

サル薬理試験は、本当に必要か。論文投稿を考えると色々問題を抱えている。本剤を海外に申請する時にサルで薬理試験を行ったことが障害にならないのか。

三菱化学他：

障害にならない。薬理試験成績を投稿する際、サルを使っているから受理されないかもしれない。薬事上は、論文になっているか否かは問題でない。研究者側のインセンティブの問題。安全性試験についてはガイドラインにも記載されているし、薬事面から論文投稿の必要ないから、投稿受理されなくても問題ない。海外に申請する時にも、サルの毒性データがあるからといって障害になることはない。

サルの薬理試験は、治験実施の際の施設 IRB 及び治験届の際に、治験を実施するに足るデータとして必要になるかもしれないし、必要でないかもしれない。あつて障害になることは、国内外を問わず決してない。

富士薬品：

サル 9 か月試験は原薬で実施することを再度確認したい。注射剤で行うならば、製剤設計等に時間を要するため時間的に難しい。

桑田先生：

注射治験薬を以ってサル 9 か月試験を実施したいが、原薬製造法が確実に移管できるか現段階では回答できない。

NPC 他：

サル 9 か月試験には治験薬である必要はなく原薬で構わない。注射剤製造、安定性試験を第 I 相試験の開始までに含めてできればよい。

桑田先生：

各関係者の意見を参考にして、富士薬品が行う注射剤製造期間を 1 年延し、平成 27 年末までとする。先程来からサル 9 か月反復毒性試験の実施について議論されているように、この試験全体の活動は長期にわたり実施時期（年度毎）が重要となる。岐阜大学の契約担当との交渉では年度を跨ぐことは非常に難しいので、各関係者も十分理解してほしい。

NPC：国立保健医療科学院の武村氏も次回検討会に参加してもらう。

以上

プリオン病治療薬開発合同会議（第2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4月2日（水）、10時～12時（全体検討会）

場 所：岐阜大学医学部大学院講義室

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

岐阜大学 連合創薬係：熊崎氏、加藤氏

東京医科歯科大学：CRC 石村氏

株式会社 LSI メディエンス（旧；三菱化学メディエンス㈱、以下、LSI）：

大西氏、中井氏、大塚氏、曾田氏

㈱富士薬品：野上氏、坂田氏、小西氏、氷見氏

積水メディカル㈱：渡邊氏、鈴木氏

POC クリニカルリサーチ㈱（以下、POC）：瀬川氏

ノーベルファーマ㈱：塩村、西垣（文責）

【議題】

1. 安全性試験／ラット4週間毒性試験の中間報告（三菱化学メディエンス様）
2. 2014年度の安全性試験、ADME試験の計画説明（同上）
3. プリオン感染サルへの薬効薬理試験の現況報告（桑田先生）
4. 今後の治験用薬剤（原体・注射剤）の実施計画の検討
5. 岐阜大学内製造の進捗状況の確認（桑田先生、GMP支援センター平野先生）
6. プリオン病自然歴調査の進捗状況報告（東京医科歯科大、石村様）

【決定事項】

1. 放射性薬物動態試験（予備試験）を実施し、経口・静注（div, bolus）の単回投与で組織分布をみる。
2. サル感染モデルには静脈内投与法を用いる。
3. LSIはサルへの最大投与液量を調査し、桑田先生に報告する。
4. 本剤の原薬に関し、東京化成は積水メディカルに情報開示する。但し、本研究に関し積水メディカルとの契約締結には至っていないので、桑田先生に情報開示する。
5. OEL（職業暴露量）に必要な情報を、LSI、富士薬品、積水メディカル間の共有情報とする。

【議事内容】

I. ラット 4 週間毒性試験の中間成績報告 (LSI)

1. 今回の報告は剖検結果までで、病理検査結果は 6 月以降に実施し報告。
2. 薬効用量は考慮せず、最大投与できる用量、24 時間の投与液量の限度量 125mL/kg、前回試験でみられた溶血時の条件等を考慮した。群構成はプラセボ、1 mg/kg、10 mg/kg、25 mg/kg である。
3. 2 回投与（投与開始 2 週後）頃から死亡例が発現、25 mg/kg 群では雄 4 匹、雌 6 匹全例死亡。10 mg/kg 群は雄 3 匹死亡。1 mg/kg 群に死亡例はないが、雄 1 匹の大腿静脈に白色斑が、雌 3 匹に結節がみられた。これらの所見は血管障害性のもの。
本剤投与群に腎重量の増加、BUN 及び sCr の上昇がみられている（腎組織所見は病理組織検査待ち）。なお、1 mg/kg 群や薬剤投与群に観察された所見はカテーテル留置の影響も考えられたが、プラセボ群には同様の所見がみられなかったことから、本剤起因のものと判断した。
4. 血中 P092 濃度は、初回投与開始 5 分後にピークはみられるが、その濃度は約 20ng/ml と低いが、48 時間後でも低値を維持。
5. 28 日後の血中濃度は、殆どの採血ポイントで検出限界以下であり、血中から漏出した可能性が考えられる。
6. 上記 4 から、本剤は投与後速やかに血管壁や血球への吸着、血管外組織（臓器）への分布が推察される。
7. 脳脊髄液への移行は個体差が非常に大きく、検出された個体においても血中濃度との相関はない。この成績は前回の成績と同様。
8. 以上の報告から、持続静脈内与では血管の障害が明確に発現するので、更に低い用量を設定するか、あるいは投与方法を再検討する必要がある。
9. 今後の各試験遂行には投与方法（急速静注／持続静注）を決めることが必要であり、放射性薬物動態試験（予備試験）で組織への吸収・分布の確認が急務。また、組織に吸着したものに活性があるか確認する必要も提案されたが、アッセイ法は確立していない。

