

研究課題名

パーキンソン病患者におけるイストラデフィリンの レボドパ含有製剤増量調整に関する研究 (介入研究)

研究計画書

〔研究代表医師〕 学校法人順天堂 順天堂大学医学部附属順天堂医院 波田野琢

Ver. 6.0

2021年11月1日作成

Ver. 6.0 施行日：2021年12月7日開催の臨床研究審査委員会の承認通知日を以って施行とする

秘密情報に関する注意

本研究計画書に含まれる情報は、研究責任医師及び研究分担医師、研究協力者等の臨床研究に従事する者、所属する医療機関の長、認定臨床研究審査委員会及び同事務局等、本研究の直接関係者に限り開示するものであり、本研究に関与しない第三者に開示または漏えいしてはならない。また、本情報は研究委託者の承諾なしに本研究の実施及び評価以外の目的に利用してはならない。

【略号及び用語の定義一覧表】

略号	省略していない用語
CGI	Clinical Global Impression
PGI	Patient Global Impression
DBS	Deep Brain Stimulation
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MMSE	Mini-Mental State Examination
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire-39
QOL	Quality of Life
REM	Rapid Eye Movement
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
EDC	Electric Data Capture

【研究計画の要約】

研究課題名	パーキンソン病患者におけるイストラデフィリンのレボドパ含有製剤増量調整に関する研究（介入研究）
研究デザイン	多施設共同、無作為化非盲検並行群間比較試験
研究の目的	本研究の目的は、300mg 以上 400mg 以下のレボドパ含有製剤を使用し、かつウェアリングオフを発現しているパーキンソン病患者を対象に、介入研究としてイストラデフィリン併用群と非併用群におけるレボドパの累積追加用量を比較し、イストラデフィリンによるレボドパ含有製剤の追加投与量への影響を検討することである。また、イストラデフィリンの有効性および安全性を下記の「評価項目」の項に示す有効性評価項目（ウェアラブルデバイスをを用いた評価を含む）および安全性評価項目を用いて評価することである。
対象患者	レボドパ含有製剤で治療中のウェアリングオフを発現しているパーキンソン病患者
適格基準	<p>【選択基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> レボドパ含有製剤を1日3回以上、かつ1日300mg 以上 400mg 以下を服用している患者 ウェアリングオフ現象を有する患者 登録日の年齢が満30歳以上85歳未満の患者 The International Parkinson and Movement Disorder Society（MDS）のパーキンソン病診断基準でパーキンソン病と診断された患者 改訂版 Hoehn& Yahr 重症度分類（オン）がステージ3以下の患者 文書による同意が得られた患者 <p>研究対象者の病状により書字困難な場合は、本人から口頭同意を得た後、立会人による同意書への署名も可とする</p> <p>【除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> イストラデフィリンを服用した経験のある患者 登録日前4カ月以内に治験薬の投与を受けた患者 認知症または Mini-Mental State Examination（以下、MMSE）スコアが23点以下の患者 パーキンソン病に対する脳外科的手術（定位的破壊術、脳深部刺激療法、ガンマナイフ等）を受けた患者 登録日にレボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液による治療を受けている患者あるいは治療が予定されている患者 中等度以上の肝障害のある患者 登録日4週間前から登録日までに、抗パーキンソン病薬の新規投与及び処方内容（薬剤の種類、用法・用量）の変更をした患者 登録日14日前から登録日までに、CYP3A4を強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を服用した患者 授乳中、妊娠中または妊娠している可能性のある患者 研究責任医師または研究分担医師により本研究の対象として不適格と判断された患者

評価項目	<p>【主要評価項目】 レボドパ含有製剤の累積追加用量（投与期間追加用量のグラフ下面積）</p> <p>【副次評価項目】 <有効性評価> Week4以降Week36までの観察日毎の追加投与量の比較 Week4以降の初回増量までの日数の比較 Week36までのレボドパ含有製剤の投与量変化（Week36の増量判断後） CGI-SおよびCGI-Sスコアの変化量 CGI-I（前回の評価からの改善度）スコア PGI-SおよびPGI-Sスコアの変化量 PGI-I（前回の評価からの改善度）スコア 改訂版Hoehn&Yahr重症度分類（オン/オフ）および改訂版Hoehn&Yahr重症度分類（オン/オフ）スコアの変化量 MDS-UPDRS Part IおよびMDS-UPDRS Part Iスコアの変化量 MDS-UPDRS Part IIおよびMDS-UPDRS Part IIスコアの変化量 MDS-UPDRS Part IIIおよびMDS-UPDRS Part IIIスコアの変化量 MDS-UPDRS Part IVおよびMDS-UPDRS Part IVスコアの変化量 PDQ-39およびPDQ-39スコアの変化量 上記スコア変化量の相関</p> <p><ウェアラブルデバイスから取得されるデータから抽出される情報を用いた評価></p> <p>ウェアラブルデバイスから取得される加速度データから抽出される情報を用いて下記の評価を実施する。</p> <p>運動に関する評価（抽出情報；①運動頻度、②運動強度） 歩行に関する評価（抽出情報；①歩行数、②歩行ピッチ、③バランス） 睡眠に関する評価（抽出情報；①就寝時刻、②起床時刻、③睡眠時間、④睡眠効率、⑤入眠潜時、⑥睡眠中の運動頻度および運動強度、⑦離床分数）</p> <p><安全性評価> 有害事象、副作用</p> <p>【探索的評価項目】 ウェアラブルデバイスから取得された加速度データから抽出される情報を用いた評価と主要評価項目および副次評価項目で記載した有効性評価項目との相関を評価する。</p>
------	--

<p>研究方法</p>	<p>4W以降 レボドパ含有製剤50mg増量判断 例) レボドパ含有製剤50mg 増量</p> <p>例) レボドパ含有製剤50mg 増量</p> <p>1Wにイストラデフィリンを40 mgへ増量判断 (忍容性に問題なければ投与量維持)</p> <p>0Wにイストラデフィリン20 mgを投与</p> <p>ベースのレボドパ含有製剤 (300 mg以上、400 mg以下)</p> <p>同意取得</p> <p>登録・無作為割付</p> <p>イストラデフィリン投与群</p> <p>イストラデフィリン非投与群</p> <p>4W以降 レボドパ含有製剤50mg増量判断 例) レボドパ含有製剤50mg 増量</p> <p>例) レボドパ含有製剤50mg 増量</p> <p>0W 50mg増量</p> <p>ベースのレボドパ含有製剤 (300 mg以上、400 mg以下)</p> <p>同意取得日 登録日 0W 1W 4W 8W 12W (4W毎に観察日) 36W 37W</p> <p>同意取得後90日以内に観察開始</p> <p>【レボドパ含有製剤の増減量基準 (下記両群の下線部に反映)】 CGI-S が 4 以上の場合は 50mg ずつ増量する。レボドパ含有製剤増量により忍容できない副作用が発現した場合は減量を可能とする。減量の際には減量幅を規定しない。</p> <p>【イストラデフィリン投与群】 ＜イストラデフィリン＞ Week0 に 20mg 錠 1 日 1 回から経口投与を開始する。 Week1 において、忍容性に問題なく運動症状が消失していない場合には、イストラデフィリン 1 日 1 回 40mg へ増量する。忍容性に問題がある場合には減量が可能である。</p> <p>＜レボドパ含有製剤＞ Week4 以降、観察日に CGI-S が 4 以上の場合は 50mg 増量する。忍容性に問題がある場合には減量が可能である。減量の際には減量幅を規定しない。</p> <p>【イストラデフィリン非投与群】 ＜レボドパ含有製剤＞ Week0 にレボドパ含有製剤を 50mg 増量する。 Week4 以降、観察日に CGI-S が 4 以上の場合は 50mg 増量する。忍容性に問題がある場合には減量が可能である。減量の際には減量幅を規定しない。</p>
<p>併用禁止薬剤 併用禁止療法</p>	<p>レボドパ含有製剤/イストラデフィリン以外の抗パーキンソン病薬の新規追加・増量を禁止 脳深部刺激療法、経頭蓋磁気刺激法、電気痙攣療法等の施術を禁止</p>
<p>目標症例数</p>	<p>111 名</p>
<p>研究実施期間</p>	<p>2019 年 2 月～2022 年 5 月</p>

目次

【略号及び用語の定義一覧表】	2
【研究計画の要約】	3
目次	6
1 臨床研究の背景	9
2 研究の目的	10
3 リサーチクエスチョン	11
4 研究内容	12
4.1 研究デザイン	12
4.2 研究アウトライン	12
4.3 目標症例数	13
5 症例登録・割付方法	14
5.1 症例登録	14
5.2 割付方法と考慮される研究対象者背景	14
6 臨床研究における研究対象者の参加予定期間と観察期間	14
7 症例報告書の入力と提出	15
7.1 症例報告書の様式と提出期限	15
7.2 入力方法	15
7.3 原資料の特定	15
8 臨床研究の対象者の選択及び除外ならびに臨床研究の中止に関する基準	16
8.1 対象患者	16
8.2 選択基準	16
8.3 除外基準	16
8.4 中止基準及び手順	17
8.4.1 中止基準	17
8.4.2 中止手順	17
9 臨床研究の対象者に対する治療	18
9.1 レボドパ含有製剤の増減量基準	18
9.2 研究対象者への治療	18
9.3 併用薬及び併用療法	19
9.3.1 併用禁止薬・併用制限薬及び併用禁止療法	19
10 観察・評価項目及び実施時期	20
10.1 観察スケジュール	20
10.2 調査時期と調査項目	21
10.2.1 同意情報および登録情報	21
10.2.2 背景情報	21
10.2.3 病歴	21
10.2.4 有効性評価項目	21
10.2.5 ウェアラブルデバイスを用いた評価	23
10.2.6 QOL	23
10.2.7 併用薬剤・療法	23
10.2.8 入院	23
10.2.9 有害事象	24
10.3 症状日誌	24
10.3.1 症状日誌記載に対する指導	24
10.3.2 症状日誌内容	24
10.3.3 症状日誌の記載	24

10.3.4	日誌内容の症例報告書への入力.....	24
10.4	有効性の評価.....	26
10.4.1	主要評価項目.....	26
10.4.2	副次評価項目.....	26
10.4.3	探索的評価項目.....	26
10.5	安全性の評価.....	26
10.6	データを利用した探索的な研究.....	26
11	有害事象の報告.....	27
11.1	有害事象の定義.....	27
11.2	重篤な有害事象の定義.....	27
11.3	有害事象の報告.....	27
11.4	重篤な有害事象等の緊急報告.....	27
12	統計学的事項.....	29
12.1	統計解析集団.....	29
12.1.1	研究対象集団.....	29
12.1.2	有効性解析対象集団.....	29
12.1.3	安全性解析対象集団.....	29
12.2	目標症例数の設定根拠.....	29
12.3	統計的評価の方法.....	29
12.4	研究対象者背景の解析.....	29
12.5	主要評価項目に関する解析.....	30
12.6	副次評価項目に関する解析.....	30
12.7	探索的評価項目に関する解析.....	31
12.8	安全性の評価.....	31
12.9	用いられる有意水準.....	31
12.10	欠測、不採用及び異常データの取扱い手順.....	31
12.11	解析計画書の作成.....	31
12.12	中間解析.....	31
13	研究の中止.....	31
13.1	研究全体の中止.....	31
13.2	研究実施機関における研究の中止.....	32
14	原資料の閲覧.....	32
15	品質管理及び保証.....	32
15.1	モニタリング.....	32
15.2	監査.....	32
16	倫理的な配慮.....	32
16.1	遵守すべき規制.....	32
16.2	認定臨床研究審査委員会.....	32
16.3	研究対象者の不利益と利益.....	32
16.4	個人情報の保護.....	33
16.5	研究対象者情報の開示及び研究対象者からの相談等への対応.....	33
17	研究実施機関の長への報告内容及び方法.....	33
18	記録の取扱い及び保存.....	33
18.1	研究実施機関における記録の保存及び廃棄の方法.....	33
18.2	データ・情報の保存及び廃棄の方法.....	33
18.3	個人情報の保存.....	34
18.4	生体試料サンプルの保存.....	34
18.5	共同研究実施機関等への資料・情報の提供・授受に関する記録.....	35
18.5.1	提供元となる研究実施機関（提供元機関）での取扱い.....	35

18.5.2	提供先となる研究実施機関（提供先機関）での取扱い.....	36
18.6	データの帰属.....	36
19	臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償.....	36
19.1	資金源及び財政上の関係.....	36
19.2	臨床研究実施に係る費用.....	36
19.3	健康被害に対する補償.....	36
20	臨床研究に関する情報の公表.....	37
21	研究対象者への説明と同意.....	37
21.1	インフォームド・コンセント.....	37
21.2	同意説明文書の内容および説明における留意事項.....	37
21.3	インフォームド・コンセントを受ける場合の立会人.....	39
21.4	同意記録の保管.....	39
21.5	説明・同意文書の作成.....	39
21.6	研究対象者への情報提供、説明・同意文書の改訂と再同意取得.....	39
21.7	研究対象者及びその関係者からの相談等への対応.....	39
22	参考文献.....	39

1 臨床研究の背景

パーキンソン病は、中脳黒質のドーパミン神経細胞の変性・脱落により、神経伝達物質のドーパミンが線条体において欠乏し、静止時振戦、筋固縮、無動、姿勢反射障害等の特徴的な神経症候を呈する進行性の神経変性疾患である¹⁾。

治療としては1960年代後半に、線条体のドーパミンを補う意味で導入されたレボドパが、現在でも最も有効であり、パーキンソン病の経過を通じて必須の薬剤と考えられている。しかしながら、病態の進行とレボドパ含有製剤による治療の長期化にともなって、ウェアリングオフ現象やレボドパ誘発性ジスキネジア等の運動合併症が出現するようになり、進行期パーキンソン病の治療上の大きな問題となっている。

パーキンソン病と診断されて治療開始後、約5年で50%程度の患者にウェアリングオフやレボドパ誘発性ジスキネジアが生じる²⁾。ジスキネジアはウェアリングオフ現象にやや遅れて発症する事が多く、その頻度はレボドパによる治療4~6年で約40%の患者に発症するとされる³⁾。運動合併症の発現は運動合併症発現時のレボドパ投与量が有意に関連していたとの報告がある⁴⁾。ジスキネジアの発症はQOLにも大きな影響を与えることが知られている⁵⁾。「パーキンソン病診療ガイドライン2018」でも、レボドパの臨床への応用については、可能な範囲でその投与量を低用量に抑えることが重要であることが指摘されている⁶⁾。

さて、近年ドーパミン受容体機能の直接、間接的な修飾作用（ドーパミン系）とは異なる作用機序を有するパーキンソン病治療薬（非ドーパミン系）が登場し、それらの運動合併症への治療効果に注目が集まっている。非ドーパミン系の一つとされるアデノシンA_{2A}受容体拮抗薬イストラデフィリン（本薬）は、「レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるウェアリングオフ現象の改善」を効能・効果として、世界に先駆けて本邦にて承認を取得し上市されている。本薬は、大脳基底核回路内の線条体-淡蒼球経路のアデノシンA_{2A}受容体を遮断することにより、当該受容体を介した線条体-淡蒼球経路の興奮的調節を遮断する。その結果としてドーパミンによるD₂受容体を介した間接路への抑制作用を助け、パーキンソン病時の間接路の過剰な興奮を抑えることで大脳基底核からの出力を正常な状態に近づける新規的作用機序を有する治療薬である。霊長類のパーキンソン病モデルを使った研究では、低用量レボドパとの併用、あるいは閾値用量レボドパ+閾値用量ドーパミンアゴニストとの併用で、運動機能の有意な改善効果があることが報告されている^{7,8)}。また小規模ではあるが、米国で行われた二重盲検プラセボ対照試験において、本薬40 mg/dayと閾値用量のレボドパ静脈内投与との併用で、UPDRS PartIIIスコアの有意な改善効果を示すことが報告されている⁹⁾。さらに本邦においても小規模後方視的臨床研究ではあるが、本薬が運動症状の改善において低用量のレボドパの効果を増強する可能性も示唆されている¹⁰⁾。しかしながら、これまでのところ臨床試験や介入研究として本薬のレボドパ用量調節過程への作用を検討した研究はない。

以上のことから、イストラデフィリンにおいてレボドパ含有製剤の増量抑制効果をクリニカルクエストに設定して臨床研究を実施することはパーキンソン病の診療やアデノシンA_{2A}受容体拮抗薬のパーキンソン病治療における位置づけを推し量る上で、下記のような意義があると考えられる。すなわち、

- ① イストラデフィリン併用によりレボドパ増量を抑えるエビデンスが確立され、日常診療においてウェアリングオフ後の治療におけるレボドパ増量に起因した運動合併症の発現や重症化を抑える可能性を追求することができる。
- ② レボドパ含有製剤による運動合併症以外の副作用のリスクを抑えることにより、さらに患者や患者家族のQOL向上への寄与を追求することができる。
- ③ レボドパ含有製剤の増量基準の客観性を評価することにより、パーキンソン病診療の際のレボドパ含有製剤の処方調整に有用な情報を取得できる可能性がある。

