

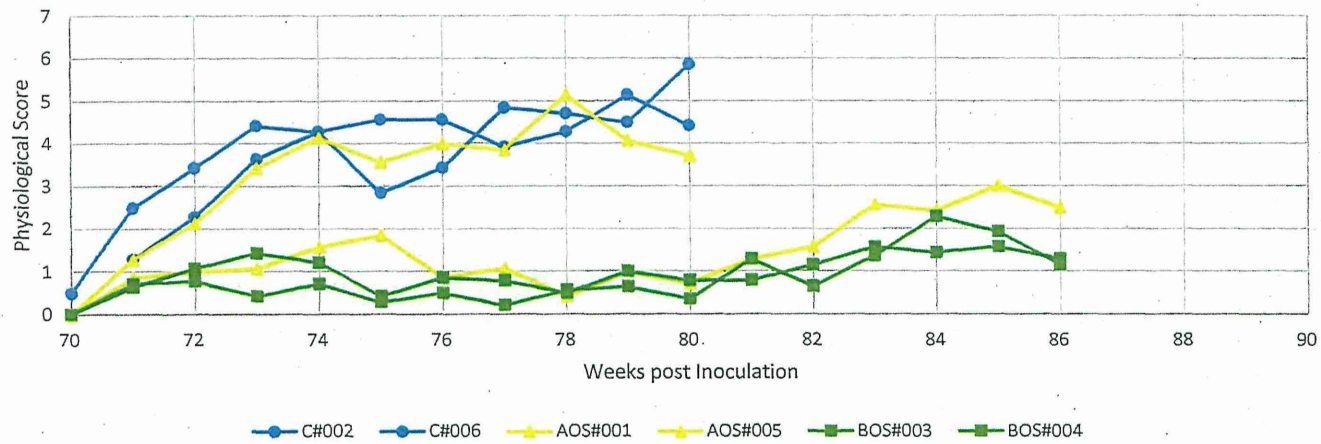
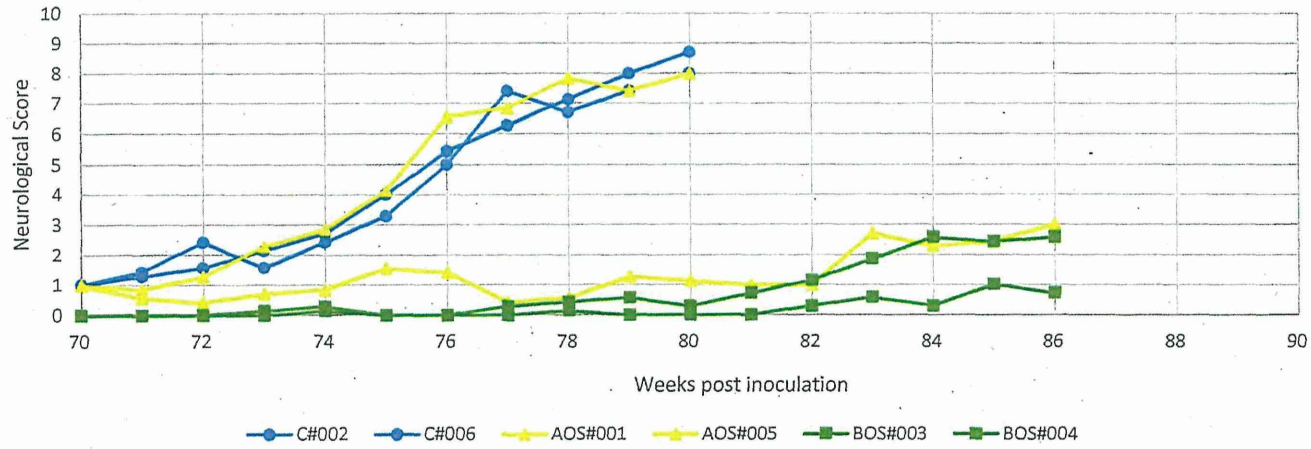
2/2	2/9
0	0
0	0
0	0
0	0
0	1
0	0
0	1
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0
0	0

