

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Implementation of optimal therapy based on PK/PD analysis of anticancer agents in unmet medical needs

研究開発担当者 (日本語) 国立がん研究センター 分野長 濱田哲暢  
所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center, Chief, Akinobu Hamada

実施期間： 平成26年7月 11日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 乳がんにおける臨床試験の実施  
開発課題名： (英語) Clinical study for breast cancer patients

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター 科長 田村研治  
所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center, Chief, Kenji Tamura

分担研究 (日本語) 小児がんにおける臨床試験の実施  
開発課題名： (英語) Clinical study for pediatric cancer patients

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター 医長 河本 博  
所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center, Medical director, Hiroshi Kawamoto

分担研究 (日本語) 膵がんにおける臨床試験の実施  
開発課題名： (英語) Clinical study for pancreatic cancer patients

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター 医長 上野秀樹  
所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center, Medical director, Hideki Ueno

分担研究 (日本語) 免疫学的活性評価  
開発課題名: (英語) Immuno-monitoring for clinical study

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター 医員 北野 滋久  
所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center, Medical Staff, Shigehisa Kitano

分担研究 (日本語) 膵がんにおける臨床試験の実施  
開発課題名: (英語) Clinical study for pancreatic cancer patients

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター 室長 口羽 文  
所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center, Head, Bun Kuchiba

分担研究 (日本語) 膵がんにおける臨床試験の実施  
開発課題名: (英語) Clinical study for pancreatic cancer patients

研究開発分担者 (日本語) 大阪府立成人病センター 副部長 井岡達也  
所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center, Medical director, Hideki Ueno

分担研究 (日本語) 肺がんにおける臨床試験の実施  
開発課題名: (英語) Clinical study for lung cancer patients

研究開発分担者 (日本語) 久留米大学 講師 山田一彦  
所属 役職 氏名: (英語) Kurume University, School of Medicine, Assistant professor,  
Kazuhiko Yamada

分担研究 (日本語) 肺がんにおける臨床試験の実施  
開発課題名: (英語) Clinical study for lung cancer patients

研究開発分担者 (日本語) 九州大学 准教授 岡本 勇  
所属 役職 氏名: (英語) Kurume University, School of Medicine, Associate professor,  
Kazuhiko Yamada

分担研究 (日本語) 肺がんにおける臨床試験の実施  
開発課題名: (英語) Clinical study for lung cancer patients

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学 医員 水柿 秀紀  
所属 役職 氏名: (英語) Hokkaido University, School of Medicine, Associate professor,  
Hideki Mizugaki

分担研究 (日本語) 肺がんにおける臨床試験の実施  
開発課題名: (英語) Clinical study for lung cancer patients

研究開発分担者 (日本語) 佐賀大学 教授 木村 晋也  
所属 役職 氏名: (英語) Saga University, School of Medicine, Professor,  
Shinya Kimura

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

研究代表者(国立がん研究センター研究所 濱田哲暢分野長)は、研究分担者(国立がん研究センター中央病院 北野滋久医員、口羽文専門員)、研究協力者(国立がん研究センター研究所 相川博明研究員、山下万貴子研究員)らとの協力により、各薬剤の PK/PD 分析方法、免疫モニタリング手法、薬理遺伝学解析方法等の構築を行った。研究支援体制を構築し、以下の臨床試験を実施した。

河野博医員(国立がん研究センター中央病院)は、小児がん(神経芽腫)に対するレチノイドの PK/PD 試験の実施を検討し、13-cis-レチノイン酸を HDAC 阻害剤との併用試験を行うための血中濃度測定方法を構築した。

井岡達也医師(大阪成人病センター)、上野秀樹医長(国立がん研究センター中央病院)は、化学療法既治療患者における FOLFIRINOX 療法のイリノテカン推奨用量を決定した。nab-PTX と併用される他の薬剤の腫瘍到達度を評価した。

田村研治科長(国立がん研究センター中央病院)は、乳がん患者に対するトラスツズマブ・エムタンシン(T-DM1)の PK/PD 試験を実施し、効果および毒性との関連を解析し、有意な相関は確認されなかった。木村晋也教授(佐賀大学病院)は、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 試験を実施し、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について質量分析イメージング装置を用いて薬剤分布解析を行った。当初計画した方法では、定量感度が低く解析が困難であった。他の手法の検討が必要であった。

