

3) 試験薬の保管・管理

施設の試験薬管理者は試験薬を適切に保管・管理するとともに、試験薬の使用状況及び試験の進行状況を管理するため、試験薬管理表に記録する。薬剤管理の責任者は参加各施設の研究責任者とする。管理場所は各施設において決定する。ウェブサイトにて担当医師が患者のエントリーを行い、直後に症例登録番号を得た後、該当する症例登録番号のラベルが貼付された薬剤の箱から4週間分の薬剤を取りだし、患者または研究援助者に手渡すこととする。薬の箱にもアルミパッケージにも実薬か偽薬かは記載されておらず、各サイトの担当者、患者、研究援助者はそれぞれの箱、アルミパッケージが実薬か偽薬かは知り得ない。

4) 未使用試験薬(残薬)について

残薬は全て回収し、試験薬管理表にその数を記録する。試験終了後、残薬は試験薬管理者の責任のもと破棄する。(試験薬管理表に残薬破棄日を記録すること)

試験終了後、引き続き抑肝散を投与する場合は、通常の保険診療として処方し、残薬は使用しない。

6.2. 投与方法

プラセボ 7.5g/日群(以下プラセボ群), 抑肝散 7.5g/日群(以下抑肝散群)とも1日 7.5gを2-3回に分割し経口投与する。なお、有害事象の発現などにより1日 7.5gの継続が困難と判断した場合、1日 5gへの減量も可とする。その旨を症例記録用紙に記載する。1日 7.5g投与が困難と判断される事象としては以下が予想される。(1)1 消化器系の副作用(食欲不振、胃部不快感、悪心、下痢等)、(2)低カリウム血症に伴う全身倦怠感、脱力、(3)介護者の都合により1日3回、計7.5gの投与が困難な場合。

6.3. 投与期間

プラセボ群は、最初の4週間はプラセボを服用し、その後8週間は抑肝散 7.5g/日投与する。抑肝散群は、抑肝散 7.5g/日を12週間服用する。担当医師は被験者に「12週間の中で、いつプラセボ群が投与されるかは分からない」と説明する。

6.4. 併用薬

1) レスキュー薬

試験期間中において、BPSDの悪化によりやむを得ず使用する場合(本人、および介護者に精神的、肉体的危害が及ぶ場合)は、併用禁止薬である下記薬剤の使用を例外的に認める。ただし、可能な限り少量で最少回数を使用とする。レスキュー薬を用いた場合には、CRFのレスキュー薬の使用記載欄に使用量、試用期間を記載し、その情報を副次エンドポイントとして後ほど解析する。

リスパダール、セロクエル、グラマリール、ドグマチール(セロクエルは糖尿病患者に禁忌であることに留意)

2) 併用禁止薬

エントリー4週前から12週の試験期間すべてに渡って併用してはいけない。

1. 抗コリン作用の強い抗うつ薬(三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬)
2. 抗精神病薬(定型抗精神病薬、非定型抗精神病薬)
3. 抑肝散を含む漢方薬(市販薬も含む)

3) 併用制限薬

エントリー4週前から12週の試験期間の間使用可能であるが、用法用量を変更してはならない。

1. 抗不安薬
2. 睡眠薬
3. 抗コリン作用の少ない抗うつ薬
4. エストロゲンおよびエストロゲン様化合物
5. 抗認知症薬
6. 抗けいれん、てんかん薬
7. 脳循環代謝改善薬
8. イチョウ葉エキス

(併用禁止薬、併用制限薬のリストを別紙3に添付する。)

- 4) 併用禁止薬、併用制限薬の使用中止または制限によりアルツハイマー病のBPSDが悪化する可能性について、患者、介護者に十分説明し、インフォームドコンセントを得る。併用禁止薬を中止した場合、担当医師は被験者の状態を迅速に把握できる体制を整え、BPSDの増悪が著しい場合はレスキュー薬等を用い適切に対処する。

5) 合併症治療薬

合併症治療薬については漢方製剤を除いて制限を定めない。

6) 薬物療法以外の併用療法

音楽・作業・運動療法など実施している場合、試験期間中は内容、頻度の変更は行わない。やむを得ず変更した場合は、変更の内容を症例報告書に記載する。

6.5 試験治療の中止の取扱い

1) 中止基準

同意が撤回された場合は、無条件で速やかに中止する。

下記のような症例が発生した場合は、担当する医師の判断により試験を中止する。

- (1) 精神症状の著しい悪化が認められた場合
- (2) 試験継続が不可能な有害事象が発現した場合
- (3) 罹患している他の疾患が悪化した場合
- (4) 開始後、除外基準に該当することが判明した場合、または対象として不適切であることが判明した場合
- (5) 開始後、明らかに誤った方法で行っていることが判明し、指導を行ったにもかかわらず、それに従わなかった場合
- (6) その他、担当医が試験治療の継続が不適切であると判断した場合

