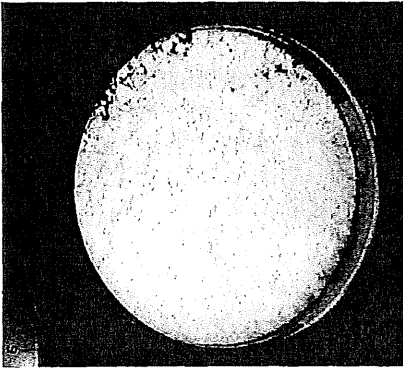
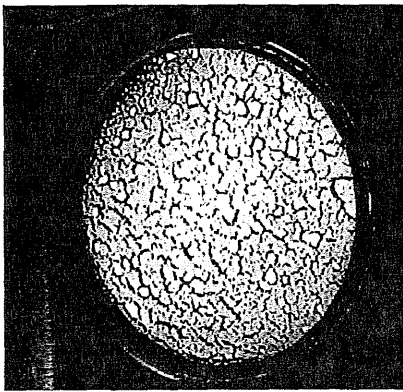


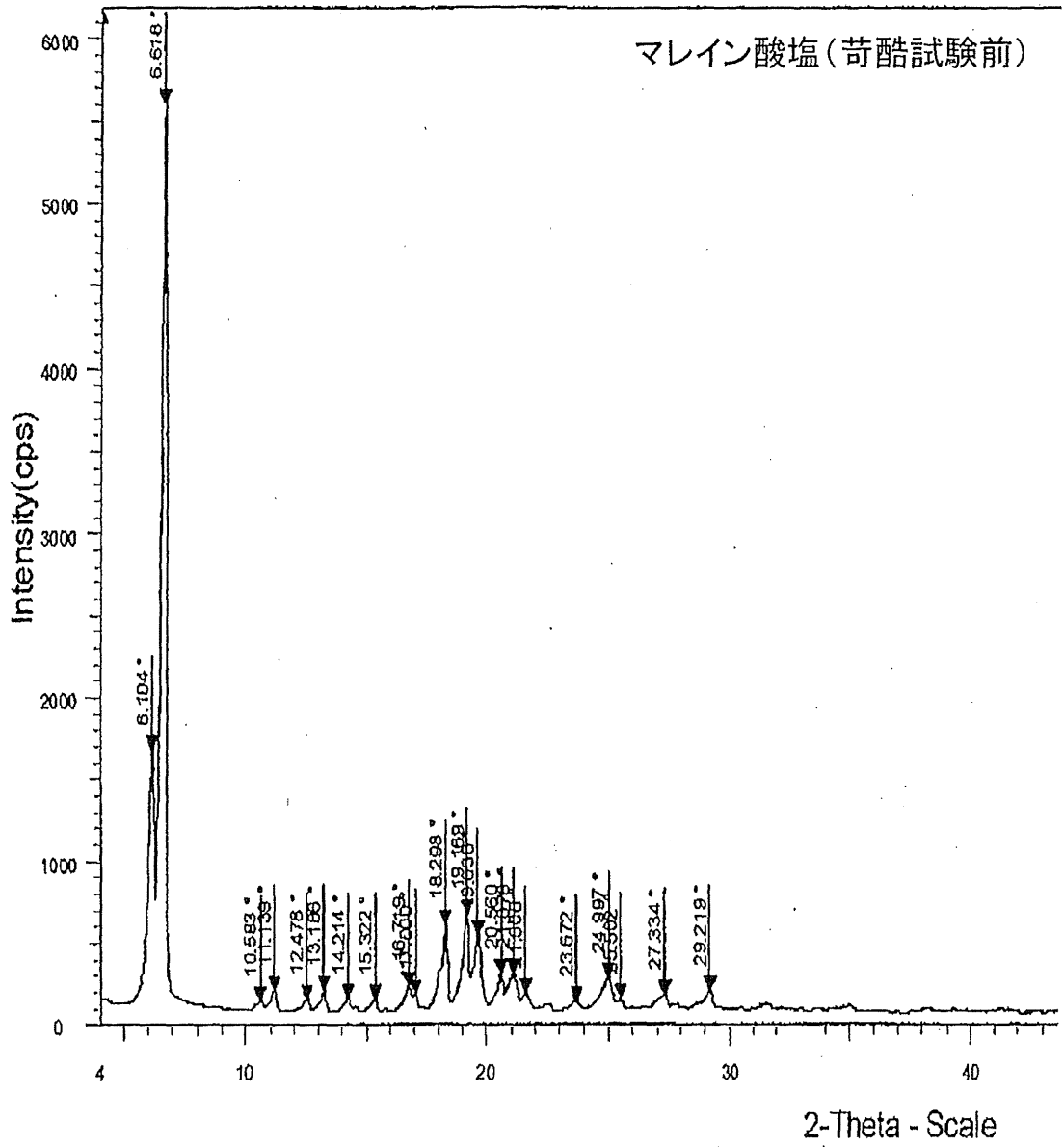
[图1]



