

平成11年7月29日

審査報告書

- [審査品目] : 販売名 アリセプト、アリセプト錠3mg、同5mg
一般名 塩酸ドネペジル
- [申請年月日] : 原体 平成10年7月30日、製剤 平成10年7月31日 (製造承認申請)
- [申請者] : エーザイ株式会社
- [審査担当部] : 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査第二部
- [調査会] : 新医薬品第二調査会
- [特記事項] : 優先審査

[審査結果]

医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第二調査会における審議の結果、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制

[用法・用量]

通常、成人には塩酸ドネペジルとして1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5 mgに増量し、経口投与する。

審査概要書（その1）

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

- [販売名] : アリセプト、アリセプト錠3mg、同5mg
[一般名] : 塩酸ドネペジル
[申請年月日] : 原体 平成10年7月30日、製剤 平成10年7月31日（製造承認承認申請）
[申請者] : エーザイ株式会社
[剤型・含量] : 1錠中、塩酸ドネペジル3mg、5mgを含有するフィルムコート錠
[効能・効果] : 軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆
[用法・用量] : 通常、成人には塩酸ドネペジルとして1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5 mgに増量し、経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
[特記事項] : 優先審査

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、①血漿中濃度消失半減期が長いこと、②末梢性の副作用が少ないこと、③生体利用率が高く脳移行性も良いこと、の3項目を満たす化合物として探索研究された結果見出されたピペリジンを基本骨格とするアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤である。

今回は、国内における後期第Ⅱ相試験までの成績及び外国臨床試験成績により、「軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆」を効能・効果として製造承認申請が行われた。なお、国内では「アルツハイマー型痴呆」を効能・効果とする医薬品は承認されていないが、国外ではコリンエステラーゼ（ChE）阻害剤であるタクリンが米国、イタリア等で、リバスティグミンがスイス、EU諸国でアルツハイマー型痴呆の治療薬として承認されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本薬はインダノン環の2位に不斉炭素を有するが、R体、S体比1：1のラセミ体である。R体、S体について実施した急性毒性試験、*in vitro* AChE阻害作用、体内動態等の試験結果から、光学異性体を分割し光学活性体として開発する意義は少ないと判断され、ラセミ体として開発された。

規格及び試験方法に関しては、原薬の重金属及び類縁物質の規格値の見直し、欧米規格にある粒度試験を規格に入れなかった理由、実生産を反映するロット中の不純物レベルにおける安全性、製剤の溶出試験の規格値及び操作条件の見直し、定量法における試験の再現性の設定根拠について、検討あるいは説明を求めたところ妥当な回答があり、その他の部分を含め規格及び試験方法は適切に設定されたものと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

原薬は、苛酷試験、長期保存試験（24ヶ月）及び加速試験においても保存による変化は認められず、室温で3年間安定であると推定された。

製剤は、苛酷試験において類縁物質の増加及び含量の低下が認められたが、その他の試験項目にはほとんど変化は認められなかった。長期保存試験（12ヶ月）及び加速試験においても類縁物質の増加が認められたが、その他の項目についてはほとんど変化が認められず、本品は室温で3年間安定であると推定された。

なお、原薬、製剤ともに長期保存試験は現在継続中である。

ニ. 毒性に関する資料

急性毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて行われた。経口投与によるLD₅₀値はマウスでは、雄で45.2mg/kg、雌で48.1mg/kg、ラットでは雄で36.9mg/kg、雌で32.6mg/kgであり、イヌでは雌雄ともに15mg/kgで死亡例が認められた。静脈内投与によるLD₅₀値はマウスでは雄で3.7mg/kg、雌で4.8mg/kg、ラットでは雄で8.0mg/kg、雌で7.6mg/kgであった。

亜急性毒性試験及び慢性毒性試験はラット及びイヌを用いて行われた。主な所見は筋線維束性攣縮、縮瞳、自発運動の低下、流涎、流涙、尿中電解質の変化であり、これらの所見は本薬の薬理作用に基づく変化と考えられた。また、ラットでは13週間投与で顎下線の腺房細胞肥大、前胃粘膜下浮腫、下垂体中間部の肥大が、12ヶ月投与では唾液腺重量の増加が認められ、前胃の変化は休薬後に回復傾向が、その他の所見は回復性が認められた。イヌでは13週間投与試験において、8mg/kg群で死亡及び切迫屠殺例が認められ、心内膜下出血、肺の出血・水腫等の所見から死因はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用による呼吸抑制と推察された。無毒性量はラットでは3mg/kg/日（13週間、12ヶ月）、イヌでは3mg/kg/日（13週間）、5mg/kg/日（12ヶ月）であった。

面接審査会では、無毒性量の設定根拠について説明を求め、薬理作用に起因し、軽度で、長期投与により増強または異質化せず、回復性のある変化については毒性とは判断しないとの回答を得た。また、ラットでは無毒性量が主薬効量（0.5mg/kg）の6倍と低いことから臨床上での安全性について説明を求めたが、臨床用量からみてラットで30倍、イヌで50倍の安全域が確保されていること及びヒトでは前胃がないことから安全性上大きな問題はないとの回答であった。これらの回答の妥当性について、調査会の意見を伺いたい。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて行われた。

