

審議結果報告書

平成 30 年 6 月 11 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] トレリーフ錠25mg、同OD錠25mg
[一 般 名] ゾニサミド
[申 請 者 名] 大日本住友製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 8 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 6 月 8 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 30 年 5 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ①トレリーフ錠 25 mg、②同 OD 錠 25 mg
[一 般 名] ゾニサミド
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 8 月 30 日
[剤形・含量] ①1 錠中にゾニサミド 25 mg を含有する錠剤
②1 錠中にゾニサミド 25 mg を含有する口腔内崩壊錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のレビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム（レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、幻覚、妄想、錯乱、譫妄の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

1. パーキンソン病

(レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合)

2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

(レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合)

(下線部今回追加)

[用法及び用量]

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

1. パーキンソン病

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25 mg を経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善には、1日1回50 mg を経口投与する。

2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25 mg を経口投与する。

（下線部今回追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 3 月 2 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ①トレリーフ錠 25 mg、②同 OD 錠 25 mg、同 OD 錠 50 mg

[一 般 名] ゾニサミド

[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社

[申請年月日] 平成 29 年 8 月 30 日

[剤形・含量] ①1 錠中にゾニサミド 25 mg を含有する錠剤

②1 錠中にゾニサミド 25 又は 50 mg を含有する口腔内崩壊錠

[申請時の効能・効果]

1. パーキンソン病（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合）

2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

(下線部今回追加)

[申請時の用法・用量]

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

1. パーキンソン病

通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25 mg を経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善には、1 日 1 回 50 mg を経口投与する。

2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

通常、成人にゾニサミドとして、1 日 1 回 25 mg を経口投与する。なお、状態に応じて 1 日 1 回 50 mg を経口投与できる。

(下線部今回追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、大日本製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）により合成された 1,2-benzisoxazole 誘導体である。本邦では、1989 年に抗てんかん薬として承認され、2009 年に抗 PD 薬として 1 日 1 回 25 mg 投与の用法・用量が承認された後、2013 年に PD における症状の日内変動（wearing-off 現象）の改善について 1 日 1 回 50 mg 投与の用法・用量が追加承認された。海外では、2018 年 2 月現在、抗てんかん薬としてのみ承認されている。

DLB は大脳と脳幹の神経細胞脱落と α -シヌクレイン陽性の細胞内封入体であるレビー小体の多数の出現を病理学的特徴とする認知症であり、主症状の一つにパーキンソニズムがある。DLB に伴うパーキンソニズムは、PD と同様に黒質のドパミン神経細胞の変成・脱落により起こるとされており、PD でのパーキンソニズムと質的に同じであることから、本薬は DLB に伴うパーキンソニズムに対しても有効性を示すことが期待され、20 年に臨床開発が開始された。

今般、国内の臨床試験成績に基づき、DLB に伴うパーキンソニズムに係る効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ヒト型 T タイプカルシウムチャンネル Cav3.1、Cav3.2 及びナトリウムチャンネル Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.6 電流に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.01）

ヒト型 T タイプカルシウムチャンネルである Cav3.1 又は Cav3.2 を発現させた HEK293 細胞において、Cav3.1 及び Cav3.2 電流を本薬 3 mmol/L 添加時と非添加時で比較したところ、本薬 3 mmol/L 添加により非添加時と比較して Cav3.1 及び Cav3.2 電流がそれぞれ 59.5 及び 42.4%阻害された。Cav3.1 を発現させた HEK293 細胞に種々の濃度の本薬を添加し Cav3.1 電流を評価したところ、本薬は濃度依存的に Cav3.1 電流を阻害し、IC₅₀ は 2408.1 μ mol/L であった。

ヒト型ナトリウムチャンネルである Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3 又は Nav1.6 を発現させた HEK293 細胞において、Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3 及び Nav1.6 電流を本薬 3 mmol/L 添加時と非添加時で比較したところ、本薬 3 mmol/L 添加により非添加時と比較して Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3 及び Nav1.6 電流がそれぞれ 12.6、10.7、11.9 及び 17.3%阻害された。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。本剤の初回申請時に実施した薬理試験において、本薬がレボドパ併用下で線条体細胞外液中ドパミンレベルの上昇作用を示すこと、及び比較的 MAO-B 選択性の高い MAO 阻害作用を有することが確認されているが、本薬による PD の運動機能障害改善作用に関する分子レベルでの詳細な作用機序は不明である。PD の運動機能障害の原因の一つと考えられている視床下核の異常な神経活動には、当該部位に発現する T タイプカルシウムチャンネル及びナトリウムチャンネルが関与し、T タイプカルシウムチャンネルの阻害により PD モデルラットの運動機能障害が改善したと報告されている（Pflugers Arch 2014; 466: 747-55、J Neurosci 1999; 19: 7617-28 等）ことから、本申請では、本薬のヒト型 T タイプカルシウムチャンネル及びナトリウムチャンネルに対する阻害

作用を検討する *in vitro* 試験を実施した。その結果、本薬はいずれのチャネルに対しても阻害作用を示した。以上より、本薬による PD の運動機能障害改善作用には、これまでに検討したレボドパ賦活作用に加えて、T タイプカルシウムチャネル及びナトリウムチャネルに対する阻害作用が関与していることが示唆される。

DLB は PD とともにレビー小体病という同一の疾患スペクトラムに属すると考えられ、病理学的特徴（レビー小体の出現）、病態（ドパミン神経細胞の変性・脱落）及び臨床症状（パーキンソニズム）に PD と共通する点があると考えられるため（レビー小体型認知症 第 1 版 中外医学社; 2014. p152）、本薬は、DLB においても PD の運動機能障害改善作用と同様の機序により、パーキンソニズムの改善作用を示すと考える。

機構は、以下のように考える。既承認時に実施された薬理試験において、本薬の抗 PD 効果がドパミン神経系への作用に基づくことが推察可能な成績が示されている（「トレリーフ錠 25 mg」審査報告書（平成 20 年 11 月 12 日）参照）。また、新たに実施された試験で、PD の運動機能障害や DLB に伴うパーキンソニズムの改善に関与する可能性があるヒト型 T タイプカルシウムチャネル及びナトリウムチャネルに対する本薬の阻害作用が示されたこと、並びに PD と DLB は同様の病態及び病理学的特徴を示すと考えられ、医療現場において DLB に伴うパーキンソニズムに対して PD に準じた薬物療法が行われていること（認知症疾患診療ガイドライン）等から、本薬により、DLB に伴うパーキンソニズムが改善する可能性は示唆されているものと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は評価済みである（「エクセグラン」1989 年 3 月 31 日承認及び「トレリーフ」2009 年 1 月 21 日承認）ため、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験に関する資料」は評価済みである（「エクセグラン」1989 年 3 月 31 日承認及び「トレリーフ」2009 年 1 月 21 日承認）ため、新たな試験成績は提出されていない。

6.2 臨床薬理試験

本薬の血漿中濃度は HPLC により測定され、定量下限は 0.0500 µg/mL であった。

特に記載のない限り、血漿中濃度は平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 国内第Ⅱ相試験（D4404002 試験、CTD5.3.5.1.01）

パーキンソニズムを伴う DLB 患者 97 例に、レボドパ/DCI 合剤併用下で、本薬 25 又は 50 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、本薬投与 4 週目における血漿中本薬トラフ濃度は、それぞれ $1.43 \pm 0.34 \mu\text{g/mL}$ (39 例) 及び $3.43 \pm 1.34 \mu\text{g/mL}$ (37 例) であった。DLB 患者において本薬との併用が想定されるドネペジル塩酸塩及び抑肝散製剤の併用患者は、それぞれ 47 例 (本薬 25 mg 群 : 22 例、50 mg 群 : 25 例、以下同順) 及び 16 例 (7 例、9 例) であり、いずれの併用薬も本薬のトラフ濃度に影響を及ぼさなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、本申請にあたり提出された臨床薬理試験成績について、本薬の臨床使用上、特段問題となる成績ではないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 1 に示す 2 試験が提出された (PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概要」の項参照)。

表 1 : 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	無作為化例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	D4404002	II	パーキンソニズムを伴う DLB 患者	プラセボ群 58 例 本薬 25 mg 群 51 例 本薬 50 mg 群 50 例	プラセボ、本薬 25 又は 50 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性 PK
評価	国内	D4404013	III	パーキンソニズムを伴う DLB 患者	二重盲検期 : プラセボ群 120 例 本薬 25 mg 群 117 例 本薬 50 mg 群 114 例 非盲検期 : 307 例	二重盲検期 : プラセボ、本薬 25 又は 50 mg を 1 日 1 回経口投与 非盲検期 : 本薬 25~50 mg を 1 日 1 回経口投与 (開始用量は 25 mg)	有効性 安全性