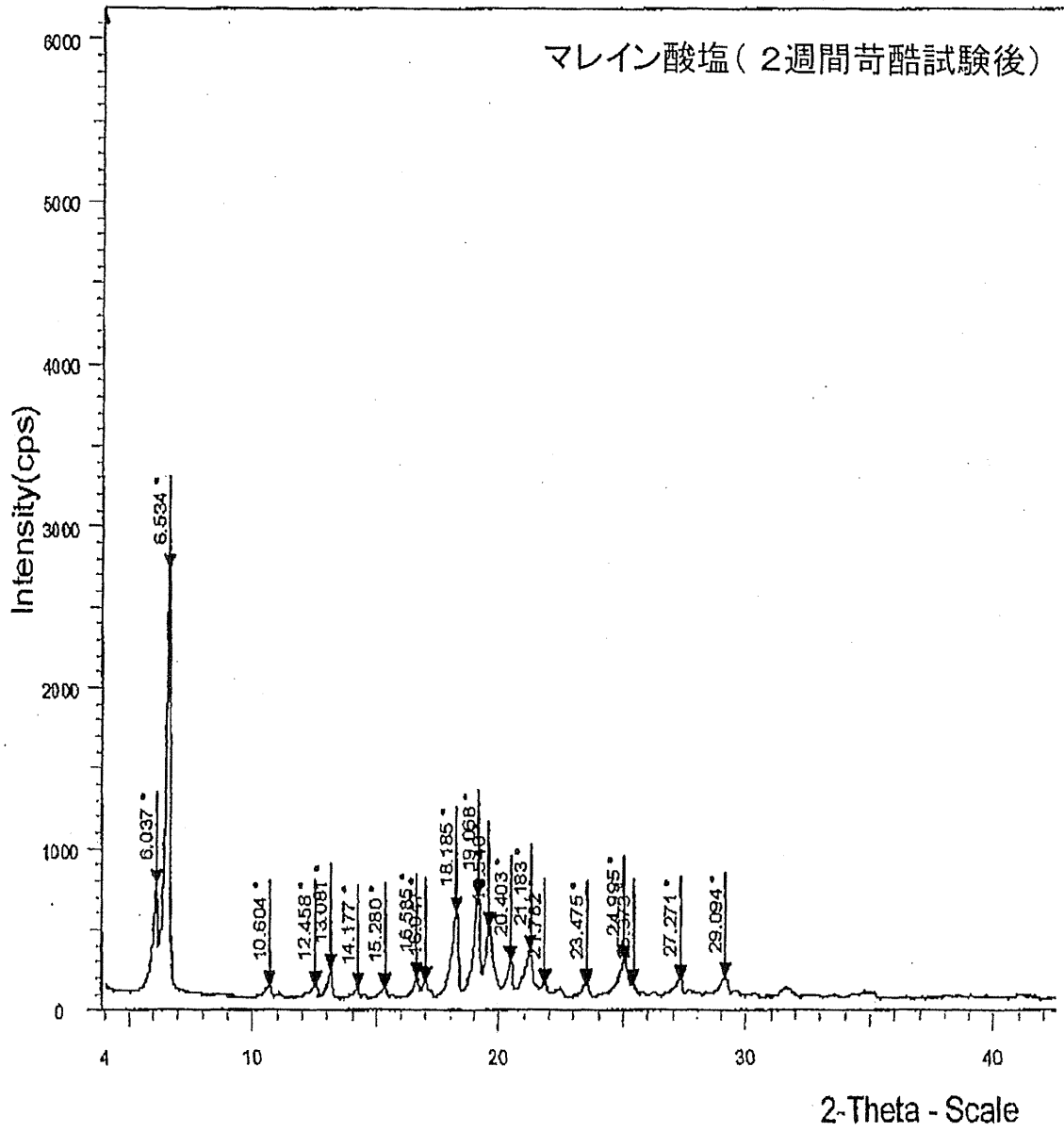
[图2]



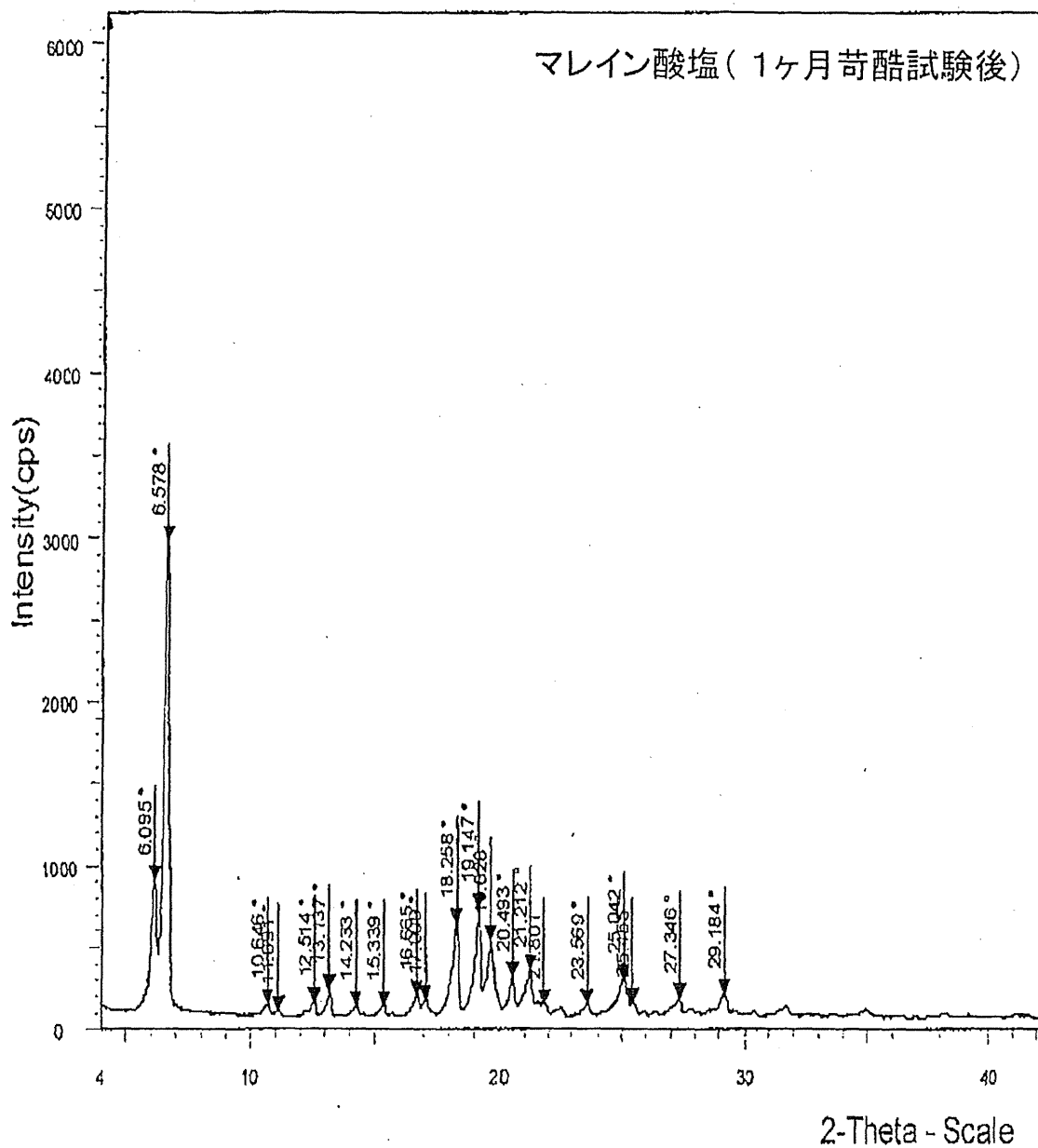
[図3]



