治験実施計画書

**日本人**●●●**患者に対する**

**XXX投与の有効性及び安全性を検証する**

**プラセボ対照、多施設共同二重盲検ランダム化比較**

**第Ⅲ相医師主導治験**

A multi-center, investigator-initiated, Phase 3, double-blinded, randomized,

8-month, parallel-group study to compare the efficacy of XXX versus placebo in Japanese patient with ●●●

治験調整医師

　　　▲▲病院 脳神経内科

■■　■■

版番号：第 1.0 版

作成年月日：2024 年 3 月27 日

|  |  |
| --- | --- |
| **試験実施計画書の標題** | 日本人●●●患者に対するXXX投与の有効性及び安全性を検証するプラセボ対照、多施設共同二重盲検ランダム化比較、第Ⅲ相医師主導治験 |
| **治験依頼者の機密保持に関する声明** | 模擬治験のため記載なし |
| **試験実施計画書番号** | DCT-01 |
| **版** | 1.0 |
| **改訂番号** | 該当なし |
| **治験成分記号** | XXX |
| **化合物名** | Sodium Phenylbutyrate (PB)/Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) |
| **試験の相** | 第3相 |
| **簡易標題** | 日本人●●●患者に対するXXXの第Ⅲ相試験 |
| **治験調整医師** | ▲▲病院 脳神経内科　■■　■■ |

**治験調整医師署名**

　　年　　　月　　日

　　氏名

その他連絡先

**目次**

[1. 試験実施計画書の要約 7](#_Toc162425376)

[1.1. 試験実施計画書の概要 7](#_Toc162425377)

[主要及び副次的目的並びに関連する評価項目 7](#_Toc162425378)

[全般的なデザイン 7](#_Toc162425379)

[1.2. 試験概略図 9](#_Toc162425385)

[1.3. 評価スケジュール 10](#_Toc162425386)

[2. 緒言 11](#_Toc162425387)

[2.1. 試験の実施意図 11](#_Toc162425388)

[2.2. ベネフィット・リスクの要約 12](#_Toc162425389)

[3. 試験の目的、評価項目及びEstimand 14](#_Toc162425390)

[4. 試験デザイン 15](#_Toc162425391)

[4.1. 試験デザインの詳細 15](#_Toc162425392)

[4.2. 試験デザインの設定根拠 15](#_Toc162425393)

[4.2.1. 対照薬の設定根拠 15](#_Toc162425394)

[4.2.2. 割付比の設定根拠 15](#_Toc162425395)

[4.2.3. DCTが可能と判断した根拠 16](#_Toc162425396)

[5. 試験対象集団 17](#_Toc162425397)

[5.1. 試験対象集団の選択 17](#_Toc162425398)

[5.2. 試験対象集団の設定根拠 17](#_Toc162425399)

[5.3. 選択基準 17](#_Toc162425400)

[5.4. 除外基準 18](#_Toc162425401)

[5.5. 生活様式に関する配慮 19](#_Toc162425402)

[5.6. スクリーニング脱落 19](#_Toc162425403)

[6. 試験介入及び併用療法 19](#_Toc162425404)

[6.1. 試験介入の詳細 19](#_Toc162425405)

[6.1.1. 実薬 19](#_Toc162425406)

[6.1.2. 対照薬 20](#_Toc162425407)

[6.2. 試験介入の設定根拠 20](#_Toc162425408)

[6.3. 用法及び用量 20](#_Toc162425409)

[6.3.1. 用法及び用量 20](#_Toc162425410)

[6.3.2. 試験介入の用量調節 21](#_Toc162425411)

[6.4. 飲み忘れ時の対応 21](#_Toc162425412)

[6.5. 保管および管理 21](#_Toc162425413)

[6.5.1. 保管 21](#_Toc162425414)

[6.5.2. 管理 21](#_Toc162425415)

[6.5.3. 参加者宅への配送 21](#_Toc162425416)

[6.6. 登録・割付、盲検化 21](#_Toc162425417)

[6.6.1. 登録 21](#_Toc162425418)

[6.6.2. ランダム化 22](#_Toc162425419)

[6.6.3. 盲検化及び盲検解除 22](#_Toc162425420)

[6.7. 試験介入の遵守 23](#_Toc162425421)

[6.8. 併用療法 23](#_Toc162425422)

[6.8.1. 併用禁止療法 23](#_Toc162425423)

[6.8.2. 併用注意療法 24](#_Toc162425424)

[6.8.3. レスキュー治療 24](#_Toc162425425)

[7. 試験介入の中止及び試験の中止・中断 24](#_Toc162425426)

[7.1. 個々の参加者の試験介入の中止 24](#_Toc162425427)

[7.2. 追跡不能 24](#_Toc162425428)

[7.3. 試験の早期中止・中断 24](#_Toc162425429)

[8. 試験の評価及び手順 25](#_Toc162425430)

[8.1. 評価の方法 25](#_Toc162425431)

[8.2. スクリーニング手順 26](#_Toc162425432)

[8.3. 観察期間中の評価及び手順 27](#_Toc162425433)

[8.3.1. ベースラインVisit（Day 1） 27](#_Toc162425434)

[8.3.2. Week 3 (Day 22, Da17-27) 28](#_Toc162425435)

[8.3.3. Week 6 (Day 43, Day 38-48) 28](#_Toc162425436)

[8.3.4. Week 9 (Day 64, Day 59-69) 29](#_Toc162425437)

[8.3.5. Week 12 (Day 85, Day80-90) 30](#_Toc162425438)

[8.3.6. Week 15 (Day 106, Day101-111) 30](#_Toc162425439)

[8.3.7. Week 18 (Day 127, Day 122-132) 31](#_Toc162425440)

[8.3.8. Week 21 (Day 148, Day 143-153) 31](#_Toc162425441)

[8.3.9. Week 24 (Day 169, Day 164-174) 32](#_Toc162425442)

[8.3.10. フォローアップ (Day 196, Day191-201) 33](#_Toc162425443)

[8.3.11. 中止時 33](#_Toc162425444)

[8.4. 有害事象及び重篤な有害事象 34](#_Toc162425445)

[8.4.1. 有害事象及び重篤な有害事象の定義 34](#_Toc162425446)

[8.4.2. 有害事象及び重篤な有害事象の情報収集期間 34](#_Toc162425447)

[8.4.3. 有害事象及び重篤な有害事象の特定と対応 34](#_Toc162425448)

[8.4.4. 有害事象及び重篤な有害事象の記録 34](#_Toc162425449)

[8.4.5. 有害事象及び重篤な有害事象の追跡 35](#_Toc162425450)

[8.4.6. 重篤な有害事象の報告 35](#_Toc162425451)

[8.4.7. 重篤な有害事象の規制上の報告要件 36](#_Toc162425452)

[8.5. 妊娠および出産の情報 36](#_Toc162425453)

[8.5.1. 試験期間中の参加者の妊娠 36](#_Toc162425454)

[8.5.2. 参加者のパートナーの妊娠 36](#_Toc162425455)

[8.6. バイオマーカー 36](#_Toc162425456)

[9. 統計学的事項 37](#_Toc162425457)

[9.1. 解析対象集団 37](#_Toc162425458)

[9.1.1. 全登録例（Intention to treat, ITT） 37](#_Toc162425459)

[9.1.2. 最大の解析対象集団（Full Analysis Set, FAS） 37](#_Toc162425460)

[9.1.3. 安全性解析対象集団（Safety Analysis Set, SAS） 37](#_Toc162425461)

[9.2. 主要目的を裏付ける解析 37](#_Toc162425462)

[9.2.1. 統計モデル、仮説及び解析方法 37](#_Toc162425463)

[9.2.2. 主要なestimandの中間事象の取り扱い 38](#_Toc162425464)

[9.2.3. 欠測データの取扱い 38](#_Toc162425465)

[9.2.4. 感度分析 39](#_Toc162425466)

[9.2.5. 補足的解析 39](#_Toc162425467)

[9.3. 副次目的を裏付ける解析 39](#_Toc162425468)

[9.3.1. 観察期間中の治験使用薬の継続投与の有無 39](#_Toc162425469)

[9.3.2. 有害事象発現の有無 40](#_Toc162425470)

[9.3.3. Week24における強制肺活量（%FVC）のベースラインからの変化量 40](#_Toc162425471)

[9.3.4. Week24における静的肺活量（%SCV）のベースラインからの変化量 40](#_Toc162425472)

[9.3.5. Week24におけるpNF-Hのベースラインからの変化量 40](#_Toc162425473)

[9.3.6. 死亡又は呼吸イベント（気管切開又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用）までの期間 ……………………………………………………………………………………………………40](#_Toc162425474)

[9.4. 安全性解析 41](#_Toc162425475)

[9.5. その他の解析 41](#_Toc162425476)

[9.5.1. 部分集団解析 41](#_Toc162425477)

[9.5.2. 中間解析 41](#_Toc162425478)

[9.6. 参加者数の設定 41](#_Toc162425479)

[9.7. 試験実施計画書からの逸脱 42](#_Toc162425480)

[10. 規制、倫理及び試験管理 42](#_Toc162425481)

[10.1. 規制上及び倫理的な配慮 42](#_Toc162425482)

[10.2. 委員会 42](#_Toc162425483)

[10.2.1. 治験審査委員会 42](#_Toc162425484)

[10.2.2. 独立データモニタリング委員会 43](#_Toc162425485)

[10.3. 治験実施計画書の遵守 43](#_Toc162425486)

[10.3.1. 治験実施計画書の遵守、改訂 43](#_Toc162425487)

[10.3.2. 治験実施計画書からの逸脱 43](#_Toc162425488)

[10.4. 説明・同意取得手順 43](#_Toc162425489)

[10.4.1. 説明 43](#_Toc162425490)

[10.4.2. 同意 44](#_Toc162425491)

[10.4.3. 再スクリーニング 44](#_Toc162425492)

[10.4.4. 同意説明文書の改訂、再同意 45](#_Toc162425493)

[10.4.5. 同意撤回時の対応 45](#_Toc162425494)

[10.5. データの保護 45](#_Toc162425495)

[10.5.1. 個人情報の保護 45](#_Toc162425496)

[10.5.2. 記録の保存 45](#_Toc162425497)

[10.5.3. 試料等の二次利用について 46](#_Toc162425498)

[11. リスクマネジメントと品質保証 46](#_Toc162425499)

[11.1. 品質許容範囲 46](#_Toc162425500)

[11.2. データの品質保証 46](#_Toc162425501)

[11.2.1. 症例報告書 46](#_Toc162425502)

[11.2.2. 原資料及び原データの閲覧 47](#_Toc162425503)

[11.2.3. データマネジメント 47](#_Toc162425504)

[11.2.4. モニタリング 47](#_Toc162425505)

[11.2.5. 監査 47](#_Toc162425506)

[12. 費用と補償 47](#_Toc162425507)

[12.1. 試験実施に関する費用 47](#_Toc162425508)

[12.2. 参加者に対する負担軽減費の支払い 48](#_Toc162425509)

[12.3. 健康被害に対する補償 48](#_Toc162425510)

[13. 情報の公表 48](#_Toc162425511)

[14. (付録１)有害事象の定義、重症度及び因果関係 49](#_Toc162425512)

[14.1. 有害事象の定義の詳細と説明 49](#_Toc162425513)

[14.2. 重症度 49](#_Toc162425514)

[14.3. 因果関係 49](#_Toc162425515)

[15. (付録２) 用語集 50](#_Toc162425516)

[15.1. 略語一覧 50](#_Toc162425517)

[16. (付録３)：診断基準及び評価尺度 51](#_Toc162425518)

[16.1. 改訂El Escorial診断基準 51](#_Toc162425519)

[16.2. 日本語版●●●機能評価スケール改訂版 51](#_Toc162425520)

[16.3. Modified Norris Scale 53](#_Toc162425521)

[16.4. ●●●AQ-5 55](#_Toc162425522)

[17. （付録４）：引用文献 57](#_Toc162425523)

# 試験実施計画書の要約

## 試験実施計画書の概要

### 主要及び副次的目的並びに関連する評価項目

|  |  |
| --- | --- |
| **主要な目的**日本人●●●患者における身体機能低下の進行に対するXXXの影響をプラセボと比較し、有効性を検証する。**副次的な目的**A. 日本人●●●患者におけるXXX 24週間投与の安全性と忍容性を検証する。B. 日本人●●●患者における肺活量の低下及び生存期間に対するXXXの効果を評価する。C. ●●●のバイオマーカー（リン酸化軸索ニューロフィラメントHサブユニット, pNF-H）に対するXXXの影響を評価する。 |  **主要評価項目**Week24における●●● Functional Rating Scale-Revised （●●●FRS-R）合計スコアのベースラインからの変化量**副次評価項目**A.1) 観察期間中の治験使用薬の継続投与の有無2) 有害事象発現の有無B.3) Week24における強制肺活量（%ForcedVital Capacity, %FVC）のベースラインからの変化量 4) Week24における静的肺活量（%Slow Vital Capacity, %SCV）のベースラインからの変化量 5) 死亡又は呼吸イベント（気管切開又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用）までの期間　C.6) Week24におけるpNF-Hのベースラインからの変化量 |

### 全般的なデザイン

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **介入モデル** |  並行群間 | **対象集団の種類** |  成人患者 |
| **対照** |  プラセボ | **対象集団の診断名又は疾患** |  ●●● |
| **実対照薬** |  該当なし | **対象集団の年齢範囲** | 下限： 上限： | 18 | 歳歳 |
| 80 |
| **試験介入の割付け方法** | 層別ブロックランダム化 | **実施医療機関の分布** |  多施設共同 |

