

ゾニサミドによるレビー小体型認知症における BPSD 軽減効果の検証 (28-17)

主任研究者 鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 副院長

研究要旨

レビー小体型認知症 (DLB) は変性性認知症の中でアルツハイマー病について頻度が高く、幻視、妄想、うつといった行動・心理症状 (BPSD) が多彩に出現する。また運動症状としてパーキンソン症状を呈する。BPSD に対する治療薬は運動症状を悪化させ、一方、運動症状に対する抗パーキンソン病薬は BPSD を悪化させる方向にはたらくため、臨床的には治療に難渋することが少なくない。抗てんかん薬としてすでに上市されているゾニサミドは、少量では抗パーキンソン作用を有し、DLB の運動症状を悪化させない BPSD に対する治療薬として期待できる。本研究ではゾニサミドの DLB の BPSD に対する効果と運動症状に対する影響を検討することで、BPSD のリスクの高い DLB 患者に安全に使えることを示す。多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較法で ICH-GCP に準拠し医師主導型臨床研究として行う。認知症の BPSD に関して短期効果を検討した報告はなく、その点でも価値ある研究である。しかし ICH-GCP に準拠するためには様々なハードルがあった。平成 29 年度に整備した Electric data capture:EDC, プロトコール改訂とモニタリング、神経心理教育システムについて示した。

主任研究者

鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 副院長

分担研究者

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 神経内科部長

鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進部長

伊藤 健吾 国立長寿医療研究センター 放射線診療部長

勝野 雅央 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授

A. 研究目的

昨年度から開始した DLB-Z 研究は、Zonisamide というすでに上市されている薬剤の適応外使用を目的としている。本研究は 2017 年度に発令され、2018 年度から実施される臨床研究法では特定研究に該当する研究であり、治験に準じた体制作りが求められる。その際重視されるのはデータの真正性であり、電子入力システムの完備やモニタリングを整備する必要がある。2017 年度はこのシステム構築を行ったので報告する。

## B. 研究方法

### 1. EDC システムの開発

名古屋大学の協力の下に以下のような流れで作成した。

- ①希望の EDC シート案（エクセル）を伝える
- ②名古屋大学でシステム（Narrs）案を作成
- ③事務局で確認、修正希望
- ④名大で調整（平成 29 年 4 月 11 月までに 33 回のやりとり）
- ⑤テスト版アップ
- ⑥最終版アップ
- ⑦現在運用中 → 修正があれば適宜依頼

### 2. プロトコール改訂とモニタリングシステムの構築

「人を対象とする臨床研究に関する倫理指針」を遵守するとともに、研究の質を高めるべく ICH-GCP も準拠するようにした。プロトコール及び説明・同意文書を主任研究者とともに作成し、関連法規の改正や各施設からの指摘等に応じて改訂作業を行った。プロトコールの作成と並行して、試験の実施に必要な様々な事務局作業（試験薬の配送、EDC システムの作成および維持管理、各種手順書の作成、モニタリングや監査の実施等）を遂行するとともに、全体会議や施設訪問を通じて各参加施設との情報共有を図り、円滑な試験実施を目指した。

### 3. 神経心理学検査のための臨床心理士教育について

本試験の組み入れを開始する前にトレーニングと評価者認定を行うため、神経心理検査評価者勉強会を行った。トレーナーは、評価者が実施する予定の神経心理検査を同一の方法で実施することができるよう本試験の概要と検査方法について教材を作成し、TV 会議システムと施設訪問にて 1 回 1 時間の勉強会を合計 4 回開催した。

#### （倫理面への配慮）

本研究実施にあたっては以下の要件を遵守し、参加者個人に配慮して行うものとする。

- ・ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・適用されるすべての法令及び規則（データ機密保持に関する法令及び規則を含む）

代表機関や分担機関における倫理・利益相反委員会等の審査を経て、各機関の長の許可を受けた研究計画書の定める手続きに従って、参加者もしくは代諾者から文書によるインフォームド・コンセントを受けるものとする。

