

(別紙様式1)

薬事戦略相談事前面談質問申込書

平成 12 年 10 月 16 日

相談区分	<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品戦略相談 <input type="checkbox"/> 医薬品戦略相談(細胞・組織加工製品) <input type="checkbox"/> 医療機器戦略相談 <input type="checkbox"/> 医療機器戦略相談(細胞・組織加工製品)
申込者名	桑田一夫
連絡先	申込責任者名 桑田一夫
	所属部署名 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科
	電話番号 058-230-6143
	ファクシミリ番号 058-230-6144
他の面談出席者と所属部署名	水澤英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学
担当分野	医薬品
[質問事項]	
表題	厚生労働省難治性疾患等克服研究事業において推進しているプリオン病治療薬としてのP092の実用化に関し、事前に解決しておくべきポイントについて
<p>プリオン病は、100万人に1人の希少疾患ですが、現在治療法がなく、一旦発病すれば100%致死的です。また診断されてから、3ヶ月～半年で無動無言状態に至る急性神経変性疾患であり、感染性を有します。</p> <p>1. 100万人に1人の急性の致死性希少疾患に関する新薬の承認申請を行う場合、他の一般的疾患の新薬の承認申請における各項目について、一般にどのように相違点があると考えればよろしいでしょうか？ 全体的な考え方と、各試験での相違点に関して、具体的にご教示ください。</p> <p>2. P092の経口投与による治療を考えていますが、その剤形はどのようなものがよいのでしょうか？</p> <p>3. プリオン病の診断において、probable case, 或いはpossible caseは、治療の対象と考えてよろしいでしょうか？</p> <p>4. 臨床試験においては、オールジャパン体制、及び外国との共同も含めて進めますが、各フェイズにおける症例数はどの程度必要でしょうか？</p> <p>5. 超希少疾患で致死性であることを考えますと、Phase1で、健康人に投与する必要性があるのでしょうか？</p>	
事前面談希望日	10月24日午前、10月25日午前、10月31日午前、11月7日午前
備考	

(注意)

- 1 用紙の大きさは日本工業規格A4としてください。
- 2 記入欄に記入事項のすべてを記入できないときは、その欄に「別紙()のとおり」と記入し別紙を添付してください。
- 3 薬事戦略相談事前面談質問申込書の記入要領は以下のとおりです。
 - (1)相談区分
相談する品目の該当する区分にチェックしてください。
 - (2)申込者名欄
法人にあつては名称を記入してください。
 - (3)担当分野欄
別添4の新医薬品及び医療機器の分野から、該当する分野を選んで記入してください。
 - (4)質問事項欄
表題を付すとともに、本質問の申込みに至った背景及び質問の内容を整理し、簡潔(箇条書き)に記入してください。なお、本欄に記載された事項以外の質問事項にはお答えできませんので、予めご了承ください。
 - (5)事前面談希望日欄
面談を希望する日を複数日記入してください。
 - (6)備考
その他、補足等があれば記入してください。

P092 薬事戦略相談事前面談メモ

日時： 2012年12月5日(水) 11:00-12:50

場所： 医薬品医療機器総合機構 6階会議室

先方： 審査マネジメント部 薬事戦略相談室 テクニカルエキスパート 福西 克弘
審査マネジメント部 薬事戦略相談室 テクニカルエキスパート 増田 広之
審査マネジメント部 薬事戦略相談室 テクニカルエキスパート 内海 潤
審査マネジメント部 薬事戦略相談室 室長 宇山 佳明

新薬審査第三部 審査役 矢花 直幸

新薬審査第三部 審査専門員 竹田 寛

当方： 岐阜大学 桑田一夫教授

東京医科歯科大学 水澤英洋教授

岐阜大学 研究推進・社会連携機構 小田博久教授

東京化成 玉之内啓満、小野隆

三菱化学メディエンス 大西康之、中井弘司、駒井義生

ノーベルファーマ 池田守生

最初に、桑田教授より、本剤について説明がなされた。その後、PMDAからの質問に答える形式で会議が進められた。以下に議事を記す。

<P092の合成について> 文責；小野隆

1回目の合成と2回目の合成時に確認された結晶多形の状況は？

- ・ 結晶多形に至った原因は何か？
- ・ いくつぐらいの結晶多形を確認しているか？
- ・ 結晶多形を特定しているのか？

※ 結晶多形の管理は必要である。

① 1回目の合成から2回目の合成で何故純度が上がったのか？

⇒1回目は当たり実験検討で合成。2回目は最初 97%の純度(標品同等)を再現できなかったため、処理法を変更した。(再結方法・溶媒の違い)

