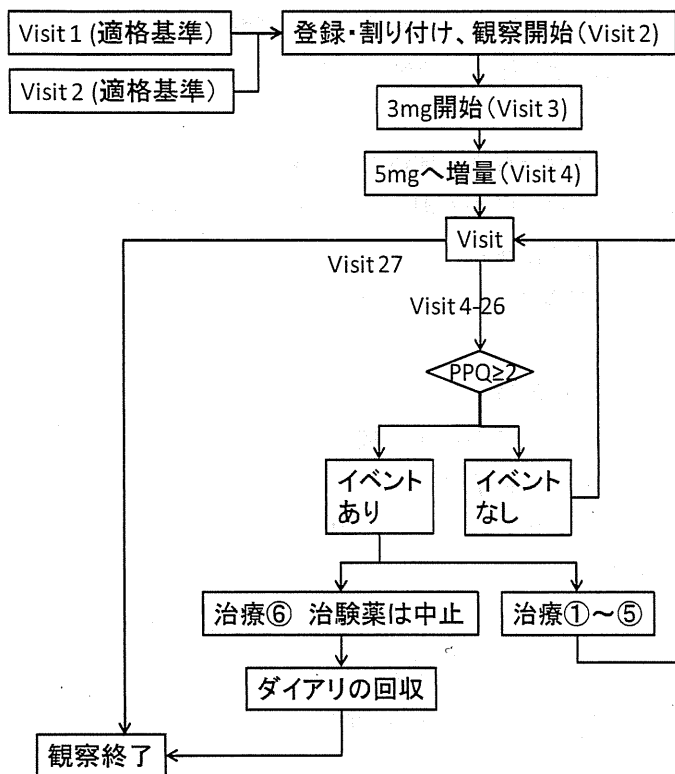


11.10 観察開始から観察終了までのフローチャート

観察開始から観察終了までの概略をフローチャートとして示す。



12 アポリポタンパクE遺伝子の解析

12.1 背景と目的

アルツハイマー病では、アポリポタンパク E 遺伝子（以下、*APOE*と記す）の遺伝子型によりドネペジル塩酸塩の認知機能障害に対する効果が異なることが知られているため、パーキンソン病におけるドネペジル塩酸塩の精神症状発現抑制効果に *APOE* 遺伝子型が関与するかどうかを検討する。*APOE* のアレルのタイプには、ε2、ε3、ε4 が知られているため、同意が得られた被験者において、アレルの組み合わせである遺伝子型を解析し、主要評価項目および副次評価項目について、*APOE* の遺伝子型を考慮した解析を行う。本治験で採取された検体からの遺伝情報の解析は、*APOE* 以外の遺伝子については一切行わない。

12.2 遺伝子解析のための説明および同意の取得

担当医師は、本治験の被験者に対し、*APOE* 遺伝子解析について所定の説明文書による説明を行い、自由意思に基づく同意を取得した後、所定の検査を実施する。説明文書および同意文書は別添のとおりである。被験者の署名がなされた同意文書の原本は各施設にて保管し、コピー2部を作成、一部を患者本人に渡し、一部を治験を実施する医療機関の長が保管する。なお、同意撤回の場合の

取扱いについては、12.8 に後述する。

### 12.3 個人情報保護の方法

次に述べる連結可能二重匿名化法により個人の遺伝子に関する情報を保護する。

1. 各施設において採取された検体に貼付するラベルには、本治験の被験者識別コードおよび検体採取日のみ記載し、その他個人を特定できる情報は添付しないこととする（第一の匿名化）。
2. 各治験実施施設から送付された遺伝子解析用検体は、宇多野病院におかれた個人情報管理者のもとに届けられる。個人情報管理者は、各検体に、被験者識別コードとは異なる試料番号を交付、被験者識別コード・試料番号対応表（以下、対応表）を作成する（第二の匿名化）。二重匿名化された試料は、遺伝子解析センターへわたす。
3. 第二の連結可能匿名化に用いる対応表は、個人情報管理者が、他のコンピュータと切り離されたコンピュータを使用して外部記憶装置に記録させ、そのメディアは、個人情報管理者が施錠した場所に厳重に保管する。
4. 対応表は、本治験治験全体のデータ固定時までは、個人情報管理者が責任をもって管理し、いかなる者にも渡されない。
5. 個人情報管理者は、本治験のデータ固定後、対応表をデータセンターに直接送付し、データセンターにおいて第二の匿名化を解除の上、データが集計される。
6. 個人情報管理者がデータセンターに送付した第二の匿名化に用いた対応表は、データセンターにて適切な時期に破棄する。

### 12.4 結果の開示について

パーキンソン病患者におけるAPOE遺伝子型の臨床的意味合いについては、見解が定まっていないため、本治験内で得られたAPOEに関する遺伝情報は、本治験の目的のみに使用され、患者および担当医、もしくはいかなる第三者に対しても個別の解析結果は提供しない。なお、本治験に用いられた遺伝子解析の結果を公表する際には、個人を特定できる情報が含まれないようにする。

### 12.5 検体採取と送付、匿名化の手順

検体採取、送付、ならびに匿名化作業については、アポリポタンパクE遺伝子解析の手順書により個人情報を適切に保護するものとする。

1. 担当医師は、**Visit 3**（採取不可能な場合は**Visit 4**）に、遺伝子解析検体を採取する。検体には、本治験の被験者識別コードおよび採取日のみを記載したシールを貼付する。
2. 個人情報管理者は、作成した対応表に従い、検体容器に貼付された被験者識別コード入りシールを剥離して、被験者識別コードとは異なる試料番号が記載されたシールを貼付しなおす。

