

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：腹腔内転移癌を対象とした HB-EGF を分子標的とするがん治療薬 BK-UM の第 2 相試験
2. 研究開発代表者： 沖 英次（九州大学病院 講師）
3. 研究開発の成果

本研究課題で開発しようとしている BK-UM はジフテリア毒素の変異蛋白質である CRM197 を有効成分とする癌治療薬である。申請者らのグループでは、増殖因子 HB-EGF が卵巣癌や胃癌において強く発現し、癌治療の有望な分子標的であることを明らかにしてきた。また、CRM197 が HB-EGF に結合し、HB-EGF の増殖因子活性を抑制する作用を持つことを見だし、BK-UM の臨床開発も行ってきた。

本研究では GLP 準拠対応のための前臨床試験、それに引き続き胃癌を対象とした医師主導治療という構成で開発が進められた。

### 【前臨床試験】

BK-UM の開発では、卵巣癌を対象とした臨床試験が先行しており、治験実施に必要な非臨床試験として雌性動物に対する毒性試験は完了していたが、齧歯類雄性動物に対する毒性試験が未実施であった。平成 25 年～26 年度にかけて大阪大学微生物病研究所、目加田英輔教授の下で「雄性ハムスターにおける腹腔内単回投与毒性試験」「雄性ハムスターにおける 14 日間反復腹腔内投与毒性試験」を実施した。そのほか、生殖発生毒性試験 (GLP 準拠) を将来実施するための準備として、「反復頸静脈内及び皮下投与毒性検討試験」「ハムスターにおける 14 日間反復頸静脈内投与毒性検討試験」を実施した。これは、生殖発生毒性試験では BK-UM を全身に暴露する必要があるが、ハムスターでは全身反復投与するための投与経路確保が難しいこと、反復投与した場合の毒性試験が未実施であることから、生殖発生毒性試験実施のための準備試験として実施したものであった。

### 【臨床試験】

平成 26 年度～27 年度にかけて PMDA での事前面談・対面助言を経た上で、胃癌の腹膜播種に対する第 I/II 相試験としてプロトコルを完成した。本治験は腹腔内転移を来した進行胃癌を対象に、開発中の分子標的薬 BK-UM 腹腔内投与して、その有効性を確認するものであった。試験の具体的方法は BK-UM とパクリタキセル少量分割投与をプロトコル治療とする多施設共同非盲検デザインである。第 I 相部と第 II 相部から構成され、第 I 相部は、BK-UM とパクリタキセル少量分割投与の安全性を確認するために実施し、投与量を決定し ( $2\text{mg}/\text{m}^2$  もしくは  $1\text{mg}/\text{m}^2$ )、第 II 相試験に移行する予定であった。

治験実施体制を全国 8 施設で確立したのち、平成 27 年 2 月から各施設での IRB 承認の手続きを行った。平成 27 年 2 月 19 日には治験計画届書を提出し、平成 27 年 3 月 5 日より治験が開始可能となった。平成 27 年 6 月までに 6 つの医療機関で IRB の承認が得られ、治験変更届書を提出した。平成 27 年 6 月 9 日に Phase I としての第 1 例目の登録が行われ、同年 6 月 16 日に 2 例目、同年 11 月 6 日に 3 例目の登録が行われた。3 例ともに DLT 評価期間である 1 コースの治療が終了し、BK-UM の投与は 3 例とも休薬なく 10 回行われた。3 例とも BK-UM 投与が原因と考えられる Grade3 以上の有害事象は認めず、平成 28 年 2 月 29 日に行われた効果安全性評価委員会では投与量は  $2\text{mg}/\text{m}^2$  として Phase II への移行が認められた。

### 【まとめ】

本研究は平成 25 年度から開始し、前臨床試験を 1 年にて終了して治験を開始する予定であったが、実際には前臨床試験および治験開始準備に 2 年近くを要し、実際の治験開始時期に遅れを生じた。また、平成 28 年度以降も本臨床試験を実施するための研究資金を調達する予定であったが、得られなかった。本臨床試験は 1 コース 28 日の治療で、治験の薬剤投与期間は 6 ヶ月である。プライマリーエンドポイントが 1 年生存率であることを考えると、研究期間の平成 27 年度を超えての治験の継続は不可能と判断した。従って Phase I の評価後の新規登録は中止し治験は終了した。