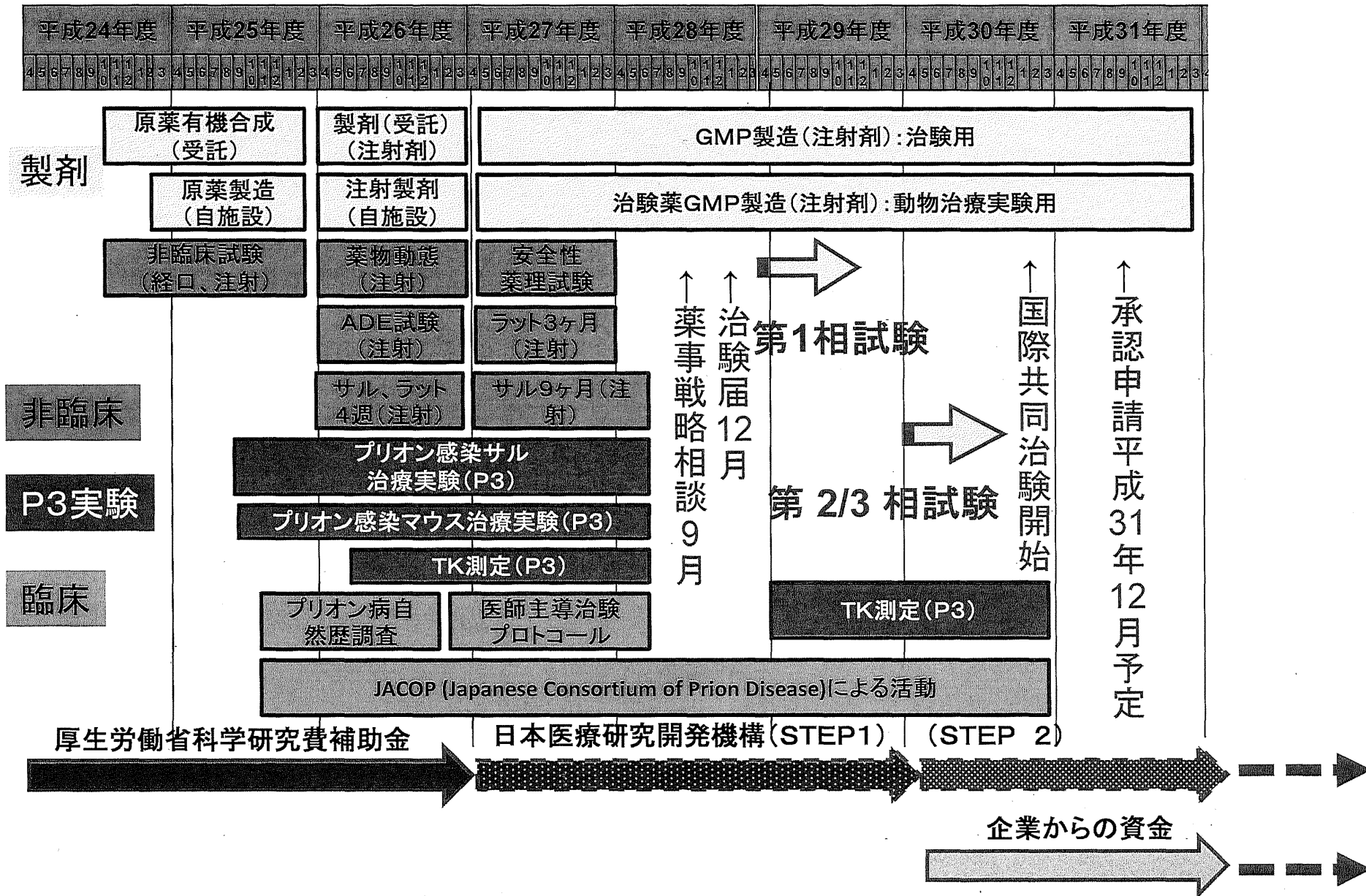


◆登録症例(2014年12月現在)

