

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) 尿路上皮がんに対する合成レチノイド AM80 と免疫チェックポイント阻害剤併用療法の医師主導治験のためのプロトコル作成

(英語) Protocol development for the investigator-initiated clinical trial to develop a combination therapy of immune checkpoint inhibitors and synthetic retinoid AM80 for patients with urothelial carcinoma

研究開発実施期間: 令和5年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 大脇 貴之
(英語) Takayuki Owaki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人東海国立大学機構・名古屋大学 医学部附属病院・医員

(英語) Tokai National Higher Education and Research System, Nagoya University Hospital, Clinical Fellow

II 研究開発の概要

(和文)

腎盂・尿管・膀胱の尿路に発生する尿路上皮がんは人口 10 万人あたり約 7 人と、消化器がんに次いで多い悪性疾患である。早期発見例は手術療法で根治可能であるが、進行した遠隔転移例では 5 年生存率が 9.5-12.4%と予後不良である。術後再発例を含め、切除不能な場合は薬物治療に頼るところとなる。一次治療で用いられるプラチナ製剤を中心とした化学療法の奏効率は約 50%と低くはないものの、治療毒性が強いために奏効期間が短いことが問題点として指摘されている。進行が認められなかった場合は維持療法として免疫チェックポイント阻害剤 (ICI: immune checkpoint inhibitor) のアベルマブ、進行が認められた場合は同じく ICI のペムブロリズマブ、それらの次治療で用いられる抗体薬物複合体 (ADC: antibody drug conjugate) のエンホルツマブベドチンの奏効率はそれぞれ約 10%、20%及び 30%程度と不十分な状況である。この 10 年間に上市されたこれらの分子標的薬は、プラチナ製剤を中心とした化学療法他に有効な治療法の無かった尿路上皮がん治療においてブレークスルーとはなかったが、上述の通り、奏効率がまだ低い現状である。2017 年にペムブロリズマブが適応追加される以前と以後の比較において、生存率中央値が約 7 か月延長したことを考えると、低い奏効率をさらに高めることによって、予後は大きく改善されと考えられる。このように、現在の尿路上皮がん治療においては、奏効率を上昇させるような新規治療法の開発が期待されている。

開発者らは免疫チェックポイント阻害剤の有効性に関わる因子は何であるのかについて研究を行ってきた。特に、腫瘍を組織として捉え、その構成細胞であるがん関連線維芽細胞 (CAF) に着目した検討を行っている。CAF は成長因子の分泌によりがん細胞の増殖能を高め、細胞外基質を分泌することでがん細胞の増殖のための足場を作る他、腫瘍を剛直なものとし薬物送達を低下させ、血管新生を促進することによって腫瘍内に栄養を行きわたらせるなど、一般的には腫瘍の悪性度の促進に貢献する細胞群として知られている。また、腫瘍免疫にも関わることが知られ、CXCL12 のようなサイトカインを分泌することで、マクロファージ免疫抑制性の M2 型へと極性変化をさせる。M2 型マクロファージは腫瘍に対する免疫を担う CD8 陽性の細胞障害性 T 細胞を減少させ、免疫寛容にかかわる FoxP3 陽性の制御性 T 細胞を増加させるなどの働きを有することから、ICI の有効性を減弱させる効果があることが報告されている。

このように、CAF はがん促進性のものが多数を占めるが、開発者らは CAF のサブタイプとして Meflin をマーカーとする亜群はがん抑制性の働きを持つことを世界で初めて発見した。Meflin は細胞外基質であるコラーゲンの重合に関わる Lox を阻害することで、コラーゲンの配向を揃えることで腫瘍組織の軟化及び腫瘍血管面積の増加に寄与し、結果として薬物送達を改善させることを見出した。この結果、小分子抗がん剤の有効性が増強することがわかり、Meflin 陽性 CAF を増加させる薬剤をスクリーニングした結果、タミバロテン (AM80) を同定した (特許第 7327855 号)。現在名古屋大学医学部附属病院においては進行性膵がんに対して AM80 と化学療法による併用療法の第 I・II 相医師主導治験を行っている。

