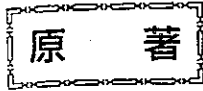


ART-0034

聖マリアンナ医大 - 今井 幸充
臨床評価 26巻 2号 145~164頁 (1998)

Clin. Eval. 26 : 145-164, 1998, Nov.



アルツハイマー型痴呆患者を対象とした

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬

E 2020 錠の前期臨床第Ⅱ相試験 (Ⅰ)

—1 mg または 2 mg を 8~12 週間投与したオープン試験—

今井 幸充^{1)*} 本間 昭²⁾ 播口 之郎³⁾

長谷川和夫^{4)**} 亀山 正邦⁵⁾ 西村 健⁶⁾

Early Phase II Clinical Study of Acetylcholinesterase Inhibitor E 2020 in Patients with Alzheimer-type Dementia

—8 or 12-weeks, Open Parallel Study, 1 mg/day, 2 mg/day—

Key words : E 2020 ; Acetylcholinesterase inhibitor ; Alzheimer-type dementia ; Open study

Yukimichi Imai¹⁾, Akira Homma²⁾, Shiro Hariguchi³⁾
Kazuo Hasegawa⁴⁾, Masakuni Kameyama⁵⁾, Tuyoshi Nishimura⁶⁾

- 1) St. Marianna University, School of Medicine (St. Marianna University, Toyoko Hospital)
- 2) Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
- 3) Osaka University, School of Medicine
- 4) St. Marianna University
- 5) Sumitomo Hospital
- 6) Osaka University, School of Medicine (Koshien University)

1) 聖マリアンナ医科大学(現:聖マリアンナ医科大学 東横病院) 2) 東京都老人総合研究所 3) 大阪大学医学部(故人) 4) 聖マリアンナ医科大学 5) 住友病院 6) 大阪大学医学部(現:甲子園大学)

* 論文執筆者 ** 試験総括医師

〔会社名:エーザイ株式会社〕
〔解析機関:エーザイ株式会社〕

In order to evaluate the efficacy, safety and utility of E2020 in patients with mild to moderate Alzheimer-type dementia, we conducted an open trial in two groups in which the drug at a daily dose of 1 mg or 2 mg was administered for 8 to 12 weeks. The following results were obtained :

1. Total number of cases was 64. The number of cases targeted for the analyses of efficacy, safety and utility was 60 each.
2. In the clinical symptom evaluation and family or caregiver assessment, mild improvement was observed in approximately 40 % of the patients in both 1 mg and 2 mg groups.
3. The final mean change scores of the intellectual function tests were as follows : In mini-mental state examination (MMSE), 1 mg and 2 mg groups marked 0.7 and 0.9 points, respectively. In Hasegawa's dementia scale (HDS), 1 mg and 2 mg groups scored 1.26 and 0.52 points, respectively.
4. In the final global improvement rating (FGIR), the ratios of the patients assessed more than "improved" were : 9 % (3/32) in 1 mg group, and 21 % (6/28) in 2 mg group. The ratios of those patients who were assessed more than "slightly improved" were : 56 % (18/32) in 1 mg group, and 57 % (16/28) in 2 mg group.
5. Stratified analyses were performed on those cases whose severity ratings before the administration were mild to moderate. As a result, the ratio of more than "slightly improved" in each item of the final clinical symptom evaluation tended to be generally higher than the analyses of all the cases that are analyzed by 6 to 26 %.
6. The ratios of "no problem with safety" in the overall safety rating (OSR), were 97 % (30/31) for 1 mg group, and 93 % (27/29) for 2 mg group.
7. With regard to adverse drug events, adverse reactions such as sleep disorder and increased saliva were observed in 1 mg group, whereas face flushing, dyslalia, face stiffness and decreased appetite were noted in 2 mg group. However, none of them was serious. When the drug administration was suspended or the treatment drug was administered, such adverse reactions disappeared. In the clinical laboratory test, neither a clinically problematic abnormal value nor any abnormal fluctuation was observed.

The above results indicate that E2020 has a promising high degree of safety in its improvement effect on the intellectual dysfunction of the patients with Alzheimer-type dementia.

はじめに

老人性痴呆症の原因疾患は脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆に大別される。このうち脳血管性の痴呆に対しては、ある程度予防や治療が可能となってきたが、アルツハイマー型痴呆に関しては、その原因が解明されていないこともあり、依然有効な治療法が確立されていない。この疾患の病理学的所見の一つに脳内アセチルコリン作動神経系の選択的な脱落が報告されており¹⁾、この所見と患者の知的機能障害との関連が注目されている^{2,3)}。すなわち脳内アセチルコリン作動神経系を賦活することにより、患者の知的機能障害を改善できるのではないかと考えられた。

E 2020(塩酸ドネペジル)は選択的アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、アルツハイマー型痴呆に対するコリン賦活療法を目的に開発を進めている。E 2020の*in vitro*におけるアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は強力(IC₅₀: 5.7 nM)であり、また、ブチリルコリンエステラーゼよりも、神経活動に関連深いアセチルコリンエステラーゼに高い選択性を有し、その阻害活性の比率は約1250倍であった。痴呆症モデル動物による実験結果から、学習障害改善効果や記憶能力保持効果を有することが明らかとなり、痴呆の中核症状である知的機能障害に対して有効であることが期待された。

また、本試験に先立って行われた健康成人を対象とした臨床第I相単回投与試験(0.3, 1, 2, 5, 8, 10 mg/man)では、10 mg投与時に薬剤との関連がある自覚症状として、めまい、嘔気、脱力感の発現頻度が増加したが、8 mgまでの用量では忍容性に問題はないと考えられた。次に、反復投与試験(2 mg/日×21日間)を実施し、その忍容性を確認した。さらに65歳以上の高齢者を対象とした2

mg単回投与試験を別途実施し、非高齢者と高齢者の薬物動態に大きな差がないことを確認した。なお、食事による体内動態への影響は認められなかった。

以上の結果をふまえ、少数例のアルツハイマー型痴呆患者に対して本剤1 mg/日および2 mg/日投与のオープン試験を実施し、E 2020の有効性、安全性を客観的に評価したのでその成績を報告する。

I. 試験方法

1. 試験実施施設および実施期間

本試験はTable 1に示す全国12施設の共同研究として、1990年5月から1991年3月にかけて実施された。

2. 対象

1) 選択基準

DSM-III-RおよびNINCDS-ADRDA研究班の診断基準により、アルツハイマー型痴呆患者の鑑別診断を行った。また、Hachinskiの脳虚血スコアで4点以下であること、投与前3カ月以内の画像所見において限局性脳病変が認められないことを確認し、脳血管性痴呆の疑いのある患者を除外した。なお、担当医師の判断により投与前4週間の患者の状態に大きな変化のみられた場合は本試験に組み入れないこととし、原則として痴呆の重症度が軽度から中等度(FAST 4~5)の例を選択した。

