

図 6-E 抑肝散エキス(上)とグリチルリチン酸標準品(下)の  
NMR スペクトル比較(重水分析)

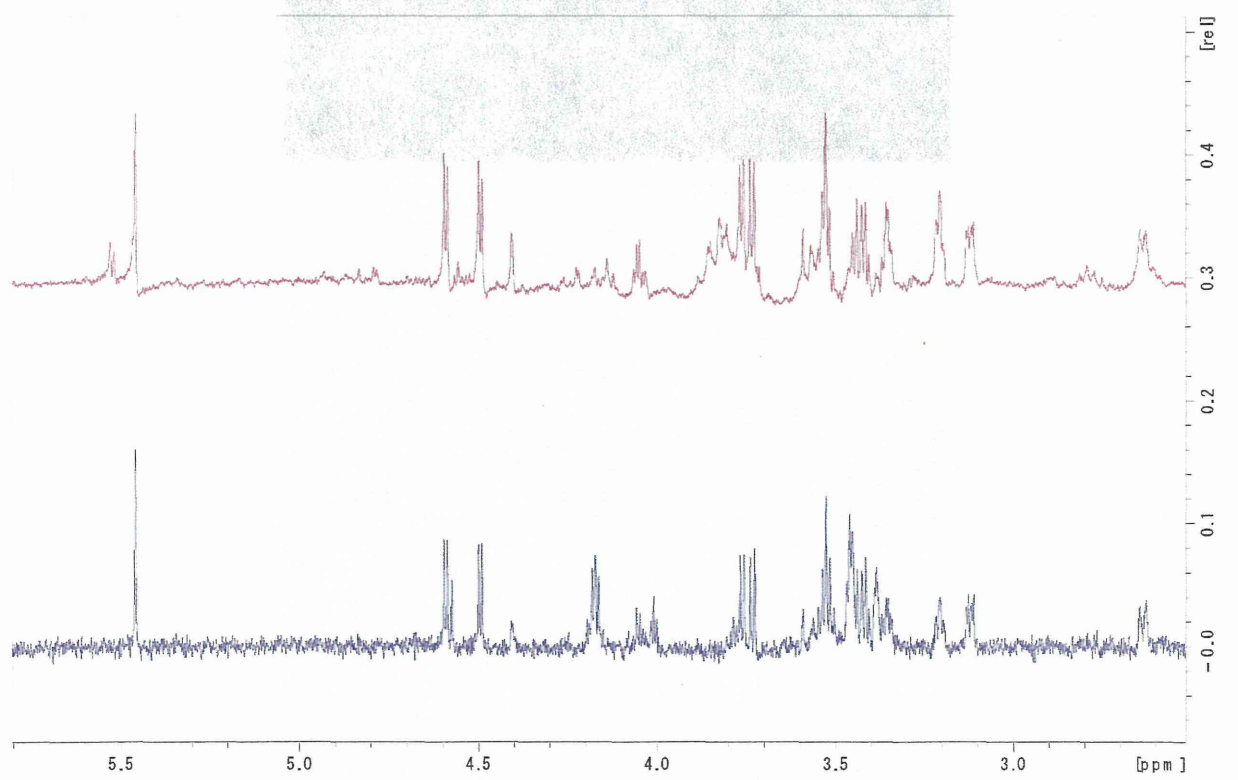
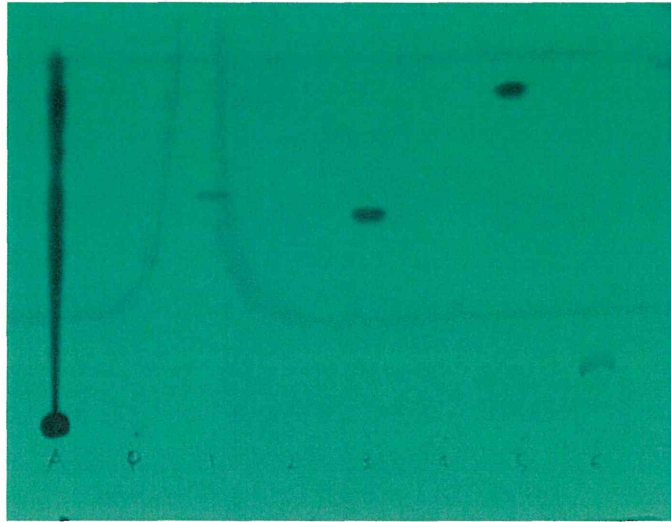
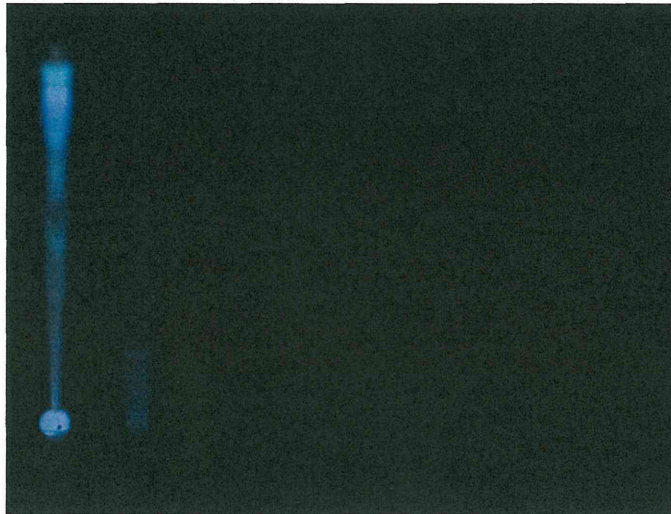


