

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、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。そのため期間延長の申請を行うと共に、参加施設を増やすことを検討している。またそれに伴い特定臨床研究の申請を行った。

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 脳機能診療部長

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 雅典 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. 現時点での登録状況と研究の進捗状況

2017 年 11 月に当センターで第 1 例が登録され、4 週間の投薬、経過観察後無事終了した。すでにモニタリングも終了している。各施設との契約も順調に進んでおり、2018 年 3 月までに全施設での倫理委員会の承認が終了し、登録を開始した。現在全国で 16 例（当センター 8 例）の登録が終了した。一方参加を希望されたが、登録基準を満たさず、登録できなかった例が 6 例あり、MMSE が軽い、幻覚はあるが NPI の総得点が低いといった例が目立った。登録期間は当初の 6 月までを 12 月末までに延長した。なお本研究は臨床研究法の対象となる特定臨床研究であるため、名古屋大学の臨床研究審査委員会（CRB）への申請を行い 2019 年 2 月 27 日付 認定番号 CRB 4180004 で承認された。また登録の遅れの要因として、inclusion criteria の狭さと登録施設が神経内科施設に限られていることが指摘された。表 1 に現在の進捗状況と有害事象についてまとめた。

2. 登録時脱落の原因

本研究の inclusion criteria が狭いため、登録が進まないという意見がある。これまで当センターでスクリーニングした 12 例の神経心理検査結果について検討した。スクリーニング時の神経心理検査を実施した 12 症例のうち、本研究の選択基準の MMSE10~26/30 点、NPI のトータルスコア 6/120 点以上、NPI サブスコア（幻覚、妄想項目の合計得点）2/24 点以上を満たした症例は 8 症例であり、選択基準を満たさなかった症例は 4 例であった。基準を満たさなかった症例の検査内容の分析を行ったところ全 4 症例が MMSE の基準を満たし

ている（19～24/30点）ことがわかった。またNPIのサブスコア（幻覚、妄想項目の合計得点）も2～3点と基準内であったが、全4症例でNPIのトータルスコアが6点以下であり、組み入れには至らなかった事が示された。

3. 本研究のプロトコール管理について

「人を対象とする臨床研究に関する倫理指針」ならびに「臨床研究法」「臨床研究法施行規則」にて規定されている試験に必要な事項はすべてプロトコールや説明・同意文書に反映させつつ、さらにICH-GCPも準拠した上で本試験は実施できている。これらのことはモニタリングや監査によっても裏付けされているため、本試験で得られたデータのエビデンスレベルは非常に高くなると予想される。また本研究は多施設共同研究であり、国立長寿医療研究センター以外の施設においても同様の水準で試験を遂行する必要があるが、全体会議や施設訪問、モニタリング等を通じて参加全施設で必要な情報が共有され、試験全体の水準が維持されていると考える。

4. 臨床研究法への移行について

2016年9月から開始された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：DLB-Z研究は医師主導型臨床研究であり、ICH-GCPに準拠した体制でのぞむこととなっている。2018年4月から施行された臨床研究法の対象となる特定臨床研究であり、研究継続には臨床研究審査委員会（CRB）への申請と認可が必須である。本研究における申請の流れを報告した。最終的には名古屋大学のCRBへの申請を行い2019年2月27日付 認定番号CRB 4180004で承認された。

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。登録期間は当初の6月までを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。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5施設程度追加して登録数の向上をめざす。なお本研究は臨床研究法の対象となる特定臨床研究であるため、名古屋大学の臨床研究審査委員会（CRB）への申請を行い2019年2月27日付 認定番号CRB 4180004で承認された。また平成31年度の長寿医療研究センター研究開発費を申請し研究期間をさらに2年間延長することが承認された。

E. 健康危険情報

現時点ではない。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura A, Cuesta P, Fernandez A, Arahata Y, Iwata K, Kuratsubo I, Bundo M, Hattori H, Sakurai T, Fukuda K, Washimi Y, Endo H, Takeda A, Diers K, Bajo R, Maest? F, Ito K, Kato T. Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. Brain. 141(5): 1470-1485, 2018.
- 2) 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. 21(1): 77-84, 2018.

