

201026010A

厚生労働科学研究費補助金  
(認知症対策総合研究事業)

漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病BPSD軽減効果の検証  
—プラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験—に関する研究  
(H22-認知症-一般-002)

平成22年度 総括・分担研究報告書  
研究代表者 荒井啓行

平成23(2011)年3月



# 目 次

## I. 総括研究報告

漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病BPSD軽減効果の検証 ープラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験ーに関する研究	1
研究代表者 荒井啓行(東北大学 老年医学分野)	
添付資料1 試験実施計画書	9
添付資料2 倫理委員会 審査結果通知書	51
添付資料3 臨床試験ご協力お願いポスター	52

## II. 分担研究報告書

1. 漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病BPSD軽減効果の検証 ープラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験ーに関する研究	53
浦上 克哉(鳥取大学 保健学科生体制御学講座)	
2. 漢方薬による認知症治療の現状	55
朝田 隆(筑波大学 臨床医学系精神医学)	
3. 漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病BPSD軽減効果の検証 ープラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験ーに関する研究	63
松井敏史(久里浜アルコール症センター)	
4. 認知症の周辺症状と介護負担感に関する抑肝散長期投与の効果	65
神崎恒一(杏林大学 医学部高齢医学)	
5. 漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病BPSD軽減効果の検証 ープラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験ーに関する研究	69
高橋 智(岩手医科大学 神経内科・老年科分野)	
6. 臨床薬理学、プラセボ識別試験	71
鳥居塚 和生(昭和大学 薬学部)	
7. 「抑肝散」プラセボの味覚評価並びに化学分析に関する研究	75
川原信夫(医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター)	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	87
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	89
-----------------	----

漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病 BPSD 軽減効果の検証

—プラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験—

研究代表者 荒井啓行

(東北大学加齢医学研究所 教授)

研究要旨:平成22年7月31日、9月25日および11月27日の計3回の班会議を行ない試験計画内容について策定を行なった。東北大学TRセンター内にデータセンターを設置した。平成23年1月15日キックオフ会議を開催し、平成23年3月31日、この試験計画案は東北大学医学系研究科第2倫理審査委員会からの承認を受けた。個別研究として、川原信夫研究分担者は抑肝散とプラセボの味認識装置による識別の検討を行なった。鳥居塚和生研究分担者は、嗅覚障害モデルマウスを用いて感覚器入力に対する行動薬理的検討を行なった。神埼恒一研究分担者は抑肝散長期投与による家族介護負担感軽減の検討を行なった。高橋智研究分担者は易怒性の指標に関連してMRIによる青斑核のイメージングを行なった。朝田研究分担者は、認知症に対する漢方治療の現状についてレビューを行なった。浦上克哉研究分担者と松井敏史研究分担者は平成23年度からの臨床試験に向けて抑肝散の長期投与に伴う安全性の確認を行なった

分担研究者氏名

- ・浦上 克哉  
鳥取大学 医学部教授
- ・朝田 隆  
筑波大学 大学院人間総合科学研究科教授
- ・松井 敏史  
国立病院機構久里浜アルコール症センター 内科診療部長
- ・高橋 智  
岩手医科大学准教授
- ・神埼恒一(鳥羽研二から交代)  
杏林大学 医学部教授
- ・鳥居塚和生  
昭和大学 薬学部教授
- ・川原 信夫  
医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター センター長

A. 研究目的

本研究課題は、漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病に伴う精神症状・問題行動の軽減効果を、プラセボを比較対照とした臨床第2相試験として実証しようとするものである。認知症において従来研究者が注目してきたのは主として中核症状であるが、患者を介護する家族にとって最も深刻な問題となるのは精神症状や問題行動、すなわち幻覚、妄想、脱抑制、昼夜逆転、徘徊、易興奮性、介護への抵抗、暴言、抑うつ、意欲障害、不安、焦燥などの周辺症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia(BPSD)である。BPSD は介護負担感を増強する大きな要因であり、さらに重い介護負担感、介護者のうつ傾向を一層助長するこ

とが指摘されている。認知症患者を抱える家族の介護負担の軽減を計るにはまずこのBPSDへの対策が第一となる。認知症における抑肝散の有効性と安全性を報告した研究は多いが、これまではプラセボが開発されなかったため、プラセボを比較対照として効果を検証したエビデンスレベルの高い研究は皆無であった。本研究では、生薬やプラセボの味覚識別試験や基礎薬理的検討を行ないつつ、(株)ツムラから提供を受けた抑肝散及びそのプラセボを用いての臨床第2相試験を実施する計画である。平成22年度は、①班会議を開催し試験計画内容について策定を行なう。②最終プロトコルを確定しキックオフ会議を行なう。③東北大学および他の分担研究施設において倫理審査委員会からの承認を受ける。④東北大学TRセンター内にデータセンターを設置することを主な目標とした。

## B. 研究方法

1. 班会議の開催:平成22年7月31日、9月25日及び11月27日の計3回
2. 最終プロトコルの確定とキックオフ会議の開催:平成23年1月15日
3. 東北大学倫理審査委員会からの承認を得る。
4. 倫理原則の順守:本試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言(2008年10月)の精神を遵守し、かつ本試験実施計画書ならびに「臨床研究に関する倫理指針」(平成21年4月1日施行)に遵守して実施する。詳細は、添付資料1の試験計画19-20ページを参照。

## C. 研究結果

### 1. 班会議議事録

#### 1-1 第1回班会議議事要録

参加者:浦上克哉(鳥取大学)、谷口美也子(鳥取大学)、松井敏史(久里浜病院)、神崎恒一(杏林大学)、川原信夫(医薬基盤研究所)、鳥居塚和生(昭和大学)、高橋智(岩手医科大学)、岡原

一徳(けいめい記念病院)、藤井昌彦(仙台富沢病院)、涌谷陽介(東原整形外科病院)、冨田尚希(東北大学)、古川勝敏(東北大学)、荒井啓行(東北大学) 欠席者:朝田隆(筑波大学)、大槻真理(東北大学)