II. サル感染モデルの現状報告（基盤研霊長類医科学研究センター）

BSE 接種後約 6 か月を経、6 頭中 1 頭に神経症状（軽度の認知機能障害）がみられ始めたので、間もなく本剤の投与を開始する。ただ、サルに投与する場合には麻酔時間は 60 分以内が限度であり、この時間内に投与できる液量の設定は難しい（サルへの投与液量の限界：2~3mL/kg）。⇒液量の再確認（LSI 対応）

II. 原体、治験薬等の CMC 関係（積水メディカル、富士薬品、岐阜大内施設、）

1. 積水メディカルが東京化成より入手した本剤の原体に関し、規格値の確認を行った。

融点が規格値から外れているため、改めて規格設定を行う必要がある。本年秋に原体製造する計画表を提出する。

2. 富士薬品及び積水メディカルが原体・治験薬の製造を行うために、OEL 評価が必要である。両社共通の条件表を作成し、第三者機関に依頼する。OEL は本来最終化合物に関し行うものであるが、本剤の場合塩変更のみであるので、フリー体の毒性試験成績も利用する。
3. 富士薬品より、処方（原薬量）、剤型、充填量、容器、必要数量、プラセボの要不要について質問があり。剤型については液剤が安定であれば一層良いが結果次第。プラセボは患者数、自然歴調査を考慮し不要と判断している。必要数量は試験自体の要する量は僅かであり、継続投与の要望、安定性試験に必要な数量が大半を占める。いずれの質問項目も現時点未定。
4. 岐阜大学内 GMP 原薬製造は、本年 5 月から試験的製造に入る。GMP/SOP の作成・発行が急務



富士薬品P092治験薬-スケジュール案_20140402.pdf

【質疑応答】

I 毒性試験及びサル感染モデルに関し

桑田先生：今回の持続静注の血中濃度は経口投与時のそれとほぼ同様。28 日後の血中濃度が殆ど検出限界以下ということは、投与した薬物の大半が血管から滲出していると考えていいのか？

LSI： 投与初日の低い血中濃度は血球や血管壁に吸着していると推定。28 日後の結果は血管障害のための滲出と考える。

平野先生：組織に吸着した薬物に活性があると説明がつくならば、血中濃度を測る意味はなく、吸着したものに活性があれば、低い血中濃度でも問題はないと考える。本剤を申請するならば、この点は重要なポイントであり、他の試験と並行してでも検討しておいた方がよい。

<経口投与の成績を提示>

桑田先生：経口投与では、28 日後でも低値とはいえ安定した血中濃度が得られている。プリオン病では採血でも感染する。静脈投与の煩雑さを考慮すると、本剤は経口投与の方が理にかなっているのではないかと。

サル感染モデルの投与開始時期も迫っており、静注か経口か決めたい。感染サルの症状が既にみられており、同時期に全頭投与を開始したい（1 頭目の症状発現にあわせ、プラセボ群と本薬群の投与を同時に開始する）。

LSI： 経口投与では消化管出血がみられ、薬効用量をかなり低くしないと試験ができな

いと判断し静脈投与になった経緯がある。

NPC： これまでの各試験の経緯で静脈内投与を決定しており、今回の成績で経口投与に再変更するよりも、先ず、予備試験でも放射性薬物動態試験で組織分布をみて、投与方法は決定した方が確度は高い。また、経口投与で消化管出血がみられるならば、投与できる期間も限られる。

平野先生：経口投与や静脈内投与の成績から、本剤の有効性を血中濃度で推論することは難しい。従来実施してきた研究に流れを考慮して試験を進めるべきであり、この時点で経口に決めてことは論理性に欠ける。

NPC： 静脈内投与を強く否定する成績でない限り、経口投与に戻るべきではない。規制当局から見られても好ましくない姿勢である。

桑田先生：サルに投与するには麻酔が必要でその麻酔時間が問題。また、サル感染モデルはBSEを用いておりヒトに感染する。これらが静脈内投与への懸念材料である。

石村氏： CRC の立場から、静脈内投与は病院内で投与するため確実であるが、経口投与の場合、潜伏期の患者は症状がないため未服薬の懸念がある。消化器官の有害事象が日常に発現した場合その対応は難しい。

LSI： 溶血所見を考慮しつつ、今回のラット 4 週毒性試験では限界的な試験を行った。サルに静脈内投与する際には 2~3mL/kg が限度であり、薬効量を投与する場合には容量過負荷がかかる。動物愛護の精神から実施する基盤研の倫理委員会で問題とならないか懸念される。

