

- Simple regression analysis is carried out for each subject, and the gradient of the line representing the changes over time is calculated to yield summary statistics. This is followed by analysis of covariance and inter-group comparison, with the factors used for dynamic allocation serving as co-variables.
- Analyses with the time course taken into account, using statistical models (e.g., analysis with mixed efficacy model, etc.), are carried out.
- Survival time analysis using the events defined by the ALSFRS-R score is carried out.

## 2) Secondary efficacy variables

To determine the time of death or disease progression to a certain state, survival time analysis is carried out. For this analysis, defined events are death, loss of unassisted gait capability, loss of arm function, loss of leg function, tracheotomy, attachment of a respirator and tube feeding, and discontinuation is defined as cessation of treatment for other reasons. Analysis is conducted on %FVC, Modified Norris Scale score, ALSAQ40 score, grip and pinching power, using a method similar to that employed for analysis of the ALSFRS-R score. A shift table is prepared, representing the time course of ALS severity grade for each group from “before the start of treatment” until “2 weeks after the end of 15 mg/day treatment (after completion of the dose escalation period) or upon discontinuation of the treatment.”

## (3) Safety variables

Safety is analyzed in the safety analysis set. For each group, the incidences of adverse events, adverse reactions, serious adverse events and serious adverse reactions are calculated, followed by inter-group comparison using Fisher’s exact test.

On each parameter of laboratory tests and one sensory test (vibration sense), the summary statistics at each time point after the start of treatment and their difference from their measured values before the start of treatment are calculated for each group. In addition, the percentage of subjects showing abnormal changes in any parameter is calculated for each group.

A shift table is prepared, representing the time course of each parameter of urinalysis and sensory tests (numbness and vertigo) at each time point after the start of treatment relative to the measured values before the start of treatment for each group.

## (4) Significance level

The significance level is set at 5% (two-tailed). The confidence interval (bilateral) is calculated with a confidence coefficient of 95%. In view of the special circumstances at the time of planning of this study, adjustment of the significance level for a multiplicity of tests in the primary analysis is skipped.

## 14. Publication of results

The privacy of each subject is preserved when the results of this study are made public.

## 15. References

- 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) *Societas Neurologica Japonica: Guidelines on Treatment of ALS 2002.* *Clinical Neurology* 42(7), 678-719

4) Ohashi Y, et al.: Use of the ALS Functional Rating Scale (Revised Japanese Version) for evaluation of activities of daily living by patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Noshinkei* 53(4)346-355, 2001

5) Yamaguchi T, et al.: ALS-specific QOL Scale ALSAQ-40 (Japanese Version) – Its validity and clinical application. *Noshinkei* 56(6)483-494, 2004

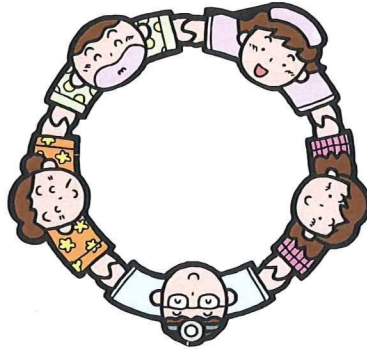
6) *Societas Neurologica Japonica: Precautions on the Use of Dopamine Agonists (May 22, 2008)*

## 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。



東海大学医学部附属病院 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4月22日ver1.2改訂  
2009年10月20日ver2.0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.....	3
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.....	5
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.....	6
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・責任者の氏名、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」（2005年4月1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その科学性、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といます。

このお薬は、神経変性疾患治療薬の一種で「パーキンソン症候群, 末端肥大症, 高プロラクチン血性排卵障害, 高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）」によく効く薬です。しかし、腎臓の働きを低下させたり、熱が出たりする等、若干の副作用が報告されています。

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10万人以上の人たち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「パーキンソン症候群, 末端肥大症, 高プロラクチン血性排卵障害, 高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）」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。

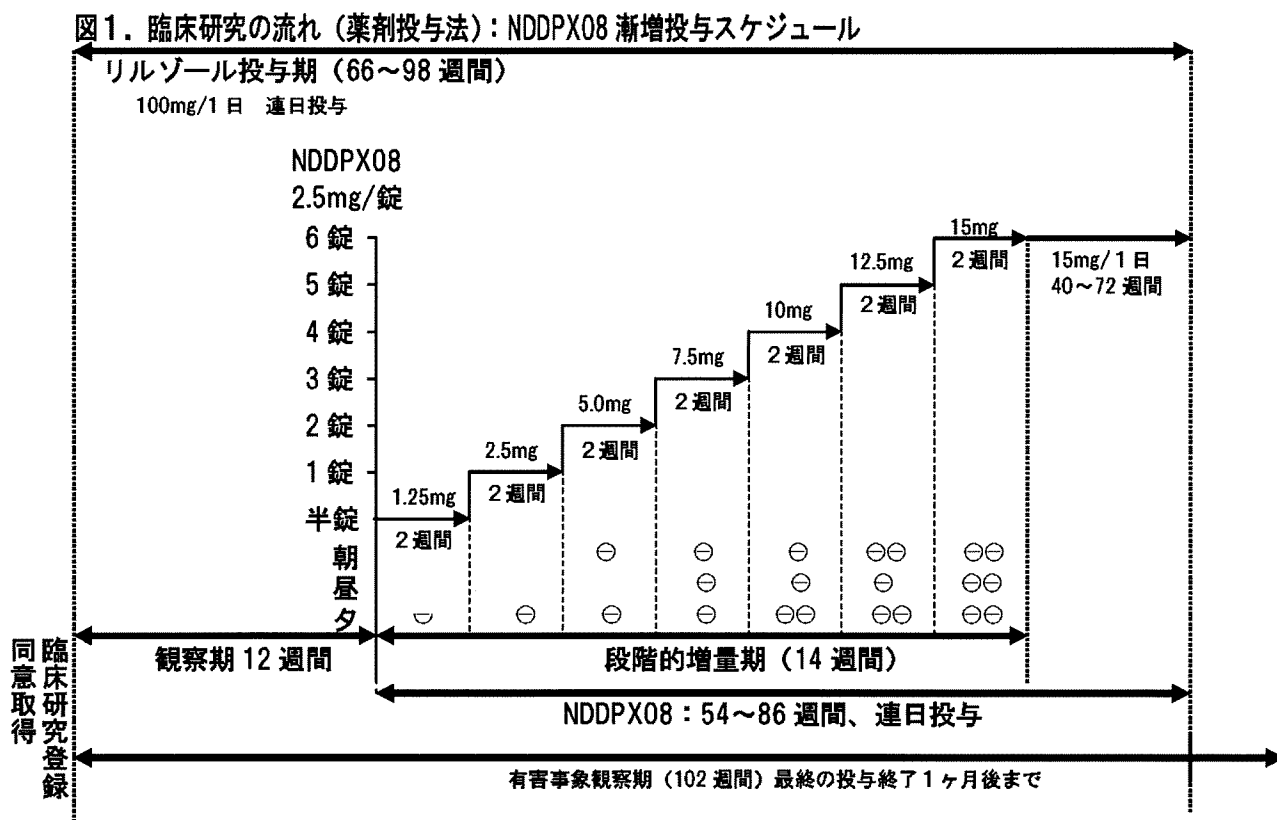
## 5. 臨床研究の方法

### ① 臨床研究薬の投与方法

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（一般名：リルゾール）100mg/日を投与したあとに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を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。

観察期開始時および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 12週間		NDDPX08 投薬期間					中止時	
	開始時	6 週後	開始時	開始後					
				2 週後	4 週後	8 週後	14 週後		開始後 14 週後以降 2 ヶ月毎
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。

- (1) 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。
- (2) 臨床研究薬は、指示通りに使用してください。
- (3) 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。
- (4) 新たに「薬」を飲みはじめる場合や、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。
- (5) 余った薬や空の袋は、次回の診察日に必ず持参して、研究担当医師に返却してください。

## 7. 予想される副作用

パーキンソン症候群 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よいと判断した場合
- 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。

## 11. NDDPX08に関する新しい情報の提供について

臨床研究に参加された後、NDDPX08による治療についてあなたの継続の意思に影響を与える可能性のある重要な情報（たとえば、他の患者さんで予想しない重い副作用が発生したなど）が得られた場合には、出来るだけ早くあなたに、または家族の方にご報告します。特に重要な情報の場合には、文書でもお知らせします。

説明を受けたら、この臨床研究を継続していただけるかあなたの意思を確認させていただきます。

## 12. あなたの人権・プライバシーの保護について

この「臨床研究」が適正に行われ、報告される情報の信頼性を確かめるために、当病院の臨床研究審査委員会の指定した機関の調査者が、あなたのカルテや検査結果などの医療記録を閲覧することがあります。その他、当病院以外の専門の医師にも判断してもらうため、第三者機関の医師が、あなたの検査結果（筋電図検査など）を確認することがあります。これらの関係者には守秘義務がありますので、いずれの場合も、プライバシーに関するあなたの個人情報 は 厳重に保護されます。

