

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) 小児・AYA がんに対する国内開発の EZH1/2 阻害剤の臨床開発 (医師主導治験)
(英語) Clinical development of a domestically produced EZH1/2 inhibitor for children, adolescents and young adults with cancer: Investigator-initiated registration trial

研究開発実施期間: 令和/平成 年 4 月 1 日～令和 年 3 月 31 日 (予定)

研究開発代表者 氏名: (日本語) 小川 千登世
(英語) Chitose Ogawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院小児腫瘍科・科長
(英語) National Cancer Center Hospital, Department of Pediatric Oncology, Chief

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文

本研究では、日本発の抗悪性腫瘍薬 EZH1/2 阻害剤 DS-3201b の世界最初の小児および Adolescents and young adults (AYA) での臨床開発を日本で行うことにより、現在の国内小児・AYA がん患者の短期的ニーズを満たしつつ、作用機序やゲノム情報に基づく成人と小児の固形がんでの薬事承認を同時に取得し、小児がんに対する分子標的薬の新しい開発モデルを提案することを最終目標とした。本研究開発期間の 4 年間の到達目標は、①DS-3201b の小児推奨用量の決定、②DS-3201b が有効と考えられるラブドイド (RT) 等腫瘍における DS-3201b の有効性情報も含む第 I 相試験の総括報告書の完成 (登録期間延長により後に「30 例の第 1 コース登録終了」に変更)、③RT 等腫瘍患者の比較参照データの取得、とした。

希少疾患である小児がんでの薬剤の企業開発はほとんど行われていない。EZH1/2 阻害剤 DS-3201b は、EZH1/2 を二重阻害することにより EZH2 単独の阻害剤より高い有効性が期待される国内発の抗悪性腫瘍薬で、小児期に発症し極めて予後不良な RT、滑膜肉腫 (SS)、その他の SWI/SNF 複合体の機能喪失変異を有する腫瘍 (以下、RT 等腫瘍) に有効性が期待される。本研究の実施により国内発の抗悪性腫瘍薬の小児推奨用量が海外に先駆けて決定され、個々の症例数が 50 例未満のきわめて希少な小児・AYA の複数のがん種を、作用機序に基づき同一試験で開発することは小児・AYA 世代のがんに対する薬剤開発の一つのモデルとなることが期待された。また、本研究開始時は先進医療で実施され、現在は保険診療での実施が可能となった網羅的遺伝子スクリーニングパネル検査で推奨とされた薬剤の有効性が示され、薬事承認となれば、ゲノム医療を利用した個別化医療の一步となり、国民の保健・医療・福祉の向上に寄与できると考えた。

本剤の有効性が期待されるがん種は、がん種ごとではいずれも年間発症 50 例以下の極めて希少ながんである。個別のがん種ごとの効能の承認申請にて薬事承認を得ることは極めて困難と考え、研究開始時点で共通した発がんのメカニズムである SWI/SNF 複合体の機能喪失変異を有するがんとしての薬事承認申請を想定し、「小児・AYA 悪性固形腫瘍に対する EZH1/2 阻害薬 DS-3201b の第 I 相試験 (医師主導治験)」を計画、本試験内で小児の推奨用量を決定し、安全性情報、薬物動態情報、探索的抗腫瘍効果を収集したのち、次期は承認前試験として第 II 相試験 (成人及び小児をコホートのみ分けて実施する 1 つの試験) を行い、薬事承認を目指す方針で研究を進めることとした。また、先進医療として実施中の NCC オンコパネルなどの網羅的遺伝子スクリーニングの遺伝子パネル検査が保険にて利用可能となった場合を考慮し、この検査結果にて推奨薬とされた SWI/SNF 複合体の機能喪失変異を有するがん以外のがん種での薬事承認申請も想定し、全登録例の NCC オンコパネル v4 でのゲノム情報収集を行った。拡大パートでは SWI/SNF 複合体の機能喪失変異を有するがん患者、または、コンパニオン診断としてのオンコパネル検査にて EZH2 が推奨薬となった患者を登録し、第 II 相試験に向けた対象選択のための情報を収集することとした。さらに本剤は先駆け審査指定制度の対象品目でもあり、単剤で多数例に極めて高い有効性が確認された場合の申請も視野に入れ、比較参照データとして国立がん研究センター中央病院 (NCCH) で実施中のレジストリ研究の成人および小児のデータと、日本小児がん研究グループ (JCCG) の固形腫瘍委員会の協力の下、構築した RT 等腫瘍のレジストリ研究の小児のデータの収集も行うこととした。

