

臨床研究責任者は、1年ごとに「臨床研究実施状況報告書」を審査委員会に提出し、以降の継続の可否について治験審査委員会の意見に従う。(臨床研究の期間が1年を越える場合) また、臨床研究責任者は、研究終了または中止後1ヶ月以内に、「臨床研究終了(中止)報告書」を、臨床研究審査委員会に提出する。下記の(ア)については、発生後1週間以内に提出する。

臨床研究責任者は、以下の場合、審査委員会に報告し、以降の継続の可否について治験審査委員会の意見に従う。

- (ア) 重篤な有害事象等が生じた場合
- (イ) 臨床研究実施計画書について重大な変更が行われる場合
- (ウ) 同意文書及びその他の説明文書について重大な変更が行われるとき
- (エ) その他審査の対象となる資料が改訂された場合
- (オ) その他病院長が審査の必要を認めた場合

### 3) 被験者の同意取得の方法

本臨床研究の開始に先立ち、臨床研究責任医師または臨床研究分担医師は被験者に対して下記の事項につき、説明文書を基づいて説明した後、被験者になることについての本人の自由意志に基づいた同意を文書により得る。

説明文書には以下の事項が記載されていること。

- ① 研究を伴うこと
- ② 臨床研究の目的
- ③ 臨床研究の方法(試験的側面、被験者の選択基準等を含む)
- ④ 被験者の臨床研究への参加予定期間
- ⑤ 臨床研究に参加する予定の被験者数
- ⑥ 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便(被験者にとって予期される臨床上の利益がない場合はその旨を知らせること)
- ⑦ 患者を被験者にする場合における他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
- ⑧ 臨床研究に関連する健康被害が発生した場合に、被験者が受けることのできる治療
- ⑨ 臨床研究への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は、被験者の臨床研究への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否あるいは撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり臨床研究に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと
- ⑩ 臨床研究への参加の継続について、被験者又はその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者又はその代諾者に伝えること

- ⑪ 臨床研究への参加を中止させる場合の条件又は理由
- ⑫ モニター、監査担当者、臨床研究審査委員会及び国内外の規制当局が 診療録等の原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密（プライバシー）が保全されること。又、同意文書に被験者又はその代諾者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること
- ⑬ 臨床研究の結果を公表する場合でも、被験者の秘密（プライバシー）は保全されること
- ⑭ 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
- ⑮ 臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師及び臨床研究協力者（臨床研究コーディネーター）がいる場合はその氏名、職名及び連絡先
- ⑯ 被験者が臨床研究及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合に連絡をとるべき医療機関の相談窓口
- ⑰ 被験者が守るべき事項

#### 4) 被験者への情報の提供

臨床試験責任医師は、臨床研究への参加の継続について、被験者又はその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに被験者又はその代諾者に伝え、臨床研究の参加を継続するか確認する。またこの経過を診療録に記載する。

#### 5) プライバシーの保護

臨床研究を実施するにあたっては、被験者のプライバシーを保護する。

#### 6) 個人情報保護・管理方法

本研究実施際には、個人情報の保護方法を連結可能匿名化方法とする。全情報は個人情報管理責任者の下で一括管理とする。研究成果報告ならびに論文発表に際しては、連結不可能匿名化により個人名の特定を不可能にする。

個人情報管理者名： 医学部 内科学系 教授 吉井文均

### 5. 被験者の選択

#### 1) 対象患者

筋萎縮性側索硬化症と診断され、以下の基準を満足する患者を対象とする。

- (1) EL Escorial 改定 Airlie House 診断（別添 1）のうち、「definite(ALS 確実)」、「probable(ALS 可能性高し)」、「probable-laboratory-supported(ALS 可能性高し、検査陽性)」のいずれかに適合する患者

- (2) NDDPX08 による治療歴のない患者
- (3) ALS 重症度分類 (別添 2) における重症度 1 度～3 度の患者
- (4) %FVC が 70%以上の患者
- (5) 文書同意取得時に ALS を発症して 3 年以内の患者
- (6) 文書同意取得時の年齢が満 20 歳以上 75 歳以下の患者
- (7) 本臨床試験の参加について、文書同意の得られた患者 (本人から自筆で同意の署名又は記名捺印を得ることとするが、手の機能がそこなわれて書字不可能な場合は代筆者が署名して差し支えない)
- (8) 前観察期 12 週間の ALSFRS-R (別添 3) スコアの変化量が -1～-4 点の患者

## 2) 除外基準

以下の (1)～(10)のいずれかの基準に該当する患者は除外する。

- (1) 病名の未告知の患者
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者
- (3) 重度の精神症状 (幻覚, 妄想) や認知症を有する患者
- (4) 重篤な起立性低血圧や低血圧症を有する患者
- (5) 重篤な心疾患、腎疾患、肝疾患などの合併症を有する患者
- (6) 心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者
- (7) 妊娠中または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者
- (8) 他の治験薬を服用している患者、または同意取得前 3 ヶ月以内に他の試験に参加した患者
- (9) 同意能力を欠く患者
- (10) その他、担当医師が本試験への参加は不相当と判断した患者

## 3) 中止基準

- (1) 重篤な有害事象等が生じた場合
- (2) 患者や代諾者から、臨床研究への参加の同意撤回があった場合
- (3) 担当医師の判断で臨床研究への参加、継続を中止した方がよいと判断した場合
- (4) 何らかの理由により臨床研究実施を中止した場合

### 【設定根拠】

本臨床研究を安全かつ倫理的に遂行することを考慮し、かつ信頼性のあるデータを得ることを考慮して、(1)～(10)の除外基準項目および(1)～(4)の中止基準を設定した。

