

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) シスプラチン誘発性腎障害に対するシスプラチン代謝関連酵素阻害剤の有効性及び安全性を検証する特定臨床研究
(英語) Clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a cisplatin metabolism-related enzyme inhibitor in cisplatin-Induced nephrotoxicity

研究開発実施期間: 令和 6 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 佐谷 秀行
(英語) Saya Hideyuki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 学校法人藤田学園 藤田医科大学 研究推進本部 総合医科学研究部門 腫瘍医学研究センター・センター長
(英語) Director, Oncology Innovation Center, Fujita Health University

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: 2 ページ以上

シスプラチンは多くのがん化学療法プロトコルにおいて中心的薬剤として用いられている抗悪性腫瘍薬であり、非小細胞肺癌、食道癌、頭頸部癌、胃癌、腎盂・尿管腫瘍、膀胱癌、前立腺癌などに対して使用される。シスプラチンはその強い腎毒性のため、長時間に及ぶ大量補液投与や利尿剤投与等を行うことで腎障害回避が試みられるが、腎障害を完全に回避することはできず、シスプラチン誘発性腎障害に対するアンメット・メディカルニーズが存在する。シスプラチンの腎毒性は腎尿細管細胞に取り込まれたシスプラチンのシステイン抱合体が Cysteine conjugate- β lyase1 (CCBL1) により代謝を受けて産生する反応性代謝物チオール化シスプラチンによって惹起されることが知られている。すなわち、CCBL1 阻害剤はシスプラチン誘発性腎障害に対する予防効果を有することが考えられる。我々は、化合物ライブラリーを用いた CCBL1 の阻害剤のスクリーニングにより、共通した構造を持つ既存薬や天然化合物を数種類同定した。そのうち、フロプロピオン (FLO) は既に日本において製造販売承認を得ている薬剤であり、ヒトにおける投与経験と安全性情報が蓄積されていることから、ドラッグリポジショニングによる早期実用化を目指すことが可能なシスプラチン誘発性腎障害予防候補薬である。さらに、

in vitro、in vivo 研究により、FLO は CCBL1 酵素活性を阻害し、シスプラチン腎障害マウスモデルにおける腎障害軽減作用 (BUN、クレアチニン値の増加抑制) を持つことを明らかにしている。

そこで、本研究開発課題ではシスプラチン誘発性腎障害に対する FLO の安全性及び有効性を pilot 的に検討することを目的として、シスプラチン 1 剤又はシスプラチン 2 剤併用レジメンを実施する少数例の患者を対象に FLO の服用有無による安全性や尿細管細胞障害マーカー変動の評価を行う臨床試験を実施した。試験デザインの概要は以下のとおりである。

対象：シスプラチンを初めて投与する癌患者（サイクル 1 のみ）

フロプロピオン投与：シスプラチン投与 1 日目の投与 30 分前及び 4 時間経過後、シスプラチン投与 2 日目の 1 日 3 回（4 時間以上間隔を空ける）にフロプロピオンを内服した。なお、シスプラチン投与 1 日目のフロプロピオン内服量はコホート 1 1 回 80mg、コホート 2 1 回 160mg、コホート 3 1 回 240mg とコホート 1 から安全性を確認しつつコホート移行させる漸増手順とした。シスプラチン投与 2 日目はコホートによらず 1 回 80mg とした。

比較群：フロプロピオンを内服しない未服群を設定し、各コホートにおいてフロプロピオン内服群：フロプロピオン未服群=5 例：2 例で割付を行った。

採血・採尿：シスプラチン投与開始 48 時間前から投与開始まで、投与 24 時間後、48 時間後、1 週間後

目標症例数：未服群 6 例（各コホート未服群の合算）：80mg 群 5 例：160mg 群 5 例：240mg 群 5 例の計 21 例

主要評価項目：有害事象の発現状況

副次評価項目：N-GAL、L-FABP、KIM-1、NAG、 $\beta 2$ マイクログロブリン、 $\alpha 1$ マイクログロブリンのシスプラチン投与前から投与 24 時間後、48 時間後、1 週間後の変動 等

2024 年 7 月 30 日に 1 例目が登録され、2024 年 11 月 13 日にコホート 2、2025 年 6 月 19 日にコホート 3 へ移行し、2026 年 1 月 20 日にコホート 3 の 7 例目が登録され、目標症例数の計 21 例の登録を達成した。2026 年 1 月 26 日に最終症例の観察期間を終え、2026 年 1 月 28 日に最終のバイオマーカー検体を外注業者に提出し、2026 年 3 月 18 日に結果を入手した。その後データの最終確認、症例検討会を経て、2026 年 3 月 31 日にデータ固定を行った。なお、臨床試験実施期間中に有害事象は 20 例 72 件が報告されたが、いずれも因果関係は否定されている。

2026 年 4 月以降に統計解析を実施し、フロプロピオンのシスプラチン投与患者に対する安全性及びシスプラチン誘発性腎障害への有効性を評価していく。

英文：1 ページ程度

Cisplatin is an antineoplastic agent used as a central drug in many cancer chemotherapy protocols for treating non-small cell lung cancer, esophageal cancer, head and neck cancer, gastric cancer, renal pelvis and ureteral tumors, bladder cancer, and prostate cancer. However, cisplatin-induced nephrotoxicity (CIN) remains a significant clinical problem. Although attempts to prevent CIN through prolonged large-volume fluid supplementation and diuretic administration have been made, complete prevention is not achievable, creating an unmet medical need.

CIN is induced by a reactive metabolite called thiol-cisplatin. This is produced when the cysteine conjugate of cisplatin, which accumulates in renal tubular cells, undergoes metabolism by the enzyme Cysteine conjugate- β lyase 1 (CCBL1). Therefore, CCBL1 inhibitors are theoretically expected to prevent CIN. Through screening of a compound library, we identified several existing drugs and natural compounds with common structures that inhibit CCBL1.

Among these candidates, flopropione is particularly promising for drug repositioning because it is already approved for manufacturing and marketing in Japan, with accumulated clinical experience

and established safety information in humans. In vitro and in vivo studies have demonstrated that flopropione inhibits CCBL1 enzyme activity and reduces renal impairment in a CIN mouse model, as evidenced by suppression of increases in BUN and creatinine levels.

This clinical trial aimed to preliminarily evaluate the safety and efficacy of flopropione against CIN in a small number of patients receiving either cisplatin monotherapy or cisplatin combination regimens. The trial enrolled cancer patients receiving cisplatin for the first time (cycle 1 only), comparing flopropione-treated group (flopropione group) versus no treatment group (control group). The clinical trial design is summarized as follows:

Intervention:

Participants in the flopropione group receive oral flopropione twice on day 1 (30 minutes before cisplatin administration and at least 4 hours after) and 3 times on day 2. To ensure participant safety, a step-up dosing approach is applied. The single-dose levels are 80 mg in cohort 1, 160 mg in cohort 2, and 240 mg in cohort 3 on day 1. Progression to the next cohort will occur only after confirming safety in the preceding cohort. On day 2, all participants in the flopropione group will receive 80 mg per dose 3 times daily at intervals of at least 4 hours.

Allocation: Participants were allocated in a 5:2 ratio (flopropione:control) within each cohort.

Blood and urine collection:

Samples were collected 48 hours before cisplatin administration and at 24 hours, 48 hours, and 1 week after administration.

Sample size:

The planned sample size includes 21 participants: 5 each in the 80 mg, 160 mg, and 240 mg flopropione groups and 6 in the control group.

Primary Endpoint: Incidence of adverse events.

Secondary Endpoints: Changes in renal tubular injury biomarkers (N-GAL, L-FABP, KIM-1, NAG, $\beta 2$ -microglobulin, and $\alpha 1$ -microglobulin) from baseline to post-administration timepoints.

The first participant was enrolled on July 30, 2024. Cohort 2 was initiated on November 13, 2024, and Cohort 3 on June 19, 2025. The target enrollment of 21 participants was achieved on January 20, 2026, when the 7th participant of Cohort 3 was enrolled. The final observation period was completed on January 26, 2026, with biomarker samples submitted on January 28, 2026 and results obtained on March 18, 2026. Data lock was performed on March 31, 2026. During the trial, 72 adverse events were reported across 20 participants; however, all were deemed unrelated to the flopropione.

Statistical analysis is planned to begin in April 2026 to comprehensively evaluate flopropione's safety in cisplatin-treated patients and its efficacy in preventing CIN.