

201136011A

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(がん関係研究分野)

膵癌に対する術後再発予防のための
2方向性新規ペプチドワクチン療法の開発

平成 23 年度 総括研究報告書

研究者代表者 山上 裕機

平成 24 (2012) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (がん関係研究分野))
総括研究報告書

膵癌に対する術後再発予防のための2方向性新規ペプチドワクチン療法の開発に関する研究
研究代表者 山上 裕機 和歌山県立医科大学外科学第2講座 教授

研究要旨

膵癌は予後不良で長期生存が期待できる治療方法は切除術であるが、切除術を受けても高率に再発を起こすため術後再発予防のための新規戦略は急務である。われわれは膵癌の術後再発予防のために、膵癌細胞と腫瘍新生血管増殖因子レセプターに対して免疫応答を惹起する2方向性新規がんペプチドワクチン療法を世界に先駆けて開発することを目的とした。膵癌に対する術後補助療法としてのペプチドワクチン療法の有用性を評価する臨床試験は皆無であり、世界に先駆けてGCPに準拠した探索的Ⅱ相臨床試験(医師主導治験)を実施することで、Ⅲ相臨床試験に進む根拠を創出して早期の薬事承認につなげたいと考えている。本治験では現在標準的に使用されているゲムシタピンを用いた術後補助化学療法に対する本ペプチドワクチンによる上乗せ効果を探索的に検討する。なお、本治験実施にあたっては、医薬品開発業務受託機関(CRO)の協力を得ながら、GCPに準拠した医師主導治験を確実かつ迅速に倫理的な方法で実施する。

本年度は治験実施体制の構築、治験実施計画書の作成、PMDA薬事戦略相談対面助言、治験実施施設におけるIRB承認と治験計画届の提出を行い、治験開始の準備期間に当てた。

治験実施体制の構築に関しては、治験調整事務局の立ち上げ、各実施医療機関の治験責任医師(自ら治験を実施する者)と治験調整医師を定めたのち、安全性情報、監査、品質管理、モニタリング、データマネジメント、統計解析、総括報告書の作成業務についてはCROに委託することとし、これらの業務を委託するCROとの契約締結を完了した。なお、データの収集にはEDCシステムを導入した。

治験実施計画書に関してはメディカルライティング専門のCROからのレビューを受けながら修正を繰り返し初版を完成させた。その後、PMDA薬事戦略相談対面助言を経て、各治験実施施設を集めた班会議にて治験実施計画書の詳細な検討を行った後、改訂版(第2.0版)を作成した。

各治験実施施設でSOP等IRB必要書類を準備し、全ての施設においてIRB承認を得た上で、治験計画届を提出し、平成24年6月に治験開始となった。

研究分担者

真口宏介

手稲溪仁会 消化器病内科
消化器病センター長

石井 浩

公益財団法人がん研究会有明病院
消化器内科
ペプチドワクチン療法担当副部長

山雄健次

愛知県がんセンター中央病院
消化器内科部 消化器内科部部長

谷真至

和歌山県立医科大学医学部
外科学第2講座 講師

A,研究目的

膵癌の術後補助療法として、膵癌細胞と腫瘍新生血管増殖因子レセプターに対して免疫応答を惹起する2方向性新規がんペプチドワクチン療法を世界に先駆けて開発する。術後補助療法の臨床試験は、(1)長い時間がかかること、(2)必要症例数が多いことから、企業治験として展開することが難しいと考えた。そこで膵癌術後の再発予防に関するペプチドワクチン療法の薬事承認につなげるための医師主導治験として探索的Ⅱ臨床試験(平成23・24・25年度)を実施する。我々が独自に展開してきた膵癌に対するがんペプチドワクチン探索的臨床研究(Cancer Sci 2010)および、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(PEGASUS-PC 治験)へと進めてきた経験・手法を本研究の基盤として活用することで、短期間に結果を出すことが可能である。

B,研究方法

膵癌細胞及び腫瘍新生血管増殖因子レセプターを標的とした癌治療用ワクチンとして Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)-2 由来ペプチド, VEGFR-1 由来ペプチド, Kinesin family member 20A (KIF20A)由来ペプチドを含んだ治験薬 (OCV-C01) を使用し, GMP グレードの治験薬を用い GCP に準拠した体制で医師主導型臨床試験を実施する。治験実施体制としてデータの収集に EDC(Electrical Data Capturing)システムを導入することで、簡便に医師主導臨床試験が実施できる体制を構築し、治験の質を保持するため監査は当該治験外の医薬品開発業務受託機関 (CRO) の協力を得ることとした。また、治験コーディネーター(CRC)や生物統計の専門家の協力も確保することにより質の高い治験の遂行を目指す。

以下に本年度の研究計画・方法を示す。

【平成23年度:治験実施体制(医師主導治験)の構築】

治験実施計画書, 標準作業手順書 (SOP) の作成を行った。治験実施計画書についてはメディカルライティング専門の CRO による校正を受けた。実施医療機関に対して治験実施計画の説明を行い, 治験実施計画書についての検討を行った。また、監査、品質管理、データマネジメント、モニタリング、統計解析、免疫学的解析、治験保険に関して CRO と業務委託契約を締結した。PMDA 対面助言を経て治験実施計画書を完成させた。各実施医療機関で IRB 審議を行い, 全施設での承認を得た後で PMDA に治験届を提出した。