② 1回目の合成に結晶多形はなかったのか？

⇒確認できていない

2回目の合成時、1回目の合成品とのIRチャートの違い、融点の違いを確認して、結晶多形が原因ではないかと推定した。

- ③ 水和物になっていないか？
⇒水は使用していないので、その可能性はない。
結晶多形の原因がわからなければ、1回目と2回目の化合物の活性、薬効があっても、工程が違えば、違う物として扱う。同等として扱うのは難しい。
結晶多形がどれくらい含まれているかは未確認だが、NMRは一致していて構造は間違いない。
- ④ 不純物が減ったことにより何かあるか？
⇒NMR（カーボン、プロトン）はきれいなので、有機物の不純物が含まれている可能性は低い。色目がある不純物が若干混じっていることは考えられる。
結晶形が違うとIRは変わる。
- ⑤ 懸念事項 一定期間をおいていた時に結晶形が変わってしまうと問題となる
⇒毒性試験のデータが変わる可能性がある。
X線測定を行なった方が良い⇒測定可能な結晶になっているか不明。
加速試験（安定性試験）を実施した方が良い。
毒性試験の検討も、結晶多形により変更がありえる。
- ⑥ 同一原料入手不可により、第2工程でプロモアセチルブロマイドからクロルアセチルクロライドへの切り換えをしなければならない。
⇒不純物プロファイルの確認が必要。変更前と変更後の不純物の特定、変わっていない事の確認が必要。
- ⑦ GLP試験の実験計画変更は可能か？
⇒可能だが・・・ 厚生労働省の科研費は繰越し不可、事務的には難しい。
現状は1回目の合成品で予備試験、2回目合成品でラット単回投与（GLP）、ラット2週（非GLP）、4週間投与試験（GLP）実施
効果的な臨床試験の為には、協議しながらGLP試験を進めたほうが良い。
- ⑧ 製法が変わる（再結は2回目と3回目は同じ製法）
⇒同等性確認の為、化合物を特定する。
不純物プロファイル
2回目と3回目の合成品の比較
- ・ IR
 - ・ X線測定（可能であれば）
 - ・ HPLC 不純物のリテンションタイムの違いを確認する。
- ⑨ 不純物を減らす場合、精製（再結）回数、再結溶媒が変わっても良いか？
⇒毒性試験で、どれくらい不純物の安全領域が確保できているかがあるが、混じる不純物はある程度一定であってほしい。
不純物プロファイルが変わらないとの再現性が取れば良い。
純度が上がり、不純物が減る方向であれば良いのではないかとの見解。

安全性試験の際にはあまりピュアにしてしまうと製剤にする時に懸念もある（安全性試験の際に、不純物がないと不純物の影響が確認できない。実際に製剤にしたときには純度が向上していれば、安全域も向上する）。

不純物の入り方も一定の方が良い。全体のバランスを考慮、プロファイルが変わらない方向で検討して欲しい。

- ⑩ まずはモノを決めることが重要（どんな多形か、保存条件等）。非臨床試験のやり直しが必要になることもある。製法はスケールアップしても影響のないものがよい。

<非臨床試験> 文責；大西康之

- ① 毒性試験パッケージについては、対面助言を1月に申請、3月に会合を実施、その際に詳細なプロトコールをつめる。
- ② 稀少疾患が対象の剤であっても、求める前臨床試験種は同じである。
ただ、実施が無理なものを何が何でも求めるつもりはない。実行可能なものの中で質の高い（必要要件をできるだけ満たすような試験種、試験内容）を求めている。
- ③ 薬効評価については、サルやマウスのモデルを使えると良いのではないかと。
- ④ 経口投与で効果があるか、十分な暴露量が得られるか、バイオアベイラビリティの問題もモデル動物もしくは正常動物を使って十分検討する必要がある。

