

- 1)総タウ蛋白
- 2)14-3-3 蛋白
- 3)神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
- 4)異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})
- 5)Quick
- 6)PMCA
- 7)Nasal brushing

8.3.3 投与および投与後の検査

投与日、投与 7 日、投与 14 日および投与終了時に検査する。

(1) 治験薬投与日

- 1) P092 投与
- 2) 診察・問診
- 3) バイタルサイン：体温、血圧、脈拍（治験薬投与前後に実施する）
- 4) 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、白血球分類、血小板数、PT、APTT、フィブリノーゲン、FDP
- 5) 血液生化学的検査：総たん白、アルブミン、グロブリン、TTT、ZTT、総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、 γ -GTP、Al-P、LAP、ChE、LDH、A/G 比、BUN、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、空腹時血糖、アミラーゼ、CRP、血清電解質（Na、K、Cl、Ca、Mg）、ハプトグロビン
- 6) 尿検査：たん白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣、pH、ヘモグロビン、尿中クレアチニン
- 7) 脳脊髄液プリオン蛋白のモニタリング：
 - 1)総タウ蛋白
 - 2)14-3-3 蛋白
 - 3)神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
 - 4)異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})
 - 5)Quick
 - 6)PMCA
 - 7)Nasal brushing
- 8) 心電図（医学的に必要と判断された場合のみ実施する）
- 9) 有害事象

(2) Day7±1

- 1) 診察・問診（必要と判断した場合のみ実施する）
- 2) 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、

- 白血球分類, 血小板数, PT, APTT, フィブリノーゲン, FDP
- 3) 血液生化学的検査：総たん白, アルブミン, グロブリン, TTT, ZTT,
総ビリルビン, 直接ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, AI-P, LAP,
ChE, LDH, A/G 比, BUN, クレアチニン, 尿酸,
総コレステロール, 空腹時血糖, アミラーゼ, CRP,
血清電解質 (Na, K, Cl, Ca, Mg), ハプトグロビン
- 4) 尿検査：たん白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣, pH, ヘモグロビン,
尿中クレアチニン
- 5) 脳脊髄液プリオン蛋白のモニタリング：
1)総タウ蛋白
2)14-3-3 蛋白
3)神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
4)異常プリオン蛋白(PrPSc)
5)Quick
6)PMCA
7)Nasal brushing
- 5) 心電図 (医学的に必要と判断された場合のみ実施する)
- 6) 有害事象
- (3) Day14、Day28 \pm 2
- 1) P092 投与
- 2) 診察・問診
- 3) バイタルサイン：体温、血圧、脈拍 (治験薬投与前後に実施する)
- 4) 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, 白血球分類,
血小板数, PT, APTT, フィブリノーゲン, FDP
- 5) 血液生化学的検査：総たん白, アルブミン, グロブリン, TTT, ZTT, 総ビリルビン,
直接ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, AI-P, LAP, ChE, LDH, A/G 比, BUN, クレアチ
ニン, 尿酸, 総コレステロール, 空腹時血糖, アミラーゼ, CRP, 血清電解質 (Na,
K, Cl, Ca, Mg), ハプトグロビン
- 6) 尿検査：たん白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣, pH, ヘモグロビン, 尿中クレアチ
ニン
- 7) 脳脊髄液および尿中プリオン蛋白のモニタリング：
1)総タウ蛋白
2)14-3-3 蛋白
3)神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
4)異常プリオン蛋白(PrPSc)
5)Quick

