

のあることから対象としない。アルツハイマー病では、脳コリンエステラーゼ阻害薬の認知機能への影響は、アポリポタンパク E 遺伝子の有無により、異なる可能性があることから、同意の得られた被験者についてはアポリポタンパク E 遺伝子型の有無によりサブグループ解析する。

3 治験薬

3.1 治験薬の概要

本治験で用いる被験薬は、ドネペジル塩酸塩 3mg または 5mg を含有する白色のフィルムコート錠で、添加物として結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000 を含有する錠剤（以下、実薬とよぶ場合がある）で、対照薬は前記の被験薬と外観上区別されず、特定の薬理作用を有しないプラセボ錠（以下、プラセボとよぶ場合がある）である。

3.2 治験薬の同定

被験薬（ドネペジル塩酸塩錠）及び対照薬（プラセボ錠）は、専用の箱に収められ、提供される。

3.3 被験薬の化学名及び構造式等

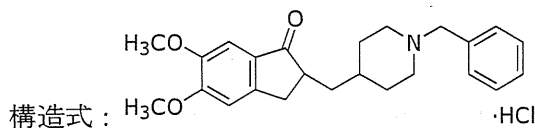
一般名：ドネペジル塩酸塩（JAN），donepezil hydrochloride（INN）

化学名（IUPAC）：

(±)-2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxyindan-1-one
monohydrochloride

分子式：C₂₄H₂₉NO₃·HCl

分子量：415.95



3.4 治験薬の表示内容

以下の内容を治験薬に表示する。

治験用である旨の表記

治験調整医師の氏名、職名、住所

薬剤番号

製造番号又は製造記号

貯蔵方法および有効期限

3.5 治験薬の保存条件

治験薬は、常温で保存し、治験薬の管理に関する手順書に記載された手順に従い適切に管理される。

4 適格基準

4.1 選択基準

- ① UK brain bank Parkinson's disease diagnostic criteria (別紙1) 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。ただし、運動症状の日内変動のあるものでは、オン状態での重症度とする。
- ③ **Visit 2**前8週間のあいだ、Parkinson Psychosis Questionnaire (以下、PPQ, 別紙2) の項目Bおよび項目Cで定義される幻覚・錯覚、妄想がないもの。すなわち、**Visit 1, Visit 2**においてPPQを施行して項目B, 項目Cのスコアが0点であるもの(過去に幻覚、妄想、せん妄などの既往の有無は問わない)。
- ④ **Visit 1**のスクリーニング検査においてMMSE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。
妊娠可能な女性についても組み入れ可能とする。ただし、**Visit 1**のスクリーニング検査で妊娠検査が陰性であり、また、治験期間中の規定された検査時期に妊娠検査を実施すること、および以下のいずれかの方法により避妊を行うことに合意できる被験者のみとする。禁欲、経口避妊薬、プロゲステロン注射剤、レボノルゲストレル植込錠、エストロゲンリング、経皮吸収避妊薬、子宮内避妊器具、男性パートナーの避妊手術、二重の遮断法(コンドーム/ペッサリーおよび殺精子剤)。
- 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 治験参加遵守事項を守り、本治験実施計画書に定められた診察を受け、症状など申告できるもの。

[設定根拠]

- ① パーキンソン病の臨床診断として、感度・特異度の点からみて適切であるため。
- ② H-Y重症度が2度以下では、精神症状のリスクが低いと見られ、予防のための介入を行う意義を見だしにくい。また、5度では、適切な評価を行いにくい。
- ③ PPQは、評価日より遡って4週を評価するため**Visit 1**と**Visit 2**とで施行することで、観察開始前8週間のあいだ、精神症状が確認されるため。
- ④ 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。
- ⑤ 入院患者、通院患者のいずれにおいても有効性の評価が行えるため。
- ⑥ 被験薬の忍容性・安全性、期待される利益が男性または女性に限定されないため。ただし、被験薬の妊娠への安全性が定まっていないことから妊娠可能な女性については、避妊について同意をしていることを定めた。
- ⑦ 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。
- ⑧ 倫理的観点から被験者の利益が損なわれないため。
- ⑨ 適切な評価を行うため。

4.2 除外基準

- ① 過去にドネペジル塩酸塩の内服歴のあるもの。
- ② 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（別紙8の1）をVisit 2前4週のあいだに内服しているもの。
- ③ 抑肝散をVisit 2前4週間のあいだに内服しているもの。
- ④ 定型・非定型抗精神病薬（別紙8の2）をVisit 2前12週のあいだに内服しているもの。
- ⑤ 別紙3に示すDementia with Lewy bodies診断基準にしたがい、possible DLBあるいはprobable DLBに該当するもの。
- ⑥ 過去に統合失調症と診断されているもの。
- ⑦ 脳定位術を受けたもの。
- ⑧ ピペリジン誘導体に対し過敏症の既往のあるもの。
- ⑨ 著しい肝機能障害、あるいは腎機能障害を有するもの（別紙7のグレード3に該当）。
- ⑩ 洞不全症候群、心房内及び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、重度の気管支喘息または閉塞性肺疾患、および、その既往のあるもの。
- ⑫ Visit 1での心電図検査において、45/min未満の徐脈の場合。
- ⑬ Visit 1での心電図検査において、QTc値が460m秒を超える場合。
- ⑭ 妊娠中のもの、授乳中のもの。
- ⑮ Visit 2前12週間以内に他の治験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 そのほか、担当医が本臨床試験への組み入れが不相当と判断したもの。

