

国立病院機構〇〇病院（代表電話 〇〇〇〇－〇〇－〇〇〇〇）

臨床試験担当医師

〇〇〇科 〇〇〇〇（臨床試験責任医師）（内線〇〇〇〇）

〇〇〇科 〇〇〇〇（内線〇〇〇〇）

これまでの説明の中で、分からないこと、説明してほしいことがありましたら、どんなささいなことでも質問してください。そして、この臨床試験の内容をよく理解していただき、十分に検討してから臨床試験への参加をお決めください。臨床試験に参加していただけるようでしたら、同意書にご署名ください。

この説明文書と同意書は大切に保管してください。

臨床試験内容を審議した倫理審査委員会

国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会

設置者：独立行政法人国立病院機構理事長 矢崎義雄

〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21

審議日時：2009年11月27日（初回）

国立病院機構 (病院名) 院長 殿

臨床試験課題名：DPP-4 阻害薬による膵β細胞保護効果の検討

私は臨床試験担当医師から上記臨床試験の内容について、同意説明文書にもとづき十分な説明を受けました。そこで、私はその説明および説明文書の内容をよく理解した上で、この臨床試験に参加することを私の自由意思によって同意致します。その証として以下に署名し、本説明文書と同意書の写しを受け取りました。

- | | |
|-------------------------|---------------------------------|
| 1. 臨床試験とは | 9. 負担する費用について |
| 2. 臨床試験の参加について | 10. この臨床試験に参加する場合は自由意思であることについて |
| 3. あなたの病気について | 11. 臨床試験に関する情報提供について |
| 4. この臨床試験の目的について | 12. 臨床試験が中止する可能性があることについて |
| 5. この臨床試験の方法について | 13. 診療記録などの閲覧について |
| 6. 期待される効果および予測される副作用 | 14. 個人情報の保護について |
| 7. 健康が損なわれた場合に補償や治療について | 15. 臨床試験期間中のお願い |
| 8. その他の治療法 | 16. 臨床試験の窓口、倫理審査委員会について |

謝礼 (図書カード 3,000 円分) について
受け取る ・ 受け取らない

同意日：20 年 月 日

被験者氏名 署名 _____

説明日：20 年 月 日

医師署名： _____

説明日：20 年 月 日

協力者署名： _____

(補足説明を行った場合)

EDAP★

EDAP (Elderly Data Analysis Program)

スタートアップ・ミーティングプログラム

開始 13:00
開会のご挨拶

国立病院機構本部総合研究センター
臨床研究統括部長 伊藤 澄信 先生

【第1部】 13:20～

(司会 大江田)

1. なぜEDAPか(澤田) 10分
2. EDAP実施体制(澤田) 10分
3. EDAPプロトコルの概要
 - ・ 治験スケジュール(村島) 10分
 - ・ 適格基準(林) 10分
 - ・ 有効性評価、イベントの定義、イベントダイアリー(梅村) 10分
 - ・ イベント発生時の対応(富田) 10分
 - ・ MMSE評価ポイント(林心理療法士) 5分
 - ・ 口腔粘膜採取の方法(村島) 5分
4. 今後のスケジュール(長谷川) 5分
5. 参加施設責任医師の先生からのスタッフご紹介 15分
6. 調整事務局からのご挨拶 10分

(休憩)

【第2部】 15:20～

1. 安全性情報の取り扱い: SAEが生じた場合の手順について(澤田) 10分
2. 安全性情報の取り扱い: EDC(中村) 10分
3. 研究予算について(星) 10分
4. モニタリングの体制およびモニター紹介(中村) 5分

(休憩)

【第3部】 16:00～

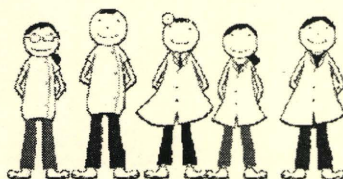
CRC向け

1. EDC 操作・入力について(中村) 20分
2. 症例ファイルのご紹介(村島) 10分

神経心理検査担当者向け

※別室にて

神経心理検査のガイダンス(林心理療法士) 1時間程度



なぜEDAPか



パーキンソン病

- 介護保険利用者における最多疾患
 - 運動症状(歩行障害など)には治療が確立
 - 治療中の合併症の対策が急務
 - ジスキネジア・オフ
 - 起立性低血圧
 - 幻覚・妄想
- 2011/02/04 スタートアップミーティング

PDにおける幻覚・妄想

- 幻覚・妄想は「つらい体験」が共有しにくい
 - 患者さんもつらい
 - 家族もつらい
 - パーキンソン病治療ガイドライン
 - 「・・・生じた場合、PD治療薬を減量・中止する」
 - 「・・・生じた場合、非定型抗精神病薬を投与する」
 - つまり、「運動症状の治療を優先するか、幻覚・妄想の治療を優先するか」の二者択一
- 2011/02/04 スタートアップミーティング

PDの幻覚・妄想はなぜ起こる？

- PD治療薬の副作用か？
 - PD治療をやめることが治療に大切
 - PDの進行によるものか？
 - 進行そのものは仕方ないが、治療はできるかもしれない
 - PDは進行するとアセチルコリンも減る
 - アセチルコリンを補充すれば治療できるかもしれない
- 2011/02/04 スタートアップミーティング

これまでのPDの幻覚妄想のRCT

- クロザピンはPDの運動症状を悪化させずに精神症状も改善
 - クロザピン以外すべて失敗
 - オランザピン (Breier et al., 2002)
 - ケチアピン (Ondo et al., 2005; Rabey et al. 2007)
 - リスベリドン (Ellis et al, 2000)
 - なぜ失敗したか？
 - 中止例が多い(プラセボ対照試験はやりにくい)
 - 幻覚妄想が生じて、輸液やケアだけでも自然によくする
- 2011/02/04 スタートアップミーティング

なぜ企業治験にならないか

- PDの治療の副作用についての研究という側面
 - これまでの海外RCTでの失敗
- 2011/02/04 スタートアップミーティング

NHO共同研究の結果

		Odds ratio (95% CI)	p
Sex	Male vs Female	4.4 (1.2 - 15.3)	.022
Age	>65 vs <65	4.3 (1.1 - 17.5)	.041
Anticholinergic drugs	Use vs No use	16.6 (3.0 - 91.3)	.001
H-Y	3-5 vs 1or 2	6.1 (1.5 - 23.7)	.010

