

報道関係各位

**標的タンパク質分解誘導薬 E7820 の腫瘍縮小効果を J-PDX(日本人がん患者由来組織移植モデル)で確認し、医師主導治験を開始
新規抗がん剤開発を加速させる創薬研究システムの確立をめざす**

2024 年 9 月 12 日

国立研究開発法人国立がん研究センター
エーザイ株式会社

発表のポイント

- エーザイの標的タンパク質分解誘導薬 E7820 のがん種横断的な薬効評価を、患者由来のがん組織を免疫不全マウスに移植した患者由来組織移植(PDX)モデル(膵がん、胆道がん、胃がん、子宮体がん)で実施し、全体では 38.1%、胆道がんでは 58.3%、子宮体がんでは 55.6%で腫瘍の縮小を観察しました。
- PDX モデルは治療効果の予測精度が高く、臨床データと PDX モデルの反応性の間に高い類似性があることから、本研究結果は胆道がんおよび子宮体がんにおける E7820 の腫瘍縮小効果を示唆しています。
- PDX モデルの全エクソンシーケンスを行い、E7820 の有効性予測バイオマーカーとして期待できる遺伝子変異を同定しました。
- 本研究成果は、査読付き学術誌「*npj Precision Oncology*」に掲載されました。
- 本研究で明らかとなった E7820 の有効性が期待されるがん種とバイオマーカーの情報に基づいて、国立がん研究センター中央病院と東病院で、日本人における忍容性を含む安全性評価と探索的な有効性評価を目的とした医師主導治験を開始します。
- 創薬開発に国立がん研究センターの J-PDX(日本人がん患者由来組織移植モデル)ライブラリーを用いることで、がん種毎の薬効評価と有効性予測バイオマーカーの同定、さらには臨床試験の立ち上げまでを一気通貫で速やかに実現することが可能となりました。今後、このような事例を積み重ね、新規抗がん剤開発を加速させる創薬研究システムとしての確立をめざします。

概要

国立研究開発法人国立がん研究センター(所在地:東京都中央区、理事長:中釜 斉、以下国立がん研究センター)とエーザイ株式会社(本社:東京都文京区、代表執行役 CEO:内藤 晴夫、以下エーザイ)は、新規抗がん剤開発を加速させる創薬研究システムの確立をめざし、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の医療研究開発革新基盤創成事業(CiCLE)の支援により、「希少がんならびに難治性がんに対する抗がん剤治療開発を加速させる創薬研究手法に関する研究」を2021年より実施しています。

本研究において、国立がん研究センターとエーザイは、エーザイ創製の新薬候補 E7820 について、国立がん研究センター研究所(所長:間野 博行)が構築している日本人がん患者由来の腫瘍組織を免疫不全マウスに移植した動物モデルである J-PDX のライブラリーを用いて非臨床試験を行い、42 の PDX^{注1}モデル(膵がん 12 モデル、胆道がん 12 モデル、胃がん 9 モデル、子宮体がん 9 モデル)で薬効を評価しました。

その結果、E7820 100 mg/kg 投与によって 42 モデル中 16 モデル(38.1%)、胆道がんでは 12 モデル中 7 モデル(58.3%)、子宮体がんでは 9 モデル中 5 モデル(55.6%)で、腫瘍の縮小が観察されました。PDX モデルは治療効果の予測精度が高く、臨床データと PDX モデルの反応性の間に高い類似性があることから、本研究の結果は胆道がんおよび子宮体がんにおいて E7820 の腫瘍縮小効果を示唆しています。

さらに、E7820 の腫瘍縮小効果と関連するバイオマーカー^{注2}を探索するため、PDX モデルの全エクソシーケンス^{注3}を実施したところ、腫瘍縮小効果が認められた PDX モデルにおいては、BRCA1、BRCA2または ATM といった、DNA 修復機構の一つである相同組換え修復(HRR)関連遺伝子^{注4}の変異が高頻度に認められ、当該遺伝子変異が E7820 の有効性のバイオマーカーとなる可能性が示唆されました。

本研究成果は、査読付き学術誌「*npj Precision Oncology*」に掲載されました。

これらの結果に基づき、国立がん研究センター中央病院(病院長:瀬戸 泰之)および東病院(病院長:土井 俊彦)は、固形がんに対する E7820 の日本人における安全性および有効性を評価する第 I 相医師主導治験^{注5}(NCCH2303)を開始しました。本試験において、E7820 の忍容性^{注6}の確認および推奨用法・用量を決定した後、国立がん研究センターとエーザイは、特定のがん種やバイオマーカーを有する固形がんに対する有効性を確認する第 II 相、さらには承認申請用試験の実施を検討し、薬事承認をめざしてまいります。また、本研究で構築したシステムを、新規抗がん剤開発を加速させる創薬研究システムとして確立をめざします。

