

を測定する。

4. 関係各社の進捗報告

4-1) 安全性試験・ADME 試験に関する現況報告 (LSI メディエンス)

資料において予備試験か本試験かを明らかにすること (タイトル上の明記)。

¹⁴C 標識 P092 マレイン酸の代謝物組成分析 (予備試験)

- In vitro でラット、サル、ヒトの肝ミクロソームでの代謝プロファイルを検討
 - 代謝物は 9 種類で、ヒトでは代謝物 M-9 が特異的である。in vivo の場合グルクロン酸抱合体ができている可能性がある。
 - 1 時間後の残存率はラット 81.8%、サル 71.8%、ヒト 93.9%であり、代謝速度はヒトが一番遅く、代謝には種差がみられる。
 - 今後の課題として、代謝物 (特に M-9) の構造解析や肝細胞自体を用いた代謝解析が必要。

サル単回静脈内投与時の血中濃度、分布・排泄

- 主要排泄経路は糞中であるが、排出は緩やかであり 336hr 後でも 25%が残存。
- ピーク値は、小脳、脊髄、皮膚は 168hr 後だが 336hr でもほぼ同様の値である。大脳、延髄、眼球、顎下腺、腸間膜リンパ、精巣はピークが 336hr 後、168 時間後よりも高い。

(桑田先生) プリオンの分布に似ている。

- 脳脊髄液はいずれの測定時期でも「0」であり、組織に一旦固着したら排出しない。
- P092 が体内から排出される期間を見るためにも、この測定は投与 1 か月後 (3 か月後) も実施しておく必要がある。
- 代謝成績と併せて投与回数が異なってくるが、少なくとも本剤のように投与後長い時間排泄されないと、臨床試験で月 1 回投与といいという訳にはならない。
- サル 2 週間反復投与 (週 1 回投与) の ADME 試験 (予備試験) は実施中であるが、血中濃度や体内分布は今週にも結果が出る。また、マウス腹腔内投与の ADME 試験 (予備試験) も 2/16 から開始した。

サル 4 週間間歇静脈内投与試験 (本試験)

- 予備試験では、P092 に溶血性がみられるので反復投与可能な最高濃度を求めた。その結果、1.5mg/mL が溶血はみられても投与可能な濃度と判断した。
- 本試験では、週 1 回、4 週間投与 (4 肢用いる)、最終投与 1 週後に剖検した。投与量は 0、1、10、30mg/kg
- 投与部位では発赤、腫脹、溶血性貧血がみられ、4 週間以上の投与では 10、30 mg/kg の用量は選択できない。
- 剖検の結果、出血、血管内膜の増殖、血管周囲の炎症性細胞浸潤、血管壁やその

周辺組織の壊死、潰瘍、血栓がみられた。血栓は投与後みられるが投与の繰り返して改善。一方、壊死は投与の繰り返して発現程度が高くなる（初回投与の肢にみられなかったものが3～4回投与で発現してくる）。壊死や潰瘍は繰り返し投与による影響が考えられる。

- 回復期間は、炎症症状では1か月でもいいが、壊死や潰瘍では1か月では短い。
- これまでの成績から、サル長期投与試験の最高用量は1～10 mg/kgの間にあり、投与量は0、1、5 mg/kgと想定する。

ラット4週間間歇静脈内投与試験（本試験）

- 予備試験で尾体にかかなり激しいうっ血所見がみられているので、投与量は0.5、1、10 mg/kgとした。
- ラットでは10 mg/kgでも血管障害的変化以外問題となる所見はない。肝、脾臓での空胞化はみられているが特に問題はない（代謝物の影響か）
- 血中濃度は反復投与により増加する傾向がみられた。
- ラット長期投与試験の用量はサルと同様。

（桑田先生）1 mg/kgでは反復投与しても問題ないと解釈していいか

（LSI）反復投与した場合での蓄積をどのように読むかに拠って決まる。

（NPC）霊長類研究所では2 mg/kgなので、中・高用量はこの用量を挟んだ用量にしてほしい。

その他

- 遺伝毒性試験実施中。

4-2) 原体製造の現況報告（積水メディカル）

- 製造完了は3月上旬、社内試験を経たのち3/20 岐大に納入予定。
- Non-GMPの製剤に比べると不純物などは出てきていないので、このまま推移するものとする。
- 安定性試験を実施する。加速試験6か月等の計画書案を桑田先生に提出する。

4-3) 原体安定性試験（東京化成）

- 12カ月安定性試験の結果、構造的には問題はないが吸湿性が高い（本年3月末報告書として提出予定）。
- 試薬瓶に入れて試験に供しているが、これが問題となれば保存方法を変更する必要がある。

4-4) 治験薬概要書等の資料作成（POC クリニカルリサーチ）

- 治験薬概要書 Ver2 を作成中であり、サル感染モデル試験が中間の成績になるが加えたい。納品は3月末。
- 治験薬概要書の最終版としてはマレイン酸塩でのGLP試験を含める。薬効薬理試験は霊長類研究所の試験が信頼性保証のとれるものであれば加えたい。一方で、

マウス感染モデル試験はマレイン酸塩の試験でないので含められない。

(桑田先生) 今あるマウス感染モデル試験は塩酸塩の成績である。LSI の ADME の成績をみて、今後マレイン酸塩での試験も考えるが時間がかかる。サルは 1 群 2 頭のデータのみであるので評価資料にならないのではないかと。現段階ではマウス・サルの両方を資料として出すことも考えている。

(NPC) 承認申請時までにマウス感染モデル試験がマレイン酸塩で再検討し、これを評価資料、現在のサル感染モデル試験は参考資料として取り扱う。現時点の治験薬概要書はマウス（塩酸塩）、サル（マレイン酸塩）の両成績を記載することとする。