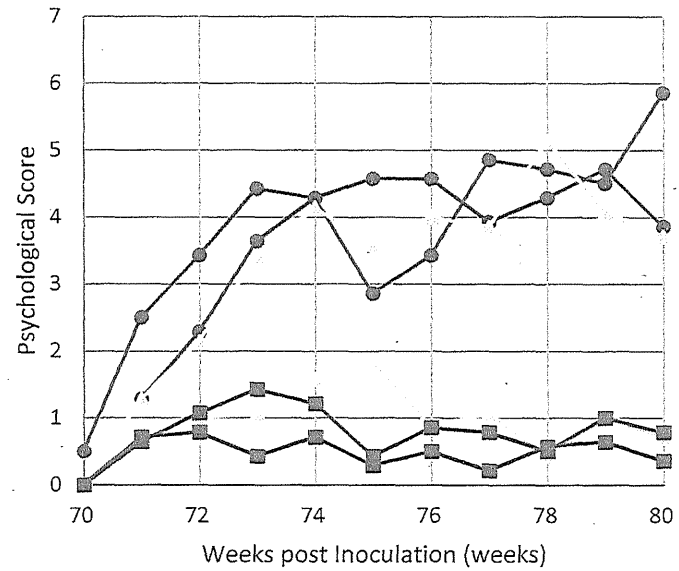
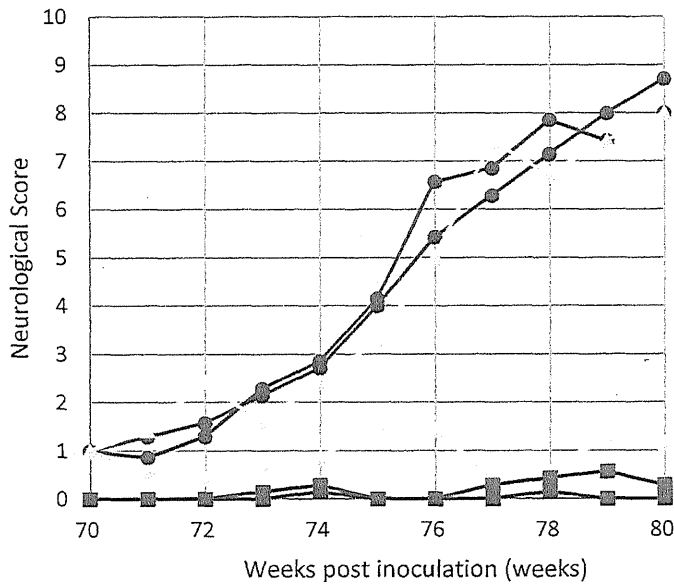
番号	型	登録時	V1	V3	V6	V7	V10	V11	備考(最近の状況)
01-001	MM	19	18	13	2	1			ほぼ無動性無言状態
02-001	MM	MRCスコア 未採用	MRCスコア 未採用	MRCスコア 未採用	7	4			お見舞いの者に気づいて目覚めるということはなく、寝ているだけの状態
04-001	V180I	MRCスコア 未採用	MRCスコア 未採用	MRCスコア 未採用	0 (無動性 無言)	0 (無動性 無言)	0 (無動性 無言)	0 (無動性 無言)	登録当時より無動性無言
04-002	V180I	MRCスコア 未採用	MRCスコア 未採用	MRCスコア 未採用	1 (発声はある)	1 (無動性 無言)	0 (無動性 無言)	0 (無動性 無言)	登録当時無動性無言には至っていないが、本人へのインタビューはほぼ不能
08-001	MM	0 (無動性 無言)	0 (無動性 無言)	死亡					剖検実施せず
14-001	MM	0 (無動性 無言)	0 (無動性 無言)	死亡					剖検実施 → 報告待ち
15-001	MM	2	2	調査 中止					患者家族の意向で、倫理審査申請していない施設に転院となったため調査中止
42-001	MM2C	20	13	12	診察せず	3			食事・トイレなどが全介助になる。単語レベルの発声はある。

開発スケジュール(ロードマップ)



薬理薬効試験 H27/3/16

カニクイザル、BSE株、2mg/Kg、週一回静脈内投与
緑：発症前投与、黄：発症後投与、青：生理食塩水投与



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 IC₅₀ (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適当ではないか、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(受付番号 戦P76)の対面助言
(平成25年9月27日)に対する対応

2015年2月10日

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科
桑田 一夫

[総括]