【設定根拠】

本研究の目的に則して、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①の項目に該当するもの、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②の項目に該当するもの、ならびに、精神症状の発現に影響を持つ他の要因を排除するために③および④に該当するものは組み入れない。また、本研究では、びまん性レビー小体病の患者を対象としないことから⑤に該当する患者を組み入れない。また、パーキンソン病と関連して生じる精神症状以外の精神症状を除外する必要があるため⑥に該当するものを組み入れない。脳定位手術が精神症状に与える影響を除外する必要があるから⑦に該当するものを除外した。また、安全性に配慮し、⑧および⑨に該当するものを組み入れない。ドネペ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延長症候群があることから、それぞれ、⑩、⑪、⑫、⑬に該当するものを組み入れない。被験薬の妊娠および授乳に与える影響を考慮し、⑭に該当するものを組み入れない。（妊娠の可能性のある場合も、適切な避妊を行う場合には除外基準の対象とはしないこととする。）また、本治験が適切に行われるために⑮⑯⑰の項目に該当するものを組み入れないこととした。

5 被験者に対する説明と同意取得

5.1 説明文書および同意文書の作成

被験者から治験への参加の同意を得るために用いる説明文書及び同意文書は、治験責任医師が作成し、国立病院機構本部中央治験審査委員会（以下、治験審査委員会）において承認を受けたものを使用する。

5.2 説明文書および同意文書の改訂

治験責任医師は、被験者の同意に関連しうる新たな重要な情報を入手した場合など説明文書及び同意文書を改訂する必要があると認めた時には、すみやかに説明文書及び同意文書の改訂を行い、治験審査委員会の承認を得る。

5.3 被験者に対する説明事項

説明文書及び同意文書には、以下の内容を記載する。

- 当該治験が試験を目的とするものである旨
- 治験の目的
- 治験責任医師の氏名、職名及び連絡先
- 治験の方法
- 予測される治験薬による被験者の心身の健康に対する利益（当該利益が見込まれない場合はその旨）及び予測される被験者に対する不利益
- 他の予防方法に関する事項
- 治験に参加する期間
- 治験の参加を何時でも取りやめることができる旨
- 治験に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより被験者が不利益な取扱いを受けない旨
- 被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者並びに治験審査委員会等が原資料を閲覧できる旨
- 被験者に係る秘密が保全される旨
- 健康被害が発生した場合における実施医療機関の連絡先
- 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨
- 健康被害の補償に関する事項
- 当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項
- 治験に参加する予定の被験者数
- 治験への参加継続について被験者の意志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に伝えること
- 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- 被験者が守るべき事項

- 当該治験に係る必要な事項

遺伝子解析に関する説明文書及び同意文書には、以下の内容を記載する。

- 当該解析計画は「治験審査委員会」で審査され、承認されたものであること
- 遺伝・遺伝子・遺伝子解析などについての説明
- 遺伝子解析を受けることおよび研究協力は任意であること
- いつでも文書により同意が撤回できること
- 同意しないことや同意の撤回により不利益な対応を受けないこと
- 同意撤回による検体・研究結果等の廃棄について
- 実施責任者の氏名・職名
- 提供者として選ばれた（研究協力を提案された）理由
- 解析の意義・目的・必要性
- 解析の方法・期間
- 実施計画書等の開示について
- 検体提供者にもたらされる利益および不利益・予測される結果
- 個人情報の保護の方法
- 遺伝子解析結果の開示について
- 研究成果が、匿名化の上公表されうること
- 解析期間中及び終了後の検体、診療情報等の保存・使用・廃棄の方針（他の研究への利用の可能性とその予測される研究内容を含む）
- 費用負担
- 検体提供の対価に関する事項
- 解析に関する問合せ先

5.4 説明および同意取得の時期と方法

治験参加前（**Visit 1** 当日、または、その前日まで）に下記手順により、被験者となるべきものの同意を文書により入手する。

- ① 治験責任/分担医師は、治験へ参加可能と考えられる者に対し、「5.3 被験者に対する説明事項」に定める事項を記した説明文書及び同意文書を用いて十分に説明を行う。また、必要な場合、治験協力者も補足的な説明を行う。
- ② 治験責任/分担医師は、同意を得る前に被験者となるべきものが質問する機会と、治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。
- ③ 治験責任/分担医師又は補足説明者としての治験協力者は、被験者となるべきものからのすべての質問事項に対して、被験者となるべきものが満足するような回答を示す。
- ④ 被験者となるべきものが治験に参加することを同意した場合、説明を行った治験責任/分担医師、治験協力者（補足説明を行った場合）及び被験者となるべきものは同意文書に記名捺印または署名し、日付を記入する。
- ⑤ 治験責任/分担医師は、被験者となるべきものが治験に参加する前に、同意文書の写し及

び説明文書を被験者となるべきものに手渡し。また、治験責任/分担医師は実施医療機関において同意文書の原本を保存する。

5.5 被験者の治験参加または継続に関する意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合

治験参加の継続に関して、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報（安全性に関する情報等）が得られた場合、治験責任/分担医師は、当該情報を被験者に伝え、治験に継続して参加するか否かについて、被験者の意思を確認し、その旨を確認した日付とともに文書にて記録する。

