

## 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

公開

### I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) SCRUM-Japan の基盤を活用した血液循環腫瘍 DNA ゲノムスクリーニングに基づく BRCA 変異を有する胆道がんに対する医師主導治験

(英語) An investigator-initiated clinical trial for BRCA-mutated advanced biliary tract cancer identified by circulating tumor DNA utilizing SCRUM-Japan GI-SCREEN cancer genome screening platform

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 川本 泰之

(英語) Yasuyuki Kawamoto

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人北海道大学・北海道大学病院 腫瘍センター・助教

(英語) Division of Cancer Center, Hokkaido University Hospital, Assistant Professor

### II 研究開発の概要

(和文)

近年、バイオマーカーに基づく治療薬選択は重要性が増しており、大腸がんや肺がんのような罹患率の高いがん種でも、複数のバイオマーカー（治療標的分子）により細分化され、それぞれが希少フラクションとなりつつある。また、これらのがん種に比して比較的罹患率の低い胆道がんにおいても国内外の網羅的ゲノムスクリーニングにより治療標的分子の種類や割合が明らかとなってきた。胆道がんは、多くの患者が根治切除不能な状態で発見され、また根治切除を行っても高率に再発するため予後不良である。様々ながん種でゲノム異常に基づくがんゲノム医療が開発されているが、胆道がんでは治療効果を予測する確立したバイオマーカーは *FGFR2* 融合遺伝子・遺伝子再構成と *IDH1* 遺伝子変異の2つのみであり、今後も治療開発の必要性がある。

本研究の目標は、*BRCA* 遺伝子変異陽性と診断された胆道がん・膵がん・その他の消化器・腹部悪性腫瘍患者に対する Niraparib の医師主導治験の実施、及び完遂（総括報告書の提出）である。実施した医師主導治験は、胆道がん、膵がん、及びその他の消化器・腹部悪性腫瘍を対象とした臓器横断型のバスケット型トライアルである。*BRCA* 遺伝子変異のスクリーニング検査は、血液循環腫瘍 DNA（circulating tumor DNA: ctDNA）検体を

メインとし、腫瘍組織検体を用いた遺伝子パネル検査もスクリーニング検査とした。

本研究で開発の対象とした Niraparib は、Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害薬に属する抗悪性腫瘍薬である。PARP は DNA 一本鎖切断の修復に必要な酵素であり、DNA 一本鎖切断修復機構である塩基除去修復の役割を担っている。PARP の阻害により DNA 一本鎖切断が修復されずに蓄積すると、DNA 複製過程において複製フォークの部分で DNA 二本鎖切断が生じる。この際、相同組み換え修復 (homologous recombination repair: HRR) 関連遺伝子に病的変異を有する等、HRR が機能不全をきたしている細胞では、DNA 二本鎖切断が修復されずに蓄積し、最終的に細胞死に至る (合成致死: synthetic lethality)。PARP 阻害薬の一種であるオラパリブは卵巣がんのほか、生殖細胞系列に HRR 関連遺伝子である *BRCA1/2* 遺伝子に変異を有する乳がん、膵がんに対する有効性が示されている。Niraparib はオラパリブと比較して PARP1/2 に対して選択性があり、また PARP trapping 活性のためオラパリブより細胞障害性が高く、オラパリブ耐性株に対しても抗腫瘍効果が高いことがわかっていく。

2020 年 4 月より研究期間開始となり、医師主導治験の準備を開始した。PMDA 対面助言、研究計画書、説明同意文書、SOP 作成、IRB 審査、協力企業との治験薬・安全性情報等提供等に関する契約を経て、2021 年 3 月 22 日に First-Patient-In を達成した。