対面助言	相談者回答／対応
	<ul style="list-style-type: none"> ・P092の投与経路は、経口投与から静脈内投与に変更した。 ・その投与方法は、非臨床試験の成績により、間歇静脈内投与に決定した(週1回投与あるいは隔週1回投与)。 ・反復毒性試験及びプリオン感染サル薬理試験は、間歇静脈内投与で実施した。
<p>①現時点で、第 I 相試験を患者対象で単回投与試験を実施することは否定しない。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・対象は、孤発性プリオン病患者から緩徐進行型の遺伝性プリオン病患者(GSS)に変更する。 ・投与方法は、単回投与から反復投与に変更する。 (投与期間は今後医学専門家等の臨床医と検討する。)
<p>②被験者の安全性、利益を確保しつつ、効率的に開発する観点を考慮し、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十分議論を行い検討することが適切。</p>	<p>開発方針等については今後の以下に記す医学専門家等と詳細な検討に入る。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医学専門家;水澤先生(予定) ・第 I 相試験の実施責任医師;坪井先生(予定) ・他の専門医;JACOPの参加医師

[原体に関する規格試験、安定性試験等]

対面助言の内容	対面助言	相談者回答／対応
長期安定性試験	長期安定性試験の必要性	3ヵ月、6ヵ月、現在10ヶ月（継続実施中）
製造過程における 残留溶媒	製造工程の提示 ①残留溶媒の留去 （テトラヒドロフラン、エタノール） ②残留溶媒の定量法	実施済み
再結晶の溶媒 IPA変性エタノールから 無水エタノールへの変更	結晶形に影響を与えないとするデータ ・粉末X線回析 ・示差走査熱量に基づいて検討	実施済み
規格および試験方法 分析バリデーション	事前面談にて別途議論する必要あり	暫定規格値の設定（実施済）

[プリオン病感染サル薬理試験] (実施中)

対面助言 の内容	対面助言	相談者回答／対応
群構成、 投与時期	①群構成:本薬とプラセボの2群	群構成:本薬群2群、プラセボ群の計3群、各群2頭の計6頭で検討中。
	②投与時期:発症中期、発症後期で検討 (必須ではない) 発症前に本薬を投与することは不適切と考える。神経症状を確認した上で、投与開始することが適切	本薬投与時期:発症前、発症後
投与量及び 投与経路	③放射性同位元素標識体を用いたマスバラン スの検討が重要(脳組織への移行)	・ ¹⁴ C]P092マレイン酸塩の代謝物組成分析試験 (実施済) ラット単回持続静脈内投与(10mg/kg) ラット単回急速静脈内投与(1mg/kg) サル単回急速静脈内投与(1mg/kg)
	④マウスの10mg/kg, 腹腔内投与時の 血中濃度、脳脊髄液中濃度の測定	検討中
	⑤③と④の成績から、サルでの有効性が期待 できる投与経路、投与量を決定	投与方法変更 ・投与経路:静脈内投与 ・投与方法:隔週1回投与 ・投与量:10mg/kg→2mg/kg
	⑥⑤で決定された方法でサル反復投与時の 忍容性の検討 現在の静脈内投与(50mL/kg/2hr)は、サル循 環血流量を考慮すると過剰。投与量・方法は実 験施設と協議すること。	サル4週反復毒性試験成績(実施中)

[臨床試験]

対面助言の内容	対面助言	相談者回答／対応
臨床試験の対象	<p>①第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験以降の臨床試験、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、実施時期を議論することが適切。</p>	<p>平成27年4月よりサル9ヶ月試験を実施し、平成29年1月より臨床試験をⅠ／Ⅱ相試験として実施することを検討中。</p>
第Ⅰ相試験	<p>②対象と投与期間については、試験の目的、単回投与することの適切性、その後の臨床試験の対象を考慮して検討する。</p>	<p>隔週で計4回投与し、一ヶ月のリカバリーをみる</p>
	<p>③ヒトを対象とした単回投与試験の開始までには、2週間反復毒性試験は必要である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・サル2週間反復投与毒性試験 ・げっ歯類2週間反復投与毒性試験 ・遺伝毒性試験 ・安全性薬理試験 	<p>以下の試験を4週間反復投与試験に替える。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・サル2週間反復投与毒性試験 ・げっ歯類2週間反復投与毒性試験 <p>以下の試験は実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝毒性試験(実施中) ・安全性薬理試験(27年度実施) ・Balb/3T3細胞を用いたin vitro光毒性試験 ・ラット4週間静脈内間歇投与毒性試験(実施中) ・サル4週間静脈内間歇投与毒性試験(実施中)
	<p>④光毒性ポテンシャルについて検討する必要がある。まずは紫外線可視下吸光スペクトルを確認する。</p>	<p>実施を検討中</p>

[製剤]