以上の背景を踏まえ、イストラデフィリンのレボドパ増量調整に対する本薬の臨床効果の検討を目的とした介入研究（以下、本研究）を実施することとした。

2 研究の目的

本研究の目的は、300mg 以上 400mg 以下のレボドパ含有製剤を使用し、かつウェアリングオフを発現しているパーキンソン病患者を対象に、イストラデフィリン治療介入有無におけるレボドパの累積追加用量を比較し、イストラデフィリンによるレボドパ含有製剤の追加投与量への影響を検討することである。また、イストラデフィリンの有効性及び安全性を下記に示す有効性評価項目（ウェアラブルデバイスを用いた評価を含む）および安全性評価項目を用いて評価することである。

下記に主要評価項目および副次評価項目を記載する。

【主要評価項目】

レボドパ含有製剤の累積追加用量の比較（投与期間追加用量のグラフ下面積）

【副次評価項目】

<有効性評価項目>

Week4 以降の Week36 まで観察日毎の追加投与量の比較

Week4 以降の初回増量までの日数の比較

Week36 までのレボドパ含有製剤の投与量変化（Week36 の増量判断後）

CGI-S および CGI-S スコアの変化量

CGI-I（前回の評価からの改善度）スコア

PGI-S および PGI-S スコアの変化量

PGI-I（前回の評価からの改善度）スコア

改訂版 Hoehn&Yahr 重症度分類（オン/オフ）および改訂版 Hoehn&Yahr 重症度分類（オン/オフ）スコアの変化量

MDS-UPDRS Part I および MDS-UPDRS Part I スコアの変化量

MDS-UPDRS Part II および MDS-UPDRS Part II スコアの変化量

MDS-UPDRS Part III および MDS-UPDRS Part III スコアの変化量

MDS-UPDRS Part IV および MDS-UPDRS Part IV スコアの変化量

PDQ-39 および PDQ-39 スコアの変化量

上記スコア変化量の相関

<ウェアラブルデバイスから取得されるデータから抽出される情報を用いた評価>

ウェアラブルデバイスから取得される加速度データから抽出される情報を用いて下記の評価を実施する。

運動に関する評価（抽出情報；①運動頻度、②運動強度）

歩行に関する評価（抽出情報；①歩行数、②歩行ピッチ、③バランス）

睡眠に関する評価（抽出情報；①就寝時刻、②起床時刻、③睡眠時間、④睡眠効率、⑤入眠潜時、⑥睡眠中の運動頻度および運動強度、⑦離床分数）

<安全性評価項目>

有害事象、副作用

【探索的評価項目】

ウェアラブルデバイスから取得された加速度データから抽出される情報を用いた評価と主要評価項目および副次評価項目で記載した有効性評価項目との相関を評価する。

3 リサーチクエスチョン

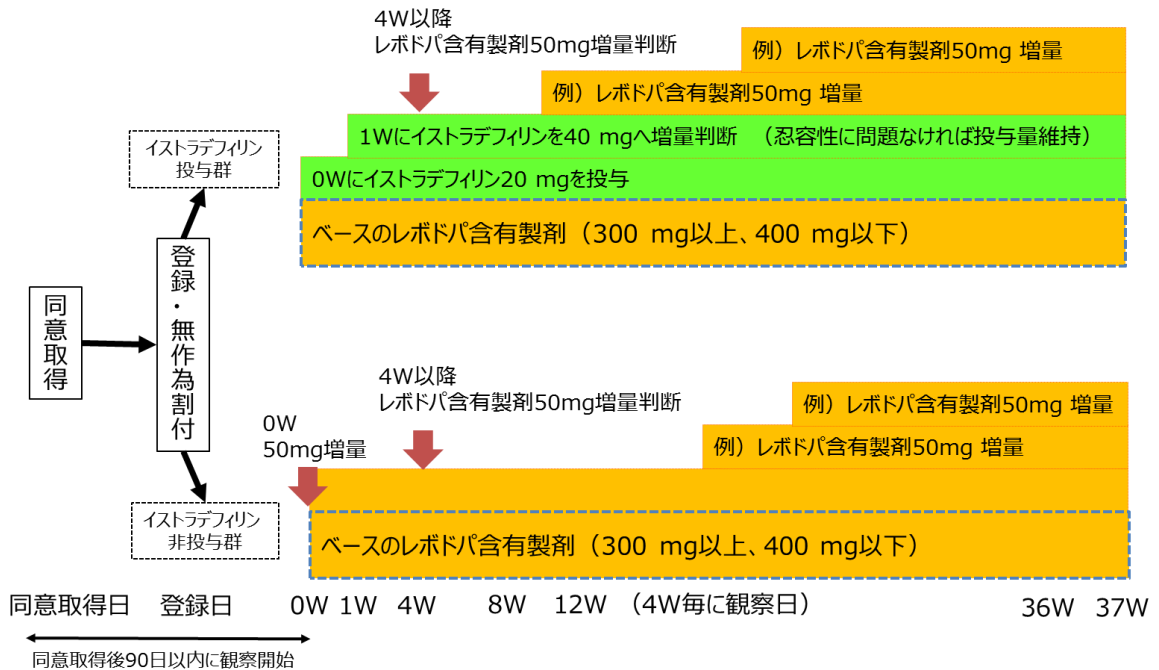
- 1) イストラデフィリンの投与はレボドパ含有製剤の累積追加投与量（投与期間追加用量のグラフ下面積）に影響を与えるのか？
- 2) イストラデフィリンの投与はレボドパ含有製剤の投与量（最終評価日の増量判断後の投与量）に影響を与えるのか？
- 3) レボドパ含有製剤の増量を判断した指標（CGI-Sの変動）と、その他の指標（CGI-I、PGI-I、PGI-S、CGI-S、改訂版 Hoehn&Yahr 重症度分類（オン/オフ）、MDS-UPDRS Part I,II, III, IV,合計スコア、PDQ-39、ウェアラブルデバイスデータ）の変動は関連しているのか？
- 4) イストラデフィリン投与により変化のある指標（CGI-I、CGI-S、PGI-I、PGI-S、改訂版 Hoehn&Yahr 重症度分類（オン/オフ）、MDS-UPDRS Part I,II, III, IV,合計スコア、PDQ-39、ウェアラブルデバイスデータ、安全性）は何か？
- 5) イストラデフィリン投与によるレボドパ含有製剤の累積追加投与量への影響はどのような背景因子と関連があるのか？

4 研究内容

4.1 研究デザイン

多施設共同、無作為化非盲検並行群間比較試験

4.2 研究アウトライン



【レボドパ含有製剤の増減量基準 (下記両群の下線部に反映)】

CGI-S が 4 以上の場合は 50mg ずつ増量する。レボドパ含有製剤増量により忍容できない副作用が発現した場合は減量を可能とする。減量の際には減量幅を規定しない。

【イストラデフィリン投与群】

＜イストラデフィリン＞

Week0 に 20mg 錠 1 日 1 回から経口投与を開始する。

Week1 において、忍容性に問題なく運動症状が消失していない場合には、イストラデフィリン 1 日 1 回 40mg へ増量する。忍容性に問題がある場合には減量が可能である。

＜レボドパ含有製剤＞

Week4 以降、観察日に CGI-S が 4 以上の場合は 50mg 増量する。忍容性に問題がある場合には減量が可能である。減量の際には減量幅を規定しない。

【イストラデフィリン非投与群】

＜レボドパ含有製剤＞

Week0 に 50mg のレボドパ含有製剤を投与する。

Week4 以降、観察日に CGI-S が 4 以上の場合は 50mg 増量する。忍容性に問題がある場合には減量が可能である。減量の際には減量幅を規定しない。

4.3 目標症例数

111 名

【症例数の設定根拠】

イストラデフィリン投与によるレボドパ含有製剤の追加投与量への影響を検討した研究は過去に実施されていない。そこで、本研究では Feasibility の観点から 1 群 50 例とした場合に Mann-Whitney U test で 80%の検出力を確保できる群間差を推定することとした。

レセプト情報に基づくリアルワールドデータを用いて、累積追加投与量の変化率（群間差 / 対照群平均 AUC*）を検討した結果、9 カ月間（270 日）で約 21.3%であった。

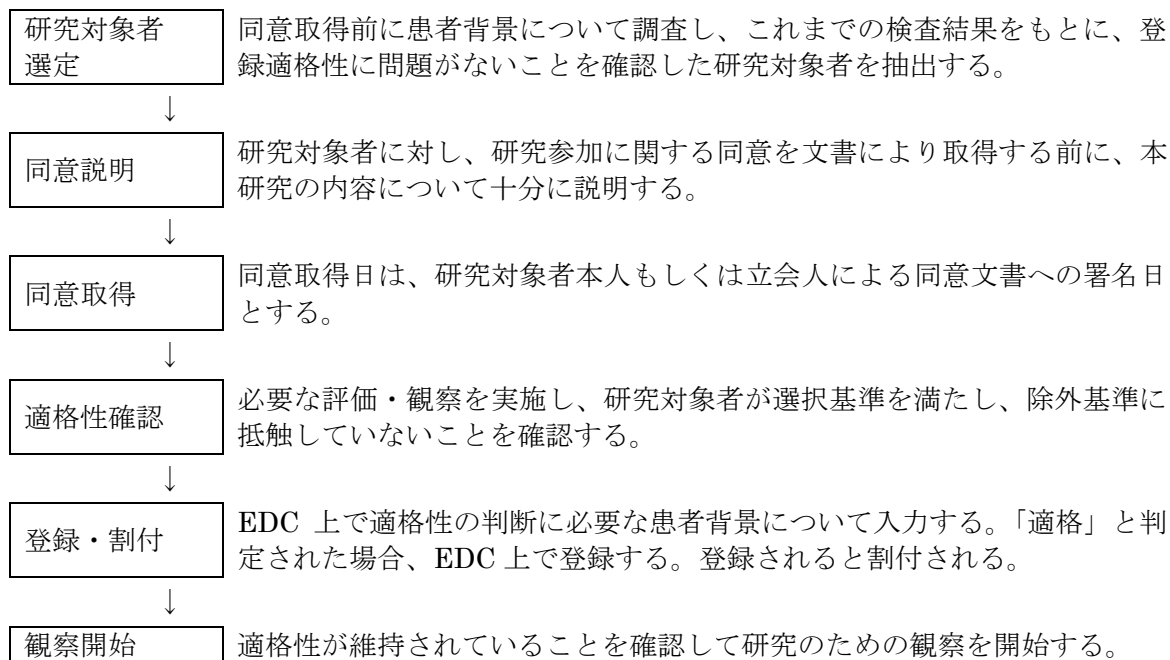
Watts¹¹⁾らの先行研究における 9 カ月間の追加投与量の平均値（約 265mg）および、本邦における日常診療経験に基づく医学専門家からの助言より、20%程度の増量抑制効果が認められる可能性が十分に想定されることから、有効性解析対象例数を 100 例とし、同意撤回等による脱落を 10%と仮定し、目標症例数を 111 例と設定することとした。

* AUC ; 累積追加用量（投与期間追加用量のグラフ下面積）

5 症例登録・割付方法

5.1 症例登録

《研究対象者の選定～観察開始までのフローチャート》



なお、同意取得後、90 日以内に研究のための観察を開始する。90 日を過ぎた場合は再同意を取得する。

5.2 割付方法と考慮される研究対象者背景

各研究対象者は、イストラデフィリン投与群あるいはイストラデフィリン非投与群のいずれかに 1:1 の割合でランダムに割りつけられる。ランダム化の方法は最小化法を用い、割付に際して考慮する研究対象者背景は以下のとおりとする。割り付け方法の詳細に関しては別途手順書等で定める。

- ① 年齢 60 歳
- ② レボドパ含有製剤等価用量 400 mg/日
- ③ ジスキネジアの有無

6 臨床研究における研究対象者の参加予定期間と観察期間

臨床研究実施期間：2019 年 2 月～2022 年 5 月

観察期間：2019 年 2 月～2021 年 9 月

研究対象者の参加予定週数：37 週間

7 症例報告書の入力と提出

7.1 症例報告書の様式と提出期限

本研究では、症例報告書として EDC システムを使用する。なお、症例報告書は、登録から最終評価日までの所定の評価・観察日ごとに入力し、各期間の評価終了後 2 週以内を目安に入力する。

7.2 入力方法

症例報告書への入力の際には以下の事項を遵守すること。

- 1) 症例報告書の入力は、「症例報告書の入力マニュアル」に従う。
- 2) 症例報告書の入力及び訂正は、研究責任医師または研究分担医師が行う。ただし、医学的判断を伴わない箇所および原資料等から転記可能な箇所については、研究責任医師または研究分担医師の指導・監督のもと、研究協力者が入力・訂正してもよい。
- 3) 症例報告書の入力時は、匿名化コードと氏名の対応表を参照し、カルテが当該研究対象者のものであることを確認する。

7.3 原資料の特定

本研究における原資料は、以下の資料とする。

診療記録、同意文書、その他、症例報告書のデータの元となる資料

なお、以下の項目については、症例報告書に直接記載し、その記載を原資料として取り扱うことを可とする。

- 1) 有害事象名、発現日、重篤度、因果関係（試験（研究）薬/研究）、転帰、転帰確認日、事象発現要因及びコメント
- 2) 中止日、中止理由
- 3) その他の特記事項、研究責任医師または研究分担医師のコメント

8 臨床研究の対象者の選択及び除外ならびに臨床研究の中止に関する基準

8.1 対象患者

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないパーキンソン病患者

8.2 選択基準

- 1) レボドパ含有製剤を1日3回以上、かつ1日300mg以上400mg以下を服用している患者
- 2) ウェアリングオフ現象を有する患者
- 3) 登録日の年齢が満30歳以上85歳未満の患者
- 4) The International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) のパーキンソン病診断基準でパーキンソン病と診断された患者
- 5) 改訂版 Hoehn& Yahr 重症度分類 (オン) が、ステージ3以下の患者
- 6) 文書による同意が得られた患者
研究対象者の病状により書字困難な場合は、本人から口頭同意を得た後、立会人による同意書への署名も可とする

8.3 除外基準

- 1) イストラデフィリンを服用した経験のある患者
- 2) 登録日前4カ月以内に治験薬の投与を受けた患者
- 3) 認知症または Mini-Mental State Examination (以下、MMSE) スコアが23点以下の患者
- 4) パーキンソン病に対する脳外科的手術 (定位的破壊術、脳深部刺激療法、ガンマナイフ等) を受けた患者
- 5) 登録日にレボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液による治療を受けている患者あるいは治療が予定されている患者
- 6) 中等度以上の肝障害のある患者
- 7) 登録日4週間前から登録日までに、抗パーキンソン病薬の新規投与及び処方内容 (薬剤の種類、用法・用量) の変更をした患者
- 8) 登録14日前から登録日までに、CYP3A4を強く阻害する薬剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) を服用した患者
- 9) 授乳中、妊娠中または妊娠している可能性のある患者
- 10) 研究責任医師または研究分担医師により本研究の対象として不適格と判断された患者

8.4 中止基準及び手順

8.4.1 中止基準

次のいずれかの項目に該当するときは当該研究対象者に対する調査（評価・観察）を中止する。登録後に以下の項目に該当した研究対象者は、中止手順に従って、調査を中止する。

1)有害事象

有害事象が発現し、研究責任医師または研究分担医師が研究の中止が必要と判断した場合

2)プロトコール不適合

登録後に選択基準に合致しないまたは除外基準に抵触することが判明し、研究対象者として不適切であることが判明した場合

3)研究対象者の申し出

研究対象者からの中止の申し出があった場合

4)医師判断

研究責任医師または研究分担医師が中止すべきであると判断した場合

5)妊娠

登録後に妊娠が判明した場合

6)その他

上記 1)～5)に該当しないが、中止が必要な場合

8.4.2 中止手順

研究責任医師または研究分担医師は、以下の中止手順で対応すると共に、有害事象の発現等の安全上の問題が生じて研究を中止した研究対象者に対して適切な処置を講ずる。

- 1) 中止時に規定される評価・観察を行い、中止時までのデータを症例報告書に入力する。また、有害事象が中止時に回復していない場合は、その時点の転帰を入力する。なお、W0 の受診時まで中止した場合は、中止時までのデータで入力可能なデータを症例報告書に入力する。
- 2) 研究中止の理由及び研究中止日を症例報告書に入力する。

9 臨床研究の対象者に対する治療

9.1 レボドパ含有製剤の増減量基準

レボドパ含有製剤の増減量基準を以下のように設定する。

CGI-S が 4 以上の場合は 50mg ずつ増量する。レボドパ含有製剤増量により忍容できない副作用が発現した場合は減量を可能とする。減量の際には減量幅を規定しない。

