

観察されたことを考えれば今後の臨床効果に高い期待がかかる。早期の薬事法上の手続きを考えれば、医師主導治験或いは企業治験への早期の移行が望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okusaka T, et al. Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Sci.*102(2) 425-31 2011.
- 2) Ueno H, Okusaka T, Furuse J, Yamao K, Funakoshi A, Boku N, Ohkawa S, Yokosuka O, Tanaka K, Moriyasu F, Nakamori S, Sato T. Multicenter Phase II Study of Gemcitabine and S-1 Combination Therapy (GS therapy) in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. *Jpn J Clin Oncol.*41(8) 953-8 2011.
- 3) Morizane C, Okusaka T, et al. Construction and validation of a prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma *Pancreas.*40(3) 415-21 2011.
- 4) Kindler H, Okusaka T, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomized phase 3 study. *Lancet Oncol.*12(3) 256-62 2011.
- 5) Matsubara J, Okusaka T, et al. Reduced plasma level of CXC chemokine ligand 7 in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*20(1) 160-71 2011.
- 6) Kaida M, Okusaka T, et al. Phase 1 trial of wilms tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer. *J Immunother.*34(1) 92-9 2011.
- 7) Egawa S, Okusaka T, et al. Classification of pancreatic cancer: validation using nation-wide registry of Japan pancreas society. Hiroto S, Watanabe, pp. In: *Horizons in Cancer Research*. Nova Science Publishers, Inc. NY, U.S.A. 1-23.2011.

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
なし

研究要旨

酸素や栄養供給が不足している腫瘍組織で栄養飢餓状態に適応反応をしているがん細胞に選択的毒性を示し、正常組織には毒性のない抗腫瘍薬としてアルクチゲニンを発見した。局方に収載されたゴボウシよりアルクチゲニンが多く含まれる牛蒡子エキスの抽出法を製薬メーカーの協力で開発しGMPグレード製剤とした(GBS-01)。これを用い、乏血性腫瘍の典型であるゲムシタピン不応性進行再発すい臓がん患者を対象としたPhase I/II 試験を実施した。一日エキス1gのレベルIからはじめ、2.5gのレベルII, 4gのレベルIIIで、レベルI, IIは各々3例ずつで重篤な副作用無く、レベルIIIでも3例目まで重篤な副作用は無く追加の3例を登録中である。薬物動態解析では、少なくともレベルIIIまで、投与量に従って血中濃度は高くなり、この量までは吸収の限界には達していない。血中に現れる代謝産物は元の形であるアルクチゲニンも内服後約一時間で明瞭なピークを示すが、グルクロン酸抱合体がアルクチゲニンの約50倍の濃度で観察された。尿中排泄量は、投与量の50%以上であることが分かった。抗腫瘍効果は、多くの例で投与後4週或いは8週でSDであった。レベルIIの一例はPRとなり16週この状態が維持されている。

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を用いた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の結果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)

動物実験に関しては、国立がんセンターでの動物実験に関する審査を受けて行っている。

臨床試験に関しては、プロトコールを国立がん研究センター受託研究審査委員会に提出し倫理的審査を受けた。UMINで臨床試験登録を行った。

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。今後の臨床的展開を予想し、前臨床試験に関し1)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、2)バイオマーカー探索をより強力に進める、3)PK, PD, ファーマコゲノミクスに関しTRを強化することが必要と結論した。臨床試験に関して本年度は臨床研究として臨床第I/I I相試験を行ったが、池田班員の項目で詳しく述べられるが1)極めて妥当な容量設定で臨床第I相試験を開始した、2)血液毒性、肝毒性、腎毒性など主要臓器の毒性は認められずMTDでの容量設定が難しいことは予想通りであった、3)臨床第I相の範囲で有効例が認められた、症例登録は順調であり24年度中には有効性に関してある程度の見通しが出来るのでは無いかと期待された。第II相部分からの参加を検討中である。

D. 考察

まだ臨床試験の途中であり結論を出すのは早すぎるが、当初設定した臨床試験デザインは極めて妥当であったと考えられた。毒性が極めて低い薬剤であり、またPK解析からこれ以上の投与が可能であることを考えると、剤形の改良を含めてより高容量投与を設定するのかがどうかは、第I相部分で観察されている抗腫瘍効果を今少し経過を観察し現実的に決定することも必要かもしれない。第I相部分でPR例が観察されたことを考えれば今後の臨床効果に高

い期待がかかる。早期の薬事法上の手続きを考えれば、医師主導治験或いは企業治験への早期の移行が望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito Y, Suenaga M, Hatake K, Takahashi S, Yokoyama M, Onozawa Y, Yamazaki K, Hironaka S, Hashigami K, Hasegawa H, Takenaka N, Boku N. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Neratinib (HKI-272) in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors: A Phase I Dose-escalation Study. *Jpn J Clin Oncol.*42(4) 278-86 2012.
- 2) Ogura M, Hatake K, Ando K, Tobinai K, Tokushige K, Ono C, Ishibashi T, Vandendries E. Phase I Study of Anti-CD22 Immunoconjugate Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab in Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Sci.*103(5) 933-8 2012.
- 3) Doi T, Hamaguchi T, Shirao K, Chin K, Hatake K, Noguchi K, Otsuki T, Mehta A, Ohtsu A. Evaluation of safety, pharmacokinetics, and efficacy of vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, in the treatment of gastrointestinal (GI) cancer in a phase I clinical trial. *Int J Clin Oncol.* Epub ahead of print 2012.
- 4) Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, Satoh T, Hamamoto Y, Boku N, Miyata Y, Takiuchi H, Yamaguchi K, Sasaki Y, Nishina T, Satoh A, Baba E, Tamura T, Abe T, Hatake K, Ohtsu A. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study. Dec 17. *Gastric Cancer.* Epub ahead of print.2011.
- 5) Nishimura N, Nakano K, Ueda K, Kodaira M, Yamada S, Mishima Y, Yokoyama M, Terui Y, Takahashi S, Hatake K. Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas. *Support Care Cancer.* Epub ahead of print.2011.
- 6) Suzuki K, Terui Y, Nakano K, Nara E, Nasu K, Ueda K, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S, Hatake K. High thymidine kinase activity is a strong predictive factor for poor prognosis in PTCLs treated by CHOP. *Leuk Lymphoma.* Epub ahead of print.2011.

- 7) Mishima Y, Terui Y, Takeuchi K, Matsumoto-Mishima Y, Matsusaka S, Utsubo-Kuniyoshi R and Hatake K. The identification of irreversible rituximab-resistant lymphoma caused by CD20 gene mutations. *Blood Cancer Journal.* 1 e15 2011.
- 8) Hosonaga M, Ito Y, Tokudome N, Takahashi S, Iwase T, Hatake K. A lower dose of docetaxel at 60 mg/m² could be continued longer for controlling peripheral edema in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* Epub ahead of print.2011
- 9) Matsusaka S, Mishima Y, Suenaga M, Terui Y, Kuniyoshi R, Mizunuma N, Hatake K. Circulating endothelial progenitors and CXCR4-positive circulating endothelial cells are predictive markers for bevacizumab. *Cancer.*117(17) 4026-32 2011.
- 10) Takahashi S, Miyazaki M, Okamoto I, Ito Y, Ueda K, Seriu T, Nakagawa K, Hatake K. Phase I study of dasatinib (BMS-354825) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Sci.*102(11) 2058-64 2011.

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
なし

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
Egawa S, <u>Okusaka T</u> , et al.	Classification of pancreatic cancer: validation using nation-wide registry of Japan pancreas society.	Hiroto S, Watanabe, pp	In: Horizons in Cancer Research	Nova Science Publishers, Inc.	NY, U.S.A.	2011	1-23

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
Tomitsuka E, Kita. K. <u>Esumi H.</u>	An anticancer agent, pyrvinium pamoate inhibits the NADH-fumarate reductase system -a unique mitochondrial energy metabolism in tumor micro environments	J. Biochem.		in press	2012
Magolan J, Adams NB, Onozuka H, Hungerford NL, <u>Esumi H</u> , Coster MJ	Synthesis and Evaluation of Anticancer Natural Product Analogues Based on Angelmarin: Targeting the Tolerance towards Nutrient Deprivation.	ChemMedChem.		Epub ahead of print	2012
Bando H, Yoshino T, Tsuchihara K, Ogasawara N, Fuse N, Kojima T, Tahara M, Kojima M, Kaneko K, Doi T, Ochiai A, <u>Esumi H</u> , Ohtsu A.	KRAS mutations detected by the amplification refractory mutation system-Scorpion assays strongly correlate with therapeutic effect of cetuximab.	Br J Cancer.	105(3)	403-6	2011
Awale S, Linn T Z, Li F, Tezuka Y, Myint A, Tomida A, Yamori T, <u>Esumi H</u> , Kadota S	Identification of chrysofenetin from vitex negundo as a potential cytotoxic agent against PANC-1 and a panel of 39 human cancer cell lines (JFCR-39).	Phyther. Res.	25(12)	1770-5	2011
Onozuka H, Tsuchihara K, <u>Esumi H.</u>	Hypoglycemic/hypoxic condition in vitro mimicking the tumor microenvironment markedly reduced the efficacy of anticancer drugs.	Cancer Sci.	102(5)	975-82	2011
Bando H, Tsuchihara K, Yoshino T, Kojima M, Ogasawara N, Fukushima H, Ochiai A, Ohtsu A, <u>Esumi H.</u>	Biased Discordance of KRAS Mutation Detection in Archived Colorectal Cancer Specimens Between the ARMS-Scorpion Method and Direct Sequencing.	Jpn J Clin Oncol.	41(2)	239-44	2011