対面助言 の内容	対面助言	相談者回答／対応
治験薬の製剤 化	製剤の安定性評価には、試験期間中の安定性を担保できるよう、一定の評価が必要である。	<p>治験薬製剤(製剤検討、製剤、安定性)に関し、(株)富士薬品に依頼している。未承認薬であるということで、製剤を行うには、IOLを実施する必要がある。(富士薬品では、承認薬の製剤を主に行っている)。</p> <p>そのため、今後提出される遺伝毒性試験成績及びサル反復毒性試験成績を確認後、製剤化の検討を富士薬品が開始する予定である。</p>

P092 の PMDA 事前相談メモ (案)

開催日時：2015年3月16日(月)、17時～19時

場所：PMDA14階会議室

参加者：PMDA側：小池恒氏(薬事戦略課長)、香川仁氏(新薬三部審査役)、
福西克弘氏、増田広之氏(審査マネジメント部)、他(名簿配布なし)

当方側：



相談者側参加者.do
cx

議事内容

1. 桑田先生が P092 の創薬開発の経緯を説明し、引き続き、本日の質問内容を述べた。
2. PMDA (福西氏)：PMDA の正式意見は「対面助言」で述べることになるので、本日の事前相談は対面助言に向けた質問内容を整理する位置付けである。
PMDA は、P1 試験を実施するためになどの試験が必要かという観点ではなく、承認申請に耐えうる試験を実施しているかという観点でみているので、臨床試験に関する懸念事項から冒頭意見として申し上げる。
 - ① 非臨床試験は、承認申請の観点に立ってその充足性を確認すること。
 - ② 臨床試験では、承認申請する適応症(対象患者)を GSS か孤発性を決めて欲しい。
 - ③ ヒストリカルデータの観察項目、評価項目、観察時期等についても事前相談して欲しい。
 - ④ 上述の観点から、承認申請のデータパッケージを策定した上で、非臨床試験や ADME 試験について、どの試験をどの時期に行うべきかが示されるはずである。

P1 試験の対象患者について

PMDA (小西氏)：P1 試験において対象を患者とする場合、その選択の妥当性が必要である。

P092 の正常プリオンに対する影響をみる試験を実施すべきとは言わないが、P1 試験で健康成人を対象としない理由説明は必要である。

- ① GSS を対象とする場合には、遺伝子検査等で判明した時期に投与を開始する

のか、それともその患者に症状が発現した時に投与するのか？

⇒ (桑田先生)：発症後投与する。

- ② 予防投与はしないと考えるがそれでよいか。予防投与と発症後投与では実施する試験や採用する評価項目は異なる。当然、非臨床試験に求められる充足性も異なってくる。

⇒ (桑田先生)：P1 試験では対象は GSS とし本剤の安全性を、P2/P3 試験では GSS と孤発性患者も対象に行う。

⇒ (小西氏)：P2/P3 試験では 2 本の臨床試験を行うのか？ (多分誤解していると思う)

PMDA (香川氏)：患者を用いた P1 試験には一層の注意が必要です。将来の適応症が決定されていない現段階では安全性試験がどの試験まで必要であるとは言えない。また、本剤の投与方法も決まっていないようなので、非臨床試験のパッケージに何も指導できない。再生医療等の特定の領域とは異なり、本剤は低分子であるので非臨床試験のパッケージは特定なものは組めないと思う。

記憶障害について

(福西氏)：正常動物に本剤を投与した場合、記憶障害は起こるのか

⇒ (LSI)：毒性試験の性質上、神経症状や精神症状等は検討できないので判らない。

⇒ (香川氏)：GSS 患者の発症初期に投与するという事を考えれば、正常プリオンに対する影響を確認したいが、何を指標とするのか判らないが毒性試験では確認できないということか

⇒ (小野先生)：正常サルに本剤を投与した群 (発症前投与群) があるので、検討は可能かと思う

⇒ (香川氏)：N = 2 ですね。

⇒ (小池氏) サルの発症後投与群では、効果あり：効果なしが 1 : 1 でたまたまかも知れない。なぜ効果があった／なぜ効果がなかった、個体毎の詳細な考察が必要でしょう。

プリオン病全般について

(小西氏)：GSS と孤発性の生存期間の相違は

⇒ (三條先生)：GSS(コドン 102)の場合は年単位 2~3 年で症状が進行するが、認知機能低下がみられると病態は一気に進展する (全体で 4~5 年の推移)。孤発性患者の場合は発症後 1 年程度と考えていい。

