

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; レビー小体型認知症研究会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ドネペジル塩酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>アリセプト錠、アリセプト細粒、 アリセプトD錠、アリセプト内服ゼリー、 アリセプトドライシロップ</p>
	<p>会社名</p>	<p>エーザイ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本老年精神医学会 (選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>レビー小体型認知症における認知機能障害及び精神症状・行動障害の改善</p>

	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1~2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。効果不十分な場合には、5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により適宜減量できる。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 20 万~60 万人 <推定方法> レビー小体型認知症 (DLB) は、欧米ではアルツハイマー型認知症 (AD) に次いで 2 番目に多い認知症疾患、日本では AD、脳血管性認知症 (VaD) と並んで 3 大認知症と位置付けられ、老年期認知症の 10~20 数% を占める ^{1),2)} 。2012 年に厚生労働省より公表された推計では、国内の認知症高齢者数は約 300 万人と推定されていることから、DLB 患者数は 30~60 万人程度と推測される。一方、厚生労働省研究班による最新の調査では、高齢者の認知症有病率は約 15% であり、患者数は 2012 年時点で 462 万人にのぼると推定された。本調査での DLB の割合は 4.3% であったが、DLB の認知度は依然低く、診断が困難で専門医の間でも誤診される場合もあることから、実際は 50~90 万人程度が罹患している可能性がある。	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	【効能・効果】 アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制 【用法・用量】 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1~2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) レビー小体型認知症 (DLB) は変性性認知症である。認知機能の障害は、注意障害、遂行機能障害、視覚認知機能障害を特徴とし、その進行はアルツハイマー型認知症 (AD) と同等かそれ以上に速く、不可逆的である。また、本疾患では、認知機能障害に加えて、精神症状・行動障害 (幻視、妄想、抑うつ、レム睡眠行動障害など)、運動障害 (特発性パーキンソンニズム)、自律神経障害が高頻度で発現する。これらの症状は、患者本人のみならず介護者にも身体的、精神的、社会的に大きな負担を与えるため、早期入院や介護施設への早期入所の原因となっている。AD 患者に比較して、DLB 患者が入院・入所に至るまでの期間は短く、介護に要するコストも有意に高いこと、また日常生活動作能力及び QOL	

備考	<p>が低く、介護者の負担が大きいことが報告されている。以上より、上記イに該当すると考えた。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>DLB では、コリン作動性神経が AD 以上に脱落し、大脳皮質におけるコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性が AD 以上に低下している。一方で皮質のシナプス後ムスカリン受容体は AD に比べて保持されている。そのため、コリン神経系を賦活するコリンエステラーゼ阻害剤 (ChEI) の使用が合理的で、AD 以上に高い有効性を示すと考えられている。ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン等の ChEI が、DLB の認知機能障害及び精神症状・行動障害に効果を示した臨床研究成績も、国内外で報告されている。</p> <p>これらに基づき、ChEI は、海外の治療ガイドラインにおいて DLB の認知機能障害及び精神症状・行動障害に対する第 1 選択薬として推奨され、本邦でも日本神経学会など認知症関連主要 6 学会合同の認知症疾患治療ガイドラインにおいて、保険適用外としながらも推奨グレード B (科学的根拠があり、行うよう勧められる) に位置づけられ、国内外でドネペジル、リバスチグミン等が DLB 患者に対して広く使用されている。しかし、AD 治療薬として承認されている ChEI はいずれも DLB 治療薬として承認されていない。ChEI 以外にも、DLB の治療薬として承認された薬剤は存在しない。以上より、アに該当すると考えた。</p>
----	---

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州									
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>									
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>									
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>—</td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果	—	用法・用量	—	備考	—
販売名 (企業名)	承認なし									
効能・効果	—									
用法・用量	—									
備考	—									
	<p>英国</p>	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>—</td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果	—				
販売名 (企業名)	承認なし									
効能・効果	—									

		用法・用量	－
		備考	－
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	－
		用法・用量	－
		備考	－
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	－
		用法・用量	－
		備考	－
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	－
		用法・用量	－
		備考	－
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	－
用法・用量		－	
備考		－	