7.1 国内第 II 相試験 (D4404002 試験、CTD5.3.5.1.01、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

パーキンソニズムを伴う DLB 患者の運動機能障害に対する本薬 25 及び 50 mg の有効性、安全性及び PK を検討する目的で、無作為化二重盲検試験が国内 60 施設で実施された (目標被験者数 : 各群 50 例、計 150 例)。

4 週間の観察期にプラセボが投与され、その後 12 週間の治療期に、プラセボ、本薬 25 又は 50 mg が 1 日 1 回経口投与された。レボドパ/DCI 合剤及び他の抗 PD 薬は観察期開始 2 週間前から治療期終了時まで、認知症治療薬は観察期開始 12 週間前から治療期終了時まで、用法・用量を一定とすることとされた¹⁾。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 85 歳未満の患者とされた。

¹⁾ ドパミン受容体の過剰刺激によると思われる症状 (ジスキネジア、精神症状等) が発現し、治験責任 (分担) 医師により治験の継続に支障をきたすと判断された場合は、抗 PD 薬の減量が可能とされたが、減量後の用量から増量することは禁止された。

- ・ DLB の臨床診断基準第 3 版 (Neurology 2005; 65: 1863-72) で probable DLB (臨床的ほぼ確実例) と診断²⁾ された
- ・ UPDRS PartIII 合計スコアが 10 点以上
- ・ MMSE 合計スコアが 10 点以上 26 点以下
- ・ レボドパ/DCI 合剤を観察期開始前 12 週間以上連続して服用中

無作為化された 159 例 (プラセボ群 58 例、本薬 25 mg 群 51 例、本薬 50 mg 群 50 例、以下同順) 全例に治験薬が投与され、原資料が焼失した本薬 50 mg 群 1 例を除く 158 例 (58 例、51 例、49 例) が安全性解析対象集団とされた。そのうち、ベースライン (治療期の治験薬投与開始前、以下同様) 及び治療期用治験薬を服用した後の UPDRS PartIII 合計スコアデータを有する 152 例 (55 例、48 例、49 例) が mITT 集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 21 例 (5 例、9 例、7 例) であり、主な中止理由は有害事象 14 例 (3 例、5 例、6 例)、参加取りやめの申し出 5 例 (0 例、4 例、1 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 12 週時 (治療期終了時) における UPDRS PartIII 合計スコアのベースラインからの変化量は、表 2 のとおりであり、群間比較の結果、プラセボ群と本薬 50 mg 群との間には有意差がみられたが ($p=0.003$ 、投与群を固定効果、ベースラインの UPDRS PartIII 合計スコアを共変量とする共分散分析、以下同様)、プラセボ群と本薬 25 mg 群との間に有意差はみられなかった ($p=0.099$) (Fisher の LSD 法により検定の多重性を調整)。

表 2 : 投与 12 週時における UPDRS PartIII 合計スコアのベースラインからの変化量 (mITT)

	プラセボ群	本薬 25 mg 群	本薬 50 mg 群
ベースライン (平均値±標準偏差)	55 例 31.4±10.3	48 例 33.2±13.4	49 例 32.4±10.5
投与 12 週時 (LOCF) (平均値±標準偏差)	55 例 29.3±12.4	48 例 28.8±14.4	49 例 26.2±12.8
ベースラインからの変化量 (LOCF) (最小二乗平均値±標準誤差) ^a	-2.1±0.9	-4.4±1.0	-6.2±1.0
プラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値 [95%CI]) ^a	—	-2.3 [-5.0, 0.4]	-4.1 [-6.8, -1.4]

a : 投与群を固定効果、ベースラインの UPDRS PartIII 合計スコアを共変量とする共分散分析

副次評価項目とされた投与 12 週時における NPI-10 合計スコア及び MMSE 合計スコアのベースラインからの変化量は、それぞれ表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3 : 投与 12 週時における NPI-10 合計スコアのベースラインからの変化量 (mITT)

	プラセボ群	本薬 25 mg 群	本薬 50 mg 群
ベースライン (平均値±標準偏差)	52 例 7.6±8.5	45 例 6.4±8.7	46 例 7.8±8.3
投与 12 週時 (LOCF) (平均値±標準偏差)	52 例 7.4±10.6	45 例 7.7±10.2	46 例 7.8±6.7
ベースラインからの変化量 (LOCF) (最小二乗平均値±標準誤差) ^a	0.0±1.0	1.1±1.1	0.1±1.1
プラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値 [95%CI]) ^a	—	1.1 [-1.8, 4.0]	0.2 [-2.7, 3.0]

a : 投与群を固定効果、ベースラインの NPI-10 合計スコアを共変量とする共分散分析

²⁾ 「中心的特徴」 (進行性の認知機能低下) を必須とし、「中核的特徴」 (動揺性の認知機能、繰り返し出現する幻視、又は自然発生の (誘因のない) パーキンソニズム) 二つ、又は「中核的特徴」一つ及び「示唆的特徴」 (レム期睡眠行動異常症、顕著な抗精神病薬に対する感受性、又は大脳基底核におけるドパミントランスポーター取込み低下) 一つ以上を満たす場合

表 4：投与 12 週時における MMSE 合計スコアのベースラインからの変化量 (mITT)

	プラセボ群	本薬 25 mg 群	本薬 50 mg 群
ベースライン (平均値±標準偏差)	54 例 21.4±4.7	44 例 22.1±5.3	45 例 21.2±3.9
投与 12 週時 (LOCF) (平均値±標準偏差)	54 例 21.1±6.2	44 例 21.8±5.7	45 例 21.8±4.2
ベースラインからの変化量 (LOCF) (最小二乗平均値±標準誤差) ^a	-0.4±0.4	-0.3±0.4	0.5±0.4
プラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値 [95%CI]) ^a	—	0.1 [-1.1, 1.3]	0.9 [-0.3, 2.1]

a：投与群を固定効果、ベースラインの MMSE 合計スコアを共変量とする共分散分析

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 50.0% (29/58 例)、本薬 25 mg 群 43.1% (22/51 例)、本薬 50 mg 群 65.3% (32/49 例) であり、主な事象は表 5 のとおりであった。

表 5：主な有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (58 例)	本薬 25 mg 群 (51 例)	本薬 50 mg 群 (49 例)
鼻咽頭炎	6.9 (4)	9.8 (5)	10.2 (5)
体重減少	0 (0)	2.0 (1)	8.2 (4)
擦過傷	0 (0)	0 (0)	6.1 (3)
食欲減退	1.7 (1)	3.9 (2)	6.1 (3)
挫傷	8.6 (5)	5.9 (3)	2.0 (1)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 3 例 (腸の軸捻転、前腕骨折、不安障害)、本薬 25 mg 群 4 例 (嚥下障害・誤嚥性肺炎、肺腺癌、肺炎、直腸癌)、本薬 50 mg 群 3 例 (背部痛、イレウス、食欲減退・ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症) に認められ、本薬 50 mg 群の食欲減退は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例 (腸の軸捻転、不安障害)、本薬 25 mg 群 5 例 (傾眠、上腹部痛・味覚異常、薬疹、肺腺癌、肺炎)、本薬 50 mg 群 6 例 (背部痛、幻覚、イレウス、認知障害、発疹、食欲減退) に認められた。

7.2 国内第Ⅲ相試験 (D4404013 試験、CTD5.3.5.1.02、実施期間 20 年 月～20 年 月)

パーキンソニズムを伴う DLB 患者の運動機能障害に対する本薬 25 及び 50 mg の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較期 (二重盲検期) 及び非盲検非対照期 (非盲検期) からなる臨床試験が国内 109 施設で実施された (目標被験者数：各群 100 例、計 300 例)。

4 週間の観察期にプラセボが投与され、その後 12 週間の二重盲検期に、プラセボ、本薬 25 又は 50 mg が 1 日 1 回経口投与された。二重盲検期終了後は非盲検期 (40 週間) とされ、本薬 25 mg 1 日 1 回投与から開始し、治験責任 (分担) 医師の判断により本薬 25 又は 50 mg に適宜増減可能とされた。なお、非盲検期に本薬の投与量を変更した場合は、原則として少なくとも 2 週間は本薬の投与量を変更しないこととされた。レボドパ/DCI 合剤及び他の抗 PD 薬は観察期開始 2 週間前から非盲検期終了時まで、認知症治療薬は観察期開始 12 週間前から非盲検期終了時まで、用法・用量を一定とすることとされた¹⁾。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 90 歳未満の患者とされた。

- ・ DLB の臨床診断基準第 3 版 (Neurology 2005; 65: 1863-72) で probable DLB (臨床的ほぼ確実例) と診断²⁾ された
- ・ UPDRS PartIII 合計スコアが 10 点以上
- ・ MMSE 合計スコアが 10 点以上
- ・ レボドパ/DCI 合剤を観察期開始前 12 週間以上連続して服用中

