

5. 非臨床試験について、i) 全ての試験が承認申請に用いられる原薬と同一の原薬で実施されること、ii) 本薬の臨床的な有用性を否定するリスクが非臨床試験において示されないことを前提とすれば、提示されている非臨床試験のパッケージについて、概ね受け入れ可能ですが、以下のように考えます。
6. 原薬の塩を変更した上で、過去に実施した GLP 非臨床試験成績を利用する場合には、新旧の原薬における薬物動態及び毒性プロファイルの比較を行えるようなブリッジング試験を実施し、両者に大きな差異がないことを確認する必要があると考えます。
7. 本薬の物理化学的性質等に基づいて、光毒性ポテンシャルについて検討し、必要に応じて臨床試験における注意喚起及び防護対策を規定する必要があると考えます。また、光毒性を有する可能性が示唆された場合、適切なガイドラインに従い非臨床光毒性試験を実施する必要があると考えます。
8. サルでの9ヵ月の長期毒性試験が計画されていますが、機構の意見3の検討結果、並びに相談事項4（投与経路及び製剤の妥当性）の内容を十分吟味して、投与経路が決定した後に試験を開始することを勧めます。
9. 本剤の臨床試験の対象、製造販売後の適用対象を急速進行性のプリオン病患者（弧発性 CJD 患者等）に限定する場合には、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（ICH S9）の進行がん患者を対象とする規定に準じて、3ヵ月間の毒性試験によって非臨床データパッケージを構築することも可能と考えます。一方、本剤の臨床試験の対象、製造販売後の適用対象に亜急性又は緩徐進行性のプリオン病患者（遺伝性 CJD 患者等）を含める場合には、サルでの9ヵ月の長期毒性試験成績を取得する必要があると考えます。従って、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相以後の臨床試験、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及び実施時期について議論することが適切と考えます。

#### 相談事項4：投与経路及び製剤の妥当性に関して

10. 上記3を踏まえ、本薬の投与量、投与経路及び投与頻度については、今後得られる非臨床試験成績を踏まえて引き続き検討することが必要と考えます。
11. 本薬の溶血作用のために静脈内投与に際しては低濃度に希釈した上で投与する必要があり、本薬の投与可能量が制限されていると考えます。静注製剤における浸透圧の検討や溶媒の検討を行うと共に、筋注製剤や髄注製剤について検討することも一案と考えます。なお、現在検討中の静脈内投与法（50 mL/kg を2時間かけて静注）は、サルの循環血流量を考慮すると過剰と考えられます。投与量や動物の拘束時間については、動物実験施設と協議し、実施可能性について再度検討することを勧めます。

以上

「治験成分記号 P092(受付番号 戦 P76)」  
に関する機構意見に対する回答

医薬品戦略相談(4)

2013年9月19日

桑田 一夫

(岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科)

## 機構御意見に対する回答

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 桑田一夫

### 相談事項 1

1

- ① 今後のスケールアップに向けて、再現性及び従来と同等のマレイン酸塩が得られることを確認致します。
- ② 継続して、長期の安定性を確認していきます。
- ③ 残留溶媒に関しては、ガスクロマトグラフィー法による定量を行う予定です。
- ④ 再結晶溶媒について、IPA 変性エタノールから無水エタノールへの変更した際には、粉末 X 線回折、示差走査熱量を測定し、結晶形を確認致します。

### 相談事項 2

2

- i) 同意致します。
- ii) マウス感染モデル試験の成績から、本薬を「より早い時期に投与する方」が、発症を確認する「後投与する方」より効果が示されています。この点を考慮し、サルを用いた試験においても本薬の効果を的確に確認するために、まず感染後、発症前のより早期からマレイン酸 P092 を投与することは、必ずしも排除できないのではないかと考えます。また、その成績を検討した上で、改めて発症中期あるいは発症後期における本薬の試験計画を立案することも一案と考えます。