### 群の数

　　　2 （実薬群、プラセボ群）

### 盲検化

試験期間中の治療群の割付けは、以下の者には盲検化される。

•参加者

•介護者

•治験責任医師及び治験分担医師

•肺機能検査担当者（肺機能検査を実施する検査技師等）

•治験協力者及び治験業務を受託する訪問看護師

### 参加者

試験介入へのランダム化割付数：　目標 150 例

### 期間

　　　各参加者の試験介入の総治療期間：　6ヶ月

### 委員会

　　　独立委員会：　独立データモニタリング委員会

## 試験概略図



## 評価スケジュール

※1 中央検査（実施の有無はeWS又はeClinROに入力、検査データは検査機関から直接データセンターへ提出する）

※2 かかりつけ医療機関で、かかりつけ医同席のもと実施する（D to P with D）（かかりつけ医が治験実施医療機関の場合は遠隔診療システムは使用しない）

※3 訪問看護師がバイタルサイン、血液検査・尿検査の実施の有無、肺機能検査結果、残薬数を入力する

※4 参加者が●●●AQ-5を入力する

※5 血液検査・尿検査の検査データは検査機関から直接データセンターへ提出する

※6 状況により治験実施医療機関の受診が難しい場合は、参加者の自宅と治験実施医療機関を遠隔診療システムでつなぎ、訪問看護師同席のもと、参加者の自宅で実施する

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Visit** | 同意 | **screening visit** | 登録 | 治験薬投与期 | follow-up | 中止時 |
|  | **baseline visit** | **Week 3** | **Week 6** | **Week 9** | **Week 12** | **Week 15** | **Week 18** | **Week 21** | **Week 24** |
|  | **Site** | **Clinic** | **Hospital** |  | **Home** | **Home** | **Home** | **Home** | **Hospital** | **Home** | **Home** | **Home** | **Hospital** | **Home** | **Hospital※6** |
|  | **Day** | 　 | 　 | 　 | 1 | 22 | 43 | 64 | 85 | 106 | 127 | 148 | 169 | 196 | 　 |
| 　 | **許容範囲(day)** | 　 | -42 | 　 | 0 | ±5 | ±5 | ±5 | ±5 | ±5 | ±5 | ±5 | ±5 | ±5 | 　 |
| 　 | 説明・同意取得 | ○ | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 　 | 登録 | 　 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 治験薬 | 治験薬処方 | 　 | 　 | ○ | 　 | ○ | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 治験薬発送 | 　 | 　 | ○ | 　 | ○ | ○ | 　 | 　 | 　 | ○ | 　(Day168まで) | 　 | 　 | 　 |
| 治験薬投与 | 　 | 　 | 　 | 　　　　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 評価事項 | 生年月・性別 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 病歴・既往歴・合併症の確認 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 身長 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 体重 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | ○ | 　 | ○ |
| バイタルサイン | 　 | ○ | 　 | ○ | ○ | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ |
| 血液検査(CBC・生化学)※1 | 　 | ○ | 　 | ○ | ○ | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ |
| 尿検査※1 | 　 | ○ | 　 | ○ | ○ | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ |
| 妊娠検査 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 |
| 12誘導心電図 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | ○ | 　 | ○ |
| 肺機能検査 | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ |
| ●●●FRS-R | 　 | ○ | 　 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Modified Norris Scale | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | ○ | 　 | ○ |
| ●●●AQ-5 | 　 | ○ | 　 | ○ | ○ | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ |
| 血液検査(pNF-H)※1 | 　 | 　 | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ |
| 併用薬・併用療法 | 　 | ○ | 　 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 呼吸イベントの有無 | 　 | ○ | 　 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 有害事象 | 　 | ○ | 　 | 　　　　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | ○ | ○ |
| 服薬確認 | 　 | 　 | 　 | 　 | ○ | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ |
| 参加者との接触方法 | 治験実施医療機関の受診 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | 　 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | ○ | 　 | ○ |
| 遠隔診療システムの使用 | ○※2 | 　 | 　 | ○ | ○ | ○ | ○ | 　 | ○ | ○ | ○ | 　 | ○ | 　 |
| 訪問看護師の訪問 | 　 | 　 | 　 | ○ | ○ | ○ | 　 | 　 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | 　 |
| データ取得方法 | eWS | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | 　 | ○ | ○ | ○ | 　 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| eCllinRO※3 | 　 | 　 | 　 | ○ | ○ | ○ | 　 | 　 | 　 | ○ | 　 | 　 | 　 | 　 |
| ePRO※4 | 　 | ○ | 　 | ○ | ○ | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ |
| 検査機関からデータ入手※5 | 　 | ○ | 　 | ○ | ○ | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ | 　 | ○ |

# 緒言

## 試験の実施意図

●●●は、大脳及び脊髄運動神経の進行性の変性により全身の筋力低下、嚥下・構音障害、呼吸不全をきたす難病である。本邦における患者数は約1万人、男女比は男性：女性＝1.3～1.4：1、好発年齢は60～70歳で、約9割は家族歴のない孤発性●●●である1。日本の●●●の大規模レジストリJaC●●●（Japan Consortium for ●●● Research）によると、日本人●●●の発症から死亡又は気管切開下陽圧換気導入までの期間の中央値は48ヶ月（最短で3.1ヶ月）である2。●●●に対する治療薬として、現在本邦ではRiluzoleとEdaravoneの2種類が薬事承認されているが、疾患の進行を抑制する効果は限定的であり、有効性の高い治療薬の開発が待ち望まれている。

　●●●の原因として、ミトコンドリア機能異常、軸索輸送障害、異常タンパク質の凝集、プロテアソームやオートファジーの異常による蛋白分解障害、プリオン蛋白様の伝播、興奮毒性、非神経細胞の異常の関与、酸化ストレス、炎症、RNA代謝異常等、さまざまな機序が報告されている3。XXXは、フェニルブチレート（Sodium Phenylbutyrate, PB）とタウロウルソデオキシコール酸（Tauroursodeoxycholic Acid, TUDCA）の2つの低分子化合物の合剤であり、小胞体ストレスとミトコンドリアストレスを抑制することにより、神経細胞死と神経毒性炎症を阻害する作用を有する。PBはヒストン脱アセチル化酵素（Histone deacetylase, HDAC）阻害剤であり、DJ-1の発現上昇を介して他のシャペロンタンパク質を増加させ、小胞体ストレスを改善する。シャペロンタンパク質の増加は、●●●モデルマウスである変異SOD1G93Aマウスにおける生存期間の延長効果が確認されている4。一方TUDCAは、ミトコンドリア膜に取り込まれてBaxのミトコンドリア膜への移動を抑制し、ミトコンドリアの透過性を低下させて細胞のアポトーシス閾値を上昇させることにより、ミトコンドリアのエネルギー欠損を回復させる5。TUDCAは、酸化ストレスに関連した複数の疾患モデルマウスの他、poly-GAによるin vitroの●●●モデルでも有効性が確認されている6 7, 8。以上より、PBとTUDCAの合剤であるXXXは、既承認の薬剤とは異なる機序により●●●における神経変性を抑制すると期待される。

　●●●患者に対するPB又はTUDCAの単剤投与試験9 10にて安全性が確認され、さらに有効性が示唆されたことを踏まえて、2017年～2019年にアメリカ合衆国の25施設で行われた●●●患者を対象としたPB/TUDCA合剤のPhase2試験（CENTAUR, NCT03127514）では、●●●機能評価スケール改訂版（●●● Functional Rating Scale-Revised, ●●●FRS-R）で評価される身体機能について、実薬群ではプラセボ群に比べ24週間の観察期間における機能低下が有意に抑制された（N=137, 実薬群 vs. プラセボ群 = -1.24/月vs. -1.66/月, 差＝0.42/月, 95% CI 0.03-0.81, p = 0.03）11。さらにその後のOpen-label extension study（CENTAUR-OLE, NCT03488524）にて、PB/TUDCA合剤の長期投与が、●●●患者の死亡又は気管切開下陽圧換気療法の導入や、初回入院までの期間を延長する効果が確認されている12。

　日本をはじめとしたアジアにおける●●●は、典型的には四肢から発症し、その後球症状を発症するという表現型はCaucasianにおける●●●と類似している一方、Caucasianの家族性及び孤発性●●●患者で高率に認められる*C9orf72* のイントロン 1 内の 6 塩基繰り返し配列の異常伸長の頻度が低く13、病態機序は欧米の患者と異なる可能性がある。本試験は、日本人●●●患者におけるPB/TUDCA合剤（XXX）の有効性及び安全性を検証するための試験として、CENTAUR試験の対象群、用法・用量、試験デザインを基に計画した。**さらに●●●患者の多くは移動の負担が大きいことを踏まえ、試験参加のための通院負担を軽減するために分散型臨床試験（Decentralized Clinical Trial, DCT）で実施する。本邦における●●●に対する治療薬開発は急務であるが、DCTにより参加者の負担を軽減することで、迅速な参加者のリクルートと短期間での試験完遂が期待される。**

## ベネフィット・リスクの要約

　PBは、本邦では2012年にYYYとして尿素サイクル異常症に対して薬事承認されており、臨床での使用成績調査等により蓄積された安全性情報がある（1日の最大投与量20g）。主な副作用は月経障害、体重増加、嘔吐、味覚嫌悪等であるが、海外での●●●患者に対するPB単剤投与試験では、21g/日の投与まで忍容性と安全性が確認されている9。またTUDCAは漢方で用いられる熊胆の主成分で、ウルソデオキシコール酸（Ursodeoxycholic Acid, UDCA）のタウリン抱合体であり、海外では肝機能改善を目的としたサプリメントとして販売されている。TUDCAの主な副作用は軽度の腹痛又は下痢が挙げられるが、一般的に忍容性は高い。海外での●●●患者に対するTUDCA単剤投与試験では、2g/日経口投与の忍容性及び安全性が確認されている10

 CENTAUR試験における有害事象を表1に示す11。最も頻度が高い有害事象は消化器症状（67％）であるが、実薬と関連がある重篤な有害事象の発生はなく、PB及びTUDCAの同時投与による安全性への影響は低いと考えられる。日本人においても、PB及びTUDCA同時投与時の薬物動態に民族的要因の影響は低いと考えられ、XXXの安全性への懸念は高くないと予想される。

表1. CENTAUR試験の有害事象（抜粋）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 有害事象名 | 実薬群　例数（%) | プラセボ群 例数（%) |
| 胃腸障害 | 60 (67) | 29 (60) |
| 下痢 | 12 (21) | 9 (19) |
| 便秘 | 12 (15) | 11 (23) |
| 嘔気 | 17 (19) | 6 (12) |
| 腹痛 | 7 (8) | 3 (6) |
| 唾液過多 | 9 (10) | 1 (2) |
| 口喝 | 3 (3) | 4 (8) |
| 上腹部痛 | 5 (6) | 1 (2) |
| 腹部不快感 | 5 (6) | 0 |
| 腹部膨満感 | 4 (5) | 1(2) |
| 嚥下障害 | 2 (2) | 3 (6) |
| 嘔吐 | 4 (4) | 1 (2) |
| 骨格筋系及び結合組織障害 | 38 (43) | 21 (44) |
| 筋力低下 | 16 (18) | 11 (23) |
| 背部痛 | 6 (7) | 4 (8) |
| 筋痙攣 | 5 (6) | 3 (6) |
| 関節痛 | 5 (6) | 2 (4) |
| 筋肉痛 | 5 (6) | 2 (4) |
| 神経系の障害 | 33 (37) | 19 (40) |
| 頭痛 | 12 (14) | 10 (21) |
| めまい | 11 (12) | 3 (6) |
| 感染症 | 28 (32) | 21 (44) |
| ウイルス性上気道感染 | 11 (12) | 4 (8) |
| 尿路感染 | 7 (8) | 3 (6) |
| 呼吸器、胸部、縦隔の障害 | 29 (33) | 10 (21) |
| 呼吸困難 | 9 (10) | 3 (6) |
| 呼吸不全 | 5 (6) | 3(6) |

また本試験参加により、参加者が既承認薬（Edaravone及びRiluzole）による治療の時期を逸する可能性がある。既承認薬とXXXの有効性を直接比較した試験はないが、Edaravoneの第3相試験で24週間での●●●FRS-Rの低下が実薬vsプラセボ＝ -5.01 vs -7.50，差＝2.49, 95% CI 0.99-3.98, p = 0.0013）14であったことを踏まえると、対象群の定義がCENTAUR試験とは異なるため単純な比較はできないものの、XXXによる進行抑制効果はEdaravoneと同等以上と期待される。またリスク軽減策として、試験参加前から使用している既承認薬は試験期間中も継続可とした。

以上より、参加者が本試験へ参加するベネフィットは極めて大きいとは言えないが、先行研究により得られている安全性データを踏まえると、本試験への参加のリスクは許容されると考えられる。

# 試験の目的、評価項目及びEstimand

|  |  |
| --- | --- |
| **主要な目的**日本人●●●患者における身体機能低下の進行に対するXXXの影響をプラセボと比較し、有効性を検証する。**副次的な目的**A. 日本人●●●患者におけるXXX 24週間投与の安全性と忍容性を検証する。B. 日本人●●●患者における肺活量の低下及び生存期間に対するXXXの効果を評価する。C. ●●●のバイオマーカー（リン酸化軸索ニューロフィラメントHサブユニット, pNF-H）に対するXXXの影響を評価する。**探索的な目的**A. 日本人●●●患者のQOLに対するXXX投与の影響を評価する。 B. 日本人●●●患者の四肢症状、球症状、呼吸症状に対するXXXの効果を評価する。 |  **主要評価項目**Week24における●●● Functional Rating Scale-Revised （●●●FRS-R）合計スコアのベースラインからの変化量**副次評価項目**A.1) 観察期間中の治験使用薬の継続投与の有無2) 有害事象発現の有無B.3) Week24における強制肺活量（%ForcedVital Capacity, %FVC）のベースラインからの変化量 4) Week24における静的肺活量（%Slow Vital Capacity, %SCV）のベースラインからの変化量 5) 死亡又は呼吸イベント（気管切開又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用）までの期間　C.6) Week24におけるpNF-Hのベースラインからの変化量**探索的評価項目**A. 1) Week24における●●● assessment questionnaire-5（●●●AQ-5）のベースラインからの変化量B. 2) Week24におけるModified Norris Scale四肢症状の合計スコアのベースラインからの変化量 3) Week24におけるModified Norris Scale球症状の合計スコアのベースラインからの変化量 4) Week24における●●●FRS-Rの各項目のスコアのベースラインからの変化量 |

**＜Primary Estimand＞**

症状出現から18ヶ月以内の日本人●●●患者に対し、治験使用薬の投与を早期中止や服薬遵守したかどうかに関わらず、全てのランダム化割り付けされた参加者におけるレスキュー治療の効果も含む治療効果（XXX vs プラセボ）を●●●FRS-R合計スコアのベースラインから24週までの変化量の平均値の群間差を用いて評価する。

Estimandを構成する5つの要素を以下に示す。

1. 関心のある治療：プラセボ（+必要に応じてレスキュー治療）vs XXX（+必要に応じてレスキュー治療）
2. 対象集団：症状出現から18ヶ月以内の日本人●●●患者集団
3. 変数：●●●FRS-R合計スコアのベースラインから24週までの変化量
4. その他の中間事象：有害事象による投与の中止、服薬不遵守。これらは治療方針ストラテジーを採用する。死亡に関しては、複合変数ストラテジーを採用する。
5. 集団レベルの変数要約：平均値の群間差

Estimandの設定根拠：治験使用薬の早期中止やレスキュー薬の使用を含めた上でも、被験薬を使用した集団の治療効果がプラセボを使用した集団を上回ることが、規制当局、対象患者集団の治療方針の決定に関わる人にとって重要であると考えられた。

# 試験デザイン

## 試験デザインの詳細

スクリーニングを経て適格性が確認された参加者は、本治験への登録後、2：1の割合で実薬群とプラセボ群に割り付けられる。全治療期間は24週間とし、最初の3週間は実薬又はプラセボの投与は1日1回とする。忍容性が確認されれば、4週目より1日2回の投与に増量する。治療期間終了後28日目に、安全性と有効性についてのフォローアップ観察を行う。スクリーニング期間、治療期間、フォローアップ期間を含めると、参加者の試験参加期間は約8ヶ月となる。本試験は二重盲検試験であり、参加者と介護者、及び治験担当医師・アウトカム評価に係る者を含む治験関係者に割付は開示しない。

**また本試験はDCTであり、参加者は、スクリーニング、Week 12及びWeek 24は治験実施医療機関を受診するが、それ以外のVisitでは参加者は治験実施医療機関を受診せず、遠隔診療システムやeCOA（Electronic Clinical Outcome Assessment）、治験業務を受託する訪問看護師による自宅訪問を活用して試験を実施する。**