## 6. 臨床研究実施期間と目標症例数

臨床研究実施期間 2009年1月1日から2011年1月31日

目標症例数 50例

【設定根拠】探索的研究なので、参加施設で実施可能、且つ統計学的有意差が得られる最少症例数とした。

## 7. 登録

研究責任者は、候補となる被験者が的確基準を満たし、除外基準のいずれに該当しないこと、さらに被験者へのNDDPX08投与期間が本臨床研究実施期間内において52週を満たすことを確認した上で、被験者として登録する。

## 8. 研究の方法

### 1) 研究の多施設共同・二重盲検試験法

#### 【薬剤投与】

リルテック服用開始時およびNDDPX08及び偽薬投与前および投与開始後において、有効性評価および安全性評価を行い、各評価項目の変化を比較し検討する。

最初リルテック100mg/日を観察期12週間投与した後にNDDPX08の併用投与を開始する。但し、リルテックの服用を拒否する被験者においては、同様に観察期12週間後にNDDPX08の単独投与を行う。投与は、次頁(図1)のNDDPX08漸増投与スケジュールに従って、1.25mg/日から開始し、12週目までに15mg/日に漸次増量する。但し7.5mg/日以上増量時に著しい副作用が生じ、当該薬量維持が困難と判断される場合は当該薬量より一段階(2.5mg)低い薬量を維持量とする。尚、漸増途中で増量により症状改善がみられたと判断される場合は、その用量を維持量とする。

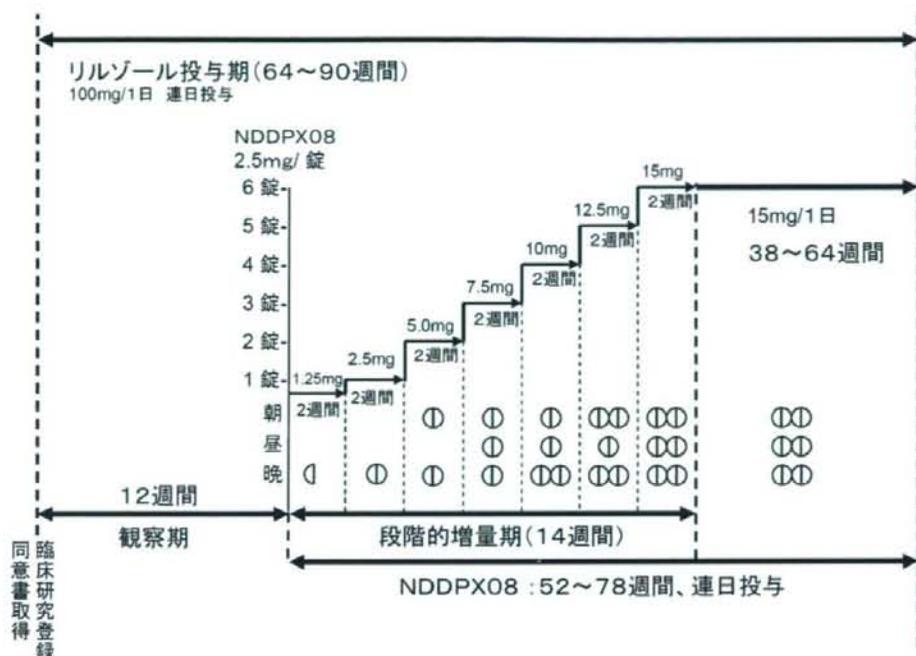
NDDPX08の全投与期間は52-78週間とし、有害事象観察期はNDDPX08投与終了1ヶ月後までとする。

#### 【偽薬対照症例の割付】

目標症例数50例のうち10例は偽薬(乳糖)を併用する。東海大学3病院、北里大学東病院、東邦大学医療センター大森病院における登録患者の登録日時に従って1番から50番まで一元的に順位付けする。

NDDPX08併用と偽薬併用の割付は、東海大学ALS臨床研究事務(FeGALS)が乱数表を用いて行う。割付情報は東海大学ALS臨床研究事務局で秘匿保管・管理する。

図1. 臨床研究の流れ(NDDPX08新增投与スケジュール)



#### 【調剤】

本臨床研究に使用する偽薬(乳糖:250mgおよび500mg)ならびにNDDPX08 2.5mg錠は散剤とする。NDDPX08 2.5mg錠、1錠の重量は140mgである。薬包残留薬剤を最少に留める(服用薬剤量誤差を最小とする)ため、NDDPX08 2.5mg錠、1錠分の散剤(140mg)当たり110mgの乳糖を加え250mgに増量する。1回の(NDDPX08 2.5mg錠)服用量が0.5錠(1.25mg)の場合は、乳糖180mgを加え250mgに増量する。NDDPX08 2.5mg錠の服用が2錠の場合は、2錠分散剤280mgに乳糖220mgを加え500mgとする。NDDPX08(散薬、NDDPX08 1.25mg、2.5mg、5.0mg)および同量の粉末乳糖(250mg、500mg)は夫々遮光薬包とする。

偽薬ならびに実薬の散剤調整は各研究実施医療機関(東海大学八王子/大磯病院、北里大学東病院、東邦大学医療センター大森病院)の薬剤部において調製する。尚、調剤に使用する薬剤(NDDPX08 2.5mg錠、乳糖)および物品(薬包フィルム、遮光袋、および散剤調製に必要な物品)は東海大学医学部付属病院薬剤部から供給する。散剤調製ならびに実薬/偽薬の識別と管理に関するプロトコルは東海大学医学部付属病院薬剤部ならびに東海大学ALS臨床研究CRCが提示する。

