

米国の開発状況を踏まえた 今後の開発の方向性について

ノーベルファーマ株式会社
代表取締役社長 塩村 仁

平成24年4月8日

N-アセチルノイラミン酸(シアル酸)の開発の経緯

~2008		国立精神・神経医療研究センター、モデルマウスで有効性確認
2009	3	患者会、国立精神・神経医療研究センターからの開発要請
2009	4-5	開発方法を検討(食品か医薬品か、研究開発の資金)
2009	8	新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO) イノベーション実用化助成事業に採択
2009	7-10	厚労省と面談、医薬品としての開発を決断
2009	8	NEDO助成事業の推進(助成金計1.5億円、企業負担1.46億円) ⇒3頁
		□原薬・製剤開発(医薬品GMP準拠による製造、安定性試験)
		□動物での安全性試験(ラット26週、イヌ39週、ラット生殖、安全性薬理)
2011	2	□臨床第I相試験開始:東北大学、医師主導治験(2010/11-2011/6)
2011	5	科学技術振興機構(JST) A-step 研究成果展開事業(研究成果最適展開支援プログラム)に申請
2011	9	A-step:本格研究開発「ハイリスク挑戦タイプ」に採択 0.2億円 課題名:『シアル酸周辺化合物の難病治療薬での開発』 ⇒7頁

治験薬製造 (GMP準拠による製造)



- 原薬:
 - サンヨーファイン
 - 安定性試験継続中
- 製剤:
 - アルフレッサファーマ
 - 安定性試験継続中

医師主導治験で使用した錠剤 (100mg、50mg)

毒性試験

試験	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	結果概要
ラット単回投与	経口	4000	死亡例はなく、一般状態及び剖検所見に異常はなかった。
ラット(雌)・2週	経口	250, 500, 1000	死亡例はなく、一般状態、体重及び摂餌量の推移、剖検に異常はなかった。
ラット・2週	混餌	2.5w/w% 5.0w/w%	死亡例はなく、一般状態、体重及び摂餌量の推移、摂餌効率に異常はなかった。
ラット・26週毒性	経口	200, 600, 2000	死亡例はなく、一般状態、体重及び摂餌量の推移、剖検、病理組織検査において特に問題はなかった。
イヌ・39週毒性	経口	200, 600, 2000	投与終了。死亡例はなく、中用量以上で軟便・水様便が散見以外に、一般状態、体重及び摂餌量に特に問題ない。
ラット・生殖(ICH study3)	経口	200, 600, 2000	母動物、胚胎児への影響は認められなかった。
安全性薬理(中枢、呼吸・循環器、hERGチャネルへの影響)	経口 in vitro	200, 600, 2000 ~6x10 ⁻³ mol/L	被験物質の作用は認められなかった。
復帰突然変異 ●ネズミチフス菌 ●大腸菌	in vitro	313~5000 μg/plate	突然変異誘発性なし
染色体異常 ●CHL細胞	in vitro	775~3100 μg/mL	染色体異常誘発性なし

:NEDOの助成を受けて実施
 :原薬製造企業より無償提供

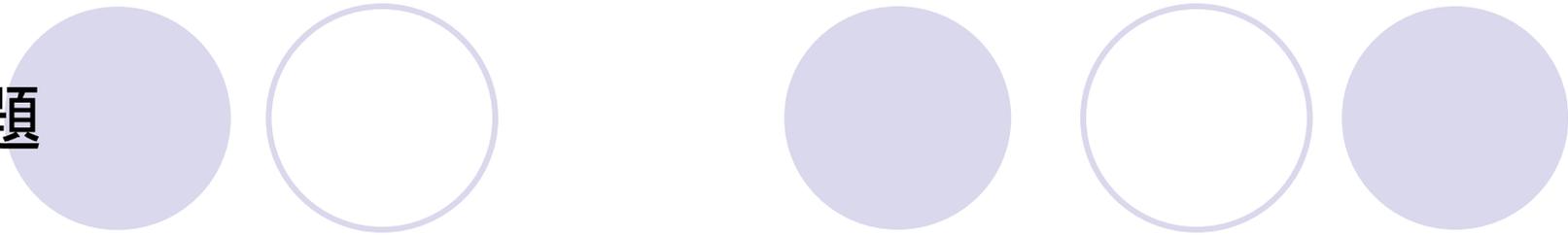
N-アセチルノイラミン酸の開発の歴史(費用負担)

単位:千円

項目	22年度まで	23年度以降	21年度後	22年度前	22年度後	23年度前	23年度後
原薬・製剤の製造法開発							
原薬	21,700	1,650	→				
製剤	36,417	3,600	→				
薬物濃度測定法の確立	11,350	330	→				
毒性試験用原薬	16,650	6,140					
ラット26週試験	36,510	100					
イヌ39週試験	25,000	36,000					
ラット生殖毒性試験	7,000						
安全性薬理試験	11,970						
薬物動態試験	5,000						
医師主導薬物動態試験	23,765	9,945					
共同研究、他	3,034						
当社労務費	40,635	22,959					
合計	239,031	57,765					
NEDO助成金	150,322	0					
当社負担	88,709	57,765					

