

用であれば、直観的に解答を記入してもらうことが可能であり、コンピュータ入力よりも負担がかからない。

しかし、紙の運用もこれまで言われてきたように問題点も存在する。すべての情報を保管しなければならず、紛失の可能性も否定できない。さらに、保管場所の設置や別にデータを入力する人材の確保・送信/受信のとり決めなど決めておくべきである。この点は、履歴監査の観点から、データ管理の観点から重要な点である。

これらの点を考え、本臨床試験においては以下の点を考慮した。

- ・担当医と刺激担当者を分け、刺激担当者だけに割り付け結果を公開する。
- ・質問紙には、文字記載が幸いにして存在しないため質問用紙への記載については、紙を用いてFAX送信を行う。
- ・受信したデータは、コンピュータ内で電子的に保管し、OCRソフトで認識を行う。

OCRソフトはいくつか存在するが、以下の点を考慮した。

- ・数字やエリア認識ができること
- ・読み取りに問題がある部分を示すことができること

これらのことが合致する製品として、日本ではハンモック社が販売しているTeleformという

OCRソフトを選択した。

2.提案するデータ入手方法について

Teleformというソフトは、データの読み取り範囲を定義しておけば、元の原稿の上に読み取ったデータを重ねることができるソフトウェアであり容易に読み取った範囲を特定することができ

る(図1-1,1-2)。

図1-1:FAX受信データ

図1-2:OCRによる読み取り後のデータ

データマネージャは、定期的に受信されたこれらのデータを確認し、修正を行いデータの格納を行う。

OCRは、数字や英語であれば、認識率が少なく見積もっても80%以上が期待されており、エラーや読み取りにくいと判断したものに関しては色を変え示してくれるなどのメリットが多い。しかしながら、きちんとデータを読み取ったと呼ばれるものであっても、数字データの読み取りにおいては、確認してみると全くことなる数字であるものも少なくなかった。領域チェックにおいては、多くのケースにおいてきちんと読み取られることが多かったが、数字についてはまだエラーが散逸される結果となった。

D.考察

OCRを活用しながら、紙とPCの両方のよさができるだけ引き出すための一方法を検討した。この方法によるメリットは、1)製品の決定から、導入まで費用も安価であり、導入期間も1~2か月程度と比較的早く導入可能であった2)ソフトウェアが読み取ったことを判定するために、画面の設定が必要であるが、初心者でも実現可能3)読み

こまれたデータをチェックしながら修正していく作業は、“ダブルエントリー”の一種と考えられることであった。初期の読み取り率の低さについては、多くのOCRソフトが学習機能を有していることを考えると、現状発生してきている読み取りのミスは少なくなっていくものであらうと予測されるが、今後運用を見ながら慎重に判断を行いたい。

E.結論

OCRソフトの活用は、入力の手軽さといった紙での運用のよさとEDCの運用のよさの同時に満たす手法の一つである可能性が高いと思われる。しかしながら、すぐに十分満足の得られる運用ができるというのではなく、学習蓄積型のEDCという分類に入るものであらう。今後、限られたコストの中で現場の臨床医の負担をできるだけ減らして、かつ、信頼性の高いデータが得られるように一層の努力をしたい。

G.研究発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究補助金（こころの健康研究事業）

分担研究報告書

補足運動野に対する反復経頭蓋磁気刺激によるパーキンソン病の
運動・非運動症状への効果に関する研究

分担研究者 中村雄作 近畿大学医学部堺病院神経内科 教授

研究要旨

パーキンソン病への磁気刺激による治療方法の検討を行なう。先行研究で示された補足運動野への磁気刺激治療の有効性を、運動症状のみならず、非運動症状も含めて検討する。また、高頻度 10Hz、低頻度 1Hz およびシャム刺激の検討により有効性を検討する予定である。

A. 研究目的

パーキンソン病は高齢化に伴い増加している神経変性疾患で、運動症状に加え非運動症状も身体的・社会的活動を妨げている。反復経頭蓋磁気刺激法は、非侵襲的かつ安全にヒト大脳皮質神経細胞を刺激する方法であり、近年神経難病に対しての有効な治療になりうる可能性が示唆されている。我々は平成 17 年度からの厚生労働科学研究で補足運動野・5Hz 反復磁気刺激がパーキンソン病の運動症状を改善したが、しかし薬剤に変わる程の効果はなく、非運動症状は検討しなかった。本研究の目的はパーキンソン病の運動症状改善に確実な刺激法を確立し、非運動症状に対する有効性も確認することである。

B. 研究方法

対象患者は、UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準でパーキンソン病と診断された病患者で、年齢が 20 歳以上で、

①今までに磁気刺激を受けたことがなく、②外来通院が可能、③内服薬・生活環境は変更しないことに同意できる患者とした。また、重症度は Hoehn-Yahr 重症度分類（5段階評価：1、最軽症；5、最重症）で 2 から 4 の患者とした。試験デザインは、多施設共同無作為化比較試験である。患者は、同意所得後、適格性を確認のうえ、データセンターにより無作為に三群に割付を行なう。被験者の試験参加予定期間は、合計 21 週間（前観察期間：1 週間、刺激期間：8 週間、後観察期間：12 週間）である。刺激法の用量・期間は、A. 1 セッションあたりの用量 1) 高頻度刺激群：10Hz・5 秒間の刺激を一分間隔で 20 回施行する（合計 1000 発）。2) 低頻度刺激群：1Hz の刺激を連続的に行う（合計 1000 発）。3) シャム刺激群：以前の報告に準じ realistic sham 刺激（文

