

6.2. 収集項目

1) 背景情報

生年月日, 性別, 年齢, 身長, 体重, 血圧, 脈拍, 教育歴, 職業歴, 発症日, 罹病期間 (年), Hoehn-Yahr の重症度分類, 既往歴, 合併症, 治療歴, 併用薬

2) 嗅覚テスト (OSIT-J)

3) PD 評価 (MDS-UPDRS)

4) 認知機能評価 (ACE-R, CDR)

5) 臨床検査

血液生化学検査 (総ビリルビン, GOT, GPT, LDH, ALP, 総蛋白, アルブミン, 総コレステロール, CK, BUN, クレアチニン, Na, Cl, K), 血液学的検査 (赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 血小板数), 尿検査 (尿一般 (沈渣含まず))

6) 画像検査 (MRI)

7) 有害事象

7. エンドポイント

7.1. 有効性

【主要評価項目】

- ・ PD 認知症の発症

【副次評価項目】

- ・ ACE-R
- ・ CDR

7.2. 安全性

- ・ 有害事象
- ・ バイタルサイン (血圧, 脈拍数)
- ・ 臨床検査値
- ・ MDS-UPDRS

7.3. PD 認知症発症の基準・判定

【PD 認知症の発症の基準】

ACE-R 中の MMSE<26, かつ, CDR \geq 1 の場合, PD 認知症の発症と判断する.

【PD 認知症の発症の判定】

研究担当医師が判定する。また、研究担当医師の判定に加え、中央判定委員会でも、割り付け結果が盲検化された状態で、イベント（PD 認知症の発症）の判定を行う。中央判定は Movement Disorder Society が提唱するアルゴリズム（次表）を参考に実施するが、詳細は本委員会が別途定める手順書に従う。

なお、研究担当医師の判定と中央判定の結果が異なる場合、研究担当医師による判定を採用する。

表. Movement Disorder Society の専門委員会より提唱された診断アルゴリズム[8]

レベル 1 のアルゴリズム

1. Queen's Square Brain Bank Criteria により PD の診断が確定されている
2. PD は認知症の発症前に発症している
3. MMSE が 26 点未満である
4. 認知機能障害は日常生活を障害している（介護者の問診または質問紙により評価）
5. 以下のテストの内少なくとも 2 つが障害を示す（括弧内は cut-off ポイント）
 - ✓ 注意障害：逆から一年の月の名前を言う（2 つ以上の欠落） または 100 から順に 7 を 5 回引く（2 つ以上の誤答）
 - ✓ 遂行機能障害：語彙の流暢性（例えば”S”で始まる単語が 1 分間に 9 つ未満しか言えない） または時計の描画（例えば時計の絵を描いて、10 時 2 分前の位置に長針と短針が描くことが出来ない）
 - ✓ 視覚認知障害：MMSE の五角形の模写（MMSE の五角形の模写ができない）
 - ✓ 記憶障害：3 つの単語の想起（MMSE の 3 つの単語の想起が少なくとも一つでできない）

8. 有害事象の評価と報告

8.1. 有害事象に関する定義

8.1.1. 有害事象の定義

有害事象とは、試験薬の投与を受けた患者に発現した、あらゆる好ましくない医療上の出来事（臨床検査値の異常変動を含む）と定義し、試験薬との因果関係の有無は問わない。

8.1.2. 重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、下記定義に該当する有害事象を重篤な有害事象とする。

- 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

8.1.3. 副作用の定義

有害事象のうち、試験薬との因果関係を否定できないものを副作用とする。

8.2. 有害事象の評価

本研究では、試験薬の投与開始後に新たに発現した有害事象を評価対象とする。有害事象の観察期間は、試験薬の投与開始から投与終了までとする。有害事象が発現した場合、研究担当医師は速やかに適切な処置をとるとともに、経過を観察し、可能な限りその転帰を確認する。また、研究担当医師は有害事象について、以下の項目を調査する：有害事象名、発現日、重症度、重篤性、転帰、処置、試験薬との因果関係。

重症度は、以下のとおりとする：①軽度：それまでの日常活動に支障がない程度、②中等度：それまでの日常活動に支障をきたす程度、③重度：それまでの日常活動が不可能な状態。

