

基本情報・開発トラック・開発コンセプト

研究課題名(研究課題番号) : 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)

研究班(研究代表者、研究分担者)のリスト

研究代表者 桑田一夫 (岐阜大学)

研究分担者 水澤英洋 (国立精神・神経医療研究センター病院)、西田教行(長崎大学)、
三條伸夫(東京医科歯科大学)、小野文子(千葉科学大学)、柴田宏明(医薬基盤研
究所・霊長類医科学研究センター)

試験物の名称、対象疾患

P092塩、プリオン病

開発トラック・開発コンセプト

- ① 医師主導治験
- ② 治験・薬事承認
- ③ 診断基準及び効果判定基準: WHO診断基準におけるほぼ確実例(probable)を対象とし、延命効果、Prion Disease Rating Scale, CSF検査(tau、14-3-3、NSE、PrP^{Sc}など)、MRI、脳波などで効果判定を行う。
- ④ 開発の意義:他に有効な治療法がない。
- ⑤ 優先審査:オーファンドラッグ

知財権の確保状況(物質特許)

1. 2014年度成立特許(国内)

(1) アイソトープ標識化合物及びアイソトープ標識化合物前駆体(特許第5618042号) 発明者: 桑田一夫 他

(2) プリオンタンパク質構造変換抑制剤及びその利用(2014年11月25日 特許査定)
発明者: 桑田一夫 他

2. 2014年度PCT出願

(1) 抗プリオン化合物のマレイン酸塩及びその製造方法、並びにその医薬組成物
(2014年11月11日 JSTによる支援決定) 発明者: 桑田一夫

今後の強化策: 非臨床安全性試験結果等を付加する。

他家幹細胞移植におけるプリオン感染リスクとその予防法に関して、調査中。

P092 製剤/製造法の概要

1. 製剤調達法

(1) GMP製造委託

GMP合成: 積水メディカル
(本年度終了)

GMP製剤: 富士薬品
(次年度実施予定)

(2) 自施設製造:

岐阜大学GMP準拠製
造施設(合成・製剤)

2. 剤型: 注射剤

3. 製剤規格、合成規格 →

4. 治験薬GMP

試験項目		2013年度規格	2014年度規格案(積水メディカル)
性状	外観	白色の粉末	白色の粉末
	溶解性	メタノールに溶けやすく、水及びエタノールやや溶けにくい。	メタノールにやや溶けやすい。エタノールにやや溶けにくい。水に溶けにくい。
確認試験	IR	標準品のスペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める	標準品のスペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める
	マレイン酸定性(TLC)	試料溶液から得られたスポットのうち一つは標準溶液のスポットとRf値及び濃さが同等	試料溶液から得られたスポットのうち一つは標準溶液のスポットとRf値及び濃さが同等
	NMR	標準品のスペクトルと同等のスペクトルを認める	
pH		3.5~5.0	3.5~5.0
純度試験	溶状	無色でわずかな微濁	無色澄明
	塩化物	0.01%以下	0.01%以下
	重金属	20ppm以下	20ppm以下
	砒素	2ppm以下	2ppm以下
	類縁物質(HPLC)	1%以下	1%以下(個々の不純物 0.15%以下)
	残留溶媒	未設定	・エタノール 500ppm以下 ・THF 720ppm以下 ・トルエン 890ppm以下 ・ジクロロメタン 600ppm以下 ・CPME 5000ppm以下 ・酢酸エチル 5000ppm以下 ・IPE 5000ppm以下
	エンドトキシン	未設定	0.5EU/mg以下
水分		10%以下	10%以下
強熱残分		0.1%以下	0.1%以下
定量	HPLC	99%以上	
非水滴定		99%以上	98%~102%
微生物試験		未設定	細菌 50ヶ/g 以下 真菌 10ヶ/g 以下 大腸菌群 陰性
融点(分解)		不明	