献1)を行う。B. 1セッションを週一回、C. 8週間行う(合計8セッション)。刺激部位・刺激強度・刺激コイルは、刺激部位:補足運動野(SMA)。同定方法;先行研究にのっとり(文献2),下肢運動野の3cm前方とする、刺激強度:足の運動野の随意収縮時間閾値の1.1倍または手の運動野の安静時間閾値の1.1倍。(両者を比較し、より低い方を使用)

刺激コイル:8の字コイルをSMA領域上に置いて行う。

評価方法:主要評価項目(Primary endpoint)、9週でのUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part 3(運動能力検査)、副次的評価項目(Secondary endpoint) Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part 1,2,4日常生活および振戦に関する5段階評価、やる気スコア、ハミルトンうつスケール(HAM-D) 17項目、Non-Motor Symptoms Questionnaire 日本語版

C. 研究成果

近畿大学医学部倫理委員会へ計画の申請を行ない、昨年末に承認が得られた。現在患者の選定作業中である。

D. 考察および結論

補足運動野に対する反復経頭蓋磁気刺激によるパーキンソン病の運動・非運動症状への効果に関する研究は、準備段階で、今後実施予定である。「補足運動野連続磁気刺激による大脳基

底核疾患治療の開発」班でも有効性が確認されている。本研究班では、より厳密に、より詳細に、また高頻度磁気刺激法を行なうことにより、反復経頭蓋磁気刺激によるパーキンソン病の運動・非運動症状への効果の検討が科学的検討を行う予定である。

E. 文献

1. Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I and the group to study effectiveness of rTMS on Parkinson disease. 0.2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has no add-on effects as compared with a realistic sham stimulation in Parkinson disease (PD). *Mov Disord* 18: 382-388, 2002
2. Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS of supplementary motor area for the treatment of Parkinson disease. *Mov Disord* 15:23(11):1524-31, 2008

F. 研究発表

1. 中村雄作、阪本光、山田郁子:小脳条件刺激によるcortical silent periodへの抑制効果。臨床脳波 50(10):615-619, 2008

Ⅲ. プロトコール

パーキンソン病における補足運動野
反復磁気刺激の臨床効果に関する
多施設共同無作為比較試験

実施計画書

研究代表者 宇川義一 福島県立医科大学医学部神経内科 教授

研究事務局 福島県立医科大学神経内科 医局
榎本博之(研究事務局代表)
〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地
TEL 024-547-1248
FAX 024-548-3797
E-MAIL: shiho324@fmu.ac.jp

2008年 5月31日 計画書案 第1版作成
2008年 7月31日 計画書案 第2版作成
2008年 8月19日 計画書案 第3版作成
2008年 8月21日 福島県立医科大学倫理委員会 承認
2008年 9月16日 東京大学倫理委員会 承認

目次

1. 研究の背景・目的および必要性
2. 試験（使用）装置の概要
3. 対象患者
4. 被験者に同意を得る方法
5. 試験の方法
6. 評価項目
7. 観察および検査項目
8. 中止基準
9. 有害事象発生時の取り扱い
10. 実施計画書からの逸脱の報告
11. 試験の終了、中止、中断
12. 試験実施期間
13. データ集計・統計解析方法
14. 目標症例数・設定根拠
15. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮
16. 患者の費用負担
17. 健康被害の補償および保険への加入
18. GCP およびヘルシンキ宣言への対応
19. 記録の保存
20. 研究結果の公表
21. 研究組織
22. 研究資金および利益の衝突
23. 実施計画書等の変更
24. 参考文献リスト
25. 添付資料

1. 研究の背景・目的および必要性

研究の背景、目的および必要性

- 「自主臨床試験の実施計画書作成の手引き」の背景および目的の項を参照して、専門外の者にもわかりやすく記述する。
- 参考文献・参考資料は扉番号をふり、参考文献リストを作成する（第4ページ目）。参考文献リスト中の“キーとなる1~2件の参考文献等のコピー”は参考文献リストの後に添付する。
- 未承認薬の臨床使用の場合には、患者さん個人（イニシャル等で表記）の背景、経緯、薬剤の臨床使用の必要性、薬剤の投与量・投与方法・投与期間・その後の継続の可能性などについても記載する。

パーキンソン病は高齢化に伴い増加している神経変性疾患で、運動症状に加え非運動症状も身体的・社会的活動を妨げている。薬物療法は長期投与により運動・非運動症状の副作用が出現し一部の薬剤では重篤な心臓合併症がある。脳深部刺激(DBS)は適応外となる症例も多く、更に非運動症状を合併させやすい。従って両者を補助する新しい画期的な治療法が切望されている。

反復経頭蓋磁気刺激法は、非侵襲的かつ安全にヒト大脳皮質神経細胞を刺激する方法であり、近年神経難病に対しての有効な治療になりうる可能性が示唆されている(文献1)。我々は平成17年度からの厚生労働科学研究で補足運動野・5Hz反復磁気刺激がパーキンソン病の運動症状を改善させることを報告した(文献2)。これは我々が基礎実験で示した知見(磁気刺激が長期効果をもたらす:文献3/基底核にドパミン分泌をもたらす:文献4)に基づいたものである。しかし薬剤に変わる程の効果はなく、非運動症状は検討しなかった。

本研究の目的はパーキンソン病の運動症状改善に確実な刺激法を確立し、非運動症状に対する有効性も確認することである。そのために探索的臨床研究(多施設共同無作為比較試験)を行う。

医学・倫理的配慮

(1) 研究の安全性に対する配慮 (有害事象発生時の対処方法、非治療群・休業期等における不利益への配慮等)