## 試験デザインの設定根拠

### 対照薬の設定根拠

　●●●の病勢を評価するための確立したバイオマーカー等の客観的指標はなく、本試験の有効性の主要評価項目である●●●FRS-Rスコアは医療者が参加者への問診等により評価するスコアであり、有効性評価へのバイアスを排除するため、プラセボを対照薬とした。本試験の対象群にはEdaravoneの治療効果が期待できる病期/重症度の患者と、Edaravoneの有効性が証明されていない病期/重症度の患者が含まれる。そのため一律にEdaravoneを併用することは規定しないが、同意取得時に既にEdaravone又はRiluzoleを使用中の参加者については、倫理的側面を考慮し、試験期間中も用法・用量の変更がなければ併用可とした。

### 割付比の設定根拠

　●●●患者にとって、本邦で既に承認されたRiluzole及びEdaravoneの治療効果は必ずしも大きいものとは言えず、海外での承認された被験薬への期待が強い。そのため、プラセボ群に割り付けられる割合が50%となることは治験への参加を忌避する理由となる可能性があるため、本治験では2:1の割付比を採用した。

### DCTが可能と判断した根拠

**本試験の主要評価項目である●●●FRS-R15は、12項目の身体機能を各々0点（全くできない）～4点（正常）、合計48点で表す尺度であり、●●●患者の病状を評価する方法として、世界中で臨床研究や治験、実臨床で広く使用されている。日本語版でもその信頼性は確立しており16、さらに臨床研究コーディネーターによる電話調査でも、フローチャートに従って質問を行っていくことで神経内科専門医の直接診察による評価と高い一致率を示したことが報告されている17。本試験では遠隔診療システムを用いて動画と音声による遠隔診療にて評価を実施するが、直接診察による評価と同等の評価が得られるよう、神経内科専門医が、別途定める「日本語版●●●FRS-Rを用いた機能評価に関する手順書」に従って評価を行う。**

**副次評価項目のひとつであるFVC・SVCは、治験実施医療機関又は参加者の自宅で実施する。試験期間中、測定機器を統一するために、治験実施医療機関においてもポータブルのスパイロメーターを使用して測定する。参加者宅で測定する場合は、治験業務を受託する訪問看護師の訪問時に、遠隔診療システムで治験実施医療機関の検査担当者が指導しながら測定する。測定方法の詳細は、別途定める「呼吸機能検査に関する手順書」を参照する。**

**探索的評価項目のひとつである●●●AQ-5 18 は、●●●に特異的なQOL尺度として開発された、Physical Mobility（10 項目）、ADL/Independence（10 項目）、Eating and Drinking（3項目）、Communication（7項目）、Emotional Functioning（10 項目）の5つのドメイン、40項目からなるPatient-reported Outcome （PRO）である●●●AQ-4019の、各ドメインから1項目を使用した簡易版である。●●●AQ-40は日本語版が作成されており20、本試験では参加者が自宅でePROを用いて回答することから、欠測値を極力減らすために、日本語版●●●AQ-40から●●●AQ-5を構成する5項目を収集する。上肢の筋力低下により参加者自身でスマートフォンでの入力が難しいと予想される場合、タブレット端末の貸与や（下肢での操作が可能な場合）、スイッチインターフェイスや視線入力装置の活用等により、可能な限り参加者自身で入力可能な方法を検討する。**

**CENTAUR試験で評価項目に含まれていた四肢等尺性筋力テストは、特殊な測定機器が必要なため本試験では実施しない。それを補完するため、●●●の身体機能評価尺度であるModified Norris Scaleを探索的評価項目に追加した。Modified Norris Scaleは21項目の四肢の動作を0点（全くできない）～3点（正常）で評価する四肢症状尺度と、口輪筋や舌の動き・嚥下・発語等を13項目（0～3点）で評価する球症状尺度から成り、日本語版の妥当性も検証されている21, 22。遠隔診療での評価の可否は不明なため、基本的に実施医療機関を受診するVisitを評価時点とし、ベースライン時点の評価のみ、スクリーニングVisitでの評価からの変化を遠隔診療で確認する。**

# 試験対象集団

## 試験対象集団の選択

本試験は、改訂El Escorial診断分類のdefiniteに該当し、かつ症状出現から18カ月以内の日本人●●●患者を対象とする。

## 試験対象集団の設定根拠

●●●の診断は①上位および下位運動ニューロン徴候の存在、②進行性の経過、③除外診断によってなされる1。非典型例や、上位ニューロン徴候又は下位運動ニューロン徴候を欠く亜型を除外するため、●●●診断の世界標準である改訂El Escorial診断基準23のDefinite以上と診断される者を対象とした（選択基準-2）。改訂El Escorial診断基準のdefiniteは●●●の予後不良因子であり24、試験期間を通じて安全に観察可能な症例を組み入れるため、また有効性が期待される早期例を組み入れるため、スクリーニング時点で発症18ヶ月以内、%SVCが60以上の者を対象とした（選択基準-3,5, 除外基準-1,16）。有効性・安全性の評価への影響を可能な限り排除するため、既存の●●●治療薬の使用がない又は使用中の場合は試験参加直前に用法・用量を変更していない者、かつ本試験以外の目的でのPB、TUDCA、又はUDCAの使用予定がない者を対象とした（選択基準-6,7、除外基準-2）。薬物動態に影響を及ぼす可能性がある肝胆道系疾患や腎機能障害がある者は対象外とした（除外基準-4,5,8,9,11）。その他、評価項目に影響を及ぼす可能性がある疾患を合併している者（除外基準-6,10,13）、又は評価項目に影響を及ぼす可能性がある治療歴がある者（除外基準-14,15,16,17,18,19）は対象外とした。**また本試験は、オンライン診療や、試験参加の同意及び観察期間中の評価項目の入力のため患者自身による電子端末の操作が必要であり、それらを実施可能な者を対象とした（選択基準-9）。**妊娠中や授乳中の安全性は確立していないため、試験期間中から試験介入終了後3ヶ月間に妊娠を希望する者、及び妊娠中・授乳中の者は対象外とした（適格基準-8、除外基準-7）。試験参加のリスク及びベネフィットを理解した上で、自身の意思により試験参加への同意が得られる者を対象とした（選択基準-1,4、除外基準-12）。

試験の適格基準を満たさない参加者を、試験実施計画書の適用免除又は例外として登録してはならない。

## 選択基準

本試験に参加するためには、以下の基準を全て満たしていなければならない。

1) 同意取得時点において18歳以上、80歳未満の日本人男性又は日本人女性。

2) 孤発性又は家族性●●●で、改訂El Escorial基準でdefiniteの●●●と診断された者。

3) 同意取得時点で●●●の症状が出現してから18カ月以内の者。

4) 本人の自由意思により本治験への参加について同意が得られる者

5) スクリーニング時点でのSVCが予測値の60％以上（%SVCが60以上）である者

6) Rilzoleを内服していない者、もしくは内服している場合は、同意取得の30日前から用量を変更していない者。

7) Edaravoneを使用していない者、もしくは使用している場合は、同意取得の60日前から用法・用量を変更していない者。

8) 男性又は妊娠可能な女性\*1の場合、試験期間中及び試験介入終了後3カ月間の避妊\*2に同意する者。

**9) 本治験の手順に従うことができる者（eConsent、ePROの入力、遠隔診療のためのスマートフォン又はタブレット端末の操作を含む。介助者によるセッティングや操作の介助、補助装置の使用等により操作可能であれば可。）**

  \*1 初潮を経験しており、不妊手術（子宮摘出術、両側卵管結紮又は両側卵巣摘出術など）を受けておらず、閉経していない女性。閉経の定義は、特筆すべき理由がないにもかかわらず、12ヶ月以上連続して無月経であることとする。

 \*2参加者が女性の場合、効果の高い避妊法［排卵抑制作用のあるエストロゲン及びプロゲステロン配合ホルモン避妊薬、排卵抑制作用のあるプロゲステロン単剤ホルモン避妊薬、子宮内避妊具、子宮内ホルモン放出システム、両側卵管結紮術、パートナーの無精子症（精管切断術を含む）、二重バリア法（コンドームと殺精子薬を含む避妊ペッサリーの併用等）］、又は性交渉を避ける（排卵後法・症候体温法・カレンダー法による周期的禁欲は避妊法として許容されない）、のうちいずれかの方法で避妊措置を行う。参加者が男性の場合、女性との性行為時にバリア法を使用し、妊娠を意図した性行為又は精子の提供を行わない。

## 除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は本試験の対象としない。

1) 気管切開を受けた者

2) スクリーニングVisit前3ヶ月以内にPB、TUDCA、またはUDCAに暴露された、又は治験期間中にPB、TUDCA、又はUDCAの投与予定がある者

3) PB、胆汁酸塩、又はXX

Xに含まれる添加物に対してアレルギーがある者

4) スクリーニングVisit時点で肝機能障害（AST又はALTが正常値上限の3倍以上）がある者

5) スクリーニングVisit時点で腎機能障害（eGFR ＜ 60mL/min/1.73m2）がある者

6) コントロール不良の高血圧（収縮期血圧 ＞ 160 mmHg又は拡張期血圧 ＞ 100 mmHg）がある者

7) 妊娠中又は授乳中の女性

8) 胆嚢摘出後の者

9) スクリーニングVisit時点で活動性の胆嚢炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、胆嚢癌、胆嚢ポリープ、胆嚢壊死、胆嚢膿瘍など、胆汁の流れを阻害する病態を有する者

10) NYHA心機能分類でクラスⅢ又はⅣの心不全の既往がある者

11) 胆道感染、膵炎、回腸切除など、TUDCAの吸収及び腸肝循環を変化させる可能性がある重度の膵臓・胆道・腸管の障害を有する者

12) インフォームドコンセントを行う能力を損なうような、病状が不安定な精神疾患、認知機能障害、認知症、薬物乱用があると判断される者

13) 以下を除く癌がある者（皮膚の基底細胞癌又は治療が成功した扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌、前立腺上皮内腫瘍）、又は3年以上再発がないことを確認されていないその他の悪性腫瘍がある者

14) 過去に●●●の治療を目的とした細胞治療又は遺伝子治療を受けたことがある者

15) 同意取得前90日以内に、●●●の治療を目的としてモノクローナル抗体の投与を受けた者

16) 横隔膜ペーシングシステム植え込み後の者

17) 6.9.1に記載の併用禁止療法を実施中の者

18) 他の臨床試験に参加中の者

19) 本治験に参加した場合、参加者の安全性上のリスクが増大すると治験責任医師又は治験分担医師が判断する者

## 生活様式に関する配慮

　本試験では、食事内容、嗜好品、身体活動に関して特に制限はない。

## スクリーニング脱落

　スクリーニング脱落となった参加者について、再度試験への参加を希望する場合は、前回の同意取得から30日以上経過後に再度同意を取得の上、スクリーニングを実施する。

# 試験介入及び併用療法

## 試験介入の詳細

### 実薬

　有効成分：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 一般名 | Sodium Phenylbutyrate (PB) | Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) |
| 化学構造 |  |  |
| 分子式 | C10H11NaO2 | C26H45NO6S・2H2O |
| 分子量 | 186.2 | 535.74 |
| 製造者 | ○○製薬株式会社 | ○○製薬株式会社 |

　製剤：1包あたりPB 3gとTUDCA 1g、および添加物として以下を含む白色粉末

　　　　無水リン酸化ナトリウム、デキストレート、ソルビトール、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロース、フマル酸ステアリルナトリウム、マルトデキストリン

　包装：1次包装　透明フィルム、2次包装　1箱あたり30包入

　表示：2次包装に以下を表示する

治験用

　　　　　 XXX／プラセボ

貯法：常温

製造番号：（製造番号を記載）

使用期限：（使用期限を記載）

治験調整医師： ▲▲病院・脳神経内科　■■　■■

〒999-9999　　 筑前市博多区9-9-9

### 対照薬

　製剤：実薬と外観上識別がつかない、以下を含む白色粉末

　　　　無水リン酸化ナトリウム、デキストレート、ソルビトール、コロイド状二酸化ケイ素、スクラロース、フマル酸ステアリルナトリウム、マルトデキストリン

　包装：1次包装　透明フィルム、2次包装　1箱あたり30包入

　表示：2次包装に以下を表示する

治験用

　　　　　 XXX／プラセボ

貯法：常温

製造番号：（製造番号を記載）

使用期限：（使用期限を記載）

治験調整医師： ▲▲病院・脳神経内科　■■　■■

〒999-9999　　 筑前市博多区9-9-9

## 試験介入の設定根拠

　用法・用量、投与期間はCENTAUR試験に準じて設定した。

## 用法及び用量

### 用法及び用量

Day1からDay21までは、実薬又はプラセボを、1日1包、食前に経口投与又は経管投与する。

Day22からDay168は、実薬又はプラセボを1回1包、1日2回、食前に経口投与又は経管投与する。

　調製方法：散剤をコップ又は他の容器に入れ、約200mlの室温の水を加えてよくかき混ぜる。

調製後は1時間以内に内服する。

　実薬又はプラセボの投与後は通常の飲食を再開してよいが、水酸化アルミニウムや酸化アルミニウムを含む制酸剤は投与後2時間以内の服用は避ける。

　**Day1の内服は、治験業務を受託する訪問看護師による参加者の自宅訪問時に、治験責任医師又は治験分担医師が遠隔システムを用いて参加者に指導しながら行う。**

### 試験介入の用量調節

　試験介入に関連すると考えられる有害事象又は試験期間中のその他の理由により、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断する場合は、実薬又はプラセボの投与量を減量又は休薬することができる。減量又は休薬した場合は、その理由と期間、減量の場合は用量を、症例報告書に記録する。

　減量は以下のいずれかとする。

　　Day1～Day21：2日で1包

　　Day22～Day168：1日1包

 減量後、治験責任医師又は治験分担医師が可能と判断した場合には、再度、減量前の用量で投与する。その場合、再増量した日付を症例報告書に記載する。

## 飲み忘れ時の対応

　Day1からDay21までは、飲み忘れに気づいた場合、同日内であれば次の食前又は空腹時に内服してよい。

　Day22からDay169までは、飲み忘れに気づいた時に、次回の内服時間までに6時間以上空いている場合は、食前又は空腹時に内服する。次回の内服までの時間が6時間未満であれば、内服はしない。

## 保管および管理

### 保管

　治験使用薬（実薬及びプラセボ）は、治験薬保管庫及び治験実施医療機関では常温（15～25℃）で保管する。

### 管理

　治験薬保管庫及び治験実施医療機関における治験使用薬の管理は、別途定める「治験使用薬の管理に関する手順書」に従って行う。

### 参加者宅への配送

**参加者宅への治験使用薬配送時の梱包方法、温度管理、発送及び受領確認、未使用薬の返却方法は、別途定める「治験使用薬の配送に関する手順書」に従って行う。**

## 登録・割付、盲検化

### 登録

患者の同意完了後、治験実施医療機関で参加者識別コードを付与する。治験責任医師又は治験分担医師は当該参加者の適格性を確認し、適格と判断した場合、下記登録システムへの登録を行う。登録と同時にシステム上で割付が行われる。登録手順の詳細は、別途定める「登録に関するマニュアル」を参照する。登録は、メンテナンス時を除き24時間受付可能である。