■ : NEDO助成事業

→ 1.46億円: 助成を受けても
開発は容易ではない



課題

その1	シアル酸の低吸収率	次	頁
その2	有効性評価系の確立	8	頁
その3	国際的開発	10	頁
その4	資金	11	頁

課題その1: シアル酸の低吸収率

解決方法: ラット薬物動態試験 ← JST-A step

目的: 筋肉への取り込み量の確認

助成金額: 0.2億円

- ^{14}C -Neu5Acの合成(H23.12~H24.3)
- ^{14}C -Neu5Acのラット薬物動態の検討(H24.4-8)

- 動物: SD系雄ラット、3匹/群
- 投与薬物: ^{14}C -標識シアル酸
- 血清中放射能の測定
- 組織、器官への分布放射能の測定
骨格筋(胸鎖乳突筋、骨間筋(手)、前脛骨筋、
腓腹筋、大腿二頭筋、大腿四頭筋)、他
- 尿・糞への排泄放射能の測定



課題その2: 有効性評価系の確立

解決方法: 海外第 I 相試験

対象	18～70歳の縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーの患者(GNE 遺伝子の変異を確認できているもの)
投与量	単回投与: 650mg、1,950mg、2,925mg、4,875mg、6,000mg (空腹時及び食後) 7日間投与: 1,950mg、2,925mg、4,875mg、6,000mg(/日、分3)
例数	第1段階: 各6例 第2段階: 各8例(6,000mgのみ6例)
製剤	徐放製剤(375mg、500mg)
評価	安全性、血清中濃度、尿中排泄量(遊離シアル酸の測定)
期間	平成23年8月～平成24年2月
実施場所	米国(NY,LAのPI 受託機関)

課題その2：有効性評価系の確立

解決方法：海外第Ⅱ相試験

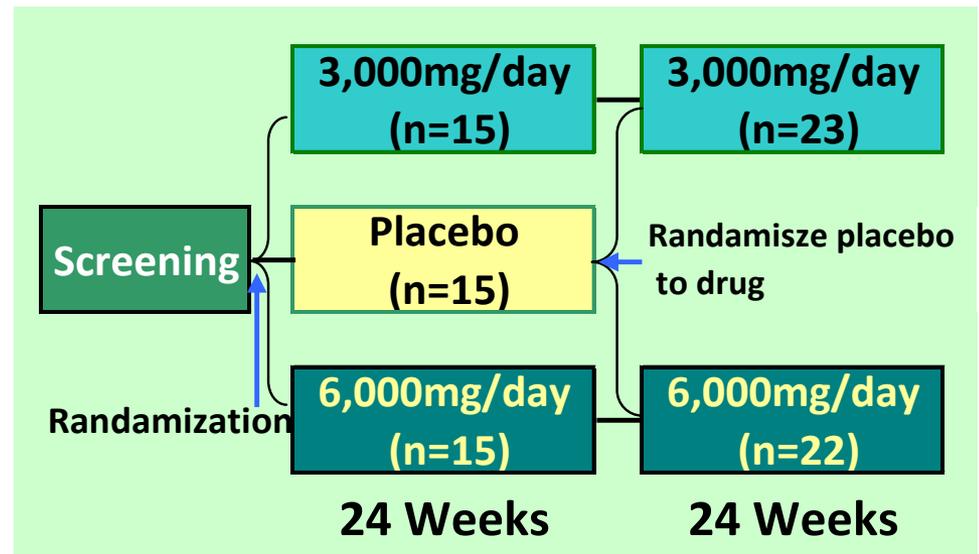
試験計画

- 6カ月、プラセボ対照無作為化二重盲検試験
- 用量3,000mg及び6,000mg
- 45例のHIBM患者
- 米及びそれ以外、多施設
- 外来及び入院
- 実薬のみの追加6カ月試験

目標: 第Ⅲ相の用量、薬動学的及び臨床評価指標の設定

評価

- 血清及び筋肉のシアリル化
- 筋肉への生理的効果



2012年4～2013年4月実施予定

課題その3: 国際的開発 ⇒ 解決可能

- 国際共同治験への参加
 - 米、イスラエルとの共同治験
 - 有効性・安全性に影響する要因(人種、地域、患者背景など)の事前検討、併用薬・併用療法の違いを考慮
 - 同一試験計画(英文)での実施(和訳)
 - 英語での電子データ入力(EDC)、マネジメント
 - 安全性情報の交換(和訳、英訳)
 - 治験薬の輸入
 - 血液、尿検体の検査施設(米)への搬送
 - 助成金使用時期の制約(開始時期、年度単位)
- 同時申請
 - ドラッグ・ラグの解消

課題その4: 資金



解決方法?