2) 除外規定

患者の選択に際し、下記の項目に該当する患者は、本試験の対象から除外した。

- (1) 年齢80歳以上の高齢者
- (2) 調査に支障をきたす高度の痴呆の見られる

Table 1 Institutions and investigators

施設名	科名	責任医師	担当医師
岩手医科大学	神経内科	東儀英夫	千葉健一、石橋靖宏
獨協医科大学	精神神経科	宮坂松衛	大森健一、森 克己、中野隆史
群馬大学	神経内科	平井俊策	平井俊策
聖マリアンナ医科大学	神経精神科	長谷川和夫	今井幸充、植田宏樹
鶴川サナトリウム病院	精神神経科	竹本泰英	本間 昭
東海大学	神経内科	篠原幸人	山本正博
住友病院	神経内科	亀山正邦	宇高不可思、西谷信之、西中和人 奥宮清人、進藤克郎、沢田秀幸
大阪大学	神経科精神科	西村 健	播口之朗、武田雅俊、保坂直昭
兵庫医科大学	精神科神経科	三好功峰	守田嘉男、中井義裕、磯川 亮 吉川 教、森村安史、吉川 鑑
鳥取大学	脳神経内科	高橋和郎	浦上克哉
高知医科大学	神経科精神科	池田久男	佐藤博俊、高橋美枝、北村ゆり
山口大学	精神科神経科	山田通夫	真田順子 池田俊美

患者

- (3) 重篤な心・肝・腎臓疾患などの合併症を有する患者
- (4) 寝たきりの患者
- (5) その他、試験担当医師が試験の対象として不適当と認めた患者

3. 患者の同意

試験担当医師は本試験開始前に、患者もしくは患者本人が同意の能力を欠く場合は患者の家族または保護者に、下記1)~6)の各項に掲げる事項について説明し、本試験への参加に対する同意を自由意思に基づき文書または口頭で得た。

- 1) 試験の目的および方法
- 2) 予想される効果および副作用
- 3) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容
- 4) 患者が試験への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと
- 5) 患者が試験への参加に同意した場合でも、いつでもこれを撤回できること
- 6) その他、患者の人権の保護に関して必要な事

項

4. 試験薬剤

1) 試験薬剤

1錠中にE 2020を1mgまたは2mg含有する2種類の白色フィルムコート錠(識別不能)を使用した。

2) 包装

錠剤14錠(2週間分; PTP充填)をファスナー付ビニール袋に入れ、この袋2パックを1つの小箱に入れ4週間分とし、この小箱3箱(12週間分)を1症例分の薬剤とした。

5. 試験方法

1) 試験デザイン

E 2020 1mg/日(以下1mg群)または2mg/日(以下2mg群)の2用量による並行群間比較試験とした。

本試験に先だって実施された臨床第I相試験、食事効果試験、高齢者薬物動態試験の結果を基に、本剤の用法・用量を設定した。用法は、生物学的半減期が約50時間であること、体内動態には食事

の影響がないことに加えて、高齢者のコンプライアンスを考慮し、1日1回1錠を朝食後に経口投与することとした。また用量は、臨床第I相試験で8mgまでの単回投与、2mg/日までの反復投与で忍容性が確認されたため、少数例の患者における初期の臨床試験として2mg/日以下の用量が妥当であると考えられた。投与量は1mg/日投与群と2mg/日投与群の2群を設定したが、安全性の面を考慮し、担当医が低用量から使用できるよう無作為化は行わなかった。

試験期間はまず短期間での評価が必要であると考えられたため、原則として8週間、担当医の判断により追跡調査として12週間まで投与可能とした。

また、投与期間中の併用療法(とくに薬効評価に影響を与える可能性のある脳代謝改善薬、脳循環改善薬、向精神薬)は原則として禁止し、本剤単独投与における有効性、安全性の評価を行うこととした。なお、当該疾患の知的機能障害に対して有効性が証明された薬剤はないため、投与前治療薬のウォッシュアウト期間は特に設定しなかったが、投与前の4週間は症状の変動が少ないことを確認した。

2) 投与前評価および投与期間

投与前に4週間以内の投与前評価期間を設けた。投与期間は原則として8週間としたが、担当医師の判断により、追跡調査として12週まで投与を続けることができるようにした。

3) 投与方法

1日1回1錠を朝食後、経口投与した。

4) 併用薬剤

原則として本剤単独投与とし、本試験の評価に支障をきたすと思われる下記の薬剤は併用しないこととした。ただし、やむを得ず使用する場合はその理由、薬剤名を症例報告書に記載し、観察期

間から投与終了まで用法・用量を変更しないこととした。

なお、下記以外の薬剤についてもできるだけ併用を避け、併用する場合はその詳細を症例報告書に記載することとした。

- (1) 脳代謝改善薬(イデベノン、塩酸ビフェメラン、塩酸インデロキサジン、マレイン酸リスリド、塩酸アマタジンなど)
- (2) 脳循環改善薬(メシル酸ジヒドロエルゴトキシシン、酒石酸イフェンプロシル、ビンボセチン、マレイン酸シネパジド、ペントキシフィリン、塩酸ニカルジピン、ニセルゴリンなど)
- (3) 向精神薬
 - ① 強力精神安定薬(ハロペリドール、プロムペリドール、塩酸チアプリド、スルピリドなど)
 - ② 緩和精神安定薬(エチゾラム、クロチアゼパム、トフィソパムなど)
 - ③ 抗うつ薬(塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリン、塩酸アミトリプチリンなど)
 - ④ 睡眠薬(トリアゾラム、フルニトラゼパム、エスタゾラムなど)

6. 観察・検査方法

1) 観察・検査スケジュール

観察・検査スケジュールを Fig. 1 に示した。

2) 観察・検査項目

(1) 患者背景

カルテ番号、患者イニシャル、年齢、入院・外来、性別、診断名、罹病期間(発症時期)、現病歴、合併症の有無、既往歴の有無、前治療薬の有無を投与前に調査した。

(2) 診断

投与前(4週以内)にDSM-III-RおよびNINCDS-ADRDA 研究班の診断基準による鑑別

項目	投与前評価 (4週間以内)	投与前直前	4週後	8週後	12週後 (追跡調査)
患者背景	(← ○ →)				
診断 (DSM-III-R, NINCDS-ADRDA)	(← ○ →)				
CT 所見* (またはSPECT, MRI)	(← ○ →)				
Hachinski の脳虚血スコア	(← ○ →)				
重症度判定 (FAST)	(← ○ →)				
臨床症状		○	○	○	(○)
知的機能検査 (MMSE, HDS)		○	○	○	(○)
家族または介護者の印象		○	○	○	(○)
脳波	(← ○ →)				(○)
随伴症状			発	現	し
臨床検査	(← ○ →)		○	○	○
全般改善度			○	○	○
概括安全度				○	○
有用度				○	○

(← ○ →) : 投与前評価時あるいは投与前直前に1回実施する
 (○) : 12週まで投薬した際実施する
 # : 投与前3カ月以内のもの

Fig.1 Schedule of assessment

診断を行った。また、同時に Hachinski の脳虚血スコアで4点以下であること、投与前3カ月以内に測定されたCT所見(またはSPECT, MRI)で脳に萎縮があることおよび脳血管障害のないことも確認した。

