

審議結果報告書

平成 26 年 9 月 11 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アリセプト錠3mg、同錠5mg、同錠10mg、同D錠3mg、同D錠
5mg、同D錠10mg、同細粒0.5%、同内服ゼリー3mg、同内服
ゼリー5mg、同内服ゼリー10mg、同ドライシロップ1%
[一 般 名] ドネペジル塩酸塩
[申 請 者 名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 9 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

レビー小体型認知症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

審査報告書

平成 26 年 8 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	①アリセプト錠 3 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg ②アリセプト D 錠 3 mg、同 D 錠 5 mg、同 D 錠 10 mg ③アリセプト細粒 0.5% ④アリセプト内服ゼリー 3 mg、同内服ゼリー 5 mg、同内服ゼリー 10 mg ⑤アリセプトドライシロップ 1%
[一 般 名]	ドネペジル塩酸塩
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 31 日
[剤形・含量]	①1 錠中にドネペジル塩酸塩を 3 mg、5 mg 又は 10 mg 含有するフィルムコーティング錠 ②1 錠中にドネペジル塩酸塩を 3mg、5mg 又は 10mg 含有する口腔内崩壊錠 ③1 g 中にドネペジル塩酸塩 5 mg を含有する細粒剤 ④1 個（10 g）中にドネペジル塩酸塩を 3 mg、5 mg 又は 10 mg 含有する内服ゼリー剤 ⑤1 g 中にドネペジル塩酸塩 10 mg を含有するドライシロップ剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審查結果

平成 26 年 8 月 8 日

[販 売 名] ①アリセプト錠 3 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg
②アリセプト D 錠 3 mg、同 D 錠 5 mg、同 D 錠 10 mg
③アリセプト細粒 0.5%
④アリセプト内服ゼリー 3 mg、同内服ゼリー 5 mg、同内服ゼリー 10 mg
⑤アリセプトドライシロップ 1%

〔一般名〕 ドネペジル塩酸塩

「申請者名」 エーザイ株式会社

〔申請年月日〕 平成25年10月31日

〔審査結果〕

提出された資料から、レビー小体型認知症（以下、「DLB」）における認知症症状の進行抑制に関する本剤の有効性は示唆され、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、これまでに得られている臨床試験成績からは、DLB の認知症症状の進行抑制における本剤の有効性が厳密に検証されたとは言えないことから、製造販売後臨床試験を実施して有効性を検証することが必要と考える。また、適切な診断に基づき DLB と診断された患者に本剤の処方となされるよう、適正使用のための情報を提供することが重要と考える。パーキンソン症状の発現状況、各種パーキンソン病治療薬併用時の安全性、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性等については、製造販売後調査等において検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、下記の承認条件を付した上で、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〕 アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制
(下線部今回追加)

〔用法・用量〕 ①～④

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3 mg から開始し、1～2 週間後に5 mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5 mg で4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1～2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により 5 mg まで減量できる。

⑤

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mg（本剤0.3g）から開始し、1

～2週間後に5 mg（本剤 0.5 g）に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5 mg（本剤 0.5 g）で4週間以上経過後、10 mg（本剤 1.0 g）に増量する。なお、症状により適宜減量する。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

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

（下線部今回追加）

[承認条件] レビー小体型認知症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

（下線部今回追加）

審査報告 (1)

平成 26 年 5 月 30 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①アリセプト錠 3 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg ②アリセプト D 錠 3 mg、同 D 錠 5 mg、同 D 錠 10 mg ③アリセプト細粒 0.5% ④アリセプト内服ゼリー 3 mg、同内服ゼリー 5 mg、同内服ゼリー 10 mg ⑤アリセプトドライシロップ 1%
[一 般 名]	ドネペジル塩酸塩
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 31 日
[剤形・含量]	①1 錠中にドネペジル塩酸塩を 3 mg、5 mg 又は 10 mg 含有するフィルムコーティング錠 ②1 錠中にドネペジル塩酸塩を 3mg、5mg 又は 10mg 含有する口腔内崩壊錠 ③1 g 中にドネペジル塩酸塩 5 mg を含有する細粒剤 ④1 個 (10 g) 中にドネペジル塩酸塩を 3 mg、5 mg 又は 10 mg 含有する内服ゼリー剤 ⑤1 g 中にドネペジル塩酸塩 10 mg を含有するドライシロップ剤
[申請時効能・効果]	アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制 (下線部今回追加)
[申請時用法・用量]	①～④ <u>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</u> 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1～2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。 <u>レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制</u> <u>通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1～2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。効果不十分な場合には、5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により 3 mg まで適宜減量できる。</u> ⑤ <u>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</u> 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg (本剤 0.3 g) から開始し、1～2 週間後に 5 mg (本剤 0.5 g) に増量し、経口投与する。高度のアル

ツハイマー型認知症患者には、5 mg（本剤 0.5 g）で 4 週間以上経過後、10 mg（本剤 1.0 g）に増量する。なお、症状により適宜減量する。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg（本剤 0.3 g）から開始し、1～2 週間後に 5 mg（本剤 0.5 g）に増量し、経口投与する。効果不十分な場合には、5 mg（本剤 0.5 g）で 4 週間以上経過後、10 mg（本剤 1.0 g）に増量する。なお、症状により 3 mg（本剤 0.3 g）まで適宜減量できる。

（下線部今回追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び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、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。また、本申請の申請効能・効果に係る効力を裏付ける試験に関する資料は、すでに評価済みであり、さらなる検討の必要はないと判断した。

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

ドネペジル塩酸塩（以下、「本薬」）は、エーザイ株式会社により開発されたアセチルコリンエステラーゼ（以下、「AChE」）阻害剤であり、本邦では、平成11年10月に「軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制」を効能・効果として承認され、平成19年7月に「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・効果として承認されている。2013年11月現在、本薬はアルツハイマー型認知症（以下、「AD」）に対する効能・効果で97の国又は地域で承認されている。

レビー小体型認知症（以下、「DLB」）は、大脳と脳幹の神経細胞脱落と α -シヌクレイン陽性の細胞内封入体であるレビー小体の多数の出現を病理学的特徴とする認知症であり、ADと同様に脳内コリン作動性神経の障害を特徴としている。DLBでは必須症状である進行性の認知機能障害が認められ、さらにコア特徴として、認知機能の変動、幻視、特発性パーキンソンニズムが高頻度に発現する。AChE阻害剤である本薬は、コリン作動性神経が障害されているDLB患者でも有効性を示すことが期待される。

今般、DLB患者を対象とした国内の臨床試験成績等に基づき、「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」の効能・効果とそれに対する用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。現時点で海外において、DLBに関する効能・効果で本薬が承認されている国はない。

なお、DLB に対する本薬の早期承認を求める要望書が、2013 年 6～11 月に日本老年精神医学会、日本認知症学会及び日本認知症ケア学会等から厚生労働省及び機構宛に提出されている。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 吸収

新たな試験成績は提出されていない。

(2) 分布

新たな試験成績は提出されていない。

(3) 代謝

新たな試験成績は提出されていない。

(4) 排泄

新たな試験成績は提出されていない。

(5) その他の薬物動態試験

1) 本薬の P 糖タンパクに対する基質性 (添付資料 5.3.2.3.1)

LLC-PK1 細胞と *MDR1* 遺伝子を導入し P 糖タンパク (以下、「P-gp」) を高発現させた LLC-PK1 細胞 (以下、「MDR1-LLC-PK1 細胞」) に本薬の ^{14}C -標識体を 0.3、3 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 添加したとき、頂端膜側 (以下、「AP」) から基底膜側 (以下、「BL」) への透過性 (AP to BL) と BL から AP への透過性 (BL to AP) の比 (BL to AP/AP to BL) は、LLC-PK1 細胞において 1.2、1.1 及び 1.3 であり、MDR1-LLC-PK1 細胞において 1.3、1.2 及び 1.2 であったことから、申請者は、本薬は P-gp の基質でないと判断した。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないと判断した。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本薬の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて測定され、定量下限は 0.5 ng/mL であった。

なお、新たな生物薬剤学試験の成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<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) 本薬のチトクローム P450 阻害活性 (添付資料 5.3.2.2.1)

ヒト肝ミクロソームに、本薬 0.01~10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C で 5 分間インキュベートしたとき、本薬のチトクローム P450 (以下、「CYP」) 2B6、CYP2C8 及び CYP2C19 の代謝活性に対する 50% 阻害濃度 (IC_{50}) は、いずれも 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった。

ヒト肝ミクロソームに、本薬 10 µmol/L (最終濃度) を添加したとき、CYP2C8 及び CYP2C19 の標準基質 (CYP2C8 : アモジアキニン、CYP2C19 : メフェニトイン) の代謝速度は 13 及び 3.7%低下し、CYP2B6 の標準基質 (エファビレンツ) の代謝速度に低下は認められなかった。

(2) 患者における薬物動態

1) DLB 患者における薬物動態 (添付資料 5.3.5.1.2)

DLB 患者を対象に実施された第Ⅲ相検証試験 (E2020-J081-341、以下、「341 試験」) の検証期 (0~12 週) において、本薬の血漿中トラフ濃度が測定された。本薬 5 mg 群、10 mg 群のいずれでも本薬 3 mg から開始され、投与開始 2 週後に 5 mg に増量された。さらに、10 mg 群では投与開始 6 週後に本薬 10 mg に増量された。投与開始 4、8 及び 12 週後における本薬の血漿中トラフ濃度、並びに CYP2D6 の表現型毎 (Ultra rapid Metabolizer (以下、「UM」)、Extensive Metabolizer (以下、「EM」)、Intermediate Metabolizer (以下、「IM」)) の 4、8 及び 12 週後における血漿中トラフ濃度は、表 1 のとおりであった。なお、Poor Metabolizer (PM) の患者は組み入れられなかった。

表 1 : DLB 患者に本薬を投与したときの投与群及び CYP2D6 表現型毎の血漿中濃度

投与群	CYP2D6 表現型	血漿中本薬濃度 (ng/mL)					
		4 週		8 週		12 週	
5 mg 群	全体	29.5±10.2	n=37	31.6±9.96	n=34	31.6±11.8	n=32
	UM	19.7	n=1	20.5	n=1	21.1	n=1
	EM	28.0±9.85	n=25	30.9±10.7	n=23	31.4±12.6	n=21
	IM	33.7±9.20	n=6	37.2±7.72	n=7	36.6±10.9	n=7
10 mg 群	全体	28.7±10.5 ^a	n=48	58.9±23.9	n=45	65.3±24.2	n=44
	UM	13.7 ^a	n=1	26.5	n=1	-	
	EM	26.4±9.32 ^a	n=32	57.1±22.2	n=30	60.6±23.5	n=29
	IM	34.6±9.87 ^a	n=9	62.8±14.8	n=8	69.7±19.8	n=9

平均値±標準偏差、- : データなし

a : 10 mg 群の 4 週時の投与量は 5 mg

2) 母集団薬物動態解析 (添付資料 5.3.3.5.1)

DLB 患者を対象として実施された 341 試験の対象患者 87 例から得られた定常状態における血漿中本薬のトラフ濃度データ 240 点を用いて、母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。解析対象の患者背景は、年齢 79.0 [57~95] 歳 (中央値 [最小値~最大値]、以下同様)、体重 49.00 [32.0~85.4] kg、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 21.0 [15~78] IU/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 15.0 [6~62] IU/L、総ビリルビン 0.6 [0.2~1.4] mg/dL、アルブミン 4.10 [3.3~4.7] g/dL、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 253.0 [100~675] IU/L、クレアチニンクリアランス 55.00 [17.6~118.4] mL/min、男性 38 例、女性 49 例、CYP2D6 表現型は UM 2 例、EM 58 例、IM 16 例、不明 11 例、CYP2D6 阻害薬の併用あり 9 例、なし 78 例、CYP3A4 阻害薬の併用あり 27 例、なし 60 例、CYP3A4 誘導薬の併用あり 2 例、なし 85 例であり、以上の因子が薬物動態パラメータの共変量の候補とされた。PPK の構造モデルは、定常状態における定速投与モデルとされ、個体間変動及び残差変動はそれぞれ指数誤差モデル及び比例誤差モデルが用いられた。共変量探索の結果、経口クリアランス (以下、「CL/F」) に対し年齢が統計学的に有意な影響がある共変量として同

定されたが、年齢の影響を含めたモデルにおける CL/F の標準誤差率が 20%を超えていた (31.7%) こと、CL/F に年齢を共変量としてモデルに組み込んだときの基本モデルからの個体間変動の変化が小さかった (-1.9%) こと、CL/F に年齢の影響を含めたモデルと基本モデルの Goodness-of-fit プロットが同じ傾向を示したこと、及び目的関数値が共変量探索における後退選択の基準 ($p < 0.001$) を満たさなかったことから、年齢は臨床的に意味のある変化がある因子ではないと判断され、共変量をモデルに組み込まない基本モデルが最終モデルとされた。最終モデルにおける CL/F の個体間変動及び残差変動の変動係数は、36.5 及び 12.3%であった。

<審査の概略>

機構は、DLB 患者に本薬が使用される場合、パーキンソン病（以下、「PD」）治療薬との併用が想定されることを踏まえ、本薬と PD 治療薬との併用により薬物動態学的相互作用が生じる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。341 試験のデータに基づき、PD 治療薬が本薬の血漿中濃度に及ぼす影響を検討した。341 試験では、レボドパ含有製剤及びドパミン作動薬を除く PD 治療薬を観察期開始 4 週間前から治療期終了日まで併用禁止と規定していたため、341 試験で併用された PD 治療薬は、レボドパ（1 例）、レボドパ・ベンセラジド塩酸塩（7 例）、レボドパ・カルビドパ水和物（以下、「カルビドパ」）（9 例）及びプラミペキソール塩酸塩水和物（1 例）であった。341 試験の本薬 5 及び 10 mg 群において、各 PD 治療薬の併用の有無別に本薬投与開始 4、8 及び 12 週後の本薬の血漿中濃度を比較したところ、PD 治療薬を併用している患者の数は限られていたが、いずれの PD 治療薬においても、併用ありの患者の本薬の血漿中濃度は、併用なしの患者の血漿中濃度の最小値と最大値の間にあり、両者はほぼ同様の分布を示した。

また、レボドパ・カルビドパに関しては、本薬との薬物相互作用を検討した論文報告 (Chukwuemeka SO et al. *Br J Clin Pharmacol*. 58 Suppl 1: 41-9, 2004) がある。当該報告では、健康成人を対象に、本薬 5 mg を 1 日 1 回 15 日間反復投与したとき、及びレボドパ・カルビドパの血漿中濃度が定常状態にある PD 患者を対象に、2 期クロスオーバー法により本薬 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 15 日間反復投与（休薬期間：2 週間以上）したときの、本薬、レボドパ及びカルビドパの薬物動態パラメータから薬物相互作用が検討された。本薬の薬物動態パラメータについて、本薬を単独投与した健康成人と、本薬とレボドパ・カルビドパを併用した PD 患者との間に統計学的な有意差は認められなかった。また、PD 患者での検討において、本薬の併用の有無別の比較でカルビドパの薬物動態パラメータの統計学的な有意差は認められなかったが、レボドパの薬物動態については、プラセボ併用時と比べて、本薬併用時の最高血漿中薬物濃度（以下、「 C_{max} 」）、投与 0 時間後から 4 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{(0-4h)}$ 」）及び定常状態の血中濃度 ($C_{ss,av}$) は、それぞれ 31.34、29.49 及び 29.49%高く、統計学的な有意差が認められた。しかしながら、当該報告において、本薬とレボドパ・カルビドパ併用時（PD 患者）の有害事象発現割合 52% (13/25 例) は、本薬単独投与時（健康成人）の有害事象発現割合 50% (13/26 例) を大きく上回るものではなく、すべての有害事象は非重篤であった。また、中枢神経系の有害事象として、本薬とレボドパ・カルビドパ併用時に、めまい（3 例）、悪夢（2 例）、神経過敏、運動失調及び振戦（各 1 例）が認められたが、これらの有害事象発現とレボドパの C_{max} 又は血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC 」）との間に相関は認められなかった。以上を踏まえると、本薬とレボドパの併用が臨床上問題となる可能性は低いと考えた。

