

に検討することにした。また、薬剤の至適投与量設定のためにもヒトおよび動物での薬物動態を測定法の感度改善を含めて行い、プロトコールに反映することにした。

フェーズ 1 の設定を、当初 Pharmacokinetics を中心に行う案も出たが、単剤で抗腫瘍効果も検討する事、その上でゲムシタピンあるいはTS-1との併用による抗腫瘍効果を検討すべきとの検討をした。しかし、いずれにしろ早い段階で医薬品機構との接触をして臨床試験のデザインを決めるべきとの結論をした。Phase I/II プロトコールのドラフトが出来た。

#### D. 考察

どれだけ早く患者の元にこの成果を届けるのかと考えた時、早い段階で抗腫瘍効果を示す事によって、以降の大規模な臨床試験を企業ベースで出来るようにすべきであろう。何処の段階でどの様に企業に手渡すのかがポイントである。

#### E. 結論

出来るだけ早く臨床導入するために、牛蒡子のエキスとしての臨床試験をする。その為の医薬品機構との接触を始め、臨床試験プロトコールを確定し倫理審査に提出する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### 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

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究年度終了報告書

臨床試験の実施

研究分担者 池田 公史

独立行政法人国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科

**研究要旨**

既存の抗がん剤は、酸素や栄養供給が不足している腫瘍組織では有効性が極端に低くなるが、この微小環境下で最大の効果を得られる、正常組織に低毒性の抗腫瘍薬をスクリーニングしキガマイシン、アルクチゲニンなどを見いだした。本研究では、局方に登録されたゴボウシ抽出エキスにアルクチゲニンが多く含まれる事に注目し、アルクチゲニンと同じ効果を得られるかを検討した。臨床ですい臓がんに対する標準治療薬として用いられているゲムシタビンあるいはTS-1との併用効果についても検討し、早期の臨床導入をめざし、前臨床試験を実施した。その結果、多くの細胞腫で抗腫瘍性を認めた。ゲムシタビンあるいはTS-1との併用では明らかに抗腫瘍効果が増強され、また、単独での毒性及びゲムシタビンとの併用による毒性は2週連続投与で見ると特記するほどのものはなかった。早期の臨床導入をめざし、前臨床試験を追加実施すると共に臨床試験のためのプロトコールの検討をした。

**A. 研究目的**

既存の抗がん剤は、酸素供給や栄養供給が不足している腫瘍組織では有効性が極端に低くなることを報告してきた。そこで我々は、そういった腫瘍組織の微小環境下で細胞障害性を最大に発揮する物質の探索を目的として、がん組織に特異的なエネルギー代謝系を標的とした、正常組織に対して相対的に低毒性の抗腫瘍薬をスクリーニングしてきた。

天然物の中からこれまでにキガマイシン、アルクチゲニンなどを見いだしてきたが、本研究では、既に局方薬として登録されているゴボウシにアルクチゲニンが多く含まれる事に注目し、ゴボウシ抽出エキスによって、精製アルクチゲニンと同じ効果を得られる事を確認し、さらに臨床ですい臓がんに対する標準治療薬として用いられているゲムシタビン、TS-1との併用効果についても検討し、早期の臨床導入を目的とした。

**B. 研究方法**

江角分担研究者の項目で述べられてい

る通り、臨床導入のための前臨床試験を行いこれを班員全体で討議し、臨床導入のための道筋に関する討議と共にプロトコール検討を行った。

**（倫理面への配慮）**

この研究で行われる、全ての動物実験は国立がんセンターにおける動物実験倫理審査委員会で討議され承認されている。また、臨床試験に関しては本年度は行われていないが今後プロトコールを作成し、国立がん研究センター倫理審査委員会において審査を受け、臨床試験登録をした後に行う予定。

**C. 研究結果**

前臨床試験の結果は江角分担研究者の報告書に書かれているとおりである。毒性の検討の追加をする事にした。また、前臨床で用いられている細胞が全てヒトの膵臓がんであるため、他の腫瘍系、大腸がん、胃がん食道がんなどにも拡げて検討する事にした。