なお、同意文書に署名されることによって、あなたの医療記録や検査結果を閲覧することにも承諾していただいたこととなります。

さらにこの臨床研究に参加することにより得られた結果は、学会で発表されたり、医学雑誌に掲載されることもあります。この場合にも、プライバシーに関するあなたの個人情報 は 厳重に保護されます。

## 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

この「臨床研究」に参加されている間に、あなたの身体に何らかの症状や身体の不調がありましたら、すぐに担当医師にご連絡ください。速やかに適切な診察と治療が受けられます。また、あなたの身体に何らかの健康被害が発生した場合には東海大学医学部長、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が相談の上、適切な補償をご用意することができます。ただし故意に担当医師の指示や守るべき事項を守らなかった場合、臨床研究薬が予期した効能を発揮しなかった場合、補償はされませんのでご注意ください。また、あなたが健康被害と臨床研究との関連性を証明する必要はありません。しかし、このようなことがないように常にあなたの状態について観察し、異常と判断された場合には即座に中止し、治療を含めて適切な対応をさせていただきます。

## 14. 費用の負担について

本研究は患者さんの診察時に実施するものであり、通常の診療費、薬剤費、交通費等は、患者さんの負担となります。但し、NDDPX08のお薬と「臨床研究」の安全性に関する検査（同意説明書本文P5の図中に記載）に掛かる費用は無料です。

## 15. この臨床研究を担当する医師・責任者の氏名、連絡先

この臨床研究について分からないことやさらに詳しい説明が欲しい場合、いつもと違う症状が現れた場合、心配なことがある場合、気がかりなことがある場合は、いつでもご連絡ください。

### 1) 臨床研究責任医師；

氏名；吉井 文均（職名；教授）連絡先；0463-93-1121(代)  
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143 東海大学医学部付属病院

### 2) 臨床研究分担医師；

氏名；永田 栄一郎（職名；講師）連絡先；0463-93-1121(代)

### 3) 臨床研究責任者；

氏名；池田 穰衛（職名；教授）連絡先；0463-93-1121 内線2566

#### 4) 夜間休日の緊急連絡方法；

神経内科当直医あて 連絡先；0463-93-1121 代表番号でおつなぎいたします。  
当直医に、患者名、受診科、担当医師名、患者連絡先、患者との関係、用件をお伝えください。担当医に確認でき次第、折り返しご連絡させていただきます。

\*但し、急患対応中はおつなぎできない場合がありますので、ご了承ください。

## 16. この臨床研究についての相談窓口

臨床研究やあなたの権利についての心配なこと、健康被害などについてのご相談がありましたら、相談窓口にお問い合わせください。

ただし、臨床研究のスケジュールや具体的な内容・方法については担当医師や臨床研究事務局におたずねください。

臨床研究相談窓口； ALS臨床研究事務局 (FeGALS) 連絡先； 0463-93-1121 内線2566 受付時間； 平日のみ 9:30~16:30
--

\* その場で全て対応できるわけではありません。必要な場合、医師に連絡後、折り返しこちらからご連絡させていただきます。

#### 受付出来る内容

- ・ 臨床研究とは何か
- ・ 臨床研究においての人権について
- ・ 健康被害について心配または受けた
- ・ 同意を撤回したい
- ・ 臨床研究を行う上で医師に相談出来にくい心配事

など

### 《おわりに》

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。

この臨床研究について考えていただき、参加してもよいとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。もしも分かりにくい内容やご不明な点があった場合やさらに詳しい説明が必要でしたら担当医師または臨床研究事務局(FeGALS)までご遠慮なくおたずね下さい。

### 《MEMO欄》

【症例識別コード： TKI     】

【カルテ保管用】

東海大学医学部付属病院     病院長 殿

## 同意書

(IDカード欄)

私は「課題：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同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「課題：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」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で☑をつけてください）

- 臨床研究とは
- NDDPX08について
- 臨床研究の目的
- 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
- 臨床研究の方法
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- NDDPX08に関する新しい情報の提供について
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 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
- 費用の負担について
- 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
- この臨床研究についての相談窓口

同意日；           年     月     日

患者さん/研究参加者名(自筆署名)； \_\_\_\_\_ (本人)

