

## わが国における donepezil の臨床試験成績

新井 寧夫\* 本間 昭\*\*

抄録：アルツハイマー型痴呆治療薬として、種々のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が検討されてきたが、1999年10月、donepezil が日本初の本疾患治療薬として承認された。本剤は国内では1989年より臨床第I相試験を開始し、第III相試験終了までの約10年にわたり、計13もの臨床試験が実施されている。初期の試験では明確な有効性が示されなかったものの、第III相試験においての2つの主要評価項目 (ADAS-J cog, J-CGIC) でプラセボに優る有効性が確認された。本剤は対症療法的な薬剤であるが、今後、本疾患に対する薬物治療において、あらゆる面で先駆的な役割を果たすものと考えられる。

臨床精神薬理 3:1019-1025, 2000

Key words: Alzheimer's disease, donepezil hydrochloride, clinical trial

## I. はじめに

アルツハイマー型痴呆は認知機能の低下とそれに伴い様々な精神症状および異常行動を呈する脳の変性疾患であり、この様な症状に対する薬物治療のアプローチとして、これまで脳内コリン作動神経系の賦活をターゲットとした薬剤の臨床開発が最も多く行われてきた。アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤である donepezil hydrochloride (以下, donepezil) は、機能の低下した脳内アセチルコリン作動神経系を賦活することにより、患者の認知機能障害を改善することを主な目的として1989年より日本で、1991年より米国で臨床試験が開始された。

その後、米国における臨床試験は、患者数が多かったこと、先行していた tacrine (Cognex®) の臨床試験の経験や臨床試験に対する社会的な体制の確立と、薬効評価に関する技術的な基盤ができ上がりつつあったことなどにより順調に進み、1996年に米国食品・医薬品局 (FDA) において tacrine に続く2番目のアルツハイマー型痴呆治療薬として認可された。

日本では、米国の donepezil の2つの主軸試験<sup>6,7)</sup>や日本の後期第II相試験—後半部 (以下: 用量設定試験) 結果<sup>2)</sup>を参考にして第III相試験を実施した。その結果、有効性の主評価である認知機能検査 (ADAS-J cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale 日本語版) および全般的臨床評価 (J-CGIC, Japanese version of the Clinical Global Impression of Change) の両者において、プラセボに対する donepezil の臨床的有効性が明らかとなった。この2つの評価項目において統計学的有効性が検出されたのは、わが国における本疾患を対象とした臨床試験では初めてのことである。

本稿では、わが国における donepezil のこれまでの臨床試験経過について概説し、最終的に承認

The result of clinical trial for donepezil in Japan.

\*エーザイ株式会社臨床研究センター臨床研究三室(脳・神経)  
(〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10)  
Yasuo Arai: Eisai Co., Ltd. Clinical Research III, Clinical  
Research Center of Japan. 4-6-10, Koishikawa, Bunkyo-  
ku, Tokyo, 112-8088 Japan.

\*\*東京都老人総合研究所 精神医学部門  
Akira Homma: Department of Psychiatry, Tokyo Metro-  
politan Institute of Gerontology.