3

- ① 投与量及び投与経路の決定手順について、ご指摘のとおりと考えています。
- ② マウスについても腹腔内投与を行った場合の標識体を用いた脳組織への分

布及び血漿中濃度推移について確認します。ただし、脳脊髄液中濃度測定については、技術的に採取が可能かどうか確認をしたのち、測定について検討いたします。

4

- ① プリオン病の神経症状の発症はモデル動物においても多岐に亘ることが推察されますので、ご指摘通り発症前の試験に組入れる段階から割り付けすることは妥当と考えます。
- ② サルで観察される主な神経症状をスコア化するなど、症状発現すなわち投与時期の判断が個体毎異ならないよう、客観的な基準を設定する予定です。その基準に則り一定のスコアに達した個体毎に投与を開始することになると考えます。
- ③ 自力での摂食を行うものの、1日摂食量はその個体の生命の維持に対応できないと判断せざるを得ない場合には、動物愛護の観点から安楽死を施すことは妥当と考えます。
- ④ ご指摘通り、当初の投与方法では一定の暴露量が得られないことが懸念されます。サルの試験実施研究機関と相談の上、経口投与方法の手段を見直したいと存じます。

### 相談事項3

6. ブリッジング試験については実施せず、マレイン酸塩を用いた試験（GLP試験）を再度計画しています（Ames, 染色体試験, ラット及びサルを用いた反復投与試験）。ただし、単回投与毒性試験については、反復投与試験において評価は可能と考えられることから、マレイン酸塩を用いた試験は必要ないと考えています。また適切な投与経路を設定したうえで単回投与 PK試験を実施する予定ですが、この試験のなかでも単回投与毒性にかかる情報は得られるものと考えています。
7. 光毒性ポテンシャルについては、化学構造から判断することは困難であることから、OECD ガイドラインに規定されている、Balb/3T3 細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験の実施を計画します。

8. 9. ご指摘いただいた手順にて、適切な投与経路を確定させたのち、サル 3 ヶ月試験の実施を計画します。その後、第 1 相臨床試験等の結果をふまえ、サル 9 ヶ月試験について検討することとします。

孤発性 CJD 患者は遺伝性 CJD の約 10 倍程度（本邦では 100 名～250 名）であり、急速に増悪する疾患が対象であれば、非臨床試験のデータパッケージも 3 か月間の毒性試験で構築できるのではないのでしょうかと考えます。また、CJD は発症後の症状が多岐に亘り、それら症状が急速に進展するため、臨床試験としては対象患者を一定の診断基準あるいは投与時期で組入れた方が評価しやすいと考えております。

#### 相談事項 4

11. 静脈内投与においては、高濃度の P092・マレイン酸塩／生理食塩溶液は溶血性を示し、投与可能量が制限されています。この溶液（12.5 mg/mL 溶液）における浸透圧は、306 mOsm/L（氷点降下法による測定値）であり、血漿の浸透圧はおよそ 290～300 mOsm/L であることから、ほぼ同等と考えられます。溶血性は被験物質溶液の浸透圧や pH によるものではなく、P092 の細胞障害性によるものと考えられますことから、投与液媒体の選択・検討は困難と思われます。

投与経路として筋肉内注射も選択肢の一つではありますが、剤の特性として細胞障害性があることから、投与部位の炎症が懸念されます。忍容性を考慮するとおそらくは、静脈内投与時と同程度の濃度でないとし繰り返しの投与は難しいのではないかと推察します。ただし、筋肉内投与を行った場合、徐放性となる可能性が高く、薬効が得られている、腹腔内への浸透圧ポンプを埋め込んだ場合と薬物動態が近い場合は、選択されうる投与経路と考えています。脊髄内投与については、直接的にかつ高濃度に薬物を脳組織へ投与できることから、薬効を得る上では有効な投与経路と思われますが、臨床現場で実施可能かどうか検討のうえ、選択したいと考えます。

