

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業))
遠位型ミオパチーにおける N-アセチルノイラミン酸の薬物動態の検討
及び第 2/3 相試験
分担研究報告書

薬物動態試験に関わる業務及び生殖毒性試験の委託業務

研究分担者：島崎茂樹¹⁾

1) ノーベルファーマ株式会社

研究要旨

N-アセチルノイラミン酸の薬物動態試験の実施にあたり、業務の一部を担当した。即ち海外協業先より輸入した徐放製剤を治験薬として提供し、その関連追加情報を提供した。また本試験に関わるモニタリング業務を担当し、データマネジメント業務、GCP 監査業務、統計解析業務、薬物濃度測定業務については、外部機関への委託を担当した。さらに、PMDA との薬事戦略相談において指導指示のあった生殖発生毒性試験を外部機関への業務委託により実施し、N-アセチルノイラミン酸は生殖発生毒性のリスクが低いことを確認した。

A：研究目的

研究代表者青木正志教授が実施する N-アセチルノイラミン酸の医師主導薬物動態試験における治験薬及びその情報の提供並びに治験実施にあたり必要な業務を当社にて或いは委託により実施することにより、薬物動態試験の一部を分担する。さらに必要な生殖発生毒性試験を実施することにより、本薬の生殖発生毒性のリスクを推定する。

B：研究方法

海外協業先より輸入した徐放製剤を治験薬として包装し提供する。また、その関連情報、非臨床試験成績の追加情報、海外臨床試験結果の情報を提供する。

また、GCP における「自ら治験を実施する者」であり、本研究の研究代表者でもある青

木正志教授の指名を受け、当社がモニタリング業務を行う。また、データマネジメント業務及び統計解析業務を株式会社応用ソフト開発に、GCP 監査業務を株式会社総合臨床メディアに、薬物濃度測定業務を Intertek USA Inc に当社より委託して実施する。測定委託先は当社の米国での協業先 Ultragenyx 社が現在実施中の臨床試験において測定を依頼している受託機関で、血清及び尿中遊離 N-アセチルノイラミン酸の測定ができる唯一の機関である。

さらに、薬事戦略相談において指摘を受け実施が必要になった次の非臨床試験を三菱化学メディエンス株式会社(現 株式会社 LSI メディエンス)に委託し実施する。即ち、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ICH - study 1)、ラットに

おける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (ICH - study 2) 及び先に実施したウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (ICH - study 3) の骨格検査を実施する。詳細を以下に示す。

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ICH - study 1)

N-アセチルノイラミン酸を 200、600 および 2000 mg/kg の用量で 1 群雌雄各 20 匹の Crl:CD(SD)ラットに 1 日 1 回経口投与する。投与期間は、雄で交配前 2 週間および交配期間中(最長 2 週間)並びに剖検前日(42 日間)まで、雌では交配前 2 週間および交配期間中(最長 2 週間)並びに妊娠 7 日までとする。

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (ICH - study 2)

交尾を確認した雌各群 20 例に 1 日 1 回、妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与する。投与量は 200、600 および 2000 mg/kg とし、対照群には同容量の注射用水を投与する。生まれた F1 胎児は、生後の行動・学習能の発達を観察し、また、10 週齢以降において生殖能の検査として同用量群内の雌雄を交配させ、生まれた F2 胎児への影響も観察する。

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (ICH - study 3) の骨格検査

昨年度実施したウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (ICH - study 3) において胎児骨格標本を作成したが、その検査が未実施であったので実施し、胎児の発生に及ぼす影響を検討する。

(倫理面への配慮)

以下のように倫理面に配慮して実施する。

N-アセチルノイラミン酸の薬物動態試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)(平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号、最終改正 平成 24 年 12 月 28 日厚生省令 161 号)に準拠して実施する。

非臨床試験は厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(GLP)(平成 9 年 3 月 26 日、一部改正 厚生労働省令第 114 号、平成 20 年 6 月 13 日)に準拠して実施する。

C : 研究結果

N-アセチルノイラミン酸の薬物動態試験に関わる業務

治験薬及びその情報提供

当社の海外協業先である米国 Ultragenyx 社より、臨床試験で使用の徐放剤を輸入し、試験開始に先立ち治験薬として提供した。その製造記録も併せて提供した。また、前回実施した第 相試験以降に終了した非臨床試験(ラット 26 週毒性、イヌ 39 週毒性、ラット生殖発生毒性 (ICH study 3)、ラット薬物動態試験)及び海外第 相試験、海外第 相試験の情報を提供した。

モニタリング業務の実施

当社からモニター資格を有する適切な社内のモニターを青木教授に推薦し、その指名を受けた 2 名が本試験のモニターを担当した。

モニターは治験開始前の必須文書の確認、被験者の適格性の確認、治験薬の保管状況の確認、原資料と症例報告書の整合性の確認など、GCP 及び治験実施計画書に従い適切に治験が実施されているかを訪問等により調査し

た。

モニタリングごとに規定の書式にて青木教授に報告し、特に問題なく治験が実施されたことを確認している。

データマネジメント業務の委託による実施

委託先に依頼し実施した。今回の業務は変更された症例報告書の見本に従い再度情報入力データベースを作成し、提供された症例報告書情報の入力、目視チェック及びDCF (Data Clarification Form) 作成を行った。

