

2012 年薬物治療塾 D コース 第 1 回勉強会の要旨

開催日時：2012 年 11 月 25 日 13：10-16：20

場所：タワーホール船堀

対象医薬品：リバスタッチパッチ（リバスチグミン）

I. リバスタッチパッチ（リバスチグミン）の有効性はいか程？

有効性についての疑義点：

インタビューホーム「検証的試験（P.19-21）後期第Ⅱ相/第Ⅲ相二重盲検比較試験（国内 1301 試験）まとめ（一部抜粋）」

本剤 18mg 群は、主要評価項目である ADAS-Jcog の変化量ではプラセボ群に対して有意な差がみられた（ $p=0.005$ 、共分散分析）が、24 週時の CIBIC plus-J（全般臨床評価）では、プラセボ群に対し有意な差はみられなかった（Wilcoxon 順位和検定）。

製造販売元の解答：

審議結果報告書（P.64）「(3) 有効性について 1) 二重盲検比較試験における本剤の有効性について①全般臨床評価（CIBIC plus-J）における有効性について（一部抜粋）」

国内 1301 試験の計画時から治験中に起こった AD を取り巻く環境の変化と、それが CIBIC plus-J を用いた薬効評価に影響した可能性について

国内 1301 試験が立案された 20■年前後から治療実施中にかけて、2006 年 4 月の介護保険制度改正に伴い AD 治療における介護サービスの環境は大きく変化した時期である。改正後には、市町村が指定及びサービスを行なう地域密着型サービス、地域密着型介護予防サービスが創設され、地域密着型サービスの年間受給者数は、年々増加しており、介護予防サービスとしてのデイサービス、デイケア及びショートステイの利用者数も増加が報告されている。国内 1301 試験においてはベースラインでの被検者の介護サービスの利用率は増加していた。介護サービス利用による全般臨床評価に対する影響を検討するため、ベースライン時の介護サービス利用の有無別に CIBIC plus-J について部分集団解析を行なった結果は下表のとおりであり、介護サービス利用なしの部分集団では本剤 18mg とプラセボとの間に有意差が認められたが、介護サービス利用ありの部分集団では有意差が認められなかった。

表 14 : CIBIC plus-J の介護サービスの有無による部分集団解析結果 (開鍵後に実施した追加解析)

	介護サービス利用なし			介護サービス利用あり		
	プラセボ群 N=213	9 mg 群 N=210	18 mg 群 N=197	プラセボ群 N=54	9 mg 群 N=59	18 mg 群 N=73
24 週時評価例数 Score (% (n))						
1 : 大幅な改善	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
2 : 中程度の改善	1.9 (4)	4.3 (9)	2.5 (5)	1.9 (1)	5.1 (3)	1.4 (1)
3 : 若干の改善	14.6 (31)	17.6 (37)	21.3 (42)	9.3 (5)	13.6 (8)	15.1 (11)
4 : 症状の変化なし	39.9 (85)	42.9 (90)	39.6 (78)	48.1 (26)	32.2 (19)	42.5 (31)
5 : 若干の悪化	31.5 (67)	29.5 (62)	29.4 (58)	31.5 (17)	33.9 (20)	27.4 (20)
6 : 中程度の悪化	11.3 (24)	5.7 (12)	6.6 (13)	9.3 (5)	15.3 (9)	12.3 (9)
7 : 大幅な悪化	0.9 (2)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)
プラセボとの群間比較 (p 値 ^{a)})	—	0.021	0.035	—	0.669	0.938

a) Wilcoxon 順位和検定

介護サービスの有無による部分集団で一貫した結果が得られなかった原因について

介護サービスの利用が、CIBIC plus-J 評価のために必要な介護者からの情報量や、被験者の生活スタイルの変化に伴う情報の正確性に影響を及ぼす可能性が示唆されており、CIBIC plus-J による全般臨床評価は、介護者からの情報に依存することから、介護サービス利用の有無による影響を受けやすかったと考える。

機構 (PMDA) の見解 :