場所:都市センターホテル(東京)

日時:2010年7月31日(土)、18時

### Introduction 荒井啓行

本研究の開始するに際しての背景、目的、概要。これまでアルツハイマー病(AD)のBPSDに対して、非定形抗精神病薬等の西洋薬が使用されてきたが、その効果の不確かさ、および有害作用のために、使用に対し多くの反対意見が上がっていた。特に米国FDAは認知症に対する非定形抗精神病薬の使用を極力避けるよう警告を発していた。一方、漢方方剤「抑肝散」は先行研究(多くは単盲試験)にてアルツハイマー病を初めとする各種の認知症のBPSDに対し非常に少ない有害作用で有効作用を示すことが提示されてきた。今回、新たに抑肝散のプラセボが作成されたことを機に、アルツハイマー病のBPSDに対して実薬とプラセボを用いての「プラセボ対照無作為化多施設臨床比較試験」を行うこととする。2011年2月開始。2年間の研究、全例で130例の予定。

### Presentation1 川原信夫先生(医薬基盤研究所、薬用植物資源研究センター)

Placeboと実薬の味、成分の比較をLC-MS-NMRを用いて行う。NMRを用いたメタボリックプロファイリングを施行。これまで葛根湯で味の分析の先行研究がある。

### Presentation2 鳥居塚先生

味認識装置(SA402B) 脂質二重膜に味物質が吸着し膜電位が変化することを用いて味の客観的評価を行う。味には相対値(先味)、CAP値(後味)があり、それぞれを解析する。また、マウス(嗅覚障害モデル、等)を用いた漢方処方影

響も調査する。

#### Discussion

- (1) 成分分析は行うが、最終的にどの成分に効能があるかを突き止めることまではしない。
- (2) 飲み方(顆粒のまま飲む、水に溶いて飲む、ヨーグルトに溶いて飲む、等)の縛りは? 特に縛りは設けないこととする、

#### プロトコールの説明(荒井)

#### Discussion

- (1) NPI-Q-Jの利用について  
これまでの10項目のデータによると、重症度によるは効果判定で有意差を得ることは可能であった。
- (2) NPI-Q-JとMMSE-J(いずれもJ-ADNIで用いているもの)  
利用に際し著作権がOKであることを確認する。
- (3) レスキュー薬をどうする?
  - (a) 非定形抗精神病薬をレスキュー薬としているが、レスキュー薬を使用した後の取り扱いをどうするか?
  - (b) また非定形抗精神病薬を安定量で服用している患者は研究の対象になりうるか?
  - (c) グラマリール、ドグマチールの扱いはこのままでいいか?
  - (d) 他の漢方薬(市販薬も含め)は使用禁止薬とする。
- (4) 血清カリウムが低下していた場合の対応  
K 測定は二重盲検の開始時と終了時とオープンラベル試験の終了時の3点である。二重盲検終了時に低下していた場合は二重盲検前後のデータは利用可能とするか?  
(二重盲検終了時/4週は、血清カリウムを測定し、データ判定後にオープン試験に登録可能か検討する必要がある)
- (5) (3),(4)の案件を含め、中止基準を明確に定める必要がる。
- (6) CTまたはMRIは必須条件とする。

- (7) NPI-Q-J、MMSE-Jは前回のデータを確認しながら施行することとする。
- (8) Case report formをどう送るか?  
全てweb-basedでやるのは不可能だと思われる。基本は紙媒体で行う予定。
- (9) 食前、食後の縛りはなくす。朝2包-夜1包でもよいとする。
- (10) 5gから研究を開始することはプロトコール違反となるが有害事象などの発現により5gに変更した場合は、脱落とはしない。(最初の4週間7.5g服用させることは可能であるが、4週以降7.5gの服用を継続することは厳しい症例もある)
- (11) Adherenceの確認:残薬確認、残薬回収はすべきとの意見多数。お薬手帳などは作成しない。
- (12) 薬の配布に関しては患者のエントリー後の配布は、タイムラグの点から反対意見が多数であった。薬は施設の状況に合った数をあらかじめ送付しておくこととする。薬の割り当てはエントリー直後に東北大学TRセンターから連絡するか、あらかじめ使用する順番を決めておくかは、東北大学TRセンターと相談して決定する。
- (13) 東北大学の倫理委員会に10月提出、その後UMIN登録

#### 【選択基準】

- ・原則、在宅となっているが、グループホームなどは対象として問題ないか?

#### 【NPI-Q-J】

- ・NPI-Q-Jトータルスコアが5点以上の患者を対象とする。/アパシーのみで2点くらいになる患者がいるがこれを対象とした場合、抑肝散の効果が見られないのでは?(対象となる症状を絞った方がよいのでは?)
- ・NPI-Q-Jの興奮・攻撃性の質問事項に「時々」と記載されているが、頻度を重症度に加えて判定するのか?加えるなら、その基準が必要。

### 【併用禁止薬】

- ・市販の漢方薬の服用はどうか？/副作用があるため、服薬を中止するよう研究開始時に説明する？

### 【その他】

- ・2週間ごとの来院患者を登録しても問題ないか？/1ヵ月ごとの来院が可能であれば問題ない。
- ・信生病院は、軽症の患者が多く BPSD を発現している患者が少ない。そのため、16 症例を登録するのは難しい。
- ・信生病院は、倫理委員会を設置していないため、東北大学で審査を行う。その他の施設は、各病院で審査を行う。
- ・次回の会議予定 11 月認知症学会(名古屋)

### 1-2 第2回班会議議事要録

2010年9月25日(土) 於 八重洲会館東京  
参加者:高橋智(岩手医大)神崎恒一(杏林大学)、浦上克哉(鳥取大学)、松井敏史(国立病院機構久里浜アルコール症センター)、鳥居塚和生(昭和大学)川原信夫(医薬基盤研究所)、岡原一徳(けいめい記念病院)、涌谷陽介(東原整形外科)、山口拓洋(東北大学)藤井昌彦(富沢病院)古川勝敏(東北大学)、荒井啓行(東北大学)、