5.6 説明文書および同意文書を改訂した場合の同意再取得

説明文書及び同意文書を改訂した場合、以下の手順により、治験責任/分担医師は、被験者の同意を取得しなければならない。

- ① 治験責任/分担医師は、既に参加中の被験者に対して、改訂の都度、改訂内容について当該情報を伝え、治験に継続して参加するか否かについての意思を確認するとともに、改訂された説明文書及び同意文書を用いて改めて説明し、治験への参加の継続について文書による同意を得る。
- ② 治験責任/分担医師は同意を得る前に被験者が質問する機会と、治験に引き続き参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。
- ③ 治験責任/分担医師又は補足説明者としての治験協力者は、被験者からのすべての質問事項に対して、被験者が満足するような回答を示す。
- ④ 被験者が治験に引き続き参加することを同意した場合、説明を行った治験責任/分担医師、治験協力者（補足説明を行った場合）及び被験者は同意文書に記名捺印又は署名し、日付を記入する。
- ⑤ 治験責任/分担医師は、同意文書の写し及び説明文書を被験者に手渡し、治験責任/分担医師は実施医療機関において同意文書の原本を保存する。

6 登録・割付

6.1 症例登録の手順（仮登録、本登録および治験薬の割付）

6.1.1 仮登録

治験責任/分担医師は、本治験の対象となる患者に、所定の文書により説明し、同意が得られた場合、所定の仮登録用紙に必要項目を記入し、EDCに入力し、仮登録する（**Visit 1**）。

6.1.2 本登録と治験薬の割付

治験責任/分担医師は **Visit 1** での仮登録での適格基準に加え、**Visit 2** での PPQ の結果をふまえ、仮登録された患者が **4.1** の選択基準に合致し、**4.2** の除外基準に抵触しないかについて、本登録用紙に記入し、EDCに入力する。EDC システムでは、入力された事項が **4** の適格基準に合致する場合（すなわち、**4.1** 選択基準を満たし、**4.2** 除外基準に抵触しない場合）のみ本登録される（**Visit 2**）（以下、本登録された患者を被験者と呼ぶ）。なお、Visit2 は原則、本登録日であり、本登録された被験者の観察開始日は、Visit2 となる。割付責任者は被験薬（ドネペジル塩酸塩錠）と対照薬（プラセボ錠）に薬剤番号を付与する。EDC システムは、あらかじめ定められた方法に従い、割付を行い、

治験薬のなかから、この割付に相当する薬剤番号を被験者ごとに提示する (**Visit 2**)。

6.2 割付方法と割付調整因子

6.1.2における割付は、施設、H-Y重症度(2.5~3度と4度)、性別、幻覚・妄想の既往の有無を層別因子とした動的割付により、本登録された患者(被験者)を実薬群とプラセボ群の二群に割付る。

6.3 キーコード

各治験薬が実薬であるか、プラセボであるかを連結する情報をキーコードとよぶ。キーコードは、割付責任者が保持し、10で定める緊急開鍵以外には治験終了後の22で定める開鍵作業まで、開示されない。

7 治療計画

7.1 プロトコル治療

● Visit 2

治験薬の投与を行わない。同意取得からこの日までに適格基準の判断のための検査、評価を行い、**Visit 2**にて割付責任者が適格と認めた場合に、無作為割付が行われ、「イベント」(14で定義される精神症状)のための観察が開始される。

● Visit 3

割付にしたがい、治験薬(ドネペジル塩酸塩 3mg錠またはそのプラセボ錠)が処方される(**Visit 4**までに必要とされる錠数)。治験薬は翌日より内服する。

● Visit 4 およびそれ以降

被験者の安全性に問題がないことを確認した上で、治験薬が処方される(次回診察までの必要錠数)。治験薬はドネペジル塩酸塩 5mg錠、または、プラセボ錠であり、翌日より内服する。

● 治験薬の用法・用量

本治験では、**Visit 3**の翌日から**Visit 4**当日まではドネペジル塩酸塩 3mg錠またはそのプラセボ錠を1錠朝食後に内服し、**Visit 4**翌日以降はドネペジル塩酸塩 5mg錠またはそのプラセボ錠を1錠朝食後に内服するものとする。全例**Visit 4**においてドネペジル塩酸塩が3mg錠(またはそのプラセボ錠)から5mg錠(またはそのプラセボ錠)に増量され、増量できなかった場合は中止となる(7.6 ⑥)。

