

令和元年6月21日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08907

研究課題名(和文)既存抗がん薬の抗腫瘍免疫増強作用に関する臨床薬理学的検討

研究課題名(英文) Pharmacological evaluation in Immune-enhancement of anti-neoplastics

研究代表者

石黒 洋 (Ishiguro, Hiroshi)

国際医療福祉大学・医学部・教授

研究者番号：20422925

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：予後が極めて不良なことが知られているトリプルネガティブ乳癌において、我々はプラチナ製剤を用いた術前化学療法を行ってきた。40例以上が登録され観察期間中央値が4年を超えた状況であるが、再発が少なく極めて良好な予後が得られている。特筆すべきは、一般的に予後が極めて不良とされているnon-pCR症例においても、プラチナ製剤を用いた患者群の予後がpCR症例とほぼ同等なことである。これらの良好な予後が得られた症例において、様々な免疫学的バイオマーカーとプラチナのPharmacokineticsの関連を探索し、良好な予後があらわれているその背景について検討しているところである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

トリプルネガティブ乳癌は組織学的高悪性度で早期再発が多く予後不良で、明確な治療標的薬もなく治療に難渋する。更に術前化学療法で病理学的完全反応(pCR)に至らない場合は極めて予後不良である。京都大学にてCDDP含有術前化学療法を行った症例におけるEvent-free survivalは、pCR有無に関わらず同等であり、pCRによって大きな差が認められた非CDDP症例と対照的であった。non pCR症例においてもCDDPが何らかの再発抑制効果持続(NK活性)に寄与している可能性が示唆された。今後は免疫チェックポイント阻害剤などの併用で更なる治療成績向上につなげていきたい。

研究成果の概要(英文)：Triple Negative Breast Cancer is known to have very poor prognosis. We have conducted neoadjuvant platinum-based chemotherapy for over 40 patients and median follow-up period is now over 4 years. We have excellent prognosis for patients we treated, and we are analyzing immunological biomarker in conjunction with pharmacokinetics of platinum.

研究分野：Medical Oncology

キーワード：Oncology

1．研究開始当初の背景

分子標的治療薬により予後不良だった HER2 陽性乳癌の周術期治療成績は劇的に改善した。一方進行がん患者で根治困難な状況は変わらないが、免疫チェックポイント阻害剤により進行がん患者の一部で長期生存例が散見され免疫記憶による持続効果が示唆される。トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は悪性度高く特異的分子標的治療薬も存在しない。術前化学療法 (NAC) にて化学療法効果が乏しければ、その多くで短期間内遠隔転移再発をきたし予後不良である。TNBC 患者の多くが BRCA 変異など DNA 相同組替え欠損状態にあり細胞内 DNA と共有結合し複製や転写を阻害するプラチナ製剤の有用性が注目されてきた。TNBC 患者においてシスプラチン (CDDP) 単独の NAC により、標準治療アントラサイクリン・タキサン逐次 (A T) 療法と同程度の病理学的完全反応 (pCR) 率が報告されている。国内においてもランダム化第 II 相試験でカルボプラチン (CBDCA) と A T 療法併用による pCR 率向上が報告されている。我々も CDDP 適応外医薬品使用申請に基づく T+CDDP A 逐次療法により高い pCR 率を得ている。CDDP 併用療法患者では仮に pCR にならなくても、また治療が途中で中断しても予後が比較的良好であり薬物療法効果が治療終了後も長期間持続している可能性が示唆される。プラチナは多くのがん腫で周術期治療の標準治療薬でありプラチナ治療数コース後に休薬しても治療継続と同等の有効性である。非タンパク結合型 CDDP の血中半減期は血漿タンパクと結合しにくいカルボプラチン (CBDCA) と比較し非常に短い。薬剤の有効性ではむしろ CDDP が優位であるがん腫が多い。我々は治療終了数ヶ月後もプラチナが患者体組織内に検出されることを確認しているがプラチナ残留組織含有量と予後や晩期毒性との関連も報告されている。CDDP には抗腫瘍免疫を活性化作用があり癌再発抑制効果として免疫チェックポイント阻害剤の効果増強に寄与する可能性もある。

2．研究の目的

乳癌において適応外医薬品である CDDP を用いた TNBC の術前化学療法は倫理委員会承認を得て既に施行中である。また TNBC において適応外医薬品である CBDCA を用いた多施設共同医師主導治験の計画が当院を中心とし 28 年夏より開始されている。免疫チェックポイント阻害剤 (国内未承認薬) とプラチナ製剤を併用する多施設共同医師主導治験 (JBCRG の 10 数施設、症例数 40、登録期間 2 年) も 28 年秋より開始されている。また更に我々は「乳癌微小環境形成に関わる分子生物学的機序の生体試料を用いた探索研究」として薬物療法前後の血液や組織検体から種々のバイオマーカー探索も行っている。これら臨床試験参加患者の治療開始前において、治療効果予測マーカーとして、特に治療有効性が期待し難い患者を抽出する陰性的中率が高いバイオマーカーを腫瘍側因子 (PD-L1 関連因子等) とホスト側因子の双方から探索する。

3．研究の方法

TNBC で治療前中後及びフォローアップ時の組織検体や血液試料を用い治療効果予測バイオマーカーの探索を行う。PD-L1 関連分子の腫瘍及び正常組織内発現様式と血液中発現を分子遺伝学的

手法や免疫組織学的手法等を用い測定する。プラチナの組織内及び血中長期残留濃度測定を行い、抗腫瘍効果との関連性や免疫活性化との相関及び活性化の閾値濃度などについて検討する。

4. 研究成果

Basal-like 乳がんにおけるシスプラチンを含む術前化学療法の治療効果と予後、およびその予測因子の探索

【方法】対象は2008年6月から2017年3月までに術前化学療法としてCDDP併用(ドセタキセル)療法・アンスラサイクリン逐次療法をおこなったStage I～III Basal-like 乳癌患者。CDDP併用療法2コース後・終了時・術前のMRI結果と術後病理結果について、また一部の症例に関しては術前化学療法前・術前化学療法中・術前のNK細胞活性と術後病理結果についてロジスティック回帰分析を行った。併せて長期予後についても検討した。

【結果】登録症例は58例(CDDP群40例、非CDDP群18例)。年齢中央値はCDDPと非CDDP群でそれぞれ48歳と59歳であった。病期はそれぞれ12例(30%)と4例(22%)、病期II～IIIはそれぞれ28例(70%)と14例(78%)、Ki-67の中央値はそれぞれ70%と45%であった。CDDPと非CDDP群でのpCRはそれぞれ21例(52%)と6例(33%)であった。Event-free survivalはpCR症例またはCDDP群で良好な傾向が認められた。非CDDP群ではpCRの有無によって予後に差がある傾向が認められたがCDDP群ではほぼ同等であった。またpCR症例においてはCDDP使用の有無で差はなかったが、non-pCR群ではCDDP群が優位に良好な結果であった($p=0.008$)。NK活性が術後早期に改善する症例がCDDP群で複数認められた。

【結論】CDDP含む術前化学療法は高いpCR率を示し、non-pCR例においても予後は比較的良好であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計12件)

Omori Y, Enatsu S, Cai Z, **Ishiguro H**. Patients' preferences for postmenopausal hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treatments in Japan, Breast cancer. 2019 Apr.

Ishiguro H*, et al. Pharmacogenomic-pharmacokinetic study of selective estrogen-receptor modulators with intra-patient dose escalation in breast cancer, Breast Cancer. 2019 Feb 7

Takada M, Sugimoto M, Masuda N, Iwata H, Kuroi K, Yamashiro H, Ohno S, **Ishiguro H**, et al. Prediction of postoperative disease-free survival and brain metastasis for HER2-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab using a machine learning algorithm, Breast Cancer Res Treat, 2018 Dec;172(3):611-618

Hatta T, Narita K, Yanagihara K, Ishiguro H, et al. Cross-over Mixed Analysis in a Convergent Mixed Methods Design Used to Investigate Clinical Dialogues about Cancer Treatment in the Japanese Context. *J Mix Methods Res*

Fukui Y, Kawashima M, Kawaguchi K, Takeuchi M, Hirata M, Kataoka TR, Sakurai T, Masako Kataoka M, Kanao S, Nakamoto Y, Hirata K, Yoshimura M, Yoshikawa K, Ishiguro H, et al. Granulocyte-Colony Stimulating Factor Producing-Metaplastic Carcinoma of the Breast with Significant Elevation of Serum Interleukin-17 and Vascular Endothelial Growth Factor Levels: A Case Report. *Int Canc Conf J*, 2018, July;7(3):107-113

Miyake O, Murata K, Tanaka S, Ishiguro H, et al. Costs associated with febrile neutropenia in Japanese patients with primary breast cancer: post-hoc analysis of a randomized clinical trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2018 May 1;48(5):410-416

Ishiguro H*, et al. A phase I/II pharmacokinetics/pharmacodynamics study of irinotecan combined with S-1 for recurrent/metastatic breast cancer in patients with selected UGT1A1 genotypes (the JBCRG-M01 study). *Cancer Med*. 2017, Dec;6(12):2909-2917

Hanai A, Ishiguro H*, et al. Effects of Cryotherapy on Objective and Subjective Symptoms of Paclitaxel-induced Neuropathy: Prospective Self-Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Feb 1;110(2):141-148

Hattori M, Ishiguro H, et al. Phase I dose-finding study of eribulin and capecitabine for metastatic breast cancer: JBCRG-18 cape study. *Breast Cancer*. 2018 Jan;25(1):108-117

Ohgami M, Bando H, Ishiguro H, et al. Effect of dose timing on the blood concentration of lapatinib in patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2888-2889

Tamura T, Inoue K, Masuda N, Takao S, Kashiwaba M, Tokuda Y, Iwata H, Yamamoto N, Aogi K, Saeki T, Nakayama T, Sato N, Toyama T, Ishida T, Arioka H, Saito M, Ono S, Yamauchi H, Yamada K, Watanabe J, Ishiguro H, et al. A randomized phase II study of nab-paclitaxel as first-line chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Sci*, 2017 May; 108(5):987-94

Tanaka S, Ueno T, Ishiguro H, et al. The lack of increases in circulating endothelial progenitor cell as a negative predictor for pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *npj precision oncology*. 2017

[学会発表](計13件)

Nakatsukasa K, Kikawa Y, Kotake T, Yamagami K, Tsuyuki S, Yamashiro H, Suwa H, Sugie T, Okuno T, Kato H, Takahara S, Nakayama I, Ogura N, Moriguchi Y, Takada M, Suzuki E, Yoshibayashi H, Ishiguro H, et al. Prospective Observational Cohort Study of Real World Chemotherapy Sequence for Metastatic Breast Cancer (KBCRN A001: E-SPEC Study). ESMO 2018 Congress, 2018/10/22, Munich, Germany

Ogami M, Bando H, Ishiguro H, et al. Therapeutic drug monitoring of lapatinib for assessing lapatinib-induced skin rash in patients with breast cancer. International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Congress, 2018/9/16-19, Brisbane, Austria

Tada H, Miyashita M, Gonda K, Watanabe M, Suzuki A, Watanabe G, Harada N, Sato A, Hamanaka Y, Masuda N, Toi M, Ohno S, Bando H, Ishiguro H, et al. New quantitative diagnostic method by fluorescence nanoparticle for HWE2 positive breast cancer treated with neoadjuvant lapatinib and trastuzumab: The Neo-Lath study (JBCRG-16TR) San Antonio Breast Cancer Symposium, Poster Presentation, 2017/12/5-9, San Antonio, U.S.A

Hamabe Y, Hanai A, Ishiguro H, et al. Effects of steroid ointment application on chemotherapy-induced phlebitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. ESMO Asia 2017 Congress, Mini Oral, 2017/11/17-9, Singapore

Hattori M, Tamura K, Mukai H, Miyoshi Y, Masuda N, Suzuki E, Ishiguro H, et al. Phase 2 study of Pembrolizumab for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Japanese Subgroup Results of KEYNOTE 086. ESMO Asia 2017 Congress, Proffered Paper, 2017/11/17-9, Singapore

Hanai A, Ishiguro H*, et al. The Effects of Frozen Gloves and Socks on Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy Among Patients with Breast Cancer: A Self-Controlled Clinical Trial. The 5th International Symposium of Training Plan for Oncology Professionals, Oral presentation (Merit award), 2017/3/11-12, Osaka, Japan

Yamaguchi A, Ishiguro H*, et al. Cisplatin based preoperative chemotherapy regimens for basal-like breast cancer potentially improve prognosis even in patients without pCR: A retrospective analysis from a single-institution. ESMO Asia 2016 Congress, 2016/12/18, Singapore

Takada M, Sugimoto M, Masuda N, Iwata H, Kuroi K, Yamashiro H, Ohno S, Ishiguro H, et al. Development of mathematical prediction models to identify disease-free

survival events for HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2016/12/6-10, San Antonio, U.S.A.

Tsuda M, **Ishiguro H***, et al. Duration of fasting before taking lapatinib is associated with skin toxicity in neoadjuvant treatment of HER2 positive breast cancer: A cohort study from JBCRG-16/Neo-LaTH. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2016/12/6-10, San Antonio, U.S.A.

Tanaka S, Ueno T, **Ishiguro H**, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells as a predictor of pCR in breast cancer patients. The 2nd Asian Breast Cancer Conference, silver prize, 2016/10/8-9, Tokyo, Japan

Saji S, **Ishiguro H***, et al. Phase I/II pharmacokinetics/pharmacodynamics study of irinotecan and S-1 for recurrent/metastatic breast cancer in patients with select UGT1A1 genotypes (The JBCRG-M01 study). ESMO2016 Congress, 2016/10/7-11, Copenhagen, Denmark

Hanai A, **Ishiguro H***, et al. The Effects of Frozen Gloves and Socks on Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy Among Patients with Breast Cancer: A Self-Controlled Clinical Trial. American Society of Clinical Oncology, Poster Discussion, 2016/6/3-7, McCormick Place, Chicago, USA

- 13 Kawaguchi K, Suzuki E, Kataoka R T, Hirata M, Ohno S, Bando, **Ishiguro H**, et al. Analysis of tumor infiltrating lymphocytes in HER2-positive primary breast cancer treated with neoadjuvant lapatinib and trastuzumab: The NeoLath study (JBCRG-16). American Society of Clinical Oncology, 2016/6/3-7, McCormick Place, Chicago, USA

〔図書〕(計1件)

Ishiguro H*, Gomi H

Chapter 114, Neutropenic Fever. P1097-1102, 2016 Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care, Second Edition: HODDER & STOUGHTON LTD., London. Co-Editors: Eduardo Bruera, Irene J. Higginson, Charles F. von Gunten, Tatsuya Morita

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：鈴木 栄治

ローマ字氏名：(Eiji, Suzuki)

所属研究機関名：京都大学

部局名：医学研究科

職名：准教授

研究者番号(8桁)：00612897