9.2 研究対象者への治療

イストラデフィリン群およびイストラデフィリン非投与群における観察日毎の研究対象者への治療の詳細を下記に示す。

イストラデフィリン投与群	イストラデフィリン非投与群
Week0	
<イストラデフィリンの投与> 1 日 1 回 20 mg のイストラデフィリンを投与する。	<イストラデフィリンの投与> 投与しない。
<レボドパ含有製剤> 増量しない。	<レボドパ含有製剤の投与> 50 mg 増量する。
Week1	
<イストラデフィリンの投与> 忍容性に問題なく運動症状が消失していない場合には、イストラデフィリン 1 日 1 回 40mg へ増量する。	<イストラデフィリンの投与> 投与しない。
<レボドパ含有製剤の投与> 増量しない。	<レボドパ含有製剤の投与> 増量しない。
Week4~Week32	
<イストラデフィリンの投与> 忍容性に問題なく運動症状が消失していない場合には、イストラデフィリン 1 日 1 回 40mg 投与とする。忍容性に問題がある場合には減量が可能である。	<イストラデフィリンの投与> 投与しない。
<レボドパ含有製剤の投与> 「9.1 レボドパ含有製剤の増減量基準」に基づいてレボドパ含有製剤の増量有無を判断する。	<レボドパ含有製剤> 「9.1 レボドパ含有製剤の増減量基準」に基づいてレボドパ含有製剤の増量有無を判断する。
Week36	
<イストラデフィリンの投与の投与> 忍容性に問題なく運動症状が消失していない場合には、イストラデフィリン 1 日 1 回 40mg 投与とする。忍容性に問題がある場合には減量が可能である。 (本研究におけるイストラデフィリンの投与量判断は Week36 で終了とする)	<イストラデフィリンの投与> 投与しない。
<レボドパ含有製剤の投与> 「9.1 レボドパ含有製剤の増減量基準」に基づいてレボドパ含有製剤の増量有無を判断する。 (本研究におけるレボドパ含有製剤の増減量判断は Week36 で終了とする)	<レボドパ含有製剤の投与> 「9.1 レボドパ含有製剤の増減量基準」に基づいてレボドパ含有製剤の増量有無を判断する。(本研究におけるレボドパ含有製剤の増減量判断は Week36 で終了とする)
Week37	
通常の日常診療を開始する	通常の日常診療を開始する

9.3 併用薬及び併用療法

9.3.1 併用禁止薬・併用制限薬及び併用禁止療法

<併用薬の禁止>

登録日より **Week37**（または中止日）までは、以下の併用薬を禁止する。

- ・レボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液

登録日 14 日前より **Week37**（または中止日）まで **CYP3A4** を強く阻害する薬剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）の使用を禁止する。

<併用療法の禁止>

登録日より **Week37**（または中止日）までは、以下の併用療法を禁止する。

- ・パーキンソン病に対する脳外科的手術及び経頭蓋磁気刺激法（TMS）

<併用薬の制限>

登録日 4 週間前より登録日までは、抗パーキンソン病薬の新規投与及び処方内容（薬剤の種類、用法・用量）の変更を禁止する。

登録日より **Week37**（または中止日）までは、レボドパ含有製剤およびイストラデフィリン以外のパーキンソン病の治療を目的とした治療薬については、用法・用量の変更の他、種類の変更や新たな治療薬を追加することはできない。ただし、副作用により忍容性に問題が認められる場合には、原因となる抗パーキンソン病薬の減量を可とする。

10 観察・評価項目及び実施時期

10.1 観察スケジュール

	同意日 *1 登録日 *1	観察期間											
		W0	W1*2	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36 または 中止直 後來院 日	W37*3
同意取得・登録*1	●												
適格性の確認	●	●											
MMSE	●												
患者背景	●												
既往歴・合併症		●											
レボドパ含有製剤 増量判断				●	●	●	●	●	●	●	●	●	
CGI-S		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	
CGI-I				●	●	●	●	●	●	●	●	●	
PGI-S		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	
PGI-I				●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Hoehn&Yahr 重症度 分類*4 (オン/オフ)		●				●			●			●	
MDS-UPDRS (Part I、II、III、IV)		●				●			●			●	
PDQ-39		●				●			●			●	
ウェアラブルデバイス 装着*5	●					●			●			●*7	
ウェアラブルデバイス 装着時症状日誌*6	●					●			●			●*7	
入院の有無*8	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
併用薬の確認	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
中止情報		随時											
症例報告書記入		来院後 2 週間以内											

*1 同意日を文書同意取得した日、登録日を登録した日とする。同意日（同意取得日）を登録日とすることを可能とする。登録日と Week0 は 7 日以上空ける。

*2 イストラデフィリン群のみ Week1 に観察日を設けているが、運動症状消失有無について問診が可能で研究責任医師または研究分担医師がイストラデフィリンの増量を判断可能であれば必ずしも来院の必要はない。

*3 中止がない場合、Week37 を観察期間最終日するが、必ずしも来院の必要はない。中止の場合、中止日は研究責任医師が中止を判断した時点とし、中止直後來院日（あるいは同日の来院日）を観察期間最終日とする。

*4 改訂版を使用する。

*5 ウェアラブルデバイスの装着は規定観察日の診察時とする。

*6 症状日誌は研究対象者または家族・介護者が症状を記録する。診察時等来院している時間、および入院患者の場合は、研究責任医師、研究分担医師または研究協力者が日誌に症状を記録することを可能とする。

*7 ウェアラブルデバイス装着は Week36 から 1 週間、症状日誌記載も合わせて Week36 装着後の 1 週間とする（中止の場合は中止日で終了とする）

*8 入院の有無はウェアラブルデバイス装着期間の情報を含めて取得する。

10.2 調査時期と調査項目

10.2.1 同意情報および登録情報

下記の情報を同意取得時に取得する。

文書同意取得日

文書同意取得日は、研究対象者本人もしくは立会人による同意文書への署名日とする。

選択基準および除外基準の確認

下記の情報を登録時に取得する。

登録情報

選択基準および除外基準の確認

10.2.2 背景情報

下記の情報を登録時に取得する。

生年月日（開示不能の場合、同意取得時年齢）、性別、身長、体重、介護者の有無、妊娠の有無、入院の有無、パーキンソン病発病年、ウェアリングオフ発症年、パーキンソン病家族歴の有無、レボドパ治療開始年、レボドパ1日投与量および投与回数、レボドパ含有製剤等価用量、MMSE スコア^{*1}改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類（オン/オフ）^{*2}

*1：登録日前3ヵ月以内に実施した結果があり、登録時または Week0 にも同程度に認知機能が維持されていると研究責任医師または研究分担医師が判断する場合には、その評価を採用することも可とする（研究計画書 別冊 「3 付録 付録 1」 参照）。

*2：0W 時に取得

10.2.3 病歴

下記の情報を Week0 に取得する。

既往歴、合併症

10.2.4 有効性評価項目

下記の評価を実施する。

1) レボドパ含有製剤の投与量および投与期間

評価実施日；

Week0、Week4、Week8、Week12、Week16、Week20、Week24、Week28、Week32、Week36

2) CGI-S

評価実施日；

Week0、Week4、Week8、Week12、Week16、Week20、Week24、Week28、Week32、Week36

具体的な評価内容は研究計画書 別冊 「3 付録 付録 2」 参照

3) CGI-I

評価実施日 ;
Week4、Week8、Week12、Week16、Week20、Week24、Week28、Week32、Week36

具体的な評価内容は研究計画書 別冊 「3 付録 付録 3」 参照

4) PGI-S

評価実施日 ;
Week0、Week4、Week8、Week12、Week16、Week20、Week24、Week28、Week32、
Week36

具体的な評価内容は研究計画書 別冊 「3 付録 付録 4」 参照

5) PGI-I

評価実施日 ;
Week4、Week8、Week12、Week16、Week20、Week24、Week28、Week32、Week36

具体的な評価内容は研究計画書 別冊 「3 付録 付録 5」 参照

6) 改訂版 Hoehn&Yahr 重症度分類 (オン/オフ) (研究計画書別冊「3 付録 付録 6 参照)

評価実施日 ;
Week0、Week12、Week24、Week36

具体的な評価内容は研究計画書 別冊 「3 付録 付録 6」 参照

7) MDS-UPDRS Part I、II、III、IV

評価実施日 ;
Week0、Week12、Week24、Week36

具体的な評価内容は研究計画書 別冊 「3 付録 付録 7」 参照

10.2.5 ウェアラブルデバイスを用いた評価

ウェアブルデバイスから取得される加速度データから抽出される情報を用いて下記の評価を実施する。ウェアブルデバイスの概要については付録に記載する（研究計画書 別冊 「3 付録 付録 8」 参照）。ウェアブルデバイス本体の取り扱いについては別途手順書等で定める。

- 運動に関する評価（抽出情報；①運動頻度、②運動強度）
- 歩行に関する評価（抽出情報；①歩行数、②歩行ピッチ、③バランス）
- 睡眠に関する評価（抽出情報；①就寝時刻、②起床時刻、③睡眠時間、④睡眠効率、⑤入眠潜時、⑥睡眠中の運動頻度および運動強度、⑦離床分数）

ウェアラブルデバイス装着実施日；

登録日、Week12、Week24、Week36 から 1 週間装着する。

（中止した場合は、中止日が規定来院日から 1 週間以内の場合は中止日までを装着期間とする）

評価日の設定；

登録日から 1 週間のデータの評価日を Week0、Week12 から 1 週間のデータの評価日を Week12、Week24 から 1 週間のデータの評価日を Week24、Week36 から 1 週間のデータの評価日を Week36 とする。

10.2.6 QOL

下記の評価を実施する。

評価内容；PDQ-39

評価実施日；Week0、Week12、Week24、Week36

具体的な評価内容は研究計画書 別冊 「3 付録 付録 9」 参照

10.2.7 併用薬剤・療法

下記の情報を登録日から Week37 まで取得する。

- 1) レボドパ含有製剤投与状況（薬剤名、投与経路、1 日投与量、1 日投与回数、投与開始日、投与終了日）
- 2) イストラデフィリン投与状況（1 日投与量、1 日投与回数、投与開始日、投与終了日）
- 3) その他抗パーキンソン病薬投与状況（薬剤名、投与経路、1 日投与量、1 日投与回数、投与開始日、投与終了日）
- 4) その他薬剤の投与状況（薬剤名、投与経路、投与単位、投与頻度、投与開始日、投与終了日、使用理由）

10.2.8 入院

下記の情報を登録日から Week37 まで取得する。

入院有無、入院期間、入院理由

10.2.9 有害事象

下記の情報を同意取得日から Week37 まで取得する。

事象名、発現日、重篤度、因果関係（試験（研究）薬/研究）、転帰、転帰確認日、事象発現要因

10.3 症状日誌

10.3.1 症状日誌記載に対する指導

研究責任医師または研究分担医師は、研究対象者に対して、以下の内容を実施する。なお、研究責任医師または研究分担医師の指導・監督のもと、その他の研究協力者が行うことも可能とする。

- ・正しい症状日誌の作成方法を研究対象者に説明し理解を得る。
- ・研究対象者が有しているパーキンソン病の症状それぞれについて、症状日誌に示されるどの状態に該当するか説明し理解を得る。

10.3.2 症状日誌内容

ウェアラブルデバイスで得られた加速度データから抽出される情報と実際の症状発現をマッチングさせるため、ウェアラブルデバイス装着時における症状日誌を患者が可能な範囲で記載する。

睡眠については起床時刻及び就寝時刻を記載する。ジスキネジア、オン、オフについてはチェックボックスに記載し、その他の状況については記入欄に自由記載する。

10.3.3 症状日誌の記載

症状日誌の記載は研究対象者本人が行う。ただし、以下の場合あるいは項目については研究対象者本人以外が記載及び修正することができる。その場合でも、研究対象者の症状についての判断は必ず研究対象者本人が行う。なお、研究責任医師または研究分担医師等（研究協力者）が加筆・修正を行った場合には、加筆・修正理由、署名ならびに日付を記載する。症状日誌の記載タイミングについては「10.1 観察スケジュール」を参照のこと。

【研究責任医師または研究分担医師、研究協力者】

- ・研究対象者識別コード（研究協力者も記載および修正が可能）
- ・症状日誌記載日（研究協力者も記載および修正が可能）
- ・症状日誌に研究対象者が記載したチェックマークや記載が判読困難な場合
- ・入院患者の場合

【家族や介護者】

- ・パーキンソン病の症状等により研究対象者本人による記載が困難な場合
- ・研究対象者本人が記載の補助を必要と判断している場合

10.3.4 日誌内容の症例報告書への入力

症状日誌から、研究責任医師、研究分担医師または研究協力者が症状名とその症状の発現期間（発現日時および回復日時）を症例報告書に入力する。

調査日；

登録日、Week12、Week24、Week36 から 1 週間とする。

（中止した場合は、中止日が規定来院日から 1 週間以内の場合は中止日までを調査期間

とする)

10.4 有効性の評価

10.4.1 主要評価項目

レボドパ含有製剤の累積追加用量（投与期間追加用量のグラフ下面積）

10.4.2 副次評価項目

<有効性評価>

Week4以降のWeek36まで観察日毎の追加投与量の比較

Week4以降の初回増量までの日数の比較

Week36までのレボドパ含有製剤の投与量変化（Week36の増量判断後）

CGI-SおよびCGI-Sスコアの変化量

CGI-I（前回の評価からの改善度）スコア

PGI-SおよびPGI-Sスコアの変化量

PGI-I（前回の評価からの改善度）スコア

改訂版Hoehn&Yahr重症度分類（オン/オフ）および改訂版Hoehn&Yahr重症度分類（オン/オフ）スコアの変化量

MDS-UPDRS Part IおよびMDS-UPDRS Part Iスコアの変化量

MDS-UPDRS Part IIおよびMDS-UPDRS Part IIスコアの変化量

MDS-UPDRS Part IIIおよびMDS-UPDRS Part IIIスコアの変化量

MDS-UPDRS Part IVおよびMDS-UPDRS Part IVスコアの変化量

PDQ-39およびPDQ-39スコアの変化量

上記スコア変化量の相関

<ウェアラブルデバイスから取得されるデータから抽出される情報を用いた評価>

ウェアラブルデバイスから取得される加速度データから抽出される情報を用いて下記の評価を実施する。

運動に関する評価（抽出情報；①運動頻度、②運動強度）

歩行に関する評価（抽出情報；①歩行数、②歩行ピッチ、③バランス）

睡眠に関する評価（抽出情報；①就寝時刻、②起床時刻、③睡眠時間、④睡眠効率、⑤入眠潜時、⑥睡眠中の運動頻度および運動強度、⑦離床分数）

10.4.3 探索的評価項目

ウェアラブルデバイスから取得された加速度データから抽出される情報を用いた評価と主要評価項目および副次評価項目で記載した有効性評価項目との相関を評価する。

10.5 安全性の評価

研究開始後に発現した全ての有害事象、副作用を対象として、有害事象発現率、副作用発現率を評価する。有害事象のうち、イストラデフィリンとの因果関係が「関連なし」以外のものを副作用と定義する。

10.6 データを利用した探索的な研究

本研究で収集したデータを用いて、別の研究（二次利用）を行う可能性がある。なお、二次利用に同意した研究対象者から取得収集したデータのみを二次利用の対象とする。

データの二次利用で研究を実施する場合は、研究計画が決まった時期に、研究責任者を別途定め、研究の実施施設が諮問する倫理審査委員会において研究計画（データの廃棄方法を含む）

が審査及び承認された上で研究に着手する。なお、これらの研究結果については、将来、研究報告書または科学論文等にまとめることがある。

また、データの二次利用で実施する研究には、協和キリン株式会社以外の他の民間企業（例えば本研究で用いられるウェアラブルデバイス開発企業である株式会社日立製作所等）、他の研究実施機関、学術団体、その他の委託検査機関が参加する場合もある。その場合、本研究で収集したデータは、研究参加機関で共同で利用する。

研究責任医師及び研究分担医師は、データの二次利用についての同意取得日を症例報告書に

11 有害事象の報告

11.1 有害事象の定義

本研究における有害事象とは、同意取得日以降、観察期間中に発現したあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値異常を含む）、症状、疾病のことであり、本臨床研究実施との因果関係の有無を問わない。有害事象の読み替え辞書は MedDRA/J を用いる。

11.2 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象（SAE: Serious Adverse Event）とは、有害事象のうち以下のものをいう。ただし、検査入院及びあらかじめ計画された入院は除く。

- ・死亡
- ・死亡につながるおそれのある疾病
- ・障害
- ・障害につながるおそれのある疾病
- ・治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病
- ・上記に疾病に準じて重篤である疾病
- ・後世代における先天性の疾病または異常

11.3 有害事象の報告

本研究の治療期間中、研究責任医師または研究分担医師は、当該研究対象者の同意取得日から観察終了までの間に有害事象が発生した場合、その内容を症例報告書に

11.4 重篤な有害事象等の緊急報告

重篤な有害事象が発生した場合には、研究責任医師または研究分担医師は有害事象発生を知ってから 2 営業日（土日祝日及び 12 月 29 日より 1 月 3 日の年末年始休暇を除いた日とする）以内に「医薬品疾病等報告書」に所定事項を記入し研究実施機関の管理者に報告すると共に、事務局へ FAX 等で連絡する。また、研究代表医師は、疾病等が発生した場合は、別途定めた手順書に従い、認定臨床研究審査委員会に報告を行うこと。