7.2 Visit規定日と許容範囲(allowance)の設定

各Visitの規定日、および、その許容範囲は、観察開始日である**Visit 2**を起点として定める。

Visit 1 : **Visit 2**から起算し、前28日を規定日とし、その前7日間を許容範囲とする。

Visit 3 : **Visit 2**から起算し、後14日を規定日とし、その後4日間を許容範囲とする。

Visit 4 : **Visit 2**から起算し、後28日を規定日とし、その前4日間を許容範囲とする。

Visit 5およびそれ以降のVisit : **Visit 2**から起算し、56日目以降、28日ごとを規定日とする。

また、規定日の前7日間と後7日間を許容範囲とする。中止時に行う評価については中止日から14日以内を許容範囲とする。

概略を図6に示した。

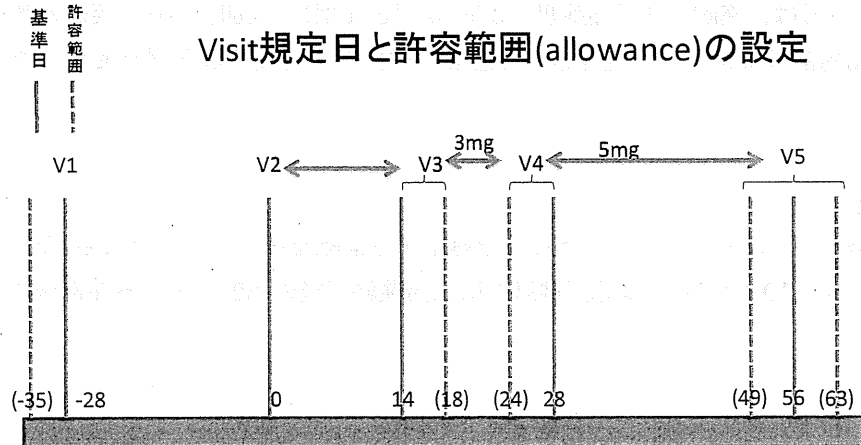


図6 Visit規定日とその許容範囲

7.3 Visit規定日およびその許容範囲設定の根拠

本研究におけるベースライン以降の評価項目の観察は、**Visit 2** より開始するため **Visit 2** を起算日とした。適格基準（観察開始日（**Visit 2**）の8週間前、幻覚・錯覚および妄想がないことを確認するため）の判断に **Visit 1** から **Visit 2** 間で4週間以上の期間が必要とされ、祝日等の通院日への影響、被験者の利便性に配慮し、**Visit 1** の許容範囲を前7日間とした。宇多野病院で行われる脳血流シンチグラムは被爆を伴う検査であることから、本登録実施（**Visit 2**）以降に行う必要があり、かつ、治験薬内服前に実施する必要があることから、脳血流シンチグラムの実施期間を **Visit 2** から **Visit 3** までの2週間設定した。

治験薬は3mg錠で開始し、14日以内に5mg錠に漸増し、5mgを維持量とすることから、**Visit 3** の規定日を **Visit 2** の14日後、**Visit 4** の規定日を **Visit 2** の28日後とした。祝日等の通院日への影響、被験者の利便性に配慮し、許容範囲を設定したが、3mg錠の内服期間（すなわち **Visit 3** の翌日から **Visit 4** まで）を6日間以上確保するため、許容範囲を **Visit 3** については後4日間、**Visit 4** については前4日間と設定した。

Visit 5 以降は許容範囲を前後7日間に設定した。中止時の評価項目については、神経心理検査の実施実現性を考慮し、中止日から14日以内に施行することとした。

本治験における主要な評価項目であるPPQの評価にはこれらの許容範囲では大きなばらつきが生じないと判断した。

7.4 「イベント」（14で定義される精神症状）発症時の治療選択

「パーキンソン病治療ガイドライン 2011（日本神経学会）」を参考にして以下の①から⑥の治療をおこなう。⑥の治療選択の場合は必要な検査、評価を行い、翌日より治験薬の内服を終了し、28日間観察した後、観察を終了する（15.6参照）。①から⑥については優先順位を設けない。②から⑥は複数選択が可能である。

- ① 精神症状が日常生活に影響がなければ、経過を観察する。
- ② 「イベント」発生前、4週間以内に追加したパーキンソン病治療薬があれば、最後に加えた薬物を中止する。
- ③ 感染症、脱水について検討し、これらがあれば、この治療を行う。
- ④ アマンタジン塩酸塩が投与中であれば、アマンタジン塩酸塩の減量・中止を行う。モノアミン酸化酵素B阻害薬（MAOB阻害薬）が処方されていれば、MAOB阻害薬を減量、中止する。ゾニサミドについても同様に扱う。
- ⑤ ドパミンアゴニストが処方されていれば、ドパミンアゴニストを減量、中止する。レボドパが処方されていれば、レボドパを減量する。
- ⑥ ②から⑤の治療方法が困難な場合やこれらによっても改善しない場合は、非定型抗精神病薬を投与する。必要な検査・評価を行い、非定型抗精神病薬の内服の翌日から治験薬の投与を中止し、28日間観察を行い、観察を終了する。定型抗精神病薬、抑肝散の投与についてもこれと同様に扱う。

7.5 パーキンソン病による運動症状の悪化時の治療

ドネペジル塩酸塩は錐体外路症状を悪化させる可能性があるため、治験薬によってもパーキンソン病による運動症状（筋固縮、振戦、動作緩慢、および姿勢反射障害など）の悪化の可能性がある。本治験では、中枢性抗コリン作動薬を除くパーキンソン病治療薬の使用は制限されないため、必要に応じて、運動症状が悪化したと判断される場合には、中枢性抗コリン作動薬を除くパーキンソン病治療薬を増量することができる。

7.6 治験の中止

以下の場合、治験薬の投与を中止し、治験を中止する。

- ① 定型・非定型抗精神病薬、抑肝散を内服した場合（イベントに対する治療として用いられた場合を除く、イベントとして用いられた場合は、7.4の⑥にしたがう）
- ② ①以外の併用禁止薬が内服された場合
- ③ 被験者の同意撤回があった場合
- ④ 被験者の治療中止の申し出があった場合
- ⑤ 治験を中止すべき有害事象が生じた場合
- ⑥ 治験薬を3mgより5mgに増薬できなかった場合
- ⑦ 治験薬の内服が連続して7日を超えて中断された場合
- ⑧ 本治験実施計画書で規定された検査における心電図検査でQTc時間が460m秒を超え、再検した心電図検査でQTc時間が460m秒を超えたもの
- ⑨ パーキンソン病運動症状の著しい悪化があり、かつ、7.5の治療変更によっても改善されない場合
- ⑩ 自ら治験を実施するもの、または、治験薬提供者の都合により治験全体が中止された場合
- ⑪ 被験者の妊娠が確認された場合