①二重盲検期

無作為化された 351 例 (プラセボ群 120 例、本薬 25 mg 群 117 例、本薬 50 mg 群 114 例、以下同順) のうち、350 例 (120 例、117 例、113 例) に治験薬が投与された。そのうち、ベースライン (二重盲検期の治験薬投与開始前、以下同様) 及び治験薬投与後の UPDRS PartIII 合計スコアデータを有する 346 例 (118 例、117 例、111 例) が mITT 集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、治験薬が投与された 350 例について、本薬 50 mg 群に割り付けられた 1 例に誤ってプラセボが配薬されたため、安全性解析対象集団は 350 例 (121 例、117 例、112 例) とされた。二重盲検期における中止例は 31 例 (11 例、5 例、15 例) であり、主な中止理由は有害事象 22 例 (6 例、5 例、11 例)、参加取りやめの申し出 5 例 (2 例、0 例、3 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 12 週時における UPDRS PartIII 合計スコアのベースラインからの変化量は、表 6 のとおりであり、プラセボ群と本薬 25 mg 群及び 50 mg 群との間にいずれも有意差がみられた ($p=0.005$ 、 $p=0.005$ 、投与群、評価時期 (4 週、8 週、12 週)、実施医療機関、投与群と評価時期の交互作用項を固定効果、ベースラインの UPDRS PartIII 合計スコアを共変量とする MMRM、Hochberg 法により検定の多重性を調整)。

表 6：投与 12 週時における UPDRS PartIII 合計スコアのベースラインからの変化量 (mITT)

	プラセボ群	本薬 25 mg 群	本薬 50 mg 群
ベースライン (平均値±標準偏差)	118 例 30.5±10.8	117 例 31.9±12.1	111 例 31.2±12.4
投与 12 週時 (平均値±標準偏差)	110 例 28.9±12.6	110 例 27.2±11.9	99 例 27.0±12.7
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^a	-1.4±0.6	-4.1±0.6	-4.0±0.7
プラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値 [95%CI]) ^a	—	-2.7 [-4.4, -0.9]	-2.6 [-4.4, -0.8]

a：投与群、評価時期 (4 週、8 週、12 週)、実施医療機関、投与群と評価時期の交互作用項を固定効果、ベースラインの UPDRS PartIII 合計スコアを共変量とする MMRM

副次評価項目とされた投与 12 週時における NPI-10 合計スコア及び MMSE 合計スコアのベースラインからの変化量は、それぞれ表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7：投与 12 週時における NPI-10 合計スコアのベースラインからの変化量 (mITT)

	プラセボ群	本薬 25 mg 群	本薬 50 mg 群
ベースライン (平均値±標準偏差)	114 例 6.2±7.6	113 例 7.0±10.1	110 例 6.0±7.2
投与 12 週時 (LOCF) (平均値±標準偏差)	114 例 6.9±8.9	113 例 6.7±11.1	110 例 6.0±7.8
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^a	0.6±0.6	-0.2±0.6	-0.1±0.6
プラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値 [95%CI]) ^a	—	-0.9 [-2.6, 0.9]	-0.7 [-2.5, 1.0]

a：投与群、実施医療機関を固定効果、ベースラインの NPI-10 合計スコアを共変量とする共分散分析

表 8：投与 12 週時における MMSE 合計スコアのベースラインからの変化量 (mITT)

	プラセボ群	本薬 25 mg 群	本薬 50 mg 群
ベースライン (平均値±標準偏差)	114 例 22.6±5.2	113 例 21.0±5.7	110 例 22.0±5.1
投与 12 週時 (LOCF) (平均値±標準偏差)	114 例 22.4±5.3	113 例 20.7±6.1	110 例 21.2±5.7
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^a	0.0±0.3	-0.3±0.3	-0.8±0.3
プラセボ群との変化量の差 (最小二乗平均値 [95%CI]) ^a	—	-0.3 [-1.0, 0.5]	-0.8 [-1.5, -0.1]

a：投与群、実施医療機関を固定効果、ベースラインの MMSE 合計スコア値を共変量とする共分散分析

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 47.1% (57/121 例)、本薬 25 mg 群 48.7% (57/117 例)、本薬 50 mg 群 54.5% (61/112 例) であり、主な事象は表 9 のとおりであった。

表 9：主な有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (121 例)	本薬 25 mg 群 (117 例)	本薬 50 mg 群 (112 例)
鼻咽頭炎	5.8 (7)	6.0 (7)	9.8 (11)
食欲減退	0.8 (1)	3.4 (4)	7.1 (8)
便秘	4.1 (5)	0 (0)	3.6 (4)
転倒	3.3 (4)	2.6 (3)	3.6 (4)
挫傷	4.1 (5)	5.1 (6)	1.8 (2)
傾眠	0.8 (1)	4.3 (5)	0.9 (1)
低カリウム血症	3.3 (4)	0.9 (1)	0 (0)

% (例数)

死亡は、本薬 25 mg 群 1 例 (心筋虚血)、本薬 50 mg 群 1 例 (溺死) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。プラセボ群に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 10 例 (大腿骨骨折、食道損傷・誤嚥性肺炎、脊椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折、背部痛、急性心不全、肺炎、意識変容状態、一過性脳虚血発作、パーキンソニズム)、本薬 25 mg 群 7 例 (肺炎 2 例、心筋虚血、大腿骨頸部骨折、大腸ポリープ、精神症状、異常行動各 1 例)、本薬 50 mg 群 7 例 (肺炎、脱水、溺死、埋伏歯・骨の良性新生物、脛骨骨折、十二指腸潰瘍、B 細胞性リンパ腫) に認められ、プラセボ群のパーキンソニズム、本薬 25 mg 群の精神症状は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6 例 (大腿骨骨折、精神症状、大腿骨頸部骨折、急性心不全、肺炎、パーキンソニズム)、本薬 25 mg 群 6 例 (心筋虚血、レヴィ小体型認知症、大腿骨頸部骨折、精神症状、傾眠、注意欠陥多動性障害)、本薬 50 mg 群 11 例 (食欲減退 2 例、転倒、幻視・食欲減退、腎機能障害・血中クレアチンホスホキナーゼ増加・圧挫症候群・褥瘡性潰瘍・脱水・肺炎、溺死、精神症状、脛骨骨折、薬疹、B 細胞性リンパ腫、脊椎圧迫骨折各 1 例) に認められた。

②非盲検期

二重盲検期を完了した 319 例 (二重盲検期における投与群、以下同様：プラセボ群 109 例、本薬 25 mg 群 112 例、本薬 50 mg 群 98 例、以下同順) のうち 307 例 (106 例、106 例、95 例) が非盲検期に移行した。なお、プラセボ群 1 例は、被験者及び介護者の認識違いにより、非盲検期開始時点から本薬 50 mg

1日1回が投与された。非盲検期における中止例は77例（24例、25例、28例）であり、主な中止理由は有害事象48例（18例、12例、18例）、参加取りやめの申し出18例（4例、8例、6例）であった。

非盲検期に187例（64例、68例、55例）が本薬50mgに増量され、そのうち、136例（47例、51例、38例）が投与52週時まで50mgでの投与が維持された。

無作為化され、二重盲検期又は非盲検期に本薬を1回以上投与された335例（106例、117例、112例）がLTとされ、安全性及び有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、UPDRS PartⅢ合計スコアの推移は、表10のとおりであった。

表10：UPDRS PartⅢ合計スコアの推移（LT）

	プラセボ群			本薬25mg群			本薬50mg群		
	例数	値	変化量 ^a	例数	値	変化量 ^b	例数	値	変化量 ^b
ベースライン	—	—	—	117	31.9±12.1	—	112	31.2±12.3	—
投与12週時	106	28.6±12.6	—	111	27.2±11.9	−4.2±7.0	99	27.0±12.7	−4.6±6.5
投与28週時	93	25.1±12.6	−2.9±5.6	99	25.9±12.8	−5.1±7.3	80	24.3±11.1	−6.3±8.2
投与52週時	81	24.9±13.8	−2.8±7.8	81	25.6±12.1	−5.4±9.3	67	25.1±12.7	−6.0±8.9

平均値±標準偏差

各評価時は二重盲検期開始時からの週数

a：投与12週時からの変化量、b：ベースラインからの変化量

安全性について、本薬投与開始以降³⁾の安全性が、長期安全性として評価された。有害事象の発現割合は、プラセボ群82.1%（87/106例）、本薬25mg群89.7%（105/117例）、本薬50mg群86.6%（97/112例）であり、主な事象は表11のとおりであった。