GCP 監査業務

委託先に東北大学病院の施設監査を2度に分けて依頼した。実施内容は1回目は治験実施体制についてのシステム監査、本治験の監査及び直接閲覧である。2回目は治験終了時点に行き、実施内容は本治験の監査及び直接閲覧である。1回目の監査において治験の実施体制が整い、治験は問題なく実施されていることが報告され、2回目の監査において治験が適切に実施され、終了したことが確認された。

統計解析業務

委託先に依頼し、統計解析計画書の作成、その計画書に従い各種図表の作成に必要なプログラミングを行った。現在必要な各種図表を作成中である。

薬物濃度測定業務

輸送業者を手配し、第1段階の6例、第2段階の3例の血清検体及び尿検体を東北大学病院より米国の委託先に送付し、血清中遊離N-アセチルノイラミン酸濃度、尿中総及び遊離N-アセチルノイラミン酸濃度を測定した。

海外臨床試験の結果と同様に血清中及び尿中濃度の増加が確認された。

なお、検体の輸送は試験の進捗に応じ3回に分けて実施し、その各々で輸送中の検体破損、紛失等に対応するため、各検体は2分割して冷凍し、2度に分けて送付した。

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ICH - study 1)

委託先に依頼し試験を実施した。

親動物では、試験期間を通して死亡例は認められず、一般状態では、2000 mg/kg 群の雄で投与9日以降、雌では投与5~9日に軟便が散発的に認められた。体重、摂餌量、剖検、性周期検査および生殖能力検査では、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。帝王切開時検査において初期胚発生に及ぼす被験物質投与の影響は認められなかった。

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (ICH - study 2)

委託先に依頼し試験を実施した。

F0 母動物では、死亡の発生はなく、一般状態、体重、摂餌量および剖検において被験物質投与の影響は認められなかった。また、分娩および哺育状態についても被験物質投与の影響は認められなかった。

F1 出生児では、分娩時検査、哺育期検査、一般状態、体重、発育分化検査、機能検査、運動協調性検査、学習能力検査、情動性検査、生殖能力検査、剖検および帝王切開時検査において被験物質投与の影響は認められなかった。

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (ICH - study 3) の骨格検査

委託先にて、対照群及び 2000mg/kg 群の胎児骨格標本について実施した。

1. 骨格異常及び骨格変異

以下の 4 つの変化がみられたが、対照群及び施設の背景値と比較し、差はなかった。

所見	発生数、率	背景値
骨格変異		
8 腰椎	: 2 児(1 母体)	0~2 児
完全過剰肋骨	: 76.49%	56~87%
骨格異常		
ノブ状肋骨(結節)	: 1 児	0~1 児
胸骨分節癒合	: 2 児(1 母体)	0~4 児

背景値は過去に実施した 30 試験の対照群値から得られた値。

2. 骨化進行度

2000mg/kg 群の進行度は対照群と同程度であった。

なお、600mg/kg 群の検査は、2000 mg/kg 群で異常がなかったことから実施しなかった。

D : 考察

代表研究者青木正志教授が実施する医師主導薬物動態試験に必要な業務を実施した。副作用などの問題は特になく進捗し、現在結果を取り纏め中である。

また、平成 24 年 10 月 29 日の PMDA との薬事戦略相談にて必要との指導を受けた未実施の生殖毒性試験について、長期投与試験の実施に先立ち実施しておくことが望ましいと考えられたので、当方が担当し実施することとなった。

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ICH - study 1) では、

2000 mg/kg 群の雌雄で軟便がみられたが、毒性学的意義に乏しい変化と判断した。したがって、本試験条件下における N-アセチルノイラミン酸の親動物の一般毒性学的な無毒性量および生殖能に関する無毒性量は雌雄とも 2000 mg/kg、初期胚発生に関する無毒性量は 2000 mg/kg と考えられた。

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (ICH - study 2) では、F0 母動物および F1 出生児のいずれにも被験物質投与の影響は認められなかった。したがって、本試験条件下における N-アセチルノイラミン酸の F0 母動物および F1 出生児に対する無毒性量はいずれも 2000 mg/kg と考えられた。

また、先に実施したウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (ICH - study 3) の胎児骨格検査を実施した。骨格異常としてノブ状肋骨(結節)、胸骨分節癒合がみられたが、いずれも対照群との差はなく、背景値と同程度の値であるため被験物質投与の影響はないと考えた。

以上から、ラットの初期胚発生、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能及びウサギの胚・胎児発生について N-アセチルノイラミン酸投与によるリスクは低いものと考えられた。

E : 結論

医師主導薬物動態試験に必要な業務を実施し、一部を残し問題なく終了した。さらに薬事戦略相談で指導を受けた必要な生殖発生毒性試験を実施し、その成績より生殖発生毒性のリスクは低いと考えられた。

F : 健康危険情報

なし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

なし

2：学会発表

なし

H：知的所有権の取得状況(予定を含む)

1：特許取得

なし

2：実用新案登録

なし

3：その他

実施した生殖発生毒性試験の最終報告書。