### 実施計画書の説明、荒井啓行

#### はじめに

スケジュールとして2011年2月には開始する必要がある。そのために10月初旬にプロトコルを完成させ、10月中旬に倫理委員会に書類を提出し、12月には倫理委員会の承認を得る必要がある。また1月には全参加施設を対象にキックオフミーティングを開催する。

### プロトコルの検討案件

試験の質と症例獲得の適当なバランスが必要である。(症例エントリーの基準を厳しくすれば試験の質が向上するがエントリー数が減る。基準を緩くすればその逆である。)以下が現在プロトコル作成における検討案件である。

1. エントリー症例の NPI-Q-J 値の条件
2. 入院、入所患者の取り扱い
3. 制限薬、禁忌薬

#### 1. エントリー症例の NPI-Q-J 値の条件

対象となる BPSD の症状を絞った方が試験の質が向上すると思われる。NPI-Q-J のトータルスコアだけ 5 点以上だけでは効果が見られないのでは？との疑問があった。結論として、以下の基準で開始する。もしこの基準でエントリーが進まなければ、基準の変更を検討することとする。

エントリー時の NPI-Q-J の結果が「トータルで 4 点以上」かつ「興奮、易刺激性の 2 項目の合計が 2 点以上」

#### 2. 入院、入所患者の検討

各施設からのアンケートの結果は以下の通りであった。

入れない方が良い 7、入れた方が良い 5、どちらでも良い 1

議論の結果以下を採用する。

原則外来(家族と同居)とする。

但し、次の条件を満たした場合は入院、入所も可とする。

入院、入所から 4 週間以上は経過していること。

試験期間中の受診区分の変更は行わないこと。

信頼できるスタディパートナーとは心身ともに健康であり、週に最低 10 時間以上被験者との接触があり、同一人物が 12 週までの全ての診察に同席できることが条件である。

### 3.併用薬

定型および非定型抗精神病薬は併用禁止薬とする(試験の質を考慮、非定型抗精神病薬を飲んでいる患者は抑肝散は効かないのでは)。さらに三環系及び四環系抗うつ剤、漢方薬(市販のものも含む)も併用禁止薬とする。抗不安薬、睡眠薬、SSRI、SNRI、バルプロ酸、等は併用禁止薬(試験開始 4 週前から決まった容量を服用しており、試験期間中も服用量を変えない)とする。

#### 登録手続き

##### データセンターより発表

Tel, Fax

倫理委員会承認通知書、施設登録書、施設基準値を FAX

1 月にキックオフミーティングと心理検査の講習会

#### 山口教授

##### 試験開始手順

データセンターより試験関連資料を実施施設宛に送付

##### 有害事象

グレーディングについて、記載にない。

厚生労働省、

CTCAE version 4 (NCI で使われていたもの)

10021018 低カリウム血症

Grade 2 (-),

Grade 3 <3-2.5

Grade 4 <2.4

#### 1-3 第 3 回班会議議事要録

2010 年 11 月 27 日(土)13 時

場所:八重洲会館(東京)

参加者:浦上克哉(鳥取大学)、神崎恒一(杏林大学)、高橋智(岩手医科大学)、小出(東原整形外科病院)、松原悦朗(弘前大学)、池田将樹(群馬大学)、伊東大介(慶應義塾大学)、嶋田裕之

(大阪市立大学)、(埼玉医科大学)、佐藤倫子(東北大学)、佐藤弘康(東北大学)、古川勝敏(東北大学)、荒井啓行(東北大学)、大槻真理(東北大学)

#### (1) プロトコルの概要の紹介 荒井啓行

##### a. NPI による inclusion criteria の説明

NIP の質問項目の中で妄想、興奮、うつ、不安、易刺激性が抑肝散の効果を認めやすい項目である。結論として以下を NPI の inclusion criteria とする。

##### A. トータルが 4 点以上が必要

かつ

##### B. 興奮、抑制で 2 点以上

##### b. 参加施設と各施設の担当症例数の概算

参加施設は 16

各施設 10 例を目標とする。

##### c. 今後の研究スケジュールs

1 月に仙台でキックオフミーティング施行。その際心理検査の講習会を行う。

2 月から患者のエントリーを目標にする。

##### d. Inclusion and exclusion criteria

○ 併用禁止薬と併用制限薬をプロトコルに添付。基本は抗精神病薬と三環系、四環系抗うつ薬は禁止薬とする。

○ 抑肝散の服用経験がある患者は除外

○ 抗認知症薬ドネペジルは併用制限薬とする。2011 年に発売予定のメマンチン、ガランタミンは現時点では薬剤リストに記載をしない。発売が近くなった時点でどのようなレギュレーションにするかを決定する。

e. MRI、CT の中央読影はしない。画像上の脳血管障害がどれだけ認知症に関与しているか、言い変えると AD+CVD(登録可)か AD+VaD(登録不可)の判断は各サイトの医師の判断とする。ラクナ梗塞の数、Fazekas スコ

アは CRF には記入しない。

- f. 商品券の手渡しは各 visit で 1,000 円分ずつ被験者に渡すのが原則であるが、状況に応じて、最後のビジットの際に 4,000 円をまとめて渡すことも可とする。

(2) 高橋智氏より発言

- a. 市販薬ではあるが、効果を確かめるために行う研究だと説明するのが良いと説明。
- b. NPI の施行において、例外的に電話を認めることとする。

(3) NPI-Q および MMSE の施行法の解説 大槻真理

- a. 基本的に NPI-Q 施行時には被験者が同席しない場所での聞き取りを評価者が介護者に対し行う。
- b. MMSE および NPI-Q の評価者は薬剤を投与する医師以外であることが望ましいが、人材の確保が困難な場合は投与医師が評価者になることも可とする。
- c. キックオフ会議までに NPI-Q を各サイトで施行してもらうよう要望する。