(3) 重症度判定

FAST の重症度を投与前(4週以内)に評価し、コメントを症例報告書に記載した。

(4) 臨床症状

投与前および投与4, 8週, 追跡調査(12週)後あるいは中止時に知的機能障害, 自発性低下, 情緒障害, 問題行動, その他の精神症状について症状別重症度を下記の5段階で判定した。さらに, 経過に関するコメントを症例報告書に記載した。

- +++ : 極めて強い ++ : かなり強い
- + : 中等度 ± : 軽度
- : 症状なし

[臨床症状観察項目]

① 知的機能障害

- ・見当識障害: 時間, 場所, 人物
- ・記憶障害: 最近の記憶, 古い記憶

・計算力低下

- ・会話(患者の言うことを理解できるか)
- ・理解(こちらの言うことを理解するか)
- ・病識の障害

② 自発性低下

- ・働きかけに対する積極性の低下
- ・日常生活動作への意欲低下
- ・欲求表現の低下
- ・家事, 娯楽, 趣味などへの関心低下

③ 情緒障害

- ・表情の乏しさ ・感情失禁 ・不機嫌
- ・不安, 焦燥感 ・抑うつ気分

④ 問題行動

- ・不穏, 興奮 ・多弁, 多動 ・徘徊
- ・せん妄

⑤ その他の精神症状

- ・睡眠障害: 入眠, 熟眠, 早期覚醒, 日中の眠気
- ・対人接触障害 ・幻覚, 妄想

さらに症状別改善度を投与前と比較して投与4, 8週, 追跡調査(12週)後あるいは中止時に下記の6段階で判定した。

- 1: 著明改善 2: 改善 3: 軽度改善
 4: 不変 5: 悪化
 0: 投与前, 判定時とも症状なし

(5) 知的機能検査

MMSE および HDS を用い, 投与前および投与 4, 8 週, 追跡調査(12 週)後あるいは中止時に知的機能を検査した。

(6) 家族または介護者の印象

投与前および投与 4, 8 週, 追跡調査(12 週)後あるいは中止時に, 下記の 11 項目の「家族または介護者の印象」(Crichton の行動評価尺度)を調査した。

- ① 歩行や移動ができるか
- ② 見当識(時間, 場所, 人がきちんとわかっているか)
- ③ 会話ができるか
- ④ 対人接触ができるか
- ⑤ 不穩(そわそわしたりして落ち着かないことがあるか)
- ⑥ 着衣服装
- ⑦ 食事
- ⑧ 用便失禁
- ⑨ 睡眠
- ⑩ 客観的気分(介護者から見た本人の気分の状態)
- ⑪ 主観的気分(本人の状態や訴えによる気分)

さらに, 投与前と比較して投与 4, 8 週, 追跡調査(12 週)後あるいは中止時に項目別改善度を下記の 6 段階で判定した。

- 1: 著明改善 2: 改善 3: 軽度改善
 4: 不変 5: 悪化
 0: 投与前, 判定時とも症状が正常

(7) 脳波

投与前および投与終了時に脳波を測定し, 脳波所見を下記の 6 段階で判定した。

- 1: 正常範囲 2: ボーダーライン
 3: 軽度異常 4: 中等度異常
 5: 高度異常 6: 未施行

さらに, 投与前と比較して投与終了後あるいは中止時に改善度を下記の 7 段階で判定した。

- 1: 著明改善 2: 改善 3: 軽度改善
 4: 不変 5: 悪化
 6: 投与前または投与後未施行
 0: 投与前後ともに正常

なお, 脳波は投与前後で同一医師が判定した。

(8) 随伴症状

試験薬投与期間中に新たに発現した症状で, 臨床上好ましくないものを随伴症状とした。随伴症状のうち試験薬との因果関係が否定できないもの(因果関係:「関係ないらしい」以外)を副作用, 否定できるもの(因果関係:「関係ないらしい」)を偶発症とした。

試験期間中に新たに発現した随伴症状は, その症状, 程度, 発現日, 処置, 経過について記載した。また, 試験薬との因果関係を判定し, 必ずコメントを症例報告書に記載した。

【試験薬剤との因果関係】

1. 関係あり 2. 関係あるらしい
 3. 関係ないとはいえない
 4. 関係ないらしい 5. 不明

(9) 臨床検査

投与前および投与 4, 8 週, 追跡調査(12 週)後あるいは中止時に下記の項目を測定し, 検査値の正常・異常を判定した。なお, 投与後に異常値が認められた場合には追跡調査を行い, 必ずコメントを記載した。さらに, 投与前と投与後の検査値を比較して, 临床上問題と考えられる異常変動(悪化の方向)の有無を判断し, 異常変動「あり」の場合は原則として投与前値に復するまで追跡調査を行うとともに試験薬との因果関係を判定した。「関

係ないらしい」と判定された項目については、コメント欄に因果関係を否定した理由を記入した。

- ① 一般検査(体重, 血圧, 脈拍数)
- ② 血液検査(赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数)
- ③ 血液生化学検査(総蛋白, A/G比, 総ビリルビン, アルブミン, GOT, GPT, AI-P, γ -GTP, LDH, CPK, BUN, クレアチニン, 総コレステロール, トリグリセライド, HDL, 血糖, Na, K, Cl)
- ④ 尿検査(蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 沈渣)
- ⑤ 心電図(投与前および投与終了時に心電図を記録し, 所見を症例報告書に記載した)

[試験薬剤との因果関係]

1. 関係あり
2. 関係あるらしい
3. 関係ないとはいえない
4. 関係ないらしい
5. 不明

7. 試験の中止・脱落

1) 中止基準

本試験中に下記(1)～(6)の理由により、試験担当医師の医学的または倫理上の判断によって試験を打ち切った例を中止例とした。

- (1) 症状の悪化により投与が困難な場合
- (2) 副作用の出現または臨床検査値の異常が認められ, 継続投与が困難な場合
- (3) 偶発症の出現または合併症の悪化が認められた場合
- (4) 患者または法定代理人等から試験中止の申し出があった場合
- (5) 試験の対象から除外すべきことが試験開始後判明した場合
- (6) その他, 試験担当医師が試験中止の必要を認めた場合

2) 脱落基準

下記の理由により、試験担当医師の判断においては中止例に該当せず、患者の判断や自己都合で試験を打ち切った例を脱落例とした。

- (1) 転居した場合
- (2) 転医した場合
- (3) 来院しなくなった場合(理由を記載)
- (4) 試験薬を服用しなかった場合
- (5) その他

なお、その時点でのデータより可能な限り評価を行うとともに、中止時期、中止理由を症例報告書に記載した。また、患者側の都合により試験途中来院しなくなった場合、手紙や電話などで可能な限り追跡調査し、その理由や服薬状況、副作用の有無、症状の経過などを症例報告書に記載した。

8. 総合評価

1) 全般改善度

投与前からの臨床症状の動き、MMSE およびHDSの動き、家族または介護者の印象、その他の所見を総合して、投与4週、8週、追跡調査(12週)後あるいは中止時に下記の6段階で判定した。なお、各患者における最終判定を最終全般改善度とした。

- 1: 著明改善
- 2: 改善
- 3: 軽度改善
- 4: 不変
- 5: 悪化
- 6: 判定不能

2) 概括安全度

副作用の有無と臨床検査成績を総合して、投与終了後あるいは中止時に下記の5段階で判定した。

- 1: 安全性に問題なし
- 2: 安全性にやや問題あり
- 3: 安全性に問題あり
- 4: 安全性にかなり問題あり
- 5: 判定不能

3) 有用度

最終全般改善度と概括安全度を総合して、投与終了後あるいは中止時に下記の6段階で判定した。

- 1:極めて有用 2:有用
3:やや有用 4:有用性なし
5:好ましくない 6:判定不能

9. 目標症例数および設定根拠

本試験は、患者に初めて投与する初期の臨床試験であり、当該疾患における本剤の有効性、安全性を予測する上で必要な例数として、1群30例、計60例と設定した。

10. 解析

本試験は、1mg、2mgの2用量を用いた試験であるが、盲検化された試験ではないので、基本的には各群ごとの集計、基本統計量の算出、群内の検定にとどめるが、参考として1mg群と2mg群の群間の検定を実施した。検定の有意水準は背景因子に関しては両側15%、その他の項目については両側5%とした。

背景因子に関しては、計数値については各カテゴリーの度数を集計した。また、計量値については基本統計量を求めると同時に、適当な区分で分割し、分布の状況を概観した。なお、 χ^2 検定(順位のあるものはU検定も行う)を用いて背景因子の偏りを検討した。

有効性を示す経時測定データのうち、臨床症状、家族または介護者の印象については各項目の重症度、改善度を群別に各評価時期ごとに集計した。また、各指標の各評価時期の改善度に群間の違いがあるかどうかをU検定を用いて検討した。一方、MMSE、HDSは各項目および合計について群別に各評価時期ごとに基本統計量を算出し、Wilcoxon符号付き順位和検定によって投与前値から

の差を検定した。さらに、各指標の合計について、投与前からの差に群間で違いがあるかどうかをU検定を用いて検討した。

有害事象については、副作用の発現率について、Fisher直接確率法により群間の比較を行った。

臨床検査値については、群間に異常変動の有無に偏りがどうかをFisher直接確率法を用いて検討した。

全般改善度については「判定不能」の例数を含めた全症例に対する「改善」以上の割合を、概括安全度については「判定不能」の例数を含めた全症例に対する「問題なし」の割合を、有用度については「判定不能」の例数を含めた全症例に対する「有用」以上の割合を算出し、Fisher直接確率法により群間の検定を行った。さらに、全般改善度、概括安全度、有用度のそれぞれについて、判定不能を除いた順序カテゴリカルデータに対してU検定を行った。

また、全般改善度の「改善」以上の割合、概括安全度の「問題なし」の割合、有用度の「有用」以上の割合のそれぞれについて(2mg群の割合-1mg群の割合)の95%信頼区間を算出した。

II. 試験結果

1. 被験者の同意について

本試験に組み入れられたすべての被験者(64例)から同意を取得した。文書、口頭の別はTable 2のとおりであった。

2. 症例の取り扱い

試験実施計画書からの逸脱例、中止・脱落例などの問題症例を症例検討会で審議し、解析対象としての取り扱いを決定した。症例の取り扱いの内容をTable 3に示す。本試験に組み入れられた被

Table 2 Acquisition of informed consent

	対象例数	本人/口頭	代理人/口頭	本人/文書	代理人/文書
1mg 群	34 例	1 例	1 例	1 例	31 例
2mg 群	30 例	3 例	3 例	1 例	23 例
計	64 例	4 例	4 例	2 例	54 例

注) 集計は本人および代理人より同意を得た場合は本人同意を優先し、文書および口頭で同意を得た場合は文書同意を優先し、区分した。

Table 3 Details of patients excluded from the evaluation of FGIR, OSR and GUR

	投与群		評価の採否							
	1mg	2mg	全般改善度				安全度	有用度		
			4週	8週	12週	最終				
逸 脱 例	年齢80以上の高齢者	1 [#]	2	○	○	○	○	○	○	
	混合型痴呆の疑い	3	-	○	○	○	○	○	○	
	調査に支障をきたす高度痴呆	2 ^{##}	-	○	○	○	○	○	○	
	高度痴呆 (失語症の合併)	-	1 (完全除外例)	×	×	×	×	×	×	
	用量変更例	・2→1mg	1	-	○	○	○	○	×	○
			-	1 ^{a)}	×	×	×	×	○	×
		・1→2→1mg	1	-	○	○	○	○	○	○
		・1→2mg	-	2	○	○	○	○	○	○
	継続投与例	1 ^{##}	2	○	○	○	○	○	○	
	中 止	診断基準(DSM-III-R)逸脱並びに10週で服薬終了	-	1	○	○	×	○	○	○
同意撤回 (中止例)		1 (完全除外例)	-	×	×	×	×	×	×	
脱 落 例	開始後来院せず (脱落例)	1 [#] (完全除外例)	1 (完全除外例)	×	×	×	×	×	×	
	8週以降の服薬が不完全	-	1	○	○	×	○	○	○	
	肝臓精査のため中止	1	-	○	○	×	○	○	○	
完 了 例 b)	8週完了例	9	8	○	○	-	○	○	○	
	12週完了例	15	12	○	○	○	○	○	○	
総症例数		34	30							

