

実施計画書を遵守して実施する。

## 2) 倫理審査委員会

本臨床研究の実施に際しては、東海大学医学部附属病院に設置された臨床研究審査委員会における承認を必要とする。

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臨床研究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臨床研究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) 被験者からの同意取得の方法

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思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の氏名、職名および連絡先（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

臨床研究責任医師は、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

本臨床研究実施に際しては、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 の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諾者より署名を得る）
- (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（いずれか一つの心臓弁重症度が中等度である場合には登録可とする。）
- (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ヵ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において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(全体での治療期移行症例)

#### 【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

臨床研究責任者は、候補となる被験者が選択基準を満たし、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54週間を満たすことを確認した上で、被験者として登録する。

登録手順は、以下のとおりである。

仮登録：実施医療機関の臨床研究担当医師は、上記の条件を満たし、かつ同意を取得した被験者が観察期開始したことを様式1仮登録票に必要事項を記載(CRC可)し、FeGALS Office (ALS臨床研究事務局)へFAXにて送付する。  
FeGALS Office (ALS臨床研究事務局)は、実施医療機関より送付された様式1仮登録票を登録管理リストに送付順に登録する。

本登録：実施医療機関の臨床研究担当医師は、観察期終了時点で評価を実施し、様式2本登録票を用いて、条件を満たしているかどうか確認した上で、必要事項を記載し、FeGALS Office (ALS 臨床研究事務局) へ FAX にて送付する。

FeGALS Office (ALS 臨床研究事務局) は、実施医療機関より送付された様式2本登録票をもとに乱数表を用いて薬剤割付コードを決定する。決定された薬剤割付コードは即座に様式3 薬剤割付連絡票を用いて該当医療機関の担当 CRC へ FAX にて送付する。また FeGALS Office は治療期開始情報を登録管理リストに追加する。

様式3 薬剤割付連絡票を受取った担当 CRC は、臨床研究担当医師に薬剤割付コードを知らせずに処方依頼をする。(処方オーダーリングシステムに関しては、各実施医療機関のシステム内で盲検化を保つための工夫を行なう。)

## 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】

観察期開始時および 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。

観察期開始時点でリルテックを新たに開始するか、観察期開始4週間前よりリルテック投与している場合に限り、観察期12週間リルテック100mg/日を投与した後にNDDPX08の併用投与を開始する。投与は、次頁(図1)のNDDPX08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/日に漸次増量する。但し、10mg/日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7.5mg/日を維持量とする。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。

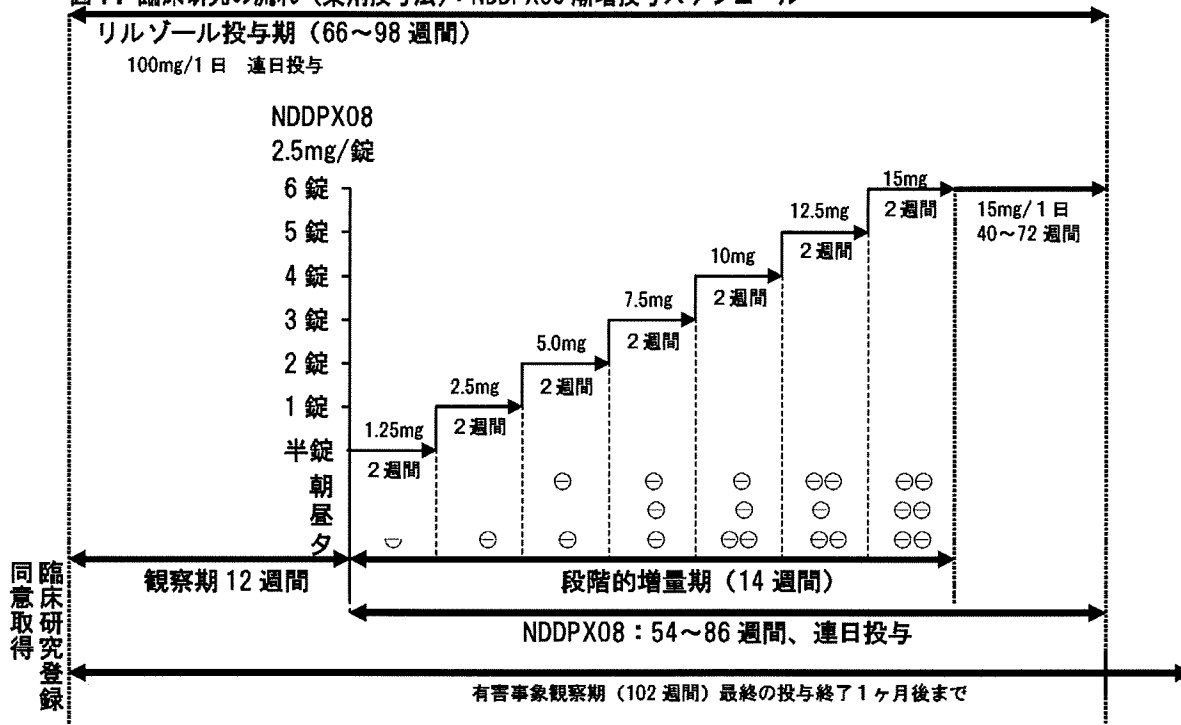
NDDPX08の全投与期間は58～90週間(漸減期間4週間を含む)とし、有害事象追跡期間はNDDPX08投与終了1ヶ月後までとする。

