

31 文献

1. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet* 1999;353:2041-2.
2. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:757-63.
3. Breier A, Sutton VK, Feldman PD et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002;52:438-45.
4. Ondo WG, Tintner R, Voung KD, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:958-63.
5. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord* 2007;22:313-8.
6. Ellis T, Cudkowicz ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:364-9.
7. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 2005;4:605-10.
8. Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, Yamakawa K, Mizuta E, Murase N. Risk factors for psychosis in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:S53-S54.
9. Oeda T, Yamamoto K, Sawada H. Risk factors for psychosis in patients with Parkinson's disease: Regional perfusion changes on SPECT study in pre-psychotic state. *Mov Disord* 2009;24:S128.
10. Yamamoto K, Oeda T, Sawada H. Risk factors for psychosis in Parkinson's disease: Cohort study using Cox proportional hazard models. *Mov Disord* 2009;24:S133-S134.

版数	施行日・改訂日	改訂理由/内容
0.1 版	2010 年 12 月 20 日	初版
1.0 版	2011 年 1 月 12 日	CRB 審議承認のため
1.1 版	2011 年 1 月 24 日	治験薬の割付に薬剤番号を用いることとした
2.0 版	2011 年 3 月 3 日	有害事象の定義の変更など
2.1 版	2011 年 4 月 1 日	イベントの終了日の定義など
2.2 版	2011 年 4 月 20 日	VSRAD の省略について
2.3 版	2011 年 5 月 30 日	人事異動
2.4 版	2011 年 6 月 28 日	脳血流シンチグラム (IMP-SPECT) の省略について
2.5 版	2011 年 7 月 20 日	Visit1 における MRI の施行日について など
2.6 版	2011 年 8 月 24 日	Visit2 を観察開始日と明確化
2.7 版	2011 年 9 月 26 日	イベント発生時における観察終了期間の統一 など
2.8 版	2011 年 11 月 28 日	試験期間の変更 など
2.9 版	2012 年 1 月 31 日	職名変更
3.0 版	2012 年 2 月 29 日	被験者負担を軽減するためにイベント時における評価/検査の取扱いを変更 など


よくお読みください

『パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の
有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験』

(略称 EDAP)

説明文書・同意文書

内容についてお聞きになりたいこと、また何か心配なことがありましたら、
担当の医師又は治験コーディネーターにおたずね下さい。

※文書内  は宇多野病院のみ施行

作成年月日:2012年2月29日
版番号:第2.4版

（注）

（注）
 1. 本表は、平成25年度に実施された「平成25年度
 労働者に対する労働時間調査」の結果に基づき、
 労働者に対する労働時間の平均値を示している。
 2. 本表は、労働者に対する労働時間の平均値を示している。
 3. 本表は、労働者に対する労働時間の平均値を示している。

（注）
 1. 本表は、平成25年度に実施された「平成25年度
 労働者に対する労働時間調査」の結果に基づき、
 労働者に対する労働時間の平均値を示している。
 2. 本表は、労働者に対する労働時間の平均値を示している。
 3. 本表は、労働者に対する労働時間の平均値を示している。

（注）

（注）

作成年月日:2012年2月29日
 版番号:第2.4版

内容

1	治験（ちけん）とは.....	5
2	この治験は、医師主導治験です.....	6
3	パーキンソン病について.....	7
4	治験（臨床試験）薬について.....	7
5	治験の目的.....	7
6	治験の方法.....	9
6.1	治験の参加基準.....	9
6.2	治験薬の使用方法.....	10
6.3	治験のスケジュール.....	12
	最初の診察（以下、V1 といいます）.....	12
	2 回目の診察（以下、V2 といいます）.....	12
	3 回目の診察（以下、V3 といいます）.....	13
	4 回目の診察（以下、V4 といいます）.....	14
	5 回目の診察（以下、V5 といいます）.....	14
	6 回目あるいはそれ以降の診察.....	14
6.4	もし、幻覚や妄想が発現した場合の診療について.....	15
6.5	治験中のパーキンソン病の治療について.....	16
6.6	検査・調査項目の内容は以下の通りです。.....	16
7	治験への参加予定期間と参加していただく人数.....	16
8	期待される利益と予想される不利益.....	16
8.1	期待される利益.....	16
8.2	予想される不利益.....	17
8.2.1	これまでのデータから予想される治験薬の副作用.....	17
8.2.2	治験の手続きなどにより生じる不利益.....	18
9	妊娠について.....	19
10	他の治療方法について.....	19
11	健康が損なわれた場合に受けることのできる補償や治療について.....	20

12	治験の参加はあなたの自由意思を尊重します	20
13	この治験を中止する場合について.....	22
14	プライバシーの保護について.....	22
15	治験中の費用について.....	23
16	負担軽減費について	23
17	治験期間中、あなたに守っていただきたいこと.....	24
18	この治験を審査した治験審査委員会について.....	25
19	お問い合わせ先について.....	26

1 治験（ちけん）とは

私たちは、ケガや病気になったときに「くすり」を服用する等の治療をしています。

この「くすり」が世の中に出てくるためには、最初に「くすりの候補」となる化合物の性質を調べ、動物でどのような作用があるか等を調べます。そして最終的には、健康な人や一部の患者さんの協力を得て、人の病気の治療に役立つかどうかを確かめる必要があります。

このように、健康な人や患者さんに実際に使っていただいて、人での効き目（有効性）や副作用（安全性）について調べて、国（厚生労働省）から「くすり」として承認を受けるために行う臨床試験*のことを「治験」といい、治験で使われる「くすり」を「治験薬」といいます。治験への参加は、参加する方の自由意思に基づいて行われ、参加される方の人権と安全性が最大限に守られなければなりません。そのため、治験は厚生労働省が定めた基準（医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP: Good Clinical Practice））に従って行われます。

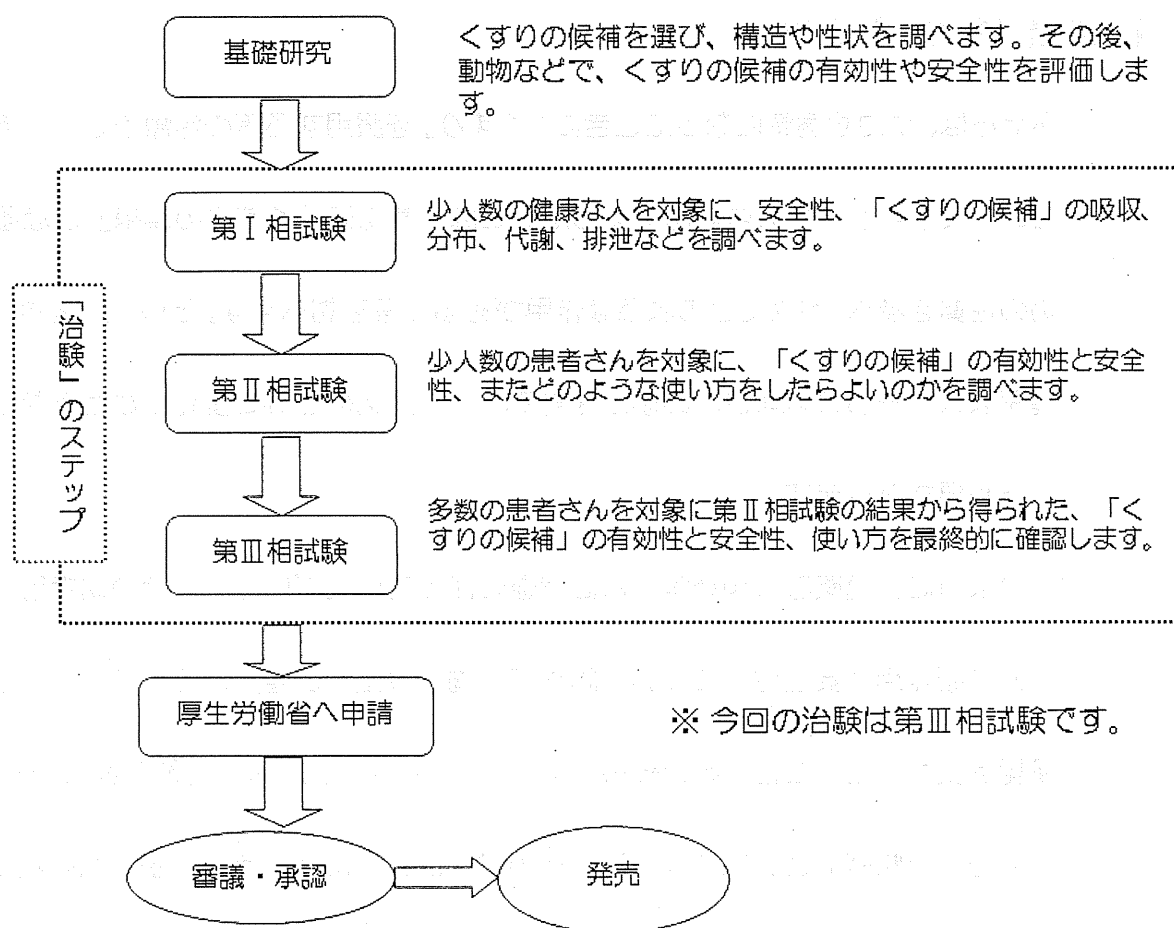
*人での効き目（有効性）や副作用（安全性）について調べる試験を一般に「臨床試験」と呼んでいます。