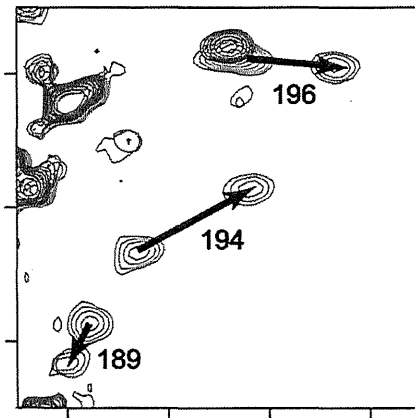
実施しない

2013年度規格より変更或いは追加

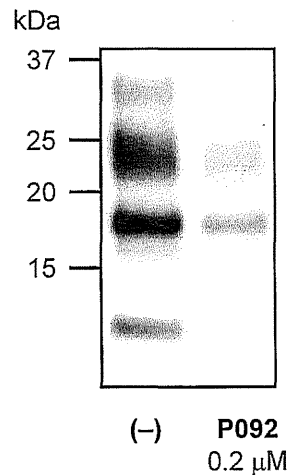
薬効試験 (in vitro)

効力に関する非臨床データ

NMRによる
結合実験

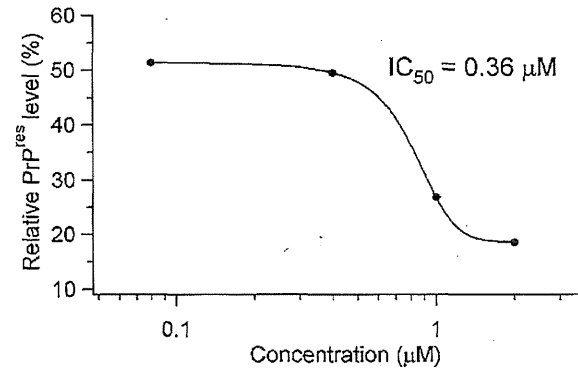
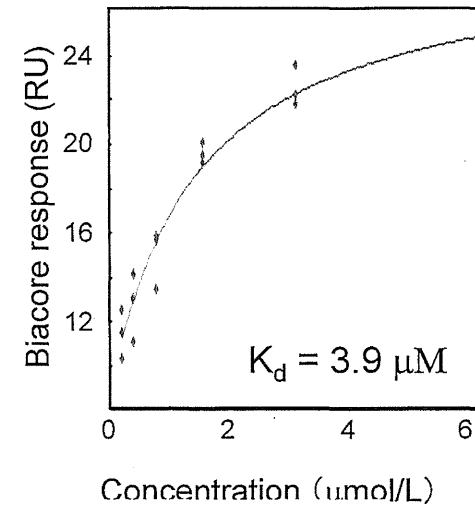


GT+FK細胞系
によるアッセイ



in vitro 及び細胞実験

SPRによる
結合実験

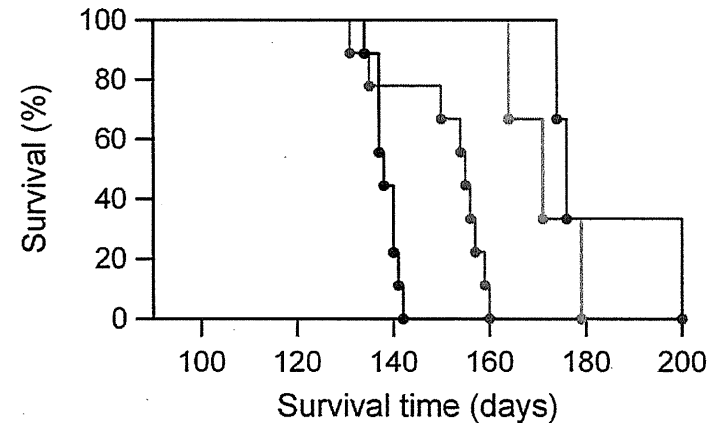
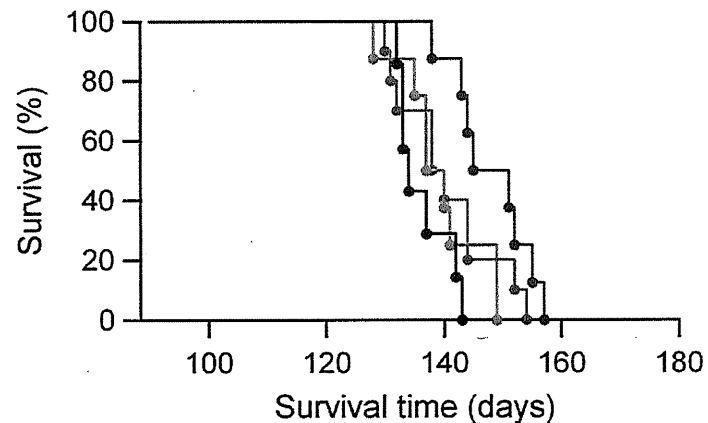


