

201216008A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象としたドネペジルの
予後改善効果に関する研究

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 武田 篤

平成25(2013)年 5月

目 次

I. 総括研究報告

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象としたドネペジルの
予後改善効果に関する研究： 平成24年度の進捗状況----- 1
武田 篤

(資料1) 研究プロトコル
(資料2) 同意書

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 41

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 43

I 総括研究報告書

平成24年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
研究報告書

重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象とした ドネペジルの予後改善効果に関する研究

研究代表者： 武田 篤（東北大学大学院医学系研究科 准教授）

分担研究者： 森 悦朗（東北大学大学院医学系研究科 教授）
久永欣哉（国立病院機構 宮城病院・臨床研究部 副院長）
宇川義一（福島県立医科大学医学部医学科 教授）
服部信孝（順天堂大学医学部老人性疾患病態治療研究センター 教授）
村田美穂（国立精神・神経医療研究センター病院 特命副院長）

研究要旨

ドパミン補充療法によりパーキンソン病（以下PD）の予後は目覚ましく改善した。しかし依然として健常者に比し平均余命が短いことが知られている。さらに進行期には幻覚や妄想などの精神症状が運動障害に加わり、重度の介護を要する例が多く問題となっている。

PDの予後を規定する最も大きなリスク因子は随伴する認知障害である。概ね10年以上の経過で半数以上の例に認知症が併発、20年では80%にまで達する。認知症を併発すると、罹病期間や発症年齢に関わらず平均余命が3年程度であるとの報告もある。即ち、薬剤によるドパミン補充がかなりの程度まで達成された現在、随伴する認知症に対する有効な治療法の開発こそがPDの長期予後を最も改善すると期待される。

海外の臨床試験により、ドネペジルなどコリンエステラーゼ阻害剤（抗ChE薬）のPD認知症に対する有効性が示されている（本邦では適応外）。しかし認知症が発症してからの治療効果には限界がある。随伴する精神症状のためドパミン補充を減量・中止せざるを得ないことも多く、運動機能低下も加わって急速に悪化する例も少なくない。早期に治療介入できればより高い有効性が期待できるが、認知症発症を早期診断する適切なバイオマーカーが存在しなかった。

我々は認知症のないPD患者のうち、重度嗅覚障害を示す群のみで、3年以内に40%の認知症併発がみられることを報告した（Brain 135:161-169, 2012）。この結果は嗅覚障害が認知症発症の最もすぐれた予測因子であることを示しており、これを応用してPD認知症予備群を抽出し、治療介入する臨床研究計画を着想した。先行研究からPDにおける嗅覚低下の程度は脳辺縁系のコリン系活性低下の程度と相関することが示されており、重度嗅覚障害はPD認知症の早期～発症前診断に於いて、極めて良いバイオマーカーとなる可能性が高い。

そこで本研究では重度嗅覚低下を示したPD症例について、ドネペジルを用いてランダム化二重盲検試験を行うことを企画した。本年度は研究開始にあたっての実務手順の詳細を決定し、実施体制の構築を中心に研究を進めた。限られた研究期間で3年間と云う比較的長期の臨床研究を高い質を確保し確実に実施できる様に、実施施設を厳選し、分担研究者の施設と合わせて全国21施設とすることとした。これらの施設からの応諾を得、各施設での倫理委員会での承認を待つて多施設共同研究が実施できる体制が構築された。

主要評価項目としてACE-RとCDRを用いてパーキンソン病認知症の発症を判定することとした。研究実施に先立って年齢と罹病期間を割付因子とする動的割付を症例エントリー時に自動的に行えるシステムを構築し、EDCシステムと一体化してオンライン上でデータ収集ができる体制を構築した。試験薬であるドネペジルについては本剤の開発元であるエーザイ社より供給を受けることが決定し、納入後に医学統計専門家に依頼して割付作業が行われた。割付後の試験薬は研究事務局で保管し、各実施施設へ供給できる体制を確立した。

さらに円滑な研究実施のために研究事務局を設置し、専用のデスク、フリーダイヤル電話・ファックス機を設置し、各種の問い合わせにも円滑に対応できるようにした。研究分担者・各実施施設担当者、研究事務局関係者間での情報の共有化と議論ができる様にUMIN上に専用のメーリングリストを開設した。これらを受けて平成24年度中にまず東北大学病院に於いて、第一例目のエントリーを実施した。これまでの所、特に問題なく円滑に研究は進捗している。

A. 研究目的

我々は重度嗅覚障害を示すPD群で脳代謝が低下していること (Mov. Disord. 26:621-628, 2011)、さらに3年間の縦断研究でPD認知症に移行したのは重度嗅覚障害群のみであったこと (Brain 135:161-169, 2012) を報告した。こうした研究結果により世界で初めて、以前から知られていたPDの嗅覚障害が認知症発症の最も的確な予測因子である事が明らかとなった。興味深いことに脳画像解析から、重度嗅覚障害群では当初から辺縁系を中心とする脳萎縮がみられるものの、その後の萎縮進行は目立たず、前頭葉と後頭葉を中心とする大脳皮質の代謝が徐々に低下することが示された。PD認知症では前脳基底核のコリン系が比較的選択的に障害されていること、また嗅覚障害は辺縁系のコリン低下と関連することが先行研究で示されている (Brain 133:1747-54, 2010) が、我々の結果から重度嗅覚障害が深刻なコリン低下の開始を示す指標となることが示唆される。

PD認知症や類縁疾患のレビー小体型認知症に対して抗ChE薬が有効であることは既に複数の臨床試験結果から示されている。しかしながら、運動障害がより重度で同時に強力なドパミン補充療法を要するPD認知症では、認知症の発症後に抗ChE薬による治療を行っても早期の治療効果が得られ難く、その有効性には限界があった。一方で早期～発症前にPD認知症を的確に診断する方法は未だ確立しておらず、治療介入のタイミングが遅れる事が多いのが現状である。そこで本研究では重度嗅覚障害をバイオマーカーとし、認知症発症前のPD患者にドネペジルを投与、認知症へ移行するリスクの軽減が期待できるかどうか検証することを目的とした。ドネペジルは既にPD認知症に於いて有効性ととも安全・忍容性に優れていることが報告されており (J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 76:934-939, 2005)、進行期PDでしばしば問題となる転倒リスクを軽減する事も示唆されている (Neurology 75:1263-1269, 2010) ことから特に選択した。