5. 事前相談について（桑田先生）

事前相談日は 3 月 16 日（月）、17 時～。参加者は下記の通りと決定。

- 岐大：桑田先生
- 東京医科歯科大：三條先生、石村
- （NCNP：塚本先生）
- 長崎大学：西田先生、布施先生
- LSI：曾田、大西、中井
- 積水：技術関係者（今後検討）＋鈴木
- 東京化成：今回は参加せず
- POC：瀬川
- （霊長類研：小野先生、（柴田先生））

三條先生、塚本先生、西田先生への参加依頼は桑田先生が行う。



2.2 対面助言申込書.docx



P092_PMDA 事前相談資料_0216.pptx

- P1 試験に関し、PMDA は何故健常者ではないのかと質問があり、これに対し健常者の正常プリオンに影響を及ぼすと以前回答した。対象者が患者とすることの妥当性をしつかり説明する。
- 製造過程における残留溶媒：積水担当。現在確認しているのは non-GLP 製剤であるので、治験届提出までに GLP 製剤の成績に置き換える。
- 再結晶の溶媒（結晶形に影響しないとするデータ）：積水担当。実施済みだが規格に入れていない。規格に入れる必要はないと判断するが PMDA に確認する。
- 規格及び試験方法：積水担当。実施済み。

(NPC) 桑田先生が PMDA に事前相談資料を提出しているため、照会事項については各社が回答を担当する。その際提出するデータもあるはずなので、各社整理しておいてほしい。また、回答作成に関し、桑田先生とやり取りする場合には、CC に NPC(西垣)を

入れる。

6. APPS2016 国際学会について（桑田先生）

- 国際プリオン学会の紹介：会長は水澤先生（NCNP）、副会長は桑田先生
- 招待講演者に対する費用として500万円必要と考えている。この分をP092関係各社に負担してもらつつもりで、NPCに趣意書案を作成してもらったが、依頼してもよいか

(NPC) 趣意書案自体は作成し用意しているが、製薬協に動きをみても学会寄付は難しいと思う。先週のシンポジウムと同様、厚労省やTRIなどに依頼されてはどうか。また、岐阜大学としても検討して欲しい。

(桑田先生) この会は民間団体であるので、公的資金の利用は難しいと思う。岐阜大学でも検討する。

7. その他

(桑田先生) 先週のシンポジウムの懇親会で、NPC塩村社長から「本剤は先駆けパッケージ戦略精度を利用すれば、開発は加速する」と言っていたので、次回の対面助言ではこの点を考えたい。

(NPC) 本日の会議では先駆けパッケージの具体的説明は差し控えるが、次回会議では議題に挙げる。

以上

プリオン病治療薬開発合同会議（第11回）議事録（案）

【日時】：2015年2月17日（火）、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：桑田先生、松崎様、福岡様、

東京医科歯科大学：三條先生、石村様

国立精神・神経医療研究センター病院：塚本先生

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科：西田先生、布施先生

LSIメディエンス株式会社：中井様、大西様、曾田様

積水メディカル株式会社：市東様、小林様、市川様、鈴木様

東京化成株式会社：小野様

ノーベルファーマ(株)：早瀬、西垣（文責）

【欠席】：(株)富士薬品、POCクリニカルリサーチ(株)

《次回開催》 4月15日（水）（予定）、15時～16時（岐阜大学）

《次々回開催（予定）》 5月20日（水）、14時～16時（ノーベルファーマ）

【議題】

1. 3月16日PMDA事前相談の内容確認
2. 自然歴調査の現況報告（三條先生）
3. BSE感染カニクイザル血漿中P092濃度測定（布施先生）

【配布資料】

1. ラット4週間反復毒性試験成績の要約
2. カニクイザルを用いた[14C]P092反復静脈内投与時の放射能の残留性及び代謝物組成成績の要約
3. BSE感染カニクイザル血漿中P092濃度測定（現状報告）
4. 先駆けパッケージ戦略（概要版）

【主な決定事項】

1. P1試験の対象はGSS患者、P2/3試験は孤発性患者のみで行い、「孤発性プリオン病患者」で承認申請する。なお、P1試験に登録された患者のみ継続投与としての実施も今後検討する。
2. 来年度実施する反復投与毒性試験の内容を3月末までに決定し、岐阜大学との契約に臨む。但し、現時点では回復期間が設定できないので、3ヵ月を仮設定として提出する。
(3月25日桑田先生とLSI同席の元、サル3ヵ月反復投与+回復試験3ヵ月を設定した。)
3. 安全性薬理試験には積水メディカル製造のGMP原薬を用いて実施する。実施時期は契約の関係で現時点未定。

【検討内容】

1. PMDA 事前相談の内容確認（添付資料：3月16日 PMDA 事前相談メモ）



PMDA事前相談_メモ
録確定_0330.docx

(NPC) 3月16日のPMDA相談の要点は以下の2点で、それぞれについて確認したい。

- ① P1試験の対象は健康成人かGSS患者か、本剤投与に懸念される記憶障害の対応
- ② 安全性薬理試験及び反復毒性試験の選択

① P1試験の対象（健康成人／患者（GSS/孤発性）及び記憶障害について

(桑田先生) 事前相談で判ったことは、i) P1試験の対象にGSS患者を用いることには倫理的に問題があると考えていること、ii) P1試験の対象が決まらないと非臨床試験のパッケージも決まらないということ、iii) 承認申請の適応症の確定である。適応症や対象患者をこの席で決めたい。