2) 中止手順

中止の場合、その理由、処置および経過等を症例記録用紙に記入し、被験者・研究援助者の同意を得た上で、治療12週後に予定していた検査、調査等を実施して症例記録用紙に記入し、終了とする。なお、安全性上の問題が生じ中止した場合においては、適切な処置、検査および調査を実施する等、被験者の安全性確保に努める。中止後も、被験者に対して、得られたデータ、結

果をもとに最善の治療を行う。

3) 完了基準

12週間の試験治療を終了したものを「完了」とする。また、すべての調査・観察を終了した日を「完了日」とする。後治療については規定しない。

7. 有害事象の評価

7.1. 有害事象の定義

有害事象とは、試験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことであり、試験薬との因果関係の有無は問わない。

7.2. 有害事象の評価

- 1) 有害事象の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(以下、CTCAE V4.0-JCOG と略す)を用い、有害事象の Grade に際してそれぞれ 0~4 の定義内容に最も近いものとする。
- 2) 重篤な有害事象が確認された場合には、「10.2. 重篤な有害事象の緊急報告」に従うものとする。
- 3) 「10.3. 本試験に参加することにより期待される利益および起こりうる危険性ならびに必然的に伴う不快な状態」で挙げた起こりうる副作用(薬物有害反応)が発現した場合には、その臨床所見、有害事象名、観察された最悪の Grade を症例報告書に記載する。
- 4) それ以外の有害事象については、Grade3 以上が観察された場合のみ、症例報告書に有害事象名とその観察された最悪の Grade を記載する。
- 5) 症例報告書に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこととする。

8. 検査・観察項目および時期

8.1. 患者背景

- 1) 症例登録番号
- 2) 同意取得年月日
- 3) 生年月日
- 4) 性別
- 5) 身長、体重、BMI(身長と体重より導出)
- 6) 受診区分
- 7) 研究援助者からの文書同意の有無
- 8) 血圧
- 9) 罹病期間(ヶ月)
- 10) 合併症
- 11) 特記すべき既往歴(当該試験に影響を及ぼす可能性のあるもの)
- 12) 薬物アレルギーの有無
- 13) 併用薬

8.2. 登録時検査項目

- 1) 血液学的検査

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(PLT)、ヘモグロビン(血色素量:Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、末梢血液像(白血球分画;好中球、好塩基球、好酸球、単球、リンパ球)

2) 血液生化学的検査

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(AST[GOT])、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(ALT[GPT])、アルカリフォスファターゼ(ALP)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP)、血清総ビリルビン(T-BIL)、総コレステロール(TC)、トリグリセリド(中性脂肪: TG)、随時血糖値、電解質(Na、K、Cl、Ca、無機リン)、クレアチンフォスフォキナーゼ(CPK)

3) 理学検査

浮腫の有無、血圧、心拍数

8.3. 有効性観察項目

1) Mini-Mental-State Examination-J (MMSE-J, Folstein et al. 1975)

時間・場所の見当識、3単語の即時再生、注意、遅延再生、言語(呼称、復唱、読文、書字、理解)と視覚構成によって成り立っている。30点満点で得点が高いほどよい。J-ADNIではMMSE原版との相対的言語難易度を考慮した新版を作成した(杉下守弘、MMSE-J、平成22年6月、日本文化科学社から出版予定、1部100円)。類似の方法として、認知機能を簡便にScreeningする方法としてMMSE-Jに加えて浦上らのタッチパネル検査を用いることもできる(Optional)。治療開始時(0週)、4週時、8週時12週時に実施する。担当医または訓練を受けた施設職員が実施する。事前に講習会を受講する。(別紙4、MMSE-Jスコア表)

2) Neuropsychiatric Inventory-Q-J (NPI, Kaufer et al. 2000)

オリジナル版NPIは、認知症患者の問題行動・周辺症状を評価するスケールとして、介護者から聞き取りを行ない、重症度と得点と頻度の得点を掛け合わせて点数を算出するが、NPI-Q(NPI-Questionnaire)は、このオリジナル版NPIをもとに介護者へのアンケート表として作成され、さらに短縮・簡便化されている。最大で36点で得点が低いほどよい。J-ADNIではNPI-Q日本語版が杉下・朝田によって作成されたのでこれを用いる(NPI-Q-J)。NPI-Q-Jは原著版とほぼ同等の妥当性と信頼性を有し、認知症患者の精神症状と介護者の負担度の評価に有用であると報告されている。治療開始時(0週)、4週時、8週時12週時に実施する。担当医または訓練を受けた施設職員が実施する。事前に講習会を受講する。両検査ともに験者が前回のデータを確認しながら1つ1つの質問を読み上げ、被験者の回答の確認を行ないながら実施する。

3)原則として、NPI-Q-Jの実施中は患者、またMMSE-Jの実施中は研究援助者は、それぞれ別室で待機していただく。なんらかの都合で被験者および研究援助者が来院できない場合は、電話でのNPI-Q-Jの施行も可とする。(別紙5 NPI-Q-Jスコア表)

