

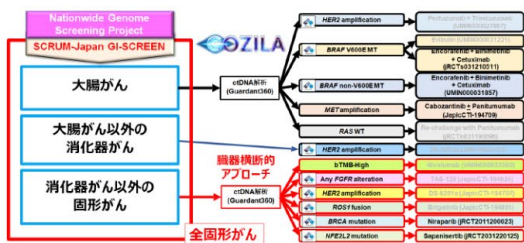
北海道大学支援シーズ紹介：C76

川本 泰之・小松 嘉人 (北海道大学病院 腫瘍センター)・森實 千種 (国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科)

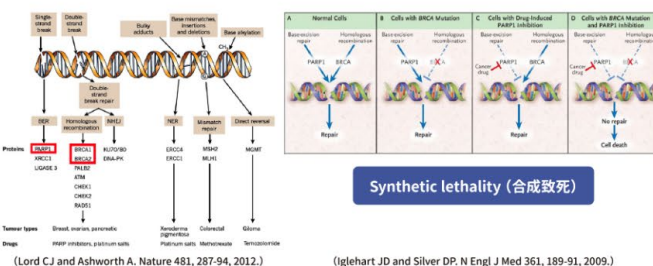


SCRUM-Japanの基盤を活用した 血液循環腫瘍DNAゲムスクリーニングに基づく BRCA変異を有する胆道がんに対する医師主導治験

SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA study

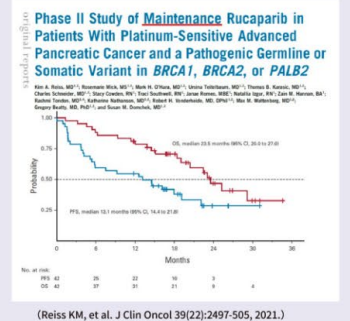
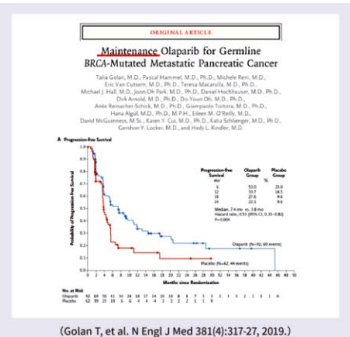


BRCAとPARP阻害薬



Synthetic lethality (合成致死)

消化器癌におけるPARP阻害薬

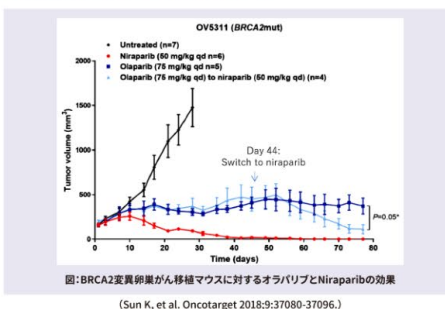
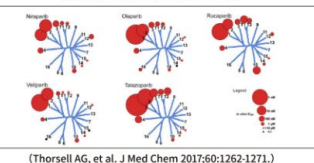


Niraparib概要

- 卵巣がん移植マウスに対するNiraparibの効果
 - 9/30 (30%)で腫瘍縮小を認めた。
 - 相同組み換え修復機能不全 (HRD positive) モデルでは9/19 (47%)で腫瘍縮小を認めた。
 - HRD negativeモデルでも4例は50%以下の増大であった。

NiraparibはOlaparib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Olaparib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る。

	PARP1	PARP2	PARP3	ENK1	ENK2	PARP6	PARP7	PARP8	PARP9
Niraparib	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Olaparib	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Rucaparib	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Talaparib	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000



