

認知症治験におけるスクリーニング検査の脱落予測因子の探索的検討（20-36）

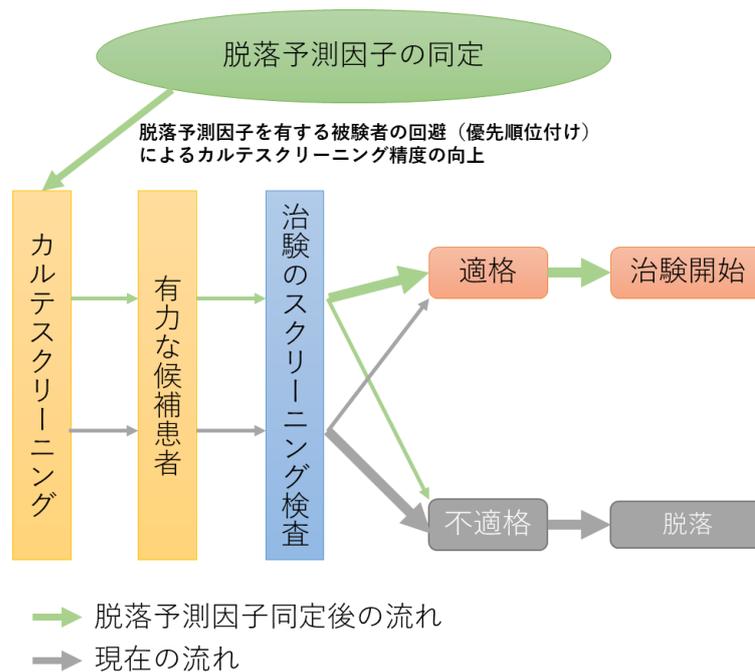
主任研究者 平島 学 国立長寿医療研究センター  
治験・臨床研究推進センター（治験・臨床研究主任薬剤師）

研究要旨

医薬品開発には莫大な費用と時間が必要であり、効率的な治験の実施が求められている。そのため、治験におけるスクリーニング検査を効率的に実施するために、被験者候補を選出する際、日常診療下の診察や検査情報等を参照するカルテスクリーニングが広く実施されており、治験実施計画書の適格性基準を満たしている“と思われる”被験者に対して優先的にスクリーニング検査を実施していくことが多い。しかし、認知症治験におけるスクリーニング検査での脱落率は他治験と比べても全世界的に高いことが知られており、スクリーニング検査における脱落率を減じることは、認知症領域で効率的な治験の実施を目指す治験依頼者および実施医療機関において共通した非常に重要な課題である。

認知症治験のスクリーニング検査における脱落理由は様々なものが挙げられるが、主に心理評価、MRI、アミロイド/タウ PETなどで治験実施計画書の適格基準を満たさないことによるものが多い。その中でも心理評価結果で脱落することが最も多く、国立長寿医療研究センター（以下、当センターという。）においても同様の傾向である。当センターでは、カルテスクリーニングの時点で、認知症治験の治験実施計画書の適格基準に対応しやすいと考えられる高齢者総合的機能評価（CGA：comprehensive geriatric assessment）等の被験者情報が得られやすい環境ではあるが、実際にスクリーニング検査を開始するとエントリー基準を満たすことができず脱落する確率が70%程度と非常に高いのが現状である。

認知症治験のスクリーニング検査における脱落について、ある程度予測できる因子を同定することができれば、脱落予測因子を有する被験者を回避（優先順位付け）することにより、カルテスクリーニングの精度が向上し、限られたマンパワーでも短期間でエントリーにつなげることができ、治験全体の効率化を図ることが可能となる。



また、当センターのもの忘れセンターで収集しているデータを中心に脱落の予測因子を検討していくことで、CGAを含む認知症患者データを全国的に収集・登録しているオレンジレジストリの被験者の情報を活用する際にも、脱落予測因子に該当しない被験者、つまり“治験にエントリーしやすい被験者”を優先的にピックアップすることができ、レジストリから治験への症例エントリーがより効率化できる可能性がある。

これまでに認知症治験のスクリーニング検査における脱落症例を詳細に解析した報告はない。そこで、本研究では、後方視的カルテ調査により、これまでに当センターにおいて治験に参加した被験者を対象に、認知症治験における脱落に影響を与える因子について検討を行う。

