

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発
2. 研究開発代表者：氏名 桑田一夫（岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科）
3. 研究開発の成果

次年度、治験に入ることを目標に以下の項目に対する研究開発を行った。

1. 治験薬製造

注射剤としての処方検討を実施し、処方がほぼ完成したところである。これにより、局所刺激作用を、大きく減弱することができた。

2. 非臨床安全性試験

安全性薬理試験（GLP 試験:ラット中枢神経、サル心血管呼吸、hERG 電流）を委託して実施し、特に問題のない結果となった。また、サル 2 ヶ月排泄試験を委託して実施した。その結果、投与後 2 ヶ月で、90%程度が対外に排出されることが判明した。従って、隔週もしくは月一回の投与で、薬理効果が十分得られる可能性が高い。また、タンパク結合試験（予備）を実施した。また、これまでの非臨床試験結果を総括し、PMDA において、First in Human に入るために必要な非臨床安全性試験のパッケージ等に関し、薬事戦略相談を 3 回実施した。

3. 薬理薬効試験

福岡 1 株に感染したマウスの治療実験を、岐阜大学生命科学総合研究支援センター動物実験分野（P3 施設）にて行った。その結果、10mg/Kg の用量にて、寿命の延長とともに、2 匹のマウスが、プリオン病ほぼ回復していることが判明した。前年度まで、医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターにおいて実施していた BSE 感染カニクイサル治療実験の行動解析、脳脊髄液中のバイオマーカーの解析、および病理解析を実施した。その結果、P092 の著明な薬効が明らかとなり、最終的に、「薬理薬効試験報告書」としてまとめた。

4. 治験体制の整備

JACOP による自然歴調査の登録数を大きく増加させた（現在 41 症例）。全例登録を目指している。同時に、医師主導治験プロトコルを改訂した。自然歴調査に関し、PMDA との事前面談（平成 27 年 12 月 24 日）を実施し、自然歴調査の実施方法に関する PMDA の見解を聴取した。

5. PK 体制、及び早期診断体制の確立

プリオン感染カニクイサル治療実験における血液内 P092 濃度分析、脳脊髄液内 P092 濃度分析、及びバイオマーカー解析を施行した。その結果、バイオマーカーの解析が、治療の効果判定に有用である、との結果が得られた。

6. 治験届の提出、及び第 I 相試験の実施

隔月実施しているプリオン病治療薬開発会議において、治験薬概要書、非臨床試験総括報告書、医師主導治験プロトコルを改訂した。また、医師主導治験プロトコルの骨子をまとめた。

これにより、次年度以降、ラット及びカニクイサルを用いた 4 週間歇静脈投与非臨床安全性試験（GLP）、タンパク結合試験（本試験）、血球移行試験、及び in vitro 代謝試験（本試験）を実施することにより、プリオン病を標的とする世界初の first in human 試験（Phase I/II）に必要な項目を達成し、次年度の終わりにかけて、治験届けを提出することが可能となる見込みとなった。