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライン名	Practice Guideline for the Treatment of Patients With Alzheimer’s Disease and Other Dementias. (American Psychiatric Association ; 米国精神医学会)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>認知機能障害の治療</u> レビー小体型認知症患者にはコリンエステラーゼ阻害剤の使用が考慮できる【II】。 【II】 Recommended with moderate clinical confidence
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>用法・用量及び漸増は、アルツハイマー型認知症と同様である。</u> 【アリセプトの米国での AD に対する用法・用量】 ・軽度及び中等度アルツハイマー型認知症 - 5 mg 又は 10 mg 1 日 1 回投与 ・中等度及び高度アルツハイマー型認知症 - 10 mg 又は 23 mg 1 日 1 回投与 5 mg を 1 日 1 回 4～6 週間投与した後に 10 mg に増量すること。23 mg は、10 mg を 1 日 1 回 3 ヶ月以上投与した後に開始すること。

		ガイドラインの根拠論文	Beversdorf DQ, Warner JL, Davis RA, Sharma UK, Nagaraja HN, Scharre DW. Donepezil in the treatment of dementia with Lewy bodies. Am J Geriatr Psychiatry 2004;12:542-4.
		備考	—
	英国	ガイドライン名	1) NICE clinical guideline No.42: Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care. 2) Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. (英国精神薬理学会)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	1) <u>大きな負担となる、或いは対処困難な行動に繋がる非認知症状(精神症状・行動障害)を呈するDLB患者にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が提供されるべきである。</u> 2) コリンエステラーゼ阻害剤： レビー小体型認知症(DLB及び認知症を伴うパーキンソン病(PDD))の治療におけるコリンエステラーゼ阻害剤の使用を支持し、 <u>認知機能障害及び神経精神症状の両方が改善する</u> という Type I のエビデンスが存在する。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1)、2)ともに用法・用量に関する記載はなく、ADと同様の用法・用量で用いられていると考えられる。 【アリセプトの英国でのADに対する用法・用量】 治療は5 mg/日(1日1回投与)より開始する。アリセプトは夕刻、就寝直前に経口的に服用する。治療に対する最初期の臨床反応を評価し、また、ドネペジル塩酸塩の体内濃度を定常状態にするために、5 mg/日の用量は最低でも1ヵ月間は維持すること。5 mg/日投与の1ヵ月後の臨床評価後は、アリセプトの用量を10 mg/日(1日1回投与)に増量してもよい。最大推奨用量は10 mg/日である。
		ガイドラインの根拠論文	What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2003;18:988-93. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: A preliminary study Int J Geriatr Psychiatry 2000;15:794-802
		備考	—

	独国	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	—
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	—
		ガイドライン の根拠論文	—
		備考	—
	仏国	ガイドライ ン名	HAS (高等保険衛生機構) RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: diagnostic et prise en charge. Décembre 2011
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	DLB あるいは PDD に対して、治療上の有益性が ある場合、AChE 阻害剤の使用を考慮することが できる。 (5.3 Démence à corps de Lewy et démence associée à la maladie de Parkinson Les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent être envisagés pour les patients vec une démence parkinsonienne ou une démence à corps de Lewy, en renant en compte les bénéfices thérapeutiques attendus et les éventuels effets indésirables.)
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	用法・用量に関する記載はないが、AD と同様の 用法・用量で用いられていると考えられる。
		ガイドライン の根拠論文	—
		備考	—
	加国	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	—
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	—
		ガイドライン	—

		の根拠論文	
		備考	—
	豪州	ガイドライ ン名	不明
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	—
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	—
		ガイドライン の根拠論文	—
		備考	—

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) 学術文献検索システム PubMed を用いて、検索条件“donepezil & DLB & (efficacy OR study OR trial OR treatment)”で文献を検索した（検索時期：2013年12月）。検索された45報のうち、臨床研究（Case study を除く）に関する報告9報を選定し、評価を行った。なお、同種同効薬のプラセボ対照試験の報告1報も評価に加えた。

<海外における臨床試験等>

1) Donepezil in the treatment of dementia with Lewy bodies.

(Am J Geriatr Psychiatry. 2004;12:542-4. 米国精神医学会ガイドライン引用文献 169)

DLB 患者におけるドネペジルの有効性を検討した二重盲検ダブルクロスオーバー試験。ドネペジル 5 mg/日又はプラセボを4週間投与し、次の4週間は異なる用量が投与された（2回繰返しにより計16週間）。CDLB ガイドラインの臨床診断基準に合致する DLB 患者8例（うち1例は投与開始前に中止）が組み入れられた。主要評価項目には認知機能評価 ADAS-cog が設定され、副次評価項目として認知機能評価 MMSE、パーキンソン症状評価 UPDRS、特定の認知機能ドメインを評価する指標（BNT、HVLТ、VSB）、日常生活動作能力評価（PSMS、IADL）が設定された。

ADAS-cog 及び MMSE を用いた評価において、ドネペジルは認知機能障害を有意に改善した。その他の評価項目では有意な改善はみられなかった。
有害事象に関する記載はなし。

2) A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. (Int J Geriatr Psychiatry. 2005;20:938-44.)

