

再審査報告書

令和 5 年 6 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トレリーフ OD 錠 25 mg*1
有 効 成 分 名	ゾニサミド
申 請 者 名	住友ファーマ株式会社*2
承 認 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. <u>レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム</u> (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)
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<u>本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。</u> 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. <u>レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム</u> 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。
承 認 年 月 日	1a. 平成 21 年 1 月 21 日 (トレリーフ錠 25 mg の承認) 1b. 平成 25 年 8 月 20 日 (パーキンソン病の日内変動改善用法・用量の追加) 1c. 平成 26 年 8 月 15 日 (剤形追加：トレリーフ OD 錠 25 mg) 1d. 平成 26 年 12 月 17 日 (トレリーフ OD 錠 25 mg へのパーキンソン病の日内変動改善用法・用量の追加) 2. <u>平成 30 年 7 月 2 日 (効能・効果の追加)</u>
再 審 査 期 間	1a. 4 年 2. <u>4 年</u>
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	*1 トレリーフ OD 錠 25 mg と同時に今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量で承認を取得したトレリーフ錠 25 mg は、令和 3 年 10 月 8 日付で承認整理された。 *2 令和 4 年 4 月 1 日に大日本住友製薬株式会社から社名が変更された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1 (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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した (別紙参照)。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性検討事項、及び追加の医薬品安全性監視活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トレリーフ OD 錠 25 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の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
<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査（レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査	
目的	使用実態下において、レボドパ含有製剤を使用しても症状が残存するパーキンソニズムを伴うレビー小体型認知症（以下、「DLB」）患者にトレリーフを併用投与した場合の安全性及び有効性を検討する。また、パーキンソン病を対象とした特定使用成績調査との安全性プロファイルを比較、検討する。
安全性検討事項	幻覚、妄想、錯乱、譫妄*
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	DLB に伴うパーキンソニズムに対してトレリーフを新たに 1 日 25 mg で投与開始した患者のうち、以下の条件を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 本調査への参加および結果の公表に対し、同意を取得した患者 レボドパによる前治療がある患者 レボドパを併用している患者
実施期間	令和元年 2 月～令和 3 年 11 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤投与開始から 1 年間（観察期間内に本剤を中止又は変量した場合はその時点ま

	で)
実施施設数	143 施設
収集症例数	528 例
安全性解析対象症例数	514 例
有効性解析対象症例数	470 例
備考	* MedDRA/J version 24.1 における基本語「幻覚」、「妄想」、「錯乱」、「譫妄」の検索結果をもとに、抽出内容に漏れがないことを確認の上集計。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

一般使用成績調査の安全性解析対象 514 例のうち 41 例に副作用が認められ、発現した副作用は、傾眠 7 例、食欲減退 6 例、妄想及び浮動性めまい各 3 例等であった。副作用発現割合は 8.0% (41/514 例) であり、承認時までの臨床試験¹⁾13.7% (79/169 例) 及びパーキンソン病を対象とした特定使用成績調査 11.4% (62/542 例) と比較して高くなかった。

安全性検討事項のうち、一般使用成績調査において検討した「幻覚、妄想、錯乱、譫妄」に関する副作用は 7 例に 8 件（妄想 3 件、幻覚、幻視各 2 件及び譫妄 1 件）認められ、当該副作用の発現割合は 1.4% (7/514 例) であった。いずれの副作用も非重篤であり、パーキンソン病を対象とした特定使用成績調査での発現割合 2.8% (15/542 例) を下回ることから、現時点で新たな安全対策は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 26 例 35 件、予測できない重篤な副作用は 10 例 10 件、予測できない非重篤な副作用は 90 例 106 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された副作用は表 4 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	100	116	10	10	90	106
精神障害	17	17	1	1	16	16
怒り	3	3	0	0	3	3
神経系障害	15	16	1	1	14	15
パーキンソニズム	3	3	1	1	2	2
運動過多	3	3	0	0	3	3

¹⁾ パーキンソニズムを伴う DLB 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験における本剤 25 mg 投与症例

皮膚および皮下組織障害	6	6	0	0	6	6
多汗症	4	4	0	0	4	4
筋骨格系および結合組織障害	7	7	0	0	7	7
筋骨格硬直	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	25	25	1	1	24	24
胸部不快感	3	3	0	0	3	3
治療効果減弱	3	3	0	0	3	3
治療効果短縮	9	9	0	0	9	9

MedDRA/J version 25.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 一般使用成績調査

