

No.13-61

2013年10月31日
エーザイ株式会社

アルツハイマー型認知症治療剤「アリセプト®」
日本でレビー小体型認知症に関する効能・効果を追加申請

エーザイ株式会社(本社:東京都、社長:内藤晴夫)は、本日、日本においてアルツハイマー型認知症治療剤「アリセプト®」(一般名:ドネペジル塩酸塩)について、新たにレビー小体型認知症に関する効能・効果の追加申請を行いました。

レビー小体型認知症は、日本では、アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症と並んで3大認知症に位置づけられ、進行性の認知機能障害に加えて、パーキンソニズムと、幻視など特有の精神症状を示します。レビー小体型認知症の効能を有する薬剤はまだ存在しませんが、国内の主要治療ガイドラインにおいてレビー小体型認知症の治療に、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の使用が推奨されています。

当社は、日本人のレビー小体型認知症患者様を対象として実施した臨床第Ⅱ相試験(431試験)において、実薬投与群がプラセボ投与群に対して認知機能障害、精神症状・行動障害、全般臨床症状に関する有効性評価項目について有意な改善を示すことを確認したことから、臨床第Ⅲ相試験(341試験)を実施してきました。341試験では、認知機能障害および精神症状・行動障害を主要評価項目として12週間投与におけるプラセボに対する優越性を検証するとともに、長期(52週間)投与の安全性および有効性を検討しました。その結果、認知機能障害について、12週間投与の最終評価時において、プラセボ投与群に比べて有意な改善効果を確認しました。また、認知機能を52週間にわたり投与開始時の水準よりも高いレベルに維持することが示されました。精神症状・行動障害については、実薬投与群とともにプラセボ投与群でも改善がみられ、12週間投与最終評価時においては、両群に有意差は認められませんでした。これらの試験において確認されたドネペジルの安全性プロファイルは、これまで確認されているものと同様であり、想定外の新たな有害事象は発生しませんでした。

日本におけるレビー小体型認知症の患者数は20万人以上と推定されており、その数は高齢化にともない増加する傾向にあることから、医療現場における新たな治療法のニーズが高まっています。当社は「アリセプト®」の創製者として、日本の認知症の患者様の現実を見つめ、患者様とご家族や介護者の皆様のさらなるQOL(クオリティ・オブ・ライフ)の向上に貢献すべく取り組んでまいります。

以上

[参考資料として、レビー小体型認知症、臨床試験結果について添付しています]

1. レビー小体型認知症について

レビー小体型認知症は、病理学的には大脳と脳幹の神経細胞脱落とレビー小体の多数の出現を特徴とする変性性認知症です。神経化学的には、アルツハイマー型認知症(AD)と同様に脳内コリン作動性神経障害を特徴としており、その程度はADより強いといわれております。必須症状の進行性の認知機能障害に加えて、精神症状・行動障害、運動障害、自律神経障害が発現します。中でも認知機能変動、幻視、特発性パーキンソンズムが中核症状であり、高頻度に発現します。日本においては、アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症と並んで3大認知症と位置づけられ、患者数は厚生労働省研究班の報告などをもとに、少なくとも約20万人と推定しておりますが、老年期認知症の10～20数%を占めるという報告もあり、さらに多くの患者様が罹患している可能性があります。国内の主要治療ガイドラインにおいてレビー小体型認知症にともなう認知機能障害や精神症状・行動障害の治療に、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の使用が推奨されています。

2. 国内で実施した臨床試験結果について

国内臨床第Ⅱ相試験(431試験)は、レビー小体型認知症患者様139人を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験として、ドネペジル塩酸塩(以下、ドネペジル)の12週間投与の有効性及び安全性が検討されました。評価項目として、認知機能障害(MMSE)、全般臨床症状(CIBIC-plus)に加え、レビー小体型認知症で高頻度に発現する精神症状・行動障害(NPI)などが設定されました。最終評価時におけるMMSEの投与開始からの平均変化量は、プラセボ投与群で-0.4点、ドネペジル3mg投与群で1.6点、5mg投与群で3.4点、10mg投与群で2.0点であり、全ドネペジル投与群にプラセボ群と比較して、統計学的に有意な改善が認められました。また、最終評価時のCIBIC-plusの改善率(「若干の改善」以上の割合)は、プラセボ投与群で33.3%、ドネペジル3mg投与群で68.8%、5mg投与群で71.0%、10mg投与群で64.3%であり、全ドネペジル投与群にプラセボ群と比較して、統計学的に有意な改善が認められました。最終評価時における投与開始時からの精神症状・行動障害(NPI-10)の平均変化量は、プラセボ投与群0.3点、ドネペジル3mg投与群-3.9点、5mg投与群-5.5点、10mg投与群-8.0点であり、ドネペジル10mg群にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められました。その後、432試験(国内臨床第Ⅱ相 非盲検継続長期投与試験)を実施し、長期の安全性および有効性を検討しました。その結果、本薬の認知機能障害および精神症状・行動障害の改善効果が52週にわたって持続することが示されました。431試験および432試験の結果は論文発表されています^{1,2)}。

また、これらの結果を受けて実施した国内臨床第Ⅲ相試験(341試験)は、レビー小体型認知症患者様142人を対象に、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)として実施されました。341試験では主要評価項目として認知機能障害(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として設定したNPI-2の12週間投与終了後の変化量が設定されました。その結果、MMSEの投与開始からの平均変化量は、プラセボ投与群で0.6点、ドネペジル5mg投与群で1.4点、10mg投与群で2.2点であり、ドネペジル10mg投与群にプラセボ群と比較して、統計学的に有意な改善が認められました。一方、最終評価時におけるNPI-2の投与開始時からの平均変化量は、プラセボ投与群で-2.1点、ドネペジル5mg投与群で-1.8点、10mg投与群で-2.8点となり、実薬投与群、プラセボ投与群のいずれにおいても改善が認められ、両投与群の間に統計学的な有意差が認められませんでした。継続長期投与においては治療期12週投与終了時点で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ました。341試験結果の詳細は、今後、学会や論文にて発表する予定です。

431 試験と 341 試験の 12 週間投与後の結果の統合解析による有害事象発現率はプラセボ投与で 68.8%、ドネペジル 3mg 投与群で 68.6%、5mg 投与群で 71.3%、10mg 群で 76.7%でした。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、大部分の有害事象が軽度または中等度でした。副作用発現率はそれぞれ 32.5%、45.7%、35.0%、34.5%でした。比較的好くみられた有害事象のうちドネペジル投与群で観察された発現率がプラセボ群に比較して高かった副作用には、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、食欲減退などが確認されましたが、これらの事象は実薬群に大きく偏って発現する傾向は示されず、アルツハイマー型認知症 (AD) 患者様への投与に際して報告されている事象でした。パーキンソニズムは AD 患者様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、プラセボ投与群で 3.8%、ドネペジル 3mg 投与群で 8.6%、5mg 投与群で 7.5%、10mg 投与群で 5.8%であり、投与群間に大きな違いは認められず、いずれの事象も軽度または中等度かつ非重篤なものでした。また、432 試験と 341 試験継続長期投与においては、いずれの試験でも有害事象の発現に本薬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ました。

- 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, Iseki E, Hashimoto M, Matsukawa N, 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.