【予想される有害事象】

国内臨床試験において、臨床検査値異常を含む副作用は 649 例中 322 例（49.6%）に認められた。主な副作用は、ジスキネジー110 例（16.9%）、便秘 33 例（5.1%）、幻視 29 例（4.5%）、幻覚 21 例（3.2%）、傾眠 18 例（2.8%）、悪心 16 例（2.5%）、血中 CK（CPK）増加 13 例（2.0%）、体重減少 13 例（2.0%）等である（最新の添付文書を参照）。

重大な副作用

幻視（4.5%）、幻覚（3.2%）、妄想（0.8%）、せん妄（0.6%）、不安障害（0.5%）、うつ病の悪化・抑うつ（0.5%）、被害妄想（0.3%）、幻聴（0.2%）、体感幻覚（0.2%）、躁病（0.2%）、激越（0.2%）、衝動制御障害（0.2%）等の精神障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量、休薬または投与中止等の適切な処置を行うこと。

その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.5～1%未満	0.5%未満
心臓障害			上室性期外収縮、心房細動、動悸	心筋梗塞、心室性期外収縮
胃腸障害	便秘	悪心、胃食道逆流性疾患	胃炎、胃潰瘍、消化不良	腹部膨満、嘔吐、上腹部痛
一般・全身障害及び投与部位の状態			胸部不快感	倦怠感、末梢性浮腫、口渇、歩行障害
肝胆道系障害			肝機能異常	
感染症及び寄生虫症				気管支炎
傷害、中毒及び処置合併症			挫傷	
臨床検査		体重減少、血中 CK（CPK）増加、血中トリプシン増加、リパーゼ増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性	血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、血中尿素増加、血中 A1-P 増加、血中アミラーゼ増加、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加	LDH 増加、血中ビリルビン増加、血圧上昇、心電図 T 波逆転、白血球数減少
代謝及び栄養障害		食欲減退		
筋骨格系及び結合組織障害			四肢痛	背部痛、変形性脊椎症、姿勢異常
神経系障害	ジスキネジー	傾眠、パーキンソン病増悪	体位性めまい、浮動性めまい、頭痛、失神	ジストニー、振戦
精神障害		不眠症	睡眠障害	不安
腎及び尿路障害				頻尿、神経因性膀胱
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽	
皮膚及び皮下組織障害			蕁麻疹	湿疹、発疹
血管障害		起立性低血圧		高血圧

12 統計的事項

12.1 統計解析集団

本研究の統計解析集団を以下に定義する。

12.1.1 研究対象集団

本研究に割り付けられた全ての症例を対象とする。

12.1.2 有効性解析対象集団

研究対象集団のうち、以下を除く症例を対象とする。

- 選択基準に合致しない、または除外基準に抵触する症例
- イストラデフィリン併用群に割り付けられたが、イストラデフィリンの投与を開始していない症例
- 観察期間開始 (Week0) 前に同意撤回した症例
- その他、研究代表医師が除外することが適切と判断した症例

12.1.3 安全性解析対象集団

研究対象集団のうち、以下を除く症例を対象とする。

- イストラデフィリン併用群に割り付けられたが、イストラデフィリンの投与を開始していない症例
- 観察期間開始 (Week0) 前に同意撤回した症例
- その他、研究代表医師が除外することが適切と判断した症例

12.2 目標症例数の設定根拠

イストラデフィリン投与によるレボドパ含有製剤の追加投与量への影響を検討した研究は過去に実施されていない。そこで、本研究では Feasibility の観点から有効性解析対象例を 1 群 50 例とした場合に Mann-Whitney U test で 80% の検出力を確保できる群間差を推定することとした。レセプト情報に基づくリアルワールドデータを用いて、累積追加投与量の変化率 (群間差 / 対照群平均 AUC*) を検討した結果、9 カ月間 (270 日) で約 21.3% であった。

Watts¹¹⁾らの先行研究における 9 カ月間の追加投与量の平均値 (約 265mg) および、本邦における日常診療経験に基づく医学専門家からの助言より、20% 程度の増量抑制効果が認められる可能性が十分に想定されることから、症例数を有効性解析対象例として 100 例とし、同意撤回等による脱落を 10% と仮定し、目標症例数を 111 例と設定することとした。

* AUC ; 累積追加用量 (投与期間追加用量のグラフ下面積)

12.3 統計的評価の方法

主要評価項目として、イストラデフィリン投与群とイストラデフィリン非投与群の累積追加用量について、Mann-Whitney U test を用いた群間比較を行う。

特に断らない限り、有意水準は両側 5% とし、信頼区間は両側 95% とする。

12.4 研究対象者背景の解析

研究対象集団を対象に、研究対象者背景情報を集計する。数量で観測される項目については、要約統計量を算出し、カテゴリで観測される項目については症例数と割合を算出する。

なお、本研究では症例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を要約統計量とする。詳細は解析計画書に記載する。

12.5 主要評価項目に関する解析

有効性解析対象集団を対象に、観察期間におけるレボドパの累積追加用量*について、Mann-Whitney U test を用いて群間の比較を行う。

*累積追加用量（投与期間追加用量のグラフ下面積）

割付時のレボドパ含有製剤用量（300mg 以上、400mg 以下）に追加投与された用量（1 日投与量×日数）の合計

12.6 副次評価項目に関する解析

有効性解析対象集団を対象に、以下の解析を実施する。

- ① レボドパの累積追加用量
Week37 を終了した症例を対象に「12.5 主要評価項目に関する解析」と同様の解析を実施する。
- ② 各時点のスコアと変化量の解析
以下に示す解析項目について、群別に各観察時点の要約統計量を算出し、平均値および標準偏差の折線グラフを作成する。
また、各時点のスコアについて、Mann-Whitney U test を用いて群間の比較を行う。

解析項目：

- ①追加投与量、②CGI-S および CGI-S スコアの変化量、③CGI-I（前回の評価からの改善度）スコア、④PGI-S および PGI-S スコアの変化量、⑤PGI-I（前回の評価からの改善度）スコア、⑥改訂版 Hoehn&Yahr 重症度分類（オン/オフ）および改訂版 Hoehn&Yahr 重症度分類（オン/オフ）スコアの変化量、⑦MDS-UPDRS Part I および MDS-UPDRS Part I スコアの変化量、⑧MDS-UPDRS Part II および MDS-UPDRS Part II スコアの変化量、⑨MDS-UPDRS Part III および MDS-UPDRS Part III スコアの変化量、⑩MDS-UPDRS Part IV および MDS-UPDRS Part IV スコアの変化量、⑪PDQ-39 および PDQ-39 スコアの変化量
- ③ 増量までの日数の比較
観察開始日（Week0）から増量までの日数について、増量をイベントとしたログランク検定を実施する。また、併せて Kaplan-Meier 法を用いた生存曲線を作成する。
- ④ 相関性
②③の各スコアについて、Spearman の相関係数を用いて相関性を検討する。また、併せて散布図を作成する。
- ⑤ ウェアラブルデバイスを用いた評価
ウェアラブルデバイスから取得される加速度データから抽出された情報の評価について、群別に評価を行う。詳細については解析計画書に記載する。

ウェアラブルデバイスから取得する情報：

運動に関する解析（①運動頻度、②運動強度）

歩行に関する解析（①歩行数、②歩行ピッチ、③バランス）

睡眠に関する解析（①就寝時刻、②起床時刻、③睡眠時間、④入眠潜時、⑤睡眠中の運動頻度および運動強度、⑥離床分数）

上記の他に解析内容の変更が必要な場合は、解析計画書に記載する。

12.7 探索的評価項目に関する解析

有効性解析対象集団を対象に、ウェアラブルデバイスから取得される加速度データから抽出された情報と「12.6 副次評価項目に関する解析」の①～③に記載した変数間の相関を解析する。詳細は解析計画書に記載する。

12.8 安全性の評価

安全性解析対象集団を対象に、有害事象発現率、副作用発現率を集計する。

また、全ての有害事象及び副作用を対象として、項目別に群間比較が可能な一覧表を作成する。項目別の頻度集計は MedDRA/J の器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 及び基本語 (PT: Preferred Term) 別に集計する。

12.9 用いられる有意水準

特に断らない限り、両側 5%とする。

なお、本研究の主要評価項目は一つだけであること、また副次評価項目および探索的評価項目は探索的な側面があることから、多重性の調整は行わない。

12.10 欠測、不採用及び異常データの取扱い手順

解析に用いるデータに欠落が発生した場合には欠測値として取扱い、統計的な手法による特別な補完処理は行わない。また、外れ値等異常データが発生した場合について、原則、全データを解析に含めた解析を行うが、除外する場合には、除外データを特定し、除外理由を明記する。

ただし、個々の研究対象者について研究開始時には予想されなかった事象により、取扱いの検討が必要な場合は、その取扱いについて症例取り扱い基準に記載する。

12.11 解析計画書の作成

本研究の最終的な解析計画の詳細は、解析計画書としてデータ固定前までに確定する。

12.12 中間解析

統計学的な中間解析は実施しない。

13 研究の中止

13.1 研究全体の中止

以下の場合に研究全体を中止する。

- ① 研究代表医師からの研究進捗状況を評価した結果、症例登録の遅れ、臨床研究計画書逸脱の頻発等の理由により、研究の完遂が困難と判断された場合
- ② 本研究で収集された安全性情報を評価した結果、本研究の安全性に重大な問題があると判断された場合
- ③ 論文や学会発表等、本研究以外から得られた関連情報を評価した結果、本研究の安全性に重大な問題があると判断された場合

<臨床研究全体の中止決定の手順>

研究代表医師が研究全体の中止の決定を行った場合は、その理由及び以降の対応を直ちに研究責任医師に連絡する。連絡を受けた研究責任医師は、研究対象者に臨床研究全体の中止及びその理由を伝え、直ちに然るべき対応を行う。

13.2 研究実施機関における研究の中止

研究実施機関において研究の継続が困難になった場合等、個別の研究実施機関で研究を中止する場合は、研究代表医師および当該研究実施機関の長へ報告を行うこと。なお、研究を中止した場合においても、「18 記録の取扱い及び保存」の定めに従い、必要な期間、記録を保存すること。

14 原資料の閲覧

本研究を実施した研究責任医師、研究分担医師及び研究実施機関は、モニタリング、監査ならびに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際、原資料等の本研究に関連する全ての記録を直接閲覧に供しなければならない。

15 品質管理及び保証

15.1 モニタリング

本研究では、研究責任医師の委託を受けた機関による研究計画書の遵守状況やデータの品質等を確認するためのモニタリングを実施する。モニタリングの手順は、別途定めるモニタリング手順書に規定する。

15.2 監査

本研究では、研究責任医師の委託を受けた機関による信頼性を保証するための監査を実施する。監査の手順及び実施体制は、別途定める監査手順書に規定する。

16 倫理的な配慮

16.1 遵守すべき規制

本研究に関与する全ての者は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)(平成 30 年 4 月 1 日施行)ならびに関連通知及び研究計画書を遵守する。

16.2 認定臨床研究審査委員会

研究責任医師は、本研究の実施に先立って、研究計画書、説明文書・同意文書、利益相反管理基準及び利益相反管理計画等を作成し、認定臨床研究審査委員会へ提出し、承認を得ることとする。

16.3 研究対象者の不利益と利益

研究対象者の不利益および利益として下記が挙げられる。

不利益：イストラデフィリンの臨床効果が得られない場合がある。また、本研究の参加によって、イストラデフィリンに起因する有害事象が発現する場合がある。増量基準に従ってレボドパ含有製剤を増量することに起因する副作用が発現する場合がある。

利益：イストラデフィリンの臨床効果が得られる場合がある。また、本研究から得られる情報から、疾患の治療上の有益な情報を得られることが期待され、治療に貢献できる可能性がある。

16.4 個人情報の保護

各研究対象者の氏名やカルテ番号等の情報は、データセンターより発行される研究対象者登録番号を付与することで匿名化される。研究実施施設外へデータが提出される際には氏名等の個人情報推測されない形式に変換される。この際、個人情報との連結表である匿名化番号対照表は研究実施施設内で厳重に管理し、研究データの照会時のみに用いられる。

ウェアラブルデバイスを介した加速度データは研究委託者が契約を締結する機関（研究計画書別冊「ウェアラブルデバイスに関して研究委託者が契約する機関」参照）に電子的に転送される。当該ウェアラブルデバイスのデータは個人情報を特定するものではなく、研究実施施設外においてはデータセンターより発行される匿名化された研究対象者登録番号と整合させて使用されるものである。なお、当該ウェアラブルデバイスからのデータを利用した探索的な研究で二次利用する場合でも、上記の個人情報の保護を逸脱するものではない。

16.5 研究対象者情報の開示及び研究対象者からの相談等への対応

研究責任医師は、研究対象者や介護者等その関係者から相談等があった場合は、主体的に対応するものとする。

17 研究実施機関の長への報告内容及び方法

研究責任医師は必要に応じて研究実施機関の長へ以下の報告を行う。

- 認定臨床研究審査委員会の意見
- 研究計画書の提出
- 研究計画書の変更
- 本研究の進捗状況
- 研究計画書からの逸脱（不適合）
- 重篤な有害事象
- 研究の中止
- 研究の終了（総括報告書の提出）

18 記録の取扱い及び保存

18.1 研究実施機関における記録の保存及び廃棄の方法

研究責任医師は、本研究の実施に係る記録（文書及び電子記録）を、本研究が終了した日から5年間、適切に保管する。研究継続を途中で辞退した場合においても同期間保管する。保存期間終了後は速やかに、実施医療機関の規定に従って匿名化され、復元不可能な状態で廃棄する。

18.2 データ・情報の保存及び廃棄の方法

本研究で収集されたデータ・情報（ウェアラブルデバイスから取得された加速度データは除く）は、研究期間中、データセンターにて保管される。研究終了後は、研究委託者またはその委託先機関に移管され、厳格に管理、施錠された状態で、研究終了後最長10年間保管され、論文発表等に用いられる可能性がある。

ウェアラブルデバイスから取得された加速度データは、「ウェアラブルデバイスに関して研究委託者が契約する機関」に研究終了後10年が経過した時点、データを利用した探索的な研究が不要とされた時点のいずれか早い時点まで保存する。

保管期間終了後データは、各機関において、速やかに復元不可能な状態にされ、確実に廃棄される。

なお、同意を撤回し、データの削除を希望した研究対象者のデータについては、既に結果の公表がされている場合等、一部削除できないデータを除き、直ちに廃棄する。

18.3 個人情報の保存

研究対象者の同意取得後はデータ管理、症例の取扱いにおいては全て研究対象者識別コードまたは登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意文書は各研究実施機関において、施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。データセンターへのデータ提出は、匿名化コードを用い EDC システムを介して行われ、研究対象者とデータの連結が不可能な状態で保管される。また、公表に際しては研究対象者の名前が直接公表されない等、研究対象者の個人情報の保護については十分に配慮する。

ウェアラブルデバイスを介した加速度データは、当該機器より研究委託者が契約を締結する機関（研究計画書別冊「ウェアラブルデバイスに関して研究委託者が契約する機関」参照）へ匿名化された状態で電子的に提出されるものである。当該データは匿名化コードを用いて解析されるものであり、個人情報の取り扱いについては研究対象者とデータの連結が不可能な状態で保管される。とする。また、公表に際しては研究対象者の名前が直接公表されない等、研究対象者の個人情報の保護については十分に配慮する。

18.4 生体試料サンプルの保存

本研究では生体試料サンプルは取得しない。

18.5 共同研究実施機関等への資料・情報の提供・授受に関する記録

本研究において、共同研究実施機関との間で取り扱う資料・情報の授受の記録作成及び保管については、以下のように定める。

18.5.1 提供元となる研究実施機関（提供元機関）での取扱い

提供先機関・責任者名	データセンター、統計解析実施機関及び統計解析実施責任者名ウェアラブルデバイスに関して研究委託者が契約を締結する機関（研究計画書別冊「ウェアラブルデバイスに関して研究委託者が契約する機関」参照）
提供する資料・情報	<p>適格性調査項目： 生年月日（開示不能の場合、同意取得時年齢）、性別、体重、介護者の有無、妊娠の有無、入院の有無、パーキンソン病発病年、ウェアリングオフ発症年、パーキンソン病家族歴の有無、レボドパ治療開始年、レボドパ1日投与量および投与回数、MMSEスコア、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類（オン/オフ）</p> <p>調査項目： 患者背景、病歴、パーキンソン病症状（CGI-S、CGI-I、PGI-S、PGI-I、改訂版 Hoehn & Yahr 重症度分類（オン/オフ）、MDS-UPDRS、QOL（PDQ-39）、使用薬剤（レボドパ含有製剤投与状況、レボドパ含有製剤を除く抗パーキンソン病薬投与状況、その他の薬剤の投与状況）、ウェアラブルデバイスから取得されるデータ、ウェアラブルデバイス装着時に発現した症状名および発現日時（来院時以外、来院時）、入院、有害事象、中止情報、ウェアラブルデバイスから取得される加速度データ（加速度データから、運動頻度、運動強度、歩行数、歩行ピッチ、バランス、就寝時刻、起床時刻、睡眠時間、睡眠効率、入眠潜時、睡眠中の運動頻度および運動強度、離床分数を抽出することが可能）</p> <p>なお、本研究では生体試料サンプルは発生しない。</p>
提供する資料・情報の取得経緯	本研究で利用することについて本人から文書によりインフォームド・コンセントを受けたうえで、研究計画書を実施する過程で取得された情報。
研究対象者の氏名等	研究対象者の氏名等が記載されている「同意書」等を適切に保管すること

