

審議結果報告書

平成 22 年 12 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] メマリー錠5 mg、同錠10 mg、同錠20 mg

[一 般 名] メマンチン塩酸塩

[申 請 者] 第一三共株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 2 月 5 日

[審議結果]

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

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

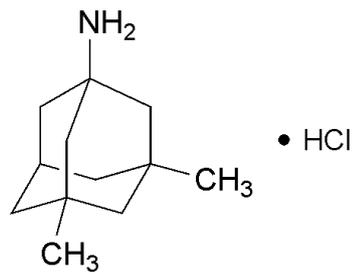
審査報告書

平成 22 年 11 月 12 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] メマリー錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名] メマンチン塩酸塩
[申 請 者] アスピオファーマ株式会社（現：第一三共株式会社）
[申請年月日] 平成 22 年 2 月 5 日
[剤型・含量] 1 錠中、メマンチン塩酸塩として 5 mg、10 mg 又は 20 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式：C₁₂H₂₁N・HCl

分子量：215.76

化学名：（日本名）3,5-ジメチルトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルアミン 一塩酸塩
（英 名）3,5-Dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamine monohydrochloride

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 22 年 11 月 12 日

- [販 売 名] メマリー錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名] メマンチン塩酸塩
[申 請 者] アスピオファーマ株式会社（現：第一三共株式会社）
[申請年月日] 平成 22 年 2 月 5 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、メマリー錠 20 mg の中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における安全性及び有効性、本薬長期投与時の安全性及び有効性等については、製造販売後臨床調査において情報収集し、ドネペジル塩酸塩との併用投与時の有効性及び安全性を製造販売後臨床試験において検討することが必要と考える。

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

- [効能・効果] 中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
[用法・用量] 通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5 mg から開始し、1 週間に 5 mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。

審査報告 (1)

平成 22 年 10 月 15 日

I. 申請品目

- [販 売 名] メマリー錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名] メマンチン塩酸塩
[申 請 者 名] アスピオファーマ株式会社 (現：第一三共株式会社)
[申 請 年 月 日] 平成 22 年 2 月 5 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中、メマンチン塩酸塩として 5 mg、10 mg 又は 20 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果] 中等度から高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
[申請時用法・用量] 通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5 mg から開始し、1 週間に 5 mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお、患者の状態に応じ適宜減量する。
[特 記 事 項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

メマンチン塩酸塩 (以下、「本薬」) は、19■年にドイツの Merz + Co. GmbH & Co. (現 Merz Pharmaceuticals GmbH、以下、「Merz 社」) によりドパミン遊離促進作用を主作用としたパーキンソン症候群治療薬として開発が開始され、19■年より (1) パーキンソン症候群、(2) 集中力・思考力障害、意欲・自立性の低下、日常生活動作の障害、抑うつ気分等の症状を呈する軽度及び中等度の脳機能障害、又は認知症症候群、(3) 脳・脊髄性痙性麻痺、の全て又は一部を適応として承認され、一部の国又は地域で販売が継続されている。

その後、19■年に、本薬がドパミン遊離促進作用を示す濃度の約 100 分の 1 の濃度でグルタミン酸神経系の *N*-methyl-D-aspartate (以下、「NMDA」) 受容体チャネル阻害作用を有することが見出され、本薬が NMDA 受容体チャネルの活性化を抑制することにより、過剰なグルタミン酸による神経細胞毒性や記憶・学習に深く関与する長期増強 (Long-term potentiation、以下、「LTP」) の形成障害を抑制し、記憶・学習障害等のアルツハイマー型認知症 (以下、「AD」) の症状を抑制することが期待された。

海外では、19■年から Merz 社により開発が進められ、2002 年 5 月に欧州で、「やや高度から高度のアルツハイマー型認知症」の効能・効果で承認されたのをはじめ、2010 年 9 月現在、本薬の錠剤及び液剤が欧州、米国を含む 70 カ国で主に「中等度から高度のアルツハイマー型認知症」を適応として承認されている。また、本薬の徐放製剤が 2010 年 6 月に米国で承認されている。

本邦では、19■年からサントリー株式会社 (申請時：アスピオファーマ株式会社) により開発され、今般、国内臨床試験成績等を基に、「中等度から高度アルツハイマー型認知症における認知症

症状の進行抑制」を効能・効果（案）として、製造販売承認申請がなされた。

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

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

メモリー錠（以下、「本剤」）は、1錠中に本薬（分子式 $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$ 、分子量 215.76）5、10又は20 mgを含有するフィルムコーティング錠である。

(1) 原薬

1) 特性

①構造

本薬の化学構造は、元素分析、塩素含量、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、水素核磁気共鳴スペクトル（以下、「 1H -NMR」）、炭素核磁気共鳴スペクトル、及びX線結晶構造解析により確認されている。

②一般特性

一般特性として、色及び形状、結晶性、溶解性、吸湿性、熱分析、pH、解離定数（以下、「pKa」）、分配係数、並びに結晶多形が検討された。本薬は白色の結晶性粉末であり、ギ酸又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水にやや溶けやすい。吸湿による質量の増加は、 $■^{\circ}C/■\%RH$ で $■\%$ 、 $■^{\circ}C/■\%RH$ で $■\%$ 、 $■^{\circ}C/■\%RH$ で $■\%$ であった。熱分析の結果、本薬は融解せず、昇華することが示された。本薬0.1 gを水10 mLに溶かした液のpHは5.6であった。pKaは10.58であった。1-オクタノールと各種pHの緩衝液間の分配係数は、pH1、pH7、pH12でそれぞれ0.11、0.32、1.49であった。粉末X線回折から、結晶性であることが示されたが、結晶多形は認められなかった。

2) 製造方法

原薬は、以下の4工程により製造される。

第一工程（合成1 $■$ ）： 出発物質A* 及び $■$ の混合物を $■$ した後、 $■$ と $■$ の混合液に加える。 $■$ を加え、分液後、 $■$ 層を濃縮して $■$ を得る。

第二工程（合成2 $■$ 、 $■$ ）： $■$ に $■$ 及び $■$ を加え、 $■$ する。 $■$ 及び $■$ を加えた後、 $■$ し、分液する。 $■$ 層を濃縮した後、得られた $■$ に $■$ を加え、 $■$ する。冷却後、析出した結晶を分取し、 $■$ を得る。

第三工程（ $■$ ）： $■$ に $■$ 、 $■$ 及び $■$ を加え、 $■$ し、ろ過する。 $■$ した後、 $■$ を加え、 $■$ する。冷却後、析出した結晶を分取し、結晶を $■$ して原薬を得る。

第四工程（包装）： $■$ のポリエチレン袋に入れ、 $■$ ドラムに詰める。

*新薬承認情報公開時に置き換えた

3) 重要工程の管理

第■工程及び第■工程が重要工程とされている。工程管理は設定されていない。

4) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状（色、形状、溶解性）、確認試験（IR、定性反応（塩化物））、純度試験（重金属、類縁物質（ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」）））、乾燥減量、強熱残分、及び含量（電位差滴定法）が設定されている。

5) 原薬の安定性

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

- ①長期保存試験（25℃/60%RH、■ポリエチレン袋/ファイバードラム、60 ヶ月）
 - ②加速試験（40℃/75%RH、■ポリエチレン袋/ファイバードラム、6 ヶ月）
 - ③苛酷試験－温度に対する安定性（■℃、■、■ ヶ月）
 - ④苛酷試験－温度に対する安定性（60℃、シャーレ（ガラス製蓋つき）、6 ヶ月）
 - ⑤苛酷試験－温度に対する安定性（■℃、■、■ ヶ月）
 - ⑥苛酷試験－湿度に対する安定性（25℃/90%RH、ガラス瓶（開放）、6 ヶ月）
 - ⑦苛酷試験－湿度に対する安定性（■℃/■%RH、■、■ ヶ月）
 - ⑧苛酷試験－湿度に対する安定性（40℃/75%RH、ガラス瓶（開放）、6 ヶ月）
 - ⑨苛酷試験－湿度に対する安定性（■℃/■%RH、■、■ ヶ月）
 - ⑩苛酷試験－光に対する安定性（25℃/60%RH、D₆₅光源、シャーレ開放（曝光）、■ ヶ月）
 - ⑪苛酷試験－光に対する安定性（25℃/60%RH、D₆₅光源、シャーレ/アルミホイル（遮光）、■ ヶ月）
- ※⑩、⑪の条件：総照度 ■ 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー ■ W・h/m²

①～⑪の全測定時点で、性状（色、形状）、■、■、類縁物質、乾燥減量及び含量（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））が測定された。

長期保存試験（①）、加速試験（②）及び苛酷試験（⑥～⑨）で乾燥減量値の増加が認められた。苛酷試験（③～⑤）及び苛酷試験（⑩及び⑪）では、いずれの試験項目においても、経時的な変化は認められなかった。

以上より、室温保存下でのリテスト期間は5年間とされた。

(2) 標準品又は標準物質

標準物質の規格及び試験方法として、性状（色、形状）、確認試験（IR、¹H-NMR）、類縁物質（GC）、乾燥減量及び含量（電位差滴定法）が設定されている。

(3) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、原薬、賦形剤（乳糖水和物、結晶セルロース）、崩壊剤（低置換度ヒドロキシプロ

ピルセルロース)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム)、コーティング剤(ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン)、着色剤(三酸化鉄(5 mg 錠のみ))、光沢化剤(カルナウバロウ)を含有するフィルムコーティング錠(本薬20mg 錠のみ割線入り)である。

2) 製剤設計

本薬は Merz 社からの導入品であるが、Merz 社の海外市販製剤には、本邦で使用実績のない添加剤()が配合されていたため、本邦では独自の製剤開発がなされた。申請製剤は、国内後期第Ⅱ相試験(IE2101 試験)以降に使用された製剤と同一処方である。

3) 製造方法

製剤は、以下の7工程により製造される。

第一工程(造粒工程)：精製水に を加えて攪拌溶解し、結合液とする。 、 、 を にて混合後、結合液を添加して造粒する。

第二工程(乾燥工程)：造粒品を にて乾燥する。

第三工程(整粒工程)：乾燥品を整粒機にて整粒する。

第四工程(混合工程)：整粒品に 、 及び を加え、拡散式混合機にて混合し、打錠用顆粒とする。

第五工程(打錠工程)：打錠用顆粒をロータリー打錠機にて圧縮成型し、素錠とする。

第六工程(コーティング工程)：精製水に 、 、 及び (5 mg 錠のみ)を加えて混合し、コーティング液とする。素錠にコーティング液をスプレーし、乾燥した後、カルナウバロウを添加し、艶出しを行う。

第七工程(包装・表示工程)

- ① Press Through Package (以下、「PTP」) /アルミピロー包装：PTP 包装機にてポリプロピレンフィルムを加熱成型後、錠剤を充てんし、アルミニウム箔を加熱シールする。シール品を裁断し、PTP シートとする。PTP シートにアルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムを用いシールしてピロー包装品とし、紙函に入れる。
- ② プラスチック瓶包装：ポリエチレン製ボトルに錠剤を充てんし、ポリエチレン製キャップを用いて装栓し、ラベルを貼付する。

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

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法の試験項目として、性状(色、形状)、確認試験(蛍光反応)、類縁物質(HPLC)、製剤均一性(含量均一性試験(HPLC))、溶出性(溶出試験法(HPLC))、含量(HPLC)が設定されている。

5) 製剤の安定性

安定性試験として、パイロットスケールで製造されたロットを用いて下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験 (25°C/60%RH、PTP/アルミピロー、36 ヶ月)
 - ②長期保存試験 (25°C/60%RH、プラスチック瓶、36 ヶ月)
 - ③中間的試験 (30°C/65%RH、PTP/アルミピロー、12 ヶ月)
 - ④中間的試験 (30°C/65%RH、プラスチック瓶、12 ヶ月)
 - ⑤加速試験 (40°C/75%RH、PTP/アルミピロー、6 ヶ月)
 - ⑥加速試験 (40°C/75%RH、プラスチック瓶、6 ヶ月)
 - ⑦苛酷試験－温度に対する安定性 (60°C、シャーレ開放、■ ヶ月)
 - ⑧苛酷試験－湿度に対する安定性 (25°C/90%RH、シャーレ開放、3 ヶ月)
 - ⑨苛酷試験－光に対する安定性 (D₆₅ ランプ、シャーレ開放 (曝光)、■ ヶ月)
 - ⑩苛酷試験－光に対する安定性 (D₆₅ ランプ、シャーレ/アルミホイル (遮光)、■ ヶ月)
- ※⑨～⑩の条件：総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上

①～⑩の全測定時点で性状、類縁物質、水分、溶出性、硬度及び含量が評価され、①及び②の開始時、■、■、■ 及び 36 ヶ月保存時に製剤均一性が、①及び②の開始時、■、■ 及び 36 ヶ月保存時に微生物限度が評価された。

本薬 5、10 及び 20 mg 錠のいずれにおいても、長期保存試験 (①及び②)、中間的試験 (③及び④)、加速試験 (⑤及び⑥) 及び苛酷試験 (⑦) で類縁物質量の増加が認められ、加速試験 (⑤及び⑥) では、5 及び 20 mg 錠で規格を逸脱した。また、いずれの製剤においても、苛酷試験 (⑦) では■の低下が、苛酷試験 (⑧) では■の増加及び■の低下が、苛酷試験 (⑨) では■の低下が認められた。苛酷試験 (⑩) では変化は認められなかった。

以上の試験結果から、本剤を PTP/アルミピロー包装又はプラスチック瓶で室温保存するときの有効期間は 36 ヶ月と設定された。

<審査の概要>

機構は、出発物質である 出発物質A* の製造過程で用いられる溶媒について尋ねたところ、申請者は、 出発物質A* の供給元の ■カ所のうち ■カ所で、「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」(医薬審第 307 号、平成 10 年 3 月 30 日) (以下、「ICH-Q3C」) においてクラス I とされている 溶媒A* を使用している旨回答したことから、機構は、当該溶媒を用いて製造した 出発物質A* を原薬の製造に用いないよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本原薬はグローバル市場に供給されており、確実な供給体制を敷くため、本邦向けに 溶媒A* を使用していない 出発物質A* のみを用いることはできない。 溶媒A* を使用して製造した 出発物質A* については、残留溶媒 (溶媒A*) の管理項目を設定し、ICH-Q3C における濃度限度値 (■ ppm) より厳しい ■ppm 未満で管理する。

機構は、以上の回答を了承し、本剤の品質について特段の問題はみられないと判断した。

*新薬承認情報公開時に置き換えた

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) NMDA 受容体に対する作用

①NMDA 受容体チャンネル親和性 (添付資料 4.2.1.1.1)

雄性 SD ラットの脳皮質神経細胞膜画分を用い、本薬の NMDA 受容体チャンネルに対する親和性を、グルタミン酸 (10 $\mu\text{mol/L}$) 及びグリシン (10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で NMDA 受容体チャンネルの Phenyl-cyclohexyl-piperidine (以下、「PCP」) 結合部位における MK-801 のトリチウム標識体 (以下、「 $^3\text{H-MK-801}$ 」) 5 nmol/L の結合に対する本薬の置換活性を指標に評価した (n=2)。 $^3\text{H-MK-801}$ の NMDA 受容体チャンネル結合に対する本薬の 50%抑制濃度 (以下、「 IC_{50} 」) は 1.47 $\mu\text{mol/L}$ であり、阻害定数 (以下、「 K_i 」) は 0.67 $\mu\text{mol/L}$ であった。

②各種受容体に対する親和性 (添付資料 4.2.1.1.2)

61 種類の受容体及びトランスポーターに結合する標識リガンドの特異的結合に対する本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ の置換活性を検討した結果、NMDA 受容体チャンネルの PCP 結合部位に対する置換活性は 91.08% であった。その他の 60 種類の受容体及びトランスポーターに対する置換活性は最大 44.98% であった。

③NMDA 受容体チャンネル阻害作用 (添付資料 4.2.1.1.3)

胎生 20~21 日のラットより調製した培養 12~15 日目の海馬神経細胞に、本薬 0.3、1.0、3.0、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ を累積的に添加したときの D-セリン 10 $\mu\text{mol/L}$ 存在下での NMDA 200 $\mu\text{mol/L}$ による誘発電流を -70 mV の膜電位固定下でホールセルパッチクランプ法にて測定した。本薬は濃度依存的に NMDA 誘発電流を抑制し、 IC_{50} は 1.56 ± 0.09 (平均値 \pm 標準誤差) $\mu\text{mol/L}$ であった (n=9)。一方、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid (以下、「AMPA」) 100 $\mu\text{mol/L}$ 及び γ -aminobutyric acid (以下、「GABA」) 10 $\mu\text{mol/L}$ による誘発電流を本薬は 30 $\mu\text{mol/L}$ まで抑制しなかった。また、NMDA 誘発電流抑制作用の発現速度 ($1/\tau_{\text{on}}$) は本薬の濃度に依存的であり、作用消失速度 ($1/\tau_{\text{off}}$) は本薬の濃度によらず一定であった。本薬の IC_{50} 付近 (1 $\mu\text{mol/L}$) における作用発現速度 ($1/\tau_{\text{on}} = 0.27 \text{ sec}^{-1}$) 及び作用消失速度 ($1/\tau_{\text{off}} = 0.19 \text{ sec}^{-1}$) は、MK-801 の IC_{50} (0.14 $\mu\text{mol/L}$) における推定作用発現速度 ($1/\tau_{\text{on}} = 0.029 \text{ sec}^{-1}$) 及び推定作用消失速度 ($1/\tau_{\text{off}} = 0.005 \text{ sec}^{-1}$) (Parsons CG et al. *Neuropharmacology*, 34:1239-58, 1995) よりも大きかった。さらに、D-セリン 10 $\mu\text{mol/L}$ 存在下での NMDA 200 $\mu\text{mol/L}$ 誘発電流に対する本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ の抑制作用を、種々の膜電位固定下 (-80 mV ~ +60 mV) で検討した結果、本薬による NMDA 受容体チャンネル阻害作用は、膜電位が浅くなるほど小さくなった。

2) シナプス可塑性障害に対する作用

①低濃度マグネシウム誘発長期増強形成障害モデルにおける作用 (添付資料 4.2.1.1.4)

雄性 SD ラットの海馬スライス標本 (n=6~7) に、本薬 1、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ 、MK-801 0.01、0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ 又は溶媒を添加し、7 時間以上プレインキュベートした後、灌流液中のマ

グネシウム（以下、「 Mg^{2+} 」）濃度を 1 mmol/L から 10 μ mol/L に低下させ（低濃度 Mg^{2+} 灌流）、その 60 分後にテタヌス刺激を加えた。低濃度 Mg^{2+} 灌流前 30 分間、低濃度 Mg^{2+} 灌流 45～60 分後、及びテタヌス刺激 30～60 分後に測定した集合興奮性シナプス後電位（field excitatory postsynaptic potential、以下、「fEPSP」）の立ち上がり相の傾き（スロープ）の各平均を指標に、低濃度 Mg^{2+} 灌流により誘発される LTP 形成障害に対する本薬及び MK-801 の作用を評価した。溶媒群の低濃度 Mg^{2+} 灌流 45～60 分後の fEPSP スロープは、低濃度 Mg^{2+} 灌流前に比べて 87.2 \pm 10.6%（平均値 \pm 標準誤差、以下同様）増大し、テタヌス刺激後の fEPSP スロープは、テタヌス刺激前に比べて 4.1 \pm 9.8% 低下した。本薬 1、10 及び 30 μ mol/L 群の、低濃度 Mg^{2+} 灌流前に対する灌流後の fEPSP スロープは、84.1 \pm 11.6、30.1 \pm 4.9 及び 32.8 \pm 7.4% 増大し、本薬 10 及び 30 μ mol/L は低濃度 Mg^{2+} による fEPSP 増強を抑制した。また、テタヌス刺激前に対するテタヌス刺激後の fEPSP スロープは、43.4 \pm 8.4、61.5 \pm 5.3 及び 14.9 \pm 2.8% 増大し、本薬 1 及び 10 μ mol/L は LTP 形成障害を抑制した。MK-801 0.01、0.1 及び 1 μ mol/L 群では、低濃度 Mg^{2+} 灌流後の fEPSP スロープの増大率は MK-801 の濃度依存的に減少したが、テタヌス刺激後の fEPSP スロープはいずれの濃度でも増大しなかった。

以上より、申請者は、低濃度 Mg^{2+} により誘発される LTP 形成障害に対する本薬の抑制作用が示されたと考察している。

②NMDA 誘発学習障害抑制作用（添付資料 4.2.1.1.5）

雄性 SD ラット（160～180 g 又は 200～220 g、n=8～16）に、スタート室、明室、暗室の 3 つのコンパートメントで構成された受動的回避学習装置を用いて学習訓練を行い、訓練の 24 時間後に保持試験を行った。保持試験では、スタート室を離れる時間及び暗室に入るまでの時間を指標に受動的回避学習を評価した。NMDA 12.5、25 及び 50 mg/kg を学習訓練 30 分前に腹腔内投与したとき、用量依存的に受動的回避学習障害が惹起されたが、NMDA 25 mg/kg を学習訓練 24 時間前に腹腔内投与しても、受動的回避学習障害は惹起されなかった。本薬 2.5、5.0 及び 10 mg/kg 又は溶媒を学習訓練 30 分前に NMDA 25 mg/kg と同時に腹腔内投与したところ、本薬 2.5 及び 5 mg/kg は受動的回避学習障害を有意に抑制したが、10 mg/kg は抑制しなかった。

以上より、申請者は、NMDA 腹腔内投与による学習障害には神経細胞傷害は関係しておらず、本薬は神経細胞傷害によらないと考えられる NMDA 誘発受動的回避学習障害を抑制することが示されたと考察している。

3) 神経細胞傷害に対する作用

①アミロイドベータ 25-35 とグルタミン酸の併用により誘発される神経細胞傷害に対する作用（添付資料 4.2.1.1.6）

胎生 18 日の Wistar ラットより調製した培養 7 日目の大脳皮質神経細胞に、アミロイドベータ 25-35（以下、「 $A\beta_{25-35}$ 」）1 μ mol/L 又は溶媒を添加して 2 日間培養し、さらにグルタミン酸 50 μ mol/L 又は溶媒を添加して 1 日培養後の細胞生存率（MTT アッセイ）を指標に神経細胞障害を評価した。細胞生存率は、溶媒群を 100%、 $A\beta_{25-35}$ +グルタミン酸群を 0% として算出した。 $A\beta_{25-35}$ 単独及びグルタミン酸単独群の生存率の平均値は、94 及び 83% であった。本薬 0.1、0.3、1.0 及び 3.0 μ mol/L、をグルタミン酸添加直前に添加したときの細胞生

存率の平均値は、41、71、111 及び 99%、MK-801 0.001、0.003、0.01 及び 0.03 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの細胞生存率の平均値は、65、71、85 及び 97%であった ($n=8$)。本薬及び MK-801 は、いずれも濃度依存的に神経細胞傷害を抑制し、 IC_{50} は 0.13 及び 0.0004 $\mu\text{mol/L}$ であった。

② $\text{A}\beta_{1-40}$ とイボテン酸の両側海馬内注入ラットモデルにおける学習障害抑制作用 (添付資料 4.2.1.1.7、4.2.1.1.8、4.2.1.1.9)

雄性 F344 ラット (10 週齢、 $n=8\sim 14$) の両側海馬内に、 $\text{A}\beta_{1-40}$ (4 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、1 μL) を 2 ヲ所ずつ計 4 ヲ所に注入し、その 2 日後に、同部位にイボテン酸 (0.6 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、0.5 μL) を注入した。 $\text{A}\beta_{1-40}$ 注入 5 週間後から水迷路学習課題 [獲得試行 (4 日間、1 日 4 回試行) 及び探索試行 (獲得試行終了 2 時間後 1 回試行)] を実施した。神経細胞傷害は、学習実験終了翌日に採取した海馬の粗細胞膜画分の末梢性ベンゾジアゼピン結合部位 (peripheral type benzodiazepine binding site、以下、「PTBBS」) (神経細胞傷害に伴って増加するグリオシスのマーカー) に対する ^3H -PK11195 の特異的結合量 (以下、「PTBBS レベル」) を指標に評価した。獲得試行及び探索試行は、プラットホームまで泳いで到達するまでの時間 (以下、「逃避潜時」) 及びプラットホームのあった場所を横切る回数でそれぞれ評価した。 $\text{A}\beta_{1-40}$ 注入 24 時間前より溶媒を 6 週間持続皮下投与した群 (以下、「溶媒群」) では偽手術群 (両側海馬内に生理食塩水を投与した群) と比較して、獲得試行では逃避潜時が有意に延長し、探索試行では横切る回数が有意に減少した。また、偽手術群と比較して溶媒群の PTBBS レベルは高く、 $\text{A}\beta_{1-40}$ とイボテン酸の注入により神経細胞傷害が惹起されたことが示唆された。本薬 10 及び 20 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を $\text{A}\beta_{1-40}$ 注入 24 時間前より 6 週間持続皮下投与した結果、いずれの群でも獲得試行では溶媒群でみられた逃避潜時の延長の短縮、探索試行では横切る回数の減少の抑制傾向、並びに溶媒群でみられた PTBBS レベルの増加の抑制が認められた。本薬 5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ は、逃避潜時の延長、探索試行の横切る回数の減少及び PTBBS レベルの増加に影響しなかった。

また、MK-801 0.312、0.624 及び 1.248 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を $\text{A}\beta_{1-40}$ 注入 24 時間前より 6 週間持続皮下投与したとき、0.312 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ は溶媒群でみられた逃避潜時の延長、横切る回数の減少及び PTBBS レベルの増加のいずれに対しても影響しなかった。0.624 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ は溶媒群でみられた横切る回数の減少に影響せず、逃避潜時を溶媒群よりもさらに延長したが、PTBBS レベルの増加を抑制した。1.248 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 群では投与 10 日までに全例が死亡した。

以上より、申請者は、 $\text{A}\beta_{1-40}$ 及びイボテン酸の両側海馬内注入ラットモデルにおける水迷路学習障害に対し、本薬 10 及び 20 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の持続皮下投与は神経細胞保護作用に基づくと考えられる学習障害抑制作用を示し、MK-801 は 0.624 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ で神経細胞保護作用を示したものの、学習障害を増悪させたと考察している。

③正常ラットの記憶・学習能に対する作用 (添付資料 4.2.1.1.10)

雄性 F344 ラット (10 週齢、 $n=12\sim 13$) に、本薬 20 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、MK-801 0.624 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 又は溶媒を 10 日間持続皮下投与し、被験薬投与開始 7 日後から、上記②と同様の水迷路学習課題を実施した。獲得試行において、本薬群では溶媒群と同様に、逃避潜時が経日的に短縮し、MK-801 群では溶媒群に比べ逃避潜時が有意に延長した。探索試行では、本薬群と溶媒群の間で横切る回数に差はなかったが、MK-801 群では溶媒群に比べ横切る回数が減少した。

以上より、申請者は、 $A\beta_{1-40}$ とイボテン酸による神経細胞傷害に対する保護作用を示す用量の本薬は、正常ラットの水迷路学習に影響を及ぼさなかったが、MK-801 は学習障害を惹起することが明らかとなったと考察している。

4) 代謝物の薬理

①本薬代謝物の NMDA 受容体チャネル親和性 (添付資料 4.2.1.1.1)

雄性 SD ラットの脳皮質神経細胞膜画分を用い、本薬の ■ 種類の代謝物の NMDA 受容体チャネルに対する親和性を、1) ①と同様の方法で評価した結果、代謝物のうち、最も親和性の高かった ■ の ^3H -MK-801 に対する置換活性 ($IC_{50}=19.95 \mu\text{mol/L}$, $K_i=9.07 \mu\text{mol/L}$) は、本薬の置換活性 ($IC_{50}=1.47 \mu\text{mol/L}$, $K_i=0.67 \mu\text{mol/L}$) の 1/10 以下であった。

②本薬代謝物の NMDA 受容体チャネル阻害作用 (添付資料 4.2.1.1.11)

本薬の代謝物のうち、 ^3H -MK-801 に対する置換活性が最も高かった ■ を含め、■、■、■及び■の 4 化合物について、ラット海馬初代培養神経細胞を用いた膜電位固定下 (-70 mV) での NMDA ($200 \mu\text{mol/L}$ 、D-セリン $10 \mu\text{mol/L}$ 存在下) 誘発電流に対する抑制作用を検討した結果、各代謝物の IC_{50} は 30.07、68.45、30.78 及び 37.21 $\mu\text{mol/L}$ であり、いずれも本薬の IC_{50} ($1.56 \mu\text{mol/L}$) より大きかった。

(2) 副次的薬理試験

資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

1) 一般症状・行動及び中枢神経系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.1、4.2.1.3.2)

①マウスの一般症状及び行動に及ぼす影響

雌性 Naval Medical Research Institute (以下、「NMRI」) マウス (18~22 g, n=8) に、本薬 10、30 及び 100 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、一般症状及び行動に及ぼす影響を観察した (Irwin 法)。30 mg/kg 以上の群で体勢反応の軽度低下、100 mg/kg 群ではさらに反応性、触・疼痛反応、驚愕反応、同側屈筋反射、正向反射及び握力の低下もしくは抑制、並びに常同行動、挙尾反応、振戦、異常姿勢及び歩行失調が認められた。

②マウスの自発運動量に及ぼす影響

雌性 NMRI マウス (18~23 g, n=10) に、本薬 5、15 及び 50 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与した。本薬 5 mg/kg 以上の群で自発運動量が増加した。

③マウスのヘキソバルビタール誘発睡眠時間に及ぼす影響

雌雄 NMRI マウス (20~24 g、雌雄各 n=5) に、本薬 15、30 及び 60 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、60 分後にヘキソバルビタールを静脈内投与した。本薬 30 mg/kg 以上の群でヘキソバルビタール誘発睡眠時間が延長した。

④マウスの電撃痙攣に及ぼす影響

雌性 NMRI マウス (18~23 g, n=5) に、本薬 10、15、22 及び 33 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、60 分後に電撃 (45 mA、0.7 秒) を与えた。本薬は用量依存的な抗痙攣作用を示した (50%有効量 (以下、「ED₅₀」) =18.4 mg/kg)。

雌性 NMRI マウス (19~23 g, n=5) に、本薬 10、30 及び 100 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、60 分後に痙攣閾値下電撃 (5 mA、0.8 秒) を与えた。本薬群で痙攣は認められなかった。

⑤マウスのペンテトラゾール誘発痙攣に及ぼす影響

雌性 NMRI マウス (19~23 g, n=5) に、本薬 10、15、22 及び 33 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、60 分後にペンテトラゾール (110 mg/kg) を皮下投与した。本薬群で抗痙攣作用は認められず、22 mg/kg 以上の群で溶媒群と比較して有意な痙攣の出現頻度の増加が認められた。

雌性 NMRI マウス (19~23 g, n=10) に、本薬 10、30 及び 100 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、投与後 60 分に痙攣を誘発しない用量のペンテトラゾール (50 mg/kg) を皮下投与した。本薬は用量依存的な痙攣誘発作用 (ED₅₀=17.8 mg/kg) を示した。

⑥マウスの酢酸誘発ライジング (疼痛反応) に及ぼす影響

雌性 NMRI マウス (n=10) に、本薬 10、30 及び 100 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、60 分後に 1%酢酸を 10 mL/kg で腹腔内投与した。本薬は酢酸ライジング反応を用量依存的に抑制 (ED₅₀=44.9 mg/kg) した。

⑦ラットの熱刺激に及ぼす影響

雌性 SD ラット (158~184 g, n=10) に、本薬 10、20 及び 40 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、30 分及び 60 分後にラットの尾に熱刺激を加えた。本薬群で痛み反応を示すまでの時間に対する影響は示されなかった。

⑧マウスの体温に及ぼす影響

雌性 NMRI マウス (18~22 g, n=8) に、本薬 10、30 及び 100 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、1 時間後にレセルピン (5 mg/kg) を腹腔内投与した。本薬は 10 mg/kg 以上で、レセルピン誘発体温低下を抑制した。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4、4.2.1.3.5、4.2.1.3.6)

①In vitro 試験

hERG (ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子) 型 K⁺チャンネルを発現させた CHO 細胞に、本薬 10、30 及び 100 µmol/L を添加した。本薬は 100 µmol/L (ヒトに本薬 20 mg を反復投与したときの平均血漿中濃度 (0.83 µmol/L) の 120 倍) で膜電位変化を 29%、K⁺チャンネル電流を 15% 抑制した。

②In vivo 試験

雌性ビーグル犬 (11.7~12.8 kg, n=5) に、溶媒、本薬 3 mg/kg、本薬 10 mg/kg、本薬 30 mg/kg の順で十二指腸内に単回投与したとき、溶媒投与後の変化と比較して、本薬 10 mg/kg 以上の投与により心拍出量及び一回拍出量は有意に減少し、30 mg/kg の投与でさらに左心室収縮期圧が有意に減少したが、末梢動脈圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍数、左室内圧最大上昇速度 (LV dP/dt max)、中心静脈圧、血中酸素分圧及び血液 pH に変化は認められなかった。また、溶媒投与前及び本薬最終投与後の測定以降にノルアドレナリン (2 µg/kg) 及びイソプロテレノール (2 µg/kg) を静脈内投与したが、ノルアドレナリン及びイソプロテレノールの血圧及び心拍数に及ぼす作用に本薬は影響しなかった。

雌雄ビーグル犬 (6.7~11.5 kg、雌雄各 n=4) に、本薬 0.3、3.0、6.0 及び 10 mg/kg/日又は対照 (カプセルのみ) を 7 日間毎に漸増させながら 28 日間経口投与し、血圧、心拍数及び心電図パラメータ (PR、RR、QRS 及び QT 間隔) をテレメトリー法により連続的に測定した。本薬 6.0 及び 10 mg/kg 群の雄で用量依存的に心拍数が増加したが、溶媒群との間に有意差はなかった。本薬は、血圧及び心電図パラメータ並びに一般状態及び体重に影響を及ぼさなかった。

