

「プリオン病制圧戦略について」 福島 雅典 先生

**TRi**

## 疾病征圧、難病克服

### Our Goal

それは、人類の大目標である。  
その達成のためには  
叡智を結集しなければならない。

➡ **臨床試験は公共事業  
そのデータは公共財**

2015/2/14 革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患-プリオン病治療体制の確立に向けて 1

**TRi**

## 望ましい目標: 予後向上

### 真のエンドポイントで評価

(生存率、イベント発生率、要介護率 など)

5 to 10 year

2015/2/14 革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患-プリオン病治療体制の確立に向けて 2

1

2

**TRi**

## 診断学・治療学の発展段階

| 疾患制御のレベル   |               |                |               |
|------------|---------------|----------------|---------------|
| 科学 (認識レベル) | 診断            | 治療             | 評価            |
| 現象論        | 症状・徴候         | 症候<br>コントロール   | 代理<br>エンドポイント |
| 実体論        | 病理・病態<br>病理発生 | ↓              | ↓             |
| 本質論        | 病因            | イベント<br>コントロール | 真の<br>エンドポイント |

2015/2/14 革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患-プリオン病治療体制の確立に向けて 3

**TRi**

## 臨床科学の座標軸

治療法・予防法・健康法の研究と開発

フェーズ I, II, III, IV 臨床試験  
リスク因子・予後因子解析  
プロスペクティブ  
レトロスペクティブ

アウトカム調査  
疾患登録  
実態調査

予後向上

診断法の研究と開発

分子画像・臨床検査

分子標的  
バイオマーカー

疾患実体の解明

2015/2/14 革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患-プリオン病治療体制の確立に向けて 4

3

4

**TRi**

## 臨床科学のセントラルドグマ

-疾病制圧に向けて-

標準治療の確立と革新

新薬導入 → 臨床試験 → 治療成績調査 → 予後向上

診療ベースのリアルタイムEDCシステム

**State-of-the-Art**  
治療情報リアルタイムデータベース化  
➡ ランダム化比較臨床試験

2015/2/14 革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患-プリオン病治療体制の確立に向けて 5

**TRi**

## 医薬品開発のプロセス-1

…戦略的医薬品開発

予後因子、  
リスク因子の  
同定 (臨床疫学) → 病因(機能的)  
の同定  
病理発生  
の解明 → 候補物質  
の特定 → STEP 1  
大量生産

R&Dプロジェクトマネジメント

強力な診療基盤 → 基礎研究基盤

R&Dマネジメント

2015/2/14 革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患-プリオン病治療体制の確立に向けて 6

5

6

「プリオン病制圧戦略について」 福島 雅典 先生

STEP 2 前臨床研究  
動物モデル  
薬効・薬理  
毒性研究

STEP 3 フェーズ I-IIa  
トランスレーショナル・リサーチ  
POC、さらなる開発の意義の検証

フェーズ II, III → 市販  
安全性・有効性の確認

フェーズ IV  
有用性の確立

R&Dプロジェクトマネジメント

基礎研究基盤 強力な診療基盤

R&Dマネジメント

革新的医薬品開発で進む神経変性疾患-プリオン  
薬品開発体制の確立に向けて

2015/2/14 7

7

最も重要なこと  
AMED 成功のために

一元管理・一貫貫管理

各大学・研究機関 → 国家レベル

パイプラインマネジメント  
・プロジェクト単位  
・対象疾患単位  
・開発品目単位

基礎開発臨床 } 研究新即し → サイエンス深掘 - 対話・観察・熟考  
・特許調査  
・競合研究、開発製品調査

開発戦略  
研究戦略

臨床試験ネットワーク 段階構造 → 開発トラック  
・枢軸検証試験、探索試験  
・一年以内の症例登録完了

11th Annual Meeting DIA JAPAN 2014 | November 16-18 | Tokyo Big Sight | Ariake 8

8

Keynote Lecture: Dr. Petra Kaufmann  
NCATS Clinical Innovation Director

Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN)  
<https://www.rarediseasesnetwork.org/>