さらに、Meflin 陽性のがん抑制性 CAF が ICI の有効性に如何に関わるかを検討するため、名古屋大学医学部附属病院を中心とした尿路上皮がんにおける観察研究を実施した。この結果、ICI の奏効率は Meflin 高発現群で 37.0%、低発現群で 0.0%であり、高発現群で有意に奏効率が高かった ($p=0.001$)。さらに、尿路上皮がんモデルマウスにおいて行った非臨床試験において、AM80 を ICI の事前に投与することで、多数のマウスが完全奏効に至ることを確認した (特許第 7327855 号)。

その機序について解析をおこなったところ、AM80 によって増加した Meflin 陽性がん抑制性 CAF が特異的機能分子として Chemerin を分泌することで腫瘍関連マクロファージを M1 型に極性変化させることが重要であることを発見した。M1 型マクロファージは免疫活性型の働きを有し、M2 型マクロファージとは反対に腫瘍に対する免疫を担う CD8 陽性の細胞障害性 T 細胞や CD4 陽性のヘルパー T 細胞を活性化させることで知

られている。腫瘍免疫が活性化される結果として ICI の有効性が増強されることを見出し、本開発として AM80 を ICI と併用する医師主導治験の計画に着手した。

医薬品市場においても進展があり、2023 年に国際共同治験である Checkmate901 試験において、ICI であるニボルマブの GC 療法に対する上乗せ効果が確認され、さらに EV-302 試験においては、ICI であるペムブロリズマブと抗体薬物複合体 (ADC) のエンホルツマブベドチン (EV) の併用療法の GC 療法に対する優越性が確認された。いずれにおいても全生存期間、無増悪生存期間においてこれまでの標準治療であった GC 療法を大きく上回る結果であった一方で、増悪した場合に使用できる有効な治療法が少なくなるという問題点も考えられている。

そこで、開発者らは前述した非臨床試験の結果に基づき、尿路上皮がんに対する薬物療法一次治療として開発されているニボルマブ及び GC 療法の治療効果をさらに増強させるために、AM80 を併用する新規治療法の有効性と安全性を確認する第Ⅱ相医師主導治験を実施するために、まず本事業において治験プロトコールを作成することとした。

ニボルマブ及び GC 療法においては最大 6 コースの間ニボルマブと GC 療法を併用し、その後、ニボルマブ単剤療法とシフトしていく。AM80 については ICI に対して事前に投与することが重要であり、同時投与においては効果が減弱するという非臨床試験の結果があることから、これらの前に 1 コースあたり 7 日間の経口投与を行うこととしている。

併用される GC 療法については、開発者らが以前に膵がんマウスモデルで行った非臨床試験において AM80 と抗がん剤 (ゲムシタビン Gemcitabin) の併用療法の効果を確認したところ、抗がん剤単剤と比較して顕著な抗腫瘍効果を示した。AM80 を投与した腫瘍と非投与群とを組織学的解析により比較した結果、腫瘍血管面積の増加、組織の軟化 (弾性率の低下) がみられた。さらに腫瘍内ゲムシタビン濃度を質量分析により測定したところ、AM80 併用群では有意に上昇しており、AM80 がドラッグデリバリーを改善させたことが示唆されている。機序については従来のがん促進性 CAF は働きとして細胞外基質のコラーゲンの分泌し、それらを重合させることによって剛直な腫瘍を完成させる一方、Meflin 陽性がん抑制性 CAF はそのマーカー分子 Meflin がコラーゲン重合にかかわる Lox の働きを阻害させることであることが重要であると発見している。

本治験においてはニボルマブ及び GC 療法と比べ奏効率 (response rate:RR) のさらなる上昇を確認するため、主要評価項目を RR とする。未治療の切除不能尿路上皮がん患者に対するニボルマブ及び GC 療法の RR は 57.6%であり、AM80 により 20%程度の上乗せ効果が認められれば臨床的意義があると考え、有意水準 (両側) 10%、検出力 80%とすると必要症例数は 39 例 となる。中止・脱落を 10%程度見積もり、目標症例数を 43 例と設定した。本治験は大学病院などのハイボリュームセンターを協力施設として行う多施設非盲検非対照試験である。有効なデータが得られた際は企業への導出を行い、企業主導による第Ⅲ相治験の実施を目指していく。

なお、AM80 はアムノレイクとして本邦で開発された薬剤であり、急性前骨髄性白血病に対する治療薬として上市されている。本医師主導治験は本邦で開発した薬剤に対するドラッグリポジショニングとしての可能性も秘めている試験である。

(英文)

Background:

Urothelial carcinoma, affecting the renal pelvis, ureter, and bladder, is a prevalent malignancy with an incidence rate of approximately 7 per 100,000 people, second only to gastrointestinal cancers. Early detection allows for curative surgical treatment; however, advanced cases with distant metastasis have a poor prognosis, with a 5-year survival rate of 9.5–12.4%. In cases of postoperative recurrence or unresectable tumors, drug therapy becomes the mainstay. First-line chemotherapy, primarily using platinum-based agents, achieves a response rate of about 50%. However, the high toxicity of these treatments limits their duration of effectiveness. For cases where disease progression is not observed, maintenance therapy with the immune checkpoint inhibitor (ICI) avelumab is used. If progression occurs, pembrolizumab, another ICI, is administered, followed by the antibody-drug conjugate (ADC) enfortumab vedotin as subsequent therapy, with response rates of approximately 10%, 20%, and 30%, respectively. Although these recently approved targeted therapies represent a breakthrough, their efficacy remains suboptimal. Since the introduction of pembrolizumab in 2017, the median survival has extended by about seven months. Enhancing response rates further could significantly improve prognosis, underscoring the need for new therapeutic strategies.

Research Focus:

Researchers have investigated factors influencing the efficacy of ICIs, focusing on cancer-associated fibroblasts (CAFs) within tumor tissues. CAFs are known to enhance tumor malignancy through various mechanisms, including secretion of growth factors, extracellular matrix (ECM) production, promoting tumor rigidity, reducing drug delivery, and facilitating angiogenesis. Additionally, CAFs influence tumor immunity by secreting cytokines like CXCL12, inducing M2 macrophage polarization, which suppresses immune response by decreasing CD8⁺ cytotoxic T cells and increasing FoxP3⁺ regulatory T cells, thereby diminishing ICI efficacy.

The researchers identified a subtype of CAFs marked by Meflin, which exhibits tumor-suppressive properties. Meflin inhibits the ECM enzyme Lox, aligning collagen orientation, softening tumor tissues, and increasing tumor vascular area, thus improving drug delivery. This discovery led to the identification of tamibarotene (AM80) as a drug that enhances Meflin-positive CAFs, thereby boosting the efficacy of small molecule anti-cancer drugs.

Clinical Development:

In collaboration with Nagoya University Hospital, researchers are conducting Phase I/II investigator-initiated clinical trials combining AM80 with chemotherapy for advanced pancreatic cancer. Observational studies in urothelial carcinoma revealed that ICI response rates were significantly higher in Meflin high-expression groups (37.0%) compared to low-expression groups (0.0%), indicating Meflin's role in enhancing ICI efficacy. Preclinical trials in mouse models confirmed that pre-treatment with AM80 before ICI administration led to complete responses in many cases.

Mechanistic analysis showed that AM80-induced Meflin-positive CAFs secrete Chemerin, which polarizes tumor-associated macrophages to the M1 phenotype. M1 macrophages activate CD8⁺ cytotoxic T cells and

CD4+ helper T cells, enhancing the immune response against tumors and improving ICI efficacy.

Future Directions:

Based on these findings, researchers plan to conduct a Phase II investigator-initiated clinical trial to evaluate the efficacy and safety of combining AM80 with nivolumab and GC therapy as first-line treatment for unresectable urothelial carcinoma. The trial will involve up to six courses of combined nivolumab and GC therapy, followed by nivolumab monotherapy. AM80 will be administered orally for seven days prior to ICI to maximize its effectiveness, based on preclinical evidence indicating reduced efficacy with concurrent administration.

The trial aims to increase response rates beyond the 57.6% observed with nivolumab and GC therapy alone. With an estimated necessary sample size of 43 patients to achieve statistical significance, the trial will be conducted as a multicenter, non-blinded, non-controlled study at high-volume centers. Successful outcomes will lead to further development in collaboration with pharmaceutical companies.

Market Implications:

In 2023, international trials (Checkmate901 and EV-302) demonstrated the superiority of ICI combinations (nivolumab with GC therapy and pembrolizumab with enfortumab vedotin) over standard GC therapy in terms of overall and progression-free survival. However, effective post-progression treatment options remain limited. The proposed AM80 combination aims to enhance initial treatment efficacy and provide a novel therapeutic approach. AM80, developed in Japan and marketed for acute promyelocytic leukemia as Amnolake, represents a promising drug repositioning opportunity within this trial.