本薬との併用が想定される PD 治療薬は、本薬の添付文書の「併用注意」で既に注意喚起されているトリヘキシフェニジル塩酸塩等の抗コリン薬を除くと 341 試験で併用された 4 成分に加え、タリペキソール塩酸塩、ロピニロール塩酸塩、ロチゴチン、アポモルヒネ塩酸塩水和物、カベルゴリン、ペルゴリドメシル酸塩、ブロモクリプチンメシル酸塩、セレギリン塩酸塩、エンタカボン、アマンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、ゾニサミド、イストラデフィリンがある。本薬は CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝されることから、これらの PD 治療薬のうち、CYP3A4 阻害作用を有するブロモクリプチンメシル酸塩及びイストラデフィリンは本薬の代謝を阻害し、本薬の曝露量を増加させる可能性があると考えた。そのため、ブロモクリプチンメシル酸塩及びイストラデフィリンとの併用に関しては、添付文書の「併用注意」で注意喚起することとする。CYP3A4 及び CYP2D6 に対する誘導及び阻害作用が報告されていない PD 治療薬のうち、カベルゴリン、ペルゴリドメシル酸塩、セレギリン塩酸塩及びゾニサミドは本薬の代謝酵素である CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝されるため、これらの代謝酵素における競合阻害が起こる可能性は否定できない。しかし、CYP3A4 及び CYP2D6 の阻害薬であるシメチジンと本薬との薬物相互作用試験の結果、シメチジン併用による本薬の血漿中濃度の上昇の程度は、臨床的に問題とならない範囲 (C_{max} 及び AUC とともに約 10% の上昇) であり (Tiseo PJ et al. *Br J Clin Pharmacol*. 46 Suppl 1: 25-9, 1998)、一般的に阻害薬による阻害の程度は、競合阻害による阻害の程度より大きいことから、競合阻害による血漿中濃度の上昇は、シメチジンによる阻害の影響を上回ることはないと考える。なお、他の PD 治療薬については、本薬の代謝酵素である CYP3A4 及び CYP2D6 に対する誘導及び阻害作用を有するとの報告はなく、CYP3A4 及び CYP2D6 による代謝を受けないことから、本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

一方で、本薬は CYP の誘導及び阻害作用を有しておらず、本薬の代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 を介した競合阻害の報告もないことから、本薬が PD 治療薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相探索的試験 1 試験、第Ⅲ相検証試験 1 試験及び第Ⅱ相継続長期投与試験 1 試験、並びに海外で実施された認知症を伴うパーキンソン病(以下、「PDD」)患者を対象とした第Ⅲ相試験 1 試験の計 4 試験の成績が提出された。

(1) 第Ⅱ相探索的試験 (E2020-J081-431、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 20 年 月～20 年 月)

日本人の DLB 患者における本薬 3、5 及び 10 mg の有効性及び安全性を探索的に検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 48 施設で実施された (目標被験者数: 各群 40 例、計 160 例)。

2 週間の観察期にプラセボが 1 日 1 回朝食後経口投与され、その後 12 週間の治療期に、本薬又はプラセボが 1 日 1 回朝食後経口投与された。治療期において、本薬群では本薬が 3 mg から開始され、5 及び 10 mg 群では投与開始 2 週後に 5 mg に増量され、さらに 10 mg 群では投与開

始 6 週後に 10 mg に増量された。なお、増量は治験責任医師又は治験分担医師により安全性に問題ないと判断された場合に実施することとされた。

主な選択基準は、以下のとおりであった。

- ・ DLB の臨床診断基準（第 1 回国際ワークショップ版（McKeith IG et al. *Neurology*. 47: 1113–24, 1996））に従い、probable DLB と診断されている（必須症状¹⁾を有し、3 項目のコア特徴²⁾のうち 2 項目以上を有する）50 歳以上の患者
- ・ 観察期開始時に Clinical Dementia Rating（以下、「CDR」）が 0.5 以上
- ・ 観察期開始時及び治療期直前に Mini-Mental State Examination（以下、「MMSE」）が 10 点以上 26 点以下
- ・ 1 週間に 3 日間（1 日 4 時間以上）以上患者と過ごし、かつ本治験に必要な患者情報の提供、服薬管理、規定来院日における同伴が治験期間を通じて継続的に可能な介護者を有する
- ・ 治療期直前の改訂版 Neuropsychiatric Inventory（以下、「NPI」）-12 が 8 点以上

AChE 阻害剤は観察期開始 3 ヶ月前から治療期終了まで併用禁止とされた。PD 治療薬は、観察期開始 1 ヶ月前から併用禁止とされたが、レボドパ製剤及びドパミン作動薬は、観察期開始 1 ヶ月前から治療期終了まで用法・用量を変更しない場合併用可能とされた。また、DLB の治療を目的とした非薬物療法（リハビリテーション）のうち、レクリエーション等の各種活動及び認知機能障害や運動機能障害に対する機能回復を目的とした訓練については、観察期開始前より行っている場合に限り、内容を変更せずに継続可能とされた。その他の DLB の治療を目的とした療法の併用は全て禁止された。

無作為化された 140 例（プラセボ群 35 例、3 mg 群 35 例、5 mg 群 33 例、10 mg 群 37 例、以下同順）のうち、治療期に治験薬が投与されなかったプラセボ群の 1 例を除く 139 例が安全性の解析対象とされた。このうち、probable DLB の診断が疑われた 2 例及び評価可能な有効性データが全くなかった 2 例を除く 135 例（32 例、35 例、32 例、36 例）が Full analysis set（以下、「FAS」）とされた。FAS のうち、治療期 8 週未満で中止した 8 例を除く 127 例（30 例、33 例、31 例、33 例）が Per protocol set（以下、「PPS」）とされ、有効性の主要な解析対象とされた。治療期における中止例は、16 例（4 例、4 例、2 例、6 例）であり、主な中止理由は、有害事象 11 例（4 例、3 例、1 例、3 例）であった。

有効性について、本試験では本薬の有効性を探索的に検討することが目的とされたことから、有効性の主要評価項目は設定されなかった。なお、本試験の有効性評価項目として、MMSE、ウェクスラー記憶検査法（WMS-R）下位検査、言語流暢性課題、ウェクスラー成人知能検査（WAIS-III）下位検査、標準高次視知覚検査（VPTA）下位検査、NPI³⁾、Clinician's interview-based impression of change-plus caregiver input（以下、「CIBIC-plus」）、Neuropsychiatric inventory caregiver distress scale（NPI-D）、Zarit 介護者負担尺度（ZBI）が評価された。その主な結果を以下に示す。

¹⁾ 正常な社会的又は職業的機能に障害をきたす程度の進行性認知機能障害の存在

²⁾ ①注意や明晰さの著明な変化を伴う認知機能の変動、②構築され、具体的な内容の繰り返される幻視体験、③特発性のパーキンソンニズム

³⁾ 試験開始時には NPI-10、改訂版 NPI-12 及び NPI-4 が設定されており、NPI-2 は設定されていなかった。

最終評価時における MMSE のベースライン（治療期直前（0 週）の値、以下同様）からの変化量は、表 2 のとおりであった。

表 2：最終評価時の MMSE のベースラインからの変化量（PPS、LOCF）

	プラセボ群 N=30	3 mg 群 N=32	5 mg 群 N=31	10 mg 群 N=33
ベースライン（平均値±標準偏差）	18.2±4.8	20.1±4.2	19.7±4.4	19.7±4.5
例数	30	32	31	33
最終評価時（平均値±標準偏差）	17.8±4.6	21.2±5.2	23.0±4.4	22.3±4.9
例数	28	30	30	30
変化量（平均値±標準偏差）	-0.6±2.7	1.2±3.8	3.5±3.2	2.3±3.2
変化量の群間差 ^a （平均値 [95%信頼区間]）	—	1.8 [0.0, 3.5]	4.1 [2.5, 5.7]	2.8 [1.3, 4.4]
プラセボとの群間比較結果 ^b	—	p=0.046	p<0.001	p<0.001

a：本薬群－プラセボ群

b：2 標本 t 検定。検定結果は参考の位置付けとされ、複数の評価項目間及び複数の用量間の検定の多重性は調整されなかった。

最終評価時における、CIBIC-plus による全般臨床症状評価の改善度の分布は表 3 のとおりであった。

表 3：最終評価時の CIBIC-plus の改善度の分布（PPS、LOCF）

		プラセボ群 (N=27)	3 mg 群 (N=28)	5 mg 群 (N=28)	10 mg 群 (N=26)
最終評価時	大幅な改善	0 (0.0)	1 (3.6)	5 (17.9)	1 (3.8)
	中程度の改善	1 (3.7)	5 (17.9)	5 (17.9)	3 (11.5)
	若干の改善	8 (29.6)	14 (50.0)	10 (35.7)	13 (50.0)
	不変	5 (18.5)	6 (21.4)	4 (14.3)	8 (30.8)
	若干の悪化	10 (37.0)	1 (3.6)	2 (7.1)	1 (3.8)
	中程度の悪化	3 (11.1)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
	大幅な悪化	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	判定不能	0	0	0	1
	プラセボとの群 間比較結果 ^a	—	p<0.001	p=0.001	p=0.001

例数 (%)

a：2 標本 Wilcoxon 検定（判定不能例は除いて解析）。検定結果は参考の位置付けとされ、複数の評価項目間及び複数の用量間の検定の多重性は調整されなかった。

本試験では、NPI-10 及び NPI の 10 項目に「睡眠」と「認知機能変動」の 2 項目を追加した改訂版 NPI-12 が評価された。NPI-10 及び改訂版 NPI-12 のベースラインからの変化量は表 4 及び表 5 のとおりであった。

表 4：最終評価時の NPI-10 のベースラインからの変化量 (PPS、LOCF)

	プラセボ群 N=30	3 mg 群 N=32	5 mg 群 N=31	10 mg 群 N=33
ベースライン (平均値±標準偏差) 例数	18.4±8.9 30	20.9±13.1 32	14.2±8.4 31	19.1±11.8 33
最終評価時 (平均値±標準偏差) 例数	15.5±13.5 28	16.2±20.9 30	8.5±7.8 30	9.3±10.6 31
変化量 (平均値±標準偏差)	-3.1±10.9	-4.3±21.5	-5.9±6.5	-10.2±12.0
変化量の群間差 ^a (平均値 [95%信頼区間])	—	-1.2 [-10.3, 7.8]	-2.9 [-7.5, 1.8]	-7.1 [-13.1, -1.1]
プラセボとの群間比較結果 ^b	—	p=0.787	p=0.226	p=0.020

a：本薬群－プラセボ群

b：2 標本 t 検定。検定結果は参考の位置付けとされ、複数の評価項目間及び複数の用量間の検定の多重性は調整されなかった。

表 5：最終評価時の改訂版 NPI-12 のベースラインからの変化量 (PPS、LOCF)

	プラセボ群 N=30	3 mg 群 N=32	5 mg 群 N=31	10 mg 群 N=33
ベースライン (平均値±標準偏差) 例数	23.8±10.0 30	27.8±16.7 32	20.2±12.1 31	25.6±16.7 33
最終評価時 (平均値±標準偏差) 例数	20.3±15.2 28	21.4±25.6 30	11.8±10.9 30	12.8±13.8 31
変化量 (平均値±標準偏差)	-3.4±13.2	-6.0±26.9	-8.8±9.6	-13.7±17.0
変化量の群間差 ^a (平均値 [95%信頼区間])	—	-2.6 [-13.9, 8.7]	-5.4 [-11.5, 0.6]	-10.3 [-18.3, -2.3]
プラセボとの群間比較結果 ^b	—	p=0.649	p=0.078	p=0.012

a：本薬群－プラセボ群

b：2 標本 t 検定。検定結果は参考の位置付けとされ、複数の評価項目間及び複数の用量間の検定の多重性は調整されなかった。

さらに、改訂版 NPI-12 の項目のうち「幻覚」及び「認知機能変動」の 2 項目からなる NPI-2 も開鍵後の追加解析として評価された。最終評価時における NPI-2 のベースラインからの変化量は、表 6 のとおりであった。

表 6：最終評価時の NPI-2 のベースラインからの変化量 (PPS、LOCF)

	プラセボ群 N=30	3 mg 群 N=32	5 mg 群 N=31	10 mg 群 N=33
ベースライン (平均値±標準偏差) 例数	6.5±3.9 30	7.3±4.1 32	6.5±4.7 31	7.9±5.5 33
最終評価時 (平均値±標準偏差) 例数	6.8±4.2 28	4.9±5.4 30	3.2±4.0 30	3.2±4.1 31
変化量 (平均値±標準偏差)	0.2±4.0	-2.2±6.1	-3.4±3.9	-5.1±4.6
変化量の群間差 ^a (平均値 [95%信頼区間])	—	-2.4 [-5.1, -0.3]	-3.6 [-5.7, -1.5]	-5.2 [-7.5, -3.0]
プラセボとの群間比較結果 ^b	—	p=0.086	p=0.001	p<0.001

a：本薬群－プラセボ群

b：2 標本 t 検定。検定結果は参考の位置付けとされ、複数の評価項目間及び複数の用量間の検定の多重性は調整されなかった。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 70.6% (24/34 例)、3 mg 群 68.6% (24/35 例)、5 mg 群 81.8% (27/33 例)、10 mg 群 86.5% (32/37 例) であった。いずれかの群で 5%以上認められた有害事象は、表 7 のとおりであった。

表 7：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	プラセボ群 N=34	3 mg 群 N=35	5 mg 群 N=33	10 mg 群 N=37
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5.9 (2)	14.3 (5)	9.1 (3)	13.5 (5)
鼻咽頭炎	2.9 (1)	8.6 (3)	6.1 (2)	10.8 (4)
尿中血陽性	8.8 (3)	0 (0)	6.1 (2)	10.8 (4)
白血球数減少	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	10.8 (4)
下痢	11.8 (4)	0 (0)	12.1 (4)	8.1 (3)
尿中ブドウ糖陽性	2.9 (1)	0 (0)	3.0 (1)	8.1 (3)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.1 (3)
血圧上昇	2.9 (1)	14.3 (5)	6.1 (2)	5.4 (2)
背部痛	8.8 (3)	5.7 (2)	3.0 (1)	5.4 (2)
転倒・転落	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)	5.4 (2)
食欲減退	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)	5.4 (2)
悪心	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	5.4 (2)
便秘	2.9 (1)	0 (0)	9.1 (3)	2.7 (1)
挫傷	2.9 (1)	5.7 (2)	6.1 (2)	2.7 (1)
パーキンソニズム	0 (0)	2.9 (1)	6.1 (2)	2.7 (1)
糖尿病	0 (0)	0 (0)	6.1 (2)	2.7 (1)
血中尿素増加	5.9 (2)	2.9 (1)	0 (0)	2.7 (1)
血中 ALP 増加	8.8 (3)	0 (0)	0 (0)	2.7 (1)
齲歯	2.9 (1)	2.9 (1)	6.1 (2)	0 (0)
腹部不快感	2.9 (1)	0 (0)	6.1 (2)	0 (0)
倦怠感	0 (0)	0 (0)	6.1 (2)	0 (0)
尿中蛋白陽性	0 (0)	0 (0)	6.1 (2)	0 (0)
血中トリグリセリド増加	8.8 (3)	5.7 (2)	3.0 (1)	0 (0)
心電図 QT 延長	5.9 (2)	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)
徘徊癖	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)	0 (0)
関節痛	5.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群 44.1% (15/34 例)、3 mg 群 45.7% (16/35 例)、5 mg 群 48.5% (16/33 例)、10 mg 群 43.2% (16/37 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (プラセボ群 2.9%、3 mg 群 5.7%、5 mg 群 6.1%、10 mg 群 5.4%、以下同順)、下痢 (5.9%、0%、9.1%、2.7%)、血圧上昇 (2.9%、5.7%、6.1%、0%)、転倒・転落 (0%、0%、3.0%、5.4%)、便秘 (0%、0%、6.1%、2.7%)、パーキンソニズム (0%、2.9%、6.1%、0%)、白血球数減少 (2.9%、0%、0%、5.4%)、心電図 QT 延長 (5.9%、0%、3.0%、0%)、徘徊癖 (0%、5.7%、0%、0%)、尿中血陽性 (8.8%、0%、0%、0%) であった。

死亡は認められなかった。死亡例を除く重篤な有害事象は、プラセボ群に 2 例 (落ち着きのなさ・糖尿病性ニューロパチー、骨盤骨折)、3 mg 群に 2 例 (幻覚、くも膜下出血・脳梗塞)、5

mg 群に 2 例（鼠径ヘルニア、不全対麻痺）、10 mg 群に 4 例（背部痛、腎盂腎炎、幻覚、大腿骨折）認められ、プラセボ群の落ち着きのなさ、3 mg 群のくも膜下出血は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 11.8%（4/34 例）、3 mg 群 8.6%（3/35 例）、5 mg 群 3.0%（1/33 例）、10 mg 群 8.1%（3/37 例）であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象はなかった。

Unified Parkinson's disease rating scale（以下、「UPDRS」）partⅢについて、観察期のスコアはプラセボ群 20.8 ± 10.6 （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）（N=33）、3 mg 群 17.9 ± 9.0 （N=35）、5 mg 群 19.1 ± 10.7 （N=33）、10 mg 群 18.9 ± 11.6 （N=37）であり、最終評価時（LOCF）の観察期からの変化量は、プラセボ群 0.7 ± 3.8 （N=31）、3 mg 群 -0.5 ± 7.4 （N=34）、5 mg 群 -0.5 ± 5.4 （N=32）、10 mg 群 -1.0 ± 6.7 （N=33）であった。

