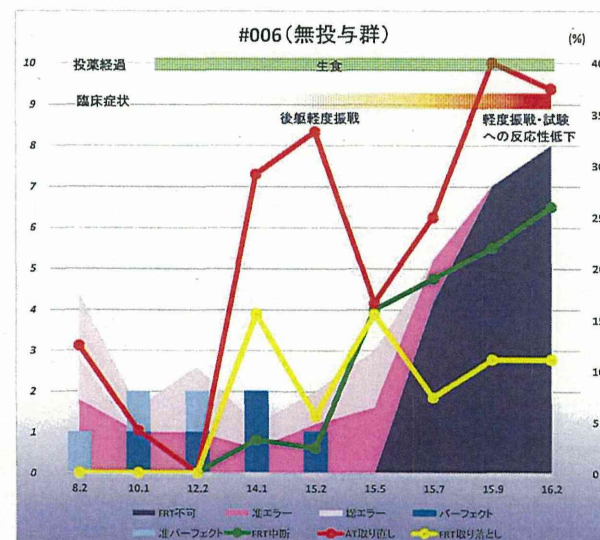
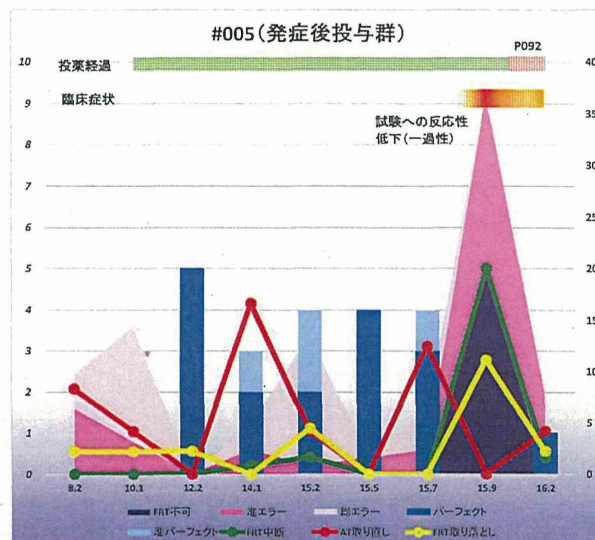
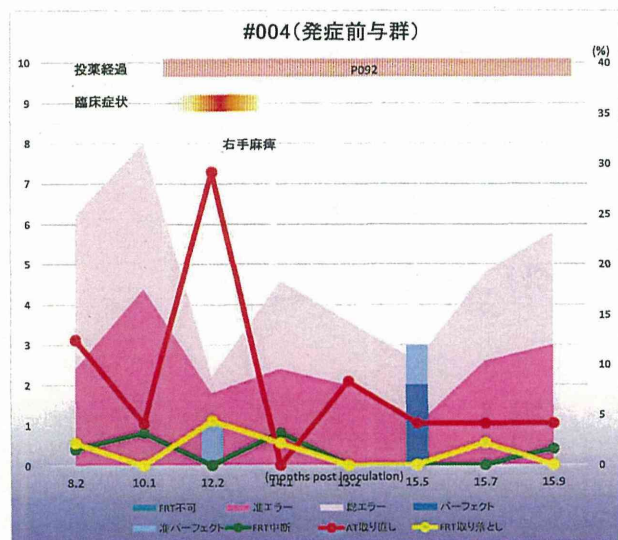
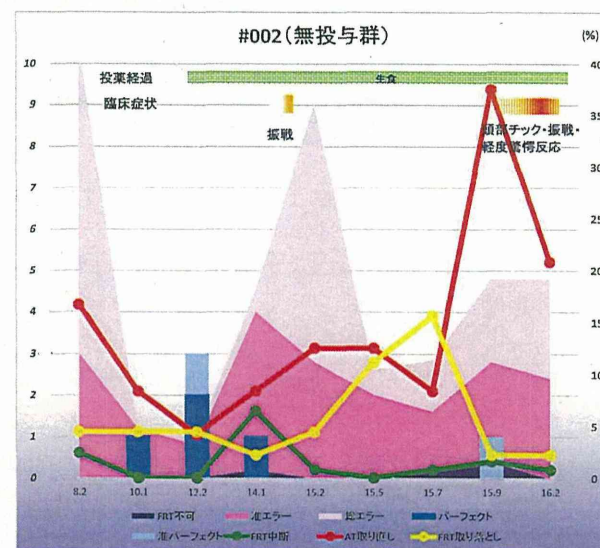
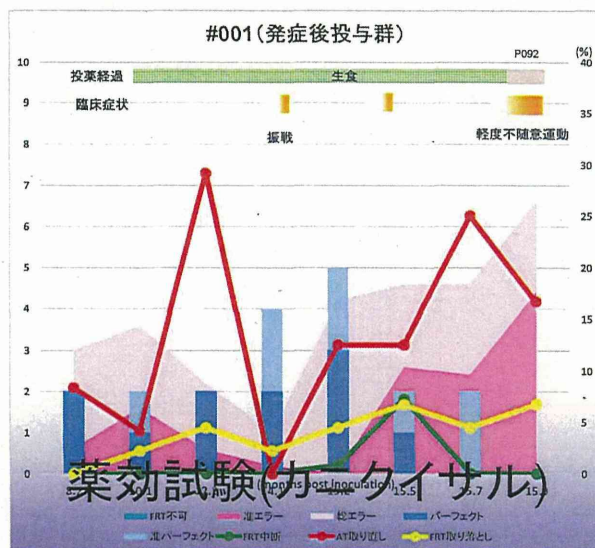
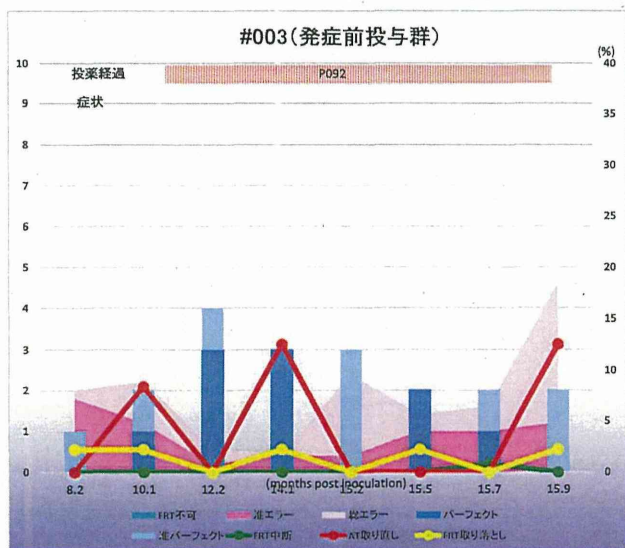


資料 5

薬理・薬効試験

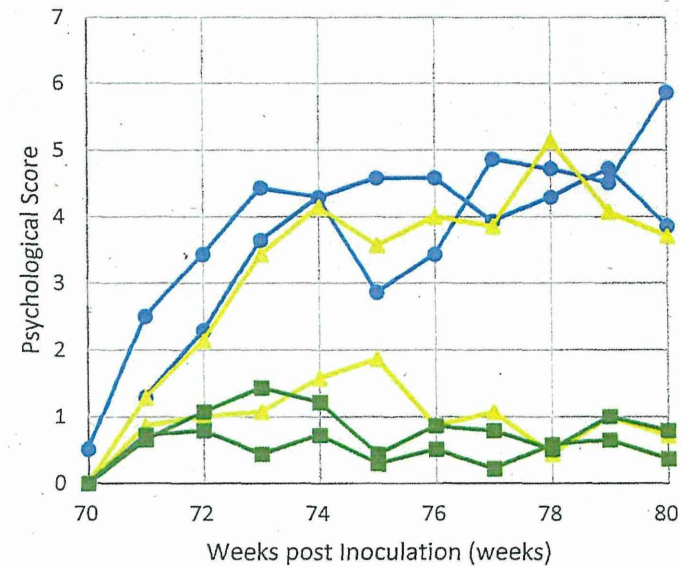
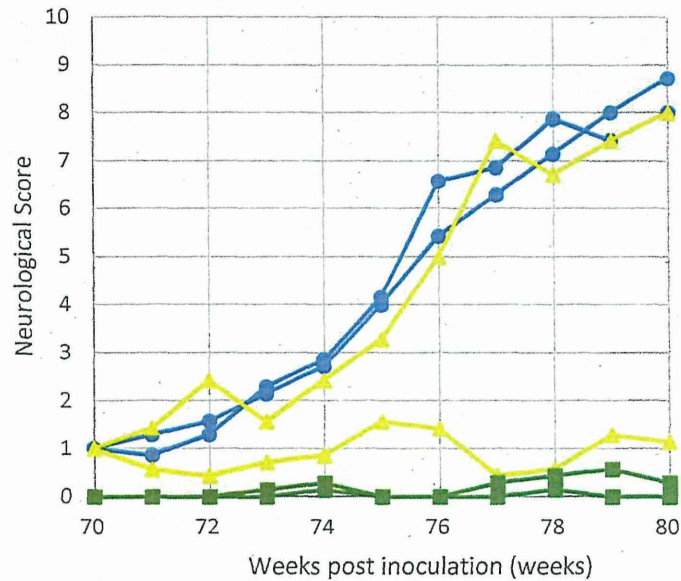
P092 塩による プリオン感染カニクイザル治療実験

薬効試験(BSE感染カニクイサル)

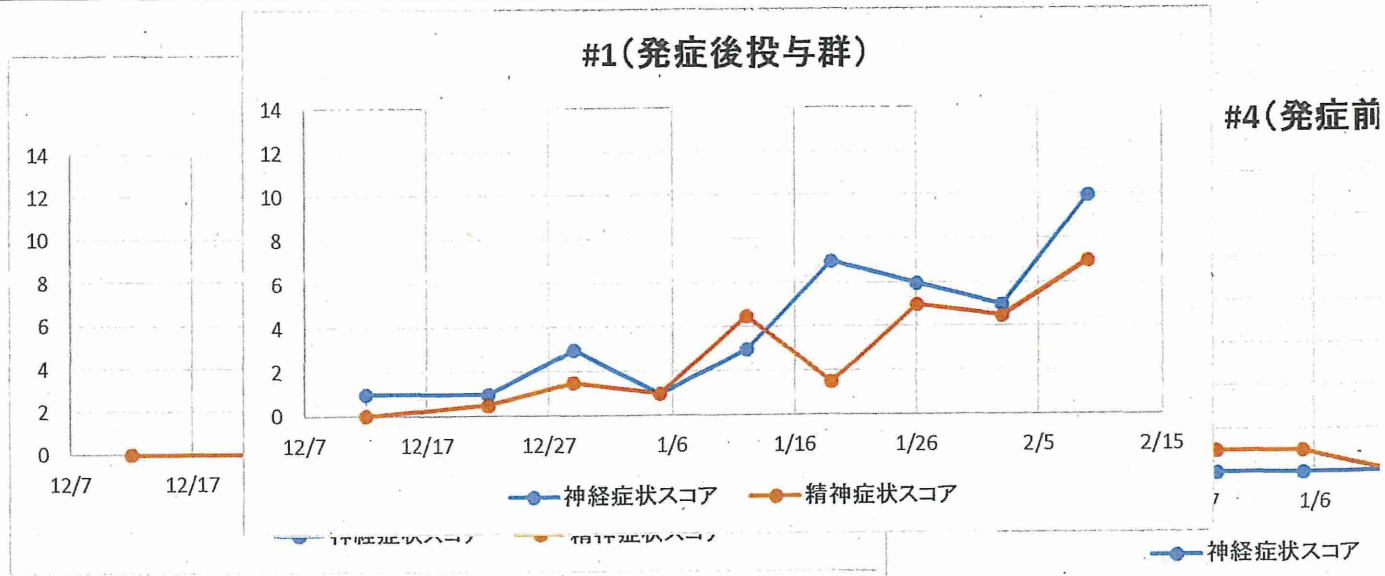


薬理薬効試験 H27/3/16

カニクイザル、BSE株、2mg/Kg、週一回静脈内投与
緑:発症前投与、黄:発症後投与、青:生理食塩水投与



#001		12/12	12/22	12/29	1/5	1/12	1/19	1/26	2/2	2/9
1	立ち上がり	0	0	0	0	0	2	2	2	2
2	転倒	0	0	0	0	0	2	2	2	2
3	流涎	0	0	0	0	0	1	0	0	2
4	動作緩慢	0	1	1		1	1	0	1	2
5	ミオクローヌス	0	0	1	1	1	1	0	0	0
6	ふるえ	1	0	1	0	1	0	2	0	2
	神経症状スコア	1	1	3	1	3	7	6	5	10
7	抑うつ状態	0	0	0	0	1	0	0	0	0
8	搔痒感	0	0	0	0	0	0	2	0	1
9	驚愕反応	0	0	0	0	1	0	0	3	3
10	無動性 無言	0	0	0	0	0	0	0	0	1
11	自傷行動	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	あくび	0	0.5	0.5	1	1.5	0.5	1	0.5	0
13	顔の表情	0	0	1	0	1	1	2	1	2
15	活動性	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	食欲	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精神症状スコア	0	0.5	1.5	1	4.5	1.5	5	4.5	7
特記										

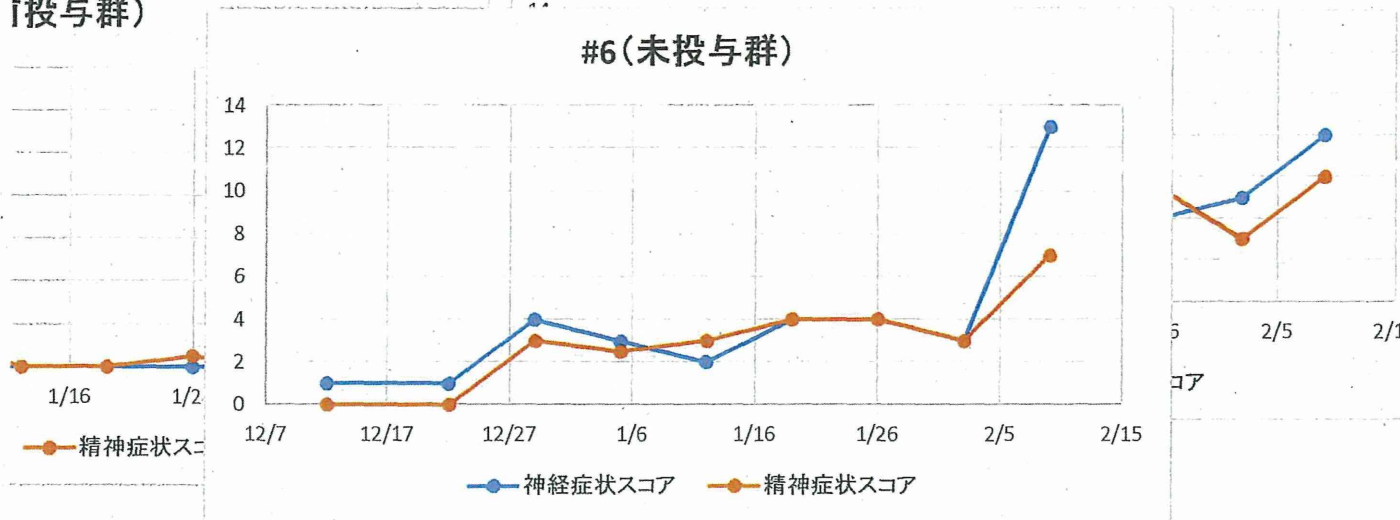


#002		12/12	12/22	12/29	1/5	1/12	1/19	1/26	2/2	2/9
1	立ち上がり	0	0	0	0	0	0	0	2	2
2	転倒	0	0	0	0	0	2	2	2	2
3	流涎	0	0	0	0	0	1	0	0	0
4	動作緩慢	0	1	0	0	0	2	0	0	2
5	ミオクローヌス	0	2	2	0	1	1	1	1	0
6	ふるえ	1	1	1	0	1	0	1	0	2
	神経症状スコア	1	4	3	0	2	6	4	5	8
7	抑うつ状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	搔痒感	0	0	1	0	0	0	0	0	0
9	驚愕反応	0	0	0	0	1	3	3	3	3
10	無動性 無言	0	0	0	0	0	0	0	0	1
11	自傷行動	0	0	2	1	1	2	2	0	0
12	あくび	0.5	1	0	0.5	1	1.5	0.5	0	0
13	顔の表情	0	0	1	0	1	1	0	0	2
15	活動性	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	食欲	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精神症状スコア	0.5	1	4	1.5	4	7.5	5.5	3	6
特記										

#2(未投与群)

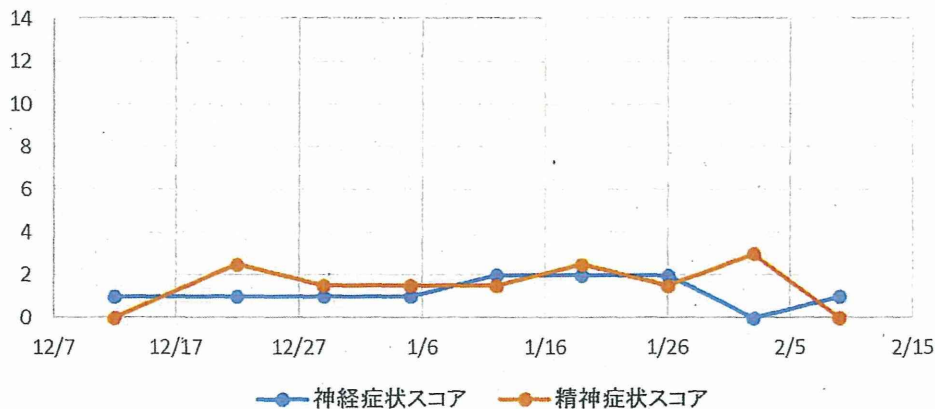
投与群)

#6(未投与群)



#003		12/12	12/22	12/29	1/5	1/12	1/19	1/26	2/2
1	立ち上がり	0	0	0	0	0	0	0	0
2	転倒	0	0	0	0	0	0	0	0
3	流涎	0	0	0	0	0	0	0	0
4	動作緩慢	0	0	0	0	0	0	0	0
5	ミオクローヌス	0	0	0	0	0	0	0	0
6	ふるえ	0	0	0	0	0	0	0	0
	神経症状スコア	0	0	0	0	0	0	0	0
7	抑うつ状態	0	0	0	0	0	0	0	0
8	搔痒感	0	0	0	0	0	0	0	0
9	驚愕反応	0	0	1	0	0	0	0	0
10	無動性 無言	0	0	0	0	0	0	0	0
11	自傷行動	0	0	0	0	1	0	0	0
12	あくび	0	0	1.5	0.5	1	0	0.5	0.5
13	顔の表情	0	0	0	0	0	0	0	0
15	活動性	0	0	0	0	0	0	0	0
	食欲	0	0	0	0	0	0	0	0
	精神症状スコア	0	0	2.5	0.5	2	0	0.5	0.5
特記									

#5(発症後投与群)



15

2/9
0
0
0
0
1
0
1
0
0
0
0
0
0
1
0
0
0
0
1

#004	12/12	12/22	12/29	1/5	1/12	1/19	1/26
1 立ち上がり	0	0	0	0	0	0	0
2 転倒	0	0	0	0	0	0	0
3 流涎	0	0	0	0	0	0	0
4 動作緩慢	0	0	0	0	0	0	0
5 ミオクローヌス	0	0	0	0	0	0	0
6 ふるえ	0	0	0	0	0	0	0
神経症状スコア	0	0	0	0	0	0	0
7 抑うつ状態	0	0	0	0	0	0	0
8 搔痒感	0	0	0	0	0	0	0
9 驚愕反応	0	1	0	1	0	0	0
10 無動性 無言	0	0	0	0	0	0	0
11 自傷行動	0	0	0	0	0	0	0
12 あくび	0	0.5	0	0	0	0	0.5
13 顔の表情	0	0	1	0	0	0	0
15 活動性	0	0	0	0	0	0	0
食欲	0	0	0	0	0	0	0
精神症状スコア	0	1.5	1	1	0	0	0.5
特記							

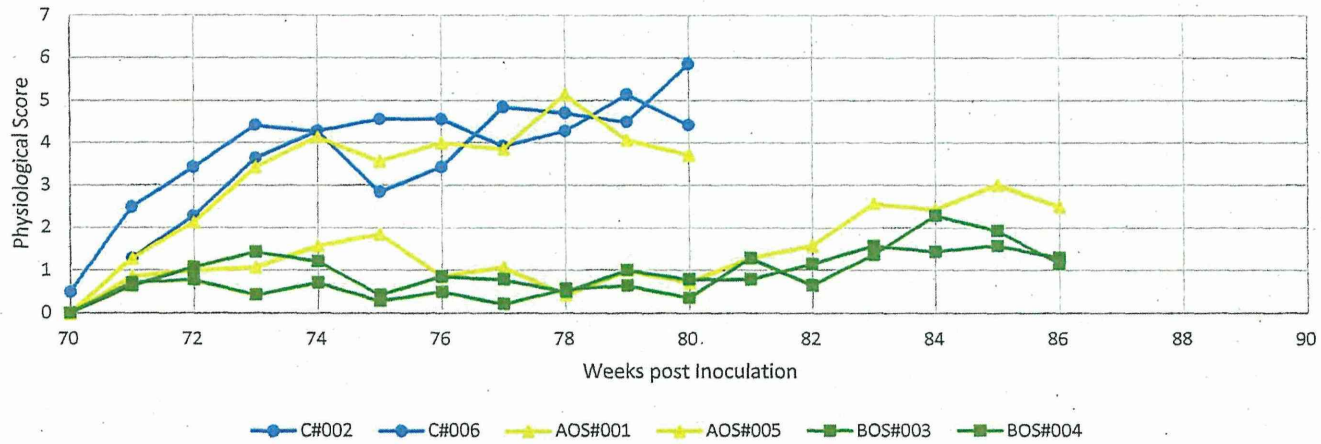
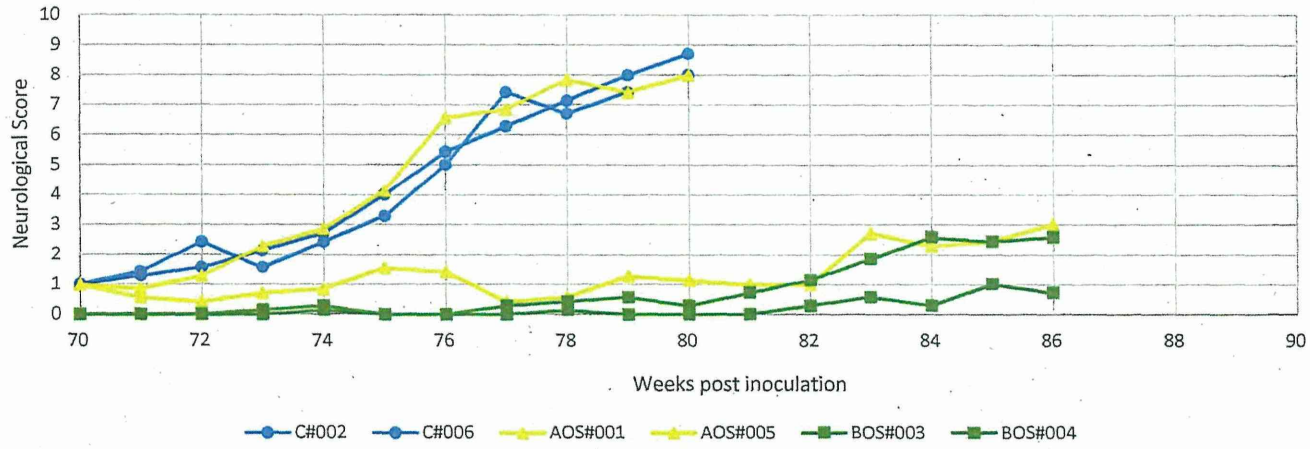
2/2	2/9
0	0
0	0
0	0
0	0
0	1
0	0
0	1
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0

#005		12/12	12/22	12/29	1/5	1/12	1/19
1	立ち上がり	0	0	0	0	0	0
2	転倒	0	0	0	0	0	2
3	流涎	0	0	0	0	0	0
4	動作緩慢	0	0	0	0	0	0
5	ミオクローヌス	0	1	1	1	1	0
6	ふるえ	1	0	0	0	1	0
	神経症状スコア	1	1	1	1	2	2
7	抑うつ状態	0	0	0	0	0	0
8	掻痒感	0	0	0	0	0	0
9	驚愕反応	0	1	0	0	0	0
10	無動性 無言	0	0	0	0	1	1
11	自傷行動	0	0	0	0	0	0
12	あくび	0	1.5	0.5	0.5	0.5	0.5
13	顔の表情	0	0	1	1	0	1
15	活動性	0	0	0	0	0	0
	食欲	0	0	0	0	0	0
	精神症状スコア	0	2.5	1.5	1.5	1.5	2.5
特記							

1/26	2/2	2/9
0	0	0
0	0	0
0	0	0
0	0	0
1	0	1
1	0	0
2	0	1
0	0	0
0	1	0
0	0	0
0	1	0
0	0	0
1.5	0	0
0	1	0
0	0	0
0	0	0
1.5	3	0

#006		12/12	12/22	12/29	1/5	1/12
1	立ち上がり	0	0	0	0	0
2	転倒	0	0	0	0	0
3	流涎	0	0	0	0	0
4	動作緩慢	0	0	1	1	0
5	ミオクローヌス	0	1	2	1	1
6	ふるえ	1	0	1	1	1
	神経症状スコア	1	1	4	3	2
7	抑うつ状態	0	0	0	0	0
8	搔痒感	0	0	0	0	0
9	驚愕反応	0	0	1	1	0
10	無動性 無言	0	0	0	0	1
11	自傷行動	0	0	0	0	0
12	あくび	0	0	0	0.5	0
13	顔の表情	0	0	2	1	2
15	活動性	0	0	0	0	0
	食欲	0	0	0	0	0
	精神症状スコア	0	0	3	2.5	3
特記						

1/19	1/26	2/2	2/9
0	0	0	3
2	0	2	2
0	0	0	0
1	1	1	3
0	0	0	2
1	3	0	3
4	4	3	13
0	0	0	0
0	0	0	0
1	0	0	3
1	2	1	1
0	0	0	0
0	0	0	0
2	2	2	3
0	0	0	0
0	0	0	0
4	4	3	7



資料 6

医師主導治験実施計画及び自然歴調査

1. 医師主導治験プロトコール



医師主導型治験実施計画書（案）

プリオン病患者を対象とした P092 静脈内投与による安全性/忍容性及び予備的な有効性検討のためのオープンラベル用量漸増試験

Phase I / II Dose-escalation, Safety / Tolerability and Preliminary Efficacy Study of Intravenous Administration of P092 in Patients with Prion Disease.

治験実施計画書番号 : P092-001
試験の相 : 第 I / II 相
作成日 : 2014 年 9 月 30 日 (初版)
2014 年 12 月 19 日 (第 2 版)
版番号 : Ver.0.1_2014.09.30_D1
Ver.0.2_2014.12.19_D2

自ら治験を実施する者 :

治験調整医師 :

Confidentiality Statement

本文書は、国立大学法人岐阜大学が発行する公式文書であり、P092 の治験に携わる医師に情報提供するために作成された重要機密情報です。

したがって、本情報は、治験に携わるに医師に情報提供する場合を除き、同大学の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示できません。

© 2014 国立大学法人岐阜大学 岐阜市柳戸 1 番 1

目次

1. 背景及び治験実施の意義.....	1
1.1 開発の経緯	1
1.2 プリオン病	2
1.3 プリオン病の診断と標準治療法.....	3
1.4 被験物質 P092	4
1.4.1 前臨床試験.....	4
1.4.2 臨床試験.....	5
1.5 診断基準と病期・病型分類.....	5
1.5.1 診断基準.....	5
1.5.2 臨床症状.....	7
2. 治験の目的	8
2.1 主目的	8
2.2 副次目的	9
2.3 対象疾患	9
3. 評価項目	9
3.1 主要評価項目.....	9
3.1.1 安全性/忍容性の検討.....	9
3.2 副次的評価項目.....	9
3.2.1 延命効果の検討.....	9
3.2.2 脳脊髄液の検討.....	9
4. 治験デザイン	9
4.1 治験のデザイン.....	9
4.2 用量漸増の方法及び妥当性.....	10
5. 対象患者	10
5.1 選択基準	10
5.2 除外基準	10
6. 治験薬	11
6.1 治験薬	11
6.1.1 P092 マレイン酸塩の構造	11
6.1.2 P092 マレイン酸塩の調整(注射剤の場合).....	11
6.1.3 P092 マレイン酸塩の品質試験.....	12
6.1.4 治験薬投与時の注意.....	12
6.2 治験薬の包装及び表示.....	12

6.2.1	P092 マレイン酸塩の包装及び表示（後日記載）。	12
6.3	治験薬の保管	12
6.3.1	P092 マレイン酸塩	12
6.3.2	調整後 P092 マレイン酸塩	12
6.4	治験薬の管理	12
7.	治験方法	13
7.1	治験の方法	13
7.2	治験参加期間	13
7.3	症例の登録	13
7.4	投与量及び投与方法	14
7.4.1	投与量	14
7.4.2	投与方法	14
8.	観察・検査・調査項目及び実施期間	14
8.1	患者背景	14
8.2	治験期間中の観察・検査・調査	14
8.2.1	診察・問診	14
8.2.2	身長・体重	14
8.2.3	妊娠検査（ β -HCG）	15
8.2.4	バイタルサイン	15
8.2.5	Prion Disease Rating Scale	15
8.2.6	Performance Status	15
8.2.7	臨床検査	15
8.2.8	プリオン蛋白遺伝子検査	15
8.2.9	心電図	16
8.2.10	胸部 X 線検査	16
8.2.11	MRI	16
8.2.12	脳脊髄液および尿中プリオン蛋白のモニタリング	16
8.2.13	有害事象	16
8.2.14	併用薬/併用療法	16
8.3	治験スケジュール	20
8.3.1	スクリーニング	20
8.3.2	投与前検査	20
8.3.3	投与および投与後の検査	21
8.3.4	中止時	23
9.	予想される有害事象	24
9.1	予想される P092 マレイン酸塩による有害事象	24