## C. 研究結果

### 1. ECD システムの開発

登録のための Electric data capture:EDC システムを構築した。症例割り付けと EDC 入力が連動しているのが特徴である。すなわち以下の割付因子を層別要因とした動的割付となっている。

- ①登録時における NPI
- ②年齢
- ③抗認知症薬の投与状況

割付因子や選択・除外基準などを EDC に入力すると試験薬の番号が出力される。

2017 年 9 月 20 日に登録票部分のみ先行セットアップが完了し、登録が可能になった。

最終版の完成は、2017 年 11 月 14 日であった。

### 2. プロトコール改訂とモニタリングシステムの構築

プロトコール改訂とモニタリングシステムの構築を行った。前年度までに作成が完了していたプロトコールおよび説明・同意文書が、2017 年 5 月に施行となる個人情報保護法の改正に伴って更新された「人を対象とする臨床研究に関する倫理指針」に則って記載が整備されているか点検し、問題がないことを確認した。研究に参加する各施設にプロトコール等を配布した上で、2017 年 4 月 22 日に全体会議を開催した。この会議では試験内容の概要を説明するとともに、各施設から参加した研究責任者らとの質疑応答を行った。会議に参加できなかった施設もあったため、追加で TV 会議も実施した。

6 月には、主に試験の準備状況を対象とした外部委託機関による試験開始時監査が実施され、一部に指摘事項があったものの、倫理指針や ICH-GCP に対する重大な違反等がなく、概ね試験の準備状況に問題がないことが確認された。この監査における指摘事項やキックオフミーティングでの質問も踏まえ、プロトコールの一部改訂（第 1.01 版→第 1.02 版）を行った。また、説明文書・同意書も併せて改訂し、いずれの文書も国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会において承認が得られている。各施設にも改訂されたプロトコール等の倫理審査を依頼し、全施設において承認が得られた。

プロトコール第 1.02 版に基づいて、本試験で実施するモニタリング体制を構築するとともに、モニタリングに必要な手順書および計画書を作成した。10 月には国立長寿医療研究センターにおいて第 1 例目の症例が登録され、症例に対するモニタリングが実施された。また 12 月以降、主任研究者と事務局員がモニターとともに各施設を訪問し、症例登録や試験実施の支障となる問題点の抽出を行い、その解決策を各施設に伝達した。必要なものは QA リストに記載し、全施設で情報を共有している。

### 3. 神経心理学検査のための臨床心理士教育について

全 10 施設、14 名の DLB-Z 神経心理検査評価者にトレーニングと評価者認定を行った。

・勉強会は2つの方法で開催した。

①TV会議

9月4日 弘前大学（1名）、川崎医科大学（2名）、まつもと医療センター（1名）

9月6日 東京医科大学（1名）、浜松医療センター（1名）、片山内科クリニック（2名）

9月7日 浜松医療センター（1名）、広島西医療センター（2名）、国立長寿医療研究センター（1名）

②施設訪問

9月8日 名古屋大学（2名）

上記の方法で全施設の全対象者へのトレーニングと評価者認定を完了した。

3つの評価尺度に対して標準的な手順書を作成し、研修を行った。各施設とも資格を有する臨床心理士が担当しており、教育は円滑に行われた。

勉強会について参加者からは、TV会議システムを利用したことで、院内で受講することができたため時間を有効に使うことができた。トレーナーと他施設の参加者の顔を見ながら講義を受けることができたため発言しやすく参加しやすかった。細かいニュアンスや基準も統一されていて神経心理検査について共通の認識を持つことができ安心した、と感想が挙げられた。

