

<化学療法の次コース開始・コース内投与基準>

項目	休止基準（5FU 持続静注について記載）	次コース開始基準
好中球数	500 /mm ³ 未満	1,500 /mm ³ 以上
血小板数	25,000 /mm ³ 未満	75,000 /mm ³ 以上
総ビリルビン	3.0mg/dL 以上	3.0mg/dL 未満
GOT, GPT	各施設の正常値上限の5倍以上	各施設の正常値上限の5倍未満
クレアチニン	Grade 2 以上	Grade 1 以下
末梢感覚ニューロパシー	Grade 2 以上	Grade 1 以下
その他の非血液学的毒性（脱毛、食欲不振、疲労感を除く）	Grade 2 以上	Grade 1 以下

7. 投与量の変更

試験担当医師は前コースでの毒性発現状況を確認し、下記の基準に従って投与量の変更を行う。

7.1. 前回投与にて DLT が発現した場合

前回投与にて DLT が発現した場合、1 週間以上の回復期間において、次コース開始基準を満たした場合には、投与レベルを 1 段階下げて、投与再開を許容する。ただし、レベル 1 で DLT が発生した場合には、投与再開を許容しない。

なお、G-CSF を投与した症例では、G-CSF の投与中止後 2 日目以降の血液学的検査で、上記の基準をすべて満たしていることを確認することとする。

7.2. 投与中止基準

以下の事態が発生した場合は当該症例における投与を中止する。

- ① 重篤な副作用が発生した場合。
- ② レベル 1 で DLT が発生した場合。
- ③ 病態の明らかな進行（PD）が認められた場合。
- ④ 新たな疾患の併発または合併症の増悪により試験の継続が困難と判断された場合。
- ⑤ 患者が投与中止を希望した場合。

8. 併用療法

8.1. 併用禁止薬剤

・試験薬の評価に影響を与えられとされる化学療法、ホルモン療法（前投薬は除く）、

BRM 療法、放射線療法および手術療法は、試験期間中禁止する。

・本試験の安全性評価期間中においては、G-CSF 製剤等の好中球数増多剤の予防的投与は禁止する。

8. 2. 好中球数減少時の対症療法

G-CSF 製剤等の好中球数増多剤の投与基準は以下のとおりとする。

第 1 段階、第 2 段階のいずれにおいても、G-CSF 製剤の投与基準は添付文書通りとし、Grade 3 の好中球数減少に、38℃以上の発熱が発現した場合、あるいは Grade 4 の好中球数減少が発現した場合には投与してもよいことにする。

G-CSF 製剤等の投与中止時期

好中球数が 5,000/mm³以上に回復した時点にて投与を中止する。

【参考】G-CSF 製剤の投与基準(添付文書より)

投与開始時期

通常、がん化学療法剤投与終了後、好中球数 1,000/mm³未満で発熱(原則として 38℃以上)あるいは好中球数 500/mm³未満が観察された時点。

また、がん化学療法により好中球数 1,000/mm³未満で発熱(原則として 38℃以上)あるいは好中球数 500/mm³未満が観察された症例で、引き続き同一がん化学療法を施行する場合、次回以降のがん化学療法において、好中球数 1,000/mm³未満が観察された時点。

投与中止時期

好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³に達した場合。

なお、好中球数が 2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、G-CSF 製剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、G-CSF 製剤の減量あるいは中止を検討すること。

8. 3. 貧血および血小板減少に対する対症療法

Grade 3 以上の貧血(Hb<8.0g/dL)、Grade 4 の血小板数減少(<25,000/mm³)が認められた場合には、赤血球輸血、血小板輸血を適宜行うことを検討する。

8. 4. その他の対処療法

上記以外の薬剤、治療法のうち、鎮痛剤や副作用発現時の対処療法は適宜実施してもよい。その内容は調査票に記入すること。

8. 5. 後治療

本臨床試験治療終了後の治療には制限を設けない。なお、安全性評価期間を超えても、明らかな病勢の悪化が認められない場合、当該治療を継続してよい。ただし、投与量の増加については、原則的に許容しないが、安全性が担保されたレベルまで

は増加することを許容する。ただし、増量は1段階ずつ、かつ少なくとも2コース以上で安全性を確認しながら増量する。

9. 症例の登録方法

本試験で用いる症例記録用紙（CRF）とその提出期限は以下のとおり。

- 9.1. 症例登録票：登録時、FAX でデータセンターに送付。原本はカルテに保存。
- 9.2. 患者背景報告用紙：症例登録後2週間以内にデータセンターに郵送。
- 9.3. 経過報告書（投薬状況報告用紙、臨床データ報告用紙、貼付欄に貼り付けた検査結果、有害事象報告用紙、および貼付欄に貼り付けた抗腫瘍効果報告用紙を含む）：経過観察期間（8コース）終了後、4週間以内にデータセンターに、フックス、スキャンの上 email 添付または郵送。
- 9.4. 試験終了報告用紙：プロトコール治療終了（中止）後4週間以内にデータセンターに郵送。