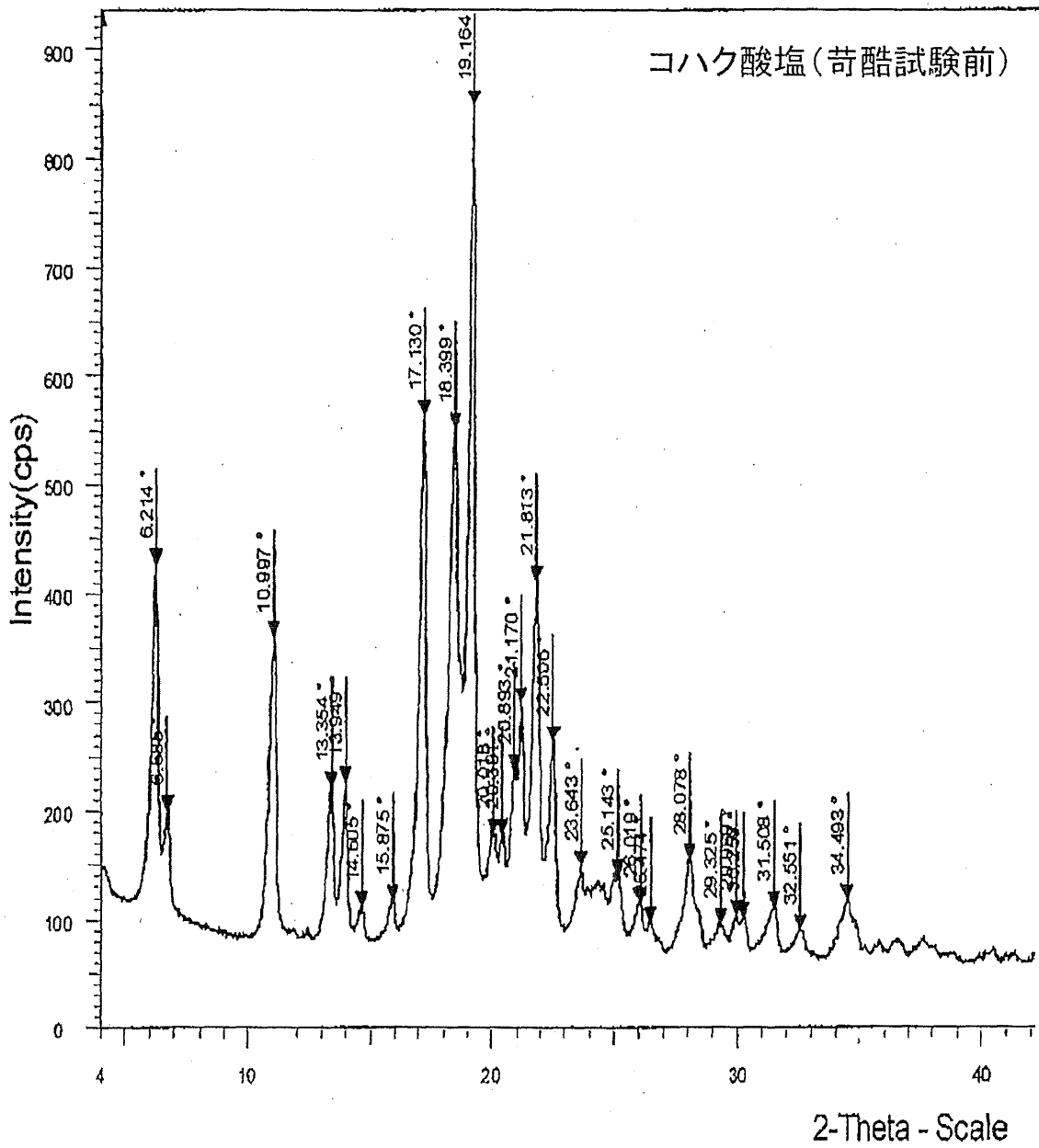
[図4]