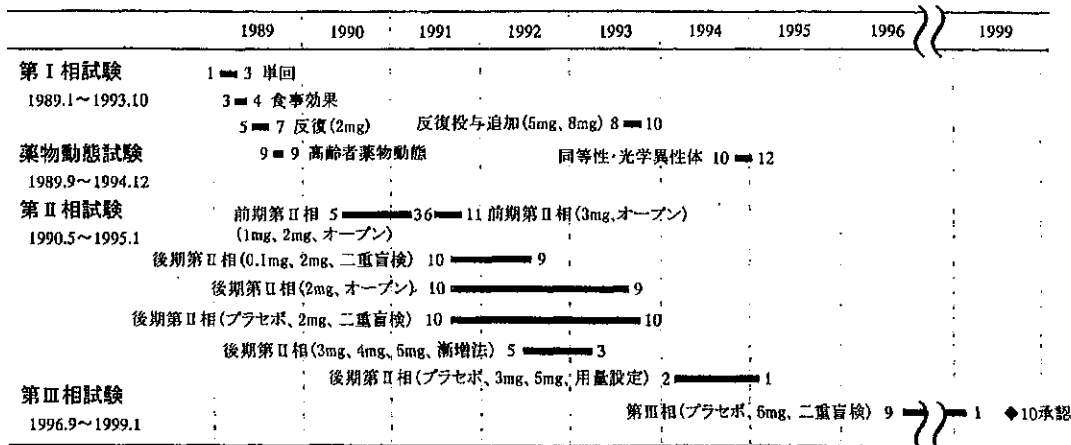


図1 国内臨床試験一覧

取得のカギとなった第III相試験成績について紹介する。

## II. 臨床試験の経過

図1に国内臨床試験の一覧を示した。

### 1. 臨床第I相試験～後期第II相試験-前半部

Donepezilの初期の臨床第I相試験では、健康成人男子において単回投与で8mgまで、反復投与では2mg/日までの忍容性を確認している。この時単回10mg投与において、明らかに薬剤に起因すると考えられる症状(嘔気、頭痛等)が発現した。Donepezilの血中濃度半減期は約80時間と長く、反復投与により血中濃度が徐々に上昇する。そのため単回10mg投与時の最高血中濃度を越えない2mg/日を中心とした用量で、前期第II相試験および後期第II相試験の前半部(4試験)の試験を実施した。このうち、0.1mg/日と2mg/日による8週間投与試験ならびに2mg/日とプラセボによる24～48週間投与試験では二重盲検法により群間の比較を行っているが、2mg/日投与の明確な臨床効果は確認されなかった。この段階での有効性評価は、認知機能検査としてMMSE (Mini-Mental State Examination)、長谷川式簡易知能評価スケール、ADAS-J cog、精神症状評価として、従来の脳代謝改善剤で使用さ

れてきた5段階の臨床症状評価やMENFIS (Mental Function Impairment Scale)、日常生活行動の評価にCrichton尺度、N式ADLなどを組み合わせて使用している。また、全般的臨床評価はこれらのスケールを総合して「全般改善度」で判定している。これら多数の評価を使用した理由は、donepezilの薬効評価法として臨床試験に組み入れた場合、どのスケールが使用可能であるか(実施面および評価面)、また認知機能以外のどのような症状にdonepezilの効果が期待されるのかについて初期の段階で見極めることにあった。特にADASについては、FDAの抗痴呆薬の臨床評価ガイドライン草案<sup>4)</sup>において、認知機能評価法の1つとして推奨されていたこともあり、この評価手法の妥当性を検討することも重要な試験目的の1つであった。

その後、2mg/日では有効性を期待するには用量不十分と判断されたため、3mg、4mg、5mg/日を各4週間、計12週間投与する漸増法試験、および5mg、8mg/日を各14日間反復投与する臨床第I相試験を追加実施し、5mg/日投与までの安全性を確認している。

この時すでに米国では用量比較試験としてプラセボ、1mg、3mg、5mg/日の4群間による12週間二重盲検比較試験<sup>5)</sup>を実施しており、5mg/日の有効性がADAS cogにより示されていたが、CGIC (Clinical Global Impression of

