

### 3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体による癌転移抑制効果に関する臨床研究

担当責任者 三森功士 九州大学病院別府病院外科 教授

#### 研究要旨

膵癌は有効な治療法の開発が希求されている高い悪性度の癌腫である。本助成は当初 3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体（商品名：セロシオン）の膵癌症例における Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) / CCL2 抑制の臨床効果の確認を最終目標としているが、われわれは膵癌の研究に先行して、すでに前臨床試験を終えている乳がん症例に対する臨床試験を併施した。特に治療アームに乏しい triple negative 乳がんは社会的ニーズも高く、膵癌同様にその開発が求められている極めて重要な疾患である。したがって、本申請課題は乳がん症例を先行させるが、臨床応用の実現性がより高い研究としてすでに関係各位と調整を進めている。

さらに、乳がんの臨床試験が進展し、併施していた膵癌の前臨床試験が終了した段階で 3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体の膵癌症例に対する臨床試験へと推進する。

3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体が、B16F10 悪性黒色腫細胞や LLC 肺癌の肺転移を抑制されることを見出したが、同薬剤は既に承認済薬剤であること。すでに同薬剤の医師主導臨床試験について、平成 26 年 11 月 25 日 薬事戦略相談事前面談を終えている。

#### A. 研究目的

膵癌の前臨床試験と併施して、トリプルネガティブ型の根治手術可能乳がんに対する経口プロパゲルマニウム製剤の第 Ⅰ 相臨床試験を行う。がんが致命的である最大の原因はその転移であるが、がん転移を抑制する治療法は現存しない。最近の研究から、がん周辺の多様な細胞群（がんニッチ）が転移を支援していることが明らかになっている。

Fbxw7 はがん抑制遺伝子産物の一つであるが、「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」における研究の一環として乳がん患者 406 名の血液を解析した結果、血液細胞中の Fbxw7 の発現が低い群は高い群と比較して有意に予後が悪いことを発見した。このヒト病態を模倣するマウスモデルを作製したところ、がんニッチに存在する骨髄由来の間葉系幹細胞で Fbxw7 が低下すると CCL2 が過剰に産生され、さらに腫瘍随伴マクロファージが転移巣に集積してがん転移巣の増殖を亢進させることが判明した。さらに CCL2 の

レセプターへの結合を阻害するプロパゲルマニウム製剤を投与したところ、マウスにおけるがん転移巣の増大を抑制することに成功した。

そこで本研究では、トリプルネガティブの根治手術可能乳がん症例 12 例に対してプロパゲルマニウム製剤を投与し、術後アジュバンドとして投与されている抗がん剤（アンサラサイクリン系及びタキサン系）との併用による用量依存性毒性を評価するものである。さらに抗腫瘍効果についても合わせて確認したい。

#### B. 研究方法

試験名：トリプルネガティブ型の根治手術可能乳がんに対する経口プロパゲルマニウム製剤の第 Ⅰ 相試験

##### 1. 目的

トリプルネガティブ型乳がん症例における根治術適応患者を対象として経口プロパゲルマ

ニウムの経口投与と術後化学療法に用いる抗癌剤との併用における安全性を検討することにより本剤の臨床推奨用量を探索する。

(試験の性質・種類) 探索的、介入試験

(試験のフェーズ) 第 Ⅲ 相

2. 対象疾患 トリプルネガティブ型の根治術可能乳がん

3. 症例数 被験者数: 9 ~ 12 例 (シングルアーム)

4. 試験デザイン

被験薬 30mg/日を術前 1 週間前からトリプルネガティブ型根治術可能乳がん患者に投与を開始し、30mg/日及び 90mg/日の投与群を設定し各 3 例で術後アジュバンドである抗がん剤 (アンスラサイクリン系+タキサン系抗がん剤) 投与後 3 週間毎 4 クールまでの抗がん剤との併用による治験薬の用量依存性毒性を評価する。すなわち、組み入れ/除外基準を満たした被験者に対し、プロパゲルマニウム製剤の 30mg/日を投与し、3 例で安全性を評価し (術後アジュバンド投与から 3 週間後) 増量が可能と判断された場合に、90mg/日の用量漸増投与群を割り付ける。なお、90mg/日で有害事象のために減少すべきと治験担当医師が判断した場合、60mg/日として、治験を継続する。プロパゲルマニウム製剤を 1 日 3 回毎食後に経口投与する。なお統計解析 (主要評価項目と副次評価項目) は九大病院 ARO 次世代医療センターにて実施予定

5. 試験実施予定期間

治験薬投与から 1 年間。試験終了後、同意を得られた患者に対して治験薬を投与し治験終了後 4 年間まで経過観察。治験薬の初回投与は、手術日の 1 週間前とする。

6. 評価項目及び評価基準

1) 安全性 主要評価項目: 術後アジュバンド (抗がん剤) との併用投与における有害事象 (身体所見、血算、血液生化学検査)

2) 有効性 主要評価項目: 治験薬投与後 1 年間の最大対量 (MTD) 及び用量制限毒性

(DLT) をプライマリーエンドポイントとする。5 年間まで経過観察する。

副次評価項目: (1) 抗癌剤 (アドリア系及びタキサン系) との併用による安全性、忍容性の評価。(2) 治験薬投与後 12 週毎の腫瘍マーカー (CA15-3、CA125、CEA) 値及び 24 週毎の画像診断による転移有無の評価。治験終了時点で PET-CT によりがん細胞転移の有無の評価。(3) 血中プロパゲルマニウム濃度の評価 (薬物動態試験)

### C. 研究結果

本治験計画については、平成 26 年 11 月 25 日に PMDA 薬事戦略相談 (事前面談) を受けた結果を反映させ作成している。

治験薬である経口プロパゲルマニウム製剤は、株式会社三和化学研究所 (名古屋市) から無償提供を受ける。本剤は B 型慢性肝炎治療薬として薬事承認を得ている製剤 (製品名: セロシオン) と同一の有効成分と製剤組成である。現在、医師主導治験としての実施をめざしている

### D. 結論

膵癌症例に対する 3 - オキシゲルミルプロピオン酸重合体投与実施のむけての準備として、前臨床試験 (中山) おこないつつ、われわれは前臨床試験を終えた乳癌症例での臨床試験あるいは医師主導型治験を目指し、有用性を確認する。

### E. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### G-1. 論文発表

1. Takahashi Y...Mimori K (last) et al. The AURKA/TPX2 axis drives colon tumorigenesis cooperatively with MYC. *Ann Oncol* (in press)
2. Kurashige J...Mimori K (last), et al. Epigenetic modulation and repression of miR-200b by cancer-associated fibroblasts contribute to cancer invasion and peritoneal

dissemination in gastric cancer.  
*Carcinogenesis*. 36: 133-41. 2015

3. Hamabe A....Mimori K (10th), et al. Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 2014;111:15526-31.