（2）第Ⅱ相継続長期投与試験（E2020-J081-432、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

日本人の DLB 患者における本薬 5 mg の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、第Ⅱ相探索的試験（以下、「431 試験」）を完了した患者を対象とした非対照非盲検試験が国内 48 施設で実施された（目標被験者数：160 例）。

52 週間の治療期において、本薬が 1 日 1 回朝食後経口投与された。治療期の 2 週目まで本薬 3 mg が投与され、安全性に問題ないと判断された場合、以降 5 mg が投与された。ただし、治療期 3 週目以降に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現により治験責任医師又は治験分担医師が 5 mg での投与継続が不可能と判断した場合に限り、3 mg への減量が可能とされ、減量後は治療期終了まで 3 mg を継続することとされた。

431 試験を完了した患者のうち、108 例が本試験に登録され、全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、probable DLB の診断が疑われ 431 試験で FAS から除外された 2 例及び本試験で評価可能な有効性データが全くなかった 2 例を除く、104 例が有効性解析対象集団とされた。治療期における中止例は、27 例であり、主な中止理由は、有害事象 18 例であった。治験薬が投与された 108 例のうち、3 例が 3 mg へ減量⁴⁾された。

有効性について、MMSE のベースライン（本試験の治療期開始時、以下同様）（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）は 20.9 ± 5.1 （N=103）であり、最終評価時（LOCF）のベースラインからの変化量は、 0.2 ± 3.5 （N=103）であった。また、NPI-2 のベースラインは 4.9 ± 5.2 （N=104）であり、最終評価時（LOCF）のベースラインからの変化量は、 -0.6 ± 4.3 （N=103）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 94.4%（102/108 例）であり、5%以上に認められた有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び挫傷（各 11.1%）、鼻咽頭炎、血圧上昇及び転倒（各 10.2%）、下痢（9.3%）、パーキンソニズム及び便秘（各 7.4%）、尿中血陽性及び尿中蛋白陽性（各 6.5%）、食欲減退、不眠症及び圧迫骨折（各 5.6%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 49.1%（53/108 例）であり、3%以上に認められた事象は、パーキンソニズム及び便秘（各 5.6%）、転倒（4.6%）、下痢、悪心及び血圧上昇（各 3.7%）であった。

⁴⁾ 1 例は 3 週目に 5 mg への増量が行われず、3 mg が継続投与された。

死亡は3例認められた。死亡に至った有害事象は心筋梗塞、くも膜下出血・窒息、急性膵炎（各1例）であり、心筋梗塞及び急性膵炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。心筋梗塞の症例は、投与5日目に嘔気・吐血が認められ、6日目に突然の心肺停止により死亡した。急性膵炎の症例は、投与348日目に上腹部痛が認められ、劇症型急性膵炎と診断され、翌日死亡した。死亡例を除く重篤な有害事象の発現割合は20.4%（22/108例）であり、2例以上に認められた事象は、圧迫骨折及び肺炎（各3例）、脱水（2例）であった。このうち、肺炎の1例は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は15.7%（17/108例）であり、2例以上に認められた事象は精神症状（3例）、幻視（2例）であった。

UPDRS partⅢについて、ベースラインのスコアは 18.1 ± 11.0 （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）（N=106）であり、最終評価時（LOCF）のベースラインからの変化量は 1.1 ± 6.6 （N=98）であった。

（3）第Ⅲ相検証試験（E2020-J081-341、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 20 年 月～20 年 月）

日本人のDLB患者における本薬の有効性を検証することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内72施設で実施された（目標被験者数：各群47例、計141例）。

治療期登録前の1～3週間は観察期とされた。治療期登録後52週間が治療期とされ、最初の12週間がプラセボ対照の二重盲検による検証期、次の4週間が検証期のデータを確定させるための移行期、それ以降が継続投与期とされた。観察期ではプラセボが1日1回朝食後経口投与され、検証期ではプラセボ又は本薬が1日1回朝食後経口投与された。本薬5及び10mg群では、431試験と同様の方法で増量が行われた。移行期では検証期と同じ用量が投与された。継続投与期開始時（17～24週目）には、プラセボ群では本薬10mgまで431試験における10mg群と同様の方法で増量され、5mg群では25週目に10mgに増量され、10mg群ではそのまま10mgが継続投与された。なお、25週目以降の10mg服用時に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現により治験責任医師又は治験分担医師が10mg投与での治験継続が不可能と判断した場合に限り、5mgへの減量が可能とされた。また、その後の症状の経過から10mgに再び増量できることとされた。

主な選択基準は、431試験と同様とされたが、さらに治療期直前のNPI-2（幻覚、認知機能変動）が1点以上とされた。

併用禁止薬、併用制限薬及び非薬物療法（リハビリテーション）等の併用療法の規定も431試験と同様とされたが、検証期終了後はレボドパ製剤及びドパミン作動薬等の併用制限薬の用法・用量の変更並びに非薬物療法の内容変更等が可能とされた。

検証期及び継続投与期の成績は以下のとおりであった。

1) 検証期

無作為化され、治療期に登録された142例（プラセボ群46例、5mg群47例、10mg群49例、以下同順）の全例に治験薬が投与され、全例が安全性の解析対象とされた。このうち、評価可能な有効性データが全くなかった3例及びprobable DLBの診断が疑われる1例を除く138例（44例、45例、49例）がFASとされ、有効性の主要な解析対象とされた。検証期における中止例は、31例（9例、16例、6例）であり、主な中止理由は、有害事象16例（5例、10例、

1 例)、被験者からの申し出 11 例 (3 例、5 例、3 例) であった。

有効性について、MMSE 及び NPI-2 が主要評価項目とされた。

最終評価時における MMSE のベースライン (治療期直前 (0 週) の値、以下同様) からの変化量は、表 8 のとおりであり、10 mg 群とプラセボ群の間には有意差が認められた ($p=0.016$ 、共分散分析)。

表 8 : 最終評価時の MMSE のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	プラセボ群 N=44	5 mg 群 N=45	10 mg 群 N=49
ベースライン (平均値±標準偏差) 例数	20.3±4.2 44	20.6±4.1 45	20.3±4.8 49
最終評価時 (平均値±標準偏差) 例数	21.0±4.9 44	22.0±4.9 43	22.5±5.5 49
変化量 (最小二乗平均±標準誤差) ^a	0.6±0.5	1.4±0.5	2.2±0.4
変化量の群間差 ^b (最小二乗平均 [95%信頼区間]) ^a	—	0.8 [-0.5, 2.1]	1.6 [0.3, 2.8]
プラセボとの群間比較結果 ^{a,c}	—	$p=0.232$	$p=0.016$

a : 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより求めた

b : 本薬群－プラセボ群

c : 複数の用量間の検定の多重性は、Hochberg の方法 ⁵⁾ により調整された

最終評価時における NPI-2 のベースラインからの変化量は、表 9 のとおりであり、いずれの本薬群でもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

表 9 : 最終評価時の NPI-2 のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	プラセボ群 N=44	5 mg 群 N=45	10 mg 群 N=49
ベースライン (平均値±標準偏差) 例数	6.9±4.5 44	6.9±4.5 45	7.3±4.7 49
最終評価時 (平均値±標準偏差) 例数	4.9±3.8 44	5.2±4.9 45	4.4±4.6 49
変化量 (最小二乗平均±標準誤差) ^a	-2.1±0.6	-1.8±0.6	-2.8±0.5
変化量の群間差 ^b (最小二乗平均 [95%信頼区間]) ^a	—	0.4 [-1.3, 2.0]	-0.7 [-2.3, 0.9]
プラセボとの群間比較結果 ^{a,c}	—	$p=0.661$	$p=0.391$

a : 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより求めた

b : 本薬群－プラセボ群

c : 複数の用量間の検定の多重性は、Hochberg の方法 ⁵⁾ により調整された

本試験では、二つの主要評価項目の両方においてプラセボとの間に有意差が認められた場合

⁵⁾ 手順 1 : 有意水準を両側 5% で設定する。5 mg 群、10 mg 群ともに両主要評価項目の対比の検定結果が両側 5% で有意だった場合、5 mg 群、10 mg 群ともに優越性が検証できたものとし、手順を終了する。どちらか一方の実薬群のいずれかの主要評価項目の対比の検定結果が両側 5% で有意ではなかった場合、その実薬群は優越性が検証できなかったものとする。優越性が検証できなかった実薬群とは別のもう一方の実薬群は判定を保留し、手順 2 に進む。
手順 2 : 有意水準を両側 2.5% で設定する。手順 1 で判定を保留した実薬群で両主要評価項目の対比の検定結果がともに両側 2.5% で有意だった場合、その実薬群のみ優越性が検証できたものとし、手順を終了する。

に限り、その用量のプラセボに対する優越性が検証されたと判断する旨定められており、いずれの用量についてもプラセボに対する優越性は検証されなかったと結論付けられた。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 67.4% (31/46 例)、5 mg 群 63.8% (30/47 例)、10 mg 群 69.4% (34/49 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (N=46)	5 mg 群 (N=47)	10 mg 群 (N=49)
パーキンソニズム	4.3 (2)	4.3 (2)	8.2 (4)
発熱	0 (0)	0 (0)	6.1 (3)
鼻咽頭炎	15.2 (7)	8.5 (4)	4.1 (2)
食欲減退	2.2 (1)	6.4 (3)	4.1 (2)
悪心	2.2 (1)	6.4 (3)	2.0 (1)
挫傷	8.7 (4)	0 (0)	2.0 (1)
頻尿	0 (0)	6.4 (3)	0 (0)

% (例数)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群 23.9% (11/46 例)、5 mg 群 25.5% (12/47 例)、10 mg 群 28.6% (14/49 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、パーキンソニズム (プラセボ群 4.3%、5 mg 群 4.3%、10 mg 群 8.2%、以下同順)、頻尿 (0%、6.4%、0%) であった。

死亡はプラセボ群で 1 例認められた。死亡に至った有害事象は心筋梗塞であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡例を除く重篤な有害事象は、プラセボ群に 4 例 (胃癌、大腿骨頸部骨折、尿管ヘルニア、脊椎圧迫骨折)、5 mg 群に 4 例 (変形性関節症、大腿骨骨折、褥瘡性潰瘍、悪心・低ナトリウム血症・肺炎)、10 mg 群に 1 例 (腎機能障害・嘔吐) 認められた。このうち、5 mg 群の変形性関節症は、治験薬との因果関係が否定されず、転帰は未回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 10.9% (5/46 例)、5 mg 群 21.3% (10/47 例)、10 mg 群 4.1% (2/49 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、パーキンソニズム (プラセボ群 0 例、5 mg 群 2 例、10 mg 群 1 例、以下同順)、不眠症 (0 例、2 例、0 例) であった。

UPDRS partⅢについて、スクリーニング時のスコアはプラセボ群 21.4±12.5 (平均値±標準偏差、以下同様) (N=46)、5 mg 群 20.6±11.9 (N=47)、10 mg 群 19.3±12.3 (N=49) であり、検証期の最終評価時 (LOCF) のスクリーニング時からの変化量は、プラセボ群 -1.0±4.6 (N=42)、5 mg 群 -1.8±7.7 (N=44)、10 mg 群 0.5±5.3 (N=48) であった。

2) 継続投与期

検証期を完了した 111 例 (37 例、31 例、43 例) のうち、100 例 (34 例、26 例、40 例) が継続投与期を完了した。中止例は 11 例 (3 例、5 例、3 例) であり、主な中止理由は有害事象 7 例 (2 例、3 例、2 例) であった。継続投与期において、本薬 10 mg が投与された 104 例のう

ち、19 例（9 例、4 例、6 例）が 5 mg に減量された。

有効性について、各評価時期における MMSE 及び NPI-2 のベースラインからの変化量の推移は図 1 及び 2 のとおりであった。

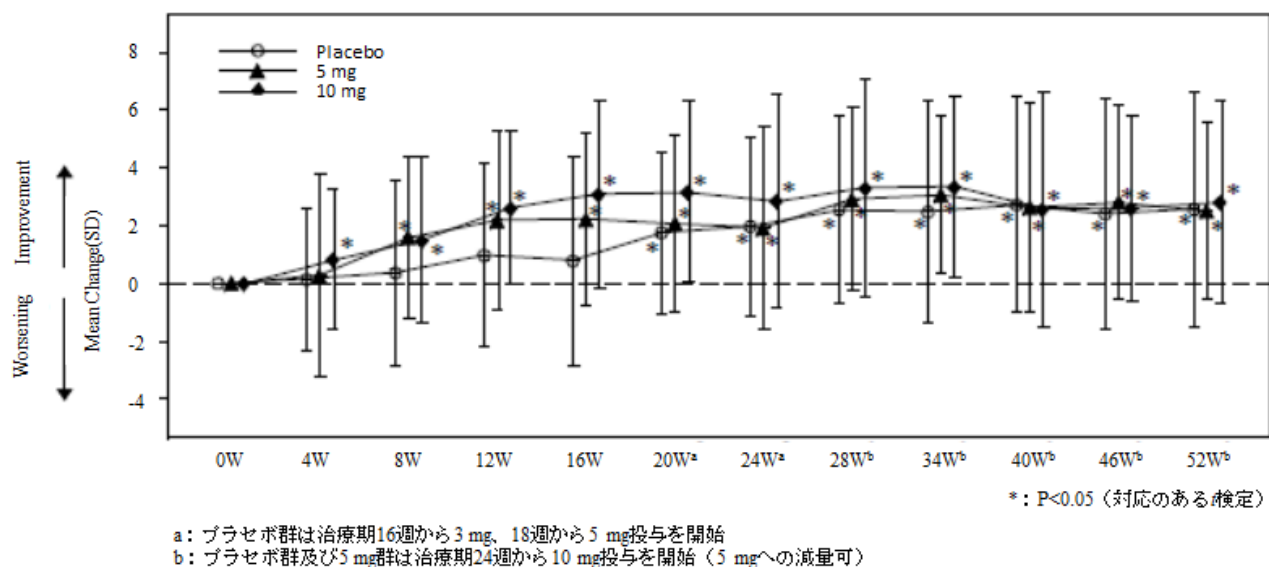


図 1：MMSE のベースラインからの変化量の経時推移（FAS）

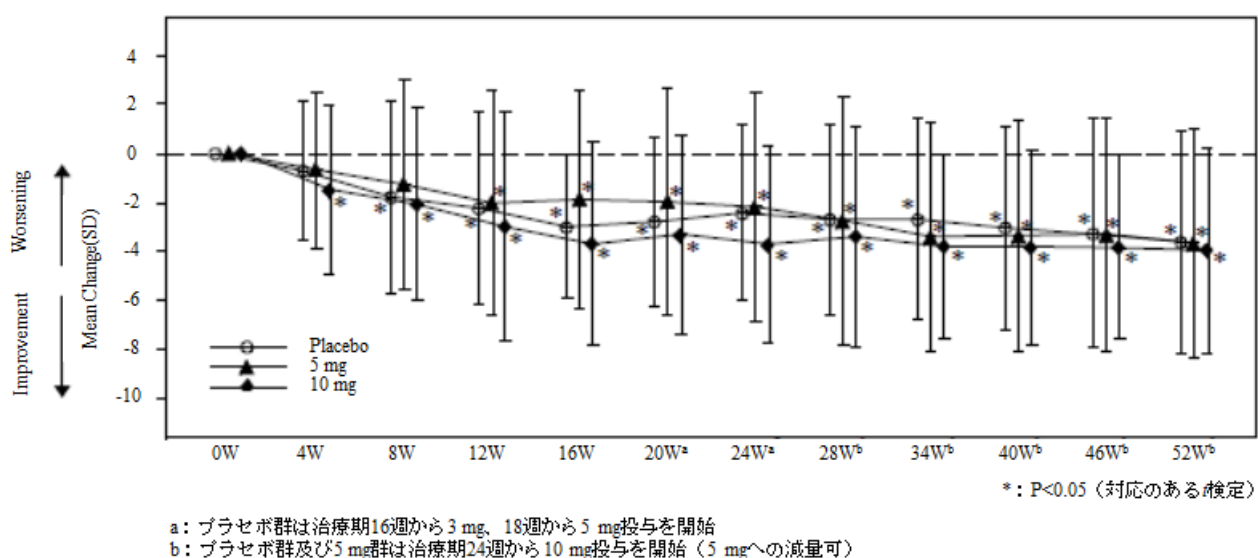


図 2：NPI-2 のベースラインからの変化量の経時推移（FAS）

安全性について、本薬 5 及び 10 mg 群では治療期全体（52 週）の安全性が、プラセボ群では本薬投与開始後（治療期 16～52 週）の安全性が、長期安全性として評価された。本薬群合計（5 mg 群と 10 mg 群の併合、以下同様）の有害事象の発現割合は 93.8%（90/96 例）であり、5%以上に認められた有害事象は、表 11 のとおりであった。プラセボ群（本薬投与開始後、以下同様）の有害事象の発現割合は、89.2%（33/37 例）であり、5%以上に認められた有害事象は、表 12 のとおりであった。