DLB 患者及び PDD（認知症を伴うパーキンソン病）患者におけるドネペジルの有効性を比較検討したオープンラベル試験。ドネペジル 5 mg/日又は 10 mg/日が20週間投与された（5 mg/日で開始し、4週間後に 10 mg/日に増量、5 mg/日への減量

可)。CDLB ガイドラインの臨床診断基準に合致する probable 又は possible DLB 患者 30 例と PDD 患者 40 例が組み入れられた。主な評価項目として、認知機能評価 MMSE、精神症状・行動障害評価 NPI、パーキンソン症状評価 UPDRS part III が設定された。

20 週において、認知機能 (MMSE : 18.1 点→21.6 点) 及び精神症状・行動障害 (NPI-12 : 24.0→10.8) は投与前に比べて有意に改善した。DLB 患者と PDD 患者は両指標で同様の改善を示した (DLB 患者群での改善 ; MMSE 3.9 点、NPI-14.6 点)。

有害事象は、5 mg/日投与時に 46%、10 mg/日投与時に 69%に発現したが、大部分が軽度であった。主な有害事象は過流涎 24%、嘔気/嘔吐 18%、頻尿/尿失禁 15%、涙液分泌増加 15%、めまい/転倒 14%、パーキンソニズム悪化 12%であった。UPDRS part III に両疾患の患者群で有意な変化はみられなかった。

64 例が試験を完了した。62 例が 10 mg/日に増量し、うち 5 例が減量を要した結果、完了時投与量は 10 mg/日 57 例 (89%)、7.5 mg/日 1 例 (2%)、5 mg/日 6 例 (9%) であった。DLB 患者群に有害事象により中止に至った症例はなかった。

3) What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia.

(Int J Geriatr Psychiatry. 2003;18:988-93. 英国精神薬理学会ガイドライン引用文献)

DLB 患者及び PDD 患者におけるドネペジルの有効性を比較検討し、その後休薬、投与再開の影響を検討したオープンラベル試験。ドネペジル 5 mg/日又は 10 mg/日が 20 週間投与された (5 mg/日で開始し、4 週間後に 10 mg/日に増量、5 mg/日への減量可)。20 週投与後、6 週間の休薬を経て投与が再開された。CDLB ガイドラインの臨床診断基準に合致する DLB 患者 9 例と PDD 患者 15 例が組み入れられた。主要評価項目には、認知機能評価 MMSE、精神症状・行動障害評価 NPI-12、パーキンソン症状評価 UPDRS part III が設定された。

DLB 患者において、認知機能が投与前に比べて有意に改善した (MMSE : 15.8 点→19.9 点、 $P=0.007$)。精神症状・行動障害について NPI-12 に有意な改善はみられなかったが (21.0 点→8.5 点)、項目別では幻視、うつ、不安に有意な改善がみられた。また、DLB 患者の 6 例に臨床的に有意な改善 (NPI 30% 改善) がみられた。PDD 患者でも DLB と同様の改善が認められた。

5 例が中止し (DLB 患者は 1 例)、19 例が試験を完了した。主な有害事象は過流涎 29.2%、嘔気/嘔吐 29.2%、振戦 29.2%、便秘/下痢 25.0%、腹痛 25.0%であった。UPDRS part III に両疾患の患者群で有意な変化はみられなかった。中止に至った有害事象を除き、高度の有害事象はみられなかった。

なお、休薬により、認知機能や幻視等の悪化がみられ、19 例中 10 例が 6 週間の休薬期間を終えずに治療を再開した。再開後症状は改善した。

4) Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: A preliminary study.