治験のながれについて

「くすりの候補」は、動物での有効性や安全性を確認してから「治験」に進みます。

治験は、通常3つの段階があり、順番に各段階で有効性や安全性を確認しながら進められ、治験で得られた結果は、承認申請の際に厚生労働省に提出する資料になります。

作成年月日:2012年2月29日
版番号:第2.4版



2 この治験は、医師主導治験です

このように治験はあたらしいおぐすりの効果や安全性を調べて、国の承認を得るためのものですが、通常は、お薬を開発した企業の提案により治験の準備や計画が行われます（いわゆる企業治験）。この治験は、企業治験とは違い、あなたの病気の診療・研究を行っている専門医が中心となって、「自ら行おうとする治験（いわゆる医師主導治験）」として計画され、公的な研究費をもとに実施されます。実際に患者さんの診察に当たっている医師らが、日常の診療から、是非解決する必要があると考えた医学的な課題について取り組むものです。

3 パーキンソン病について

パーキンソン病は、ドパミンという物質を作る脳の神経細胞の数が減ってくる病気
で、神経細胞の数が減少する原因はまだよくわかっていません。最初の症状として
は、手がふるえる、足が思うように出ないといった症状が多くみられます。症状が
ある程度進むと「パーキンソン病の4大徴候」と呼ばれる、ふるえ（振戦）、手足
が固くなる（筋固縮）、動作がゆっくりとなる（無動）、体のバランスが崩れるとそ
のまま転倒しやすい（姿勢反射障害）を示すようになります。これらの症状は、ド
パミンの不足により生じると考えられています。最近では、これらの症状に加えて、
ものが違って見えたり（錯覚）、実際にはない幻が見えたりすること（幻視）が生じ
る場合のあることがわかってきました。

4 治験（臨床試験）薬について

「ドネペジル塩酸塩」はアルツハイマー病の治療薬としてすでに使われている薬で、
パーキンソン病の治療中に生じる幻覚などの症状の改善が期待されるお薬です。

5 治験の目的

パーキンソン病の運動症状（ふるえ、動作が遅い、転びやすいなど）は脳内ドパ
ミン作動神経の障害が主な原因で、レボドパ（ネオドパストン、メネシット、マド
パ、ECドパール等）あるいはドパミンアゴニストといわれる治療薬（パーロデル、
ペルマックス、カバサル、ピ・シフロール、レキップ等）により一定の改善が得
られています。

しかし、治療中に「後ろに誰かがいるような感じがする」「壁の様子が動いて見える」などの症状が出る場合があります。こうした症状は前述のパーキンソン病治療薬の副作用の可能性があるため、現在の治療ガイドラインでは、パーキンソン病治療薬を減らす、あるいは中止することが推奨されています。しかし、パーキンソン病治療薬を減らすと動きにくくなる場合や転倒しやすくなる場合があるため、うまい治療法がない状況にあります。しかも、いったん幻覚が強くなってしまうと、患者さんによっては入院が必要となったり、多くの薬を中断し、再調整しないといけないなど、様々な問題が生じることがあります。もし、パーキンソン病の運動症状に大きな影響を与えず、幻覚を予防する治療法があれば、安心して運動症状の治療ができるようになると期待できます。

幻覚の発症には、脳内のアセチルコリンの低下が原因となっている可能性が指摘されています。パーキンソン病では、脳内のドパミンが減少するのみならず、アセチルコリンが減少することが確かめられているため、アセチルコリンの減少を防ぐ治療によってこうした幻覚が予防できる可能性があります。今回の治験では、「ドネペジル塩酸塩」の投与により幻覚が予防できるか、またその際に運動症状の悪化がないかどうかを、科学的に明らかにするために行われます。

6 治験の方法

6.1 治験の参加基準

この治験に参加いただくには、いくつか確認させていただきたい項目があります。

担当医師または病院の担当スタッフが参加の条件をあなたに説明いたしますので、

そのときは、あなたが今までにかかった病気や症状について担当医師または病院の

担当スタッフにすべてお伝え下さい。

<参加基準>

この治験に参加いただけるのは、次の条件をすべて満たした方です。

1. パーキンソン病と診断されている方。
2. ヤールの重症度分類：オン状態で2.5度以上4度以下の方。
3. 治験への登録前の8週間、幻覚・錯覚、妄想がない方。
(過去に、幻覚、妄想、せん妄などがあっても治験に参加できます)
4. スクリーニング検査においてミニメンタルステート検査 (MMSE) が24点以上の方。
5. 同意取得時20歳以上、80歳以下の方。
6. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング検査の妊娠検査が陰性であり、治験参加中は効果的な避妊手段をとっていただける方
7. 文書による同意ができる方。
8. 治験の計画書に沿って、診療や検査を受けていただける方

次の条件にひとつでもあてはまる方は、この治験に参加できません。

1. 過去にドネペジル塩酸塩を内服したことのある方
2. 治験への登録前4週のあいだに、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 (アーテン、トリモールなど) を内服している方
3. 治験への登録前4週のあいだに、抑肝散を内服している方
4. 治験への登録前12週のあいだに、定型・非定型抗精神病薬を内服している方
5. レビー小体型認知症と診断されている方
6. 過去に統合失調症と診断されている方
7. 脳定位術を受けた方
8. ピペリジン誘導体に対し過敏症 (アレルギー) の既往のある方
9. 著しい肝機能障害、あるいは腎機能障害を有する方
10. 洞不全症候群、心房内伝導障害、あるいは房室接合部伝導障害のある方

作成年月日:2012年2月29日
版番号:第2.4版

11. 重度の消化管潰瘍、重度の喘息または慢性閉塞性肺疾患、および、その既往のある方
12. スクリーニング検査時の心電図で、心拍数が45/min未満の方
13. スクリーニング検査時の心電図で、QTc間隔が460ミリ秒以上ある方
14. 妊娠中、授乳中の方
15. 治験への登録前12週以内に他の治験に参加したことがある方
16. 悪性腫瘍と診断されている方
17. 担当医が本臨床試験への組み入れが不相当と判断した方

6.2 治験薬の使用方法

この治験に用いる治験薬は、ドネペジル塩酸塩錠またはプラセボ錠です。プラセボ錠はドネペジル塩酸塩錠と見分けがつかないようにできていますが、「ドネペジル塩酸塩」としての効果はありません。この治験では、「ドネペジル塩酸塩」の効果を正しく評価するために、ドネペジル塩酸塩錠を飲んでいただくグループとプラセボ錠を飲んでいただくグループに分かれていただきます。どちらのグループにはいるのかは、くじ引きで決まります。また、その結果は、あなたにも、担当医師、薬剤師、治験コーディネーターなどの治験に関わるスタッフの誰にもわからないようになっています。これは、飲んでいただく治験薬があらかじめわかると先入観が働き、正確な評価ができなくなるからです。

主な基準: パーキンソン病 H-Y 2.5~4度、8週間錯覚・幻覚などがない

スクリーニング検査
(治験に入れるかのチェック)

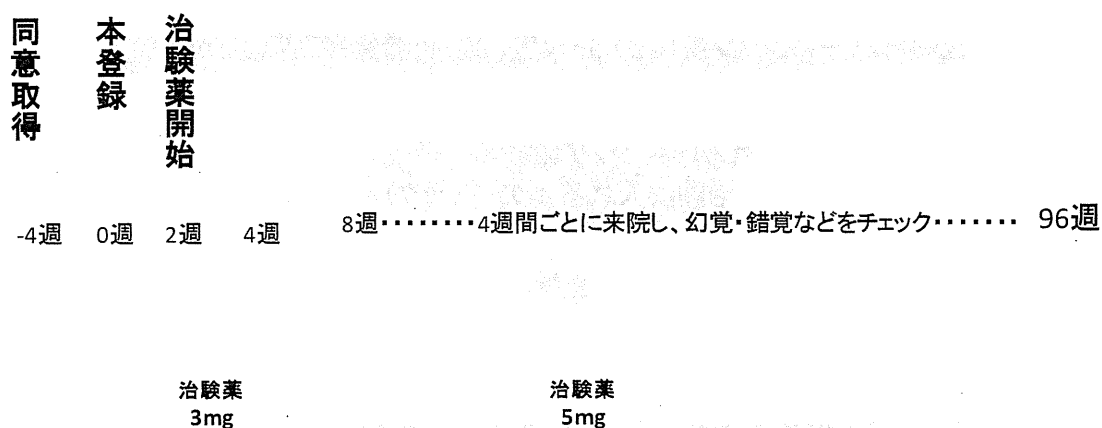
登録

ドネペジル塩酸塩錠を
内服していただくグループ

プラセボ錠を
内服していただくグループ

4Wごとの質問によるチェック
(96週間)

いずれにしても治験薬(ドネペジル塩酸塩錠またはプラセボ錠)を1日1回1錠、朝食後に内服していただきます。ドネペジル塩酸塩錠に含まれるドネペジル塩酸塩の量は、内服開始1ないし2週間は3mgで、その後は5mgで、治験の終了まで、最長94週間(およそ2年間)内服していただきます。



パーキンソン病の治療薬による治療は、抗コリン作動薬以外制限はありません

6.3 治験のスケジュール（別紙1を参照してください）

最初の診察（以下、V1といいます）

この治験への参加に同意していただいた場合は、V1で検査を受けていただき、あなたが治験参加の条件にあってどうかを担当医師が確認いたします。これまでの病気の経過の確認や診察に加えて、この4週間のあいだに錯覚や幻覚などがなかったかどうか、おたずねします。心電図検査、血液検査、尿検査（妊娠可能な女性の方は妊娠検査も含みます）、神経心理検査、身長・体重測定を行います。また過去1年間にあなたが頭部CT検査またはMRI検査を受けておられない場合は、V1からV2の間に受けていただきます。検査の結果によっては、治験に参加いただけないことがあります。

2回目の診察（以下、V2といいます）

V1より28～35日後に2回目の診察（V2）が行われます。V2では、もう一度、

作成年月日:2012年2月29日
版番号:第2.4版

この4週間に錯覚や幻覚などなかったかどうか、おたずねします。V1の結果と併せて、あなたが治験参加の条件にあっているかどうかを担当医師が確認いたします。血圧・脈拍を3回（座った姿勢、寝た姿勢、立った姿勢）そして体温を測定します。UPDRS と呼ばれるパーキンソン病についての問診・診察と眠気についての調査を行います。全ての検査の結果、この治験に参加いただけると担当医師が判断したのち、あなたにドネペジル塩酸塩錠とプラセボ錠どちらのグループに入ってもらえるかが決まります。

この治験では、パーキンソン病の治療中に生じる錯覚・幻覚、妄想が予防できるかを調べます。「後ろに誰かがいるような感じがする」「壁の様子が動いて見える」といった軽度のものから症状の強いものまでを的確に評価するため、あなたに、簡単な記録（「イベント・ダイアリー」といいます）をつけていただきます。この日からイベント・ダイアリーの記入をお願いすることになります。

V2 から V3 までに詳しい神経心理検査を受けていただきます。また、脳波、脳血流シンチグラム、MRI を受けていただきます。ただし、脳血流シンチグラムは V2 前 2 ヶ月以内、MRI は V1 から V2 に受けておられる場合は、この検査結果を代わりに用いますので、受ける必要はありません。

3 回目の診察（以下、V3 といいます）

V2 から 14 日～18 日後に 3 回目の診察（V3）が行われます。V3 では、血圧、脈拍、体温を測定し、治験薬が処方されます。治験薬は翌日から内服してください。

この日に処方される治験薬は「ドネペジル塩酸塩 3mg 錠」、または、その「プラセボ錠」です。また、アポリポタンパク E という遺伝子についての検査に同意いただいた方については、検体採取が行われます（別冊『『パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験』におけるアポリポタンパク E 遺伝子解析 説明文書・同意文書』をご覧ください）。

4 回目の診察（以下、V4 といいます）

V2 から 24 日～28 日後に 4 回目の診察(V4)が行われます。イベント・ダイアリーを担当医が確認しますので、来院ごとに持参して下さい。

錯覚・幻覚、妄想について問診、および、血圧・脈拍、体温の測定があります。診察日に治験薬が処方され、翌日より服用していただきます。この日以降、処方される治験薬は「ドネペジル塩酸塩 5mg 錠」、または、その「プラセボ錠」です。

5 回目の診察（以下、V5 といいます）

錯覚・幻覚、妄想について問診、および、血圧・脈拍、体温の測定、血液検査、検尿、心電図検査が行われます。パーキンソン病についての問診・診察（UPDRS）と眠気についての調査が行われます。診察日に治験薬が処方され、翌日より服用していただきます。診察日は V2 から数えて、7～9 週目となります。

6 回目あるいはそれ以降の診察（以下、V6～V27、中止時）

V4 から 4 週間ごとの来院間隔となり、その都度、錯覚・幻覚、妄想について問診

があります。V6 から V27 の偶数 V (Visit)は来院が困難な場合は、電話での問診となります。電話での問診の結果、来院をしていただく場合があります。

V5を含めてこの日から 8 週間ごとに、UPDRS と呼ばれるパーキンソン病についての問診・診察、および眠気についての調査、血液検査、検尿、心電図検査が行われます。

これらに加えて、V9, V15, V21, V27 の 6 ヶ月ごとの診察では、血圧・脈拍を 3 回（座った姿勢、寝た姿勢、立った姿勢）、ミニメンタルステート検査などの神経心理検査が行われます。