ヒトでの初歩的な薬物動態検討を行い、

血中には十分な薬剤濃度が得られることが分かったが、代謝も含めてさらに詳細に検討することにした。また、薬剤の至適投与量設定のためにもヒトおよび動物での薬物動態を測定法の感度改善を含めて行い、プロトコールに反映することにした。

フェーズ 1 の設定を、当初 Pharmacokinetics を中心に行う案も出たが、単剤で抗腫瘍効果も検討する事、その上でゲムシタピンあるいはTS-1との併用による抗腫瘍効果を検討すべきとの検討をした。しかし、いずれにしろ早い段階で医薬品機構との接触をして臨床試験のデザインを決めるべきとの結論をした。Phase I/II プロトコールのドラフトが出来た。

#### D. 考察

どれだけ早く患者の元にこの成果を届けるのかと考えた時、早い段階で抗腫瘍効果を示す事によって、以降の大規模な臨床試験を企業ベースで出来るようにすべきであろう。何処の段階でどの様に企業に手渡すのかがポイントである。

#### E. 結論

出来るだけ早く臨床導入するために、牛蒡子のエキスとしての臨床試験をする。その為の医薬品機構との接触を始め、臨床試験プロトコールを確定し倫理審査に提出する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### 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

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

（総括）研究報告書

臨床試験の実施

研究分担者 奥坂 拓志

独立行政法人国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科

### 研究要旨

既存の抗がん剤は、酸素や栄養供給が不足している腫瘍組織では有効性が極端に低くなるが、この微小環境下で最大の効果を得られる、正常組織に低毒性の抗腫瘍薬をスクリーニングしキガマイシン、アルクチゲニンなどを見いだした。本研究では、局方に登録されたゴボウシ抽出エキスにアルクチゲニンが多く含まれる事に注目し、アルクチゲニンと同じ効果を得られるかを検討した。臨床ですい臓がんに対する標準治療薬として用いられているゲムシタビンあるいはTS-1との併用効果についても検討し、早期の臨床導入をめざし、前臨床試験を実施した。その結果、多くの細胞腫で抗腫瘍性を認めた。ゲムシタビンあるいはTS-1との併用では明らかに抗腫瘍効果が増強され、また、単独での毒性及びゲムシタビンとの併用による毒性は2週連続投与で見ると特記するほどのものはなかった。早期の臨床導入をめざし、前臨床試験を追加実施すると共に臨床試験のためのプロトコールの検討をした。

### A. 研究目的

既存の抗がん剤は、酸素供給や栄養供給が不足している腫瘍組織では有効性が極端に低くなることを報告してきた。そこで我々は、そういった腫瘍組織の微小環境下で細胞障害性を最大に発揮する物質の探索を目的として、がん組織に特異的なエネルギー代謝系を標的とした、正常組織に対して相対的に低毒性の抗腫瘍薬をスクリーニングしてきた。

天然物の中からこれまでにキガマイシン、アルクチゲニンなどを見いだしてきたが、本研究では、既に局方薬として登録されているゴボウシにアルクチゲニンが多く含まれる事に注目し、ゴボウシ抽出エキスによって、精製アルクチゲニンと同じ効果を得られる事を確認し、さらに臨床ですい臓がんに対する標準治療薬として用いられているゲムシタビン、TS-1との併用効果についても検討し、早期の臨床導入を目的とした。

### B. 研究方法

江角分担研究者の項目で述べられている通り、臨床導入のための前臨床試験を

行いこれを班員全体で討議し、臨床導入のための道筋に関する討議と共にプロトコール検討を行った。

### （倫理面への配慮）

この研究で行われる、全ての動物実験は国立がんセンターにおける動物実験倫理審査委員会で討議され承認されている。また、臨床試験に関しては本年度は行われていないが今後プロトコールを作成し、国立がん研究センター倫理審査委員会において審査を受け、臨床試験登録をした後に行う予定。

### C. 研究結果

前臨床試験の結果は江角分担研究者の報告書に書かれているとおりである。毒性の検討の追加をする事にした。また、前臨床で用いられている細胞が全てヒトの膵臓がんであるため、他の腫瘍系、大腸がん、胃がん食道がんなどにも拡げて検討する事にした。

