

臨床研究への参加を断っても、何ら不利益を受けることはありません。

## 11. ワクチンの新しい情報提供について

本臨床研究参加中に本ワクチンについて新しい重要な情報が得られた場合は、あなたに速やかにお伝えし、あなたが本臨床研究に継続してご参加いただけるかどうか、あらためてお伺いいたします。

## 12. 臨床研究への参加を中止する条件または理由

臨床研究担当医師が、あなたの安全性を損なう恐れがあると判断した場合は、中止することがあります。

## 13. 臨床研究の記録、カルテなどの調査

臨床研究が適正に実施され、診断結果などが正しく記録されているかを確認するため、臨床研究中または臨床研究後に臨床研究担当医師（今回の臨床研究の代表研究者を含む）のほか、倫理審査委員会があなたのカルテなどの記録を直接閲覧（複写や転記を含みます）することがあります。その際、あなたの秘密は保全されます。この同意書に署名することにより閲覧を認めたこととなりますので、ご了承ください。

本臨床研究から得られた成績は、ワクチン製造販売元や厚生労働省に報告され、一部公表されることがありますが、あなたの個人情報等のプライバシーに関するものが公表されることはありません。

さらに、臨床研究全体の結果として学会、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などの個人的情報（住所、氏名、電話番号等）は一切公表されることはありません。

## 14. 記録の保存について

本臨床研究に関する記録の保存期間は、医療法に定められた期間です。

## 15. 他の病院との連絡

・臨床研究参加中は使用できない薬があります。あなたが市販薬または医師から処方されている薬を飲む際には、可能な限り、事前に臨床研究担当医師または相談窓口にご相談ください。事前の連絡ができない場合は、次の診察のときに内容をお知らせ下さい。

・他科の医師や他の病院で、何か治療を受けている、または治療を受けたい場合は、臨床研究担当医師または相談窓口はその旨をお知らせください。必要があれば、他科や他院の医師に、あなたが臨床研究に参加していることを伝えさせていただきます。

## 16. 本臨床研究にかかわる費用について

あなたが本臨床研究への参加に同意された場合、本臨床研究にかかわるワクチン代は、本臨床研究を実施するための厚生労働科学研究費補助金により支払われます。

## 17. あなたに守っていただきたい事項

本臨床研究期間中は、以下を守ってご参加下さい。

### 1) 健康管理

- ・臨床研究参加中に何らかの異常を来した場合には、速やかに臨床研究担当医師または相談窓口にご連絡ください。
- ・ワクチン接種後は通常行わないような激しい運動や作業は極力避けてください。

### 2) 薬の使用およびその他の治療

- ・本臨床研究参加中に、他科・他院を受診されたり、薬局で薬をお求めになる際には、医師や薬剤師に本臨床研究に参加している旨をお知らせください。
- ・薬についてよく判らない時は、臨床研究担当医師または相談窓口にご連絡ください。薬を使用する際には、可能な限りその薬についての情報（薬の名前、用法、用量等）を得てください。
- ・他のワクチン接種の予定がある方はご相談ください。

本ワクチンの効果に影響を与えるため、他のワクチンの種類によっては、臨床研究

に参加できないこともあります。また、臨床研究参加中は他のワクチンを接種できない時期があります。

### 3) 入浴・シャワー

ワクチン接種日の入浴およびシャワーは可能です。ただし、接種部位は強くかいたり、こすったりしないようにしてください。

## 18. 将来、H5N1 型インフルエンザが流行した場合について

本臨床研究に参加し、本ワクチン接種後5年以内にH5N1型インフルエンザの大流行が発生した場合は、H5N1型インフルエンザに罹ったかどうかなどをお手紙やお電話で確認させていただく予定です。その際にご協力をお願いいたします。

## 19. 臨床研究を実施するための費用について

本臨床研究は、平成23年度厚生労働科学研究費補助金によって実施しています。

## 20. この臨床研究を審査した臨床研究中央倫理審査委員会について

臨床研究を行う際は、厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」に従うことになっています。臨床研究を実施する医療機関の長（当院長）は、この臨床研究の実施について「倫理審査委員会」の意見を聞きます。

この臨床研究については、「独立行政法人国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会」において審査され、承認を受けています。

名称：独立行政法人国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会

種類：倫理審査委員会

設置者：独立行政法人国立病院機構 理事長 矢崎 義雄

所在地：〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21

## 21. 問い合わせ先

本臨床研究について何か説明して欲しいことや臨床研究参加中（および前後）に心配事がありましたら、いつでも遠慮なくお尋ねください。

[連絡先(休日・夜間含む)および相談窓口]

独立行政法人国立病院機構〇〇〇

〒〇〇〇-〇〇〇〇

〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇

Tel：〇〇-〇〇〇〇-〇〇〇〇

臨床研究責任医師： \_\_\_\_\_

相談窓口： \_\_\_\_\_

[研究代表者（臨床研究全体の責任者）]

独立行政法人国立病院機構 三重病院

いはらとしあき  
庵原俊昭

〒514-0125 三重県津市大里窪田町357

電話：059-232-2531（代表）

[臨床研究調整医師（臨床研究の実務責任者）]

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター

いとうすみのぶ  
伊藤澄信

〒152-0021 東京都目黒区東が丘2-5-23

電話：03-5712-5075

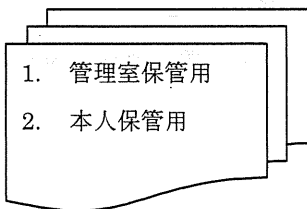
[臨床研究調整事務局（臨床研究調整医師の業務支援）]