10. 観察・検査・評価項目、方法、および時期

10.1. 背景因子

10.1.1. 被験者背景

被験者イニシャル、性別、生年月日、カルテ No. 身長、体重

10.1.2. 被験者の同意

同意書、同意方法、同意日、再同意取得日（「被験者の同意」など定められた試験の参加の継続について、再同意を取得した場合）

10.1.3. 原疾患

臨床診断名（膵臓癌）、P S、組織型、確定診断方法、病期分類、TNM分類、転移の有無および転移部位

10.1.4. 既往歴

本試験開始までに罹患した疾患の有無、疾患名

10.1.5. アレルギー

アレルギーの有無、薬剤名

10.1.6. 合併症

本試験開始時に罹病中の疾患の有無、疾患名

10.2. 試験薬剤投与等の状況

試験薬の投与状況について投与日、1日投与量(mg/body 及び⁸ mg/m²)、減量理由を症例報告書に記入する。

10.3. 腫瘍所見

10.3.1. 腫瘍部位の計測

腫瘍部位の計測は、投与後で行う。投与前の腫瘍径測定は投与日の1ヶ月以内に行うこととし、投与後2ヶ月ごとに抗腫瘍効果を画像評価する。なお、抗腫瘍効果の判定は、RECIST基準に従い評価する。

10.3.2. がん性体腔液の有無

がん性体腔液が発現した場合は確認した日を、投与前よりがん性体腔液が存在する場合はその変化を記入する。

10.3.3. 新病変の出現

新病変の出現が認められた時は、調査票に新病変部位および確認した年月日を記入する

10.4. 検査のスケジュール

腹部CTおよび胸部単純X線については、投与前と投与後2ヶ月ごとに測定する。また、主治医の判断により、胸部単純X線、胸部CT、頭部CT、頭部MRI、腹部CT(エコー)、全身骨シンチ等を随時行う。

10.5. Performance Status(PS)

ECOGのPSのGrade表に基づいて5段階(0, 1, 2, 3, 4)で評価する。

10.6. 自他覚的症状

試験期間中に新たに発現または悪化した自他覚的症状は、その症状、発現日、程度、処置の有無(有の場合はその内容)、および抗がん剤との因果関係(なし、疑われる、あり、不明)を調査票に記入し、当該症状が消失あるいは軽快するまで観察する。因果関係「なし」と判定した場合はその理由をコメントする。

副作用のGradeは「NCI-Common Toxicity Criteria-日本語訳JCOG版」に従う。

10.7. 臨床検査

以下の臨床検査値または所見につき、試験薬投与開始前と試験投与開始後とを比較し、異常変動(試験担当医師が臨床的に有意に問題があると判断した変動)の有無を判定する。調査票には、臨床検査伝票の写が添付でも可とする。その際、被験者の氏名、身元などに関わる事項や、本試験に関係のない紛らわしいデータは、あらかじめ消しておくこと。

10.7.1. 血液学的検査(週1回、nadir付近では週2~3回)

赤血球数、血色素量、白血球数、好中球数、血小板数

10.7.2. 血液生化学的検査(週1回)

GOT、GPT、ALP、LDH、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、BUN、ク

レアチニン、電解質(Na、K、Cl、Ca)、CRP

10.7.3. 血液ガス(随時)

11. 予期される副作用およびその対処

11.1. 血液毒性

白血球数減少、または好中球数減少が出現した時際の G-CSF 製剤の使用は、11-2) 項の規定に従う。

11.2. 肺毒性

肺障害が疑われる時は、可能な限り以下の検査を行う。

- ① 動脈血分析、肝機能検査、胸部 HRCT
- ② BAL にて所見のある部分の細胞成分の検討
- ③ 発熱がある場合、抗生物質投与前の静脈血細菌培養
- ④ 血清ウイルス抗体価(Adeno、CMV、HZV 等)、マイコプラズマ抗体価
明らかに抗癌剤の投与によると思われる肺臓炎を認めた場合は、プロトコール治療を中止する。また、必要があれば副腎皮質ステロイド剤の投与を行う。
- ⑤ 炎症マーカー：CRP、線維化マーカー：KL-6 等

12. 統計学的事項

12.1. 予定症例数

本研究は、I 相試験である。最小症例数は 6 例（レベル 1 の 3 例に DLT が認められずレベル 2 の 3 例全員に DLT を認めた場合）、最大症例数は 54 例（各レベル 6 例ずつ登録して、最終レベルまで可能だった場合）。