日本人コホート第1相試験安全性データ

Table 3. TEAEs (≥2 patients by each cohort)	200 mg (n=12)	300 mg (n=14)
Platelet count decreased	1 (8.3)	5 (35.7)
Nausea	1 (8.3)	4 (28.6)
Anorexia/antitumorase increased	1 (8.3)	3 (21.4)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (8.3)	3 (21.4)
Weighting	2 (16.7)	2 (14.3)
Decreased appetite	2 (16.7)	1 (7.1)
Fatigue	2 (16.7)	1 (7.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (8.3)	1 (7.1)
Mucitis	1 (8.3)	1 (7.1)
Alanine aminotransferase increased	1 (8.3)	1 (7.1)
Acidemia	1 (8.3)	1 (7.1)
Diarrhea	1 (8.3)	1 (7.1)
Hypertension	1 (8.3)	1 (7.1)

Table 4. Grade 3 or higher TEAEs	200 mg (n=12)	300 mg (n=14)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (8.3)	1 (7.1)
White blood cell count decreased	1 (8.3)	1 (7.1)
Platelet count decreased	1 (8.3)	1 (7.1)
Thrombocytopenia	1 (8.3)	1 (7.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (8.3)	1 (7.1)
Acidemia	1 (8.3)	1 (7.1)
Fatigue	1 (8.3)	1 (7.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (8.3)	1 (7.1)
Alanine aminotransferase increased	1 (8.3)	1 (7.1)
Diabetes mellitus	1 (8.3)	1 (7.1)

BRCA遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の胆道癌、膵癌、その他の消化器・腹部悪性腫瘍に対するNiraparibの多施設共同第II相試験 (NIR-B trial)

【遺伝子関連検査】

- 血液
Guardant360®
FoundationOne® Liquid CDx
BRACAnalysisTM診断システム
遺伝医療部門のBRCA検査
- 組織
OncoGuide™ NCCオンコパネル
Foundation One®

【Cohort A】胆道癌 (n=25)
1 or 2レジメンに不応・不耐

【Cohort B】膵癌 (n=25)
1 or 2レジメンに不応・不耐

【Cohort C】その他の消化器・腹部悪性腫瘍 (n=10)
標準治療に不応・不耐

本試験

Niraparib 200 or 300 mg/body
1日1回毎日経口投与

GOZILA study (Guardant360®)
ctDNA monitoring

多施設共同、非盲検
3コホートバスケット型、第II相試験

主要評価項目 施設判定の奏効割合 (ORR)
1) いずれかの遺伝子関連検査で陽性の集団
2) Guardant360®で陽性の集団

副次的評価項目

- 中央判定の奏効割合 (ORR)
- 無増悪生存期間 (PFS)
- 全生存期間 (OS)
- 病勢制御割合 (DCR)
- Germline vs Somatic
- 有害事象発生割合、など

予定参加施設 6施設
期間 登録期間：2.5年、追跡期間：1年、試験期間：4年



北海道大学支援シーズ紹介：C78
 椎谷 紀彦 (浜松医科大学 外科学第一講座)