【登録システム】

REDCap：＜URLを記載＞

受付時間：24時間登録可能（保守・点検時を除く）

【登録システムに関する連絡先と問い合わせ時間】

登録センター：▲▲病院ARO次世代医療センター

TEL：000-000-0000　　FAX：000-000-0000

e-mail:

平日9 時～17時 （祝祭日、土曜日・日曜日、年末年始（12/29～1/3）を除く）

【登録に際しての注意事項】

1) 治療薬投与後の登録は、例外なく認められない。

2) 登録システムへの入力内容が不十分な場合、すべてが満たされるまで登録は受けつけられない。

3) 投与群が割付されたことをもって登録完了とする。

4) データの利用拒否を含む同意撤回を除いて、一度登録された参加者は、その登録が抹消されることはない。重複登録された場合は、初回の登録情報を採用する。誤登録・重複登録が判明した場合は、速やかに上記「登録システムに関する連絡先」へ連絡する。

### ランダム化

治療群は登録システムによって登録と同時にランダムに割り付けられる（割付比2:1）。ランダム割付は層別置換ブロック法を用い、詳細な手順は治験実施関係者及び統計解析業務担当者には知らせない。なお層別因子は施設と、スクリーニングVisitでの●●●FRS-Rスコア（38以上、38未満）とする。

### 盲検化及び盲検解除

治験薬割付機関における治験薬割付責任者は、割付キーコード及び緊急割付キーコードを作成する。割付キーコードは治験薬割付責任者が厳重に保管・管理する。割付は番号で治験使用薬に表示されるが、割付内容は治験実施医療機関の治験関係者、参加者、及び治験調整事務局やデータセンターなどの当該治験関係者には告知されない。なお、盲検化を維持するために、本試験のプラセボ薬包のサイズ、色、重量、表示はXXXの薬包と一致させる。また、投与方法も同一の方法を取る。

【開錠手続き】

　すべての症例報告書の作成が完了し、解析データが固定された後に、別途定める手順書に従い治験薬割付責任者が開錠する。

【緊急割付コードの開封】

重篤な有害事象の発現等により、治験責任医師又は治験分担医師が当該参加者の治療法を決定するために割付を緊急に知る必要が生じた場合、治験調整医師に緊急割付コードの開封を要請する。治験調整医師は開錠が必要と判断した場合、治験薬割付責任者に当該参加者の緊急割付コードの開封を指示する。開封結果は治験薬割付責任者より、治験責任医師に通知する。開封した場合、治験薬割付責任者は開封が必要であると判断した理由及び開封結果を知らせた範囲を記録に残す。緊急割付コード開封の詳細は別途手順書に定める。

## 試験介入の遵守

治験責任医師又は治験分担医師は、参加者に以下の事項を遵守するよう指導する。

1) 治験責任医師又は治験分担医師の指示どおりに実薬又はプラセボを服用し、**決められたスケジュールで診察（遠隔診療を含む）、検査、治験業務を受託する訪問看護師による訪問を受けること。**

**2) 体調に異変を感じた場合は、治験実施医療機関に連絡すること。**

**3) 決められた手順通りに、治験使用薬の受領と残薬の返却を行うこと。**

4) 他の疾患などにて他院（かかりつけ医以外）を受診する場合には、あらかじめ治験責任医師又は治験分担医師に報告すること。また、この受診によって薬剤を服用する必要が生じた場合には、治験責任医師又は治験分担医師に連絡すること。

5) 妊娠可能な女性の参加者又は男性の参加者は、試験中から試験介入終了後3カ月間は避妊すること（妊娠可能な女性の定義と適切な避妊方法は5.3を参照）。

## 併用療法

### 併用禁止療法

　試験期間中、参加者は以下の治療を受けてはならない。

1) XXXとの併用により胆汁酸の処理又は腎機能に影響を及ぼす可能性がある下記薬剤

HDAC阻害剤（バルプロ酸、ボリノスタット、ロミデプシン、ツシジノスタット、パノビノスタット、リチウム）、 プロベネシド

 2) ●●●に対して臨床試験が行われており、有効性評価に影響を及ぼす可能性がある下記薬剤又は下記療法

　　　　ピオグリタゾン、アリモクロモル、オランザピン、タモキシフェン、メキシレチン、ラサギリン、マシチニブ、ボスチニブ、プラミペキソール、メコバラミン（1週間当たり25㎎以上の投与）、横隔膜ペーシング、HAL®（Hybrid Assistive Limb）を使用したリハビリテーション

 3) 胆汁酸吸着剤

クエストラン、コレセベラム塩酸塩

　また参加者は試験期間中、下記薬剤を新たに開始してはならない。同意取得時に下記薬剤を使用中の場合は、試験期間中、用法・用量の変更をしてはならない。

　4) ●●●の病態進行抑制又は機能障害の進行抑制を効能・効果として承認されている下記薬剤

　　　　リルゾール、エダラボン

### 併用注意療法

　TUDCAの吸収を阻害するため、水酸化アルミニウム又は酸化アルミニウムを含む薬剤の内服は、実薬又はプラセボ内服2時間後は避ける。

　　例：乾燥水酸化アルミニウムゲル、マーロックス

### レスキュー治療

　参加者の病状にあわせた下記治療は許容される。

　・胃瘻又は腸瘻造設

　・非侵襲的陽圧換気療法（1日23時間未満）

　・廃用又は拘縮予防を主目的としたリハビリテーション

# 試験介入の中止及び試験の中止・中断

## 個々の参加者の試験介入の中止

以下に該当する場合、試験介入を中止する。

1. 有害事象の発生等安全性に関する総合的な判断により、試験の継続が困難と判断された場合
2. 参加者により同意が撤回された場合
3. 登録後に参加者が不適格であると判明した場合
4. 参加者が死亡又は呼吸イベントが発生した場合
5. 併用禁止療法を実施した場合
6. 参加者の都合により、必要な検査・観察の実施が不可能であることが判明した場合
7. その他、治験責任医師又は治験分担医師が試験介入の中止が必要と判断した場合

試験中止時は、医師の判断に基づき適切な医療行為を行うとともに、本計画書で定めた試験中止時の観察・検査を実施する。有害事象の発現により試験を中止した場合は、「8.4.5. 有害事象及び重篤な有害事象の追跡」に準じて追跡調査を実施する。追跡調査が実施できなかった場合は、その理由を症例報告書に記載する。

## 追跡不能

　**治験実施医療機関からの電話やオンライン診療、治験業務を受託する訪問看護師による訪問といった手段に応答しない場合、かかりつけ医を介して状況の把握を試みる。**それでも状態を確認できない場合、追跡不能と定義する。

## 試験の早期中止・中断

治験調整医師は、本試験開始後に新たに得られた情報により、安全性又は有効性に関して試験継続に重大な問題があることが明らかになった場合、もしくは独立データモニタリング委員会から早期中止又は中断の提言があった場合は、試験の早期中止又は中断について判断する。試験の早期中止の決定を行った場合は、その理由及び以後の対応等必要に応じて、実施医療機関の長、治験審査委員会、独立データモニタリング委員会及び本試験の関係者に文書で連絡し、中止後の処理にあたる。治験責任医師は、参加者に対し速やかに中止及びその理由を伝え、参加者の安全性を確保する。

# 試験の評価及び手順

## 評価の方法

　**本試験はDCTとして実施するため、以下の通り遠隔診療システムやeCOAを使用して評価を実施する。**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **遠隔診療システムの使用** | **eCOA** | 治験責任医師又は治験分担医師 | **かかりつけ医** | **治験業務を受託する訪問看護師** | **参加者** | 肺機能検査担当者 |
| **eClinRO** | **ePRO** |
| 同意取得 | **○\*3** | － | － | 説明、同意取得 | **同席** | － | 同意 | － |
| スクリーニング・Week12・Week24・中止時の評価項目（ALSAQ-5以外） | － | － | － | 実施、結果の確認 | － | － | 受診 | 実施 |
| Baseline・Week3・Week6・Week9・Week15・Week18・Week21のALSFRS-Rスコア・呼吸イベントの有無・有害事象及び併用療法の確認、BaselineのModified Norris Scale | **○** | － | － | 実施 | － | **同席** | **遠隔診療システムへのログイン** | － |
| Baseline・Week3・Week6・Week15・Week18のバイタルサイン測定、残薬数 | － | **○** | － | **実施したことの確認、結果の確認** | － | **測定値と残薬数をeClinROへ入力** | － | － |
| Baseline・Week6・Week18の肺機能検査 | **○** | **○** | － | **実施したことの確認、結果の確認** | － | **測定値をeClinROへ入力** | **遠隔診療システムへのログイン** | 実施 |
| Baseline・Week3・Week6・Week18の血液検査・尿検査 | － | **○** | － | **実施したことの確認、結果確認** | － | **採血・採尿の実施の有無を、eClinROへ入力** | － | － |
| Week9・Week15・Week21のALSFRS-Rスコア・呼吸イベントの有無・有害事象及び併用療法の確認 | **○** |  |  | 実施 |  |  | **遠隔診療システムへのログイン** |  |
| ALSAQ-5 | － | － | ○ | **入力したことを確認** | － | － | **ePROへ入力** | － |
| 規定外Visit | **可（遠隔診療システムを使用するか、直接の受診を必要とするかは治験責任医師又は治験分担医師が判断する。）** | － | － | 実施 | － | － | **受診又は遠隔診療システムへのログイン** | － |

\*3 **かかりつけ医が治験実施医療機関の医師の場合は、遠隔診療システムは使用しない。**

## スクリーニング手順

　本試験参加への適格性は、参加者が治験実施医療機関を受診の上、治験実施医療機関の治験責任医師又は治験分担医師が、以下を実施することで判断する。

a. 問診及び診察で以下を確認する。

生年月（同意取得時の年齢）・性別

病歴：●●●の発症年月、発症部位、●●●に対する治療歴（同意取得前30日以内のリルゾール又は/及び同意取得前60日以内のエダラボンの使用歴がある場合、用法・用量変更の有無を確認する）

既往歴・合併症：選択基準・除外基準に関連する疾患を収集する

併用薬・併用療法：胃瘻造設や間欠的な人工呼吸器使用の有無を含む

改訂El Escorial診断基準：Definiteへの該当性を判断する

●●●FRS-Rスコア：別途定める「●●●FRS-Rスコア評価の手順書」に従い、各項目のスコアと12項目の合計スコアを収集する

Modified Norris Scale：四肢症状尺度の合計スコアと球症状尺度の合計スコアを収集する

b. 以下を測定する。

身長・体重

バイタルサイン：血圧・呼吸数・脈拍・体温・酸素飽和度

c. 以下の検査を行う。

血液検査（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、-GTP、BUN、Cre、CRP、Na、K、Cl、グルコース）

尿検査（尿蛋白、尿潜血）

妊娠検査（尿中hCG、妊娠可能な女性のみ）

12誘導心電図

肺機能検査： 別途定める「肺機能検査の実施に関する手順書」に従って、%SVCを測定する

## 観察期間中の評価及び手順

### ベースラインVisit（Day 1）

**参加者宅と治験実施医療機関を遠隔診療システムでつなぎ、治験業務を受託する訪問看護師同席のもと、以下を実施する。**

a. 以下を測定する。

　　　バイタルサイン：血圧・呼吸数・脈拍・体温・酸素飽和度

b. **以下を遠隔診療で確認する。**

 　　 ●●●FRS-Rスコア：別途定める「●●●FRS-Rスコア評価の手順書」に従い、各項目のスコアと12項目の合計スコアを収集する

Modified Norris Scale：四肢症状尺度の合計スコアと球症状尺度の合計スコアを収集する

　　　 併用薬・併用療法

　　　 有害事象の有無：8.4.4に記載の事項を収集する

　　　呼吸イベントの有無：気管切開（喉頭分離術も含む）又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用の有無を収集する。

　c. 以下の検査を行う。

　　　　血液検査：血算（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数）、生化学（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、-GTP、BUN、Cre、CRP、Na、K、Cl、グルコース）、pNF-H

尿検査（尿蛋白、尿潜血）

肺機能検査：別途定める「肺機能検査の実施に関する手順書」に従って、%FVCと%SVCを測定する

　　　d. 参加者は以下に回答する。

　　　　●●●AQ-5

### Week 3 (Day 22, Da17-27)

**参加者宅と治験実施医療機関を遠隔診療システムでつなぎ、治験業務を受託する訪問看護師同席のもと、以下を実施する。**

a. 以下を測定する。

　　　バイタルサイン：血圧・呼吸数・脈拍・体温・酸素飽和度

b. **以下を遠隔診療で確認する。**

 　　　●●●FRS-Rスコア：別途定める「●●●FRS-Rスコア評価の手順書」に従い、各項目のスコアと12項目の合計スコアを収集する

　　　 服薬状況

　　　 併用薬・併用療法

　　　 有害事象の有無：8.4.4に記載の事項を収集する

呼吸イベントの有無：気管切開（喉頭分離術も含む）又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用の有無を収集する。

　　c. 以下の検査を行う。

　　　　血液検査：血算（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数）、生化学（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、-GTP、BUN、Cre、CRP、Na、K、Cl、グルコース）

尿検査（尿蛋白、尿潜血）

　　　d. 参加者は以下に回答する。

　　　　●●●AQ-5

### Week 6 (Day 43, Day 38-48)

**参加者宅と治験実施医療機関を遠隔診療システムでつなぎ、治験業務を受託する訪問看護師同席のもと、以下を実施する。**

a. 以下を測定する。

　　　バイタルサイン：血圧・呼吸数・脈拍・体温・酸素飽和度

b. **以下を遠隔診療で確認する。**

 　　　●●●FRS-Rスコア：別途定める「●●●FRS-Rスコア評価の手順書」に従い、各項目のスコアと 12項目の合計スコアを収集する

　　　 服薬状況

　　　 併用薬・併用療法

　　　 有害事象の有無：8.4.4に記載の事項を収集する

　　　呼吸イベントの有無：気管切開（喉頭分離術も含む）又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用の有無を収集する。

　　c. 以下の検査を行う。

　　　　血液検査：血算（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数）、生化学（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、-GTP、BUN、Cre、CRP、Na、K、Cl、グルコース）、pNF-H

尿検査（尿蛋白、尿潜血）

肺機能検査：別途定める「肺機能検査の実施に関する手順書」に従って、%FVCと%SVCを測定する

　　　d. 参加者は以下に回答する。

　　　　●●●AQ-5

### Week 9 (Day 64, Day 59-69)

 **参加者宅と治験実施医療機関を遠隔診療システムでつなぎ、以下を実施する。**

a. **以下を遠隔診療で確認する。**

 　　　●●●FRS-Rスコア：別途定める「●●●FRS-Rスコア評価の手順書」に従い、各項目のスコアと12項目の合計スコアを収集する

　　　 併用薬・併用療法

　　　 有害事象の有無：8.4.4に記載の事項を収集する

　　　 呼吸イベントの有無：気管切開（喉頭分離術も含む）又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用の有無を収集する。