桑田先生：週 1 回静脈内投与することを前提に、サルの最大投与液量を算出してほしい。併行して放射性薬物動態試験の予備試験を検討する。

原体・製剤等の CMC に関し

桑田先生：東京化成より入手した原体を積水メディカルに提供し、試験的に規格値の確認を依頼した。

積水メディカル：融点が設定された規格値より低い温度を示した。分解融点の可能性はある。

NPC： 東京化成が設定した規格値はマレイン酸塩であることを確認した。

東京化成：本剤は融点が測定し難いと聴いているが、USP 準拠で対応しているため問題ないと思う。担当者から聴取し後日回答する

(東京化成→桑田先生、積水メディカル、cc:NPC)。

積水メディカル：ロット間の検討を行っていないので、他の規格値は判らない。

平野先生：規格値をまず決めないと今後試験は無駄になる。分解融点が測定法に因るならば問題ないが、本剤に因るならば開発への影響は大きい。

NPC： 原薬の規格値を決定するまでのスケジュールを、東京化成、積水メディカルが作成し関係者間で共有化する。

富士薬品：全体ロードマップ（第 I 相試験開始まで）を基に、一般的な治験薬製造スケジ

ジュール案を作成した。治験薬の処方すなわち原薬量、剤型（液剤、凍結乾燥剤）充填量、容器、必要数量、プラセボの要不要が何も決まっていない。液剤にする場合には液性の検討も必要である。

桑田先生：液性の検討は初めてもらっても構わない。

NPC： 液剤か凍乾品かの製剤は、いずれも安定性試験の成績を見た上で決定する。原薬量、充填量は臨床の有効量が決まっていないので現時点回答不可。容器（瓶、キャップ）については対象疾患が極めて特殊であり、市場の使い勝手等を考慮する必要はないと思うので、余り懸念していない。

規格設定のスケジュールは NPC と積水メディカル間で協議する。

富士薬品：職業暴露的観点から、本剤を製造する部署の製造環境への安全性を担保したいので、安全性に係る成績を開示して欲しい。もし担保できなければ新たに製造部所を作らなければならない。OEL 評価は必須であり、これは原薬を担当する積水メディカルも同様である。

平野先生：富士・積水双方の会社でどこまでの安全性の成績が必要か協議し、決定する必要がある。

NPC： OEL 対応をするために、2 社間で最低限必要な安全性成績のチェックシートを作成してもらい、富士薬品が第三者機関に評価を依頼する（予算の見積もり要）。

LSI： OEL 評価にはマレイン酸塩である必要があるか。フリー体であれば急性毒性、遺伝毒性もすべて揃っている。

富士薬品：フリー体で問題ないと判断するならば当社としても異論はない。チェックリストは作成する。

NPC： プラセボは患者数、自然歴を考慮し不要。必要数量は臨床試験自体の必要量は僅かであるが、継続投与試験や安定性試験にかなりの数量が必要。富士薬品のいずれの質問も現時点未定。

桑田先生：岐阜大学内では原薬製造施設が終了し、5 月から試験的製造に入る予定。今年度は製剤施設も造る予定で、治験薬 GMP に準拠させる。自施設で製造した薬剤を治験薬として利用するかは決めていない。

平野先生：岐阜大学内 GMP 原薬製造のための GMP/SOP の発行が急務

自然歴調査に関し

石村氏： 現在 53 施設、72 医師が参加。登録 7 例中 4 例が自然歴調査中、3 例同意取得。イギリスが実施している「キナクリン」治験の調査方式（評価スケール）を基に準備をしている。この試験はプラセボを用いている。

53 施設は大学や市中病院が中心であるが、これらの病院のサテライトをほぼ同数加え規模を拡大する予定。

桑田先生：本剤の第 I 相試験に組み入れる患者は遺伝性のプリオン患者（現在、調査中の 4 例も遺伝性）で、P092 の対象も症状発現がみられていない患者が対象になると考える。東京医科歯科大から送られてきたスコア 15 はやや重いのではないか。

【参考】第 2 回検討会



P092ロードマップ_20120402.pdf

次回の日程調整

次回には、自然歴調査の詳細報告が必要であるので、東京医科歯科大三條先生の参加が望ましい（三條先生は月、火、木のみ外出可）。NPC が日程調整し後日連絡する。

⇒調整後、5 月 19 日（月）、13 時～15 時、NPC 会議室に決定

以上

プリオン病治療薬開発合同会議（第3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）の検討会

日 時：2014年5月19日（月）、13時～15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

東京医科歯科大学：神経内科三條先生、CRC 石村氏

日本GMP支援センター：平野氏

株式会社LSIメディエンス（以下、LSI）：大西氏、中井氏、曾田氏

積水メディカル㈱：鈴木氏

POCクリニカルリサーチ㈱（以下、POC）：瀬川氏

ノーベルファーマ㈱：塩村、藤井、小松、中川、西垣（文責）

㈱富士薬品：今回欠席

【議題】

1. 薬事戦略相談（5月22日）の相談内容の確認（桑田先生）
2. プリオン病自然歴調査の状況報告（三條先生）
3. 予備ADE試験の進捗報告（LSI）
4. 原体製造に関する契約状況等の報告（積水メディカル）