経頭蓋磁気刺激法では刺激に伴う音や皮膚感覚・筋肉の動きに伴う不快がありうる(文献5)が、必要最低限の弱い刺激を用いるように配慮し、不快が強い場合は研究を中止する。

刺激により頭部皮膚や筋肉も刺激されることや、筋肉疲労のため、局所の鈍痛や軽度の筋緊張型の頭痛が生じることがある(文献5,6,7,16)。刺激中は筋疲労をおこさないような枕を工夫し、適宜刺激中に休憩をとる。また、被検者には通常は数日以内で収まる程度でごく軽いものであることを説明する。不快に思った場合には刺激を中止する。

反復磁気刺激が万が一けいれんを誘発するとき(文献5,6,7,16)を考慮し、救急セットなど対応ができる条件のある場所で反復刺激を行う。

本計画の目的は、通常のパーキンソン病治療に上乗せされる治療効果(add-on effect)を探索することであり、シャム刺激群も通常の治療は継続されるため、患者の不利益は最少限であると考ええる。

(2) 被験者に説明し同意を得る方法

研究の参加は自由意志によるものである。被検者は治療期間中いつでも中止および休息を申し出ることができる。中止を申し出たことにより、被検者が不利益を受けることはない。

(3) 被験者の人権の擁護

「プライバシーの保護については十分に配慮し、研究成果発表の際も氏名等が明らかになるようなことはない。また、賠償責任に備え、医師は賠償責任保険に加入する。」ことを記載。

データシートは匿名化しIDで管理し、被検者の名前との連絡表は分担医師が鍵のかかる場所で保管する。データシートを研究期間が終わったのち他の同様の研究にも使用することに了承を得られるかどうかは同意書で尋ね、許可のない場合には研究期間終了時に破棄する。

分担医師は賠償責任に備え、賠償責任保険に加入する。

結果を発表する際には、匿名とされ個人を特定できるような内容は発表には用いない。

その他(備考)

2. 試験（使用）装置の概要

1. 商品名（一般名）：高頻度経頭蓋磁気刺激装置（マグスティムラビッド） 製造販売会社・国名：製造会社、Magstim Company Ltd（英国） 販売会社、株式会社ミユキ技研（日本）
2. 適応：同装置は薬事承認を受けている
3. 仕様 ■ 刺激波形 二相性 立ち上がり時間：60 μ S パルス幅：250 μ S ■ 刺激出力 17～33kTesla/S(最大) ※コイルにより異なる。 ■ 刺激頻度 1～50Hz(MRS1000/50) ■ 連続使用回数 750回（室温 20℃） 500回（室温 25℃） 250回（室温 30℃）（出力レベル 100%） ■ インターフェイス トリガー入力： \pm TTL(-0.25～5.25V) トリガー出力： \pm TTL(-0.25～5.25V) ■ 電源 AC100V～120V 50/60Hz ■ 消費電力 本体：100VA \times 1(MRS1000/50) プースターモジュール 850VA(平均) 5700VA(瞬間最大) \times 4 ■ 使用環境 使用温度：5℃～30℃ 保管温度：-40℃～60℃ コイル温度：5℃～40℃ ■ コンデンサ寿命 100%出力で約 20 万回以上 ■ 電撃保護の型式 クラス I 機器 ■ 電撃保護の程度 BF 機器
4. 臨床使用成績（適応外使用の場合は、当該目的での臨床使用成績を記し、代表的文献等を添付） （1）国内外における臨床成績または使用成績等 強い強度の均一の刺激で高頻度刺激を行ったときに、まれに痙攣が誘発されることが報告されている。痙攣が誘発された報告はすべて閾値以上の刺激を用いているが、我々は閾値以下の刺激強度を使用するため、危険性はほとんどないことも説明する（文献5-16）。この報告の後、安全性に関する報告がなされ（文献5,6）、国際臨床神経生理学学会により刺激条件の推奨がされている（通称Wassermannの基準；文献5,6）。また、均一の連発刺激に関しては学会レベルでの基準も設けられている（文献5,6,7）。われわれの研究室で5年にわたり200例以上の症例で均一の連発刺激を行っているが、一度も痙攣を誘発していない。 （2）副作用および使用上の注意（副作用発現時の処置、使用に際して必要な検査等も記載する。副作用については発生頻度をパーセンテージで示すとともに、母数を明記する） 刺激により頭部皮膚や筋肉も刺激されることや、筋肉疲労のため、局所の鈍痛や軽度の筋緊張型の頭痛が生じることがある（文献5,6,7,16）。非運動領域への刺激による頭痛の発生頻度は22.9%（母数249名）であるが重篤なものはなく常に解熱鎮痛薬に反応すると報告されている（文献16）。刺激中は筋疲労をおこさないような枕を工夫し、適宜刺激中に休憩をとる。また、被検者には長くても数日以内で収まる程度でごく軽いものであることを説明する。不快に思った場合には刺激を中止する。 けいれんの発生頻度については不明であるが（文献5,6,7,16）、世界で運動野・運動関連野への反復磁気刺激が多数行われていることを考えると、反復磁気刺激を過去にうけた対象者は3092名以上（文献5-16）である。過去の報告例によるけいれんの発生は、正常、てんかん患者なども含めて、最大15名（疑い例を除くと13名）である（文献5-16）。うち、健康成人と考えられる対象に限定すると、発症例数は9名（発生率0.29%以下）、かつ1998年に発表された国際臨床神経生理学学会のガイドライン（通称Wassermannの基準）内の対象に限定すると、その発症例数は0（発生率0%）である。また、また重篤な後遺症（その後1週間以上の加療が必要となった症例）の報告はない。 万が一けいれんが起きたときのために、セルシンなどの注射を用意し、医師が必ず刺激に立ち会う事を説明する。万が一痙攣が起きた時は、刺激をすぐ中止し、その後に適切な医療的な処置を行う。この費用は健康保険を使用し、自己負担分は医学部研究費で賄う。

