

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)	株式会社アエタスファルマ 金子 昇
研究代表者	学校法人獨協学園獨協医科大学/株式会社アエタスファルマ 金子 昇
研究開発課題	心房細動・粗動治療薬

### 1. 研究開発の目的

新規な作用メカニズムを有する化合物 M201 を用い、心房細動の治療体系を一新する、画期的な心房細動・粗動治療薬を開発する。

### 2. 研究開発の概要

心房細動は加齢とともに発症率が高くなる代表的な不整脈の一つである。心房細動が起こると左心房内に血栓が形成され、それが剥がれて脳血管を閉塞すると脳梗塞を発症する。M201 は、世界初のリアノジン受容体安定化による筋小胞体からの拡張期  $Ca^{2+}$  の漏出を抑制する K201 のヒトでの主要活性代謝物である。M201 はラセミ体で、本プロジェクトではその光学異性体 M201-A 用い、新規心房細動治療薬を開発するために、GLP に準拠した非臨床試験を行い、臨床試験実施申請 (IND) を経て、第 I 相臨床試験を実施し、その安全性を確認する。

### 3. 研究開発の成果 (平成 27 年度)

平成 26 年度の研究開発の成果として M201 を光学分取し、有効性・安全性でより優れた M201-A を開発化合物とし、薬効薬理試験を実施し、心房細動治療薬として必要な新規知見を得た。

平成 27 年度の研究開発成果は以下の通りである。

#### (1) GLP 非臨床試験用原薬の製造

GLP 非臨床試験用原薬を目標の品質・収量で製造した。

#### (2) 非臨床試験の実施

GLP あるいは信頼性保証に基づいた下記非臨床試験を実施した。

##### A) 毒性試験

- 反復投与毒性試験および回復性試験 (イヌおよびラット)
- 遺伝毒性試験 (染色体異常試験および Ames 試験)

##### B) 安全性薬理試験 (hERG 試験, ラット中枢試験およびイヌの心血管及び呼吸機能試験)

##### C) ADME (薬物動態試験)

- in vitro 血漿蛋白結合試験

- トキシコキネティクス試験(上記反復投与毒性試験において実施)
- ヒトミクロソームを用いた in vitro 代謝試験

D) 分析(投与液の安定性試験および原薬の特性・安定性試験)

(3) 治験用注射剤の製剤化検討

処方コンセプト確定, 設計処方の適性評価, それらの成果確認と予備安定性試験用に予備製剤の製造を行い, 予備安定性試験を実施した.

(4) 治験用原薬中間体の製造

治験薬 GMP に準拠した原薬中間体(M201 ラセミ体)を目標の品質・収量で製造した.

(5) 第 I 相臨床試験実施の準備

平成 28 年度での M201-A 塩酸塩注射液に対する第 I 相試験の実施に向けて PMDA の対面助言を円滑に進めることを目的に, 相談項目の整理等を行った上で, PMDA の事前面談を受けた.

(6) 平成 27 年度に実施した試験結果より平成 28 年度第 I 相試験実施の目途が立った.