経費(当社試算)

計7.4億円

● 公的助成が必要

○ 徐放製剤の導入(薬剤費、開発費含む)

0.8億円

○ 東北大学での追加第 I 相試験の実施

○ 海外第 III 相試験への参加(2013/2Q)

3.5億円

○ 追加非臨床試験の実施

● がん原性試験、生殖毒性試験

・ 要否、実施時期検討のうえ実施

3.0億円

● 原薬

・ 製造法最適化の検討

・ 安定性試験の継続実施

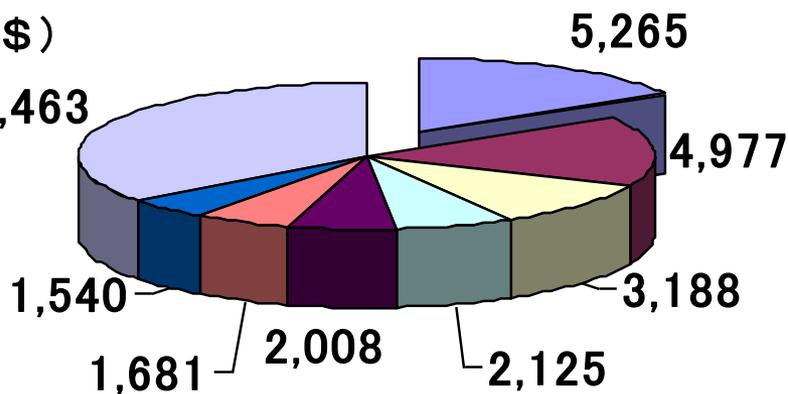
0.1億円

米国国立衛生研究所予算(2011年度)

約3兆円

総額32,247百万\$

(百万\$)



■ National Cancer Institute

■ National Institute of Allergy and Infectious Diseases

■ National Heart, Lung and Blood Institute

■ National Institute of General Medical Sciences

■ National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases

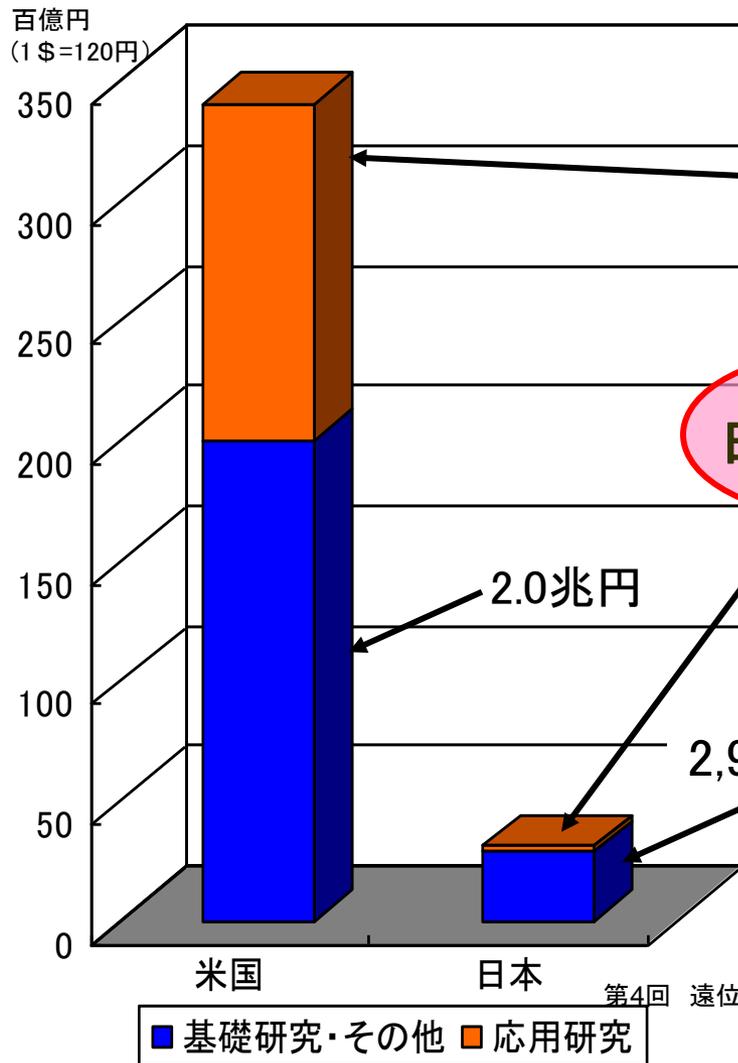
■ National Institute of Neurological Disorders and Stroke

