

再審査報告書

平成 22 年 2 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	①アリセプト ②アリセプト錠 3mg ③アリセプト錠 5mg ④アリセプト錠 10mg ⑤アリセプト細粒 0.5% ⑥アリセプト D 錠 3mg ⑦アリセプト D 錠 5mg ⑧アリセプト D 錠 10mg
有効成分名*	ドネペジル塩酸塩
申請者名	エーザイ株式会社
承認の 効能・効果**	① 医薬品の製剤原料として用いる。 ②～⑧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
承認の 用法・用量**	① 医薬品の製剤原料として用いる。 ②～⑧通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1～2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。
承認年月日 承認事項一部 変更年月日	1. 平成 11 年 10 月 8 日（備考を参照のこと） 2. 平成 13 年 3 月 15 日（細粒剤の剤型追加） 3. 平成 16 年 2 月 26 日（口腔内崩壊錠の剤型追加） 4. 平成 19 年 8 月 23 日（効能・効果及び用法・用量の追加、並びに 10mg 製剤の剤型追加）
再審査期間	1. 6 年間 2. 1. の残余期間（平成 13 年 3 月 15 日から平成 17 年 10 月 7 日まで） 3. 1. の残余期間（平成 16 年 2 月 26 日から平成 17 年 10 月 7 日まで） 4. なし
備考	*「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1）」（平成 19 年 8 月 6 日付、薬食審査 0806001 号）に基づき、有効成分名「塩酸ドネペジル」は平成 21 年 4 月 20 日付で、「ドネペジル塩酸塩」に変更された。 **再審査申請時の効能・効果及び用法・用量は以下の通り。 効能・効果 ②③⑤⑥⑦軽度及び中等度アルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制 用法・用量 ②③⑤⑥⑦通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1～2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。

下線部：再審査対象

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、アリセプト錠 3mg、同 5mg 及びアリセプト細粒 0.5%（以下、「本剤」という。）の脳性発作の副作用、未知の副作用、日常診療における副作用の発生状況、安全性、有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について把握することを目的として、調査予定症例数 3,000 例とし、平成 11 年 12 月から平成 15 年 5 月まで中央登録方式により実施され、国内 526 施設より 3,474 例が収集された。

また、特別調査として、①BPSD（Behavioral and Psychological Symptoms of Demetia、認知症に伴う行動と心理面での症状）を随伴する患者に対する調査（平成 13 年 4 月から平成 14 年 9 月まで）並びに②ADL（Activity of Daily Life、日常生活動作）に対する影響及び中止例の予後に対する調査（平成 13 年 11 月から平成 16 年 3 月まで）が、いずれも中央登録

方式により実施され、①は国内 67 施設から 319 例が収集され（収集目標症例数 300 例）、②は国内 103 施設から 623 例が収集された（収集目標症例数 600 例）。

なお、市販後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

収集された 3,474 例のうち、本剤投与後一度も来院なしの症例 89 例、本剤投与開始後に登録された症例 75 例、契約日前の日付で登録された症例 19 例、登録のみで本剤が投与されなかった症例 18 例、重複症例 10 例等の計 234 例が除外され、3,240 例が安全性集計対象症例とされた。なお、安全性集計対象症例 3,240 例のうち、3mg/日が投与された後 2 週間以内に 5mg/日に増量された症例は 68.1%（2,208/3,240 例）、2 週間を超えて 3mg/日が投与された後 5mg/日に増量された症例は 19.4%（628/3,240 例）、3mg/日のみが 2 週間を超えて継続投与された症例は 3.8%（124/3,240 例）であった。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 10.7%（346/3,240 例）であり、承認申請時までの臨床試験（二重盲検試験、用量検討試験、一般臨床試験）における副作用発現率 10.5%（48/457 例）と同程度であった。主な器官別大分類別副作用の発現率とその内訳は、胃腸障害 3.8%（122/3,240 例、内訳：悪心 55 件、下痢 26 件、嘔吐 20 件、レッチング 13 件等）、精神障害 1.9%（63/3,240 例、内訳：易興奮性 15 件、易刺激性 15 件、不眠症 10 件等）、代謝及び栄養障害 1.8%（59/3,240 例、内訳：食欲不振 38 件、食欲減退 18 件等）であり、承認時までの臨床試験で発現した副作用の種類と大きく異なることはなかった。なお、安全性集計対象除外症例のうち、9 例 14 件の副作用が認められた。副作用の内訳は食欲不振 3 件、易刺激性、落ち着きのなさ、意識消失、傾眠、痙攣、レッチング、悪心、胃不快感、嘔吐、異常感及び血中トリグリセリド増加各 1 件で、いずれも既知・非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、診断名、剤型、最大投与量、投与前重症度、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、アレルギー素因の有無及び種類、併用薬剤の有無及び種類、投与期間（副作用が発現した症例については 1 件目の副作用が発現するまでの期間、副作用の発現がなかった症例については投与開始から観察終了までの期間）、並びに累積換算投与期間が検討された。その結果、最大投与量、肝機能障害の有無、併用薬剤の有無、投与期間により、副作用発現率に有意差が認められた。

これらの要因について申請者は以下のように説明した。

最大投与量別（副作用発現症例では発現時の投与量）の副作用発現率は 3mg/日未満 40.0%（2/5 例）、3mg/日 34.0%（119/350 例）、5mg/日 7.7%（223/2,882 例）及び 5mg/日超 66.7%（2/3 例）であり、3mg/日の患者で高かった。副作用が発現した症例のうち、投与開始から副作用発現までの期間が 14 日以下であった症例は、3mg/日未満で 100%（2/2 例）、3mg/日で 80.7%（96/119 例）、5mg/日で 10.3%（23/223 例）、5mg 超で 100%（2/2 例）であった。この結果は、投与初期に副作用が高い頻度で発現し、結果として 3mg/日未満及び初期投与量である 3mg/日の患者の副作用発現率が高くなったものと考えられた。

肝機能障害の有無別については、「無」の患者の副作用発現率が 10.4%（330/3,161 例）、「有」の患者では 20.3%（16/79 例）であった。肝機能障害の有無別に、最大投与量別、併用薬剤の有無別及び投与期間別の副作用発現率を検討したが、一定の傾向は認められず、副作用発現率の違いに影響する要因は特定できなかった（「2-3 特別な背景を有する患者」の項において後述）。併用薬剤の有無別については、「無」の患者の副作用発現率が 8.1%（71/876 例）、「有」の患者では 11.6%（275/2,364 例）であった。

併用薬剤別の副作用発現率は、睡眠鎮静剤・抗不安剤 12.7%（69/545 例）、抗てんかん剤 11.1%（9/81 例）、抗パーキンソン剤 14.3%（27/189 例）、精神神経用剤 13.8%（78/566 例）、その他 11.6%（237/2,050 例）であり、副作用をより多く引き起こす併用薬は特定できなかった。

投与期間別の副作用発現率は、14 日以下 49.8%（123/247 例）、15 日以上 28 日以下 40.9%（81/198 例）、29 日以上 56 日以下 22.3%（58/260 例）、57 日以上 84 日以下 7.6%（30/395

例)、85 日以上 112 日以下 2.3% (33/1,428 例)、113 日以上 140 日以下 2.8% (9/326 例)、141 日以上 168 日以下 3.5% (4/115 例) 及び 169 日以上 3.0% (8/270 例) であり、多くの症例において、投与初期に副作用が発現していた。また、投与後 14 日以内に発現した主な副作用は悪心 25 件、食欲不振 17 件、下痢 15 件等であった。投与後 14 日以下及び 15 日以上 28 日以下に副作用発現が理由で投与が中止された症例の割合は 35.2% (87/247 例) 及び 22.7% (45/198 例) であった。また、投与期間が 28 日以下の症例 445 例において、3mg/日が投与されていたときに副作用が原因で投与が中止された症例の割合は 14.6% (65/445 例)、5mg/日が投与されていたときに副作用が原因で投与が中止された症例の割合は 15.1% (67/445 例) であった。

また、投与期間について、2 週間を超えて 3mg/日が投与された後 5mg/日に増量された患者と 2 週間以内に 5mg/日に増量された患者における副作用発現率は、7.5% (47/628 例) 及び 6.8% (150/2,208 例)、重篤な副作用発現率は 0.3% (2/628 例) 及び 0.6% (13/2,208 例) であり、共に有意な差は認められず、発現した副作用の種類も同様であった。なお、2 週間を超えて 3mg/日が投与された後 5mg/日に増量された患者において、3mg/日が投与されていた時期に副作用が発現した症例の割合は 2.2% (14/628 例) であった。

以上より、有効用量ではない 3mg/日を漫然と投与することは適切ではないものの、5mg/日に増量するために 2 週間を超えて 3mg/日が投与される必要のある患者が存在することが示唆された。また、2 週間を超えて 3mg/日が投与された後 5mg/日に増量された患者と 2 週間以内に 5mg/日に増量された患者においては副作用発現率に大きな差がなく、3mg/日の投与期間の延長に安全性上の特段の問題はないと考えられた。よって、用法・用量に関する使用上の注意を「3mg/日投与は有効な用量ではなく、消化器系副作用発現を抑える目的なので、1～2 週間を超えて投与しないこと」との記載から、「3mg/日投与は有効な用量ではなく、消化器系副作用発現を抑える目的なので、原則として 1～2 週間を超えて投与しないこと」と改訂することとした。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了解した。

2-2. 有効性

安全性集計対象症例 3,240 例のうち、3mg/日が投与された後 5mg/日に増量された症例以外の症例 314 例（投与期間によらず 3mg/日のみが投与された症例 235 例、初回投与量が 3mg/日を超えて投与された症例 68 例等）、3mg/日から 5mg/日に増量された後来院しなかった症例 66 例、効能・効果外の使用症例 8 例（重度のアルツハイマー型認知症 3 例、脳血管性認知症 2 例等）、有効性の評価がされていない症例 6 例の計 394 例が除外され、2,846 例が有効性集計対象症例とされた。使用成績調査における全般臨床症状評価は、記憶・見当識等の知的機能、意欲・感情等の知的機能以外の精神機能、社会的行動、家庭内での生活等を総合して、投与 12 週間後（又は中止時）に投与直前と比較し、担当医により「著明改善、改善、軽度改善、不変、軽度悪化、悪化、著明悪化、判定不能」の 7 段階 8 区分で評価された。その結果、判定不能であった 41 例を除いた 2,805 例のうち、「軽度改善」以上と判断された症例の割合（以下、「有効率」という。）は 48.0% (1,347/2,805 例)、「軽度悪化」以下と判断された症例の割合（以下、「無効率」という。）は 6.7% (188/2,805 例) であった。承認時までの臨床試験（国内臨床第Ⅲ相試験）においては、認知機能検査（日本版 Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale（以下、「ADAS-Jcog」という。）、精神機能障害評価（Mental Function Impairment Scale、MENFIS）、重症度（Clinical Dementia Rating、CDR）及び家族又は介護者の印象を評価した上で、知的機能、精神機能、社会的行動及び家庭内での生活等を、担当医が具体的な指標を基に判断し、有効性の評価を行っていた。よって、使用成績調査とは評価の方法が異なるため両者の結果を単純に比較することはできないものの、全般臨床症状評価による有効率は 52.2% (60/115 例) で使用成績調査における有効率と同程度であった。また、無効率は 16.5% (19/115 例) であり、使用成績調査における無効率は承認時の無効率より高くなかった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、診断名、剤型、

最大投与量、投与前重症度、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、アレルギー素因の有無とその種類、併用薬剤の有無及び種類、並びに投与期間が検討された。その結果、入院・外来区分、併用薬剤の有無、投与期間により有効率に有意差が認められ、入院・外来区分、投与前重症度、投与期間により無効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

入院・外来区分では、「外来⇒入院」の患者が最も有効率が低く（39.7%、27/68 例）、無効率は高かった（14.7%、10/68 例）。「外来⇒入院」の患者における無効症例 10 例の入院の理由の内訳は、家族介護が困難 4 例、有害事象の発現 3 例、検査入院 2 例、生活の状態の悪化 1 例であり、全身状態や症状の悪化があった症例が「外来⇒入院」の患者に多く含まれていたため、無効率が高くなったと考えられた。投与前重症度別の無効率は軽度 5.3%（78/1,458 例）及び中等度 8.2%（110/1,347 例）であり、軽度の患者に比べて中等度の患者の無効率が高かった。併用薬剤の有無別の有効率は、「無」の患者 43.7%（330/755 例）及び「有」の患者 49.6%（1,017/2,050 例）であり、「有」の患者で高かった。併用薬剤別の有効率は、睡眠鎮静剤・抗不安剤で 50.1%（239/477 例）、抗てんかん剤 46.5%（33/71 例）、抗パーキンソン剤 52.4%（89/170 例）、抗精神病薬 52.9%（254/480 例）、その他 49.0%（874/1,782 例）であり、特に有効性に顕著な影響を及ぼす併用薬は特定できなかった。投与期間については、投与期間が短い症例で有効率が低く無効率が高かった。投与期間ごとの有効率が最も低かったのは 15 日以上 28 日以下の 21.6%（19/88 例）、無効率が最も高かったのは 14 日以下の 23.8%（5/21 例）であった。これは、投与期間が短いために累積投与量が少なく、有効量に達しなかった可能性が考えられた。

機構は、以上の説明を了承し、有効性に関して現時点において特段の対応が必要となるような問題点はないと判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）が、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。なお、本調査において、小児（15 歳未満）及び妊産婦への投与例はなかった。

高齢者（65 歳以上）：

本剤の対象疾患であるアルツハイマー型認知症は、高齢者において発症する疾患であり、本調査の集計対象はほとんどが高齢者であり、安全性集計対象症例 3,240 例中、65 歳以上の高齢者は 3,038 例収集された。高齢者の副作用発現率は 10.6%（322/3,038 例）であり、非高齢者（15 歳～64 歳）での副作用発現率 11.9%（24/202 例）との間に、有意差は認められなかった。一方、高齢者の無効率は 7.0%（184/2,629 例）であり、非高齢者の無効率 2.3%（4/176 例）と比較して有意に高かった。高齢者及び非高齢者において、無効率に影響を及ぼす因子として性別、入院・外来区分、剤型、投与前重症度、既往歴の有無、合併症の有無及び種類、併用薬の有無及び種類、投与期間が検討された。その結果、高齢者においては入院・外来区分、投与前重症度及び投与期間、非高齢者においては投与期間により無効率に有意な差が認められたが、非高齢者における無効例が 4 例であり、少数であったことから、無効率の違いを特定できる要因は見出せなかった。

腎機能障害を有する患者：

腎機能障害を有する患者については、安全性集計対象症例として 83 例が収集された。腎機能障害「有」の患者の副作用発現率は 7.2%（6/83 例）であり、腎機能障害「無」の患者の 10.8%（340/3,157 例）に比較して高くなかった。腎機能障害「有」の患者に発現した副作用は、食欲不振 2 件、血中アルカリホスファターゼ増加、血中トリグリセリド増加、血中アミラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び不眠症各 1 件であり、腎機能が悪化することを示す副作用は認められなかった。一方、腎機能障害「有」の患者の無効率は 7.9%（6/76 例）であり、腎機能障害「無」の患者の無効率 6.7%（182/2,729 例）と比較して有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：

肝機能障害を有する患者については、安全性集計対象症例として 79 例が収集された。

肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は 20.3% (16/79 例) であり、肝機能障害「無」の患者の 10.4% (330/3,161 例) に比較して有意に高かった。肝機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は、悪心 3 件、血小板減少症、肝機能異常各 2 件であった。肝機能障害「有」の患者のみで発現した副作用は躁病、喘息、胃腸出血、筋痙縮及び腎機能障害各 1 件であったが、いずれも使用成績調査で 1 件のみ発現した事象であり、肝機能障害「有」の患者で特異的に多いか否かの検討はできなかった。一方、肝機能障害「有」の患者の無効率は 8.8% (6/68 例) であり、肝機能障害「無」の患者の無効率 6.6% (182/2,737 例) と比較して、有意差は認められなかった。

以上より、機構は、現時点で新たな対応が必要となる問題点はないと判断した。

2-4. 重点調査項目

脳性発作は、進行したアルツハイマー型認知症では認められる症状である。そこで、使用成績調査において使用実態下における脳性発作の発生状況・頻度等が重点調査項目として設定された。収集された有害事象のうち、有害事象名に「痙攣」、「てんかん」、「間代」のいずれかが含まれている症例が脳性発作として集計された。安全性集計対象症例 3,240 例のうち、脳性発作の副作用が発現した症例は 5 例 (5 件、内訳：痙攣 1 件及びてんかん 4 件) であり、転帰は軽快 1 件、回復 4 件であった。このうち 2 例 (痙攣及びてんかん各 1 例) については、既往歴・合併症として脳梗塞、痙攣発作、症候性てんかん等のある症例であり、脳性発作を発現しやすい状態にあったと考えられたと申請者は説明した。なお、安全性集計対象除外症例のうち 1 例に痙攣の副作用が認められ、自発報告として取り扱われた。脳性発作はアルツハイマー型認知症患者においては少なからず認められる症状であり、本剤との因果関係を把握することは困難である。脳性発作については、添付文書の重大な副作用の項に既に記載し、注意喚起を行っていることから、新たな措置は必要ないと考えられると、申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

3. 特別調査について

3-1 BPSD (幻覚・幻想、徘徊、攻撃的行動) を随伴する患者に対する調査

アルツハイマー型認知症においては、認知機能の低下に伴って、様々な周辺症状 (幻覚、妄想、睡眠障害、不安、攻撃、徘徊、不穏など) が現れる。このような周辺症状は BPSD と呼ばれる。本調査では、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症と診断された患者であって、幻覚・妄想、徘徊、攻撃的行動のうち 1 つ以上の随伴症状を有した患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を確認すると共に、BPSD に対する影響を調査し、適正使用情報を得ることを目的として実施された。

1) 安全性

収集された 319 例のうち、初診以降来院なしの症例 13 例、本剤投与開始後に登録された症例 9 例等の計 30 例が除外され、289 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現率は 8.0% (23/289 例) であり、使用成績試験の副作用発現率 10.7% (346/3,240 例) と比較して高くはなかった。収集された主な器官別大分類別副作用の発現頻度とその内訳は、精神障害 2.1% (6/289 例、内訳：不眠症、妄想各 2 件等)、神経系障害 2.1% (6/289 例、内訳：浮動性めまい 2 件等)、胃腸障害 2.1% (6/289 例、内訳：悪心 5 件等) であり、使用成績試験で発現した副作用の種類と大きく異なることはなかった。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、入院・外来区分、最大投与量、投与前重症度、投与前 BPSD の有無及び種類、合併症の有無及び種類、BPSD に対する前治療薬の有無及び種類、BPSD に対する併用薬の有無及びその種類、その他の併用薬の有無、並びに投与期間が検討された。その結果、最大投与量及び投与期間により副作用発現率に有

意差が認められ、最大投与量別の副作用発現率は、3mg/日 48.0% (12/25 例)、5mg/日 4.2% (11/263 例)、5mg/日超 0.0% (0/1 例) と、3mg/日の副作用発現率が高く、また投与期間別の副作用発現率は、14 日以下 72.2% (13/18 例)、15 日以上 28 日以下 20.0% (2/10 例)、29 日以上 56 日以下 8.3% (2/24 例)、57 日以上 84 日以下 8.2% (4/49 例)、85 日以上 112 日以下 0.6% (1/177 例)、113 日以上 9.1% (1/11 例) と、投与期間の短い症例の副作用発現率が高かった。本剤の用法・用量が「1 日 1 回 3mg から開始し、1~2 週間後に 5mg に増量」と定められていることから、初期投与量の 3mg/日が投与された患者及び投与後 14 日以内に副作用発現率が高かったことは、いずれも本剤の副作用が投与初期に多く認められることを示していると考えられた。

2) 有効性 (BPSD に対する影響)

安全性集計対象症例 289 例から用法・用量外の使用症例 27 例 (3mg/日で 2 週間以内に投与中止になった症例 13 例、3mg/日のみで継続投与された症例 8 例、初回投与量が 5mg/日で継続投与された症例 5 例等)、BPSD の症状なしの症例 9 例、初診時以降来院なしの症例 1 例の計 37 例が除外され、252 例が、有効性集計対象症例とされた。有効性の評価項目として、BPSD の変化、認知機能、介護者の負担が設定された。

投与前 BPSD の変化については、投与開始前に認められた幻覚・妄想、徘徊、攻撃的行動の 3 つの症状について、投与 4、8、12 週後 (又は中止時) に、担当医により各症状の変化を投与開始前の状態と比較し、「良くなった、変わらない、悪くなった」の 3 段階で評価された。判定不能を除く症例に対する「良くなった」と判断された症例の割合を改善率、「悪くなった」と判断された症例の割合が悪化率とされた。最終評価時における改善率は、幻覚・妄想を有する患者は 60.1% (95/158 例)、徘徊を有する患者は 59.6% (53/89 例)、攻撃的行動を有する患者は 65.6% (80/122 例) であった。いずれの症状も投与期間が長くなるに従って、改善率が上昇した。また、最終評価時の悪化率は幻覚・妄想 1.3% (2/158 例)、徘徊 3.4% (3/89 例)、攻撃的行動 1.6% (2/122 例) であった。また、BPSD の変化について BPSD の処置のための併用薬 (抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、睡眠薬等) の有無により層別集計・解析が行われた結果、徘徊を有する患者では併用薬の有無により改善率に差は認められなかったが、妄想・幻覚、攻撃的行動を有する患者では、併用薬「無」の症例で改善率が高かった。

認知機能については、有効性集計対象症例のうち 142 例において本剤の投与前後で認知機能検査が行われた。認知機能検査の内訳は、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (以下、「HDS-R」という。) が 96 例、Mini-Mental State Examination (以下、「MMSE」という。) が 41 例、ADAS-Jcog が 5 例であった。HDS-R による評価が実施された 96 例では、投与前 13.9 ± 5.7 (平均値 $\pm$ 標準偏差) から最終評価時 14.9 ± 6.4 となり、有意に改善した。BPSD の症状別では幻覚・妄想を有する症例のみで有意な改善が認められた。MMSE による評価が実施された 41 例では投与前 17.9 ± 4.5 から最終評価時 19.2 ± 5.5 へと有意に改善した。BPSD の症状別では、妄想・幻覚を有する症例でのみ、有意な改善が認められた。ADAS-Jcog による評価が実施された 5 例では、投与前 15.4 ± 3.7 から最終評価時 16.4 ± 5.0 となった。

介護者の負担については、担当医が投与開始前に介護者の負担の有無を調査し、投与 4、8、12 週後 (又は中止時) に投与開始前と比較し、「負担なし、負担は軽減した、負担は変わらない、負担は増加した」の 4 段階で評価された。投与前に「負担なし」であり、かつ最終評価時にも「負担なし」であった症例 27 例及び判定不能症例 3 例を除く 222 例における最終評価時の介護者の負担は、「負担なし」が 3.6% (8/222 例)、「負担は軽減した」が 54.1% (120/222 例) であった。「負担は軽減した」症例 120 例のうち、投与前の負担が「あり」であった症例は 119 例、「なし」であった症例は 1 例であった。一方、「負担は増加した」は 4.5% (10/222 例) であり、10 例全てが投与前の負担「あり」であった。また、いずれかの BPSD の症状が「悪くなった」と判定された 6 例は全て「負担は増加した」と判定された。介護者の負担において、「負担なし」と「負担は軽減した」を併せた症例の比率は、投与期間が長くなるに従って上昇した。

以上より、安全性については特記すべき問題は検出されず、また有効性についても承認されている効能・効果と矛盾しない結果が得られたため、新たな対応は必要ないと考えたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3-2 ADL（日常生活動作）に対する影響及び中止例の予後に対する調査

アルツハイマー型認知症は進行性の疾患であり、認知機能の低下、周辺症状の出現により、患者の日常生活動作（ADL）が困難となる。本調査では、市販後の使用実態下における本剤の ADL に対する影響を調査し、適正使用情報を得ることを目的として実施された。また、本剤投与開始後 12 ヶ月以内に投与を中止・終了した症例について、中止・終了後 3 ヶ月間の追跡調査を行い、投与の中止・終了の理由と予後を調査した。

1) 安全性

収集された 623 例のうち、初診以降来院なしの症例 15 例、登録のみで本剤が投与されなかった症例 13 例、本剤投与開始後に登録された症例 5 例、登録票を紛失した症例 1 例の計 34 例が除外され、589 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現率は 10.9% (64/589 例) であり、主な器官別大分類別副作用の発現頻度とその内訳は、胃腸障害 2.9% (17/589 例、内訳：下痢 7 件、悪心 4 件、嘔吐 3 件等)、精神障害 2.2% (13/589 例、内訳：不眠症、妄想各 3 件等)、神経系障害 1.7% (10/589 例、内訳：運動過多 3 件等)、代謝及び栄養障害 1.4% (8/589 例、内訳：食欲不振 6 件等) であった。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、入院・外来区分、認知症の重症度、罹病期間、合併症の有無及び種類、アレルギー素因の有無、最大投与量、併用薬の有無及び種類、並びに投与期間が検討された。その結果、最大投与量、併用薬及び投与期間によって副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。最大投与量別の副作用発現率は、3mg/日 46.9% (23/49 例)、5mg/日 7.6% (41/540 例) であり、3mg/日の副作用発現率が高かった。また、投与期間別の副作用発現率は、30 日以下 50.7% (37/73 例)、31 日以上 91 日以下 25.8% (16/62 例)、92 日以上 183 日以下 12.0% (6/50 例)、184 日以上 274 日以下 5.4% (2/37 例)、275 日以上で 0.8% (3/367 例) であり、投与期間の短い症例の副作用発現率が高かった。投与開始後 30 日以内に発現した主な副作用は、食欲不振及び下痢各 4 件、不眠症、妄想、運動過多、悪心及び倦怠感各 3 件であり、消化器系及び精神・神経系の副作用が多かった。更に投与開始後 30 日以内に発現した副作用 45 件を最大投与量別にみると、14 日以内に 25 件の副作用が発現していたが、そのうち 20 件は 3mg/日であった。よって、投与初期に認められた副作用の多くが 5mg/日に増量する前の初期投与量の 3mg/日服用期間中に発現したため、結果的に最大投与量が 3mg/日の副作用発現症例率が高くなったものと考えられた。また、併用薬の有無別の副作用発現率は、併用薬「無」の患者で 5.4% (10/184 例)、併用薬「有」の患者で 13.3% (54/405 例) であり、併用薬「有」の症例の副作用発現率が高かった。併用薬剤別の副作用発現率は、強力精神安定剤「有」で 13.4% (9/67 例)、睡眠薬「有」で 11.9% (8/67 例) と高かったが、その他の薬剤「有」でも 12.6% (44/350 例) と高かったことから、副作用をより多く引き起こす併用薬は特定できなかった。

2) 有効性

安全性集計対象症例 589 例のうち、有効性の評価がされていない症例 50 例、用法・用量外の使用症例 50 例（3mg/日で 2 週間以内に投与中止になった症例 23 例、3mg/日のみで継続投与された症例 10 例、初回投与量が 5mg/日で継続投与された症例 14 例等）、認知症の重症度が軽度・中等度以外の症例 34 例、片麻痺有りの症例 9 例の計 143 例を除いた 446 例が有効性集計対象症例とされた。有効性の調査項目として DAD (Disability Assessment for Dementia) による ADL の評価、認知症の重症度、認知機能、介護者の負担及び臨床検査が設定された。

ADL の障害の尺度である DAD については、計 40 の質問項目（基本的 ADL と手段的 ADL

の2つのドメインに分類され、更にそれぞれのドメインは「衛生」、「着衣」や「食事の用意」、「電話をかける」等のサブドメインに分類される。また、DADは基本的、手段的ADLの2つのドメインによる分類とは別に、行動の開始、計画・段取り、有効な遂行の3つのドメインにも分類される) に対する、「はい」と回答された質問項目数の割合により算出された得点が、投与開始前と投与後最終で比較された。なお、投与後最終とは規定の評価時期のデータとしての採否にかかわらず、最終の評価日又は実施日を示すこととされた。

投与前及び投与後最終のDADの総得点は 59.2 ± 25.5 (平均値 $\pm$ 標準偏差) 及び 57.1 ± 26.9 であり、投与開始前に比較すると減少していたものの、有意差は認められなかった。また、投与開始前と最終評価時において得点が有意に改善したドメイン、サブドメインは存在しなかった。

DADの総得点に変化を与える患者背景の影響を評価するために、投与後最終の投与開始前からのDADの変化量を目的変数とし、性別、年齢、入院・外来区分、罹病期間、認知症の重症度、合併症の有無及び種類、併用薬の有無及び種類、並びに投与日数を説明変数とした回帰分析が実施された。その結果、単回帰分析では罹病期間が有意な説明変数として選択され、相対的に罹病期間が長い症例の方がDAD総得点の悪化の度合いが大きいという結果であった。変数選択(Stepwise法)を用いた重回帰分析では、罹病期間、認知症の重症度及び合併症の有無が説明変数として検出された。これらについて申請者は以下のように説明した。Functional Assessment Staging(以下、「FAST」という。)を用いた、認知症の重症度については、軽度と中等度の症例におけるDAD総得点の変化量の平均値の差は4ポイント以下であり、投与開始前の軽度と中等度の症例におけるDAD総得点の差が25ポイント以上あったことを考慮すると、投与後最終における軽度と中等度の変化量の差の臨床的な意義は小さいと考えられた。合併症については、合併症がある症例でDAD総得点の悪化の度合いが大きかったが、高血圧症等の個別の合併症の有無については、回帰分析で有意な説明変数として検出されず、特徴的にDAD総得点に影響を与える合併症は特定できなかった(罹病期間については上述)。

認知症の重症度は、投与開始前、3、6、9、12ヵ月後及び投与中止時に判定され、投与開始前の認知症の重症度別に認知症の重症度の推移をみると、軽度であった症例は、投与後最終では、改善27.4%(82/299例)、不変58.5%(175/299例)、悪化14.0%(42/299例)であり、有意に改善方向に推移した。一方、投与開始前の認知症の重症度が中等度であった症例においては、投与後最終では、改善23.2%(29/125例)、不変57.6%(72/125例)、悪化19.2%(24/125例)であり、有意な推移は認められなかった。

認知機能について、有効性集計対象症例のうち、本剤の投与前後でHDS-Rによる評価が実施された症例は202例、MMSEによる評価が実施された症例は78例であった。HDS-Rは投与開始前 14.7 ± 5.4 から投与後最終 15.4 ± 6.1 になり、有意に改善し、また、MMSEについては投与開始前 16.8 ± 5.9 から投与後最終 17.0 ± 6.6 になり、有意差は認められなかった。

介護者の負担については、担当医が投与開始前に負担の有無が調査され、投与3、6、9、12ヵ月後(又は中止時)に投与開始前と比較し、「投与前後ともに負担なし、負担は軽減した、負担は変わらない、負担は増加した」の4段階で評価された。有効性集計対象症例のうち、判定不能及び「投与前後ともに負担なし」を除いた症例が解析され、その結果、投与後最終の介護者の負担は、「負担は軽減した」が29.6%(112/378例)、「負担は変わらない」が46.8%(177/378例)、「負担は増加した」が23.5%(89/378例)であった。

「負担は軽減した」症例112例は全て投与前の負担が「あり」であった症例、「負担は変わらない」症例177例のうち、投与前の負担が「あり」であった症例は169例、「なし」であった症例は8例、「負担は増加した」症例89例のうち、投与前の負担が「あり」であった症例は82例、「なし」であった症例は7例であった。評価時期別には、「負担は軽減した」症例の比率は、6ヵ月後以降大きな変化はなかったが、投与期間が長くなるに従って「負担は変わらない」症例の比率は減少し、「負担は増加した」症例の比率は増加した。12ヵ月後における「負担は増加した」症例の比率は24.0%(55/229例)であった。

3) 本剤投与中止の予後

本調査では、使用実態下において本剤の ADL に対する影響を 12 ヶ月観察することが第一の目的であったが、12 ヶ月以内に本剤の投与が中止され、中止後も 1 つ以上の有効性の評価項目の調査が実施できた症例 27 例を対象とし、投与中止後の状況についても情報収集された。予後調査集計対象症例 27 例の投与中止理由は、有害事象発現 8 例、途中より来院なし 5 例、症状不変 4 例、症状悪化 3 例等であった。

予後調査集計対象症例 27 例における、投与後最終の DAD 総得点（平均値±標準偏差）は 69.9 ± 21.5 、中止後最終の DAD 総得点は、 58.5 ± 27.5 であり、投与前と比較して有意に悪化した。また、ドメインごとの得点の変化については、基本的な ADL は、投与後最終と中止後最終において有意差は認められなかったが、手段的 ADL、行動の開始、計画・段取り、有効な遂行については有意な悪化が認められた。

認知症の重症度については、投与後最終の重症度は、境界状態（FAST3）9.5%、軽度（FAST4）61.9%、中等度（FAST5）23.8%、やや高度（FAST6）4.8%であったが、中止後最終には、境界状態（FAST3）4.0%、軽度（FAST4）68.0%、中等度（FAST5）20.0%、やや高度（FAST6）8.0%であり、投与後最終と中止後最終では、有意な推移は認められなかった。

予後調査集計対象症例 27 例のうち、HDS-R 及び MMSE の投与後最終と中止後の両方のデータが存在する症例は 4 例及び 3 例であり、実施症例数が少なかったため、明確な結果が得られなかった。

介護者の負担について、中止後最終の介護者の負担は、「負担は軽減した」が 8.3%（2/24 例）、「負担は変わらない」が 50.0%（12/24 例）、「負担は増加した」が 41.7%（10/24 例）であった。

本調査の結果から、安全性については特記すべき問題点は検出されず、また有効性についても承認されている効能・効果と矛盾しない結果が得られたため、新たな対応は必要ないと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 548 例（783 件）であり、その内訳は、使用成績調査 23 例（32 件）、特別調査 18 例（24 件）、自発報告 508 例（727 件）であった。主な器官別大分類別の副作用発現件数とその内訳は、神経系障害 226 件（痙攣 28 件、向精神薬悪性症候群 24 件、脳出血 22 件、てんかん 19 件、意識レベルの低下 16 件、意識消失 15 件等）、心臓障害 126 件（徐脈 36 件等）、胃腸障害 114 件（嘔吐 18 件、胃潰瘍 15 件等）、全身障害及び投与局所様態 55 件（突然死 23 件等）であった。なお、原因不明の突然死、脳出血、心筋梗塞、十二指腸潰瘍穿孔、心ブロックについては承認時より使用上の注意の重大な副作用の項に記載されている。重大な副作用の項には、錐体外路障害が平成 12 年 11 月、悪性症候群が平成 13 年 4 月、呼吸困難が平成 14 年 1 月、黄疸が平成 14 年 5 月、急性膵炎が平成 15 年 4 月、心不全及び急性腎不全が平成 16 年 5 月、横紋筋融解が平成 17 年 5 月に追加記載されている。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 91 例（110 件）であり、3 件以上発現した副作用は、イレウス 5 件、心室細動、呼吸停止各 4 件、自殺既遂、縮瞳各 3 件であった。転帰は、回復 47 件、軽快 27 件、未回復 8 件、後遺症あり 1 件、死亡 20 件、不明 7 件であった。転帰が死亡であった 18 例（20 件）について、申請者は以下のよう

に説明した。
自殺既遂の 3 例のうち、2 例はうつ病の既往があり原疾患の関与も考えられた症例、他の 1 例はアルコール関連障害にうつ病の合併がある可能性も考えられた症例であった。縮瞳が発現した 2 例について、1 例は、死後 20 時間後の血漿中ドネペジル濃度が高く本剤が過剰投与された可能性があり、急性薬物中毒が疑われた症例であり、他の 1 例については情報不足のため評価困難であった。過量投与の項には「縮瞳」の症状名の記載はないが、コリン系の作用としてよく知られたものであることから、現在の過量投与の項から予測し

うると判断した。心停止が発現した 2 例について、1 例は、胃癌、貧血、高脂血症、多発脳梗塞を合併しており、貧血の精査目的で入院中、本剤投与開始 2 日後に腹部単純 CT 検査終了後に帰室した後、心停止状態で発見された症例であり、他の 1 例は死因が心室細動と報告され、循環器系の合併症の関与も考えられた症例であった。いずれの症例も合併症の関与や心筋梗塞の発症も疑われた。嚥下性肺炎が発現した 2 例について、1 例は、錐体外路障害が悪化した後の誤嚥が原因で嚥下性肺炎が発症したと考えられた症例であり、他の 1 例は、本剤投与開始日や既往歴、併用薬等が不明であり、因果関係については評価困難であった。汎血球減少症が発現した 1 例は、本剤投与開始 2 年半後に汎血球減少が指摘され入院し、その 9 日後に肺炎・肺出血により死亡した。2 年半の間血液検査値の異常はなく、本剤との関連性を強く示唆する症例ではなかった。麻痺性イレウス及び代謝性アシドーシスが発現した 1 例、横紋筋融解及び悪性症候群が発現した 1 例、並びに呼吸停止が発現した 1 例は、いずれの症例も本薬との因果関係は明確ではなく、併用薬等の影響も考えられた症例であった。心肺停止が発現した 1 例、息詰まりが発現した 1 例及び熱射病が発現した 1 例は、得られた情報からは評価困難又は詳しい死因は不明であった。血中ブドウ糖値減少が発現した 1 例は、事象発現前に摂食不良が確認されており、本剤又は他の要因による摂食不良の影響が考えられた。嘔吐が発現した 1 例では、腸閉塞が死因とされたが、本剤投与と時間的関連性より因果関係が否定できない症例であった。なお、横紋筋融解、悪性症候群及び嘔吐については添付文書に記載があるが、致死的転帰の記載はないため、未知の副作用として取り扱った。

再審査期間中に収集された未知の副作用は 267 例（306 件）であり、内訳は、使用成績調査 17 例（19 件）、特別調査 4 例（4 件）、自発報告 246 例（283 件）であった。主な器官別大分類別副作用の発現件数とその内訳は、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 36 件（呼吸停止 4 件、湿性咳嗽、咳嗽、喘息各 3 件等）、心臓障害 33 件（心室細動、心室性期外収縮各 4 件、狭心症、上室性期外収縮、心室性頻脈、頻脈、不整脈各 3 件等）、胃腸障害 29 件（イレウス、口内炎各 6 件、口内乾燥、消化管運動障害各 3 件等）、神経系障害 28 件（感覚減退 6 件、味覚異常 3 件等）、臨床検査 26 件（血中ブドウ糖減少、白血球数増加各 3 件等）、皮膚及び皮下組織障害 23 件（脱毛症 5 件、光線過敏性反応 4 件、中毒性皮疹、毛髪変色各 3 件等）、眼障害 22 件（縮瞳 5 件、眼瞼下垂 3 件等）、代謝及び栄養障害 20 件（低血糖症 7 件、低ナトリウム血症 3 件等）、血液及びリンパ系障害 19 件（血小板減少症 9 件、白血球増加症 3 件等）、生殖系及び乳房障害 9 件（女性化乳房 7 件等）であった。これらの副作用のうち、例数が 5 例以上であった副作用について、申請者は以下のように説明した。血小板減少症 9 例については、重篤な症例が 1 例あり、平成 16 年 5 月に使用上の注意のその他の副作用に「血小板減少」を記載し注意喚起を行っている。低血糖症 7 例については、事象発現前に摂食不良が確認されていた症例、合併症の影響が疑われた症例、患者背景に関する情報が得られなかった症例等、本剤との因果関係は評価が困難であった。女性化乳房 7 例については、情報不足であり評価が困難であった症例、投与中止後に軽快した症例、投与継続にもかかわらず軽快した症例であり、いずれの症例もプロラクチンの測定は行われておらず情報不足のため、評価が困難であった。口内炎 6 例については、過敏症と考えられる症例、投与中止後に軽快した症例、情報不足により評価が困難な症例等であった。感覚減退 6 例については、手足のしびれとして報告されたもので、他の要因が考えられる症例、情報不足により評価が困難であった症例等であった。イレウス 5 例については、既往症や併用薬による影響が考えられる症例、感染症が疑われる症例、胆石の影響等が考えられる症例等であった。脱毛症 5 例については、情報不足であった症例、円形脱毛症の既往があった症例等で、加齢による脱毛と判断が難しく、本剤との関連性が明確でなかった。縮瞳 5 例、並びに例数が 3 例又は 4 例であった副作用を発現した症例については、いずれも通常用量においては本剤との関連性を強く示唆する症例はなかった。以上より、申請者は現時点での新たな対応は必要ないと説明した。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

機構は、再審査期間終了後の重篤な副作用及び未知の副作用の収集状況、並びに新たな対応の必要性について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。再審査期間終了後に収集された、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 121 件であり、発現した主な副作用は、トルサード ド ポアン 6 件、心肺停止 5 件、低ナトリウム血症 4 件、汎血球減少症、頻脈、昏睡及び脳出血各 3 件であった。転帰が死亡であった症例は 22 例 27 件であり、発現した副作用の内訳は脳出血（小脳出血を含む）4 件、振戦、心筋梗塞（急性心筋梗塞を含む）、心不全（急性心不全を含む）各 2 件、凝血異常、血栓性血小板減少性紫斑病、食欲不振、自殺企図、悪性症候群、意識変容状態、心肺停止、大動脈瘤破裂、急性膵炎、黄疸、肝機能異常、汗腺障害、横紋筋融解、急性腎不全、胸部不快感、倦怠感、心臓死各 1 件であった。これらの症例は、情報不足等により評価が困難な症例、合併症又は併用薬等が影響した可能性が高いと考えられた症例、認知症症状の進行に伴う身体症状の悪化が影響した可能性も考えられた症例、時間的関連性が乏しい症例等であった。既知・重篤であった副作用は、393 件が収集された。発現した主な副作用は痙攣 26 件、徐脈 25 件、完全房室ブロック 17 件、横紋筋融解 14 件、突然死 13 件、意識変容状態 12 件、意識消失、脳出血各 11 件、悪性症候群、嘔吐、脳機能異常各 10 件であった。また、未知の副作用については 225 件が収集された。発現した主な副作用は、トルサード ド ポアン 6 件、心肺停止及び低ナトリウム血症各 5 件であった。いずれの症例も、本剤以外の要因により発現した可能性が考えられた症例や評価に必要な情報が不足している症例であることから、新たな対応は必要ないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

5. 相互作用について

再審査期間中に市販後調査において明らかな相互作用によると思われる副作用発現症例は報告されなかった。なお、本剤の有効成分であるドネペジル塩酸塩に関する再審査申請時点の定期的安全性最新報告では、相互作用について 23 件の報告があったが、相互作用を生じる可能性のある薬効分類や有害事象に関して一定の傾向は示さなかった。これらの情報からは、薬物相互作用に関して新たに注意喚起すべきとの示唆は得られなかったが、今後も引き続き同様の報告に注意すると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

6. 研究報告について

再審査期間中、厚生労働省に報告された研究報告は、有効性に関する報告で 1 件あった。本報告は、本剤とプラセボの比較において、認知機能スケールには有意な改善は認められたものの、介護施設への入所及び能力障害の悪化の程度については有意差は認められなかったとする報告であった。この結果に対して、本試験は症例選択において本剤に対して不利なバイアスがかかっていること、実際の症例数が目標症例数に達しなかったため、統計的な検出力が不十分であること等の問題点があり、現時点で本報告を踏まえた新たな対応は必要ないと考えるが、今後も同様報告には十分留意する考えであると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

7. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は平成 20 年 10 月現在、軽度から中等度のアルツハイマー型認知症を適応症として日本を含む 91 ヶ国で承認されている。また、高度アルツハイマー型認知症を適応症として、日本を含む 10 ヶ国で承認されている。国内外において、再審査期間中及び再審査申請後平成 21 年 6 月現在、緊急安全性情報の配布、回収、製造停止等の重大な措置はとられていない。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上