12.2. 試験実施予定期間

平成 26 年 3 月 ～ 平成 27 年 2 月 (1 年間)

12.3. データの集積及び解析

データセンターは、大阪府立成人病センター 検診部検診科内に設置する。

Fax 06-6972-1272

担当：榎棒万昌美、大浦ひろみ

12.4. 症例の取扱い

12.4.1) 適格例

対象症例選択基準を満たしている症例。

12.4.2.) 不適格例

試験開始前にすでに対象選択基準を満たしていない症例。

12.4.3.) 評価可能例

適格例のうち以下の患者は評価可能例とする。

規定の治療が実施されたと判断され、安全性および有効性が判定できる症例。副作用のため、規定に従い投与間隔を延長した症例は評価可能例とする。

12.4.4.) 評価不能例

適格例のうち、治療中止、逸脱、違反、不遵守、追跡不能、事後不適格等の患者は評価不能例とする。評価不能例のリストとその理由は明確に記録する。

12.5.) 有効性の評価

測定可能病変の効果判定は、RECIST (Ver. 2.0) 日本語版に従う。

12.5.1) 安全性の評価

- ・本試験開始後、試験中に認められた一般所見の異常、自他覚的症状、臨床検査値の異常変動を記録する。
- ・安全性の検討は適格例のうち評価可能例、評価不可能例の一部（理由、内容によって検討可能な症例）について行う。
- ・安全性の集計には、因果関係”なし”以外のものを採用する。
- ・副作用の程度の判定は、「NCI-Common Toxicity Criteria-Ver 3.0 日本語訳 JCOG版」に従って行う。

13. モニタリング

安全性評価モニタリングを、安全性評価委員に依頼しており、レベルごとに重篤な副作用がないことを報告し、次レベルへ進むことにしている。

特に、重篤な副作用発現時の報告を規定している。

下記に示す重篤と思われる副作用については、本試験の抗癌剤との因果関係の有無に関わらず、ただちに本臨床試験事務局に口頭、電話またはFAXにて連絡するとともに、当該抗癌剤を販売している企業の「医薬品安全性情報報告」の規定に従って報告を行う。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのあるもの
- ③ 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの
- ④ 障害
- ⑤ 障害につながるおそれのあるもの
- ⑥ その他、①～⑤に準じて重篤であるもの
- ⑦ 後世代における先天性の疾病または異常

14. 研究成果の発表

平成 28 年 6 月の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) にて発表する。
また、研究の評価により適切な欧文紙に論文発表する。

1 5. 研究組織

井岡達也	大阪府立成人病センター	検診部消化器検診科	副部長
片山和宏	大阪府立成人病センター	肝胆膵内科および検診部	主任部長
蘆田玲子	大阪府立成人病センター	検診部消化器検診科	医長
福武伸康	大阪府立成人病センター	肝胆膵内科	診療主任
山井琢陽	大阪府立成人病センター	肝胆膵内科	医員
高田良司	大阪府立成人病センター	肝胆膵内科	レジデント
末吉弘尚	大阪府立成人病センター	肝胆膵内科	レジデント
石田伸子	大阪府立成人病センター	検診部消化器検診科	レジデント
矢野雅彦	大阪府立成人病センター	消化器外科	部長
高橋秀典	大阪府立成人病センター	消化器外科	副部長
秋田裕史	大阪府立成人病センター	消化器外科	診療主任

16. 効果安全性評価委員

大阪大学大学院研究科 消化器外科 江口英利
国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 藤原 豊先生

文献

- 1) Williamson RCN: Pancreatic cancer: the greatest oncological challenge. Br. Med. J. 296: 445- 446 (1988)
- 2) Gordis L, Gold EB: Epidemiology of pancreatic cancer. World J.Surg. 8: 808 – 821 (1984)
- 3) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 15:2403-13,(1997)
- 4) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 25:1960-6 (2007)

Gemcitabine+nab-Paclitaxel を投与された膵癌に対するマスイメージング 技術を用いた腫瘍内薬物動態の研究

上野秀樹 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科

研究要旨：膵癌に対して GEM+nab-PTX 併用療法の有効性が示され、間質や SPARC に富む膵癌に対してアルブミン結合製剤である nab-PTX が有効性を高めた可能性が示唆されている。しかし、腫瘍組織内の PTX や GEM の分布は明らかにされておらず、マスイメージング技術を用いた腫瘍内薬物動態の研究を計画した。