これまでにPDの長期予後を改善できることが直接的に示された薬剤は無く、特に高齢者を中心とする医療改善につながる事が期待される。

B. 研究方法

研究は研究代表者及び分担者の施設 (中核施設) さらに研究協力施設を合わせて全国21施設で実施する。また、臨床研究の専門支援機関である株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT (CSS) に臨床研究全体の管理を委託する。ドネペジルの実薬とプラセボについては開発元であるエーザイ株式会社から供給を受ける。

本研究の予定期間は、全体としては平成24年度～29年度までの5年間を計画している。初年度 (1年目) は全体の実施準備を行い (例、症例報告書の作成、データ収集システムの構築、研究事務局の設置)、実施環境が整った施設 (例、倫理審査委員会の実施承認、施設における実施体制の構築) から、随時患者登録を開始する。1年間 (1～2年目) の患者登録の後、3年間 (1～4年目) の追跡を実施する計画である。最終年度 (5年目) にはデータ解析を実施し、結果の評価及び考察を行い、研究報告書を作成する予定である。研究代表者及び分担者は連絡網を整備し、研究期間を通じて常に情報共有を行い、研究が

安全かつ円滑に進捗するように努める。また、中央判定委員会を組織し、追跡期間終了後、データや解析結果を統一的に実施する。

本研究の目的は、重度嗅覚障害PDに対するドネペジルのPD認知症発症リスク改善効果の評価である。具体的には、重度嗅覚障害を示すPD患者を無作為に投与群、非投与群の2群に割り付け、3年後のPD認知症の発症率を比較する。投与群にはドパミン補充療法を含む標準治療にドネペジルを追加し、非投与群には標準治療にプラセボを追加する。嗅覚障害の程度は、先行の縦断研究 (Brain 135:161-169, 2012) で用いた嗅覚テスト (OSIT-J、第一薬品産業株式会社) により判定する。PD認知症の診断は、Movement Disorder Societyが提唱するアルゴリズム (Mov. Disord. 22:2314-2324, 2007) に従い実施する。具体的にはACE-RとCDRを組み合わせて判定する (資料1: プロトコル参照)。診断は担当医のほか、中央判定委員会でも同じアルゴリズムに従い別途実施する。エンドポイントはPD認知症発症までの期間とし、委員会評価を主要エンドポイント、医師評価を副次エンドポイントとする。目標登録症例数は、20%の脱落例を考慮し、各群約100例、両群約200例とする計画である (ログランク検定、有意水準5%、検出力80%)。

(倫理面への配慮)

ドネペジルについては本邦で開発され、すでに10年以上アルツハイマー型認知症に対する治療薬として使用されており、その有効性と安全性は確立している。またPD認知症に対する臨床試験も海外で行われ有効性ととも安全・忍容性も確認されている (J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 76: 934-939, 2005.)。但し、ドネペジルはPDには慎重投与であるため、プロトコルには、運動機能低下が発生または疑われる場合の対処法を記載し、副作用対策を徹底する。また、認知症が発症した場合は直ちに通常の治療を開始する旨、プロトコルに記載し、無駄に研究を持続させることがないように徹底する。

www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000016n92-im/g/2r98520000016vzz.pdf

また本研究はヘルシンキ宣言及び臨床研究に關する倫理指針 (厚生労働省) に従って実施される。既に、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会、及び研究を実施する施設に於ける倫理委員会にて承認を受けている。本研究の実施にあたっては、個々の被検者に対して文書を用いた十分な説明によるインフォームドコンセントを得た上で、文書による同意書の提出を受けることを徹底することとする (資料2: 同意書)。なお説明には、研究に参加でも、研究途中で同意を撤回しても、全ては研究対象者の自由意思であり、どのような選択をしても何ら不利益を被ることなく、通常治療を受けられることを必ず含めることとする。

本研究では、データマネジメントを適切に行い、データの質を担保することに尽力する。そのため、外部の専門支援機関に依頼し、臨床研究におけるデータマネジメントの知識と経験が豊富なデータマネージャーを担当責任者として配置する計画である。また、モニタリング及び監査を実施し、さらなる質の担保と研究の適切な実施を保証する。本研究は多施設共同で行われるため、こちら外部機関に依頼

し、全体で統一した基準及び方法でモニタリング及び監査を実施する予定である。

C. 研究結果、研究成果

平成24年度は以下の成果を得た。

1. 割付システムの構築：

できるだけ偏りのない臨床研究を進めるために、パーキンソン病認知症の発症に最も大きく影響を与えると想定される患者年齢、罹病期間を割付因子とすることとした。その上で一施設あたり10例のエントリーで21施設の多施設共同研究とすることを決定し、研究参加施設毎に自動的に動的割付をするオンラインシステムを構築した。

2. データ収集システムの構築：

データ収集はElectric Data Capturing (ETC) にて実施することとした。本研究が厚生労働科学研究費により実施されることを考慮してサーバーは国内に保有し、データマネージメントおよびデータ品質管理を安全かつ適切に実施できる様にした。これにより症例報告書の作成支援、実施医療機関でのデータ収集からデータ固定、並びにデータベース構築までの一連の手順をスムーズに進め、かつ研究全体の管理が適切に実施できる体制を確立した。

3. 試験薬の準備と供給体制の確立：

試験薬であるドネペジルの研究用実薬およびプラセボの製造については、一般競争入札により選定された株式会社エーザイと契約し、平成25年3月に前期分が納品された。さらにその後の試験薬の割付・管理と各研究実施施設への供給体制を構築した。

4. 研究事務局の設置とモニタリング体制の確立：

研究事務局を設置し、専用のデスク・フリーダイヤル・TEL/FAX機を設置した。これにより各研究参加施設から送付される登録票に従って症例登録を行い、各種の問い合わせに対応、さらに研究進捗管理表および被験者管理表を作成し、研究全体および被験者の進捗を管理する体制を確立した。

5. 研究実施体制の確立：

研究代表者および分担者の所属5施設に加えて、次年度から研究分担者として3施設を加えることとなった。さらに13施設を研究協力施設として選定し、次年度からの21施設による共同研究体制を構築した。また上記1)～4)とともに研究プロトコルの実施詳細を確定した。

6. 症例エントリーの開始：

平成24年度中にまず研究代表者の施設での症例エントリーを開始した。

【参考：次年度以降の研究計画】

[H25年度予定]

- 1) 多施設での研究実施に向けてキックオフ・ミーティングを実施する。
- 2) 多施設でのエントリーを開始し、200例（一施設10例）のエントリーを半年程度で完了する。
- 3) 研究事務局で進捗状況を管理、データ収集とマネージメントを実施する。
- 4) 中央判定委員会を設置し、症例毎のエンドポ

イントに関するデータ管理を行う。

[H26年度以降の予定]

- 1) 多施設による症例追跡、データ収集を継続する。
- 2) 研究事務局では適宜ニュースレターを発行するなどして、多施設での進捗状況を管理する。
- 3) 中央判定委員会に於けるデータ管理を継続し、エンドポイントに達した症例を固定する。
- 4) 結果を解析し報告書を作成する。解析結果は英文学術誌に論文として公表する。

（企業との研究協力、共同研究の状況）

・臨床試験のマネージメント業務について株式会社Clinical Study Support社と契約することとなった。
 ・ドネペジルの実薬とプラセボ錠の供給について株式会社エーザイと契約し供給を受けた。
 ・一時販売中止となっていた嗅覚テスト (OSIT-J) の供給について、製造元である株式会社第一薬品産業に全面的な協力体制を得ることができた。また本研究終了後の継続的な販売の確約を得ている。

D. 考察

初年度である平成24年度については概ね当初の計画通りに研究が円滑に進み、多施設共同研究の体制を整えることができた。

本研究の成果により、例えばPD認知症の発症が20%減少すると仮定するだけでも大幅な医療費、介護費の削減が期待できる。本邦15万人と言われるPDの内、約5万人が認知症と推定されている。PD認知症の介護度を要介護度4～5とすると、介護保険支給額は月一人当たり20～30万円となる。単純計算では、約300億円/年（5万人×20%×25万円×12か月）の介護費が削減できる。15万人の内、重度嗅覚障害群は半分の約7.5万人と推計される。投薬に要する約100億円/年の薬剤費（7.5万人×日一人当たり356円×365日）を差引いても、約200億円/年の費用削減が期待できる。

人口の高齢化にともない新たな認知症患者が増え続けており、以前にも増して医療現場では特別な配慮が必要となっている。本研究を通じて、認知症発症リスクの高い方々と医療関係者との接点が増加し、パーキンソン病および関連疾患に随伴した認知症について関心が高まることで副次的に医療向上にも貢献できる。

我が国は世界有数の医薬品消費国のため、既存薬の利用拡大（育薬）に適した環境である。臨床経験やその研究成果から発展した本研究から育薬による新たな医薬品開発のポイントが抽出でき、開発方法確立の一助となることが期待できる。

E. 結論

以上の様に初年度は多施設共同研究体制の構築に研究資源が費やされたが、概ね予定通り進めることができた。

本臨床研究への参加を全国の医療機関に呼びかけたところ、研究の意義が良く理解され20施設を超える神経内科医療施設から協力の申し出があり、本研究体制をスムーズに構築することができた。改めて本研究の関心高さ、医療現場でのニーズの高さが確認できたものと解釈している。

F. 健康危険情報

特記すべき問題なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sawada Y., Nishio Y., Suzuki K., Hirayama K., Takeda A., Hosokai Y., Ishioka T., Itoyama Y., Takahashi S., Fukuda H., Mori E., Attentional set-shifting deficit in Parkinson's disease is associated with prefrontal dysfunction: An FDG-PET study. *PLoS ONE* 7: e38498, 2012.
- 2) Hiraoka K., Okamura N., Funaki Y., Hayashi A., Tashiro M., Hisanaga K., Fujii T., Takeda A., Yanai K., Iwata R., Mori E., Cholinergic deficit and response to donepezil therapy in Parkinson's disease with dementia, *Eur Neurol* 68:137-143, 2012.
- 3) Konno M., Hasegawa T., Baba T., Miura E., Sugeno N., Kikuchi A., Fiesel FC., Sasaki T., Aoki M., Itoyama Y., Takeda A., Suppression of dynamin GTPase decreases α -Synuclein uptake by neuronal and oligodendroglial cells: a potent therapeutic target for synucleinopathy, *Molecular Neurodegeneration* 7:38, 2012.
- 4) Kaneko K., Tano O., Kikuchi A., Hasegawa T., Tateyama M., Yoshioka M., Saito H., Watanabe O., Takeda A., Aoki M., Anti-voltage-gated potassium channel antibody is associated with chronic autonomic and sensory neuropathy, *J. Neurol.* 260:315-317, 2013.
- 5) Kikuchi A., Baba T., Hasegawa T., Kobayashi M., Sugeno N., Konno M., Miura E., Hosokai Y., Ishioka T., Nishio Y., Hirayama K., Suzuki K., Aoki M., Takahashi S., Fukuda H., Itoyama Y., Mori E., Takeda A., Hypometabolism in the supplementary and anterior cingulate cortices is related to dysphagia in Parkinson's disease: a cross-sectional and 3-year longitudinal cohort study, *BMJ Open* 3:e002249, 2013.
- 6) 金原禎子、武田篤、【パーキンソン病診療の最前線】トピックス 非運動症状とは その対処法, *Modern Physician* 32:209-212, 2012.
- 7) 長谷川隆文、武田篤、【パーキンソン病診療の最前線】トピックス 被災地における神経内科診療の実際, *Modern Physician* 32:231-235, 2012.
- 8) 武田篤、パーキンソン病の病因・病態生理、「GP・レジデントのためのパーキンソン病テキストブック (山本光利編)」、p30-39、アルタ出版 2012.
- 9) 馬場 徹、武田 篤、(第5章)パーキンソン病とその他の症状や疾患 その考え方と対応 パーキンソン病と嗅覚障害の関係は? 【あなたも名医!ここを押さえる! パーキンソン病診療 34のギモンに答える】 *jmed mook*23号 p150-152, 2012.