背景

PDX モデルは、がん患者さんの腫瘍組織を免疫不全マウスに直接移植することによって作成するがんモデルの一つで、非臨床試験や研究に活用されています。PDX モデルは、元のがん患者さんの腫瘍の不均一性と遺伝子変異の多くを維持しており、従来用いられてきた細胞株や、細胞株をマウスに移植したモデルマウスと比較して、治療効果の予測精度が高く、臨床データと PDX モデルの反応性の間に高い類似性があることが報告されています。

国立がん研究センター研究所は、臨床情報を付帯した日本人がん患者由来の J-PDX ライブラリーを 2020 年に構築し、がん種横断的に 651 モデルの PDX を保有し(2024 年 7 月 3 日時点)、創薬開発での活用が進んでいます。

エーザイは、がん領域を戦略的重要領域の一つとし、グローバルに承認を取得した微小管ダイナミクス阻害剤エリブリンメシル酸塩(製品名:ハラヴェン®)とマルチキナーゼ阻害剤レンバチニブメシル酸塩(製品名:レンビマ®)に関する経験を活かしながら、Deep Human Biology Learning 創薬体制のもとで新たな標的や作用機序を有する革新的新薬を創出し、がんの治癒の実現に向けて貢献することをめざしています。

E7820 は、選択的なタンパク質分解に関わる DCAF15 とスプライシング因子 RBM39 を結合させる分子糊として作用し、RBM39を選択的に分解するスルホンアミド系抗がん剤です。本作用によってRNAスプライシング^{注7}の異常が誘導され、がんの増殖を抑える効果が期待されます。海外では E7820 を用いた臨床試験の実績があります。

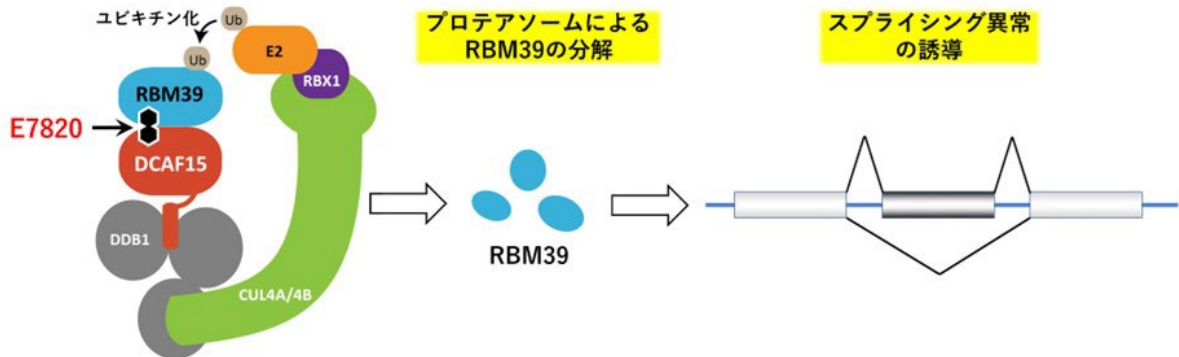
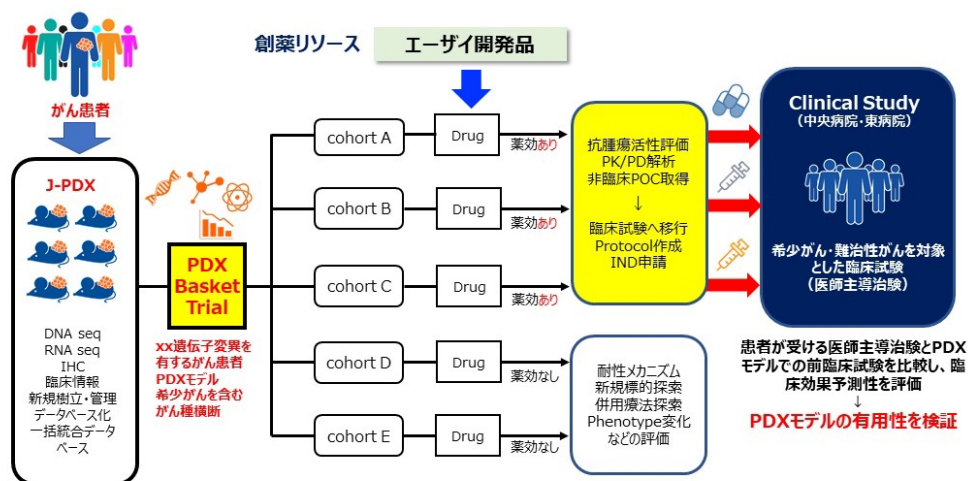