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、親動物において性周期の延長、摂餌量減少、授乳期間の体重増加抑制が認められたが次世代への影響は認められなかった。無毒性量は親動物に対して3mg/kg/日、次世代に対して10mg/kg/日と推定された。

ラット胎児器官形成期投与試験では母動物において縮瞳、体重増加抑制、摂餌量の減少、筋線維束性攣縮、流涎、流涙及び胎盤重量の減少が認められた。16mg/kg/日で胎児体重の減少が認められたが胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物に対して1mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対して4mg/kg/日、出生児に対して16mg/kg/日と推定された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では母動物の体重増加抑制傾向及び摂餌量の減少が認められたが次世代への影響は認められなかった。無毒性量は母動物に対して3mg/kg/日、母動物の生殖能及び次世代に対して10mg/kg/日と推定された。

ラット周産期及び授乳期投与試験では、親動物において縮瞳、筋線維束性攣縮、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。出生児において10mg/kg/日で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重増加抑制が認められた。無毒性量は母動物及び次世代に対して3mg/kg/日と推定された。

面接審査会において、ラットにおける性周期延長及び胎児器官形成期投与試験において次世代に認められた所見について説明を求めたところ、いずれも本薬の薬理作用に基づく所見または背景データの範囲内であり、临床上の安全性に問題はないとの回答であった。これらの回答の妥当性について、調査会の意見を伺いたい。

依存性試験、抗原性試験及びがん原性試験の結果は陰性であった。

変異原性試験では、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において染色体異常誘発作用が認められたが、細菌を用いた復帰突然変異試験、*in vivo*小核試験、マウスリンフォーマク試験及びラット肝UDS試験において陰性の結果が得られたことから、本薬が生体で染色体異常を誘発する可能性は低いと推察された。

光学異性体のラットへの単回経口投与時の最小致死量は、R体では雄で50mg/kg、雌で25mg/kg、S体では雄で100mg/kg、雌で50mg/kgであり、代謝物のマウスへの単回静脈内投与時の最小致死量は雌雄ともに、M1 (6-O-脱メチル体) では2mg/kg、M6 (N-オキシド体) HClでは5mg/kgより大であった。観察された所見は塩酸ドネペジルの急性毒性試験とほぼ同様であった。

ホ. 薬理作用に関する資料

神経化学的作用としてAChE阻害作用試験が行われ、本薬は*in vitro*では対照薬としたタクリンに比べて強力でかつ選択性の高い阻害作用が示されたが、*ex vivo*でのIC₅₀は本薬及びタクリンで2.6及び9.5mg/kgとなった。また、*ex vivo*で作用の持続が認められた。本薬の脳内ChE阻害作用は、若齢ラットより老齢ラットにおいてより強く発現した。また、若齢及び老齢ラットの心臓及び小腸中のChEに影響を及ぼさなかったが、骨格筋である胸筋中のChEを阻害した。タクリンのChE阻害は組織非選択的であった。本薬はラット脳内ACh含量を対照群と比べて有意に増加した。本薬はラットにおいて用量依存的に海馬細胞外ACh量を増加し、投与後少なくとも360分持続した。

行動薬理学的作用として、中枢コリン神経系に対する作用が検討され、学習及び記憶障害が0.5mg/kg経口投与により有意に軽減された。また、2.5mg/kg経口投与において末梢コリン系症状が発現することから、臨床での使用に際しては注意が必要であるとしている。ラットに本薬2.5~3mg/kg反復投与した場合では薬効に変化を生じないとされた。

本薬のAChEに対する阻害様式は、タクリンと同様に非競合的であり、可逆的であるとされた。その他の作用として、*in vitro*においてシグマ受容体に中等度の親和性(IC₅₀値:47.5 nM)を示したが、オピオイド受容体サブタイプ μ , κ , δ に対して親和性を示さなかった。また、

モノアミン取り込み阻害は弱い、ドパミンの代謝物濃度を有意に増加させた。ラット大脳皮質スライスからのAChの遊離に対して、本薬は影響を及ぼさなかった

主代謝物のうちM1及びM3・HClは本薬と同程度のAChE阻害作用を有していたが、その他の4代謝物の阻害作用は弱く、不純物及び分解物の阻害作用は弱いものであった。ラット脳内AChEに対する本薬R体のAChE阻害作用はS体の1.6倍であった。