(Int J Geriatr Psychiatry. 2000;15:794-802. 英国精神薬理学会ガイドライン引用文献)

DLB 患者及び AD 患者におけるドネペジルの有効性を比較検討したオープンラベル試験。ドネペジル 5 mg/日が 6 ヶ月間投与された。CDLB ガイドラインの臨床診断基準に合致する DLB 患者 4 例と AD 患者 12 例が組み入れられた。主要評価項目には、認知機能評価 MMSE、精神症状・行動障害評価 Behave-AD が設定された。

DLB 患者において、認知機能が投与前に比べて有意に改善した (MMSE : 前値 20.5 点、変化量 4.8 点、 $P < 0.005$)。改善幅は AD 患者でみられた改善 (前値 19.6 点、変化量 0.6 点) に比して大きかった。精神症状・行動障害について、Behave-AD は改善傾向を示したが有意ではなかった。ただし、DLB 患者は AD に比して妄想

観念、感情障害の 2 項目で有意に高い改善を示した。また、MMSE の改善と Behave-AD の改善に相関がみとめられた。

中止例はなく、全例が 6 ヶ月の投与を完了した。有害事象に関する記載はなし。

5) Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study.
(Lancet. 2000;356:2031–36. 同種同効薬のエビデンス)

DLB 患者におけるリバスチグミンの有効性及び安全性を検討した多施設共同プラセボ対照無作為化並行群間二重盲検比較試験。リバスチグミン 3~12 mg/日 (3 mg/日で開始し、最大忍容用量まで 2 週間ごとに 3 mg/日ずつ増量、1 日 2 回投与) 又はプラセボが 20 週間投与された。CDLB ガイドラインの臨床診断基準に合致する probable DLB 患者 120 例が組み入れられた。主要評価項目には認知機能評価 (コンピュータ化認知機能評価システムの反応スピード) 及び精神症状・行動障害評価 NPI-4 が、副次評価項目には認知機能評価 MMSE、全般臨床症状評価 CGC-plus、精神症状・行動障害評価 NPI-10 等が設定された。

認知機能 (コンピュータ化認知機能評価システムの反応スピード) 並びに精神症状・行動障害 NPI-4、NPI-10 について、リバスチグミン群でプラセボに比して有意な改善が認められた。NPI 項目のうち、改善がみられた項目は無為・無関心、不安、妄想、幻覚、異常行動であった。CGC-plus、MMSE についてもリバスチグミン群でプラセボ群に比して改善がみられたが、その差は有意ではなかった。

実薬群の 18 例、プラセボ群の 10 例が中止し、最大用量の平均は 9.4 mg/日であった。主な有害事象はコリン系有害事象であり、嘔気 (22% vs. 37%)、嘔吐 (15% vs. 25%)、食欲不振 (11% vs. 19%)、眠気 (5% vs. 9%) はリバスチグミン群でプラセボ群に比して有意に高かった。有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。パーキンソン症状について、UPDRS part III に有意な悪化はみられなかった。

<日本における臨床試験等* >

1) Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial.
(Ann Neurol 2012;72:41-52. [GCP 準拠])

DLB 患者におけるドネペジル 3、5、10 mg/日の有効性及び安全性を検討した多施設共同プラセボ対照無作為化並行群間二重盲検比較試験。投与期間は 12 週間、CDLB ガイドラインの臨床診断基準に合致する probable DLB 患者 139 例が組み入れられた。有効性評価項目には、認知機能評価 MMSE、全般臨床症状評価 CIBIC-plus、精神症状・行動障害評価 NPI、介護者負担評価 ZBI が設定された。

認知機能評価では、MMSE の最終評価時における平均変化量は、プラセボ群では -0.4 点と悪化したのに対し、3 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群ではそれぞれ 1.6 点、3.4 点及び 2.0 点であり、5 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群に比して有意な改善が認められた (3 mg 群 P = 0.017、5 mg 群 P < 0.001、10 mg 群 P = 0.001)。

全般臨床症状評価では、CIBIC-plus の改善率 (「若干の改善」以上の割合) は、プラセボ群の 33.3% (10/30 例) に対し、3 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群ではそれぞれ 68.8% (22/32 例)、71.0% (22/31 例) 及び 64.3% (18/28 例) であり、いずれの実薬群でもプラセボ群との間に有意差が認められた (全群 P < 0.001)。

精神症状・行動障害 (NPI) についても全ての实薬群がプラセボ群に比して改善を示し、NPI-2、NPI-4 について 5 mg 群及び 10 mg 群で有意な改善が認められた。個別項目では、妄想、幻覚、認知機能変動に有意な改善がみられた。介護者負担 (ZBI) についても実薬群は負担改善を示し、10 mg 群で有意な改善が認められた。

有害事象の発現率は、プラセボ群、3 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 70.6%、68.6%、81.8%、86.5% であり、有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

実薬群で発現率が最も高い有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。下痢、嘔気、食欲不振等の消化器症状も報告されたが、群間に差はみられなかった。パーキンソニズムの発現率はそれぞれ 2.9%、8.6%、12.1%、2.7%であり、UPDRS part III は実薬群でわずかに改善がみられた。