3. 対象患者

1. 選択基準:以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。
 - (1) UK Parkinson's Disease Society brain bank のパーキンソン病診断基準でパーキンソン病と診断された病患者(25.1参照)
 - (2) 今までに磁気刺激を受けたことがない患者
 - (3) 外来通院が可能な患者
 - (4) 内服薬・生活環境は変更しないことに同意できる患者
 - (5) 分類:Hoehn-Yahr 重症度分類(5段階評価:1、最軽症;5、最重症)で2から4の患者
 - (6) 同意取得時において年齢が20歳以上の患者
 - (7) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

[設定根拠:(2), これまでの磁気刺激の影響を考慮;(3),(5), 週一回の通院を要するため]

2. 除外基準:以下のいずれかに抵触する患者は本試験に組み入れない

- (1) 口以外の頭部に金属が存在する患者。
- (2) 心臓ペースメーカー・薬物治療ポンプ留置を受けた患者。
- (3) 心臓ペースメーカーを持つ患者および重篤な心臓病患者。
- (4) 大きな脳の梗塞・頭部外傷後・脳腫瘍・てんかん患者(痙攣誘発の危険性が増すため)。
- (5) 妊娠中または妊娠を計画する女性患者。

[設定根拠:経頭蓋磁気刺激法については少なからず痙攣を誘発する危険があるが、1998年に国際臨床神経生理学会より安全性に関するガイドラインが発表されており(文献5,6)、以後10年間、本基準を満たした症例においてけいれんが誘発されたという報告はない(文献5-16)。したがって除外基準については、同ガイドラインの安全基準・禁忌基準に準拠した]

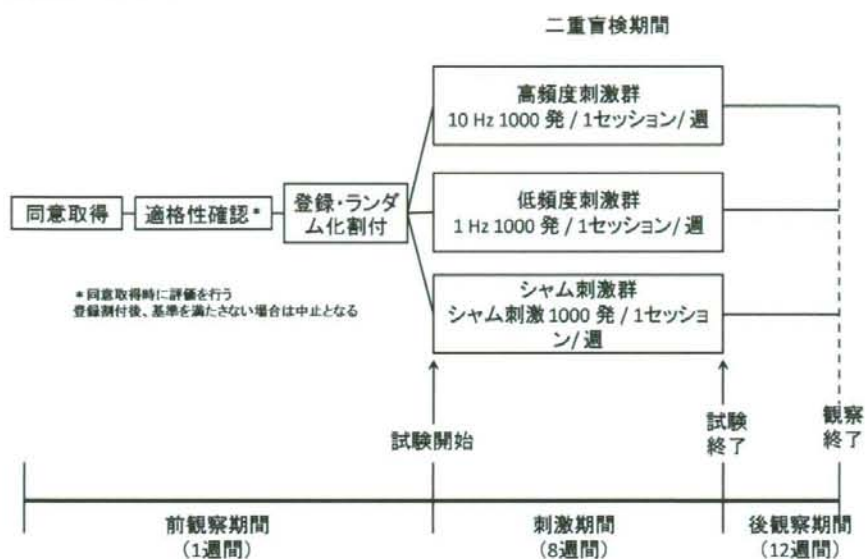
4. 被験者に同意を得る方法

(各施設の)倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者さんに渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者さんの自由意思による同意を文書で得る。

患者さんの同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者さんの同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者さんに情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者さんの意思を予め確認するとともに、事前に倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者さんの再同意を得る。

5. 試験の方法

- (1) 試験の種類・デザイン
探索的臨床試験（多施設共同無作為化比較試験）
- (2) 試験のアウトライン



- (3) 被験者の試験参加予定期間: 21 週間
前観察期間: 1 週間、刺激期間: 8 週間、後観察期間: 12 週間
- (4) 刺激法の用量・期間
 - A. 1セッションあたりの用量
 - 1) 高頻度刺激群: 10Hz・5秒間の刺激を一分間隔で20回施行する(合計 1000 発)。
 - 2) 低頻度刺激群: 1Hz の刺激を連続的に行う(合計 1000 発)。
 - 3) シヤム刺激群: 以前の報告に準じ realistic sham 刺激 (文献1) を行う。
 - B. 1セッションを週一回
 - C. 8 週間行う(合計8セッション)
- (5) 刺激部位・刺激強度・刺激コイル
刺激部位: 補足運動野(SMA)。
同定方法: 先行研究にのっとり(文献 2), 下肢運動野の 3cm 前方とする
刺激強度: 足の運動野の随意収縮時間閾値の 1.1 倍または手の運動野の安静時間閾値の 1.1 倍。
(両者を比較し、より低い方を使用)
刺激コイル: 8 の字コイルを SMA 領域上に置いて行う。
- (6) 併用薬(療法)に関する規定*
 - 1) 併用薬(療法): 特になし
 - 2) 併用禁止薬(療法): 特になし(除く他施設での反復磁気刺激)
 - 3) 併用制限薬(療法): 特になし
 - 4) 併用注意薬(療法): 特になし
* 本試験では、通常療法に対しての add-on effect を見ることが目的であり、通常内服している薬剤に関しては特に制限をしない。ただし、参加期間中の併用薬の変更は禁止する。
- (7) 休薬の方法: 休薬しない
- (8) 試験装置の管理: 特段の考慮を要しない