薬効試験(マウス)

効力に関する非臨床データ 感染動物治療実験

動物種: マウス、投与ルート: 腹腔内投与

投与量 (10 mg/Kg/Day, 28 days)



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 (青)

薬効試験(カニクイサル)

現在の状況(2013年8月L-BSE株を脳内接種)

発症前P092投与群:(2014年8月より、10 mg/Kg、週1回静脈内投与開始、局所の血管障害が認められたため、10月より、隔週、2mg/Kgとして、継続。)

2mg/Kgとしてから、一時認められていた運動機能障害は消失。

発症後P092投与群:(2014年12月より、2mg/Kg、週1回静脈内投与開始)

神経症状左手で希にわずかな震え、リンゴの取り落とし回数が増え、驚愕反応やや認められる。

頭部のチック様症状、散発的に認められる。

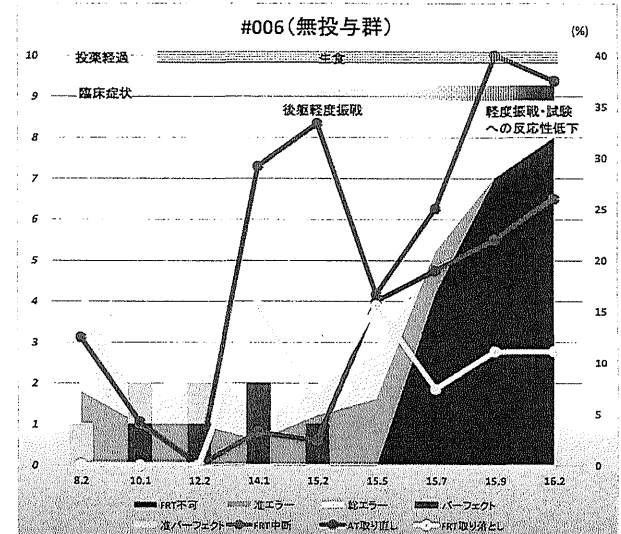
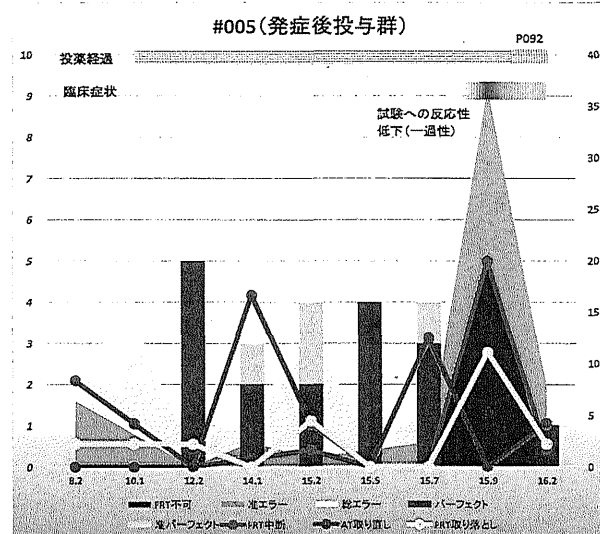
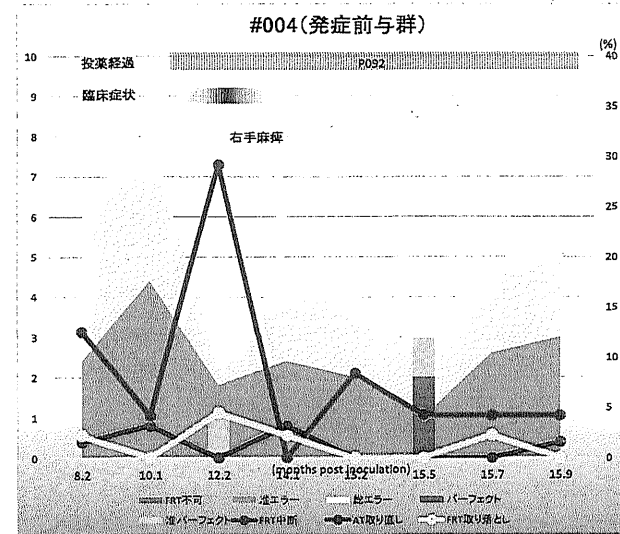
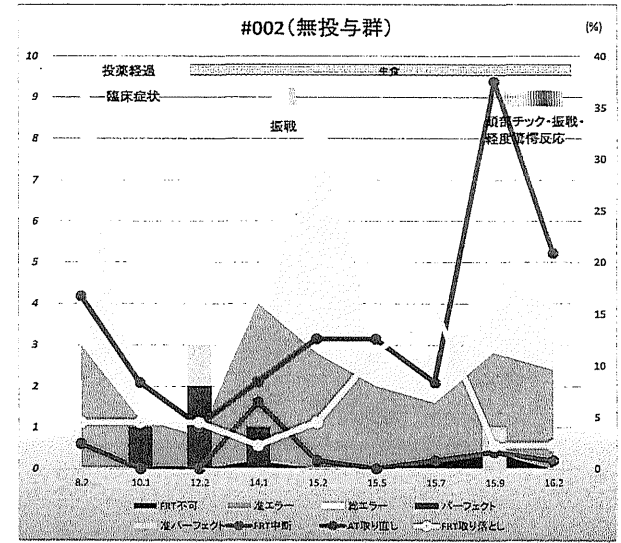
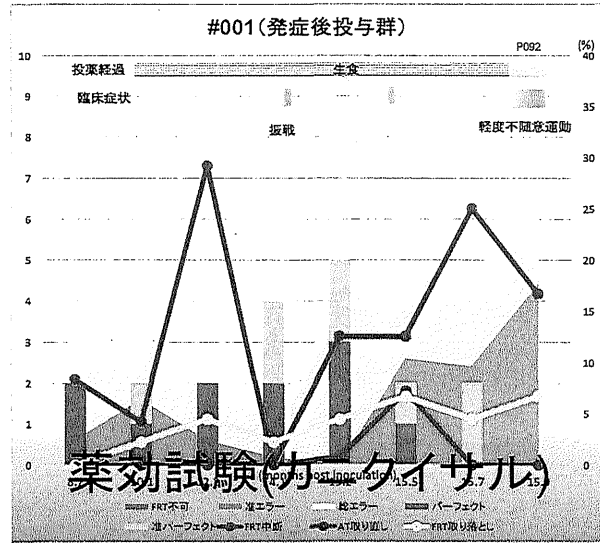
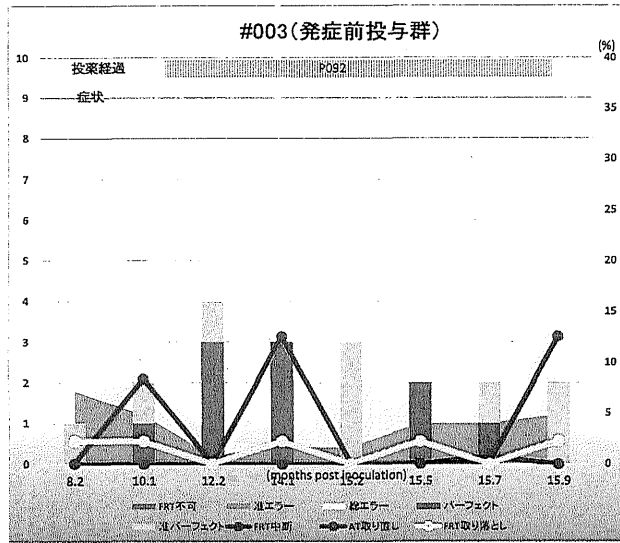
Control 2頭:

今回より、食物回収試験へのモチベーション低下

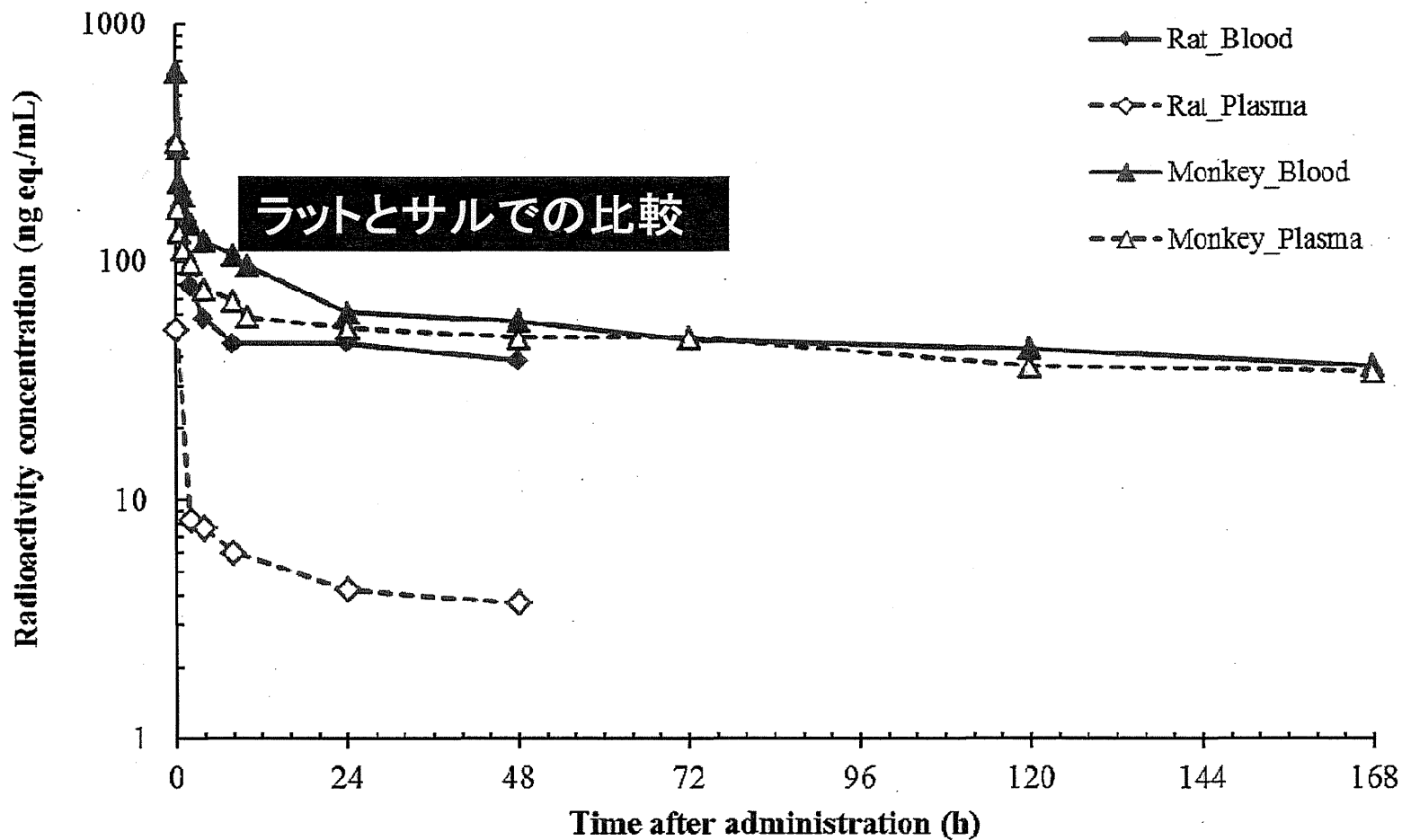
食物回収試験へのモチベーション低下持続、四肢わずかな振戦

薬効試験(BSE感染カニクイサル)

- 1941 -



薬物動態試験 血液及び血漿中放射能濃度推移 (1mg/Kg 投与時)