独立行政法人国立病院機構本部 総合研究センター

治験研究部 治験推進室

〒152-0021 東京都目黒区東が丘2-5-23

電話：03-5712-5087



## 同意文書

国立病院機構〇〇〇院長 殿

臨床研究課題名：沈降インフルエンザワクチンH5N1を用いたパンデミック対応の研究（安全性確認試験）

私は、本臨床研究に参加するにあたり、臨床研究担当医師より同意文書に基づき十分な説明を受けました。そこで、私はその説明および説明文書の内容を良く理解した上で、この臨床研究に参加することを私の自由意思によって同意致します。

その証として以下に署名し、本説明文書を同意書の写しを受け取りました。

- |                                |                                  |
|--------------------------------|----------------------------------|
| 1. はじめに                        | 12. 臨床研究への参加を中止する条件または理由         |
| 2. 臨床研究の目的                     | 13. 臨床研究の記録、カルテなどの調査             |
| 3. ワクチンについて                    | 14. 記録・検体の保存について                 |
| 4. あなたの臨床研究への参加予定期間            | 15. 他の病院との連絡                     |
| 5. 予定される参加人数                   | 16. 本臨床研究にかかわる費用について             |
| 6. 本臨床研究の方法                    | 17. あなたに守っていただきたい事項              |
| 7. 臨床研究に参加することによる利益と不利益        | 18. 将来、H5N1型インフルエンザが流行した場合について   |
| 8. 健康被害が発生した場合の補償について          | 19. 臨床研究を実施するための費用について           |
| 9. 臨床研究への参加に同意されても随時撤回できること    | 20. この臨床研究を審査した臨床研究中央倫理審査委員会について |
| 10. 臨床研究への参加に同意しなくても不利益を受けないこと | 21. 問い合わせ先                       |
| 11. ワクチンの新しい情報提供について           |                                  |

同意日：西暦 年 月 日

被験者氏名： \_\_\_\_\_

説明日：西暦 年 月 日

臨床研究担当医師氏名： \_\_\_\_\_

説明日：西暦 年 月 日

臨床研究協力者氏名： \_\_\_\_\_

(補足説明を行った場合)

第Ⅲ相臨床試験

# パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有 用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験

治験実施計画書番号：EDAP-1

治験実施計画書 3.0 版

(作成日：2012年2月29日)

治験調整医師： 澤田秀幸

独立行政法人国立病院機構宇多野病院 臨床研究部長

本文中の情報は、本治験の直接関係者（実施医療機関の長、治験事務局、治験責任/分担医師、治験協力者、治験薬管理者及び治験審査委員会等）に限定して提供しています。

したがって、治験に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、治験責任医師の事前の同意なしに、本治験と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

本資料には、未公開の学術データが含まれており、取り扱いにはご注意ください。本資料は、すべてあるいは一部分を問わず、事前の書面による許可なくして、譲渡、複製、公表またはそのほかの使用ができません。

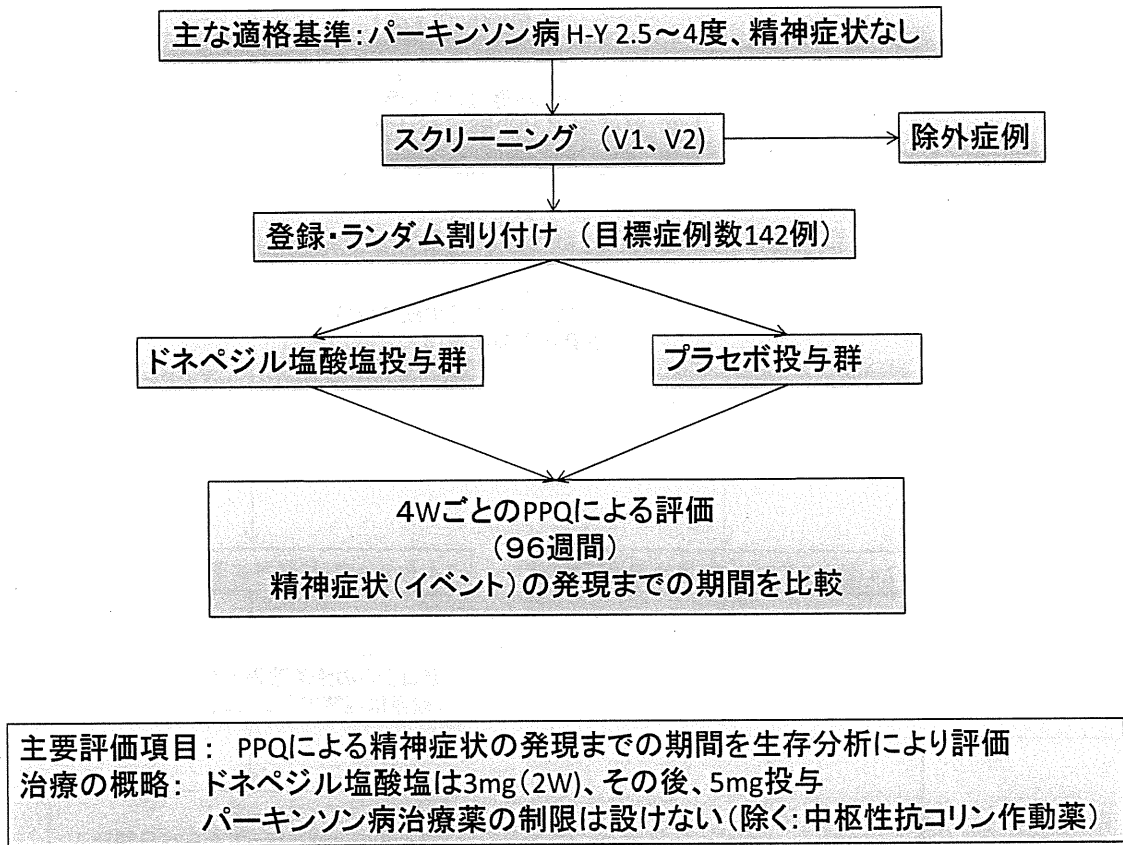
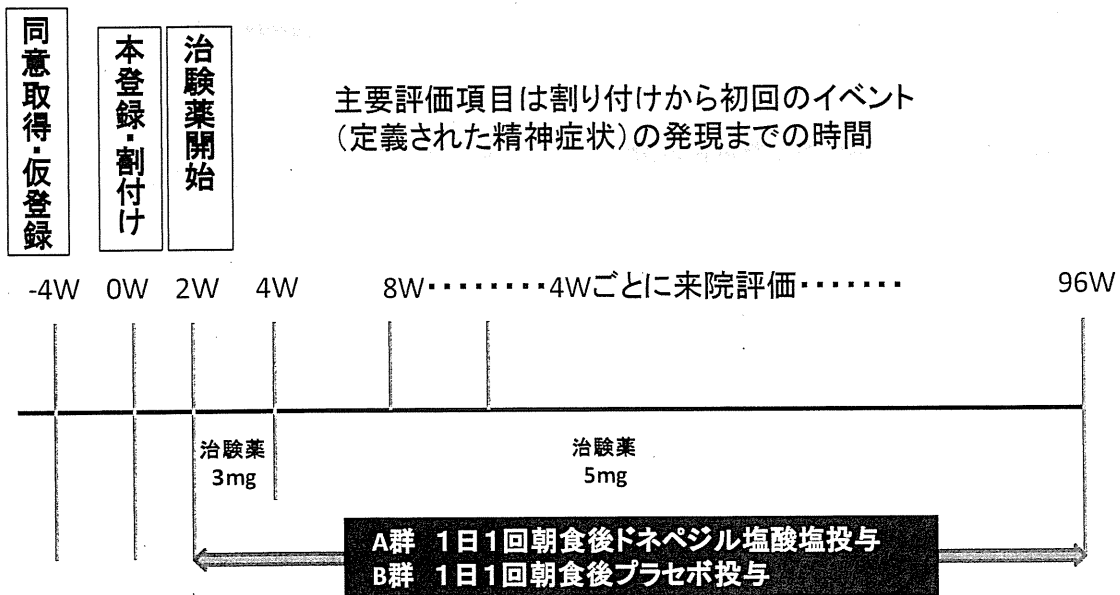