18.5.2 提供先となる研究実施機関（提供先機関）での取扱い

提供元機関・責任者名	研究計画書別冊「研究実施機関及び研究責任医師」の通り なお、ウェアラブルデバイスから取得される加速度データから抽出される情報については研究委託者が契約を締結する機関（研究計画書別冊「ウェアラブルデバイスに関して研究委託者が契約する機関」参照）から提供される。
提供を受ける資料・情報（項目）	18.5.1 提供する資料・情報と同じ
提供を受ける資料・情報の取得経緯	18.5.1 提供する資料・情報の取得経緯と同じ
研究対象者の氏名等	匿名化が施されたうえで提供を受ける。なお、対応表の提供を受けることはない。

18.6 データの帰属

本研究により収集されたデータ（ウェアラブルデバイスから取得された加速度データを含む）は研究委託者に帰属する。

19 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償

19.1 資金源及び財政上の関係

本研究の資金は、協和キリン株式会社より提供される。なお、資金提供者である協和キリン株式会社は、研究計画書の作成支援およびウェアラブルデバイスの提供のみの役務提供であり、本研究開始後のデータ管理、モニタリング・監査、統計・解析及び結果の解釈に関与することはないため、研究結果が資金提供者に有利に歪められることはない。なお、本研究に関わる一部の分担医師は、協和キリン株式会社が出資する寄附講座に所属している。

臨床研究の実施にあたっては、資金提供者である協和キリン株式会社と研究責任医師、研究分担医師との利益相反を、臨床研究実施に先立って作成し、認定臨床研究審査委員会の審査を受けた利益相反管理基準、利益相反管理計画に基づき適切に管理する。

19.2 臨床研究実施に係る費用

研究対象者の診療に係る費用は、通常診療と同様に、研究対象者が加入する健康保険及び自己負担により支払うものとする。

研究対象者には、規定日で定められた来院の各回に 5000 円を負担軽減費謝礼として支払う。負担軽減費の提供は研究対象者の自由意思に基づき提供されるものとし、研究対象者が負担軽減費謝礼の受領提供を拒否する場合でも本研究への参加または継続は可能とする。

19.3 健康被害に対する補償

本研究の実施に起因して有害事象が発生し、研究対象者に健康被害が生じた場合には、研究責任医師または研究分担医師は、適切な治療及びその他必要な措置を含めた最善の処置を行う。ただし、本研究は、市販の医薬品の効能・効果、用量・用法の範囲で実施するものであり、医薬品（病院・診療所で処方されたものの他、薬局等で購入したものも含む）を適正に使用したにもかかわらず、その副作用により入院治療が必要になるほど重篤な健康被害が生じた場合に、医薬品副作用被害救済制度による救済給付申請の対象となる。なお、本研究の参加が原因で、研究対象者に健康被害（死亡や後遺障害）が生じた場合へ対処するため、本研究の健康被害に対する保険

が付帯されている。

20 臨床研究に関する情報の公表

本研究は実施に先立ち、臨床研究を実施するに当たり世界保健機関が公表を求める事項その他の臨床研究の過程の透明性の確保及び国民の臨床研究への参加の選択に資する事項を厚生労働省が整備するデータベース（以下「jRCT」（Japan Registry of Clinical Trials）という。）に記録し、当該事項を公表する。

研究終了時には主要評価項目報告書または総括報告書の概要（もしくは jRCT における研究結果の概要を登録したものを）を公表する。また、研究成果は、研究対象者が特定できない状態で国内外の学会、学術雑誌等に公表されることがある。なお、研究対象者が公表前に同意を撤回したとき、その部分が削除可能な状態である場合（当該研究対象者から取得した試料を単一の研究用サンプルとして取り扱っている場合等）は公表しないが、同意の撤回前に情報を混合して取り扱っている場合等には、その後における個人の特定は不可能となることから、公表することがある。

研究資金等、寄附金ならびに原稿執筆及びその他の業務に対する報酬（以下「原稿執筆料等」という。）は、協和キリン株式会社とその事業年度ごとにまとめて公表する。

21 研究対象者への説明と同意

21.1 インフォームド・コンセント

研究責任医師は本研究の開始に先立ち、認定臨床研究審査委員会で承認された説明・同意文書を用いて研究対象者にわかりやすく説明を行い、研究対象者には十分に考える時間を与え、研究対象者が本研究の内容をよく理解したことを確認したうえで本研究への参加意思を確認する。研究対象者本人が本研究の参加に同意した場合、同意文書を用いて研究対象者本人による署名を得る。この際、研究協力者は研究に関する補足的な説明を行うことができる。

説明を行った研究責任医師または研究分担医師は、同意文書に説明日を記載し、署名する。なお、研究協力者が補足的説明を行った場合には、当該研究協力者も同様に説明日を記載し、署名する。

なお、研究対象者から同意を撤回された場合においても、それ以前に提供された情報は個人が特定できない形で使用する。ただし、研究対象者から全ての情報の削除を要望された場合は、研究成果が論文等で既に公表されている、データ等が完全に匿名化され個人が特定できない等の場合を除き、削除する。

21.2 同意説明文書の内容および説明における留意事項

説明・同意文書は別途作成することとし、下記事項を記載する（説明に留意する事項を含めて記載している）。

- 1) 実施する特定臨床研究の名称、当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨及び厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
 - ① 研究責任医師又は研究分担医師は、臨床研究の対象者となる者が臨床研究に参加する前に、説明文書を用いて十分に説明し、参加について自由意思による同意を文書により得る
 - ② 臨床研究の目的及び意義を明確に説明する
 - ③ 臨床研究の方法及び期間を説明する
- 2) 研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名
- 3) 特定臨床研究の対象者として選定された理由
 - ① 臨床研究の対象者の選択及び除外基準並びに無作為化割り付けの内容やその割合等を説明する

- ② 「予期される利益及び不利益」は、予期される臨床上の利益及び不利益又は不便をいい、対象者にとって予期される利益がない場合はその旨を説明する(本項 4)を参照)。
- ③ それまでに分かっている医薬品の主な副作用等の主要なものを例示して説明するとともに、文書等においては網羅的に示す。
- 4) 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益
- 5) 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- 6) 同意の撤回に関する事項
- 7) 特定臨床研究への参加を拒否すること又は同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
 - 4) から 7) については臨床研究の参加は自由意思によるものであり、対象者又は代諾者は、理由の有無にかかわらず随時拒否又は撤回することができること及び拒否又は撤回によって、不利な扱いを受けることや、臨床研究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を説明する
- 8) 特定臨床研究に関する情報公開の方法
 - ① 「特定臨床研究に関する情報公開の方法」には、当該臨床研究は jRCT に記録され、公表されていることを含む。また、臨床研究の結果についても jRCT において公表されることを説明する。
 - ② 説明に当たり、当該臨床研究の jRCT における掲載場所 (URL 等) を明示する。
 - ③ 臨床研究の結果が公表される場合において、臨床研究の対象者の個人情報保護されることを説明する。
- 9) 特定臨床研究の対象者又はその代諾者の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- 10) 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- 11) 資料や情報等の保管及び廃棄の方法 (提供を受けた資料や情報等の廃棄と保管期間を含む)
- 12) 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- 13) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- 14) 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- 15) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益との比較 (他の選択できる治療法の有無及び当該治療法の内容について説明)
- 16) 健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項として次に掲げる事項を含む
 - ① 健康被害が発生した場合に受けることができる補償について
 - ② 健康被害が発生した場合に照会又は連絡すべき実施医療機関の窓口
- 17) 当該臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項
- 18) 認定臨床研究審査委員会に関する事項 (当該特定臨床研究に係る審査意見業務を行った認定臨床研究審査委員会の名称並びに当該委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の連絡先を含む)
- 19) その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項として次に掲げる事項を含む
 - ① 当該臨床研究の参加を中止する場合の条件及び理由
 - ② 臨床研究への参加の継続について臨床研究の対象者又は代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られたときは、速やかに説明し、参加の継続の意思を再度確認する旨
 - ③ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況 (本項 12) 参照)
 - ④ モニタリング、監査等において認定臨床研究審査委員会、厚生労働省等が臨床研究に係る資料を閲覧することがある旨及びその際、個人情報が適正に利用され、同意文書に署名することで当該閲覧を認めたことになる旨
 - ⑤ 研究責任医師又は研究分担医師の氏名と連絡先
 - ⑥ 臨床研究の対象者が守るべき事項

21.3 インフォームド・コンセントを受ける場合の立会人

同意能力はあるもののパーキンソン病等により身体が不自由なため、同意文書への自筆による日付の記入及び署名が不可能な場合は立会人（研究実施機関の職員でも可能とするが、研究対象者が信頼することが可能であり、第三者としての立場が取れる人が望ましい）が同席し、本人より口頭で同意を取得し、立会人が同意文書の記載を行う。その際、本人口頭同意取得日、立会人による記載日、続柄、立会人による同意文書の記載の理由（書字困難等）を同意文書に記載する。

21.4 同意記録の保管

同意文書は複写式とし、研究責任医師は、研究対象者保管用の同意文書の写し及び説明文書を研究対象者に渡す。また、研究責任医師は、研究実施機関保存用の同意文書を保存する。

21.5 説明・同意文書の作成

研究責任医師は、本研究の対象として適切と考えられる研究対象者に対し、研究対象者の本研究への参加の意思を確認することを目的として、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 27 年 4 月 1 日施行、平成 29 年 2 月 28 日一部改正）」、「臨床研究法（平成 30 年 4 月 1 日施行）」に則り、説明・同意文書を作成する（「21.2 説明・同意文書の内容」参照）。研究責任医師は、作成された説明・同意文書に対して、予め認定臨床研究審査委員会の承認を得るものとする。

21.6 研究対象者への情報提供、説明・同意文書の改訂と再同意取得

研究責任医師は、研究への参加の継続について患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、その内容を研究参加中の研究対象者に速やかに説明したうえで、研究に継続して参加する意思の有無を確認し、説明の内容、説明日、意思を確認した相手とその意思を診療録に記録する。

研究責任医師は、研究計画書を変更して研究を実施する場合は、速やかに説明・同意文書を改訂し、改訂された説明・同意文書を用いて改めて説明し、初回同意取得時と同様の手順で研究への参加の継続について、研究対象者の文書による再同意を取得する。

21.7 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者から相談等があった場合は、原則、当該研究対象者の研究実施機関の研究者等が対応するなお、対応に苦慮することがある場合には、研究代表医師に相談し措置を講じる。

22 参考文献

1. Lang AE, Lozano AM; Parkinson's disease first of two parts. N Engl J Med 1998; 339: 1044-53.
2. 日本神経学会 監修,「パーキンソン病診療ガイドライン」2018版 p110, p113
3. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesia and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov Disord 2001;16:448-458
4. Bjornestad A, Forssa EB, Pedersen KF, et al. Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort. Parkinsonism Relat Disord. 2016; 22:48-53
5. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. Mov Disord. 2005;20:224-230
6. 日本神経学会 監修,「パーキンソン病診療ガイドライン」 2018版 p27

7. Uchida S, Tashiro T, Kawai-Uchida M, Mori A, Jenner P, Kanda T. Adenosine A_{2A}-receptor antagonist istradefylline enhances the motor response of L-DOPA without worsening dyskinesia in MPTP-treated common marmosets. *J Pharmacol Sci.* 2014;124(4):480-5.
8. Uchida S, Soshiroda K, Okita E, Kawai-Uchida M, Mori A, Jenner P, Kanda T. The adenosine A_{2A} receptor antagonist, istradefylline enhances anti-parkinsonian activity induced by combined treatment with low doses of L-DOPA and dopamine agonists in MPTP-treated common marmosets. *Eur J Pharmacol.* 2015;766:25-30
9. Bara-Jimenez W, Sherzai A, Dimitrova T, Favit A, Bibbiani F, Gillespie M, Morris MJ, Mouradian MM, Chase TN. Adenosine A_{2A} receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology.* 2003;61(3):293-6.
10. Yabe I, Kitagawa M, Takahashi I, Matsushima M, Sasaki H. The Efficacy of Istradefylline for Treating Mild Wearing-Off in Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol.* 2017;40(6):261-263.
11. Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:858-866.

研究課題名

パーキンソン病患者におけるイストラデフィリンの レボドパ含有製剤増量調整に関する研究 (介入研究)

研究計画書 別冊

〔研究代表医師〕 学校法人順天堂 順天堂大学医学部附属順天堂医院 波田野琢

Ver. 16.0

2021年11月1日作成

秘密情報に関する注意

本研究計画書 別冊に含まれる情報は、研究責任医師及び研究分担医師、研究協力者等の臨床研究に従事する者、所属する医療機関の長、認定臨床研究審査委員会及び同事務局等、本研究の直接関係者に限り開示するものであり、本研究に関与しない第三者に開示又は漏えいしてはならない。また、本情報は研究委託者の承諾なしに本研究の実施及び評価以外の目的に利用してはならない。

目次

目次	2
1 臨床研究の実施体制	3
1.1 研究実施医療機関及び研究責任医師	3
1.1.1 研究代表医師	4
1.1.2 データマネジメント担当機関	4
1.1.3 モニタリング担当機関	4
1.1.4 監査担当機関	4
1.1.5 統計解析担当責任者	5
1.1.6 統計解析担当機関	5
1.1.7 調整・管理実務担当機関	5
1.1.8 ステアリング委員会	5
1.1.9 ウェアラブルデバイスに関して研究委託者が契約する機関	6
1.1.10 研究委託者	6
2 本研究に関する問い合わせ先	6
3 付録	7

1 臨床研究の実施体制

1.1 研究実施医療機関及び研究責任医師

施設番号	研究実施医療機関名・所在地・連絡先	所属科	研究責任医師名・職名
01	学校法人順天堂 順天堂大学医学部附属順天堂医院 所在地：東京都文京区本郷 3-1-3 連絡先：03-3813-3111	脳神経内科	波田野 琢・准教授
02	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 所在地：東京都板橋区栄町 35-2 連絡先：03-3964-1141	脳神経内科	金丸 和富・部長
03	学校法人東邦大学 東邦大学医療センター大森病院 所在地：東京都大田区大森西 6-11-1 連絡先：03-3762-4151	脳神経内科	狩野 修・教授
04	学校法人日本医科大学 日本医科大学付属病院 所在地：東京都文京区千駄木 1-1-5 連絡先：03-3822-2131	脳神経内科	永山 寛・准教授
05	学校法人順天堂 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 所在地：埼玉県越谷市袋山 560 連絡先：048-975-0321	脳神経内科	頼高 朝子・前任准教授
06	学校法人順天堂 順天堂大学医学部附属浦安病院 所在地：千葉県浦安市富岡 2-1-1 連絡先：047-353-3111	脳神経内科	大垣 光太郎・准教授
07	学校法人埼玉医科大学 埼玉医科大学病院 所在地：埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 連絡先：049-276-1111	脳神経内科・脳卒中内科	山元 敏正・教授
08	学校法人東京医科大学 東京医科大学病院 所在地：東京都新宿区西新宿 6-7-1 連絡先：03-3342-6111	脳神経内科	赫 寛雄・准教授
09	学校法人獨協学園 獨協医科大学病院 所在地：栃木県下都賀郡壬生町大字北小林 880 連絡先：0282-86-1111	脳神経内科	鈴木 圭輔・主任教授
10	公立大学法人 横浜市立大学附属市民総合医療センター 所在地：神奈川県横浜市南区浦舟 4-57 連絡先：045-261-5656	神経内科	木村 活生・助教
11	公立大学法人 横浜市立大学附属病院 所在地：神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9 連絡先：045-787-2800	脳神経内科・脳卒中科	上木 英人・診療講師
12	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 所在地：東京都小平市小川東町 4-1-1 連絡先：042-341-2711	脳神経内科	向井 洋平・医師
13	学校法人慶應義塾 慶應義塾大学病院 所在地：東京都新宿区信濃町 35 連絡先：03-3353-1211	神経内科	関 守信・専任講師
14	国立大学法人千葉大学医学部附属病院 所在地：千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 連絡先：043-222-7171	脳神経内科	平野 成樹・講師
15	学校法人順天堂 順天堂大学医学部附属練馬病院 所在地：東京都練馬区高野台 3-1-10 連絡先：03-5293-3111	脳神経内科	深江 治郎・准教授