【決定事項】

1. 放射性薬物動態試験（予備試験）を実施し、経口・静注（div, bolus）の単回投与で組織分布をみる。
2. サル感染モデルには静脈内投与法を用いる。
3. LSIはサルへの最大投与液量を調査し、桑田先生に報告する。
4. 本剤の原薬に関し、東京化成は積水メディカルに情報開示する。但し、本研究に関し積水メディカルとの契約締結には至っていないので、桑田先生に情報開示する。
5. OEL（職業暴露量）に必要な情報を、LSI、富士薬品、積水メディカル間の共有情報とする。

【報告内容】

- I. 薬事戦略相談（5月22日）の相談内容の確認（桑田先生）
 1. 今回の事前面談の主旨はこれまでの報告とサル感染モデル試験の開始の確認であり、今回の検討会では、サル4週毒性試験成績がない中での、サル感染モデル試験の投

与量を決定したい。

2. 昨年感染させたサル 6 頭は 1 年を経て間もなく症状が発現する。群分けはコントロール群、症状発現前群、症状発現後群のそれぞれ 2 頭である。投与量は 10 mg/kg、投与方法は 1 週 1 回静注であるが実際の方法は実施施設と相談中。マーカーは QUIC とする。
3. ラット 4 週毒性試験の成績から、10 mg/kg 以下の用量が妥当と判断している。但し、ラットでは 0.2 mg/mL から溶血がみられているので、溶血が生じない濃度で投与する必要がある。
4. 脳内 BSE 接種下であり現在潜伏期であるが、このモデルは 100%発症すると言われているので、このモデルでの投与は治療投与の意味と考える。今回の試験で潜伏期を延長させるならば、次回の追加試験では発症後の症状改善を見る予定である。ヒトの P2/P3 では潜伏期を延長という評価も視野に入れたい。
5. 原体規格については、「融点」を評価から外すことを相談する。
6. 本研究での残余予算に応じて、優先すべき非臨床試験を確認したい。

II. プリオン病自然歴調査の状況報告（三條先生）

1. 治療対象は進行速度が遅い緩徐進行型であるが、登録段階で見分けることは難しい。但し、遺伝子検査を行っているので、タイプの確認は可能である。
2. 対象は介護量が多いので在宅調査が主になるので、データ収集を将来的には電子媒体に変更したい。
3. 現状は患者の 6 例の登録で、施設は 56 施設が登録されているが関西地区での登録が少ないので啓蒙する。
4. MRC スコアリングしているが、6 例中 3 例のスコアリングがされていないので、改めて調査する。また、今後登録される症例についてもこの点を注意していきたい。
5. 医師主導治験の実施に向けて、データセンターの設置（現時点医科歯科大にはない）を検討しなければならない。

III. 予備 ADE 試験の進捗報告（LSI）

1. 血漿中濃度

原体、治験薬等の CMC 関係（積水メディカル、富士薬品、岐阜大内施設、）

1. 積水メディカルが東京化成より入手した本剤の原体に関し、規格値の確認を行った。融点が規格値から外れているため、改めて規格設定を行う必要がある。本年秋に原体製造する計画表を提出する。
2. 富士薬品及び積水メディカルが原体・治験薬の製造を行うために、OEL 評価が必要

である。両社共通の条件表を作成し、第三者機関に依頼する。OEL は本来最終化合物に関し行うものであるが、本剤の場合塩変更のみであるので、フリー体の毒性試験成績も利用する。

3. 富士薬品より、処方（原薬量）、剤型、充填量、容器、必要数量、プラセボの要不要について質問があり。剤型については液剤が安定であれば一層良いが結果次第。プラセボは患者数、自然歴調査を考慮し不要と判断している。必要数量は試験自体の要する量は僅かであり、継続投与の要望、安定性試験に必要な数量が大半を占める。いずれの質問項目も現時点未定。
4. 岐阜大学内 GMP 原薬製造は、本年 5 月から試験的製造に入る。GMP/SOP の作成・発行が急務

【質疑応答】

I. 薬事戦略相談（5月22日）の相談内容の確認

LSI：投与液量（5mL/kg）の投与容量は基盤研の倫理委員会基準に沿うものか。

桑田先生：基盤研では同様の投与方法で既に実施経験があるので問題ないと判断する。

投与量は 10mg/kg が妥当と判断できるか、4mg/kg / 1 mg/kg の可能性はないか

LSI：ラット毒性試験から 10mg/kg では溶血がみられ毒性用量である。サル試験の場合に投与中に採血可能ならば、発現症状と血中濃度をモニタリング可能であるが、実施は可能か。また、投与液量は 20mL/kg が動物倫理の観点から最大量である。