表 11：本薬群合計において 5%以上に
認められた有害事象

	本薬群合計 N=96
鼻咽頭炎	17.7 (17)
パーキンソニズム	12.5 (12)
挫傷	7.3 (7)
下痢	6.3 (6)
食欲減退	6.3 (6)
不眠症	6.3 (6)
便秘	5.2 (5)
悪心	5.2 (5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5.2 (5)
尿中ブドウ糖陽性	5.2 (5)
筋痙縮	5.2 (5)

% (例数)

表 12：プラセボ群（本薬投与開始後）に
おいて 5%以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (本薬投与開始後) N=37
鼻咽頭炎	35.1 (13)
便秘	8.1 (3)
下痢	8.1 (3)
浮動性めまい	8.1 (3)
パーキンソニズム	8.1 (3)
狭心症	5.4 (2)
結膜炎	5.4 (2)
上腹部痛	5.4 (2)
消化不良	5.4 (2)
胃炎	5.4 (2)
悪心	5.4 (2)
末梢性浮腫	5.4 (2)
肝機能異常	5.4 (2)
挫傷	5.4 (2)
体重減少	5.4 (2)
食欲減退	5.4 (2)
筋痙縮	5.4 (2)
変形性脊椎症	5.4 (2)
意識消失	5.4 (2)
傾眠	5.4 (2)
湿疹	5.4 (2)
発疹	5.4 (2)
高血圧	5.4 (2)

% (例数)

本薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本薬群合計 47.9% (46/96 例)、プラセボ群 59.5% (22/37 例) であり、5%以上に認められた事象は、本薬群合計でパーキンソニズム (10.4%)、プラセボ群でパーキンソニズム (8.1%)、下痢、消化不良、胃炎、悪心、体重減少、食欲減退、浮動性めまい (各 5.4%) であった。

継続投与期において、死亡は、本薬群合計で 1 例、プラセボ群で 1 例認められた。死亡に至った有害事象は肺炎 (本薬群合計)、窒息 (プラセボ群) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例を除く重篤な有害事象は、本薬群合計で 6 例 (幻視・不眠症、腸閉塞・気管支炎、発熱、意識消失・幻覚・妄想症、高血圧、食欲減退)、プラセボ群で 3 例 (意識消失、白内障、脊椎圧迫骨折) 認められた。このうち、本薬群合計の食欲減退は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

継続投与期 (移行期含む) において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群合計 5.2% (5/96 例)、プラセボ群 5.4% (2/37 例) であった。2 例以上に認められた事象は、本薬群合計で不眠症及び幻視 (各 2 例) であり、プラセボ群で 2 例以上に認められた事象はなかった。

UPDRS partⅢについて、継続投与期 (移行期含む) の最終評価時 (LOCF) のスクリーニング時からの変化量は、本薬群合計 -0.4±9.6 (平均値±標準偏差、以下同様) (N=92)、プラセボ

群-1.1±8.9 (N=42) であった。

(4) PDD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (E2020-E044-316、添付資料 5.3.5.4.1、実施期間 20 年 月～20 年 月)

外国人の PDD 患者における本薬の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 123 施設で実施された (目標被験者数: 各群 156 例、計 468 例)。

最長 4 週間の観察期の後、24 週間の治療期に、本薬又はプラセボが 1 日 1 回経口投与された。治療期において、本薬群では 5 mg から開始され、10 mg 群では投与 4 週後に 10 mg に増量された。なお、忍容性が認められない場合には、最大 5 日間連続して休薬できることとされたが、休薬後に再開しても忍容性が認められない場合は、治験薬の投与を中止することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 40 歳以上の患者とされた。

- ・ UK Brain Bank criteria に基づき、レボドパ製剤に良好な反応が認められる PD 患者であると治験担当医師が判断している
- ・ Hoehn & Yahr の重症度分類Ⅱ～Ⅳ (off 状態でもⅣを超えない)
- ・ 観察期及びベースライン (治療期 1 週時、以下同様) に MMSE が 10 点以上 26 点以下
- ・ DSM-IV (米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のためのマニュアル第 4 版) に基づき他の一般身体疾患 (PD) による認知症の診断基準に適合し、認知症の発症よりも 1 年以上前に PD と診断されている
- ・ 適切な介護者を有する

コリン作動薬 (AChE 阻害剤を含む) は併用禁止とされた。抗コリン薬以外の PD 治療薬の使用は可能とされ、ベースラインの少なくとも 1 ヶ月前から一定の用量で使用し、治験中の用量は可能な限り一定とすることとされた。

無作為化された 550 例 (プラセボ群 173 例、5 mg 群 195 例、10 mg 群 182 例、以下同順) の全例に治験薬が投与され、全例が安全性の解析対象とされた。このうち、完全なベースラインデータと少なくとも一つの投与後データが存在する 526 例 (170 例、183 例、173 例) が Intent to treat (以下、「ITT」) とされ⁶⁾、有効性の主要な解析対象とされた。治療期における中止例は、121 例 (31 例、47 例、43 例) であり、主な中止理由は、有害事象 77 例 (19 例、27 例、31 例)、被験者からの申し出 18 例 (3 例、8 例、7 例) であった。

有効性について、Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (以下、「ADAS-cog」) 及び CIBIC-plus が主要評価項目とされた。

最終評価時における ADAS-cog のベースラインからの変化量は、表 13 のとおりであり、本薬 5 及び 10 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

⁶⁾ 被験者組み入れの適格性、治験実施計画書及び ICH-GCP の遵守に関する疑義が生じたため、イタリアの 1 施設の全例 (4 例) は、安全性解析対象集団以外の解析対象集団からは除外した。

表 13：最終評価時の ADAS-cog のベースラインからの変化量（ITT、LOCF）

	プラセボ群 N=166	5 mg 群 N=173	10 mg 群 N=168
ベースライン（平均値±標準偏差）	21.11±8.226	22.00±9.768	22.49±10.066
例数	166	173	168
最終評価時（平均値±標準偏差）	20.94±10.504	19.32±9.939	18.80±8.914
例数	162	167	161
変化量（平均値±標準偏差）	-0.30±6.491	-2.45±5.278	-3.72±7.054
変化量の群間差 ^a （調整済み平均 [95%信頼区間]） ^c	—	-1.45 [-2.90, 0.00]	-1.45 [-3.04, 0.15]
プラセボとの群間比較結果 ^{b,c}	—	p=0.050	p=0.076

a：本薬群－プラセボ群

b：投与群、実施国、並びに投与群と実施国の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより求めた

c：二つの主要評価項目間及び用量間の検定の多重性は Bonferroni-Hochberg の手法を用いて調整された

最終評価時における CIBIC-plus の改善度の分布は、表 14 のとおりであり、本薬 10 mg 群ではプラセボ群との間に有意差が認められた（p=0.040、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

表 14：最終評価時の CIBIC-plus の改善度の分布（ITT、LOCF）

	プラセボ群 (N=170)	5 mg 群 (n=177)	10 mg 群 (N=170)
最終評価時			
大幅な改善	3 (1.8)	5 (2.8)	7 (4.1)
中程度の改善	17 (10.0)	22 (12.4)	25 (14.7)
若干の改善	48 (28.2)	43 (24.3)	53 (31.2)
不変	49 (28.8)	64 (36.2)	43 (25.3)
若干の悪化	35 (20.6)	37 (20.9)	27 (15.9)
中程度の悪化	13 (7.6)	6 (3.4)	14 (8.2)
大幅な悪化	5 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
判定不能	0	0	0
プラセボとの 群間比較結果 ^a	—	p=0.113	p=0.040

例数 (%)

a：実施国を層化因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。二つの主要評価項目間及び用量間の検定の多重性は Bonferroni-Hochberg の手法を用いて調整された。

なお、副次評価項目である最終評価時における MMSE のベースラインからの変化量は、表 15 のとおりであった。

表 15：最終評価時の MMSE のベースラインからの変化量 (ITT、LOCF)

	プラセボ群 N=170	5 mg 群 N=183	10 mg 群 N=173
ベースライン (平均値±標準偏差) 例数	21.7±3.24 170	21.0±3.67 183	21.4±3.58 173
最終評価時 (平均値±標準偏差) 例数	21.9±4.60 163	22.8±4.17 168	23.3±4.20 162
変化量 (平均値±標準偏差)	0.2±3.16	1.7±2.85	1.9±2.86
変化量の群間差 ^a (最小二乗平均 [95%信頼区間]) ^b	—	1.44 [0.81, 2.07]	1.66 [1.02, 2.29]
プラセボとの群間比較結果 ^b	—	p<0.001	p<0.001

a：本薬群－プラセボ群

b：投与群、実施国を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルより求めた。主要評価項目と副次評価項目の間及び複数の用量間の検定の多重性は調整されていないため、検定結果は参考の位置付けで記載した。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 71.1% (123/173 例)、5 mg 群 76.9% (150/195 例)、10 mg 群 73.1% (133/182 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (N=173)	5 mg 群 (N=195)	10 mg 群 (N=182)
悪心	6.9 (12)	17.4 (34)	20.9 (38)
パーキンソン病 NOS	6.9 (12)	10.8 (21)	10.4 (19)
振戦	2.9 (5)	7.2 (14)	7.1 (13)
下痢 NOS	2.9 (5)	4.1 (8)	6.0 (11)
不眠症	1.2 (2)	6.7 (13)	5.5 (10)
転倒	5.2 (9)	6.2 (12)	5.5 (10)
嘔吐 NOS	1.2 (2)	8.2 (16)	4.9 (9)
幻覚 NOS	8.1 (14)	5.6 (11)	3.8 (7)
体重減少	4.0 (7)	5.6 (11)	3.3 (6)
錯乱状態	6.9 (12)	5.1 (10)	3.3 (6)
尿路感染 NOS	2.9 (5)	5.1 (10)	3.3 (6)
食欲不振	1.7 (3)	5.1 (10)	3.3 (6)
浮動性めまい	3.5 (6)	7.7 (15)	2.2 (4)
背部痛	1.2 (2)	5.1 (10)	2.2 (4)
便秘	5.2 (9)	1.0 (2)	1.1 (2)
幻視	1.2 (2)	5.1 (10)	0.5 (1)

% (例数)

死亡はプラセボ群で 5 例、5 mg 群で 4 例、10 mg 群で 1 例認められた。死亡に至った有害事象は、肺塞栓症、心筋梗塞、心不全 NOS、肺炎 NOS、原因不明の死亡 (以上、プラセボ群)、肺炎 NOS・下気道感染 NOS、誤嚥性肺炎・敗血症性ショック、肺炎 NOS、下気道感染 NOS (以上、5 mg 群) 及び呼吸窮迫 (10 mg 群) であり、5 mg 群の下気道感染 NOS 1 例と 10 mg 群の呼吸窮迫 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 14.5% (25/173 例)、5 mg 群 11.3% (22/195 例)、10 mg 群 12.6% (23/182 例) であり、いずれかの群で 3 例以上認められた事象は、パーキンソン病 NOS [プラセボ群 1.7% (3 例)、5

mg 群 1.0% (2 例)、10 mg 群 1.6% (3 例)、以下同順]、錯乱状態 [1.7% (3 例)、1.5% (3 例)、1.1% (2 例)] であった。また、いずれかの群で 2 例以上認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、錯乱状態 [0.6% (1 例)、1.0% (2 例)、1.1% (2 例)]、パーキンソン病 NOS [1.2% (2 例)、0% (0 例)、0% (0 例)]、嘔吐 [0% (0 例)、1.0% (2 例)、0% (0 例)] であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 13.9% (24/173 例)、5 mg 群 15.4% (30/195 例)、10 mg 群 17.6% (32/182 例) であり、いずれかの群で 3 例以上に認められた事象は、悪心 [0.6% (1 例)、4.1% (8 例)、3.8% (7 例)]、パーキンソン病 NOS [0.6% (1 例)、3.1% (6 例)、1.6% (3 例)]、嘔吐 NOS [0% (0 例)、1.5% (3 例)、1.6% (3 例)]、無力症 [0% (0 例)、0.5% (1 例)、1.6% (3 例)]、倦怠感 [0% (0 例)、0.5% (1 例)、1.6% (3 例)]、錯乱状態 [2.3% (4 例)、1.0% (2 例)、1.1% (2 例)]、幻視 [0% (0 例)、2.6% (5 例)、0.5% (1 例)]、幻覚 NOS [1.7% (3 例)、1.0% (2 例)、0% (0 例)]、浮動性めまい [0% (0 例)、1.5% (3 例)、0% (0 例)]、攻撃性 [1.7% (3 例)、0% (0 例)、0% (0 例)] であった。

UPDRS part III について、ベースラインのスコアはプラセボ群 32.59 ± 11.804 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) (N=170)、5 mg 群 30.63 ± 11.819 (N=191)、10 mg 群 33.60 ± 11.263 (N=179) であり、最終評価時 (LOCF) のベースラインからの変化量は、プラセボ群 -1.08 ± 7.440 (N=160)、5 mg 群 -0.63 ± 8.572 (N=174)、10 mg 群 0.03 ± 7.046 (N=165) であった。

<審査の概略>

(1) 本薬の開発の経緯及び臨床的位置付け

申請者は、本薬の開発の経緯及び臨床的位置付けについて以下のように説明した。DLB は、欧米では AD に次いで 2 番目に多い認知症疾患、本邦では AD、脳血管性認知症と並んで 3 大認知症と位置付けられ、老年期認知症の 10~20 数%を占めるといわれており (Mc Keith IG et al. *Lancet Neurol*, 3: 19-28, 2004、小坂憲司. *Cognition and Dementia*, 2: 281-4, 2003)、厚生労働省より公表された推計 (認知症高齢者数について、2012 年 8 月報道発表資料) では国内認知症患者数が約 300 万人とされていることも踏まえると、国内 DLB 患者数は 30~60 万人程度と推定される。しかし、現時点で DLB を効能とする薬剤は国内外で承認されていない。

DLB では、マイネルト基底核等を起始核とするコリン作動性神経が AD 以上に脱落し、大脳皮質におけるコリンアセチルトランスフェラーゼ活性が AD 以上に低下しているが、皮質のシナプス後ムスカリン受容体は AD に比べて保持されていることが報告されており (Lippa CF et al. *J Neural Transm*, 106: 525-35, 1999、Perry EK et al. *Neuroreport*, 5: 747-9, 1994、Perry EK et al. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 7: 69-79, 1993)、DLB に対する AChE 阻害剤の使用は、作用機序の観点から合理的であると考えられる (Mc Keith IG et al. *Lancet Neurol*, 3: 19-28, 2004、井関栄三. *Cognition and Dementia*, 4: 45-9, 2005)。実際、本薬や類薬であるリバスチグミン及びガランタミンが DLB の認知機能障害に加え、精神症状・行動障害に対しても効果を示したと国内外で報告されている (Thomas AJ et al. *Int J Geriatr Psychiatry*, 20: 938-44, 2005、Mori S et al. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60: 190-5, 2006、McKeith IG et al. *Lancet*, 356: 2031-6, 2000、Edwards K et al. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 23: 301-5, 2007)。また、内科学の標準的な教科書であるハリソン内科学でも、DLB に対し AChE 阻害剤が有効であると記載されている。これらの知見に基づき、Consortium on dementia with Lewy

bodies（以下、「CDLB」）ガイドラインでは、AChE 阻害剤が DLB の認知機能障害治療における第一選択薬に位置付けられており、本邦の認知症疾患治療ガイドライン 2010 でも、認知機能障害に対する薬物療法について「ドネペジル、リバスチグミンによる認知機能の改善効果が示されており、その使用を考慮してもよい（推奨グレード B）」と記載されている。さらに、DLB の精神症状・行動障害の治療に対しても、CDLB ガイドライン及び認知症疾患治療ガイドライン 2010 において、AChE 阻害剤の使用が推奨されており、既に、本邦の医療現場では、これらの指針に基づいて、AChE 阻害剤が適応外で使用されている。

また、DLB では、コリン系に加えてドパミン系の神経も障害されており（McKeith IG et al. *Neurology*. 47: 1113-24, 1996, McKeith IG et al, *Neurology*, 65: 1863-72, 2005）、本邦の認知症疾患治療ガイドライン 2010 において DLB に伴うパーキンソンニズムの治療にレボドパが推奨されているが、ドパミン作動性神経の賦活による精神症状・行動障害の悪化やせん妄が発現しないよう、投与には注意を要するとされている。一方、認知機能障害の改善等の目的で使用される AChE 阻害剤が、コリン作動系の賦活によりアセチルコリン-ドパミンのバランスに影響してドパミンの相対的低下をもたらし、錐体外路症状を増悪させることが懸念される（Onofrij M et al. *Neurology*, 61: 1452, 2003、丸井和美ら. *精神科治療学*, 19: 687-91, 2004）。以上より、DLB に対する AChE 阻害剤の臨床推奨用量を、明確なエビデンスに基づいて確立することが求められていると考え、DLB を対象とする本薬の臨床開発を開始した。

