

日本医療研究開発機構  
創薬支援推進事業  
－希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業－  
事後評価報告書

公開

機関名 : 旭化成ファーマ株式会社  
所属 役職 : 代表取締役社長  
氏名 : 青木 喜和

(公印不要)

I 基本情報

補助事業課題名 (開発品目名)	抗凝固作用を有する薬剤の新規効能追加	
	New additional indication for a pharmaceutical product with anticoagulatory properties	
代表機関名	旭化成ファーマ株式会社	
事業代表者	所属・役職	臨床開発センター センター長
	氏名	鶴田 一壽
研究実施期間	平成 27 年 4 月 1 日 ～ 平成 30 年 3 月 31 日	

## II 研究開発の成果概要

研究開発の成果を臨床試験および非臨床試験ごとに概説する。

### <臨床試験>

特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis : IPF）の急性増悪患者を対象とした第 3 相臨床試験を実施中である。第 3 相臨床試験の目的は、ART-123 の有効性および安全性を、プラセボを対照薬とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較により検討することである。主要評価項目として治験薬投与開始 90 日目の生存割合を、副次評価項目として全生存期間、肺酸素化能、治験薬投与開始 90 日目までの生存期間等を評価する。平成 27 年から治験実施体制の構築、治験実施計画書の作成等、第 3 相臨床試験実施の準備を進め、平成 28 年 5 月より症例登録を開始した。目標症例数は 74 症例であり、本年 5 月に症例登録を完了した。今後、治験実施計画書で規定された検査、観察、調査を行い、今年度中に第 3 相臨床試験が終了する予定である。第 3 相臨床試験の結果、本剤が期待される有効性を示し、かつベネフィットを上回るような安全性上の問題が本剤群で認められなければ、本剤が IPF 急性増悪に対して有用であると判断し、来年度以降に承認申請を行う予定である。

IPF 急性増悪は、厚生労働省調査研究班による調査結果で、急性増悪後の生存期間中央値は 1.67 か月と報告されている等、極めて致死性の高い病態である。一方、IPF 急性増悪に対して明らかに有効な治療法は国内外共に確立されておらず、新規の有効な薬剤の開発が望まれている。第 3 相臨床試験で、本剤が IPF 急性増悪に対し有用と判断される結果が得られ、IPF 急性増悪患者に使用できるようになれば、本疾患患者に対し有効な治療の選択肢を提供することができる。さらに、本剤投与により患者の QOL 改善に寄与することも期待される。また、これまでに実施された IPF 急性増悪患者を対象とした前向き臨床試験は非常に少なく、本治験結果は、本剤群の結果のみならず対照群の結果も含めて本疾患に対する研究開発において有用なデータになると考えられる。すなわち、本治験結果から得られる肺酸素化能やバイオマーカーの推移、画像評価や QOL 評価、それらと生命予後との関係等のデータは、今後の IPF 急性増悪の病態の解明や治療法の検討において重要である。

以上のことから、本研究開発の成果は、国民の保険医療水準の向上につながるものであり、その意義は高いと考える。

### <非臨床試験>

#### (1) 効力を裏付ける薬効薬理データの取得

ART-123 の IPF 急性増悪への効能追加は、臨床研究に基づいて開発を開始したため非臨床薬効薬理データがなかった。そこで、臨床における ART-123 の有効性を裏付けるため、動物モデルを用いた薬効薬理試験を計画した。IPF 急性増悪の文献情報をもとにその病態生理を推定し、IPF 急性増悪の病態の 1 つである顕著な呼吸機能低下を呈する

動物モデルを構築した。そして、構築した動物モデルにおける ART-123 の薬効薬理試験を実施し、ART-123 の臨床における有効性を裏付ける薬効薬理データを取得した。

## (2) 作用機序を説明する薬理データの取得と論文化

IPF 急性増悪に対する ART-123 の作用機序を説明するためには、既承認資料における薬理データのみでは不十分と考えた。そこで、まだ十分に明らかになっていなかった ART-123 の抗炎症作用に関する薬理データを取得し、その結果を論文化して ART-123 の作用機序を説明する根拠資料とすることを目的として研究を実施した。その結果、ART-123 の好中球遊走抑制作用および血管透過性亢進抑制作用を明らかにし、Thrombosis Research 誌に論文公表した。

## <Clinical study>

A Phase 3 study in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF) is currently being performed in Japan. The objective of the study is to assess the efficacy and safety of ART-123 in a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group comparison study. The primary endpoint is survival rate at Day 90 and secondary endpoints include overall survival, P/F ratio, and survival time up to Day 90. Preparations for the study began in 2015. With the aim of enrolling 74 patients, patient recruitment was initiated in May, 2016 and enrollment concluded in May 2018. A new drug application (NDA) is planned to be filed based on obtaining positive efficacy and an acceptable safety profile.

A study commissioned by the Ministry of Health, Labor and Welfare found that the mean survival length after experiencing AE-IPF is 1.67 months, demonstrating the severity of the disease yet still no treatment exists worldwide. ART-123, if proven effective, will provide a therapeutic option that may improve life expectancy for patients who currently have no effective treatment. Furthermore, ART-123 will contribute to an improved QOL for patients.

Very few prospective clinical trials in patients with AE-IPF have ever been performed and data generated from this study are expected to provide further elucidation of the pathophysiology and assessments of therapeutic methods of AE-IPF. Asahi Kasei Pharma believes that results of this research and development are significant and will lead to the improvement of public health and medical standards.

## <Non-clinical study>

### (1) Primary pharmacodynamics

We have established an animal model for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF) which present with acute respiratory dysfunction and investigated the effects of ART-123 on the animal model. We have demonstrated that ART-123 prevents the development of

respiratory dysfunction in the model.

(2) Mechanism of action and its publication

To explore the mechanism of action of ART-123 on AE-IPF in detail, we have examined anti-inflammatory effects of ART-123. We have demonstrated that ART-123 exerts the inhibitory effect for neutrophil migration and endothelial hyperpermeability *in vitro*. These results were published on Thrombosis Research in 2016 and 2017.