

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（19-12）

主任研究者 鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 病院長

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型認知症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。本研究は 2016 年 4 月から 2019 年 3 月まで行われた、「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）」の継続研究である。延長した理由は 2018 年度から開始された全参加施設での患者登録の遅延である。最大の理由は inclusion criteria を厳格にしたことによる、登録時の脱落率の高さである。そのため期間延長の申請を行う共に、参加施設を 3 施設増やし対応した。令和 2 年 11 月 30 日を最終登録期間とし 25 例が登録された。適格性の検討が行われ最終的に 24 例（実薬群 12 例、プラセボ群 12 例）が解析対象となった。主要評価項目である投与開始 0 週から投与開始後 4 週の NPI total スコアの変化量に関して実薬、プレセボの 2 群間で誘引な差はみられなかった。また副次評価項目である認知機能の評価〔MMSE〕、パーキンソン病の運動機能評価〔UPDRS partIII〕、認知機能の変動評価〔認知機能変動尺度〕、レスキュー薬の使用の有無のいずれも両群間で優位な差を認めなかった。

主任研究者

鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 病院長

分担研究者

勝野 雅央 名古屋大学神経内科 教授

伊藤 健吾 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター長

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 神経内科部 部長

鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター 部長

研究期間 2019年4月1日～2021年3月31日

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（DLB）では、記憶力低下といった認知機能障害以外にも行動・心理症状（BPSD）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、一般的には低用量の抗精神病薬が用いられるが、錐体外路症状を悪化させる、過敏反応を示すといった副作用が強い点が問題である。また基本的には保険適応外使用である。すなわち DLB 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(ZNS)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、先行研究をふまえ、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有効性、安全性を検証することを目的とした。

