

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 年度成果報告書 (公開)

研究開発担当者(企業)	株式会社レナサイエンス 森岡幹夫
研究代表者	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 宮田敏男
研究開発課題	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

難治性血液疾患で施行される臍帯血を用いた造血幹細胞移植は利便性が高いことから実施例数は増加している。その一方で、臍帯血中の幹細胞数には限りがあることから生着不全の頻度も高いことが難点である。

本事業における技術的基盤は、放射線照射や抗癌剤投与後の骨髄環境において、プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター - 1 (PAI-1) が高発現して組織線溶系を抑制していることを見出したことを端緒として、マウスやヒト化マウスにおける骨髄幹細胞移植で、TM5509 などの PAI-1 阻害剤により組織線溶系の活性化で遊離する造血幹細胞因子 (c-kit リガンド) を介して造血再生が著明に亢進することを発見したことにある。研究開発の目的は PAI-1 阻害を機序とする新規な低分子経口薬 TM5509 の臍帯血移植における造血機能改善に係わる有効性を確認し、造血不全に対する骨髄再生促進薬という新規なカテゴリーの治療薬剤を提供することである。従来の造血幹細胞移植における造血促進のための治療法は G-CSF の点滴静注投与であり、白血球の分化を促進する効果しか有していない。しかしながら、TM5509 は特定の血液細胞に限定することなく、すべての血液細胞の再生を促進する効果を有している。更に TM5509 は低分子化合物であるため経口薬として使用でき、利便性に優れ、製造コストも低く出来ることから医療経済性にも優位な特徴があり、造血幹細胞移植における標準治療薬となる造血改善薬を目指す。

2. 研究開発の概要

平成 24 年 10 月より開始した本プロジェクトの平成 26 年度までの研究成果を以下に示す。

1) 臨床第 I 相試験

(1) 健常人における単回投与試験

治験薬 TM5509 の実薬及びプラセボ薬の製造を行い、低用量 (1mg~30mg) の単回投与における安全性を確認した後、高用量 (60mg、120mg、180mg) 投与試験を行った。また、60mg での食事の影響に関する試験を施行した。何れのステップにおいても、重篤な有害事象や臨床検査で問題となる異常値は見られず、忍容性、安全性が確認された。AUC の線形性が認められ、その薬物動態から有効用量を示唆する結果が得られた。また、食事による暴露量への影響は認められなかった。

(2) 健常人における目標用量での反復投与

反復投与試験はステップ 1 として 1 日 1 回 60mg 投与群 (7 日間投与) の試験を実施し、安

全性の確認と、TM5509 及び代謝物の PK パラメーター及び血中推移を検討した。更にこの結果を踏まえ、ステップ 2 で目標投与量の 120mg 投与群（7 日間投与）の試験を実施した。何れのステップにおいても重篤な有害事象や臨床検査で問題となる異常値や、TM5509 やその代謝物の蓄積性なども見られず、忍容性、安全性が確認された。

(3) 第 I 相試験段階での非臨床安全性試験

第 II 相試験までに必要な GLP 非臨床試験である生殖発生毒性試験（胚、胎児発生に対する無毒性量）と光毒性試験を実施した。その結果、第 II 相試験に移行する上で問題となる毒性は認められなかった。

3. 平成 27 年度の研究成果

上記の結果を踏まえて、PMDA 医薬品相談（相移行相談）を実施し、平成 27 年 8 月より臨床第 II a 相試験開始に至り、以下の成果を得た。

(1) 臨床第 IIa 相試験

臍帯血移植患者におけるステップ 1 として 3 症例に対し、目標用量の半量（60mg）の投与を行い、治験薬及び代謝物の推移の結果と安全性の評価より目標用量（120mg）の投与であるステップ 2 に進み、造血回復促進効果の有効性を評価する計画である。

慎重に治験を進め、ステップ 1 の 3 症例に対し、目標用量の半量（60mg、7 日間投与）での試験を実施し、血漿中濃度を基準とした薬物動態と安全性の確認ができた。

この結果をもってステップ 2 の目標用量（120mg、7 日間投与）での試験に移行し、現在実施中である。今後、目標用量での安全性と造血回復促進効果による有効性を確認する。