

アリセプト錠 3 mg
アリセプト錠 5 mg
アリセプト錠 10 mg
アリセプト細粒 0.5 %
アリセプトD錠 3 mg
アリセプトD錠 5 mg
アリセプトD錠 10 mg
アリセプト内服ゼリー 3 mg
アリセプト内服ゼリー 5 mg
アリセプト内服ゼリー 10 mg
アリセプトドライシロップ 1 %
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はエーザイ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

エーザイ株式会社

アリセプトに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	アリセプト錠3 mg, 5 mg, 10 mg アリセプト細粒0.5% アリセプトD錠3 mg, 5 mg, 10 mg アリセプト内服ゼリー3 mg, 5 mg, 10 mg アリセプトドライシロップ1%	一般名	ドネペジル塩酸塩
承認取得者名	エーザイ株式会社	薬効分類	87119 その他の中枢神経用剤
作成年月 (PMDA 初回提出年月)	平成26年10月	最終更新年月 (PMDA 最新提出年月)	平成27年6月

1.1. 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 4	過量投与 15	長期投与時における安全性 (レビー小体型認知症) 16
消化性潰瘍, 十二指腸潰瘍穿孔, 消化管出血 5	原因不明の突然死 15	
消化器症状 (食欲減退, 悪心, 嘔吐, 下痢等) 5		
パーキンソン症状 6		
心筋梗塞, 心不全 7		
肝炎, 肝機能障害, 黄疸 8		
脳性発作, 脳出血, 脳血管障害 9		
悪性症候群 10		
横紋筋融解症 11		
呼吸困難 11		
急性膵炎 12		
急性腎不全 13		
血小板減少 13		
1.2. 有効性に関する検討事項		
長期投与時における有効性 (レビー小体型認知症) 17	全般臨床症状に対する有効性 (レビー小体型認知症) 17	

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画	
通常の医薬品安全性監視活動	17
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (レビー小体型認知症・長期使用)	17
製造販売後臨床試験 (レビー小体型認知症)	18
3. 有効性に関する調査・試験	
特定使用成績調査 (レビー小体型認知症・長期使用)	19
製造販売後臨床試験 (レビー小体型認知症)	19

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画	
通常のリスク最小化活動	20
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド, 情報提供資材 (診断基準)) の提供	20
患者及び患者の家族向けパンフレットの作成と提供	20

詳細につきましては、RMP の本文をご参照下さい。

最新の RMP は、PMDA WEB サイトにてご確認いただけます。

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 27 年 6 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都文京区小石川四丁目 6 番 10 号

氏 名：エーザイ株式会社

代表執行役 CEO 内藤 晴夫 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	1999 年 10 月 8 日	薬効分類	87119
再審査期間	2014 年 9 月 19 日 ～2018 年 9 月 18 日	承認番号	1) 21100AMZ00662000 2) 21100AMZ00663000 3) 21900AMX01197000 4) 21300AMZ00373000 5) 21600AMZ00405000 6) 21600AMZ00406000 7) 21900AMX01198000 8) 22100AMX02091000 9) 22100AMX02095000 10) 22100AMX02096000 11) 22500AMX00067000
国際誕生日	1996 年 11 月 25 日		
販売名	1) アリセプト錠 3 mg 2) アリセプト錠 5 mg 3) アリセプト錠 10 mg 4) アリセプト細粒 0.5% 5) アリセプト D 錠 3 mg 6) アリセプト D 錠 5 mg 7) アリセプト D 錠 10 mg 8) アリセプト内服ゼリー 3 mg 9) アリセプト内服ゼリー 5 mg 10) アリセプト内服ゼリー 10 mg 11) アリセプトドライシロップ 1%		
有効成分	ドネペジル塩酸塩		