図 1. 治験概要図 (その 1)



抗パーキンソン病薬による治療は、抗コリン作動薬以外制限なく継続

図 2 治験概要図 (その 2)

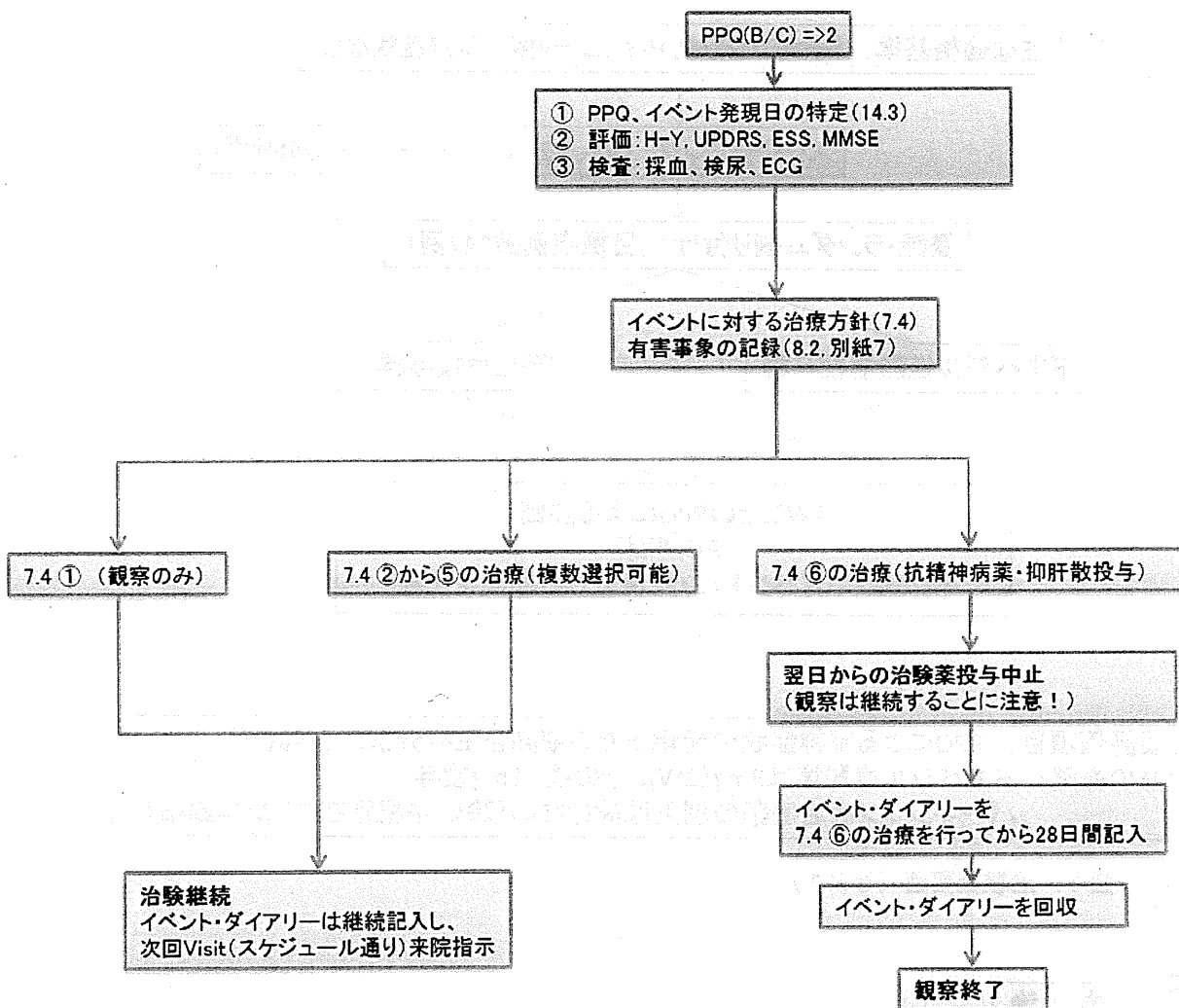


図3 初めてのイベントが生じた場合の治療・取扱フローチャート



## 治験実施計画書の要約

治験の名称	パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験
治験の目的	精神症状の発現していないパーキンソン病の患者を対象とし、ドネペジル塩酸塩 5mg が精神症状の発現を有意に予防するかどうかについて、プラセボを対照薬として明らかにする
開発のフェーズ	第 III 相臨床試験
治験デザイン	多施設共同二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較デザイン
治療期間	4 週（前観察期）＋ 96 週間（観察期、うち 94 週が投薬期）
対象	<p>以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しないパーキンソン病患者を対象とする。</p> <p><b>【選択基準】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① UK brain bank Parkinson's disease diagnostic criteria（別紙 1）の step1 および step2 を満たすパーキンソン病患者。</li> <li>② modified Hoehn-Yahr（以下 H-Y）重症度分類 2.5 度以上で 4 度以下のもの。ただし、運動症状の日内変動のあるものでは、オン状態での重症度とする。</li> <li>③ 本登録（Visit 2）前 8 週間のあいだ、Parkinson Psychosis Questionnaire（PPQ, 別紙 2）の項目 B および項目 C で定義される幻覚・錯覚、妄想がないもの。すなわち、仮登録（Visit 1）、本登録（Visit 2）において PPQ を施行して項目 B、項目 C の両者のスコアが 0 点であるもの（過去に幻覚、妄想、せん妄などの既往の有無は問わない）。</li> <li>④ 仮登録（Visit 1）のスクリーニング検査において MMSE が 24 点以上であるもの。</li> <li>⑤ 入院・外来は問わない。</li> <li>⑥ 性別：性別は問わない。 妊娠可能な女性についても組み入れ可能とする。ただし、Visit 1 のスクリーニング検査で妊娠検査が陰性であり、また、治験期間中の規定された検査時期に妊娠検査を実施すること、および本治験実施計画書に定める方法（4.1 ⑥）により避妊を行うことに合意できる被験者のみとする。</li> <li>⑦ 年齢：同意取得時、20 歳以上、80 歳以下のもの。</li> <li>⑧ 定められた説明文書により説明を受け、書面により同意の得られたもの。</li> </ol>