- 10) 菊池昭夫、武田篤、MSAの臨床症候 パーキンソニズム、特集：多系統萎縮症 (MSA) のすべて、*クリニカルニューロサイエンス*31:301-304, 2013.
- 11) 武田篤、パーキンソン病、「ガイドライン外来診療2013 (泉孝英編)」、p527-529、日経メディカル開発、2013.
- 12) 武田 篤、重度嗅覚障害はパーキンソン病認知症の前駆徴候である、*臨床神経学* 53:91-97、2013.

2. 学会発表

- 1) Hasegawa T., Konno M., Baba T., Sugeno N., Kikuchi A., Miura E., Takeda A., The AAA-ATPase VPS4 regulates extracellular secretion and lysosomal targeting of α -synuclein, 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.
- 2) Baba T., Kikuchi A., Hirayama K., Nishio Y., Hosokai Y., Kanno S., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Miura E., Mori E., Takeda A., Severe olfactory dysfunction is predictive of dementia associated with Parkinson's disease: A 3-year longitudinal study, 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.
- 3) Konno M., Hasegawa T., Baba T., Miura E., Sugeno N., Kikuchi A., Aoki M., Takeda A., Dynamin GTPase activity decreases alpha-synuclein uptake in neuronal and oligodendroglial cells, 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.
- 4) Sugeno N., Hasegawa T., Konno M., Miura E., Baba T., Kikuchi A., Aoki M., Takeda A., The E3 ligase Nedd4 participates in the internalization process of alpha-synuclein, 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.
- 5) Shoji Y., Nishio Y., Takeda A., Uchiyama M., Kashinoura T., Hosokai Y., Fukuda H., Mori E., Neural basis of memory impairment in Parkinson's disease: A longitudinal PET study, 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.
- 6) Satake W., Yamamoto K., Ando Y., Takeda A., Tomiyama H., Kawakami H., Hasegawa K., Obata F., Watanabe M., Tamaoka A., Nakashima K., Sakoda S., Yamamoto M., Hattori N., Murata M., Nakamura Y., Toda T., Japanese 2nd GWAS identifies strong association at a novel risk locus and MCCC1 for Parkinson's disease, 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.
- 7) 三浦 永美子、長谷川 隆文、今野 昌俊、馬場 徹、菅野 直人、菊池 昭夫、武田 篤、青木 正志、グルコセレブロシダーゼ機能異常による α SYN分泌量の変化、第53回日本神経学会学術

- 大会、東京、2012. 5. 23-25.
- 8) 菅野 直人、武田 篤、長谷川 隆文、今野 昌俊、三浦 永美子、菊池 昭夫、馬場 徹、青木 正志、 α シヌクレインのエピキチン化におけるNedd4の関与、第53回日本神経学会学術大会、東京、2012. 5. 23-25.
 - 9) 菊池 昭夫、馬場 徹、長谷川 隆文、菅野 直人、今野 昌俊、三浦 永美子、青木 正志、武田 篤、MIBG心筋シンチグラフィと嗅覚テストによるパーキンソン病と多系統萎縮症の鑑別、第53回日本神経学会学術大会、東京、2012. 5. 23-25.
 - 10) 馬場 徹、菊池 昭夫、長谷川 隆文、菅野 直人、今野 昌俊、三浦 永美子、青木 正志、武田 篤、西尾 慶之、森 悦朗、細貝 良行、高橋 昭喜、福田 寛、重度嗅覚障害はパーキンソン病における認知症の前駆症状である、第53回日本神経学会学術大会、東京、2012. 5. 23-25.
 - 11) 今野 昌俊、長谷川 隆文、三浦 永美子、馬場 徹、菅野 直人、菊池 昭夫、武田 篤、神経・オリゴデンドログリア細胞への α シヌクレイン取り込みにはDynamin GTPaseが関与する、第53回日本神経学会学術大会、東京、2012. 5. 23-25.
 - 12) 長谷川 隆文、今野 昌俊、三浦 永美子、馬場 徹、菅野 直人、菊池 昭夫、青木 正志、武田 篤、 α シヌクレインのリソソーム移行および細胞外分泌はAAA型ATPase VPS4により制御される、第53回日本神経学会学術大会、東京、2012. 5. 23-25.
 - 13) 菅野 重範、篠原 真弓、菅野 香純、五味 幸寛、内山 信、西尾 慶之、馬場 徹、武田 篤、福田 寛、森 悦朗、パーキンソン病におけるProgressive micrographiaの病態機序、第53回日本神経学会学術大会、東京、2012. 5. 23-25.
 - 14) 武田 篤、PDと認知症：病態、第6回日本パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス、京都、2012. 10. 11-13.
 - 15) 菊池昭夫、馬場徹、長谷川隆文、菅野直人、今野昌俊、三浦永美子、青木正志、武田篤、MIBG心筋シンチグラフィと嗅覚テストによるパーキンソン病と多系統萎縮症の鑑別、第6回日本パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス、京都、2012. 10. 11-13.
 - 16) 三浦永美子、長谷川隆文、今野昌俊、馬場徹、菅野直人、菊池昭夫、青木正志、武田篤、VPS35機能異常はカテプシンDの成熟障害を介して α -シヌクレイン蓄積を誘導する、第6回日本パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス、京都、2012. 10. 11-13.
 - 17) 今野昌俊、長谷川隆文、三浦永美子、菅野直人、菊池昭夫、青木正志、武田篤、ダイナミン依存性エンドサイトーシスは神経・オリゴデンドログリア細胞における α シヌクレイン取り込みに関与する、第6回日本パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス、京都、2012. 10. 11-13.
 - 18) 菅野直人、長谷川隆文、今野昌俊、三浦永美子、菊池昭夫、馬場徹、青木正志、武田篤、 α -シヌクレインの細胞内取り込み機構解析、第6回日本パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス、京都、2012. 10. 11-13.
 - 19) 馬場徹、菊池昭夫、平山和美、西尾憲之、細貝良行、長谷川隆文、菅野直人、今野昌俊、鈴木匡子、高橋昭喜、福田寛、青木正志、糸山泰人、武田篤、森悦朗、パーキンソン病における脳萎縮と認知症発症との相関、第6回日本パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス、京都、2012. 10. 11-13.
 - 20) 長谷川隆文、今野昌俊、三浦永美子、菅野直人、永井義隆、藤掛伸宏、鈴木まり、菊池昭夫、馬場徹、青木正志、武田篤、ショウジョウバエモデルを用いた VPS35 遺伝子異常によるパーキンソン病病態の解析、第6回日本パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス、京都、2012. 10. 11-13.
 - 21) 長谷川 隆文、今野 昌俊、三浦 永美子、菅野 直人、菊池 昭夫、青木 正志、武田 篤、 α シヌクレイン細胞間伝播はダイナミン機能阻害により抑制される、第30回日本神経治療学会総会、北九州、2012. 11. 28-30.