以上より、ドネペジルは 5 mg/日及び 10 mg/日の用量で、認知機能障害、全般臨床症状、精神症状・行動障害を改善し、高用量では介護者負担の軽減に繋がると考えられた。

2) Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: results from a 52-week, open-label, multi-center extension study. (Dement Geriatr Cogn Disord 2013;36:229-41. [GCP 準拠])

DLB 患者におけるドネペジル 5 mg/日、52 週間投与の安全性及び有効性を検討した多施設共同オープンラベル試験。先行試験（1 に示した二重盲検試験）を完了した DLB 患者 108 例が組み入れられた。用量は、5 mg/日での投与継続が不可能と判断された場合に限り、3 mg/日へ減量された。

81 例（75.0%）が 52 週間を完了した。3 mg/日に減量した症例は 3 例と少なく、うち 2 例は 3 mg/日の服薬を継続した後に試験を完了した。有害事象は 102 例（94.4%）に発現した。有害事象の発現に投与開始からの時期による違いは認められず、長期投与による遅発性の有害事象の発現はなかった。主な有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、挫傷、鼻咽頭炎、血圧上昇、転倒、下痢、パーキンソニズム及び便秘であった。パーキンソン症状の悪化に関連する有害事象の発現率は 12.0%（13/108 例）であったが、時期別の発現率に大きな偏りはなく、UPDRS part III の有意な増加は認められなかった。

有効性については、先の二重盲検試験の実薬群で認められた認知機能障害や精神症状・行動障害の改善効果が 52 週間維持された。先の二重盲検試験のプラセボ群の症例（本試験から実薬開始）では、本試験開始後に改善がみられ、本試験のベースラインに比較して、52 週間にわたって認知機能障害や精神症状・行動障害の有意な改善が認められた。

以上より、ドネペジル 5 mg/日長期投与の安全性に大きな問題はなく、その忍容性は良好と考えられた。また、持続的に認知機能障害及び精神症状・行動障害を改善できると考えられた。

3) Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: Preliminary findings from an open-label study. (Psychiatry Clin Neurosci 2006;60:190-5.)

DLB 患者におけるドネペジルの有効性を検討した多施設共同オープンラベル試験。ドネペジル 3 mg/日を 1~2 週間投与後 5 mg/日へ増量し、計 12 週間投与された。CDLB ガイドラインの臨床診断基準に合致する probable DLB 患者 12 例が組み入れられた。有効性評価項目には認知機能評価 ADAS-Jcog、精神症状・行動障害 NPI、安全性評価項目にはパーキンソン症状評価 UPDRS part II, III が設定された。

認知機能について、4 週で ADAS-Jcog の有意な改善がみられたが、その後の評価では有意な改善はみられなかった。精神症状・行動障害は投与前に比べて NPI-11、NPI-4 が有意に改善した（12 週それぞれ P=0.008）。1 点以上の改善がみられた項目は、認知機能変動、幻覚、無為・無関心、妄想であり、認知機能変動の改善は有意であった（P=0.008）。

安全性について、1 例に食欲不振、腹痛、下痢、胃部不快感が発現したが、一時的に 3 mg/日へ減量することにより、5 mg/日での投与継続が可能であった。パーキンソン症状悪化の有害事象報告はなく、UPDRS part II, III に有意な変化はみられな

かった。

4) Correlation of visual hallucinations with occipital rCBF changes by donepezil in DLB. (Neurology. 2006;66:935-7.)

DLB 患者におけるドネペジルによる幻視改善と局所脳血流変化の関連を検討したオープンラベル試験。ドネペジル 3 mg/日を 2 週間投与後 5 mg/日へ増量し、計 12 週間投与された。CDLB ガイドラインの臨床診断基準に合致する probable DLB 患者 20 例が組み入れられた。評価項目には認知機能評価 MMSE、精神症状・行動障害評価 NPI、SPECT による局所脳血流評価 (rCBF) が設定された。

12 週において、認知機能 (MMSE: 17.2 点→20.5 点、P=0.009) 及び精神症状・行動障害 (NPI: 30.0 点→8.2 点、P=0.0006) が投与前に比べて有意に改善した。NPI 項目の中では、幻覚が最大の改善を示した。局所脳血流は後頭葉で有意な改善がみられた。有害事象に関する記載なし。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Dementia with Lewy bodies. (Lancet Neurol. 2004;3:19-28. Review)