面接審査会では、本薬がAChE阻害薬であることから全身への影響について説明を求め、本薬がAChEに選択的であること、脳移行性が高いことから中枢選択性が高いので問題はないという回答を了承した。また本薬の脳移行性が対照薬であるタクリンに比べて良いとは言えない点について説明を求め、本薬の脳内濃度/血漿中濃度も十分に高いことから良好な脳移行性を示すという回答を了承した。内側中隔野破壊ラットの水迷路課題学習獲得試験において本薬の用量依存性が認められない点について説明を求め、学習・記憶実験では一般的に用量-反応曲線が至適用量を中心として逆U字型になることが知られており、また本実験は多用量を設定することが難しいため、有効性を見出すことを第一義としたことにより、設定用量が結果的に至適用量の近傍に位置していたことによる、という回答を了承した。行動薬理学的作用実験において有効用量が異なる点について説明を求め、学習・記憶障害に対する改善作用の有効量は同用量であり、一般症状変化を観察する実験系では感度は劣るが明確な用量依存性がみられるという回答を了承した。また、スコポラミン投与による学習記憶障害モデルの試験において、本薬がモデル作成前に投与されている点について説明を求め、スコポラミンの作用持続時間が短いためであるという回答を了承した。代謝物M3のAChE阻害は本薬より作用が強い点について説明を求め、ヒト血漿中M3濃度は定量限界未満であったため、体内で薬理作用を発現する可能性は小さいという回答を了承した。一般薬理試験において、麻酔状態のイヌに0.3mg/kg以上を静脈内投与したとき呼吸停止等が観察されていることから薬剤の危険性に関して説明を求め、麻酔下では呼吸停止が発現しやすいこと及び呼吸抑制に伴う循環状態の変化によるものであるが、使用上の注意に麻酔下の呼吸抑制作用について記載したという回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

吸収、分布、代謝、排泄に関しては、ラット、イヌ及びヒトにおいて検討された。

動物における成績

ラットに1mg/kg経口投与したときのBA（バイオアベイラビリティ）は56.1%であり、初回通過効果がみられた。脳内未変化体濃度は血漿中濃度よりも3.2~10.7倍高く推移した。反復投与では C_{max} 及び $AUC_{(0-8hr)}$ に性差が認められた。組織内放射能濃度は投与後0.5時間では胃腸管組織を除くと肝臓、脾臓、下垂体、副腎、腎臓及び骨髄の順に高かった。妊娠ラットに投与された放射能の一部は胎盤を通過したが、胎児移行性は低かった。授乳期ラットにおける $AUC_{(0-48hr)}$ の乳汁/血漿比は1.11であった。

イヌに1mg/kg経口投与したとき、BAは5.85%であった。組織内放射能濃度は投与後1.5時間では胃腸管組織を除くと胆汁、胆嚢及び膀胱尿で高かった。脳では下垂体が特に高く、その

他は血漿中濃度に比して1.6~1.3倍であった。投与後168時間では眼の色素含有組織に高い放射能濃度がみられたが、これは塩基性薬物に共通して観察される現象であり、組織あるいは臓器への残留性は低いものと考えられた。

ラット、イヌ及びヒトにおける *in vitro*での塩酸ドネペジル (0.1 μ g/mL) の血漿蛋白結合率は各々74、74、89%であり、大部分はアルブミンへの結合であることが示唆された。ラットとイヌで代謝経路に大きな差はなく、主代謝物であるM4 (N-脱アルキル体) は主としてCYP3A4により、M1及びM2 (O-脱メチル体) は主としてCYP2D6により生成した。*In vivo*での塩酸ドネペジルの代謝クリアランスは主としてCYP3A4に起因していることが示唆された。ヒト肝ミクロソーム代謝における検討では、ケトコナゾールは塩酸ドネペジルの代謝を強く阻害することが認められた。単回経口投与後168時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は、ラットでは各々39%、60%、イヌでは各々21%、77%であった。胆汁中にはO-脱メチル体のグルクロン酸抱合体が66%と最も多く存在し、一部は脱抱合され、M1、M2として再吸収されて腸肝循環することが示唆された。ラットではR体とS体のAUCはR体の方が高値を示したが、脳内移行性は光学異性体間で大きな差はないと考えられた。ラット及びイヌ血漿での血漿蛋白結合率はR体の方が若干高い結合率であった。

ヒトにおける成績

健康成人男子 (日本) に5mgを単回経口投与時の C_{max} は10ng/mL、 t_{max} は3 hr、AUC は592 ng \cdot hr/mL、 $t_{1/2}$ は89hr及びCL/F は0.14 L/hr/kgであった。*In vivo*での血清蛋白結合率は93%、血漿中の主な代謝物はM1、M6及びM2であった。食事による薬物動態パラメータ変動への影響は示されなかった。反復投与後の血漿中塩酸ドネペジル濃度は投与後約2週間で定常状態に達し、蓄積性あるいは体内動態に変化はないと考えられた。投与量補正を行った薬物動態パラメータの比較では、定常状態における体重当たりのクリアランスは日本人が米国人より大きかった。定常状態 (米国) における脳脊髄液中濃度は平均して血漿中濃度の16%であった。夜又は朝投与 (米国) では C_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ に差はなかった。10mg単回投与後11日までに排泄された塩酸ドネペジルは尿中で投与量の11%、糞中で2%であった。代謝物は尿中ではM4が最も多く、次いでM1及びM2のグルクロン酸抱合体が、また糞中ではM2が最も多く、次いでM1及びM4の順であった。尿及び糞中への放射能の排泄率 (米国) は投与後10日までに尿中へ投与量の57%、糞中へ15%排泄され、合計72%であった。