機構は、以下のように考える。代表的な認知症の一つである DLB の症状を緩和する薬剤に対するニーズは極めて高いが、本邦において、DLB を効能・効果とする薬剤は承認されていない。本薬が DLB の症状に意義のある改善効果を示すことを検証した臨床試験成績は国内外に存在しないが、認知症疾患治療ガイドライン 2010 等において、国内外の臨床研究を基に DLB の主要な症状である認知機能障害や精神症状・行動障害に対して本薬の使用が推奨されている実態がある。以上に加え、341 試験では有効性の検証に至らなかったとはいえ、431 試験では本薬の有効性は示され、341 試験の成績も本薬の有用性が推定できるものであると判断することから（「(3) DLB に対する有効性」及び「(4) 安全性について」の項参照）、341 試験で得た情報も加味してより適切にデザインした検証試験を承認後に実施して、その結果から本薬を DLB の治療に用いる薬剤としての承認を継続することの是非を判断する前提で、本薬を他に治療薬がない DLB の治療に用いる薬と位置付ける意義は高いと考える。

(2) DLB の有効性評価について

申請者は、DLB に対する本薬の有効性評価について、以下のように説明した。抗認知症薬の臨床評価ガイドラインとしては、日本では1998年にガイドライン研究(本間昭, *医薬品研究*, 29: 835-46, 1998)、米国では1990年にガイドライン案 (Leber P, Food and Drug Administration, Nov. 8, 1990)、欧州では1997年にガイドライン (EMEA guidance London 1997 CPMP/EWP/553/95)、2008年にガイドライン改訂版が公表されており、ADを対象とした臨床試験は一般的にこれらに準じて立案されている。しかしながら、これらのガイドラインはADを対象の中心に据えて策定されており、ADとは病態が異なる他の認知症に必ずしも全てを適用できるわけではない。DLBについては、治療薬として承認された薬剤はなく、DLBの効能取得のために必要な臨床試験のデザインや評価方法も確立していない。したがって、本開発における臨床試験の立案に際しては、これらのガイ

ドラインを参考にする一方で、ADとDLBの病態や臨床症状の違いを考慮した上で、妥当と考えられる箇所についてはADを対象とした臨床試験とは異なる評価方法を採用した。抗認知症薬の有効性評価について、上述の各臨床評価ガイドラインでは、共通して、薬剤が認知症の中核症状に対して効果があること及び臨床的に意味のある効果を示すことが要求されている。ADを対象とした臨床試験では、ADの中核症状である認知機能障害を評価するADAS-cog等に加え、認知機能改善の臨床的意義を反映する評価として、全般臨床症状を評価するCIBIC-plus等が用いられて薬剤の有効性が検証されている。DLBの必須症状はADと同じく認知機能障害であるが、ADAS-cogは軽度及び中等度ADの評価のために開発された認知機能検査であり、ADに特徴的な記憶障害の評価に重点が置かれていること、DLBの初期には記憶障害が目立たないこともあること等から、ADAS-cogがDLBの認知機能障害の評価には適さない可能性も考えられたため、認知機能全般を短時間で評価可能であり、かつ国際的に認知され認知症全般の認知機能評価に使用されているMMSEが評価項目として適切であると考えた。また、CIBIC-plusはADに特異的に構成された評価ではないため、DLBにおいても全般臨床症状評価に適すると判断した。さらに、DLBでは必須症状以外の症状として精神症状・行動障害、運動障害及び自律神経障害が発現し、認知機能障害を含むDLBの臨床症状は、患者本人及び介護者の身体的、精神的、社会的負担を増大させ、病院又は介護施設への早期入院・入所の原因になっているため、DLBにおいては、認知機能障害のみならず、精神症状・行動障害を抑制することが、医療・介護の重要な課題となっている（McKeith IG et al, *Neurology*, 53: 902-5, 1999）。したがって、10項目⁷⁾ からなる精神症状・行動障害の評価指標であるNPIに、睡眠と認知機能変動の2項目を追加した改訂版NPI-12がDLBの精神症状・行動障害の評価に利用可能と判断した。

以上より、探索的試験である431試験では、DLBの必須症状である認知機能障害に対する評価にはMMSEを、全般臨床症状評価にはCIBIC-plusを、必須症状以外の症状である精神症状・行動障害に対する評価には改訂版NPI-12を用いた。また、431試験の結果を踏まえ、検証的試験である341試験では、必須症状である認知機能障害に対する評価としてMMSEを主要評価項目の一つとし、さらに必須症状以外のDLBの症状のうち、コア特徴に該当する認知機能変動及び幻覚（幻視）は特に重要な症状と考え、改訂版NPI-12の構成項目のうち、認知機能変動及び幻覚（幻視）の2項目の合計点数であるNPI-2をもう一つの主要評価項目とした。なお、431試験においてCIBIC-plusを用いた全般臨床症状の評価において、本薬がプラセボに比して有意かつ明確な改善を示したこと等から、341試験では全般臨床症状に関する評価項目を設定しなかった。

機構は、以下のように考える。海外の抗認知症薬の臨床評価ガイドラインでは、臨床試験において、認知機能に加え、日常生活動作又は全般臨床症状に関する二つの主要評価項目において有効性を示すことが求められており、本邦においても、中核症状である認知機能障害に加え、全般臨床症状又は日常生活動作等、認知機能以外の評価項目でも有効性を示すことが、抗認知症薬の臨床的有用性を示す上で必要である。申請者の説明のように、現時点でDLBを対象とした臨床試験において用いるべき臨床評価方法は確立していないが、DLBがADと同様に、進行性の認知機能障害を中核症状とする疾患であることを踏まえれば、DLBの臨床試験においても、中核症状である認知機能障害に加え、ADにおける全般臨床症状又は日常生活動作のように、臨床上

⁷⁾ 妄想、幻覚、興奮、うつ・不快、不安、多幸、無為・無関心、脱抑制、易刺激性・不安定性、異常行動

問題となる重要症状の改善を示すことで DLB 治療薬の臨床的有用性を説明することは可能であると考え。したがって、DLB では認知機能変動や幻覚（幻視）といったコア特徴があり、DLB 治療においてこれらが重要な症状であるとの申請者の説明は理解できることから、341 試験において、DLB に対する本薬の臨床的有効性を評価する方法として主要評価項目に MMSE と NPI-2 を選択したことは妥当と考える。

(3) DLB に対する有効性

申請者は DLB に対する本薬の有効性を、以下のように説明した。

1) 認知機能障害に対する有効性

本薬の DLB を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である 431 試験において、MMSE の最終評価時（PPS-LOCF）におけるベースラインからの変化量は、表 2 のとおりであり、全ての本薬群でプラセボ群に比して有意な改善が認められた。一方、341 試験検証期では、MMSE の最終評価時（FAS-LOCF）におけるベースラインからの変化量は、表 8 のとおりであり、5 mg 群とプラセボ群の間に有意差が認められず、10 mg 群でのみプラセボ群との間に有意差が認められた。

5 mg 群における、431 試験と 341 試験検証期の結果を比較したところ、5 mg 群のみで治療期 4 週までの中止例が 431 試験（1 例 [3.0%]）に比べて 341 試験（8 例 [17.0%]）で多かったため、MMSE の最終評価時（LOCF）における変化量を小さくする方向に影響したと考えられた。また、431 試験では、5 mg で十分な効果が得られた患者が 5 mg 群に多く偏り、5 mg 群の変化量が大きくなった可能性が考えられた。5 mg 群の 12 週（Observed Cases (OC)）における MMSE 測定値は 431 試験及び 341 試験検証期で 22.9 点及び 22.7 点と同レベルまで改善していること、341 試験検証期の MMSE 変化量について、主要な解析対象集団である FAS では 5 mg 群とプラセボ群との間で有意差は認められなかった一方、副次的な解析対象集団である PPS⁸⁾では 5 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（PPS における MMSE 変化量（平均値±標準偏差）はプラセボ群 0.5±3.2、5 mg 群 2.1±3.1、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく群間比較結果は $p=0.025$ ）ことを考慮すると、5 mg 群の改善効果は試験間で大きく異なるものではなかったと考える。

MMSE では 3 点以上の改善が臨床的に有意義とされていること（Qaseem A et al., *Ann Intern Med*, 148: 370-8, 2008）を踏まえ、MMSE の変化量が 3 点以上の被験者をレスポnderと定義した。431 試験、341 試験検証期におけるレスポnder率は表 17 のとおりであった。

⁸⁾ FAS のうち、治療期 8 週未満で中止した症例、服薬率 75%未満の症例、及び評価者変更により有効性データがない症例を除いた集団。

表 17：プラセボ対照二重盲検比較試験の最終評価時（LOCF）における MMSE レスポンダー率
（3 点以上改善例の割合）

試験	評価時期	投与群	例数	改善例数 (%)	P 値 ^a
431 試験 (PPS)	最終評価時 (12 週 LOCF)	プラセボ群	28	3 (10.7%)	-
		3 mg 群	30	11 (36.7%)	P=0.031
		5 mg 群	30	20 (66.7%)	P<0.001
		10 mg 群	30	14 (46.7%)	P=0.003
341 試験 (FAS)	検証期最終評価時 (12 週 LOCF)	プラセボ群	44	13 (29.5%)	-
		5 mg 群	43	18 (41.9%)	P=0.236
		10 mg 群	49	21 (42.9%)	P=0.184

a：プラセボ群との比較。431 試験は Fisher の直接確率法。341 試験は投与群を因子、ベースライン値を共変量としたロジスティック回帰モデル。

MMSE レスポンダー率は、431 試験の最終評価時ではプラセボ群より全ての本薬群で高く、341 試験検証期の最終評価時には、5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群より 10%以上高かった。

本薬の軽度及び中等度 AD を対象とした臨床試験のうち、MMSE を有効性の副次評価項目に設定した海外臨床第Ⅲ相試験の 2 試験（E2020-A001-301 試験（以下、「301 試験」）、E2020-A001-302 試験（以下、「302 試験」））における本薬群とプラセボ群の MMSE 平均変化量の差は 1.02～1.36 点であった（アリセプト錠初回承認時資料）。一方、431 試験と 341 試験検証期の併合解析における本薬群とプラセボ群の MMSE の平均変化量の差は 2.0～2.1 点であり、301 試験及び 302 試験で認められた値を大きく上回った。以上より、本薬を DLB 患者に投与した場合、既承認の AD に対する効果を上回る認知機能の改善効果が期待できると考えた。

さらに、本薬投与時の認知機能障害に対する有効性は、52 週間の長期投与時にも維持されていた（「＜提出された資料の概略＞（2）第Ⅱ相継続長期投与試験、（3）第Ⅲ相検証試験」の項参照）。

以上より、本薬の認知機能の改善効果は大きく、臨床的に有意義であると考ええる。また、その改善効果は少なくとも 1 年にわたって持続すると考える。

2) 精神症状・行動障害に対する有効性

431 試験及び 341 試験検証期における最終評価時のベースラインからの NPI-2 変化量は表 6 及び表 9 のとおりであり、431 試験では、5 及び 10 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群との間に有意差が認められたが、341 試験検証期では、各本薬群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。このように、341 試験で本薬の精神症状・行動障害に対する有効性が示されなかった原因を、以下のように考察した。

① 431 試験及び 341 試験における医療環境の異同、被験者背景の異同について

431 試験と 341 試験の被験者背景は類似しているが、両試験が行われた時期により、疾患関連情報の充実度が大きく異なっていたことが NPI-2 による有効性評価に影響した可能性がある。すなわち、431 試験を開始した 2007 年には DLB を主題とした書籍は存在せず、その認知度は極端に低かったが（村山憲男ら、*精神医学* 53: 43-8, 2011）、431 試験終了直前の 2009 年 9 月から 341 試験開始直後の 2011 年前半にかけて DLB を主題とする書籍が相次いで出版された。これらの書籍では初めて DLB 特有の症状に対する介護法が具体的に述べら

れており、医療関係者、ケアスタッフを中心にその認知度は徐々に上昇し、適切かつ具体的な疾患教育・介護指導が医療・介護の現場で徐々に行われるようになったと考えられた。また、DLB に対する非薬物療法の効果を検討した研究報告はほとんどなかったが、平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）「認知症の行動心理症状に対する原因疾患別の治療マニュアルと連携クリニカルパス作成に関する研究」の成果として、DLB の幻視等の症状の出現には、不安等の心理・環境的要因も関与していること、疾患教育による疾患理解度の向上、介護指導による日常生活での工夫や生活環境の改善及び患者への共感的・受容的な対応の促進に伴う不安の軽減により、症状が改善（幻視の頻度減少・質的改善）する可能性があることが報告された（太田一実ら、*老年精神医学雑誌*, 23: 457-65, 2012、太田一実ら、*精神医学*, 53: 845-53, 2011、太田一実ら、*精神科*, 19: 90-6, 2011）。

以上を考慮すると、341 試験では、試験の参加直前あるいは直後に、各被験者へのより適切な疾患教育、介護指導が行われたこと、あるいは介護者が自ら疾患や介護に関する情報入手したことにより、介護者が治療中に介護方法を改善し、患者の不安等が軽減し、これが幻視等の精神症状・行動障害の改善につながった可能性がある。

② 341 試験において疾患教育、介護指導が NPI-2 評価に影響した可能性について

不安の軽減と NPI-2 改善のつながりを検討するため、プラセボ群の被験者を対象に、幻覚、認知機能変動を除く NPI 個別項目の変化量と NPI-2 変化量の相関係数を算出した結果、不安は易刺激性・不安定性とともに、他項目に比して高い正の相関（Pearson 相関係数：不安 0.239、易刺激性・不安定性 0.311）を示し、不安の改善が NPI-2 の改善につながることが示唆された。また、試験開始時における不安の有無が、疾患教育・介護指導の影響の有無を一定レベルで反映していると考えられたため、プラセボ群の成績を対象に、NPI-2 変化量を応答変数、ベースラインの NPI-2 値及び NPI 個別項目の症状の有無を検討変数とした多変量解析を行ったところ、NPI 個別項目のうち不安の有無がプラセボ群における NPI-2 変化に対する寄与が大きいことが示され、ベースライン時に不安のある集団で NPI-2 が改善傾向にあったことが示された。さらに、NPI-2 について、ベースライン時の不安の有無、及び試験期間中の不安改善・非改善別の部分集団解析を実施した結果、不安あり、不安改善の部分集団では、プラセボ群で NPI-2 の高い改善が認められた。一方で、ベースラインにおいて不安を呈さない部分集団及び試験期間中に不安が改善しなかった部分集団では、431 試験全体での結果と同様に、本薬群の NPI-2 改善がプラセボ群を上回る傾向が示された。これらの集団は、疾患教育・介護指導の影響を受け難い、あるいは受けた可能性が低いと考えられた。

以上より、341 試験では、431 試験よりも適切な疾患教育・介護指導、あるいは介護者の自己学習により疾患理解度が向上し、介護方法が改善された可能性が高く、それに伴って患者の不安が軽減し、結果として NPI-2 を用いた本薬の有効性評価を困難にしたものと推察される。341 試験の計画時にはこのような報告はなく、予測することは困難であった。

以上①及び②の結果は、DLB の治療における適切な介護・ケアの重要性を示すものであり、今後これらの普及を図ることが社会的に重要である。ただし、実臨床では、独居又は老々介護等の事情で適切な介護が受けられないケースや、適切な介護環境下においても精神症状・行動障害が発現する患者が多く存在すると推察される。上述したように疾患教育・介護指導の影響が少ないと考えられる 341 試験の部分集団では、431 試験全体での結果と同様に、本薬群の

NPI-2 の改善がプラセボ群を上回る傾向が示されたことに加え、341 試験継続投与期において本薬群の NPI-2 改善が 52 週間にわたって維持されたこと等を踏まえると、適切な介護が受けられないケースや、適切な介護環境下においてもなお精神症状・行動障害が発現するケースにおいて、本薬は精神症状・行動障害に対して一定の有効性を示す可能性があると考え、本薬が DLB の精神症状・行動障害の治療において、介護やケアを補完する役割を担い得るか否かは今後の検討課題と考える。

3) 全般臨床症状に対する有効性

431 試験における全般臨床症状評価では、CIBIC-plus の最終評価時 (PPS、LOCF) における改善率 (「若干の改善」以上の割合) は、プラセボ群 33.3% (9/27 例)、3 mg 群 71.4% (20/28 例)、5 mg 群 71.4% (20/28 例)、10 mg 群 65.4% (17/26 例) であり、全ての本薬群でプラセボ群との間に有意差が認められた (3 mg 群 $p=0.006$ 、5 mg 群 $p=0.006$ 、10 mg 群 $p=0.028$ 、Fisher の直接確率法)。また、MMSE を用いた認知機能評価では、AD でみられた改善効果を上回る改善が認められており、MMSE の改善は手段的日常生活動作能力 (IADL) と高い相関を示すことが報告されている (Lawton MP et al, *Gerontologist*, 96: 179-86, 1969、銚石和彦ら, *日本医師会雑誌*, 122: 110-4, 1999) ことから、その改善自体で臨床的に有意義と考え、341 試験では、全般臨床症状に関する評価項目を設定しなかった。よって、本薬の全般臨床症状に対する有効性を評価することができないため、341 試験における認知機能改善が全般臨床症状の改善につながることを以下のように考察した。