(香川氏)：GSS 患者に本剤を投与した場合、生存期間は延びる可能性がある一方で、記憶

障害も起こる可能性もある。

記憶障害等のため患者自体が寝たきり状態となると、全体的に QOL はむしろ低下するのではないか。このように考えると、生存期間を延ばすことにどの程度の意味があるのか？

これらを考え合わせ、本剤の投与対象を突き詰めた上で、非臨床試験のパッケージを構築すべきであり、その方がむしろ効率的である。

(小池氏) : GSS 患者のプリオンは全部異常プリオンですか？ 孤発性患者には正常プリオンも存在し、本剤はこれにも作用するのではないですか？

発症後どの時期に本剤が投与できるのかを決めておかないといけない。要は対象患者の選択だと思う。承認申請時の適応症は何にしようと考えているのか。

⇒ (NPC) : 適応症は孤発性プリオン患者と考えているが、投与できる最適な時期については今後専門医と協議して決定する。

(小西氏) : 発症直後に投与するという本剤のコンセプトの説明が必要である。

- ① 正常プリオンへの影響が否定できないので、発症直後の投与でも「よし」とする根拠が必要。
- ② GSS 患者に対する本剤投与のメリットと健康成人に投与できない理由説明が必要である。
- ③ プリオン患者に実施される診断・検査の観点から、コンパニオン診断薬も頭の隅に入れておいてください。

今後の安全性試験について

(福西氏) : 桑田先生の「今後の非臨床試験には何が必要か」に対し、現状では PMDA としては回答できない。

⇒ (桑田先生) : 本薬の開発のスケジュール上、サル 9 ヶ月反復毒性試験を 4 月に開始しないと間に合わない。

⇒ (PMDA 審査部毒性担当) : 長期投与される薬剤では、一般的には、げっ歯類では 3 ヶ月毒性試験でなく 6 ヶ月毒性試験、非げっ歯類で 9 ヶ月毒性試験が必要。

⇒ (福西氏) : 確認させてください。これまでの実施した安全性試験は nonGLP ですね。GLP 対応の試験は今後実施する予定の長期 2 試験(ラット 3 ヶ月とサル 9 ヶ月のこと)ですね。

反復毒性試験の回復期間について

(福西氏) : サル分布試験で本剤はかなり長期間 (2 週でもほとんど減少していない) 残っているので、回復期間も長く設定する必要がある。排泄に要する時間を確認した上で回復期間を設定して欲しい。基本的には半減期の 5 倍は設定して欲しい。

- ⇒ (LSI) : 2 週では依然投与前と変わらないが、4 週後の残存は 70%までになっている。
- ⇒ (PMDA 審査部毒性担当) : その内容は本剤の薬効の標的臓器である脳の成績である。他の臓器の蓄積性も調べた上で検討して欲しい。

自然歴調査について

(香川氏) : ヒストリカルデータは既に収集を開始しているのか？

データの取り方によっては申請に使えない場合もある。従って、事前相談時に確認したい。

⇒ (三條先生) : ヒストリカルデータの収集には全国のネットワーク構築が必要であり、これまで本邦では前例がないので運用・登録を開始し、現時点 11 例が登録されている。

具体的には、患者が診断された施設から転院したケースが多く、調査の実施、観察・評価の継続の難しさも見えてきた。

これまで議論されてきた記憶障害について、ヒストリカルデータでも症状として観察するが、その変化まで見る必要があるのか？

⇒ (小池) : 非臨床試験など総合的に確認しないと判らない。ただ、評価項目の客観性にもよるが評価者が替わる場合、申請に利用するデータとしては使えない可能性もある。

まとめ

(福西氏) : 非臨床試験 (4 週間反復毒性試験) もまだ報告書が完了していないので、まずこの結果を整理しまとめて下さい。その上で、

- ① 承認申請時の対象患者を決めること。ヒストリカルデータを申請に用いるならば、その調査項目などを事前相談すること。
- ② 臨床データパッケージと非臨床データパッケージを構築し、プロトコル案も事前相談すること。

(PMDA 意見) :

- ① 現状の毒性試験では具体的には何も言えない。
- ② 記憶障害については、作用メカニズムから非臨床試験で否定して欲しい。発現するのかどうか、「わかりません」では PMDA でもは困る。
- ③ 今回の事前面談では具体的なことは回答できていないので、種々のデータをそろえた上で再度事前面談して欲しい。