4) MMSEとNPI-Q-Jの実施者は薬剤を処方する医師でないことが望ましいが、十分なスタッフが確保できない場合は、薬剤の処方医師が実施することも可とする。

8.4. 安全性観察項目

1) 血液学的検査・血液生化学的検査・理学検査 (登録時検査項目と同一)

2) 有害事象・薬物有害反応

有害事象・薬物有害反応については、試験薬投与後、試験期間中随時観察を行う。

有害事象・薬物有害反応が認められた場合は、適宜観察・検査を行ない、原則として可能な限り、

有害事象・薬物有害反応が消失あるいは試験薬投与前の状態に回復するまで追跡調査を行う。
ただし、原疾患の悪化に伴う有害事象・薬物有害反応の場合はこの限りではない。

なお、発現した有害事象・薬物有害反応の種類・程度は、CTCAE V4.0-JCOG 版を用いて評価を行ない、記録する。

8.5. その他の観察項目

- 1) 受診区分の変更(外来、入院・入所の変更)
- 2) 服薬状況(減量の有無)、併用薬・レスキュー投与状況(変更の有無)

8.6. 試験スケジュール

	治療 4週前	治療 開始時	治療 4週後	治療 8週後	治療 12週後
同意説明・取得	◎※1				
画像検査(CT or MRI)※2	△※2				
患者背景の調査		◎			
登録・割付		◎			
MMSE-J		◎	◎	◎	◎
NPI-Q-J		◎	◎	◎	◎
血液学的検査※3		◎	◎	◎	◎
血液生化学的検査※3		◎	◎	◎	◎
体重		◎			◎
服薬状況(残薬回収)			◎	◎	◎
併用薬/レスキュー薬 投与状況		◎	◎	◎	◎
理学検査		◎	◎	◎	◎
有害事象			随時		

治療開始時の検査日のずれは-7日(7日前)まで許容する。

治療開始後の検査日のずれは、±7日(7日前後)まで許容する。

※1: 併用禁止薬を服用していない患者、併用制限薬を既に4週間安定投与していた患者は治療開始時に同意取得し登録できる。

※2: エントリーから遡り過去1年以内

※3: 画像検査や血液学的検査、血液生化学的検査は通常の保険診療として行なう。

9. 評価の基準および解析

9.1. 解析対象集団

有効性に関する解析対象は、選択・除外基準を満たし試験治療が開始された被験者とする。ただし、主要評価項目に関するデータが一度も測定されていない被験者は除く。安全性に関する解析対象は、試験治療が開始された被験者とする。

9.2. 評価項目

9.2.1. プライマリーエンドポイント

- 1) 治療 4 週後の Neuropsychiatric Inventory-Q-J (NPI-Q-J)

9.2.2. セカンダリーエンドポイント

- 1) 上記以外の有効性評価項目(治療 4 週後以外の NPI-Q-J および Mini-Mental-State Examination-J (MMSE-J)および安全性評価項目
- 2) レスキュー薬の使用量

9.2.3. 安全性評価項目

試験期間中に発生した有害事象の発現頻度を群間比較する。

9.3. 統計解析

解析におけるデータの取り扱い及び解析方法の詳細については、データ固定前までに統計解析計画書を作成する。

9.3.1 有効性の主要評価項目の解析

主要評価項目である投与開始 4 週後の NPI-Q-J の治療開始時からの改善度について、抑肝散投与群がプラセボ投与群より大きいことが証明できた場合、抑肝散投与が有用な治療法であると結論する。各被験者の治療開始時と投与開始 4 週後の NPI-Q-J の変化量を求め、(対応のない) t 検定により群間比較を行う。また、NPI-Q-J の変化量の平均値の群間差とその 95%信頼区間を算出する。必要に応じて、線型モデルを用いた調整解析も実施する。

9.3.2 有効性の副次的評価項目の解析

副次評価項目についても主要評価項目と同様の解析を行う。必要に応じて、線型モデルを用いた調整解析や経時データ解析などを実施する。

9.3.3 安全性評価項目の解析

抑肝散投与群とプラセボ投与群の有害事象の発現頻度の比較と発現頻度の差の推定を行う。

10. 被験者の安全性の確保

10.1. 基本的事項

被験者の登録に際しては、適切な選択基準を設定したうえで、登録の可否を判定し、安全性を確保できない被験者が登録されないようにする。試験期間中においては、受診時およびバイタルチェック等により、常に被験者の健康状態を把握できるようにするとともに、当該薬剤に関連すると考えられる安全性情報の収集、伝達に努める。さらに、有害事象が発現した場合には、当該薬剤投与の中止や被験者への適切な医療の提供を行うことで被験者の安全性を確保する。また、発現した有害事象の検討、重篤な有害事象発現時の処置などの方法を定め、試験の継続および中止の判断が適切に行われ、被験者の安全性を確保できるような体制を確保する。