- 6)PMCA
- 7)Nasal brushing
- 4) 心電図（医学的に必要と判断された場合のみ実施する）
- 5) 有害事象
- (4) Day48±1（次回治験薬投与前まで）
 - 1) 診察・問診（必要と判断した場合のみ実施する）
 - 2) 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，白血球分類，血小板数，PT，APTT，フィブリノーゲン，FDP
 - 3) 血液生化学的検査：総たん白，アルブミン，グロブリン，TTT，ZTT，総ビリルビン，直接ビリルビン，GOT，GPT， γ -GTP，Al-P，LAP，ChE，LDH，A/G 比，BUN，クレアチニン，尿酸，総コレステロール，空腹時血糖，アミラーゼ，CRP，血清電解質（Na，K，Cl，Ca，Mg），ハプトグロビン
 - 4) 尿検査：たん白，糖，ウロビリノーゲン，沈渣，pH，ヘモグロビン，尿中クレアチニン
 - 5) 心電図（医学的に必要と判断された場合のみ実施する）
 - 6) 脳脊髄液および尿中プリオン蛋白のモニタリング
 - 1)総タウ蛋白
 - 2)14-3-3 蛋白
 - 3)神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
 - 4)異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})
 - 5)Quick
 - 6)PMCA
 - 7)Nasal brushing
 - 7) 有害事象

8.3.4 中止時

- (1) 診察・問診
- (2) バイタルサイン：体温、血圧、脈拍
- (3) 臨床病期
- (4) Performance Status (PS)
- (5) 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，白血球分類，血小板数，PT，APTT，フィブリノーゲン，FDP
- (6) 血液生化学的検査：総たん白，アルブミン，グロブリン，TTT，ZTT，総ビリルビン，直接ビリルビン，GOT，GPT， γ -GTP，Al-P，LAP，ChE，LDH，A/G 比，BUN，クレアチニン，尿酸，総コレステロール，空腹時血糖，

アミラーゼ, CRP, 血清電解質 (Na, K, Cl, Ca, Mg) ,
ハプトグロビン

- (7) 尿検査：たん白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣, pH, ヘモグロビン, 尿中クレアチニン
- (8) 脳脊髄液および尿中プリオンマーカー：
 - 1)総タウ蛋白
 - 2)14-3-3 蛋白
 - 3)神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)
 - 4)異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})
 - 5)Quick
 - 6)PMCA
 - 7)Nasal brushing
- (9) 心電図 (医学的に必要と判断された場合のみ実施する)
- (10) 胸部 X 線検査
- (11) 脳波および脳画像評価：
- (12) 有害事象

9. 予想される有害事象

9.1 予想される P092 マレイン酸塩による有害事象

- 1. 局所反応： 発赤、腫脹、血管硬化が起こる可能性がある。
- 2. 全身反応： 発熱またはアレルギー症状がみられる可能性がある。
- 3. 各臓器： 見られる可能性がある。
- 4. 血液学的検査： 溶血が見られる可能性がある。
- 5. 血液生化学的検査： BUN,クレアチニン等の上昇が見られる可能性がある。
- 6. 尿検査： 潜血反応が見られる可能性がある。
- 7. P092 マレイン酸塩に対するアレルギー反応が見られる可能性がある。

9.2 予想される静脈内投与による有害事象

局所反応： 疼痛、発赤、水泡が見られる可能性がある。
局所麻酔に対するアレルギー反応が起こる可能性がある。

9.3 予想される有害事象の対処方法

9.3.1 局所反応

- ・ 疼痛、腫脹に対しては、必要に応じて非ステロイド系の消炎・鎮痛剤の投与を行う。それらの投与後も疼痛が持続する場合には湿布剤を使用して局所の冷却を行う。
- ・ 水疱形成については局所の二次感染を防止するため、抗生剤含有軟膏を使用して保護する。

9.3.2 全身反応

- ・ 発熱に対しては対症療法を行う。38.5℃以上の時は解熱剤を投与する。
- ・ アレルギー反応に対しては対症療法を行う。
- ・ 血液細胞の変化については、定期的に血液検査を行って早期発見し、被験者への悪影響が予見される場合には対処を行う。
- ・ 血液生化学的な反応については、定期的に血液検査を行って早期発見し、被験者への悪影響が予見される場合には対処を行う。

10. 有害事象

10.1 有害事象の定義

10.1.1 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬の投与開始から治験終了時までには生じたあらゆる好ましくない徴候・症状又は病気（臨床検査値の異常変動を含む）のことであり、治験薬との因果関係は問わない。