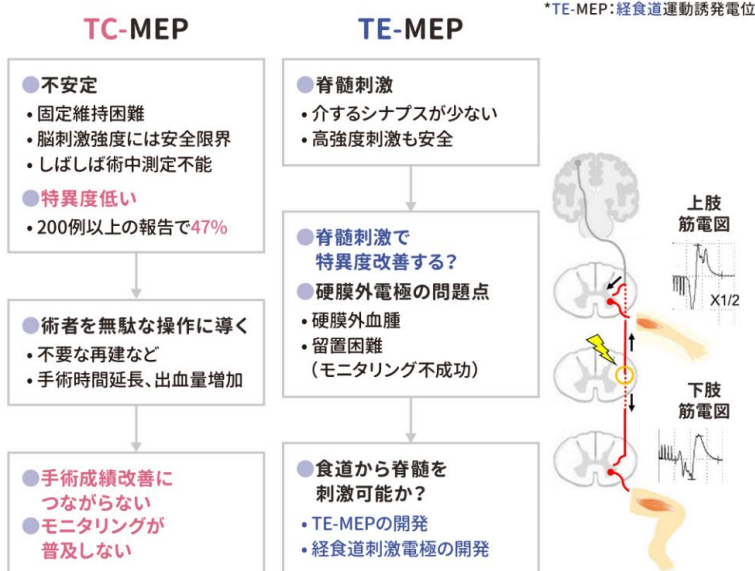


大動脈外科周術期の脊髄虚血障害発生防止目的で応用されている 運動誘発電位の精度と簡便性を向上する 経食道電気刺激用の電極開発

大動脈外科周術期虚血性脊髄障害



TC-MEPの課題とTE-MEP*の着想

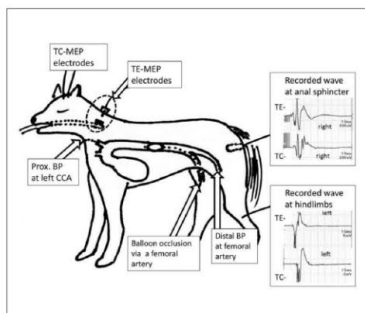


TE-MEP開発の経緯

動物実験

イヌモデル、TC-MEPとの比較

1. 実現可能性・安全性・安定性
 不整脈なし
 食道電気損傷なし
 低い刺激強度で最大振幅
2. 脊髄虚血診断能
 虚血応答: TEが有意に迅速
 特異度: TC-83% vs TE-100%
 感度: TC-100% vs TE-100%



TE-MEP開発の経緯

臨床研究

1. 指針下の介入研究(22例)

モニタリング可能
 有害事象なし
 感度:麻痺例無く、データなし
 特異度:TC-57% vs TE-93%
 経食道エコーとの共存に課題



2. 特定臨床研究(6例)

課題を解決する新形状電極の性能評価
 経食道エコー挿入前後の電位変化無し
 有害事象なし
 挿入容易



検証的試験デザイン

- 治験の目的** TE-MEPのTC-MEPに対する診断精度(特に特異度)の優越性を検証
- 対象患者** 下行・胸腹部大動脈手術(虚血性脊髄障害の高リスク群)
- 治験デザイン** 被験者を対象にTC-MEPとTE-MEPをモニタリングし、同一被験者でTE-MEPとTC-MEPの電位変化等を評価する
- 治験使用機器** 経食道脊髄電気刺激用電極:HUSM-TE-21
 神経機能検査装置:MEE-2000
 刺激電極:NM-413B(TC-MEP測定用)

目標症例数 100例

- 評価項目**
 - 【主要評価項目】手術終了時のMEP振幅変化の有無による、術後覚醒時の神経学的所見(麻痺の有無)の診断特異度
 - 【副次的評価項目】
 - MEPの術中振幅変化の有無による、神経学的予後の診断感度
 - MEPの術中振幅変化の有無の一致度
 - ベースラインの運動誘発電位の振幅
 - 安定性(電極位置の修正回数)
 - 有害事象(術後1週間の観察)



- 併用機器あり
- TC-MEP経験あり
- 候補症例200例以上

【参加施設】

札幌医科大学(10例)	東北大学(10例)
信州大学(10例)	慶應義塾大学(10例)
浜松医科大学(10例)	名古屋大学(10例)
神戸市民病院(10例)	高槻病院(5例)
琉球大学(10例)	福岡大学(5例)
国立循環器病センター(10例)	



HELIOS

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
 Hokkaido University Hospital Institute of Health Science Innovation for Medical Care

