

禁薬器の注意

製剤工程 (例)



1. 粉碎



2. 振るいにかける



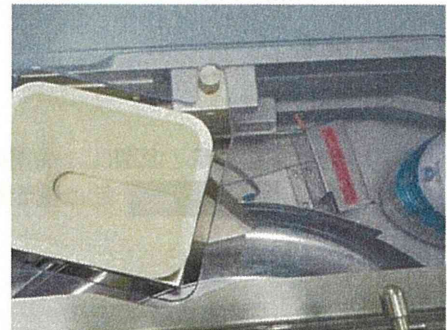
3. 残った粉を掃る



4. 3を計量



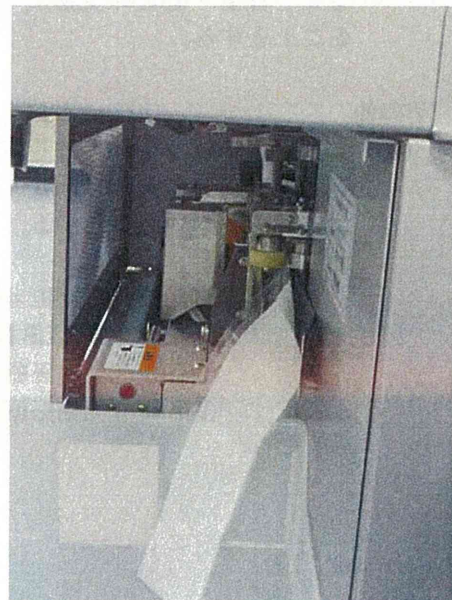
5. 乳糖で賦形したNDPPX08を投入



6. 薬剤を均一化(1)



7. 薬剤の均一化(2)



8. 分包

医師の閲覧厳禁

- ②ゼリー状オブラートを手渡しする際、ピーチ味とチョコレート味の2種類を手渡しする。



3. 併用禁止・制限薬

3-1 併用禁止薬

- (1) 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
- ②CYP1A2 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
- ④L-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
- ⑩COMT 阻害薬

- (2) リルテック投与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。

3-2 併用制限薬

- (1) リルテック投与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(3-1の薬剤は除く)の併用は可能とする。なお、研究期間を通じて、併用薬の用法・用量は変更しないこととする。
- (2) 制吐剤ナウゼリンの一時的な併用は可能とする。

