

1) Background variables

Date of informed consent, gender, birth date, hospitalization status (inpatient/outpatient), diagnosis, body weight, height, complications, disease history, prior treatment, etc. are checked.

2) Evaluations

ALSFERS-R score, %FVC, Modified Norris Scale score, ALSAQ-40 score, MMT (manual muscle test), pinching power, grip and ALS severity grade are rated and entered in the case report form.

3) Laboratory tests

The following laboratory parameters are measured, and the presence/absence of clinically relevant abnormalities and their details are entered in the case report form.

- (1) Hematology: RBC, hemoglobin, hematocrit, WBC, platelet count, differential leukocyte count
- (2) Biochemistry: AST, ALT, LDH, ALP, γ -GTP, total bilirubin, glucose, total protein, albumin, total cholesterol, BUN, creatinine, CK, uric acid, Na, K, Cl
- (3) Urinalysis: protein, glucose, occult blood, urobilinogen

4) Echocardiography

Echocardiography is carried out prior to the clinical study to check for abnormalities of heart valves such as valvular hypertrophy, restricted range of valve motion and stenosis associated with such abnormalities, etc. The echocardiographic findings are entered in the case report form. (Patients with moderate disease involving only one valve are eligible to participate in the study.)

5) Blood pressure and heart rate

Blood pressure and heart rate are measured in the sitting position and their readings are entered into the case report form.

6) Adverse events

Each patient is checked by interview for adverse events during each visit. Particular attention is paid to hallucination, nausea-vomiting and anorexia. Upon the onset of any adverse event, its nature, time of onset and duration, severity, intervention, outcome, causal relationship with the study drug and seriousness are recorded.

10. Predictable adverse events

Of the 5,212 patients with Parkinsonian syndrome previously treated with the test drug, 978 (18.8%) experienced adverse reactions, including gastrointestinal symptoms (nausea/vomiting 433 cases, 8.3%, anorexia 128 cases, 2.5%, gastric discomfort 57 cases, 1.1%, constipation 39 cases, 0.7%, oral thirst 31 cases, 0.6%, and others), neuropsychiatric symptoms (hallucination/delusion 145 cases, 2.8%, dyskinesia 106 cases, 2.0%, dizziness/vertigo 60 cases, 1.2%, headache/dull headache 57 cases, 1.1%, and others) and cardiovascular symptoms (orthostatic syncope 36 cases, 0.7%, and others).

In a previous study of 99 women who required suppression of milk output after labor, abortion or premature labor, 12 of the 53 patients treated with this drug at a dose level of 5 mg/day showed a total of 25 adverse reactions, including nausea (4 cases), vomiting (2 cases), constipation (8 cases), dizziness/vertigo (7 cases), malaise (3 cases) and gastric pain (1 case). No abnormal changes were noted

in any laboratory parameters.

11. Handling of adverse events

1) Symptoms or diseases

All unfavorable or unintended signs, symptoms or diseases arising during the study period are counted as adverse events. Exacerbation of complications present at the start of treatment with NDDPX08 (test drug) is also counted as an adverse event. Worsening of an efficacy variable is not counted as an adverse event.

2) Objective findings

An abnormal change in any laboratory parameter from its value at the start of the study* (normal→abnormal or abnormal→more abnormal) is counted as an adverse event. If a laboratory parameter with a missing value at the start of the study* is abnormal after the start of treatment, it is counted as an adverse event. In cases where the value of a laboratory parameter at the start of the study is missing, the value recorded within 30 days before informed consent is used as a reference value.

*: The value recorded during the observation period after informed consent (the value recorded at a time point closer to the start of treatment, if there were two or more measurements during the observation period).

For each adverse event, regardless of whether or not there is some description of such an event in the protocol, the date of onset, the time of maximum exacerbation, the time of outcome judgment and data needed for judgment of a causal relationship with the study drug are entered in the case report form.

3) Recording and investigation of adverse events

Upon the onset of an adverse event, entry in the column “Adverse events” of the case report form is needed as to the symptom/condition, objective findings, date of onset, severity, seriousness, presence/absence of intervention and its contents, outcome, date of outcome judgment, causal relationship to the study drug and the reason for such a causality judgment. When the name of the disease arising as an adverse event is entered in this column, the symptoms accompanying the disease do not need to be entered as adverse events.

