

## 薬事戦略相談 事前面談 質問申込書

平成 27年 2月 2日

相談区分	<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品戦略相談 <input type="checkbox"/> 医療機器戦略相談 <input type="checkbox"/> 再生医療等製品戦略相談	
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		
担当分野	第3分野の1	
[質問事項]		
表題	プリオン病治療候補化合物の治験第Ⅰ相試験開始までに必要な非臨床安全性試験のパッケージ、及び第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ相のデザインについて	
<p>背景：</p> <p>PMDAの対面助言以降の進展について以下にまとめます。</p> <p>治験薬製造では、P092 マレイン酸塩のGMP有機合成（委託）を終了し、<u>合成規格</u>を決定した。平成27年度に注射剤としての製剤化を実施する計画である。</p> <p>非臨床試験では、長期毒試験と安全性薬理試験を除いて、第Ⅰ相に必要な毒性試験を完了したと考えている。10mg/Kgの用量においても、重大な副作用は認められていない。</p> <p>ADE試験では、2mg/Kgの用量で週一回（もしくは、隔週、或いは月一回）静脈内投与を行うことにより、脳組織内にIC<sub>50</sub>（300±100 nM）の周辺で、薬剤濃度が維持されることが判明した。従って、安全性の範囲で、用量設定十分可能である。代謝は、主に胆汁排泄であり、脳内ではあまり代謝されずに1週間ぐらいの半減期で滞在する。</p> <p>GSS由来の福岡株を脳内接種したプリオン感染マウスに対するP092（塩酸塩）の薬理薬効試験において、P092投与により、有意な延命効果が観察された。さらにC-BSE株を脳内接種したプリオン感染サルに対するP092による治療実験（薬理薬効試験）において、P092 マレイン酸塩を2mg/Kgで週1回間歇投与した場合、発症前投与群では非投与群に比して、発症がほぼ抑制されていることが確認された。また、発症後投与群においても、非投与群に比して、明らかな発症の抑制が見られた。BSEの発症抑制は世界で始めて得られた結果であり、プリオン病治療開発において決定的な成果である。また本剤が、動物の種によらず、またプリオンの株によらず有効であることが、強く示唆された。</p> <p>これらの結果を受け、医師主導型治験実施計画書（案）を策定した。PMDAの対面助言に従い、まず第Ⅰ相（安全性評価）では、緩徐発症型（遺伝性プリオン病）のGSS 3例を対象とし、P092の安全性を確認する。この前提として、サル9ヶ月試験を終了しておく。また、安全性が確認されれば、孤発型クロイツフェルト病のような急性の病態を含む症例に対し、第2/3相臨床試験を実施することとした。</p>		

また、プリオン病は現在治療法のない感染症であるため、probable と診断された場合、血液検査は、P3 安全施設で行う必要がある。これが可能な施設を長崎大学に設置した。

2013年にJACOPを設立し、自然歴調査を開始した。参加施設は全国130ヶ所以上に上っており、今後、オールジャパンでの治験体制を担う母体を作り上げた。GSS症例に対する第 I 相の安全性評価は、福岡大学医学部神経内科学教室（坪井義夫 教授）が担当する計画であり、医師主導治験の体制が、これで整備された。

以上の経過より、以下のご相談をさせていただきます。

A: 安全性試験のパッケージについて

1. 第 I 相試験に必要な非臨床パッケージとして、安全性薬理試験、光毒性試験を実施する計画ですが、不足はないかどうか、相談させていただきます。
2. 第 II 相試験のための長期毒性試験として、サル9ヶ月試験、ラット3ヶ月試験を考えておりますが、この点につきご相談させていただきます。
3. サル9ヶ月試験計画書において、その投与量、回復期（1ヶ月に設定の妥当性）につき、ご相談させて下さい。（もし、3ヶ月の回復期が必要であれば、サル3ヶ月試験を別に設定する必要がありますが、その必要性があるかどうか？）

B: 第 I、II、III相のデザインについて

4. 第 I 相試験で、患者を対象として行う適切性について

第 I 相での安全性評価ですが、①100万人に1人の希少疾患であるため、健康人が罹患する確率は、ほぼゼロに近い。②正常のプリオンに結合するため、その量が多い健康人に投与した場合、軽度の記憶障害が生ずる恐れがある。③致死性のプリオン病に対し投与する事に意味がある。などの理由から、これを緩徐進行型のGSS患者に依頼する計画です。これが、妥当かどうか、ご相談させて下さい。