#### 【偽薬対照薬剤の割付】

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の割付は、東海大学 ALS 臨床研究事務局(以下、FeGALS Office)が乱数表を用いて行う。割付情報はFeGALS Officeで秘匿保管・管理する。

図1. 臨床研究の流れ (薬剤投与方法) : NDDPX08 漸増投与スケジュール



#### 【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。実薬(散薬、医薬化合物1.25mg、2.5mg、5.0mg)および偽薬(同量の粉末乳糖、250mg、500mg)は薬包した後、夫々遮光とする。

偽薬ならびに実薬の散剤調製は各臨床研究実施医療機関(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(薬包紙、遮光袋、および散剤調製に必要な物品)は FeGALS Office より供給する。散剤調製ならびに実薬および偽薬の識別や管理などに関する取扱い手順書は東海大学医学部附属病院薬剤部ならびにFeGALS Office CRC が提示する。

#### 【実薬および偽薬の識別】

NDDPX08薬包は薬包紙表面に割付け薬剤番号(NDDPX08-TSM-特定の6桁英数字)を印字する。また、薬包毎に服用時間(朝、昼、夕)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)薬包は薬包紙表面に割付け薬剤番号(NDDPX08-TSM-特定の6桁英数字)を印字する。また、薬包毎に服用時間(朝、昼、夕)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の実薬ならびに偽薬は各実施医療機関薬剤部において調製、厳重に保管・管理し、本臨床研究担当責任医師の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)と実施医療機関識別記号(東

海大学医学部附属病院=TSM、東海大学八王子病院=TSH、東海大学大磯病院=TSO、北里大学東病院=KHH、東邦大学医療センター大森病院=TMC) および実薬・偽薬識別番号(識別可能な特定の6桁英数字)から成る。

#### 【盲検試験プロトコール】

臨床研究責任医師は、仮登録被験者について観察期満了時(12週間後)に臨床研究治療期移行の可否を判定し、治療期移行を決定した場合、FAXにて本登録を行い、FeGALS Officeは被験者の本登録票をもとに乱数表を用いて、薬剤割付番号を決定する。FeGALS Officeは薬剤割付連絡票を該当する実施医療機関のCRCへFAXにて送付する。薬剤割付連絡票を受取ったCRCは薬剤割付コード情報を薬剤部に伝え(直接、FAXにて、薬剤割付連絡票を送付することも可能)、情報内容を相互に確認した後に、主治医へは薬剤割付コードを秘匿したまま(実薬・偽薬識別は知らせない)で薬剤割付コードを踏まえNDDPX08の処方依頼する。薬剤部は薬剤割付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。各実施医療機関の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。