⑫ その他の理由により治験責任医師・分担医師により中止が必要と判断された場合
治験責任/分担医師は、治験が中止となった場合には中止理由を特定し、症例報告書に記載する。
また、それまでに有害事象がある場合には転帰について、必要な期間追跡する。必要な期間は治験
責任医師/分担医師の判断により決定される。

7.7 併用治療・併用療法

中枢性抗コリン作動薬を除くパーキンソン病治療薬の治療は制限されない。理学療法、作業療法、
言語訓練などの併用療法は制限されない。

7.8 併用禁止薬（別紙8）

治験期間中、以下の薬剤併用を禁止する。

- 1) 中枢性抗コリン作動薬
 - 2) 定型・非定型抗精神病薬
 - 3) 中枢性コリンエステラーゼ阻害薬
 - 4) NMDA受容体拮抗薬
 - 5) 抑肝散
 - 6) 本治験以外の治験薬
- 1)～5)に該当するものの一覧を別紙8に示した。

8 有害事象の評価・報告

8.1 有害事象の定義

観察期間中に被験者に生じた、あらゆる疾病およびその徴候を有害事象とする。すなわち、本登
録された被験者に生じたあらゆる好ましくない医学的な事象とその徴候（臨床検査値の異常変動を
含む）、症状、または、疾病の発症・悪化であり、治験薬との因果関係の有無は問わない。本治験で
定義した「イベント」も含む。

8.2 有害事象の評価と報告

治験責任/分担医師は、問診、診察ならびに検査結果をもとに「8.1 有害事象の定義」で定義さ
れた有害事象の有無を判断し、有害事象が生じた場合は、症例報告書に記載するとともに「医薬品
等の副作用の重症度分類基準（別紙7）」にしたがい、重症度を評価する。プロトコル治療終了後に
生じた重篤な有害事象については、終了後28日以内に生じたものについて、報告・追跡する。

8.3 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは次の場合をいう。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのある事象
- ③ 治療のために病院または診療所への入院が必要とされる事象、あるいは、入院期間
の延長が必要とされる事象

- ④ 永続的または重大*な障害・機能不全に陥るもの (*日常生活に支障を来す程度ものをいう)
- ⑤ 上記の事象に準じて重篤である事象
- ⑥ 後世代における先天性の疾病又は異常

8.4 予期される有害事象

ドネペジル塩酸塩による主な既知の重大な副作用とその頻度は下記の通りである。

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症を対象とした場合には、承認時までの臨床試験において、総症例 457 例中、48 例 (10.5%) の副作用が報告されている。また、89 例 (21.4%) の臨床検査値異常変動が報告されている。(承認時)

また、使用成績調査において、総症例 3,240 例中、346 例 (10.7%) の副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が報告されている。(再審査終了時)

高度のアルツハイマー型認知症を対象とした場合には、承認時までの臨床試験において、総症例 386 例中、171 例 (44.3%) の副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が報告されている。(承認時) 重要な副作用、その他の副作用は次の通りである。

8.4.1 重大な副作用の内容、頻度、推奨される対処

既知の重要な副作用は以下の通りである。

**1) 失神、徐脈、心ブロック、QT 延長、心筋梗塞、心不全：失神 (0.1%未満)、徐脈 (0.1~1%未満)、心ブロック (洞房ブロック、房室ブロック)、QT 延長、心筋梗塞、心不全 (各 0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**2) 消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血：本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍 (胃・十二指腸潰瘍) (0.1%未満)、十二指腸潰瘍穿孔 (頻度不明)、消化管出血 (0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**3) 肝炎、肝機能障害、黄疸：肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (0.1~1%未満)、黄疸 (頻度不明) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**4) 脳性発作、脳出血、脳血管障害：脳性発作 (てんかん、痙攣等) (0.1~1%未満)、脳出血、脳血管障害 (各0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**5) 錐体外路障害 (0.1~1%未満)：寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**6) 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.1%未満)：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能

の低下がみられることがある。

7) 横紋筋融解症 (頻度不明) 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

**8) 呼吸困難 (0.1%未満) : 呼吸困難があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 急性膵炎 (頻度不明) 急性膵炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**10) 急性腎不全 (0.1%未満) : 急性腎不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**11) 原因不明の突然死 (0.1%未満)

**発現頻度は、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症承認時までの臨床試験及び使用成績調査、高度のアルツハイマー型認知症承認時までの臨床試験の結果をあわせて算出した。

8.4.2 そのほかの副作用とその頻度 (表3)

	1～3%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹, 掻痒感		
消化器	食欲不振, 嘔気, 嘔吐, 下痢	腹痛, 便秘, 流涎	嚥下障害, 便失禁	
精神神経系		興奮, 不穏, 不眠, 眠気, 易怒性, 幻覚, 攻撃性, せん妄, 妄想, 多動	リビドー亢進, 多弁, 躁状態, 抑うつ, 錯乱, 無感情	悪夢
中枢・末梢神経系		徘徊, 振戦, 頭痛, めまい	昏迷	
肝臓		LDH, AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, Al-Pの上昇		
循環器		動悸, 血圧上昇	血圧低下	心房細動
泌尿器		BUNの上昇	尿失禁, 頻尿	尿閉
血液		白血球減少, ヘマトクリット値減少, 貧血	血小板減少	
その他		CK (CPK), 総コレステロール, トリグリセライド, アミラーゼ, 尿アミラーゼの上昇, 倦怠感, むくみ, 転倒	顔面潮紅, 脱力感, 胸痛, 筋痛	発汗, 顔面浮腫, 発熱