ヒトでの初歩的な薬物動態検討を行い、血中には十分な薬剤濃度が得られることが分かったが、代謝も含めてさらに詳細

に検討することにした。また、薬剤の至適投与量設定のためにもヒトおよび動物での薬物動態を測定法の感度改善を含めて行い、プロトコールに反映することにした。

フェーズ 1 の設定を、当初 Pharmacokinetics を中心に行う案も出たが、単剤で抗腫瘍効果も検討する事、その上でゲムシタピンあるいはTS-1との併用による抗腫瘍効果を検討すべきとの検討をした。しかし、いずれにしろ早い段階で医薬品機構との接触をして臨床試験のデザインを決めるべきとの結論をした。Phase I/II プロトコールのドラフトが出来た。

#### D. 考察

どれだけ早く患者の元にこの成果を届けるのかと考えた時、早い段階で抗腫瘍効果を示す事によって、以降の大規模な臨床試験を企業ベースで出来るようにすべきであろう。何処の段階でどの様に企業に手渡すのかがポイントである。

#### E. 結論

出来るだけ早く臨床導入するために、牛蒡子のエキスとしての臨床試験をする。その為の医薬品機構との接触を始め、臨床試験プロトコールを確定し倫理審査に提出する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### 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

なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

（総括）研究報告書

臨床試験の実施

研究分担者 畠 清彦

財団法人 癌研究会有明病院 化学療法科

### 研究要旨

既存の抗がん剤は、酸素や栄養供給が不足している腫瘍組織では有効性が極端に低くなるが、この微小環境下で最大の効果を得られる、正常組織に低毒性の抗腫瘍薬をスクリーニングしキガマイシン、アルクチゲニンなどを見いだした。本研究では、局方に登録されたゴボウシ抽出エキスにアルクチゲニンが多く含まれる事に注目し、アルクチゲニンと同じ効果を得られるかを検討した。臨床ですい臓がんに対する標準治療薬として用いられているゲムシタビンあるいはTS-1との併用効果についても検討し、早期の臨床導入をめざし、前臨床試験を実施した。その結果、多くの細胞腫で抗腫瘍性を認めた。ゲムシタビンあるいはTS-1との併用では明らかに抗腫瘍効果が増強され、また、単独での毒性及びゲムシタビンとの併用による毒性は2週連続投与で見ると特記するほどのものはなかった。早期の臨床導入をめざし、前臨床試験を追加実施すると共に臨床試験のためのプロトコールの検討をした。

### A. 研究目的

既存の抗がん剤は、酸素供給や栄養供給が不足している腫瘍組織では有効性が極端に低くなることを報告してきた。そこで我々は、そういった腫瘍組織の微小環境下で細胞障害性を最大に発揮する物質の探索を目的として、がん組織に特異的なエネルギー代謝系を標的とした、正常組織に対して相対的に低毒性の抗腫瘍薬をスクリーニングしてきた。

天然物の中からこれまでにキガマイシン、アルクチゲニンなどを見いだしてきたが、本研究では、既に局方薬として登録されているゴボウシにアルクチゲニンが多く含まれる事に注目し、ゴボウシ抽出エキスによって、精製アルクチゲニンと同じ効果を得られる事を確認し、さらに臨床ですい臓がんに対する標準治療薬として用いられているゲムシタビン、TS-1との併用効果についても検討し、早期の臨床導入を目的とした。

### B. 研究方法

江角分担研究者の項目で述べられてい

る通り、臨床導入のための前臨床試験を行いこれを班員全体で討議し、臨床導入のための道筋に関する討議と共にプロトコール検討を行った。

### （倫理面への配慮）

この研究で行われる、全ての動物実験は国立がんセンターにおける動物実験倫理審査委員会で討議され承認されている。また、臨床試験に関しては本年度は行われていないが今後プロトコールを作成し、国立がん研究センター倫理審査委員会において審査を受け、臨床試験登録をした後に行う予定。