担当者（研究協力者）

上野秀樹 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科

A. 背景および目的

膵癌は代表的な難治癌であり、日本では年間約 3 万人が本疾患のために亡くなっている（日本における癌の死因の第 4 位）。早期発見が困難なことから多くの膵癌は切除不能な状態で発見され、化学療法が広く行われている。

進行膵癌に対する化学療法は、最近まで Gemcitabine (GEM) 単剤療法が標準治療であった。しかし、2010 年に FOLFIRINOX、2013 年に GEM+nab-Paclitaxel (nab-PTX) の GEM に対する優越性が第Ⅲ相試験で証明され、現在はこれら併用療法が全身状態良好な膵癌患者への標準治療に位置づけられている。

Nab-PTX はアルブミンに PTX を結合させナノ粒子化した製剤であり、ポリオキシエチレンヒマシ油などの溶媒が不要のため、過敏症予防のための前投薬を必要としないというメリットを有する。効果の面で Nab-PTX が通常の PTX よ

りも優るというエビデンスはこれまで他の癌腫（乳癌、胃癌など）では示されていないが、タキサン系抗癌剤の開発が成功していなかった膵癌で nab-PTX が優れた効果を示したことから、その作用機序が注目されている。

膵癌は間質に富むことが良く知られているが、Nab-PTX は腫瘍間質に分泌される SPARC と呼ばれるタンパク質にアルブミンを介して結合し、腫瘍内に集積するのではないかと推測されている。実際に GEM+nab-PTX を投与されたヒト膵癌ゼノグラフトモデルや膵癌患者において、腫瘍組織の間質密度が減少したことや、腫瘍内の SPARC が多い膵癌患者は少ない膵癌患者よりも GEM+nab-PTX の治療成績が良かったことなどが報告されている。しかし、腫瘍組織内で PTX や GEM が実際にどのように分布しているのかはわかっていない。

そこで、GEM+nab-PTX の投与を受けた膵癌患者を対象に、PTX および GEM の腫瘍内での分布をマスイメージング技術を用いて視覚的に明らかにすることを目的に、本研究を計画した。本研究により、これらの薬剤の分布が明らかに

されれば、さらなる DDS 製剤の開発や間質をターゲットにした治療の開発など、今後の膵癌治療開発に有用な情報になる可能性がある。

B. 研究方法

GEM+nab-PTX の投与を受ける、全身状態良好で臓器機能の保たれた進行膵癌患者を対象とする。被験者として適切と思われる患者に対し、説明文書を用いて十分な説明を行い、文書による同意を取得する。

最初、3 例で検討を行い、腫瘍組織内の薬物およびその代謝物の分布の評価が可能であると判断された場合は、最大 10 例まで追加検討を行う。

GEM+nab-PTX 投与後に腫瘍組織を採取し、液体窒素で瞬間凍結した後、 -80°C で保存する。組織内の薬物動態は質量顕微鏡を用いて解析する。腫瘍組織における薬物およびその代謝物の存在を半定量的に測定する。また、腫瘍組織採取時に採血を実施し、抗悪性腫瘍薬およびその代謝産物の血中濃度を LC-MS/MS を用いて測定する。

<倫理面への配慮>

本研究は人を対象とした研究であり、倫理審査委員会の承認のもとに行われる。現在、研究実施計画書および説明同意文書を作成中であり、来年度に承認申請を行う予定である。

C. 結果

本研究に先立ち、当科で GEM+nab-PTX の投与を受ける膵癌患者の調査を行った。2014 年 12 月に膵癌に対する GEM+nab-PTX の使用が承認されて以来、実臨床で GEM+nab-PTX を受ける患者

の割合は増加しており、本研究の実施は可能と判断した。

現在研究実施計画書を作成中であり、来年度に倫理審査委員会へ申請を行う予定である。

D. 考察

来年度は、現在準備中の研究実施計画書の倫理審査委員会承認が得られ次第、患者登録を開始する。

E. 結論

本研究では、GEM+nab-PTX を受けた膵癌患者の腫瘍組織を用い、マスイメージングによる PK/PD 解析を実施する。組織イメージングが実施可能であった場合、GEM+nab-PTX の作用機序の解明につながる事が予想され、国際的にもインパクトのある情報発信が期待される。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表等

論文発表等

学会発表等

該当なし

報道発表等

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

Gemcitabine+nab-Paclitaxelを投与された膵癌に対する マスイメージング技術を用いた腫瘍内薬物動態の研究

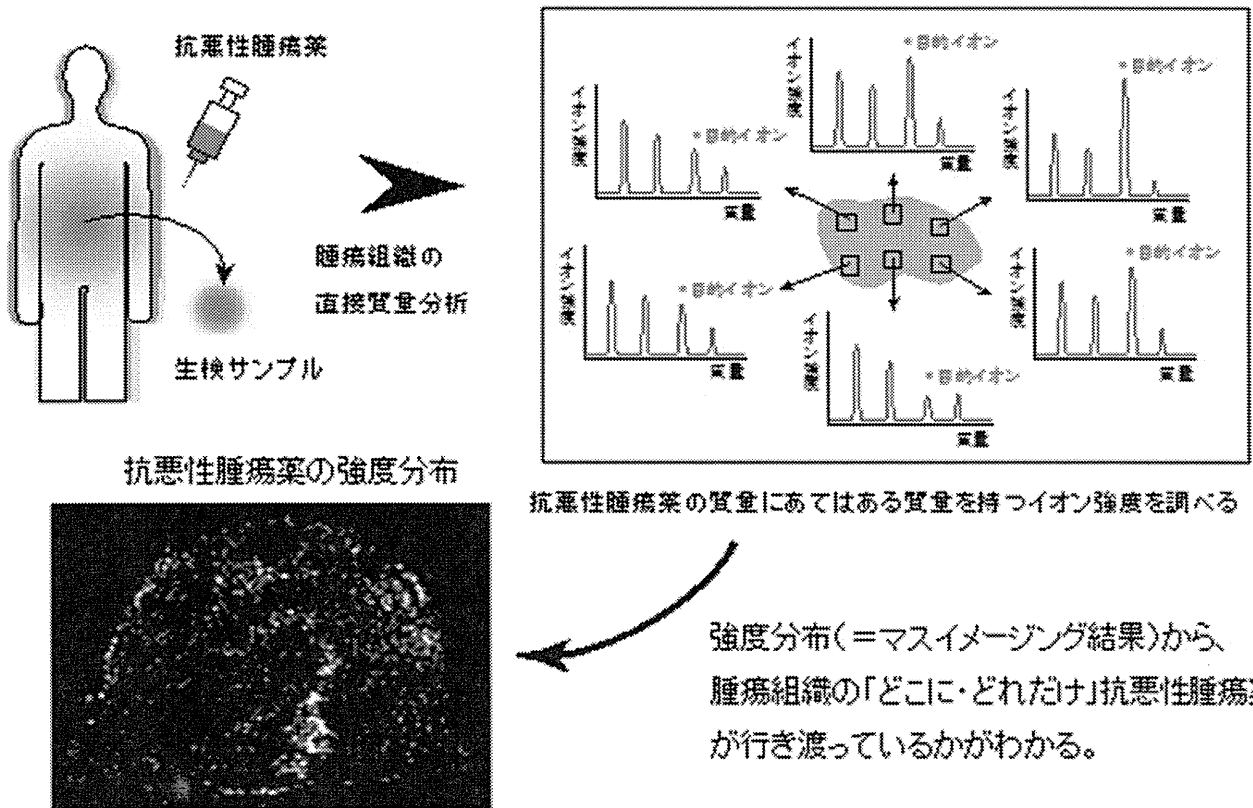
目的

GEM+nab-PTXの投与を受けた膵癌患者を対象に、PTXおよびGEMの腫瘍内での分布をマスイメージング技術を用いて視覚的に明らかにすることを目的に、本研究を計画した。

現状

現在、研究実施計画書および説明同意文書を作成中であり、来年度に承認申請を行う予定である。

質量分析を使った生検サンプルに含まれる抗悪性腫瘍薬の画像化



期待される
成果

本研究により、これらの薬剤の腫瘍内分布が明らかにされれば、さらなるDDS薬剤の開発や間質をターゲットにした治療の開発など、今後の膵癌治療開発に有用な情報になる可能性がある。

切除不能局所進行・再発 HER2 陽性乳がんに対する
T-DM1 の薬物動態・免疫応答の新規測定系による測定可能性確認試験

田村研治 国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科 科長

研究要旨： T-DM1 による化学療法を受ける乳がん患者を対象として、新規測定系による薬物血中濃度測定および免疫反応測定系の測定可能性を確認する。治療効果、有害事象との相関を探索的に検討し、薬物動態、免疫モニタリングに基づいた個別化医療開発の基礎データとする。

担当者（研究協力者）

山本 昇 国立がん研究センター早期・探索臨床
研究センター先端医療科
科長

北野滋久 国立がん研究センター早期・探索臨床
研究センター先端医療科
医員

下村昭彦 国立がん研究センター中央病院
がん専門修練医

数量等と治療効果、毒性との相関について探索的に検討する。薬物動態と免疫応答に基づいた個別化医療開発の基礎データとする。

B. 研究方法

T-DM1 血中動態測定系を評価するために薬物血中濃度の測定を1コース目の投与前、投与直後、投与後21日に行う。また、免疫モニタリングを投与日および投与後21日(2コース目投与前)に行う。

