

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

わが国に不足している早期臨床開発能力を向上させることを目的として、以下の 1) 支援体制の構築、2) 新規抗がん剤、3) DDS 製剤、4) 内視鏡機器・デバイス、5) 免疫療法の早期開発研究を実施する。同時にわが国での制度面を含む早期臨床開発体制整備を進める。

主任研究者は、下記の全てを統括し、規制当局との窓口・対面助言などの支援も行う。

1) 早期開発試験支援体制の基盤整備に関する研究（支援体制）

本研究班で開発される新規医薬品・医療機器を対象に、試験実施支援、薬事コンサルティング・臨床試験コンサルティングを行うとともに、わが国での Research IND 制度導入の検討を行う。

2) 未承認薬を用いた医師主導治験体制の確立及び実施に関する研究（実施施設）

未承認薬を用いた早期開発臨床試験の実施を通して、前臨床、臨床試験、リバース TR などを含めた多施設早期開発試験実施体制を整備する。初年度は未承認薬を用いた多施設共同医師主導治験を開始し、次年度以降それを元に TR を含む早期試験実施施設群を構築する。

3) ドラッグデリバリー薬剤の早期臨床開発に関する研究（シーズ開発）

抗体、ミセル体を中心としたナノデバイスの基礎・開発研究を行い、より優れた国産 DDS 製剤の創出を目指す。また、評価系の開発などで早期開発を効率化する。初年度は新規 DDS 製剤の作成を行い、次年度以降その評価を行う。

4) 内視鏡機器・デバイスの開発及び早期臨床開発に関する研究（シーズ開発）

医・工・企業の異分野連携体制で、消化器癌に対する低侵襲で効果的、正確で安全なマクロからミクロの視野に至る新しい内視鏡機器の開発と臨床導入を行う。初年度は内視鏡診断・治療機器の早期開発臨床試験を実施し、次年度以降はそれらの承認申請に向けての開発を継続して行う。

5) がん細胞免疫療法の早期臨床開発に関する研究（シーズ開発）

HSV-TK 遺伝子導入リンパ球を用いた、同種造血幹細胞移植の臨床開発を行う。新規 NK 細胞療法の非臨床・臨床開発を行う。Glypican-3 ペプチド特異的 CTL 療法の Phase I を行う。初年度は臨床試験の開始を目標として、次年度以降は、試験によっては、多施設試験の計画・実施を目指す。

上記で実施される、全ての臨床試験・動物実験は関連法規・ガイドラインを遵守して実施し、患者の人権、個人情報等を最大限保護する。

平成 23 年度研究経費

56,000 千円

研究班の組織

大津 敦

国立がん研究センター東病院 がん治療の早期開発試験およびその研究体制確立に関する
臨床開発センター長 研究

佐藤 暁洋	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 臨床試験 支援室長	早期開発試験支援体制の基盤整備に関する研究-臨床試験 支援体制の構築に関する研究
山本 弘史	国立がん研究センター中央病 院 薬剤部長	早期開発試験における薬事コンサルテーション体制構築に 関する研究
今村 知世	慶應義塾大学医学部 臨床薬 剤学 専任講師	わが国における Research IND 制度の構築に関する研究
土井 俊彦	国立がん研究センター東病院 消化管内科 副科長、治験管理室 長	未承認薬を用いた医師主導治験体制の確立及び実施に関す る研究
高橋 俊二	癌研有明病院 化学療法科原発不明癌担当部 長 癌化学療法センター臨床部長	未承認薬を用いた医師主導治験の実施
安井 博史	静岡がんセンター 消化器内科 部長	未承認薬を用いた医師主導治験の実施
設楽 紘平	愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部 医長	未承認薬を用いた医師主導治験の実施
仁科 智裕	四国がんセンター 8階西病棟医師	未承認薬を用いた医師主導治験の実施
佐谷 秀行	慶応大学先端医科学研究所 教授	新規分子標的治療薬の開発に関する研究
矢守 隆夫	癌研究所癌化学療法センター 分子薬理部 部長	新規分子標的治療薬の開発に関する研究
土原 一哉	国立がん研究センター東病院 微少環境標的療法室長	新規分子標的治療薬のバイオマーカー確立のための研究
田村 研治	国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科 医長	新規分子標的治療薬のバイオマーカー確立のための研究