○: 採用, ×: 不採用, -: データなし, #, ##: 重複例

a): 安全度のみ2mgとして採用した b): 逸脱例、中止・脱落例は含まず

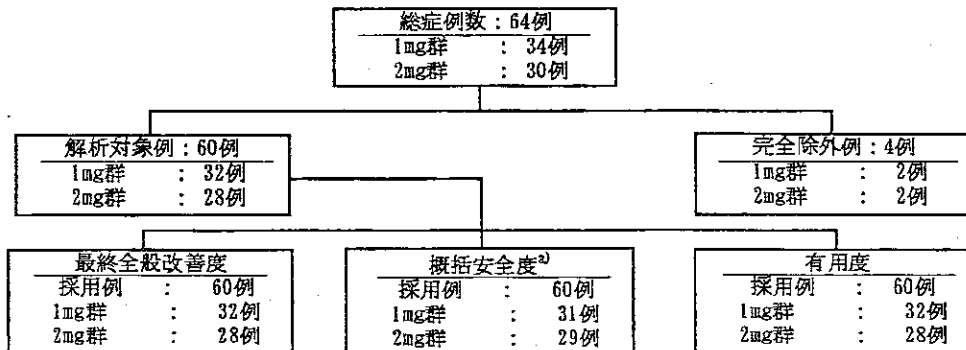


Fig. 2 Disposition of patients

Table 4 Background of patients included in FGIR evaluation

項目名		1mg 群	2mg 群	χ^2 検定	U 検定
性別	男	13 (41%)	10 (36%)	$\chi^2(1)=0.152$ $p=0.696$	-
	女	19 (59%)	18 (64%)		
年齢 (歳)	~49	1 (3%)	0	$\chi^2(3)=2.048$ $p=0.563$	$z=0.706$ $p=0.498$
	50~64	11 (34%)	9 (32%)		
	65~79	20 (63%)	18 (64%)		
	80~	0	1 (4%)		
外来・入院	外来	25 (78%)	22 (79%)	$\chi^2(2)=4.947$ $p=0.084^*$	-
	入院	3 (9%)	6 (21%)		
	入院→外来	4 (13%)	0		
体重 (kg)	~39	0	3 (11%)	$\chi^2(3)=6.936$ $p=0.074^*$	$z=2.600$ $p=0.009^*$
	40~59	20 (63%)	18 (64%)		
	60~79	4 (13%)	0		
	不明	8 (25%)	7 (25%)		
既往歴	なし	24 (75%)	13 (46%)	$\chi^2(1)=5.157$ $p=0.023^*$	-
	あり	8 (25%)	15 (54%)		
合併症	なし	19 (59%)	13 (46%)	$\chi^2(1)=1.006$ $p=0.316$	-
	あり	13 (41%)	15 (54%)		
前治療薬	なし	13 (41%)	9 (32%)	$\chi^2(1)=0.463$ $p=0.496$	-
	あり	19 (59%)	19 (68%)		
併用薬	なし	17 (53%)	13 (46%)	$\chi^2(1)=0.268$ $p=0.605$	-
	あり	15 (47%)	15 (54%)		
特定併用薬	なし	20 (63%)	23 (82%)	$\chi^2(1)=2.838$ $p=0.092^*$	-
	あり	12 (38%)	5 (18%)		
CT 所見	正常	8 (25%)	2 (7%)	$\chi^2(1)=3.429$ $p=0.064^*$	-
	異常	24 (75%)	26 (93%)		
	不明	0	0		
重症度 (FAST)	3	3 (9%)	1 (4%)	$\chi^2(3)=2.497$ $p=0.476$	$z=0.326$ $p=0.745$
	4	13 (41%)	14 (50%)		
	5	12 (38%)	7 (25%)		
	6	4 (13%)	6 (21%)		

* ; $p < 0.15$

χ^2 値の () 内の数字は自由度を示す

特定併用薬：脳代謝改善薬、脳循環改善薬、向精神薬

験者は64例であり、「高度痴呆(失語症の合併)1例」「開始後来院しなかった2例(うち1例は年齢80歳以上の高齢者)」「同意を撤回した1例」の計4例が解析から完全に除外された。有効性、安全性、有用度の解析対象例は各々60例であった(Fig. 2)。なお、投与期間中2mgから1mgに用量を変更した例は2mg投与開始後4日目に副作用が発現し、2週間投与を続けた後副作用が消失しないため、投与量を1mgに変更したものである。したがって、概括安全度、随伴症状のみを2mgとして採用し、その他は1mgとして採用した。

3. 患者背景

各群の最終全般改善度解析対象例の患者背景をTable 4に示した。外来・入院、体重、既往歴、特定併用薬、CT所見に偏りが認められた(p <

0.15)。

4. 服薬状況

最終全般改善度解析対象例(60例)における服薬状況はTable 5のとおりであった。

5. 有効性の評価項目

1) 臨床症状改善度

最終臨床症状改善度における各群の改善率をTable 6に示した。各項目の「軽度改善」以上の割合は、知的機能障害で1mg群42%(13/31), 2mg群43%(12/28), 自発性低下で1mg群50%(15/30), 2mg群43%(12/28), 情緒障害で1mg群54%(13/24), 2mg群41%(9/22), 問題行動で1mg群35%(6/17), 2mg群47%(7/15), その他の精神症状で1mg群38%(10/26), 2mg群43%

Table 5 Compliance of patients included in FGIR evaluation

服薬状況 投与群	完全			不完全			全く服薬せず		
	1mg群	2mg群	合計	1mg群	2mg群	合計	1mg群	2mg群	合計
4週	31	28	59	1	0	1	0	0	0
8週	30	27	57	2	1	3	0	0	0
12週	22	15	37	2	3	5	8	10	18

Table 6 Final improvement rating of clinical symptoms

項目	投与量	例数	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	投与前後症状なし	U検定
知的機能障害	1mg	31	1 (3)	0	12 (39)	15 (48)	3 (10)	0	z=0.167
	2mg	28	0	1 (4)	11 (39)	14 (50)	2 (7)	0	p=0.867
自発性低下	1mg	31	0	1 (3)	14 (47)	13 (43)	2 (7)	1	z=0.215
	2mg	28	0	2 (7)	10 (36)	15 (54)	1 (4)	0	p=0.830
情緒障害	1mg	31	0	1 (4)	12 (50)	9 (38)	2 (8)	7	z=0.399
	2mg	28	0	4 (18)	5 (23)	10 (45)	3 (14)	6	p=0.690
問題行動	1mg	31	0	1 (6)	5 (29)	9 (53)	2 (12)	14	z=0.219
	2mg	28	0	1 (7)	6 (40)	3 (20)	5 (33)	13	p=0.826
その他の精神症状	1mg	31	0	0	10 (38)	15 (58)	1 (4)	5	z=0.166
	2mg	28	0	2 (9)	8 (35)	10 (43)	3 (13)	5	p=0.868

() ; % (「投与前後症状なし」の例数を除いて計算)
U検定は「投与前後症状なし」の例数を除いて実施

(10/23)であった。「改善」以上の割合は2mg群の情緒障害(18%)を除き、3~9%であった。各項目とも1mg群と2mg群との間に統計学的有意差は認められなかった。

なお、軽度~中等度(FAST 4~5)の例のみを対象とした最終臨床症状の改善率をTable 17に示した。各項目の「軽度改善」以上の割合は、解析対象例全例の解析よりも全般的に高くなった。しかしながら、両群間に統計学的な差は認められな

かった。

2) 知的機能検査の経時変化

MMSE および HDS の経時変化を Table 7 および Table 8 に示した。両群とも数値的な改善を示した。最終平均変化点数はMMSEで1mg群: 0.7点, 2mg群: 0.9点, HDSでは1mg群: 1.26点, 2mg群: 0.52点であった。なお、1mg群と2mg群との間に統計学的有意差は認められな

Table 7 Mean change in MMSE scores

投与期間	投与群	例数	平均値 ±標準偏差	差(投与後-投与前)の 平均値±標準偏差	Wilcoxon 符号 付順位和検定	差の検定 U検定 (1mg vs 2mg)
投与前	1mg	32	14.8 ± 7.3	/	/	/
	2mg	27	16.0 ± 6.8			
4週	1mg	28	15.7 ± 8.4	0.6 ± 2.9	p=0.251	z=0.366
	2mg	23	17.7 ± 5.9	0.8 ± 2.5	p=0.230	p=0.715
8週	1mg	29	14.8 ± 8.0	1.0 ± 3.3	p=0.203	z=0.255
	2mg	27	17.7 ± 6.0	1.1 ± 3.1	p=0.067	p=0.799
12週	1mg	21	16.0 ± 9.2	1.5 ± 3.3	p=0.111	z=0.275
	2mg	16	15.4 ± 7.0	1.0 ± 2.7	p=0.098	p=0.784
最終	1mg	31	15.2 ± 8.3	0.7 ± 3.2	p=0.508	z=0.894
	2mg	28	16.8 ± 7.0	0.9 ± 3.0	p=0.082	p=0.371