なお、本治験では下記の (1) ~ (4) は有害事象とはしない。

- (1) 同意取得後から治験薬投与までに被験者に生じたあらゆる好ましくない徴候。
- (2) 治験薬投与終了時点で未回復の疾患、症状については合併症とする。
- (3) 同意取得後から治験薬投与開始までにみられた事象については、症例報告書の既往歴/合併症の項目に記載する。
- (4) 効果不発揮による疾患の進行。ただし、疾患進行に伴う症状・徴候及び後遺症が有害事象/重篤有害事象に該当する場合には報告する。

なお、有害事象が発現した場合、以下の内容を症例報告書に記載する。

- ・ 有害事象の事象名、発現年月日、消失または転帰確認日
- ・ 転帰
- ・ 重症度
- ・ 重篤度

- ・ 治験薬の投与変更の有無
- ・ その他の処置
- ・ 因果関係

10.1.2 有害事象等に関して考慮すべき事項

- ・ 診断名と徴候・症状：
 - 1) 本治験では、治験責任（分担）医師は被験者の事象を評価し、徴候（臨床検査値の異常変動を含む）や症状が診断に含まれる場合には、可能な限り個々の徴候や症状ではなく、診断名を症例報告書に記録する。診断名としては可能な限り“Common Terminology Criteria for Adverse Events version4.0（CTCAE v4.0：有害事象共通用語基準）の有害事象名を用いる。
 - 2) 診断名が見つからない場合は、徴候や症状を事象名として症例報告書に記録する。
 - 3) 徴候や症状を含む診断名のついた有害事象及び診断名が見つからない徴候や症状は、CTCAE v4.0 の Grade に従い、あるいは治験責任（分担）医師の判断で、投与前の直近の Grade と比較して Grade が悪化したものを有害事象として扱う。
- ・ 臨床検査値：

実施医療機関の臨床検査値異常については、下記の場合、有害事象とする。

 - 1) 臨床検査値の異常により治療のための薬剤の使用、処置が必要になった場合
 - 2) 臨床検査値の異常により被験者の正常な生理的変動値域を超えた場合
 - 3) その他、治験責任（分担）医師が臨床的に問題あると判断した場合

10.2 有害事象の判定基準

10.2.1 重症度

有害事象の重症度は、CTCAE v4.0 に規定される **grading** に準じ判定する。CTCAE v4.0 で規定できない事象の場合、以下の通りに判定する。

- (1) 「軽度」 一過性で、被験者の日常生活を損なわず、治療を要しない程度
- (2) 「中等度」 被験者の何らかの処置により治験の継続が可能である程度
- (3) 「高度」 治験の継続が不可能である程度

10.2.2 因果関係

以下の基準により判定する。

- (1) 「関連あり」

有害事象が治験薬投与により発現した可能性がある場合、即ち他の理由が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当であること等から、因果関係を除外することができない場合。

(2) 「関連なし」

有害事象発現と治験薬投与に時間的合理性等の観点から、明らかに関連なしと判断できる場合。

(3) 「不明」

因果関係の判定が困難、または不明な場合。

10.3 有害事象の追跡調査

治験責任医師及び治験分担医師は全ての有害事象について、その因果関係（例えば治験薬か他の疾患によるものか等）を判定するための十分な情報を入手し、因果関係を判定した結果を症例報告書に記載する。さらに、有害事象又はその後遺症が持続している場合は、治験終了（中止）後も追跡調査する。追跡調査はその有害事象又は後遺症が消失するか、治験責任（分担）医師が容認し得る程度に安定するまで続けるものとする。

11. 重篤な有害事象

11.1 重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、次のいずれかに該当するものをいう。

- (1) 死亡に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 治療のため入院又は入院・加療機関の延長が必要なもの
- (4) 永続的又は重大な障害・機能不能に陥るもの
- (5) 先天異常を来すもの
- (6) その他の重大な医学的事象