安永 正浩	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター がん治療開発部 薬理薬効室 室長	ドラッグデリバリー薬剤の早期臨床開発に関する研究
濱口 哲弥	国立がん研究センター中央病 院 消化管腫瘍科 消化管内 科 医長	ドラッグデリバリー薬剤の早期臨床開発に関する研究
金子 和弘	国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 副科長	内視鏡機器・デバイスの開発及び早期臨床開発に関する研究
小野 裕之	静岡県立静岡がんセンター内 視鏡 部 部長	内視鏡的治療における新しい器具・技術の開発に関する研究
加藤 智弘	東京慈恵会医科大学内視鏡 教授	造影ハーモニック超音波内視鏡検査の臨床的有用性の評価に関する研究
曾我 公平	東京理科大学 准教授	近赤外内視鏡及びプローブ開発に関する研究
山本 博徳	自治医科大学内科学講座消化 器内化学部門 教授	消化管腫瘍に関する新たな内視鏡診断・治療デバイスの開発に関する研究
平家 勇司	国立がん研究センター中央病 院 血液腫瘍科・造血幹細胞移 植科 医長	がん細胞免疫療法の早期臨床開発に関する研究
中面 哲也	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター がん治療開発部 機能再生室 室長	Glypican-3 ペプチド特異的 CTL 療法の早期臨床開発に関する研究

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

がん領域のドラッグラグは近年急速に改善しつつあるが、'真'のイノベーションであるオリジナル医薬品・医療機器の開発ではわが国の地盤沈下が進んでいる。昨今の新薬の輸出入調査では輸入超過が大きく増えており、その原因として高い基礎研究能力に比して、臨床導入のための前臨床試験や早期臨床開発能力の不足が指摘されている。

わが国の医薬品開発の国際競争力を高めるため、早期臨床試験支援体制および実施施設群の構築、シーズの早期開発研究、3要素を含む下記の早期臨床開発の研究体制確立を目的とする。

1) 早期開発試験支援体制の基盤整備に関する研究 (開発試験支援)

開発薬事戦略、プロトコール作成、試験実施支援・プロジェクトマネージメントを含めた早期開発試験の体制整備を行うことを目的とする。

- 2) 未承認薬を用いた医師主導治験体制の確立及び実施に関する研究（臨床試験実施）
未承認薬を用いた医師主導治験の実施を通して、前臨床、臨床試験、リバース TR などを含めた多施設早期開発試験実施体制を整備する。
- 3) ドラッグデリバリー薬剤の早期臨床開発に関する研究（シーズ開発）
抗体、ミセル体を中心にしたナノデバイスの基礎・開発研究を行い、より優れた国産 DDS 製剤の創出を目指す。また、評価系の開発などで早期開発を効率化する。
- 4) 内視鏡機器・デバイスの開発及び早期臨床開発に関する研究（シーズ開発および臨床試験実施）
世界をリードする内視鏡診断・治療機器のさらなる革新的開発を目指し、医・工・企業の異分野連携体制を組み、消化器癌の低侵襲で効果的・正確・安全なマクロからミクロの視野に至る新しい内視鏡技術・機器の機器開発・臨床導入を行う。
- 5) がん細胞免疫療法の早期臨床開発に関する研究（シーズ開発および臨床試験実施）
同種造血幹細胞の適応でありながら、適切なドナーが見つからない造血器主要患者を対象として、ハプロ一致ドナーからの CD34 陽性細胞移植と Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase 遺伝子導入ドナー T リンパ球 Add-back の臨床開発を行う。当研究は、臨床研究として行い、高度医療に申請するとともに、最終的には Global な治験に加わることを目標とする。

第 1 年次

（到達目標）

- 1) 早期開発試験支援体制の基盤整備に関する研究
開発薬事戦略、プロトコール作成、試験実施支援・プロジェクトマネージメントを実施する。未承認医薬品・医療機器の早期臨床開発の制度面での検討を行う。
- 2) 未承認薬を用いた医師主導治験体制の確立及び実施に関する研究
未承認薬を用いた多施設共同医師主導治験を実施する施設群を選定し、胃がんに対する TAS102 の医師主導治験を開始する。
- 3) ドラッグデリバリー薬剤の早期臨床開発に関する研究
フリーのエピルピシンを対照にして、エピルピシン内包ミセル体 (NC6300) 単剤での動物モデルでの抗腫瘍効果の確認と毒性評価を行う。
- 4) 内視鏡機器・デバイスの開発及び早期臨床開発に関する研究
既に開始している新規内視鏡機器の早期開発の臨床試験を継続すると共に、新たシーズに関して開発戦略や前臨床試験に関する検討を行う。
- 5) がん細胞免疫療法の早期臨床開発に関する研究
既に開始している、HSV-TK 遺伝子導入リンパ球を用いたハプロ移植法の臨床試験への患者登録およびプロトコール治療を実施する。

（年次評価時点の実績要点）

初年度において、本研究班全体で Fist in man、医師主導治験、高度医療評価制度を用いた臨床試験を含む、5 つの早期開発の臨床試験を実施し、ドラッグデリバリー薬剤については前臨床試験を実施している。また、文科省矢守班との合同で新薬開発の産官学連携に関する公開シンポジウムを開催し（参加者 330 名）、わが国での前臨床試験から早期臨床開発試験までの諸問題を明らかにして、わが国からの新薬開発を目指して進むべき方向性を明示し、患者団体の協力を得て早期開発試験に関する一般向けシンポジウムも開催した。さらに、新たなシーズ発掘、開発戦略・プロジェクトマネージメント等の支援体制の構築、TR 等を含む早期臨床開発試験実施施設グループなど、早期開発を実施していく上で必要となるプラットフォームの構築を進めた。