10.2. 重篤な有害事象の緊急報告

1) 調査方法

問診および観察により有害事象の有無を調査し、重篤な有害事象が認められた場合には、追跡調査を実施するとともに、以下の項目について症例記録用紙に記入する。

- (1) 有害事象名

- (2) 発現日
- (3) 重篤度
- (4) 処置（治療の有無および治療内容）
- (5) 有害事象の転帰（1.回復（消失） 2.軽快 3.未回復（不変） 4.後遺症 5.死亡）
- (6) 被験薬との因果関係（1.明らかに関連あり 2.おそらく関連あり 3.おそらく関連なし 4.不明 5.関連なし）

2) 重篤の定義

以下のいずれかに該当するもの

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 有害事象の治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 後世代における先天性の疾病又は異常に陥るもの
- (6) 上記に挙げるものに準じて重篤であるもの

3) 因果関係の判定基準と薬物有害反応の定義

有害事象ごとに試験薬との因果関係について、判定基準を参考にして以下の 5 段階で判定する。

なお、有害事象のうち試験薬との因果関係が否定できないもの（因果関係が 1～4 のもの）を薬物有害反応とする。因果関係「5.関連なし」と判定した場合は、その根拠を症例記録用紙に記入する。

【因果関係の判定基準】

1:明らかに関連あり	時間的に明白な相関関係(投与中止後の経過も含む)があり、確かな理由およびそれを裏付ける十分な証拠がある場合。
2:おそらく関連あり	時間的に明白な相関関係(投与中止後の経過も含む)があり、かつ原疾患、合併症、併用薬剤等の本試験の当該薬剤以外の要因がほぼ除外される場合。
3:おそらく関連なし	時間的に明白な相関関係(投与中止後の経過も含む)があり、かつ原疾患、合併症、併用薬剤、併用療法など他の要因も推定されるが、本試験の当該薬剤による可能性も除外できない場合。
4:不明	因果関係評価のための情報不足により、判定ができない場合。
5:関連なし	時間的に相関関係がなく、原疾患、合併症、併用薬剤、併用療法など他の要因によると考えられるなど、因果関係を否定する十分な根拠がある場合。

4) 発生時の処置

当該試験薬との因果関係の有無にかかわらず、重篤と判断された有害事象が発生した場合、適切な処置をとるとともに、次の手順で報告する。

(1) 緊急報告(1次報告)

緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は試験責任医師に報告するとともに、すみやかに「重篤な有害事象に関する報告書(1次報告用)」に所定事項を記入し、研究事務局にFAX送信する。

研究事務局担当者 古川勝敏 東北大学病院 准教授
富田尚希 東北大学病院 助教

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1
東北大学加齢医学研究所
脳科学研究部門 老年医学分野
TEL: 022-717-7182
FAX: 022-717-8498

(2) 詳細報告(2次報告)

さらに、担当医は「重篤な有害事象に関する報告書(1次報告用)」の未記入部分をすべて記入するとともに、より詳しい情報を記述した症例報告書(A4自由様式)を作成し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局へ郵送またはFAX送信する。

5) 研究代表者の責務と効果安全性評価委員会の対応

研究代表者は重篤な有害事象に関する報告書の送付があった場合、効果安全性評価委員会に報告する。さらに、必要に応じて効果安全性評価委員会の審議を受け、試験薬剤との関連性についても評価を受け、試験の継続可否を決定するとともに、情報伝達についても決定する。

効果安全性評価委員会委員は別紙2参照

6) 緊急時の緊急コード票の開票

重篤な有害事象が発現し、割付薬剤の内容を明らかにする必要性が生じた場合は、研究代表者および効果安全性評価委員会の判断により、当該症例の緊急コード票を開票し、その内容を試験責任医師に連絡する。緊急コード票を開票した場合は、研究代表者と効果安全性評価委員会が協議し、当該症例の割付組番あるいは全例の症例記録の固定を行う。

10.3. 本試験に参加することにより期待される利益および起こりうる危険性ならびに必然的に伴う不快な状態

抑肝散は、既に厚生労働省より保険薬として承認を受け、販売されている医療用医薬品であり、神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症などの治療に対して広く使用されている。また、近年では、その作用スペクトルの広さから、神経難病治療への応用がされている薬剤である。

今回、アルツハイマー病に伴うBPSDに対し、プラセボを対照としたランダム化比較試験として抑肝散を投与することにより、有効で安全性の高い治療法が確立されていないアルツハイマー病に伴うBPSDに対しての、漢方薬治療法が確立されることに一歩近づく。また、アルツハイマー病に伴うBPSDの難治化に伴う医療費の増大や、頻回の入院や長期入院など患者とその家族の心理的・経済的負担が軽減されることが期待される。さらに、抗精神病薬の多剤併用保険適応外処方を抑制することによる医療経済的効果は極めて甚大であろう。

抑肝散投与によって起こりうる副作用(薬物有害反応)としては、間質性肺炎、偽アルドステロン症、ミオパシー、肝機能障害、黄疸、発疹、発赤、痒痒や食欲不振、胃部不快感、悪心、下痢等の消化器症状を発現する可能性があるが、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確になる調査を実施し