なお、生理的 pH における本薬の溶解性の検討は実施されておきませんが、本薬が酸性で安定であることを考えれば、生理的 pH 内では不溶かつ不安定であることが推察されます。このような薬剤を筋注すれば、組織局所内で沈殿するなど吸収速度に大きなバラツキが懸念されます。また、本薬が対象とする CJD の殆どが疾患の進展と共に、ミオクローヌス、筋固縮を併発し、いずれ寝たきりになり筋肉への血流は徐々に低下することから、本薬の循環系への移行は一層不確実になると考えます。

更に、本薬を長期間に亘って筋肉内投与すれば、局所の筋肉を損傷する危険性も避けられません。脊髄内投与も同様の恐れがあると考えられます。

以上より、現時点、本薬の筋注や髄注は本疾患に対しては不向きではないでしょうか。まず、静脈内投与を投与方法として開発を進めていただくことが無難ではないかと考えます。

なお、現在実施中のサルを用いた静脈内投与実験（50 mL/kg を 2 時間かけて投与）は、ご指摘のとおり、過剰な条件です。今回過剰な条件下での、血漿中濃度及び脳脊髄液濃度の推移及び投与時毒性（特に血管毒性）についての情報を得るために実施したものです。投与経路として静脈内投与を選択する場合、今回得られるデータと放射性同位体を用いた薬物動態試験やマウス、ラットを用いた血漿及び脳脊髄液中薬物濃度試験の結果を比較し、反復投与可能な投与条件を設定したいと考えています。

以上

平成 25 年 11 月 8 日

岐阜大学大学院連合創薬医薬情報研究科

桑田 一夫 様

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 薬事戦略相談室

福西克弘

TEL : 03-3506-9438 FAX :03-3506-9443

### 書類送付のご案内

拝啓

ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、早速ではございますが、以下の資料を送付させていただきます。ご査収くださいますよう宜しくお願いいたします。

なお、同封の薬事戦略相談についてのアンケート及び薬事戦略相談の広報の一環としての情報公開へのご協力も宜しくお願い申し上げます。お手数ですが、ご記入の上、返信用封書での返送をお願い致します。

敬具

### 記

対面助言記録	.....	1 部
対面助言記録 (副本、CD)	.....	1 枚
薬事戦略相談の広報の一環としてのご協力依頼状	.....	1 部
アンケート用紙	.....	1 部
返信用封筒	.....	1 部

以上



受付日・番号：平成 25 年 7 月 30 日・#戦 P76

治験成分記号：P092

相談区分：医薬品戦略相談

薬機審長発第 1107001 号

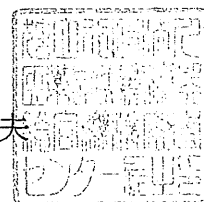
平成 25 年 11 月 7 日

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科  
教授 桑田 一夫 殿

貴殿から平成 25 年 7 月 30 日付けで相談申込のあった P092 の医薬品戦略相談については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面助言実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることについて留意されたい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
審査センター長

矢守 隆夫



1. 上記の相談に対しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第三部（第 3 分野の 1）と薬事戦略相談室が担当した。
2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談申込者との対面助言は、平成 25 年 9 月 27 日（金）に実施された。  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者として、染谷意、矢花直幸、伊藤浩介、鎌田暁史、佐久嶋研、竹田寛、中村治雅、東利則、笛木修、藤田清仁、本間尚子（以上、新薬審査第三部）、福西克弘、増田広之（以上、薬事戦略相談室）が出席した。  
相談申込者である岐阜大学側の担当者として、桑田一夫、福岡万佑子、松崎葉子、玉井裕也（以上、岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科）、前田学典（東京医科歯科大学）、會田雄、大西康之（以上、三菱化学メディエンス株式会社）、小野隆、玉之内啓満（以上、東京化成工業株式会社）、西垣正利、中川幸雄（以上、ノーベルファーマ株式会社）、瀬川美秀、奥山元（POC クリニカルリサーチ株式会社）が出席した。
3. 相談申込者からの相談事項は 4 項目あり、詳細は別紙のとおりである。
4. 対面助言記録



