

については ICH ガイドライン (Q6A 並びに Q2A 及び Q2B) として示しているところであり、相談者から規格及び試験方法が提示されていない段階では、当該ガイドラインに記載されている原則論以上の回答が困難である。相談者にて、現在考えている規格及び試験方法並びに懸念点を明確にした上で、後日事前面談等において議論することが適切と考えると述べた。

相談者は、了解した。

(3) 相談事項 2: プリオン感染サルによる薬理試験プロトコルの妥当性について

1) 相談事項 2 に対する機構の意見

- ① i) プリオン病患者における初期症状として、必ずしも食欲不振、睡眠障害及び体重減少等の精神症状が先に発現するとは限らず、運動障害及びミオクローヌス等の神経症状と区別して投与開始時期を設定する意義は高くないと考えること、ii) 同時比較可能なサルの例数が 6 匹に限られていることを踏まえれば、本試験においては本剤の有効性がより明確に示されることが期待できる発症早期から投薬を開始した場合の有効性を評価することがより有益と考える。従って、本剤の薬効薬理試験として、薬理試験プロトコル (平成 25 年 8 月 30 日付照会事項回答添付資料) に示されているように、プリオン病発症早期のサルに対して本剤又はプラセボを投与する 2 群の比較試験とすることに異論はない。なお、マウス感染モデルを対象とした薬理試験成績も踏まえると、本剤投与時期が薬効に影響を与える可能性が考えられることから、発症中期又は後期のサルに本剤の投与を開始する試験も、別途実施することが望ましいと考える (必須ではないと考える)。
- ② 本剤の投与量及び投与経路について、以下のように考える。
 - i) 投与量及び投与経路については、概ね以下のように決定されるものと理解している。
 - a) マウス及びサルにおいて放射性同位元素標識体 (マレイン酸塩) の分布及びマスバランス試験を実施し、本剤の脳組織への移行について検討する。
 - b) マウスに対して本剤 (塩酸塩及びマレイン酸塩) 10 mg/kg を腹腔内投与したときの血中濃度及び投与終了後の脳脊髄液中濃度を測定する。
 - c) 上記 a) 及び b) において本剤の脳組織への移行がマウス及びサルにおいて認められた場合は、それらの試験成績を踏まえ、サル及びマウスにおける血中濃度及び脳組織中放射能濃度の関係を基に、サルにおいて有効性を期待できる投与経路及び投与量を決定する。
 - d) c) において設定した投与経路及び投与量のサルにおける反復投与時の忍容性について検討し、最も有効性が期待できる投与経路及び投

与量を決定する。

- ii) ラットにおける血中濃度及び脳脊髄液中濃度を測定した上で有効用量を推定することが説明されているが（平成 25 年 8 月 30 日付照会事項 10①ii に対する回答）、本剤の薬理作用はマウスにおいて確認されていることから、ラットに加えて、マウスに対して本剤を腹腔内投与した時の血中濃度、脳脊髄液中濃度及び脳組織中放射能濃度を測定し、ラットのデータを参考にした上で、マウスの成績に基づいて、有効用量を推定することが適切と考える。なお、マウスの脳脊髄液が微量であると説明されているが、脳脊髄液の測定は、投与から一定時間経過後の 1 時点で差し支えないと考える。

③ 薬理試験の実施方法については、以下のように考える。

- i) バイアスを最小化するため、プリオン病を発症する前に本剤群及びプラセボ群の割付けを実施することが適切と考える。
- ii) 投薬を開始するタイミングについて、観察の間隔が長いことを理由に神経症状を発現したサルが 1 匹出現した段階で、発症していない個体を含む 1 群 3 匹すべてに対して同時に投薬を開始したいと説明されているが（平成 25 年 8 月 30 日付照会事項 9 に対する回答）、プリオン病に対する本剤の治療効果（発症予防効果でなく）を検討する本試験の目的を踏まえると、発症前に本剤の投与を開始することは不適切と考えるので、個体ごとに神経症状の発現を確認した上で、投薬を開始することが適切と考える。
- iii) 投薬及び観察期間について、動物愛護の観点から、自力で摂食できなくなることを基準に設定し、当該基準を満たした個体ごとに安楽殺することは受け入れ可能と考える。
- iv) 投与方法を経口投与とする場合、リンゴに塗布して投与することが計画されているが、P092 の反復投与試験において一般状態の変化として流涎等が認められていることから、味覚に対する刺激性が予測されること、プリオン病発症サルにおいては摂餌量の低下又は摂食障害が発現する可能性が高く、期待した曝露量が維持できない懸念があること等を踏まえると、確実に投薬することが重要と考えることから、強制経口投与など投与方法について検討する必要があると考える。