<臨床及びその他> 文責；池田守生

- ① 特許の状況について質問を受ける。
⇒PCT 国際出願し、日本での移行手続は終了。他国への以降手続きは断念した。米国では投与法で特許を取得することを検討しており、取得できる可能性がある。EUでは剤型で特許取得することを検討しているが、取得するのは難しい状況である。
⇒特許の有効期間も念頭におくこと。「最適な結晶はこれです」とか「製剤の特許」とか、追加で出し、特許を延長していくことも考えて欲しい（2009年出願のため2029年に切れる。2025年に上市となっても4年しかない。事業性のためにも特許延命が重要）
- ② フェーズIでの投与経路について
⇒胃ろうは感染の危険もあるので、チューブでの経口投与が想定される。また、P092は不溶性で、酸性で溶ける（胃内では溶ける）。
- ③ プリオン病の全てのタイプがP092投与の対象になるのか質問を受ける。
⇒プリオン病には、大きく3つのタイプがあり、P092は正常型のプリオンにくっつき効果を示すので、3つのタイプ全てが対象となる。
- ④ 症状が進行した患者にも効果が期待できるのか質問を受ける。
⇒健常人でも異常プリオンはできるが、通常は体内で代謝される。プリオン病の患者の場合、年齢とともに異常プリオンの代謝が低くなり、生成とのバランスにより異

常プリオンが増加する。病気が進行した患者において、P092は異常プリオンの生成を減らすので、本剤の効果が期待できる。プリオン病において、正常プリオンが異常プリオンになる機序及び異常プリオンがどのように神経変性などの症状を引き起こすかはわかっていない。アルツハイマーと同様、壊れてしまったものは直らないので、症状が発生した患者に本剤を投与した場合、病状の進行を止めることはできるが、症状は続くものと思われる。軽症のうち本剤を投与し、症状の進行を止めることができればラッキーである。

⑤ 早期の患者を確保することはできるのか質問を受ける。

⇒現在、コンソーシアムを創設し、症例の調査、検討、集積するためにサーベランスを実施している。今後は、プリオン病が発症したら直ぐに本剤を投与できる体制を構築していきたい。また、遺伝性のは発症前診断が可能なので、発症したら直ぐに投与をスタートすることができる。

⑥ 臨床試験における症例数及びデザインについて

⇒機構としては、effect size がわからないと答えることはできない。評価するためには、患者対象を均一にする必要がある。どの病期の患者を対象にするのか先生方で十分に検討して欲しい。孤発型、遺伝型で、病状の進行が異なるとの事だが、これらの症例を対象にする場合は、有効性を評価する際には、十分に試験デザインを工夫して欲しい。試験デザインにおいては、対照群をおくのは難しいので、ヒストリカルデータを使用して欲しい。また、判定基準を国際的に統一されたものを使用すれば、国外でもデータを使用できるので検討して欲しい。

⑦ フェーズ I 試験の対象症例について

⇒開発化合物の安全性について、通常的安全域をもつのであれば健常人が対象になる。

P092は、正常プリオンに対して非可逆的な何かを起こす可能性はあるのか。

⇒ネズミの迷路試験において、記憶力の低下が認められる報告がある。

⇒非臨床試験のプロファイルをみて検討しましょう。

⑧ カニクイザル感染モデルを用いた試験について

来年4月から実施する。症状が発現するまでに2年位かかる。I期とII期の病期について検討することを考えている。P092の脳及び血中濃度を測定するのは、P3の実験施設で実施しなければならないので不可能である。感染しているサルでは脳血液関門が壊れているので、正常サルのデータから予測するのは難しいかもしれない。

⇒例数は、できる中で必要な例数でよいが、6例であれば十分である。サルのモデル動物を用いたデータは、臨床試験のプロトコルを作成するのに非常に有用となる。

サルのモデルを用いた試験実施計画書については、3月の対面助言で議論したい。

<今後の予定について>

① 2回目と3回目の合成品について同等性確認のデータを、年内に薬事戦略事前面談にて

提示する。

- ② 2013年3月に非臨床試験のデータパッケージ及び試験デザインについて薬事戦略対面助言にて相談する（PMDAからの強い要望）。申込は2013年1月初頭（1/4）に行うこと。