4. 現時点での登録状況

現時点で登録は3例である。同意を得られたが登録に至らない例ではNPI得点不足、MMSEの得点が高値、過去にノウリアスト内服などの例がみられた。想定よりも脱落例が多く、症例の確保が大きな課題である。

| 施設名   | 長寿医療研究センター   | 弘前大学医学部附属病院                            | 東京医科大学病院   |
|-------|--|--|--|
| 現在の状況 | 院内キックオフ:<br>CRC室 9/21 薬剤部 10/17<br><br>登録 1例<br>同意 4例 *1例ウオッシュ<br>アウト中 1例<br>モニタリング 実施 | モニター未定<br>1.01承認済<br>契約書未締結、<br>施設訪問:未 | 1.02承認済み<br>試験薬、症例ファイル等送<br>付(2/13)<br>施設訪問:2/16<br>登録 2例<br>モニター トレーニング済<br>(TV)<br>モニター 訪問:5/1 |

| 施設名   | 浜松医療センター                                      | 広島西医療センター   | 川崎医科大学附属病院   |
|-------|---|---|--|
| 現在の状況 | モニター トレーニング済<br>試験薬、症例ファイル送付<br>済<br>施設訪問:4/5 | 1.02 承認済み(12/26)<br>契約締結<br>試験薬、症例ファイル等<br>(2/13 送付)<br>施設訪問:2/16<br>DLB の治験を 5 月から開始<br>予定 CRC が不足中・・・<br>モニター トレーニング済 | 1.02 審議済み<br>試験薬、症例ファイル送付<br>(3/9)<br>施設訪問:3/13<br>1 例目の登録後モニタリング<br>を深井先生と一緒に実施 |

| 施設名   | 片山内科クリニック  | まつもと医療センター   | 名古屋大学医学部附属病院   |
|-------|--|--|--|
| 現在の状況 | 試験薬、症例ファイル送付<br>済<br>施設訪問:2018 年 4/13<br>DLB の治験を 5 月から開始<br>予定<br>評価者トレーニング:2 名追<br>加(施設内で対応依頼済<br>み、1 部発送) | 1.02 審議なし<br>試験薬、症例ファイル送付<br>済み(3/9)<br>施設訪問:3/15<br>2018/5/1 中信松本病院と松<br>本病院が合併 | 1.02 通知書済み<br>試験薬、症例ファイル送付<br>済み(2/25)<br>施設訪問:2/27<br>登録待ち 候補あり |

#### D. 考察と結論

EDC、プロトコル改訂とモニタリング、神経心理教育システムがいずれも開発、整備され、現時点で倫理指針や ICH-GCP に適合し 2018 年度から実施される臨床研究法での特定臨床研究にも対応できるような研究体制が構築できた。しかし分担研究者の鈴木が示したように、モニタリングによるプロトコルの改訂や、運用面での不備の指摘を受け、修正するのに想定外に時間がかかったため、当センターで第 1 例を登録できたのは 2017 年 11 月であった。2018 年 12 月の登録期間までにどこまで症例数をのばせるかが今後の課題である。

#### E. 健康危険情報

現時点ではない。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 鈴木啓介、新畑 豊、鷺見幸彦. 認知症治験の難しさ—種々の治験の失敗からわかること. 臨床精神薬理. 2018; 21(1): 77-84.

### 2. 学会発表

- 1) 川影美千代、鈴木啓介、山田和正、佐藤弥生、伊藤健吾、田中誠也 臨床研究における研究計画書の作成支援—チェックリストは有用なツールになり得たか—. 日本臨床試験学会第9回学術集会総会, 2018年2月23日, 仙台市.
- 2) 鈴木啓介. ICH E6 & E8 Revision への対応 ~研究者、臨床研究推進・運営支援の視点から~. 日本臨床試験学会第9回学術集会総会 2018年2月23日, 仙台市.
- 3) 川影美千代、佐藤弥生、鈴木啓介、伊藤健吾. 観察研究のモニタリングを支援する—モニタリングどうしますか—. 日本臨床試験学会第9回学術集会総会, 2018年2月24日、仙台市.
- 4) 鈴木啓介. 適時適切な医療・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・追跡を行う研究. 平成29年度 脳とこころの研究 第三回公開シンポジウム 2018年3月3日 東京

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 研究協力者

国立長寿医療研究センター 倉坪和泉、永田理紗子

国立長寿医療研究センター 前田真弓

国立長寿医療研究センター 佐藤弥生、本田 愛

国立長寿医療研究センター 川影美千代、田中誠也

名古屋大学 木下文恵

名古屋大学 中村真由美

東京大学 平川晃弘