死亡、生命を脅かす事象、あるいは入院を要する事象とはならなかった場合でも、被験者を危機にさらしたり、上記のいずれかの結果に至らぬよう内科的あるいは外科的処置を要すると医学的に判断される場合は重篤な有害事象とみなす。

ただし、治験開始前より予定していた手術や、検査目的のための入院については重篤な有害事象とはしない。

11.2 重篤な有害事象の報告

因果関係の有無にかかわらず、重篤な有害事象が発現した場合は、治験責任医師または治験分担医師は、被験者の安全確保を第一優先に迅速かつ適切な処置を講じた後、情報入手後 24 時間以内に実施医療機関の長及び治験調整医師に対してその内容を電話又は FAX にて報告し、「安全性情報取扱い手順書」に従いその後の対応を行う。

また、実施医療機関の長への文書での報告は、当該医療機関の手順、書式に従う。

なお、当該医療機関で報告様式等の定めがない場合には「重篤な有害事象に関する報告書」（統一書式:書式 12-1、12-2）及びを使用する。

12. 被験者ごとの中止基準

12.1 被験者ごとの中止基準

1. 被験者より同意撤回の申し出があった場合。
2. 被験者の都合により実施計画書を遵守した治験継続が不可能となった場合。
3. 有害事象の発現を認め、治験責任医師または治験分担医師が当該被験者についての治験の継続が困難と判断した場合。
4. 治験開始後、被験者が適格除外規準を満たしていなかったことが判明した場合。
5. その他、治験責任医師、治験分担医師が、治験の中止を適切と判断した場合。

【設定根拠】

1. 被験者への倫理的配慮のため設定した。
2. 適切な評価を実施できなくなる可能性があるため設定した。
3. 被験者への安全性における配慮のため設定した。
4. データ取得症例として不適切であるため設定した。
5. 治験責任医師及び治験分担医師が前述以外の全般的要因を勘案し、被験者の安全性確保を配慮して本治験の参加の可否を判断できる余地を残すため設定した。

12.2 被験者ごとの中止時の対応

被験者ごとの中止基準に該当した場合、その旨、治験調整医師に報告の上、当該被験者に速やかに説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講じる。また、中止時における所定の検査の実施及び評価を可能な限り実施し、中止日、中止理由及びその理由とともに症例報告書に記載する。

13. 治験の終了、中止又は中断

13.1 治験の中止・中断

本治験進行中に、治験薬の安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合又はこれまでのリスク・ベネフィットの肯定的な評価が無効となった等の理由により本治験の中止・中断又は本治験実施計画書等の変更を余儀なくされた場合は、自ら治験を実施する者は速やかにその内容及び理由を治験実施医療機関の長にする。

13.2 治験の終了

- (1) 治験責任医師は治験終了後、実施医療機関の長に治験が終了した旨を文書で通知し、治験結果の概要を文書で報告する。
- (2) 実施医療機関の長は、治験責任医師が治験の終了を報告してきた場合、治験審査委員会に対しその旨を文書で通知すると共に、治験責任医師から提出された報告書に基づき治験結果の概要を報告する。

14. 統計解析

14.1 解析項目・方法

(1) 統計解析方法

解析対象の定義、統計解析方法を以下に説明する。被験者特性、安全性及び有効性の詳細な解析内容は、別途「統計解析計画書」に記述する。特に断りがない限り、検定の有意水準は 5 %、区間推定の信頼係数は両側 95 %とする。原則として欠測値の補完は行わない。