山田一彦講師(久留米大学病院)は、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 試験を実施し、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た。

岡本勇准教授(九州大学病院)は、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 相試験を実施し、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 不良例において減量の必要がないことを示した。

水柿秀紀医員(北海道大学病院)は、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を行った。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。現在、症例集積中である。

英文

Akinobu Hamada (National Cancer Center Research Institute), Shigehisa Kitano, and Aya Kuchiba (research collaborators, National Cancer Center Central Hospital) developed several analytical methods for anticancer agents, such as PK/PD, Immuno-monitoring, and Pharmacogenetics in cooperation with Hiroaki Aikawa and Makiko Yamashita (cooperators, National Cancer Center Research Institute). Our translational research team established a research support system and carried out the following clinical trials.

Hiroshi Kono (National Cancer Center Central Hospital) examined the PK / PD test for retinoids against pediatric cancer (neuroblastoma), and conducted a combination therapy of 13-cis-retinoic acid and HDAC inhibitor, establishing a blood concentration analytical method.

Ioka Tatsuya (Osaka Medical Center) and Hideki Ueno (National Cancer Center Central Hospital) conducted an irinotecan recommended dose FOLFIRINOX therapy in chemotherapy pre-treated, pancreatic cancer patients. The dose required for the drug to reach the target tumor in combination with nab-PTX was evaluated by mass spectrometry imaging.

Kanji Tamura (National Cancer Center Central Hospital) performed a PK / PD study of trastuzumab emtansine (T-DM1) in breast cancer patients, and analyzed the relationship of its efficacy and toxicity with PK. No significant correlation was observed.

Shinya Kimura (Saga University) conducted a PK-imaging study on an anti-CCR antibody (mogamulizumab) against adult T-cell leukemia lymphoma (ATL) using mass spectrometry imaging to evaluate its tissue or lymph node distribution. We determined that mogamulizumab cannot be detected in the tissue as sensitivity was too low for quantitative analysis.

Kazuhiko Yamada (Kurume University) performed a low dose erlotinib (50 mg) Phase II study in high-risk patients (elderly, frail, liver dysfunction and renal dysfunction) in order to examine whether a small dose results in reduced toxicity and an improvement of QOL. We measured the plasma concentration of erlotinib over a time course during treatment.

Isamu Okamoto (Kyushu University) conducted a Phase II study on alectinib in patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer and a poor PS. We confirmed that alectinib is a treatment option for patients with ALK rearrangement-positive NSCLC and a poor PS.

Hidenori Mizuki (Hokkaido University) performed an efficacy and safety study on afatinib in elderly patients (over 75 years old) with recurrent, advanced non-small cell lung cancer. Afatinib, the irreversible EGFR-TKI, is expected to result in long-term survival, but has a higher toxicity compared to the first-generation EGFR-TKI. Currently, 80% of patients are enrolled.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 件)

1. Tanabe Y, Shimizu C, Hamada A, Hashimoto K, Ikeda K, Nishizawa D, Hasegawa J, Shimomura A, Ozaki Y, Tamura N, Yamamoto H, Yunokawa M, Yonemori K, Takano T,

