

1. 背景及び治験実施の意義

1.1 開発の経緯

プリオン病は、ガンやエイズとは勝るとも劣らない、人類で最も悲惨な病気である。初期数ヶ月にわたる進行性認知症や視力障害、錯乱、めまい、無感情などの症状がみられ、筋肉のけいれんや運動失調が起こり、最後は無言無動となり死に至る。若い人が犠牲になるケースも多い。患者の大半は発病から約3～12ヶ月で死亡する¹⁾。現在、治療法は無く、一刻も早い治療薬の開発が求められている。

クロイツフェルト・ヤコブ病や牛海綿状脳症等のプリオン病は、カリフォルニア大学サンフランシスコ校のスタンリー・B・プルシナー教授（1997年ノーベル賞）により発見された病原性タンパク質「プリオン」によって伝播する。プリオンの感染メカニズムは現在世界中で広く研究されているが、いまだ十分な理解は得られていない。プリオン病は、その原因によって三つに分類される。原因不明の孤発性プリオン病、プリオン病蛋白遺伝子の変異によって起こる遺伝性プリオン病、ヒトまたは動物などのプリオン病から感染したと考えられる感染症プリオン病である²⁾。プリオン病は約100万人に1人の稀少疾患であり、本邦において、1999年4月より2013年9月までに、クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会でプリオン病と認定された症例は2162例であった。それらのうち約80%は孤発性プリオン病であった³⁾。

治療候補物質探索も広く行われているが、ヒトプリオン病モデル細胞を用いた実験では、既発表の化合物の実際の抗プリオン効果は低く、多くは脳内に移行しにくい、又は移行してもすぐに体外に排出されてしまう、などの共通の問題点がある。従って、現時点において、プリオン病に対する確立された治療法はない。

国立大学法人岐阜大学の人獣感染防御研究センターは、ヤコブ病や牛海綿状脳症の原因となる感染性プリオンの生成を抑える新しい化合物である GN8 を世界で初めて発見した。プリオンの論理的創薬では、まずプリオンタンパク質のダイナミクス（運動状態）を、核磁気共鳴（NMR）法を用い原子分解能で決定した。次にこの情報に基づいて、プリオン内で特に大きく揺らいでいるアミノ酸残基を突き止め、それが形成するポケットに入り込む物質を、数百万の低分子化合物ライブラリーの中から計算機でスクリーニングし、その結果出力された物質を有機合成した。合成された物質 GN8 は、これらのアミノ酸をつなぎとめることにより、プリオンの構造変化を防いでいることが実験的に証明され、細胞実験や動物治療実験により、その治療効果が確認された⁴⁾。このような一連の論理的方法により、

最終的に GN8 が、抗プリオン物質として同定された。

GN8 及びその類縁体において、構造最適化を進めた結果、GN8 類縁体「P092」の抗プリオン効果が現時点において世界で最も強く（IC₅₀～200nm）、脳内にも確実に移行することが PET イメージングにより確認された⁵⁾(特願 2009-218247)。また、プリオンに感染したマウスに P092 を末梢投与（腹腔内）すると、有意な寿命の延長効果がみられた(P092 治験薬概要書（案）)。さらに、ラット及びカニクイザルを用いた非臨床試験(非 GLP)において、特段の副作用が認められないことが判明した。そこで、P092 を新規抗プリオン病薬として、開発を進めることにした。

プリオン病は、我が国において、非定型例も含め、増加しつつあるが、信頼できる治療法がないことは、社会にとって大きな脅威である。本研究はプリオン病に対する治療薬を実用化するものであり、達成されれば国民の安心安全の確保、及び医療費の抑制につながり、厚生労働行政に多大に貢献できるものとする。この結果を承け、ヒトの医薬品（抗プリオン病治療剤）としての開発を行う事を決定し、ヒト初回投与試験の実施に必要な非臨床試験を経てプリオン病患者を対象とする、本剤の安全性・忍容性を確認するとともに、プリオン病に対する有効性を検討することを目的として本医師主導治験の実施を計画するに至った。

1.2 プリオン病

プリオン病は、100 万人に 1 人の希少疾患ではあるが、感染性があり、誰もが感染する可能性がある。プリオン遺伝子の変異やプリオンの感染後、一旦神経症状が出ると、典型的には 4 ヶ月程度で無動無言状態に至る。現在、症状の進行を抑える薬は皆無である。プリオン病に効果のある薬剤が臨床現場で使用できるようになれば、その意義は大きい。