(NPC) 事前相談席上では先生から本剤の承認申請担当者として指名されたので、「申請適応症は孤発性プリオン病」と回答したが、P1試験の対象を孤発性プリオン病とは考えていない。また、この席には臨床専門外が多いので、専門医である桑田先生、三條先生や塚本先生らの考えを訊きたい。

(三條先生) 正常人に認知機能障害が起こる可能性を文献等で調べたが判らなかった。K0マウスを用いた実験報告にこれに近いものがあったが、本剤の薬効特性が正常プリオンの異常化を抑えることであれば、寧ろ正常プリオンは安定化し認知機能には障害を起こさない。

(桑田先生) 正常人に本剤を投与しても機能障害は起こらないと考えていますか。

(三條先生) 桑田先生が水澤先生と協議されていたが、将来的には本剤の予防投与も視野に入れていたはずである。硬膜移植後のプリオン発症患者を例で言えば、年間約2~3名と患者数は少なくなりましたが予防投与の意味はある。これを勘案すると、P1試験で健康成人にも投与できるようにしておいた方が望ましい。

(桑田先生) プリオンの機能自体は未だよくわからない。正常プリオンに本剤は影響を及ぼさないと制限らない。影響を及ぼした場合、その被験者を将来まで補償しなければならない。現状において認知機能への影響をどのように評価できるのか。

(三條先生) 認知機能的な説明にはならないが、生化学的な性質・挙動が同等であると説明する方法、すなわち、本剤を正常プリオンに処理しprotease Kの切断をみれば判らないか。生化学的な性質が同等と言えればいいと思う。

(桑田先生) 正常プリオン存在下の神経細胞にAβが結合すると長期記憶が障害されるが、そのプリオンをK0すると長期記憶は障害されないとの報告もある。

(西田先生) 正常動物に本剤を投与して記憶障害が発現するか調べる方法はないか。

(LSI) 安全性薬理試験ではラットに単回投与し中枢神経や行動への影響は観察できるが、記憶障害の有無は別の特異な試験（水迷路等）を実施しなければ観察できない。

(NPC) 安全性薬理試験で中枢神経や行動への影響はないことを示し、文献等から正常プリオンには影響を示さない。この両面から「健康成人」には影響しないとする方向にならないか。GSS患者の正常プリオンに対する影響は判らないので、健康成人の正常プリオンでも問題な

いとすしかない。

(西田先生) プリオン蛋白の半減期は？

P1 試験では GSS 患者を対象とすることは既に決まっているものと思っていたが、昨日の事前相談ではそうではなかったが、GSS 患者を対象とした経緯は。

(桑田先生) 正常プリオンの turnover は 24 時間。我々は P1 試験の対象は GSS 患者が妥当と考えているが、PMDA は健康成人が適切と考えている。

(NPC) GSS 患者が対象となった経緯を代弁する。昨年の対面助言の照会事項回答で、桑田先生が「本剤は健常者の正常プリオンにも影響を及ぼす可能性もあるので、P1 試験は患者が望ましい。」と回答。この回答を受け、PMDA は「孤発性プリオン病は症状の変化が激しく、本剤を投与した場合、有害事象が病態起因か薬剤起因か判らなくなるので、患者を P1 試験の対象とする場合でも症状の安定した患者を対象とすること。」と助言し、緩徐進行型の GSS 患者が対象となった。

ただ、PK 等の採血や諸検査を考慮すると、健康成人を用いた方が寧ろ好ましい。

(桑田先生) 本剤は単回投与でも 1 か月以上脳組織に残留しており、反復投与では容易に Washout できないので、健康成人への投与には問題がある。GSS 患者でも同様の問題はあがあるが、本剤に効果があればそのリスクとのバランスは取れる。

(西田先生) その考えに従えば、P1 試験、P2/3 試験から承認取得まで GSS 患者で行い、承認取得後、孤発性プリオン病の取得を目指すのか。

(NPC) GSS 患者は患者数も少なく症状の変化が緩徐なので、臨床試験ではかなり長期間の試験が必要となる。観察期間が長いとデータもばらつく危険性も高い。また、自然歴調査の大半が孤発性患者であることから、承認申請にはこの調査結果を有意義に利用できない。

(三條先生) GSS 患者は発症からの平均生存寿命が 50 か月以上、安定している患者では 5 年以上であるので、このような長い期間臨床試験として観察することは難しいと思う。

(西田先生) PMDA は、P2/3 試験が孤発性患者で、P1 試験が GSS 患者を対象とするには倫理的に問題になると言ったが、P1 試験から孤発性ということが有り得るのか。

(桑田先生) では、P1 試験から孤発性患者を対象にする。

(西田先生・三條先生) 孤発性患者かどうかは剖検しないと決定できないので、プリオン病と診断された時点で登録し同意取得することになる。

(NPC) 孤発性患者を対象とする場合に、本剤の安全性が確認できるような患者層、投与時期（症状のタイミング）や何らかの指標を設定できないのか。やはり、本剤の P1 試験の対象に健康成人を設定することは難しいのか。

(西田先生) 先にも言ったが、孤発性患者を前もって診断できないので、それを調べるのは無理である。P1 試験は健康成人、それ以降の試験は孤発性患者が対象ということか。

(桑田先生) GSS 患者でも健常者でも無理である。健常者に本剤を投与するリスクを考慮すると、P1 試験も孤発性患者である。本剤の Washout に要する期間はこれまでの成績から 2 か月以上なので、この点を考慮した生存期間の短い患者を対象とする。