- Kawabata H, Tamura K, Fujiwara Y. Paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy is associated with an ABCB1 single nucleotide polymorphism and older age in Japanese. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017(in press)
2. Iwama E, Goto Y, Murakami H, Harada T, Tsumura S, Sakashita H, Mori Y, Nakagaki N, Fujita Y, Seike M, Bessho A, Ono M, Okazaki A, Akamatsu H, Morinaga R, Ushijima S, Shimose T, Tokunaga S, Hamada A, Yamamoto N, Nakanishi Y, Sugio K, Okamoto I. Alectinib for patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer and a poor performance status (Lung Oncology Group in Kyushu 1401). *J Thorac Oncol*. 2017 Feb 23(in press).
  3. Fujiwara Y, Hamada A, Mizugaki H, Aikawa H, Hata T, Horinouchi H, Kanda S, Goto Y, Itahashi K, Nokihara H, Yamamoto N, Ohe Y. Pharmacokinetic profiles of significant adverse events with crizotinib in Japanese patients with ABCB1 polymorphism, *Cancer Sci*, 107:1117-23(2016).
  4. Iwamoto N, Shimada T, Terakado H, Hamada A. Validated LC-MS/MS analysis of immune checkpoint inhibitor Nivolumab in human plasma using a Fab peptide-selective quantitation method: nano-surface and molecular-orientation limited (nSMOL) proteolysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 27;1023-1024:9-16 (2016).
  5. Yamagishi M, Tsuta K, Shimoi T, Tanabe Y, Hirai M, Kohno T, Shiraishi K, Nakaoku T, Sunami K, Shimada Y, Tamura K, Hamada A. Automated and rapid system for detection of ALK rearrangement genes in non-small cell lung cancer based on a Quenching Probe method, *Biomed Res Clin Prac*, 1:36-41(2016).
  6. Aikawa H, Hayashi M, Ryu S, Yamashita M, Ohtsuka N, Nishidate M, Fujiwara Y, Hamada A. Visualizing spatial distribution of alectinib in murine brain using quantitative mass spectrometry imaging, *Sci Rep*, 30;6:23749(2016).
  7. Iwamoto N, Umino Y, Aoki C, Yamane N, Hamada A, Shimada T. Fully validated LCMS bioanalysis of Bevacizumab in human plasma using nano-surface and molecular-orientation limited (nSMOL) proteolysis. *Drug Metab Pharmacokinet*. 31(1):46-50(2016).
  8. Yamashita M, Kitano S, Aikawa H, Kuchiba A, Hayashi M, Yamamoto N, Tamura K, Hamada A. A novel method for evaluating antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by flowcytometry using cryopreserved human peripheral blood mononuclear cells, *Sci Rep*. 27;6:19772 (2016).
  9. Fujiwara Y, Kobayashi S, Nagano H, Kanai M, Hatano E, Toyoda M, Ajiki T, Takashima Y, Hamada A, Minami H, Ioka T. Pharmacokinetic Study of Adjuvant Gemcitabine Therapy for Biliary Tract Cancer following Major Hepatectomy (KHBO1101), *PLOS ONE*, 3;10(12):e0143072(2015).
  10. Otani S, Hamada A, Sasaki J, Wada M, Yamamoto M, Ryuge S, Takakura A, Fukui T, Yokoba M, Mitsufuji H, Toyooka T, Maki S, Kimura M, Hayashi N, Ishihara M, Kasajima M, Hiyoshi Y, Nagashima Y, Katono K, Igawa S, Kubota M, Katagiri M, Saito H, Masuda N. Phase I and Pharmacokinetic Study of Erlotinib Administered in Combination With Amrubicin in Patients With Previously Treated, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol*, 38:405-10(2015).