	<p>⑨ 治験参加遵守事項を守り、本治験実施計画書に定められた診察を受け、症状など申告できるもの。</p> <p><b>【除外基準】</b></p> <p>① 過去にドネペジル塩酸塩の内服歴のあるもの。</p> <p>② 中枢性アセチルコリン分解酵素阻害薬あるいは中枢性抗コリン薬（別紙8）をVisit 2前4週のあいだに内服しているもの。</p> <p>③ 抑肝散をVisit 2前4週間のあいだに内服しているもの。</p> <p>④ 定型・非定型抗精神病薬（別紙8）をVisit 2前12週のあいだに内服しているもの。</p> <p>⑤ 別紙3に示すDiffuse Lewy body disease診断基準にしたがい、possible DLBあるいはprobable DLBに該当するもの。</p> <p>⑥ 過去に統合失調症と診断されているもの。</p> <p>⑦ 脳定位術を受けたもの。</p> <p>⑧ ピペリジン誘導体に対し過敏症の既往のあるもの。</p> <p>⑨ 著しい肝機能障害、あるいは腎機能障害を有するもの（別紙7のグレード3に該当）。</p> <p>⑩ 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害（洞房ブロック、II度以上の房室ブロック等）のあるもの。</p> <p>⑪ 重度の消化管潰瘍、重度の気管支喘息または閉塞性肺疾患、および、その既往のあるもの。</p> <p>⑫ Visit 1での心電図検査において、45/min未満の徐脈の場合。</p> <p>⑬ Visit 1での心電図検査において、QTc値が460m秒を超える場合。</p> <p>⑭ 妊娠中のもの、授乳中のもの。</p> <p>⑮ Visit 2前12週間以内に他の治験に参加したことがあるもの。</p> <p>⑯ 悪性腫瘍と診断されているもの</p> <p>⑰ そのほか、担当医が本臨床試験への組み入れが不適当と判断したもの。</p>
治験薬	<p>被験薬:ドネペジル塩酸塩錠 3mg、5mg                  対象薬:被験薬と識別不能なプラセボ錠</p>
予想される臨床上の利益	<p>パーキンソン病における精神症状の予防</p>
用法・用量	<p>6日～14日間3mgを朝食後に内服し、その後は5mgを朝食後に内服</p>