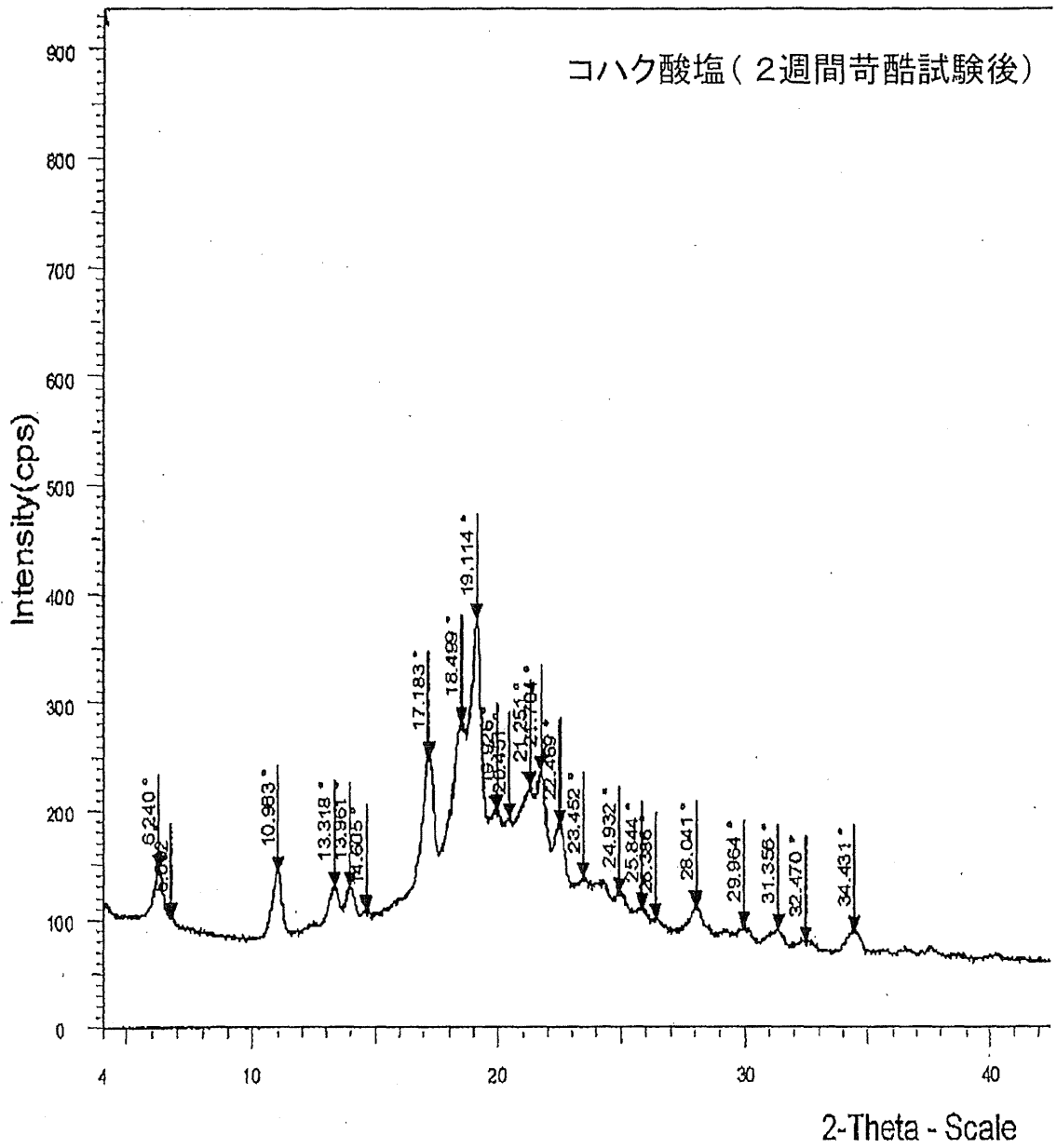
[図5]



