

## 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) スプライシング遺伝子異常を有する進行・再発がんに対する PARP 阻害剤単剤療法の医師主導治験のプロトコール作成

(英語) Protocol creation of an investigator-initiated clinical trial of PARP inhibitor for advanced cancers with spliceosome mutational markers

研究開発実施期間: 令和 6 年 4 月 1 日～令和 7 年 3 月 31 日(予定)

研究開発代表者 氏名: (日本語) 大熊 ひとみ

(英語) Hitomi Okuma

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・中央病院国際開発部門研究企画室・室長

(英語) Head of International Research and Development Section, Department of International Clinical Development, National Cancer Center Hospital

### 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:

SF3B1、SRSF2、U2AF1 の 3 種類のスプライシング因子に遺伝子変異を有するがん(以下 SF 変異がん)に対し、申請者らのこれまでの基礎的な検討により、PARP (ポリ ADP リボースポリメラーゼ) 阻害剤に感受性が高いことが示されたため、「SF 変異を有するがん」というがん横断的な枠組みで PARP 阻害剤の適応拡大に向けた治験の提案とプロトコール作成を行うことが本研究の目的であった。

SF3B1、SRSF2、U2AF1 の 3 種類のスプライシング因子に遺伝子変異を有するがん(以下 SF 変異がん)は、がん横断的に見られ、またがん全体の数%を占める希少フラクションであるが、予後が不良であり、アンメットニーズの高いがんと言える。SF 変異がんを標的にした分子標的療法としてはスプライシング阻害剤の開発が進んでいるが、臨床試験の結果ではその効果は非常に限定的で、新しい角度からの治療開発が望まれている。一方、申請者らのこれまでの検討により、SF 変異を有する細胞は PARP (ポリ ADP リボースポリメラーゼ) 阻害剤に感受性が高いことが最近示された。SF 変異を有する細胞は、グローバルなスプライシング異常を介して R-loop を異常に蓄積するためゲノム不安定性や DNA 複製ストレスを誘導し、結果と

して PARP 阻害剤に感受性となる。そこで、本研究開発は、SF 変異陽性進行がん患者に対する PARP 阻害剤の薬効評価を目的とした Basket 型の多施設共同医師主導治験を実施して有効性・安全性を評価することを目標とする。そのために、本研究開発では申請者らが構築してきた臨床試験ネットワークと ARO 機能を活かし、プロトコール作成のほか製薬企業との交渉や参加施設の選定、研究コンサルテーション、PMDA 相談、附随研究提案を進める。SF 変異がんに対する PARP 阻害剤の有効性が示されれば、「SF 変異を有するがん」というがん横断的な枠組みで PARP 阻害剤の適応拡大につながり、新たに PARP 阻害剤による治療の恩恵を受ける患者が増える可能性があることから、行政・社会への貢献とともに国民の医療に大いに貢献することが期待される。特に、SF 変異がん患者の予後は概して不良であることから、本研究開発にはアンメットニーズに応えるという重要な臨床的・医学的意義がある。現在、SF 変異がん患者を対象とした免疫チェックポイント阻害剤の臨床研究が実施されているが、SF 変異がんに対する PARP 阻害剤の有効性を評価する試験は世界初となる。また、本研究開発の直接の目的・対象とは異なるが、申請者らは、がんのスプライシング異常という新しい研究領域についての知見・経験に富んだユニークな競合優位性を持つことから、本試験の附随研究として PARP 阻害剤奏効の新規のバイオマーカー同定や PARP 阻害剤奏効の作用機序などの解明につながる可能性がある。

治験を提案するにあたって、以下の項目を行ってきた：(1) 製薬企業と試験薬確保、および (2) プロトコール作成。

(1) 製薬企業と試験薬確保に関しては、申請者らの SF 変異に対する非臨床の検討結果および臨床試験基盤の融合をベースに、PARP 阻害剤を開発している製薬企業とは試験薬剤ならびに試験実施費用の提供について交渉中であるが、先方は PARP 阻害剤の新たな展開を望んでおり、産学共同の治療開発の実現を目指す。2023 年 12 月には A 社ジャパンと第一回目の会議を設け、その後グローバル会社から興味があると前向きな返答をいただいたため、本研究の具体的なシノプシスを 2024 年 1 月にグローバル会社へ提出した。その後、何度か議論と社内議論がなされ、A 社は現行の企業開発状況から PARP 阻害剤の適応を SF 変異へ開発する計画が現段階ではないため、治験薬提供が困難という返答を受けた。当初は既に臨床応用されている PARP 阻害剤を治験薬として利用することを念頭に交渉していたが、より早期臨床開発を行っている薬剤の方が開発段階にあるため、本研究の意義を理解してもらえと考え、交渉先の企業を変更し、まだ第 1 相試験段階の PARP1 阻害剤をもつ企業 B と相談を 2025 年 1 月に開始した。企業 B が現在開発中の治験薬は相同組換え修復欠損 (homologous recombination deficiency: HRD) を有するがん種を対象に、まずは米国で第 1 相試験を立て、その後の開発状況によっては、対象を拡大する意向であることを確認した。その際に、本研究の対象である SF 変異についても興味を持たれ、今後共同研究を考慮したい旨の意見をいただいた。よって、本年度の研究開発では治験薬確保には至らなかったものの、今後企業との共同研究を進めていく所存である。