2023 年 4 月までに、胆道癌症例 26 例 (予定 25 例)、膵癌症例 26 例 (予定 25 例)、その他の消化器・腹部悪性腫瘍症例 10 例 (予定 10 例) が登録され、予定の進捗よりも 2 ヶ月早く症例登録は完了した。2024 年 4 月で最終症例登録から 1 年経過し、予定の追跡期間を終えた。本研究計画の概要は protocol paper として論文発表済みである (Kawamoto Y, et al. Future Oncol 2024)。

現在、データを取りまとめ、2024 年 7 月頃から解析を開始し、2025 年早期の結果公表、論文作成、その後の総括報告書の提出を目標としている。

本研究では、医師主導治験と同時に、コンパニオン診断薬として Guardant360®による ctDNA スクリーニングを行った。医師主導治験の結果と合わせてその有用性を評価する。

また、SCRUM-Japan Registry 研究において、SCRUM-Japan 関連研究や次世代シーケンサー法を用いた包括的ゲノムプロファイリング検査等で遺伝子検査が行われ、*BRCA* 遺伝子変異が確認された胆道がん、膵がん、その他の消化器・腹部悪性腫瘍の症例を登録し、治療効果データなどを前向きに集積している。医師主導治験の終了に合わせて、新薬承認審査時に比較可能な対照群のデータを作成予定である。

本研究を含む一連の研究活動の最終的な目標は、プレシジョン・メディシンのさらなる推進による難治性がんの予後の改善である。本研究開発により、腫瘍組織の遺伝子異常に基づいたプレシジョン・メディシンから血中 ctDNA に基づくプレシジョン・メディシンへとパラダイムシフトが起こりえる。腫瘍全体の遺伝子異常をリアルタイムに検出可能である ctDNA の活用は、低侵襲であるだけでなく、がんの不均一性を克服して、有効な治療薬を確実に有効な患者に提供できる可能性がある。同時に臓器別治療開発から臓器横断的な治療開発へとシフトすれば、大幅な治療開発費の削減が可能となり、将来的には薬価の引き下げに反映させることで医療費削減が期待できる。

また、医薬品の開発コストが高騰する中で、希少フラクションへの治療開発は、ニーズが高いが採算性が低く、企業が積極的に開発しない分野である。本医師主導治験の実施により、低コストで治療薬の薬事承認およびコンパニオン診断薬承認が実現できれば、希少フラクション治療開発のひとつのモデルケースとなる大きな成果である。

また、患者レジストリを活用した希少フラクションの治療開発のモデルケースとして、わが国全体の治療開発促進に繋がることも期待される。SCRUM-Japan/MONSTAR-SCREEN のような国家レベルの登録システムは世界的にも限られており、免疫ゲノムパネルやリキッドバイオプシーのデータを含めたレジストリへの拡張も行われている。本レジストリを用いた希少フラクションの治療開発モデルが出来上がれば、わが国の基礎研究や創薬の成果を海外に先駆けて実用化することが可能な臨床開発ネットワーク基盤となることが期待できる。

(英文)

In recent years, biomarker-based therapeutic drug selection has gained importance, and it is fragmented by multiple biomarkers (even in cancer types with high morbidity such as colorectal cancer and lung cancer), each of which is becoming a rare fraction. Also, in biliary tract cancers with relatively low morbidity compared with these cancer types, the types and proportions of therapeutic target molecules are being clarified by comprehensive genomic screening at worldwide. Biliary tract cancers have a poor prognosis because many patients are found in an unresectable state and recurrence occurs at a high rate despite radical resection. Precision medicine based on genomic aberrations has been developed in various cancer types, but only two established biomarkers to predict therapeutic efficacy in biliary tract cancer are FGFR2 fusion/rearrangement and IDH1 mutation, and there is still a need for therapeutic development in the future.

The goal of this study was to conduct and report an investigator-initiated clinical trial of niraparib for patients with *BRCA*-mutated advanced biliary tract cancer, pancreatic cancer, and other gastrointestinal malignancies. The trial was a tumor-agnostic basket trial for biliary tract cancer, pancreatic cancer, and other gastrointestinal malignancies. Screening tests for *BRCA* gene mutations were based primarily on circulating tumor DNA (ctDNA) samples, and comprehensive genomic profiling tests using tumor tissue specimens were also used.