DLB ではコリンエステラーゼ阻害剤 (ChEI) が AD 以上に有効との一貫したエビデンスが存在する。AD 患者に対して用いられる一般的な用量範囲で、変動する認知機能障害、幻視、無為・無関心、不安や睡眠障害が有意に改善する。このクラスの薬剤に特徴的な消化器系副作用に加え、DLB ではコリン活性の増強が過流涎、起立性低血圧、転倒に繋がる可能性がある。DLB における ChEI の有効性を検討したプラセボ対照二重盲検試験は 2 試験しかなく、長期投与時の有効性を検討したオープン試験データも限られているが、ChEI は DLB の認知機能障害及び精神症状・行動障害に対する第 1 選択薬と見なされることがある。抗パーキンソン病薬や抗精神病薬との併用が想定されるが、併用に関するデータは得られていない。

2) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. (Neurology. 2005;65:1863-72.)

認知機能障害

ChEI は変動する認知機能障害を改善し、全般臨床症状や日常生活動作を改善する可能性がある。DLB における効果の大きさは、同じ薬剤が AD 患者に投与された場合に示す効果に比して概して大きいと報告されている。長期投与時の有効性に関するデータは限られており、また疾患修飾作用に関するデータはない。

神経精神症状

薬物治療が必要な場合、ChEI 又は非定型抗精神病薬が選択肢となる。オープン試験により一般的に使用可能なコリンエステラーゼ阻害剤 3 剤の有効性が示されているが、プラセボ対照試験のデータはリバスチグミンに限られている。

3) Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. (Cochrane Database Syst Rev. 2012;3:CD006504.)

DLB と認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) は、臨床症状が多くの点で共通し、認知機能障害とパーキンソニズムの発現の順序のみで区別される (レビー小体病の一つのスペクトラム上の疾患)。そのため、DLB、PDD、及びパーキンソン病の認

知機能低下（CIND-PD）における ChEI の有効性、安全性を評価した。評価のために選定されたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験は 6 試験であった（DLB 1 試験、PDD 4 試験、CIND-PD 1 試験）。

PDD を対象とした 3 試験において、ChEI は全般臨床症状（ADCS-CGIC）を有意に改善した。認知機能障害については、併合解析の結果 ChEI の有効性が確認された。ただし、MMSE を用いた評価では、PDD 及び CIND-PD を対象とした試験では有意な改善がみられたが、DLB を対象とした試験では有意差がみられなかった。精神症状・行動障害や日常生活動作についても、併合解析の結果 ChEI の有効性が確認された。

安全性について、ChEI を服用した患者での有害事象発現率及び中止率はプラセボに比して高かった。有害事象はリバスチグミン服用患者での発現率がプラセボに比して高く、ドネペジル服用患者ではプラセボとの間に差はみられなかった。ChEI 服用患者では振戦の発現率がプラセボに比して高かったが、転倒はプラセボとの間に差はなく、UPDRS スコアの悪化もみられなかった。高度の有害事象の発現率はプラセボとの間に差はなく、死亡率は ChEI 服用群でプラセボに比して低かった。

現時点で入手可能なエビデンスより、PDD 患者における ChEI の使用は支持されるが、DLB を対象とした試験は 1 試験しかなく、その有効性は明確ではない。

注) 以上 1) ~3) の総説が公表された時点では「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」の〈日本における臨床試験等〉の 1)、2) に示した論文は公表されておらず、これらの総説では評価されていない。

4) Treatment of dementia with Lewy bodies. (Curr Treat Options Neurol. 2013;15:738-64.)

認知機能障害の治療

コリンエステラーゼ阻害剤（ChEI）

- ChEI であるリバスチグミンとドネペジルは、DLB における有効性について Class I のエビデンスを有する。DLB 患者は、コリン系神経が強く障害される一方で神経自体は比較的多く維持されることを反映して、AD 患者に比較して、これらの薬剤に対して反応性が良好であることが多い。
- Cochrane review では、ChEI は妄想、幻視、無為・無関心、不安を有意に改善すると結論付けられている。
- ChEI は理論的にはパーキンソニズムを悪化させ得るが、実際の臨床現場での発現は稀である。振戦を増加させるが、治療の中止を要するほど悪化することは稀である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

〈海外における教科書等〉

- 1) ハリソン内科学（日本語版第 3 版 p2642、原著第 17 版）
「コリンエステラーゼ阻害薬が有効」と記載されている。

〈日本における教科書等〉

- 1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) American Psychiatric Association (米国精神医学会) : Practice Guideline for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias.

