

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（19-12）

主任研究者 鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 病院長

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型認知症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。2016 年度には 1. 医師主導臨床研究の研究実施計画書を作成し、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会での審査を受け 2017 年 2 月 7 日に承認された。

2017 年度には整備した 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。2018 年度は各施設での患者登録が開始されたが、患者登録は様々な理由から進捗が遅れている。最大の理由は inclusion criteria を厳格にしたことによる、登録時の脱落率の高さである。また臨床研究法の制定により本研究は特定臨床研究に該当したため 2018 年度に申請し、2018 年度末に認可された。2019 年度から 2 年間研究期間の延長を申請し、参加施設を増やすことによって少しでも登録患者数を増やすことをめざしている。

主任研究者

鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 病院長

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 治験・臨床研究推進センター長

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

2016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 年度から実施された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。2018 年度は特定臨床研究への申請を行った。患者登録を本格化させたので報告する。

B. 研究方法

(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. 全体計画（2019 年 4 月～2021 年 3 月までの 2 年間）

2019 年 2 月 27 日付で、名古屋大学臨床研究審査委員会 認定臨床研究審査委員会において、(認定番号) CRB4180004 (担当地方厚生局) 東海北陸厚生局で承認された。2019 年 7 月までに新規参加施設を確定し、名古屋大学認定臨床研究審査委員会に再申請を行った。2019 年 10 月から全施設での再登録を開始した。今回の申請で登録期間を 2020 年 9 月末までと 1 年間延長するとともに、2020 年内にデータクリーニング、解析を終了し報告書を作成する計画である。

2. 年度別計画と結果

2019 年度：2019 年 4 月～2020 年 3 月 名古屋大学認定臨床研究審査委員会に施設追加を行い、プロトコルを確定するとともに、登録を再開する。2019 年 4 月 20 日に全体会議を開催し、下記 3 施設の参加が承認された。

- ・高知大学医学部附属病院（神経精神科）
- ・老年病研究所附属病院（神経内科）
- ・大阪市立弘済院附属病院（神経内科・精神科）

患者登録進捗のため 2019 年 8 月から DLB-Z 通信を配信開始した。

2019年8月26日 名古屋大学認定臨床研究審査委員会再申請承認

2019年9月6日 老年病研究所契約書締結

2019年9月13日 高知大学訪問

2019年9月20日 大阪市立大阪市立弘済院附属病院訪問

2019年9月25日 高知大学契約書締結

また参加施設のうち、弘前大学は2019年3月に研究代表者の教授退官にともない、主要メンバーが老年病研究所に移動したため、契約終了となった。また2020年3月をもって浜松医療センターの研究代表者が退職となったため契約終了となる。

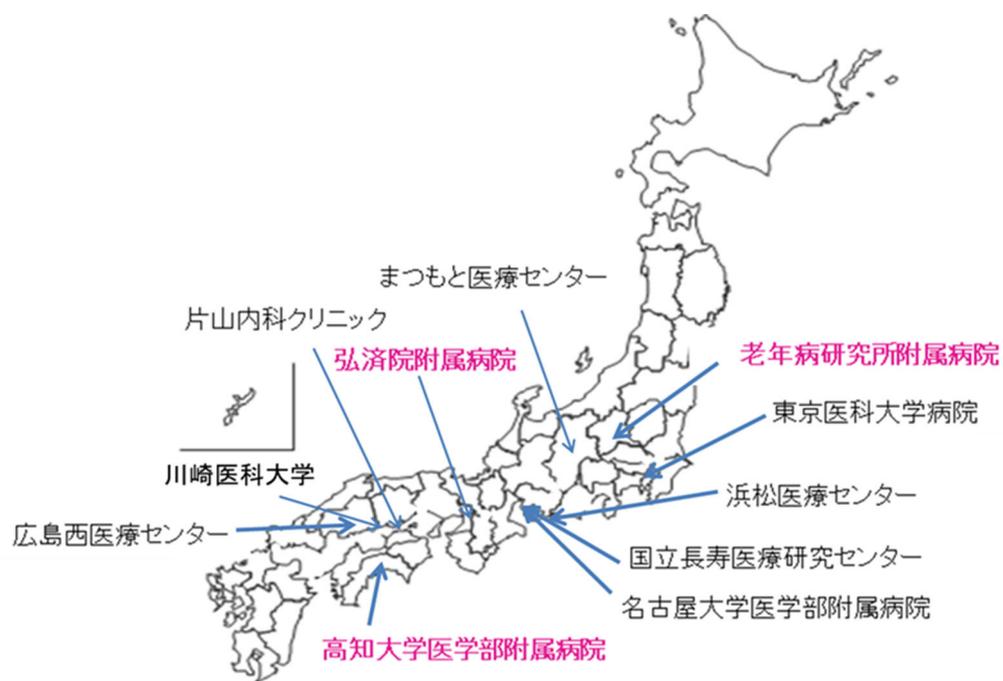


図1 参加施設の状況 赤字は新規参加施設。

進捗状況

2020年3月31日現在20症例が登録され終了している。重大な有害事象はみられていないが、3件の報告がある。

表にまとめた。(表1)