#### 主任研究者

平島 学 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター  
(治験・臨床研究主任薬剤師)

#### 分担研究者

早川 裕二 国立長寿医療研究センター 薬剤部 (調剤主任薬剤師)

#### 研究協力者

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  
(治験・臨床研究推進センター長)

鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター  
(治験・臨床研究推進副センター長)

## A. 研究目的

認知症治験におけるスクリーニング検査の脱落予測因子を探索的に検討するために、治験にエントリーした症例と脱落した症例のスクリーニング検査実施直前の院内データをカルテ調査にて網羅的に収集・比較・解析し、脱落の予測を可能とする因子がないか検討する。検討予定の因子としては、CGAの項目等とする。

対象とする治験は、エントリー基準が類似すると考えられる過去5年以内に当センターで実施していた認知症治験とし、既にエントリー期間が終了した治験とする。対象予定となる治験は2014年4月1日～2020年3月31日に実施された軽度認知障害から軽度アルツハイマー型認知症を対象とした治験とした。

## B. 研究方法

### 研究の種類・デザイン

電子カルテデータを用いた後ろ向き調査研究

### 調査予定期間

倫理・利益相反委員会承認後から2021年3月31日まで

### 調査項目

認知症治験のスクリーニング検査における転帰、高齢者総合機能評価（CGA）、研究対象者の背景（年齢、性別、生活環境）、認知症診断結果、認知症薬服用歴（コリンエステラーゼ阻害薬、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体阻害薬）、臨床検査結果、画像検査診断結果、脱落理由、各検査実施日

### 研究対象者数

283例

設定根拠：2014年4月1日～2020年3月31日に実施された軽度認知障害から軽度アルツハイマー型認知症を対象とした治験に参加した被験者数から決定。

### 解析方法

調査したデータについて認知症治験におけるスクリーニング検査の脱落の有無で比較し、脱落に影響を与える要因について検討した。また、脱落と収集したデータとの関連性について、相関関係等を用いて検討した。その結果、脱落に関連すると考えられる要因が抽出された場合には、多変量解析や層別解析等を用いて解析することも考慮した。

(倫理面への配慮)

本試験はヘルシンキ宣言（2008年10月修正）に基づく倫理的原則及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月22日）を遵守して実施する。研究は国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反審査委員会にて承認された研究実施計画書に基づき実施した（No.1384）。

### C. 研究結果

#### カルテ調査・情報収集

アルツハイマー型認知症（以下、AD）の診断方法や治験の適格基準に大きな相違がないと考えられる2014年4月1日～2020年3月31日に実施された軽度認知障害（以下、MCI）から軽度ADを対象とした治験に参加した被験者283例に関して、電子カルテより情報収集を開始した。283例のうち、治験に脱落した症例が196例、脱落しなかった症例が87例であった（Fig.1）。

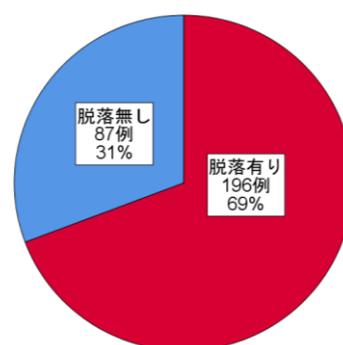


Fig.1 脱落症例の割合

#### 【CGA データと治験の脱落との関連】

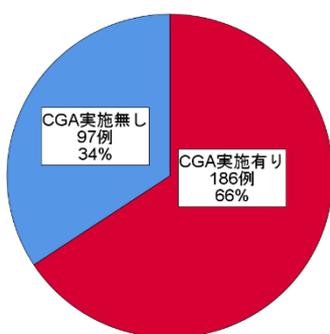


Fig.2 CGA 実施の割合

283例のうち186例において治験のスクリーニング検査前に診療としてCGAが実施されていた（Fig.2）。治験のスクリーニング検査前のCGAの実施が治験の脱落に与える影響について解析したところ、CGA実施有りで脱落した症例127例、脱落しなかった症例59例に対し、CGA実施無しで脱落した症例69例、脱落しなかった症例28例であり、統計的有意差は認められなかった（ $p=0.62$ 、Chi-squared test）。これらの結果より、治験のスクリーニング検査前のCGAの実施の有無は治験の脱落に影響を与える要因ではないことが判明した。