含量及び剤型	<p>1) ～3) 1錠中にドネペジル塩酸塩 3 mg, 5 mg 又は 10 mg を含有するフィルムコーティング錠</p> <p>4) 1 g 中にドネペジル塩酸塩 5 mg を含有する細粒剤</p> <p>5) ～7) 1錠中にドネペジル塩酸塩 3 mg, 5 mg 又は 10 mg を含有する口腔内崩壊錠</p> <p>8) ～10) 10 g 中にドネペジル塩酸塩 3 mg, 5 mg 又は 10 mg を含有するゼリー剤</p> <p>11) 1 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</p>
用法及び用量	<p>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。</p> <p>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。</p>
効能又は効果	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
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。
備考	<p>承認年月日</p> <ul style="list-style-type: none"> ・剤形追加 <ul style="list-style-type: none"> アリセプト細粒 0.5% : 2001 年 3 月 15 日 アリセプト D 錠 3 mg, 同 5 mg : 2004 年 2 月 26 日 アリセプト錠 10 mg, 同 D 錠 10 mg : 2007 年 8 月 23 日 アリセプト内服ゼリー 3 mg, 同 5 mg, 同 10 mg : 2009 年 7 月 13 日 アリセプトドライシロップ 1% : 2013 年 2 月 15 日 ・効能追加 <ul style="list-style-type: none"> 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症痴呆における認知症痴呆症状の進行抑制 (二重取消し線部分削除, 下線部追加) : 2007 年 8 月 23 日 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 (下線部追加) : 2014 年 9 月 19 日

変更の履歴
前回提出日：平成 27 年 1 月 7 日
変更内容の概要： 追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動から市販直後調査を削除した。5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧の実施状況等を更新した。
変更理由： 市販直後調査が終了したため。また，提出日時点の状況に更新した。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床第 3 相試験 (161 試験) において副作用として徐脈が実薬群で 0.74% (1/136 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/131 例) 認められている。</p> <p>高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床第 2 相試験 (231 試験) において副作用として第一度房室ブロックが 5 mg 群で 0.00% (0/101 例), 10 mg 群で 1.04% (1/96 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/105 例), 意識消失が 5 mg 群で 0.00% (0/101 例), 10 mg 群で 1.04% (1/96 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/105 例) 認められている。</p> <p>レビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験 (第 2 相 431 試験, 第 3 相 341 試験検証期の併合解析) において副作用として洞性徐脈が 3 mg 群で 0.00% (0/35 例), 5 mg 群で 0.00% (0/80 例), 10 mg 群で 1.16% (1/86 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/80 例), 第一度房室ブロックが 3 mg 群で 0.00% (0/35 例), 5 mg 群で 0.00% (0/80 例), 10 mg 群で 0.00% (0/86 例) 及びプラセボ群で 1.25% (1/80 例), 房室ブロックが 3 mg 群で 0.00% (0/35 例), 5 mg 群で 0.00% (0/80 例), 10 mg 群で 1.16% (1/86 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/80 例), 心電図 QT 延長が 3 mg 群で 0.00% (0/35 例), 5 mg 群で 2.50% (2/80 例), 10 mg 群で 0.00% (0/86 例) 及びプラセボ群で 2.50% (2/80 例), 失神が 3 mg 群で 0.00% (0/35 例), 5 mg 群で 0.00% (0/80 例), 10 mg 群で 0.00% (0/86 例) 及びプラセボ群で 1.25% (1/80 例) 認められている。</p> <p>また国内製造販売後においても多数の報告が集積されており, 本剤の薬理作用からも発症が予測され, 発現した場合に重篤な転帰を辿ると考えられるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の安全性監視活動として, 以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査 (レビー小体型認知症・長期使用)2. 製造販売後臨床試験 (レビー小体型認知症) <p>【選択理由】</p> <p>アルツハイマー型認知症を対象とした本剤による徐脈性不整脈及び頻脈性不整脈の発現状況は, これまでに実施した製造販売後調査等で把握できているが, レビー小体型認知症を対象とした開発段階における本剤の対象患者は少なく, レビー小体型認知症における本剤使用実態下での発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として, 現在の添付文書の「慎重投与」, 「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに, 投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。・追加のリスク最小化活動として, 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における徐脈性不整脈及び頻脈性不整脈の発現状況に関する情</p>

