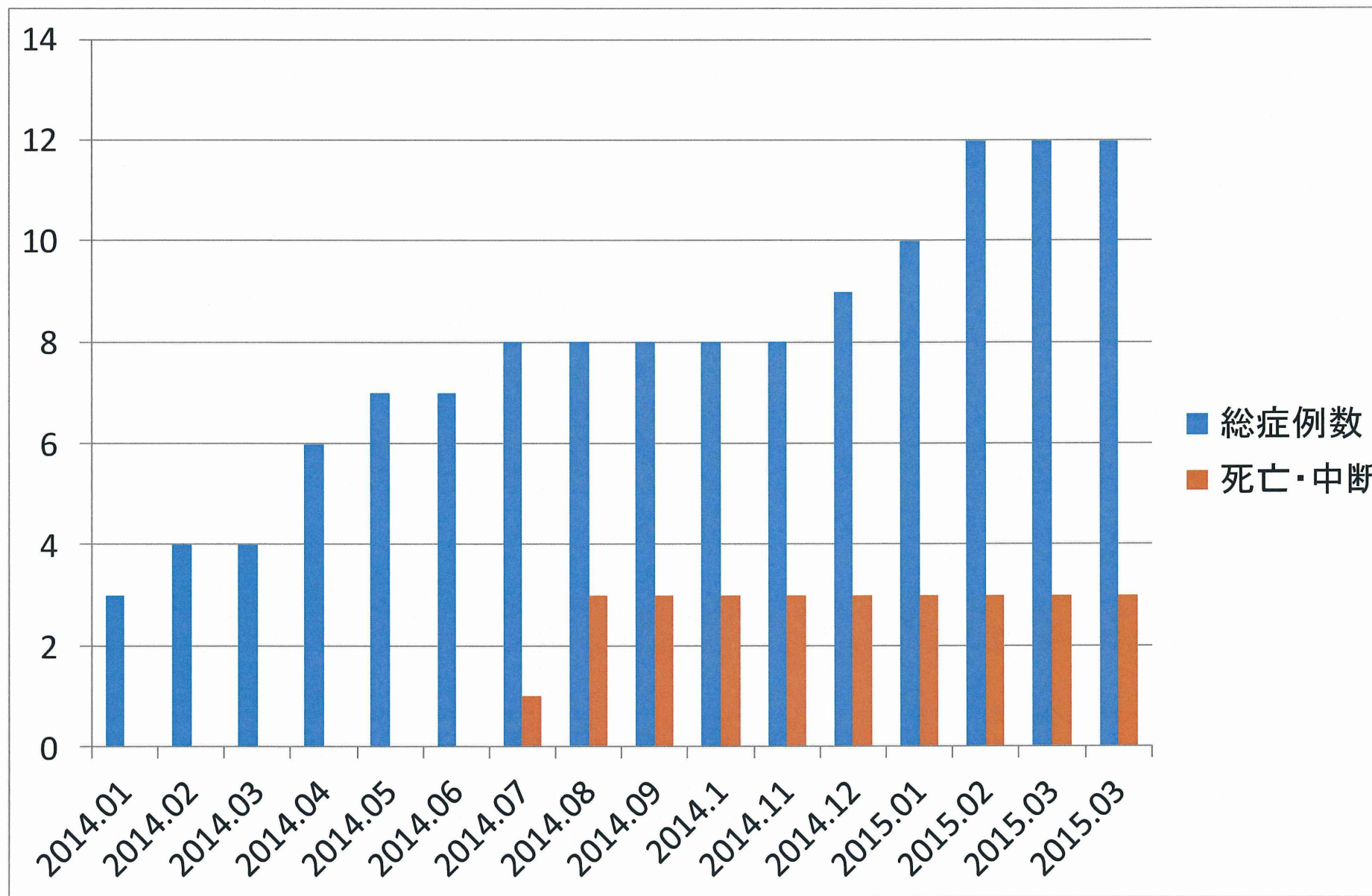


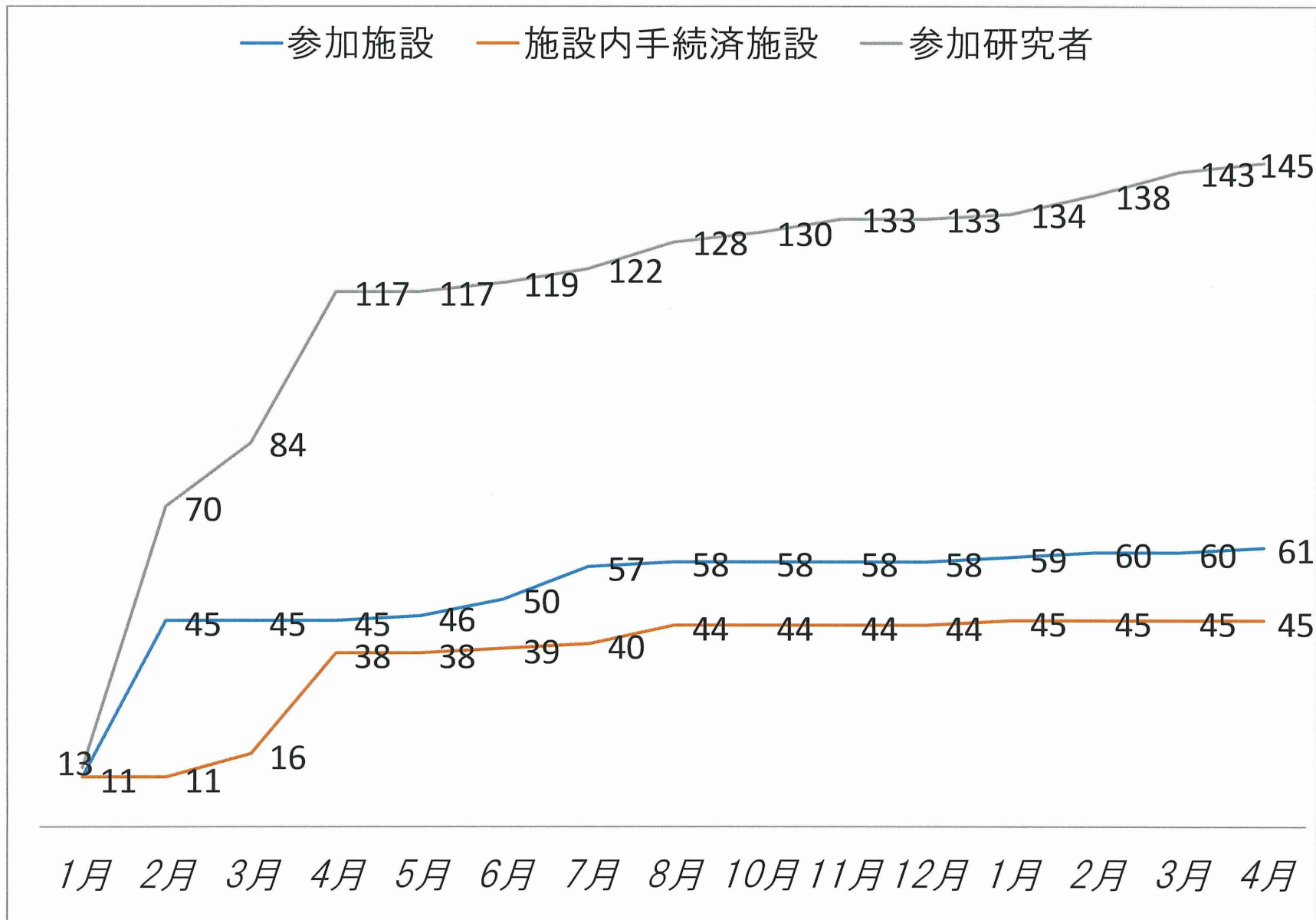
登録症例の現在状況

番号	型	登録時	V1	V3	V6	V9	V12	V15	V18	備考(最近の状況)
01-001	MM	19	18	13	2	1	1	0		無動性無言状態
02-001	MM	MRCスコア未採用	MRCスコア未採用	MRCスコア未採用	7	4	1	1	0	ほぼ寝ているだけ。声をかけてもとくにはない。
04-001	V180I	MRCスコア未採用	MRCスコア未採用	MRCスコア未採用	0 (無動性無言)	0 (無動性無言)	0 (無動性無言)	0 (無動性無言)		登録当時より無動性無言
04-002	V180I	MRCスコア未採用	MRCスコア未採用	MRCスコア未採用	1 (発声あり)	1 (無動性無言)	0 (無動性無言)	0 (無動性無言)		登録当時無動性無言には至っていないが、本人へのインタビューはほぼ不能だった
08-001	MM	0 (無動無言)	0 (無動無言)	死亡						剖検実施せず
14-001	MM	0 (無動無言)	0 (無動無言)	死亡						剖検実施 → 報告待ち
15-001	MM	2	2	調査中止						患者家族の意向で、倫理審査申請していない施設に転院となったため調査中止
42-001	MM2C	20	13	12	診察 できず	3				食事・トイレなどが全介助になる。単語レベルの発語はある。
08-002	検査中	0	0							8月受診時にはMRCスコア2(発声等は可能)だった。無動性無言いえない。
06-001	検査中	16								生活は概ね自立。単語程度の発語。親しい事柄についての認識・記憶はある。
40-001	V180 I	2	1							発声はある。食事は要介助。
16-001	V180 I	2								発声はある(理解はできない)。周囲の状況には気がつく。

◆登録症例の状況



◆研究参加施設・研究参加研究者数



2. 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-Strausler-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 sulfata turbidity test	硫酸亜鉛混濁液試験

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。この結果を受け、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することが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^C)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-Strausler-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⁾)

I . A. 進行性の精神・神経症状
B. 経過が 6 ヶ月以上
C. 一般検査上、他の疾患が否定出来る
D. 医原性の可能性がない
E. 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病を否定できる
II . A. 発症初期の精神症状 (抑鬱、不安、無関心、自閉、妄想)
B. 持続する痛みや異常感覚 (あるいはその両者)
C. 失調
D. ミオクローヌス、コレア、ジストニア
E. 認知症
III . A. 脳波で周期性同期生放電(PSD)陰性
B. 頭部 MRI にて両側視床枕高信号
IV . A. 扁桃生検で異常プリオン蛋白陽性*
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**
ほぼ確実例(probable): I および II の 4/5 項目と III A と III B を満たすもの
疑い例(possible): I および II の 4/5 項目と III A を満たすもの
*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。
**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。

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狀。
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つて、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。ミオクロヌスは認められるが、CJD にみられる程はっ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。