If a symptom, disease or objective finding is observed or obtained as an adverse event during the study, it is followed until it subsides to a level viewed as normal or no longer viewed as an adverse event, as a rule, regardless of the presence/absence of a causal relationship with the study drug (see “Criteria for handling of test findings”, as regards objective findings). Such follow-up is not needed if the Investigator or Sub-Investigator judges the patient to have recovered from the adverse event(s). In the latter case, the rationale for the judgment of recovery is entered in the case report form. For each irreversible adverse event involving organic disorders (cerebral infarction, myocardial infarction, etc.), follow-up is continued until stabilization or fixation of the symptom.

4) Classification of adverse events

The severity of adverse events is rated on the scale given below.

(a) Mild: No disturbance in the daily life of the patient

(b) Moderate: Some disturbances in the daily life of the patient, but activities of daily life possible if the patient endures considerable inconveniences

(c) Severe: Serious disturbances in the daily life of the patient

The outcomes of adverse events are rated on the scale given below.

- (1) Recovery: The event has subsided to a level viewed as normal or no longer viewed as an adverse event
- (2) Persistence: Recovery not seen at a given time point
- (3) Unknown (dead): Outcome unknown because the patient is dead

5) Association between adverse events and the study drug

The association of adverse events with the study drug is rated on the scale given below, taking into account the subject's condition, temporal relationship to drug treatment, the possibility of involvement of other factors and so on.

- (1) Definitely present
- (2) Probably present
- (3) Possibly present
- (4) Not related

Of the adverse events, those rated as category (1) to (3) are counted as adverse events whose causal relationship to the study drug cannot be ruled out. Adverse events rated as category (4) are counted as adverse events whose causal relationships to the study drug are ruled out.

6) Serious adverse events

Upon the onset of a serious adverse event during the study, regardless of the presence/absence of a causal relationship to the study drug, the Investigator or Sub-Investigator is required to immediately take appropriate actions for the subject concerned. In addition, the Investigator needs to immediately report the event to the head of the participating facility.

【Serious adverse events】

- (1) Death
- (2) Events possibly leading to death
- (3) Events requiring hospitalization or extension of hospitalized period
- (4) Events causing disabilities
- (5) Events possibly leading to disabilities
- (6) Events of a serious nature, resembling those listed above in (1) through (5)
- (7) Congenital illness or abnormalities in the next generation

7) Supply of new information

Upon acquisition of new information about the safety of this study, the Investigator is required to immediately report such information in writing to the head of the participating facility and the Sub-Investigator. The Investigator or Sub-Investigator is required to provide additional explanation(s) to the subjects and must revise the leaflet and informed consent form, if needed.

12. Payment of expenses and compensation

1) Treatment expenses

Routine doctor fees, drug costs and transportation costs related to the study are borne by each subject.

However, the costs of NDDPX08 and tests related to this study (specified in Fig. 2, Page 18) are paid by the Ministry of Health, Labour and Welfare Scientific Research Program.

2) Compensation

Upon the onset of any health hazard to the subjects arising from this study and requiring compensation or liability for damages, how to deal with it is decided through discussions among the Director of Tokai University School of Medicine, the Director of the Tokai University Hospital, the Study Director and the Investigator.

13. Statistical analysis (Efficacy evaluation)

1. Population analyzed

(1) Case handling

The representative of the researchers (Representative Researcher) decides on the handling of the data from individual subjects and fixes the case at the end of the study in accordance with the rules set forth in this paragraph. In cases where the rules on case handling set forth in this paragraph are not applicable, the Representative Researcher prepares case handling rules for such individuals and decides on the handling of their cases in accordance with the procedure stipulated in the “Ethical Guidelines on Clinical Studies” (or Standard Operating Procedure on GCP). If the Representative Researcher has prepared new rules on case handling, the rules need to be entered into the statistical analysis schedule which is finally fixed before opening of the information regarding active drug/placebo allocation.

1) Full Analysis Set (FAS)

FAS is composed of all subjects except those listed below.

- Cases with disease not covered by this study
- Cases seriously violating the GCP
- Cases not treated with the test drug/placebo
- Cases where no data on efficacy are available

2) Per Protocol Set (PPS)

PPS is composed of FAS members except the subjects listed below.

- Cases not satisfying the inclusion criteria
- Cases falling under any of the exclusion criteria
- Cases where any of the prohibited concomitant drugs began to be used after the start of the study

3) Safety analysis set

Safety analysis set is composed of all subjects except those listed below.