(倫理面への配慮)

全ての治験の手順は、ヘルシンキ宣言並びに他の法規を順守することとし、本治験に開

始にあたり各施設の治験審査委員会での承認を得た後、文書を用いて本治験の内容を説明後に同意を得たうえで開始することとした。

本研究で得られるすべてのデータやその他保存される資料における被験者の身元情報は、被験者登録番号および被験者識別番号で特定し、被験者個人のプライバシーが侵害されないことがないように厳重に管理する。健康危機管理は、各研究施設できめ細かい体制整備を完備する。また、監査担当者、審査委員会は個人の情報を第三者に漏らさないこととし、登録患者およびその家族・血縁者その他関係者に説明文書にて本研究の概要を十分説明し、本研究に参加することを十分納得・同意の得られた患者にのみ実施する。患者情報の取り扱いの際には、被験者名などの個人情報はいずれ、当該治験特有の番号を用いることとする。

C.研究結果

1. 治験実施体制の構築

治験調整事務局を和歌山県立医科大学外科学第2講座内に立ち上げ、治験調整業務は研究代表者である和歌山県立医科大学外科学第2外科教授山上裕機に委託した。平成23年12月、ラフォーレ新大阪において分担研究者を含めた実施医療機関の関係者を集め、「山上班第1回班会議」を開催し、治験実施計画書の概要、治験実施体制及び今後の実施計画について説明した。治験実施体制に関してはGCPに準拠した医師主導治験を行うため、安全性情報、監査、品質管理、モニタリング、データマネジメント、統計解析、総括報告書作成の業務をCROに委託することで合意を得た。安全性情報に関しては、重篤な有害事象(SAE)の迅速な共有化を図るため、情報を電子化する

ことで各施設の自ら治験を実施する者及び治験調整医師が情報を同時に共有でき、また迅速に評価し適切に被験者へ伝達でき且つ法令に応じた当局報告が可能なシステムを構築した。このシステムについては治験開始前に各治験実施施設で個別に教育訓練を行い詳細について確認するようにした。症例報告書を電子的に収集し管理するEDC(Electrical Data Capturing)システムについても採用した。本システムを導入することで①データ品質向上(オートクエリによる施設入力時の誤記入の防止, DM 入力作業の省略による転帰入力ミスの防止, 臨床データ管理システム(CDMS)機能によるデータチェックでのデータ品質の向上), ②モニタリング品質の向上(入力直後のデータ閲覧により問題解決の早期発見が可能), ③スピードの向上(DM 入力・確認作業の省略化, 医療機関訪問時の医師との協議内容の事前想定の実現, 電子的なCRF回収, クエリ発行による施設訪問回数の減少)が可能であり、本治験の質とスピードの向上を図ることが可能である。また、治験の実実施計画立案から終了手続きまで、GCP管理系業務全般をサポートするためのパッケージソフトウェアを導入し、必須文書の管理を確実に行うように配慮した。これらのシステムは重要な治験のデータを扱うため、運用開始前にシステムの正確性、信頼性を保証する目的で、コンピュータ化システム適正管理ガイドラインに準拠したバリデーションを実施した。

2. 治験実施計画書の作成

治験実施計画書の初回立案時から第1.0版の完成までメディカルライティング専門のCROによるレビューを受けながら計9回の改訂を行った。平成24年2月、治験実施計画書の細

部の検討を目的とした第2回班会議を品川インターシティにて行った。協議は選択除外基準の詳細並びに評価方法の統一などを主に行い、その結果をうけて治験実施計画書を第2.0版に改訂した。

その後、なお、次に述べるように平成24年2月にPMDAに対し薬事戦略相談を実施し、本治験計画に対するPMDAの助言を受けた。

3. PMDA 薬事戦略相談対面助言

平成23年12月にPMDA薬事戦略相談対面助言申請を行い、その後、対面助言資料（医薬品戦略相談対面助言申請書、治験実施計画書、対面助言相談概要、治験薬概要書）を搬入した。これに対する機構からの照会事項を受けて、相談者回答を提出した。さらにこの回答に対する機構意見をを受けて相談者意見を作成し、平成24年2月に薬事戦略相談対面助言に臨んだ。

対面助言の結果を受けて、本治験の結果を踏まえて更なる探索的試験の実施の必要性についても検討することとし、また被験者の安全性に対する配慮としての手順を作成した。

4. 治験実施施設におけるIRB承認と治験届提出

平成23年12月の「山上班 第1回班会議」では各実施施設でIRB承認を得るため、SOPの整備をすすめることを確認した。平成24年2月、治験実施計画書の細部の検討を目的とした第2回班会議を実施し、治験実施計画書を第2.0版に改訂し、全ての治験実施施設において治験審査委員会の承認を受けた上で、平成24年5月に治験計画届を提出した。その後、平成24年6月から治験開始となった。