(2) 解析対象

安全性の解析に対しては、安全性解析対象集団を、有効性の解析に対しては有効性解析対象集団を定義する。

1) 安全性解析対象集団

治験薬を 1 回でも投与された症例を安全性解析対象集団とする。

2) 有効性解析対象集団

登録されたすべての症例のうち未投与例、投与後有効性未観測例を除いた集団とする。

(3) 解析対象集団の内訳

登録例数、不適格例数、治験薬未投与例数、登録後逸脱例数、解析対象集団数、中止例数を集計する。治験薬未投与例、登録後逸脱例、中止例についてはその理由別に集計する。

被験者背景情報について記述統計量を算出する。

(4) 被験者の背景因子

患者の人口統計的特性と検査項目等のベースライン値に関して、カテゴリー変数については症例頻度を、連続変数については記述統計量を用量群ごとに算出する。

(5) 主要評価項目

有害事象評価

用量群別及び全体で有害事象発現例の頻度、発現率を算出する。また、器官別大分類別、有害事象の事象別に、重篤度別発現頻度と発現割合を算出する。観察され

た有害事象の重症度（グレード）については、それぞれ試験期間中の最悪グレードを用いる。重篤な有害事象についても群別に発現被験者数及び発現割合を集計し一覧表を作成する。群間比較は Fisher の正確検定を用いて行う。有害事象用語は MedDRA 収載用語を使用する。

副作用についても上記と同様の集計を行う。

(6) 副次的評価項目

1) 臨床検査等の評価

血液検査、バイタルサインについて、各観測時点における要約統計量を算出する。心電図検査の結果（正常・異常）については、観測時点別に各カテゴリーの症例頻度を計数する。尿検査の各検査項目について、治験薬投与前後の測定時点別にカテゴリー値の頻度を集計する。

2) 延命効果の評価

用量群ごとに、死亡までの時間を記述統計量にて算出する。

3) 脳脊髄液プリオン蛋白の評価

用量群ごとに MRI、血液および尿中プリオン蛋白を集計し、95 %信頼区間を算出する。

4) その他

上記のほか、必要に応じて探索的解析を行う。

15. 症例報告書の作成

15.1 症例報告の作成及び報告

- (1) 治験責任医師又は治験担当医師は、登録した被験者について本治験で採用する電子的治験データ収集（EDC）システムの Viedoc™ 上の症例報告書に臨床データを入力し、電子的に署名を行う。EDC システムでは、入力者、入力時期、修正内容、修正時期等のデータ履歴が監査証跡として全て電子的に記録される。
- (2) 治験責任医師及び治験担当医師は、症例報告書が、正確かつ完全で、入力の時期が適切であること、及び被験者の識別に被験者識別コードを用いていることを保証する。
- (3) 症例報告書内の医学的判断を伴わない箇所への記載及び修正は、治験責任医師または治験担当医師の監督のもと、治験協力者が入力補助を行ってもよい。その場合には、治験責任医師又は治験担当医師が電子的に署名を行うこと。

15.2 症例報告書の記載及び修正方法

- (1) 症例報告書へのデータの入力、修正にあたっては本治験用の「EDC 操作マニュアル」に従って行うこと。

(2) 入力後、データセンターからの疑義事項に対する回答も EDC 上で行うこと。

16. 目標症例数

予定症例総数：安全性評価においては 1～3 症例とする（低用量群：1～3 症例、高用量群：1～3 症例、最大耐量が認められた投与量群で、更に 1～3 症例を追加する）。

[設定根拠]

一般的な漸増計画として用いられる方法を参考に、探索的試験において安全性及び忍容性を評価する上で妥当と考えられる常法により設定した。

本治験の漸増計画において、各々の用量群に 1 例のコホートによる観察を行い、P092 との因果関係が否定できない有害事象が発現した場合、その段階にさらに 1 例を加えた 2 例以上で検討することとし、上述のような症例数の設定となった。

17. 治験実施期間

2017 年 1 月 ～ 2018 年 6 月

18. 倫理及び GCP 遵守

18.1 倫理的原則

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（医薬品 GCP；1997 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号）に従い、本治験実施計画書を遵守して実施する。

18.2 治験審査委員会

本治験の実施に先立ち、医療機関の治験審査委員会において、本治験実施計画書、同意説明文書、症例報告書、その他治験審査委員会が必要とする資料の内容を、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から、また治験責任（分担）医師の適格性等について審査を行い、治験審査委員会が治験の実施を承認した後に実施する。