- Cases seriously violating the protocol (and GCP)
- Cases not treated with the test drug/placebo
- Cases where no data on safety are available

(2) Data handling

1) Date of observation, tests and investigation

Data from observations, tests and investigations collected during the below-shown period (acceptable range of dates) are adopted for analysis. Data from observations, tests and investigations not collected within this period are not adopted for analysis and are counted as missing data.

2) Efficacy data

Lack of measurement of any of the following: ALSFRS-R, %FVC, Modified Norris Scale, ALSQ40, grip, pinching power and ALS severity grade. These are all counted as missing data.

The acceptable range of dates for each evaluation and measurement is specified below.

【Occasion】	【Acceptable range of dates】
Temporary registration:	Not set
Before formal registration:	77 days (11 weeks) – 91 days (13 weeks) after ALSFRS-R evaluation before temporary registration, and 7 days before the start of treatment – immediately before the start of treatment
After the start of treatment:	The planned date of evaluation and three days before and after the planned date of evaluation
Upon discontinuation (ceased drug treatment):	Date of discontinuation – 7 days after discontinuation

3) Safety data

If a laboratory or sensory test has not been performed or is impossible to perform due to problems related to samples, etc. or if the data from the test can be used only as reference data, the data concerned are counted as missing data.

The acceptable range of dates for each evaluation and measurement is specified below.

【Occasion】	【Acceptable range of date】
Before temporary registration:	Informed consent – Immediately before temporary registration
Before formal registration:	7 days (11 weeks) before formal registration – immediately before formal registration (test data need to be available by the time of formal registration)
Before the start of treatment:	7 days before the start of treatment – Immediately before the start of treatment
After the start of treatment:	The planned date of evaluation and three days before and after the planned date of evaluation
Upon discontinuation (ceased drug treatment):	Date of discontinuation – 7 days after discontinuation

If additional rules on data handling are needed, the Representative Director decides such rules in accordance with the procedure stipulated in the “Ethical Guidelines on Clinical Studies” (or Standard Operating Procedure on GCP) and enters them into the statistical analysis schedule which is finally fixed before opening of the key code for the test drug/placebo allocation.

2. Statistical analysis schedule

The protocol sets forth the methods of statistical analysis only to the minimal extent needed to achieve the primary goals of the study. Details and technical aspects of the statistical analysis methods are specified in the statistical analysis schedule which is prepared separately by the start of treatment for the

first case. The statistical analysis schedule is fixed before opening of the key code for the test drug/placebo allocation.

(1) Analysis of demographic and other characteristics

Inter-group uniformity of the following demography and other variables is analyzed by Fisher's exact test, chi-square test or two-sample t-test selected depending on the nature of the data scale. Significance level is set at 15% (two-tailed).

【Variables analyzed】

Gender, age, body weight, height, presence/absence of complications

ALS type (solitary/familial; EL Escorial Modified Airlie House Diagnostic Criteria)

Duration of sickness, initial symptoms, ALS severity grade

Presence/absence of concomitant drugs, presence/absence of concomitant therapy

On variables found to lack inter-group uniformity and selected based on medical considerations, the presence/absence of interactions is analyzed and the analysis adjusted for these variables is carried out.

(2) Efficacy variables

Efficacy variables are analyzed in FAS. To confirm the stability of this analysis, PPS is additionally analyzed as needed.

1) Primary efficacy variable

As to the ALSFRS-R score (the primary efficacy variable), summary statistics (mean, standard deviation, minimum, median and maximum) are calculated for each group and time point, as well as summary statistics of the difference between the pre-treatment score (during the observation period) and the score at each point after the start of treatment.

(a) Primary analysis

Analyses (i) and (ii), shown below, are carried out. If a significant difference between the NDDPX08 and placebo groups is revealed by any of the analyses, the efficacy of NDDPX08 is judged to have been verified. The 95% confidence interval for the inter-group difference is calculated as reference information for interpretation of the study results.

(i) The difference between "the score before the start of treatment after the observation period" and "the score at 2 weeks after the end of 15 mg/day treatment (after completion of the dose escalation period) or upon discontinuation of the treatment" is subjected to analysis of covariance and inter-group comparison, with the factors used for dynamic allocation (severity and age) serving as co-variables. In cases where the data at 2 weeks after the end of treatment are missing, data are derived by the LOCF (Last Observation Carried Forward) method.

(ii) The score at each time point after the start of treatment relative to the score "before the start of treatment after the observation period" is subjected to repeated measures analysis of covariance and inter-group comparison, with the factors used for dynamic allocation serving as co-variables (analysis for each treatment group, each time point and interactions between treatment group and time point).