学会発表

- 1) 鈴木啓介. 認知症の治験において求められるブレイクスルー. 第59回日本神経学会学術大会 2018.5.25 札幌
- 2) 鈴木啓介、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二. 治験や臨床研究の加速化を目指した MCI レジストリの構築と事務局体制の整備. 第59回日本神経学会学術大会 2018.5.25 札幌
- 3) 平島 学、鈴木啓介、佐藤弥生、片山朱美、本田 愛、伊藤有香、井上麻希、進藤由美、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二. 臨床試験の加速化を目指した軽度認知障害 (MCI) レジストリの構築 第39回日本臨床薬理学会学術総会 2018.7.3 京都
- 4) 鈴木啓介. 臨床研究と私～医師主導治験が自分を育ててくれた～. 国立精神・神経医療研究センター第8回臨床研究入門講座ワークショップ 2018.7.7 小平
- 5) 田中誠也、鈴木啓介、馬田美和、川影美千代、佐藤弥生、伊藤健吾、鷺見幸彦. 臨床研究において一定の品質を担保するための実用的なモニタリング体制の構築. 第3回日本臨床薬理学会東海・北陸地方会 2018.12.1 名古屋
- 6) 鈴木啓介. レビー小体型認知症におけるバイオマーカー. DLB セミナー in 知多 2019.2.6 東浦
- 7) 倉坪和泉、伊藤健吾、永田理紗子、鷺見幸彦. 認知症領域の臨床研究における神経心理検査評価者への教育. 第59回日本神経学会学術大会, 2018/5/26, 札幌

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
 国立長寿医療研究センター 中西幸子
 国立長寿医療研究センター 阿佐舞子
 国立長寿医療研究センター 倉坪和泉
 国立長寿医療センター 佐藤弥生
 国立長寿医療センター 本田 愛
 国立長寿医療センター 川影美千代
 国立長寿医療センター 田中誠也
 名古屋大学 木下文恵
 久留米大学 室谷健太
 名古屋大学 中村真由美
 東京大学 平川晃弘

表 1 登録状況

	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
弘前大学医学部附属病院	9					
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	4	2019.2.21	44 %		
川崎医科大学附属病院	9	1	2018.7.4	11 %		
片山内科クリニック	9					
まつもと医療センター	9					
名古屋大学医学部附属病院	9					
計	90	17		19%	3	

表2 臨床研究法移行へのロードマップ

DB-2 臨床研究法移行対応		ロードマップ																			
順番	内容	資料	対応期間	2018/10月	11	12	2019/1月	2	3												
1	研究代表者(長寿) 研究責任医師(参加施設)	プロトコル改訂 倫理委員会申請(迅速)、承認 プロトコル改訂 倫理委員会申請(迅速)、承認 担当部署へ提出	プロトコル1.04版、説明文書等 プロトコル1.04版、説明文書等、承認通知書	10上~10下																	
2	研究責任医師(長寿)	担当部署からCOI DO アップデートパツク COI E作成	プロトコル1.04版、COI A.C COI D COI E	11上~11下 11下~12上 12上~12下																	
3	研究責任医師(参加施設)	COI E:作成→研究代表者へ提出	COI E	~1上																	
4	認定臨床研究審査委員会(CRB、名古屋大学臨床研究審査委員会)	研究代表者→CRBへ申請、審議、承認	実施計画、プロトコル1.05版(特定臨床研究に移行した内容+α)、説明文書(長寿のみ)、COI A.E、分担医師リスト、実施医療機関の要件等	1上~2下																	
5	研究責任医師(長寿、参加施設)	審査通知書:CRB→研究代表者→研究責任医師→参加施設 長	審査通知書	~3/15																	
6	研究代表者	!RCI登録→厚生局公表	実施計画	~3/18																	

1/25 CRBへ関連資料提出 2/27CRB審議承認 3/1~3/12参加施設管理者許可

3/14地方厚生局へ実施計画提出 3/23RCI公開 移行完了