9.2	予想される静脈内投与による有害事象.....	24
9.3	予想される有害事象の対処方法.....	25
9.3.1	局所反応.....	25
9.3.2	全身反応.....	25
10.	有害事象.....	25
10.1	有害事象の定義.....	25
10.1.1	有害事象の定義.....	25
10.1.2	有害事象等に関して考慮すべき事項.....	26
10.2	有害事象の判定基準.....	26
10.2.1	重症度.....	26
10.2.2	因果関係.....	26
10.3	有害事象の追跡調査.....	27
11.	重篤な有害事象.....	27
11.1	重篤な有害事象の定義.....	27
11.2	重篤な有害事象の報告.....	27
12.	被験者ごとの中止基準.....	28
12.1	被験者ごとの中止基準.....	28
12.2	被験者ごとの中止時の対応.....	28
13.	治験の終了、中止又は中断.....	28
13.1	治験の中止・中断.....	28
13.2	治験の終了.....	29
14.	統計解析.....	29
14.1	解析項目・方法.....	29
15.	症例報告書の作成.....	30
15.1	症例報告の作成及び報告.....	30
15.2	症例報告書の記載及び修正方法.....	30
16.	目標症例数.....	31
17.	治験実施期間.....	31
18.	倫理及び GCP 遵守.....	31
18.1	倫理的原則.....	31
18.2	治験審査委員会.....	31
19.	治験実施計画書の逸脱及び変更、改訂.....	32
19.1	治験実施計画書の逸脱及び変更.....	32
19.2	治験実施計画書の改訂.....	32
20.	説明と同意.....	32
20.1	同意取得方法.....	32

20.2	説明文書・同意文書の内容.....	33
20.3	説明文書・同意文書の内容改訂.....	34
21.	治験の費用負担及び補償（後日記載）.....	35
21.1	治験の費用.....	35
21.2	健康被害補償.....	35
21.3	賠償保険への加入.....	35
22.	記録の保存.....	35
22.1	治験審査委員会.....	35
22.2	実施医療機関.....	35
22.3	自ら治験を実施する者.....	35
23.	原資料の特定.....	36
24.	原資料等の直接閲覧及びモニタリング.....	36
25.	治験の品質保証及び監査.....	37
26.	機密保持及び個人情報保護.....	37
26.1	機密保持.....	37
26.2	被験者の個人情報の保護.....	37
27.	研究成果の公表、帰属.....	38
28.	参考文献.....	39

略語一覧

略語	定 義	
	省略していない表現	日本語表現
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
A/G	Albumin/Globulin	アルブミン/グロブリン比
BSE	Bovine Spongiform Encephalopathy	牛海綿状脳症
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CDJ	Creutzfeldt-Jakob Disease	クロイツフェルト・ヤコブ病
ChE	Cholinesterase	コリンエステラーゼ
CRP	C-reactive protein	C-反応性たん白
CTCAE	Common Terminology Criteria for adverse events	有害事象共通用語基準
DWI	Diffusion-weighted image	MRI 拡散強調画像
FAIR	Fluid-attenuated inversion recovery	FAIR 画像
FDP	fibrin/fibrinogen degradation products	フィブリン/フィブリノーゲン分解産物
GCP	Good Clinical Practice	臨床試験の実施の基準
GSS	Gerstmann-Strauseler-Scheinker	ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病
GOT	Glutamic-oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamate pyruvate transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ -GPT	γ -Glutamyltranspeptidase	γ -グルタミルトランスペプチナーゼ
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
JACOP	Japanese Consortium of Prion Disease	日本プリオン病コンソーシアム
LAP	leucine aminopeptidase	ロイシンアミノペプチターゼ
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	核磁気共鳴
NSE	Neuron-specific enolase	神経細胞特異的エノラーゼ
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放射断層撮影
PMCA	Protein Misfolding Cyclic Amplification	ヒトプリオン増幅法
PR	Partial Response	部分奏効

略語	定 義	
	省略していない表現	日本語表現
PS	Performance Status	一般状態
PSD	periodic synchronous discharge	周期性同期生放電
PT	Prothrombin Time	プロトロンビン時間
PrP	Prion Protein	プリオン蛋白
SD	Stable Disease	安定
SOP	Standard Operating Procedures	標準業務手順書
TTT	Thymol turbidity test	チモール混濁液試験
ZTT	Zinc sulfate turbidity test	硫酸亜鉛混濁液試験