(4) 各種要件の確認 古川勝敏

- a. 参加施設で関連病院でも患者登録が可能かを確認。可能であれば東北大学に連絡をもらうこととする。
- b. 責任医師、分担医師が誰なのかを正確に報告していただくようお願いする。
- c. インターネットが診療スペースで利用可能かを尋ねる。不可能なばあいインターネット通信デバイスとさらに必要ならばパソコンも供与することとする。

2. 試験計画案を確定した(添付資料1)

3. 平成23年3月31日、東北大学医学系研究科第2倫理審査委員会からの承認を受けた(添付資料2)。

## D. 考察

試験計画に示す通り本研究は実薬群70名、プラセボ群70名の計140名を登録する必要がある。1施設での登録可能人数は10-15名が最大限と思われるため、試験実施施設をさらに増やす必要がある。平成23年度は東北大学を含め16施設での登録を計画する。患者選択基準は、治療開始時のNPI-Q-J トータルスコアが4点以上あることに加えて、治療開始時のNPI-Q-J サブスコアで「興奮」「易刺激性」の2項目の合計が2点以上あることとした。これは、Okaharaらの研究(Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y, Inoue T, Tsuruta K, Takeuchi K, et al. Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010; 34: 532-6.)から抑肝散の有効性が現れやすい背景をサブ解析した結果得られてものである。一方で、抑肝散の使用目標(=証)が、「神経過敏で興奮しやすく、怒りやすい、イライラする」と記載されていることとも合致する。つまり、本試験研究は、東洋医学的な証も勘案した(エントリー段階での縛りを設けた)研究デザインとなっていることに注目すべきである。

## E. 結論

準備は粛々と進められ、平成23年度から本試験は実施可能と思われた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・Fujiwara H, Takayama S, Iwasaki K, Tabuchi M, Yamaguchi T, Sekiguchi K, Ikarashi Y, Kudo Y, Kase Y, Arai H, Yaegashi N. Yokukansan, a traditional Japanese medicine, ameliorates memory disturbance and abnormal social



interaction with anti-aggregation effect of cerebral amyloid  $\beta$  proteins in amyloid precursor protein transgenic mice.. Neuroscience. 2011 ;180:305-13.

- Arai H, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y. Geriatric Medicine, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and Biomarker Development. Tohoku J. Exp. Med. 2010; 221:87-95
- 荒井啓行 「私の認知症研究:第28回日本認知症学会会長講演」Dementia Japan, 2010

## 2. 学会発表

- 荒井啓行 臨床医からみた認知症医療の現状と課題、第15回静岡健康・長寿学術フォーラム、2010年10月15日、静岡
- 荒井啓行 認知症医療における漢方治療のEBM, 富山大学和漢薬研究所伝統医学フォーラム、2010年10月17日、富山

## H. 知的財産の出願・登録状況

なし

**試験課題**

**漢方方剤「抑肝散」による  
アルツハイマー病BPSD軽減効果の検証  
—プラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験—**

(H22-認知症-一般-002)

**試験実施計画書**

H22 年度厚生労働科学研究費補助金

(認知症対策総合研究事業)

Ver. 1.7. 2011/04/15

## 目次

0. 試験概要.....	12
1. 開発の経緯.....	15
2. 試験の目的.....	16
3. 対象.....	16
3.1. 対象症例	16
3.2. 選択基準	16
3.3. 除外基準	17
4. 試験デザイン.....	18
5. 登録	18
5.1. 施設登録	18
5.2. 症例登録と割付	18
5.3. 割付方法	19
6. 治療方法.....	19
6.1. 試験薬	19
6.2. 投与方法	20
6.3. 投与期間	20
6.4. 併用薬	20
6.5. 試験治療の中止の取扱い	21
7. 有害事象の評価.....	22
7.1. 有害事象の定義	22
7.2. 有害事象の評価	22
8. 検査・観察項目および時期.....	22
8.1. 患者背景	22
8.2. 登録時検査項目	22
8.3. 有効性観察項目	23
8.4. 安全性観察項目	15
8.5. その他の観察項目	24
8.6. 試験スケジュール	24
9. 評価の基準および解析.....	24
9.1. 解析対象集団	
9.2. 評価項目	25
9.2.1. プライマリーエンドポイント.....	25
9.2.2. セカンダリーエンドポイント.....	25
9.2.3. 安全性評価項目.....	25
9.3. 統計解析	16
10. 被験者の安全性の確保.....	25

10.1. 基本的事項	25
10.2. 重篤な有害事象の緊急報告	25
10.3. 本試験に参加することにより期待される利益および起こりうる危険性ならびに必然的に伴う不快な状態	27
11. 目標症例数と試験実施期間	28
12. 倫理的事項	28
12.1. 倫理原則の遵守	28
12.2. 施設審査委員会の承認	28
12.3. インフォームドコンセント	28
12.4. 個人情報の保護	30
13. 試験実施計画書の遵守および逸脱または変更ならびに改訂	30
13.1. 試験実施計画書の遵守	30
13.2. 試験実施計画書の逸脱または変更	30
13.3. 実施計画書の内容変更の区分	30
13.4. 実施計画書改正/改訂時の倫理審査委員会の審査承認	31
14. 試験の中止	31
15. データの収集および保存	31
15.1. 症例記録用紙等の提出	31
15.2. 症例報告書の作成	32
15.3. 症例報告書の記載方法	32
15.4. 症例報告書中の記載内容を原資料とすべき項目の特定	32
15.5. データの取り扱い及び記録の保存	32
16. 本試験に係る資金運用源と保険診療の関係	33
17. 補償について	33
18. 臨床試験登録制度への登録	33
19. 試験結果および知的財産権の帰属と公表	33
20. 試験組織	33
21. 参考文献	34