図1 E7820 は、スプライシング因子 RBM39 をユビキチンリガーゼ DCAF15 と結合させます。ユビキチンリガーゼ複合体に取り込まれた RBM39 はユビキチン化され、プロテアソームによって分解されます。RBM39 の分解によってスプライシング異常が誘導され、抗腫瘍効果が発揮されます。

国立がん研究センターとエーザイは、「希少がんならびに難治性がんに対する抗がん剤治療開発を加速させる創薬研究手法に関する研究」において、エーザイ創製の新薬候補品に対して、J-PDX を用いて臓器横断的に非臨床試験を行い、希少がんならびに難治性がんを対象に医師主導治験を実施し、臨床での有用性を確認するとともに、承認申請をめざしています(図2)。さらに、治療前後の腫瘍組織からPDXを樹立し、薬剤応答性ならびにがんゲノムの比較解析を行い、新規創薬ターゲットの探索と薬剤耐性機序の解明に取り組み、新たな創薬への展開について検討を進めています。これらの取り組みにより、新規抗がん剤開発を加速させる創薬研究システムの確立をめざしています。



PDXを利用した治療開発を基礎から臨床試験まで一貫通貫で実施

図2 国立がん研究センターとエーザイとの研究開発概要

* 2021年5月14日プレスリリース
 国立研究開発法人国立がん研究センターとエーザイ株式会社が治療効果予測能が高い PDX とがんゲノム

データを用いた「希少がんならびに難治性がんに対する抗がん剤治療開発を加速させる創薬研究手法に関する研究」を開始

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2021/0514/index.html

研究成果

PDX マウスモデルを用いた E7820 の薬効評価スクリーニング

42 の PDX モデル (膵がん 12 モデル、胆道がん 12 モデル、胃がん 9 モデル、子宮体がん 9 モデル) に、E7820 を 100 mg/kg もしくは 200 mg/kg を 21 日間連日経口投与し、スクリーニング評価を実施しました。

その結果、腫瘍の有意な縮小 (薬剤投与した群における腫瘍体積の増加率 < -30%) が観察されました (図 3a)。全奏効率は、本剤 100 mg/kg 投与で 38.1% (16 例)、200 mg/kg 投与で 54.8% (23 例) でした。100 mg/kg 投与で最も奏効率が高かったのは胆道がん (58.3%)、次いで子宮体がん (55.6%)、胃がん (33.3%) でした。最も奏効率が低かったのは膵がんの 8.3% で、がん種によって効果が異なることが分かりました (図 3b)。

