

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	エーザイ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-①-40
	成分名 (一般名)	ドネペジル塩酸塩
	販売名	アリセプト錠 3mg, 同錠 5mg, 同錠 10mg, 同細粒 0.5%, 同 D 錠 3mg, 同 D 錠 5mg, 同 D 錠 10mg, 同内服ゼリー 3mg, 同内服ゼリー 5mg, 同内服ゼリー 10mg, 同ドライシロップ 1%
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬  <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  <input type="checkbox"/> 上記以外のもの  <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬  <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  <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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
	用法・用量 (要望された用法・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3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与する。効果不十分な場合には、5mgで4週間以上経過後、10mg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)

	<p>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。）</p>	<p>約 <u>20万～60万人</u>          &lt;推定方法&gt;          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（McKeith I et al., 2004, 小阪憲司 2003）。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。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中          （ <input type="checkbox"/> 治験実施中                      <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ）  <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない          （ <input type="checkbox"/> 承認済み                      <input type="checkbox"/> 国内開発中止                      <input type="checkbox"/> 国内開発なし                      ）          （特記事項等）</p>	<p>本薬は、2014年9月に「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」の効能追加に関する承認事項一部変更が承認された。当該開発では、臨床第2相試験において認知機能障害及び精神症状・行動障害に対する有効性が示されたことから、臨床第3相試験では認知機能及び精神症状・行動障害を主要評価項目に設定し、認知機能障害に対する効能とともに、「精神症状・行動障害の改善」効能の取得を目指した。その結果、精神症状・行動障害に対する有効性は検証されなかったため、当該効能に関する承認申請は断念せざるを得なかった。</p>
<p>企業としての開発の</p>	<p><input type="checkbox"/> あり                      <input checked="" type="checkbox"/> なし          （開発が困難とする場合、その特段の理由）</p>	<p>上述の通り、要望内容の効能の開発については既に取り組み済みである。臨床第3相試験の結果、レビー小体型認知症（DLB）の精神症状及び行動障害の改善については有効性が検証されなかったことから、その承認申請は断念せざるを得ず、今後国内で開発する予定はない。          なお、承認条件に基づき、国内で製造販売後臨床試験（プラセボ対照</p>

意思	試験)の実施を計画中である。本試験では主要評価項目に全般臨床症状に関する評価項目を設定し、副次評価項目に精神症状・行動障害に関する評価項目を設定して本薬の有効性を検討する予定である。
「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、分類した根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>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患者は入院・入所に至るまでの期間が短く、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が低く介護者の負担が大きいことが報告されている。</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</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)の使用が合理的であり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、</p>

	<p>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 2010 において、認知機能障害及び精神症状・行動障害の治療につ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) に位置づけられている。そのため、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きた。</p> <p>本邦では、2014 年 9 月に、アリセプトへの「DLB における認知症症状の進行抑制」効能の追加が承認され、DLB の治療に関わる効能を有する薬剤が世界で初めて誕生した。しかし、依然として DLB の精神症状・行動障害に対する治療薬として承認された薬剤は国内外に存在しない。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 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 (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>	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		

		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況  <u>（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</u>  <u>み、該当国にチェックし、</u>  <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></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		
	〔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	
		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	
	英国	ガイドライ ン名	
		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	
	独国	ガイドライ ン名	
		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	
		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	
	加国	ガイドライ ン名	
		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	
	豪州	ガイドライ ン名	
		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>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等\*>

#### 1) Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized placebo-controlled, confirmatory phase III trial. (Alzheimers Res Ther. in press [GCP 準拠])

DLB 患者におけるドネペジル 5 mg/日及び 10 mg/日, 12 週間投与の有効性を検証することを目的としたプラセボ対照無作為化並行群間二重盲検比較試験。CDLB ガイドラインの臨床診断基準に合致する probable DLB 患者 142 例を対象とした。

主要評価項目には、認知機能 MMSE 及び精神症状・行動障害 NPI-2 を設定した。各実薬群の優越性は、多重性の調整を行った上で、両主要評価項目の検定結果が有意であった場合のみ検証されたと判定すると規定した。

その結果、主要な解析では、5 mg 群及び 10 mg 群のいずれの実薬群もプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。しかし、項目ごとの評価では、MMSE の変化量（最小二乗平均）はプラセボ群 0.6 点に対し、5 mg 群 1.4 点、10 mg 群 2.2 点であり、10 mg 群はプラセボ群に比して有意な改善を示した（ $P = 0.016$ ；共分散分析）。一方、NPI-2 については両実薬群において改善が認められたが、プラセボ群でも同様に改善が認められ、各実薬群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった（5 mg 群  $P = 0.661$ , 10 mg 群  $P = 0.391$ ；共分散分析）。

安全性については、有害事象の発現率に、プラセボ群と各実薬群の間で大きな違いは認められなかった（プラセボ 67.4%, 5 mg 群 63.8%, 10 mg 群 69.4%）。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。プラセボ群に比較して実薬群（5 mg 群又は 10 mg 群）で発現率が高かった主な事象は、パーキンソニズム、食欲減退、悪心であった。パーキンソン症状に関する有害事象の発現率は、10 mg 群で僅かに高かったが、いずれの事象も軽度又は中等度、かつ非重篤であった。パーキンソン病統一スケールである UPDRS part III の変化量は各群とも小さく、実薬各群とプラセボ群間に有意差は認められなかった。

以上より、パーキンソン症状や消化器症状の発現に留意することにより、

ドネペジルは DLB の認知機能障害の治療に有用と考えられた。

**2) Long-term donepezil use for dementia with Lewy bodies: results from an open-label extension of phase III trial (Alzheimers Res Ther. in press [GCP 準拠])**

DLB 患者におけるドネペジル 10 mg/日、長期投与の安全性及び有効性を検討した試験。プラセボ対照二重盲検比較期 (DB 期; 16 週) とオープンラベル継続長期投与期 (継続投与期; 36 週) を統合した計 52 週間投与の試験として実施した。

DB 期には、CDLB ガイドラインの臨床診断基準に合致する probable DLB 患者 142 例が組入れられ、うち 110 例が継続投与期に移行した。DB 期のプラセボ群は継続投与期から実薬投与を開始し、実薬群は 24 週まで DB 期の用量を維持した。24 週以降は全群 10 mg が投与され、忍容性がない場合のみ 5 mg に減量された。

100 例が試験を完了した。認知機能の改善は 52 週間維持された (52 週時の MMSE 変化量: 10 mg 群 2.8 点,  $P < 0.001$ , Student's paired t-test)。DB 期のプラセボ群では、実薬投与開始後に認知機能の改善がみられた。精神症状・行動障害 NPI は、プラセボ投与中を含む全試験期間を通じて、全群で減少 (改善) した。5 mg/日投与で顕著な改善がみられなかった部分集団では、10 mg/日への増量後に認知機能障害及び精神症状・行動障害の改善が認められた。24 週以降、21 例が 5 mg へ減量した。有害事象の発現が経時的に増加する傾向はみられなかった。

※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) Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. (Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2014. in press)**

現時点のエビデンスに基づくメタアナリシスの結果、ドネペジル、リバスチグミン、メマンチンは全般臨床症状を有意に改善する。加えて、コリンエステラーゼ阻害剤は認知機能を改善する (メマンチンは改善しない)。さらに、ドネペジルとリバスチグミンは、精神症状、日常生活動作、介護者負担に改善作用を示す。

(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)

<日本における教科書等>

1)

#### (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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

#### (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

1)

#### (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>

国内外の臨床研究において、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報告されており、ガイドラインでこれらの症状に対する使用が推奨されている。当社が国内で実施した臨床第 2 相試験（プラセボ対照試験）でも、ドネペジルが認知機能障害、精神症状・行動障害、全般臨床症状をプラセボに比して有意に改善することが示された。一方、臨床第 3 相試験では、認知機能障害に対する有効性について本薬のプラセボに対する優越性が検証されたが、精神症状・行動障害については実薬群、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。世界で初めて DLB の精神症状・行動障害に対する有効性の検証を目的として実施した試験で優越性が検証されなかったことから、現時点では、要望された「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」ではなく「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」が妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

上述の臨床第 2 相試験では、本薬群が認知機能障害、精神症状・行動障害、全般臨床症状をプラセボに比して有意に改善した。認知機能障害、精神症状・行動障害に対する有効性は 5 mg, 10 mg 群が 3 mg 群を上回った。特に、精神症状・行動障害に関する評価項目 (NPI) では用量依存的な改善がみられ、NPI-10 では 10 mg 群, NPI-4 では 10 mg 群と 5 mg 群でプラセボとの間に有意差が認められた。本試験の結果に基づいた場合、要望された用法・用量は妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

本疾患の精神症状・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。上述の臨床研究、当社の実施した臨床第 2 相試験では本薬の精神症状・行動障害に対する有効性が示唆され、忍容性も良好であることが示された。よって、レビー小体型認知症の精神症状・行動障害の治療において、本薬は非薬物療法とともに重要な役割を担う可能性があると考えられるが、臨床第 3 相試験においてその有効性が検証されなかったことから、この点については今後更なる検討が必要である。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) これまでに国内で 2 つのプラセボ対照二重盲検比較試験及びそれぞれの継続長期投与試験を実施し、2013 年 10 月 31 日に承認事項の一部変更承認申請し 2014 年 9 月 19 日に効能効果として「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」が承認条件付で承認された。本条件に基づき、国内で製造販売後臨床試験（プラセボ対照試験）の実施を計画中である。本試験では主要評価項目に全般臨床症状に関する評価項目を設定し、副次評価項目に精神症状・行動障害に関する評価項目を設定して本薬の有効性を検討する。

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