以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」と言い、相談申込者である岐阜大学側の担当者を「相談者」と言う。

#### (1) 治験薬の概要等

P092（成分名：*N,N'*-[(Cyclohexylmethylene)di-4,1-phenylene]-bis[2-(1-pyrrolidinyl)acetamide]、以下「本剤」と言う。）の概要、相談に至った経緯等は、別紙のとおりである。

#### (2) 相談事項1：原薬の塩の決定方法の検討（結晶、各種分析チャート、安定性（一ヶ月苛酷試験））の妥当性について

##### 1) 相談事項1に対する機構の意見

これまでの原薬の選択の経緯、塩の選択に関して提示された検討内容を踏まえると、現時点で製造、操作性の観点からは、マレイン酸塩を選択せざるを得ないと考える。なお、品質の観点からは、以下の点について引き続き検討する必要があると考える。

- ① 製造法の再現性及びスケールアップ化に関する検討が未実施である旨説明されていることから、今後のスケールアップ化に際して従来と同等の品質のマレイン酸塩が得られることを確認する必要があると考える。
- ② マレイン酸塩の安定性については、4週間までのデータのみが提示されており、引き続き長期の安定性を確認する必要があると考える。
- ③ イソプロパノール (IPA) について 0.2 重量%程度の残留が認められており、今後再結晶溶媒を無水エタノールに変更する旨説明されているが、テトラヒドロフランやエタノールについても適切なレベルまで留去できる製造法を確立することが望ましいと考える。また、残留溶媒の定量に際しては、より定量性の高いガスクロマトグラフィー法を適用することが望ましいと考える。
- ④ 再結晶溶媒について、IPA 変性エタノールから無水エタノールへの変更が計画されているが、再結晶溶媒の変更の結晶形に与える影響については粉末 X 線回折 (XRD) 及び示差走査熱量 (DSC) データに基づいて検討する必要があると考える。

##### 2) 機構の意見に対する相談者の回答

機構の意見を了解した。

##### 3) 対面助言時の検討内容、今後の検討課題等

相談者は、原薬に設定すべき規格及び試験方法と実施すべき分析法バリデーションについて相談したいと述べた。

機構は、新医薬品の規格及び試験方法並びに分析法バリデーションの考え方

については ICH ガイドライン (Q6A 並びに Q2A 及び Q2B) として示しているところであり、相談者から規格及び試験方法が提示されていない段階では、当該ガイドラインに記載されている原則論以上の回答が困難である。相談者にて、現在考えている規格及び試験方法並びに懸念点を明確にした上で、後日事前面談等において議論することが適切と考えると述べた。

相談者は、了解した。

(3) 相談事項 2: プリオン感染サルによる薬理試験プロトコルの妥当性について

1) 相談事項 2 に対する機構の意見

- ① i) プリオン病患者における初期症状として、必ずしも食欲不振、睡眠障害及び体重減少等の精神症状が先に発現するとは限らず、運動障害及びミオクローヌス等の神経症状と区別して投与開始時期を設定する意義は高くないと考えること、ii) 同時比較可能なサルの例数が 6 匹に限られていることを踏まえれば、本試験においては本剤の有効性がより明確に示されることが期待できる発症早期から投薬を開始した場合の有効性を評価することがより有益と考える。従って、本剤の薬効薬理試験として、薬理試験プロトコル (平成 25 年 8 月 30 日付照会事項回答添付資料) に示されているように、プリオン病発症早期のサルに対して本剤又はプラセボを投与する 2 群の比較試験とすることに異論はない。なお、マウス感染モデルを対象とした薬理試験成績も踏まえると、本剤投与時期が薬効に影響を与える可能性が考えられることから、発症中期又は後期のサルに本剤の投与を開始する試験も、別途実施することが望ましいと考える (必須ではないと考える)。
- ② 本剤の投与量及び投与経路について、以下のように考える。
  - i) 投与量及び投与経路については、概ね以下のように決定されるものと理解している。
    - a) マウス及びサルにおいて放射性同位元素標識体 (マレイン酸塩) の分布及びマスバランス試験を実施し、本剤の脳組織への移行について検討する。
    - b) マウスに対して本剤 (塩酸塩及びマレイン酸塩) 10 mg/kg を腹腔内投与したときの血中濃度及び投与終了後の脳脊髄液中濃度を測定する。
    - c) 上記 a) 及び b) において本剤の脳組織への移行がマウス及びサルにおいて認められた場合は、それらの試験成績を踏まえ、サル及びマウスにおける血中濃度及び脳組織中放射能濃度の関係を基に、サルにおいて有効性を期待できる投与経路及び投与量を決定する。
    - d) c) において設定した投与経路及び投与量のサルにおける反復投与時の忍容性について検討し、最も有効性が期待できる投与経路及び投