ぜひご参集ください。

11th Annual Meeting DIA JAPAN 2014 | November 16-18 | Tokyo Big Sight | Ariake 9

9

希少・難治性疾患克服戦略 五ヶ条 2012.2.4

- ★ 希少難治性疾患は、すべて**特定機能病院**で診療、相談窓口も開設、**全例EDC登録・データベース化**を義務付ける。  
⇒ 医療法の厳格なる実施
- ★ **薬事法**に基づく開発。**学会**が責任もって推進。  
⇒ 学会の指導力
- ★ 関係学会による**診療ガイドライン**の作成と普及。
- ★ すべての疾患について**患者団体**の立ち上げ、特定機能病院、学会に担当者と窓口を置く。
- ★ 戦略的に**国家予算**を投入。**戦略的マネジメント**の実施・徹底。  
⇒ 申請・審査は**プロトコルベース**

11th Annual Meeting DIA JAPAN 2014 | November 16-18 | Tokyo Big Sight | Ariake 10

10





「本邦における孤発性 CJD の地域集積性と臨床症状による予後分類  
- 難治性疾患克服研究事業データの解析 -」

中谷 英仁 先生

先端医療振興財団臨床研究情報センター

■ Profile

2005 年 北里大学薬学部 卒業  
2007 年 北里大学大学院薬学研究科臨床統計部門 修了  
2009 年 京都大学大学院医学研究科医療統計分野博士課程 中途退学  
2010 年 京都大学大学院医学研究科研究生  
現在に至る  
2008 年 ジェンザイム・ジャパン株式会社 入社  
2011 年 ジェンザイム・ジャパン株式会社 退社  
2011 年 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 統計解析部 入職  
現在 同 メディサイエンス部兼務

研究テーマ：データ解析によりプリオン病の発生原因・病態・予後を解明すること

■ 概 要

本邦における感染症予防法に基づくデータと難治性疾患克服研究事業のデータを用いて実施した 2 つの解析研究の結果を報告する。1 つ目の研究は、本邦における孤発性 CJD の地域集積性を明らかにすることを目的とし、2001-10 年までの感染症予防法に基づくデータ（都道府県別の孤発性 CJD の発生数）を用い解析した。都道府県別の標準化発生率比を計算し、平均に比してどこの都道府県で孤発性 CJD 発生数が多いかを検証した。年毎の平均発生率は男性で 1.026 人/100 万人（637 人）、女性で 1.132 人/100 万人（733 人）であった。詳細な解析を行い、遺伝子検査が実施されている状況（2006-10 年）でも特定の都道府県で発生数が多いことがわかった。よって、本邦における孤発性 CJD の地域集積性を示し、これは遺伝的もしくは地域特異的要因の存在を示唆した。一方、2 つ目の研究は、無動無言までの時間に関する予測因子と無動無言までに増悪を伴い発現する症状の順を明らかにすることを目的とし、難治性疾患克服研究事業による 2003-08 年の CJD サーベイランスデータを用い解析した。無動無言症状がない 455 例を対象とし、無動無言とその他症状の発生率を推定し、比例ハザードモデルにより予測因子を探索した。結果として、診断時の精神症状や小脳障害の存在は早期に無動無言症状を惹起し、さらに小脳症状から無動無言症状までの臨床経過は 3 つのタイプ（直接、錐体路症状や錐体外路症状を經由、精神症状や視覚障害を經由）に分かれることを示した。結論として、疾患増悪過程における正確な予測因子を明らかにすると共に、無言無動症状のリスクを増加させる因子を明らかにした。

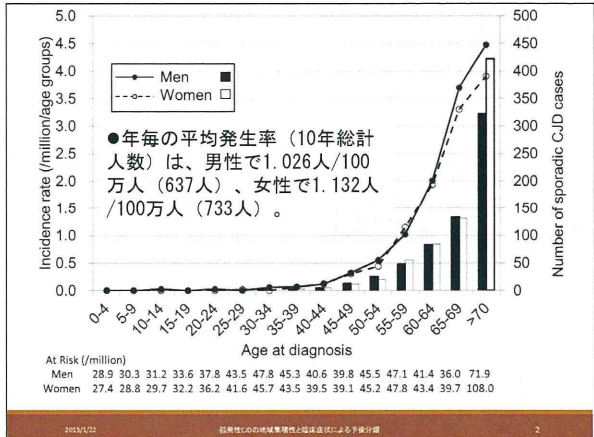
「本邦における孤発性 CJD の地域集積性と臨床症状による予後分類 - 難治性疾患克服研究事業データの解析 -」 中谷 英仁 先生