#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	搔痒感	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

1. 自然歴調査

1. 背景情報および本自然歴調査の目的

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) およびその類縁疾患は人獣共通感染症、遺伝性などの多面的な特徴を有する疾患群でありプリオン病と総称されるが、その感染や発病のメカニズム、治療法や予防法等は未だ解明されていない。

英国等においてウシ海綿状脳症 (BSE) からの感染が考えられる変異型 CJD の発生が世界的な問題となり、また、我が国においても、変異型 CJD の発生や硬膜移植後の CJD が多発するなど、これらの疾患群の発生の動向や発症メカニズムを解明することや、患者や患者家族の心理的サポートや可能性のある治療法・予防法の提供などが、極めて重要な課題となっており、本学に事務局のあるプリオン病サーベイランス委員会は 1999 年より全国調査を継続している。

現在、プリオン病の治療法として現在有効性が証明されているものは無く、典型的なプリオン病である古典型孤発性 CJD は発症後 2-3 ヶ月で会話が不能になり、半年ほどで寝たきりになり、1 年以内に死亡する難病である。

プリオン病は年間 100 万人に 1 人の希少疾患であり、正確なデータを取得するためにはオール・ジャパン体制で患者の登録を行う必要がある。そのため、プリオン病のサーベイランスに関する調査研究 (課題番号 952) の参加各施設によるプリオン病コンソーシアム (Japanese Consortium of Prion Disease: JACOP) を新たに組織し、その事務局を東京医科歯科大学に設置して事務局のサーバ PC に患者データを収集・管理する。

2007 年に岐阜大学桑田らが報告した低分子化合物 GN8 の構造変異体である P092 は *in vitro* における抗プリオン効果が現時点で最も強く、脳移行性を有している。プリオン感染マウスへの投与実験によって有意な延命効果が認められており、早期の臨床応用を実現するため、実験動物を用いた安全性研究 (GLP) が岐阜大学で進められている。現在の計画では平成 27 年に P092 の医師主導治験を開始することを目標にしており、そのための臨床側の準備として、薬剤の有効性の比較対象となるプリオン病患者の自然歴調査が必要不可欠である。

また、薬剤を投与した場合に発生しうる副作用の解析、薬効の遺伝子多型に対する差などの解析に備え、患者リンパ球、および患者血清の保存に関し同意が得られた場合には、それらを保存する。なお、本研究中に遺伝子解析は実施せず、すでに解析されている情報を研究データとして使用する。

本調査の目的はプリオン病 (CJD、ゲルストマン・ストライスラー・シェインカー病、致死性家族性不眠症) の自然歴を調査し、上述の低分子化合物のプリオン病治療薬としての医師主導治験を開始するためのデータを収集し、医師主導治験開始に際して日本全体をカバーする患者登録システムを整備することである。

2. 調査の種別

- | | | | |
|--------------|--|--|--------------------------------------|
| ・人体試料を採取するか? | <input checked="" type="checkbox"/> 採取する | <input type="checkbox"/> 採取しない | (同意が得られた場合のみ) |
| ・介入研究か観察研究か? | <input type="checkbox"/> 介入研究 | <input checked="" type="checkbox"/> 観察研究 | |
| ・他施設共同研究か? | <input type="checkbox"/> 本学のみ | <input checked="" type="checkbox"/> 多施設 (本学が主) | <input type="checkbox"/> 他施設 (本学が分担) |

3. 調査遂行者 (研究責任者・分担者)