- (9) 服薬指導情報:特になし
 (10) 症例登録・割り付け方法

適格基準を満たした患者に対して、FAXにてデータセンターに送付する。データセンターは適格患者が次回来院するまでに割り付け結果を登録した医師へ返送する。
 データセンターは症例登録および予め作成された割り付け表に基づき症例の割り付けを行う、中央割り付け方式にて実施する。

6. 評価項目

- (1) 主要評価項目 (Primary endpoint)
 9週での Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part 3(運動能力検査)
- (2) 副次的評価項目 (Secondary endpoint)
 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part 1,2,4
 日常生活および振戦に関する5段階評価
 やる気スコア
 ハミルトンうつスケール(HAM-D)17項目
 Non-Motor Symptoms Questionnaire 日本語版

7. 観察および検査項目

スケジュール表

項目	前観察期間	刺激期間								後観察期間												
	1週前	1週目	2週目	3週目	4週目	5週目	6週目	7週目	8週目	9週目	10週目	11週目	12週目	13週目	14週目	15週目	16週目	17週目	18週目	19週目	20週目	
来院	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		11					12					13
同意取得	○																					
患者背景の確認	○																					
自覚症状 他覚症状	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●		●					●					●
有害事象* の確認			●	●	●	●	●	●	●	●		●					●					●
UPDRS	○	○	●		●		●			●		●					●					●
HAM-D	○	○			●					●		●					●					●
自覚症状	○	○	●	●	●	●	●	●	●			●					●					●
やる気スコア	○	○			●					●		●					●					●
NMSQ	○	○			●					●		●					●					●
刺激			■	■	■	■	■	■	■													

○印は刺激開始前に行う項目、●印は刺激開始後に行う項目 ■印は刺激

*有害事象は副作用など好ましくないすべての事象のことで刺激との因果関係は問いません

- (1) 患者背景:カルテ番号・ID 番号、患者イニシャル、性別、生年月日、人種、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴、前治療および抗パーキンソン病薬のL-DOPA換算量、内服時間
- (2) 自覚症状・他覚所見の確認:問診などで確認。
- (3) 内服状況の確認:評価前に最後に抗パーキンソン病薬を内服した時間および用量
- (4) 有害事象と副作用の確認:有害事象には、他施設で測定された検査異常値は含めず、磁気刺激法による副作用である頭痛、首周囲の痛み、まれな合併症としてのけいれんの誘発などについて含める。内容・発現時期・消失次期・程度・処置・転帰・重篤性評価・刺激との関連性などをカルテおよび症例報告書(case report form)に記載する。必要があれば追跡調査する。程度については1)軽度:無処置で投与継続可能な状態、2)中等度:何らかの処置により投与継続可能な状態、3)重度:投与を中止あるいは中止すべき状態などと定義する。重篤性評価は、10(重篤な有害事象の報告)で定義し、該当する場合は速やかに報告することを記載する。CRF に有害事象の記載欄を設けること。予め特定の有害事象についてチェックリストにより調査する場合と自発報告では前者の方が発現率が高くなることに留意する。
- (5) UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale 日本語版で評価する。
- (6) HAM-D:うつ症状の評価としてハミルトンうつスケール17項目版を用いる。
- (7) 自覚症状の評価として日常生活について、および振戦に関しての5段階評価を用いる。
- (8) やる気スコア: apathy scale の日本語版であるやる気スコアを評価。

- (9) NMSQ:非運動症状に関する評価として Non-Motor Symptoms Questionnaire 日本語版を使用。
(10) 刺激:刺激はいずれも各種評価項目を終了後に行う

8. 中止基準

1. 試験担当医師は何らかの理由で試験継続が不可能と判断した場合には、刺激を中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびにCRFに明記するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。
2. 中止基準
 - (1) 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
 - (2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
 - (3) 原疾患が完治し、刺激の必要がなくなった場合
 - (4) 原疾患の悪化のため、刺激継続が好ましくないと判断された場合
 - (5) 合併症の増悪により刺激の継続が困難な場合
 - (6) 有害事象により試験の継続が困難な場合
 - (7) 妊娠が判明した場合
 - (8) 試験全体が中止された場合
 - (9) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合
3. 中止後の対応(検査・処置や追跡期間等)

上記の中止基準によって中止された場合、医師は当該患者に対して、必要と考えられる検査・処置を行う。追跡期間は2週間とする。特に、有害事象発生により中止した場合は、可能なかぎり原状に回復するまでフォローする。

注意1:いずれの場合も、中止の理由を症例報告書に記載する。

注意2: 刺激開始後に同意の撤回があった場合は、刺激の効果不発揮あるいは有害事象によるものか、あるいは偶発的事象(転居など)によるものかをできるだけ明らかにし、有効性・安全性評価の対象となる症例としての採否の参考となるように記録する。

9. 有害事象発生時の取り扱い

1. 有害事象発生時の被験者への対応
 - (1) 試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、刺激を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。
 - (2) 緊急避難的に刺激の識別を行う必要がある場合は、研究代表者等を通じて試験薬剤付・コード化担当者に依頼し、当該症例について開封結果の開示を受ける。
2. 重篤な有害事象の報告
 - (1) 重篤な有害事象の定義(薬事法施行規則第273条に準じて定義する)
 - 例1) 死亡または死亡につながるおそれ
 - 例2) 入院または入院期間の延長
 - 例3) 障害または障害につながるおそれ
 - 例4) 後世代または先天性の疾病または異常
 - 例5) けいれん重責の発生
 - (2) 報告の対象となる有害事象:試験期間中の全ての重篤な有害事象、試験終了(中止)後に刺激法との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告すること
 - (3) 試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに病院長(倫理委員会)に報告するとともに、多施設で試験を実施している場合は、その実施機関の長に通知すること。報告は第一報(緊急報告)および第二報(詳細報告)とすること。
 - (4) 報告の期限については、薬事法施行規則第273条に従い、重篤性および未知・既知等の分類に従い、15日以内とする。
3. 重要な有害事象の報告
 - (1) 重要な有害事象の定義
 - 例1) 刺激後7日以上続く頭痛

例2)けいれんの発生

(2) 重篤な有害事象の基準を満たさないが、重要な有害事象の条件を満たす場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う

4. その他の有害事象

その他の有害事象については、「観察および検査項目、有害事象と副作用の確認」に記載した手順により、症例報告書に記載する。

10. 実施計画書からの逸脱の報告

1. 試験責任医師または試験分担医師は、研究代表者の事前の合意および倫理委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
2. 試験責任医師または試験分担医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および倫理委員会に提出し、研究代表者、倫理委員会および病院長の承認を得るものとする。
3. 試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、試験責任医師は、医療機関で定めた所定の様式により病院長および試験の代表者に報告しなければならない。試験責任医師は、これらの写しを保存しなければならない

11. 試験の終了、中止、中断

1. 試験の終了
各施設での試験の終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長に提出する。多施設において実施する場合は、研究代表者にも終了報告書を提出する。
2. 試験の中止、中断
 - 1) 試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。
 - 1) 刺激の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
 - 2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
 - 3) 予定症例数または予定期間に達する前に、(中間解析等により)試験の目的が達成されたとき。
 - 2) 研究代表者あるいは効果安全性委員会で上記の事項を検討し試験の継続の可否を検討し、研究代表者あるいは中央委員会に試験継続の可否を勧告する。研究代表者および中央委員会は、報告された勧告をもとにして上記の事項を検討し試験継続の可否を決定する。試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長(あるいは各医療機関の長)にその理由とともに文書で報告する。

12. 試験実施期間

試験実施期間

(各施設の)倫理委員会承認日から平成23年 3月31日(登録締切平成23年10月 1日)

注意1:1症例目の同意取得から最終症例の最終観察日までを含む期間。

13. データ集計・統計解析方法

データの集計はデータの特徴に合わせて基本統計量を算出する。
主要解析項目の「9週でのUPDRS part3」については試験開始前との差を算出して、その平均での群間比較を行う。ただし、探索的な検討であることから、多重比較は行わないこととする。

本試験は、パーキンソン病の運動症状改善に対して有効かつ安全性の高い刺激強度を推測し、かつ、同時に非運動症状についても考察する探索的臨床研究のひとつであるため、エビデンスが確立されているものではない。さらに、先行研究が5Hzでの探索研究であることから、副次解析項目および安全性解析項目については、これらを考慮したうえで解析計画書を作成する。

解析対象集団は、組み入れられた被験者をすべての患者を対象とするが、刺激前に同意撤回を行った患者については解析対象外とする。これ以外の除外症例が出た場合には、感度解析などを行い、結果への影響を検討する。

14. 目標症例数・設定根拠

当院の申請目標症例数 15例

試験全体：参加施設数 14施設、目標症例数150例

参考までに、前試験の結果から結果を類推する。前試験は、5Hz群とシヤム群との比較である。baseline(mean ± SD):SMA群(n 55), 23.0 ± 9.7;シヤム群(n 43),25.8 ± 13.5 で12週目に4.5ポイント改善(シヤム群はほぼ改善なし)であった。今回も同様の結果が得られると仮定し、ベースラインで24点、SMA群で約20%の改善が見込まれるとすると(SD=10として)t検定をベースにした症例数設計にてトータルで128例が必要となる。本試験は、10Hzでのエビデンスが乏しいことから正確な症例数設計ができないことから、実施可能性も含めて1群50例のトータル150例とした。

15. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

1. 人権への配慮(プライバシーの保護)

試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行う。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

2. 安全性・不利益への配慮

有害事象発生時の対処方法:速やかに適切な診察と処置を行う
非治療群における不利益・危険性への配慮:通常の治療は継続するため不利益は最少にとどまる。

16. 患者の費用負担

下記に該当する場合は研究医療費の適用を申請する。研究医療費の適用が困難である場合は、医学部研究費等により支払う。

(1)試験等のために追加となる検査等の費用。ただし、研究室等で行う特殊な検査等の費用は研究費により支払う。ただし刺激に伴って生じる経費(電気代・コイル消費費など)は研究費で調達するため患者への費用負担は生じない。

本試験における評価項目については通常の診療の範囲内である。

通常の検査の範囲を超える検査・薬剤などが必要となった場合には、それらは研究費等で負担される。

17. 健康被害の補償および保険への加入

1. 健康被害の補償:試験等への参加に起因して生じた健康被害を本院にて治療した場合の治療費のうち、患者負担分について医療費減免制度に基づく申請をする。ただし、以下の項目については医療費減免制度を適用しない。

(1)患者の原疾患および合併症の治療に通常行われる診療の費用

(2)市販の薬剤を適応内で使用したことによる健康被害の治療費

(3)医療過誤等により賠償責任が問われる場合の治療費。なお、担当医師、試験協力者ならびに病院は、賠償責任に備えて、賠償責任保険に加入するものとする

2. 差額ベッド料金、医療手当て、休業補償、後遺障害に対する補償などは医療費減免制度による支給の対象とはしない

3. 本計画では1および2に記載した費用が他の研究費等にて支給される場合は規定に拘わらず、そちらを優先する

18. GCP およびヘルシンキ宣言への対応

本試験はGCPを準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言(2000年改訂)を遵守して実施する。