### 本邦における孤発性CJDの地域集積性

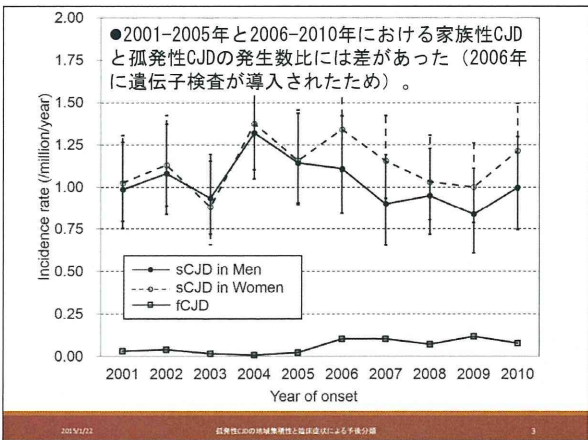
#### 研究の目的と方法

- 目的:本邦における孤発性CJDの地域集積性を明らかにすること
- 方法:2001年-2010年までの感染症予防法に基づくデータ(都道府県別の孤発性CJDの発生数)を用いた。
- 日本全体の年齢・性別の標準化発生率を基に、都道府県別の標準化発生率比を計算した。

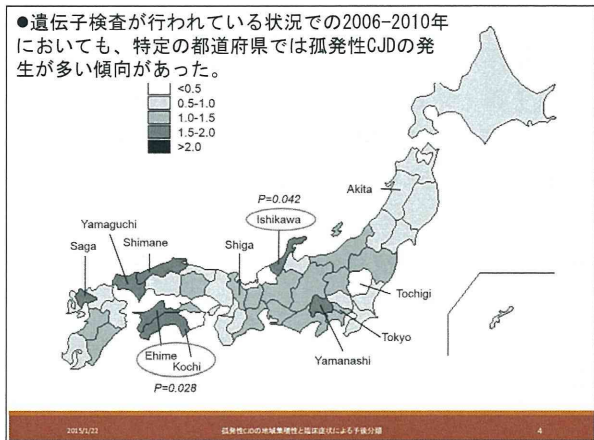
1



2



3



4

### 本邦における孤発性CJDの地域集積性

#### 結論

- 本邦における孤発性CJDは地域集積性を示した。
- これは、この疾患の発生率に影響を与える遺伝的な要因もしくは地域特異的な要因の存在を示唆した。

5

### 臨床症状による予後分類

#### - 難治性疾患克服研究事業データの解析 -

#### 研究の目的と方法

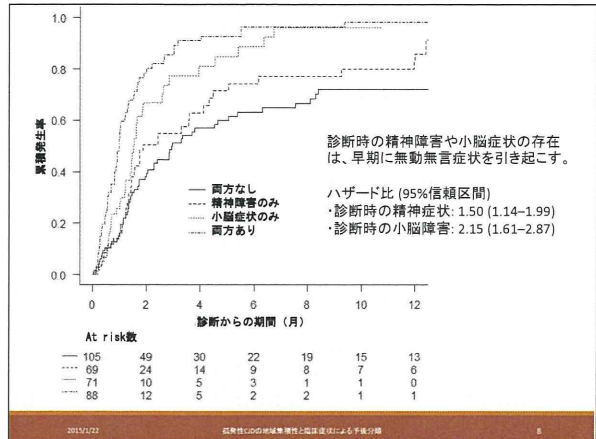
- 目的:無動無言までの時間に関する予測因子を同定し、また、無動無言までの症状/症候発現の順番を決めること。
- 方法:難治性疾患克服研究事業データにおける2003-2008年のCJDサーベイランスデータ(455例)を用いた。
- 無動無言とその他症状/症候の発生率を推定し、それらの予測因子を同定するために、比例ハザードモデルによる解析を行った。