各実施医療機関の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。

FeGALS Officeは回収した全ての薬包を保管する。FeGALS Office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。

FeGALS Office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。

#### 【偽薬割付】

偽薬の割付は動的割付を行う。動的割付には次の2因子を設定する。

第1因子: ALS重篤度1~3

第2因子: 年齢60歳

#### 【臨床研究実施医療機関CRCの連携】

本ALS臨床研究は複数の臨床研究実施医療機関(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、臨床研究プロトコールに準じた臨床研究コーディネーター(CRC)を導入する。各実施医療機関のCRCは連携して本臨床研究プロトコールのモニタリング、被験者の仮登録・本登録情報管理、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。FeGALS Office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。各臨床研究実施医療機関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ー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ワークシートおよびCRF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ワーキングシートおよびCRF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。臨床研究の調整と督励、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。

#### 【併用禁止薬】

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禁止する。

- (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)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
- (11)メコバラミン
- (12)エダラボン

#### 【他の制限薬について】

- (1)観察期開始 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。但し、偶発して起こる合併症などに対する一時的な併用薬は認めるが、極力最小限の投与にする。  
(例:感冒薬、鎮痛薬、湿布、花粉症の薬など)
- (2)観察期開始 4 週間前から用法・用量を変えることなく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。
- (3)制吐剤ナウゼリンの一時的な併用をみとめる。

#### 【併用療法について】

臨床研究期間における併用療法などについては、下記の基準に基づく。

- (1)リハビリなどの運動療法  
各実施医療機関でできるだけ統一し、被験者に行ってもらおう。ただし、過度の運動は逆に筋力の低下を招くため、ストレッチ程度にとどめる。  
なお、様式 10 併用療法の欄への記載は不要である。
- (2)その他の療法として  
原則として、みとめない。但し、病勢進展のために必要な療法はその限りではない。  
この場合、様式 10 併用療法の欄への詳細を記載することとする。

#### 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 (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)
- ・ ALSAQ-40 スコア (別添 5)
- ・ MMT (徒手筋力検査)
- ・ ピンチ力
- ・ 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) 投与終了の基準

54～86週の服用期間の終了した症例および NDDPX08 併用例で投与終了の基準(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1ヶ月以内に漸減し試験薬投与を終了させる。

### 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施する。

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。





## 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

パーキンソン症候群 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。

## 11. 有害事象取り扱い

### 1) 症状または疾患

臨床研究実施期間中に発現した、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。NDDPX08 (試験薬) 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、試験薬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)

本臨床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。

臨床研究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、臨床研究責任（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。

- (ア) 軽度：患者の日常生活を損なわない程度
- (イ) 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
- (ウ) 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、試験薬投与との時間関係、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臨床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

研究期間中に、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、臨床研究責任医師または臨床研究分担医師は、被験者に対して直ちに適切な処置を行う。また、臨床研究責任医師は、速やかに実施医療機関の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、速やかに実施医療機関の長および臨床研究分担医師に文書で報告する。臨床研究責任(分担)医師は被験者へ追加説明し、必要に応じて同意説明文書の改訂を行う。

## 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（17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. 統計解析（有効性評価統計解析）

### 1. 解析対象集団

#### (1) 症例の取り扱い

本臨床研究代表研究者は、臨床研究終了後、本項に従って症例の取り扱いを決定し、症例の固定を行う。本項に規定していない事項で症例の取り扱いを検討する必要がある場合には、臨床研究代表研究者の「臨床研究に関する倫理指針」に定められた（あるいはGCP標準業務手順書に準拠した）手順に従って、症例取り扱い規定及び症例の取り扱いを決定する。尚、新たな症例取り扱い規定を定めた場合には、実薬/偽薬投与情報開封前までに最終固定される統計解析計画書に明記する。