認知機能障害の治療

レビー小体型認知症患者にはコリンエステラーゼ阻害剤の使用が考慮できる [II]。
([II]: Recommended with moderate clinical confidence)

2) British Association for Psychopharmacology (英国精神薬理学会) : Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology.

コリンエステラーゼ阻害剤 :

レビー小体型認知症 (DLB 及び PDD) の治療におけるコリンエステラーゼ阻害剤の使用を支持し、認知機能障害及び神経精神症状の両方が改善するという type I エビデンスが存在する。

3) Consortium on DLB (CDLB ガイドライン) : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium.

認知機能障害

コリンエステラーゼ阻害剤は変動する認知機能障害を改善し、全般臨床症状や日常生活動作を改善する可能性がある。DLB における効果の大きさは、同じ薬剤が AD 患者に投与された場合に示す効果に比して概して大きいと報告されている。長期投与時の有効性に関するデータは限られており、また疾患修飾作用に関するデータはない。

神経精神症状

薬物治療が必要な場合、コリンエステラーゼ阻害剤又は非定型抗精神病薬が選択肢となる。オープン試験により一般的に使用可能なコリンエステラーゼ阻害剤 3 剤 (ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン) の有効性が示されているが、プラセボ対照試験のデータはリバスチグミンに限られている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 認知症疾患治療ガイドライン 2010 (日本神経学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本老年医学会、日本神経治療学会の 6 学会合同の認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会)

認知機能障害に対する薬物療法について「ドネペジル、リバスチグミンによる認知機能の改善効果が示されており、その使用を考慮してもよい (保険適用外) (推奨グレード B)」、精神症状・行動障害の治療について「ドネペジル、リバスチグミンの有効性が示されており、その使用を考慮してもよい (保険適用外) (推奨グレード B)」と定められ、AChE 阻害剤の使用が推奨されている。

(推奨グレード B ; 科学的根拠があり、行うよう勧められる)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

公表文献としての報告はないが、臨床試験情報データベース（JAPIC 及び ClinicalTrials.gov）によると、以下の臨床試験が本邦で実施され、当該試験の結果の概略がエーザイ株式会社の 2013 年 10 月 31 日付けニュースリリースで公表されている。

1) **E2020（ドネペジル）のレビー小体型認知症（DLB）を対象とした二重盲検並行群間比較及び継続長期投与試験（臨床第 III 相試験）**

DLB 患者 142 例を対象に、ドネペジル（5 mg/日及び 10 mg/日、12 週間投与）のプラセボに対する優越性を検証した試験。プラセボ対照二重盲検比較試験（12 週間投与）と非盲検継続長期投与試験を統合した試験（計 52 週間投与）であり、5 mg/日及び 10 mg/日長期投与の安全性及び有効性が併せて検討された。主要評価項目には認知機能評価 MMSE と、精神症状・行動障害のうち幻覚および認知機能変動を評価する尺度 NPI-2 が設定された。

投与 12 週間後における MMSE の平均変化量は、プラセボ群 0.6 点、5mg 群で 1.4 点、10mg 群 2.2 点であり、10mg 群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。一方、NPI-2 は実薬群、プラセボ群のいずれにおいても改善が認められ、両投与群の間に有意差が認められなかった。継続長期投与においては投与 12 週に認められた認知機能障害の改善が 52 週間にわたって維持されることが示された。

本試験の 12 週間投与データと先行試験（＜日本における臨床試験等＞の 1 に示した二重盲検試験）の統合解析による有害事象発現率はプラセボ群 68.8%、3mg 群 68.6%、5mg 群 71.3%、10mg 群 76.7%であった。高度の有害事象の発現率は、それぞれ 6.3%、2.9%、5.0%、1.2%であり、大部分が軽度または中等度であった。副作用発現率はそれぞれ 32.5%、45.7%、35.0%、34.5%であった。実薬群での発現率が比較的高かった副作用は、パーキンソニズム、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血圧上昇、下痢、食欲減退であったが、実薬群に大きく偏って発現する傾向は示されず、これらは AD 患者への投与に際して報告されている事象であった。パーキンソニズムは AD 患者への投与と比較して発現率が高かったものの、パーキンソン症状に関する有害事象の発現率は、プラセボ群 3.8%、3mg 群 8.6%、5mg 群 7.5%、10mg 群 5.8%であり、いずれの事象も軽度または中等度かつ非重篤であった。長期投与においては、有害事象の発現に投与開始からの時期による大きな違いは認められず、長期投与による遅発性の有害事象が発現する可能性は小さいことが確認された。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