① 431 試験の成績に基づく考察

431 試験における CIBIC-plus と MMSE 変化量の相関を検討した結果は図 3 のとおりであった。Spearman 順位相関係数は-0.256、Pearson 積率相関係数は-0.324 と、緩やかではあるが相関が認められており、本薬による DLB 患者の認知機能障害の改善は、全般臨床症状の改善につながることを示唆された。

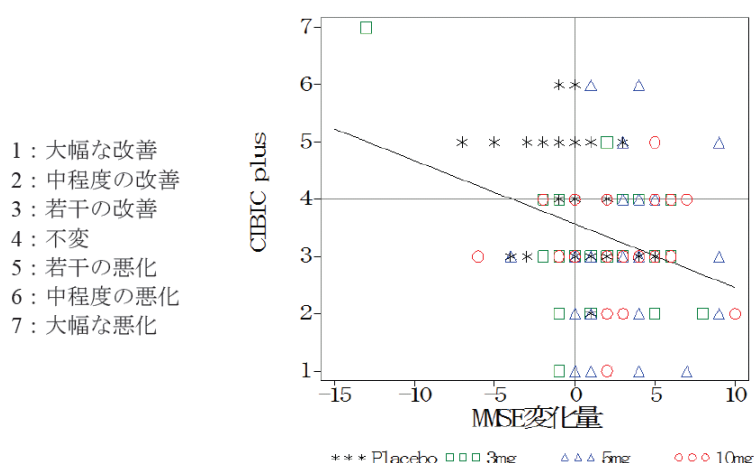


図 3: 431 試験における MMSE 変化量と CIBIC-plus の相関

② PDD を対象とした 316 試験の成績を用いた考察

PDD は、PD の経過中に非運動症状として認知機能障害が出現する疾患であり、認知機能

障害がパーキンソニズムより先行又はほぼ同時に出現する DLB とは、共通の症状である認知機能障害とパーキンソニズムの発症順序によって区別されている（McKeith IG et al, *Neurology*, 65: 1863-72, 2005、Lippa CF et al, *Neurology*, 68: 812-9, 2007）。PDD 及び DLB はいずれも α -シヌクレインの蓄積を病態機序としており、病理学的特徴に関して両疾患間で若干の違いはあるが、質的な差異はなく連続性が認められる。また、臨床症状も、両疾患は多くの共通点を有しており、Movement Disorder Society 専門委員会により提唱された PDD の診断基準（Emre M et al, *Movement Disorders*, 22: 1689-707, 2007）で挙げられている認知機能障害の特徴（変動する注意障害、遂行機能障害、視空間認知障害、自由想起障害による記憶障害）は、DLB の認知機能障害の中核をなすドメインと同じである。したがって、DLB と PDD は、病理、臨床症状等の様々な面で共通点が多く、差異があっても量的なものであり、本質的に区別されるものではない。そのため、DLB と PDD さらに PD は、レビー小体の存在を特徴とする全ての病態を包括する疾患概念であるレビー小体病という一つの疾患スペクトラムに位置する疾患と考えられている（Lippa CF et al, *Neurology*, 68: 812-9, 2007）。316 試験における主要評価項目である ADAS-cog では、本薬群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったが（表 13）、副次評価項目である MMSE では、本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められ（表 15）、本薬が PDD 患者の認知機能障害にも有効性を示す可能性があることが示唆された。また、CIBIC-plus を用いた評価でも 10 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められたが（表 14）、NPI-12 を用いた評価では本薬群とプラセボ群との間に有意差は認められず、精神症状・行動障害の改善はみられなかった。316 試験における認知機能障害の改善と全般臨床症状の改善の関係を検討した結果、Pearson 積率相関係数は-0.362、Spearman 順位相関係数は-0.332 であり、MMSE 改善と CIBIC-plus 改善の間に正の相関が認められた（図 4）。

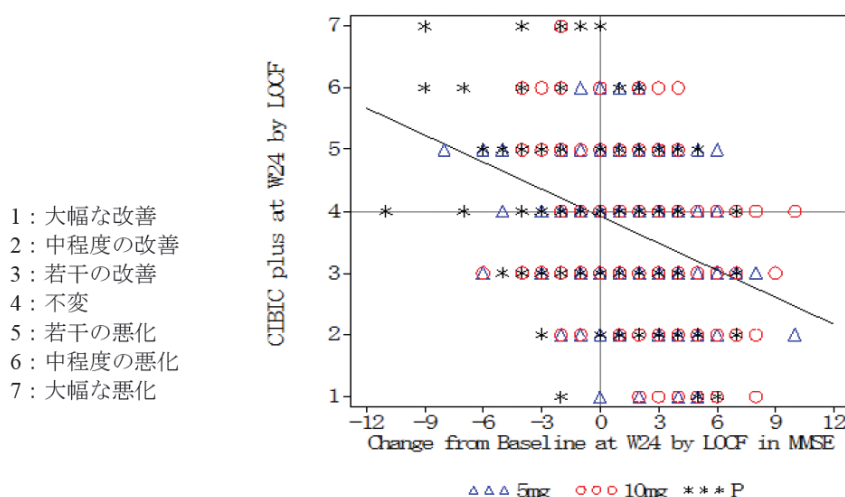


図 4：316 試験における MMSE 変化量と CIBIC-plus の相関

一方、精神症状・行動障害と全般臨床症状の関係については、NPI の幻覚項目の改善と CIBIC-plus 改善の間に正の相関が認められたが、Pearson 積率相関係数は 0.199、Spearman 順位相関係数は 0.197 であり、MMSE 変化量と CIBIC-plus の相関に比べて低く、316 試験において精神症状・行動障害の改善が CIBIC-plus の改善に寄与した程度は極めて小さいと考え

た。よって、PDD 患者において全般臨床症状の改善には認知機能障害の改善が主に寄与したと考えた。

以上、DLB 患者を対象とした 341 試験の成績だけではこの認知機能改善が全般臨床症状の改善につながり得ることを明示できなかった一方で、PDD 患者を対象とした 316 試験では本薬による PDD 患者の認知機能障害の改善が全般臨床症状の改善につながることが示唆された。341 試験でみられた本薬の認知機能障害改善効果を 316 試験での効果と比較した結果、MMSE 変化量は両試験間で同程度と考えられ、さらに、PDD と DLB は「レビー小体病」という一つの疾患スペクトラム上の異なる表現型と考えられること、両疾患の認知機能障害のプロファイルは極めて類似しており、本薬による認知機能の改善効果は両疾患で質的にも類似していると考えられることを考慮すると、DLB 患者を対象とした 341 試験でみられた本薬による認知機能障害の改善は、316 試験と同様に全般臨床症状の改善につながると推察された。

機構は、本薬の DLB に対する有効性について以下のように判断した。

431 試験は本薬の有効性及び安全性を探索的に検討するために実施された試験であり、被験者数については実施可能性の観点から設定され、必ずしも有効性を検討するための十分な症例数が設定されていたわけではないこと、有効性の評価については主要評価項目が設定されず多数の評価項目を一通り検討するよう計画されていたことを踏まえると、431 試験で得られた有効性の成績は探索的なものであり、この成績のみに基づいて DLB の認知機能障害や全般臨床症状に対する本薬の明確な有効性が示されたとは結論付けられない。したがって、431 試験の結果に基づき設定された 341 試験の検証仮説が検証されることが、本薬の臨床データパッケージにおいて重要であったが、341 試験では、二つの主要評価項目（MMSE 及び NPI-2）の両方においてプラセボとの間で有意差が認められた用量がなく、いずれの用量についても検証仮説とされたプラセボに対する優越性は検証されなかった。このような状況も踏まえ、本薬の有効性に関する上記 1)～3) の申請者の説明に対し、機構は以下のように考える。

431 試験及び 341 試験において、認知機能障害に対する MMSE を用いた有効性評価では、本薬 10 mg ではいずれの試験でもプラセボに対する優越性が示されたが、5 mg では 341 試験でプラセボに対する優越性が示されなかった。申請者は、中止症例の偏りやレスポンス率の成績を根拠に本薬 5 mg においても両試験間で一貫して有効性が期待できるものと主張しているが、あくまでも、事後的な解析や副次的な解析に基づく評価に基づいており、主要な解析で有効性が示されなかったことを踏まえると 431 試験及び 341 試験の結果から認知機能障害に対する 5 mg の有効性が示されたとは言えない。

431 試験における探索的な有効性評価の一つで精神症状・行動障害に対する本薬の有効性が示唆されたが、NPI-2 を主要評価項目の一つと位置付けてデザインした 341 試験では、本薬群とプラセボ群との間に有意差は示されなかったことはより重視すべき結果である。その要因として、申請者は、医療環境の変化及び新たな疾患教育、介護指導の影響によりプラセボ群でも精神症状・行動障害が改善したためと説明しているが、それらはあくまでも、事後的な検討に基づく解釈の一つと位置付けるべきであり、現時点では、精神症状・行動障害に対する本薬の有効性はいずれの用量でも示されてはいないと解釈することが妥当である。

また、申請者は、MMSE の改善自体に臨床的意義があると主張しているが、機構は、臨床的意義のある認知機能障害の改善又は抑制を、認知機能に関する評価項目のみの結果で説明することは困難であり、認知症に対する有効性評価において認知機能障害の改善の臨床的意義は原則として全般臨床症状又は日常生活動作に関する他の評価項目によって示される必要があると考えている。341 試験において、全般臨床症状に関する評価項目は設定すらされておらず、本薬の全般臨床症状改善効果は不明と言わざるを得ない。申請者は、PDD を病因論的に DLB と同一スペクトラムにある疾患と考え、全般臨床症状に対する本薬の有効性を支持するデータとして 431 試験に加え PDD を対象とした 316 試験の結果も踏まえて、本薬による MMSE の改善と CIBIC-plus の改善の関係等に基づいた推察を行っているが、316 試験の主要評価項目である ADAS-cog では本薬のプラセボに対する優越性が認められておらず、PDD 患者における認知機能障害の改善が検証されていない臨床試験の成績から、認知機能障害の改善と全般臨床症状の改善の関係を考察することは妥当ではない。さらに、PDD と DLB では問題となる主な臨床症状は異なっていることも多く、実際に 341 試験と 316 試験に組み入れられた患者の間でも NPI-10 及び UPDRS part III のベースライン値が異なる等、患者背景が異なっているため、提出された臨床試験成績からは DLB 患者における全般臨床症状の改善に MMSE の改善が主として寄与しているとは判断できない。したがって、これらの考察によって、本薬の全般臨床症状に対する有効性が示されたとは言えない。

以上より、本申請に関連して提出された臨床試験成績を基に、DLB に対する本薬の臨床的に十分な有効性が検証されたとまでは判断できない。しかしながら、MMSE を用いた DLB 患者の認知機能障害に対する評価においては、本薬 10 mg では、431 試験及び 341 試験のいずれにおいてもプラセボに対する優越性が示されている。また、DLB は AD と同様に社会的に大きな問題となる疾患であり、国内外のガイドライン等において、DLB に対する AChE 阻害剤の使用が推奨され、本薬が臨床現場において使用されている実態があるにもかかわらず、DLB を効能・効果として承認された薬剤は国内に未だ存在しない。さらに、341 試験の結果にも本薬を臨床使用することに関する重要な知見が少なからず示されているとして本薬の臨床使用に関する要望が学会等から出されていること、341 試験の結果を踏まえて、現時点で必ずしも検証されていない本薬の有効性を製造販売後臨床試験で明らかにする計画であること（「(7) 製造販売後の検討事項について」の項参照）から、本薬を DLB に使用する薬剤として臨床現場での使用に供することに意義があるものと判断した。

なお、長期投与時の認知機能障害に対する有効性については、臨床試験での検討がいずれも非盲検での評価であることから、その有効性評価に限界がある。現時点では、AD に対する使用と同様に本薬投与によって効果が認められない場合は、漫然と投与しないよう、添付文書で注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断の妥当性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 安全性について

1) DLB に特徴的な有害事象について

機構は、DLB 及び AD を対象として実施された本薬の国内臨床試験における、死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止・減量に至った有害事象を踏まえて AD と DLB における安全性プロファイルを比較し、DLB において特段の注意喚起が必要な有害事象はないか説明す

るよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止・減量に至った有害事象の発現割合について、国内で実施した DLB を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び長期投与試験（以下、「DLB 試験」）と高度 AD を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び長期投与試験（以下、「AD 試験」）を比較した結果を以下に示す。なお、軽度又は中等度の AD を対象とした試験については、本申請における通常維持用量である 10 mg での検討が行われていないこと、また、実施時期（1996 年から 1999 年）から長い時間が経過しており、有害事象の収集方法が DLB 試験と異なっていることから、DLB 試験との比較は困難と考え、DLB 試験との比較は行わなかった。

① プラセボ対照二重盲検比較試験

DLB 試験のプラセボ対照二重盲検比較試験（3 mg 群を除く 431 試験と 341 試験検証期の併合、以下、「DLB 試験（二重盲検）」）の本薬群において死亡は認められず、AD 試験のプラセボ対照二重盲検比較試験（E2020-J081-231 試験⁹⁾、以下、「AD 試験（二重盲検）」）において認められた死亡は 5 mg 群 2 例、10 mg 群 2 例であり、試験間で大きな違いはなかった。また、DLB 試験（二重盲検）及び AD 試験（二重盲検）において認められたその他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの群で 2 例以上認められたものは表 18 のとおりであった。その他の重篤な有害事象の発現割合についても試験間で大きな違いはなかった。投与中止に至った有害事象について、DLB 試験（二重盲検）で認められたもののうち、AD 試験（二重盲検）と比較して多く認められた有害事象はパーキンソニズムであった。その他、DLB 患者に対して特段の注意喚起が必要となる有害事象の発現はなかった。

表 18：プラセボ対照二重盲検比較試験において認められたその他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象（いずれかの群で 2 例以上認められた事象）

	DLB 試験（二重盲検）			AD 試験（二重盲検）		
	12 週間投与			24 週間投与		
	プラセボ群 (N=80)	5mg 群 (N=80)	10mg 群 (N=86)	プラセボ群 (N=105)	5mg 群 (N=101)	10mg 群 (N=96)
その他の重篤な有害事象	8.8 (7)	7.5 (6)	5.8 (5)	14.3 (15)	10.9 (11)	8.3 (8)
肺炎	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)
脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.9 (2)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	11.3 (9)	13.8 (11)	5.8 (5)	10.5 (11)	7.9 (8)	13.5 (13)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.1 (3)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)
精神障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (2)
パーキンソニズム	0 (0)	2.5 (2)	1.2 (1)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)
脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.9 (2)	0 (0)	0 (0)
不眠症	0 (0)	2.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

%（例数）

② 長期投与試験

DLB 試験の長期投与試験（432 試験及び 341 試験全体（5 mg 群+10 mg 群+プラセボ群（本

⁹⁾ アリセプト効能追加承認時資料：プラセボ、5 mg 又は 10 mg を DLB 試験と同様に漸増し、1 日 1 回 24 週間投与

薬投与開始後））において認められた死亡は、432 試験 3 例、341 試験全体 2 例、AD 試験の長期投与試験（E2020-J081-232 試験¹⁰⁾）において認められた死亡は 2 例であり、試験間で大きな違いはなかった。また、各試験で認められたその他の重篤な有害事象、投与中止・減量に至った有害事象のうち、いずれかの試験で 2%以上に認められたものは表 19 のとおりであった。DLB 試験のうち、432 試験で認められた死亡に至った有害事象は、窒息、くも膜下出血、急性膵炎、心筋梗塞であり、341 試験全体で認められた死亡に至った有害事象は、窒息、肺炎であった。これらの死亡に至った有害事象は、いずれも DLB 患者に偏って発現したものではなかった。投与中止・減量に至った有害事象としてパーキンソニズム、並びに幻視等の精神症状が、DLB 試験で多く認められたが、幻視等の精神症状は因果関係及び DLB の疾患としての特性を踏まえると、原疾患に起因している可能性も考えられた。その他、DLB 患者に対して特段の注意喚起が必要となる有害事象の発現はなかった。