CGAのうちMMSEはほとんどの治験の適格基準にも含まれており、治験スクリーニング前に最も参考とされる項目の一つである。そのため、CGAデータを有する186例中、MMSEデータを有する178例を解析対象として、治験のスクリーニング検査前のMMSEの値が治験の脱落に与える影響について解析をおこなった。被験者の背景情報を以下に示す（Table 1）。

Table 1. MMSEの結果を有する被験者の背景情報

	脱落有り群 (n=122)	脱落無し群 (n=56)	p value
Age, mean±SD	73.0±6.5	72.4±7.4	0.77
Sex, n(%)			
Male	47(38.5)	29(51.8)	0.097
Female	75(61.5)	27(48.2)	
Education, mean±SD	12.2±3.0	13.0±2.9	0.095
Mini-Mental State Examination Score, mean±SD(range 0-30)	24.1±3.3	24.3±2.5	0.59
Clinical Dementia Rating, n(%)			
0	5(4.1)	0	0.36
0.5	48(39.3)	20(35.7)	
1	3(2.5)	1(1.8)	
N/A	66(54.1)	35(62.5)	
Alzheimer's Disease Assessment Scale, mean±SD	11.2±4.9	10.8±4.9	0.51
Frontal Assessment Battery, mean±SD	11.3±2.8	11.7±2.9	0.42
Geriatric Depression Scale, mean±SD	2.5±2.3	2.2±2.4	0.38
Dementia Behavior Disturbance Scale, mean±SD	9.6±6.9	8.8±4.7	0.86
Vitality Index, mean±SD	9.5±1.0	9.6±0.7	0.82
Zatit, mean±SD	12.0±10.3	13.1±10.0	0.28
Raven's Colored Progressive Matrices, mean±SD	27.1±5.5	27.0±4.8	0.62

Sex, Clinical Dementia Rating, Investigational Product: Chi-squared test

Other: Mann-Whitney's U test

MMSEについては脱落有り群と脱落無し群において有意な差はみられなかったが、MMSEの適格基準の下限値は、治験によって差があるため、各治験のMMSEの適格基準の下限値からの差異と脱落の関係を以下に示す (Fig.3)。

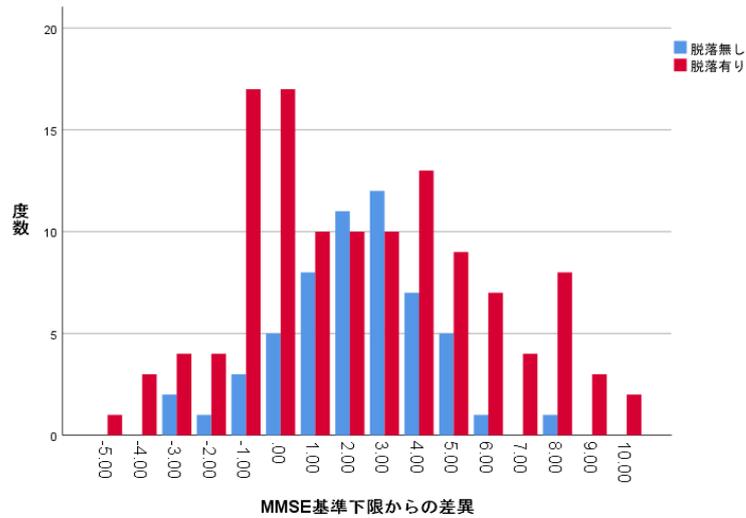


Fig.3 MMSE の適格基準の下限値からの差異と脱落の関係

Fig.3より「MMSEの適格基準の下限値から1点低い」および「MMSEの適格基準の下限値」被験者において、脱落有りの度数が高い傾向がみられるため、「MMSEの適格基準の下限値から1点低い」被験者および「MMSEの適格基準の下限値」の被験者と「それ以外の点数」被験者をそれぞれ比較すると「MMSEの適格基準の下限値から1点低い」被験者において脱落する傾向がみられたが有意差はなかった（それぞれ、 $p=0.092$ 、 $p=0.346$ , Chi-squared test) (Table 2、Table 3)。

Table 2. MMSEの適格基準の下限値から1点低いと治験の脱落との関連

	脱落有り群 (n=122)	脱落無し群 (n=56)	p value
1 point below the lower limit of the MMSE eligibility criteria, n(%)	17(13.9)	3( 5.4)	0.092
other, n(%)	105(86.1)	53(94.6)	

