

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: 国産既存薬の新効能による膵がんの間質初期化治療法の開発と第 I/II 相医師主導治験の実施
Phase I/II investigator-initiated clinical trial based on a drug-repositioning
approach to develop a therapy that reprograms the stroma of pancreatic cancer

研究開発実施期間: 令和 3 年 4 月 1 日～令和 7 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: 藤城 光弘
Mitsuhiro Fujishiro

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
東京大学大学院医学系研究科消化器内科学・教授
The University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Department of Gastroenterology, Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：

膵がんは消化器がんの中で最も予後が悪く、その原因としては早期発見の困難さに加え、抗がん剤抵抗性が大きく関与している。膵がんの特徴は、腫瘍の約9割を間質が占め、これに伴う間質圧の上昇により腫瘍血管が虚脱し、薬剤の腫瘍内送達が著しく低下することである。この「stromal roadblock」は、細胞傷害性抗がん剤や分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤の有効性を低下させる主因とされており、膵がん化学療法における最大のボトルネックとなっている。

CAF（がん関連線維芽細胞）は間質の主構成要素であり、多くの難治がんで高度に増生する。CAFの除去によるstromal roadblock克服が試みられてきたが、Sonic Hedgehog (Shh) 経路阻害剤や遺伝学的除去モデルではむしろ膵がんの進行が促進されることが明らかになり、間質の除去とは異なるアプローチによるstromal roadblockの克服法の開発が期待されてきた。以降、CAFにはがん抑制性とがん促進性の両者が混在するという仮説が提唱され、申請者らはその抑制性CAFの機能的マーカーとして、GPI アンカー型膜タンパク質 Meflin を世界で初めて同定した (Mizutani et al., 2019)。また Meflin は BMP7 シグナルを増強し、Lox (lysyl oxidase) の活性を抑えることで線維化や組織硬化を抑制することを見出した (Hara et al., Circ Res, 2019; Kobayashi et al., Gastroenterology, 2020; Iida, Mizutani et al., Oncogene, 2022)。

さらに、rCAF が腫瘍進展により pCAF へと可逆的に変化することが示されたことから、pCAF を rCAF に再プログラムするという新たな戦略が導かれた。米国ではビタミン D による CAF の再プログラミングが報告され、「がん間質の初期化 (stromal reprogramming)」という概念が注目されている。申請者らも、ビタミン D 投与により CAF で Meflin 発現が増加することを見出しており (Mizutani et al., Cancer Res, 2019)、この現象が抗腫瘍効果増強に寄与している可能性を示唆した。

そこで、核内受容体リガンドライブラリーを用いたスクリーニングにより、ビタミン D・A 誘導体を上回る Meflin 誘導効果をもつ物質 AM580 およびその異性体 AM80 (タミバロテン) を同定した。AM80 は抗がん剤感受性を高める可能性があり、マウス膵がんモデルにおける検証では、単剤での効果は乏しい一方、ゲムシタビン/ナブパクリタキセルとの併用で明確な抗腫瘍効果が得られ、腫瘍の弾性率低下、血管面積拡大、薬剤腫瘍内濃度上昇が観察された。これらの効果は Meflin 欠損マウスでは認められなかったことから、AM80 は Meflin 陽性 CAF を増加させることで薬剤効果を増強することが示唆された。

加えて、ヒトの膵がんに近い病態を示す膵がん自然発症モデルマウス (KPC モデル; 膵管上皮特異的な Pdx-1 プロモーター下に K-Ras と p53 の変異を誘導するマウス) でも同様の効果が確認され、ヒト膵がんへの外挿性も支持された。米国で進行中のビタミン D アナログを用いた臨床試験と比較しても、AM80 の有意性が示された。これらの成果 (特願 2020-110560) をもとに、AM80 を用いた膵がんに対する間質修飾型エンハンサーとしての医師主導治験 (NCT05064618) を開始した。CAF の表現型制御を軸とするこの戦略は、膵がんにとどまらず、他の間質豊富ながん種への展開も視野に入る革新的アプローチである。