3) 自律神経系・平滑筋に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.1、4.2.1.3.2)

雌性 Hartley モルモット (388~510 g, n=6) の摘出回腸標本に、本薬 1×10^{-9} ~ 1×10^{-3} g/mL (4.6 nmol/L~4.6 mmol/L) を加えた時の収縮反応を測定した。本薬 1×10^{-5} g/mL (46 µmol/L) 以上で収縮が認められ、 1×10^{-4} g/mL (460 µmol/L) で最大収縮 (アセチルコリン (以下、「ACh」) 5×10^{-7} g/mL による収縮の 26%相当) が認められたが、 1×10^{-3} g/mL (4.6 mmol/L) では収縮は減弱 (ACh 5×10^{-7} g/mL による収縮の 9%相当) した。本薬による収縮反応を、パパベリン (3×10^{-5} g/mL)、アンタゾリン (3×10^{-8} g/mL) 及びアトロピン (3×10^{-8} g/mL) は抑制しなかった。また、ACh (5×10^{-7} g/mL)、ヒスタミン (5×10^{-8} g/mL)、塩化バリウム (2×10^{-4} g/mL) 及びセロトニン (1.5×10^{-8} g/mL) による収縮反応を、本薬は 1×10^{-5} g/mL (46 µmol/L) 以上で濃度依存的に抑制した。

4) 消化器系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.1、4.2.1.3.2)

雌性 SD ラット (n=10) に、本薬 10、20 及び 40 mg/kg 又は溶媒を経口投与し、1 時間後に 10%炭末と 5%アラビアゴム末の混合液 10 mL/kg を経口投与した。混合液投与 3 時間後の盲腸内の炭末の有無により腸管輸送能を評価したところ、本薬は腸管輸送能を抑制し、ED₅₀ 値は約 20 mg/kg であった。

5) 尿量・尿中電解質排泄に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.1、4.2.1.3.2)

雌性 SD ラット (158~186 g, n=10) に、本薬 10、20 及び 40 mg/kg、フロセミド 20 mg/kg、又は溶媒を経口投与し、投与 24 時間後までの尿を採取した。被験薬投与後 0~2、0~3、0~4 及び 0~5 時間の積算尿において、本薬 20 mg/kg 以上の群の Na⁺及び Cl⁻の総排泄量は溶媒群に対し有意に大きく、本薬 40 mg/kg 群では尿量も溶媒群に対し有意に大きかったが、K⁺の排泄量に対する影響はみられなかった。投与後 0~24 時間の積算尿では、いずれの測定項目についても変化はみられなかった。フロセミド群の投与後 0~1、0~2、0~3、0~4 及び 0~5 時間の積算尿における Na⁺、K⁺及び Cl⁻の排泄量は、溶媒群に対し有意に大きかった。投与後 0~

24 時間の積算尿では、いずれの測定項目についても変化はみられなかった。

(4) 薬力学的相互作用試験

資料は提出されていない。

<審査の概要>

(1) 本薬高用量投与時の作用について

機構は、低濃度 Mg^{2+} 誘発 LTP 形成障害に対して、本薬の高用量 (30 $\mu\text{mol/L}$) 処置では抑制作用が認められなかった理由、並びに NMDA 誘発学習障害に対して高用量 (10 mg/kg) 投与群では抑制作用が認められなかった理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

1) 低濃度 Mg^{2+} 誘発 LTP 形成障害

低濃度 Mg^{2+} で誘発される LTP 形成障害は、 Mg^{2+} ブロックの軽減した NMDA 受容体チャンネルがシナプス間隙のグルタミン酸によって持続的に活性化されることによりバックグラウンドレベルのシナプス後膜電位変化 (シナプティックノイズ) が増大し、LTP 形成に必要なシグナル/ノイズ比が不十分になることによって引き起こされると考えられる。一方、テタヌス電気刺激 (100 Hz、1 秒) による LTP 誘導時には、より高濃度のグルタミン酸が遊離されるため、シナプス後膜は更に大きく脱分極することから、LTP 形成には NMDA 受容体チャンネルの活性化が重要となる。本薬の NMDA 受容体チャンネルに対する阻害作用は、膜電位が高くなるほど弱くなるという膜電位依存性を示すこと (「(1) 1) ③NMDA 受容体チャンネル阻害作用」参照) から、本薬の NMDA 受容体チャンネル阻害には膜電位が高いほど高濃度を要すると考えられることも踏まえると、本薬 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ はシナプティックノイズを解消することで LTP 形成障害に対する抑制作用を示したのに対し、本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ では LTP 形成に必要な NMDA 受容体チャンネルの活性化まで抑制したために、LTP 形成障害に対する抑制が認められなかったと考える。

2) NMDA 誘発学習障害

NMDA 誘発学習障害は、持続的な NMDA 受容体チャンネルの活性化によるシナプティックノイズの増大のため、LTP が形成されにくくなったことに起因すると考えられる。本薬 5 及び 10 mg/kg をラットに腹腔内投与したときの血清中濃度は 1.0 及び 2.3 $\mu\text{mol/L}$ であり (Dnaysz W et al. *Neurosci Biobehav Rev*, 21:455-68, 1997)、脳内 (細胞外) 濃度は血清中濃度とほぼ同程度であるという報告 (Hesselink MB et al. *Pharm Res*, 16:637-42, 1999) があること、NMDA 及び低濃度 Mg^{2+} で誘発される LTP 形成障害が本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ で抑制されることから (Zajaczkowski W et al. *Neuropharmacology*, 36:961-71, 1997 及び「(1) 2) ①低濃度マグネシウム誘発長期増強形成障害モデルにおける作用」参照)、上記 (1) 2) ②の試験で用いた本薬 5 及び 10 mg/kg においては LTP 形成を障害するシナプティックノイズが解消されると考える。一方、本薬は濃度依存的な LTP 形成抑制作用を示すことから (Frankiewicz T et al. *Br J Pharmacol*, 117:689-97, 1996)、*in vivo* でも用量が高くなれば本薬自体によって学習障害が惹起されると考えられる。上記 (1) 1) ②の試験と同様の方法で、正常ラットの受動的回避学習に対する本薬単独投与 (腹腔内投与) の作用を検討した文献報告 (Misztal M et al. *Behav Pharmacol*, 6:550-61, 1995) において、5 mg/kg 投与時には影響はみられなかったが、10 及び 20 mg/kg 投与では学習障害が認められた

ことも踏まえると、10 mg/kg においては、NMDA によるシナプティックノイズを解消する作用はあるものの、本薬自体による LTP 形成抑制に起因した学習障害を引き起こしたため、NMDA 誘発学習障害に対する抑制作用が認められなかったと推察する。

機構は、臨床において本薬を高用量投与した場合に、学習障害が惹起される可能性はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。NMDA 受容体の活性化は LTP 形成自体にも大きな役割を有しているため、本薬が、低親和性 NMDA 受容体チャネル拮抗薬であり、その作用は膜電位依存性で、作用発現と消失が速やかであるという性質を有していても、高用量では、濃度依存的な LTP 形成抑制作用に基づく学習障害を誘起する可能性があると考えられる。一方、上述のように正常ラットにおいて受動的回避学習障害を惹起したと報告されている本薬 10 mg/kg を腹腔内投与したときの血清中濃度は、投与 60 分後において 2.3 $\mu\text{mol/L}$ (412 ng/mL) であることが示されており、この濃度はヒトに本薬 20 mg を 24 週間反復投与したときの平均血漿中濃度である 0.83 $\mu\text{mol/L}$ (149 ng/mL) (「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 2) AD 患者における国内反復投与試験②」参照) の約 2.8 倍に相当することから、本薬の臨床での維持用量である 20 mg 以下において学習障害 (認知機能低下) を惹起する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、本薬の NMDA チャネル阻害作用が示され、NMDA 受容体の活性化を介した各種学習障害動物モデルで有効性が確認されていることから、AD に対する本薬の有効性を示唆するデータは示されていると考えるが、本薬の高用量投与時に学習障害が惹起された試験成績も示されていることから、非臨床試験でみられた本薬による学習障害に関しては添付文書において適切に情報提供する必要がある。また、安全性薬理試験で本薬によるペンテトラゾール誘発痙攣の増強及び中枢性の作用がみられたが、臨床試験において特段問題となる中枢性の有害事象は認められていないことから (「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」参照)、安全性薬理試験でみられた所見が臨床で問題となる可能性は低いと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬及び代謝物の試料中濃度は、バリデートされたガスクロマトグラフィー質量分析装置 (以下、「GC-MS」) 又は液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いて測定された。試料中放射能は、液体シンチレーション計測法により測定された。なお、血漿中本薬濃度の定量下限はラットで 5 ng/mL、ヒヒで 3 ng/mL、ウサギ及びイヌで 10 ng/mL であった。

(1) 吸収

1) 経口投与

①単回投与 (添付資料 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.3.23 (参考資料))

雄性ラット (n=5) に本薬の ^{14}C -標識体 12 mg/kg を単回経口投与したとき、血液中放射能濃度は投与 1 時間後に最高濃度に達し、その後二相性の消失を示した。

雌雄ラット (雄: n=5/時点、雌: n=4~5/時点) に本薬 25、50 及び 100 mg/kg を単回経口

投与したとき、本薬の最高血漿中濃度到達時間（以下、「 t_{max} 」）は、雄で 0.5 時間（平均値、以下同様）、雌で 0.5～1.0 時間であり、最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）は雄で 1,040、2,390 及び 4,360 ng/mL、雌で 1,640、2,440 及び 4,940 ng/mL、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{∞} 」）は、雄で 6,403、18,424 及び 52,158 ng·h/mL、雌で 9,813、25,492 及び 79,681 ng·h/mL であった。また、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は雄で 5.74、7.04 及び 6.70 時間、雌で 5.69、9.36 及び 9.39 時間であった

雄性ヒヒ（ $n=2$ ）に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中最高放射能濃度は 1,197 ng·eq./mL、 t_{max} は 1.7 時間、 $t_{1/2}$ は 8 時間であった。

②反復投与（添付資料 4.2.2.2.6、4.2.3.5.2.2、4.2.3.2.6、4.2.3.2.7、4.2.3.2.10、4.2.3.7.3.6）

雄性ラット（ $n=9\sim 10$ /時点）に本薬 20、40 及び 70 mg/kg、雌性ラット（ $n=7\sim 10$ ）に 15、30 及び 50 mg/kg を 52 週間混餌投与したとき、低用量（20 及び 15 mg/kg）及び中用量（40 及び 30 mg/kg）では雌雄ともに第 26 週まで血清中濃度は増加し、第 26 週の血清中濃度は第 2 週の 2.2～3.0 倍となり、第 26 週と第 52 週はほぼ同様の濃度を示した。一方、高用量（70 及び 50 mg/kg）では第 52 週まで血清中濃度の増加が続き、第 52 週の血清中濃度は第 2 週の約 4 倍であった。

妊娠ウサギ（ $n=4\sim 5$ ）に本薬 3、10 及び 30 mg/kg を 13 日間反復経口投与したとき、初回投与日の t_{max} は 1.0～1.2 時間、 $t_{1/2}$ は 2.05～3.28 時間であり、 C_{max} 及び AUC_{∞} は投与量に概ね比例して増加した。投与 13 日の本薬の血漿中濃度は初回投与日と概ね同様に推移した。

雌雄イヌ（雌雄各 $n=3$ ）に本薬 3、6 及び 9 mg/kg、並びに 6、12 及び 18 mg/kg の順に各用量を 5 日間ずつ、15 日間反復経口投与したとき、最終投与日の本薬 18 mg/kg 投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} は、9 mg/kg 投与時のほぼ 2 倍であった。最終投与日の $t_{1/2}$ は 5.42～6.57 時間であり、 t_{max} は雌の本薬 18 mg/kg 投与時で 4.0 時間、他の群で 1.3～1.7 時間であった。雌雄イヌ（雌雄各 $n=6$ ）に本薬 0.25、0.75 及び 1.5 mg/kg/日から投与開始し、1 週間ごとに増量して、投与第 4 週より 3、6 及び 12 mg/kg、投与第 11 週より 3、9 及び 15 mg/kg、投与第 12 週より 3、9 及び 18 mg/kg を投与第 26 週まで反復経口投与したとき、投与第 13 週の血漿中濃度に対する投与第 26 週の比（26 週/13 週）はほぼ 1 であった（0.84～1.16）。

雌雄ヒヒ（雌雄各 $n=2$ ）に本薬 8 mg/kg を 14 日間反復経口投与したとき、投与第 12 日の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{∞} は、雄で初回投与日の 2.4 及び 2.1 倍、雌で 1.4 及び 1.7 倍であったが、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は初回投与日と同様であった。初回投与日及び投与第 12 日の血漿中本薬濃度の推移に雌雄の差は認められなかった。雌雄ヒヒ（雌雄各 $n=4\sim 6$ ）に本薬 2、4 及び 8 mg/kg を 52 週間反復経口投与したとき、投与第 13 週の血漿中本薬濃度（投与後 24 時間値）に対する投与第 52 週の比（52 週/13 週）は 1 未満（0.73～0.99）であった。

(2) 分布

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

雄性アルビノラット及び有色ラット（各 $n=1$ /時点）に本薬の ^{14}C -標識体 80 mg/kg を単回経口投与し、投与後 28 日までの放射能の組織内分布を全身オートラジオグラフィにより検討した。アルビノラットにおいて、脾臓以外の組織の放射能濃度は投与後 1 又は 6 時間で最大となり、その後漸次減少し、投与後 4 日には皮膚以外の組織で検出限界以下となった。骨を除く

ほとんどの組織において放射能濃度は血液よりも高く、特に消化管内容物、陰茎、腎臓、尿路、肝臓、肺、副腎、涙腺、ハーダー氏腺、唾液腺及び脾臓で高かった。有色ラットにおいて、投与 12 及び 24 時間後の皮膚の有色素部分の放射能濃度は皮膚の無色素部分より高く、放射能はメラニン細胞の存在する基底層に分布し、また、ブドウ膜に高濃度の放射能が認められた。有色素部分の皮膚及びブドウ膜の放射能濃度は投与 6 時間後で最大となった。アルビノラットの眼内放射能濃度は投与後 6 時間に最高濃度 (7.32 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$) に達し、その後速やかに低下した。一方、有色ラットの眼内放射能濃度は、投与後 6 時間に最高濃度 (69.4 $\mu\text{g}\cdot\text{eq./g}$) に達した後、投与後 28 日でも放射能が検出され、アルビノラットより高く推移した。

雄性アルビノラットに本薬の ^{14}C -標識体 0.5 (n=3/時点) 及び 12 mg/kg (n=4~7/時点) を単回投与後 24 時間における精巣、肺、肝臓、腎臓及び腸管の脂肪の放射能濃度は血液の 12~36 倍であった。本薬の ^{14}C -標識体 12 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復投与後の組織中放射能濃度は単回投与時の 2.6 倍に増加し、10 日間反復投与後の組織中放射能濃度は 5 日間の反復投与後と同じ程度であった。10 日間の反復投与終了後の副腎、心臓及び甲状腺からの放射能の消失は、他の組織に比べて遅かった。

2) 脳への分布 (添付資料 4.2.2.3.2)

雌雄ラット (雌雄各 n=4/時点) に本薬 30 mg/kg を 29 日間混餌投与したとき、最終投与後の脳内における本薬の時間 0 から投与 24 時間後まで 2 時間毎に測定した濃度から算出した濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-24} 」) は、血漿中における本薬の AUC_{0-24} に対して雄で 18 倍、雌で 25 倍であった。

3) 眼組織中分布 (添付資料 4.2.3.7.3.1)

雄性アルビノラット及び雄性有色ラット (各 n=10) に本薬を 80、120 及び 180 mg/kg を 6 週間反復混餌投与したとき、投与第 45 日の本薬の血漿中濃度はアルビノラットで 1.7 ± 1.0 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 3.2 ± 1.1 及び 5.8 ± 1.8 $\mu\text{g/mL}$ 、有色ラットで 1.5 ± 0.7 、 3.3 ± 1.4 及び 8.5 ± 2.1 $\mu\text{g/mL}$ であり、涙液中濃度はアルビノラットで 24.9 ± 5.8 、 36.6 ± 7.9 及び 168.0 ± 82.8 $\mu\text{g/g}$ 、有色ラットで 18.2 ± 6.1 、 40.8 ± 22.8 及び 114.7 ± 25.2 $\mu\text{g/g}$ であった。アルビノラットではハーダー氏腺 (平均値 : 519.5、680.5 及び 981 $\mu\text{g/g}$)、有色ラットではハーダー氏腺 (平均値 : 380.7、636.6 及び 859.4 $\mu\text{g/g}$) 及び虹彩 (全例の混合試料の濃度 : 80 及び 120 mg/kg 投与で 2,304.4 及び 6,340.1 $\mu\text{g/g}$) に高濃度で検出され、虹彩における本薬濃度は有色ラットでアルビノラットの 37~47 倍の値を示し、虹彩以外の眼組織における本薬濃度は有色ラットでアルビノラットの 0.73~2.9 倍の値を示した。

4) 血漿蛋白結合及び血球移行性 (添付資料 4.2.2.3.6、4.3.24 (参考資料))

雄性マウス、雄性ラット、雌性ウサギ、雄性イヌ及び雌雄ヒヒの血漿に本薬の ^{14}C -標識体 103~8,360 ng $\cdot\text{eq./mL}$ (ウサギのみ 100~8,380 ng $\cdot\text{eq./mL}$) (最終濃度) を添加し、37°C で 15 分間インキュベートしたとき、各動物種の血漿に対する本薬の血漿蛋白結合率の平均値は 33.8~45.6% であり、蛋白結合率に種差及び濃度依存性は認められなかった。

雌性ヒヒ (n=2) に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を 1 日 1 回 (投与 1 及び 7 日目) 又は 2 回 (投与 2~6 日目)、7 日間反復経口投与したとき、放射能の血液/血漿中濃度比は 0.745 であった。

5) 胎盤・胎児移行性 (添付資料 4.2.2.3.7)

妊娠 19 日目のウサギ (n=2~3/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 0.5 時間後には母動物の胎盤及び羊水並びに胎児血液中に放射能が検出され、胎児の血液中放射能濃度は投与 4 時間後までは母動物の 41~54% であり、投与 24 時間後以降は母動物と同程度であった。

(3) 代謝

1) 尿中代謝物 (添付資料 4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.4.7)

マウスに本薬 80 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与、ラットに本薬 80 mg/kg を単回経口投与及びヒヒに本薬 8 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、マウス及びラットでは最終投与後 0~8 時間、ヒヒでは最終投与後 0~24 時間に採取した尿中における本薬の代謝物を分析した。尿中の本薬と本薬の代謝物を合わせた総濃度に対して 5% 以上存在する本薬関連物質は、マウスで本薬の未変化体 (70.1%) 及び 3-ヒドロキシメチル体 (10.2%)、ラットで 3-ヒドロキシメチル体 (54.2%)、本薬の未変化体 (25.7%)、4-ヒドロキシ体 (以下、「4-OH 体」) (7.84%) 及び 3-カルボキシル体 (6.37%)、ヒヒで 1-ニトロ-7-OH 体の異性体* (42.4%)、3-ヒドロキシメチル体 (9.99%)、7-OH 体 (9.89%)、6-OH 体 (9.72%)、本薬の未変化体 (8.39%)、4-OH 体 (6.04%) 及び 1-ニトロ-7-OH 体 (5.61%) であった。

2) 肝薬物代謝酵素誘導 (添付資料 4.2.2.4.9)

雄性ラット (n=3) に本薬 12 mg/kg を 3 日間反復腹腔内投与したとき、肝ミクロソーム中のチトクロム P450 (以下、「CYP」) 比含量は生理食塩水投与群と同程度であり、本薬 3 日間反復腹腔内投与後のラット肝ミクロソームのエトキシレゾルフィン *O*-脱アルキル化活性、ペントキシレゾルフィン *O*-脱アルキル化活性及びアミノピリン *N*-脱メチル化活性は、生理食塩水投与群のラット肝ミクロソームと同程度であった。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中への排泄 (添付資料 4.2.2.2.1、4.3.23 (参考資料)、4.3.24 (参考資料)、4.3.26 (参考資料))

雄性ラット (n=4~7) に本薬の ^{14}C -標識体 0.5 及び 12 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、0.5 mg/kg 投与で投与放射エネルギーの 78.1 及び 14.0%、12 mg/kg 投与で 79.3 及び 13.6% であった。雄性ヒヒ (n=2) に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 4 日後までの尿中放射能排泄率は投与放射エネルギーの 58.0%、投与 3 日後までの放射能の糞中排泄率は投与放射エネルギーの 10.3% であり、投与 24 時間後までの尿中放射能の 9% が本薬の未変化体によるものであった。

雄性ラット (n=4~7) に本薬の ^{14}C -標識体 0.5 及び 12 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、0.5 mg/kg 投与時の投与開始時から最終投与 4 日後までの尿中及び最終投与 6 日後までの糞中放射能排泄率は、総投与放射エネルギーの 75.3 及び 21.3% であり、12 mg/kg/日投与時

* GC-MS により 1-ニトロ-7-OH 体と異なる溶出時間に検出される 3 つの異性体のうちの 1 つ。

の投与開始時から最終投与後 6 日まで尿中及び糞中放射能排泄率は、総投与放射エネルギーの 78.5 及び 19.8%であった。雄性マウス (n=6~7) に本薬の ^{14}C -標識体 10 mg/kg を 1 日 3 回、3 及び 9 日間 (9 日目は 1 日 2 回投与) 反復経口投与したとき、投与開始時から最終投与 24 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、3 日間反復投与時ではそれぞれ総投与放射エネルギーの 49.7 及び 18.9%であり、9 日間反復投与時ではそれぞれ 56.3 及び 20.6%であった。雌性ヒヒ (n=2) に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg/kg を初回投与日に 1 回、投与 2~6 日に 1 日 2 回、投与 7 日に 1 回経口投与したとき、投与開始時から最終投与 24 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、総投与放射エネルギーの 80.7 及び 9.4%であり、尿中放射能の 7%が本薬の未変化体によるものであった。

2) 胆汁中への排泄 (添付資料 4.3.26 (参考資料))

雄性マウス (n=5~7) に胆管カニューレを挿入後、本薬の ^{14}C -標識体 10 mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、本薬投与 4 時間後までの放射能の胆汁排泄率は投与放射エネルギーの 1.43%であった。また、本薬の ^{14}C -標識体 10 mg/kg を 1 日 3 回 3 日間反復経口投与後、4 日目に本薬の ^{14}C -標識体 10 mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、4 日目の投与 4 時間後までの放射能の胆汁排泄率は投与放射エネルギーの 1.32%であった。

3) 乳汁中への排泄 (添付資料 4.2.2.5.1)

授乳期のラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体の 7.22 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1~48 時間の乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 3~4 倍であった。

4) 涙液中への排泄 (添付資料 4.2.2.2.6)

雌雄イヌ (雌雄各 n=3) に本薬 3、6 及び 9 mg/kg、又は 6、12 及び 18 mg/kg の順に各用量を 5 日間ずつ、15 日間反復経口投与したとき、最終投与日の投与前の本薬の涙液中濃度は血漿中濃度の 3.3~4.7 倍であり、最終投与 24 時間後の本薬の涙液中濃度は血漿中濃度の 2.5~3.8 倍であった。

<審査の概要>

(1) ラットにおける血清中本薬濃度の非線形性及び雌雄差について

機構は、雌雄ラットに本薬を単回経口投与したときの AUC_∞ に、用量比以上の増加が認められた理由、並びに雌の AUC_∞ が雄に比べ高かった理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットに本薬を経口投与したとき、 C_{max} は雌雄ともほぼ用量比に伴い増加したが、 AUC_∞ は用量比以上に増加する傾向が認められた。ラットでは他の動物種と比較して本薬が代謝される割合が高く、ラットにおける本薬の主たる消失は代謝によるものと考えられること、及び $t_{1/2}$ は用量の増加に伴い延長する傾向があったことから、薬物代謝酵素の代謝能の飽和による消失クリアランスの低下が用量の増加に伴って AUC_∞ が用量比以上に増加した理由であると推測された。雌雄差に関しては、ラットにおける主代謝物は本薬の水酸化体であることから、本薬の代謝には CYP が寄与していると推測され、CYP はラットにおいて雌雄で発現している酵素分子種が異なることが知られている (Kobliakov V et al. *Eur J Biochem*, 195:585-91, 1991) ため、本薬のラットにおける AUC_∞ の雌雄差は薬物代謝酵素分子種の雌雄差が関係しているものと推測される。

機構は、以下のように考える。ラットにみられた本薬の AUC の用量比以上の増加が、ラットにおいて本薬が代謝される割合が他の動物種に比べ高いことに起因しているか否かについては、単回投与時の用量比例性について検討可能なウサギ、及び反復投与時の用量比例性について検討可能なイヌについて、代謝物の組成比が検討されていないことから、申請者の説明が正しいことを裏付ける根拠は不足していると考え。しかしながら、ヒトの曝露量に顕著な非線形性は認められていないこと（「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照）から、ラットでみられた用量比以上の AUC の増加が臨床上問題となる可能性は低いと判断した。また、ラットにおける本薬の代謝における CYP の寄与については不明であるため、ラットの雌雄差が CYP 発現の雌雄差に起因しているとの根拠は乏しいと考える。ヒトにおける性差の有無については「4. (ii) <審査の概要> (2) 本薬の薬物動態における性差について」で検討する。

(2) ラットにおける脳内移行性の雌雄差について

機構は、ラットにおいて、本薬の血漿中濃度の雌雄差以上に脳内濃度の雌雄差が認められていることから、脳内への移行性に雌雄差が存在する可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。雌雄ラットで脳内本薬濃度を測定したときの血漿中本薬濃度の雌雄比（雌/雄）は、定常状態における血漿（組織）中濃度（以下、「 C_{ss} 」）、 AUC_{0-24} ともに 1.8 であり、この差はラットにおける本薬の代謝の雌雄差に起因するものと考えている。一方、脳における C_{ss} 及び AUC_{0-24} の雌雄比はともに 2.4 であり、脳内本薬濃度も雌の方が雄よりも高かった。また、脳内濃度の血漿中濃度に対する比（脳内濃度/血漿中濃度）は雄で 18、雌で 25 であり、雌雄比（雌/雄）は 1.39 であったことから、ラットにおいて本薬の脳内への移行性には雌雄差があると考えられた。

機構は、本薬の脳内への移行性の雌雄差により、本薬の中樞作用の発現に雌雄差が生じる可能性について、毒性試験成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットで中樞への毒性を反映している可能性のある症状は、13 週間反復混餌投与した際の毒性試験における中用量（雄：135 mg/kg、雌：120 mg/kg）及び高用量（雄：200 mg/kg、雌：180 mg/kg）でみられた「異常興奮性」及び「攻撃性」であった。この症状は雌雄とも全例に発現しており、雌雄差はなかった。イヌでは、本薬の 3、9 及び 18 mg/kg（最終投与量）を 26 週間反復経口投与した毒性試験において、中樞への毒性を反映している可能性のある症状（痙攣、協調性障害、歩行異常及び神経性過敏）に関しては、雄の高用量投与群で切迫屠殺した 2 例にのみ認められ、雌に発現しなかった。ヒトでは、本薬の 2、4 及び 8 mg/kg を 52 週間反復経口投与した毒性試験において発現した、中樞への毒性を反映している可能性のある症状（嘔吐、行動性の低下及び眼瞼下垂）に関し、雌雄の差はなかった。以上より、動物において中樞への毒性に雌雄差は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。ラットにおいて本薬の脳内への移行性には雌雄差が認められているものの、毒性試験の結果からは中樞への毒性を反映している可能性のある症状に雌雄差はみられなかったこと、ラット以外の動物種においても中樞への毒性を反映している可能性のある症状に雌雄差はみられなかったことから、中樞作用の発現に雌雄差が生じる可能性は低いと考えるが、ヒトに本薬を投与した場合の脳内移行及び中樞作用の発現に性差が存在する可能性については、引き続き「4. (ii) <審査の概要> (2) 本薬の薬物動態における性差の影響について」で検討する。

なお、本薬の非臨床試験において涙液への移行（雌雄イヌで血漿中濃度の3.3～4.7倍、雄アルビノ及び有色ラットで血漿中濃度の12～29倍）が認められたことに関し、本薬の眼毒性については、「3. (iii) <審査の概要> (2) 眼毒性」及び「4. (ii) <審査の概要> (7) 眼毒性に関する注意喚起の必要性について」で検討する。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、毒性発現の機序に関する試験、依存性試験、代謝物の毒性試験、類縁物質の毒性試験、幼若動物を用いた毒性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1.1、4.3.33（参考資料））

ICR マウス（雌雄各 n=8）、SD ラット（雌雄各 n=8）、雑種犬（雌雄各 n=1）を用いた単回経口投与毒性試験が実施され、概略の致死量は、マウスで 420 mg/kg、ラットで 300 mg/kg、イヌで 50 mg/kg（雄）及び 75 mg/kg（雌）と判断された。投与後の症状として、マウス及びラットで歩行異常、振戦、呼吸緩徐、伏臥、体重増加抑制が認められ、イヌで協調性障害、運動失調、振戦、痙攣、横臥位、反射の消失、流涎、嘔吐、閉眼が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットを用いた 13 週間混餌投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.1、4.2.3.2.2）

雌雄 SD ラット（雌雄各 n=10～20）に本薬 40、90、135 及び 200 mg/kg/日（以上、雄）、あるいは 30、75、120 及び 180 mg/kg/日（以上、雌）がそれぞれ 13 週間混餌投与された。雌雄ともに最高用量（雄：200 mg/kg/日、雌：180 mg/kg/日）群は投与期間中に死亡例及び切迫屠殺例が多数認められたため、投与第 7 週より雄は 155 mg/kg/日、雌は 140 mg/kg/日に、投与第 9 週より雄は 135 mg/kg/日、雌は 120 mg/kg/日に減量され、第 11 週以降は投与されなかった。死亡例及び切迫屠殺例は、135 mg/kg/日以上群の雄と 180 mg/kg/日群の雌で認められた。低用量（雄：40 mg/kg/日、雌：30 mg/kg/日）以上の群の雌雄で体重増加抑制、脾臓重量の低下、雄で摂餌量減少、雌でプロトロンビン時間の延長、中用量（雄：90 mg/kg/日、雌：75 mg/kg/日）以上の群の雌雄で血液学的検査値の変動（血小板数の減少、好中球比率の増加、プロトロンビン時間の延長等）、尿性状の変化（pH の低値及び円柱等）、胸腺重量の低値、雄で生殖器の低形成、雌で摂餌量減少、副腎及び腎臓重量の高値、リンパ系組織の低形成、肺の泡沫状マクロファージ、高用量（雄：135 mg/kg/日、雌：120 mg/kg/日）以上の群の雌雄で中枢性の影響（異常興奮性、攻撃性等）、血液生化学的検査値の変動（血液尿素窒素（BUN）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）の高値等）、角膜の浮腫、水晶体の混濁、リンパ組織の低形成、生殖器（精巣、精巣上体、精嚢及び子宮）の委縮・変性、肺の泡沫状マクロファージが認められた。なお、死亡例及び切迫屠殺例を含む最高用量群で認められた攻撃性、被毛の汚れ、精巣重量の低下、精巣の萎縮又は変性、及び精巣上体の低形成は 4 週間の休薬でも回復性は確認できなかったが、角膜の浮腫及び水晶体の混濁は 4 週間の休薬により回復した。以上より、無毒性量は雄で 40 mg/kg/日未満、雌で 30 mg/kg/日未満と判断され

た。

2) ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.3、4.2.3.2.4)

雌雄 SD ラット (雌雄各 n=24) に本薬を漸増投与した。投与量は 0.8、2.5 及び 5 mg/kg/日から開始され、投与第 1~4 週は 1 週間毎に増量し、投与第 4~26 週はそれぞれ 10、20 及び 40 mg/kg/日が経口投与された。20 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量増加、雄で脾臓重量の低値、40 mg/kg/日群の雄で腎臓重量の高値、雌で脾臓及び甲状腺重量の低値が認められたが、いずれの変化も 4 週間の休薬により回復した。20 mg/kg/日群でみられた雌の体重増加抑制及び摂餌量増加は軽度であったことから、本試験における無毒性量は雄で 10 mg/kg/日、雌で 20 mg/kg/日と判断された。

3) ラットを用いた 52 週間混餌投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.6)

雌雄 SD ラット (雌雄各 n=20~30) に本薬 20、40 及び 70 mg/kg/日 (以上、雄)、あるいは 15、30 及び 50 mg/kg/日 (以上、雌) がそれぞれ 52 週間混餌投与された。低用量 (雄 : 20 mg/kg/日、雌 : 15 mg/kg/日) 以上の群の雌雄で体重増加抑制、腎乳頭の石灰化、雄で摂餌量減少及び間質性腎炎、中用量 (雄 : 40 mg/kg/日、雌 : 30 mg/kg/日) 以上の群の雌雄で飲水量の増加、尿性状の変化 (尿量の増加等)、腎臓所見 (腎乳頭のうっ血、出血及び色素沈着)、肺の泡沫状マクロファージの増加、間質性腎炎、雄でリンパ球数の減少、精巢の小型化、高用量 (雄 : 70 mg/kg/日、雌 : 50 mg/kg/日) 群の雌雄で神経節細胞及び網膜の色素上皮細胞にライソソームの増加が認められた。なお、認められた所見は雄の飲水量の増加、リンパ球数の減少を除き、6 週間の休薬により回復あるいは回復傾向を示した。以上より、無毒性量は雄で 20 mg/kg/日未満、雌で 15 mg/kg/日未満と判断された。