### C. 研究結果

前臨床試験の結果は江角分担研究者の報告書に書かれているとおりである。毒性の検討の追加をする事にした。また、前臨床で用いられている細胞が全てヒトの膵臓がんであるため、他の腫瘍系、大腸がん、胃がん食道がんなどにも拡げて検討する事にした。

ヒトでの初歩的な薬物動態検討を行い、

血中には十分な薬剤濃度が得られることが分かったが、代謝も含めてさらに詳細に検討することにした。また、薬剤の至適投与量設定のためにもヒトおよび動物での薬物動態を測定法の感度改善を含めて行い、プロトコールに反映することにした。

フェーズ 1 の設定を、当初 Pharmacokinetics を中心に行う案も出たが、単剤で抗腫瘍効果も検討する事、その上でゲムシタビンあるいはTS-1 との併用による抗腫瘍効果を検討すべきとの検討をした。しかし、いずれにしろ早い段階で医薬品機構との接触をして臨床試験のデザインを決めるべきとの結論をした。Phase I/II プロトコールのドラフトが出来た。

#### D. 考察

どれだけ早く患者の元にこの成果を届けるのかと考えた時、早い段階で抗腫瘍効果を示す事によって、以降の大規模な臨床試験を企業ベースで出来るようにすべきであろう。何処の段階でどの様に企業に手渡すのかがポイントである。

#### E. 結論

出来るだけ早く臨床導入するために、牛蒡子のエキスとしての臨床試験をする。その為の医薬品機構との接触を始め、臨床試験プロトコールを確定し倫理審査に提出する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### 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

なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 (外国語)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社 名	出版地	出版年	ページ

雑誌 (外国語)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ogasawara N, Bando H, <u>Esumi H</u> , et al.	Feasibility and Robustness of Amplification Refractory Mutation System (ARMS)-based KRAS Testing Using Clinically Available Formalin-fixed, Paraffin-embedded Samples of Colorectal Cancers.	Jpn J Clin Oncol.			2010
Koh HJ, Toyoda T, <u>Esumi H</u> , et al.	Sucrose nonfermenting AMPK-related protein kinase SNARK mediates contraction-stimulated glucose transport in Mouse skeletal muscle.	Proc Natl Acad Sci U S A.	31;107(35)	15541-6	2010
Tomitsuka E, Kita K, <u>Esumi H</u> .	The NADH-fumarate reductase system, a novel mitochondrial energy metabolism, is a new target for anticancer therapy in tumor microenvironments.	Ann N Y Acad Sci.	Jul.	1201:44-9	2010
Li F, Awale S, <u>Esumi H</u> , et al.	Study on the constituents of Mexican propolis and their cytotoxic activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells.	J Nat Prod.	23;73(4)	623-7	2010
Momose I, Ohba S, <u>Esumi H</u> , et al.	Mitochondrial inhibitors show preferential cytotoxicity to human pancreatic cancer PANC-1 cells under glucose-deprived conditions.	Biochem Biophys Res Commun.	392(3)	460-6	2010
Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, <u>Esumi H</u> , et al.	Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis Time-of-Flight mass spectrometry.	Cancer Res	69(11)	4918-25	2009

研究成果の刊行に関する一覧表

Tomitsuka E, Kita K, <u>Esumi H.</u>	Regulation of succinate-ubiquinone reductase and fumarate reductase activities in human complex II by phosphorylation of its flavoprotein subunit.	Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci	85(7)	258-65	2009
Li F, Awale S, <u>Esumi H.</u> et al.	Chemical constituents of propolis from myanmar and their preferential cytotoxicity against a human pancreatic cancer cell line.	J Nat Prod.	72(7)	1283-7	2009
Awale S, Miyamoto T, Linn TZ, <u>Esumi H.</u> et al.	Cytotoxic constituents of soyimida febrifuga from myanmar.	J Nat Prod	72(9)	1631-6	2009
Bang YJ, Van Cutsem E, <u>Ohtsu A.</u> et al.	ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial.	Lancet	376 (9742)	687-97	2010
Ogasawara N, Bando H, <u>Ohtsu A.</u> et al.	Feasibility and Robustness of Amplification Refractory Mutation System (ARMS)-based KRAS Testing Using Clinically Available Formalin-fixed, Paraffin-embedded Samples of Colorectal Cancers.	Jpn J Clin Oncol			2010
Doi T, Muro K, <u>Ohtsu A.</u> et al.	Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer.	J Clin Oncol.	28(11)	1904-10	2010
Okamoto I, Doi T, <u>Ohtsu A.</u> et al.	Phase I clinical and pharmacokinetic study of RAD001 (everolimus) administered daily to Japanese patients with advanced solid tumors.	Jpn J Clin Oncol.	40(1)	17-23	2010
Nakachi K, Furuse J, <u>Ikeda M.</u> et al.	A phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus S-1 followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer.	Cancer Chemother Pharmacol.	66(3)	527-34	2010
<u>Ikeda M.</u> , Maeda S, Ashihara H, et al.	Transcatheter arterial infusion chemotherapy with cisplatin-lipiodol suspension in patients with hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol.	45(1)	60-67	2010