英国では、BSE からの感染と考えられる変異型ヤコブ病により、150 人以上が死亡している。当該研究において用いられている P092 は、BSE にも有効であることが、*ex vivo* 実験で証明されている(Kuwata et al., PNAS, 1997)。従って、本薬剤が実用化されれば、変異型ヤコブ病にも有効である可能性が高い。我が国では全頭検査が施行され、牛肉の輸入に関しても規制が多く、国際的な摩擦の一因となっている。プリオン病が治療可能になれば、もちろん感染しないに越したことはないが、このような摩擦も部分的に緩和される、と考えられる。このように、プリオン病治療薬の開発は、国際的・社会的意義が極めて高い。プリオン病の実態は未だに謎に包まれている。病原体とされるプリオンは、正常なプリオン蛋白の立体構造が何らかの理由で変化し、不溶性・凝集性・毒性を有するようになったものである。プリオン蛋白のオリゴマー(モノマーを含む)の多くはプロテアーゼ K に耐性があるが、プロテアーゼ K 感受性株も存在する。P092 は、効率よくこのオリゴマー生成を抑制する。しかし、これだけでは十分ではない。抗体療法やガンマ・ゼクレターゼ阻害剤が米国で多数開発されたが、フェイズ III で全て失敗している。すなわち、神経変性を阻害する物

質の開発は未だに成功していない。これに対し、P092 は、プリオン病に感染したマウスの寿命を延長する。このことは、P092 が単にオリゴマー形成を抑制するのみでなく、正常型立体構造を安定化し、異常型への構造変換を抑制するものであることを示している。異常型構造及び立体構造変換反応の詳細を理解し、P092 の作用の詳細を理解することは、今後、他の神経変性疾患においても、神経変性を抑制する化合物の開発に資するところが大きいと考えられる。アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患においても、細胞表面のプリオンが関与しているとの報告もあり、今後の研究の進展に期待される場所である。

また、プリオンの立体構造変換を効率的に抑制できても、変性した神経細胞を再生しなければ、正常な脳の生理機能を復活させることは難しい。従って、中枢神経内に存在し続ける異常プリオンの除去後、幹細胞等を用いた神経再生の研究を推進する必要がある。

さらに、再生治療における他家細胞の移植には、やはり、プリオン感染の可能性を完全には除外できないため、この意味においても抗プリオン薬を予防的に投与する必要がある。

いずれにしても、抗プリオン化合物の実用化に成功すれば、今後の研究の発展に大きなインパクトを与える、と考えられる。国内外において、プリオン病の罹患率は人口 100 万人あたり年間 1 人であることが明らかになっているが、国内外を問わず、これまでにプリオン病における正確な自然歴を調査された報告はない。今回の課題の治験薬の臨床試験のためにはもちろん、プリオン病の発症機序の理解のためにも、正確な自然歴調査は必要不可欠であり、JACOP 構築の意義はきわめて大きい。

JACOP の構築により、治験に応用可能な自然歴調査のプロトコールの作成ができ、さらに調査体制、試料保存体制も整備でき、自然歴調査による患者登録を開始することができた。今後、治験開始準備と平行して、登録患者を増やし、定期的な追跡調査を行ってゆく予定である。以上より、P092 のヒトへの投与が可能となったときに、迅速かつスムーズにファースト・イン・ヒューマンの治験を開始できると期待される。

1.3 プリオン病の診断と標準治療法

本邦におけるプリオン病の診断は、2011 年に発行された WHO 診断ガイドライン¹¹⁾及び 2014 年に発行されたプリオン病診療ガイドライン⁵⁾に準じ診断する。まず、現病歴と診断所見からプリオン病の可能性を疑うことが診断の第一歩である。急速進行性の認知症他の神経精神症候（錐体路/錐体外路症候、ミオクローヌス、小脳失調、視症状、無動性無言）を示す CJD 典型例以外に、比較的緩徐な進行を示す典型例（小脳失調、認知症など）があり、原因不明の神経変性疾患の診断ではプリオン病を鑑別診断に入れる。さらに的確な病歴（家族歴、移植歴、渡航歴）の把握、検査（脳波、MRI、脳脊髄液マーカー、PrP 遺伝子）所見によって、他疾患を除外し、プリオン病の病型を診断する（孤発性 CJD、遺伝性プリオン病、獲得性プリオン病）。現時点で有用性が証明された根本的治療法はなく、対症的・支持的な治療やケア面が重要である。現在 PrP の分子病態を標的とした治療法が開発中であ

る。プリオン病は、いったん発症すると進行性で致死的な神経変性疾患であり、治療は対症療法のみで、進行を抑制することが証明された治療法はない。これまでに、キナクリン⁶⁾およびドキシサイクリン⁷⁾経口あるいは経管投与に関しては、明らかな有効性は確認されていない。また、ペントサン硫酸⁸⁾脳室内持続投与方法による効果は証明されていない。さらに、フルピルチンは、明らかな効果は認められず、本邦における使用経験もなく安全性は不明である。