以上

H20-64

平成23年11月22日

国立大学法人岐阜大学
学術情報部 産学連携課 御中

〒450-0002 名古屋市中村区名駅2-45-14
日石名駅ビル7階

特許業務法人 快友国際特許事務所
弁理士 中村 敦子

TEL.052-588-3361 ・ FAX 052-551-2033



PCT出願に基づく日本国内出願番号通知のご送付

- | | |
|------------|-----------------------|
| (1) 貴社整理番号 | |
| (2) 弊所整理番号 | K09-053-JP2 |
| (3) 国際出願日 | 2010/05/13 |
| (4) 日本国移行日 | 2011/11/11 |
| (5) 国際出願番号 | PCT/JP2010/058129 |
| (6) 出願番号 | 特願2011-513378 |
| (7) 名称 | プリオンタンパク質構造変換抑制剤及びその利 |
| (8) 審査請求 | 未請求 |
| (9) 審査請求日限 | 2013/05/13 |

拝啓、時下益々ご清栄のこととお喜び申し上げます。

さて、先般ご依頼賜りました下記国際特許出願につきまして、日本国移行に係る出願番号通知を入手しましたので、通知書の写しをお送りします。よろしくご査収下さいますようお願い申し上げます。

敬具

出願番号通知

平成23年11月16日
特許庁長官

出願人 304019399
国立大学法人岐阜大学 様
国内書面差出日 平成23年11月11日

あなたの国際出願に基づく出願の日本国内出願番号は記載の通りです。

国際出願番号

出願番号

PCT/JP2010/058129 特願2011-513378

以上

お願い：この出願番号通知を受け取った後に特許庁に対しこの出願に関して書類その他の物件を提出する場合は【事件の表示】の欄に上記の国内出願番号を表示してください。

不明な点は国際出願課指定官庁へ問い合わせください。

電話 03(3581)1101 内線2644 ファクシミリ 03(3501)0659

GI-H20-64

平成22年5月17日

国立大学法人岐阜大学
学術情報部 産学連携課 御中

〒450-0002 名古屋市中村区名駅2-45-14
日石名駅ビル7階
特許業務法人 快友国際特許事務所
弁理士 中村 敦子
TEL 052-588-3361 ・ FAX 052-551-2033

PCT出願完了のご報告

- | | |
|------------|------------------------|
| (1) 貴社整理番号 | |
| (2) 弊所整理番号 | K09-053-PCT |
| (3) 国際出願日 | 2010/05/13 |
| (4) 国際出願番号 | PCT/JP2010/058129 |
| (5) 名 称 | プリオンタンパク質構造変換抑制剤及びその利用 |

拝啓、時下益々ご清栄のこととお喜び申し上げます。

- ① さて、先般ご依頼を賜りました上記国際特許出願につき、出願手続を完了しました。提出書類の控え及び請求書をお送り致しますので、よろしくご査収下さいますようお願い申し上げます。
- ② なお、2010/05/14付で優先権書類送付請求書も提出しましたので、その控えも併せてお送り致します。

敬具

優先権書類送付請求書

特許庁長官 殿

1. 国際出願の表示 PCT/JP2010/058129

2. 優先権の主張の基礎となる出願の表示

特願2009-118076

3. 出願人

名称 国立大学法人岐阜大学

Gifu University

あて名 〒501-1193 日本国岐阜県岐阜市柳戸1番1

1-1, Yanagido, Gifu-shi, Gifu 501-1193 JAPAN

国籍 日本国 JAPAN

住所 日本国 JAPAN

4. 代理人

氏名 (110000110) 特許業務法人 快友国際特許事務所

KAI-U PATENT LAW FIRM



あて名 〒450-0002 日本国愛知県名古屋市中村区名駅二丁目45番14号

日石名駅ビル7階

NISSEKI MEIEKI BUILDING 7F,

45-14, Meieki 2-chome, Nakamura-ku, Nagoya-shi, Aichi

450-0002 JAPAN

5. 添付書類の目録

(1) 特願2009-118076 優先権証明願 1通

優先権証明願 (PCT)

特許庁長官 殿

1. 出願番号	特願2009-118076
2. 請求人	
識別番号	110000110
住所	愛知県名古屋市中村区名駅二丁目45番14号 日石名駅ビル7階
(ふりがな) 名称	とっきよぎょうむほうじん かいゆうこくさいとっきよじむしょ 特許業務法人 快友国際特許事務所
代表社員	小玉 秀男
電話番号	052-588-3361



3. 添付書類の目録

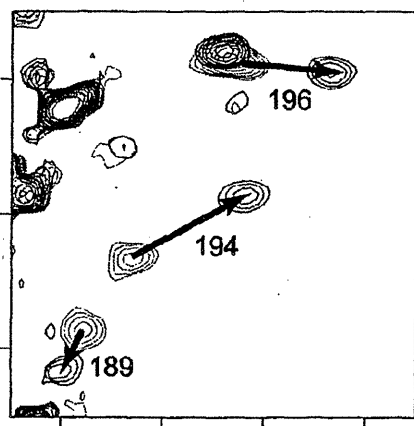


(1,400円)

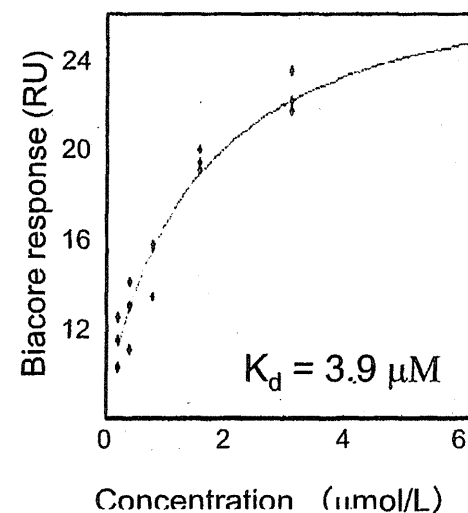
これまでの非臨床安全性試験成績

①効力に関する非臨床データ その1

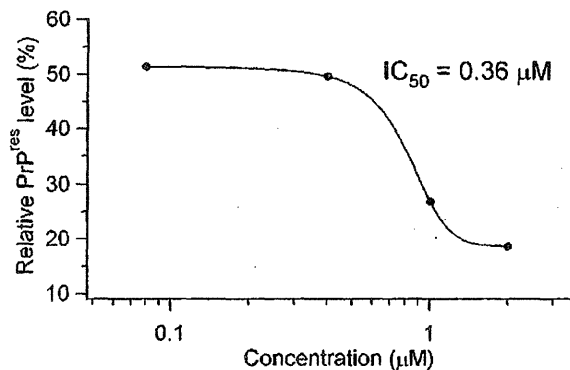
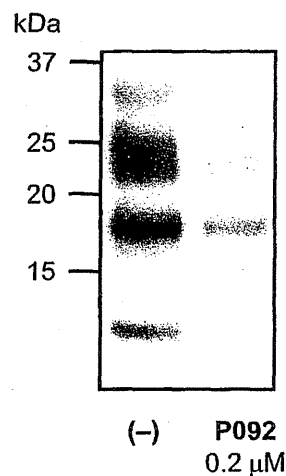
NMRによる
結合実験