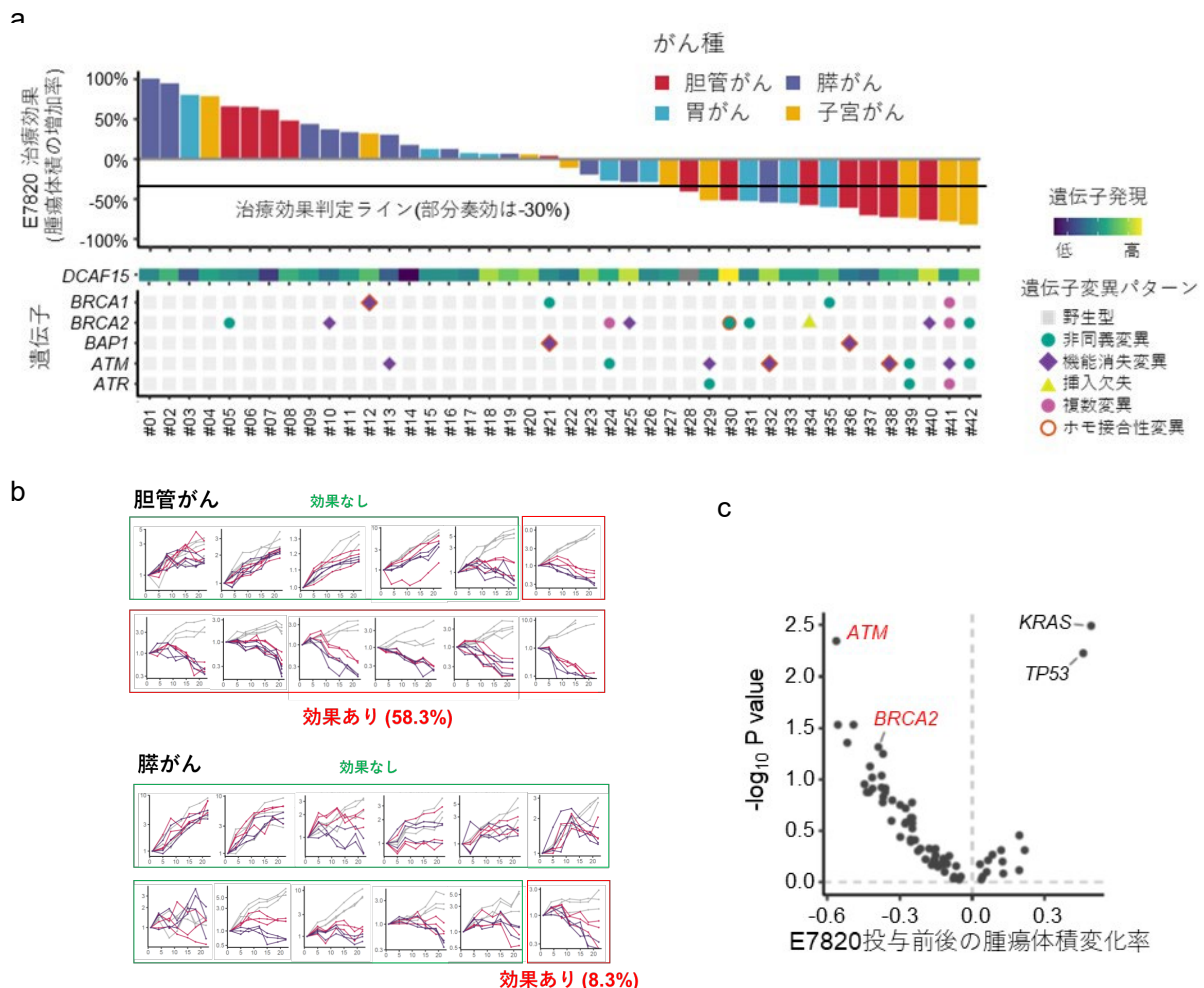


図 3 PDX マウスモデルを用いた E7820 の薬効評価スクリーニングと全エクソン解析により E7820 の薬剤感受性を示すがん種やバイオマーカーが同定されました。

HRR 関連遺伝子異常は E7820 感受性の PDX で高頻度に観察される

E7820 感受性に関連する分子マーカーを同定するために、全エクソンシーケンスおよび全トランスクリプトーム解析^{注8}を実施しました。全エクソンシーケンスによる変異解析により、*BRCA1*、*BRCA2*または *ATM* といった HRR 関連遺伝子の変異が薬の効果が認められた PDX において高頻度に認められました(図 3a)。変異のある PDX と変異のない PDX の E7820 感受性を比較すると、*ATM* 変異は感受性群に有意に濃縮されており($p=4.5 \times 10^{-3}$, FDR=0.14)、*BRCA2* 変異も感受性群に濃縮されている傾向にありました($p=4.8 \times 10^{-2}$, FDR=0.51)(図 3c)。対照的に、*TP53* は非感受性群で有意に変異が認められましたが($p=5.9 \times 10^{-3}$, FDR=0.14)、この濃縮は膵がんにおける *TP53* の高変異陽性率に関連している可能性が考えられました。

E7820 の長期投与は相同組換え修復欠損(homologous recombination deficiency: HRD)陽性細胞の増殖阻害をもたらす

最近の報告では、E7820 がいくつかの HRR 遺伝子の RNA スプライシングに影響を与えることが示されていましたが、HRR 経路の機能喪失である HRD が E7820 の反応性を予測するバイオマーカーとなることは示されていませんでした。PDX モデルによるスクリーニングでは、HRD 陽性腫瘍に顕著な腫瘍縮小が認められたことから、本化合物に長期的に曝露されると、増殖抑制が生じるのではないかと予想しました。そこで、*BRCA2* をノックアウトした大腸がん細胞株(DLD1-*BRCA2*-KO)またはノックアウトしていない親株(DLD1-P)を短期培養(3 日間)または長期培養(12 日間)して薬効を評価しました。DLD1-*BRCA2*-KO 細胞は、DLD1-P 細胞に比べ、12 日目の E7820 に対して高い感受性を示しました(図 4a)。