<https://helios.huhp.hokudai.ac.jp/>



北海道大学支援シーズ紹介：C93

木下一郎（北海道大学病院 がん遺伝子診断部 教授）

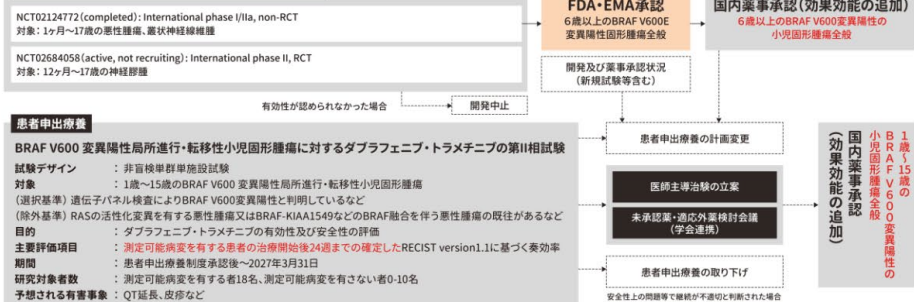


BRAF V600 変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍に対する ダブラフェニブ・トラメチニブの第II相試験 (B-AMBITIOUS試験)

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬 ダブラフェニブメシル酸塩(タフィンラー)およびトラメチニブジメチルスルホキシド付加物(メキニスト)
国内承認 BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫、BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

国際臨床試験(現在、参加可能である小児対象試験はない)



治療ガイドライン 国内記載無し。NCCNガイドライン (version 2. 2023) では、BRAF V600変異陽性の小児中枢神経腫瘍に対し、ダブラフェニブ・トラメチニブ、またはベムラフェニブを category 2Aで推奨(臨床試験に参加しないことを選択した場合)。
組み入れ可能な治験 国内実施医療機関無し。

BRAF V600変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブの 第II相試験 (JRCT011220017) — 当院単施設、患者申出療養で実施 (患者申出療養承認日:2023年1月13日) —

- 対象と目的**
- BRAF V600E変異陽性の切除不能かつ標準治療に抵抗性の1才から15才の小児固形腫瘍
 - ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性と安全性を評価する。
- 投与方法と評価スケジュール**
- 年齢および体重に基づく用量で、ダブラフェニブを1日2回、トラメチニブを1日1回経口投与する。錠剤やカプセルが内服できない児には経口液と分散錠を輸入し投与する。
 - 安全性の評価は5週目まで週1回、以降8週目からは8週に1回。
 - 有効性の評価は24週目まで8週に1回、以降24週からは16週に一回。



- 主要評価項目** 測定可能病変を有する患者の治療開始後24週までの確定したRECIST version1.1に基づく奏効率
副次評価項目 測定可能病変を有する患者の継続投与に伴う確定したRECIST version1.1に基づく奏効率、無増悪生存期間 (PFS)、生存期間 (OS)、腫瘍測定の径和 (sum of diameters) の最良パーセント変化、有害事象等
症例登録予定 測定可能病変を有する患者18名、測定可能病変を有さない患者0-10名
登録期間 患者申出療養制度承認後から2026年3月31日まで、実施期間: 2023年3月31日まで

研究薬について(開発の経緯)

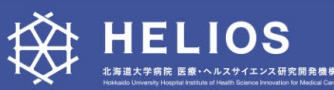
- ダブラフェニブ・トラメチニブはBRAF V600E 陽性悪性黒色腫に対する国際共同試験(2013年1月-)で有効性が報告され、FDA、PMDAで承認された。
- その後非小細胞肺癌、甲状腺未分化癌での有効性が報告され、FDAで承認された (PMDAでは非小細胞肺癌のみ)。
- BRAF V600変異陽性小児固形腫瘍のX2101試験 (NCT02124772) の低悪性度神経膠腫コホートで、objective response rate 25.0%、disease control rate 88.9%であった。成人固形腫瘍のバスケット試験の結果と併せて、FDAで2022年6月に6歳以上の全ての固形腫瘍で承認された。さらに、2023年3月16日、G2201試験 (NCT02684058) のコホートの結果に基づき1才以上の低悪性度神経膠腫に承認された。

Efficacy and Safety of Trametinib Monotherapy or in Combination With Dabrafenib in Pediatric BRAF V600-Mutant Low-Grade Glioma