Table 8 Mean change in Hasegawa's Dementia Scale scores

投与期間	投与群	例数	平均値 ±標準偏差	差(投与後-投与前)の 平均値±標準偏差	Wilcoxon 符号 付順位和検定	差の検定 U検定 (1mg vs 2mg)
投与前	1mg	32	13.64 ± 9.55	/	/	/
	2mg	28	14.54 ± 7.55			
4週	1mg	28	14.84 ± 9.80	0.48 ± 3.41	p=0.529	z=0.863
	2mg	24	16.21 ± 6.57	0.98 ± 3.44	p=0.192	p=0.388
8週	1mg	29	12.71 ± 9.63	0.64 ± 3.88	p=0.286	z=0.773
	2mg	27	16.57 ± 7.70	1.57 ± 4.69	p=0.154	p=0.440
12週	1mg	21	16.40 ± 10.33	2.71 ± 4.39	p=0.004*	z=0.961
	2mg	16	14.09 ± 7.89	0.72 ± 3.78	p=0.412	p=0.337
最終	1mg	31	14.32 ± 10.00	1.26 ± 4.49	p=0.111	z=0.061
	2mg	28	15.05 ± 7.72	0.52 ± 3.56	p=0.414	p=0.951

*: p<0.05

Table 9 Family or caregiver assessment (Final)

投与群		評価基準	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	投与前後症状正常	計	U 検定
1mg	例数	0	1	12	13	2	1	29	z=0.658	
	(%)	(0)	(4)	(43)	(46)	(7)				
2mg	例数	0	2	8	12	4	0	26	p=0.511	
	(%)	(0)	(8)	(31)	(46)	(15)				

(); % (「投与前後症状正常」の例数を除いて計算)
U 検定は「投与前後症状正常」の例数を除いて実施

Table 10 Improvement rating of brain waves

投与群		評価基準	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	投与前後症状正常	計	U 検定
1mg	例数	0	0	1	6	1	2	10	z=0.512	
	(%)	(0)	(0)	(13)	(75)	(13)				
2mg	例数	1	0	1	5	1	3	11	p=0.609	
	(%)	(13)	(0)	(13)	(63)	(13)				

(); % (「投与前後正常」の例数を除いて計算)
U 検定は「投与前後正常」の例数を除いて実施

3) 家族または介護者の印象改善度

家族または介護者の印象の最終改善度を Table 9 に示した。「軽度改善」以上の割合は 1mg 群 46 % (13/28), 2mg 群 38 % (10/26) であった。1mg 群と 2mg 群との間に統計学的有意差は認められなかった。

4) 脳波改善度

脳波改善度を Table 10 に示した。投薬前後ともに測定された例が少なかったため、本剤の脳波に対する影響について考察することはできなかった。

増加 1 例 (3 %) であり、2mg 群では顔面紅潮 1 例 (3 %), 表情のこわばり・構音障害 1 例 (3 %), 食欲低下 1 例 (3 %) であった。一方、薬剤との因果関係が否定される偶発症発現例は、1mg 群では食欲低下 1 例 (3 %), 右乳癌 1 例 (3 %) であった。2mg 群には偶発症はなかった。これらの症状は軽度から中等度であり、重篤なものは認められなかった。

1mg 群と 2mg 群との副作用発現率には、統計学的有意差は認められなかった (Fisher 直接確率法, p = 0.666)。

6. 有害事象

副作用および偶発症の一覧を Table 11 および Table 12 にそれぞれ示した。有害事象のうち、薬剤との因果関係が否定できない副作用発現例は、1mg 群 6 % (2/31), 2mg 群 10 % (3/29) であった。内容は 1mg 群では熟眠障害 1 例 (3 %), 唾液

7. 臨床検査値

臨床検査値異常変動の発現例数および発現件数を Table 13 に示した。臨床検査値の異常変動については、肝酵素の上昇した 2 例に本剤との因果関係が疑われたが、このうち GOT と GPT の異常を示した 1 例は投与前から異常値を示していたもの

Table 11 Summary of adverse drug events

投与量	症状	重症度	発現日	投薬	経過	処置	薬剤との因果関係	コメント	概括安全度
1mg	唾液増加	中等度	投与8週後	中止	不変	不明	ないとはいえない	唾液増加のE2020との因果関係については、中止により軽快せず、断言はできない。しかし、E2020投与後に出現した症状であるから、因果関係がある可能性はある。	やや問題あり
2mg	食欲低下	軽度	投与4日目	減量	発現14日目に消失	無	あるらしい	2mg投与4日目で食欲不振出現。2週投与していたため、食欲は低下。1mgに変更後再び食欲はもどる。よって本剤との関係があるように思われた。	やや問題あり
2mg	顔面紅潮	軽度	投与1日後	継続	発現14日目に消失	無	あるらしい	一過性であった。	問題なし
1mg	熟睡障害	中等度	投与2週後	継続	発現14日目に消失	ユーロジン	ないとはいえない	熟睡障害については、眠剤を投与したところ速やかに消失した。	問題なし
2mg	表情のこわばり・構音障害	中等度	投与5週後	中止	発現9日目に消失	無	ないとはいえない	5週経過後、表情がかたく、こわばり、言葉も出にくくなったため、家族の判断にて9日間休薬。これらの症状は消失したため再び服薬を開始した。服薬再開後はこれらの症状を認めなかった。	問題なし

Table 12 Summary of adverse events (not related to drug)

投与量	症状	重症度	発現日	投薬	経過	処置	薬剤との因果関係	コメント	概括安全度
1mg	食欲低下	軽度	投与8週後	継続	発現7日目に消失	無	ないらしい	8週時食欲低下を妻が訴えた。しかし特に処置せず軽快。因果関係はないと思う。	問題なし
1mg	右乳癌	軽度	投与6週後	継続	発現7日目に消失(手術)	手術	ないらしい	状況からして、本剤投与前より癌が存在していたものと判断。本人からの訴えがなかったもので、夫が初めて発見する。	問題なし

であり、また GOT の異常を示した 1 例は、軽微な上昇を示したのち、投薬終了後正常化した。その他の項目における異常変動についても臨床的な問題は無いものと考えられた。

8. 総合評価

1) 全般改善度

週別および最終全般改善度を Table 14 に示した。最終全般改善度における「改善」以上の割合は 1 mg 群 9 % (3/32)、2 mg 群 21 % (6/28) で、2 mg 群は 1 mg 群に比し改善率が高かったが、2 群間に統計学的有意差は認められなかった。なお、「軽度改善」以上の割合は 1 mg 群 56 % (18/32)、

2 mg 群 57 % (16/28) であった。

4 週、8 週、12 週時での全般改善度の「改善」以上の割合は 1 mg 群でそれぞれ 6 % (2/32)、6 % (2/32)、14 % (3/22)、2 mg 群でそれぞれ 4 % (1/28)、14 % (4/28)、38 % (6/16) であり、いずれの群でも投与期間が長くなるにつれ改善率が高くなった。