SPRによる
結合実験



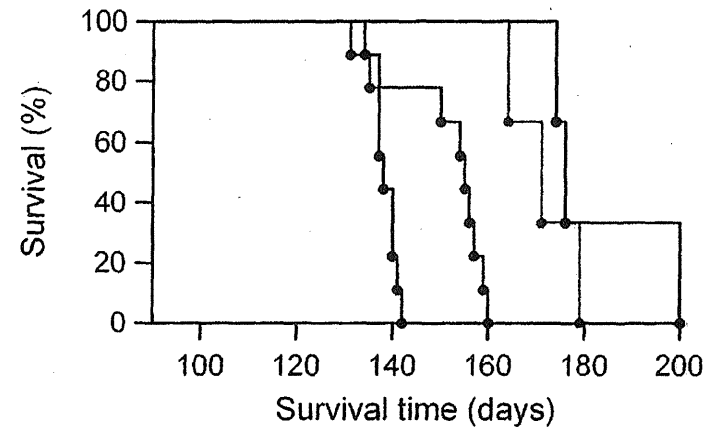
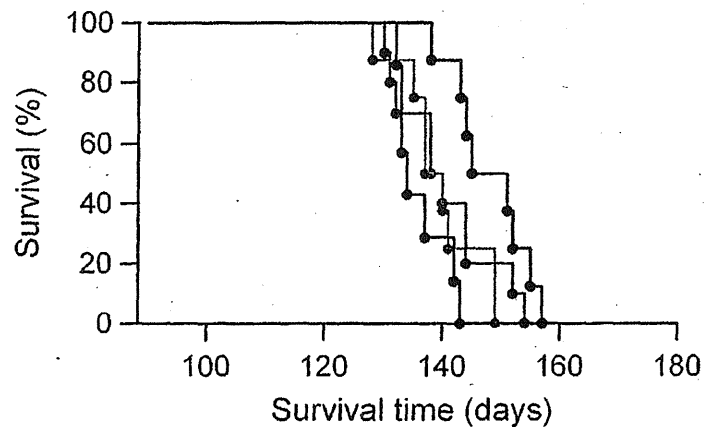
GT+FK細胞系
によるアッセイ



これまでの非臨床安全性試験成績

①効力に関する非臨床データ その2

動物種: マウス、投与ルート: 腹腔内投与



左: 症状発現時期における投与: コントロール群: 136.3 ± 4.5 days (黒)、
腹腔内投与群 148.1 ± 6.6 days (青).

右: 無症状期における投与: コントロール群: 138.4 ± 2.5 days (黒)、
脳内投与群: 183.3 ± 14.5 days

これまでの非臨床安全性試験成績

②毒性に関する非臨床データ(非GLP):

マウス、ラット、イヌ、カニクイザルを用いた非臨床試験(非GLP)を進めた結果、特段の副作用が認められなかった(250 mg/Kgの経口投与でカニクイザルに下痢が生じた程度)。

N-0359

Table 12 A single-dose oral toxicity study of P092·2HCl in cynomolgus monkeys
Plasma concentration and toxicokinetic parameter

Sex	Animal No.	Dose (mg/kg)	Plasma concentration (ng/mL)							Toxicokinetic parameter		
			Pre	0.5h	1h	2h	4h	8h	24h	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
Male	1001	15		8.61	9.14	14.9	15.7	19.8	10.7	8	19.8	364
		30	7.82	5.78	8.13	11.2	18.5	40.5	37.2	8	40.5	786
		60	6.38	34.9	12.4	38.1	68.5	72.5	26.9	8	72.5	1230
		125	19.4	27.1	21.2	37.4	32.8	43.6	36.6	8	43.6	918
		250	7.23	58.0	39.5	72.6	71.7	71.9	34.2	2	72.6	1380
Female	1101	15		BLQ	7.22	13.3	23.7	18.1	17.6	4	23.7	418
		30	BLQ	11.2	12.2	16.4	32.1	26.0	37.0	24	37.0	692
		60	11.6	16.4	18.0	24.0	50.2	33.8	15.1	4	50.2	670
		125	6.46	25.0	63.8	50.0	61.0	60.7	29.7	1	63.8	1160
		250	BLQ	47.5	104	121	83.1	79.6	92.9	2	121	2070

BLQ: Below limit of quantification (<5.00 ng/mL)