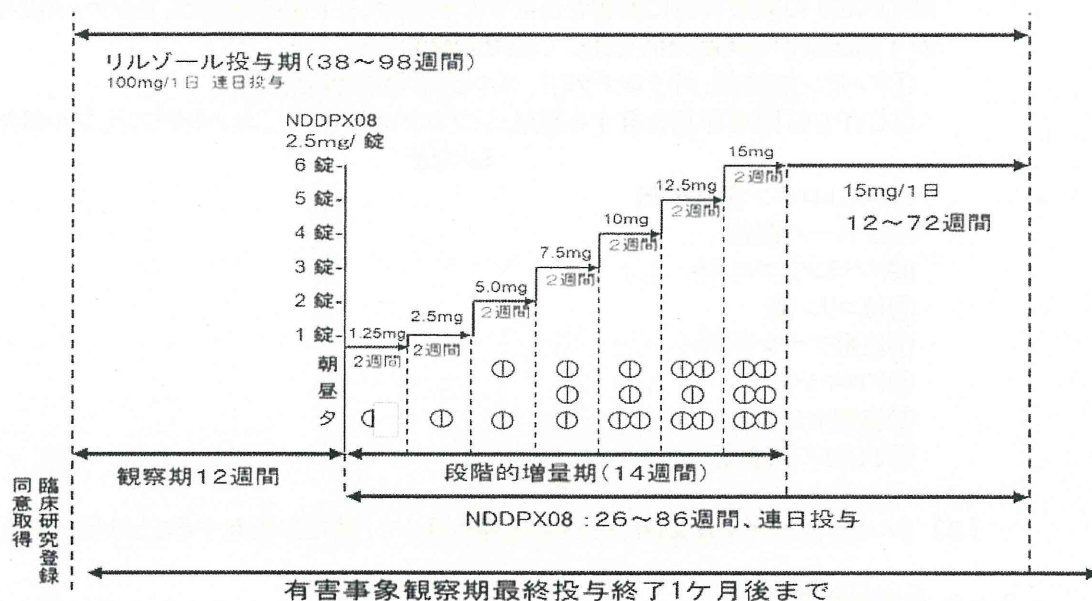
医師の閲覧厳禁

2. 投与方法

2-1 投与方法

- (1) 観察期開始時よりリルゾール(リルテック®)100mg/日を投与し、観察期間12週間および治療期間を通して投与を継続する。
- (2) 観察期12週間終了した後、試験薬(NDDPX08)の併用投与を開始する。
- (3) 投与は、試験薬(NDDPX08)漸増投与スケジュール(図1)に従って、試験薬(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。
- (4) 試験薬(NDDPX08)の全投与期間は26~86週間とし、終了・中止する際には、4週間以内に漸減完了することとする。治療期間の維持量によって、漸減期間は異なるが、4日~1週間毎に漸減し、5mg/日に減量した時点で漸減完了とする。

図1. 臨床研究の流れ(薬剤投与) : NDDPX08漸増投与スケジュール



2-2 服薬方法

(1) 服薬方法

- ① 試験薬の服薬補助としてゼリー状オブラートを利用し、記載されている使用方法の通りの手順で服用する。
- ② できるだけスプーンや粉薬用補助容器などを用いて服用する方法で行うよう指導する。

(2) 服薬補助：ゼリー状オブラート (おくすり飲めたね®：龍角散)

ピーチ味 (200g : 約12回分)

チョコレート味 (100g : 約6回分)

- ① CRCは、処方された試験薬の服薬回数に合わせて、ゼリー状オブラートを必要個数手渡す。
但し、CRCが存在しない医療機関においては、薬剤師が被験者に試験薬の払い出しと一緒に手渡す。

試験薬投薬袋



図表 13 ALS臨床研究 投薬管理表

NDDPX08 (ALS)
(受付番号:)

東海大学医学部付属病院 投薬管理表

申請科名: 神経内科

試験者 識別コード	担当 6桁番号	患者名 (姓・名)	加7No	医師名	同意確認書	投与期間【最大94週間】: 漸増期間							備考	
						服用期間	0~2W	2~4W	4~6W	6~8W	8~10W	10~12W		12W~14W
						処方日	投与開始日	投与2週後	投与4週後	投与8週後				
TKI- ---	---			吉井文均		払い出し								
						投与量	1.5mg / 日 × 日分	2.5mg / 日 × 日分	2.5mg × 2包 / 日 × 日分	2.5mg × 3包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	
						投与期間【最大94週間】: 維持期間								
						服用期間	14W~22W	22~30W	38~46W	48~54W	54~62W	62~70W	70W~78W	
						処方日	投与14週後	投与22週後	投与38週後	投与46週後	投与54週後	投与62週後	投与70週後	
						払い出し								
						投与量	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	
						投与期間【最大94週間】: 維持期間		減量期間(最大4週間)						
						服用期間	78W~86W	88~94W						備考
						処方日	投与78週後	投与86週後						
						払い出し								
						投与量	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	2.5mg × 5包 / 日 × 日分	

- 【注意事項】
- 1 処方本内容の完了後、試験薬は処方される。
 - 2 試験薬は投与期間の0~2週間及び投与期間の4週間に対して処方される。
 - 3 処方日は下記のスケジュールで行われる。
 * 投与期間: 投与開始日から 0, 2, 4, 8, 14, 22, 30, 38, 46, 54, 62, 70, 78, 86週後
 * 減量期間: 最大4週間後
 - 4 各処方日の許容範囲は、漸増期間の処方日において「±3日」、また維持期間の処方日においては「±7日」となる。
 - 5 投与量は下記の通りとなる。
 0~2週: 投与開始日: 1.5mg / 日
 2~4週: 2.5mg / 日
 4~6週: 5mg / 日
 6~8週: 5mg × 2包 / 日
 8~10週: 5mg × 3包 / 日
 10~12週: 5mg × 5包 / 日
 12週~14週: 5mg × 5包 / 日
 14週~15週: 5mg / 日での投与量を維持。
 ※ 但し、7.5mg / 日での維持が可能。
 - 6 試験中に1段階減量した場合、投与期間終了まで減量後の投与量を維持する。
 - 7 14週時点で7.5mg / 日投与量を維持できない場合は投与中止とする。
 - 8 減量、減量包は全てCRFが回収する。
 ※ 但し、CRFが存在しない医療機関では薬剤師が回収する。