表11：主な有害事象の発現割合（LT）

	プラセボ群 (106例)	本薬25mg群 (117例)	本薬50mg群 (112例)
鼻咽頭炎	15.1 (16)	23.1 (27)	21.4 (24)
挫傷	14.2 (15)	9.4 (11)	8.0 (9)
体重減少	6.6 (7)	8.5 (10)	8.0 (9)
食欲減退	3.8 (4)	9.4 (11)	7.1 (8)
転倒	6.6 (7)	6.8 (8)	7.1 (8)
便秘	6.6 (7)	3.4 (4)	7.1 (8)
傾眠	6.6 (7)	7.7 (9)	4.5 (5)
褥瘡性潰瘍	4.7 (5)	2.6 (3)	4.5 (5)
下痢	3.8 (4)	2.6 (3)	4.5 (5)
末梢性浮腫	0.9 (1)	0 (0)	4.5 (5)
インフルエンザ	2.8 (3)	6.0 (7)	3.6 (4)
背部痛	3.8 (4)	4.3 (5)	3.6 (4)
肺炎	0.9 (1)	3.4 (4)	3.6 (4)
誤嚥性肺炎	2.8 (3)	2.6 (3)	3.6 (4)
膀胱炎	3.8 (4)	1.7 (2)	3.6 (4)
貧血	0 (0)	1.7 (2)	3.6 (4)
脊椎圧迫骨折	5.7 (6)	1.7 (2)	3.6 (4)
関節痛	1.9 (2)	1.7 (2)	3.6 (4)
脱水	9.4 (10)	7.7 (9)	2.7 (3)
不眠症	1.9 (2)	3.4 (4)	2.7 (3)
気管支炎	5.7 (6)	5.1 (6)	1.8 (2)
精神症状	0.9 (1)	4.3 (5)	1.8 (2)
齲齒	0.9 (1)	8.5 (10)	0.9 (1)

%（例数）

³⁾ プラセボ群：非盲検期、本薬25mg群及び50mg群：二重盲検期及び非盲検期

非盲検期において、死亡は、プラセボ群 3 例（くも膜下出血、誤嚥性肺炎、脳梗塞）、本薬 25 mg 群 3 例（くも膜下出血、溺死、肺塞栓症）、本薬 50 mg 群 1 例（心臓死）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

非盲検期において、重篤な有害事象はプラセボ群 21 例、本薬 25 mg 群 16 例、本薬 50 mg 群 18 例に認められた。主な重篤な有害事象は、プラセボ群で尿路感染、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折、脱水、誤嚥性肺炎、心不全各 2 例、本薬 25 mg 群で誤嚥性肺炎 2 例、本薬 50 mg 群で誤嚥性肺炎 4 例、白内障手術、インフルエンザ、硬膜下血腫各 2 例であり、このうち本薬 50 mg 群の誤嚥性肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

非盲検期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 18 例、本薬 25 mg 群 12 例、本薬 50 mg 群 18 例に認められた。治験薬の投与中止に至った主な事象は、プラセボ群で傾眠 3 例、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折各 2 例、本薬 25 mg 群で誤嚥性肺炎 2 例、本薬 50 mg 群で誤嚥性肺炎 3 例であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、DLB に伴うパーキンソニズムの治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。現在、本邦において DLB に伴うパーキンソニズムの効能・効果で承認されている治療薬はなく、PD に準じた薬物療法が行われている。認知症疾患診療ガイドラインでは DLB に伴うパーキンソニズムに対してレボドパが推奨されているが、DLB に対するレボドパの反応は PD と比べて一般に劣っており、また、DLB では PD と比較してレボドパの増量により BPSD の悪化やせん妄を来しやすいため、レボドパは少量よりゆっくりと漸増し、必要最低用量で調節することとされている。レボドパにドパミンアゴニストが併用されることもあるが、レボドパ以上に BPSD の悪化やせん妄に注意が必要であり、アママンタジン及び抗コリン薬はせん妄を来すことや認知機能を低下させる可能性があるため通常は使用されない（医学のあゆみ 2011; 236: 987-91、認知症疾患診療ガイドライン）。したがって、DLB に伴うパーキンソニズムに対する薬物療法は選択肢が非常に限られており、BPSD 及びせん妄の悪化を来さない治療薬が求められている。

本薬は、レボドパ賦活型の抗 PD 薬であり、本邦において、レボドパ含有製剤に他の抗 PD 薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合に使用する薬剤として承認されている。DLB 患者では、上述したようにレボドパ以外の抗 PD 薬は積極的には投与されないことを踏まえると、本薬は、既にレボドパ含有製剤で治療を受けており、DLB に伴うパーキンソニズムをさらに改善したい場合に追加で投与される薬剤として位置付けられると考える。

本申請に際し実施した、レボドパ/DCI 合剤を服用中のパーキンソニズムを伴う DLB 患者を対象とした臨床試験において、DLB に伴うパーキンソニズムに対する本薬の有効性が示され（「7.R.2 有効性について」の項参照）、本薬による BPSD の悪化やせん妄の懸念はプラセボと同程度であった（「7.R.3 安全性について」の項参照）。これまで DLB に伴うパーキンソニズムに対して実施されたプラセボ対照無作為化比較試験は報告されていないことを踏まえると、臨床試験で有効性及び安全性が確認された本薬は、DLB に伴うパーキンソニズムに対する治療において、レボドパ含有製剤に追加で投与される薬剤として新たな治療選択肢となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。認知症疾患診療ガイドラインにおいて、DLB に伴うパーキンソニズムに対して、PD の治療に準じてレボドパを使用することが推奨されているが、精神症状の悪化リスク等を考慮して低用量で投与することも推奨されている。また、抗コリン薬及びドパミンアゴニスト等の抗 PD 薬は、認知機能低下や精神症状の悪化リスクがあるため、積極的な使用は推奨されていない。本薬は認知症疾患診療ガイドラインでは言及されていないが、上記の状況に加えて、DLB 患者を対象とした臨床試験において、レボドパ含有製剤を一定期間服用してもパーキンソニズムが認められる DLB 患者に本薬を併用したときの有効性及び安全性が示されたこと、及び本薬はレボドパ賦活作用があることから、DLB に伴うパーキンソニズムに対する治療において、レボドパ含有製剤を一定期間服用してもパーキンソニズムが残っている患者で併用する薬剤として位置付けることは可能と判断する。

7.R.2 有効性について

申請者は、DLB に伴うパーキンソニズムに対する本薬の有効性について、以下のように説明した。DLB に伴うパーキンソニズムは臨床症状が PD とほぼ同様であること（レビー小体型認知症 第 1 版、中外医学社; 2014. p7）から、PD の運動機能の評価指標として信頼性と妥当性が確認されている日本語版 UPDRS PartⅢ（神経治療 2000; 17: 577-91）により DLB に伴うパーキンソニズムに対する有効性を適切に評価できると考え、主要評価項目として設定した。

DLB を対象としたプラセボ対照比較試験⁴⁾における投与 12 週時の UPDRS PartⅢ合計スコアのベースラインからの変化量は表 2 及び表 6 のとおりであり、第Ⅱ相試験の本薬 50 mg 群並びに第Ⅲ相試験の本薬 25 mg 群及び 50 mg 群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。DLB 患者について臨床的に意義がある UPDRS PartⅢ合計スコア変化量を検討した報告はないが、PD 患者を対象としたラサギリンのプラセボ対照二重盲検比較試験データを用いた報告では、全般改善度との検討に基づき、UPDRS PartⅢ合計スコアの臨床的に意味のある改善の最小変化は-2.0~-2.4 とされている（Movement Disorders 2011; 26: 813-8）。DLB を対象とした第Ⅲ相試験で示された UPDRS PartⅢ合計スコア変化量の本薬群とプラセボ群との差（本薬 25 mg 群：-2.7、本薬 50 mg 群：-2.6）は PD 患者での報告と同程度以上であったこと、DLB ではレボドパの効果は PD と比べると一般に劣ること（認知症疾患診療ガイドライン）及び PD と比較して運動機能の急峻な悪化が認められること（J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 585-9）を踏まえると、本薬により PD と同程度以上に運動機能が改善したことの臨床的意義は明白と考える。

また、第Ⅲ相試験において、本薬の有効性は投与 52 週時まで持続することが確認できた。

以上より、本薬 25 及び 50 mg は DLB に伴うパーキンソニズムに対して有効であると考ええる。

機構は、以下のように考える。DLB に伴うパーキンソニズムの治療について、有効性評価指標は確立されていないが、申請者の説明を踏まえると、臨床試験において UPDRS PartⅢ合計スコア変化量を主要評価項目として使用することに一定の妥当性はある。第Ⅱ相試験の結果を踏まえて計画された検証的な位置付けの第Ⅲ相試験において、当該主要評価項目について本薬 25 mg 群及び 50 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されたことから、本薬 25 及び 50 mg の DLB に伴うパーキンソニズムに対する有効性が示されたと判断する。ただし、第Ⅲ相試験における本薬 25 mg 群及び 50 mg 群における UPDRS PartⅢ合計スコアの変化量が同程度であったことから、25 mg に加えて 50 mg を用法・用量に含めることの妥当性については、「7.R.5 用法・用量について」の項で引き続き検討する。