#### 12.6 APOE遺伝子型の解析方法およびデータの取り扱い

遺伝子解析センターにおいて、二重に匿名化された試料を用い、以下の手順にしたがい、DNA抽出および遺伝子型の解析を行い、その結果を保存する。

1. 検体試料より、DNAを抽出し、polymerase chain reaction method (PCR法)を用いてAPOEアレルを増幅する。PCR産物を特定の制限酵素で切断、Restriction Fragment Length Polymorphism method (RFLP法)にて遺伝子型を決定する。
2. 解析結果は、二重匿名化された試料番号とともに遺伝子解析センター内で厳密な管理下で保存される。
3. 解析結果は、データ固定後に、二重匿名化されたままの状態、解析センター責任者によりデータセンターに直接送付され、データが統合される。

#### 12.7 遺伝子解析終了後の検体の取り扱い

遺伝子型解析終了後、試料は遺伝子解析センター内に保存し、本治験のデータ固定日に試料番号を剥離して破棄する。

#### 12.8 同意撤回の場合の取り扱い

遺伝子を含む検査について、同意撤回があった場合にはアポリポタンパクE遺伝子解析の手順書にしたがい、遺伝子解析センターにおいて、同意撤回のあった被験者のDNA、PCR産物、解析結果のいずれもすみやかに破棄する。ただし、データ固定後、他データと統合されたのちは、治験全体の解析に影響するため、同意撤回には応じない（その旨同意文書に明記する）。

#### 12.9 遺伝子解析の費用負担

遺伝子解析にかかる費用は、国立病院機構指定研究研究費により支出される。被験者が遺伝子解析の費用を負担することはない。

#### 12.10 被験者からの問い合わせ

責任医師は、被験者からの遺伝子解析についての問い合わせに対応する。また、求めがあれば、本治験実施計画書の開示に応じる。

### 13 目標症例数と試験期間

#### 13.1 目標症例数

プラセボ投与群71名、実薬投与群71名の合計142名

#### 13.2 試験期間

2011年3月1日より開始し、2014年2月28日までに終了する。

14 イベント (定義される精神症状)

14.1 イベントの定義

精神症状の発生は PPQ の項目 B (幻覚・錯覚) および項目 C(妄想)のスコアのいずれかが 2 点以上となった場合。(項目 B あるいは項目 C のいずれかが「はい」となり、かつ、その頻度または程度が 2 度以上になった場合を示す。表 5 の黄色の部分) 本治験では、これを「イベント」と呼ぶ。

表5 PPQスコアとイベントの関係

PPQのスコア		頻度		
A. 早期症状/睡眠障害		1週間に1回以下	1週間に数回	1日1回以上
	程度			
	影響を与えないかわずか	1	2	3
	中等度の影響がある	2	4	6
	重大な支障がある	3	6	9
B. 幻覚・錯覚		頻度		
		夜のみ	夜みられ、時に昼も	昼夜でほぼ毎日
	程度			
	幻覚であることがよくわかっている	1	2	3
	幻覚であることが完全にわかっていない	2	4	6
	幻覚であるかどうかわかっていない	3	6	9
C. 妄想		頻度		
		1週間に1回以下	毎日ではない	日に1回以上
	程度			
	社会生活に影響しない	1	2	3
	悲嘆あるいは興奮する	2	4	6
	攻撃的なる・非協力的になる	3	6	9
D. 見当識		頻度		
		1週間に1回以下	毎日ではない	日に1回以上
	程度			
	監視は不要	1	2	3
	一時的だが定期定期的な監視が必要	2	4	6
	監視が永続的に必要	3	6	9

15 イベントの判断と治療・検査・評価の手順 (図3を参照)

15.1 イベント・ダイアリー

イベントの発現日を特定するための手段として、被験者または主たる介護者はイベント・ダイアリー (別紙 10) を記入する。イベント・ダイアリーは Visit2 から被験者に交付し、この日より記入するよう指示する。(ただし、15.6 に示す「イベントでの定型・非定型抗精神病薬等が使用された場合の治験の終了手順」では、新たなイベント・ダイアリーを交付する)。

イベント・ダイアリーに該当する項目があれば、丸をつけ、次回 Visit の際に、治験責任/分担医師に提示し、治験責任/分担医師はダイアリーに署名する。

15.2 イベントを生じた場合の診察・検査 (PPQの項目Bが2点以上あるいは項目Cが2点以上の来院日 (電話による問診を含む))

- 観察期間中、はじめて、PPQ の項目 B が 2 点以上あるいは項目 C が 2 点以上となった場合、11.1 「初めてのイベントが生じた場合」で定める診察、検査を行い、治療方針 (7.4 に記載) を決める。
- 2 回目以降のイベント、継続しているイベントの場合は、臨床所見より、治療方針 (7.4 に記載) を決める。

### 15.3 イベント発現日の特定

イベントが発現した場合、PPQの項目Bあるいは項目Cが2点あるいはそれ以上になったのがいつから生じたかをイベント・ダイアリーを参考に特定する。その際、幻覚と妄想の両者があり、PPQの項目B、項目Cのいずれもが2点またはそれ以上の場合は、いずれか早期の日とする。

特定できない場合には、PPQの項目Bあるいは項目Cが2点またはそれ以上のスコアになったことが観察された評価日（電話での聞き取りを含む）と直近のPPQスコアを測定した日（電話での聞き取りを含む）の中央に位置する日、中央に位置する日が2日にまたがる場合は、1日目とする。

