

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28年度終了課題 事後評価報告書

開発実施企業	株式会社レナサイエンス
代表研究者	東北大学大学院医学系研究科 教授 宮田敏男
支援タイプ	創薬開発タイプ
研究開発実施期間	平成24年10月 - 平成29年3月
研究開発課題名	PAI-1阻害に基づく造血幹細胞移植での造血機能改善薬

1. 研究開発の目的

本研究開発の目標は、PAI-1 阻害を機序とする新規低分子経口薬 TM5509 の臍帯血移植における造血機能改善に係わる有効性と安全性を確認し、造血不全に対する骨髄再生促進薬という新規カテゴリーの治療薬剤を提供することである。本薬はヒト PAI-1 の X 線構造解析に基づく最新の SBDD (Structure-Based Drug Design) 技術により見出した化合物から構造最適化した約 450 の新規誘導体の中から選択した臨床開発候補品である。また、その技術基盤は放射線照射や抗癌剤投与後の骨髄において PAI-1 が高発現しており、本薬はそれを阻害することで造血幹細胞因子を活性化して造血再生を亢進することである。本事業では、本薬の非臨床試験からヒト臨床第 Ⅰ 相試験までの安全性と有効性の確認を目的とした。

2. 研究開発の概要

成果

平成 24 年 10 月より薬事戦略相談での PMDA 意見に従って研究を進めた。24 年度は、治験薬製造 (GMP)、治験薬概要書の作成等を実施した。25 年度は、ヒトへの初回投与量ガイドンス以下の用量で臨床第 Ⅰ 相単回低用量試験 (1~30mg) と毒性試験 (サル) を実施、戦略相談を経て、高投与量試験 (60~180 mg) を実施した。26 年度は、戦略相談後、反復投与試験 (60、120 mg) を実施し、健常人における安全性と薬物動態を確認した。27 年度は、PMDA 意見に従って、臍帯血移植患者における臨床第 Ⅰ 相試験を開始し、目標用量の半量 (60mg、3 例) での安全性を確認し、平成 28 年 5 月から目標用量 (120mg) での投与を開始した。しかし、1 例目の被験者で高ビリルビン血症の有害事象により 6 月末に PMDA の指示で治験を中断し、8 回 (33 項目) の照会事項とその回答に半年以上を費やした。該当患者はビリルビン排泄に関わる 2 つの肝トランスポーターが低活性の遺伝子多型を有する非常に稀な症例で、薬物相互作用により無症候性のローター型高ビリルビン血症と類似する症状と推測され、その後被験者は軽快した。PMDA の承認後、効果安全性評価委員会と東海大学

病院 IRB の承認を得て治験を再開した。

今後の展開

患者において目標の半量での安全性と、目標量で特殊な薬物トランスポーター遺伝子多型に予め注意する必要があることが明らかになった。また、実施 4 例中 3 例で生着が見られ、一定の有効性も示唆された成果に基づいて、今後の実用化への活動が可能なレベルに到達したと考える。更なる「臍帯血移植における本薬の安全性及び有効性を検討する第相試験」の開発資金を得て、期待通りの効果を示し、多くの患者様の治療に貢献できる薬に育つことを目標に活動する。

3 . 総合所見

予測困難な有害事象等による進捗の遅れにより、ヒトでの POC 取得等の開発目標は未達であったものの、第 相試験で忍容性が確認され、更に薬力学バイオマーカーにより薬理機序の一端が示された等貴重なデータも得られたことから、一定の進捗と成果が認められる。また、有害事象への対処も含め開発プロセスは概ね適切であった。

PAI-1 阻害薬を造血幹細胞移植における造血機能の改善に用いるという着眼点は、新規性があり期待できる。本課題での臨床試験データを基にヒトでの TM5509 の作用を詳細に解析し、今後の臨床試験に活かすことを期待する。

記載の情報は平成 29 年 7 月時点の情報です。