

201114020B

厚生労働科学研究費補助金

臨床研究推進研究事業

医療技術実用化総合研究事業

「新しく発明された概念に基づく  
抗がん剤アルクチゲニンの臨床導入」  
に関する研究

平成21年度～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者 江角 浩安

平成24（2012）年 4月

## 目 次

### I. 総合研究報告

新しく発明された概念に基づく抗がん剤アルクチゲニンの臨床導入 江角 浩安	----- 1
-----------------------------------------	---------

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 7
--------------------	---------

III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 別添
------------------	----------

# I. 総合研究報告書

### 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ビ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。

### 研究分担者氏名及び所属施設

江角浩安 国立がん研究センター  
大津 敦 国立がん研究センター東病院  
佐藤暁洋 国立がん研究センター東病院  
池田公史 国立がん研究センター東病院  
奥坂拓志 国立がん研究センター中央病院  
畠 清彦 癌研究会有明病院

### 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。そこで我々は、そういった腫瘍組織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適応反応を標的とした、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、研究成果の早期の臨床導入を目的とした。

### B. 研究方法

#### 前臨床試験

ヒト由来の膵臓がん細胞株である PANC1 等の細胞株を用いたメカニズムに関する研究を行った。

#### 細胞の培養条件

すい臓がん細胞株の培養には、Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM; CAPAN1, CAPAN2, CFPAC, MIAPaCa2, PANC1) または、RPMI 1640 (AsPc1, BxPc3, PSN 1, KP3, Su8686) に 25 mM HEPES (pH7.4)、1/100 量の non-essential amino acid, 200 mM L-glutamine、抗生物質に 10% 血清を加えた培地に  $\text{NaHCO}_3$  で最終 pH を 7.4 に調整したものを用いた。栄養欠乏培地は、Sigma 社製の DMEM-base に 25 mM HEPES (pH7.4)、1/100 量の non essential amino acid, 200 mM L-glutamine、および抗生物質に 10% の透析血清を加え通常培地と同様に  $\text{NaHCO}_3$  で、最終 pH を 7.4 に調整して用いた。

#### 動物実験

すでに報告した方法によりアルクチゲニンを候補物質として分離同定していたが、この物質が高濃度に局方に収載された生薬、牛蒡子に含まれることに着目しアルクチゲニンを高濃度に含有するエキスを用いた臨床試験を計画した。そのために簿防止エキスの抽出法を、富山大学、クラシエ製薬とともに開発し GBS-01 を得た（製法特許申請）。臨床試験に用いる GMP グレードの GBS-01 を用い、ヒト膵

がん細胞株ゼノグラフトを用いた抗腫瘍性試験を10種の細胞株について行った。同様にGBS-01の毒性試験を、単回投与、2週間および4週間連続投与で、最大ヒトへの予定投与量の100倍まで安全性を確認のために行った。

## 臨床研究

アルクチゲニンとその配糖体アルクチンをアルクチゲニン換算で総量の約10%含有する牛蒡子の抽出法をクラシエ製薬株式会社との共同研究で開発、最適化した。この製法に関しては製法特許を申請した。さらにこの抽出法を用い作製した牛蒡子エキス(GBS-01)をGMPグレードで製剤化し、臨床試験を行った。製剤は、今後経口投与が困難な患者への投与の場合も考慮し乳糖を附形剤として添加した顆粒剤とした。GBS-01は2包(3g)中に、牛蒡子エキス1g、アルクチン68.5mg、アルクチゲニン59.4mgを含む。

牛蒡子は第十五改正日本薬局方の第二追補に記載の生薬であり、*Arctium lappa Linne.*の果実である。牛蒡子を含有する漢方製剤が一般用医薬品、医療用医薬品として製造販売されている。その含有量は、1日分の原料生薬換算量として1.5-3.0gである。牛蒡子を含有する漢方製剤によると思われる発疹、発赤、掻痒、蕁麻疹等が報告されている。これら漢方製剤の長期服用においても軽度の下痢が発生した程度であり、安全性は高いと考えられる。中華人民共和国薬典2010年版では牛蒡子は1日生薬量として6-12gを服用することが記載されている。

