

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) レビー小体病ハイリスク者に対するゾニサミドの有効性・安全性に関する研究
(英語) Study on efficacy and safety of zonisamide in at-risk subjects of Lewy
body disease

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 勝野 雅央
(英語) Masahisa Katsuno

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 名古屋大学 大学院医学系研究科 神経内科学・教授
(英語) Professor, Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

II 研究開発の概要

本研究開発ではレビー小体病の発症前におけるゾニサミドの有効性、安全性を評価するプラセボ対照多施設共同第II相臨床試験を臨床研究法に基づく特定臨床研究として実施した。被験者の主要な選択基準は、REM 期睡眠行動異常症 (RBD)、嗅覚低下、自律神経障害の2つ以上を有し、かつMIBG 心筋シンチグラフィもしくはDaT SPECT の少なくとも一方で異常を呈する者とし、すでにPD もしくはDLB の診断基準を満たす者は除外した。本特定臨床研究では surrogate endpoint である DaT SPECT の specific binding ratio (SBR) 値を主要評価項目とする 96 週のプラセボ対照比較試験を行い、引き続き 144 週の継続試験期において試験薬無投与による観察を行う。

本特定臨床研究は 2020 年 9 月 18 日に全施設参加のもとキックオフミーティングを実施し、研究体制についての情報共有を行った。その後、2020 年 11 月から 2022 年 3 月にかけて全参加施設スタートアップミーティングを実施し、研究を実施可能な体制を整えた。主要評価項目である DaT SPECT の SBR 値については、2020 年 7 月～10 月にかけて全施設でファントム実験を実施し、撮像条件の標準化を実施した。EDC に関しては、2020 年 11 月にデモ版が納入され、その後修正を経て 2021 年 1 月から使用可能となった。2020 年 12 月 23 日に大日本住友製薬株式会社 (現住友ファーマ株式会社) から試験薬の提供を受け、2021 年 1 月 5 日に試験薬の割付業務を実施した。

研究対象者の組み入れに関しては、2021 年 2 月 22 日に名古屋大学で 1 例目の症例を登録した。その後、2021 年 8 月末までに名古屋大学で 18 例、名古屋市立大学で 3 例、国立長寿医療研究センターで 4 例、久美愛厚生病院で 3 例、中東遠総合医療センターで 2 例を登録し、目標症例数の 30 例を予定より早く全例達成した。2021 年に試験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象 (緑内障) が 1 件あり、PMDA への疾病等報告を行った。また、同年に試験薬との因果関係がない有害事象による死亡例が 1 件あったことから、2022 年 1 月 19 日に 3 名の外部専門家による有識者会議を行い、本研究続行の可否に関する意見聴取を行った。その結果、研究継続は可能であるが、安全性には十分に注意して研究を進めるという結論となった。その結果を 3 月 7 日の班会議で共有するとともに、効果安全性評価委員会 (委員長: 国立精神神経医療研究センター・高橋祐二) を新規に設置した。また、有害事象などのため試験薬中止となった場合でも、研究対象者の同意があれば DaT SPECT を含む評価を継続して行うことのできるよう研究計画書を改訂した。2022 年 6 月に第 1 回効果安全性評価委員会で、2021 年度の有識者会議以降に発生した既知の重篤有害事象 (腎結石) 1 件、試験薬と因果関係がない重篤な有害事象 (大腸ポリープ、胃消化管間質腫瘍) 2 件について報告し、審議の結果、本研究継続の承認を得た。また、2022 年 12 月に第 2 回効果安全性評価委員会で、第 1 回効果安全性評価委員会以降に発生した試験薬投与中止例 3 件 (逆流性食道炎・眠気 1 件、非心臓性胸痛 1 件、転居に伴う頻回通院困難 1 件)、試験薬と因果関係のない重篤な有害事象 (胃消化管間質腫瘍) の続報 1 件、緑内障合併 2 症例の経過について報告し、審議の結果、本研究継続の承認を得た。2023 年 6 月 22 日に最終被験者の二重盲検期評価を完了した (last patient out)。二重盲検試験を完了した被験者について文書同意を得た上で引き続き試験薬無投与の継続試験に組み入れた。2023 年 7 月に第 3 回効果安全性評価委員会で緑内障合併 2 例の経過について報告し、審議の結果、本研究継続の承認を得た。2023 年 6 月 24 日および 8 月 25 日に主要評価項目である DaT SPECT 画像解析の中央判定委員会を実施した。2023 年 10 月 2 日に実施医療機関による症例検討会を実施し、2023 年 11 月 13 日にすべてのデータを固定し開鍵した。