- 1) 早期開発試験支援体制の基盤整備に関する研究
医師主導治験、高度医療評価制度を含む臨床試験の計画立案・プロジェクトマネージメント、薬事開発戦略に関する支援を 4 試験で実施。さらに、未承認薬医師主導治験を行う上での企業側との契約事項に関する検討を行った。
- 2) 未承認薬を用いた医師主導治験体制の確立及び実施に関する研究
早期臨床開発を実施する施設群、TR 実施の施設群の構築を行った。また未承認薬を用いた医師主導治験（胃癌に対する TAS102 第 II 相試験）のプロトコールを作成し、IRB 承認および治験届を経て登録を開始した。（試験実施段階については別研究班として実施予定）
- 3) ドラッグデリバリー薬剤の早期臨床開発に関する研究
エピルピシン内包ミセルに関する前臨床試験を実施した。

4) 内視鏡機器・デバイスの開発及び早期臨床開発に関する研究

新規内視鏡診断・治療機器を高度医療評価制度を含む First in human 試験を実施した。また、新たなシーズに関する開発戦略や必要となる前臨床試験などについて検討した。

5) がん細胞免疫療法の早期臨床開発に関する研究

HSV-TK 遺伝子導入リンパ球を用いたハプロ移植法の臨床試験を実施した。遺伝子治療患者の早期死亡例が発生したため、遺伝子治療臨床研究審査委員会との対応に時間を要し、新たな患者の登録はできなかったものの、わが国の移植状況を踏まえ、抗胸腺細胞抗体や Campath を用いた T 細胞除去 HLA 不一致同種造血幹細胞移植に適応を拡大すべく、検討を行った。

研究成果と考察

第1年次評価時点

文科省矢守班との合同で新薬開発の産官学連携に関する公開シンポジウムを開催し(産官学各方面からの参加者 330 名)、わが国での前臨床試験から早期臨床開発試験までの諸問題を明らかにして、わが国からの新薬開発を目指して進むべき方向性を明示した。

1) 早期開発試験支援体制の基盤整備に関する研究

本年度は、5 試験(医師主導治験 1、高度医療 2、臨床試験 2: 医薬品 2、医療機器 3) 試験についてはプロトコール作成支援および IRB 提出までのプロジェクトマネジメント、内 3 試験(医師主導治験 1、臨床試験 2、)について IRB 提出から試験開始、開始後のプロジェクトマネジメントまでの実施支援を実施した。また、既に開始している 1 試験の高度医療申請に関するコーディネート、医師主導治験の IRB 申請および治験届けの支援を実施している。

薬事コンサルテーションに関しては、医師主導治験 1 試験に関する治験相談を実施し、その他国立がん研究センターの研究者が主導して実施する医師主導治験の薬事戦略相談に対して薬事専門家によるコンサルテーション、実際の相談への同行などを実施している。

早期臨床開発に関する制度面については、厚生労働省の担当者、製薬企業の開発責任者、その他早期開発臨床試験に関わる研究者等を招聘した班会議にて、「米国の Research IND 制度・CRADA 制度の検討」、「製薬企業の立場・研究者・支援機構・参加施設側それぞれから見た研究者主導早期開発臨床試験の意義および問題点の検討」、「早期臨床開発試験に関する厚生労働省の政策」などについての検討を行った。

2) 未承認薬を用いた医師主導治験体制の確立及び実施に関する研究

未承認薬 TAS102(国内企業開発品)を用いた医師主導治験実施体制を確立し、3 月に登録を開始した。具体的には、早期臨床開発を医師主導治験で実施していくことが可能な体制が整っている 4 施設(国立がん研究センター東病院、四国がんセンター、愛知県がんセンター、静岡がんセンター)をまずは選定し早期臨床開発を実施していくための施設群を構築した。今後はこれに数施設を追加していく予定である。

その施設群を利用し、上記 1) の分担研究課題の支援を受けながら TAS102 の医師主導治験の対面助言を実施、プロトコール・SOP などを作成などを行った。各施設の倫理審査委員会の承認を得て、治験届けを提出後、H24 年 3 月登録を開始した。TAS102 試験の実施段階については他の競争的資金を活用して実施し、本研究班としては今回の試験で構築した体制を発展させ、次の新たな新規薬剤選定と薬事開発戦略の立案、早期開発試験の試験計画立案などを順次実施していく。

また、バイオインフォーマティクスによって化合物の分子標的を予測システムや CSC を用いた感受性テスト、次世代シーケンサーによる TR 体制については、TR 研究を実施している分担研究者の施設群(東病院、癌研究所、慶応大学)を選定し、早期臨床開発に必要な TR 支援体制の構築を開始している。