	する
併用禁止薬剤	<p>治験期間中、以下の薬剤および療法の併用を禁止する（別紙 8 参照）。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 中枢性抗コリン作動薬</li> <li>2. 定型・非定型抗精神病薬</li> <li>3. 中枢性コリンエステラーゼ阻害薬</li> <li>4. NMDA 受容体拮抗薬</li> <li>5. 抑肝散</li> </ol>
中止基準	<p>以下のいずれかに該当する場合は、本治験を中止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 定型・非定型抗精神病薬、抑肝散を内服した場合 (イベントに対する治療として用いられた場合を除く)</li> <li>② ①以外の併用禁止薬が内服された場合</li> <li>③ 被験者の同意撤回があった場合</li> <li>④ 被験者の治療中止の申し出があった場合</li> <li>⑤ 治験を中止すべき有害事象が生じた場合</li> <li>⑥ 治験薬を3mgより5mgに増薬できなかった場合</li> <li>⑦ 治験薬の内服が連続して7日を超えて中断された場合</li> <li>⑧ 本治験実施計画書で規定された検査における心電図検査でQTc時間が460m秒を超え、再検した心電図検査でQTc時間が460m秒を超えたもの</li> <li>⑨ パーキンソン病運動症状の著しい悪化があり、かつ、7.5の治療変更によっても改善されない場合</li> <li>⑩ 自ら治験を実施するもの、または、治験薬提供者の都合により治験全体が中止された場合</li> <li>⑪ 被験者の妊娠が確認された場合</li> <li>⑫ その他の理由により治験責任医師・分担医師により中止が必要と判断された場合</li> </ol>
評価項目	<p>主要評価項目： 観察開始から、初回のイベント（定義された精神症状）の発現日までの期間を主要評価項目とする。治験期間中、二回以上のイベントが観察された場合は初回のイベントのみを評価の対象とする。最長観察期間は96週である。</p> <p>副次評価項目： 本実施計画書で定めるもの</p>

## 略語一覧

ApoE	Apolipoprotein E	アポリポタンパクE
DLB	Dementia with Lewy bodies	レビー小体を伴う認知症
ECG	Electrocardiogram	心電図
EDC	Electric Data Capturing	電子的データ収集
EEG	Electroencephalogram	脳波
ESS	Epworth Sleeping Scale	エプワース眠気尺度
FAB	Frontal Assessment Battery	前頭葉機能検査バッテリー
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
H-Y	modified Hoehn-Yahr	改訂ホーエン・ヤール重症度
MMSE	Mini-Mental Scale Examination	ミニメンタルスケール検査
PD	Parkinson's Disease	パーキンソン病
PPQ	Parkinson Psychosis Questionnaire	パーキンソン病精神症状質問票
QTc	corrected QT interval	補正QT間隔
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	UPDRS検査
VSRAD	Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease	早期アルツハイマー型認知症診断支援システム
WMS-R	Wechsler Memory Scale revised version	ウェックスラー記憶検査 改訂版

## 目次

パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験.....	1
図1. 治験概要図（その1）.....	2
図2 治験概要図（その2）.....	2
図3 初めてのイベントが生じた場合の治療・取扱フローチャート.....	3
治験実施計画書の要約.....	4
略語一覧.....	7
1 目的.....	12
2 背景と根拠.....	12
2.1 医学的背景.....	12
2.2 根拠.....	12
3 治験薬.....	16
3.1 治験薬の概要.....	16
3.2 治験薬の同定.....	16
3.3 被験薬の化学名及び構造式等.....	16
3.4 治験薬の表示内容.....	16
3.5 治験薬の保存条件.....	16
4 適格基準.....	17
4.1 選択基準.....	17
4.2 除外基準.....	18
5 被験者に対する説明と同意取得.....	19
5.1 説明文書および同意文書の作成.....	19
5.2 説明文書および同意文書の改訂.....	19
5.3 被験者に対する説明事項.....	19
5.4 説明および同意取得の時期と方法.....	20
5.5 被験者の治験参加または継続に関する意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合.....	21
5.6 説明文書および同意文書を改訂した場合の同意再取得.....	21
6 登録・割付.....	21
6.1 症例登録の手順（仮登録、本登録および治験薬の割付）.....	21
6.1.1 仮登録.....	21
6.1.2 本登録と治験薬の割付.....	21
6.2 割付方法と割付調整因子.....	22
6.3 キーコード.....	22
7 治療計画.....	22
7.1 プロトコル治療.....	22
7.2 Visit規定日と許容範囲(allowance)の設定.....	22

7.3	Visit規定日およびその許容範囲設定の根拠.....	23
7.4	「イベント」(14で定義される精神症状)発症時の治療選択.....	23
7.5	パーキンソン病による運動症状の悪化時の治療.....	24
7.6	治験の中止.....	24
7.7	併用治療・併用療法.....	25
7.8	併用禁止薬(別紙8).....	25
8	有害事象の評価・報告.....	25
8.1	有害事象の定義.....	25
8.2	有害事象の評価と報告.....	25
8.3	重篤な有害事象の定義.....	25
8.4	予期される有害事象.....	26
9	重篤な有害事象の緊急報告と対応.....	28
10	緊急開鍵.....	29
11	観察・検査・報告項目とスケジュール.....	29
11.1	観察・検査項目および報告すべき治療情報.....	29
11.2	評価の方法.....	31
11.3	観察・検査項目および報告すべき治療情報を収集する根拠.....	32
11.4	宇多野病院のみで行われる検査について.....	32
11.5	観察・検査・報告スケジュールおよび許容範囲(表4).....	32
11.6	臨床検査.....	35
11.7	治験薬の内服状況の収集.....	35
11.8	併用薬の状況の収集.....	35
12	アポリポタンパクE遺伝子の解析.....	36
12.1	背景と目的.....	36
12.2	遺伝子解析のための説明および同意の取得.....	36
12.3	個人情報保護の方法.....	37
12.4	結果の開示について.....	37
12.5	検体採取と送付、匿名化の手順.....	37
12.6	APOE遺伝子型の解析方法およびデータの取り扱い.....	38
12.7	遺伝子解析終了後の検体の取り扱い.....	38
12.8	同意撤回の場合の取り扱い.....	38
12.9	遺伝子解析の費用負担.....	38
12.10	被験者からの問い合わせ.....	38
13	目標症例数と試験期間.....	38
13.1	目標症例数.....	38
13.2	試験期間.....	38
14	イベント(定義される精神症状).....	39
14.1	イベントの定義.....	39