A. 目的

T-DM1 による化学療法を受ける切除不能局所進行・再発乳がん患者を対象とする。当センター研究所で開発した新規薬物濃度測定系で T-DM1 およびその分解産物であるトラスツズマブ、DM1 の血中濃度を測定し、測定系を評価する。個別の抗体依存性細胞障害 (Antibody-dependent cellular cytotoxicity : ADCC) 活性および ADCC 活性を抑制しているとされる骨髄由来免疫抑制細胞 (Myeloid derived suppressor cells : MDSCs) を測定する。T-DM1 の薬物動態学、ADCC 活性、MDSCs の

T-DM1 投与前、終了直後、投与後21日の3ポイントで採血を行う。薬物検体の採取はヘモグラム用試験管 (EDTA-2K 入り採血管) にて、毎回5ml採血し、速やかに遠心分離機で血漿と血球成分に分離する。分離後血漿1mlと血球成分をマイクロテストチューブに移し替えて-20℃以下で測定まで保存する。高速液体クロマトグラフィーと質量分析計を用いて測定を実施する。測定結果は既知の薬力学データと比較する。

T-DM1 投与前、投与終了直後、投与後21日の3ポイントで採血を行う。薬物検体の採取はヘ

パリン入り採血管にて、毎回 10ml 採血し（計 30ml）、別添手順書に従い末梢性単核球を分離する。末梢性単核球はクライオチューブに封入し、凍結処理容器に入れて-80℃で凍結保存する。フローサイトメーターを用いて、患者血液中の各種免疫担当細胞を測定し、ADCC 活性を測定する。測定の際には陽性対照をおき、測定の精度を担保する。

本研究は、T-DM1 に対する新規測定系の安全性を確認することを主目的としているため、T-DM1 の有効性評価は必須としない。測定可能病変を有し、各主治医が T-DM1 の有効性評価を行う場合は、原則として治療中は 2 コースに 1 回（奇数コースのみ）、治療開始前に画像検査を行い、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 に準じて、治療効果判定を行う。同様に治療終了後にも画像検査で効果判定を行う。また、担当医が临床上必要と判断した場合には、適切な画像診断を実施し評価する。

<倫理面への配慮>

本研究は、ヒト試料を対象にした研究であるため、倫理審査委員会への申請中である。

C. 結果

T-DM1 の代謝経路として、次の二つが考えられている。一つは他の抗体薬と同様 T-DM1 として通常の IgG1 と同様な代謝を受ける経路である。もう一つは、生体内でリンカー部分が開裂し、DM1 や DM1 を含む物質が遊離する経路である。生体内の DM1 はトラスツズマブと比べて速く代謝されることが知られているが、実際のリンカー部分の開裂がどの程度生じるかについては知られていない。リンカーの開裂の程度が有害

事象に関わっている可能性があり、T-DM1、トラスツズマブ、DM1 の血中濃度を測定することにより開裂の程度をモニタリングし、有害事象予測を行える可能性がある。

血中濃度は、これまで当センター研究所で様々な薬物濃度を測定してきた、液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC-MS/MS) を用いて測定する。LC-MS/MS での測定の評価は、Genentech 社で開発された測定系 (高速液体クロマトグラフィーおよび ELISA 法) との比較で行われるべきであるが、企業秘密であり困難である。そのため、T-DM1 の第 I 相試験で行われた薬物動態解析の結果との比較によって新規測定系 (国立がん研究センターと島津製作所産学連携研究室との共同研究成果) の有用性を確認することには意義があると考えられた。

近年の研究の成果から、ADCC 活性の制御には Myeloid derived suppressor cells (MDSCs) などの免疫抑制細胞が関与すると考えられているが、実際のがん患者における免疫細胞のポピュレーション変化を解析し、治療効果や ADCC 活性との相関を追跡した報告はない。T-DM1 の抗腫瘍活性のうち、トラスツズマブ部分によるものは ADCC を介して行われると考えられている。T-DM1 投与患者において ADCC 活性および、それを制御する血液中の免疫担当細胞の各ポピュレーションについて経時的にモニタリングを行い、ADCC 活性や各種免疫担当細胞の数量と治療効果の相関を検討することにより治療効果の予測因子の発見につながる可能性がある。当センター研究所臨床薬理部門で免疫応答の新規測定系を確立しており、その測定系を用いて免疫応答をモニタリングすることは、個別化医療に有用であると考えられ、本研究を立案した。