有効性解析対象 470 例のパーキンソニズムに対する全般改善度²⁾及び有効率³⁾は、表 5 のとおりであり、有効率は投与開始後 1 カ月後から 1 年後まで同程度の数値を維持していた。全般改善度評価の参考とした臨床症状スコア⁴⁾は表 6 のとおりであり、投与開始 1 カ月後から各症状スコアが低下し、投与開始 1 年後まで低下を維持していた。承認時までの臨床試験ではパーキンソニズムに対する有効性を UPDRS⁵⁾の PartIII 合計スコアで評価しており、直接の比較は困難であるが、パーキンソン病を対象とした特定使用成績調査では、最終評価時に全般改善度が「改善」及び「やや改善」と評価された症例の割合は 52.8% (278/527 例) であり、本調査の有効率と同様であった。

以上の検討から、使用実態下での DLB に伴うパーキンソニズムに対して本剤をレボドパ含有製剤と併用した際の有効性に特段の問題はないと考えた。

表 5 全般改善度及び有効率の推移

評価時期	例数	全般改善度				
		改善	やや改善	有効率	不変	悪化
		例数 (%)	例数 (%)	%	例数 (%)	例数 (%)
1 カ月後	355	31 (8.7%)	138 (38.9%)	47.6%	170 (47.9%)	16 (4.5%)
3 カ月後	359	37 (10.3%)	172 (47.9%)	58.2%	129 (35.9%)	21 (5.8%)
6 カ月後	330	51 (15.5%)	146 (44.2%)	59.7%	106 (32.1%)	27 (8.2%)
1 年後	267	49 (18.4%)	111 (41.6%)	59.9%	77 (28.8%)	30 (11.2%)
最終評価時	470	75 (16.0%)	173 (36.8%)	52.8%	160 (34.0%)	62 (13.2%)

2) 調査担当医師が臨床症状の推移等を参考に、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の 4 段階で評価した。

3) 「改善」及び「やや改善」の症例数/有効性解析対象例数の割合 (%)

4) 臨床症状 7 症状 (静止時振戦、指タップ、筋強剛、椅子からの立ち上がり、歩行、姿勢、姿勢の安定性) を 0 (症状なし、正常) ~4 (重度) の 5 段階で評価するスコア

5) Unified Parkinson's disease rating scale. パーキンソン病の統一された評価基準であり、4 つのパートから構成される。PartIII は運動機能障害の評価尺度であり、14 項目 (項目により部位別の評価あり) をそれぞれ 0 (症状なし、正常) ~4 (重度) で評価する、最大 108 点のスコア

表 6 臨床症状スコアの推移

評価時期		静止時 振戦	指 タツプ	筋強剛	椅子から の立ち上 がり	歩行	姿勢	姿勢の 安定性	7項目の 合計
投与開始時	スコア※	1.1±1.1	2.0±0.9	1.9±0.8	2.1±1.2	2.2±1.0	1.9±1.0	2.1±1.1	13.4±5.1
	例数	427	386	421	420	422	419	419	376
1カ月後	スコア	0.9±1.0	1.8±1.0	1.8±0.9	1.9±1.2	2.1±1.0	1.8±1.0	2.1±1.1	12.5±5.1
	例数	305	278	300	300	300	300	298	270
3カ月後	スコア	0.8±0.9	1.7±1.0	1.6±0.8	1.8±1.1	1.9±1.0	1.8±1.0	2.0±1.1	11.7±5.0
	例数	318	290	310	314	314	312	311	283
6カ月後	スコア	0.7±0.8	1.7±0.9	1.6±0.8	1.8±1.1	1.9±1.0	1.7±0.9	1.9±1.1	11.4±4.8
	例数	288	259	279	283	286	279	279	250
1年後	スコア	0.8±0.8	1.7±0.9	1.5±0.8	1.7±1.1	1.8±1.0	1.7±0.9	1.8±1.1	11.2±4.9
	例数	242	215	238	237	240	236	236	210
最終評価時	スコア	0.8±0.9	1.7±1.0	1.6±0.9	1.9±1.2	2.0±1.1	1.8±1.0	2.0±1.1	11.9±5.1
	例数	424	379	416	416	417	416	415	369

※平均値±標準偏差

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は1件であり、研究報告はなかった（表7）。情報入手時点で添付文書改訂の要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	ゾニサミド製剤の米国添付文書の改訂（警告に「急性近視及び続発性閉塞隅角緑内障」及び「高アンモニア血症及び脳症」を追記し、副作用、小児への投与の項に関連する記載を追記）についての報告（令和2年4月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性検討事項、及び追加の医薬品安全性監視活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上