NPI：薬理試験と AUC の成績から、現時点 10mg/kg が有効量であり他の根拠はないので、10 mg/kg に決める。

桑田先生：次に行う試験に必須は何か

LSI：薬物動態（蛋白結合等の予備・本試験）、ADE 予備試験である、光毒性試験と安全性薬理試験は来季で構わない。

桑田先生：原体規格案について相談するので、東京化成・積水メディカルにも参加して欲しい。

東京化成：規格設定の担当責任者は参加できないが、東京化成から代理を参加させる。

三條先生：サル感染モデル試験のマーカーの QUIC は定量あるいは定性で確認するのか。

桑田先生：今回は定性的に検討し、次回の試験では定量できるようにしたい。

II. プリオン病自然歴調査の状況報告

NPI：自然歴調査の結果を今後の P2/P3 の対照群とするので、潜伏期間は聴き取り調査で判明可能か。

三條先生：遺伝性プリオン病の場合でも獲得型のものでも確認しがたい。

平野先生：遺伝型/獲得型、発症前/発症後に関わらず、共通するマーカーはないのか

三條先生：マーカーの研究開発がされている段階で、確立されたものはない。ましてや発症前の患者に関してはない。

平野先生：組織に吸着した薬物に活性があると説明がつくならば、血中濃度を測る意味はなく、吸着したものに活性があれば、低い血中濃度でも問題はないと考える。本剤を申請するならば、この点は重要なポイントであり、他の試験と並行してでも検討しておいた方がよい。

<経口投与の成績を提示>

桑田先生：経口投与では、28 日後でも低値とはいえ安定した血中濃度が得られている。プリオン病では採血でも感染する。静脈投与の煩雑さを考慮すると、本剤は経口投与の方が理にかなっているのではないかと。

サル感染モデルの投与開始時期も迫っており、静注か経口か決めたい。感染サルの症状が既にみられており、同時期に全頭投与を開始したい（1 頭目の症状発現にあわせ、プラセボ群と本薬群の投与を同時に開始する）。

LSI： 経口投与では消化管出血がみられ、薬効用量をかなり低くしないと試験ができないと判断し静脈投与になった経緯がある。

NPC： これまでの各試験の経緯で静脈内投与を決定しており、今回の成績で経口投与に再変更するよりも、先ず、予備試験でも放射性薬物動態試験で組織分布をみて、投与方法は決定した方が確度は高い。また、経口投与で消化管出血がみられるならば、投与できる期間も限られる。

平野先生：経口投与や静脈内投与の成績から、本剤の有効性を血中濃度で推論することは難しい。従来実施してきた研究の流れを考慮して試験を進めるべきであり、この時点で経口に決めてことは論理性に欠ける。

NPC： 静脈内投与を強く否定する成績でない限り、経口投与に戻るべきではない。規制当局から見られても好ましくない姿勢である。

桑田先生：サルに投与するには麻酔が必要でその麻酔時間が問題。また、サル感染モデルは BSE を用いておりヒトに感染する。これらが静脈内投与への懸念材料である。

石村氏： CRC の立場から、静脈内投与は病院内で投与するため確実であるが、経口投与の場合、潜伏期の患者は症状がないため未服薬の懸念がある。消化器官の有害事象が日常に発現した場合その対応は難しい。

LSI： 溶血所見を考慮しつつ、今回のラット 4 週毒性試験では限界的な試験を行った。サルに静脈内投与する際には 2~3mL/kg が限度であり、薬効量を投与する場合には容量過負荷がかかる。動物愛護の精神から実施する基盤研の倫理委員会で問題とならないか懸念される。

桑田先生：週 1 回静脈内投与することを前提に、サルの最大投与液量を算出してほしい。

併行して放射性薬物動態試験の予備試験を検討する。

原体・製剤等の CMC に関し

桑田先生：東京化成より入手した原体を積水メディカルに提供し、試験的に規格値の確認を依頼した。

積水メディカル：融点が設定された規格値より低い温度を示した。分解融点の可能性はある。

NPC：東京化成が設定した規格値はマレイン酸塩であることを確認した。

東京化成：本剤は融点が測定し難いと聴いているが、USP 準拠で対応しているため問題ないと思う。担当者から聴取し後日回答する
(東京化成→桑田先生、積水メディカル、cc:NPC)。

積水メディカル：ロット間の検討を行っていないので、他の規格値は判らない。

平野先生：規格値をまず決めないと今後試験は無駄になる。分解融点が測定法に因るならば問題ないが、本剤に因るならば開発への影響は大きい。

NPC：原薬の規格値を決定するまでのスケジュールを、東京化成、積水メディカルが作成し関係者間で共有化する。

富士薬品：全体ロードマップ（第 I 相試験開始まで）を基に、一般的な治験薬製造スケジュール案を作成した。治験薬の処方すなわち原薬量、剤型（液剤、凍結乾燥剤）充填量、容器、必要数量、プラセボの要不要が何も決まっていない。液剤にする場合には液性の検討も必要である。

桑田先生：液性の検討は初めてもらっても構わない。

NPC：液剤か凍乾品かの製剤は、いずれも安定性試験の成績を見た上で決定する。原薬量、充填量は臨床の有効量が決まっていないので現時点回答不可。容器（瓶、キャップ）については対象疾患が極めて特殊であり、市場の使い勝手等を考慮する必要はないと思うので、余り懸念していない。
規格設定のスケジュールは NPC と積水メディカル間で協議する。