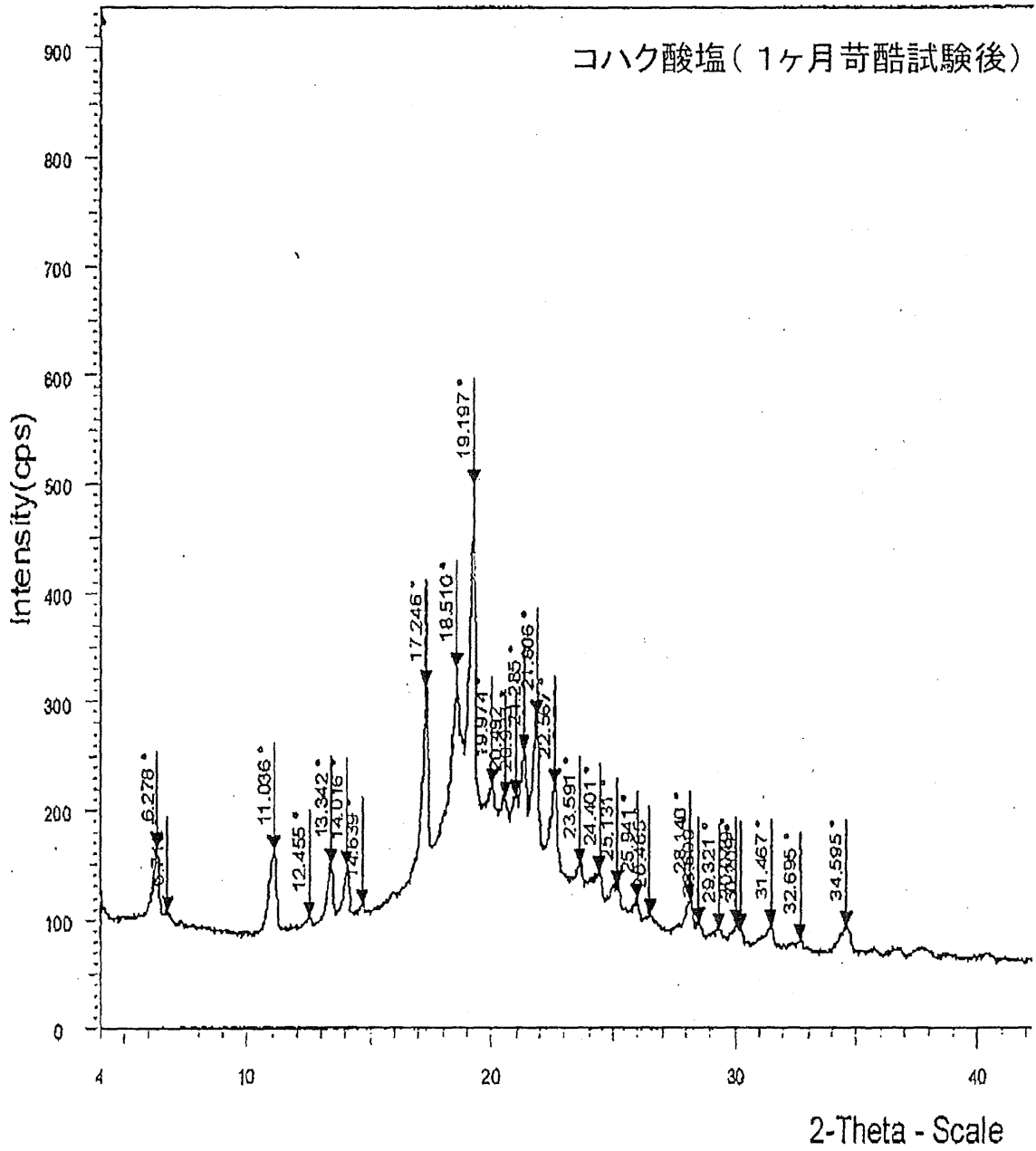
[図6]



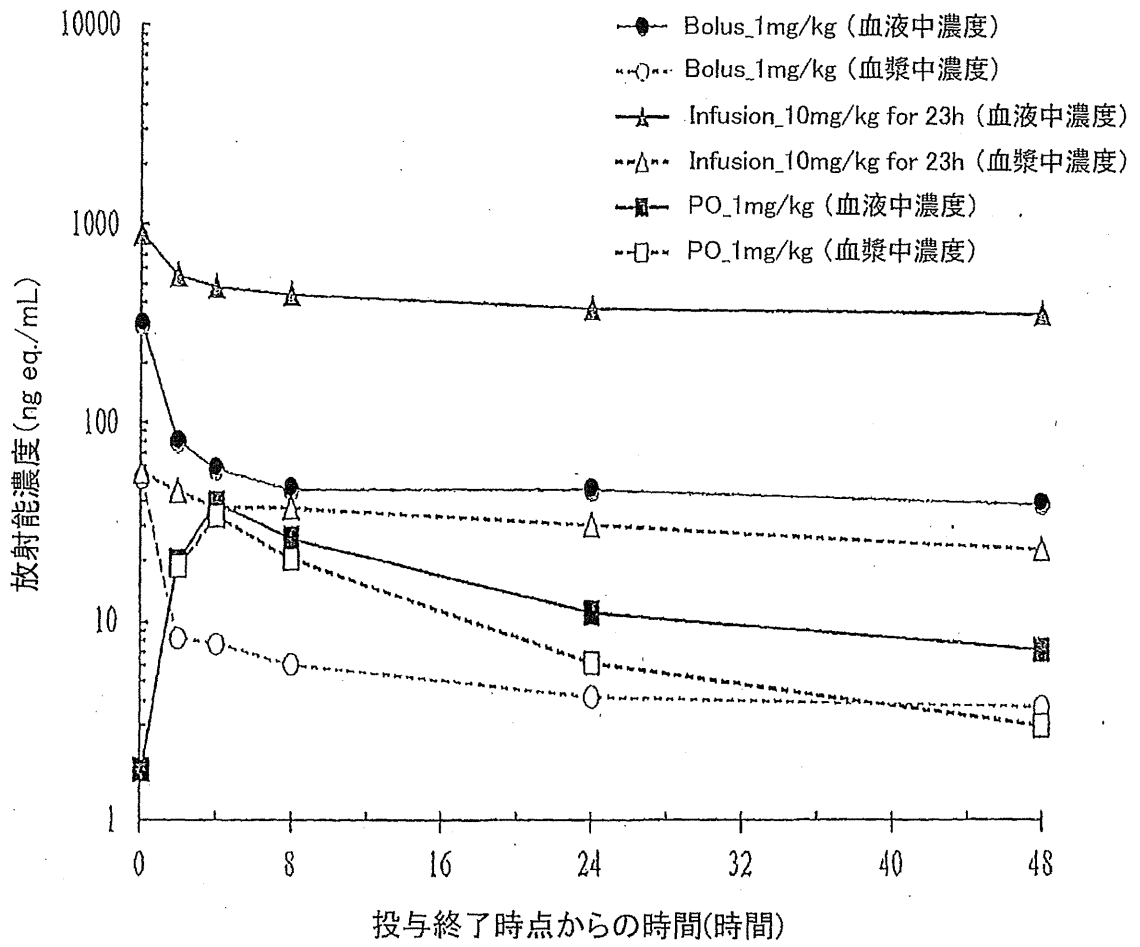
[図7]