研究成果の刊行に関する一覧表

Ogasawara N, Bando H, Kawamoto Y, Yoshino T, Tsuchihara K, Ohtsu A, <u>Esumi H</u>	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	41(1)	52-6	2011
Ogasawara N, Bando H, Kawamoto Y, Yoshino T, Tsuchihara K, <u>Ohtsu A</u> , Esumi H.	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	41(1)	52-6	2011
Doi T, Murakami H, <u>Ohtsu A</u> , Fuse N, Yoshino T, Yamamoto N, Boku N, Onozawa Y, Hsu C-P, Gorski KS, Friberg G, Kawaguchi T, Sasaki T.	Phase 1 study of conatumumab, a pro-apoptotic death receptor 5 agonist antibody, in Japanese patients with advanced solid tumors.	Cancer Chemother Pharmacol	68(3)	733-41	2011
Asayama M, Fuse N, Yoshino T, Yano T, Tahara M, Doi T, Fujii S, <u>Ohtsu A</u> .	Amrubicin for the treatment of neuroendocrine carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective analysis of five cases. Cancer Chemother Pharmacol,	Cancer Chemother Pharmacol.	68(5)	1325-30	2011
Daiko H, Hayashi R, Sakuraba M, Ebihara M, Miyazaki M, Shinozaki T, Saikawa M, Zenda S, Kawashima M, Tahara M, Doi T, <u>Ohtsu A</u> .	A Pilot Study of Post-operative Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy for High-risk Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus.	Jpn J Clin Oncol	41	508-13	2011
Doi T, Tahara M, Yoshino T, Yamazaki K, Tamura T, Yamada Y, Yang BB, Oliner KS, Otani S, Asahi D.	Tumor KRAS Status Predicts Responsiveness to Panitumumab in Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer	Jpn J Clin Oncol	41	210-6	2011
Ikeda E, Kojima T, Kaneko K, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Fuse N, Yano T, Yoshino T, Tahara M, Doi T, <u>Ohtsu A</u> .	Efficacy of Concurrent Chemoradiotherapy as a Palliative Treatment in Stage IVB Esophageal Cancer Patients with Dysphagia.	Jpn J Clin Oncol	41(8)	964-72	2011

研究成果の刊行に関する一覧表

Ishii-Watabe A, Saito Y, Suzuki T, Tada M, Ukaji M, Maekawa K, Kurose K, Kaniwa N, Sawada J, Kawasaki N, Yamaguchi T, Eguchi Nakajima T, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Ura T, Saito M, Muro K, Doi T, Fuse N, Yoshino T, <u>Ohtsu A</u> , Saijo N, Hamaguchi T, Okuda H, Matsumura Y.	Genetic Polymorphisms of FCGRT Encoding FcRn in a Japanese Population and Their Functional Analysis.	Drug Metab Pharmacokinet	25	578-87	2011
Sawaki A, Nishida T, Doi T, Yamada Y, Komatsu Y, Kanda T, Kakeji Y, Onozawa Y, Yamasaki M, <u>Ohtsu A</u> .	Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor.	Cancer	Epub ahead of print		2011
Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, Yoshino T, Doi T, Zenda S, Kawashima M, Ogino T, Hayashi R, Minami H, <u>Ohtsu A</u> .	Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer.	Ann Oncol	22	175-80	2011
Okusaka T, Ueno H, <u>Ikeda M</u> , et al.	Phase I and pharmacokinetic clinical trial of oral administration of the acyclic retinoid NIK-333.	Hepatol Res.	41(6)	542-52	2011
Iwasa S, <u>Ikeda M</u> , et al.	Transcatheter Arterial Infusion Chemotherapy with a Fine-powder Formulation of Cisplatin for Advanced Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization.	Jpn J Clin Oncol.	41(6)	770-5	2011
Morizane C, Okusaka T, <u>Ikeda M</u> , et al.	Construction and Validation of a Prognostic Index for Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma.	Pancreas.	40(3)	415-21	2011
Takahashi S, Kinoshita T, <u>Ikeda M</u> , et al.	Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	18(4)	567-74	2011