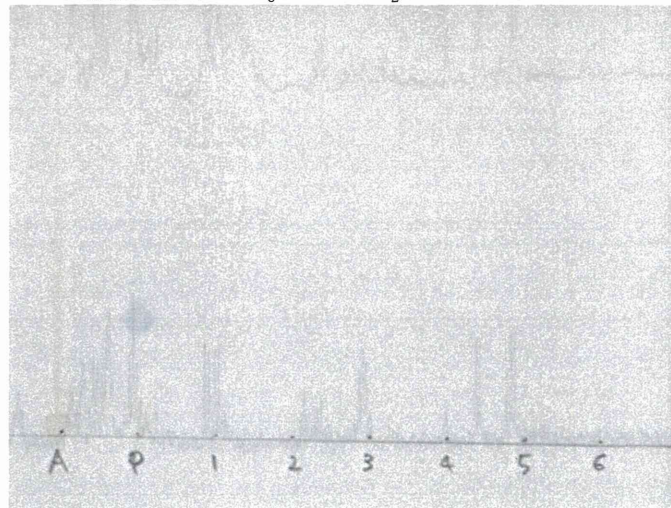
図 6-E 抑肝散エキス(上)とグリチルリチン酸標準品(下)の  
NMR スペクトル比較(軽水分析)



展開溶媒 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O=6:4:0.8) 254 nm

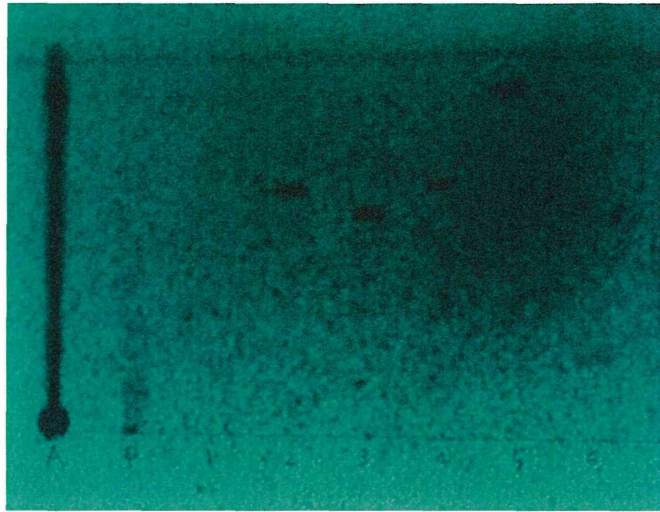


展開溶媒 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O=6:4:0.8) 366 nm

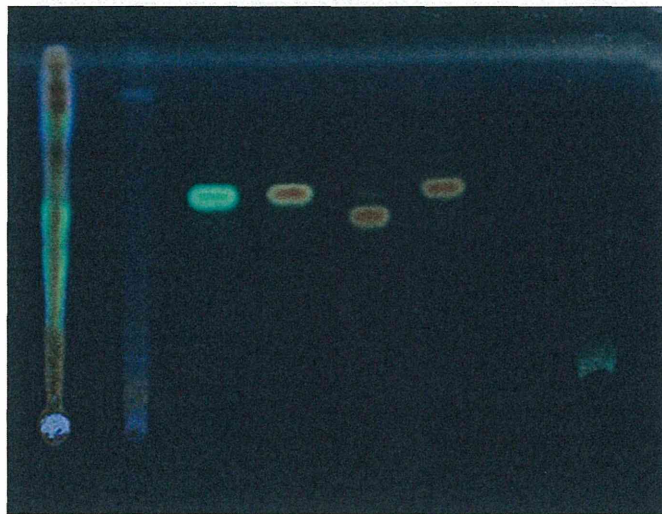


展開溶媒 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O=6:4:0.8) 白色光

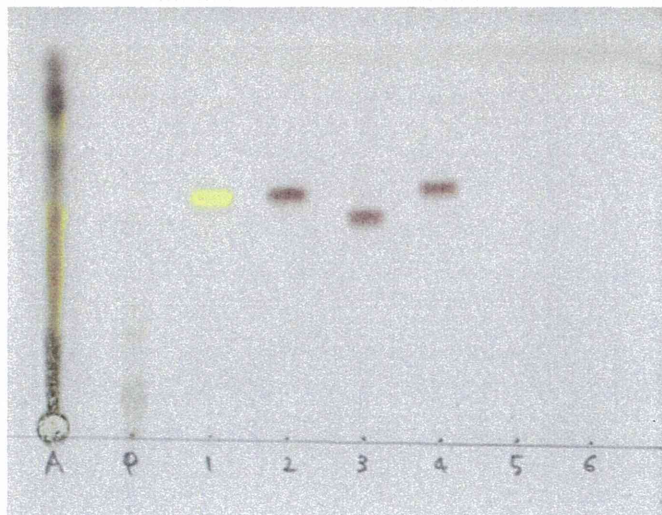
A:抑肝散エキス P:プラセボ 1:リキリチン 2:サイコサポニンA 3:サイコサポニンB2 4:サイコサポニンB 5:リンコフィリン 6:グリチルリチン酸



展開溶媒 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O=6:4:0.8) 254 nm dil.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> △



展開溶媒 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O=6:4:0.8) 366 nm dil.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> △



展開溶媒 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O=6:4:0.8) 白色光 dil.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> △

A: 抑肝散エキス P: プラセボ 1: リキリチン 2: サイコサポニンA 3: サイコサポニンB2 4: サイコサポニンB 5: リンコフィリン 6: グリチルリチン酸

図7 抑肝散エキス、プラセボ及び各種標準物質の TLC パターン

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—

葛谷 雅文 名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学 教授  
梅垣 宏行 名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学 講師

研究要旨:本研究では、大学附属病院における抑肝散の使用の実態を把握することを目的に、大学附属病院の老年内科における抑肝散の処方例を電子カルテから抽出し、その背景を検討した。