与量を決定する。

- ii) ラットにおける血中濃度及び脳脊髄液中濃度を測定した上で有効用量を推定することが説明されているが（平成 25 年 8 月 30 日付照会事項 10①ii に対する回答）、本剤の薬理作用はマウスにおいて確認されていることから、ラットに加えて、マウスに対して本剤を腹腔内投与した時の血中濃度、脳脊髄液中濃度及び脳組織中放射能濃度を測定し、ラットのデータを参考にした上で、マウスの成績に基づいて、有効用量を推定することが適切と考える。なお、マウスの脳脊髄液が微量であると説明されているが、脳脊髄液の測定は、投与から一定時間経過後の 1 時点で差し支えないと考える。
- ③ 薬理試験の実施方法については、以下のように考える。
- i) バイアスを最小化するため、プリオン病を発症する前に本剤群及びプラセボ群の割付けを実施することが適切と考える。
  - ii) 投薬を開始するタイミングについて、観察の間隔が長いことを理由に神経症状を発現したサルが 1 匹出現した段階で、発症していない個体を含む 1 群 3 匹すべてに対して同時に投薬を開始したいと説明されているが（平成 25 年 8 月 30 日付照会事項 9 に対する回答）、プリオン病に対する本剤の治療効果（発症予防効果でなく）を検討する本試験の目的を踏まえると、発症前に本剤の投与を開始することは不適切と考えるので、個体ごとに神経症状の発現を確認した上で、投薬を開始することが適切と考える。
  - iii) 投薬及び観察期間について、動物愛護の観点から、自力で摂食できなくなることを基準に設定し、当該基準を満たした個体ごとに安楽殺することは受け入れ可能と考える。
  - iv) 投与方法を経口投与とする場合、リンゴに塗布して投与することが計画されているが、P092 の反復投与試験において一般状態の変化として流涎等が認められていることから、味覚に対する刺激性が予測されること、プリオン病発症サルにおいては摂餌量の低下又は摂食障害が発現する可能性が高く、期待した曝露量が維持できない懸念があること等を踏まえると、確実に投薬することが重要と考えることから、強制経口投与など投与方法について検討する必要があると考える。

## 2) 機構の意見に対する相談者の回答

機構の意見①を了解した。

機構の意見②については、放射性同位元素標識体を用いた分布試験・マスバランス試験については必須とは考えないことから、予算上の実施可能性を考慮して第 I 相試験開始前までに実施するか否かを検討したい。また、マウスにおける脳脊髄液の測定が可能であるか実施施設と協議したい。