D,考察

腫瘍拒絶抗原遺伝子が悪性腫瘍を中心に同定されるに従って、それを応用した腫瘍免疫療法が開発されている。その中でも、抗腫瘍免疫応答におけるCD8（cluster of differentiation 8）陽性細胞の重要性が認識されるに伴い、腫瘍特異的CD8陽性細胞を生体内で惹起させる癌ワクチン療法が着目され、種々の臨床応用が行われている。また、10前後のアミノ酸残基からなるペプチドが種々の共刺激分子の補助により主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex：MHC）クラスI経路を介してCD8陽性細胞を活性化し、腫瘍特異的CTL（cytotoxic T lymphocyte）を誘導する機序が解明され、さらに個々のHLA（human leukocyte antigen）分子に拘束性を示すペプチドの同定も精力的に進んでいる。我々はHLA拘束性にCTLを誘導するペプチドとして、以下の3種のペプチドを使用した膀胱癌に対する臨床試験（治験）を実施してきた。すなわち、免疫逃避機構の克服の観点から、標的分子を癌の増殖に必須な分子でありかつ膀胱癌特異的で正常細胞に発現しない分子であるKIF20Aおよび腫瘍新生血管に特異的に発現しているvascular endothelial growth factor receptor（VEGFR）-1およびR-2とした。前者は腫瘍抗原の発現低下の回避、後者は癌微小環境における免疫抑制性のサイトカインや制御性T細胞など免疫抑制因子の回避およびHLA Class Iの安定発現をねらったものである。

癌ペプチドワクチンはこれまでの化学療法や抗体療法とは全く作用機序が異なることから、副作用の軽減や臨床効果が期待できる。術後補助療法は長期間を要すること、必要症例数も多くなると考えられることから企業治

験として展開することが困難である。医師主導治験として被験者の安全性に配慮し探索的に癌ペプチドワクチンの膵癌術後補助療法での有効性、安全性を評価したいと考えている。

癌ペプチドワクチンを治験薬とした医師主導治験はこれまでに経験がなく、治験実施体制をいかに構築するかは十分な検討を要した。基本的な考え方として、今回行う医師主導治験のみならず今後新規癌ペプチドワクチンの開発を治験として進めていく場合や探索的な第Ⅱ相治験から検証的な第Ⅱ相治験へ step up する場合でも活用できるようなシステム構築を目指した。すなわち臨床データの収集の迅速化、効率化、質の向上を目指した EDC システムの導入、安全性情報の迅速な共有化、薬事法に基づいた迅速な情報管理を目的としたシステムの構築などがこれにあたる。本治験ではこのようなシステムを実際に運用することで、本治験のみならず今後他の医師主導治験においても基盤となると考えられる。

本年度は治験実施体制の構築を主に行い運用については次年度以降となるが、準備段階で見えてきた問題点について述べる。企業治験に準じた CRO への業務委託は業務の専門化、効率化が見込まれ医師主導治験においても必須と考えられるが、多額の費用を要することが問題で厚労科研などのまとまった研究費がなければ実施不可能である。限られた準備期間で治験実施体制を構築しつつ、必須文書、PMDA 薬事戦略相談、各実施医療機関における IRB 審議、治験届の準備等進めるのは容易ではないと考える。医師主導治験を円滑にすすめるためには、治験調整事務局、自ら治験を実施する者（治験責任医師）、各治験実施施設の治験事務局・治験管理センター、CRC、各 CRO の協力が必須であり、治験事務局・治

験管理センターの充実や CRC の雇用、各 CRO との契約については円滑に行えるような制度の整備が必要であると考えられた。また、このような各部門の連携を円滑にし、体制を強化することも治験調整事務局の重要な役割である。

PMDA との対面助言では被験者の安全性への配慮についても触れられたが、これについてはわれわれも同様に重要視していたため、具体的な安全性確認の手順を作成した。

E, 結論

膵癌術後再発予防目的の新規癌治療用ペプチドワクチンの開発のため、医師主導治験として多施設共同の探索的Ⅱ相臨床試験を実施する。平成 23 年度は治験開始のための準備期間にあて、将来の治験も視野にいたした治験実施体制の構築を行い、各施設の IRB 承認後に治験計画届を提出し、平成 24 年 6 月から治験開始可能となった。また、平成 24 年度は症例登録、治験の実施が中心となるが、本治験実施体制の適正についての検証も行い問題点は随時修正をしていく予定である。

F, 健康危険情報 なし

G, 研究発表

1. 論文発表

(1) Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Higashiguchi T, Tominaga T, Oku Y, Watanabe T, Nasu T, Hashimoto T, Tamura K, Ieda J, Yamamoto N, Iwamoto H, **Yamaue H**: Literature review of the energy sources for performing laparoscopic colorectal surgery. World J Gastrointest Surg. 4:1-8, 2012.