本研究は MIKE-1 を膵がんに適応拡大することを目指す医師主導治験である。名古屋大学医学部消化器内科、東京大学医学部消化器内科、およびタミバロテンの販売・製造権をもつラクオリア創薬と連携して医師主導治験を行う。PMDA とのレギュラトリーサイエンス戦略相談 (対面助言) は終了しており、非臨床試験の充足性、治験薬の品質・規格、治験デザインに問題がないことを確認している。

臨床フェーズは薬理試験/探索的試験 (第 I / II 相) であり、治癒切除不能膵がん患者を対象に MIKE-1 と標準療法であるゲムシタビン・ナブパクリタキセル (GEM/nab-PTX) を併用投与した際の安全性及び認容性を評価し、推奨用量の決定と有効性を検討する。本併用療法により、GEM/nab-PTX の奏効率が改善すること、および全生存期間あるいは無増悪生存期間を延長させることを期待している。

第Ⅰ相試験のデザインは単施設非盲検非対照用量漸増試験（3+3 デザイン）、第Ⅱ相試験のデザインは多施設非盲検非対照試験であり、治験薬は MIKE-1 1 mg（ソフトカプセル：1 カプセル中にタミバロテンを 1 mg 含有する）を使用する。第Ⅰ相部分（目標症例数：9-12 例）では用量制限毒性の評価による至適用量の決定を、第Ⅱ相部分（目標症例数：43 例）では有効性の確認を主目的とした。第Ⅱ相試験の主要評価項目は奏効率とし、閾値奏効率 23%（Historical control）に対して期待奏効率 43%と設定した。症例数は、有意水準片側 $\alpha=0.05$ 、検出力 80%として算出し 43 例と規定した。第Ⅱ相では症例数を確保するため、名古屋大学医学部消化器内科の関連病院（54 施設）と東京大学医学部附属病院が連携し患者を集積した。本治験のⅡ相部分における主要評価項目である奏効率の 90%信頼区間下限が、治験薬投与により 23%を超えれば統計学的に有意と判断する。その後、連携する企業への導出を行い、企業主導にて次相の開発を進める。

尚、治験（第Ⅰ/Ⅱ相）に参加する患者から得られる治療前後の生検検体を用いて、空間トランスクリプトーム解析により、AM80 投与による CAF の表現型変化（pCAF から rCAF への転換）の分子機序を解明するとともに、間質における免疫細胞動態の変化を明らかにする。さらに、奏効例・非奏効例の比較解析を通じて治療反応性に関連する因子を探索し、治療前の CAF 及び免疫細胞マーカー発現と治療効果との相関を検討することで、治療効果予測マーカーの同定を目指す。これらの解析により得られた知見は、第Ⅲ相臨床試験（治験）における患者層別化戦略の確立に活用し、間質初期化療法の科学的根拠を強化するとともに、個別化医療の実現に向けた基盤構築を目指す。

第Ⅰ相部分において、患者リクルートを 2021 年 8 月 23 日より開始したが、同月に併用薬である「アブラキサン点滴静注用 100mg」の安定供給に一時的な支障を来すこととなり、治験の登録を一時中断せざるを得なくなった。2022 年 2 月頭に供給制限が解除され、同月 17 日より患者登録を再開し、6mg 群に 7 名登録した。2023 年 1 月 20 日の効果安全性委員会の審議を経て 8mg 群に容量を設定された。

2023 年 5 月 12 日時点で、8mg で 3 名登録をし、計 10 名組み入れられ、治験薬の投与が行われた。しかし 8mg 群で MIKE-1 との関連が否定できない肺塞栓が複数出たため PMDA との安全性評価に関する協議（2023 年 6 月 8 日）を踏まえ、AM80 の投与スケジュール最適化のため、8mg 2 週間投与 2 週間休薬群を追加で設定することとなった。この変更に伴い、当初計画していた 9-12 例から 17 例へと目標症例数を増やす必要が生じたが、2023 年 12 月 23 日時点で計 17 例が組み入れられ、第Ⅰ相試験を完了することができた。用量制限毒性（DLT）が AM80 8mg 連日投与群で確認され、至適用量として AM80 8mg（2 週間投与 2 週間休薬）を設定した。

