

総括研究報告書

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

研究代表者：武田 篤

独立行政法人国立病院機構 仙台西多賀病院 院長

分担研究者

森 悦朗（東北大学大学院医学系研究科 教授）
久永欣哉（国立病院機構 宮城病院・臨床研究部 副院長）
宇川義一（福島県立医科大学医学部医学科 教授）
服部信孝（順天堂大学医学部老人性疾患病態治療研究センター 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（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 教授）
伊東秀文（和歌山県立医科大学大学院医学研究科神経内科学 教授）
矢部 一郎（北海道大院医学研究科、神経内科学 准教授）
朝比奈正人（千葉大学院医学研究院、神経内科学 准教授）
飯嶋 睦（東京女子医大、神経内科学 准教授）
織茂 智之（公立学校共済組合関東中央病院、神経内科学 部長）
大熊 泰之（順天堂大学静岡病院、神経内科学 教授）
徳田 隆彦（京都府立医大、神経内科学 准教授）
菅原 正伯（秋田大学、神経内科学 講師）

総括研究報告書

研究要旨

ドパミン補充療法によりパーキンソン病（以下 PD）の予後は目覚ましく改善したが、現在 PD の予後を規定する最も大きなリスク因子は随伴する認知障害であることが判明している。概ね 10 年以上の経過で半数以上の例に認知症が併発、20 年では 80% にまで達し、認知症を併発後の平均余命は 3 年程度であるとされている。即ち、薬剤によるドパミン補充がかなりの程度まで達成された現在、随伴する認知症に対する有効な治療法の開発こそが PD の長期予後を最も改善すると期待される。

海外の臨床試験により、ドネペジルなどコリンエステラーゼ阻害剤（抗 ChE 薬）の PD 認知症に対する有効性が示されている（本邦では適応外）。しかし認知症が発症してからの治療効果には限界がある。我々は、重度嗅覚障害を示す PD 患者群が、3 年以内に 40% の高頻度で認知症に陥ることを報告した（Brain 135:161-169, 2012）。本研究ではこれを応用して PD 認知症予備群を抽出し、治療介入することにより、予後を改善できるかどうか検証することを目的として計画された。

平成 25 年度中に全国 22 施設でエントリーを実施する多施設共同研究体制を構築した。また円滑な研究実施のために研究事務局を設置し、各施設のエントリー開始に先立って施設訪問を行い、立ち上げをサポートした。この結果、参加施設のエントリーが順調に推移し、平成 26 年 4 月末までに 204 例のエントリーを完了した。これまでのところ、エンドポイント到達例が 1 例、脱落例が 33 例（試験薬投与開始前 3 例、開始後 30 例）それぞれ報告されている。有害事象発生例数は 115 件（62 例）であり、内 8 件について重篤な有害事象と報告されたが、そのうち試験薬との関連が有りまたは不明とされた 3 件についてはいずれも試験薬の中止により回復しており、他は試験薬とは関連なし報告され、研究の継続に問題はないと判断された。現在残りの 170 例について継続して経過を観察中である。

A : 研究目的

我々は重度嗅覚障害を示す PD 群で脳代謝が低下していること（Mov. Disord. 26:621-628, 2011）さらに 3 年間の縦断研究で PD 認知症に移行したのは重度嗅覚障害群のみであったこと（Brain 135:161-169, 2012）を報告した。こうした研究結果により世界で初めて、以前から知られていた PD の嗅覚障害が認知症発症の最も確かな予測因子である事が明らかとなった。興味深いことに脳画像解析から、重度嗅覚障害群では当初から辺縁

系を中心とする脳萎縮がみられるものの、その後の萎縮進行は目立たず、前頭葉と後頭葉を中心とする大脳皮質の代謝が徐々に低下することが示された。PD 認知症では前脳基底核のコリン系が比較的選択的に障害されていること、また嗅覚障害は辺縁系のコリン低下と関連することが先行研究で示されている（Brain 133:1747-54, 2010）が、我々の結果から重度嗅覚障害が深刻なコリン低下の開始を示す指標となることが示唆される。

PD 認知症や類縁疾患のレビー小体型認知

総括研究報告書

症に対して抗 ChE 薬が有効であることは既に複数の臨床試験結果から示されている。しかしながら、運動障害がより重度で同時に強力なドパミン補充療法を要する PD 認知症では、認知症の発症後に抗 ChE 薬による治療を行っても早期の治療効果が得られ難く、その有効性には限界があった。一方で早期～発症前に PD 認知症を的確に診断する方法は未だ確立しておらず、治療介入のタイミングは遅れる事が多いのが現状である。そこで本研究では重度嗅覚障害をバイオマーカーとし、認知症発症前の PD 患者にドネペジルを投与、認知症へ移行するリスクの軽減が期待できるかどうか検証することを目的とした。ドネペジルは既に PD 認知症に於いて有効性ととも安全性・忍容性に優れていることが報告されており（J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 76:934-939, 2005）、進行期 PD でしばしば問題となる転倒リスクを軽減する事も示唆されている（Neurology 75:1263-1269, 2010）ことから特に選択した。