機構の意見③については、安楽殺の基準については、個体の生命を維持するために必要な摂食量を維持できない場合には安楽死を施すことにしたい。また、

プリオン感染サルに対する強制経口投与は投与者に対するプリオン感染の危険を伴うことから、経口投与の方法について実施施設と協議したい。

### 3) 対面助言時の検討内容、今後の検討課題等

相談者は、i) プリオン感染マウスを用いた薬理試験において本剤の有効性を期待させる結果が得られていること及び同様の薬理作用が期待されている化合物のラットを用いた分布試験において脳組織中への分布が認められたことから、本剤投与時には一定量が脳脊髄液中に分布していると考えていること、ii) 仮に本剤が脳脊髄液中に分布しない場合であっても、グリア細胞のプリオンタンパクに作用することによる効果も期待できるのではないかと考えていること、iii) 予算上実施できる非臨床試験は限られていることから、放射性同位元素標識体を用いた分布試験・マスバランス試験については、臨床試験開始後に実施することを検討しているが、そのような理解でよいかと尋ねた。

機構は、本剤をラット及びサルに投与したときに、脳脊髄液中本剤濃度がいずれの時点においても定量下限以下でほとんど検出されていない状況を考慮すると、本剤の標的組織への分布を確認することは重要と考えることから、放射性同位元素標識体を用いた分布試験については、可能な限り早期に実施することを推奨する。少なくとも薬効薬理試験に供されたマウス（腹腔内投与時）及びサル（薬理試験での予定投与経路）については、サルを用いた薬効薬理試験における投与量を決定するためにも、優先的に実施することが適切と考えると述べた。

相談者は、それらの試験を優先して早期に実施できるように検討したいと述べた。

### (4) 相談事項3：新しい塩原薬を用いる非臨床安全性検査項目の妥当性について

#### 1) 相談事項3に対する機構の意見

- ① 非臨床試験について、i) 全ての試験が承認申請に用いられる原薬と同一の原薬で実施されること、ii) 本剤の臨床的な有用性を否定するリスクが非臨床試験において示されないことを前提とすれば、提示されている非臨床試験のパッケージについて、概ね受け入れ可能であるが、以下のように考える。
- ② 原薬の塩を変更した上で、過去に実施した GLP 非臨床試験成績を利用する場合には、新旧の原薬における薬物動態及び毒性プロファイルの比較を行えるようなブリッジング試験を実施し、両者に大きな差異がないことを確認する必要があると考える。
- ③ 本剤の物理化学的性質等に基づいて、光毒性ポテンシャルについて検討し、必要に応じて臨床試験における注意喚起及び防護対策を規定する必要がある

ると考える。また、光毒性を有する可能性が示唆された場合、適切なガイドラインに従い非臨床光毒性試験を実施する必要があると考える。

- ④ サルでの9ヶ月の長期毒性試験が計画されているが、相談事項2に対する機構の意見②の検討結果、並びに相談事項4（投与経路及び製剤の妥当性）の内容を十分吟味して、投与経路が決定した後に試験を開始することを推奨する。
- ⑤ 本剤の臨床試験の対象、製造販売後の適用対象を急速進行性のプリオン病患者（弧発性CJD患者等）に限定する場合には、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（ICH S9）の進行がん患者を対象とする規定に準じて、3ヶ月間の毒性試験によって非臨床データパッケージを構築することも可能と考える。一方、本剤の臨床試験の対象、製造販売後の適用対象に亜急性又は緩徐進行性のプリオン病患者（遺伝性CJD患者等）を含める場合には、サルでの9ヶ月の長期毒性試験成績を取得する必要があると考える。従って、第I相試験、第II相以後の臨床試験、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及び実施時期について議論することが適切と考える。

## 2) 機構の意見に対する相談者の回答

機構の意見①、②を了解し、投与経路を決定した後、ブリッジング試験を行うか、マレイン酸塩を用いたGLP試験を再度実施するか決定したい。

機構の意見③について、本剤の物理化学的性質から光毒性ポテンシャルを予測することは困難であることから、OECDガイドラインに規定されているBalb/3T3細胞を用いた*in vitro*光毒性試験を実施する。