5. 第 I 相試験での試験計画について（用量、回数、期間、患者数、対象患者）

第 I 相試験での安全性評価は、緩徐発症型のGSS患者3名を対象とし、週1回或いは隔週の点滴静注を4回反復で、1クールとして行いたいと考えております。また当初は、0.1 mg/Kgの用量から開始し、漸増していきたいと考えております。

6. 第 I 相試験の患者を第 II 相試験に移行することの適切性について

第 I 相試験での投与により患者の症状に改善が見られた場合、安全性を確認した後、効果を確認するための第 II 相の試験に連続的に移行してよいかどうか、相談させて下さい。この場合、第 I / II 相として考えるのが妥当ではないか、と考えております。

7. 第 II / III 相のデザインについて

GSSでは、発症後、通常数年生きられますが、薬剤の投与により症状の進行がとまった場合、薬剤の投与を中止することは、致死性の疾患であることを考えると倫理的に難しいため、安全性を確認した後、死ぬまで投与を続けることは可能でしょうか？このためにも、サル9ヶ月試験を、FIHの前に終了しておいたほうが望ましいと思われませんが、この判断の妥当性について、ご相談させて下さい。

実施希望場所 (いずれかに○)	東京 ・ 大阪
事前面談希望日	2月4, 5, 6, 10, 12, 13, 23, 24, 3月2, 3, 4, 6, 9-11, 16-18, 23-27, 30, 31
備考	

# P092・マレイン酸塩の サル4週間間歇静脈内投与試験

---

株式会社LSIメディエンス  
試験研究センター 安全性研究部(鹿島)

# 予備試験

- 投与可能な最高濃度を求める

濃度:0.5, 0.8, 1.0, 1.5, 2.5 mg/mL, 3日おきに漸増投与(雌1例)

投与速度:1mL/kg/分, 投与液量:20 mL/kg

- 結果:血液及び生化学的検査データ

項目	単位	Pre	0.5	0.8	1.0	1.5	2.5
RBC	10 <sup>8</sup> /uL	5.64	5.54	5.05	4.84	4.66	3.95
Hb	g/dL	14.6	14.5	13.0	12.4	12.1	10.4
Ht	%	46.6	45.5	42.3	42.0	40.7	34.4
AST	U/L	39	99	74	81	95	266
LDH	U/L	220	358	388	436	508	2115
CK	U/L	175	303	198	126	421	6930
T-Bil	mg/dL	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.7

溶血はみられるものの、1.5 mg/mLは投与可能と考えられた。

# 本試験条件

**動物:** カニクイザル, 4-5歳齢  
**投与経路:** 静脈内投与  
**投与頻度:** 週1回, 計4回, 最終回投与の1週間後に解剖  
**投与速度:** 1.0 mL/kg/分  
**血中薬物濃度測定:** 初回投与, 最終回投与(第2回投与前=初回投与後7日)  
 投与終了後5分, 1, 2, 4, 8, 24時間  
**検査:** 症状, 体重, 摂餌量, 尿検査, 血液検査, 眼検査, 心電図検査,  
 剖検, 器官重量, 組織検査(実施中)

被験物質	投与用量 (mg/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	動物数(動物番号)	
			雄	雌
Control *	0	0	2 (10101, 10102)	2 (50101, 50102)
P092	1	0.05	2 (10201, 10202)	2 (50201, 50202)
P092	10	0.5	2 (10301, 10302)	2 (50301, 50302)
P092	30	1.5	2 (10401, 10402)	2 (50401, 50402)

# 結果(1)

## 【一般状態観察】

用量(mg/kg)	所見
0	なし
1	なし
10	投与部位(前肢):発赤,腫脹(#10302,第9日~)
30	投与部位(前肢):腫脹(#10402,第16日~) 投与日に血尿(#10401,50402)