1) 数多くの臨床研究（オープン試験、ケーススタディ）において、ドネペジルを始めとするコリンエステラーゼ阻害剤が DLB の認知機能障害及び精神症状・行動障害に有効であることが示されている。そして、国内外のガイドラインで両症状の治療での使用が推奨され、広く適応外で使用されている。その中で、本邦でドネペジルのプラセボ対照試験が実施され、認知機能障害、精神症状・行動障害、全般臨床症状に対して臨床的に有意な改善が示された。よって、「レビー小体型認知症における認知機能障害及び精神症状・行動障害の改善」が妥当と考えられる。最近公表された第 III 相試験では、精神症状・行動障害に対する有効性は示されなかったものの、認知機能障害は有意な改善が示

された。既報告等も含めて総合的に評価すると、DLB に対するドネペジルの効果は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 前述の臨床試験ではいずれにおいても、AD に対する用量と同じ 5 mg/日又は 10 mg/日が投与され、有効性が確認されている。外国のガイドラインの一部でも AD と同様の用法・用量と明記されている。本邦で実施されたプラセボ対照試験では 5 mg/日、10 mg/日はいずれも認知機能障害、精神症状・行動障害、全般臨床症状を有意に改善し、その効果は 3 mg/日より大きかった。また、長期試験結果も含めて、忍容性に問題はないと考えられた。よって、本邦におけるアリセプトの AD に対する用法・用量を踏まえ、「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1~2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。効果不十分な場合には、5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。」とすることが妥当と考える。なお、DLB は薬剤過敏性を示すことが特徴の一つであるため、症状に合わせての適宜減量を可とし、副作用を防ぐ弾力的な処方が行えるような配慮が必要と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 既に第一選択薬として広く適応外使用されている。精神症状・行動障害に対する治療では、抗精神病薬も選択肢として挙げられるが、DLB 患者は抗精神病薬に対して過敏性を有することが多く、過鎮静、錐体外路症状悪化など重篤な有害事象や副作用が懸念される。前述の臨床試験等ではドネペジルの有効性に加えて、忍容性が良好であることが示されており、第一選択薬としての使用が妥当と考える。ただし、精神症状・行動障害の治療に使用する前に、まず介護環境を整えるなど非薬物療法に取り組むことが重要である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 既に国内で 2 本のプラセボ対照二重盲検試験が実施されており、速やかな審査及び承認を期待する。DLB が患者本人、介護者に大きな負担を強いる症状を呈する疾患であること、既にアリセプトを始めとする ChEI が広く適応外使用されている実態を考慮すると、新たなプラセボ対照試験の実施は困難であり、不要と考える。

5. 備考

<その他>
なし

6. 参考文献一覧

「希少疾病用医薬品の該当性」の参考文献

- 1) McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2004;3:19-28.
- 2) 小阪憲司. レビー小体型痴呆の疫学. *Cognition and Dementia*. 2003;2:281-4.

「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」の参考文献

<海外>

- 1) Beversdorf DQ, Warner JL, Davis RA, et al. Donepezil in the treatment of dementia with Lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12:542-4.
- 2) Thomas AJ, Burn DJ, Rowan EN, et al. A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:938-44.
- 3) Minett TSC, Thomas A, Wilkinson LM, et al. What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:988-93.
- 4) Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, et al. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: A preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:794-802.
- 5) McKeith IG, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000;356:2031-36.

<日本>

- 1) Mori E, Ikeda M, Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2012;72:41-52.
- 2) Ikeda M, Mori E, Kosaka K, et al.. Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: results from a 52-week, open-label, multi-center extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36:229-41.
- 3) Mori S, Mori E, Iseki E, Kosaka K. Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: Preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60:190-5.
- 4) Mori T, Ikeda M, Fukuhara R, Nestor PJ, Tanabe H. Correlation of visual hallucinations with occipital rCBF changes by donepezil in DLB. *Neurology*. 2006;66:935-7.

「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」の参考文献

- 1) McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, et al. on behalf of International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2004;3:19-28.
- 2) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65:1863-72.
- 3) Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD006504.
- 4) Boot BP, McDade EM, McGinnis SM, Boeve BF. Treatment of dementia with Lewy bodies. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15:738-64.

「(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の参考文献

- 1) Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, et al. American Psychiatric Association practice

guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;164:Suppl5-56.

- 2) O'Brien JT, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011;25:997-1019.
- 3) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65:1863-72.
- 4) 日本神経学会監修. 認知症疾患治療ガイドライン 2010. 医学書院; 2010;295-315.