## 試験課題:

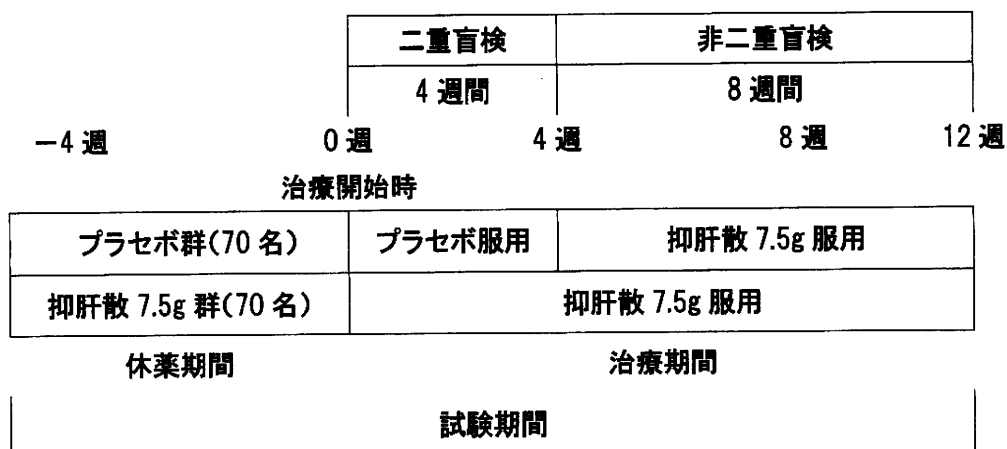
漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病BPSD軽減効果の検証

—プラセボ対照無作為化臨床第2相比較試験—

## 0. 試験概要

### 0.1. 試験デザイン

多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験



※ 試験期間を通じて併用禁止薬は休薬し、併用制限薬は用法用量を変更しない。  
レスキュー薬は可能な限り少量で最小回数の使用とする。

### 0.2. 目的

アルツハイマー型認知症患者のBPSD(精神症状や問題行動)に対する抑肝散の有効性について、4週間後のNPI-Q-Jを主要評価項目、4週間後以外のNPI-Q-J、MMSE-J、レスキュー薬の使用量を副次評価項目として、プラセボ群に対する抑肝散 7.5g/日群の優越性を検討する。合わせて本剤の12週投与時の安全性についても検討する。本試験(第Ⅱ相比較試験)にて良好な結果が得られた場合、第Ⅲ相臨床試験(検証試験)の実施を検討している。

### 0.3. 対象

#### 0.3.1. 対象症例

ほぼ確実なアルツハイマー型認知症患者。DSM-ⅢIR の診断基準で認知症とされ、NINCDS-ADRDA の診断基準で「ほぼ確実なアルツハイマー型認知症」とされている。エントリー時またはそれ以前に頭部CTまたは頭部MRIがエントリーから遡り過去1年以内に施行されている(ペースメーカー、動脈瘤クリップ、人工弁、人工内耳その他、体内にMRIにより支障が及ぶ金属が入っている場合はMRIの撮像を行わない)。

#### 0.3.2. 選択基準

- 1) 年齢:55歳以上84歳以下(同意取得時)
- 2) DSM-ⅢIR およびNINCDS-ADRDA の診断基準で「ほぼ確実なアルツハイマー型認知症」と診断されていること。

- 3) 治療開始時のNPI-Q-Jトータルスコアが4点以上あること。
- 4) 治療開始時のNPI-Q-Jサブスコアで「興奮/攻撃性」、「被刺激性/不安定」の2項目の合計が2点以上あること。
- 5) 治療開始予定日より過去4週間以内に実施された血清カリウム値が施設基準値内にあること。
- 6) 受診区分:原則外来(家族と同居する外来患者)とする。  
但し、次の条件を満たした場合は入院・入所も可とする。  
条件:入院・入所から4週間以上経過していること、試験期間中の受診区分の変更は行わないこと。試験期間中の生活環境も極力変更しないこと。
- 7) 試験期間中、信頼できる研究援助者を伴っており、文書による同意が得られること(信頼できる研究援助者とは、心身ともに健康であり、週に最低10時間以上被験者との接触があり、同一人物が12週までのすべての診察に同行できることが条件である。)
- 8) Mini-Mental-State Examination-J (MMSE-J)で10-26点
- 9) 本人ならびに代諾者から本試験への文書による参加同意が得られた患者(本人が同意能力を欠く場合は、代諾者のみから取得する。)

### 0.3.3. 除外基準

- 1) アルツハイマー病以外の認知症(混合型認知症、血管性認知症、レビー小体を伴う認知症(DLB)、前頭側頭葉変性症(FTLD)、皮質基底核変性症(CBD)、パーキンソン病、ハンチントン病、正常圧水頭症、脳腫瘍、進行性核上性麻痺、てんかん、硬膜下血腫、多発性硬化症、後遺症を残した頭部外傷などのある場合)
- 2) CTまたはMRIで、認知機能に影響を与えるような脳梗塞等の局所病変が見つかった場合
- 3) 過去1年以内に大うつ病や双極性障害、過去2年以内にアルコールや他の薬物依存の既往、悪性腫瘍などの重篤な疾患や状態の安定しない臓器障害を抱えている場合、ビタミンB12・葉酸欠乏、梅毒、甲状腺機能異常がある場合
- 4) 過去に抑肝散を服用した既往がある場合
- 5) 治療開始時から過去に遡って3ヶ月以内に他の治験薬を使用していた場合
- 6) 治療開始時から過去に遡って4週間以内に併用禁止薬を服用した場合
- 7) 治療開始時から過去に遡って4週間以内に併用制限薬の用法用量を変更した場合
- 8) その他担当医師が不相当と判断した場合