第Ⅱ相試験では、試験の実施体制を拡充し、名古屋大学（研究代表施設）に加え、東京大学医学部附属病院を分担施設として追加した。前述により第Ⅱ相部分の開始が当初の計画から大幅に遅延したものの、開始後からの症例集積は順調であり、2025 年 4 月 3 日に目標症例数の 43 例の登録が完了した。

暫定奏効率は 42.9%（6/14 例）であり、全例で評価できていないものの非常に良好な結果を得ている。また一部の患者で、遠隔転移を伴う膵がんにおいて標準治療を上回る腫瘍縮小能を確認しており、原発部位の縮小のみならず肝・肺転移病巣の消失がみられている。Conversion 手術が予定された症例は 8.3%（5/60 例）であり、奏効だけでなく切除可能性を高める潜在力も示唆された。

一方で、治験使用薬との関連が否定できない重篤な有害事象を 12 例（12 件）に認めた。中でも間質性肺疾患は 11.7%（7/60 例）、肺塞栓は 5%（3/60 例）と複数の症例に認められた。間質性肺疾患の症例は投与中断後に回復し線維化は残存しなかった。肺塞栓の症例はいずれも直接経口抗凝固薬（DOAC）投与により速やかに軽快した。しかしながら、これらの有害事象は奏効持続性を損なう潜在リスクであり、レジメン最適化と厳格なモニタリングによりリスク低減を図る必要があると考えられた。

付随研究として、患者組織検体を用いた患者層別化マーカーの探索を行った。肝転移が消失し Conversion 手術を行った症例では手術標本において、Meflin は術前化学療法例と比較し強く発現していた。また、AM80（RAR

α のリガンド) の下流である STRA6 (ビタミン A のトランスポーター: レチノイドシグナルの下流) の発現はがん間質の線維芽細胞に特異的に見られ、興味深いことにがん細胞で Stra6 の発現はみられなかった。以上の結果は、AM80 はがん細胞、免疫細胞、線維芽細胞などに対してユビキタスに作用するのではなく、線維芽細胞特異的に作用をしたことを示している。また、II 相に登録した検体において、Stra6 の発現が間質初期化薬の治療効果の予測マーカーとしての有効性を検証した結果、Base line と Rebiopsy の Stra6 発現をみると PD, SD, PR を予測できる可能性を得られた。

さらに治療開始前及び治療開始 8 週後の 2 時点で採取した膀胱がん針生検検体を用いて空間トランスクリプトーム解析 (10X Genomics 社、Xenium platform, premium 5K) を実施した。その結果、AM80 投与により腫瘍微小環境における線維芽細胞の表現型が、pCAF から rCAF へと転換されることが分子レベルで確認された。

今後は引き続き II 相試験を行った患者より治験薬投与前、投与後の超音波内視鏡・針生検検体を採取し、奏功患者および非奏功患者における各種 CAF および腫瘍浸潤リンパ球マーカーの発現を検証し、奏功患者に特徴的なマーカー発現プロファイルを確定する。

本研究開発は今後、既承認薬 (再生医療等製品を除く) の適応拡大等によるがん治療薬の開発・薬事承認を目指した医師主導治験: 3-3 革新的がん医療実用化研究事業 (課題管理番号: 25ck0106XXXh0001) として、2025 年 4 月までに第 II 相試験 (目標症例数 43 例) の症例登録を完了し、年度内にデータ解析と総括報告書の作成まで完遂する計画である。

また、本研究の成果を基盤として、次相の開発および承認取得に向けた複数の戦略を展開する。主たる開発戦略として、国内製薬企業への導出によるグローバル企業治験の実施を目指し、導出交渉を本格化させる。並行して、開発の確実性を担保する選択肢として、企業資金提供による医師主導治験の実施も検討し、JCOG との協議のもと、切除不能進行膀胱がん (目標症例数 300 例) を対象とした第 III 相試験の実施計画を策定する。