11. Iwamoto N, Umino Y, Yamane N, Hamada A, Shimada T. Development of the validated LCMS bioanalysis of Trastuzumab in human plasma using selective detection method for complementarity-determining regions of monoclonal antibody: nano-surface and molecular-orientation limited (nSMOL) proteolysis, *Analytical Methods*, 7: 9177-9183(2015).
12. Katsuya Y, Fujiwara Y, Sunami K, Utsumi H, Goto Y, Kanda S, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Takashima Y, Osawa S, Ohe Y, Tamura T, Hamada A. Comparison of the pharmacokinetics of erlotinib administered in complete fasting and 2 h after a meal in patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 76:125-32(2015).
13. Sakata S, Sasaki S, Saeki S, Hamada A, Kishi H, Nakamura K, Notsute D, Sato R, Saruwatari K, Iriki T, Tanaka H, Akaike K, Fujii S, Hirosako S, Kohroggi H. Dose escalation and pharmacokinetic study of carboplatin plus pemetrexed for elderly patients with advanced non-squamous, non-small-cell lung cancer: Kumamoto Thoracic Oncology Study Group Trial 1002, *Oncology*, 88:201-207(2015).
14. Yagishita S, Hamada A. Clinical pharmacology of EGFR/Met inhibitors in non-small cell lung cancer, *Current Drug Target*, 21:312-321(2014).
15. Tada K, Kitano S, Shoji H, Nishimura T, Shimada Y, Nagashima K, et al. Pretreatment Immune Status Correlates with Progression-Free Survival in Chemotherapy-Treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Cancer immunology research*. 2016 Jul;4(7):592-9. PubMed PMID: 27197061.
16. Hatogai K, Kitano S, Fujii S, Kojima T, Daiko H, Nomura S, et al. Comprehensive immunohistochemical analysis of tumor microenvironment immune status in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Jul 26;7(30):47252-64. PubMed PMID: 27322149. Pubmed Central PMCID: 5216939.
17. Nakamura Y, Kitano S, Takahashi A, Tsutsumida A, Namikawa K, Tanese K, et al. Nivolumab for advanced melanoma: pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy. *Oncotarget*. 2016 Nov 22;7(47):77404-15. PubMed PMID: 27764805. Pubmed Central PMCID: 5363594.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. A multicenter phase II study (LOGIK 1401) of alectinib in patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer and a poor performance status, 口頭, Yasushi Goto, Eiji iwama, Haruyasu Murakami, Shinsuke Tsumura, Hiroyuki Sakashita, Shoji Tokunaga, Nobuyuki Yamamoto, Yoichi Nakanishi, Kenji Sugio and Isamu Okamoto, 第14回日本臨床腫瘍学会 International session, 2016/7/28, 国内.
2. ADCC活性をもつ抗体療法を施行されたHER2陽性乳がん患者における免疫モニタリング解析、ポスター発表、山下万貴子、北野滋久、下村昭彦、大熊・住吉ひとみ、西條友美、山本昇、田村研治、濱田哲暢、第75回日本癌学会学術総会、2016/10/08、国内（横浜）

3. トラスツズマブ・エムタンシン (T-DM1) 適用患者における免疫応答評価のための免疫モニタリング法の確立とその臨床応用に関する研究、ポスター発表 (優秀演題賞)、山下万貴子、北野滋久、住吉・大熊ひとみ、下村昭彦、山本昇、田村研治、濱田哲暢、第 37 回日本臨床薬理学会学術総会、2016/12/03、国内 (米子)
4. 免疫チェックポイント阻害剤の開発と TR 研究、口頭、北野滋久、第 105 回日本病理学会総会、2016/5/12、国内
5. がん免疫療法の進歩～免疫チェックポイント阻害剤を中心に～、口頭、北野滋久、第 22 回呼吸器外科セミナー、2016/5/14、国内
6. 免疫抑制細胞のバイオマーカーとしての意義、口頭、北野滋久、第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2016/5/31、国内
7. 免疫チェックポイント阻害剤～過去、現在、今後の展望～、口頭、北野滋久、第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 教育講演、2016/7/28、国内
8. 免疫チェックポイント分子、口頭、北野滋久、第 20 回日本がん免疫学会、2016/7/28、国内
9. 免疫抑制因子の解除と複合免疫療法、口頭、北野滋久、第 20 回日本がん免疫学会、2016/7/29、国内
10. 複合的がん免疫療法—複合/併用療法の科学的基盤と開発戦略—、口頭、北野滋久、第 20 回日本がん免疫学会、2016/7/28、国内
11. 「Recent Advances in Cancer Immunotherapy」 「Immunomonitoring in Cancer Immunotherapy」、口頭、北野滋久、第 54 回日本癌治療学会学術集会、2016/10/20、国内
12. バイオマーカーによる最適化免疫療法、口頭、北野滋久、第 54 回日本癌治療学会学術集会、2016/10/22、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がん県民公開講座、木村晋也、佐賀大学医学部附属病院 (2016/07/30 : 佐賀)
2. 慢性白血病について、木村晋也、ジャパンキャンサーフォーラム 2016 (2016/08/06 : 東京)
3. 進化するがん治療とがん医療」正しく学ぶ最新のがん免疫療法、口頭、北野滋久、第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 市民公開講座、2016/7/30、国内

(4) 特許出願

なし