2) 機構の意見に対する相談者の回答

機構の意見①を了解した。

機構の意見②については、放射性同位元素標識体を用いた分布試験・マスバランス試験については必須とは考えないことから、予算上の実施可能性を考慮して第 I 相試験開始前までに実施するか否かを検討したい。また、マウスにおける脳脊髄液の測定が可能であるか実施施設と協議したい。

機構の意見③については、安楽殺の基準については、個体の生命を維持するために必要な摂食量を維持できない場合には安楽死を施すことにしたい。また、

プリオン感染サルに対する強制経口投与は投与者に対するプリオン感染の危険を伴うことから、経口投与の方法について実施施設と協議したい。

3) 対面助言時の検討内容、今後の検討課題等

相談者は、i) プリオン感染マウスを用いた薬理試験において本剤の有効性を期待させる結果が得られていること及び同様の薬理作用が期待されている化合物のラットを用いた分布試験において脳組織中への分布が認められたことから、本剤投与時には一定量が脳脊髄液中に分布していると考えていること、ii) 仮に本剤が脳脊髄液中に分布しない場合であっても、グリア細胞のプリオンタンパクに作用することによる効果も期待できるのではないかと考えていること、iii) 予算上実施できる非臨床試験は限られていることから、放射性同位元素標識体を用いた分布試験・マスバランス試験については、臨床試験開始後に実施することを検討しているが、そのような理解でよいかと尋ねた。

機構は、本剤をラット及びサルに投与したときに、脳脊髄液中本剤濃度がいずれの時点においても定量下限以下でほとんど検出されていない状況を考慮すると、本剤の標的組織への分布を確認することは重要と考えることから、放射性同位元素標識体を用いた分布試験については、可能な限り早期に実施することを推奨する。少なくとも薬効薬理試験に供されたマウス（腹腔内投与時）及びサル（薬理試験での予定投与経路）については、サルを用いた薬効薬理試験における投与量を決定するためにも、優先的に実施することが適切と考えると述べた。

相談者は、それらの試験を優先して早期に実施できるように検討したいと述べた。

(4) 相談事項3：新しい塩原薬を用いる非臨床安全性検査項目の妥当性について

1) 相談事項3に対する機構の意見

- ① 非臨床試験について、i) 全ての試験が承認申請に用いられる原薬と同一の原薬で実施されること、ii) 本剤の臨床的な有用性を否定するリスクが非臨床試験において示されないことを前提とすれば、提示されている非臨床試験のパッケージについて、概ね受け入れ可能であるが、以下のように考える。
- ② 原薬の塩を変更した上で、過去に実施した GLP 非臨床試験成績を利用する場合には、新旧の原薬における薬物動態及び毒性プロファイルの比較を行えるようなブリッジング試験を実施し、両者に大きな差異がないことを確認する必要があると考える。
- ③ 本剤の物理化学的性質等に基づいて、光毒性ポテンシャルについて検討し、必要に応じて臨床試験における注意喚起及び防護対策を規定する必要がある

ると考える。また、光毒性を有する可能性が示唆された場合、適切なガイドラインに従い非臨床光毒性試験を実施する必要があると考える。

- ④ サルでの9ヶ月の長期毒性試験が計画されているが、相談事項2に対する機構の意見②の検討結果、並びに相談事項4（投与経路及び製剤の妥当性）の内容を十分吟味して、投与経路が決定した後に試験を開始することを推奨する。
- ⑤ 本剤の臨床試験の対象、製造販売後の適用対象を急速進行性のプリオン病患者（弧発性 CJD 患者等）に限定する場合には、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（ICH S9）の進行がん患者を対象とする規定に準じて、3ヶ月間の毒性試験によって非臨床データパッケージを構築することも可能と考える。一方、本剤の臨床試験の対象、製造販売後の適用対象に亜急性又は緩徐進行性のプリオン病患者（遺伝性 CJD 患者等）を含める場合には、サルでの9ヶ月の長期毒性試験成績を取得する必要があると考える。従って、第I相試験、第II相以後の臨床試験、製造販売後のそれぞれの投与対象について臨床的観点から医学専門家と検討し、本剤の開発スケジュールも考慮した上で、長期毒性試験の投与期間及び実施時期について議論することが適切と考える。