3) ドラッグデリバリー薬剤の早期臨床開発に関する研究

エピルピシン内包ミセル体(NC6300)をヒト肝がん Xenotransplant モデルに投与した結果、フリー・エピルピシンに比較して有意な抗腫瘍効果を認めた。薬物動態検査で NC6300・エピルピシンはフリー・エピルピシンと比べて、腫瘍での集積(AUC)が約 4 倍で心臓への集積(AUC)が半分になっていた。病理組織学的検査・心エコーでも、NC6300・エピルピシンの心機能障害・心毒性を認めなかった。結果の再現性も確認できた。予定通り、開発中の国産 DDS 製剤である NC6300 の前臨床試験を遂行し、臨床試験への道筋をつけることに成功した。

4) 内視鏡機器・デバイスの開発及び早期臨床開発に関する研究

新規内視鏡診断機器である μ -VOIS および低酸素イメージングの first in man の臨床試験を実施した。 μ -VOIS は開発中止となったため試験を中止したが、低酸素イメージングについては予定より早く 51 名の患者登録を終了し現在追加の解析および次試験の開始準備を始めている。また、新規内視鏡治療機器であるディスプレイ高周波切開装置については、高度医療申請に必要とされた 4 名の自由診療での first in man 部分を終了し、現在高度医療評

価制度への申請手続きを行っている。

前臨床が必要な課題の抽出では、工学系の大学や研究機関から挙げられた研究テーマが、どのように臨床応用されるかを話し合い、有用性が期待できれば基礎実験を共同で行っていくことを検討した。

5) がん細胞免疫療法の早期臨床開発に関する研究

現在までに、2例の投与を行った。一例目は急性リンパ球性白血病の患者で、3回のHSV-TK 遺伝子導入細胞のAdd-backにより免疫再構築が誘導された。同時に急性GVHDが発症したが、Ganciclovirの投与で完全にコントロールされた。現在、再発もなく外来通院中である。2例目は、急性骨髄性白血病の患者である。本症例は、2回のHSV-TK 遺伝子導入細胞のAdd-backにも関わらず免疫回復せず、複数ウイルス感染症の悪化が原因で亡くなった。

死亡例に関する報告を遺伝子治療臨床研究審査委員会に行い、本年2月より試験を再開した。併せて、対象患者の変更を含む研究計画の修正を行った。本研究を実施する過程で、わが国においてはハプロ移植の症例が少ないこと、少ないながら行われているハプロ移植では抗胸腺細胞抗体やCampathを用いたT細胞in vivo purging法が用いられていること、in vivo purgingでもin vitroでのCD34選択移植と同じように免疫回復の遅れが見られていることが明らかとなった。そこで、抗胸腺細胞抗体やCampathを用いたT細胞除去HLA不一致同種造血幹細胞移植患者対象としたHSV-TK 遺伝子導入T細胞輸注療法を、国際共同治験として行うことを立案、準備中である。

倫理面への配慮

国立がん研究センターにて運用している受託研究審査委員会および倫理審査委員会を構成する。また、それらの委員会には施設外部からの委員も含む。これらの体制によってヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、GCPなどの臨床研究に関する各指針に従って臨床研究・治験を実施する。また、倫理審査委員会委員に対しては臨床試験の方法論や倫理に関する教育を行い委員の質の均一化を図る。院内の臨床研究に関わるスタッフに対しても同様の教育を行い人財の育成を図る。多施設臨床試験における参加施設においても上記と同様の体制を取る。患者の個人情報に関しては各施設の個人情報管理規定なども考慮しつつ最大限の保護を行う。

必要に応じて、「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」、「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針」、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「カルタヘナ法」を遵守する。

動物を用いる実験においては「動物愛護管理法」、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛軽減に関する基準」、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」、「厚生労働省の所轄する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」を踏まえ、各施設における動物取扱の取り決めを遵守して行う。また、遺伝子改変動物の取り扱いについては「カルタヘナ法」を順守し、各施設における動物倫理委員会および遺伝子組換え実験安全委員会の審査を受けて実施する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

◇2011年

1. 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
2. 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
3. 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*, 2011
4. 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
5. 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