以上

資料 9

企業との協力

プリオン病治療薬開発合同会議（第1回）議事録

課 題：プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬（P092）の開発に係る検討会

日 時：2014年2月12日（水）、14時～16時

場 所：ノーベルファーマ(株) 2A 会議室

出席者：

岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科：桑田教授、福岡氏、松崎氏

岐阜大学 研究推進・社会連携機構：小田先生

東京医科歯科大学：CRC 石村氏（(株)アイロム）

三菱化学メディエンス(株)：曾田氏、大西氏、中井氏

(株)富士薬品：野上氏、坂田氏、小西氏

積水メディカル(株)：鈴木氏

ノーベルファーマ(株)：塩村、有賀、喜多田、飯田、小松、日色、中川、西垣（文責）

【議題】

1. 全体スケジュール・ロードマップの共有化
2. 研究開発に係る各会社の役割の確認
3. 安全性試験、ADME 試験に関する実施計画案の報告と問題点の把握
 - ・類縁体に関する毒性試験の実施について
 - ・GN8・2HC1の毒性試験成績の検討
4. 原薬、製剤等の CMC の状況、今後の計画
5. 2013年度～2016年度に実施する非臨床試験・CMC の確認

【決定事項】

1. サル4週間反復毒性試験の成績がでた段階で、サル3か月反復毒性試験の実施の要否、今後の非臨床試験の進め方等を PMDA に相談する。
2. 3か月反復毒性試験を行うことになっても、現在の東京化成製造原薬で対応可能であることを確認した。
3. 現在原薬を製造している東京化成が1年程度の原薬の安定性試験を実施し、併行して積水メディカルが分析バリデーション、規格設定等を行い、次いで、加速試験、安定性試験に入る。
4. 上記3の方針で進めるため、サル9か月反復毒性試験の開始が早まっても試験の進捗に支障はない。但し、本試験自体の実施期間が年度を跨ぐ可能性が大きいので、この点調整する必要がある。（特に、岐阜大学の事務方と相談必要。）
5. また、サル（3ヶ月、9か月）反復毒性試験は GMP 準拠の注射製剤でなく原薬を調整

した薬液で行う。従って、富士薬品による GMP 注射製剤検討は、サル毒性試験開始に関わる律速因子とならず、富士薬品が担当する GMP 準拠注射製剤製造は製剤化検討を含め 2 年間（平成 27 年度末）、極論すれば治験に間に合えば良いこととなった。（ただし、敢えてスケジュールを遅らせる必要もない。）

6. 次回予定は 4 月 2 日（岐阜大学）に行い、参加者は三菱化学メディエンス、積水メディカル、NPC に加え、岐阜大学契約担当官、国立保健医療科学院武村氏も参加を呼び掛ける。

【議事内容】

桑田先生より 1 月 15 日に開催されたサイトビジットの資料を用いて P092 の分子構造、薬効薬理、開発経緯・計画の説明があった。以下に主な内容を記す。



サイトビジットプレゼン.pdf

I. プリオン病等について

1. 本疾患は不可逆的な神経変性疾患であり、神経症状が発現後、症状が急速に進展し数か月後死亡する苛酷な疾患である。年間の患者数は年間約 100 名。
2. 確定診断や治療効果の判定は困難である。神経症状の発現がみられると脳神経の 8 割程度が死滅していること、発症しなければ患者は来院してこないことなどを考えると本剤の開発の難しさはある。
3. 本疾患は血液感染の可能性もあるため、臨床試験に重要な TK 測定は P3 レベルで行う必要があり、三菱化学メディエンスでは P3 レベルの検査を行っていないので、長崎大学西田教授が TK 測定（非臨床感染モデル及び臨床試験の検体）を行う。

II. 2013 年 9 月実施の PMDA 相談結果

1. 投与経路の変更（経口→静注）

昨年度の実績として、経口投与で各種非臨床試験を実施し、その結果を PMDA 薬事相談で報告した。PMDA から臨床に最も適した投与経路を選択するよう指摘があり、静脈内投与に変更した。