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) 認知機能の評価〔MMSE〕

- (2) パーキンソン病の運動機能評価〔UPDRS partⅢ〕
- (3) 認知機能の変動評価〔認知機能変動尺度〕
- (4) レスキュー薬の使用の有無

6.3 安全性評価項目

有害事象（自他覚的随伴症状、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. 研究組織

当初 8 施設で開始。浜松医療センターは研究責任者の退職により削除新たに赤字で示した 3 施設が登録施設として追加された。

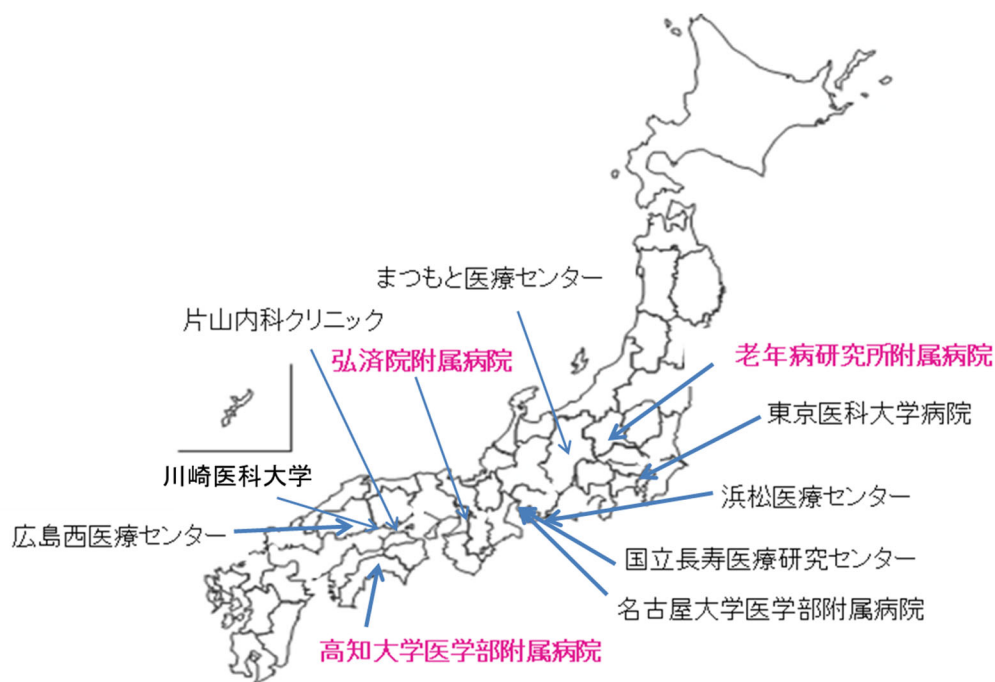


図 1 参加施設

（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した。

- ・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

フォームド・コンセントを受けるものとする。本研究は2018年4月から施行された臨床研究法の対象となる特定臨床研究である。名古屋大学のCRBへの申請を行い2019年2月27日付 認定番号CRB 4180004で承認された。

C. 研究結果

最終的に25症例が登録された（表1）。8件の有害事象の報告があり、重大な有害事象としては脱水による入院が1例にみられた、表2にまとめた。

表1 登録数と有害事象

	目標登録数	累積登録数	進捗率	有害事象数
国立長寿医療研究センター	18	8	44	5
東京医科大学病院	9	4	44	
浜松医療センター	9	0	0	
広島西医療センター	9	6	66	1
川崎医科大学附属病院	9	3	33	
片山内科クリニック	9	0	0	
まつもと医療センター	9	1	11	
名古屋大学医学部附属病院	9	0	0	
高知大学医学部附属病院	5-7	1	17	
大阪市立弘済院附属病院	5-7	2	33	2
老年病研究所附属病院	5-7	0	0	
計	90	25	28	8

表2 有害事象の具体的内容

	有害事象数	内容
国立長寿医療研究センター	5	虫刺症
		夜間無呼吸、眠気
		骨折、打撲、転倒、腹痛 眠気の増強
		胃部不快感
		起立時のめまい
広島西医療センター	1	原疾患の悪化 脱水（SAE）
大阪市立弘済院附属病院	2	蜂窩織炎
		胃部不快感、右前腕皮内出血
計	8	

I. 適格性の検討

図2のように適格性の検討が行われ最終的に24例（実薬群12例、プラセボ群12例）が解析対象となった。

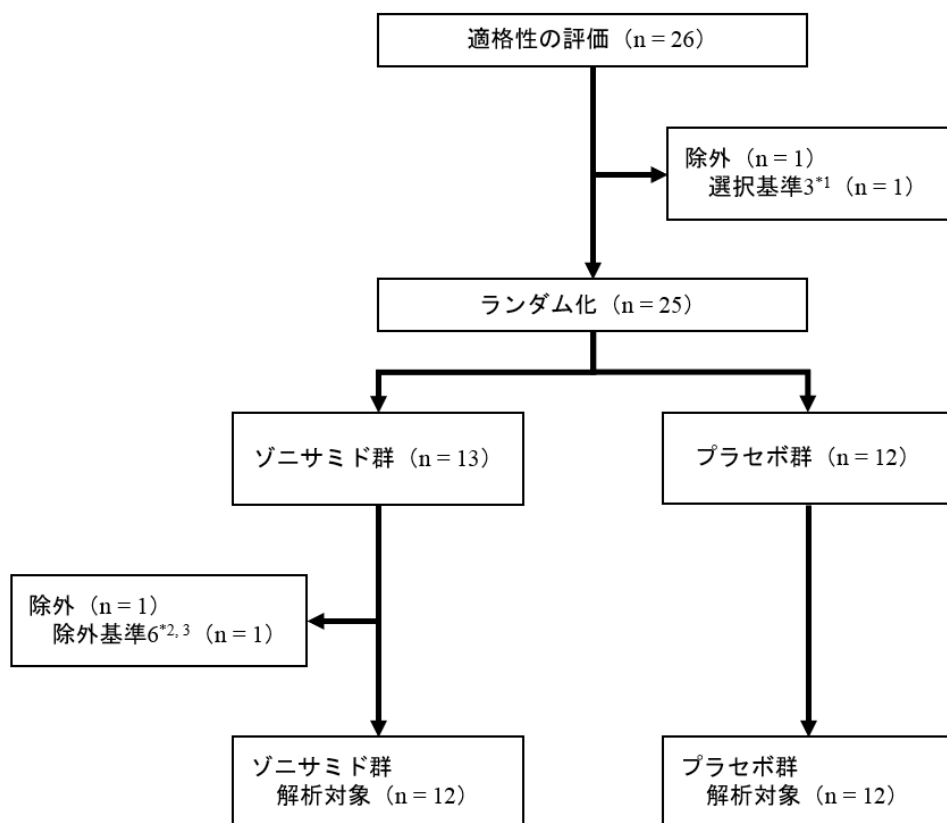


図2

背景因子に関して2群間では、年齢（歳）、身長（cm）、体重（kg）BMI（kg/m²）、拡張期血圧（mmHg）、収縮期血圧（mmHg）、罹患期間（ヶ月）、NPI、MMSE、認知機能変動評価尺度、UPDRSのpart3スコア、合併症の有無、特記すべき既往歴、試験開始前の併用禁止薬の使用、併用制限薬の使用、合併症治療薬の使用、薬物療法以外の併用療法受診区分（外来、入院）には差がなかった。

性別では実薬群が男4（33.3%）女8（66.7%）プラセボ群で男6（50.0%）女6（50.0%）であった。

II. 有効性評価の解析

対象：FAS（試験治療群12例、プラセボ群12例、計24例）

II.1. 主要評価項目（投与開始0週から投与開始後4週のNPI totalスコアの変化量）

II.1.1. 主要解析

投与開始0週から投与開始後4週目のNPI totalスコアの変化量に対するMixed-effects Model for Repeated Measures (MMRM)解析 解析モデル：群、時点、ベースライン値、群と時点の交互作用、年齢、抗認知症投与の有無

* 変数「年齢」は（75歳未満、75歳以上）とカテゴリ化した2値変数を用いた。

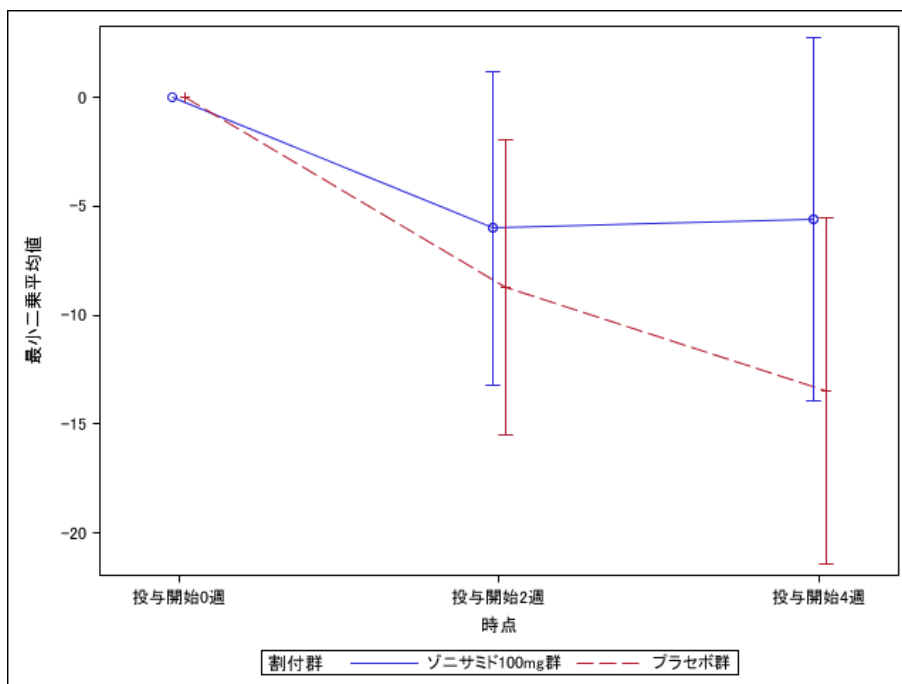


図3 主要評価項目 NPI の変化量

表3 主要評価項目の統計値

群		投与開始0週	投与開始2週	投与開始4週
ゾニサミド100mg群	NPI total スコア	18.417(10.431)	16.667(11.015)	17.083(14.381)
	NPI total スコアの変化量	---	-1.750(8.935)	-1.333(12.837)
	NPI total スコアの変化量	---	-6.017(-13.226, 1.192)	-5.600(-13.935, 2.735)
プラセボ群	NPI total スコア	22.667(19.579)	16.000(12.136)	11.250(7.852)
	NPI total スコアの変化量	---	-6.667(11.896)	-11.417(15.270)
	NPI total スコアの変化量	---	-8.714(-15.461, -1.967)	-13.464(-21.424, -5.500)
変化量の差 (ゾニサミド100mg群 - プラセボ群)		---	2.697(-4.230, 9.625)	7.864(-1.469, 17.197)
p 値		---	0.4251	0.0936

推定：制限付き最尤法、自由度計算：Kenward-Roger 法、共分散構造：無構造(Unstructured)

主要評価項目については2週、4週ともプラセボ群でやや点数の改善傾向がみられるが、有意差はなかった。

II.2 副次評価項目の解析

II.2.1 副次評価項目（投与開始0週から投与開始後4週のMMSEスコアの変化量）

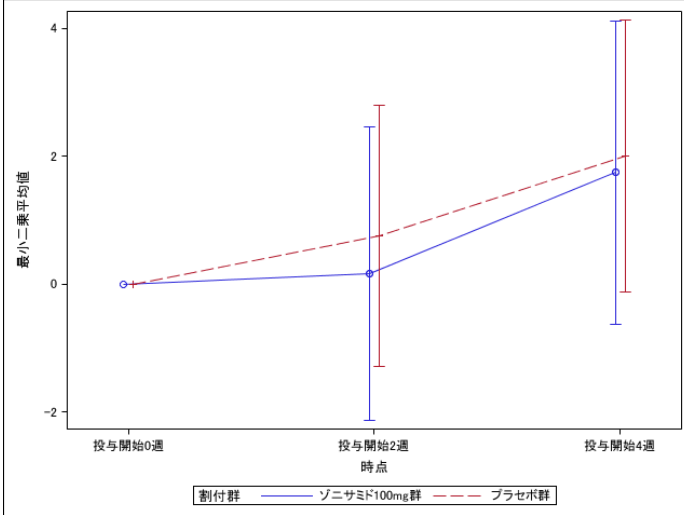


図 4

II.2.2 副次評価項目（投与開始0週から投与開始後4週の認知機能変動評価尺度変化量）

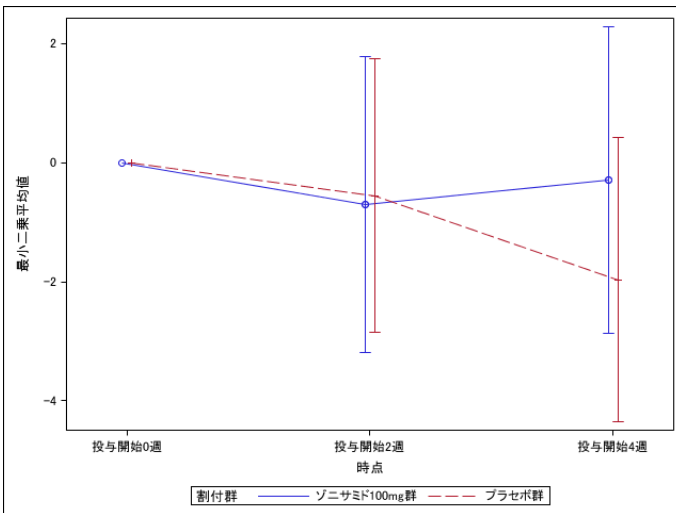


図 5

II. 2. 3 副次評価項目（投与開始 0 週から投与開始後 4 週の UPDRS の part3 スコア変化量）

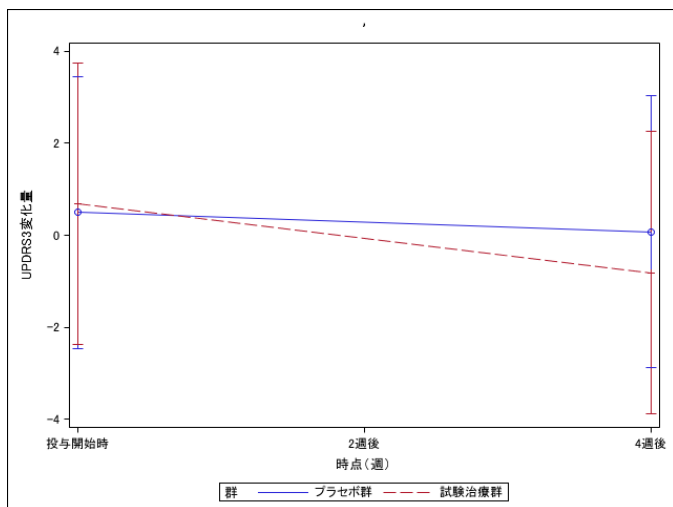


図 6

II. 2. 4 副次評価項目（レスキュー薬の使用の有無）

表 4 試験薬投与後 4 週までのレスキュー薬の使用の有無

項目	分類	ゾニサミド 100mg 群		プラセボ群
		例数 (割合)	例数 (割合)	例数 (割合)
レスキュー薬の使用	なし	11 (91.7 %)	12 (100.0 %)	12 (100.0 %)
	あり	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)

表 5 試験薬投与後 4 週までのレスキュー薬の使用有の割合の差
およびその両側 95%信頼区間、Fisher の正確検定

割合の差 (ゾニサミド 100mg 群 - プラセボ 群)	(95 %CI)	p 値
0.083	(-0.188, 0.385)	1.0000

主要副次評価項目 4 項目に関しても ZNS 群、プラセボ群で優位な差はみられなかった。

III 安全性評価の解析

対象：SAF（ZNS100mg 群 12 例、プラセボ群 12 例、計 24 例）

III. 1 血液学的検査・血液生化学的検査・理学検査に関して 2 群間で解析をおこなった。

血液学的検査・血液生化学的検査・理学検査に関して 2 群間で解析をおこなった。

2 群間で有意差のある項目はみられなかった。

III. 2 有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度

表 6 有害事象および重篤な有害事象の発現例数、発現割合

項目	分類	ゾニサミド	
		100mg 群 例数 (割合)	プラセボ群 例数 (割合)
有害事象	なし	8 (66.7 %)	8 (66.7 %)
	あり	4 (33.3 %)	4 (33.3 %)
重篤な有害事象	なし	11 (91.7 %)	12 (100.0 %)
	あり	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)

表 7 有害事象ごとの発現例数、発現割合

項目	ゾニサミド	
	100mg 群 例数 (割合)	プラセボ群 例数 (割合)
胃部不快感	2 (16.7 %)	0 (0.0 %)
右前腕皮内出血	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)
起立時のめまい	0 (0.0 %)	1 (8.3 %)
原疾患の悪化	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)
骨折	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)
打撲	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)
虫刺症	0 (0.0 %)	1 (8.3 %)
転倒	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)
腹痛	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)
蜂窩織炎	0 (0.0 %)	1 (8.3 %)
眠気	0 (0.0 %)	1 (8.3 %)
眠気の増強	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)
夜間無呼吸	0 (0.0 %)	1 (8.3 %)

表 8 重篤な有害事象ごとの発現例数、発現割合

項目	ゾニサミド	
	100mg 群 例数 (割合)	プラセボ群 例数 (割合)
脱水	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)

D. 考察と結論

ZNS は大日本製薬株式会社（現大日本住友製薬株式会社）によって合成された、1,2-benzisoxazole 誘導体で、100-300 mgでは抗てんかん薬として、25-50 mgでは抗 Parkinson 病薬として保険適応となっている特異な効能を有する薬剤である。抗てんかん薬としては Na⁺ および T 型 Ca²⁺チャンネルを抑制することによって、抗てんかん作用を有している。抗 Parkinson 病作用の根拠としては動物実験レベルで、MAO-B 選択的阻害作用と Ca²⁺誘導性の開口分泌によるドパミン遊離促進作用が関与している可能性が考えられている。抗てんかん薬にみられる気分安定作用に加え、Parkinson 症状を悪化させないあるいは改善させる可能性があるということから、本研究の 100 mgという投与量が決定された。

今回の結果からは我々の探索的研究でえられたような、2、4 週間後の NPI の変化量において、ZNS には DLB の BPSD に対して改善する傾向は示されず、ZNS による DLB の BPSD に対しての有効性は示されなかった。症例数が予定症例に達しなかったことは大きな要因と考えられるが、探索試験試験でえられた優位性の傾向もみられず、単純に症例数の不足では説明できない。今回の投与量、投与期間では ZNS による BPSD に対する効果は認められない可能性がある。今回の研究体制、方法については、かなり厳格に ICH-GCP に適応して行われており、この点では問題がなかったと考えている。BPSD の治療であることから投薬期間が短いことは本研究の特徴であるが、副次評価項目である、(1) 認知機能の評価 [MMSE] (2) パーキンソン病の運動機能評価 [UPDRS part III] において両群間に差は認められず、この期間内においては運動機能、認知機能には影響しないことが示された。また実薬群の 1 例で脱水がみられたものの、臨床検査、身体所見にも変化はみられず、有害事象は少ないことが確認された。また今回の検討では DLB の症状変動に対する対応が必要と考え認知機能の変動評価 [認知機能変動尺度] を副次評価項目に加えた。短期間の検討であればあるほど、症状の変動が強い例は有効性の評価が困難になる。探索研究においては症状変動の激しい例はなかったため、問題にならなかったが多数例での検討時には問題になりうると考え今回は検討したが、両群間で差はみられなかった。

最後に目標症例数に大きく達しなかった要因を考察する。一つは当初医師主導型臨床研究として開始したが、臨床研究法の制定により、移行手続きが必要となった点である。第 2 は inclusion criteria の設定の問題である。参加を希望されたが、登録基準を満たさず、登録できなかった例が 6 例あり、MMSE が軽い、幻覚はあるが NPI の総得点が低いといった例が目立った。これまでの協力施設は神経内科の施設が多く、DLB でも比較的軽症の患者が多いことが登録の進まない理由として挙げられたため精神科施設を 2 施設追加して登録数の向上をめざした。さらに登録期間を 2020 年末まで延長して承認された。しかしながら精神科施設では BPSD 強い例が多いためすでに併用禁止薬を投与されている例が多く、症例数が思ったように伸びなかった。さらに 2020 年 2 月からの

COVID-19 感染症の影響がとどめを刺した感がある。

E. 健康危険情報

表 1 に示したように 6 有害事象が報告されたが、重篤な事象は観察されなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

2019年度

- 1) Hattori M, Tsuboi T, Yokoi Y, Sato M, Suzuki K, Arahata Y, Hori A, Kawashima M, Hirakawa A, Washimi Y, Watanabe H, Katsuno M. Subjects at risk of Parkinson's disease in health checkup examinees: cross-sectional analysis of baseline data of the NaT-PROBE study. *J Neurol.* 267:1516-1526, 2020.

2020年度

- 1) 田中誠也, 鈴木啓介, 馬田美和, 柏田舞波, 本田愛, 前田真弓, 佐藤弥生, 伊藤健吾, 鷺見幸彦. 研究者主動臨床試験における限られたリソースで実現可能なモニタリング体制の有用性を効率性に関する検討. *薬理と治療.* 2020. [in press]
- 2) Yokoi K, Hattori M, Satake Y, Tanaka Y, Sato M, Hashizume A, Hori A, Kawashima M, Hirakawa A, Watanabe H, Katsuno M. Longitudinal analysis of premotor anthropometric and serological markers of Parkinson's disease. *Sci Rep.* 10(1):20524, 2020.

2. 学会発表

2019年度

- 1) レビー小体病ハイリスク者における MIBG 低下, ポスター, 服部誠, 横井克典, 渡辺宏久, 田中康博, 佐藤茉紀, 川島基, 堀明洋, 勝野雅央, 第 13 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS, 2019/7/26, 国内.
- 2) レビー小体病の早期診断と治療, 口頭, 勝野雅央, 日本内科学会東海支部生涯教育講演会, 2019/5/26, 国内.
- 3) 健診受診者におけるパーキンソン病の非運動症状のスコア分布と PD at risk 群抽出の試み, 口頭, 服部誠, 横井克典, 渡辺宏久, 田中康博, 佐藤茉紀, 川島基, 堀明洋, 勝野雅央, 第 60 回日本神経学会学術大会, 2019/5/23, 国内.
- 4) 健康診断の結果を用いたパーキンソン病の発症前バイオマーカーの検索, 口頭, 横井克典, 服部誠, 渡辺宏久, 田中康博, 佐藤茉紀, 川島基, 堀明洋, 勝野雅央, 第 60 回日本神経学会学術大会, 2019/5/23, 国内.
- 5) 鈴木啓介. 認知症レジストリにおける現状と課題～オレンジレジストリの経験から見

えてきたこと～. 第 60 回日本神経学会学術大会 2019. 5. 22 大阪

- 6) 鈴木啓介. レビー小体型認知症に関する最近の話題－臨床研究の動向も含めて－. 第 12 回知多北部認知症研究会 2019. 8. 31 大府
- 7) 鈴木啓介. エビデンス創出を目指したオレンジレジストリの取り組み ～MCI レジストリを中心に～. 第 9 回日本認知症予防学会学術集会 2019. 10. 19 名古屋
- 8) 田中誠也、鈴木啓介、川影美千代、馬田美和、柏田舞波、本田 愛、前田真弓、佐藤弥生、伊藤健吾、鷺見幸彦. 特定臨床研究において一定の品質を担保するためのモニタリング体制の構築. 日本臨床試験学会第 11 回学術集会総会 2020. 2. 15 東京

2020年度

- 1) **Clinical features of at-risk subjects for Lewy body disease**, 口頭, 服部誠, 横井克典, 佐竹勇紀, 佐藤茉紀, 川島基, 堀明洋, 勝野雅央, 第 61 回日本神経学会学術大会, 2020/9/2, 国内.
- 2) 倉坪和泉、永田理紗子、伊藤健吾、室谷健太、鷺見幸彦
認知症領域の神経心理検査における評価者支援チェックリストの開発-信頼性の検討-
NCGG サマリーサーチセミナー, 大府, 2020. 8. 28
- 3) 倉坪和泉、伊藤健吾、室谷健太、永田理沙子、鷺見幸彦
認知症領域の神経心理検査実施支援ツールの開発：デルファイ法による意見集約の検討
第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020. 9. 2
- 4) 倉坪和泉、室谷健太、永田理沙子、伊藤健吾、鷺見幸彦
認知症領域の神経心理検査評価者支援チェックリストの信頼性の検討
第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2020. 11. 26
- 5) 鈴木啓介. ウィズコロナ時代に求められる医療機関と製薬企業との協働関係～医療従事者の立場から～. 第 11 回日本製薬医学会年次大会, 東京, 2020.10.30
- 6) 鈴木啓介. 認知症領域における治験推進を目指したオレンジレジストリの取り組み～MCI レジストリを中心に～. 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会, 福岡, 2020.12.3
- 7) 鈴木啓介. 創薬への活用を目指した MCI レジストリの取り組み～品質管理をどう考えるか～～医療従事者の立場から～. 日本臨床試験学会第 12 回学術集会総会, WEB, 2021.2.12
- 8) 鈴木啓介、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二. トライアルレディコホートに資する MCI レジストリの構築と運営. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.8.31
- 9) 辻本昌史、鈴木啓介、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二. MCI レジストリ (ORANGEMCI) の進捗状況の報告. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋,

2020.11.27

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