- (2) Shimizu A, Hirono S, **Tani M**, Kawai M, Okada KI, Miyazawa M, Kitahata Y, Nakamura Y, Noda T, Yokoyama S, **Yamaue H**: Coexpression of MUC16 and mesothelin is related to the invasion process in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci.* 103:739-46. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02214.x. Epub ,2012.
- (3) Hirono S, Tani M, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, **Yamaue H**: The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg.* 255:517-22 ,2012.
- (4) Naka T, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Ojima T, Iida T, Katsuda M, Toshiaki T, Keiji H, **Yamaue H**: The evaluation of surgical treatment for gastric cancer patients with noncurative resection. *Langenbecks Arch Surg.* [Epub ahead of print] ,2012.
- (5) Kiyotani K, Uno S, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M, Mitsuhashi N, Ina S, Kihara C, Kimura Y, **Yamaue H**: Hirata K, Nakamura Y, Zembutsu H: A genome-wide association study identifies four genetic markers for hematological toxicities in cancer patients receiving gemcitabine therapy. *Pharmacogenet Genomics.* 22:229-35 ,2012.
- (6) Hotta T, Takifuji K, Kobayashi Y, Tabuse K, Shimada K, Maeda T, Nakatani Y, Fukiage O, **Yamaue H**: Management of obstructive colorectal cancer: evaluation of preoperative bowel decompression using ileus tube drainage. *Surg Today.* [Epub ahead of print] ,2012.
- (7) Miura K, Shirasaka T, **Yamaue H**, Sasaki I :S-1 as a core anticancer fluoropyrimidine agent. *Expert Opin Drug Deliv.* 9:273-86, 2012 .
- (8) Wang L, Tsutsumi S, Kawaguchi T, Nagasaki K, Tatsuno K, Yamamoto S, Sang F, Sonoda K, Sugawara M, Saiura A, Hirono S, **Yamaue H**, Miki Y, Isomura M, Totoki Y, Nagae G, Isagawa T, Ueda H, Murayama-Hosokawa S, Shibata T, Sakamoto H, Kanai Y, Kaneda A, Noda T, Aburatani H: Whole-exome sequencing of human pancreatic cancers and characterization of genomic instability caused by MLH1 haploinsufficiency and complete deficiency. *Genome Res.* 22:208-19, 2011.
- (9) Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Takifuji K, Katsuda M, Iida T, Tsuji T, Hayata K, **Yamaue H**: The impact of abdominal shape index of patients on laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 397:437-45, 2011.
- (10) **Yamaue H**, **Tani M**, Kawai M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M: Pancreatic dissection in the procedure of pancreaticoduodenectomy (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 19:95-9, 2012 .
- (11) Matsuda K, Hotta T, Takifuji K, Yamamoto M, Nasu T, Togo N, Oka M, Tabuse K, **Yamaue H** : Clinical impact of a macroscopically complete resection of colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Surgery* 151:238-44,2012.
- (12) Beppu T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Honda G, Tanaka K, Kotera Y, Nitta H, Yoshidome H, Hatano E, Ueno M, Takamura H, Baba H, Kosuge T, Kokudo N, Takahashi K, Endo I, Wakabayashi G, Miyazaki M, Uemoto S, Ohta T, Kikuchi K, **Yamaue H**, Yamamoto M, Takada T: A nomogram predicting disease-free survival in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection: multicenter data collection as a Project

- Study for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 19:72-84.,2012 .
- (13)**Tani M**, Kawai M, Hirono S, Hatori T, Imaizumi T, Nakao A, Egawa S, Asano T, Nagakawa T, **Yamaue H**:Use of omentum or falciform ligament does not decrease complications after pancreaticoduodenectomy: Nationwide survey of the Japanese Society of Pancreatic Surgery. Surgery. 151:183-91,2012.
- (14)Kiryama S, Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, Hayami S, **Tani M**, **Yamaue H**:Triple Positive Tumor Markers for Hepatocellular Carcinoma Are Useful Predictors of a Poor Survival. Ann Surg. 254:984-91, 2011
- (15)Kawai M, **Tani M**, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Uchiyama K, **Yamaue H**:Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. Ann Surg. 253:495-501, 2011
- (16)Ieda J, Yokoyama S, Tamura K, Takifuji K, Hotta T, Matsuda K, Oku Y, Nasu T, Kiriyama S, Yamamoto N, Nakamura Y, Shively JE, **Yamaue H**:Re-expression of CEACAM1 long cytoplasmic domain isoform is associated with invasion and migration of colorectal cancer. Int J Cancer. 129:1351-61, 2011
- (17)Hayami S, Kelly JD, Cho HS, Yoshimatsu M, Unoki M, Tsunoda T, Field HI, Neal DE, **Yamaue H**, Ponder BA, Nakamura Y, Hamamoto R.:Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers. Int J Cancer. 128:574-86, 2011
- (18)Miyazawa M, Iwahashi M, Ojima T, Katsuda M, Nakamura M, Nakamori M, Ueda K, Naka T, Hayata K, Iida T, **Yamaue H**: Dendritic cells adenovirally-transduced with full-length mesothelin cDNA elicit mesothelin-specific cytotoxicity against pancreatic cancer cell lines in vitro. Cancer Lett. 305:32-9, 2011
- (19)Ueno M, Uchiyama K, Ozawa S, Hayami S, Shigekawa Y, **Tani M**, **Yamaue H**:Adjuvant chemolipiodolization reduces early recurrence derived from intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. Ann Surg Oncol. 18:3624-31, 2011
- (20)Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Oku Y, Hashimoto T, Yamamoto N, **Yamaue H**:Rectal transection by the nelaton catheter pulling method during a laparoscopic low anterior resection. Dis Colon Rectum. 54:495-500, 2011
- (21)Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Ojima T, Naka T, **Yamaue H**:Optimal Period for the Prophylactic Administration of Neutrophil Elastase Inhibitor for Patients with Esophageal Cancer Undergoing Esophagectomy. World J Surg 35: 1573-9, 2011
- (22)Shimizu A, **Tani M**, Kawai M, Hirno S, Miyazawa M, Uchiyama K, **Yamaue H**:Influence of Visceral Obesity for Postoperative Pulmonary Complications After Pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg. 15:1401-10, 2011
- (23)Yokoyama S, Takifuji K, **Tani M**, Kawai M, Naka T, **Yamaue H**:Endoscopic resection of duodenal bulb neuroendocrine tumor larger than 10mm in diameter. BMC Gastroenterol. 11:67, 2011
- (24)Kishi K, Sonomura T, Shirai S, Noda Y, Sato M, Kawai M, **Yamaue H**:Brachytherapy

reirradiation with hyaluronate gel injection of paraaortic lymphnode metastasis of pancreatic cancer: paravertebral approach - a technical report with a case -. J Radiat Res (Tokyo). 52: 840-4, 2011