### 15.4 イベント時の評価・検査

観察期間中、はじめてのイベントが生じた場合は11.1「初めてのイベントが生じた場合」にしたがう。

### 15.5 イベント時の治療

イベント時の治療は7.4に定める。

### 15.6 イベントでの定型・非定型抗精神病薬等が使用された場合の観察終了手順

イベントに対する治療が7.4⑥の場合(定型・非定型抗精神病薬あるいは抑肝散が使用された場合)、翌日から、治験薬の内服を中止し、新たなイベント・ダイアリーを被験者に交付し、7.4⑥の治療を行ってから28日間記録するように指示する。記録されたイベント・ダイアリーを回収し、観察を終了する。

### 15.7 イベントの終了日(回復日)

PPQの評価を行い、PPQ-Bが2点未満でかつ、PPQ-Cが2点未満であることが確認された評価日をイベントの終了日とする。

## 16 評価項目

### 16.1 有効性評価項目

#### 16.1.1 主要評価項目

観察開始から、初回のイベントの発現日までの期間を主要評価項目とする。治験期間中、二回以上のイベントが観察された場合は初回のイベントのみを評価の対象とする。最長観察期間は96週である。

#### 16.1.2 副次評価項目

- I. 観察開始から、48週までのあいだに出現した初回のイベント発現日までの期間
- II. イベントの発生の有無につき、プラセボに対して実薬が有意な影響を与えるかを、イベント発生への影響が予測される各種因子を調整した統計モデルによって検定する。

#### III. Visit 9 (24週における評価)

PPQ

MMSE、WMS、FABのベースラインからの変化量

IV. **Visit 15** (48週における評価)

PPQ

MMSE、WMS、FABのベースラインからの変化量

V. **Visit 21** (72週における評価)

PPQ

MMSE、WMS、FABのベースラインからの変化量

VI. **Visit 27** (96週における評価)

PPQ

MMSE、WMS、FABのベースラインからの変化量

VII. アポリポタンパクE遺伝子型ごとの主要評価項目および上記の副次評価項目のサブグループ解析

16.2 安全性評価項目

安全性評価項目として、以下の項目を評価の対象とする。

- パーキンソン病運動症状への悪影響の比較
- 有害事象の比較

17 妊娠

治験期間中に被験者の尿中 hCG 妊娠検査が陽性になった場合は、治験責任医師は、所定の様式を用いて、治験調整事務局に報告するとともに、妊娠の有無について追跡する。

治験期間中に妊娠した場合は、治験を中止する。治験責任医師が妊娠を知った日から2週間以内に治験調整事務局に報告する。妊娠の追跡調査を行い、転帰および母子の状態を明らかにする。妊娠自体は有害事象または重篤な有害事象として扱われないが、妊娠の合併症、および医学的な理由による中絶は、有害事象または重篤な有害事象として報告する。

18 統計解析

18.1 目標症例数の設定根拠

2.2 に述べたように、宇多野病院でのこれまでの検討では、258 例のパーキンソン病患者を2年間追跡調査した結果、51 例 (19.7%) に抗精神病薬による治療が必要となる程度の精神症状がみられた。また、その際、H-Y 重症度を1~2.5度と3度以上との2群に分けて、年齢、発症年齢、MMSEを予測因子に組み入れたCox 比例ハザードモデルでは、H-Y 重症度がもっとも精神症状の発現に影響が大きく、適応したCox 比例ハザードモデルでは、H-Y3度以上では、2年間で25%に抗精神病薬による治療が必要とされる精神症状がみられると推定された<sup>9,10</sup>。

本治験では、組み入れ時 MMSE が 24 点以上、H-Y 2.5～4 度を対象とすることから、先行研究から、MMSE24 点以上、H-Y2 度と 2.5 度から 4 度の場合の精神症状（抗精神病薬による治療を要する程度のもの）の出現について検討した。結果を図 4 に示す。

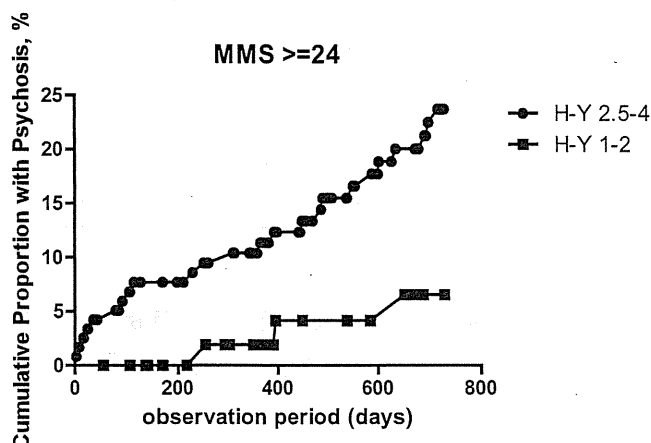


図4 MMSEが24点以上の患者が2年間に抗精神病薬による治療を必要とする精神症状呈したものの累積割合（H-Y1-2度とH-Y 2.5-4の二層に分けて示した）

また、宇多野病院での先行研究では、精神症状の発現の定義を抗精神病薬の投与が必要な状況と定義した。しかし、精神症状発現を抗精神病薬の投与が必要な状況と定義した場合、評価者間信頼度が不十分となる可能性があることから、本治験では評価者間で統一した精神症状の評価スケールを用いて定義することとした。その際、次に述べる 3 つの理由から、全体に見込まれる精神症状を比較的軽度の段階からとらえる方が研究に有用であると考えた。1) 軽度の精神症状をとらえることで、限られた被験者から十分な統計的検出力を得ることができること、2) 高度な精神症状をイベントと定義した場合、イベント発生前の段階で、ドパ製剤、ドパミンアゴニスト製剤の減量等が行われ、結果の解釈が複雑になること、3) 高度な精神症状をイベントとすると重症化の可能性があり、倫理的に問題があること、の 3 点である。精神症状の定義は 14.1 に述べる。この基準は先行研究の「抗精神病薬の投与が必要となる精神症状」にくらべ、軽度の事象をとらえることになるため、プラセボ群での 2 年間で発生頻度を先行研究の 20 ポイント増の 45%と見込んだ。

先行研究での結果から、精神症状のリスクは、ドネペジル塩酸塩投与により 0.4 倍に抑制されると推定されるが（表 3）、本治験での対象者と患者背景が同一ではないことを考慮し、また、50%程度のリスク低減がないと臨床的意義が乏しいことから本試験ではドネペジル塩酸塩によりリスクが 50%低減すると仮定した。これをもとに、実薬投与群での精神症状発生リスクを 22.5%と仮定した。

**表 3. 先行研究における精神症状発現に与える薬剤の影響**  
(ケースクロスオーバー解析による、投稿中)

drugs	Adjusted OR (95% CI)*	p
Dopa (100 mg/day)	1.30 ( 1.05 - 1.61 )	0.014
DA agonist (100 mg/day, LED)	2.53 ( 1.30 - 4.93 )	0.007
Donepezil use (Y/N)	0.38 ( 0.15 - 0.95 )	0.039
Selegiline (2.5 mg/day)	0.84 ( 0.47 - 1.52 )	0.572
Entacapone (100 mg/day)	0.82 ( 0.47 - 1.43 )	0.483
Amantadine (50 mg/day)	0.74 ( 0.48 - 1.13 )	0.165

$\alpha=0.05$ (両側)、Power 0.8 として、Log rank 検定により検出可能な必要症例数は各群 71 名、計 142 名となる。主要評価項目の主たる解析対象集団は FAS とするため、脱落は加味しない。よって本治験においての目標症例数は、142 名とした。

#### 標本サイズ計算

比例係数

$$\theta = \frac{\log(0.775)}{\log(0.55)} = 0.426$$

期待イベント数

$$e = \left(\frac{\theta+1}{\theta-1}\right)^2 \left(Z_{\frac{\alpha}{2}} + Z_{\beta}\right)^2 = \left(\frac{1.426}{0.574}\right)^2 \times (1.960 + 0.842)^2 = 48.422 \cong 48$$

各群に必要なエントリーサイズは

$$n = \left(\frac{e}{2 - 0.775 - 0.55}\right) = 71.1 \cong 71$$

#### 18.2 有効性および安全性の解析の対象集団

生存時間解析により解析する評価項目については、以下に定義される最大の解析対象集団 (Full Analysis Set; FAS) を解析対象集団とする。その他の分析手法を用いるものについては、FAS および試験実施計画に適合した対象集団 (Per Protocol Set; PPS) の両者を解析対象集団とする。

FAS の定義：無作為割付をなされたすべての症例から、**Visit 2** 以降に一度も PPQ による評価がなされなかった症例を除いた症例を FAS とする。

PPS の定義：PPS は以下に定義する適格症例全例より、**Visit 2** 以降に一度も PPQ による評価を受けていないもの、試験実施計画書の規定から重大な逸脱が判明し中止となったものを除いた集団とする。なお、重大な逸脱とは、割付後に適格基準違反が見いだされたもの、治験薬を 7 日以上中断したもの、併用禁止薬の服薬が判明したものなどが対象となるが、個々のケースについては **18.7** にしたがって、データ固定後に取扱を決定する。データの取扱は、別途、評価項目ごとに定める。



### 18.3 症例の分類

適格症例：選択規準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない症例をさす。

中止症例：中止基準により試験を中止した症例をさす。

脱落症例：7.6の中止基準によらず、その後の観察がなされなくなった症例をさす。

### 18.4 生存時間解析におけるデータの取扱

#### 18.4.1 生存時間解析における観察開始日

生存時間解析における観察開始日は、Visit2とする。

#### 18.4.2 生存時間解析におけるイベント発現日

イベント発現日は15.3の定義の通りである。

#### 18.4.3 生存時間解析における打ち切り症例と打ち切り日

18.3で定義される中止症例あるいは脱落症例を打ち切り症例として扱う。打ち切り症例の打ち切り日は、最後にPPQの項目Bが2点未満、かつ、項目Cが2点未満であったことが確認された日とする。

### 18.5 中止症例、脱落症例のデータ取扱

FAS、PPSのいずれについても、中止・脱落時期によらず最終観察時点まで実際に測定された値を評価に用いる。

### 18.6 欠測値の取扱

#### 18.6.1 生存時間解析における欠測値の取扱

Kaplan-Meier生存時間解析では、欠測値の補填を行わない。Cox比例ハザードモデルにおいても同様とする。

#### 18.6.2 生存時間解析以外の分析における欠測値の取扱

生存時間解析以外の分析での欠測値については、FASおよびPPSのいずれにおいても規定の評価時点のもっとも近い前評価での測定値を代入する。規定の評価時点ごとのデータの要約では、規定の評価時点の許容範囲を超える観測日のずれがある場合や、規定以外の方法または条件により得られた測定値は欠測値（対象から除外）として取り扱う方法についても検討する。

### 18.7 変数の扱い

特にことわらない限り、次のように行う。

PPQスコア、H-Y重症度分類、UPDRS-I、IVについては、順序変数として扱う。

UPDRS-II、III、MMSE、WMS-R、FABの各成績については合計量が連続変数に近い分布をとることから、連続変数として扱う。

### 18.8 データ固定

上記に規定されない症例ならびにデータ、あるいは、上記で、別途、取扱を決めるとしている症例ならびにはデータについては、治験調整医師、および治験責任医師で協議、決定し、デー

タの固定を行う。

## 18.9 解析項目・方法

### 18.9.1 症例の内訳

FAS, PPS、中止症例数を群の識別とともに表示する。

### 18.9.2 治療の状況

ドネペジル塩酸塩またはプラセボの服薬遵守状況について集計する。

### 18.9.3 データの要約

連続値として得られるすべての検査項目について、治療群ごと検査時点ごとに基礎統計量（最大値、中央値、最小値、25%点、75%点、平均値、標準偏差）を算出する。UPDRS-I~IV、MMSE、FAB、WMS-Rはベースラインからの変化量についても基礎統計量を算出し、個々の被験者の経時推移を図（折れ線グラフ）に示し、経時推移の要約をBox-Whisker plotに示す。その他、経時的に測定されたデータは、経時推移の要約をBox-Whisker plotに示す。

カテゴリーデータとして得られるすべての検査項目について、治療群ごと、検査時点ごとにカテゴリーの集計を行う。

### 18.9.4 背景因子の解析

年齢、体重、UPDRS-I~IV、H-Y重症度、MMSE、FAB、WMS-R、JESS、パーキンソン病薬治療薬の一日使用量（ドパミンアゴニスト、セレギリン、エンタカポンの合計レボドパ換算量、レボドパ量）についてのデータの分布を**18.9.3**にしたがって要約する。性別、アポリポタンパクE遺伝子型、精神症状の既往の有無、合併症の有無について治療群ごとにカテゴリーの集計を行う。

### 18.9.5 有意水準

特にことわらない限り、いずれの検定においても両側5%未満を統計的に有意とする。

### 18.9.6 主要評価項目の解析・方法

イベント発生までの時間を治療群間で比較する。観察開始日はVisit2とし、最長観察期間は96週とする。プラセボ投与群、ドネペジル塩酸塩投与群の2群間で、Kaplan-Meier生存曲線を作成し、プラセボ投与群とドネペジル塩酸塩投与群とで統計的な差異があるか否かをlog-rank検定により検討する。また、先行研究により、精神症状の発生頻度には、疾患重症度や、性差により異なる可能性があることから、H-Y重症度や性別を因子に組み入れたCox比例ハザードモデルを用いて、イベント発生までの時間に、ドネペジル投与群とプラセボ投与群とのあいだで差異があるかを、ハザード比の95%信頼区間を計算して検討する。また、精神症状の発現に影響を与えると思われる因子としては他に、MMSE、JESSスコア、年齢、血清CRP値があげられるため、H-Y重症度、性別に加え、これらで調整したCox比例ハザードモデルについても検討する。

本試験の進捗状況、ならびに、本試験中に精神症状発現に大きな影響をあたえるリスク因子等の情報が新たに得られた場合などを考慮し、解析方法は、データ固定までに作成される統計解析計画書に基づいて変更される場合がある。

### 18.9.7 副次評価項目の解析・方法

項目I：主要評価項目と同様に生存時間解析を行う。

項目II：精神症状は、パーキンソン病の治療薬の影響、炎症の影響を受けることが先行研究より明らかにされているため、①イベント発生時のアゴニスト、セレギリン、エンタカポンの投与量をレボドパ換算量に変換した値、②イベント発生時のレボドパ投与量、③血清CRP値、④MMSE、JESS各スコア、およびH-Y重症度、性別、年齢を共変量として、プラセボ投与、実薬投与の影響を因子とし、イベントの発生の有無を従属変数とおいた多変量ロジスティックモデルによりプラセボに対し、実薬が有意な影響を与えるかを、オッズ比の95%信頼区間を計算して検定する。

項目III-VI：実薬群、プラセボ群間で各値に差があるか否か、平均値の差の95%信頼区間を用いて計算し検定する

項目VII：アポリポタンパクE遺伝子型ごとの主要評価項目および上記の副次評価項目のサブグループ解析を行う

#### 18.9.8 安全性評価項目の解析・方法（パーキンソン病運動症状への影響）

被験薬によりパーキンソン病の運動症状が悪化しないかどうかについて明らかにするため、以下の検討を行う。

UPDRS-IIIのベースラインからの変化量を、24週、48週、72週、96週の時点で、実薬群とプラセボ群とのあいだで比較する。

#### 18.9.9 安全性評価項目の解析・方法（有害事象の比較）

有害事象および、副作用について、頻度、程度を集計し、実薬群とプラセボ群とのあいだの差異を明らかにする。

程度については、「医薬品等の副作用の重症度分類基準について（平成4年6月29日薬安第80号）」に示された「副作用の重篤度分類基準（別紙7）」に準じて、グレード1、2、3に区分する。

グレード1：軽微な有害事象と考えられるもの

グレード2：重篤な有害事象ではないが、軽微な有害事象でもないもの

グレード3：重篤な有害事象と考えられるもの。すなわち、患者の体質や発現時の状態等によっては、死亡または日常生活に支障を来す程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの。

#### 18.10 有害事象

治療群ごとに有害事象の一覧を作成するとともに、有害事象ごとの発生率の比較にFisherの正確な検定を適応する。

#### 18.11 中間解析

本試験では、治験薬による重大な副作用（パーキンソン病症状の著しい悪化を含む）のリスクが低いことが見込まれるため、試験の継続・中止を判断する中間解析は設定しない。このため

の独立データマネジメント委員会および効果・安全性評価委員会は置かない。

#### 18.12 統計解析計画書

最終解析の技術的な詳細事項とその手順については、本治験実施計画書確定後に統計解析計画書を作成する。最終データ収集後に盲検下レビューを行い、治験責任医師は、治験調整医師、臨床試験統計家と協議ののち、治験データ固定までに最終統計解析計画書を確定する。

### 19 症例報告書の記入と提出

#### 19.1 記入方法

あらかじめ定められた症例フォームにその都度記入する。また、症例フォームは電子的に管理され、電子的データベースとして扱う（EDCシステム）。EDCシステムへの入力についてマニュアルを用意し、必要なトレーニングを行うなどし、適切に入力されるようにする。

#### 19.2 保管方法

全ての入力データがデータクリーニング、固定された後に、EDC抽出データ、修正履歴、CRF画面をCD-Rに保存し実施医療機関で保管する。治験責任医師はCD-Rに保存した内容を確認し署名する。

### 20 モニタリング

#### 20.1 直接閲覧（別紙11）

実施医療機関の長及び治験責任医師は、モニタリング、監査並びに治験審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、原資料等のすべての治験関連記録を直接閲覧に供する。モニタリングにおける直接閲覧は、本治験に係るモニターが実施する。また、監査における直接閲覧は、監査担当者が実施する。

#### 20.2 直接閲覧の実施時期

直接閲覧の実施時期については、実施医療機関と協議の上、決定する。また、重篤な有害事象が発現した場合、被験者の安全性の確保、及び他の実施医療機関に対する安全性情報の提供等のために、必要に応じて原資料の閲覧を実施することがある。

#### 20.3 直接閲覧の対象となる原資料等

- 1) 「診療録」、「説明文書・同意文書」、「症状日誌（イベント・ダイアリー）」並びにその他、症例報告書の記載内容が確認できる医学的データ。
- 2) EDCシステムに直接入力され、かつ原データと解すべき資料については、EDCシステムの入力を原資料とする。
- 3) その他、実施医療機関にのみ保存される必須文書又は記録及び関連書類。

### 21 品質管理・保証

実施医療機関は医師主導治験の標準業務手順書等に従い治験の品質を管理する。また、治験薬提供者の監査担当部門は、治験実施計画書、医師主導治験の標準業務手順書及びGCPを遵守して治験が適切に実施されているか否かを確認する。なお、必要に応じて、医療機関を訪問し、原資料を直接閲覧することにより、治験が適切に実施されていること及びデータの信頼性が十分に保たれていることを確認する。

## 22 開鍵

開鍵は、10で規定する緊急開鍵以外は次の手順による。データ固定後にキーコードを開示し、開鍵する。

## 23 倫理的事項

### 23.1 ヘルシンキ宣言、GCP等の遵守

本治験は、ヘルシンキ宣言（2008年一部改訂）に基づく倫理的原則及びGCPを遵守して実施する。

### 23.2 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

本治験において遺伝子解析を実施する際は、「ゲノム薬理学を利用した治験」についての厚生労働省通知に従い、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。）を遵守しつつ、遺伝情報の特殊性にかんがみて、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号。以下「ゲノム倫理指針」という。）も参考にして、当該治験が倫理的、科学的に適正に実施されるような配慮を最大限行う。

### 23.3 治験審査委員会

本治験は、実施医療機関における治験の実施に先立ち、治験審査委員会にて審査を受け、承認を得た後に実施する。

### 23.4 新しい情報の提供

治験責任医師は、被験者の安全に悪影響を及ぼし、治験の実施に影響を与え、又は治験継続に関する治験審査委員会の承認を変更する可能性のある情報をすみやかに実施医療機関の長及び治験調整事務局に通知する。治験調整事務局は、その情報を治験調整医師、他の治験責任医師及び治験薬提供者にすみやかに通知する。

### 23.5 被験者の人権保護

被験者の人権を保護するため、本治験の実施にあたっては下記項目を遵守する。本治験に関与する者は、同意文書、症例報告書、原資料等の取扱い及び治験結果の公表に際して、被験者の人権保護について十分配慮する。個々の被験者の識別・特定は被験者識別コード（本治験では、EDAP匿名化IDとよぶ）を用いる。被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は、被験者のプライバシーと秘密の保全に配慮する。

## 24 治験の費用負担

### 24.1 資金源および財政上の関係

本試験は医師主導治験として行う。研究にかかる費用は国立病院機構本部からの研究費による。

### 24.2 治験に関する費用

治験にかかる費用は国立病院機構指定研究の研究費より支出される。本治験において Visit 2, Visit 9, Visit 15, Visit 21, Visit 27 では神経心理検査を行うため、被験者の拘束時間が長くなることから、負担を軽減するための費用を被験者に支払う。また、治験薬投与中に行われる臨床検査（血液検査、検尿、心電図検査、画像検査など）は保険診療となる。宇多野病院でのみ行われる検査（脳波、脳血流シンチグラム、MRI 検査）についても同様に扱われる。

### 24.3 治験薬の提供

治験薬はエーザイ株式会社より提供される。

### 24.4 健康被害に対する補償

本治験の実施により被験者に健康被害が発生した場合、実施医療機関は十分な治療その他適切な措置を行う。なお、発生した副反応による疾病、障害等のうち一定程度重篤なものについては、臨床研究補償保険の対象とする。なお、治験薬の製造に基づく健康被害についても補償保険が製造物責任を担保する。