#### 1) Full Analysis Set (FAS)

以下の症例を除いた症例からなる解析対象集団を FAS とする。

- ・対象外疾患
- ・重大な GCP 違反症例
- ・未投薬症例
- ・有効性に関するデータが全く得られなかった症例

#### 2) Per Protocol Set (PPS)

FAS からさらに以下の症例を除いた症例からなる解析対象集団を PPS とする。

- ・選択基準からの逸脱症例
- ・除外基準に抵触する症例
- ・併用禁止薬の使用が新たに開始された症例

#### 3) 安全性解析対象集団

以下の症例を除いた症例からなる解析対象集団を安全性解析集団とする。

- ・重大な臨床研究計画書手順（及びGCP基準）違反症例
- ・未投与症例
- ・安全性に関するデータが全く得られなかった症例

(2) データの取り扱い

1) 観察・検査・調査日の取り扱い

観察・検査・調査日は以下を許容範囲とし、許容範囲内に取得されたデータを採用する。以下の許容範囲から逸脱する場合、該当する観察・検査・調査日のデータは不採用とし、未実施と同様の取り扱いをする。

2) 有効性データの取り扱い

ALSFRS-R、%FVC、Modified Norris Scale、ALSQ40、握力、ピンチ力、ALS 重症度分類のデータについて、未測定的项目については欠値として取り扱う。

各評価、測定時期の許容範囲は以下の通りとする。

【時期】	【許容範囲】
仮登録時	設定無し
本登録前	仮登録前の ALSFRS-R 評価日の 77 日後 (11 週後) ~91 日後 (13 週後) かつ臨床研究薬投与開始日の 7 日前~投与開始日の投薬前
投薬開始後	評価予定日および評価予定日の前後 3 日間
中止時 (服薬中止時)	中止日~中止 7 日後

3) 安全性データの取り扱い

臨床検査及び感覚検査データについて、未測定或は検査検体の問題等により測定不能又は参考値となったデータについては欠値として取り扱う。

各測定、評価時期の許容範囲は以下の通りとする。

【時期】	【許容範囲】
仮登録前	同意取得~仮登録前
本登録前	本登録日の 7 日前~本登録前 (但し、本登録時点で検査結果が判明している必要がある)
投薬開始前	臨床研究薬投与開始日の 7 日前~投与開始日の投与前
投薬開始後	評価予定日および評価予定日の前後 3 日間
中止時 (服薬中止時)	中止日~中止 7 日後

上記以外のデータ取り扱いについて、データの取り扱い規定を必要とする場合には、臨床研究代表研究者の「臨床研究倫理指針」に定められた (あるいは GCP 標準業務手順書に準拠した) 手順に従って決定し、臨床検査薬のキーコード開示前までに最終固定される統計解析計画書に明記する。

## 2. 統計解析計画

本臨床研究実施計画書では、統計解析の方法について本臨床研究の主たる目的を達成するために必要最小限の記載にとどめる。詳細且つ技術的な統計解析の方法は 1 例目の投薬開始までに別途作成する統計解析計画書に記載する。なお、統計解析計画書は臨床研究薬のキーコードの開封までに最終固定される。

(1) 人口統計学および他の基準値の特性に関する検討

人口統計学及び他の基準値の特性に関する以下の項目について、群間での均一性を検討するため、データの尺度の性質に応じて、Fisher の直接確率法、 $\chi^2$  検定、2 標本 t 検定を実施

する。有意水準は両側 15%とする。

#### 【解析する項目】

性別、年齢、体重、身長、合併症有無

ALS 診断名（孤発性・家族性、EL Escorial 改訂 Airlie House 診断基準）

罹病期間、初発症状、ALS 重症度分類

併用薬有無、併用療法有無

群間の不均一性が確認され、医学的な観点から選択された項目について、交互作用の有無の検討及び調整解析を行う。

#### (2) 有効性の評価項目

FAS を解析対象として解析を実施する。また、解析結果の安定性を確認するために、必要に応じて PPS を解析対象として解析を実施する。

#### 1) 主要評価項目

主要評価項目である ALSFRS-R スコアについて、群ごと、時期ごとの要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）及び臨床試験薬投与開始前（観察期間）との差の要約統計量を算出する。