2. サル 9 カ月反復毒性試験の追加

対象とする病型は急速進行型ではなく緩徐進行型（亜急性型）が望ましい。

（∵急速進行型では投薬後の発現症状が薬剤起因か病態起因か判らないため）

そのため、P1 試験に入る前に上記試験の実施が必要。

以上より、本剤開発のロードマップを変更した。

III. 2013 年度の研究成果

1. 約 20 種類の塩結晶形からマレイン酸塩の決定した
2. マレイン酸塩に関する特許出願は 2 月 10 日に行った。
3. 安定的な有効血中濃度と確実な有効性が期待される投与経路として、静脈内投与に決定した。
4. P1 試験の対象となる病型を緩徐進行型(患者全体の 1 割程度を占める)に設定した。当初は急速進行型(患者全体の 9 割を占める)を想定し、3 か月毒性試験を経て臨床試験の実施を計画していたが、病型の変更により、9 か月反復毒性試験が必要となった。
5. 治験実施体制の確立
岐阜大学 (GMP、GLP)、東京医科歯科大 (治験、JACOP)、長崎大学 (TK)、ノーベルファーマ (承認申請)
*)JACOA にてプリオン病自然歴の調査を行う。

IV. サル感染モデル試験の実施状況

1. 霊長類医科学研究センターで実施しているプリオン感染サルモデルは、認知スコア、行動スコアを算出する予定。
2. プリオン接種後約 5 か月半を経過しているが、現時点認知症状に変化はみられていない。
3. この試験系で論文投稿を念頭に追加試験も考えているが、欧州では実験動物倫理面からアクセプトされない可能性がある。

V. 研究班組織の概略

1. 原薬製造：東京化成→積水メディカル
2. 注射剤 (凍結乾燥製剤、バイアル入り)：富士薬品
3. サル感染モデル用薬剤：岐阜大学内 (治験薬 GMP 準拠)、自施設内のハード面は千代田化工(株)が担当、GMP/GLP 必須文書等の管理：GLP 支援センター
4. 安全性・ADME：三菱化学メディエンス
5. 治験薬概要書作成：POC クリニカルリサーチ
6. TK 測定施設：長崎大 (P3 施設内)
7. 承認申請：ノーベルファーマ(株)

VI. 承認申請までのロードマップ

1. サイトビジット報告では①薬事戦略相談(平成 28 年 9 月)、②治験届(平成 28 年末)、第 I 相試験開始(平成 29 年 4 月)であったが、福島先生、武村氏の助言により更に 6 か月短縮要請があり、薬事戦略相談が平成 28 年 4 月、治験届が同年 6 月に修正。



新ロードマップ.pdf

2. 臨床試験計画について

- 第 I 相試験は亜急性型（緩徐進行型）の患者を対象に、期間 1 年間、10 名程度で行い、II 相/III 相試験では急速進行型を対象に含めたい。
この点についても、サル 4 週間反復毒性試験成績を以って PMDA に相談する。
- この臨床試験の主要エンドポイントは安全性、副次エンドポイントは発症から死亡までの期間、バイオマーカーは MRI、脳脊髄液中の種々タンパク、脳波を考えている。
- 第 I 相試験の期間として 1 年間の計画であるが、10 例程度では評価が難しいので、3 年程度の期間が必要かもしれない。
- 臨床試験成功の可否は東京医科歯科大学が集積しているプリオン病患者の自然歴調査次第である。その事務局から（石村氏）から現況報告があった。
本研究の参画に同意されたものは 6 症例であるが、画像・血液検査からの“probable”と確定診断された例は現時点 0。プリオン病研究班（サーベランス委員会）で今後とも検討している。

VII. 次回予定

4 月 2 日午前 10 時開始（@岐阜大学）。

参加予定者は三菱化学メディエンス、積水メディカル、NPC を中心とするが、詳細は今後連絡する。

【質疑応答】

桑田先生：

第 I 相試験は緩徐進行型の患者を対象とするので、9 か月サル反復毒性試験が必要だが、急速進行型患者が対象ならば「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」（ICH-S9）でいいと思う。また、上記ガイドラインに従えば無毒性量を求めなくてもよいと考えるので、本剤の場合も非臨床試験の組み方が変わってくるが、この考え方でよいのか？この考え方が間違っていると 9 か月サル反復毒性試験に再試験が必要となり、全体スケジュールに大きな影響が出る。

三菱化学他：

上記ガイドラインと通常の毒性試験のガイドラインとは別の考えであり、今回の場合は緩徐進行型の患者を第 I 相試験の対象にするので、9 か月毒性試験を求められたものとする。また、無毒性量を絶対求められなければならないというものではないと考える。サルの 4 週間反復毒性試験の成績がでた段階で今後の非臨床試験の進め方も