DNA 損傷応答に関与する他の遺伝子が E7820 に対する感受性に影響を及ぼすかどうかをさらに調べるため、DLD1-P 細胞において *ATM*、*ATR* または *BAP1* 遺伝子をノックアウトし、次いで薬物投与したところ、DLD1-P 細胞は E7820 に感受性を示すようになることが明らかになりました(図 4b)。

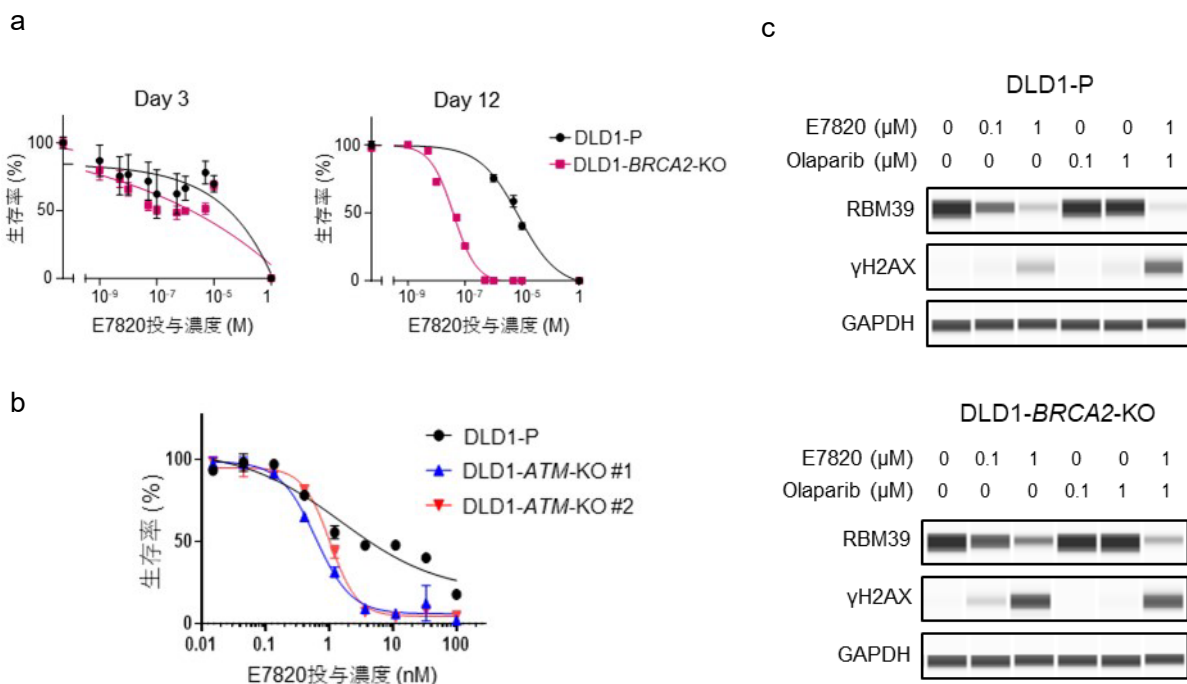


図 4 (a)(b) HRD 陽性細胞に対して、E7820 の長期投与は増殖阻害をもたらします。(c) *BRCA2* の機能不全がある細胞では E7820 による DNA 二本鎖切断が増加します。

BRCA2の機能不全はE7820によるDNA二本鎖切断を増加させる

DLD1-BRCA2-KOはE7820に感受性を示したことから、E7820の曝露はDNA損傷を引き起こす可能性があると考えました。DNA二本鎖切断のマーカである γ H2AXの発現を、E7820またはPARP阻害剤⁹であるオラパリブで72時間培養した細胞で評価したところ、E7820(1 μ M)投与はオラパリブ(1 μ M)投与よりも多くの γ H2AXの出現を誘導しました(図4c)。

E7820投与に関連するトランスクリプトームの変化

E7820がどのようにDNA二本鎖切断を誘導するかを明らかにするために、全トランスクリプトーム解析を行い、6つのがん細胞株でE7820処理により共通して発現上昇または発現低下する遺伝子を評価しました。その結果、1,655個の発現上昇遺伝子(fold change >1.1)と2,787個の発現低下遺伝子(fold change <0.9)が3つ以上の細胞株で観察されました。発現低下した遺伝子に濃縮していた細胞内パスウェイには、「ヌクレオチド除去修復」、「遺伝性乳がん関連シグナル」、「DNA損傷反応におけるBRCA1関連」といったDNA損傷修復に関連するシグナル伝達経路が含まれていました(図5a)。これらの経路に関連する遺伝子として、PALB2、BRIP1、BRCA1、RAD50、MRE11、ATR、FANCFファミリー遺伝子などのHRR関連遺伝子ならびに、XPCやERCC2のようなヌクレオチド除去修復(NER)に必須な遺伝子も含まれていました。次に、E7820によって誘導されるスプライシング異常を調べたところ、DLD1-PとDLD1-BRCA2-KOの両方において、イントロンの保持が薬剤投与で最も増加したスプライシング異常であり、最も減少したスプライシング異常はシングルエクソンスキッピングでした(図5b)。また、薬剤投与により発現低下したDNA修復に関連する41遺伝子のうち25遺伝子(61%)に、イントロンの保持が誘導されていました(図5c)。