2) 機構の意見に対する相談者の回答

機構の意見①、②を了解し、投与経路を決定した後、ブリッジング試験を行うか、マレイン酸塩を用いた GLP 試験を再度実施するか決定したい。

機構の意見③について、本剤の物理化学的性質から光毒性ポテンシャルを予測することは困難であることから、OECD ガイドラインに規定されている Balb/3T3 細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験を実施する。

機構の意見④について、ICH S9 ガイドラインの規定に準じて、急速進行型の患者を対象として第I相試験を実施する場合には、新たな毒性試験を実施することなく患者の反応に応じて投与を継続することが可能であり、第III相試験開始までに3ヶ月の反復投与毒性試験の成績を入手すればよい、という理解で良いか確認したい。また、当初の計画では、第I相臨床試験終了後に患者に薬剤を提供できるよう、継続投与試験の実施を検討していたことから、サルでの9ヶ月の長期毒性試験を計画していたが、予算上の問題により当該試験を実施することができないため、第I相臨床試験は患者対象の単回経口投与試験のみを実施する計画に変更したいと考えている。第I相臨床試験において、単回投与試験とする場合に必要となる非臨床試験パッケージを確認したい。

3) 対面助言時の検討内容、今後の検討課題等

機構は、次のように述べた。

- 第I相臨床試験までの非臨床試験パッケージは、想定される臨床試験の被験者（急速進行性のプリオン病患者（弧発性 CJD 患者等）に限定するのか、亜急性又は緩徐進行性のプリオン病患者（遺伝性 CJD 患者等）を

含めるのか) 及び投与期間等に基づいて決定する必要がある。

- 第 I 相臨床試験において対象とする被験者と投与期間については、第 I 相臨床試験の目的、想定している被験者において単回投与とすることの適切性及びその後の臨床試験において対象とする予定の患者等を考慮し十分に検討する必要がある。
- 急速進行型の患者を組み入れて継続長期投与を行う場合であっても、本剤の安全性プロファイルは抗悪性腫瘍薬と比較して未知の部分が多いことから、ICH S9 ガイドラインの規定を一律に適用することは適切ではなく、3 ヶ月の反復投与毒性試験を実施した上で継続投与を開始することが適切と考える。
- 第 I 相臨床試験の主要な目的の 1 つとして、ヒトにおける忍容性及び安全性プロファイルの確認があると考えていることから、第 I 相臨床試験については一般的に、健康成人又は病態が安定している患者を対象に実施されているものと理解している。本剤の開発計画において、急速進行型の患者を第 I 相臨床試験の対象とする場合には、本剤投与に起因する有害事象が病態によりマスクされる可能性についても十分に考慮する必要がある。
- 以上を考慮した上で、本剤の開発計画において、ヒトを対象とした単回投与試験の開始のためには、2 週間の反復投与毒性試験が必要である。

相談者は了解し、単回投与臨床試験の開始までに必要な非臨床試験パッケージとして以下の試験が必須であるのかと尋ねた。

- サル 2 週間の反復投与毒性試験
- げっ歯類 2 週間の反復投与毒性試験
- 遺伝毒性試験
- 安全性薬理試験

機構は、通常の単回投与の臨床試験であれば、上記の試験に加えて、光毒性ポテンシャルについて検討する必要があると述べた。その上で、光毒性試験について *in vitro* 試験を実施すると説明されているが、本剤に光毒性が懸念される吸収帯での光吸収性が認められなければ、当該試験は必ずしも実施する必要がないことから、まずは本剤の紫外可視吸光スペクトルを確認することを推奨すると述べた。

相談者は、了解した。

(5) 相談事項 4 : 投与経路及び製剤の妥当性に関して

1) 相談事項 4 に対する機構の意見

- ① 相談事項 2 に対する機構の意見②を踏まえ、本剤の投与量、投与経路及び投与頻度については、今後得られる非臨床試験成績を踏まえて引き続き検討することが必要と考える。

- ② 本剤の溶血作用のために静脈内投与に際しては低濃度に希釈した上で投与する必要があり、本剤の投与可能量が制限されていると考える。静注製剤における浸透圧の検討や溶媒の検討を行うと共に、筋注製剤や髄注製剤について検討することも一案と考える。なお、現在検討中の静脈内投与法（50 mL/kg を 2 時間かけて静注）は、サル循環血流量を考慮すると過剰と考えられることから、投与量や動物の拘束時間については、動物実験施設と協議し、実施可能性について再度検討することを推奨する。