臨床研究責任者: 東海大学医学部 分子生物学 脳神経疾患研究センター
 7階 病棟
 TEL: 0463-52-1127(代) FAX: 0463-51-4993(室)

資料 6

統計解析計画書

統計解析計画書

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

依頼者	東海大学付属病院
作成者	シミック株式会社
第1版作成日	2012年2月29日
統計解析計画書 版番号	1.0
治験実施計画書 版番号	2.2

東海大学付属病院

臨床研究責任者

年 月 日

シミック株式会社

CDM 事業本部 統計解析部

統計解析責任者

年 月 日

【目次】

1. 緒言	1
1.1 統計解析計画書の位置付け	2
1.2 研究の目的	2
1.3 中間解析およびデータモニタリング	2
1.4 治験実施計画書からの変更点	2
2. 使用するソフト、辞書	3
2.1 統計解析および作表ソフト	4
2.2 使用する辞書	4
3. 評価項目	5
3.1 評価項目	6
3.1.1 有効性評価項目	6
3.1.2 安全性評価項目	6
3.1.3 有害事象取り扱い	7
3.1.4 臨床検査値、バイタルサイン、心臓超音波検査	9
4. 症例およびデータ取扱い	11
4.1 症例の取扱い	12
4.1.1 解析対象集団	12
4.2 データの取り扱い	13
4.2.1 有効性データの取扱い	13
4.2.2 安全性データの取扱い	13
4.2.3 経時データの取扱い	13
4.3 ナチュラルヒストリーデータについて	15
5. 統計処理に関連する事項	16
5.1 有意水準、信頼係数	17
5.2 多重性について	17
5.3 解析手法の詳細	17
5.3.1 要約統計量	17
5.3.2 有害事象、副作用の発現率	17
5.3.3 割合の両側 95%信頼区間	17
5.3.4 サンプルコード	17
5.4 算出値の表示桁	19
5.4.1 要約統計量の表示桁	19
5.4.2 百分率およびその信頼区間の表示桁	19
5.4.3 検定統計量、推定値の表示桁	19
5.4.4 p 値の表示桁	19

5.4.5 有効桁.....	20
6. 被験者の内訳.....	21
6.1 被験者の内訳.....	22
6.2 中止理由.....	22
6.3 解析対象集団.....	22
6.3.1 解析したデータセット.....	22
6.3.2 解析対象集団不採用理由.....	22
7. 被験者背景.....	23
7.1 被験者背景.....	24
8. 有効性の評価.....	26
8.1 有効性の解析.....	27
【共通事項】.....	27
8.1.1 主要評価項目の主解析.....	27
8.1.2 主要評価項目の副次解析.....	28
8.1.3 副次評価項目の解析.....	30
8.1.4 ナチュラルヒストリーデータに関する解析.....	31
9. 安全性の評価.....	32
9.1 有害事象（副作用）.....	33
9.1.1 有害事象（副作用）の発現状況.....	33
9.1.2 重症度別の有害事象（副作用）の発現状況.....	33
9.1.3 観察期における有害事象（副作用）の発現状況.....	34
9.2 臨床検査値、バイタルサイン.....	35
9.2.1 臨床検査値.....	35
9.2.2 バイタルサイン、心臓超音波検査.....	36
10. 参考文献.....	38

1. 緒言

1.1 統計解析計画書の位置付け

本統計解析計画書は「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」の統計解析計画を示したものである。

本統計解析計画書は開鍵前に第1版として確定し、第1版確定後に変更、追加の必要が生じた場合は変更の経緯、理由などを明らかにした上で改訂版を作成する。

1.2 研究の目的

パーキンソン病の治療薬として臨床で使用されている医薬化合物（NDDPX08）を孤発性および家族性筋萎縮性側索硬化症患者に経口投与して、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。

1.3 中間解析およびデータモニタリング

本研究では、中間解析は予定されていない。

1.4 治験実施計画書からの変更点

有効性の評価に関する解析時点について

「15mg/1日投与終了2週間後又は中止時」→「終了時又は中止時」とする。

※「15mg/1日投与終了2週間後」は有効性の評価時点として存在しない為。

2. 使用するソフト、辞書

2.使用するソフト、辞書

2.1 統計解析および作表ソフト

以下に、使用するソフトウェアおよびバージョンを示す。

項目	ソフトウェアおよびバージョン
OS	Microsoft Windows XP
統計解析ソフトウェア	SAS Ver.9.1
作表ソフトウェア	Microsoft Excel 2003