6. 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 ClinOncol*, 2011
7. 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 MetabPharmacokinet* 25:578-87, 2011
8. 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*, 2011
9. 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
10. Dan S, Okamura M, Mukai Y, Yoshimi H, Inoue Y, Hanyu A, Sakaue-Sawano A, Imamura T, Miyawaki A, Yamori T. ZSTK474, a specific PI3K inhibitor, induces G1 arrest of the cell cycle in vivo. *Eur J Cancer* 2011 (in press)
11. Anzai K, Sekine-Suzuki E, Ueno M, Okamura M, Yoshimi H, Dan S, Yaguchi S, Enami J, Yamori T, Okayasu R. Effectiveness of combined treatment using X-rays and a phosphoinositide 3-kinase inhibitor, ZSTK474, on proliferation of HeLa cells in vitro and in vivo. *Cancer Sci.* 2011;102(6):1176-1180.
12. Yao R, Natsume Y, Saiki Y, Shioya H, Takeuchi K, Yamori T, Toki H, Aoki I, Saga T, Noda T. Disruption of Tacc3 function leads to in vivo tumor regression. *Oncogene* 2011 (in press)
13. Awale S, Linn TZ, Li F, Tezuka Y, Myint A, Tomida A, Yamori T, Esumi H, Kadota S. Identification of Chrysoplenetin from *Vitex negundo* as a Potential Cytotoxic Agent against PANC-1 and a Panel of 39 Human Cancer Cell Lines (JFCR-39). *Phytother Res* 2011 (in press)
14. Murakami M, Cabral H, Matsumoto Y, Wu S, Kano MR, Yamori T, Nishiyama N, Kataoka K. Improving drug potency and efficacy by nanocarrier-mediated subcellular targeting. *Sci Transl Med.* 2011;3(64):64ra62.
15. Maeda T, Oyama J, Higuchi Y, Nishiyama Y, Kudo Y, Yamori T, Nakazono T, Arima T, Mimori K, Makino N. The physical ability of Japanese female elderly with cerebrovascular disease correlates with the telomere length and subtelomeric methylation status in their peripheral blood leukocytes. *Gerontology.* 2011;57(2):137-143.
16. Kong D, Zhang Y, Yamori T, Duan H, Jin M. Inhibitory Activity of Flavonoids against Class I Phosphatidylinositol 3-Kinase Isoforms. *Molecules.* 2011;16(6):5159-5167.
17. Kong D, Yamori T, Kobayashi M, Duan H. Antiproliferative and antiangiogenic activities of smenospongine, a marine sponge sesquiterpene aminoquinone. *Mar Drugs.* 2011;9(2):154-161.
18. Fuwa H, Suzuki T, Kubo H, Yamori T, Sasaki M. Total synthesis and biological assessment of (-)-exiguolide and analogues. *Chemistry.* 2011;17(9):2678-2688.
19. Donev IS, Wang W, Yamada T, Li Q, Takeuchi S, Matsumoto K, Yamori T, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Transient PI3K inhibition induces apoptosis and overcomes HGF-mediated resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(8):2260-2269.
20. Ishimoto T, Saya H, et al. : CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc- and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell* 19: 387-400, 2011
21. Dana Rathkopf, Glenn Liu, Michael A Carducci, Mario A Eisenberger, Aseem Anand, Michael J Morris, Susan F Slovin, Yasutsuna Sasaki, Shunji Takahashi, Seiichiro Ozono, Nga Kit Eliza Fung, Shinta Cheng, Jinping Gan, Marco Gottardis, Mary T. Obermeier, Jyotsna Reddy, Steven Zhang, Blisse J. Vakkalagadda, George Wilding, and Howard I. Scher. Phase I Dose-Escalation Studies of BMS-641988 in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2011 Feb 15;17(4):880-7.
22. Yoshinori Ito, Koichi Nagasaki, Yoshio Miki, Takuji Iwase, Futoshi Akiyama, Masaaki Matsuura, Rie Horii, Masujiro Makita, Nahomi Tokudome, Masaru Ushijima, Masataka Yoshimoto, Shunji Takahashi, Tetsuo Noda and Kiyohiko Hatake. Prospective randomized phase II study determines the clinical usefulness of genetic biomarkers for sensitivity to primary chemotherapy with paclitaxel in breast cancer. *Cancer Sci.* 2011 Jan;102(1):130-6

23. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2011 Oct 10.
24. Yuasa T, Takahashi S, Hatake K, Yonese J, Fukui I. Biomarkers to predict response to sunitinib therapy and prognosis in metastatic renal cell cancer. *Cancer Sci.* 2011 Nov;102(11):1949-57.
25. 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.* 2011 Nov;102(11):2058-64.
26. Satoh T, Yamasaki K, Nishina T, et al. Genotype-directed, dose-finding study of irinotecan in cancer patients with UGT1A1*28 and/or UGT1A1*6 polymorphisms. *Cancer Sci.* 102(10):1868-1873, 2011
27. Bando H, Yoshino T, Tsuchihara K, Ogasawara N, Fuse N, Kojima T, Tahara M, Kojima M, Kaneko K, Doi T, Ochiai A, Esumi H, Ohtsu A. KRAS mutations detected by the amplification refractory mutation system-Scorpion assays strongly correlate with therapeutic effect of cetuximab. *Br J Cancer.* 2011;105:403-6.
28. Tsushima T, Hironaka S, Boku N, Machida N, Yamazaki K, Yasui H, Fukutomi A, Todaka A, Taniguchi H, Onozawa Y, Taku K. Comparison of safety and efficacy of S-1 monotherapy and S-1 plus cisplatin therapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Int J ClinOncol.* 2011 Oct 22.
29. Yokota T, Onozawa Y, Boku N, Hamauchi S, Tsushima T, Taniguchi H, Todaka A, Machida N, Yamazaki K, Fukutomi A, Yasui H. S-1 Monotherapy for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck After Progression on Platinum-based Chemotherapy. *Jpn J ClinOncol.* 2011 Oct 5.
30. Tomita H, Yasui H, Boku N, Nakasu Y, Mitsuya K, Onozawa Y, Fukutomi A, Yamazaki K, Machida N, Taku K, Todaka A, Taniguchi H, Tsushima T. Leptomeningeal carcinomatosis associated with gastric cancer. *Int J ClinOncol.* 2011 Aug 17.
31. Taniguchi H, Yamazaki K, Boku N, Funakoshi T, Hamauchi S, Tsushima T, Todaka A, Sakamoto T, Tomita H, Machida N, Taku K, Fukutomi A, Onozawa Y, Tsubosa Y, Sato H, Nishimura T, Yasui H. Risk factors and clinical courses of chemoradiation-related arterio-esophageal fistula in esophageal cancer patients with clinical invasion of the aorta. *Int J ClinOncol.* 2011 Aug;16(4):359-65.
32. Yasunaga M, Manabe S, Tarin D, Matsumura Y. Cancer-stroma targeting therapy by cytotoxic immunoconjugate bound to the collagen 4 network in the tumor tissue. *Bioconjug Chem.* 22, 1776-83, 2011
33. Yasunaga M, Manabe S, Matsumura Y. New concept of cytotoxic immunoconjugate therapy targeting cancer-induced fibrin clots. *Cancer Sci.* 102, 1396-402, 2011.
34. Saito Y, Hashimoto Y, Kuroda J, Yasunaga M, Koga Y, Takahashi A, Matsumura Y. The inhibition of pancreatic cancer invasion-metastasis cascade in both cellular signal and blood coagulation cascade of tissue factor by its neutralisation antibody. *Eur J Cancer.* 47. 2230-9, 2011.
35. Yano T, Muto M, Minashi K, Iwasaki J, Kojima T, Fuse N, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. Salvage treatment of photodynamic therapy (PDT) for local failure after chemoradiotherapy (CRT) in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): A phase II study. *IntJ Cancer (in press)*
36. Saraya T, Ikematsu H, Fu K I, Tsunoda C, Yoda Y, Oono Y, Kojima T, Minashi K, Yano T, Horimatsu T, Sano Y, Kaneko K. Evaluation of Complications Related to Therapeutic Colonoscopy Using Bipolar Snare. *Surgical Endosc (in press)*
37. Ezoe Y, Muto M, Uedo N, Takeuchi Y, Doyama H, Kaneko Y, Oda I, Yao K, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, Ishikawa H, Saito Y. Magnifying Narrow-band Imaging for Accurate Diagnosis of Gastric Mucosal Cancer. *Gastroenterol* 141: 2017-2025, 2011
38. Bando H, Yoshino T, Tsuchihara K, Ogasawara N, Fuse N, Kojima T, Tahara M, Kojima M, Kaneko K, Doi T, Ochiai A, Esumi H, Ohtsu A. KRAS mutations detected by Amplification Refractory Mutation System-Scorpion and cetuximab efficacy. *Brit J Cancer (in press)*
39. Ikeda E, Kojima T, Kaneko K, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Oono Y, Ikematsu H, Fuse N, Yano T, Yoshino, Tahara M, Doi T, Ohtsu A. Efficacy of palliative chemoradiotherapy in incurable stage IVB esophageal cancer patients with dysphagia due to primary lesion. *Jpn J ClinOncol (in press)*
40. Yano T, Muto M, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Kaneko K, Ohtsu A. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy (in press)*

41. Kogo M, Watahiki M, Sunaga T, Kaneko K, Yoneyama K, Imawari K, Kiuchi Y. Analysis of the Risk Factors for Myelosuppression after Chemoradiotherapy involving 5-Fluorouracil and Platinum for Patients with Esophageal Cancer. *Hepato-Gastroenterol* (in press)
42. Yano Y, Konishi K, Yamochi Y, Katagiri A, Nozawa H, Suzuki H, Toyota M, Kubota Y, Muramoto T, Kobayashi Y, Tojo M, Konda K, Makino R, Kaneko K, Yoshikawa N, Ota H, Imawari M. Clinicopathological and Molecular Features of Colorectal Serrated Neoplasias With Different Mucosal Crypt Patterns. *Am J Gastroenterol* (in press)
43. Kaneko K, Nagai M, Murakami Y, Kogo M, Oyama T, Kojima T, Ohtsu A, Imawari M. TS gene tandem repeats in esophageal cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Front Biosci* 16, 1036-1043, January 1, 2011