(b) Secondary analyses

For each subject, the mean of the difference between the score "before the start of treatment after the observation period" and each time point after the start of treatment 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.

- 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

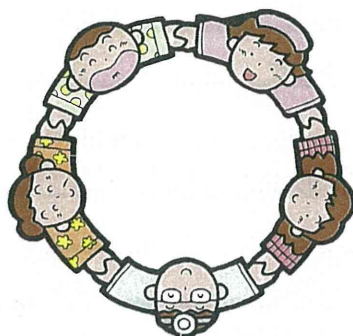
6) Societas Neurologica Japonica: Precautions on the Use of Dopamine Agonists (May 22, 2008)

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 4月22日ver1.2改訂
2009年 10月20日ver2.0改訂
2010年8月10日ver2.1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38～102週間の臨床研究参加期間となります。

5. 臨床研究の方法

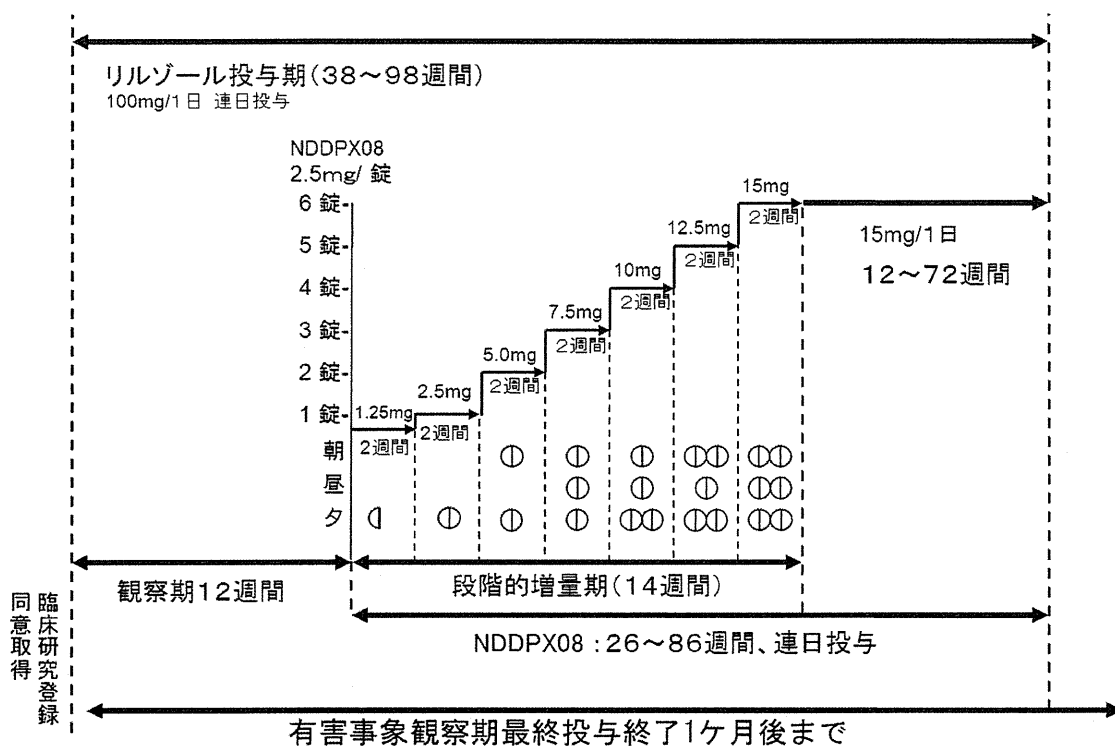
① 臨床研究薬の投与方法

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38～102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。

図 1. 臨床研究の流れ（薬剤投与）：NDDPX08漸増投与スケジュール



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ただけ、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				開始後 14週後以降 2ヶ月毎	
				2週後	4週後	8週後	14週後		
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	●	●	●			●	●	●
	従手筋力検査 (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	● ^{*1}							●
	血圧・心拍数	●	●	●	●	●	●	●	●
	有害事象 ^{*2}								○（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にお願いします。

- (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。

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、東海大学医学部附属病院長、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機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 東海大学医学部附属病院

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 (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)までご連絡なくおたずね下さい。

《MEMO欄》

【症例識別コード： TKI 】

【責任医師保管用】

東海大学医学部付属病院 病院長 殿

同意書

(I D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)； _____

