

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs
- 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
- 研究開発担当者 (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
准教授 高木 正稔
- 所属 役職 氏名： (英語) National University Corporation Tokyo Medical and dental university.
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Associate professor,
Masatoshi Takagi
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 小児固形腫瘍に対するオラパリブ有効性の評価
開発課題名： (英語) Evaluation of therapeutic efficacy using olaparib to pediatric solid
tumor
- 研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター 医員 青木 由貴
所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center, Clinical Fellow, Yuki Aoki
- 分担研究 (日本語) 小児固形腫瘍に対するオラパリブ有効性の評価
開発課題名： (英語) Evaluation of therapeutic efficacy using olaparib to pediatric solid
tumor
- 研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療センター 医長 富澤 大輔
所属 役職 氏名： (英語) National Center for Child Health and Development, Chief,
Daisuke Tomizawa

分担研究 (日本語) オラパリブ薬力学的(PD)解析
開発課題名: (英語) Analysis of Olaparib pharmacodynamics (PD)

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人長崎大学 教授 益谷 美都子
所属 役職 氏名: (英語) National University Corporation Nagasaki University,
Professor, Mitsuko Masutani

分担研究 (日本語) オラパリブ有効性を評価するバイオマーカーの開発
開発課題名: (英語) Development of biomarker that determine olaparib response

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科 准教授 滝田 順子
所属 役職 氏名: (英語) National University Corporation The University of Tokyo, Graduate
School of Medicine and Faculty of Medicine, Associate professor,
Junko Takita

分担研究 (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
開発課題名: (英語) Development of therapeutic approach using olaparib for refractory
pediatric malignant solid tumor

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 非常勤講師 水谷 修紀
所属 役職 氏名: (英語) National University Corporation Tokyo Medical and dental university,
Part-time Lecturer, Shuki Mizutani

II. 成果の概要 (総括研究報告)

高木正稔准教授 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科)、滝田順子准教授 (東京大学) らのグループと共に ATM を始めとした DNA 損傷応答異常に関連した分子の欠失や、変異をもつ神経芽腫の一群が、細胞モデルおよびゼノグラフとマウスモデルにおいて、家族性乳癌卵巣癌の治療薬であるオラパリブが抗腫瘍薬として効果があることを見出した。これら研究成果を受け、神経芽腫を中心とした小児難治性固形腫瘍に対して、オラパリブを用いた医師主導治験を計画した。これまでオラパリブは全世界で小児に対する投与経験はなく、第 I 相試験として安全性の確認、推奨用量の設定が必要であり、実施計画の策定を平成 28 年 4 月に PMDA との事前面談を行いながらすすめた。治験薬に関しては平成 28 年 11 月アストラゼネカ社と薬剤の提供に関して契約を行った。平成 28 年 12 月薬事戦略相談 (対面助言) を受け「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 I 相試験 (医師主導治験)」の実施計画書を国立がん研究センター青木由貴医員、小川千登世医長および株式会社 CTD の協力のもとに策定した。第 I 相試験の概略: 3+3 法で行う。1 日目のみ単回投与時の薬物動態・薬力学的解析のため、オラパリブを 1 回朝服用し、継続的に 48 時間観察する。その後、オラパリブ投与を 1 日 2 回、1 サイクルを 28 日間として、中止基準に該当するまで継続する。観察期間: 投与終了後 4 週間 (1 人あたり 2 月の試験期間で DLT の観察が最小限であった場合、試験期間 22 か月間を予定する)

プライマリエンドポイントは、小児におけるオラパリブの用量制限毒性（DLT）およびの第 II 相試験での推奨容量（RP2D）設定である。また薬物動態・薬力学的（PK/PD）試験を行いデータを集積する。実施体制を整備した。治験調整事務局は東京医科歯科大学及び株式会社 CTD、データセンター（株）エイツーヘルスケア、モニタリング（株）アイロム、監査（株）EPS、効果安全評価委員会 委員長 富澤大輔（成育医療センター）、PK 解析（株）シミックファーマサイエンス社、PD 解析（株）LSI メディエンスで行う。なお統計解析は富田教授（金沢大学）、薬物動態解析は安原教授（東京医科歯科大学）、木村教授（東京女子医科大学）が解析を担当することとなった。