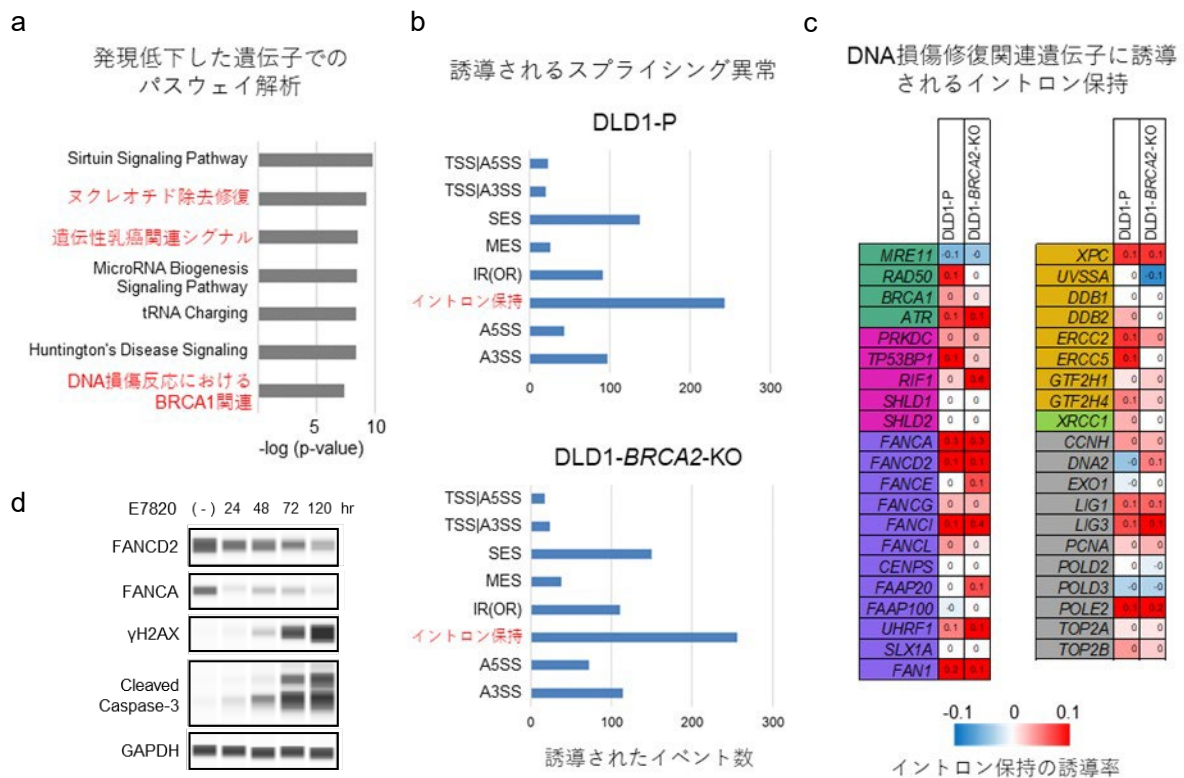


図5 E7820投与に関連するトランスクリプトームの変化を解析すると、DNA損傷修復に関連するシグナル伝達経路に関わる遺伝子の発現低下やイントロン保持の誘導がみられました。

mRNA のミスプライシングは、対応する成熟タンパク質の翻訳に重大な影響を与えます。そこで、DLD1-BRCA2-KO 細胞における FANCD2 と FANCA のタンパク質レベルを測定しました(図 5d)。E7820 投与により、FANCD2 および FANCA タンパク質のレベルは、時間依存的に顕著に低下しました。重要なことに、FANCD2/FANCA タンパク質レベルの減少は、 γ H2AX の蓄積とカスパーゼ-3 の切断(細胞のアポトーシスの特徴)と一致していました。