	報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
消化性潰瘍，十二指腸潰瘍穿孔，消化管出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験において消化性潰瘍，十二指腸潰瘍穿孔及び消化管出血に該当する副作用は認められていない。</p> <p>高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床第 2 相試験（231 試験）において副作用として胃潰瘍が 5 mg 群で 0.00%（0/101 例），10 mg 群で 1.04%（1/96 例）及びプラセボ群で 0.95%（1/105 例）認められている。</p> <p>レビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験（第 2 相 431 試験，第 3 相 341 試験検証期の併合解析）において消化性潰瘍，十二指腸潰瘍穿孔及び消化管出血に該当する副作用は認められていない。</p> <p>国内臨床試験での報告は限られるものの，国内製造販売後において多数の報告が集積されており，本剤の薬理作用からも発症が予測され，発現した場合に重篤な転帰を辿ると考えられるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用） 2. 製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症） <p>【選択理由】</p> <p>アルツハイマー型認知症を対象とした本剤による消化性潰瘍，十二指腸潰瘍穿孔及び消化管出血の発現状況は，これまでに実施した製造販売後調査等で把握できているが，レビー小体型認知症を対象とした開発段階における本剤の対象患者は少なく，レビー小体型認知症における本剤使用実態下での発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，現在の添付文書の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに，投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として，医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における消化性潰瘍，十二指腸潰瘍穿孔及び消化管出血の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
消化器症状（食欲減退，悪心，嘔吐，下痢等）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床第 3 相試験（161 試験）において副作用として食欲不振が実薬群で 0.74%（1/136 例）及びプラセボ群で 1.53%（2/131 例），嘔気が実薬群で 2.21%（3/136 例）及びプラセボ群で 0.76%（1/131 例），嘔吐が実薬群で 0.74%（1/136 例）及びプラセボ群で 1.53%（2/131 例），下痢が実薬群で 2.21%（3/136 例）及びプラセボ群で 0.76%（1/131 例）認められている。</p> <p>高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床第 2 相試験（231 試験）において副作用として食欲減退が 5 mg 群で 0.99%（1/101 例），10 mg 群で 10.42%（10/96 例）及び</p>

	<p>プラセボ群で 1.90% (2/105 例), 悪心が 5 mg 群で 3.96% (4/101 例), 10 mg 群で 3.13% (3/96 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/105 例), 嘔吐が 5 mg 群で 1.98% (2/101 例), 10 mg 群で 12.5% (12/96 例) 及びプラセボ群で 3.81% (4/105 例), 下痢が 5 mg 群で 0.99% (1/101 例), 10 mg 群で 4.17% (4/96 例) 及びプラセボ群で 0.95% (1/105 例) 認められている。</p> <p>レビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験 (第 2 相 431 試験, 第 3 相 341 試験検証期の併合解析) において副作用として食欲減退が 3 mg 群で 0.00% (0/35 例), 5 mg 群で 1.25% (1/80 例), 10 mg 群で 3.49% (3/86 例) 及びプラセボ群で 1.25% (1/80 例), 悪心が 3 mg 群で 0.00% (0/35 例), 5 mg 群で 2.50% (2/80 例), 10 mg 群で 2.33% (2/86 例) 及びプラセボ群で 1.25% (1/80 例), 嘔吐が 3 mg 群で 0.00% (0/35 例), 5 mg 群で 0.00% (0/80 例), 10 mg 群で 1.16% (1/86 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/80 例), 下痢が 3 mg 群で 0.00% (0/35 例), 5 mg 群で 3.75% (3/80 例), 10 mg 群で 1.16% (1/86 例) 及びプラセボ群で 2.50% (2/80 例) 認められている。</p> <p>また国内製造販売後においても多数の報告が集積されており, 本剤の薬理作用からも高頻度での発症が予測されるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の安全性監視活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 (レビー小体型認知症・長期使用) 2. 製造販売後臨床試験 (レビー小体型認知症) <p>【選択理由】</p> <p>アルツハイマー型認知症を対象とした本剤による消化器症状の発現状況は, これまでに実施した製造販売後調査等で把握できているが, レビー小体型認知症を対象とした開発段階における本剤の対象患者は少なく, レビー小体型認知症における本剤使用実態下での発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として, 現在の添付文書の「用法・用量」に漸増投与を設定し, 「用法・用量に関する使用上の注意」及び「その他の副作用」の項に, 投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の提供 2. 患者及び患者の家族向けパンフレットの作成, 提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における消化器症状 (食欲減退, 悪心, 嘔吐, 下痢等) の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し, 適正使用に関する理解を促すため。</p>
	<p>パーキンソン症状</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床第 3 相試験 (161 試験) においてパーキンソン症状に該当する副作用は認められていない。</p> <p>高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床第 2 相試験 (231 試験) において副作用としてパーキンソニズムが 5 mg 群で 0.99% (1/101 例), 10 mg 群で 0.00% (0/96 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/105 例) 認められている。</p>