Response	Independent Review (RAND 2017) ^a	Investigator Assessment
Best overall response, No. (%)		
CR	0	3 (8.3)
PR	9 (25.0)	16 (44.4)
SD	23 (63.0)	15 (41.7)
PD	3 (8.3)	1 (2.8)
Unknown	1 (2.8)	1 (2.8)
Missing	0	0
ORR, % (95% CI)	25.0 (12.1 to 42.2)	52.8 (35.5 to 69.6)
DCR, % (95% CI)	88.9 (79.9 to 96.9)	94.4 (81.3 to 99.3)
DDR, months, median (95% CI)	33.6 (11.2 to NR)	NR (20.0 to 99.3)
24-Month rate, % (95% CI)	80 (30 to 100)	80 (50 to 90)
PFS, months, median (95% CI)	36.9 (36.0 to NR)	NR (NR to NR)
24-Month rate, % (95% CI)	80 (70 to 90)	80 (50 to 90)

Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations

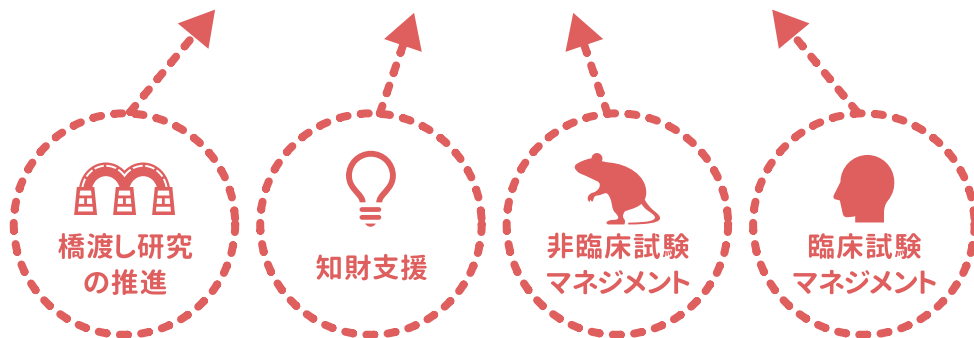
Variable	Dabrafenib plus Trametinib (n=25)	Chemotherapy (n=25)	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	P Value ^b
Overall response: complete or partial					
No. of patients (%)	14 (57)	4 (17)	7.19 (2.19-22.40)	4.31 (1.70-11.25)	<0.001
95% CI - %	35-59	9-20			
Type of response - no. (%)					
Complete	2 (8)	1 (4)			
Partial	12 (48)	1 (4)			
Stable disease ^c	10 (41)	15 (61)			
Progressive disease (%)	8 (32)	12 (48)			
Unknown	1 (4)	8 (32)			
Clinical benefit: complete or partial response or stable disease for ≥24 wk ^d					
No. of patients - no. (%)	13 (52)	17 (68)	7.41 (2.95-18.80)	1.88 (1.39-2.70)	<0.001
95% CI - %	76-93	30-61			
Duration of overall response					
Median progression-free survival in patients with response - no. (%)	10 (40)	1 (4)			
Median duration of response (95% CI)	26.1 (11.0-NR)	NR (4.6-NR)			
Patients with continuing response - no. (%)					
At 6 mo	86 (95-94)	100 (100-100)			
At 12 mo	70 (66-81)	50 (81-81)			





研究支援相談受付中

当センターでは、AMED研究費(橋渡しシーズや革新的医療シーズ等)や文科省科研費、その他の競争資金等による研究等幅広く支援しております。随時ご相談ください。



上記等、研究内容やご要望に応じて様々な支援を行います

まずは、お気軽にお問合せください!!

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
臨床研究開発センター 臨床開発推進部門

☎ 011-706-6898(内線6898)

✉ tr_shinsei@pop.med.hokudai.ac.jp



北海道大学病院
医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
Hokkaido University Hospital Institute of
Health Science Innovation for Medical Care



臨床研究開発センター