以上の背景をもとに、T-DM1 を用いた薬物動

態・免疫応答測定試験の研究実施計画書を作成し、研究倫理審査委員会に提出した。現在審査中である。

該当なし

D. 考察

本研究は、現在研究倫理審査委員会で審査中であり、近日中に承認される見込みである。承認され次第、直ちに研究を開始し、薬物血中濃度測定および免疫応答の測定を開始する。次年度中に中間解析を行い、測定系の忍容性を確認する。

G. 研究発表等

論文発表等

該当なし

学会発表等

該当なし

報道発表等

該当なし

E. 結論

T-DM1 による治療を受ける乳がん患者の、T-DM1 血中濃度測定および免疫応答の新規測定系による測定可能性試験を立案し、研究実施計画書を作成した。現在、研究倫理審査委員会で審査中である。承認され次第、測定を開始する。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

F. 健康危機情報

厚生労働省科学研究費（H26-革新的がん一般-112）
「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」

切除不能局所進行・再発 HER2 陽性乳がんに対する

T-DM1 の薬物動態・免疫応答の

新規測定系による測定可能性確認試験

研究代表者 山本 昇
国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター
先端医療科
東京都中央区築地 5-1-1
Tel: 03-3547-5201
Fax: 03-3547-5228
nbryamam@ncc.go.jp

研究事務局 下村 昭彦/田村 研治
国立がん研究センター中央病院
乳腺・腫瘍内科
国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター
先端医療科
東京都中央区築地 5-1-1
Tel: 03-3547-5201
Fax: 03-3547-5228
ashimomu@ncc.go.jp / ketamura@ncc.go.jp

2015 年 3 月 5 日 研究計画書案第 1.02 版作成

0. 概要	4
0.1. シェーマ	4
0.2. 目的	4
0.3. 評価項目	4
0.4. 症例選択基準	4
0.5. 治療方法	5
0.6. 検査方法	5
0.7. 予定症例数と研究期間	5
0.7. 研究組織	5
1 目的	6
2 背景	6
2.1. 転移・再発乳がんの治療概説	6
2.2. HER2 陽性進行・再発乳がんにおける T-DM1 の位置づけ	7
2.3. 本試験の目的と意義	8
2.4. 試験参加に伴って予想される利益、不利益	9
3. 試験のコホート	9
4. 試験の評価項目	10
5. 症例選択基準	10
5.1. 適格基準	10
5.2. 除外基準	11
6. 登録	11
6.1. 登録の手順	11
7. 治療スケジュール	11
7.1. プロトコール治療	11
7.2. 試料の採取	12
7.4. 投与スケジュール	14
7.4.1. 投与量	14
7.4.2. T-DM1 の投与方法	14
7.4.3. プロトコール治療変更基準	14
7.4.3.1. 次コース開始基準	14
7.4.3.2. 減量および中止基準	15
7.4.4. プロトコール治療中止基準	16
7.4.5. 併用療法および支持療法について	17
7.4.6. 後治療	17
8. 有害事象	17
8.1 有害事象の評価	17

8.2	予期される有害事象	18
9	評価・観察項目と実施スケジュール	18
9.1	登録前に行う評価項目	18
9.1.1.	登録前 28 日以内に行う項目	18
9.1.2.	登録前 14 日以内に行う項目	18
9.2.	治療期間及び観察期間中の評価項目	18
9.2.1	化学療法の各コース治療開始日ないし前日に評価する項目	18
9.3.	有効性評価項目	19
9.4.	投与・検査スケジュール(スタディカレンダー)	19
10.	有害事象の報告	19
11.	効果判定	21
12.	統計学的事項	21
12.1.	評価項目	21
12.2.	目標症例数	22
12.3.	登録期間と追跡期間	22
13.	倫理的事項	22
13.1.	患者の保護	22
13.2.	インフォームド・コンセント	22
13.3.	同意の取得	23
13.4.	プロトコールの遵守	23
13.5.	国立がん研究センター研究倫理審査委員会の承認	23
13.6.	補償の有無、措置の内容、費用負担について	24
14.	研究資金	24
15.	研究組織	24
15.1.	研究代表者および研究事務局	24
15.3.	プロトコール作成	25
16.	研究結果の公表	26
17.	利益相反	26
17.1.	利益相反について	26
17.2.	利益相反の有無	26
17.3.	利益相反の管理	26
18.	参考文献	26

0. 概要

0.1. シェーマ

- ・組織学的に切除不能局所進行または再発 HER2 陽性浸潤性乳がんと診断された患者
- ・T-DM1 化学療法施行予定の患者
- ・本研究の同意が得られた患者



- ・1 コース目は T-DM1 投与とともに薬物動態試験、免疫モニタリングを施行(投与前、投与直後、投与後 21 日に採血)