	<p>レビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験（第2相 431 試験，第3相 341 試験検証期の併合解析）において副作用としてパーキンソニズムが 3 mg 群で 2.86% (1/35 例)，5 mg 群で 5.00% (4/80 例)，10 mg 群で 4.65% (4/86 例) 及びプラセボ群で 2.50% (2/80 例)，振戦が 3 mg 群で 2.86% (1/35 例)，5 mg 群で 0.00% (0/80 例)，10 mg 群で 0.00% (0/86 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/80 例)，歩行障害が 3 mg 群で 0.00% (0/35 例)，5 mg 群で 1.25% (1/80 例)，10 mg 群で 0.00% (0/86 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/80 例)，筋固縮が 3 mg 群で 0.00% (0/35 例)，5 mg 群で 1.25% (1/80 例)，10 mg 群で 0.00% (0/86 例) 及びプラセボ群で 1.25% (1/80 例) 認められている。</p> <p>パーキンソン症状の有害事象の発現率はプラセボ群と比較して大きな違いは認められなかったが (3 mg群 8.57% (3/35例) 5 mg群 7.50% (6/80例)，10 mg群 5.81% (5/86例)，プラセボ群 3.75% (3/80例))，本剤投与前におけるパーキンソン症状が比較的強いと考えられる集団 (Hoehn & Yahr の重症度分類 III の集団 (3 mg群 0.00% (0/12例) 5 mg群 17.24% (5/29例)，10 mg群 11.76% (4/34例)，プラセボ群 8.11% (3/37例))，UPDRS part IIIが中央値を超える集団 (3 mg群 7.14% (1/14例) 5 mg群 14.29% (6/42例)，10 mg群 10.53% (4/38例)，プラセボ群 4.65% (2/43例))，抗パーキンソン病薬を併用している集団 (3 mg群 20.00% (1/5例)，5 mg群 15.00% (3/20例)，10 mg群 23.08% (3/13 例)，プラセボ群 5.26% (1/19例)) において当該事象の発現率が実薬群で高まる傾向が示された。これらの所見及び本剤の薬理作用から，日常生活動作が制限される，あるいは薬物治療を要する程度のパーキンソン症状を有する患者への投与では特に注意が必要であり，これらの症状が発現した場合には，投与中止や減量等の適切な処置が必要であることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 (レビー小体型認知症・長期使用) 2. 製造販売後臨床試験 (レビー小体型認知症) <p>【選択理由】</p> <p>アルツハイマー型認知症を対象とした本剤によるパーキンソン症状の発現状況は，これまで実施した製造販売後調査等で把握できているが，レビー小体型認知症を対象とした開発段階における本剤の対象患者が少なかったことから，レビー小体型認知症における本剤使用実態下での発現状況，発現に影響を与える要因を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「慎重投与」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに，投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の提供 2. 患者及び患者の家族向けパンフレットの作成，提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後におけるパーキンソン症状の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
	<p>心筋梗塞，心不全</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験において心筋梗塞及び心不全に該当する副作用は認められていない。</p> <p>高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床第 2 相試験（231 試験）において副作用として急性心筋梗塞が 5 mg 群で 0.99%（1/101 例）、10 mg 群で 0.00%（0/96 例）及びプラセボ群で 0.00%（0/105 例）認められている。</p> <p>レビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験（第 2 相 432 試験，第 3 相 341 試験長期投与例全体の併合解析）において副作用として心筋梗塞が 0.41%（1/241 例）認められている。</p> <p>国内製造販売後の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした使用成績調査において心筋梗塞が 0.05%（2/3697 例），急性心不全が 0.03%（1/3697 例）認められている。また，自発報告においても多数の報告が集積されている。</p> <p>以上より，発現頻度は少ないものの，多数の報告が集積されており，発現した場合に重篤な転帰を辿ると考えられるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用） 2. 製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症） <p>【選択理由】</p> <p>アルツハイマー型認知症を対象とした本剤による心筋梗塞及び心不全の発現状況は，これまでに実施した製造販売後調査等で把握できているが，レビー小体型認知症を対象とした開発段階における本剤の対象患者は少なく，レビー小体型認知症における本剤使用実態下での発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，現在の添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに，投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として，医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における心筋梗塞及び心不全の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>肝炎，肝機能障害，黄疸</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験において肝炎，肝機能障害及び黄疸に該当する副作用は認められていない。</p> <p>高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床第 2 相試験（231 試験）において副作用として肝機能異常が 5 mg 群で 0.00%（0/101 例），10 mg 群で 1.04%（1/96 例）及びプラセボ群で 0.95%（1/105 例）認められている。</p> <p>レビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験（第 2 相 432 試験，第 3 相 341 試験長期投与例全体の併合解析）において副作用として肝機能異常が 0.83%（2/241 例）認められている。</p> <p>国内製造販売後の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした使用成績調査に</p>

	<p>において肝機能異常が 0.27% (10/3697 例) 認められている。また、自発報告においても多数の報告が集積されている。</p> <p>以上より、発現頻度は少ないものの、多数の報告が集積されており、発現した場合に重篤な転帰を辿ると考えられるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用） 2. 製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症） <p>【選択理由】</p> <p>アルツハイマー型認知症を対象とした本剤による肝炎、肝機能障害及び黄疸の発現状況は、これまでに実施した製造販売後調査等で把握できているが、レビー小体型認知症を対象とした開発段階における本剤の対象患者は少なく、レビー小体型認知症における本剤使用実態下での発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、現在の添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における肝炎、肝機能障害及び黄疸の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
	<p>脳性発作，脳出血，脳血管障害</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験において脳性発作，脳出血及び脳血管障害に該当する副作用は認められていない。</p> <p>高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床第 2 相試験（231 試験）において副作用として痙攣が 5 mg 群で 0.00% (0/101 例)，10 mg 群で 2.08% (2/96 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/105 例) 認められている。</p> <p>レビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験（第 2 相 431 試験，第 3 相 341 試験検証期の併合解析）において副作用として痙攣が 3 mg 群で 0.00% (0/35 例)，5 mg 群で 1.25% (1/80 例)，10 mg 群で 0.00% (0/86 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/80 例)，くも膜下出血が 3 mg 群で 2.86% (1/35 例)，5 mg 群で 0.00% (0/80 例)，10 mg 群で 0.00% (0/86 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/80 例) 認められている。</p> <p>国内製造販売後の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした使用成績調査においててんかんが 0.11% (4/3697 例)，痙攣が 0.03% (1/3697 例)，脳梗塞が 0.03% (1/3697 例)，脳出血が 0.03% (1/3697 例) 認められている。また、自発報告においても多数の報告が集積されている。</p> <p>以上より、発現頻度は少ないものの、多数の報告が集積されており、発現した場合に重篤な転帰を辿ると考えられるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

<ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用） 2. 製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症） <p>【選択理由】 アルツハイマー型認知症を対象とした本剤による脳性発作、脳出血及び脳血管障害の発現状況は、これまでに実施した製造販売後調査等で把握できているが、レビー小体型認知症を対象とした開発段階における本剤の対象患者は少なく、レビー小体型認知症における本剤使用実態下での発現状況を把握するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、現在の添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供を実施する。 <p>【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における脳性発作、脳出血及び脳血管障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>悪性症候群</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験、高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験、及びレビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験において悪性症候群の副作用は認められていない。</p> <p>国内製造販売後の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした使用成績調査において悪性症候群が 0.03% (1/3697 例) 認められている。また、自発報告においても多数の報告が集積されている。</p> <p>以上より、発現頻度は少ないものの、多数の報告が集積されており、発現した場合に重篤な転帰を辿ると考えられるため。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用） 2. 製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症） <p>【選択理由】 本剤による悪性症候群の発現頻度は極めて低いと考えられることから、自発報告等での情報の収集に努める。また、特定使用成績調査や自発報告における悪性症候群の発現割合の推移についても定期的に確認する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、現在の添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供を实

	<p>施する。</p> <p>【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における悪性症候群の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
横紋筋融解症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験，高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験，及びレビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験において横紋筋融解症の副作用は認められていない。 国内製造販売後の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした使用成績調査において横紋筋融解症の副作用は認められていない。一方，自発報告においては多数の報告が集積されている。 以上より，発現頻度は少ないものの，多数の報告が集積されており，発現した場合に重篤な転帰を辿ると考えられるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用） 2. 製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症） 【選択理由】 本剤による横紋筋融解症の発現頻度は極めて低いと考えられることから，自発報告等での情報の収集に努める。また，特定使用成績調査や自発報告における横紋筋融解症の発現割合の推移についても定期的に確認する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常 of リスク最小化活動として，現在の添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに，投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として，医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供を実施する。 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における横紋筋融解症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
呼吸困難	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験において呼吸困難に該当する副作用は認められていない。 高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験において副作用として呼吸困難が 0.26% (1/386 例) 認められている。 レビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験において呼吸困難に該当する副作用は認められていない。 国内製造販売後の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした使用成績調査において呼吸困難が 0.03% (1/3697 例)，喘息が 0.03% (1/3697 例) 認められている。一方，自発報告においては多数の報告が集積されている。</p>

	<p>以上より、発現頻度は少ないものの、多数の報告が集積されており、発現した場合に重篤な転帰を辿ると考えられるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用） 2. 製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症） 【選択理由】 本剤による呼吸困難の発現頻度は極めて低いと考えられることから、自発報告等での情報の収集に努める。また、特定使用成績調査や自発報告における呼吸困難の発現割合の推移についても定期的に確認する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、現在の添付文書の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供を実施する。 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における呼吸困難の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
急性膵炎	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験及び高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験において急性膵炎に該当する副作用は認められていない。 レビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験（第2相 432 試験，第3相 341 試験長期投与例全体の併合解析）において副作用として急性膵炎が 0.41%（1/241 例）認められている。 国内製造販売後の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした使用成績調査において急性膵炎に該当する副作用は認められていない。一方、自発報告においては多数の報告が集積されている。 以上より、発現頻度は少ないものの、報告が集積されており、発現した場合に重篤な転帰を辿ると考えられるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用） 2. 製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症） 【選択理由】 本剤による急性膵炎の発現頻度は極めて低いと考えられることから、自発報告等での情報の収集に努める。また、特定使用成績調査や自発報告における急性膵炎の発現割合の推移についても定期的に確認する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、現在の添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における急性膵炎の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
急性腎不全	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験，高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験，及びレビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験において急性腎不全の副作用は認められていない。</p> <p>国内製造販売後の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした使用成績調査において急性腎不全の副作用は認められていない。一方，自発報告においては多数の報告が集積されている。</p> <p>以上より，発現頻度は少ないものの，報告が集積されており，発現した場合に重篤な転帰を辿ると考えられるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用） 2. 製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症） <p>【選択理由】</p> <p>本剤による急性腎不全の発現頻度は極めて低いと考えられることから，自発報告等での情報の収集に努める。また，特定使用成績調査や自発報告における急性腎不全の発現割合の推移についても定期的に確認する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、現在の添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における急性腎不全の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
血小板減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験において血小板減少に該当する副作用は認められていない。</p> <p>高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床第 2 相試験（231 試験）において副</p>

	<p>作用として血小板減少症が 5 mg 群で 0.99% (1/101 例), 10 mg 群で 0.00% (0.96 例) 及びプラセボ群で 0.00% (0/105 例) 認められている。</p> <p>レビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験において血小板減少に該当する副作用は認められていない。</p> <p>国内製造販売後の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした使用成績調査において血小板減少症が 0.08% (3/3697 例), 血小板数減少が 0.03% (1/3697 例) 認められている。一方, 自発報告においては多数の報告が集積されている。</p> <p>以上より, 発現頻度は少ないものの, 報告が集積されており, 発現した場合に重篤な転帰を辿ると考えられるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 (レビー小体型認知症・長期使用) 2. 製造販売後臨床試験 (レビー小体型認知症) <p>【選択理由】</p> <p>アルツハイマー型認知症を対象とした本剤による血小板減少の発現状況は, これまでに実施した製造販売後調査等で把握できているが, レビー小体型認知症を対象とした開発段階における本剤の対象患者は少なく, レビー小体型認知症における本剤使用実態下での発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として, 現在の添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに, 投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として, 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における血小板減少の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に提供し, 適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
過量投与	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 一般に認知症患者では潜在的な誤服用リスクがあるため、医療従事者・家族などの介護者の管理下での投与が必要である。製造販売後に過量投与の症例が報告されており、発現した場合に重篤な転帰を辿る可能性があることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用） 2. 製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症） 【選択理由】 本剤の過量投与の発現状況は、これまでの安全性監視活動で一定の情報が得られていることから通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、現在の添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」及び「使用上の注意」の「過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して、適切な管理のもとで投与すること及び該当事象発現時の注意について注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供を実施する。 【選択理由】 適切な管理が必要であること及び過量投与発現時に関する情報を医療従事者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
原因不明の突然死	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験、高度アルツハイマー型認知症を対象とした国内臨床試験、及びレビー小体型認知症を対象とした国内臨床試験において原因不明の突然死の副作用は認められていない。 国内製造販売後の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした使用成績調査において突然死が 0.05% (2/3697 例) 認められている。国内自発報告でも報告がある。これらの多くは発現状況が不明であり、剖検の結果等も得られず、本剤との関連性を特定するための情報が不足しており、本剤との因果関係は明らかではない。 以上から潜在的なリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用） 2. 製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症） 【選択理由】 原因不明の突然死の発現頻度は極めて低いと考えられることから、自発報告等での情報の収集に努める。また、特定使用成績調査や自発報告における原因不明の突然死の発現</p>