(NPC) そのような状態の患者で本剤の安全性が確認できるのか。

(塚本先生) NCNP で FIH 試験を行っているが（例えば多発性硬化症）、従来の症状と異なる症状が出た時には治験はその都度止まる。孤発性プリオン病は多発性硬化症以上に病気の進行が激しい

ので、その懸念は大きく P1 試験の実施は難しい。

- (西田先生) これまでの議論から、健康人への投与が可能というデータを集積すべきではないか。桑田先生が一番の心配していることは脳に蓄積するという事か。もしそうであるならば、神経薬理的な評価をすべきではないか。
- (桑田先生) 脳の蓄積性も問題であるが、PMDA は他の主要臓器の蓄積性も考慮すべきと言っている。これらは LSI で毒性試験を実施している。毒性試験で問題なければ説明可能であると思う。
- (LSI) 主要臓器については検討しているが、今回問題提起された記憶障害は観察できていない。
- (NPC) P1 試験の対象が健康成人、P2/3 試験が孤発性患者であれば、臨床パッケージや非臨床試験パッケージもある程度構築できる。しかし、本剤の場合承認申請の適応症が未だ決まっていない。これは健康成人に対する記憶障害の懸念が端に発している。
- (桑田先生) 本剤の開発にあたって、PMDA から「抗がん剤のガイドライン」に沿って実施して下さいと言われた。抗がん剤では患者を用いて P1 試験を行っている。癌やプリオン病はいずれも病気の進行が厳しく最終的に死に至る疾患である。何故抗がん剤の P1 試験には健康成人を対象としないのか。
- (三條先生) 抗がん剤は癌が増えるか、変わらないか、減るかが明らかであり、それ以外の症状は有害事象と扱うことができる。一方で、プリオン病の場合は認知機能障害の進行程度で様々な症状が発現する。これらの症状に対し本剤が明確に否定することができない。
- (西田先生) P1 試験は GSS で行い、P2/3 試験を孤発性患者、孤発性患者で申請した場合、P1 試験に登録される患者に対するベネフィットがなく、リスクのみ負わせることになる。
- (桑田先生) P2/3 試験の対象は孤発性患者と GSS 患者も考えている。
- (NPC) 病態が大きく異なるものを対象に 1 つの臨床試験で行う場合、観察時期や試験内容が大きく異なるので、臨床データの品質を考慮すれば、試験はシンプルにすべき。
- (桑田先生) では、やはり GSS 患者を承認申請の対象としたい。
- (三條先生・西田先生) GSS 患者の場合、試験期間が非常に長く承認申請の目標が見えない。
- (NPC) 5~10 年の長い期間に検査法や評価法も変わるので、長期間の臨床試験は避けるべきである。可能な限り最短で承認申請し、GSS や他の遺伝性プリオン病は上市後考慮する方法もあるのでは。
- (三條先生) 家族性ニューロパシーに対する薬剤の場合でも、先ず申請した後に新たな適応を追加した。
- (桑田先生) P1 試験は GSS、P2/3 試験は GSS 患者対象と孤発性患者対象の 2 試験を併行し、まず孤発性患者を申請、5~10 年後 GSS 患者を申請する。10 年間臨床試験が並行になったとしても GSS 患者は少ないので負担は少ない。
- (NPC) 病態の厳しいプリオン病患者、ネットワークの運営を考えても、2 試験を併行することは、研究班及び実施施設の臨床試験管理は負担が大きいと思う。
- (桑田先生) いずれにしても、健康成人に本剤を投与することはしない。以前から PMDA に対して、本剤を健康成人に投与すると記憶障害が起こると言ってきている。本剤が脳にかなり長くとどまっていることも考慮しなければならない。
- (西田先生) エビデンスはないので、健康成人に投与すべきでないとも言えない。
- (桑田先生) 安全性薬理試験において中枢神経系、行動に何も影響がなかったとしても、健康成人には投与できない。

(NPC) 安全性薬理試験成績を持って、GSS 患者の正常プリオンに対する影響は少ないと再度 PMDA に事前相談する。P1 試験は GSS 患者が対象で、P2/3 試験は孤発性患者、承認申請は「孤発性プリオン病患者」とする。また、P1 試験に登録された GSS 患者のみ継続投与を考慮する。

② 安全性薬理試験及び反復投与毒性試験について

(桑田先生) 安全性薬理試験は最終製剤で行うということなので、2018 年度の実施になる。

(NPC) 安全性薬理試験は最終製剤でなくてもよく GLP 原薬で十分である。GMP 原薬は既に積水メディカルが製造しているので、2015 年春にも実施できるのではないか。

(桑田先生) PMDA 福西氏から、安全性薬理試験は申請直前に最終製剤で実施すればよいと聴いているが、GMP 原薬でもよいとは聴いていない。富士薬品が製造する治験薬が望ましいと思う。そのため、計画は 2018 年度の実施にしている。

(LSI・積水メディカル) GLP 原薬でも構わない。

(桑田先生) 本件に関しては理解するが、安全性薬理試験で認知機能や記憶、学習への影響が否定できないのであれば、余り意味のない試験ではないか。

(NPC) ラット反復投与試験に関し、当初のスケジュールでは 6 か月投与試験を予定していた。何故、3 か月投与試験に変更されていたのか。

(桑田先生) サル 9 ヶ月反復投与などこれから実施すべき試験を組み合わせると、ラット 6 か月投与試験の実施は困難なので 3 か月試験とした。しかし、PMDA 相談ではラット 6 か月反復投与試験が必要と言われたが、予算的には実施は難しい。

(NPC) サル 9 ヶ月反復投与試験をいきなり実施する危険性を回避するためにも、3 か月反復投与試験を行う方向で関係者と別途決定したい。一方で、脳内濃度の蓄積から、現時点で適切な回復期間を設定できるのか。また、PMDA は半減期の 5 倍の回復期間は必要と言っているが実際難しいのではないか。