### Week 12 (Day 85, Day80-90)

  参加者が治験実施医療機関を受診し、以下を実施する。

a. 以下を測定する。

　体重

　　　バイタルサイン：血圧・呼吸数・脈拍・体温・酸素飽和度

b. 以下を問診及び診察で確認する。

 　　　●●●FRS-Rスコア：別途定める「●●●FRS-Rスコア評価の手順書」に従い、各項目のスコアと12項目の合計スコアを収集する

Modified Norris Scale：四肢症状尺度の合計スコアと球症状尺度の合計スコアを収集する

　　　 服薬状況

　　　 併用薬・併用療法

　　　 有害事象の有無：8.4.4に記載の事項を収集する

　　　 呼吸イベントの有無：気管切開（喉頭分離術も含む）又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用の有無を収集する。

　　c. 以下の検査を行う。

　　　　血液検査：血算（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数）、生化学（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、-GTP、BUN、Cre、CRP、Na、K、Cl、グルコース）、pNF-H

尿検査（尿蛋白、尿潜血）

12誘導心電図

肺機能検査：別途定める「肺機能検査の実施に関する手順書」に従って、%FVCと%SVCを測定する

　　　d. 参加者は以下に回答する。

　　　　●●●AQ-5

### Week 15 (Day 106, Day101-111)

**参加者宅と治験実施医療機関を遠隔診療システムでつなぎ、以下を実施する。**

a. **以下を遠隔診療で確認する。**

 　　　 ●●●FRS-Rスコア：別途定める「●●●FRS-Rスコア評価の手順書」に従い、各項目のスコアと12項目の合計スコアを収集する

　　　 併用薬・併用療法

　　　 有害事象の有無：8.3.4に記載の事項を収集する

　　　　呼吸イベントの有無：気管切開（喉頭分離術も含む）又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用の有無を収集する。

### Week 18 (Day 127, Day 122-132)

**参加者宅と治験実施医療機関を遠隔診療システムでつなぎ、治験業務を受託する訪問看護師同席のもと、以下を実施する。**

a. 以下を測定する。

　　 　バイタルサイン：血圧・呼吸数・脈拍・体温・酸素飽和度

b. **以下を遠隔診療で確認する。**

 　　　 ●●●FRS-Rスコア：別途定める「●●●FRS-Rスコア評価の手順書」に従い、各項目のスコアと12項目の合計スコアを収集する

　　　 服薬状況

　　　 併用薬・併用療法

　　　 有害事象の有無：8.4.4に記載の事項を収集する

　　　　呼吸イベントの有無：気管切開（喉頭分離術も含む）又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用の有無を収集する。

　　 c. 以下の検査を行う。

　　　　血液検査：血算（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数）、生化学（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、-GTP、BUN、Cre、CRP、Na、K、Cl、グルコース）、pNF-H

尿検査（尿蛋白、尿潜血）

肺機能検査：別途定める「肺機能検査の実施に関する手順書」に従って、%FVCと%SVCを測定する

　　　d. 参加者は以下に回答する。

　　　　●●●AQ-5

### Week 21 (Day 148, Day 143-153)

**参加者宅と治験実施医療機関を遠隔診療システムでつなぎ、以下を実施する。**

a. **以下を遠隔診療で確認する。**

 　　　 ●●●FRS-Rスコア：別途定める「●●●FRS-Rスコア評価の手順書」に従い、各項目のスコアと12項目の合計スコアを収集する

　　　 併用薬・併用療法

　　　 有害事象の有無：8.4.4に記載の事項を収集する

　　　　呼吸イベントの有無：気管切開（喉頭分離術も含む）又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用の有無を収集する。

### Week 24 (Day 169, Day 164-174)

　 参加者が治験実施医療機関を受診し、以下を実施する。

a. 以下を測定する。

　　　　体重

　　　　バイタルサイン：血圧・呼吸数・脈拍・体温・酸素飽和度

b. 以下を問診及び診察で確認する。

 　　　　●●●FRS-Rスコア：別途定める「●●●FRS-Rスコア評価の手順書」に従い、各項目のスコアと 12項目の合計スコアを収集する

Modified Norris Scale：四肢症状尺度の合計スコアと球症状尺度の合計スコアを収集する

　　　　 服薬状況

　　　 　併用薬・併用療法

　　　 　有害事象の有無：8.4.4に記載の事項を収集する

　　　　呼吸イベントの有無：気管切開（喉頭分離術も含む）又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用の有無を収集する。

　　　c. 以下の検査を行う。

　　　　血液検査：血算（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数）、生化学（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、-GTP、BUN、Cre、CRP、Na、K、Cl、グルコース）、pNF-H

尿検査（尿蛋白、尿潜血）

12誘導心電図

肺機能検査：別途定める「肺機能検査の実施に関する手順書」に従って、%FVCと%SVCを測定する

　　　d. 参加者は以下に回答する。

　　　　●●●AQ-5

### フォローアップ (Day 196, Day191-201)

 **参加者宅と治験実施医療機関を遠隔診療システムでつなぎ、以下を実施する。**

a. **以下を遠隔診療で確認する。**

 　　　 ●●●FRS-Rスコア：別途定める「●●●FRS-Rスコア評価の手順書」に従い、各項目のスコアと 12項目の合計スコアを収集する

　　　 併用薬・併用療法

　　　 有害事象の有無：8.4.4に記載の事項を収集する

　　　　呼吸イベントの有無：気管切開（喉頭分離術も含む）又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用の有無を収集する。

### 中止時

**参加者が治験実施医療機関を受診し、以下を実施する。なお状況により治験実施医療機関の受診が難しい場合は、参加者の自宅と治験実施医療機関を遠隔診療システムでつなぎ、治験業務を受託する訪問看護師同席のもと、参加者の自宅で実施する。**

a. 以下を測定する。

　　　　体重

　　　　バイタルサイン：血圧・呼吸数・脈拍・体温・酸素飽和度

b. 以下を問診及び診察で確認する。

 　　　　●●●FRS-Rスコア：別途定める「●●●FRS-Rスコア評価の手順書」に従い、各項目のスコアと12項目の合計スコアを収集する

Modified Norris Scale：四肢症状尺度の合計スコアと球症状尺度の合計スコアを収集する

　　　　 服薬状況

　　　 　併用薬・併用療法

　　　 　有害事象の有無：8.4.4に記載の事項を収集する

　　　　呼吸イベントの有無：気管切開（喉頭分離術も含む）又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用の有無を収集する。

　　　c. 以下の検査を行う。

　　　　血液検査：血算（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数）、生化学（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、-GTP、BUN、Cre、CRP、Na、K、Cl、グルコース）、pNF-H

尿検査（尿蛋白、尿潜血）

12誘導心電図

肺機能検査：別途定める「肺機能検査の実施に関する手順書」に従って、%FVCと%SVCを測定する

　　　d. 参加者は以下に回答する。

　　　　●●●AQ-5

## 有害事象及び重篤な有害事象

### 有害事象及び重篤な有害事象の定義

　　試験期間中に生じたすべての好ましくない、又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む, 14.1を参照）を「有害事象」といい、試験介入との因果関係の有無は問わない。但し、試験中に重症度の変化や発生頻度の増加がみられる場合を除き、参加者の合併症は有害事象としない。

有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものを「重篤な有害事象」という。

1) 死亡

2) 生命を脅かすもの

3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの

4) 永続的若しくは顕著な障害･機能不全に陥るもの、又は通常の生活機能に大きな支障を来すもの

5) 先天異常を来すもの

6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

ただし、入院を伴うものであっても、試験開始前より予定していた治療のための入院や検査のための入院、既存の疾患の通常予期される範囲内の待機手術のための入院は含まない。

### 有害事象及び重篤な有害事象の情報収集期間

　　有害事象及び重篤な有害事象は、実薬又はプラセボの投与開始日からフォローアップ（Day196）、又は中止時までに発生した事象を収集する。

### 有害事象及び重篤な有害事象の特定と対応

　　**有害事象及び重篤な有害事象への該当性は、治験実施医療機関の治験責任医師又は治験分担医師が判断する。参加者、治験業務を受託する訪問看護師、又はかかりつけ医等からの報告に基づいて、有害事象又は重篤な有害事象発生の可能性があると考えられる場合、直近のVisitでの問診・診察、もしくは必要に応じて規定Visit以外の治験実施医療機関の受診又は遠隔診療を設定し、参加者の状態を把握の上、必要に応じて医学的に適切な処置を実施するとともに、有害事象又は重篤な有害事象への該当性を判断する。**

### 有害事象及び重篤な有害事象の記録

　有害事象及び重篤な有害事象については、以下の内容を収集する。

1）有害事象の名称

2）発現日

3）転帰日

4）転帰：回復、軽快、回復又は消失したが後遺症あり、未回復、死亡、不明

5）処置（実薬又はプラセボの投与）：変更なし、減量、中止、休薬

6）その他の処置：なし、薬物治療、その他

7）重篤度：非重篤、重篤（8.4.1 重篤な有害事象の定義に基づく）

8）重症度：軽度、中等度、高度（14.2の定義に基づく）

9）実薬又はプラセボとの因果関係：関連あり、関連なし（14.3の判定基準に基づく）

### 有害事象及び重篤な有害事象の追跡

因果関係の有無にかかわらず、参加者の死亡又は転院等により調査不能となった場合を除いて、原則として実薬又はプラセボの投与前の状態、もしくは治験責任医師又は治験分担医師により医学的に問題ないとされる程度に回復したと判断されるまで追跡調査を実施する。原疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状が慢性化している場合や、転院や後治療の開始等で継続的な観察が困難な場合など、最終観察時に消失又は回復していない有害事象について最終観察日以降の追跡調査を実施しない場合は、その旨をカルテへ記録として残す。

### 重篤な有害事象の報告

　実薬又はプラセボの投与開始日以降に重篤な有害事象が発生した場合、治験調整医師、治験責任医師及び実施医療機関の長は、「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従い、以下を実施する。

1) 治験責任医師は、実薬又はプラセボとの因果関係の有無に関わらず、重篤な有害事象が発現した場合には、原則として当該事象を知ってから24時間以内に実施医療機関の長、治験調整医師へ報告する。

2) 治験調整医師は当該事象を他の治験責任医師および治験薬提供者に速やかに報告するとともに、当該有害事象を評価し、対応等についてすべての治験責任医師と協議する。

3) 治験調整医師は、発現した重篤な有害事象が8.3.7に該当する場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告し、またその内容を実施医療機関の長、治験責任医師及び治験薬提供者に速やかに報告する。また、治験調整医師は必要に応じて独立データモニタリング委員会に報告し、当該有害事象に対する見解と対応の妥当性について諮問することが出来る。

4)治験責任医師は、すべての重篤な有害事象について追跡調査を実施し、得られた情報は速やかに上記と同様に対応を行う。

＜重篤な有害事象の連絡先＞

* 平日

▲▲病院ARO次世代医療センター

臨床研究推進部門　安全性情報管理担当

E-mail：QQQ@chikuzen.ac.jp（平日・夜間・休日）

TEL：999-999-9999　FAX：888-888-8888（平日）

* 夜間・休日の緊急連絡先

▲▲病院脳神経内科 TEL：777-777-7777（夜間・休日）

### 重篤な有害事象の規制上の報告要件

　治験調整医師は、発生した重篤な有害事象について、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第273 条」に規定される規制当局への報告対象に該当すると判断する場合は、速やかに報告する。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 報告対象 | 予測性 | 重篤性 | 報告期限\*5 |
| 重篤な副作用\*4 | 未知 | 死に至るもの生命を脅かすもの | 7日 |
| 上記以外の事象 | 15日 |
| 既知 | 死に至るもの生命を脅かすもの | 15日 |

\*4 副作用とは、有害事象のうち「因果関係あり」のもの。

\*5治験責任医師の情報入手日を0日とし、報告期限日が規制当局営業外日の場合はその翌営業日とする。

## 妊娠および出産の情報

### 試験期間中の参加者の妊娠

治験責任医師は、参加者の妊娠が判明した場合、直ちに治験調整医師へ報告する。治験調整医師は「安全性情報の管理に関する手順書」に従い、各実施医療機関の治験責任医師に通知し、各治験責任医師は実施医療機関の長に報告する。また治験調整医師は治験薬提供者への情報提供も行う。

妊娠が判明した参加者の治験責任医師は、実薬又はプラセボの投与を中止し、出産又は妊娠の終了（人工流産含む）まで追跡調査を行う。妊娠の転帰が重篤な有害事象の基準に該当する場合（自然流産、死産、新生児死亡又は先天異常）は、重篤な有害事象の報告手順に従い報告を行う。先天異常には人工流産された胎児、死産児、死亡した新生児の先天異常を含む。新生児出産の場合は、新生児の異常の有無を評価する。

### 参加者のパートナーの妊娠

　　　治験責任医師は、参加者のパートナーの妊娠が判明した場合、直ちに治験調整医師へ報告する。治験調整医師は「安全性情報の管理に関する手順書」に従い、各実施医療機関の治験責任医師に通知し、各治験責任医師は実施医療機関の長に報告する。また治験調整医師は治験薬提供者への情報提供も行う。

パートナーの妊娠が判明した参加者の治験責任医師は、パートナーから追跡調査についての同意が得られた場合、出産又は妊娠の終了（人工流産含む）まで追跡調査を行う。

## バイオマーカー

ベースラインVisit、Week 6、Week 12、Week 18、Week 24で採取する血液検体の一部を用いて、バイオマーカー（pNF-H）を測定する。

　検体の取扱い（保管条件等）については、別途定める手順書を参照する。

# 統計学的事項

主要解析は、本試験終了時に統計ソフトSAS（version 9.4以上）を用いてすべての参加者データに対して、別途定める「統計解析計画書」に基づいて実施する。本項には、主な事項のみを記載し、詳細については、統計解析計画書に記載する。

要約統計量を表示する場合は、特に理由のない限り、連続変数については、例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を算出する。カテゴリー変数については、各カテゴリーの頻度と割合を算出する。

本試験では、多重性の調整は行わない。また、検定の際に特に記載がない場合は、両側有意水準5%とする。P値0.001未満の場合は、<0.001と表示する。0.001以上の場合は、小数点以下第4位を四捨五入し、小数点第3位まで表示する。

## 解析対象集団

以下に、解析対照集団を定義する。解析対象集団はデータ固定前に症例検討会を行い決定する。なお、ここに記載されていない事項について検討を要する症例があった場合は、症例検討会で協議のうえ、決定する。

### 全登録例（Intention to treat, ITT）

本試験に登録されランダム化されたすべての症例。

### 最大の解析対象集団（Full Analysis Set, FAS）

全登録例のうち、以下の条件に該当する研究参加者を除いた集団

1. 重大なGCP不遵守（適切な同意取得が得られていないなど）が判明した症例
2. ランダム化後、治験使用薬が一度も投与されていない症例
3. ランダム化後のデータが全くない症例

### 安全性解析対象集団（Safety Analysis Set, SAS）

全登録例のうち、割り付けされた治療を開始して、治験使用薬が一度でも投与された症例。

## 主要目的を裏付ける解析

### 統計モデル、仮説及び解析方法

[解析対象集団]

