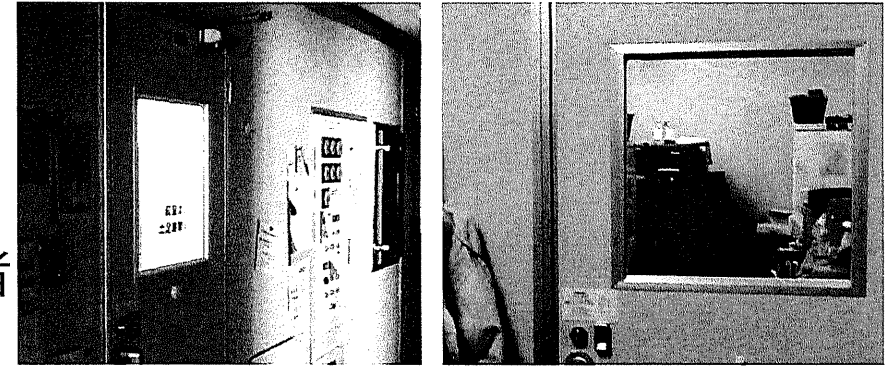


## P 3 検査室の整備

### 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

- 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)



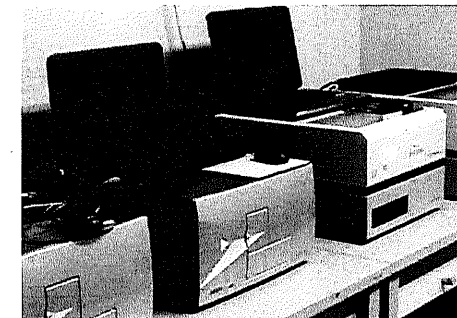
長崎大学 医学部 生物災害防止共同実験施設  
P3実験室入口(左)、前室(右)



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)

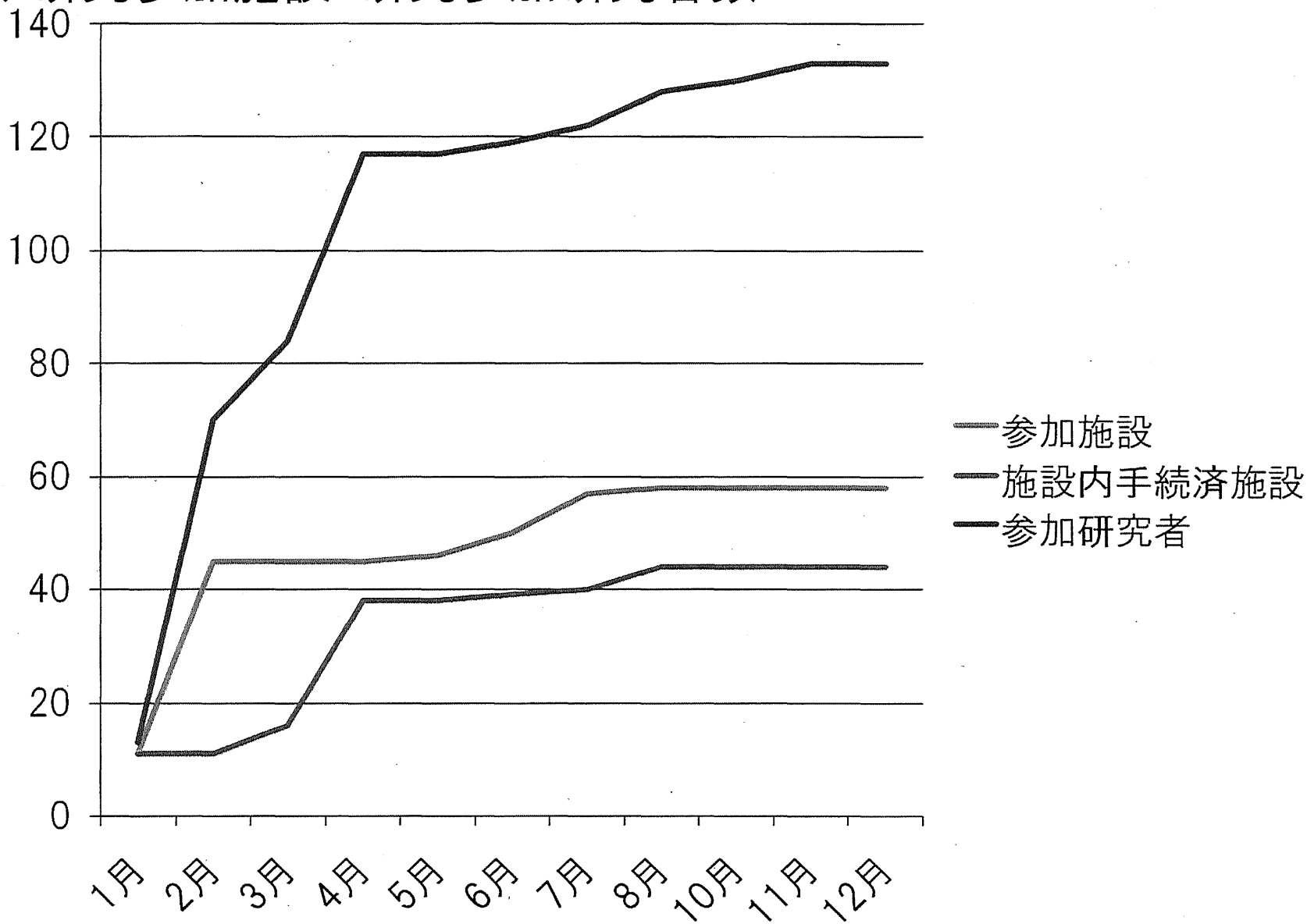
- BSE感染カニクイザルの脳組織および髄液を用いたRT-QuIC



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

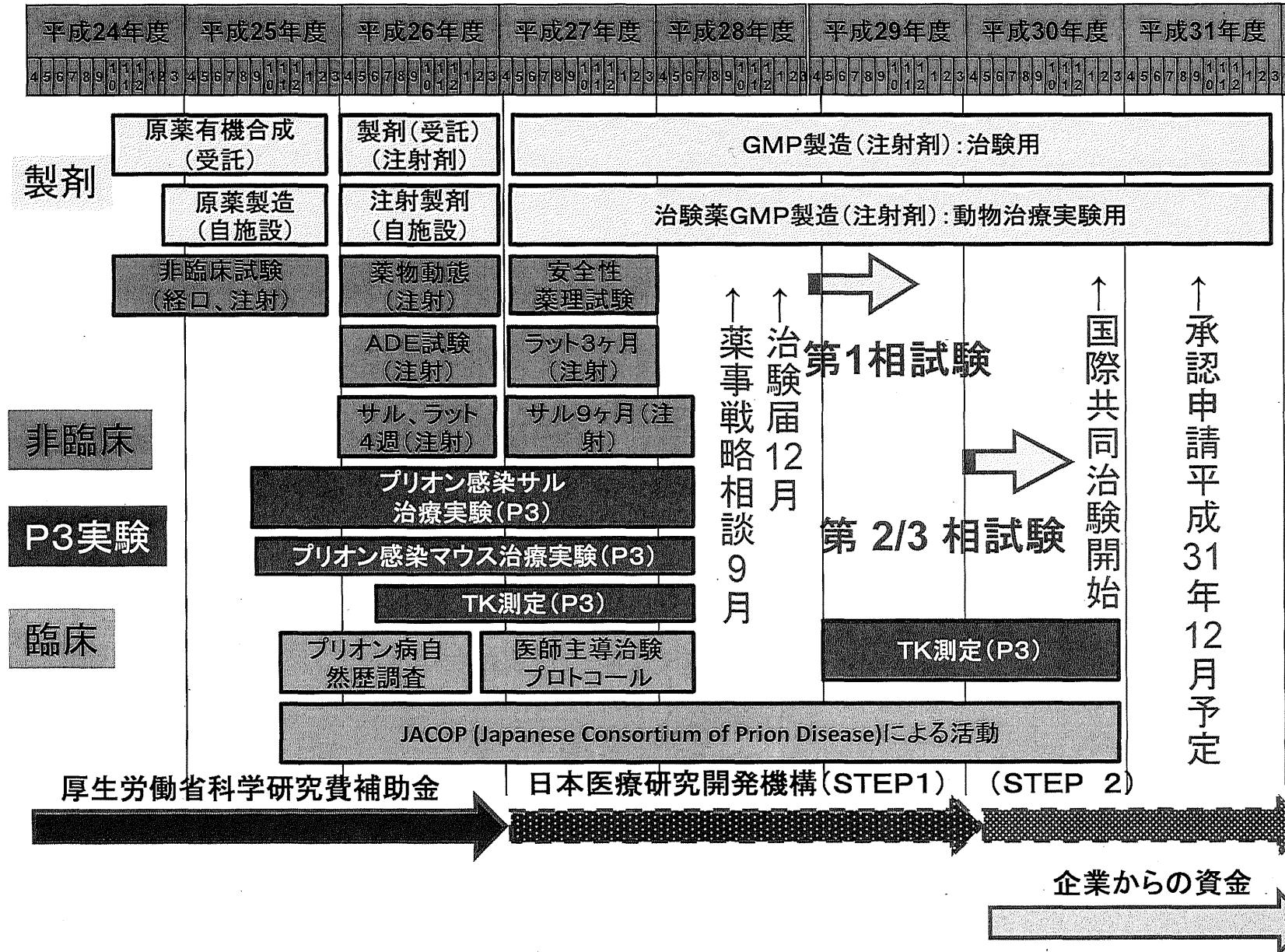




# ◆登録症例(2014年12月現在)

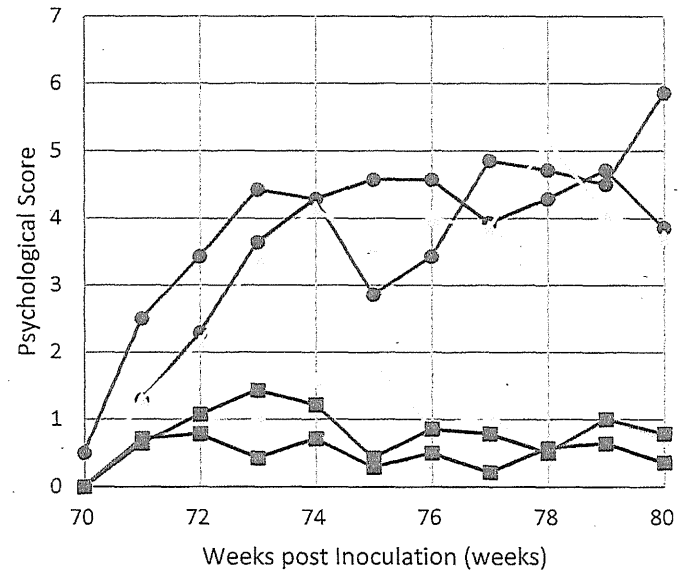
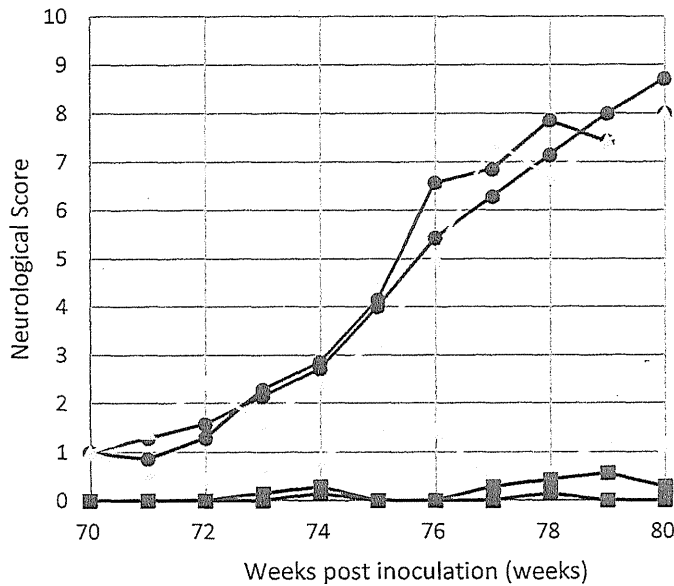
| 番号     | 型     | 登録時              | V1               | V3            | V6               | V7               | V10              | V11              | 備考(最近の状況)                           |
|--------|-------|------------------|------------------|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------------------|
| 01-001 | MM    | 19               | 18               | 13            | 2                | 1                |                  |                  | ほぼ無動性無言状態                           |
| 02-001 | MM    | MRCスコア<br>未採用    | MRCスコア<br>未採用    | MRCスコア<br>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、寝ているだけのよう状態 |
| 04-001 | V180I | MRCスコア<br>未採用    | MRCスコア<br>未採用    | MRCスコア<br>未採用 | 0<br>(無動性<br>無言) | 0<br>(無動性<br>無言) | 0<br>(無動性<br>無言) | 0<br>(無動性<br>無言) | 登録当時より無動性無言                         |
| 04-002 | V180I | MRCスコア<br>未採用    | MRCスコア<br>未採用    | MRCスコア<br>未採用 | 1<br>(発声はある)     | 1<br>(無動性<br>無言) | 0<br>(無動性<br>無言) | 0<br>(無動性<br>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<br>(無動性<br>無言) | 0<br>(無動性<br>無言) | 死亡            |                  |                  |                  |                  | 剖検実施せず                              |
| 14-001 | MM    | 0<br>(無動性<br>無言) | 0<br>(無動性<br>無言) | 死亡            |                  |                  |                  |                  | 剖検実施 →報告待ち                          |
| 15-001 | MM    | 2                | 2                | 調査<br>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。単語レベルの発語はある。        |

# 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<br><input type="checkbox"/> 医療機器戦略相談<br><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ヶ所以上になっており、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<br>(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"> <li>・P092の投与経路は、経口投与から静脈内投与に変更した。</li> <li>・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)。</li> <li>・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。</li> </ul> |
| <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"> <li>・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。</li> <li>・投与方法は、単回投与から反復投与に変更する。<br/>(投与期間は今後医学専門家等の臨床医と検討する。)</li> </ul>                              |
| <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"> <li>・医学専門家;水澤先生(予定)</li> <li>・第 I 相試験の実施責任医師;坪井先生(予定)</li> <li>・他の専門医;JACOPの参加医師</li> </ul>                   |

[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カ月、6か月、現在10ヶ月(継続実施中) |
| 製造過程における<br>残留溶媒                      | 製造工程の提示<br>①残留溶媒の留去<br>(テトラヒドロフラン、エタノール)<br>②残留溶媒の定量法 | 実施済み                  |
| 再結晶の溶媒<br>IPA変性エタノールから<br>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<br>・粉末X線回析<br>・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<br>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)<br>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ズの検討が重要(脳組織への移行)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・<sup>14</sup>C]P092マレイン酸塩の代謝物組成分析試験(実施済)</li> <li>ラット単回持続静脈内投与(10mg/kg)</li> <li>ラット単回急速静脈内投与(1mg/kg)</li> <li>サル単回急速静脈内投与(1mg/kg)</li> </ul> |
|           | 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 <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与経路:静脈内投与</li> <li>・投与方法:隔週1回投与</li> <li>・投与量:10mg/kg→2mg/kg</li> </ul>   |
|           | ⑥⑤で決定された方法でサル反復投与時の忍容性の検討<br>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"> <li>・サル2週間反復投与毒性試験</li> <li>・げっ歯類2週間反復投与毒性試験</li> <li>・遺伝毒性試験</li> <li>・安全性薬理試験</li> </ul> | <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"> <li>・サル2週間反復投与毒性試験</li> <li>・げっ歯類2週間反復投与毒性試験</li> </ul> <p>以下の試験は実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・遺伝毒性試験(実施中)</li> <li>・安全性薬理試験(27年度実施)</li> <li>・Balb/3T3細胞を用いたin vitro光毒性試験</li> <li>・ラット4週間静脈内間歇投与毒性試験(実施中)</li> <li>・サル4週間静脈内間歇投与毒性試験(実施中)</li> </ul> |
|         | <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<br>の内容 | 対面助言                                      | 相談者回答／対応  |
|-------------|---|---|
| 治験薬の製剤<br>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・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<br>(mg/kg) | 投与液濃度<br>(mg/mL) | 動物数(動物番号)           |                     |
|-----------|-----------------|------------------|---------------------|---------------------|
|           |                 |                  | 雄                   | 雌                   |
| Control * | 0               | 0                | 2<br>(10101, 10102) | 2<br>(50101, 50102) |
| P092      | 1               | 0.05             | 2<br>(10201, 10202) | 2<br>(50201, 50202) |
| P092      | 10              | 0.5              | 2<br>(10301, 10302) | 2<br>(50301, 50302) |
| P092      | 30              | 1.5              | 2<br>(10401, 10402) | 2<br>(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~)<br>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        |