

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 進行小児固形腫瘍に対するオラパリブを用いた治療法開発
(英語) Development of therapeutic approach using olaparib for refractory
pediatric malignant solid tumor

研究開発実施期間: 平成28年4月1日～令和3年12月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 高木 正稔
(英語) Masatoshi Takagi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学・准教授
(英語) Tokyo Medical and Dental University・Pediatrics and developmental biology・
Associate Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

「難治性小児悪性固形腫瘍患者を対象としたオラパリブ錠の第1相試験(医師主導治験)」の症例登録、DLT評価等を国立がん研究センター、京都府立医科大学と共同して進めた。平成30年度には第1用量コホート、第2用量コホートを終了した。令和2年度に第3用量コホートを終了した。いずれの用量コホートにおいてもDLTは観察されず、第3用量を第2相推奨用量として決定した。観察された有害事象は、いずれも成人を対象とした既報告とほぼ同等で、忍容性は良好であった。また本治験において薬物動態解析、薬力学的解析を行った。t_{1/2α}は投与量間に差がみられず、またAUC₀₋₁₂は投与量依存的な増加がみられ、現在の投与量の範囲内ではほぼ線形の体内動態を示すことが分かった。80%以上のPARP阻害活性が第2用量において認められた。15名1例でRECISTv1.1に基づく最良総合効果においてPRを認めた。令和2年9月をカットオフとして、そこまでの結果について総括報告書を作成した。継続投与を行った被検者は令和2年12月に最終投与とし、現在最終投与までの結果について総括報告書を作成した。また付随研究を行い効果の見られた症例においてDNA損傷応答にかかわる遺伝子の異常があることが明らかとなった。これら結果をまとめ論文化した。

We conducted the investigator-initiated Phase I clinical trial, Phase I Clinical Study of Oral Olaparib in Pediatric Patients with Refractory Solid Tumors, in collaboration with the National Cancer Center and Kyoto Prefectural University of Medicine for case recruitment. The first and second dose cohort was completed in FY 2018. The 3rd dose cohort was completed in FY 2020. No DLT was observed in either dose cohort, and the third dose was determined as the recommended phase 2 dose. All of the adverse events observed were similar to those previously reported in adults, and the drug was well tolerated. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses were performed in this clinical trial. There was no difference in t_{1/2α} between doses, and AUC₀₋₁₂ increased dose-dependent manner in a linear dose-proportional manner. More than 80% PARP inhibitory activity was observed at the second dose. One partial response was observed based on RECISTv1.1 1 patients in 15 patients. A Clinical study report (CSR) was documented on the results up to September 2020, with September 2020 as the cutoff date. The last dose was administered in December 2020 to the subjects who had received continuous dosing and appendix of CSR was documented. A companion study revealed that some of the patients who responded to the treatment had abnormalities in the genes involved in the DNA damage response. These results are summarized and published as a manuscript.