#### 【実薬および偽薬の識別】

NDDPX08薬包は薬包フィルム表面にNDDPX08-TSM-363374の6桁の番号を最初として、

通し番号を印字する。また、薬包毎に服用時間(朝、昼、晩)と含まれている薬剤量(1.25mg、2.5mgおよび5.0mg)を表示する。偽薬(乳糖)薬包は薬包フィルム表面に NDDPX08-TSM-258963の6桁の番号を最初として、通し番号を印字する。また、薬包毎に服用時間(朝、昼、晩)と含まれている薬剤量(1.25mg、2.5mgおよび5.0mg)を表示する。NDDPX08ならびに乳糖(偽薬)は東海大学付属病院薬剤部において調整、厳重に保管・管理し、本臨床研究分担医師のNDDPX08の処方により被験者へ供する。

薬剤識別コードは、臨床研究使用薬剤記号(NDDPX08)と実施機関識別記号(東海大学=TSM、北里大学東病院=KHH、東邦大学医療センター大森病院=TMC)および実・偽薬識別番号(6桁)を表示している。

#### 【盲検試験プロトコール】

臨床研究分担医師(主治医)は、観察登録被験者について観察期満了時(12週間後)に臨床研究続行の可否を判定し、結果をCRCに伝える。臨床研究続行を決定した場合、CRCは被験者の登録番号をALS臨床研究事務局FeGALSが管理している実薬/偽薬割付表と照合して投与薬剤を決定する。CRCは投薬(実薬あるいは偽薬)コード情報を薬剤部に伝え、情報内容を相互に確認した後に、主治医へは投薬コード情報を秘匿したままで投薬コードの選択完了を伝え、薬剤部へのNDDPX08の処方を依頼する。薬剤部は投薬情報コードに該当する薬剤を主治医の処方に従って被験者に供する。CRCは、被験者あるいは被験者家族に薬剤保管、服薬手順ならびに服薬後および未服用の薬包回収について十分に説明する。

他の研究実施医療機関においては、臨床研究分担医師(主治医)が観察登録被験者について臨床研究続行を判定した場合、主治医は所属医療機関CRCにその判定結果を伝える。CRCは直ちに当該被験者の判定結果と共に観察登録日時情報を東海大学ALS臨床研究CRCへ連絡する。東海大学ALS臨床研究CRCは、当該被験者の登録番号をALS臨床研究事務局FeGALSが管理している実薬/偽薬割付表と照合して投与薬剤を決定し、その情報を当該CRCに回答する。当該CRCは投薬コード選択完了(但し、情報内容は秘匿する)について主治医に伝え、NDDPX08の処方を依頼する。同時に、CRCは投薬コード情報を所属医療機関薬剤部へ連絡し、内容を相互に確認する。薬剤部は、主治医の処方を待って、投薬情報コードに該当する薬剤を被験者に供する。CRCは、被験者あるいは被験者家族に薬剤保管、服薬手順ならびに服薬後の薬包回収について十分に説明する。CRCは、被験者来院時に回収した薬包(服用状況を確認)を一時保管し、東海大学ALS臨床研究CRCの巡回訪問時に手渡す。

東海大学ALS臨床研究事務局FeGALSは回収した全ての薬包を保管する。東海大学ALS臨床研究事務局FeGALSは、外部機関による有効性評価に関わる統計処理を行う際に、回収した薬包に付着している残留薬および残存未使用薬包(無作為抽出)の薬剤を同定(外部検査機関に依頼)し、投薬コード情報と照合する。

東海大学ALS臨床研究事務局FeGALSは、被験者評価値統計処理時に投薬(実薬/偽

薬)情報ならびに薬包残留薬および残存未使用薬包薬剤に関する情報を ALS 治療計画評価委員会へ提出する。

#### 【研究実施医療機関 CRC の連携】

本 ALS 臨床研究は複数の研究実施医療機関(東海大学、北里大学、東邦大学)において実行する。臨床研究の円滑な遂行と有効性評価基準の普遍性と評価の客観性を確保する観点から、臨床治験プロトコルに準じた臨床研究コーディネーター(CRC)を導入する。各医療機関の CRC は連携して本臨床研究プロトコルのモニタリング、被験者の予備登録・登録情報管理、来院・検査・服薬調製管理、評価モニタリング・評価情報管理ならびに主治医・評価者(神経内科医)・薬剤部との円滑な連携業務遂行のための調整を担当する。東海大学 ALS 臨床研究事務局 FeGALS に連携 CRC (University CRCs Cooperation) 事務局を設け、東海大学 CRC を責任者とする。各研究実施医療機関 CRC は、個別に担当する被験者ごとの来院スケジュール、検査、アンケートおよび服用プロトコル等に関する情報を共有する。University CRCs Cooperation 事務局は、これら個人情報を統合管理し、厳重保管する。本臨床研究では統一規格の CRC ワーキングシートを使用する(別添 CRF 一覧および見本参照)。尚、University CRCs Cooperation 事務局は統一規格 CRC ワーキングシートを各機関 CRC へ配布する。

#### 【ALS 治療計画評価委員会の設置】

臨床研究の遂行と評価について、信頼性と客観性を確保するため、ALS 治療計画評価委員会を外部組織として設ける。臨床研究完了時に NDDPX08 の ALS における安全性と有効性について、評価と判定を委託する。