2) 概括安全度

概括安全度を Table 15 に示した。「やや問題あり」と判定された例は、1 mg 群の唾液増加(中等症)とアルブミンの軽度減少(4.6 → 4.4 g/dL)が観察された 1 例および 2 mg 群の食欲低下(軽症)の観察された 1 例並びに GOT (20 → 33 U) とトリグリセ

Table 13 Summary of laboratory abnormalities

投与群	1mg群						2mg群						検定 # (1mg vs 2mg)	
	32例						26例※							
関連性	あり	あるらしい	ないとはいえない	不明	計	ないらしい	対 象	あり	あるらしい	ないとはいえない	不明	計	ないらしい	対 象
異常変動例数	0	0	0	3	3	10	32	0	1	1	0	2	8	26
異常変動率(%)	-	0	-	9	9	31	例	-	4	4	0	8	31	例
異常変動件数	0	0	0	11	11	24	数	0	2	1	1	4	9	数
血液検査														
赤血球数						2	32							25
白血球数							32						1	25
ヘモグロビン量						2	32							24
ヘマトクリット値						1	32							25
血小板数						1	31							21
総蛋白						1	31							25
A/G比							20							17
総ビリルビン							28						1	23
アルブミン						2	20							13
GOT							32		1	1##		2		26
GPT							32		1			1		26
γ-GTP							31							24
ALP							32							26
LDH				1	1	1	30							24
CPK							20							18
BUN				2	2		30						1	25
クレアチニン						1	30							23
総コレステロール				1	1	1	29						(1)	25
トリグリセライド				1	1	5	28				1##	1	3	23
HDL						2	15							14
血糖						2	19						2	18
Na							31							23
K							31						(1)	23
Cl				2	2	1	31							23
尿検査														
蛋白				2	2		30						1	21
糖				1	1		30							21
ウロビリノゲン						1	29							21
沈渣				1	1	1	20							14

: 検定は因果関係の「ないらしい」を除いた異常変動発現例数の割合に対する Fisher 直接確率法
 ## : 同一症例のため例数としては因果関係「ないとはいえない」にカウントした
 ※ : 投与前値のない2例は解析対象例に含めなかった
 () : 完全除外例のため集計には含まれていない

ライド(327 → 806 mg/dL)の上昇が観察された1例の計3例であった。これらの有害事象に重篤なものではなく、臨床的に重大な問題となるものではないと考えられた。

3) 有用度

有用度を Table 16 に示した。有効性、安全性の結果から有用度を評価した結果、「やや有用」以上では1mg群63%(20/32), 2mg群64%(18/28)であり、「好ましくない」は2mg群の2例のみであった。

9. 最終臨床症状評価の層別解析

最終臨床症状評価の投与前 FAST による層別解析結果を、Table 17 に示した。本試験において、部分集団の有効性の評価を行うには十分に症例数が多いとはいえず、その結果の解釈は困難である。しかしながら、投与前の患者の重症度は薬効評価に影響を与える可能性が高く、この部分集団についての解析は有効性評価を行う上で有用であると考えられた。そこで、選択基準である投与前 FAST が4~5(軽度~中等度)である症例を抽出し、最

Table 14 Global improvement rating (GIR)

投与 期間	群	評価 基準	著明 改善	改善	軽度 改善	不変	悪化	判定 不能	計	U 検定	改善 以上	Fisher直 接確率法	95%信頼 区間
4 週	1mg	例数	0	2	15	14	1	0	32	z=1.050 p=0.294	2	p=1.000	-0.135 ~ 0.082
	(%)	(0)	(6)	(47)	(44)	(3)	(0)	(0)	1		(4)		
8 週	1mg	例数	0	2	15	12	3	0	32	z=0.841 p=0.400	2	p=0.404	-0.074 ~ 0.235
	(%)	(0)	(6)	(47)	(38)	(9)	(0)	(0)	4		(14)		
12 週	1mg	例数	1	2	12	7	0	0	22	z=0.126 p=0.900	3	p=0.128	-0.039 ~ 0.516
	(%)	(5)	(9)	(55)	(32)	(0)	(0)	(0)	6		(38)		
最 終	1mg	例数	1	2	15	11	3	0	32	z=0.552 p=0.581	3	p=0.281	-0.062 ~ 0.303
	(%)	(3)	(6)	(47)	(34)	(9)	(0)	(0)	6		(21)		
	2mg	例数	0	6	10	10	2	0	28				
	(%)	(0)	(21)	(36)	(36)	(7)	(0)	(0)					

Table 15 Overall safety rating (OSR)

投与群	評価基準	安全性に 問題なし	やや 問題あり	問題あり	かなり 問題あり	判定 不能	計	U 検定	非安全率	Fisher直 接確率法	95%信頼 区間
1mg	例数	30	1	0	0	0	31	z=0.647 p=0.518	1	p=0.606	-0.148 ~ 0.075
(%)	(97)	(3)	(0)	(0)	(0)	(0)	2		(7)		
2mg	例数	27	2	0	0	0	29				
(%)	(93)	(7)	(0)	(0)	(0)	(0)					

非安全率は、「やや問題あり」以下の割合を示す

終臨床症状評価について層別解析を行った。

その結果、最終臨床症状評価の各項目の「軽度改善」以上の割合は、解析対象例全例の解析よりも全般的に高くなった。

III. 考 察

軽度から中等度のアルツハイマー型痴呆患者 64 例を対象に、E 2020 1 mg/日および 2 mg/日投与によるオープン試験を実施した。本試験は初期の

臨床試験として、当該疾患におけるコリン賦活療法の可能性(とくに痴呆の中核症状である知的機能障害の改善)と少数の患者における安全性を確認することを目的とした。

有効性に関しては、担当医師の主観(臨床症状評価)および患者の日常生活(家族または介護者の印象)において 1 mg 群、2 mg 群ともに約 4 割の患者に軽度の改善が認められた。また、客観的な知的機能検査(MMSE, HDS)においても、投与前後の差に統計学的な有意差は認められなかったものの、

Table 16 Global utility rating (GUR)

群	評価基準	極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	好ましくない	判定不能	計	U検定	有用以上	Fisher直接確率法	95%信頼区間
1mg	例数 (%)	1 (3)	3 (9)	16 (50)	12 (38)	0 (0)	0 (0)	32	z=0.422 p=0.673	4 (13)	p=0.318	-0.072 ~ 0.322
2mg	例数 (%)	0 (0)	7 (25)	11 (39)	8 (28)	2 (7)	0 (0)	28				

Table 17 Final improvement rating of clinical symptoms —FAST 4~5—

項目	投与量	例数	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	投与前後症状なし	U検定
知的機能障害	1mg	25	1 (4)	0	11 (44)	10 (40)	3 (12)	0	z=0.738
	2mg	21	0	1 (5)	11 (52)	8 (38)	1 (5)	0	p=0.461
自発性低下	1mg	25	0	0	14 (58)	8 (33)	2 (8)	1	z=0.101
	2mg	21	0	2 (10)	9 (43)	9 (43)	1 (5)	0	p=0.920
情緒障害	1mg	25	0	1 (5)	12 (63)	5 (26)	1 (5)	7	z=0.650
	2mg	21	0	4 (22)	4 (22)	8 (44)	2 (11)	6	p=0.516
問題行動	1mg	25	0	1 (8)	5 (38)	5 (38)	2 (15)	14	z=0.732
	2mg	21	0	1 (10)	6 (60)	1 (10)	2 (20)	13	p=0.464
その他の精神症状	1mg	25	0	0	9 (45)	10 (50)	1 (5)	5	z=0.368
	2mg	21	0	2 (11)	7 (39)	7 (39)	2 (11)	5	p=0.713