4) イヌを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.7)

雌雄ビーグル犬 (雌雄各 n=6) に本薬を漸増投与した。投与量は 0.25、0.75 及び 1.5 mg/kg/日から開始して 1 週間毎に増量され、投与第 4 週以降は 3、6 及び 12 mg/kg/日、投与第 11 週以降は 3、9 及び 15 mg/kg/日、投与第 12 週以降は 3、9 及び 18 mg/kg/日が経口投与された。18 mg/kg/日の雄 2 例に痙攣、協調性障害、頻呼吸等が認められ、1 例が死亡、1 例が切迫屠殺されたが、その他本薬投与による変化は観察されず、4 週間の休薬期間後にも変化は認められなかった。以上より、無毒性量は 9 mg/kg/日と判断された。

5) ヒヒを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.9)

雌雄ヒヒ (雌雄各 n=3) に本薬 2、4 及び 8 mg/kg/日が 13 週間反復経口投与された。2 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で中枢性の影響 (行動性の低下、眼瞼下垂、神経質行動の発現頻度の上昇等)、4 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で四肢の振戦、体重減少、8 mg/kg/日群の雌雄で嘔吐が認められた。なお、4 週間の休薬期間に 8 mg/kg/日の雄で立毛、雌で摂餌量低下、体重減少が認められた。以上より、無毒性量は 2 mg/kg/日未満と判断された。

6) ヒヒを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.10、4.2.3.2.11、4.2.3.2.12)

雌雄ヒヒ (雌雄各 n=4) に本薬 2、4 及び 8 mg/kg/日が 52 週間反復経口投与された。2 mg/kg/

日以上の群の雌雄で中枢性の影響（行動性の低下、眼瞼下垂の発現頻度上昇等）、4 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で体重減少、8 mg/kg/日群の雌雄で嘔吐が認められた。なお、4 週の休薬期間に退薬症候は認められなかった。以上より、無毒性量は 2 mg/kg/日未満と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（添付資料 4.2.3.3.1.1）、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（添付資料 4.2.3.3.1.2）、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（添付資料 4.2.3.3.1.3）、マウスを用いた小核試験（添付資料 4.2.3.3.2.1）のいずれの試験においても陰性結果が得られたことから、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。

(4) がん原性試験

1) マウスを用いたがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1.4、4.2.3.4.1.5）

雌雄 B6C3F1 マウス（雌雄各 n=50）に本薬 2.5、10 及び 40 mg/kg/日が 113 週間混餌投与された。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断された。なお、非腫瘍性病変として、体重増加抑制、呼吸困難が認められた。

2) ラットを用いたがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1.6、4.2.3.4.1.7）

雌雄 SD ラット（雌雄各 n=50）に本薬 2.5、10 及び 40 mg/kg/日が雄に 129 週間、雌に 128 週間混餌投与された。40 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められたため、投与第 71 週以降 20 mg/kg/日に減量された。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断された。なお、非腫瘍性病変として、体重増加抑制、呼吸困難、腎臓髄質の石灰化、肺の泡沫状マクロファージの増加が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットを用いた生殖機能及び受胎能に関する試験（添付資料 4.2.3.5.1.1）

雌雄 Wistar ラット（雌雄各 n=24）に本薬 2、6 及び 18 mg/kg/日が、雄は交配前 60 日から剖検前日まで、雌は交配前 14 日から妊娠 20 日（帝王切開群）あるいは出産後 20 日（自然分娩群）まで経口投与された。雌雄親動物については、18 mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量低下、胎児については、18 mg/kg/日群で体重増加抑制、頸椎の骨化遅延、出生児については、18 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。以上より、親動物の一般毒性学的な無毒性量は 6 mg/kg/日、親動物の生殖機能及び受胎能に関する無毒性量は 18 mg/kg/日、胎児及び出生児に対する無毒性量は 6 mg/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.3.36（参考資料））

妊娠 Wistar ラット（n=22~25）に本薬 2、6 及び 18 mg/kg/日が妊娠 6~15 日に経口投与された。母動物については、6 mg/kg/日以上以上の群で体重減少、摂餌量低下、胎児については、2 mg/kg/日群で無顎症、腎臓の低形成が認められた。胎児の所見については、いずれも自然発生的に観察される所見であり、用量相関が認められないことから、本薬の影響ではないと判断された。また、6 mg/kg/日群の母動物で認められた体重及び摂餌量に対する影響は軽度であったことか

ら毒性とは判断されなかった。以上より、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 6 mg/kg/日、胎児の発育に対する無毒性量は 18 mg/kg/日と判断された。

3) ウサギを用いた胚及び胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.1、4.2.3.5.2.2）

妊娠 NZW ウサギ（n=13~15）に本薬 3、10 及び 30 mg/kg/日が妊娠 6~18 日に経口投与された。母動物については、30 mg/kg/日群でよろめき、不安定姿勢、散瞳、円背位、嗜眠、立毛、体重減少、摂餌量低下、胎児については、3 mg/kg/日群で水頭症、髄膜瘤、脳ヘルニア、10 mg/kg/日で髄膜瘤、30 mg/kg/日群で短尾、前肢わん曲が認められた。胎児の所見については、用量相関がなく自然発生的に観察される所見であり、発現頻度も対照群と投与群で差はなかったことから、本薬の影響ではないと判断された。以上より、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 10 mg/kg/日、胎児の発育に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。

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

妊娠 Wistar ラット（n=22~25）に本薬 2、6 及び 18 mg/kg/日が妊娠 15 日~分娩後 20 日まで経口投与された。母動物では 18 mg/kg/日群で体重減少、体重増加抑制、摂餌量低下、出生児では 18 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。以上より、母動物及び出生児に対する無毒性量は 6 mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 毒性発現の機序に関する試験

ラット 13 週間混餌投与毒性試験で眼病変が認められたこと、及び本薬がメラニン親和性を有することから、メラニンの有無に関連した眼組織への影響を比較検討するために、アルビノラット及び有色ラットを用いて混餌投与による眼毒性試験が実施された。また、NMDA 受容体拮抗薬投与により、ラットの脳梁膨大皮質及び帯状回皮質の神経細胞に空胞化 (Olney lesion) が生じることが報告されており (Olney JW et al. *Science*, 244:1360-2, 1989、Olney JW et al. *Science*, 254:1515-8, 1991)、本薬は非競合的 NMDA 受容体拮抗薬であることから、本薬の神経細胞毒性について検討された。

①眼毒性試験（添付資料 4.2.3.7.3.1、4.2.3.7.3.2）

雄性アルビノラット及び有色ラット（n=10）に本薬 80、120 及び 180 mg/kg/日が 6 週間混餌投与された。両系統ともに角膜の病変（形成異常、角膜炎等）、水晶体の局所混濁、網膜色素上皮細胞の肥大が認められ、角膜の病変は有色ラットに、水晶体の病変はアルビノラットに高頻度で認められた。本薬は有色ラットのブドウ膜やハーダー氏腺に高濃度存在する（「3. (ii) <提出された資料の概略> (2) 4) 眼組織中分布」参照）ものの、組織学的変化は認められなかったことから、本薬のメラニン含有組織に蓄積する性質が眼病変発現に関与する可能性は低いと考えられる。一方、角膜の組織学的変化が角膜上皮側のみに観察されたこと、及び涙液中に血漿中濃度の約 10~30 倍の濃度の本薬が検出された（「3. (ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 眼組織中分布」参照）ことから、角膜における病変は涙液中の高濃度の本薬が関与する可能性が示唆された。

雄性アルビノラット及び有色ラット（n=10~14）に本薬 120 及び 160 mg/kg/日を 6 週間混

餌投与し、4週間休薬した。6週間投与後に両系統のラットの眼で軽度の混濁が認められたが、組織学的な異常を伴わない極軽微な変化であり、休薬により回復した。また、両系統のラットで全身性の変化が認められたがこれらも休薬により回復した。なお、休薬期間に有色ラットでのみ退薬症候と考えられる自咬行為（咬傷）が認められた。

②神経細胞毒性試験（添付資料 4.2.3.7.3.3、4.2.3.7.3.4、4.2.3.7.3.5、4.2.3.7.3.6）

雌雄 SD ラット（雌雄各 n=2~4）に本薬を単回強制経口投与（25、50 及び 100 mg/kg/日）又は 14 日間反復強制経口投与（12.5、25 及び 50mg/kg/日）あるいは混餌投与（25、50 及び 100 mg/kg/日）し、脳梁膨大皮質及び帯状回皮質の組織標本を観察した。投与後組織学的検査をした結果、神経細胞の壊死又は空胞化が認められたが、単回強制経口投与時は 50 mg/kg/日以下の群で、反復強制経口投与時は雌の 12.5 mg/kg/日及び雄の 25 mg/kg/日以下の群で、反復混餌投与時は 50 mg/kg/日以下の群では神経細胞に対する影響は認められなかった。なお、神経細胞に対する影響が認められなかった 50 mg/kg/日を混餌反復投与したときの本薬の血清中濃度は約 550 ng/mL と推定された。

雌性 SD ラット（n=2~7）に本薬を 6 時間（7.82 及び 15.65 mg/kg/h）又は 18 時間（3.14 及び 6.28 mg/kg/h）持続静脈内投与し、脳梁膨大皮質及び帯状回皮質の組織標本を観察した結果、いずれの用量及び用法においても壊死又は空胞化した神経細胞の発現頻度は対照（生理食塩水投与）群と比較して上昇した。

雌雄ヒヒ（雌雄各 n=2）に本薬 8 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与した結果、帯状回皮質に神経細胞の空胞化及び壊死は観察されなかった。なお、投与 12 日目の C_{max} は 397 ng/mL と推定された。

2) 依存性試験

アルビノラット及び有色ラットを用いた眼毒性試験において、有色ラットの回復期間中に退薬症候が観察されたことから、休薬による退薬症候の有無について再評価した。

①アルビノ及び有色ラットを用いた 6 週間混餌投与比較毒性試験及び 4 週間休薬試験（添付資料 4.2.3.7.4.1）

雄性アルビノラット及び有色ラット（n=12~16）に本薬 40、80 及び 160 mg/kg/日を 6 週間反復混餌投与し、休薬期間（4 週間）の影響を評価した結果、40 及び 80 mg/kg/日群で両系統ともに休薬第 1 週に体重及び摂餌量の減少がみられた。また、160 mg/kg/日群の有色ラットでは 13 例中 7 例に自咬行為（前肢、後肢、陰囊又は尾の損傷）が観察されたが、アルビノラットでは認められなかった。なお、自咬行為が観察された 7 例中 5 例に 160 mg/kg/日を再投与すると自咬行為は消失した。以上より、休薬期間中に観察された変化（体重及び摂餌量の減少、自咬行為）はいずれも退薬症候と考えられ、本薬はラットに 6 週間混餌投与することにより身体依存を形成する可能性が示唆された。

②アカゲザルを用いた静脈内連続自己投与試験（添付資料 4.2.3.7.4.2）

雌雄アカゲザル（雌雄各 n=2）に本薬 0.06、0.125 及び 0.25 mg/kg/回を順に 2 週間ずつ自己投与させ、その後、本薬 1 mg/kg/回を 6 時間毎に 28 日間反復静脈内投与（強制投与）した結果、全ての動物で規定回数（1 日 10 回）を超える自己投与は認められず、強化効果は

ないと判断された。なお、強制投与期間終了後の休薬期間（3日間）において、4例中1例に摂食低下、筋硬直及び観察者への攻撃行動の増強等の退薬症候が認められた。また、退薬症候が観察されなかった4例中3例において、強制投与期間中に測定した本薬の血漿中濃度は最も高い数値で646 ng/mLであったことから、血漿中濃度が650 ng/mL以下では身体依存の形成はないと判断された。

3) 代謝物の毒性試験

ヒトの主代謝物である本薬のグルダントン体(アミノ基にフラノース型グルクロン酸が結合した抱合体)について、ラットを用いた単回投与毒性試験及び遺伝毒性試験(細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験)が実施され、安全性が検討された。なお、ヒト(20 mg/日)におけるグルダントン体の曝露量(AUC=173 ng・h/mL)は、ラットを用いた13週間混餌投与毒性試験における高用量群の曝露量(AUC=406~561 ng・h/mL)を下回ることから、当該代謝物の反復投与時の安全性は評価されていると判断された。

①ラットを用いた単回投与毒性試験(添付資料4.2.3.7.5.1)

雌性SDラット(n=5)に本薬のグルダントン体40 mg/kgを単回静脈内投与、あるいは70、140及び280 mg/kgを単回腹腔内投与し、対照として本薬30、36及び43 mg/kgを単回静脈内投与した結果、グルダントン体投与群で死亡例はなく、認められた所見も軽度な変化(活動減少、運動失調、呼吸困難、筋肉の緊張低下)であったことから、グルダントン体の単回投与による毒性は本薬と比較して弱いと判断された。

②遺伝毒性試験(添付資料4.2.3.7.5.2、4.2.3.7.5.3)

細菌を用いた復帰突然変異試験において、本薬のグルダントン体は復帰変異コロニー数を増加させなかった。また、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験の結果、非代謝活性化法の5,000 µg/mLの24時間処理において、染色体異常を有する細胞の出現頻度が有意に上昇したが、高浸透圧とその曝露時間に伴う影響と判断された。以上より、グルダントン体は遺伝毒性を示さないと判断された。

4) 製剤中の類縁物質の毒性試験

製剤中の類縁物質(類縁物質A*及び類縁物質B*)の安全性評価のため、本剤の強制劣化品を用いてラット13週間混餌投与毒性試験を実施した。また、化学合成した類縁物質の類縁物質A*及び類縁物質B*について、細菌を用いた復帰突然変異試験及び培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験を実施した。

①ラットを用いた13週間混餌投与毒性試験(添付資料4.2.3.7.6.1)

雌雄SDラット(雌雄各n=10)に本剤の非劣化製剤120 mg/kg/日(本薬として)、又は強制劣化製剤30及び120 mg/kg/日(本薬として)を13週間混餌投与した結果、非劣化製剤120 mg/kg/日群と強制劣化製剤120 mg/kg/日群で認められた所見は同様であり、類縁物質に起因する特異的な毒性はないと判断された。なお、強制劣化製剤120 mg/kg/日における類縁物質の含有量は、類縁物質A*及び類縁物質B*でそれぞれ5 mg/kg/日及び1.7 mg/kg/日であった。

*新薬承認情報公開時に置き換えた

②遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.7.6.2、4.2.3.7.6.3）

細菌を用いた復帰突然変異試験及び培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験のいずれの試験においても陰性結果が得られたことから、類縁物質（類縁物質A* 及び類縁物質B*）は遺伝毒性を示さないと判断された。

5) 幼若ラットを用いた試験（添付資料 4.3.43（参考資料））

雌雄 SD ラット（雌雄各 n=32、14 日齢）に本薬 15、30 及び 45 mg/kg/日を単回、3 日間あるいは 57 日間反復経口投与した結果、死亡例は認められなかった。30 mg/kg/日以上群の雄で包皮分離の遅れ、雌で陰開口の遅れ、雌雄で体重増加抑制、45 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量減少（離乳後 2 週間）、視床前腹側核の変性の増加（単回投与翌日及び 3 日目）、乳頭体外側核の変性の増加（単回投与翌日）、雌で聴覚刺激馴化の低下が認められた。なお、包皮分離及び陰開口の開始日の遅れは生殖機能に影響を及ぼすことはなかった。以上より、無毒性量は 15 mg/kg/日と判断された。

<審査の概要>

(1) 神経毒性

機構は、ラットを用いた単回及び反復経口投与後の神経細胞毒性に関する試験において認められた帯状回皮質の神経細胞の空胞化の発現機序について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。帯状回皮質ニューロンは、ACh 受容体であるムスカリン受容体を有しており、同受容体近傍への ACh 遊離は GABA ニューロンにより制御される。一方、GABA ニューロン上には NMDA 受容体が存在し、NMDA 受容体チャンネル拮抗薬が GABA ニューロン上の NMDA 受容体を抑制すると、GABA による ACh 遊離制御がなくなる。したがって、本薬投与に起因して GABA ニューロン上の NMDA 受容体が抑制されることにより、持続的な ACh 遊離が起こり、ACh の過剰状態が帯状回皮質ニューロンに対して組織学的な傷害を誘発すると考える（Olney JW et al. *Science*, 254:1515-8, 1991）。

なお、ラット 14 日間混餌投与試験における 50 mg/kg/日群では雌雄ともに神経細胞毒性は認められなかったが、この試験で曝露量が高かった雌性動物の C_{50} 及び AUC はそれぞれ 565 ng/mL 及び 13,560 ng·h/mL と推定され、一方、臨床投与量（20 mg/日）の C_{50} 及び AUC（推定値）は、それぞれ 149 ng/mL 及び 3,576 ng·h/mL と推定されることから、神経細胞毒性については約 3.8 倍の安全域が得られている。また、本薬のラット 52 週間混餌投与毒性試験において、高用量群（70 mg/kg/日）では、投与期間終了時の血清中本薬濃度が 3,248 ng/mL に達していたにもかかわらず、神経細胞に対する影響がみられなかったことから、神経細胞に対する影響は血清中濃度の数値だけではなく、濃度推移のパターンも関与している可能性が示唆された。すなわち、血中濃度が徐々に上昇する場合は神経細胞に対する影響が現れにくくなる可能性が考えられる。以上より、神経細胞毒性に対しては、約 3.8 倍の安全域があること、血中濃度が徐々に上昇する場合は神経細胞に対する影響が現れにくい可能性があること、臨床では徐々に血中濃度が上昇することを考慮すると、ヒトにおいて神経細胞に対する毒性が発現する可能性は低いと考える。

(2) 眼毒性

機構は、ラットを用いた反復投与毒性試験で角膜及び水晶体の所見が認められたことを踏まえ

*新薬承認情報公開時に置き換えた

て、ヒトに対する安全性について説明するよう求めた。

申請者は、角膜の形成異常については局所の循環障害及び本薬の局所的な高濃度曝露（角膜及び涙液中）が原因であると考察したこと、水晶体の混濁については発現機序を明確にできなかったことを述べた上で、ヒトに対する安全性を以下のように説明した。角膜の形成異常については、ヒト（20 mg/日）における涙液中本薬濃度が約 395 ng/mL であること（「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 3) 反復投与時の涙液移行性の検討」参照）、ラット及びイヌで角膜病変が認められなかったときの涙液中本薬濃度はそれぞれ約 25 及び約 1.1 µg/mL であった（「3. (ii) <提出された資料の概略> (2) 4) 眼組織中分布及び (4) 4) 涙液中への排泄」参照）ことから安全域はラットで 63 倍、イヌで 2 倍である。また、ヒトにおける角膜中の未変化体濃度を、ラットと同様に涙液中濃度の 2 倍（約 790 ng/g）と仮定し、ラットで角膜に病変が認められなかったときの角膜中の本薬濃度（6.6 µg/g）と比較すると、安全域は約 8 倍と推定される。さらに、ラットで角膜に病変が認められなかったときの AUC は約 36,000 ng·h/mL であり、臨床投与量の AUC（3,576 ng·h/mL）との比較で約 10 倍の安全域が認められることから、ヒトに本薬を投与した際に、角膜における病変が発現する可能性は低い。なお、国内で実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験で、プラセボ群と本薬群の眼に関する有害事象発現割合は同様であり、特に問題は認められなかった。水晶体の局所混濁については、その所見が限局的であり、組織学的にも水晶体線維に明らかな異常がなかったことから、重篤な毒性変化ではないと考える。また、アルビノ及び有色ラットを用いた 6 週間混餌投与比較毒性試験では 120 mg/kg/日まで水晶体に異常所見は認められなかったが、この時の AUC は約 76,800 ng·h/mL であり、ヒトにおける臨床投与量の AUC（3,576 ng·h/mL）との比較で約 21 倍の安全域が認められる。国内臨床試験のうち、臨床薬理試験（IE2201 試験）、第Ⅲ相試験（IE3501 及び MA3301 試験）、長期投与試験（MA3302 試験）では細隙灯顕微鏡による水晶体の異常の有無について検査したが、いずれの試験においても問題は認められず、また、有害事象としては、本薬投与群（10 及び 20 mg 群）で水晶体混濁が 1 件（0.1%）に認められたのみだった。以上のことから、ヒトで水晶体に病変が発現する可能性はほとんどないと判断した。

(3) 身体依存性

機構は、アルビノ及び有色ラットを用いた 6 週間混餌投与による比較毒性試験及び 4 週間回復性試験において、退薬症候を含む中枢神経系への影響が特に有色ラットで認められた原因について説明を求めた。

申請者は、中枢神経系への影響が特に有色ラットで認められた理由については不明としながらも、系統差に起因する可能性について以下のように説明した。当該試験で認められた系統差については、①本薬がメラニン親和性を有していること、②有色ラットの大脳基底核にはニューロメラニン色素を含有する神経が多く存在していること、③大脳基底核の多くの神経はドパミン作動性神経であること（Dahlstroem A and Fuxe K. *Acta Physiol Scand Suppl*, SUPPL 232:1-55, 1964）、④本薬がドパミン遊離促進作用を示すこと（Spanagel R et al. *Eur J Pharmacol*, 296:239-46, 1996）から、本薬が高濃度で曝露された有色ラットの大脳基底核ではドパミン神経からアルビノラットよりも多量のドパミンが遊離したため、薬物依存が生じ、同系統に退薬症候が明確に発現した可能性がある。また、同神経を活性化し、運動機能等が亢進した結果、活動性の亢進及び攻撃性が高頻度で発現したのではないかと考える。なお、退薬症候はアカゲザルを用いた静脈内連続自己

投与試験においても4例中1例に認められたが、退薬症候が認められなかった4例中3例の血漿中本薬濃度（131～646 ng/mL）を考慮すると、650 ng/mL以下の血漿中濃度では身体依存が形成される可能性は低いと考えられる。したがって、ヒトにおける通常の臨床用量（20 mg/日）投与時の血漿中本薬濃度（149 ng/mL）を考慮すると、臨床上の問題はないと考える。

(4) 腎毒性

ラットを用いた反復投与毒性試験及びがん原性試験において認められた、間質性腎炎、腎乳頭の石灰化、腎乳頭の出血及びうっ血、並びに腎髄質の石灰化の増加について、申請者は以下のように説明した。これらの所見は慢性進行性腎症（以下、「CPN」）の初期変化と判断され、CPNは加齢に起因し、食事制限により発現が遅くなること（Keenan KP et al. *Toxicol Pathol*, 28:788-98, 2000）から、本薬投与により摂餌量の低下が誘起されたため、CPNの発現が遅くなり、52週間混餌投与毒性試験終了時にCPNの初期変化が発現したものと考えられる。また、ラットがん原性試験の高用量投与群で認められた髄質の石灰化の増加は対照群でもみられているように加齢に基づく変化であり、本薬投与に伴う尿の酸性化により細胞が傷害されたため、その発現頻度が高くなったものと判断した。

機構は、腎髄質の石灰化の増加について、「尿の酸性化により細胞が傷害された」との申請者の考察について、当該所見が認められた用量におけるラット尿中の本薬濃度と臨床におけるヒト尿中の本薬濃度を比較した上で、本薬の安全性について説明を求めた。

申請者は、①ラットがん原性試験において、腎髄質の石灰化の増加が認められなかった、10 mg/kg/日投与時の本薬の尿中濃度（41,200 ng/mL）とヒトに20 mg/日投与時の本薬の尿中濃度（11,214 ng/mL）を比較した結果、安全域は3.7倍であること、②臨床試験において、尿pHが低下したという有害事象の報告は認められなかったため、腎髄質の石灰化がヒトで発現する可能性は低いこと、③ラットを用いた毒性試験で認められた所見はいずれも軽微な変化であり、腎機能障害の指標となる血液生化学的パラメータの変動もなく、休薬により回復傾向を示したことから、重篤な腎毒性を示唆するものではないと説明した。

機構は、以上(1)～(4)の申請者の回答は概ね理解できるものの、神経毒性については、添付文書において適切な注意喚起を記載する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として提出された試験における本薬及び代謝物の試料中濃度は、バリデートされたGC-MS又はLC-MS/MSを用いて測定され、本薬濃度の定量下限は血漿で0.5 ng/mL（11653A試験のみ4 ng/mL）、尿で5 ng/mL（MRZ90001-9601試験は86 ng/mL、MEM-PK-15試験は20 ng/mL）、涙液で5 ng/mL、髄液で0.5 ng/mLであった。また、本薬のグルダンタン体（アミノ基にフラノース型グルクロン酸が結合した抱合体）の定量下限は血漿及び髄液で0.879 ng/mL、尿で8.8 ng/mLであり、4-OH体及び6-OH体の定量下限は血漿、尿及び髄液で1 ng/mLであった。

(1) 生物学的同等性

国内後期第Ⅱ相試験（IE2101 試験（二重盲検期））以降に使用された製剤は市販予定製剤と同一処方であり、市販予定製剤 5、10 及び 20 mg 錠がそれぞれ生物学的に同等であることを示すために、日本人健康成人男性を対象とした生物学的同等性（以下、「BE」）試験が実施された。

1) 5 mg 錠と 10 mg 錠の BE 試験（IE1301 試験、添付資料 5.3.1.2.1）

日本人健康成人男性 18 例を対象に、市販予定製剤 5 mg 錠と 10 mg 錠の BE を検討するため、非盲検 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：21 日間）。市販予定製剤 5 mg 錠 4 錠単回経口投与時に対する市販予定製剤 10 mg 錠 2 錠単回経口投与時の C_{max} 及び時間 0 から実測最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-last} 」）の幾何平均値の比は、0.8918（90%信頼区間：0.8536～0.9317、以下同様）及び 0.9714（0.9477～0.9957）であり、生物学的に同等と判断される基準の範囲内（0.80～1.25）にあった。

2) 10 mg 錠と 20 mg 錠の BE 試験（IE1602 試験、添付資料 5.3.1.2.2）

日本人健康成人男性 18 例を対象に、市販予定製剤 10 mg 錠と 20 mg 錠の BE を検討するため、非盲検 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：21 日間）。市販予定製剤 10 mg 錠 2 錠単回経口投与時に対する市販予定製剤 20 mg 錠 1 錠単回経口投与時の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比は、1.0471（1.0175～1.0776）及び 1.0335（0.9943～1.0741）であり、生物学的に同等と判断される基準の範囲内にあった。

3) 製剤間の溶出挙動（添付資料 3.2.P.2.2）

海外の臨床試験で使用された製剤（Merz 社製剤及び Forest 社製剤）、国内第Ⅰ相試験（IE1801 試験）及び前期第Ⅱ相試験（IE2901 試験）で使用された製剤並びに市販予定製剤の溶出挙動がパドル法、50 rpm、37℃、試験液量 900 mL、12 ベッセル、4 種の試験液（pH1.2、pH4.0、pH6.8 及び水）、試験液採取時間 ■ 分の条件で検討され、全ての製剤において、いずれの試験条件でも ■ 分の平均溶出率は ■ %以上であった。

(2) 食事の影響に関する海外臨床試験（MEM-PK-01 試験、添付資料 5.3.3.4.1）

外国人健康成人 23 例を対象に、本薬 20 mg（10 mg 錠を 2 錠）投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響がクロスオーバー法（休薬期間：21 日間以上）にて検討された。本薬 20 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、本薬の空腹時及び食後の t_{max} の中央値は 5.6 及び 5.0 時間、 C_{max} は 24.4±4.4（平均値±標準偏差、以下同様）及び 24.7±4.4 ng/mL、 AUC_{∞} は 1,939.7±472.1 及び 1,898.9±444.3 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 55.6 及び 55.9 時間であった。空腹時投与時に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.98～1.05 及び 0.95～1.02 であった。

(3) マスバランス試験（HUK610/13 試験、添付資料 5.3.3.1.3（参考資料））

外国人健康成人男性 6 例に、本薬 5 mg を 1 日 3 回 19 日間反復経口投与し、13 日目の 1 回目の投与に本薬の ^{14}C -標識体 5 mg を単回経口投与したとき、 ^{14}C -標識体の投与 20 日後までの放射能の累積尿中排泄率は 83.16%、投与 7 日後までの放射能の累積糞中排泄率は 0.539%であり、本

薬の経口吸収率は80%以上であると推定された。

尿中の主代謝物は、本薬のグルダントン体、6-OH体及び4-OH体であり、本薬の未変化体、グルダントン体、6-OH体及び4-OH体の最終投与後0～24時間で採取された尿試料における総放射能濃度に対する比率はそれぞれ68.7、12.9、6.51及び5.87%であった。

(4) 絶対的バイオアベイラビリティ試験 (HUK610/4 試験、添付資料 5.3.1.1.1 (参考資料))

外国人健康成人男性12例に本薬を10、20及び40 mg 単回経口投与及び20 mg 単回静脈内投与し、絶対的バイオアベイラビリティ(以下、「BA」)を検討する4期クロスオーバー試験が実施された(休薬期間:21日間)。本薬40 mgを単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞} は47.98 ng/mL及び4,269 ng·h/mL、本薬20 mgを単回静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞} は28.70 ng/mL及び2,220 ng·h/mLであり、本薬40 mg 単回経口投与時の絶対的BAは97.0%^{*}と算出された。

なお、本薬10及び20 mg 単回経口投与時の絶対的BAは148.9及び120.4%と算出されたが、10 mg 経口投与時の各測定ポイント及びその他の投与時における消失相終末測定ポイントでは、血漿中本薬濃度が定量下限(5 ng/mL)付近にあったこと、10及び20 mg 経口投与時の一部の症例で AUC_{∞} を算出できなかったことから、10及び20 mg 投与時の成績は参考値とされた。

<審査の概要>

申請者は、本申請において、外国人を対象に国内市販予定製剤とは異なるForest社製の製剤(米国での開発に使用された製剤)を用いた食事の影響試験(MEM-PK-01試験)の成績を申請資料として提出し、日本人を対象に国内市販予定製剤に対する食事の影響を検討しなかった理由について、以下のように説明した。

- ① AD患者に本薬を食後反復投与したときの血漿中本薬濃度の実測値と、高齢者に空腹時単回投与したときの血漿中本薬濃度からのシミュレーション値を比較したところほぼ一致しており、本薬のBAは食事の影響を受けにくいと推察した。
- ② 本剤の溶出試験において、平均溶出率はいずれの試験液(日局崩壊試験法の第1液:pH1.2、薄めたMcIlvaineの緩衝液:pH4.0、日局崩壊試験法の第2液:pH6.8、水)においても■%以上であり、速やかな溶出性を示したことから、食事により胃内pHが変動しても本薬の消化管吸収が影響を受ける可能性は低いと推察した。
- ③ 本薬の絶対的BAは97.0%と高いため、吸収が変動する可能性は低く、本薬は腎排泄型の薬物であるため、食後の肝血流量の増加及び胆汁分泌の亢進等により本薬の代謝及び胆汁排泄が変動する可能性は低いと推察した。
- ④ 外国人健康成人を対象に、Forest社製の10 mg錠投与時の本薬のBAに対する食事の影響を検討したMEM-PK-01試験において、食事の影響は認められなかった。

以上より、本薬の薬物動態は食事の影響を受ける可能性が低いと考えられたため、国内市販予定製剤を用いた食事の影響を検討する臨床試験を実施しなかった。

機構は、以下のように考える。国内市販予定製剤10 mg錠とMEM-PK-01試験で用いたForest社製の10 mg錠の処方変更水準は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライ

^{*} 製剤中の本薬の含有率を考慮した投与量で補正して算出した値。

ン」(平成18年11月24日、薬食審査発第1124004号、以下、「処方変更BEガイドライン」)に則るとE水準であり、国内市販予定製剤10mg錠とのBEが示された製剤で食事の影響を検討したとは判断できない。しかしながら、本薬は、ヒトにおける高い絶対的BAが示されており、製剤の違いによるBAへの影響が小さいと考えられること、Forest社製剤及び国内市販予定製剤は、試験液のpHによらず、いずれも速やかな溶出性を示し、溶出挙動が類似していたこと、AD患者に本薬を食後反復投与したときの血漿中本薬濃度の実測値と、高齢者に空腹時単回投与したときの血漿中本薬濃度からのシミュレーション値を比較から、食事の影響は小さいと予測できることから、MEM-PK-01試験における食事の影響の検討以外に、国内市販予定製剤投与時の本薬のBAに対する食事の影響を検討する試験を実施していないことが臨床上大きな問題になる可能性は低いと判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿蛋白結合 (添付資料 5.3.2.1.1、5.3.3.1.3)

ヒト血漿に本薬の¹⁴C-標識体0.5~10 µmol/L(最終濃度)を添加したとき、本薬の蛋白結合率は41.9~45.3%であった。

4.5%ヒト血清アルブミン溶液、0.09%ヒト α_1 -酸性糖蛋白(以下、「 α_1 -AGP」)溶液及び1.0%ヒト γ グロブリン溶液に本薬の¹⁴C-標識体103 ng/mL(最終濃度)を添加し37°Cで15分間インキュベートしたとき、本薬の蛋白結合率はヒト血清アルブミン溶液で20.5%、ヒト α_1 -AGP溶液で10.7%及びヒト γ グロブリン溶液で3.3%であった。

2) ヒト肝における *in vitro* 代謝

①本薬の代謝 (添付資料 5.3.2.2.1)

本薬10又は100 µmol/Lを含む培地中でヒトの各CYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)を発現した不死化ヒト肝上皮細胞を37°Cで2又は24時間インキュベートしたとき、2及び24時間後の培地中本薬濃度の減少率は非発現細胞で20.7及び21.9%、ヒトの各CYP分子種発現細胞で15.0~22.1及び13.4~28.0%であった。