割合の推移についても定期的に確認する。
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、現在の添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供を実施する。 【選択理由】 本剤投与による原因不明の突然死の発現の可能性を医療関係者が理解した上で、適正な使用がなされるよう理解を促すため。

重要な不足情報	
長期投与時における安全性（レビー小体型認知症）	
	重要な不足情報とした理由： 本剤は、長期間使用することが想定される。アルツハイマー型認知症を対象とした特定使用成績調査において最長 4 年間の安全性に関する情報を集積しているが、レビー小体型認知症を対象とした開発段階では 10 mg を 52 週投与された患者に関するデータが十分得られていない。また、52 週を超えて投与された事例はない。そのため、国内におけるレビー小体型認知症を対象とした長期使用時の安全性に関する情報が得られていないことから設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の安全性監視活動として、特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用）を実施する。 【選択理由】 長期使用時の副作用の発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。

1.2 有効性に関する検討事項

長期投与時における有効性（レビー小体型認知症）	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は、レビー小体型認知症に対して長期間使用されることが想定されるが、開発段階においては長期使用例数が限られていたため、長期使用時の有効性に関する情報をより多く収集する必要があることから設定した。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報として認知機能検査（HDR-S 又は MMSE）を実施する。
全般臨床症状に対する有効性（レビー小体型認知症）	
	有効性に関する検討事項とした理由： 製造販売後に全般臨床症状に対する有効性を示すことが必要と判断したことから設定した。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤のリスク・ベネフィットをより明確にするため、本剤のレビー小体型認知症における全般臨床症状を検討するための製造販売後臨床試験を実施する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用）	
	<p>【安全性検討事項】 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）、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、原因不明の突然死の発現状況</p> <p>【目的】 レビー小体型認知症患者に対するアリセプトの使用実態下での 52 週投与における以下の事項を把握する。 (1)未知の副作用 (2)副作用の発現状況 (3)安全性又は有効性に影響を与えられ考えられる要因 (4)パーキンソン症状の発現状況 (5)適正使用状況（的確な診断、投与状況及び認知機能検査実施状況等）</p> <p>【実施計画案】 調査期間：2015 年 4 月～2017 年 6 月 目標症例数：500 例</p>

	<p>実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 52 週間。 重点調査項目：パーキンソン症状の発現状況 有効性評価項目：認知機能検査（HDR-S 又は MMSE）</p> <p>【実施計画の根拠】 アルツハイマー型認知症における徐脈、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、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、過量投与及び原因不明の突然死の発現状況は、これまで実施した製造販売後調査等で把握できているが、レビー小体型認知症においては、十分な検討ができていない。また、レビー小体型認知症に対する本剤の長期投与において、本剤投与前におけるパーキンソン症状が比較的強いと考えられる集団においてパーキンソン症状の有害事象の発現率が高まる傾向が示されたが、詳細なリスク要因については、十分な検討ができていない。</p> <p>これらの検討を行うとともに、レビー小体型認知症の診断状況、投与継続の可否に関する判断が適切になされているかを確認する必要がある。現在情報が限られている長期投与時におけるこれらの情報を使用実態下においてより多く収集する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・500 例（調査対象症例数）のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>100 例が登録された時点で、レビー小体型認知症の診断状況に関する状況把握及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構への報告を行う。また、節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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）、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、過量投与及び原因不明の突然死について、リスク要因が明確になった場合には、資材（適正使用ガイド等）の改訂要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
<p>製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症）</p>	
	<p>3.有効性に関する調査・試験の計画の概要の項の製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症）を参照。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用）	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（レビー小体型認知症・長期使用）を参照。
製造販売後臨床試験（レビー小体型認知症）	
	<p>【目的】 レビー小体型認知症（DLB）患者を対象に、CIBIC-plus（全般臨床症状）を主評価項目として、アリセプトのプラセボに対する優越性を検証する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none">・実施期間：2014年10月～2018年5月・試験デザイン：プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 本試験は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検並行群間試験である。本試験は、観察期2～4週間及び治療期12週間によって構成される。 観察期終了後、被験者は実薬群又はプラセボ群のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付けられる。 試験薬は、二重盲検下にて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。 治療期を完了した被験者は、48週間の継続投与期に移行することができる。継続投与期は非盲検試験であるが、最初の6週間は用量に関して盲検化された状態で投与を行う。關鍵は、全被験者の治療期12週までのデータが固定された段階で行う。・症例数：140例 <p>【実施計画の根拠】 治療期（12週間）の後に、継続投与期（48週間）を設けることにより、検証的試験及び長期投与試験を1試験として実施する。 治療期の群構成は、全般臨床症状に対する有効性を明確に示す必要があることからプラセボ群を設定し、製造販売後臨床試験であることから承認用量に準じた実薬群1群との計2群の設定とした。治療群への被験者割付けの偏りを避け、0週（治療期直前）のMMSE及び施設の特性について群間で均衡を保つように、また統計学的群間比較の妥当性を高めるために動的割付けを行う。さらに、データ収集及びエンドポイントを評価する際にバイアスが生じる可能性を少なくするために、治療群を二重盲検化する。 一方、継続投与期では、観察期及び治療期でプラセボ投与が含まれることから、被験者の倫理面も考慮し、比較対照群を設定しない。 治療期投与期間は、431試験（臨床第2相試験）及び341試験（臨床第3相試験）検証期において、認知機能障害に対する有効性が示されていることを考慮し、これらの試験と同じ12週間とした。 341試験では全般臨床症状を評価項目に設定しなかったため、全般臨床症状に対する有効性は明示できなかった。そのため、本試験では全般臨床症状を評価するCIBIC-plusを主要評価項目に設定することとした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">・最終報告書作成時。有効性情報について包括的な検討を行うため。 <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none">・最終報告書作成時に、医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド，情報提供資材（診断基準））の提供	
	<p>【安全性検討事項】 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），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</p> <p>【目的】 上記の安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。また，レビー小体型認知症の診断基準に関する情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 承認後に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び製造販売後調査・試験結果が得られた各時点において，資材提供状況及び副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，提供方法等の実施方法の改訂，追加資材の作成などを検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者及び患者の家族向けパンフレットの作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 消化器症状（食欲減退，悪心，嘔吐，下痢等），パーキンソン症状</p> <p>【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について，患者及び家族などの介護者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 承認後に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び製造販売後調査・試験結果が得られた各時点において，資材提供状況及び副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，提供方法等の実施方法の改訂，追加資材の作成などを検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告より報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査による情報提供・適正使用の徹底	該当せず	承認日から 6 ヶ月後	終了	作成済み (2015 年 5 月提出)
特定使用成績調査 (レビー小体型認知症・長期使用)	500 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	2018 年 12 月 (最終報告書作成時)
製造販売後臨床試験 (レビー小体型認知症)	140 例	最終報告書作成時	実施中	2018 年 12 月 (最終報告書作成時)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査 (レビー小体型認知症・長期使用)	500 例	最終報告書作成時 安全性定期報告時	実施中	2018 年 12 月 (最終報告書作成時)
製造販売後臨床試験 (レビー小体型認知症)	140 例	最終報告書作成時	実施中	2018 年 12 月 (最終報告書作成時)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書を作成し，必要に応じて改訂するとともに医療従事者に提供する。 患者向医薬品ガイドを作成し，必要に応じて改訂するとともに医療従事者に提供する。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供・適正使用の徹底	実施期間：承認後 6 ヶ月間 評価の予定時期：2015 年 3 月 報告の予定時期：2015 年 5 月	終了
医療従事者向け適正使用ガイド，情報提供資材（診断基準）の作成・改訂・提供	安全性定期報告時	実施中
患者及び患者の家族向けパンフレットの作成・改訂・提供	安全性定期報告時	実施中