

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for elderly
patients with esophageal carcinoma who undergo subtotal
esophagectomy: randomized phase 2 trial

研究開発担当者 (日本語) 土岐 祐一郎
国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科消化器外科 教授

所属 役職 氏名： (英語) Yuichiro Doki
Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine,
Osaka University

実施期間： 平成26年5月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 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

開発課題名： (英語) Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for elderly
patients with esophageal carcinoma who undergo
subtotal esophagectomy: randomized phase 2 trial

研究開発分担者 (日本語) 矢野 雅彦
大阪府立成人病センター消化器外科 部長

所属 役職 氏名： (英語) Masahiko Yano
Department of Surgery,
Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

分担研究 (日本語) 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

開発課題名: (英語) Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for elderly
patients with esophageal carcinoma who undergo
subtotal esophagectomy: randomized phase 2 trial

研究開発分担者 (日本語) 安田 卓司
近畿大学医学部外科学講座消化器外科学 教授

所属 役職 氏名: (英語) Takushi Yasuda
Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kinki University

分担研究 (日本語) 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

開発課題名: (英語) Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for elderly
patients with esophageal carcinoma who
undergo subtotal esophagectomy: randomized phase 2 trial

研究開発分担者 (日本語) 大幸 宏幸
国立がん研究センター東病院食道外科 科長

所属 役職 氏名: (英語) Hiroyuki Daiko
Esophageal Surgery Division, National Cancer Center Hospital East

分担研究 (日本語) 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

開発課題名: (英語) Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for elderly
patients with esophageal carcinoma who undergo
subtotal esophagectomy: randomized phase 2 trial

研究開発分担者 (日本語) 大辻 英吾
京都府立医科大学消化器外科 教授

所属 役職 氏名: (英語) Eigo Otsuji
Division of Digestive Surgery,
Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

分担研究 (日本語) 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

開発課題名: (英語) Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for elderly
patients with esophageal carcinoma who undergo
subtotal esophagectomy: randomized phase 2 trial

研究開発分担者 (日本語) 山上 裕機
和歌山県立医科大学医学部外科学第2講座 教授

所属 役職 氏名: (英語) Hiroki Yamaue
Second Department of Surgery, Wakayama Medical University,
School of Medicine

分担研究 (日本語) 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

開発課題名: (英語) Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for elderly
patients with esophageal carcinoma who undergo
subtotal esophagectomy: randomized phase 2 trial

研究開発分担者 (日本語) 北川 雄光
慶應義塾大学医学部外科学 教授

所属 役職 氏名: (英語) Yuko Kitagawa
Department of Surgery, Keio University School of Medicine

分担研究 (日本語) 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

開発課題名: (英語) Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for elderly
patients with esophageal carcinoma who undergo
subtotal esophagectomy: randomized phase 2 trial

研究開発分担者 (日本語) 白川 靖博
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学 准教授

所属 役職 氏名: (英語) Yasuhiro Shirakawa
Department of Gastroenterological Surgery,
Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences

分担研究 (日本語) 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

開発課題名: (英語) Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for elderly
patients with esophageal carcinoma who undergo
subtotal esophagectomy: randomized phase 2 trial

研究開発分担者 (日本語) 渡邊 雅之
がん研有明病院消化器センター食道外科 部長

所属 役職 氏名 : (英 語) Masayuki Watanabe
Department of Gastroenterological Surgery,
Cancer Institute Hospital

分担研究 (日本語) 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

開発課題名 : (英 語) Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for elderly
patients with esophageal carcinoma who undergo
subtotal esophagectomy: randomized phase 2 trial

研究開発分担者 (日本語) 森 正樹
国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科消化器外科 教授

所属 役職 氏名 : (英 語) Masaki Mori
Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine,
Osaka University

分担研究 (日本語) 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

開発課題名 : (英 語) Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for elderly
patients with esophageal carcinoma who undergo
subtotal esophagectomy: randomized phase 2 trial

研究開発分担者 (日本語) 瀧口 修司
国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科消化器外科 准教授

所属 役職 氏名 : (英 語) Shuji Takiguchi
Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine,
Osaka University

分担研究 (日本語) 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

開発課題名 : (英 語) Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for elderly
patients with esophageal carcinoma who undergo
subtotal esophagectomy: randomized phase 2 trial

研究開発分担者 (日本語) 寒川 賢治
国立循環器病研究センター 研究所長

所属 役職 氏名 : (英 語) Kenji Kangawa
National Cerebral and Cardiovascular Center

分担研究 (日本語) 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

開発課題名: (英 語) Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for elderly
patients with esophageal carcinoma who undergo
subtotal esophagectomy: randomized phase 2 trial

研究開発分担者 (日本語) 濱崎 俊光
国立循環器病研究センター研究所 招聘教授

所属 役職 氏名: (英 語) Toshimitsu Hamasaki
Department of Data Science,
National Cerebral and Cardiovascular Center

II. 成果の概要 (総括研究報告)

最近の癌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 年生存率は約 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り、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喫緊の課題である。

グレリンは 1999 年に寒川らによって発見された胃より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。グレリン製剤は、神経性食思不振症や COPD において企業治験が行われたが有効性を証明することはできなかったことから、企業による開発が休止している状況である。しかしこれらの病態では低栄養や痩により内因性グレリンが上昇しており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、これが炎症反応遷延の原因であると考え、グレリン補充というアイデアに至った。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、3) 食道癌術後の SIRS 期間の短縮という効果を報告し、今回、食道癌術後の肺合併症を減少させることを主要評価項目とした臨床試験を計画した。

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(当時)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。平成 26 年度の 2 回の事前面談を踏まえ、平成 27 年 5 月 1 日の PMDA 対面助言で、ペプチド研グレリン製剤についてラットおよびカニクイザルを用いた 2 週間反復投与毒性試験を実施することを了承いただき、株式会社新日本科学に委託して同非臨床試験を実施した。平成 28 年 3 月 11 日に最終報告書をまと

め、ペプチド研グレリン製剤と企業治験グレリン製剤の間で、薬効に関連する変化、毒性変化あるいは血漿中被験物質（グレリン）濃度に明らかな差はみられず、生物学的に同等であるという結果を得た。併行して平成 27 年 10 月 15 日、12 月 26 日に PMDA 対面助言を受け、治験デザインについて了承を得て、治験薬概要書の作成を完了した。平成 28 年度においては、大阪大学未来医療センターと協働して治験実施計画書の作成を行うとともに、治験薬製造について東洋紡株式会社と委託契約を交わし、医師主導治験を実施する体制を着実に整備し、平成 28 年 12 月に治験届の提出、平成 29 年 1 月に IRB の承認を経て、平成 29 年 2 月に治験を開始することができた。平成 29 年 3 月末時点で 5 例の患者登録を終了している。

Recent cancer statistics in Japan showed that about 28% (5500 cases per year) of all esophageal cancer patients underwent surgery, which rate was lower than that of gastric cancer patients (49% (57000 cases of 117000 patients)). Although most of esophageal cancer patients are needed to undergo surgery as the first treatment, major reason of avoiding surgery is based on great invasiveness of esophagectomy, which lead to contraindication of surgery for elderly patients. Therefore, an establishment of safer esophageal surgery with any modalities is a pressing task.

Ghrelin, discovered by Prof. Kangawa in 1999, is an endocrine hormone secreted from stomach which has several effects such as 1) growth hormone releasing, 2) orexigenic power, 3) improving gut motility, and 4) anti-inflammatory effect. Although several companies paid attention to ghrelin as a novel target of attractive drug, enterprise development of ghrelin formula as drugs has been stopped due to failure of two drug trials with regard to anorexia nervosa (AN) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, patients with AN or COPD have been reported as high ghrelinemia state due to malnutrition, which we consider was one reason of very limited effect of ghrelin for such patients.

We discovered the hypoghrelinemia in esophageal cancer patients after surgery, and also we reported the relationship between worse postoperative clinical courses and hypoghrelinemia. Ghrelin replacement therapy after gastric or esophageal surgery, which was planned by us, showed the powerful effect on postoperative course.

We have already reported the several results of ghrelin formula derived from Peptide Institute®.

In this project, Practical Research for Innovative Cancer Control, we targeted the anti-inflammatory effect of ghrelin. In the first year, we changed the development plan from non-GCP trial to the GCP clinical trial. After that, we have completed the design of GCP-clinical trial of peri-operative ghrelin administration for esophageal cancer patients through many continued negotiations to PMDA.

Statements described below is that concepts and methodology of our clinical trial.

Operation for thoracic esophageal cancer is one of the surgeries with the highest mortality due to not only preoperative poorer conditions but also greater invasiveness rather than other surgeries. Excessive inflammatory response derived from such procedure can lead to

acute pulmonary complications, which cause surgery-related death. We aim the drug development of synthetic “ghrelin” as novel anti-inflammatory agent and designed the double blinded, parallel-group study with fixed three dose regimen, randomized phase II study for the proof of concept (POC) and dose finding; that was “Feasibility study of synthetic ghrelin as a treatment for acute pulmonary complications of patients with esophageal carcinoma who undergo subtotal esophagectomy”. Dose of ghrelin is consisted of three arms, 0, 0.25, and 0.5 ug/kg/h, which is administered from immediately before the operation to seven postoperative days (POD7). Number of targeted cases are 25 patients per 1 arm. Primary endpoint is the level of IL-6 concentration in the blood at POD3. Secondary endpoints are pulmonary complications, duration of SIRS (systemic inflammatory response syndrome), the level of CRP, the level of IL-6 at POD1, 5, 7 and adverse events. Full accumulation is planned to be finished until H30endo and full statistical analysis will be performed at H30-31endo. Three teams, which consisted of all assigned researchers including other institutions, medical center for translational research of Osaka university hospital, and cooperated companies, are going to assess all of the results from this therapeutical trial. Based on these assessment, we aim for the development of next confirmatory phase III trial. In addition, we have already applied for the patent of the intended purpose of ghrelin synthesis in the USA. Currently, 5 patients were registered to this trial and no severe adverse events was observed.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3 件、国際誌 4 件）

1. Yanagimoto Y, Takiguchi S, Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Hosoda H, Kangawa K, Mori M, Doki Y. Improvement of cisplatin-related renal dysfunction by synthetic ghrelin: a prospective randomised phase II trial. *British Journal of Cancer*. 2016, 114, 1318-25.
2. Yanagimoto Y, Takiguchi S, Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Mori M, Doki Y. Plasma ghrelin levels as a predictor of adverse renal events due to cisplatin-based chemotherapy in patients with esophageal cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2016, 46, 421-6.
3. Takiguchi S, Miyazaki Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Hosoda H, Kangawa K, Mori M, Doki Y. Impact of synthetic ghrelin administration for patients with severe body weight reduction more than 1 year after gastrectomy: a phase II clinical trial. *Surgery Today*, 2016, 46, 379-85.

4. Murakami K, Takiguchi S, Miyazaki Y, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nagano H, Mori M, Doki Y. Perturbation of acyl ghrelin profile after liver transplantation. The Journal of Surgical Research. 2015, 199 450-7.
5. Takiguchi S, Murakami K, Yanagimoto Y, Takata A, Miyazaki Y, Mori M, Doki Y. Clinical application of ghrelin in the field of surgery. Surgery Today. 2015, 45, 801-7.
6. Takata A, Takiguchi S, Murakami K, Miyazaki Y, Miyata H, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Effects of ghrelin administration on the early postoperative inflammatory response after esophagectomy. Surgery Today. 2015, 45, 1025-31.
7. Takata A, Takiguchi S, Miyazaki Y, Miyata H, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Randomized Phase II Study of the Anti-inflammatory Effect of Ghrelin During the Postoperative Period of Esophagectomy. Annals of Surgery. 2015, 262, 230-6.
8. 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. 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. 外科と代謝・栄養.
9. 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. State of the art 胃切除とグレリン(解説). 胃がん perspective. 2014
10. 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. 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術とグレリン(解説/特集). 月刊糖尿病. 2014

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 胸部食道癌手術における周術期グレリン投与が予後に与える影響に関する検討, 口頭, 宮崎安弘, 村上剛平, 瀧口修司, 牧野知紀, 山崎誠, 高橋剛, 黒川幸典, 中島清一, 森正樹, 土岐祐一郎, 第23回日本消化器関連学会週間, 2015, 国内
2. 消化管ホルモングレリンの臨床応用, 口頭, 土岐祐一郎, 第16回あわぎフォーラム, 2015, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 消化管ホルモングレリンの臨床応用, 土岐祐一郎, 第16回あわぎフォーラム, 2015, 国内

(4) 特許出願