重篤の定義は、以下のとおりとする：①死亡に至るもの、②生命を脅かすもの、③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その他の重大な医学的事象。

試験薬との因果関係は、①関係なし：試験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない、②因果関係あり：試験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係が存在する可能性が考えられる、とする。

8.3. 予期される有害事象

<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とおりである。

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、98 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とおりである。

(1) 重大な副作用の内容、頻度、推奨される対処

- 1) 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) 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 (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 (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)

(2) そのほかの副作用とその頻度

| | 1～3%未満 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------------------|------------------|--|-------------------------------|--------------|
| 過敏症 ^{注)} | | 発疹, 癢痒感 | | |
| 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, AI-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 | 顔面紅潮, 脱力感, 胸痛, 筋痛 | 発汗, 顔面浮腫, 発熱 |

注) このような症状があらわれた場合には, 投与を中止すること。

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. 有害事象の報告と対応

薬事法に基づき報告義務がある重篤な有害事象が発生した場合には, 通常診療と同じ方法で製薬会社に報告する。

9. 統計学的事項

9.1. 解析対象集団

9.1.1. 有効性の解析対象集団

本研究の目的は, 重度嗅覚障害を呈する PD 患者に対するドネペジルの PD 認知症発症リスクの改善効果の検討である。主な解析は, プラセボを対照とした場合のドネペジルの優越性の検証である。

有効性の主たる解析対象集団は FAS とするが、PPS でも同様な解析を行い、結果の整合性を検討する。なお、原則として、検定は両側で行い、有意水準は 5% とする。また、推定値の信頼係数は 0.95 とする。

- ・ 最大の解析対象集団（Full Analysis Set : FAS）
- ・ 実施計画書に適合する解析対象集団（Per Protocol Set : PPS）

9.1.2. 安全性の解析対象集団

同意が得られたすべての患者を安全性の解析対象集団と定義する（安全性解析対象集団）。

9.2. 有効性の主要評価項目の解析

プラセボを対照とした場合のドネペジルの優越性を検証する。

PD 認知症の発症をイベントとし、Cox 回帰モデルを用いてプラセボ群（プラセボ）と実薬群（ドネペジル）の群間比較を行う。必要に応じ適切な共変量をモデルに加え共変量による影響を調整し群間比較を行う。

同様に Kaplan-Meier 推定及びログランク検定を用いてプラセボ群と実薬群の群間比較を実施する。必要に応じ適切な層を考慮し共変量による影響を調整し群間比較を行う。

PD 認知症の発症の有無について、群ごとに要約統計量を求める。

9.3. 有効性の副次評価項目の解析

ACE-R と CDR のスコアについて、それぞれ投与開始時のスコア、評価時点、群（実薬群、プラセボ群）及び被験者を考慮した一般化線形モデルを用いてスコアの経時的推移について評価する。また群及び評価時点毎に ACE-R と CDR のスコアについて要約統計量を求める。

9.4. 安全性評価項目の解析

各群における有害事象について、重症度、重篤性、因果関係別に発現件数及び例数を集計する。

以下の背景情報について群ごとに要約統計量を算出する。

生年月日、性別、年齢、身長、体重、血圧、脈拍、教育歴、職業歴、発症日、罹病期間（年）、Hoehn-Yahr の重症度分類、既往歴、合併症、治療歴、併用薬

各臨床検査、バイタルサインについて、群及び評価時点毎に要約統計量を算出する。

PD 評価（MDS-UPDRS）について、それぞれ投与開始時のスコア、評価時点、群（実薬群、プラセボ群）及び被験者を考慮した一般化線形モデルを用いてスコアの経時的推移について評価する。また群及び評価時点毎にスコアについて要約統計量を求める。

9.5. その他の解析

詳細な解析内容やその他の解析計画については解析計画書に定めることとする。探索的にデータの追加解析を実施した場合は、解析報告書にその詳細を記載する。

9.6. 目標登録症例数

約 200 例

登録期間：1 年

実施医療機関：21 施設，1 施設あたりの目標登録症例数：10 例

[設定の根拠]

プラセボ群の認知症発症率を 40%，実薬群を 20%と仮定した。先行の縦断研究[2]において、重度嗅覚障害パーキンソン病症例のうち 41.7%が認知症を発症したため、プラセボ群の発症率を 40%とした。実薬群については、参考となる先行研究がないため、以下の理由から 20%と設定した：治療により発症率が半減すると仮定すると 20%となる ($40\%/2=20\%$)。先行の縦断研究 (N=44) において、非重度嗅覚障害パーキンソン病症例 (n=20) では認知症は未発症であった。その 95%信頼区間の上限は 15% (Rule of three) [9]と推定されることを考えると、投薬により 20%程度の発症率となることを期待したい。なお、40%と 20%の発症率の違いは、治療した 5 名中 1 名が治療の恩恵に与えることに相当する (Number needed to treat : NNT)。

以上を踏まえ、有意水準を 0.05(両側検定)、検出力を 80%として、必要な症例数を算出すると、各群 75 例、両群 150 例となる (ログランク検定)。20%の脱落例を考慮すると、両群で 188 例必要となるため、目標登録症例数は両群約 200 例とした。

9.7. 中間解析

本研究では中間解析は行なわない。統計解析は研究終了後データ固定され、キーコードが明らかになった後に 1 回のみ実施する。

10. データ収集

本研究では、データ収集を EDC にて行う。研究担当医師又は CRC 等は本研究に登録されたすべての患者を対象として、追跡終了まで研究の進捗にあわせて収集したデータを EDC に登録する。

11. 倫理的事項

11.1. 患者の保護

本研究は、世界医師会による「ヘルシンキ宣言（ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則）（2008年10月）」及び平成21年4月1日施行の「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）」を遵守して実施する。

11.2. 患者への説明と同意（インフォームド・コンセント）

研究参加の際には、東北大学病院臨床研究倫理委員会及び各実施医療機関の IRB で承認の得られた同意説明文書及び同意書を使用して、患者本人に研究内容を十分に説明し、研究への自由意思による参加の同意を文書にて取得する。説明の際、研究の内容、目的、実施手順、研究に参加する予定期間、予期される不利益・危険性と利益を説明する。同意書には、説明を行った研究担当医師、患者が記名押印又は署名し、各自日付を記入するものとする。ただし、筆記不能な場合に限り患者本人の口頭同意を得た上で家族による文書同意も可とする。なお、CRC が補足的に説明を行った場合には、CRC も記名押印又は署名し、日付を記入する。記名押印又は署名と日付が記入された同意書は実施医療機関にて保管し、患者にはその写しを手渡す。

11.3. 患者のプライバシー保護

研究に参加する患者のプライバシーを保護するため、患者のプライバシーに関する情報は厳重に保護し、外部に漏れることがないように管理する。なお、本研究では、患者識別のために固有の識別番号（SUBJECT ID）を用いるが、識別番号は各実施医療機関にて割り当てられるため、外部の第三者が識別番号から患者を特定することはできない。

11.4. 不利益・危険性の排除

本研究で選択したドネペジルについては本邦で開発され、すでに10年以上アルツハイマー型認知症に対する治療薬として使用されており、その有効性と安全性は確立している。また PD 認知症に対する臨床試験も海外で行われ有効性ととも、安全性・忍容性も確認されている[4]。但し、ドネペジルは PD には慎重投与であるため、運動機能低下が発現または疑われる場合の対処法を予め定め、副作用対策を徹底する。副作用対策の一環として、割り付け結果が盲検下された状態で定期的に安全性データを集計し、評価する。また、認知症が発症した場合は直ちに治療を開始する旨を周知徹底し、無駄に研究を持続させない。なお、同意説明の際には、研究に不参加でも、研究途中で同意を撤回しても、全ては患者本人の自由意思であり、どのような選択をしても何ら不利益を被ることなく、通常治療を受けられることを必ず含めることとする。

11.5. 実施計画書の遵守

本研究の実施に関わる者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本実施計画書を遵守する。

11.6. 東北大学第2倫理委員会による承認

本研究実施前及び研究実施予定期間中を通じて、東北大学医学部第2倫理委員会において、本研究の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を得るものとする。研究代表者は、実施計画書、同意説明文書など審査の対象となる文書を東北大学医学部第2倫理委員会に提出する。

11.7. 新たな情報の報告

本研究に用いる全ての薬剤等の有効性、安全性に関する新たな情報を得た場合、研究代表者は必要に応じて、各実施医療機関の研究担当医師に文書にて報告する。各実施医療機関の研究担当医師は患者にすみやかにその旨を通知し、患者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

11.8. 実施計画書の内容変更について

実施計画書の内容を変更する際には、「14. 実施計画書の内容変更」に従う。各実施医療機関のIRBに審査承認を要するかどうか、内容変更に伴う同意説明文書の改訂や再同意を要するかどうか等は、各実施医療機関の取り決めによる。

12. 費用負担と補償

12.1. 資金源及び財政上の関係

厚生労働科学研究費（H24-被災地域一般-008（復興））を資金源とする。ただし、起こり得る利害の衝突（COI）はない。

12.2. 研究にかかる費用負担

本研究で用いる試験薬や嗅覚テストの費用は、研究費から支出する。その他の薬剤・検査を含む本研究の診療内容は通常の診療であるため、通常と同じ患者負担が発生する。

12.3. 健康被害の補償及び保険への加入

12.3.1. 健康被害の補償

本研究で健康被害が生じた場合は直ちに適切な処置を行う。本研究における治療は通常

の診療であるため、保険が適用される。

本研究の試験薬であるドネペジル塩酸塩を適正に使用したにも関わらず副作用による健康被害が生じた場合は、通常診療と同様に、医薬品副作用被害救済制度に申請するなどの適切な対応をとることとする。なお、本研究に伴い生じた健康被害の補償のための措置として、臨床研究保険に加入する。

12.3.2. 補償・賠償保険への加入

本研究に伴い生じた健康被害の補償のための措置として、臨床研究保険に加入する。

13. 研究の品質管理及び品質保証

本研究では、データマネジメントを適切に行い、データの品質管理に尽力する。また、モニタリング及び監査を適宜実施し、さらなる質の担保と研究の適切な実施を保証する。

【データマネジメント】

実施計画書に基づく症例報告書の作成、実施医療機関でのデータ収集からデータ固定、並びにデータベース構築までの一連の手順並びに品質管理の手法については、別途作成するデータマネジメント計画書に定めることとする。研究担当医師、又はCRCは本実施計画書及びデータマネジメント計画書にて規定されている必要な情報を症例報告書に記録する。

【モニタリング】

研究事務局は、EDCに入力されたデータをもとに、研究の実施状況を確認する。また、実施計画書で規定された評価時期に検査が実施されているか、収集項目データに欠損はないか、他の項目との整合性などを確認する。疑義があれば実施医療機関に連絡し、データの再確認を依頼する（中央データモニタリング）。

研究事務局が実施医療機関を訪問してモニタリングを行うことは予定していない。ただし、データの質を担保するために必要と判断する場合、実施医療機関を訪問し原資料と入力されたデータの確認を行なうこともある。

モニタリング実施にあたっては、別途手順書を作成する。

【監査】

さらなる質の担保と研究の適切な実施を保証するため、研究代表者に指名された者が監査を実施する場合がある。監査の内容、閲覧する資料の種類及び監査手順を別途手順書に定めることとする。

14. 実施計画書の内容変更

実施計画書の内容を変更する場合には、研究代表者は共同研究者と協議の上で実施計画書の変更を決定する。

変更内容が研究実施計画の重要な変更と考えられる否かによって、以下の改正か改訂に相当するかを決定し、各実施医療機関にて必要な手続きを踏む。

改正 Amendment

研究の被験者のリスクを増大させる、研究の主要評価項目に関係するなどの研究計画の重要な変更と考えられる変更。東北大学病院臨床研究倫理委員会及び実施医療機関の IRB の審査承認を要する。

改訂 Revision

研究の被験者のリスクを増大させる可能性がない、研究の主要評価項目に関係しないなどの研究計画の軽微な変更。審査承認の必要性は各実施医療機関の取り決めに従う。

15. 研究の終了と早期中止

15.1. 研究の終了

各実施医療機関での研究の終了時には、研究代表者にその旨を連絡する。

15.2. 研究中止・中断

研究代表者は、以下の事項に該当する場合には、研究実施継続の可否を検討する。

- ① 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき
- ② 患者の組み入れが困難で、予定症例数を達成することが難しいと判断されたとき
- ③ 予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき
- ④ 東北大学病院臨床研究倫理委員会や各実施医療機関の IRB により、実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき

なお、東北大学病院臨床研究倫理委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

16. 記録の保存

収集したデータについては研究代表者が本研究終了、もしくは中止後最低 5 年間は経過した日まで保管するものとする。原資料（診療記録等）ならびに実施医療機関で保管される書類（実施計画書、同意説明文書等）については、実施医療機関が許可する最長期間保

持するものとする。

17. 研究結果の帰属と発表

本研究により得られる研究成果は、研究代表者の所属する東北大学に帰属する。本研究の結果については、適切な学会誌・医学雑誌への投稿を予定している。

18. 研究組織

18.1. 研究代表者

本研究の運営に責任を持ち、総括する。

武田篤 東北大学神経内科学准教授

18.2. 共同研究者

研究代表者とともに、本研究の運営を行う。

森悦朗 東北大学高次機能障害学教授

久永欣哉 国立病院機構宮城病院副院長

宇川義一 福島県立医大神経内科学教授

服部信孝 順天堂大学脳神経内科教授

村田美穂 国立精神神経医療研究センター病院特命副院長

長谷川一子 国立病院機構相模原病院 神経内科医長

祖父江元 名古屋大学神経内科学教授

伊東秀文 和歌山県立医科大学 神経内科学教授

18.3. 研究担当医師

実施医療機関において、本研究の実施に関わる業務を担当する。

18.4. 実施予定医療機関

東北大学

国立病院機構宮城病院

福島県立医科大学

順天堂大学

国立精神神経医療研究センター
国立病院機構相模原病院
名古屋大学
和歌山県立医科大学
札幌麻生脳神経外科病院
秋田大学
日本海総合病院
竹田総合病院
篠塚病院北関東神経疾患センター
千葉大学
関東中央病院
東京女子医科大学
順天堂大学附属静岡病院
京都府立医科大学
田附興風会医学研究所北野病院
高松神経内科クリニック
岡山旭東病院

18.5. 中央判定委員会

本委員会を設置し、割り付け結果が盲検下された状態でイベントの中央判定を行う。運営手順の詳細は別途手順書に定める。

18.6. 研究支援体制

【研究事務局】

本研究では、研究事務局を設置し、研究を円滑に推進するための業務支援を行う。研究事務局が行う主な業務を以下に示す。

- ・ 実施計画書、症例報告書の作成支援
- ・ 割付システム、EDCなどの構築・維持・管理
- ・ 研究の進捗管理
- ・ 実施医療機関での研究支援業務
- ・ 試験薬管理の体制構築
- ・ 中央判定委員会の設置・運営
- ・ モニタリング
- ・ データマネジメント
- ・ 統計解析
- ・ 研究報告書の作成支援

- ・ 品質保証体制の構築

なお、研究事務局は以下の場所に設置する。

株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT

所在地：〒464-0858 名古屋市千種区千種2-22-8 名古屋医工連携インキュベータ

TEL&FAX：0120-330-634

E-mail：dash-pd@jp-css.com

【試験薬に関する情報提供】

本研究の試験薬であるドネペジル塩酸塩及びその関連情報の提供を、製造販売元であるエーザイ株式会社に依頼する。

19. 文献

- 1) Baba T, Takeda A, Kikuchi A, Nishio Y, Hosokai Y, Hirayama K, Hasegawa T, Sugeno N, Suzuki K, Mori E, Takahashi S, Fukuda H, Itoyama Y. Association of olfactory dysfunction and brain. *Metabolism in Parkinson's disease. Mov Disord.* 2011 Mar;26(4):621-8.
- 2) Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain.* 2012 Jan;135(Pt 1):161-9.
- 3) Bohnen NI, Mueller ML, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MA, Albin RL, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain.* 2010 Jun;133(Pt 6):1747-54.
- 4) Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jul;76(7):934-9.
- 5) Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord.* 2012 Sep 1;27(10):1230-8.
- 6) Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, Horak FB. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology.* 2010 Oct 5;75(14):1263-9.
- 7) 日本神経学会 監修. パーキンソン病治療ガイドライン 2011, 医学書院.
- 8) 武田篤. 臨床編 レビー小体型認知症 Parkinson's disease with dementia(PDD). *日本臨床.* 2011;69 (suppl.10):350-5.
- 9) Hanley JA, Lippman-Hand A. If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. *JAMA.* 1983 Apr 1;249(13):1743-5.

患者さんへ

「重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象としたドネペジルの 予後改善効果に関する研究」 についてのご説明



本文書は、あなたに研究内容、同意に関する事項などについて説明したものです。この研究は東北大学大学院医学研究科の倫理委員会にて、人権擁護の面を含めその倫理性について検討を受け承認されております。この文書をよく理解した上であなたが研究に同意していただける場合には、「同意書」に署名をお願いいたします。もちろん、同意いただけないからといって、そのことによりあなたが不利益をこうむることは一切ありません。

なお、私の説明や以下の文書の中でわかりづらい点、もっと説明して欲しいことがありましたら、遠慮なく質問してください。

1. この研究の目的

パーキンソン病には、運動機能の障害だけでなく、視覚、注意の配分、記憶などに障害が起こる場合があります。それが患者さんの生活の質をそこなうことがあります。これらの症状と脳の変化の関係や、薬を飲むことによってそれがどう変わるか、その後症状がどうなっていくかを明らかにすることで、長期にわたってよりよい治療を見つけることができるようになると考えられます。

パーキンソン病に伴う、視覚、注意の配分、記憶などの認知障害に対して、ドネペジル（製品名：アリセプト）などのコリンエステラーゼ阻害剤が有効であるとの海外報告があります。しかし、認知障害が進んでからお薬を

使っても、治療効果には限りがあることが知られています。お薬を使い始めるタイミングが分かればより高い治療効果を期待できますが、どのタイミングで始めたらよいか、目安となるものはありませんでした。

最近、嗅覚のおとろえ（嗅覚障害：においがわからない、においを感じない）から認知障害がひどくなることを予測できるかもしれないことが、私たちの臨床研究の結果からわかってきました。嗅覚のおとろえがわかったタイミングでお薬を使い始めれば、認知障害が進んでからお薬を使う場合に比べて、障害の進行を遅らせることができる可能性があります。

この研究では、嗅覚におとろえがあるパーキンソン病の患者さんを、ドネペジルというお薬を飲む方々とプラセボという擬似薬を飲む方々に分け、お薬が認知障害の進行に与える影響を比較検討します。

2. この研究の方法

今回の研究では、まず嗅覚テストを行なっていただきます。嗅覚テストの結果、嗅覚におとろえがあるとわかった患者さんのみ研究に参加していただきます（登録）。参加していただく患者さんについては、ドネペジルを飲むかプラセボを飲むか無作為に決めます。無作為に決めるのは、意図的にどちらかに決めてしまうと、結果に影響を与えるかもしれない何か片方にかたよってしまう可能性があり、それをなくしてお薬の効果を正確に評価するためです。

プラセボの見た目は全くドネペジルと変わりません。担当医もどちらを飲んでいるかわかりません（緊急時または担当医が必要と判断した場合には、どちらを飲んでいるか、速やかに担当医に知らされます）。

ドネペジルの場合もプラセボの場合も、1日1回3mgから開始し、2週間後に5mgに増量して服用していただきます。どちらの場合も標準的な治療を行なったうえで、お薬を飲んでいただきます。お薬を飲んでいただく期間は3年間ですが、認知障害がひどくなった場合はその時点で中止となります。

お薬を飲み始めてから3年間は、以下のスケジュール表のように、6ヶ

月ごとに診察や検査を受けていただきます。

スケジュール表

| 項目 | 時期 | 本登録 | 投与期間 | |
|------------|----|-----|---------------|------------------|
| | | | 治療開始後 6ヶ月毎 | 3年後 又は 中止時 |
| 同意取得 | | ○ | | |
| 背景情報 | | ○ | | |
| 嗅覚テスト | | ○ | | |
| パーキンソン病の評価 | | ○ | ○ | ○ |
| 認知障害の評価 | | ○ | ○ | ○ |
| 臨床検査 | | ○ | ○ | ○ |
| 画像検査 (MRI) | | ○ | ○ | ○ |
| イベント評価 | | | 随時 | |
| 有害事象の確認 | | | 随時 | |