#### 【併用制限薬】

臨床研究期間における併用薬剤等については下記の基準に基づき併用の可否を判断する。

NDDPX08 の効果判定に影響を及ぼすと考えられる下記の薬剤は、リルテック投与の4週間前から試験期間を通じて併用を制限する。

- 1、ドパミン拮抗剤:メクロプラミド、スルピリド等抗精神病薬
- 2、CYP1A2 阻害作用を有する薬剤:シプロフロキサシン、エノキサシン、フルボキサミンなど
- 3、エストロゲン含有製剤
- 4、L-ドーパ製剤
- 5、NDDPX08 以外のドパミンアゴニスト
- 6、抗コリン薬
- 7、塩酸アマンタジン
- 8、ドロキシドパ

## 9、塩酸セレギリン

## 10、COMT 阻害薬

### 【他の制限薬について】

- (1)リルテック投与 4 週間前から用法・用量を変えずに服用している場合は併用を認める。  
なお、研究期間を通じて、併用薬の用法・用量は変えないこととする。
- (2)リルテック投与 4 週間前から試験期間を通じて、新たに投与することは禁止する。
- (3)制吐剤ナウゼリンの一時的な併用をみとめる。

## 2) 有効性の評価項目

### a. 有効性の主要評価項目

- ・ ALSFRS-R スコア (別添 3)

### b. 有効性の副次評価項目

- ・ 死亡又は一定の病勢進展までの期間 (死亡、独立歩行不能、上肢機能の廃絶、気管切開、レスピレーター装着、経管栄養補給)
- ・ %FVC
- ・ Modified Norris Scale スコア (別添 4)
- ・ ALSAQ40 スコア (別添 5)
- ・ MMT (徒手筋力検査)
- ・ ビンチ力
- ・ 握力
- ・ ALS 重症度分類 (別添 2)

## 3) 安全性評価項目

- ・ 有害事象
- ・ 臨床検査
- ・ 心臓超音波検査
- ・ 血圧・心拍数

## 4) 投与完了の規準

52～78週の服用期間の終了した症例および NDDPX08 併用例で途中で投与完了の基準(死亡、侵襲的呼吸装置の装着もしくは人工呼吸器24時間装着)に至った症例では漸減して中止する。

## 5) 安全性・有効性の評価判定

臨床研究完了時における有効性評価値の統計学的解析は外部機関に委託する。統計処理時に実薬および偽薬投与被験者情報を開示する。統計解析は、偽薬投与被験者の有効性

評価値および12週間観察期からの推定予後推移値、ナチュラルヒストリーを対照として行う。

ALS治療計画評価委員会は、統計学的解析結果をもとにNDDPX08の被験者(ALS患者)における安全性と有効性を評価し判定する。

中間評価については、NDDPX08投与期間6ヶ月を経過した被験者数が25名に達した時点で、12週間の観察から推定される発症予後経過及びナチュラルヒストリーを対照として有効性評価値の統計解析を行う。中間評価時には実薬・偽薬投与被験者情報を開示しない。

## 9. 評価項目・検査項目・評価スケジュール

臨床研究期間における以下の評価項目・検査項目について、図2に示した評価スケジュールに従って実行する。

安全性は主治医が評価する。有効性の評価は主治医以外の神経内科医(1名以上)が担当する。

	観察期		NDDPX08 投与期間						中止時
			開始時	開始後				開始後14週目以降 2ヶ月毎	
	開始時	2週間目		4週間目	8週間目	14週間目			
同意取得・登録	○		○						
被験者背景	被験者背景	●	●						
	体重	●	●	●		●	●	●	
	合併症・既往歴	●							
	併用薬・併用療法	●	←						●
有効性評価	ALSFRS-R	●	●	●		●	●	●	●
	%FVC	●	●	●		●	●	●	●
	Modified Norris Scale	●	●	●		●	●	●	●
	ALSAQ-40	●	●	●		●	●	●	●
	徒手筋力検査(MMT)	●	●	●		●	●	●	●
	握力 / ピンチ力	●	●	●	●	●	●	●	●
	ALS重症度分類	●	●	●		●	●	●	●
安全性評価	臨床検査	●	●	●		●	●	●	●
	心臓超音波検査	*1							●
	血圧・心拍数	●	●	●	●	●	●	●	●
	有害事象*2	←							○ 投与終了1ヶ月後

\*1 心臓超音波検査は観察期前に行う。

\*2 有害事象は投与開始から最終の投与終了1ヶ月後までの有害事象の有無を調査する。

### 1) 被験者背景

同意取得日、性別、生年月日、入院・外来別、診断名、体重、合併症、既往歴、前治療薬等について確認する。

### 2) 評価項目

ALSFRS-R スコア、%FVC、Modified Norris Scale スコア、ALSAQ40 スコア、MMT(徒手

筋力検査)、ピンチ力、握力、ALS重症度分類を評価して、症例報告書に記入する。

### 3) 臨床検査

以下に示した臨床検査を実施する。臨床的に異常と考えられる所見の有無および必要に応じてその内容を症例報告書に記入する。

- (1) 血液学的検査：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、白血球分類
- (2) 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、 $\gamma$ -GTP、ALP、総ビリルビン、糖、総タンパク、アルブミン、総コレステロール、BUN、クレアチニン、CK、尿酸
- (3) 血清電解質：Na, K, Cl
- (4) 尿検査：タンパク、糖、潜血、ウロビリノーゲン

### 4) 心臓超音波検査

臨床研究に先立ち心臓超音波検査を行い、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限およびこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変の有無を確認し、その内容を症例報告書に記入する。但し、いずれの弁も心臓弁重症度が中等度以下である場合には登録可とする。