機構の意見④について、ICH S9ガイドラインの規定に準じて、急速進行型の患者を対象として第I相試験を実施する場合には、新たな毒性試験を実施することなく患者の反応に応じて投与を継続することが可能であり、第III相試験開始までに3ヶ月の反復投与毒性試験の成績を入手すればよい、という理解で良いか確認したい。また、当初の計画では、第I相臨床試験終了後に患者に薬剤を提供できるよう、継続投与試験の実施を検討していたことから、サルでの9ヶ月の長期毒性試験を計画していたが、予算上の問題により当該試験を実施することができないため、第I相臨床試験は患者対象の単回経口投与試験のみを実施する計画に変更したいと考えている。第I相臨床試験において、単回投与試験とする場合に必要となる非臨床試験パッケージを確認したい。

## 3) 対面助言時の検討内容、今後の検討課題等

機構は、次のように述べた。

- 第I相臨床試験までの非臨床試験パッケージは、想定される臨床試験の被験者（急速進行性のプリオン病患者（弧発性CJD患者等）に限定するの、亜急性又は緩徐進行性のプリオン病患者（遺伝性CJD患者等）を

含めるのか) 及び投与期間等に基づいて決定する必要がある。

- 第 I 相臨床試験において対象とする被験者と投与期間については、第 I 相臨床試験の目的、想定している被験者において単回投与とすることの適切性及びその後の臨床試験において対象とする予定の患者等を考慮し十分に検討する必要がある。
- 急速進行型の患者を組み入れて継続長期投与を行う場合であっても、本剤の安全性プロファイルは抗悪性腫瘍薬と比較して未知の部分が多いことから、ICH S9 ガイドラインの規定を一律に適用することは適切ではなく、3 ヶ月の反復投与毒性試験を実施した上で継続投与を開始することが適切と考える。
- 第 I 相臨床試験の主要な目的の 1 つとして、ヒトにおける忍容性及び安全性プロファイルの確認があると考えていることから、第 I 相臨床試験については一般的に、健康成人又は病態が安定している患者を対象に実施されているものと理解している。本剤の開発計画において、急速進行型の患者を第 I 相臨床試験の対象とする場合には、本剤投与に起因する有害事象が病態によりマスクされる可能性についても十分に考慮する必要がある。
- 以上を考慮した上で、本剤の開発計画において、ヒトを対象とした単回投与試験の開始のためには、2 週間の反復投与毒性試験が必要である。

相談者は了解し、単回投与臨床試験の開始までに必要な非臨床試験パッケージとして以下の試験が必須であるのかと尋ねた。

- サル 2 週間の反復投与毒性試験
- げっ歯類 2 週間の反復投与毒性試験
- 遺伝毒性試験
- 安全性薬理試験

機構は、通常の単回投与の臨床試験であれば、上記の試験に加えて、光毒性ポテンシャルについて検討する必要があると述べた。その上で、光毒性試験について *in vitro* 試験を実施すると説明されているが、本剤に光毒性が懸念される吸収帯での光吸収性が認められなければ、当該試験は必ずしも実施する必要がないことから、まずは本剤の紫外可視吸光スペクトルを確認することを推奨すると述べた。

相談者は、了解した。

#### (5) 相談事項 4：投与経路及び製剤の妥当性に関して

##### 1) 相談事項 4 に対する機構の意見

- ① 相談事項 2 に対する機構の意見②を踏まえ、本剤の投与量、投与経路及び投与頻度については、今後得られる非臨床試験成績を踏まえて引き続き検討することが必要と考える。

- ② 本剤の溶血作用のために静脈内投与に際しては低濃度に希釈した上で投与する必要があり、本剤の投与可能量が制限されていると考える。静注製剤における浸透圧の検討や溶媒の検討を行うと共に、筋注製剤や髄注製剤について検討することも一案と考える。なお、現在検討中の静脈内投与法（50 mL/kg を 2 時間かけて静注）は、サルの循環血流量を考慮すると過剰と考えられることから、投与量や動物の拘束時間については、動物実験施設と協議し、実施可能性について再度検討することを推奨する。

## 2) 機構の意見に対する相談者の回答

機構の意見①を了解した。

機構の意見②について、i) 本剤は生理的 pH において溶解性が低く、筋肉内及び脊髄内投与した場合には、不溶化し、吸収速度のばらつきの原因になることが懸念されること、ii) 本剤で認められた溶血作用は細胞毒性に起因すると考えており、反復投与によって局所の筋肉や脊髄組織が損傷する懸念があることから、製剤化の検討には限界があると考え。したがって、今後得られる非臨床試験成績に基づいて反復投与可能な条件を設定したいと考える。

ただし、本剤の開発においては、予算上の問題から、2014 年度 12 月に第 I 相臨床試験に関する治験届を提出することが求められており、安定性試験の実施等を考慮すると、第 I 相臨床試験では、単回の経口投与とせざるを得ないと考える。

## 3) 対面助言時の検討内容、今後の検討課題等

機構は、製剤の安定性評価に時間を要することから、第 I 相臨床試験は単回の経口投与以外に実施が困難であるとされているが、経口製剤の検討を先行しているのかと尋ねた。

相談者は、カプセル中に原薬を充填する製剤を考えているが、現段階において製造及び安定性の検討等は実施していないと述べた。

機構は、原薬のみをカプセルに充填することで治験薬を製する場合であっても、治験薬 GMP 下で製造する必要があり、製剤の安定性についても、試験期間中安定であることを担保できるよう、一定の評価が必要である点に留意して欲しいと述べた。さらに機構は、申請予定製剤と開発製剤の処方が異なる場合には、製剤間の生物学的同等性に関する検討が別途必要であり、生物学的同等性を確認できなかった場合には、実施した臨床試験成績を有効性・安全性評価に利用できない場合がある点にも留意する必要があると述べた。

その上で機構は、本剤の対象疾患では、病態進展に伴い経口投与が困難になることも踏まえ、注射剤の開発を断念した理由を尋ねた。

相談者は、具体的な見積もり等は行っていないものの、治験薬 GMP 下で注射剤の製造委託を行うことが予算的に困難と考えられたことが主な理由であると説明した。

機構は、現時点で、第 I 相試験を患者対象の単回経口投与試験として実施す

ることを否定するものではないが、投与経路及び第 I 相臨床試験のデザインについては、被験者の安全性及び利益を確保しつつ医薬品を効率的に開発するという観点を考慮し、科学的かつ戦略的に決定されるべきと考えることから、機構意見に示したように、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も十分に議論を行い、検討することが適切であると述べた。

相談者は、今後得られる非臨床試験成績等を可能な限り考慮し、有意義な第 I 相臨床試験となるよう努力したいと述べた。

以上



## 2. 事前面談

# F A X 送 信 表



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

平成 27 年 2 月 5 日

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

TEL： 058-230-6143

FAX： 058-230-6144

送信枚数： 1 (このページを含む)

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル

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

担当氏名： 福西克弘

TEL：03-3506-9562

FAX：03-3506-9593

## 連絡事項

平素より大変お世話になっております。

ご相談頂いております「平成 27 年 2 月 2 日申込」の事前面談は、

平成 27 年 3 月 16 日 (月) 17 時より実施致します。

当日は、14 階の受付にて、薬事戦略相談課 福西をお呼び出し下さい。

## お願い

宛名人以外の方が、誤ってこの文書（添付文書を含む）を受け取られた場合には、上記宛、お電話によりご連絡下さい。また、添付書類を含む本文書は、コピー及び転送することなく、すべて廃棄して頂くようお願い申し上げます。ご理解とご協力をお願い致します。

This fax and the attached documents are intended only for the use of the addressee. If you are not the addressee, please do not copy or deliver this to anyone else. If you receive this telefax by mistake, please telephone the sender.

Thank you.

## 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、ご相談させていただきます。（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、ご相談させていただきます。

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、相談させていただきます。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、ご相談させていただきます。

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	