■ National Institute of Mental Health

■ Others

日本の臨床研究予算は20億円/年程度

日米ライフサイエンス関連予算



2007年8月7日 経済産業省

第1回官民対話ベンチャーワーキンググループ資料より作成

第4回 遠位型ミオパチーシンポジウム

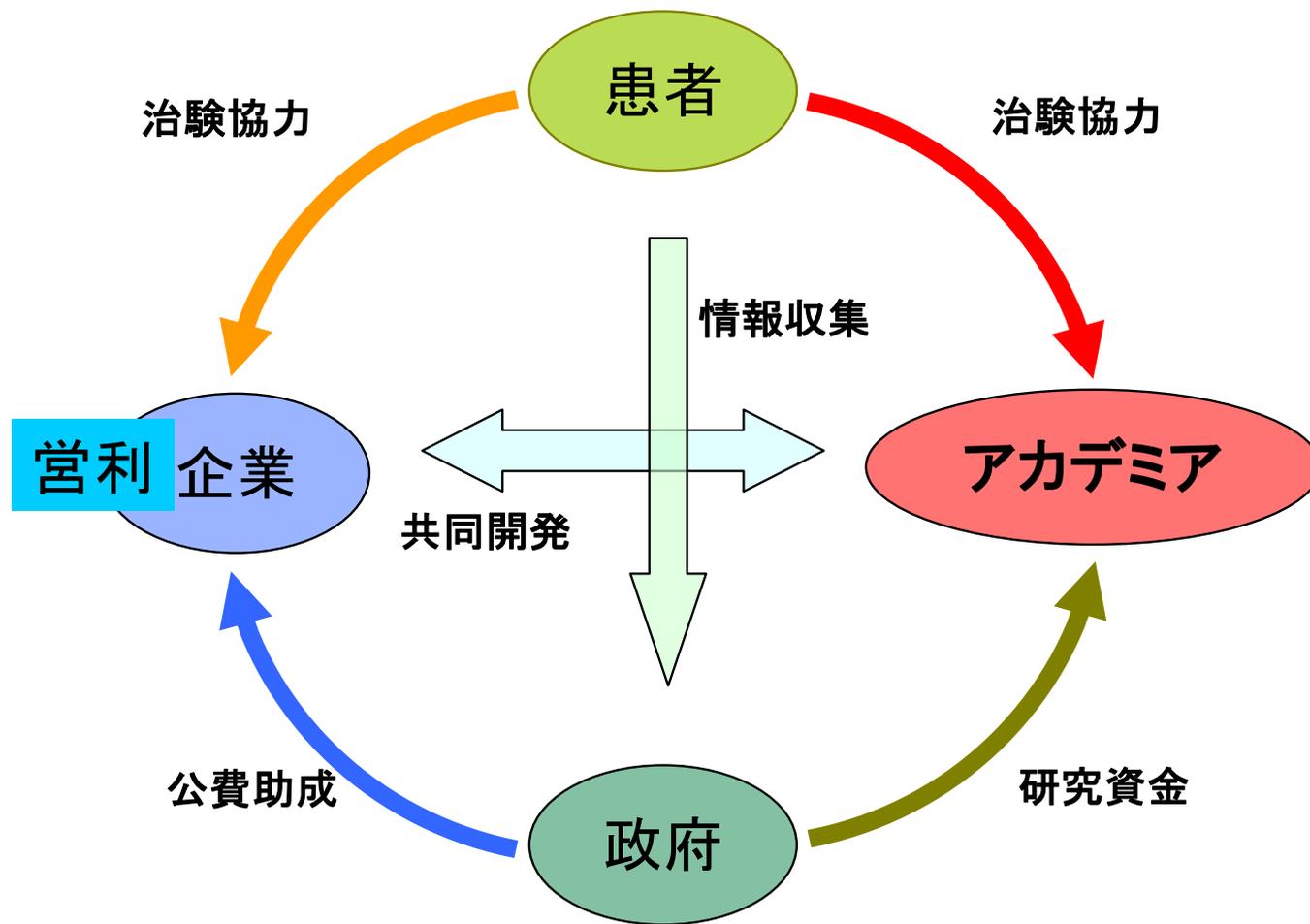
今後のスケジュール

	2012				2013				2014				2015	
	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	
国内臨床試験 (東北大学、他)		★	追加第 I 相			★	第 III 相					★	NDA	
海外臨床試験 (UPI Pharma)	FDA相談 第 I 相		第 II 相		★	FDA相談		第 III 相					★	NDA
ラット薬物動態試験 (標識化合物)	ラット薬物動態試験 標識化合物 の合成		★											
39 週イヌ毒性試験	●●●●													
PMDA 相談		◎				◎							◎	

★:判断

- ・海外第 III 相試験への参加が現実的(徐放製剤)
- ・追加第 I 相試験実施が必要と思われる

まとめ：難病治療薬の開発は、関係者が協力して



国民の理解