*臨床検査は、安全性の確認のため、治療開始2週間後と4週間後に実施します。それ以降は必要に応じて実施します。

*有害事象は副作用など好ましくないすべての事象のことで、薬との因果関係は問いません。

3. この研究の予定参加期間

この研究に参加された場合の予定参加期間は、お薬の投与期間 3 年間で
す。なお、研究への参加期間が終わった場合でも、適切な治療は継続されま
す。

4. この研究への予定参加人数について

この研究は全国で約 200 名の患者さんに参加していただく予定です。全
国で 21 施設の医療機関が参加する予定です。

5. この薬の予想される効果と起こるかもしれない副作用

ドネペジルは、脳内の神経伝達物質であるアセチルコリンの分解を防ぎ、
その濃度をあげることによって神経伝達を活発にし、認知機能障害の進行を
妨げます。主な副作用には、食欲減退、悪心、嘔吐、下痢などがあります。

ドネペジルは日本で開発され、すでに10年以上アルツハイマー型認知症に対する治療薬として使用されており、その有効性と安全性は確立されています。またパーキンソン病に伴う認知症に対する臨床試験も海外で行われ有効性ととも、安全性も確認されています。但し、ドネペジルはパーキンソン病には慎重投与であるため、運動機能の低下がみられたり、疑われたりする場合には、速やかに適切な処置を行います。

6. この研究に参加しない場合の他の治療方法

パーキンソン病に対する標準的な治療を行います。認知障害がひどくなった場合には、ドネペジルなどのコリンエステラーゼ阻害剤を用いて治療を行います。

7. この研究期間中に、あなたの健康に被害が生じた場合について

研究期間中であるかどうかにかかわらず、あなたに健康被害が生じた場合、直ちに適切な治療を受けることができます。異常を感じられた場合には、どんなことでも結構ですから、医師や看護師、薬剤師にお伝えください。必要に応じ、適切な治療を開始します。

なお、この研究は既に市販されているお薬を通常の適応範囲内で使用して行いますので、そのお薬による健康被害の治療も通常の診療と同様に患者さんの健康保険を用いて行います。ただし、万が一、この研究への参加に起因して重い健康被害が生じた場合には研究者の加入する臨床研究保険から保証の給付を受けることができます。また、通常のお薬と同様に、医薬品副作用被害救済制度による補償金の給付の申請もできます。

8. この研究への参加は患者さんの自由意思によるものです

この研究に参加するかどうかはあなたの自由です。あなたの自由な判断で決めてください。たとえあなたがこの研究への参加に同意しなくても、あなたが不利益を受けることは一切ありません。また、研究への参加を同意した後でも、いつでも研究への参加をとりやめることができます。また、それに

よってあなたが不利益を受けることも一切ありません。

9. この薬に関する情報は随時ご連絡します

この研究に関する新しい情報（お薬の安全性など）が得られた場合には速やかにその内容をあなたに伝え、この研究への参加を続けるのかどうか、もう一度あなたの自由な意思で決めていただきます。

10. この薬の使用を中止させていただく場合があります

研究期間中にあなたの安全性を損なう恐れがあるなど、研究の継続が困難であると担当医が判断した場合には、この研究への参加を中止していただくことがございますのでご了承ください。その場合は中止の理由をご説明させていただきます。

11. この研究に参加された場合、あなたのカルテ情報などが研究期間中あるいは研究終了後に調査されることがあります

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この研究の関係者があなたのカルテなどの医療記録を閲覧することがあります。しかし、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

12. この研究結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはありません

あなたから得られたデータは、ID 番号で管理され、匿名化されます。したがって、報告書や発表資料などでその患者さんのものであると特定されることはありません。この研究で得られた成績は、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などの個人情報は一切分からないようになっていますので、プライバシーは守られます。また、この研究で得られたデータが、本研究の目的以外に使用されることはありません。