1.4 被験物質 P092

国立大学法人岐阜大学の人獣感染防御研究センターは、ヤコブ病や牛海綿状脳症の原因となる感染性プリオンの生成を抑える新しい化合物である GN8 を世界で初めて発見した。プリオンの論理的創薬では、まずプリオンタンパク質のダイナミクス（運動状態）を、核磁気共鳴（NMR）法を用い原子分解能で決定した。次にこの情報に基づいて、プリオン内で特に大きく揺らいでいるアミノ酸残基を突き止め、それが形成するポケットに入り込む物質を、数百万の低分子化合物ライブラリーの中から計算機でスクリーニングし、その結果出力された物質を有機合成した。合成された物質 GN8 は、これらのアミノ酸をつなぎとめることにより、プリオンの構造変化を防いでいることが実験的に証明され、細胞実験や動物治療実験により、その有効性が確認された。このような一連の論理的方法により、最終的に GN8 が、抗プリオン物質として同定された。

GN8 及びその類縁体において、構造最適化を進めた結果、GN8 類縁体「P092」の抗プリオン効果が現時点において世界で最も強く（IC₅₀～200nm）、脳内にも確実に移行することが PET イメージングにより確認された（特願 2009-218247）。また、プリオンに感染したマウスに P092 を末梢投与（腹腔内）すると、有意な寿命の延長効果がみられた。

上記のような作用は、プリオン感染マウスへの投与によって効果を発現することを確認しており、プリオン患者に経口投与した場合、延命効果が期待でき有効性の治療法に乏しいプリオン患者への治療の一助となると考える。

1.4.1 前臨床試験

フリー体および塩における安全性試験に対して記載する。

P092 は、プリオンタンパク質(PrP^{Sc})のホットスポットに特異的に結合し、異常型(PrP^{Sc})への構造変換を抑制し、立体構造を安定化すると考えられる。これにより、プリオンの増殖に続いて神経細胞の変性が抑制され、プリオン病の進行が抑えられる。P092 を腹腔内投与（9 mg/Kg/Day）により、脳内に移行しプリオン病の進行が抑制されプリオン感染マウスの寿命が有意に延長したと考える。

P092 はラット単回経口投与試験では 500mg/kg/day までは死亡例を認めず、最少致死量は 500mg/kg/day 以上と推定された。一方、4 週間の反復投与試験では、最低投与用量の

5mg/kg/day で摂餌量の減少を伴う体重増加抑制及び消化管の空胞化が認められたことから、無毒性量は、5 mg/kg/day 未満と推定された。カニクイザルを用いた単回経口投与試験では、1000mg/kg/day までは死亡例を認めず、最少致死量は 1000mg/kg/day 以上と推定された。2 週間の反復投与試験では、最低投与量の 50mg/kg/day から瀕死を含む、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められたため、無毒性量は、50mg/kg/day 未満と推定された。

P092 塩酸塩の単回経口投与試験の結果、P092 塩酸塩の経口吸収は速やかで、30～300 mg/kg の投与量範囲では、ほぼ投与量比で増加し、雌雄ラットにおける P092 の薬物動態は類似するものと推察された。同様の結果が P092 リン酸塩を用いた単回経口投与試験（15～250 mg/kg）でも観察された。P092 リン酸塩を用いた、経口又は静脈内投与での反復投与試験では、P092 の薬物動態はいずれの投与経路においても、反復投与によって大きく変動しないものと推察された。また、P092 マレイン酸塩(0, 1,10 及び 25mg/kg)のラット（雌雄各 6 匹/群）における 4 週間間歇静脈内投与毒性試験では、10mg/kg 群以上の投与で死亡が認められた。体重では特記すべき異常は認められなかったが、摂餌量の減少が 10mg/kg 群の 4 週に認められた。血液学的検査では、ヘモグロビン濃度の低下傾向、好中球数の増加傾向が 1mg/kg 群でも認められた。血液生化学的検査では、ASAT, LDH, γ -GT, クレアチンキナーゼ、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニンの増加がそれぞれ認められた。腎臓の相対重量の増加が見られたが、尿検査では特筆すべき変化は認められなかった (P092 治験薬概要書(案))。サルに対する 4 W 間間歇静脈内投与毒性試験が終了次第記載する。

