

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 新規抗がん剤の PK/PD/PGr に基づく適正使用と安全性確保に関する研究
2. 研究開発代表者： 藤原康弘（国立がん研究センター）
3. 研究開発の成果

1. コンソーシアム体制整備

(1) 協定の締結と PMDA や企業との連携

PMDA と NCC との間で、本研究実施に向けた協定（研究協力・守秘義務・COI 管理等）を締結することとして、協議（8/10、10/6、10/27、1/6、1/12）を行い、2016/2/2 に NCC-PMDA の包括的連携協定を提携。2016/2/9、3/10 と PMDA と研究について協議を行い、品目として非小細胞肺癌を対象としたニボルマブ、非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブに関して研究を検討するという NCC の提案を議論した。PMDA との議論を踏まえ、研究対象の品目の担当企業（アストラゼネカ：2/4、3/8）と協議を行った。2016/3/31 に PMDA とニボルマブとオシメルチニブの品目について協議を実施した。

(2) コンソーシアム体制整備の準備段階としての臨床試験体制の整備

文部科学省次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムの助成を受け遂行していた TARGET 試験への参加施設を再構築することを想定し、まず症例登録の加速化と財政・組織基盤の再確立を行った。新たな CRO を選定し、目標症例数の再算出、登録期間の延長、新規参加施設（5 施設）の決定を行い、10/1 付けでプロトコルの改訂を行った。10/29 に TARGET 試験に関する班会議を開催（京都）。12 月までの各施設における改訂プロトコルの IRB 承認と症例登録の加速を促した。2015 年 3 月までで 172 症例を登録。

臨床試験の体制整備も踏まえ非小細胞がんのニボルマブの協議を行った。小野薬品の製造販売後調査の早期登録完了の連絡を受け、研究の実施施設は当院のほか順天堂大学医学部附属病院、東京都立駒込病院などを予定している。

2. 肺癌患者におけるニボルマブの PK/PD/PGr 試験

9 月に PMDA の実務者選定を実施。新薬審査第 5 部・安全部が担当することとなった。10/7 に実務者・分担研究者と協議のうえ、ニボルマブに決定し研究計画書の作成を開始。10/21 には小野薬品との臨床研究実施に向けて協議し 3/22 には施設内コンセプト委員会において計画が承認された。3/23 に小野薬品工業担当者と秘密保持契約及び共同研究契約について計画の調整を開始した。

3. 胃癌患者におけるラムシルマブの PK/PD/PGr 試験

事前検討の結果、試験中止。

4. 承認前新規抗がん剤に対する PK/PD/PGr 試験

(1) 薬物血中濃度測定

抗体医薬の血中濃度測定手法として、汎用性が高い手法である質量分析装置を用いた測定方法の構築を進めた。抗体医薬の標的認識部位である相補的決定領域 (CDR) 領域を選択的にペプチドとして回収し、質量分析装置にて同定・定量することとした。

(2) 免疫モニタリング

標的細胞受容体への抗体薬の占有率の画像化分布、免疫モニタリングとしての分析系の構築とマルチカラーフローサイトメーターを用いたリンパ球ポピュレーション解析のための各種抗体パネルの作成の準備を進めた。患者自身の免疫病態、血中薬物動態および遺伝的バックグラウンド等と治療効果との相関性を評価し、liquid biopsy で得られた血液成分の解析結果と多変量解析を実施し、予測マーカー

としての有用性の評価を行う。他施設で得られた生体試料の安定性・再現性の評価を行い、検体の取扱に関わる SOP の作成を行った。

(3) 薬理遺伝学解析

薬剤の薬理遺伝学解析として、次世代シーケンサーを用いた宿主の薬物動態ならびに薬力学反応応答性に関連するものを NCC-PGx パネルを設計しており、免疫反応応答性に関連する因子を組み込んだ NCC-Immuno パネルを設計し、feasibility study を開始した。

(4) 分子イメージング解析

高分解・高感度である AP-MALDI を導入し、質量分析イメージング解析を計画。抗体医薬の Fab 領域にある標的認識部位である CDR 領域または Fc を認識する 1 次抗体を認識する標識化（ビオチン化）2 次抗体を合成し、免疫染色的に検出・定量する手法開発を開始した。

4. その他

特になし