2) 機構の意見に対する相談者の回答

機構の意見①を了解した。

機構の意見②について、i) 本剤は生理的 pH において溶解性が低く、筋肉内及び脊髄内投与した場合には、不溶化し、吸収速度のばらつきの原因になることが懸念されること、ii) 本剤で認められた溶血作用は細胞毒性に起因すると考えており、反復投与によって局所の筋肉や脊髄組織が損傷する懸念があることから、製剤化の検討には限界があると考え。したがって、今後得られる非臨床試験成績に基づいて反復投与可能な条件を設定したいと考える。

ただし、本剤の開発においては、予算上の問題から、2014 年度 12 月に第 I 相臨床試験に関する治験届を提出することが求められており、安定性試験の実施等を考慮すると、第 I 相臨床試験では、単回の経口投与とせざるを得ないと考える。

3) 対面助言時の検討内容、今後の検討課題等

機構は、製剤の安定性評価に時間を要することから、第 I 相臨床試験は単回の経口投与以外に実施が困難であるとされているが、経口製剤の検討を先行しているのかと尋ねた。

相談者は、カプセル中に原薬を充填する製剤を考えているが、現段階において製造及び安定性の検討等は実施していないと述べた。

機構は、原薬のみをカプセルに充填することで治験薬を製する場合であっても、治験薬 GMP 下で製造する必要があり、製剤の安定性についても、試験期間中安定であることを担保できるよう、一定の評価が必要である点に留意して欲しいと述べた。さらに機構は、申請予定製剤と開発製剤の処方が異なる場合には、製剤間の生物学的同等性に関する検討が別途必要であり、生物学的同等性を確認できなかった場合には、実施した臨床試験成績を有効性・安全性評価に利用できない場合がある点にも留意する必要があると述べた。

その上で機構は、本剤の対象疾患では、病態進展に伴い経口投与が困難になることも踏まえ、注射剤の開発を断念した理由を尋ねた。

相談者は、具体的な見積もり等は行っていないものの、治験薬 GMP 下で注射剤の製造委託を行うことが予算的に困難と考えられたことが主な理由であると説明した。

機構は、現時点で、第 I 相試験を患者対象の単回経口投与試験として実施す

ることを否定するものではないが、投与経路及び第 I 相臨床試験のデザインについては、被験者の安全性及び利益を確保しつつ医薬品を効率的に開発するという観点を考慮し、科学的かつ戦略的に決定されるべきと考えることから、機構意見に示したように、今後得られる非臨床試験成績等を基に臨床医学の専門家とも十分に議論を行い、検討することが適切であると述べた。

相談者は、今後得られる非臨床試験成績等を可能な限り考慮し、有意義な第 I 相臨床試験となるよう努力したいと述べた。

以上

「治験成分記号 P092(受付番号 戦 P76)」
に関する機構意見に対する回答

医薬品戦略相談(4)

2013年9月19日

桑田一夫

(岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科)

機構御意見に対する回答

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 桑田一夫

相談事項 1

1

- ① 今後のスケールアップに向けて、再現性及び従来と同等のマレイン酸塩が得られることを確認致します。
- ② 継続して、長期の安定性を確認していきます。
- ③ 残留溶媒に関しては、ガスクロマトグラフィー法による定量を行う予定です。
- ④ 再結晶溶媒について、IPA 変性エタノールから無水エタノールへの変更した際には、粉末 X 線回折、示差走査熱量を測定し、結晶形を確認致します。

相談事項 2

2

- i) 同意致します。
- ii) マウス感染モデル試験の成績から、本薬を「より早い時期に投与する方」が、発症を確認する「後投与する方」より効果が示されています。この点を考慮し、サルを用いた試験においても本薬の効果を的確に確認するために、まず感染後、発症前のより早期からマレイン酸 P092 を投与することは、必ずしも排除できないのではないかと考えます。また、その成績を検討した上で、改めて発症中期あるいは発症後期における本薬の試験計画を立案することも一案と考えます。

3

- ① 投与量及び投与経路の決定手順について、ご指摘のとおりと考えています。
- ② マウスについても腹腔内投与を行った場合の標識体を用いた脳組織への分

8. 9. ご指摘いただいた手順にて、適切な投与経路を確定させたのち、サル 3 ヶ月試験の実施を計画します。その後、第 1 相臨床試験等の結果をふまえ、サル 9 ヶ月試験について検討することとします。

孤発性 CJD 患者は遺伝性 CJD の約 10 倍程度（本邦では 100 名～250 名）であり、急速に増悪する疾患が対象であれば、非臨床試験のデータパッケージも 3 か月間の毒性試験で構築できるのではないのでしょうかと考えます。また、CJD は発症後の症状が多岐に亘り、それら症状が急速に進展するため、臨床試験としては対象患者を一定の診断基準あるいは投与時期で組入れた方が評価しやすいと考えております。