②酵素阻害 (添付資料 5.3.2.2.5)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各CYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)、フラビン含有モノオキシゲナーゼ(以下、「FMO」)、エポキシド分解酵素(以下、「EH」)、グルクロン酸転移酵素(以下、「UGT」)及び硫酸転移酵素(以下、「SULT」)に対する本薬0.1、1及び10 µmol/L(最終濃度)の阻害作用を検討した。各CYP分子種、FMO及びEHは、本薬を添加してプレインキュベーションを行った場合の阻害についても検討した。本薬はプレインキュベーションあり、なしのいずれも各CYP分子種の活性、EH活性、UGT活性及びSULT活性を阻害しなかった。一方、本薬10 µmol/Lを添加してプレインキュベーションしたときのみFMO活性は本薬未添加のときと比較して約40%阻害された。

③酵素誘導 (添付資料 5.3.2.2.4)

本薬 0.1、1.0 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ を含む培地中でヒト肝細胞を 3 日間インキュベートした後、CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1 及び CYP3A4/5 の酵素活性を測定したとき、各 CYP 分子種の酵素活性は陰性対照 (0.1% DMSO 及び 0.1% 食塩水) と同程度であった。

(2) 健康成人における検討

1) 単回投与試験

①国内単回投与試験 (IE1801 試験、添付資料 5.3.3.1.1)

日本人健康成人男性 24 例に、本薬 5、10、20 及び 40 mg を空腹時単回経口投与したとき、 t_{max} の平均値は 5.3、5.3、6.0 及び 4.5 時間であり、 C_{max} は 6.86 ± 0.66 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 12.18 ± 1.68 、 28.98 ± 3.65 及び 60.11 ± 13.08 ng/mL、 AUC_{∞} は 489.4 ± 51.0 、 $1,091.7 \pm 172.7$ 、 $2,497.6 \pm 482.8$ 及び $4,794.0 \pm 572.3$ ng \cdot h/mL であり、投与量にほぼ比例して増加した。また、 $t_{1/2}$ の平均値は 55.3、63.1、71.3 及び 57.3 時間であった。

涙液中本薬濃度は、投与 4 時間後で 12.70 ± 3.85 、 24.88 ± 6.08 、 43.44 ± 17.13 及び 128.53 ± 35.37 ng/mL、投与 52 時間後で 9.20 ± 2.75 、 16.84 ± 3.56 、 34.58 ± 13.47 及び 85.46 ± 18.57 ng/mL であり、投与量にほぼ比例して増加した。また、各投与量における血漿中本薬濃度に対する涙液中本薬濃度の比は、投与 4 時間後で 1.68 \sim 2.47、投与 52 時間後で 2.32 \sim 2.78 であった。

各投与量における本薬の投与 72 時間後までの累積尿中排泄率は 34.84 \sim 43.39% であった。また、本薬 20 mg 投与 168 時間後までの累積尿中排泄率は 59.21% であった。

2) 反復投与試験

①海外反復投与試験 (MRZ90001-9704 試験、添付資料 5.3.3.1.2 (参考資料))

外国人健康成人 48 例に、本薬の速放錠及び徐放錠を用いて投与開始後 5 日間は本薬 10 mg、その後 20 日間は 20 mg を投与したときの薬物動態が検討された。以下、速放錠の成績 (男性 18 例、女性 6 例) のみ示す。血漿中本薬濃度のトラフ値は投与開始 18 日目において 65.66 ± 16.17 ng/mL (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、25 日目において 62.51 ± 18.37 ng/mL であった。本薬最終投与後の定常状態での最高血漿中濃度 (以下、「 $C_{\text{max,ss}}$ 」) は 85.83 ± 22.87 ng/mL (男性 76.7 ± 15.7 ng/mL、女性 113.1 ± 19.3 ng/mL)、定常状態における時間 0 から投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{24,ss}$ 」) は $1,803 \pm 492$ ng \cdot h/mL (男性 $1,620 \pm 373$ ng \cdot h/mL、女性 $2,352 \pm 397$ ng \cdot h/mL) であった。

(3) 高齢者における検討

1) 日本人及び白人健康高齢者における単回投与試験 (IE1302 試験、添付資料 5.3.3.3.4)

日本人及び白人健康高齢者男性各 12 例に、本薬 5 及び 10 mg を空腹時単回経口投与し、21 日間以上の休薬後、本薬 20 mg を空腹時単回経口投与したとき、本薬 5、10 及び 20 mg 投与時の t_{max} の平均値は日本人で 2.5 \sim 3.5 時間、白人で 4.0 \sim 5.0 時間であり、 C_{max} は日本人で 6.777 ± 0.799 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 15.207 ± 2.153 及び 31.730 ± 4.514 ng/mL、白人で 4.612 ± 0.966 、 9.072 ± 1.370 及び 19.278 ± 4.770 ng/mL、 AUC_{∞} は日本人で 462.2 ± 85.9 、 $1,370.7 \pm 115.7$ 及び $2,490.4 \pm 334.6$ ng \cdot h/mL、白人で 419.7 ± 86.6 、 845.7 ± 128.5 及び $1,675.4 \pm 344.7$ ng \cdot h/mL、 $t_{1/2}$

の平均値は日本人で 61.50、82.15 及び 75.42 時間、白人で 64.73、67.92 及び 65.64 時間であった。また、投与 72 時間後までの本薬の累積尿中排泄率は、日本人で 30.467~34.109%、白人で 29.283~32.509% であった。

日本人及び白人に本薬 20 mg を投与したとき、本薬のグルダントン体の血漿中濃度は投与後 2 時間で 6.787±3.534 及び 6.416±3.228 ng/mL、投与後 72 時間で 0.737±0.626 及び 0.580±0.588 ng/mL であった。本薬の 6-OH 体は日本人でわずかに検出されたが、投与 10 時間以降は定量限界未満 (<1 ng/mL) となり、白人では全測定時点において定量限界未満であった。本薬の 4-OH 体は日本人及び白人で全測定時点において定量限界未満であった。本薬 20 mg を投与したときの投与 72 時間後までの本薬のグルダントン体、6-OH 体及び 4-OH 体の投与量に対する累積尿中排泄率は、日本人で 2.193、1.100 及び 0.422% であり、白人で 2.278、1.304 及び 0.562% であった。

本薬 5、10 及び 20 mg を投与したとき、日本人の涙液中本薬濃度*は、本薬投与 4 時間後で 12.432±9.069、38.387±28.015 及び 49.794±15.654 ng/mL、本薬投与 48 時間後で 10.008±12.193、25.905±14.048 及び 24.051±11.242 ng/mL であり、白人では、本薬投与 4 時間後で 9.228±10.110、36.270±42.985 及び 53.035±37.577 ng/mL であり、本薬投与 48 時間後で 0(全例定量限界未満)、5.178±8.305 及び 30.165±14.533 ng/mL であった。本薬投与 4 及び 48 時間後の血漿中本薬濃度に対する涙液中本薬濃度の比は、日本人で 1.876~2.851 及び 1.607~3.637、白人で 2.045~4.200 及び 0.000~2.815 であった。

(4) 患者における検討

1) AD 患者における国内反復投与試験① (IE2201 試験、添付資料 5.3.3.2.1)

日本人 AD 患者に、本薬 5 mg の朝食後 1 日 1 回投与から開始し、1 週間毎に 5 mg ずつ漸増して 10 又は 20 mg 1 日 1 回を維持用量として 24 週間経口投与したとき、投与開始 4 週間には定常状態に達し、本薬 10 及び 20 mg 反復投与時の 4、8、12 及び 24 週後の血漿中本薬濃度の平均値 (n=10~12/時点) は 64.769~69.755 及び 112.939~127.830 ng/mL の範囲であった。最終投与後の $t_{1/2}$ は 77.27 及び 75.90 時間であった。投与 24 週後のグルダントン体、4-OH 体及び 6-OH 体の血漿中濃度は本薬 20 mg 反復投与時において 16.814、1.900 及び 2.793 ng/mL であった。

投与開始 20~24 週後の髄液中本薬濃度の平均値は、本薬 10 及び 20 mg 反復投与時において 43.260 及び 73.999 ng/mL、血漿中本薬濃度に対する髄液中本薬濃度の比は 0.63 及び 0.72 であった。投与 20~24 週後の髄液における代謝物濃度は、グルダントン体及び 6-OH 体について 1 例ずつ定量限界 (0.879 ng/mL 及び 1 ng/mL) 付近の濃度で検出されたのみであった。

2) AD 患者における国内反復投与試験② (IE2101 試験 (二重盲検期)、添付資料 5.3.5.1.1)

日本人 AD 患者に、本薬 5 mg の朝食後 1 日 1 回投与から開始し、1 週間毎に 5 mg ずつ漸増して 10 又は 20 mg 1 日 1 回を維持用量として 24 週間経口投与したとき、本薬 10 及び 20 mg 反復投与時の投与開始 24 週後の血漿中本薬濃度は 69.9±22.3 及び 149.2±45.3 ng/mL であった。

* 定量限界未満のデータは 0 として扱い、平均値と標準偏差を算出した。

3) 反復投与時の涙液移行性の検討 (添付資料 5.3.2.3.1)

日本人 AD 患者を対象に、本薬 20 mg 反復投与時の本薬の涙液移行性が検討された。後期第 II 相試験 (IE2101 試験) では非盲検拡張期 28 週後、長期投与試験 (IE2301 試験) では服薬開始 24 週後以降に計 10 例から涙液が採取され、涙液量が定量範囲内にあった 5 例における涙液中本薬濃度は 395.19 ± 134.03 ng/mL (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、血漿中本薬濃度は 125.76 ± 28.52 ng/mL であり、涙液移行比 (涙液中本薬濃度/血漿中本薬濃度) は 3.2 ± 1.2 であった。

4) 母集団薬物動態解析 (添付資料 5.3.3.5.1)

第 III 相試験 (MA3301 試験)、第 I 相試験 (IE1801 試験)、臨床薬理試験 (IE1302、IE1601 及び IE2201 試験) の 5 試験の日本人に本薬を投与したときの血漿中濃度データを用いて本薬の母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。IE1801、IE1302、IE2201 及び IE1601 試験の概略は「(2) 1) ①国内単回投与試験」、「(3) 1) 日本人及び白人健康高齢者における単回投与試験」、「(4) 1) AD 患者における国内反復投与試験①」及び「(5) 1) ①日本人腎障害患者における薬物動態試験」のとおりである。また、MA3301 試験では日本人 AD 患者 (343 例) に本薬 5 mg 1 日 1 回で投与を開始し、1 週間毎に 5 mg/日ずつ漸増し、維持用量として 10 及び 20 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与し、12 週及び 24 週目に薬物動態解析用の血漿が採取された。

PPK 解析には 427 例、1,726 点の血漿中濃度データが用いられた。解析対象者の主な背景因子の分布は、年齢 74 (21-92) 歳 [中央値 (最小値-最大値)、以下同様]、体重 52.0 (30.6-83.4) kg、クレアチニンクリアランス (以下、「Ccr」) 60 (11-133) mL/min、総ビリルビン 0.50 (0.20-1.90) mg/dL、AST 21 (9-60) IU/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 15 (3-68) IU/L、アルカリフォスファターゼ (以下、「ALP」) 232 (92-731) IU/L、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (以下、「 γ -GTP」) 18 (5-299) IU/L、尿 pH5 未満 : 0 例、pH5~6 : 156 例、pH6~7 : 172 例、pH7~8 : 99 例、性別は男性 168 例、女性 259 例であった。本薬の PPK は非線形混合効果モデルを用いて解析され、ラグタイムを含まない 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされた。本薬の全身クリアランス (以下、「CL/F」) に対して影響を及ぼす可能性のある共変量として、Ccr、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP 及びベースライン尿 pH (以下、「BpH」) が検討され、みかけの分布容積 (以下、「 V_d/F 」) に対して影響を及ぼす可能性のある共変量として、ベースライン体重 (以下、「Bweight」) が検討された。その結果、CL/F に対する有意な共変量として Ccr 及び BpH が、 V_d/F に対する有意な共変量として Bweight が選択され、これら共変量を組み込んだモデルが最終モデルとされた。得られた最終モデルは以下のとおりであった。

$$CL/F \text{ (L/h)} = (7.07+1.06 \times (Ccr-60) \times 60/1000) \times 0.866^{BpH} \times \exp(\eta_{CL/F})$$

$$V_d/F \text{ (L)} = (688+5.70 \times (Bweight-52))$$

$$Q/F \text{ (L/h)} = 1.23$$

$$V_2/F \text{ (L)} = 102$$

$$k_a \text{ (h}^{-1}\text{)} = 1.22$$

$$Y = F \times \exp(\varepsilon_1) + \varepsilon_2$$

Q/F：コンパートメント間のみかけのクリアランス

Ccr：各時点のCcr、Bweight：ベースライン体重

BpH：ベースライン尿pH（7以下の場合0、7を超える場合1）

Y：血漿中薬物濃度観測値、F：血漿中薬物濃度予測値

η ：平均が0、分散が ω^2 の個体間変動誤差、 ε ：平均が0、分散が σ^2 の残差変動誤差

$\omega_{CL/F}^2$ の推定値（標準誤差）は0.0289（0.00352）、 σ_1 及び σ_2 の推定値（標準誤差）は0.239（0.00990）及び0.203（0.0588）であった。

(5) 特殊集団における検討

1) 腎機能障害患者

①日本人腎機能障害患者における薬物動態試験（IE1601試験、添付資料5.3.3.3.1）

日本人腎機能正常者（Ccr推定値80 mL/min超）6例、軽度腎機能障害患者（Ccr推定値50 mL/min以上80 mL/min以下）6例、中等度腎機能障害患者（Ccr推定値30 mL/min以上50 mL/min未満）6例及び高度腎機能障害患者（Ccr推定値5 mL/min以上30 mL/min未満）7例に、本薬10 mgを空腹時単回経口投与したとき、 t_{max} の平均値は6.2、5.2、4.3及び5.4時間、 C_{max} は 12.660 ± 2.137 （平均値±標準偏差、以下同様）、 17.252 ± 3.944 、 15.755 ± 3.698 、及び 15.826 ± 0.616 ng/mL、 AUC_{∞} は $1,045.8 \pm 81.7$ 、 $1,639.7 \pm 180.0$ 、 $2,071.3 \pm 530.7$ 及び $2,437.0 \pm 451.4$ ng·h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は61.15、83.00、100.13及び124.31時間であり、 AUC_{∞} 及び $t_{1/2}$ は腎機能の低下に応じて増加及び延長した。また、本薬の血漿蛋白結合率の平均値は40.83、49.45、41.23及び31.77%であった。

②海外腎機能障害患者における薬物動態試験（MEM-PK-02試験、添付資料5.3.3.3.2、参考資料）

外国人軽度腎機能障害患者（Ccr推定値50 mL/min以上80 mL/min以下）8例、中等度腎機能障害患者（Ccr推定値30 mL/min以上50 mL/min未満）8例、高度腎機能障害患者（Ccr推定値5 mL/min以上30 mL/min未満）8例及び腎機能正常者（Ccr推定値80 mL/min超）8例に、本薬20 mgを空腹時単回経口投与したとき、 t_{max} の平均値は7.0、9.0、8.3及び7.6時間、 C_{max} は 19.30 ± 2.65 （平均値±標準偏差、以下同様）、 24.25 ± 2.41 、 25.76 ± 9.46 及び 22.08 ± 5.07 ng/mL、 AUC_{∞} は $2,024 \pm 557$ 、 $3,113 \pm 729$ 、 $4,167 \pm 1,083$ 及び $1,941 \pm 397$ ng·h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は76.1、91.0、126.0及び64.6時間であった。

2) 海外肝機能障害患者における薬物動態試験（MEM-PK-15試験、添付資料5.3.3.3.3）

外国人中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類ランクB：スコア7～9）8例及び肝機能正常

者 8 例に、本薬 20 mg を空腹時単回経口投与したとき、 C_{max} は 21.06 ± 5.42 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び 21.82 ± 5.35 ng/mL、 AUC_{∞} は $2,031.64 \pm 759.00$ 及び $2,018.87 \pm 332.75$ ng \cdot h/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 81.91 ± 29.78 及び 70.80 ± 18.66 時間であり、中等度の肝機能障害は本薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

(6) 薬物相互作用

1) 尿 pH に影響を及ぼす薬剤 (MRZ90001-9601 試験、添付資料 5.3.3.4.2)

外国人健康成人男性 13 例を対象に、本薬の薬物動態における尿 pH 及び尿流速の影響を検討するため、本薬 10 mg を 43 日間反復経口投与し、本薬投与開始 21 日目以降を 1 週間隔で第 1~4 期 (各期 2 日) とする非盲検 4 群 4 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間 : 5 日間以上)。第 1~4 期において、塩化アンモニウム又は炭酸水素ナトリウムを反復併用投与して尿中の pH を酸性又はアルカリ性状態とし、また、水分摂取量は低尿流速群で 600 mL/32 時間、高尿流速群で 6,000 mL/32 時間とされた。塩化アンモニウムは本薬の薬物動態測定開始の 18 時間前より 3 時間毎に 1 g ずつ 12 回投与され、炭酸水素ナトリウムは本薬の薬物動態測定開始の 18 時間前より 4 時間毎に 4 g ずつ 9 回投与された。

酸性尿状態の低尿流速群及び高尿流速群、並びにアルカリ性尿状態の低尿流速群及び高尿流速群で、CL/F は 223.3 (中央値、以下同様) 及び 234.3 並びに 42.0 及び 51.7 mL/min、腎クリアランスは 210.2 及び 218.7 並びに 19.4 及び 30.5 mL/min、累積尿中排泄量は 9.43 及び 9.77 並びに 1.29 及び 1.71 mg であり、本薬の CL/F 及び腎クリアランスは酸性尿状態でアルカリ性尿状態に比べ 7~10 倍高く、24 時間後までの本薬の累積尿中排泄量は酸性尿状態で 5.7~7.4 倍高かった。

2) ドネペジル (MEM-PK-07 試験、添付資料 5.3.3.4.3)

外国人健康成人 24 例に、第 1 日に本薬 10 mg を空腹時に単回経口投与し、第 15~21 日にドネペジルを 5 mg、第 22~42 日にドネペジル 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与 (第 42 日は空腹時投与) し、第 43 日に本薬 10 mg とドネペジル 10 mg を空腹時に併用投与したとき、ドネペジルは本薬の薬物動態に影響を与えなかったが、本薬はドネペジルの C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値を約 13 及び 9% 増加した。

また、本薬併用の有無はドネペジルの赤血球中 AChE 阻害作用に影響を及ぼさなかった。

3) ヒドロクロロチアジド/トリウムテレン (961201/Me. Me 試験、添付資料 5.3.3.4.5)

外国人健康成人 21 例に、第 1~4 日にヒドロクロロチアジド (以下、「HCTZ」) 25 mg/トリウムテレン (以下、「TA」) 50 mg 配合剤 1 錠を 1 日 1 回経口投与し、第 5~7 日に本薬 5 mg、第 8~11 日に本薬 10 mg、第 12~32 日に本薬 20 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、第 26~32 日に HCTZ 25 mg/TA 50 mg 配合剤 1 錠を本薬と併用投与したとき (第 4、25、32 日は空腹時投与)、HCTZ/TA 配合剤は本薬の薬物動態に影響を及ぼさず、本薬は TA 及び TA の水酸化代謝物の薬物動態に影響を及ぼさなかったが、HCTZ の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値を約 19 及び 20% 低下させた。

また、ワルファリン、グルコバンス (グリベンクラミド 1.25 mg/メトホルミン塩酸塩 250 mg

配合剤)及びブプロピオン塩酸塩(本邦未承認)と本薬の薬物相互作用試験がそれぞれ実施されたが、相互に影響を及ぼさなかった。

<審査の概要>

(1) 薬物動態の国内外差の影響について

機構は、外国人健康成人男性と比較して日本人健康成人男性における C_{max} 及び AUC_{∞} が 1.48 及び 1.29 倍高く、高齢者及び AD 患者においても外国人より日本人の血漿中本薬濃度が高いこと、及び海外臨床試験と異なり、国内臨床試験では全般的臨床症状評価に関する本薬の有効性が検証されなかった(「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」参照)ことから、血漿中濃度の違いが本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響を説明し、国内外で同じ用量を設定することの妥当性について説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。有効性については、後期第Ⅱ相試験(IE2101 試験(二重盲検期))において、The severe impairment battery-Japanese version(以下、「SIB-J」)及び Clinician's interview-based impression of change plus Japanese version(以下、「CIBIC plus-J」)とも本薬 20 mg 群で 10 mg 群よりも良い成績が得られている。また、IE2101 試験(二重盲検期)及び第Ⅲ相試験(IE3501 試験)において血漿中本薬濃度と有効性との関係を検討した結果、両試験共に血漿中本薬濃度が高くなるのが有効性の低下に繋がるような傾向は認められなかった。したがって、日本人 AD 患者における本薬の血漿中濃度が外国人 AD 患者より高いことが日本人での有効性に影響を及ぼす可能性はないものとする。

安全性については、国内の二重盲検比較試験の統合データと海外の二重盲検比較試験の統合データの 20 mg 投与時における有害事象発現割合を比較したところ、日本人及び外国人での有害事象発現割合は 79.3% (413/521 例) 及び 71.8% (892/1,242 例) であり、国内外で大きな差は認められなかった。また、国内の二重盲検比較試験(IE2101(二重盲検期)、IE2201、IE3501 及び MA3301 試験の統合、以下同様)において、定常状態での血漿中本薬濃度を 50 ng/mL 毎の部分集団で検討したところ、本薬の血漿中濃度が 250 ng/mL 以上の集団では有害事象発現割合が 100% (10/10 例) であったが、50 ng/mL 未満、50 ng/mL 以上 100 ng/mL 未満、100 ng/mL 以上 150 ng/mL 未満、150 ng/mL 以上 200 ng/mL 未満及び 200 ng/mL 以上 250 ng/mL 未満の集団での有害事象発現割合は 72.6% (77/106 例)、80.4% (242/301 例)、79.1% (182/230 例)、75.0% (78/104 例) 及び 72.1% (31/43 例) であり 250 ng/mL 未満の集団の有害事象発現割合はプラセボの 77.2% (399/517 例) と差はないことが示され、日本人の血漿中濃度別の有害事象発現割合及びそれぞれの事象別の有害事象発現割合について、本薬の血漿中濃度として 250 ng/mL 未満では差がないことが示された。

以上の結果から、日本人と外国人との間でみられる血漿中濃度の違いが有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性はないと考えられ、国内外で維持量を 20 mg/日と設定することは妥当であるとする。

機構は、以下のように考える。IE2101 試験(二重盲検期)において、本薬の血漿中濃度が高くなるのが有効性の低下に繋がるような傾向は認められておらず、日本人 AD 患者と外国人 AD 患者の有害事象の発現割合の違いは認められていないこと、国内の二重盲検比較試験において、本薬の平均血漿中濃度として 250 ng/mL 未満であれば血漿中本薬濃度により有害事象の発現割合の違いは認められていないことから、日本人と外国人に認められた血漿中濃度の違いが、日

本と海外で同じ用量であることを否定する根拠とはならないと考える。

(2) 1日1回投与と1日2回投与の薬物動態の異同について

申請者は、本薬の用法が国内外で異なる理由について以下のように説明した。海外で承認されている本薬の用法は20 mg/日の1日2回投与であったが、本薬の薬物動態学的特徴 (t_{max} : 約6時間、 $t_{1/2}$: 約70時間) から1日1回投与と1日2回投与で、長期投与時の血漿中本薬濃度推移に大きな相違はないと推察された。本邦で臨床試験を実施するにあたり、単回経口投与時の血漿中濃度を基に外国人の健康高齢者に20 mg/日を1日1回で投与したときと1日2回で投与したときの血漿中本薬濃度推移をシミュレーションした結果、両投与方法でほぼ同じであることが示されたことから、国内臨床試験では全て1日1回投与にて実施した。その結果、用法に起因する問題は特に認められなかったため、本邦における用法を1日1回投与と設定した。

機構は、国内臨床試験を1日1回投与にて実施したこと、また、国内臨床試験成績に基づき本邦における用法を1日1回投与と設定したことは妥当と判断した。

(3) 中等度腎機能障害患者に対する本薬の投与について

機構は、日本人中等度腎機能障害患者群の $AUC_{0-\infty}$ が腎機能正常者群と比較して約2倍に増加していたことから、本邦の添付文書(案)において、高度腎機能障害患者 (Ccr 推定値 30 mL/min 未満) に対する用量調節に関する注意喚起を、中等度腎機能障害患者も含めて行わなくてよいか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。IE1601 試験において、日本人中等度腎機能障害患者の $AUC_{0-\infty}$ が腎機能正常者と比較して2倍増加していたが、(1) に述べたように、血漿中濃度別の有害事象の発現割合では250 ng/mL 未満では差が認められておらず、当該濃度は腎機能正常者に本薬20 mg/日を投与したときの血漿中本薬濃度の2倍以上に相当する。また、国内の二重盲検比較試験の被験者をCcrにより層別して検討した結果、軽度、中等度及び高度腎機能障害患者、並びに腎機能正常者それぞれの層における有害事象の発現割合は、本薬20 mg 群で78.0% (347/445 例)、78.2% (190/243 例) 及び85.2% (23/27 例) 並びに77.2% (88/114 例)、プラセボ群で77.3% (218/282 例)、77.2% (112/145 例) 及び83.3% (15/18 例) 並びに74.6% (53/71 例) であり、いずれの患者層においても本薬群とプラセボ群との間に差は認められなかった。しかしながら、国内の二重盲検比較試験では高度腎機能障害患者の検討例数が少なく、十分な評価ができていないこと、また、欧州及び米国において高度腎機能障害患者への投与に際しては、その維持用量を10 mg/日としていることから、本邦においても欧州及び米国と同様に高度腎機能障害患者に対しては注意喚起が必要と考え、「用法・用量に関連する使用上の注意」において注意喚起することとした。しかしながら、中等度腎機能障害患者に対しては、腎機能障害患者全般に対する一般的な注意事項を「慎重投与」の項に記載しており、高度腎機能障害患者と同様の注意喚起は不要と判断した。

機構は、以下のように考える。中等度腎機能障害患者は国内の二重盲検比較試験においても組み入れられており、用量調節を行わなくても、安全性上の大きな問題は認められておらず、申請者の定常状態における血漿中本薬濃度を50 ng/mL 毎に層別して検討した結果、本薬の血漿中濃度が250 ng/mL 未満であれば、血漿中本薬濃度の違いにより有害事象の発現割合に差はみられないという説明も踏まえると、中等度腎機能障害患者において本薬の用法・用量を調節する必要性は低いと考える。腎機能障害患者に対する注意喚起の妥当性については専門協議の議論を踏まえ、

最終的に判断したい。

(4) 高度腎機能障害患者に対する用法・用量について

機構は、高度腎機能障害患者における本薬の用法・用量について、IE1601 試験及び MEM-PK-02 試験の結果、腎機能低下の程度に応じて本薬の腎排泄の遅延と血中濃度の増加が認められたこと、国内の二重盲検比較試験では高度腎機能障害患者の検討例数が少なく、十分な評価ができていないこと、欧州及び米国において高度腎機能障害患者の維持用量を 10 mg としていることから、本邦においても「高度の腎機能障害のある患者には維持量を 1 日 1 回 10 mg とするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」と注意喚起しているが、高度腎機能障害患者において維持用量を 10 mg にした場合でも、本薬の有効性が期待できるのか尋ねた。

申請者は、高度腎機能障害患者に対して維持用量を 10 mg にした場合の本薬の有効性を示すデータはないが、IE1601 試験のデータに基づく腎機能障害患者の血漿中本薬濃度推移のシミュレーションの結果、高度腎機能障害患者に 10 mg を投与した場合の定常状態における血漿中本薬濃度は、腎機能正常者に 20 mg を投与したときの濃度を上回っていたことから、高度腎機能障害患者に対して 10 mg を投与した場合でも、本薬の有効性は期待できると判断したと説明した。

機構は、以下のように考える。高度腎機能障害患者に対して維持用量を 10 mg にした場合の本薬の有効性を示すデータはないものの、IE1601 試験の結果から高度腎機能障害患者の維持用量を 10 mg とした場合でも、腎機能正常患者に 20 mg を維持用量として本薬を投与した場合と同程度の本薬の曝露が期待できるとする申請者の説明は理解でき、海外と同様に高度腎機能障害患者の維持用量を 10 mg とすることは妥当と考えるが、注意喚起の記載内容については専門協議を踏まえ、最終的に判断したい。

(5) 腎機能障害患者における漸増間隔について

機構は、IE1601 試験のデータに基づく本薬反復投与のシミュレーション結果では、腎機能障害患者における漸増期の血漿中濃度は腎機能正常者に比べ高く推移しているが、臨床試験における腎機能障害患者の漸増期間の安全性の情報も踏まえ、腎機能障害患者にも一律に漸増間隔を 1 週間とすることで安全性が担保できるのか、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。漸増期における Ccr 別の有害事象の発現割合について、本薬群において 4 週目には Ccr による発現割合の差は認められなかった。本薬群で漸増期に発現した副作用のうち、神経系障害の発現割合が中等度腎障害患者群の第 3 週でやや高くなっており、主に浮動性めまいが発生していたが、重篤なものは認められず、大多数の症例は投与継続が可能であった。以上より、中等度腎障害患者の集団で漸増期の浮動性めまいの発現割合が高かったものの、腎機能障害患者においても漸増間隔を 1 週間とすることが可能と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(6) 本薬の薬物動態における性差の影響について

機構は、第 I 相試験 (MRZ90001-9704 試験) において、女性における本薬の C_{max} 及び $AUC_{24,ss}$ は男性と比較して 48 及び 47% 高いこと、ラットにおいて本薬の脳内移行性の性差が認められていること (「3. (ii) <審査の概要> (2) ラットにおける脳内移行性の雌雄差について」参照) から、薬物動態の性差が本薬の有効性及び安全性に与える影響及び本薬をヒトに投与した場合の

脳内移行及び中枢作用の発現に性差が存在する可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。有効性については、第Ⅲ相試験（IE3501 試験）における認知機能を評価した SIB-J 変化量について、部分集団解析の結果、男女とも有意にプラセボを上回る結果が得られており、薬物動態の性差による影響は認められなかった。安全性については、国内の二重盲検比較試験における有害事象発現割合は男性 84.8%（229/270 例）、女性 75.0%（419/559 例）と、男性で高かったが、中枢作用の発現について、神経系障害及び精神障害の有害事象発現割合は男性で 13.3%（36/270 例）及び 12.2%（33/270 例）、女性で 14.5%（81/559 例）及び 10.4%（58/559 例）と性差は認められなかった。

また、AD 患者に本薬を 24 週間投与したときの 20～24 週目の髄液中本薬濃度は、10 mg 投与群では男性で 40.570±5.044 ng/mL、女性で 47.968±13.931 ng/mL、20 mg 投与群では男性で 74.733±15.061 ng/mL、女性で 72.530±23.052 ng/mL であり、髄液中濃度に性差は認められなかった。

以上より、本薬の薬物動態の性差は有効性及び安全性に影響を与えず、また、ヒトに本薬を投与した場合の脳内移行及び中枢作用の発現に性差は存在しないと考える。

機構は、以上の説明を了承し、本薬の薬物動態の性差が臨床上大きな問題になる可能性は低いと判断した。

(7) 眼毒性に関する注意喚起の必要性について

機構は、本薬はメラニン親和性が認められており、非臨床試験でも有色ラットの眼への移行が認められていること、本薬反復投与時のヒトにおける涙液中濃度は血漿中濃度の 2.0～4.7 倍であり、国内臨床試験において眼障害の重篤な有害事象が認められていることから、本薬の投与時の眼毒性に関する注意喚起の必要性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。アルビノラット及び有色ラットを用いた 6 週間混餌投与と比較毒性試験の 120 mg/kg/日以上で角膜の形成異常、角膜炎、水晶体の局所混濁や角膜に組織学的変化が認められた。角膜の病変には涙液及び角膜中の高濃度の本薬の関与が考えられるが、患者に 20 mg/日の本薬を 24 週間以上投与したときに測定された涙液中本薬濃度は、眼病変（角膜病変）が認められなかったときのラット及びイヌの最高用量（それぞれ 80 mg/kg/日及び 9 mg/kg/日）における涙液中本薬濃度の約 1/63 及び約 1/2 であり、臨床での用量において眼障害が発現する可能性は低いと考える。

国内臨床試験（安全解析対象の全試験）において、眼障害の有害事象発現割合はプラセボ群 [5.2%（27/517 例）] と本薬群 [6.3%（52/829 例）] で同様であったことから、問題はないと考えられた。また、国内臨床試験（IE3501、MA3301、IE2201 及び MA3302 試験）において、眼科学的検査として細隙灯顕微鏡により検査した角膜及び水晶体の状態に問題は認められなかった。国内臨床試験において、重篤な眼障害はプラセボ群では認められなかったが、本薬が投与された 1,115 例中 10 例に 13 件認められ、その内訳は白内障 7 例、緑内障 3 例、閉塞隅角緑内障、網膜静脈閉塞、網膜剥離各 1 例であった。白内障 7 例及び緑内障 3 例は治験開始前より合併していた。白内障及び緑内障は高齢者特有の事象であり、長期観察中に症状が進行し、手術適応となったために重篤と評価されたものとする。

以上のことから、眼毒性に関する注意喚起は必要ないと考える。

機構は、非臨床毒性試験において眼病変が認められたことを踏まえ、国内臨床試験において眼

科学的検査として細隙灯顕微鏡により検査した結果、角膜及び水晶体の状態に問題は認められなかったこと、国内臨床試験における眼障害の有害事象の発現割合はプラセボ群と本薬群で差はなかったこと、及びすでに臨床使用実態が集積されている海外において特段の注意喚起はないことから、申請者の回答を了承した。