<b>15</b>	イベントの判断と治療・検査・評価の手順 (図 3 を参照)	39
15.1	イベント・ダイアリー	39
15.2	イベントを生じた場合の診察・検査	39
15.3	イベント発現日の特定	40
15.4	イベント時の評価・検査	40
15.5	イベント時の治療	40
15.6	イベントでの定型・非定型抗精神病薬等が使用された場合の治験の終了手順	40
<b>16</b>	評価項目	40
16.1	有効性評価項目	40
16.1.1	主要評価項目	40
16.1.2	副次評価項目	40
16.2	安全性評価項目	41
<b>17</b>	妊娠	41
<b>18</b>	統計解析	41
18.1	目標症例数の設定根拠	41
18.2	有効性および安全性の解析の対象集団	43
18.3	症例の分類	44
18.4	生存時間解析におけるデータの取扱	44
18.8	データ固定	44
18.9	解析項目・方法	45
18.9.8	安全性評価項目の解析・方法 (パーキンソン病運動症状への影響)	46
18.9.9	安全性評価項目の解析・方法 (有害事象の比較)	46
18.10	有害事象	46
18.11	中間解析	46
18.12	統計解析計画書	47
<b>19</b>	症例報告書の記入と提出	47
19.1	記入方法	47
19.2	保管方法	47
<b>20</b>	モニタリング	47
20.1	直接閲覧	47
20.2	直接閲覧の実施時期	47
20.3	直接閲覧の対象となる原資料等	47
<b>21</b>	品質管理・保証	47
<b>22</b>	開鍵	48
<b>23</b>	倫理的事項	48
23.1	ヘルシンキ宣言、GCP等の遵守	48
23.2	ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	48
23.3	治験審査委員会	48

23.4	新しい情報の提供.....	48
23.5	被験者の人権保護.....	48
<b>24</b>	<b>治験の費用負担.....</b>	<b>49</b>
24.1	資金源および財政上の関係.....	49
24.2	治験に関する費用.....	49
24.3	治験薬の提供.....	49
24.4	健康被害に対する補償.....	49
<b>25</b>	<b>治験実施計画書からの逸脱.....</b>	<b>49</b>
25.1	評価日の逸脱.....	49
25.2	治験実施計画書からの逸脱.....	49
25.3	治験実施計画書からの逸脱時の記録の作成.....	49
<b>26</b>	<b>治験実施計画書の改訂.....</b>	<b>49</b>
<b>27</b>	<b>治験の終了と早期中止.....</b>	<b>50</b>
27.1	治験の終了.....	50
27.2	本治験全体の中止または中断基準.....	50
27.3	医療機関における治験の中止・中断.....	50
<b>28</b>	<b>治験に関する資料の取り扱い.....</b>	<b>50</b>
28.1	EDCシステム.....	50
28.2	記録の保存.....	50
28.3	遺伝子型の結果の扱い.....	50
<b>29</b>	<b>研究成果の帰属と結果の公表.....</b>	<b>50</b>
<b>30</b>	<b>実施体制.....</b>	<b>51</b>
30.1	自ら治験を実施するもの（治験責任医師）・実施医療機関.....	51
30.2	治験調整医師.....	52
30.3	臨床試験統計家.....	52
30.4	治験調整事務局.....	53
30.5	治験薬提供者.....	53
30.6	治験薬割付責任者.....	53
30.7	治験薬配送責任者.....	54
30.8	登録センター・データセンター.....	54
30.9	統計解析.....	54
30.10	モニタリング.....	54
30.11	監査.....	54
30.12	アポリポタンパクE遺伝子解析に関する個人情報管理者.....	55
30.13	遺伝子解析センター.....	55
30.14	治験保険・治験薬製造物責任保険.....	55
<b>31</b>	<b>文献.....</b>	<b>56</b>



## 1 目的

アセチルコリン分解酵素阻害薬であるドネペジル塩酸塩投与群とプラセボ投与群とを比較し、観察期間中に幻覚・妄想が生じるまでの期間に違いがあるか、パーキンソン病の運動症状に違いがあるかをあきらかにする。対象はパーキンソン病で modified Hoehn-Yahr 重症度分類（以下、H-Y）2.5～4度で精神症状のないもの。主要評価項目はあらかじめ定義された精神症状の発現（「イベント」とよぶ、14 参照）までの期間である。副次評価項目として、Unified Parkinson Disease Rating Scale（以下、UPDRS）のベースラインからの変化量、Mini-Mental Scale Examination（以下、MMSE）のベースラインからの変化量、Parkinson Psychosis Questionnaire（以下、PPQ）スコアなどを治療群間で比較する。

## 2 背景と根拠

### 2.1 医学的背景

パーキンソン病は、筋固縮、振戦、動作緩慢、あるいは姿勢反射障害などの運動障害を呈する神経変性疾患で、我が国の介護保険利用者で最も多い疾患である。ドパミン補充療法により運動症状は改善されるようになってきたが、治療中、認知機能障害、幻覚、せん妄などの精神症状を呈する場合が多い。パーキンソン病の治療中にみられる精神症状はドパミン補充療法の副作用であるとの仮説に立ち、その治療として、ドパミン受容体遮断作用を持ついわゆる非定型抗精神病薬であるクロザピン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドンなどの効果が検証された。このうち、クロザピンについては、French Clozapine Parkinson Study Group (FCPS)研究<sup>1</sup>および PSYCLOPS 研究<sup>2</sup>があり、プラセボに比べ、クロザピンは、パーキンソン病の運動症状を悪化させずに、精神症状を改善することが示された。オランザピンは、精神症状をやや改善するが、その効果はプラセボと有意差がなく、運動症状はプラセボに比べ有意に悪化することが示されている<sup>3</sup>。クエチアピンは、運動症状を悪化させないものの、精神症状の改善度はプラセボと同等ないし、劣ることが 2 件のランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial, RCT) により報告されている<sup>4,5</sup>。また、リスペリドンについては、少数例でクロザピンとの比較試験が行われており、その結果、両者ともに精神症状を改善させるが、運動症状はクロザピンでは改善したものの、リスペリドンでは悪化することが示された<sup>6</sup>。そのほかの非定型抗精神病薬については RCT が行われておらず、運動症状を大きく悪化させずに精神症状を改善させるとのエビデンスをもつ薬剤はクロザピンに限られている。クロザピンは 2010 年 10 月 1 日現在、本邦では統合失調症に保険適応があるものの、顆粒球減少症のため使用は登録施設のみに制限されている。