2011/02/04 スタートアップミーティング

7

EDAPの仮説

- アセチルコリンを増やすクスリでPDの幻覚・妄想を予防できるかもしれない。

2011/02/04 スタートアップミーティング

8

EDAPの研究デザイン

- 予防効果を見る
 - 幻覚・妄想のない患者さんを対象とする
 - 「生存分析」という方法を用います。
- 観察期間2年
- 症例数142名(実薬71名、プラセボ71名)
- 幻覚・妄想の定義
 - PPQという質問票

2011/02/04 スタートアップミーティング

9

DLBとの関連

- PD, PDD, DLBは病理学的にみると一連の疾患と位置づけられる。
- DLBに対するDonepezilの効果を見ているのではないかとそのcriticismに対応する必要がある。
- DLBは"DLB consortium 3rd Report (2005)"の診断基準をもとにして除外する
- PD, PDD, DLBが一連のものとしても、臨床的にはPD→PDDの進展様式が多いことから、EDAPでは、対象者はPDに限定する



2011/02/04 スタートアップミーティング

10

アウトカムの定義

- 精神症状の定義に必要とされる項目
 - Inter-rater agreementが高いこと
 - 臨床の実感に合致すること
 - 先行研究と対比可能であること
- これらが満たされることが本研究結果が一般化可能
- PPQ (Parkinson Psychosis Questionnaire) を用います

2011/02/04 スタートアップミーティング

11

EDAP 実施体制



2011/02/04 スタートアップミーティング

参加8病院の「自ら」さん

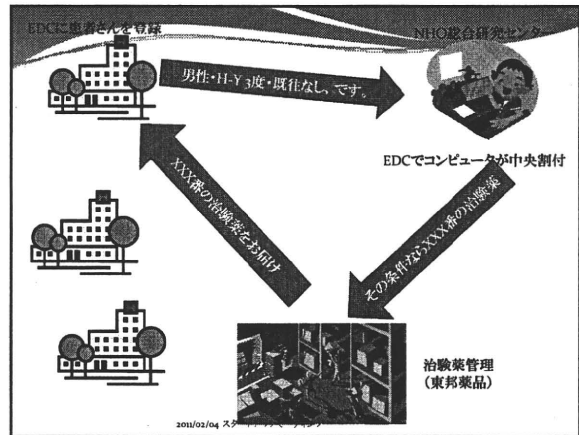
- | | |
|-------------------|---------|
| • 北海道医療センター | 菊地誠志先生 |
| • 相模原病院 | 長谷川一子先生 |
| • 静岡てんかん・神経医療センター | 溝口功一先生 |
| • 京都医療センター | 中村道三先生 |
| • 京都都病院 | 杉山博先生 |
| • 刀根山病院 | 藤村晴俊先生 |
| • 長崎川棚医療センター | 松尾秀徳先生 |
| • 宇多野病院 | 大江田知子先生 |

2011/02/04 スタートアップミーティング

EDAPの実施体制

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • プロトコール作成 <ul style="list-style-type: none"> • 宇多野病院臨床研究部 • 統計解析 <ul style="list-style-type: none"> • 京都大学 保健管理センター • EDC・DM <ul style="list-style-type: none"> • NHO総合研究センター • 各種手順書作成 <ul style="list-style-type: none"> • 治験調整事務局 • NHO治験推進室 • 治験薬配送・管理 <ul style="list-style-type: none"> • 東邦薬品 開発本部 | <ul style="list-style-type: none"> • モニタリング <ul style="list-style-type: none"> • NHO治験推進室 • 治験薬割付責任者 <ul style="list-style-type: none"> • 東京女子医科大学・衛生学II • 遺伝子解析センター <ul style="list-style-type: none"> • 宇多野病院臨床研究部 • 治験薬提供・監査 <ul style="list-style-type: none"> • エーザイ株式会社 • 賠償・補償保険 <ul style="list-style-type: none"> • (株)損害保険ジャパン • 治験審査 <ul style="list-style-type: none"> • NHO CRB |
|---|--|

2011/02/04 スタートアップミーティング



2011/02/04 スタートアップミーティング

EDAP治験調整事務局(+α)ご紹介

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 村島CRC <ul style="list-style-type: none"> • 手順書作成 • スケジュール管理 • 各施設対応窓口 • 症例ファイル用意 • 脳CRC <ul style="list-style-type: none"> • 各種書類作成 • 症例ファイル用意 • 岡本さん <ul style="list-style-type: none"> • 事務補佐 • 大江田医長 <ul style="list-style-type: none"> • プロトコール作成 • 統計解析計画 | <ul style="list-style-type: none"> • 綱本CRC <ul style="list-style-type: none"> • 症例ファイル案作成 • 症例組み入れ準備 • 小林CRC <ul style="list-style-type: none"> • 併用制限薬・禁止薬 • 松井治験主任 <ul style="list-style-type: none"> • 書式用意 • 後藤講師・川村教授 <ul style="list-style-type: none"> • 統計アドバイス • リサーチフェロー・スタッフ医師 <ul style="list-style-type: none"> • 梅村、富田、林、田原 • 遺伝子解析 <ul style="list-style-type: none"> • 森研究補助員、梅村、大江田 |
|--|---|

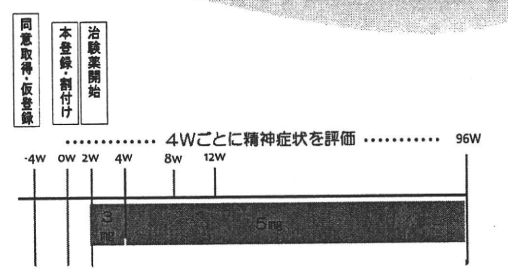
2011/02/04 スタートアップミーティング

治験スケジュール



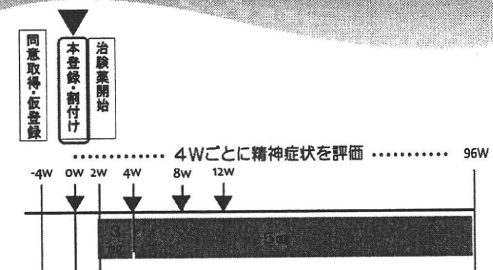
EDAP★
 宇多野病院 臨床研究部
 医師主導治験 (EDAP) 調整事務局
 村島 京子

治験スケジュール概略



EDAP★

治験スケジュール概略



EDAP★

組み入れ対象/イベント

組み入れ対象：PPQの項目Bと項目Cのスコアが0点の人
 イベント：BもしくはCのいずれかが2点以上になった場合

EDAP★

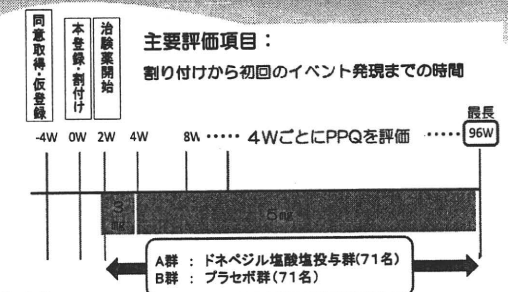
組み入れ対象/イベント

組み入れ対象：PPQの項目Bと項目Cのスコアが0点の人
 イベント：BもしくはCのいずれかが2点以上になった場合

$B+C \geq 2$ ではない!!

EDAP★

治験スケジュール概略



EDAP★

V1 - V3

同意取得・処方など	同意取得 および検査日	3mg
診察	V1	V2 V3
通	-350 ~ -280	0W 2W
許容範囲 (日)		0 +4D
UPDRS-III		0B
UPDRS-I, II (on/off), IV		0B
H-Y (on)	0B	
PPQ 質問票	0	0B
ESS 質問票	0B	
MMSE	0B	
FAB		0B
WMS-R		0B
臨床検査 (検血・検尿)	0B	
体温・血圧・脈拍測定 ²⁾		0B 0
身長・体重測定	0B	
心電図	0B	
頭部CTまたはMRI ³⁾	0	
ApoE 粘膜ぬぐい検体 ⁴⁾		0
EEG ⁵⁾		0B
脳血流IMP-SPECT ⁵⁾		0B
MRI VSRAD ⁵⁾		0B
尿中hCG (妊娠検査) ⁶⁾	0	

EDAP

ご作成をお願いします ~IC被実施者名簿~

(イメージ)

パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有効性に関する
多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験 (EDAP)

IC被実施者名簿

施設名	IC実施日(西暦)	性別(M/F)	生年月日(西暦)	H-Y重症度	同意/不同意
	YY/MM/DD		YY/MM/DD		
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

必要な項目

IC実施日 生年月日 同意/不同意

パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有効性に関する
多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験 (EDAP)

IC被実施者名簿

施設名	IC実施日(西暦)	性別(M/F)	生年月日(西暦)	H-Y重症度	同意/不同意
	YY/MM/DD		YY/MM/DD		
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

施設名 性別 H-Y重症度

V1 - V3

同意取得・処方など	同意取得 および検査日	本薬群・群付	3mg
診察	V1	V2 V3	
通	-350 ~ -280	0W 2W	
許容範囲 (日)		0 +4D	
UPDRS-III		0B	
UPDRS-I, II (on/off), IV		0B	
H-Y (on)	0B		
PPQ 質問票	0	0B	
ESS 質問票	0B		
MMSE	0B		
FAB		0B	
WMS-R		0B	
臨床検査 (検血・検尿)	0B		
体温・血圧・脈拍測定 ²⁾		0B 0	
身長・体重測定	0B		
心電図	0B		
頭部CTまたはMRI ³⁾	0		
ApoE 粘膜ぬぐい検体 ⁴⁾		0	
EEG ⁵⁾		0B	
脳血流IMP-SPECT ⁵⁾		0B	
MRI VSRAD ⁵⁾		0B	
尿中hCG (妊娠検査) ⁶⁾	0		

EDAP

V4 - V9

同意取得・処方など	5mg						
診察	V4	V5	V6 ¹⁾	V7	V8 ¹⁾	V9	
通	4W	8W	12W	16W	20W	24W	
許容範囲 (日)	-4D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	
UPDRS-III		0	0	0	0	0	
UPDRS-I, II (on/off), IV		0	0	0	0	0	
H-Y (on)	0	0	0	0	0	0	
PPQ 質問票	0	0	0	0	0	0	
ESS 質問票	0	0	0	0	0	0	
MMSE							0
FAB							0
WMS-R							0
臨床検査 (検血・検尿)							0
体温・血圧・脈拍測定 ²⁾	0	0	0	0	0	0	
身長・体重測定							0
心電図	0	0	0	0	0	0	
頭部CTまたはMRI ³⁾							0
ApoE 粘膜ぬぐい検体 ⁴⁾							0
EEG ⁵⁾							0
脳血流IMP-SPECT ⁵⁾							0
MRI VSRAD ⁵⁾							0
尿中hCG (妊娠検査) ⁶⁾							0

EDAP

-V27

イベント来院日 中止時

同意取得・処方など	5mg			イベント 来院日	中止時 (中止時 の検査は 可能な限 り)
診察	V25	V26 ¹⁾	V27		
通	88W	92W	96W		
許容範囲 (日)	±7D	±7D	±7D		+14D
UPDRS-III	0	0	0	0	0
UPDRS-I, II (on/off), IV	0	0	0	0	0
H-Y (on)	0	0	0	0	0
PPQ 質問票	0	0	0	0	0
ESS 質問票	0	0	0	0	0
MMSE	0	0	0	0	0
FAB	0	0	0	0	0
WMS-R	0	0	0	0	0
臨床検査 (検血・検尿)	0	0	0	0	0
体温・血圧・脈拍測定 ²⁾	0	0	0	0	0
身長・体重測定	0	0	0	0	0
心電図	0	0	0	0	0
EEG ³⁾	0	0	0	0	0
脳血流IMP-SPECT ³⁾	0	0	0	0	0
MRI VSRAD ³⁾	0	0	0	0	0
尿中hCG (妊娠検査)	0	0	0	0	0

EDAP

ご静聴ありがとうございました



EDAP★
ELECTRONIC DATA ANALYSIS PROGRAM

パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲験比較試験

適格基準



選択基準

- ①UK brain bank Parkinson's disease diagnostic criteriaのstep1およびstep2を満たすパーキンソン病患者。
- ②H-Y重症度分類2.5度以上で4度以下のもの。
- ③治験への登録前の8週間、幻覚・錯覚、妄想がない。
- ④MMSEが24点以上であるもの。
- ⑤入院・外来は問わない。
- ⑥性別：性別は問わない。
(妊娠可能な女性に関しても組み入れ可能)。
- ⑦年齢：同意取得時、20歳以上、80歳以下のもの。
- ⑧定められた説明文書により説明をうけ、書面により同意の得られたもの。
- ⑨治験の計画書に沿って、診療や検査を受けることができるもの。