ていないため、発現頻度は不明である。その他、本試験に参加することによる不快な状態として、ランダム化のデザインのため、患者自身が抑肝散投与群とプラセボ投与群を選択できないことや、面接による質問調査等、被験者に協力してもらった評価項目が多く、被験者の手間が増えることが挙げられる。

11. 目標症例数と試験実施期間

1) 目標症例数

過去の臨床試験におけるNPIスコア変化量をもとに、変化量の平均値の群間差を 1.5 点、変化量の標準偏差を 3 点 と想定し、有意水準両側 5%、検出力を 80%とした場合、抑肝散群 70 例、プラセボ群 70 例の計 140 例の組み入れが必要である。これまでに組み入れ可能症例数について各施設にアンケート調査をしており、2 年間で上記の登録を完了できる予定である。以下に各施設の組み入れ予定数を記載する。

東北大学 15 例、群馬大学 5-10 例、久里浜アルコール症センター 10 例、山梨大学 6-10 例、大阪市大 14 例、杏林大学 20 例、慶應義塾大学 8 例、埼玉医科大学 10 例、仙台富沢病院 10 例、野村宏脳神経内科 16 例、岩手医科大学 10 例、けいめい記念病院 10 例、弘前大学 10 例、鳥取大学 10 例、東原整形外科 10 例、あおば脳神経外科 6 例

2) 症例集積期間

2011 年 3 月～2013 年 1 月(2 年間)

3) 試験期間

2 年

12. 倫理的事項

12.1. 倫理原則の遵守

本試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言(2008 年 10 月)の精神を遵守し、かつ本試験実施計画書ならびに「臨床研究に関する倫理指針」(平成 21 年 4 月 1 日施行)に遵守して実施する。

12.2. 施設審査委員会の承認

本試験の実施に先立ち、施設審査委員会(倫理審査委員会、IRB など)にて、本試験の倫理性・科学的妥当性および実施の適否につき審査を受け、同委員会の承認を得た後、医療機関の長の許可を受けたうえで本試験を実施する。試験の継続に関しても同様に医療機関の長の許可を受けたうえで継続する。

12.3. インフォームドコンセント

1) 同意取得の時期と方法

対象となる被験者ならびに代諾者に対し、試験内容について、別に定める同意説明文書に基づいて十分に説明し、被験者ならびに代諾者が内容をよく理解したことを確認したうえで本試験への参加について、被験者ならびに代諾者の自由意思による同意を文書で得るものとする。同意取得日を症例記録用紙に記載するとともに、同意書を施設審査委員会など医療機関の定める部署へ提出するか、診療録に貼付し、同意書(写)を含む同意説明文書を被験者ならびに代諾者に手渡す。本試験参加の継続に関して、被験者ならびに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、試験責任者等は当該情報を速やかに被験者ならびに代諾者に伝え、本試験に継続して参加するか否かについて被験者ならびに代諾者の意思を確認し、その旨を日付とともに文書に記載する。理由の如何に係らず、口頭での同意取得は行わないこととし、被験者ならびに代諾者から文書による同意を得る。(本人が同意能力を欠く場合には、代諾者のみから取得する。)。また、代諾者と被験者との関係についての記録を残す。

2) 同意説明文書による説明事項

試験の内容などの下記事項について、同意説明文書を用いて被験者に説明する。

- (1) 臨床試験の意義
- (2) 被験者として選定された理由
- (3) 試験の目的、方法、期間
- (4) 同意は自由意思で行うもので、試験のどの段階でも撤回できること
- (5) 試験に参加しないこと、または参加を取りやめる事により被験者が不利益な取扱いを受けないこと
- (6) 予測される効果および予想される被験者の不利益
- (7) 試験参加に伴う費用について
- (8) 試験終了後の対応
- (9) 被験者の希望により、他の被験者の個人情報保護に支障がない範囲内で、本試験の計画および方法についての資料を閲覧できること
- (10) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であることなどについて施設審査委員会で審査したうえで、本試験の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- (11) 本試験で特許権は生み出されないこと
- (12) 試験を実施する医師の氏名、所属および連絡先
- (13) 他の治療方法に関する事項
- (14) 被験者を特定できないようにした上で、本試験の成果が公表される可能性があること
- (15) 本試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突および研究者等の関連組織との関わり
- (16) 本試験に伴う補償の有無
- (17) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先などに関する情報

3) 研究援助者からの同意書

研究援助者からも研究援助者として本試験に参加する旨同意書を得る。同意書には、以下を記載する。

- (1) 被験者との関係
- (2) 1週間に10時間以上被験者と接触を持っていること
- (3) 試験の期間中、同一の人物が研究援助者を務めること
- (4) 参加は自由意志によるものであること
- (5) 参加しなくても今後不利益を被らないこと
- (6) この同意はいつでも撤回可能なこと

4) 同意説明文書の改訂

本試験の当該薬剤に関連する安全性等に関する新しい情報を得た場合、速やかに医療機関の長または施設審査委員会に文書で報告し、必要な措置を講ずる。その際に、医療機関の長または施設審査委員会のいずれかが同意説明文書の改訂が必要と判断した場合には、速やかに改訂を行うこととする。