本案件は日本に支社をもつ製薬企業に最初は声掛けしたものの、前進することに難渋した。そのため、交渉相手の戦略を変え、米国でより多くのバイオベンチャーなどスタートアップ企業発を含めた開発段階の薬剤が豊富にあるため、直接米国にいて現地の開発担当者と交渉することを行った。

(2) プロトコール作成に関しては、国立がん研究センター中央病院の臨床研究支援部門での研究コンサルテーションを経て、背景、概要、デザインを含めた骨格が完成した。具体的な治験薬確保が決まれば、計画を進めていく予定である。

英文：1 ページ程度

In cancers harboring mutations in three splicing factors—SF3B1, SRSF2, and U2AF1 (hereafter

referred to as SF-mutant cancers)—our prior fundamental studies have shown that these tumors exhibit high sensitivity to PARP (poly ADP-ribose polymerase) inhibitors. Therefore, the aim of this research was to propose and design a clinical trial for expanding the indication of PARP inhibitors across cancer types within the framework of “cancers with SF mutations.”

Although SF-mutant cancers—those with mutations in SF3B1, SRSF2, or U2AF1—constitute a rare fraction representing only a few percent of all cancers and are observed across various tumor types, they are generally associated with poor prognosis and represent a high unmet medical need. Molecular targeted therapies for SF-mutant cancers are currently focused on the development of splicing inhibitors; however, clinical trials have shown only limited efficacy, highlighting the need for new therapeutic approaches.

Our previous investigations have recently demonstrated that cells with SF mutations are highly sensitive to PARP inhibitors. This sensitivity arises because these cells accumulate R-loops due to global splicing abnormalities, leading to genomic instability and replication stress, which in turn renders them susceptible to PARP inhibition.

Accordingly, this development project aims to evaluate the efficacy and safety of PARP inhibitors in patients with advanced SF-mutant cancers through a multi-center, investigator-initiated basket trial. To achieve this, we will leverage our existing clinical trial network and Academic Research Organization (ARO) infrastructure to draft the protocol and engage in negotiations with pharmaceutical companies.

If the efficacy of PARP inhibitors in SF-mutant cancers can be demonstrated, it could lead to an expansion of their indications across different cancer types with SF mutations. This would potentially allow more patients to benefit from PARP inhibitor therapy, thereby contributing significantly to public health and addressing a crucial medical need. Given the generally poor prognosis of patients with SF-mutant cancers, this project holds substantial clinical and scientific significance in addressing an unmet need.

In preparing the clinical trial proposal, we undertook the following activities:

- (1) Securing the investigational drug through negotiations with pharmaceutical companies, and
- (2) Protocol writing.

Regarding (1), we initiated negotiations with pharmaceutical companies developing PARP inhibitors, based on our non-clinical findings and clinical trial infrastructure. We are currently in discussions regarding the provision of the investigational drug and trial funding. The companies have shown interest in new applications for PARP inhibitors and aim to realize collaborative academia-industry development. We submitted a detailed synopsis of the study to a pharmaceutical company A, but eventually informed us that they currently do not plan to pursue the development of PARP inhibitors for SF mutations, making drug provision difficult. Thus, we began discussions with Company B next, which is developing a PARP1 inhibitor currently in Phase I. During our discussions, they expressed interest in SF mutations and the possibility of future collaborative research. Although we were unable to secure the investigational drug in this fiscal year, we intend to continue exploring joint development opportunities with pharmaceutical partners, and then finish our protocol writing (2).

ここまでを総括報告として AMED のホームページに掲載



**公表資料（事後評価報告書）の作成にあたっての注意事項**

研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起こり得ます。特に、創薬研究については、化合物情報（有効成分）、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、下記のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないといった工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知財担当者等と相談することをお勧めします。

例 1. ある化合物の生物活性が新規である場合

× 課題名：A B 1 2（名称から化学構造式が明らか）の Y Z キナーゼ阻害活性

○ 課題名：化合物 X の Y Z キナーゼ阻害活性

→ 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

例 2. 標的（Y Z キナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合

× 課題名：化合物 X を有効成分とする Y Z キナーゼ阻害剤－新規機序による抗がん剤の開発

○ 課題名：化合物 X を有効成分とする新規抗がん剤の開発

→ 公表資料においては、Y Z キナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物 X の具体的な開示も避ける。