1.4.2 臨床試験

これまでに P092 マレイン酸塩を用いた臨床試験は実施されていない。

1.5 診断基準と病期・病型分類

1.5.1 診断基準

プリオン病は、孤発性 Creutzfeldt-Jakob(CJD)、遺伝性プリオン病および獲得性プリオン病に分類され、それぞれ以下の診断基準がある。

表 1 孤発性 CJD 病の診断基準

<p>I. 従来から用いられている診断基準(Masters ら⁹⁾)</p> <p>A. 確実例(Definite) 特徴的な病理所見、またはウエスタンブロットや免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出。</p> <p>B. ほぼ確実例(probable) 病理所見はないが、以下の 1-3 を満たす。</p> <p>1. 急速進行性認知症</p> <p>2. 次の 4 項目中 2 項目以上を満たす。</p> <p>a. ミオクローヌス</p> <p>b. 視覚または小脳症状</p> <p>c. 錐体路または錐体外路症状</p> <p>d. 無動性無言</p> <p>3. 脳波上で周期性同期性放電(PSD)を認める。</p> <p>C. 疑い例(possible) 上記の B の 1 及び 2 を満たすが、脳波上 PSD を欠く場合。</p> <p>II. 拡大診断基準(WHO¹⁰⁾) 上記の診断基準の C の疑い例(possible)に入る例で、脳波上 PSD がなくとも、脳脊髄液中に 14-3-3 蛋白が検出され、臨床経過が 2 年未満の場合、ほぼ確実例(probable)とする。</p>
--

表 2 遺伝性プリオン病の診断基準

<p>特に Gerstmann-Strauseler-Scheinker(GSS)病の診断基準</p> <p>1. 確実例(definite): 進行性認知症、小脳症状、痙性対麻痺などを呈する。プリオン蛋白遺伝子の変異が認められ、脳組織において GSS に特徴的な病理所見を証明するか、またはウエスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。</p> <p>2. ほぼ確実例(probable): 臨床症状とプリオン蛋白遺伝子の変異は確実例と同じであるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。</p> <p>3. 疑い例(possible): 家族歴があり、進行性認知症を呈し、小脳症状か痙性対麻痺を伴うが、プリオン蛋白遺伝子の変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。</p>
--

表 3 変異型 CJD 病の診断基準(WHO¹¹⁾)

<p>I . A.進行性の精神・神経症状</p> <p>B.経過が 6 ヶ月以上</p> <p>C.一般検査上、他の疾患が否定出来る</p> <p>D.医原性の可能性がない</p> <p>E.家族性 Creutzfeldt-Jakob 病を否定できる</p> <p>II .A.発症初期の精神症状（抑鬱、不安、無関心、自閉、妄想）</p> <p>B.持続する痛みや異常感覚（あるいはその両者）</p> <p>C.失調</p> <p>D.ミオクローヌス、コレア、ジストニア</p> <p>E.認知症</p> <p>III.A.脳波で周期性同期生放電(PSD)陰性</p> <p>B.頭部 MRI にて両側視床枕高信号</p> <p>IV.A.扁桃生検で異常プリオン蛋白陽性*</p>
<p>確実例(definite): I A があり、かつ神経病理学的に確認されたもの**</p> <p>ほぼ確実例(probable): I および II の 4/5 項目と IIIA と IIIB を満たすもの</p> <p>疑い例(possible): I および II の 4/5 項目と IIIA を満たすもの</p> <p>*通常、扁桃生検は推奨しない。ただ、臨床症候が変異型 CJD に合致し、頭部 MRI で両側視床枕高信号を認めない例で有用である。</p> <p>**大脳および小脳に、海綿状変化と florid plaque を伴う異常プリオン蛋白の沈着を認める。</p>

1.5.2 臨床症状

1.孤発性 CJD の臨床病期は、一般に下記の 3 期に分けられる。

表 4 古典型 CJD の臨床病期分類

臨床病期	臨床症状
第 1 期	発症は、60 歳代が中心。倦怠感、ふらつき、めまい、日常生活の活動性の低下、視覚異常、抑鬱傾向、もの忘れ、失調症状等の非特異的症状。
第 2 期	認知症が急速に顕著となり、言葉が出にくくなり、意思の疎通ができなくなって、ミオクローヌスが出現する。歩行は徐々に困難となり、やがて寝たきりとなる。神経学的所見では、腱反射の亢進、病的反射の出現、小脳失調、ふらつき歩行、筋固縮、ジストニア、抵抗性(gegenhalten)、驚

	愕反応(startle response)等みられる。
第 3 期	無動無言状態からさらに除皮質硬直や屈曲固縮に進展する。ミオクローヌスは、消失。感染症で 1～2 年程度で死亡する。

2. 遺伝性プリオン病

A. プリオン蛋白遺伝子 V180I 変異による家族性 CJD

発症年齢は 44～93 歳で、平均約 77 歳である。初期症状は記憶力障害、または失言や失行などの高次脳機能障害であり、緩徐に進行する。神経学的には小脳失調や視覚障害は示さず、ミオクローヌスの出現もまれである。希な例として、パーキンソンニズムや舞踏運動で発症した例がある。全過程の平均は約 2 年であり、数年にわたる場合もある。末期には寝たきりから無動無言状態となり、感染症等で死亡する。これまで V180I 家族内発症が確認された報告はほとんど無く、一見孤発性の発症機序様式であり、非典型的な症状の為診断がつきにくいいため、診断にはプリオン蛋白遺伝子検査が必須である。