PDX(patient-derived xenograft)モデルを用いた創薬利用について

これまでの抗がん剤開発での課題の一つには、治療効果予測に用いる細胞株による実験モデルでの予測能が低いことが挙げられます。一方で PDX は、がん患者さんのがん組織を免疫不全マウスに移植し腫瘍を再現する動物モデルで、がん組織の特徴を保持できるため、高い再現率を有するとの報告があり、創薬利用が急速に進んでいます。国立がん研究センターでは、子宮がん肉腫患者さんから作製した PDX モデルでの抗 HER2 療法の効果予測と臨床で有効性が一致していることを確認しています。*

国立がん研究センターが構築した日本人がん患者由来の大規模 PDX ライブラリー「J-PDX」は、1. 臓器横断的に PDX を樹立し、メジャーながんに加え、希少がん(骨肉腫・横紋筋肉腫など)、アジアに多いがんにも注力したこと、2. 手術検体だけでなく薬剤耐性期の検体からも PDX を樹立したこと、3. 治療歴を含む詳細な臨床情報を付帯した PDX であることが特徴で、新規抗がん剤開発での活用促進、開発の加速が期待されます。

* 2023 年 4 月 10 日プレスリリース

子宮がん肉腫でトラスツズマブ デルクステカンによる抗 HER2 療法の有効性を確認 PDX モデルでの効果予測とも一致し希少がんの治療開発への道を開く

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2023/0410/index.html

発表論文

雑誌名: *npj Precision Oncology*

タイトル: A molecular glue RBM39-degrader induces synthetic lethality in cancer cells with homologous recombination repair deficiency

著者: Shinji Kohsaka, Shigehiro Yagishita, Yukina Shirai, Yusuke Matsuno, Toshihide Ueno, Shinya Kojima, Hiroshi Ikeuchi, Masachika Ikegami, Rina Kitada, Ken-ichi Yoshioka, Kohta Toshimitsu, Kimiyo Tabata, Akira Yokoi, Toshihiko Doi, Noboru Yamamoto, Takashi Owa, Akinobu Hamada, Hiroyuki Mano

国立がん研究センター

研究所	細胞情報学分野	分野長	高阪 真路
研究所	細胞情報学分野	ユニット長	上野 敏秀
研究所	細胞情報学分野	主任研究員	池上 政周
研究所	細胞情報学分野	任意研修生	白井 由紀奈
研究所	細胞情報学分野	任意研修生	小島 進也
研究所	細胞情報学分野	任意研修生	来田 里奈

研究所	分子薬理研究分野	分野長	濱田 哲暢
研究所	分子薬理研究分野	ユニット長	柳下 薫寛
研究所	ゲノム安定性制御研究ユニット	ユニット長	吉岡 研一
研究所	ゲノム安定性制御研究ユニット	学振研究員	松野 悠介
研究所	ゲノム安定性制御研究ユニット	外来研究員	松尾 理加
研究所		所長	間野 博行
中央病院	先端医療科	科長	山本 昇
東病院	先端医療科	科長	土井 俊彦
エーザイ株式会社			
	DHBL Cell Lineage & Differentiation ドメイン	研究員	利光 孝太
	DHBL Cell Lineage & Differentiation ドメイン	研究員	田端 君代
	DHBL Cell Lineage & Differentiation ドメイン	ヘッド	横井 晃
	チーフサイエンティフィックオフィサー	常務執行役	大和 隆志

DOI: 10.1038/s41698-024-00610-0

掲載日: 2024 年 5 月 24 日

URL: <https://www.nature.com/articles/s41698-024-00610-0> (外部サイトにリンクします)

固形がんに対する E7820 の日本人における安全性および有効性を評価する国内医師主導第 I 相試験について

本試験は、用量確認パートにおいて標準治療に不応または不耐の固形がん患者さんを対象に E7820 の日本人における忍容性、薬物動態などを確認します。引き続き、拡大パートにおいて、胆道がん、子宮体がん、相同組換え修復遺伝子変異を有する固形がん患者さんを対象に用量確認パートで忍容性が確認された用法・用量で探索的に E7820 の有効性と安全性評価を実施します。エーザイから治験薬の提供を受けて実施します。海外においては、E7820 を用いた臨床試験の実施成績があり、1 日 1 回連日経口投与における最大耐量(MTD)は 100 mg とされています。

試験名

固形がんに対する E7820 の日本人における安全性および有効性を評価する国内医師主導第 I 相試験 (治験実施計画書番号: NCCH2303、試験略称: CIRCUS)

使用される新薬(治験薬)