高齢者 (日本) に2mgを単回経口投与した時、健康成人に比べて消失半減期は有意に延長したが、 C_{max} 、 t_{max} 及び $AUC_{0\sim 168\text{ hr}}$ に差はなかった。また尿中への塩酸ドネペジル及び代謝物の排泄率はほぼ同様なパターンを示し、主代謝物は健康成人と同様であった。肝疾患患者 (米国) では、 C_{max} が高かったことを除いて薬物動態パラメータに差はなかった。腎障害患者と健康成人の薬物動態パラメータ (英国) はいずれにも差はなかった。

シメチジンとの併用投与 (米国) により血漿中塩酸ドネペジル濃度の C_{max} 及びAUCは約10%上昇したが、臨床的に問題とならない範囲と考えられた。またワルファリンの体内動態及びプロトロンビン時間には影響を及ぼさないと考えられた。肝ミクロソームによる*in vitro*代謝試験の結果、ラットではS体の代謝クリアランスがR体より大きい傾向を示したのに対し、

ヒトでは両者間に差は認められなかった。ヒト血漿ではS体の方が高い結合率を示し光学異性体間で体内動態の差違が認められたが、血漿中非結合型濃度は光学異性体間で大きな差は認められなかった。

塩酸ドネペジルの1、3、5mg錠及び〇〇〇〇の4製剤は生物学的に同等であると判断された。

面接審査会では、ラット15日間反復経口投与試験において10 mg/kg最終投与後のAUCが明らかに上昇している点に関しての安全性及び体内動態の性差について説明を求め、毒性試験における無毒性量には変化がないこと、また肝固有クリアランスの性差を反映しているためであると回答を了承した。イヌでは、眼等への蓄積が認められることから安全性について説明を求めたところ、毒性試験及び臨床第I相試験における眼科学的検査では問題となる所見は認められなかったため安全性には問題がないと回答を了承した。肝疾患患者では C_{max} に有意差が認められるため「健常人とほぼ同様であった」という概要の記載を改めるよう求め、指摘通り記載を改める旨の回答を了承した。高齢者では消失半減期が延長することに関しての注意喚起の必要性について説明を求め、反復投与時の血漿中濃度推移シミュレーションでは定常状態における推移に大きな差は認められなかったこと及び定常状態における見かけのクリアランスは年齢によって差がなかったため問題ないとした回答を了承した。概要中に統計解析方法不明のものが散見される点について説明を求め、それぞれ適切な表現に変更する旨の回答を了承した。

ト. 臨床試験に関する資料

国内における臨床試験成績

第I相試験（含む薬物動態試験）は、①本剤にはアセチルコリン刺激によると思われる消化器症状が高頻度に認められること、②低用量では有効性が期待できないことが判明したため、追加試験も併せて5試験が行われている。その結果、8mg/日以上の高用量では副作用の発現が多いことが明らかになっている。

アルツハイマー型痴呆の臨床評価調査書には種々のものが考案されているが、本剤の前期第II相試験（2オープン試験）の知的機能の有効性の評価指標はMini-Mental State Examination (MMSE)、長谷川式簡易知能検査 (HDS) が、後期第II相試験（2オープン試験、3二重盲検比較試験）ではAlzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) の認知機能評価部分のサブスケールであるADAS-cogの日本版であるADAS-Jcog、Mental Function Impairment Scale (MENFIS)、HDS、MMSE、西村式ADL評価尺度、Clinical Dementia Rating (CDR) が組み合わせて用いられている。第III相試験は海外臨床試験成績が提出されているが、主要評価項目としてはADAS-cogとClinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC plus) が用いられている。

第II相試験として、前期第II相試験及び後期第II相試験の前半（4試験）は2 mg/日を中心とした用量で試験が実施されたが、0.1mg/日と2mg/日による二重盲検比較試験（69症例）、2mg/日によるプラセボ対照二重盲検比較試験（39症例）で有効性は認められていない。

後期第II相試験（後半）としてプラセボ、3mg/日、5mg/日による12週間二重盲検比較試験

が軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆190例を対象に実施されている。その結果、最終全般改善度、ADAS-Jcogのいずれも投与群間に有意差は認められていない。申請者は、事後的に投与前ADAS-Jcogによる層別解析を行い、認知機能が正常に近い投与前ADAS-Jcogが15点未満の症例を除いた場合に最終全般改善度の「改善」以上の割合が、プラセボ群16% (7/43)、3mg群14% (6/42)、5mg群37% (14/38) で用量反応性が有意となり、3 mg群と5 mg群の間に反応の変化点があると主張している ($p=0.007$, max t検定)。ADAS-Jcogでも投与前ADAS-Jcogが15点未満の症例を除いた場合には、投与前と最終時を比較したときのADAS-Jcog変化度は、プラセボ群、3 mg群、5 mg群それぞれ-1.63点、-1.75点、-3.89点で、3 mg群と5 mg群の間に反応の変化点があると主張している ($p=0.032$, max t検定)。この時、プラセボ群と本薬投与各群の対比較では有意差はない。

副作用の発現率はプラセボ群、3 mg群、5 mg群それぞれ7% (4/59)、6% (4/64)、19% (12/64) であった。5 mg群では12例の副作用発現例のうち薬理作用に基づくと考えられる嘔気・嘔吐等の消化器系の副作用が投与開始1週以内で7例に認められた。

外国における臨床試験成績

肝疾患・腎障害患者対照試験、薬物相互作用等を含む臨床薬理試験を併せて第I相試験として11試験が主として米国で行われている。10mg/日投与群で消化器系の有害事象が5mg/日群に比べて多いほかは、肝・腎障害者、他剤との薬物相互作用等で特記すべき事象は認められていない。評価資料として161例を対象とした第II相二重盲検比較試験(12週間、プラセボ、1mg/日、3mg/日、5mg/日の4群比較)とそれに続く継続長期投与試験、第III相試験として12週間468例、24週間473例を対象とした2重盲検比較試験(それぞれプラセボ、5mg/日、10mg/日の3群比較)が提出されている。主要評価項目は第II相試験はADAS-cogとClinical Global Impression of Change(CGIC)、第III相試験はADAS-cogとCIBIC plusが用いられている。

第II相試験におけるADAS-cogにおける投与前と最終時を比較したときの変化度は、プラセボ群、1mg群、3mg群、5mg群それぞれ0.47点、-0.92点、-1.33点、-2.32点となり、5mg投与群とプラセボ群にのみ有意差が認められたが、1mg群、3mg群とプラセボ群との差は認められていない。またCGICではいずれの群間にも差は認められていない。

12週間投与された第III相試験では、ADAS-cogの投与前と最終時を比較したときの変化度は、プラセボ群、5mg群、10mg群それぞれ0.39点、-2.09点、-2.73点であり、5 mg群、10 mg群ともにプラセボ群と比べて有意な改善が認められた。全般的な症状の変化を評価するCIBIC plusにおいても両群ともプラセボ群に比べ有意な差が認められた。24週間投与する試験においても、ADAS-cogの投与前と最終時を比較したときの変化度は、プラセボ群、5 mg群、10 mg群それぞれ1.73点、-0.79点、-1.14点であり、5mg群、10mg群ともにプラセボ群と比べて有意な改善が得られた。CIBIC plusにおいても両群ともプラセボ群に比べ有意な差が認められた。

米国における第II相、第III相試験は本剤投与終了後3あるいは6週間後にADAS-cog等が測定されているが、投与終了後はプラセボ群と実薬群ともに悪化し、24週投与群では中止後6週で差が消失している。

安全性に関しては、12週間、24週間投与試験ともに、嘔気、嘔吐、下痢、不眠の発現率が高く、特に10mg投与群で有意に高かった。10mg群とプラセボ群を比較すると12週間投与試験では、10 mg群の嘔気、下痢、不眠の発現率はそれぞれ22% (34/158)、13% (21/158)、18% (28/158)に対しプラセボ群は8% (12/153)、3% (4/153)、5% (8/153)であり、24週間投与試験では10 mg群の嘔気、嘔吐、下痢の発現率はそれぞれ17% (26/157)、10% (16/157)、17% (27/157)に対しプラセボ群は4% (6/162)、2% (3/162)、7% (11/162)であった。

審査センターにおける評価

本剤の臨床試験で用いられた主要評価項目であるADAS-cogはFDAが抗痴呆薬の臨床評価のためのガイドライン案で推奨した調査法であり、評価者間信頼性、評価者内信頼性は検討されている。ADAS-cogを翻訳したADAS-Jcogの得点範囲は0点（正常）から70点（重度）である。ADAS-Jcogの1点は封筒に宛名が書けるか、示された図形と同じものが書けるか、今日の曜日がわかるかといったことに相当するが、国内後期第II相試験(12週間)における本剤5mg投与群3.24点、プラセボ群1.99点で点差1.25の改善が臨床的有用性を示しているかについては議論の余地がある。また、外国臨床試験で明らかになったように薬剤投与中のみ認知機能の改善が得られるが、本剤は疾病そのものの進行を抑制しているわけではないと考えられる。しかし、アルツハイマー病という進行性の疾患である点を考慮すると臨床試験実施方法に関しては妥当と思われる。

本剤はアセチルコリン刺激による消化器系の副作用があり、第I相試験の結果からわが国では8mg/日以上以上の投与量では忍容性がないことが明らかにされている。また複数の国内ならびに外国の臨床試験成績から3mg/日以下の投与量では有効性がないことも明らかである。しかし、わが国で行われた5mg/日を用いた後期第II相試験では、投与前ADAS-Jcogでの層別解析を行い、投与前ADAS-Jcog15点以上の患者でmax-t検定を行って、3mg/日と5mg/日の間に反応の変化点があるという用量反応パターンが有意となっているだけである。本事後解析には以下の問題点がある。①ADAS-Jcogの正常高齢者群での基準値は 5.5 ± 2.6 (n=33)であり、15点を境にすることの妥当性が希薄である。②ADAS-Jcogのカットオフポイントに係わる感受性分析を行うと、15点で層別したときのmax-t検定のp値が0.032と最も小さく、10点以上では $p=0.085$ 、11点以上 $p=0.044$ 、12点以上では $p=0.052$ 等となり安定して有効性が示されているとは言い難い。③max-t検定はそもそも反応の変化点を検出する検定法であり、後期第II相試験では3mg/日群がプラセボ群よりも有効性で劣るためにmax-t検定で有意となったに過ぎず、5mg/日群の有用性を主張する根拠として妥当ではない。

以上の点から、海外で5mg/日の有効性が証明されているとはいえ、提出された臨床試験成績を持ってわが国における有用性を判断することは困難で、現在国内で行われている5mg/日投与によるプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を待つ結論を出すのが妥当と考える。

なお、3mg錠の有用性に関して、申請資料ではその証明がなされておらず、申請者の見解は「消化器系の副作用を回避するため等の初期投与及び用量調整用に用いる。」というものであった。この見解の妥当性について、調査会の意見を伺いたい。

2. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

3. GCP実地調査の結果

本申請は、国内及び外国臨床試験成績が添付されており、GCP実地調査は国内及び外国において実施されるものであるが、医薬品機構による国内GCP実地調査はまだ実施されていない。すでに審査センターが実施した米国GCP実地調査においては、特に問題となる事項は認められなかった。

4. 審査センターとしての判断

審査センターとしては、提出されている海外臨床試験及び国内後期第Ⅱ相試験の成績により本薬の臨床上的有用性を評価するのは困難であり、現在実施中の国内第Ⅲ相試験成績を提出させた上で評価する必要があると考える。

なお、国内臨床試験のGCP実地調査については、国内第Ⅲ相試験の成績が提出された後に、すでに提出されている後期第Ⅱ相試験成績と併せて実施したい。

平成11年6月21日

調査会における審議概要

新医薬品第二調査会

1. 審議経過

調査会開催日：平成11年1月18日（1回目）

平成11年6月21日（2回目）

調査会の結論：

提出された資料よりみて、効能・効果及び使用上の注意を整備した上で承認して差し支えない。

2. 調査会報告書

急性毒性試験及び亜急性・慢性毒性試験に関して、ラット13週間投与試験において顎下腺の腺房細胞肥大が認められたことから、舌下腺及び耳下腺での変化について説明を求めたところ、本薬の唾液腺に及ぼす作用は主として顎下腺に対するものであり舌下腺に対する影響は明らかでないこと及び耳下腺の病理組織学的検査は実施しなかったことが説明された。イヌの急性毒性試験及び13週間投与試験において心臓に認められた筋原線維変性の発生機序について説明を求めたところ、抗コリンエステラーゼ作用に基づく血圧低下による心筋の虚血及び呼吸抑制による低酸素症に起因するものと説明され、これらの回答を了承した。

生殖発生毒性試験に関して、ラット胎児の器官形成期投与試験において心室中隔欠損症の発現頻度が用量依存的に上昇し、また背景データを超えていたことから、追加試験を実施し催奇形性（心室中隔欠損症）の有無を確認するよう求めた。追加試験が実施された結果、本薬による催奇形性（心室中隔欠損症）はないと結論され、これを了承した。

吸収、分布、代謝、排泄に関しては、本薬をラット及びイヌに投与した時、高用量で非線形を示す理由の説明を求めたところ、ラットの肝ホモジネートを用いた *in vitro* 試験が実施された。その結果、高用量での非線形は肝固有クリアランスの低下によるものと考えられることが説明され、これを了承した。また、日本人と外国人（米国人及び英国人）の薬物動態パラメータの差異について説明を求めた。単回及び反復投与時の C_{max} 及び AUC について投与量及び体重当たりの投与量で補正した成績が示され、臨床での使用状況を反映している反復投与において臨床的に意味のある人種差はないことが説明され、これを了承した。

臨床試験に関して、当初提出された国内後期第Ⅱ相試験の成績では、試験実施計画書に規定された評価項目で統計的有意性が示されていないことから、本薬の臨床上の有用性を評価することは困難であると判断し、国内第Ⅲ相試験成績の提出を求めた。

国内第Ⅲ相試験は、軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆患者268例を対象に、プラセボ

又は本薬5mgを1日1回、24週間投与する二重盲検比較試験により実施された。なお、投与初期の副作用を軽減させるため、本薬投与群では3mg/日を1週間投与した後、5mg/日に増量することとされた。主評価項目は、最終全般臨床症状評価及び最終ADAS-Jcog変化量とされた。症例選択基準として、重症度のスケールとしては国際的に広く使われている行動観察式のCDRを用い、認知機能の障害の程度についても客観的な基準を設ける必要があると判断されたため、MMSEで10～26点、ADAS-Jcogで15点以上という得点の範囲が定められた。

268例（本薬群：136例、プラセボ群：132例）のうち、すべての評価が未実施のため解析から完全除外とされたプラセボ群1例以外の267例が解析対象となった。PC解析における有効性解析対象例は228例、ITT解析における有効性解析対象例は263例であった。なお、安全性解析対象例は267例であった。268例のうちPC解析対象例及びITT解析対象例の患者背景について投与群間で比較したところ、有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる重症度に関連する項目において不均衡（プラセボ群に比較し本薬群に軽症例が多く組み込まれていた）が認められたため、この不均衡が結果に与える影響についての解析も行われた。

不均衡が生じた原因については、治験薬の割付け方法及び患者を割り付ける際の薬剤の予見性（治験薬の識別可能性、他の症例から得られた情報をもとにした治験薬の予見性及び治験担当医が本薬群に軽症患者を割り付ける可能性）について検討された。その結果、本試験で生じた投与群間の不均衡は、何らかの系統的な原因によるものであるとは考えられなかった。

有効性の解析は、PC解析対象集団とITT解析対象集団で行われたが、PC解析対象集団から得られた結果を主要な結果とし、ITT解析対象集団から得られた結果は、PC解析対象集団から得られた結果との整合を確認するために行うものと位置づけられた。

PC解析において、主評価項目である最終全般臨床症状評価では本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められ（ $p=0.000$ 、U検定）、「改善」以上の改善率は本薬群が17%、プラセボ群が13%、「軽度改善」以上の改善率は本薬群が51%、プラセボ群が21%、悪化率（軽度悪化以下の合計%）は本薬群が17%、プラセボ群が43%であった。最終ADAS-Jcog変化量についても本薬群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められ（ $p=0.003$ 、U検定）、本薬群とプラセボ群の変化量の差は2.44点であった。

副次的評価項目であるMENFIS、CDR合計点、家族または介護者の印象についても本薬群はプラセボ群に比べて有意な改善が認められた。週別の全般臨床症状評価についても本薬群はプラセボ群に比較して、投与4週後から24週後のすべての評価時期において有意差が認められた。

ITT解析においても二つの主評価項目及び副次的評価項目で本薬群はプラセボ群に比べて有意差が認められた。

投与群間で認められた患者背景の不均衡を調整した有効性解析は、主評価項目である最終ADAS-Jcog変化量及び最終全般臨床症状評価、副次的評価項目である最終CDR合計点変化量、最終MENFIS変化量、最終家族または介護者の印象変化量について検討された。

その結果、最終ADAS-Jcog変化量及び最終全般臨床症状評価において、調整した解析結果が投与群間の患者背景の不均衡を調整しない解析の結果と整合した。また、他の副次的評価項

目（最終CDR合計点変化量、最終MENFIS変化量、最終家族または介護者の印象変化量）についても、ITT解析対象で最終家族または介護者の印象変化量について投与直前ADAS-Jcogで調整した解析でのみ有意差が認められなくなった点を除き、他の全ての解析対象、調整方法、患者背景、有効性評価項目の組み合わせにおいて、調整しない解析結果と同様に有意差が認められた。

安全性に関して、概括安全度の「安全性に問題なし」の割合は、本薬群が88%（119/136）、プラセボ群が90%（118/131）であり、両群間に有意差は認められなかった（ $p=0.560$ 、U検定）。因果関係なしの例も含めた有害事象の発現率は本薬群40%（54/136）、プラセボ群25%（33/131）であり、本薬群の発現率が有意に高かった（ $p=0.016$ 、Fisherの直接確率法）。副作用の発現率は本薬群10%（14/136）、プラセボ群8%（10/131）であり、両群間に有意差は認められなかった（ $p=0.587$ 、Fisherの直接確率法）。主な副作用は、下痢、嘔気、便秘などの消化器症状であった。

臨床検査値異常変動の発現率（因果関係なしの例も含める）は本薬群が47%（64/135）、プラセボ群が36%（47/130）であり、両群間に有意差は認められなかった（ $p=0.083$ 、Fisherの直接確率法）。また、因果関係が否定できない異常変動発現率は本薬群が16%（21/135）、プラセボ群が15%（20/130）であり、両群間に有意差は認められなかった（ $p=1.000$ 、Fisherの直接確率法）。

調査会では、患者背景に偏りがみられたことについて再度考察するよう求めたところ、これまでに考察されたことに加え、新たに治験薬の薬剤番号と投与前重症度の関係について検討された。その結果、薬剤番号、すなわち薬剤の投与順序が投与前重症度の偏りに影響を与えているとは考えられないことが説明された。

国内で実施された臨床試験に関して、第Ⅲ相試験と後期第Ⅱ相試験の成績が異なったことの原因について考察を求めたところ、第Ⅲ相試験の実施にあたっては、ごく軽度の症例が組み込まれることを防止したこと、患者の適格性を確認し、確実に対象患者だけを組み入れたこと、ADAS-Jcogはすべて臨床心理士または言語療法士が施行したことなどが詳細に考察された。

効能・効果に関して、本薬の効果はアルツハイマー型痴呆の治療ではなく症状の進行を抑制するものであることから、効能・効果を適切な記載とするよう検討を求めたところ、「軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制」に改められるとともに、効能・効果に関連する使用上の注意に「本剤がアルツハイマー型痴呆の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。」と記載された。また、アルツハイマー型痴呆以外の痴呆性疾患患者に投与されないよう明確に注意喚起するよう求めたところ、効能・効果に関連する使用上の注意に「アルツハイマー型痴呆以外の痴呆性疾患において本剤の有効性は確認されていない。」と記載された。

用法・用量に関して、3mgから投与し5mgに増量する方法が、最初から5mgを投与する場合よりも有用かどうかについて説明を求めた。後期第Ⅱ相試験では最初から5mgが投与され、第Ⅲ相試験では3mgから投与し5mgに増量する方法で試験が実施されており、その成績を比較したところ、消化器症状の発現が抑制されることが説明された。なお、3mgは有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑制するための製剤であることが用法・用量に関連する使用上の注意に記載されている。

このほかに、国内で臨床試験を実施するにあたって評価者に対し評価方法（特にADAS-Jcog）を習熟させた方法、軽度のアルツハイマー型痴呆患者と他疾患との鑑別の注意点について説明を求め、回答を了承した。

以上のような審議の結果、本薬を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。

なお、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当するものと判断した。

審査概要書（その2）

医薬品医療機器審査センター

1. 初回調査会以降の審査の概要

安定性に関して、長期保存試験の追加成績が提出された。

原薬は、長期保存試験（36ヶ月）において保存による変化は認められず、室温で3年間安定であった。

製剤は、長期保存試験（24ヶ月）においてほとんど変化は認められず、室温で24ヶ月間安定であった。なお、製剤の長期保存試験は現在継続中である。

国内で実施された第Ⅲ相試験では、主評価項目の最終全般臨床症状評価及び最終ADAS-Jcog変化量において本薬はプラセボに対して有意に優れる成績であった。

後期第Ⅱ相試験成績と異なり第Ⅲ相試験において本薬のプラセボに対する有効性が認められた理由については、第Ⅲ相試験で①選択基準としてCDR（1～2）に加えMMSE（10～26点）を設定するとともに認知機能障害がごく軽度の患者を組み入れないために投与前ADAS-Jcogが15点以上の症例を対象としたこと、②投与前の観察開始時の症例データをプロトコール委員がチェックし、組み入れ基準に合致しているかどうかを確認したこと、③ADAS-Jcogの評価の統一をはかるため試験開始前に研修を行うとともに、すべて臨床心理士または言語療法士が施行したことなどが考えられると考察された。

第Ⅲ相試験では、プラセボ群に比較し本薬群に軽症例が多く組み込まれており、投与前重症度に関する患者背景に投与群間で不均衡が認められていた。この原因について考察を求めたところ、①治験薬の割付方法、②患者を割り付ける際の薬剤の予見性による可能性について検討され、何らかの系統的な原因によるものとは考えられないとされた。患者背景の不均衡を調整した有効性解析においても主評価項目の結果は不均衡を調整しない結果と整合しており、本薬のプラセボに対する優位性は認められていた。

第Ⅲ相試験成績については、これらの点に対する考察も含めて調査会に提出させた。

効能・効果について審査センターは、「本剤は疾病そのものの進行を抑制しているわけではないと考えられる。」との見解を示し、調査会審議の結果、「軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制」に改められ、この変更は適切なものと考えた。また、アルツハイマー型痴呆以外の痴呆性疾患に対しては有効性が確認されていないことから、十分な鑑別診断を行い、これらの疾患に対して投与されることがないように注意喚起する必要がある。これについては、使用上の注意の重要な基本的注意に「他の痴呆性疾患との鑑別診断に留意すること。」と記載されていることに加え、調査会審議の結果、効能・効果に関連する使用上の注意が新たに設定されており、適切なものと考えた。

用法・用量について、「なお、年齢・症状により適宜増減する。」と記載されていたが、通常用量である5mg/日を超える国内での使用経験は第Ⅰ相試験（8mg/日）のみであり、消化

器症状などの有害事象の発現頻度が高いこと、また、3mg/日は有効用量ではないことからこの記載の妥当性について検討を求めたところ、これが削除された。

国内第Ⅲ相試験の主評価項目の一つであるADAS-Jcogの本薬群とプラセボ群の最終変化量の差から考えると、本薬の効果は、痴呆の進行を見かけ上約半年遅らせる程度と考えられる。また、外国臨床試験成績で明らかなように、本薬服用中止後の認知機能は非服用時と同程度まで急速に悪化することから、本薬はあくまでも対症療法薬である。しかしながら、アルツハイマー型痴呆は進行性の疾患であり、本邦ではアルツハイマー型痴呆の中核症状に対する薬剤がない現状を考慮すると、本薬の临床上の有用性は存在すると考えた。

2. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

追加提出された国内第Ⅲ相試験成績に対して、医薬品機構による適合性書面調査が実施された。

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱）があったが、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

国内で実施された臨床試験に対して、医薬品機構によるGCP実地調査が実施された。

GCP評価会議の結果、適合とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

3. 審査結果

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査及び新医薬品第二調査会における審議の結果、本薬を承認して差し支えないと判断する。