2010年1月1日から2011年12月31日までの2年間に19例(男性42.0%)に抑肝散の処方が行われていた。処方を受けた患者の平均年齢は $79.7 \pm 6.1$ 歳で、平均処方期間は $21.7 \pm 25.1$ 週であった。副作用にて処方が中止された例は1例のみ(浮腫)であった。老年内科専門医の多い大学附属病院老年内科では、認知症のBPSDに対する薬剤として、抑肝散の処方がよく行われているといえる。

#### A. 研究目的

名古屋大学附属病院老年内科では、高齢者医療の診療を行っており、認知症の患者も多い。高齢の認知症患者に対する治療薬の選択には、様々な配慮が必要である。最近、抑肝散は認知症患者の Behavioral Psychological Symptom with Dementia (BPSD) に有効な薬剤とし広く認識されるようになってきた。本研究では、大学附属病院における抑肝散の使用の実態を把握することを目的に、大学附属病院の老年内科における抑肝散の処方例を電子カルテから抽出し、その背景を検討した。

#### B. 研究方法

名古屋大学附属病院老年内科にて2010年1

月1日から2011年12月31日までに抑肝散の処方が行われた症例を電子カルテから抽出しその背景を検討した。

(倫理面への配慮)

データについては、匿名化をして解析をした。

#### C. 研究結果

期間中に119例(男性42.0%)に抑肝散の処方が行われた(表)。全例が認知症と診断されており、BPSD に対して使用されていた。副作用にて処方が中止された例は1例のみ(浮腫)であった。処方を受けた患者の平均年齢は $79.7 \pm 6.1$ 歳で、平均処方期間は $21.7 \pm 25.1$ 週であった。抗認知症薬や抗精神病薬の併用がない例は41例(34.4%)で、78例には抗認

	N (%男性)	年齢 (mean±SD)	服用期間 (mean±SD)	P 値
抑肝散 (アリセプト/抗精神病薬併用含む)	119(42.0)	21.7±25.1	21.7±25.1	
抑肝散のみ	41(43.9)	78.3±6.7	14.3±22.2	0.015*
他剤併用あり	78(41.0)	80.0±6.1	25.6±25.8	
抗精神病薬併用なし	100(42.0)	79.1±6.5	20.8±24.7	
抑肝散のみ	41(43.9)	78.3±6.7	14.3±22.2	0.029*
アリセプト併用	59(40.7)	79.6±6.3	25.2±25.5	
抗精神病薬併用あり	19(42.1)	81.3±5.4	26.6±27.5	
グラマリール	10(50.0)	81.4±6.1	22.9±24.2	0.554
リスパダール	9(33.3)	81.2±4.8	30.7±31.8	
			(weeks)	
*p<.05				

知症薬や抗精神病薬が同時に処方されていた。抗精神病薬の併用が行われたのは、19例(16.0%)であり、チアプリドが10例、リスペリドンが9例であった。抑肝散単独で処方された例よりも、抗認知症薬・抗精神病薬が併用されていた例の方が、抑肝散の処方期間が有意に長かった(14.3 Vs. 25.6 週、 $p=0.015$ )。統計的な有意差は認めなかったが、リスペリドンとの併用例で処方期間が30.7週と長かった。

#### D. 考察

大学附属病院老年内科では、抑肝散の処方がよく行われている。処方例の平均年齢は、歳と高かった。大学附属病院老年内科には老年内科専門医が多く、認知症専門医も所属している。抑肝散の安全性・有効性が老年内科専門医に認識されていることが推察される。実際に副作用での中止は、1例(0.8%)のみと少なく安全性は高いものと思われた。

抗認知症薬や抗精神病薬の併用がなく抑肝

散単独で処方される例も、34.4%と比較的多く認められた。

平均の処方期間は21.7週であり、BPSDが治まると処方が中止されていた。リスペリドンとの併用は9例と少なく、統計学的な有意差は認めなかったが、リスペリドンとの併用例で処方期間が30.7週と長かった。これは、BPSDの重症度が高いためであろうと考えられる。

今後、抑肝散の有効性・安全性のデータがさらに蓄積されることが期待される。

#### E. 結論

老年内科専門医の多い大学附属病院老年内科では、認知症のBPSDに対する薬剤として、抑肝散の処方がよく行われている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