無作為にゾニサミド群 15 例、プラセボ群 15 例を割り付け、二重盲検中にゾニサミド群 5 例、プラセボ群 1 例が試験薬投与中止に至った。初回および試験薬開始後に最低 1 回 DaT SPECT を撮影した有効性評価集団 (FAS) はゾニサミド群 14 例、プラセボ群 15 例であった。解析には反復測定混合効果モデルを用いた。主要評価項目である 96 週時点の DaT SBR 値の 0 週からの変化量の調整平均はゾニサミド

群が-0.311 (95% CI -0.766-0.143)、プラセボ群が-0.383 (95% CI -0.829-0.062) (群間差 0.072; 95% CI -0.565-0.709; $p = 0.817$)、副次評価項目である MDS-UPDRS III の変化量の調整平均はゾニサミド群が 3.033 (95% CI -0.525-6.591)、プラセボ群が 4.199 (95% CI 0.705-7.693) (群間差 -1.166; 95% CI -6.153-3.821; $p = 0.635$)、MoCA-J の変化量の調整平均はゾニサミド群が 0.104 (95% CI -2.079-2.287)、プラセボ群が 0.987 (95% CI -1.061-3.035) (群間差 -0.883; 95% CI -3.878-2.113; $p = 0.549$)、MIBG delay の変化量の調整平均はゾニサミド群が-0.046 (95% CI -0.206-0.115)、プラセボ群が-0.079 (95% CI -0.237-0.078) (群間差 0.034; 95% CI -0.191-0.259; $p = 0.759$) でいずれも有意差は認めなかった。二重盲検期間中、プラセボ群 2 名がパーキンソン病を発症し、ゾニサミド群に発症者はいなかった。複数名で発生した因果関係の否定できない有害事象はゾニサミド群で眠気 6 例、倦怠感 2 例、プラセボ群で眠気 3 例であった。試験薬投与中止に至った疾病等には緑内障の悪化が 1 例、試験薬投与中止に至った有害事象は緑内障の悪化が 1 例、大動脈解離が 1 例、倦怠感・食思不振・不眠・不安が 1 例であった。重篤な有害事象には大腸ポリープ 1 例 (回復)、消化簡胃間質腫瘍 1 例 (軽快)、緑内障の増悪 1 例 (回復したが後遺あり)、大動脈解離 1 例 (死亡)、右腎結石 1 例 (回復) があった。本特定臨床研究においてゾニサミドはレビー小体病ハイリスク者における 96 週間の DaT SBR 値低下の抑制に有意な効果を示さなかった。副作用として眠気・倦怠感がみられた。レビー小体病発症予防に対するゾニサミドの長期的な効果については引き続き試験薬無投与の継続観察期に確認していく必要がある。2024 年 5 月現在、死亡した 1 例、転居に伴い通院困難となった 1 例を除き全員で継続観察試験を継続している。本特定臨床研究の結果を踏まえ、今後の展開について住友ファーマ株式会社と協議を行う。

特定臨床研究と並行し、ハイリスク者の自然歴とバイオマーカーに関する研究も行った。ハイリスク群 104 名およびコントロール群 (ローリスク群/prodromal 症状なし) 38 名のベースライン評価を完了しており、ともに運動・認知機能は多くの例で正常で、ハイリスク群 43 名 (39.4%)、コントロール群 3 名 (7.9%) で DaT SPECT もしくは MIBG の集積低下を認めた。この結果から、ハイリスク群ではローリスク群と比してレビー小体病に関する画像異常の保有率が高いことが明らかとなった。ハイリスク群の中で DaT・MIBG 異常の有無による臨床像の差異を検討したところ、DaT 異常は MDS-UPDRS part 3 と、MIBG 異常は嗅覚低下や RBD と関連があることが明らかとなった (Hattori et al., *NPJ Parkinsons Dis.* 2023)。また、88 名のハイリスク者に関して、平均 2.99 年 (最長 5 年) の縦断的検討を実施したところ、DaT・MIBG 異常を有するハイリスク者ではローリスク者と比較して運動機能障害、認知機能障害の進行が速いことが明らかとなった。これまでに DLB 1 名、PD 3 名が発症しており、引き続き未発症のハイリスク者について縦断的評価を継続する。