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当するものなし

参加施設と研究協力者一覧

札幌麻生脳神経外科病院 神経内科	北川 まゆみ
秋田大学医学部附属病院 神経内科	菅原 正伯
東北大学大学院医学系研究科 神経内科	武田 篤
	長谷川 隆文
	菊池 昭夫
東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学	森 悦朗
	馬場 徹
国立病院機構 宮城病院	久永 欣哉
日本海総合病院 神経内科	鈴木 義広
福島県立医科大学医学部 神経内科学講座	宇川 義一
	榎本 博之
竹田総合病院 神経内科	石田 義則
	遠宮 賢二
篠塚病院・北関東神経疾患センター 神経内科学	田中 真
千葉大学大学院医学研究院 神経内科	朝比奈 正人
	山本 達也
順天堂大学 神経学講座	服部 信孝
	波田野 琢
国立精神・神経医療研究センター	村田 美穂
	塚本 忠
関東中央病院 神経内科	織茂 智之
東京女子医科大学 神経内科	飯嶋 睦
国立病院機構 相模原病院	長谷川 一子
	萩原 和美
順天堂大学医学部附属静岡病院 神経内科	大熊 泰之
	野田 和幸
名古屋大学医学部附属病院	祖父江 元
	渡辺 宏久
京都府立医科大学 神経内科	徳田 隆彦
公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 神経内科	斎木 英資
和歌山県立医科大学医学部 神経内科学講座	伊東 秀文
	梶本 賀義
岡山旭東病院 神経内科	柏原 健一
	今村 貴樹
高松神経内科クリニック	山本 光利



重度嗅覚障害を呈するパーキンソン病を対象としたドネペジルの
予後改善効果に関する研究

Donepezil Application for Severe Hyposmic Parkinson Disease
[DASH-PD]

実施計画書

研究代表者

武田 篤

東北大学神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL : 022-717-7189 FAX : 022-717-7192

E-mail : atakeda@med.tohoku.ac.jp

作成年月日 : 2012 年 12 月 28 日 (第 1.1 版)

作成履歴

版数	日付	備考
第 1.0 版	2012/03/30	実施計画書の初版を作成
第 1.1 版	2012/12/28	東北大学の様式に従い、体裁を変更

略語

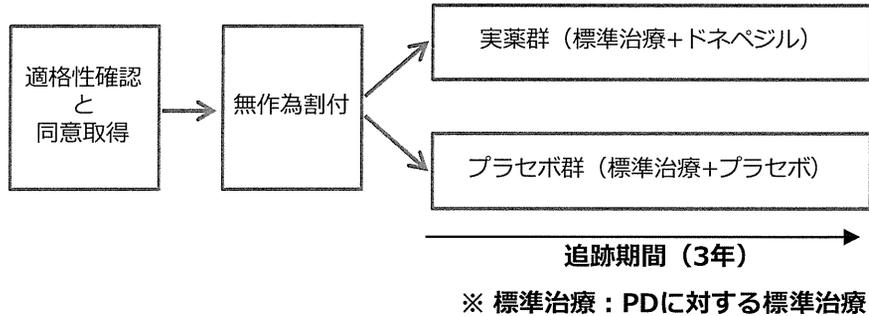
PD	Parkinson's disease [パーキンソン病]
ACE-R	Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised
CDR	Clinical Dementia Rating [臨床認知評価法]
ChE	Choline esterase [コリンエステラーゼ]
COI	Conflict of interest [利益相反]
CRC	Clinical research coordinator [臨床研究コーディネーター]
EDC	Electronic data capture
IRB	Institutional review board [施設内審査委員会]
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale [パーキンソン病統一スケール：国際運動障害学会改訂版]
MMSE	Mini-mental state examination [精神状態短時間検査]
MRI	Magnetic resonance imaging [核磁気共鳴画像法]
OSIT-J	Odour stick identification test for Japanese [においスティック（嗅覚テスト）]
RCT	Randomized controlled trial [無作為化比較試験]

目 次

0.	概要.....	4
1.	背景.....	7
2.	目的.....	7
3.	本研究で用いる基準・定義.....	8
4.	対象患者.....	8
5.	研究方法.....	9
6.	観察・検査・評価.....	12
7.	エンドポイント.....	13
8.	有害事象の評価と報告.....	14
9.	統計学的事項.....	17
10.	データ収集.....	19
11.	倫理的事項.....	20
12.	費用負担と補償.....	21
13.	研究の品質管理及び品質保証.....	22
14.	実施計画書の内容変更.....	23
15.	研究の終了と早期中止.....	23
16.	記録の保存.....	23
17.	研究結果の帰属と発表.....	24
18.	研究組織.....	24
19.	文献.....	26