表 19：長期投与試験において認められた、その他の重篤な有害事象、投与中止・減量に至った有害事象（いずれかの試験で 2%以上に発現した事象）

	DLB		AD
	432 試験 (N=108)	341 試験全体 (N=133)	232 試験 (N=189)
通常維持用量	5 mg	10 mg	10 mg
その他の重篤な有害事象	20.4 (22)	10.5 (14)	16.9 (32)
肺炎	2.8 (3)	0.8 (1)	2.1 (4)
大腿骨骨折	0.0 (0)	0.8 (1)	2.1 (4)
圧迫骨折	2.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
投与中止・減量に至った有害事象	17.6 (19)	28.6 (38)	29.6 (56)
食欲減退	0.9 (1)	0.8 (1)	6.9 (13)
悪心	0.9 (1)	0.8 (1)	4.2 (8)
大腿骨骨折	0.0 (0)	0.8 (1)	2.1 (4)
精神障害	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (4)
落ち着きのなさ	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (4)
不眠症	0.9 (1)	3.0 (4)	1.1 (2)
激越	0.0 (0)	2.3 (3)	1.1 (2)
パーキンソニズム	0.9 (1)	4.5 (6)	0.0 (0)
幻視	1.9 (2)	2.3 (3)	0.0 (0)
精神症状	3.7 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)

% (例数)

以上①及び②より、本薬投与時にパーキンソニズムにより投与中止又は減量に至った例が AD 患者に比較して DLB 患者で多くみられたため、添付文書の「重要な基本的注意」において、本薬投与により、錐体外路症状が重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて、減量又は中止等の適切な処置を行う旨の注意喚起を行う。なお、その他に、「注目すべき有害事象」として消化器症状¹¹⁾及び不整脈に関する有害事象を規定し、発現状況を評価したが、これらの有害事象に関しては AD 患者と同様の注意喚起で対応可能であり、DLB 患

¹⁰⁾ アリセプト効能追加承認時資料：231 試験を完了した患者を対象とした継続長期投与試験。231 試験の最終投与から 2～8 週の休薬後、再度 10 mg まで漸増し（5 mg への減量可）、1 日 1 回 52 週間投与。

¹¹⁾ SOC の「胃腸障害」に分類される事象（「口内乾燥」、「歯周病」、「流涎過多」、「嚥下障害」、「単径ヘルニア」、「齲歯」、「口腔内潰瘍形成」、「歯肉炎」、「歯周炎」、「口内炎」、「歯痛」、「食中毒」は除く）に加え、「胃腸炎」、「食欲減退」、「偽膜性大腸炎」が消化器症状として定義された。

者に対する特段の注意喚起が必要となる有害事象はないと考える。

機構は、以下のように考える。提示された有害事象の比較結果を基に、DLB 患者における本薬の安全性について、DLB の病態学的特徴及び本薬の薬理学的特徴から、特に「消化器症状」、「パーキンソン症状」、「精神症状」及び「不整脈」に着目し、さらに、AD 患者における安全性データと比較することで本薬の現行の注意喚起に加え、更に注意すべき点を検討した。その結果、AD 患者との比較において、パーキンソン症状、並びに幻視等の精神症状の発現が DLB 患者で多くみられており、パーキンソン症状に対して「重要な基本的注意」において注意喚起するとした申請者の対応は妥当と判断する。一方、AD 患者と DLB 患者における幻視等の精神障害の発現割合の違いについては、原疾患の違いに起因する可能性があり、431 試験及び 341 試験検証期においてプラセボ群と本薬群で精神症状の発現状況に大きな違いはないことから、「その他の副作用」に幻覚が記載されている添付文書（案）の対応で特段の問題はないと判断する。また、消化器症状及び不整脈も本薬に特徴的な有害事象と考えられるが、AD 患者との発現割合の比較では、DLB 患者において特段の注意を要する事象とは考えられず、現行の注意喚起で対応可能とした申請者の判断は妥当と考える。

2) 本薬投与開始時及び増量時の有害事象について

機構は、本薬の投与初期及び増量直後に認められた有害事象について、DLB 及び AD を対象として実施された国内臨床試験の結果を基に、DLB 患者における本薬の投与初期及び増量時の忍容性について注意喚起する必要があるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。投与初期及び増量直後（増量後 2 週間以内、以下同様）に認められた有害事象の発現割合について、上記 1) と同様に、DLB 試験（二重盲検）と AD 試験（二重盲検）を比較した。DLB 試験（二重盲検）及び AD 試験（二重盲検）における、投与初期、3 mg から 5 mg への増量直後、5 mg から 10 mg への増量直後に認められた有害事象のうち、いずれかの時点で 2%以上に発現したものは表 20 のとおりであった。投与初期に認められた有害事象の発現割合について DLB 試験（二重盲検）と AD 試験（二重盲検）の間で大きな違いはなかった。3 mg から 5 mg への増量直後又は 5 mg から 10 mg への増量直後に認められた有害事象のうち、尿中血陽性（3 mg→5 mg 増量直後）や血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5 mg→10 mg 増量直後）等、DLB 試験（二重盲検）で AD 試験（二重盲検）より発現割合が高かった事象も認められたが、これらの有害事象の多くで治験薬との因果関係は否定された。以上より、DLB 試験と AD 試験との比較において、本薬の投与初期又は増量時の忍容性に問題をきたす DLB 患者に特有の有害事象の発現はなかったものと考えた。

表 20：プラセボ対照二重盲検比較試験において投与初期又は増量直後に発現した有害事象
(いずれかの時点で 2%以上に発現した事象)

	DLB 試験 (二重盲検)			AD 試験 (二重盲検)		
	12 週間投与			24 週間投与		
	投与初期 ^a (N=201)	3 mg→5 mg 増量直後 ^b (N=164)	5 mg→10 mg 増量直後 ^c (N=82)	投与初期 ^a (N=197)	3 mg→5 mg 増量直後 ^b (N=192)	5 mg→10 mg 増量直後 ^c (N=88)
食欲減退	1.0 (2)	1.2 (2)	1.2 (1)	2.5 (5)	0 (0)	6.8 (6)
嘔吐	0 (0)	0.6 (1)	1.2 (1)	2.0 (4)	0.5 (1)	5.7 (5)
鼻咽頭炎	2.0 (4)	1.8 (3)	2.4 (2)	2.5 (5)	2.6 (5)	2.3 (2)
下痢	1.5 (3)	1.2 (2)	0 (0)	1.5 (3)	1.0 (2)	2.3 (2)
悪心	1.5 (3)	0 (0)	1.2 (1)	1.0 (2)	0.5 (1)	2.3 (2)
血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	0.5 (1)	1.8 (3)	4.9 (4)	0 (0)	2.6 (5)	0 (0)
尿中血陽性	0 (0)	3.0 (5)	1.2 (1)	0 (0)	1.0 (2)	0 (0)
発熱	0.5 (1)	0 (0)	2.4 (2)	1.5 (3)	0.5 (1)	0 (0)
パーキンソンニズム	1.5 (3)	0.6 (1)	2.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白血球数減少	0 (0)	0 (0)	2.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a: 3 mg 群 (431 試験のみ)、5 mg 群、10 mg 群を対象とし、治療期治験薬投与開始後 1～14 日に発現した有害事象を集計

b: 5 mg 群、10 mg 群を対象とし、治療期治験薬投与開始後 15～28 日に発現した有害事象を集計

c: 10 mg 群を対象とし、治療期治験薬投与開始後 43～56 日に発現した有害事象を集計

機構は、以下のように考える。本薬は消化器系の副作用の発現を抑える目的で AD に対する用法・用量においては漸増投与が規定されている。AD と同様の漸増方法が設定された DLB 試験において、投与初期又は増量時の忍容性に問題をきたす特有の有害事象は認められなかったことを踏まえると、3 mg から投与を開始し、5 mg を経て 10 mg に増量する際のリスクは DLB 患者において AD 患者を上回るものではなく、DLB 患者でも AD と同様の漸増方法で 10 mg まで増量することは可能と判断する。しかしながら、AD 患者と DLB 患者ではコリン系神経の障害の程度が異なる等、病態学的特徴に違いがあり、AChE 阻害剤である本薬への反応性が異なる可能性もあることを踏まえると、投与初期及び増量時の安全性も含めた DLB 患者における安全性については製造販売後調査等においてさらに情報収集し、必要に応じて医療現場へ適切な情報提供を行うべきと考える。

(5) 効能・効果

機構は、以下のように考える。「(3) DLB に対する有効性」の項で示したように、431 試験及び 341 試験で堅牢な結果として示された本薬の有効性は認知機能障害の改善のみであり、DLB 患者の全般臨床症状に対する有効性は現時点で国内外のいずれにおいても示されていないことを踏まえると、申請効能・効果である「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」を効能・効果とすることの妥当性は慎重に判断する必要がある。一方で、DLB 患者に本薬が投与される際に期待される効果を分離することは困難であり、現時点で必ずしも検証されていない本薬の有効性を製造販売後臨床試験で明らかにすること（「(7) 製造販売後の検討事項について」の項参照）を前提として本薬を臨床現場に提供することを考慮すると、「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」との効能・効果を変更する必要はないものと判断した。

ただし、臨床現場では DLB の精神症状・行動障害に対しても本薬を含む AChE 阻害剤が使用されている実態がある（「（1）本薬の開発の経緯及び臨床的位置付け」の項参照）ことも踏まえ、「効能・効果に関連する使用上の注意」に DLB の精神症状・行動障害（幻視）に対する本薬の有効性は確認されていない旨を追記することが適切と考えるが、当該記載の内容については、最終的に専門協議の結果を踏まえて判断したい。

（6）用法・用量

申請用法・用量においては、通常維持用量が 5 mg とされ、効果不十分な場合は 10 mg を、症状によっては 3 mg を維持用量とする規定とされていた。これに対し機構は、3 mg は検証試験である 341 試験において設定されておらず、維持用量に含める根拠は示されていないこと、341 試験の主解析において 5 mg は主要評価項目である MMSE 及び NPI-2 のいずれにおいてもプラセボに対する優越性が示されていないことから、それらも踏まえて DLB 患者で適切な用法・用量を再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。DLB 患者を対象とした国内臨床試験（431、432、341 試験）の結果に基づき、以下のように通常維持用量、漸増方法、及び症状による適宜減量の可否について検討した。

1) 通常維持用量

認知機能評価について、431 試験（PPS）では、MMSE を用いた評価において、3、5 及び 10 mg 群のいずれの本薬群でもプラセボ群に比して有意な改善を示し、MMSE 変化量（平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ 1.8、4.1 及び 2.8 点であった。レスポンド率も 3、5、10 mg 群で 36.7、66.7 及び 46.7%であり、用量間の位置関係は変化量と同様であった。一方、341 試験検証期（FAS）では、10 mg 群ではプラセボ群に比して MMSE の有意な改善を示したが、5 mg 群とプラセボ群の間には有意差は認められなかった。このとき、レスポンド率は 5 及び 10 mg 群でそれぞれ 41.9 及び 42.9%であり、同程度であった。長期投与試験（432 試験、341 試験継続投与期）では、5 及び 10 mg のいずれの用量でも、MMSE スコアの改善は 52 週間に亘って持続することが示された。なお、341 試験の 5 mg 群では 24 週以降 10 mg へ増量された後、MMSE がさらに改善する傾向が認められた。

全般臨床症状評価について、431 試験（PPS）における CIBIC-plus を用いた評価では、3、5 及び 10 mg 群のいずれの本薬群でもプラセボ群との間に有意差が認められた。最終評価時（LOCF）における改善率（「若干の改善」以上の割合）は、3、5 及び 10 mg 群で 71.4、71.4 及び 65.4%であり、群間に大きな違いは認められなかった。

安全性評価について、431 試験と 341 試験検証期の併合における有害事象発現割合はプラセボ群 68.8%（55/80 例）、3 mg 群 68.6%（24/35 例）、5 mg 群 71.3%（57/80 例）、10 mg 群 76.7%（66/86 例）であり、10 mg 群がプラセボ群に比較してやや高かった。本薬群で発現割合が高かった主な有害事象のうち、パーキンソニズムは AD を対象とした臨床試験よりも発現割合が高かったが（「（4）安全性について」の項参照）、本薬 3、5 及び 10 mg 群の間で発現割合に大きな違いは認められなかった。また、中止に至った有害事象や重篤な有害事象の発現割合についても投与量と発現割合に特段の傾向はみられなかった。さらに、長期投与試験（432 試験及び 341 試験継続投与期）では、消化器症状に関する有害事象の発現割合が 10 mg への増量後に増加する傾向がみられたが、多くが軽度又は中等度であり、中止及び減量に至った症例は 3

及び6例のみであった。

以上より、本薬は3～10 mgの用量でDLBの認知機能障害に対して有効と考えた。ただし、431試験及び341試験検証期のMMSEを用いた認知機能評価の主解析において、プラセボに対する優越性が一貫して示された用量は10 mgのみであった。安全性については、パーキンソンニズム及び消化器症状の発現に注意は必要であるが、10 mgまでの安全性及び忍容性に大きな問題はないと考えた。よって、10 mgを通常維持用量とすることが適切と考えた。

2) 漸増方法

本薬のADに対する承認用法・用量では、本薬の薬理作用に起因する消化器症状の発現を抑制する目的で、低用量からの漸増が規定されている。この承認用法・用量に基づき、431試験及び341試験においても、5 mg群は3 mgを2週間投与した後に5 mgに増量、10 mg群は3 mgを2週間、次いで5 mgを4週間投与した後に10 mgに増量した。その結果、431試験と341試験検証期の併合における消化器症状の有害事象発現割合は、プラセボ群 17.5% (14/80例)、3 mg群 2.9% (1/35例)、5 mg群 25.0% (20/80例)、10 mg群 23.3% (20/86例)であり、5 mg群、10 mg群でやや高かったが、いずれの事象も軽度又は中等度であった。本薬群でこれらの事象で中止に至った症例は2例のみであり、当該事象の発現時投与量はいずれも3 mgであった。同様の漸増法が用いられた高度ADを対象とした国内231試験では、発現割合が高い消化器症状の有害事象として、嘔吐 (10 mg群の発現割合 14.6%)、下痢 (同 8.3%)、便秘 (同 5.2%)、食欲不振 (同 7.3%)、食欲減退 (同 4.2%) が報告された。431試験と341試験検証期の併合の10 mg群におけるこれらの有害事象の発現割合は、嘔吐 2.3%、下痢 4.7%、便秘 1.2%、食欲減退 4.7%であった。231試験の投与期間は24週間、431及び341試験検証期の投与期間は12週間と投与期間が異なるが、消化器症状の有害事象は増量後早期に発現しやすいとされる。また、341試験の0～24週の期間における発現割合は、嘔吐 2.0%、下痢 4.1%、便秘 4.1%、食欲減退 6.1%であった。よって、431試験及び341試験におけるこれらの有害事象の発現割合は、231試験と同等以下と考えた。DLB患者を対象に、低用量から漸増した場合と、漸増しない場合の消化器症状の発現状況を比較した結果はないが、ADに対する承認用法・用量で規定された漸増法を用いることにより、DLBにおいても消化器症状の発現が抑制できると考える。

3) 症状による適宜減量の可否

341試験長期投与では、登録された142例中107例が24週投与を完了し、それ以降の投与を継続した。うち4例 (プラセボ群2例、5 mg群1例、10 mg群1例) は24週以前に発現した副作用のため10 mgの投与が困難と判断され、24週より5 mgが投与されたが、その他の103例には10 mgが投与された。このうち17例が52週までに有害事象の発現により10 mgの継続が困難と判断され、5 mgに減量した。つまり、107例中21例 (19.6%) が5 mgへの減量を必要とした。また、減量した21例のうち減量に至った有害事象に起因して減量後に中止した症例はなく、減量後に発現した有害事象により中止に至ったのは2例のみであり、19例は52週を完了した。なお、10 mgから5 mgへの減量後のMMSEの推移は表21のとおりであり、本薬を減量してもMMSEが大きく減少することはなかった。341試験検証期の5 mg群 (FAS) では、MMSEを用いた認知機能評価の主解析においてプラセボ群との間に有意差が認められ

なかったが、431 試験の FAS 及び PPS を対象とした解析及び 341 試験検証期の PPS を対象とした解析では 5 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められており、レスポnder解析でも 5 mg は 10 mg と同程度のレスポnder率を示している。さらに、432 試験では 5 mg が 52 週間に亘って MMSE を改善状態に保つことが示された。以上を考慮すると、10 mg が忍容できない場合等には、減量によりリスク軽減を図ってもベネフィットを維持できると考えられることから、症状により適宜減量することが適切と考えた。

表 21：341 試験継続投与期における 10 mg から 5 mg への減量例の減量後の MMSE の経時推移 (FAS)

評価時期 ^a	例数	測定値	減量時点からの変化量	治療期直前 (0 週) からの変化量
治療期直前 (0 週)	18 ^b	21.1±4.5	—	—
減量直前	18	22.1±6.6	—	—
減量後 6 週	18	22.8±6.2	0.7±3.0	1.7±3.4
減量後 12 週	17	22.2±7.0	0.5±3.5	1.3±3.2
減量後 18 週	11	22.5±6.5	-0.5±3.6	1.1±2.9
減量後 24 週	9	22.0±6.8	-0.7±3.9	1.0±3.8