### 5) 血圧・心拍数

血圧、心拍数を坐位で測定する。測定値を症例報告書に記入する。

### 6) 有害事象

患者の来院ごとに問診にて調査する。特に、幻覚、悪心・嘔吐、食欲低下に留意し、調査する。有害事象が発現した場合には、その内容、発現期間、程度、処置、転帰、因果関係、重篤性の有無について記録する。

## 10. 予想される有害事象

\*\*\*\*\*症候群 5,212 例に対する投与では、何らかの副作用がみられたのは 978 件 (18.8%) であった。主なものは悪心・嘔気・嘔吐 433 件 (8.3%)、食欲不振 128 件 (2.5%)、胃部不快感 57 件 (1.1%)、便秘 39 件 (0.7%)、口渇 31 件 (0.6%) 等の胃腸症状、幻覚・妄想 145 件 (2.8%)、ジスキネジア 106 件 (2.0%)、めまい・ふらつき 60 件 (1.2%)、頭痛・頭重感 57 件 (1.1%) 等の精神神経症状、立ちくらみ 36 件 (0.7%) 等の循環器症状であった。

また分娩または流産後に乳汁の分泌を抑制する婦人 99 例を対象として、本剤 5mg/日 を投与した結果では、本剤投与群では 53 例中 12 例に 25 件の副作用が見られた。主なものは、嘔気 4 件、嘔吐 2 件、便秘 8 件、めまい・ふらつき 7 件、全身倦怠感 3 件、胃痛 1 件であった。臨床検査値に異常は認められなかった。

## 11. 有害事象取り扱い

### 1) 症状または疾患

治療中に発現した、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状または疾患は、有害事象として取り扱う。投与開始時点の合併症の程度が悪化した場合も、有害事象として取り扱う。なお、有効性評価項目の程度が悪化した場合は、有害事象として扱わない。

### 2) 他覚所見

臨床研究開始前検査値\*と比較し、最終検査日までに、異常化（正常→異常、異常→さらに異常）を示した場合は、有害事象として取り扱う。また、臨床研究開始前検査値\*が欠測しており、薬剤投与後に異常値となった場合は、有害事象として取り扱う。ただし、欠測している場合は、同意取得日の30日前までの値を判断の参考値として利用する。

\*：同意取得後、観察期に実施された検査値（複数回実施されたものは、治療期開始時に近い値とする）

本研究実施計画書に規定された項目、規定されていない項目を問わず、有害事象とされたものについては、発現時、最大悪化時、転帰判定時及び関連性の判定に必要と考えられたデータについて症例報告書に記載する。

### 3) 有害事象の記録と調査

有害事象が発現した場合は、その症状または疾患、他覚所見の内容、発現日、程度、重篤度、処置の有無およびその内容、転帰およびその判定日、本臨床研究との関連性およびその理由を症例報告書の有害事象欄に記載する。なお、疾患名を記載する場合、その疾患に付随する症状は、有害事象として記載しない。

治療期間中に観察された症状または疾患、他覚所見において、有害事象が認められた場合は、本臨床研究との因果関係の有無に係わらず、原則として正常化または有害事象として促えないレベル（他覚所見については「各検査項目の取り扱い基準」を参照）に回復するまで追跡調査を行う。ただし、研究責任医師または分担医師が回復と判断した場合はその限りではない。その場合は回復と判断した根拠を症例報告書に記載するものとする。器質的な障害（脳梗塞・心筋梗塞など）で不可逆的な有害事象が認められた場合は、症状が安定または固定するまで追跡調査を行うこととする。

### 4) 有害事象の分類

有害事象の程度は、以下の基準で分類する。

- ① 軽度：患者の日常生活を損なわない程度
- ② 中等度：患者の日常生活に支障があるが、かなり我慢すれば活動が行える程度
- ③ 高度：患者の日常生活の遂行を大きく妨げる程度

有害事象の転帰は、以下の基準で分類する。

- ① 回復：正常化または有害事象として促えないレベルまでに回復したもの
- ② 継続：その時点で回復に至っていないもの
- ③ 不明（死亡）：患者死亡のため転帰が不明だったもの

#### 5) 有害事象と本臨床研究との関連性の判定

本臨床研究との関連性は、被験者の状態、治療との時間関係、その他の要因による可能性等を勘案し、以下の関連性の判定基準に従い判定する。

- ① 明らかに関連あり
- ② おそらく関連あり
- ③ 関連があるかもしれない
- ④ 関連なし

有害事象については、本臨床研究との関連性が①～③と判定されたものを本臨床研究との関連性が否定できない有害事象、本臨床研究との関連性が④と判定されたものを本研究との関連性が否定できる有害事象とする。

#### 6) 重篤な有害事象

治療中に、本臨床研究との因果関係の有無にかかわらず重篤な有害事象が発現した場合、研究責任医師または研究分担医師は、被験者に対して直ちに適切な処置を行う。また、研究責任医師は、速やかに病院長に報告しなければならない。

#### 【重篤な有害事象】

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながる恐れのある症例
- 3) 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例
- 4) 障害
- 5) 障害につながる恐れのある症例
- 6) 1) から 5) に掲げる症例に準じて重篤である症例
- 7) 後世代における先天性疾病または異常