選択基準

- ①UK brain bank Parkinson's disease diagnostic criteriaのstep1およびstep2を満たすパーキンソン病患者。
- ②H-Y重症度分類2.5度以上で4度以下のもの。
- ③治験への登録前の8週間、幻覚・錯覚、妄想がない。
- ④MMSEが24点以上であるもの。
- ⑤入院・外来は問わない。
- ⑥性別：性別は問わない。
(妊娠可能な女性に関しても組み入れ可能)。
- ⑦年齢：同意取得時、20歳以上、80歳以下のもの。
- ⑧定められた説明文書により説明をうけ、書面により同意の得られたもの。
- ⑨治験の計画書に沿って、診療や検査を受けることができるもの。



United Kingdom Parkinson's Society brain bankによるパーキンソン病診断基準

- step 1 パーキンソンズムの存在
 - 1. 動作遅延
 - 次の2-4はいずれか一つ
 - 2. 筋固縮
 - 3. 4-8Hzの安静時振戦
 - 4. 姿勢不安定(後退障害、平衡障害、転倒失調、後置足障害を伴わない)
- step 2 除外基準
 - 繰り返す昏幸中と意識喪失に悪化するパーキンソンズムがないこと
 - 繰り返す頭部外傷がないこと
 - 明らかな脳炎の既往がないこと
 - oculogyric crisesのないこと
 - 発症時の肉精神薬の投与がないこと
 - 2名以上の家族歴がないこと
 - 症状発症が長期にわたっていないこと
 - 一側に症状がとどまっている時期が3年を越えないこと
 - 核上性外産症候群のないこと
 - 小脳徴候がないこと
 - 初期には重症の自律神経障害がないこと
 - 初期には重症の認知症(記憶力障害、失語、失行)がないこと
 - Babinski徴候が陽性であること
 - CT上脳腫瘍がない、また、交通性水頭症がないこと
 - 薬用剤-DOPEを投与した場合に活動量があること(便秘不且症候群を除く)
 - MPTT陽性がないこと

選択基準

- ①UK brain bank Parkinson's disease diagnostic criteriaのstep1およびstep2を満たすパーキンソン病患者。
- ②H-Y重症度分類2.5度以上で4度以下のもの。
- ③治験への登録前の8週間、幻覚・錯覚、妄想がない。
- ④MMSEが24点以上であるもの。
- ⑤入院・外来は問わない。
- ⑥性別：性別は問わない。
(妊娠可能な女性に関しても組み入れ可能)。
- ⑦年齢：同意取得時、20歳以上、80歳以下のもの。
- ⑧定められた説明文書により説明をうけ、書面により同意の得られたもの。
- ⑨治験の計画書に沿って、診療や検査を受けることができるもの。



選択基準

- ①UK brain bank Parkinson's disease diagnostic criteriaのstep1およびstep2を満たすパーキンソン病患者。
- ②H-Y重症度分類2.5度以上で4度以下のもの。
- ③治験への登録前の8週間、幻覚・錯覚、妄想がないもの。
- ④MMSEが24点以上であるもの。
- ⑤入院・外来は問わない。
- ⑥性別：性別は問わない。
(妊娠可能な女性に関しても組み入れ可能)。
- ⑦年齢：同意取得時、20歳以上、80歳以下のもの。
- ⑧定められた説明文書により説明をうけ、書面により同意の得られたもの。
- ⑨治験の計画書に沿って、診療や検査を受けることができるもの。



選択基準

- ① UK brain bank Parkinson's disease diagnostic criteriaのstep1およびstep2を満たすパーキンソン病患者。
 - ② H-Y重症度分類2.5度以上で4度以下のもの。
 - ③ 治験への登録前の8週間、幻覚・錯覚、妄想がない。
 - ④ MMSEが24点以上であるもの。
 - ⑤ 入院・外来治療がない。
- ・認知機能低下のある患者では、被験薬の効果が認知機能の改善による間接的なものである可能性があり、この可能性を排除するため。
- ・宇多野病院の先行研究も設定根拠としている。
 - ・Visit 1でスクリーニング。
- ⑥ 治験の計画書に沿って、診療や検査を受けることができるもの。

EDAP★
UNIVERSITY OF SURREY
HOSPITALS AND HEALTHCARE TRUST
SURREY HOSPITALS

選択基準

- ① UK brain bank Parkinson's disease diagnostic criteriaのstep1およびstep2を満たすパーキンソン病患者。
- ② H-Y重症度分類2.5度以上で4度以下のもの。
- ③ 治験
- ④ MMSI 被験者の同意能力の観点から年齢の下限を、安全性の観点から上限を定めた。
- ⑤ 入院
- ⑥ 性別 (妊娠可能な女性、例としても組み入れ可能)。
- ⑦ 年齢: 同意取得時、20歳以上、80歳以下のもの。
- ⑧ 定められた説明文書により説明をうけ、書面により同意の得られたもの。
- ⑨ 治験の計画書に沿って、診療や検査を受けることができるもの。

EDAP★
UNIVERSITY OF SURREY
HOSPITALS AND HEALTHCARE TRUST
SURREY HOSPITALS

除外基準①-⑨

- ① 過去にドネペジル塩酸塩を内服したことがあるもの。
- ② 治験への登録前4週のあいだに、中枢性アセチルコリン分解酵素阻害薬あるいは中枢性抗コリン薬(アーテン、トリモールなど)を内服しているもの。
- ③ 治験への登録前4週のあいだに、抑肝散を内服しているもの。
- ④ 治験への登録前12週のあいだに、定型・非定型抗精神病薬を内服しているもの。
- ⑤ Diffuse Lewy body diseaseの診断基準を満たすもの。
- ⑥ 過去に統合失調症と診断されているもの。
- ⑦ 脳定位手術を受けたもの。
- ⑧ ピペリジン誘導体に対し過敏症(アレルギー)の既往のあるもの。
- ⑨ 著しい肝機能障害、あるいは腎機能障害を有するもの。

EDAP★
UNIVERSITY OF SURREY
HOSPITALS AND HEALTHCARE TRUST
SURREY HOSPITALS

除外基準①-⑨

- ① 過去にドネペジル塩酸塩を内服したことがあるもの。
 - ② 治験への登録前4週のあいだに、中枢性アセチルコリン分解酵素阻害薬あるいは中枢性抗コリン薬(アーテン、トリモールなど)を内服しているもの。
 - ③ 治験への登録前4週のあいだに、抑肝散を内服しているもの。
 - ④ 治験への登録前12週のあいだに、定型・非定型抗精神病薬を内服しているもの。
 - ⑤ Diffuse Lewy body diseaseの診断基準を満たすもの。
 - ⑥ 過去に統合失調症と診断されているもの。
 - ⑦ 脳定位手術を受けたもの。
 - ⑧ ピペリジン誘導体に対し過敏症(アレルギー)の既往のあるもの。
 - ⑨ 著しい肝機能障害、あるいは腎機能障害を有するもの。
- 過去の服用歴から被験者の組み入れにバイアスが生じることを回避するため。