なお、本治験実施中は、年に 1 回又は治験審査委員会の求めに応じてそれ以上の頻度で、治験の継続の可否について審査を受ける。また、治験期間を通じ、治験審査委員会の審査の対象となる文書が追加、更新又は改訂された場合（軽微な追加、更新又は改訂は除く）にも同様に審査を受けるものとする。

19. 治験実施計画書の逸脱及び変更、改訂

19.1 治験実施計画書の逸脱及び変更

- (1) 治験責任（分担）医師は治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく治験実施計画書の逸脱又は変更を行ってはならない。但し、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ものである場合、又は治験の事務的事項のみに関する変更である場合には、この限りではない。
- (2) 治験責任（分担）医師は、治験実施計画書から逸脱した行為を理由のいかんによらず逸脱又は変更の内容及び理由を全て記録する。

19.2 治験実施計画書の改訂

自ら治験を実施する者は、治験開始後に治験実施計画書を改訂する場合、変更の妥当性及び治験の評価への影響について、決定する。

自ら治験を実施する者は、協議の内容、改訂の有無、及びその理由等を明確に文書で記録し、保管する。

20. 説明と同意

20.1 同意取得方法

- (1) 治験責任（分担）医師は本治験に先立ち、予め治験審査委員会の承認が得られた同意・説明文書を用いて、「説明文書・同意文書の内容」に示す項目を被験者にわかりやすく説明し、治験参加について自由意思による同意を文書で得る。同意を得る際には、被験者に治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を与え、十分に答える。
- (2) 同意説明文書等には、説明を行った治験責任（分担）医師及び同意した被験者が署名又は記名・捺印し、各自日付を記入する。実施医療機関の長から指名された治験協力者が被験者に補助的な説明を行った場合、治験協力者も同意文書に署名又は記名・捺印し、日付を記入する。
- (3) 同意文書の写し及び説明文書を被験者に渡し、同意文書の原本を実施医療機関で保管する。治験責任（分担）医師は、診療録等に同意文書の写しを保管するとともに、説明文書を被験者に渡したことを記録する。

20.2 説明文書・同意文書の内容

治験責任医師は、被験者（または代諾者）から本治験への参加の同意を得るために用いる同意文書等を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。

作成又は改訂にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP 省令：1997 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号、及び 2011 年 10 月 24 日薬食審査発 1024 第 1 号）を遵守する。作成又は改訂された同意文書等は、予め治験審査委員会の承認を得る。

なお、同意文書には、以下の項目を含むものとする。

1. 治験が研究を伴うこと
2. 治験の目的
3. 治験責任（分担）医師の氏名、職名、及び連絡先
4. 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準、及び無作為割付が行われる場合は各処置に割り付けられる確率を含む）
5. 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便
6. 他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性
7. 被験者の治験への参加予定期間
8. 治験への参加は自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は、被験者の治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことがないこと。
9. モニター、監査担当者、治験審査委員会等及び規制当局が診療に係わる原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者が署名又は記名・捺印する事によって閲覧を認めたことになること。
10. 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
11. 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報の入手を希望する場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照合すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
12. 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることの出来る治療及び補償。

13. 治験に参加する予定の被験者数。
14. 治験への参加の継続について被験者の意思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られること。
15. 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
16. 被験者が費用負担する必要がある場合にはその内容
17. 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
18. 被験者が守るべき事項
19. 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を行う事項その他当該治験に係わる治験審査委員会に関する事項

20.3 説明文書・同意文書の内容改訂

- (1) 治験期間中における被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合、治験責任（分担）医師は、すでに治験に参加している被験者に対して速やかに当該情報を伝え、本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する。また、当該情報を被験者に伝達したこと、及び被験者の意思を診療録に記載する。
- (2) 治験責任医師は、必要に応じて当該情報に基づき説明文書・同意文書を改訂し、治験審査委員会の承認を得る。
- (3) すでに治験に参加している被験者に対しては、出来るだけ速やかに改訂された説明文書・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被験者本人の自由意思による文書同意を得る。