0. 概要

0.1. シェーマ (図)



0.2. 研究目的

重度嗅覚障害を呈する PD 患者に対するドネペジルの PD 認知症発症リスクの改善効果を検討する。

0.3. 研究デザイン

多施設共同，二重盲検，無作為化プラセボ対照比較試験

0.4. 対象患者

以下の選択基準を全て満たし，かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない PD 患者を対象患者とする。

【選択基準】

- 1) 年齢が 55～75 歳
- 2) 発症年齢が 40 歳以上
- 3) 重症度が Hoehn-Yahr の重症度分類で 1～3
- 4) 重度の嗅覚障害を呈すると判断された患者 (OSIT-J ≤4)
- 5) 研究参加に本人が文書により同意した患者 (ただし，筆記不能な場合に限り本人の口頭同意を得た上で家族による文書同意も可とする)

【除外基準】

- 1) 運動・認知機能に影響を及ぼす可能性のある他の神経・精神疾患の既往
- 2) 頭部 MRI 上に明らかな局所病巣の存在 (ただし，年齢相応と考えられる範囲の脳萎縮や白質虚血所見については生理的所見として許容する)
- 3) 登録前 4 週以内に抗コリン薬又は抗コリン作用がある薬剤を服用した患者
- 4) 鼻炎・副鼻腔炎など，嗅覚に影響を与えると思われる症状がある
- 5) 治療を要するうつ病 (MDS-UPDRS 日本語版の「1.3 抑うつ気分」のスコア ≥3)
- 6) 認知機能障害が疑われる (ACE-R 中の MMSE < 26, 又は CDR ≥ 1)

- 7) ドネペジル塩酸塩又はピペリジン誘導体に対する過敏症の既往
- 8) 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）等の心疾患の合併
- 9) 高度の消化性潰瘍の合併又は既往
- 10) 高度の気管支喘息又は閉塞性肺疾患の合併又は既往
- 11) 定位脳手術または深部脳電気刺激療法を施行したことがある患者
- 12) その他、研究担当医師が不相当と判断した患者

0.5. 試験薬の投与計画

研究担当医師は、割り付け結果に従い、ドパミン補充療法を含む標準治療に試験薬を追加する。標準治療とは、「パーキンソン病治療ガイドライン 2011 年」[7] に準拠した標準的な治療法とする。

試験薬の用法・用量は、下記のとおりである。

【実薬群】

投与 1～2 週目：ドネペジル塩酸塩 3mg 錠 1 錠を、1 日 1 回経口投与する

投与 3～156 週目：ドネペジル塩酸塩 5mg 錠 1 錠を、1 日 1 回経口投与する

【プラセボ群】

投与 1～2 週目：ドネペジル塩酸塩 3mg プラセボ錠 1 錠を、1 日 1 回経口投与する

投与 3～156 週目：ドネペジル塩酸塩 5mg プラセボ錠 1 錠を、1 日 1 回経口投与する

投与 2 週間後（3mg から 5mg への増量時）と 4 週間後（5mg 開始 2 週間後）に患者を来院させ、増量に対する安全性を確認する。問題がなければ、試験薬の投与を継続する。

なお、ドネペジル塩酸塩は本来、PD には慎重投与である。そのため、運動機能の低下など、当該薬の副作用が発生又は疑われる場合には試験薬の投与中止など、迅速かつ適切な対応を行い、副作用対策を徹底する。

0.6. エンドポイント

【有効性】

主要評価項目：PD 認知症の発症

副次評価項目：ACE-R、CDR

【安全性】

有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、臨床検査値、MDS-UPDRS

0.7. 目標登録症例数

約 200 例

実施医療機関：21 施設、1 施設あたりの目標登録症例数：10 例

0.8. 実施予定期間

登録期間：1年，追跡期間：3年（投与開始日を起点（0日）とする）

0.9. 問い合わせ先

研究代表者：武田 篤

東北大学神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

TEL：022-717-7189 FAX：022-717-7192

E-mail：atakeda@med.tohoku.ac.jp

研究事務局：株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT 内

〒464-0858 名古屋市千種区千種 2-22-8 名古屋医工連携インキュベータ

TEL & FAX：0120-330-634

E-mail：dash-pd@jp-css.com

1. 背景

ドパミン補充療法により PD の予後は目覚ましく改善した。しかし依然として健常者に比し平均余命が短いことが知られている。さらに進行期には幻覚や妄想などの精神症状が運動障害に加わり、重度の介護を要する例が多く問題となっている。

PD の予後を規定する最も大きなリスク因子は随伴する認知障害である。概ね 10 年以上の経過で半数以上の例に認知症が併発、20 年では 80% にまで達する。認知症を併発すると、罹病期間や発症年齢に関わらず平均余命が 3 年程度であるとの報告もある。薬剤によるドパミン補充がかなりの程度まで達成された現在、随伴する認知症に対する有効な治療法の開発こそが PD の長期予後を最も改善すると期待される。

海外の臨床試験により、ドネペジルなど ChE 阻害剤（抗 ChE 薬）の PD 認知症に対する有効性が示されている（本邦では適応外）。しかし認知症が発症してからの治療効果には限界がある。随伴する精神症状のためドパミン補充を減量・中止せざるを得ないことも多く、運動機能低下も加わって急速に悪化する例も少なくない。早期に治療介入できればより高い有効性が期待できるが、認知症発症を早期診断する適切なバイオマーカーは存在しなかった。

我々は重度嗅覚障害を示す PD 群で脳代謝が低下していること[1]、さらに 3 年間の縦断研究で PD 認知症に移行したのは重度嗅覚障害群のみであったこと[2]を報告した。興味深いことに脳画像解析から、重度嗅覚障害群では当初から辺縁系を中心とする脳萎縮がみられるものの、その後の萎縮進行は目立たず、前頭葉と後頭葉を中心とする大脳皮質の代謝が徐々に低下することが示された。PD 認知症では前脳基底核のコリン系が比較的選択的に障害されていること、また嗅覚障害は辺縁系のコリン低下と関連することが先行研究で示されている[3]が、我々の結果から重度嗅覚障害が深刻なコリン低下の開始を示す指標となることが示唆される。