## 0.4. 治療方法

### 0.4.1. 投与方法

プラセボ 7.5g/日群(以下プラセボ群)、抑肝散 7.5g/日群(以下抑肝散群)とも1日7.5gを2-3回に分割し経口投与する。なお、有害事象の発現などにより1日7.5gの継続が困難と判断した場合、1日5gへの減量も可とする。その旨を症例記録用紙に記載する。

1日7.5g投与が困難と判断される事象としては以下が予想される。

- (1) 消化器系の副作用(食欲不振、胃部不快感、悪心、下痢等)
- (2) 低カリウム血症に伴う全身倦怠感、脱力

(3) 介護者の都合により1日3回、計7.5gの投与が困難な場合

#### 0.4.2. 投与期間

プラセボ群は、最初の4週間はプラセボを服用し、その後8週間は抑肝散7.5g/日投与する。抑肝散群は、抑肝散7.5g/日を12週間服用する。担当医師は被験者に「12週間の中で、いつプラセボ群が投与されるかは分からない」と説明する。

#### 0.5. 評価項目

##### 0.5.1. プライマリーエンドポイント

1) 治療4週後のNeuropsychiatric Inventory-Q-J (NPI-Q-J)

##### 0.5.2. セカンダリーエンドポイント

1) 上記以外の有効性評価項目(治療4週間以外のNPI-Q-JおよびMini-Mental-State Examination-J (MMSE-J))、レスキュー薬の使用量および安全性評価項目

##### 0.5.3. 安全性評価項目

- 1) 血液学的検査・血液生化学的検査・理学検査
- 2) 有害事象

#### 0.6. 目標症例数と試験実施期間

- 1) 目標症例数:140例(抑肝散投与群:70例、プラセボ投与群:70例)
- 2) 症例集積期間:2011年3月~2013年1月(2年間)

#### 0.7. 試験組織

組織名:厚労科研費研究 抑肝散研究班

研究代表者; 荒井啓行 東北大学・加齢医学研究所 教授

研究事務局 古川勝敏 東北大学病院 准教授

富田尚希 東北大学病院 助教

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1

東北大学加齢医学研究所 脳科学研究部門 老年医学分野

TEL: 022-717-7182

FAX: 022-717-8498

データセンター 東北大学未来医工学治療開発センター 検証・情報管理部門

部門長 山口 拓洋

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

TEL:022-717-7137

FAX:022-717-7580

E-mail:dc014@trc.med.tohoku.ac.jp

平日 9:00~17:00(土日祝日、年末年始を除く)

ヘルプデスク 浅田隆太 東北大学未来医工学治療開発センター

試験参加施設(別紙1参照)

## 1. 開発の経緯

認知機能障害を有する患者が周囲の環境や人々とのかかわり合いのなかで示すさまざまな症状が周辺症状であり、これには感覚、思考内容、気分、行動などにおける異常な兆候や症状が含まれる。1996年に国際老年精神医学会(International Psychogeriatric Association:IPA)は、これら周辺症状に対して Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia(BPSD)という用語を用いることを提唱した。認知症において従来研究者が注目してきたのは主として中核症状であるが、実際患者を介護する家族にとって最も深刻な問題となるのは精神症状や問題行動、すなわち抑うつ、意欲障害、不安、焦燥、幻覚、妄想、脱抑制、昼夜逆転、徘徊、易怒、介護への抵抗、暴言などである。

認知症の患者は、その認知機能障害を基盤にして、些細な思い違いなどから誤認や妄想に発展することが多い。その妄想は、「誰かが自分のものを盗んでいく」といった物盗られ妄想や配偶者に対する嫉妬妄想、「見捨てられる」「邪険に扱われる」といった被害的な内容が多い。また、幻聴や幻視などの幻覚を呈することもあり、犬や猫などの動物や、赤ちゃん、泥棒などの明瞭な具体的なものから「ポーッと後ろに誰かが立っている」などのように対象があいまいなものまでである。興奮や不穏も些細なことをきっかけに生じやすく、介護者への暴言や暴力、介護拒否などにつながっている。特に幻覚、妄想そして焦燥、攻撃性、興奮、不穏に対しては対症療法的に低用量の抗精神病薬を用いることも少なくない。従来はハロペリドールを中心とした低用量の定型抗精神病薬が使用されてきたが、近年では錐体外路症状などの副作用が比較的少ないとされている非定型抗精神病薬が使用されるようになった。現在わが国における非定型抗精神病薬には、リスペリドンやペロスピロンのようなセロトニン・ドーパミン拮抗薬(serotonin-dopamine antagonist)とオランザピンやクエチアピンのような多受容体作用物質(multi-acting receptor targeted agents)が使用可能であるが、2005年4月に米国食品医薬品局(FDA)は認知症高齢者の行動障害に対して非定型抗精神病薬を投与したエビデンスレベルの高い15の研究論文をメタ解析し、投与群(3353名)では心不全、肺炎や脳血管イベントなどの発生により、プラセボを投与した群(1757名)に比べて死亡率が1.6~1.7倍高かったという結果を警告として発表し、この死亡率の上昇と保険適用未承認であることの2点を各メーカーの添付文書に明示するように要請した。

一方、抑肝散は小児の夜泣きや離乳に伴う精神不安などに対して、母児同服処方として中国の明の時代に造られたものである。その後、適応疾患の拡大が図られる中で、認知症における有効性と安全性が、単盲験無作為比較試験によって2005年初めて報告された(Iwasaki et al. 2005a)。その後、少数例におけるレビー小体型認知症における有効性と安全性(Iwasaki et al. 2005b)、多施設共同クロスオーバー試験における有効性と安全性(Mizukami et al. 2009)、抗精神病薬併用時における長期有効性と安全性(Monji et al. 2009)、塩酸ドネペジルあるいは向精神薬によるアルツハイマー病標準治療を行なっている患者群における有効性と安全性(Okahara et al. 2010, Hayashi et al. 2010)、オープンラベル多施設共同研究における血管性認知症における有効性と安全性(Nagata et al. submitted 2009)など多くの知見が報告されている。このように、認知症における抑肝散の有効性と安全性を報告した研究は多いが、その多くは少数例の症例集積研究またはオープンラベル試験である。薬物の有効性と安全性を最も客観的に実証するための国際標準は「プラセボを用いたランダム化二重盲験比較試験」である。プラセボ(偽薬)とは、形、色、味などが実薬と同一であり、本物の薬のような外見をしているが、薬としての有効成分が含まれない偽の薬のことである。しかし、これま