19. 記録の保存

試験責任医師は、試験等の実施に係わる必須文書(申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など)を保存し、所定の期間(例:研究発表後5年)後に廃棄する。

20. 研究結果の公表

作成(発表)者:分担医師 作成(発表)時期:平成23年6月頃 発表方法:国際専門雑誌、国際学会、国内学会にて発表予定

21. 研究組織

<研究代表者>

宇川義一 福島県立医科大学 神経内科 教授 024-547-1246

<実施施設・試験責任医師>

(実施施設名)	(責任医師名)	(職名)	(連絡先)
産業医科大学神経内科	辻 貞俊	教授	093-691-7438
徳島大学医学部感覚情報医学講座臨床神経科学分野 神経内科	梶 龍児	教授	088-633-7207
九州大学大学院医学研究院臨床神経生理	飛松 省三	教授	092-642-5541
鳥取大学医学部脳神経内科	中島 健二	教授	0859-38-6757
都立神経病院神経内科	横地 房子	部長	042-323-5110
国立病院機構長崎神経医療センター神経内科	福留 隆泰	部長	0956-82-3121
東京大学医学部附属病院神経内科	花島 律子	助教	03-5800-8672
北海道大学病院リハビリテーション科	生駒 一憲	教授	011-706-6066
熊本機能病院神経内科	松永 薫	部長	096-345-8111
埼玉医科大学病院神経内科	小森 哲夫	准教授	049-276-1111
大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科	齋藤 洋一	准教授	06-6879-5111
浜松医科大学脳神経外科	杉山 憲嗣	准教授	053-435-2283
近畿大学堺病院神経内科	中村 雄作	教授	072-299-1120

<データ管理・統計解析責任者>

大津洋(東京大学大学院 医学系研究科)

研究体制:

以下の組織を構成する。

<試験統括医師>宇川義一 / 研究事務局: 福島県立医科大学神経内科

<ステアリングコミティ(中央委員会)>

宇川義一、辻 貞俊、梶 龍児、飛松 省三、中島 健二、横地 房子、福留 隆泰、花島 律子、生駒 一憲、松永 薫、小森 哲夫、齋藤 洋一、杉山 憲嗣、大津洋、濱田雅、

<データ管理・統計解析責任者>大津洋

<効果安全性委員会>大津洋、濱田雅

試験実施医療機関・試験責任医師は、磁気刺激に精通した施設とした。さらに、外部委員会として、研究組織から独立した組織として、効果安全性委員会を設置し、本臨床研究にて発生する重篤な有害事象などの安全面からの評価、また中間解析など計画された場合、その結果に基づき、科学的・倫理的な見地から、研究の継続・中止についてステアリングコミティに勧告を行うことを主たる活動とする。

< 研究事務局 >

福島県立医科大学神経内科 医局

榎本博之(研究事務局代表)

〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地

TEL 024-547-1248/FAX 024-548-3797 E-MAIL: shiho324@fmu.ac.jp

< 研究第二事務局 >

東京大学神経内科 医局

花島律子(研究第二事務局代表) 濱田雅(研究第二事務局代表補)

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

TEL 03-5800-8672/FAX 03-5800-6548 E-MAIL:mhamada-ky@umin.ac.jp

2.2. 研究資金および利益の衝突

本試験は、平成20年度、厚生労働科学研究費補助金・こころの健康科学研究事業の研究助成を得て実施する(研究課題名:反復磁気刺激によるパーキンソン病治療の確立;助成番号H20-こころ一般-023)。本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。一般的な学術研究である。有害事象発生時の治療費用には健康保険を使用し、自己負担分は医学部研究費で負担する。

2.3. 実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更(改訂)を行う場合は予め各医療機関の倫理委員会あるいは倫理委員会の承認を必要とする。

各医療機関に固有の変更:各医療機関で試験実施計画書の変更を求められた場合は、試験責任医師は、研究代表者との合意の上、当該機関での試験実施計画書を変更することができる。例:倫理委員会の審議に基づく病院長の指示による変更、試験責任医師の判断による検査・観察項目の追加で患者さんの負担が大幅には増えないもの。

2.4. 参考文献リスト

- 本申請書(様式第2号)に引用された参考文献・参考資料には肩番号をふり、番号順にリストを作成する。参考文献リスト中のキーとなる1~2件の参考文献についてはロビーを本参考文献リストの後に添付する。
 - 引用の記載方法については指定はないが、学術雑誌の場合には全員の著者名、論文タイトル、雑誌名、巻、ページ、年号の情報を含むこと。
1. Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I and the group to study effectiveness of rTMS on Parkinson disease. 0.2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has no add-on effects as compared with a realistic sham stimulation in Parkinson disease (PD). *Mov Disord* 18: 382-388, 2002
 2. Hamada M., Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS of supplementary motor area for the treatment of Parkinson disease. *Mov Disord.* (in press)
 3. Hayashi T, Ohnishi T, Okabe S, Teramoto N, Nonaka Y, Watabe H, Imabayashi E, Ohta Y, Jino H, Ejima N, Sawada T, Iida H, Matsuda H, Ugawa Y. (2004) Motor Cortical Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Induces Long-Term Lasting Effects in Brain Regions with Functional Connections - A monkey PET study. *Ann Neurol* 56, 77-85.
 4. Ohnishi T, Hayashi T, Okabe S, Nonaka I, Matsuda H, Iida H, Imabayashi E, Watabe H, Miyake Y, Ogawa M, Teramoto N, Ohta Y, Ejima N, Sawada T, Ugawa Y (2004) Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: An [¹¹C] raclopride PET study in anesthetized macaque monkeys. *Biol Psychiat* 55: 484-489.
 5. Wassermann EM (1998) Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 1-16.
 6. Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997) Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105: 415-421.
 7. 磁気刺激法に関する委員会報告 No10 (2006) *臨床神経生理* 34:71-72.

