

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



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 膵がん患者を対象とした、新規 LAT1 阻害剤の安全性と有効性を探索する医師主導臨床治験

(英語) Physician-initiated clinical trials exploring the safety and efficacy of novel LAT1 inhibitors in patients with pancreatic cancer

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 竹原 徹郎
(英語) Takehara Tetsuo

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・教授
(英語) Osaka University, Graduate School of Medicine, Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

膵がんは近年増加しており、日本の悪性新生物別死因の4位を占めるに至っている。早期発見の困難さから、外科的切除適応症例は少なく、外科的切除不能の膵がん症例に対しては化学療法を施行しても平均生存期間は1年を超えない。このため、膵がんに対してより有効な新規治療法の早期確立が急務の課題である。

LAT1 (L-type amino acid transporter 1; SLC7A5) は、アミノ酸トランスポーターの1つであり、正常細胞では必須アミノ酸がLAT2を介して取り込まれるのに対して、がん細胞ではLAT1が発現し、LAT1選択的に取り込まれる。膵がん細胞でもLAT1は発現しており、その強い発現は予後不良因子である。LAT1に対して非競合阻害を示す化合物を開発し、非臨床試験において膵がんに対して抗腫瘍効果を認め、安全性も確認できた。そこで、標準化学療法が不応・不耐であり、かつ外科的切除が不能である膵がん患者を対象として、この開発した新規LAT1阻害剤を用いた安全性と有効性を探索する医師主導臨床治験を立案し、開始した。

2020年4月末までに投与量レベル4で合計3例の治験薬の内服を開始した。5月に投与量レベル4の最終症例が内服終了となり、同月投与量レベル4のすべての患者の後観察を終了した。一部の患者は、企業主導の継続治験にエントリーされ、継続加療された。2020年6月に効果安全評価委員会を開催し、投与量レベル

5 への移行は許容できるとの判断であり、投与量レベル 5 のエントリーを開始した。9 月から投与量レベル 5 の 1 例目患者の内服を開始した。2021 年 7 月に投与量レベル 5 の最終症例が内服終了となり、8 月にはすべての患者の後観察を終了した。一部の患者は、企業主導の継続治験にエントリーされ、継続加療された。2021 年 9 月に効果安全評価委員会を開催し、本治験の終了は妥当であることが確認された。本治験で同意を取得した全症例のデータの取り扱いについても、妥当性が確認された。

2022 年 3 月にデータ固定を行い、大阪大学医学部附属病院治験審査委員会に治験終了報告書を提出した。また同月には治験終了届を PMDA に提出し、受理された。本治験結果を総括し、新規 LAT1 阻害剤の DLT の決定と最大耐用量 (MTD) の推定を行い、安全性を評価して Phase IIb 以降の臨床試験の推奨用量 (RD) を決定し、医師主導治験の総括報告書を作成した。

治験薬の安定性に関しては、令和 2 年度には室温の 12 か月保存時の安定性試験を実施し、原薬及びカプセル剤の安定性を確認した。また、令和 3 年度には室温の 24 か月保存時の安定性試験を実施し、原薬及びカプセル剤の安定性を確認し、治験の実施に問題がないことを確認した。

薬物動態については、治験薬投与患者の化合物の血中濃度および代謝物濃度とその推移を明らかにした。化合物の血中濃度については、本治験立案時の薬物濃度と大きな差はなく、薬理作用が期待できる濃度まで達していると想定された。

治験患者の血中から検出した血中代謝物の合成に成功した。この合成した代謝物を培養細胞に投与し、この代謝物には LAT1 阻害活性がないこと、細胞毒性がないことを確認した。

化合物ライブラリーニングを行い併用効果があると予測された FDA 承認薬の中で、各種膀胱癌細胞株で相乗的な細胞増殖抑制効果を認める薬剤を同定した。また、作用機序と関連する既存薬剤の中で、各種膀胱癌細胞株で相乗的な細胞増殖抑制効果を認める薬剤を同定した。これらを用いた併用治療の可能性が期待された。

本邦では 2020 年には膀胱癌に対してリポソーマルイリノテカンが使用できるようになったが、その効果は未だ満足できるものではない。またがんゲノム検査を施行することで使用できる薬剤も増えつつあるが、適応となる患者は膀胱癌ではほとんどいないのが現状である。本研究開発の遂行により、開発化合物が新たな膀胱癌治療の選択肢となり得ることを証明し、増加の一途を辿っている膀胱癌患者の予後延長を目指した新規治療の確立にむけて大きく前進した。今後は開発化合物を企業に導出し、導出先の企業において本化合物の臨床使用を目指した次相の臨床試験実施が期待される。

Pancreatic cancer is now the fourth leading cause of death from malignant neoplasms in Japan. Due to the difficulty of early detection, surgical resection is rarely indicated, and the average survival period for patients with pancreatic cancer that is not respectable by surgery is less than one year even with chemotherapy. Therefore, the early establishment of new and more effective treatments for pancreatic cancer is an urgent issue.

LAT1 (L-type amino acid transporter 1; SLC7A5) is an amino acid transporter. We developed a compound that exhibits non-competitive inhibition of LAT1 and showed anti-tumor effect against pancreatic cancer in pre-clinical studies, and its safety was confirmed. Therefore, we designed and initiated an investigator-initiated clinical trial to explore the safety and efficacy of this novel LAT1 inhibitor in pancreatic cancer patients who are refractory or intolerant to standard chemotherapy and

who are not candidates for surgical resection.

In July 2021, the last patient completed oral dosing. All patients completed post-observation in August. In March 2022, after the data were fixed, we submitted a notification of clinical trial termination to PMDA, which was accepted. The results of this clinical trial were summarized, the DLT of the new LAT1 inhibitor was determined and the maximum tolerated dose (MTD) was estimated, the safety was evaluated, the recommended dose (RD) for Phase IIb and subsequent clinical trials was determined, and a summary report on the investigator-initiated clinical trial was prepared.

Liposomal irinotecan became available for the treatment of pancreatic cancer in Japan in 2020, but its efficacy is not yet satisfactory. In addition, the number of drugs that can be used with cancer genome testing is increasing, but there are currently few patients with pancreatic cancer for whom such drugs are indicated. The achievement of this research and development proved that the developed compound can be a new treatment option for pancreatic cancer, and a major step forward has been made toward the establishment of a new treatment to prolong the prognosis of the increasing number of pancreatic cancer patients. We will out-license the developed compound to a company, which is expected to conduct the next phase of clinical trials for the compound's clinical use.