(8) 本薬の腎排泄に影響を及ぼす薬物相互作用について

機構は、尿がアルカリ性のとき本薬の腎クリアランスが低下する理由について、トランスポーターの関与の有無等、本薬の尿中排泄の機序との関連を踏まえて説明し、「尿のアルカリ化を起こす薬剤」及び「腎尿細管分泌（カチオン輸送系）により排泄される薬剤」以外に本薬の腎排泄に影響を及ぼす可能性のある薬剤はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。尿 pH の影響を検討した MRZ90001-9601 試験において、酸性及びアルカリ性に処置したときの尿 pH はそれぞれ約 5 及び 8 であり、本薬は解離定数 (pKa) 10.58 であることから、非解離型の比率は pH 5 及び 8 でそれぞれ 0.0003 及び 0.3% と計算される。pH 分配仮説に従うならば、本薬のような弱塩基性の薬剤の場合、尿の pH がアルカリ性になると膜透過性がより高い非解離型の割合が大幅に増加し、尿細管から再吸収されやすくなり、腎クリアランスが低下すると推察される。一方、本薬は尿細管の血管側膜に局在する有機カチオントランスポーター (OCT2) により、血液から尿細管に分泌される (Busch AE et al. *Mol Pharmacol*, 54:342-52, 1998) が、尿 pH が変動しても血液の pH が大きく変動することはないため、OCT2 による尿細管分泌が尿 pH の影響を受ける可能性は低いと考える。本薬は尿細管から再吸収されるが、再吸収は単純拡散によると考えられるため、尿のアルカリ化を起こす薬剤以外に薬物間相互作用が発現する可能性は低いと推察される。

以上、本薬の腎排泄のメカニズムを考慮すると、「カチオン輸送系により排泄される薬剤」と「尿のアルカリ化を起こす薬剤」以外の薬剤が、本薬の腎排泄に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

本邦における開発では、先行する海外の開発状況を踏まえ、海外第Ⅲ相試験 (MRZ90001-9605 試験 (二重盲検期)) をブリッジング対象試験とするブリッジングを目的として、国内後期第Ⅱ相試験 (IE2101 試験) が実施されたが、両試験成績において本薬の有効性に類似性が示されなかったことから、ブリッジングを検討するための要件を満たさないものと判断され、その後、日本人における有効性及び安全性を検討するため国内第Ⅲ相試験 (IE3501 試験) が実施された。

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された臨床薬理試験 6 試験 (うち、1 試験は国際共同試験)、第Ⅱ相試験 3 試験、第Ⅲ相試験 2 試験、一般臨床試験 1 試験、長期投与試験 3 試験、海外で実施された臨床薬理試験 8 試験及び第Ⅲ相試験 3 試験の計 26 試験の成績が提出された (BE 及び薬物動態については、「4. (i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」参照)。以下に主な試験成績を示す。

(1) 国内第 I 相試験

1) 5 mg 錠及び 10 mg 錠の BE 試験 (IE1301 試験、添付資料 5.3.1.2.1、実施期間 20■■年■■月～■■月)

本薬 5 mg 錠と 10 mg 錠の BE を検討する目的で、日本人健康成人男性 18 例を対象に、5 mg 錠 4 錠及び 10 mg 錠 2 錠を空腹時単回経口投与する非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された (休薬期間：21 日間)。

有害事象は、5 mg 錠投与時に 2 例 (異常感、及び異常感・傾眠・咽喉頭疼痛・咽頭紅斑・鼻漏・咳嗽各 1 例) 認められ、10 mg 錠投与時には認められなかった。有害事象はいずれも軽度であり、処置なく回復した。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に異常変動又は異常所見は認められなかった。

2) 10 mg 錠及び 20 mg 錠の BE 試験 (IE1602 試験、添付資料 5.3.1.2.2、実施期間 20■■年■■月～■■月)

本薬 10 mg 錠と 20 mg 錠の BE を検討する目的で、日本人健康成人男性 18 例を対象に、10 mg 錠 2 錠及び 20 mg 錠 1 錠を空腹時単回経口投与する非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された (休薬期間：21 日間)。

有害事象は、10 mg 錠投与時に 2 例 (異常便、鼻咽頭炎)、20 mg 錠投与時に 6 例 (鼻咽頭炎 2 例、異常便、インフルエンザ、尿中蛋白陽性及びアレルギー性鼻炎各 1 例) 認められた。インフルエンザ及び鼻咽頭炎各 1 例が中等度で、それ以外の有害事象は軽度であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値及びバイタルサインにおいて、20 mg 錠投与時に 3 例及び 1 例が異常変動と判断されたが、いずれも発現した有害事象に起因するものであった。心電図に異常所見は認められなかった。

3) 健康成人における単回経口投与試験 (IE1801 試験、添付資料 5.3.3.1.1、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月)

本薬単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人男性 32 例を対象に、本薬 5、10、20 及び 40 mg (各群 6 例) 又はプラセボ (8 例) を空腹時単回経口投与するプラセボ対照単盲検試験が国内 1 施設で実施された。

有害事象発現割合は、プラセボ群 50.0% (4/8 例)、5 mg 群 50.0% (3/6 例)、10 mg 群 50.0% (3/6 例)、20 mg 群 66.7% (4/6 例) 及び 40mg 群 100% (6/6 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、眠気 (プラセボ群 1 例、5 mg 群 0 例、10 mg 群 1 例、20 mg 群 3 例、40 mg 群 6 例、以下同順)、めまい (0 例、0 例、0 例、0 例、6 例)、頭がボーとする感じ (0 例、1 例、0 例、0 例、5 例)、脱力感 (0 例、0 例、0 例、0 例、2 例) 及び皮疹 (0 例、0 例、0 例、2 例、1 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図、脳波、眼科学的検査及び腎機能検査において、臨床問題となる変動又は異常所見は認められなかった。

4) 腎機能障害患者における薬物動態試験 (IE1601 試験、添付資料 5.3.3.3.1、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

重症度の異なる腎機能障害患者（軽度～高度）及び腎機能正常者における本薬の薬物動態を比較検討する目的で、日本人 25 例〔腎機能正常者群（Ccr 推定値 80 mL/min 超）6 例、軽度腎機能障害患者群（Ccr 推定値 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下）6 例、中等度腎機能障害患者群（Ccr 推定値 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）、高度腎機能障害患者群（Ccr 推定値 5 mL/min 以上 30 mL/min 未満）7 例〕を対象に、本薬 10 mg を空腹時に単回経口投与する非盲検試験が国内 7 施設で実施された。

有害事象発現割合は、腎機能正常者群 16.7%（1/6 例）、軽度腎機能障害患者群 50.0%（3/6 例）、中等度腎機能障害患者群 50.0%（3/6 例）、高度腎機能障害患者群 71.4%（5/7 例）であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図について、高度腎機能障害患者群で血中ブドウ糖増加 1 例、中等度腎機能障害患者群で発熱 1 例及び血圧上昇 1 例（同一症例）が認められたが、それ以外に臨床的に意味のある変動又は異常変動は認められなかった。

(2) 海外第 I 相試験

1) 肝機能障害における薬物動態試験 (MEM-PK-15 試験、添付資料 5.3.3.3.3、実施期間 20■■年■■月～■■月)

肝機能正常者及び中等度肝機能障害患者における本薬の薬物動態を比較検討する目的で、外国人 16 例〔肝機能正常者 8 例、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類ランク B：スコア 7～9）8 例〕を対象に、本薬 20 mg を空腹時単回経口投与する非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

有害事象発現割合は、肝機能正常者群 37.5%（3/8 例）、中等度肝機能障害患者群 50.0%（4/8 例）であり、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は頭痛（肝機能正常者群 1 例、中等度肝機能障害患者群 2 例）のみであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図において臨床的に意味のある変動又は異常所見は認められなかった。

2) 尿 pH の影響の検討 (MRZ90001-9601 試験、添付資料 5.3.3.4.2、実施期間 19■■年■■月～■■月)

本薬の薬物動態における尿 pH 及び尿流速の影響を検討する目的で、外国人健康成人男性 13 例を対象とした非盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された（休薬期間：5 日間以上）。本薬 10 mg が 43 日間反復経口投与され、本薬投与開始 21 日目以降の投与期間が 1 週間隔で第 1～4 期（各期 2 日）とされた。第 1～4 期において塩化アンモニウム又は炭酸水素ナトリウムの反復併用投与により尿 pH が酸性又はアルカリ性状とされ、さらに水分摂取量により尿流速が低速又は高速とされた。1 例が有害事象（不眠症）により治験を中止した。

有害事象発現割合は、15.4%（2/13 例）であり、頭痛及び不眠症が各 1 例であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値において、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

3) ドネペジルとの薬物相互作用試験 (MEM-PK-07 試験、添付資料 5.3.3.4.3、実施期間 20■■年■■月～■■月)

本薬とドネペジルとの薬物動態学的相互作用及びドネペジルの AChE 阻害作用に対する本薬の影響を検討する目的で、外国人健康成人 24 例を対象とした非盲検試験が海外 1 施設で実施された。1 日目に本薬 10 mg が空腹時に単回経口投与され、14 日間の休薬期間の後、15 日目からドネペジル 5 mg が 1 日 1 回 7 日間、22 日目からドネペジル 10 mg が 1 日 1 回 22 日間経口投与され、43 日目に本薬 10 mg 及びドネペジル 10 mg が併用投与された。5 例が治験中止となり、その内訳はドネペジル単独投与期間中の有害事象 2 例、同意撤回、服薬不良、追跡調査不能各 1 例であった。

有害事象発現割合は、本薬単独投与時 8.3% (2/24 例)、ドネペジル単独投与時 86.4% (19/22 例)、併用投与時 31.6% (6/19 例) であった。3 例以上で認められた有害事象は、嘔気 (本薬単独投与時 0 例、ドネペジル単独投与時 13 例、併用投与時 0 例、以下同順)、頭痛 (2 例、8 例、3 例)、ふらつき感 (0 例、8 例、0 例)、浮動性めまい (0 例、7 例、3 例)、嘔吐 (0 例、7 例、0 例)、全身脱力感 (0 例、4 例、0 例)、下痢 (0 例、4 例、0 例) 及び疲労 (0 例、3 例、0 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図において、臨床的に意味のある変動又は異常所見は認められなかった。

4) 利尿薬との薬物相互作用試験 (961201/Mc.Me 試験、添付資料 5.3.3.4.5、実施期間 19■■年■■月～■■月)

本薬と HCTZ・TA 配合剤との薬物動態学的相互作用を検討する目的で、外国人健康成人 21 例を対象とした非盲検試験が海外 1 施設で実施された。第 1～4 日に HCTZ 25 mg/TA50 mg 配合剤 1 錠が 1 日 1 回経口投与、第 5～7 日に本薬 5 mg、第 8～11 日に本薬 10 mg、第 12～32 日に本薬 20 mg が 1 日 1 回反復経口投与され、第 26～32 日に HCTZ 25 mg/TA 50 mg 配合剤 1 錠と本薬が併用投与された (第 4、25、32 日は空腹時投与)。1 例が有害事象 (胃炎) により治験を中止した。

有害事象発現割合は、90.5% (19/21 例) であり、3 例以上で認められた有害事象は、浮動性めまい 10 例、しびれ感 7 例、頭痛 7 例、疲労 3 例であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本薬単独投与時に認められた胃炎の 1 例のみであった。

臨床検査値及びバイタルサインにおいて、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

(3) 国内外第 I 相試験 (IE1302 試験、添付資料 5.3.3.3.4、実施期間 20■■年■■月～■■月 (日本)、20■■年■■月～■■月 (フランス))

日本人及び白人の高齢者における本薬の薬物動態及び安全性を検討する目的で、65 歳以上の健康男性 24 例 (日本人、白人各 12 例) を対象とした非盲検試験が国内外 2 施設で実施された。本薬 5 又は 10 mg (各群、日本人、白人各 6 例) が空腹時単回経口投与され (第 1 期)、21 日間 (白人は 23～29 日間) の休薬期間の後、本薬 20 mg が空腹時単回経口投与された (第 2 期)。日本人及び白人各 1 例が有害事象により第 2 期へ移行する前に中止された。

有害事象は、日本人 5 mg 投与時で 1 例（ALT 増加・AST 増加・ γ -GTP 増加）、10 mg 投与時で 1 例（発疹・そう痒症）、白人 5 mg 投与時で 2 例（末梢性浮腫、結膜炎）、10 mg 投与時で 2 例（浮動性めまい・心室性期外収縮・頻尿、鼻炎）、20 mg 投与時で 4 例（末梢性浮腫、静脈穿刺部位出血・手骨折、軟便、鼻炎）認められ、発疹及びそう痒症が発現した日本人 1 例（10 mg 投与時）及び心室性期外収縮が発現した白人 1 例（10 mg 投与時）が中止された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図において、上述した有害事象が認められた 2 例（ALT 増加・AST 増加・ γ -GTP 増加、心室性期外収縮）を除いて、臨床問題となる変化は認められなかった。

(4) 国内第Ⅱ相試験

1) 前期第Ⅱ相試験（IE2901 試験、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 20■年■月～20■年■月）

高度 AD 患者に本薬を反復経口投与したときの有効性及び安全性について探索的に検討する目的で、日本人 AD 患者を対象に、本薬 10 及び 20 mg を反復経口投与する非盲検並行群間比較試験が国内 36 施設で実施された（目標症例数：各群 30 例、計 60 例）。

用法・用量は 1 日 1 回 12 週間朝食後投与（朝食後に服薬しなかった場合は遅くとも 14 時までに投与）とされ、1 日 5 mg から開始され、維持用量（10 又は 20 mg）まで 1 週間毎に 5mg ずつ漸増された。なお、20 mg 群において、投与後の時間経過にかかわらず副作用が発現し、持続する場合には、10 mg への減量が可能とされた。

主な選択基準は、以下の条件を満たす 50 歳以上の外来患者とされた。①DSM-IV（米国精神医学会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）による AD の診断基準に適合し、かつ NINCDS-ADRDA（米国国立神経疾患・伝達障害研究所及び脳卒中/アルツハイマー疾患・関連疾病協会）診断基準の *probable Alzheimer's Disease* に適合する患者、②同意取得前 12 ヶ月以内又は前観察期間中のコンピューター断層撮影（以下、「CT」）又は核磁気共鳴画像（以下、「MRI」）脳内スキャンにおいて、AD と診断される患者、③投与開始 4 週間前及び投与開始直前の Mini-Mental State Examination（以下、「MMSE」）が 3 点以上 14 点以下かつ Functional assessment staging（以下、「FAST」）ステージが 6a 以上の患者、④次の条件を満たす介護者がいる患者（i）協力的で信頼できる介護者であること、（ii）1 週間に 2 日以上患者と過ごし、日常生活動作に関して本治験に必要な観察が可能であること、（iii）臨床評価時には常に同一の介護者が立ち会えること。また、ドネペジルは併用禁止とされ、デイケア等のリハビリテーションは治験薬投与 3 ヶ月前から、治験期間を通して一定とされた。

治験薬が投与された 51 例（10 mg 群 24 例、20 mg 群 27 例、以下同順）が安全性解析対象集団及び Intent-to-treat（以下、「ITT」）集団とされた。中止例は 3 例（1 例、2 例）であり、中止理由（重複あり）は、有害事象（1 例、2 例）及び同意撤回（0 例、1 例）であった。

主要評価項目は CIBIC plus-J、Alzheimer's disease cooperative study activities of daily living inventory Japanese version（以下、「ADCS ADL-J」）、及び SIB-J とされた。なお、投与 12 週間後における評価の欠測値は、Last observation carried forward（以下、「LOCF」）によって補填された。

ITT 集団における CIBIC plus-J の投与 12 週間後の評価において、「若干の改善」以上とされた患者の割合は、10 mg 群 42%（10/24 例）、20 mg 群 56%（15/27 例）であった。ITT 集団に

における ADCS ADL-J の投与 12 週後における投与直前からのスコア変化量は、10 mg 群 0.79 ± 3.61 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、20 mg 群 0.22 ± 5.32 であった。

ITT 集団における SIB-J の投与 12 週後における投与直前からのスコア変化量は、10 mg 群 0.58 ± 14.49 、20 mg 群 2.89 ± 10.74 であった。

有害事象発現割合は、10 mg 群 37.5% (9/24 例)、20 mg 群 66.7% (18/27 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、便秘 (10 mg 群 0 例、20 mg 群 6 例、以下同順)、浮動性めまい (0 例、4 例)、転倒 (2 例、2 例)、下痢 NOS (0 例、3 例)、発熱 (0 例、3 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ (以下、「CK」) 増加 (1 例、2 例)、血中 ALP NOS 増加 (2 例、1 例) 及び頭痛 NOS (0 例、2 例) であった。

重篤な有害事象は 10 mg 群に 2 例 (出血性卒中、背部痛)、20 mg 群に 2 例 (肺炎 NOS、脱水・高血糖 NOS) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象は、20 mg 群の頭痛 (1 例) のみであった。

臨床検査値及びバイタルサインに臨床上問題となるものはなかった。眼科学的検査が実施された 8 例 (10 mg 群 4 例、20 mg 群 4 例) において、投与前にみられた水晶体及び角膜の所見に変化はみられなかった。

2) AD 患者における臨床薬理試験 (IE2201 試験、添付資料 5.3.3.2.1、実施期間 20■年■月～20■年■月)

AD 患者に本薬を反復経口投与したときの薬物動態、有効性及び安全性について検討する目的で、日本人 AD 患者を対象に、本薬 10 及び 20 mg 又はプラセボを反復経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 7 施設で実施された (目標症例数: 各群 10 例、計 30 例)。

用法・用量は 1 日 1 回朝食後投与 (朝食後に服薬しなかった場合は遅くとも 14 時まで投与) とされ、二重盲検期 (24 週間) において、本薬群では 1 日 5 mg から開始され、維持用量 (10 又は 20 mg) まで 1 週間毎に 5 mg ずつ漸増された。

主な選択基準は、以下の条件を満たす 50 歳以上の外来患者とされた。①DSM-IV による AD の診断基準に適合し、かつ NINCDS-ADRDA 診断基準の probable Alzheimer's Disease に適合する患者、②同意取得前 12 ヶ月以内又は前観察期間中の CT 又は MRI 脳内スキャンにおいて、AD と診断される患者、③初回来院検査時の MMSE が 10 点以上 20 点以下、④治験薬・併用薬の管理等に関し、協力的で信頼できる介護者がいる患者。また、ドネペジルは治験薬投与 6 ヶ月前より用量が一定の場合、治験期間中は可能な限り用法・用量を一定とする条件で併用可能とされ、デイケア等のリハビリテーションは治験薬投与 3 ヶ月前から、治験期間を通して大幅な変更を行わない (評価前 3 週間の変更は不可) とされた。

治験薬が投与された 35 例 (プラセボ群 12 例、10 mg 群 11 例、20 mg 群 12 例、以下同順) が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされた。中止例は 3 例 (1 例、0 例、2 例) であり、中止理由は、有害事象 (1 例、0 例、1 例) 及び同意撤回 (0 例、0 例、1 例) であった。

FAS における Alzheimer's disease assessment scale-Japan cognitive subscale (以下、「ADAS-J cog」) 合計スコアの投与前から投与 24 週後又は中止時 (LOCF) までの変化量は、プラセボ

群 3.16±6.90 (平均値±標準偏差、以下同様)、10 mg 群 0.93±6.61、20 mg 群 -0.60±4.81 であった。

有害事象発現割合は、プラセボ群 91.7% (11/12 例)、10 mg 群 72.7% (8/11 例)、20 mg 群 91.7% (11/12 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、上気道の炎症 [プラセボ群 8.3% (1/12 例)、10 mg 群 18.2% (2/11 例)、20 mg 群 25.0% (3/12 例)、以下同順]、転倒 [0% (0/12 例)、9.1% (1/11 例)、25.0% (3/12 例)]、発熱 [0% (0/12 例)、0% (0/11 例)、16.7% (2/12 例)]、血中コレステロール増加 [0% (0/12 例)、0% (0/11 例)、16.7% (2/12 例)]、血中 CK 増加 [8.3% (1/12 例)、18.2% (2/11 例)、8.3% (1/12 例)]、血圧上昇 [0% (0/12 例)、18.2% (2/11 例)、8.3% (1/12 例)] 及び記憶障害 [16.7% (2/12 例)、0% (0/11 例)、0% (0/12 例)] であった。

重篤な有害事象は 10 mg 群に 2 例 2 件 (咯血、腎盂腎炎) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、消失が確認された。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象は、20 mg 群のブドウ膜炎 (1 例) のみであった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となるものはなかった。

眼科学的検査では、投与前の異常なしから投与後に異常ありとされたものは、プラセボ群の白内障 (1 例)、20 mg 群の角膜炎 (1 例) であり、また、20 mg 群で前観察期にみられた白内障が投与後悪化と判定されたものが 1 例認められた。

3) 後期第Ⅱ相試験 (IE2101 試験 (二重盲検期)、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

高度 AD 患者における本薬の有効性、安全性及び推奨用量を検討する目的で、日本人 AD 患者を対象に、本薬 10 及び 20 mg 又はプラセボを経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 53 施設で実施された (目標症例数: 各群 100 例、計 300 例)。なお、本薬の国内開発にあたりブリッジング戦略による海外試験成績の利用が計画されていたため、本試験は MRZ90001-9605 試験 (二重盲検期) (「(6) 1) やや高度から高度 AD 患者を対象とした第Ⅲ相試験」参照) をブリッジングの対象としたブリッジング試験と位置付けられ、国内外の高度 AD 患者における本薬の有効性及び安全性の類似性が検討された。

用法・用量は 1 日 1 回朝食後投与 (朝食後に服用しなかった場合は遅くとも 14 時までに投与) とされ、前観察期 (4 週間) にはプラセボが投与され、引き続き二重盲検期 (24 週間) において、本薬群では 1 日 5 mg から開始され、維持用量 (10 又は 20 mg) まで 1 週間毎に 5 mg ずつ漸増された。

主な選択基準は、前観察期開始及び二重盲検期開始前の MMSE スコアが 5 点以上 14 点以下かつ FAST ステージが 6a 以上 7a 以下とされた点を除き、前期第Ⅱ相試験 (IE2901 試験) と同様とされた。また、ドネペジルは併用禁止とされ、デイケア・デイサービス等のリハビリテーションは二重盲検期開始 3 ヶ月前から、治験期間を通して大幅な変更を行わない (評価前 3 週間の変更は不可) こととされた。なお、有効性評価前 3 週間にかからない一時的なショートステイは可とされた。

二重盲検期にて治験薬が投与された 315 例 (プラセボ群 108 例、10 mg 群 107 例、20 mg 群 100 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団とされ、AD 以外の認知症としてクロイツフェ

ルト・ヤコブ病と診断されたプラセボ群の1例を除いた314例がFASとされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、中止例は51例（21例、14例、16例）であり、主な中止理由は、有害事象（15例、6例、8例）であった。なお、主要評価項目はADCS ADL-JとSIB-Jとされ、有効性の主要な解析として、評価対象時点において有効性評価がなされた症例のみを対象とし、欠測値の補填を行わないObserved Case（以下、「OC」）解析が実施された。

主要評価項目の一つであるADCS ADL-Jの各評価時点における投与直前からのスコア変化量の推移を図1に示す。投与直前のADCS ADL-Jスコアは、プラセボ群 31.59 ± 10.12 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）[107例]、10mg群 30.24 ± 10.76 [107例]、20mg群 32.81 ± 9.70 [100例]であり、投与24週後のADCS ADL-Jスコア変化量は、プラセボ群 -2.19 ± 5.37 [85例]、10mg群 -1.48 ± 5.32 [92例]、20mg群 -1.63 ± 6.13 [83例]であった。プラセボ群、10mg群、20mg群の対比係数を[-1, 0, 1]とした一元配置分散分析モデルでは、投与24週間までのADCS ADL-Jスコア変化量について有意な用量反応性は認められなかった（ $p=0.5168$ ）。また、投与24週後のADCS ADL-Jスコア変化量に関する3群間の対比較では、いずれにおいても有意差は認められなかった（プラセボ群 vs 10mg群： $p=0.5267$ 、プラセボ群 vs 20mg群： $p=0.8975$ 、10mg群 vs 20mg群： $p=0.5702$ 、Wilcoxon検定）。

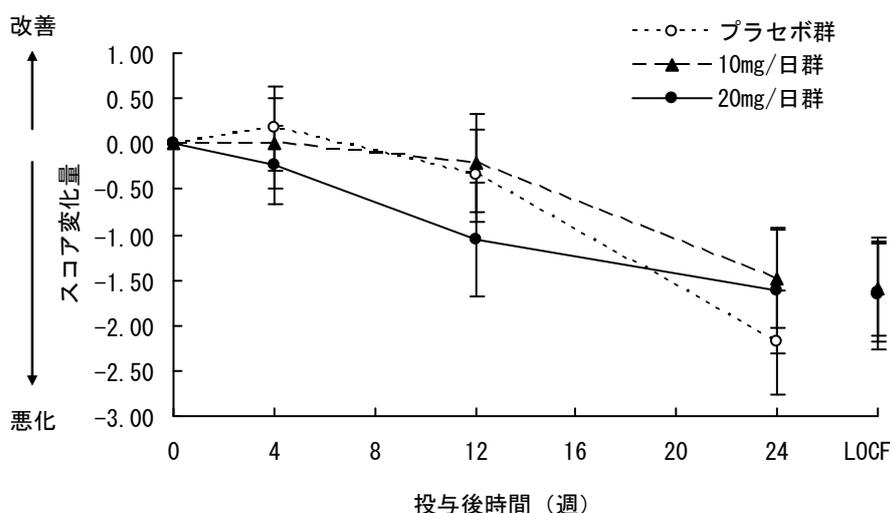


図1：ADCS ADL-Jスコア変化量の経時的推移（FAS（OC及びLOCF））（平均値 \pm 標準誤差）

もう一つの主要評価項目である、SIB-Jの各評価時点における投与直前からのスコア変化量の推移を図2に示す。投与直前のSIB-Jスコアは、プラセボ群 72.57 ± 17.84 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）[107例]、10mg群 69.06 ± 17.77 [107例]、20mg群 71.78 ± 17.89 [100例]であり、投与24週後のSIB-Jスコア変化量は、プラセボ群 -3.71 ± 10.01 [85例]、10mg群 -2.85 ± 9.09 [92例]、20mg群 0.39 ± 6.56 [83例]であった。プラセボ群、10mg群、20mg群の対比係数を[-1, 0, 1]とした一元配置分散分析モデルでは、投与24週間後のSIB-Jスコア変化量について有意な用量反応性が認められた（ $p=0.0026$ ）。また、投与24週間までのSIB-Jスコア変化量に関して、プラセボ群と10mg群との間の対比較において有意差は認められなかった

($p=0.4173$ 、Wilcoxon 検定) もの、プラセボ群と 20 mg 群、及び 10 mg 群と 20 mg 群との間の対比較においてはそれぞれ有意差が認められた($p=0.0029$ 及び $p=0.0217$ 、Wilcoxon 検定)。

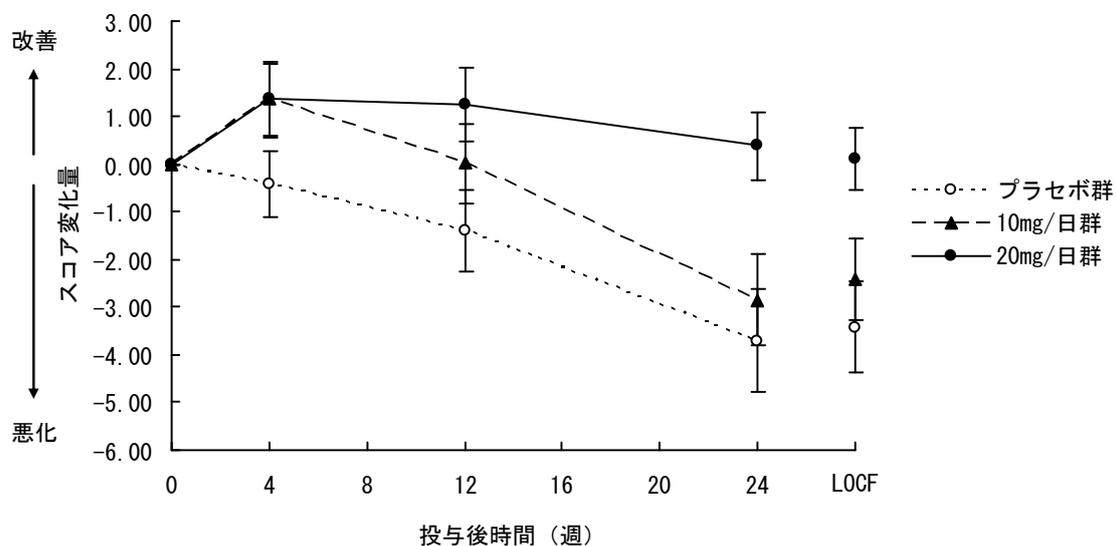


図 2 : SIB-J スコア変化量の経時的推移 (FAS (OC 及び LOCF)) (平均値±標準誤差)

副次評価項目の一つである、CIBIC plus-J 評価の推移を図 3 に示す(「大幅な改善」から「大幅な悪化」の 7 段階評価を「1~7」として算出)。投与 24 週後の CIBIC plus-J 評価は、プラセボ群 4.69 ± 1.31 (平均値±標準偏差、以下同様) [85 例]、10 mg 群 4.55 ± 1.49 [92 例]、20 mg 群 4.36 ± 1.64 [83 例] であった。プラセボ群、10 mg 群、20 mg 群の対比係数を [-1、0、1] とした一元配置分散分析モデルでは、投与 24 週後の CIBIC plus-J 評価について有意な用量反応性は認められなかった ($p=0.1482$)。また、投与 24 週後の CIBIC plus-J 評価の頻度分布においても 3 群間に用量反応性は認められなかった ($p=0.1474$ 、Mantel 検定)。さらに、投与 24 週後の CIBIC plus-J 評価に関する 3 群間の対比較では、いずれにおいても有意差は認められなかった (プラセボ群 vs 10 mg 群 : $p=0.4924$ 、プラセボ群 vs 20 mg 群 : $p=0.2503$ 、10 mg 群 vs 20 mg 群 : $p=0.5812$ 、Wilcoxon 検定)。

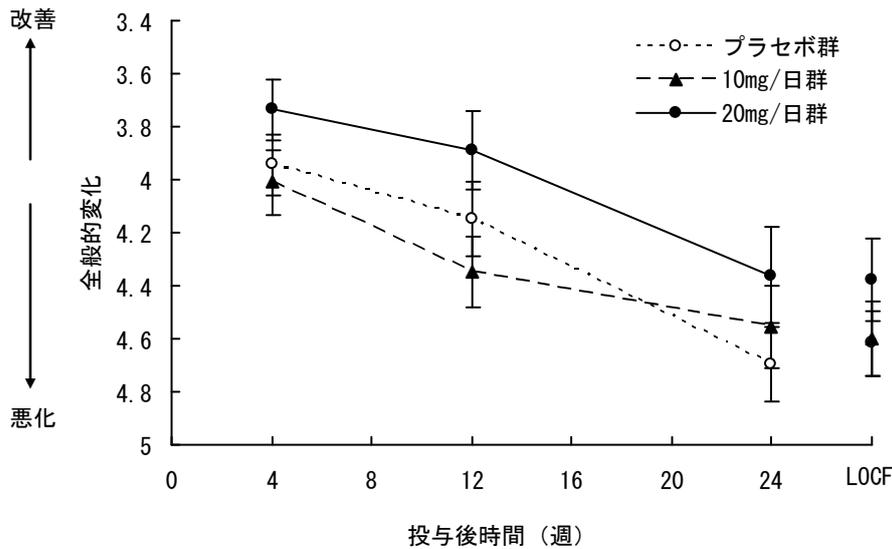


図 3 : CIBIC plus-J 評価の経時的推移 (FAS (OC 及び LOCF)) (平均値±標準誤差)

なお、本試験はブリッジング試験として実施されたが、主要評価項目の一つである ADCS ADL-J において 20 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められなかったため、ブリッジングを検討するための要件を満たさないものと判断された。

有害事象発現割合は、プラセボ群 72.2% (78/108 例)、10 mg 群 77.6% (83/107 例)、20 mg 群 72.0% (72/100 例) であった。いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象を表 1 に示す。

表 1 : 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=108	10 mg 群 N=107	20 mg 群 N=100
総発現割合	72.2 (78)	77.6 (83)	72.0 (72)
鼻咽頭炎	11.1 (12)	18.7 (20)	14.0 (14)
挫傷	5.6 (6)	1.9 (2)	10.0 (10)
便秘	9.3 (10)	11.2 (12)	7.0 (7)
転倒	7.4 (8)	4.7 (5)	6.0 (6)
上気道の炎症	4.6 (5)	3.7 (4)	6.0 (6)
不眠症	4.6 (5)	3.7 (4)	5.0 (5)
背部痛	0.9 (1)	1.9 (2)	5.0 (5)
末梢性浮腫	6.5 (7)	9.3 (10)	4.0 (4)
便失禁	1.9 (2)	7.5 (8)	3.0 (3)
体重減少	3.7 (4)	5.6 (6)	2.0 (2)
尿失禁	2.8 (3)	7.5 (8)	1.0 (1)
血中 CK 増加	5.6 (6)	1.9 (2)	1.0 (1)

% (例数)

死亡例は、10 mg 群で 1 例 (頭部損傷)、プラセボ群で 1 例 (肺炎) であり、10 mg 群の死亡例 (頭部損傷) は、治験薬との因果関係はないと判断された。プラセボ群の死亡例 (肺炎) は、治験薬服薬開始からの時間経過から偶発的な発症であると考えられたが、詳細が不明であるため、治験薬との因果関係は不明と判断された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 10.2% (11/108 例)、10 mg 群 9.3% (10/107 例)、20 mg 群 7.0% (7/100 例) であり、死亡以