#### (a) 主要解析

以下の(i)、(ii)の解析を実施し、いずれかの解析において NDDPX08 群と偽薬群の投与群間に有意の差を認めたととき、NDDPX08 の有効性が検証されたものとする。尚、群間差の 95%信頼区間を算出し、結果解釈の参考とする。

(i)「観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前」と「臨床研究薬増量期終了後、15mg/1 日投与終了 2 週間後又は中止時」の差について、動的割付に用いた因子（重症度と年齢）を共変量として共分散分析を実施し、群間比較を行う。このとき、「投与終了 2 週間後」が欠測である症例は、LOC(Last Observation Carried Forward)により補完する。(ii)各時期のスコアについて、治療群、時期、治療群と時期の交互作用効果を要因とし、「観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前」、動的割付に用いた因子を共変量とした反復測定分散分析を実施し、群間比較を行う。

#### (b) 副次解析

・被験者ごとに「観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前」と各時期の差について平均値を算出して要約指標とし、動的割り付けに用いた因子を共変量として共分散分析を実施し、群間比較を行う。

・被験者ごとに単回帰分析を実施し、経時変化の傾きを算出して要約指標とし、動的割付に用いた因子を共変量として共分散分析を実施し、群間比較を行う。

・混合効果モデルによる解析等、統計モデルを用いた経時的な推移を考慮した解析を実施する。

・ALSFRS-R スコアによって定義されたイベントによる生存時間解析を実施する。

#### 2) 副次評価項目

死亡又は一定の病勢進展までの時期を検討するため、死亡、独立歩行不能、上肢機能の廃絶、下肢機能の廃絶、気管切開、レスピレータ装着、経管栄養補給をイベント、それ以外の中止を打ち切りと定義し、生存時間解析を実施する。

%FVC、Modified Norris Scale スコア、ALSAQ40 スコア、握力、ピンチ力について、ALSFRS-R スコアと同様な方法で解析を実施する。

ALS 重症度分類に点いては、群ごとに「臨床研究薬投与開始前」から「臨床研究薬増量期終了後、15mg/1日投与終了2週間後又は中止時」への推移のシフトテーブルを示す。

### (3) 安全性の評価項目

安全性解析対象集団を解析対象として解析を実施する。

群ごとに有害事象発生率、副作用発現率、重篤な有害事象発現率、重篤な副作用発現率を算出し Fisher の直接確率法を用いて群間比較を行う。

臨床検査、感覚検査（振動覚）の各項目について、群ごと、時期ごとの要約統計量及び「臨床研究薬投与開始前」との差の要約統計量を示す。また、各項目について、群ごとに異常変動率を算出する。

尿検査、感覚検査（しびれ感、ふらつき）については、群ごと、時期ごとに「臨床研究薬投与開始前」を基準とした推移のシフトテーブルを示す。

### (4) 有意水準

有意水準は5%（両側）とし、信頼区間は両側、信頼係数を95%とする。なお、本臨床研究計画時の特殊性を考慮し、主要解析における検定の多重性について有意水準の調整を行わない事とする。

## 14. 研究成果の発表

本臨床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）を保全した上で行うこととする。

## 15. 参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 山口拓洋, 他 ALS 特異的 QOL 尺度 ALSAQ-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
- 6) ドパミンアゴニスト使用上の注意 日本神経学会(H19.5.22)

英文版



# **Study on efficacy and safety of NDDPX08 in ALS patients**

**Research Organization**

**Tokai University Hospital**

**Representative Researcher: Joh-E Ikeda**  
**Address: 143 Shimokasuya, Isehara 259-1193, Japan**  
**Phone: 0463-93-1121 (ext. 2566)**  
**FAX: 0463-91-4993**  
**E-mail Address: jeikeda3@is.icc.u-tokai.ac.jp**