鷺見 幸彦

国立長寿医療研究センター 脳機能診療部長

研究要旨: アルツハイマー型認知症患者 4 例の 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 を主要評価項目にして検討した。研究継続を妨げるような重篤な有害事象はみられなかった。主要評価項目の 4 週目の NPI-Q-J では 1 例が改善、1 例が悪化、2 例が不変であった。

共同研究者

櫻井 孝 (国立長寿医療研究センターもの忘れセンター外来部長)

遠藤 英俊 (国立長寿医療研究センター内科総合診療部部長)

三浦 久幸 (国立長寿医療研究センター在宅医療支援診療部部長)

服部 英幸 (国立長寿医療研究センター行動・心理療法部部長)

文堂 昌彦 (国立長寿医療研究センター脳神経外科医長)

A. 研究目的

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した。

B. 研究方法

対象は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」4 例 年齢は 77-83 歳 (平均 80.75 歳) 全例女性 同伴者は全例夫と娘であった。

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した。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/日投与した。抑肝散

群は、抑肝散 7.5g/日を 12 週間 服用した。また試験期間中において、BPSD の悪化によりやむを得ず使用する場合(本人、および介護者に精神的、肉体的危害が及ぶ場合は、併用禁止薬である下記薬剤の使用をレスキュー薬として例外的に認めた。ただし、可能な限り少量で最少回数の使用とした。レスキュー薬を用いた場合には、CRF のレスキュー薬の使用記載欄に使用量、試用期間を記載し、その情報を副次エンドポイントとして後ほど解析する。評価はプライマリーエンドポイントとして 治療 4 週後の Neuropsychiatric Inventory-Q-J (NPI-Q-J)、セカンダリーエンドポイントとして、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)を用いた。

±2 点以内を不変とし NPI-Q-J では 3 点以上の減少を改善、3 点以上の増加を悪化とした。MMSE-J では 3 点以上の増加を改善、3 点以上の減少を悪化と判定した。安全性評価項目としては 1) 血液学的検査・血液生化学的検査・理学検査 2) 有害事象の有無で判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は当センターの倫理・利益相反委員会の承認を受けて行われた。

### C. 研究結果

研究継続を妨げるような重篤な有害事象はみられなかった。有害事象としては血圧の変動がみられたがいずれも軽微であった。またレスキュー薬を使用した例はなかった。

		0 週	4 週	8 週	12 週
Case1	NPI-Q-J	12	13	18	21
	MMSE-J	23	25	24	24
Case2	NPI-Q-J	16	10	15	8
	MMSE-J	13	16	17	13
Case3	NPI-Q-J	10	16	6	17
	MMSE-J	25	23	22	21
Case4	NPI-Q-J	13	11	8	17
	MMSE-J	11	11	11	11

太字は悪化 イタリックは改善

主要評価項目の 4 週目の NPI-Q-J では 1 例が改善、1 例が悪化、2 例が不変であった。

8 週間後には 2 例が改善、2 例が不変、12 週間では 1 例は改善が持続したが 3 例は悪化していた。

### D. 考察

本プロトコールでは安全に研究がおこなわれ、遂行上も大きな問題はみられなかった。効果

に関しては今後の全症例の検討結果が期待される。

### E. 結論

4 例のアルツハイマー病患者に抑肝散の治療を行い終了した。1 例が改善を示した。  
重篤な有害事象はみられなかった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) 鷺見幸彦:認知症の治療・ケアガイド アルツハイマー病 月刊薬事, 2012; 54(10):37-42
- 2) 鷺見幸彦:診断・症候・鑑別診断 Alzheimer 病 認知症診療 Q&A92(編 中島健二 和田健二)中外医学社, 東京, 2012; P35-39
- 3) 鷺見幸彦:アルツハイマー病診療最前線における課題と展望 認知症の身体合併症医療はどうあるべきか 老年精神医学雑誌, 2012; 23:101-107

