

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 27 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者)	株式会社プロジェクト PM 代表取締役 森岡 幹夫
研究責任者	国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 附属創生応用医学研究センター 教授 宮田 敏男
支援タイプ	ハイリスク挑戦
研究開発課題	新規 PAI-1 阻害剤による慢性骨髄性白血病(CML)根治の作用機序解明

1. 研究開発の目的

慢性骨髄性白血病(CML)治療では、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)が CML 幹細胞に作用しないため、再発を招く投薬中止は極めて困難であり、根治療法が待望されている。本研究開発は、新規 PAI-1 阻害剤 TM5614 と TKI の併用により CML 細胞を根絶させる治療コンセプトを、併用投薬中止後の CML モデルマウスの寿命が顕著に延長する事実と、PAI-1 阻害剤の造血幹細胞分化促進作用とから着想した。本研究開発では、新規 PAI-1 阻害剤の CML 根治の作用機序を、特に CML 幹細胞に着目して解明する。さらに、TM5614 の GLP 試験を一部実施し、臨床開発候補品としての適正を判断し、次ステップの臨床開発に繋げる。

2. 研究開発の概要

① 成果

開発目標①: 動物試験における治療コンセプトの検証と作用機序の解明

CML モデルマウスに PAI-1 阻害薬と TKI 併用の詳細な機序は分かっていない。そこで、本研究開発で、1)ニッチ因子としての外来性 PAI-1 による CML 幹細胞制御機構、2)CML 幹細胞自身に発現する内在性 PAI-1 による制御機構、3)In vivo における CML 幹細胞の可視化技術を検討し、外来性 PAI-1 よりむしろ内在性 PAI-1 が関与することを明らかにした。

開発目標②: 臨床開発(次ステップ移行)までに必要な非臨床試験の完遂

臨床試験に向けての準備として、1)非臨床試験成績をまとめて「治験薬概要書」を完成させ、2)原薬の GMP 大量合成プロセス最適化検討と治験薬の製剤化検討を実施し、治験薬製造のプロセスを確立した。

研究開発目標	達成度
① 動物試験における治療コンセプトの検証と作用機序の解明	① トランスフォーミング増殖因子(TGF)によって CML 細胞で内在性 PAI-1 発現が誘導され、治療抵抗性を獲得することを明らかにした。PAI-1 阻害剤の作用機序は、この内在性 PAI-1 に作用して、ニッチからの CML 幹細胞の離脱を誘導することと示唆された。
② 臨床移行に向けての非臨床試験の完遂	② 臨床第 I 相試験までに必要となる非臨床試験を完遂し、「治験薬概要書」を完成させ

	た。TM5614 の最適な大量合成プロセスを明らかにするとともに、治験薬の製剤化検討に取り組み、安定性を確保した治験薬の製造が可能となった。
--	--

## ②今後の展開

TM5614 の「慢性骨髄性白血病に対する根治薬の臨床開発研究」は、日本医療研究開発機構 (AMED) の平成 27 年度「革新的がん医療実用化研究事業」に採択され、PMDA 医薬品戦略相談 (臨床試験開始前相談) も終了し、第 II 相臨床試験 (臨床 POC 取得) までの目途も立った。現在、TM5614 の臨床第 I 相単回試験 (30,60,120,240 mg) を実施中である (UMIN UMIN000020018、登録日 2016/01/08)。

## 3. 総合所見

本研究課題の当初目標である TM5614 の「治療コンセプトの検証と作用機序の解明」と「非臨床試験の完遂」は、ほぼ達成されており、特に、「がん幹細胞の追い出し作用」に TGF- $\beta$ /MTI-MMP が関与していることを明らかにした点や、知財権の確保、および PMDA との十分な相談等の実施など、優れた成果を挙げ、着実に研究開発を進めた点は高く評価される。

本剤は「がん幹細胞のニッチからの遊離」を促して作用する抗がん剤との併用薬であり、新たなコンセプトのがん治療薬と位置づけられ、臨床での POC が取得できれば、革新的がん治療剤の創出につながり、医療経済的にも意義がある。本 A-STEP 研究課題と並行して実施されている Phase I の結果を踏まえたさらなる研究開発の進展に期待する。

※記載の情報は平成 28 年 7 月時点の情報です。