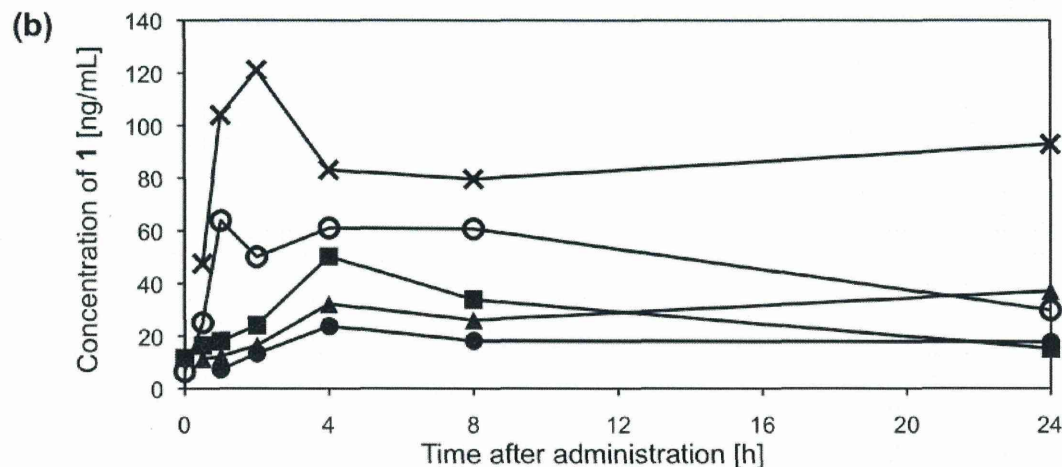
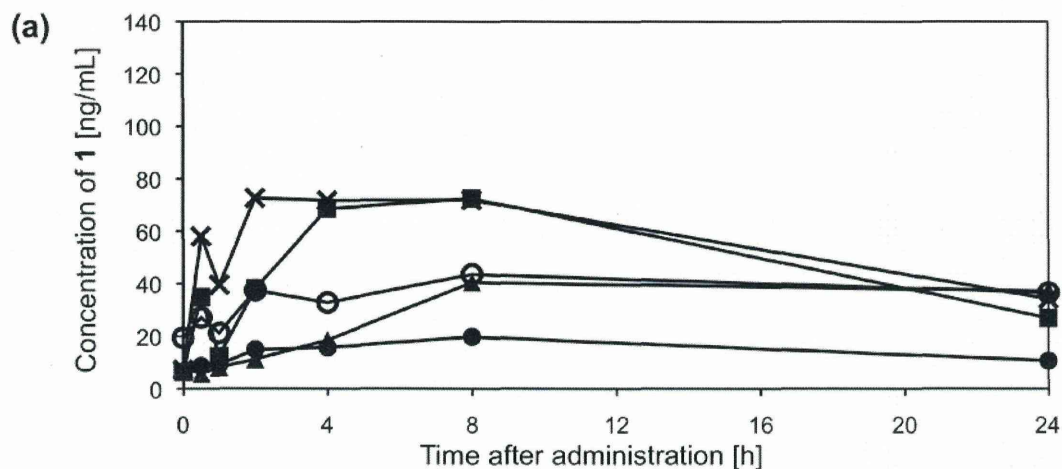
Supplementary Table 3. Survival times of Fukuoka-1 (FK)-infected mice following intraperitoneal administration of the compounds

Treatment	n	Dose	Duration (d.p.i.)	Survival time (d.p.i., mean \pm SD)	
5% glucose	7		29-57	136.3 \pm 4.5	
Compound 1	10	17.9 μ mol/kg/day	27-55	140.3 \pm 8.3	N.S.
Compound 3	8	17.9 μ mol/kg/day	28-56	139.5 \pm 7.1	N.S.
Compound 5	8	17.9 μ mol/kg/day	27-55	148.1 \pm 6.6	**

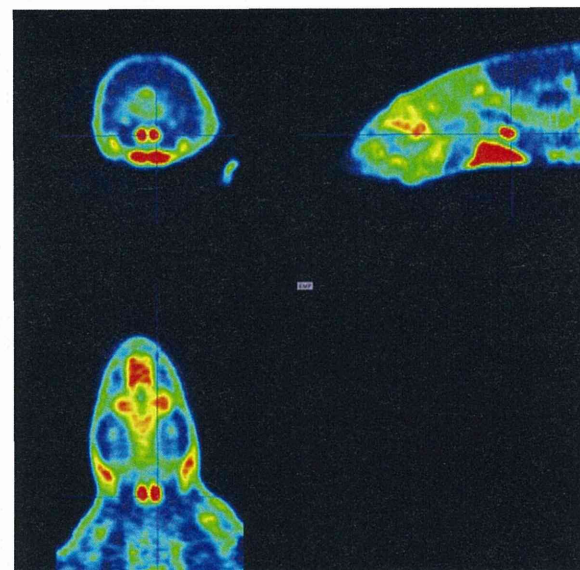
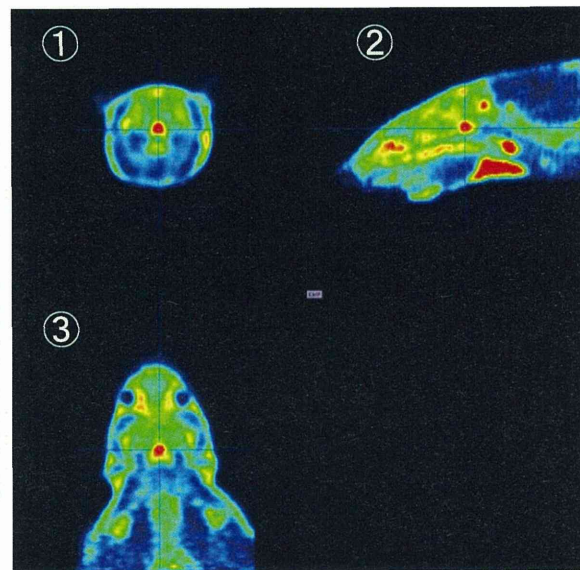
Survival times of FK-infected mice receiving different treatments. As a vehicle control, mice were treated with 5% glucose solution. The compounds were dissolved in 5% glucose solution at the indicated concentration. Filled pumps were inserted into the peritoneal cavity. Compound 5 treatment significantly prolonged the survival time of the FK-infected mice. Mice treated with compounds 1 and 3 showed a slightly prolonged survival time, but the differences were not statistically significant. d.p.i.: days post-inoculation, N.S.; not significant, **; $P < 0.001$.

血中濃度、脳移行性

ラットの頭部 PET 画像
(5-120分)



SUV
2.0
0.0



カノクイザルに経口投与した場合のP092の血中濃度の時間変化。15 mg/kg (black circles), 30 mg/kg (black triangles); 60 mg/kg (black squares), 125 mg/kg (white circles), 250 mg/kg (crosses)


P092-2HClのラットにおける7日間反復経口投与毒性試験

最終報告書

作成日 2011年3月25日

本報告書は最終報告書を複写したものに
相違ありません。

2011年3月25日

試験責任者 矢吹 慎也 

株式会社日本バイオリサーチセンター
羽島研究所

1. 目 次

表 紙	1
1. 目 次	2
2. 最終報告書作成者署名	4
3. 試験概要	5
4. 試験従事者及び業務分担	7
5. 要 約	8
6. 緒 言	9
7. 試験方法及び材料	9
7.1. 被験物質	9
7.1.1. 被験物質 (原体)	9
7.1.2. 被験物質の調製	9
7.2. 対照物質 (媒体)	9
7.3. 試験系	9
7.3.1. 使用動物及び飼育条件	9
7.3.2. 個体識別	10
7.3.3. 群分け法	10
7.3.4. 飼料	10
7.3.5. 飲料水	10
7.4. 投与	10
7.4.1. 投与経路及びその選択理由	10
7.4.2. 投与方法及びその選択理由	10
7.4.3. 投与液量、投与回数、投与時刻及びその選択理由	11
7.5. 群構成、投与量及び動物数	11
8. 観察及び検査項目	11
8.1. 一般状態	11
8.2. 体重測定	11
8.3. 採血	11
8.4. 血漿分離	11
8.5. 剖検	12
8.6. 器官重量の測定	12
8.7. 血漿及び凍結標本送付	12
8.8. 統計学的方法	12
9. 試験結果	12
9.1. 一般状態	12
9.2. 体重	12


P092・2HClのラットにおける単回経口投与毒性試験

最終報告書

作成日 2011年3月25日

本報告書は最終報告書を複写したものに
相違ありません。

2011年3月25日

試験責任者 矢吹 慎也 

株式会社日本バイオリサーチセンター
羽島研究所