加各施設倫理審査委員会の承認を得て行う。

C. 研究結果

平成26年度においては、8月29日に第一回班会議を開催し、当初計画していた自主臨床研究ではなく、多施設共同医師主導治験として研究を進めていくべきであるとの結論を得た。これをもとに厚生労働省健康局がん対策・健康増進課へ研究計画変更について依頼し承認いただくとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)との事前面談を開始した。また、前開発企業、株式会社ペプチド研究所、株式会社新日本科学、大阪大学にて秘密保持契約を締結し企業の治験薬に関する情報を活用することが可能となった。

11月19日に実施された第一回事前面談では、医師主導治験として本試験を実施することの妥当性と非臨床試験追加の必要性について相談し、企業治験として実施されたグレリン製剤と今回使用するペプチド研グレリン製剤の相違点を明確にした上で必要最小限の非臨床試験を追加し、医師主導治験の実施を計画するとの結論を得た。

これを受け、2月2日に実施された第二回事前面談では、企業治験グレリン製剤とペプチド研グレリン製剤の成分比較試験結果を提示し、以下の試験を追加することについて提案した。

- 1) 理化学試験
- 2) 反復投与毒性試験
- 3) 安全性薬理
- 4) 遺伝毒性試験

相談の結果、企業治験グレリン製剤とペプチド研グレリン製剤の塩基の違いがあるため、これを解決するための非臨床試験案について再検討する必要があるが、非臨床試験部分については来年度対面助言へと進むよう指示を受けた。試験デザイン等、治験計画については、事前面談を別途並行して進めることとなった。

事前面談と並行し、株式会社新日本科学にて非臨床試験(投与液バリデーション試

験、血漿中薬物濃度測定法バリデーション試験)を平成27年2月より開始している。

D. 考察

医師主導治験を実施するため、追加が必要な非臨床試験を平成27年度までに実施完了するため、平成26年度より研究計画を変更し厚生労働省、PMDAとの調整を進めてきた。

今回の開発は過去に企業治験が実施され、企業による開発が断念された薬剤とほぼ同等の薬剤であるため、過去のデータをできる限り有効に活用し薬事承認までのスピードアップを図ることが課題であった。本研究においては、前開発企業、株式会社ペプチド研究所、株式会社新日本科学、大阪大学にて秘密保持契約を結ぶことで、企業治験薬剤の情報を活用することが可能となり、非臨床試験の一部を省略することができる可能性が大きい。

今後、平成27年度においては、非臨床試験部分の対面助言にて非臨床試験パッケージを確定させるとともに試験を実施完了し、治験部分についても事前面談を経て対面助言を実施し試験デザインを確定させる予定である。平成28年度には医師主導治験を開始することができるよう、平成27年度中の治験申請と参加施設におけるIRB承認を完了することが課題である。

E. 結論

合成ヒトグレリン投与による食道癌術後肺合併症低減をめざした医師主導治験開始へ向け、非臨床試験を開始するとともに、PMDAとの事前面談を実施した。平成27年度の本研究においては、平成28年度の治験開始へ向け、引き続き非臨床試験の実施と治験申請へ向けた手続きを進めていく予定である。

F. 健康危険情報

(委託業務成果報告(業務項目)には記入せずに、委託業務成果報告(総括)にまとめて記入)

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

①食道切除術後体重減少患者に対するグレリン投与の臨床試験. 柳本 喜智, 宮崎 安弘,

瀧口 修司, 高橋 剛, 黒川 幸典, 山崎 誠, 宮田 博志, 中島 清一, 森 正樹, 土岐 祐一郎: 外科と代謝・栄養 (0389-5564)48巻5号 Page159-164

②State of the art 胃切除とグレリン(解説). 瀧口 修司, 宮崎 安弘, 村上 剛平, 柳本 喜智, 高橋 剛, 黒川 幸典, 山崎 誠, 宮田 博志, 森 正樹, 土岐 祐一郎: 胃がん perspective (1883-3330)7巻3号 Page162-169(2014.11)

③【肥満・糖尿病に対する外科的治療】腹腔鏡下スリーブ状胃切除術とグレリン(解説/特集): 宮崎 安弘, 瀧口 修司, 高橋 剛, 黒川 幸典, 山崎 誠, 宮田 博志, 中島 清一, 森 正樹, 土岐 祐一郎: 月刊糖尿病 6巻4号 Page54-59(2014.05)

2. 学会発表

①胃切除患者の栄養管理 術前・術後短期・術後長期 胃切除患者に対するグレリン補充療法臨床試験

宮崎 安弘. シンポジウム. JDDW2014

②食道癌手術におけるグレリンの侵襲抑制効果: 高田 晃宏: 外科代謝・栄養学会 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