6

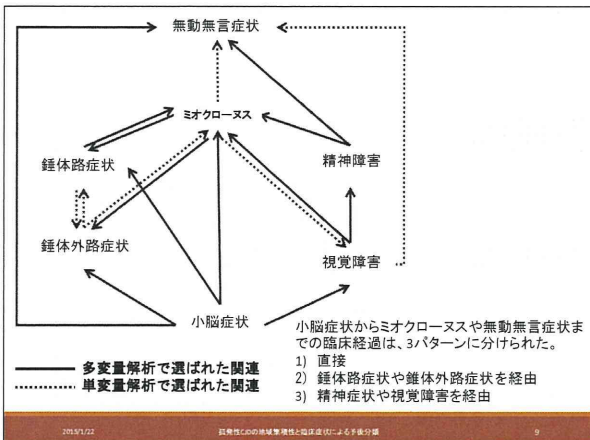
「本邦における孤発性 CJD の地域集積性と臨床症状による予後分類 - 難治性疾患克服研究事業データの解析 -」 中谷 英仁 先生

| 診断時の項目 (予後に関連する可能性が高い)           | 無動無言症状を呈していない症例 (n=455) |
|----------------------------------|-------------------------|
| 診断 (definite:probable)           | 38:417                  |
| 性別 (男性)                          | 177 (38.9%)             |
| 発症から診断までの時間 (月)                  | 2.9 ± 2.1 (n=437)       |
| 診断時の年齢 (年)                       | 68.9 ± 9.1 (n=433)      |
| 21-30                            | 0 (0.0)                 |
| 31-40                            | 3 (0.7)                 |
| 41-50                            | 12 (2.8)                |
| 51-60                            | 60 (13.9)               |
| 61-70                            | 157 (36.3)              |
| 71-80                            | 168 (38.8)              |
| 81-90                            | 31 (7.2)                |
| 91-100                           | 2 (0.5)                 |
| Codon 129 types [MM: MV (実施率 %)] | 98:10 (23.7%)           |
| 脳波計 (EEG) とイメージング                |                         |
| 周期性同期性放電 (EEG)                   | 417/446 (93.5)          |
| 徐波化 (EEG)                        | 367/407 (90.2)          |
| 高信号 (MRI)                        | 377/402 (93.8)          |

7



8



9

臨床症状による予後分類  
- 難治性疾患克服研究事業データの解析 -  
結論

- 孤発性CJDの疾患プロセスにおけるより正確な予測因子を明らかにした。
- 無言無動症状のリスクを増加させる因子を明らかにした。

10

## 第2部

### 医師主導治験計画の概要

座長：東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野 客員教授 **毛利 資郎** 先生



## 「プリオン病治験体制の整備」

### 桑田 一夫 先生

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 教授

#### ■ Profile

|              |   |
|--------------|---|
| 昭和 57 年      | 岐阜大学医学部卒業                                     |
| 昭和 59 年      | 岐阜大学医学部助手                                     |
| 平成元年         | 岐阜大学医学部附属病院併任講師                               |
| 平成 5 ～ 14 年  | 岐阜大学医学部助教授                                    |
| 平成 11 ～ 12 年 | 大阪大学蛋白質研究所助教授（併任）                             |
| 平成 16 ～ 22 年 | 岐阜大学人獣感染防御研究センター教授、センター長                      |
| 平成 19 年～現在   | 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻生命情報研究領域教授           |
| 平成 19 年～現在   | 医学系研究科・医学部大学院医学系研究科医科学専攻分子・構造学講座遺伝発生学分野教授（併任） |
| 平成 23 年～現在   | 応用生物科学部野生動物管理学研究センター人獣共通感染症研究部門教授（併任）         |
| 平成 24 年～現在   | 研究推進・社会連携機構学術院生命科学研究部門教授（併任）                  |

#### ■ 概 要

ヒトにはじめて投与する化合物であるメディカルシャペロンを例として、プリオン病治験体制の整備状況について、概説する。

メディカルシャペロンはプリオンの立体構造を安定化し、異常構造への変換を防ぐ物質である。メディカルシャペロンを発見するために、これまで、プリオン蛋白質の構造生物学研究、量子化学プログラム開発、有機合成展開、細胞実験、感染動物治療実験等を行って来た。しかし、これが医薬品となるためには、越えなければならない数多くの障壁がある。