(LSI) 本剤投与後 1 か月でも 70%が蓄積されている。また、反復投与で発現してくる障害が判らないので、回復期間の設定は難しい。

(桑田先生) これまでの成績から推測すると、サル 3 ヶ月反復で回復期間は 10 か月となるが、この試験を行うのか。

(LSI) 回復期間は濃度の問題よりは投与期に発現した毒性変化の消褪である。

(桑田先生) P1 試験と併行してサル 9 ヶ月反復毒性試験の実施も考えているが、回復期間を考慮すると、AMED の管理下で実施することは難しい。P2/3 試験やこの毒性試験は企業 (NPC) で行ってほしい。

(NPC) 症例の登録、プリオン研究班のネットワーク、自然歴調査成績の活用等を考慮すると、P2/3 試験を企業治験で行うより医師主導治験で行うことが最良であり、本プロジェクトは当初からそのようなスケジュールで進めている。担当者として当社負担はないと思う。

(桑田先生) 毒性試験の契約を 4 月 1 日には進めないといけないので、LSI 等関係者と別途協議する。AMED の予算次第である。

2. 自然歴調査の現況報告 (三條先生)

- 現段階の登録症例は 12 例 (+3)、参加施設数は 60 施設(+1) (うち倫理委員会審査済 45 施設)、参加医師 143 名(+8)。
- 登録症例 12 例のうち 3 例が死亡している。また、登録早期の段階で無動性無言状態のものもあり、このような登録例は今後少なくする必要がある。
- 自然歴調査の患者の多くは MM 型であるが、MM2C (孤発型でも緩徐進行型のタイプ) も集積されている。

⇒ (NPC) 登録後まもなく無動性無言になっている患者は、登録以前にはプリオン病と診断できなかったのか、それとも登録されるまでの時間に病態が急変したのか。

⇒ (石井様) 当該患者の施設での倫理委員会承認に時間を要し、登録可能となるまでに病態が進行した。

[第 10 回合同会議の報告では、NCNP が中央倫理委員会の役割を担う予定なので、今後はこのような登録は少なくなるものとする。]

3. BSE 感染カニクイザル血漿中 P092 濃度測定 (布施先生)

LC/MS 法による血漿中 P092 濃度測定の間中間成績の報告

発症前投与群の 2 頭 (No. 3 及び No. 4) の血漿 11 検体を用いた。P092 標準薬より検量線を作成し、検体のピーク面積から P092 濃度を算出した。なお、同一検体を時間をおいて 2 回測定した。

結果: 薬剤投与開始以降のすべての検体で P092 が検出され、その濃度は 3.5ng/mL ~ 15ng/mL であり、時間を経ても P092 濃度の減少はみられなかった。

先駆けパッケージ戦略について説明する予定であったが、前半の対象疾患決定に係る議論に時間を多くの時間を充てたため別の機会に行うこととした。

以上

開発協力に関する覚書

国立大学法人岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科(以下、「甲」という)に属し、「プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発」の研究代表者である教授、桑田一夫は、自ら発明したプリオン病に対する低分子シャペロン治療薬(P092)及びそのマレイン酸塩(以下、当該マレイン酸塩を「本治療薬」という)について、非臨床試験を行い、医師主導治験を実施することによってプリオン病に対する治療薬を開発することを希望している。

甲は、本治療薬を用いたプリオン病に対する治療薬開発(以下、「本開発」という)を推進することとは、甲の社会的使命と考え、本治療薬に関する非臨床試験及び製剤化検討等を実施してきた。

ノーベルファーマ株式会社(以下、「乙」という)は、世の中で必要でありながら顧みられない医薬の開発をこれまで業として手掛けてきた。乙は、甲から本開発を紹介され興味を持ち、本開発に協力するとともに、本開発に基づく薬事承認申請を行いたいと希望している。

今般、甲及び乙は、本開発の相互協力及び本開発によって得られるデータ等の取扱いに関し、以下のとおり覚書(以下、「本覚書」という)を締結する。

(開発協力の目的)

第1条

甲及び乙は、作業分担して本開発を実施し、本開発に基づく薬事承認申請を行うことを目的として本開発において協力・連携する。

(連携・協力事項)

第2条

甲及び乙は、次に掲げる事項について連携・協力する。但し、甲及び乙が連携・協力が必要と認める事項については、以下の各号に限定されるものではない。

- ① 3 か月毎に合同会議を開催し、当面及び中長期にわたるタスク並びにそれらの工程管理を行う。なお、運営方法は別紙1に定める。
- ② 甲は、乙の助言を得ながら、本治療薬の開発、非臨床試験及び医師主導治験を主導し、実施する。
- ③ 甲は、本治療薬の開発及び非臨床試験等に第三者機関の参加を求める。乙は、甲に対し、適宜、当該第三者機関の選択並びに成果物及び工程管理などについて、助言し、必要に応じ部分的に実務を分担する。

(秘密保持及び目的外使用禁止義務)

第3条

甲及び乙は、本覚書、本開発によって得られるデータ及び互いに開示する本開発に係る情報を機密として保持し第三者に開示してはならず、第1条に定める目的以外に使用してはなら