体重,摂餌量,眼科学的検査,心電図,尿検査では異常なし

## 結果(2)

### 【血液学的検査, 血液生化学的検査, 器官重量】

項目	単位	性	(mg/kg)			
			0	1	10	30
RBC	10 <sup>8</sup> /uL	雄	4.81	5.15	4.65	4.24
		雌	5.12	5.22	5.37	3.80
Hemoglobin	g/dL	雄	12.45	12.60	11.60	10.60
		雌	12.35	12.75	12.75	9.4
Hematocrit	%	雄	40.15	43.20	40.95	37.00
		雌	42.15	43.05	44.10	33.65
Reticulocyte	%	雄	0.96	1.01	2.09	3.12
		雌	1.13	1.80	1.66	6.13
γ-globulin	g/dL	雄	1.06	1.20	1.41	1.22
					(#10302:1.80)	
Spleen weight	g	雄	4.62	3.35	3.40	6.29
						(#10401:8.54)

# 結果(3)

## 【病理解剖検査】

(mg/kg)

部位	所見	0	1	10	30
投与部位					
右後肢	暗赤色化	—	—	#50301	
	血栓	—	—		#50402
右前肢	血栓	—	—	#50302	#50402
左前肢	硬結	—	—	#10302	
	結節	—	—		#10402
	血栓	—	—	#50301, 50302	#10401, 50402
左後肢	暗赤色化	—	—		#50402
	血栓	—	—	#10301, 10302	#50401



# 結果(4)

## 【病理組織検査(投与部位)】

(♂:♀)

所見	mg/kg:	右後肢				右前肢				左前肢				左後肢			
		0	1	10	30	0	1	10	30	0	1	10	30	0	1	10	30
出血		—	—	0:1	1:1	—	—	—	0:1	—	—	1:2	2:0	—	—	2:0	1:2
血管内膜の増殖		—	—	1:0	1:1	—	—	0:1	1:1	—	—	0:1	1:2	—	—	1:1	1:1
炎症性細胞浸潤 (血管周囲)		—	—	—	1:0	—	—	1:0	1:0	—	—	1:2	2:1	—	—	1:1	1:2
壊死 (血管壁, 周囲組織)		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1:0	1:0	—	—	—	1:1
潰瘍		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1:0	—	—	—	—	—
血栓		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0:1	0:0	—	—	1:0	0:1

# 結果(5)

## 【病理組織検査(骨髓, リンパ節)】

(♂:♀)

所見	0	1	10	30
骨髓(大腿骨)				
造血細胞の増加	—	—	—	1:0
骨髓(胸骨)				
造血細胞の増加	—	—	—	1:2
下顎リンパ節				
髄外造血	—	—	1:1	1:0

# Toxicokineticsパラメータ

【雄】

Dose (mg/kg)	Day	C <sub>0</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hour)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
1	1	189.9	16.9	896.7
	22	202.6	17.3	1434
10	1	1072	17.8	6416
	22	2712	22.4	17200
30	1	2541	9.2	16610
	22	5847	13.3	34390

【雌】

Dose (mg/kg)	Day	C <sub>0</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hour)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
1	1	182.2	17.8	1049
	22	334.0	23.8	1678
10	1	1030	15.4	5097
	22	2231	27.3	12080
30	1	1532	11.7	9631
	22	4276	28.2	32260

# まとめ

---

- 10 mg/kg以上の用量で溶血起因の変化と血管障害性の変化がみられたが、それ以外の特筆すべき異常はなかった。
- 血球を含めた血中薬物濃度については、投与後1週間でもかなりの量の薬物が血中に存在し、反復投与により増加する傾向がみられた。明確な雌雄差はなかった。
- 薬物の血管障害作用を考慮すると、長期間投与試験における最高用量は、1～10 mg/kgの間(5 mg/kg)に設定する必要があると考えられた。

# 血中濃度推移(雄, 初回)

Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)						
		0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	7 day
1	10201	168.3	61.21	43.43	40.77	41.34	21.70	7.139
	10202	171.0	39.16	49.79	43.16	41.70	14.51	5.720
	Mean	169.7	50.19	46.61	41.97	41.52	18.11	6.430
10	10301	1109	549.8	364.5	424.1	244.0	141.0	107.0
	10302	918.4	548.8	440.3	317.7	243.0	155.7	164.3
	Mean	1014	549.3	402.4	370.9	243.5	148.4	135.7
30	10401	2924	1170	1571	850.6	697.0	207.9	304.4
	10402	1855	1392	1400	1389	627.9	258.6	230.2
	Mean	2390	1281	1486	1120	662.5	233.3	267.3