##### 2.学会発表

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. 2012/08/31

## 目次

0. 試験概要.....	3
1. 開発の経緯.....	6
2. 試験の目的.....	7
3. 対象.....	7
3.1. 対象症例	7
3.2. 選択基準	7
3.3. 除外基準	8
4. 試験デザイン.....	9
5. 登録	9
5.1. 施設登録	9
5.2. 症例登録と割付	9
5.3. 割付方法	10
6. 治療方法.....	10
6.1. 試験薬	10
6.2. 投与方法	11
6.3. 投与期間	11
6.4. 併用薬	11
6.5 試験治療の中止の取扱い	12
7. 有害事象の評価.....	13
7.1. 有害事象の定義	13
7.2. 有害事象の評価	13
8. 検査・観察項目および時期.....	13
8.1. 患者背景	13
8.2. 登録時検査項目	14
8.3. 有効性観察項目	14
8.4. 安全性観察項目	15
8.5. その他の観察項目	15
8.6. 試験スケジュール	15
9. 評価の基準および解析.....	16
9.1. 解析対象集団	
9.2. 評価項目	16
9.2.1. プライマリーエンドポイント.....	16
9.2.2. セカンダリーエンドポイント.....	16
9.2.3. 安全性評価項目.....	16

10. 被験者の安全性の確保.....	17
10.1. 基本的事項	17
10.2. 重篤な有害事象の緊急報告	17
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	19
11. 目標症例数と試験実施期間.....	19
12. 倫理的事項.....	20
12.1. 倫理原則の遵守	20
12.2. 施設審査委員会の承認	20
12.3. インフォームドコンセント	20
12.4. 個人情報の保護	21
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.....	21
13.1. 試験実施計画書の遵守	21
13.2. 試験実施計画書の逸脱または変更	21
13.3. 実施計画書の内容変更の区分	22
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	22
14. 試験の中止.....	23
15. データの収集および保存.....	23
15.1. 症例記録用紙等の提出	23
15.2. 症例報告書の作成	23
15.3. 症例報告書の記載方法	23
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	24
15.5. データの取り扱い及び記録の保存	24
16. 本試験に係る資金運用源と保険診療の関係.....	24
17. 補償について.....	25
18. 臨床試験登録制度への登録.....	25
19. 試験結果および知的財産権の帰属と公表.....	25
20. 試験組織.....	25
21. 参考文献.....	26

## 試験課題：

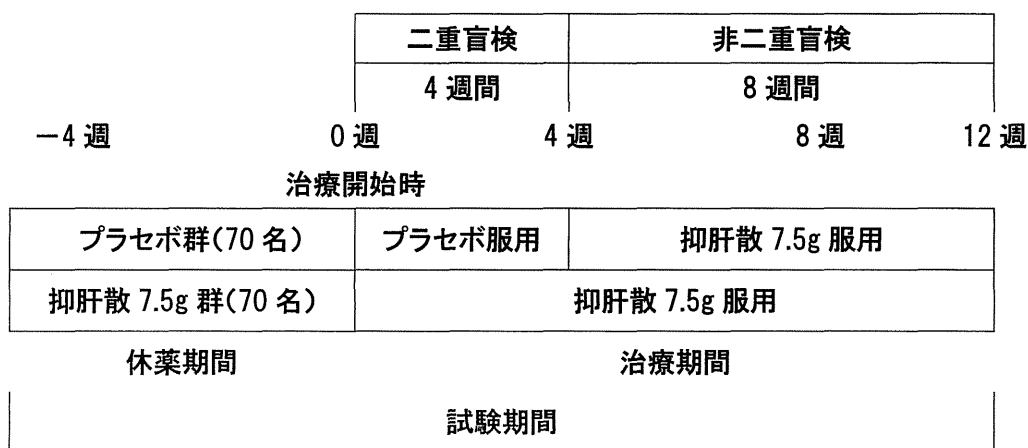
漢方方剤「抑肝散」によるアルツハイマー病BPSD軽減効果の検証

—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-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-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。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5月3日(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「ボーン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 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、エントリーの下限年齢を 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

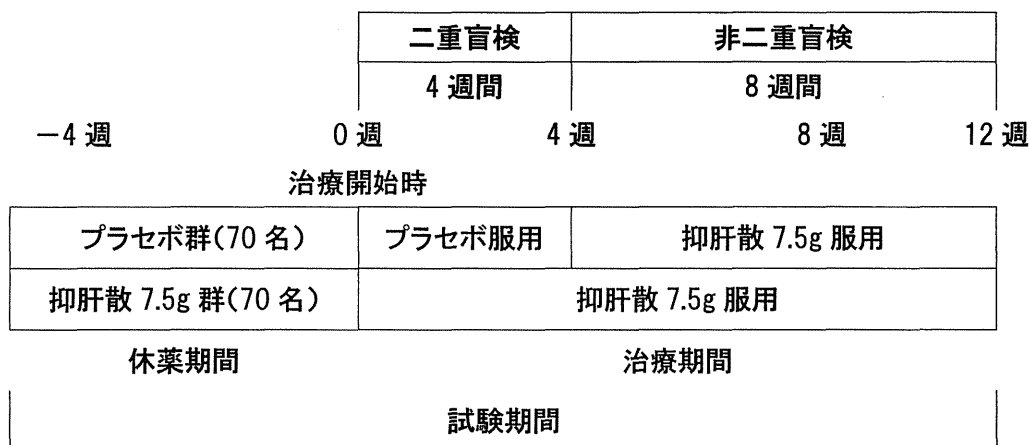
- 1) アルツハイマー病以外の認知症(混合型認知症、血管性認知症、レビー小体を伴う認知症(DLB)、前頭側頭葉変性症(FTLD)、皮質基底核変性症(CBD)、パーキンソン病、ハンチントン病、正常圧水頭症、脳腫瘍、進行性核上性麻痺、てんかん、硬膜下血腫、多発性硬化症、後遺症を残した頭部外傷などのある場合)
- 2) CT または MRI で、認知機能に影響を与えるような脳梗塞等の局所病変が見つかった場合
- 3) 過去1年以内に大うつ病や双極性障害、過去2年以内にアルコールや他の薬物依存の既往、悪性腫瘍などの重篤な疾患や状態の安定しない臓器障害を抱えている場合、ビタミン B12・葉酸欠乏、梅毒、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 ヶ月以内に他の治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) 治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](mailto: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 日局ブクリョウ 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。

### 3) 試験薬の保管・管理

施設の試験薬管理者は試験薬を適切に保管・管理するとともに、試験薬の使用状況及び試験の進行状況を管理するため、試験薬管理表に記録する。薬剤管理の責任者は参加各施設の研究責任者とする。管理場所は各施設において決定する。ウェブサイトにて担当医師が患者のエントリーを行い、直後に症例登録番号を得た後、該当する症例登録番号のラベルが貼付された薬剤の箱から4週間分の薬剤を取りだし、患者または研究援助者に手渡すこととする。薬の箱にもアルミパッケージにも実薬か偽薬かは記載されておらず、各サイトの担当者、患者、研究援助者はそれぞれの箱、アルミパッケージが実薬か偽薬かは知り得ない。

### 4) 未使用試験薬(残薬)について

残薬は全て回収し、試験薬管理表にその数を記録する。試験終了後、残薬は試験薬管理者の責任のもと破棄する。(試験薬管理表に残薬破棄日を記録すること)

試験終了後、引き続き抑肝散を投与する場合は、通常の保険診療として処方し、残薬は使用しない。

## 6.2. 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) 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。

## 6.3. 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。

## 6.4. 併用薬

### 1) レスキュー薬

試験期間中において、BPSD の悪化によりやむを得ず使用する場合(本人、および介護者に精神的、