() ; % (投与前後症状なしの例数を除いて計算した)

改善を示した。その結果、最終全般改善度の「軽度改善」以上の割合は、両群とも50%以上であり、本剤の有効性を示唆する結果であったと考えられる。また、最終全般改善度の「改善」以上の割合は1mg群：9%、2mg群：21%であり、2mgの方がより明確な臨床効果が期待できるものと考えられる。

FASTのような観察式の重症度評価は主観的なものであり、ある意味でその評価は操作的であるといえる。今回軽度から中等度の例を選択した目的は、本剤の薬理作用により有効性が期待される症例を選択することであったが、FAST 3(痴呆の疑い)やFAST 6(高度の痴呆)であっても、担当医師が評価可能であると判断した例については、本試験に組み入れた。

そこで投与前の重症度が軽度~中等度(FAST

4~5)の患者のみを対象として、最終臨床症状評価について層別解析を行った結果、各観察項目において改善率の上昇が認められた。とくに2mg群の知的機能障害の「軽度改善」以上の割合が57%と高かったことは、既存の脳代謝改善剤や脳循環改善剤に比べ、本剤の知的機能障害に対する有効性を示唆する結果であったと考えられた。

なお、投与期間別の全般改善度において12週後の「改善」以上の割合が8週後の割合よりも高かったが、8週時の担当医の判断によって12週までの投薬が可能であったため、本結果のみで薬効評価期間の妥当性(8週で十分なのか、もしくはそれ以上必要なのか)を考察することはできなかった。

以上より、E2020はアルツハイマー型痴呆に対して知的機能の改善効果が期待できる薬剤であることが確認された。なお、投与量および投与期間

についてはこの結果から結論することはできないが、少なくとも投与量としては2 mg以上、投与期間としては8週間以上が必要であろうと考えられた。

しかし、客観的な知的機能検査において改善が認められたものの、統計学的有意差が見出せず、この点は今後の課題として残った。この理由としては、本疾患が進行性の経過をたどり、患者によっては短期間においても症状が進行する可能性があること、簡易版の知的機能検査(MMSE, HDS)では、わずかな臨床効果を得点の変化としてとらえるには必ずしも十分でないことなどが考えられた。

しかしながら、部分集団の解析から投与前の重症度の範囲を軽度から中等度に限定することにより、本剤の効果を検出できる可能性が示唆された。

安全性に関しては、1 mg群において熟眠障害、唾液増加、2 mg群において顔面紅潮、構音障害、食欲低下が副作用として観察されたが、重篤なものではなく、投薬を中止するか処置薬の投与などにより消失した。一般に中枢におけるアセチルコリンの刺激は精神活動を興奮し、末梢においては血管平滑筋や骨格筋に作用するのに加え、相対的に副交感神経支配が優位である瞳孔、消化器、唾液腺などにその作用が発現しやすい⁹⁾ことを考慮すると、上記副作用は本剤の薬理作用に基づくものと推測された。

臨床検査値の異常変動については、肝酵素の上昇した2例に本剤との因果関係が疑われたが、このうちの1例については投与前から異常値を示していたものであり、また別の1例については、軽微な上昇を示したのち、投薬終了後正常化した。その他の項目における異常変動についても臨床的な問題はないものと考えられた。

肝酵素の異常については、海外の同種・同効品

(タクリン)の有害事象としてよく知られている。これまでのタクリンの臨床試験では、正常範囲の上限の3倍を超えたGPT上昇例は、2706例中636例(23.5%)に認められており⁹⁾、その発現率および程度と比較すると本剤は安全性が高いといえる。

以上より、本剤2 mg投与においてもとくに問題が認められないため、さらに投与量を上げて検討することも可能ではないかと考えられた。

IV. 結 語

軽度から中等度のアルツハイマー型痴呆患者に対するE 2020の有効性、安全性および有用性を検討する目的で、本剤1 mg/日および2 mg/日を8週間から12週間投与する2群間のオープン試験を実施し、以下の成績を得た。

1. 総症例数は64例であり、有効性、安全性、有用度の解析対象例は各々60例であった。
2. 臨床症状評価および家族または介護者の印象において1 mg群、2 mg群ともに約4割の患者に軽度の改善が認められた。
3. 知的機能検査の最終平均変化点数はMMSEで1 mg群：0.7点、2 mg群：0.9点、HDSでは1 mg群：1.26点、2 mg群：0.52点であった。
4. 最終全般改善度における「改善」以上の割合は1 mg群9%(3/32)、2 mg群21%(6/28)であった。「軽度改善」以上の割合は、1 mg群56%(18/32)、2 mg群57%(16/28)であった。
5. 投与前重症度が軽度～中等度の症例について層別解析を行った結果、最終臨床症状評価の各項目の「軽度改善」以上の割合は、解析対象例全例の解析よりも全般的に高くなる(6～26%)傾向にあった。

6. 概括安全度の「安全性に問題なし」の割合は1 mg 群 97 % (30/31), 2 mg 群 93 % (27/29)であった。
7. 有害事象については, 1 mg 群で熟眠障害, 唾液増加, 2 mg 群で顔面紅潮, 構音障害, 表情のこわばり, 食欲低下が副作用として観察されたが, 重篤なものはなく, 投薬を中止するか処置薬の投与等により消失した。臨床検査では臨床的に問題となるような異常値や異常変動はなかった。

以上の結果から, E 2020 はアルツハイマー型痴呆患者の知的機能障害に対して改善効果が期待される安全性の高い薬剤であることが示唆された。

引用文献

- 1) Whitehouse PJ, Price DL, Strable RG, et al : Alz-

heimer's disease and senile dementia : loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 215 : 1237-1239 1982.

- 2) Drachman DA : Memory and cognitive function in man : Does the cholinergic system have a specific role? *Neurology*, 27 : 783-790, 1977.
- 3) Francis PT, Paimer AM, Sims NR, et al : Neurochemical studies of early-onset Alzheimer's disease *N Engl J Med*, 313 : 7, 1985.
- 4) 大友英一 : 脳血管痴呆の薬物療法の現状と展望. *医学のあゆみ*, 158(9) : 630-633, 1991.
- 5) 本間 昭, 宮本政臣 : アセチルコリン系と AChE 阻害剤. *神経精神薬理*, 16(12) : 729-738, 1994.
- 6) Sherman KA : Pharmacodynamics of oral E 2020 and Tacrine in humans : Novel approaches. In : *Cholinergic Basis for Alzheimer Therapy*. edited by Becker R & Giacobini E, Birkhauser, Boston, MA 321-328, 1991.

*

*

*