

審査報告書

平成 19 年 7 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①アリセプト錠 3mg、②アリセプト錠 5mg、③アリセプト錠 10mg、 ④アリセプト D 錠 3mg、⑤アリセプト D 錠 5mg、⑥アリセプト D 錠 10mg、 ⑦アリセプト細粒 0.5%
[一 般 名]	塩酸ドネペジル
[申 請 者]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 12 月 22 日（③⑥医薬品製造販売承認申請、①②④⑤⑦医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）
[剤型・含量]	①②③：1 錠中に塩酸ドネペジルを 3mg、5mg 又は 10mg 含有するフィルムコート錠 ④⑤⑥：1 錠中に塩酸ドネペジルを 3mg、5mg 又は 10mg 含有する口腔内崩壊錠 ⑦：1g 中に塩酸ドネペジル 5mg 含有する細粒剤
[申 請 区 分]	③⑥：1-(4), (6), (7)-2 新効能・新用量・剤型追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの） ①②④⑤⑦：1-(4), (6) 新効能・新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 19 年 7 月 10 日

[販 売 名] ①アリセプト錠 3mg、②アリセプト錠 5mg、③アリセプト錠 10mg、
④アリセプト D 錠 3mg、⑤アリセプト D 錠 5mg、⑥アリセプト D 錠 10mg、
⑦アリセプト細粒 0.5%

[一 般 名] 塩酸ドネペジル

[申 請 者] エーザイ株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 12 月 22 日（③⑥医薬品製造販売承認申請、①②④⑤⑦医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

提出された資料から、高度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に関する塩酸ドネペジル（以下、本薬）の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内 E2020-J081-231 試験において、主要評価項目とした「SIB の投与直前から最終時までの変化量」及び「CIBIC plus（最終時）の改善率」に関し、本薬群のプラセボ群に対する優越性が確認された。

安全性については、E2020-J081-231 試験において発現した有害事象とその頻度に関し、嘔吐、下痢、血中クレアチンキナーゼ増加、食欲不振を除き、プラセボ群と比べ大きな差は認められず、これらの有害事象の発現に注意し、必要に応じて減量等を行うことにより受忍可能であると考えられた。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本申請品目について、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

~~軽度及び中等度の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（二重取消し線部分今回削除、下線部今回追加）

【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 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、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する。（下線部今回追加）

審査報告（１）

平成 19 年 6 月 7 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①アリセプト錠 3mg、②アリセプト錠 5mg、③アリセプト錠 10mg、
④アリセプト D 錠 3mg、⑤アリセプト D 錠 5mg、⑥アリセプト D 錠 10mg、
⑦アリセプト細粒 0.5%
- [一 般 名] 塩酸ドネペジル
- [申請者名] エーザイ株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 12 月 22 日
(③⑥医薬品製造販売承認申請、①②④⑤⑦医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
- [剤型・含量] ①②③1 錠中に塩酸ドネペジルを 3mg、5mg 又は 10mg 含有するフィルムコート錠
④⑤⑥1 錠中に塩酸ドネペジルを 3mg、5mg 又は 10mg 含有する口腔内崩壊錠
⑦1g 中に塩酸ドネペジル 5mg 含有する細粒剤
- [申請時効能・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
(二重取消し線部分今回削除)
- [申請時用法・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 5mg に増量し、経口投与する。なお、高度のアルツハイマー型痴呆患者には、5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量できる。(下線部今回追加)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

注：本報告書においては、痴呆に対する誤解や偏見の解消を図る一環として、可能な限り「痴呆」という表記は「認知症」に置き換えて記載した。（詳細は審査の概要「(4) 有効性及び効能・効果」の項参照。）

1. 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

塩酸ドネペジル（以下、本薬）は、エーザイ株式会社で開発されたアセチルコリンエステラーゼ（以下、AChE）阻害剤であり、本邦では、「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」を効能・効果として、平成11年10月8日に「アリセプト錠3mg」及び「アリセプト錠5mg」が、平成13年3月15日に「アリセプト細粒0.5%」が、平成16年2月26日に「アリセプトD錠3mg」及び「アリセプトD錠5mg」が承認されている。今般、高度アルツハイマー型認知症患者を対象とした臨床試験成績等に基づき、対象患者に高度アルツハイマー型認知症患者も加えた「アルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制」を効能・効果とし、高用量投与のため「アリセプト錠10mg」及び「アリセプトD錠10mg」の剤型を追加する承認申請がなされた。なお、現時点で本邦において、高度のアルツハイマー型認知症の効能・効果を有する薬剤は承認されていない。

海外では、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症に関する効能・効果で平成19年5月現在米国及び英国を始め90ヵ国で承認されており、高度のアルツハイマー型認知症に関しては、平成18年10月に米国において追加承認されたのを始め、インド、フィリピン、ニュージーランドの計4ヵ国で承認されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

今回の申請において、新たに剤型追加されたアリセプト錠 10mg 及び同 D 錠 10mg について、品質に関する資料が提出された。なお、アリセプト錠 5mg 及び同錠 10mg とアリセプト D 錠 5mg 及び同 D 錠 10mg は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付医薬審第 64 号、審査管理課長通知)(以下、同等性試験ガイドライン)の判定基準に適合したことから、生物学的に同等であると判断された。(4 (i) <提出された資料の概略> (1) 参照)

(1) 原薬

新たな資料は提出されていない。

(2) 製剤

1) アリセプト錠 10mg

下記の工程により製造された。[]、本薬、[]及び[]を[]で混合した後、[]した[]を造粒媒として加え、造粒した(第一工程(混合・造粒工程))。造粒品を[]で乾燥し(第二工程(乾燥工程))、[]に入れて整粒した後(第三工程(整粒工程))、[]とともに[]で混合した(第四工程(混合工程))。得られた打錠末を[]で打錠した(第五工程(打錠工程))。[]の一部及び[]の混合物を粉碎した後、[]、[]、[]及び[]を加え、[]で混合し、コーティング剤とした(第六工程(粉碎・混合工程))。第五工程で得られた錠剤を[]に入れ、第六工程で得られたコーティング剤を[]で懸濁したコーティング液を噴霧してコーティングした後、外観選別した(第七工程(フィルムコーティング・選別工程))。Press through pack (以下、PTP) 包装品は、PTP 充填機を用いてポリプロピレンフィルムに錠剤を充填し、アルミニウムフィルムを加熱シールして裁断後、紙箱に入れた。また、ポリ容器包装品は、計数充填機でポリエチレン容器に錠剤を充填し、ポリエチレンキャップを施し、紙箱に入れた(第八工程(包装工程))。

第[]、[]、[]及び[]工程は重要工程と位置付けられ、そのうち第[]及び[]工程は[]で管理され、第[]及び[]工程は、[]で管理されるとともに、得られた[]及び[]を重要中間体とし、管理値が設定された。規格及び試験方法に関して、性状、確認試験(紫外可視吸光度測定法)、純度試験(液体クロマトグラフ法(以下、HPLC))、製剤均一性、溶出性及び含量を試験項目とし、各項目について規格が設定された。

安定性試験として、PTP 包装(140 錠: 14 錠×10 シート/紙箱)及びポリ容器包装(100 錠:

ポリエチレン容器/紙箱)保存下で加速試験(40±2℃、75±5%RH、暗所、6ヵ月)が実施された。性状、確認試験(紫外可視吸光度測定法)、純度試験(HPLC)、溶出性、含量、乾燥減量及び硬度が試験項目として設定され、試験開始時、1、3及び6ヵ月後に測定された。その結果、分解物[]のわずかな増加が経時的に認められたが、規格の範囲内であった。また、乾燥減量の[]及び硬度の[]が認められたが、品質に影響を及ぼすものではなかった。以上より、室温保存下、36ヵ月間安定であると推定された。

2) アリセプト D錠 10mg

下記の工程により製造された。[]、[]、本薬及び[]を[]で混合した後、[]を加えて造粒した(第一工程(混合・造粒工程))。造粒品を[]型解砕機で[]解砕し(第二工程([]解砕工程))、[]で乾燥した後(第三工程(乾燥工程))、[]解砕機([])で整粒した(第四工程(整粒工程))。[]及び[]を粉砕機で粉砕し(第五工程(粉砕工程))、得られた粉砕品、第四工程で得られた顆粒及び[]を[]で混合した後、[]、[]及び[]の溶解液を加えて練合した(第六工程(混合・練合工程))。練合品を[]に入れて打錠し、[]を用いて一次乾燥した後(第七工程(打錠・一次乾燥工程))、更に[]乾燥機を用いて二次乾燥した(第八工程(二次乾燥工程))。錠剤を選別した後(第九工程(選別工程))、PTP充填機を用いて包装し、PTPシートを乾燥剤(シリカゲル)とともにアルミ袋包装し、紙箱に入れた(第十工程(包装工程))。

第[]、[]、[]及び[]工程を重要工程と位置付け、そのうち第[]及び[]工程は[]で管理され、第[]、[]及び[]工程は、[]で管理されるとともに、各々の工程で得られた[]、[]、[]及び[]を重要中間体とし、管理値が設定された。規格及び試験方法に関して、性状、確認試験(紫外可視吸光度測定法)、純度試験(HPLC)、製剤均一性試験、溶出性及び含量を試験項目とし、各項目について規格が設定された。

安定性試験として、PTP包装(140錠:14錠×10シート+シリカゲル[]g、アルミニウム袋/紙箱)保存下で加速試験(40±2℃、75±5%RH、暗所、6ヵ月)が実施された。性状、確認試験(紫外可視吸光度測定法)、純度試験(HPLC)、溶出性、含量、[]及び[]が測定項目として設定され、試験開始時、1、3及び6ヵ月後に測定された。その結果、すべての測定項目において変化は認められず、安定であったことから、室温保存下、36ヵ月間安定であると推定された。

<審査の概要>

機構は、アリセプト錠 10mg の安定性試験(加速試験)において、乾燥減量の[]及び硬度の[]が認められていることに関し、これらが品質に影響を及ぼす可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。加速試験の結果において、品質に影響を及ぼすと考えられる含量、純度試験及び溶出性の各試験項目の中で、含量及び溶出性については、本薬の乾燥減量の[]による影響はほとんど認めらなかったものの、類縁物質については、[]の増加が認められた。しかしながら、この増加は、PTP包装保存下で[]～

■■■■% (■■■ヵ月時点)、ポリ瓶包装保存下で■■■■% (■■■ヵ月時点) と、規格値 (■■■■%以下) の範囲内であったことから、「品質に影響を及ぼさない」と判断した。また、■■■■により硬度の■■■■が認められたが、加速試験 6 ヶ月保存において、PTP 包装からの取り出し等に何ら影響を及ぼさないことを確認した。

機構は、以上の申請者の回答を了承し、品質に関して、特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

(1) 効力を裏付ける試験

新たな資料は提出されていない。

(2) 副次的薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

申請者は、今回の効能追加にあたり、本薬が*ex vivo* において幅広い用量範囲で用量依存的に脳内AChE を阻害すること（既承認時申請資料ホー1-2）、臨床上、アルツハイマー型認知症の重症度とコリン作動性神経障害の程度がよく相関すること（*J. Neurochem* 64: 749-760, 1995）、高度アルツハイマー型認知症でもコリン作動性神経活性は十分残存していること（*JAMA* 281: 1401-1406, 1999）等から、本薬は臨床において高度を含む様々な程度のアルツハイマー型認知症に対する効果を有すると考えられると主張している。

機構は、申請者が上記公表論文を引用して説明したように、アルツハイマー型認知症の重症度はAChE活性と相関があり、重症になるに従いAChE活性が低下することも踏まえ、高度アルツハイマー型認知症では、軽度及び中等度より本薬を高用量投与しなければ臨床的效果が得られない理由、及び本薬が有効性を示すと考えられるコリン作動性神経障害の程度（限度）を薬理学的に考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アルツハイマー型認知症が重症化するほどコリン作動性神経の脱落が高頻度に起こり、シナプス間隙でのアセチルコリン（以下、ACh）レベルが減少すると推察され、より高用量のAChE阻害剤を用いてAChEを強く阻害し、シナプス間隙のAChレベルを上げる必要があると考えられる。また、後シナプス側に主に存在するAChE活性は、重症化に伴い減少するとはいえ、大脳皮質AChE活性はClinical Dementia Rating（以下、CDR）= 2.0で約0～10%の減少、CDR = 5.0で約20～40%減少と、比較的保たれており（*JAMA* 281: 1401-1406, 1999）、AChE阻害によるシナプス間隙でのAChレベルの

上昇は重症の患者においても期待できる。一方、本薬は、内側中隔野破壊ラット（海馬AChE活性：約30～35%減少）の水迷路課題獲得障害実験において効果を示し（薬理と治療 26: 163-169, 1998）、動物モデルと臨床像との乖離など多くの課題はあるものの、これらの成績から、CDR = 3.0及び4.0程度のコリン作動性神経障害であれば本薬が臨床効果を示す可能性は十分に考えられる。なお、国内231試験の対象患者のFunctional Assessment Staging（以下、FAST）は6a～7cであり、これはCDR = 2.0～3.0以上に相当する（日本臨床 61: 125-128, 2003）。また、理論的には、本薬はCDR = 5.0の超高度アルツハイマー病患者群においても効果を示す可能性を有していると考ええる。