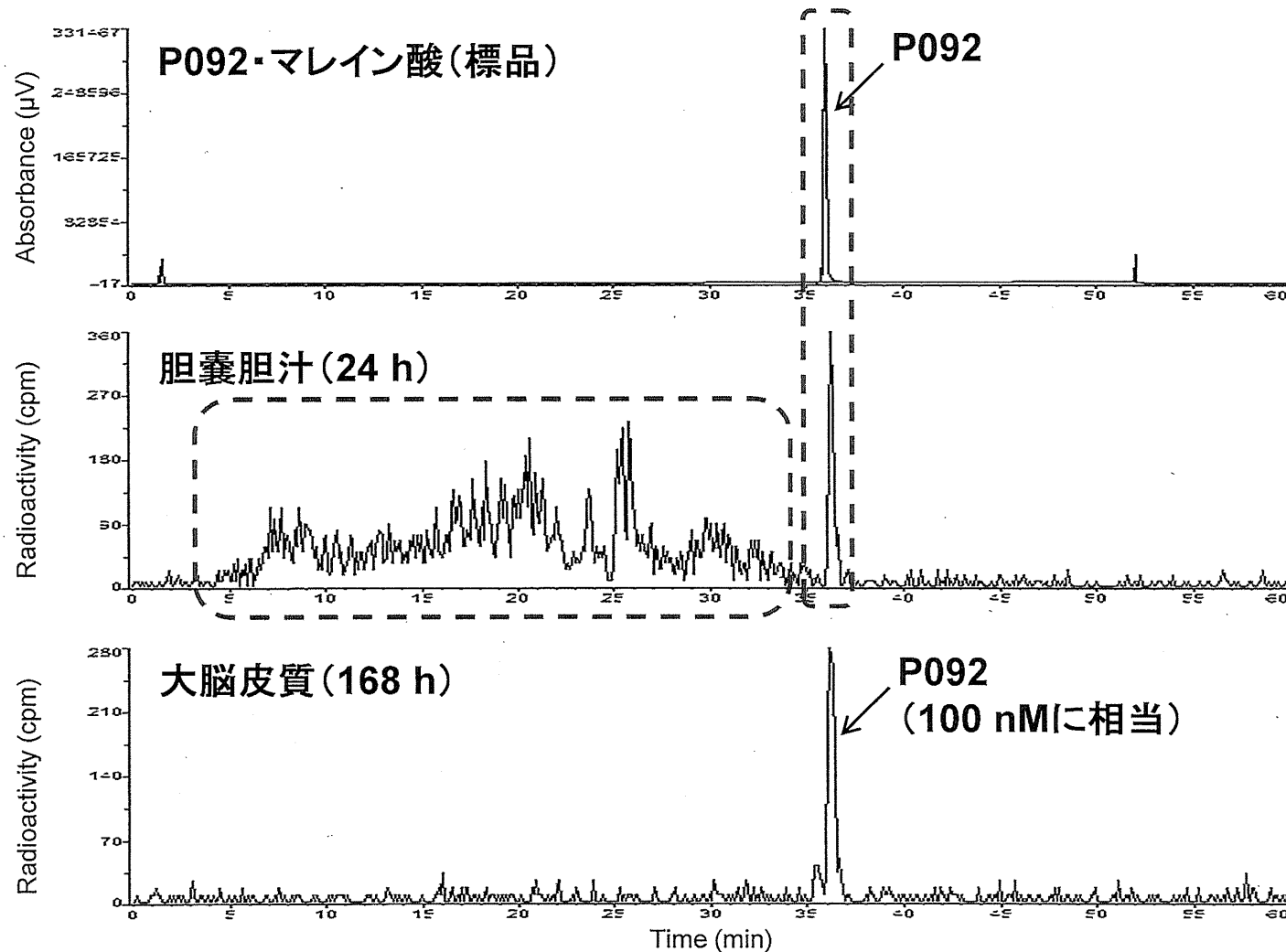


放射能濃度: 血液 > 血漿 (2倍程度), ラットでは10倍の濃度差
消失は非常に緩徐.