## 対象患者

本薬剤開発当初からの基本コンセプトである栄養飢餓耐性解除は乏血性の腫瘍で効果があると期待される。現時点で、的確な灌流状態、組織栄養状態、低酸素状態の非侵襲的検査法、或いは代替生体マーカーは存在しないので、典型的乏血管性腫瘍である膵癌患者を対象にすることにした。進行・再発膵癌に関してはゲムシタピン、S-1が標準的治療法となっている。本臨床試験の対象者はこれら標準的治療に不応性となった患者とした。

## 血中アルクチゲニン濃度の測定

薬物動態試験を行うため、血中のアルクチゲニンおよびアルクチゲニングルクロン酸抱合体の測定を行った。経口投与後0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24時間後にヘパリン採血をした。血漿からは12倍量のメタノールにて抽出をした。蒸発乾固した後HPLC-UVあるいはHPLC-MSでアルクチゲニン、アルクチゲニングルクロン酸抱合体を分離定量した。同様の薬物動態解析を7日間連続投与後、8日目内服時にも行った。さらに、投与5日目の内服前の測定も行った。排出に関しては、投与1日目および8日目の24時間蓄尿により尿中排出量の測定を行った。

以下に本臨床試験の概略を期す。

本試験のエンドポイントは、以下の通り。

Primary endpoint

第I相部分：DLTの発現頻度

第II相部分：奏効割合

Secondary endpoints

第I相部分：有害事象発生割合、薬物動態学的パラメータ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $t_{1/2}$ , AUC)

第II相部分：有害事象発生割合、無増悪生存期間、全生存期間

## 臨床的仮説と予定登録数設定根拠

本試験の臨床的仮説は、「ゲムシタピン不応膵癌患者に対するGBS-01の推奨用量はどの用量か？」および「ゲムシタピン不応膵癌患者に対してGBS-01が有効かつ安全かどうか？」である。

第I相部分については、通常のフィボナッチの変法(3+3コホート)を採用し、各投与量レベル3-6名とした。

第II相部分については、第I相部分で決定された推奨用量レベルにおいてそのレベルでの症例数が合計17名とした。17名中で1名も腫瘍縮小効果が得られない場合、奏効割合の正確な95%信頼区間(0-0.195)の上限は20%を下回る。今後の開発戦略を考える上で20%の奏効割合が否定されるようであれば単剤での開発は難しく、他の抗がん剤との併用や新たにアルクチゲニンの化学合成品などを用いた開発を考慮する必要があると考えられるためである。

## 登録集積見込み

国立がん研究センター東病院では、年間100-140名の進行膵癌に対して化学療法を導入している。そのうちゲムシタピンを含む化学療法が行われ、不応と判断され、次治療に移行できる患者は約50%で、その中で本試験に適格となる患者は約50%を見込める。したがって、年間25名前後の登録が見込め、第I相、第II相部分を合わせても2年間で集積が可能と考えられる。以上より、登録期間2年間、追跡期間1年と設定した。

## 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約 予想される利益

本試験で用いる被験薬は無償提供されるものであり、本試験中に行われる検査は日常保険診療の範囲内で行われる。また、GBS-01は開発中の薬剤であり、本試験参加により治療効果がある可能性はある。

## 予想される危険と不利益

GBS-01による有害事象が本試験において予想される危険と不利益となる。これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、本試験においては有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には関連する諸規定にしたがって慎重に検討され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

## 本試験の意義

GBS-01はゲムシタピン不応膵癌に対する2次治療として標準的治療になる可能性が期待される。

### (倫理面への配慮)

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審査を受け承認された。「ゲムシタピン不応膵癌患者を対象としたGBS-01の第I/II相臨床試験」として承認された。UMINへの臨床試験登録を行った。登録番号はUMIN000005787。動物実験に関しては、国立がん研究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。

前臨床試験の動物実験に関しては、国立がんセンター動物実験に関する倫理指針に基づき申請を行い審査を経て許可を得た後に行った。

## C. 研究成果

前臨床試験に関してはすでに昨年までの報告書で詳細に述べている。この報告書では結論だけを簡略に述べる。

1. GBS-01は、含有されているアルクチゲニンによる抗腫瘍効果(栄養飢餓耐性解除)が培養細胞では認められる。
2. GBS-01は、ゼノグラフトで殆どの細胞株において有意な抗腫瘍効果が認められ、詳細な検討ではアルクチゲニンとアルクチインの含量に準じた効果であった。
3. GBS-01の毒性試験では、短期はもとより長期試験でも血液毒性、肝毒性、腎毒性、体重変化などは認められなかった。
4. 将来予想される、ゲムシタピンおよびS-1十の併用試験では、抗腫瘍効果は明瞭に増強された。一方、2週間までの毒性試験では血液、肝、腎の毒性の増強は認められなかった。
5. アルクチゲニンの作用メカニズムに関しては、グルコース飢餓選択的に過酸化水素の有意な発生増強が認められ、これが札細胞作用に働いている可能性が示唆された。

## 臨床試験の結果

牛蒡子は局方に収載された生薬であることから、牛蒡子エキスを膵がん患者に抗がん剤として投与するためには、牛蒡子エキスの適応拡大試験が必要と考えた。そのためには、まず担がん患者での安全性、および至適投与量の探索のための臨床第I相試験続いて第II層試験を行うことを計画し、プロトコールを再三にわたり検討し国立がん研究センター受託審査委員会にて審査を受けた。承認を得た後、UMIN登録を行い23年6月より症例登録を行った。報告書記載時点で、第I相レベル3の3例を終わり追加の3例を登録し経過観察中である。

患者登録の条件は以下の如くした。

- 1) 病理組織学的に浸潤性膵管癌であることが確認されている。
- 2) ゲムシタピンを含む全身化学

- 療法が行われ、不応と判断されている。3) 十分な経口摂取可能である。4) 1つ以上の測定可能病変を有する。5) 登録時の年齢は20歳以上である。6) Performance Status (ECOG) が0-2のいずれかである。7) 登録時、前治療の最終投与日から14日以上経過している。8) 臓器機能が保たれている。9) 患者本人から文書による同意が得られている。

投与方法は以下の如くした。

28日を1コースとして、プロトコール治療中止規準に該当するまで治療を続行する。GBS-01は、1日1回朝食後に、連日経口投与する。

### 第I相部分 投与量レベル

- レベル1 2包(牛蒡子エキスとして1.0g) / 日  
 レベル2 5包(牛蒡子エキスとして2.5g) / 日  
 レベル3 8包(牛蒡子エキスとして4.0g) / 日

推奨投与量の決定は以下の様にした。

#### 3症例中 DLT 発現例

- 0例の場合 → 次のレベルへ  
 1~2例の場合 → 最大3例まで追加  
 3例の場合 → 1つ前のレベルを推奨投与量とする

#### 6症例中 DLT 発現例

- 1~2例の場合 → 次のレベルへ  
 3例の場合 → 1つ前のレベルを推奨投与量とする

### DLTの基準

1コースの終了/中止までに発現した有害事象の重症度をCTCAE v4.0に準じて判定し、治療との因果関係が否定できないと判断されたものをDLTとする。

- 1) 発熱性好中球減少症\* Grade3。好中球数  $<500/\text{mm}^3$
- 2) 血小板数  $<25,000/\text{mm}^3$
- 3) 医師の判断により血小板輸血が施行された場合
- 4) 血糖値、電解質以外の、Grade3以上の非血液毒性
- 5) AST/ALT/ $\gamma$ -GTP /ALP  $\geq$ 施設基準値上限の10倍
- 6) Cr  $\geq 2.0\text{mg/dL}$
- 7) 連続して15日間以上内服できなかった場合

患者の登録は順調で4月21日現在でレベルIおよびレベルIIは3名ずつの登録で重篤な副作用は認められなかった。レベルIIIの患者で2例続いて投与直後に病勢が進行し適格基準を満たさなくなったために脱落例が出たが、それ以降はレベルIIIで6例の登録が特段の重篤な副作用無く進んでいる。

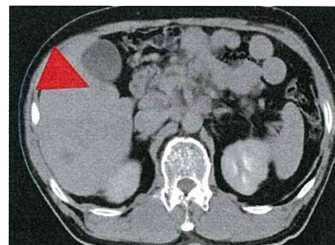
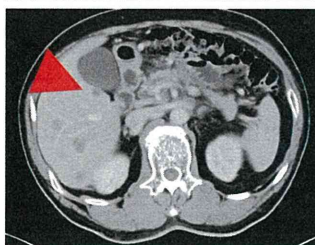
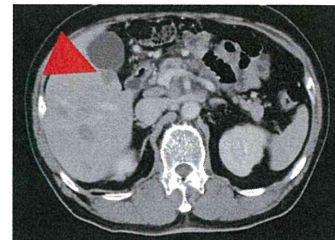
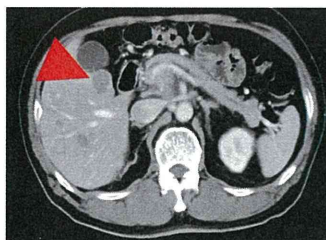
薬物動態学的解析から、レベルIからIIIまで投与量に応じて血中濃度が上がることで、投与されたアルケチゲニンの50%以上が、吸収され尿中に排泄されることがわかり、投与量に応じた効果が期待できることが分かった。

安全性に関しては、まだPhase Iが完全に終了したわけではないがレベルIIIの3例目までではほとんど有害事象は発生して居らず、本薬剤の高い安全性が示されると推測されるが、レベルIIIを6例まで登録し経過観察の後安全性の判断をする予定である。

抗腫瘍効果に関しては、十分な経過観察が終わったわけではないが、レベルIIの一例でPRとなりこの患者ではPRが4ヶ月持続している。レベルIII以降の症例の臨床効果が大きいと期待される。PR症例のCT像を例示する。

治療前

1ヶ月後



2ヶ月後

3ヶ月後

他のCT断面でも明瞭な縮小が観察され、腫瘍マーカーの低下も観察されている。

明白な抗腫瘍効果が認められたが、他の症例でも2コース目までSDが持続している症例も観察されている。

## D. 考察

### GBS-01 の薬事開発戦略

本試験では、1) アルクチゲニンを合成して開発することが難しいために、2) 治験ではなく、牛蒡子エキス（日本薬局方収載の生薬であり、牛蒡子を含有する漢方製剤が一般用医薬品、医療用医薬品として製造販売されているが、膵癌に対する牛蒡子単独での漢方製剤として薬価収載はされていない）を用いた臨床研究を、3) クラシエ製薬より牛蒡子エキスの無償提供を受けて共同研究として実施する。

本試験の結果、有効性が期待できる場合、規制当局などとの対面助言などを実施した上で、牛蒡子のみ原料とする新たな牛蒡子エキスといった漢方製剤として新たに薬価収載する事を目的として治験の実施などを検討する。

以下に上記 1)～3) の理由を述べる。

- 1) 合成アルクチゲニンでの開発が難しい理由  
アルクチゲニンを合成してヒトに投与するのは現時点で、a) GLP 準拠の前臨床試験、GMP 準拠の原末の製造が必要であり研究者が自ら行うのは困難である、b) 既知の物質であるために物質特許を取得する事が出来ないため、アルクチゲニンのままで製薬企業が興味を示すことも難しい。
- 2) 牛蒡子エキスを用いた臨床研究を行う理由  
アルクチゲニンは日本薬局方に漢方薬の原末として記載されている牛蒡子の主成分であり、a) クラシエ製薬は漢方薬を中心とした製薬企業であり、現時点でクラシエ製薬が主導して治験を実施するのは困難であること、b) 牛蒡子は人体への豊富な投与経験があり人体投与は問題が無いことから、まずは研究者主導臨床研究で有用性を確認した上で適応拡大のための治験などを行う開発戦略とした。
- 3) クラシエ製薬との共同研究を行う理由  
研究者が牛蒡子エキスを GMP に準拠して製造をするのは難しいことから、牛蒡子エキスは製法特許を持つクラシエ製薬より無償提供を受ける共同研究を行うこととした。

## E. 結論

- 1) アルクチゲニン高含有牛蒡子エキス GBS-01 は高い安全性をもってゲムシタピン不応性膵がん患者に投与できる。
- 2) GBS-01 は投与量に応じた高い生物学的利用能を示した。
- 3) GBS-01 はゲムシタピン不応性膵がんの有効である可能性が示された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
研究の刊行に関する一覧表に記載。

## H. 知的財産権の出願・登録情報（予定を含む）

1. 特許
  - 1) 特願 2009-079590 アルクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
  - 2) PCT/JP2010/051701 アルクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
  - 3) 特願 2010-505497 アルクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法 江角浩安など
  - 4) 特願 2010-215118 アルクチゲニン含有ゴボウシ抽出物およびその製造方法 江角浩安など
  - 5) 特願 2012-069964 抗癌剤 江角浩安、池田公史など
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



