

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：アンメットメディカルニーズにおける抗がん薬の PK/PD に基づく最適化医療の実施

2. 研究開発代表者： 濱田 哲暢（国立がん研究センター）

3. 研究開発の成果

日本人を対象に、小児がん、難治性がん、希少がん、高齢・臓器機能低下によるハイリスク患者を対象に PK/PD 試験を実施し、最適な薬剤投与量を設定するための基礎的情報収集整備を行った。トランスレーショナルリサーチ (TR) を支援する体制として、PK/PD 分析方法の、免疫モニタリング手法、薬理遺伝学解析方法等を構築・検証を行った。これら TR 支援体制を構築し、以下の臨床試験を遂行した。

小児がん（神経芽腫）に対するレチノイドの PK/PD 試験の実施

医師主導臨床研究として、13-cis-レチノイン酸を HDAC 阻害剤との併用の第 Ib 相を行うために、用量探索に併用して PK 試験と毒性についての PD 検討を行うための血中濃度測定方法を構築した。臨床試験は、平成 28 年に開始予定。

難治性がん（膵がん）に対する FOLFIRINOX 療法・nab-PTX+GEM 併用療法の PK/PD 試験

日本人膵がん患者を対象に、イリノテカンの血中動態測定系を構築し、推奨用量を決定し登録を完了した。骨髄毒性、末梢神経障害、下痢について相関解析を実施中。また、nab-PTX が新たに切除不能膵臓がんにも認可を受けているため、nab-PTX の投与により間質が減少し、併用される他の薬剤（ゲムシタビン）の腫瘍到達度を評価する。解析系を構築し、探索的症例解析を実施した。

高齢者（乳がん）に対するトラスツズマブ・エムタンシン(T-DM1)の PK/PD 試験

血漿中のトラスツズマブ・エムタンシン結合体の血中濃度を質量分析装置により解析するための分析バリデーションを実施した。NK 細胞ならびにヒトの PBMC を用いた ADCC 活性評価方法を構築し、安定性試験、再現性試験を遂行した。現在症例集積中である。

成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)に対する抗 CCR 抗体（モガムリズマブ）の PK/PD 試験

血液中ならびにリンパ節・組織中の ATL 細胞におけるモガムリズマブの分布を質量分析イメージング装置および質量分析計を用いて血液中ならびに組織毎に薬剤分布の違いの評価を目的に解析系の構築を行っている。症例は予定通り集積されている。

ハイリスク患者（Frailty を有する高齢者・肝機能腎機能低下）に対する低用量エルロチニブ Phase II 試験

標準的な化学療法による毒性増強が懸念されるハイリスクな進行非小細胞肺癌患者に対して、低用量 (50mg) エルロチニブの治療が毒性の軽減と QOL 向上に寄与するか検討し、50mg 投与されたエルロチニブ血中濃度を測定する。既に薬物動態解析系を構築後、症例集積を行っている。

ALK 融合遺伝子陽性、PS 不良の進行再発非小細胞がん癌に対するアレクチニブの第 II 相試験

アレクチニブは ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対して高い有効性と安全性を示すが、PS 不良例における臨床データは十分ではない。そこで、PK/PD 試験を行うことで適正な投与量と安全性について評価する。PS 不良 ALK 陽性非小細胞肺癌症例を登録、目標症例数に到達したため登録を完了した。

高齢者（75 歳以上）再発・進行非小細胞肺癌患者に対するアフアチニブの有効性と安全性の検討

不可逆的 EGFR 阻害薬アフアチニブは、第一世代 EGFR-TKI に比較し、長期生存が期待されるが毒性が強い傾向にあることから、高齢者肺癌に対するアフアチニブの至適投与量の決定と有効性と安全性の評価を行うために、血中アフアチニブ濃度を質量分析装置にて測定し、毒性との関連を評価する。現在、症例集積中である。