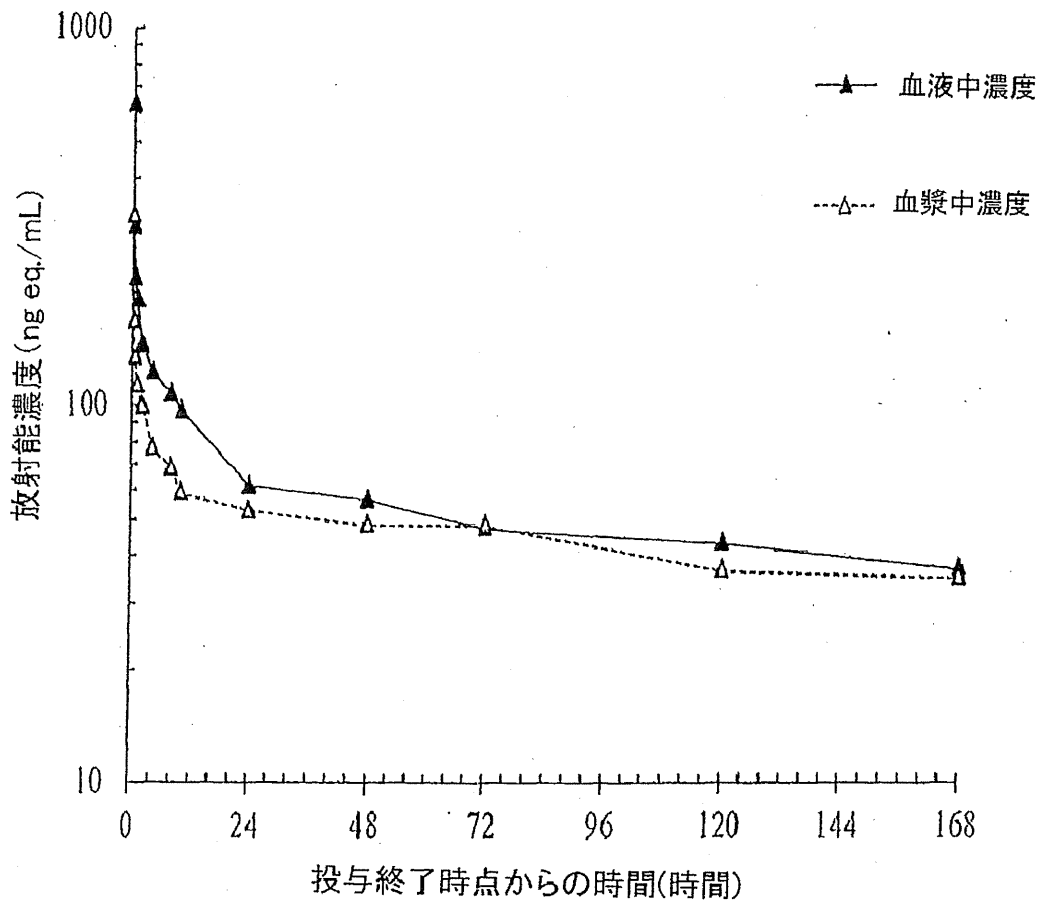
[図8]



[図9]



[図10]



資料 8

医薬品医療機器総合機構（PMDA）が
実施する相談事業（薬事戦略相談）の
結果や経過を示す書類

1. 事前面談 (5月)

(別紙様式2)

薬事戦略相談 事前面談 質問申込書

平成 26 年 5 月 12 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・組織加工製品又は遺伝子治療用医薬品) <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 058-230-6145
	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(国立精神神経センター病院) 塩村 仁(ノーベルファーマ) 他
担当分野	第3分野の1
[質問事項]	
表題	前回の対面助言からの進展、及び変更に関して

1. 原薬の規格(暫定版)に関して、作成致しましたので、その妥当性に関し、ご相談させていただきます。
2. 投与経路の変更に関して、AUCが上がるため、静脈内投与が妥当であるという結論に達しましたので、その経緯をご報告させていただきます。
3. 抗ガン剤の非臨床試験に関するガイドライン(S6)において、重篤な副作用が生ずる量の1/6の量とされています。P098の場合、溶血試験において、0.2 mg/ml以上の濃度で溶血が観測されますが、これを重篤な副作用と解釈することが妥当であるかどうか、ご相談させていただきます。
4. プリオン感染サルの治療時期ですが、対面助言における機構のご意見では、治療薬であることから、発症後に投与すること、ということでしたが、以下の理由により、今回は発症前に出来るだけ早期に投与致したいと存じます。