B. プリオン蛋白遺伝子 E200K 変異による家族性 CJD

発症平均年齢は、58.4 歳で、症状は孤発性古典型に類似し、急速進行の認知症、全身のミオクローヌスを呈し、数ヶ月以内に無動無言になる。全経過の平均は約 1.1 年である。特定の地域に偏る傾向がある。

C. その他のプリオン蛋白遺伝子変異による家族性 CJD

3. 獲得性 CJD

発症年齢は 12～74 歳であるが、平均 29 歳と若年であることが特徴である。初期には憂鬱、焦燥、不安、自閉、無関心、不眠、強迫観念、錯乱、興奮、異常な情動、性格変化、異常行動、記憶障害等の精神症状が中心である。進行すると認知症が徐々に顕著となり、また前例に失調症状を認めるようになる。顔・四肢の痛み、異常感覚、感覚障害も高頻度に認められる。ミオクローヌスは認められるが、CJD にみられる程はつきりとしておらず出現期間、頻度ともに少ない。経過は緩徐進行型で罹病期間は平均 18 ヶ月である。末期には約半数が無動無言状態となる。

2. 治験の目的

2.1 主目的

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/忍容性の検討による MTD, 第 II 相のための推薦用量および DTL の決定

2.2 副次目的

プリオン病患者を対象とした P092 静脈内投与による予備的な有効性の検討

2.3 対象疾患

プリオン病患者：遺伝性プリオン病患者（GSS: Gerstmann-Strauseler-Scheinker）で安全性を確認後、孤発性プリオン病(急速進行性のタイプ含む)、および獲得性プリオン病と診断がなされた患者を含め対象患者とする。

3. 評価項目

3.1 主要評価項目

3.1.1 安全性/忍容性の検討

各用量群における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間を集計し、安全性/忍容性を検討する。

3.2 副次的評価項目

予備的な有効性の検討を行うことを目的とし、以下の検討を行う。

3.2.1 延命効果の検討

(1) 死亡までの時間の評価

3.2.2 脳脊髄液の検討

以下の項目について、各用量群で記述統計量を算出する。

- 1) 総タウ蛋白
- 2) 14-3-3 蛋白
- 3) 神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
- 4) 異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})

4. 治験デザイン

4.1 治験のデザイン

本治験は、用量漸増、非ランダム化、オープンラベル、多施設共同治験である。

4.2 用量漸増の方法及び妥当性

【用量漸増フロー】

1 症例 0.1mg/kg

↓

2 症例 0.3mg/kg

↓

3 症例 1.0 mg/kg

5. 対象患者

5.1 選択基準

1. 治験参加に自由意思による文書同意（代諾者も含む）が得られた患者。
2. 年齢 12 歳以上で 85 歳未満のプリオン病と診断（確実例及びほぼ確実例）された患者。

【設定根拠】

1. GCP に基づき、適切なインフォームドコンセントによる適切な同意を得るため。
2. 満 12 歳以上とし、上限は、本治験の対象疾患が高齢者に多いことを勘案し安全性を考慮した上で、85 歳未満と設定した。
3. 本治験の対象疾患であるため。
4. 4 ヶ月以上の生存が見込まれる患者

5.2 除外基準

1. 昏睡状態を有する場合。
2. 終末期を迎えた場合。
3. 抗プリオン治療を受けて 8 週間以内の場合。
4. その他、担当医が不相当と認めた場合。

【設定根拠】

1. 本治験の評価結果に影響を与える因子として考えられるため設定した。
2. 被験者の安全性確保のため設定した。
3. 上記以外の項目で、本治験の被験者として、治験責任（分担）医師が不適切と判断した者を除外することとした。
4. 被験者の安全性確保のため設定した。

6. 治験薬

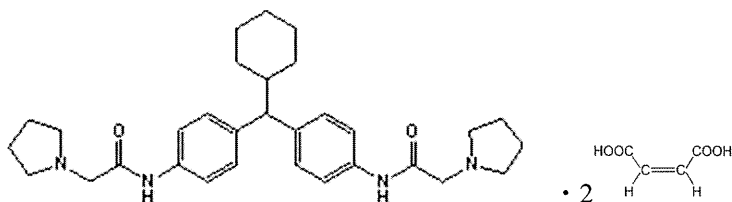
6.1 治験薬

本治験に用いる治験薬の名称及び規格を以下に要約した。

- ・ 治験薬名 : P092 注射剤 (仮)
- ・ 製造者 : 富士薬品工業株式会社
- ・ 製剤 : P092 の組成は以下のとおりである。

凍結乾燥 P092 マレイン酸塩	:	mg
(日局第 16 局)	:	mg
塩化ナトリウム (日局)	:	mg
無水リン酸一水素ナトリウム (薬添規)	:	mg
リン酸二水素カリウム (日局)	:	mg
- ・ 有効期限 : 治験薬ラベルに記載
- ・ 外観 : 白色の粉末 (調整後 白色の溶液)
- ・ 保存条件 : 冷蔵 (5±3°C) にて治験薬調整時まで保存する。

6.1.1 P092 マレイン酸塩の構造



化学名 : N,N'-((Cyclohexylmethylene)di-4,1-phenylene)bis(2-(1-pyrrolidin)acetamide) Dimaleate
示性式 : $C_3H_{42}N_4O_2 \cdot 2C_4H_4O_4$

6.1.2 P092 マレイン酸塩の調整(注射剤の場合)

凍結乾燥品を用時 1 バイアル当たり 1 mL の注射用水 (日局) で溶解する。

適宜、生理食塩水にて投与液量を調整し、必要溶解液量を投与する。その際に他の注射剤等とは混合しないこと。調整後は被験者への投与まで、氷上または冷蔵庫にて保管し、6 時間以内に投与する。(詳細は手順書参照)

(適用上の注意)

- 1) 調製用の注射筒と注射針
溶解液 (注射用蒸留水 (日局)) の添加には、2.5 mL 注射筒と 20G 注射針を使用する。
また、調整後の採取には、10 mL 注射筒と 20G 注射針を用いること。
- 2) 投与経路

P092 は静脈内投与としてのみ用い、その他の経路からは投与しないこと。

6.1.3 P092 マレイン酸塩の品質試験

以下の P092 の品質試験を引き抜き検査で予め実施する。想定される原薬、製剤の試験項目は以下のとおりである。日本薬局方に準じる。

1. 性状：本品は、白色の粉末である。
2. 確認試験：本品のスペクトルと標準品のスペクトルを比較する時、同様の吸収強度を認める。
3. 定量：99%以上（非水滴定）
4. pH：3.5～5.0
4. 無菌試験：適合
5. マイコプラズマ：適合
6. エンドトキシン：0.5 ～ 2λの範囲

6.1.4 治験薬投与時の注意

P092 を注射する際に、アナフィラキシーと考えられる症状が出現した場合には、出現症状にあわせて、早期エピネフリン筋注（ボスミン注® 0.01 mg/kg を大腿外側広筋又は腕三角筋に筋注）、抗ヒスタミン薬投与、気管支拡張薬吸入・点滴、ステロイド薬投与、酸素投与、補液等を行う。

6.2 治験薬の包装及び表示

6.2.1 P092 マレイン酸塩の包装及び表示（後日記載）。

6.3 治験薬の保管

6.3.1 P092 マレイン酸塩

凍結乾燥品のバイアルを密栓した状態で $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ の条件で冷蔵保存される。

6.3.2 調整後 P092 マレイン酸塩

調整後に P092 は、投与直前まで注射用シリンジ内に入れた状態で、被験者への投与時まで、氷上または冷蔵庫内で 4 度前後の条件で保存し、調整後 6 時間以内に投与する。

6.4 治験薬の管理

自ら治験を実施する者は、治験薬提供者より治験薬の提供を受けた後、治験薬管理者に治験薬の保管を依頼する。治験薬の管理・回収は、「治験薬管理手順書」に従うものとする。

7. 治験方法

7.1 治験の方法

本治験では表 5 に示す通り、P092 を週 1 回投与を 4 週間行い、4 週間休薬する。この治療を 1 Cycle とし、3Cycle 行い、安全性は治験期間中を通じて評価を行う。

また、投与継続が困難と考えられる有害事象が発現した場合などは、再投与を最大 1 週間延期することが出来ることとするが、中止または終了した被験者への本治験薬の再投与は行わない。

【設定根拠】

本治験薬のこれまでに実施した非臨床試験の成績から設定した。ラットに 1mg/kg 静脈内投与すると脳への移行は、1 週間後 100ng/ml であり、4 週間投与後 400ng/ml となる。P092 の IC₅₀ は 200ng/ml であることより、十分な有効性が得られる条件にて安全性が評価できるよう設定した。