EDAP★
UNIVERSITY OF SURREY
HOSPITALS AND HEALTHCARE TRUST
SURREY HOSPITALS

除外基準①-⑨

- ① 過去にドネペジル塩酸塩を内服したことがあるもの。
 - ② 治験への登録前4週のあいだに、中枢性アセチルコリン分解酵素阻害薬あるいは中枢性抗コリン薬(アーテン、トリモールなど)を内服しているもの。
 - ③ 治験への登録前4週のあいだに、抑肝散を内服しているもの。
 - ④ 治験への登録前12週のあいだに、定型・非定型抗精神病薬を内服しているもの。
 - ⑤ Diffuse Lewy body diseaseの診断基準を満たすもの。
 - ⑥ 過去に統合失調症と診断されているもの。
 - ⑦ 脳定位手術を受けたもの。
 - ⑧ ピペリジン誘導体に対し過敏症(アレルギー)の既往のあるもの。
 - ⑨ 著しい肝機能障害、あるいは腎機能障害を有するもの。
- 中枢性アセチルコリン作動神経に影響を与える他の要因を除外するため。

EDAP★
UNIVERSITY OF SURREY
HOSPITALS AND HEALTHCARE TRUST
SURREY HOSPITALS

除外基準①-⑨

- ① 過去にドネペジル塩酸塩を内服したことがあるもの。
 - ② 治験への登録前4週のあいだに、中枢性アセチルコリン分解酵素阻害薬あるいは中枢性抗コリン薬(アーテン、トリモールなど)を内服しているもの。
 - ③ 治験への登録前4週のあいだに、抑肝散を内服しているもの。
 - ④ 治験への登録前12週のあいだに、定型・非定型抗精神病薬を内服しているもの。
 - ⑤ Diffuse Lewy body diseaseの診断基準を満たすもの。
 - ⑥ 過去に統合失調症と診断されているもの。
 - ⑦ 脳定位手術を受けたもの。
 - ⑧ ピペリジン誘導体に対し過敏症(アレルギー)の既往のあるもの。
 - ⑨ 著しい肝機能障害、あるいは腎機能障害を有するもの。
- 精神症状の発現に影響を持つ他の要因を排除するため。

EDAP★
UNIVERSITY OF SURREY
HOSPITALS AND HEALTHCARE TRUST
SURREY HOSPITALS

除外基準①-⑨

- ①過去にドネベジル塩酸塩を内服したことのあるもの。
- ②治療阻害内 Diffuse Lewy body disease診断基準にしたがい、possible DLBあるいはprobable DLBに該当するものは除外。
- ③治療阻害内 コリン分解酵素モジュールなどを服用しているもの。
- ④治療阻害内 抗精神病薬を内服しているもの。
- ⑤ Diffuse Lewy body diseaseの診断基準を満たすもの。
- ⑥過去に統合失調症と診断されているもの。
- ⑦脳定位手術を受けたもの。
- ⑧ヒペリジン誘導体に対し過敏症(アレルギー)の既往のあるもの。
- ⑨著しい肝機能障害、あるいは腎機能障害を有するもの。



除外基準⑩-⑰

- ⑩洞不全症候群、心房内伝導障害、あるいは房室接合部伝導障害(洞房ブロック、Ⅱ度以上の房室ブロック等)のあるもの。
- ⑪重度の消化管潰瘍、重度の喘息または慢性閉塞性肺疾患、およびその既往のあるもの。
- ⑫スクリーニング検査時の心電図で、心拍数が45/min未満のもの。
- ⑬スクリーニング検査時の心電図で、QTc間隔が460ミリ秒以上あるもの。
- ⑭妊娠中、授乳中のもの。
- ⑮治療への登録前12週以内に他の治療に参加したことがあるもの。
- ⑯悪性腫瘍と診断されているもの。
- ⑰担当医が本臨床試験への組み入れが不適当と判断したものを。



除外基準⑩-⑰

- ⑩洞不全症候群、心房内伝導障害、あるいは房室接合部伝導障害(洞房ブロック、Ⅱ度以上の房室ブロック等)のあるもの。
- ⑪重度の消化管潰瘍、重度の喘息または慢性閉塞性肺疾患、およびその既往のあるもの。
- ⑫スクリーニング検査時の心電図で、心拍数が45/min未満のもの。
- ⑬スクリーニング検査時の心電図で、QTc間隔が460ミリ秒以上あるもの。
- ⑭妊娠中、授乳中のあるもの。
- ⑮治療阻害内 ドネベジル塩酸塩で症状の悪化の可能性のあるものとして、洞不全症候群、消化管潰瘍、喘息、徐脈、QT延長症候群があるため。
- ⑯悪性腫瘍と診断されているもの。
- ⑰担当 ⑰Visit1で心電図検査を実施。



➤ 有効性評価～Parkinson

Psychosis Questionnaire (PPQ)～

➤ イベントの定義

➤ イベントダイアリー

EDAP★

パーキンソン病の精神症状

- 幻覚 hallucination
- 妄想 delusion
- 錯覚 illusion
- false sense of presence

Ravina B, et al. Movement Disorders 2007

EDAP★

PPQ (日本語訳(案))

試験実施に当たっては、英文をもとに記録してください。

- A) 早期症状／睡眠障害
- B) 幻覚・錯覚
- C) 妄想
- D) 見当識

構造化面接で行われ、5-15分で施行可能

Brandstaedter D, et al. Journal of Neurology 2005

EDAP★

使用の手引

- このPPQの各項目は、診察日から4週間までの期間についての質問です。
- スクリーニング質問のいずれかに「はい」がある場合、その症状の「頻度」と「程度」を決める必要があります。
- 患者と介護者との間で質問に対する回答に乖離がある場合は、もっとも高い頻度、もっとも高い程度を記入してください。

EDAP★

【A.早期症状/睡眠障害】

1. 夜間、じっとしていられない感じがしますか？
2. 夜間、なまなましい夢を見たことがありますか？(中途覚醒の有無は問いません)
3. 夜間、悪夢をみたことがありますか？(中途覚醒の有無は問いません)