ラジオHPLC(クロマトグラム)

1mg/Kg 投与時、当初、脳内濃度は200 nM、
1週間後、100 nM の濃度で、維持される。

分析条件: B140810-21



2013年度(H25年度)

項目	項目	2013年										2014年			
		4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月		
非臨床	マレイン酸塩 サル血漿中濃度測定(静注)														
	原体安定性バリデーション														
	原体安定性														
	投与液分析バリデーション														
	ラット血漿中濃度測定法バリデーション														
	サル血漿中濃度測定法バリデーション														
毒性試験	サル血漿中濃度 (コハク酸、経口) 250mg/kg														
	〃 (マレイン酸、経口) 250mg/kg														
	〃 (コハク酸、静注) 40ug/kg														
	〃 (マレイン酸、静注) 25, 50mg/kg														
	ラット4週間毒性 (静注) 1, 10, 25mg/mL														
感染試験	溶血試験 (ヒト血液) 0.01-1mg/mL														
	プリオン感染マウス試験														
	プリオン感染サル試験														

2014年度(H26年度) マレイン酸塩、静注のみ

項目	項目	2014年										2015年			
		4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月		
薬劑合成	製劑(受託)														
	注射製劑(自製投)														
薬物動態 (in vitro)	in vitro代謝 (肝、脾細胞)														
	P092のラット血中濃度測定法検討														
ADE試験	ラット単回投与ADE(本試験)														
	サル単回投与ADE(本試験)														
	[14C]P092 ラット 1mg/kg急速静注、 10mg/kg/23h持続静注、1mg/kg経口														
	[14C]P092 サル 1mg/0.5mL/kg 急速静注														
毒性試験	[14C]P092マレイン酸塩 代謝物組成分析														
	ラット4週毒性 (間歇静注) 1, 10, 25mg/mL														
	サル投与量設定および4週毒性 (間歇静注) 0.5, 0.8, 1, 1.5 mg/mL														
遺伝試験	TKバリデーション														
	Ames試験														
	染色体異常														
P3試験	小核試験														
	プリオン感染マウス治療試験														
	TK測定														
	プリオン感染サル試験														

* 濃度はフリー体換算用量

P092・マレイン酸塩の ラット4週間間歇静脈内投与試験

- 高用量(10 mg/kg)であっても、血管障害性は強くなく、投与しづらさもなかった。
- 血球を含めた血中薬物濃度については、10 mg/kgでは、投与後1週間でもかなりの量の薬物が血中に存在した。

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)

P092・マレイン酸塩の サル4週間間歇静脈内投与試験

- 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るが、それ以外の特筆すべき異常はなかった(組織検査結果待ち)
- 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。

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)

臨床試験の概要：P092/医師主導型治験実施計画書(案)

項目	内容
試験の相	第 I / II 相
試験課題名	プリオン病患者を対象としたP092静脈内投与による安全性、忍容性及び予備的な有効性を検討する試験
目的	安全性、忍容性の検討による最大耐用量及び次相のための推奨用量ならびに投与量による制限毒性の決定
対象患者	プリオン病患者：(probableと診断された患者) まず、遺伝性プリオン病患者(GSS)で安全性を確認する。 その後、孤発性及び獲得性プリオン病と診断された患者も対象とする
選択基準	《検討中》
除外基準	《検討中》昏睡状態、終末期を含め担当医が不相当と認めた患者
治験のデザイン	オープンラベルの多施設共同試験
治験方法	P092を週1回、4週間投与し、その後4週間の休薬を設け、これを1サイクルとする。 3サイクル行う(全投薬期間:24週間)
投与量	5mg、15mg、50mg/ヒト (1例目:0.1mg/kg ⇒2例目:0.3mg/kg ⇒3例目:1.0mg/kg 各用量漸増投与する)
投与方法	P092凍結乾燥製剤に注射用生理食塩水を添加、溶解し、これを500mL輸液バックに加え、約1時間かけ点滴静注する

P092/医師主導型治験実施計画書(案)