施設番号	研究実施医療機関名・所在地・連絡先	所属科	研究責任医師名・職名
16	学校法人慈恵大学 東京慈恵会医科大学附属病院 所在地：東京都港区西新橋 3-19-18 連絡先：03-3433-1111	脳神経内科	村上 秀友・教授
17	学校法人埼玉医科大学 埼玉医科大学総合医療センター 所在地：埼玉県川越市鴨田 1981 番地 連絡先：049-228-3411	神経内科	海田 賢一・教授
18	福岡大学病院 所在地：福岡市城南区七隈七丁目 45 番 1 号 連絡先：092-801-1011	脳神経内科	坪井 義夫・教授
19	社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院 聖隷浜松病院 所在地：静岡県浜松市中区住吉 2-12-12 連絡先：053-474-2222	神経内科	内山 剛・部長
20	医療法人北祐会 札幌パーキンソン MS 神経内科クリニック 所在地：札幌市北区北 7 条西 5 丁目 7 番 6 号 第 27 ビッグ札幌北スカイビル 12F 連絡先：011-700-5858	神経内科	田代 淳・副院長

1.1.1 研究代表医師

氏名：波田野 琢
所属：順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科
住所：東京都文京区本郷 3-1-3
連絡先：03-3813-3111

1.1.2 データマネジメント担当機関

機関名：メビックス株式会社 データセンターグループ
責任者名：長沼 晴樹
職名：グループ長
住所：東京都港区虎ノ門 3-8-21 虎ノ門 33 森ビル
連絡先：電話 03-4362-4500
再委託先：株式会社ヌーベルプラス リサーチマネジメントオフィス
責任者名：谷 修祐
職名：グループディレクター
住所：東京都港区虎ノ門 3-8-21 虎ノ門 33 森ビル
連絡先：電話 03-6680-2525

1.1.3 モニタリング担当機関

機関名：メビックス株式会社 研究推進本部
責任者名：村林 裕貴
職名：本部長
住所：東京都港区虎ノ門 3-8-21 虎ノ門 33 森ビル
連絡先：電話 03-4362-4500

1.1.4 監査担当機関

機関名：メビックス株式会社 GCP 監査グループ
責任者名：吉田 裕彦
職名：グループ長

住所：東京都港区虎ノ門 3-8-21 虎ノ門 33 森ビル
連絡先：電話 03-4362-4500

1.1.5 統計解析担当責任者

機関名：順天堂大学革新的医療技術開発研究センター 医学部附属順天堂医院 臨床研究・治療センター

責任者名：柳澤 尚武

職名：准教授

住所：東京都文京区本郷 2-1-1

連絡先：電話 03-3814-5672

1.1.6 統計解析担当機関

機関名：メビックス株式会社 統計解析グループ

責任者名：塩野谷 雅夫

職名：グループ長

住所：東京都港区虎ノ門 3-8-21 虎ノ門 33 森ビル

連絡先：電話 03-4362-4500

1.1.7 調整・管理実務担当機関

機関名：メビックス株式会社 研究推進本部

責任者名：村林 裕貴

職名：本部長

住所：東京都港区虎ノ門 3-8-21 虎ノ門 33 森ビル

連絡先：電話 03-4362-4500

1.1.8 ステアリング委員会

氏名：波田野 琢

所属：学校法人順天堂 順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

住所：東京都文京区本郷 3-1-3

連絡先：03-3813-3111

氏名：仙石 錬平

所属：東京慈恵会医科大学附属第三病院 脳神経内科

住所：東京都狛江市和泉本町 4-11-1

連絡先：03-3480-1151

氏名：狩野 修

所属：学校法人東邦大学 東邦大学医療センター大森病院 脳神経内科

住所：東京都大田区大森西 6-11-1

連絡先：03-3762-4151

氏名：永山 寛

所属：学校法人日本医科大学 日本医科大学付属病院 脳神経内科

住所：東京都文京区千駄木 1-1-5

連絡先：03-3822-2131

〔役割〕

- (1) 研究計画書及び調査票の作成についての助言
- (2) 研究全般に関する方針決定と指示・統括
- (3) 統計解析計画についての助言
- (4) 本研究結果の公表（論文執筆、学会発表等）に関する計画立案及び実行支援

- (5) 本研究のデータマネジメント業務に関する助言
- (6) その他、本研究が適切に実施されるために、ステアリング委員として必要な業務

1.1.9 ウェアラブルデバイスに関して研究委託者が契約する機関

機関名：株式会社日立製作所
責任者名：代表執行役 執行役社長 小島 啓二
住所：東京都千代田区丸の内 1-6-6

1.1.10 研究委託者


機関名：協和キリン株式会社
責任者名：代表取締役社長 宮本 昌志
住所：東京都千代田区大手町 1-9-2

2 本研究に関する問い合わせ先

機関名：メビックス株式会社 研究推進本部
責任者名：松崎 義之
連絡先：電話 03-4362-4504

3 付録

付録 1 MMSE



精神状態短時間検査-日本版

Mini Mental State Examination-Japanese (MMSE-J)

記録用紙

名前 _____ 男・女 _____ 年齢 _____ 歳
 検査者 _____ 検査日 _____ 年 _____ 月 _____ 日

教示：太字の部分を受検者に明瞭にそしてゆっくりと音読すること。代わりとして使用する単語はカッコの中に記してある。検査の実施は一人ずつ個別に行い、受検者の第一言語で行うこと。(第一言語が日本語でない場合は、この用紙は使えない。) 反応が正しくない場合は得点の欄の0に丸印を付ける。反応が正しい場合は、1に丸印を付ける。次の2つの質問から始める。

「記憶に何か問題おぼろげがありますか?」 「記憶についてお尋ねしてよろしいですか?」

見当識

採点：各正答に1点を与える。

時間に関する見当識

時間に関する見当識	反応	得点
1 「今年は何年ですか?」	_____	0 1
2 「季節は何ですか?」	_____	0 1
3 「何月ですか?」	_____	0 1
4 「今日は何曜日ですか?」	_____	0 1
5 「今日は何日ですか?」	_____	0 1

場所に関する見当識*

場所に関する見当識*	反応	得点
6 「ここは何地方ですか?」	_____	0 1
7 「何県ですか?」	_____	0 1
8 「何市(区)ですか?」	_____	0 1
9 「この建物の名前あるいは種類は何ですか?」	_____	0 1
10 「何階** (部屋の種類、あるいは番地) ですか?」	_____	0 1

* 環境に適切であり、そして、だんだんと正確さが増すような「場所に関する代わりの単語」が代用されることがある。その時は記録用紙にそれを書き留めておく。北海道と沖縄は、地方、県、市の代わりに、県、市、町にして書き留めておく。
 ** 検査が個人の自宅で行われている場合は、建物の階の代わりに台所、寝室のような部屋の種類を尋ねる。

記 録 *

「よく聞いて下さい。これから3つの単語を言います。私が言った後で繰り返してもらいます。いいですか? “ボール” [1秒間の休止], “旗” [1秒間の休止], “桜” [1秒間の休止] です。さあ、今言った単語を繰り返して下さい。」と受検者に教示する。検査は、受検者が3つすべて言えるようになるまで、5回までは繰り返す。[6回まで繰り返す方法もある。]


採点：最初の試行だけ採点し、各正答に1点を与える。回答の順番は変わってもよい。

記 録 *	反応	得点
11 「ボール」	_____	0 1
12 「旗」	_____	0 1
13 「桜」	_____	0 1

繰り返した回数 [1~5回の範囲] _____ 回

「これらの単語を覚えていて下さい。2, 3分後に単語をもう一度言ってもらいます。」

* 再検査する時に、代わりの単語セット(例えば、「りんご」「一円」「机」)が代用されることがある。その時は記録用紙にそれを書き留めておく。



株式会社 日本文化科学社
www.nichibun.co.jp

MMSE Copyright © 1975, 1998, 2001 by MiniMental, LLC. All rights reserved. Published 2001 by Psychological Assessment Resources, Inc., 16204 N. Florida Avenue, Lutz, Florida, U.S.A. MMSE Japanese version Copyright © 2012 by Nihon Bunka Kagakusha Co., Ltd. Translated and adapted by permission of Psychological Assessment Resources, Inc. All rights reserved. May not be reproduced in whole or in part in any form or by any means without written permission of the publisher. This form is printed in red and blue ink. Any other version is unauthorized.
 原著作権 © 1975, 1998, 2001 年 MiniMental, LLC. 日本版著作権 © 2012 年 日本文化科学社 日本版 MMSE (MMSE-J) は米国 Psychological Assessment Resources, Inc. の許可を得て杉下守弘博士によって翻訳・翻案されたものです。いかなる形態または手段によっても、書面で許可を得ることなく、本印刷物の内容の一部または全部を複製することを禁じます。本用紙は、赤と青のインクで印刷されています。それ以外は正規の版ではありません。

注意と計算 [シリアル 7]

「さて、100 から 7 を引き算していただきたいのです。私が止めて下さいと言うまで、各々の答えから 7 を引き算することを続けて下さい。」と教示する。

採点：各正答に 1 点を与える。前の答えが正しいかどうかに関係なく、答えが前の答えより正確に 7 つ少なければ、その答えは正答とみなす。

	反応	得点
14 「100から7を引くといくつになりますか？」 [93]	_____	0 1
15 必要な場合は、「続けて下さい。」と言う。 [86]	_____	0 1
16 必要な場合は、「続けて下さい。」と言う。 [79]	_____	0 1
17 必要な場合は、「続けて下さい。」と言う。 [72]	_____	0 1
18 必要な場合は、「続けて下さい。」と言う。 [65]	_____	0 1

逆唱課題

「セカイチズ [世界地図] という単語を後ろから言って下さい。」と教示する。

採点：正答の各音節につき 1 点を与える。例えば、「ズ-チ-カ-セ」と受検者が回答した場合は、正しい位置にある「ズ」および「チ」が正答で 2 点となる。

	反応	得点
(14) 「ズ」	_____	0 1
(15) 「チ」	_____	0 1
(16) 「イ」	_____	0 1
(17) 「カ」	_____	0 1
(18) 「セ」	_____	0 1

再生

「あなたに覚えるように頼んだ 3 つの単語は何でしたか？」と教示する。[どんなヒントも与えない。]

採点：各正答に 1 点を与える。回答の順番は変わってもよい。

	反応	得点
19 「ボール」	_____	0 1
20 「旗」	_____	0 1
21 「桜」	_____	0 1

呼称*

鉛筆を見せて、「これは何ですか？」と教示する。腕時計についても同じ質問を繰り返す。

採点：各正答に 1 点を与える。「腕時計」は「時計」と答えても正答とする。

	反応	得点
22 「鉛筆」	_____	0 1
23 「腕時計」	_____	0 1

* 代わりの物品 (例えば、「眼鏡」「いす」「鏡」) が代用されることがある。その時は記録用紙にそれを書き留めておく。

復唱

「さて、私がこれから言うことを繰り返して言ってもらいたいです。」「よろしいですか？ “つべこべ言っても駄目”，さあ、言って下さい。」と明瞭な発音で教示する。

採点：文を正確に復唱した場合、1 点を与える。[もし、受検者が検査者の言うことを聞いたり、理解したりするのが困難ならば、5 回までは復唱問題を繰り返してもよい。しかし、最初の試行のみ採点する。]

	反応	得点
24 「つべこべ言っても駄目」	_____	0 1

右のページをミシン目に沿って記録用紙から切り離す。切り離した紙は縦のミシン目に沿って半分にし、白紙の紙は更に横のミシン目に沿って上下半分に切り離す。3枚の紙の内、小さい2枚の白紙は、1枚は「理解」で、もう1枚は「書字」で使用する。大きい紙（A4判）に印刷された文と図形はそれぞれ、「読字」と「描画」の課題である。

理解

白紙を受検者の前に置き、「ある事をしてもらいたいで、よく聞いて下さい。紙を右手で取って【休止】、それを半分に折り【休止】、床に置いて下さい。」と教示する。身体的制約のため、右手を使用できない時は、「紙を右手で取って」という教示の部分を「紙を左手で取って」という教示に換える。身体的制約のため、床に手が届かない場合には、「床に置いて」という教示の部分を「机の上に置いて」という教示に換える。

採点：各正答に1点を与える。

	反応	得点
25「紙を右手で取る。」	_____	0 1
26「紙を半分に折る。」	_____	0 1
27「紙を床に置く。」	_____	0 1

読字

受検者に紙に書いてある“目を閉じて下さい。”という文を見せて、「これを読んで、書いてある事をやって下さい。」と教示する。

採点：目が実際に完全に閉じられた場合のみ、1点を与える。

	反応	得点
28「目を閉じて下さい。」	_____	0 1

書字

白紙と鉛筆を受検者に渡す。それから、「文を書いて下さい。」と教示する。[受検者が反応しない場合は、「天気について書いて下さい。」と教示する。]

採点：文が理解できるもので、主語と動詞などを備えている場合、1点を与える。文法、漢字、および送り仮名は正しい必要はなく、誤りは無視する。文に主語はないが、主語を暗に示す文（例えば、「ドアを閉めて下さい。」という文は主語が書かれていないが、主語として「あなた」が考えられる）は正答とする。

	反応	得点
29「文を書く」	_____	0 1

描画

重なり合った五角形が印刷されている紙を受検者に示し、「この図を書いて下さい。」と教示する。

採点：2つの五角形が重なっていて、重なっている部分が四角形になっている場合に1点を与える。

	反応	得点
30「図の模写」	_____	0 1

意識レベルの評定

かくせい 覚醒 / すぐに反応	しんみん 傾眠	こんめい 昏迷	こんすい 昏睡 / 無反応
-----------------------	------------	------------	---------------------

MMSE-J合計点

(0~30点)

得点を合計する時は、目的によって、シリアル 7 の得点あるいは逆唱課題の得点を採用する。合計点の出し方、結果の判定については「使用者の手引」の 11~15 ページを参照。

目を閉じて下さい。

付録 2 CGI-S

英語表記 ^{1)、2)}	日本語表記*1
1 Normal, not at all	1 症状なし、正常
2 Borderline mentally ill	2 正常と病的状態の境界の状態
3 Mildly ill	3 軽度の病的状態
4 Moderately ill	4 中等度の病的状態
5 Maekedly ill	5 やや重度の病的状態
6 Severely ill	6 重度な病的状態
7 Among the most extremely ill	7 最も重度な病的状態

付録 3 CGI-I

英語表記 ^{1)、2)}	日本語表記*1
1 Very much improved	1 著明改善
2 Much improved	2 中等度改善
3 Minimally improved	3 軽度改善
4 No change	4 不変
5 Minimally worse	5 やや悪化
6 Much worse	6 悪化
7 Very much worse	7 重篤に悪化

付録 4 PGI-S

英語表記 ^{1)、2)}	日本語表記*2
0 Normal, not at all	0 症状なし、正常
1 Borderline mentally ill	1 正常と病的状態の境界の状態
2 Mildly ill	2 軽度の病的状態
3 Moderately ill	3 中等度の病的状態
4 Severely ill	4 重度の病的状態
5 Among the most extremely ill	5 最も重度な病的状態

付録 5 PGI-I

英語表記 ^{1)、2)}	日本語表記*2
1 Very much improved	1 著明改善
2 Much improved	2 中等度改善
3 Minimally improved	3 軽度改善
4 No change	4 不変
5 Minimally worse	5 やや悪化
6 Much worse	6 悪化
7 Very much worse	7 重篤に悪化

*1 日本語表記については本臨床研究用の日本語翻訳となっている。

*2 日本語表記については本臨床研究用の日本語翻訳となっている。患者に提示する日本語表記は別途作成する。

(参考文献)

1. Martínez-Martín, P., Manuel Rojo-Abuin, J., Rodríguez-Violante, M., Serrano-Dueñas, M., Garretto, N., Carlos Martínez-Castrillo, J. Analysis of four scales for global severity evaluation in Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*. 2016;2:16007
2. Martínez-Martín, P., Rodríguez-Blazquez, C., Alvarez, M., Arakaki, T., Campos Arillo, V., Chana P. et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015;21:50–54

付録 6 改訂版 Hoehn&Yahr 重症度分類

病期	症状
0	パーキンソニズムなし
1	一側性パーキンソニズム
1.5	一側性パーキンソニズムおよび体幹障害
2	両側性パーキンソニズムだが平衡障害なし
2.5	軽度両側性パーキンソニズムおよび後方突進あるが自分で立ち直れる
3	軽～中等度両側性パーキンソニズムおよび平衡障害、介助不要
4	高度パーキンソニズム及び平衡障害、歩行は介助なしで何とか可能
5	介助なしでは車椅子またはベッドに寝たきり 介助でも歩行困難