(1) 第 I 相試験の実施

NCCH 臨床試験支援部門に治験支援業務を内部委託の上、その支援の下、第一三共株式会社の協力を得て、「小児・AYA 悪性固形腫瘍に対する EZH1/2 阻害薬 DS-3201b の第 I 相試験 (医師主導治験)」の計画書を固定した。第 I 相試験の概要は次のとおりである。(jRCT2031190268 : 令和 2 年 3 月 26 日公表)

【第 I 相試験の概要】

対象： 小児・AYA 悪性固形腫瘍

用量漸増パートは 3 歳以上 19 歳以下

小児用量決定後の拡大パートは 3 歳以上 29 歳以下

デザイン： 多施設共同、単群、オープンラベルの第 I 相試験

プライマリーエンドポイント： 用量漸増パートにおける用量制限毒性 (DLT) の発現割合

計画書の固定後は、ICF、各 SOP、CRF の作成、EDC 構築などの治験の実施のための準備を完了させ、2019 年 10 月に NCCH の IRB へ申請、11 月に審査、承認を受けた。2020 年 2 月に治験計画届を提出、15 日の調査終了後、3 月 13 日にスタートアップミーティングを実施、治験を開始した。1 例目の患者は 3 月 23 日に同意取得、同月 25 日に登録、登録翌日より治験薬投与を開始した。本治験は小児では世界初の本剤の臨床試験であるため、安全性に配慮し、用量漸増パートは NCCH 単施設での実施とした。全国からの患者受け入れの調整を行い、登録患者を確保し、用量漸増パート第 1 用量に 5 例、第 2 用量に 3 例を登録し、第 2 用量までの 6 例の DLT 評価を終了し、2021 年 5 月より第 3 用量を開始した。第 3 用量は 7 例を登録し、1 例の評価対象外を除く 6 例の DLT 評価を 9 月に終了した。データクリーニング後、10 月に症例検討会を開催、推奨用量を第 3 用量の成人での 250 mg 相当に決定し、用量漸増パートを完了した。次に 11 月より実施機関に成育医療研究センター（NCCHD）を追加し、拡大パートの症例登録を 2 施設にて開始した。本試験開始と同時期より COVID-19 感染が広がり、その影響を徐々に受け、当初の予定通りには登録集積が見込めないと判断し、目標達成時期の変更をした。最終的に 2023 年 1 月までに拡大パートに 15 例を登録、試験全体の目標症例数の 30 例の第 1 コース終了を 2 月に達成した。薬物動態測定については、26 例分、計 406 検体の測定を終了させた。第 I 相試験の追跡および薬物動態測定の残りの検体分については企業からのサポートを受け 2023 年度に実施し、2024 年 1 月の最終症例の追跡完了後にデータクリーニング、データ固定、2024 年度中に総括報告書を完成させる予定とした。

本治験薬と類似する作用機序を持つ海外他社の EZH2 単独阻害剤の安全性及び有効性については、ACCELERATE や SIOP などの国際会議にて海外の研究者と意見交換とを行い、継続的に情報収集を行った。

(2) 比較参照データの収集

NCCH において実施中の成人を中心としたレジストリ（小児も含む）Master key project ではゲノム情報を持つ希少がんの情報が集積されている。また、対象疾患の小児データも合わせて収集するため、JCCG で実施している固形腫瘍観察研究の研究情報をもとにレジストリとしてデータ収集を行うこととし、2020 年にレジストリでの収集項目を決定した。本剤が奏効することが期待される RT、SS、類上皮肉腫、脊索腫、その他 SWI/SNF 複合体の機能喪失に起因する発がんが推定される悪性腫瘍の登録例、また網羅的遺伝子スクリーニングパネル検査で EZH2 阻害剤が推奨された登録例につき、情報収集を行った。収集は継続的に行い、この中から、本治験の 1 例目の患者が登録された。データ収集の結果、2011 年から 2020 年の 10 年間の RT 等腫瘍の登録数は、RT 74 例、SS 9 例であった。本剤の奏効を期待している主たる疾患である RT につき、2020 年および 2022 年の 12 月に予後情報集計を行った。74 例中、初回治療後無病生存中 21 例、再発・難治例は 49 例、転帰情報なし 4 例であった。本治験の対象である再発・治療不応例 49 例の生存期間中央値は 13（95%CI 8-20）か月であった。