研究成果の刊行に関する一覧表

Suzuki E, Furuse J, Ikeda M, et al.	A Phase I/II Study of Combined Chemotherapy with Mitoxantrone and Uracil/Tegafur for Advanced Hepatocellular Carcinoma.	Jpn J Clin Oncol.	41(3)	328-33	2011
Kawashima M, Kohno R, Ikeda M, et al.	Dose-Volume Histogram Analysis of the Safety of Proton Beam Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	79(5)	1479-86	2011
Kanai F, Yoshida H, Ikeda M, et al.	A phase I/II trial of the oral antiangiogenic agent TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma.	Cancer Chemother Pharmacol.	67(2)	315-24	2011
Inaba Y, Arai Y, Ikeda M, et al.	Phase I/II Study of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy With Gemcitabine in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301).	Am J Clin Oncol.	34(1)	58-62	2011
Okusaka T, et al.	Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer.	Cancer Sci	102(2)	425-31	2011
Ueno H, Okusaka T, Furuse J, Yamao K, Funakoshi A, Boku N, Ohkawa S, Yokosuka O, Tanaka K, Moriyasu F, Nakamori S, Sato T.	Multicenter Phase II Study of Gemcitabine and S-1 Combination Therapy (GS therapy) in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer.	Jpn J Clin Oncol	41(8)	953-8	2011
Morizane C, Okusaka T, et al.	Construction and validation of a prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma.	Pancreas	40(3)	415-21	2011
Kindler H, Okusaka T, et al.	Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomized phase 3 study.	Lancet Oncol	12(3)	256-62	2011
Matsubara J, Okusaka T, et al.	Reduced plasma level of CXCL7 chemokine ligand 7 in patients with pancreatic cancer.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	20(1)	160-71	2011

研究成果の刊行に関する一覧表

Kaida M, Okusaka T, et al.	Phase 1 trial of wilms tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer.	J Immunother	34(1)	92-9	2011
Ito Y, Suenaga M, <u>Hatake K</u> , Takahashi S, Yokoyama M, Onozawa Y, Yamazaki K, Hironaka S, Hashigami K, Hasegawa H, Takenaka N, Boku N.	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Neratinib (HKI-272) in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors: A Phase 1 Dose-escalation Study.	Jpn J Clin Oncol.	42(4)	278-86	2012
Ogura M, <u>Hatake K</u> , Ando K, Tobinai K, Tokushige K, Ono C, Ishibashi T, Vandendries E.	Phase I Study of Anti-CD22 Immunconjugate Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab in Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma.	Cancer Sci.	103(5)	933-8	2012
Doi T, Hamaguchi T, Shirao K, Chin K, <u>Hatake K</u> , Noguchi K, Otsuki T, Mehta A, Ohtsu A.	Evaluation of safety, pharmacokinetics, and efficacy of vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, in the treatment of gastrointestinal (GI) cancer in a phase I clinical trial.	Int J Clin Oncol.	[Epub ahead of print]		2012
Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, Satoh T, Hamamoto Y, Boku N, Miyata Y, Takiuchi H, Yamaguchi K, Sasaki Y, Nishina T, Satoh A, Baba E, Tamura T, Abe T, <u>Hatake K</u> , Ohtsu A.	Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study. Dec 17.	Gastric Cancer.	[Epub ahead of print]		2011
Nishimura N, Nakano K, Ueda K, Kodaira M, Yamada S, Mishima Y, Yokoyama M, Terui Y, Takahashi S, <u>Hatake K</u> .	Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas.	Support Care Cancer.	[Epub ahead of print]		2011
Suzuki K, Terui Y, Nakano K, Nara E, Nasu K, Ueda K, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, Yokoyama M, Takahashi S, <u>Hatake K</u> .	High thymidine kinase activity is a strong predictive factor for poor prognosis in PTCLs treated by CHOP.	Leuk Lymphoma.	[Epub ahead of print]		2011
Mishima Y, Terui Y, Takeuchi K, Matsumoto-Mishima Y, Matsusaka S, Utsubo-Kuniyoshi R and <u>Hatake K</u> .	The identification of irreversible rituximab-resistant lymphoma caused by CD20 gene mutations.	Blood Cancer Journal	1	e15	2011

研究成果の刊行に関する一覧表

Hosonaga M, Ito Y, Tokudome N, Takahashi S, Iwase T, <u>Hatake K.</u>	A lower dose of docetaxel at 60 mg/m(2) could be continued longer for controlling peripheral edema in patients with metastatic breast cancer.	Breast Cancer.	[Epub ahead of print]		2011
Matsusaka S, Mishima Y, Suenaga M, Terui Y, Kuniyoshi R, Mizunuma N, <u>Hatake K.</u>	Circulating endothelial progenitor cells and CXCR4-positive circulating endothelial cells are predictive markers for bevacizumab.	Cancer	117(17):	4026-32.	2011
Takahashi S, Miyazaki M, Okamoto I, Ito Y, Ueda K, Seriu T, Nakagawa K, <u>Hatake K.</u>	Phase I study of dasatinib (BMS-354825) in Japanese patients with solid tumors.	Cancer Sci	102(11)	2058-64.	2011

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