(学会発表)

◇国際学会

1. Doi T. et al. 「Phase I study of AMG 386, an anti-angiogenic Fc fusion protein targeting angiopoietin-1 and -2, in Japanese patients with advanced solid tumors.」 AACR 102nd Annual Meeting 2011, 2011/4/2-6, USA・フロリダ
2. Doi T. et al. 「A First-in-Human Phase I Dose-Escalation Study of MK-1496, First-in-Class Orally Available Novel PLK1 Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors」 ASCO Annual Meeting 2011, 2011/06/03-7, USA・シカゴ
3. Doi T. 「New paradigm of phase I study in Asia: development of first-in-class agents (PLK-1 inhibitor and new antifolate)」 70th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, International Sessions October 2011, Nagoya
4. Doi T. et al. 「Phase I Dose-Escalation Study of BKM120, an Oral Pan-Class I PI3K Inhibitor, in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors」 AACR-NCI-EORTC 2011, 2011/11/12-16, USA・サンフランシスコ
5. Onozawa Y, Doi T. et al. 「AUY922, a novel HSP90 inhibitor: Final results of a Phase I dose-escalation study in Japanese patients with advanced solid malignancies」 AACR-NCI-EORTC 2011, 2011/11/12-16, USA・サンフランシスコ
6. Kaneko K, μ -VOIS, a novel three-dimensional microstructure imaging system based on optical coherence tomography. *Digestive Disease Week* 2010, 1-5/May, 2010, LA, USA.
7. Kaneko K, A novel imaging system using near-infrared beams. Annual meeting in Society of Colon and Rectal Surgeons, 11-12/December, 2010, Taipei, Taiwan. (招待講演)

◇国内学会

8. 佐藤暁洋、尾崎雅彦、長谷川裕美、西久保靖子、小野田佳代、中山晶子、青柳吉博、山本弘、大津敦、国立がん研究センター東病院での未承認医薬品・医療機器を用いた早期臨床試験支援体制、第49回日本癌治療学会、2011、10、名古屋
9. 佐藤暁洋、研究者主導未承認薬試験のサポート体制、合同シンポジウム「わが国における新規抗がん剤開発の諸問題：産官学連携をどう進めるか」、2011、12、東京
10. 今村智世、米国NCIとのコラボレーションによる医師主導治験。第32回日本臨床薬理学会年会、2011、12、浜松
11. 吉見直、西村由美子、岡村睦美、磯山翔、矢守隆夫「PI3K阻害剤ZSTK474とMEK1/2阻害剤AZD6244の併用による抗腫瘍効果」第70回日本癌学会、2011/10/3-5、名古屋
12. 梶原玄誠、西村由美子、旦慎吾、矢守隆夫「ZSTK474長期間暴露によるPI3K阻害剤耐性の誘導」第70回日本癌学会、2011/10/3-5、名古屋
13. 旦慎吾、岡村睦美、矢守隆夫「Cancer Cell Informaticsを用いたPI3K阻害剤の効果予測バイオマーカーの探索」第15回日本がん分子標的学会、2011/6/22-24、東京
14. 大橋愛美、矢守隆夫「ゴルジ阻害剤の探索を目的とした画像解析法の確立」第15回日本がん分子標的学会、2011/6/22-24、東京
15. 岡村睦美、旦慎吾、吉見直、井上靖道、今村健志、矢守隆夫「PI3K阻害剤ZSTK474によるin vivo G1アレストの可視化」第15回日本がん分子標的学会、2011/6/22-24、東京
16. 旦慎吾、岡村睦美、関万里子、山崎佳波、向井由美子、矢守隆夫「In vitro and in vivo evaluations of correlation between the activation status of signaling pathways and the efficacy of anticancer compounds in a panel of JFCR39 human cancer cell lines」2011 AACR Annual Meeting, 2011/4/2-6, USA・フロリダ
17. 佐谷秀行：がん幹細胞に基づく治療抵抗性の分子メカニズム。教育講演。第9回日本臨床腫瘍学会学術集会。