# 血中濃度推移(雌, 初回)

Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)						
		0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	7 day
1	50201	190.2	84.77	33.18	24.58	65.32	18.68	8.626
	50202	145.1	49.80	39.60	41.49	48.92	23.33	8.602
	Mean	167.7	67.29	36.39	33.04	57.12	21.01	8.614
10	50301	934.3	397.0	476.5	291.9	182.9	117.0	119.6
	50302	982.4	471.4	261.5	270.9	179.0	116.4	127.7
	Mean	958.4	434.2	369.0	281.4	181.0	116.7	123.7
30	50401	1542	1409	564.0	567.4	474.8	195.3	321.1
	50402	1436	835.8	738.3	503.4	301.8	125.4	275.4
	Mean	1489	1122	651.2	535.4	388.3	160.4	298.3

# 血中濃度推移(雄, 最終回)

Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)						
		pre	0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
1	10201	14.76	186.1	91.03	86.58	68.63	72.39	38.54
	10202	13.66	189.7	73.89	67.57	69.74	60.09	27.98
	Mean	14.21	187.9	82.46	77.08	69.19	66.24	33.26
10	10301	576.7	2406	1128	942.2	753.2	606.9	382.7
	10302	371.6	2694	1468	1159	968.2	758.2	513.1
	Mean	474.2	2550	1298	1051	860.7	682.6	447.9
30	10401	662.3	6232	3746	3371	2455	1273	940.4
	10402	567.0	4890	2652	2192	1603	958.0	780.6
	Mean	614.7	5561	3199	2782	2029	1116	860.5

## 血中濃度推移(雌, 最終回)

Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)						
		pre	0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
1	50201	16.88	407.6	150.4	114.9	93.87	86.91	46.54
	50202	19.42	203.1	76.54	62.07	60.07	54.21	36.87
	Mean	18.15	305.4	113.5	88.49	76.97	70.56	41.71
10	50301	257.1	1575	883.8	730.6	469.1	382.4	297.5
	50302	332.7	2591	1091	913.0	673.6	522.4	335.1
	Mean	294.9	2083	987.4	821.8	571.4	452.4	316.3
30	50401	652.4	4829	2652	2212	1728	1427	1202
	50402	477.4	3311	2076	1816	1409	1220	500.8
	Mean	564.9	4070	2364	2014	1569	1324	851.4



# 血中濃度推移(まとめ)

【雄】

Dose (mg/kg)	Day	Blood concentration of P092 (ng/mL)						
		pre	0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
1	1		169.7	50.19	46.61	41.97	41.52	18.11
	22	14.21	187.9	82.46	77.08	69.19	66.24	33.26
10	1		1014	549.3	402.4	370.9	243.5	148.4
	22	474.2	2550	1298	1051	860.7	682.6	447.9
30	1		2390	1281	1486	1120	662.5	233.3
	22	614.7	5561	3199	2782	2029	1116	860.5

【雌】

Dose (mg/kg)	Day	Blood concentration of P092 (ng/mL)						
		pre	0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
1	1		167.7	67.29	36.39	33.04	57.12	21.01
	22	18.15	305.4	113.5	88.49	76.97	70.56	41.71
10	1		958.4	434.2	369.0	281.4	181.0	116.7
	22	294.9	2083	987.4	821.8	571.4	452.4	316.3
30	1		1489	1122	651.2	535.4	388.3	160.4
	22	564.9	4070	2364	2014	1569	1324	851.4

サイトビジット  
平成26年12月24日

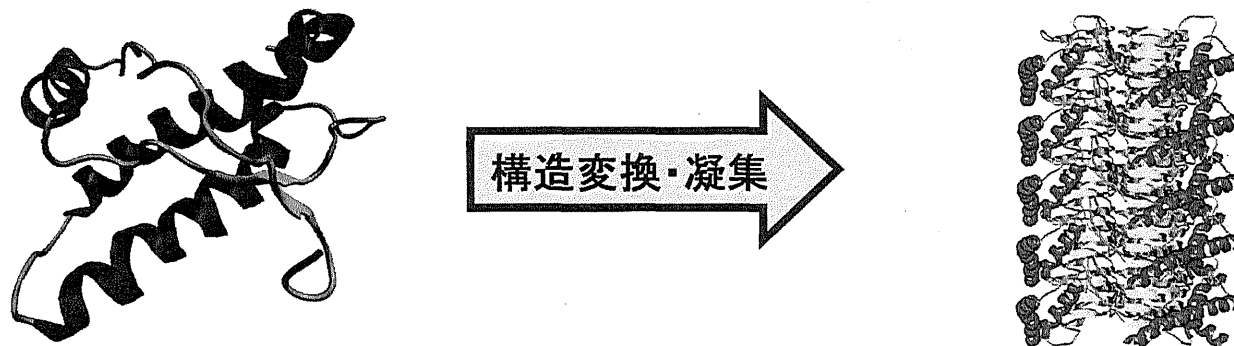
# プリオン病に対する低分子シャ ペロン治療薬の開発 (H24-難治等(難)-一般-004 )