では、抑肝散のプラセボが作製できなかったため、認知症における抑肝散の有効性と安全性を、プラセボを対照として比較検証した研究は皆無であった。昨年、(株)ツムラから、抑肝散のプラセボの作製に成功したことが報じられた。抑肝散は、神経症、不眠症、小児夜泣き、小児疳症に適応を持った保険収載薬であるため、低カリウム血症などの有害事象を含めた安全性のプロフィールに関しては、概ね知られているところである。従って、本研究においては、アルツハイマー型認知症患者のBPSDに対する抑肝散の有効性について、4週間後のNPI-Q-Jを主要評価項目、4週間後以外のNPI-Q-J及びMMSE-J、さらにレスキュー薬の使用量を副次評価項目としてプラセボ群に対する抑肝散7.5g/日群の優越性を検討する。合わせて本剤の12週投与時の安全性についても検討する。

## 2. 試験の目的

アルツハイマー型認知症患者のBPSD(精神症状や問題行動)に対する抑肝散の有効性について、4週間後のNPI-Q-Jを主要評価項目、4週間後以外のNPI-Q-J及びMMSE-J、レスキュー薬の使用量を副次評価項目として、プラセボ群に対する抑肝散7.5g/日群の優越性を検討する。合わせて本剤の12週投与時の安全性についても検討する。本試験(第II相比較試験)にて良好な結果が得られた場合、第III相臨床試験(検証試験)の実施を検討している。

## 3. 対象

### 3.1. 対象症例

ほぼ確実なアルツハイマー型認知症患者。DSM-III-Rの診断基準で認知症とされ、NINCDS-ADRDAの診断基準で「ほぼ確実なアルツハイマー型認知症」とされている。エントリーから遡り過去1年以内に頭部CTまたは頭部MRI撮像が施行されている(ペースメーカー、動脈瘤クリップ、人工弁、人工内耳その他、体内にMRIにより支障が及ぶ金属が入っている場合はMRIの撮像を行わない)。

### 3.2. 選択基準

- 1) 年齢:55歳以上84歳以下(同意取得時)
- 2) DSM-III-RおよびNINCDS-ADRDAの診断基準で「ほぼ確実なアルツハイマー型認知症」と診断されていること。
- 3) 治療開始時のNPI-Q-Jトータルスコアが4点以上あること。
- 4) 治療開始時のNPI-Q-Jサブスコアで「興奮/攻撃性」、「被刺激性/不安定」の2項目の合計が2点以上あること。
- 5) 治療開始予定日より過去4週間以内に実施された血清カリウム値が施設基準値内にあること。
- 6) 受診区分:原則外来(家族と同居する外来患者)とする。但し、次の条件を満たした場合は入院・入所も可とする。条件:入院・入所から4週間以上経過していること、試験期間中の受診区分の変更は行わないこと。
- 7) 試験期間中、信頼できる研究援助者を伴っており、文書による同意が得られること(信頼できる研究援助者とは、心身ともに健康であり、週に最低10時間以上被験者との接触があり、同一人物が12週までのすべての診察に同行できることが条件である。)

- 8) Mini-Mental-State Examination-J (MMSE-J)で10-26点
- 9) 本人ならびに代諾者から本試験への文書による参加同意が得られた患者(本人が同意能力を欠く場合は、代諾者のみから取得する。)

【選択基準設定根拠】

- 1) 65歳未満発症の早期発症型アルツハイマー病患者にも少なからず遭遇するため、エントリ-の下限年齢を55歳とした。また、85歳以上では、神経原線維変化型認知症の有病率が高くなるが、アルツハイマー病と鑑別困難なため組み入れを行わない。
- 2) 適切な対象患者の組み入れを行うため。
- 3) NPI-Q-Jトータルスコアが3点以下では、試験薬の有効性が確認できないと判断されたため。
- 4) NPI-Q-Jサブスコアの設定は有効性評価に重要と判断されたため。
- 5) 試験薬にはカンゾウが含まれており、血清カリウム値等に充分留意する必要があるため。
- 6) 有効性評価を適切に実施するため。
- 7) 有効性評価を適切に実施するため。
- 8) 軽度から中等症までのアルツハイマー病患者の組み入れを行なうため。
- 9) 試験を適切に実施するため。

### 3.3. 除外基準

- 1) アルツハイマー病以外の認知症(混合型認知症、血管性認知症、レビー小体を伴う認知症(DLB)、前頭側頭葉変性症(FTLD)、皮質基底核変性症(CBD)、パーキンソン病、ハンチントン病、正常圧水頭症、脳腫瘍、進行性核上性麻痺、てんかん、硬膜下血腫、多発性硬化症、後遺症を残した頭部外傷などのある場合)
- 2) CTまたはMRIで、認知機能に影響を与えるような脳梗塞等の局所病変が見つかった場合
- 3) 過去1年以内に大うつ病や双極性障害、過去2年以内にアルコールや他の薬物依存の既往、悪性腫瘍などの重篤な疾患や状態の安定しない臓器障害を抱えている場合、ビタミンB12・葉酸欠乏、梅毒、甲状腺機能異常がある場合
- 4) 過去に抑肝散を服用した既往がある場合
- 5) 治療開始時から遡って3ヶ月以内に他の試験薬を使用していた場合
- 6) 治療開始時から遡って4週間以内に併用禁止薬を服用した場合
- 7) 治療開始時から遡って4週間以内に併用制限薬の用法用量を変更した場合
- 8) その他担当医師が不相当と判断した場合