E7820(経口薬:スルホンアミド系スプライシング制御薬)

治験に参加いただける患者さんの身体状況(患者選択基準)

1. 文書による同意が得られる
2. 固形がんであり、切除不能な進行・再発と診断されている
3. 標準治療がない、または標準治療に不応もしくは不耐であると診断されている

4. 治験への登録時において、年齢が 18 歳以上
5. 各臓器機能が規定内に保たれている

注:上記の患者選択基準は概要であり、上記に該当していてもこの治験に参加できないことがありますので、ご了承ください。

研究代表者

山本 昇 (国立がん研究センター中央病院 先端医療科 科長)

医師主導治験(CIRCUS 試験)参加施設一覧

国立がん研究センター中央病院(東京都中央区築地 5-1-1)

国立がん研究センター東病院(千葉県柏市柏の葉 6-5-1)

臨床研究実施計画・研究概要公開システム

JRCT 番号:JRCT2031240210

本治験の詳細は、臨床研究実施計画・研究概要公開システムよりご確認ください。

<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031240210> (外部サイトにリンクします)

研究費

本試験は下記事業の支援を受けて行われます。

日本医療研究開発機構 医療研究開発革新基盤創成事業(CiCLE)(JP20pc0101051)

今後の展望

企業での創薬開発に国立がん研究センターの J-PDX ライブラリーを用いることで、新規薬剤候補に対する薬効評価と有効性予測バイオマーカーの同定、さらには臨床試験の立ち上げまでを速やかに実現することが可能となりました。本試験において、E7820 の忍容性を含む安全性の確認および推奨用量を決定した後、国立がん研究センターとエーザイは、特定のがん種やバイオマーカーを有する固形がんに対する有効性を確認する第Ⅱ相さらには承認申請用試験の実施を検討し、薬事承認をめざしてまいります。

また、本研究で構築したシステムを、新規抗がん剤開発を加速させる創薬研究システムとして確立をめざします。

用語解説

注 1 PDX (patient-derived xenograft): マウスモデル

がん患者さんの腫瘍組織を免疫不全マウスに直接移植することによって作成する、がんモデルの一つです。

注 2 バイオマーカー

タンパク質や遺伝子などの分子で、病気の存在や、治療法選択などの指標となるものです。

注3 全エクソンシーケンス

ヒトゲノムのうちタンパク質をコードするエクソン領域を選択的に濃縮し、効率的に解析する手法です。

注4 相同組換え修復 (homologous recombination repair)

DNA二本鎖切断修復における主要な機構の一つであり、姉妹染色分体を鋳型にして修復を行います。

注5 医師主導治験

新しい薬が承認され、保険で使えるようになるためには新薬の臨床開発(治験)が必要です。有望な医薬品でありながら、企業主導では治験が実施されない医薬品について、製薬企業の協力を得て、医師自らが治験を行うことを医師主導治験といいます。

注6 忍容性

忍容性とは治験薬が投与された場合に生じる副作用が、人において許容される程度か否かを表す言葉です。具体的には治験薬を人に投与した場合に、許容し難いと考えられる副作用の発症頻度やその重症度などを参考に検討されます。

注7 RNA スプライシング

RNA スプライシングは、mRNA 前駆体からイントロンを除去して成熟 mRNA を産生する、遺伝子発現に必須の機構です。

注8 全トランスクリプトーム解析

細胞中に存在する全ての遺伝子転写産物(トランスクリプトーム)の配列・発現量を解析する手法です。

注9 PARP 阻害剤

DNA 修復など細胞内で重要な役割を果たす酵素のポリアデノシン 5'ニリン酸リボースポリメラーゼ (PARP: poly ADP-ribose polymerase)を阻害することで、相同組換え修復遺伝子に変異を有する腫瘍細胞で合成致死を誘導します。

お問い合わせ先

- 非臨床試験に関するお問い合わせ

国立研究開発法人国立がん研究センター

研究所 細胞情報学分野

高阪 真路(こうさか しんじ)

電話番号: 03-3542-2511(代表)

Eメール: skohsaka@ncc.go.jp

- 医師主導治験に関するお問い合わせ

国立研究開発法人国立がん研究センター

中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 国際研究支援室

電話番号：03-3547-5201(内線 2686)

Eメール：ncch2303_office@ml.res.ncc.go.jp

● 広報窓口

国立研究開発法人国立がん研究センター

企画戦略局 広報企画室

電話番号：03-3542-2511(代表)

Eメール：ncc-admin@ncc.go.jp

エーザイ株式会社

PR 部

電話番号：03-3817-5120