#### 7) 新たな情報の提供

臨床研究責任医師は本臨床研究の安全性に関する新たな情報を得た場合には、速やかに病院長および分担医師に文書で報告する。臨床研究責任医師および分担医師は被験者へ追

加説明し、必要に応じて説明文書・同意文書の改定を行う。

## 12. 医療費の負担と補償

### 1) 医療費

本臨床研究に関する通常の診察費、薬剤費、交通費の負担は被験者負担とする。但し、NDDPX08 およびに本臨床研究の検査項目（14頁、図2に記載）に掛かる費用は厚生労働省科学研究費で負担する。

### 2) 補償

本臨床研究に起因して、被験者への健康被害の補償あるいは賠償責任が生じた場合、東海大学医学部長、東海大学医学部付属病院長、臨床研究責任者および臨床研究責任医師は協議の上、その取り扱いを決定する。

## 13. 研究成果の発表

本研究で得られた研究成果の発表に際しては、被験者の秘密（プライバシー）を保全する。

## 14. 参考文献

Tanaka K, et al. : A dopamine receptor antagonist L-745,870 suppresses microglia activation in spinal cord and mitigates the progression in ALS model mice. *Exp Neurol*. 2008 Jun;211(2):378-86. Epub 2008 Mar 4.

Okada Y, et al. : A dopamine D4 receptor antagonist attenuates ischemia-induced neuronal cell damage via upregulation of neuronal apoptosis inhibitory protein. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005 Jul;25(7):794-806.

日本神経学会治療ガイドライン ALS治療ガイドライン 2002. *臨床神経学* 42(7), 678-719

大橋靖雄, 他 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の日常活動における機能評価尺度日本版改定 ALS Functional Rating Scale の検討, *脳神経* 53 (4) 346-355, 2001

山口拓洋, 他 ALS とくいてき QOL 尺度 ALSQ-40 日本語版 —その妥当性と臨床応用にむけて—, *脳神経* 56 (6) 483-494, 2004

ドパミンアゴニスト使用上の注意 日本神経科学会 (H19.5.22)  
[http://www.neurology-jp.org/news/0704\\_dopamin/0704\\_dopamin.html](http://www.neurology-jp.org/news/0704_dopamin/0704_dopamin.html)

## 資料2

臨床研究被験者への説明文書および同意文書

## 患者さんへ

# 「NDDPX08を用いた筋萎縮性側索硬化症の 機能改善および安全性に関する検討」の 臨床研究参加についての説明文書



### 《はじめに》

この文書は筋萎縮性側索硬化症という病気の患者さんに対して、NDDPX08というお薬による治療が有効かどうかを調べる目的で臨床研究を行うことについて述べたものです。

この課題名「NDDPX08を用いた筋萎縮性側索硬化症の機能改善および安全性に関する検討」の臨床研究についての説明文書は、この臨床研究の内容を理解し、十分に考えた上で、この臨床研究への参加を決めていただくために、患者さんに向けて書かれたものです。

- ① この臨床研究に参加するかどうかは患者さん本人の意思により決めていただくことで、決して強制されるものではありません。
- ② いったん同意されてもいつでも同意を取り消すことができます。
- ③ この臨床研究に参加されない場合でも、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、我々は患者さんに対して現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたが不利益を受けることはありません。

これら3つのことをご理解の上、この臨床研究に参加するかどうかを、ご判断ください。



東海大学医学部付属病院 神経内科  
2008年11月18日 ver1 作成  
2009年 2月 9日 ver1.1改訂  
2009年 3月 6日 ver1.2改訂

# 目次

1. 臨床研究とは.....	3
2. NDDPX08について.....	3
3. 臨床研究の目的.....	3
4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間.....	4
5. 臨床研究の方法.....	4
6. あなたに守っていただきたいこと.....	5
7. 予想される副作用.....	6
8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて.....	6
9. 他の治療方法について.....	6
10. 臨床研究が中止される場合.....	6
11. NDDPX08に関する新しい情報の提供について.....	7
12. あなたの人権・プライバシーの保護について.....	7
13. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について.....	7
14. 費用の負担について.....	7
15. この臨床研究を担当する医師・コーディネーターの氏名、連絡先.....	7
16. この臨床研究についての相談窓口.....	8

## 1. 臨床研究とは

最近の医学の進歩には目覚ましいものがあることはご存知のことと思います。病気を持つ患者さんへの治療は、病気を予防したり、治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）をもつ一方、好ましくない作用（副作用・合併症）が現れる場合もあります。病気の予防あるいは治療にあたっては、治療効果に優れた副作用・合併症の少ないことが望まれます。最善と認められた予防方法、治療方法であっても、医学の進歩に対応して、その治療効果、副作用・合併症に関して絶えず再検証され、改善されなければなりません。そのために不可欠なのが、患者さんを対象として治療方法の有効性や副作用・合併症を調べる臨床研究です。このような臨床研究の結果、広く一般の患者さんが“時代に即したより良い治療”を受けることが出来るようになるのです。

この臨床研究は、すでに厚生労働省が承認した医薬品（または医療機器）の新しい治療方法に関して医師が計画したもので、「治験」とは異なる性質を持つものです。

臨床研究は、参加される患者さんの安全とプライバシーを守る為に厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」（2003年7月31日施行）を遵守し、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。この説明文書は、臨床研究に参加される患者さんに、臨床研究の内容を十分に理解して頂いた上で、参加されるか否かを決めて頂くための文書です。