代諾者名； \_\_\_\_\_ (本人との続柄) (           )

神経内科の「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、患者さんに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日；           年     月     日

説明者名(自署)； \_\_\_\_\_ (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

説明日；           年     月     日

説明者名(自署)； \_\_\_\_\_



【症例識別コード： TKI     】

【臨床研究事務局保管用】

東海大学医学部付属病院     病院長 殿

## 同意書

(IDカード欄)

私は「課題：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同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「課題：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」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（口の中にご自分で☑をつけてください）

- 臨床研究とは
- NDDPX08について
- 臨床研究の目的
- 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
- 臨床研究の方法
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- NDDPX08に関する新しい情報の提供について
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 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
- 費用の負担について
- 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
- この臨床研究についての相談窓口

同意日；           年       月       日

患者さん/研究参加者名(自筆署名)； \_\_\_\_\_ (本人)

代諾者名； \_\_\_\_\_ (本人との続柄) (        )

神経内科の「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、患者さんに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日；           年       月       日

説明者名(自署)； \_\_\_\_\_ (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

説明日；           年       月       日

説明者名(自署)； \_\_\_\_\_

【症例識別コード：TKI      】

【患者さん保管用】

東海大学医学部付属病院      病院長 殿

## 同意書

(IDカード欄)

私は「課題：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同意説明文書に基づいて担当医師より下記項目の説明を受け、その内容を十分理解し納得しました。その結果、私の自由意思により「課題：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」の臨床研究に参加することに同意します。

【説明を受け理解した項目】（□の中にご自分で☑をつけてください）

- 臨床研究とは
- NDDPX08について
- 臨床研究の目的
- 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
- 臨床研究の方法
- あなたに守っていただきたいこと
- 予想される効果（利益）及び副作用（不利益）
- 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて
- 他の治療方法について
- 臨床研究が中止される場合
- NDDPX08に関する新しい情報の提供について
- あなたの人権・プライバシーの保護について
- 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
- 費用の負担について
- 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
- この臨床研究についての相談窓口

同意日；           年      月      日

患者さん/研究参加者名(自筆署名)； \_\_\_\_\_ (本人)

代諾者名； \_\_\_\_\_ (本人との続柄) (      )

神経内科の「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、患者さんに同意説明文書に基づき上記の項目について十分に説明をし、詳細について質問する機会と、臨床研究に参加するか否かの判断をするのに十分な時間を設けました。

説明日；           年      月      日

説明者名(自署)； \_\_\_\_\_ (責任医師・分担医師)

臨床研究コーディネーターが補足説明した場合：

説明日；           年      月      日

説明者名(自署)； \_\_\_\_\_



## 資料 3

### 臨床研究に係る記録書類

## 「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」の概要

1. 目的	<p>筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS)は運動神経が選択的に障害され、進行性の筋力低下・筋萎縮を示す運動ニューロン変性疾患である。原因はまだ不明であり、現在この疾患に対して十分な効果が認められる薬剤はなく、新しい治療法の開発が求められている。我々は培養細胞を用いた酸化ストレス負荷の系を用いて、現在パーキンソン病の治療薬として臨床で使用されている NDDPX08 が神経細胞死の抑制作用があることを見出し、さらに ALS 疾患動物モデルである家族性 ALS 1 型変異 SOD-1 遺伝子を導入した transgenic mouse に NDDPX08 を発症後投与して、その運動機能の改善および生命予後が延長することを確認した。</p> <p>本臨床研究では NDDPX08 を孤発性および家族性の ALS 患者に投与して、その運動機能および患者 QOL に対する効果を評価するとともに、本薬剤の安全性について検討することを目的とする。</p>
2. 研究対象	<p>筋萎縮性側索硬化症と診断され、以下(1~2)の基準を満足する患者を対象とする。</p> <p>1) EL Escorial 改定 Airlie House 診断のうち、「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で、ALS 重症度分類(厚生労働省)における重症度 1~3 度の患者</p> <p>2) 本試験に参加することへの同意が得られた患者</p>
3. 研究方法	<p>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って、観察期12週間リルテック(一般名:リルゾール)100mg/日を投与した後に NDDPX08 の併用投与を開始する。投与は、臨床研究実施計画書(図1参照)の NDDPX08 漸増投与スケジュールに従って、NDDPX08 を 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。</p> <p>NDDPX08 の全投与期間は 54~86 週間とし、本臨床研究の投与終了の基準(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 ヶ月以内に漸減して中止する。</p> <p>有害事象観察期は NDDPX08 投与終了 1 ヶ月後までとする。</p> <p>リルテック投与前、NDDPX08 併用開始時および投与期間中、投与完了時において、下記の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(図2参照)。</p> <p>【有効性評価項目】 ALSFRS-R、%FVC、Modified Norris Scale、ALSAQ-40、MMT、ピンチ力、握力、ALS重症度分類</p> <p>【安全性評価項目】 有害事象(特に、幻覚、嘔気、嘔吐、食欲不振など)、血圧、心拍数、臨床検査値、心臓超音波検査</p>
4. 研究期間および予定症例数	<p>研究期間: 2009年1月1日~2011年1月31日(予定)</p> <p>予定症例数: 50例(治療期移行例)</p>
5. 研究組織	<p>東海大学医学部神経内科(医学部付属病院、八王子病院、大磯病院)</p> <p>東邦大学医学部神経内科(大森病院)</p> <p>北里大学医学部神経内科(東病院)</p>