研究成果の刊行に関する一覧表

Ishii H, Furuse J, <u>Ikeda M</u> , et al.	JCOG Gastrointestinal Oncology Study Group. Phase II Study of Gemcitabine Chemotherapy Alone for Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: JCOG0506.	Jpn J Clin Oncol	40(6)	573-9	2010
Iwasa S, Morizane C, <u>Ikeda M</u> , et al.	Cisplatin and Etoposide as First-line Chemotherapy for Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Hepatobiliary Tract and Pancreas.	Jpn J Clin Oncol	40(4)	313-8	2010
Soeda A, Morita-Hoshi Y, <u>Ikeda M</u> , et al.	Regular Dose of Gemcitabine Induces an Increase in CD14+ Monocytes and CD11c+ Dendritic Cells in Patients with Advanced Pancreatic Cancer.	Jpn J Clin Oncol.	39(12)	797-806	2009
Ueno H, Kaniwa N, <u>Okusaka T</u> , <u>Ikeda M</u> , et al.	Homozygous CDA*3 is a major cause of life-threatening toxicities in gemcitabine-treated Japanese cancer patients.	Br J Cancer.	100(6)	870-873	2009
Hashimoto K, Ueno H, <u>Ikeda M</u> , <u>Okusaka T</u> , et al.	Do recurrent and metastatic pancreatic cancer patients have the same outcomes with gemcitabine treatment?	Oncology.	77(3-4)	217-223	2009
Morizane C, <u>Okusaka T</u> , <u>Ikeda M</u> , et al.	A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer.	Cancer Chemother Pharmacol	63(2)	313-319	2009
Seki Y, <u>Okusaka T</u> , <u>Ikeda M</u> , et al.	Four Cases of Pancreatic Acinar Cell Carcinoma Treated with Gemcitabine or S-1 as a Single Agent.	Jpn J Clin Oncol	39(11)	751-755	2009
Matsubara J, Ono M, Negishi A, <u>Okusaka T</u> , et al.	Identification of a predictive biomarker for hematologic toxicities of gemcitabine.	J Clin Oncol	27(3)	2261-8	2009
Ogura M, Tobinai K, <u>Hatake K</u> , et al.	Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy.	Cancer Sci.	101(8)	1840-5	2010
Yanai H, Nakamura <u>Hatake K</u> , et al.	Dlk-1, a cell surface antigen on foetal hepatic stem/progenitor cells, is expressed in hepatocellular, colon, pancreas and breast carcinomas at a high frequency.	J Biochem.	148(1)	85-92.	2010

## 研究成果の刊行に関する一覧表

Matsusaka S, Chin K, <u>Hatake K</u> , et al.	Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.	Cancer Sci.	101(4)	1067-71.	2010
--	--	-------------	--------	----------	------

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍（日本語）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

### 雑誌（日本語）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
江角浩安	癌特異的治療法の開発：栄養飢餓耐性を標的として	羊土社実験医学	27(2)	202-7	2009
近藤直樹、佐藤暁洋、他	非臨床試験に対する薬事規制 (GLPと非臨床に関するガイドライン)	Drug Delivery System	25	52-7	2010