この臨床研究を行うことについては、当院の臨床研究審査委員会での科学性、倫理性に関する十分な審査が行われ、その結果実施することの承認が得られています。

## 2. NDDPX08というお薬について

この臨床研究に使う薬の名前は、NDDPX08\*\*\*\*\*といえます。

このお薬は、\*\*\*\*\*という物質が成分になっており、「\*\*\*\*\*症候群、\*\*\*\*\*症、\*\*\*\*\*」によく効く薬ですが、腎臓の動きを悪くしたり、熱が出たりする副作用も強く、「\*\*\*\*\*症候群、\*\*\*\*\*症、\*\*\*\*\*」のすべての患者さんに使えるわけではありません。そこで、\*\*\*\*\*の効果はそのまま残して、副作用を弱める目的で作られたのがNDDPX08(\*\*\*\*\*)です。

NDDPX08はアメリカ、イギリスなど欧米を含め20カ国で医薬品としてすでに承認されており、これまでに世界で約10万人以上の人がこのお薬を使った治療を受けています。

日本でもすでに「\*\*\*\*\*症候群、\*\*\*\*\*症、\*\*\*\*\*」の患者さんがこのお薬による治療を受けておられ、その効果や安全性については十分な実績があります。

## 3. 臨床研究の目的

この臨床研究は、「NDDPX08を用いた筋萎縮性側索硬化症の機能改善および安全性に関する検討」といいます。

この臨床研究の目的は、あなたの病気「筋萎縮性側索硬化症」に対するNDDPX08の治療効果（四肢の筋力低下、筋萎縮および構音障害、嚥下障害が軽減するか、生活の質が向上するか）と安全性（副作用が出るか、副作用の程度が重いかなど）を調べることです。

## 4. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数及び臨床研究期間

この臨床研究は当院と本臨床研究協力外部医療機関に通院する患者さんのうち50名の患者さんに参加していただく予定です。あなたがこの臨床研究への参加に同意した日から、服用が終わる日までのおよそ70~102週間の臨床研究参加期間となります。

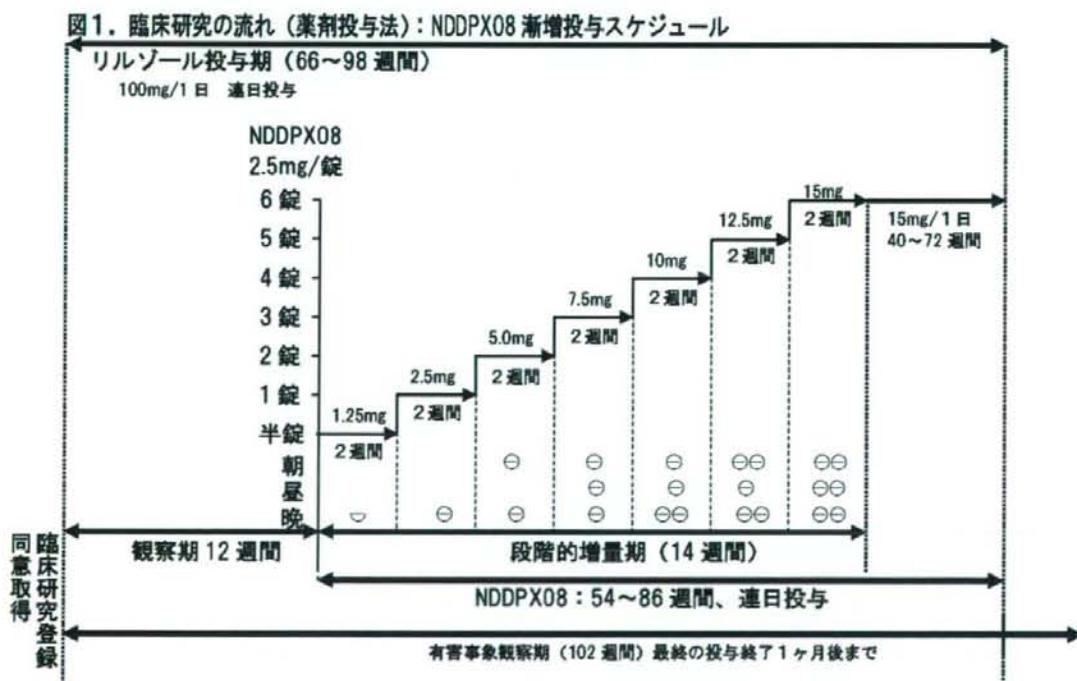
## 5. 臨床研究の方法

### ① 臨床研究薬の投与方法

最初リルテック（一般名：リルゾール）100mg/日を12週間投与したあとにNDDPX08の投与を開始します（NDDPX08投与期間中もリルテックの服用を継続します）。その投与は、下図の漸増投与スケジュールに従って、NDDPX08 1.25mg/日から開始し、12週目までに15mg/日に増量します。なお、10mg/日増量時に著しい副作用が生じ、当該薬の用量維持が困難と判断される場合は7.5mg/日を維持量とします。また漸増途中で増量により症状改善がみられたと判断される場合は、その用量を維持量とします。全観察期間は70~102週間です。（開始時期により参加期間は異なります。）

なお、NDDPX08の代わりに乳糖を併用して治療を継続する方を5名中1名の割合で設けます。

リルテック服用開始時およびNDDPX08投与前および投与開始後において、有効性評価および安全性評価を行います。有効性と安全性について、本臨床研究担当責任医師と参加患者さんとの双方で評価します。参加患者さんには、改訂版ノリススケール（Limb Norris Scale, Norris Bulbar Scale）と日本語版ALSAQ-40の調査票への記入をお願いします。



## ②臨床研究期間のスケジュール

臨床研究に参加している間は、スケジュールに沿って定期的に担当医師による診察と検査を受けていただき、あなたの体の状態を詳しく調べます。検査の種類としては臨床検査、心臓超音波検査、呼吸機能検査、血圧・心拍数などを行います。