本研究を通じて確立する間質初期化療法は、膀胱がんに限らず、間質豊富な他のがん種への応用も期待される革新的な治療戦略であり、がん治療における新たな治療選択肢の創出を目指す。

英文：

Pancreatic cancer remains a representative intractable malignancy, for which the development of innovative therapeutic strategies is urgently needed. A key factor contributing to the poor therapeutic outcomes of pancreatic cancer is the drug delivery barrier caused by the dense fibrotic stroma that surrounds the tumor. In pancreatic cancer, the tumor microenvironment is composed predominantly of stromal components, which collapse the intratumoral vasculature and prevent sufficient drug penetration. This “stromal roadblock” has been recognized as a fundamental cause of therapeutic resistance unique to pancreatic cancer, and it remains unaddressed by current treatment modalities.

In 2019, our group identified Meflin—a GPI-anchored membrane protein—as a functional marker of restraining cancer-associated fibroblasts (rCAFs). Meflin inhibits TGF- β signaling and collagen crosslinking, thereby suppressing stromal fibrosis (Mizutani et al., *Cancer Res*, 2019). We also discovered that rCAFs can transform into pro-tumorigenic CAFs (pCAFs) as tumors progress, highlighting a dynamic fibroblast phenotype shift that supports cancer progression.

This finding enabled the development of a novel therapeutic strategy: reprogramming pCAFs back into rCAFs. We screened a chemical library and identified Am80 (tamibarotene), a synthetic retinoid (development code: MIKE-1), as a potent inducer of Meflin expression. In murine models, oral MIKE-1 administration increased rCAFs, reduced interstitial pressure, expanded tumor vasculature, and enhanced drug delivery. These preclinical results suggest MIKE-1 may act as a stromal modulator to improve the efficacy of standard chemotherapy (Japanese Patent Application No. 2020-110560).

This investigator-initiated Phase I/II trial evaluates the safety, tolerability, and preliminary efficacy of MIKE-1 in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel (GEM/nab-PTX) in patients with unresectable pancreatic cancer. The study is conducted in collaboration with Nagoya University, the University of Tokyo, and RaQualia Pharma Inc., which holds the rights to tamibarotene. Regulatory science strategy consultations with the PMDA confirmed the adequacy of preclinical data, investigational product quality, and study design.

The Phase I portion uses a single-center, open-label, dose-escalation (3+3) design, while the Phase II study is multi-center and non-randomized. MIKE-1 is administered orally at 1 mg per soft capsule. Patient enrollment is supported by 54 affiliated hospitals of Nagoya University and the University of Tokyo Hospital. The primary endpoint of the Phase II trial is objective response rate (ORR), with statistical significance defined by a lower bound of the 90% confidence interval exceeding 23%.

During Phase I, pulmonary embolism occurred in the 8 mg daily cohort, prompting a revised dosing schedule (8 mg, two weeks on/two weeks off) following discussions with the PMDA. This adjustment increased the target sample size from 12 to 17 patients. The revised regimen was deemed optimal based on observed dose-limiting toxicity (DLT).

The Phase II study has since expanded its operational framework to include both academic centers. Preliminary results for the primary endpoint have been favorable. Additionally, an ancillary study includes spatial transcriptomics (10X Genomics Xenium platform) of biopsy specimens taken before and after treatment. This analysis confirmed a molecular-level switch from pCAFs to rCAFs following MIKE-1 administration.

As of April 2025, enrollment of all 43 patients has been completed. Final data analysis and reporting are planned by Q4 2025. Based on trial results, multiple strategies are under consideration for future development. The primary path involves out-licensing to a domestic pharmaceutical company for a

sponsor-initiated global trial. Simultaneously, a Phase III investigator-initiated study (targeting 300 patients) is being planned with potential industry funding and in consultation with the Japan Clinical Oncology Group (JCOG).

This stromal reprogramming approach represents a novel and potentially transformative cancer therapy, not only for pancreatic cancer but also for other stroma-rich tumors, with the ultimate goal of expanding therapeutic options in oncology.