FAS

[Estimand]

Primary estimandを以下のように定義する。

関心のある治療：プラセボ（+必要に応じてレスキュー治療）vs XXX（+必要に応じてレスキュー治療）

対象集団：症状出現から18ヶ月以内の日本人●●●患者集団

変数： ●●●FRS-R合計スコアのベースラインから24週までの変化量

その他の中間事象：有害事象による投与の中止、服薬不遵守。これらは治療方針ストラテジーを採用する。死亡に関しては、複合変数ストラテジーを採用する。

集団レベルの変数要約：平均値の群間差

Estimandの設定根拠：治験使用薬の早期中止やレスキュー薬の使用を含めた上でも、被験薬を使用した集団の治療効果がプラセボを使用した集団を上回ることが、規制当局、対象患者集団の治療方針の決定に関わる人にとって重要であると考えられた。

[仮説]

主要Estimandは、以下の検証可能な仮説に基づいて評価を行う。

帰無仮説　H0: δA = δP

対立仮説　H1: δA ≠ δP

δA: XXX群における●●●FRS-R合計スコアのベースラインから24週までの変化量

δP: プラセボ群における●●●FRS-R合計スコアのベースラインから24週までの変化量

[統計モデル・統計手法]

●●●FR-R合計スコアの変化量に対して、mixed model for repeated measures（MMRM）を用いて解析する。モデルには、治療薬群、来院時期、および治療薬群と来院時期の交互作用を含める。分散共分散行列には無構造を仮定する。適切な対比を用いて、24週時点における被験薬群とプラセボ群の平均値の群間差を求める。

### 主要なestimandの中間事象の取り扱い

レスキュー治療後に収集されたデータ、有害事象による投与の中止、服薬不遵守の発生が生じたとしても、治療方針ストラテジーを採用する。具体的には中間事象発生後に収集されたデータも解析に用いる。終末事象である死亡に関しては、複合変数ストラテジーを採用する。すなわち、●●●FRS-R合計スコアの最悪値である0を補完する。

### 欠測データの取扱い

●●●FR-R合計スコアが間欠的に欠測している場合、Missing at Random（MAR）に基づいて多重補完する。また、治験使用薬中止後のデータがない場合、補完方法の詳細は、統計解析計画書に記載する。

### 感度分析

Primary estimandの統計的推論を覆すのに必要なペナルティの程度を評価するため、MARの仮定からのずれに対する感度解析としてtipping point analysisを行う。欠測データの補完の不確実性を考慮して、多重代入法により治験使用薬群毎に補完する。

### 補足的解析

被験薬とプラセボとの薬効に対し、レスキュー治療の影響を排除し、さらに全員が服薬コンプライアンスを遵守した仮定した場合（仮想ストラテジー）の薬効を定量化するために、Primary estimandに対して、レスキュー治療開始後、及び、服薬不遵守発生後は、仮想ストラテジーを採用する。具体的には、レスキュー治療開始後に収集されたデータを除き、また、服薬不遵守発生を、外来処方の各タイミングで算出された治験使用薬の服薬遵守割合が80%未満であった場合、治験使用薬を処方したビジットのデータまでは利用し、次のビジットのデータ以降のデータを除く。その後は、主要な解析方法と同様に直前までが判明したタイミング解析方法と同様に解析を行う。

一方、有害事象による投与の中止によるベネフィットが得られない場合は治療効果として考慮する（治療方針ストラテジー）ため、有害事象による投与の中止後のデータも解析に用いる。

なお、死亡という終末事象は、被験治療の失敗と同等であり、補足的解析においても●●●FRS-R合計スコアの最悪値である0を代入する。

## 副次目的を裏付ける解析

### 観察期間中の治験使用薬の継続投与の有無

[解析対象集団]

SAS

[Estimand]

Estimandを以下のように定義する。

関心のある治療：プラセボ（+必要に応じてレスキュー治療）vs XXX（+必要に応じてレスキュー治療）

対象集団：症状出現から18ヶ月以内の日本人●●●患者集団

変数：治験使用薬の継続使用の有無（有害事象により治験使用薬を中止する）

中間事象：終末事象である死亡に関しては、複合変数ストラテジーを採用する。具体的には、継続使用なしと代入する。

集団レベルの変数要約：継続投与のオッズ比

[統計手法]

Fisher’s exact testにより群間の継続投与の割合が等しいか検定を行い、オッズ比と直接法による両側95%信頼区間を算出する。

また治療群別に治療継続投与の頻度と割合を算出する。

### 有害事象発現の有無

観察期間中の治験使用薬の継続投与の有無と同様の解析を実施する。

### Week24における強制肺活量（%FVC）のベースラインからの変化量

主要目的を裏付ける解析と同様の解析を実施する。感度解析を行うが、補足的解析は実施しない。

### Week24における静的肺活量（%SCV）のベースラインからの変化量

主要目的を裏付ける解析と同様の解析を実施する。感度解析を行うが、補足的解析は実施しない。

### Week24におけるpNF-Hのベースラインからの変化量

主要目的を裏付ける解析と同様の解析を実施する。感度解析を行うが、補足的解析は実施しない。

### 死亡又は呼吸イベント（気管切開又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用）までの期間

[解析対象集団]

FAS

[Estimand]

以下のように定義する。

〔関心のある治療〕プラセボ（+必要に応じてレスキュー治療）vs XXX（+必要に応じてレスキュー治療）

〔対象集団〕症状出現から18ヶ月以内の日本人●●●患者集団

〔変数〕死亡又は呼吸イベント（気管切開又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用）までの期間

〔その他の中間事象〕有害事象による投与の中止、服薬不遵守。これらは治療方針ストラテジーを採用する。具体的には、中間事象発生後のデータを解析に用いる。

〔集団レベルの変数要約〕層別Cox比例ハザードモデルで推定されるハザード比

Estimandの設定根拠：治験使用薬の早期中止やレスキュー薬の使用を含めた上でも、被験薬を使用した集団の治療効果がプラセボを使用した集団を上回ることが、規制当局、対象患者集団の治療方針の決定に関わる人にとって重要であると考えられた。

[統計モデル・統計手法]

治療群間で死亡又は呼吸イベント（気管切開又は1日23時間以上の非侵襲的陽圧換気の使用）までの期間が等しいという帰無仮説の検定は、割付調整因子を層とした層別Log-rank検定により行う。1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後の上記イベントが発生しない生存割合を、Kaplan-Meier法により推定、95%信頼区間をGreenwoodの公式により算出する。また割付調整因子を層とした層別Cox比例ハザードモデルにて比例ハザード比と95%信頼区間を算出する。

## 安全性解析

[解析対象集団]

SAS

[統計手法]

有害事象をMedDRA/J version 24.0（2021年3月）による器官別大分類 (system organ class) と基本語 (preferred term) で分類する。症例報告書で報告された有害事象のうち、投与後に発現した有害事象を安全性の解析に用いる。

治療群別に、器官別大分類と基本語ごと、有害事象、重篤な有害事象、副作用が発現した被験者数とその割合を算出する。群間で割合が異なるか、Fisher’s exact testにて検定を行う。

## その他の解析

### 部分集団解析

主要Estimandについて、以下の部分集団解析を実施する。

・スクリーニングVisitでの●●●FRS-Rスコア（38以上、38未満）

・発症部位（球症状、球症状以外）

・性別（男性、女性）

・年齢階層（65歳未満、65歳以上）

・ベースライン時点でのエダラボンあり、なし

・ベースライン時点でリルゾールあり、なし

・ベースラインのpNF-H  380pg/ml未満、380pg/ml以上

### 中間解析

本治験では実施しない。

## 参加者数の設定

[目標参加者数]

150名

[設定根拠]

米国で実施されたCENTAUR試験では、24週時点のベースラインからの変化量の調整済み平均変化量（SE）は、XXX群-6.70（0.68）vs. プラセボ群 -9.82（0.910)であり、群間差の調整済み平均（AE)は、2.92 （1.31)であった。XXX群は87名、プラセボ群は41名であるが、MMRMによる調整済み平均ではなく単純な平均とSEであると仮定することで、26週時点のベースラインの変化量のSDは、XXX群 6.34, プラセボ群 5.83と推定した。本推定は、MMRMを利用しないため、真のSD値よりも大きな値となった（保守的）と考えられる。

XXX群とプラセボ群の割り付け比を2:1、有意水準を両側5%、検出力を80%、両群ともにベースラインからの変化量の標準偏差を6.34とした場合、総症例数は132名となった。

脱落を考慮し、150名（XXX群 100名、プラセボ群 50名）と設定した。

## 試験実施計画書からの逸脱

試験実施計画書からの逸脱に関してすべて、および重要なものに関して、それぞれ発生件数および症例数を治療群別に集計する。

なお、重要な試験実施計画書からの逸脱試験とは、データの完全性、正確性、信頼性、あるいは参加者の権利、安全性、福祉に大きな影響を及ぼす可能性がある逸脱と定義する。

また服薬遵守状況に関して、治療群別に服薬時期別（Day1からDay21まで、Day22からDay169まで、全試験期間）の服薬予定量（薬包数）に対する服薬量（薬包数）の割合（服薬割合）を算出する。全試験期間における服薬割合が80%以上の場合に、アドヒアランス良好と判断する。安全性解析対照集団を対象に治療群別にアドヒアランス良好患者の頻度および、割合（95%信頼区間、Clopper-Pearson法）を算出する。

# 規制、倫理及び試験管理

## 規制上及び倫理的な配慮

　本試験は試験実施計画書及び以下に従って実施する。

　・ヘルシンキ宣言（1964年）及びその改訂版に基づく倫理的原則

・医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

・医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

・上記の関連通知

**さらに本試験はDCTとして実施するため、遠隔診療の実施にあたっては、「オンライン診療の適切な実施に関する指針（平成30年3月厚生労働省）」およびその改訂を遵守して実施し、電子的同意の実施にたっては、「治験及び製造販売後臨床試験における電磁的方法を用いた説明及び同意に関する留意点について」（令和5年3月30日厚生労働省通知）を遵守して実施する。**

## 委員会

### 治験審査委員会

　　本治験の実施にあたっては、治験実施医療機関の治験審査委員会における審議を受け、承認を得た後に実施する。試験実施中は、年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、試験継続の可否について審査を受ける。また参加者の安全や治験の実施に影響を与える可能性のある情報を得た場合には、試験の継続の可否について審査を受ける。

### 独立データモニタリング委員会

　　治験調整医師の要請に応じて、別途定める手順書に従い、本治験の継続・変更・中止に関する提言を行う。開催規定は下記の通りとする。

1) 治験責任医師により試験介入との因果関係が否定できないと判断される未知の重篤な有害事象が発生した場合

2) 治験調整医師が、安全性などに関して、独立データモニタリング委員会の開催が必要と判断した場合

## 治験実施計画書の遵守

### 治験実施計画書の遵守、改訂

　　治験責任医師及び治験分担医師は、治験実施計画書等を遵守して治験を実施する。治験調整医師は、治験薬の品質、有効性、安全性及びその他の治験を適正に行うために重要な情報を入手した場合など、必要に応じ治験実施計画書を改訂する。改訂内容とその理由について、実施医療機関の治験審査委員会の承認を得た後に、改訂後の治験実施計画書に基づく治験を実施する。

### 治験実施計画書からの逸脱

　　治験責任医師又は治験分担医師は、治験審査委員会の事前の承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行わない。

治験責任医師又は治験分担医師は、参加者の緊急の危険を回避するため等、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の逸脱又は変更を行うことができる。その際には、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容並びに理由を記載した文書を、早急に実施医療機関の長に提出し、治験審査委員会の承認を得る。治験責任医師又は治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した行為を全て記録に残すとともに、再発を防止するための適切な措置を講ずる。

## 説明・同意取得手順

### 説明

本試験の開始に先立ち、治験責任医師又は治験分担医師は、次の事項について記載された同意取得のための説明文書を用いて十分な説明を行い、参加候補者の質問に対して満足できる回答を行う。**治験責任医師又は治験分担医師による説明は、かかりつけ医療機関と治験実施医療機関を遠隔診療システムでつなぎ、かかりつけ医同席のもと、D to P with Dの形で行う。実施に際しては、別途定める「オンライン診療の実施に関する手順書」及び「eConsent及び遠隔同意取得の実施に関する手順書」に従い、参加者、治験責任医師又は治験分担医師、双方の本人確認を行う。なお、かかりつけ医が治験実施医療機関の医師の場合は、遠隔診療システムは使用しない。**

1) 治験が研究を伴うこと

2) 治験の目的

3) 治験の方法（参加者の選択基準及び除外基準等）

4) 治験への参加予定期間

5) 治験に参加する参加者数

6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便（効果と副作用等）

7) 参加者に対する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

8) 治験に関連する健康被害が発生した場合に参加者が受けることのできる補償及び治療

9) 治験への参加が参加者の自由意思によるものであり、参加者は治験への参加を随時拒否又は撤回出来ること。また、参加者の家族、関係者等から治験参加への拒否又は撤回があった場合は、参加者にその意思を確認すること。いずれの場合も、拒否や撤回によって参加者が治療上、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ったりしないこと

10) 治験参加の継続について参加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、速やかに参加者に伝えられること

11) 治験参加を中止する場合の条件又は理由

12) モニター、監査担当者、治験審査委員会及び規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、参加者の秘密は保全されること。また、同意書に参加者が署名することによって閲覧を認めたことになること

13) 治験の結果が公開される場合であっても、参加者の秘密は保全されること

14) 参加者が費用負担をする必要がある場合には、その内容

15) 参加者に金銭等が支払われる場合には、その内容（支払額算定の取り決め等）

16) 治験責任医師の氏名及び連絡先

17) 参加者が治験及び参加者の権利に関して更に情報が欲しい場合、又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき、又は連絡をとるべき医療機関の相談窓口

18) 参加者が守るべき事項

19) **本治験が一部遠隔診療を用いた治験であり、対面での診療と比較して診療行為に限界があること**

20) 個人情報の越境移転について

### 同意

**スクリーニング実施前に、治験への参加について参加者本人の自由意思による電子的同意を取得する。参加者は同意書に同意した日付を入力し、電子署名等を行う。説明を行った医師は、同意書を確認し、電子署名等を行う。参加者及び説明を行った医師の署名済みの同意書（PDF）は、参加者へ電子メールで送信される。**

### 再スクリーニング

スクリーニング脱落となった参加者が再度試験への参加を希望する場合は、前回の同意取得から30日以上経過後に再度同意を取得の上、スクリーニングを実施する。

### 同意説明文書の改訂、再同意

治験責任医師は、治験期間中に同意取得時には想定されなかった参加者の意思に影響を与える可能性のある新たな情報が得られた場合、速やかに説明文書を改訂する。**治験責任医師又は治験分担医師は、観察期間中の参加者について、改訂後の初回のVisit時に電子的説明文書を用いて参加者に説明した上で治験参加継続の意思を確認し、再同意を取得する。**また、治験実施内容等に変更が生じた場合についても同様に再同意を取得する。

### 同意撤回時の対応

治験責任医師および治験分担医師は、参加者からの治験参加の同意撤回があった場合は、同意撤回書にてこれまで得られた試料・データの利用許諾について確認を行い、利用の可否と併せて同意撤回された旨を診療録に記録する。

同意撤回があった参加者の試料・データについては、利用について参加者から許可が得られなかった場合は、試料については廃棄し、データについては解析対象から除外する。

## データの保護

### 個人情報の保護

本治験に関わる関係者は、参加者の個人情報の保護について適用される個人情報の保護に関する法律（平成27年9月9日法律第65号公布、令和4年4月1日一部改正施行）および関連通知を考慮して研究を実施する。

治験責任医師および治験分担医師は、あらかじめ参加者から同意を取得している範囲を超えて、治験の実施に伴って得られた個人情報を取り扱ってはならない。各参加者は参加者識別コードで特定し、症例報告書や、訪問看護ステーションとの記録の授受には参加者識別コードを使用し、氏名など個人を識別できる情報は使用しない。治験責任医師および治験分担医師は、参加者個人と参加者識別コードの対応表を作成し、当該実施医療機関内で保管・管理し、当該実施医療機関外への提供は行わない。

治験調整医師は、個人情報の安全管理に必要な体制および規定を整備するとともに、本治験に関わる関係者に対して、保有する個人情報の安全管理が図られるよう必要かつ適切な監督を行う。治験結果を公表する際にも、個人が特定される情報は公表しない。

### 記録の保存

治験調整医師、治験責任医師、実施医療機関、治験審査委員会、及び訪問看護ステーションは、本治験において保存すべき資料を次の1）又は2）のいずれか遅い日までの間保存する。

1）被験薬に係る医薬品についての製造販売承認日

（治験の成績が承認申請書に添付されない旨の通知を受けた場合には、通知を受けた日から3年が経過した日）

2）治験の中止又は終了後3年が経過した日

### 試料等の二次利用について

　 原則として、本治験で採取した血液・尿検体は、目的とする検査が終了後に適切に廃棄するが、NF-H測定のために採取した血液検体は、治験期間終了後も-20℃以下で保存する。ただし、本検体を他の研究で使用する場合は、改めてその研究について倫理審査委員会に申請し、承認を受けた後に使用する。

# リスクマネジメントと品質保証

## 品質許容範囲

　　下記に主な品質許容限界とモニタリング方法を記載する。その他の詳細は「モニタリングの実施に関する手順書」を参照する。

|  |  |
| --- | --- |
| 品質許容限界 | モニタリング方法 |
| **すべての参加者について、同意取得が「eConsent及び遠隔同意取得の実施に関する手順書」に従って適切に取得されている。** | 治験責任医師又は治験分担医師は、診療録に説明と同意のプロセスについて記録し、モニターはその記録を確認する。 |
| **治験業務を受託する訪問看護師によるeClinROへの入力について、入力データの80％以上が訪問日に入力されている。** | **治験実施医療機関の治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者は、治験業務を委託する訪問看護師による訪問が行われた日の夕方、eClinROへの入力が完了していることを確認する。** |

## データの品質保証

### 症例報告書

本試験の症例報告書は、EDC システムを用い、治験責任医師又は治験分担医師および治験協力者が以下に従って作成する。

1. 症例報告書の作成、変更又は修正は、『症例報告書の記載、変更および修正に関する手引き』に従う。
2. 症例報告書への記載は、原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料と症例報告書に矛盾がある場合には、その理由が説明されていなければならない。
3. 治験責任医師又は治験分担医師および治験協力者は、評価時期ごとにできるだけ速やかに症例報告書を作成する。また、治験責任医師は症例報告書の内容を確認し、電子的に署名を行う。

また症例報告書の原本は、電子データの作成および保存の各段階において、以下のとおり定義する。

1. 治験実施中は、EDC システムに直接入力された全ての電子データを原本とする。原本が格納されるEDC システムは適切にバックアップを取得し災害やシステム障害等に備える。
2. 治験終了後は、EDC システムから本治験の全ての電子データを長期保存可能な電子記録媒体に移送し、これを原本とする。以降、EDC システムのサーバ内の本治験の全ての電子データは無効とする。

### 原資料及び原データの閲覧

原資料とは、症例報告書に記載されるデータ及び試験経過を再現するために必要な原データを含む資料であり、診療録等（診療録、看護記録、処方記録、検査記録）、**eClinRO及びePRO、同意書の電磁的記録**、参加者登録名簿、臨床検査の測定結果等を指す。

治験調整医師、治験責任医師及び実施医療機関の管理者は、試験に関するモニタリング、監査並びに治験審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等の全ての試験関連記録を直接閲覧に供する。訪問看護ステーション等、本試験の実施に関与した機関についても、治験責任医師が実施する調査及び当局調査等に協力し、試験に係る資料の全てを閲覧に供するものとする。

### データマネジメント

データマネジメント責任者および担当者は、EDCシステムの構築及び変更、症例報告書データの点検等、データ固定までの手順について、業務手順書並びに「データマネジメント計画書」を作成する。本試験に関連するすべ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、データの取扱いの各段階において品質管理を実施する。データマネジメント業務が終了した際は、「データマネジメント報告書」を作成する。

### モニタリング

本試験が、関連規制および実施計画書を遵守し実施されていることを確認する目的で、モニタリングを実施する。**訪問看護ステーション等への調査が必要と判断される場合には、そのパートナーである治験実施医療機関の治験責任医師の責任のもと実施することができる。**詳細に関しては、「モニタリングに関する手順書」に規定する。

### 監査

本試験が、関連法令および治験実施計画書を遵守して実施されていることを確認し、その保証するために監査を実施する。**訪問看護ステーション等への調査が必要と判断される場合には、そのパートナーである治験実施医療機関の治験責任医師の責任のもと実施することができる。**詳細に関しては、「監査に関する手順書」に規定する。

# 費用と補償

## 試験実施に関する費用

　　本試験は、○○製薬株式会社からの研究費を受けて行われる。治験使用薬であるXXX及びXXXプラセボは○○製薬株式会社より提供を受け、参加者の費用の負担はない。治験使用薬以外の、本試験中の保険適用されている診察や検査等に係る費用については、保険外併用療養費が支給され、その一部負担に係る徴収額は参加者の負担となる。保険診療の対象とならない一部の費用等は、研究費より支払う。

## 参加者に対する負担軽減費の支払い

各治験実施医療機関の規定に従い、参加者へ負担軽減費を支払う。

## 健康被害に対する補償

　　本試験に参加した結果として参加者に健康被害が生じた場合、実施医療機関はその健康被害に対する医療の提供など必要かつ適切な処置を行い、本試験に起因する健康被害の場合、下記事項に該当する場合を除き、治験保険の契約内容に基づき補償金、医療費、医療手当の支払いを行う。医療費・医療手当は未知・既知いずれの副作用も対象となる。

1. 健康被害とXXX又はプラセボとの関連性が否定された場合
2. 治験責任医師又は分担医師又は治験協力者が本治験実施計画書を遵守しなかった場合
3. 参加者が、同意取得用の説明文書中の「あなたに守っていただきたいこと」の内容を遵守しなかった場合
4. 実施医療機関における医療上の故意又は過失が証明された場合
5. 参加者の故意又は過失が実施医療機関により証明された場合

# 情報の公表

本試験の情報は、試験開始前に厚生労働省が整備する臨床研究実施計画・研究概要公開システム（Japan Registry of Clinical Trials：jRCT）に登録し、情報公開する。

本試験結果は、▲▲大学に帰属する。本試験結果に関する学術的発表は、治験調整医師又は治験調整医師の承諾を得た者が行うことができる。

# (付録１)有害事象の定義、重症度及び因果関係

## 有害事象の定義の詳細と説明

試験期間中に生じたすべての好ましくない、又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）を「有害事象」といい、試験介入との因果関係の有無は問わない。但し、試験中に重症度の変化や発生頻度の増加がみられる場合を除き、参加者の合併症は有害事象としない。「副作用」とは、有害事象のうち、「因果関係あり」のものをいう。因果関係の判定基準は「14.3 因果関係の判定」を参照する。

有害事象として報告すべき検査値異常か否かの判定基準は以下のとおりとする。

1)　症状を伴う場合

2)　追加検査が必要な場合、又は内科的・外科的治療が必要な場合

3)　検査値異常により試験を中止する場合、もしくは併用薬又はその他の治療を追加した場合

4)　治験責任医師又は分担医師が有害事象と判断した場合

## 重症度

有害事象の程度については以下に従って分類する。

軽度：　不快感は認められるが、日常生活に支障をきたさない

中等度：日常生活に何らかの支障をきたす

重度：　日常生活を営む又は仕事することができない

## 因果関係

治験責任医師又は治験分担医師はすべての有害事象について実薬又はプラセボとの因果関係の有無を判断し、症例報告書に記載する。因果関係の判定は以下に従って行う。

1)　因果関係なし

事象が実薬又はプラセボと因果関係がないことについて、合併症・既往歴や併用薬、被験薬又は対照薬の薬理学的性質、手術等の既知の原因により、明らかに事象が説明できる事象。

2)　因果関係あり

　少なくとも実薬又はプラセボと有害事象との間に合理的な可能性があり（ⅰ～ⅲを参考にする）、因果関係を否定できない事象。

ⅰ) 事象の発現時期と投与時期との時間関係が合理的に説明できること

ⅱ) 実薬又はプラセボ、及びこれまで知られている類似薬の薬理作用、物理的性質、投与方法等から生じるかもしれないこと

ⅲ ) 参加者の合併症や既往症、又は併用薬・併用療法等の影響は考えられないこと

# (付録２) 用語集

## 略語一覧

|  |  |
| --- | --- |
| 略語 | 省略していない表現 |
| 英語 | 日本語 |
| ALP | Alkaline phosphatase | アルカリフォスファターゼ |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ●●● | ●●● | ●●● |
| ●●●FRS-R | ●●● Functional rating scale -revised | ●●●機能評価スケール改訂版 |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BUN | blood urea nitrogen | 尿素窒素 |
| Cre | creatinine | クレアチニン |
| CRP | C-reactive protein | C反応性蛋白 |
| DCT | Decentralized clinical trial | 分散型臨床試験 |
| eClinRO | electronic clinician-reported outcome | 電子的医療者報告アウトカム |
| eCOA | Electronic clinical outcome assessment | 電子的臨床アウトカム評価 |
| ePRO | Electronic patient reported outcome | 電子的患者報告アウトカム |
| EDC | electronic data capture | 電子的データ収集システム |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析集団 |
| FVC | Forced vital capacity | 強制肺活量 |
| -GTP | -glutamyl transpeptidase | ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ |
| hCG | human chorionic gonadotropin | ヒト絨毛性ゴナドトロピン |
| HDAC | Histone deacetylase | ヒストン脱アセチル化酵素 |
| ITT | Intention to treat | ランダム化された全患者 |
| LDH | lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| MedDAR/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese | ICH国際医薬用語集日本語版 |
| NYHA | New York Heart Association | ニューヨーク心臓協会 |
| PB | Sodium Phenylbutyrate | フェニルブチレート |
| pNF-H | Phosphorylated neurofilament heavy chain | リン酸化ニューロフィラメント重鎖 |
| RNA | Ribonucleic acid | リボ核酸 |
| SAS | Safety analysis set | 安全性解析集団 |
| SOD1 | Superoxide dismutase 1  | スーパーオキシドジスムターゼ1 |
| SVC | Slow vital capacity | 静的肺活量 |
| TUDCA | Tauroursodeoxycholic acid | タウロウルソデオキシコール酸 |
| UDCA | Ursodeoxycholic acid | ウルソデオキシコール酸 |

# (付録３)：診断基準及び評価尺度

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| possible | laboratory-supported probable | probable | definite |
| 上位・下位運動ニューロン徴候の臨床症状を1領域に認める | 上位・下位運動ニューロン徴候の臨床症状を1領域に認める＋他領域に筋電図で急性・慢性の脱神経所見を認める | 上位・下位運動ニューロン徴候の臨床症状を2領域に認める | 上位・下位運動ニューロン徴候の臨床症状を3領域に認める |

## 改訂El Escorial診断基準1, 23

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 脳幹 | 頸髄 | 胸髄 | 腰仙髄 |
| 下位運動ニューロン徴候 |
| 筋力低下筋萎縮線維束攣縮 | 下顎・顔面、口蓋舌喉頭 | 頸部上腕・前腕手横隔膜 | 背筋腹筋 | 背筋腹筋下肢 |
| 上位運動ニューロン徴候 |
| 反射の病的拡大クローヌス | 下顎反射亢進口尖らし反射偽性球麻痺強制泣き・笑い病的腱反射亢進 | 腱反射亢進Hoffmann反射痙縮萎縮筋腱反射保持 | 腹皮反射消失腹筋反射亢進痙縮 | 腱反射亢進Babinski徴候痙縮萎縮筋腱反射保持 |

## 日本語版●●●機能評価スケール改訂版(●●● Functional Rating Scale-Revised, ●●●FRS-R) 1 16

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. 言語 | 4 | 会話は正常 |
| 3 | 会話障害が認められる |
| 2 | 繰り返し聞くと意味がわかる |
| 1 | 声以外の伝達手段と会話を併用 |
| 0 | 実用的会話の喪失 |
| 2. 唾液分泌 | 4 | 正常 |
| 3 | 口内の唾液はわずかだが、明らかに過剰（夜間はよだれが垂れることがある） |
| 2 | 中等度に過剰な唾液（わずかによだれが垂れることがある） |
| 1 | 顕著に過剰な唾液（よだれが垂れる） |
| 0 | 著しいよだれ（絶えずティッシュペーパーやハンカチを必要とする） |
| 3. 嚥下 | 4 | 正常な食事習慣 |
| 3 | 初期の摂食障害（時に食事を喉に詰まらせる） |
| 2 | 食物の内容が変化（継続して食べられない） |
| 1 | 補助的なチューブ栄養を必要とする |
| 0 | 全面的に非経口性または腸管性栄養 |
| 4. 書字 | 4 | 正常 |
| 3 | 遅い、または書きなぐる（すべての単語が判読可能） |
| 2 | 一部の単語が判読不可能 |
| 1 | ペンは握れるが、字を書けない |
| 0 | ペンが握れない |
| 5. 摂食動作胃瘻の設置の有無により(1)(2)いずれか一方で評価する | (1) （胃瘻なし）食事用具の使い方 |
| 4 | 正常 |
| 3 | いくぶん遅く、ぎこちないが、他人の助けを必要としない |
| 2 | フォーク・スプーンは使えるが、箸は使えない |
| 1 | 食物は誰かに切ってもらわなければならないが、何とかフォークまたはスプーンで食べることができる |
| 0 | 誰かに食べさせてもらわなければならない |
| (2)（胃瘻あり）指先の動作 |
| 4 | 正常 |
| 3 | ぎこちないがすべての指先の作業ができる |
| 2 | ボタンやファスナーをとめるのにある程度手助けが必要 |
| 1 | 介護者にわずかに面倒をかける（身の回りの動作に手助けが必要） |
| 0 | まったく指先の動作ができない |
| 6. 着衣、身の回りの動作 | 4 | 障害なく正常にできる |
| 3 | 努力を要するが（あるいは効率は悪いが）独りで完全にできる |
| 2 | 時折、手助けまたは代わりの方法が必要 |
| 1 | 身の回りの動作に手助けが必要 |
| 0 | 全面的に他人に依存 |
| 7. 寝床での動作 | 4 | 正常 |
| 3 | いくぶん遅く、ぎこちないが、他人の助けを必要としない |
| 2 | 独りで寝返ったり、寝具を整えられるが非常に苦労する |
| 1 | 寝返りを始めることはできるが、一人で寝返ったり、寝具を整えることができない |
| 0 | 自分ではどうすることもできない |
| 8. 歩行 | 4 | 正常 |
| 3 | やや歩行が困難 |
| 2 | 補助歩行 |
| 1 | 歩行は不可能 |
| 0 | 脚を動かすことができない |
| 9. 階段をのぼる | 4 | 正常 |
| 3 | 遅い |
| 2 | 軽度に不安定、疲れやすい |
| 1 | 介助を要する |
| 0 | のぼれない |
| 10. 呼吸困難 | 4 | なし |
| 3 | 歩行中に起こる |
| 2 | 日常動作（食事、入浴、着替え）のいずれかで起こる |
| 1 | 坐位あるいは臥位安静時のいずれかで起こる |
| 0 | 極めて困難で補助呼吸装置を考慮する |
| 11. 起坐呼吸 | 4 | なし |
| 3 | 息切れのため夜間の睡眠がやや困難 |
| 2 | 眠るのに支えとする枕が必要 |
| 1 | 坐位でないと眠れない |
| 0 | まったく眠ることができない |
| 12. 呼吸不全 | 4 | なし |
| 3 | 間欠的に補助呼吸装置（BiPAPなど）が必要 |
| 2 | 夜間に継続的に補助呼吸装置（BiPAPなど）が必要 |
| 1 | 1日中（夜間、昼間とも）補助呼吸装置（BiPAPなど）が必要 |
| 0 | 挿管または気管切開による人工呼吸が必要 |

## Modified Norris Scale 1 22

四肢症状尺度（日本語版）

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 普通にできる | いくぶん支障がある | 十分にはできない | まったくできない |
| 仰臥位で頭をあげる | 3 | 普通にできる、約60°屈曲を保持可能 | 2 | 床から約30°以上屈曲し保持できる | 1 | 床から30°以下だが屈曲できる | 0 | 床から頭を持ち上げられない |
| 寝返りする | 3 | 普通にできる | 2 | ひとりでできるが相当の努力と時間を要する | 1 | 人手をかりればできる、手摺のみでは困難 | 0 | まったくできない |
| 仰臥位から坐位まで起き上がれる | 3 | 普通にできる | 2 | ひとりでできるが相当の努力と時間を要する | 1 | 人手をかりなければできない | 0 | まったくできない |
| 名前を書く | 3 | 普通にできる | 2 | 時間をかければボールペンで読める字を書ける | 1 | 太めのマジックであれば、何とか判読可能 | 0 | まったくできない |
| シャツ・ブラウスを自分で着る | 3 | 普通にできる | 2 | 通常のものであれば時間をかければひとりでできる | 1 | 一部介助が必要 | 0 | まったくできない |
| シャツのボタンをかける（ファスナーのあけしめができる） | 3 | 普通にできる | 2 | 時間をかければひとりでできる | 1 | 一部介助が必要、あるいは、一部のボタンしかかけられない | 0 | まったくできない |
| スボン・スカートを自分ではく | 3 | 普通にできる | 2 | 時間をかければひとりでできる（坐位か立位かを明記） | 1 | 時間がかかり過ぎて実用的ではない、かなりの介助が必要 | 0 | まったくできない |
| 定規をあてて線を引く | 3 | 普通にできる | 2 | 線は何とか実用的に引ける | 1 | 線は引けるか実用性に欠ける、自助具を使えば線は引ける | 0 | まったくできない |
| フォークまたはスプーンを握る | 3 | 普通にできる | 2 | 握る力は弱いが何とか実用的に握れる | 1 | 握る力は弱く実用性に欠ける（自助具を使うか、柄に布を巻き太くすることで何とか実用になる） | 0 | まったくできない |
| 急須から茶碗にお茶を入れ、それを飲む | 3 | 普通にできる | 2 | 時間がかかるが実用的である | 1 | 自助具を使うか一部介助をすれば何とかできる | 0 | まったくできない |
| 立ち上がってお辞儀をする | 3 | 普通にできる | 2 | 時間をかければできる | 1 | 立ち上がれないか、または頭を十分に下げられない | 0 | まったくできない |
| 髪をとかす（櫛が使える） | 3 | 普通にできる | 2 | 時間をかければできる | 1 | 自分の思うようにできない、または一部介助が必要 | 0 | まったくできない |
| 歯ブラシを使う | 3 | 普通にできる | 2 | 時間がかかるが実用的である | 1 | 自助具を使うか一部介助をすれば何とかできる、電動歯ブラシしか使えない | 0 | まったくできない |
| 本や盆を持ち上げる | 3 | 普通にできる | 2 | 筋力は弱いが軽いものなら持ち上げることはでき、実用的である | 1 | 空の盆または新書本程度なら持ち上げることができる | 0 | まったくできない |
| 鉛筆やペンを持ち上げる | 3 | 普通にできる | 2 | 筋力は弱いが持ち上げることはでき実用的である | 1 | 書字が可能な形で持ち上げるのは困難 | 0 | まったくできない |
| 腕の位置をかえる | 3 | 普通にできる | 2 | 筋力は弱いが位置を変えることはでき実用的である | 1 | 人手あるいは反対側の手による介助があればできる | 0 | まったくできない |
| 階段を昇る | 3 | 普通にできる | 2 | 時間がかかるが実用的である、手摺があれば実用的に昇れる | 1 | 側に人がいれば何とか昇れる（手摺が必要） | 0 | まったくできない |
| 50m歩く | 3 | 普通にできる | 2 | 時間はかかるが歩ける | 1 | 50mまでは歩けない | 0 | まったくできない |
| 独りで歩く | 3 | 普通にできる | 2 | 時間はかかるがどこでも行ける | 1 | 歩ける場所、距離は限られる（家のなか程度） | 0 | まったくできない |
| 介助（杖・歩行器・人手）により歩く | 3 | 介助なしで歩ける | 2 | 介助（杖、歩行器、人手）により歩ける、時間がかかるが実用的である | 1 | 介助（杖、歩行器、人手）により1mくらい歩ける | 0 | まったくできない |
| 坐位より立ち上がる | 3 | 普通にできる | 2 | 時間をかければひとりでできる | 1 | 独りでは困難、介助が必要 | 0 | まったくできない |

球症状尺度（日本語版）

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 普通にできる | いくぶん支障がある | 十分にはできない | まったくできない |
| 息を一気に吹き出す | 3 | 普通にできる | 2 | 弱いが吹き出せる | 1 | 鼻にもれる | 0 | まったくできない |
| 口笛を吹く（口とがらしができる） | 3 | 普通にできる | 2 | 弱いが口笛らしく聞こえる | 1 | 口笛の形にはなるが音は出ない | 0 | まったくできない |
| 頬をふくらます | 3 | 普通にできる | 2 | 頬を押すと息が漏れる | 1 | 口唇は閉じるが頬はふくらまない | 0 | 口唇も閉じない |
| 顎を動かす | 3 | あらゆる方向に動かせる | 2 | 左右上下に動かせるがゆっくりで弱い | 1 | 極めてゆっくりで動く範囲も狭い | 0 | まったくできない |
| ラララと言う | 3 | 普通にできる | 2 | ゆっくりとなら言える | 1 | ラの音が不明瞭 | 0 | まったくラとは言えない |
| 舌を突き出す | 3 | 普通にできる | 2 | 口唇より外に出せる | 1 | 歯列まで出せる | 0 | 歯列を超えない |
| 舌を頬の内側につける | 3 | 舌を頬の内側につけ強く舌を収縮できる | 2 | つけることができるが収縮が弱い | 1 | 頬に触れることができるが収縮しない | 0 | つく所までいかない |
| 舌を上顎につける | 3 | 舌を上顎につけて強く押すことができる | 2 | 摂食して維持できる | 1 | 上に向かって舌が動く | 0 | 舌はほとんど動かない |
| 咳払いをする | 3 | 普通にできる | 2 | 痰が切れる程度にできる | 1 | 痰が切れるところまで行かない | 0 | まったくできない |
| 流涎 | 3 | なし | 2 | 下を向く、食事中、会話などにある | 1 | 食事、会話などをしなくとも時々ある．あるいは時々よだれを拭く必要がある | 0 | 絶えず流涎がある |
| 鼻声 | 3 | なし | 2 | 少しはある | 1 | はっきりわかる程度 | 0 | 話の内容がわからない程度 |
| 口ごもり、内容不明瞭 | 3 | なし | 2 | ときどき解らない言葉が混じる | 1 | ときどき解る言葉が混じる | 0 | ほとんどわからない |
| 食事内容 | 3 | 常食 | 2 | 軟食 | 1 | きざみ食 | 0 | 半流動食 |

## ●●●AQ-5 18, 20

このアンケートは、ここ 2 週間であなたに生じたかもしれない問題についての5の質問です。質問に対する答えには、正しい答え、間違った答えはありません。質問を読んであなたが最初に感じたことがもっとも正確な答えといえるでしょう。ご自分の体験、感じたことにもっともよくあてはまる番号を選択して 下さい。質問のなかには、他の質問に似ているもの、あるいはあなたに関係のないものもあるかもしれませんが、すべての質問に答えるようにして下さい。

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | まったくなかった | ほとんどなかった | ときどきあった | しばしばあった | まったくできないいつもそうだった |
| 1 |  | 立っているのがむずかしかったことがある | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2 |  | 腕や手を動かすのがむずかしかったことがある | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3 |  | 固形のものを食べることがむずかしかったことがある | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 |  | 自分が話したことが理解されにくかったと感じたことがある | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5 |  | 将来に希望がもてないと思ったことがある | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

# （付録４）：引用文献

1. 南江堂. 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013.

2. Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, et al. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2015;16:Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients

3. van Es MA, Hardiman O, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 2017;390:2084-2098.

4. Ryu H, Smith K, Camelo SI, et al. Sodium phenylbutyrate prolongs survival and regulates expression of anti-apoptotic genes in transgenic amyotrophic lateral sclerosis mice. J Neurochem 2005;93:1087-1098.

5. Rodrigues CM SS, Sharpe J, Moura JJ, Steer JC. Tauroursodeoxycholic Acid Prevents Bax-Induced Membrane Perturbation and Cytochrome c Release in Isolated Mitochondria. Biochemistry 2003;42:3070-3080.

6. Rodrigues CM SS, Nan Z, Castro RE, Ribeiro PS, Low WC, Steer CJ. Tauroursodeoxycholic acid reduces apoptosis and protects against neurological injury after acute hemorrhagic stroke in rats. PNAS 2003;100.

7. Castro-Caldas M CA, Rodrigues E, Henderson CJ, Wolf CR, Rodrigues CM, Gama MJ. Tauroursodeoxycholic Acid Prevents MPTP-Induced Dopaminergic Cell Death in a Mouse Model of Parkinson’s Disease. J Mol Neurobiol 2012;46:475-486.

8. Zhang YJ, Jansen-West K, Xu YF, et al. Aggregation-prone c9FTD/ALS poly(GA) RAN-translated proteins cause neurotoxicity by inducing ER stress. Acta Neuropathol 2014;128:505-524.

9. Cudkowicz ME, Andres PL, Macdonald SA, et al. Phase 2 study of sodium phenylbutyrate in ALS. Amyotroph Lateral Scler 2009;10:99-106.

10. Elia AE, Lalli S, Monsurro MR, et al. Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol 2016;23:45-52.

11. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med 2020;383:919-930.

12. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et al. Effect of sodium phenylbutyrate/taurursodiol on tracheostomy/ventilation-free survival and hospitalisation in amyotrophic lateral sclerosis: long-term results from the CENTAUR trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022;93:871-875.

13. Shahrizaila N, Sobue G, Kuwabara S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and motor neuron syndromes in Asia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87.

14. Abe K AM, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, Hamada C, Tanaka M, Akimoto M, Nakamura K, Takahashi F, Kondo K, Yoshino H. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2017;16:505-512.

15. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. J Neurol Sci 1999;169:13-21.

16. 大橋 靖雄, 田代 邦雄, 糸山 泰人, 中野 今治, 祖父江 元, 中村 重信, 角野 修司, 柳澤 信夫. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の日常活動における機能評価尺度日本版改訂ALS Functional Rating Scaleの検討. Brain adn Nerve 脳と神経 2001;53:346-355.

17. 熱田 直樹, 渡辺 宏久, 伊藤 瑞規, 中村 亮一, 千田 譲, 加藤 重典, 祖父江 元. 日本版ALSFRS-R を用いた電話調査によるALS 患者の評価―広域的前向き縦断調査への応用. Brain adn Nerve 脳と神経 2011;63:491-496.

18. Jenkinson C FR. Reduced item set for the amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire: development and validation of the ALSAQ-5. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:70-73.

19. Jenkinson C FR, Brennan C, Bromberg M, Swash M. Development and validation of a short measureof health status for individuals with amyotrophic lateral sclerosis/ motor neurone disease: the ALSAQ-40. J Neurol 1999;246:16-21.

20. 山口 拓洋, 大生 定義, 斎藤 真梨, 伊藤 陽一, 森若 文雄, 福原 俊一, 田代 邦雄, 大橋 靖雄, 福原 俊一. ALS特異的QOL尺度 ALSAQ-40 日本語版 -その妥当性と臨床応用にむけて. 脳神経 2004;56:483-494.

21. Norris FH, Jr., Calanchini PR, Fallat RJ, Panchari S, Jewett B. The administration of guanidine in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 1974;24:721-728.

22. 小田 英世, 大橋 靖雄, 田代 邦雄, 水野 美邦, 古和 久幸, 柳澤 信夫. ALS患者の身体機能評価尺度の信頼性と因子構造. Brain and Nerve;48:999-1007.

23. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron D. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000;1:293-299.

24. Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. Lancet Neurol 2018;17:423-433.

**プロトコル作成委員会**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 氏名 | 所属機関 | 所属部署 |
| 船越　公太 | 九州大学病院 | ARO次世代医療センター |
| 小早川　優子 | 九州大学病院 | ARO次世代医療センター |
| 森田　憲司 | 九州大学病院 | ARO次世代医療センター |
| 中村　泰三 | 九州大学病院 | ARO次世代医療センター |
| 笠井　宏委 | 東北大学病院 | 臨床研究推進センター |
| 橋詰　淳 | 名古屋大学 | 大学院医学系研究科 |
| 河野　健一 | 京都大学医学部附属病院 | 先端医療研究開発機構 |
| 池田　靖子 | 京都大学医学部附属病院 | 先端医療研究開発機構 |
| 丹　浩伸 | 岡山大学病院 | 新医療研究開発センター |
| 宇野　秀樹 | 岡山大学病院 | 新医療研究開発センター |

（敬称略・順不同）