- ・関連解析(薬物動態・免疫応答と効果・毒性の探索的検討)を実施する

0.2. 目的

T-DM1 による化学療法を受ける切除不能局所進行・再発乳がん患者を対象とする。当センターで開発した新規測定系による薬物血中濃度測定を行うことで、新測定系での血漿中の T-DM1、トラスツズマブ、DM1 の薬物動態測定系の測定可能性を確認する。T-DM1 投与に伴う免疫反応測定系の測定可能性を確認する。治療効果、有害事象を把握し、T-DM1 の薬物動態、免疫応答との相関を探索的に検討する。薬物動態、免疫モニタリングに基づいた個別化医療開発の基礎データとする。

0.3. 評価項目

- 1) 薬物血中濃度測定
新規測定系による血漿中の T-DM1 血中濃度測定
- 2) 免疫モニタリング
抗体依存性細胞障害活性の解析
骨髄由来抑制細胞の解析
- 3) 効果・毒性と薬物動態、免疫応答の相関の探索的検討
T-DM1 薬物動態、免疫応答と抗腫瘍効果および毒性の相関解析

0.4. 症例選択基準

- a) 組織学的に浸潤性乳がんの診断がなされている
- b) 免疫組織化学または ISH 法で HER2 陽性が確認されている
- c) 切除不能局所進行例 (T4 初発例) もしくは再発例
- d) 前治療歴は問わない

- e) T-DM1 投与歴がない
- f) 同意取得年齢が 20 歳以上
- g) ECOG Performance status が 0-2
- h) 前治療（化学療法、放射線治療、ホルモン治療）から 2 週間以上経過している
- i) 登録 14 日以内の測定データにより、以下の主要臓器機能が保たれている
 - ・好中球 $1,500/\text{mm}^3$ 以上
 - ・血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ・ヘモグロビン 9.0g/dL 以上
 - ・アルブミン 2.5g/dL 以上
 - ・総ビリルビン $1.5 \times$ 施設基準値上限以下
 - ・AST および ALT $2.5 \times$ 施設基準値上限以下
 - ・アルカリホスファターゼ $2.5 \times$ 施設基準値上限以下（骨転移を伴う場合は $5 \times$ 施設基準値上限以下）
- j) 登録 28 日以内の心臓超音波検査で左室駆出力 (LVEF) 50%以上
- k) 本人により文書による同意が得られている

0.5. 治療方法

- ・T-DM1 は 3 週間での治療を 1 コースとして、day1 に 3.6mg/kg を静脈注射する。21 日を 1 コースとし 22 日目以降に 2 コース目を開始する。
- ・T-DM1 の添付文書上禁忌とされる薬剤の使用は行わない。
- ・支持療法は保険適応範囲内において適宜実施する。
- ・病状の進行、T-DM1 による許容できない毒性が出現するまで継続する。

0.6. 検査方法

薬物血中濃度 3 ポイント測定（投与前、投与直後、投与後 21 日）（計 15ml）+ 免疫モニタリング 3 ポイント測定（投与前、投与直後、投与後 21 日）（計 30ml）

0.7. 予定症例数と研究期間

予定症例数：薬物血中濃度測定 + 免疫モニタリング：計 20 例

登録期間：研究許可日から 2 年、追跡期間：登録終了後 1 年、総研究期間：研究許可日から 3 年

0.7. 研究組織

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科

田村研治
藤原康弘

清水千佳子
米盛勸
温泉川真由
山本春風
公平誠
田辺裕子
橋本淳
佐々木小百合
下井辰徳
笹田紳介
前島愛子
国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター 先端医療科 山本昇
北野滋久
下村昭彦

国立がん研究センター研究所
臨床薬理部門

濱田哲暢
山下万貴子

(技術協力) 島津製作所産学連携室

嶋田崇史

1 目的

T-DM1 による化学療法を受ける切除不能局所進行・再発乳がん患者を対象とする。当センター研究所で開発した新規薬物濃度測定系で T-DM1 およびその分解産物であるトラスツブマブ、DM1 の血中濃度を測定し、測定系を評価する。個別の抗体依存性細胞障害 (Antibody-dependent cellular cytotoxicity : ADCC) 活性および ADCC 活性を抑制しているとされる骨髄由来免疫抑制細胞 (Myeloid derived suppressor cells : MDSCs) を測定する。T-DM1 の薬物動態学、ADCC 活性、MDSCs の数量等と治療効果、毒性との相関について探索的に検討する。薬物動態と免疫応答に基づいた個別化医療開発の基礎データとする。

2 背景

2.1. 転移・再発乳がんの治療概説

転移・再発乳がんは治癒が困難である。そのため、治療の目的は延命と生活の質 (Quality of Life, QOL) の改善である。転移・再発乳がんには全身治療である薬物療法が必要であり、