

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 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
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer
Adaptable and Seamless Technology Transfer Program Through Target-driven R&D

研究開発課題名： (日本語) 心房細動・粗動治療薬
(英語) Drug for Atrial fibrillation / Atrial flutter

研究開発担当者 (日本語) (株) アエタスファルマ 代表取締役
獨協医科大学 特任教授
金子 昇

所属 役職 氏名： (英語) Aetas Pharma Co., Ltd., CEO/ Representative director,
Dokkyo Medical University, Special appointment Professor,
Noboru Kaneko, MD/Ph.D

実施期間： 平成 25 年 12 月 16 日 ～ 平成 29 年 11 月 30 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

開発は順調に進捗し、平成 27 年度に GLP 基準での毒性試験、安全性薬理試験を終了し、平成 28 年度 8 月には治験薬 GMP に準拠した治験用の M201-A 塩酸塩原薬の合成が終了した。また、10 月下旬には治験薬 GMP に準拠した治験用の M201-A 塩酸塩製剤の製造が終了した。

当初の計画にはなかったが、M201-A の安全性をより明らかにするため、薬物による重篤な心室性不整脈 (トルサード・ド・ポアンツ) 惹起能を評価するイヌ慢性房室ブロックモデルを用いて検討した結果、催不整脈を示さないという既存薬にはみられない優位性が認められた。

M201-A 塩酸塩の有する医薬品としてのポテンシャルを考慮した時、早期に臨床開発を進めることが重要であることから、第 I 相臨床試験を北里大学病院臨床試験センター熊谷雄治センター長及び北里大学病院循環器内科の先生方による医師主導で実施することとした。また、平成 28 年 1 月、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業に係る

「グローバル臨床研究プロジェクト」に採択され、北里大学臨床研究機構による「日本主導型グローバル医師主導 M201-A 第 I 相及び前期第 II 相臨床試験 M201-A Japan Directed Global Investigator Initiated Clinical Trials; Phase I and Early Phase II」の支援を受けることとなった。その支援のもと、医師主導による第 I 相試験に向け、平成 28 年 3 月 31 日に PMDA 事前面談を受け、8 月 1 日に対面助言を受けた。対面助言においていくつかのコメントを頂いたが、平成 29 年 2 月中旬の第 I 相臨床試験開始に問題となるコメントはなく、12 月 21 日に北里大学の IRB の審査で承認され、平成 29 年 1 月 5 日治験届を提出し、受理された。

3 月上旬に第 I 相臨床試験を開始した。

開発基本計画書のスケジュールからはやや遅延しているが、本プロジェクト終了予定の平成 29 年 11 月までには第 I 相試験を総括報告書作成含め、終了できるものと考えている。

Development of the program, M201-A hydrochloride injection for Atrial fibrillation / Atrial flutter, progressed steadily. Toxicity studies including repeated-dose toxicity studies and safety pharmacology tests in accordance with GLP standards were finished in 2016, and production of M201-A hydrochloride for clinical trial in conformity with investigational drug GMP was completed in August 2016. Production of the M201-A hydrochloride injection for clinical trial in conformity with the investigational drug GMP was completed in late October 2016.

Although not in the original plan, to clarify the safety of M201-A, it was evaluated using a dog chronic atrioventricular block model that is known as a most appropriate evaluating system for the arrhythmogenic potential of chemicals. As a result, M201-A has an advantage not seen in existing drugs that do not cause arrhythmia (Torsades de pointes).

Since it is important to advance the clinical development of M201-A hydrochloride sooner when considering the potential of it as a medicine, we decided to do Phase 1 clinical trial by Professor Yuji Kumagai, Kitasato University Hospital Clinical Trial Center under Investigator Initiated Trial with supporting by physicians of Cardiovascular Medicine at Kitasato University hospital. In January 2016, this Phase I clinical trial was adopted as the "Global Clinical Research Project" of the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), and became to be supported by "M201-A Phase I clinical trial by Japanese leading investigational global investigator and early Phase II " by Kitasato Academic Research Organization as a "M201-A Japan Directed Global Investigator Initiated Clinical Trials; Phase I and Early Phase II".

We received a preliminary interview of PMDA on March 31, 2016 for Phase I study as an Investigator Initiated Trial, and received face-to-face advice from PMDA on August 1, 2016. Several comments were received in face-to-face counseling from PMDA, but there are no serious comments on the start of Phase I clinical trial in February 2017, and its protocol was approved at the IRB examination of Kitasato University on December 21, 2016, and then we submitted a notification of phase 1 clinical trial plan of M201-A hydrochloride injection to PMDA on January 5, 2017, and its protocol was accepted. In early March, Phase I clinical trial (First in human) was started.

Although it is somewhat delayed from the schedule of the research and development basic plan, the phase I study including the preparation of the clinical study report could be completed by November 2017.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）：本年度はなし.
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表：本年度はなし.
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み：本年度はなし.
- (4) 特許出願：本年度はなし.