⁴⁾ 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（二重盲検期）

7.R.3 安全性について

機構は、DLB と PD における本薬の安全性プロファイルと比較し、DLB において特段の注意喚起が必要な有害事象はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。DLB 又は PD を対象として実施した臨床試験における死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合を比較した結果を以下に示す。DLB 又は PD を対象としたプラセボ対照比較試験における有害事象の発現割合は、表 12 のとおりであり、DLB 対象試験と PD 対象試験での有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。事象別では投与中止に至った有害事象のうち、食欲減退の発現割合が PD 対象試験と比較して DLB 対象試験の本薬 50 mg 群で高かったが、その他の事象では大きな違いはなかった。

表 12：DLB 又は PD を対象としたプラセボ対照比較試験における有害事象の発現割合
(安全性解析対象集団)

	DLB ^a			PD ^b		
	プラセボ群 (179 例)	本薬 25 mg 群 (168 例)	本薬 50 mg 群 (161 例)	プラセボ群 (309 例)	本薬 25 mg 群 (272 例)	本薬 50 mg 群 (310 例)
有害事象	48.0 (86)	47.0 (79)	57.8 (93)	60.5 (187)	61.0 (166)	65.8 (204)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0.6 (1)	0.6 (1)	0 (0)	0.4 (1)	0.3 (1)
心筋虚血	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
溺死	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
突然死	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
自殺既遂	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)
重篤な有害事象	7.3 (13)	6.5 (11)	6.2 (10)	1.9 (6)	4.4 (12)	4.2 (13)
肺炎	0.6 (1)	1.8 (3)	0.6 (1)	0 (0)	0.7 (2)	0 (0)
顆粒球数減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (3)
発熱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (2)	0.4 (1)	0 (0)
蜂巣炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	4.5 (8)	6.5 (11)	10.6 (17)	3.2 (10)	3.7 (10)	7.4 (23)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	2.5 (4)	0 (0)	0.4 (1)	0.3 (1)
幻覚	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0.7 (2)	0.6 (2)
傾眠	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (3)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	1.0 (3)
発熱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (2)	0.4 (1)	0 (0)
異常感覚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (2)

% (例数)

a：第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（二重盲検期）の併合

b：AD810N-202-1 試験、AD810N-204-5 試験、AD810N-303-8 試験及び D44021001 試験の併合

また、DLB 又は PD を対象として実施した長期投与試験における有害事象の発現割合は表 13 のとおりであり、長期投与時の安全性プロファイルに大きな違いはなかった。

表 13 : DLB 又は PD を対象とした長期投与試験における
有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	DLB ^a (335 例)	PD ^b (136 例)
有害事象	86.3 (289)	92.6 (126)
死亡に至った有害事象	3.0 (10)	0.7 (1)
くも膜下出血	0.6 (2)	0 (0)
溺死	0.6 (2)	0 (0)
重篤な有害事象	21.5 (72)	11.0 (15)
誤嚥性肺炎	2.4 (8)	0 (0)
肺炎	1.5 (5)	1.5 (2)
大腿骨頸部骨折	1.5 (5)	0.7 (1)
脊椎圧迫骨折	1.2 (4)	0 (0)
脱水	1.2 (4)	0 (0)
インフルエンザ	0.9 (3)	0 (0)
心不全	0.6 (2)	0 (0)
嚥下障害	0.6 (2)	0 (0)
溺死	0.6 (2)	0 (0)
尿路感染	0.6 (2)	0 (0)
硬膜下血腫	0.6 (2)	0 (0)
くも膜下出血	0.6 (2)	0 (0)
前立腺癌	0.6 (2)	0 (0)
精神症状	0.6 (2)	0 (0)
窒息	0.6 (2)	0 (0)
白内障手術	0.6 (2)	0 (0)
投与中止又は減量に至った有害事象	23.0 (77)	22.8 (31)
誤嚥性肺炎	1.8 (6)	0 (0)
食欲減退	1.5 (5)	2.9 (4)
傾眠	1.5 (5)	2.2 (3)
体重減少	1.2 (4)	1.5 (2)
大腿骨頸部骨折	1.2 (4)	0.7 (1)
脊椎圧迫骨折	1.2 (4)	0 (0)
幻覚	0.9 (3)	2.9 (4)
レヴィ小体型認知症	0.9 (3)	0 (0)
精神症状	0.9 (3)	0 (0)
幻視	0.6 (2)	0 (0)
溺死	0.6 (2)	0 (0)
くも膜下出血	0.6 (2)	0 (0)
脱水	0.6 (2)	0 (0)
前立腺癌	0.6 (2)	0 (0)
脳梗塞	0.6 (2)	0 (0)
薬疹	0.6 (2)	0 (0)

% (例数)

a : 第Ⅲ相試験の本薬投与開始以降、b : AD810N-203-2 試験及び AD810N-302-6 試験の併合

次に、DLB 患者に本薬を投与したときに懸念される、精神症状への影響、認知機能への影響、食欲及び体重への影響、並びに併用薬の影響について検討した結果を以下に示す。

① 精神症状への影響

DLB ではレボドパを使用することで精神症状が悪化する可能性があること (Neurology 2017; 89: 1-13)、及び本薬はレボドパ賦活作用があること (Epilepsy Res 1995; 22: 193-205) から、本薬による精神症状への影響を NPI-10 を用いて評価した。DLB を対象としたプラセボ対照比較試験の投与 12 週時における NPI-10 合計スコアのベースラインからの変化量は表 3 及び表 7 のとおりであり、いずれの群でも NPI-10 合計スコアの変化はほとんどみられなかった。

また、DLB を対象とした臨床試験における精神障害関連の有害事象の発現割合は表 14 のとおりであり、プラセボ対照比較試験のプラセボ群と本薬群の発現割合に大きな違いはなく、長期投与試験で発現した事象はプラセボ対照比較試験と同様であった。

表 14：臨床試験における精神障害関連の有害事象^aの発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照比較試験 ^b			長期投与試験 ^c (335 例)
	プラセボ群 (179 例)	本薬 25 mg 群 (168 例)	本薬 50 mg 群 (161 例)	
精神障害関連の有害事象	4.5 (8)	6.0 (10)	4.3 (7)	13.4 (45)
精神症状	1.1 (2)	1.2 (2)	0.6 (1)	2.4 (8)
幻覚	0.6 (1)	0.6 (1)	1.2 (2)	1.8 (6)
不眠症	0.6 (1)	1.2 (2)	0.6 (1)	2.7 (9)
妄想	1.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)
重篤な有害事象	0.6 (1)	1.2 (2)	0 (0)	1.5 (5)
投与中止に至った有害事象	1.1 (2)	1.2 (2)	1.9 (3)	2.1 (7)

% (例数)

a：MedDRA SOC「精神障害」に該当する PT

b：第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（二重盲検期）の併合

c：第Ⅲ相試験の本薬投与開始以降

DLB を対象とした第Ⅲ相試験において、自殺企図 1 例（本薬 50 mg 群）が治験薬投与終了後に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、DLB 患者に本薬を投与することにより精神症状が悪化する可能性は低いと考えられ、本剤の添付文書の「重大な副作用」の項で、幻覚、妄想、錯乱、せん妄等の精神症状について注意喚起していることから、DLB 患者に対する追加の注意喚起を行う必要はなく、PD 患者と同様の注意喚起を行うことが妥当と考える。また、本薬を投与する際には自殺又は自殺関連行為の発現に注意が必要と考えるが、本剤の添付文書の「重要な基本的注意」、「その他の副作用」及び「その他の注意」の項で、自殺又は自殺関連行為について注意喚起していることから、DLB 患者に対して追加の注意喚起を行う必要はなく、PD 患者と同様の注意喚起を行うことが妥当と考える。

② 認知機能への影響

認知機能低下は DLB の中心的症状であること（Neurology 2017; 89: 1-13）から、本薬による認知機能への影響を MMSE を用いて評価した。DLB を対象としたプラセボ対照比較試験⁴⁾の投与 12 週時における MMSE 合計スコアのベースラインからの変化量は表 4 及び表 8 のとおりであり、長期投与試験⁵⁾の投与 52 週時における MMSE 合計スコアの本薬投与開始前からの変化量（平均値±標準偏差、例数）は、本薬 25 mg 群では -0.6 ± 3.0 （84 例）、50 mg 群では -1.0 ± 3.2 （69 例）であった。本薬の長期投与試験の対象患者と同様に、認知症治療薬が使用可能であった DLB 患者を 3 年間追跡した海外の報告（J Alzheimer's Dis 2017; 57: 787-95）では、年間 -2.1 の MMSE 合計スコアの悪化が認められたことを踏まえると、いずれの群でも本薬投与による認知機能の低下のリスクは示されていないと考える。