## 25 治験実施計画書からの逸脱

### 25.1 評価日の逸脱

評価日、7.2 で定める許容範囲を超えた場合、逸脱となる。イベントによる来院日については、被験者からの連絡より 1 週間を超えた場合も逸脱としては扱わない。欠測値になるかどうかは個別に検討する。

### 25.2 治験実施計画書からの逸脱

治験責任/分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等、医療上やむを得ない事情がある場合、治験審査委員会の事前の承認なしに治験実施計画書から逸脱できる。

### 25.3 治験実施計画書からの逸脱時の記録の作成

治験責任/分担医師は、治験実施計画書からの逸脱をすべて記録する。25.2 の場合、治験責任医師は、その理由などを説明した記録を作成の上、実施医療機関の長に提出し、その写しを保存する。

## 26 治験実施計画書の改訂

治験責任医師は、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、必要に応じて当該治験実施計画書を改訂する。

治験実施計画書の改訂に際して、治験責任医師は、事前に治験実施計画書改訂版を実施医療機関の長に提出する。実施医療機関の長は当該治験実施計画書の改訂について国立病院機構本部中央治験審査委員会に意見を聞く。

なお治験実施計画書改訂版、および改訂に伴い症例報告書、同意文書等が改訂された場合、それらの資料についても、治験責任医師は速やかに実施医療機関の長へ提出し、実施医療機関の長は国立病院機構本部中央治験審査委員会の意見を聞くこととする。

## 27 治験の終了と早期中止

### 27.1 治験の終了

治験が終了した場合、治験責任医師は、実施医療機関の長に治験が終了した旨を報告する。

### 27.2 本治験全体の中止または中断基準

治験責任医師は、以下のいずれかの項目に該当する場合、本治験全体を中止または中断する。

- 1) 被験者の安全性確保など、倫理上あるいは医療上やむを得ない事情が発生した場合
- 2) 本治験を実施する科学的妥当性が失われた場合

### 27.3 医療機関における治験の中止・中断

治験責任医師または実施医療機関の長は、以下のいずれかの項目に該当する場合、当該実施医療機関における治験を中止または中断する。

- 1) 治験責任/分担医師または実施医療機関による重大または継続した不遵守が発見された場合
- 2) 治験責任医師の異動により、治験の継続が不可能な場合
- 3) 当該医療機関が治験を適切に実施するために求められる要件を満たさなくなった場合

## 28 治験に関する資料の取り扱い

### 28.1 EDCシステム

本治験では電子的に症例報告書を作成するシステム (EDC: Electric Data Capturing) を用いる。治験責任/分担医師あるいは治験協力者は症例データを EDC システムに入力する。

### 28.2 記録の保存

必須文書の保管期間は、実施医療機関の定めによるものとする。なお、症例報告書は、治験調整事務局が一括して管理することとする。

### 28.3 遺伝子型の結果の扱い

アポリポタンパク E 遺伝子の遺伝子型の検査結果は、**12.6** にしたがう。

## 29 研究成果の帰属と結果の公表

研究成果は独立行政法人国立病院機構に帰属する。成果の公表は、治験調整医師が中心となって、研究組織にあげた研究者で authorship を満たしている研究者と共著で成果を発表できる。成果の公

表については、治験薬提供者は条件をつけない。

### 30 実施体制

#### 30.1 自ら治験を実施するもの（治験責任医師）・実施医療機関

独立行政法人国立病院機構北海道医療センター

副院長 菊地誠志

住所 〒063-0005 札幌市西区山の手5条7丁目1番1号

電話 011-611-8111

独立行政法人国立病院機構相模原病院

神経内科医長 長谷川一子

住所 〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台18-1

電話 042-742-8311

独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

副院長 溝口功一

住所 〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886番地

電話 054-245-5446

独立行政法人国立病院機構 刀根山病院

臨床研究部長 藤村晴俊

住所 〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1

電話 06-6853-2001

独立行政法人国立病院機構京都医療センター

神経内科医長 中村道三

住所 〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町1-1

電話 075-641-9161

独立行政法人国立病院機構宇多野病院

神経内科医長 大江田知子

住所 〒616-8255 京都府京都市右京区鳴滝音戸山町8

電話 075-461-5121

独立行政法人国立病院機構 南京都病院

副院長 杉山 博

住所 〒610-0113 京都府城陽市中芦原11

電話 0774-52-0065



独立行政法人国立病院機構 長崎川棚医療センター

副院長 松尾秀徳

住所 〒859-3615 長崎県東彼杵郡川棚町下組郷2005番地1

電話 0956-82-3121

[役割]

- 1) 治験実施計画書の作成及び改訂
- 2) 説明文書及び同意文書の作成及び改訂
- 3) 被験者の選定及び同意の取得
- 4) 治験分担医師及び治験協力者の指導及び監督
- 5) 資料及び情報の提供、モニタリング及び監査への協力
- 6) 治験実施計画書からの逸脱又は変更への対応
- 7) 有害事象の報告
- 8) 症例報告書の作成
- 9) 治験に係る文書又は記録の保存等
- 10) その他、GCPで規定された業務

30.2 治験調整医師

独立行政法人国立病院機構 宇多野病院

臨床研究部長 澤田秀幸

住所 〒616-8255 京都府京都市右京区鳴滝音戸山町8

電話 075-461-5121

[役割]