7/21/2011、パシフィコ横浜、横浜

18. 佐谷秀行：がん幹細胞の治療抵抗性メカニズム。シンポジウム S5 「がん幹細胞研究の最前線」。第 70 回日本癌学会学術総会。10/3/2011、名古屋国際会議場、名古屋
19. 佐谷秀行：癌幹細胞の治療抵抗性を制御する分子機構。パネルディスカッション 3 「がん幹細胞研究の進展と治療展開」。第 49 回日本癌治療学会学術集会。10/27/2011、名古屋国際会議場、名古屋
20. Nishina T et al. 「The effect of CYP2C19 polymorphism on the tolerability of ARQ 197: Results from phase I trial in Japanese patients with metastatic solid tumors.」 Abstract 2516, ASCO Annual Meeting 2011, 2011/06/03-7, USA・シカゴ
21. Tsuchihara K. 「Comprehensive exome analysis of 97 Japanese lung adenocarcinoma cases.」 70th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, International Sessions October 2011, Nagoya.
22. 那須野智光, 土原一哉, 江角浩安. 日本人扁平上皮癌細胞に対する PARP 阻害剤の増殖抑制効果の検討. 第 22 回日本消化器癌発生学会総会. 2011 年 11 月, 佐賀市
23. 土原一哉: 日本胃癌学会総会 ワークショップ、「高度腹水または経口摂取不能な腹膜転移胃癌に対する 5-FU, I-LV, paclitaxel (FLTAX) 療法の安全性確認試験」
24. 土原一哉: 日本癌治療学会総会、ワークショップ、「切除不能・再発胃癌に対する 2 次治療としての ABI-007 (3 週毎投与法) 第 II 相試験」
25. 安永正浩、眞鍋史乃、松村保広 “in vivo イメージングを用いた抗体 DDS 製剤開発戦略” 第 6 回日本分子イメージング学会 シンポジウム (3) 創薬に活かす分子イメージング 2011 年 5 月 27 日 (神戸)
26. 安永正浩、眞鍋史乃、松村保広 “抗間質抗体を利用したがん標的治療の新戦略” 第 27 回日本 DDS 学会 ワークショップ 2 がん治療と DDS 2011 年 6 月 9 日 (東京)
27. 安永正浩、久田 洋平、眞鍋史乃、松村保広 “In vivo イメージングを用いたがん間質ターゲット CAST 療法の開発” 第 20 回日本バイオイメージング学会 ポスター 2011 年 9 月 2 日 (千歳)
28. 安永正浩、眞鍋史乃、松村保広 “腫瘍組織成分と細胞特性に応じた抗体抗がん剤複合体の治療戦略” 第 70 回日本癌学会 口演 2011 年 10 月 5 日 (名古屋)
29. Masahiro Yasunaga, Shino Manabe, Yasuhiro Matsumura “New drug concept of cytotoxic immunoconjugate for stroma-rich solid tumor” The Chemo-Bio Informatics Society Annual Meeting 2011. ポスター 2011 年 11 月 8 日 (神戸)
30. 金子和弘、大野康寛、頭頸部・食道領域の表在癌に対する新規分光イメージングシステムの検討、JDDW2011、2011 年 10 月、福岡
31. 金子和弘、 μ -VOIS による粘膜内部の微細 3 次元画像、第 81 回日本消化器内視鏡学会、2011 年 8 月、名古屋
32. 金子和弘、 μ -VOIS による消化管の粘膜内部における微細 3 次元画像、第 79 回日本消化器内視鏡学会、2010 年 5 月 13 日、京都
33. 金子和弘、 μ -VOIS による粘膜内部の微細 3 次元画像、関東 IIc 研究会、2010 年 12 月 25 日、東京

(書籍)

1. 安井博史：症例から学ぶ メディカルオンコロジー、医薬ジャーナル社 「胃癌術後化学療法後再発、腹膜転移例～標準治療が無効となり胃癌腹膜転移が増悪し、経口摂取不良、大量腹水、両側水腎症を伴う症例～」
2. 安井博史：消化器 Book 6、羊土社、「Case Study1 高齢者胃癌に対する術後補助化学療法」
3. 安井博史：がん診療サポートガイド-患者・家族の相談に応える-、南山堂、「胃がん」
4. 平家勇司：細胞療法(1)細胞療法に用いる細胞の調整】科学評論社、「腫瘍内科」、8(2)：458-462、2012
5. 北野滋久：平家勇司【抗 PD-1 抗体による治療】科学評論社、「腫瘍内科」、9(2)：218-222、2012

(知的財産権)

1. 出願番号：特許出願 2011-005311
出願日：2011 年 1 月 13 日
出願人：学校法人慶應義塾、学校法人近畿大学、リンク・ジェノミクス(株)
発明者：佐谷 秀行、永野修、益子高、丹羽眞一郎
発明の名称：抗腫瘍剤
2. 土原 一哉 特願 2011-105868 大規模塩基配列解析方法、プログラム及び装置

3. 小島 尚人、金子 和弘、画質改善画像生成装置、画像の画質改善方法、及びプログラム、(特願 2011-70587) (平成 23 年 3 月 28 日出願)
4. Tamotsu Zako, Kohei Soga, Hidehiko Kishimoto, Masaaki Ito, Kazuhiro Kaneko, BIOIMAGING METHOD USING NEAR-INFRARED (NIR) FLUORESCENT MATERIAL, (23037(PH-4331US)) (平成 23 年 3 月 23 日出願)