21. 治験の費用負担及び補償（後日記載）

21.1 治験の費用

21.2 健康被害補償

21.3 賠償保険への加入

22. 記録の保存

22.1 治験審査委員会

IRB の設置者は、標準業務手順書、委員名簿、提出された文書、会議の記録及びその概要、書簡等の記録を、以下の (1)、(2) のいずれか遅い日まで保存する。ただし、自ら治験を実施する者がこれよりも長期間の保存を必要とする場合は、保存期間及び保存方法について自ら治験を実施する者と協議する。

- (1) 治験薬及び承認日（開発が中止された場合は、治験依頼者から開発中止の通知を受けた日）
- (2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

22.2 実施医療機関

実施医療機関の記録保存責任者は、実施医療機関において保存すべき「治験に係る文書又は記録」を以下 (1) (2) のいずれか遅い日まで保存する。ただし、自ら治験を実施する者がこれよりも長期間の保存を必要とする場合は、保存期間及び保存方法について自ら治験を実施する者と協議する。

- (1) 治験薬の承認日（開発が中止された場合は、治験依頼者から開発中止の通知を受けた日）
- (2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

22.3 自ら治験を実施する者

自ら治験を実施する者は、実施医療機関において保存すべき「治験に係る文書又は記録」を以下 (1) ~ (3) のいずれか遅い日まで保存する。

- (1) 治験薬の承認日
- (2) 治験の中止又は終了後 3 年が経過した日

- (3) 被験薬に係る医薬品あるいは被験機器に係る医療機器が承認を受けた場合には、承認取得者は承認を受けた日から5年間（再審査に係るものであって、再審査が終了するまでの期間が承認を受けた日から5年を超えるものにあつては、再審査が終了するまでの期間）

なお、治験実施医療機関の長及び治験審査委員会の設置者が保存すべき「治験に係る文書又は記録」について、その保存の必要がなくなった場合には、自ら治験を実施する者はその旨の連絡を治験実施医療機関の長及び治験実施医療機関の長を経由して治験審査委員会の設置者に対して通知する。

23. 原資料の特定

本治験の原資料とは、以下のものをいう。

- (1) 被験者の同意及び情報提供に関する記録
- (2) 診療録/カルテ
- (3) 看護記録
- (4) 心電図チャート、画像データ（X線等）、臨床検査結果報告書等、症例報告書作成の元となった記録
- (5) 治験薬投与記録
- (6) 治験薬管理表

以下の項目は、症例報告書に直接記録される場合、症例報告書の記載内容を原資料とみなす。

- (1) 併用薬の投与理由
- (2) 併用療法の施術理由
- (3) 有害事象の重症度・転帰・転帰確認日・治験薬との因果関係
- (4) 治験責任（分担）医師のコメント

24. 原資料等の直接閲覧及びモニタリング

自ら治験を実施する者が指名する者は、治験実施計画書に記載されている全ての内容に従って治験が実施されているかを確認するため、治験実施医療機関へのモニタリングについて治験期間を通して定期的に行う。症例報告書のデータを確認するため、原資料と照合する。治験責任医師及び治験実施医療機関の長は、自ら治験を実施する者が指名する者（モニター、監査担当者）、治験審査委員会等及び規制当局が原資料を閲覧できることを保証する。自ら治験を実施する者が指名する者は、治験が治験実施計画書を遵守して適切に行われていることを、治験責任医師ファイル、治験薬、被験者の医療記録、同意文書、症例報告書及び原資料等の関連文書を閲覧することにより確認する。治験責任（分担）医師及

びその他治験担当職員は、モニタリングのための治験実施医療機関への訪問が行われる際は作業進行のために十分な時間を割いて、対応するよう努める。

25. 治験の品質保証及び監査

自ら治験を実施する者は、自ら治験を実施する者が定める標準業務手順書に基づく品質保証及び品質管理システムを履行することによって、治験の実施、データの作成、記録及び報告が、以下に掲げる項目を遵守して行われることを保障する。