2.2 使用する辞書

以下に、有害事象、合併症、既往歴、薬剤で使用する辞書を示す。

項目	辞書名【バージョン】
有害事象、合併症、既往歴	MedDRA/J【Ver 14.1】
薬剤	医薬品データファイル【2011年8月版】

3. 評価項目

3.1 評価項目

3.1.1 有効性評価項目

1) 有効性の主要評価項目

- ・ ALSFRS-R スコア

2) 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
- ・ ALSAQ-40 スコア
- ・ MMT（徒手筋力検査）
- ・ ピンチ力
- ・ 握力
- ・ ALS 重症度分類

3.1.2 安全性評価項目

1) 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。

2) 臨床検査

- ① 血液学的検査：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、白血球分類
- ② 血液生化学検査：AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン、糖、総タンパク、アルブミン、総コレステロール、BUN、クレアチニン、CK、尿酸、Na、K、Cl
- ③ 尿検査：タンパク、糖、潜血、ウロビリノーゲン

3) 心臓超音波検査

心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限およびこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変の有無（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。）

4) 血圧・心拍数

血圧、心拍数を坐位で測定する。

3.1.3 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) 有害事象の分類

有害事象の程度は、以下の基準で分類する。

- ①軽 度：患者の日常生活を損なわない程度
- ②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
- ③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

4) 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。

5) 重篤な有害事象

【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

6) 副作用

有害事象のうち、本臨床研究との関連性の判定が「関連なし」の事象を副作用とする。

3.1.4 臨床検査値、バイタルサイン、心臓超音波検査

以下の検査項目を臨床検査値、バイタルサインとする。

分類	項目番号	項目名	単位	有効桁 (※)
血液学的検査	1	赤血球数	10 ⁶ /μl	0.01
	2	血色素量	g/dl	0.1
	3	ヘマトクリット値	%	0.1
	4	白血球数	10 ³ /μl	0.1
	5	血小板数	10 ⁴ /μl	0.1
	6	白血球分画 (好中球 Seg)	%	0.1
	7	白血球分画 (好中球 桿状核球 Stab)	%	1
	8	白血球分画 (好酸球数)	%	0.1
	9	白血球分画 (好塩基球数)	%	0.1
	10	白血球分画 (単球数)	%	0.1
	11	白血球分画 (リンパ球数)	%	0.1
血液生化学検査	12	AST (GOT)	U/L	1
	13	ALT (GPT)	U/L	1
	14	LDH	U/L	1
	15	γ-GTP	U/L	1
	16	ALP	U/L	1
	17	総ビリルビン	mg/dl	0.1
	18	血糖	mg/dl	1
	19	総タンパク	g/dl	0.1
	20	アルブミン	g/dl	0.1
	21	総コレステロール	mg/dl	1
	22	BUN	mg/dl	0.1
	23	クレアチニン	mg/dl	0.01
	24	CK	U/L	0.1
	25	尿酸	mg/dl	0.1
	26	Na	mEq/L	1
	27	K	mEq/L	0.1
	28	Cl	mEq/L	1

分類	項目番号	項目名	単位	有効桁(※)
尿検査	29	タンパク	—	—
	30	糖	—	—
	31	潜血	—	—
	32	ウロビリノーゲン(定性)	—	—
	32	ウロビリノーゲン(定量)	EU/dL	0.1
バイタル	33	収縮期血圧(坐位)	mmHg	1
	34	拡張期血圧(坐位)	mmHg	1
	35	心拍数(坐位)	Bpm	1
心臓超音波検査	36	LVD d	mm	0.1
	37	LVD s	mm	0.1
	38	LAD	mm	0.1
	39	LVEF	%	0.1
	40	IVS(心室中隔壁厚)	mm	0.01
	41	PW(心室後壁厚)	mm	0.01
	42	弁逆流(大動脈弁)	—	—
	43	弁逆流(僧帽弁)	—	—
	44	弁逆流(肺動脈弁)	—	—
45	弁逆流(三尖弁)	—	—	

※ 四捨五入する小数点位置および値の表示桁の基準となる桁数

例：値 53.256、有効桁 0.1

有効桁の2桁下を四捨五入し1桁下までを表示する場合、

⇒有効桁は0.1(小数点第1位)であり、その2桁下(小数点第3位)を四捨五入すると53.26となる。また、表示桁は有効桁の1桁下(小数点第2位)であり、53.26となる。

4. 症例およびデータ取扱い