富士薬品：職業暴露的観点から、本剤を製造する部署の製造環境への安全性を担保したいので、安全性に係る成績を開示して欲しい。もし担保できなければ新たに製造部所を作らなければならない。OEL 評価は必須であり、これは原薬を担当する積水メディカルも同様である。

平野先生：富士・積水双方の会社でどこまでの安全性の成績が必要か協議し、決定する必要がある。

NPC：OEL 対応をするために、2 社間で最低限必要な安全性成績のチェックシートを作成してもらい、富士薬品が第三者機関に評価を依頼する（予算の見積もり要）。

LSI：OEL 評価にはマレイン酸塩である必要があるか。フリー体であれば急性毒性、遺伝毒性もすべて揃っている。

富士薬品：フリー体で問題ないと判断するならば当社としても異論はない。チェックリス

トは作成する。

NPC： プラセボは患者数、自然歴を考慮し不要。必要数量は臨床試験自体の必要量は僅かであるが、継続投与試験や安定性試験にかなりの数量が必要。富士薬品のいずれの質問も現時点未定。

桑田先生： 岐阜大学内では原薬製造施設が終了し、5月から試験的製造に入る予定。今年度は製剤施設も造る予定で、治験薬 GMP に準拠させる。自施設で製造した薬剤を治験薬として利用するかは決めていない。

平野先生： 岐阜大学内 GMP 原薬製造のための GMP/SOP の発行が急務

自然歴調査に関し

石村氏： 現在 53 施設、72 医師が参加。登録 7 例中 4 例が自然歴調査中、3 例同意取得。イギリスが実施している「キナクリン」治験の調査方式（評価スケール）を基に準備をしている。この試験はプラセボを用いている。

53 施設は大学や市中病院が中心であるが、これらの病院のサテライトをほぼ同数加え規模を拡大する予定。

桑田先生： 本剤の第 I 相試験に組み入れる患者は遺伝性のプリオン患者（現在、調査中の 4 例も遺伝性）で、P092 の対象も症状発現がみられていない患者が対象になると考える。東京医科歯科大から送られてきたスコア 15 はやや重いのではないか。

【参考】第 2 回検討会



P092ロードマップ_20120402.pdf

次回の日程調整

次回には、自然歴調査の詳細報告が必要であるので、東京医科歯科大三條先生の参加が望ましい（三條先生は月、火、木のみ外出可）。NPC が日程調整し後日連絡する。

⇒調整後、5月19日（月）、13時～15時、NPC 会議室に決定

以上

プリオン病治療薬開発合同会議（第4回）議事録

課 題：P092 定例検討会

日 時：2014年6月18日（水）、14時～17時

場 所：岐阜大学医学部大学院 A・B 講堂

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

東京医科歯科大学：CRC 石村氏

日本 GMP 支援センター：平野氏

株式会社 LSI メディエンス（以下、LSI）：中井氏、曾田氏

POC クリニカルリサーチ㈱（以下、POC）：瀬川氏、坂井氏

東京化成㈱：小野氏

積水メディカル㈱、㈱富士薬品：今回欠席

ノーベルファーマ㈱（以下、NPC）：塩村、藤井、西垣（文責）

【議題】

1. 事前相談（5月22日）の報告（NPC／西垣）
2. 安全性試験・予備 ADME 試験の結果報告（LSI／中井氏）
3. 原薬製造に関するスケジュール報告
4. 医師主導治験計画書案について（桑田先生）

《次回検討会》 7月22日（火）、13時～15時（ノーベルファーマ㈱、2A 会議室）

《次々回検討会》 8月26日（火）、14時～16時（岐阜大学）

次々回検討会では、桑田先生から以下の先生に検討会参加を依頼する

基盤研霊長類医科学研究センターの小野先生、

長崎大学大学院医師薬学総合研究科の西田先生

【決定事項】

1. サルの ADME 予備試験が速やかに開始できる様、手続きを進める。
2. ADME 試験における未変化体／代謝物や TK 試験のバリデーションの検討を始める。

【報告内容】

1. 桑田先生冒頭挨拶

イタリアの国際学会（プルシア先生の講演）で、AD 患者の脳脊髄液をチンパンジーに移植すると AD 症状発症する、統合失調症でも同様のことが起こり、神経変性疾患では

プリオン様反応がみられると発表。癌も同様か。

2. 事前相談内容の報告

添付のスライドを用い、事前相談の内容を報告した。



事前面談内容.pdf

3. ADME 予備試験の結果報告

[¹⁴C]P092 の血液、血漿及び組織移行成績を報告した。

- 静脈内投与 (bolus, infusion)、経口投与のいずれの投与でも、血液中放射能濃度は血漿より約 10 倍高値であり、[¹⁴C]P092 は投与後速やかに血球に移行 (吸着) する。
- 上記の成績は静脈内で顕著であり、経口投与では速やかに代謝される。
- 静脈内投与の半減期は約 100 時間に対し、経口投与では約 20 時間。放射能消失推移をみれば、現在計画中の 1 週 1 回間歇投与でも十分である。今後は反復投与による蓄積性も確認する必要がある。
- 組織内濃度は、脾臓、肺、副腎、リンパ節で高値を示したが、標的組織である脳内濃度は血液中濃度と同程度。脳脊髄液ではいずれの投与でもほぼ ND。
- 血液中では室温 24 時間では不安定なので、安定性の条件検討が必要。