### 2.2 根拠

パーキンソン病の治療中にみられる精神症状はドパミン補充療法の副作用であるとの仮説とは異なり、パーキンソン病に伴う精神症状は、疾患そのものの進行と関連して出現するとの考えがあり、その背景として、パーキンソン病の患者脳でのアセチルコリンの低下が指摘されている。これをもとに考えると、パーキンソン病の精神症状は、ドパミン補充療法の副作用というよりも、むしろアセチルコリンの低下に基づいている可能性がある。これについて直接検証した研究はないが、平成 18-19 年度の国立病院機構共同研究では、258 例のパーキンソン病患者について 2 年間の追跡調査を

行い、パーキンソン病の精神症状発生のリスクは H-Y 重症度と MMSE のスコアが有意な影響を持つことが示された。その結果を表 1 および図 4 に示す。表 1 のごとく、年齢、性別、罹病期間、重症度、MMSE スコアを補正したハザード比でみると H-Y 重症度が 3~5 度のものは、1~2.5 度に比べハザード比は 3.3 倍(95% 信頼区間 1.2-8.6 倍)、MMSE が 24 点以下では 25 点以上に比べ 2.4 倍(同 1.4-4.4 倍)であった。

表1 パーキンソン病の精神症発症のリスク因子

Factors	Age & Sex-adjusted		Multivariate-Adjusted model*	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Duration of PD =>10Y vs <10Y	2.1 ( 1.3 - 3.5 )	0.004	1.7 ( 1.0 - 3.0 )	0.063
H-Y stage 3-5 vs 1-2.5	3.8 ( 1.6 - 9.0 )	0.002	3.3 ( 1.2 - 8.6 )	0.017
MMSE =<24 vs >24	3.1 ( 1.7 - 5.4 )	<0.0001	2.4 ( 1.4 - 4.4 )	0.003

Abbreviations: HR, hazard ratios; CI, confidence interval; PD, Parkinson's disease; H-Y, modified Hoehn-Yahr stage; MMSE, Mini-Mental State Examination

\* Adjusted for age, sex, duration of PD, H-Y stage, and MMSE

また、2年間のあいだに精神症状の発現する頻度についてみると、MMSEの成績により2群に分けた場合、あるいは、H-Y重症度により2群に分けた場合の累積発生率は、それぞれ、図4、図5のとおりであった。

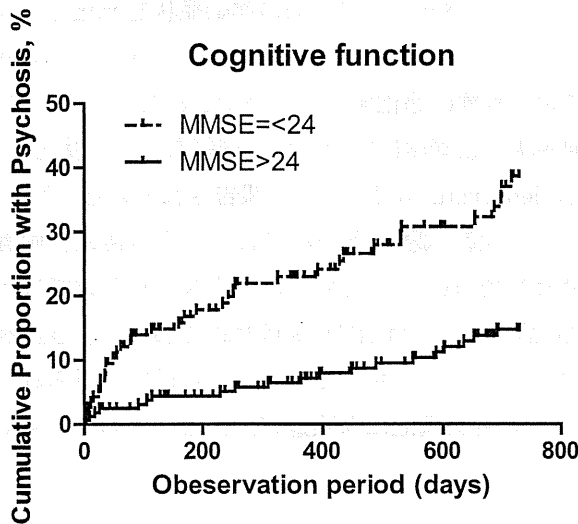


図4 認知機能 cognitive function により 2 層に分けた場合における精神症状の累積発生率 (観察期間 2 年間、MMSE の成績により 2 層に分けている)

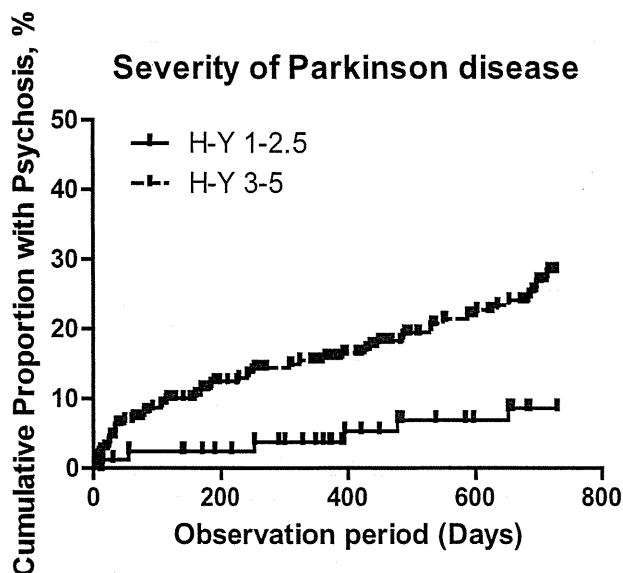


図5 ヤール重症度 (H-Y) により2層に分けた場合の精神症状の累積発生率  
(観察期間2年間、H-Y重症度が2.5度以下、3度以上の2層に分けている)