審議結果報告書 (P. 66) 「認知機能障害 (ADAS-cog) に対する有効性について (一部抜粋)」

AD 治療薬としての有効性は、米国の臨床評価ガイドラインでは AD の中核症状である認知機能、及び AD の全般的な臨床症状 (又は重症度) の 2 つの有効性を示すことが求められている。また、欧州の臨床評価ガイドラインでは AD に対する臨床評価ガイドラインにおいて認知機能、全般的臨床症状評価及び日常生活動作のうち、少なくとも 2 つの項目で有効性を示すことが求められていたが、2008 年の改訂で認知機能と日常生活動作が主要評価項目とされ、全般的臨床症状評価は副次評価項目に変更されている。本邦においても、中核症状である認知機能障害に対する有効性に加え、全般臨床症状あるいは日常生活動作に対する有効性が示されることが、AD に対する臨床的有用性を示す上で必要であると考えられる。

全般臨床評価に対する有効性については、国内 1301 試験で CIBIC plus-J の有効性が検証されたとは言い難く、その要因として、申請者は介護サービスやベースラインの認知機能障害の程度による影響を挙げているが、1 試験の結果のみの事後的な解析等に基づく考察であり、国内 1301 試験から本剤 18mg の有効性は示されたとの申請者の主張は受け入れられない。認知機能障害に対する有効性については、国内 1301 試験において、ADAS-Jcog による評価で 18mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められており、本剤 18mg 群では認知機能障害の悪化の抑制が示唆されていると考えられる。

今回の勉強会での意見① :

製造販売元の解答に対して

- ① 薬剤の評価は、介護者へのアンケートを通して行なっている。そのアンケートは、介護者の経験の違いでバラツキがでてくるのではないかと。
- ② CIBIC plus-J の有効性について、介護サービスがないと有意差あるも、介護サービスがあると有意差がない。サービスは非薬物治療をしていることにならないかと。
- ③ 介護サービスの利用があるときの結果とないときの結果を出しているが、どちらの背景で薬剤の

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

有効性が評価できるか不明。その点機構も背景に注意を向けていない可能性がある。

今回の勉強会での意見②：

機構（PMDA）の見解に対して

- ① 介護サービスの有無や評価項目の変更がある中で、治療薬の評価は、世界的な基準がなく、評価が難しい点が問題である。今回のリバスチグミンは補正しないと「認知機能」しか有意差を示さず。そのため、日常生活上の有効性を確保できているか疑問が残る。
- ② 機構は、日本での薬剤の選択肢を広げるために、審査を軽くし統計的有意差のみ評価したかもしれない。

II. Rivastigmine の PK 特徴づけ

● 血漿中蛋白結合率：

審議結果報告書（医薬食品局審査管理課：H.23.3.1） 33 ページ

3H 標識体 1-400ng/mL: 36-48%

14C 標識体 400-800ng/mL: 55-59%

どちらにしる、binding insensitive

● 血球への放射能の移行率：

審議結果報告書（医薬食品局審査管理課：H.23.3.1） 33 ページ

3H 標識体 1-400ng/mL: 41-45%

14C 標識体 400-800ng/mL: 39-41%

平均 40%と考える。

放射活性を測定しているので、分布量となっている。

全血容量を 1 とする。全薬物量 1 とする。

移行率の値から、血球に量として 0.4、血漿に量として 0.6 が分布

$$H_c = V_{Bc}/V_b \quad V_{Bc} = H_c \cdot V_b$$

H_c ：ヘマトクリット値、 V_{Bc} ：血球容量、 V_b ：全血容量

$$\text{血漿容量 } V_p = V_b - V_{Bc} = V_b - H_c \cdot V_b = V_b(1 - H_c)$$

$$B/P = (1/V_b)/(0.6/V_p) = (0.5)/(0.6) = 0.83 \quad ; H_c = 0.5 \text{ と仮定する}$$

●PK

Clin Pharmacokinet., 41225-234 (2002)

非線形性を示す

審議結果報告書

CLR: 9, 13.5, 18, 27 mg; 3.25, 3.43, 2.59 1.95 L/hr (34 ページ)

Clin Pharmacokinet., 41225-234 (2002)

iv 投与：2 mg (C_{max} :16 μ g/L：イクセロンオパッチ 27mg 投与時より低い。イクセロンオパッチ 27 mg ではやや非線形。そのため、iv 2mg で得られた CL_{tot} は、常用量 18 mg の値よりやや小

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 2012/11/25 <http://plaza.umin.ac.jp/~juku-PT/index.html>

薬物治療塾 D コース

さめかもしれない。)

$$V_{\beta} = 124 \text{ L}$$

$$CL_{tot} = 62 \text{ L/hr} = 1033 \text{ mL/min}$$

$$CL_{tot} = CL_H \quad : \text{CLR の値を考慮して}$$

●特徴づけ

全血中薬物濃度に変換；

$$Vd_{\beta'} = 124/0.83 = 149 \text{ L}$$

$$Vd_{\beta'} = (f_u B / f_u T) \cdot V_T$$

$$Vd_{\beta'} f = V_T / f_u T$$

$$CL_{tot}' = 1033/0.83/1600 = 0.78$$

$$CL_{tot}' = QH$$

$$CL_{tot}' f = QH / f_u B$$

但し、非線形性が示される濃度域では、消失過程の速度が運搬過程の速度より小さくなり、消失能依存性に変化：治療域ではおおよそ、線形性が維持されている

$$k_{el} = f_u T \cdot QH / (f_u B \cdot V_T)$$

binding insensitive

皮膚を介した吸収であるため、 CL_{po} は該当しない。製剤投与時の $CL = QH/Fa$

血中濃度時間曲線：パッチよりの持続的な薬物注入。持続注入モデルが該当。

定常状態に到達時間は $t_{1/2}$ の 4-5 倍。 $t_{1/2} = 1.5 \text{ hr}$ より、6-8 時間程度。

C_{pss} は QH に依存。

●変動を決めている因子

$$Vd_{\beta'} = (f_u B / f_u T) \cdot V_T$$

$$Vd_{\beta'} f = V_T / f_u T$$

$$CL_{tot}' = QH$$

$$CL_{tot}' f = QH / f_u B$$

$$k_{el} = f_u T \cdot QH / (f_u B \cdot V_T)$$

$$C_{pss}(\text{パッチ}) = QH / Fa \quad C_{pss}(\text{パッチ})f = (QH / f_u B) / Fa$$

(赤字が変動の決定因子： $f_u T$ 、 V_T 、 QH)

薬物総濃度と遊離形薬物濃度の変化の方向、変化の割合はほぼ同じ。

III. 臨床研究論文の批判的吟味

対象論文：

A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of the Rivastigmine Patch in Japanese Patients with Alzheimer's Disease, Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2011; 1: 163-179

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 2012/11/25 <http://plaza.umin.ac.jp/~juku-PT/index.html>

基本的な臨床研究評価チェック項目

(N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である)

研究者（論文著者）は以下のことをしているか：

評価項目	評価	評価理由と疑義点(参加者が挙げた事項)
1. 研究目的を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	目的は効果、安全性と認容性の評価。
2. 主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）及びその測定法について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA 一部 N	評価項目は ADAS-J、CIBIC plus-J、MMSE 等。 測定方法は介護者へのインタビューや質問。 疑義点として、認容性の評価結果がなく、何を基準に認容性を評価したかは不明。
3. 研究対象集団、及び、その結果がどのような人たちに一般化できるかについて述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	結果の項に具体的に記載ないが、組み入れ基準に入ることを一般化と考えれば可。
4. 臨床的に意味のある（研究結果の）最低限の差異や変化値を具体的に述べている（最低でもどの位の違いや変化が生じうる必要があるか特定している）	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	以前の研究で差異がでている数値を挙げている。それが臨床的に意味のある差かどうかは不明。
5. 治療やプロトコールについて十分説明している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	期間：24 週、施設：多施設、デザイン：ランダム化比較試験、盲験：二重、割付等：三群試験（治療薬 5cm ² 、10 cm ² 、プラセボ）、目的：用量設定。疑義点として、貼付部位等使用方法や入浴等使用上の注意事項が不明。主治医の専門性不明。対象が単独か他施設か不明。
6. 組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	組み入れ基準は、50 歳～85 歳の外来患者で、DSM-IV 基準値に基づき AD 型認知症の診断をされている患者、また NINCDS/ADRDA に基づき AD 型認知症が推定される患者。 MMSE10 点以上 20 以下で発病前の期間に読み書きや意思疎通のための十分な教育を受けた者。除外基準は、AD 以外に患者の認知症を説明できる何らかの神経学的あるいは医学的な状態の患者等。前治療についての情報が示されていないことに対する問題を指摘する意見あり。
7. プラセボの方法等について述べている（そうした説明が必要だと思われる場合）	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	対象群は治療薬と同等のプラセボ貼付剤を続けた。大きさが揃っているか等プラセボ薬の規格・使用法は不明という意見あり。
8. 研究基金と、基金提供者との関係について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	データの収集や分析について、ノバルティスと小野が出資した。
方法		

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

9. データの収集及び測定方法について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	患者と同居もしくは毎日連絡が取れる状態の主介助者と患者を対象に質問形式に測定。主要評価項目(ADAS-J cog、CIBIC plus J)はスクリーニング(ADAS-J cog のみ)、ベースライン時(ADAS-J cog のみ)、8 週目、16 週目、24 週目に測定。副次的評価項目はベースライン時、8 週目、16 週目、24 週目の CIBIC plusJ のサブスケール、スクリーニング、ベースライン時、24 週目の MMSE スコア。 8 週目での解析はまだパッチの増量期間であり、この時期を評価対象に含めることの問題を指摘する意見あり。
10. 比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	ADAS-J cog と CIBIC plus J で評価。 各々の質問表の合計点にて評価。
11. α 値を特定している：「統計的有意差」の基準となる確率閾値	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	$\alpha = 5\%$ 片側か両側検定の記載がないことから両側検定であると推測
12. 各比較で用いられる統計を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	ADAS-J cog : ANCOVA CIBIC plus-J : ウィルコクソン順位和検定
13. 治療は最後まで終了したがフォローアップされなかった患者について述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	登録時に除外された 349 人の理由について記載されていない
14. 統計的検出率 (power) について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	検出力 = 76%
結果		
15. 研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように紹介している	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要評価項目は ADAS-J cog と CIBIC plus-J が同時に評価される必要があるが、表や結果の記述が個々を評価しているように読めてしまう。また、Fig2 の改善の文字が表の 0 以下に書かれていることの問題点が指摘される。
16. 主要評価項目「全て」について、絶対的(望ましいなら相対的)変化や差異などとして結果を報告している	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要評価項目がベースライン時、8、16、24 週時の評価となっているにもかかわらず、24 週目の結果しか表示されていない、
17. 信頼区間の上限値と下限値を報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2、3、4、5 を参照
18. 解析で得られる P 値全てを報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2、3、4、5 を参照
19. 平均値(中央値)を報告する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2、3、4、5 を参照
20. 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(ドロップアウト、脱落者)について述	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig. 1 を参照 Table2,3 の n 数が Fig1 と一致しないこと

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず

薬物治療塾 D コース

べている		疑問点があがる
21. 治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table6、Fig.3を参照
ディスカッション/結論		
22. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別している	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	本試験と IDEAL 試験で得られた結果の差について検討しているが、得られた差が臨床的に有意な差か検討されていない。
23. 結果の一般化についてディスカッションしている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・AD の軽から中等度の患者に適応できること ・皮膚障害の程度から、日本人への良い適応であること ・AD 疑いの日本人患者に効果と認容性が良好であること
24. 研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・CIBIC plus-J において有意差が認められなかったこと ・脱落者が 20%近くいたこと ・対象が日本人のみであったこと ・パッチの増量方法が IDEAL 試験と異なっていたことに対する議論が必要と意見あり
25. 研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要評価項目について有意差が認められなかったことから、IDEAL 試験の結果を引用しながら結論を導いている

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

(カリフォルニア大学サンフランシスコ校薬学部医薬品評価授業資料 2008 年版より)

詳細は原著報告書を参照。無断転載を禁ず