# 臨床研究実施体制

## 1) 臨床研究責任者

東海大学医学部基礎医学系 教授

池田 穂衛

## 2) 臨床研究分担者

東海大学医学部内科学系 教授

高木 繁治

(東海大学医学部付属病院 神経内科)

臨床研究を遂行し、安全性を評価する。

東海大学医学部内科学系 教授

吉井 文均

(東海大学医学部付属病院 神経内科)

臨床研究を遂行し、安全性を評価する。

東海大学医学部内科学系 教授

瀧澤 俊也

(東海大学医学部付属病院 神経内科)

臨床研究を遂行し、安全性を評価する。

東海大学医学部内科学系 講師

永田栄一郎

(東海大学医学部付属病院 神経内科)

臨床研究を遂行し、安全性を評価する。

東海大学医学部内科学系 教授

北川 泰久

(東海大学医学部付属八王子病院 神経内科)

臨床研究を遂行し、安全性を評価する。

東海大学医学部内科学系 講師

秋山 克徳

(東海大学医学部付属大磯病院 神経内科)

臨床研究を遂行し、安全性を評価する。

東邦大学医療センター大森病院 神経内科 教授

岩崎 泰雄

臨床研究を遂行し、安全性を評価する。

北里大学医学部 神経内科学 講師

荻野 美恵子

(北里大学東病院 神経内科)

臨床研究を遂行し、安全性を評価する。

## 3) 研究協力者

東海大学医学部内科学系 准教授

高橋 裕秀

有効性を評価する。

東海大学医学部内科学系 助教

大貫 優子

有効性を評価する。

東海大学総合医学研究所 非常勤 講師

尾上 久一郎

有効性を評価する。

## 4) 臨床研究責任医師 (研究責任者が医師でない場合、必要に応じて記入)

東海大学医学部内科 教授

吉井 文均

(東海大学医学部付属病院 神経内科)

5) 臨床研究コーディネーター (CRC)

東海大学大学院医学研究科総合臨床研究センター

臨床研究実施医療機関 CRC と連携して研究遂行を調整し情報を管理する。

6) 薬剤管理

東海大学医学部付属病院薬剤部 薬剤科長

市川 訓

薬剤の調整・管理を行う。

7) 研究実施医療機関

東海大学医学部付属病院 神経内科

東海大学医学部付属大磯病院 神経内科

東海大学医学部付属八王子病院 神経内科

東邦大学医療センター大森病院 神経内科

北里大学医学部付属東病院 神経内科

8) ALS 治療計画評価委員会

臨床研究 (多施設共同) の監督並びに臨床研究完了に NDDPX08 の有効性を評価する。

委員長

宮内庁長官官房皇室医務主管、国際医療福祉大学大学院 教授

金澤 一郎

委員

国立精神・神経センター 病院長

葛原 茂樹

東北大学医学部神経内科 教授

糸山 泰人

名古屋大学医学部神経内科 教授

祖父江 元

9) ALS 臨床研究事務局 (FeGALS Office)

東海大学大学院先端医科学 脳・神経疾患研究センター内

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

TEL : 0463-93-1121 (代) FAX : 0463-91-4993 (直)

# 倫理的事項

## 1) 臨床研究に関する倫理指針の遵守

本臨床研究は、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針(2005年4月1日施行)」に基づく倫理的原則、「東海大学医学部付属病院群臨床研究実施規則・細則」、および本臨床研究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、東海大学医学部付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年を超える場合)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