外の重篤な有害事象が認められた症例のうち、プラセボ群 3 例（肝機能異常、尿閉・イレウス、嘔吐・下痢）、10 mg 群 2 例（尿路感染、逆流性食道炎・食道潰瘍・貧血）、20 mg 群 2 例（大腿骨骨折、尿閉・尿路感染・腎後性腎不全・脱水）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 5 例、10 mg 群で 1 例、20 mg 群で 4 例に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群 5 例（妄想・落ち着きのなさ、易興奮性、不安、関節痛・四肢痛、心房細動）、20 mg 群 4 例（食欲不振・脱水、活動性低下・食欲減退、倦怠感・歩行異常・悪心、妄想・易興奮性）に認められた。

眼科学的検査（水晶体、角膜）が実施された症例（プラセボ群 38 例、10 mg 群 28 例、20 mg 群 34 例）のうち、投与前の「異常なし」から最終評価時に「異常あり」と判断された症例は、プラセボ群 2 例（水晶体、角膜）、10 mg 群 1 例（水晶体）、20 mg 群 0 例であった。

(5) 国内第Ⅲ相試験

1) 高度 AD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（IE3501 試験、添付資料 5.3.5.1.2、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

高度 AD 患者における本薬の有効性の検証及び安全性の検討を目的として、日本人 AD 患者を対象に、本薬 20 mg 又はプラセボを経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 74 施設で実施された（目標症例数：各群 200 例、計 400 例）。

用法・用量は 1 日 1 回朝食後投与（朝食後に服用しなかった場合は夕食前までに投与）とされ、前観察期（4 週間）にはプラセボが投与され、引き続き二重盲検期（24 週間）において、本薬群では 1 日 5 mg から開始され、20 mg まで 1 週間毎に 5 mg ずつ漸増された。

主な選択基準は、後期第Ⅱ相試験（IE2101 試験（二重盲検期））とほぼ同様とされたが、CT 又は MRI 脳内スキャンによる AD 診断は同意取得 6 ヶ月前から二次登録日までとされ、介護者の条件は（i）治験期間を通して、同一の介護者による日常生活動作の十分な観察（原則として日中週 3 日以上患者と過ごせるなど）が可能であること、（ii）治験期間を通して、有効性評価時に常に同一の介護者が立ち会えることとされた。また、ドネペジルは併用禁止とされ、デイケア・デイサービス等のリハビリテーションは前観察期以前から実施されている場合、治験期間を通じて、内容を変更せず同じ頻度で実施することとされた。なお、ショートステイは、規定来院間にのべ 6 泊を超えないこととされ、さらに前観察期中の有効性評価前 3 週間及び二重盲検期 24 週後の有効性評価前 3 週間は禁止された。

二重盲検期にて治験薬が投与された 432 例（プラセボ群 211 例、20 mg 群 221 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団とされ、主要評価項目である SIB-J 及び Modified CIBIC plus-J（CIBIC plus-J の下位項目である Disability assessment for dementia（以下、「DAD」）を FAST に変更したもの^{*}）の評価がともに二重盲検期開始以降に一度も実施されなかった（実施されたがデータが不採用となった場合を含む）6 例（3 例、3 例）を除いた 426 例（208 例、218 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、中止例

^{*}後期第Ⅱ相試験（IE2101 試験（二重盲検期））の結果、CIBIC plus-J の下位項目である DAD には、高度 AD 患者が日常行わない食事の用意、電話、金銭の取扱いと通信等の項目が多く含まれることから、高度 AD 患者の評価には適さないと考えられたため。

は 62 例（33 例、29 例）であり、主な中止理由（重複あり）は、中止の申し出（17 例、14 例）及び有害事象（13 例、14 例）であった。なお、有効性の主要な解析として OC 解析が実施された。

主要評価項目の一つである SIB-J の各評価時点における投与直前からのスコア変化量の推移を図 4 に示す。投与直前の SIB-J スコアは、プラセボ群 70.05 ± 18.66 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）[206 例]、20 mg 群 71.90 ± 17.12 [218 例] であり、投与 24 週後の SIB-J スコア変化量は、プラセボ群 -5.18 ± 11.66 [175 例]、20 mg 群 -0.65 ± 9.74 [193 例] であり、両群間に有意差が認められ、20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が確認された ($p=0.0001$ 、Wilcoxon 検定)。

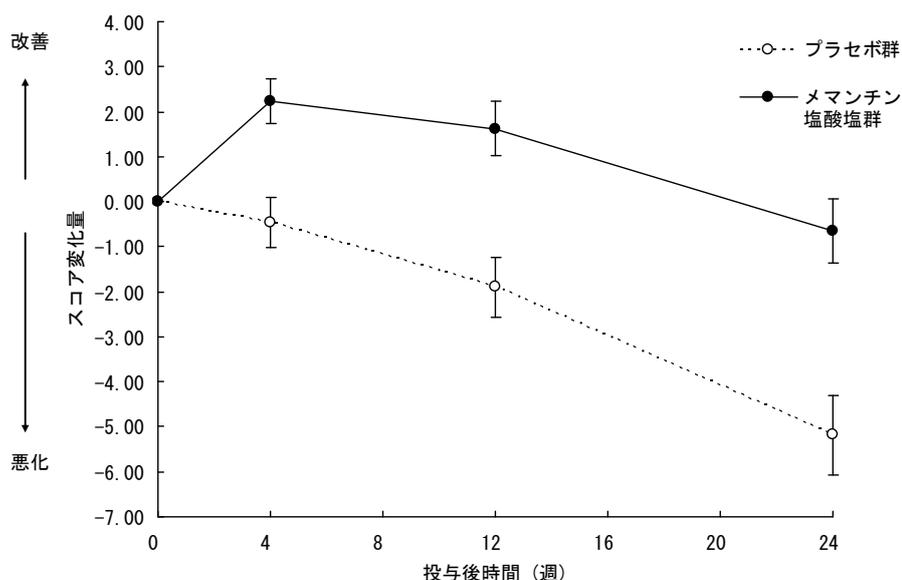


図 4 : SIB-J スコア変化量の経時的推移 (FAS (OC)) (平均値 \pm 標準誤差)

もう一つの主要評価項目である Modified CIBIC plus-J 評価の推移を図 5 に示す。投与 24 週後の Modified CIBIC plus-J 評価は、プラセボ群 4.58 ± 1.01 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）[177 例]、20 mg 群 4.47 ± 1.07 [190 例] であり、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.3189$ 、Mantel 検定)。

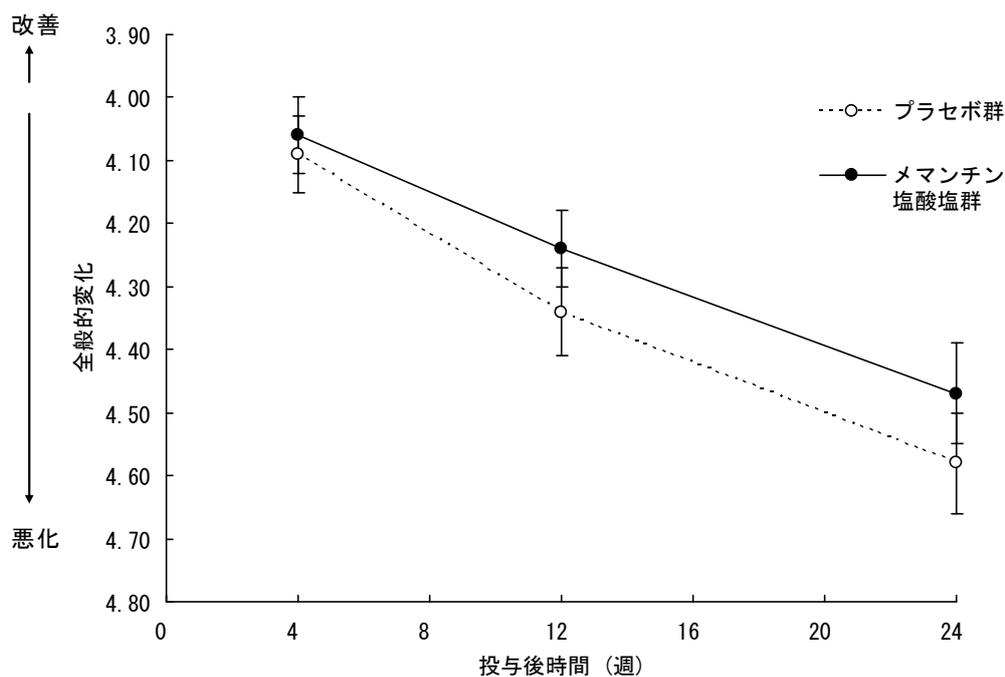


図 5 : Modified CIBIC plus-J 評価の経時的推移 (FAS (OC)) (平均値±標準誤差)

有害事象発現割合は、プラセボ群 79.1% (167/211 例)、20 mg 群 81.4% (180/221 例) であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象を表 2 に示す。

表 2 : いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象

	プラセボ群 N=211	20 mg 群 N=221
総発現割合	79.1 (167)	81.4 (180)
鼻咽頭炎	19.9 (42)	14.5 (32)
便秘	10.9 (23)	13.6 (30)
転倒・転落	11.8 (25)	11.3 (25)
不眠症	5.2 (11)	6.3 (14)
挫傷	8.5 (18)	5.0 (11)
下痢	6.2 (13)	4.5 (10)
AD	8.1 (17)	4.1 (9)
背部痛	3.8 (8)	4.1 (9)
血圧上昇	2.8 (6)	4.1 (9)
頻尿	1.4 (3)	4.1 (9)
嘔吐	7.6 (16)	3.6 (8)
発熱	3.3 (7)	3.6 (8)
体重減少	2.8 (6)	3.2 (7)
浮動性めまい	1.4 (3)	3.2 (7)
高血圧	0.9 (2)	3.2 (7)
落ち着きのなさ	3.3 (7)	2.3 (5)
擦過傷	3.8 (8)	1.8 (4)
血中 CK 増加	3.3 (7)	1.8 (4)
末梢性浮腫	3.3 (7)	1.4 (3)

% (例数)

死亡例は、プラセボ群の 2 例 (肺炎・多臓器不全・播種性血管内凝固、溺死)、20 mg 群の

5 例（前立腺癌、結腸癌・肺炎・敗血症*・播種性血管内凝固*、急性膵炎、大動脈瘤破裂、真菌感染）であり、20 mg 群の急性膵炎の 1 例を除き、治験薬との因果関係はないと判断された。急性膵炎が認められた症例については、偶発的な事象の可能性のあるものの、治験薬投与開始 27 日目に発現しており、治験薬との因果関係は否定できないことから、因果関係は不明と判断された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 11.4% (24/211 例)、20 mg 群 11.8% (26/221 例) であり、死亡以外の重篤な有害事象が認められた症例のうち、プラセボ群 3 例（低血糖症・失神、膀胱癌、神経因性膀胱）、20 mg 群 9 例（肺炎・血中 CK 増加、記憶障害・妄想・激越、高アンモニア血症、AD、肝機能異常、急性胆嚢炎、脳梗塞、急性心不全、痙攣）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

重篤な有害事象以外で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 3.8% (8/211 例)、20 mg 群 2.3% (5/221 例) であり、そのうち二重盲検期に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象はプラセボ群 4 例（AD 3 例、落ち着きのなさ 1 例）、20 mg 群 2 例（激越、浮動性めまい）に認められた。

眼科学的検査（水晶体、角膜）が実施された症例（プラセボ群 87 例、20 mg 群 98 例）のうち、投与前の「異常なし」から最終評価時に「異常あり」と判断された症例は、プラセボ群 1 例（角膜）、20 mg 群 1 例（水晶体）であった。

2) 20 mg 錠の服薬状況の検討 (IE3604 試験、添付資料 5.3.5.4.1、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

本薬 20 mg 錠を 1 日 1 回朝食後に経口投与したときの服薬状況及び安全性を検討することを目的として、IE3501 試験を終了した患者を対象とした非盲検試験（目標症例数：20 例）が、国内 10 施設で実施された。

用法・用量は、1 日 1 回朝食後投与（朝食後に服薬しなかった場合は夕食前までに投与）とされた。本薬 5 mg から開始し、1 週間毎に 5 mg ずつ漸増し、維持用量は 20 mg とされた。投与期間は 12 週間とされた。

主な選択基準は、IE3501 試験を完了した患者とされた。なお、ドネペジルは治験薬投与直前の 1 ヶ月前から用法・用量が一定であり、治験期間中に用法・用量を変更しない場合は、使用可能とされた。

IE3501 試験を完了した患者のうち、21 例が本試験に組み入れられ、全例に治験薬が投与され、安全性及び有効性解析対象とされた。中止例は 1 例であり、中止理由は有害事象であった。

主要評価項目の服薬率 [((投与期間－投与期間中の未服薬日数) / 投与期間) × 100] は、97.98±4.71% (平均値±標準偏差) であった。

有害事象の発現割合は 61.9% (13/21 例) であり、2 例以上に発現した有害事象は不眠症 14.3% (3/21 例)、便秘、悪心、嘔吐、鼻咽頭炎、転倒・転落、頭痛各 9.5% (2/21 例) であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は意識消失及び硬膜下血腫が各 1 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（浮動性めまい・食欲不振・不安）に認められ、いずれも治験薬との因果関係はありと判断されたが、20 mg 錠の錠剤

* 発現日が追跡調査期間終了後であったため、有害事象の集計には含まれていない。

形状には起因しないと判定された。

臨床検査値において、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3) 軽度及び中等度 AD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (MA3301 試験、添付資料 5.3.5.1.3、実施期間 20■年■月～20■年■月)

軽度及び中等度 AD 患者における本薬の用量反応関係及び有効性の検証並びに安全性の検討を目的として、日本人 AD 患者を対象に、本薬 10 及び 20mg 又はプラセボを経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 63 施設で実施された。本試験の目標症例数は試験計画時各群 150 例 (計 450 例) と設定されたが、本試験実施中に公表された軽度から中等度 AD 患者を対象とした米国の第Ⅲ相試験 (MEM-MD-10 試験) の成績を考慮して、20■年■月■日に、1 群 180 例 (計 540 例) と再設定された。

用法・用量は 1 日 1 回朝食後投与 (朝食後に服用しなかった場合は夕食前までに投与) とされ、前観察期 (4 週間) にはプラセボが投与され、引き続き二重盲検期 (24 週間) において、本薬群では 1 日 5 mg から開始され、維持用量 (10 又は 20 mg) まで 1 週間毎に 5 mg ずつ漸増された。

主な選択基準は、以下の条件を満たす 50 歳以上の外来患者とされた。①NINCDS-ADRDA 診断基準の probable Alzheimer's Disease に適合する患者、②MMSE スコアが 10 点以上 23 点以下の患者、③患者と同居もしくは近くに在住し訪問して世話ができる介護者を有し、治験期間を通して同一の介護者が臨床評価時に立ち会える患者。また、ドネペジルは併用禁止とされた。リハビリテーションは前観察期以前より実施されている場合、第 10 回来院時 (二重盲検期用試験薬剤投与終了 4 週間) まで内容を変更せず同じ頻度で実施することとされ、また、前観察期開始時から第 10 回来院時 (二重盲検期用試験薬剤投与終了 4 週間) までは新たなリハビリテーションは開始しないこととされた。

二重盲検期に組み入れられた症例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例 (10 mg 群) を除く 564 例 (プラセボ群 186 例、10 mg 群 190 例、20 mg 群 188 例、以下同順) が安全性解析対象集団とされ、ADAS-J cog 及び CIBIC-plus の評価が二重盲検期開始以降に一度も実施されなかった中止例 7 例 (6 例、0 例、1 例) を除いた 557 例 (180 例、190 例、187 例) が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、中止例は 64 例 (26 例、12 例、26 例) であり、主な中止理由 (重複あり) は、有害事象 (10 例、6 例、16 例) 及び中止の申し出 (14 例、5 例、9 例) であった。なお、有効性の主要な解析として LOCF 解析が実施された。

主要評価項目の一つである ADAS-J cog の投与 24 週間後における投与直前からのスコア変化量は、プラセボ群 1.82 ± 4.72 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、10 mg 群 0.57 ± 4.54 、20 mg 群 1.41 ± 4.50 であり、対比係数を [-1, 0, 1] 及び [-2, 1, 1] とした最大対比法に基づく対比検定の結果、有意な用量反応関係は認められなかった。

もう一つの主要評価項目である投与 24 週間後の CIBIC-plus 評価は、プラセボ群 4.53 ± 1.04 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、10 mg 群 4.30 ± 1.08 、20 mg 群 4.28 ± 0.99 であり、対比係数を [-1, 0, 1] 及び [-2, 1, 1] とした最大対比法に基づく対比検定の結果、対比係数 [-2, 1, 1] で有意な用量反応関係が認められた ($p=0.0197$ 、有意水準は片側 2.5%)。

有害事象発現割合は、プラセボ群 76.9% (143/186 例)、10 mg 群 75.8% (144/190 例)、20 mg

群 79.8% (150/188 例) であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象を表 3 に示す。

表 3：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象

	プラセボ群 N=186	10 mg 群 N=190	20 mg 群 N=188
総発現割合	76.9 (143)	75.8 (144)	79.8 (150)
鼻咽頭炎	15.1 (28)	18.4 (35)	16.5 (31)
浮動性めまい	2.7 (5)	2.1 (4)	10.1 (19)
便秘	4.3 (8)	6.3 (12)	8.0 (15)
転倒	7.5 (14)	5.3 (10)	8.0 (15)
頭痛	4.3 (8)	4.7 (9)	6.9 (13)
血中 CK 増加	3.8 (7)	4.2 (8)	6.9 (13)
挫傷	3.2 (6)	3.2 (6)	5.9 (11)
尿中血陽性	3.8 (7)	1.6 (3)	5.3 (10)
下痢	7.0 (13)	3.2 (6)	4.8 (9)
背部痛	2.7 (5)	3.7 (7)	4.3 (8)
白血球数増加	2.7 (5)	2.6 (5)	4.3 (8)
血中 ALP 増加	3.8 (7)	1.1 (2)	4.3 (8)
血中トリグリセリド増加	2.7 (5)	3.7 (7)	3.7 (7)
尿中ブドウ糖陽性	1.6 (3)	2.6 (5)	3.7 (7)
関節痛	1.1 (2)	2.6 (5)	3.7 (7)
体重減少	3.8 (7)	1.6 (3)	3.7 (7)
血中ブドウ糖増加	2.2 (4)	1.6 (3)	3.7 (7)
尿中蛋白陽性	1.6 (3)	1.1 (2)	3.7 (7)
湿疹	2.2 (4)	1.6 (3)	3.2 (6)
ALT 増加	1.1 (2)	1.1 (2)	3.2 (6)
血中尿素増加	0.5 (1)	1.1 (2)	3.2 (6)
食欲不振	0.5 (1)	1.1 (2)	3.2 (6)
嘔吐	2.2 (4)	5.3 (10)	2.7 (5)
高血圧	0.5 (1)	3.2 (6)	2.7 (5)

% (例数)

死亡例は、10 mg 群の 1 例 (脳出血・嚥下性肺炎・ブドウ球菌感染) 及び 20 mg 群の 1 例 (異常行動・死亡) であり、いずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 5.9% (11/186 例)、10 mg 群 2.6% (5/190 例)、20 mg 群 7.4% (14/188 例) であり、死亡以外の重篤な有害事象が認められた症例のうち、プラセボ群 3 例 (胃潰瘍、肺炎、肝機能異常)、10 mg 群 2 例 (うっ血性心不全・心房細動、細菌性髄膜炎)、20 mg 群 7 例 (食欲不振・体重減少 2 例、大腸出血、大腿骨骨折、緑内障・網膜静脈閉塞、痙攣、意識レベル低下・血圧低下各 1 例) は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

重篤な有害事象以外で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 2.7% (5/186 例)、10 mg 群 1.6% (3/190 例)、20 mg 群 4.8% (9/188 例) であり、そのうち二重盲検期に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象はプラセボ群 4 例 (気分変動・不眠症・口の錯感覚、薬疹、感情不安定・錯覚・幻聴、貧血)、10 mg 群 3 例 (貨幣状湿疹、中毒性皮疹、不安障害)、20mg 群 8 例 (浮動性めまい 3 例、頭痛・浮動性めまい・傾眠、幻覚・妄想、食欲減退、自律神経失調、変形性脊椎炎・頸椎椎管狭窄症各 1 例) で認められた。

眼科学的検査 (水晶体、角膜) が実施された症例 (プラセボ群 103 例、10 mg 群 108 例、20 mg 群 105 例) のうち、投与前の「正常」又は「異常 (臨床上問題なし)」から最終評価時に「異常 (臨床上問題あり)」と判定された症例は、プラセボ群 8 例 (水晶体 3 例、角膜 5 例)、

10 mg 群 3 例（水晶体 2 例、角膜 1 例）、20 mg 群 5 例（水晶体 1 例、角膜 5 例）であった。

(6) 国内長期投与試験

1) IE2101 試験（二重盲検期）の継続長期投与試験（1）（IE2101 試験（非盲検拡張期）、添付資料 5.3.5.2.2、実施期間 20■年■月～20■年■月）

本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、IE2101 試験の二重盲検期を終了した患者を対象とした非盲検試験（IE2101 試験の非盲検拡張期）が、国内 47 施設で実施された。

IE2101 試験の二重盲検期終了後、非盲検拡張期に組み入れられた被験者は、本薬を 28 週間投与することとされた。用法・用量は、1 日 1 回朝食後投与（朝食後に服薬しなかった場合は遅くとも 14 時まで投与）とされ、本薬 5 mg から開始し、1 週間毎に 5 mg ずつ漸増し維持用量は 20 mg とされた。なお、非盲検拡張期の第 3 週から第 28 週までの間に副作用が認められ、本薬の投与量に起因すると考えられた場合は、朝食後及び昼食後（遅くとも 14 時まで）の分割投与、又は 10 mg までの減量が可とされた。

主な選択基準は、IE2101 試験の二重盲検期を完了した患者とされ、併用薬及びデイケア・デイサービス等のリハビリテーションに関する規定は IE2101 試験の二重盲検期と同様とされた。

IE2101 試験の二重盲検期を完了した 264 例（プラセボ群 87 例、10 mg 群 93 例、20 mg 群 84 例）のうち、245 例（プラセボ→20 mg 群（以下、「P-H 群」）81 例、10 mg→20 mg 群（以下、「L-H 群」）86 例、20 mg→20 mg 群（以下、「H-H 群」）78 例、以下同順）が非盲検拡張期に組み入れられ、全例が安全性解析対象及び FAS とされた。中止例は 37 例（18 例、11 例、8 例）であり、主な中止理由は有害事象（11 例、5 例、5 例）であった。非盲検拡張期に本薬が減量された症例は 4 例（P-H 群 2 例、L-H 群 2 例）であった。

FAS を対象とした OC 解析の結果、主要評価項目の一つである ADCS ADL-J のスコア変化量（非盲検拡張期 28 週時の値－二重盲検期投与直前の値）は、P-H 群 -4.15 ± 6.92 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）[62 例]、L-H 群 -4.52 ± 8.04 [73 例]、H-H 群 -4.56 ± 6.86 [68 例]であった。

FAS を対象とした OC 解析の結果、もう一つの主要評価項目である SIB-J のスコア変化量（非盲検拡張期 28 週時の値－二重盲検期投与直前の値）は、P-H 群 -7.68 ± 12.84 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）[62 例]、L-H 群 -9.40 ± 13.58 [72 例]、H-H 群 -7.09 ± 10.71 [67 例]であった。

非盲検拡張投与期間に発現した有害事象の発現割合は、P-H 群 79.0%（64/81 例）、L-H 群 77.9%（67/86 例）、H-H 群 76.9%（60/78 例）であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象を表 4 に示す。

表 4：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象

	P-H 群 N=81	L-H 群 N=86	H-H 群 N=78
総発現割合	79.0 (64)	77.9 (67)	76.9 (60)
鼻咽頭炎	18.5 (15)	12.8 (11)	10.3 (8)
AD	2.5 (2)	11.6 (10)	9.0 (7)
上気道の炎症	1.2 (1)	2.3 (2)	9.0 (7)
尿失禁	1.2 (1)	3.5 (3)	7.7 (6)
便秘	8.6 (7)	15.1 (13)	6.4 (5)
転倒	7.4 (6)	8.1 (7)	6.4 (5)
徘徊癖	3.7 (3)	2.3 (2)	6.4 (5)
不眠症	6.2 (5)	1.2 (1)	6.4 (5)
下痢	6.2 (5)	3.5 (3)	5.1 (4)
怒り	1.2 (1)	2.3 (2)	5.1 (4)
挫傷	1.2 (1)	7.0 (6)	3.8 (3)
便失禁	2.5 (2)	2.3 (2)	3.8 (3)
血中 ALP 増加	2.5 (2)	2.3 (2)	3.8 (3)
発熱	1.2 (1)	1.2 (1)	3.8 (3)
背部痛	0 (0)	1.2 (1)	3.8 (3)
注意力障害	0 (0)	1.2 (1)	3.8 (3)
湿疹	2.5 (2)	4.7 (4)	2.6 (2)
認知障害	1.2 (1)	4.7 (4)	2.6 (2)
血中ブドウ糖増加	4.9 (4)	3.5 (3)	2.6 (2)
末梢性浮腫	2.5 (2)	3.5 (3)	2.6 (2)
発疹	1.2 (1)	3.5 (3)	2.6 (2)
不安	4.9 (4)	2.3 (2)	2.6 (2)
嘔吐	3.7 (3)	2.3 (2)	2.6 (2)
体重減少	2.5 (2)	3.5 (3)	1.3 (1)
歩行異常	0 (0)	3.5 (3)	1.3 (1)
易興奮性	8.6 (7)	1.2 (1)	1.3 (1)
痔核	4.9 (4)	1.2 (1)	1.3 (1)
尿中ブドウ糖陽性	3.7 (3)	2.3 (2)	0 (0)

% (例数)

死亡例は、L-H 群の 1 例（直腸癌）であり、治験薬との因果関係はないと判断された。重篤な有害事象の発現割合は、P-H 群 13.6% (11/81 例)、L-H 群 10.5% (9/86 例)、H-H 群 9.0% (7/78 例) であり、死亡以外の重篤な有害事象が認められた症例のうち、P-H 群 2 例（呼吸困難、脳症）、H-H 群 2 例（不安・怒り・落ち着きのなさ、不眠症・怒り・易興奮性・攻撃性）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象は、P-H 群で 7 例、L-H 群で 1 例に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は P-H 群 5 例（易興奮性各 2 例、肝機能異常、嘔吐・浮動性めまい、攻撃性・易興奮性各 1 例）、L-H 群 1 例（異常行動）に認められた。

眼科学的検査（水晶体、角膜）が実施された症例（P-H 群 23 例、L-H 群 25 例、H-H 群 29 例）のうち、非盲検拡張期開始前の「異常なし」から最終評価時に「異常あり」と判断された症例は、P-H 群 1 例（角膜）、L-H 群 2 例（水晶体）、H-H 群 3 例（水晶体 2 例、角膜 1 例）であった。

2) IE2901 試験、IE2101 試験（非盲検拡張期）及び IE2201 試験後の継続長期投与試験（IE2301 試験、添付資料 5.3.5.2.4、実施期間 20■年■月～20■年■月）

本薬の長期投与時安全性を検討することを目的として、IE2901 試験、IE2101 試験（非盲検

拡張期)及びIE2201試験を終了した患者で継続投与の要望のある患者を対象とした非盲検試験が、国内42施設で実施された。

用法・用量は、1日1回朝食後投与(朝食後に服薬しなかった場合は遅くとも14時まで投与)とされ、5mgから開始し、1週間毎に5mgずつ20mgまで漸増された。なお、本試験の前に参加した試験において、副作用により10mgに減量となった被験者は、10mgが維持用量とされた。また、本試験の投与第3週以降に副作用が認められ、投与量に起因すると考えられる場合には10mgへの減量、あるいは1日2回の分割投与が可とされた。本試験での治験薬の平均投与期間は508.1日であった。

主な選択基準は、IE2901試験、IE2101試験(非盲検拡張期)及びIE2201試験を完了した患者とされ、本薬以外の治験薬及びアマンタジン塩酸塩が併用禁止薬とされた。

IE2901試験から1例、IE2101試験(非盲検拡張期)から156例、及びIE2201試験から32例の計189例が組み入れられ、このうち、IE2101(非盲検拡張期)から組み入れられ投与開始前に除外基準に抵触することが判明した1例を除く188例に治験薬が投与され、安全性解析対象例とされた。中止例は61例であり、主な中止理由(重複あり)は、その他(介護施設への入所、来院困難等)31例、同意撤回20例であった。試験中に本薬が減量された症例は6例であった。

本試験中に発現した有害事象の発現割合は、88.8%(167/188例)であり、10%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎[26.1%(49例)]、便秘[20.2%(38例)]、AD[14.4%(27例)]、及び転倒[11.7%(22例)]であった。

死亡例は2例(胃癌、解離性大動脈瘤・心タンポナーデ)認められたが、いずれも本薬との因果関係はないと判断された。重篤な有害事象の発現割合は18.6%(35/188例)であり、2例以上に認められた有害事象は、肺炎5例、脳梗塞4例、大腿骨頸部骨折3例、白内障、胆嚢炎、気管支炎、転倒、嚥下性肺炎各2例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、脳梗塞3例、胆嚢炎1例であった。

重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象は、9例に認められ、活動性低下、失禁、意識消失、低血圧、嚥下障害、尿閉、全身性蕁麻疹、無力症、胃潰瘍、食欲減退、浮動性めまい、落ち着きのなさ、排尿困難、譫妄、易興奮性各1例であった。

3) IE2301試験、IE3501試験及びIE3604試験後の継続長期投与試験(IE3503試験、添付資料5.3.5.4.2、実施期間20■年■月～実施中、データカットオフ:20■年■月、参考資料)

本薬の長期投与時安全性を検討することを目的として、IE2301試験、IE3501試験及びIE3604試験を終了した患者で継続投与の要望のある患者を対象とした非盲検試験が国内80施設で実施された。

用法・用量は、1日1回朝食後投与(朝食後に経口投与しなかった場合には夕食前までに投与)とされた。IE2301試験に参加していた被験者は試験終了の翌日から1週間以内に20mgが投与された。IE3501試験に参加していた被験者は、5mgから開始し、1週間毎に5mgずつ20mgまで漸増された。IE3604試験に参加していた被験者は試験終了の翌日から20mgが投与されたが、本試験への移行時に1週間を超える休薬があった場合は、IE3501試験からの移行と同様の漸増が必要とされた。なお、投与中に有害事象が発現し、投与量に起因すると考えられる場合には10mgへの減量が可能とされ、また、有害事象が消失した場合は、再び20mg

への増量も可能とされた。本試験での治験薬の平均投与期間は497.5日であった。

主な選択基準は、IE2301試験、IE3501試験及びIE3604試験を完了した患者とされ、本薬以外の治験薬のみが併用禁止薬とされた。

データカットオフ時点までに、IE2301試験から99例、IE3501試験から314例、IE3604試験からIE3604試験を経由した20例の計433例が組み入れられ、全例が安全性解析対象とされた。中止例は211例であり、主な中止理由（重複あり）は、有害事象（80例）、施設入所（59例）であった。試験中に本薬が減量された症例は9例^{*}であった。

本試験中に発現した有害事象の発現割合は89.6%（388/433例）であり、5%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎[29.6%（128/433例）]、便秘[20.1%（87/433例）]、転倒・転落[19.6%（85/433例）]、挫傷[10.2%（44/433例）]、下痢[9.9%（43/433例）]、AD[7.4%（32/433例）]、嘔吐、不眠症[各6.7%（29/433例）]、脱水[6.5%（28/433例）]、上気道の炎症[6.0%（26/433例）]、褥瘡性潰瘍、発熱[各5.8%（25/433例）]、末梢性浮腫[5.5%（24/433例）]、食欲不振[5.3%（23/433例）]であった。

死亡例は19例であり、死亡に至った有害事象の内訳は肺炎、敗血症、嚥下性肺炎（各3例3件）、心肺停止（2例2件）、急性心不全、胃潰瘍、死亡、溺死、突然死、胆嚢炎、マラスムス、結腸癌、リンパ腫、転移性肝癌、脳出血、急性呼吸不全及び誤嚥（各1例1件）であった。肺炎及び敗血症による死亡例のみ、経過等の詳細が不明であるため、治験薬と「関連性あるらしい」と判断された。重篤な有害事象の発現割合は、30.9%（134/433例）であり、3例以上認められた重篤な有害事象は、肺炎15例、脱水14例、嚥下性肺炎12例、大腿骨頸部骨折11例、脳梗塞、尿路感染各7例、大腿骨骨折、食欲不振各5例、AD、褥瘡性潰瘍、胆嚢炎、敗血症各4例、脳出血、白内障、感染、インフルエンザ、食欲減退各3例であった。

重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、4.6%（20/433例）であり、2例以上に認められた有害事象は、AD3例、激越及び怒り各2例であった。

眼科学的検査において、特に重要と考えられる臨床的な異常は認められなかった。

4) 軽度及び中等度AD患者を対象とした継続長期投与試験(MA3302試験、添付資料5.3.5.2.3、実施期間20■年■月～20■年■月)

本薬の長期安全性及び有効性を検討することを目的として、MA3301試験を終了し継続投与の要望のある患者を対象に、無作為化並行群間比較試験が国内59施設で実施された（目標症例数300例）。

用法・用量は、1日1回朝食後投与（朝食後に服薬しなかった場合は遅くとも夕食前までに投与）とされ、本薬を28週間投与することとされた。本試験に登録された被験者はA群又はB群に無作為に割付けられた。投与開始4週間の用量漸増期（二重盲検下）において、A群では本薬5mgから開始し、1週間毎に5mgずつ20mgまで漸増され、B群では10mgから開始し、3週目に20mgへ増量された。投与開始5週から28週後までの用量維持期では、非盲検下で本薬20mgが投与された。

主な選択基準は、MA3301試験を完了した患者とされ、併用薬に関する規定はMA3301試験と同様とされたが、リハビリテーションについては特に規定はされなかった。

* 20■年■月■日時点のデータ。

本試験に組み入れられた 421 例（前試験-漸増期投与群別：プラセボ群-A 群 67 例、プラセボ群-B 群 66 例、10 mg 群-A 群 75 例、10 mg 群-B 群 75 例、20 mg 群-A 群 69 例、20 mg 群-B 群 69 例）の全例が安全性解析対象集団とされ、治験薬剤服薬後の有効性評価が全く実施されていない症例 8 例（前試験投与群別：プラセボ群 2 例、10 mg 群 6 例）を除く 413 例が FAS とされ、有効性の解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、中止例は用量漸増期で 9 例（漸増期投与群別：A 群 3 例、B 群 6 例）、試験全体では 40 例（前試験投与群別：プラセボ群 13 例、10 mg 群 17 例、20 mg 群 10 例）であり、いずれも主な中止理由は有害事象及び中止の申し出であった。

有効性について、FAS を対象とした LOCF 解析における、ADAS-J cog の本試験の投与開始 12 及び 28 週後のスコア変化量（各評価時期の値－本試験の投与直前の値）は、LOCF 解析において、前試験投与群別ではプラセボ群 0.71 ± 4.10 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）及び 2.75 ± 4.83 、10 mg 群 0.85 ± 4.33 及び 2.53 ± 4.67 、20 mg 群 0.94 ± 3.95 及び 2.54 ± 5.54 であった。

用量漸増期における有害事象発現割合は、A 群 28.9%（61/211 例）、B 群 30.5%（64/210 例）であった。

試験全体（用量漸増期+用量維持期）での有害事象発現割合は、前試験投与群別では、プラセボ群 75.9%（101/133 例）、10 mg 群 72.0%（108/150 例）、20 mg 群 72.5%（100/138 例）であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象を表 5 に示す。

表 5：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（前試験投与群別）

	プラセボ群 N=133	10 mg 群 N=150	20 mg 群 N=138
総発現割合	75.9 (101)	72.0 (108)	72.5 (100)
鼻咽頭炎	17.3 (23)	20.7 (31)	13.0 (18)
浮動性めまい	8.3 (11)	8 (5.3)	4.3 (6)
転倒・転落	5.3 (7)	6.7 (10)	6.5 (9)
高血圧	5.3 (7)	4.0 (6)	1.4 (2)
挫傷	3.0 (4)	4.0 (6)	3.6 (5)
湿疹	1.5 (2)	3.3 (5)	0.7 (1)
膀胱炎	0.8 (1)	3.3 (5)	2.9 (4)
体重減少	0.8 (1)	3.3 (5)	1.4 (2)
便秘	6.8 (9)	2.7 (4)	5.8 (8)
下痢	4.5 (6)	2.7 (4)	2.9 (4)
血中 CK 増加	2.3 (3)	2.7 (4)	3.6 (5)
嘔吐	3.8 (5)	2.0 (3)	2.2 (3)
白内障	1.5 (2)	2.0 (3)	4.3 (6)
頭痛	5.3 (7)	1.3 (2)	2.9 (4)
血中トリグリセリド増加	3.8 (5)	1.3 (2)	3.6 (5)
筋骨格痛	3.8 (5)	1.3 (2)	0.7 (1)
齲歯	3.0 (4)	1.3 (2)	4.3 (6)
擦過傷	3.0 (4)	1.3 (2)	1.4 (2)
背部痛	1.5 (2)	1.3 (2)	4.3 (6)
咳嗽	0.8 (1)	1.3 (2)	3.6 (5)
関節痛	4.5 (6)	0.7 (1)	1.4 (2)
血圧上昇	3.0 (4)	0.7 (1)	3.6 (5)
そう痒症	3.0 (4)	0.7 (1)	0.7 (1)
発疹	5.3 (7)	0 (0)	1.4 (2)
気管支炎	3.8 (5)	0 (0)	2.2 (3)

%（例数）

死亡例は、10 mg 群の 2 例（間質性肺炎、腭新生物・肝転移・リンパ節転移）であった。間

質性肺炎については、本薬使用時での発現が報告されている事象であり、治験薬の関連性は完全には否定されなかったが、海外（臨床試験、市販後）及び国内臨床試験において発現率は極めて低いこと、併用薬の関与も考えられること、間質性肺炎の多くは特発性であることから、主治医により治験薬の関与の程度は小さいと判断された。重篤な有害事象の発現割合は、10.5%（44/421 例）であり、死亡以外の重篤な有害事象が認められた症例のうち、11 例（喘息・気管支炎、糖尿病、浮動性めまい、大動脈解離、高血圧、肝膿瘍、痙攣、脳梗塞、胃癌、急性心筋梗塞、リンパ節症）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、1.4%（6/421 例）であった。

眼科学的検査（水晶体、角膜）が実施された 220 例のうち、変動が認められた（投与前の「正常」又は「異常（問題なし）」から最終評価時に「異常（問題あり）」と判定された）症例は、3 例（水晶体 2 例、角膜 1 例）であった。

(7) 海外第Ⅲ相試験

1) やや高度から高度 AD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（MRZ90001-9605 試験（二重盲検期）、添付資料 5.3.5.1.6、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月）

やや高度から高度 AD 患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、外国人 AD 患者を対象に、本薬 20 mg 又はプラセボを経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 32 施設で実施された（目標症例数：各群 125 例、計 250 例）。

用法・用量は 1 日 2 回朝食後及び昼食後投与（昼食後に服用しなかった場合は遅くとも 14 時まで投与）とされた。投与期間は 28 週間とされ、3 週間の漸増期において、本薬群では 1 日量として 5 mg から開始され、1 週間毎に 5 mg ずつ 20 mg まで漸増された後、25 週間の用量維持期において 20 mg が投与された。

主な選択基準は、後期第Ⅱ相試験（IE2101 試験（二重盲検期））とほぼ同様であったが、二重盲検期開始前の MMSE スコアは 3 点以上 14 点以下、FAST ステージは 6a 以上とされ、さらに Global deterioration scale（以下、「GDS」）5 又は 6 の重症度を満たす患者とされた。また、タクリン及びドネペジル等の認知機能を高めると考えられる薬剤は併用禁止とされ、リハビリテーションについては特に規定はされなかった。

治験薬が投与された 252 例（プラセボ群 126 例、20mg 群 126 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。中止例は 71 例（42 例、29 例）であり、主な中止理由（重複あり）は、有害事象（22 例、13 例）、同意撤回（14 例、12 例）であった。なお、有効性の主要な解析として、ITT 集団を対象とした LOCF 解析が実施された。

主要評価項目の一つである CIBIC-plus の評価の推移を図 6 に示す。投与 28 週後の CIBIC-plus 評価は、プラセボ群 4.73±1.07（平均値±標準偏差、以下同様）、20 mg 群 4.48±1.09 であり、群間に有意差は認められなかった。（ $p=0.0644$ 、Wilcoxon-Mann-Whitney の検定）

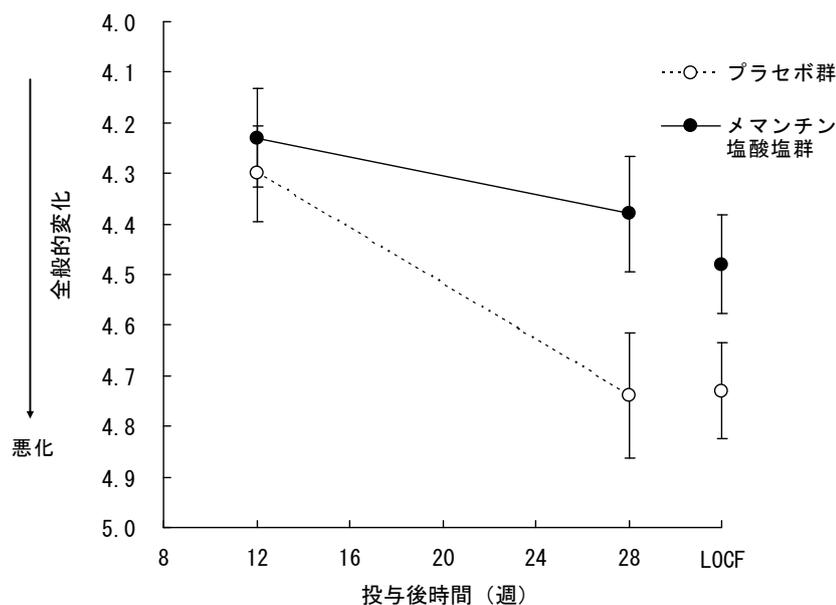


図 6 : CIBIC-plus の経時的推移 (ITT (OC 及び LOCF)) (平均値±標準誤差)

もう一つの主要評価項目である ADCS-ADL₁₉ のスコア変化量の経時的推移を図 7 に示す。ADCS-ADL₁₉ の投与直前のスコアの平均値は、プラセボ群 27.43、20mg 群 26.84 であり、投与 28 週間後における投与直前からのスコア変化量は、プラセボ群 -5.08±6.30 (平均値±標準偏差、以下同様)、20 mg 群 -3.02±6.75 であった。投与 28 週間後における投与直前からの ADCS-ADL₁₉ スコア変化量について群間に有意差が認められた (p=0.0217、Wilcoxon-Mann-Whitney の検定)。

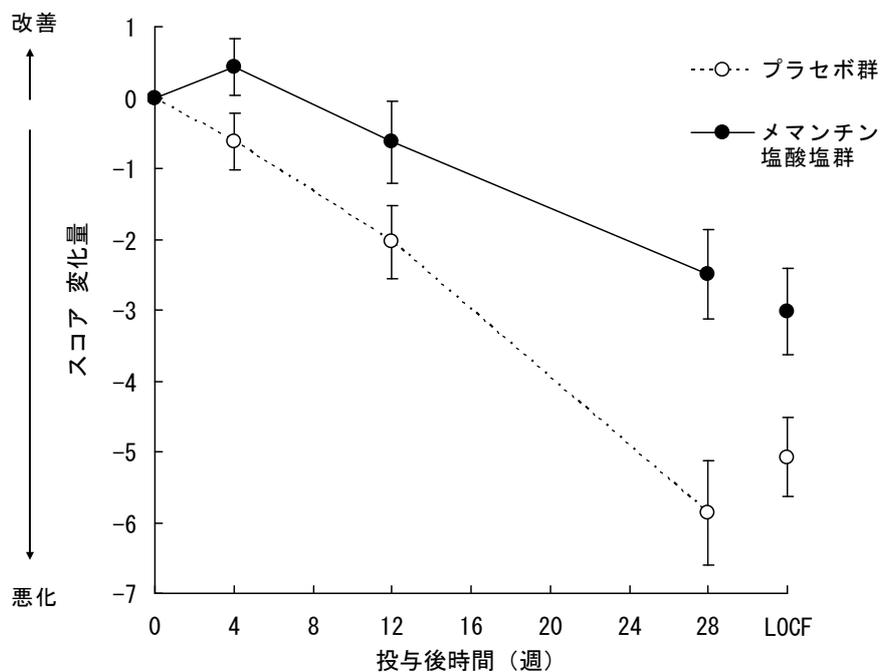


図 7 : ADCS-ADL₁₉ のスコア変化量の経時的推移 (ITT (OC 及び LOCF)) (平均値±標準誤差)

副次評価項目の一つである、SIB の投与直前のスコアの平均値は、プラセボ群 68.33、20 mg 群 65.86 であり、投与 28 週後における投与直前からのスコア変化量は、プラセボ群 -9.84 ± 13.43 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、20 mg 群 -3.93 ± 11.26 であった。投与 28 週後における投与直前からの SIB スコア変化量について群間に有意差が認められた ($p=0.0003$ 、Wilcoxon-Mann-Whitney の検定)。

有害事象発現割合は、プラセボ群 86.5% (109/126 例)、20 mg 群 84.1% (106/126 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象を表 6 に示す。

表 6：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=126	20 mg 群 N=126
総発現割合	86.5 (109)	84.1 (106)
激越	31.7 (40)	18.3 (23)
尿失禁	11.1 (14)	11.1 (14)
不眠症	7.9 (10)	10.3 (13)
下痢	7.9 (10)	9.5 (12)
幻覚	3.2 (4)	8.7 (11)
損傷	8.7 (11)	7.9 (10)
食欲不振	2.4 (3)	7.9 (10)
転倒	7.1 (9)	7.1 (9)
嘔吐	3.2 (4)	7.1 (9)
頭痛	2.4 (3)	6.3 (8)
尿路感染	13.5 (17)	5.6 (7)
便秘	7.9 (10)	5.6 (7)
咳	7.9 (10)	5.6 (7)
便失禁	5.6 (7)	5.6 (7)
傾眠	4.8 (6)	5.6 (7)
浮動性めまい	2.4 (3)	5.6 (7)
上気道感染	7.1 (9)	4.8 (6)
錯乱	6.3 (8)	3.2 (4)

% (例数)

死亡例は、プラセボ群の 5 例 (AD 2 例、甲状腺悪性新生物、肺炎、脳血管障害各 1 例)、20 mg 群の 2 例 (心筋梗塞 2 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は「なし」又は「関連性ありそうもない (Unlikely)」と判断された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 18.3% (23/126 例)、20 mg 群 12.7% (16/126 例) であり、治験薬との因果関係が「多分関連性あり」又は「関連性あるらしい」と判定され、各群ともに 2 例以上認められた事象はなかった。

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 17.5% (22/126 例)、20 mg 群 10.3% (13/126 例) に認められ、最も発現割合の高かったものは激越であった (プラセボ群 7 例、20 mg 群 6 例)。

2) 中等度から高度 AD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (MEM-MD-02 試験、添付資料 5.3.5.1.7、実施期間 20■年■月～20■年■月)

ドネペジルの治療を受けている中等度から高度 AD 患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、外国人 AD 患者を対象に、本薬 20 mg 又はプラセボを経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 37 施設で実施された (目標症例数：各群 170 例、計 340 例)。

用法・用量は1日2回午前及び午後投与とされ、前観察期（1～2週間）にはプラセボが投与され、引き続き二重盲検期（24週間）において、本薬群では1日量として5 mg から開始され、20 mg まで1週間毎に5 mg ずつ漸増された。

主な選択基準は、以下の条件を満たす50歳以上の外来患者とされた。①NINCDS-ADRDA 診断基準の probable Alzheimer's Disease と診断された患者、②probable AD の診断と矛盾しないスクリーニング前12ヵ月以内のCT又はMRI所見を有する患者、③スクリーニング時及び二重盲検期開始時のMMSEスコアが5点以上14点以下の患者、④スクリーニング前6ヵ月間にドネペジルを服薬中で、過去3ヵ月間は5～10 mg の用量が維持されている患者、⑤治験期間中の全ての来院に対して患者に付き添える、博識でかつ信頼できる介護者のいる患者。ドネペジル以外のコリンエステラーゼ阻害薬は併用禁止とされ、リハビリテーションについては特に規定はされなかった。

治験薬が投与された403例（プラセボ群201例、20 mg 群202例、以下同順）全例が安全性解析対象集団とされ、主要評価項目について投与前及び投与開始後の少なくとも1回の評価が実施された395例（197例、198例）がITT集団とされた。中止例は81例（51例、30例）であり、主な中止理由（重複あり）は、有害事象（25例、15例）、同意撤回（16例、8例）であった。なお、有効性の主要な解析として、ITT集団を対象にLOCF解析が実施された。

主要評価項目の一つであるSIBの投与直前のスコアの平均値は、プラセボ群79.8、20 mg 群77.8であり、投与24週間後における投与直前からのスコア変化量は、プラセボ群 -2.5 ± 0.69 （最小二乗平均値 \pm 標準誤差、以下同様）、20 mg 群 0.9 ± 0.67 であった。投与24週間後における投与直前からのSIBスコア変化量について、群間に有意差が認められた。（ $p < 0.001$ 、共分散分析^{*}）

もう一つの主要評価項目であるADCS-ADL₁₉の投与直前のスコアの平均値は、プラセボ群36.2、20 mg 群35.9であり、投与24週間後における投与直前からのスコア変化量は、プラセボ群 -3.4 ± 0.51 （最小二乗平均値 \pm 標準誤差、以下同様）、20 mg 群 -2.0 ± 0.50 であった。投与24週間後における投与直前からのADCS-ADL₁₉スコア変化量について、群間に有意差が認められた（ $p = 0.028$ 、共分散分析^{*}）。

副次評価項目の一つである、投与24週後のCIBIC-plus評価は、プラセボ群 4.66 ± 1.05 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、20 mg 群 4.41 ± 1.05 であり、群間に有意差が認められた（ $p = 0.027$ 、施設因子を調整して修正リジットスコアを用いたCochran-Mantel Haenszel検定）。

有害事象発現割合は、プラセボ群71.6%（144/201例）、20 mg 群78.2%（158/202例）であった。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象を表7に示す。

^{*}投与群及び施設を因子とし、投与直前値を共変量とした共分散分析モデル

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=201	20mg 群 N=202
総発現割合	71.6 (144)	78.2 (158)
激越	11.9 (24)	9.4 (19)
錯乱	2.0 (4)	7.9 (16)
転倒	7.0 (14)	7.4 (15)
インフルエンザ様症状	6.5 (13)	7.4 (15)
浮動性めまい	8.0 (16)	6.9 (14)
頭痛	2.5 (5)	6.4 (13)
尿路感染	5.0 (10)	5.9 (12)
尿失禁	3.0 (6)	5.4 (11)
損傷	8.0 (16)	5.0 (10)
上気道感染	6.5 (13)	5.0 (10)
末梢性浮腫	4.0 (8)	5.0 (10)
下痢	8.5 (17)	4.5 (9)
便失禁	5.0 (10)	2.0 (4)

% (例数)

死亡例は、プラセボ群の 2 例（肺癌、心筋梗塞）、20 mg 群の 1 例（心筋梗塞）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 10.0%（20/201 例）、20 mg 群 12.4%（25/202 例）であり、治験薬との因果関係が「多分関連性あり」又は「関連性あるらしい」と判定され、各群ともに 2 例以上認められた事象はなかった。

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 12.4%（25/201 例）、20 mg 群 7.4%（15/202 例）に認められ、最も発現割合の高かったものは錯乱であった（プラセボ群 3 例、20 mg 群 4 例）。

3) 中等度から高度 AD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (MEM-MD-01 試験、添付資料 5.3.5.1.8、実施期間 20■年■月～20■年■月)

中等度から高度 AD 患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、外国人 AD 患者を対象に、本薬 20 mg 又はプラセボを経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 37 施設で実施された（目標症例数：各群 170 例、計 340 例）。

用法・用量は 1 日 2 回午前及び午後投与とされ、前観察期（1～2 週間）にはプラセボが投与され、引き続き二重盲検期（24 週間）において、本薬群では 1 日量として 5 mg から開始され、20 mg まで 1 週間毎に 5 mg ずつ漸増された。

主な選択基準は、ドネペジルに関する規定以外は MEM-MD-02 試験と同様とされた。ドネペジル等の認知機能を高めると考えられる薬剤は併用禁止とされ、リハビリテーションについては特に規定はされなかった。

治験薬が投与された 350 例（プラセボ群 172 例、20 mg 群 178 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団とされ、主要評価項目について投与前及び投与開始後の少なくとも 1 回の評価が実施された 336 例（165 例、171 例）が ITT 集団とされた。中止例は 90 例（46 例、44 例）であり、主な中止理由は、有害事象（23 例、22 例）、同意撤回（13 例、13 例）であった。なお、有効性の主要な解析として、ITT 集団を対象に LOCF 解析が実施された。

主要評価項目の一つである SIB の投与直前のスコアの平均値はプラセボ群 75.6、20 mg 群 77.2 であり、24 週後における投与直前からのスコア変化量は、プラセボ群-2.5±1.0（最小二乗

平均値^{*}±標準誤差、以下同様)、20 mg 群-2.0±1.0 であった。24 週後における投与直前からの SIB スコア変化量について、群間に有意差は認められなかった。(p=0.616、共分散分析^{*})

もう一つの主要評価項目である ADCS-ADL₁₉ の投与直前のスコアの平均値はプラセボ群 33.6、20 mg 群 33.1 であり、24 週後における投与直前からのスコア変化量は、プラセボ群-2.7±0.6 (最小二乗平均値^{*}±標準誤差、以下同様)、20 mg 群-2.0±0.6 であった。24 週後における投与直前からの ADCS-ADL₁₉ スコア変化量について、群間に有意差は認められなかった。(p=0.282、共分散分析^{*})。

副次評価項目の一つである、CIBIC-plus の投与 24 週後のスコアは、プラセボ群 4.6±1.0 (平均値±標準偏差、以下同様)、20 mg 群 4.3±1.0 であり、CIBIC-plus の投与 24 週後のスコアについて群間に有意差は認められなかった (p=0.182、施設因子を調整して修正リジットスコアを用いた Cochran-Mantel Haenszel 検定)。

有害事象発現割合は、プラセボ群 72.7% (125/172 例)、20 mg 群 73.6% (131/178 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象を表 8 に示す。

表 8：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=172	20 mg 群 N=178
総発現割合	72.7 (125)	73.6 (131)
激越	14.0 (24)	9.0 (16)
高血圧	2.3 (4)	7.9 (14)
浮動性めまい	6.4 (11)	6.7 (12)
末梢性浮腫	4.7 (8)	6.7 (12)
便秘	4.7 (8)	6.2 (11)
転倒	9.9 (17)	5.6 (10)
損傷	7.6 (13)	5.6 (10)
インフルエンザ様症状	4.7 (8)	5.6 (10)
下痢	4.7 (8)	5.6 (10)
不安	3.5 (6)	5.6 (10)
尿路感染	5.2 (9)	5.1 (9)
錯乱	4.7 (8)	5.1 (9)
うつ病	2.9 (5)	5.1 (9)
不眠症	5.2 (9)	2.2 (4)
頭痛	6.4 (11)	1.7 (3)

% (例数)

死亡例は、プラセボ群の 3 例 (心不全、AD・脱水、AD・吸引)、20 mg 群の 5 例 (心停止 2 例、肺炎、心室性頻脈、死亡) であり、プラセボ群の AD・吸引の 1 例のみが治験薬との因果関係について「関連性あるらしい」と治験責任医師により判定された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 16.9% (29/172 例)、20 mg 群 14.6% (26/178 例) であり、治験薬との因果関係が「多分関連性あり」又は「関連性あるらしい」と判定され、各群ともに 2 例以上認められた事象はなかった。

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 13.4% (23/172 例)、20 mg 群 12.4% (22/178 例) に認められ、最も発現割合の高かったものは激越であった (プラセボ群 6 例、20 mg 群 3 例)。

*投与群及び施設を因子とし、投与直前値を共変量とした共分散分析モデル。

<審査の概要>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本薬の臨床的位置付けに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。本薬は世界81ヵ国で主に中等度から高度ADを適応として上市されており、米国精神医学会のガイドライン (American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second Edition: 1-85: 2007)、ハリソン内科学 (Bird TD et al. editors. Harrison's principles of internal medicine 17th edition, Mc Graw Hill: 2536-49, 2008)、セシル内科学 (Knopman DS. Alzheimer's disease and other dementias. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil Medicine 23rd Edition, Saunders Elsevier: 2667-76, 2007) 等の成書においてADの標準治療薬として位置付けられ、広く臨床の場で使用されている。欧米をはじめとする諸外国では、AD治療薬としてAChE阻害薬であるドネペジル、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン酒石酸塩の3剤及びNMDA受容体チャネル拮抗薬である本薬が広く使用されており、本薬は、既に中等度以上にADが進行している患者に対しては治療初期から使用され、AChE阻害薬で効果が認められない場合や症状の進行に伴いAChE阻害薬の効果が不十分となってきた場合、また、副作用のためAChE阻害薬を使用できない場合においては本薬へ切り替えて使用されることに加え、AChE阻害薬との併用でも使用されている。現在、本邦ではドネペジル以外にADの効能・効果を有する治療薬は上市されていないが、本邦における本薬の臨床的位置付けは、海外と大きな相違はないと考えられ、既存のドネペジルとは異なる作用機序を有する本薬は、本邦における中等度以上のAD患者の薬物治療の新たな選択肢の薬剤となり、AD治療の幅を広げる有用な薬剤になり得ると考える。

機構は、申請者が考える本薬の臨床的位置付けは概ね妥当と考えるが、日本人AD患者における本薬とドネペジルとの併用時の情報は得られておらず、併用したときの有効性及び安全性は、今後臨床現場の使用実績に応じて明確になっていくものと考えられ、関連情報の積極的な収集と提供に努めるべきであると考えます。

(2) 有効性について

1) AD治療薬の有効性の評価方法について

申請者は、AD治療薬の臨床効果に対する標準的評価法について、以下のように説明した。国内臨床試験におけるADの有効性評価方法は、米国及び欧州のADに対する臨床評価方法並びに海外臨床試験を参考に設定した。米国の臨床評価方法ガイドライン (案) (Guidelines for the clinical evaluation of antidementia drugs, first draft. November 8, 1990. Food and Drug Administration) においてはADの中核症状である認知機能、及びADの全般的な臨床症状 (又は重症度) の2つの有効性の主要評価項目について、適切な対照に対する優越性を示すこと、欧州の臨床評価方法ガイドライン* (Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease. EMEA Guideline London Sep 1997 CPMP/EWP/553/95 corrected) においてはADの中核症状である認知機能、日常生活動作又は全般的な臨床症状評価の3つの評価項目のうち2つの主要評価項目について、適切な対照に対する優越性を示すことが必要とされている。

* 2008年の改訂で認知機能と日常生活動作が主要評価項目とされ、全般的臨床症状評価は副次評価項目に変更された。

る。臨床試験における認知機能の客観的評価指標として、軽度及び中等度 AD に対しては ADAS-cog (Mohs RC et al. *Psychopharmacol Bull*, 19:448-50, 1983、Rosen WG et al. *Am J Psychiatry*, 141:1356-64, 1984) が、中等度から高度 AD に対しては SIB (Panisset M et al. *Arch Neurol*, 51:41-5, 1994、新名理恵ほか、*老年精神医学雑誌*, 16:683-91, 2005) が使用され、全般的臨床症状評価指標としては、CIBIC-plus (本間昭ほか、*老年精神医学雑誌*, 8:855-69, 1997、本間昭ほか、*老年精神医学雑誌*, 10:193-229, 1999) が AD の重症度にかかわらず使用されるのが一般的である。

国内主要 2 試験 (IE2101 (二重盲検期) 及び IE3501 試験、以下同様) では、認知機能評価にはいずれの試験も SIB-J を使用した。全般的臨床症状評価及び日常生活動作評価には IE2101 試験 (二重盲検期) で CIBIC plus-J 及び ADCS ADL-J を使用したが、IE2101 試験 (二重盲検期) の結果から、CIBIC plus-J の下位項目である DAD には高度 AD 患者が日常行わない食事の用意、電話、金銭の取扱いと通信等の項目が多く含まれ、高度 AD 患者の評価には適さないと考えられたこと、及び ADCS ADL-J は日常生活動作を細かく観察できる介護者でなければ適切な評価ができないことが示唆されたことから、IE3501 試験では CIBIC plus-J の下位項目の DAD を FAST に変更した Modified CIBIC plus-J を全般的臨床症状評価に使用し、ADCS ADL-J は設定しなかった。

機構は、IE2101 試験 (二重盲検期) において、主要評価項目を SIB-J 及び ADCS ADL-J とし、副次評価項目を CIBIC plus-J としたこと、並びに IE3501 試験において、主要評価項目を SIB-J 及び Modified CIBIC plus-J としたことに特段の問題はないと考える。

2) 二重盲検比較試験における本薬の有効性について

①本薬の全般的臨床症状評価における有効性について

申請者は、国内主要 2 試験において、CIBIC plus-J で有効性が示すことができなかった要因について以下のように説明した。IE2101 試験 (二重盲検期) において SIB-J では本薬とプラセボとの間に有意差が認められたものの、もう一つの主要評価項目である ADCS ADL-J 及び副次評価項目である CIBIC plus-J では本薬とプラセボとの間に有意差が認められなかった。この原因について考察したところ、部分集団解析の結果から、介護者の性別及びデイケア・デイサービスの利用の有無が本薬の有効性成績に影響を与えた主たる要因であると推察されたため、IE3501 試験を計画するに当たっては、選択基準において患者の日常生活動作の十分な観察が行える (原則として日中週 3 日以上患者と過ごせる等) 介護者条件を設定する等、CIBIC plus-J の評価に重要な介護者からの情報の質を向上させるための多くの方策を講じた。しかしながら、IE3501 試験においても Modified CIBIC plus-J では有効性が示されず、本薬の高度 AD に対する有効性の検証に至らなかった。IE3501 試験の Modified CIBIC plus-J の結果に対して部分集団解析を実施したところ、当該試験においても、介護者の種別及びデイケア・デイサービスの利用の有無が Modified CIBIC plus-J の評価に影響を及ぼしたと推察された。さらに、両試験の全般的臨床症状評価の成績について、(1) 介護者が「妻」の層では、プラセボ群と本薬 20 mg 群の間に有意差が認められたが、そのうち、デイケア・デイサービスの利用が「あり」の部分集団では「なし」の部分集団に比べて本薬群とプラセボ群との差が小さくなったこと、(2) デイケア・デイサービスの利用が「なし」の層では、プラセボ群と本薬 20 mg 群の間に有意差が認められたが (表 9)、そのうち、介護者が「妻」

の部分集団だけでなく「妻」以外の部分集団においても本薬群とプラセボ群との間にある程度の差が認められたことから、国内主要 2 試験の CIBIC plus-J の評価に影響を及ぼした主たる要因は、デイケア・デイサービスの利用の有無であると考えられた。デイケア・デイサービスを利用している場合、CIBIC plus-J の評価者は、実際にみられている臨床症状の変化を十分に捉えることができないと考えられ、国内ではデイケア・デイサービスの利用率が高いこともあり（IE2101 試験（二重盲検期）42.0%、IE3501 試験 55.3%）、CIBIC plus-J の評価では有意な差を検出することができなかつたと考える。ただし、この要因は CIBIC plus-J の評価に影響を及ぼしたものであり、本薬の有効性に影響を及ぼした要因ではないと判断した。

表 9：国内主要 2 試験の CIBIC plus-J に対するデイケア・デイサービスによる部分集団解析（OC）

デイケア・ デイサービス	投与群	IE2101 試験（二重盲検期）			IE3501 試験		
		症例数	平均値±標準偏差	p 値 ^{a)}	症例数	平均値±標準偏差	p 値 ^{a)}
なし	プラセボ群	51	4.84±1.27	0.0338	83	4.69±0.94	0.0260
	20 mg 群	49	4.18±1.75		90	4.33±1.11	
あり	プラセボ群	34	4.47±1.35	0.6644	94	4.49±1.07	0.4583
	20 mg 群	34	4.62±1.46		100	4.60±1.02	

a) Mantel 検定

機構は、デイケア・デイサービスの利用「あり」の集団では、デイケア・デイサービス自体が CIBIC plus-J に本薬の薬効を上回る影響を及ぼした可能性はないのか、また、特定の有害事象の発現が増加又は程度が悪化することにより CIBIC plus-J の評価に影響し、本薬の有効性が認められなくなった可能性はないのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。デイケア・デイサービス等で行われる認知症短期集中リハビリテーションにおいては、認知症の重症度の進行予防及び心の健康維持（意欲及び活動性）を通じての日常生活動作の改善がみられ、周辺症状の改善によって在宅系居所への復帰効果が期待されるとされている。また、必ずしも科学的なデータが集積されているわけではないものの、リハビリテーションが感情表出の豊かさ、自発性や意欲の向上、残存能力の活性化等に効果を示す場合があるとの報告がある（長谷川 和夫, *老年精神医学雑誌*, 6:1035-42, 1995、倉沢 高志, *老年精神医学雑誌*, 11:1025-31, 2000、遠藤 英俊, *日老医誌*, 44:429-32, 2007）。しかしながら、CIBIC plus-J におけるデイケア・デイサービスの利用による影響について検討した結果、デイケア・デイサービスの利用「あり」の場合には、介護者が患者を観察する時間が少なくなったことにより患者の日常行動や状態像の情報量が不足するとともに、その情報の正確性が損なわれ、「全般的臨床症状評価（CIBIC plus-J）の評価者は、実際にみられている臨床症状の変化を十分に捉えることができず、適切な評価が行えなかつた」ものと考えられた。この考え方は、「介護サービスの利用による認知症患者の介護状況の変化に関する調査とその変化が CIBIC-plus 評価に及ぼす影響についての考察」に関する報告にも述べられている（中村 祐, *老年精神医学雑誌*, 21:685-94, 2010）。また、デイケア・デイサービスの利用「なし」の場合では、国内主要 2 試験でともにプラセボ群と本薬 20 mg 群の間に有意差が認められており（表 9）、デイケア・デイサービスの利用率が 9.1～13.9%と低かつた海外主要 3 試験（MRZ90001-9605 試験（二重盲検期）、MEM-MD-02 試験、MEM-MD-01 試験、以下同様）の結果と類似していた。特定の有害事象の発現増加又は程度の悪化による CIBIC plus-J への影響については、国内主要 2 試験において、CIBIC

plus-J の評価における個々の観察項目に影響を及ぼすような特定の有害事象の発現や持続は認められていないことから、可能性は極めて低く、本薬の有効性が認められなかった要因ではないと判断した。