相談事項 4

11. 静脈内投与においては、高濃度の P092・マレイン酸塩／生理食塩溶液は溶血性を示し、投与可能量が制限されています。この溶液（12.5 mg/mL 溶液）における浸透圧は、306 mOsm/L（氷点降下法による測定値）であり、血漿の浸透圧はおおよそ 290～300 mOsm/L であることから、ほぼ同等と考えられます。溶血性は被験物質溶液の浸透圧や pH によるものではなく、P092 の細胞障害性によるものと考えられますことから、投与液媒体の選択・検討は困難と思われれます。

投与経路として筋肉内注射も選択肢の一つではありますが、剤の特性として細胞障害性があることから、投与部位の炎症が懸念されます。忍容性を考慮するとおそらくは、静脈内投与時と同程度の濃度でないとし繰り返しの投与は難しいのではないかと推察します。ただし、筋肉内投与を行った場合、徐放性となる可能性が高く、薬効が得られている、腹腔内への浸透圧ポンプを埋め込んだ場合と薬物動態が近い場合は、選択されうる投与経路と考えています。脊髄内投与については、直接的にかつ高濃度に薬物を脳組織へ投与できることから、薬効を得る上では有効な投与経路と思われれますが、臨床現場で実施可能かどうか検討のうえ、選択したいと考えます。

なお、生理的 pH における本薬の溶解性の検討は実施されておりませんが、本薬が酸性で安定であることを考えれば、生理的 pH 内では不溶かつ不安定であることが推察されます。このような薬剤を筋注すれば、組織局所内で沈殿するなど吸収速度に大きなバラツキが懸念されます。また、本薬が対象とする CJD の殆どが疾患の進展と共に、ミオクローヌス、筋固縮を併発し、いずれ寝たきりになり筋肉への血流は徐々に低下することから、本薬の循環系への移行は一層不確実になると考えます。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

Shin-Kasumigaseki Building, 3-3-2, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-0013, JAPAN
Telephone +81-3-3506-9452, Facsimile +81-3-3506-9569

4 pages (include this sheet)

平成 25 年 9 月 12 日

宛先：
岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科
桑田 一夫 先生
(TEL: 058-230-6143)
(FAX: 058-230-6144)

件名：「治験成分記号 P092 (受付番号 戦 P76)」に関する機構意見について

標記の機構意見を、別紙のとおりファクシミリにて送付いたします。本機構意見に対する相談者の見解につきましては、平成 25 年 9 月 20 日 (金) 15:00 までに紙媒体 17 部 (電子媒体 1 部) をご提出下さいますよう、よろしく願いいたします。

送信元：医薬品医療機器総合機構
薬事戦略相談室
担当：福西 克弘
TEL：03-3506-9562
FAX：03-3506-9593
E-mail：fukunishi-katsuhiro@pmda.go.jp

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞ヶ関ビル

機構の意見

<機構の意見について>

ここで提示する意見については、現時点で提出された資料に基づくものであり、今後得られる成績、情報等によって変わりうる場合があります。

相談事項1：原薬の塩の決定方法の検討（結晶、各種分析チャート、安定性（一ヶ月苛酷試験）の妥当性について

1. これまでの原薬の選択の経緯、塩の選択に関して提示された検討内容を踏まえると、現時点で製造、操作性の観点からは、マレイン酸塩を選択せざるを得ないと考えます。なお、品質の観点からは、以下の点について引き続き検討する必要があると考えます。
 - ① 製造法の再現性及びスケールアップ化に関する検討が未実施である旨説明されていることから、今後のスケールアップ化に際して従来と同等の品質のマレイン酸塩が得られることを確認する必要があると考えます。
 - ② マレイン酸塩の安定性については、4週間までのデータのみが提示されており、引き続き長期の安定性を確認する必要があると考えます。
 - ③ イソプロパノール（IPA）について0.2重量%程度の残留が認められており、今後再結晶溶媒を無水エタノールに変更する旨説明されていますが、テトラヒドロフランやエタノールについても適切なレベルまで留去できる製造法を確立することが望ましいと考えます。また、残留溶媒の定量に際しては、より定量性の高いガスクロマトグラフィー法を適用することが望ましいと考えます。
 - ④ 再結晶溶媒について、IPA 変性エタノールから無水エタノールへの変更が計画されていますが、再結晶溶媒の変更の結晶形に与える影響については粉末X線回折（XRD）及び示差走査熱量（DSC）データに基づいて検討する必要があると考えます。