- (1) BSEを脳内に投与したサルの治療は、世界で初めての実験であり、まず有効かどうかを検証したい。
- (2) 既にサル脳内にプリオンを注入しており、現在は潜伏期にあり、発症する確率は100%である。従って、発症前にP092を投与しても、予防効果ではなく、既に感染しているため、治療効果であると考えられる。アルツハイマー病の治療においては、認知症が発症する時期には、既に大半の神経細胞が脱落していると考えられている。プリオン病でも同様であり、マウスを用いた実験でも、投与時期が早いほど、延命効果も大きいことが分かっている。従って、問題は、早期発見・早期治療をいかに行うか、ということであり、早期発見が可能な場合には、より有効な治療を行える。
- (3) 治験第1相においては遺伝性プリオン病を対象として安全性を検証するのであるが、遺伝性プリオン病に対しては第Ⅱ/Ⅲ相において発症後の治療効果よりも、発症までの潜伏期の有意な延長効果を見たほうが効果的である。この意味で、薬理薬効試験においては、発症前に投与することに大きな意味がある。また実際、長崎大学との共同研究により、QUICK法などにより血液中のプリオンを増幅することにより、症状発現以前の早期診断の可能性を調査しているところである。
- (4) 治験届けは、新規ロードマップで平成28年12月に予定しており、今回のサル治療実験の後、更に1回、治験までに追加実験を実施することができる。今回の実験で潜伏期間が延長するなどの有効性を確認することが出来れば、追加実験では、さらに発症後において最適な治療を行い、寿命の延長を目指すことが可能である。

現時点において明確な兆候はありませんが、毎日神経変性が進行している状態であるため、一刻も早い投薬の許可をお願いします。

実施希望場所 (いずれかに○)	○東京 ・ 大阪
事前面談希望日	出来るだけ早い時期、5月16日(金)、5月22日(木)
備考	

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査マネジメント部 薬事戦略相談課

〒100-0013 東京都千代田区麹が関3-3-2
新霞ヶ関ビル12階
電話：03-3506-9562 (直通)
FAX：03-3506-9593 (直通)



FAX

送付先： 岐阜大学大学院
連合創薬医療情報研究科

桑田一夫 様

発信元： 医薬品医療機器総合機構
審査マネジメント部
薬事戦略相談課

福西克弘 (フクニシ カツヒロ)

電話番号：058-230-6145

送付枚数：本紙含めて1枚

FAX 番号：058-230-6144

日付：2014年5月14日

件名： 薬事戦略相談 事前面談催日時の件

至急！ ご参考まで ご確認ください ご返信ください ご回覧ください

● 連絡事項：

お世話になっております。

2014年5月12日付けで受けました薬事戦略相談事前面談は、ご要望に従い

「2014年5月22日(木)17時00分」から実施といたします。

なお、当日は、当機構の6階受付にて、薬事戦略相談室の「福西」を呼んで戴きたく存じます。

よろしく願いいたします。

以上

* 機構宛 FAX の誤送信が発生しておりますので、十分ご注意ください。特に、東京 23 区内から「ゼロ発信」で送信される場合には、市外局番「03」を外してダイヤルしていただきますよう、お願いいたします。

平成26年5月22日(木)
薬事戦略相談 事前面談資料

桑田一夫

岐阜大学大学院

連合創薬医療情報研究科

面談内容(1)

1. 規格(案)に関するご報告させてください。融点を規格から外す点などについて、対面助言で機構のご意見をお伺いしたく存じます。
2. Max.経口投与(250 mg/Kg)において、AUC 86 (ng·h/mL)、Max.静脈投与(10 mg/Kg)においてAUC 434 (ng·h/mL)、という結果が出ましたので、静脈内投与のほうが、有効性が期待できる、と考えましたが、その妥当性に関して、ご相談させて下さい。
3. カニクイサルに対する静脈投与100 mg/Kgの用量では、血尿などが生じましたが、10 mg/Kgでは、特に問題はありませんでした。S6によれば「重篤な毒性が発現しない最大投与量(HNSTD)の1/6量が、通常初回投与量として適切である。」とあることから、10mg/Kgを初回投与量と考えるのが妥当かどうか、ご相談させて下さい。

ちなみに、in vitroの試験では、0.2 mg/mlでは溶血が見られますが、0.1 mg/mlでは、溶血はありません。医薬品「ノバスタンHI注(アルガトロバン水和物)」においては、5 mg/mlで溶血が生じますが、1 mg/ml以下では溶血はない、とされており(添付資料72ページ)、P092においても溶血しない範囲内で使用すれば、特段の問題はない、と考えております。

カニクイサルに対しては、0.2 mg/mlの濃度で、50 ml/Kgの体積を、2ml/minの速度で静脈内投与します。投与間隔は、一週間に一回とします。この根拠は、同一条件における単回投与のデータより、一週間のAUCは、概算で約722 (ng·h/mL)となるためです。マウスを用いた浸透圧ポンプによる腹腔内投与の薬理薬効試験において、一週間のAUCが762 (ng·h/mL)で、延命効果が認められていることから、有効性が期待できる、と考えました。

サルでは、麻酔しないと静脈投与が行えず、麻酔時間は約1時間が限界です。しかし、ヒトでは、麻酔が不要であるため、毒性が出現しない範囲内で、さらに増量することも可能である、と考えております。この意味でも、明らかに静脈内投与が有利です。但し、投与間隔は、サルにおいてもヒトにおいても、技術的に週一回が限界であろう、と考えております。