氏名	所属	職名	本研究における役割	研究倫理講習会* 受講番号
水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科学)	教授	研究(全体)責任者 監督	25-910
三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科学)	講師	総括研究者 データ収集・管理	24-491
山田 正仁	金沢大学 医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)	教授	研究(全体)責任者 監督	該当せず
浜口 毅	金沢大学 医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)	助教	研究者 データ収集	該当せず
岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所 医療法人社団主体会 小山田記念温泉病院神経内科	講師 非常勤	研究者 データ収集	該当せず
佐藤 克也	長崎大学 医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野	講師	研究者 データ収集	該当せず
坪井 義夫	福岡大学 神経内科	教授	研究者 データ収集	該当せず
岸田 日帯	横浜市立大学 附属市民総合医療センター神経内科	講師	研究者 データ収集	該当せず
佐藤 恒太	岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科神経内科学	医員	研究者 データ収集	該当せず
桑田 一夫	岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科	教授	アドバイザー	該当せず
犬塚 貴	岐阜大学大学院 神経内科・老年学分野	教授	研究者 データ収集	該当せず
林 祐一	岐阜大学 医学部付属病院神経内科・老年内科	講師	研究者 データ収集	該当せず
堂浦 克美	東北大学大学院 医学系研究科神経化学分野	教授	研究(全体)責任者 監督	該当せず
青木 正志	東北大学大学院 神経内科(神経内科学)	教授	研究者 データ収集	該当せず
雪竹 基弘	佐賀大学 神経内科	講師	研究者 データ収集	該当せず
藤田 浩司	徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野	助教	研究者 データ収集	該当せず
田中 章景	横浜市立大学大学院 医学研究科 神経内科学・脳卒中医学	教授	研究者 データ収集	該当せず

4. 調査期間

東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会承認後から平成27年3月31日(3年経過後時に再度申請および承認を得る。なお、最大予定期間は平成30年3月31日とする。)

5. エンドポイント

本自然歴調査では、以下の項目を評価する。

5.1 主要評価項目

- ・発症、あるいは初発症状から死亡までの期間

5.2 副次評価項目

- ・起立不能になるまでの期間
- ・自力で食事ができなくなるまでの期間
- ・排尿コントロールができなくなるまでの期間
- ・無動性無言になるまでの期間
- ・対象者の自覚する神経症状

5.3 追加評価項目

認知機能: MMSE-J

神経学的所見

Barthel index

NPI (behavioural rating scale)

MRI 撮影

髄液所見

14-3-3 蛋白濃度、タウ蛋白濃度、異常プリオン蛋白定性

脳波

6. 調査対象、選択基準・除外基準

6.1 調査対象

プリオン病のサーベイランスに関する調査研究(課題番号952)に「possible」「probable」「definite」のいずれかで登録されている症例のうち、本調査への参加の同意が得られた患者を調査対象とする。

6.2 調査対象者予定数

約10例/年

調査対象者予定総数:30例(本学にて5例)

6.3 調査対象者の選定方針

以下の選定基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも抵触しない患者で、4に規定する方法で文書による同意を得られている者を調査対象とする。

6.3.1 選択基準

6.3.1.1 プリオン病のサーベイランスに関する調査研究において、「possible」「probable」「definite」のいずれかで登録されている患者。

(ただし、サーベイランス委員会で見診断の患者であっても、主治医によって「possible」「probable」「definite」相当であろうと診断されている患者)

6.3.1.2 年齢が20歳以上の患者

6.3.1.3 書面にて同意を得ている(本人、あるいは代諾者)の患者

6.3.2 除外基準

6.3.2.1 重篤な肝機能障害、腎機能障害、心機能障害を合併している患者

6.3.2.2 悪性腫瘍を合併している患者

6.3.2.3 ペントサンポリサルフェート、ドキシサイクリン、スタチンなど抗プリオン作用が報告されている薬剤をしようしている患者

6.4 選択基準、除外基準の設定根拠

6.4.1 選択基準設定の根拠

・4.3.1.1に関して:本調査が、プリオン病のサーベイランスに関する調査研究(課題番号952)に付随して行われる調査であるため。

・4.3.1.2に関して:被験者が未成年であることを理由とした代諾者による調査参加同意を回避するため。

・4.3.1.3に関して:「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省)に従うため。

6.4.2 除外基準設定の根拠

・4.3.2.1に関して:各機能障害による影響を排除した現象(自然歴)を調査・評価するため。

・4.3.2.2に関して:悪性腫瘍による影響を排除した現象(自然歴)を調査・評価するため

・4.3.2.3に関して:抗プリオン作用が報告されている薬剤の影響を排除した現象(自然歴)を調査・評価するため