9 重篤な有害事象の緊急報告と対応

- 1) 重篤な有害事象が発現した場合、治験責任/分担医師は、被験者の安全性確保のため、必要に応じて医療上の処置等を検討する。
- 2) 医療上の処置が必要となった場合、治験責任/分担医師は、被験者にその旨を伝える。
- 3) 治験責任医師は、治験薬との因果関係の有無に関わらず、すみやかに実施医療機関の長及び治験調整事務局に報告する。
- 4) 治験調整事務局は、その情報を治験調整医師及び他の治験責任医師、ならびに治験薬提供者へ報告する。治験調整医師は他の治験責任医師と協議を行い、当該有害事象が薬事法施行規則第273条に該当するかどうか判断する。該当すると判断した場合、治験責任医師は、「安全性情報の取扱に関する手順書」に従い、厚生労働大臣に報告する。
- 5) 治験責任/分担医師は発現した重篤な有害事象が回復又は安定することを確認する。

また、予測可能性について、当該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治験薬概要書から予測できないものを未知、予測できるものを既知とする。

10 緊急開鍵

緊急時に当該被験者の投薬治験薬の内容を知る必要が生じた場合、治験責任/分担医師は当該被験者への治験薬の投与を中止し、治験責任医師、治験調整医師に報告する。治験調整医師は治験責任医師と協議して、キーコードの開鍵が必要か否かを判断する。必要と判断される場合は、当該治験薬に限り、キーコードが開鍵される。すなわち、割付責任者に開鍵を文書により指示し、割付責任者が開鍵結果を文書で治験調整医師、治験責任医師に通知する。

11 観察・検査・報告項目とスケジュール

11.1 観察・検査項目および報告すべき治療情報

Visit 1 (仮登録およびスクリーニング検査)

PPQ (別紙2)、H-Y重症度分類、MMSE (別紙4) を施行する。

11.5で規定される末梢血血算、生化学検査、検尿および標準12誘導心電図検査(以下、心電図)を行う。

閉経前および閉経後1年未満の女性については、尿中hCG妊娠反応検査を行う。

当日の処方内容を記録する。

体重・身長を測定し記録する。パーキンソン病発症年、幻覚・妄想の既往の有無、衝動制御障害の合併の有無、ドパミン調節異常症候群の合併の有無、喫煙習慣の有無、人種を医学背景として収集する。この理由は、罹病期間や幻覚・妄想の既往の有無により幻覚妄想のリスクが異なること、また、衝動制御障害あるいはドパミン調節異常症候群を合併しているものではパーキンソン病治療薬の投与方法が異なることである。

Visit 1前1年間のあいだに、頭部CTまたはMRIを施行していない場合は、**Visit 1**から**Visit 2** (本登録前)までにCTまたはMRIを施行する(適格基準①のUK brain bank (別紙1)のStep 2の確認のためであり他院での画像検査結果を確認できる場合は施行しなくてもよい)。

Visit 2 (本登録時)

PPQ、Epworth Sleeping Scale 日本語版(以下、JESS、別紙9)、UPDRS-I, II, III, IV、を施行する。

体温、当日の処方内容を記録する。また、血圧・脈拍を①座位、②臥位3分後、③立位3分後の順に記録する。この日を起点として観察が開始されるため、イベント・ダイアリー(28日間記録)を交付し、この日から記入するよう指示する。

Frontal Lobe Assessment Battery (以下、FAB別紙5)、Wechsler 記憶検査改訂版(以下、WMS-R) (別添資料)を**Visit 2**~**Visit 3**のあいだに施行する。

*なお、宇多野病院の被験者については、**Visit 2**~**Visit 3**のあいだに脳波(EEG)、脳血流シンチグラム(IMP-SPECT)、MRIによるVSRADを施行する。ただし、脳血流シンチグラム(IMP-SPECT)はV2以前2ヶ月以内に施行されたもの、VSRADはV1からV2の間に施行されたも

のがあれば代用し、施行を省略できる。

Visit 3

座位での血圧・脈拍・体温、当日の処方内容を記録する。アポリポタンパクE遺伝子の解析について、同意の得られている被験者については、遺伝子解析のための検体採取（口腔粘膜ぬぐい）を行う（**Visit 3**で検体採取されなかった場合には**Visit 4**での採取も可とする）。

Visit 4

座位での血圧・脈拍・体温、当日の処方内容を記録する。PPQを施行する。このPPQの項目B、項目Cに基づいて、イベント（定義された精神症状）の発生の有無を判定する。**Visit 3**で処方された治験薬の服薬状況を確認する。治験薬の増量が可能か、安全性に配慮し決定する。

Visit 5

座位での血圧・脈拍・体温、当日の処方内容を記録する。PPQを施行する。このPPQの項目B、項目Cに基づいて、イベント（定義された精神症状）の発生の有無を判定する。JESS、UPDRS-IIIを施行する。H-Y重症度を評価する。末梢血血算、生化学検査、検尿および心電図を施行する。**Visit 4**で処方された治験薬の服薬状況を確認する。

Visit 6 およびそれ以降

Visit 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26

PPQを行う。このPPQの項目B、項目Cに基づいて、イベント（定義された精神症状）の発生の有無を判定する。前回処方された治験薬の服薬状況を確認する。来院を省き、電話での聞き取り調査で評価に代えることができる。この場合、処方内容の記録、治験薬の服薬状況は直後の来院時に確認するものとする。

Visit 7, 11, 13, 17, 19, 23, 25

座位での血圧・脈拍・体温、当日の処方内容を記録する。PPQを行う。このPPQの項目B、項目Cに基づいて、イベント（定義された精神症状）の発生の有無を判定する。UPDRS-III、H-Y重症度分類の評価を行う。JESSを施行する。末梢血血算、生化学検査、検尿および心電図検査を行う。前回処方された治験薬の服薬状況を確認する。

Visit 9, 15, 21, 27

身長・体重を記録する。体温、当日の処方内容を記録する。また、血圧・脈拍を①座位、②臥位3分後、③立位3分後の順に記録する。PPQを行う。このPPQの項目B、項目Cに基づいて、イベント（定義された精神症状）の発生の有無を判定する。UPDRS-III（**Visit 27**は、UPDRS-I, II, III, IV）、H-Y重症度分類の評価を行う。JESSを施行する。末梢血血算、生化学検査、検尿および心電図検査を行う。MMSE、FAB、WMS-Rを施行する。

前回処方された治験薬の服薬状況を確認する。被験者が妊娠可能な女性の場合は、妊娠検査（尿中hCG測定）を行う。

これらの調査は、96週まで行われる。

*宇多野病院の被験者については、**Visit 26～Visit 27**のあいだに脳波（EEG）、脳血流シンチグラム（IMP-SPECT）、MRIによるVSRADを施行する。

初めてのイベントが生じた場合

観察期間中、PPQにより初めてイベント（14.1参照）が生じたと判断された場合、以下の診察、検査を行う（電話による問診でイベントと判断された場合は、可能な限り速やかに来院してもらい、診察、検査を行う）。

なお、規定された来院日以外にイベントが生じたと判断された場合も同様に診察、検査を行う。

血圧・脈拍を①座位、②臥位3分後、③立位3分後の順に記録する。体温を記録する。身長・体重を記録する。責任/分担医師は以下の観察・評価を行う。

- ① イベント発現日の特定（15.3にしたがう）
- ② UPDRS-I, II, III, IV、H-Y重症度分類の評価
- ③ JESS、MMSE
- ④ 末梢血血算、生化学検査、検尿および心電図検査
- ⑤ 直近の治験薬の服薬状況の確認
- ⑥ 治療選択（7.4にしたがう）
- ⑦ 有害事象としての評価・報告（別紙7）
- ⑧ *宇多野病院の被験者については、14日以内に脳波（EEG）、脳血流シンチグラム（IMP-SPECT）を施行する。

中止時

中止時には可能な限り、身長・体重、血圧・脈拍（血圧・脈拍は、①座位、②臥位3分後、③立位3分後の順に記録する）、体温の測定、PPQ、JESS、MMSE、UPDRS-I, II, III, IV、H-Y重症度分類の評価、FAB、WMS-Rを行う。また、当日の処方内容の記録を行う。

末梢血血算、生化学検査、検尿および心電図検査を行う。被験者が妊娠可能な女性の場合は、妊娠検査（尿中hCG測定）を行う。

*宇多野病院の被験者については、可能な限り、脳波（EEG）、脳血流シンチグラム（IMP-SPECT）、MRIによるVSRADを施行する。

11.2 評価の方法

UPDRS-I, II, IVは問診により評価し、UPDRS-IIIは診察所見をもとに評価する。

運動症状の日内変動のある被験者では、H-Yはオン状態での評価とし、UPDRS-IIはオン時、オフ時の両者について評価する。また、運動症状の日内変動のある被験者では、UPDRS-III、MMSE、FAB、WMS-Rはオン時に評価することを原則とする。

これらはすべてのVisitに適応される。

11.3 観察・検査項目および報告すべき治療情報を収集する根拠

パーキンソン病の治療中に生じる精神症状には治験薬以外に、以下の要因が関与すると推定される。すなわち、被験者個別の因子として、パーキンソン病の重症度、眠気、前頭葉機能を含む認知機能が、また、炎症などの身体的要因が、また、投与薬剤の影響が関与すると推定した。アポリポタンパク E 遺伝子解析については、「12. 遺伝子の取扱を含む検査」に記す。

11.4 宇多野病院のみで行われる検査について

Visit 2～Visit 3 までのあいだ、および Visit 26 から Visit 27 に下記検査を行う。また、中止症例にあつては、中止した日から 14 日以内に可能な限り下記検査を行う。

- ◇ 脳波
- ◇ 脳MRI (VSRAD)
- ◇ ヨードアンフェタミン脳血流シンチグラム(IMP-SPECT)

上記の設定根拠:パーキンソン病の治療中に生じる精神症状の発現に関連する因子としては、11.2 にあげた因子以外に、脳全般機能の指標となる脳波および脳血流分布が想定される。また、脳萎縮の程度と精神症状の発現が関係する可能性がある。これらの因子は、確定的ではないものの解析において考慮すべき因子であるため、一部の症例で検討することとした。検査結果の施設間一致度を考慮し、上記の因子については、特定の施設に限り行うこととし、実施可能性の点から宇多野病院で上記の検査を行うこととした。

11.5 観察・検査・報告スケジュールおよび許容範囲 (表4)