EDAP★

【B.幻覚/錯覚】

1. 他の人にもみえる実際に存在するものが違うものにみえたことがありましたか？
2. 他の人にはみえない何か(人物、動物、もの)がみえたことがありましたか？
3. 他の人には聞こえない雑音、いないはずの人の声など何かが、起きているあいだに聞こえたことがありましたか？
4. みえない人や動物に、時々、体を触られる感じがすることがありましたか？

EDAP★

【C.妄想】

1. 誰かから追われたり、悩まされたり、裏切られたり、何かを盗まれたり、攻撃されたと感じたことがありましたか？
2. あなたの配偶者やパートナーが否定しているにもかかわらず、裏切られているような気持ちになったことがありましたか？
3. あなたに誰かが毒を盛ろうとしているとおもったことがありましたか？
4. あなたの大切な人が、否定しているにもかかわらず、あなたから去ってってしまうように感じたことがありましたか？
5. 他人から、考えや行動が強制させられていると感じたことがありましたか？

EDAP★

【D.見当識】

1. ときどき、今日が何日か、今月が何月か、わからないことがありましたか？
2. ときどき、自分がどこにいるか、わからないことがありましたか？

EDAP★

PPQをつける時、迷う場合があります

『後ろに人の気配がすることがある』
『視野の端に光が横切るような気がする』



評価者間バイアスを避けるため、
原則、PPQ-B, C の文言通りに書いてください。

イベントの定義

PPQのスコア

項目	1週間(1回以下)	毎日ではない	日に1回以上
A. 早期症状/初期障害			
影響を身えないかわずか	1	2	3
中等度の影響がある	4	5	6
重大な支障がある	7	8	9
B. 幻覚・錯覚			
幻覚であることがよくわかる	1	2	3
幻覚であることが完全には見えない	4	5	6
幻覚であることがほとんど見えない	7	8	9
C. 妄想			
妄想は全く見えない	1	2	3
妄想はほとんど見えない	4	5	6
妄想は部分的に見えない	7	8	9
D. 見当識			
監視は不要	1	2	3
一時的だが定期的な監視が必要	4	5	6
監視が永続的に必要	7	8	9

BまたはCが2点以上をイベントと定義します

EDAP★

イベント・ダイアリー

当てはまるものがあれば、日誌に丸をつけてください。
また、その場合、なるべく早く、治療の窓口 (Tel 075-999-9999) にお電話ください。
当てはまるものがなければ、記入する必要はありません。次回来院時、病院にお持ちください。

	ものが違ったものに見える	実際にはないものが見える	実際にはない声・音が聞こえる	存在しないはずのものにさわられる	実際にはあり得そうにないことを言い出す
2010年10月1日 金曜日					
2010年10月2日 土曜日					
2010年10月3日 日曜日					
2010年10月4日 月曜日					

EDAP★

アポリポタンパクE 遺伝子解析にご協力いただく

被験者さんへのお願い

検査の当日は、以下のことを守っていただけるよう、お願いします。

☀ 検査前 3 時間から検査実施時までをお願いしたいこと ☀

- ・ コーヒー・紅茶・お茶などは、検査に影響する可能性があるので、控えてください。
- ・ お食事の後に、歯みがき粉を使っての歯みがきや、水・お湯以外でのうがいをしないでください。



☀ 検査の方法 ☀

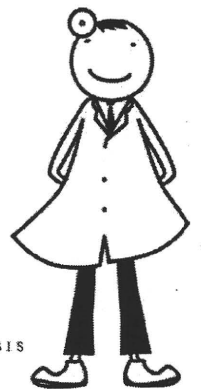
左右両頬の粘膜を約 20 回ずつ専用の滅菌綿棒でこすります。

痛みを感じることはほとんどないと思いますが、

何らかの違和感を覚えたときには、すぐにおっしゃってください。

EDAP ★

EFFICACY OF DONEPEZIL AGAINST PSYCHOSIS
IN PARKINSON DISEASE



Ver. 20110325

EDAP 安全性情報のハンドリング

2011/01/29
EDAP調整事務局

1

薬事法 第80条2第6項

以下の通り規制当局への報告を義務づけている

- ・ 治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、当該治験の対象とされる薬物又は機械器具等について、当該薬物又は機械器具等の副作用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該薬物又は機械器具等の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の治験の対象とされる薬物又は機械器具等の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知つたときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。この場合において、厚生労働大臣は、当該報告に係る情報の整理又は当該報告に関する調査を行うものとする。

2

薬事法施行規則273条 (法80条2第6項を具体的にあげたもの)

- ・ 治験の依頼をした者又は自ら治験を実施した者は、被験薬について次の各号に掲げる事項を知つたときは、それぞれ当該各号に定める期間内にその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。
- 一 次に掲げる症例等の発生のうち、当該被験薬又は外国で使用されている物であつて当該被験薬と成分が同一性を有すると認められるもの(以下この条において「当該被験薬等」という。)の副作用によるものと疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるものであり、かつ、そのような症例等の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が当該被験薬の治験薬概要書(当該被験薬の品質、有効性及び安全性に関する情報等を記載した文書をいう。以下この条において同じ。)から予測できないもの

- イ 死亡
- ロ 死亡につながるおそれがあるもの

因果関係あり
未知
死亡または死亡のおそれ
責任医師が知ってから7日

3

薬事法施行規則273条 (法80条2第6項を具体的にあげたもの)

- 二 次に掲げる事項(前号に掲げるものを除く。) 十五日

- ・ 次に掲げる症例等の発生のおそれがあるもの(以下この条において「当該被験薬等」という。)の副作用によるものと疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるものであり、かつ、そのような症例等の発生傾向が当該被験薬の治験薬概要書(当該被験薬の品質、有効性及び安全性に関する情報等を記載した文書をいう。以下この条において同じ。)から予測できないもの

因果関係あり
未知
入院、入院の延長、障害、障害のおそれ
責任医師が知ってから15日

- (2) 障害
- (3) 障害につながるおそれがあるもの
- (4) (1)から(3)までのいずれか一つ以上の症例である症例
- (5) 後世代における

因果関係あり
既知
死亡、または、死亡のおそれ
責任医師が知ってから15日

- ・ ロ 前号イ又はロに掲げる症例等の発生のうち、当該被験薬等の副作用によるものと疑われるもの又はそれらの使用によるものと疑われる感染症によるもの

4

薬事法施行規則273条 (法80条2第6項を具体的にあげたもの)

- ・ ハ 外国で使用されている物であつて被験薬と成分が同一性を有すると認められるものに係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施
- ・ ニ 当該被験薬等の副作用若しくはそれらの使用による感染症によりがんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあること、当該被験薬等の副作用によるものと疑われる疾病等若しくはそれらの使用によるものと疑われる感染症の発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が著しく変化したこと又は当該被験薬等が治験の対象となる疾患に対して効能若しくは効果を有しないことを示す研究報告