1. 治験実施計画書の作成及び改訂
2. 説明文書及び同意文書の作成及び改訂
3. 治験実施計画書の内容の細目についての多施設間の調整及び治験中に起こった事態への対応についての多施設間の調整等「治験調整医師の業務手順書」に定められた業務を行う。

30.3 臨床試験統計家

国立大学法人京都大学保健管理センター

教授 川村 孝

講師 後藤雅史

住所 〒606-8501 京都市左京区吉田本町

電話 075-753-2411

FAX 075-753-2424

[役割]

生物統計学的見地から、治験のデザイン、必要症例数の算定、治験期間、解析手法など本治験における統計学的部分全般に対して助言を行う。

#### 30.4 治験調整事務局

独立行政法人国立病院機構宇多野病院臨床研究部

福田利明、松井仁美、綱本郷子、小林恭子、上角亜紀子、村島京子、脇 恭子、児玉将吾

住所 〒616-8255 京都府京都市右京区鳴滝音戸山町8

電話 075-461-5121

[役割]

治験調整医師の指示のもと、治験調整医師が実施する業務の支援を行う。

#### 30.5 治験薬提供者

エーザイ株式会社

住所： 〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10

電話：03-3817-5245 / FAX：03-3811-7339

[役割]

治験薬の提供及び治験薬概要書、治験実施計画書等の作成に必要な資料又は情報の提供を適切な方法で行う。また、提供した治験薬の安全性等に関する情報や製造販売承認事項一部変更承認申請に関する情報等、その他必要な情報を適切な方法で提供する。

#### 30.6 治験薬割付責任者

東京女子医科大学衛生学公衆衛生学(二)

助教 清原康介

〒162-8666

東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学 中央校舎1階

TEL: (03)3353-8111, 8112 (内線: 22121, 22122)

FAX: (03)5269-7420

E-mail: kiyosuke0817@hotmail.com

[役割]

1. キーコードおよびキーコードテーブルの作成および保管・管理
2. 緊急キーコードの作成と保管・管理
3. 治験薬への薬剤番号の貼付
4. 治験薬の識別不能性の確認
5. 開鍵前の回収治験薬の封印状況の確認
6. 開鍵時の緊急キーコードの開鍵状況確認およびキーコードの開鍵
7. 開鍵後の治験薬の封印状況の確認

### 30.7 治験薬配送責任者

東邦薬品株式会社

開発本部本部長 森久保光男

住所：〒101-8327 東京都千代田区神田駿河台2-5-23

電話：03-5259-9740 / FAX：03-5259-9743

[役割]

治験薬を適切に管理するとともに各医療機関へ配送する

### 30.8 登録センター・データセンター

独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター

総責任者：独立行政法人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

住所：〒152-0021 東京都目黒区東が丘 2-5-23

TEL：03-5712-5087 FAX：03-5712-5088

[役割]

EDC システム上で、あらかじめ定められた方法で、中央割付を行う。

CRF データのデータベースへの入力、点検、固定

データの検証、バリデーション

### 30.9 統計解析

(業務委託を予定しています)

[役割]

統計解析計画書の作成、統計解析計画書に基づく解析の実施、解析報告書の作成

### 30.10 モニタリング

独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター

総責任者：独立行政法人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

住所：〒152-0021 東京都目黒区東が丘2-5-23

TEL：03-5712-5087 FAX：03-5712-5088

[役割]

実施医療機関への訪問等による情報の収集・提供、契約等の手続き、治験薬の交付・回収、治験の実施状況確認、症例報告書の回収・調査、直接閲覧の実施、文書等の保存確認、実施医療機関および治験責任医師の適格性調査、定期的な実施医療機関へのモニタリング

### 30.11 監査

エーザイ株式会社 信頼性保証本部

臨床QA室

住所：〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10

電話：03-3817-5353 / FAX：03-3811-2689

[役割]

自ら治験を実施するもの（治験責任医師）および治験調整医師（治験調整事務局を含む）が、治験実施計画書、標準業務手順書、およびGCPを遵守して実施しているか否かを調査する。直接閲覧による原資料との整合性を含む。

30.12 アポリポタンパクE遺伝子解析に関する個人情報管理者

国立病院機構宇多野病院

神経内科 医師 田原将行

住所 〒616-8255 京都府京都市右京区鳴滝音戸山町8

電話 075-461-5121

[役割]

*APOE*遺伝子解析に先立ち、検体の連結可能匿名化を行い、被験者識別コード・匿名化コード対応表を適切に管理する。

*APOE*遺伝子解析の同意撤回などにより、本治験中に検体破棄が必要とされる場合に当該検体の匿名化を開鍵する。

データ固定後、治験実施計画書の定めるところにより対応表をデータセンターに送付する。

30.13 遺伝子解析センター

国立病院機構宇多野病院

責任者：院長 小西哲郎

住所 〒616-8255 京都府京都市右京区鳴滝音戸山町8

電話 075-461-5121

[役割]

本治験に定められた方法により、匿名下で*APOE*遺伝子型を決定し、その結果をデータセンターに報告する。本治験実施計画書の定めるとおりに匿名化検体の管理、破棄を行う。

30.14 治験保険・治験薬製造物責任保険

損害保険ジャパン株式会社

[役割]

- 1.臨床研究に起因して臨床研究の被験者が身体障害を被り、被保険者（保険対象者）が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対する保険金の支払。
- 2.「臨床研究に関する倫理指針」で求められている「補償責任」に対する保険金の支払。
- 3.保険金：損害賠償金、争訟費用（訴訟費用、弁護士報酬等）、死亡後遺障害補償