

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： PAI-1 阻害に基づく新規放射線障害治療薬の臨床開発
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

放射線障害は重篤な組織障害をもたらすものであり、震災後の社会的喫緊の課題でもあるが、有効な治療薬は未だ無い。放射線治療における正常組織障害を防止する観点から、そして東日本大震災を契機とした原発事故や防除作業に伴う障害治療や予防の観点から、治療薬の開発が世界的に切望されている。

研究開発代表者らは、血栓や組織線維化に関わる PAI-1 の低分子経口阻害薬 TM5509 が、放射線照射による組織障害を防御、治癒する画期的な医薬品になる可能性を一連の動物試験で実証した。

本研究では、第 I 相試験（健常人）ならびに第 II 相試験で POC（治療効果の証明）を取得する（全て医師主導治験）を最終目標に、H27 年度は以下の成果をあげた。

①PMDA 薬事戦略相談（対面助言）

臨床第 I 相試験の成績、第 II 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 II 相試験計画骨子等を作成の上、PMDA 薬事戦略相談（対面助言）を実施して、第 II 相試験（医師主導治験）の承認を得た。

PMDA との事前協議の末、事前面談の申込（H27.4.20）、対面助言（戦 P174、H27.6.1）、相談記録受理（H27.6.17）と極めて順調に進んだ。但し、当初計画では推定有効用量の 1 日 1 回 120mg 経口投与試験の設定であったが、その半量の 60mg 経口投与から始めることや患者の除外基準に関する規定の見直し、薬物動態の評価項目の追加（採血ポイント、採血量の増加）とステップ移行基準を設けることとなった。

②第 II 相試験：放射線全身照射後幹細胞移植に対する有効性・有用性評価

放射線全身照射後の造血回復に対する本薬の促進作用や放射線からの組織保護作用を予測する目的で、放射線全身照射を前処置とした幹細胞移植患者における造血回復（移植後 14 日の生着率）ならびに放射線障害の軽減（OAG スコアの推移）をサロゲートとして TM5509 の 1 日 1 回 120mg の有効性を確認する計画（治験届提出 2015 年 6 月 26 日、UMIN000018191）。である。本年度は、1st in human の臨床試験であることから、TM5509 の治療量として 1 日 1 回 120mg 経口投与を step2 として、半量の 1 日 1 回 60mg の投与を先行して行う step1 を 3 症例と設定し、症例登録を開始した。1 症例目は 7 月 21 日を移植日とする症例に始まり、年度内に 3 症例の step1 症例の移植が完遂している。現時点で報告義務を有する有害事象を有する症例は発生していない。効果安全性委員会でも step2 への移行が認められた。

これまでの 3 症例で得られた PK/PD では TM5509 の血中濃度が予測値よりも低い傾向を全症例で認めている。これは、全身放射線照射による消化管粘膜障害が薬剤の吸収率を悪化させている可能性が考慮される。今後 120mg の治療量に増量した際に、血中濃度と有効性について十分に評価を行っていく。

③臨床薬理試験：健康成人（高 PAI-1）における薬力学的検討

第 I 相反復試験 120mg 投与群において、プラセボ群、60mg 投与群と比較して PAI-1 活性の低下と tPA 活性が上昇した（各群 n=6、有意差なし）ことから、1 日 1 回 120mg が有効用量と推定されたので、PAI-1 活性が高いことが知られる軽度肥満成人男性に、TM5509 を 1 日 1 回 120mg あるいはプラセボを 3 日間（3 回）投与することで薬力学的有効性を検討した。しかし、薬物暴露量（AUC）が第 I 相反復試験における 120mg 投与群より有意に低く（60mg 投与群とは有意差なし）、薬力学的有効性が認めなかった。なお、体重当たりの薬物暴露量が健康人より低いことから、今回の試験は、有効性が期待できる血中濃度に達しなかったものと推測された。そこで、投与量を 1 日 1 回 180mg にあげて、追加試験を行うことにした。