7.2 治験参加期間

7.3 症例の登録

症例登録は以下の手順にて行う。

- (1) 治験責任（分担）医師は被験者本人（代諾者）から文書による同意を取得後、被験者識別コードを付与する。
- (2) 被験者識別コードを付与した被験者について、適格性を判断するためにスクリーニング検査を実施する。
- (3) 治験責任（分担）医師は、スクリーニング検査終了後「症例登録票」に必要事項を記入の上、原則としてプロトコール治療開始予定日 3 日前までに治験調整医師事務局に FAX で送付する。
- (4) 「症例登録の手順」を参照にして、治験調整事務局は「症例登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。FAX の受領翌日までに「症例登録確認票」を治験責任（分担）医師に FAX し、適格性確認の結果を知らせる。
- (5) 治験責任（分担）医師は送付した「症例登録票」及び受領した「症例登録確認票」を診療録と共に保管する。

なお、症例登録の詳細、治験の中止及び中断時の手順は「症例登録に関する手順書」に従う。

7.4 投与量及び投与方法

7.4.1 投与量

5mg, 15mg および 50mg/body の 3 用量とする。

【設定根拠】

非臨床試験の結果から投与可能な最大容量を総合的に勘案し設定した。

7.4.2 投与方法

凍結乾燥製剤のバイアルに注射用生理塩水を添加し、溶解させたのち、500ml 輸液バッグに加え、約 1 時間で点滴静注を行う。

(投与時の注意) 投与部位における血管硬化に注意すること。

【設定根拠】

評価を適切に行うため、非臨床試験成績及び本治験における 1 被験者あたりの 1 日投与量を勘案し設定した。

8. 観察・検査・調査項目及び実施期間

治験責任(分担)医師は、被験者から同意を取得した後、以下に記載されている検査・観察項目を規定された日程で実施する。治験責任医師は、被験者の選択基準・除外基準に基づき、被験者の適否を総合的に判断し、その結果を症例報告書に記載する。

8.1 患者背景

治験開始時に次の項目について調査し、症例報告書に記載する。

- ・ 被験者背景：年齢(生年月日)、性別、被験者識別コード
- ・ 被験者の同意：同意取得年月日
- ・ 原疾患：診断日、診断方法、臨床病期
- ・ 原疾患の治療歴：治験薬投与までに使用した治療薬の名称と開始時期
- ・ 既往歴(治験薬投与までに治癒している事象)：有・無 有の場合、その疾患名
- ・ 合併症(治験薬投与時点で未回復の事象)：有・無 有の場合、その疾患名

8.2 治験期間中の観察・検査・調査

8.2.1 診察・問診

8.2.2 身長・体重

スクリーニング時に「身長」、「体重」を測定する。

8.2.3 妊娠検査 (β -HCG)

女性の場合、スクリーニング時に妊娠の有無を確認する。ただし、以下の場合は、妊娠検査の適用から除外する。

- ・閉経後（他の医学的理由を伴わずに、最終月経から 1 年以上経過している女性）
- ・子宮全摘出、卵巣摘出等の手術歴を有する女性
- ・外科的避妊を受けた女性

8.2.4 バイタルサイン

スクリーニング、治験薬投与後、中止時に「体温」、「血圧」、「脈拍」を測定する。

※： 治験薬投与前後に実施する。

8.2.5 Prion Disease Rating Scale

各項目をそれぞれスコア化して、全合計が 14 以下の場合をプリオン病の疑いありとする。Prion Disease Rating Scale¹²⁾。

8.2.6 Performance Status

スクリーニング、治験終了時および中止時に治験責任（分担）医師は、被験者の一般全身状態を判定する。判定基準は「ECOG の Performance Status (PS)」を用いる。

8.2.7 臨床検査

スクリーニング、中止時に以下の項目を実施する。なお、スクリーニングについては、同意取得前であっても治験薬投与 21 日前以内であれば、最新の測定値で代用可とする。

血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分類、血小板数、PT、APTT、フィブリノーゲン、FDP

血液生化学的検査：総たん白、アルブミン、グロブリン、TTT、ZTT、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、LAP、ChE、LDH、A/G 比、BUN、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、空腹時血糖、アミラーゼ、CRP、血清電解質 (Na, K, Cl, Ca, Mg)、ハプトグロビン

尿検査：たん白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣、pH、ヘモグロビン、尿中クレアチニン

8.2.8 プリオン蛋白遺伝子検査

プリオン病を確認するため、血液中の白血球を用いてプリオン蛋白遺伝子検査を行う。なお、検体の採取及び保存方法については別途定める手順書に従うものとする。

8.2.9 心電図

スクリーニング時に 12 誘導心電図を実施する。その測定結果より、治験責任（分担）医師は、「正常」、「臨床的意義がない異常」、「臨床的意義がある異常」を判定する。