相談事項2：プリオン感染サルによる薬理試験プロトコルの妥当性について

2. i) プリオン病患者における初期症状として、必ずしも食欲不振、睡眠障害及び体重減少等の精神症状が先に発現するとは限らず、運動障害及びミオクローヌス等の神経症状と区別して投与開始時期を設定する意義は高くないと考えること、ii) 同時比較可能なサルの例数が6匹に限られていることを踏まえれば、本試験においては本薬の有効性がより明確に示されることが期待できる発症早期から投薬を開始した場合の有効性を評価することがより有益と考えます。従って、本剤の薬効薬理試験として、薬理試験プロトコル（平成25年8月30日付照会事項回答添付資料）に示されているように、プリオン病発症早期のサルに対して本薬又はプラセボを投与する2群の比較試験とすることに異論はありません。なお、マウス感染モデルを対象とした薬理試験成績も踏まえると、本剤投与時期が薬効に影響を与える可能性が考えられることから、発症中期又は後期のサルに本剤の投与を開始する試験も、別途実施することが望ましいと考え

ます。(必須ではないと考えます)。

3. 本薬の投与量及び投与経路について、以下のように考えます。

- ① 投与量及び投与経路については、概ね以下のように決定されるものと理解しています。
 - i) マウス及びサルにおいて放射性同位元素標識体(マレイン酸塩)の分布及びマスバランス試験を実施し、本薬の脳組織への移行について検討する。
 - ii) マウスに対して本薬(塩酸塩及びマレイン酸塩)10 mg/kgを腹腔内投与したときの血中濃度及び投与終了後の脳脊髄液中濃度を測定する。
 - iii) 上記 i) において本薬の脳組織への移行がマウス及びサルにおいて認められた場合は、i) 及び ii) を踏まえ、サル及びマウスにおける血中濃度及び脳組織中放射能濃度の関係を基に、サルにおいて有効性を期待できる投与経路及び投与量を決定する。
 - iv) iii) において設定した投与経路及び投与量のサルにおける反復投与時の忍容性について検討し、もっとも有効性を期待できそうな投与経路及び投与量を決定する。
- ② ラットにおける血中濃度及び脳脊髄液中濃度を測定した上で有効用量を推定することを説明されていますが(平成25年8月30日付照会事項10①ii回答)、本薬の薬理作用はマウスにおいて確認されていることから、ラットに加えて、マウスに対して本薬を腹腔内投与した時の血中濃度、脳脊髄液中濃度及び脳組織中放射能濃度を測定し、ラットのデータを参考にした上で、マウスの成績に基づいて、有効用量を推定することが適切と考えます。なお、マウスの脳脊髄液が微量であると説明されていますが、脳脊髄液の測定は、投与から一定時間経過後の1時点で差し支えないと考えます。

4. 薬理試験の実施方法については、以下のように考えます。

- ① バイアスを最小化するため、プリオン病を発症する前に本薬群及びプラセボ群の割付けを実施することが適切と考えます。
- ② 投薬を開始するタイミングについて、観察の間隔が長いことを理由に神経症状を発現したサルが1匹出現した段階で、発症していない個体を含む1群3匹すべてに対して同時に投薬を開始したいと説明されていますが(平成25年8月30日付照会事項9回答)、プリオン病に対する本薬の治療効果(発症予防効果でなく)を検討する本試験の目的を踏まえると、発症前に本薬の投与を開始することは不適切と考えますので、個体ごとに神経症状の発現を確認した上で、投薬を開始することが適切と考えます。
- ③ 投薬及び観察期間について、動物愛護の観点から、自力で摂食できなくなることを基準に設定し、当該基準を満たした個体ごとに安楽殺することは受け入れ可能と考えます。
- ④ 投与方法を経口投与とする場合、リンゴに塗布して投与することが計画されていますが、P092の反復投与試験において一般状態の変化として流涎等が認められていることから、味覚に対する刺激性が予測されること、プリオン病発症サルにおいては摂餌量の低下又は摂食障害が発現する可能性が高く、期待した曝露量が維持できない懸念があること等を踏まえると、確実に投薬することが重要と考えますので、強制経口投与など投与方法について検討する必要があると考えます。