## II. 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).	Phytother. 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
Koh HJ, Toyoda T, Fujii N, Jung MM, Rathod A, Middelbeek RJW, Lessard SJ, Treebak JT, Tsuchihara K, <u>Esumi H</u> , Richter EA, Wojtaszewske JFP, Hirshman MF, Goodyear LJ.	Sucrose nonfermenting AMPK-related kinase (SNARK) mediates contraction-stimulated glucose transport in mouse skeletal muscle.	Proc Natl Acad Sci U S A.	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.	1210	44-9	2010
Li F, Awale S, Tezuka Y, <u>Esumi H</u> , Kadota S.	Study on the constituents of Mexican propolis and their cytotoxic activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells.	J Nat Prod	73(4)	623-7	2010
Momose I, Ohba S, Tatsuda D, Kawada M, Masuda T, Tsujiuchi G, Yamori T, <u>Esumi H</u> , Ikeda D.	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
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
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
Sugiyama K, Yamaguchi M, Kuroda J, Takanashi M, Ishikawa Y, Fujii H, Ishii T, and <u>Esumi H</u> .	Improvement of radiation-induced healing delay by etanercept treatment in rat arteries.	Cancer Sci	100(8)	1550-5	2009
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

Tsuchihara K, Fujii S, Esumi H.	Autophagy and cancer: Dynamism of the metabolism of tumor cells and tissues.	Cancer Lett.	278(2)	130-8	2009
Ogasawara N, Band H, Kawamoto Y, Yoshino T, Tsuchihara K, Ohtsu A, 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)	52-56	2011
Doi T, Murakami H, Ohtsu A, 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)	733-741	2011
Asayama M, Fuse N, Yoshino T, Yano T, Tahara M, Doi T, Fujii S, Ohtsu A.	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, Ohtsu A.	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, Ohtsu A.	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, Ohtsu A, 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, Ohtsu A.	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, Ohtsu A.	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
Doi T, Muro K, Bokuna N, Yamada Y, Nishina T, Takiuchi H, Komatsu Y, Hamamoto Y, Ohno N, Fujita Y, Robson M, Ohtsu A.	Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer.	J Clin Oncol.	28(11)	1904-10	2010
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, Ohtsu A.	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(1)	175-180	2010
Kato H, Sato A, Fukuda Y, Kagami H, et al.	A Phase II Trial of Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708)	Jpn. J. Clin. Oncol.	39(10)	638-43	2009

研究成果の刊行に関する一覧表

Kanemitsu Y, Tomoyuki T, Shimizu Y, <u>Sato A</u> , et al.	A Randomized Phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603.	Jpn. J. Clin. Oncol.	39(6)	406-9	2009
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
Suzuki E, Furuse J, <u>Ikeda M</u> , 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, <u>Ikeda M</u> , 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, <u>Ikeda M</u> , 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, <u>Ikeda M</u> , 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
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

研究成果の刊行に関する一覧表

Ishii H, Furuse J, <u>Ikeda M</u> , et al.	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
<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
Suzuki E, Furuse J, <u>Ikeda M</u> , et al.	Treatment Efficacy/Safety and Prognostic Factors in Patients with Advanced Biliary Tract Cancer Receiving Gemcitabine Monotherapy: An Analysis of 100 Cases.	Oncology.	79(1-2)	39-45	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, Okusaka T, <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> , Okusaka T, 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 on gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer.	Cancer Chemother Pharmacol	63(2)	313-319	2009
Seki Y, Okusaka T, <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
<u>Okusaka T</u> , et al.	Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer.	Cancer Sci	102(2)	425-431	2011

研究成果の刊行に関する一覧表

Ueno H, <u>Okusaka T</u> , 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)	953-958	2011
Morizane C, <u>Okusaka T</u> , et al.	Construction and validation of a prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma.	Pancreas	40(3)	415-421	2011
Kindler H, <u>Okusaka T</u> , 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)	256-262	2011
Matsubara J, <u>Okusaka T</u> , et al.	Reduced plasma level of CXCL chemokine ligand 7 in patients with pancreatic cancer.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	20(1)	160-171	2011
Kaida M, <u>Okusaka T</u> , et al.	Phase I trial of wild-type 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer.	J Immunother	34(1)	92-99	2011
Matsubara J, <u>Okusaka T</u> , et al.	Survival prediction for pancreatic cancer patients receiving gemcitabine treatment.	Molecular and Cellular Proteomics	9(4)	695-704	2010
Ishii H, <u>Okusaka T</u> , et al.	Phase II study of gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma: JCOG0506.	Jpn J Clin Oncol	40(6)	573-579	2010
Sugiyama E, <u>Okusaka T</u> , et al.	Population pharmacokinetics of gemcitabine and its metabolite in Japanese cancer patients.	Clin Pharmacokinet	49(8)	549-558	2010
SK Low, <u>Okusaka T</u> , et al.	Genome-wide association study of pancreatic cancer in Japanese population.	PLoS One	5(7)	e11824 (1-7)	2010
Ueno H, Kaniwa N, <u>Okusaka T</u> , Ikeda M, 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, Ikeda M, <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