医薬品開発においてはまず物質特許を取得する事が前提である。合成ルートを確立し、GMP 規準に従って治験薬を製造する。薬理薬効試験、ADME 試験を実施し、化合物の特性を知る。GLP 規準に従って、非臨床安全性試験を実施する。更に ICH-GCP 規準に従い、臨床試験を行う必要がある。

特にプリオン病においては、ヒトに対する初めての治療薬候補化合物の投与（First in Human）である点、幾つかの新規施設の整備の必要性、自然歴調査及び国際治験体制の必要性などの特徴があり、これらに関する具体的な取り組みに関してもご説明申し上げたい。



革新的医療研究開発で  
挑む神経変性疾患

## プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発 (H24-難治等(難)-一般-004)

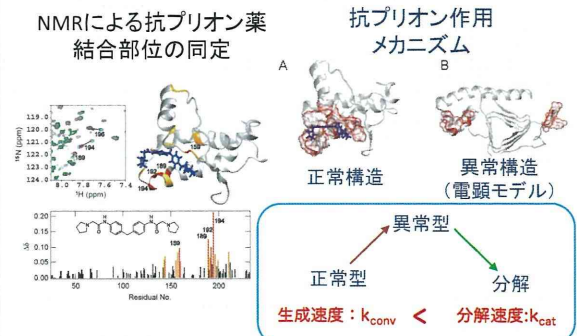
岐阜大学大学院  
連合創薬医療情報研究科  
桑田一夫

1

### 低分子シャペロンの作用機序

NMRIによる抗プリオン薬  
結合部位の同定

抗プリオン作用  
メカニズム



正常型 → 異常型 → 分解  
生成速度:  $k_{conv}$  < 分解速度:  $k_{cat}$

2

### 知財権の確保状況(物質特許)

1. 2014年度成立特許(国内)

- (1) アイントープ標識化合物及びアイントープ標識化合物前駆体(特許第5618042号) 発明者: 桑田一夫 他
- (2) プリオンタンパク質構造変換抑制剤及びその利用(2014年11月25日 特許査定) 発明者: 桑田一夫 他

2. 2014年度PCT出願

- (1) 抗プリオン化合物のマレイン酸塩及びその製造方法、並びにその医薬組成物(2014年11月11日 JSTIによる支援決定) 発明者: 桑田一夫

今後の強化策: 非臨床安全性試験結果等を付加する。  
他家幹細胞移植におけるプリオン感染リスクとその予防法に関して、調査中。

3

### 毒性試験、計画

F.I.H.に必要な試験は、長期毒性試験、安全性薬理試験を除いて、今年度中に終了。

2013年度(H25年度)

| 試験項目 | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
|------|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|----|----|
| 急性毒性 | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   | ○   | ○   | ○  | ○  | ○  |
| 慢性毒性 |    |    |    |    |    |    |     |     |     |    |    |    |
| 薬理試験 |    |    |    |    |    |    |     |     |     |    |    |    |
| 薬物動態 |    |    |    |    |    |    |     |     |     |    |    |    |

2014年度(H26年度)

| 試験項目 | 4月 | 5月 | 6月 | 7月 | 8月 | 9月 | 10月 | 11月 | 12月 | 1月 | 2月 | 3月 |
|------|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|----|----|
| 急性毒性 | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○   | ○   | ○   | ○  | ○  | ○  |
| 慢性毒性 |    |    |    |    |    |    |     |     |     |    |    |    |
| 薬理試験 |    |    |    |    |    |    |     |     |     |    |    |    |
| 薬物動態 |    |    |    |    |    |    |     |     |     |    |    |    |

4

### P092・マレイン酸塩の ラット4週間間歇静脈内投与試験

- 高用量(10 mg/kg)であっても、血管障害性は強くなく、投与しづらさもなかった。
- 血球を含めた血中薬物濃度については、10 mg/kgでは、投与後1週間でもかなりの量の薬物が血中に存在した。

株式会社LSIメディエンス  
試験研究センター 安全性研究部(鹿島)

5

### P092・マレイン酸塩の サル4週間間歇静脈内投与試験

- 10 mg/kg以上の用量で溶血起因の変化と血管障害性の変化がみられるが、それ以外の特筆すべき異常はなかった(組織検査結果待ち)
- 血球を含めた血中薬物濃度については、投与後1週間でもかなりの量の薬物が血中に存在し、反復投与により増加する傾向がみられた。明確な雌雄差はなかった。