付録7 MDS-UPDRS

パート1: 日常生活における非運動症状

1.1 認知障害	<p>0: 正常: 認知障害なし。</p> <p>1: ごく軽度: 患者、あるいは介護者が認識している認知障害で、ほとんど患者の日常の活動や社会とのかかわりを妨げない。</p> <p>2: 軽度: 臨床的にあきらかな認知障害がみられるが、ごく軽度患者自身の日常の活動や社会とのかかわりを妨げるのみ。</p> <p>3: 中等度: 認知障害がみられ、患者の日常の活動や社会とのかかわりを妨げるが、できないわけではない。</p> <p>4: 重度: 認知障害のため、患者の日常の活動や社会とのかかわりができない。</p>
1.2 幻覚と精神症状	<p>0: 正常: 幻覚も精神的な行動異常もなかった。</p> <p>1: ごく軽度: 錯覚や、形をとっていない幻覚があるが、患者自身はそれを認識しており、病識は失われていない。</p> <p>2: 軽度: 外界の刺激によらない形をとった幻覚があるが、病識は失われていない。</p> <p>3: 中等度: 形をとった幻覚があり、患者には幻覚という認識がない。</p> <p>4: 重度: 患者に妄想症やパラノイア（偏執症）がみられる。</p>
1.3 抑うつ状態	<p>0: 正常: 抑うつ気分はない。</p> <p>1: ごく軽度: 抑うつ気分があるが、一度起こったその気分が1日をこえて続くことはない。患者の日常の活動や社会とのかかわりに影響しない。</p> <p>2: 軽度: 抑うつ気分があり、数日間持続する。しかし、患者の日常の活動や社会とのかかわりに影響しない。</p> <p>3: 中等度: 抑うつ気分があり、患者の日常の活動や社会とのかかわりを妨げるが、それらができないわけではない。</p> <p>4: 重度: 抑うつ気分のため、患者の日常の活動や社会とのかかわりが全くできない。</p>
1.4 不安感	<p>0: 正常: 全く不安感はない。</p> <p>1: ごく軽度: 不安感はあるが、一度につき1日をこえて続くことはない。患者の日常の活動や社会とのかかわりを妨げない。</p> <p>2: 軽度: 不安感があり、一度につき1日を超えて続く。しかし、患者の日常の活動や社会とのかかわりを妨げない。</p> <p>3: 中等度: 不安感があり、患者の日常の活動や社会とのかかわりを妨げるが、これらができないわけではない。</p> <p>4: 重度: 不安感のため、患者は日常の活動や社会とのかかわりが全くできない。</p>
1.5 無関心（アパシー）	<p>0: 正常: 無関心さはない。</p> <p>1: ごく軽度: 患者自身、あるいは介護者が気づいている無関心さがある。しかし、日常の活動や社会とのかかわりを妨げない。</p> <p>2: 軽度: 無関心さが、一部の日常の活動や社会とのかかわりを妨げている。</p> <p>3: 中等度: 無関心さが、大半の活動や社会とのかかわりを妨げている。</p> <p>4: 重度: 受け身で、引きこもっており、積極性が完全になくなっている。</p>
1.6 ドパミン調節異常症候群の症状	<p>0: 正常: 問題なし。</p> <p>1: ごく軽度: 過剰な行動はあるが、たいていは患者や家族/介護者にとって問題になっていない。</p> <p>2: 軽度: 過剰な行動があり、患者自身の生活や家族の生活において少し問題を引き起こしている。</p> <p>3: 中等度: 過剰な行動があり、患者自身の生活や家族の生活において大きな問題になっている。</p> <p>4: 重度: 過剰な行動があり、患者の正常な日常の活動や社会とのかかわりを妨げている。あるいは、患者とその家族の以前の標準的な生活の維持を妨げている。</p>
1.7 睡眠の問題	<p>0: 正常: 問題ありません。</p> <p>1: ごく軽度: 睡眠の問題はありますが、だいたい一晩を通して睡眠の障害とはなっていません。</p> <p>2: 軽度: 睡眠の問題があり、一晩を通して、いくらか障害となっています。</p> <p>3: 中等度: 睡眠の問題があり、一晩を通して、かなり障害となっています。しかし、寝床にいる時間の半分以上は眠ることができます。</p> <p>4: 重度: 私は、一晩中ほとんど眠れません。</p>

パート I：日常生活における非運動症状（続き）

1.8 日中の眠気	<p>0：正常： 日中の眠気はありません。</p> <p>1：ごく軽度： 日中の眠気はありますが、私は、がまんでき、起きていることができます。</p> <p>2：軽度： 時々私は、1人でいて、リラックスしている時には眠ってしまいます。例えば、本を読んだりテレビを見たりしているとき。</p> <p>3：中等度： 私は、時々、眠ってはいけないうちに眠ってしまいます。例えば、食事中や人と話をしているとき。</p> <p>4：重度： しばしば眠ってはいけないうちに眠ってしまいます。例えば、食事中や人と話をしているとき。</p>
1.9 痛みおよび他の感覚異常	<p>0：正常： 全く不快な感覚はありません。</p> <p>1：ごく軽度： これらの不快な感覚を感じるが、問題なく何かをしたり、人と一緒にいることができます。</p> <p>2：軽度： これらの不快な感覚は、何かをしたり、人と一緒にいるとき、時々支障となることがあります。</p> <p>3：中等度： これらの不快な感覚は、とても支障となりますが、そのために何かをしたり、人と一緒にいることが出来ないことはありません。</p> <p>4：重度： これらの不快な感覚のために、何かをすることができず、人と一緒にいることもできません。</p>
1.10 排尿の問題	<p>0：正常： 排尿の問題はありません。</p> <p>1：ごく軽度： 私は、頻回に排尿したり、または急に排尿したくなることがあります。しかし、日々の活動を妨げるような問題ではありません。</p> <p>2：軽度： 排尿の問題は、日々の活動を行う上で、いくつかの障害の原因になっています。しかし、尿失禁はありません。</p> <p>3：中等度： 排尿の問題は、日々の活動を行う上で、多くの障害のもとになっています。尿失禁もあります。</p> <p>4：重度： 私は排尿の調節ができず、おむつや尿道カテーテルを使用しています。</p>
1.11 便秘	<p>0：正常： 便秘はない。</p> <p>1：ごく軽度： 私は便秘しています。私は、排便のために特別の努力をします。しかし、便秘は私の日々の活動を妨げたり、不愉快にさせるほどではありません。</p> <p>2：軽度： 便秘は、日々の活動を行ったり快適に過ごす上で、いくらか悩みのもとになっています。</p> <p>3：中等度： 便秘は、日々の活動を行ったり、快適に過ごす上で、大きな悩みのもとになっています。しかし、日常何かをする上での妨げにはなっていません。</p> <p>4：重度： 私は、便を出すために、たいていほかの人の物理的な助け（浣腸や摘便）が必要です。</p>
1.12 立ちくらみ	<p>0：正常： めまい感もボーッとした感じもおきません。</p> <p>1：ごく軽度： めまいまたはボーッとした感じはおきませんが、何かするときの障害にはなりません。</p> <p>2：軽度： めまい感またはボーッとした感じがあるため、何かにつかまらなければなりません。しかし、座り込んだり、横になったりする必要はありません。</p> <p>3：中等度： めまい感やボーッとした感覚があるため、失神や転倒しないように座り込んだり横になったりします。</p> <p>4：重度： めまい感やボーッとする感じがし、転倒または失神します。</p>
1.13 疲労	<p>0：正常： 疲労感はありません。</p> <p>1：ごく軽度： 疲労感があります。しかし、何かをしたり、人と一緒にいることに障害はありません。</p> <p>2：軽度： 疲労感のために、何かをしたり、人と一緒にいることにいくらか障害があります。</p> <p>3：中等度： 疲労感のために、何かをしたり、人と一緒にいることにとても障害があります。しかし、できないことはありません。</p> <p>4：重度： 疲労感のために、何かをしたり、人と一緒にいることができません。</p>

パートII：日常生活で経験する運動症状の側面

2.1 会話	<p>0：正常： まったくありません（問題なし）。</p> <p>1：ごく軽度： 私の言葉は、小声で、不明瞭、話す速さや声の大きさが不規則ですが、聞き返されることはありません。</p> <p>2：軽度： 私の言葉は時々聞き返されますが、毎日ではありません。</p> <p>3：中等度： 私の言葉は、大部分は理解してもらえますが、毎日聞き返されます。</p> <p>4：重度： 私の言葉はほとんどもしくはまったく理解してもらうことができません。</p>
2.2 唾液とよだれ	<p>0：正常： まったくありません（問題なし）。</p> <p>1：ごく軽度： 私は口内にたくさん唾液が溜まりますが、よだれが出るほどではありません。</p> <p>2：軽度： 私は睡眠中によだれを垂らすことがあります、起きているときは大丈夫です。</p> <p>3：中等度： 私は起きているとき時々よだれを垂らすことがあります、たいていは、ティッシュやハンカチが必要なほどではありません。</p> <p>4：重度： 私はよだれが多く、衣服に垂れないよう、常にハンカチやティッシュを使う必要があります。</p>
2.3 そしゃくと嚥下	<p>0：正常： 問題ありません。</p> <p>1：ごく軽度： 私は、咬むのが遅くなったり、飲み込むのに努力がいることに気づいていますが、普通の食事でむせることはなく、特別に調理する必要もありません。</p> <p>2：軽度： 私は、咬んだり、飲み込むのに問題があり、薬を砕いたり、特別に調理する必要があります。しかし、過去1週間のあいだでむせたことはありません。</p> <p>3：中等度： 私は、過去1週間で少なくとも1回はむせたことがあります。</p> <p>4：重度： 私は、咬むことや飲み込むことに問題があり、栄養チューブが必要です。</p>
2.4 摂食動作	<p>0：正常： まったくありません（問題なし）</p> <p>1：ごく軽度： 私は、動作は遅いですが、食べ物をこぼすことなくすべて一人でできます。</p> <p>2：軽度： 私の食べる動作はのろく、時には食べ物をこぼすことがあります。肉を切ってもらするなど動作に手助けが必要です。</p> <p>3：中等度： 私は、食べる動作に多くの手助けが必要ですが、いくらかは一人でできます。</p> <p>4：重度： 私は、ほとんどすべての食べる動作に手助けが必要です。</p>
2.5 着替え	<p>0：正常： まったくありません（問題なし）。</p> <p>1：ごく軽度： 私は、動作が遅いですが、すべて自分でできます。</p> <p>2：軽度： 私は動作が遅く、衣服を着るいくつかの動作に手助けが必要です（ボタンや腕輪）。</p> <p>3：中等度： 私は、着替えの多くに手助けが必要です。</p> <p>4：重度： 着替えのほとんど、あるいは全てに手助けが必要です。</p>
2.6 身の回りの清潔	<p>0：正常： まったくありません（問題なし）。</p> <p>1：ごく軽度： 私は、動作に時間がかかりますが、すべて一人でできます。</p> <p>2：軽度： 私は、動作のいくつかを、誰か他の人に手助けしてもらう必要があります。</p> <p>3：中等度： 私は、多くの動作に手助けが必要です。</p> <p>4：重度： 私は、ほとんど、あるいは全ての動作に手助けが必要です。</p>
2.7 書字	<p>0：正常： そのようなことはまったくありません（問題なし）。</p> <p>1：ごく軽度： 私の書字動作は遅く、下手で、あるいはむらがありますが、文字はすべてはっきりしています。</p> <p>2：軽度： いくつかの文字がはっきりとせず、読めない文字があります。</p> <p>3：中等度： 多くの文字がはっきりせず、読むのが難しいです。</p> <p>4：重度： ほとんど、あるいは全ての文字が読めません。</p>
2.8 趣味や娯楽	<p>0：正常： まったくありません（問題なし）。</p> <p>1：ごく軽度： 私は、少し動作が遅いですが、これらの活動を問題なくできます。</p> <p>2：軽度： 私は、これらの活動をするとき、いくらか支障があります。</p> <p>3：中等度： 私は、これらの活動をするとき、かなり支障がありますが、まだ、大部分はできます。</p> <p>4：重度： 私は、これらの活動を、ほとんどあるいは全くできません。</p>
2.9 寝返り	<p>0：正常： そのようなことは、まったくありません（問題なし）。</p> <p>1：ごく軽度： 私は、少し、寝返りがしにくいですが、全く手助けなくできます。</p> <p>2：軽度： 私は、とても、寝返りが困難で、ときに人の助けが必要です。</p> <p>3：中等度： 私は、寝返りするとき、しばしば人の助けが必要です。</p> <p>4：重度： 私は、人の助けなしでは寝返りすることができません。</p>
2.10 振戦	<p>0：正常： まったくありません。ふるえや振戦はありません。</p> <p>1：ごく軽度： ふるえあるいは振戦がありますが、どんな活動にも支障はありません。</p> <p>2：軽度： ふるえあるいは振戦のために、いくつかの活動に支障があります。</p> <p>3：中等度： ふるえあるいは振戦のために、多くの活動に支障があります。</p> <p>4：重度： ふるえあるいは振戦のために、ほとんど、あるいはすべての活動に支障があります。</p>

パートII：日常生活で経験する運動症状の側面（続き）

2.11 ベッド、車の座席、深い椅子からの立ち上がり	<p>0：正常： まったくありません（問題なし）。</p> <p>1：ごく軽度： 私は、動作が遅くごちないですが、たいてい1回でできます。</p> <p>2：軽度： 私は、1回では立ち上がれないことがあり、たまに手助けが必要です。</p> <p>3：中等度： 私は、立ち上がるために時々手助けが必要ですが、ほとんどの場合一人でできます。</p> <p>4：重度： 私は、ほとんど、あるいはいつも手助けが必要です。</p>
2.12 歩行とバランス	<p>0：正常： まったくありません（問題なし）。</p> <p>1：ごく軽度： 私は、歩行がわずかに遅く、足を引きずることがありますが、補助具は使いません。</p> <p>2：軽度： 私は、たまに歩行の補助具を使いますが、人の助けは必要ありません。</p> <p>3：中等度： 私は、たいてい歩行の補助具（杖、歩行器）を使って、転ばずに歩けます。しかし、人の助けは必要ありません。</p> <p>4：重度： 私は、たいてい人に助けってもらって、転ばず安全に歩けます。</p>
2.13 すくみ	<p>0：正常： まったくありません（問題なし）。</p> <p>1：ごく軽度： 私は、短時間すくみますが、すぐにまた歩きはじめることができます。すくみのために人の助けや、補助具（杖、歩行器）は必要ありません。</p> <p>2：軽度： 私は、足がすくんで、すぐに歩き出せないことがありますが、すくみのために人の助けや、補助具（杖、歩行器）は必要ありません。</p> <p>3：中等度： 私は、足がすくむと、歩き出しが大変難しく、時々人の助けや、補助具（杖、歩行器）が必要です。</p> <p>4：重度： すくみ足のために、私はほとんど、またはいつも、介助や補助具（杖、歩行器）あるいは人の助けが必要です。</p>

パート III : 運動症状の調査

3.1 言語	<p>0: 正常: 言語障害なし。</p> <p>1: ごく軽度: 抑揚、明瞭さ、声量に軽度の障害があるが、すべて容易に理解できる。</p> <p>2: 軽度: 抑揚、明瞭さ、声量に障害があり、不明瞭な単語はあるが発語内容は理解できる。</p> <p>3: 中等度: すべてではないが、いくつかの言語内容に理解困難な部分がある。</p> <p>4: 重度: ほとんどの言語が理解困難、あるいは判然としない。</p>
3.2 顔の表情	<p>0: 正常: 正常な表情</p> <p>1: ごく軽度: まばたきが少ないため、わずかに表情が乏しい。</p> <p>2: 軽度: まばたきが少ないことに加えて、顔下半分にも仮面様顔貌がある。すなわち、笑みなど口周囲の運動が少ない。しかし、口は閉じている。</p> <p>3: 中等度: 仮面様顔貌があり、口を動かしていないときも口が閉じていないことがある。</p> <p>4: 重度: 仮面様顔貌があり、口を動かしていないとき、口はほとんどの時間閉じていない。</p>
3.3 固縮	<p>0: 正常: なし。</p> <p>1: ごく軽度: 評価者が、誘発方法を用いてはじめて固縮が検出できる程度。</p> <p>2: 軽度: 誘発方法を用いず固縮が検出できる。評価者は関節可動域全域を容易に動かせる。</p> <p>3: 中等度: 誘発方法を用いず固縮を検出できる。評価者が関節可動域全域を動かすには努力がいる。</p> <p>4: 重度: 誘発方法を用いず固縮を検出できる。評価者が関節可動域全域を動かすことができない。</p>
3.4 指タッピング	<p>0: 正常: 異常なし。</p> <p>1: ごく軽度: 次のうちいずれか: a) タッピング運動の中断ないしためらいを 1, 2 回生じ、規則的なリズムが乱れる; b) わずかに速度が遅い; c) 10 回のタップの最後のほうで振幅が減衰する。</p> <p>2: 軽度: 次のうちいずれか: a) タッピング中に 3~5 回の中断がある; b) 軽度に速度が遅い; c) 10 回のタップの中ほどで振幅が減衰する。</p> <p>3: 中等度: 次のうちいずれか: a) タッピング中に 5 回をこえる中断、あるいは少なくとも 1 回以上のもう少し長い運動停止(すくみ)が認められる; b) 中等度に速度が遅い; c) 最初のタップの直後から振幅が減衰する。</p> <p>4: 重度: 運動の遂行が、スピードの遅さ、中断、振幅の減衰などのため、不可能あるいは非常に難しい。</p>
3.5 手の運動	<p>0: 正常: 異常なし。</p> <p>1: ごく軽度: 次のうちいずれか: a) 運動中に 1, 2 回の中断あるいはすくみが生じ、規則的なリズムが乱れる; b) わずかに速度が遅い; c) 10 回の運動の最後のほうで振幅が減衰する。</p> <p>2: 軽度: 次のうちいずれか: a) 運動中に 3~5 回の中断がある; b) 軽度に速度が遅い; c) 10 回の運動の中ほどで振幅が減衰する。</p> <p>3: 中等度: 次のうちいずれか: a) 運動中に 5 回をこえる運動の中断がある、あるいは少なくとも 1 回以上のもう少し長い運動停止(すくみ)が認められる; b) 中等度に速度が遅い; c) 最初の開閉運動のあと、振幅が減衰する。</p> <p>4: 重度: 運動の遂行が、動作の遅さ、中断、振幅の減衰のため、不可能あるいは非常に難しい。</p>
3.6 手の回内回外運動	<p>0: 正常: 異常なし。</p> <p>1: ごく軽度: 次のうちいずれか: a) 運動中に 1, 2 回の中断あるいはすくみが生じ、規則的なリズムが乱れる; b) わずかに速度が遅い; c) 10 回の運動の最後のほうで振幅が減衰する。</p> <p>2: 軽度: 次のうちいずれか: a) 運動中に 3~5 回の中断がある; b) 軽度に速度が遅い; c) 10 回の運動の中ほどで振幅が減衰する。</p> <p>3: 中等度: 次のうちいずれか: a) 運動中に 5 回をこえる運動の中断がある、あるいは少なくとも 1 回以上のもう少し長い運動停止(すくみ)が認められる; b) 中等度に速度が遅い; c) 最初の回内回外運動のあと、振幅が減衰する。</p> <p>4: 重度: 運動の遂行が、動作の遅さ、中断、振幅の減衰のため、不可能あるいは非常に難しい。</p>
3.7 つま先のタッピング	<p>0: 正常: 異常なし。</p> <p>1: ごく軽度: 次のうちいずれか: a) タッピング中に 1, 2 回運動の中断あるいはためらいが生じ、規則的なリズムが乱れる; b) わずかに速度が遅い; c) 10 回のタップの最後のほうで振幅が減衰する。</p> <p>2: 軽度: 次のうちいずれか: a) タッピング中に 3~5 回の中断がある; b) 軽度に速度が遅い; c) 運動の中ほどで振幅が減衰する。</p> <p>3: 中等度: 次のうちいずれか: a) タッピング中に 5 回をこえる運動の中断がある、あるいは少なくとも 1 回、もう少し長い運動停止(すくみ)が認められる; b) 中等度に速度が遅い; c) 最初のタップのあと、振幅が減衰する。</p> <p>4: 重度: 運動の遂行が、動作の遅さ、中断、振幅の減衰のため、不可能あるいは非常に難しい。</p>