研究成果の刊行に関する一覧表

Morizane C, <u>Okusaka T</u> , Furuse J, et al.	A phase II study of S-1 on gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer.	Cancer Chemother Pharmacol	63(2)	313-9	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
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 Immunoconjugate 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

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Hosonaga M, Ito Y, Tokudome N, Takahashi S, Iwase T, <u>Hatake K.</u>	A lower dose of docetaxel at 60 mg/m <sup>2</sup> 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 progenitors 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
Fukutomi A, <u>Hatake K.</u> , Matsui K, Sakajiri S, Hirashima T, Tanii H, Kobayashi K, Yamamoto N	A phase I study of oral panobinostat (LBH589) in Japanese patients with advanced solid tumors.	Invest New Drugs.	Epub ahead of print.		2011
Tokudome N, Ito Y, Takahashi S, Kobayashi K, Taira S, Tsutsumi C, Otsu M, Oba M, Inoue K, Kuwayama A, Masumura K, Nakayama Y, Watanabe C, <u>Hatake K</u>	Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of heavily treated metastatic breast cancer patients.	Breast Cancer.	18(3)	195-202.	2011
Matsusaka S, Suenaga M, Mishima Y, Kuniyoshi R, Takagi K, Terui Y, Mizunuma N, <u>Hatake K</u>	Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer.	Cancer Sci.	102(6).	1188-92	2011
Ito Y, Nagasaki K, Miki Y, Iwase T, Akiyama F, Matsuura M, Horii R, Makita M, Tokudome N, Ushijima M, Yoshimoto M, Takahashi S, Noda T, <u>Hatake K</u>	Prospective randomized phase II study determines the clinical usefulness of genetic biomarkers for sensitivity to primary chemotherapy with paclitaxel in breast cancer.	Cancer Sci.	102(1)	130-6.	2011

## 研究成果の刊行に関する一覧表

Matsusaka S, Suenaga M, Mishima Y, Takagi K, Terui Y, Mizunuma N, <u>Hatake K</u>	Circulating endothelial cells predict for response to bevacizumab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer.	Cancer Chemother Pharmacol.	68(3)	763-8.	2010
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
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
Mishima Y, Sugimura N, Matsumoto-Mishima Y, <u>Hatake K</u> , et al.	An Imaging-Based Rapid Evaluation Method for Complement-Dependent Cytotoxicity Discriminated Clinical Response to Rituximab-Containing Chemotherapy.	Clin Cancer Res.	15; 15(10)	3624-32	2009
Terui Y, Mishima Y, Sugimura N, <u>Hatake K</u> , et al.	Identification of CD20 C-Terminal Deletion Mutations Associated with Loss of CD20 Expression in Non-Hodgkin's Lymphoma.	Clin Cancer Res.	1; 15(7)	2523-30	2009
Ennishi D, Yokoyama M, Terui Y, <u>Hatake K</u> , et al.	Soluble interleukin-2 receptor retains prognostic value in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP (RCHOP) therapy.	Ann Oncol.	20(3):	526-33	2009

### 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

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
長谷川裕美、 <u>佐藤暁洋</u>	モニタリングと監査	Drug Delivery System	26	57-60	2011
近藤直樹、 <u>佐藤暁洋</u> 、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
中山晶子、 <u>佐藤暁洋</u>	研究者主導臨床試験でのCRCの役割	Clinical Pharmacist	2巻5号	47-51	2010
大久保靖子、 <u>佐藤暁洋</u>	治験コーディネーター	Drug Delivery System	25	517-20	2010
<u>佐藤暁洋</u> 、土井俊彦	新薬開発における Proof of concept study の我が国での現状と問題点	腫瘍内科	6巻3号	185-90	2010