また、DLB を対象とした臨床試験における認知症関連の有害事象⁶⁾の発現割合は、プラセボ対照比較試験⁴⁾では、プラセボ群 0%（0/179 例）、本薬 25 mg 群 1.2%（2/168 例、レヴィ小体型認知症及び認知障害各 1 例）及び本薬 50 mg 群 1.2%（2/161 例、レヴィ小体型認知症及び認知障害各 1 例）であったが、

⁵⁾ 第Ⅲ相試験の本薬投与開始以降（プラセボ群（非盲検期）及び本薬群（二重盲検期及び非盲検期））

⁶⁾ MedDRA PT「認知障害」、「認知症」、「レヴィ小体型認知症」

重篤な事象は認められず、投与中止に至った事象は本薬 25 mg 群 1 例（レヴィ小体型認知症）及び本薬 50 mg 群 1 例（認知障害）に認められた。長期投与試験⁵⁾では、認知症関連の有害事象は 3.0%（10/335 例、レヴィ小体型認知症 7 例、認知症 2 例、認知障害 1 例）に認められたが、重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った事象は 4 例（レヴィ小体型認知症 3 例、認知症 1 例）に認められた。

以上より、臨床試験ではプラセボ群と本薬群で認知症関連の有害事象の発現割合に大きな違いはなく、DLB 患者に本薬を投与することにより認知機能に対して臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。したがって、DLB 患者に対して認知機能悪化に関する特段の注意喚起を行う必要はないと考える。

③ 食欲及び体重への影響

DLB を対象としたプラセボ対照比較試験⁴⁾の投与 12 週時における体重のベースラインからの変化量は表 15 のとおりであった。

表 15：プラセボ対照比較試験の投与 12 週時における体重のベースラインからの変化量
(安全性解析対象集団)

		例数	ベースライン ^a	12 週時 ^a (LOCF)	変化量 ^a	体重が減少した 被験者 ^b
第Ⅱ相 試験	プラセボ群	55	54.08±12.33	53.29±12.18	-0.79±1.72	10.9 (6)
	本薬 25 mg 群	48	53.83±10.62	52.74±10.46	-1.09±1.97	20.8 (10)
	本薬 50 mg 群	49	52.48±9.01	51.46±9.81	-1.02±2.45	26.5 (13)
第Ⅲ相 試験	プラセボ群	119	52.47±9.95	52.09±9.72	-0.38±1.52	5.0 (6)
	本薬 25 mg 群	117	53.58±11.10	53.08±11.03	-0.50±1.91	11.1 (13)
	本薬 50 mg 群	110	52.55±11.07	51.64±11.15	-0.91±1.94	16.4 (18)

a：平均値±標準偏差 (kg)

b：投与 12 週時 (LOCF) の体重がベースラインと比較して 5%以上低下した被験者の割合 (%)
(例数)

また、DLB を対象とした臨床試験における食欲関連の有害事象⁷⁾の発現割合は、プラセボ対照比較試験⁴⁾では、プラセボ群 1.1%（2/179 例、食欲減退 2 例）、本薬 25 mg 群 4.8%（8/168 例、食欲減退 5 例、体重減少 2 例、食欲減退・体重減少 1 例）及び本薬 50 mg 群 9.9%（16/161 例、食欲減退 10 例、体重減少 5 例、食欲減退・体重減少 1 例）であり、重篤な事象は本薬 50 mg 群 1 例（食欲減退）、投与中止に至った事象は本薬 50 mg 群 4 例（食欲減退）に認められた。長期投与試験⁵⁾では、食欲関連の有害事象は 13.4%（45/335 例、食欲減退 19 例、体重減少 22 例、食欲減退・体重減少 4 例）であり、重篤な有害事象は 1 例（食欲減退）、投与中止に至った事象は 4 例（食欲減退 3 例、体重減少 1 例）に認められた。

以上より、臨床試験では、DLB 患者に対する本薬投与時の食欲減退及び体重減少のリスク、並びに当該リスクの用量依存性が示唆されたが、認められた事象のほとんどが軽度又は中等度であったこと、本剤の添付文書の「その他の副作用」の項で、食欲減退及び体重減少について注意喚起していることから、DLB 患者に対して追加の注意喚起を行う必要はなく、PD 患者と同様の注意喚起を行うことが妥当と考える。

⁷⁾ MedDRA PT「食欲減退」、「体重減少」

④ 併用薬の影響

レボドパの投与量別、並びにドパミンアゴニスト、認知症治療薬及び抑肝散製剤の併用有無別の有害事象の発現割合は表 16 のとおりであり、レボドパの投与量、並びに認知症治療薬及び抑肝散製剤の併用有無で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。また、ドパミンアゴニストとの併用については、プラセボ対照比較試験⁴⁾では本薬 50 mg の安全性は本薬 25 mg と比較して劣ることが示唆されたが、長期投与試験⁵⁾では、ドパミンアゴニストの併用有無による影響はみられなかった。以上より、DLB 患者に対して併用薬に関する追加の注意喚起を行う必要はないと考える。

表 16：レボドパ投与量又は併用薬の有無別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

		プラセボ対照比較試験 ^a			長期投与試験 ^b
		プラセボ群	本薬 25 mg 群	本薬 50 mg 群	
全体集団		48.0 (86/179)	47.0 (79/168)	57.8 (93/161)	86.3 (289/335)
レボドパ投与量	300 mg 未満	46.4 (45/97)	46.3 (44/95)	49.3 (34/69)	86.3 (158/183)
	300 mg 以上	50.0 (41/82)	47.9 (35/73)	64.1 (59/92)	86.2 (131/152)
ドパミンアゴニスト	併用	35.7 (10/28)	46.2 (12/26)	85.2 (23/27)	87.2 (41/47)
	非併用	50.3 (76/151)	47.2 (67/142)	52.2 (70/134)	86.1 (248/288)
認知症治療薬	併用	45.2 (56/124)	46.1 (59/128)	58.6 (68/116)	86.3 (207/240)
	非併用	54.5 (30/55)	50.0 (20/40)	55.6 (25/45)	86.3 (82/95)
抑肝散製剤	併用	57.1 (20/35)	38.7 (12/31)	72.4 (21/29)	82.1 (46/56)
	非併用	45.8 (66/144)	48.9 (67/137)	54.5 (72/132)	87.1 (243/279)

%（発現例数／評価例数）

a：第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（二重盲検期）の併合、b：第Ⅲ相試験の本薬投与開始以降

以上の検討結果より、DLB 患者と PD 患者で臨床試験における有害事象の発現状況に大きな違いはないと考えたこと、本薬投与による精神症状の悪化及び認知機能の低下は示唆されず、食欲及び体重への影響は忍容可能と考えたこと、並びに併用薬の影響もみられなかったと考えたことから、DLB 患者で特段注意喚起が必要な事項はないと考える。

機構は、以下のように考える。DLB 患者を対象とした臨床試験では、PD 患者での臨床試験と同様に、プラセボ群及び本薬 25 mg 群と比較して本薬 50 mg 群で投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。また、DLB 患者では、用量依存的な食欲減退及び体重減少が認められ、本薬 50 mg 群でのみ重篤な事象及び投与中止に至った事象が認められた。併用薬の影響については、一部の併用薬の併用例が少なく結果の解釈に限界はあるが、DLB 患者では、プラセボ群及び本薬 25 mg 群と比較して本薬 50 mg 群でドパミンアゴニスト併用時に有害事象の発現割合が高い傾向が示されている。その他のリスクについては、DLB 患者と PD 患者で大きな違いはみられず、DLB 患者において、本薬投与による精神症状及び認知機能への明らかな影響もみられなかった。以上より、本薬 25 mg については、DLB 患者と PD 患者における安全性に大きな違いはみられず、PD 患者と同様の注意喚起を行うことで DLB 患者に対しても臨床使用が可能と判断する。一方、本薬 50 mg については、25 mg を上回るリスクが示唆されていることから、本薬 50 mg を用法・用量に加える場合のリスクとベネフィットの関係について、両用量における有効性の関係も加味して「7.R.5 用法・用量について」の項で引き続き検討する。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本薬の申請効能・効果について以下のように説明した。DLB の臨床診断基準第 3 版（Neurology 2005; 65: 1863-72）に基づき「probable DLB（臨床的ほぼ確実例）」と診断され、かつパーキ