5

- 2 前項の規定にかかわらず、自ら治験を実施した者は、当該治験が既に製造販売の承認を与えられている医薬品について法第十四条第九項(法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。)の規定による承認事項の一部の変更(当該変更が第四十七条第四号に該当するものに限る。)の申請に係る申請書に添付しなければならない資料の収集を目的とするものである場合においては、前項第一号並びに第二号イ及びロに掲げる事項のうち、外国で使用されている物であつて当該治験に係る被験薬と成分が同一性を有すると認められるものの副作用によるものと疑われるもの又はその使用によるものと疑われる感染症によるものについては、報告することを要しない。

つまり、医師主導治験で、いわゆる適応拡大の場合、海外からの安全性情報の大臣への報告義務は、

研究報告
措置報告だけ

ただし、PRTやICF改訂の必要性などの協議はします
たつき台なしの議論は大変なので、
調整医師の見解ないし案をつけ、これを元に協議します

6

GCP26条6

- 情報源が、EDAP以外であるものです。
- 主として、治験薬提供者であるエーザイからの情報となります。
- これまでのところ、月ごとの件数は比較的に少ない状況です。

7

GCP26条の6 (EDAP以外からの情報について)

- 自ら治験を実施する者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために必要な情報を収集し、及び検討するとともに、実施医療機関の長に対し、これを提供しなければならない。
- 2 自ら治験を実施する者は、被験薬について法第80条の2第6項に規定する事項を知ったときは、直ちにその旨を実施医療機関の長(一の実施計画書に基づき共同で複数の実施医療機関において治験を実施する場合には他の実施医療機関の治験責任医師を含む。)に通知しなければならない。
- 3 自ら治験を実施する者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、治験実施計画書及び治験薬概要書を改訂しなければならない。

8

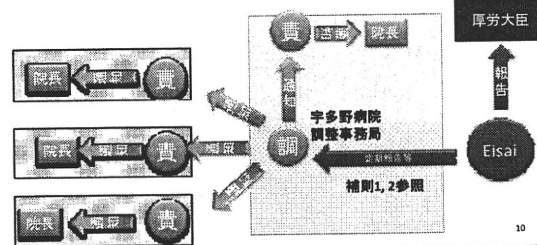
GCP26条の6

- 被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために必要な情報を収集し、及び検討するとともに、実施医療機関の長に対し、これを提供しなければならない。
- つまり、以下の3原則が述べられている
- 情報を収集しなさい
- 情報を検討しなさい
- 情報を医療機関の長に報告しなさい

9

GCP26条6

- 2 自ら治験を実施する者は、被験薬について法第80条の2第6項に規定する事項を知ったときは、直ちにその旨を実施医療機関の長(一の実施計画書に基づき共同で複数の実施医療機関において治験を実施する場合には他の実施医療機関の治験責任医師を含む。)に通知しなければならない。



10

補足1

- エーザイ様から入手された情報が法第80条の2第6項に規定する事項に該当する場合、すでにエーザイ様からPMDAへ報告がなされています。
- 各責任医師からPMDAへ報告が必要ですが、これについて調整事務局でとりまとめて行います。
- 責任医師が、この情報に関連して、追加情報をPMDAに報告する必要があると判断した場合は、調整医師へ連絡してください。調整医師を通じて、エーザイ様に連絡し、協議をサポートします。

11

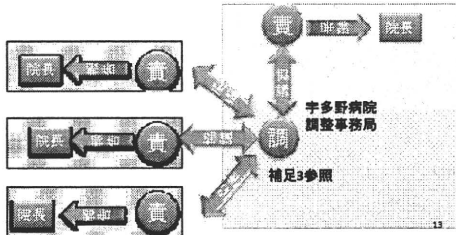
補足2

- エーザイからのGCP26条6該当情報は、各責任医師に直接、紙媒体で郵送されています(これが原本ですので、各病院で保管)。

12

GCP26条6

- 3 自ら治験を実施する者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために重要な情報を知ったときは、必要に応じ、治験実施計画書及び治験薬概要書を改訂しなければならない。



補足3

- GCP26条6における協議の方法
 - PMDAへの報告については補足1の通りですが、PRTやICFの改訂の必要性については、PRTやICF作成の立場から、調整医師がこれらの必要性についての見解をつけて情報提供します。
 - これを元に協議をお願いすることを原則とします。
 - また、「治験薬概要書」の改訂必要性の判断はエイザイを交えて協議します。

GCP48条

- EDAPの被験者に生じた有害事象です。
- したがって、発生病院の担当医や責任医師、CRCが情報源になります。
- 判断や文書作成の中心は発生病院です。

GCP第48条

- 治験責任医師は、治験の実施状況の概要を適宜実施医療機関の長に文書により報告しなければならない。
- 治験依頼者が治験を依頼する場合にあっては、治験責任医師は、治験薬の副作用によると疑われる死亡その他の重篤な有害事象の発生を認めるときは、直ちに実施医療機関の長に報告するとともに、治験依頼者に通知しなければならない。この場合において、治験依頼者、実施医療機関の長又は治験審査委員会等から更に必要な情報の提供を求められたときは、当該治験責任医師はこれに応じなければならない。
- 3 自ら治験を実施する者が治験を実施する場合にあっては、治験責任医師は、治験薬の副作用によると疑われる死亡その他の重篤な有害事象の発生を認めるときは、直ちに実施医療機関の長(一つの実施計画書に基づき共同で複数の実施医療機関において治験を実施する場合には他の実施医療機関の治験責任医師を含む。)に報告するとともに、治験薬提供者に通知しなければならない。この場合において、治験薬提供者、実施医療機関の長又は治験審査委員会等から更に必要な情報の提供を求められたときは、当該治験責任医師はこれに応じなければならない。

GCP48条

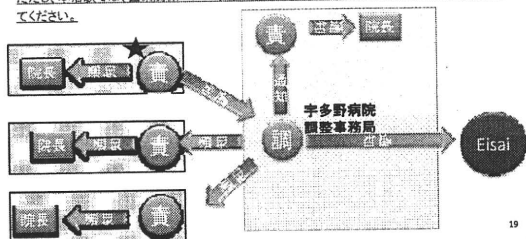
- 治験責任医師は、治験の実施状況の概要を適宜実施医療機関の長に文書により報告しなければならない。
- つまり、院長には必ず、文書で報告してください
 - 医書式12-1(第1報)
 - 医書式12-2(詳細報、併用薬などの記載が必要)
 - 継続審査(年に1回)
- 各病院で、担当医、薬剤師、CRC、責任医師が役割分担
 - 事象名、因果関係(分担医師)
 - 併用薬(薬剤師、CRC)
 - 既知か未知か(CRC、責任医師):わからないときはエーザイの安全性担当者に相談するなど
 - 全体の点検、責任(責任医師)