岐阜大学大学院  
連合創薬医療情報研究科  
桑田一夫

## クロイツフェルト・ヤコブ病

クロイツフェルト・ヤコブ病は、ガンやエイズとは比べ物にならない、人類で最も悲惨な病気である。初めは数カ月にはわたる進行性痴呆や視力障害、錯乱、めまい、無感情などの症状が見られ、次第に筋肉のけいれんや運動失調が起こり、最後は廃人となる。若い人が犠牲になるケースも多い。患者の大半は発病から約3～12カ月で死亡する。現在、治療法は無く、一刻も早い治療薬の開発が求められている。

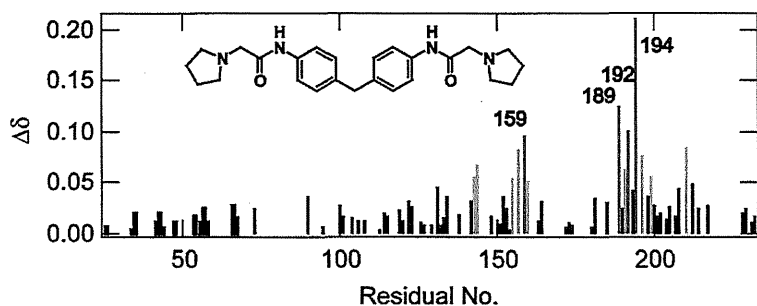
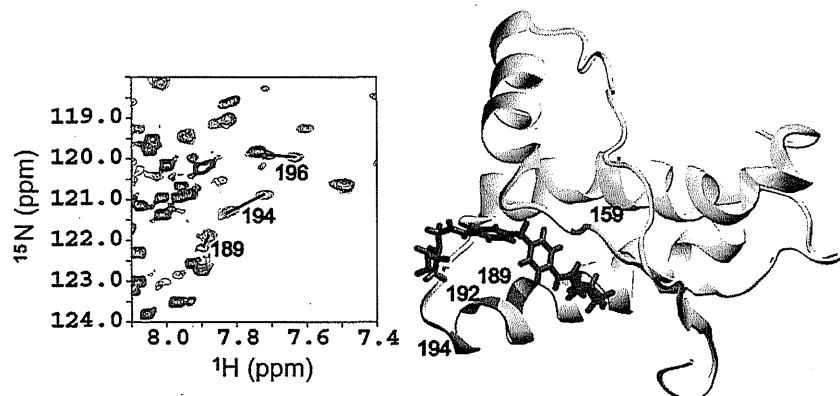
クロイツフェルト・ヤコブ病やBSE等のプリオン病は、カリフォルニア大学サンフランシスコ校のスタンリー・B・プルシナー教授(1997年ノーベル賞)により発見された病原性タンパク質「プリオン」によって伝播する。クロイツフェルト・ヤコブ病の発症率は、日米においてこの10年で約1桁増えている。近年では、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患も、プリオン類似の機構で発症すると考えられており、プリオン病の制圧に成功すれば、他の神経変性疾患に対しても、治療薬開発戦略が明確となる。



治療候補物質探索も広く行われているが、ヒトプリオン病モデル細胞を用いた実験では、既発表の化合物の実際の抗プリオン効果は低く、多くは脳内に移行しにくい、又は移行してもすぐに体外に排出されてしまう、などの共通の問題点がある。従って、現時点において、クロイツフェルト・ヤコブ病に対する確立された治療法はない。

# 低分子シャペロンの作用機序

## NMRによる抗プリオン薬 結合部位の同定



## 抗プリオン作用 メカニズム