表 1 2020 年 3 月 31 日 DLB-Z 進捗状況

	目標 登録数	累積 登録数	最終 同意日	進捗率	有害事象 (症例)	備考
国立長寿医療研究センター	18	8	2019.3.26	44%	3	虫刺症,骨折 ,打撲,起立時のめまい
東京医科大学病院	9	4	2018.5.18	44 %		
浜松医療センター	9					
広島西医療センター	9	5	2019.5.29	55 %		
川崎医科大学附属病院	9	2	2020.1.6	22%		
片山内科クリニック	9					
まつもと医療センター	9	1	2019.4.25	11%		
名古屋大学医学部附属病院	9					
高知大学医学部附属病院	5~7					
大阪市立弘済院附属病院	5~7					
老年病研究所附属病院	5~7					
計	90	20		22%	3	

D. 考察と結論

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 年度から実施された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ールの改訂や、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必要で当センターが第 1 例を登録できたのは 2017 年 11 月であった。当初登録期間を 2019 年 12 月末まで延長したが、登録脱落率が高いことが問題である。分担研究者の名古屋大学においても定期通院中の DLB 患者の特徴として、ドネペジルなどの抗認知症薬や抗精神病薬によって、幻覚・妄想などの BPSD がある程度コントロールされており、本研究の要求基準を満たさない者が多かった。また、BPSD の強い患者では、主治医の判断ですでに他の抗精神病薬を内服しているケースが大半であり、併用禁止薬の観点から本研究へのエントリーが困難であった。今後も、名古屋大学と関連病院を含めて研究対象者のスクリーニングを継続していく予定である。と報告をうけている。これは他施設でも同様であり、今後登録症例を増加させるために参加施設の拡大を検討した。今回の登録時脱落の検討においても行動・心理症状が軽度の症例が多く、これまでの

協力施設は神経内科の施設が多く、DLBでも比較的軽症の患者が多いことが登録の進まない理由の一つとして、考えられた。そのため今後は精神科で認知症を多く診療している施設を3施設程度追加して登録数の向上をめざす。また現在登録期間2020年9月30日まで延長した。

E. 健康危険情報

現時点ではない。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 鈴木啓介. 認知症レジストリにおける現状と課題～オレンジレジストリの経験から見えてきたこと～. 第60回日本神経学会学術大会 2019.5.22 大阪
- 2) 鈴木啓介. レビー小体型認知症に関する最近の話題－臨床研究の動向も含めて－. 第12回知多北部認知症研究会 2019.8.31 大府
- 3) 鈴木啓介. エビデンス創出を目指したオレンジレジストリの取り組み～MCIレジストリを中心に～. 第9回日本認知症予防学会学術集会 2019.10.19 名古屋
- 4) 田中誠也、鈴木啓介、川影美千代、馬田美和、柏田舞波、本田 愛、前田真弓、佐藤弥生、伊藤健吾、鷺見幸彦. 特定臨床研究において一定の品質を担保するためのモニタリング体制の構築. 日本臨床試験学会第11回学術集会総会 2020.2.15 東京
- 5) 服部誠, 横井克典, 渡辺宏久, 田中康博, 佐藤茉紀, 川島基, 堀明洋, 勝野雅央. 健診受診者におけるパーキンソン病の非運動症状のスコア分布と PD at risk 群抽出の試み. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019.5.23.
- 6) 服部誠, 横井克典, 渡辺宏久, 田中康博, 佐藤茉紀, 川島基, 堀明洋, 勝野雅央. レビー小体病ハイリスク者における MIBG 低下. 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 東京, 2019.7.26.

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

前田真弓、中西幸子、阿佐舞子、倉坪和泉、佐藤弥生、本田 愛、川影美千代、
田中誠也

名古屋大学 木下文恵、中村真由美

久留米大学 室谷健太

東京大学（現東京医科歯科大学） 平川晃弘