治験実施計画は平成 28 年 12 月に、東京医科歯科大学で IRB の承認を受け、平成 29 年 1 月に治験届を東京医科歯科大学から提出した。その後、実施体制の整備、手順書の整備、CRF の作成を引き続き行い、平成 29 年 3 月には治験参加者受け入れのための準備をほぼ終了した。

オラパリブ有効性を評価するバイオマーカーの開発、オラパリブ薬力学的（PD）解析に関しては、解析方法確立のための基礎実験をおこなった。細胞株を用いた実験からデジタル PCR により ATM の位置する 11 番染色体長腕の欠損を検出できる解析系を確立した。またターゲットシーケンスによる DNA 損傷関連分子の遺伝子変異の検出は新鮮腫瘍由来 DNA を用い解析できる様になり、今後ホルマリン固定組織由来 DNA で行えるか、検討を進めている。今後の治験参加者からの検体を解析するための、実施計画を治験付随研究として行うために、計画書の作成、治験実施計画書の修正を進めている。日本小児がん研究グループ（JCCG）との連携に関しては、JCCG のなかの神経芽腫委員会委員に対して本治験の計画を説明した。

Mutation deletion of molecules related to DNA damage response abnormality such as ATM and association professor Tadaki Takagi (Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences), Associate Professor Junko Takida (University of Tokyo) and others, A group of neuroblastomas with cellular models and xenographs and mouse models found that olaparib, a therapeutic agent for familial breast cancer ovarian cancer, is effective as an antitumor agent. Based on these findings, we planned doctor-initiated clinical trials using oraparib for childhood refractory solid tumors centered on neuroblastoma. So far, Olaparib has not experienced administration to children in the whole world, confirmation of safety as a Phase I study, setting of the recommended dose is necessary. We recommended the formulation of the implementation plan in April, 2008 with a preliminary interview with PMDA. Regarding the investigational drugs, November, 28, we made a contract with AstraZeneca for the provision of drugs. Received a plan of implementation of "Phase I trial (doctor-initiated trial) of orapar tablet for patients with intractable pediatric malignant solid tumor" at the National Cancer Research Center Aoki Yuki Doctor, Chief Ogawa Chief Doctor and CTD Corporation in cooperation.

Outline of Phase I test: It is conducted by 3 + 3 method. For the pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis at the time of single administration only on the first day, take olaparib once in the morning and observe for a period of 48 hours at a time. After that, oraparib is administered twice a day, and one cycle is taken as 28 days and continued until it corresponds to the cancellation criteria. Observation period: 4 weeks after completion of administration (If the observation of DLT is minimal in the test period of February per person, schedule the examination period 22 months)

Primary end point is the setting of oraparib dose limiting toxicity (DLT) in children and

recommended volume (RP 2 D) setting in phase II trial. We also conduct pharmacokinetic / pharmacodynamic (PK / PD) tests and accumulate data.

Implementation system was improved. The clinical trial coordinating office is Tokyo Medical and Dental University and CTD Co., Ltd., Data Center Co., Ltd. Atsu Healthcare Co., Ltd., Iron Managing Co., Ltd., Audit Co., Ltd. EPS, Effect Safety Assessment Committee Chairperson Developmental Medical Center Daisuke Tomizawa, PK Analysis Cimic Pharma Science Co., Ltd., PD Analysis Co., Ltd. LSI Mediation. Statistical analysis was carried out by Professor Tomita of Kanazawa University, the pharmacokinetic analysis by Professor Yasuhara of Tokyo Medical and Dental University, Professor Kimura of Tokyo Women's Medical College was in charge of analysis.

The trial implementation plan was approved by the Tokyo Medical and Dental University in December, 2008, and submitted by the Tokyo Medical and Dental University in January, Heisei. After that, we will continue to improve the implementation system, develop procedure manuals, and create CRF. In March of 2007, preparations for accepting clinical trial participants almost ended.