次ページ、次々ページに示す。

各 Visit の許容範囲。例：+4D は規定 Visit 後 4 日間、-4D は規定 Visit 前 4 日間の許容範囲を示す。

EDAP-1 治験実施計画書

同意取得・処方など	同意取得および仮登録	本登録・割付	3mg	5mg						5mg					
				V4	V5	V6 ^{*1}	V7	V8 ^{*1}	V9	V10 ^{*1}	V11	V12 ^{*1}	V13	V14 ^{*1}	V15
診察	V1	V2	V3	V4	V5	V6 ^{*1}	V7	V8 ^{*1}	V9	V10 ^{*1}	V11	V12 ^{*1}	V13	V14 ^{*1}	V15
週	-35D ~ -28D	0W	2W	4W	8W	12W	16W	20W	24W	28W	32W	36W	40W	44W	48W
許容範囲 (日)		0	+4D	-4D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D
UPDRS-III		OB			○		○		○		○		○		○
UPDRS-I, II (on/off), IV		OB													
H-Y (on)	OB				○		○		○		○		○		○
PPQ	○	OB		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
JESS		OB			○		○		○		○		○		○
MMSE	OB								○						○
FAB		OB							○						○
WMS-R		OB							○						○
臨床検査 (検血・検尿)	OB				○		○		○		○		○		○
体温・血圧・脈拍測定 ^{*2}		OB	○	○	○		○		○		○		○		○
身長・体重測定	OB								○						○
心電図	OB				○		○		○		○		○		○
頭部 CT または MRI ^{*3}	○														
ApoE 粘膜ぬぐい検体 ^{*4}			○												
EEG ^{*5}		OB													
脳血流 IMP-SPECT ^{*6}		OB													
MRI VSRAD ^{*7}		OB													
尿中 hCG (妊娠検査) ^{*8}	○								○						○

*1 電話での聞き取り調査を持って診察に替えることができる

*2 V2,V9,V15,V21,V27, 初めてのイベントが生じた場合では座位、臥位3分後、立位3分後の血圧・脈拍をこの順で測定する

*3 V1前1年間のあいだに頭部CTまたはMRI検査を施行していない場合はV1~V2(本登録前)までに施行する

*4 ApoE 遺伝子検査について同意の得られている被験者のみ施行する

(V3で実施困難な場合V4で実施可能)

*5 宇多野病院のみ実施 (許容範囲: V2-V3 V26-27)

*6 宇多野病院のみ実施 (許容範囲: V2-V3 V26-27) V2以前2ヶ月以内に施行したものがあれば代用し、施行を省略できる

*7 宇多野病院のみ実施 (許容範囲: V2-V3 V26-27) V1からV2の間に施行したものがあれば代用し、施行を省略できる

*8 妊娠可能な女性のみ

*9 EEG, IMP-SPECT は初めてのイベントが生じ診察、検査を行った日から14日以内でも可とする

B ベースライン測定値

適格基準評価項目

同意取得・処方など	5mg						5mg						初めてのイベントが生じた場合	中止時 (中止時の検査は可能な限り) +14D
	V16 ^{*1}	V17	V18 ^{*1}	V19	V20 ^{*1}	V21	V22 ^{*1}	V23	V24 ^{*1}	V25	V26 ^{*1}	V27		
診察	V16 ^{*1}	V17	V18 ^{*1}	V19	V20 ^{*1}	V21	V22 ^{*1}	V23	V24 ^{*1}	V25	V26 ^{*1}	V27		
週	52W	56W	60W	64W	68W	72W	76W	80W	84W	88W	92W	96W		
許容範囲 (日)	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D	±7D		
UPDRS-III		○		○		○		○		○		○	○	○
UPDRS-I, II (on/off), IV												○	○	○
H-Y (on)		○		○		○		○		○		○	○	○
PPQ	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
JESS		○		○		○		○		○		○	○	○
MMSE						○						○	○	○
FAB						○						○		○
WMS-R						○						○		○
臨床検査 (検血・検尿)		○		○		○		○		○		○	○	○
体温・血圧・脈拍測定 ^{*2}		○		○		○		○		○		○	○	○
身長・体重測定						○						○	○	○
心電図		○		○		○		○		○		○	○	○
EEG ^{*5}												○	○*9	○
脳血流 IMP-SPECT ^{*6}												○	○*9	○
MRI VSRAD ^{*7}												○		○
尿中 hCG (妊娠検査) ^{*8}						○						○		○

11.6 臨床検査

11.6.1 検査項目

臨床検査項目は以下の通りである。

- ① 末梢血血算：白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球）、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数
- ② 生化学検査（血清における以下の値）：C反応タンパク（CRP）値、総タンパク値、アルブミン値、総ビリルビン値、AST (GOT)、ALT (GPT)、アルカリフォスファターゼ値、 γ -GTP値、CK (CPK)値、血糖値、電解質（Na, K, Cl）、総コレステロール値、トリグリセリド値、BUN値、クレアチニン値
- ③ 尿検査：尿糖、尿たんぱく、尿潜血
- ④ 妊娠可能な女性については尿中hCG妊娠反応検査

11.6.2 検査方法

臨床検査は治験実施医療機関において実施する。

11.7 治験薬の内服状況の収集

Visit 4以降の診察では、直前に処方された治験薬の内服錠数、未内服錠数を確認し、記録する。（ただし、**Visit** が電話での聞き取りの場合には、処方内容の記録、治験薬の服薬状況は直後の来院時に確認する。）

11.8 併用薬の状況の収集

同意取得以降の併用薬については、診察の都度、処方内容を記録する。

11.9 観察の終了（観察の終了をもって、治験の終了とする）

以下の場合に本治験の観察を終了する。

- 1) Visit 27で所定の評価を終えた場合
 - 2) イベントに対して7.4 ⑥の治療を行ってから28日後
 - 3) 中止となった日
- ただし、有害事象が未回復の場合は追跡が終了の日とする。