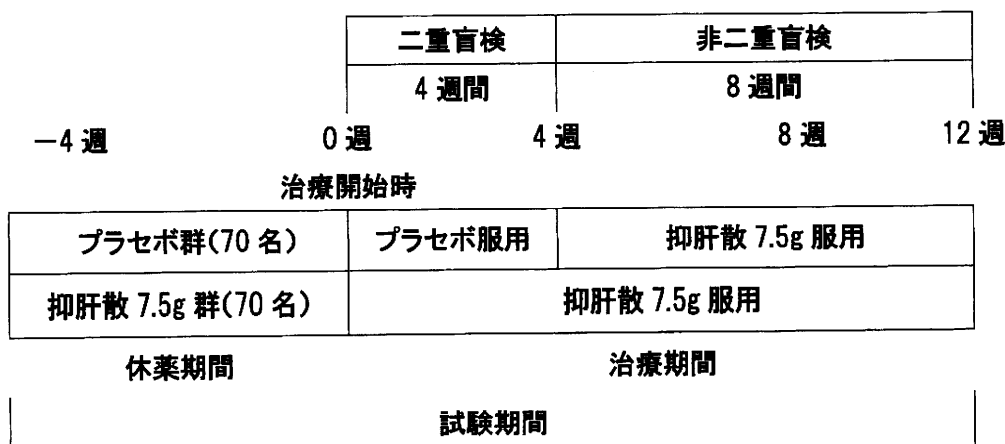
【除外基準設定根拠】

- 1) 対象疾患登録のため。
- 2) 対象疾患登録のため。
- 3) 被験者の安全性確保を考慮し設定した。
- 4) 二重盲検試験を適切に実施するため。
- 5) 試験新薬が本試験の結果に影響を与える可能性があるため

- 6) 併用禁止薬が試験の結果に影響を与える可能性があるため
- 7) 併用制限薬の用法用量の変更が試験の結果に影響を与える可能性があるため
- 8) 被験者の安全性確保を考慮し設定した。

#### 4. 試験デザイン

多施設共同無作為化並行群間二重盲検比較試験



※ 試験期間を通じて併用禁止薬は休薬し、併用制限薬は用法用量を変更しない。  
レスキュー薬は可能な限り少量で最小回数の使用とする。

#### 5. 登録

##### 5.1. 施設登録

- 1) 試験責任医師は、当該施設の倫理審査委員会での承認が得られた後、倫理審査委員会承認通知書の写し、「施設登録依頼書」及び「臨床検査基準値一覧」に必要事項を記入の上、データセンターにFAXで送付する。
- 2) データセンターは施設登録並びに臨床検査基準値の登録を行い、「施設登録完了連絡書」及び「臨床検査基準値登録完了連絡書」を試験責任医師にFAXで送付する。

##### 5.2. 症例登録と割付

- 1) 対象となる被験者に対し、試験内容について、別に定める同意説明文書に基づいて十分に説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で本試験への参加について、被験者の自由意思による同意を文書で得るものとする。
- 2) 被験者の同意を得た後、選択基準に合致した場合は、別に定める登録手順に従い Web により症例登録を行う。登録情報に不備がない限り、インターネットを介し登録後、即時に自動的に割付情報が返信される。万一、登録情報が適格基準を満たさない場合には、不適格と判定され症例登録番号は発行されない。  
登録に際し不明な点がある場合や、重複登録・誤登録が判明した場合には、下記データセンターへ速やかに連絡すること。

データセンター(東北大学未来医工学治療開発センター 検証・情報管理部門)  
 〒 980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1  
 TEL:022-717-7137  
 FAX:022-717-7580  
 E-mail:dc014@trc.med.tohoku.ac.jp  
 平日 9:00~17:00(土日祝日、年末年始を除く)

- 3) 症例登録後、適格性の判定と、適格と判定された場合には症例登録番号が表示される。  
 なお、症例登録時には個人を特定するためのカルテ ID 番号や被験者略名(イニシャル)の入力は行わず、「性別、生年月日、被験者識別番号等」の最小限の被験者情報で登録を行う。以後の情報のやりとりは発行された症例登録番号で実施し、被験者の個人情報第三者に漏れることのないようプライバシーの保護に努める。
- 4) 症例登録を実施した試験責任/分担医師は、当該被験者の症例登録番号が記載された薬剤を使用し治療を開始する。

### 5.3. 割付方法

割付は、施設を考慮したブロックランダム化法により実施し、薬剤割付責任者が予め作成した割付表を用いて行う。割付手順の詳細は、別途定めることとする。割付表および緊急時の対応のための緊急コード票は、薬剤割付責任者が開封あるいは開票時まで厳密に保管する。

## 6. 治療方法

### 6.1. 試験薬

#### 1) 試験薬名

ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用)

#### 2) 薬効成分剤型等

##### (1) 実薬

薬剤名	ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用)
規格・含量	本品 7.5g 中、以下の割合の混合生薬の乾燥エキス(日局ソウジュツ 4.0g 日局ブクリヨウ 4.0g 日局センキュウ 3.0g 日局トウキ 3.0g 日局サイコ 2.0g 日局カンゾウ 1.5g チョウトウコウ 3.0g) 3.25g を含有する。
剤型・包装	顆粒剤。1 包 2.5g のヒートシール包装
保管条件	薬の品質を保つため、出来るだけ湿気を避け、直射日光の当たらない涼しい所に保管すること。

##### (2) プラセボ

薬剤名	ツムラ抑肝散エキス顆粒プラセボ
規格・含量	デキストリン、乳糖等に食品添加物で実薬と識別不能とした顆粒剤
剤型	顆粒剤。1 包 2.5g のヒートシール包装
保管条件	薬の品質を保つため、出来るだけ湿気を避け、直射日光の当たらない涼しい所に保管すること。