COVID-19 感染拡大の影響を受け、本研究での到達目標を一部変更することとなったが、おおむね目標は達成することができた。今後は、引き続き第一三共株式会社と連携し、第 I 相試験を終了する。このようなきわめて希少な小児・AYA 世代に発生する複数のがん種を、作用機序に基づき同一試験で開発したことは、個々の疾患の希少性ゆえに開発困難である小児・AYA がんに対する今後の薬剤開発の一つのモデルとなる。また、薬事承認された遺伝子スクリーニングパネル検査での推奨薬の有効性が示されれば、ゲノム情報を利用した個別化医療の一步となり、国民の医療・福祉の向上に寄与できると考える。

Summary

This is the first clinical trial of the EZH1/2 inhibitor DS-3201b, an antineoplastic agent developed in Japan, in children. Our 4-year goals were as follows.

1. Determination of the recommended dose in children;
2. Completion of Phase 1 Clinical Study Report with Efficacy Data (This was changed to completion of the first course in 30 patients due to the extension of the enrollment period); and
3. Collection of comparative reference data for patients with rhabdoid tumors.

(1) Implementation of the Phase I study

We planned “A Phase 1 trial of EZH1/2 inhibitor, DS-3201b, for pediatric/adolescent and young adult (AYA) patients with malignant solid tumors” in collaboration with Daiichi Sankyo Co. Ltd. The clinical trial support work has been internally outsourced to the Clinical Research Support office at the National Cancer Center Hospital (NCCH). An overview of the Phase 1 study is provided below. (jRCT2031190268)

Target patients: pediatric and AYA patients with malignant solid tumors

Dose-escalation part: patients aged 3–19 years

Expansion part: patients aged 3–29 years

Design: Multicenter, single-arm, and open-label Phase 1 study

Primary endpoint: Incidence of dose-limiting toxicity (DLT) in the dose-escalation part

Targeted enrollment/clinical sites: 30 patients/2 facilities

After finalizing the protocol and completing preparations for the clinical trial, IRB approval was received from the NCCH in November 2019. A clinical trial notification was submitted in February 2020 and the first patient was enrolled in March. Since this trial is the first-ever clinical trial of this drug in children, the dose-escalation part was conducted at a single institution in consideration of safety. In the dose-escalation part, 5, 3, and 7 patients were enrolled in dose Levels 1, 2, and 3. DLT evaluation was completed in September 2021. The recommended dose for children was determined at dose Level 3, which is equivalent to 250 mg in adults. From November 2021, the National Center for Child Health and Development has been added as a clinical trial site, and enrollment in the expansion part has been initiated at the two facilities. Because of the delay in registration due to the COVID-19 pandemic, the planned schedule was modified and the trial period was extended. Ultimately, 15 patients were enrolled in the expansion part by January 2023, and the last of the 30 patients completed the first course in February 2023.

For pharmacokinetic analysis, a total of 406 samples from 26 subjects were used during the study period. Follow-up of the patients in the Phase 1 trial and pharmacokinetic analysis of the remaining samples will be conducted in FY2023 with financial support from the pharmaceutical company. After the completion of 1-year follow-up of the last patient in January 2024, data cleaning, lock, analysis, and clinical study report will be completed in FY2024.

(2) Collection of comparative reference data

Control data for this trial were collected from the Master Key Project for mainly adult patients and the Pediatric Solid Tumor Observational study by the Japan Children’s Cancer Study Group. From 2011 to 2020, 74 patients with rhabdoid tumors and 9 patients with synovial sarcoma were enrolled in the Pediatric Solid Tumor Observational study. The median survival of 49 patients with recurrent/refractory rhabdoid tumors was 13 (95% CI 8–20) months.

This trial enabled us to meet the current short-term needs for drug access in pediatric and AYA cancer patients in Japan. Furthermore, based on the mechanism of action and the genomic information, simultaneous drug development in pediatric and young adult patients may become a new development model for molecular-targeted drugs for pediatric cancer.