

結果(4)

【病理組織検査(投与部位)】

(♂:♀)

所見	mg/kg:	右後肢				右前肢				左前肢				左後肢			
		0	1	10	30	0	1	10	30	0	1	10	30	0	1	10	30
出血		—	—	0:1	1:1	—	—	—	0:1	—	—	1:2	2:0	—	—	2:0	1:2
血管内膜の増殖		—	—	1:0	1:1	—	—	0:1	1:1	—	—	0:1	1:2	—	—	1:1	1:1
炎症性細胞浸潤 (血管周囲)		—	—	—	1:0	—	—	1:0	1:0	—	—	1:2	2:1	—	—	1:1	1:2
壊死 (血管壁, 周囲組織)		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1:0	1:0	—	—	—	1:1
潰瘍		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1:0	—	—	—	—	—
血栓		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0:1	0:0	—	—	1:0	0:1

結果(5)

【病理組織検査(骨髄, リンパ節)】

(♂:♀)

所見	0	1	10	30
骨髄(大腿骨)				
造血細胞の増加	—	—	—	1:0
骨髄(胸骨)				
造血細胞の増加	—	—	—	1:2
下顎リンパ節				
髄外造血	—	—	1:1	1:0

Toxicokinetics/パラメータ

【雄】

Dose (mg/kg)	Day	C ₀ (ng/mL)	t _{1/2} (hour)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1	1	189.9	16.9	896.7
	22	202.6	17.3	1434
10	1	1072	17.8	6416
	22	2712	22.4	17200
30	1	2541	9.2	16610
	22	5847	13.3	34390

【雌】

Dose (mg/kg)	Day	C ₀ (ng/mL)	t _{1/2} (hour)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1	1	182.2	17.8	1049
	22	334.0	23.8	1678
10	1	1030	15.4	5097
	22	2231	27.3	12080
30	1	1532	11.7	9631
	22	4276	28.2	32260

まとめ

- 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たが、それ以外の特筆すべき異常はなかった。
- 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。
- 薬物の血管障害作用を考慮すると、長期間投与試験における最高用量は、1～10 mg/kgの間(5 mg/kg)に設定する必要があると考えられた。

血中濃度推移(雄, 初回)

Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)						
		0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	7 day
1	10201	168.3	61.21	43.43	40.77	41.34	21.70	7.139
	10202	171.0	39.16	49.79	43.16	41.70	14.51	5.720
	Mean	169.7	50.19	46.61	41.97	41.52	18.11	6.430
10	10301	1109	549.8	364.5	424.1	244.0	141.0	107.0
	10302	918.4	548.8	440.3	317.7	243.0	155.7	164.3
	Mean	1014	549.3	402.4	370.9	243.5	148.4	135.7
30	10401	2924	1170	1571	850.6	697.0	207.9	304.4
	10402	1855	1392	1400	1389	627.9	258.6	230.2
	Mean	2390	1281	1486	1120	662.5	233.3	267.3

血中濃度推移(雌, 初回)

Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)						
		0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	7 day
1	50201	190.2	84.77	33.18	24.58	65.32	18.68	8.626
	50202	145.1	49.80	39.60	41.49	48.92	23.33	8.602
	Mean	167.7	67.29	36.39	33.04	57.12	21.01	8.614
10	50301	934.3	397.0	476.5	291.9	182.9	117.0	119.6
	50302	982.4	471.4	261.5	270.9	179.0	116.4	127.7
	Mean	958.4	434.2	369.0	281.4	181.0	116.7	123.7
30	50401	1542	1409	564.0	567.4	474.8	195.3	321.1
	50402	1436	835.8	738.3	503.4	301.8	125.4	275.4
	Mean	1489	1122	651.2	535.4	388.3	160.4	298.3

血中濃度推移(雄, 最終回)

Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)						
		pre	0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
1	10201	14.76	186.1	91.03	86.58	68.63	72.39	38.54
	10202	13.66	189.7	73.89	67.57	69.74	60.09	27.98
	Mean	14.21	187.9	82.46	77.08	69.19	66.24	33.26
10	10301	576.7	2406	1128	942.2	753.2	606.9	382.7
	10302	371.6	2694	1468	1159	968.2	758.2	513.1
	Mean	474.2	2550	1298	1051	860.7	682.6	447.9
30	10401	662.3	6232	3746	3371	2455	1273	940.4
	10402	567.0	4890	2652	2192	1603	958.0	780.6
	Mean	614.7	5561	3199	2782	2029	1116	860.5

血中濃度推移(雌, 最終回)

Dose (mg/kg)	Animal		Blood concentration of P092 (ng/mL)					
	No.	pre	0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
1	50201	16.88	407.6	150.4	114.9	93.87	86.91	46.54
	50202	19.42	203.1	76.54	62.07	60.07	54.21	36.87
	Mean	18.15	305.4	113.5	88.49	76.97	70.56	41.71
10	50301	257.1	1575	883.8	730.6	469.1	382.4	297.5
	50302	332.7	2591	1091	913.0	673.6	522.4	335.1
	Mean	294.9	2083	987.4	821.8	571.4	452.4	316.3
30	50401	652.4	4829	2652	2212	1728	1427	1202
	50402	477.4	3311	2076	1816	1409	1220	500.8
	Mean	564.9	4070	2364	2014	1569	1324	851.4

血中濃度推移(まとめ)

【雄】

Dose (mg/kg)	Day	Blood concentration of P092 (ng/mL)						
		pre	0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
1	1		169.7	50.19	46.61	41.97	41.52	18.11
	22	14.21	187.9	82.46	77.08	69.19	66.24	33.26
10	1		1014	549.3	402.4	370.9	243.5	148.4
	22	474.2	2550	1298	1051	860.7	682.6	447.9
30	1		2390	1281	1486	1120	662.5	233.3
	22	614.7	5561	3199	2782	2029	1116	860.5

【雌】

Dose (mg/kg)	Day	Blood concentration of P092 (ng/mL)						
		pre	0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
1	1		167.7	67.29	36.39	33.04	57.12	21.01
	22	18.15	305.4	113.5	88.49	76.97	70.56	41.71
10	1		958.4	434.2	369.0	281.4	181.0	116.7
	22	294.9	2083	987.4	821.8	571.4	452.4	316.3
30	1		1489	1122	651.2	535.4	388.3	160.4
	22	564.9	4070	2364	2014	1569	1324	851.4

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 試験で健常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ことを考えれば、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 か月毒性試験、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場合が多く、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㈱ 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（㈱アイロム）

三菱化学メディエンス㈱：曾田氏、大西氏、中井氏

㈱富士薬品：野上氏、坂田氏、小西氏

積水メディカル㈱：鈴木氏

ノーベルファーマ㈱：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 注射剤検討は、サルの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 準抛注射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

PMDA に相談することで対応する。

桑田先生：

現在東京化成が作成した薬剤が 500g あり、これはサル感染モデル薬理試験に利用する計画であるが、そのための安定性試験も東京化成で実施しなければならないと考えスタートしたが。今後のバリデーション等を考えると積水メディカルが行った方がいいのではないかと？

積水メディカル他：

製剤合成を考えると、新たな製造場所で分析バリデーションや安定性試験を行った方が最良であるが、現在行っている東京化成の成績も利用できるため、このまま進めていくことで問題はない。サル感染モデル薬理試験の実施のためには、現在の計画でなんら問題はない。東京化成には原薬の安定性試験を 1 年程度見ていただき、並行し当社が加速試験、安定性試験を実施するので、試験計画には支障はない。

桑田先生：

サル感染モデル薬理試験は本剤原薬を試験実施部署で用時溶解し、ミリポアフィルター等の滅菌処理した上で 1 週 1 回、死亡するまで投与する。

三菱化学他：

ミリポアフィルター通過後の薬剤濃度は既に測定しており、濃度変化はなく問題はない。今後の申請等の審査を考慮すれば、本薬理試験の実施計画書の薬液調整法の記載を確認する必要があると考える。

桑田先生：

3 か月毒性試験は GLP 対応なので、GMP 準拠の製剤でなければ実施できないと考え、試験スケジュールが極めて厳しい。

三菱化学他：

毒性試験に使う薬物は GMP 製剤でなくても構わない。原薬を調整して注射すれば良い。だから、富士製薬社による製剤検討は、3 ヶ月毒性試験の律速因子とならない。富士製薬社による製剤検討は、極論すれば、治験に間に合えばよい。但し、原薬の製造場所が変わり製法が異なってくるならば注意が必要。しかし、現在のところ、原薬の製造方法が変わると予測しているわけではない。原薬規格は、現状、仮に設定されたものであり、積水メディカルで正式に設定する必要がある。毒性試験開始について、現状特に問題はない。

桑田先生：

3 か月毒性試験をスキップし、9 か月毒性試験を実施するためには、平成 26 年中旬か

ら計画しなければならないが、積水メディカルで暫定規格等が間に合うのか。また、年度を跨ることになるので実際実施が可能か。岐阜大学の事務掛に確認したが難しうであった。

積水メディカル：

製造法を東京化成から受けた段階で規格検討するので、現スケジュールであれば問題はない。

三菱化学：

現在提示しているスケジュールは、平成 28 年 10 月頃第 I 相試験の開始を想定し計画したものであり、そのため成果物が年度末に提出できるように平成 27 年 4 月から 9 か月毒性試験を開始とした。これが早まれば当然年度を跨ぐ形になり、社内検討が必要である。また、3 か月毒性試験がスキップできるかは 4 週間の毒性試験成績次第である。

NPC：

安全性試験、製剤試験など試験全体、特にこの 1 年間のガントチャートを作成する。



三菱化学メディエンススケジュール案20140212.pdf

NPC：

この臨床試験にはプリオン病患者の自然歴の調査が重要だとサイトビジットで福島先生が言っていたが、この点についてどのような状況か。第 I 相試験にはこの自然歴調査は不要と考えるが、第 II 相以降では重要なデータとなる。

桑田先生：

プリオン病のサーベランス委員会（現在 13 施設程度）が参画し自然歴調査を行っている。遺伝性のものについては多くの情報が集積されており、特に福岡大学には GSS 家系が多く、データが集積されている。

石村氏：

委員会では年間十例を目標に症例を集積している。MRI など確定診断法、種々の検討事項については、2 月 13 日、14 日の委員会で決定する予定。どのような患者がどの施設に登録されているかは既に確認されている。

NPC：

今後の活動、薬事相談等の資料の作成を含め、各担当者・関係会社がパート毎責任を以って作成し、桑田先生が監修する形で進めることが望ましい。

桑田先生：もしそのようにするならば、岐阜大学の契約担当官にも参画させたい。

桑田先生：