12.4. 個人情報の保護

症例記録用紙等における被験者の記載は、症例登録番号で特定するなど第三者が直接その患者を識別できないよう十分に配慮する。すなわち、登録症例の特定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行う。試験の結果を学会等で公表する場合には被験者を特定できないように行う。

13. 試験実施計画書の遵守および逸脱または変更ならびに改訂

13.1. 試験実施計画書の遵守

本試験は、本試験実施計画書を遵守して実施する。

13.2. 試験実施計画書の逸脱または変更

試験実施計画書は原則として逸脱または変更はできないが、医療上やむを得ない事情や施設審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長の意見があった場合には、この限りではない。

試験責任医師等は、被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない事情のために、試験実施計画書からの逸脱または変更を行うことができる。その際には、試験責任医師等は逸脱した行為およびその理由等を説明した記録を作成・保存し、症例記録用紙に記載する。

13.3. 実施計画書の内容変更の区分

試験実施計画書内容変更の際には、変更在先立ち「プロトコール変更申請」を効果安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

倫理審査委員会承認後の試験実施計画書内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取扱うが、改正・改訂の判断は効果安全性評価委員長が行う。また、試験実施計画書内容の変更に該当しない補足説明の追加などはメモランダムとして区別する。定義と取扱いは以下に従うこととする。

① 改正(Amendment)

試験に参加する患者の危険(Risk)を増大させる可能性のある、または試験の Primary endpoint に関連する試験実施計画書の部分的変更。効果安全性評価委員会および各施設倫理審査委員会の審査承認を要する。また、効果安全性評価委員会への申請前に研究代表者およびデータセンター長の承認が必要である。カバーページに効果安全性評価委員会の承認日を記載する。

② 改訂(Revision)

試験に参加する患者への危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の Primary endpoint にも関連しない試験実施計画書の変更。効果安全性評価委員長の承認を要する。効果安全性評価委員長への申請前に研究代表者およびデータセンター長の承認が必要である。倫理審査委員会の審査承認については、各施設の取り決めに従う。カバーページに効果安全性評価委員長の承認日を記載する。

③ メモランダム

試験実施計画書内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らし、注意を喚起する、

等の目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布する試験実施計画書の補足説明。書式は問わない。配布前、もしくは配布後速やかに効果安全性評価委員会への報告を要する。カバーページの記載は不要である。

13.4. 実施計画書改正/改訂時の倫理審査委員会の審査承認

試験中に効果安全性評価委員会の承認を得て、本試験実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された試験実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは、各施設の取り決めに従う。

改正に対する倫理審査委員会の承認が得られた場合、各施設の試験責任医師は、倫理審査委員会の承認通知書の写を研究事務局へ送付する。倫理審査委員会承認通知書の原本は、施設の試験責任医師が保管する。

14. 試験の中止

試験の進行中に重篤な有害事象または試験薬の新たな情報等により、患者の安全を著しく損ない、試験全体を中止せざるを得ないと判断された場合、効果安全性評価委員会は研究代表者に対し、試験中止を勧告する。研究代表者は勧告内容を検討し、効果安全性評価委員会の承認を得て試験中止を決定する。中止決定後は、速やかに参加施設にその旨および中止理由の詳細を文書で連絡する。

15. データの収集および保存

15.1. 症例記録用紙等の提出

本試験で用いる症例報告書と提出期限は以下のとおりとする。

症例報告書タイトル	提出期限
治療開始前記録	登録 2 週間以内
治療経過記録(登録～治療 4 週)	治療 4 週目終了後 2 週間以内
治療経過記録(治療 5 週～治療 12 週)	治療終了後 2 週間以内
治療完了/中止報告	治療完了/中止後 2 週間以内

また、以上の他にデータセンターから送付される問合せ票や、重篤な有害事象報告(緊急報告)などに適切に対応・回答する。

症例報告書の提出に際しては、試験責任医師または研究分担者はコピーを作成し、保管するものとする。

症例報告書の送付先

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
東北大学未来医工学治療開発センター

検証・情報管理部門

TEL : 022-717-7137

FAX : 022-717-7580

E-mail : dc014@trc.med.tohoku.ac.jp

平日 9:00~17:00 (土日祝日、年末年始を除く)

15.2. 症例報告書の作成

試験責任医師又は試験分担医師及び試験協力者は、症例ごとの観察・検査終了後、速やかに症例に関する症例報告書(Case Report Form: CRF)を作成する。