3/24/2024
3/24/2024

4. プリオン感染サルの治療時期ですが、対面助言における機構のご意見では、治療薬であることから、発症後に投与すること、ということでしたが、以下の理由により、今回は発症前に出来るだけ早期に投与致したいと存じます。

その理由は、以下のようです。

- (1) BSEを脳内に投与したサルの治療は、世界で初めての実験であり、まず有効かどうかを検証したい。
- (2) 既に脳内にプリオンを注入しており、現在は潜伏期にあり、発症する確率は100%である。従って、発症前にP092を投与しても、予防効果ではなく、既に感染しているため、治療効果である。アルツハイマー病の治療においては、認知症が発症する時期には、既に大半の神経細胞が脱落していると考えられている。プリオン病でも同様であり、マウスを用いた実験でも、投与時期が早いほど、延命効果も大きいことが分かっている。従って、問題は、早期発見・早期治療をいかに行うか、ということであり、早期発見が可能な場合には、より有効な治療を行える可能性が高い。
- (3) 治験第1相においては遺伝性プリオン病を対象として安全性を検証するのであるが、遺伝性プリオン病に対しては第Ⅱ/Ⅲ相において発症後の治療効果よりも、発症までの潜伏期の有意な延長効果をみたほうが効果的である。この意味で、薬理薬効試験においては、発症前に投与することに大きな意味がある。また実際、長崎大学との共同研究により、QUICK法などにより血液中のプリオンを増幅することにより、症状発現以前の早期診断の可能性を調査しているところである。
- (4) 治験届けは、新規ロードマップで平成28年12月に予定しており、今回のサル治療実験の後、更に1回、治験までに追加実験を実施することができる。今回の実験で潜伏期間が延長するなどの有効性を確認することが出来れば、追加実験では、発症後において最適な治療を行い、寿命の延長を目指すことが可能である。
- (5) 現時点において明確な兆候はありませんが、毎日神経変性が進行している状態であるため、一刻も早く投薬の許可をお願いします。

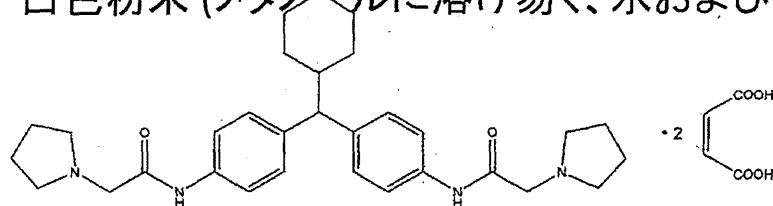
規格(暫定案)

化学名 N,N'-((Cyclohexylmethylene)di-4,1-phenylene)bis(2-(1-pyrrolidine)acetamide) Dimaleate

試験方法は日本薬局方(JP)に準じる

性状 白色粉末(メタノールに溶解易く、水およびエタノールにやや溶けにくい)

構造



確認試験 赤外吸収スペクトル法 (臭化カリウム法)標準スペクトルに一致
薄層クロマトグラフィー法 標準品Rf値に一致
核磁気共鳴スペクトル法 標準スペクトルに一致

pH試験 pH3.5~5.0
(融点 USP準拠または日局融点測定法第1法)

純度試験 液体クロマトグラフィー法 99%以上
熱水溶状 無色わずかな微濁
重金属試験(日局重金属試験第3法) 20ppm以下
類縁物質試験 液体クロマトグラフィー
塩化物試験

水分測定 容量滴定法 10%以下
強熱残分試験 0.1%以下

定量試験 液体クロマトグラフィー法
非水滴定 電位差滴定

P092 マレイン酸塩のカニクイザル経口および静脈内投与に伴う血漿中濃度の変化

経口投与

Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of analyte (ng/mL)					C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h		
250	10101	8.27	7.23	8.72	BLQ	BLQ	8.72	45.3
	50101	9.10	12.6	11.7	6.39	BLQ	12.6	127
	Mean	8.69	9.92	10.2	BLQ	BLQ	10.7	86.2

静脈内低速投与

Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of analyte (ng/mL)					AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
		0.083 h	2 h	4 h	8 h	24 h	
100	50201	2120	983	628	582	86.9	12500
10*	50301	161	33.2	19.1	9.85	5.57	434

BLQ: Below the lower limit of quantification (< 5 ng/mL)

*: 0.2 mg/mL液(溶血が発現しない濃度)を投与

P092マレイン酸塩のラット腹腔内投与に伴う血漿内、および脳脊髄内濃度の変化

血漿内濃度

2013/10/18		2013/10/24		2013/10/31	
No.	1 day	No.	1 week	No.	2 weeks
21	8.66	26	BLQ	32	BLQ
22	10.2	28	BLQ	33	BLQ
23	BLQ	29	BLQ	34	8.89
24	6.81	30	BLQ	37	BLQ
25	BLQ	31	13.1	38	BLQ
				40	25.0

BLQ: Below the lower limit of quantification (< 5 ng/mL)

脳脊髄液内濃度

P092マレイン酸塩

2013/10/18		2013/10/24		2013/10/31	
No.	1 day	No.	1 week	No.	2 weeks
21	-	26	BLQ	32	BLQ
22	-	28	BLQ	33*	BLQ
23	-	29	BLQ	34	5.38
24	-	30	BLQ	37	-
25	-	31	BLQ	38*	BLQ
				40	BLQ

BLQ: Below the lower limit of quantification (< 5 ng/mL)

-: No samples

* BLQだが、ピークは見られた