パート III : 運動症状の調査 (続き)

3.8 下肢の敏捷性	<p>0: 正常: 異常なし。</p> <p>1: ごく軽度: 次のうちいずれか: a) 運動中に 1, 2 回運動の中断あるいはためらいが生じ、規則的なリズムが乱れる; b) わずかに遅い; c) 運動の最後の方で振幅が減衰する。</p> <p>2: 軽度: 次のうちいずれか: a) 運動中に 3~5 回の中断がある; b) 軽度に遅い; c) 運動の中ほどで振幅が減衰する</p> <p>3: 中等度: 次のうちいずれか: a) 運動中に 5 回をこえる運動の中断あるいは運動中に少なくとも 1 回、もう少し長い運動停止 (すくみ) がみとめられる; b) 中等度に遅い; c) 最初のタップのあと、振幅が減衰する。</p> <p>4: 重度: 運動の遂行が、動作の遅さ、中断、振幅の減衰のため、不可能あるいは非常に難しい。</p>
3.9 椅子からの立ち上がり	<p>0: 正常: 問題なし。躊躇なくすぐに立ち上がれる。</p> <p>1: ごく軽度: 正常より立ち上がりが遅い。あるいは 2 回以上の試行が必要。あるいは立ち上がりに椅子の前方に移動する必要がある。椅子の肘掛けに手をつく必要はない。</p> <p>2: 軽度: 椅子の肘掛けに手をつくとも難なく立ちあがれる。</p> <p>3: 中等度: 椅子の肘掛けに手をつく必要があり、後方に倒れる傾向がある。あるいは椅子の肘掛けを使って 2 回以上試みる必要がある。しかし、介助なしに立ち上がることが出来る。</p> <p>4: 重度: 介助がなければ立ち上がることができない。</p>
3.10 歩行	<p>0: 正常: 問題なし。</p> <p>1: ごく軽度: 軽度の歩行障害はあるが、一人で歩ける。</p> <p>2: 軽度: 一人で歩けるが、かなりの歩行障害がある。</p> <p>3: 中等度: 安全な歩行のためには補助具 (杖、歩行器) が必要であるが、人の介助はいらない。</p> <p>4: 重度: 全く歩けない。あるいは人の介助があれば歩ける。</p>
3.11 歩行のすくみ	<p>0: 正常: すくみ足なし。</p> <p>1: ごく軽度: 歩行開始、方向転換、戸口を通る、のいずれかの時に歩行の中断が 1 回あるが、まっすぐ歩く時には、すくむことなく滑らかに歩ける。</p> <p>2: 軽度: 歩行開始、方向転換、戸口を通る、のいずれかの時に、歩行の中断が 2 回以上あるが、まっすぐ歩くときには、すくむことなく滑らかに歩ける。</p> <p>3: 中等度: まっすぐ歩いているあいだに 1 回すくむ。</p> <p>4: 重度: まっすぐ歩いているあいだに何回もすくむ。</p>
3.12 姿勢の安定性	<p>0: 正常: 問題なし。1, 2 歩で姿勢を戻せる。</p> <p>1: ごく軽度: 3~5 歩後ろにステップするが、患者は助けなしに姿勢を戻せる。</p> <p>2: 軽度: 5 歩を越えて後ろにステップするが、患者は助けなしに姿勢を戻せる。</p> <p>3: 中等度: 安全に立っていられるが、姿勢反射が欠如している。もし評価者が支えなければ倒れる。</p> <p>4: 重度: 非常に不安定で、自然あるいは肩を軽く引いただけでバランスを崩す。</p>
3.13 姿勢	<p>0: 正常: 問題なし。</p> <p>1: ごく軽度: 完全な直立ではないが、高齢であれば正常としてよい程度。</p> <p>2: 軽度: あきらかな前屈、側弯あるいは一側への傾きがあるが、患者に姿勢を正すように言うと姿勢を正すことができる。</p> <p>3: 中等度: 前屈姿勢、側弯あるいは一側への傾きがあり、患者自身が随意的に姿勢を正すことができない。</p> <p>4: 重度: 重度の姿勢異常を伴った前屈、側弯、一側への傾き。</p>
3.14 運動の全般的な自発性(身体の動作緩慢)	<p>0: 正常: 問題なし。</p> <p>1: ごく軽度: ごく軽度の全般的な遅さと自発的な運動の乏しさ。</p> <p>2: 軽度: 軽度の全般的な遅さと自発的な運動の乏しさ。</p> <p>3: 中等度: 中等度の全般的な遅さや自発的な運動の乏しさ。</p> <p>4: 重度: 重度の全般的な遅さや自発的な運動の乏しさ。</p>
3.15 手の姿勢時振戦	<p>0: 正常: 振戦なし。</p> <p>1: ごく軽度: 振戦があり、振幅は 1 cm 未満。</p> <p>2: 軽度: 振戦があり、振幅は 1 cm 以上 3 cm 未満。</p> <p>3: 中等度: 振戦があり、振幅は 3 cm 以上 10 cm 未満。</p> <p>4: 重度: 振戦があり、振幅は 10 cm 以上。</p>
3.16 手の運動時振戦	<p>0: 正常: 振戦なし。</p> <p>1: ごく軽度: 振戦があり、振幅は 1 cm 未満。</p> <p>2: 軽度: 振戦があり、振幅は 1 cm 以上 3 cm 未満。</p> <p>3: 中等度: 振戦があり、振幅は 3 cm 以上 10 cm 未満。</p> <p>4: 重度: 振戦があり、振幅は 10 cm 以上。</p>

パート III：運動症状の調査（続き）

<p>3.17 静止時振戦の振幅</p>	<p>四肢の評価 0：正常： 振戦なし。 1：ごく軽度： 最大振幅 < 1 cm。 2：軽度： 1 cm < 最大振幅 < 3 cm。 3：中等度： 3 cm < 最大振幅 < 10 cm。 4：重度： 最大振幅 > 10 cm。 口唇／下顎の評価 0：正常： 振戦なし。 1：ごく軽度： 最大振幅 < 1 cm。 2：軽度： 1 cm < 最大振幅 < 2 cm。 3：中等度： 2 cm < 最大振幅 < 3 cm。 4：重度： 最大振幅 > 3 cm。</p>
<p>3.18 静止時振戦の持続性</p>	<p>0：正常： 振戦なし。 1：ごく軽度： 静止時振戦は全診察時間の 25%未満でみられる。 2：軽度： 静止時振戦は全診察時間の 26～50%でみられる。 3：中等度： 静止時振戦は全診察時間の 51～75%でみられる。 4：重度： 静止時振戦は全診察時間の 75%を超えてみられる。</p>

パート IV : 運動合併症

4.1 ジスキネジア出現時間	<p>0 : 正常 : ジスキネジアなし。</p> <p>1 : ごく軽度 : 目覚めている時間の 25% 以下。</p> <p>2 : 軽度 : 目覚めている時間の 26~50%。</p> <p>3 : 中等度 : 目覚めている時間の 51~75%。</p> <p>4 : 重度 : 目覚めている時間の 75% を超える。</p>
4.2 ジスキネジアの機能への評価	<p>0 : 正常 : ジスキネジアがないか、あったとしても活動や社会とのかかわりに影響しない。</p> <p>1 : ごく軽度 : ジスキネジアはいくつかの活動に影響をおよぼす。しかし、患者はジスキネジアが出ているあいだも通常はすべての活動ができ、すべての社会とのかかわりに加わることができる。</p> <p>2 : 軽度 : ジスキネジアは多くの活動に影響をおよぼす。しかし、患者はジスキネジアが出ているあいだも通常はすべての活動ができ、すべての社会とのかかわりに加わることができる。</p> <p>3 : 中等度 : ジスキネジアが出ているあいだ、ジスキネジアのため、通常いくつかの活動を行うことができないし、いくつかの社会とのかかわりに加わることもできない。</p> <p>4 : 重度 : ジスキネジアが出ているあいだ、ジスキネジアのため、通常大部分の活動ができないし、大部分の社会とのかかわりに加わることができない。</p>
4.3 オフ状態で過ごす時間	<p>0 : 正常 : オフ時間なし。</p> <p>1 : ごく軽度 : 目覚めている時間の 25% 以下。</p> <p>2 : 軽度 : 目覚めている時間の 26~50%。</p> <p>3 : 中等度 : 目覚めている時間の 51~75%。</p> <p>4 : 重度 : > 目覚めている時間の 75% を超える。</p>
4.4 症状変動の機能への影響	<p>0 : 正常 : 運動症状の変動がないか、あったとしても活動や社会とのかかわりに影響がない。</p> <p>1 : ごく軽度 : 運動症状の変動のためにいくつかの活動は影響を受けるが、オフ状態であっても、通常、オン時間にふだんできる活動および社会とのかかわりにすべて加わることができる。</p> <p>2 : 軽度 : 運動症状の変動のために多くの活動は影響を受けるが、オフ状態であっても、通常、オン時間にふだんできる活動および社会とのかかわりにすべて加わることができる。</p> <p>3 : 中等度 : 運動症状の変動のため、オフの間は、オン時間にできるいくつかの活動をする、あるいはいくつかの社会とのかかわりに加わることが、通常、できない。</p> <p>4 : 重度 : 運動症状の変動のため、オフの間は、オン時間にできるほとんどの活動をする、あるいはほとんどの社会とのかかわりに加わることが、通常、できない。</p>
4.5 運動症状変動の複雑さ	<p>0 : 正常 : 運動症状変動はない。</p> <p>1 : ごく軽度 : オフ時間は必ずまたはほとんどすべて予測できる (75% を超える)。</p> <p>2 : 軽度 : オフ時間はほとんど予測できる (51~75%) 。</p> <p>3 : 中等度 : オフ時間はときどき予測できる (26~50%) 。</p> <p>4 : 重度 : オフのエピソードはめったに予測できない (25% 以下) 。</p>
4.6 痛みを伴うオフ状態ジストニア	<p>0 : 正常 : ジストニアがない、またはオフ時間がない。</p> <p>1 : ごく軽度 : オフ状態の時間の 25% 未満。</p> <p>2 : 軽度 : オフ状態の時間の 26~50%。</p> <p>3 : 中等度 : オフ状態の時間の 51~75%。</p> <p>4 : 重度 : オフ状態の時間の 75% を超える。</p>

付録8 ウェアラブルデバイスの概要

【ライフレコーダーの仕様】

サイズ W20 x L39 x H14(mm) 20g

センサ測定項目 加速度（3軸）、温度

電池寿命 約2週間



パーキンソン病 生活の質に関する質問票 (PDQ-39)

パーキンソン病のために
この 4 週間であなたはどのくらい頻繁に…

それぞれの質問について 1 つの に ✓ で印をつけて下さい

	全くなかった	たまにあった	時々あった	よくあった	いつもあった もしくは全く できない
1. 好きな余暇活動を行う のが困難でしたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 家のことをするのが困難 でしたか、例えば日曜大工、 家事、料理など	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 買い物の荷物を持つのが困 難でしたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 約 1 キロメートルを歩くの に支障がありましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 約 100 メートルを歩くのに 支障がありましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. 好きなように家の中を歩く のに支障を感じましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. 公共の場を歩くのが困難 でしたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. 外出の際に付き添いが必要 でしたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

次のページに進む前にそれぞれの質問について 1 つの に ✓ で印をつけたか
確認して下さい。

パーキンソン病のために
この4週間であなたはどのくらい頻繁に…

それぞれの質問について1つの□に✓で印をつけて下さい

	全くなかった	たまにあった	時々あった	よくあった	いつもあった もしくは全く できない
9. 公共の場で倒れるのではないかと恐ろしくなったり、心配になりましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. 望む以上に家に引きこもらなければなりませんでしたが	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. 自分の手、顔、または身体を洗うのが困難でしたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. 服を着るのが困難でしたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. ボタン掛けや靴ひもを結ぶのに支障がありましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. 字をはっきりと書くのに支障がありましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. 食べ物を箸やナイフで一口サイズに切るのが困難でしたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. 飲み物をこぼさないように持っているのが困難でしたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. 気分が落ち込みましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. 孤立および孤独を感じましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

次のページに進む前にそれぞれの質問について1つの□に✓で印をつけたか確認して下さい。

パーキンソン病のために
この4週間であなたはどのくらい頻繁に…

それぞれの質問について1つの□に✓で印をつけて下さい

全くなかった たまにあった 時々あった よくあった いつもあった

19. 涙ぐんだり、涙もろく
なったりしましたか

20. 激怒したり、怒りがおさまら
なかつたりしましたか

21. 不安になりましたか

22. 自分の将来が心配になり
ましたか

23. 自分がパーキンソン病である
ことを人に隠さなければ
ならないと感じましたか

24. 公共の場で食べたり飲んだり
するような状況を避けましたか

25. パーキンソン病であるため
に公共の場で恥ずかしい思
いをしましたか

26. 他の人の自分に対する反応
を心配しましたか

27. 親しい人間関係に支障があ
りましたか

次のページに進む前にそれぞれの質問について1つの□に✓で印をつけたか
確認して下さい。

パーキンソン病のために
この4週間であなたはどのくらい頻繁に…

それぞれの質問について1つの□に✓で印をつけて下さい

全くなかった たまにあった 時々あった よくあった いつもあった

28.	妻/夫や同棲者からの助けや支えが不十分だということがありましたか 妻/夫や同棲者がいない人は、ここに✓で印をつけて下さい □	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29.	家族や親しい友人からの助けや支えが不十分だということがありましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30.	日中予期せぬうちに眠ってしまったことがありましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31.	例えば読書やテレビを見ている時に、集中できないということがありましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32.	記憶力が悪いと感じましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33.	いやな夢や幻覚を見ましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34.	話をするのが困難でしたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35.	適切に人と意思の疎通ができないと感じましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

次のページに進む前にそれぞれの質問について1つの□に✓で印をつけたか確認して下さい。

パーキンソン病のために
この4週間であなたはどのくらい頻繁に…

それぞれの質問について1つの□に✓で印をつけて下さい

全くなかった たまにあった 時々あった よくあった いつもあった

36.	人から無視されたと感じ ましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37.	苦痛を感じるほど、筋肉が つったり、痙攣したりしま したか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38.	関節や体にうずきや痛みを 感じましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39.	不快な暑さや寒さを感じ ましたか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

それぞれの質問について1つの□に✓で印をつけたか確認して下さい。

質問票にご回答いただき、ありがとうございました。

PDQ-39 © Copyright, Oxford University Innovation Limited 1993. All Rights Reserved.
The authors, being Professor Crispin Jenkinson, Professor Ray Fitzpatrick and Ms Viv Peto, have asserted their moral rights.

Japanese for Japan