相談事項3：新しい塩原薬を用いる非臨床安全性検査項目の妥当性について

5. 非臨床試験について、i) 全ての試験が承認申請に用いられる原薬と同一の原薬で実施されること、ii) 本薬の臨床的な有用性を否定するリスクが非臨床試験において示されないことを前提とすれば、提示されている非臨床試験のパッケージについて、概ね受け入れ可能ですが、以下のように考えます。
6. 原薬の塩を変更した上で、過去に実施した GLP 非臨床試験成績を利用する場合には、新旧の原薬における薬物動態及び毒性プロファイルの比較を行えるようなブリッジング試験を実施し、両者に大きな差異がないことを確認する必要があると考えます。
7. 本薬の物理化学的性質等に基づいて、光毒性ポテンシャルについて検討し、必要に応じて臨床試験における注意喚起及び防護対策を規定する必要があると考えます。また、光毒性を有する可能性が示唆された場合、適切なガイドラインに従い非臨床光毒性試験を実施する必要があると考えます。
8. サルでの9ヵ月の長期毒性試験が計画されていますが、機構の意見3の検討結果、並びに相談事項4（投与経路及び製剤の妥当性）の内容を十分吟味して、投与経路が決定した後に試験を開始することを勧めます。
9. 本剤の臨床試験の対象、製造販売後の適用対象を急速進行性のプリオン病患者（弧発性 CJD 患者等）に限定する場合には、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（ICH S9）の進行がん患者を対象とする規定に準じて、3ヵ月間の毒性試験によって非臨床データパッケージを構築することも可能と考えます。一方、本剤の臨床試験の対象、製造販売後の適用対象に亜急性又は緩徐進行性のプリオン病患者（遺伝性 CJD 患者等）を含める場合には、サルでの9ヵ月の長期毒性試験成績を取得する必要があると考えます。従って、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相以後の臨床試験、製造販売後のそれぞれの投与対象について臨床的観点から医学専門家と検討し、本剤の開発スケジュールも考慮した上で、長期毒性試験の投与期間及び実施時期について議論することが適切と考えます。

相談事項4：投与経路及び製剤の妥当性に関して

10. 上記3を踏まえ、本薬の投与量、投与経路及び投与頻度については、今後得られる非臨床試験成績を踏まえて引き続き検討することが必要と考えます。
11. 本薬の溶血作用のために静脈内投与に際しては低濃度に希釈した上で投与する必要があり、本薬の投与可能量が制限されていると考えます。静注製剤における浸透圧の検討や溶媒の検討を行うと共に、筋注製剤や随注製剤について検討することも一案と考えます。なお、現在検討中の静脈内投与法（50 mL/kg を2時間かけて静注）は、サルの循環血流量を考慮すると過剰と考えられます。投与量や動物の拘束時間については、動物実験施設と協議し、実施可能性について再度検討することを勧めます。

以上

3. 相談の経過を示す書類

N,N' -((Cyclohexylmethylene)di-4,1-phenylene)
bis(2-(1-pyrrolidin) acetamide (P092)

医薬品戦略相談(2)

2013年9月27日

桑田 一夫

(岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科)

相談事項

1. 原薬の塩の決定方法の検討（結晶、各種分析チャート、安定性（一ヶ月苛酷試験））の妥当性について

1-1：塩スクリーニングのご報告

昨年度より検討してきましたP092フリー体は、結晶性が良くないというPMDAのご指摘を受けましたので、P092の塩系結晶化試験を14種類の塩に関して行ってまいりました。当初使用しておりました塩酸塩は、スケールアップした場合、塩形成が困難であり、濃縮乾固の操作性が悪いことが分かりました。スクリーニングの結果では、酢酸、コハク酸、及びこれまで合成してきたマレイン酸が候補として残りました。しかし、実際にスケールアップして合成した結果、酢酸塩は乾固により、酢酸が抜けていき、塩形成をしないことが分かりました。スクリーニング時には、アセトニトリルを用いたため、見誤ったものと考えられました。コハク酸とマレイン酸では、結晶性は、ほぼ同等でしたが、一ヶ月の苛酷試験の中間結果（2週間）では、コハク酸塩の吸湿性が高く、紛体の形状を留めていないことが分かりました。従って、マレイン酸塩がP092の塩として適当であると考えます。この点に関して、ご相談させて下さい。

1-2：新原末での製造予定時期

上記結果を踏まえ、マレイン酸塩として、9月よりの製造を予定致しております。

1-3：決定原薬（塩）及び原薬特性（赤外スペクトル、HPLCのChart、DSCデータ、XRDデータ及び暫定規格等）

決定原薬は、P092マレイン酸を考えております。赤外スペクトル（追加資料）、HPLCのChart、XRDデータを資料として、添付させて戴きました。

2. プリオン感染サルによる薬理試験プロトコールの妥当性について

2-1: 投与方法

本年度から来年度にかけて、霊長類医科学研究所において、プリオンに感染したカニクイサルの薬理、及び毒性試験（n=6）を行います。プリオン接種に関しましては、本年8月21日、及び22日に完了致しました。潜伏期は1年2ヶ月を予定しておりますので、平成26年度10月頃に発症予定です。この前後に、治療を開始することになります。