Change) では明確でなかった。

## 2. 後期第II相試験-後半部 (用量設定試験)

以上の経過を踏まえ、用量設定試験として、プラセボ、3 mg、5 mg/日の3群による12週間投与二重盲検比較試験を実施した。その結果、有効性の主評価項目として設定した最終全般改善度および ADAS-J cog 得点変化のいずれにおいても投与群間の有意差は認められなかった。しかし事後的に行った投与前 ADAS-J cog による層別解析によると、投与前 ADAS-J cog が15点未満(認知機能が正常に近いごく軽度の患者群)の患者を解析から除いた場合に、最終全般改善度の「改善」以上の割合が、プラセボ群16% (7/43)、3 mg 群14% (6/42)、5 mg 群37% (14/38) で用量反応性が有意となり、3 mg 群と5 mg 群との間に反応の変化点があることが示唆された ( $p=0.007$ , max t 検定)。また ADAS-J cog においても投与前 ADAS-J cog が15点未満の患者を除いた場合、投与前後の ADAS-J cog 変化量(最終値-投与前値)はプラセボ群、3 mg 群、5 mg 群それぞれ1.63、1.75、3.89で、やはり3 mg 群と5 mg 群との間に反応の変化点があるものと考えられた ( $p=0.032$ , max t 検定)。副作用の発現率はプラセボ群、3 mg 群、5 mg 群それぞれ7% (4/59)、6% (4/64)、19% (12/64) であり、群間の有意差は認められなかったものの、5 mg 群の発現率はプラセボ群および3 mg 群よりも高かった(プラセボ群対5 mg 群:  $p=0.062$ , 3 mg 群対5 mg 群:  $p=0.059$ , Fisherの直接確率法)。残念ながら本試験によって donepezil の有効性を検証することはできなかった。しかし、試験結果を考察することによって、第III相試験を計画する上で多くの重要な知見を得ることができた。例えば、① CDR (Clinical Dementia Rating) のような行動観察式重症度評価のみでは、スクリーニング時に認知機能が正常に近いごく軽度のアルツハイマー型痴呆患者が含まれてしまうこと、② ADAS-J cog を観察期に数回行うことにより、初期の心理的影響(検査不安等による見かけの得点の減弱)を排除できること、③ 患者の服薬管理が重要であり、患者の日常生活を良

く知る信頼できる介護者が必要であること、④これまで使用してきた日本式の「全般改善度」は本疾患の全般的臨床評価として不適切であり、何らかの改訂が必要であること、などである。

## III. 臨床第III相試験成績

### 1. 試験計画の立案

図1に示したように、用量設定試験終了後、第III相試験が開始されるまで約1年半もの準備期間が取られている。これは用量設定試験において当初の目的が達成されなかったため、試験計画のすべてを根本的に見直すことが必要であったこと、米国の2つの主軸試験の終了するのを待ち、その結果を試験計画に反映させるためであった。第III相試験の立案にはこれらの知見や作成中である抗痴呆薬ガイドラインの基本的スタンスをできるだけ盛り込むようにした。

### 2. 試験方法の概略

本試験は軽度および中等度のアルツハイマー型痴呆患者を対象に、24週間投与によるプラセボ対照二重盲検比較試験として、国内54施設で実施した。対象はDSM-IVによりアルツハイマー型痴呆と診断された軽度～中等度の外来患者とし、MMSEが10～26点、ADAS-J cog 得点で15点以上の患者を選択した。診断にはCTやMRI等の画像診断を必ず併用し、痴呆の原因と考えられる限局性脳病変や多発性梗塞巣のないことを確認した。さらに、Hachinskiの虚血スコアを脳血管性痴呆との鑑別に使用した。併用薬は原則として禁止し、投与前に観察期間を設けることにより、対象患者としての適格性をスクリーニング時および投与直前の2回において確認した。

Donepezilの有効性はADAS-J cogの得点変化とJ-CGICのプラセボに対する優越性によって判定することとした。主要評価をdual assessmentとしたのは、FDAガイドラインにおいて推奨されていたためである。したがって、このどちらか一方でもプラセボに対する有意差が確認されない場合、本試験においてdonepezilの有効性を証明したことにはならないものとした。

表1 患者背景

項目		donepezil 5mg/日 n=116	プラセボ n=112	p値*
性別, 例数 (%)	男	37 (32)	38 (34)	0.853
	女	79 (68)	74 (66)	
年齢 (Mean ±SD)		70.1±7.6	69.4±8.8	0.521
	範囲	52-83	48-90	
体重, kg (Mean ±SD)		51.3±8.4	50.0±9.3	0.316
	範囲	33-70	29-73	
重症度 (CDR) 例数 (%)	CDR 1	79 (68)	69 (62)	0.305
	CDR 2	37 (32)	43 (38)	
MMSE 得点 (Mean ±SD)		17.8±3.9	16.6±3.9	0.035*
	範囲	10-26	10-26	
ADAS-J cog 得点 (Mean ±SD)		22.91±8.49	26.90±9.84	0.001*
	範囲	15.0-56.7	15.0-60.0	

\*: 性別 ( $\chi^2$  test) 以外は U test により検定, \*:  $p < 0.15$

ここで有効性の主要評価項目の1つとして設定した J-CGIC について若干説明が必要であろうと思われるので、以下に付け加える。

「全般改善度評価」は臨床医の主観により患者の全般的な状態の変化を7段階(1.著明改善, 2.改善, 3.軽度改善, 4.不変, 5.軽度悪化, 6.悪化, 7.著明悪化)で判定する評価手法であり、いわゆる米国の用量比較試験で使用した CGIC と同義である。米国ではこの CGIC の低い信頼性を補う目的で、Clinician's Interview-Based Impression of Change (CIBIC)<sup>3)</sup>や Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC)<sup>8)</sup>等が開発された。しかしながら、これらは担当医以外の臨床医が投与前後の患者との面接結果に基づいて判定を行わなければならない、当時のわが国の実状にそぐわなかった。また、日本版の作成が行われていなかったこともあり(現在は CIBIC plus-J<sup>1)</sup>として日本版が作成されている)、これらを用いることは困難と判断した。したがって本試験では、これまで使用してきた「全般改善度評価」の基本構造を改訂すること、すなわち欠けていた評価手技の構成要素(①適切な名称, ②扱うべき現象の明確な定義, ③各段階のアンカーポイントの明示)を補うことによりこの問題を解決することとし

た。

この他、患者の精神活動や日常生活行動を観察するための手段として、Clinical Dementia Rating-sum of the boxes (CDR-SB), MENFIS, 介護者の評価による改訂 Crichton 尺度 (Caregiver-rated Modified Crichton Scale ; CMCS) を副次的有効性評価項目に設定し、投与後4週毎に評価した。

### 3. 試験成績

本試験にエントリーされた患者は268症例であり、試験を途中で中止または脱落した患者は39例(15%)であった。中止または脱落の主な理由は、患者または家族からの中止の申し出によるものが10例と最も多く、次いで副作用、合併症・偶発症によるものがそれぞれ8例であった。患者の平均年齢は donepezil 群で70.1歳(範囲; 52~83歳)、プラセボ群で69.4歳(範囲; 48~90歳)、患者の性別構成比(男性:女性)は、donepezil 群では32%:68%、プラセボ投与群で34%:66%であった(表1)。

なお、投与前 MMSE および ADAS-J cog 得点において、投与群間に患者背景の不均衡が認められているが、この点について患者背景の不均衡を調整した解析 [Analysis of covariance