ンソニズムを伴う患者を対象とした臨床試験において、パーキンソニズムに対する本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、申請効能・効果を「レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム」とした。

なお、2017年にDLBの臨床診断基準第4版（Neurology 2017; 89: 1-13）が公開され、今後は本邦においても当該診断基準⁸⁾が用いられることが想定されることから、診断基準の改訂が本薬の有効性及び安全性に影響を与える可能性について検討した。臨床試験の被験者のうち、新診断基準ではprobable DLB（臨床的ほぼ確実例）と診断されない被験者⁹⁾は2例（第Ⅱ相試験：本薬50 mg群1例、第Ⅲ相試験：本薬25 mg群1例）であり、これらの被験者を除外した新旧いずれの診断基準でもprobable DLB（臨床的ほぼ確実例）と診断される被験者集団の有効性及び安全性は全体集団の結果とほぼ同じであった。また、新診断基準でのみprobable DLB（臨床的ほぼ確実例）と診断される患者¹⁰⁾に対する本薬の有効性及び安全性は未検討であるが、新診断基準で追加されたバイオマーカーは診断の精度向上のために加えられたものであり、本薬の投与対象は中核的特徴の「自然発生の（誘因のない）パーキンソニズム」を有するDLB患者であることから、新旧いずれかの診断基準でprobable DLB（臨床的ほぼ確実例）と診断された患者の背景は大きく異ならないと考える。したがって、診断基準の違いは本薬の有効性及び安全性の評価に明らかな影響を及ぼすようなものではなく、新診断基準によりprobable DLB（臨床的ほぼ確実例）と診断された患者に本薬を使用することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、臨床試験実施時と現在のDLBの臨床診断基準の違いが本薬の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は大きくないと判断する。また、効能・効果を「レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム」とすることは概ね妥当であるが、認知症疾患診療ガイドラインではDLBに伴うパーキンソニズムに対してレボドパが推奨されていること、臨床試験の対象はレボドパ/DCI合剤を12週間以上服用中のパーキンソニズムを伴うDLB患者であったこと及び本薬の作用機序を踏まえると、レボドパ含有製剤に対する治療反応性及び忍容性があり、一定期間レボドパ含有製剤を服用してもパーキンソニズムが残っている患者に本剤を投与する旨を注意喚起する必要があると判断する。本剤の効能・効果及び添付文書に記載すべき注意喚起については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。第Ⅱ相試験の結果（表2）から、DLBに伴うパーキンソニズムに対する本薬の有効性は25 mgより50 mgの方が高いと想定し、第Ⅲ相試験では、本薬25 mg群の有効性は50 mg群の三分の二程度であると仮定して試験を実施した。その結果、第Ⅲ相試験では、主要評価項目としたUPDRS PartⅢ合計スコアのベースラインからの変化量について、本薬25 mg群及び50 mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められたが、本薬25 mg群と50 mg群の変化量は同程度であった（表6）ことから、さらに以下の検討を行った。

⁸⁾ 「中心的特徴」（進行性の認知機能低下）を必須とし、「中核的特徴」（動揺性の認知機能、繰り返し出現する幻視、自然発生の（誘因のない）パーキンソニズム、又はレム期睡眠行動異常症）二つ、又は「中核的特徴」一つ及び「指標的バイオマーカー」（大脳基底核におけるドパミントランスポーター取込み低下、MIBG心筋シンチグラフィーにおける取込み低下、又は睡眠ポリグラフ検査による筋緊張消失を伴わないレム睡眠の確認）一つ以上を満たす場合、probable DLB（臨床的ほぼ確実例）と診断

⁹⁾ 旧診断基準において、中核的特徴の「自然発生の（誘因のない）パーキンソニズム」及び示唆的特徴の「顕著な抗精神病薬に対する感受性」のみが存在する患者

¹⁰⁾ 新診断基準において、一つの中核的特徴に加え、指標的バイオマーカーの「MIBG心筋シンチグラフィーにおける取込み低下」又は「ポリグラフ検査による筋緊張消失を伴わないレム睡眠の確認」が存在する患者

① 用量反応関係

DLB を対象としたプラセボ対照比較試験⁴⁾の2試験間で用量反応関係に異なる傾向が認められた原因を探索するため、試験間の選択・除外基準や被験者背景の違いが有効性に与えた影響について検討したところ、これらの違いが有効性に与えた影響は大きくないと考えた。次に、試験間の中止割合の差異が有効性に与えた影響について検討したところ、第Ⅲ相試験の本薬 50 mg 群は 25 mg 群と比較して中止割合が高かったことにより中止した被験者の影響を大きく受け、結果として、第Ⅲ相試験では投与 12 週時の UPDRS PartⅢ合計スコア変化量が 50 mg 群と 25 mg 群で同程度となったと考えられた。以上より、2 試験間で本薬の有効性の用量反応関係に差異が認められた要因として、二重盲検期における中止割合が試験間で異なっていたことが考えられ、中止割合が試験間及び投与群間で同程度であれば、本薬 50 mg の有効性は一貫して 25 mg より高いという結果が得られたと考える。しかしながら、いずれの試験も中止理由は有害事象が多く、試験間で中止割合が異なった理由は明らかにならなかった。

② 本薬 50 mg を臨床推奨用量に含めることの妥当性

本薬 25 mg に加え、本薬 50 mg を臨床推奨用量に含めることの妥当性について、DLB を対象とした臨床試験の結果に基づき、主に以下の検討を行った。

i) DLB を対象としたプラセボ対照比較試験⁴⁾

有効性について、2 試験で用量反応関係に異なる傾向がみられたが、第Ⅲ相試験の結果は想定と大きく異なるものではなく、第Ⅲ相試験において本薬 25 mg 群と 50 mg 群の両群でプラセボ群に対する優越性が検証されたことを踏まえると、本薬 25 及び 50 mg はいずれも DLB に伴うパーキンソニズムに対して有効な用量であると考ええる。

安全性について、有害事象の発現割合及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群及び本薬 25 mg 群と比較して本薬 50 mg 群で高かった（表 12）が、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象の発現割合や発現した事象に大きな違いはなかったことから、本薬 50 mg の臨床使用に安全性上の大きな問題はないと考える。

ii) DLB を対象とした第Ⅲ相試験（非盲検期）

有効性について、第Ⅲ相試験の非盲検期に一度でも本薬 25 mg から 50 mg へ増量した被験者のうち、UPDRS PartⅢ合計スコア変化量を算出可能な被験者（二重盲検期における投与群、以下同様：プラセボ群 63 例、本薬 25 mg 群 67 例、本薬 50 mg 群 55 例、以下同順）の増量前後の変化量（平均値、以下同様）は -1.2、-0.9、-2.1 であった。投与 52 週時の投与量が 50 mg であった被験者のうち、UPDRS PartⅢ合計スコア変化量を算出可能な被験者（46 例、51 例、36 例）の増量直前から投与 52 週時までの変化量は -1.76、-0.94、-1.78 であった。また、非盲検期に一度も増量せず、投与 52 週時まで 25 mg を維持した被験者（28 例、24 例、24 例）、及び投与 16 週時に増量し、投与 52 週時まで 50 mg を維持した被験者で UPDRS PartⅢ合計スコア変化量を算出可能な被験者（26 例、31 例、21 例）の投与 16 週時から投与 52 週時までの変化量は、それぞれ、-0.93、-3.54、-0.04 及び -3.23、-1.48、-2.33 であった。以上より、本薬 25 mg から 50 mg に増量することによりパーキンソニズムが改善することが示唆された。

安全性について、第Ⅲ相試験の非盲検期に発現割合の高かった有害事象の種類は二重盲検期と大きく変わらず（表 9、表 11）、長期投与時に頻発する重度の事象はなかった。また、長期投与に伴って白内障の発現割合が高くなる傾向がみられたが、5 例中 3 例で治験薬との因果関係は否定された。その他に長期投与に伴って発現割合が高くなる事象はなかった。

以上 i) 及び ii) より、本薬 50 mg を臨床推奨用量に含めることは妥当と考える。

以上①～②の検討結果、及び以下の点も考慮すると、DLB に伴うパーキンソニズムに対して本剤の通常用量を 25 mg と設定し、患者の状態に応じて 50 mg までの範囲で本剤の投与量を調節可能とすることが適切と考える。

- ・ DLB に伴うパーキンソニズムは患者毎に多様であり、患者の状態に応じて治療薬の投与量の調節が必要とされること
- ・ 事後的に解析した結果より、本薬 50 mg は 25 mg と比較して無動・寡動¹¹⁾ に対する改善効果が高いことが示唆されたこと
- ・ レボドパ以外の抗 PD 薬を併用していない患者では、本薬 50 mg の安全性は 25 mg と同程度であり、有効性は 25 mg を上回ることが示唆されたこと