ない。

- 2 前項の規定は、当該情報が以下各号のいずれかに該当する場合、適用しない。
 - ① 相手方から提供される以前に公知であったもの。
 - ② 相手方から提供される以前にすでに自己が所有していたもの。
 - ③ 相手方から提供された後に自己の責によらず公知となったもの。
 - ④ 正当な権原を有する第三者から秘密保持義務を課されることなく合法的に得たもの。
 - ⑤ 相手方の書面による事前の承諾を得たもの。
 - ⑥ 法令・規制などにより規制当局から開示を求められたもの。
- 3 本条第1項の規定にかかわらず、甲及び乙は、書面による相手方の了解を前提に自己が指定する第三者に、自己が負うと同等の秘密保持義務及び目的外使用禁止義務を課した上で、本契約、本件データ及び本発明に係る情報を開示することができる。
- 4 本条第1項から3項の規定にかかわらず、甲は、本研究の成果の全部又は一部につき、事前に乙に通知した上で、発表することができる。甲は、当該発表の内容について特許出願する必要があると判断した場合、乙と協議し、特許出願の必要性を両当事者が認めた場合には、当該特許出願がなされた後に発表を行うものとする。

(有効期間)

第4条

本覚書の有効な期間は、本覚書締結の日より、本開発の中止が決定された日までとする。

(解約)

第5条

甲及び乙は、何らかの事由により本開発の続行が不可能と判断される事態になった場合、相手方に文書で通知することにより本覚書を解約することができる。

- 2 前項に従って本覚書が解約された場合又は第4条に従い本覚書の有効期間が終了した場合、甲及び乙は、相手方から得た本開発に係る情報を速やかに返却又は破棄しなければならない。

(本開発によって得られるデータ等の取扱)

第6条

甲が主導して実施する医師主導治験の終了までに、甲又は乙の申し出によって、甲及び乙は、本開発に係る特許及び特許出願等の実施許諾条件並びに本開発に基づく薬事承認申請における本開発によって得られるデータの使用条件について協議を始めることができる。当該協議をする期間は、医師主導治験終了後1年をもって終了するものとする。

(完全合意条項)

第7条

本覚書は、両当事者の合意のすべてであり、本覚書締結前における両当事者間のすべての明示又は黙示の合意に優先する。

(協議)

第8条

本覚書に定める事項に疑義が生じた場合若しくは変更の必要がある場合又は本覚書に定めるものの他に必要な事項を定める場合は、甲及び乙は、双方誠意を持って協議し、解決するものとする。

甲及び乙は、本覚書の締結を証するため、この覚書2通を作成し、甲及び乙それぞれ1通を保管するものとする。

平成25年11月11日

岐阜市柳戸1番1

甲 国立大学法人岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科
研究科長 紀ノ定 保臣 印



東京都中央区日本橋小舟町12番10号(堀留)

乙 ノーベルファーマ株式会社
代表取締役社長 塩村 仁



指
で、

事
上る
よ、

合、
な

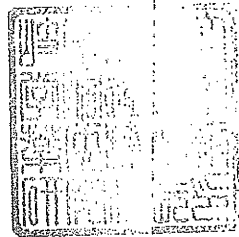
乙
請
該

別紙1

(定期的合同会議の運営方法)

甲及び乙は、連絡及び意思決定を目的に定期的に合同会議(以下、「合同会議」という)を開催するが、その運営方法は以下の通りとする。

1. 頻度は、3 ヶ月に一度とする。但し、臨時に開催することを妨げない。会議の最後に、次回開催日時、場所を決定する。なお、議事録案は乙が作成し、甲の承認を得るものとする。
2. 開催場所は、岐阜大学及びノーベルファーマ本社とし、交互に開催する。
3. 開催方法は、集合して開くことを原則とするが、電話会議、テレビ会議で開くことを妨げない。
4. 参加者は、岐阜大学桑田教授及び適任者、ノーベルファーマ株式会社塩村社長及び適任者とする。
5. 票決は、参加者の全員一致決議を原則とするが、全員一致とならない場合は、岐阜大学桑田教授の決定に従う。



[II] 分担研究報告

プリオン病の自然歴研究と低分子シャペロン化合物による治療

研究分担者：水澤英洋 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院長
研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科学）
研究代表者：桑田一夫 岐阜大学人獣感染防御研究センタープリオン研究部門
研究協力者：山田正仁 金沢大学大学院医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学
（神経内科学）
研究協力者：堂浦克美 東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白分子解析学
研究協力者：坪井義夫 福岡大学医学部神経内科学
研究協力者：岩崎 靖 愛知医科大学加齢医学研究所神経病理学
研究協力者：佐藤克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子学
研究協力者：田村智英子 木場公園クリニック
研究協力者：中村好一 自治医科大学地域医療センター公衆衛生学
研究協力者：塚本 忠 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

研究要旨 プリオン病はまだ発生機序が解明されておらず、いくつかの臨床試験は行われたものの有効性が証明された治療法もないため、わが国で開発されたプリオン蛋白の論理的解析に基づいた新規合成化合物 P092 の効果が期待されている。今年度は、P092 の治療を開始するため、プリオン病の患者登録ならびに自然歴調査を含む臨床研究体制として構築された日本プリオン病コンソーシアム（**Japanese Consortium of Prion Disease : JACOP**）の参加施設を拡大する一方、さらに患者登録数を増やすため、患者自身による登録方法の実施の準備に着手した。そして、治療の開始に向けて、プロトコルの作成と患者登録・追跡調査を開始した。

A. 研究目的

本研究の目的は、プリオン病という年間 100 万人に 1 例という頻度の希少疾患において、①低分子シャペロン化合物 P092 のヒトにおけるファースト・イン・ヒューマンの医師主導型治験を開始できる体制を構築することである。そのための準備として、施設、および患者登録制度と各地域におけるフォローアップを含む臨床研究体制を構