(25)Kawai M, Kondo S, **Yamaue H**, Wada K, Sano K, Motoi F, Unno M, Satoi S, Kwon AH, Hatori T, Yamamoto M, Matsumoto J, Murakami Y, Doi R, Ito M, Miyakawa S, Shinchi H, Natsugoe S, Nakagawara H, Ohta T, Takada T: Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci.18: 601-8, 2011

(26)Uchiyama K, Yamamoto M, **Yamaue H**, Ariizumi SI, Aoki T, Kokudo N, Ebata T, Nagino M, Ohtsuka M, Miyazaki M, Tanaka E, Kondo S, Uenishi T, Kubo S, Yoshida H, Unno M, Imura S, Shimada M, Ueno M, Takada T:Impact of nodal involvement on surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci.18: 443-52, 2011

(27)Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, Kiriyama S, Kawai M, Hirono S, **Tani M**, **Yamaue H**:Risk factors for postoperative infectious complications after hepatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci.18: 67-73, 2011

(28)Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, Kiriyama S, Shigekawa Y, Hirono S, Kawai M, **Tani M**, **Yamaue H**:Combined intraoperative use of contrast-enhanced ultrasonography imaging using

a sonazoid and fluorescence navigation system with indocyanine green during anatomical hepatectomy.Langenbecks Arch Surg. 396:1101-7, 2011

(29)Iida T, Iwahashi M, Katsuda M, Ishida K, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ojima T, Ueda K, Hayata K, Nakamura Y, **Yamaue H**:Tumor-infiltrating CD4+ Th17 cells produce IL-17 in tumor microenvironment and promote tumor progression in human gastric cancer. Oncol Rep .25:1271-7, 2011

(30)Katsuda K, Hotta T, Takifuji K, Kobayashi Y, Tsuji T, Nagai Y, Horiuchi T, **Yamaue H**:Lymph nodes ratio is associated with the survival of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Am Surg. 77:602-7, 2011

(31)Shigekawa Y, Uchiyama K, Takifuji K, Ueno M, Hama T, Hayami S, Tamai H, Ichinose M, **Yamaue, H**:A laparoscopic splenectomy allows the induction of antiviral therapy for patients with cirrhosis associated with hepatitis C virus. American Surgeon. 77:179-4, 2011

(32)Hotta T , **Yamaue H**:Laparoscopic surgery for rectal cancer: review of published literature 2000-2009. Surg Today.41:1583-91, 2011

(33)Shirai K ,Shirai K, Inoue I, Kato J, Maeda H, Moribata K, Shingaki N, Ueda K, Deguchi H, Maekita T, Iguchi M, Yanaoka K, Tamai H, Oka M, Kawai M, **Yamaue H**, Yasuoka H, Nakamura Y, Iso-O N, Ichinose M.:A case of a giant glucagonoma with parathyroid hormone-related peptide secretion showing an inconsistent postsurgical endocrine status. Intern Med. 50: 1689-94, 2011

(34)Katsuda M, Iwahashi M, Matsuda K, Miyazawa M, Nakamori M, Nakamura M, Ojima

- T, Iida T, Hayata K, **Yamaue H**: Comparison of different classes of CpG—ODN in augmenting the generation of human epitope peptide—specific CTLs. *Int J Oncol.* 39:1259-91, 2011
- (35) Tamura K, Yokoyama S, Ieda J, Takifuji K, Hotta T, Matsuda K, Oku Y, Watanabe T, Nasu T, Kiriyama S, Yamamoto N, Nakamura Y, Shively JE, **Yamaue H**: Hollow spheroids beyond the invasive margin indicate the malignant potential of colorectal cancer. *BMJ Open.* 1: e000179.2011
- (36) **H. Maguchi**, S. Tanno, N. Mizuno, K. Hanada, G. Kobayashi, T. Hatori, Y. Sadakari, T. Yamaguchi, K. Tobita, R. Doi, A. Yanagisawa, M. Tanaka: Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 40: 364-370, 2011
- (37) A. Katanuma, **H. Maguchi**, M. Osanai, K. Takahashi: The difference in the capability of delineation between convex and radial arrayed echoendoscope for pancreas and biliary tract; case reports from the standpoint of both convex and radial arrayed echoendoscope. *Digestive Endoscopy* 23(Suppl) : S2-8, 2011
- (38) Yukisawa S, **Ishii H**, Kasuga A, Matsuyama M, Kuraoka K, Takano K, Ozaka M.: A transcatheter arterial chemotherapy using a novel lipophilic platinum derivative (miriplatin) for patients with small and multiple hepatocellular carcinomas. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2012 [Epub ahead of print]
- (39) Ozaka M, Matsumura Y, **Ishii H**, Omuro Y, Itoi T, Mouri H, Hanada K, Kimura Y, Maetani I, Okabe Y, Tani M, Ikeda T, Hijioka S, Watanabe R, Ohoka S, Hirose Y, Suyama M, Egawa N, Sofuni A, Ikari T, Nakajima T: Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012. [Epub ahead of print]
- (40) Okusaka T, Kasugai H, **Ishii H**, Kudo M, Sata M, Tanaka K, Shioyama Y, Chayama K, Kumada H, Yoshikawa M, Seki T, Saito H, Hayashi N, Shiratori K, Okita K, Sakaida I, Honda M, Kusumoto Y, Tsutsumi T, Sakata K: A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using SM-11355 (Miriplatin) for hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs.* 2011 . [Epub ahead of print]
- (41) Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Kuronuma T, Takahashi M, Nakachi K, **Ishii H**, Furuse J, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Komori H, Baba H, Fujiwara T, Nakatsura T: Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int J Oncol* 40:63-70. doi:10.3892/ijo.2011.1202,2012
- (42) Suzuki E, Furuse J, Ikeda M, **Ishii H**, Okusaka T, Nakachi K, Mitsunaga S, Ueno H, Morizane C: A phase I/II study of combined chemotherapy with mitoxantrone and uracil/tegafur for advanced hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:328-33.
- (43) Yukisawa S, **Ishii H**, Matsuyama M, Kuraoka K, Takano K, Kamei A, Ozaka M: Outcomes and tolerability of systemic chemotherapy for pancreatic or biliary cancer patients aged 75 years

