

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：慢性骨髄性白血病に対する根治薬の臨床開発研究
2. 研究開発代表者：宮田 敏男（国立大学法人東北大学 大学院医学系研究科 教授）
3. 研究開発の成果

研究分担者ならびに業務委託（外注）先との連携や進捗管理を密に行い、研究開発の進捗状況報告を受けて、PS、PO、AMED 担当者との連携を図り、PDCA サイクルを回して、プログラムの総合的推進を行った。

当初の計画では、H27 年 7 月に臨床第 I 相試験の治験届を提出する計画であったが、届出の前に予定していた PMDA 薬事戦略相談が事前相談申込みの相談～対面助言の相談記録伝達までに、当初の計画以上に時間を要した。そのため、臨床試験（医師主導治験）を全体に約半年遅らせる計画に変更した。臨床第 I 相試験までに必要な非臨床試験成績の取り纏め、治験薬概要書や第 I 相試験計画書等を作成の上、PMDA 薬事戦略相談（対面助言、平成 27 年 10 月 16 日）を実施して、第 I 相単回試験（医師主導治験）の承認を得た。

臨床試験の実施に向けて、TM5614 の原体（GMP 品）と治験薬の製造（実薬 30 mg錠およびプラセボ錠、GMP 品）を外部委託した。第 I a 相単回投与試験は、レギュラトリーサイエンスや GCP の観点から、実施に向けて委託先（浜松医科大学）との調整を密に行い、円滑に推進できるように支援した。当初の計画は平成 27 年 7 月～平成 27 年 12 月であったが、計画変更を行い、平成 28 年 1 月～平成 28 年 6 月で医師主導治験を進めている。浜松医科大学で 11 月 5 日の浜松医科大学 IRB および 11 月 17 日に PMDA に治験届提出、30 日調査を経て、平成 28 年 1 月から治験を開始している（UMIN000020018、健康成人男性を対象としたプラセボ対照単回経口投与試験（TM5614-1））。なお、Step1（初回投与量）の 30 mg は終了し、有害事象は認められなかった。

第 II 相試験までに必要とされる生殖発生毒性試験は、当初は第 I a 相試験の進捗を見ながら、平成 28 年度に実施する計画であった。しかし、上記の PMDA 対面助言で生じた研究活動の空白期間を埋めて、非臨床生殖発生毒性試験を H27 年度に実施することで、計画の遅れをキャッチアップして、H29 年度中には計画通り臨床第 II 相試験（CML がん根治の POC 試験）に入れるように調整した。結果は、第 II 相試験までに必要とされる生殖発生毒性試験において、TM5614 は問題となる毒性を示さなかった。

また、当初計画にはなかったが、PMDA 対面助言で、サルにおける 4 週間反復試験の再試を求められた。そこでさらに PMDA 事前面談にて試験計画を策定し TM5614 未変化体の濃度測定と主要代謝物の同定ならびにその血漿中濃度測定を進めている。

以上のように、第 II 相試験までに必要とされる生殖発生毒性試験の先行実施も含めて、切れ目のない効率の良い研究開発を進めることで、H29 年度以降の計画（第 II 相試験による POC の取得）に特に問題は生じないと考えている。