項目	内容
試験期間	1. 前観察期:登録症例の適格性の確認 2. 投薬期 :1クール8週間(投薬4週、休薬4週)、3カールの計24週間 3. 後観察期:投与終了(中止)後4週間
主要評価項目	安全性、忍容性 各用量における有害事象の有無、種類、重症度、発現期間等を集計、し評価する
副次的評価項目	1. 延命効果の検討: (発現症状の推移、下記臨床スコアの変化率など検討中) 2. 脳脊髄液の検討:総タウ蛋白、14-3-3蛋白、神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)、異常プリオン蛋白(PrP ^{Sc})
主な観察項目	1. Prion Disease Rating Scale ¹⁾ 2. ECOGのPerformance Status ²⁾ 3. プリオン蛋白遺伝子検査 4. 脳脊髄液及び尿中のプリオン関連蛋白 5. MRI, 脳波 6. その他の安全性評価(問診、バイタルサイン、心電図、一般臨床検査等)
目標症例	安全性評価に関し、3用量とも3例とする。
治験実施期間	2017年1月(平成29年1月)～2018年6月(平成30年6月)

1) Andrew G.B. Thompson Brain, 2013; 136: 1116(2013)

2) Common Toxicity Criteria, Ver.2.0 , 1999

家族性プリオン病の遺伝子変異

点変異	臨床症状
P102L, P105L, A117V, G131V, F198S, D202N, Q212P, Q217R, M232T	Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease
D178N-129V, V180I, V180I+M232R, T183A, E196K, E200K, V203I, R208H, V210I, E211Q, M232R	Creutzfeldt-Jakob disease
D178N-129M	Fatal familial insomnia
I138M, G142S, Y145s, Q160s, H187R, T188R, T188A, T188K, P238S	その他
挿入変異	
24bp, 48bp, 96bp, 120bp, 144bp, 168bp, 192bp, 216bp	

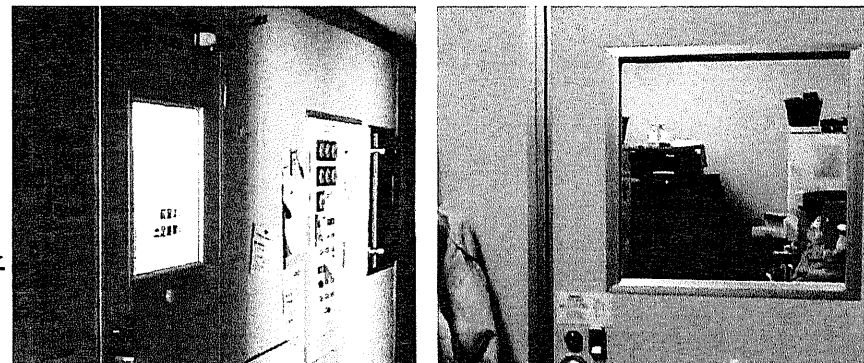
Kovacs GG, et al. Mutations of the Prion Protein Gene Phenotypic Spectrum J Neurol (2002) 249 : 1567-1582, http://www.mad-cow.org/prion_point_mutations.html

GSS 3例に対するFirst in Human臨床試験 (安全性評価)を平成29年度に実施



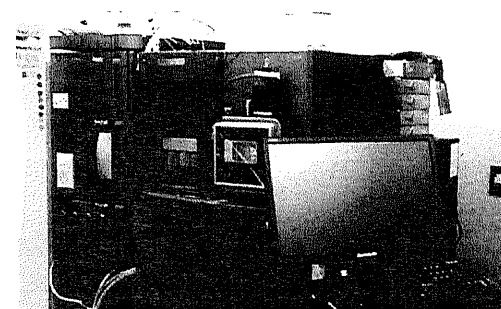
P 3 検査室の整備

1. BSE感染カニクイザルおよびCJD患者の血中薬物濃度測定システム構築



長崎大学 医学部 生物災害防止共同実験施設
P3実験室入口 (左)、前室(右)

- 質量分析機の購入とBSL3実験室への搬入・設置
- 検体の前処理法の検討 (前処理カラムの選定など)
- BSE接種サルの血清中の薬剤濃度測定 (未試行)



生物災害防止共同実験施設 P3実験室内
LC/MS system (Waters社)

2. 薬理効果判定ための組織・髄液指標の検索 (RT-QuIC法を含む)

- BSE感染カニクイザルの脳組織および髄液を用いたRT-QuIC



生物災害防止共同実験施設内 マイクロプレートリーダーTECAN社(左)、BMG Labtech社(右)

自然歴調査

◆研究参加施設・研究参加研究者数