平均値±標準偏差

a：減量後 6 週：減量後 3 週以上 9 週未満、減量後 12 週：減量後 9 週以上 15 週未満、

減量後 18 週：減量後 15 週以上 21 週未満、減量後 24 週：減量後 21 週以上

b：24 週以前に発現した副作用のため 10 mg の投与が困難と判断され、24 週より 5 mg が投与された 10 mg 群の 1 例を含む

以上 1) ～3) の検討に基づき、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のようになすことが妥当と考えた。

[用法・用量]¹²⁾

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1～2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。

細粒：通常、成人には 1 日 1 回 0.6 g から開始し、1～2 週間後に 1.0 g に増量し、経口投与する。1.0 g で 4 週間以上経過後、2.0 g に増量する。なお、症状により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 3 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、原則として 1～2 週間を超えて使用しないこと。
2. 10 mg に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。
3. レビー小体型認知症において、5 mg で十分な有効性が確認された場合には、必ずしも強制的な増量は行わず、症状の経過に応じて要否を判断した上で増量すること。

¹²⁾ アリセプト錠、アリセプト D 錠、アリセプト細粒及びアリセプト内服ゼリーの用法・用量を記載。なお、アリセプトドライシロップ 1% の用法・用量も同様に変更する予定。

4. 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

機構は、用法・用量に関して以下のように考える。「(3) DLB に対する有効性」の項で記載したとおり、DLB 患者への有効性が臨床試験成績に基づいて認められる用量は 10 mg のみであると解釈できることから、本薬 3～10 mg が DLB の認知機能障害に対して有効であるとした申請者の考察は適切でないが、通常維持用量を 10 mg とする申請者の案は妥当と考えられ、AD の承認用法・用量で設定された漸増方法と同様の漸増方法を DLB でも採用することも安全性の観点から妥当と判断する。また、患者によっては忍容性の問題で 10 mg の投与が困難となる場合があり、341 試験継続投与期において、例数は限られるが 5 mg への減量例において投与の継続が可能であったこと及び 10 mg から 5 mg へ減量後も MMSE の改善が維持されていたことを踏まえると、現時点では、患者の状態に応じて 5 mg に減量するという選択肢を設けることは可能と考える。ただし、用法・用量を含む本薬の使用に際しての注意喚起の内容については、以下の点も踏まえ、さらに検討が必要と考える。

- ・用法・用量の「症状により適宜減量する」との記載は、可能な減量は 5 mg までであることも明記する必要がある。
- ・基本的には臨床試験成績に基づき設定された通常維持用量である 10 mg まで増量を目指すべきであり、また、「認知機能症状に対する進行抑制」を目的とした本薬の投与において短期間の観察で「十分な有効性」を判断することはできないと考えられることから、用法・用量に関連する使用上の注意の 3. は不適切であり、削除する必要がある。
- ・添付文書（案）の「重要な基本的注意」に記載されているように、本薬投与で効果が認められない場合、漫然と投与すべきでなく、5 mg への減量時にも投与継続の可否は慎重に判断する必要がある。

機構の判断の妥当性及び用法・用量等の記載の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。使用実態下における本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした特定使用成績調査（観察期間：52 週間、目標症例数 500 例）を実施する。本調査では重点調査項目としてパーキンソン症状の発現状況を設定し、さらに安全性検討事項として、徐脈、心ブロック、洞不全症候群、洞停止、QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動、失神、消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血、消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等）、心筋梗塞、心不全、肝炎、肝機能障害、黄疸、脳性発作、脳出血、脳血管障害及び血小板減少の発現状況を確認する。有効性については、認知機能検査（改訂 長谷川式簡易認知機能評価スケール（HDR-S）又は MMSE）により認知機能障害への有効性を確認する。なお、特定使用成績調査の目標症例数は、重点調査項目であるパーキンソン症状の発現率に関する推定精度を確保するといった観点から設定した。

また、341 試験において全般臨床症状に関する評価項目を設定しておらず、全般臨床症状への本薬の有効性が明らかになっていないため、DLB 患者を対象に CIBIC-plus を主要評価項目とした本薬のプラセボに対する優越性を検証するための二重盲検並行群間比較試験を製造販売後臨

床試験（観察期 2～4 週間（二重盲検）、治療期 12 週間（二重盲検）、継続投与期 48 週間（非盲検）、目標症例数 140 例（各群 70 例））として実施する。なお、製造販売後臨床試験の目標症例数としては、431 試験の成績等を参考に、CIBIC-plus について本薬のプラセボに対する優越性を示すために必要な症例数を設定した。

機構は、以下のように考える。本薬の臨床試験の対象となった患者の背景は限られており、また DLB に対する本薬の投与経験は国内外いずれにおいても限られていることから、使用実態下で長期投与したときの安全性及び有効性、各種 PD 治療薬併用時の安全性、パーキンソン症状の発現状況について情報収集する必要がある。申請者の示した調査項目及び安全対策は概ね妥当と考えるが、製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

また、「(3) DLB に対する有効性」の項で示したとおり、提出された臨床試験成績から本薬の有効性が必ずしも検証されていないことから、本薬の有効性を、プラセボを対照とした製造販売後臨床試験において検証するとしている申請者の計画は妥当と考える。なお、試験デザインの詳細は、今後さらに検討する必要がある。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、DLB に対する本薬の有効性が必ずしも検証されたとは言えないと考える。しかしながら、国内臨床試験から DLB に対し本薬が有効である可能性は示されていることに加え、DLB も AD と同様社会的に大きな問題となっており、認知症疾患治療ガイドラインや CDLB ガイドラインにおいて DLB に対する本薬の使用が推奨され、既に本邦の医療現場で DLB に対し本薬が投与されている等、DLB 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も踏まえると、「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」に対する本薬の有効性の確実な検証のための製造販売後臨床試験を実施しつつ、本薬の臨床現場での使用を可能とすることに意義はあるものと考ええる。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。

専門協議での検討を踏まえて、DLB 患者において本薬の有効性が期待でき、本薬を臨床現場に提供する意義があ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 26 年 8 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①アリセプト錠 3 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg ②アリセプト D 錠 3 mg、同 D 錠 5 mg、同 D 錠 10 mg ③アリセプト細粒 0.5% ④アリセプト内服ゼリー 3 mg、同内服ゼリー 5 mg、同内服ゼリー 10 mg ⑤アリセプトドライシロップ 1%
[一 般 名]	ドネペジル塩酸塩
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 31 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. 本薬のレビー小体型認知症（以下、「DLB」）に対する有効性及び本薬を医療現場に提供することの意義について

専門協議では、以下の機構の判断について議論がなされた。検証的試験である E2020-J081-341（以下、「341 試験」）において、本薬の認知機能障害に対する有効性（Mini-Mental State Examination（以下、「MMSE」））については、プラセボ群と本薬 10 mg 群の間に有意差が認められたが、精神障害・行動症状に対する有効性（Neuropsychiatric Inventory-2 (NPI-2)）については、本薬群において、プラセボ群との間に有意差が認められた用量群はなかったこと、さらに 341 試験においては全般臨床症状に対する評価項目が設定されておらず、全般臨床症状に対する有効性は不明であることから、本薬の認知症症状に対する有効性が検証されたとは言えない。しかしながら、国内第Ⅱ相試験である E2020-J081-431（以下、「431 試験」）では、MMSE 及び Clinician's interview-based impression of change-plus caregiver input（以下、「CIBIC-plus」）についてプラセボ群と本薬 10 mg 群との間に有意差が認められ、341 試験の成績も本薬の有用性が得られないことが推定される結果ではなかったことに加えて、DLB を効能・効果とする薬剤は承認されていないこと及び認知症疾患治療ガイドライン 2010 等において、DLB の主要な症状である認知機能障害や精神症状・行動障害に対して本薬の使用が推奨され、DLB 治療に用いられている実態も考慮すると、DLB の治療に用いる薬剤としての承認を継続することの是非を判断するための適切にデザインされた検証試験を承認後に実施することを前提に、本薬を DLB の治療に用いることができる薬剤と位置付けることは可能と機構は判断した。これらの判断について、専門委員より、認知症に対する有効性の評価においては、認知機能障害の改善が最も優先されるものと考えられ、精神症状への有効性が明確になっていないことや日常生活動作への有効性の検討が不十分であることのみをもって本薬の DLB 治療における意義がないとは言えないとの意見、DLB

に対して承認された薬剤が存在せず、認知症疾患治療ガイドライン 2010 等において本薬の DLB への使用が推奨されている現状に鑑み、今回実施された臨床試験成績から本薬の有用性を推定し、DLB の治療に使用する薬剤として医療現場に提供することに意義があるとの意見が出された。また、製造販売後にプラセボ対照試験を実施することについて、専門委員より、臨床試験成績からは DLB の認知症症状に対する本薬の有効性が検証されたとまではいえないので、製造販売後に全般臨床症状を確認するためのプラセボ対照試験を実施することは適切であるとの意見、及び製造販売後臨床試験の実施に当たっては、症例の組み入れが難しく、試験を完遂するのが困難となる可能性があるのではないかと意見が出された。さらに、DLB に対する本薬の有効性が検証されていないことを医療現場に対して明確にする必要があるとの意見等が出された。専門協議における議論の結果、製造販売後にプラセボ対照試験を実施する必要性について医療現場に適切な情報提供を行った上で、当該試験を実施する必要があるとのことで専門委員の意見は一致した。

以上の意見、並びに審査報告(1)で述べたとおり、DLB に対し本薬が有効である可能性は示されていること及び DLB 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にも拘わらず、DLB を効能・効果として承認された医薬品がないことを踏まえ、医療現場に対して本薬の DLB に対する試験成績を適切に情報提供するとともに、全般臨床症状に対する有効性を確認するためにプラセボを対照とした製造販売後臨床試験を実施することを前提に、以下の承認条件を付し、本薬を医療現場に提供することに意義はありと機構は判断した。

[承認条件]

レビー小体型認知症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

2. 適正使用について

専門委員より、既承認のアルツハイマー型認知症（以下、「AD」）への本薬の投与については、適切な診断がなされずに認知症症状のみを以て投与されていることが多く、DLB についても同様の状況となることが懸念され、また、本薬の有効性が得られていないにもかかわらず漫然と投与される可能性もあるため、本薬が適切な対象に使用されるような対策が必要であるといった意見等が出された。

以上の意見を踏まえ、機構は、DLB の診断基準に関する情報提供を徹底するとともに、投与継続の要否についても適切に判断がなされることが重要と判断し、添付文書の使用上の注意において以下のとおり記載することが適切と判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

1. 本剤は、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
2. 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

<重要な基本的注意>

(1) ～ (3) 略

(4) 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、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。

(5) 及び (6) 略

また機構は、DLB の診断基準等の詳細については医療従事者向け資材において情報提供するとともに、本薬が DLB に対して適切に使用されているかを確認するための使用成績調査を実施することが適切と判断し、申請者にその計画を立案するよう求めた。申請者は、本薬の適正使用を推進するため、DLB の診断基準等について資材を作成して情報提供すると説明した。さらに申請者は、DLB の診断状況、投与継続の要否に関する判断が適切になされているかを確認する調査を実施し、調査においては、実臨床での使用実態が反映されるよう、本薬が処方される診療科、認知症専門医の在籍の有無等を勘案した割合で施設を選定すると回答した。機構は、申請者が計画している適正使用推進のための情報提供や使用成績調査の詳細については今後さらに検討が必要であると考えているが、概ね妥当であると判断し、申請者の回答を了承した。

3. 用法・用量について

DLB に対する用法・用量について、開始用量及び漸増方法を既承認の AD と同様とすること、また通常維持用量は 10 mg とし患者の状態に応じて 5 mg まで減量を可能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、臨床試験成績からは減量可能な用量を 5 mg とするのは理解できるが、少ない用量でも効果が感じられることもあるので 3 mg まで減量可能とすることを考慮すべきとの意見、臨床試験において有効性が認められたのは本薬 10 mg のみであることから、5 mg に減量できるとすることは適切ではないとの意見が出された。機構は、臨床試験成績からは DLB 患者への有効性が示唆されている用量は 10 mg のみと解釈できるが、341 試験継続投与期において、症例数は少ないものの 5 mg への減量例で MMSE の改善が維持されていたことから、10 mg までの増量を行い、その後忍容性に問題があった場合には 5 mg への減量を可能とすることは適切と判断したこと、本薬 3 mg の有効性は示されていないことから 3 mg を減量可能な用量に含めることは不適切と判断したことを説明し、最終的に機構の判断は専門委員に支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、DLB に対する用法・用量を以下のとおりとすることが適切と判断した。

[用法・用量]

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1～2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により 5 mg まで減量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 3 mg/日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、原則として 1～2 週間を超えて使用しないこと。
2. 10 mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。
3. 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

4. 効能・効果について

専門委員より、431 試験及び 341 試験においては、試験期間中に MMSE の改善が認められていることから、本薬の効能・効果としては「レビー小体型認知症における認知症症状の改善」とすべきではないかとの意見、431 試験及び 341 試験の投与期間は 12 週間と短期間であることから長期的な有効性は示されておらず、改善とまではいえないのではないかとの意見が出された。機構は、DLB が進行性の疾患であることを踏まえると、認知症症状の改善を主張するためにはより長期的な検討が必要であり、現在得られている試験成績からは、効能・効果を「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」とすることが適切と判断し、最終的に機構の判断は専門委員に支持された。また、臨床試験においては DLB の精神症状・行動障害（幻視）に対する本薬の有効性は確認されていないことを踏まえ、添付文書において情報提供する必要があるとの機構の判断は専門委員に支持された。

5. 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「3. (iii) <審査の概略>（7）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画について、表 22 のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より表 22 及び表 23 を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）が提出された。また「1. 本薬のレビー小体型認知症（以下、「DLB」）に対する有効性及び本薬を医療現場に提供することの意義について」及び「2. 適正使用について」の議論を踏まえ、製造販売後調査の計画（案）（表 24）及び製造販売後臨床試験の計画（案）（表 25）が提出された。

表 22：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・徐脈、心ブロック、洞不全症候群、洞停止、QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、失神 ・消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血 ・消火器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等） ・パーキンソン症状 ・心筋梗塞、心不全 ・肝炎、肝機能障害、黄疸 ・脳性発作、脳出血、脳血管障害 ・悪性症候群 ・横紋筋融解症 ・呼吸困難 ・急性膵炎 ・急性腎不全 ・血小板減少	・過量投与 ・原因不明の突然死	・長期投与時における安全性 (DLB)
有効性に関する検討事項		
・長期投与時における有効性 (DLB) ・全般臨床症状に対する有効性 (DLB)		

表 23：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動
及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（DLB） ・特定使用成績調査（DLB・長期使用）	・市販直後調査（DLB）による情報提供・適正使用の徹底 ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者及び患者の家族向けパンフレットの作成と提供

表 24：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の検討並びに適正使用に係る情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	レビー小体型認知症患者
観察期間	52 週間
予定症例数	500 例
主な調査項目	・患者背景（診断名、合併症、DLB発症時期、年齢、性別等） ・本剤の投与状況 ・併用薬の投与状況 ・パーキンソン症状の発現状況 ・有害事象 ・認知機能 ・適正使用状況（DLB の診断方法、投与継続の可否判断等）

表 25：製造販売後臨床試験の骨子（案）

目 的	DLB の全般臨床症状に対する本薬の有効性の検証
試験デザイン	プラセボ対照二重盲検並行群間無作為化比較試験
対象患者	DLB 患者
評価期間	12 週間
投与方法	3 mg から開始し、2 週間後に 5 mg に増量する。5 mg で 4 週間経過後 10 mg に増量し、症状に応じて 5 mg に減量する。
主要評価項目	CIBIC-plus
予定症例数	140 例

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
5	21	平成 19 年 7 月	平成 19 年 8 月

Ⅳ．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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が

認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・調査審議を行わせていた治験審査委員会の設置者との契約に係る不備
- ・治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載事項の不備

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は、新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及び用法・用量に対する本剤の再審査期間は 4 年とすることが適切と判断する。

[効能・効果] アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制
(下線部今回追加)

[用法・用量] アリセプト錠、同 D 錠、同細粒、同内服ゼリー：
アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1～2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制
通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1～2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により 5 mg まで減量できる。

アリセプトドライシロップ：
アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg (本剤 0.3 g) から開始し、1～2 週間後に 5 mg (本剤 0.5 g) に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5 mg (本剤 0.5 g) で 4 週間以上経過後、10 mg (本剤 1.0 g) に増量する。なお、症状により適宜減量する。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制
通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg (本剤 0.3 g) から開始し、1～2 週間後に 5 mg (本剤 0.5 g) に増量し、経口投与する。5 mg (本剤 0.5 g) で 4 週間以上経過後、10 mg (本剤 1.0 g) に増量する。なお、症状により 5 mg (本剤 0.5 g) まで減量できる。

(下線部今回追加)

[承認条件] レビー小体型認知症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

(下線部今回追加)