なお、試験中、終了時、手術時/中止時については、医学的に必要と判断した場合のみ実施する。

8.2.10 胸部 X 線検査

スクリーニング、試験中、試験終了時/中止時に胸部 X 線検査を実施する。

8.2.11 MRI

投与前検査、試験中、試験終了時/中止時に実施する。

MRI 拡散強調画像(DWI:diffusion-weighted image)や FAIR 画像(fluid-attuated inversion recovery)のうち最も正確で、再現性のある測定値が得られる方法を用いて実施する。なお、スクリーニング時の結果をベースラインとし、治療期間を通して同一の測定方法を用いる。

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

以下の項目を測定する。なお、検体及び保存方法については別途定める手順書に従うものとする。

採取ポイントは、投与前検査、試験中、手術時/中止時とする。

- (1) 総タウ蛋白
- (2) 14-3-3 蛋白
- (3) 神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
- (4) 異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})

8.2.13 有害事象

治験薬投与開始日から、治験終了/中止時まで発生したすべての有害事象について調査し、症例報告書に記載する。

8.2.14 併用薬/併用療法

治験期間中に使用した併用薬/併用療法について、以下の内容を調査しその内容を症例報告書に記載する。なお、治験期間中とは、治験薬投与開始日から、中止時および 3Cycle 終了時までとする。

- ・薬剤名
- ・投与経路
- ・投与量
- ・開始年月日

- ・ 終了年月日
- ・ 適応理由（合併症治療、有害事象治療、その他）

試験の種類：オープンラベル試験

表 5 治験の観察、検査項目

項	休薬・ 前観察期 間	投薬 開始日	投 薬 期 間					4W wash out後	
			投与 1週後	投与 2週後	投与 3週後	投与 4週後	投与8週後 (終了時) または中止時		
時 期	2~4週前	0週						終了 (中止) 4週後	
受 診	○	○	○	○	○	○	○	○	
同 意 取 得	○								
患者背景の確認	○								
治 験 薬 投 与		○	○	○	○				
自他覚症状の確認	○	○	●	●	●	○	○	○	
有害事象の観察		○	●	●	●	○	○	○	
血圧測定(座・臥)	○	○	●	●	●	○	○	○	
脈 拍 測 定	○	○	●	●	●	○	○	○	
体 重 測 定	○	○	●				○		
臨床検査	血液学的検査 ¹⁾	○	○	●	●	●	○	○	○
	血液生化学検査 ²⁾	○	○	●	●	●	○	○	○
	尿 検 査 ³⁾	○	○	●	●	●	○	○	○
胸 部 X 線 検 査	○						○		
心 電 図 検 査	○		●	●	●	○	○	○	
脳 波 検 査	○		●	●	●	○	○	○	

試験の種類：オープンラベル試験

脳脊髄液中プリオン蛋白質測定	○	○	●	●	●	○	○	○
尿中プリオン量測定	○		●	●	●	○	○	○
M R I 測 定	○					●	●	

○印は試験薬投与開始前に行う項目 ●印は試験薬投与開始後に行う項目

8.3 治験スケジュール

8.3.1 スクリーニング

同意取得後、初回の P092 マレイン酸塩投与 3 週間前までに、以下のスクリーニング検査及び評価を行う。

- (1) 被験者背景：年齢（生年月日）、性別、被験者識別コード、原疾患（診断日、診断方法、臨床病期）、原疾患の治療歴、既往歴、合併症
- (2) 診察・問診：一般症状、全身外観、皮膚症状（投与部位の皮膚状態を含む）等
- (3) 脳波および画像診断：MRI 拡散強調画像
- (4) バイタルサイン：体温、血圧、脈拍
- (5) 身長・体重
- (6) Performance Status (PS)
- (7) 血液学的検査：赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分類, 血小板数, PT, APTT, フィブリノーゲン, FDP
- (8) 血液生化学的検査：総たん白, アルブミン, グロブリン, TTT, ZTT, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, Al-P, LAP, ChE, LDH, A/G 比, BUN, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 空腹時血糖, アミラーゼ, CRP, 血清電解質 (Na, K, Cl, Ca, Mg), ハプトグロビン
- (9) 尿検査：たん白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣, pH, ヘモグロビン, 尿中クレアチニン
- (10) プリオン蛋白遺伝子検査：尿中及び髄液
- (11) HIV1,2 抗体検査
- (12) HBV 検査：HBe 抗原
- (13) HCV 検査：HCVmRNA
- (14) 妊娠検査： β -HCG（女性の場合）
- (15) 心電図
- (16) 胸部 X 線検査
- (17) 脳脊髄液および尿中プリオン蛋白モニタリング
- (18) Quick 検査¹³⁾
- (19) PMCA 検査¹⁴⁾
- (20) Nasal blushing 検査¹⁵⁾

8.3.2 投与前検査

被験者登録後、初回の治験薬投与前日までに以下を行う。

- 1) 脳脊髄液および尿中プリオン蛋白モニタリング