Development of biomarkers to evaluate orapariv effectiveness and basic experiments for establishing analytical methods for oraparive pharmacodynamic (PD) analysis were performed. From the experiment using the cell line, we established an analytical system which can detect the defect of long arm of chromosome 11 where ATM is located by digital PCR. Moreover, detection of gene mutation of DNA damage-related molecule by target sequence becomes possible to be analyzed using fresh tumor-derived DNA, and future DNA can be performed from formalin-fixed tissue DNA or we are promoting a good fight. In order to analyze specimens from participating clinical trials in the future, we are preparing a plan and amending the trial implementation plan in order to carry out an implementation plan as a clinical incident research. Regarding cooperation with the Japan Children's Cancer Research Group (JCCG), I explained the plan of this trial to a member of the neuroblastoma committee within JCCG.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

1. Takagi M, Yoshida M, Nemoto Y, Tamaichi H, Tsuchida R, Seki M, Uryu K, Hoshino N, Nishii R, Miyamoto S, Saito M, Shimizu T, Hanada R, Kaneko H, Fukao T, Koyama T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Sato Y, Fujii Y, Kataoka K, Okuno Y, Yoshida K, Morio T, Oka A, Ohira M, Hayashi Y, Nakagawara A, Ogawa S, Mizutani S, Takita J. Loss of DNA damage response in neuroblastoma and utility of a PARP inhibitor. J Natl Cancer Inst. 2017 in press

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

- (3) Loss of ATM and DNA damage response associated genes in neuroblastoma provides a therapeutic target for PARP inhibitor. 口頭, Masatoshi Takagi, Junko Takita. Ataxia Telangiectasia workshop 2017, 2017. 03. 20-24, Milan, Italy, 海外.

2. DNA 損傷応答機構の破綻が進行神経芽細胞腫のリスクとなり、PARP 阻害剤への感受性を亢進する。口頭、高木正稔、吉田美沙、根本佳乃、玉一博之、土田里香、関正史、瓜生久美子、星野論子、西井里菜、宮本智史、齋藤正博、花田良二、金子英雄、深尾敏幸、白石友一、千葉健一、田中洋子、宮野悟、佐藤悠佑、片岡圭亮、奥野友介、吉田健一、岡明、森尾友宏、大平美紀、林泰秀、中川原章、小川誠司、水谷修紀、滝田順子。第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016.12.15 東京，国内。
3. 神経芽腫における DNA 損傷応答機構の異常は PARP 阻害剤の標的となる。口頭、高木正稔。第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016.12.15 東京，国内。
4. PARP 阻害剤が有効な新規標的疾患の探索。口頭、高木正稔。第 39 回日本分子生物学会年会 2016.12.02 神奈川，国内。
5. 進行神経芽細胞腫における DNA 損傷応答機構と PARP 阻害剤の有効性。口頭、高木正稔、滝田順子。第 75 回日本癌学会学術総会 2016.10.08 神奈川，国内。
6. Loss of ATM function confers risk for advanced stage neuroblastoma but provides a therapeutic target for poly-ADP ribose polymerase inhibitors. ポスター、Masatoshi Takagi, Misa Yoshida, Yoshino Nemoto, Hiroyuki Tamaichi, Rika Tsuchida, Masafumi Seki, Kumiko Uryu, Noriko Hoshino, Rina Nishii, Satoshi Miyamoto, Masahiro Saito, Toshiaki Shimizu, Ryoji Hanada, Hideo Kaneko, Toshiyuki Fukao, Takatoshi Koyama, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Satoru Miyano, Yusuke Sato Sato, Keisuke Kataoka, Yusuke Okuno, Kenichi Yoshida, Tomohiro Morio, Akira Oka, Miki Ohira, Yasuhide Hayashi, Akira Nakagawara, Seishi Ogawa, Shuki Mizutani, Junko Takita. Advances in Neuroblastoma Research Congress 2016 2016.06.21 Queensland, Australia, 国外。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし