



パーキンソニズムを有するレビー小体型認知症患者を 対象としたゾニサミド 25 mg/日を 長期投与時の有効性と安全性 — 第三相試験のポストホック解析 —

小田原俊成¹⁾, 田川 正秋²⁾, 河内 健治³⁾, 長谷川一子⁴⁾

要 旨

レビー小体型認知症 (DLB) 患者を対象としたゾニサミド第三相試験から本邦承認用量 (25 mg/日) のみを服用した 48 症例を抽出し, 52 週投与時の有効性と安全性に関するポストホック解析を行った。

Efficacy and safety of long-term zonisamide 25 mg/day treatment for parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies : a post-hoc analysis of phase III clinical trial Toshinari Odawara¹⁾, Masaaki Tagawa²⁾, Kenji Kochi³⁾, Kazuko Hasegawa⁴⁾

¹⁾ 横浜市立大学学術院医学群保健管理センター [〒 236-0027 横浜市金沢区瀬戸 22-2]

Health Management Center, Yokohama City University (22-2 Seto, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0027, Japan)

²⁾ 住友ファーマ株式会社メディカルアフェアーズ部 [〒 541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8]

Medical Affairs, Sumitomo Pharma Co., Ltd. (2-6-8 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka 541-0045, Japan)

³⁾ 住友ファーマ株式会社データサイエンス部 [〒 104-8356 東京都中央区京橋 1-13-1]

Data Science, Sumitomo Pharma Co., Ltd. (1-13-1 Kyobashi, Chuo-ku, Tokyo 104-8356, Japan)

⁴⁾ 国立病院機構相模原病院神経内科 [〒 252-0392 相模原市南区桜台 18-1]

Neurology, National Hospital Organization, Sagami National Hospital (18-1 Sakuradai, Minami-ku, Sagami 252-0392, Japan)

ゾニサミドは, 行動・心理症状や認知機能の評価指標である NPI-10 や MMSE スコアに大きな影響を与えず, 運動機能の評価指標である UPDRS パート III スコアを低下させた。また, 投与中止に至った副作用の発現割合は 10.4% (5 症例) であり, 安全性に大きな問題はみられなかった。

以上, ゾニサミド 25 mg/日は行動・心理症状や認知機能に大きな影響を与えず, DLB の運動機能障害を長期にわたり改善すると考えられた。

キーワード: ゾニサミド, レビー小体型認知症, パーキンソニズム, 承認用量, 長期投与, ポストホック解析

1. はじめに

レビー小体型認知症 (DLB; dementia with Lewy bodies) は進行性の認知機能低下を中心的特徴とし, 認知機能の変動, 繰り返し出現する幻視, レム期睡眠行動異常症及びパーキンソニズムを中核の特徴とする変性性認知症疾患である (McKeith et al., 2017)。DLB 患者の運動機能障害が患者の日常生活

動作 (ADL ; activities of daily living) を損なう重要なリスク因子であると報告されており (Hamilton et al., 2014), DLB のパーキンソニズムを改善することは重要と考えられる. DLB のパーキンソニズムに対する薬物治療はレボドパが推奨されているが, その治療反応性はパーキンソン病 (PD ; Parkinson's disease) と比較して低く, また併存する幻覚・妄想等の精神症状の悪化リスクの可能性が指摘されており, 認知機能障害, 行動・心理症状 (BPSD ; behavioral and psychological symptoms of dementia), 自律神経症状や運動機能障害など多彩な症状を発現する DLB 患者に対する薬物治療は慎重に行うことが求められている (McKeith et al., 2017).

ゾニサミドは 2009 年に PD 患者の運動障害に対する治療薬として 25 mg (1 日 1 回服用) が, また 2014 年にウェアリングオフに対する治療薬として 50 mg (1 日 1 回服用) が本邦において薬事承認された (Murata et al., 2015 ; Murata et al., 2016). 以降, パーキンソニズムを伴う DLB 患者を対象とした幾つかのケースレポートやケースシリーズが報告され, ゾニサミドが認知機能や精神症状に悪影響を及ぼすことなく運動機能障害を改善することが示されてきた (Odawara et al., 2010 ; Sato et al., 2010 ; Taguchi et al., 2014).

DLB がレビー小体病として PD と同じ疾患スペクトラムに含まれること, また上記の実臨床のケース報告から, ゾニサミドが DLB のパーキンソニズムに対しても有効性を示すと考え, パーキンソニズムを伴う DLB 患者を対象とした治験 (第二相及び第三相試験) を実施した. 第二相及び第三相試験では二重盲検下, 12 週間の評価期間 (プラセボ, ゾニサミド 25 及び 50 mg/日の固定用量) を設定し, ゾニサミドがプラセボに対して有意にパーキンソニズムを改善し, かつ高い忍容性を示すこと (Murata et al., 2018 ; Murata et al., 2020), また第三相試験においては二重盲検期終了後に非盲検期 40 週間 (ゾニサミド 25 または 50 mg/日の可変用量) を設定し, 二重盲検期を併せた 52 週間の長期投与時の評価においても有効性の継続と高い忍容性を示すことを明らかにした (Odawara et al., 2022). 以上の結果,

2018 年 7 月に DLB に伴うパーキンソニズムに対する治療薬として, ゾニサミド (1 日 1 回 25 mg のみ) は薬事承認を取得し, 現在, 医療現場において使用可能となっている. ただし, 第二相及び第三相試験の主要評価項目の評価期間 (二重盲検期) は 12 週間であったこと, 第三相試験における非盲検期のゾニサミド用量は 25 または 50 mg/日の可変用量であったことから, ゾニサミド 25 mg/日を長期投与した際の有効性と安全性に関する結果の報告は行っていない.

本稿では, 本邦承認用量であるゾニサミド 25 mg (1 日 1 回) を長期投与した際の DLB に伴うパーキンソニズムに対する有効性及び安全性を検討する目的で, 第三相試験において試験期間を通してゾニサミド 25 mg/日のみを服用した被験者を抽出し, ポストホック解析を実施したので報告する.

2. 対象と方法

2.1 第三相試験の目的, 試験デザイン及び対象被験者

2.1.1 試験目的

パーキンソニズムを伴う DLB 患者にゾニサミド 1 日 1 回 25 または 50 mg を, また対照薬としてプラセボを 12 週間投与した際の運動機能障害 (UPDRS [unified Parkinson's disease rating scale] パート III 合計スコア) に対する有効性を評価し, ゾニサミドのプラセボに対する優越性を検証することを主要な目的として第三相試験を実施した.

副次的目的として, ゾニサミドを 12 週間投与した際の BPSD と認知機能に対する影響及び安全性の評価を行い, さらに長期 (二重盲検期と併せて 52 週間) 投与時の有効性及び安全性を評価した.

2.1.2 試験デザイン

第三相試験は観察期 (4 週間), 二重盲検期 (12 週間) 及び非盲検期 (40 週間) の三期から構成され, 二重盲検期では多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較法を, 非盲検期では多施設共同, 非盲検, 漸増漸減法をそれぞれの試験デザインとした (Figure 1). 第三相試験は 2015 年 4

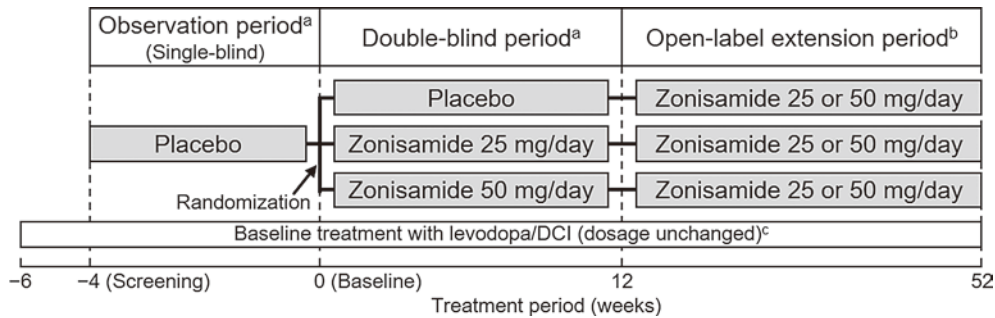


Figure 1. Study design of the phase III trial.

a Fixed dose of placebo, or zonisamide 25 or 50 mg/day, b For at least 2 weeks from the start of the extension period, the dose was fixed at zonisamide 25 mg/day, and then the flexible dose was employed at 25 or 50 mg/day of zonisamide for the remaining period in all groups, c Dose reduction of levodopa/DCI was permitted if necessary, but dose re-escalation was prohibited.

Abbreviations: DCI, decarboxylase inhibitor.

月から2017年11月の間に日本国内109の医療機関で実施された。

すべての被験者は、観察期には単盲検下、プラセボを4週間服用し、その後、プラセボ、ゾニサミド25または50 mg/日のいずれかの投与群に1:1:1でランダムに割り付けられ、二重盲検下、試験薬を12週間服用した。二重盲検期終了後、非盲検期への参加に同意した被験者は、直ちに非盲検期に移行した。いずれの被験者も非盲検期開始後最低2週間はゾニサミド25 mg/日の用量固定とし、それ以降は医師の判断によりゾニサミド25または50 mg/日の用量変更を可とした。非盲検期終了または途中で試験を中止した被験者に対し、終了または試験中止後4週に事後観察を行った。

第三相試験は、各実施医療機関のIRB (institutional review board) の承認を受け、ヘルシンキ宣言、GCP省令及び関連法令、治験実施計画書を遵守し実施された (試験登録番号: JapicCTI-152839)。

2.1.3 被験者

DLBの臨床診断基準 (McKeith et al., 2005) に従い probable DLB (ほぼ確実) と診断された外来の患者を第三相試験に組み入れた。主な選択基準は、1) スクリーニング時の年齢が20歳以上90歳未満、2) スクリーニング時のUPDRSパートIII合計スコアが10点以上、3) 参加12週以上前からレボドパ/DCI (decarboxylase inhibitor) 製剤を服用し直近2

週間の用法・用量が一定、4) 抗認知症薬を服用していた場合、参加12週以上前から用法・用量が一定とした。また、主な除外基準は、1) スクリーニング時のMMSE (mini-mental state examination) 合計スコアが10点未満、2) ゾニサミドの服用歴がある、3) パーキンソニズムに対するレボドパの効果が認められない、4) DLB臨床診断基準で規定されたいわゆる“1年ルール”を基準としたPDD (Parkinson's disease with dementia) またはDLB以外のパーキンソン症候群、とした。また、観察期の前後でUPDRSパートIII合計スコアが20点以上変化した被験者、あるいは服薬率が80%未満の被験者は二重盲検期に移行することなく中止した。

試験参加に際し、すべての被験者及びその主たる介護者から文書による同意を得た。

2.2 ポストホック解析の解析対象集団

本研究では、第三相試験に参加した被験者のうち、試験期間 (二重盲検期開始から非盲検期終了または試験中止まで) を通してゾニサミドを1日1回25 mgのみを服用し、かつベースライン及び二重盲検期開始4週以降の時点で主要評価項目であるUPDRSパートIII合計スコアのデータが取得されている被験者を解析対象集団とした。

2.3 評価項目

運動機能障害に対する有効性は各評価時点 (二重盲検期開始から52週まで4週毎に評価) における

UPDRS パート III 合計スコアのベースラインからの変化量を用いて評価した。また、症候別運動症状に対する有効性は各評価時点における UPDRS パート III 下位項目のうち、関連する下位項目の合計スコアのベースラインからの変化量（振戦：Nos. 20 及び 21 の合計スコア [スコア範囲：0~28]，筋強剛：No. 22 の合計スコア [スコア範囲：0~20]，運動緩慢：Nos. 23~26 及び 31 の合計スコア [スコア範囲：0~36]；歩行障害・姿勢保持障害，Nos. 29 及び 30 の合計スコア [スコア範囲：0~8]）を用いて評価した。

BPSD に対する影響は NPI-10 (neuropsychiatric inventory-10) により、また認知機能に対する影響は MMSE により、それぞれ合計スコアの各評価時点（二重盲検開始後 12, 16, 28, 40 及び 52 週に評価）におけるベースラインからの変化量を用いて評価した。

安全性は、有害事象（試験薬投与との因果関係の有無は問わず、試験薬を投与された被験者に生じる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状又は疾患などの医学的事象）、副作用（有害事象のうち、試験薬投与との因果関係を否定されなかった有害事象）、臨床検査、心電図検査、バイタルサイン及び体重の情報を用いて評価した。

2.4 統計解析

被験者の背景情報のうち、カテゴリカル変数は症例数及び割合を、連続変数は平均値 ± 標準偏差 (SD; standard deviation) を算出した。また、解析対象集団を 52 週間投与完了例と試験中止例に層別し、群間比較を行った。カテゴリカル変数はカイ 2 乗検定、連続変数は 2 標本 *t* 検定を行った。

UPDRS パート III、症候別運動症状、NPI-10 及び MMSE の各スコア、またそれぞれのスコアのベースライン（二重盲検期開始時）からの変化量の要約統計量（平均値 ± SD）を算出し、経時的なスコアまたは変化量の推移を評価するとともに、各スコアにおいて 52 週時に欠測値がある被験者に対しては LOCF (last observation carried forward) 法を用いたデータ補完を行った上で最終評価時点（52 週 [LOCF]）として評価を行った。各評価時点のスコ

アを 1 標本 *t* 検定にてベースラインスコアと比較した。

安全性情報は、各項目について発現数と割合を算出した。

要約統計量を含むすべての統計解析は SAS ver. 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を用いて行った。統計比較においては両側 5% の有意水準を採用した。

3. 結果

3.1 解析対象集団

第三相試験に参加した被験者のうち、試験期間を通してゾニサミド 25 mg/日のみを服用した被験者は 48 症例であった (Figure 2)。当該 48 症例のうち、24 症例が 52 週間の投与を完了でき、残り 24 症例が有害事象（15 症例）、同意撤回（7 症例）等のため途中で試験を中止した。

解析対象集団 48 症例の平均年齢は 78.9 ± 5.8 歳（平均値 ± SD）、男性の割合は 54.2%、DLB と診断されてからの平均年数は 1.6 ± 2.0 年、パーキンソニズム及び認知機能障害の平均罹病期間はそれぞれ 3.1 ± 2.7 年及び 3.9 ± 2.9 年であった (Table 1)。レボドパの平均用量は約 240 mg/日、LEDD は約 270 mg/日であった。

52 週間の投与を完了した 24 症例と試験を中止した 24 症例との間には、いずれの項目においても有意な差はみられなかった (Table 1)。また、試験中止した 24 症例の中止時期に偏りはみられなかった (Table 2)。

3.2 運動機能障害に対する効果

運動機能の評価スケールである UPDRS パート III 合計スコアは 52 週の試験期間を通して経時的に減少し、ベースラインからの変化量は二重盲検期終了時の 12 週では -2.9 ± 6.9 ($P = 0.009$)、試験終了時の 52 週では -7.2 ± 9.0 ($P < 0.001$) であった (Figure 3A 及び Table 2)。

症候別では、振戦、筋強剛、運動緩慢の各スコアについて UPDRS パート III 合計スコアと同様に 52 週まで低下を継続し、52 週時のベースラインから

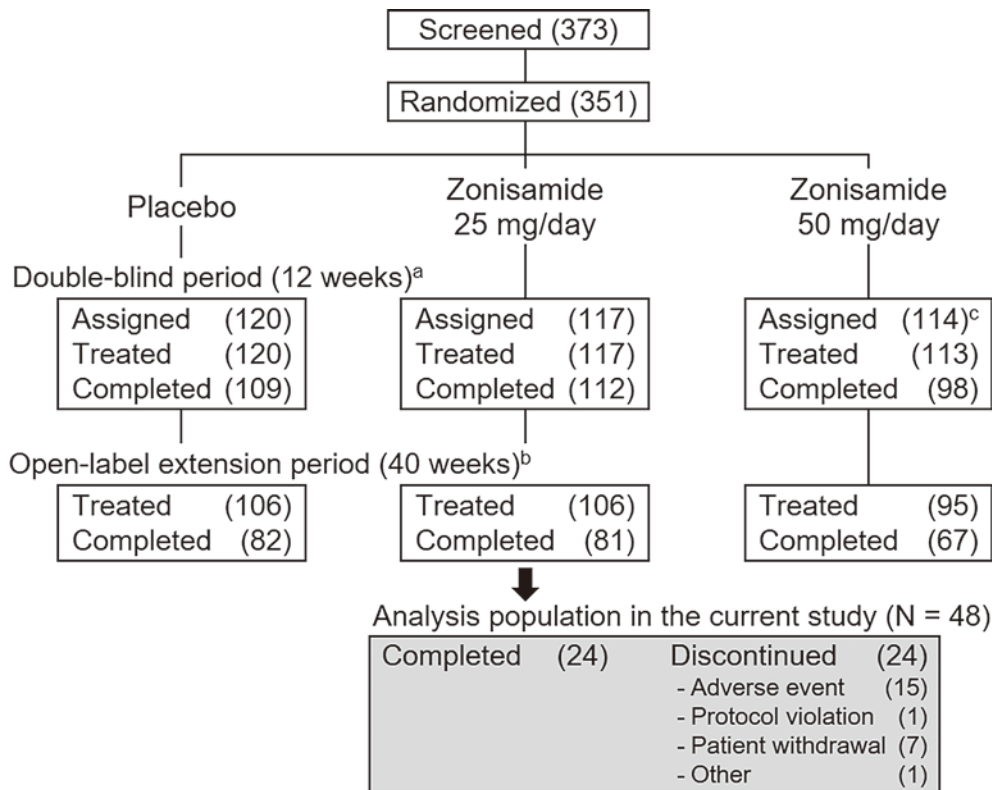


Figure 2. Subject disposition in the phase III trial and extraction of the subjects who received only 25 mg/day of zonisamide over 52 weeks (analysis population in the current study).

^aFixed dose of placebo, or zonisamide 25 or 50 mg/day, ^bFor at least 2 weeks from the start of the extension period, the dose was fixed at zonisamide 25 mg/day, and then the flexible dose was employed at 25 or 50 mg/day of zonisamide for the remaining period in all groups, ^cOne subject was assigned to the zonisamide 50 mg/day group in the double-blind period, but was mistakenly treated with placebo.

の変化量はそれぞれ -1.6 ± 1.9 ($P = 0.001$), -2.0 ± 2.9 ($P = 0.003$) 及び -3.2 ± 3.9 ($P < 0.001$) であった (Figure 3A 及び Table 2). 一方, 歩行障害・姿勢保持障害については, 投与期間を通してスコアの変化はみられなかった.

また, UPDRS パート III 合計スコア及び振戦, 筋強剛, 運動緩慢, 歩行障害・姿勢保持障害の各スコアの最終評価時点である 52 週 (LOCF) のベースラインからの変化量は, それぞれ -3.9 ± 8.5 ($P = 0.002$), -1.1 ± 1.9 ($P = 0.001$), -1.0 ± 2.5 ($P = 0.012$), -1.6 ± 4.4 ($P = 0.015$) 及び -0.1 ± 1.2 ($P = 0.622$) であった (Figure 3A 及び Table 2).

3.3 BPSD 及び認知機能に対する影響

BPSD の評価スケールである NPI-10 及び認知機

能の評価スケールである MMSE について, 試験期間を通してそれぞれの合計スコアのベースラインからの有意な変化は認められなかった (Figure 3B 及び 3C). NPI-10 及び MMSE の最終評価時点である 52 週 (LOCF) のベースラインからの変化量は, それぞれ 0.8 ± 9.0 ($P = 0.569$) 及び -0.7 ± 2.9 ($P = 0.099$) であった (Figure 3B 及び 3C).

3.4 安全性の評価

有害事象 (試験薬投与との因果関係を問わず, 被験者に生じた好ましくない医学的事象), 副作用 (試験薬投与との因果関係を否定されなかった有害事象), 主な有害事象 (被験者の 5% 以上に発現した有害事象) 及び神経系・精神系の有害事象を Table 3 に示す.

Table 1. Baseline characteristics in the subjects who received only 25 mg/day of zonisamide over 52 weeks.

	Analysis population (N = 48)	Long-term (52 weeks) administration		
		Completed (n = 24)	Discontinued (n = 24)	P-value ^a
Male, n (%)	26 (54.2)	12 (50.0)	14 (58.3)	0.562
Age ; years old, mean ± SD	78.9 ± 5.8	78.1 ± 6.1	79.6 ± 5.5	0.388
Range, min-max	65-88	65-87	70-88	
65 years old, n (%)	48 (100)	24 (100)	24 (100)	1.000
75 years old, n (%)	36 (75.0)	16 (66.7)	20 (83.3)	0.182
Duration ; years, mean ± SD				
DLB	1.6 ± 2.0	1.5 ± 2.0	1.7 ± 2.1	0.668
Parkinsonism	3.1 ± 2.7	3.0 ± 2.6	3.2 ± 2.8	0.831
Cognitive impairment	3.9 ± 2.9	3.7 ± 2.6	4.2 ± 3.2	0.587
Core clinical features, n (%)				
Fluctuating cognition	32 (66.7)	17 (70.8)	15 (62.5)	0.540
Visual hallucination	29 (60.4)	12 (50.0)	17 (70.8)	0.140
Parkinsonism	48 (100)	24 (100)	24 (100)	1.000
Suggestive features, n (%)				
REM sleep behavior disorder	27 (56.3)	11 (45.8)	16 (66.7)	0.146
Severe neuroleptic sensitivity	6 (12.5)	5 (20.8)	1 (4.2)	0.081
Concomitant drugs, mean ± SD or n (%)				
Levodopa ; mg/day	239 ± 140	219 ± 128	258 ± 151	0.331
LEDD ; mg/day	267 ± 158	246 ± 153	288 ± 164	0.364
MAO-B inhibitors	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (8.3)	0.149
Amantadine	5 (10.4)	2 (8.3)	3 (12.5)	0.637
Dopamine agonists	6 (12.5)	3 (12.5)	3 (12.5)	1.000
A _{2A} receptor antagonist	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Droxidopa	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Anti-cholinergic drugs	1 (2.1)	1 (4.2)	0 (0.0)	0.312
COMT inhibitors	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Anti-dementia drugs	37 (77.1)	18 (75.0)	19 (79.2)	0.731
Yokukansan	6 (12.5)	4 (16.7)	2 (8.3)	0.383
Total scores of efficacy endpoints at baseline, mean ± SD				
UPDRS part III	31.4 ± 13.4	31.2 ± 12.9	31.6 ± 14.1	0.915
NPI-10	7.9 ± 10.5	5.2 ± 5.5	10.6 ± 13.5	0.074
MMSE	21.7 ± 5.8	22.5 ± 6.5	20.9 ± 4.9	0.346

^aStatistical analysis was performed by a chi square test or a two-sample *t*-test between groups (completed vs. discontinued ; *P* < 0.05 : statistically significant).

Abbreviations : COMT ; catecholamine-O-methyltransferase, DLB ; dementia with Lewy bodies, LEDD ; levodopa equivalent daily dose, MAO ; monoamine oxidase, MMSE ; mini-mental state examination, NPI ; neuropsychiatric inventory, REM ; rapid eye movement, SD ; standard deviation, UPDRS ; unified Parkinson's disease rating scale.

解析対象集団 48 症例中 42 症例 (87.5%) に有害事象が発現し、そのうち副作用は 13 症例 (27.1%) であった。試験中止に至った有害事象は 13 症例 (27.1%) に発現し、そのうち 5 症例 (神経系・精神系 : 4 症例、前立腺癌 : 1 症例) (10.4%) が副作

用と判断された。

主な有害事象のうち、鼻咽頭炎、傾眠、転倒、食欲減退、齧歯の発現割合が 10% を超えていた。また、傾眠、体重減少、便秘、転倒については副作用として報告されたが、いずれの発現割合も 10% 未満で

Table 2. Time course of score change from baseline in UPDRS part III (total and each motor symptom) in the subjects who received only 25 mg/day of zonisamide over 52 weeks.

Treatment period (week)	UPDRS part III		Tremor		Rigidity	
	Score, mean ± SD (n)					
0 (Baseline)	31.4 ± 13.4 (48)		3.2 ± 2.9 (40)		7.1 ± 4.0 (45)	
	Change from baseline, mean ± SD (n) P-value					
4	-1.5 ± 7.5 (48)	0.187	-0.1 ± 1.7 (40)	0.647	-0.3 ± 2.2 (45)	0.314
8	-2.0 ± 6.7 (45)	0.058	-0.2 ± 1.8 (38)	0.480	-0.5 ± 2.6 (42)	0.179
12	-2.9 ± 6.9 (42)	0.009	-0.7 ± 1.6 (36)	0.009	-0.5 ± 2.5 (39)	0.189
16	-3.4 ± 7.3 (36)	0.007	-0.6 ± 1.6 (30)	0.035	-1.0 ± 2.2 (34)	0.012
20	-4.7 ± 5.8 (34)	<0.001	-0.7 ± 1.7 (29)	0.042	-1.2 ± 2.6 (33)	0.010
24	-5.3 ± 6.9 (32)	<0.001	-1.0 ± 2.2 (26)	0.030	-1.6 ± 2.2 (30)	<0.001
28	-4.4 ± 7.1 (32)	0.001	-0.6 ± 2.0 (26)	0.122	-1.3 ± 2.2 (30)	0.003
32	-5.2 ± 8.2 (31)	0.001	-0.6 ± 2.2 (25)	0.223	-1.7 ± 2.5 (29)	<0.001
36	-5.5 ± 7.5 (29)	<0.001	-0.6 ± 2.9 (23)	0.328	-1.5 ± 2.7 (27)	0.009
40	-6.3 ± 7.6 (29)	<0.001	-1.1 ± 1.9 (23)	0.010	-1.7 ± 2.7 (27)	0.003
44	-6.7 ± 9.1 (27)	<0.001	-1.3 ± 2.2 (22)	0.012	-2.2 ± 2.8 (25)	<0.001
48	-6.1 ± 9.3 (25)	0.003	-1.2 ± 2.3 (21)	0.024	-1.8 ± 2.8 (24)	0.004
52	-7.2 ± 9.0 (24)	<0.001	-1.6 ± 1.9 (20)	0.001	-2.0 ± 2.9 (23)	0.003
52 (LOCF)	-3.9 ± 8.5 (48)	0.002	-1.1 ± 1.9 (40)	0.001	-1.0 ± 2.5 (45)	0.012

Treatment period (week)	Bradykinesia		Gait disturbance/postural instability	
	Score, mean ± SD (n)			
0 (Baseline)	13.6 ± 6.7 (48)		2.9 ± 1.7 (48)	
	Change from baseline, mean ± SD (n) P-value			
4	-0.9 ± 4.3 (48)	0.171	0.0 ± 1.1 (48)	0.894
8	-0.8 ± 3.4 (45)	0.108	-0.2 ± 1.1 (45)	0.299
12	-0.9 ± 3.3 (42)	0.075	-0.3 ± 1.1 (42)	0.085
16	-1.4 ± 4.0 (36)	0.042	-0.2 ± 1.0 (36)	0.228
20	-2.2 ± 3.2 (35)	<0.001	0.0 ± 0.9 (34)	0.851
24	-2.1 ± 3.7 (32)	0.003	-0.3 ± 1.0 (32)	0.187
28	-1.9 ± 4.2 (32)	0.015	-0.2 ± 1.2 (32)	0.465
32	-2.2 ± 4.3 (31)	0.008	-0.1 ± 1.4 (31)	0.601
36	-2.6 ± 3.8 (29)	0.001	-0.4 ± 1.2 (29)	0.063
40	-2.8 ± 4.1 (29)	0.001	-0.4 ± 1.3 (29)	0.068
44	-2.5 ± 4.4 (27)	0.006	-0.4 ± 1.5 (27)	0.202
48	-2.6 ± 4.2 (25)	0.006	-0.2 ± 1.3 (25)	0.557
52	-3.2 ± 3.9 (24)	<0.001	-0.2 ± 1.3 (24)	0.423
52 (LOCF)	-1.6 ± 4.4 (48)	0.015	-0.1 ± 1.2 (48)	0.622

Results are presented as mean ± SD. Statistical analysis performed using a one-sample *t*-test ($P < 0.05$: statistically significant [value at each time point vs baseline]). The score in each motor symptom was calculated by summation of the related subitem scores in UPDRS part III: items 20 and 21 for tremor, item 22 for rigidity, items 23 to 26 and 31 for bradykinesia, and items 29 and 30 for gait disturbance/postural instability. Abbreviations: LOCF, last observation carried forward; SD, standard deviation; UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale.

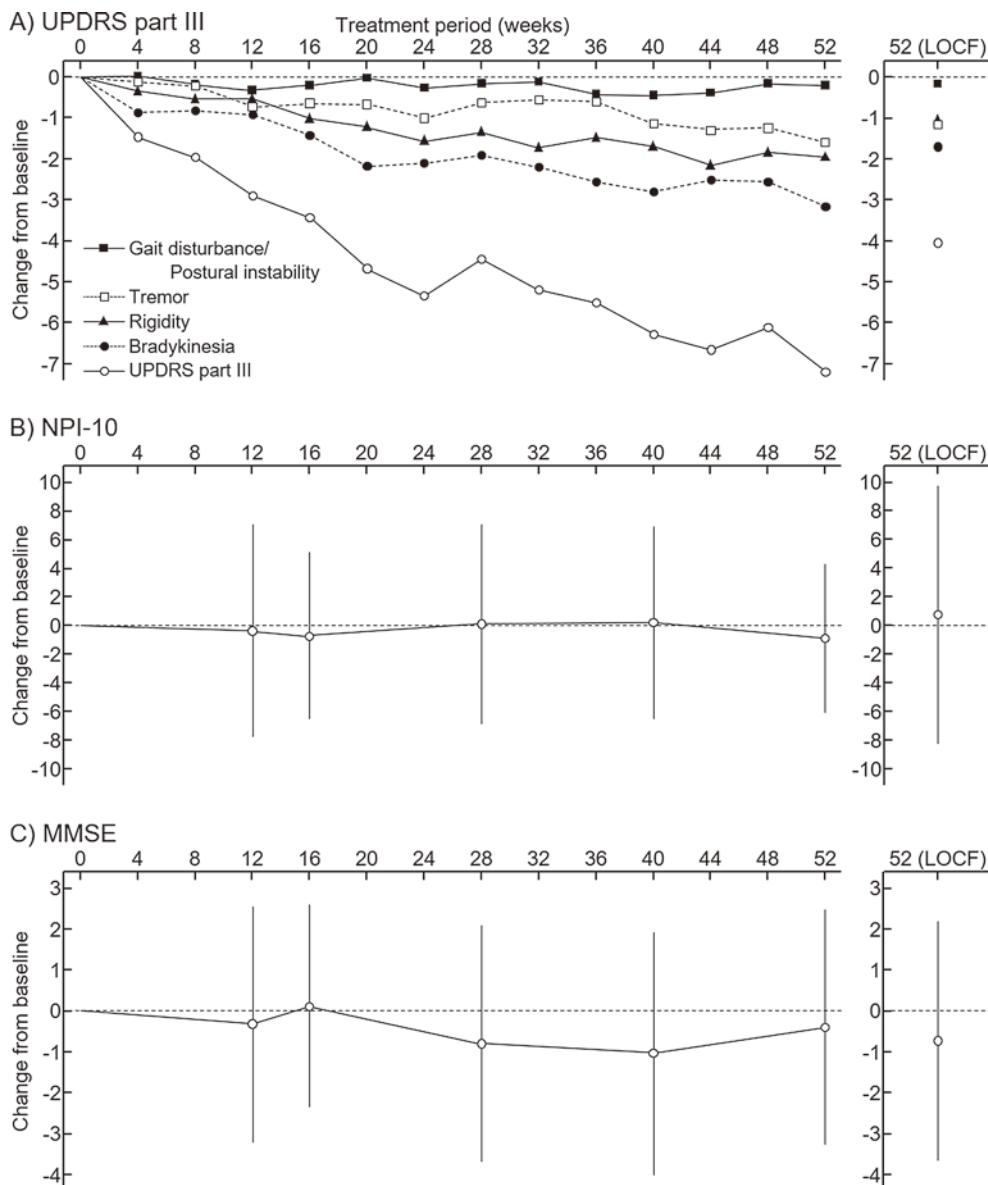


Figure 3. Time course of score change from baseline in UPDRS part III (A), NPI-10 (B), and MMSE (C) in the subjects who received only 25 mg/day of zonisamide over 52 weeks.

Results are presented as mean \pm SD. Statistical analysis was performed using a one-sample *t*-test ($P < 0.05$: statistically significant [value at each time point vs baseline]). For UPDRS part III and each motor symptom (A), the detailed results are summarized in Table 2. The score in each motor symptom was calculated by summation of the related subitem scores in UPDRS part III: items 20 and 21 for tremor, item 22 for rigidity, items 23 to 26 and 31 for bradykinesia, and items 29 and 30 for gait disturbance/postural instability.

Abbreviations: BPSD, behavioral and psychological symptoms of dementia; LOCF, last observation carried forward; MMSE, mini-mental state examination; NPI, neuropsychiatric inventory; SD, standard deviation; UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale.

Table 3. Adverse events in the subjects who received only 25 mg/day of zonisamide over 52 weeks.

(N = 48)	AE ^a	Drug-related AE ^b
	Number of subjects, n (%)	
Overall AEs		
Any AEs	42 (87.5)	13 (27.1)
AEs leading to death	3 (6.3)	0
Serious AEs	15 (31.3)	2 (4.2)
AEs leading to discontinuation	13 (27.1)	5 (10.4)
Common AEs ^c		
Nasopharyngitis	7 (14.6)	0
Somnolence	6 (12.5)	3 (6.3)
Fall	6 (12.5)	1 (2.1)
Decreased appetite	6 (12.5)	0
Dental caries	5 (10.4)	0
Bronchitis	4 (8.3)	0
Decreased weight	3 (6.3)	2 (4.2)
Constipation	3 (6.3)	2 (4.2)
Back pain	3 (6.3)	0
Neurologic AEs		
Somnolence	6 (12.5)	3 (6.3)
DLB ^c	1 (2.1)	1 (2.1)
Dysgeusia	1 (2.1)	0
Loss of consciousness	1 (2.1)	1 (2.1)
Dizziness	1 (2.1)	1 (2.1)
Dysesthesia	1 (2.1)	0
Encephalopathy	1 (2.1)	0
Psychiatric AEs		
Insomnia	2 (4.2)	0
Psychiatric symptoms ^d	2 (4.2)	2 (4.2)
Depression	1 (2.1)	0
Attention deficit	1 (2.1)	1 (2.1)
Hypobulia	1 (2.1)	1 (2.1)
Abnormal behavior	1 (2.1)	0
Dementia ^d	1 (2.1)	1 (2.1)
Delirium	1 (2.1)	0

^aAny unfavorable and unintended sign, symptom, or disease occurred in a subject treated with an investigational drug, regardless of whether it is related to the drug, ^bAEs for which a causal relationship with the drug could not be ruled out by investigators, ^cIn $\geq 5\%$ of subjects, ^dAggravation of existing symptoms.

Abbreviations : AE, adverse event ; DLB ; dementia with Lewy bodies.

あった。神経系・精神系の有害事象としては、傾眠、不眠症、精神症状などが報告されたが、副作用としての発現割合はいずれも10%未満であった。その他、臨床検査及び心電図検査の結果やバイタルサインに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

4. 考 察

パーキンソニズムを伴うDLB患者を対象としたゾニサミドの第三相試験に参加した被験者のうち、

試験期間を通してゾニサミド 25 mg/日のみを服用した 48 症例を今回のポストホック解析の対象集団とした。24 症例は試験を完了し、残りの 24 症例は途中で試験中止に至った。第三相試験の主要評価項目である UPDRS パート III 合計スコアは、二重盲検期（12 週）以降も 52 週まで低下が概ね継続し、ゾニサミド 25 mg/日による運動機能障害の改善が長期にわたり維持されることが示された。運動症候別に解析した結果、振戦、筋強剛、運動緩慢に対する改善作用が主として寄与しているものと考えられた。また、NPI-10 及び MMSE 合計スコアは 52 週間の試験期間を通して大きな変化はみられなかったことから、ゾニサミド 25 mg/日は長期にわたり BPSD や認知機能へ影響を及ぼさないものと考えられた。

今回、解析対象となった 48 症例のベースラインでの背景情報を第三相試験に参加した全被験者と比較すると (Murata et al., 2020)、いずれの項目においても大きな違いはみられず、同質の被験者集団であると考えられた。また、今回の解析対象 48 症例のうち、24 症例は 52 週間の試験を完了し、残りの 24 症例は途中で試験中止に至ったが、両者においても背景情報に有意な差を認める項目はなかった (Table 1)。試験を完了した被験者層、途中で試験中止に至った被験者層ともに抗認知症薬の服用割合は 75~80% と同程度であったこと、第三相試験の長期投与時の評価から抗認知症薬服用に関係なく運動機能障害に対するゾニサミドの改善効果が示されていたこと (Odawara et al., 2022) から、ゾニサミドの有効性及び忍容性に抗認知症薬が影響する可能性は低いものと考えられた。

ゾニサミド 25 mg/日を長期投与することにより、二重盲検期以降も運動機能障害の改善が継続し、最終評価時の 52 週での UPDRS パート III 合計スコアのベースラインからの変化量は平均で -7.2 となり、非盲検期にゾニサミド 50 mg/日の投与被験者も含む第三相試験の長期投与の評価結果 (ゾニサミドを 52 週間投与した被験者: 平均 -5.7 ± 9.1 [$P < 0.001$

vs ベースライン]) (Odawara et al., 2022) と同等の改善効果を示した。一方、レボドパを 1 年間、DLB 患者に長期投与した研究では、運動機能障害の改善効果は時間とともに減弱するという結果が報告されている (Lucetti et al., 2010)。今回の我々の結果から、半数は途中で試験中止に至ったものの、ゾニサミドに対して忍容性があり、継続して投与が可能な DLB 患者であれば、25 mg/日であっても二重盲検期として設定した 12 週以降も更なる治療効果の増大が期待できると考えられた。

運動症候毎のゾニサミド 25 mg/日長期投与時の改善効果についても第三相試験の長期投与の評価結果 (振戦: -1.6 ± 2.2 [$P < 0.001$ vs ベースライン], 筋強剛: -1.3 ± 2.6 [$P < 0.001$], 運動緩慢: -2.2 ± 4.8 [$P < 0.001$], 歩行障害・姿勢保持障害: -0.2 ± 1.3 [$P = 0.049$]) (Odawara et al., 2022) と概ね同様の結果であり、振戦、筋強剛及び運動緩慢に対して効果を示す一方で、歩行障害・姿勢保持障害に対しては改善効果がみられなかった。

NPI-10 及び MMSE 各合計スコアの 52 週間にわたる経時推移から、ゾニサミド 25 mg/日は長期的に BPSD や認知機能に悪影響を及ぼさないものと考えられた。一方、DLB 患者の認知機能の自然経過は、MMSE 合計スコアとして年平均 2.1 点や 4.4 点の減少が報告されていること (Kramberger et al., 2017; Rongve et al., 2016)、また PD 患者のリアルワールドデータを用いた解析でゾニサミドは他の抗 PD 薬と比較して認知症発症のリスクが低いことが報告されていること (Iwaki et al., 2019) を鑑みると、ゾニサミドは運動機能障害の改善作用を通じての間接的な作用、あるいは抗酸化作用等による神経保護 (Asanuma et al., 2010; Choudhury et al., 2011) のような直接的な作用によって、DLB の認知機能を維持している可能性も考えられる。ただし、症例数が試験期間とともに減少し、試験継続が可能であった被験者のみの結果であること、また、第三相試験ではプラセボを長期に服用する試験デザインを採用しておらず対照群との比較結果がないこと (Figure 1) から、ゾニサミドの認知機能への長期にわたる影響

については新たな検討を行う必要があると考えられる。

有害事象及び副作用全体の発現割合は、第三相試験の長期投与の評価結果 (Odawara et al., 2022) と比較して大きな違いはみられなかった。ドパミン系作用による薬物治療においては幻覚や妄想などの精神症状悪化のリスク増加が報告されている (McKeith et al., 2017)。一方、ゾニサミドはチロシン酸化酵素の活性促進やモノアミン酸化酵素 B の阻害等のドパミン系作用とナトリウムチャンネル阻害や T 型カルシウムチャンネル阻害等の非ドパミン系作用が報告されており (Okada et al., 1995; Uemura et al., 2017; Murata, 2004; Miwa et al., 2011)、両者の作用により幻覚や妄想の悪化リスクを増大させずに、パーキンソニズムに対する改善効果を示しているものと考えられる。

また、今回、ゾニサミド 25 mg/日長期投与時に認められた神経系・精神系の有害事象として傾眠の発現割合が 12.5% (6 症例) と第三相試験の長期投与時の評価結果 (ゾニサミド 52 週間投与群として 6.1%) (Odawara et al., 2022) と比較して高い結果がみられた。今回、傾眠を発現した 6 症例のうち、5 症例については 25 mg/日に用量が固定されていた 14 週までに傾眠が発現しており、用量変更が可能な非盲検期 (15 週以降) において再発を懸念し、医師の判断で増量が試みられなかったものと考えられる。その結果、第三相試験の長期投与時の評価結果と比較して、今回の解析対象集団における傾眠の発現割合が高くなったものと推測される。

今回の解析研究では次の研究限界があると考えられる；本研究はポストホック解析研究であること、解析対象症例数が少数であること、投与期間が DLB の自然経過と比較すると 1 年間と短期であること、対照群の設定がないこと、日本人のみが解析対象のため結果の一般化に留意する必要があること。

5. 結 語

今回、DLB 患者を対象としたゾニサミド第三相試験結果から試験期間を通して本邦承認用量である 25 mg/日のみを服用した被験者の結果を抽出し、長期投与時の有効性と安全性に関するポストホック解析を行った。その結果、ゾニサミド 25 mg/日は行動・心理症状や認知機能に大きな影響を及ぼすことなく、DLB の運動機能障害を長期にわたり改善することが示された。

謝 辞

ゾニサミド第三相試験に医学専門家として参画いただいた故 村田美穂先生、治験調整医師として参画いただいた小阪憲司先生、さらに各医療施設にて治験実施責任医師または分担医師として参加いただいた先生方のご尽力に深く感謝いたします。

本稿作成に際し、科学的な助言などの支援をいただいた住友ファーマ株式会社・小西修氏、遠矢俊司氏、松本裕司氏に感謝いたします。

COI

小田原俊成及び長谷川一子は、DLB 患者を対象としたゾニサミド第二相及び第三相試験に治験調整医師として参画している。田川正秋及び河内健治は住友ファーマ株式会社の従業員である。

本ポストホック解析研究及び本投稿は住友ファーマ株式会社 (旧 大日本住友製薬株式会社) からの提供資金で実施した。

文 献

- Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Kimoto N, Kikkawa Y, Takeshima M, Miyoshi K, Murata M (2010) Neuroprotective effects of zonisamide target astrocyte. *Ann Neurol* 67: 239-249
- Choudhury ME, Moritoyo T, Kubo M, Kyaw WT, Yabe H,

- Nishikawa N, Nagai M, Matsuda S, Nomoto M (2011) Zonisamide-induced long-lasting recovery of dopaminergic neurons from MPTP-toxicity. *Brain Res* 1384 : 170-178
- Hamilton JM, Salmon DP, Raman R, Hansen LA, Masliah E, Peavy GM, Galasko D (2014) Accounting for functional loss in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies : beyond cognition. *Alzheimers Dement* 10 : 171-178
- Iwaki H, Tagawa M, Iwasaki K, Kawakami K, Nomoto M (2019) Comparison of zonisamide with non-levodopa, anti-Parkinson's disease drugs in the incidence of Parkinson's disease-relevant symptoms. *J Neurol Sci* 402 : 145-152
- Kramberger MG, Auestad B, Garcia-Ptacek S, et al. (2017) Long-term cognitive decline in dementia with Lewy bodies in a large multicentre, international cohort. *J Alzheimers Dis* 57 : 787-795
- Lucetti C, Logi C, Del Dotto P, Berti C, Ceravolo R, Baldacci F, Dolciotti C, Gambaccini G, Rossi G, Bonuccelli U (2010) Levodopa response in dementia with Lewy bodies : a 1-year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 16 : 522-526
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89 : 88-100
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65 : 1863-1872
- Miwa H, Koh J, Kajimoto Y, Kondo T (2011) Effects of T-type calcium channel blockers on a parkinsonian tremor model in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 97 : 656-659
- Murata M (2004) Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 10 : 687-693
- Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Fukasaka J, Kochi K, Shimazu R, Japan Zonisamide on PD Study Group (2015) Zonisamide improves wearing-off in Parkinson's disease : a randomized, double-blind study. *Mov Disord* 30 : 1343-1350
- Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Shirakura K, Kochi K, Shimazu R, The Zonisamide PD Study Group (2016) Randomized placebo-controlled trial of zonisamide in patients with Parkinson's disease. *Neurol Clin Neurosci* 4 : 10-15
- Murata M, Odawara T, Hasegawa K, Iiyama S, Nakamura M, Tagawa M, Kosaka K (2018) Adjunct zonisamide to levodopa for DLB parkinsonism : a randomized double-blind phase 2 study. *Neurology* 90 : e664-e672
- Murata M, Odawara T, Hasegawa K, Kajiwara R, Takeuchi H, Tagawa M, Kosaka K (2020) Effect of zonisamide on parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies : a phase 3 randomized clinical trial. *Parkinsonism Relat Disord* 76 : 91-97
- Odawara T, Hasegawa K, Kajiwara R, Takeuchi H, Tagawa M, Kosaka K, Murata M (2022) Long-term efficacy and safety of zonisamide for treatment of parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies : an open-label extension of a phase three randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 30 : 314-328
- Odawara T, Shiozaki K, Togo T, Hirayasu Y (2010) Administration of zonisamide in three cases of dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Clin Neurosci* 64 : 327-329
- Okada M, Kaneko S, Hirano T, Mizuno K, Kondo T, Otani K, Fukushima Y (1995) Effects of zonisamide on dopaminergic system. *Epilepsy Res* 22 : 193-205
- Rongve A, Soennesyn H, Skogseth R, Oesterhus R, Hortobágyi T, Ballard C, Auestad BH, Aarsland D (2016) Cognitive decline in dementia with Lewy bodies : a 5-year prospective cohort study. *BMJ Open* 6 : e010357
- Sato S, Mizukami K, Asada T (2010) Successful treatment of extrapyramidal and psychotic symptoms with zonisamide in a patient with dementia with Lewy bodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34 : 1130-1131
- Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K (2014) Improvement in parkinsonism with zonisamide treatment in a patient with dementia with Lewy bodies. *J Neurol Stroke* 1 : 97-99
- Uemura MT, Asano T, Hikawa R, Yamakado H, Takahashi R (2017) Zonisamide inhibits monoamine oxidase and enhances motor performance and social activity. *Neurosci Res* 124 : 25-32

Efficacy and safety of long-term zonisamide 25 mg/day treatment for parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies : a post-hoc analysis of phase III clinical trial

Toshinari Odawara¹⁾, Masaaki Tagawa²⁾, Kenji Kochi³⁾, Kazuko Hasegawa⁴⁾

¹⁾Health Management Center, Yokohama City University

²⁾Medical Affairs, Sumitomo Pharma Co., Ltd.

³⁾Data Science, Sumitomo Pharma Co., Ltd.

⁴⁾Neurology, National Hospital Organization, Sagami National Hospital

Zonisamide has been approved as an agent for the treatment of parkinsonism accompanying dementia with Lewy bodies in July 2018 and is currently available at a dose of 25 mg/day in Japan. In this present study, to examine the efficacy and safety of long-term treatment with zonisamide 25 mg/day for parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies, we performed a post-hoc analysis using the data from 48 subjects who took only the approved dose of 25 mg/day throughout the 52-week trial period in a phase III trial.

Zonisamide 25 mg/day resulted in a decrease of total score in Unified Parkinson's disease rating scale part III, a rating scale for motor function, and did not significantly change the scores in Neuropsychiatric inventory-10 and Mini-mental state examination, respective rating scales for behavioral and psychological symptoms in dementia and cognitive function. Moreover, the incidence of drug-related adverse events leading to treatment discontinuation was reported 10.4% (5 subjects). Therefore, zonisamide 25 mg/day was considered well tolerated.

These findings suggest that long-term treatment with zonisamide 25 mg/day leads to continuous improvement of parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies without exacerbation of behavioral and psychological symptoms in dementia and cognitive function.

Key words : zonisamide, dementia with Lewy bodies, parkinsonism, approved dosage, long-term treatment, post-hoc analysis

Address correspondence to Dr. Toshinari Odawara, Health Management Center, Yokohama City University (22-2 Seto, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0027, Japan)