15.3. 症例報告書の記載方法

記入の際、以下の事項を遵守すること。

- ① 記入及び訂正は試験責任医師または試験分担医師が行う。ただし、医学的判断を伴わない箇所については、試験責任医師または試験分担医師の監督のもと、試験協力者が記入・訂正してもよい。
- ② 試験協力者が転記した症例記録用紙については、試験責任医師または試験分担医師がその内容を点検・確認したうえで所定の欄に署名する。
- ③ 黒または青色のボールペンまたはペンで記入する。
- ④ 登録された症例については、未投与症例あるいは不適格症例と判断される場合でも全て症例記録用紙を作成する。
- ⑤ 記載内容を修正するときは、前記入内容が判読できるように該当箇所を二重線で消して(修正液などは用いない)、正しい情報を記入する。
- ⑥ 調査または検討し得なかった項目については斜線(/)を引くなどして「記入漏れ」と区別する
記入に関して質問がある場合は、データセンターに問い合わせる。

15.4. 症例報告書中の記載内容を原資料とすべき項目の特定

以下の症例報告書中の記載は原資料とする。

- 1) 有害事象
- 2) 臨床検査値の異常変動の有無の判定、及び重症度に関する記載
- 3) 上記の転帰、並びに、薬剤との因果関係に関する判定やコメント
- 4) 試験責任医師、並びに、試験分担医師のコメント
- 5) 試験の中止、終了理由

15.5. データの取り扱い及び記録の保存

各参加施設およびデータ管理事務局は、症例報告書または症例データ、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。以下に定める期日まで保管する。

1) 参加施設

試験の中止又は試験終了後5年が経過した日までデータを保管する。

* 試験の終了日は登録終了日ではなく、観察期間、および、予後に関する最終解析を含めた本臨床試験の終了日をさす。

2) データ管理事務局

記録は試験終了まで、データ管理事務局にて保管する。

試験終了後は、速やかにデータ管理を研究事務局に移管する。

研究事務局は、試験の中止又は試験終了後5年間の経過した日までデータを保管する。

16. 本試験に係る資金運用源と保険診療の関係

本研究は通常診療の範囲内、厚生労働科学研究および(株)ツムラから抑肝散の実薬と抑肝散のプラセボの無償提供により実施する。

試験を分担する施設には、厚生労働科学研究補助金より研究助成金が配布される。研究協力を申し出ている施設には、研究費の直接分配はないが、必要に応じて研究代表者から交通費などが配慮される。

画像検査(CT/MRI)および血液学的検査、血液生化学的検査費用は通常の保険診療の中で患者負担となる。試験協力への謝礼として、商品券等が渡される(1000 円/Visit)。

17. 補償について

本試験の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、その治療は一般診療に準じて健康保険診療により行う。しかしながら、健康保険診療にて対応が困難な場合については、臨床研究保険にて対応をする。

18. 臨床試験登録制度への登録

本試験については、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、本試験が開始し、第 1 例目の症例が登録されるまでに「大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)」、「日本医薬情報センター(JAPIC)」、「日本医師会治験促進センター」のいずれかの臨床試験登録システムに本試験を登録する。

19. 試験結果および知的財産権の帰属と公表

本試験の結果および知的財産権は試験に参加した全施設の共有のものとする。試験結果の公表に関しては、互いに協議し決定することとし、被験者の秘密は保全する。試験結果の公表とは学会発表および論文掲載を指す。なお、論文掲載は英文とする。

1) 英文主要論文執筆者は、古川勝敏(研究事務局担当)とする。サブ解析等副次論文の執筆を奨励するので、研究代表者 荒井啓行に遠慮なく相談いただきたい。

2) 学会発表(国内外とも)担当者は、原則 研究代表者 荒井啓行とするが、古川勝敏または冨田尚希が代理となる場合もある。

3) 論文投稿、学会発表の際には、研究分担者および試験協力者を共同執筆とすること。

20. 試験組織

1) 試験実施計画書作成委員会

2) 効果安全性評価委員会 (別紙 2 参照)

3) 薬剤割付責任者:東北大学未来医工学治療開発センター 検証・情報管理部門長 山口拓洋

4) 解析責任者:東北大学未来医工学治療開発センター 検証・情報管理部門長 山口拓洋

5) データマネジメント:東北大学未来医工学治療開発センター 検証・情報管理部門 佐藤倫子、佐藤弘康

6) 参加施設 (別紙 1 参照)

7) 研究事務局

研究事務局 古川勝敏 東北大学病院 准教授
 富田尚希 東北大学病院 助教
〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 4-1
東北大学加齢医学研究所
脳科学研究部門 老年医学分野
TEL: 022-717-7182
FAX: 022-717-8498

8) 登録センター／薬剤管理事務局／データ管理事務局

データセンター 東北大学未来医工学治療開発センター 検証・情報管理部門

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
TEL:022-717-7137
FAX:022-717-7580
E-mail:dc014@trc.med.tohoku.ac.jp

平日 9:00～17:00(土日祝日、年末年始を除く)

9) 利益相反について

本研究における利益相反については、世界医師会ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)において、被験者への資金提供、スポンサー、利益相反に関する十分な説明と研究計画書への記載が求められていることを踏まえ、各機関で作成する研究計画書および被験者への同意説明文章にも記載するものとする。

なお、利益相反マネジメント方法については各機関の基準に委ねる。

21. 参考文献

- 1) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, et al. A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry*. 2005a Feb; 66 (2): 248-52.
- 2) Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N, Furukawa K, Nemoto M, Fujiwara H, et al. Effects of the traditional Chinese herbal medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry*. 2005b ; 66 (12): 1612-3.
- 3) Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, Tanaka K, Sonohara K, Nakai R, et al. A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 Mar; 12 (2): 191-9.
- 4) Monji A, Takita M, Samejima T, Takaishi T, Hashimoto K, Matsunaga H, et al. Effect of yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Mar 17; 33 (2): 308-11.
- 5) Hayashi Y, Ishida Y, Inoue T, Udagawa M, Takeuchi K, Yoshimuta H. et al. Treatment of

behavioral and psychological symptoms of Alzheimer-type dementia with Yokukansan in clinical practice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010; 34: 541-5.

- 6) Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y, Inoue T, Tsuruta K, Takeuchi K, et al. Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010; 34: 532-6.

(別紙1) 試験参加施設および試験責任医師(2010年10月14日)

No	試験機関	試験責任医師
1	東北大学加齢医学研究所	古川勝敏
2	岩手医科大学医学部	高橋智
3	杏林大学・医学研究科	神崎恒一
4	国立病院機構久里浜アルコール症センター	松井敏史
5	鳥取大学医学部	浦上克哉
6	群馬大学医学部	岡本幸市
7	慶應義塾大学医学部	伊東大介
8	山梨大学医学部	布村明彦
9	大阪市立大学医学部	嶋田裕之
10	弘前大学医学部	松原悦朗
11	埼玉医科大学医学部	荒木信夫
12	仙台富沢病院	藤井昌彦
13	けいめい記念病院	岡原一徳
14	東原整形外科病院	涌谷陽介
15	仙台あおば脳神経外科病院	小川達次
16	野村宏脳神経内科クリニック	野村宏

(別紙2) 効果安全性評価委員会委員

東北大学加齢医学研究所 機能画像医学研究分野 福田寛
東北大学大学院医学系研究科 婦人科学分野 八重樫伸生
東北大学大学院医学系研究科 内部障害学分野 上月正博

(この患者さんに対する説明書・同意書は、東北大学の倫理委員会用に作成したものです。細部については各施設で適切に修正し、施設の審査委員会で承認を得た文書を用いてください。)

患者さんへ 臨床試験への協力をお願い

漢方方剤「抑肝散」による アルツハイマー病BPSD軽減効果の検証 —プラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験—

この説明文書は、患者さんにこの臨床試験の内容を正しく理解していただくためのものです。よく読まれて、試験に参加いただけるかどうかご検討ください。

なお、この臨床試験に参加されるかどうかは患者さんの自由です。試験に参加した後でも、いつでも自由にやめることができます。もし断ったとしても、患者さんのこれからの治療に差し支えることは全くありません。

この臨床試験に参加されるかどうかを決めていただくためには、患者さんに試験の内容についてできるだけ多く知っていただくことが必要です。説明の中でわかりにくい言葉や疑問、質問がありましたらどんなことでも遠慮なくお尋ねください。

(2011/3/8)

1. はじめに

臨床試験とは病気の予防方法や診断方法、治療方法の改善、病気の原因や病気についての理解、患者さんの生活の質の向上を目的として実施される試験です。この臨床試験では参加された方の安全や人権を守るために、国が定めた基準に従って行われます。また、当院の審査委員会で審査を受け、既に承認されています。

臨床試験にご参加いただくためには、患者さんの同意が必要となります。

これから、お薬や試験の方法など内容をご説明しますので、よく理解していただいた上で文書による同意がいただければ、この試験に参加していただきたいと思えます。

2. アルツハイマー病の周辺症状（BPSD）について

「アルツハイマー病」は、高齢化の進行に伴って年々増加し続けており、国内においても重要な問題となっています。

アルツハイマー病の症状は、「記憶力」や「判断力」の低下など認知機能の障害による症状と、それに伴って起こる周辺症状に分けられます。周辺症状は患者様によってその症状や程度に差がありますが、怒りっぽくなったり、不安になったり、異常な行動が見られたりすることがあります。この周辺症状が、介護をされるご家族の方を悩ませていると言われていています。

3. 今回の臨床試験について

今回、アルツハイマー病の患者さんに対して、周辺症状の改善が期待できる薬剤であるツムラ抑肝散〔以下「抑肝散」〕を服用して頂き、このお薬の効果を確かめる臨床試験を計画しました。この試験において、アルツハイマー病の周辺症状に対する抑肝散の有効性と安全性が確認できれば、治療上の選択肢が増え、アルツハイマー病の患者さんにより適した治療ができるようになります。

抑肝散は、すでに医療用医薬品として厚生労働省より承認されている漢方薬で、抗不安作用や攻撃性抑制作用があり、アルツハイマー病を含む認知症の周辺症状を訴える患者さんの症状を改善することが多くの試験により報告されています。

この臨床試験では、患者さんの対象年齢を55歳以上84歳以下としています。