

トピックス レビー小体型認知症

## レビー小体型認知症を対象 としたアリセプト<sup>®</sup>の有用性

小 阪 憲 司

はじめに

レビー小体型認知症 (DLB) は、現在ではアルツハイマー型認知症 (ATD) に次いで2番目に多い第二の認知症と呼ばれ、認知症の約20%を占めるほど頻度が高いが、初期にはもの忘れが目立たず、誤診されていることが少なくない。

ATD治療薬として承認された

コリンエステラーゼ (ChE) 阻害薬

ATDでは、1980年代に、脳内のアセチルコリン (ACh) 活性が低下していることが明

らかになり、わが国では、1999年にChE阻害薬であるアリセプト<sup>®</sup> (ドネペジル) がATDの治療薬として使用されるようになった。

一方、DLBではACh系の起始核であるマインルト基底核にレビー小体が好発し、ATDよりも神経細胞脱落がより目立つことが神経病理学的に明らかであり、筆者はアリセプト<sup>®</sup>がATD以上にDLBに効果があると考えていた。

2000年には、生化学的に、脳内のACh合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) がATDよりもDLBでより低下していることが、BallardらやTiraboschiらによ

り相次いで報告された。これらのことから、アリセプト®がATD以上にDLBに効果的であることは当然と考えられる。

しかし、このことはあまり注目されることなく、その他のCHE阻害薬がATDの治療薬として次々と承認されることになった。

### DLB治療におけるCHE阻害薬の効果

一方、CHE阻害剤であるTacrineが著効した症例が剖検によりATDではなくDLBであることが、1994年にLevyらとWillockらにより相次いで報告された。<sup>1)2)</sup>ここで初めて臨床医もCHE阻害薬がより効果的なのはDLBではないかと気づき、Lebertらが1998年に少数例ではあるがTacrineがDLBの認知障害に効果があることを示し、<sup>3)</sup>さらに同年Sheaらがドネペジルが認知障害に効果があることを報告し、<sup>4)</sup>2003年にはMinettらがDLB等でドネペジルが認知障害のみでなく、幻視などのBPS

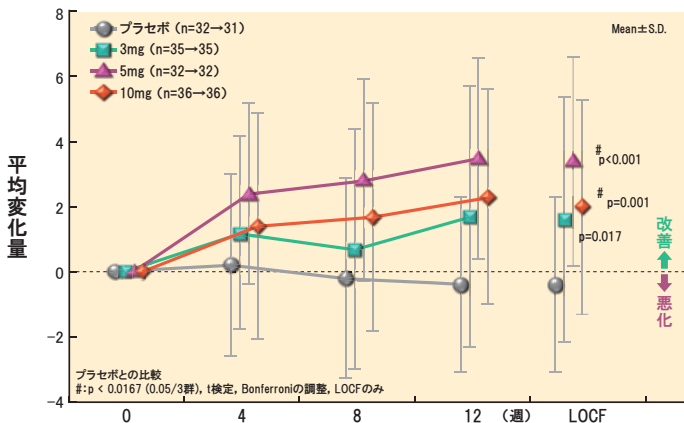
D（認知症の行動・心理症状）にも効果があると報告するようになった。

### アリセプト®がDLB治療薬として承認されるまで

そこで、筆者らはアリセプト®についてDLBの小規模な臨床研究を行い、アリセプト®が認知機能の変動や幻視などのBPSDに効果があることを2006年に報告した。その結果をエーザイが注目して、2007年から筆者を中心として第II相臨床試験（治験）を開始された。その結果はすでに報告済みである（図①②）<sup>5)</sup>が、アリセプト®がDLBの認知障害のみならず、BPSDにも有効であることが明らかにになり、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と相談した。筆者らのモットーは「日本で発見されたDLBを日本で開発されたアリセプト®で治療すること」であり、これが承認されれば世界に先駆けDLBの治療薬となることになるのでぜひ承

## ① DLB へのアリセプト® 第Ⅱ相臨床治験の結果（認知障害）

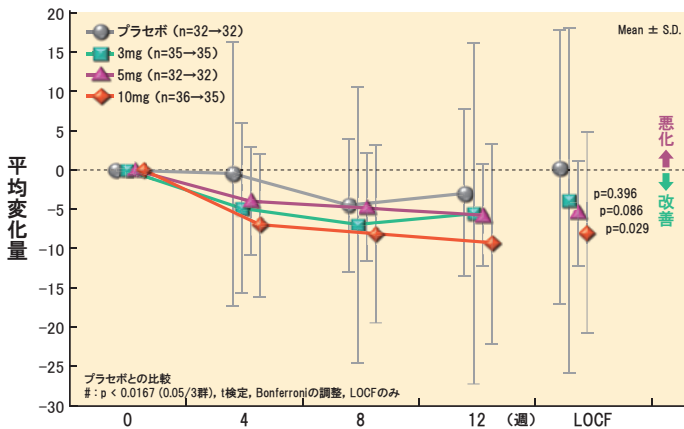
国内第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験—MMSE スコアの平均変化量（FAS）



(文献5より)

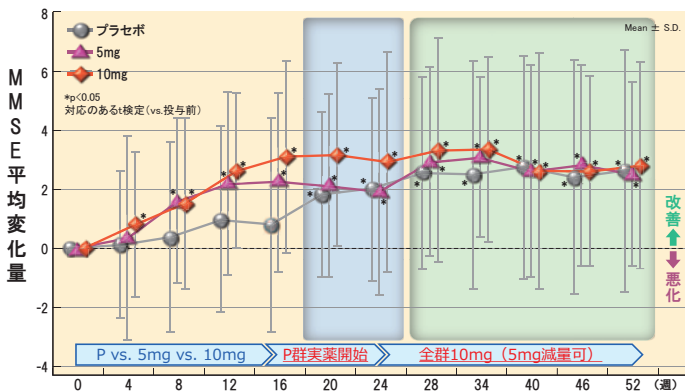
## ② DLB へのアリセプト® 第Ⅱ相臨床治験の結果（BPSD）

国内第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験—NPI-10（精神症状・行動障害）の平均変化量（FAS）



(文献5より)

③ DLB へのアリセプト® 第Ⅲ相臨床治験の結果 (認知障害)  
 国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験—MMSE スコアの平均変化量 (FAS)



(承認時評価資料より)

認してほしいと相談したが、結果として、第Ⅲ相臨床試験をすることになった。そして、第Ⅲ相試験の結果(図③)をもって今年の春にPMDAと話し合い、2014年9月19日にアリセプト®がDLBの治療薬として承認を取得し、これでアリセプト®が世界初のDLB治療薬として3mgから始めて5mg、10mgまでの使用が認められることになった。DLBには低用量という考えもあるが、今回の治験結果では用量依存的に効果が認められており、筆者の使用経験からは、10mgでの効果を実感している。

一方、ここ10年余りの筆者らの啓発活動によりDLBが少しずつ知られるようになり、DLBの介護法も少しずつ知られるようになった。おそらくその影響で今回の第Ⅲ相試験では、DLBの認知障害に対しては有意な効果がみられたが、BPSDに対してはアリセプト®群と同様にプラセボ群でも改善がみられ、残念ながら有意差は出なかった。

この点を踏まえ、再審査期間4年の間に、全般臨床症状に対する有効性を検証するプラセボ対照の製造販売後臨床試験を実施することを条件として承認された。

### おわりに

認知障害に対して第Ⅱ相・第Ⅲ相試験で有意な効果が得られたことの意義は大きく、筆者らのモットーである「日本で発見されたDLBを日本で開発されたアリセプト<sup>®</sup>で治療すること」が世界に先駆けて実現できたことは、非常に喜ばしい。

一方、製造販売後臨床試験でプラセボとの比較試験を行うことを条件に承認され、プラセボを使用することの限界、倫理面での困難を伴うと感ずるが、現在、その試験を準備中であり、本試験に心して臨みたいと思う次第である。

(横浜市立大学 名誉教授)

### 文献

- (1) Levy R, et al: Lewy bodies and response to tacrine in Alzheimer's disease. *Lancet*, 343, 176 (1994)
- (2) Wilcock GK, Scott MI: Tacrine for senile dementia of Alzheimer's or Lewy body type. *Lancet*, 344, 544 (1994)
- (3) Lebert F, et al: Tacrine efficacy in Lewy body dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 13, 516-519 (1998)
- (4) Shea C, et al: Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *Int Psychogeriatr*, 10, 229-238 (1998)
- (5) Mori E, Kosaka K, et al: Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*, 72, 41-52 (2012)