いずれにおいても、診察日や電話での問診は、あなたの予定や祝日などを考慮して、規定日から前後 1 週間の幅で調節が可能です。V26~V27 では脳波、脳血流シンチグラム、MRI を受けていただきます。

6.4 もし、幻覚や妄想が発現した場合の診療について

幻覚や妄想が発現した場合（「イベント・ダイアリー」の項目に 1 つでも該当する場合）担当医師もしくは治験コーディネーターに電話連絡して下さい。症状をお聞きし、来院して診察・検査を受けていただく必要があるかどうかを判断いたします。治験期間中にあなたの症状に大きな変化があったり、健康状態に異常が認められた場合には、担当医師の判断で表に示したスケジュール以外の日時に検査等を行うことがあります。また治験への参加を途中でやめていただく場合（13.この治験を中止する場合について 参照）には、V27 と同じ検査等を行います。

6.5 治験中のパーキンソン病の治療について

パーキンソン病の治療については、一部の使えない薬（中枢性抗コリン作動薬（アーテン、トリモールなど））を除いては制限がありませんから、担当医はあなたの病状に合わせて、最善と思われる治療を選択できます。

6.6 検査・調査項目の内容は以下の通りです。

1. PPQ（錯覚や幻視などに関する評価）
2. JESS（眠気についての評価）
3. MMSE（簡易式認知機能検査）
4. FAB（前頭葉機能についての評価）
5. WMS-R（記憶力についての評価）
6. 臨床検査（血液検査・検尿）
7. 体温・血圧測定
8. 身長・体重
9. 心電図
10. 脳波
11. 脳血流シンチグラフィ
12. 頭部MRI

7 治験への参加予定期間と参加していただく人数

全国8施設で、約142人の患者さんの参加を予定しています。

治験の予定期間は2011年3月から2014年2月です。

8 期待される利益と予想される不利益

8.1 期待される利益

パーキンソン病では、脳内のドパミンが減少するのみならず、アセチルコリンが減少することで幻覚が発症すると考えられています。本試験で用いる「ドネペジル塩酸塩」は、すでにアセチルコリンを増大させるアルツハイマー型認知症の治療薬と

して、広く用いられている薬剤です。したがって、ドネペジル塩酸塩には、幻覚予防の効果が期待されます。しかし、すべての方に効果があるのか、どの程度の効果があるのか、といったことについては、まだはわかっていません。

8.2 予想される不利益

予想される不利益としては、治験薬による副作用の問題と治験の手続きなどによる不利益とがあります。

8.2.1 これまでのデータから予想される治験薬の副作用

この治験薬によりパーキンソン病症状が悪化する可能性が指摘されています。

このため、あなたの担当医はパーキンソン病症状を詳細に検討し、悪化がある場合、パーキンソン病治療薬の調整を行うなど、適切な治療を行います。

アルツハイマー型認知症の方を対象とした臨床試験および使用成績調査で報告されている副作用は以下の通りです。

重大な副作用とその頻度

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）。消化性潰瘍（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）肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～1%）、黄疸（頻度不明）脳性発作（てんかん、けいれんなど）（0.1～1%）、脳出血、脳血管障害（各 0.1%未満）錐体外路症の悪化（0.1%未満）横紋筋融解症（頻度不明）呼吸困難（0.1%未満）急性膵炎（頻度不明）急性腎不全（0.1%未満）原因不明の突然死（0.1%未満）

作成年月日:2012年2月29日
版番号:第2.4版

これ以外にも報告されている主なものは表の通りです。

	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

8.2.2 治験の手続きなどにより生じる不利益

前述のように、治験に参加するには、あらかじめ定められたスケジュールで診察や検査を受けていただく必要があります。スケジュールは一定の幅で調整が可能です。治験参加の当初は、2週間程度に1回の来院が必要ですが、その後は、4週間から8週間毎の診察となります。

作成年月日:2012年2月29日
版番号:第2.4版