

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：新規作用機序の多発性硬化症治療薬の開発
2. 研究開発代表者： 国立大学法人東北大学 大学院医学系研究科 教授 宮田 敏男
3. 研究開発の成果
  1. 臨床開発候補化合物の選択：PAI-1 阻害薬の構造最適化を図り、TM5484 と同等以上の PAI-1 阻害活性を有し、より高い安全性が期待される TM5484 の後継誘導体を新たな臨床開発候補化合物として選択することを目標とする検討を実施した。TM5484 とは基本骨格が異なる TM5874 が TM5484 以上に脳移行性が高い可能性が見出された。そこで、新たに TM5874 の周辺化合物を 118 種類合成して、その中から *in vitro* での PAI-1 阻害活性、BBB 透過性、*in vivo* でのラット経口吸収性、EAE モデルでの治療効果から、新たな臨床開発候補化合物として、TM5874、TM5A13、TM5A15 を絞り込み、それぞれ 50g の合成を行った。さらに、それら 3 化合物について、薬効評価と非臨床安全性検討（非 GLP）試験を行い、EAE マウスで 5 mg/kg/日 で治療効果を示し、ラット 2 週間毒性での無毒性量が 100 mg/kg/日、hERG 試験および Ames 試験で陰性であった TM5A15 を新たな臨床開発候補として選択した。
  2. 平成 26 年度に MS モデル動物の EAE マウスで治療効果が見出された TM5484 の臨床候補検体の妥当性を検討する目的で、臨床第 I 相試験までに必要な非臨床 GLP 安全性試験を実施した。具体的には、①復帰突然変異（Ames）試験、②hERG 試験、③ラットにおける 4 週間反復経口投与複合型毒性試験及び 2 週間回復性試験、④ラット・中枢神経系安全性薬理試験、⑤カニクイザルにおける 4 週間反復経口投与試験、⑥サル心血管系および呼吸系安全性薬理試験を実施した。その結果、遺伝毒性試験や安全性薬理試験では特に問題はなかったが、ラット 4 週間毒性での無毒性量が 30 mg/kg/日、サル 4 週間毒性での無毒性量が 5 mg/kg/日と、薬効用量（EAE マウスで 10 mg/kg/日）と比較して治療係数（有効性用量／毒性量）が低いことが推測され、TM5484 は臨床候補検体としては適当ではなく、臨床移行は困難と考えられた。平成 28 年度は、TM5A15 について、臨床移行までに必要な非臨床安全性 GLP 試験（サルを除く）を終了させる計画である。
  3. 作用機序検討として、組織レベルでの解析を中心に進めた。具体的には、TM5484 で有効性が認められた EAE マウスでの脳・脊髄組織を用いて、PAI-1 阻害薬は PAI-1 活性を抑制することでマクロファージの浸潤を抑制し、神経細胞の生存・再生・シナプスの形成を促進する脳由来栄養因子 BDNF 含量を有意に上昇させる作用を有することを見出した。これらは既存治療薬とは異なる作用であり、有効性、安全性ともに既存薬に比較して優位である可能性が高い。なお、マイクロアレイや蛋白発現解析手法を用いた網羅的に解析も含めて、作用機序検討は平成 28 年度も継続する。