株式会社LSIメディエンス  
試験研究センター 安全性研究部(鹿島)

6

「プリオン病治験体制の整備」 桑田 一夫 先生

### 家族性プリオン病の遺伝子変異

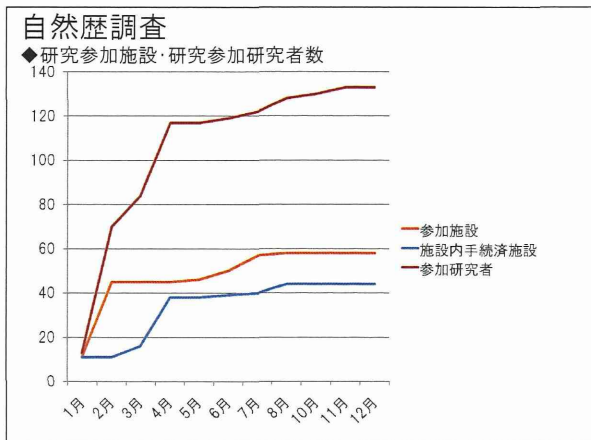
| 点変異  | 臨床症状                                   |
|--|--|
| P102L, P105L, A117V, G131V, F198S, D202N, Q212P, Q217R, M232T                          | Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease |
| D178N-129V, V180I, V180I+M232R, T183A, E196K, E200K, V203I, R208H, V210I, E211Q, M232R | Creutzfeldt-Jakob disease              |
| D178N-129M   | Fatal familial insomnia                |
| I138M, G142S, Y145s, Q160s, H187R, T188R, T188A, T188K, P238S                          | その他                                    |
| 挿入変異   |  |
| 24bp, 48bp, 96bp, 120bp, 144bp, 168bp, 192bp, 216bp                                    |  |

7

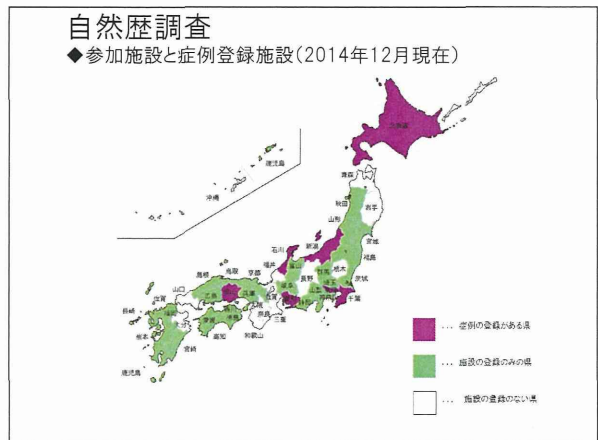
### P 3 検査室の整備

- BSE感染カニクイザルおよびCJD患者の血中薬物濃度測定システム構築
  - 質量分析機の購入とBSL3実験室への搬入・設置
  - 検体の前処理法の検討 (前処理カラムの選定など)
  - BSE接種サルの血清中の薬剤濃度測定 (未試行)
- 薬理効果判定のための組織・髄液指標の検索 (RT-QuIC法を含む)
  - BSE感染カニクイザルの脳組織および髄液を用いたRT-QuIC

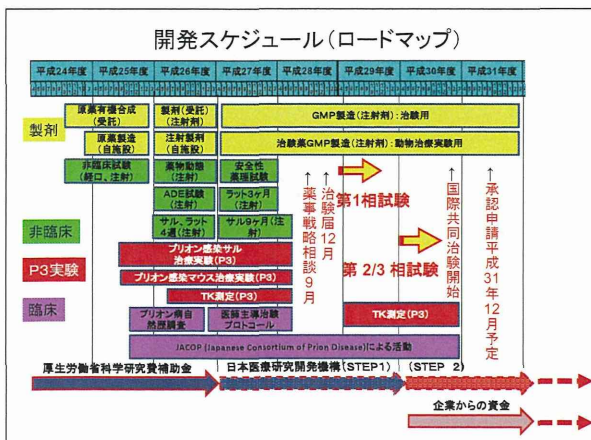
8



9



10



11