- or older. *Jpn J Clin Oncol.* 41:76-80, 2011 .
- (44) Nakao M, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Mizuno N, Yatabe Y, **Yamao K**, Ueda R, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K: Interaction between IGF-1 polymorphisms and overweight for the risk of pancreatic cancer in Japanese. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2:354-66, 2011
- (45) Hijioka S, Hara K, Mizuno N, Imaoka H, Ogura T, Haba S, Mekky MA, Bhatia V, Hosoda W, Yatabe Y, Shimizu Y, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Tamada K, **Yamao K**: Diagnostic yield of endoscopic retrograde cholangiography and of EUS-guided fine needle aspiration sampling in gallbladder carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*, 2011.
- (46) Kitano M, Kudo M, **Yamao K**, Takagi T, Sakamoto H, Komaki T, Kamata K, Imai H, Chiba Y, Okada M, Murakami T, Takeyama Y: Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 107:303-10, 2012 .
- (47) Ogura T, Tajika M, Niwa Y, Kawai H, Kondo S, Sawaki A, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Nakamura M, Higuchi K, Goto H, **Yamao K**: Recurrent autoimmune hemolytic anemia induced by XELOX chemotherapy for colon cancer. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 108:1712-9, 2011.
- (48) Hijioka S, Matsuo K, Mizuno N, Hara K, Mekky MA, Vikram B, Hosoda W, Yatabe Y, Shimizu Y, Kondo S, Tajika M, Niwa Y, Tamada K, **Yamao K**: Role of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing metastasis to the pancreas: a tertiary center experience. *Pancreatol.* 11:390-8, 2011.
- (49) Tajika M, Niwa Y, Bhatia V, Kondo S, Tanaka T, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Imaoka H, Ogura T, Haba S, **Yamao K**: Comparison of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for large colorectal tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 23:1042-9, 2011.
- (50) Ennishi D, Shitara K, Ito H, Hosono S, Watanabe M, Ito S, Sawaki A, Yatabe Y, **Yamao K**, Tajima K, Tanimoto M, Tanaka H, Hamajima N, Matsuo K: Association between insulin-like growth factor-1 polymorphisms and stomach cancer risk in a Japanese population. *Cancer Sci.* 102:2231-5, 2011 .
- (51) Hijioka S, Sawaki A, Mizuno N, Hara K, Mekky MA, El-Amin H, El-Abdeen Ahmed Sayed Z, Tajika M, Niwa Y, **Yamao K**: Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography (CE-EUS) findings in adrenal metastasis from renal cell carcinoma. *J Med Ultrason* (2001). 38:89-92, 2011.
- (52) Tanaka M, Funakoshi A, Shiratori K, **Yamao K**, Hatori T, Funakoshi A, Okusaka T, Nagao A, Takeda S, Karasawa K, Sunamura M, Doi R, Yamaguchi K, Nakao A, Takeda S, Ishikawa O, Doi R, Sunamura M, Nagino M, Ishikawa O, Okusaka T, Shimosegawa T: EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer 2009 from the Japan Pancreas Society: a synopsis. *Jpn J Clin Oncol.* 41:836-40, 2011.
- (53) 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. 41:953-8,2011.

(54)Okamoto Y, Sawaki A, Ito S, Nishida T, Takahashi T, Toyota M, Suzuki H, Shinomura Y, Takeuchi I, Shinjo K, An B, Ito H, **Yamao K**, Fujii M, Murakami H, Osada H, Kataoka H, Joh T, Sekido Y, Kondo Y: Aberrant DNA methylation associated with aggressiveness of gastrointestinal stromal tumour. Gut. 61:392-401. Epub 2011.