**November 18, 2008 (Version 1)**  
**Revised February 6, 2009 (Version 1.1)**  
**Revised April 9, 2009 (Version 1.2)**  
**Revised April 22, 2009 (Version 1.3)**  
**Revised October 20, 2009 (Version 2)**

## Confidentiality Policy

**This protocol is treated as confidential information disclosed only to the parties involved in this clinical study, as listed below:**

- Institutional Review Board**
- Study Director**
- Investigator**
- Sub-Investigator**
- Study Contributors**
- Director, Tokai University School of Medicine**
- Director, Tokai University Hospital**
- Units of Tokai University School of Medicine and Tokai University Hospital involved in this clinical study.**

## Study Outline

### 1. Objectives

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a motor neuron disease involving selective impairment of motor nerves and presenting with progressive muscular weakness and atrophy. Its etiology remains to be clarified, and no drug adequately effective against this disease is available at present. Thus, it has been desired to develop new methods of treatment for this disease. In our previous studies using a system of cultured cells exposed to oxidative stress, it was shown that NDDPX08 (a compound currently used clinically as a means of treating Parkinson's disease) suppresses loss of nerve cell viability. Furthermore, treatment with NDDPX08 after the onset of ALS was shown to improve motor function and extend the survival period of transgenic mice (mice transfected with the familial ALS type 1 mutant SOD-1 gene, an animal model of ALS).

The present study is designed to evaluate the efficacy of NDDPX08 on motor function and quality of life (QOL) as well as its safety in patients with solitary or familial ALS.

### 2. Subjects

Patients diagnosed as having ALS and satisfying both requirement 1) and 2) are eligible for this study.

- 1) Patients in whom ALS is "definite," "probable" or "probable-laboratory-supported" according to the EL Escorial Modified Airlie House Diagnostic Criteria and the severity is rated at grade 1, 2 or 3 according to the Ministry of Health, Labour and Welfare Criteria for ALS Severity.
- 2) Patients having given informed consent in writing to participate in the study.

### 3. Methods

Of the clinical study period lasting for 70-102 weeks, the first 12-week observation period involves treatment with Rilutek (generic name: riluzole) already approved as a drug for treatment of ALS in Japan (100 mg/day). Rilutek is initiated either at or 4 weeks before the start of the observation period. At the end of the observation period, the eligibility of each patient to participate in the study is checked again, and patients rated as eligible begin to receive treatment with a combination of NDDPX08 and Rilutek (combined treatment) according to an escalating dosing schedule (Fig. 1). During the first 2 weeks of combined treatment, the NDDPX08 dose level is set at 1.25 mg/day. Then, the NDDPX08 dose level is increased by 2.5 mg/day at intervals of 2 weeks, reaching 15 mg/day 12 weeks after the start of treatment. The NDDPX08 treatment period is 54-86 weeks. Treatment within the framework of this clinical study is deemed to have been completed at any of the following points of time: (1) beginning of 24-hour use of noninvasive respiration assistive device daily, (2) beginning of the use of an invasive respiration assistive device or (3) death of the patient.

The variables of efficacy and safety, listed below, are evaluated at the beginning of the observation period and at the start, during and the end of combined treatment. Changes in each variable are compared and analyzed (Fig. 2).

**【Efficacy variables】** ALSFRS-R, %FVC, Modified Norris Scale, ALSAQ-40, MMT, pinching power, grip, ALS severity grade

**【Safety variables】** Adverse events (particularly hallucination, nausea, vomiting, anorexia, etc.), blood pressure, heart rate, laboratory parameters, echocardiography findings

#### 4. Study period and planned number of subjects

Study period: January 1, 2009 through January 31, 2011

Planned number of subjects: 50 cases (total number of patients entering the treatment phase)

#### 5. Participating facilities

Department of Neurology, Tokai University School of Medicine (Main Hospital, Hachioji Hospital, Oiso Hospital)

Department of Neurology, Toho University School of Medicine (Omori Hospital)

Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine (East Hospital)