そこで我々は、重度嗅覚障害をバイオマーカーとして、認知症発症前の PD 患者にドネペジルを投与した場合、認知症へ移行するリスクをどの程度軽減できるか検討する目的で、臨床研究を計画した。本研究では、治療薬となる抗 ChE 薬としてドネペジルを選択した。ドネペジルは既に PD 認知症に於いて有効性ととも安全性・忍容性に優れていることが報告されており[4,5]、進行期 PD でしばしば問題となる転倒リスクを軽減する事も示唆されている[6]ことから特に選択した。

2. 目的

重度嗅覚障害を呈する PD 患者に対するドネペジルの PD 認知症発症リスクの改善効果を検討する。

3. 本研究で用いる基準・定義

3.1. Hoehn-Yahr の重症度分類

- 0：症状なし.
- 1：一側性症状のみ.
- 2：両側性症状があるが，平衡障害なし.
- 3：軽～中等度の症状．平衡障害があるが身体的には介助不要，pull テストからの復帰には介助が必要.
- 4：重度の運動障害．立っていたり，歩いたり，介助なしでなんとかできる.
- 5：介助なしでは車椅子あるいは寝たきり.

4. 対象患者

以下の選択基準を全て満たし，かつ以下の除外基準のいずれにも該当しないPD患者を対象患者とする．

4.1. 選択基準

- 1) 年齢が 55～75 歳
- 2) 発症年齢が 40 歳以上
- 3) 重症度が Hoehn-Yahr の重症度分類で 1～3
- 4) 重度の嗅覚障害を呈すると判断された患者 (OSIT-J \leq 4)
- 5) 研究参加に本人が文書により同意した患者 (ただし，筆記不能な場合に限り本人の口頭同意を得た上で家族による文書同意も可とする)

4.2. 除外基準

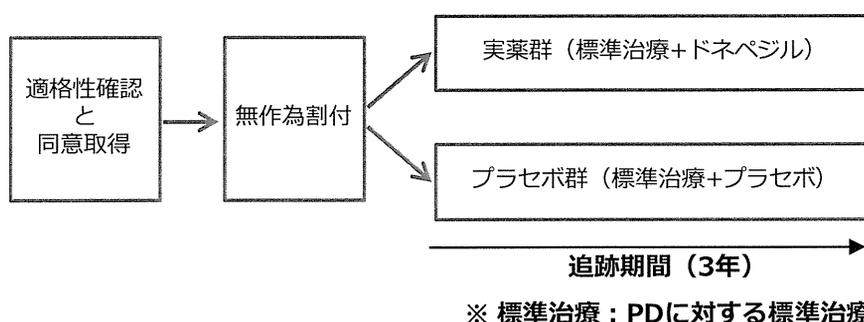
- 1) 運動・認知機能に影響を及ぼす可能性のある他の神経・精神疾患の既往
- 2) 頭部 MRI 上に明らかな局所病巣の存在 (ただし，年齢相応と考えられる範囲の脳萎縮や白質虚血所見については生理的所見として許容する)
- 3) 登録前 4 週以内に抗コリン薬又は抗コリン作用がある薬剤を服用した患者
- 4) 鼻炎・副鼻腔炎など，嗅覚に影響を与えられる症状がある
- 5) 治療を要するうつ病 (MDS-UPDRS 日本語版の「1.3 抑うつ気分」のスコア \geq 3)
- 6) 認知機能障害が疑われる (ACE-R 中の MMSE $<$ 26，又は CDR \geq 1)
- 7) ドネペジル塩酸塩又はピペリジン誘導体に対する過敏症の既往
- 8) 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) 等の心疾患の合併
- 9) 高度の消化性潰瘍の合併又は既往

- 10) 高度の気管支喘息又は閉塞性肺疾患の合併又は既往
- 11) 定位脳手術または深部脳電気刺激療法を施行したことがある患者
- 12) その他、研究担当医師が不相当と判断した患者

5. 研究方法

5.1. 研究デザイン

多施設共同，二重盲検，無作為化プラセボ対照比較試験



重度嗅覚障害を示すPD患者を無作為に実薬群，プラセボ群の2群に割り付け，3年（156週）後のPD認知症の発症率を比較する．実薬群にはドパミン補充療法を含む標準治療にドネペジルを追加し，プラセボ群には標準治療にプラセボを追加する．標準治療とは，「パーキンソン病治療ガイドライン 2011年」[7] に準拠した標準的な治療法とする．

嗅覚障害度は，先行の縦断研究[2]で用いた嗅覚テスト（OSIT-J，第一薬品産業株式会社）により判定する．

5.2. 患者登録・割り付け

5.2.1. 患者登録・割り付け

研究担当医師は，本研究の対象となりうる患者に対して，選択基準を満たし，除外基準に抵触しないことを確認し，同意説明文書と同意書を用いて患者本人から文書による同意を取得する（ただし，筆記不能な場合に限り本人の口頭同意を得た上で家族による文書同意も可とする）．

研究担当医師は，EDCシステムに必要事項を入力し，EDCシステム上で登録患者を実薬群又はプラセボ群に割り付ける．

投与開始後の登録は許容されない．誤登録や重複登録があった場合には速やかに研究事務局に連絡する．

5.2.2. 割り付け方法の詳細

割り付けは，登録時年齢，罹病期間，施設を割付調整因子とした動的割り付けにて実施し，実薬群又はプラセボ群に1：1の比で割り付ける．研究期間中は，患者及び本研究の実

施や評価に関わる研究関係者（研究担当医師、CRC、データマネジメント担当者、統計解析担当者等）に対して割り付け群の情報を開示しない。ただし、医療上の緊急時に患者の安全性確保のため割り付け群の情報を知る必要がある場合、研究担当医師はキーコードを明らかにすることができる。この場合、原因となった有害事象を重篤な有害事象として扱い、該当患者の追跡を中止する。