GCP48条

- 3 自ら治験を実施する者が治験を実施する場合にあっては、治験責任医師は、治験薬の副作用によると疑われる死亡その他の重篤な有害事象の発生を認めるときは、直ちに実施医療機関の長(一つの実施計画書に基づき共同で複数の実施医療機関において治験を実施する場合には他の実施医療機関の治験責任医師を含む。)に報告するとともに、治験薬提供者に通知しなければならない。

GCP48条

- 3 自ら治験を実施する者が治験を実施する場合には、治験責任医師は、治験薬の副作用によると疑われる死亡その他の重篤な有害事象の発生を認めるときは、直ちに実施医療機関の長(一つの実施計画書に基づき共同で複数の実施医療機関において治験を実施する場合には他の実施医療機関の治験責任医師を含む。)に報告するとともに、治験薬提供者に通知しなければならない。
- ただし、本治験では、因果関係にかかわらず(実施計画書の項目9)、院長と調整事務局に報告してください。

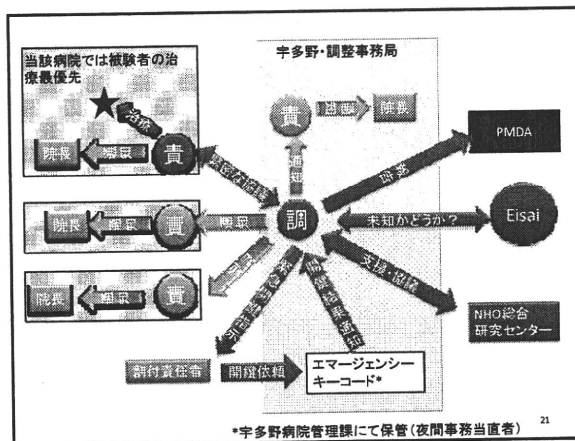


19

規則273条に該当するEDAP SAE

- 被験者保護が最優先
- 院長への報告、調整医師への報告を
- PMDAへ報告(死亡またはおそれが7日、障害が15日のタイムリミット)は調整医師とNHO総合研究センターが支援
- 治療での判断に必要な場合: 緊急キーコード開鍵の判断
- 既知・未知: 治験薬概要書・エーザイの見解
- 必要に応じて、事象名を含めてエーザイと相談(MedDRA-PTでコーディングが必要な場合もある)
- 責任医師が出張等で不在の場合は、電話等で連絡をとり、治験分担医師が書類を作成してもよいが、診療録にその旨記載する。

20



*宇多野病院管理課にて保管(夜間事務当直者)

21

PMDAへ報告する事象の取扱

- GCP26条6について(月1-2件程度)
 - 原則エーザイから規則273条に該当するものが提供される
 - 独自に入手された研究報告・措置報告はエーザイに連絡(エーザイからも報告)
- EDAP内の副作用SAE未知(まれ)
 - PMDAへ報告必要
 - 当該施設は役割分担で医12-1,12-2
 - 調整医師は当該施設と協力して医7,8、整理票を作成
- EDAP内の副作用SAE既知(死亡又はそのおそれ)
 - 15日で報告

22

PMDA報告外の安全性情報

- EDAP内の既知の副作用SAE
 - 追跡(施設責任医師+調整医師)
 - 転帰回復まで
 - 転帰未回復の場合: 症状固定の判断
 - 経過、経緯が第3者にわかるようにまとめることが大切
 - 調整医師が経過概略をチェック
- EDAP内の因果関係のないSAE(ただし、死亡は15日報告)
 - 追跡(基本は施設責任医師)
 - 経過、経緯を施設の責任医師と調整医師がチェック
 - 既知(概要書に記載されているもの)のものは因果関係は否定しにくい

23

ポイント

- 規則273条該当の事象(主としてEDAP内の因果関係のあるSAE)では7日(死亡・そのおそれ)、15日(入院の延長、障害)でPMDAへの報告が義務づけられています。
- 各責任医師全員の見解が必要ですから、不在など場合に備えて、各病院で手順を明確してください。

24

安全性情報管理 (施設用)

1

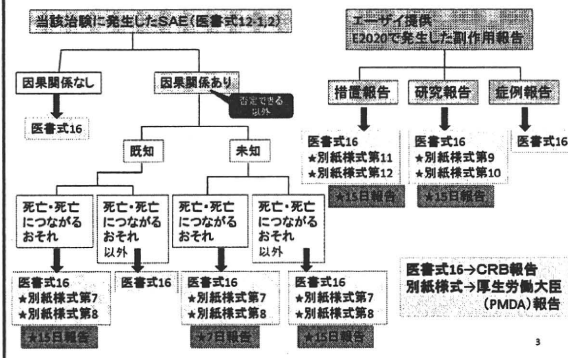
本日の内容

- 安全性情報の管理 ①
 - 当該治験で発生したSAE報告のながれについて
- 安全性情報の管理 ②
 - 治験薬提供者からの情報のながれ
(E2020 副作用報告)

* 本日は、実施施設がなすべき対応について主に説明いたします。

2

安全性情報入手後の必要な書類の作成及び 規制当局への報告期限 (薬事法施行規則第273条)



3

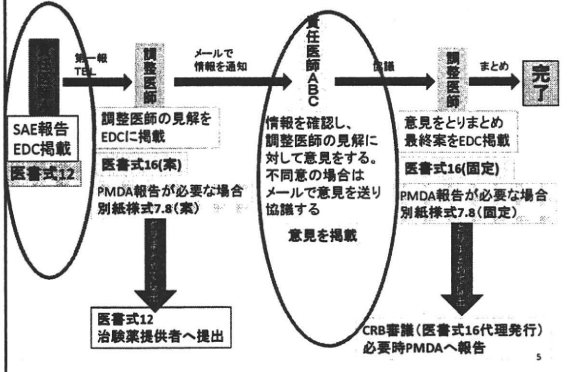
安全性情報の管理 ①

当該治験で発生した SAE報告のながれについて

医書式12の作成
医書式16の作成
厚生労働大臣への報告様式作成

4

EDAPでおきたSAEの流れ



5