Niraparib is anticancer drug classified as a poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor. PARP is an enzyme necessary for the repair of single-strand DNA breaks and is responsible for base excision repair, which is a DNA single-strand break-repair mechanism. Accumulation of unrepaired DNA single-strand breaks due to PARP inhibition leads to double-strand DNA breaks at sites of replication forks during the DNA replication process. During this process, normal cells can be repaired by homologous recombination repair (HRR) mechanisms to escape cell death. However, in cells in which HRR is dysfunctional, such as cells with pathological mutations in HRR-related genes, double-strand DNA breaks accumulate without repair, eventually leading to cell death. Thus, in cells lacking repair machinery for double-strand DNA breaks such as HRR, genomic integrity preservation is dependent on the mechanism of BER, including PARP, and has been shown to induce synthetic lethality by PARP inhibitors. PARP inhibitors such as olaparib and niraparib were developed with a mechanism of action that is based on the presence of mutations in *BRCA1/2*, which is a HRR-related gene, in patients with ovarian or breast cancer. Niraparib is selective for PARP1/2 compared with olaparib, and is more cytotoxic than olaparib due to its PARP-trapping activity, and is effective against olaparib-resistant cell lines.

The study began in April 2020, and preparation for the investigator-initiated trial began. First-patient-in was achieved on March 22, 2021 after study protocol, informed consent form, SOP preparation, IRB review, and contract with a cooperating company to provide investigational products and safety information.

By April 2023, 26 patients with biliary tract cancer (25 planned), 26 patients with pancreatic cancer (25 planned), and 10 patients with other gastrointestinal malignancies (10 planned) were enrolled, and case enrollment was completed 2 months earlier than planned progress. One year has passed since the last case registration in April 2024, and the planned follow-up period has been completed. The outline of the trial scheme is published in protocol paper (Kawamoto Y, et al. Future Oncol 2024).

At present, the data are compiled, and the analysis is started from around July, 2024, with the goal of publishing the results in early 2025, preparing the papers, and submitting the summary report.

In this study, concurrent with an investigator-initiated trial, we screened ctDNA with Guardant360® as a companion diagnostic. The usefulness will be assessed in conjunction with the results of the investigator-initiated clinical trial.

In addition, cases of biliary tract cancer, pancreatic cancer, and other gastrointestinal malignancies with confirmed *BRCA* mutations were enrolled, and treatment efficacy data were prospectively accumulated in SCRUM-Japan Registry study.

Data will be generated for comparable control groups at the time of approval review, in line with the completion of the investigator-initiated clinical trial of niraparib.

The ultimate goal of research activities, including this study, is to improve the prognosis of cancer through further promotion of precision medicine. With this study, a paradigm shift can occur from precision medicine based on genetic alterations in tumor tissue to precision medicine based on ctDNA. Using ctDNA, which is able to detect genetic alterations in whole tumors in real time, has the potential not only to be minimally invasive, but also to overcome the heterogeneity of cancers to ensure that right drugs are offered to right patients. Simultaneously, shifting from organ-by-organ therapeutic development to tumor-agnostic therapeutic development could significantly reduce treatment development costs, which could be reflected in lower drug costs in the future, thereby reducing medical costs.

And, it is also expected that it will lead to treatment development promotion as a model case of the rare fraction utilizing the patient registry. Nation-wide registry systems, such as SCRUM-Japan/MONSTAR-SCREEN, are limited worldwide and have also been extended to registries that include immunogenomic panels and liquid biopsy data. If the therapeutic development model of rare fraction using this registry can be developed, it can be expected to become a clinical development network base which can make the results of basic research and drug discovery in Japan to be practically used ahead in the world.