これらの結果から、パーキンソン病における精神症状は罹病期間や年齢の有意な影響を受けず、疾患重症度と認知機能に影響されると考えられる。

また、精神症状はパーキンソン病治療薬により惹起される場合があることから、薬剤の影響を明らかにする目的で、観察終了日(精神症状を呈した群では、精神症状に対しての治療が行われた日、呈さなかった群では、2年間の観察が終了した日)の1ヶ月前の処方内容を、精神症状を呈した患者群と呈さなかった患者群の二群間で比較した。その結果、表2に示すように抗コリン作動薬の内服が有意なリスクであることが示された(表2の model A)。観察終了日3ヶ月前の処方内容を二群間で比較した場合も同様の結果であった(表2の model B)。前述の表1で有意な関係が示された年齢、性別、MMSE、H-Y、罹病期間を補正したオッズ比は6.5倍(95%信頼区間 1.51-28.0)(model A)ないし4.2倍(同 1.11-16.2倍(model B)であった。

表2 精神症状の発現に関する薬剤

model	Drugs	case	control	Adjusted OR* (95% CI)		p
		n=51**	n=118**			
A	Dopa (mg/d), mean (SE)	430 ( 20.7 )	368 ( 14.8 )	1.13	( 0.85 - 1.49 )	0.412
	DA agonist (LDED, mg/d), mean (SE)	109 ( 18.7 )	150 ( 15.2 )	0.80	( 0.59 - 1.09 )	0.798
	Selegiline (mg/d), mean (SE)	2.25 ( 0.43 )	2.01 ( 0.24 )	1.27	( 0.85 - 1.91 )	0.247
	Entacapone (mg/d), mean (SE)	23.5 ( 11.1 )	85.6 ( 20.5 )	0.79	( 0.55 - 1.12 )	0.182
	Amantadine (mg/d), mean (SE)	41.2 ( 9.67 )	34.3 ( 5.79 )	1.03	( 0.74 - 1.43 )	0.864
	Anti-cholinergic use, n (%)	8 ( 15.7 )	8 ( 5.9 )	4.76	( 1.19 - 19.1 )	0.028
	Donepezil use, n (%)	7 ( 13.7 )	9 ( 6.8 )	1.19	( 0.29 - 4.89 )	0.814
B		n=42**	n=119**			
	Dopa (mg/d), mean (SE)	427 ( 26.1 )	381 ( 14.2 )	0.94	( 0.70 - 1.26 )	0.681
	DA agonist (LDED, mg/d), mean (SE)	138 ( 26.4 )	144 ( 13.6 )	0.89	( 0.68 - 1.18 )	0.417
	Selegiline (mg/d), mean (SE)	2.08 ( 0.44 )	2.05 ( 0.23 )	1.22	( 0.78 - 1.89 )	0.382
	Entacapone (mg/d), mean (SE)	35.7 ( 23.6 )	73.1 ( 19.8 )	0.93	( 0.71 - 1.21 )	0.588
	Amantadine (mg/d), mean (SE)	50.0 ( 11.3 )	34.5 ( 6.1 )	1.05	( 0.77 - 1.43 )	0.770
	Anti-cholinergic use, n (%)	8 ( 19.0 )	7 ( 5.0 )	4.88	( 1.22 - 19.6 )	0.025
Donepezil use, n (%)	5 ( 11.9 )	8 ( 5.9 )	1.12	( 0.23 - 5.49 )	0.890	

Model A: comparison of medication 1month to endpoint, Model B: comparison of medication 3 months to endpoint

\*OR was adjusted for sex, age, MMS, H-Y, duration of PD using multiple logistic regression models.

OR was calculated for Dopa (100mg/d), DA agonist (LDED, 100mg/d), Selegiline (25mg/d), Entacapone (100mg/d), Amantadine (50mg/d)

\*\* : the variable totals not equal to total numbers due to missing values.

**表2の説明** 精神症状を呈した群と、呈さなかった群とについて、処方内容を比較した。精神症状発現の時期、あるいは観察終了をエンドポイントとして、model Aはエンドポイントの1ヶ月前処方をmodel Bは3ヶ月前の処方内容を比較している。いずれのモデルにおいても、性、年齢、MMSE の成績、H-Y 重症度、パーキンソン病の罹病期間を補正し、リスクをオッズ比(OR)で示した。

以上の結果からは、パーキンソン病における精神症状は、疾患が進行することによりドパミンニューロンのみならず、コリン作動性ニューロンの変性が生じた結果、認知機能の低下と平行して生じる現象である可能性が高いと考えられる。

ドネペジル塩酸塩は、アセチルコリンを分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼを可逆的に阻害する作用を有し、ラットでは、経口投与により脳内アセチルコリンエステラーゼを阻害し、アセチルコリンを増大させること、アルツハイマー病における認知機能を有意に改善させることが示されていることから、パーキンソン病における精神症状の発現リスクを低減させる可能性があるが、これについての検証は国際的にみても行われていない。一方、パーキンソン病の運動症状には、線条体のドパミン低下のみならず、アセチルコリンの相対的過剰が関与する可能性が指摘されており、この点からはドネペジル塩酸塩により運動症状が悪化する可能性もある。

以上をふまえて、ドネペジル塩酸塩がパーキンソン病における精神症状を回避する作用を持つかどうか、その際、パーキンソン病の運動症状にどのような影響を与えるのかを明らかにする意義は大きく、今回の国内多施設共同の医師主導治験を計画した。

前述のように、パーキンソン病の精神症状には全般重症度と認知機能障害が大きく関与しているが、レビー小体を伴う認知症 (Dementia with Lewy bodies, 以下DLB) については、診断基準 (別紙3) をもとに、合致するものは除外し、また、組み入れ時のMMSEを24点未満のものを対象者としなかったこととした。また、全般重症度については、H-Y 1~2度では精神症状発現のリスクが低いことから対象とせず、また、5度については精神症状の発現を的確に捉えることが困難である可能性