研究代表者が指名した試験薬の割り付け責任者は、別途作成する割り付け手順書に従って割り付けを行う。

5.3. 試験薬の投与

5.3.1. 試験薬の説明

以下に、本研究で用いる試験薬の剤型を示した。

試験薬	剤型
ドネペジル塩酸塩 3mg 錠	1錠中にドネペジル塩酸塩 3mg を含有する白色のフィルムコート錠
ドネペジル塩酸塩 5mg 錠	1錠中にドネペジル塩酸塩 5mg を含有する白色のフィルムコート錠
ドネペジル塩酸塩 3mg プラセボ錠	ドネペジル塩酸塩 3mg 錠と外観同一のプラセボ
ドネペジル塩酸塩 5mg プラセボ錠	ドネペジル塩酸塩 5mg 錠と外観同一のプラセボ

なお、3mg 錠と 5mg 錠を識別するため、実薬・プラセボともに、3mg 錠の PTP シートに青色の線で印を付けることとする。

5.3.2. 試験薬の管理

試験薬の保管・管理については、「試験薬の管理に関する手順書」に別途定める。

各実施医療機関の試験薬管理者は、「試験薬の管理に関する手順書」に従い、試験薬の使用の有無に関わらず、試験薬、使用済み PTP シート及び外箱を適切に保管・管理する。なお、研究担当医師が試験薬管理者を兼ねる場合もある。

5.3.3. 試験薬の投与計画

研究担当医師は、割り付け結果に従い、ドパミン補充療法を含む標準治療に試験薬を追加する。標準治療とは、「パーキンソン病治療ガイドライン 2011 年」[7] に準拠した標準的な治療法とする。

試験薬の用法・用量は、下記のとおりである。

【実薬群】

投与 1～2 週目：ドネペジル塩酸塩 3mg 錠 1 錠を、1 日 1 回経口投与する

投与 3～156 週目：ドネペジル塩酸塩 5mg 錠 1 錠を、1 日 1 回経口投与する

【プラセボ群】

投与 1～2 週目：ドネペジル塩酸塩 3mg プラセボ錠 1 錠を、1 日 1 回経口投与する

投与 3～156 週目：ドネペジル塩酸塩 5mg プラセボ錠 1 錠を、1 日 1 回経口投与する

投与 2 週間後（3mg から 5mg への増量時）と 4 週間後（5mg 開始 2 週間後）に患者を来院させ、増量に対する安全性を確認する。問題がなければ、試験薬の投与を継続する。

なお、ドネペジル塩酸塩は本来、PD には慎重投与である。そのため、運動機能の低下など、当該薬の副作用が発生又は疑われる場合には試験薬の投与中止など、迅速かつ適切な対応を行い、副作用対策を徹底する。

5.4. 試験薬の投与中止基準

以下のいずれかに該当する場合、試験薬の投与を中止する。

- 1) パーキンソン病運動症状の著しい悪化があり、治療によっても改善されない場合
- 2) 試験薬の投与を中止すべき有害事象が生じた場合
- 3) 患者本人から同意撤回、又は、試験薬の投与中止の申し出があった場合
- 4) その他の理由により、試験薬の投与中止が必要と研究担当医師が判断した場合

5.5. 併用療法

5.5.1. 併用禁止薬

- 1) アルツハイマー病治療薬
- 2) 中枢性抗コリン薬

5.5.2. 併用可能薬・併用療法・支持療法

特に制限しないが、使用した場合はその詳細を症例報告書に記録する。

5.6. 追跡期間

試験薬の投与開始日を起点（0 日）として、3 年（156 週）間追跡する。

5.7. 追跡の終了基準

PD 認知症が発症（イベント発生）、又は、追跡期間（156 週）が終了した時点で追跡を終了する。

5.8. 追跡の中止基準

以下のいずれかに該当する場合、追跡を中止する。ただし、追跡の中止に至った場合でも、可能な限り、試験薬の投与開始から 156 週後の転帰を調査する。

- 1) 試験薬の投与を中止した場合
- 2) 転院などにより、追跡調査の継続が不可能となった場合
- 3) 研究全体が中止された場合

4) その他の理由により、追跡が不可能と研究担当医師が判断した場合

5.9. 追跡終了後の治療

「パーキンソン病治療ガイドライン 2011 年」[7] に沿い、治療を行う。

6. 観察・検査・評価

6.1. 観察・検査・評価のスケジュール

PD 認知症の発症（イベント発生）が認められるまでは、研究担当医師は、以下のスケジュール表に従い、所定の観察・検査・評価を実施する。

時期	ベースライン	追跡期間							
	投与前 (0 日)	2 週 後	4 週 後	26 週 (6 ヶ月) 後	52 週 (12 ヶ月) 後	78 週 (18 ヶ月) 後	104 週 (24 ヶ月) 後	130 週 (30 ヶ月) 後	156 週 (36 ヶ月)後 又は イベント発生時
選択・除外基準	○								
説明・同意取得	○								
背景情報	○								
嗅覚テスト	○								○
試験薬の割り付け	○								
服薬状況の確認		○							
PD 評価*1 (MDS-UPDRS)	○			○	○	○	○	○	○
認知機能評価*1 (ACE-R・CDR)	○			○	○	○	○	○	○
臨床検査*2	○	○	○	△	△	△	△	△	△
画像検査 (MRI)	○*3								○*4
イベント評価		随時							
有害事象の評価*5		随時							

○：実施，△：任意

*1: 追跡期間中の評価は、試験薬の投与開始後 26 週（6 ヶ月）毎に、該当する評価日の前後 4 週間以内（検査日±4 週間）に実施する。

*2: 試験薬の増量に対する安全性を確認するため、投与前、投与 2 週後、投与 4 週後の検査は必須とし、その後は任意とする。

*3: 器質的な状態の評価および鼻腔内の炎症性疾患の除外を目的として、画像検査を行う。登録前 1 年以内の画像があればそれを利用することができる。

*4: イベントが発生した場合、認知機能障害を来しうる他疾患の除外を目的として、画像検査を行う。

*5: 有害事象は、試験薬の投与開始から投与終了まで観察する。