築する。そして、その体制を利用して、②我が国におけるプリオン病の各病型の自然歴を明らかにすることの 2 点である。

B. 研究方法

1) プリオン病治療薬による医師主導治験体制の構築

わが国のプリオン病患者は毎年 200 名を超える発生があり、特定疾患としての医療

券は約 500 件発行されている。本疾患は 100 万人に 1 名の発症といわれるように、きわめて稀な疾患である。したがって、臨床試験を行うには全国規模で患者を組み入れなければ研究に必要な症例数を確保できない。我が国では 1999 年 4 月から厚生省の特定疾患「遅発性ウイルス感染症調査研究班」にサーベイランス委員会を組織し全国を網羅したプリオン病のサーベイランス体制を構築し、その後、厚生労働省の難治疾患克服研究事業「プリオン病のサーベイランスおよび感染予防に関する調査研究班」に引き継がれている。したがって、このプリオン病のサーベイランス委員会と協力することは、全国規模の臨床研究体制の構築にはきわめて有用である。昨年度は、サーベイランス委員関連施設に加えて都道府県の中核病院や国立病院機構の病院などに広く施設登録を依頼した。引き続き今年度は、既に参加している施設や研究者からの紹介に基づいて施設登録を依頼するほか、患者自身の意思に基づき、主治医の協力のもと直接登録をする方法の実施に向けての準備に着手した。さらに「プリオン病のサーベイランス及び感染予防に関する調査研究班」および「プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」との緊密な連携により、臨床研究体制をより強固なものとする。

2) プリオン病臨床研究体制の活用

わが国では 1999 年 4 月より、プリオン病に関する全国レベルでのサーベイランス調査が続けられており、年 2 回のサーベイランス委員会で新たな症例が確認されている。これまでに 4936 件を調査し、本邦患者の役 90% に達すると思われる 2499 人

(男：1075 人、女：1424 人) が認定されており、そのデータから、わが国では人口

100 万人あたりの罹患率は約 1 人で欧米の罹患率と同等であることが判明している。わが国における現行の医療制度においては治療法のないプリオン病などの難治性疾患を特定の医療機関で長期にフォローすることは不可能であり、これまでにプリオン病患者の発症後の自然歴は把握できていない。プリオン病の代表的疾患である古典型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病は発症から 3~6 ヶ月で無動性無言になることが知られているが、このような大まかなデータでは、将来治験を開始したとしても、臨床症状の推移を効果的判定に用いることは困難である。

そこで、構築されたプリオン病臨床研究体制である日本プリオン病コンソーシアム (Japanese Consortium of Prion Disease : JACOP) を活用して、プロトコールと重症度分類 (rating) による患者登録とフォローアップを行い、自然歴を解明する。

(倫理面への配慮)

疫学的・臨床研究に際しては、それぞれの疾患の患者や家族からインフォームドコンセントを得て行うとともに個人情報の守秘を計る。

自然歴調査の実施については参加各施設における倫理審査において承認されており、患者自身による登録に基づく自然歴調査の実施については、JACOP 運営委員長の所属施設 (国立精神・神経医療研究センター病院) の倫理審査委員会に審査申請をしている。また、サーベイランスについては委員長の所属施設にて倫理審査を受け承認されている。

C. 研究結果

1) プリオン病臨床研究体制の構築

プリオン蛋白の物理化学的構造解析から、開発された化合物 GN8 を修飾・発展させた

P092 がプリオン蛋白に結合し、その構造変換を抑制することより、プリオン蛋白の異常化が抑制でき、治療薬として利用できる可能性が示されている。現在、実用的な容量設定やマウスやサルを用いた安全性、および有効性確認のための実験が進められている。P092 のファースト・イン・ヒューマンの医師主導型治験をスムーズに行うために、臨床研究体制をあらかじめ構築しておく必要がある。

一昨年度は、JACOP を設立し、プリオン病のサーベイランスおよび感染予防に関する調査研究班の臨床系班員を中心に参加を依頼し、11 施設の登録がなされた。昨年度は各都道府県の主要な病院、および国立病院機構の病院に依頼をし、登録施設は 22 となった。さらに 30 以上の施設で施設登録の手続きが進んだ。本年度は、上記施設を中心に参加依頼を進め、また既に調査実施に参加している施設からの紹介などもあり、45 施設が登録手続きを完了し、3 月現在 16 施設が倫理審査申請などの手続きを進めている。今後も、全県に参加施設を拡大し、広く日本全国をカバーする予定である。

倫理審査体制の不十分な施設に関しては、国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会において研究実施の可否等を審査できるよう中央倫理審査体制も整備した。

また、プリオン病の医療体制の現状では、診断を得た患者は、住所地に近い長期滞在型の医療施設に転院するケースが多く、ひとたび診断施設において倫理審査での承認を得た後調査を開始しても、調査の継続が不能になるケースも発生する。また、病態の進行が急速である病型の場合には、倫理審査による承認を得た時期には、病態が進行し、観察の利益を大きく失うというケースも発生しうる。そのために、患者自身が主

治医の協力のもと調査に参加する方法による登録を受け付けるべく準備に着手し、施設間の倫理審査開催の時間的損失を最小にする試みも開始した。今後、施設の壁を超越した調査の実施と、症例数の拡大を目指していく。

JACOP の事務局は従前の東京医科歯科大学から国立精神・神経医療研究センター病院に移転し、その運営は 10 名の委員によって行われている。

2) プリオン病臨床研究体制の活用

プリオン病は、前述のようにきわめて稀であり、かつ多くは発症後 1 年程度で死に至るきわめて進行の早い疾患である。一方、中には数年の経過を示す緩徐進行型も存在し、個々の病型の患者数はさらに希少である。したがって患者登録には全国に呼び掛けて参加を求める必要がある。医師主導型治験のプロトコールではプリオン病の臨床的特徴を網羅し、第 I 相では緩徐進行型を対象とすることが望ましいと考えられるが、医薬品医療機器総合機構からもそのように求められていることより、まずは緩徐進行型 (P102L 変異による GSS、V180I 変異による遺伝性 CJD、MM2C 孤発性 CJD など) を主としたプリオン病各病型の自然歴を明らかにする。これらの自然歴は、医師主導型治験の際には、必要に応じてコントロールとして使えるように準備を行った。

また、登録患者のリンパ球、脳脊髄液、血清などを保存できるようにサンプル保管室、培養細胞保管室内に本研究目的の超低温槽、細胞保管容器を設置し、超低温槽に関しては 2011 年 3 月の大震災の教訓より、2 施設 (本学および東京都健康長寿医療センター) に同一検体を分散して保管できるように超低温槽を整備し、患者サンプルの

保管を開始した。今年までのべ 12 名のプリオン病患者が登録され、死亡例および転院による調査中止例も発生したが、定期的なフォローが行われている。

自然歴データの観察項目として、サーベイランスと同一項目の経時的変化に加え、2013 年に発表された尺度「MRC scale」(Thompson ら、Brain 136, 1116-1127, 2013) と「統一多系統委縮用評価尺度 (UMSARS : unified multiple system atrophy rating scale) についても考慮した。特に MRC scale では、医師の診察時評価に必要に採用したこともあり患者の ADL の推移を客観的・数値的に評価することに成功したといえる。英国の開発者と協議しながら日本語版を作成した。

D. 考察

国内外において、プリオン病の罹患率は人口 100 万人あたり年間 1 人であることが明らかになっているが、国内外を問わず、これまでにプリオン病における正確な自然歴が調査された報告はない。

我々は、現時点で参加施設を全国 50 施設以上とし、少なくとも各都道府県に 1 施設、さらにサーベイランス調査で明らかになっているプリオン病患者が多い地域には複数の医療機関の登録を進めている。今回の課題の治療薬の臨床試験のためにはもちろん、プリオン病の発症機序の理解のためにも、正確な自然歴調査は必要不可欠であり、JACOP 構築の意義はきわめて大きく、今後も更なる症例数の拡大に向け、参加呼びかけを強めていく必要がある。

JACOP の構築により、治験に応用可能な自然歴調査のプロトコールを作成し、今年度は慢性進行型のプリオン病にも対応できるように重症度分類を評価項目に追加した。

さらに調査体制、試料保存体制も充実させ、自然歴調査による患者登録を開始した。今後、治験開始準備と並行して、登録患者を増やし、精度の高い経時的な追跡調査を進めていく必要がある。今後は、迅速かつスムーズにファース・イン・ヒューマンの医師主導型治験へ移行できるようにさらに準備を進めてゆく。

E. 結論

わが国におけるオールジャパンのプリオン病の研究体制である JACOP を構築し、現在 60 以上の施設が登録、あるいは登録準備中である。慢性進行型のプリオン病に対応できるように自然歴調査のプロトコールを改編した。

今後は世界初のプリオン蛋白の物理学的解析に基づき作製された新規化合物 P092 を用いた治験の準備を進めながら、自然歴調査を継続、JACOP 登録施設を強化していく。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hattori T, Orimo S, Hallett M, Wu T, Inaba A, Azuma R, Mizusawa H: Relationship and factor structure in multisystem neurodegeneration in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand:130(6):347-53,2014
2. Nishina T, Numata J, Nishina K, Yoshida-Tanaka K, Nitta K, Piao W, Iwata R, Ito S, Kuwahara H, Wada

- T, Mizusawa H, Yokota T: Chimeric antisense oligonucleotide conjugated to α -Tocopherol, *Molecular Therapy-Nucleic Acids* 4,e220, 2015
3. Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H : Descriptive Epidemiology of Prion Disease in Japan: 1999-2012., *J Epidemiol* 2015
(総説)
 1. 水澤英洋: 序 —神経感染症の現状と展望-. 化学療法の領域 8月号 30(8):22-23,2014,医薬ジャーナル社、2014年7月25日
 2. 水澤英洋: プリオン病 プリオン病とは *Clinical Neuroscience* 月刊臨床神経科学 Vol.33 3:252-255,2015 中外医学社 2015年3月1日
(著書)
 1. 能勢裕里江、水澤英洋: プリオン病. 生涯教育シリーズ-87 日本医師会雑誌 第143巻・特別号(2) 感染症診療 update, 日本医師会, 東京, S-415-417, 2014
 2. 三條伸夫、水澤英洋: VII. プリオン病. 神経感染症を極める アクチュアル脳・神経疾患の臨床. p278-285、中山書店 2014年
 3. 三條伸夫、水澤英洋: 付録2 感染症関連ガイドラインと使用法の注意 プリオン病. 神経感染症を極める アクチュアル脳・神経疾患の臨床. p352-354、中山書店 2014年
 2. 学会発表
(国際学会)
 1. Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Shiraishi A, Ishikawa K, Yamada M, Kitamoto T, Eishi Y, Mizusawa H: Involvement of the dorsal root ganglion in GSS with P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju , Juju International Convention Center, Korea 20140706-20140707, (poster/oral)
 2. Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Furukawa F, Nakamura Y, Kitamoto T, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Sato K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Uyama N, Fujita K, Saito N, Takumi I, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H: Human prion disease in Japan: a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju , Juju International Convention Center, Korea 20140706-20140707
 3. Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M: Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju , Juju International