検査や問診は治療の効果を確認するとともに、副作用を早期に発見して対処するために必要なものです。（なお臨床検査値に関しては同意前の検査結果を利用することもあることをご了承ください。）

臨床研究薬投与終了後はNDDPX08の投与量を漸減して中止しますが、その後も観察期を設けてあなたの体の状態を詳しく調べます。

図2. 臨床研究の流れ（評価項目及び調査スケジュール）

	観察期		NDDPX08 投薬期間						中止時
	開始時	6週目	開始時	開始後				開始後14週目以降 2ヶ月毎	
				2週目	4週目	8週目	14週目		
同意取得・登録	○		○						
被験者背景	被験者背景	●							
	体重	●	●	●		●	●	●	
	合併症・既往歴	●							
	併用薬・併用療法	●							●
有効性	ALSFRS-R	●	●	●		●	●	●	●
	%FVC	●	●	●		●	●	●	●
	Modified Norris Scale	●	●	●		●	●	●	●
	ALSAQ-40	●	●	●		●	●	●	●
	徒手筋力検査 (MMT)	●	●	●		●	●	●	●
	ピンチ力	●	●	●	●	●	●	●	●
	握力	●	●	●	●	●	●	●	●
	ALS 重症度分類	●	●	●		●	●	●	●
安全性	臨床検査	●	●	●		●	●	●	●
	心臓超音波検査	● <sup>*1</sup>							●
	血圧・心拍数	●	●	●	●	●	●	●	●
	有害事象 <sup>*2</sup>								○ (最終の投薬 1ヶ月後)

\* 1 心臓超音波検査は観察期前に行う。

\* 2 有害事象は投与開始から最終の投与終了1ヶ月後までの有害事象の有無を調査する。

## 6. あなたに守っていただきたいこと

あなたがこの臨床研究に参加された場合には、次のことを守っていただくようお願いいたします。

- 決められた来院日には必ず来院してください。予約日に来院できなくなった場合には、ご連絡(P7の連絡先)ください。検査はその項目毎に行う時期が決まっていますので、決められた時期に検査を受けてくださるようお願いいたします。不都合がある場合には可能な範囲で調整いたしますので、お知らせください。
- 臨床研究薬は、指示通りに使用してください。
- 臨床研究期間中に他の医師の診察を受けた場合には、必ず「課題の臨床研究に参加していること」をお伝えください。
- 新たに「薬」を飲みはじめの場合や、民間療法を行う場合には必ず事前に担当医師にお知らせください。
- 余った薬や空の袋は、次回の診察日に必ず持参して、研究コーディネーターに返却してください。

## 7. 予想される副作用

\*\*\*\*\*症候群 5,212 例を対象として、本剤 22.5mg/日を投与した結果では、何らかの副作用がみられたのは 978 件 (18.8%) でした。主なものは悪心・嘔気・嘔吐 433 件 (8.3%)、食欲不振 128 件 (2.5%)、胃部不快感 57 件 (1.1%)、便秘 39 件 (0.7%)、口渇 31 件 (0.6%) 等の胃腸症状、幻覚・妄想 145 件 (2.8%)、ジスキネジア 106 件 (2.0%)、めまい・ふらつき 60 件 (1.2%)、頭痛・頭重感 57 件 (1.1%) 等の精神神経症状、立ちくらみ 36 件 (0.7%) 等の循環器症状でした。

また分娩または流産後に乳汁の分泌を抑制する婦人 99 例を対象として、本剤 5mg/日を投与した結果では、本剤投与群では 53 例中 12 例に 25 件の副作用が見られました。主なものは、嘔気 4 件、嘔吐 2 件、便秘 8 件、めまい・ふらつき 7 件、全身倦怠感 3 件、胃痛 1 件でした。臨床検査値に異常は認められませんでした。

このような症状があらわれた場合には、担当医師に相談してください。

## 8. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて

この臨床研究に参加するかしないかはあなたの自由意思によります。参加をお断りになられても、不利益を受けることはありません。たとえそれが臨床研究中であっても、あなたはいつでも参加をやめることができます。ただし、その場合は担当医師に申し出てください。これは、あなたの健康管理に万全の注意をはらうためです。また、代諾者の方も、あなたと同様に、同意を撤回したり、中止の申し入れをすることができます。

なお、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたにとって何ら不利益を受けることはありません。

## 9. 他の治療方法について

あなたが「臨床研究」の参加を希望しない場合は、他の治療法のうち、最もよいと考えられる治療を行います。

現在、筋萎縮性側索硬化症の患者さんに対しては一番よく使用されている薬はリルテックです。この臨床研究はリルテックを併用しておこないますが、本臨床研究に参加しなくてもリルテックの服用は継続できます。

## 10. 臨床研究が中止される場合

この臨床研究への参加に同意していただいても、次の場合には臨床研究を中止させていただきます。

- 1) スクリーニング期間中に行う検査の結果、参加の基準にあてはまらない場合
- 2) この臨床研究が開始された後に症状が悪化した、副作用等が発生した場合
- 3) あなたや代諾者がこの臨床研究への参加の同意を撤回した場合
- 4) あなたが守って頂きたいことを故意に守らなかった場合
- 5) 担当医師の判断で臨床研究への参加・継続を中止したほうが良いと判断した場合
- 6) 何らかの理由により臨床研究実施を中止した場合

なお、この臨床研究への参加・継続を中止した場合には、特に体の不調を自覚されなくとも中止時点であなたの体に変調をきたしていないか詳しくみるために検査を受けていただきますので、ご了承ください。