投与方法に関しましては、これまでのカニクイサルを用いた経口投与による毒性試験及びTK試験の結果、及び静脈投与による毒性及びTKに関する予備試験の結果を踏まえ、経口投与あるいは静脈投与が適当であるかを、判断したいと考えます。この点に関しまして、ご相談させて戴きたいと存じます。

2-2: 投与量

プリオン感染マウスを用いた薬理試験では、10 mg/Kgの腹腔内投与（2週間）にて、有意な寿命の延長が見られています。一方、経口投与毒性試験（カニクイザル、2週間反復投与）より、50 mg/Kg程度が無毒性量である、と考えられることから、経口投与量は10mg/Kgが適当である、と考えます。

また、現在、10 mg/Kgの腹腔内投与（2週間）の場合の血中濃度、及び脳脊髄液内濃度の測定を計画中であり、これらの結果と合わせて、投与量を決定したいと考えています。

また、静脈投与の場合、本年度10月以降に予定しております静脈投与による非臨床試験結果を参考にして、投与量を決定したい、と存じます。従いまして、これらの点に関しまして、ご相談させて戴きたいと存じます。

2-3: 主要評価項目に関する妥当性

クロイツフェルト・ヤコブ病では、第1期には、食欲不振、睡眠障害、体重減少などの精神症状、第2期には運動障害やミオクローヌスなどの神経症状が出現し、第3期では無動無言状態となります。このような症状は、カニクイザルのプリオン病モデルにおいて類似した経過を辿ることが示されています。従って、添付したプロトコ

ールに従って評価を実施することとしました。

医師主導治験プロトコール作成に際しても、現在、患者の自然歴調査を開始しているところです。これらの結果に基づき、医師主導治験プロトコールを作成する予定です。

2-4：試験目的

サル感染試験におきましては、6頭（ $n=2$ 、3群）と頭数が限られていること、及びサルモデルでは、発症時期にバラツキがあることなどから、どこまで信頼できる結果が得られるか、疑わしい可能性を否定できません。この点に関しても、ご相談させてください。

一方、感染サルを用いる毒性試験としては、脳血液関門の破壊により、毒性が大きく変わるかどうかを評価できる可能性が高いのではないかと考えられます。これらの点に関しても、ご相談させて下さい。

また、サル感染モデルでは、発症前に予防的に投与するなど、ヒトでは試験できない内容を試験してみることが可能ですので、色々工夫できる可能性があります。この点に関しても、ご相談させて下さい。

3. 新しい塩原薬を用いる非臨床安全性検査項目の妥当性について

3-1:

P092マレイン酸塩を用いて、静脈投与による非臨床試験を行う場合、これまで行って来たP092フリー体の経口投与による非臨床試験の結果の取り扱いに関してご相談させて戴きたい、と存じます。

3-2:

また、平成27年度より、First in Humanに入るため、新原薬でこれから行う非GLP/GLP毒性試験項目(FIHまでの項目)とその試験実施順序に関しまして、資料の最後のページにリストアップしましたので、これに関しまして、ご相談させて戴きたいと存じます。

3-3:

特に、平成26年には、サル長期毒性試験(9ヵ月)を実施したいと考えております。

本医師主導治験においては、本疾患が急性の致死的経過を辿ることから、抗がん剤に準じた取り扱いを行うのが適当と考えられるため、第一相試験から、患者に投与することを念頭に置いています。

特に健常人に投与した場合は、本薬剤が脳細胞表面のプリオンに特異的に結合する性質を有することから、記憶などに微妙に影響する可能性を否定できないため、健常人に対する投与は当面、避けたほうが良い、と思われれます。(実際、アルツハイマーの原因となるAβが神経細胞表面のプリオンに結合すると、記憶機能が阻害されることが、Natureに報告されています。)

CJD患者は、年間10例程度を予定しておりますが、投与して進行がある程度止まった場合、その機序から考えますと、投与を中止すると、再び進行する可能性が出てきます。個人によってもその感受性は異なると考えられますが、人道的見地からも、感受性があつた場合は、投与を中止すべきではない、と考えます。従って、平成26年には、サル長期毒性試験(9ヵ月)を実施したいと考えております。この点に関しましても、ご相談させて戴きたいと存じます。