Table 3. MMSEの適格基準の下限値と治験の脱落との関連

	脱落有り群 (n=122)	脱落無し群 (n=56)	p value
the lower limit of the MMSE eligibility criteria, n(%)	17(13.9)	5( 8.9)	0.35
other, n(%)	105(86.1)	51(91.1)	

### 【画像データと治験の脱落との関連】

当センターにおいて、もの忘れ外来の日常診療下でSPECTおよびMRIの撮像が行われており、ADの診断に役立てられている。そのため、MCIから軽度ADを対象とした治験の脱落にこれらの画像データが与える影響として、治験のスクリーニング検査前のSPECTの放射線科医による読影によるAD/DLBの診断の有無のデータを有する154例およびMRIのVoxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease(VSRAD)のVOI内萎縮度としてZ値の平均値（以下、Z値）のデータを有する被験者145例をそれぞれ解析対象として検討を行った。

SPECTの放射線科医による読影によるAD/DLBの診断ではない被験者では有意に脱落していることがわかった（ $p=0.033$ 、Chi-squared test）（Table 4）。

Table 4. SPECTの放射線科医による読影結果と治験の脱落との関連

	脱落有り群 (n=107)	脱落無し群 (n=47)	p value
non AD/DLB, n(%)	39 (36.4)	9 (19.1)	0.033
AD/DLB, n(%)	68 (63.6)	38 (80.9)	

一方、Z値が治験の脱落に与える影響に関して有意差は認められなかった（ $p=0.66$ 、Mann-Whitney's U test）（Table 5）。

Table 5. Z値と治験の脱落との関連

	脱落有り群 (n=100)	脱落無し群 (n=45)	p value
Z score, mean $\pm$ SD	1.6 $\pm$ 1.0	1.6 $\pm$ 0.8	0.66

しかし、Z値は目安として1以上になると萎縮がやや見られると判断されるが、実臨床において1前後の値では認知機能正常である場合も多い。そのため、萎縮が確かにみられるが高度ではないZ値を1.65以上1.96未満と設定し、1.65未満、1.65以上1.96未満、1.96以上の3群について独立性の検定を行ったところ、有意差が認められ（ $p=0.027$ 、Chi-squared test）（Table 6）、残差分析を行ったところ1.65以上1.96未満の群では有意に脱落しないことがわかった（調整済み残差 -2.7）。

Table 6. Z値による萎縮度と治験の脱落との関連

	脱落有り群 (n=100)	脱落無し群 (n=45)	p value
Z score (less than 1.65), n(%)	59 (59.0)	21 (46.7)	
Z score (1.65 or more but less than 1.96), n(%)	11 (11.0)	13 (28.9)	0.027
Z score (1.96 or more), n(%)	30 (30.0)	11 (24.4)	

【多変量解析による治験の脱落因子の検討】

MMSEデータを有する178例を解析対象として、今までの単変量解析の結果からp値が0.1未満であった因子として「性別」、「教育年数」、「SPECTの放射線科医による読影結果がnon AD/DLB」、「Z値が1.65未満および1.96以上」および「MMSEの適格基準の下限値から1点低い」を説明変数にしたロジスティック回帰分析の解析結果をTable 7に示す。

Table 7.ロジスティック回帰分析による結果

	Regression Coefficient	Adjusted OR	95%CI	p value
Sex	0.68	1.98	0.78-5.01	0.15
Educaiton	-0.06	0.95	0.81-1.10	0.47
SPECT (non AD/DLB)	1.11	3.03	1.16-7.92	0.024
Z score (less than 1.65 & 1.96 or more)	1.23	3.43	1.25-9.43	0.017
MMSE (1 point below the lower limit of the eligibility criteria)	1.95	7.04	0.82-60.63	0.076

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

D. 考察と結論

以上の結果より、治験の脱落を予測する因子は「SPECT の放射線科医による読影結果が non AD/DLB」[調整オッズ比 (以下、OR) 3.03 ; 95%信頼区間 (以下、95% CI) 1.16-7.92 ; p=0.024]、「Z 値が 1.65 未満および 1.96 以上」[OR 3.43 ; 95%CI 1.25-9.43 ; p=0.017]であった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表  
なし

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