機構は、以下のように考える。以上の回答及びこれまでに検討された薬理試験成績より、高度アルツハイマー型認知症についても、臨床における一定の有用性について推定し得るものと判断した。一方、申請者が例示したように、仮に、CDR が 2.0 から 5.0 に移行したとき、AChE 活性が 1/2 以下に減少するのであれば、薬理学的に、重症度が中等度から高度に移行したときに、必ずしも本薬を 2 倍量に増量する必要があるかは不明である。さらに、理論上、本薬が臨床上的効果を示すための残存コリン作動性神経活性及び AChE 活性の低下には限度があると考えられ、また、いずれも病態の進行とともに低下することから、本薬が効果を示すことができない程度までアルツハイマー型認知症が進行した際の投与中止の判断が必要となる。しかしながら、現時点では、薬理的、あるいは病理学的に本薬の増量及び減量又は中止に関する基準を設定する根拠はないため、日本人アルツハイマー型認知症の重症度による増量の意義及び投与中止等の判断基準は臨床的に検討する必要がある。

また、本薬が脳内以外（赤血球、骨格筋等）のコリンエステラーゼも阻害することが非臨床試験で確認されていること（既承認時申請資料ホー1-4）を踏まえ、既承認用量の2倍量の本薬が、これまでより長期間にわたり本薬が投与された時の、これらコリンエステラーゼ阻害作用の臨床的な意味について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認効能申請時に実施された薬理試験及び毒性試験において認められた主な末梢症状のうち、筋線維束収縮は、骨格筋の神経筋接合部においてAChEが阻害されたことにより、神経終末から放出されたAChの分解が抑制された結果、筋線維が直接興奮するとともに運動神経の逆行性発火により骨格筋の全般的興奮が惹起されたために発現したものと考えられる。投与量に対応した発現例数の増加が見られたものの、長期反復投与により発現例数はむしろ減少した。また、毒性試験における病理組織学的検査においても骨格筋に異常はみられていない。一方、赤血球に存在するコリンエステラーゼに関しては、その生理的役割はまだ十分解明されていないが、一般毒性試験等では血液学的検査において影響は認められなかった。以上の成績と国内外で実施された臨床試験の成績より、本薬10mg/日の服用により、5mg/日服用時に比べ、自律神経系副作用の発現頻度は高まるものの、骨格筋及び赤血球のコリンエステラーゼ阻害作用に基づく遅発性の副作用の発現が高まる可能性は少ない。

機構は、以下のように考える。本申請効能が認められた場合、軽度から高度のアルツハイマー型認知症に適用されることとなり、これまでより長期間にわたって本薬が投与され、病態が進行した高度のアルツハイマー型認知症においてはこれまでの 2 倍量が投与されることとなるが、ヒトにおける本薬 10mg/日の長期投与に関して、薬理的には、5mg/日投

与時と比較して、脳内の AChE 以外のコリンエステラーゼ阻害も増強され、それが長く持続することに起因する安全性上の悪影響の増加も懸念される。また、各コリンエステラーゼの機能及び臨床用量投与時の阻害状況並びにそれらと有害事象との関係等に未知の部分もあり、これらコリンエステラーゼ阻害作用に基づく遅発性の副作用の発現が高まる可能性は少ないとまでは言えない。したがって、臨床において、骨格筋や赤血球に係る副作用の発現状況に注意を払うとともに、今後とも本薬の使用実態下における安全性に関する情報を収集する必要がある。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

(1) 製剤間での生物学的同等性

1) アリセプト錠 10mg とアリセプト錠 5mg の生物学的同等性試験 (添付資料 5.3.1.2-1)

アリセプト錠 10mg と同 5mg は、同等性試験ガイドラインにおける[■]水準の処方変更に該当し、溶出試験により生物学的に同等と判定された。

2) アリセプト D 錠 10mg とアリセプト D 錠 5mg の生物学的同等性試験 (添付資料 5.3.1.2-1)

アリセプトD錠10mgと同5mgは、同等性試験ガイドラインにおける[■]水準の処方変更に該当し、溶出試験により生物学的に同等と判定された。

(2) アルツハイマー型認知症患者を対象とした母集団薬物動態 (以下、PPK) 解析 (添付資料 5.3.3.5-1)

注：国内 231 試験 (添付資料 5.3.5.1-1) の試験デザインの詳細は 4 (iii) <提出された資料の概略>1) 参照

アルツハイマー型認知症患者におけるクリアランス(クリアランス/バイオアベイラビリティ (以下、CL/F)) に及ぼす投与量、疾患重症度等の影響を検討する目的で、高度アルツハイマー型認知症患者を対象とした国内 231 試験 (E2020-J081-231 試験) 及び軽度・中等度アルツハイマー型認知症患者を対象とした長期投与試験 (E2020-J081-162 試験) において測定された血漿中濃度データを統合した PPK 解析が実施された。

国内 162 試験においては、本薬錠剤 3mg/日を 1 週間投与した後、本薬錠剤 5mg/日に増量し、投与 4、8、12、24、36、52 週後又は投与中止時のトラフ値 (早朝服薬前血漿中濃度) が測定された (いずれも 1 日 1 回朝食後)。国内 231 試験においては、投与開始 8、16 及び 24 週後のトラフ値が測定された。なお、本薬の消失半減期は約 80 時間と長く、24 時間以内の日内変動が小さいため、平均血漿中薬物濃度の代わりにトラフ値について解析された。解析対象となった血漿中濃度測定点数は国内 162 試験の 1,116 点及び 231 試験の 495 点であった。解析対象患者 (男性 119 例、女性 291 例) の

年齢は 71.9±10.3 歳（平均値±標準偏差、以下同様）（範囲：37～98 歳）で、そのうち 65 歳以上は 311 例、80 歳以上は 99 例、解析対象患者の体重は 49.04±9.25kg（範囲：27.4～80.0kg）であった。本薬の CL/F に影響を及ぼす因子として、性別、年齢（実測値、65 歳以上及び以下、80 歳以上及び以下）、投与量（5mg/日：323 例、10mg/日：87 例）及び疾患重症度（軽度・中等度：229 例、高度：181 例）が検討された。なお、腎機能、肝機能及び併用薬物に関しては、対象患者数の構成比の少ない方が 10%を下回っていたため、検討因子とされなかった。

解析の結果、投与量のみが本薬の CL/F に有意な影響を及ぼす要因であった。最終モデルは以下のとおりであった。

$$CL/F(mL/hr/kg) = 168(mL/hr/kg) \times 0.928^{\text{投与量}} \quad \text{投与量} = \begin{cases} 0 & \text{if } 5mg \\ 1 & \text{if } 10mg \end{cases}$$

すなわち、10 mg/日投与群の体重あたりの CL/F は 5 mg/日投与群と比較して 92.8%に低下していることが示唆された。なお、個体間及び個体内変動は対数誤差モデルが最も良くあてはまり、個体間及び個体内変動は 36.1 及び 19.4%であった。

以上を踏まえて、申請者は以下のように考察している。今回得られた最終モデルに 5mg/日投与及び 10mg/日投与を当てはめた時の CL/F の予測値はそれぞれ 168 及び 156mL/hr/kg となり、日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験（既承認時資料概要へ-273 頁）で得られた結果（投与量 2mg/日、5mg/日及び 8mg/日の範囲で平均値として 135～172mL/hr/kg）とほぼ一致した。また、本薬の CL/F は投与量により異なるが、その程度は 5mg/日に比べて 10mg/日では約 7%減少と小さい。よって、対象患者の病態がより重症になったこと及び投与量が倍の 10mg/日になったことによる本薬の薬物動態の変動を特に考慮する必要はない。

＜審査の概要＞

機構は、以下のように考える。本申請においては、軽度・中等度のアルツハイマー型認知症患者の血漿中濃度データに、PPK 解析により高度アルツハイマー型認知症患者の血漿中濃度データを加えた本薬 10mg/日までの用量範囲における患者の薬物動態が検討された。収集された血漿中濃度は定常状態のトラフ値であったため、得られた情報は CL/F に関する情報のみであるものの、一人あたりの平均測定点数は複数回あり、個体間変動も含めた PPK モデルが構築されている。検討された要因の妥当性及びバリデーション結果の妥当性を確認した上で、構築された PPK モデルにおいて、本申請及び既承認の対象患者及び投与量が異なることが CL/F に及ぼす影響を確認することに、特段の問題はない。PPK 解析の結果、投与量の違いにより本薬の CL/F は異なり、その違いは統計的に有意であるものの、本薬の血漿中濃度又は血漿中濃度-時間下曲線（AUC）と有効性及び安全性との厳密な関係は不明であり、本薬の消失半減期が長いこと及び本薬は長期に投与されて緩徐に効果を示すことを踏まえると、本薬 10mg/日投与時と本薬 5mg/日投与時の CL/F の違いが臨床的に意味のある差を引き起こさないと推定できる。今回得られた最終モデルにおける CL/F の予測値（156～168mL/hr/kg）は、反復投与試験（既承認時資料概要へ-273 頁）から得られた結果（135～172mL/hr/kg）とほぼ一致し、アルツハイマー型認知症患者と健康成人との間に薬物動態に大きな差は認められないことが確認でき、更に、患者における薬物動態情報が

得られたことは意義がある。

(ii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

(1) 国内臨床試験

1) 高度アルツハイマー型認知症を対象とした二重盲検比較試験（試験番号：E2020-J081-231 （以下、国内 231 試験）：5.3.5.1-1<20 年 月～20 年 月>）

プラセボ群と本薬 5mg 群及び 10mg 群の用量反応性、並びにプラセボ群に対する各実薬群の優越性を検証することを目的に、高度アルツハイマー型認知症患者（目標症例数：1 群 100 例、3 群計 300 例）を対象とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。また、本試験は E2020-A001-315 試験（(2) 外国臨床試験 1）を参照）を対象としたブリッジング試験と位置付けられ、日本人と米国人の高度アルツハイマー型認知症患者における本薬の有効性及び安全性の類似性が検討された。

単盲検により観察期用治験薬（プラセボ）が投与された観察期（4 週間）に引き続き、治療期（24 週間）においては、最初の 2 週間は本薬が 3mg/日で投与された後、5mg/日に増量され、5mg 群ではそのまま 22 週間継続投与され、10mg 群では 5mg/日で 4 週間投与された後、10mg/日で 18 週間投与された（いずれも 1 日 1 回朝食後）。

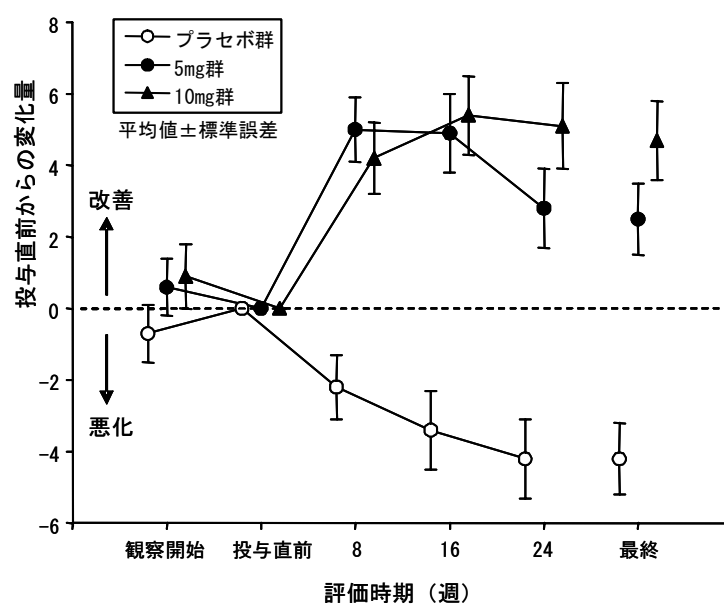
主な選択基準は、以下の条件を満たす 50 歳以上の外来患者とされた。①DSM-IV（米国精神医学会診断統計便覧 第4版）によるアルツハイマー型認知症の診断基準に適合する患者、②改訂版Hachinskiの脳虚血スコアで6点以下の患者、③観察開始日（投与4週前）のFunctional Assessment Staging（以下、FAST：重症度評価）が6以上の患者、④観察開始日（投与4週前）のMini-Mental State Examination（以下、MMSE：簡易認知機能検査）が1～12点の患者、⑤本治験開始（同意取得）前24ヵ月以内の画像検査（コンピューター断層撮影（以下、CT）、核磁気共鳴画像（以下、MRI）等）でアルツハイマー型認知症の診断に一致する所見が認められた患者、⑥同一の介護者が1週間に3日間（1日4時間以上）以上患者と過ごし、行動や日常生活動作に関して本治験に必要な情報が提供できること。また、コリン系薬剤は観察開始時から投与終了時まで併用禁止とされた。

治験薬が割付けられた 325 例（プラセボ群：112 例、5mg 群：110 例、10mg 群：103 例、以下同順）のうち、観察期中止症例 23 例を除外した 302 例（105 例、101 例、96 例）が治療期登録例とされ、安全性解析対象集団とされた。このうち、治療期用治験薬投与後に解析すべき有効性に関する観察・検査項目が測定されていなかった 9 例、有効性評価項目が規定の評価日からずれていた 2 例、除外基準違反（アルツハイマー型以外の認知症の症例と考えられた）1 例の計 12 例を除いた 290 例（102 例、96 例、92 例）が Full Analysis Set（以下、FAS）とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。また、FAS 解析対象例のうち、59 例を除いた 231 例（79 例、81 例、71 例）が Per Protocol Set（以下、PPS）とされた。なお、59 例の除外理由の内訳は、「24 週の治療期を完了しなかったため」45 例、「併用薬剤・併用療法違反」12 例、「選択基準違反」1 例、「その他（有効性評価項目が規定の評価日からずれており、かつ直前の評価日からの服薬率が 80%未満の評価時期があったため）」1 例であった。治療期に登録された 302 例のうち中止例は 54 例（17.9%）であり、主な中止理由は、副作用（8 例）、中止

の申し出（7例）、介護者の都合（6例）、入院し評価困難（6例）、合併症・偶発症（5例）、介護者の変更（4例）、死亡（3例）、介護施設入居（3例）等であった。有効性の主要な解析対象集団とされた FAS における被験者背景項目の分布に関し、年齢、発症時年齢、合併症の有無、Hachinski の脳虚血スコア、SIB 投与直前値について投与群間で不均衡が認められた。「不明」の多かった発症時年齢を除くこれらの項目について調整した解析を実施したが、主要な結論は変わらず、各項目が有効性評価項目に与える影響は小さいと示唆された。

米国における「抗痴呆薬の臨床評価のためのガイドライン」及び日本における「抗痴呆薬の臨床評価ガイドライン（案）」では、独立して評価される二つの主要評価尺度（認知機能検査及び臨床医による全般的臨床症状）を用いた二元的評価が求められていたため（医薬品研究 29: 835-846, 1998）、Severe Impairment Battery（以下、SIB：認知機能検査）及びClinician's Interview-Based Impression of Change plus version（以下、CIBIC plus：全般的臨床症状評価）を主要評価項目とした。また、有効性の評価時期については、評価時期に関わらず治療期用治験薬を服薬後の最終の観測値をLast Observation Carried Forward（以下、LOCF）により最終時の評価とし、これを主要な評価時期の評価とした。

主要評価項目の一つである FAS における SIB の投与直前から最終時までの変化量（下図）について、投与群を主効果、投与前値を共変量とした共分散分析モデルによる最小二乗平均値±標準誤差は、プラセボ群、5mg 群、10mg 群でそれぞれ-4.2±1.0 点、2.5±1.0 点、4.7±1.1 点であった。また、[プラセボ群、5mg 群、10mg 群] の対比係数を [-1、0、1] とした共分散分析において、有意な用量反応性及びプラセボ群に対する 10 mg 群の優越性が認められた（ $p<0.001$ ）。さらに、[プラセボ群、5mg 群、10mg 群] の対比係数を [-1、1、0] とした共分散分析により、プラセボ群に対する 5mg 群の優越性が認められた（ $p<0.001$ ）。なお、PPS を対象とした解析においても、FAS 対象時と同様の結果が得られた。



図：投与直前から最終時までの SIB 変化量

もう一つの主要評価項目である FAS における CIBIC plus（最終時）の改善率（「若干の改善」以上の割合）は、プラセボ群、5mg 群、10mg 群でそれぞれ 23.8%（24/101 例）、32.3%（31/96 例）、46.7%（42/90 例）であった。判定不能を除いた各判定の分布（「大幅な改善」から「大幅な悪化」の 7 段階に分類）（下表）において、プラセボ群、5mg 群、10mg 群の単調増加な用量反応性及びプラセボ群に対する 10mg 群の優越性が認められた（ $p=0.003$ ；[プラセボ群、5mg 群、10mg 群] の対比係数を [-1、0、1] とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定）が、プラセボ群と 5mg 群の比較では、プラセボ群に対する 5mg 群の優越性は認められなかった（ $p=0.151$ ；Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。なお、PPS を対象とした解析においても、FAS 対象時と同様の結果が得られた。

表：CIBIC plus の改善度（最終時）

判定 投与群		大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	不変	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化	合計	判定不能	用量反応性 ^{a)} (プラセボ群と 10 mg 群との 群間比較)	プラセボ群と 5 mg 群との 群間比較 ^{a)}	改善 ^{b)}
プラセボ群	例数 (%)	0 (0.0)	6 (5.9)	18 (17.8)	30 (29.7)	34 (33.7)	11 (10.9)	1 (1.0)	101 (100.0)	1 (1.0)	$p=0.003^*$	$p=0.151$	24 (23.8)
5mg 群	例数 (%)	0 (0.0)	4 (4.2)	27 (28.1)	26 (27.1)	30 (31.3)	9 (9.4)	0 (0.0)	96 (100.0)	0 (0.0)			31 (32.3)
10mg 群	例数 (%)	0 (0.0)	7 (7.8)	35 (38.9)	20 (22.2)	19 (21.1)	9 (10.0)	0 (0.0)	90 (100.0)	0 (0.0)			42 (46.7)

a) Cochran-Mantel-Haenszel 検定（「判定不能」を除く）

b) 「大幅な改善」「中程度の改善」「若干の改善」の合計例数及び合計に占める割合（%）

*（用量反応性）： $p<0.025$ ， *（群間比較）： $p<0.025$

安全性解析対象集団 302 例における有害事象発現率は、プラセボ群、5mg 群、10mg 群でそれぞれ 73.3%（77/105 例）、78.2%（79/101 例）、83.3%（80/96 例）であった。主な有害事象（発現率が 5%以上）を下表に示す。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）

	プラセボ群 (n=105)	5mg 群 (n=101)	10mg 群 (n=96)	実薬群の合計 (n=197)
鼻咽頭炎	17.1% (18)	18.8% (19)	18.8% (18)	18.8% (37)
嘔吐	6.7% (7)	6.9% (7)	14.6% (14)	10.7% (21)
下痢	3.8% (4)	5.9% (6)	8.3% (8)	7.1% (14)
便秘	3.8% (4)	7.9% (8)	5.2% (5)	6.6% (13)
上気道の炎症	8.6% (9)	6.9% (7)	6.3% (6)	6.6% (13)
血中 CK 増加	2.9% (3)	4.0% (4)	9.4% (9)	6.6% (13)
転倒	5.7% (6)	6.9% (7)	6.3% (6)	6.6% (13)
食欲減退	1.9% (2)	5.0% (5)	4.2% (4)	4.6% (9)
食欲不振	1.9% (2)	1.0% (1)	7.3% (7)	4.1% (8)
発熱	1.0% (1)	3.0% (3)	5.2% (5)	4.1% (8)
落ち着きのなさ	1.0% (1)	5.9% (6)	2.1% (2)	4.1% (8)

挫傷	2.9% (3)	5.0% (5)	3.1% (3)	4.1% (8)
擦過傷	1.9% (2)	2.0% (2)	5.2% (5)	3.6% (7)

() は例数

死亡は6例でみられ、このうち1例は85歳女性（突然死：観察期用治験薬投与開始1日後に発現）であり、観察期に死亡した。治療期登録以降に死亡した5例は、プラセボ群の88歳女性（肺炎：治療用治験薬投与開始104日後に発現し105日後に死亡）、5mg群の83歳女性（急性心筋梗塞：165日後に発現し同日死亡）及び92歳女性（胃癌：110日後に発現し、187日後に死亡）、10mg群の69歳女性（気管閉塞：174日後（治験薬投与終了7日後）に発現し同日死亡）及び89歳女性（不整脈：18日後（10mg/日へ増量する前の5mg/日服用時）に発現し同日死亡）であった。死亡以外の重篤な有害事象は39例52件にみられ、このうち6例9件は観察期（プラセボ投与中）に発現していた。治療期登録以降では、死亡以外の重篤な有害事象は34例43件〔プラセボ群：15/105例（14.3%）22件、5mg群：11/101例（10.9%）12件、10mg群：8/96例（8.3%）9件〕にみられた。実薬群でみられた死亡以外の重篤な有害事象（治療期登録以降）の転帰は、未回復であった日常生活動作障害者及び脳出血の各1例の他は、いずれも回復又は軽快であった。

臨床検査値の異常変動発現率は、プラセボ群19.0%（20/105例）、5mg群25.7%（26/101例）、10mg群30.2%（29/96例）であった。各臨床検査項目の異常変動発現率でプラセボ群と各実薬群との間に有意差が認められた項目はアルカリホスファターゼ（以下、ALP）〔プラセボ群：0.0%（0/105例）、5mg群：5.0%（5/100例）、10mg群：4.3%（4/94例）〕であった。

収縮期血圧及び拡張期血圧の異常変動発現率は、いずれもプラセボ群と各実薬群の間に有意差は認められなかった。血圧に関する重篤な有害事象として低血圧及び血圧低下各1例（いずれも5mg群）が認められた。また、脈拍数及び心電図に関しては、重篤な有害事象が2例〔急性心筋梗塞（5mg群）及び不整脈（10mg群）各1例、いずれも死亡〕（上述）、中止に至った有害事象が1例〔狭心症（10mg群、非重篤）〕認められた。

申請者は、国内231試験では、SIB及びCIBIC plusの最終時の両評価項目においてプラセボ群、5mg群、10mg群の用量反応性及び10mg群のプラセボに対する優越性が検証されたと説明した。

2) アルツハイマー型認知症を対象とした継続長期投与試験（試験番号 E2020-J081-232（以下、国内232試験）：5.3.5.4-1<20●●年●●月～20●●年●●月>）

本薬10mg/日の長期投与による安全性及び有効性を検討することを目的に、国内231試験完了患者（目標症例数：300例）を対象とした非盲検非対照試験が実施された。本薬は、国内231試験の最終投与日から2～8週の休薬期間後、最初の2週間は3mg/日、次の4週間は5mg/日、その後46週間は10mg/日で1日1回朝食後に経口投与された。なお、患者の症状によっては、5mg/日への減量も可とし、その後の症状の経過

により 10mg/日へ再度の増量も可とされた。

主な選択基準は、国内 231 試験を完了した外来患者で、同一の介護者が 1 週間に 3 日間以上（1 日 4 時間以上）患者と過ごし、行動や日常生活動作に関して本試験に必要な情報が提供できることとされた。また、コリン系薬剤は国内 231 試験の投与終了時から本治験の投与終了日まで併用禁止とされた。

文書同意を取得した 194 例のうち不適格と判定された 5 例を除いた 189 例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。189 例のうち 3 例を除いた 186 例が有効性解析対象集団とされた。除外された 3 例の内訳は、「治験薬投与直前の有効性評価項目が測定されていなかったため」、「治験薬投与後に解析すべき有効性に関する観察・検査項目が測定されていなかったため」及び「治験薬投与直前の有効性評価項目（SIB）、及び、治験薬投与後に解析すべき有効性に関する観察・検査項目が測定されていなかったため」が各 1 例であった。なお、有効性解析対象集団として採用された 1 例は、投与直前、16 週及び 36 週の SIB の一部の項目が未実施であったため、すべての時期について SIB の解析から除外された。また、本試験単独の有効性の解析からは除外されなかったが、国内 231 試験の FAS 除外例であった 1 例は、国内 231 試験からの推移の解析を実施する際に有効性の解析から除外された。本試験における投与完了例は 136 例（72.0%）、中止例は 53 例（28.0%）で、主な中止理由は、副作用 17 例、合併症・偶発症 10 例、介護者の都合 10 例、中止の申し出 6 例、入院し評価困難 4 例等であった。

有効性評価項目とされた SIB について、継続投与期の投与直前から各評価時期（8、16、24、36、52 週）までの変化量（各評価時期の値－投与直前値）を求めたところ、8 週、16 週及び 24 週においてはそれぞれ 1.1 ± 0.7 点（平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様）、 1.5 ± 0.9 点及び 1.1 ± 0.8 点であり、24 週までは改善の傾向がみられたが、その後の 36 週及び 52 週においては、それぞれ -1.6 ± 0.9 点及び -6.1 ± 1.1 点であり、52 週では投与直前と比較して有意に悪化していた（ $p < 0.001$ ；対応のある t 検定）。なお、最終（LOCF）の投与直前からの変化量は -5.8 ± 1.0 点であり、52 週と同様に、投与直前と比較して有意に悪化していた（ $p < 0.001$ ；対応のある t 検定）。

安全性解析対象集団 189 例における通期（時期別に分類せず本試験のいずれかの時期で発現）の有害事象発現率は、93.7%（177/189 例）であった。主な有害事象（発現率が 5%以上）を下表に示す。

表：主な有害事象（24 週未満、24 週以降又は通期のいずれかで発現率が 5%以上）

	24 週未満 (n=189)	24 週以降 (n=152)	通期 (n=189)
鼻咽頭炎	14.3% (27)	14.5% (22)	22.2% (42)
下痢	10.6% (20)	3.3% (5)	12.7% (24)
悪心	11.1% (21)	1.3% (2)	12.2% (23)
嘔吐	6.9% (13)	3.9% (6)	10.1% (19)
食欲減退	7.4% (14)	2.6% (4)	9.5% (18)
血中 CK 増加	6.3% (12)	4.6% (7)	9.5% (18)

食欲不振	7.4% (14)	2.0% (3)	9.0% (17)
不眠症	7.9% (15)	0.7% (1)	8.5% (16)
挫傷	5.3% (10)	3.3% (5)	7.4% (14)
落ち着きのなさ	4.8% (9)	2.0% (3)	6.3% (12)
便秘	4.8% (9)	2.6% (4)	6.3% (12)
背部痛	5.3% (10)	2.0% (3)	6.3% (12)
発熱	5.3% (10)	2.0% (3)	6.3% (12)
血中 ALP 増加	3.7% (7)	2.6% (4)	5.8% (11)
転倒	3.7% (7)	3.9% (6)	5.3% (10)
尿中蛋白陽性	3.7% (7)	3.3% (5)	5.3% (10)

() は例数

死亡は、70 歳女性（くも膜下出血：治験薬投与開始後 118 日後に発現し死亡）及び 88 歳女性（肺梗塞：治験薬投与開始後 106 日後に発現し死亡）の 2 例にみられた。死亡以外の重篤な有害事象は 32/189 例（16.9%）51 件であり、死亡以外の重篤な有害事象の転帰は、嚥下障害・腭癌・甲状腺腫、心不全・大腿骨骨折、腸管腫瘍及び出血性脳梗塞の各 1 例で未回復であったが、その他はいずれも回復又は軽快した。中止に至った有害事象（重篤を含む）は 37/189 例（19.6%）55 件であった。

臨床検査値の異常変動発現率（通期）は 34.9%（66/189 例）であり、5%以上の異常変動発現率が認められた臨床検査項目は、血中クレアチンキナーゼ（以下、CK）（10.7%、20/187 例）、白血球数（6.5%、12/186 例）、尿蛋白（6.5%、12/184 例）、ALP（6.4%、12/187 例）及び血中乳酸脱水素酵素（以下、LDH）（5.9%、11/187 例）であった。臨床検査値の異常変動のうち、重篤な有害事象が 1 例 1 件（血中 ALP 増加）及び高度の有害事象が 1 例 2 件（血小板数増加・血中 ALP 増加）みられた。また、中止に至った有害事象が 3 例 5 件（血中尿素増加・血中クレアチニン増加、血中 CK 増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加・血中 ALP 増加が各 1 例）にみられた。収縮期血圧及び拡張期血圧の異常変動発現率は各 3.8%（7/186 例）にみられたが、血圧に関する重篤な有害事象、高度の有害事象及び中止に至った有害事象はなかった。脈拍数及び心電図の異常変動発現率は、それぞれ 0.5%（1/186 例）及び 8.8%（16/182 例）であり、重篤かつ中止に至った有害事象が 1 例 1 件（心不全、高度）で認められた。

以上から申請者は、高度アルツハイマー型認知症患者において、本薬 10mg 群の有効性及び安全性が確認されたと説明した。

(2) 外国臨床試験

1) 高度アルツハイマー型認知症を対象とした二重盲検比較試験（試験番号：E2020-A001-315（以下、外国 315 試験）：5.3.5.1-2<20■年■月～20■年■月（治療期）>）

本薬 10mg/日を投与した時の有効性及び安全性を検討する目的で、高度アルツハイマー型認知症患者（目標症例数：計画時 1 群 220 例、合計 440 例、治験中の盲検下レビューによる変更後 1 群 175 例、合計 350 例）を対象とした多施設共同無作為化二重盲検並行群

間比較試験が海外 98 施設（米国、カナダ、フランス、イギリス、オーストラリア）で実施され、その後、更に非盲検下で 12 週間まで継続投与された。

治験薬を投与せず無治療の状態に 4 週間のスクリーニング期を設け、続いて治療期（二重盲検）には、最初の 6 週間は本薬 5mg/日投与とされ、その後 10mg/日に増量し 18 週間投与することとされた。なお、10mg/日（又はプラセボ）の忍容性に問題がみられた場合は 5mg/日（又はプラセボ）に減量できることとされた。また、継続投与（非盲検）においては両群の被験者に対し、最初の 6 週間は本薬 5mg/日が、その後 10 mg/日が投与された。

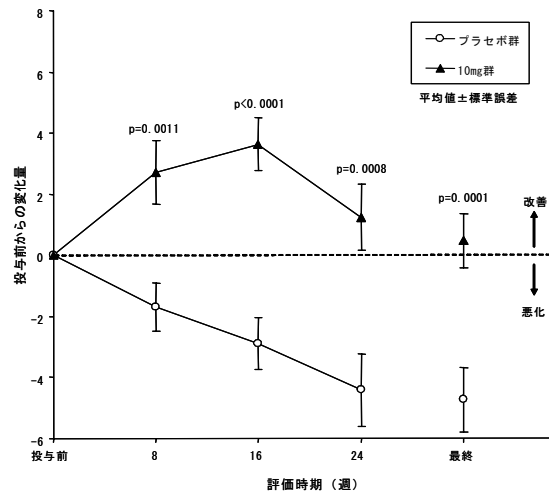
主な選択基準は、以下の条件を満たす 50 歳以上の患者とされた。①MMSE が 1～12 点の患者、②スクリーニング時に DSM-IV（米国精神医学会診断統計便覧第 4 版）及び NINCDS-ADRDA によるアルツハイマー型認知症の診断基準に適合する患者、③24 ヶ月以内の画像検査（CT 又は MRI）でアルツハイマー型認知症の診断に一致する所見が認められ、他の医学的に重要な病理学的所見を合併していない患者、④改訂版 Hachinski の脳虚血スコアで 6 点以下の患者、⑤FAST が 6 以上の患者。

無作為割付され、二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与された 343 例（プラセボ群 167 例、10mg 群 176 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。このうち治験薬投与後の有効性に関するデータのなかった 19 例を除く 324 例（157 例、167 例）が Intent-To-Treat (ITT) 採用例とされ、有効性に関する主要な解析対象集団とされた。更に、103 例を除く 221 例（113 例、108 例）が PPS 採用例とされた。投与群間での被験者背景項目の分布について、年齢、性別、体重、人種、配偶者の状況、教育期間、介護者の状況、アルツハイマー型認知症の罹病期間、観察開始 3 ヶ月以内でのコリンエステラーゼ阻害剤の使用の有無、投与前 FAST、投与前 MMSE、SIB 投与前値、CIBIS（CIBIC の投与前に行う重症度評価）、Hachinski の脳虚血スコアに投与群間で不均衡は認められなかった。

SIB 及び CIBIC plus を主要評価項目とし、有効性の評価時期については、治療期内の評価時期に関わらず治験薬を服薬後の最終の観測値を LOCF により最終時の評価とし、これを主要な評価時期の評価とした。

有効性の主要評価項目の一つである ITT-LOCF（最終時）を解析対象集団とした投与前から投与後 24 週までの SIB 変化量（下図）について、共分散分析モデルによる最小二乗平均値±標準誤差を求めたところ、プラセボ群及び 10mg 群でそれぞれ -5.13 ± 1.01 点及び 0.19 ± 0.97 点であり、プラセボ群に対する 10mg 群の優越性が認められた ($p=0.0001$)。なお、PPS-LOCF においても同様の傾向がみられた。

もう一つの主要評価項目である ITT-LOCF（最終時）を解析対象集団とした CIBIC plus（下表）の各判定の分布（「大幅な改善」から「大幅な悪化」の 7 段階に分類）では、プラセボ群に対する 10 mg 群の優越性は認められなかった ($p=0.0905$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。開鍵前に計画していた 7 段階分類での解析では各判定の分布に偏りがあると考えられたため、「改善」「不変」「悪化」の 3 段階に分類した追加解析を開鍵後に実施したところ、プラセボ群に対する 10 mg 群の優越性が認められた ($p=0.0473$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。



図：投与直前から最終時までの SIB 変化量

表：CIBIC plus の改善度

7段階分類											
判定 投与群		大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	不変	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化	合計 ^{a)}	群間比較 ^{b)} p値	不変以上
プラセボ群	例数 (%)	3 (1.9)	1 (0.6)	31 (20.1)	45 (29.2)	49 (31.8)	19 (12.3)	6 (3.9)	154 (100.0)	p=0.0905	80 (51.9)
10mg群	例数 (%)	4 (2.5)	6 (3.7)	35 (21.6)	62 (38.3)	29 (17.9)	22 (13.6)	4 (2.5)	162 (100.0)		107 (66.0)
3段階分類											
判定 投与群		改善			不変	悪化		合計 ^{a)}	群間比較 ^{b)} p値	不変以上	
プラセボ群	例数 (%)	35 (22.7)			45 (29.2)	74 (48.1)		154 (100.0)	p=0.0473*	80 (51.9)	
10mg群	例数 (%)	45 (27.8)			62 (38.3)	55 (34.0)		162 (100.0)		107 (66.0)	

a) プラセボ群の3例及び10mg群の5例で、CIBIS又はCIBIC plusのデータに欠測がみられ、評価不能のため集計から除外した。

b) 施設を層とするCochran-Mantel-Haenszel 検定

* : p<0.05

安全性解析対象集団 343 例における有害事象発現率は、プラセボ群及び 10mg 群でそれぞれ 70.1% (117/167 例) 及び 79.5% (140/176 例) であった。主な有害事象（発現率が 5%以上）を下表に示す。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 5%以上）

	プラセボ群 (n=167)	10mg/日 群 (n=176)
激越	13.8% (23)	14.8% (26)
下痢	5.4% (9)	14.2% (25)
事故による外傷	8.4% (14)	13.6% (24)
食欲不振	5.4% (9)	9.1% (16)

悪心	1.8% (3)	7.4% (13)
嘔吐	3.6% (6)	6.8% (12)
不眠症	2.4% (4)	6.8% (12)
頭痛	3.6% (6)	6.3% (11)
感染	3.0% (5)	6.3% (11)
尿失禁	2.4% (4)	5.7% (10)
尿路感染	6.0% (10)	5.7% (10)
体重減少	4.2% (7)	5.7% (10)
疼痛	2.4% (4)	5.1% (9)
末梢性浮腫	6.0% (10)	2.8% (5)

() は例数

死亡は 10 例（プラセボ群 8 例、10mg 群 2 例）にみられ、死因の内訳は、プラセボ群では肺炎 2 例、うっ血性心不全、死亡、心停止、ニューロパシー及び状態悪化が各 1 例、うっ血性心不全と心筋梗塞 1 例であり、10mg 群では脳出血 1 例、無呼吸と敗血症 1 例であった。治験薬投与開始以降に発現した治療期における死亡を含む重篤な有害事象は 45 例 81 件〔プラセボ群 25/167 例 (15.0%) 41 件、10mg 群 20/176 例 (11.4%) 40 件〕にみられた。なお、治療期における死亡以外の重篤な有害事象は 38 例〔プラセボ群 19/167 例 (11.4%)、10mg 群 19/176 例 (10.8%)〕にみられた。

治験薬投与前と治験薬投与終了時（治療期完了時）の臨床検査値、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温の変化については、プラセボ群及び 10mg 群のいずれにおいても、臨床的に問題となる変動はみられなかった。

以上より、申請者は、本薬の高度アルツハイマー型認知症に対する有効性及び安全性が確認されたと説明した。

2) 中等度及び高度アルツハイマー型認知症を対象とした二重盲検比較試験（試験番号：DON-NY-96-002-324（以下、外国 324 試験）：5.3.5.1-3<19 年 月～19 年 月>）

本薬 10mg/日を投与した時の有効性及び安全性を検討する目的で、オーストラリア、カナダ、フランスにおける中等度及び高度アルツハイマー型認知症患者（目標症例数：1 群 120 例、合計 240 例）を対象とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本薬は 5mg/日の投与から開始され、4 週間後から 24 週間後までは治験担当医師の判断により 10mg/日に増量可とした。また、10 mg/日（又はプラセボ）の忍容性に問題がみられた場合は 5mg/日（又はプラセボ）に減量可とした。

スクリーニングされた 393 例のうちスクリーニングによる脱落例は 102 例であり、その内訳は、組入れ基準違反（64 例）、同意の撤回（22 例）、治験実施計画書からの逸脱（2 例）、被験者の死亡（1 例）、その他（13 例）であった。無作為割付された 291 例のうち 1 例が治験薬を服用しなかったため、全ての解析から除外され、治験薬を 1 回以上投与された 290 例（10mg 群：144 例、プラセボ群：146 例）が安全性解析対象

集団となった。このうち、投与前の有効性の評価が行われなかった 10mg 群の 3 例が有効性の主要な解析対象集団である Intention-To-Treat (ITT) 採用例から除外された。安全性解析対象集団 290 例のうち中止例は 10mg 群 23 例 (16.0%)、プラセボ群 20 例 (13.7%) であった。さらに、ITT 採用例のうち、治験を完了しなかったなどの理由により 70 例を除く 217 例を Efficacy-Evaluable (EE) 採用例とした。

主要評価項目である CIBIC plus は 1 : 「大幅な改善」から 7 : 「大幅な悪化」までの 7 段階にスコア化された。ITT-LOCF (最終時) を解析対象集団とした投与前からの変化量について、分散分析による最小二乗平均値±標準誤差は、プラセボ群、10mg 群でそれぞれ、4.581±0.090 点、4.043±0.091 点であり、プラセボ群と比較して 10mg 群で有意な改善が認められた ($p<0.0001$)。また、副次的ではあるが、CIBIC plus の各判定の分布についても、プラセボ群と比較して 10mg 群の有意な改善が認められた ($p=0.0001$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。CIBIC plus の判定が「不変」以上の割合はプラセボ群、10mg 群で、それぞれ 41.8% (61/146 例)、62.9% (88/140 例) であった。

副次評価項目である最終時 (ITT-LOCF) における SIB の投与前からの変化量について、共分散分析による最小二乗平均値±標準誤差を求めたところ、プラセボ群、10mg 群でそれぞれ、-3.567±1.063 点、2.056±1.079 点であり、プラセボ群と比較して 10mg 群の有意な改善が認められた ($p=0.0001$)。

安全性解析対象集団 290 例における有害事象発現率は、プラセボ群、10mg 群でそれぞれ 80.1% (117/146 例)、83.3% (120/144 例) であった。主な有害事象 (発現率が 5%以上) を下表に示す。

表 : 主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 5%以上)

	プラセボ群 (n=146)	10mg/日群 (n=144)
下痢	4.8% (7)	12.5% (18)
頭痛	4.1% (6)	11.8% (17)
気道感染	11.0% (16)	11.1% (16)
敵意	7.5% (11)	9.7% (14)
無力感	4.8% (7)	9.0% (13)
事故による外傷	9.6% (14)	7.6% (11)
背部痛	4.8% (7)	7.6% (11)
関節痛	1.4% (2)	6.9% (10)
悪心	4.1% (6)	6.9% (10)
嘔吐	2.7% (4)	6.9% (10)
体重減少	4.1% (6)	6.9% (10)
腹痛	6.8% (10)	6.3% (9)
浮動性めまい	4.8% (7)	6.3% (9)
錯乱	5.5% (8)	6.3% (9)
尿路感染	4.1% (6)	6.3% (9)
うつ病	3.4% (5)	5.6% (8)

処置（内科/外科/介護サービス）	3.4%（5）	5.6%（8）
激越	11.0%（16）	4.9%（7）
転倒	5.5%（8）	4.2%（6）

（ ）は例数

死亡は2例（10mg群1例、プラセボ群1例）にみられ、10mg群の1例は、狭心症と虚血性心疾患を合併しており、本薬5mg投与開始26日後に心筋梗塞で死亡した。プラセボ群の1例は投与開始40日後に脱水症を発症したため治験を中止し、その53日後脱水症で死亡した。治験薬投与開始以降に発現した死亡以外の重篤な有害事象は35例47件（プラセボ群17例20件、10mg群18例27件）認められた。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査に関する異常変動発現率について、プラセボ群と10mg群との間で有意差は認められなかった。また、臨床検査項目ごとの異常変動発現率についても、プラセボ群と10mg群との間で有意差が認められなかった。臨床検査値の異常変動による中止例はCK上昇が1例（10mg群）みられた。脈拍数、血圧及び心電図の投与前後の変化量において、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、中等度から高度アルツハイマー型認知症患者において、プラセボ群に対する本薬10mg群の優越性が検証され、本薬のアルツハイマー型認知症に対する有効性及び安全性が確認されたと説明した。

3) 高度アルツハイマー型認知症を対象とした二重盲検比較試験（試験番号：A2501017（以下、欧州A2501017試験）：5.3.5.1-4<20 年 月～20 年 月>）

本薬10mg/日を投与した時の有効性及び安全性を検討する目的で、スウェーデンにおいて介護施設に居住する高度アルツハイマー型認知症患者（目標症例数：1群140例、合計280例）を対象とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本薬は、5mg/日を30日間投与した後、10mg/日を150日間投与した。また、31日目以降、10mg/日（又はプラセボ）の忍容性に問題がみられた場合は5mg/日（又はプラセボ）に減量可とした（いずれも1日1回1錠を就寝時に経口投与）。

主な選択基準は、以下の条件を満たす50歳以上の介護施設に居住する患者とされた。

①DSM-IV及びNINCDS-ADRDAによるアルツハイマー型認知症の診断基準に適合する患者、②MMSEのスコアが1～10点、かつFASTが5～7cの患者、③画像検査（CT又はMRI）でアルツハイマー型認知症の診断に一致する所見が認められ、画像検査の最終日から適格性の評価時まで医学的に重要な所見がない患者、④患者の評価のため、治験期間を通じて同一の介護者が患者と同伴可能であり、治験の組み入れ前、少なくとも12週間、患者の情報が提供できる介護者がいる患者、⑤同一の介護者が（患者と介護者が接する目安として）1週間に3日間（覚醒時1日4時間）以上患者と過ごしていること。また、計画書に定められた向精神薬、パーキンソン病薬、抗ヒスタミン薬は、治験期間中、併用禁止とされた。

スクリーニングされた 334 例のうちスクリーニングによる脱落例は 85 例であった。その内訳は、選択基準違反（70 例）、有害事象の発現（2 例）、被験者の死亡（3 例）、治験の継続困難（1 例）、その他（9 例）であった。無作為割付された 249 例のうち 1 例は治験薬を服薬しなかったため、すべての解析から除外され、248 例（10mg 群：128 例、プラセボ群：120 例）が安全性の解析対象集団とされた。このうち 30 例（10mg 群：17 例、プラセボ群：13 例）が治験薬投与後の有効性に関するデータがないため有効性の主要な解析対象集団である ITT から除外され、218 例が ITT 採用例とされた。

本試験における有効性の主要評価項目は、認知機能検査として SIB が、全般的臨床症状の評価として全般的臨床症状評価 Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living-severe（以下、ADCS-ADL -sev：高度認知症用の日常生活動作能力－投与前からの変化量が正の方向へ推移するほど改善している）が採用された。

主要評価項目の一つである ITT-LOCF における投与前から投与 6 ヶ月後までの SIB 変化量について、共分散分析による最小二乗平均値±標準誤差は、プラセボ群及び 10mg 群でそれぞれ -2.2±1.5 点及び 3.4±1.5 点であり、群間に有意な差が認められた（ $p=0.0076$ ）。また、もう一つの主要評価項目である、ITT-LOCF を解析対象集団とした投与前から投与 6 ヶ月後までの ADCS-ADL-sev 変化量について、共分散分析による最小二乗平均値±標準誤差は、プラセボ群及び 10mg 群でそれぞれ -3.0±0.5 点及び -1.4±0.5 点であり、群間に有意な差が認められた（ $p=0.0291$ ）。

安全性解析対象集団 248 例における有害事象発現率は、プラセボ群 75.8%（91/120 例）、10mg 群 82.0%（105/128 例）で、計 196 例（531 件）の有害事象が発現した。主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 5% 以上）を下表に示す。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 5% 以上）

	プラセボ群（n=120）	10mg/日群（n=128）
尿路感染	15.8%（19）	17.2%（22）
転倒	12.5%（15）	13.3%（17）
下痢	2.5%（3）	9.4%（12）
肺炎	5.8%（7）	9.4%（12）
膀胱炎	4.2%（5）	6.3%（8）
悪心	4.2%（5）	6.3%（8）
不安	8.3%（10）	6.3%（8）
幻覚	0.8%（1）	6.3%（8）
胃腸炎	10.0%（12）	6.3%（8）
事故による外傷	5.0%（6）	5.5%（7）
骨折（自然骨折を除く）	3.3%（4）	5.5%（7）
便秘	5.0%（6）	3.9%（5）
無力症	5.8%（7）	3.1%（4）

（ ）は例数

死亡は37例（プラセボ群19例、10mg群18例）にみられ、死因の器官別分類はプラセボ群、10mg群ともに主に心臓系、呼吸器系であり、最も多い死因は肺炎の10例（プラセボ群5例、10mg群5例）であった。10mg群では、心不全1例、卒中発作2例、肺炎5例、認知症2例、全身臓器不全1例、脳梗塞2例、飲食拒否1例、高齢のための衰弱1例、冠血管硬化症1例、心代償不全1例、硬膜外血腫1例が認められた。治験薬投与開始以降に発現した死亡以外の重篤な有害事象は25例62件（プラセボ群12例24件、10mg群13例38件）に認められた。

治験薬投与前と治験薬投与終了時の臨床検査値の変化及び異常値を示した症例の割合を評価した結果、プラセボ群及び10mg群のいずれにおいても、臨床的に問題となる変動はみられず、臨床検査に関する重篤な有害事象及び臨床検査値の異常変動による中止例はなかった。治験薬投与前と投与終了時の臨床検査値、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び12誘導心電図について、有意な変動を示したものはなかった。

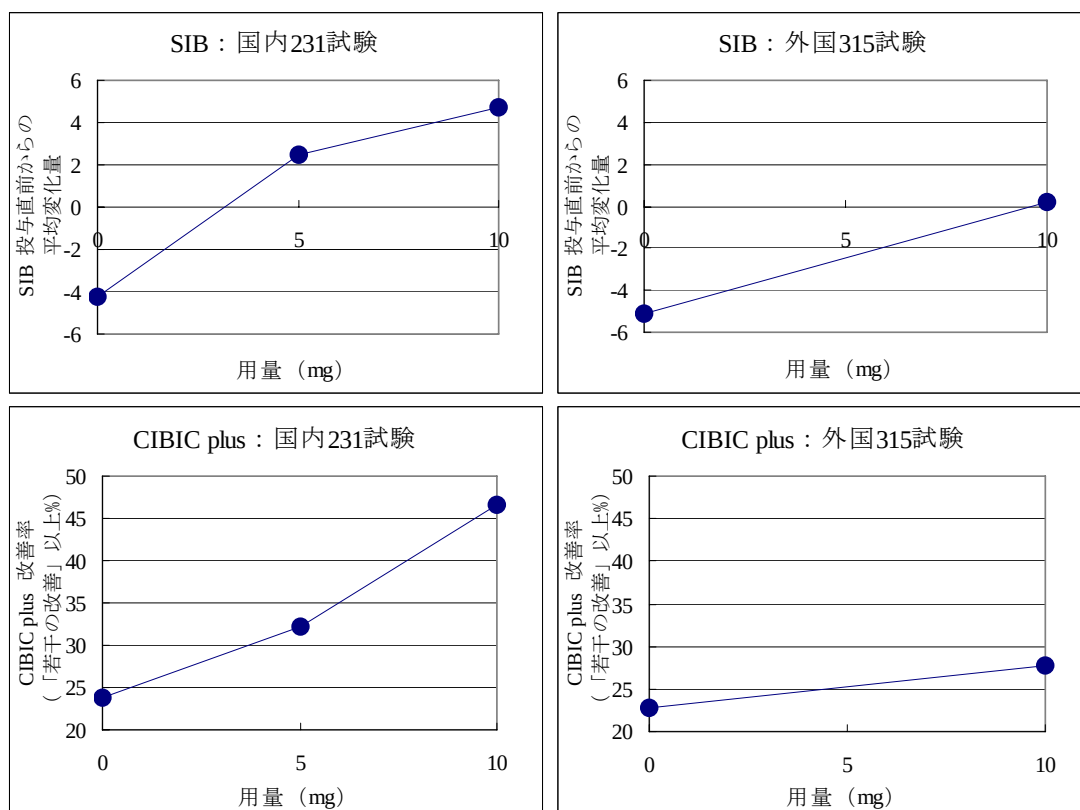
以上より申請者は、高度アルツハイマー型認知症患者において、プラセボ群に対する本薬10mg群の優越性が検証され、本薬のアルツハイマー型認知症に対する有効性及び安全性が確認されたと説明した。

<審査の概要>

機構における審査の概要は、以下のとおりである。

(1) 臨床データパッケージについて

申請者は、以下のように説明した。有効性に関しては国内231試験を主要な試験、安全性に関しては国内231試験、国内232試験、外国315試験、外国324試験、欧州A2501017試験を主要な試験と位置づけた。本邦において実施した国内231試験では、SIB及びCIBIC plusの二つを主要評価項目とし、両項目において日本人における高度アルツハイマー型認知症に対する用量反応性及びプラセボ群に対する10mg群の優越性が認められた。また、ブリッジング対象試験とした外国315試験と国内231試験では当初予定されたブリッジング戦略の目的は達成されなかったが（後述）、両試験では矛盾のない結果が得られており、他の外国臨床試験においても本薬10mg/日の有効性が検証されていることから、外国臨床試験3試験の結果は、国内231試験の結果を支持しているものとする（国内231試験と外国315試験の比較は下図参照）。また、安全性に関しては、国内10mg/日投与例だけでは「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（平成7年5月24日付薬審第592号）」の要件である、6ヵ月間（24週間）投与完了例300例に達しないが、内因性及び外因性民族的要因（CTD2.7.3.3.2.1.5項参照）のいずれも影響は少ないと考えられることから、高度のアルツハイマー型認知症を対象とした約半年間投与によるプラセボ対照比較試験であり、国内231試験と同様のデザインで実施された外国臨床試験3試験の10mg/日投与例の安全性データも含めて、24週完了例として409例（外国324試験の中等度アルツハイマー型認知症の対象例を除いて、MMSE1~12点の範囲に限定すると353例）を評価対象とすることにより、安全性評価が可能である。なお、投与期間が52週間の国内232試験（投与完了例：136例）の成績が申請後提出されている。



図：国内231試験と外国315試験の比較

機構は、以下のように考える。国内 231 試験は、計画時に実施中であった外国 315 試験において主要評価項目である SIB の変化量及び CIBIC plus の改善率の双方で、10mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されることを前提に、結果の再現性の確認を目的として、ブリッジング成立条件を「国内 231 試験において、SIB の投与直前から最終時までの変化量、CIBIC plus（最終時）の改善率の両方でプラセボ群、5mg 群、10mg 群の対比係数を[-1, 0, 1]とした用量反応性の検定が有意になること」として実施された。結果として、国内 231 試験の結果は当該条件を満たしたが、ブリッジング対象試験とされた外国 315 試験の主要評価項目の一つである CIBIC plus の改善率においてプラセボに対する優越性が示されず前提が満たされなかったために、当初予定されたブリッジング戦略の目的は達成されなかったと解釈するべきである。

本邦において実施した国内 231 試験では、二つの主要評価項目のいずれにおいても用量反応性及びプラセボ群に対する 10mg 群の優越性が示された。また、外国 315 試験における、CIBIC plus スコアの変化の区分を 7 段階から 3 段階に変更した追加解析では、10mg 群のプラセボ群に対する優越性が示唆されていること、外国 324 試験（中等度～高度のアルツハイマー型認知症が対象）においては SIB、CIBIC plus とともに 10mg 群のプラセボ群に対する優越性が示され、欧州 A2501017 試験においても SIB、高度アルツハイマー型認知症における日常生活動作能力の評価項目である ADCS-ADL-sev とともに 10mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されていることから、外国臨床試験 3 試験の結果は、国内 231 試験において示された本薬の有効性に関する成績を支持しているものと判断できる。

また、安全性においても、国内 231 試験の成績は、有害事象発現率について、プラセボ群、本薬 5 mg 群、本薬 10 mg 群で、それぞれ 73.3% (77/105 例)、78.2% (79/101 例)、83.3% (80/96

例)、重篤な有害事象(死亡例を含む)の発現率について、プラセボ群、本薬 5mg 群、本薬 10mg 群で、それぞれ 14.3% (15/105 例)、11.9% (12/101 例)、10.4% (10/96 例)であった。これに対して、海外 3 試験合計における成績は、有害事象発現率について、プラセボ群、本薬 10mg 群で、それぞれ 75.1% (325/433 例)、81.5% (365/448 例)、重篤な有害事象(死亡例を含む)の発現率について、プラセボ群は 16.9% (73/433 例)、本薬 10mg 群は 15.4% (69/448 例)であり、安全性の面でも国内 231 試験結果と大きな乖離は認められない。

以上のことから、海外 3 試験における有効性及び安全性の成績は、国内 231 試験成績の再現性を支持・補完するものと位置付けることは可能であると判断した。

(2) 有効性に影響を与える因子について

1) 本薬による前治療の影響について

機構は、国内 231 試験及び外国 315 試験成績の比較において、試験開始 3 ヶ月前までの本薬投与状況及び本薬の前治療が有効性評価に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 231 試験開始当初、本薬服用患者を組み入れた場合には、3 ヶ月間のウォッシュアウト後にさらに 4 週間の観察期(プラセボ投与期)において二重盲検期が開始されるため、休薬中に患者の症状悪化が予測されることから、治験担当医師は本薬服用患者を本試験に積極的に組み入れないと予想したため、国内 231 試験の実施計画書には試験開始 3 ヶ月前の本薬服用の有無の調査について記載しておらず、症例報告書からは正確な集計は不可能である。しかし、モニタリングの情報から、国内 231 試験における観察開始 3 ヶ月前の本薬服用の有無を調査した結果、観察開始 3 ヶ月前に確実に本薬を服用していた患者は、13.1% (38/290 例)であった。国内 231 試験において、この情報をもとに観察開始 3 ヶ月前の本薬服用有無別の部分集団解析を実施した結果、SIB 変化量については、本薬服用の有無にかかわらず、10mg 群ではプラセボ群よりも大きな改善方向への変化がみられた。一方、CIBIC plus 改善率/計量値については、観察開始 3 ヶ月前に本薬を服用していた集団においては、10mg 群ではプラセボ群よりも改善方向への変化がみられなかったが、本薬未服用の集団においては、10mg 群ではプラセボ群よりも改善方向への変化がみられた。以上より、国内 231 試験において、観察開始 3 ヶ月前に本薬を服用していた患者の組み入れにより、少なくとも本薬の有効性が過大に評価されることはなく、有効性を示す上で妥当な試験であったと考える。なお、外国 315 試験では、本薬を含むコリンエステラーゼ阻害剤を試験開始 3 ヶ月前より以前に服薬していた症例は、症例報告書に記載された情報から、安全性解析対象集団ではプラセボ群で 35.9% (60/167 例)、10mg 群で 41.5% (73/176 例)、両群合計で 38.8% (133/343 例)であり、コリンエステラーゼ阻害剤の服薬有無による前治療の有無と有効性の関係を部分集団解析(FAS-LOCF)した結果、SIB、CIBIC plus とともに前治療薬の有無に依存せず、同様の結果がみられた。

機構は、国内 231 試験における試験開始 3 ヶ月前までの本薬服用状況は調査されておらず、本薬による前治療が本薬の有効性評価にどの程度影響を及ぼしたかは限られた情報から事後的に推測するに留まるものの、外国 315 試験におけるコリンエステラ

一ゼ阻害剤による前治療の有無と有効性の関係を検討した結果も踏まえ、試験開始 3 ヶ月前までの本薬投与により、国内 231 試験において本薬の有効性が過大に評価されている可能性は少ないと判断した。

2) SIB 前値の偏りの影響について

機構は、国内 231 試験において主要評価項目の一つである SIB の投与直前値に投与群間で偏り ($p=0.012$: 一元配置分散分析) がみられたことから、投与直前値の偏りが有効性評価に与える影響について、また、中等症までの認知症への適用の申請で用いられた国内 161 試験結果においても、同じく認知機能を測定する主要評価項目である ADAS-Jcog 投与前値の群間での偏りがみられていたこと、及び投与直前 SIB の平均値では外国臨床試験でも国内 231 試験と同様の傾向がみられたことも踏まえ、これらの偏りを生じさせる試験実施上の要因、盲検化維持の困難性等について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 231 試験における SIB の投与直前値と変化量の関係について、プラセボ群では投与直前値の影響は小さく、実薬群では直前値が低いほど変化量が大きいという方向性が示唆された。実薬群はプラセボ群に比して投与直前値が低かったことから、投与直前値の影響を考慮せず変化量の算術平均で比較した場合には、実薬群の効果を過大評価する可能性が考えられるが、本試験における変化量の解析には投与直前値で調整した方法を用いている。また、直前値と投与群の交互作用項を含むモデルによる解析方法を含め、いずれの方法でもプラセボ群に対する本薬 5mg 群及び 10mg 群の優越性は認められていることから、直前値の偏りの及ぼす影響は少ないと考える。なお、中等症までの効能申請に用いた国内 161 試験での偏りは国内 231 試験とは逆に、相対的に実薬群に軽症例が、プラセボ群に重症例が多く割り付けられていたことから、特定の群に重症例が割り付けられるといった一定の恣意性はなかったと考える。

試験実施に関して、国内 231 試験では、無作為割付表は社外の治験薬割付責任者によって作成され、開鍵まで密封保管されていた。治験薬の識別不能性も包装前、割付時及び開鍵時に治験薬割付責任者により確認されている。治験実施医療機関においては、プロトコル通り搬入された治験薬を薬剤番号の小さい順から被験者に割付けていた。同意取得例 354 例のうち未割付例が 29 例あったが、主な理由は、「選択基準を満たしていない」15 例、「同意撤回」5 例、「除外基準抵触」、「同意取得後に状態が悪化した」及び「同意取得後に予定治験終了日が施設の契約終了日を超えることが判明したため」各 2 例であり、割付けられる投与群が予見されたことによる恣意性は認められないと考える。更に、各群の薬剤番号の分布状況及び薬剤番号別の SIB 投与直前値の分布状況について不均衡は見られなかった。以上の検討から、国内 231 試験で SIB 投与直前値に群間で統計的に有意な偏りが生じた原因は、恣意的な割付ではなく、純粋に確率的なものと考える。また、外国臨床試験 3 試験においても国内 231 試験と同様に、投与前 SIB の平均値は実薬群で低い傾向がみられたことについても、外国臨床試験ではいずれもコンピューターによる乱数生成により無作為割付表が作成され、適切に密封保管されており、恣意的な割付は不可能であったことから、やはり確率的な

原因によるものと考える。

機構は、主要評価項目に関連する投与前 SIB 値に偏りがあったことが有効性評価に及ぼした影響については慎重に判断する必要があると考えるものの、少なくとも国内 231 試験において本薬のプラセボに対する有効性が検証されたとすることは可能と判断しているが、専門協議における議論も参考にしたい。

(3) 国内外での有効性及び安全性の相違について

1) 国内外での有効性の相違について

国内 231 試験及び外国 315 試験において、10mg 群とプラセボ群の SIB 変化量の平均値の差は、国内 9.0、外国 5.32 であり、CIBIC plus の改善率では、国内 231 試験では 10mg 群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められたが、外国 315 試験では認められていなかった。このため、機構は、これらの差が生じた原因について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 231 試験及び外国 315 試験の FAS/ITT の症例を対象に、各試験の投与群を併合して、臨床的に意味のあると考えられた 10 個の背景因子（性別、年齢、発症年齢、体重、罹病期間、投与開始前 MMSE、介護者の情報、介護者の同居情報、投与開始前 SIB、投与開始前 CIBIS）について、有効性に試験間差を生じさせた可能性を検討した結果、国内 231 試験と外国 315 試験の患者背景の違いもしくは背景プロフィール（背景因子の組み合わせ）の違いを区別する因子として、「体重」が大きく寄与することが認められた。そこで、体重が SIB 変化量及び CIBIC plus に及ぼす影響について検討したが、各モデルにおいて、SIB 変化量及び CIBIC plus の投与群毎の最小二乗平均値は、類似した値であり、試験間で体重の分布の違いは認められたが、得られた結論の試験間の違いは体重によって説明できなかった。

2) 国内外での安全性の相違について

国内 231 試験では、10mg 群における精神障害及び神経系障害の有害事象発現率はそれぞれ 12.5%及び 11.5%であったが、外国 315 試験、外国 324 試験及び欧州 A2501017 試験では、これら有害事象を合計したものと思われる神経系有害事象の発現率がそれぞれ 39.8%、41.0%及び 34.4%であった。機構は、国内 231 試験と海外試験において、精神障害及び神経系障害の有害事象発現率が大きく異なったことについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国試験の有害事象読替え（COSTART）と、国内試験の有害事象読替え（MedDRA）の違いはあるが、COSTART の「神経系」と、MedDRA の「精神障害」と「神経系障害」を併せたものには、概ね同様の事象が含まれることから、国内 231 試験の精神神経系の有害事象発現率（24%）は、外国試験の 10mg 群（3 試験合計平均 40%）に比べて低い傾向にある。国内外臨床試験の患者背景のうち、国内外で異なる点は体重と向精神薬の服用率である。体重については、国内 231 試験の体重別部分集団安全性解析、外国 315 試験の体重別部分集団安全性解析の結果から、国内外の違いが有害事象発現率に与える影響は少ないと考える。一方、向精神薬の服用率については、外国試験で明らかに高く、精神症状を合併した被験者が多く組み入れられたことになる。精神症状を合併した被験者が多ければ、元々の精神症状の変動により、有害事象が発現しやすくなると予想され、実際、国内 231 試験において、併用薬別の部分集団別安全性解析をした結果では、向精神薬

や睡眠薬を併用していた患者においては、精神神経系の有害事象が多く発現していたことから、国内 231 試験と外国臨床試験で、精神症状の有害事象/副作用発現頻度に差があった原因は、組み入れられた患者背景（向精神薬の服用状況の差）であると考える。

機構は、向精神薬及び抗うつ薬の服用に関する国内外の医療状況の違いについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。アルツハイマー型認知症の **behavioral and psychological symptoms of dementia**（以下、**BPSD**）の治療には、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬などの向精神薬が投与されるが、2001 年、日本老年精神医学会監修の「アルツハイマー型認知症の診断・治療マニュアル」では、せん妄および中等度の身体的攻撃性・幻覚・妄想に対して、第一選択薬としてチアプリド（定型抗精神病薬）、第二選択薬としてリスペリドン（非定型抗精神病薬）、ハロペリドール（定型抗精神病薬）が推奨されており、2002 年日本神経学会治療ガイドラインでは、**BPSD** に対して、第一選択薬としてチアプリド（定型抗精神病薬）、第二選択薬としてリスペリドン（非定型抗精神病薬）が推奨されている。一方、米国の「**expert consensus guideline**」での **agitation** を伴う認知症に対する治療では、第一選択薬がリスペリドン、第二選択薬がクエチアピンないしはオランザピンと、いずれも非定型抗精神病薬が推奨されており、これらはそれぞれの国の臨床医の使用法に近いと考えられる。また、2003 年、厚生労働科学研究費補助金 医療技術評価総合研究事業による「アルツハイマー型認知症の診断・治療・ケアに関するガイドラインの作成（一般向け）に関する研究」ガイドラインには、「① **BPSD** の中でも、**agitation** や幻覚・妄想は薬物療法に反応しやすい症状でもある。非定型抗精神病薬が登場する以前には、ハロペリドールなどの従来型の抗精神病薬が使用されることが多く、現在も使用頻度は高い。日本ではチアプリドも使用頻度の高い薬剤である。しかし、次第にリスペリドン等の非定型抗精神病薬が認知症の精神症状、行動障害に使用されることが多くなっている。② **BPSD** の中で、抑うつ症状に対しては三環系や四環系など従来の抗うつ薬と **SSRI** が主に用いられる。**SSRI** が使用される前は、主に三環系や四環系抗うつ薬が用いられた。」との記載がみられる。以上より、欧米では以前から頻繁に使用されてきた非定型抗精神病薬や **SSRI** が、日本では 2001～2004 年にかけて、徐々にアルツハイマー型認知症の **BPSD** に対して頻繁に使用されるようになった医療背景がある。従来型の定型抗精神病薬は錐体外路症状をはじめとする副作用が出現しやすいために、これに比べて、使用しやすい非定型抗精神病薬が普及する以前の日本では、**BPSD** に対する抗精神病薬の処方が行われることが少なかったため、また、従来の抗うつ薬と比較して安全性が高いため、認知症患者に用いられることも多くなっている **SSRI** が普及する以前の日本では、**BPSD** に対する抗うつ薬の処方が低かったため、国内では海外と比較して、アルツハイマー型認知症患者に対する抗精神病薬と抗うつ薬の使用頻度が低かったと推測した。

機構は、以上のような国内外の医療習慣の違いはあるものの、申請者が実施した、ICH-E5 の補遺 D に基づく内因性民族的要因の受けやすさの検討、及び外因性民族的要因としての医療習慣、診断基準、治療方法、薬効評価基準の国内外の比較（CTD2.7.3.3.2.1.5 項参照）に大きな問題はなく、本薬の有効性及び安全性に関しては、内因性及び外因性民族的要因のいずれの影響も少ないと考えるが、この判断の是非については、専門協議での議論も参考にしたい。

(4) 有効性及び効能・効果について

本薬は、日本人高度アルツハイマー型認知症患者を対象とした国内 231 試験において、SIB 及び CIBIC plus の二つの主要評価項目で、ともに有効性が示されたことから、現行の軽度及び中等度と併せて、重症度に依らず認知症症状の進行を抑制する効果を有すると判断した。したがって、本薬の効能・効果から「軽度及び中等度」の限定を削除し、本薬をアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行を抑制する薬剤と位置付けることは妥当と考える。

なお、平成 16 年 12 月 24 日付け厚生労働省老健局長通知老発第 1224001 号（「「痴呆」に替わる用語について」）において、医学上の用語を除き、行政用語、一般的用語及び法律上の用語について、痴呆に対する誤解や偏見の解消を図る一環として、「痴呆」に替わり「認知症」を用いる旨通達された。医学上の用語としては、「痴呆症」及び「認知症」のいずれも使用されている現状にあり、本薬の既承認効能・効果においてでも「痴呆症」とされているが、機構は、既に臨床現場においては「認知症」という用語が広く使用されており、いずれは「認知症」に統一されていく方向にあると考えられるため、今般の本薬の承認審査を契機に、効能・効果の記載における「痴呆症」という用語を「認知症」に切り替えることが適当であると考え、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

機構は、軽度及び中等度アルツハイマー型認知症患者に係る承認取得時に、欧米での用量は 5～10mg/日 とされていたのに対し、日本では安全性の面から 5mg/日 が上限とされたことを踏まえ、日本人高度アルツハイマー型認知症患者に 10mg/日を投与することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。軽度及び中等度アルツハイマー型認知症に係る申請時には、日本人健康成人に対する第Ⅰ相単回投与試験（001 試験）における副作用発現率は、プラセボ群 24%（4/17 例）、0.3mg 群 17%（1/6 例）、1mg 群 33%（2/6 例）、2mg 群 17%（1/6 例）、5mg 群 0%（0/6 例）、8mg 群 17%（1/6 例）、10mg 群 67%（4/6 例）であり、10mg/日投与時の忍容性が低かったこと、軽度及び中等度アルツハイマー型認知症に対する米国の二つの第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験番号：E2020-A001-301（以下、外国 301 試験）及び試験番号：E2020-A001-302（以下、外国 302 試験））の有効性（ADAS-cog 及び CIBIC plus）において 5mg 群と 10mg 群との間に明らかな差が認められなかったこと、10mg 群の消化器系症状の有害事象発現率が 5mg 群と比較して高かったことから、国内第Ⅲ相臨床試験（161 試験）では、プラセボ群と 5mg 群の二重盲検比較試験とし、この試験結果から日本での申請用量は 5mg/日を上限とした。一方、米国においては、国内第Ⅲ相臨床試験（161 試験）開始後に外国 301 試験及び外国 302 試験の継続長期投与試験（試験番号：E2020-A001-303（以下、外国 303 試験））において、5mg/日を 6 週間投与後 10mg/日に増量することにより、10mg 群における主な有害事象の発現率が、プラセボ群とほとんど差が認められない程度にまで減少することが判明し、5mg/日及び 10mg/日が承認用量となった。

以上の経緯から、国内 231 試験における 10mg/日の投与方法は、最初の 2 週間は 3mg/日を投与し、その後の 4 週間は 5mg/日を投与した後、10mg/日に増量することとした。この国内 231 試験において、プラセボ群、5mg 群及び 10mg 群における副作用の発現率は、そ

れぞれ21.0% (22/105例)、28.7% (29/101例) 及び46.9% (45/96例) であり、10mg群ではプラセボ群よりも高かったものの、重篤な有害事象及び副作用並びに高度な有害事象及び副作用については、プラセボ群、5mg群及び10mg群の3群間で差は認められなかった。また、器官別大分類 (SOC) 別の副作用については、「代謝および栄養障害」、「胃腸障害」、「臨床検査」でプラセボ群と10mg群における発現率に有意差が認められたが、高度かつ重篤な消化器系症状に関する副作用はプラセボ群における1例 (胃潰瘍) であり、各実薬群では認められなかった。したがって、3mg/日から開始し、5mg/日、10mg/日へと漸増する用法を用い、消化器系副作用に対する注意喚起を行うことにより、10mg/日を投与することによる安全性上の問題を低減できると考える。

有効性については、高度アルツハイマー型認知症の患者において、5mg/日投与により認知機能の有意な改善効果が認められたが、全般的臨床症状については有意な改善を示すまでには至らなかった。一方、10mg/日投与では、認知機能が改善し、かつ全般的臨床症状評価にも有意な改善効果が認められた。軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした試験では、5mg群においても認知機能及び全般的臨床症状に効果が認められたのに対し、神経脱落の程度が大きい高度アルツハイマー型認知症では、全般的臨床症状にまで効果をもたらすために10mg/日の投与が必要であると考ええる。

高度アルツハイマー型認知症に対しては、軽度・中等度アルツハイマー型認知症患者に対する用量より多い10mg/日が適用されることから、機構は、本薬10mg/日投与の対象となると想定される集団を示した上で、10mg/日の投与を開始する判断基準について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。市販後に10mg/日の投与対象となる患者は、国内231試験の組み入れ基準である、FASTが6以上かつ、MMSEが1点～12点の高度アルツハイマー型認知症患者である。すなわち、高度アルツハイマー型認知症の患者が初めて来院し、本薬が投薬される場合は、1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mg/日に増量し、少なくとも4週間は5mg/日を投与し、その後は、医師が5mg/日の効果と安全性のバランスを確認しながら、10mg/日への増量時期を検討することが妥当である。また、軽度及び中等度アルツハイマー型認知症の患者が高度アルツハイマー型認知症になった場合、すなわち、MMSEでは12点以下、FASTでは6以上で、かつ5mg/日の効果が不十分であるが、安全性に問題がないと判断された場合にも10mg/日への増量が検討されることが妥当であると考ええる。

機構は、高度アルツハイマー型認知症患者における本薬5mg/日投与の位置付けについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。軽度及び中等度アルツハイマー型認知症では、5mg/日の用量で国内外ともに認知機能及び全般臨床症状の両方に有意な効果が示された。一方、高度アルツハイマー型認知症の患者を対象とした国内外の臨床試験では、5mg/日投与ではSIBで有意な改善効果が認められたが、CIBIC plusでは有意な改善にまでは至らなかった。したがって、5mg/日の用量は、高度アルツハイマー型認知症の患者では、十分な治療効果を示さないと考えられることから、漸増投与用法の途中に用いられる用量との位置付けとなる。

機構は、以下のように考える。本薬10mg/日の有効性は高度アルツハイマー型認知症

に対して示されたものであることから、本薬 10mg/日を新規に投与する高度アルツハイマー型認知症患者だけでなく、既に本薬 5mg で治療されている中等度アルツハイマー型認知症患者に本薬 10mg/日を投与する場合においても、FAST が 6 以上であり、かつ MMSE が 1 点～12 点であることを確認する必要がある。また、国内 231 試験の結果から、高度アルツハイマー型認知症において、本薬 5mg/日は十分な治療効果が得られる用量ではなく、10mg/日が有効用量であるとの申請者の説明は妥当であるが、副作用のうち、食欲不振、食欲減退、嘔吐については 10mg 群で多く認められていることに留意し、10mg/日の忍容性を慎重に判断した上で増量するべきである。10mg/日投与時の安全性については製造販売後も引き続き検討されるべきであり、増量手順の妥当性は、国内 231 試験では実施された 2 週間の 3mg/日投与、4 週間の 5mg/日投与に引き続いて 10mg/日を投与するという投与スケジュールが用いられたことを参考に、専門協議における議論を参考に、最終的に判断したい。

(6) 投与終了時期について

機構は、本薬の投与終了の判断基準について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の投与終了の判断基準を明確に定めることはできないが、国内外の臨床試験で除外対象とされた MMSE が 0 点の重症患者では、本薬の効果を確認できないため、投与終了の目安の一つとなる。また、国内 231 試験に組み入れられなかった FAST7d～7f に相当する重症患者（寝たきり状態、会話（コミュニケーション）が全くできない状態等）では、投与を終了することが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。本薬投与によりアルツハイマー型認知症の進行を完全に抑制することはできないため、本薬投与の有無にかかわらず、本疾患の患者の予後は不良である。国内 231 試験から、本薬 24 週投与の有効性は、無治療群であるプラセボ群との比較により直接的に確認されたが、アルツハイマー型認知症患者を本薬投与による長期予後へ影響が検討できるほど、長期間プラセボを投与することは不適切であり、本薬を長期投与することによる有効性を直接的に確認することは不可能であり、申請者の回答は妥当であると判断した。他の基準の設定可能性については、専門協議の議論も踏まえ判断したい。

(7) 製造販売後の調査について

今般の効能追加により、本薬が病期の進行した重症な認知症患者に適用されることになるため、嘔吐、誤嚥性肺炎及びこれらに起因する死亡といった副作用について重点的に調査する必要があると考えられることから、機構は、これらの副作用を適切に調査することができる製造販売後の調査計画の提出を申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。高度アルツハイマー型認知症患者に対する本薬 10mg/日投与の（1）未知の副作用（特に重篤な副作用）（2）使用実態下における副作用の発現状況（3）安全性又は有効性等に影響を与えと考えられる要因（4）本薬 10mg/日投与開始前の治療情報（本薬の投与歴、前治療薬等）（5）嘔吐、嘔吐に起因する誤嚥性肺炎及びその転帰を把握することを目的とした、調査予定症例数 600 例、1 例あたりの観察期間が 12 週間以上（調査実施期間：承認後 2 年 6 ヶ月間）の製造販売後調査を実施する。

なお、国内 231 及び 232 試験の成績を参考にすると、本調査では 40～80 例における嘔吐が予測される。

機構は、以下のように考える。提出された製造販売後調査計画では、嘔吐、嘔吐に起因する誤嚥性肺炎及びその転帰を把握するために、重点調査項目として、嘔吐の発現状況、嘔吐に起因する誤嚥性肺炎の発現状況・転帰が設定されており、発現率等を確認する上で有用である。製造販売後調査の詳細については、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に大きな違反はなく、提出された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機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.4-1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、改訂された説明文書を用いての同意を文書で得ていなかったこと等（以上、治験実施医療機関）、被験薬に関する新たな情報報告の不備、モニタリング手順書の不遵守（以上、治験依頼者）が認められたが、重大な問題はなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、高度アルツハイマー型認知症の患者に対する本薬 10mg/日投与の有効性は認められ、安全性についても、投与初期に 3mg/日及び 5mg/日を経て適切に増量することにより大きな問題はないと判断した。10mg/日の安全性に関する情報を引き続き収集する必要があるものの、国内臨床現場に高度アルツハイマー型認知症の進行抑制に使用できる薬剤を初めて提供する意義はあり、本申請は承認可能と判断した。今回の効能追加により新たに必要となる注意喚起や製造販売後に必要な情報収集等に関しては、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 19 年 7 月 10 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①アリセプト錠 3mg、②アリセプト錠 5mg、③アリセプト錠 10mg、
④アリセプト D 錠 3mg、⑤アリセプト D 錠 5mg、⑥アリセプト D 錠 10mg、
⑦アリセプト細粒 0.5%
- [一 般 名] 塩酸ドネペジル
- [申請者名] エーザイ株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 12 月 22 日 (③⑥医薬品製造販売承認申請、①②④⑤⑦医薬品製造
販売承認事項一部変更承認申請)
- [特 記 事 項] なし

II. 審査内容

機構は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 有効性について

E2020-J081-231 試験 (以下、国内 231 試験) においては、観察開始 3 ヶ月前の本薬の服用状況を確認しておらず、本薬による前治療が、本試験における本薬の有効性及び安全性評価に及ぼした影響は不明であるものの、少なくとも本薬の有効性が過大に評価された可能性は少ないとする機構の判断は専門協議において支持された。

また、主要評価項目の一つである SIB の投与直前値に投与群間で偏りがみられたことについて、専門委員から、主要評価項目である SIB 値のみに偏りがある点については何らかの説明が必要であるとの意見、無作為割付が適切になされているのであれば、その偏りは確率的な変動の範囲内であると考えられるとの意見等が出され、最終的に、主要な解析である SIB の投与直前値で調整したモデル及び SIB の投与直前値と投与群の交互作用項を含むモデルによるいずれの解析においても、プラセボ群に対する本薬の優越性が認められていること、これらの解析結果が海外の臨床試験成績とも合致していることから、国内 231 試験において、少なくとも本薬の有効性は示されているとのことで専門委員の見解は一致した。

SIB の投与直前値の偏りが本薬の有効性評価に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、本薬の高度アルツハイマー型認知症に対する有効性に関して、国内 231 試験において二つの主要評価項目で本薬のプラセボに対する優越性が確認されたこと、及び本試験を含む国内外の臨床試験において、有効性の評価が異なる程の成績の違いは認められないことから、本薬の有効性は示されているとした機構の判断は、専門協議において支持された。

2. 海外データの利用について

有効性について、試験デザインを類似させた国内 231 試験及び E2020-A001-315 試験（以下、外国 315 試験）の主要評価項目の一つである CIBIC plus の改善率に対する主要な解析では、国内 231 試験では本薬群とプラセボ群との間に有意差が認められたのに対し、外国 315 試験では認められず、この違いを説明できる要因は両試験における患者背景の違いから見出せなかった。

安全性について、国内 231 試験と比較して、海外臨床試験における精神障害及び神経系障害の有害事象発現率が高く、その原因について、申請者は「国内 231 試験と外国臨床試験に組み入れられた患者における向精神薬の服用率の差による」と説明した。なお、国内外の患者背景のうち、体重に差が見られたが、体重で層別した解析からは体重と有害事象の発現状況に相関は見られなかった。

以上のように、国内外で本薬の有効性及び安全性に違いが認められたものの、有効性及び安全性に対する内因性及び外因性民族的要因の影響は少ないとした機構の判断は、専門協議において支持された。

3. 効能・効果について

(i) 高度アルツハイマー型認知症の効能追加について

本薬は、日本人高度アルツハイマー型認知症患者を対象とした国内 231 試験において、SIB 及び CIBIC plus の二つの主要評価項目で、ともに有効性を示したことから、既承認の軽度及び中等度と併せて、重症度に依らず認知症症状の進行を抑制する薬剤と位置付けられるとした機構の判断は、専門協議において支持された。

(ii) 効能・効果に用いる用語について

専門委員から、「アルツハイマー型痴呆」の代替用語について、「アルツハイマー病」も選択肢の一つであるとの意見、「アルツハイマー病」は疾患単位であり、病期がアルツハイマー病の認知症段階に入っていることを示す「アルツハイマー型認知症」が適切であるとの意見等が出され、「アルツハイマー型認知症」とすることで専門委員の意見は一致した。また、「痴呆症状」を「認知症症状」又は「認知症状」のいずれで代替させるのが妥当であるかについて議論され、病気の症状としては「認知症症状」が適切であるとの意見、「認知症」という新しい用語が作られた経緯を踏まえると「痴呆」を「認知症」に置き換えることが適切であるとの意見等が出された。最終的に、効能・効果の記載における「痴呆」という用語を「認知症」に切り替えても臨床現場において混乱が生じるとは考えにくく、今般の本薬の承認審査を契機に、本薬の効能・効果をはじめ、添付文書中の用語を「痴呆」から「認知症」に切り替えることが適当であるとした機構の判断は、専門協議において支持された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果を以下の通りとするよう申請者に求め、申請者はこれを了承した。

【効能・効果】

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

4. 用法・用量について

(i) 増量手順について

国内 231 試験における、本薬 5 及び 10mg/日投与による有効性及び安全性に関する成績

より、高度アルツハイマー型認知症患者において十分な効果を得るためには 10mg/日の投与が必要であるとする考えは妥当であるものの、10mg/日投与時には副作用発現のリスクも高まる成績(嘔吐: 5mg 群 6.9% (7/101)、10mg 群 14.6% (14/96)、下痢: 5mg 群 5.9% (6/101)、10mg 群 8.3% (8/96)、食欲不振・減退: 5mg 群 5.9% (6/101)、10mg 群 11.5% (11/96) (E2020-J081-231 試験成績)) が得られていることから、FAST が 6 以上であること、かつ MMSE が 1 点～12 点であることを確認した上で増量する必要があり、増量手順としては、忍容性について慎重に判断しつつ低用量から段階的に増量すべきである。また、高度アルツハイマー型認知症において漫然と 5mg が使用されることがないように、高度アルツハイマー型認知症に対する用量は 10mg であることを明示し、患者の症状により減量する旨記載することが適当であるとした機構の判断は、専門協議において支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のように変更するよう申請者に求め、申請者はこれを了承した。

【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 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、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する。

(ii) 投与終了時期について

理論的には、アルツハイマー病が、薬理学的あるいは病理学的に、本薬による治療効果が期待できない段階に達した場合には治療を中止することが妥当であり、本薬の効果を確認できない MMSE が 0 点の重症患者や FAST 7d～7f に相当する重症患者では、本薬の投与は継続されるべきではないとした機構の判断に関しては、専門委員から、無効例に漫然と投与することは避けるべきとの意見、寝たきりで会話不能状態 (FAST 7d～7f) 及び MMSE が 0 点等の最重症になった場合、投与中止とする判断基準はあるべきとの意見等が出され、専門協議において支持された。

一方、現実的には、最終的な投与中止の判断には、リスク・ベネフィットの評価のみならず、患者の親族及び介護者と医師の間の合意形成が不可欠であり、添付文書上に診断基準スコアを指標とする一律の中止規定を設けることにより患者個々の様々な状態に応じた適切な対応に支障が生じる可能性もあることを踏まえ、添付文書には、具体的な中止基準は記載せず、安全性に鑑み、本薬を漫然と投与しない旨を注意喚起することで留めたいとの機構の意見についても専門委員から支持された。

さらに、専門委員から、軽度及び中等度アルツハイマー型認知症患者での本薬投与の中止は認知症症状の悪化のおそれがあるが、高度アルツハイマー型認知症の末期では、投与中止による認知機能、日常生活機能の大きな変化はないことが予想され、本薬の効果が無い場合の投与中止は、継続投与しても効果がないという使用経験の蓄積により家族にも受け入れられるようになる可能性はあるとの意見も出され、最終的に、現時点では、添付文書には、具体的な中止基準は記載しないことが妥当とのことで専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、添付文書上で本薬を漫然と投与しない旨注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書（案）【使用上の注意】「2.重要な基本的注意」に、「本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。」と記載し、注意喚起を行うと説明した。

機構は、申請者の回答を了承した。

5. 製造販売後の調査等について

今般の効能追加により、本薬は、軽度及び中等度から病期がさらに進行した高度のアルツハイマー型認知症患者に適用されることになるため、本薬の主要な副作用である嘔吐、それに伴う誤嚥性肺炎及びこれらに起因する死亡について重点的に調査する必要があるとする機構の判断は専門協議において支持された。

また、専門委員より以下の意見が出された。本薬による軽度及び中等度アルツハイマー型認知症治療及び今回実施された臨床試験において、下痢も頻発しており、この事象については、嘔吐による誤嚥性肺炎ほど生命予後に与える影響は大きくないものの、原疾患のために栄養障害を来しやすい高度アルツハイマー型認知症患者にとって、また、介護者にとっても重要な問題であることから、下痢、それに関連した脱水症状、精神症状及び栄養状態についても調査すべきである。

さらに、本薬による治療は長期予後の改善ではなく、アルツハイマー型認知症症状の進行抑制を意図したものであるが、上記のような副作用の管理が十分にされない場合、本薬による治療介入が、結果として死亡時期を早めることが懸念され、実施可能性を考慮する必要があるものの、本薬投与と長期予後、生命予後との関係について、慎重に調査すべきものであるとの議論がなされた。

以上を踏まえ、機構は、申請者に嘔吐及びそれに伴う誤嚥性肺炎、下痢及びそれに関連した脱水症状、食欲不振等を含めた栄養状態の管理、精神症状等についての調査について検討するよう申請者に求めた。また、高度アルツハイマー型認知症の末期では、患者の認知機能、日常生活機能が大きく損なわれており、本薬投与による効果の判断が困難な状況で漫然と投与され、副作用の発現及びそれに起因する長期予後、生命予後の悪化をもたらすことが懸念されることから、高度アルツハイマー型認知症患者のうちでも特に重篤な患者に対する本薬の投与による副作用発現及び長期予後、生命予後への影響等も調査することについて申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。下痢及びそれに関連した脱水症状、食欲不振等及びそれに関連する栄養状態の管理、精神障害及び神経系障害の発現状況については、製造販売後調査における重点調査項目に追加する。また、本薬の治療効果が得られないと判断された場合や身体症状の悪化時には投与を中止するなど、極めて高度のアルツハイマー型認知症患者に対しては漫然と投与すべきではないと考えるが、使用実態下においては親族や介護者等の希望により本薬の投与が長期に継続される可能性も否定できないため、継続投与例の長期予後、生命予後への影響等を把握することを目的に、本調査では、調査予定症例数を 600 例、調査期間を 4 年間とし、10mg/日投与開始後 24 ヶ月までは 6 ヶ月毎に調査するとともに、4 年間の調査期間終了時にも調査を行う。

機構は、回答を了承した。

6. 審査報告書(1)の訂正

審査報告書(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じな

い（下線部は訂正箇所）。

25 頁 8、22 行目 中等症 → 中等度

26 頁 27 行目 39.8% → 43.2%

28 頁 10、11、14 行目 「痴呆症」 → 「痴呆」

30 頁 2 行目 本薬 5mg で → 本薬 5mg/日で

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本申請品目の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、新たに剤型追加されたアリセプト錠 10mg 及びアリセプト D 錠 10mg については、既存製剤と同様に劇薬に相当すると判断する。

【効能・効果】

~~軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症~~における 認知症 ~~痴呆~~ 症状の進行抑制（二重取消し線部分今回削除、下線部今回追加）

【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 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、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する。（下線部今回追加）