これらの結果より、P092 の TK 試験は血液中濃度での評価が妥当であり、その測定法の確立がポイントとなる。なお、今回の成績には未変化体と代謝物も合せた成績である。

4. 原体・治験薬の CMC 関係 (積水メディカル・富士薬品の現状報告 / 桑田先生)

1) 積水メディカル

- GMP 原体製造の完了時期が、2014 年 12 月から 2015 年 3 月への延期の懸念があると積水メディカルより報告を受けた。その遅延理由としては原体製造の第一工程の収率の低さか。なお、同社と岐阜大学との委受託契約は締結に至っていない。
- 積水メディカルが製造した GMP 原薬をサル 3 か月毒性試験 (GLP) に供する計画に対し、nonGMP 製剤でも試験は成立するので、東京化成原薬で代用可能。
- 上記のスケジュール状況を確認するため、桑田教授と NPC (生産関係者を含む) が直接状況確認する。
⇒後日日程決定した (7 月 1 日(火)、積水メディカル訪問)

2) 富士薬品

- マレイン酸塩の成績では、同社の治験薬製造に係る OEL 基準に合致しないので、サル毒性試験、遺伝毒性試験が終了する平成 27 年 4 月から治験薬製造に入ると報告を受けた。

5. プリオン病自然歴調査の状況報告（石井氏）

- 自然歴調査の現況は、参加意思施設は 58(+1)、登録施設は 24(+4)、登録研究者 67 名(+23)で、登録症例は 6 例のまま。
- 自然歴調査の成績が治験の成果に繋がるので、調査内容（評価項目）の日本語版をバリデート中で近々に作成し、研究者の検討に配する。

6. サル感染モデル試験の状況報告（桑田先生）

- 投与量を 10 mg/kgとし、投与速度を 150mL を 90 分かけて静脈内投与。群構成はプラセボ群、早期投与群及び症状発現後群の 3 群で、各群 2 頭の計 6 頭。
- 症状発現は今秋（BSE 接種後約 1.5 年）であり、現在症状発現例はないが、6 月 4 日、2 頭に初回投与し現在 3 回目の投与に入った。現時点血尿等の問題症状はない。
- ADME 予備試験成績から、溶血症状の発現を懸念し投与量や投与間隔の変更が桑田先生より提案されたが、試験内容が大幅に変わってくるため、試験計画を変更せず。現状のまま慎重に試験継続することとなった。

7. Phase I /II 試験の試験計画書素案の作成スケジュール（POC）

- 試験計画書素案を 7 月中に作成する。併せて、症例報告書と同意説明文も作成する。但し、対象患者、用法・用量、投与期間、評価項目など、試験計画書の重要な部分が確定できないので、専門医との協議の中で決めていく。
- 本研究は今年度が最終年度であるので、医師主導試験計画書を提出する必要がある、未確定項目は案の提示でよい。
- 計画書素案は、8 月中にプリオン研究者に配付し、試験項目の妥当性を検討依頼する。
- （水澤先生の国立精神神経センターへの異動に伴い、東京医科歯科大学に実施していた自然歴調査等の業務も異動、治験も同様と想定される。）

【その他発現】

Q：脾臓、肺、副腎、リンパ節に高値を示しているが、これは P092 自体の特性として理解していいか

A(桑田先生)：プリオン蛋白は肺、精巣、脾臓に多く、今回の成績は理解できる。マッチングを検索してみる。

桑田先生：ドキシサイクリンの治験成績：抗生剤のプリオン病の治験に失敗。この論文では、症状発現後では治療効果が認められないと記載。

⇒プリオン病は症状が発現すれば殆どが死に至る。発症前からの P092 投与が当該疾患には

有効である。これは予防治療ではなく発症前治療という概念である。この考えは AD や他の神経変性疾患にも当てはまる。

桑田先生:AD の治療において、 $A\beta$ に対する治療薬が数多く創出されているにも拘わらず、すべて成功していない。その原因は評価項目が「臨床症状」。一方で、プリオン病の主要評価項目は「死亡」。従って、最初の臨床試験でも生存期間を求める必要がある。

以上

プリオン病治療薬開発合同会議（第5回）議事録

課 題：P092 定例検討会

日 時：2014年7月22日（火）、13時～14時40分

場 所：ノーベルファーマ株式会社 A 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

東京医科歯科大学：三條先生、CRC 石村氏

株式会社 LSI メディエンス（以下、LSI）：中井氏、大西氏、牧之段氏、曾田氏

積水メディカル㈱：市東氏、小林氏、鈴木氏

POC クリニカルリサーチ㈱（以下、POC）：瀬川氏、坂井氏

東京化成㈱：玉之内氏

ノーベルファーマ㈱（以下、NPC）：平井、塩村、藤井、小松、西垣（文責）

【不参加：日本 GMP 支援センター（平野先生）、富士薬品㈱】

議題

1. 前回検討会の報告事項の確認（西垣）
2. サル感染モデル試験の現況報告（桑田先生）
3. 自然歴調査の現況報告（東京医科歯科大学 三條先生／石村さん）
4. ADME・安全性試験の実施スケジュール等の報告（LSI メディエンス）
5. GMP 原体製造のスケジュール等の報告（積水メディカル）

《次回検討会》 8月26日（火）、14時～16時（岐阜大学）

次回検討会では、桑田先生から下記先生にセミナー/勉強会の講師として検討会参加を依頼済み

基盤研 霊長類医科学研究センター／小野先生、

長崎大学大学院 医師薬学総合研究科／西田先生

【決定事項】

1. LSI メディエンスが本年度中に実施する試験：①遺伝毒性試験、②ADME 本試験（含、代謝物に関する試験）、③血球移行試験、④サル1か月毒性、⑤安全性薬理（可能ならば実施）

【報告内容】

1. 前回検討会の報告事項の確認

添付のスライドを用い確認した。

2. サル感染モデル試験の現況報告

- 投与量 10 mg/kg、薬液 150mL (0.2 mg/mL) を 90 分かけて静脈内投与 (週 1 回)。
- 群構成はプラセボ群、早期投与群及び症状発現後群の 3 群で、各群 2 頭の計 6 頭。3 か月に 1 回は脳脊髄液を採取している。
- 現在、6~7 週間投与している、プラセボ群にのみ驚愕反応がみられている。

3. プリオン病自然歴調査の現況報告

- 自然歴調査の現況について
参加施設は 58(+1)、登録施設は 24(+4)、登録研究者 122 名で、登録症例は 7 例(+1) で 1 例は無言無動状態になった。
- 調査内容について
 - 1) 患者が在宅療養となった場合を考え、「電話聴き取り調査」と「医師聴き取り調査」の両結果を比較検討する。
 - 2) データセンターを大学内から大学外の委託に変更する (昨今の状況から)。
 - 3) インセンティブとして、研究協力費 8 万円を家族に支払う。
 - 4) 今後の治験実施を視野に、計画書案は NCNP と共同で作成している。
 - 5) 評価スケールについて、「Prion Disease Rating Scale」の日本語版の作成し使用許可取得中であり、バリデーションも行っている。多系統委縮症の評価スケール(UMSARS)の使用も検討している。

4. ADME・安全性試験の実施スケジュール等の報告 (前回報告内容の再確認)

[¹⁴C]P092 の血液、血漿及び組織移行成績を報告した。

- 静脈内投与 (bolus, infusion)、経口投与のいずれの投与でも、血液中の放射能濃度は血漿濃度より約 10 倍高値であり静脈内で顕著。経口投与では速やかに代謝される。
【新たな情報】上記ラットでの濃度は 10 倍の差がみられたが、サルでは 2 倍程度。
- 静脈内投与の半減期は約 100 時間に対し、経口投与では約 20 時間。
- 脳内濃度は血液中濃度と同程度。

5. 原体製造のスケジュール

- 岐大との委受託契約：8 月 26 日、暫定規格設定：11 月末
- 契約締結を 9 月 (9 月教授会にて審議、承認) と仮定したスケジュール
 - 1) GMP 原体製造に係る SOP 作成を経て、原体製造に移行する。
 - 2) nonGMP 原体製造 (1 ロット、300g)：2104 年 10 月末、
 - 3) GMP 原体製造 (2 ロット、300g×2)：2105 年 2 月末、報告書作成：2015 年 3 月

末

6. Phase I / II 試験計画書案

- Phase I / II 試験の試験計画書素案を7月中に作成、8月中にプリオン研究者に配布し内容検討を依頼する。患者選択、バイオマーカー等が決まっていないが、臨床試験が開始される2016年までに必須項目を埋めていく。

7. その他

- P092 に関する研究を指導する者（桑田先生）、研究実施者（受託関係者）、その研究成果を所有する権利者（岐阜大学）以外に、本研究内容を中間的に第三者が検討することは好ましくないと考えている（桑田先生）。岐阜大学が検収完了した内容の公表は構わない。
⇒NPC が岐阜大学契約担当官に確認する（桑田先生同席）。なお、本研究に関するNPC の役割に関する覚書（当社修正案）を7月22日に岐大創薬連合知財担当者へ送付した。

【その他の発言】

- Q1（桑田先生）：治験計画書は本年12月頃には作成していないといけないが、NCNP の計画書案を参考にしてもいいか。
- A1（三條先生）：上記評価尺度やバイオマーカーをどのレベルまで治験計画書に組込めるかが重要であるが決定には至っていない。また、対象疾患についてはP1/P2と異なるが、症状発現症例を対象にするのか。
- Q2（桑田先生）：治験の対象患者に変異型CJDも組込みたい。
- A2（三條先生）：変異型CJDの場合、プリオン蛋白の検出後から症状発現までの経過観察の調査報告がないので難しい。また、変異型CJDは経過観察期間も長いので、臨床試験としては難しいと考える。

以上