8. Dhuna A, Gates J, Pascual-Leone A (1991) Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology* 41: 1067-1071.
9. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M (1992) Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 339: 997.
10. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, Hallett M (1992) Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89: 120-130.
11. Wassermann EM, Cohen LG, Flitman SS, Chen R, Hallett M (1996) Seizure in healthy people with repeated "safe" trains of transcranial magnetic stimuli. *Lancet* 347:825-826.
12. Flitman SS, Grafman J, Wassermann EM, Cooper V, O'Grady J, Pascual-Leone A, Hallett M (1998) Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 50: 175-181.
13. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, Glover S (1998) The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 10: 20-25.
14. Conca A, Konig P, Hausmann A (2000) Transcranial magnetic stimulation induces "pseudoabsence seizure" *Acta Psychiatrica Scandinavica* 101: 246-249.
15. Bernabeu M, Orient F, Tormos JM, Pascual-Leone A (2004) Seizure induced by fast repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 115: 1714-1715.
16. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez R, Pascual-Leone A (2006) Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 117: 455-471.

25. 添付資料

1. UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnosis Criteria

TABLE 1. UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria	Supportive criteria
Bradykinesia (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions)	History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features	(Three or more required for diagnosis of definite PD)
And at least one of the following: Muscular rigidity 4-6 Hz rest tremor Postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction	History of repeated head injury History of definite encephalitis Oculogyric crises Neuroleptic treatment at onset of symptoms More than one affected relative Sustained remission Strictly unilateral features after 3 yr Supranuclear gaze palsy Cerebellar signs Early severe autonomic involvement Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis Babinski sign Presence of cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded) MPTP exposure	Unilateral onset Rest tremor present Progressive disorder Persistent asymmetry affecting side of onset most Excellent response (70-100%) to levodopa Severe levodopa-induced chorea Levodopa response for 5 yr or more Clinical course of 10 yr or more

UK, United Kingdom; PD, Parkinson's disease; CT, computed tomography.

2. 改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類

- 0度 パーキンソニズムなし
- 1度 一側性パーキンソニズム
- 1.5度 一側性パーキンソニズム+体幹障害 (neck rigidity など)
- 2度 両側性パーキンソニズムだが平衡障害なし
- 2.5度 軽度両側性パーキンソニズム+後方突進があるが自分で立ち直れる
- 3度 軽~中等度パーキンソニズム+平衡障害、肉体的には介助不要
- 3.5度 (中等度のパーキンソニズム+平衡障害、家庭内では独立生活可能)
- 4度 高度のパーキンソニズム、歩行は介助なしでどうにか可能
- 4.5度 (高度のパーキンソニズム、介助すれば歩行可能)
- 5度 介助なしでは、車椅子またはベッドに寝たきり (介助でも歩行困難)

3. UPDRS

Part1: 精神機能, 行動および気分

1. 知的機能の障害

0 なし

1 軽度. 健忘が一貫してみられるが, 部分的に思い出す. 他の障害はない.

2 中等度の記憶力障害と見当識障害あり. 複雑な問題への対処に中等度の障害.

家庭内でも軽度ながら明らかに障害あり, ときに介助を必要とする.

3 重篤な記憶障害と時間と, ときに場所に対する見当識障害, 問題の対処に重篤な障害.

4 重篤な記憶障害と見当識は人に対してのみ保たれている. 判断や問題解決は不可能. 身の回りのことにもかなりの介助が必要で, ひとりにしておけない.

2. 思考の障害 (痴呆または薬物の中毒による)

- 0 なし
 - 1 生々しい夢をみる。
 - 2 たちの良い幻覚、幻覚であることはわかっている。
 - 3 時々あるいはしばしば幻覚・妄想があるが病識がない。日常生活に支障をきたすことあり。
 - 4 持続的に幻覚・妄想あるいは病勢盛んな精神病がある。自分でケアをできない。
3. 抑うつ
- 0 なし
 - 1 ときに正常以上の悲しみや罪悪感に悩まされる。数日や数週続くことはない。
 - 2 うつが1週間以上続く
 - 3 不眠、食欲不振、体重減少、興味の消失をともなう抑うつ状態。
 - 4 上記の症状に自殺念慮あるいは自殺企図をともなう。
4. 意欲・自発性
- 0 正常
 - 1 通常より受動的、より消極的。
 - 2 選択的活動（ルーチンでない）を進んでおこなわない。興味の喪失。
 - 3 日々の活動（ルーチン）を進んでおこなわない。興味の喪失。
 - 4 引きこもり、意欲の完全な消失。

Part2: 日常生活動作（on/off時に分けて評価）

5. 会話
- 0 正常
 - 1 軽度の障害、理解するのに障害なし。
 - 2 中等度の障害、ときどきもう一度くり返すように頼まれる。
 - 3 高度の障害、しばしばもう一度くり返すように頼まれる。
 - 4 ほとんどの時間、聞き取り不能。
6. 唾液
- 0 正常
 - 1 口中の唾液が軽度ながら明らかに増加、夜間の流涎をみることあり。
 - 2 中等度に唾液が増加、軽度の流涎があることもある。
 - 3 著明に唾液が増加、ときに流涎。
 - 4 著明に流涎、ティッシュやハンカチをつねに必要とする。
7. 嚥下
- 0 正常
 - 1 まれにむせる。
 - 2 ときどきむせる。
 - 3 柔らかい食事にしないとむせる。
 - 4 鼻管や胃瘻でチューブフィーディング。
8. 書字
- 0 正常