ただし、第Ⅲ相試験の主要な解析では、本薬 50 mg で 25 mg を超える運動機能の改善効果は認められていないことから、50 mg が漫然と投与されないよう、本剤の投与量は必要最小限とし、患者毎に慎重に観察しながら調節する旨注意喚起する必要があると判断した。

機構は、以下のように考える。本薬の有効性について、第Ⅱ相試験は探索的な位置付けの試験である一方、第Ⅲ相試験は第Ⅱ相試験の結果を踏まえて計画された検証的な位置付けの試験であり、試験の規模や位置付けを踏まえると、第Ⅲ相試験の成績をより重視すべきである。第Ⅲ相試験では、主要評価項目とした UPDRS PartⅢ合計スコアのベースラインからの変化量について、本薬 25 mg 群及び 50 mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められ、本薬 25 及び 50 mg は DLB に伴うパーキンソニズムに対して有効であると判断できる。しかしながら、以下の点を踏まえると、本薬 50 mg の有効性が 25 mg を上回ると結論付けることは困難である。

- ・ 各用量群の有効性は、事後的に実施された UPDRS PartⅢの特定の項目の組合せをはじめとする種々の解析の結果や部分集団解析の結果でなく、基本的には事前に計画された主要な解析結果に基づき評価すべきであり、主要評価項目では、本薬 50 mg 群と 25 mg 群の有効性は同程度であったこと
- ・ 第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験で用量反応関係が異なる傾向がみられた原因は明らかでなく、第Ⅱ相試験より第Ⅲ相試験の成績の方が頑健であると評価されること
- ・ 申請者が提示した第Ⅲ相試験（非盲検期）の増量の有無による比較では、各集団の患者背景が同様であるのか不明であり、比較可能性が担保できないこと等から、頑健な用量反応性の根拠とはなり得ないこと

また、安全性について、本薬 50 mg 投与によるリスクが 25 mg と同程度とは判断できない（「7.R.3 安全性について」の項参照）。

以上より、本薬 25 mg を明確に上回る 50 mg の有効性は示されておらず、本薬 50 mg の安全性は 25 mg に劣ることが示唆されていることから、本申請における臨床用量は 25 mg とすべきであり、増量の妥当性も説明できないことから、用法・用量は以下のように設定することが適切と判断する。当該用法・用量の適切性については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

¹¹⁾ DLB を対象としたプラセボ対照比較試験の副次評価項目である「各評価時の UPDRS PARTⅢ各項目スコア変化量」のうち、「指タツプ」、「手の運動」、「手の回内回外運動」、「下肢の敏捷性」、「動作緩慢と運動減少」の合計

【用法・用量】

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

1. パーキンソン病

(略)

2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。~~なお、状態に応じて1日1回50mgを経口投与できる。~~

(取消線部：申請時からの削除箇所)

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について以下のように説明した。使用実態下におけるパーキンソニズムを伴うDLB患者への本薬投与時の安全性等の検討を目的とした使用成績調査(観察期間1年間、目標症例数500例)を実施する。当該調査では、特に、幻覚、妄想、錯乱、譫妄の安全性情報を収集する。

目標症例数について、PDを対象とした特定使用成績調査及びDLBを対象とした臨床試験における幻覚、幻視等の副作用発現割合を考慮し、これらの事象が検出できる症例数であること、並びに実施可能性を踏まえ500例と設定した。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、DLBに伴うパーキンソニズムに対する本剤の有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、DLBに伴うパーキンソニズムに対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また、機構は、効能・効果、用法・用量及び添付文書における注意喚起の内容、並びに製造販売後の検討事項等については、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 5 月 16 日

申請品目

[販 売 名] ①トレリーフ錠 25 mg、②同 OD 錠 25 mg、同 OD 錠 50 mg
[一 般 名] ゾニサミド
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 8 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

UPDRS PartⅢ合計スコア変化量を有効性の主要評価項目とした国内第Ⅲ相試験の成績から、本薬 25 及び 50 mg の DLB に伴うパーキンソニズムに対する有効性が示されたとした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 用法・用量について

臨床に提供する本薬の用量に関する議論において、専門委員より、DLB 患者の症状の多様性を考慮すると医療現場で本薬 50 mg も使用できる余地があることが望ましいとの意見が出された一方、無作為化並行群間比較試験である第Ⅲ相試験の有効性の主要評価項目において、本薬 25 mg 群と 50 mg 群に差がなかったことは最も重要視すべきであるとの意見、臨床試験において本薬 50 mg 群で中止例が多かったことは無視できないとの意見が出された。これら意見も踏まえた専門協議における議論の結果、以下の点も考慮すると、臨床試験の成績からは、DLB に伴うパーキンソニズムに対する本薬の臨床用量は 25 mg とすることが適切であり、50 mg の承認は困難との結論に至った。

- ・ 本薬 25 mg から 50 mg への増量効果が認められていないこと
- ・ 本薬 50 mg の安全性は 25 mg より劣る可能性が否定できないこと
- ・ 本薬を 50 mg に増量すべき DLB 患者がいたとしても、当該患者の背景が明確にできていないこと
- ・ PD でも本薬 50 mg は wearing-off 現象の改善にしか使用が認められていないこと

以上を踏まえ、機構は、本薬 25 mg 製剤の用法・用量は、以下のとおりとすることが妥当と判断した。なお、用法・用量が変更されたことから、本薬 50 mg 製剤の承認事項一部変更承認申請については、平成 30 年 〇月 〇日に取下げ願が提出された。

[用法・用量]

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

1. パーキンソン病

(略)

2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。

1.3 臨床的位置付け、効能・効果について

専門委員より、DLBに伴うパーキンソニズムに対する医薬品の有効性及び安全性を評価したプラセボ対照比較試験はこれまで実施されておらず、認知症疾患診療ガイドラインにおいて推奨されている治療法のエビデンスも十分とは言えない現状を踏まえると、適切に計画された臨床試験において有効性及び安全性が示された本薬は新たな治療選択肢の一つになり得ると考えるとの意見が出された。また、DLBに伴うパーキンソニズムに対する治療において、レボドパ含有製剤を一定期間服用してもパーキンソニズムが残存する患者で併用する薬剤として本薬を位置付けることは可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、本薬25mg製剤の効能・効果は、以下のとおりとすることが妥当と判断した。

[効能・効果]

1. (略)

2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

(レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合)

1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表17に示す安全性検討事項を設定すること、表18に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表19に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表17：医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・悪性症候群 ・幻覚、妄想、錯乱、譫妄 ・横紋筋融解症 ・腎・尿路結石 ・重度の皮膚障害（過敏症症候群、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、紅皮症） ・血液障害（無顆粒球症、血小板減少、再生不良性貧血、赤芽球癆） ・間質性肺炎 ・急性腎障害 ・肝機能障害、黄疸 ・発汗減少に伴う熱中症	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 18：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動
及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
一般使用成績調査（DLBに伴うパーキンソニズム）	該当なし

表 19：一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	パーキンソニズムを伴う DLB 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	500 例
主な調査項目	幻覚、妄想、錯乱、譫妄

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
3	9	変成	変性
19	7	UPDRE	UPDRS

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.01、CTD 5.3.5.1.02）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

1. パーキンソン病

（レボドパ含有製剤に他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合）

2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

（レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合）

(下線部今回追加)

[用法・用量]

本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。

1. パーキンソン病

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。なお、パーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off現象）の改善には、1日1回50mgを経口投与する。

2. レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム

通常、成人にゾニサミドとして、1日1回25mgを経口投与する。

(下線部今回追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia	認知症の行動・心理症状
CI	Confidence interval	信頼区間
DCI	Dopa decarboxylase inhibitor	末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬
DLB	Dementia with lewy bodies	レビー小体型認知症
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
LOCF	Last observation carried forward	—
LSD	Least significant difference	—
LT	Long-term population	—
MAO	Monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MAO-B	Monoamine oxidase-B	モノアミン酸化酵素 B 型
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIBG	¹²³ Iodine-metaiodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン (¹²³ I)
mITT	Modified intention-to-treat	—
MMRM	Mixed model for repeated measures	—
MMSE	Mini-mental state examination	—
NPI	Neuropsychiatric inventory	—
PD	Parkinson's disease	パーキンソン病
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale	—
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
認知症疾患診療ガイドライン	—	認知症疾患診療ガイドライン 2017 第 1 版. 医学書院; 2017
本剤	—	トレリーフ錠、同 OD 錠
本薬	—	ゾニサミド
レボドパ／DCI 合剤	—	レボドパ及び末梢性ドパ脱炭酸酵素阻害薬を含有する配合剤