(55)Nakao M, Matsuo K, Ito H, Shitara K, Hosono S, Watanabe M, Ito S, Sawaki A, Iida S, Sato S, Yatabe Y, **Yamao K**, Ueda R, Tajima K, Hamajima N, Tanaka H: ABO genotype and the risk of gastric cancer, atrophic gastritis, and Helicobacter pylori infection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 20:1665-72,2011.

(56)Ogura T, **Yamao K**, Hijioka S, Hara K, Sawaki A, Mizuno N, Niwa Y, Tajika M, Kawai H, Kondo S, Saeki A, Akabane A, Haba S, Tomono T, Shimizu S, Shimizu Y, Hosoda K, Yatabe Y: Metastasis of uterine leiomyosarcoma to the pancreas -Usefulness and limitations of EUS-FNA-. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 108:987-96,2011.

(57)Hara K, Bhatia V, Hijioka S, Mizuno N, **Yamao K**: A convex EUS is useful to diagnose vascular invasion of cancer, especially hepatic hilus cancer. Dig Endosc. 23 Suppl 1:26-8,2011.

(58)Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Bhatia V, Shimizu Y, Yatabe Y, **Yamao K**: Current concept of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic cancer. Pancreatology. 2011;11 Suppl 2:40-6. Epub 2011 .

(59)Kudo M, **Yamao K**, Shimosegawa T: The prognosis of patients with pancreatic cancer is extremely poor. Preface. Pancreatology. 11 Suppl 2:1-2,2011.

(60)Hara K, **Yamao K**, Niwa Y, Sawaki A, Mizuno N, Hijioka S, Tajika M, Kawai H, Kondo S, Kobayashi Y, Matumoto K, Bhatia V, Shimizu Y, Ito A, Hirooka Y, Goto H: Prospective clinical study of EUS-guided choledochoduodenostomy for malignant lower biliary tract obstruction. Am J Gastroenterol. 106:1239-45,2011.

2. 学会発表

(1)宮澤基樹, 山上裕機. 切除不能膵癌に対する癌ペプチドワクチン療法の開発-癌免疫機構を応用した分子標的治療- 第112回日本外科学会定期学術集会 2012.4.13 千葉

(2)**Yamaue H**: Navigation Surgery for Anatomical Hepatectomy. The 11th International Liver Symposium of Yeungnam University (Session II) 2011.1.21. Korea

(3)Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Ojima T, Iida T, Katsuda M, Hayata K, Tsuji T, Ueda K, **Yamaue H**: Surgery after S-1 plus cisplatin for advanced gastric cancer with paraaortic node involvement-Does it have benefits? The 9th International Gastric Cancer Congress, 2011.4, Seoul Korea

(4)Nakamori M, Iwahashi M, Nakamura M, Ojima T, Iida T, Katsuda M, Tsuji T, **Yamaue H**: TXR1 and thrombospondin-1 level predicts clinical outcome of patients with linitis plastica-type gastric cancer treated with taxanes derivatives. The 9th International Gastric Cancer Congress, 2011.4, Seoul Korea

(5)Nakamura M, Iwahashi M, Nakamori M, Naka T, Ojima T, Iida T, Katsuda M, Tsuji T, Hayata K, Mastumura S, **Yamaue H**: Clinical significance

- of lower mediastinal lymph node dissection by left thoracoabdominal approach for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. The 9th International Gastric Cancer Congress, 2011. 4, Seoul Korea
- (6)Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Iida T, Tsuji T, Hayata K, Matsumura S, **Yamaue H**: Influence of Overweight on Gastric Cancer Patients after Curative Gastrectomy. The 9th International Gastric Cancer Congress, 2011.4, Seoul Korea
- (7)Iida T, Iwahashi M, Katsuda M, Ishida K, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ojima T, **Yamaue H**: Tumor-infiltrating CD4+Th17 cells produce IL-17 in tumor microenvironment and promote tumor progression in human gastric cancer. The 9th International Gastric Cancer Congress, 2011.4, Seoul Korea
- (8)Yokoyama S, Tamura K, Ieda J, Kiriya S, Takifuji K, Hotta T, Matsuda K, Oku Y, Nasu T, Yamamoto N, John E. Shively, **Yamaue H**: CEACAM 1 expressing spheroid with a hollow beyond the invasive margin indicates the malignant potential of colorectal cancer. The 102nd AACR Annual Meeting, 2011. 4, Orlando USA
- (9)Katsuda M, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Matsuda K, Naka T, Ojima T, Iida T, Miyazawa M, **Yamaue H**: Comparison of different classes of CpG-ODNs to augment generation, proliferation and specific cytotoxicity of human epitope-peptide specific CTLs in vitro. The 102nd AACR Annual Meeting, 2011. 4, Orlando USA
- (10)Hayata K, Iwahashi M, Ojima T, Katsuda M, Iida T, Nakamori M, Ueda K, Nakamura M, Miyazawa M, **Yamaue H**: Inhibition of IL-17 in tumor tissue suppressed tumor growth via anti-angiogenesis and CTL activation. The 102th American Association for Cancer Research, 2011.4, Orlando
- (11)Ueda K, Iwasaki Y, Yamazoe S, Kawazoe Y, Kawashima S, **Yamaue H**, Naka T: Analysis of the Significant diagnostic Signs and Prognostic Factors of Gangrenous Ischemic Colitis. The 12nd European Congress of Trauma and Emergency Surgery, 2011.4, Milan, Italy
- (12)**Yamaue H**: How to reconstruct following pancreaticoduodenectomy: reconstruction according to the results of randomized controlled trials in Wakayama. International Surgical Week/ISW 2011.8.28-9.1 Yokohama
- (13)**Yamaue H**: <ISDS/ISS/SIC Main Session> How to reconstruct following pancreaticoduodenectomy. International Surgical Week/ISW 2011.8.28-9.1 Yokohama
- (14)**Yamaue H**: Randomized controlled trials for pancreas surgery-Wakayama experience-. 4th AOPA&KPBA 2011,9.2-3,Korea
- (15)J. H. Kang, Y. Karino, H. Mizuo, H. Okamoto, S. Mishiro: Increasing incidence of locally acquired hepatitis E in Hokkaido, the most endemic area in Japan. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Liver.(一般演題) 2011.4.2 Berlin

- (16)R. Harada, **H. Maguchi**, M. Osanai, K. Takahashi, A. Katanuma.:Large balloon dilation for the treatment of recurrent stones in patients with previous endoscopic sphincterotomy.DDW 2012 (ASGE Poster Session) 2011.5.7 Chicago
- (17)M. Osanai, Y. Igarashi, T. Itoi,M.Kida,K. Tanaka, **H. Maguchi**,N. Okano, F. Itokawa, H. Imaizumi, K. Yasuda:
Diagnostic Peroral Video cholangioscopy using Narrow Band Imaging for the Bile Duct Lesions: A Prospective Multicenter Clinical trial.DDW2012 (ASGE Topic Forum) 2011.5.7 Chicago
- (18)Y.Kodama, Y.Sakurai, T.Fukuda, S.Tatsumoto, M. Kaneko, K. Yane, M. Osanai, A. Katanuma, K.Takahashi, **H. Maguchi**: MR imaging findings of retroperitoneal schwannoma.ACAR2011 (一般演題) 2011.5.13 Beijing
- (19)**H. Maguchi**: Endoscopic treatment of malignant biliary strictures.Scientific and Educational Seminar (講演) 2011.6.22 Moscow
- (20)**H. Maguchi**:Current Status of Direct Cholangioscopy.NKC Endoscopic Workshop (Lecture) 2011.8.1 Hat Yai
- (21) Y. Kodama, Y. Sakurai, S.Tatsumoto,T.kin, H.Shida, T. Matsui, J.H.Kang, K. tsuji, **H. Maguchi**:Gastric varices embolization via left inferior phrenic vein and adrenal vein.CIRSE2011 (一般演題) 2011.9.10 Munich
- (22)R. Kato, **H. Maguchi**, A. Katanuma, K.Takahashi, M. Osanai, K. Yane, M. Kaneko, S. Hashigo:Endoscopic treatment of bile duct stones using single-balloon enteroscopy in patients with surgically altered anatomy. APDW2011 (一般演題) 2011.10.3 Singapore
- (23)S. Kato, **H. Maguchi**, K. Takahashi, A. Katanuma, M. Osanai:Clinical features of acute cholangitis and the evaluation of blood culture (bacteremia) in the severe and moderate cholangitis.APDW2011 (一般演題) 2011.10.3 Singapore
- (24)K.Yane, **H. Maguchi**,K. Takahashi, A.Katanuma, M. Osanai, M. Kaneko,S.Hashigo ,R.Harada, R. Kato: Prospective clinical study of endoscopic naso-gallbladder drainage (ENGBD)for acute cholecystitis. APDW2011 (一般演題) 2011.10.4 Singapore
- (25)**H. Maguchi**:Natural history of branch duct type IPMN of the pancreas: a multicenter study in Japan.IASGO2011 (Recent Advance for IPMN and MCN and various tumors of the Pancreas) 2011.11.10 Tokyo
- (26)**H. Maguchi**:“Meet the Expert From Japan” Stone Management.The 11st GI Live Endoscopy Demonstration (Olympus lunch Symposium) 2012.2.14 Bangkok
- (27)**H. Maguchi**:Natural history of branch duct IPMN. The 11st GI Live Endoscopy Demonstration(Mini-talk)2012.2.15 Bangkok
- (28)Akio Sairua, Hideki Ueno, Tomoo Kosuge, Yutaka Matsuyama, **Hiroshi Ishii**, Akimasa Nakao, Ryuichiro Doi, Masao Tanaka:A phase II trial of gemcitabine and S-1 therapy in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP-03)2012.1.20. San Francisco
- (29) Makoto Ueno, Takuji Okusaka, Junki Mizusawa, Atsuo Takashima, Chigusa Morizane, Masafumi Ikeda, Yasuo Hamamoto, **Hiroshi Ishii**, Hiroki Hara, Akira Fukutomi, Masayuki Furukawa, Michitaka Nagase, Taketo Yamaguchi, Kenji Yamao, Shoji Nakamori, Tatsuya Ioka, Haruo Iguchi, Hiroyuki Miyakawa, Narikazu

Boku, Junji Furuse:Randomized phase II trial of gemcitabine plus S-1 combination therapy versus S-1 in advanced biliary tract cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0805). Japan Clinical Oncology Group (JCOG). 2012.6.2. Chicago

H,知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

発明者 白坂哲彦、山上裕機、山光進 権利者 白坂哲彦 1日1回隔日投与を特徴とするテガフル含有組成物 特願2011-018616号2011年1月31日出願中 国内

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

