

ゾニサミドによるレビー小体型認知症における BPSD 軽減効果の検証 (28-17)

主任研究者 鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 副院長

研究要旨

レビー小体型認知症 (DLB) は変性性認知症の中でアルツハイマー病について頻度が高く、幻視、妄想、うつといった行動・心理症状 (BPSD) が多彩に出現する。また運動症状としてパーキンソン症状を呈する。BPSD に対する治療薬は運動症状を悪化させ、一方、運動症状に対する抗パーキンソン病薬は BPSD を悪化させる方向にはたらくため、臨床的には治療に難渋することが少なくない。抗てんかん薬としてすでに上市されているゾニサミドは、少量では抗パーキンソン作用を有し、DLB の運動症状を悪化させない BPSD に対する治療薬として期待できる。本研究ではゾニサミドの DLB の BPSD に対する効果と運動症状に対する影響を検討することで、BPSD のリスクの高い DLB 患者に安全に使えることを示す。多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較法で ICH-GCP に準拠し医師主導型臨床研究として行う。認知症の BPSD に関して短期効果を検討した報告はなく、その点でも価値ある研究である。

主任研究者

鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 副院長

分担研究者

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部長

鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進部長

伊藤 健吾 国立長寿医療研究センター 放射線診療部長

勝野 雅央 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授

A. 研究目的

変性性認知症のなかでアルツハイマー型認知症について頻度が高いレビー小体型認知症による認知機能障害では、記憶力低下といった認知症の中核症状以外にも BPSD (行動・心理症状) を伴うことが多い。BPSD の中でも幻覚や妄想は、患者本人に苦痛を与えるだけでなく、家族や施設関係者の介護量を多大に増加させ、その社会的損失は計り知れないものである。BPSD に対する治療としては、保険適応外となるものの一般的には低用量の

抗精神病薬が用いられているが、錐体外路症状を悪化させる副作用があるとともに、レビー小体型認知症（DLB）では抗精神病薬に対して過敏反応を示すことが多い。すなわちレビー小体病による認知症では、BPSD が起こりやすい一方で、錐体外路症状の起こりやすさ、抗精神病薬に対する反応過剰性などから抗精神病薬で BPSD を治療しにくいというジレンマをかかえている。そのため安全、かつ確実に BPSD を治療できる新規薬剤の開発が強く求められている。パーキンソン病、てんかんに対して薬事承認を受けているゾニサミドを用いた先行研究では、有意差には至らなかったものの、良好な忍容性のもと DLB 患者の BPSD を軽減させる可能性を示唆した（神経治療学会誌 2016）。そこで本研究の目的は、症例数を増やし DLB における BPSD、特に幻覚・妄想に対するゾニサミドの効果を検証する。また安全性についても検証する。

B. 研究方法

1. 治験デザイン

無作為割付二重盲検並行群間比較試験（4 週間）

多施設共同試験

2. 治験薬

(1) ゾニサミド：1 包中にゾニサミドとして 100mg と乳糖 0.5 g を含有する散剤

(2) プラセボ：1 包中に乳糖 1 g の散剤

3. 投与量及び投与

ゾニサミド 100 mg 群、プラセボ群とも 1g の包装された散剤であり 1 日 1 回経口投与する（4 週間）。

4. 投与期間：4 週間

5. 割付

スクリーニング時における NPI「妄想」・「幻覚」サブスコアの 2 項目の合計点数、スクリーニング時における MMSE、年齢を層別要因とした動的割付

6. 評価項目

6.1 主要評価項目

NPI サブスコア「妄想」「幻覚」の 2 項目の合計点数

〔主たる評価指標：二重盲検試験終了時における投与開始時からの変化量〕

6.2 副次評価項目

(1) 行動心理症状の評価〔NPI トータルスコア、 認知機能変動尺度〕

(2) パーキンソン病の運動機能評価〔UPDRS part III〕

(3) 認知機能の評価〔MMSE〕

(4) 介護負担の評価〔ZBI〕

6.3 安全性評価項目

有害事象（自覚的随伴症状、臨床検査値異常変動）

7. 計画被験者数

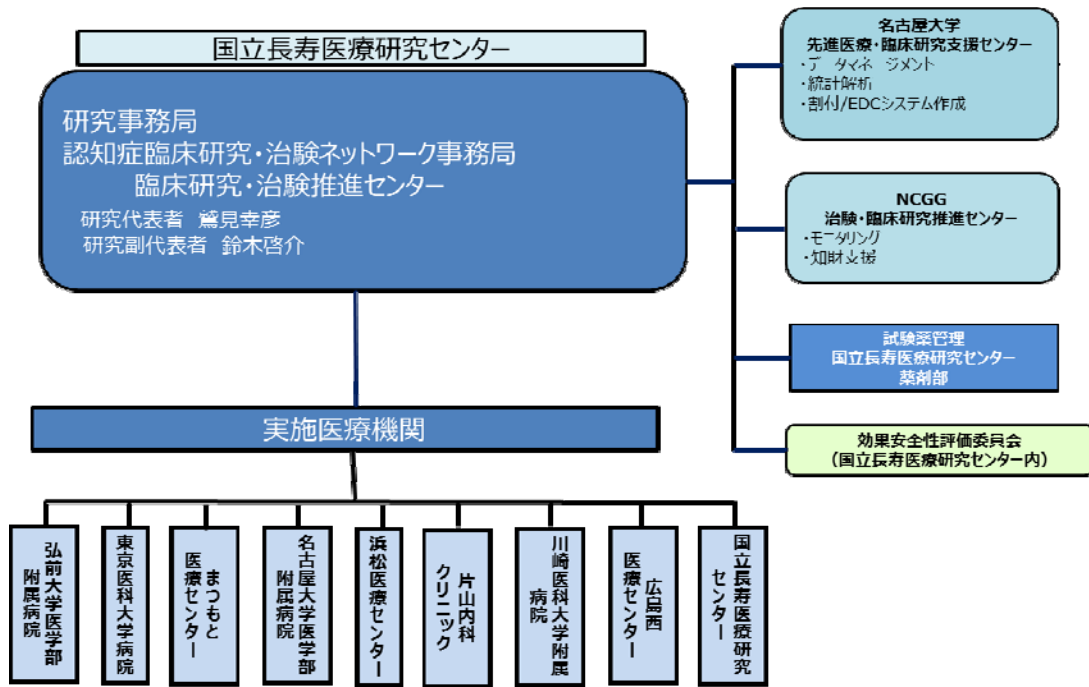
登録被験者数 1群 45例 合計 90例

当センターではうち 18例を予定

8. 研究実施期間

2017年2月～2019年3月（登録期間：2017年4月～2018年6月）

9. 研究組織



10. 研究支援体制

<モニタリング>

国立長寿医療研究センター 臨床研究・治験推進センター 川影 美千代

<データマネージメント（データセンター）>

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 平川 晃弘

<統計解析>

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 平川 晃弘

<監査>

株式会社マイクロン責任者：金剛寺真弓

<効果安全性評価委員会>

国立長寿医療研究センター 研究所 所長 柳澤 勝彦

国立長寿医療研究センター 病院 副院長 荒井 秀典

国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター室長 中村 昭範

<統計専門家>

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 平川 晃弘

<割付責任者、エマージェンシー・キー管理センター>

愛知医科大学 臨床研究支援センター 室谷 健太

<登録センター>

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 木下 文恵

(倫理面への配慮)

本研究実施にあたっては以下の要件を遵守し、参加者個人に配慮して行うものとする。

- ・ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・適用されるすべての法令及び規則（データ機密保持に関する法令及び規則を含む）

代表機関や分担機関における倫理・利益相反委員会等の審査を経て、各機関の長の許可を受けた研究計画書の定める手続きに従って、参加者もしくは代諾者から文書によるインフォームド・コンセントを受けるものとする。

C. 研究結果

1. 医師主導臨床研究の研究実施計画書を作成し、長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会での審査を受け 2017 年 2 月 7 日に承認された。
2. 実施医療機関や外部委託機関の選定を行った。
3. 研究遂行のための手順書を作成した。
4. 神経心理検査の手順書の作成を行った。
5. 登録のための Electric data capture:EDC システムを構築した。

D. 考察と結論

研究計画時には企業の協力を得て医師主導型治験を計画し、企業と検討したが、最終的に企業側が候補薬であるトレリーフ®(ゾニサミド)の特許切れを理由に研究支援が不可能という結論となった。この間 PMDA にも事前相談したが、医師主導型治験から医師主導型臨床研究に変更することになった。

またそれにあわせて、対象疾患を、認知症をともなうパーキンソン病から共通病理を有するレビー小体型認知症に変更することとした。理由としては、レビー小体型認知症のほうが罹患している患者数が圧倒的に多いこと、我々が行い神経治療学会誌にアクセプトされていること、同種、同投与量のゾニサミドによる先行研究があること、医師主導型治験

から離れたことにより、企業の求めていた保険適応病名であるパーキンソン病対象である必要がなくなったことがあげられる。

これらの理由により、9月に計画変更申請を行い、研究計画書の見直しを行い、12月の倫理利益相反委員会に提出した。12月28日に条件付き承認、修正を加えて、2月8日に承認となった。

E. 健康危険情報

現時点ではない。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鷺見幸彦, 伊藤健吾, 東海林幹夫, 羽生春夫, 尾内康臣, 片山禎夫, 渡辺千種, 鈴木啓介. Zonisamide による Lewy 小体型認知症の行動・心理症状への効果の検証 —有効性探索試験—. 神経治療学 33(4):566-571, 2016

2. 学会発表

- 1) 倉坪和泉, 鷺見幸彦, 永田理紗子, 前田真弓, 鈴木啓介, 佐藤弥生, 伊藤健吾. 臨床研究における神経心理検査評価者への教育. 第34回日本神経治療学会総会. 米子, 2016.11.05

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし