

審議結果報告書

平成 22 年 12 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] レミニール錠4 mg、同錠8 mg、同錠12 mg、同OD錠4 mg、同
OD錠8 mg、同OD錠12 mg、同内用液4 mg/mL

[一 般 名] ガランタミン臭化水素酸塩

[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 2 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 11 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

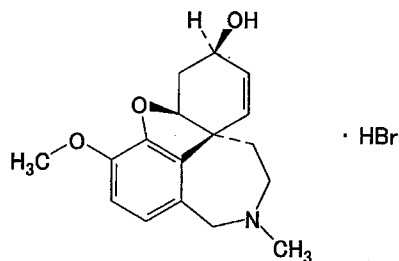
平成 22 年 11 月 10 日

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レミニール錠 4 mg、同錠 8 mg、同錠 12 mg
②レミニール OD 錠 4 mg、同 OD 錠 8 mg、同 OD 錠 12 mg
③レミニール内用液 4 mg/mL
- [一 般 名] ガランタミン臭化水素酸塩
- [申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 2 月 26 日
- [剤型・含量] ①1 錠中、ガランタミンとして 4 mg、8 mg 又は 12 mg を含有するフィルムコーティング錠
②1 錠中、ガランタミンとして 4 mg、8 mg 又は 12 mg を含有する口腔内崩壊錠
③1 mL 中、ガランタミンとして 4 mg を含有する液剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式 : $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HBr$

分子量 : 368.27

化学名 : (日本名) (4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-3-メトキシ-11-メチル-6*H*-ベンゾフロ
[3a,3,2-*ef*][2]ベンザゼピン-6-オール 一臭化水素酸塩

(英 名) (4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6*H*-benzofuro
[3a,3,2-*ef*][2]benzazepin-6-ol monohydrobromide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 22 年 11 月 10 日

- [販 売 名] ①レミニール錠 4 mg、同錠 8 mg、同錠 12 mg
②レミニール OD 錠 4 mg、同 OD 錠 8 mg、同 OD 錠 12 mg
③レミニール内用液 4 mg/mL
- [一 般 名] ガランタミン臭化水素酸塩
- [申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 2 月 26 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、レミニール錠、同 OD 錠及び同内用液の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は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、胃腸障害、心血管系関連の有害事象、肝炎の発現状況、並びに腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における安全性及び有効性、本薬長期投与時及び本薬を 24 mg に増量したときの安全性及び有効性等については、製造販売後調査において情報収集し、ドネペジルから本薬に切り替えたときの有効性及び安全性を製造販売後臨床試験において検討することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・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
- [用法・用量] 通常、成人にはガランタミンとして 1 日 8 mg（1 回 4 mg を 1 日 2 回）から開始し、4 週間後に 1 日 16 mg（1 回 8 mg を 1 日 2 回）に増量し、経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 24 mg（1 回 12 mg を 1 日 2 回）まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で 4 週間以上投与した後に増量する。

審査報告 (1)

平成 22 年 10 月 15 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①レミニール錠 4 mg、同錠 8 mg、同錠 12 mg
②レミニール OD 錠 4 mg、同 OD 錠 8 mg、同 OD 錠 12 mg
③レミニール内用液 4 mg/mL
- [一 般 名] ガランタミン臭化水素酸塩
- [申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 22 年 2 月 26 日
- [剤 形 ・ 含 量] ①1 錠中、ガランタミンとして 4 mg、8 mg 又は 12 mg を含有するフィルムコーティング錠
②1 錠中、ガランタミンとして 4 mg、8 mg 又は 12 mg を含有する口腔内崩壊錠
③1 mL 中、ガランタミンとして 4 mg を含有する液剤
- [申請時効能・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
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはガランタミンとして 1 日 8 mg (1 回 4 mg を 1 日 2 回) から開始し、4 週間後に 1 日 16 mg (1 回 8 mg を 1 日 2 回) に増量し、経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、増量する場合は変更前の用量で 4 週間投与した後に増量し、最大用量は 1 日 24 mg (1 回 12 mg を 1 日 2 回) とする。
- [特 記 事 項] なし

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。

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

ガランタミン臭化水素酸塩は、マツユキソウ (*Galanthus woronowi*) の球茎より単離された第 3 級アルカロイドであり、ガランタミン（以下、「本薬」）は、アセチルコリンエステラーゼ（以下、「AChE」）阻害作用によりシナプス間隙のアセチルコリン（以下「ACh」）の濃度を増加させ、また、ニコチン性アセチルコリン受容体（以下、「nAChR」）に対するアロステリック増強作用を介して、シナプス間隙神経伝達物質（ドパミン、 γ -aminobutyric acid（以下、「GABA」））、グルタミン酸及びセロトニン等）分泌を増加させることでアルツハイマー型認知症（以下、「AD」）の認知症状の進行を抑制すると考えられる。

海外では、1991 年から Synaptec 社により本薬の開発が開始され、その後、英国の Shire Pharmaceutical Development LTD が欧州での開発権利を取得し、1994 年から Janssen Research Foundation（現 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.）が開発に参画し、2000 年 3 月にスウェーデン

で承認されたのをはじめとして、2010年4月現在、フィルムコーティング錠が米国及び欧州を含む68の国又は地域で、内用液及び徐放カプセルが65の国又は地域で、主に「軽度から中等度のアルツハイマー型認知症」を適応として承認されている。

本邦では、2011年からヤンセンファーマ株式会社により開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績等を基に、「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」を効能・効果（案）として、フィルムコーティング錠、口腔内崩壊錠（以下、「OD 錠」）、内用液の製造販売承認申請がなされた。

なお、本薬の早期承認を求める要望書が、2009 年に日本老年精神医学会、日本認知症ケア学会、日本神経学会、及び日本認知症学会等から厚生労働省及び機構宛に提出されている。

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>

レミニール錠、同 OD 錠、同内用液（以下、「本剤」）は、それぞれ 1 錠中にガラントミン臭化水素酸塩（分子式 $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HBr$ 、分子量 368.27）を 5.1、10.3 又は 15.4 mg（ガラントミンとして 4、8 又は 12 mg）含有するフィルムコーティング錠及び OD 錠、並びに 1 mL 中にガラントミン臭化水素酸塩を 5.1 mg（ガラントミンとして 4 mg）含有する液剤である。

(1) 原薬

原薬は、欧米諸国では当初、植物由来の抽出物から製造する方法により承認されたが、その後化学合成品に変更された。本邦においても化学合成品の原薬が使用される。なお、両原薬は不純物プロファイルに違いが認められるものの、薬理、薬物動態及び毒性学的プロファイルに相違はないことが確認された（「3. (i) 薬理試験成績の概要、(ii) 薬物動態試験成績の概要、(iii) 毒性試験成績の概要」参照）。

1) 特性

①構造

本薬臭化水素酸塩は、化学構造中に 3 個の不斉炭素有し、不斉炭素の立体配置はそれぞれ S、R、S 配置である。化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、水素核磁気共鳴スペクトル（以下、「 1H -NMR」）、及び炭素核磁気共鳴スペクトルにより確認されている。

②一般特性

一般特性として、性状、融点、溶解性、解離定数（以下、「pKa」）、分配比、旋光度、結晶多形が検討された。性状は、白色粉末であり、溶解性は、水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。本薬臭化水素酸塩は、融解する前に約 256.6℃で分解する。旋光度は-94.60°（20 mg/mL 水溶液）、pKa は 8.1、分配比は-2.40（1-オクタノール/クエン酸-塩酸緩衝液）、-1.67（1-オクタノール/酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液）、-0.44（1-オクタノール/リン酸緩衝液）、1.00（1-オクタノール/ホウ酸-塩化カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液）、1.09（1-オクタノール/リン酸-水酸化ナトリウム緩衝液）であった。水和物及び溶媒和物も含め原薬の結晶多形は認められなかった。なお、いずれの項目においても植物由来原

薬と化学合成原薬の物理化学的性質に差異は認められなかった。

2) 製造方法

原薬は、以下の7工程により製造される。なお、内用液に使用する原薬については、粉碎工程である第六工程は実施されない。

第一工程：[REDACTED]
[REDACTED]（以下、「[REDACTED]」）、[REDACTED]、[REDACTED]、
[REDACTED]及び[REDACTED]を加熱撹拌する。[REDACTED]及び[REDACTED]
[REDACTED]を加え、有機層を分取する。有機層を冷却した後、[REDACTED]を加え、析
出した沈殿を分取し、[REDACTED]
[REDACTED]（以下、「[REDACTED]」）
を得る。

第二工程：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]を加熱し、[REDACTED]及び[REDACTED]
[REDACTED]を留去する。撹拌した後、溶媒の一部を留去する。[REDACTED]を加えて、冷却した後、析出し
た結晶を分取し、[REDACTED]
[REDACTED]（以下、「[REDACTED]」）を得る。

第三工程：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]を加熱還流し
た後、ろ過する。ろ液をさらに加熱還流した後、冷却し、[REDACTED]
[REDACTED]
（以下、「[REDACTED]」）[REDACTED]を加え、析出した結晶を分取し、[REDACTED]を得る。

第四工程：[REDACTED]及び[REDACTED]に冷却下で
[REDACTED]を加え、撹拌する。次いで[REDACTED]、[REDACTED]を加え、析出した沈殿を
分取し、ガランタミン臭化水素酸塩の[REDACTED]を得る。

第五工程：[REDACTED]、[REDACTED]、ガランタミン臭化水素酸塩の[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]及び[REDACTED]を加熱還流した後、ろ過する。ろ液を冷却し、ガランタミン臭化水素酸塩
の[REDACTED]を加え、冷却する。析出した結晶を分取し、ガランタミン臭化水素酸塩を得る。

第六工程：ガランタミン臭化水素酸塩を粉碎する。

第七工程：粉碎したガランタミン臭化水素酸塩を二重のポリエチレン袋に詰め、ファイバー
ドラムに入れる。

第[REDACTED]工程、第[REDACTED]工程、第[REDACTED]工程、第[REDACTED]工程及び第[REDACTED]工程が重要工程と設定され、第[REDACTED]工程に
おいて工程管理項目及び管理値が設定されている。また、第[REDACTED]工程、第[REDACTED]工程及び第[REDACTED]工程に
おいて、重要中間体と設定された[REDACTED]、[REDACTED]及びガランタミン臭化水素酸塩の[REDACTED]
の管理項目及び管理値が、それぞれ設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状（目視、溶解性）、確認試験（臭化物の沈殿反応、IR
及び液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、純度試験（溶状、重金属、類縁物質（HPLC）、
光学異性体（キャピラリー電気泳動法（以下、「CE」））、残留溶媒（ガスクロマトグラフ

ィー（以下、「GC」））、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX））、乾燥減量、強熱残分、粒度分布（レーザー回折法）及び含量（HPLC）が設定された。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用いた下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験（25℃/60%RH、二重ポリエチレン袋/ファイバードラム、36 ヶ月）
- ②長期保存試験（30℃/70%RH、二重ポリエチレン袋/ファイバードラム、36 ヶ月）
- ③加速試験（40℃/75%RH、二重ポリエチレン袋/ファイバードラム、6 ヶ月）
- ④苛酷試験－温度に対する安定性（50℃、二重ポリエチレン袋/ファイバードラム、3 ヶ月）
- ⑤苛酷試験－光に対する安定性（CIE85-ID65 ランプ、透明のペトリ皿、総照度 120 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー200 W・h/m²以上）

なお、長期保存試験（②）は、30℃/70%RH の条件下で 24 ヶ月保存した後、30℃/65%RH に保存条件を変更して試験が実施された。

性状、類縁物質、乾燥減量及び含量が各試験の全測定時点で評価され、光学異性体が苛酷試験（④）の 1 ヶ月保存時を除く測定時点で評価された。また、溶状が長期保存試験（①及び②）及び加速試験（③）の全測定時点で評価された。

長期保存試験（①及び②）、加速試験（③）及び苛酷試験（④）のいずれの試験においても、経時変化は認められなかった。苛酷試験（⑤）では、類縁物質の増加が認められた。

以上の結果から、室温保存下での原薬のリテスト期間は 36 ヶ月とされた。

(2) 標準品又は標準物質

性状（目視、溶解性）、確認試験（臭化物の沈殿反応、IR、HPLC、¹H-NMR）、純度試験（溶状、重金属、類縁物質（HPLC）、光学異性体（CE）、残留溶媒（GC）、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX））、純度（マスバランス法）、乾燥減量、強熱残分、粒度分布（レーザー回折法）及び含量（HPLC）が設定された。

(3) 錠剤

1) 製剤及び処方

本薬臭化水素酸塩のフィルムコーティング錠は、原薬、XXXXXXXXXX（乳糖水和物・結晶セルロース混合物）、XXXXXXXXXX（クロスポピドン）、XXXXXXXXXX（ステアリン酸マグネシウム）及びXXXXXXXXXX（軽質無水ケイ酸）からなる素錠部と、XXXXXXXXXX（ヒプロメロース）、XXXXXXXXXX（プロピレングリコール）、XXXXXXXXXX（タルク）、XXXXXXXXXX（4 mg 錠：酸化チタン及び黄色三二酸化鉄、8 mg 錠：酸化チタン及び三二酸化鉄、12 mg 錠：酸化チタン）からなるコーティング部より構成されるフィルムコーティング錠である。

2) 製剤設計

本薬 4 及び 8 mg 錠の処方海外市販製剤の処方と同一であるが、12 mg 錠の処方は海外市

販製剤 12 mg 錠で使用されている食用黄色 5 号アルミニウムレーキの配合量が微量の範囲を超えていたことから、海外市販製剤の処方から本色素を除き、その減分を酸化チタンで補う処方としている。「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号、以下、「処方変更の BE ガイドライン」）によると、本邦の市販製剤である 12 mg 錠と海外市販製剤 12 mg 錠の処方変更水準は 〇 水準であり、当該ガイドラインに則った溶出試験により生物学的同等性（以下、「BE」）が確認された。また、「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 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号、以下、「含量違いの BE ガイドライン」）によると、本邦の市販予定製剤である 4 mg 錠と 8 mg 錠、及び 8 mg 錠と 12 mg 錠の処方変更水準は、それぞれ 〇 及び 〇 水準であり、当該ガイドラインに則った溶出試験により BE が確認された。

3) 製造方法

本薬臭化水素酸塩のフィルムコーティング錠は、下記の4工程により製造される。

第一工程（内核錠の製造工程）：[redacted]にて原薬、[redacted]
[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]を混合し、ロー
タリー打錠機にて核錠を製する。

第二工程（フィルムコーティング液の調製工程）：[]、[]、[]、
[]、[]、[]、[]（mg 錠[]）及び[]（mg
錠[]）を攪拌しながら脱気を行い、フィルムコーティング液とする。

第三工程（フィルムコーティング工程）：第一工程で得られた核錠に、フィルムコーティング機にてフィルムコーティング液を噴霧し、フィルムコーティング錠とする。

第四工程 (包装工程)

①Press Through Pack（以下、「PTP」）包装工程：PTP 包装機にてポリ塩化ビニル/低密度ポリエチレン/ポリ塩化ビニリデンフィルムにフィルムコーティング錠を充填し、アルミニウム箔をセットして加熱シールする。シール品を裁断して PTP シートとし、紙函に入れる。

②ボトル包装：フィルムコーティング錠を高密度ポリエチレンボトルに充填し、高密度ポリエチレンキャップをし、紙函に入れる。

第■工程及び第■工程が重要工程とされ、第■工程、第■工程及び第■工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

4) 製剤の管理

本薬臭化水素酸塩のフィルムコーティング錠の規格及び試験方法として、性状（目視）、確認試験（CE、HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（紫外可視吸光度測定法（以下、「UV」）））、溶出性（UV）及び含量（HPLC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

本邦の市販予定製剤である 4、8 及び 12 mg 錠の内核は含量によらず同一の組成比であり

フィルム層は着色剤を除き同一の配合成分を用いていることから、錠剤の安定性試験は、「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」（平成 14 年 7 月 31 日、医薬審発第 0731004 号）に基づき、実生産スケールで製造された 4 及び 12 mg 錠の各 3 ロットを用いたブラケットティング法により実施された。

①長期保存試験（25℃/60%RH、PTP 包装、24 ヶ月）

②長期保存試験（25℃/60%RH、ボトル包装、24 ヶ月）

③加速試験（40℃/75%RH、PTP 包装、6 ヶ月）

④加速試験（40℃/75%RH、ボトル包装、6 ヶ月）

⑤苛酷試験－光に対する安定性（CIE85-ID65 ランプ、PTP 包装、総照度 120 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上）

なお、4 mg 錠の長期保存試験（①）は 36 ヶ月まで実施され、苛酷試験（⑤）は 4 mg 錠のみを用いて実施された。

性状、類縁物質、溶出性及び含量が、各試験の全測定時に評価された。また、微生物限度試験が、長期保存試験（①及び②）の開始時及び 12、24 ヶ月保存時に実施された。

長期保存試験（①及び②）及び苛酷試験（⑤）の全ての試験項目において経時的変化は認められなかった。加速試験（③及び④）においては、類縁物質の増加が認められた。

以上の結果から、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP 包装及びボトル包装で室温保存するときの錠剤の有効期間は 36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験（①及び②）は 36 ヶ月まで継続される予定である。

(4) OD 錠

1) 製剤及び処方

本薬臭化水素酸塩の OD 錠は、原薬、 （結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム）、 （カルメロース、デンプングリコール酸ナトリウム）、 （アスパルテーム）、 （軽質無水ケイ酸）、 （4 mg 錠：黄色三二酸化鉄、8 mg 錠：三二酸化鉄）、 （ステアリン酸マグネシウム）からなる OD 錠である。

2) 製剤設計

本薬 8 mg 錠と OD 錠 8 mg の BE は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号、以下、「後発品 BE ガイドライン」）に基づき、溶出試験及びヒト BE 試験により確認された。（「4. (i) <提出された資料の概略> (1) 異なる剤形間の BE」参照）。含量違いの BE ガイドラインによると、OD 錠 4 mg と OD 錠 8 mg、及び OD 錠 8 mg と OD 錠 12 mg の処方変更水準はそれぞれ 及び 水準であり、当該ガイドラインに則った溶出試験により BE が確認された。

3) 製造方法

本薬臭化水素酸塩の OD 錠は、下記の 3 工程により製造される。

第一工程（混合工程）：原薬、
及び*（及び mg 錠のみ）をにて混合した後、にて
し、にて混合し、とする。、
、及びを
にて混合した後、にてし、再度にて混合し
とする。

第二工程（打錠工程）：をロータリー打錠機の及びにしながらをロータリー打錠機にて打錠する。

第三工程（包装工程）：PTP 包装機にて、ポリプロピレンフィルムに錠剤を充填し、アルミニウム箔をセットして加熱シール後、シール品を裁断し、PTP シートとする。PTP シートにアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムを用いシールしてアルミニウム袋充填品とし、紙函に入れる。

なお、第工程が重要工程とされ、第工程及び第工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

4) 製剤の管理

本薬臭化水素酸塩の OD 錠の規格及び試験方法として、性状（目視）、確認試験（CE、HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（UV））、溶出性（UV）、崩壊性及び含量（HPLC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

本薬臭化水素酸塩の OD 錠の安定性試験として、パイロットスケールで製造されたロットを用いた下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験（25℃/60%RH、アルミオーバーラップ PTP 包装、24 ヶ月）
- ②加速試験（40℃/75%RH、アルミオーバーラップ PTP 包装、6 ヶ月）
- ③苛酷試験－光に対する安定性（D65 ランプ、石英シャーレ（蓋付き）、総照度 120 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上）

性状、類縁物質（HPLC）、崩壊性、溶出性（UV）、含量（HPLC）、乾燥減量、色差及び硬度が各試験の全測定時点で評価された。確認試験（UV）が、長期保存試験（①）の開始時及び 12 ヶ月保存時、加速試験（②）の開始時及び 6 ヶ月保存時、苛酷試験（③）の開始時及び 120 万 lx・h 照射時に評価された。また、微生物限度試験が長期保存試験（①）の開始時及び 12、24 ヶ月保存時、加速試験（②）の開始時及び 6 ヶ月保存時に測定された。

長期保存試験（①）及び加速試験（②）の全ての試験項目において経時的変化は認められな

（ mg 錠）又は（ mg 錠）、並びに及びを
したもの。

かった。苛酷試験（③）において、類縁物質の増加が認められた。

以上の結果から、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603004 号）に基づき、アルミオーバーラップ PTP 包装で室温保存するときの OD 錠の有効期間は 36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験（①）は 36 ヶ月まで継続される予定である。

（5）内用液

1) 製剤及び処方

本薬臭化水素酸塩の内用液は、原薬、保存剤（パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル）、甘味剤（サッカリンナトリウム水和物）、XXXXXXXXXX（水酸化ナトリウム）、溶剤（精製水）からなる 4 mg/mL の液剤である。

2) 製剤設計

瓶包装品は本薬を 1 mL 中に 4 mg 含む液剤を充填した 100 mL 褐色ガラス瓶である。また、分包品は瓶包装品と同一の薬液をアルミニウムラミネートフィルム成形容器に 1、2 又は 3 mL 充填した 1 回使い切りの製剤である。本邦の市販製剤である 12 mg 錠との BE が示された海外市販製剤 12 mg 錠と本薬 4 mg/mL 内用液 3 mL の BE が相対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）試験により確認された（「4.（i）＜提出された資料の概略＞（1）異なる剤形間の BE」参照）。

3) 製造方法

本薬臭化水素酸塩の内用液は、下記の第 4 工程により製造される。

第一工程（薬液の調製工程）：XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXを攪拌後、加熱する。攪拌しながら原薬及びXXXXXXXXXXを加えた後、XXXXXXXXXXをXXXXXXXXXXし、XXXXXXXXXXを加え容量を調節する。

第二工程（薬液のろ過）：第一工程で得られた薬液をXXXXXXXXXXにてろ過する。

第三工程（一次包装工程）

①瓶包装：ろ過した薬液を褐色ガラス瓶に充填し、ポリプロピレン製のキャップで蓋をす
る。

②分包品：ろ過した薬液を分包用アルミラミネートフィルムに充填し、シールする。

第四工程（二次包装工程）

①瓶包装：ラベルを貼付し、紙函に入れる。

②分包品：プラスチック袋に入れ、紙函に入れる。

第XXXXXX工程及び第XXXXXX工程が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

4) 製剤の管理

本薬臭化水素酸塩の内用液の規格及び試験方法として、性状（目視）、確認試験（CE、HPLC）、pH、純度試験（類縁物質（HPLC））、微生物限度及び含量（HPLC）が設定され、分包品のみ製剤均一性（質量偏差試験）、瓶包装品のみ保存剤含量（HPLC）が設定されている。なお、

分包品の保存剤含量は第■工程において工程管理項目及び管理値が設定されている。

5) 製剤の安定性

本薬臭化水素酸塩の内用液の安定性試験として、実生産スケール及びパイロットスケールで製造されたロットを用いた下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験 (25℃/60%RH、褐色ガラス瓶、36 ヶ月)
- ②長期保存試験 (30℃/≤40%RH、褐色ガラス瓶、36 ヶ月)
- ③長期保存試験 (25℃/60%RH、アルミラミネート分包品、24 ヶ月)
- ④加速試験 (40℃、褐色ガラス瓶、6 ヶ月)
- ⑤加速試験 (40℃/75%RH、アルミラミネート分包品、6 ヶ月)
- ⑥苛酷試験－光に対する安定性 (CIE85-ID65 ランプ、褐色ガラス瓶、総照度 120 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー200 W・h/m²以上)
- ⑦冷却/加温サイクル試験 (褐色ガラス瓶、5℃/24 時間→40℃/24 時間保存を 1 サイクルとして 2 週間)
- ⑧凍結/解凍サイクル試験 (褐色ガラス瓶、-16℃/24 時間→30℃/24 時間保存を 1 サイクルとして 2 週間)
- ⑨開封後の安定性試験 (25℃/60%RH、褐色ガラス瓶、3 ヶ月)
- ⑩開封後の安定性試験 (30℃/≤40%RH、褐色ガラス瓶、3 ヶ月)
- ⑪開封後の安定性試験 (40℃、褐色ガラス瓶、3 ヶ月)

なお、長期保存試験 (③)、加速試験 (⑤)、苛酷試験 (⑥)、冷却/加温サイクル試験 (⑦)、凍結/解凍サイクル試験 (⑧)、及び開封後の安定性試験 (⑨～⑪) はパイロットスケールでのみ実施された。

性状及び pH が各試験の全測定時点で評価された。類縁物質及び含量が冷却/加温サイクル試験 (⑦) 及び凍結/解凍サイクル試験 (⑧) 以外の試験の全測定時点で評価された。保存剤含量が、長期保存試験 (①及び②)、加速試験 (④)、苛酷試験 (⑥) 及び開封後の安定性試験 (⑨～⑪) の全測定時点、長期保存試験 (③) の開始時及び 6、12、24 ヶ月保存時、加速試験 (⑤) の開始時及び 6 ヶ月保存時に評価された。微生物限度が長期保存試験 (①及び②) の開始時及び 12、24、36 ヶ月保存時、長期保存試験 (③) の開始時及び 12、24 ヶ月保存時、加速試験 (⑤) の開始時及び 6 ヶ月保存時、開封後の安定性試験 (⑨～⑪) の開始時及び 3 ヶ月保存時に評価された。また、保存効力試験が長期保存試験 (①及び②) の開始時及び 12、24、36 ヶ月保存時、開封後の安定性試験 (⑨～⑪) の開始時及び 3 ヶ月保存時に評価された。

長期保存試験 (①及び②)、加速試験 (④)、苛酷試験 (⑥)、冷却/加温サイクル試験 (⑦) 及び開封後の安定性試験 (⑨～⑪) の全ての試験項目において経時的変化は認められなかった。長期保存試験 (③) において、保存剤含量の低下が認められ、加速試験 (⑤) において、保存剤含量の低下及び pH の低下が認められた。また、凍結/解凍サイクル試験 (⑧) において、ガラス瓶の破損及び融解時における沈殿の生成が認められた。

以上の結果から、室温保存下での本薬臭化水素酸塩の内用液の瓶包装品の有効期間は 36 ヶ

月、開封後の有効期間は3ヵ月と設定された。また、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日、医薬審発第0603004号）に基づき、室温保存するときの分包品の有効期間は36ヵ月と設定された。なお、長期保存試験（③）は36ヵ月まで継続される予定である。

<審査の概要>

（1）原薬の製造工程における出発物質について

機構は、申請時に化合物A*が出発物質とされていたが、化合物A*の総類縁物質量の管理値が■%以下と規定されており、不純物プロファイルが変動しやすい可能性があったことから、不純物プロファイルに及ぼす影響が大きいと考えられる4環式の縮環構造の構築方法を含めた製造工程から原薬の品質を管理する必要があると考え、適切な出発物質を設定するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。原薬の製造工程における出発物質を化合物A*から化合物B*に変更する。化合物B*を出発物質とした製造工程は4環式の縮環構造の構築方法を含めた製造工程ではないが、原薬の類縁物質量に影響を及ぼす化合物は、いずれも化合物A*の生成工程以降で生成することが確認されており、化合物B*より前の工程において生成する可能性は考えられない。また、化合物B*の総類縁物質量は■%以下で管理しており、化合物B*より前の化合物の類縁物質プロファイルが、原薬の品質に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考える。

（2）ブラケットティング法の適用について

機構は、ブラケットティング法を適用することにより本薬8mg錠の安定性試験の実施を省略したことの妥当性について、本薬8mg錠が4及び12mg錠の中間的な安定性を示す製剤であることを示した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬4、8及び12mg錠の内核は、含量によらず同一の組成比であり、フィルム層に含まれる■はいずれも■であり、フィルム層の各成分の組成比及び単位表面積あたりのフィルム層の質量は類似している。ボトル包装品に関して、製造元から入手した8mg錠の長期保存試験（25℃/60%RH）の成績と本申請で提出した4及び12mg錠の長期保存試験（25℃/60%RH）の成績を比較したとき、いずれの製剤でも12ヵ月まで変化は認められず、製剤間の安定性に差異はなかった。PTP包装品に関しては、製造元から入手した8mg錠の加速試験（40℃/75%RH）の成績と本申請で提出した4及び12mg錠の加速試験（40℃/75%RH）の成績を比較したとき、4、8及び12mg錠ともに類縁物質の増加が認められたが、製剤間の安定性に大きな差はなかった。

以上より、本邦申請製剤である本薬4、8及び12mg錠のボトル包装品及びPTP包装品では、製剤間で安定性に差異はないと判断した。

機構は、以上（1）及び（2）の申請者の回答を了承し、本剤の品質について特段の問題はみられないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

非臨床試験では本薬の抽出品又は合成品のいずれかが用いられたが、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の成績から両者に相違がないことが確認されたことから（「3.（i）薬理試験成績の概

要、(ii) 薬物動態試験成績の概要、(iii) 毒性試験成績の概要」参照)、以降は特記しない限り、抽出品及び合成品を区別することなく「本薬」と記載する。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) コリンエステラーゼに対する阻害作用(添付資料 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3 (参考資料))

本薬の AChE 及びブチリルコリンエステラーゼ(以下、「BuChE」)に対する阻害活性を、acetylthiocholine iodide 及び butyrylthiocholine iodide を基質としたヒト赤血球 AChE 及びヒト血漿 BuChE に対する活性を指標に評価した。本薬の AChE 及び BuChE に対するミカエリス定数は、本薬の濃度依存的に増加し、最大反応速度は本薬の濃度により変化しなかったことから、本薬は AChE 及び BuChE を競合的に阻害すると考えられた。本薬の AChE 及び BuChE に対する阻害定数(以下、「 K_i 」)値は、0.842 及び 2.592 $\mu\text{mol/L}$ であった($n=3$)。なお、本薬の植物由来の抽出品及び合成品の K_i 値は、AChE に対して 0.894 及び 0.799 $\mu\text{mol/L}$ 、BuChE に対して 2.78 及び 2.43 $\mu\text{mol/L}$ であった($n=3$)。

本薬のヒト大脳皮質 AChE 及びヒト血清 BuChE に対する 50%阻害濃度(以下、「 IC_{50} 」)値は 5.0 及び 59.2 $\mu\text{mol/L}$ (AChE に対する BuChE の IC_{50} 値の比: 11.8、以下同様)であり、ドネペジルでは 0.32 及び 12.8 $\mu\text{mol/L}$ (39.6)、タクリンでは 0.45 及び 0.63 $\mu\text{mol/L}$ (1.4)、リバスチグミンでは 4.76 及び 0.24 $\mu\text{mol/L}$ (0.05) であった($n=3\sim5$)。

2) 代謝物のコリンエステラーゼ阻害作用(添付資料 4.2.1.1.4)

本薬の代謝物であるエピガランタミン、ガランタミンの *N*-酸化体、ノルガランタミン、ガランタミノン、*O*-脱メチル-ガランタミン及び *O*-脱メチル-ノルガランタミンのヒト赤血球 AChE 及びヒト血漿 BuChE に対する阻害活性を、1) と同様の方法で評価した。ノルガランタミンの AChE 及び BuChE に対する K_i 値は 0.83 及び 4.05 $\mu\text{mol/L}$ 、*O*-脱メチル-ガランタミンでは 0.19 及び 4.60 $\mu\text{mol/L}$ 、*O*-脱メチル-ノルガランタミンでは 0.53 及び 2.11 $\mu\text{mol/L}$ であった($n=6$)。エピガランタミン、ガランタミンの *N*-酸化体及びガランタミノンは、AChE 及び BuChE に対して阻害作用を示さなかった。なお、本薬をヒトに経口投与したとき、*O*-脱メチル-ガランタミン及び *O*-脱メチル-ノルガランタミンは血漿中に認められず、ノルガランタミンも反復経口投与時の数検体でのみ定量可能であった(「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照)。

3) nAChR 及びムスカリン性アセチルコリン受容体を介した細胞内カルシウム動員に対する作用(添付資料 4.2.1.1.5、4.2.1.1.6)

ヒト神経芽細胞 TR14 に、ニコチン 10 $\mu\text{mol/L}$ 又はムスカリン 50 $\mu\text{mol/L}$ を添加することで生じる細胞内カルシウム動員を、蛍光指示薬(fura-2 又は fluo-3)を用いた蛍光測定法で測定し、本薬の nAChR 及びムスカリン性アセチルコリン受容体(以下、「mAChR」)に対する作用を評価した。ニコチン単独添加時と比較して、本薬 0.03 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ は nAChR を介した細胞内カルシウム動員を増強しなかったが、本薬 0.1 及び 0.3 $\mu\text{mol/L}$ 、並びにタクリン 1 $\mu\text{mol/L}$ は 23、13 及び 13%増強した。ドネペジル、フィゾスチグミン及びリバスチグミンは、0.03~1 $\mu\text{mol/L}$ で nAChR を介した細胞内カルシウム動員を増強しなかった($n=3\sim7$)。

ニコチンによる nAChR を介した細胞内カルシウム動員作用を、本薬及びリバスチグミンは

100 $\mu\text{mol/L}$ でわずかに阻害し（いずれも IC_{50} 値 >100 $\mu\text{mol/L}$ ）、ドネペジル、タクリン及びフィズチグミンの IC_{50} 値は、8、35 及び 47 $\mu\text{mol/L}$ であった（ $n=3\sim7$ ）。

ムスカリンによる mAChR 介した細胞内カルシウム動員作用を、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ は阻害しなかったが、100 $\mu\text{mol/L}$ でムスカリン単独添加時と比較して 54%阻害した。ドネペジル及びタクリン 10 $\mu\text{mol/L}$ は、77 及び 68%阻害した（ $n=6\sim11$ ）。

4) 神経細胞保護作用（添付資料 4.2.1.1.8）

4 週間のレチノイン酸処置により分化誘導させたヒト神経芽細胞 NT2-N に、アミロイド β_{25-35} （部分配列）（以下、「 $\text{A}\beta_{25-35}$ 」）100 $\mu\text{mol/L}$ 、本薬 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 又は溶媒を単独あるいは組み合わせて加え、48 時間培養後の神経突起の長さを指標に本薬の神経細胞保護作用を評価した。 $\text{A}\beta$ 単独群、 $\text{A}\beta$ +本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ 群及び $\text{A}\beta$ +本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 併用群の神経突起の長さは、溶媒群と比較して 31、56 及び 63%であり、本薬は $\text{A}\beta$ による神経突起の退縮を抑制する傾向が認められた（ $n=6\sim7$ ）。

5) ラット脳内 ACh 濃度に対する作用（添付資料 4.2.1.1.9、4.2.1.1.10）

雄性 SD ラット（220~280 g）に、本薬 5、10、20 及び 40 mg/kg 又は溶媒を経口投与（ $n=8$ ）、あるいは本薬 1、2.5、5 及び 10 mg/kg 又は溶媒を腹腔内投与（ $n=7\sim9$ ）し、本薬投与後 4 時間までの脳内 ACh 濃度を脳内微小透析法により測定した。経口投与及び腹腔内投与のいずれによっても、脳内 ACh 濃度は本薬の用量依存的に増加し、経口投与では投与後 1~2 時間、腹腔内投与では投与後 1 時間で最大に達し、その後徐々に低下した。

6) ラット新奇物質探索試験（添付資料 4.2.1.1.14）

雄性 Wistar ラット（220~260 g、 $n=5\sim10$ ）を、2 つの同じオブジェクトを置いた実験箱の中に入れ 2 分間自由に探索させた後、本薬 0.04、0.16 及び 2.5 mg/kg を経口投与した。投与 2 時間後にラットを 2 つのオブジェクトのうち 1 つを新奇オブジェクトに置換した実験箱に戻し、古いオブジェクト及び新奇オブジェクトに対する探索行動時間を測定し、探索係数〔（新奇オブジェクトへの探索時間－古いオブジェクトへの探索時間）/（総探索時間）〕を指標に視覚的認知機能の評価した。予試験で検討した溶媒群の探索係数は-0.04 であるのに対し、本薬 0.04 mg/kg 群、0.16 mg/kg 群及び 2.5 mg/kg 群の探索係数は-0.13、0.34 及び 0.26 であった。

7) スナネズミを用いた検討

①受動的回避学習試験（添付資料 4.2.1.1.15）

雄性スナネズミ（56.5~70.1 g、 $n=10$ ）を明室に置き、明室から暗室に入った直後に床からの電気刺激（8 mA）を与え、300 秒以上明室に留まった時点で終了する訓練を 3 日間継続し、翌日に訓練と同じ試験を 1 回行なった（訓練試行）。訓練試行最終日の翌日、動物の両側の総頸動脈を露出させ、クリップで血流を 5 分間遮断した脳虚血動物と無処置の無損傷動物に、訓練試行最終日の 2 日後から本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。試験薬投与開始 1、3、7、10 及び 14 日目の各投与 1 時間後に動物を明室に 30 秒間置き、暗室へ移動するまでの潜時時間（上限 300 秒）を測定した（再生試行）。無損傷動物では、潜時時間に対して本薬投与による影響は認められず、脳虚血動物では、脳

虚血溶媒群の潜時時間は、偽手術（頸動脈を露出させる手術のみ）溶媒群と比較して投与 1 日目以降で有意に短縮した。本薬 0.3 mg/kg 群の潜時時間は投与 14 日目まで脳虚血溶媒群との間に有意差はなかったが、本薬 1 mg/kg 群では投与 10 日目、及び本薬 3 mg/kg 群では投与 7 日目以降の潜時時間は脳虚血溶媒群と比較して有意に長かった。

②能動的回避学習試験（添付資料 4.2.1.1.16）

雄性スナネズミ（55.6～76.6 g、n=10）をレバーオペラント装置のある防音暗室に置き、20 秒後に条件刺激（ブザー及びライト）を 5 秒間与えた後、レバーを押さなかった場合は無条件刺激（電気刺激 0.5 mA）を 5 秒間与えた。この合計 30 秒間の操作を 1 セッションとし、1 日連続 40 セッションを 6 日間実施した（獲得試行）。最終日の無条件刺激回避率が 82.5%以上の動物を①と同様の方法で脳虚血モデルとし、脳虚血動物と無損傷動物に最終日の 2 日後から本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。試験薬投与開始 1、3、7、10 及び 14 日目の各投与 1 時間後に動物を防音暗室に置き、20 秒後に条件刺激（ブザー及びライト）を 5 秒間与えた。この合計 25 秒間の操作を 1 セッションとし、1 日 40 セッション実施し（再生試行）、レバーを押した回数の割合（回避率）を算出した。無損傷動物において、本薬 0.3 mg/kg 群の投与 1 日目の回避率は溶媒群に比較して有意に低かった。脳虚血動物において、脳虚血溶媒群の回避率は偽手術溶媒群と比較して低下傾向がみられた。本薬群では、脳虚血溶媒群と比較して回避率の増加がみられ、0.3 mg/kg 群では有意差は認められなかったが、1 mg/kg 群の投与 3 日目、3 mg/kg 群の投与 3 及び 10 日目で有意差が認められた。

(2) 副次的薬理試験

資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.1）

雄性 CD1 マウス（21.8～24.7 g、n=6）に、本薬 0.4、1.6 及び 4 mg/kg 又は溶媒を経口投与し、一般症状及び行動を観察した（Irwin 法）。0.4 mg/kg 以上の群では、振戦/身震い、身づくろい行動の減少、立毛及び円背位がみられ、さらに 1.6 mg/kg 以上の群では、自発運動量の減少、4 mg/kg 群では驚愕反応の減少、呼吸数の減少及び握力の低下がみられた。いずれの本薬群でも溶媒群と比較して観察期間中の直腸温が有意に低かった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.2、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4、4.2.1.3.5（参考資料）、4.2.1.3.6）

雄性 CD1 マウス（19.8～28.7 g、n=6）に、本薬 0.4、1.6 及び 4 mg/kg 又は溶媒を経口投与したとき、本薬は自発運動量及びヘキソバルビタール誘発睡眠に影響を及ぼさず、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣を増強しなかった。

雄性 Wistar ラット（260～280 g、n=8～9）に、本薬 0.63、2.5、10 及び 20 mg/kg 又は溶媒を経口投与し、脳波への影響を検討した結果、明期（非活動期）では、本薬 0.63 mg/kg 以上の群で徐波睡眠の短縮、2.5 mg/kg 以上の群で覚醒時間の延長がみられ、レム睡眠については 2.5

mg/kg 群で延長、10 mg/kg 群で短縮後延長、20 mg/kg 群で短縮がみられた。覚醒時脳波パワーは 10 mg/kg 以上の群で低下した。暗期（活動期）では、2.5 mg/kg 以上の群で脳波パワーが低下した。

雄性 SD ラット（181～218 g、n=6）に、本薬 0.8、2.4 及び 8 mg/kg 又は溶媒を皮下投与したとき、本薬 8 mg/kg 群で振戦及び流涎を伴う鎮痛作用（Tail-flick 法）が認められた。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

①hERG 電流に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.7）

hERG（ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子）を発現させた HEK293 に、本薬 0.3、3 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ 又は溶媒を添加したとき、本薬は 3 $\mu\text{mol/L}$ まで急速活性化遅延整流カリウム電流（ I_{Kr} ）に影響を及ぼさず、30 $\mu\text{mol/L}$ （ヒトに本薬 24 mg/日を投与したときの平均血漿中遊離型濃度（88.0 ng/mL）の 98 倍）で 7%阻害した。

②活動電位に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.8、4.2.1.3.9）

摘出モルモット乳頭筋及び摘出ウサギプルキンエ線維の活動電位パラメータ（APD、活動電位振幅、静止膜電位、活動電位最大立ち上がり速度、収縮力、有効不応期、活動電位回復時間、遅延後脱分極、早期後脱分極）に対して、本薬は 10 $\mu\text{mol/L}$ まで影響を及ぼさなかった。

③麻酔モルモットの循環器系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.10（参考資料））

モルモット（n=7）に、麻酔下で本薬（0.08、0.16、0.32、0.63、1.25 及び 5 mg/kg の順に 15 分間隔で投与）又は溶媒を静脈内投与したとき、0.32 mg/kg 投与後に 1 例で心室性期外収縮がみられたが、用量依存性は認められなかった。5 mg/kg 投与後に投与前値と比較して 26% の心拍数の低下及び 20% の QT 間隔の延長がみられたが、QTc 間隔への影響は認められなかった。

④無麻酔イヌの循環器系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.11、4.2.1.3.12、4.2.1.3.13）

雄性ビーグル犬（10～18 kg、n=2～9）に、本薬 0.31、0.63、1.25 及び 2.5 mg/kg 又は溶媒を経口投与し、投与後 4 時間までの心血管系パラメータ及び心電図に及ぼす影響、並びに全身作用を評価した。本薬 0.31 mg/kg 群では、拡張期血圧及び左心室内圧最小変化速度（以下、「LV dP/dt min」）の一過性の軽度増加、0.63 mg/kg 群では、投与 30 分後に 1 例で期外収縮がみられたが、他の心血管系パラメータ及び心電図に影響はなく、1.25 mg/kg 群では期外収縮はみられなかった。1.25 mg/kg 群では、ベースライン値と比較して心拍数及び心拍出量の低下、拡張期血圧、収縮期血圧、左心室内圧最大変化速度（以下、「LV dP/dt max」）及び全身血管抵抗の増加、QTc 間隔の短縮及び心臓伝導障害（2/4 例）がみられた。2.5 mg/kg 群では、心臓伝導障害（1/2 例）がみられ、全身作用（振戦、吐気、嘔吐、咳）が強く発現したために心血管系に対する詳細な評価は行わなかった。全身作用として、0.31 mg/kg 群で嘔吐、振戦、舐め行動及び吐気、0.63 mg/kg 群で嘔吐、舐め行動及び興奮、1.25 mg/kg 群で舐め行動、あくび、嘔吐及び咳、2.5 mg/kg 群で振戦、嘔吐、吐気及び咳がみられた。

⑤麻酔イヌの循環器系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.14、4.2.1.3.15、4.2.1.3.16）

雄性ビーグル犬（10.3～13.7 kg、n=1～3）に、麻酔下で本薬 0.08、0.24、0.4、0.8 及び 2.4 mg/kg 又は溶媒を静脈内投与し、投与後 3 時間までの心血管系パラメータ、心電図及び呼吸系パラメータに及ぼす影響を評価した。本薬 0.24 及び 0.4mg/kg 群では、投与前値と比較して平均血圧の低下、呼吸数の増加を伴う 1 回換気量の低下及び分時換気量の増加がみられ、0.4 mg/kg 群では、さらに心拍数及び LV dP/dt max の低下がみられたが、いずれも一過性であり、投与後 30 分以内に回復した。0.8 及び 2.4 mg/kg 群では呼吸不全及び循環虚血がみられ、投与 12 分以内に死亡した（各 1/1 例）。

雌雄ビーグル犬（9.5～15.2 kg、雌雄各 n=3）に、麻酔下で本薬（0.04、0.08、0.16、0.32、0.63 及び 1.25 mg/kg の順に 30 分間隔で投与、総投与量：2.48 mg/kg）又は溶媒を静脈内投与し、各用量投与 5 分後の活動電位パラメータ、心血管系パラメータ、心電図及び呼吸系パラメータに及ぼす影響を評価した。本薬 0.04 及び 0.08 mg/kg 群で心拍数の低下、0.08 mg/kg 以上の群で収縮期動脈圧の増加がみられ、溶媒群と有意差が認められたが、投与前値との比較ではいずれの変化も 10%未満であった。また、0.04～0.32 mg/kg 群で収縮期肺動脈圧の増加、0.16 mg/kg 以上の群で LV dP/dt min の増加、1.25 mg/kg 群で APD_{70c} 及び APD_{90c}（70 及び 90%再分極活動電位持続時間の心拍数補正值）並びに QTc 間隔の短縮がみられた。これらの変化以外に、0.32 mg/kg 以上の群の 6 例中 2 例で心拍数、気道抵抗及び呼吸仕事量の増加、並びに脳灌流圧、血圧及び肺動コンプライアンスの低下がみられた。

4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.17）

本薬は 0.8 µg/mL まで ACh 及び塩化バリウムによる摘出モルモット回腸の収縮に影響を及ぼさなかった。本薬は 0.4 µg/mL でヒスタミンによる収縮を増強したが、0.8 µg/mL では影響を及ぼさなかった。また、本薬は 0.16 µg/mL 以上で回腸の自発収縮を増強した。

5) 消化器系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.19、4.2.1.3.20）

雄性 SD ラット（203～244 g、n=6）に、本薬 0.4、1.6 及び 4 mg/kg 又は溶媒を十二指腸内又は経口投与した。本薬は 4 mg/kg まで胃液の分泌量、pH、ペプシン活性（以上、十二指腸内投与）及び炭末輸送（経口投与）に影響を及ぼさなかった。

6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.21）

生理食塩水負荷した雄性 SD ラット（215～233 g、n=6）に、本薬 0.4、1.6 及び 4 mg/kg 又は溶媒を経口投与した。本薬は 4 mg/kg まで尿量及び尿中電解質排泄に影響を及ぼさなかった。

7) 出血時間に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.22）

雄性 CD1 マウス（20.7～24.6 g、n=6）に、本薬 0.4、1.6 及び 4 mg/kg 又は溶媒を経口投与した。本薬 1.6 mg/kg 以上で出血時間の短縮がみられた。

8) *In vitro* 受容体結合試験 (添付資料 4.2.1.3.23)

本薬は、オピオイド μ 受容体に対して弱い親和性 (K_i 値: $1.5 \mu\text{mol/L}$) を示したが、その他の受容体 (アドレナリン α 、アドレナリン β 、ドパミン、セロトニン、ヒスタミン H_1 、mAChR、オピオイド δ 、オピオイド κ 、 $\sigma 1$ 、コレシストキニン、ブラジキニン、ニューロキニン、血管作動性小腸ペプチド、NMDA 及び AMPA 受容体)、カルシウム及びナトリウムチャネル並びにモノアミン (ドパミン、ノルエピネフリン、セロトニン) トランスポーターに対してほとんど結合しなかった。

(4) 薬力学的相互作用試験

資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、ヒトに本薬の臨床用量 (16~24 mg/日) を投与したときの血中濃度を踏まえ、*in vitro* で認められた本薬の AChE 阻害作用及び nAChR に対する増強作用がヒトにおいて期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬のヒト大脳皮質 AChE に対する IC_{50} 値は $5 \mu\text{mol/L}$ ($1,437 \text{ ng/mL}$)、ヒト赤血球 AChE に対する K_i 値は $0.842 \mu\text{mol/L}$ (242 ng/mL) であった。日本人 AD 患者に本薬 16~24 mg/日を反復経口投与したときの平均血漿中濃度は $62.5 \sim 107 \text{ ng/mL}$ であること、及び本薬のヒト血漿たん白結合率 (17.8%) (「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照) を考慮すると、本薬の血漿中遊離型濃度は $51.4 \sim 88.0 \text{ ng/mL}$ となり、AChE に対する本薬の IC_{50} 値及び K_i 値には達していない。しかしながら、本薬の AChE に対する阻害活性は、 $0.1 \mu\text{mol/L}$ (28.7 ng/mL) から認められること (Thomsen T et al. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 29:487-92, 1991)、及び実際に AD 患者に本薬 16~24 mg/日を反復投与すると、脳脊髄液中の AChE が投与前と比較して 30~36% 阻害されたとの報告 (Darreh-Shori T et al. *Neurobiol Aging*, 29:168-84, 2008) があることから、本薬のヒト血漿中遊離型濃度が AChE に対する IC_{50} 値又は K_i 値を上回らなくとも、ヒトで本薬の AChE 阻害作用が期待できると考える。また、本薬の nAChR に対する増強作用は $0.1 \sim 1 \mu\text{mol/L}$ ($28.7 \sim 287 \text{ ng/mL}$) の範囲で認められたことから (「(1) 3) nAChR 及びムスカリン性アセチルコリン受容体を介した細胞内カルシウム動員に対する作用」参照、Samochocki M et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 305:1024-36, 2003)、AChE 阻害作用と同様、*in vitro* で確認された nAChR 増強作用がヒトにおいても期待できると考える。

機構は、ラット脳内 ACh 濃度に対する作用の検討では、経口投与で本薬 20 mg/kg 以上、腹腔内投与で 5.0 mg/kg 以上投与時に脳内 ACh の増加が認められたのに対し、ラット新奇物質探索試験ではそれより低用量 (0.16、2.5 mg/kg) の経口投与で視覚的認知記憶の亢進が認められた理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラット脳内 ACh 濃度に対する作用を検討した試験における ACh の検出限界は 0.6 nmol/L であり、本薬投与前及び低用量群の ACh 濃度は、検出限界未満又は検出限界付近であったことから、低用量群では ACh 濃度の増加が正確に測定できなかった可能性がある。また、シナプス間隙に分泌された微量の ACh は、その後短期間に再取込み又は分解され消失するため、細胞外における ACh 濃度の変化は非常に小さいと考えられ、当該試験で ACh 濃

度の測定に用いた微小透析法により、その変化を検出することは困難である。したがって、本薬の作用発現及び用量反応性を検出可能な細胞外濃度として確認するためには高用量の投与が必要となったと考える。一方、クロニジン誘発散瞳に対する抑制作用を指標に本薬のコリン神経系への活性化作用を検討した試験（添付資料 4.2.1.1.11）では、本薬経口投与の ED₅₀ 値が最小で 0.58 mg/kg であったことから、本薬はこの用量でコリン神経系を活性化していることが示唆されている。以上より、脳内 ACh 濃度測定で有意な ACh 濃度の増加がみられた用量（20 mg/kg）よりも低い用量から実際の脳内 ACh 濃度は増加しており、ラット新奇物質探索試験の用量（0.16、2.5 mg/kg）においても、本薬はコリン神経系を活性化し、視覚的認知機能を亢進したと考えられる。

機構は、脳虚血スナネズミを用いた試験で示された本薬の記憶障害に対する改善作用は AChE 阻害作用、あるいは nAChR 増強作用によるものであると言えるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬投与時のスナネズミの脳内 ACh 濃度を検討したデータはないが、ラットでは 5～40 mg/kg の経口又は腹腔内投与で用量依存的に脳内 ACh 濃度の増加が確認されており（「(1) 5) ラット脳内 ACh 濃度に対する作用」参照）、マウスでも 2～20 mg/kg の経口投与で脳内 AChE が阻害されることが報告されている（Bores GM et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 277:728-38, 1996）ことから、スナネズミにおいても本薬 1 及び 3 mg/kg 投与によって脳内 AChE が阻害され、脳内 ACh 濃度が増加する可能性が考えられる。また、脳虚血スナネズミに、本薬（1 又は 10 mg/kg）を皮下投与することでみられる空間認知記憶の改善や神経細胞死の抑制が nAChR 阻害薬である mecamylamine によって阻害された（Lorrio S et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 322:591-9, 2007）との報告もあることから、脳虚血スナネズミにおける本薬の記憶改善作用及び神経細胞保護作用には、nAChR が関与していることが示唆される。以上より、脳虚血スナネズミを用いた試験で示された本薬の記憶障害に対する改善作用は、本薬の AChE 阻害作用あるいは nAChR 増強作用を介したコリン神経系の活性化によるものと考えられる。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験の成績から、既存の類薬であるドネペジルと同様に、本薬の AChE 阻害作用が示されたこと、本薬の nAChR 増強作用が認められたこと、本薬の投与により神経細胞の脱落がある動物等での学習障害や一部の認知機能に好影響が認められたことから、本薬の AD に対する有効性を示唆する結果が得られていると判断する。一方、安全性薬理試験では、本薬の AChE 阻害作用に起因すると考えられる変化（振戦、身震い、呼吸数の減少等）や循環器系への影響も認められていることから、本薬の臨床的有用性の検討に際しては、本薬の臨床用量を AD 患者に投与したときのリスク・ベネフィットのバランスの判断が重要になると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬及びノルガラタミンの生体試料中濃度は、高速液体クロマトグラフィーー蛍光検出（以下、「HPLC-FLD」）法又は液体クロマトグラフィーータンデム質量分析（以下、「LC-MS/MS」）法で測定された。本薬の血漿及び組織内濃度の定量下限はそれぞれ 0.001～0.005 µg/mL 及び 0.0025～0.01 µg/g、ノルガラタミンの血漿及び組織内濃度の定量下限はそれぞれ 0.002～0.007 µg/mL 及び 0.0025 µg/g であった。生体試料中放射能は液体シンチレーションカウンタ（LSC）を用いて

測定された。

(1) 吸収

1) 単回投与 (添付資料4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.2.3、4.2.2.2.4)

雌雄ラット (雌雄各 $n=3$ /時点) に本薬の ^3H -標識体 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬の最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 $t_{\max}$ 」) はいずれも 0.33 時間であり、最高血漿中濃度 (以下、「 $C_{\max}$ 」) は、雄で 0.211 $\mu\text{g/mL}$ (平均値、以下同様)、雌で 0.491 $\mu\text{g/mL}$ であった。各測定時点の平均血漿中濃度から推定した本薬の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 」) は雄で 0.692 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 2.19 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (ただし、平均値算出の最終時間は雄が投与後 8 時間、雌が投与後 24 時間であった。)、消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は、雄で 3.1 時間、雌で 3.9 時間であった。雌性ラット ($n=3$ /時点) に本薬の ^3H -標識体 1.25 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度の $t_{1/2}$ は 5.1 時間、全身クリアランス (以下、「 CL 」) は 0.879 L/h/kg、最終相における分布容積 (以下、「 V_z 」) は 6.51 L/kg であり、経口投与時の絶対的 BA (以下、「 F 」) は 77.1% であった。

雌性ウサギ ($n=4$) に本薬の ^3H -標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬の $t_{\max}$ は 0.83 時間、 $C_{\max}$ は 0.104 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 0.154 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 0.61 時間であった。

雄性イヌ ($n=4$) に本薬 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬の $t_{\max}$ は 1.0 時間、 $C_{\max}$ は 0.636 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 2.684 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 4.7 時間であった。雄性イヌ ($n=4$) に本薬 1.25 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度の $t_{1/2}$ は 4.1 時間、 CL は 0.737 L/h/kg、 V_z は 4.389 L/kg であり、経口投与時の F は 78% であった。

2) 反復投与 (添付資料4.2.3.4.1.2、4.2.3.4.1.3、4.2.3.4.1.4、4.2.3.7.7.1、4.2.3.7.7.2)

雌雄マウス (雌雄各 $n=1\sim2$ /時点) に本薬 2.5、5 及び 10 mg/kg (初回投与量 5 mg/kg、14 日目に 7.5 mg/kg に増量し、28 日目から 10 mg/kg) を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与したとき、投与 183 日目の未変化体の $C_{\max}$ は、雄で 0.264、0.401 及び 1.240 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 0.179、0.352 及び 0.670 $\mu\text{g/mL}$ 、0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-24} 」) は、雄で 0.733、1.155 及び 2.844 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 0.359、0.711 及び 1.448 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (ただし、平均値算出の最終時間は投与後 6~10 時間であり、最終時間以降の AUC は消失速度定数により推定) であり、 $t_{\max}$ はいずれも 1 時間 (初回血漿中濃度測定ポイント) であった。なお、いずれの薬物動態パラメータも平均血漿中濃度推移に基づき算出された (以下同様)。

雌雄ラット (雌雄各 $n=1\sim2$ /時点) に本薬 10、20 及び 80 mg/kg (36 日目まで 40 mg/kg、以降は 80 mg/kg) を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復経口投与したとき、投与 76 日目の未変化体の $C_{\max}$ は、雄で 1.31、1.96 及び 5.90 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 1.35、2.92 及び 11.2 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} は、雄で 4.71、9.46 及び 56.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 6.01、13.6 及び 66.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。本薬の活性代謝物であるノルガラタミンの $C_{\max}$ は、雄で 0.153、0.192 及び 0.678 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 0.067、0.116 及び 0.537 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} は、雄で 0.882、1.86 及び 12.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、雌では 10 mg/kg 投与時は算出せず、20 及び 80 mg/kg 投与時は 0.955 及び 6.81 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

雌雄ラット (雌雄各 $n=1\sim2$ /時点) に本薬 2.5、10 及び 30 mg/kg (初日から 3 日目まで投与せず、その後 20 mg/kg を投与し、雄は 28 日目、雌は 70 日目以降 30 mg/kg) を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与したとき、投与 182 日目における未変化体の $C_{\max}$ は、雄で 0.312、1.138 及

び 3.166 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 0.576、1.426 及び 3.776 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} は、雄で 1.001、4.848 及び 16.491 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 1.913、7.216 及び 24.832 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、 t_{max} は 0.25～1 時間であった。

雌雄ラット（雌雄各 $n=2$ /時点）に抽出品と合成品の本薬 4 及び 24 mg/kg を 1 日 1 回 1 ヶ月間反復経口投与したとき、抽出品及び合成品の本薬 4 mg/kg 投与 27 日目における未変化体の C_{max} は、雄で 0.258 及び 0.296 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 0.398 及び 0.439 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} は、雄で 1.182 及び 1.279 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （ただし、最終測定時間は 12 時間）、雌で 1.594 及び 1.886 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。抽出品及び合成品の本薬 24 mg/kg 投与 27 日目における未変化体の C_{max} は、雄で 1.580 及び 1.545 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 1.695 及び 2.165 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} は、雄で 8.978 及び 8.524 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 8.908 及び 11.594 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。なお、いずれの投与においても t_{max} は 1 時間（初回血漿中濃度測定ポイント）であった。

雌雄イヌ（雌雄合算で $n=2$ ）に本薬 0.8 及び 8 mg/kg を 1 日 1 回 1 ヶ月間反復経口投与したとき、本薬 0.8 mg/kg 投与時の投与 0 及び 23 日目並びに本薬 8 mg/kg 投与時の投与 0 及び 23 日目の未変化体の C_{max} は、0.199 及び 0.201 $\mu\text{g/mL}$ 並びに 1.791 及び 1.512 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC （投与 0 日： $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、投与 23 日目： AUC_{0-24} ）は、0.507 及び 0.512 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに 5.139 及び 4.313 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （ただし、平均値算出の最終時間は 0.8 mg/kg が投与後 8 時間、8 mg/kg が投与後 24 時間）であり、ノルガラタミンの C_{max} は、0.0258 及び 0.0316 $\mu\text{g/mL}$ 並びに 0.301 及び 0.259 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC （投与 0 日： $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、投与 23 日目： AUC_{0-24} ）は、0.275 及び 0.403 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 並びに 3.212 及び 2.601 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

(2) 分布

1) 臓器及び組織への分布（添付資料 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.3.1）

雌雄ラット（雌雄各 $n=3$ /時点）に本薬の ^3H -標識体 2.5 mg/kg を単回経口投与したときの組織における不揮発性放射能濃度が投与 0.33、1、3、8、24、48 及び 96 時間後に測定された。各組織における不揮発性放射能濃度は、大腸及び膀胱を除き、投与後 1 時間以内に最高濃度となり、投与 96 時間後には、いずれの組織においても 0.02 $\mu\text{g eq/g}$ 以下又は検出限界未満に減少した。また、消化管及び膀胱を除くと雄では肝臓及び腎臓で、雌では脾臓、唾液腺、肝臓及び腎臓で特に高い推移を示した。血漿、脳、唾液腺、肝臓、腎臓、副腎、精巣及び筋肉における未変化体濃度は、投与後 1 時間以内に最高濃度となり、いずれの組織においても血漿に比べて高い推移を示し、投与 48 時間後にはいずれの組織においても定量下限未満まで減少した。

雄性有色ラット（ $n=1$ /時点）に本薬の ^3H -標識体 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8、24 及び 120 時間後の不揮発性放射能濃度推移は、有色皮膚と白色皮膚では同様であった。一方、眼球中の不揮発性放射能濃度は血液中より高く推移し、眼球及び血液中の不揮発性放射能濃度は、投与 8 時間後では 8.75 及び 0.245 $\mu\text{g eq/g}$ 、投与 24 時間後では 6.47 及び 0.0205 $\mu\text{g eq/g}$ 、投与 120 時間後では 0.535 及び 0.0021 $\mu\text{g eq/g}$ であった。

2) *In vitro* 血漿たん白結合及び血球移行性（添付資料 4.2.2.3.2）

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿及び血液に本薬の ^{14}C -標識体 100 ng/mL （最終濃度）を添加したとき、本薬の血漿たん白結合率は、16.4（平均値、以下同様）、24.5、12.6 及び 12.5% と低く、血液/血漿中濃度比は、1.14、1.04、1.20 及び 1.18 であった。

3) 胎児移行 (添付資料4.2.2.3.3)

妊娠 18 日目のラット (n=1/時点) に、本薬の ^3H -標識体 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5、2、8 及び 24 時間後の胎児の不揮発性放射能濃度は、母体血液の 0.70～1.06 倍の範囲で推移した。また、母動物組織中の放射線濃度は、母体血液の不揮発性放射能濃度と比較して、胎盤で 1.54～2.25 倍、胚膜で 2.13～4.69 倍、羊水で 0.52～0.74 倍であり、乳腺で 1.12～4.58 倍であった。

4) 脳内移行 (添付資料4.2.3.7.7.1、4.2.3.7.7.2)

雌雄ラット (雌雄各 n=2) に本薬 4 及び 24 mg/kg を 1 日 1 回 1 ヶ月間反復経口投与したとき、28 日目における投与約 2 時間後の未変化体の血漿中濃度は、雄で 0.0950 及び 0.883 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 0.165 及び 1.258 $\mu\text{g/mL}$ 、脳内濃度は、雄で 0.173 及び 1.428 $\mu\text{g/g}$ 、雌で 0.261 及び 2.075 $\mu\text{g/g}$ であった。また、ノルガラントミンの脳内濃度は、雄で 0.0174 及び 0.125 $\mu\text{g/g}$ 、雌で 0.0138 及び 0.104 $\mu\text{g/g}$ であった。

雌雄イヌ (雌雄合算で n=2) に本薬 0.8 及び 8 mg/kg を 1 日 1 回 1 ヶ月間反復経口投与したとき、28 日目における投与約 24 時間後の未変化体の血漿中濃度は、定量下限未満 (< 0.002 $\mu\text{g/mL}$) 及び 0.0064 $\mu\text{g/mL}$ 、脳内濃度は、0.0028 及び 0.0235 $\mu\text{g/g}$ であった。また、ノルガラントミンの血漿中濃度は、定量下限未満 (< 0.002 $\mu\text{g/mL}$) 及び 0.0167 $\mu\text{g/mL}$ 、脳内濃度は、0.0096 及び 0.0758 $\mu\text{g/g}$ であった。

(3) 代謝

1) *In vitro*代謝 (添付資料4.2.2.4.1、4.2.2.4.2)

雌雄マウス、雌雄ラット、雄性イヌ及び雌性ウサギの肝細胞懸濁液、初代培養肝細胞、肝ミクロソーム及び肝ホモジネート上清画分 (12,000×g) に本薬の ^{14}C -標識体又は ^3H -標識体を添加し、37℃で約 2 時間 (初代培養肝細胞のみ約 2 日間) インキュベートし、本薬の代謝を検討した。主要な代謝物は、雌雄マウスではノルガラントミン及び *O*-脱メチル-ガラントミンのグルクロン酸抱合体、雌雄ラットでは本薬のグルクロン酸抱合体及び *O*-脱メチル-エピガラントミンのグルクロン酸抱合体、雄性イヌでは本薬のグルクロン酸抱合体、本薬の *N*-酸化体、ノルガラントミン及びガラントミノン、雌性ウサギでは *O*-脱メチル-ガラントミン、*O*-脱メチル-ガラントミンのグルクロン酸抱合体及び *O*-脱メチル-エピガラントミンのグルクロン酸抱合体であり、主要な代謝物に種差が認められた。ヒトで認められた代謝物 (*O*-脱メチル-ガラントミン、本薬の *N*-酸化体、ガラントミノン、ノルガラントミン、エピガラントミン、本薬のグルクロン酸抱合体、及び *O*-脱メチル-ガラントミンのグルクロン酸抱合体) のうち、*O*-脱メチル-ガラントミンが雌雄ラット、エピガラントミンが雌雄マウス及び雌雄ラットで同定された。また、初代培養肝細胞におけるインキュベート後の未変化体の残存率は、雄性マウスで 80.6～82.2%、雌性マウスで 52.9～63.8%、雄性ラットで 2.0～7.5%、雌性ラットで 6.2～20.8%、雄性イヌで 22.2～23.4%であり、雌性ウサギでは未変化体は検出されなかった。

2) *In vivo*代謝

①血漿中代謝物 (添付資料 4.2.2.2.3、4.2.2.4.3、4.2.2.4.4)

雌雄ラット（雄：n=3、雌：n=4）に本薬の³H-標識体 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間後の血漿中には、雌雄とも主に未変化体（血漿中不揮発放射能に対する割合：雄 40.6%、雌 59.1%、以下同様）が認められ、主要な代謝物は、*O*-脱メチル-エピガランタミンのグルクロン酸抱合体（雄 25.4%、雌 14.2%）、*O*-脱メチル-ガランタミンのグルクロン酸抱合体（雄 13.8%、雌 11.0%）及び本薬のグルクロン酸抱合体（雄 10.0%、雌 4.3%）であり、血漿中不揮発放射能に対する代謝物の割合に性差が認められた。

雌性ウサギ（n=4）に本薬の³H-標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの投与 8 時間後の未変化体は定量下限未満（< 500 dpm）であり、血漿中の主要な代謝物は *O*-脱メチル-ガランタミンのグルクロン酸抱合体（74.8%）であった。

雄性イヌ（n=3）に本薬の³H-標識体 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間後の血漿中の未変化体及び主要な代謝物の血漿中不揮発放射能に対する割合は、本薬の *N*-酸化体（64.6%）、未変化体（16.5%）、ノルガランタミン（5.4%）及び本薬のグルクロン酸抱合体（4.5%）であった。

②糞尿中代謝物（添付資料 4.2.2.4.3、4.2.2.4.4）

雌雄ラット（雌雄各 n=5）に本薬の³H-標識体 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに排泄された尿中には主に未変化体（投与量に対する割合：雄 15.9%、雌 32.6%、以下同様）が認められ、主要な代謝物は、血漿中の主要な代謝物である *O*-脱メチル-エピガランタミンのグルクロン酸抱合体（雄 7.9%、雌 4.5%）、*O*-脱メチル-ガランタミンのグルクロン酸抱合体（雄 4.9%、雌 4.6%）、本薬のグルクロン酸抱合体（雄 4.1%、雌 4.5%）に加えて、雄ではノルガランタミン（7.9%）、本薬の *N*-酸化体（6.4%）及びエピガランタミン（3.8%）、雌では本薬の硫酸抱合体（8.2%）、ノルガランタミン（5.7%）及びエピガランタミン（4.5%）であった。糞中には未変化体が雄で 5.6%、雌で 12.3%認められ、主要な代謝物は、雄では未同定代謝物（M18、5.7%）及び *O*-脱メチル-エピガランタミン（5.1%）、雌では本薬の硫酸抱合体（8.5%）であった。

雄性イヌ（n=3）に本薬の³H-標識体 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに排泄された尿中には主に未変化体（46.2%）が認められ、主要な代謝物は、ノルガランタミン（18.6%）及び本薬のグルクロン酸抱合体（14.7%）であった。糞中には未変化体が 1.14%認められ、主要な代謝物は、*O*-脱メチル-ガランタミン（1.25%）及びノルガランタミン（1.21%）であった。

3) 薬物代謝酵素への影響（添付資料4.2.2.4.5）

雌雄ラット（雌雄各 n=4）に本薬 10、20 及び 80 mg/kg（36 日目まで 40 mg/kg、以降は 80 mg/kg）又は溶媒を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復経口投与したときの肝代謝酵素系に及ぼす本薬の影響について検討した。相対肝重量、ミクロソームたん白含量及びチトクローム P450（以下、「CYP」）含量は、ミクロソームたん白含量が雌性ラット 20 mg/kg 投与群において約 23%増加したことを除き、溶媒投与群と同程度であった。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中への排泄（添付資料4.2.2.4.3、4.2.2.4.4）

雌雄ラット（雌雄各 n=5）及び雄性イヌ（n=3）に、本薬の ^3H -標識体 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間以内に投与放射能の約 90%が尿中又は糞中へ排泄され、雌雄ラットの投与後 96 時間までの尿及び糞中排泄率は、雄で 60.04 及び 38.40%、雌で 64.71 及び 33.94%、雄性イヌの投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率は、90.67 及び 6.63%であった。

<審査の概要>

機構は、妊娠ラットに本薬の ^3H -標識体を単回投与したとき、本薬の胎児への移行が認められていること及び妊娠ラットの乳腺内放射能濃度が母体血液と比較して高く推移していることが認められていることから、これらの情報を添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載して注意喚起を行う必要性について、胎児の毒性所見の有無及びその程度も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。妊娠 18 日のラットに本薬の ^3H -標識体を単回経口投与したとき、本薬由来化合物の胎児移行が認められたものの、胎児内と母体血液中の不揮発性放射能濃度は同程度で推移したことから、本薬由来化合物が胎児に蓄積する可能性は低いと考える。また、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験の結果、本薬は胚・胎児毒性及び催奇形性を示さなかった（「3. (iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」参照）。したがって、ラットにおいて、本薬の胎児への移行が認められたことに関する注意喚起を行う必要はないと考える。なお、動物実験（ラット）において乳腺への移行が示唆されたことについては、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」において記載し、注意喚起を行う。

機構は、有色ラットを用いた試験において、本薬由来化合物がメラニンと結合することが示唆されたことから、本薬投与時における眼の安全性に関する注意喚起を行う必要はないか尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。有色ラットに本薬の ^3H -標識体を単回投与したときの眼球内不揮発性放射能濃度は、投与 8 時間後と 24 時間後で同程度であり、投与 120 時間後でも眼球内に検出された。しかしながら、投与 120 時間後の眼球内不揮発性放射能濃度は投与 8 及び 24 時間後の約 1/16 及び 1/12 と減少しており、本薬由来化合物とメラニンとの結合は可逆的であると考えられる。また、イヌを用いた 12 ヶ月の反復投与毒性試験において、眼科学的検査で特記すべき所見はみられなかった。以上より、本薬由来化合物がメラニンと結合することが示唆されたものの、本薬投与時における眼の安全性に関する注意喚起を行う必要性はないと考える。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、依存性試験、不純物の毒性試験、本薬の抽出品と合成品の毒性を比較検討する試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1.1、4.2.3.1.2、4.2.3.1.3）

Swiss-Webster マウス、SD ラット及びビーグル犬を用いた単回経口投与試験が実施され、概略の致死量は、マウスで 36 mg/kg、ラットで 36 mg/kg 超（雄）及び 36 mg/kg（雌）、イヌで 8 mg/kg 超と判断された。なお、投与後の症状としていずれの動物においても振戦、流涎が認められ、さ

らにマウス又はラットでは自発運動の低下、下腹部の汚れ、流涙等が、イヌでは嘔吐が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.3)

雌雄 SD ラット (雌雄各 n=10) に本薬 0.8、4 及び 8 mg/kg/日が 1 ヶ月間経口投与された。なお、投与 2 週間で毒性学的な影響が認められなかったため、投与 16 日から中間用量の 4 mg/kg/日が 12 mg/kg/日に増量された。いずれの投与群においても、本薬投与に起因する毒性が認められなかったことから、無毒性量は 12 mg/kg/日と判断された。

2) ラット 6 ヶ月間及び 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.4、4.2.3.2.5)

雌雄 SD ラットに本薬 1.6、8、16 及び 32 mg/kg/日を 6 ヶ月間 (雌雄各 n=15) あるいは 12 ヶ月間 (雌雄各 n=25~35) 経口投与したとき、対照群の雄雌各 1 例、1.6 mg/kg/日群の雌 1 例、8 mg/kg/日群の雄 1 例、16 mg/kg/日群の雌雄各 1 例、32 mg/kg/日群の雄 3 例及び雌 11 例で切迫屠殺あるいは死亡が認められた。病理組織学的検査の結果、本薬投与群のうち 16 mg/kg/日群の雄 1 例 (大型腫瘤による切迫屠殺) 及び雌 1 例 (採血後に死亡)、並びに 32 mg/kg/日群の雌 1 例 (悪性リンパ腫) 以外の切迫屠殺例及び死亡例の死因は不明であった。

6 ヶ月間投与の影響として、8 mg/kg/日以上群の雌雄で行動異常、筋攣縮、血液生化学的検査値の変動 (グルコースの増加等)、8 mg/kg/日以上群の雌及び 16 mg/kg/日以上群の雄で唾液腺の腺房細胞肥大、下腹部の汚れ、16 mg/kg/日以上群の雌雄で多尿、流涎、体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少、16 mg/kg/日以上群の雌及び 32 mg/kg/日投与群の雄で唾液腺重量の高値、振戦、32 mg/kg/日群の雌雄で流涙、色素涙、雌で着色鼻汁が認められた。以上より、無毒性量は 1.6 mg/kg/日と判断された。

12 ヶ月間投与の影響として、8 mg/kg/日以上群の雌雄で行動異常、筋攣縮、下腹部の汚れ、体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少、唾液腺の腺房細胞肥大、肺の泡沫状マクロファージの集簇、血液生化学的検査値の変動 (グルコースの増加等)、8 mg/kg/日以上群の雌及び 16 mg/kg/日以上群の雄で振戦、唾液腺重量の高値、8 mg/kg/日以上群の雌及び 32 mg/kg/日群の雄で白血球数及びリンパ球数の減少、16 mg/kg/日以上群の雌雄で流涙、流涎、多尿、雌で眼球突出、16 mg/kg/日以上群の雌及び 32 mg/kg/日群の雄で着色鼻汁、32 mg/kg/日群の雌雄で色素涙、腹部湿潤、肺の黄褐色化が認められた。なお、1 ヶ月間の休薬により、上記の変化に回復又は回復傾向が認められた。以上より、無毒性量は 1.6 mg/kg/日と判断された。

3) イヌ 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.7)

雌雄ビーグル犬 (雌雄各 n=3) に本薬 0.8、3.2 及び 9.6 mg/kg/日が 1 ヶ月間経口投与された。0.8 mg/kg/日以上群の雌雄で血管拡張が認められ、3.2 mg/kg/日以上群の雌雄で振戦、咳、嘔吐、舌舐めずり、膀胱の筋層の変性、3.2 mg/kg/日以上群の雌及び 9.6 mg/kg/日群の雄で軟便/液状便、9.6 mg/kg/日群の雌雄で流涎、行動異常、平衡障害、雄で努力性呼吸、胃の筋層の慢性炎症が認められた。0.8 mg/kg/日群で認められた血管拡張は投与初日のみに認められた一過性の変化であったことから、無毒性量は 0.8 mg/kg/日と判断された。

4) イヌ 6 ヶ月間及び 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.9、4.2.3.2.10)

雌雄ビーグル犬に本薬 1.6、4 及び 8 mg/kg/日 が 6 ヶ月間 (雌雄各 n=4) あるいは 12 ヶ月間 (雌雄各 n=4~7) 経口投与された。

6 ヶ月間投与の影響として、1.6 mg/kg/日以上 の群の雌雄で自発運動の亢進、振戦、線維束性収縮、流涙、流涎、下痢、粘液便、1.6 mg/kg/日以上 の群の雄及び 4 mg/kg/日以上 の群の雌で軟便、4 mg/kg/日以上 の群の雄で血便、4 mg/kg/日群の雄及び 8 mg/kg/日群の雌で尿失禁、8 mg/kg/日群の雌雄で自発運動の低下、運動失調、膀胱の筋層の巣状変性、雄で浅速呼吸、体重増加抑制、雌で嘔吐、鼻汁、努力性呼吸、腸蠕動喪失、筋硬直が認められた。以上より、1.6 mg/kg/日群で認められた影響は、本薬の薬理作用に起因する変化であり、器質的な変化を伴わなかったことから無毒性量は 1.6 mg/kg/日と判断された。

12 ヶ月間投与の影響として、1.6 mg/kg/日以上 の群の雌雄で自発運動の亢進、振戦、線維束性収縮、流涙、流涎、下痢、粘液便、1.6 mg/kg/日以上 の群の雄及び 4 mg/kg/日以上 の群の雌で軟便、4 mg/kg/日以上 の群の雄で血便、雌で子宮重量の高値、子宮内膜過形成、黄体の大型化を伴う子宮の偽妊娠、4 mg/kg/日以上 の群の雄及び 8 mg/kg/日群の雌で尿失禁、8 mg/kg/日群の雌雄で自発運動の低下、運動失調、浅速呼吸、雄で体重増加抑制、雌で嘔吐、鼻汁、努力性呼吸、腸蠕動喪失、筋硬直、子宮の膨張、膀胱の筋層の巣状又は多巣変性が認められた。なお、雌性生殖器への影響が認められた 8 mg/kg/日群の 1 例を除いて、上記所見は 1 ヶ月の休薬により回復した。以上より、1.6 mg/kg/日群で認められた影響は、本薬の薬理作用に起因する変化であり、器質的な変化を伴わなかったことから、無毒性量は 1.6 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (添付資料 4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2)、マウスリンフォーマ TK 試験 (添付資料 4.2.3.3.1.3)、染色体異常試験 (添付資料 4.2.3.3.1.4)、*in vivo* 試験としてマウス小核試験 (添付資料 4.2.3.3.2.1) が実施された。復帰突然変異試験において復帰変異コロニー数の増加が認められたが、3 試験中 1 試験であり再現性が認められなかったことから、遺伝子突然変異誘発性は認められないと判断された。また、染色体異常試験において、染色体異常細胞の出現頻度に有意な上昇が認められたが、染色体異常細胞の出現頻度は背景データの範囲内であることや用量依存性が認められない上昇であったことから、生物学的意義は低いものと判断された。なお、小核試験を含め、その他全ての試験において陰性結果が得られた。

(4) がん原性試験

1) マウス 24 ヶ月間反復経口投与長期がん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.2)

雌雄 CD1 マウス (雌雄各 n=60) に、本薬 2.5、5 及び 10 mg/kg/日 が 24 ヶ月間経口投与された。なお、10 mg/kg/日群では投与初日に雌 3 例が死亡したため、以後高用量群は 5 mg/kg/日 が 13 日間、7.5 mg/kg/日 が 14 日間投与され、以後試験終了時まで 10 mg/kg/日 が投与された。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はがん原性を示さないと判断された。なお、非腫瘍性変化として、体重減少、体重増加抑制、鎮静、白血球数の減少、腸間膜リンパ節の顆粒球造血の減少等が認められた。

2) ラット 24 ヶ月間反復経口投与長期がん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1.4）

雌雄 Wistar ラット（雌雄各 n=60）に本薬 2.5、10 及び 30 mg/kg/日が 24 ヶ月間経口投与された。なお、30 mg/kg/日群では当初 40 mg/kg/日が投与されていたが、本薬投与に起因したと思われる死亡が投与初期に雄 3 例及び雌 12 例に認められたことから、新たな動物が補充され、3 日間の休薬後に 20 mg/kg/日で投与が再開され、雄では投与 4 週以降、雌では投与 10 週以降 30 mg/kg/日が投与された。

10 mg/kg/日以上群の雌で子宮及び子宮頸部の腺癌及び癌の発生率の増加、雌性生殖器官（子宮、子宮頸部及び膣）の肉腫の発生率の増加が認められた。このうち、子宮及び子宮頸部の腺癌及び癌の発生率の増加は、血中プロラクチン濃度が減少した結果として雌性生殖器官におけるエストロゲンが優位になったために生じたものであると考えられること、雌性生殖器官の肉腫の発生率は背景データの範囲内であることから、本薬はがん原性を示さないと判断された。

なお、非腫瘍性変化として、体重減少、体重増加抑制、下腹部の汚れ、振戦、摂餌量の減少、血清プロラクチン濃度の減少、乳腺の管状腺房発達の減少、黄体の所見（黄体数の増加、好塩基性黄体、好酸性黄体）、膣の角化の増加、肝臓の所見（濃染肝細胞胞体、色素沈着の増加）、脾臓の大型ランゲルハンス島の減少、鼻部痂皮の発生率の増加等が認められた。

3) トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験（添付資料 4.2.3.4.2.2（参考資料））

雌雄 p53 欠損トランスジェニックマウス（雌雄各 n=15）に、本薬 2.5、5、10 及び 20 mg/kg/日が 6 ヶ月間経口投与された。20 mg/kg/日群では死亡の発現頻度が高く、本薬投与に起因する死亡が雄で 8 例、雌で 1 例に認められた。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はがん原性を示さないと判断された。なお、非腫瘍性変化として、鎮静、振戦、体重及び体重増加量の減少、摂餌量減少、白血球数及びリンパ球数の減少等が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.1.2）

雌雄 SD ラット（雌雄各 n=25）に本薬 2、8 及び 16 mg/kg/日が、雄では交配 60 日前から交配期間中、雌では交配 14 日間前から妊娠 17 日まで経口投与された。親動物では、8 mg/kg/日以上群の雌雄で振戦、体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少、16 mg/kg/日群の雌雄で流産、性周期の遅延傾向、雄で喘鳴、死亡が認められ、胎児では、8 mg/kg/日以上群で胸骨分節異常の発現率の増加が認められた。以上より、親動物の一般毒性に対する無毒性量は 2 mg/kg/日、親動物の生殖能に対する無毒性量は 16 mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg/日と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.1）

妊娠 SD ラット（n=24）に、不純物 A*及び B*を各 1%添加した本薬 2 及び 16 mg/kg/日が妊娠 6～17 日の間経口投与された。母動物では、16 mg/kg/日群で歩行失調、歩行異常、外部刺激に対する反応亢進、ヘッドアップ、振戦、流産、舌舐めずり、体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められ、胎児では、16 mg/kg/日群で頭頂間骨の不完全骨化の発現率の増加が認められた。なお、胎児の所見は、全身性の骨格への影響はみられなかったことから、毒性学的に

意義ある変化ではないと判断された。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 2 mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対する無毒性量は 16 mg/kg/日と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.4）

妊娠 NZW ウサギ（n=20）に、本薬 4、12、28 及び 40 mg/kg/日が妊娠 6～18 日の間経口投与されたとき、初回投与後に一般状態の悪化が認められたため、40 mg/kg/日群の 1 例が屠殺された。母動物では、12 mg/kg/日以上群で流産、28 mg/kg/日以上群で振戦、体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少、40 mg/kg/日群で攻撃的な踏み鳴らし行動、排便異常（糞便の減少、水様便、軟便及び無便）が認められ、胎児では、本薬投与による影響は認められなかった。なお、母動物で認められた流産は各用量群で 1 例ずつであり、その発現例数に用量依存的な増加はみられなかったことから、本薬投与による影響ではないと判断された。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 12 mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対する無毒性量は 40 mg/kg/日と判断された。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3.1）

妊娠 SD ラット（n=25）に、本薬 2、8 及び 16 mg/kg が妊娠 6 日～分娩後 20 日まで経口投与された。母動物では、8 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、摂餌量の減少、16 mg/kg/日群で振戦、流産が認められ、出生児では、8 mg/kg/日以上群の雌雄で体重減少が認められた。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 2 mg/kg/日、母動物の生殖能に対する無毒性量は 16 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 2 mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 依存性試験

本薬の構造式はモルヒネと類似していることから、オピオイド受容体に関連した依存性試験として以下の試験が実施された。

①マウス逃避跳躍行動試験（添付資料 4.2.3.7.4.1）

雄 CD1 マウス（n=6）に、本薬（投与 1 日目に 0.2 から 3.2 mg/kg まで 5 回に分けて漸増）あるいはモルヒネ（投与 1 日目に 8 から 100 mg/kg まで 5 回に分けて漸増）が 2 日間反復腹腔内投与され（2 日目は各最大用量を 1 日 2 回投与）、最終投与 2 時間後にナロキソン 100 mg/kg あるいは生理食塩液が単回腹腔内投与された。投与後 10 分間の跳躍回数を測定した結果、ナロキソン投与によりモルヒネ投与群では退薬症候である跳躍が全例に認められ、平均回数は 37 回であったのに対して、本薬投与群では 1 例に 1 回みられたのみであったことから、本薬に身体依存性はないと判断された。

②ラット薬物弁別試験（添付資料 4.2.3.7.4.2（参考資料））

オペラント装置によりレバー押し訓練を行い、弁別能を獲得した雄 Wistar ラット（n=5）に本薬 0.16、0.63、2.5 及び 5 mg/kg を皮下投与して、フェンタニルに対する般化作用及びフェンタニルに対する拮抗作用の有無を評価した結果、どちらに対しても反応を示さなかったことから、本薬に精神依存性はないと判断された。

2) 不純物の毒性試験

①ラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.7.6.1）

雌雄 Wistar ラット（雌雄各 n=10）に、本薬あるいは不純物 B*の塩酸塩である不純物 C*を 1%添加した本薬 4 及び 24 mg/kg/日が 1 ヶ月間経口投与された。24 mg/kg/日群の雄で体重減少、体重増加抑制、雌雄で振戦、流涎等の所見が認められたが、不純物 C*添加及び非添加において毒性に差は認められなかった。

②細菌を用いた復帰突然変異試験（添付資料 4.2.3.7.6.3）

不純物 B*を 1%添加した本薬を用いて、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されたが、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

③ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（添付資料 4.2.3.7.6.2）

不純物 B*の塩酸塩である不純物 C*を 2%添加した本薬を用いて、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が実施されたが、染色体異常を有する細胞の出現頻度に統計学的に有意な上昇は認められなかった。

3) 本薬の抽出品と合成品の比較検討（添付資料 4.2.3.7.7.1、4.2.3.7.7.2、4.2.3.7.7.3）

本薬の抽出品と合成品の毒性を比較検討する目的で、ラット 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験、イヌ 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験及び細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。抽出品及び合成品の毒性所見及びその程度に差は認められず、製造方法の変更による本薬の毒性学的プロファイルへの影響はないものと判断された。

<審査の概要>

(1) 雌性生殖器の所見について

機構は、ラットを用いた反復投与毒性試験及びがん原性試験において認められた雌性生殖器の所見（子宮内膜過形成、偽妊娠、子宮癌、黄体の増加、膣の角化等）の発現機序を踏まえた上で、ヒトに対する安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は AChE 阻害薬であるため、本薬の投与により、ラット脳内の ACh 濃度が増加し、ACh の濃度増加に伴い隆起漏斗系ドパミンニューロン及びドパミン放出が刺激され、プロラクチン放出が阻害されると考えられる（Grandison L and Meites J. *Endocrinology*. 99(3):775-9, 1976、Grandison L et al. *Proc Soc Exp Biol Med*, 145:1236-9, 1974、Libertun C and McCann SM. *Proc Soc Exp Biol Med*, 147:498-504, 1974）。実際に、ラット 24 ヶ月間反復経口投与長期がん原性試験において血清プロラクチン濃度を測定した結果、子宮内膜（腺）癌の発生率に増加が認められた 30 mg/kg/日群に、プロラクチンの有意な低下が認められた。プロラクチンが低下するとプロゲステロンの産生が抑制されるため、相対的にエストロゲンが優位となるが、プロゲステロンに対しエストロゲンが優位である Donryu ラットで子宮内膜腺癌の発現が増加すること（Nagaoka T et al. *J Cancer Res Clin Oncol*, 116:623-8, 1990）が知られているように、本薬投与で認められた雌性生殖器に対する影響（子宮内膜過形成、偽妊娠、子宮癌、黄体の増加、膣の角化等）は、血清プロラクチン濃度の低下に起因したエストロゲンの作用により惹起されたものと推測される。ヒトにおいても、本薬投与によりコリン作動性刺激が亢進し、ドパミ

ンの放出を介してプロラクチンの低下は起きると推測されるが、女性ではプロラクチンの血清中濃度はもともと低いこと、また、プロラクチンはエストラジオール、黄体形成ホルモン及びプロゲステロンの変動と連動しないこと (Ben-Jonathan N et al. *Endocr Rev*, 29:1-41, 2008.) から血清プロラクチン濃度の変動により影響を受ける性ホルモンはないと考えられる。なお、国内臨床試験では乳癌や子宮内膜癌等のエストロゲン依存性悪性腫瘍は報告されていない (「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」参照)。また、海外において市販後 (2000 年 3 月 1 日～2010 年 2 月) に自発報告された重篤な有害事象のうち「良性、悪性および詳細不明の新生物 (SOC)」は 76 例報告されているが、その主なものは結腸癌 8 例、肺の悪性新生物 7 例であり、エストロゲン依存性悪性腫瘍に分類される新生物の報告は少なかった (乳癌 3 例、転移性乳癌 1 例)。

(2) 膀胱筋層の変性について

機構は、イヌを用いた反復投与毒性試験において認められた膀胱の筋層変性の発現機序を踏まえた上で、ヒトに対する安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。AChE 阻害薬はコリン神経系を介して泌尿器系活動を亢進させることから、イヌ反復経口投与毒性試験で認められた膀胱筋層の変性は、本薬の薬理作用に起因した泌尿器系活動亢進に由来する所見であると考えられる。6 ヶ月間反復経口投与毒性試験において膀胱筋層の変性が認められなかった 4 mg/kg 群の本薬の投与 2 時間後の血漿中濃度 (以下「C (2)」) は、予定臨床最大用量での C_{max} (81.9 ng/mL) と比較して、雄で 4.0 倍 (324 ng/mL)、雌で 5.6 倍 (459 ng/mL) 高く、12 ヶ月間反復経口投与毒性試験において膀胱筋層の変性が認められなかった用量での C (2) は、雄 (8 mg/kg 群) で 16.0 倍 (1,311 ng/mL)、雌 (4 mg/kg 群) で 5.8 倍 (474 ng/mL) 高かった。したがって、膀胱筋層の変性の無作用量での本薬の C (2) は、予定臨床最大用量での C_{max} より高いことから、ヒトにおいて泌尿器系活動亢進に由来する有害事象が発現するリスクは低いものとする。

また、イヌを用いた 6 及び 12 ヶ月間反復投与毒性試験の成績から AUC は求められないため、ヒトに臨床用量を投与したときの AUC と直接比較することはできないが、イヌに 0.8 mg/kg/日を 1 ヶ月間反復経口投与したときの投与 23 日目の AUC_{0-24} を 2 倍すると、1.6 mg/kg 投与群の AUC_{0-24} は 768～1,024 ng·h/mL と推定され、ヒトに予定臨床最大用量を投与したときの AUC_{0-24} (1,179 ng·h/mL : 12 時間の投与間隔における AUC の 2 倍値) とほぼ同様の値となる。しかし、泌尿器系に関連する有害事象として、国内臨床試験 (GAL-JPN-3 及び GAL-JPN-5 試験の統合) における腎および尿路障害 (SOC)、尿失禁及び頻尿の発現割合を調査した結果、本薬群の当該事象の発現割合は、16 mg/日群 4.6% (15/324 例)、0.9% (3/324 例) 及び 1.2% (4/324 例)、24 mg/日群 4.7% (15/320 例)、1.9% (6/320 例) 及び 0% (0/320 例) であり、プラセボ群 [5.4% (18/333 例)、2.4% (8/333 例) 及び 0.6% (2/333 例)] と同程度であった。また、海外臨床試験 (GAL-USA-10 試験) における本薬群とプラセボ群の尿失禁及び排尿頻回の発現割合の関係についても同様であり、国内外の臨床試験において、膀胱筋層の変性に起因すると考えられる有害事象が本薬投与群に多く発現するという傾向は認められなかった。以上より、ヒトにおいて泌尿器系活動亢進に由来する有害事象が発現するリスクは低いと考える。

機構は、以上 (1) 及び (2) の申請者の回答を了承したが、本薬の安全性については以下のように考える。イヌで認められた膀胱筋層の変性について、コリンエステラーゼ阻害薬が一般的に

有する薬理作用に起因した所見であるとする申請者の説明は概ね妥当であり、①当該所見については C_{max} の観点からは十分な安全域が示されていること、②国内外臨床試験あるいは海外市販後調査において、腎及び尿路障害に関連する副作用が認められていないことを考慮すると、添付文書上で膀胱筋層の変性についての注意喚起をする必要性は、現時点では低いと考える。しかし、当該所見は、AUC の観点からの安全域は 1 倍であること、薬理作用の延長上に存在する毒性であり、ヒトへの外挿性を否定するものではないことから、本薬の長期使用時の安全性等については製造販売後調査等においても、さらなる情報収集に努める必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学の概要

<提出された資料の概略>

海外臨床試験及び国内臨床試験 2 試験 (GAL-JPN-1 及び GAL-JPN-2 試験) における本薬及びノルガランタミンの血漿中及び尿中濃度は、バリデートされた HPLC-FLD 法で測定され、本薬濃度の定量下限は血漿で 1.0 ng/mL (海外臨床試験)、及び 1 ng/mL (GAL-JPN-1 及び GAL-JPN-2 試験)、尿で 1.0 ng/mL (海外臨床試験)、及び 50.0 ng/mL (GAL-JPN-1 及び GAL-JPN-2 試験) であった。また、ノルガランタミンの定量下限は血漿で 2.0 ng/mL (海外臨床試験)、及び 10.0 ng/mL (GAL-JPN-1 及び GAL-JPN-2 試験)、尿で 2.0 ng/mL (海外臨床試験)、及び 50.0 ng/mL (GAL-JPN-1 及び GAL-JPN-2 試験) であった。国内臨床試験 3 試験 (JNS023-JPN-01、GAL-JPN-3 及び GAL-JPN-6 試験) における本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS 法で測定され、定量下限は 1.00 ng/mL であった。

(1) 異なる剤形間の BE

国内における主な臨床試験では、国内市販予定製剤である本薬 4、8 及び 12 mg 錠が使用され、12 mg 錠のみ海外と異なる製剤が用いられた。本申請にあたり、新たに開発された本薬 OD 錠 8mg と本薬 8 mg 錠の BE、本薬 12 mg 錠と海外市販製剤 12 mg 錠の BE、フィルムコーティング錠及び OD 錠の異なる含量の製剤間の BE、並びに本薬 4 mg/mL 内用液と海外市販製剤 12 mg 錠の BE が溶出試験又はヒト BE 試験により検討された。

1) 本薬 8 mg 錠と OD 錠 8 mg の BE (JNS023-JPN-01 試験、添付資料 5.3.1.2.5)

日本人健康成人男性 21 例に、本薬 8 mg 錠、OD 錠 8 mg (水あり) 及び OD 錠 8 mg (水なし) を空腹時単回経口投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験 (休薬期間: 7 日間) が実施された。本薬 8 mg 錠、OD 錠 8 mg (水あり) 及び OD 錠 8 mg (水なし) の C_{max} は 48.0 ± 9.98 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 50.6 ± 8.93 及び 47.8 ± 8.38 ng/mL、0 時間から t 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-t} 」) は 388 ± 80.7 、 389 ± 89.9 及び 394 ± 80.7 ng·h/mL であり、本薬 8 mg 錠に対する OD 錠 8 mg (水あり) 及び OD 錠 8 mg (水なし) の C_{max} の最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) は 1.06 (0.98-1.14) 及び 1.00 (0.93-1.08)、 AUC_{0-t} は 1.00 (0.97-1.03) 及び 1.02 (0.98-1.05) であり、いずれも BE の判断基準の範囲内 (0.80-1.25) にあった。

2) 含量が異なる製剤間の BE

含量違いの BE ガイドライン及び処方変更の BE ガイドラインに基づくと、①本薬 4 mg 錠と 8 mg 錠及び本薬 8 mg 錠と 12 mg 錠の変更水準は ■ 及び ■ 水準、②OD 錠 4 mg と OD 錠 8 mg

及び OD 錠 8 mg と OD 錠 12 mg の変更水準は ■ 及び ■ 水準、③本薬 12 mg 錠と海外市販製剤 12 mg 錠の変更水準は ■ であり、BE ガイドラインに則った溶出試験により①～③における製剤間の BE が確認された。

3) 海外市販製剤 12 mg 錠と本薬内用液の相対的 BA (GAL-NED-5 試験、添付資料 5.3.1.2.4)

外国人健康成人男性 30 例に、海外市販製剤の本薬 12 mg 錠及び本薬 4 mg/mL 内用液 3 mL を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間なし)。なお、海外市販製剤 4 又は 8 mg 錠を用いて、第 1～7 日目に本薬 4 mg が、第 8～14 日目に 8 mg が 1 日 2 回経口投与された後、海外市販製剤 12 mg 錠もしくは本薬 4 mg/mL 内用液を用いてクロスオーバー期が開始された。海外市販製剤 12 mg 錠に対する本薬 4 mg/mL 内用液 3 mL の C_{max} の最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) は 0.98 (0.91-1.05)、投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 (以下、「 AUC_t 」) は 0.97 (0.91-1.03) であり、いずれも BE の判断基準の範囲内 (0.80-1.25) にあった。

(2) 食事の影響試験 (GAL-JPN-6 試験、添付資料 5.3.1.1.3)

日本人健康成人男性 14 例に、本薬 4 mg 錠を空腹時及び食後に単回経口投与したときの本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、2 群 2 期クロスオーバー試験 (休薬期間：7 日間) が実施された。空腹時及び食後に本薬 4 mg 錠を単回経口投与したときの t_{max} の中央値は 1.00 及び 1.50 時間、 C_{max} は、 23.5 ± 4.08 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) 及び 21.8 ± 3.27 ng/mL、0 時間から最終定量可能時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{last} 」) は 189 ± 41.4 及び 190 ± 36.1 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 7.4 ± 1.8 及び 7.4 ± 1.3 時間であり、食事の影響は認められなかった。

(3) 絶対的 BA (GAL-BEL-4 試験、添付資料 5.3.1.1.1 (参考資料))

CYP2D6 表現型の異なる外国人健康成人 12 例 (Extensive Metabolizer (以下、「EM」) : 10 例、Poor Metabolizer (以下、「PM」) : 2 例) を対象に、本薬 8 mg を静脈内投与 (1 時間静注) 又は内用液を経口単回投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験 (休薬期間：7 日間以上) が実施された。コンパートメントモデル解析の結果、本薬の中央コンパートメントの分布容積は 57.4 ± 17.3 L、消失相における分布容積は 182 ± 23 L、定常状態における分布容積は 175 ± 23 L、全身クリアランスは 297 ± 70 mL/min であり、本薬の血漿中濃度は 2 相性で指数関数的に減少し、消失相の半減期は 7.4 時間であった。静脈内投与及び経口投与時の本薬の投与量に対する未変化体の尿中排泄率は 21.9 ± 6.4 及び $18.3 \pm 5.7\%$ 、腎クリアランスは 68.4 ± 22.0 及び 65.5 ± 14.9 mL/min であった。また、本薬の経口投与時の絶対的 BA の平均値は 88.5%と算出された。

<審査の概要>

機構は、国内で市販される各剤型間及び各剤型の含量が異なる製剤間の BE は国内のガイドラインに則り示されており、市販予定のフィルムコーティング錠、OD 錠及び内用液について、国内外で実施された臨床試験で示された有効性及び安全性を担保することができると判断した。なお、内用液については、日本人を対象としたヒト BE 試験が実施されていないが、健康成人における薬物動態試験 (単回及び反復投与試験) の成績から、国内外で薬物動態の差はほとんどないと考えられたため、外国人を対象に実施したヒト BE 試験成績を利用することは可能と判断した。

(「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 健康成人における薬物動態試験」参照)。

(ii) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿たん白結合及び血球移行 (添付資料 4.2.2.3.2)

ヒト血漿に本薬の ^{14}C -標識体 100 ng/mL (最終濃度) を添加したとき、本薬の血漿たん白結合率は 17.8%であった。また、ヒト血液に本薬の ^{14}C -標識体 100 ng/mL (最終濃度) を添加したとき、本薬の血液中/血漿中濃度比は 1.17 であった。

2) *In vitro*代謝

① ヒト肝細胞及び細胞画分による *in vitro* 試験 (添付資料 4.2.2.4.1)

ヒト肝細胞懸濁液、初代培養肝細胞、肝ミクロソーム及び肝ホモジネート上清画分 (12,000 $\times$ g) に本薬の ^{14}C -標識体 2 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加しインキュベートしたとき、本薬の主要な代謝物は、*O*-脱メチル-ガラントミン、ノルガラントミン及びガラントミン-*N*-酸化体であり、エピガラントミン及びガラントミノンも同定された。さらに、ヒト肝細胞懸濁液を用いた検討ではガラントミンのグルクロン酸抱合体が同定され、初代培養肝細胞を用いた検討ではガラントミンのグルクロン酸抱合体及び *O*-脱メチル-ガラントミンのグルクロン酸抱合体が同定された。なお、未変化体の残存率は 77.3~91.1%であり、いずれの系においても大部分は未変化体として存在した。

② 代謝に関する CYP 分子種の推定 (添付資料 5.3.2.2.1)

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 及び各種 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9/10、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の基質を添加しインキュベートしたときの、本薬の ^{14}C -標識体の総代謝速度、*O*-脱メチル-ガラントミンへの代謝速度及びガラントミン-*N*-酸化体への代謝速度と、各種 CYP 分子種の基質の代謝速度との相関性を検討した。直線回帰分析の結果、*O*-脱メチル-ガラントミンへの代謝速度と CYP2D6 の基質 *debrisoquine* 4-hydroxylation の代謝速度、及び本薬の総代謝速度と *debrisoquine* 4-hydroxylation の代謝速度の間に有意な相関 [$R^2=0.845$ ($p\leq 0.001$) 及び $R^2=0.519$ ($p\leq 0.05$)] が認められた。

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9/10、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の阻害薬の存在下で 60 分間インキュベートしたとき、CYP2D6 の阻害薬であるキニジンにより本薬の *O*-脱メチル-ガラントミンへの代謝が 96.2%抑制され、CYP3A4 の阻害薬であるゲストデン及びトロレアンドマイシンにより本薬のガラントミン-*N*-酸化体への代謝が 71.4 及び 81.0%抑制された。

各ヒト CYP 発現系 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) に本薬の ^3H -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加しインキュベートしたとき、CYP2D6 の発現系では *O*-脱メチル-ガラントミン及びノルガラントミンが、CYP3A4 の発現系ではガラントミン-*N*-酸化体が、CYP2C19 の発現系ではノルガラントミンが検出された。

③CYP 分子種の代謝活性に対する本薬の阻害作用（添付資料 5.3.2.2.1）

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 10 $\mu\text{g/mL}$ （最終濃度）及び各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A）の基質を添加しインキュベートしたとき、本薬は各種 CYP 分子種の代謝活性の阻害作用をほとんど示さなかった。なお、ヒト肝ミクロソームは、CYP2D6 の EM 及び PM を想定し、CYP2D6 活性について高活性又は低活性を示すヒト肝ミクロソームが用いられた。

④本薬の代謝に対する併用薬の影響（添付資料 5.3.2.2.2）

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 2 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、臨床で本薬と併用が想定される各種薬物（42 種類）の存在下でインキュベートしたときの本薬の総代謝活性及び *O*-脱メチル-ガラントミンへの代謝活性に対する各種薬物の影響を検討した。CYP2D6 阻害薬であるキニジンは、本薬の総代謝及び *O*-脱メチル-ガラントミンへの代謝を阻害し、 IC_{50} は 1 $\mu\text{g/mL}$ 未満であり、キニジンの臨床有効血漿中濃度である 2~7 $\mu\text{g/mL}$ より小さかった。また、クロルプロマジン（ $\text{IC}_{50}=0.15$ $\mu\text{g/mL}$ 、以下同様）、フルオキセチン（0.28 $\mu\text{g/mL}$ ）、チオリダジン（0.012 $\mu\text{g/mL}$ ）、ノルフルオキセチン（0.58 $\mu\text{g/mL}$ ）、パロキセチン（0.29 $\mu\text{g/mL}$ ）、プロプラノロール（0.39 $\mu\text{g/mL}$ ）、ケトコナゾール（12.2 $\mu\text{g/mL}$ ）、プロシクリジン（0.34 $\mu\text{g/mL}$ ）及びテオフィリン（28.6 $\mu\text{g/mL}$ ）は、それぞれ臨床有効血漿中濃度付近の濃度で本薬の *O*-脱メチル-ガラントミンへの代謝を阻害した。

(2) 健康成人における薬物動態

1) 単回投与試験

①日本人及び白人の健康成人における検討（GAL-BEL-26 試験、添付資料 5.3.3.1.1）

日本人健康成人 12 例及び白人健康成人 12 例を対象に、日本人と白人における薬物動態を比較する目的で、プラセボ、本薬 4 及び 8 mg 錠を空腹時単回経口投与する 3 期クロスオーバー試験（休薬期間：7 日間以上）を実施した。その結果、本薬 4 mg 錠投与における日本人及び白人の t_{max} の中央値は 1.50 及び 1.02 時間、 C_{max} は 23.0 ± 5.05 （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）及び 21.6 ± 5.41 ng/mL、 AUC_{last} は 190 ± 26.5 及び 187 ± 37.6 ng $\cdot$ h/mL、 $t_{1/2}$ は 8.0 ± 3.3 及び 7.6 ± 1.2 時間、投与量に対する未変化体の投与後 24 時間までの累積尿中排泄率（以下、「 Ae_{24} 」）は 13.3 ± 6.2 及び $11.2 \pm 4.4\%$ 、腎クリアランス（ AUC_{24} 及び投与後 24 時間までの尿中排泄量から算出）は、 2.99 ± 1.55 及び 2.46 ± 0.63 L/h であった。また、本薬 8 mg 錠投与における日本人及び白人の t_{max} の中央値は 1.02 及び 1.02 時間、 C_{max} は 47.3 ± 8.3 及び 44.0 ± 8.4 ng/mL、 AUC_{last} は 407 ± 68.2 及び 388 ± 75.3 ng $\cdot$ h/mL、 $t_{1/2}$ は 9.4 ± 7.0 及び 7.2 ± 0.8 時間、投与量に対する未変化体の Ae_{24} は 15.1 ± 9.3 及び $11.0 \pm 2.7\%$ 、腎クリアランスは 3.23 ± 2.24 及び 2.42 ± 0.46 L/h であった。

②日本人健康高齢者における検討（GAL-JPN-2 試験、添付資料 5.3.3.3.1）

日本人健康高齢者 12 例に、本薬 4 mg 錠を空腹時単回経口投与したとき、 t_{max} の中央値は 1.00 時間、 C_{max} は 34.4 ± 7.8 ng/mL、 AUC_{last} は 276 ± 49.7 ng $\cdot$ h/mL、腎クリアランスは 3.25 ± 0.62 L/h、 $t_{1/2}$ は 8.7 ± 2.0 時間であった。また、本薬の Ae_{24} は $20.4 \pm 4.12\%$ であり、ノルガラントミ

ンの Ae_{24} は $1.40 \pm 0.68\%$ であった。

2) 反復投与試験

①日本人における検討 (GAL-JPN-1試験、添付資料5.3.3.1.2)

日本人健康成人男性 8 例を対象に、1 週目に本薬 4 mg を 1 日 2 回 (8 mg/日)、2 週目に本薬 8 mg を 1 日 2 回 (16 mg/日)、3 週目に本薬 12 mg を 1 日 2 回 (24 mg/日) 食後反復経口投与したとき、投与 4、6 及び 7 日目の血漿中本薬のトラフ濃度 (平均値) は、本薬 8 mg/日で $8.20 \sim 9.20$ ng/mL、16 mg/日で $16.4 \sim 18.6$ ng/mL、24 mg/日で $24.5 \sim 26.9$ ng/mL であり、いずれの投与量においても投与 4 日目までに定常状態に達したと考えられた。本薬 8、16 及び 24 mg/日投与における投与 7 日目の t_{max} の中央値は 1.25、2.00 及び 2.00 時間、 C_{max} は 33.8 ± 9.0 、 54.0 ± 11.1 及び 81.9 ± 13.0 ng/mL、投与間隔内の血漿薬物濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_t 」) は 197 ± 38.9 、 380 ± 63.6 及び 589 ± 88.9 ng·h/mL であった。また、24 mg/日投与 7 日目の $t_{1/2}$ は、 10.7 ± 7.2 時間であった。

②外国人における検討 (GAL-FRA-2 試験、添付資料 5.3.3.1.4 (参考資料))

外国人健康成人 18 例を対象に、1 週目に本薬 4 mg を 1 日 2 回 (8 mg/日)、2 週目に本薬 8 mg を 1 日 2 回 (16 mg/日)、3 週目に本薬 12 mg を 1 日 2 回 (24 mg/日)、4 週目に本薬 16 mg を 1 日 2 回 (32 mg/日) 食後反復経口投与したとき、本薬 8、16、24 及び 32 mg/日投与における投与 7 日目の t_{max} の中央値は 2.00、1.50、2.00 及び 2.00 時間、 C_{max} は 30.7 ± 6.2 、 63.8 ± 14.2 、 97.4 ± 31.4 及び 137 ± 36 ng/mL、 AUC_t は 212 ± 56 、 439 ± 117 、 637 ± 152 及び 918 ± 244 ng·h/mL であった。また、32 mg/日投与 7 日目の $t_{1/2}$ は、 7.9 ± 0.8 時間であった。なお、1 例が 4 週目の投与 2 日後に有害事象により治験を中止したため、16 mg 1 日 2 回投与時の薬物動態パラメータは 17 例で解析した。

3) マスバランス試験 (GAL-BEL-21 試験、添付資料 5.3.3.1.3 (参考資料))

CYP2D6 表現型の異なる外国人健康成人男性 4 例 (EM : 2 例、PM : 2 例) に、本薬の 3H -標識体 4 mg (0.25 mg/mL 内用液) を単回経口投与したとき、投与 8 時間後における血漿中総放射能に対する血漿中の本薬の未変化体及び本薬のグルクロン酸抱合体の割合は、EM で 42.1 及び 18.6%、PM で 52.0 及び 15.7% であり、EM では *O*-脱メチル-ガラントミンのグルクロン酸抱合体が検出され、血漿中総放射能に対する割合は 18.8% であったが、PM では検出されなかった。

尿中に排泄された本薬の未変化体は、EM で 24.4% (投与量に対する割合、以下同様)、PM で 39.1% であった。また、尿中の主要な代謝物は、EM で *O*-脱メチル-ガラントミンのグルクロン酸抱合体 (17.2%)、本薬のグルクロン酸抱合体 (10.2%)、*O*-脱メチル-ガラントミンの硫酸酸抱合体 (8.9%)、ガラントミン-*N*-酸化体 (8.6%)、PM でガラントミン-*N*-酸化体 (16.5%)、本薬のグルクロン酸抱合体 (13.4%) であった。EM において主代謝物以外の代謝物も含めた *O*-脱メチル化反応を介する代謝物の投与量に対する割合は、33.1% であった。

EM と PM の被験者の尿中並びに糞便中への総放射能の累積排泄率はほぼ同様の推移を示し、投与後 168 時間までに、投与した放射能の 93.4% が尿中に、3.8% が糞中に排泄された。

(3) 患者における薬物動態

1) 国内第Ⅲ相試験 (GAL-JPN-3 試験、添付資料 5.3.4.2.1)

日本人 AD 患者を対象に、本薬 4 mg を 1 日 2 回 (8 mg/日) で投与を開始し、投与量を 4 週毎に 1 回投与量として 4 mg (8 mg/日) 漸増し、維持用量として本薬 8 mg 又は 12 mg を 1 日 2 回 (16 又は 24 mg/日) 食後反復投与したときの 4、8、12、16 及び 22 週時の血漿中本薬濃度が測定された。本薬投与 0 から 10 時間後までに採取された検体の血漿中本薬濃度について検討した結果、本薬の血漿中濃度は 4 週時 (8 mg/日) で 33.3 ± 13.3 ng/mL (224 例) であり、8 週時 (16 mg/日) で 67.0 ± 23.7 ng/mL (199 例)、12 週時 (16 及び 24 mg/日、以下同順) で 65.3 ± 28.0 ng/mL (105 例) 及び 107 ± 47.7 ng/mL (90 例)、16 週時で 63.9 ± 26.6 ng/mL (104 例) 及び 104 ± 41.6 ng/mL (89 例)、22 週時で 62.5 ± 25.3 ng/mL (102 例) 及び 106 ± 40.9 ng/mL (86 例) であった。

2) 母集団薬物動態解析

①日本人及び外国人での検討 (添付資料 5.3.3.5.2)

日本人及び外国人の健康被験者並びに AD 患者を対象とした臨床試験 5 試験 (GAL-BEL-26、GAL-JPN-1、GAL-JPN-2、GAL-JPN-3 及び GAL-USA-10 試験) で測定された本薬の血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が行われた。採血時の用法・用量は 4 又は 8 mg の単回投与、もしくは 4、8 又は 12 mg の 1 日 2 回反復投与であった。なお、GAL-JPN-3 及び GAL-USA-10 試験では、血漿中本薬濃度測定のための採血時点は規定されていなかったが、採血直前服薬から採血までの時間が算出された。

PPK 解析には 3,904 点/946 例 (日本人: 1,917 点/280 例、外国人: 1,987 点/666 例) の血漿中濃度データが用いられ、解析対象者の主な背景因子の分布は、年齢: 77 (20-96) [中央値 (最小値-最大値)、以下同様]、体重: 60.9 (26.0-132.0)、クレアチニンクリアランス (以下、「CL_{CR}」): 58.7 (13.0-191.0)、性別 (男性/女性: 326 例/620 例)、民族 (日本人/白人/黒人: 280 例/620 例/46 例) であった。本薬の薬物動態は 0 次及び 1 次吸収を直列につないだ吸収項及びラグタイムを持つ 2-コンパートメントモデルで説明され、共変量として、年齢、体重、CL_{CR}、性別、民族、肝機能の臨床検査値、投与量及び試験について検討した結果、本薬の CL には、体重、年齢及び CL_{CR} の影響が認められ、1 次吸収速度定数 (以下、「Ka」) には試験の影響が認められた。得られた最終モデル (固定効果パラメータの推定値) は、以下のとおりである。

$$CL \text{ (L/h)} = CL_m + CL_r$$

$$CL_m \text{ (L/h)} = 10.0 * (WT/60)^{0.307} * (AGE/74.0)^{-0.887} \quad [WT: \text{体重、AGE: 年齢}]$$

$$CL_r \text{ (L/h)} = 0.0631 * CL_{CR}$$

中央コンパートメントの分布容積 (以下、「V_c」) は 181 L、末梢コンパートメントの分布容積 (以下、「V_p」) は 37.2 L、コンパートメント間クリアランス (以下、「Q」) は 2.54 L/h、Ka は 1.86 h^{-1} (ただし、GAL-BEL-26 試験では 3.87 h^{-1}) であった。

②海外試験における検討 (添付資料 5.3.3.5.1 (参考資料))

外国人の健康被験者及び AD 患者を対象とした臨床試験 15 試験で測定された血漿中本薬濃度 (7,534 点/1,089 例) を用いて、PPK 解析が実施された。本薬の薬物動態は 1 次吸収過程により吸収され、中央コンパートメントから消失を示す 2-コンパートメントモデルで説明

された。本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある因子として、年齢、性別、民族、体重、体表面積、除脂肪体重、標準体重、CL_{CR}、肝機能、投与量、投与期間、試験、CYP2D6 遺伝子型及び併用薬の影響が検討され、本薬の CL には CL_{CR}、体重、年齢及び肝機能障害の程度が、分布容積には除脂肪体重及び年齢が影響因子となることが示唆された。得られた最終モデル（固定効果パラメータの推定値）は、以下のとおりである。

$$CL \text{ (L/h)} = CL_m + 0.715 \cdot CL_{CR} - 0.0339 \cdot (AGE - 75) + 0.0493 \cdot (WT - 67)$$

CL_m は中等度肝機能障害者で 3.63、中等度肝機能障害者以外で 9.42

$$V_c \text{ (L)} = 157 + 2.85 \cdot (LBM - 48) \quad [LBM: \text{除脂肪体重}]$$

$$V_p \text{ (L)} = 59 + 0.585 \cdot (AGE - 75)$$

Q は 2.52 L/h、K_a は 3.05 h⁻¹ であった。

(4) 特殊患者集団における薬物動態

1) 肝機能障害被験者における検討（GAL-USA-2 試験、添付資料 5.3.3.3.3）

正常肝機能被験者 8 例、軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh スコア：5～6）8 例、中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh スコア：7～9）8 例及び重度肝機能障害被験者（Child-Pugh スコア：10～15）1 例に本薬 4 mg を空腹時単回経口投与したとき、正常肝機能被験者、軽度肝機能障害被験者及び中等度肝機能障害被験者における本薬の血漿蛋白結合率は 16.9±1.8、16.7±2.6 及び 13.1±2.8% であった。また、t_{max} の中央値は 1.00、1.70 及び 1.44 時間、C_{max} は 22.3±6.8、19.0±5.0 及び 22.8±7.6 ng/mL、0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（以下、「AUC_∞」）は 208±47、205±40 及び 277±74 ng·h/mL、みかけの全身クリアランス（以下、「CL/F」）は 334±66、336±63 及び 258±65 mL/min、t_{1/2} は 8.1±1.5、8.2±1.0 及び 10.5±1.5 時間であった。重度肝機能障害被験者 1 例の t_{max} は 1.00 時間、C_{max} は 20.9 ng/mL、AUC_∞ は 358 ng·h/mL、CL/F=186 mL/min、t_{1/2} は 12.0 時間であった。

2) 腎機能障害被験者における検討（GAL-FRA-1 試験、添付資料 5.3.3.3.4）

正常腎機能被験者（CL_{CR}：70 mL/min/1.73 m² 以上）8 例、中等度腎機能障害被験者（CL_{CR}：30～60 mL/min/1.73 m²）8 例、重度腎機能障害被験者（CL_{CR}：5～29 mL/min/1.73 m²）9 例に本薬 8 mg を食後単回経口投与したとき、本薬の血漿蛋白結合率は 29.8±4.5、27.0±4.4 及び 28.8±4.0% であった。また、t_{max} の中央値は 2.00、1.50 及び 2.06 時間、C_{max} は 38.7±8.1、42.0±8.5 及び 43.0±11.6 ng/mL、AUC_∞ は 419±94、577±212 及び 698±247 ng·h/mL、腎クリアランスは 71.8±21.5、39.7±18.0 及び 19.9±5.5 mL/min、t_{1/2} は 7.7±1.7、10.5±4.1 及び 11.9±2.6 時間であった。本薬の投与後 48 時間までの累積尿中排泄率（以下、「Ae₄₈」）は 21.2±7.10、14.4±5.07 及び 9.43±4.15%、ノルガランタミンの Ae₄₈ は 2.00±0.55、0.60±0.62 及び 0.25±0.52% であった。

(5) 薬物相互作用試験

1) パロキセチンとの薬物相互作用（GAL-BEL-14 試験、添付資料 5.3.3.4.6（参考資料））

① 本薬の薬物動態に対するパロキセチンの影響

外国人健康成人 15 例を対象とした 2 群 2 期クロスオーバー試験（本薬単独投与期間：28 日間、併用投与期間：29 日間、休薬期間：14 日間以上）を実施した。本薬単独投与期では 8 日目から本薬 4 mg 1 日 2 回投与を開始し、1 週間毎に 8 mg/日ずつ増量して 24 mg/日まで

増量した後、28日目まで反復経口投与し、併用投与期ではパロキセチンを1～3日目は10 mg 1日2回、4～29日目は20 mgを1日1回反復経口投与し、本薬を単独投与期と同様の用法・用量で反復経口投与した。本薬単独投与時に対するパロキセチン併用投与時の C_{min} 、 C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比は、本薬16 mg/日投与 (n=13) では、1.70 (90%信頼区間: 1.46-1.98、以下同様)、1.31 (1.21-1.42) 及び 1.45 (1.33-1.57)、本薬24 mg/日投与 (n=12) では、1.77 (1.47-2.13)、1.37 (1.26-1.49) 及び 1.48 (1.32-1.65) であった。

②パロキセチンの薬物動態に対する本薬の影響

外国人健康成人14例を対象とした2群2期クロスオーバー試験（パロキセチン単独投与期間：28日間、併用投与期間：32日間、休薬期間：14日間以上）を実施した。パロキセチン及び本薬の用法・用量は上記①と同様とし、投与期間をそれぞれ28及び32日目までとした。パロキセチン単独投与時に対する本薬併用投与時の C_{min} 、 C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比は、本薬16 mg/日投与 (n=12) では、1.05 (0.83-1.32)、1.06 (0.88-1.27) 及び 1.10 (0.95-1.28)、本薬24 mg/日投与 (n=11) では、1.11 (1.01-1.23)、1.23 (1.07-1.41) 及び 1.16 (1.01-1.32) であった。

2) ワルファリンの薬物動態及び薬力学に対する本薬の影響（GAL-NED-1 試験、添付資料 5.3.3.4.1（参考資料））

外国人健康成人15例を対象に本薬12 mg（本薬4 mg 1日2回投与から開始し、1週間毎に8 mg/日ずつ漸増する）又はプラセボを1日2回反復経口投与し、投与19日目にワルファリン25 mgを食後単回経口投与する2群2期クロスオーバー試験（各投与期間：24日間、休薬期間：7日間以上）を実施した結果、R体-及びS体-ワルファリンの薬物動態、プロトロンビン時間、並びに血漿蛋白結合率に本薬併用による影響は認められなかった。

3) ジゴキシンの薬物動態に対する本薬の影響（GAL-NED-2 試験、添付資料 5.3.3.4.2（参考資料））

外国人健康成人10例を対象に、本薬12 mg（本薬4 mg 1日2回投与から開始し、1週間毎に8 mg/日ずつ漸増する）又はプラセボを1日2回反復経口投与し、ジゴキシンを投与15日目に0.25 mg 1日3回、投与16日目に0.25 mg 1日2回、投与17～21日目に0.375 mg 1日1回反復経口投与（21日目は空腹時投与）する2群2期クロスオーバー試験（各投与期間：24日間、休薬期間：7日間以上）を実施した結果、ジゴキシンの薬物動態に本薬併用による影響は認められなかった。

4) リスペリドンとの薬物相互作用（GAL-USA-19 試験、添付資料 5.3.3.4.7（参考資料））

外国人健康高齢者16例を対象とした2群2期クロスオーバー試験（リスぺリドン単独投与期間：7日間、併用投与期間：28日間、休薬期間：14日間）を実施した。リスぺリドン単独投与期では1～6日目までリスぺリドン0.5 mgを1日2回食後投与し、7日目に0.5 mgを1日1回投与した。併用投与期では本薬4 mg 1日2回食後投与から開始し、1週間毎に8 mg/日ずつ24 mg/日まで漸増し、28日目（28日目は1回投与）まで反復経口投与するとともに、22～28日目にリスぺリドン単独投与期と同様の用法・用量でリスぺリドンを反復経口投与した。

本薬の薬物動態に対するリスペリドンの影響は認められなかった。一方、本薬併用投与時のリスペリドンの AUC_t は、リスペリドン単独投与時と比較して約 10%増加し、9-OH-リスペリドンの AUC_t は、約 10%減少した。

5) シメチジン及びラニチジンとの薬物相互作用 (GAL-BEL-12 試験、添付資料 5.3.3.4.3 (参考資料))

外国人健康成人 12 例を対象とした 3 群 3 期クロスオーバー試験 (休薬期間: 6 日間以上) を実施した。各投与期 3 日間のうち、投与 A では投与 2 日目に本薬 4 mg の単回投与、投与 B ではシメチジン 800 mg 1 日 1 回 3 日間反復投与時の 2 日目に本薬 4 mg の単回併用投与、投与 C ではラニチジン 300 mg 1 日 1 回 3 日間反復投与時の 2 日目に本薬 4 mg の単回併用投与が行われ、本薬単独投与に対するシメチジン併用投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は 1.06 (0.95-1.18) 及び 1.16 (1.06-1.27) であり、ラニチジン併用投与時は、0.97 (0.86-1.07) 及び 1.02 (0.94-1.12) であった。

6) ケトコナゾールとの薬物相互作用 (GAL-BEL-7 試験、添付資料 5.3.3.4.4 (参考資料))

外国人健康成人 16 例を対象に、本薬 4 mg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与し (本薬は朝食後、及び朝食後投与の 12 時間後に投与。ただし、8 日目は朝食後のみ)、その 6~9 日目にケトコナゾール 200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回反復経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験 (休薬期間: 7 日以上) を実施した。その結果、プラセボ併用投与に対するケトコナゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比は 1.17 (1.05-1.34) 及び 1.31 (1.22-1.40) であった。

また、本薬の尿中排泄率にケトコナゾール併用の影響は認められなかった。

7) エリスロマイシンとの薬物相互作用 (GAL-BEL-15 試験、添付資料 5.3.3.4.5 (参考資料))

外国人健康成人 16 例を対象に、本薬 4 mg を 1 日 2 回 7 日間反復単独投与 (本薬は朝食後、及び朝食後投与の 12 時間後に投与。ただし、7 日目は朝食後のみ)、又はその 5~8 日目にエリスロマイシン 500 mg を 1 日 4 回反復併用投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験 (休薬期間: 7 日以上) を実施した結果、本薬単独投与時に対するエリスロマイシン併用投与時の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比は、1.08 (1.02-1.15)、及び 1.12 (1.06-1.16) であった。

<審査の概要>

(1) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

機構は、添付文書 (案) の「慎重投与」の項に記載されている肝機能障害患者に対する用量調節の妥当性について、試験成績に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外 PPK 解析の結果及び海外第Ⅲ相試験の患者背景データを用いたシミュレーション、並びに GAL-USA-2 試験で測定された正常肝機能被験者及び中等度肝機能障害被験者に本薬 4 mg を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度-時間曲線を用いた重ね合わせ法により、以下の 2 種類の用量漸増方法で本薬を反復経口投与したときの C_{min} 及び C_{max} を推定した。

①1 週漸増法 [4、8、12 及び 16 mg を 1 日 2 回、1 週間毎の漸増法 (1 週間毎に 8 mg/日ずつ増

量)により反復投与]

②緩徐な漸増法 [4 mg を 1 日 1 回 1 週間投与した後、4、8 及び 12 mg を 1 日 2 回 1 週間毎の漸増法 (1 週間毎に 8 mg/日ずつ増量) により反復投与]

その結果、1 週漸増法により本薬を反復投与したときの中等度肝機能障害被験者での C_{min} 及び C_{max} (中央値) は、正常肝機能被験者と比較して高値を示すことが推定された。また、中等度肝機能障害被験者に緩徐な漸増法で本薬を反復投与したときの C_{min} は、2 週時までは正常肝機能被験者に 1 週漸増法で本薬を反復投与したときの C_{min} より低値だったものの、3 及び 4 週時は高値を示した。一方、中等度肝機能障害被験者に緩徐な漸増法で本薬を反復投与したときの C_{max} は、正常肝機能被験者に 1 週漸増法で本薬を反復投与したときの C_{max} と 3 及び 4 週時の時点で同程度であった。以上の結果より、中等度肝機能障害 AD 患者では、緩徐な漸増法が適切であることが示唆された。なお、緩徐な漸増法で投与した場合でも、3 週時 (8 mg 1 日 2 回投与時) には正常肝機能 AD 患者の 3 週時 (12 mg 1 日 2 回投与時の推定濃度の分布) より高値を示すと推定されたことから、「1 日 16 mg を超えないことが推奨される」と設定することは適切であると考ええる。また、重度肝機能障害被験者のデータは GAL-USA-2 試験の 1 例しかないものの、中等度肝機能障害 AD 患者より血漿中本薬濃度が上昇すると考えられることから、重度肝機能障害 AD 患者には、本薬の投与は推奨すべきでないと考ええる。

機構は、以下のように考える。肝機能障害患者に対する本薬の用量調節の根拠となる試験成績はいずれも外国人を対象とした試験であるものの、国内 PPK 解析の解析対象には肝機能障害被験者が含まれておらず肝機能障害の有無又は程度が本薬の薬物動態に及ぼす影響が検討できなかったことから、上記の申請者の検討結果に基づき肝機能障害患者に対する用量調節及び注意喚起を設定することはやむを得ないと考ええる。また、重度肝機能障害患者への投与経験は海外においてもほとんどないことから、重度の肝機能障害患者に対し本薬を投与しないことが望ましいとすることは妥当と考える。以上の中等度及び重度肝機能障害患者に対する注意喚起の妥当性については、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

(2) 腎機能障害患者に対する本薬の投与について

添付文書 (案) の「慎重投与」の項に、 CL_{CR} 9 mL/min 未満の重度の腎機能障害患者には、使用経験がないため投与しないことが望ましいと記載されているが、機構は、本薬及び本薬の代謝物は腎排泄されること、GAL-FRA-1 試験の結果からも腎機能低下により本薬の血漿中濃度の増加が認められていることを踏まえ、 CL_{CR} 9 mL/min 未満の患者を禁忌にしないでよいか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。 CL_{CR} 9 mL/min 未満の重度の腎機能障害患者に対して、欧州では使用経験がないことを理由に投与禁忌としている。一方、海外の臨床試験データに基づいた PPK 解析の結果、 CL_{CR} 9 mL/min までの腎機能の低下では、本薬の用量調節の必要はないことが示されたことから、米国及び中国等のアジア圏の多くの国々では CL_{CR} 9 mL/min の患者への投与は禁忌ではなく「推奨できない」としている。このような状況下において、本薬が販売開始後約 10 年間に安全性上の大きな問題は報告されていないこと、また、国内臨床試験において、日本人 AD 患者における腎機能別の有害事象発現状況の検討では、 CL_{CR} が 30 mL/min 未満の被験者集団における有害事象の発現割合は若干高い傾向がみられたが、腎機能低下に起因する本薬の血中濃度上昇による過量作用と考えられる重篤な有害事象並びに投与中止例は認められず、日本

人 AD 患者における本薬 16 及び 24 mg/日の忍容性は良好であったことから（「4. (iii) <審査の概要> (3) 4) 腎機能障害患者における安全性について」参照）、腎機能障害患者を慎重投与の対象とし、重度の腎障害患者（CL_{CR} 9 mL/min 未満）に対しては本薬の投与は推奨できない旨を記載することとした。

機構は、米国添付文書では、CL_{CR} 9mL/min 以上の（中等度の）腎機能障害患者に対する用量として「通常 16 mg/日を超えないこと」とされている理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。米国における本薬の申請時（1999 年 9 月）は、本薬の用量範囲を 24～32 mg/日とし、中等度の腎機能障害患者に対しては、GAL-FRA-1 試験において腎機能低下により本薬の血漿中濃度の増加が認められたことから、一般的な使用上の注意事項として、用量範囲の上限である 32 mg/日より 8 mg/日減量した用量の 24 mg/日を最大の用量とした。承認時（2001 年 2 月）に、本薬の用量範囲が 16～24 mg/日に変更されたことから、それに伴い中等度の腎機能障害患者への記載が 16 mg/日までと変更された。なお、海外 PPK 解析の結果及び海外第Ⅲ相試験の患者背景データを利用した 1 週漸増法で本薬を投与したときのシミュレーションの結果に基づく、腎機能障害 AD 患者（CL_{CR} 9～51 mL/min）で推定された C_{min} 及び C_{max} の血漿中本薬濃度分布は、年齢に基づいた腎機能を有する AD 患者における推定濃度の分布と大差なかったことから、CL_{CR} が 9 mL/min 以上の腎機能障害 AD 患者では、本薬の用量調節は必要ないと考えられ、英国では、CL_{CR} が 9 mL/min 以上の腎機能障害 AD 患者に対し、本薬の用量調節は必要とされていない。

機構は、以下のように考える。腎機能の低下により血漿中本薬濃度の増加が認められているものの、国内の臨床試験において、腎機能の程度による用量調節は行われておらず CL_{CR} 30 mL/min 未満の重度腎機能障害患者及び CL_{CR} 30～60 mL/min の中等度腎機能障害患者への投与実績があることから、腎機能別の有害事象についても検討し、注意喚起の妥当性について判断したい（「4. (iii) <審査の概要> (3) 4) 腎機能障害患者における安全性について」参照）。

（3）国内第Ⅲ相試験（GAL-JPN-3）における薬物動態の検討について

機構は、本薬の用法・用量が 1 日 2 回投与であることを踏まえ、本薬の血漿中濃度を採血時点までの経過時間「0～10 時間」及び「10～24 時間」に層別した理由を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。GAL-JPN-3 試験では、ブリッジング対象とした GAL-USA-10 試験において、1 日 2 回投与の投与間隔を 10 時間と設定していたことを踏まえ、血漿中本薬濃度を採血時点までの経過時間「0～10 時間」及び「10～24 時間」でそれぞれ一纏めに記述統計量を算出していたことから、同様の集計とした。なお、用量比例性及び蓄積の有無の検討には「0～10 時間」の記述統計量を用い、「10～24 時間」については投与間隔（10 時間）を超えているため参考までに記述統計量を示した。

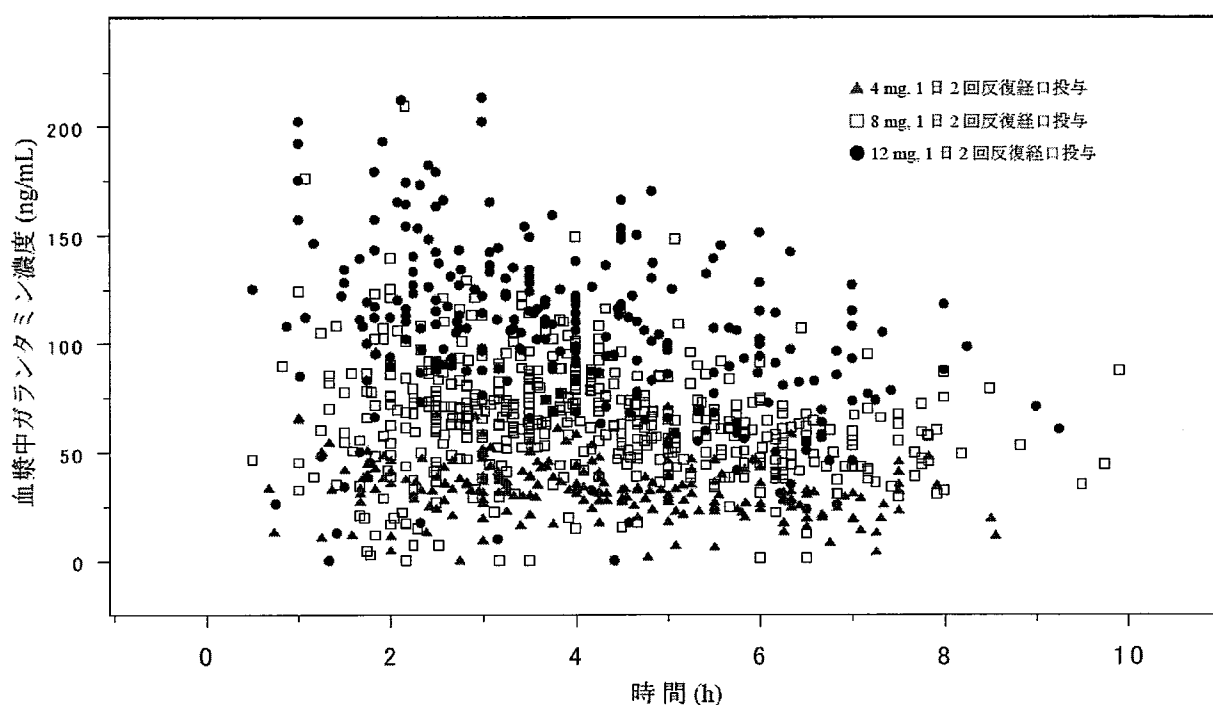
機構は、本薬反復投与時の t_{max} の中央値が約 2 時間であるにもかかわらず、「0～10 時間」で測定された血漿中濃度を纏めて評価することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。「0～10 時間」時点で測定された血漿中本薬濃度を一纏めにして記述統計量を算出することの適切性について、まず、採血時点の分布の点では、各来院時における本薬投与から採血時点までの経過時間の中央値は、3.45～4.21 時間であり、四分位範囲についても来院時期及び投与量による大きな差はなかった。t_{max} 付近及びそれ以降の血漿中本薬濃度の違いの点では、本薬投与 0～3 時間後及び本薬投与 3～10 時間後までに採取された検体の

血漿中濃度は、4 週時（8 mg/日）で 36.6 ± 16.3 ng/mL（65 例）及び 31.9 ± 11.6 ng/mL（159 例）、8 週時（16 mg/日）で 72.3 ± 30.7 ng/mL（71 例）及び 64.0 ± 18.2 ng/mL（128 例）、12 週時の 16 mg/日投与で 71.3 ± 39.2 ng/mL（27 例）及び 63.3 ± 22.8 ng/mL（78 例）、24mg/日投与で 121.7 ± 69.0 ng/mL（33 例）及び 98.4 ± 26.2 ng/mL（57 例）、16 週時の 16 mg/日投与で 64.0 ± 29.0 ng/mL（37 例）及び 63.9 ± 25.4 ng/mL（67 例）、24 mg/日投与で 114.9 ± 48.7 ng/mL（35 例）及び 96.6 ± 34.9 ng/mL（54 例）、22 週時の 16 mg/日投与で 62.7 ± 28.5 ng/mL（27 例）及び 62.4 ± 24.3 ng/mL（75 例）、24mg/日投与で 123.1 ± 42.3 ng/mL（31 例）及び 95.8 ± 36.9 ng/mL（55 例）であり、大きな差はなかった。以上より、本薬の血漿中濃度を 0～10 時間で纏めて評価することは妥当と考える。

機構は、血漿中濃度の投与後時間が一定ではなく、用量毎の血漿中本薬濃度を、実測値を直接比較することにより評価することが困難であると判断し、申請者に、横軸に投与後時間、縦軸に血漿中濃度とした図に投与量毎に実測値をプロットした上で、用量依存的な本薬の曝露がみられているか説明するよう求めた。

申請者は、以下の図を示し、視覚的に評価した結果、本薬 4、8 及び 12 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、ばらつきは大きいものの、血漿中本薬濃度は用量の増加とともに高値に分布し、用量に伴う曝露量の増加が認められたと説明した。



Week12：異常高値がみられた 1 例（12 mg 1 日 1 回投与）の 1 時点（投与後 0.67 時間、441 ng/mL）を除外してプロット

図 1：血漿中本薬濃度-時間（0～10 時間）

機構は、以下のように考える。本薬の健康成人での $t_{1/2}$ が約 8 時間であることを考慮すると、患者に投与した際の薬物動態の用量比例性や蓄積性について、本薬投与後採血時点までの経過時間「0～10 時間」を一纏めにして評価することが妥当とは言い難いが、GAL-JPN-3 試験で測定した本薬の血漿中濃度の実測値を用量毎に比較した結果、個体間変動が大きいものの、用量増加に伴い血漿中本薬濃度が増加することは、ある程度確認できたと考える。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

本邦における本薬の開発において、当初海外第Ⅲ相試験（GAL-USA-10 試験）をブリッジング対象試験としたブリッジング戦略が計画されたが、ブリッジング試験として実施された GAL-JPN-3 試験と GAL-USA-10 試験において、主要評価項目に関する成績の乖離があったため、ブリッジングは成立しないものと判断され、その後日本人における有効性を検証するため GAL-JPN-5 試験が実施された。

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された臨床薬理試験 4 試験、第Ⅲ相試験 2 試験、長期投与試験 1 試験、海外で実施された臨床薬理試験 4 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験の計 13 試験の成績が提出された（BE 及び薬物動態については、「4. (i) 生物薬剤学の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照）。

(1) 国内臨床薬理試験

1) 単回経口投与試験（GAL-JPN-2、添付資料 5.3.3.3.1、実施期間 20 年 月）

本薬 4 mg を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する目的で、日本人健康高齢者 12 例を対象とした非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

有害事象は 2 例（嘔吐・嘔気、嘔吐）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図、脳波及びタッピングテストに、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2) 反復経口投与試験（GAL-JPN-1、添付資料 5.3.3.1.2、実施期間 20 年 月～ 月）

本薬を 1 日 2 回反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人男性 12 例（本薬群 9 例、プラセボ群 3 例）を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。本薬の用量は 1 日量として 8、16 及び 24 mg と 1 週間毎に漸増され、1 日 2 回 21 日間食後経口投与された。中止例は、2 例（本薬群 1 例、プラセボ群 1 例）認められた。

有害事象は本薬群の 2 例（無力症・嘔気・下痢、めまい・角膜炎・带状疱疹）に認められ、うち 1 例が带状疱疹及び角膜炎の発症により投与 20 日目に投与中止に至った。プラセボ群で有害事象は認められなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

3) 食事の影響試験（GAL-JPN-6、添付資料 5.3.1.1.3、実施期間 20 年 月～ 月）

本薬 4 mg 錠を空腹時及び食後単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、日本人健康成人男性 14 例を対象とした非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間：7 日間）。

有害事象は、空腹時投与後に 3 例（異常感・浮動性めまい、悪心、熱感）、食後投与後に 1 例（異常感・浮動性めまい）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

4) OD錠の口腔粘膜吸収試験、並びにOD錠と錠剤のBE試験 (JNS023-JPN-01、添付資料 5.3.1.2.5、実施期間 20 年 月 月)

本薬 8 mg OD錠の口腔粘膜からの吸収、及びOD錠 8 mg と 8 mg 錠を単回経口投与したときのBEを検証する目的で、日本人健康成人 21 例を対象とした非盲検クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された (休薬期間: 7 日間)。第 1 期には、いずれの群に対しても空腹時に OD錠 8 mg 1 錠を口腔内に 1 分間滞留させた後、残存薬剤を唾液及びすすぎ液 (1 回 30 mL の水で 5 回、計 150 mL) とともに全て回収する投与法①が適用された。第 1 期終了後、第 2 期～第 4 期のクロスオーバー期において、OD錠 8 mg 1 錠を水とともに空腹時単回経口投与する投与法②、OD錠 8 mg 1 錠を水なしで空腹時単回経口投与する投与法③、及び 8 mg 錠 1 錠を水とともに空腹時単回経口投与する投与法④が適用された。

有害事象は、21 例中 14 例 (66.7%) 認められ、投与法①では 1 例 (血中ビリルビン増加)、投与法②では 8 例 (悪心・浮動性めまい・無力症、悪心・無力症、悪心 3 例、浮動性めまい、血中ビリルビン増加、頭痛各 1 例)、投与法③では 9 例 (悪心・浮動性めまい 2 例、悪心・浮動性めまい・無力症、悪心・異常感、悪心 4 例、浮動性めまい 1 例)、投与法④では 8 例 (悪心 5 例、浮動性めまい、血中リン増加、多汗症各 1 例) 認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象として報告された血中ビリルビン増加及び血中リン増加の各 1 例を除き、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(2) 海外臨床薬理試験

1) 海外市販製剤 (錠剤) 又は内用液の反復投与試験 (GAL-NED-5、添付資料 5.3.1.2.4、実施期間 1998 年 1 月～2 月)

本薬 12 mg 錠又は内用液を反復投与したときの相対的 BA を検討する目的で、外国人健康成人男性 30 例を対象とした非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された (休薬期間なし)。第 1～7 日目に本薬 4 mg 錠が、第 8～14 日目に 8 mg 錠が 1 日 2 回経口投与され、その後 2 週間のクロスオーバー期に本薬 12 mg 錠又は内用液 4 mg/mL (3 mL) が 1 日 2 回 7 日間経口投与された。中止例は 3 例認められた。

有害事象の発現割合は、4 mg 錠投与期 43.3% (13/30 例)、8 mg 錠投与期 44.8% (13/29 例)、12 mg 錠投与期 57.1% (16/28 例)、内用液投与期 46.4% (13/28 例) であった。いずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (4 mg 錠投与期 2 例、8 mg 錠投与期 5 例、12 mg 錠投与期 5 例、内用液投与期 7 例、以下同順)、悪心 (1 例、5 例、4 例、6 例)、不眠症 (6 例、3 例、4 例、0 例)、浮動性めまい (0 例、4 例、1 例、2 例)、嘔吐 (1 例、2 例、1 例、1 例)、疲労 (0 例、1 例、1 例、2 例)、下痢 (1 例、0 例、0 例、2 例)、鼓腸 (2 例、0 例、0 例、0 例) であり、頭痛 (4 mg 錠投与期) と感冒 (12 mg 錠投与期) の各 1 例は投与が中止された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に重要な異常は認められなかった。

2) 単回経口投与試験 (GAL-BEL-26、添付資料 5.3.3.1.1、実施期間 2000 年 2 月～6 月)

本薬 4 及び 8 mg を単回投与したときの、薬物動態、安全性及び忍容性を比較する目的で、日本人及び白人健康成人 25 例 (日本人 13 例、白人 12 例) を対象とした無作為化二重盲検 3

期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7日間以上）。本薬4及び8 mg又はプラセボが1日1回空腹時経口投与された。中止例は日本人で1例（プラセボ投与期）認められた。

有害事象の発現割合は、日本人及び白人において、プラセボ投与時15%（2/13例）及び25%（3/12例）、4 mg投与時38%（5/13例）及び17%（2/12例）、8 mg投与時67%（8/12例）及び67%（8/12例）であった。いずれかの投与期で2件以上認められた有害事象は、頭痛（プラセボ投与時5件、4 mg投与時6件、8 mg投与時11件、以下同様）、浮動性めまい（2件、1件、3件）、背部痛（1件、0件、2件）、悪心（0件、1件、2件）及び感染（0件、2件、1件）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

日本人及び白人のいずれにおいても、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

3) 肝機能障害被験者における単回経口投与試験（GAL-USA-2、添付資料 5.3.3.3.3、実施期間 1997年8月～1998年4月）

肝機能障害を有する被験者に本薬4 mgを空腹時単回経口投与したときの、薬物動態及び安全性を健康成人と比較する目的で、肝機能正常被験者8例、軽度肝機能障害被験者（Child-Pughスコア：5～6）8例、中等度肝機能障害被験者（Child-Pughスコア：7～9）8例及び重度肝機能障害被験者（Child-Pughスコア：10～15）1例を対象とした非盲検並行群間比較試験が海外2施設で実施された。

有害事象は、肝機能正常被験者で2例（頭痛、錯感覚）、軽度肝機能障害被験者で3例（頭痛2例、悪心1例）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

肝機能障害被験者の基礎疾患による異常値を除き、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

4) 腎機能障害被験者における単回経口投与試験（GAL-FRA-1、添付資料 5.3.3.3.4、実施期間 1997年5月～1998年1月）

腎機能障害を有する被験者に本薬8 mgを食後単回経口投与したときの、薬物動態及び安全性を健康成人と比較する目的で、腎機能正常被験者8例、中等度腎機能障害被験者（ CL_{CR} ：30～60 mL/min/1.73 m²）8例及び重度腎機能障害被験者（ CL_{CR} ：5～29 mL/min/1.73 m²）9例を対象とした非盲検並行群間比較試験が海外3施設で実施された。

有害事象は腎機能正常被験者で5例（悪心2例、傾眠状態、ほてり及び嘔吐各1例）、中等度腎機能障害被験者で2例（浮動性めまい、高血圧各1例）、重度腎機能障害被験者で16例（嘔吐4例、悪心3例、左下肢痙攣、歯感染、下痢、浮動性めまい、心窩部痛、頭痛、低血糖症、血小板数減少及び肺水腫各1例）認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象として重度腎機能障害被験者1例に肺水腫が認められ、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

有害事象として報告された血小板減少の1例を除き、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

5) パロキシセチンとの薬物相互作用（GAL-BEL-14試験、添付資料 5.3.3.4.6（参考資料）、実施期間 1999年6月～9月）

本薬とパロキセチンの薬物相互作用を検討する目的で、外国人健康成人 33 例を対象とした非盲検 2 パネル 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された（休薬期間：14 日間以上）。

パネル I では、パロキセチンが投与 1～3 日目に 10 mg 1 日 2 回、投与 4～29 日目に 20 mg 1 日 1 回反復経口投与され、その投与 8～28 日目まで 1 週間毎に本薬が 8 mg/日ずつ 24 mg/日まで増量する漸増法を用いて、1 日 2 回反復経口併用投与される投与 A と、本薬のみが投与 A と同様の用法・用量で反復経口投与される投与 B が設定された。パネル II では、パロキセチンが投与 1～3 日目に 10 mg 1 日 2 回、投与 4～28 日目に 20 mg 1 日 1 回反復経口投与され、本薬はパネル I と同様の方法で投与 8～32 日目まで反復経口投与される投与 C と、パロキセチンのみが投与 C と同様の用法・用量で反復経口投与される投与 D が設定された。中止例はパネル I で 4 例、パネル II で 6 例認められた。

有害事象の発現状況は表 1 のとおりであった。

表 1：各パネルにおける投与期別有害事象発現状況

有害事象		パネル I									
		本薬単独（投与 B）					パロキセチン併用（投与 A）				
投与時期 ^a		1 期	2 期	3 期	4 期	5 期	1 期	2 期	3 期	4 期	5 期
全被験者数		15	15	15	15	14	14	14	14	14	13
有害事象発現被験者数		0	0	1	2	5	0	1	0	2	3
高い頻度で発現した有害事象	疲労	0	0	1	0	0	0	1	0	1	2
	頭痛	0	0	0	0	3	0	0	0	2	0
	悪心	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象		パネル II									
		パロキセチン単独（投与 D）					本薬併用（投与 C）				
投与時期 ^a		1 期	2 期	3 期	4 期	5 期	1 期	2 期	3 期	4 期	5 期
全被験者数		15	15	14	12	11	15	15	14	14	14
有害事象発現被験者数		3	5	4	0	3	4	2	2	7	10
高い頻度で発現した有害事象	疲労	2	1	2	0	0	2	0	0	2	0
	頭痛	0	1	1	0	2	1	0	1	2	3
	悪心	1	3	0	0	0	1	1	1	3	5
	嘔吐	0	0	2	0	1	0	0	1	2	4

a：1 期は第 1～3 日、2 期は第 4～7 日、3 期は第 8～14 日、4 期は第 15～21 日、5 期は第 22～29 日又は第 22～32 日を示す。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象はパネル II で 4 例（本薬併用期：悪心 1 例、パロキセチン単独期：悪心、胃腸障害、右精巣上体炎各 1 例）に認められた

臨床的に重要な臨床検査値異常として、CI 増加及びヘマトクリット低下（パネル I：1 例、パネル II：2 例、以下同順）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及びカルシウム低下（0 例、1 例）、総ビリルビン増加及びグルコース増加（1 例、0 例）が認められた。血圧、心拍数及び心電図において、異常変動が認められた症例が散見されたが、投与方法間の比較では明らかな傾向は認められなかった。

6) ジゴキシンの薬物相互作用試験（GAL-NED-2 試験、添付資料 5.3.3.4.2（参考資料）、実

施期間 1997 年 10 月～1998 年 1 月)

ジゴキシンの薬物動態に対する本薬の影響を検討する目的で、外国人健康成人 16 例を対象とした二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された（休薬期間：7 日間以上）。本薬（4 mg 1 日 2 回投与から開始し、1 週間毎に 8 mg/日ずつ 24 mg/日まで漸増）又はプラセボが合計 24 日間投与され、ジゴキシンの投与 15 日目に 0.25 mg 1 日 3 回、投与 16 日目に 0.25 mg 1 日 2 回、投与 17～21 日目に 0.375 mg 1 日 1 回投与された。中止例は 6 例であった。

本薬とジゴキシンの併用された投与 15 日目、16 日目及び 17～21 日目に認められた有害事象の発現割合は、本薬併用期 40%（6/15 例）、20%（3/15 例）及び 73%（11/15 例）、ジゴキシンの単独期 25%（3/12 例）、25%（3/12 例）及び 50%（6/12 例）であり、発現割合が最も高かった有害事象は悪心〔本薬併用期 20.0%（3/15 例）、13.3%（2/15 例）、20.0%（3/15 例）、ジゴキシンの単独期 8.3%（1/12 例）、0.0%（0/12 例）、16.7%（2/12 例）〕であり、次いで頭痛〔本薬併用期 6.7%（1/15 例）、0.0%（0/15 例）、13.3%（2/15 例）、ジゴキシンの単独期 16.7%（2/12 例）、8.3%（1/12 例）、16.7%（2/12 例）〕、不眠症〔本薬併用期 0.0%（0/15 例）、6.7%（1/15 例）、0.0%（0/15 例）、ジゴキシンの単独期 0.0%（0/12 例）、0.0%（0/12 例）、0.0%（0/12 例）〕、浮動性めまい〔本薬併用期 6.7%（1/15 例）、6.7%（1/15 例）、20.0%（3/15 例）、ジゴキシンの単独期 0.0%（0/12 例）、0.0%（0/12 例）、8.3%（1/12 例）〕であった。

死亡は認められず、重篤な有害事象として、本薬併用期に AV ブロック及び第二度 AV ブロックが 1 例に認められ、入院したが、その後回復した。治験薬との因果関係は「ほぼ確実」と判定された。投与中止に至った有害事象は、本薬 8mg/日投与期に 1 例（過換気・昏迷）、本薬 24 mg/日投与後の休薬期間中に 1 例（徐脈）、本薬併用期に 4 例（食欲不振・無力症・悪心、AV ブロック・第二度 AV ブロック、感覚鈍麻・錯感覚、悪心）認められ、いずれも治験薬との関連は否定されなかった。

臨床的に重要な異常が認められた臨床検査値は、平均赤血球色素量（本薬併用期）、ヘマトクリット及び白血球（ジゴキシンの単独期）各 1 例であった。心電図では本薬併用期にジゴキシンの単独期と比較して有意な PQ 間隔の延長が認められた。

7) エリスロマイシンの薬物相互作用試験（GAL-BEL-15 試験、添付資料 5.3.3.4.5（参考資料）、実施期間 1997 年 11 月～12 月）

本薬の薬物動態及び安全性に対するエリスロマイシンの影響を検討する目的で、外国人健康成人 18 例を対象とした非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された（休薬期間：7 日間以上）。本薬 4 mg が 1 日 2 回 7 日間反復経口投与され、一方の投与期でその 5 日目～8 日目にエリスロマイシン 500 mg が 1 日 4 回反復投与された。中止例は 2 例であった。

有害事象発現割合は、本薬単独期 56%（10/18 例）、エリスロマイシン併用期 63%（10/16 例）であった。いずれかの投与期に 2 例以上認められた有害事象は、頭痛〔本薬単独期 22.2%（4/18 例）、エリスロマイシン併用期 6.3%（1/16 例）、以下同順〕、易刺激性〔16.7%（3/18 例）、12.5%（2/16 例）〕、疲労〔16.7%（3/18 例）、0.0%（0/16 例）〕、腹部仙痛〔11.1%（2/18 例）、18.8%（3/16 例）〕、悪心〔11.1%（2/18 例）、0.0%（0/16 例）〕、腹痛〔0.0%（0/18 例）、12.5%（2/16 例）〕であった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床的に重要な異常が認められた臨床検査値は、総ビリルビン〔5.9%（1/17 例）、12.5%（2/16

例)]、白血球 [5.9% (1/17 例)、0.0% (0/16 例)]、ヘマトクリット [0.0% (0/17 例)、6.3% (1/16 例)] であった。バイタルサイン及び心電図に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

(3) 国内第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相試験① (GAL-JPN-3、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 2001 年 4 月～2004 年 2 月)

本薬 16 及び 24 mg/日の有効性及び安全性、並びに本薬の用量反応性を検討する目的で、日本人 AD 患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 68 施設で実施された(目標症例数：各群 130 例、計 390 例*)。なお、国内での本薬の開発にあたりブリッジング戦略による海外試験成績の利用が計画されていたため、本試験は GAL-USA-10 試験(「4. (iii) (5) 海外第Ⅲ相試験(ブリッジング対象試験)」参照)を対象としたブリッジング試験と位置付けられ、本試験及び GAL-USA-10 試験で得られた成績の類似性について検討された。

二重盲検期開始前の 4 週間が観察期とされ、単盲検によりプラセボが 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与された。22 週間の二重盲検期のうち、第 1～4 週がⅠ期、第 5～8 週がⅡ期、第 9～22 週がⅢ期とされ、プラセボ群はⅠ期～Ⅲ期にプラセボが、本薬 16 mg/日群はⅠ期に 8 mg/日、Ⅱ期及びⅢ期に 16 mg/日が、本薬 24 mg/日群はⅠ期に 8 mg/日、Ⅱ期に 16 mg/日、Ⅲ期に 24 mg/日がそれぞれ投与された。

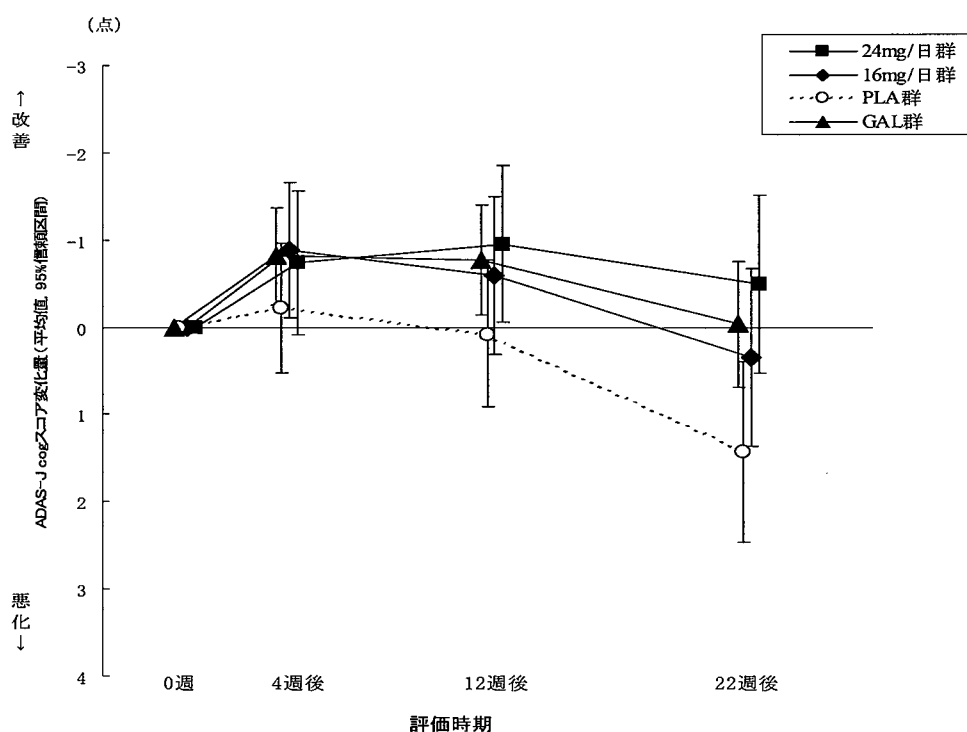
主な選択基準は、以下の条件を満たす外来患者とされた。①National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes-the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (以下、「NINCDS-ADRDA」)の診断基準により、probable AD と診断された患者、②観察期開始時の Mini-Mental State Examination (以下、「MMSE」)が 10 点以上 22 点以下の患者、③観察期開始時の Alzheimer's Disease Assessment Scale Japan-cognitive subscale (以下、「ADAS-J cog」)が 18 点以上の患者、④観察開始前の 6 ヶ月以上の間に認知障害が徐々に開始及び進行(悪化)した患者、⑤介護者と同居し、治験中、臨床観察の情報提供及び本薬の服薬管理を行い、通院時に同伴できる同一の介護者がいる患者。また、コリンエステラーゼ阻害薬を含むコリン系薬剤は併用禁止とされた。

二重盲検期において治験薬が投与された 397 例(プラセボ群 139 例、16 mg/日群 132 例、24 mg/日群 126 例、以下同順)全例が安全性解析対象集団とされ、治験薬投与後に一度も有効性の評価が行われていない 7 例(2 例、3 例、2 例)を除く 390 例(137 例、129 例、124 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。安全性解析対象集団のうち、中止例は 83 例(22 例、23 例、38 例)認められ、主な中止理由は、有害事象 47 例(10 例、12 例、25 例)及び同意撤回 14 例(3 例、5 例、6 例)であった。なお、有効性の主要な解析として、評価対象時点において有効性評価がなされた症例のみを対象とし、欠測値の補填を行わない Observed Case (以下、「OC」)解析が実施された。

主要評価項目の一つである ADAS-J cog のベースライン(0 週)からの変化量を図 2 に示す。ベースライン(0 週)の ADAS-J cog スコアは、プラセボ群 24.34 ± 8.23 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) [137 例]、16 mg/日群 24.36 ± 9.73 [127 例]、24 mg/日群 25.16 ± 8.99 [124 例]、本薬 2 用量併合群(16 mg/日群と 24 mg/日群の併合群、以下同様) 24.75 ± 9.36 [251 例]であり、

* 本試験の計画時、二重盲検期への登録被験者数として各群 120 例、計 360 例が目標とされていたが、本試験実施中の脱落被験者数が予想を上回ったことから、2003 年 7 月 1 日に、目標症例数が各群 130 例、計 390 例へ変更された。

投与 22 週後までの ADAS-J cog スコア変化量は、プラセボ群 1.43 ± 5.71 [118 例]、16 mg/日群 0.34 ± 5.33 [107 例]、24 mg/日群 -0.49 ± 4.80 [88 例]、本薬 2 用量併合群 -0.04 ± 5.10 [195 例] であった。22 週後における ADAS-J cog のベースライン (0 週) からの変化量を本薬 2 用量併合群とプラセボ群で比較した結果、群間に有意差が認められた* ($p=0.0189$ 、分散分析モデルによる対比較、以下同様)。また、22 週後における ADAS-J cog のベースライン (0 週) からの変化量をプラセボと本薬各用量群との間で比較した結果、24 mg/日群とプラセボ群との間では有意差が認められたが ($p=0.0109$)、16 mg/日群とプラセボ群との間では有意差が認められなかった ($p=0.1255$)。



GAL 群：本薬 2 用量併合群

図 2：ADAS-J cog のベースライン (0 週) からの変化量 (FAS-OC)

もう一つの主要評価項目である CIBIC plus-J 評価の 22 週後の分布及び群間比較の結果を表 2 に示す。22 週後における CIBIC plus-J 評価について、本薬 2 用量併合群とプラセボ群を比較した結果、群間に有意差が認められた ($p=0.0114$ 、Wilcoxon 順位和検定、以下同様)。また、22 週後における CIBIC plus-J 評価についてプラセボ群と本薬各用量群との間で比較した結果、16 mg/日群とプラセボ群との間では有意差が認められたが ($p=0.0076$)、24 mg/日群とプラセボ群との間では有意差が認められなかった ($p=0.1193$)。

*本試験の計画時、主要な解析として、ブリッジング対象試験と同様に閉手順によるプラセボ群と本薬各用量群との対比較の実施が予定されていたが、その後に得られた海外臨床試験の結果から本試験における本薬とプラセボとの差が予想を下回ることが懸念されたこと、及び本試験の盲検下レビューにおいて、本試験とブリッジング対象試験の間で CIBIC plus の分布が異なっており、両試験の結果が類似しないことが懸念されたことから、2004 年 2 月 25 日、本試験の主要な解析では、本薬 2 用量併合群のプラセボ群に対する優越性を検討することと変更された。

表 2 : 22 週後における CIBIC plus-J 評価の分布 (FAS-OC)

	CIBIC plus-J	プラセボ群	16 mg/日群	24 mg/日群	本薬 2 用量 併合群
22 週後					
大幅な改善	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中程度の改善	5 (4.3%)	12 (11.0%)	4 (4.5%)	16 (8.1%)	
若干の改善	20 (17.1%)	24 (22.0%)	20 (22.7%)	44 (22.3%)	
症状の変化なし	24 (20.5%)	27 (24.8%)	18 (20.5%)	45 (22.8%)	
若干の悪化	43 (36.8%)	34 (31.2%)	39 (44.3%)	73 (37.1%)	
中程度の悪化	18 (15.4%)	12 (11.0%)	7 (8.0%)	19 (9.6%)	
大幅な悪化	6 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
全体評価不能	1	0	0	0	
計	118	109	88	197	
群間比較 (p 値) ^a		0.0076	0.1193	0.0114	

a : Wilcoxon 順位和検定 (プラセボ群との比較)

母数は全体評価不能の被験者を除く

GAL-USA-10 試験では ADAS-cog 及び CIBIC plus のいずれの主要評価項目においても本薬各用量群のプラセボに対する優越性が認められた (「(5) 海外第Ⅲ相試験」参照) のに対し、本試験では ADAS-J cog の 24 mg/日群、CIBIC plus-J の 16 mg/日群のみでしかプラセボ群に対する優越性が認められなかったこと、及び有効性評価項目に関する各群の用量反応関係が本試験と GAL-USA-10 試験で異なっていたことから、ブリッジングの成立を満たす結果ではなかったと判断された。

有害事象発現割合は、プラセボ群 77.7% (108/139 例)、16 mg/日群 83.3% (110/132 例)、24 mg/日群で 88.9% (112/126 例) であった。主な有害事象 (いずれかの投与群で発現割合が 5%以上) を表 3 に示す。

表 3 : 主な有害事象 (いずれかの投与群で発現割合が 5%以上)

	プラセボ群 N=139	16 mg/日群 N=132	24 mg/日群 N=126
総発現割合	77.7 (108)	83.3 (110)	88.9 (112)
本薬の薬理作用に関連すると考えられる有害事象			
悪心	4.3 (6)	20.5 (27)	20.6 (26)
嘔吐	4.3 (6)	14.4 (19)	19.0 (24)
下痢	7.2 (10)	14.4 (19)	11.9 (15)
食欲減退	4.3 (6)	6.8 (9)	8.7 (11)
体重減少	4.3 (6)	6.8 (9)	8.7 (11)
食欲不振	0.0 (0)	10.6 (14)	7.9 (10)
その他の有害事象			
鼻咽頭炎	16.5 (23)	17.4 (23)	22.2 (28)
頭痛	9.4 (13)	6.8 (9)	11.1 (14)
浮動性めまい	5.0 (7)	8.3 (11)	8.7 (11)
転倒	7.2 (10)	6.8 (9)	5.6 (7)
血圧上昇	5.0 (7)	5.3 (7)	5.6 (7)
血中 CK 増加	2.9 (4)	5.3 (7)	5.6 (7)
尿中白血球陽性	5.8 (8)	4.5 (6)	3.2 (4)
腹痛	2.9 (4)	6.8 (9)	2.4 (3)
血中ブドウ糖増加	3.6 (5)	5.3 (7)	2.4 (3)
便秘	5.8 (8)	2.3 (3)	2.4 (3)
挫傷	5.8 (8)	2.3 (3)	2.4 (3)

% (例数)

死亡は5例認められ、二重盲検期に認められた4例（プラセボ群：転倒、くも膜下出血各1例、24 mg/日群：急性腎不全、事故各1例）のうち、24 mg/日群における急性腎不全の1例については、治験薬との因果関係は「疑わしい」と判定された。二重盲検期に発現した重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 8.6% (12/139 例)、16 mg/日群 6.1% (8/132 例)、24 mg/日群 9.5% (12/126 例) であった。いずれかの群で2例以上報告された重篤な有害事象は、イレウス（プラセボ群1例、24 mg/日群2例）のみであった。重篤な有害事象のうち、16 mg/日群の心筋梗塞1例、24 mg/日群のパーキンソニズム・脱水、前立腺癌、幻覚・妄想、食欲減退各1例を除く有害事象はいずれも軽快又は消失した。

二重盲検期に投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 8.6% (12/139 例)、16 mg/日群 9.8% (13/132 例)、24 mg/日群 19.8% (25/126 例) であり、本薬群でのみ、AChE 阻害作用に起因すると考えられる悪心（16 mg/日群 6 例、24 mg/日群 5 例、以下同順）、嘔吐（1 例、6 例）、食欲不振（4 例、2 例）、食欲減退（1 例、4 例）による中止が認められた。

なお、「臨床的に重要な有害事象」として徐脈、失神及び痙攣に関する有害事象が検討され、16 mg/日群で4例（痙攣2例、意識消失1例、徐脈1例、洞性徐脈1例）、24 mg/日群で5例（徐脈2例、第一度房室ブロック2例、右脚ブロック1例、洞房ブロック1例）認められ、プラセボ群では認められなかった。

2) 国内第Ⅲ相試験②（GAL-JPN-5、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 2006 年 1 月～2008 年 9 月）

本薬 16 及び 24 mg/日の有効性及び安全性を検討する目的で、日本人 AD 患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 83 施設で実施された（目標症例数：各群 186 例、計 558 例）。

二重盲検期開始前の4週間が観察期とされ、単盲検によりプラセボが1日2回、朝・夕食後に経口投与された。24週間の二重盲検期のうち、第1～4週がⅠ期、第5～8週がⅡ期、第9～24週がⅢ期とされ、プラセボ群はⅠ期～Ⅲ期にプラセボが、本薬 16 mg/日群はⅠ期に 8 mg/日、Ⅱ期及びⅢ期に 16 mg/日が、本薬 24 mg/日群はⅠ期に 8 mg/日、Ⅱ期に 16 mg/日、Ⅲ期に 24 mg/日がそれぞれ投与された。

主な選択基準は、観察期開始時及び二重盲検期開始時において、①MMSEが10点以上22点以下、②ADAS-J cogが18点以上、③ADAS-J cogの見当識、単語再生のスコアがそれぞれ1点以上、④MENFISの場所の見当識、時間の見当識がそれぞれ1点以上とされた点を除き、GAL-JPN-3試験と同様とされた。また、コリンエステラーゼ阻害薬を含む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。

二重盲検期において治験薬が投与された 580 例（プラセボ群 194 例、16 mg/日群 192 例、24 mg/日群 194 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団とされ、二重盲検期において治験薬を服薬した後の ADAS-J cog 及び CIBIC plus-J の有効性評価が未実施であった 6 例（3 例、1 例、2 例）を除く 574 例（191 例、191 例、192 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、中止例は 115 例（34 例、38 例、43 例）であり、主な中止理由は、有害事象 50 例（15 例、16 例、19 例）及び同意撤回 34 例（9 例、11 例、14 例）であった。なお、主要な解析において、評価対象時点における評価の欠測値は、Last observation carried forward（以下、「LOCF」）によって補填された。

主要評価項目の一つである ADAS-J cog のベースライン(0 週)からの変化量を図 3 に示す。ベースライン (0 週) の ADAS-J cog スコアは、プラセボ群 26.46 ± 7.10 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、16 mg/日群 26.55 ± 7.16 、24 mg/日群 27.29 ± 8.31 であり、24 週後における ADAS-J cog のベースライン (0 週) からの変化量 (最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差) は、プラセボ群 0.91 ± 0.41 、16 mg/日群 -0.57 ± 0.41 、24 mg/日群 -1.68 ± 0.41 であった。本薬 2 用量併合群 (16 mg/日群と 24 mg/日群の併合群、以下同様) とプラセボ群との間に有意差が認められた ($p=0.0001$ 、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析、以下同様) ことを確認した上で、本薬の各用量群とプラセボ群との対比較が実施され、16 mg/日群とプラセボ群との間及び 24 mg/日群とプラセボ群との間に有意差が認められた (それぞれ $p=0.0113$ 及び $p<0.0001$)。

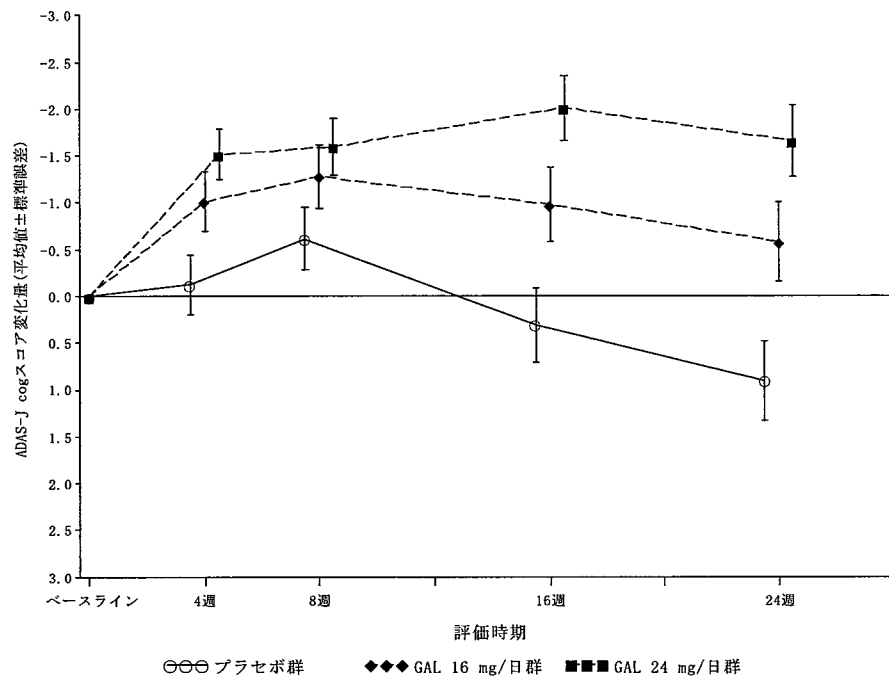


図 3 : ADAS-J cog のベースラインからの変化量 (FAS-LOCF)

もう一つの主要評価項目である CIBIC plus-J 評価の 24 週後の分布及び群間比較の結果を表 4 に示す。CIBIC plus-J 評価について、本薬各用量群とプラセボ群との対比較を実施するにあたり、まず本薬 2 用量併合群とプラセボ群の成績が比較されたが、本薬 2 用量併合群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった ($p=0.6357$ 、Wilcoxon 順位和検定)。

* ベースラインスコアを共変量とした共分散分析モデル。

表 4 : 24 週後の CIBIC plus-J 評価の分布 (FAS-LOCF)

	CIBIC plus-J	プラセボ群	16 mg/日群	24 mg/日群	本薬 2 用量 併合群
24 週後	大幅な改善	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	中程度の改善	7 (3.7%)	12 (6.3%)	4 (2.1%)	16 (4.2%)
	若干の改善	36 (18.8%)	39 (20.4%)	32 (16.7%)	71 (18.5%)
	症状の変化なし	64 (33.5%)	60 (31.4 %)	73 (38.0%)	133 (34.7%)
	若干の悪化	62 (32.5%)	64 (33.5%)	61 (31.8%)	125 (32.6%)
	中程度の悪化	22 (11.5%)	16 (8.4%)	20 (10.4%)	36 (9.4%)
	大幅な悪化	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	評価不能	0	0	0	0
	計	191	191	192	383
	群間比較 (p 値) ^a		0.3287	0.8757	0.6357

a : Wilcoxon 順位和検定 (プラセボ群との比較)

二重盲検期の有害事象発現割合は、プラセボ群 75.3% (146/194 例)、16 mg/日群 80.2% (154/192 例)、24 mg/日群 84.0% (163/194 例) であった。主な有害事象 (いずれかの投与群で発現割合が 5%以上) を表 5 に示す。

表 5 : 主な有害事象 (いずれかの投与群で発現割合が 5%以上)

	プラセボ群 (N=194)	16 mg/日群 (N=192)	24 mg/日群 (N=194)
総発現割合	75.3 (146)	80.2 (154)	84.0 (163)
本薬の薬理作用に関連すると考えられる有害事象			
悪心	5.7 (11)	12.5 (24)	16.5 (32)
嘔吐	8.2 (16)	13.5 (26)	10.8 (21)
下痢	9.3 (18)	9.9 (19)	10.8 (21)
食欲不振	4.6 (9)	9.4 (18)	8.2 (16)
食欲減退	4.1 (8)	5.2 (10)	7.2 (14)
体重減少	2.6 (5)	6.3 (12)	5.2 (10)
その他の有害事象			
鼻咽頭炎	18.6 (36)	20.8 (40)	19.6 (38)
転倒・転落	11.3 (22)	11.5 (22)	7.7 (15)
挫傷	5.2 (10)	5.2 (10)	6.2 (12)
頭痛	8.8 (17)	4.7 (9)	5.7 (11)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.1 (4)	5.2 (10)	5.2 (10)
便秘	2.1 (4)	6.3 (12)	3.1 (6)

% (例数)

死亡は、16 mg/日群に 1 例 (呼吸不全) 認められ、治験薬との関連性は「多分なし」と判定された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.7% (13/194 例)、16 mg/日群 3.6% (7/192 例)、24 mg/日群 4.1% (8/194 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は、胃腸炎 (24 mg/日群 2 例) 及び大腿骨頸部骨折 (プラセボ群 2 例) であり、いずれも治験薬との関連性はなしと判定され、消失又は軽快した。

二重盲検期に投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 7.7% (15/194 例)、16 mg/日群 7.8% (15/192 例)、24 mg/日群 9.8% (19/194 例) であり、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は、悪心 (プラセボ群 1 例、16 mg/日群 2 例、24 mg/日群 10 例、以下同順)、

嘔吐（1 例、2 例、5 例）、大腿骨頸部骨折（2 例、0 例、0 例）であった。

臨床検査値について、異常変動ありと判定された割合がいずれかの群で 5%以上であった項目は、クレアチンキナーゼ [プラセボ群 2.6% (5/193 例)、16 mg/日群 8.3% (16/192 例)、24 mg/日群 6.2% (12/194 例)] のみであった。

(4) 国内長期投与試験 (GAL-JPN-4、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 2001 年 10 月～2005 年 1 月)

本薬 16 及び 24 mg/日を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、GAL-JPN-3 試験を完了した患者を対象とした非盲検試験が国内 64 施設で実施された。

本試験における治験薬投与開始第 1 週から第 12 週が漸増期、その後第 13 週から第 48 週までが固定用量期とされ、本薬が 1 日 2 回、朝・夕食後経口投与された。用量は 4 週毎に 8 mg/日ずつ 24 mg/日まで漸増することとされたが、安全性の観点から増量できない場合は 16 mg/日が継続投与された。第 9～12 週の 4 週間に 24 mg/日 (16 mg/日) が投与された被験者に対しては、その用量の継続又は 16 mg/日 (24 mg/日) への減量 (増量) のいずれかが治験責任医師又は治験分担医師により選択され、投与された。

GAL-JPN-3 試験を完了した患者のうち、本試験に登録された被験者は 260 例 (プラセボ群からの移行 (以下、「PLA/GAL 群」) 100 例、本薬群からの移行 (以下、「GAL/GAL 群」) 160 例、以下同順) であり、全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。投与後の有効性評価が実施されなかった 11 例を除く、249 例 (97 例、152 例) が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、中止例は 78 例 (35 例、43 例) であり、主な中止理由は、有害事象 43 例 (19 例、24 例) であった。固定用量期に移行した症例は 230 例であり、固定用量期の用量は 16 mg/日 53 例、24 mg/日 177 例であった。なお、有効性の主要な解析として OC 解析が実施され、ベースラインは GAL-JPN-3 試験の二重盲検期開始時 (0 週) とされた。

有効性の主要評価項目である、各評価時点における ADAS-J cog のベースライン (0 週) からの変化量を図 4 に示す。最終評価時 (70 週後) におけるベースライン (0 週) からの変化量 (平均値±標準偏差) は、PLA/GAL 群 4.21 ± 7.92 、GAL/GAL 群 2.02 ± 7.83 であった。

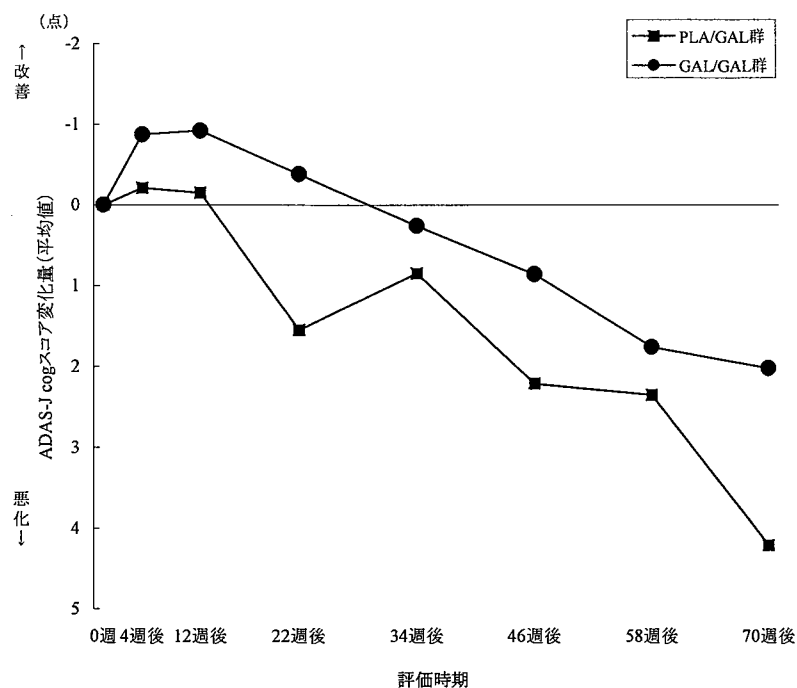


図 4 : ADAS-J cog のベースライン (0 週) からの変化量 (FAS-OC)

本試験中に発現した有害事象の発現割合は PLA/GAL 群 95.0% (95/100 例)、GAL/GAL 群 90.6% (145/160 例) であった。主な有害事象 (いずれかの投与群で発現割合が 10%以上) を表 6 に示す。

表 6 : 主な有害事象 (いずれかの投与群で発現割合が 10%以上)

	PLA/GAL 群 (N=100)	GAL/GAL 群 (N=160)
総発現割合	95.0 (95)	90.6 (145)
本薬の薬理作用に関連すると考えられる有害事象		
嘔吐	22.0 (22)	16.3 (26)
悪心	22.0 (22)	11.9 (19)
下痢	10.0 (10)	11.9 (19)
体重減少	9.0 (9)	11.3 (18)
食欲不振	10.0 (10)	8.1 (13)
その他の有害事象		
鼻咽頭炎	27.0 (27)	24.4 (39)
転倒	17.0 (17)	8.8 (14)
浮動性めまい	12.0 (12)	8.8 (14)
便秘	12.0 (12)	7.5 (12)
頭痛	11.0 (11)	6.9 (11)

% (例数)

死亡は、PLA/GAL 群に 1 例 (腸管閉塞・脱水・肺炎・多臓器障害)、GAL/GAL 群に 2 例 (死亡、嚥下性肺炎) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」であった。重篤な有害事象の発現割合は、PLA/GAL 群 12.0% (12/100 例)、GAL/GAL 群 11.9% (19/160)

例)であった。いずれかの群で2例以上に発現した事象は、脳梗塞(PLA/GAL群2例、GAL/GAL群1例、以下同順)、転倒(1例、2例)、胃潰瘍(2例、0例)及び痙攣(0例、2例)及びであり、このうち胃潰瘍の2例及び痙攣2例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも消失又は軽快した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、PLA/GAL群22.0%(22/100例)、GAL/GAL群15.0%(24/160例)であった。いずれかの群で2例以上に発現した事象は、嘔吐[4.0%(4/100例)、1.3%(2/160例)]、悪心[3.0%(3/100例)、1.3%(2/160例)]、脳梗塞[2.0%(2/100例)、0.6%(1/160例)]、易刺激性[1.0%(1/100例)、1.3%(2/160例)]、胃潰瘍[2.0%(2/100例)、0%(0/160例)]及び食欲減退[2.0%(2/100例)、0%(0/160例)]であった。

なお、「臨床的に重要な有害事象」(徐脈、失神及び痙攣に関する有害事象)の発現割合は、PLA/GAL群5.0%(5/100例)、GAL/GAL群6.9%(11/160例)であり、いずれかの群で2例以上に発現した有害事象は意識消失[2.0%(2/100例)、1.3%(2/160例)]、右脚ブロック[0%(0/100例)、1.3%(2/160例)]、徐脈[0%(0/100例)、1.3%(2/160例)]であった。

(5) 海外第Ⅲ相試験 (GAL-USA-10、添付資料 5.3.5.1.3、実施期間 1998 年 9 月～1999 年 8 月)

本薬 8、16 及び 24 mg/日の有効性及び安全性、並びに本薬の用量反応性を検討する目的で、外国人 AD 患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 54 施設で実施された(目標症例数：プラセボ群、16 mg/日群及び 24 mg/日群各 260 例、8 mg/日群 130 例、計 910 例)。

治験薬の投与方法、及び主な選択基準は GAL-JPN-3 試験と同様であった。なお、投与期間は 21 週間とされた。本試験では、プラセボ群、8 mg/日群、16 mg/日群及び 24 mg/日群が設定され、各群 2 : 1 : 2 : 2 の比率で被験者が割付けられた。

無作為化された 979 例のうち、治験薬を 1 回も服用しなかった 1 例を除く 978 例(プラセボ群 286 例、8 mg/日群 140 例、16 mg/日群 279 例、24 mg/日群 273 例、以下同順)が二重盲検期に組み入れられ、安全性解析対象集団とされ、GCP 不遵守の施設を除いた 929 例(269 例、132 例、266 例、262 例)が有効性の解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は 199 例(46 例、32 例、60 例、61 例)であり、主な中止理由は、その他の理由(同意撤回等) 91 例(23 例、18 例、30 例、20 例)及び有害事象 75 例(20 例、9 例、19 例、27 例)等であった。なお、主要な解析として OC 解析が実施された。

主要評価項目の一つである、21 週後における ADAS-cog のベースラインからの変化量を図 5 に示す。ベースラインの ADAS-cog スコアは、プラセボ群 29.4 ± 0.63 (平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様) [269 例]、8 mg/日群 27.8 ± 0.94 [132 例]、16 mg/日群 29.4 ± 0.66 [266 例]、24 mg/日群 29.0 ± 0.67 [262 例]であり、21 週後における ADAS-cog のベースラインからの変化量は、プラセボ群 1.8 ± 0.43 [225 例]、8 mg/日群 0.1 ± 0.58 [101 例]、16 mg/日群 -1.5 ± 0.40 [208 例]、24 mg/日群 -1.8 ± 0.44 [211 例]であった。閉手順によるプラセボ群との対比較の結果、21 週後における 24 mg/日群及び 16 mg/日群の ADAS-cog のベースラインからの変化量について、プラセボ群との間に有意差が認められた(いずれも $p < 0.001$ 、投与群と治験実施施設を因子とした分散分析)。

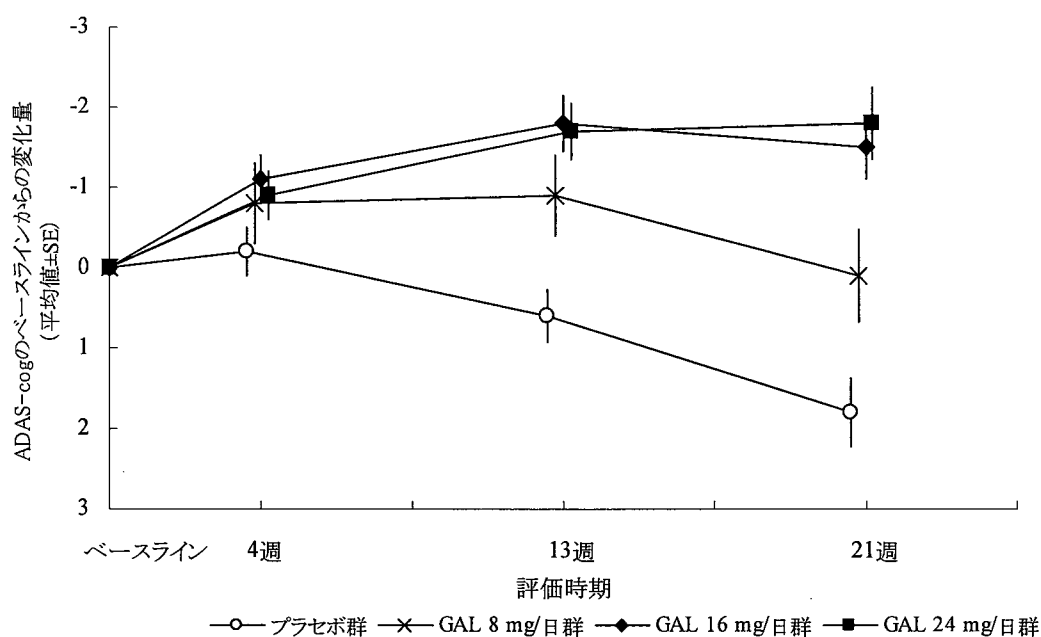


図 5 : ADAS-cog のベースライン (0 週) からの変化量 (OC)

もう一つの主要評価項目である CIBIC-plus 評価の 21 週後の分布を表 7 に示す。閉手順によるプラセボ群との対比較の結果、21 週後における 24 mg/日群及び 16 mg/日群の CIBIC-plus 評価について、プラセボ群との間に有意差が認められた (いずれも $p \leq 0.001$ 、治験実施施設の影響を調整した Van Elteren 検定)。

表 7 : 21 週後における CIBIC-plus 評価 (OC)

CIBIC-plus 評価	プラセボ群 237 例		8 mg/日群 106 例		16 mg/日群*** 212 例		24 mg/日群*** 212 例	
	例数(%)	累計%	例数 (%)	累計%	例数(%)	累計%	例数 (%)	累計%
著明改善 (1)	1 (0.4)	0.4	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (0.5)	0.5
中等度改善 (2)	5 (2.1)	2.5	2 (1.9)	1.9	7 (3.3)	3.3	9 (4.2)	4.7
軽度改善 (3)	19 (8.0)	10.5	15 (14.2)	16.0	38 (17.9)	21.2	41 (19.3)	24.1
不変 (4)	87 (36.7)	47.3	37 (34.9)	50.9	98 (46.2)	67.5	85 (40.1)	64.2
軽度悪化 (5)	85 (35.9)	83.1	38 (35.8)	86.8	51 (24.1)	91.5	59 (27.8)	92.0
中等度悪化 (6)	33 (13.9)	97.0	14 (13.2)	100.0	15 (7.1)	98.6	16 (7.5)	99.5
著明悪化 (7)	7 (3.0)	100.0	0 (0.0)	100.0	3 (1.4)	100.0	1 (0.5)	100.0

***: $p \leq 0.001$ 治験実施施設の影響を調整し Van Elteren 検定を用いて、16 mg/日群及び 24 mg/日群とプラセボ群の 7 段階評価データを比較

有害事象発現割合は、プラセボ群 72.4% (207/286 例)、8 mg/日群 75.7% (106/140 例)、16 mg/日群 74.2% (207/279 例) 及び 24 mg/日群 80.2% (219/273 例) であった。主な有害事象 (いずれかの投与群で発現割合が 5%以上) を表 8 に示す。

表 8：主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）

	プラセボ群 N=286	8 mg/日群 N=140	16 mg/日群 N=279	24 mg/日群 N=273
総発現割合	74.2 (207)	75.7 (106)	74.2 (207)	80.2 (219)
本薬の薬理作用に関連すると考えられる有害事象				
悪心	4.5 (13)	5.7 (8)	13.3 (37)	16.5 (45)
嘔吐	1.4 (4)	3.6 (5)	6.1 (17)	9.9 (27)
食欲不振	3.1 (9)	5.7 (8)	6.5 (18)	8.8 (24)
下痢	5.9 (17)	5.0 (7)	12.2 (34)	5.5 (15)
体重減少	1.4 (4)	1.4 (2)	5.4 (15)	4.8 (13)
その他の有害事象				
激越	9.4 (27)	15.0 (21)	10.0 (28)	8.1 (22)
尿路感染	6.6 (19)	7.9 (11)	8.2 (23)	8.1 (22)
うつ病	5.6 (16)	2.9 (4)	8.2 (23)	8.1 (22)
浮動性めまい	3.5 (10)	5.0 (7)	5.4 (15)	7.0 (19)
消化不良	2.4 (7)	2.9 (4)	4.7 (13)	5.5 (15)
頭痛	4.5 (13)	3.6 (5)	6.8 (19)	4.8 (13)
転倒・転落	4.9 (14)	7.9 (11)	5.0 (14)	4.4 (12)
鼻炎	2.1 (6)	6.4 (9)	3.2 (9)	4.0 (11)
末梢性浮腫	2.4 (7)	6.4 (9)	2.9 (8)	2.6 (7)

% (例数)

死亡は、プラセボ群に 4 例（心筋梗塞 2 例、心不全・上室性頻脈、肺炎各 1 例）、8 mg/日群に 1 例（呼吸抑制）、16 mg/日群に 3 例（心筋梗塞、心不全、肺炎各 1 例）、24 mg/日群に 3 例（肺梗塞症、損傷、肺浸潤各 1 例）認められたが、治験薬との因果関係ありと判断されたものはなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 10.8% (31/286 例)、8 mg/日群 10.0% (14/140 例)、16 mg/日群 10.0% (28/279 例) 及び 24 mg/日群 12.8% (35/273 例) であった。いずれかの本薬群で発現割合が 1%以上であった事象は、損傷 [プラセボ群 1.4% (4/286 例)、8 mg/日群 0.7% (1/140 例)、16 mg/日群 0.4% (1/279 例)、24 mg/日群 1.8% (5/273 例)、以下同順]、失神 [0.7% (2/286 例)、0.7% (1/140 例)、1.4% (4/279 例)、1.8% (5/273 例)]、転倒・転落 [1.0% (3/286 例)、2.9% (4/140 例)、0.4% (1/279 例)、1.1% (3/273 例)]、心筋梗塞 [0.7% (2/286 例)、2.1% (3/140 例)、0.4% (1/279 例)、0.4% (1/273 例)]、激越 [0.3% (1/286 例)、1.4% (2/140 例)、0.4% (1/279 例)、0% (0/273 例)] であり、このうち損傷の 2 例 (0 例、0 例、1 例、1 例)、失神の 9 例 (2 例、1 例、2 例、4 例)、転倒・転落の 6 例 (1 例、1 例、1 例、3 例)、心筋梗塞の 3 例 (0 例、2 例、0 例、1 例)、激越の 2 例 (0 例、2 例、0 例、0 例) は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも回復した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 7.0% (20/286 例)、8 mg/日群 6.4% (9/140 例)、16 mg/日群 6.8% (19/279 例)、24 mg/日群 9.9% (27/273 例) であり、いずれかの本薬群で発現割合が 2%以上であった事象は、悪心 [0.7% (2/286 例)、0.7% (1/140 例)、1.8% (5/279 例)、3.7% (10/273 例)] 及び嘔吐 [0% (0/286 例)、0% (0/140 例)、0.7% (2/279 例)、2.6% (7/273 例)] であった。

なお、「臨床的に重要な有害事象」（徐脈、失神及び痙攣に関する有害事象）の発現割合は、徐脈がプラセボ群 0.3% (1/286 例)、8 mg/日群 3.6% (5/140 例)、16 mg/日群 2.5% (7/279 例)、24 mg/日群 2.9% (8/273 例)（以下同順）、失神が 0.7% (2/286 例)、1.4% (2/140 例)、

1.8% (5/279 例)、3.3% (9/273 例)、痙攣が 0.7% (2/286 例)、0% (0/140 例)、0% (0/279 例)、0.4% (1/273 例) であった。

臨床検査値、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、体重及び心電図の変化については、プラセボ群及び本薬投与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。

<審査の概要>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本薬の臨床的位置付けに関して、既承認の AChE 阻害薬であるドネペジルと有効性及び安全性プロファイルと比較し、本薬のメリット及びデメリットを踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬とドネペジルを直接比較した報告は少なく、本薬はドネペジルよりも睡眠に対する影響が少ない可能性が報告されているが (Davis BM. *臨床精神薬理*, 10:349-67, 2007)、概ね両剤の安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられる。また、有効性に関しては、本薬が長期間にわたり効果が持続する可能性 (Wilcock G et al. *Drugs Aging*, 20:777-89, 2003) や認知機能障害に対する有効性はドネペジルよりも優れる可能性 (Birkes J. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008) が示唆されており、この違いにはドネペジルにはない本薬の nAChR に対する増強作用が寄与している可能性がある。以上より、AD に対して適応を有する薬剤がドネペジルしかない本邦において、本薬は新たな AD 治療薬の選択肢となり得ると考える。

機構は、本薬の類薬であるドネペジルによる治療が有効性又は安全性上の問題から選択されない場合にも、本薬の投与が推奨されるのか尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。本薬及びドネペジルはともに AChE 阻害作用を有する薬剤であり、両剤ともに軽度から中等度の AD に対する初回の薬物療法の選択肢となり得る AD 治療薬である。また、初回に選択された AChE 阻害薬の有効性又は安全性に問題がある場合の AChE 阻害薬間の切替えは、AD 治療を行う上で重要な概念であるとされており (Farlow MR et al. *Am J Med*, 120:388-97, 2007)、Alzheimer's Disease Management Council Clinical Consensus Panel のガイドライン (<http://www.ahcpub.com/images/AD2004guidelines.pdf>) においても、本薬が複数の作用機序を有することを前提に AChE 阻害薬間の切替えが推奨されている。以上より、有効性又は安全性に問題があり AChE 阻害薬であるドネペジルによる治療が選択されない場合においても、本薬の投与を考慮してもよいと考える。

機構は、海外における他の AChE 阻害薬と本薬の臨床的位置付けを示し、国内外における本薬の臨床的位置付けの異同について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外では本薬に加えてドネペジル、リバスチグミン等の複数の AChE 阻害薬が使用可能であり、いずれの薬剤も軽度から中等度の AD に対する第一選択薬に位置付けられ、上述のとおり、AD に対して使用している AChE 阻害薬の有効性又は安全性に問題がある場合には、AChE 阻害薬間の切替えが行われている。また、American Psychiatric Association (APA)、European Federation of Neurological Societies (EFNS)、American Academy of Neurology (AAN)、National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) の認知症治療ガイドラインのいずれにおいても、本薬、ドネペジル及びリバスチグミンは標準的な薬物療法として同格に位置付けられている。本邦でも海外と同様に、本薬は軽度から中等度の AD に対する第一選択薬、及び他の AChE 阻害薬の有効性又は安全性に問題がある場合の代替薬として位置付けられると考える。なお、海外において本薬は、軽度から中等度の AD を適応症として承認され、2008

年3月1日から2009年2月28日における本剤の曝露量は推定 [] 患者・月であり、軽度から中等度のAD治療薬として汎用されている。

機構は、以下のように考える。本薬とドネペジルを直接比較した試験成績は限られているため、本薬とドネペジルの有効性及び安全性の異同は明らかではないが、本薬が日本人AD患者においても海外臨床試験で認められた有効性と同様の有効性が得られるのであれば、現在本邦で使用可能なAD治療薬はドネペジル1剤のみであり、有効性又は安全性等の理由によりドネペジルによる治療ができない場合には他の選択肢がないことも踏まえると、本薬が軽度から中等度のAD治療薬の選択肢の一つとして位置付けられるとの申請者の主張は妥当と考える。

(2) 有効性について

1) 二重盲検比較試験における本薬の有効性について

①全般臨床評価（CIBIC-plus）における有効性について

申請者は、GAL-JPN-3試験の結果を踏まえ、より適切と考えられる患者集団を対象にGAL-JPN-5試験を実施したにもかかわらず、GAL-JPN-5試験において本薬16及び24 mg/日群ともにCIBIC plus-Jでプラセボ群に対する優越性が示されなかった理由について、以下のように説明した。GAL-JPN-3試験では、ADAS-J cogにおいて16 mg/日群でプラセボ群に対する有意な効果が認められなかったが、24 mg/日群では有意な効果が認められ、CIBIC plus-Jでは16 mg/日群ではプラセボ群に対する有意な効果が認められたが、24 mg/日群では有意な効果が認められなかった。そこで、この原因を分析したところ、認知機能が正常に近い被験者が試験に組み入れられたことが要因の一つであると考えられたため、GAL-JPN-5試験では、認知機能が正常に近い被験者を試験に組み入れないように選択基準を変更して実施したが、ADAS-J cogでは本薬16及び24 mg/日群ともにプラセボ群に対する有意な効果が認められたものの、CIBIC plus-Jでは16及び24 mg/日群ともにプラセボ群に対する有意な効果が認められなかった。GAL-JPN-5試験のCIBIC plus-Jにおいて本薬の有効性が示せなかった要因を探るため、国内外の医療環境の違いについて検討したところ、デイケア（通所リハビリテーション）やデイサービス（通所介護）等の介護サービスの状況に国内外で違いがみられ、GAL-JPN-5試験における介護サービスの利用割合（36.8%）は、先に実施したGAL-JPN-3試験（25.1%）及び海外臨床試験（GAL-USA-1試験：10.2%、GAL-INT-1試験：25.2%）よりも高かった。なお、GAL-USA-10試験では介護サービスの利用に関する情報は収集されていなかった。GAL-USA-1試験（1996～1997年）及びGAL-USA-10試験（1998～1999年）が実施された米国では、高齢者の介護を包括的にカバーする公的制度がなく、現在も介護サービスは民間主体である（厚生労働省、諸外国における介護施設の機能分化等に関する調査報告書、平成19年9月28日）。一方、GAL-JPN-3試験（2001～2004年）及びGAL-JPN-5試験（2006～2008年）が実施された時期における本邦の介護環境としては、2000年に介護保険制度が導入され、2006年には介護保険制度の改正が行われており、厚生労働省の報告では、2006年から2008年の3年間における在宅サービスの給付見込みに対する実績は、通所介護51%増、通所リハビリテーション13%増、訪問介護15%増、短期入所生活介護24%増であり、高齢者に対する介護サービスが急速に普及している（厚生労働省、第3期（平成18～20年度）市町村介護保険事業計画及び都道府県介護保険事業支援計画における介護給付等サービス量の見込みと実績の比較について、平成21年9月10日）。国内臨床試験における介護サービス利用者

の増加は、臨床試験の実施時期を考慮すると、介護保険制度の導入・改正による介護サービスの普及が関与していると考えられた。

以上より、国内外の介護環境の違いを踏まえ、日本で急速に普及している介護サービスが国内臨床試験成績に及ぼした影響について検討した結果（表9）、GAL-JPN-5試験の介護サービスの利用「なし」の集団において、本薬各用量群とプラセボ群との間のCIBIC plus-Jの7段階評価の分布に有意差は認められなかったが、「症状の変化なし」以上の割合は、プラセボ群53.2%（67/126例）、16 mg/日群59.0%（69/117例）、24 mg/日群60.0%（72/120例）であり、16及び24 mg/日群ともにプラセボ群よりも評価が高かった。一方、介護サービスの利用「あり」の集団における「症状の変化なし」以上の割合は、プラセボ群61.5%（40/65例）、16 mg/日群56.8%（42/74例）、24 mg/日群52.8%（38/72例）であり、介護サービスの利用「なし」の集団の成績とは異なったことから、介護サービスの利用がCIBIC plus-Jによる本薬の有効性評価に影響した可能性が考えられた。

表9：GAL-JPN-5試験における介護サービス利用の有無別のCIBIC plus-J

試験名：GAL-JPN-5 (FAS-LOCf)																		
介護サービス利用の有無				介護サービスの利用「なし」									介護サービスの利用「あり」					
投与群	プラセボ群			GAL 16 mg/日群			GAL 24 mg/日群			プラセボ群			GAL 16 mg/日群			GAL 24 mg/日群		
	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%
大幅な改善	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.8%	0.8%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%
中程度の改善	3	2.4%	2.4%	6	5.1%	5.1%	4	3.3%	4.2%	4	6.2%	6.2%	6	8.1%	8.1%	0	0.0%	0.0%
若干の改善	21	16.7%	19.0%	25	21.4%	26.5%	19	15.8%	20.0%	15	23.1%	29.2%	14	18.9%	27.0%	13	18.1%	18.1%
症状の変化なし	43	34.1%	53.2%	38	32.5%	59.0%	48	40.0%	60.0%	21	32.3%	61.5%	22	29.7%	56.8%	25	34.7%	52.8%
若干の悪化	45	35.7%	88.9%	40	34.2%	93.2%	38	31.7%	91.7%	17	26.2%	87.7%	24	32.4%	89.2%	23	31.9%	84.7%
中程度の悪化	14	11.1%	100.0%	8	6.8%	100.0%	10	8.3%	100.0%	8	12.3%	100.0%	8	10.8%	100.0%	10	13.9%	98.6%
大幅な悪化	0	0.0%	100.0%	0	0.0%	100.0%	0	0.0%	100.0%	0	0.0%	100.0%	0	0.0%	100.0%	1	1.4%	100.0%
合計	126			117			120			65			74			72		
p-value 1)	—			p=0.1444			p=0.3251			—			p=0.7631			p=0.1307		
p-value 1)：Wilcoxon順位と検定																		

p-value 1)：Wilcoxon順位検定

機構は、GAL-JPN-3 においても、介護サービスの利用が CIBIC plus-J に与える影響が GAL-JPN-5 試験と同様に認められるのか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。GAL-JPN-3 試験（FAS-OC）の介護サービス利用「なし」の集団における CIBIC plus-J の7段階評価の分布においては、16 mg/日群とプラセボ群との間に有意差が認められた。一方、介護サービス利用「あり」の集団では16及び24 mg/日群ともにプラセボ群との間に有意差はなかったが、「症状の変化なし」以上の割合はプラセボ群よりも本薬群の方が高い傾向であった。

表10：GAL-JPN-3試験における介護サービス利用の有無別のCIBIC plus-J

試験名：GAL-JPN-3 (FAS-OC)																				
介護サービス利用の有無				介護サービスの利用「なし」									介護サービスの利用「あり」							
投与群	プラセボ群			GAL 16 mg/日群			GAL 24 mg/日群			プラセボ群			GAL 16 mg/日群			GAL 24 mg/日群				
	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%		
大幅な改善	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	3.1%	3.1%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%		
中程度の改善	2	2.4%	2.4%	11	13.6%	13.6%	1	1.5%	1.5%	3	9.4%	12.5%	1	3.6%	3.6%	3	13.6%	13.6%		
若干の改善	13	15.3%	17.6%	16	19.8%	33.3%	10	15.2%	16.7%	7	21.9%	34.4%	8	28.6%	32.1%	10	45.5%	59.1%		
症状の変化なし	18	21.2%	38.8%	20	24.7%	58.0%	14	21.2%	37.9%	6	18.8%	53.1%	7	25.0%	57.1%	4	18.2%	77.3%		
若干の悪化	34	40.0%	78.8%	24	29.6%	87.7%	36	54.5%	92.4%	9	28.1%	81.3%	10	35.7%	92.9%	3	13.6%	90.9%		
中程度の悪化	13	15.3%	94.1%	10	12.3%	100.0%	5	7.6%	100.0%	5	15.6%	96.9%	2	7.1%	100.0%	2	9.1%	100.0%		
大幅な悪化	5	5.9%	100.0%	0	0.0%	100.0%	0	0.0%	100.0%	1	3.1%	100.0%	0	0.0%	100.0%	0	0.0%	100.0%		
合計	85			81			66			32			28			22				
p-value 1)				—			p=0.0033			p=0.3903			—			p=0.8128			p=0.0963	
p-value 1)：Wilcoxon順位と検定																				

p-value 1)：Wilcoxon順位検定

以上より、GAL-JPN-3 試験において、介護サービスの利用「なし」の集団における CIBIC plus-J では、概ね本薬の有効性が示唆され、GAL-JPN-5 試験の介護サービスの利用「なし」の集団で示唆された本薬の有効性を支持するものであり、介護サービス利用「あり」の集団においても、プラセボ群よりも本薬群の評価が優れる傾向であった。

②介護サービスの認知機能評価（ADAS-J cogとMENFIS）への影響について

申請者は、介護サービスの利用が有効性評価にどのような影響を及ぼしたかについて、同一の評価領域を測る ADAS-J cog と MENFIS の結果を用いて説明した。ADAS-J cog と MENFIS はともに認知機能の評価する評価尺度であるが、ADAS-J cog は被験者本人に対してテストを実施し、その結果から認知機能の障害度を測る客観的な評価尺度であるのに対し、MENFIS は被験者本人だけでなく、介護者からの情報も評価に加味される評価尺度である。GAL-JPN-5 試験の ADAS-J cog では、介護サービス利用の有無にかかわらず、プラセボに対する有効性が示唆されており、介護サービス利用の ADAS-J cog への影響はみられなかった。一方、MENFIS では、ベースラインからの変化量が、介護サービスの利用「なし」の集団（プラセボ群 126 例、16 mg/日群 117 例、24 mg/日群 120 例、以下同順）では、いずれも増加（悪化）したものの、悪化の度合いは本薬群の方がプラセボ群よりも小さかったが（平均変化量：2.71、1.21、1.71）、介護サービスの利用「あり」の集団（65 例、74 例、72 例）では、悪化の度合いは本薬群の方がプラセボ群より大きかった（平均変化量：1.06、2.26、2.13）。同一の評価領域を測る尺度であるにもかかわらず、介護サービスの影響の有無が異なった要因の一つとしては、ADAS-J cog が被験者本人に対する客観的な検査であるのに対して、MENFIS は被験者本人だけでなく、介護者からの情報も加味される評価尺度であることが関与している可能性が考えられた。また、介護サービスの利用は、薬物が有する効果そのものに影響するのではなく、介護サービスの利用により介護者が得る情報の質と量を低下させ、結果的に有効性評価が適切に行われず、見かけ上の有効性を低下させたものと考えられた。

③介護サービス以外の要因の全般臨床評価（CIBIC-plus）への影響について

機構は、GAL-JPN-5試験でCIBIC plus-Jにおける本薬の有効性が示されなかった原因について、介護サービス以外の要因が当該試験のCIBIC plus-Jによる評価に影響を与えた可能性があれば、具体的な検討内容を示した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。GAL-JPN-5試験でCIBIC plus-Jによる評価に影響を与えた可能性のある介護サービス以外の要因について、次の（a）～（d）に示すような部分集団解析及びベースライン時の被験者特性の考察により検討した。

- （a）本試験ではCIBIC plus-Jの評価者の要件として、「評価に関する講習会に参加した者」若しくは「評価トレーニング用ビデオによる講習を受けた者」とし、評価が適切に行われるよう配慮したが、各評価者でCIBIC plus-Jの評価への習熟度に違いがある可能性があることから、GAL-JPN-5試験における評価者のうち、先に実施したGAL-JPN-3試験においても、CIBIC plus-J評価を行ったことがあるか否かを評価への習熟度の指標として、CIBIC plus-J評価への影響を検討した。GAL-JPN-3試験においてもCIBIC plus-J評価を行

ったことのある評価者によるCIBIC plus-J評価（プラセボ群26例、16 mg/日群26例、24 mg/日群24例、以下同順）は、16及び24 mg/日群ともにプラセボ群との間に有意差が認められ（ $p=0.0470$ 及び $p=0.0111$ 、Wilcoxon順位和検定）、その他の評価者（165例、165例、168例）では有意差が認められなかったことから、評価に習熟した評価者であれば、適切な評価が行える可能性が考えられた。

- (b) GAL-JPN-3試験（試験期間：2001年4月～2004年2月）で認知症に対する前治療薬を使用していた被験者は42.8%（167/390例）であったのに対し、GAL-JPN-5試験（試験期間：2006年1月～2008年9月）では60.3%（346/574例）と増加しており、前治療薬の有無が全般評価に及ぼす影響を検討した。GAL-JPN-5試験における最終評価時のCIBIC plus-J評価を前治療薬の有無で層別し部分集団解析を行った結果、前治療薬なしの集団（83例、74例、71例）において、16 mg/日群とプラセボ群の間に有意差が認められ（ $p=0.0108$ 、Wilcoxon順位和検定）、前治療ありの集団（108例、117例、121例）では有意差が認められなかったことから、前治療薬が奏効した場合、治験薬の効果が過小評価される可能性が考えられた。
- (c) 有効性評価に影響を及ぼすと考えられるベースライン時の被験者特性（認知機能の悪化年数、前治療あり、介護サービスあり、リハビリテーションあり、ADAS-J cogスコア、DAD合計スコア、Behave-AD総スコア、MENFIS合計スコア）では、いずれの項目においても、本薬群（16又は24 mg/日群）で最も悪い値（ADがより進行していると想定）を示しており、プラセボ群よりも本薬群にADが進行した被験者が相対的に多く組み入れられたことにより、CIBIC plus-J評価における有効性が示されにくくなった可能性が考えられた。
- (d) GAL-JPN-3及びGAL-JPN-5試験では16 mg/日群に比し24 mg/日群でCIBIC plus-J評価が改善方向に上回る傾向は認められていないことに関連して、両群間で投与量がはじめて異なる（24 mg/日群で24 mg/日への増量が行われる）第9週から第12週の有害事象〔国内2試験統合（GAL-JPN-3及びGAL-JPN-5試験の統合データ、以下同様）：プラセボ群31.7%（99/312例）、16 mg/日群34.5%（101/293例）、24 mg/日群42.1%（120/285例）、以下同順〕及び悪心・嘔吐の発現割合〔1.6%（5/312例）、5.8%（17/293例）、13.7%（39/285例）〕がいずれも16 mg/日群より24 mg/日群で高かった。CIBIC plus-Jは介護者からの情報をもとに有効性を評価する尺度であるため、被験者が有害事象（悪心・嘔吐等）を発現した場合、介護者によっては本薬の効果と有害事象とが絡みあった印象を持ってしまい、その結果CIBIC plus-Jに影響を与える可能性が考えられた。

機構は、有効性について以下のように考える。AD治療薬としての有効性は、米国の臨床評価ガイドライン（Guidelines for the clinical evaluation of antimentia drugs, first draft. FDA, 1990）ではADの中核症状である認知機能、及びADの全般的な臨床症状（又は重症度）の2つの有効性を示すことが求められている。また、欧州の臨床評価ガイドライン（Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease EMEA Guideline London, 1997）ではADに対する臨床評価ガイドラインにおいて認知機能、全般的臨床症状評価及び日常生活動作のうち、少なくとも2つの項目で有効性を示すことが求められていたが、2008年の改訂で認知機能と日常生活動作が主要評価項目とされ、全般的臨床症状評価は副次評価項目に変更されてい

る (Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias, 2008)。本邦においても、中核症状である認知機能障害に対する有効性に加え、全般臨床症状あるいは日常生活動作に対する有効性が示されることが、AD に対する臨床的有用性を示す上で必要であると考ええる。

本薬の認知機能障害に対する有効性については、ADAS-J cog の評価で、本薬 24 mg/日の有効性が国内臨床試験成績から再現性を以て示されており、また、16 mg/日についても、GAL-JPN-3 試験でプラセボに対する優越性が示されなかったものの、本薬の有効性を評価する上でより適切な患者が選択された GAL-JPN-5 試験において有効性が示されたことから、本薬 16 及び 24 mg/日は、AD の認知機能障害に対する有効性が期待できると判断した。一方、全般臨床評価に対する有効性については、検証試験として位置付けられた GAL-JPN-5 試験で CIBIC plus-J の有効性が検証されておらず、その要因として、申請者は介護サービスによる影響を挙げているが、③に示されているように、介護サービス以外の要因が CIBIC plus-J の評価に影響を及ぼした可能性も否定できないと考える。いずれにしても事後的に実施された部分集団解析等に基づく考察であり、本来本薬が有する有効性が介護サービスの影響により検出できなかったと結論付けることはできない。

本薬の有効性評価により適した対象集団が選択された GAL-JPN-5 試験では、いずれの用量でも CIBIC plus-J においてプラセボに対する本薬の優越性は示されていないことから、日本人 AD 患者における本薬の有効性が検証されたとは言い難い。しかしながら、本邦の臨床現場における AD の治療薬の選択肢が極めて限られている現状も考慮すべきと考える。また、AD の中核症状の一つである認知機能障害に対する本薬の有効性は GAL-JPN-5 試験において検証されたこと、国内外の試験間でブリッジングは成立しなかったものの、本薬 16 及び 24 mg/日の有効性は海外臨床試験でも認められ、海外では本薬は標準的治療薬として位置付けられていることを踏まえると、日本人 AD 患者でも一定の有効性は期待できる。

以上より、本薬の承認については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

2) 長期投与試験における本薬の有効性について

機構は、日本人 AD 患者を対象とした長期投与試験 (GAL-JPN-4 試験) における有効性評価項目 (ADAS-J cog 等) の経時推移を踏まえ、本薬の長期投与時の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。GAL-JPN-4 試験の ADAS-J cog の経時推移は、二重盲検試験時 (0~22 週) に本薬が投与されていた群は、投与開始から約 6 ヶ月間、ベースラインと比較して改善が認められ、その後、試験終了時 (70 週) まで徐々に悪化する傾向がみられた。一方、二重盲検試験時にプラセボが投与されていた群は、投与開始直後に一過性の ADAS-J cog スコアの改善が認められ、その後は経時的に悪化したものの、ADAS-cog スコアの悪化の度合いが抑制される傾向がみられた。また、DAD 合計スコアについては、試験期間を通して徐々に悪化する傾向がみられたが、二重盲検試験時 (0~22 週) に本薬が投与されていた群はプラセボが投与されていた群と比較して悪化の程度は小さく、二重盲検試験時にプラセボが投与されていた群では本薬の投与開始後から悪化が抑制される傾向がみられた。以上より、本薬の認知機能障害に対する進行抑制効果は長期投与試験においても維持され、本薬を早期から投与することが効果的である可能性が示唆されたと考える。

機構は、以下のように考える。GAL-JPN-4 試験は非盲検非対照での評価であるため、本薬を長期投与したときの有効性評価には限界があるが、上記試験成績は、本薬のADの症状に対する抑制効果を示唆する結果であると判断する。なお、本薬投与によりADの進行を完全に抑制することはできないため、本薬投与により効果が認められない場合は、漫然と投与しないよう、添付文書に注意喚起する必要があると考える。

(3) 安全性について

1) 増量時の安全性について

機構は、投与時期別の有害事象発現割合について、国内2試験統合では治験薬の増量が行われた1週後（投与開始1、5及び9週目）において有害事象発現割合（プラセボ群12.3～17.1%、16 mg/日群20.7～23.2%、24 mg/日群20.9～25.6%）が他の時期（7.4～11.1%、6.9～13.6%、9.1～17.5%）より高くなったのに対し、GAL-USA-10試験では24 mg/日への増量が行われた1週後（投与開始9週目）において有害事象発現割合の増加が認められなかった（プラセボ群6.4%、8 mg/日群8.7%、16 mg/日群4.4%、24 mg/日群9.6%）理由について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。投与時期別の有害事象について、まず本薬の薬理作用に基づく主な有害事象である悪心・嘔吐について検討を行った。GAL-JPN-3、GAL-JPN-5及びGAL-USA-10試験での悪心・嘔吐の発現割合は、いずれの試験でも投与開始1、5及び9週目で一過性に増加が認められた。嘔吐の発現割合は、GAL-USA-10試験では全ての時期で低いため、悪心と比べ明確ではないが、同様に一過性の増加が認められた。したがって、海外においても、薬理作用に基づく有害事象の発現割合は、日本と同様に増量後1週間で増加するものと考えられる。また、有害事象全体の投与時期別の発現割合について第12週以降も含め検討した結果、有害事象の発現割合は、いずれの試験でも来院日と一致した時点で有害事象の発現割合の増加が認められた。以上より、有害事象全体の時期別の発現割合について、特に第9週の発現割合の増加が国内2試験統合と比べてGAL-USA-10試験で認められなかったことは、GAL-USA-10試験では8週後の来院が設定されていないことが影響したと考えられた。また、本薬の薬理作用に基づく主な有害事象である悪心・嘔吐では、国内2試験統合及びGAL-USA-10試験ともに1、5及び9週目での発現割合の増加が認められていたことから、本邦と海外における有害事象の発現時期の特性は大きく変わらないものと考えられた。

機構は、本薬増量時の有害事象の発現について国内外で大きな差はないとする申請者の見解は概ね受入れ可能と考えるが、国内外の臨床試験における悪心・嘔吐等の有害事象の発現割合、及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、他の投与群と比較して24 mg/日群で高い傾向にあったことから（「4. (iii) <提出された資料の概略> (3) 国内第Ⅲ相試験、(5) 海外第Ⅲ相試験」参照）、本薬の増量に際しては有効性及び安全性を適切に評価し、慎重に行うべきと考える。

2) 心血管系リスク（徐脈及びQT延長）について

機構は、国内外の臨床試験で認められた徐脈の発現割合は、プラセボ群〔国内 2 試験統合 0.6% (2/333 例)、GAL-USA-10 試験 0.3% (1/286 例)、以下同順〕と比較して本薬 16 mg/日群〔0.9% (3/324 例)、2.5% (7/279 例)〕及び 24 mg/日群〔1.6% (5/320 例)、2.9% (8/273 例)〕で高かったことから、本薬の心血管系へのリスクについて、国内外差の有無も踏まえて

説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 2 試験統合及び海外第Ⅲ相試験（GAL-USA-1 及び GAL-INT-1 試験）の統合において、いずれの心電図パラメータについても異常変動が認められた症例の割合は本薬群とプラセボ群で同程度であった（表 11）。

表 11：国内外の臨床試験における心電図パラメータの異常変動

	国内 2 試験統合			海外第Ⅲ相試験の統合		
	プラセボ群	16 mg/日群	24 mg/日群	プラセボ群	24 mg/日群	32 mg/日群
PR 間隔異常高値 (210 ms 以上)	7.4 (24/326)	6.4 (20/314)	6.7 (21/314)	9.2 (18/195)	8.8 (15/170)	8.7 (13/150)
QTc 間隔異常高値 (450 ms 以上)	20.5 (67/327)	17.7 (56/316)	19.0 (60/315)	17.9 (72/403)	17.8 (65/365)	14.7 (49/334)
脈拍異常低値 (50 bpm 未満及び 15 以上減少)	0.6 (2/327)	0.9 (3/317)	0.0	1.2 (5/404)	1.6 (6/365)	2.1 (7/334)

% (例数)

また、軽度から中等度の AD 患者を対象とした GAL-USA-16 試験では、ホルターモニター及び標準 12 誘導心電図を用いて、本薬 32 mg/日までの漸増期間中（2 及び 4 週後）及び 32 mg/日 2 週間投与後（6 週後）における心血管系への安全性（心拍数及び PR 間隔に及ぼす影響、心電図間隔、新たに発現した伝導障害及び不整脈）について検討したが、本試験において本薬は心拍数及び PR 間隔に対し臨床的に重大な影響を及ぼさず、臨床的に重要と考えられる QTc 間隔延長（450 ms 以上）の発現割合はプラセボ群 9.0%（6/67 例）と本薬群 10.6%（7/66 例）で同程度であり、QTc 間隔が 500 ms を超えた患者は認められなかった。なお、血漿中本薬濃度と QTc 間隔（実測値又はベースラインからの変化量）との関係も検討したが、両パラメータの間に明らかな傾向は認められなかった。以上より、本薬の心血管系への安全性には国内外で差異はなく、日本人においても、外国人と同様に本薬の使用により心血管系に対し臨床的に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬が心電図パラメータに臨床的的重大な影響を及ぼす可能性は低いと考えられるものの、上述したように国内外の臨床試験で認められた徐脈の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かったこと、本薬の AChE 阻害作用によりコリン神経系の作用が亢進される可能性があり、心血管系への影響も懸念されること等から、心血管系へのリスクについては注意喚起を行う必要がある。提出された添付文書（案）においては、「慎重投与」の項に「洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者〔迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある〕」と記載されているが、徐脈を含む心血管系リスクについては「洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者」のみでなく AD 患者全般における注意喚起とし、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。注意喚起の妥当性については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

3) 消化器症状及び体重減少について

機構は、国内第Ⅲ相試験（GAL-JPN-3 及び GAL-JPN-5 試験）において、消化器系有害事象（悪

心、嘔吐、下痢、便秘等)の症状の予防又は軽減目的に薬剤が投与された症例の有無、並びに当該症例に使用された薬剤等も示した上で、併用薬が本薬の安全性評価に影響した可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験においては、症状の予防を目的とした薬剤の併用は禁止していたため、発現した有害事象に対して投与された処置薬剤別に有害事象の転帰及び中止の有無について検討した。最も多く使用された処置薬剤はドンペリドンであり、本薬の投与量の増加に伴い、併用被験者数の増加がみられた〔プラセボ群 2 例 (0.6%)、16 mg/日群 10 例 (3.1%)、24 mg/日群で 26 例 (8.1%)〕。また、ドンペリドンが併用された消化器系有害事象の多くは消失又は軽快したが、治験薬の中止件数は、プラセボ群 0 件、16 mg/日群 1 件、24 mg/日群 16 件であり、本薬の投与量の増加に伴い治験薬の中止件数の増加がみられた。これらの結果は、国内第Ⅲ相試験において投与中止に至った有害事象は用量依存的に発現したこと及び投与中止に至った主要な有害事象は消化器系有害事象であったことと一致しており、併用薬が使用された被験者においても、本薬の安全性は適切に評価されていると考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (GAL-JPN-3 及び GAL-JPN-5 試験) 及び長期投与試験 (GAL-JPN-4 試験) で、ベースラインから 7%を超える体重減少が認められた症例について、消化器系の有害事象又は食欲低下等の代謝系有害事象の併存の有無を示した上で、添付文書 (案) における体重減少に関する注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ベースラインから 7%を超える体重減少が認められた症例は、GAL-JPN-3 試験ではプラセボ群 8/131 例、16 mg/日群 14/127 例、24 mg/日群 18/119 例、GAL-JPN-5 試験ではプラセボ群 8/193 例、16 mg/日群 23/192 例、24 mg/日群 17/194 例、GAL-JPN-4 試験では PLA-GAL 群 21/94 例、GAL-GAL 群 13/146 例であり、プラセボ群に比べ本薬群で多かった。いずれの試験でも、7%以上の体重減少が認められた症例の多くには、悪心、嘔吐、下痢、食欲不振等の有害事象が併発しており、体重減少はこれらの胃腸障害並びに代謝及び栄養障害の発現による二次的な事象であると考えられた。添付文書 (案) では、海外の添付文書も参考に、「重要な基本的注意」の項に「アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがある。また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害薬において、体重減少が報告されているので、治療中は体重の変化に注意すること。」と記載し注意喚起を行っており、体重減少の原因となり得る有害事象は AChE 阻害薬に特徴的であり予測可能であることから、重大な体重減少の発現は回避できると考えられ、添付文書 (案) における注意喚起は妥当と考える。

機構は、現時点で申請者の回答は概ね妥当と考えるが、消化器系及び代謝系有害事象、並びにそれに伴う体重低下は本薬の用量依存的に発現することが示されており、当該事象の発現が本薬の増量や投与継続に影響すると考えられることから、消化器症状及び体重減少の発現状況については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

4) 腎機能障害患者における安全性について

機構は、GAL-FRA-1 試験の結果から腎機能低下により本薬の血漿中濃度の増加が認められていることから、腎機能障害を有する AD 患者に本薬を投与したときの安全性について、本薬の曝露量増加に伴い発現する可能性のある有害事象の発現頻度が増加する、あるいは程度が悪化する可能性を考察した上で、国内第Ⅲ相試験 (GAL-JPN-3 及び GAL-JPN-5 試験) の成績に基

づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験に組み入れられた患者について、血清クレアチニン値から CL_{CR} を推定し、腎機能別の有害事象発現状況を検討した（表 12）。対象患者が高齢者であることを考慮すると、腎機能障害のない患者と考えられる CL_{CR} 60 mL/min 以上の集団と CL_{CR} 60 mL/min 未満の患者集団では、有害事象発現状況に大きな差異は認められず、腎機能の程度の違いにより、特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった。 CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者集団で 16 mg/日が投与された患者 18 例中、重篤な有害事象を発現した患者は 3 例（16.7%）、有害事象により投与を中止した患者は 2 例（11.1%）であり、本薬 24 mg/日が投与された患者 10 例中、有害事象を発現した患者は 9 例（90.0%）、重篤な有害事象を発現した患者は 1 例（10.0%）、有害事象により投与を中止した患者は 2 例（20.0%）であり、忍容性は良好であった。また、本薬の曝露量の増加に伴い発現が増加する有害事象として、非臨床試験からは流涙、流涎、軟便、下痢等が、本薬 32 mg/日が投与された臨床試験（GAL-INT-1 及び GAL-USA-1 試験）からは嘔気、嘔吐、下痢等の胃腸障害が示唆されている。非臨床及び臨床試験で共通して認められた胃腸障害のうち、悪心、嘔吐、下痢及び便秘の発現割合について国内 2 試験統合の CL_{CR} 別に検討した結果、有害事象の発現頻度と腎機能の程度の間に明らかな関連は認められず、有害事象の程度についても腎機能の程度との間に明らかな相関は認められなかった。以上より、腎機能障害の程度により、臨床上問題となる胃腸障害の発現頻度の増加又は程度が悪化する可能性は少ないと考える。

なお、国内外の臨床試験及び海外の市販後データ（PSUR）も含め、添付文書（案）において、「使用経験がないため投与しないことが望ましい」と規定している CL_{CR} 9 mL/min 未満の患者への本薬の投与例はなかった。

表 12：腎機能別の有害事象及び胃腸障害発現割合（国内 2 試験統合）

	CL_{CR} (mL/min)	プラセボ群	16 mg/日群	24 mg/日群
総発現割合	30 未満	68.8 (11/16)	88.9 (16/18)	90.0% (9/10)
	30～60	76.4 (133/174)	84.8 (145/171)	86.4 (159/184)
	60～90	77.8 (98/126)	78.4 (91/116)	85.7 (90/105)
	90 以上	68.8 (11/16)	62.5 (10/16)	78.9 (15/19)
悪心	30 未満	6.3 (1/16)	22.2 (4/18)	30.0 (3/10)
	30～60	4.0 (7/174)	17.0 (29/171)	17.9 (33/184)
	60～90	5.6 (7/126)	14.7 (17/116)	16.2 (17/105)
	90 以上	12.5 (2/16)	6.3 (1/16)	26.3 (5/19)
嘔吐	30 未満	18.8 (3/16)	16.7 (3/18)	10.0 (1/10)
	30～60	5.2 (9/174)	14.0 (24/171)	17.4 (32/184)
	60～90	7.9 (10/126)	14.7 (17/116)	9.5 (10/105)
	90 以上	0 (0/16)	0 (0/16)	10.5 (2/19)
下痢	30 未満	12.5 (2/16)	16.7 (3/18)	0 (0/10)
	30～60	8.6 (15/174)	12.9 (22/171)	12.0 (22/184)
	60～90	8.7 (11/126)	12.1 (14/116)	10.5 (11/105)
	90 以上	6.3 (1/16)	0 (0/16)	10.5 (2/19)
便秘	30 未満	0 (0/16)	5.6 (1/18)	0 (0/10)
	30～60	5.7 (10/174)	5.8 (10/171)	3.8 (7/184)
	60～90	1.6 (2/126)	3.4 (4/116)	1.9 (2/105)
	90 以上	0 (0/16)	0 (0/16)	0 (0/19)

機構は、以下のように考える。腎機能障害患者に対する注意喚起は、米国の添付文書では、CL_{CR} 9 mL/min 未満の患者には「投与しないことが望ましい」、中等度の腎機能患者には「通常 16 mg/日を超えないこと」と記載されているのに対し、英国の添付文書では、CL_{CR} 9 mL/min 未満の患者には「投与しないこと」、CL_{CR} 9 mL/min を超える患者には「用量調節する必要はない」と記載されている。国内 2 試験統合において、CL_{CR} 30 mL/min 未満の患者における有害事象の発現状況は、CL_{CR} 30 mL/min 以上の患者と比較して著しい差は示されていないことから、重度の腎機能障害患者（CL_{CR} 9 mL/min 未満）では、使用経験がないため投与しないことが望ましい旨注意喚起し、CL_{CR} 9 mL/min を超える患者には、腎機能の程度により用量調節する必要はないとする申請者の案は受入れ可能と考えるが、腎機能障害患者に対する注意喚起の妥当性については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

5) 肝機能障害患者における安全性について

機構は、肝障害を有する AD 患者に本薬を投与したときの安全性について、国内第Ⅲ相試験（GAL-JPN-3 及び GAL-JPN-5 試験）の成績に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験に組み入れられた患者について、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号、以下、「副作用の重篤度分類」）に基づき、肝機能障害の程度別（グレード 0、1、2 及び 3）に有害事象発現状況を検討した。肝機能が正常（グレード 0）な被験者は、プラセボ群 307 例、16 mg/日群 293 例、24 mg/日群 281 例（以下同順）、グレード 1 の肝機能障害は、24 例、30 例、37 例、グレード 2 の肝機能障害は 2 例、1 例、2 例であり、グレード 3 の肝機能障害はいずれの群にも認められなかった。肝機能が正常な被験者がほとんどを占めていたため、肝機能障害の程度の違いによる考察は困難であるが、肝障害の有無による層別集計では、有害事象、死亡、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな差異は認められず、また、肝機能の程度の違いにより、特定の有害事象が増加する傾向も認められなかった。

なお、海外の市販後データ（PSUR）においても、重度の肝機能障害患者への本薬の投与例はなかった。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験に組み入れられた中等度の肝機能障害患者は非常に限られており、また、添付文書（案）において「投与しないことが望ましい」と記載されている重度の肝機能患者（Child-Pugh 分類 C）の投与経験はないが、海外では、GAL-USA-2 試験も含めた海外 PPK 解析の結果に基づいて、中等度の肝機能障害患者には 16 mg/日を超えない旨、重度の肝機能障害患者には投与しないことが望ましい旨の注意喚起が、添付文書に記載されていることを踏まえると、本邦においても欧米と同様の注意喚起とすることは妥当と考えるが、肝機能障害患者に対する注意喚起の妥当性については専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい（「4 (ii) <審査の概要> (1) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について」参照）。

(4) 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験はいずれも軽度から中等度の AD 患者が対象とされており、また、本薬は AD の病態そのものの進行に対する抑制は検討されていないことから、申請効能・効果である「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」は妥当であると

考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。開始用量の8 mg/日を投与した1～4週における有害事象の発現割合は、国内2試験統合において1週ではプラセボ群より本薬群が高かったが、2～4週ではプラセボ群と本薬群に大きな違いはなく、同じ漸増方法を用いたGAL-USA-10試験においても同様であった。また、(3) 1) で上述したように、漸増時の安全性についても国内外で大きく異なることはなかったことから、開始用量を8 mg/日として4週毎に8 mg/日ずつ漸増する増量方法は、安全性上の大きな問題はなく妥当と考えた。

さらに、国内外の臨床試験において、本薬16及び24 mg/日ともに有効性が認められ、ADの中核症状である認知機能障害に対する効果は16 mg/日より24 mg/日が高いと考えられたこと、安全性に関して投与中止に至った有害事象の発現割合は16 mg/日と比較して24 mg/日で高かったことから、通常用量は16 mg/日とし、患者の状態によっては24 mg/日まで増量可能とすることが妥当とし、以下の用法・用量（案）を設定した。

【用法・用量】通常、成人にはガランタミンとして1日8 mg（1回4 mgを1日2回）から開始し、4週間後に1日16 mg（1回8 mgを1日2回）に増量し、経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、増量する場合は変更前の用量で4週間投与した後に増量し、最大用量は1日24 mg（1回12 mgを1日2回）とする。

機構は、申請用法・用量では「症状に応じて適宜増減する」とされており、16 mg/日を下回る用量を維持用量とすることが可能な規定となっているが、日本人AD患者における有効性及び安全性が検討されていない用法・用量での投与を継続することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、本薬16 mg/日を下回る用量は維持用量ではないことから、添付文書（案）の「用法及び用量に関連する使用上の注意」に「1日8 mg投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、4週間を超えて使用しないこと」と明記していることで16 mgを下回る用量が維持用量とされる可能性はないと考えたと説明した。

機構は、本薬の効果が認められない場合は、漫然と投与しない旨注意喚起する必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、効果が認められない場合は、漫然と投与すべきではないと考えることから、添付文書（案）の「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。」を追記すると説明した。

機構は、用法・用量について以下のように考える。GAL-JPN-5試験において、全般臨床症状に対する有効性が示されていないという問題はああるものの、本薬の承認が可能と最終的に判断された場合、認知機能障害に対する有効性は16及び24 mg/日のいずれにおいても示されていること、16 mg/日より24 mg/日では消化器系有害事象や投与中止に至った有害事象の発現割合が高かったことを踏まえると、通常用量を16 mg/日とすることは妥当と考える。また、24 mg/日については、全般臨床症状に対する有効性については16 mg/日を上回る成績は示されなかったものの、

認知機能障害に対しては24 mg/日へ増量することでさらなる有効性が期待できる結果が得られていることから、リスク・ベネフィットバランスを考慮した上で、24 mg/日への増量することは可能と考える。一方、患者の状態に応じ適宜減量することについては、日本人AD患者における有効性及び安全性が検討されていない用量での投与が継続される可能性があるため、適切に注意喚起する必要があると考えるが、申請者が説明している「用法及び用量に関連する使用上の注意」における注意喚起は、8 mg/日についてであり、16 mg/日を下回る用量を全て含んでいる訳ではないことから、不十分であると考える。本薬の用法・用量については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(6) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査等について、以下のように説明した。本薬を長期使用した際の安全性、有効性及び治療継続率の検討を目的として、観察期間を最長 70 週とし、600 例を収集する「長期使用に関する特定使用成績調査」を実施し、高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者等における安全性及び有効性については本調査において集積された症例のデータを評価する。また、国内外のいずれの臨床試験においても発現割合が高かった胃腸障害、海外臨床試験（GAL-USA-10 及び GAL-USA-1 試験）において転帰が死亡となった症例報告のある心血管系関連の有害事象、及び海外でのみ報告された肝炎については、製造販売後の発現状況を注視する。

機構は、本薬の投与経験が限られている腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を含めた患者における本薬長期投与時の安全性及び有効性、本薬で懸念される胃腸障害及び心血管系有害事象の発現状況を製造販売後調査で情報収集することは妥当と考える。また、それらの情報に加え、ドネペジルから本薬に切り替えたとき、及び本薬を増量したときの安全性及び有効性についても適切に情報収集する必要があると考えるが、製造販売後調査等の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、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、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請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、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、治験実施計画書からの逸脱、原資料と症例報告書との不整合等が認められたが、提出された承認申請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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬 16 及び 24 mg/日の AD に対する有効性は、検証試験として実施した GAL-JPN-5 試験において、認知機能に関する評価項目である ADAS J-cog ではプラセボに対する優越性が示されたが、全般臨床に関する評価項目である CIBIC-plus J ではいずれの用量でもプラセボに対

する優越性は示されなかったことから、国内臨床試験成績から日本人 AD 患者に対する本薬の有効性が明確に示されたとは言い難い。しかしながら、海外では複数の臨床試験（GAL-USA-1、GAL-USA-10 及び GAL-INT-1 試験）において ADAS-cog 及び CIBIC-plus のいずれにおいても本薬 16 又は 24 mg/日の有効性が示され、既に AD 治療の標準薬として使用されている実績があること、国内臨床試験において ADAS-J cog ではプラセボに対する優越性が示されていること、AD 治療薬に対する本邦の医療ニーズが極めて高い現状にあること等から、本薬を臨床現場に提供する意義はあると考えるが、本薬の有効性及び承認の可否については、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したい。なお、臨床試験でデータが限られていた腎機能障害及び肝機能障害患者における安全性、並びに本薬を長期投与したとき、ドネペジルから本薬に切り替えたとき、本薬を増量したときの安全性及び有効性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて、日本人 AD 患者において本薬の有効性が期待できると判断された場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 11 月 10 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①レミニール錠 4 mg、同錠 8 mg、同錠 12 mg
②レミニール OD 錠 4 mg、同 OD 錠 8 mg、同 OD 錠 12 mg
③レミニール内用液 4 mg/mL
- [一 般 名] ガランタミン臭化水素酸塩
- [申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 2 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 臨床的位置付けについて

本薬とドネペジルを直接比較した試験成績は限られているため、本薬とドネペジルの有効性及び安全性の異同は明らかではないものの、本薬により日本人 AD 患者においても海外臨床試験で認められた有効性と同等の有効性が得られるのであれば、現在本邦で使用可能な AD 治療薬はドネペジル 1 剤のみであり、有効性又は安全性等の理由によりドネペジルによる治療ができない場合に他の選択肢がないことも踏まえると、本薬が軽度から中等度の AD 治療薬の選択肢の一つとして位置付けられるとした機構の判断について、専門委員より、この程度しか有効性がない薬剤を市場は本当に必要としているのかとの意見が出されたものの、機構の判断は概ね支持された。

また、本薬とドネペジルの併用について、専門委員より、同系統薬の併用は危険であり注意喚起が必要であるとの意見、ドネペジルとの併用効果は確認されておらず、「注意」程度だと臨床現場で併用されるケースが増えると思われるため、併用禁忌とすべきであるとの意見等が出されたが、最終的に、原則として併用しない旨注意喚起することで、専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、同様の作用機序を有する類薬とは併用しない旨注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

2. 有効性について

本薬の認知機能障害 (ADAS-J cog) に対する有効性は GAL-JNP-5 試験で検証されたものの、全般臨床評価 (CIBIC plus-J) に対する有効性は検証されなかったことについて、専門委員より、種々のスコアの変化からはプラセボと比較して改善している印象はあるが、統計的な有意差がみられないということは薬効が極めて限定的であると取れ、本薬の有効性については確たる証拠が得られたとは言えないとの意見が出されたものの、AD のように進行の極めて緩徐な疾患においては、臨床症状評価や日常生活動作でプラセボに対する優越性を示すことは容易ではなく、抗認知症薬に限られ

ている本邦の状況に鑑み、認知症評価の有効性のみで、薬効を認めることは妥当と考えるとの意見、CIBIC plus-Jにおけるプラセボに対する本薬の優越性は示されていないが、認知機能障害に対する本薬の有効性が検証されており、日本人 AD 患者でも一定の有効性は期待できるとの意見等が出され、本邦の臨床現場における現状も考慮すべきとの機構の判断、及び国内外の臨床試験成績から日本人 AD 患者でも有効性は期待できるとした機構の判断は全ての専門委員に支持された。

また、CIBIC plus-J による評価において本薬の有効性が確認できなかった理由として、介護サービスの利用が CIBIC plus-J による評価自体に影響を与えたとの申請者の主張について、専門委員より、審査報告 (1) の表 9 及び表 10 では、介護サービスの影響がそれほどあるとは思えないとの意見等が出された。さらに、AD 治療薬の開発において認知機能と日常生活動作又は全般的臨床症状評価で有効性を示す必要があるとする機構の判断は妥当であるが、今後の本邦における AD 治療薬の開発のためにも CIBIC plus-J で有効性が示すことができなかった要因を更に検討し、日本人 AD 患者の評価に適した指標を関連学会を含めて検討していく必要があるとの意見が出された。

3. 安全性について

(1) 心血管系リスクについて

国内外の臨床試験で認められた徐脈の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かったこと、本薬の AChE 阻害作用によりコリン神経系の作用が亢進される可能性があり、心血管系への影響も懸念されること等から、添付文書では「慎重投与」の項に「洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者[迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある]」と記載するのみでなく、AD 患者全般における注意喚起が必要とした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、「重要な基本的注意」に心血管系リスクについて注意喚起を記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

(2) 腎機能障害患者に対する本薬の投与について

国内 2 試験統合において、CLCR 30 mL/min 未満の患者における有害事象の発現状況は、CLCR 30 mL/min 以上の患者と比較して著しい差は示されていないことから、重度の腎機能障害患者 (CLCR 9 mL/min 未満) では、使用経験がないため投与しないことが望ましい旨注意喚起し、CLCR 9 mL/min を超える患者には、腎機能の程度により用量調節する必要はないとする申請者の案は受入れ可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

本邦では、臨床試験に組み入れられた中等度の肝機能障害患者は非常に限られ、重度の肝機能患者に対する投与経験はないが、海外では、GAL-USA-2 試験も含めた海外 PPK 解析の結果に基づいて、中等度の肝機能障害患者には 16 mg/日を超えない旨、重度の肝機能障害患者には投与しないことが望ましい旨の注意喚起が添付文書に記載されていることを踏まえると、本邦においても欧米と同様の注意喚起とすることは妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、中等度の肝機能障害患者に対する注意喚起は、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、重度の肝機能障害患者に対する注意喚起は、「重要な基本的注意」の項に記載した上で、注意喚起の内容もより明確に記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

4. 効能・効果について

本薬の効能・効果を「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」とすることは妥当とした機構の判断について、専門委員より、機構の判断は妥当であるとの意見が出された一方で、「認知症症状の進行抑制」という表現は、病態そのものの抑制というニュアンスが残ること、「抑制」という言葉は「止める」という印象を与えることから、表現を工夫する必要があるのではないかという意見、本薬はある限られた期間において症状を軽減するのみであり、患者やその家族に誤った印象を与える懸念があるとの意見等が出された。また、現在 disease-modifying therapy を目指した AD 治療薬の開発が行われており、それらの薬剤と明確に区別するためにも、表現を変えるべきではないかとの意見も出された。最終的に、ドネペジルは当該効能・効果で承認されていることも踏まえて総合的に判断すべきであることから、現時点で変更する必要はないが、本薬に期待される効果が誤解されないよう、臨床現場に周知徹底するとともに、ドネペジルも含め、効能・効果の記載は今後検討していく必要があるとのことで専門委員の意見は一致した。なお、本薬は AD と診断された患者にのみ使用すべきであることを「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載すべきであるとの機構の提案は、専門委員に支持された。

また、専門委員より、「軽度及び中等度」の目安となる指標を何らかの形で示して、高度の患者に使用しないよう注意喚起することが望ましいのではないかと意見が出された。機構は、開発中の AD 治療薬毎に臨床試験における軽度、中等度、高度の基準は一致していないことを踏まえると、軽度、中等度、高度の基準が明確になっていない現時点において、添付文書に重症度の定義を記載することはできないが、臨床現場に本薬がどのような患者を対象として臨床試験が実施されていたか情報提供をすることは重要であり、添付文書の「臨床成績」の項や情報提供資材に臨床試験の主な組入れ基準を記載し、臨床現場に適切に情報提供するよう、申請者に求めることを専門委員に提案したところ、機構の提案は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、本薬は AD と診断された患者にのみ使用すべきである旨追記すること、及び AD の重症度の参考情報として国内臨床試験の主な組入れ基準（MMSE、ADAS-cog 等）を臨床現場に適切に情報提供することを求め、申請者は適切に対応した。

5. 用法・用量について

GAL-JPN-5 試験において、認知機能障害に対する有効性は 16 及び 24 mg/日のいずれにおいても示されていること、16 mg/日より 24 mg/日では消化器系有害事象や投与中止に至った有害事象の発現割合が高かったことを踏まえると、通常用量を 16 mg/日とすることは妥当であり、24 mg/日については、全般臨床症状に対する有効性については 16 mg/日を上回る成績は示されなかったものの、認知機能障害に対しては 24 mg/日へ増量することでさらなる有効性が期待できる結果が得られていることから、リスク・ベネフィットバランスを考慮した上で、24 mg/日への増量することは可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、患者の状態に応じ適宜減量することについては、日本人 AD 患者における有効性及び安全性が検討されていない用量での投与が継続される可能性があるため、適切に注意喚起する必要があるとした機構の判断も専門委員に支持された。なお、専門委員より、本薬を 8 mg/日から 16 mg/日に増量するタイミングが 4 週間後に限られているが、ドネペジルは 1～2 週間後に増量することになっており、タイミングに幅がある方が、実際処方する場合

に支障が少ないと思われるとの意見も出された。機構は、海外における本薬の臨床開発において、当初 1 週間毎の増量が検討されたが、有害事象の発現のため、4 週間毎の増量に変更されたこと、本邦では 4 週間毎の漸増の臨床試験しか実施されていないことを踏まえると、患者の状況を踏まえ、医師の判断で漸増期間を 4 週間以上とすることを否定するものではないが、承認用法・用量として記載する漸増期間としては、臨床試験で検討された用法・用量に基づき、4 週間とすることが適切と考えたと説明した。

以上を踏まえ、機構は、以下に示す「用法・用量」に修正することが妥当と判断した。

[用法・用量]

通常、成人にはガランタミンとして 1 日 8 mg（1 回 4 mg を 1 日 2 回）から開始し、4 週間後に 1 日 16 mg（1 回 8 mg を 1 日 2 回）に増量し、経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 24 mg（1 回 12 mg を 1 日 2 回）まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で 4 週間以上投与した後に増量する。

6. 製造販売後の調査等について

本薬の投与経験が限られている腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を含めた患者における本薬長期投与時の安全性及び有効性、本薬で懸念される胃腸障害及び心血管系有害事象の発現状況を製造販売後調査で情報収集することは重要であり、また、それらの情報に加え、ドネペジルから本薬に切り替えたとき、及び本薬を増量したときの安全性及び有効性についても適切に情報収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、本薬の臨床的位置付けを踏まえると、臨床現場において、有効性又は安全性の問題によりドネペジルから本薬に切り替えられる使い方が想定されるが、国内臨床試験で本薬の有効性が明確に示されたとは言い難いことから、適切な選択基準により組み入れられた患者を対象に ADAS-cog 等の指標で有効性を評価することができる臨床試験を実施する必要性について議論が行われ、ドネペジルで有効性に問題があると判断された患者に本薬を投与したとき（ドネペジルから本薬に切り替えたとき）の有効性及び安全性を検討するために、製造販売後調査よりも精度の高い評価が可能となる製造販売後臨床試験として実施すべきとのことで専門委員の意見は一致した。

機構は、上記の情報が適切に収集できるような実施計画案の骨子を提出するよう申請者に求め、申請者は、使用成績調査実施計画書の案を提出した上で、機構の指摘を踏まえた情報収集を行う旨回答した。また、ドネペジルで有効性に問題があると判断された患者に本薬を投与したとき（ドネペジルから本薬に切り替えたとき）の有効性及び安全性を検討する試験を、製造販売後臨床試験として実施すると回答した。

機構は、製造販売後臨床試験及び使用成績調査の実施計画書等について、今後、使用成績調査の症例数も含めた細部の検討が必要であると考え、提出された製造販売後調査等計画案の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
20	30	平均血漿中濃度推移に基づき算出された（以下同様）。	平均血漿中濃度推移に基づき算出された（以下、ラットも同様）。
21	15	ただし、平均値算出の最終時間は 0.8 mg/kg が投与後 8 時間、8 mg/kg が投与後 24 時間	ただし、定量可能であった血中濃度測定ポイントの最終時間は 0.8 mg/kg が投与後 8 時間、8 mg/kg が投与後 8 及び 24 時間
21	18	2.601 µg・h/mL であった。	2.601 µg・h/mL であった。なお、薬物動態パラメータは、個体毎に推定され、平均値が算出された。
37	6	$CL\ (L/h) = CL_m + 0.715 \cdot CL_{CR}$	$CL\ (L/h) = CL_m + 0.0715 \cdot CL_{CR}$

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年とすることが妥当であり、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
- [用法・用量] 通常、成人にはガランタミンとして 1 日 8 mg（1 回 4 mg を 1 日 2 回）から開始し、4 週間後に 1 日 16 mg（1 回 8 mg を 1 日 2 回）に増量し、経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 24 mg（1 回 12 mg を 1 日 2 回）まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で 4 週間以上投与した後に増量する。