

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-④-2
	成分名 (一般名)	ドネペジル塩酸塩
	販売名	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
	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。)	アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<p>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 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。さらに、症状に応じて、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量することができる。なお、症状により適宜減量する</p> <p>注：現時点で高度アルツハイマー型認知症（AD）で可能な10mg/日への増量を、軽度から中等度ADでも可能とする用法・用量への変更の要望</p>

	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/>小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<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>該当せず</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 checked="" type="checkbox"/>国内開発なし) (特記事項等)</p>	
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)</p>	
<p>「医療上の必要性に係る</p>	<p>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 (致命的な疾患) <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 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) AD は、進行性の神経変性疾患である。臨床的には、潜行性に発症し、認知と行動症状は緩徐に進行する。典型的には認知機能障害は記憶・学習障害から発症し、次第に注意障害、遂行障害などの他の認知機能の低下を認め、これにより日常生活動作に支障をきたすだけでなく、精神症状と行動障害がみられる。障害が高度に進行すると、語彙と言語能力の貧困化からコミュニケーション能力が大きく低下し、日常生活の基本的動作 (着衣、食事、排便・排尿等)</p>	

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。)

にも介護を要し、また、意欲の低下、興奮、易刺激性等の精神症状が顕著になる。さらに、これら認知症の行動・心理症状は介護者の大きな負担となっている。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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
- エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)

軽度・中等度アルツハイマー型認知症 (AD) に対する標準的薬物療法は、3つのコリンエステラーゼ阻害剤 (ChEI) (ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン) であり、国内外で一致している。しかしながら、軽度・中等度 AD に対するドネペジルの推奨最大用量は国内外で異なっており、日本を除く世界 90 カ国以上で 10 mg/日が承認されており、日本だけが 5 mg/日である。AD の病態そのものを根本的に治療する疾患修飾薬が世界的に承認されていない状況下では、症状改善剤である ChEI を使い分けながら、対症的に患者の日常生活機能をより高い状態でより長期間維持することが薬物療法の課題である。したがって、治療の選択肢を拡大することが医療上重要であり、我が国においても、軽度・中等度 AD に対するドネペジルの推奨最大用量を 10 mg/日とすることが強く望まれる。

軽度・中等度 AD に対するドネペジル 10 mg の有効性は、欧米で実施されたプラセボ対照試験 (3 試験) で検証され、かつ、そのうち 2 試験でプラセボ、5 mg、10 mg の用量反応性も確認された。この結果にもとづき、1996 年の米国承認以降、世界 90 カ国以上で、軽度・中等度 AD に対して 10 mg/日が最大推奨用量として承認されている。これは、中国、韓国、台湾等アジア諸国においても同様であり、日本のみ 5 mg/日が最大推奨用量である。米国、英国、独逸、仏国、加国、豪州における AD の治療のガイドラインでは、非薬物療法と薬物療法が推奨されており、ドネペジル塩酸塩を含む ChEI は、認知機能向上を目標とした薬物療法として、標準的療法に位置づけられている。ドネペジルの推奨用量は、添付文書に記載された承認用量が基本とされている。欧米等 6 カ国の添付文書における軽度から中等度 AD に対する用法・用量は、「1 カ月 5 mg を投与し、臨床症状を評価の上、10 mg に増量する」である。米国及び豪州の添付文書、及び米国精神医学会のガイドラインには、5 mg と 10 mg の間に統計学的に有意な効果の差は認められないが、数値上、10 mg の方が上回っていることが述べられている。すなわち、欧米等においてドネペジル 10 mg は、軽度中等度 AD に対する標準療法に位置づけられている。実際に、1996 年に発売以降 18 年間で、医療における相当の使用実績がある。

日本のガイドラインでも軽度・中等度 AD に対する標準的薬物療法は ChEI (ドネペジル塩酸塩を含む) とされており、国内外で一致している。また、ドネペジル以外の ChEI の適応症及び用法用量は国内外で一致しており、ChEI の反応に人種差はないと考えられる。従って、AD の薬物療法を取り巻く医療環境に、国内外で大きな差はない。

国内では、1999 年に軽度・中等度 AD に対して 5 mg/日投与が承認された。この承認は、5 mg を最大投与量とした日本人軽度・中等度 AD を対象とした

	<p>第2相用量反応性試験及び第3相検証試験を実施し、同用量の有用性が確認されたことに基づいている。国内第2相、第3相試験において5 mg/日を最大用量とした理由は、健康成人を対象とした第1相反復投与試験結果から5 mg/日が忍容性の上限の投与量と考えられた（本間昭，ほか，1998）ためである。しかし、AD患者では、コリン作動性神経の脱落が進行しているため、5 mg/日を超える投与量であっても、健康成人ほど忍容性に問題を生じないと考えられる。事実、その後、10 mg/日の用量は、日本人高度ADに対して有効性及び安全性が確認され、2007年の承認以降、国内においても医療における使用実績がある。</p> <p>以上より、ドネペジル 10 mg は、欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境等の違いを考慮しても、日本人軽度・中等度ADに対する有用性が期待できると考える。</p>
備考	<p>公益社団法人日本老年精神医学会が、上記医療上の必要性に加え、ADの新薬開発への影響を考慮して今回の要望に至ったことについて、当社としてもこの課題は認識している。</p>

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		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所には下線）	
	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		

<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</u> <u>記載する。)</u></p>		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	<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か国での標準的使用内容]</p> <p>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）</p>		
	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)

※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)

(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>

公益社団法人日本老年精神医学会より提出された要望書に補足し、豪州におけるガイドラインへの記載状況を追加した。

1) Dementia: pharmacological management: Therapeutic Guidelines Ltd.、豪州(2013年6月改訂版)

効能・効果に関連する記載

ChEIは、AD患者にわずかなベネフィットをもたらす。これらの薬剤は、注

意力及び機能 (function) を改善し、認知機能のスコアを投与開始から 12 ヶ月にわたってベースラインと同じかそれ以上に維持することができるが、疾患の背景にある病理の進行を修飾することはない。非盲検試験からは、投与 4 年後までベネフィットが持続する、との結果が一貫して得られている。6 ヶ月間の臨床試験からは、有意な改善を示す患者は 5~15 人に一人の割合であることが示唆されている。

忍容性に問題が無ければ、患者は少なくとも 2 ヶ月間は最大推奨用量で治療し、その後、治療への反応性を評価すべきである。ChEI で治療したすべての患者でベネフィットが認められるとは限らない。わずかなベネフィットが得られる患者もいれば、有意な改善を示す患者も少数いる。

忍容性に問題がなく、ベネフィットが認められるようであれば、認知症症状が進行するまで (通常、寝たきりになるまで) は、認知機能改善剤を中止すべきではない。臨床試験結果から、中等度から高度 AD 患者がドネペジルを中止すると、治療を継続した場合と比較して、機能 (function) 及び/又は認知機能が悪化することが示されている。

用法・用量に関連する記載

ドネペジル 5 mg を経口にて、夜、服用する。4 週間後、忍容性に問題なければ、10 mg に増量し、夜、服用する。

(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

公益社団法人日本老年精神医学会より提出された要望書に補足し、要望内容に係る本邦での臨床使用実態を示すデータを追加した。

1) アルツハイマー型認知症に対するドネペジル塩酸塩の長期投与による病態の推移及び安全性 (長期・大規模調査「J-GOLD」の中間集計結果) (新井平伊、ほか、2013) [GPSP 準拠]

軽度中等度 AD を対象としたアリセプト特定使用成績調査の中間集計結果で、有効性集計対象例 8,254 例のうち、調査開始前からアリセプトを継続して服用していた症例は 5,087 例 (調査開始前からの服用期間 (月) [平均±標準偏差] 18.64±18.64)、調査開始時のドネペジル投与量が 10 mg/日の症例は 762 例 (9.23%) であった。本調査結果は、かかりつけ医を中心とした 1798 施設のデータを反映しており、軽度及び中等度 AD でも、医師の臨床的判断に基づいて 10 mg が投与される実態を示している。

2) 高度のアルツハイマー型認知症に対するドネペジル塩酸塩 10mg/日投与の安全性及び有効性 (アリセプト特定使用成績調査) (本間昭、2013) [GPSP 準拠]

高度 AD を対象としたアリセプト特定使用成績調査において、10 mg を投与

した 808 例中、ベースライン時の MMSE データが得られたのは 161 例であった。この 161 例だけに着目すると、MMSE 13~16 点の患者が 45 例、17 点以上の患者が 35 例であり、MMSE 13 点以上（軽度・中等度 AD に相当）としては、80 例（50%）であった。本調査結果は、全国 186 施設 189 診療科から回収したデータを反映しており、FAST ステージ 6 以上（やや高度以上）を対象としたものの、10 mg が投与された例の中には、MMSE スコアからは軽度及び中等度とも目される症例も含まれていた。

（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 >

要望内容に係る変更はない

< 要望用法・用量について >

海外で実施された臨床試験結果に基づき、欧米等 6 カ国のドネペジルの添付文書、治療ガイドラインでは、軽度から中等度 AD に対する用法・用量は、「5 mg で 4~6 週間経過後、臨床症状を評価の上、10 mg に増量することができる。推奨する最大 1 日投与量は 10 mg である」が基本となっている。米国及び豪州の添付文書には、有効性において、5 mg と 10 mg の間に統計学的に有意な効果の差は認められないが、数値上、10 mg の方が上回っていることが述べられている。国内における軽度から中等度 AD を対象とした治験では、5 mg/日までの用量しか検討されていないが、5 mg/日を服用中の日本人軽度・中等度 AD 患者が 10 mg に増量すると、追加のベネフィットが得られることを示唆する臨床研究報告がある（野澤、ほか、2009；Yatabe、ほか、2013）。また、ドネペジル以外の ChEI の用法・用量は国内外で同じであり、ChEI に対する反応は国内外で異ならないと考える。安全性においては、日本人軽度・中等度 AD に 10 mg を投与した際の有害事象による中止は、約 11%であった（野澤、ほか、2009；Yatabe、ほか、2013）。これは、海外臨床試験を含むメタ解析の結果（13.9%）、及び日本人高度 AD における有害事象による中止率（13.5%）（Homma A, ほか、2008）とほぼ一致した。また、添付文書、治療ガイドライン、公表文献に記載されている予想される主な有害事象は、投与量や AD の重症度、国内か海外かに係らず、悪心、嘔吐、下痢等のコリン作動性有害事象である。よって、日本人軽度・中等度 AD に対する 10 mg/日の忍容性は日本人高度 AD に対する忍容性と同等であると推定できる。従って、日本人軽度・中等度 AD 患者に対するドネペジルの上限を 10 mg/日とすることは妥当であると考えられる。また、欧米等 6 カ国において、10 mg/日に増量する前の 5 mg/日の投与期間は、「4 週間以上」が基本となっており、日本の添付文書においても高度 AD 患者への用法用量として、「5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する」と記載されていることから、日本人軽度・中等度 AD 患者に対しても「4 週間以上」とすることは妥当であると考えられる。

以上より、AD における認知症症状の進行抑制について、日本人軽度・中等度 AD 患者に対するドネペジルの上限を 10 mg/日とし、以下のとおり、アリセプトの剤型ごとに、用法・用量を設定することは妥当であると考えられる。

アリセプト錠、アリセプト D 錠、アリセプト内服ゼリー

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

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。さらに、症状に応じて、5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量することができる。なお、症状により適宜減量する。

アリセプト細粒

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

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。さらに、症状に応じて、5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量することができる。なお、症状により適宜減量する。

(参考) 細粒：通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 0.6 g から開始し、1~2 週間後に 1.0 g に増量し、経口投与する。さらに、症状に応じて、1.0 g で 4 週間以上経過後、2.0 g に増量することができる。なお、症状により適宜減量する。

アリセプトドライシロップ

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

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg (本剤 0.3 g) から開始し、1~2 週間後に 5 mg (本剤 0.5 g) に増量し、経口投与する。さらに、症状に応じて、5 mg (本剤 0.5 g) で 4 週間以上経過後、10 mg (本剤 1.0 g) に増量することができる。なお、症状により適宜減量する。

<臨床的位置づけについて>

要望用法・用量は、海外の臨床試験でプラセボ、5 mg/日、10 mg/日の用量反応性及び 10 mg/日までの忍容性が確認されており、欧米等 6 ヶ国及び主要学会の治療ガイドラインにおいて、推奨最大用量は 10 mg/日とされている。日本においても、10 mg/日の有効性が 5 mg/日を上回ることを示唆する臨床試験結果があり、また、通常診療下では、すでに軽度・中等度 AD にドネペジル 10 mg が使用されている実態がある（新井平伊，ほか，2013；内海久美子，2010；本間昭，2013；福井俊哉，2011）。以上に加え、2011 年以降、軽度・中等度 AD に対する新薬が承認されておらず、薬物療法の選択肢が限られていることを考慮すると、日本を除く海外諸国で承認されている 10 mg の用量が日本でも軽度・中等度 AD に使用可能になることは医療上の意義があると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望用法・用量は、欧米等 6 ヶ国（世界 90 ヶ国以上）において既に承認され、1996 年に発売開始以降の 18 年間で、医療における相当の使用実績がある。また、公益社団法人日本老年精神医学会が「要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文及び複数の国際学会で作成された治療のガイドラインで評価されている。以上より、平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号、医薬審第 104 号通知の 2 の (1) 及び (2) に該当すると考える。さらに、国内ではドネペジルを含む ChEI による早期治療介入が普及しており、軽度・中等度 AD

を対象とする症状改善剤の臨床試験ではそのほとんどが同種同効薬の併用を禁止している実態を鑑みると、要望用法・用量を検証するための臨床試験の実施は極めて困難な状況である。

以上を踏まえ、企業としては、新たな臨床試験の実施は不要であり、公知に該当すると判断される場合に限り、申請したいと考えている。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

Therapeutic Guidelines. 2013. West Melbourne: Therapeutic Guidelines Ltd.

本間昭. 高度のアルツハイマー型認知症に対するドネペジル塩酸塩 10mg/日投与の安全性及び有効性（アリセプト特定使用成績調査）. 老年医学. 2013;51(3):309-42.