1) 第68回日本消化器外科学会総会 特別企画「NC Dデータから見た我が国の消化器外科医療水準と今後の展開」

2) Kojima et al. Nature1999;402:656-660

3) Nakazato, et al. Nature 2001;409:194-198

4) Adachi et al. Gastroenterology 2010;138:1312-20

5) Hiura et al. Cancer 2012;118:4785-94

6) Takata et al. Ann Surg. 2014 Oct 30. [Epub ahead of print]

7) Liu J et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1980-87

III. 学会等発表実績

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「グレリン投与により高齢者食道癌手術の安全性向上に関するランダム化第2相試験」

1. 学会等における口頭・ポスター発表

| 発表した成果（発表題目） | 口頭・ポスター発表の別 | 発表者氏名 | 発表した場所（学会等名） | 発表した時期・場所 | 国内・外の別 |
|---|-------------|-------|---------------|-----------|--------|
| 胃切除患者の栄養管理 術前・術後短期・術後長期 胃切除患者に対するグレリン補充療法臨床試験 | シンポジウム | 宮崎 安弘 | JDDW2014 | 2014 兵庫 | 国内 |
| 食道癌手術におけるグレリンの侵襲抑制効果 | 口頭 | 高田 晃宏 | 外科代謝・栄養学会2014 | 2014 大阪 | 国内 |

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

| 掲載した論文（発表題目） | 発表者氏名 | 発表した場所 （学会誌・雑誌等 名） | 巻号・ページ・年 | 国内・外 の別 |
|--|--|--------------------------|---|------------|
| 食道切除術後体重減少患者 に対するグレリン投与の臨 床試験. | 柳本 喜智, 宮崎 安弘, 瀧口 修司, 高橋 剛, 黒川 幸典, 山崎 誠, 宮田 博志, 中島 清 一, 森 正樹, 土岐 祐一郎 | 外科と代謝・栄養 | (0389-5564) 48 巻 5号 Page159-164 | 国内 |
| State of the art 胃切除 とグレリン(解説). | 瀧口 修司, 宮崎 安弘, 村上 剛平, 柳本 喜智, 高橋 剛, 黒川 幸典, 山崎 誠, 宮田 博 志, 森 正樹, 土岐 祐一郎 | 胃がん perspective | (1883-3330) 7 巻 3 号 Page162- 169 (2014. 11) | 国内 |
| 【肥満・糖尿病に対する外 科的治療】腹腔鏡下スリー プ状胃切除術とグレリン(解 説/特集) | 宮崎 安弘, 瀧口 修司, 高橋 剛, 黒川 幸典, 山崎 誠, 宮 田 博志, 中島 清一, 森 正 樹, 土岐 祐一郎 | 月刊糖尿病 | 6 巻 4 号 Page54- 59 (2014. 05) | 国内 |
| Impact of reconstruction method on visceral fat change after distal gastrectomy: results from a randomized controlled trial comparing Billroth I reconstruction and roux-en-Y reconstruction. | Tanaka K., Takiguchi S., Miyashiro I., Hirao M., Yamamoto K., Imamura H., Yano M., Mori M., Doki Y. | Surgery | 155:424-431, 2014 | 国内 |

| | | | | |
|---|---|------------------------------|----------------------|----|
| Current status of function-preserving surgery for gastric cancer. | Saito T., Kurokawa Y., Takiguchi S., Masaki M., Doki Y. | <i>World J Gastroenterol</i> | 20:17297-17304, 2014 | 国外 |
| Feasibility of laparoscopy-assisted total gastrectomy in patients with clinical stage I gastric cancer. | Wada N., Kurokawa Y., Takiguchi S., Takahashi T., Yamasaki M., Miyata H., Nakajima K., Mori M., Doki Y. | <i>Gastric Cancer</i> | 17:137-140, 2014 | 国内 |
| Efficacy of endoscopic gastroduodenal stenting for gastric outlet obstruction due to unresectable advanced gastric cancer: a prospective multicenter study. | Endo S., Takiguchi S., Miyazaki Y., Nishikawa K., Imamura H., Takachi K., Kimura Y., Takeno A., Tamura S., Mori M., Doki Y. | <i>J Surg Oncol</i> | 109:208-212, 2014 | 国内 |
| Postoperative gastrectomy outcomes in octogenarians with gastric cancer. | Mikami J., Kurokawa Y., Miyazaki Y., Takahashi T., Yamasaki M., Miyata H., Nakajima K., Takiguchi S., Mori M., Doki Y. | <i>Surg Today</i> | (in press) | 国内 |
| Accuracy of multidetector-row CT in diagnosing lymph node metastasis in patients with gastric cancer. | Saito T., Kurokawa Y., Takiguchi S., Miyazaki Y., Takahashi T., Yamasaki M., Miyata H., Nakajima K., Mori M., Doki Y. | <i>Eur Radiol</i> | (in press) | 国外 |

| | | | | |
|--|--|-----------------------|------------------|----|
| Monitoring gastric cancer progression with circulating tumour DNA. | Hamakawa T, Kukita Y, Kurokawa Y, Miyazaki Y, Takahashi T, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Taniguchi K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Kato K. | <i>Br J Cancer</i> | 112:352-6, 2015 | 国外 |
| Clinical application of ghrelin administration for gastric cancer patients undergoing gastrectomy. | Takiguchi S, Takata A, Murakami K, Miyazaki Y, Yanagimoto Y, Kurokawa Y, Takahashi T, Mori M, Doki Y. | <i>Gastric Cancer</i> | 17:200-5, 2014 | 国内 |
| Randomized controlled trial of the LigaSure vessel sealing system versus conventional open gastrectomy for gastric cancer. | Fujita J, Takiguchi S, Nishikawa K, Kimura Y, Imamura H, Tamura S, Ebisui C, Kishi K, Fujitani K, Kurokawa Y, Mori M, Doki Y. | <i>Surg Today</i> | 44:1723-9, 2014 | 国内 |
| Prognostic Value of CEA and CK20 mRNA in the Peritoneal Lavage Fluid of Patients Undergoing Curative Surgery for Gastric Cancer. | Takata A, Kurokawa Y, Fujiwara Y, Nakamura Y, Takahashi T, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. | <i>World J Surg</i> | 38:1107-11, 2014 | 国外 |
| Effect of ghrelin on autonomic activity in healthy volunteers. | Soeki T, Koshihara K, Niki T, Kusunose K, Yamaguchi K, Yamada H, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Minakuchi K, Kishimoto I, Kangawa K, Sata M. | <i>Peptides</i> | 62:1-5 2014 | |

| | | | | |
|---|---|------------------------|--------------------------|----|
| Ghrelin relieves cancer cachexia associated with the development of lung adenocarcinoma in mice. | Tsubouchi H, Yanagi S, Miura A, Matsumoto N, Kangawa K, Nakazato M. | <i>Eur J Pharmacol</i> | 743:1-10 2014 | 国外 |
| Clinical effects of ghrelin on gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. | Ariyasu H, Iwakura H, Yukawa N, Murayama T, Yokode M, Tada H, Yoshimura K, Teramukai S, Ito T, Shimizu A, Yonezawa A, Kangawa K, Mimori T, Akamizu T. | <i>Endocr J</i> | 61(7):735-742 2014 | 国内 |
| Serum ghrelin levels partially recover with the recovery of appetite and food intake after total gastrectomy. | Koizumi M, Hosoya Y, Dezaki K, Yada T, Hosoda H, Kangawa K, Nagai H, Lefor AT, Sata N, Yasuda Y. | <i>Surg Today</i> | 44(11):2131-2137 2014 | 国内 |
| Organ-specific activation of the gastric branch of the efferent vagus nerve by ghrelin in urethane-anesthetized rats. | Habara H, Hayashi Y, Inomata N, Niiijima A, Kangawa K | <i>J Pharmacol Sci</i> | 124(1):31-39 2014 | 国外 |
| Boerhaave's syndrome in a tracheoesophageal speaker: report of a case | Kanzaki R, Yano M, Motoori M, et al | <i>Surg Today</i> | 44(8):1569-72 2014 | 国内 |

| | | | | |
|--|---|----------------------------|-----------------------------------|----|
| Tissue factor predicts response to chemotherapy in esophageal cancer | Motoori M, Yano M, Tomita Y, et al | <i>J Surg Res</i> | 191(1):99-105 2014 | 国外 |
| Prognostic significance of F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)-positive lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy and surgery for resectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma | Yasuda T, et al | <i>Ann Surg Oncol</i> | DOI:10.1245/s1043-014-4299-9 | 国内 |
| Systemic control and evaluation of the response to neoadjuvant chemotherapy in resectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive lymph nodes. | Yasuda T, Yano M, Miyata H, Yamasaki M, Higuchi I, Takiguchi S, Fujiwara Y, Doki Y. | <i>Surgery today</i> | Doi: 10.1007/s00595-014-0956-7 | 国内 |
| Decreased preoperative plasma substance P concentration is likely associated with postoperative silent aspiration after esophagectomy | Yasuda T, et al | <i>Esophagus</i> | 11:99-107 2014 | 国内 |
| Aortic stent-grafting facilitate a successful resection after neoadjuvant treatment of a cT4 esophageal cancer | Makino T, Yasuda T, et al | <i>J thorac Cardiovasc</i> | 148(5):e211-212 2014 | 国外 |