これまでに PD の長期予後を改善できることが直接的に示された薬剤は無く、特に高齢者を中心とする医療改善につながる事が期待される。

B：研究方法

研究は研究代表者及び分担者の施設（中核施設）さらに研究協力施設を合わせて、最終的に全国 2 2 施設で実施する体制とした。また、臨床研究の専門支援機関である株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT（CSS）に臨床研究全体の管理を委託する。ドネペジルの実薬とプラセボについては開発元であるエーザイ株式会社から供給を受けることとした。

本研究の予定期間は、全体としては平成 24

年度～29 年度までの 5 年間に計画している。初年度（1 年目）は全体の実施準備を行い（例、症例報告書の作成、データ収集システムの構築、研究事務局の設置）、実施環境が整った施設（例、倫理審査委員会の実施承認、施設における実施体制の構築）から、随時患者登録を開始することとした。1 年間（1～2 年目）の患者登録の後、3 年間（1～4 年目）の追跡を実施する計画である。最終年度（5 年目）にはデータ解析を実施し、結果の評価及び考察を行い、研究報告書を作成する予定である。

研究代表者及び分担者は連絡網を整備し、研究期間を通じて常に情報共有を行い、研究が安全かつ円滑に進捗するように努める。また、中央判定委員会を組織し、追跡期間終了後、データや解析結果を統一的に実施する。

本研究の目的は、重度嗅覚障害 PD に対するドネペジルの PD 認知症発症リスク改善効果の評価である。具体的には、重度嗅覚障害を示す PD 患者を無作為に投与群、非投与群の 2 群に割り付け、3 年後の PD 認知症の発症率を比較する。投与群にはドパミン補充療法を含む標準治療にドネペジルを追加し、非投与群には標準治療にプラセボを追加する。嗅覚障害の程度は、先行の縦断研究（Brain 135:161-169, 2012）で用いた嗅覚テスト（OSIT-J、第一薬品産業株式会社）により判定する。PD 認知症の診断は、Movement Disorder Society が提唱するアルゴリズム（Mov. Disord. 22:2314-2324, 2007）に従い実施する。具体的には ACE-R と CDR を組み合わせ判定する。診断は担当医のほか、中央判定委員会でも同じアルゴリズムに従い別途実施する。エンドポイントは PD 認知症発症までの期間とし、委員会評価を主要エンドポイント、医師評価を副次エンドポイントと

総括研究報告書

する。目標登録症例数は、20%の脱落例を考慮し、各群約 100 例、両群約 200 例とする計画である（ログランク検定、有意水準 5%、検出力 80%）。

（倫理面への配慮）

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（J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 76: 934-939, 2005.）。但し、ドネペジルは PD には慎重投与であるため、プロトコルには、運動機能低下が発生または疑われる場合の対処法を記載し、副作用対策を徹底する。また、認知症が発症した場合は直ちに通常の治療を開始する旨、プロトコルに記載し、無駄に研究を持続させることがないように徹底する。

www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000016n92-img/2r98520000016vzz.pdf

本研究はヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）に従って実施される。既に、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会、及び研究を実施する各施設に於ける倫理委員会にて承認を受けている。本研究の実施にあたっては、個々の被検者に対して文書を用いた十分な説明によるインフォームドコンセントを得た上で、文書による同意書の提出を受けることを徹底することとする。なお説明には、研究に不参加でも、研究途中で同意を撤回しても、全ては研究対象者の自由意思であり、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。

本研究では、データマネジメントを適切に行い、データの質を担保することに尽力する。そのため、外部の専門支援機関に依頼し、臨床研究におけるデータマネジメントの知識と経験が豊富なデータマネジャーを担当責任者として配置した。また、モニタリング及び監査を実施し、さらなる質の担保と研究の適切な実施を保証する。本研究は多施設共同で行われるため、こちらも外部機関に依頼し、全体で統一した基準及び方法でモニタリング及び監査を実施する。

C：研究結果

平成 26 年度は以下の成果を得た。

1. エントリーの完了：

平成 26 年 4 月末までに目標を超える 204 例のエントリーを完了した。現在までにエンドポイントへの到達例が 1 例、脱落例が 33 例報告されており、170 例について研究を継続中である。これまでの有害事象発生例数は 115 件（62 例）であり、内 8 件について重篤な有害事象と報告された（表）が、そのうち試験薬との関連が有りまたは不明とされた 3 件についてはいずれも試験薬の中止により回復しており、他は試験薬とは関連なしと判断された。現在残りの 170 例について継続して経過を観察中である。

総括研究報告書

表 重篤な有害事象報告例

有害事象名	試験薬との因果関係	試験薬の投与	転帰
パーキンソン病急性増悪	無	継続	軽快
嘔気	無	継続	回復
大腿骨転子部骨折	無	継続	軽快
食欲不振の増悪	有	中止	回復
嗅覚過敏の増悪	有	中止	回復
悪性症候群疑い	不明	中止	回復
首さがり	無	継続	軽快
左下腿切傷	無	継続	軽快

2. モニタリングの実施：

研究事務局より参加施設に対するモニタリングを施行し、研究の質の担保に務めた。今年度は特にエントリー数の多かった4施設（東北大学病院、名古屋大学病院、順天堂大学病院、岡山旭東病院）についてモニタリングを行ったが、実施状況に大きな問題は指摘されなかった。モニタリングの実施の際、カルテ閲覧や閲覧室の使用について、少なくとも金額のカルテ閲覧料金や閲覧室使用料金が必要とされる施設もあり、今後の医師主導の臨床研究推進に向けて一つの課題であると思われる。

3. 試験薬の準備と供給体制の確立：

試験薬であるドネペジルの研究用実薬およびプラセボの製造については、昨年度までと

同様に株式会社エーザイと契約し、平成26年3月に今年度分が納品された。さらにその後の試験薬の割付・管理と各研究実施施設への供給体制を構築した。

4. 研究事務局の設置：

昨年度までに研究事務局を設置し、専用のデスク・フリーダイヤル・TEL/FAX機を設置、各種の問い合わせに対応し、研究全体および被験者の進捗を管理する体制を確立した。その後もこの体制を維持し、個別の問い合わせについては迅速に事務局で対応、判断に迷う場合は直ちに研究代表者と協議する体制を堅持している。ほぼ毎週ニュースレターをメールにて発行して研究継続に関連した情報を共有し、問題点については注意を喚起している。

【参考：次年度以降の研究計画】

[H27年度以降の予定]

- 1) 多施設による症例追跡、データ収集を継続する。
- 2) 研究事務局では適宜ニュースレターを発行するなどして、多施設での進捗状況を管理する。
- 3) 中央判定委員会に於けるデータ管理を継続し、エンドポイントに達した症例を固定する。
- 4) 結果を解析し報告書を作成する。解析結果は英文学術誌に論文として公表する。

（企業との研究協力、共同研究の状況）

- ・臨床試験のマネジメント業務について株式会社 Clinical Study Support 社と契約することとなった。
- ・ドネペジルの実薬とプラセボ錠の供給について株式会社エーザイと契約し供給を受けた。

総括研究報告書

・一時販売中止となっていた嗅覚テスト（OSIT-J）の供給について、製造元である株式会社第一薬品産業に全面的な協力体制を得ることができた。また本研究終了後の継続的な販売の確約を得ている。現在、OSIT-Jについては医薬品または医療機器としての認定を受け、最終的に保険収載されることを目標に再開発が進行中である。

D：考察

初年度である平成24年度に多施設共同研究の体制を整え、平成25年度に、各参加施設の実施体制の構築を進めたが、思いのほか時間を要した。構築の遅れた主な理由として、施設毎に臨床研究に対するサポート体制が全く異なっていることが挙げられるが、本邦の臨床研究支援体制は今後より充実させて行く必要が大きいと思われた。その後順次施設の立ち上げが進み、平成26年4月末までに目標を上回る204例のエントリーを完了した。

これまでのところ、エンドポイント到達例が1例、脱落例が33例（試験薬投与開始前3例、開始後30例）それぞれ報告されている。有害事象発生例数は115件（62例）であり、内8件について重篤な有害事象と報告されたが、そのうち試験薬との関連が有りまたは不明とされた3件についてはいずれも試験薬の中止により回復しており、他は試験薬とは関連なしと判断された。現在残りの170例について継続して経過を観察中である。

本研究の成果により、例えばPD認知症の発症が20%減少すると仮定するだけでも大幅な医療費、介護費の削減が期待できる。本邦15万人と言われるPDの内、約5万人が認知症と推定されている。PD認知症の介護度を要介護度4~5とすると、介護保険支給額は月一

人当たり20~30万円となる。単純計算では、約300億円/年（5万人×20%×25万円×12か月）の介護費が削減できる。15万人の内、重度嗅覚障害群は半分の約7.5万人と推計される。投薬に要する約100億円/年の薬剤費（7.5万人×日一人当たり356円×365日）を差し引いても、約200億円/年の費用削減が期待できる。

人口の高齢化にともない新たな認知症患者が増え続けており、以前にも増して医療現場では特別な配慮が必要となっている。本研究を通じて、認知症発症リスクの高い方々と医療関係者との接点が増加し、パーキンソン病および関連疾患に随伴した認知症について関心が高まることで副次的に医療向上にも貢献できる。

さらに我が国は世界有数の医薬品消費国のため、既存薬の利用拡大（育薬）に適した環境である。臨床経験やその研究成果から発展した本研究から育薬による新たな医薬品開発のポイントが抽出でき、開発方法確立の一助となることが期待できると思われた。

E：結論

平成26年4月末までに目標症例数を上回る204例のエントリーを完了し、現在までにエンドポイントに達した1例と脱落例33例を除く170例について観察を継続中である。

本臨床研究への参加について全国の医療機関に呼びかけたところ、研究の意義が良く理解され多くの神経内科医療施設から協力の申し出があった。本研究への関心高さ、医療現場でのニーズの高さが確認できたが、実際に臨床研究を進めようとする、参加施設毎に臨床研究をサポートする体制の濃淡が大きい現状が浮き彫りになった。中には所属施設の

総括研究報告書

各関連部門から全く援助の得られなかった研究者も存在し、研究者個人の熱意だけでは臨床研究の推進が困難である現状が明らかとなった。今後、本邦から質の高い臨床研究を世界に向けて発信して行くためには、多くの施設で均質な臨床研究をより容易に進めることのできる様な全国的な体制作りをして行くことが必要であると思われた。本邦の臨床研究について、その質が世界的に問題視されている現在、我が国の健全な臨床研究の発展のためにも、こうした現状の改革は今後の大きな課題であると考えられた。

F：健康危険情報

特記すべき問題なし

G：研究発表

1：論文発表

- 1) Sugeno N., Hasegawa T., Tanaka N., Fukuda M., Wakabayashi K., Oshima R., Konno M., Miura E., Kikuchi A., Baba T., Anan T., Nakao M., Geisler S., Aoki M., Takeda A., K63-linked ubiquitination by Nedd4-1 facilitates endosomal sequestration of internalized alpha-synuclein., *J. Biol. Chem.* 289: 18137-18151, 2014.
- 2) Miura E., Hasegawa T., Konno M., Suzuki M., Sugeno N., Fujikake N., Geisler S., Tabuchi M., Oshima R., Kikuchi A., Baba T., Wada K., Nagai Y., Takeda A., Aoki M., VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of α -synuclein and exacerbates neurotoxicity in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 71: 1-13, 2014.
- 3) Shoji Y., Nishio Y., Baba T., Uchiyama M., Yokoi K., Ishioka T., Hosokai Y., Hirayama K., Fukuda H., Aoki M., Hasegawa T., Takeda A., Mori E., Neural substrates of cognitive subtypes in Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study., *PLoS One.* 9:e110547, 2014.
- 4) Takeda A., Baba T., Kikuchi A., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Miura E., Mori E., Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J. Parkinson Dis.* 4:181-187, 2014.
- 5) Stankovic I., Krismer F., Jesic A., Antonini A., Benke T., Brown RG., Burn DJ., Holton JL., Kaufmann H., Kostic VS., Ling H., Meissner WG., Poewe W., Semnic M., Seppi K., Takeda A., Weintraub D., Wenning GK., Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS multiple system atrophy (MODIMSA) Study Group., *Movement Disorders* 29:857-867, 2014.
- 6) Baba T., Estrada-Bellmann I., Mori E., Takeda A., Visual function in Parkinson's disease., Chaudhuri KR., Tolosa E, Schapira AHV., & Poewe W. (ed.); *Non-motor symptoms of Parkinson's disease 2nded.*, p342-353, Oxford University Press, Oxford, UK, 2014.
- 7) 武田篤、馬場徹、パーキンソン病におけ

総括研究報告書

- る嗅覚障害と扁桃体、クリニカルニューロサイエンス 32:659-661、2014.
- 8) 武田篤、菊池昭夫、28. シヌクレイノパチーの分子イメージング：脳内環境・維持機構と破綻がもたらす疾患研究、遺伝子医学 MOOK26 号, 185-189, 2014.
- 9) 吉岡勝、武田篤、パーキンソン病治療薬における剤形の使い分け、Brain Medical 26: 75-82, 2014.
- 10) 田中洋康、武田 篤、トピックス レビ-小体型認知症：アセチルコリンとドパミンのバランス説について、クリニシアン 61:1226-1231, 2014.
- 11) 武田 篤、パーキンソン病に於けるコリン系と認知機能そして嗅覚低下、臨牀と研究 91(11): 1534-1535、2014.
- 12) 谷口さやか、武田篤、パーキンソン病における prodromal phase の診断の進歩、「Annual Review 神経 2015（鈴木則宏、祖父江元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆）」、p85-92、中外医学社 2015.
- 13) 武田 篤、パーキンソン病の内科的治療、「今日の治療指針：私はこう治療している 2015（山口徹、北原光夫、福井次矢、高木誠、小室一成）」、p890-894、医学書院 2015.
- 14) 武田 篤、パーキンソン病の運動症状治療の進歩、「神経疾患：最新の治療 2015-2017（小林祥泰、水澤英洋、山口修平）」、p37-40、南江堂 2015.
- 15) 大泉 英樹、武田 篤、医学と医療の最前線 神経変性疾患の発症前診断、日本内科学会雑誌 104(2):323-329、2015.
- 16) 武田 篤、パーキンソン病講座 発症の要因、難病と在宅ケア 20(12):33-35、2015.
- 17) 谷口 さやか、武田 篤、【神経変性疾患への新しい視点-プリオン仮説】パーキンソン病、Lewy 小体病および多系統萎縮症 ヒトでの シヌクレイン伝播（"感染"？）と新たな治療戦略、クリニカルニューロサイエンス 33(3):300-301、2015.

2：学会発表

- 1) Kikuchi A. Okamura N. Tashiro M. Hasegawa T. Sugeno N. Baba T. Konno M. Miura E. Oshima R. Furumoto S. Funaki Y. Iwata R. Takahashi S. Fukuda H. Arai H. Kudo Y. Yanai K. Itoyama Y. Aoki M. Takeda A., In vivo visualization of α -synuclein deposition by carbon-11-labeled 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole positron emission tomography in Parkinson's disease, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
- 2) Stankovic I. Krismer F. Jesic A. Antonini A. Benke T. Brown R.G. Burn D.J. Holton J.L. Kaufmann H. Kostic V.S. Ling H. Meissner W.G. Poewe W. Semnic M. Seppi K. Takeda A. Weintraub D. Wenning G.K., Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the neuropsychology task force of the MDS multiple system atrophy (MODMSA) study group, 18th International Congress of Parkinson's Disease and

総括研究報告書

- Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
- 3) Satake W. Ando Y. Tomiyama H. Kashihara K. Mochizuki H. Murayama S. Takeda A. Hasegawa K. Tsuji S. Yamamoto M. Murata M. Hattori N. Toda T., Exome sequencing of Parkinson's disease in order to identify genetic variants with high disease-risk, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
- 4) Oshima R. Hasegawa T. Sugeno N. Konno M. Miura E. Kikuchi A. Tamai K. Takeda A. Tanaka N. Aoki M., Functional ESCRT machinery is required for the clearance of aggregate-prone proteins associated with neurodegenerative diseases, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
- 5) Sugeno N. Hasegawa T. Tanaka N. Oshima R. Konno M. Miura E. Kikuchi A. Baba T. Fukuda M. Geisler S. Aoki M. Takeda A., K63-linked ubiquitination by Nedd4 facilitates endosomal sequestration of internalized alpha-synuclein, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.
- 6) Takeda A., Hot Topics in Parkinson Disease, The 14th International Parkinson Disease Symposium in Takamatsu, Takamatsu, Japan, 2015..
- 7) 武田 篤、【教育講演】脳内の神経伝達物質と関連症候 パーキンソン病に於けるドパミン系・アセチルコリン系の低下とそれに伴う神経症候、第 38 回日本神経心理学学会総会、山形、2014.9.26-27.
- 8) 武田 篤、【シンポジウム】よくわかる大脳基底核の解剖と作用薬 パーキンソン病治療に於けるドパミン系と非ドパミン系作用薬、第 8 回日本パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、京都、2014.10.2-4.
- 9) 大嶋 龍司, 長谷川 隆文, 玉井 恵一, 三浦 永美子, 菊池 昭夫, 武田 篤, 田中 伸幸, 青木 正志, 小胞輸送制御因子 ESCRT 障害による異常蛋白蓄積・神経変性の関連、第 8 回日本パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、京都、2014.10.2-4.
- 10) 三浦 永美子, 長谷川 隆文, 今野 昌俊, 鈴木 マリ, 菅野 直人, 藤掛 伸宏, 大嶋 龍司, 菊池 昭夫, 馬場 徹, 和田 圭司, 永井 義隆, 武田 篤, 青木 正志, RNAi 法による VPS35 サイレンシングはカタプシン D 成熟障害を介し シヌクレイン蓄積・神経変性を誘導する、第 8 回日本パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、京都、2014.10.2-4.
- 11) 武田 篤、【シンポジウム】パーキンソン病の認知障害をめぐって：パーキンソン病の嗅覚障害と認知症、そして治療介入、第 33 回日本認知症学会学術集会、横浜、2014.11.29.-12.1.

H : 知的所有権の取得状況（予定を含む）

該当するものなし

総括研究報告書

モニタリング報告書

報告日：平成 26 年 11 月 14 日

研究課題名	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
モニタリング対象 実施医療機関名	東北大学
モニタリング立会人	仙台西多賀病院 武田篤先生 東北大学 馬場徹先生
モニタリング実施日時	平成 26 年 10 月 24 日（金）17 時 00 分～18 時 30 分
モニタリング担当者	DASH-PD 研究事務局 磯村達也，村上亜弥
モニタリングの目的	中央データモニタリングの結果を踏まえ，同意書及び有害事象・中止報告が診療記録と相違ないか等を実地にて確認する

モニタリング結果の概要（点検した内容の要約及び重要な発見事項あるいは事実）

- ・ 全登録例（10 例）のうち，8 例の同意書原本を確認した．確認できなかった 2 例（被験者識別コード：01-005，01-007）の同意書については後日引き続き探していただくよう武田先生と馬場先生に依頼した．
- ・ 有害事象とするかの判断等，有害事象の関連事項で困っていることはないことを確認した．
- ・ 01-009 の有害事象報告（発現日・事象名・経過）が診療記録（電子カルテ，紙カルテ）の内容と相違がないことを確認した．
- ・ 01-005 と 01-008 の中止報告（中止日・中止理由）が診療記録の内容と相違ないかを確認し，相違があると思われる項目について馬場先生に確認を依頼した（詳細は「講じられた若しくは講じられる予定の措置」を参照）．
- ・ 同意書はカルテ内，その他の研究関連資料は症例ファイル内に保管されていることを確認した．

講じられた若しくは講じられる予定の措置

- ・ 01-005 について
 - 試験薬の投与中止日がカルテに未記載であったため，記載を依頼した．投与中止日は残薬数から逆算した．
 - 「4 週」の入力画面で入力された有害事象（頭痛・吐気・振戦の増強）について，「有害事象」の入力画面にも入力するよう依頼した．
 - 有害事象による中止のため，患者さんの中止希望の理由が「震えの増悪」だけでなく「頭痛」「吐気」も含まれるのであれば，有害事象に「頭痛」「吐気」を追加するよう依頼した．
- ・ 01-008 について
 - 「4 週」の入力画面で入力された有害事象と，「中止」の備考欄に入力された「頭がぼーっとした」を「有害事象」の入力画面にも入力するよう依頼した．

モニターの見解

- ・ 本研究に関する資料は，ファイルに整理されていた．

総括研究報告書

備考
<ul style="list-style-type: none">・ 全登録例の入力内容について、データマネジメントの結果生じた疑義事項を問い合わせ資料にまとめ、馬場先生宛てに研究事務局から郵送し、後日対応いただく予定である。・ 今後データ入力を進捗に応じて進めていただくよう依頼した。

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）
「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」

総括研究報告書

モニタリング報告書

報告日：平成 27 年 3 月 31 日

総括研究報告書

研究課題名	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
モニタリング対象 実施医療機関名	名古屋大学医学部附属病院
モニタリング立会人	神経内科 渡辺宏久先生
モニタリング実施日時	平成 27 年 3 月 30 日（月）15 時 00 分～15 時 45 分
モニタリング担当者	DASH-PD 研究事務局 村上亜弥，岡香織，武藤友美子
モニタリングの目的	中央データモニタリングの結果を踏まえ，同意書及び有害事象・中止報告が診療記録と相違ないか等を実地にて確認する

モニタリング結果の概要（点検した内容の要約及び重要な発見事項あるいは事実）	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 全登録例（11 例）の同意書原本を確認した。 ・ 事前に無作為抽出した 2 例（被験者識別コード：07-001，07-009）の試験薬投与開始日以降の経過について，電子カルテの内容を確認し，EDC システムに未報告の有害事象はないことを確認した（詳細は「講じられた若しくは講じられる予定の措置」を参照）。 ・ 有害事象とするかの判断は渡辺先生が行い，PD の自然経過によるものと判断された事象や以前から起こっている事象は有害事象として挙げていないことを確認した。 ・ 評価時点毎に服薬中の薬剤として追加・削除された薬剤があるが，自然経過の中で，現れたり消えたりする症状に応じて投与しているため，有害事象とはしていないことを確認した。 ・ 07-001 は総ビリルビン値が高値であるが，以前から総ビリルビン値の高い患者さんであり，他院でのフォローで特に治療が必要ないと判断されているため，有害事象ではないことを確認した。 ・ 緊急時キーコードの封筒 12 通が未開封であることを確認した。 ・ データ収集に使用した紙媒体の資料・同意書については，症例ファイル内に保管されていることを確認した。 	
講じられた若しくは講じられる予定の措置	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 07-001 の電子カルテの内容で，「不眠」や「頻尿」の記載があったため，合併症として報告するよう依頼した。 ・ 07-009 の電子カルテの内容で，「腰痛」「飛蚊症」の記載があった。「飛蚊症」は PD の症状と判断され有害事象としないことを確認した。「腰痛」は投与前の合併症として報告するよう依頼した。 	
モニターの見解	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意書やワークシート等は症例ファイル内に整理・保管されていた。 	
備考	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 電子カルテへのログインは，DASH-PD 実地モニタリング用に発行されたアカウントを使用した。 ・ 07-001・07-009 の入力内容について，データマネジメントの結果生じた疑義事項を問い合わせ資料にまとめ，渡辺先生に後日の対応を依頼した。 ・ 今後データ入力を進捗に応じて進めていただくよう依頼した。 	

モニタリング報告書

報告日：平成 27 年 4 月 8 日

総括研究報告書

研究課題名	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
モニタリング対象 実施医療機関名	順天堂大学医学部附属順天堂医院
モニタリング立会人	脳神経内科 波田野琢先生 薬剤部 大城靖先生 GCP センター 白鳥敦子様
モニタリング実施日時	平成 27 年 4 月 6 日（月）15 時 00 分～16 時 30 分
モニタリング担当者	DASH-PD 研究事務局 村上亜弥，安藤勝也
モニタリングの目的	中央データモニタリングの結果を踏まえ，同意書及び有害事象・中止報告が診療記録と相違ないか等を実地にて確認する

モニタリング結果の概要（点検した内容の要約及び重要な発見事項あるいは事実）
<ul style="list-style-type: none"> ・ 全登録例（7 例）の同意書原本を確認した。 ・ 有害事象とするかの判断等，有害事象の関連事項で困っていることはないことを確認した。 ・ 04-003 の有害事象報告（発現日・事象名・経過）が診療記録（電子カルテ，紙カルテ）の内容と相違ないかを確認し，相違があると思われる項目について波田野先生に確認を依頼した（詳細は「講じられた若しくは講じられる予定の措置」を参照）。 ・ 04-003 の Hb 値の低値は，WBC の値を誤って入力したものであり，合併症や有害事象ではないことを確認した。 ・ 04-004 の中止報告（中止日・中止理由）が診療記録の内容と相違ないことを確認した。 ・ 緊急時キーコードの封筒 8 通が未開封であることを確認した。 ・ 同意書や使用した紙媒体のワークシートは紙カルテ内に保管していることを確認した。 ・ 事前ヒアリングシートの「保管している試験薬の残薬数は，研究進捗状況と整合していますか？」の質問に対し「いいえ」と回答した理由は，試験薬の不足した症例があったため，であることを確認した（2014 年 7 月 2 日に波田野先生より研究事務局にメール連絡あり）。 ・ 04-001・04-005・04-007 は，試験継続中であることを確認した。 ・ 試験薬管理表で試験薬の残数等が管理されていることを確認した。
講じられた若しくは講じられる予定の措置
<ul style="list-style-type: none"> ・ 04-003 の診療記録で，「口渇」の他に，「眠気」「嘔気」「めまい」の記載があったため，波田野先生が有害事象と判断される事象を報告するよう依頼した。 ・ 04-003 について，「投与前」と「4 週」の Hb 値を正しい内容に修正するよう依頼した。 ・ 04-004 の診療記録で，04-004 が 4 週後に CK 値が 418 と高値であったため，波田野先生が有害事象と判断される場合は有害事象として報告するよう依頼した。
モニターの見解
<ul style="list-style-type: none"> ・ 紙カルテから電子カルテへの移行期であった。現状の本研究に関する各資料は，紙カルテに保管されていた。
備考
<ul style="list-style-type: none"> ・ 電子カルテへのログインは，DASH-PD 実地モニタリング用に発行されたアカウントを使用した。電子カルテの本格運用は，2015 年 5 月の連休明けから開始予定。 ・ 「服薬中の薬剤」の服薬理由で，「合併症」を選択する場合は「既往歴・合併症」の項目で合併症として報告されたものを意味するため，全症例を通して入力内容の修正を依頼した。 ・ 04-001・04-002・04-003・04-004 の入力内容について，データマネジメントの結果生じた疑義事項を問い合わせ資料にまとめ，波田野先生に後日対応いただくよう依頼した。 ・ 今後データ入力を進捗に応じて進めていただくよう依頼した。

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）
「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」

総括研究報告書

モニタリング報告書

報告日：平成 27 年 2 月 26 日

総括研究報告書

研究課題名	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
モニタリング対象 実施医療機関名	岡山旭東病院
モニタリング立会人	神経内科 柏原健一先生，CRC 西村美由紀氏
モニタリング実施日時	平成 27 年 2 月 20 日（金）15 時 00 分～16 時 30 分
モニタリング担当者	DASH-PD 研究事務局 村上亜弥，澤田孝之
モニタリングの目的	中央データモニタリングの結果を踏まえ，同意書及び有害事象・中止報告が診療記録と相違ないか等を実地にて確認する

モニタリング結果の概要（点検した内容の要約及び重要な発見事項あるいは事実）	
<ul style="list-style-type: none"> 全登録例（26 例）のうち，25 例の同意書原本を確認した．確認できなかった 1 例（被験者識別コード：21-015）については，登録後に不適格と判明して中止となった際，同意書をシュレッダーで廃棄しており，どの患者であったかの特定も現状で困難とのことだった． 有害事象とするかの判断等，有害事象の関連事項で困っていることはないことを確認した． 21-002・21-003 の有害事象報告（発現日・事象名・経過）が電子カルテの内容と相違ないかを確認し，相違があると思われる項目について西村氏に確認を依頼した（詳細は「講じられた若しくは講じられる予定の措置」を参照）． 中止の判断等，中止の関連事項で困っていることはないことを確認した． 21-002・21-016 の中止報告（中止日・中止理由）が電子カルテの内容と相違ないことを確認した． 緊急時キーコードの封筒 26 通が未開封であることを確認した． データ収集に使用した紙媒体の資料・同意書については，症例ファイル内に保管されていることを確認した． 事前ヒアリングシートの「保管している試験薬の残薬数は，研究進捗状況と整合していますか？」の質問に対し「いいえ」と回答した理由は，1 名試験薬を紛失し前倒しで処方している症例がいたため，であることを確認した（2014 年 7 月 24 日に西村氏より研究事務局に電話連絡あり）． 	
講じられた若しくは講じられる予定の措置	
<ul style="list-style-type: none"> 21-002 の有害事象 1 件目の転帰について，EDC システムには「回復」が選択されているが，電子カルテに「軽い嘔気あり」の記載があった．入力内容に問題がないか西村氏に確認を依頼した． EDC システムに入力された，21-002 の有害事象 3 件目の事象名「有害事象 1 及び 2 回復」は，新たな有害事象ではなく，1 件目と 2 件目の有害事象が回復したことの報告であることを確認した．転帰は各有害事象の「転帰」欄に入力し，誤って入力された 3 件目の有害事象については有害事象名を「有害事象 1 及び 2 回復」から「入力削除」に変更するよう依頼した． 21-002 の有害事象 4 件目の事象名として，EDC システムに「肩こり，頭痛，動悸」の入力があるが，電子カルテには「肩こり，頭痛，動悸」以外に「ふらつき」の記載もあったため，EDC システムへ追加入力が必要かの確認を西村氏に依頼した．また，発現日として EDC システムに「2014/01/14」の入力があるが，電子カルテには「12 月末」の記載があったため，発現日の修正を西村氏に依頼した． 有害事象と試験薬との因果関係が不明の場合は，その理由をコメント欄に入力するよう依頼した．試験薬の投与を「継続」と判断した理由，転帰確認日，転帰が未入力であることが多いため，入力を西村氏に依頼した． 	
モニターの見解	

総括研究報告書

<ul style="list-style-type: none">登録例が多数であるが、同意書やワークシートは症例ファイル内に整理・保管されており、データ入力も評価後速やかに行われている。
備考
<ul style="list-style-type: none">21-002・21-003・21-005 の入力内容について、データマネジメントの結果生じた疑義事項を問い合わせ資料にまとめ、西村氏に確認を依頼した。後日の対応を依頼した。入力データに関する問い合わせ窓口は西村氏とする。問い合わせ対応の最終確認は、西村氏から柏原先生に依頼する。既往歴・合併症には、現状、気になるもののみ記載しているとのことだった。今後は研究事務局から問い合わせをし対応を依頼する。有害事象とするかの判断は柏原先生が行い、有害事象としない症状であってもメモとしてEDCシステム内の備考欄に入力していることを確認した。ACE-R と CDR の評価は臨床心理士、MDS-UPDRS の評価は柏原先生、試験薬の残薬数の確認は西村氏が行っている。MDS-UPDRS パート IV の 4.1 と 4.3 と 4.6 の空欄が多い。時間の入力がないと正常等の判定ができないため、適当と思われる時間を柏原先生と相談し入力するよう、西村氏に依頼した。CDR の回答者が「本人」が多い。患者本人の普段の生活を知っている方への確認を、柏原先生と西村氏に依頼した。今後増えてくる中止理由としては、認知機能が低下して転倒し、骨折等でそのまま施設に入所し、来院できなくなることが想定される、と柏原先生の発言があった。