1. 治験実施計画書
2. 薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準
3. GCP 省令

また、自ら治験を実施する者は、治験に関連する全てのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、データの取り扱いの各段階において品質保証を実施する。

自ら治験を実施する者は、症例報告書回収、データの点検・入力・変更・修正等の症例固定までの手順及び解析について、自ら治験を実施する者が定める標準業務手順書に従って実施する。

なお、監査担当者は、本治験が GCP、治験実施計画書及び手順書等を遵守しているか否かを、通常のモニタリング及び治験の品質管理とは独立・分離して評価するために、品質保証活動の一環として GCP 監査を実施する。この場合、治験調整医師が指名した監査担当者は事前に治験実施医療機関と連絡を取り、監査のための訪問を取決める。監査担当者は、治験薬の保管及び調剤の場所及びその他治験期間中使用する場所への訪問を要求できる。

26. 機密保持及び個人情報保護

26.1 機密保持

本文書情報は、国立大学法人岐阜大学の機密情報となります。治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験実施機関、治験審査委員会・倫理委員会及び規制当局関係者、その他治験に関与する者に限定して、情報提供するために作成されたものです。

したがって、本文書情報は、被験者に本治験の内容を説明する場合を除き、国立大学法人岐阜大学の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示できません。また本治験の目的以外に使用することはできません。

26.2 被験者の個人情報の保護

個々の被験者のプライバシーを保護するため、実施医療機関から外部に提出される文書

において被験者を特定するものとして被験者識別コードを用い、被験者を特定できる氏名、カルテ番号等は用いない。また業務上被験者のプライバシーに関する情報を知り得るものは、その秘密を保持する。

27. 研究成果の公表、帰属

本治験で得られた情報は、国立大学法人岐阜大学と事前の協議することなくその一部又は全部を公表することはできない。公表の方法は国立大学岐阜大学が治験終了後に決定する。公表の際には被験者の秘密を保全する。

国立大学岐阜大学は、本治験で得られた情報を治験薬の製造販売承認申請等の目的で使用する。

28. 参考文献

- 1) クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル（改訂版） 厚生労働省特定疾患対策研究事業 厚生労働省遅発性ウイルス感染調査研究班 平成 14 年 1 月 24 日
- 2) プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成 23 年度総括研究報告書
- 3) Kuwata K, et al. Hot spots in prion protein for pathogenic conversion.PNAS 2007;104(29):11921-11926.
- 4) Kimura T, et al. Synthesis of GN8 derivatives and evaluation of their antiprion activity in TSE-infected cells. Bioorganic & medicinal chemistry letters 2011;21(5):1502-1507.
- 5) プリオン病診療ガイドライン 2014
- 6) Collinge J et al. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease(PRION-1 study): a patient-preference trial. Lancet Neurol.2009;8(4):334-344.
- 7) Stephane H. et al. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-control trial. The lancet Neurology.2014;13(2):150-158.
- 8) Parry A et al. Long term survival in a patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease treated with intraventricular pentosan polysulphate. J. neurol. Neurosurgery & Psychiatry. 2007;78:733-734.
- 9) Masters.CL et al Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann neurol 1979;5:177-188.
- 10) WHO. WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. World health organization, Geneva, 1998.
- 11) WHO. The revision of the surveillance case definition for variant CJD. 1 ed. Geneva, Switzerland. WHO 2001.
- 12) Andrew G.B. Thompson The Medical research Council prion Disease Rating Scale: a new outcome measure for prion disease therapeutic trials developed and validated using systematic observational studies. Brain 2013;136:1116-1127
- 13) Orru CD et al. new generation Quic assays for prion seeding activity. Prion.2012 6(2):145-152
- 14) Barria MA et al. Cyclic amplification of prion protein misfolding.Methods Mol

Bio.2012;849:199-212.

15) Christina D. et al. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. N Engl J Med .2014;371:519-529