バイオマーカー解析では、血漿 NfL はローリスク者に比べ PD、DLB のみならずハイリスク者で有意に上昇していることが明らかとなった。血漿 NfL は PD においては認知機能、運動機能、非運動症状と関連しており、ハイリスク者では血漿 NfL とこれら臨床指標との間に有意な関連は認めなかった一方で、NfL 上昇群は非上昇群と比して MIBG 画像率が低いことが明らかとなった。これらの結果から血漿 NfL を用いることで α -シヌクレインによる神経変性を発症前の段階から検出できる可能性が示唆された。アルツハイマー病関連血漿バイオマーカー (アミロイド β 複合バイオマーカー、p-tau181) は、認知機能障害のある PD 患者や DLB 患者では上昇を認める一方で、ハイリスク者ではローリスク者と比して有意な上昇を認めず、レビー小体病におけるアルツハイマー併存病理は症候期あるいは発症の直前に出現し始める可能性が示唆された。尿 titin は一部のハイリスク者において健常者に比べ高値で、特に DaT SPECT 異常を有する者で高値であった。血清メタボローム解析の結果から、カフェイン代謝物が DaT SPECT または MIBG で異常を呈するハイリスク者で上昇し、DLB 患者で低下していることが明らかとなり、ハイリスク者と DLB 患者で血清カフェイン動態が異なることが示唆された。さらに、 α -シヌクレ

イン凝集と共局在する蛋白質 X に注目し、抗原抗体反応を高感度に検出する Immuno-wall を用いて患者血清から X を検出するアッセイ系を開発し測定したところ、レビー小体病ハイリスク者を含むシヌクレイノパチー（レビー小体病および多系統萎縮症（MSA））において血清 X が高値を示し、0.85 以上の高い AUC でハイリスク者やレビー小体型認知症患者をローリスク者から鑑別できるという結果が得られた。

レビー小体病の prodromal 期を対象とした観察研究は欧米を中心に前向きコホート研究として実施されているが、本研究開発はレビー小体病の発症前に薬物治療を行う世界でも初の試みであり、神経変性疾患の先制治療として先駆的研究である。本特定臨床研究においてゾニサミドは主要評価項目であるレビー小体病ハイリスク者の 96 週間の DaT SBR 値低下抑制に対し有意な効果を示さなかったが、引き続き継続試験において true endpoint であるレビー小体病の発症 (conversion) について評価を継続する。

This study aimed to evaluate the efficacy and safety of zonisamide in high-risk subjects for developing Lewy body disease (LBD) through a randomized placebo-controlled multi-center phase 2 clinical trial. The main inclusion criteria for participants were the presence of at least two of the following: REM sleep behavior disorder (RBD), olfactory impairment, or dysautonomia, along with abnormalities in either DaT SPECT or MIBG. Subjects who already met the diagnostic criteria for Parkinson's disease (PD) or dementia with Lewy bodies (DLB) were excluded from this study. The primary endpoint was the DaT SPECT specific binding ratio (SBR) change from baseline at 96 weeks, followed by a 144-week drug-free observation period.

The trial revealed no significant differences between the zonisamide and placebo groups in the primary endpoint (DaT SPECT SBR change from baseline) or secondary endpoints (MDS-UPDRS part III, MoCA-J, MIBG H/M ratio delay). Two participants in the placebo group developed PD, while none in the zonisamide group did. Adverse events with a possible causal relationship to the study drug included somnolence and fatigue.

In parallel with the clinical trial, we also investigated the natural history and developed biomarkers of high-risk subjects. We revealed that high-risk subjects had a higher prevalence of LBD-related imaging abnormalities compared to low-risk subjects. DaT abnormalities were associated with MDS-UPDRS part III, while MIBG abnormalities were related to olfactory dysfunction and REM sleep behavior disorder (RBD). Furthermore, high-risk subjects with DaT/MIBG abnormalities showed faster progression of motor and cognitive impairment compared to low-risk subjects.

Biomarker analyses provided valuable insights, with plasma NfL levels significantly elevated in high-risk subjects, PD, and DLB patients compared to low-risk subjects, suggesting its potential as a pre-symptomatic marker of alpha-synuclein-related neurodegeneration. Alzheimer's disease-related plasma biomarkers, A β and phosphorylated tau, were elevated in cognitively impaired PD and DLB patients but not in high-risk subjects, indicating that Alzheimer's disease comorbid pathology may emerge during the symptomatic stage or just before onset. Serum X levels were elevated in synucleinopathies, including high-risk subjects, and could differentiate high-risk subjects and DLB patients from low-risk subjects with high accuracy.

While zonisamide did not show efficacy on DaT SBR decline over 96 weeks in high-risk subjects, its long-term effects on emergence of LBD will be further evaluated in the drug-free observational period.