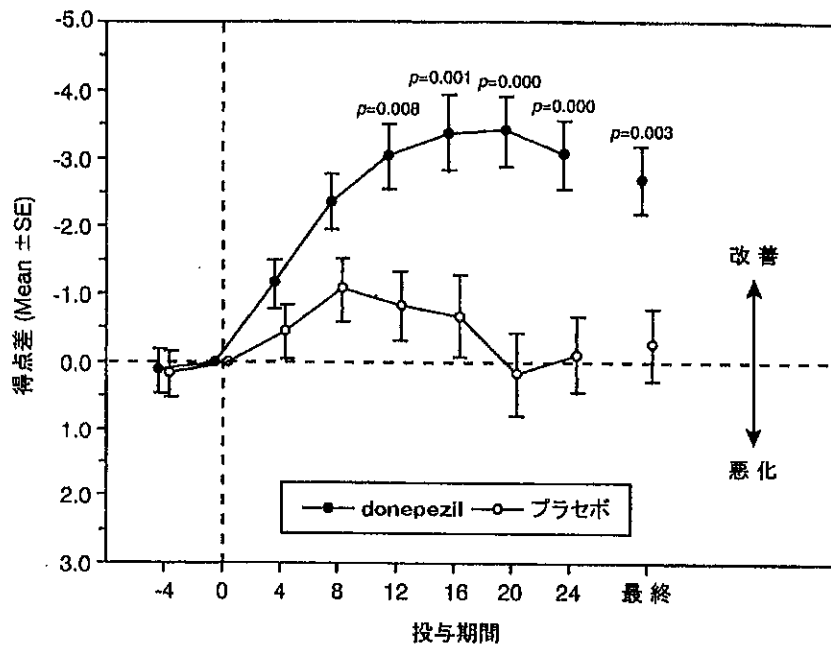


図2 ADAS-J cog の得点変化

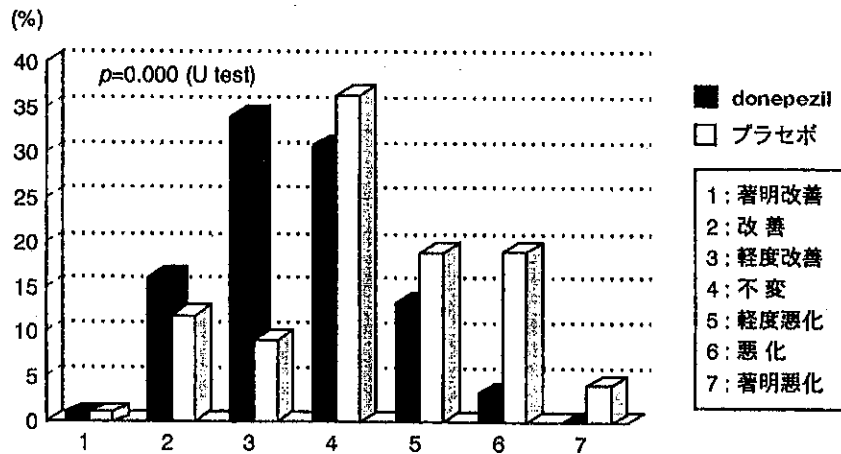


図3 J-CGICにおける改善および悪化率

(ANCOVA), Cochran-Mantel-Haenszel (CMH test) を行ったところ、本試験の結果の解釈に影響を与えないことが確認されている。

本試験の有効性の主評価項目とした ADAS-J cog 得点変化を図 2 に示す。Donepezil 群の ADAS-J cog 得点のベースラインからの平均変化量は  $-2.70$ 、プラセボ群では  $-0.26$  であった。群間の平均変化量の差 (治療薬群 - プラセボ群)

は  $-2.44$  であり、donepezil 群のプラセボ群に対する改善効果が有意に示された ( $P=0.003$ , U 検定)。

もう一方の主評価項目である J-CGIC の結果を図 3 に示す。Donepezil 群およびプラセボ群の改善率 (軽度改善以上の割合) はそれぞれ  $52\%$ ,  $22\%$ 、悪化率 (軽度悪化以下の割合) はそれぞれ  $17\%$ ,  $43\%$  であり、donepezil 群の全般的な臨床

症状に対する有効性が確認された ( $p=0.000$ , U検定)。

さらに、他の副次的有効性評価項目においても donepezil の有効性が確認された。以上より、2つの主評価項目および他の副次的評価項目すべてにおいて donepezil の有効性が確認されたことは、本試験の目的が達成されたと同時に、患者の認知機能の改善効果が、精神機能や日常生活行動にまで影響を与えていることを示唆するものである。また、本試験から得られた ADAS-J cog による認知機能の改善効果は、プラセボとの変化量の差 (治療薬群—プラセボ群) においては米国の試験結果<sup>7)</sup>と類似しており (本試験:  $-2.54$ , 米国:  $-2.49$ )、試験結果の再現性も確認された。

有害事象の発現率は、donepezil 群40% (54/136)、プラセボ群25% (33/131) であり、donepezil 群の発現率が有意に高かった ( $p=0.016$ , Fisher の直接確率法)。しかし、donepezil の投与との因果関係が否定できない副作用の発現率は donepezil 群10% (14/136)、プラセボ群8% (10/131) であり、両群間に有意差は認められなかった ( $p=0.587$ , Fisher の直接確率法)。Donepezil 群における主な副作用は消化管障害であり、下痢3例 (2%)、嘔気3例 (2%)、便秘2例 (1%)、腹痛1例 (1%)、嘔吐1例 (1%)、食欲不振1例 (1%)、腹部膨満1例 (1%) がそれぞれ認められた。これらの消化器系の副作用は軽度または中等度であり、投薬を継続中または一時休薬によりすべて消失した。

#### IV. 終わりに

以上 donepezil の国内臨床試験についての経過を示し、第III相試験の概略について紹介した。第III相試験終了後、当局による審査の結果、donepezil は初のアルツハイマー型痴呆治療薬 (Aricept®) として1999年10月、製造承認許可を取得、翌月販売を開始し現在に至っている。臨床試験においては、薬剤自体の有効性や安全性を検証することが目的となるため、個々の患者レベルでの反応性の違いなどの詳細な検討はなされていない。今後多くの患者に使用されることによって、この

点が明らかになってくるものと考えられる。本剤の効能・効果は「軽度および中等度のアルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制」であり、いわゆる対症療法ではあるが、薬物的治療手段が何もなかったこれまでの状況を考えれば本剤の果す役割は大きい。

根本的治療薬創出までの治療手段の1つとして、患者およびその家族、治療にあたる医療関係者の一助となることを切に願う。

#### 文 献

- 1) 本間 昭, 朝田 隆, 新井平伊他: 老年期痴呆の全般臨床評価法: Clinician's Interview-Based Impression of Change plus-Japan (CIBIC plus-J) 解説と評価マニュアル. 老年精神医学雑誌, 8: 855-869, 1997.
- 2) 本間 昭, 今井幸充, 播口之朗: 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 E2020錠の後期臨床第II相試験 (4) —プラセボ, 3 mg, 5 mg を12週間投与した二重盲検比較試験. 臨床評価, 26: 251-284, 1998.
- 3) Knopman, D. S., Knapp, M. J., Gracon, S. I. et al.: The Clinician Interview-Based Impression (CIBI); A clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease. *Neurology*, 44: 2315-2321, 1994.
- 4) Leber, P.: Guidelines for clinical evaluation of anticholinergic drugs. (訳: 大森義仁, 栗原千絵子: 抗痴呆薬の臨床評価のためのガイドライン (FDA)) *Clin. Eval.*, 26: 285-309, 1998.
- 5) Rogers, S. L., Friedhoff, L. T. and the Donepezil Study Group: The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease; results of a US multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia*, 7: 293-303, 1996.
- 6) Rogers, S. L., Doody, R. S., Mohs, R. C. et al.: Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease; A 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Arch. Intern. Med.*, 158: 1021-1031, 1998.
- 7) Rogers, S. L., Farlow, M. R., Doody, R. S. et al.: A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50: 136-145, 1998.

8) Schneider, L. S., Olin, J. T., Doody, R. S. et al. : Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global

Impression of Change. Alzheimer. Dis. Assoc. Disord., 11 [Suppl. 2] : S22-32, 1997.