国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価 (CIBIC plus-J) ではプラセボ群と本薬 20 mg 群の間に有意差は認められなかったが、認知機能評価 (SIB-J) では国内主要 2 試験でともにプラセボ群と本薬 20 mg 群の間に有意差が認められており、AD 患者の周辺症状は中核症状である認知機能障害が原因で二次的に出現するものであることから、認知機能障害の悪化の抑制は、二次的に出現する周辺症状の発現や悪化の抑制に繋がり、全般的臨床症状に対するベネフィットも得られる可能性が考えられる。

また、有効性の評価項目としては設定されていなかったものの、CIBIC plus-J の下位尺度で行動障害・精神症状 (BPSD) を評価する Behave-AD の投与 24 週後のスコア変化量においては、国内主要 2 試験でともに本薬 20 mg 群がプラセボ群を上回り、LOCF 解析ではともにプラセボ群と本薬 20 mg/日群の間に有意差が認められた。Behave-AD は介護者からの情報により評価を行うが、BPSD は介護者が負担に感じて印象に残りやすい症状が多く、他の家族やデイケア・デイサービス提供施設の方からも介護者に情報が入りやすい症状であり、Behave-AD で有効性が示唆されたことは、デイケア・デイサービスの利用が「あり」においても患者の BPSD の症状や変化により有効性を確認することが可能であると考えられる。

以上のことから、デイケア・デイサービスの利用は CIBIC-plus の評価に影響を及ぼしたものであり、本薬の有効性に影響を及ぼしたものではないと考えられ、デイケア・デイサービスを利用している場合においても全般的臨床症状について、本薬によるベネフィットが得られない可能性はないものとする。

②海外臨床試験における有効性と国内臨床試験との比較

申請者は、本薬の薬物動態、国内主要 2 試験と海外主要 3 試験の試験結果、並びに本薬の有効性及び安全性に内因性及び外因的民族的要因が及ぼす影響について以下のように考察した上で、海外主要 3 試験の成績は、日本人 AD 患者における本薬の有効性を支持するデータであると説明した。

- i) 本薬は、内因性民族的要因を受けにくい薬剤特性を有し、また、外因性民族的要因の影響も少ないものと考えられたが、公的介護保険制度の有無の違いから、国内外で医療習慣の一部と考えられる介護環境 (デイケア・デイサービスの利用状況等) に違いがみられた。
- ii) 認知機能評価 (SIB) における本薬の有効性は国内外で同様で、民族的要因の影響を受けにくいと考えられた (表 10)。

表 10：国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験における SIB スコア変化量 (LOCF)

		IE2101 (二重盲検期)	IE3501	MRZ900001 -9605 ^{a)} (二重盲検期)	MEM-MD-02	MEM-MD-01
プラセボ群	症例数	107	206	126	196	165
	平均値±標準偏差	-3.42 ± 9.84	-4.87 ± 11.66	-9.84 ± 13.43	-2.30 ± 8.99	-2.64 ± 8.59
本薬 20 mg 群	症例数	100	218	126	198	170
	平均値±標準偏差	0.10 ± 6.54	-0.42 ± 9.87	-3.93 ± 11.26	1.05 ± 7.94	-1.75 ± 11.44
プラセボ群との差	平均値の差 (95%信頼区間)	3.52 (1.21, 5.83)	4.46 (2.40, 6.51)	5.91 (2.84, 8.99)	3.35 (1.67, 5.03)	0.89 (-1.29, 3.07)
p 値		0.0051 ^{b)}	<0.0001 ^{b)}	0.0003 ^{b)}	<0.001 ^{c)}	0.616 ^{c)}

a：副次評価項目

b：Wilcoxon 順位和検定、c：ANCOVA 法による最小二乗平均値の差の検定

- iii) 全般的臨床症状評価 (CIBIC-plus) においては、国内外で介護環境 (デイケア・デイサービスの利用) に違いがあることの影響を受け、国内外で結果に違いがみられた (表 11)。国内ではデイケア・デイサービスの利用率が高く、デイケア・デイサービスの利用がある場合、国内主要 2 試験でその影響が認められた (表 9)。

表 11：国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験の最終評価時における CIBIC-plus 評価 (LOCF)

		IE2101 ^{a)} (二重盲検期)	IE3501	MRZ900001 -9605 ^{a)} (二重盲検期)	MEM-MD-02 ^{a)}	MEM-MD-01 ^{a)}
プラセボ群	症例数	107	208	126	196	163
	平均値±標準偏差	4.62 ± 1.26	4.65 ± 1.04	4.73 ± 1.07	4.66 ± 1.05	4.56 ± 1.04
本薬 20 mg 群	症例数	100	217	126	198	171
	平均値±標準偏差	4.38 ± 1.55	4.48 ± 1.08	4.48 ± 1.09	4.41 ± 1.05	4.35 ± 1.03
プラセボ群との差	平均値の差 (95%信頼区間)	-0.24 (-0.62, 0.15)	-0.17 (-0.37, 0.04)	-0.25 (-0.51, 0.02)	-0.25 (-0.46, -0.04)	-0.22 (-0.44, 0.00)
p 値		0.3392 ^{b)}	0.1083 ^{c)}	0.0644 ^{b)}	0.027 ^{d)}	0.182 ^{d)}

a：副次評価項目

b：Wilcoxon 順位和検定、c：Mantel 検定、d：Cochran-Mantel Haenszel 検定

- iv) 国内主要 2 試験において、デイケア・デイサービスの利用がない集団には、ともにプラセボ群と本薬群の間に有意差が認められており (表 9)、このときの CIBIC-plus の経時的推移は、デイケア・デイサービスの利用率の低い介護環境である海外主要 3 試験全体の CIBIC-plus の経時的推移と類似していた。
- v) ①で考察したように、デイケア・デイサービスを利用している場合、CIBIC-plus の評価者は、実際にみられている臨床症状の変化を十分に捉えることができないと考えられ、国内ではデイケア・デイサービスの利用率が高く、CIBIC-plus の評価では有意な差を検出することができなかったと考えるが、この要因は CIBIC-plus の評価に影響を及ぼしたものであり、本薬の有効性に影響を及ぼした要因ではない。
- vi) AD 患者における薬物動態プロファイルは、日本人と外国人で大きな差はないと考えられる。
- vii) 安全性プロファイルは国内外で同様の結果であり、日本人において、特異的なリスクは認められない (「4 (iii) <提出された資料の概略>」参照)。

機構は、介護環境（デイケア・デイサービスの利用）の違いにより、主要評価項目の一つであるCIBIC-plusの結果が国内外で異なると考察しているにもかかわらず、AD治療における本薬の有効性に対する外因性民族的要因の影響は少ないと言えるのか、説明を求めた。

申請者は、デイケア・デイサービスの利用の有無は、CIBIC-plusの評価に影響を及ぼしたものと考えられ、CIBIC-plusの結果が国内外で異なった理由は、介護環境（デイケア・デイサービスの利用）に国内外で違いがあったためと考えられるが、この介護環境の違いは、AD治療における本薬の有効性に対しては影響を及ぼしていないと考えられることから、本薬の有効性に対する外因性民族的要因の影響は少ないと判断していると説明した。

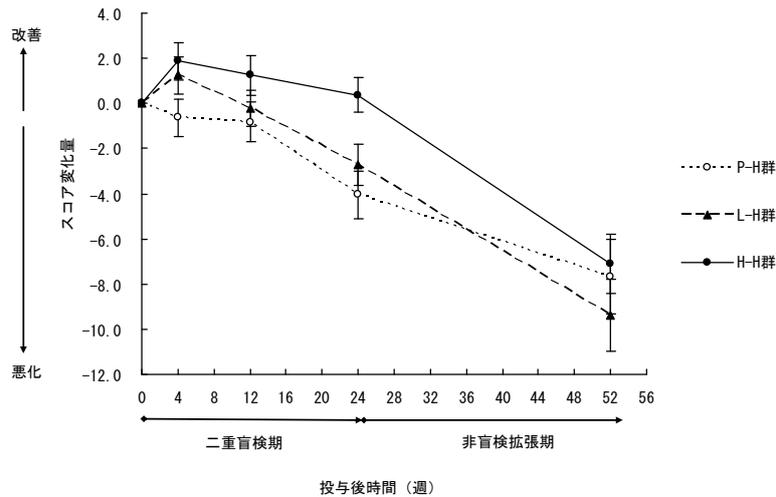
機構は、上記①及び②を踏まえ、本薬の有効性について以下のように考える。AD治療薬としての有効性は、本邦においても、海外と同様、認知機能に加え、全般的臨床症状評価又は日常生活動作の2つの項目でプラセボに対する優越性を以て示される必要がある。国内で実施した国内主要2試験では、いずれの試験でもCIBIC plus-J（又はADCS ADL-J）においてプラセボに対する本薬の優越性は示されなかったことから、日本人AD患者における本薬の有効性が検証されたとは言い難い。また、CIBIC plus-Jによる評価において本薬の有効性が確認できなかった理由として、申請者はデイケア・デイサービスによる影響を挙げていることについて、デイケア・デイサービスがCIBIC plus-Jの評価に影響を及ぼす因子である可能性を否定するものではないが、事後的に実施された部分集団解析に基づく考察であり、この申請者の考察から、本来本薬が有する有効性がデイケア・デイサービスの影響により検出できなかったと結論付けることはできない。しかしながら、本邦の臨床現場におけるADの治療薬の選択肢が極めて限られている現状も考慮すべきであると考え。また、ADの中核症状の一つである認知機能障害に対する本薬20mgの有効性は、国内主要2試験のいずれにおいても示されていること、国内外の試験間でブリッジングは成立しなかったものの、本薬20mgの有効性は海外臨床試験で認められ、海外では本薬は標準的治療薬として位置付けられていることを踏まえると、日本人AD患者でも一定の有効性は期待できる。

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

3) 長期投与時の有効性について

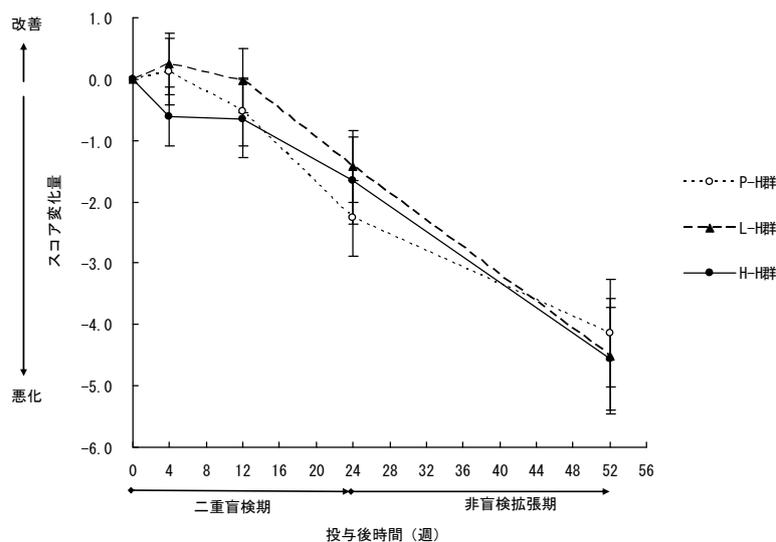
機構は、国内の長期投与試験の成績を踏まえ、本薬を長期投与したときの有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験（IE2101試験（二重盲検期及び非盲検拡張期：計52週間））におけるSIB-JとADCS ADL-Jの経時推移を下図に示す。



P-H 群：プラセボ - 20 mg、L-H 群：10 mg - 20 mg、H-H 群：20 mg - 20 mg

図 8：国内長期投与試験における SIB-J の経時推移 (OC)



P-H 群：プラセボ - 20 mg、L-H 群：10 mg - 20 mg、H-H 群：20 mg - 20 mg

図 9：国内長期投与試験における ADCS ADL-J の経時推移 (OC)

SIB-J については、投与 52 週後の時点で H-H 群が他の群を上回り、P-H 群では本薬が投与開始された 24 週後から悪化の進行の抑制が認められた。また、二重盲検期におけるプラセボ群の悪化の程度と比較して、本薬群の長期投与時の悪化の程度は緩徐であると考えられた。MRZ90001-9605 試験においても、M-M 群の成績は P-M 群を上回っており、国内試験と同様の結果であった。

ADCS ADL-J については、P-H 群は他の群に比べ非盲検拡張期における悪化の進行が緩やかであった。また、二重盲検期におけるプラセボ群の悪化の程度と比較して、本薬群の長期投与時の悪化の程度は緩徐であると考えられた。

以上より、国内の長期投与試験において本薬の長期投与における有効性が示唆されたと考える。

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

(3) 安全性について

1) 有害事象の発現時期について

申請者は、本薬の投与期間別の安全性について以下のとおり説明した。国内の二重盲検比較試験 (IE2101 (二重盲検期)、IE2201、IE3501 及び MA3301 試験、以下同様) における有害事象の初発時期 (投与開始から初めて有害事象が発現する時期) 別の発現割合は、プラセボ群及び 20 mg 群で、「4 週未満」23.2% (120/517 例) 及び 25.8% (214/829 例)、「4 週以上 8 週未満」18.5% (93/502 例) 及び 16.4% (132/806 例)、「8 週以上 12 週未満」10.3% (50/484 例) 及び 12.8% (100/780 例)、「12 週以上」29.1% (136/468 例) 及び 26.4% (202/765 例) であり、各時期においてプラセボ群と 20 mg 群との間に有意な差は認められず、20 mg 群の発現割合と発現時期との関連性は示唆されなかった。一方、副作用発現割合では、プラセボ群及び 20 mg 群で、「4 週未満」5.6% (29/517 例) 及び 9.4% (78/829 例)、「4 週以上 8 週未満」5.2% (26/502 例) 及び 4.8% (39/806 例)、「8 週以上 12 週未満」5.0% (24/484 例) 及び 3.8% (30/780 例)、「12 週以上」14.3% (67/468 例) 及び 14.8% (113/765 例) であり、「4 週未満」の集団では群間に有意差が認められた ($p=0.0122$, χ^2 検定)。20 mg 群の「4 週未満」の集団で最も発現割合が高かったのは浮動性めまい 2.1% (17/829 例) で、それ以外は 1% 未満であったことから、浮動性めまいは投与開始初期 (漸増期) に注意深く観察する必要があると考える。

また、長期投与時の安全性について、国内の安全性解析対象 (二重盲検比較試験及び非盲検試験のうち、少なくとも 1 回以上本薬が投与された被験者群) における有害事象の発現時期を、「6 ヶ月以下」、「6 ヶ月超 1 年以下」、「1 年超 2 年以下」、「2 年超 3 年以下」及び「3 年超」の 5 つの時期に層別して検討した結果、投与時期が長くなるほど有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、比較的好くみられる有害事象で、1 年を超える集団で新たに認められた有害事象はなかった。

機構は、本薬の投与開始初期に発現しやすい浮動性めまいについて注意喚起するとの申請者の説明は妥当であり、また、投与開始初期及び漸増中に患者の状態を注意深く観察した上で、本薬を 5 mg から開始し、1 週間毎に 5 mg ずつ増量することに特段の安全性上の問題はないと判断する。

2) 浮動性めまいについて

機構は、本薬による浮動性めまいのリスク要因及び当該事象に伴う転倒、骨折等の有害事象の発現の有無を踏まえ、注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。国内の二重盲検比較試験及び海外主要 3 試験の 20 mg 群に

において浮動性めまいが発現した症例は 19/521 例及び 22/506 例であり、そのうち 13 例及び 10 例が投与開始初期の漸増期に発現していた。そのうち投与中止に至った症例は 6 例及び 1 例であった。また、浮動性めまいが認められた症例のうち、国内の二重盲検比較試験では 2/19 例に大腿骨骨折が認められ（1 例は浮動性めまいと同日に発現）、海外主要 3 試験では 2/22 例に転倒（いずれも浮動性めまいと同日に発現）が認められた。国内では浮動性めまいによる投与中止が海外より多く認められたものの、ほとんどが軽度から中等度であったこと、浮動性めまいの発現割合及び浮動性めまいに伴う骨折・転倒の発現には国内外で大きな差は認められなかったこと、浮動性めまいが認められた患者に投与初期の発現という要因以外の特定のリスク要因は見出されなかったことから、添付文書（案）の「重要な基本的注意」として記載している注意喚起「投与開始初期においてめまいが認められることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと」は妥当と考える。

機構は、現時点でめまいに関する注意喚起は妥当と考えるが、めまい及びそれに伴う転倒や骨折に関するリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 腎機能障害患者における有害事象について

機構は、国内の二重盲検比較試験成績における部分集団解析の結果、プラセボ群では腎機能障害「合併あり」の患者と「合併なし」の患者で転倒・転落の有害事象発現割合〔それぞれ 10.0%（4/40 例）、9.0%（43/477 例）〕に差がみられなかった一方で、本薬 20 mg 群では腎機能障害「合併あり」の患者における転倒・転落の有害事象発現割合〔18.0%（11/61 例）〕が「合併なし」の患者〔7.0%（54/768 例）〕と比べて高かった理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の薬物動態は腎機能の程度に応じて影響を受けることから、本薬の定常状態での血漿中濃度を 50 ng/mL 毎に層別して有害事象の発現状況を検討した結果、血漿中濃度と転倒・転落の発現割合に関連性は認められなかったが（「4. (ii) < 審査の概要 > (1) 薬物動態の国内外差の影響について」参照）、「50 歳以上 65 歳未満」、「65 歳以上 75 歳未満」、「75 歳以上 85 歳未満」、「85 歳以上」に層別して年齢別に検討した結果では、プラセボ群及び本薬 20 mg 群ともに高齢になるほど転倒・転落の有害事象発現割合は高い傾向となることが認められ、さらに両群とも体重が低い患者、あるいは何らかの「合併症あり」の患者で転倒・転落の有害事象発現率が高い傾向が認められた。

転倒・転落の有害事象の発現割合は腎機能障害の「合併あり」の本薬 20 mg 群の患者で高かったが、転倒・転落の副作用発現割合については、プラセボ群及び本薬 20 mg 群で腎機能障害「合併あり」の患者で 2.5%（1/40 例）及び 1.6%（1/61 例）、「合併なし」の患者で 1.3%（6/477 例）及び 1.2%（9/768 例）と、腎機能障害の合併の有無による差は認められなかった。主治医は有害事象として認められた個々の転倒・転落について、高齢、疾患、合併症等による偶発的な事象として捉えており、腎機能障害「合併あり」の 17 例中 16 例で転倒・転落と本薬との因果関係を否定している。

以上より、転倒・転落は、高齢による筋力の低下、体重の低下及び他の疾患の合併等がリスクファクターとなり起こる事象と考えられ、本薬 20 mg 群で腎機能障害「合併あり」の患者における転倒・転落の有害事象発現割合が「合併なし」の患者と比べて高い数値を示したことは、

腎機能障害が直接的な原因ではなく、高齢あるいは高齢に伴う他のリスクファクターが存在した結果と考える。

機構は、腎機能障害が直接的な転倒・転落のリスクになる可能性は低いと考えられること、添付文書（案）において、腎機能障害患者は「慎重投与」とされていることから、現時点で腎機能障害患者におけるさらなる注意喚起は不要と考えるが、当該患者における安全性は、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

4) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

機構は、高度肝機能障害患者に対する本薬の投与について、欧州及び米国の添付文書では、それぞれ「投与は推奨されない」及び「メマンチンの薬物動態の評価が行われていないため、慎重に投与すること」との注意喚起がなされているが、本邦において同様の注意喚起を行う必要がないか尋ねた。

申請者は以下のように説明した。海外臨床薬理試験（MEM-PK-15 試験）において、中等度の肝機能障害は本薬の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆されたが（「4. (ii) <提出された資料の概略> (5) 2) 海外肝障害患者における薬物動態試験」参照）、高度肝機能障害患者が対象に含まれておらずデータがないことから、欧州及び米国の添付文書において上記の注意喚起を行っている。国内臨床試験においては、AST 又は ALT が正常域上限の 2.5 倍以上の患者は除外されており、高度肝機能障害患者に本薬を投与したデータはないが、国内第Ⅲ相試験（MA3301 試験）のデータを基に PPK 解析を行い、本薬の薬物動態に及ぼす要因と影響を検討した結果、肝機能検査値（総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP 及び γ -GTP）は、CL/F に対する有意な要因ではないことが示唆された。さらに、本薬は代謝を受けにくく大半が腎から未変化体として排泄されること、毒性試験において肝臓又は肝機能への毒性変化は認められていないこと等も踏まえると、安全性のリスクを明確に示唆する結果は得られていない。しかしながら、国内においても海外と同様、高度肝機能障害患者に本薬を投与したデータがないこと、及び欧州及び米国の注意喚起を踏まえ、「慎重投与」の項に「高度の肝機能障害のある患者」を記載する。

機構は、国内外のいずれにおいても高度肝機能障害患者に対する本薬の投与経験がないため、安全性は不明であるものの、肝機能障害が本薬の薬物動態に臨床上大きな問題となるような影響を与える可能性は低いと考えられることを踏まえると、投与禁忌とする必要までではなく、「慎重投与」とすることが妥当と考える。

(4) 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果（案）を「中等度から高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」とし、重症度の範囲を「中等度から高度」としたことの妥当性について、以下のように説明した。本薬が AD を適応症として、最初に欧州で承認された際に審査対象となった主要な臨床試験は MRZ90001-9403 及び MRZ90001-9605 試験（二重盲検期）であり、効能・効果における患者の重症度の範囲は「moderately severe to severe Alzheimer's disease」であった。米国では、欧州の臨床データパッケージに MEM-MD-02 試験を追加した臨床データパッケージで審査が行われ、「moderate to severe Alzheimer's disease」を重症度の範囲として承認された。その

後、欧州においても、MRZ90001-9605（二重盲検期）及び MEM-MD-02 試験と患者の重症度の範囲が同様の MEM-MD-01 試験等の成績を基に、効能・効果が「moderate to severe Alzheimer's disease」に変更された。

国内前期第Ⅱ相試験（IE2901 試験）及び国内主要 2 試験は、海外主要 3 試験で対象とされた「moderately severe to severe Alzheimer's disease」又は「moderate to severe Alzheimer's disease」と同様の重症度の範囲の患者を対象に実施し、IE2901 試験を開始するにあたって、「moderately severe to severe Alzheimer's disease」を直訳した「やや高度から高度アルツハイマー型認知症」とすることを考えたが、「やや高度」の表現は臨床試験実施上、混乱を来す可能性が高く、他に「moderately severe」に対応する適切な表現がなかったため、「高度」を使用することとし、以降の国内主要 2 試験でも「高度アルツハイマー型認知症」という表現を用いてきた。しかしながら、上記の臨床試験における重症度規定の背景に加え、有効性評価の主要となる臨床試験の対象患者が国内外で同様であったこと（表 12）、並びに欧米との統一性を考慮し、本邦においても効能・効果における患者の重症度の範囲は「中等度から高度アルツハイマー型認知症」（moderate to severe Alzheimer's disease）とした。

表 12：国内外の臨床試験における対象患者

	IE2101 (二重盲検期)	IE3501	MRZ90001-9605 (二重盲検期)	MEM-MD-02	MEM-MD-01
対象患者の重症度	高度 AD MMSE：5～14 点 FAST ステージ：6a～7a		やや高度～高度 AD MMSE：3～14 点 FAST ステージ：6a 以上 GDS ステージ 5～6	中等度～高度 AD MMSE：5～14 点	

機構は、国内外の臨床試験の AD の重症度に関する組入れ基準はほぼ同様であったこと、また、本薬は AD の病態そのものの進行に対する抑制は検討されていないことから、効能・効果を「中等度から高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」とすることは妥当と考える。

(5) 用法・用量について

機構は、添付文書（案）の用法・用量において、「患者の状態に応じ適宜減量する。」と 20 mg より低用量での持続投与が可能な記載となっていたことから、IE2101 試験（二重盲検期）のいずれの主要評価項目においても本薬 10 mg の有効性は示されておらず、IE3501 試験では本薬 20 mg 以外の用量の有効性は検討されていないにもかかわらず、本薬を適宜減量し投与を継続することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の減量が必要となる状況として、低体重患者、高度の腎機能障害を有する患者、及び尿 pH の高い患者等、血漿中本薬濃度が上昇するおそれがある患者が想定される。AD は進行性の疾患であり、有害事象の発現により、20 mg の維持用量での服薬に支障を来した場合でも、患者の症状を注意深く経過観察しながら投与を継続する必要性があると考え、適宜減量を設定した。さらに、高度の腎機能障害患者については 10 mg まで減量した場合でも、その定常状態時血漿中本薬濃度は、IE3501 試験で本薬 20 mg が投与された症例の平均血漿中本薬濃度の範囲に含まれると推察された（「4. (ii) <審査の概要> (4) 高度腎機能

障害患者に対する用法・用量について」参照)。一方で、効果が認められない場合に本薬を漫然と投与すべきではないと考えられることから、添付文書(案)の「重要な基本的注意」に「本剤投与により効果が認められない場合、漫然と投与しないこと」と記載し、注意喚起を行う。

機構は、用法・用量について以下のように考える。上述したように、国内主要2試験において、CIBIC plus-Jで有効性が示されていないという問題はあるものの、本薬の承認が可能と最終的に判断された場合、主要評価項目の一つであるSIB-Jでは本薬20mgの有効性が示されていることから、維持用量を20mgとすることは妥当であると考え。また、投与開始初期の用法・用量を、1日1回5mgから開始し、1週間に5mgずつ増量することについては、国内主要2試験において、漸増期の有害事象発現割合は本薬群とプラセボ群で差が認められなかったこと、及び(3)1)で述べたように、浮動性めまい等の副作用が投与初期に発現していることを踏まえると、当該漸増法を採用することは適切であり、用法・用量を、「本薬を1日1回5mgから開始し、1週間に5mgずつ増量し、維持用量として1日1回20mgを経口投与する。」とすることに問題はなと考える。一方、患者の状態に応じ適宜減量することの妥当性に関する申請者の説明に関し、高度腎機能障害患者については、IE1601試験の結果から高度腎機能障害患者の維持用量を10mgとした場合でも、腎機能正常患者に20mgを維持用量として本薬を投与した場合と同程度の本薬の曝露が期待できることから、維持用量を10mgまでとすることは妥当と考えるが、当該記載は「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載すべき内容であること、低体重患者、尿pHが高い患者等に本薬20mgを投与したときの血漿中濃度がこれらの要因のない患者に投与したときと比べてどの程度増加するか明らかでないこと、並びに有害事象の発現により20mgの維持用量での服用に支障を来した患者に対して、有効性が明確でない10mgを継続して投与することが妥当とは考え難いことから、「患者の状態に応じ適宜減量する。」との記載は不適切であると考え。本薬の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査等について、以下のように説明した。本薬は腎排泄型の薬剤であり、本邦の添付文書(案)では、慎重投与の項に腎機能障害患者を記載し、さらに高度腎機能障害患者への投与については、用法・用量に関連する使用上の注意で、1日1回10mgとする等減量を注意喚起している。また、欧州及び米国の添付文書の記載を踏まえ、本邦においても高度肝機能障害患者を慎重投与の項に記載することとした。以上を踏まえ、使用成績調査において、腎機能障害患者、肝機能障害患者に使用された症例の情報を収集し安全性の確認を行うため、調査の対象となる腎機能障害患者及び肝機能障害患者の症例割合、並びに開発時における臨床試験での当該患者での副作用発現割合を考慮し、予定症例数を2,500例とする。また、妊婦、産婦、授乳婦に投与された症例があれば、症例収集を行い、問題点の把握に努め、可能な限り追跡調査を行うこととする。

機構は、肝機能障害及び腎機能障害患者等における安全性に加え、本薬長期投与時の安全性及び有効性、並びにドネペジルと併用したとき、あるいはドネペジルから本薬に切り替えたときの安全性及び有効性について、製造販売後調査で情報収集する必要があると考えるが、製造販売後調査等の詳細については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.2、5.3.5.2.4、5.3.5.4.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、IRB 審議記録の不備、治験実施計画の逸脱（併用禁止薬の使用等）、記録の保存不備等が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、国内臨床試験において、認知機能に関する評価項目である SIB-J では再現性を以て本薬 20 mg のプラセボに対する優越性が示されたが、全般的臨床症状又は日常生活動作に関する評価項目である CIBIC plus-J 又は ADCS ADL-J では本薬 20 mg のプラセボに対する優越性が示されなかったことから、日本人 AD 患者に対する本薬の有効性が明確に示されたとは言い難い。しかしながら、海外臨床試験では認知機能評価及び全般的臨床症状評価又は日常生活動作評価において本薬の有効性が示され、既に本薬が標準治療薬として使用されている実績があること、国内臨床試験において SIB-J ではプラセボに対する優越性が示されていること、既存治療薬であるドネペジルとは異なる作用機序を有する本薬は AD 治療における新たな選択肢となり得ること、及び AD 治療薬に対する本邦の医療ニーズが極めて高い現状にあること等を踏まえると、本薬を臨床現場に提供する意義はあると考えるが、本薬の有効性及び承認の可否については、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したい。なお、臨床試験でデータが限られていた腎機能障害及び肝機能障害患者における安全性、本薬の長期投与時の安全性及び有効性、並びにドネペジルと併用したとき、あるいはドネペジルから本薬に切り替えたときの安全性及び有効性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 22 年 11 月 12 日

I. 申請品目

- [販売名] メマリー錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg
[一般名] メマンチン塩酸塩
[申請者] アスピオファーマ株式会社（現：第一三共株式会社）
[申請年月日] 平成 22 年 2 月 5 日

II. 審査内容

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

1. 臨床的位置付けについて

本邦ではドネペジル以外に AD の効能・効果を有する治療薬は上市されていないものの、本邦における本薬の臨床的位置付けは、海外と大きな相違はなく、既存のドネペジルとは異なる作用機序を有する本薬は、中等度以上の AD 患者の薬物治療における新たな選択肢として、AD 治療の幅を拓げる有用な薬剤になり得るとの申請者の説明は妥当とする機構の判断は、専門委員より支持された。また、ドネペジルと併用したときの有効性及び安全性は、今後本邦の臨床現場の使用実績に応じて明確になっていくものと考えられ、関連情報の積極的な収集と提供に努めるべきであるとの機構の判断については、専門委員に概ね支持されたが、本薬はドネペジルと併用される可能性が非常に高く、米国で実施されたドネペジル服用中の患者を対象とした臨床試験（MEM-MD-02 試験）の成績を本邦の成績として適用できないのであれば、日本人 AD 患者を対象に単剤よりも併用が有効であることを検証する臨床試験成績が必要であるとの意見、本薬の有効性が明確に示されたとは言えないことから、ドネペジルとの併用については製造販売後臨床試験を実施して有効性を確認すべきとの意見等が出された（「7. 製造販売後の調査等について」の項参照）。

2. 有効性について

国内主要 2 試験では、いずれの試験でも認知機能評価（SIB-J）では本薬 20 mg とプラセボとの間に有意差が認められたものの、全般的臨床症状評価（CIBIC plus-J）及び日常生活動作（ADCS ADL-J）ではプラセボに対する本薬の優越性が示されなかったことについて、専門委員より、種々のスコアの変化からはプラセボと比較して改善している印象はあるが、統計的な有意差がみられないということは薬効が極めて限定的であると取れ、本薬の有効性については確たる証拠が得られたとは言えないとの意見が出されたものの、AD のように進行の極めて緩徐な疾患においては、臨床症状評価や日常生活動作でプラセボに対する優越性を示すことは容易ではないとの意見、本邦において AD 治療薬の選択肢が極めて限られているという現状の打開を考慮する視点は重要と考えるとの意見等が出され、本邦の臨床現場における現状も考慮すべきとの機構の判断、及び国内外の臨床試験成績

から日本人 AD 患者でも有効性は期待できるとした機構の判断は全ての専門委員に支持された。

また、CIBIC plus-J による評価において本薬の有効性が確認できなかった理由として、デイケア・デイサービスの利用が CIBIC plus-J による評価自体に影響を与えたとの申請者の主張について、専門委員より、審査報告 (1) の表 9 では、デイケア・デイサービス「なし」の集団ではプラセボ群より本薬群で改善がみられるのに対し、「あり」の集団では本薬群でプラセボ群より悪化する結果となっていることから、成績の解釈が困難であり、申請者の説明は承服しかねるとの意見、デイケア・デイサービスが問題であったのか明確ではないとの意見等が出され、さらに、AD 治療薬の開発において認知機能と日常生活動作又は全般的臨床症状評価で有効性を示す必要があるとする機構の判断は妥当であるが、今後の本邦における AD 治療薬の開発のためにも CIBIC plus-J で有効性が示すことができなかつた要因を更に検討し、日本人 AD 患者の評価に適した指標を関連学会を含めて検討していく必要があるとの意見が出された。

3. 安全性について

(1) 腎機能障害患者に対する本薬の投与について

中等度腎機能障害患者における本薬の用法・用量について、日本人中等度腎機能障害患者群の AUC₀₋₂₄ が腎機能正常者群と比較して約 2 倍に増加したものの、国内の二重盲検比較試験において組み入れられた中等度腎機能障害患者では、用量調節を行わなくても、安全性上の大きな問題は認められておらず、本薬の血漿中濃度が 250 ng/mL (腎機能正常者に本薬 20 mg/日を投与したときの血漿中本薬濃度の 2 倍以上に相当) 未満であれば、血漿中本薬濃度の違いにより有害事象の発現割合に差はみられないという申請者の説明も踏まえ、腎機能障害患者を「慎重投与」とする必要があるものの、中等度腎機能障害患者において本薬の用法・用量を調節する必要性は低いとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、高度腎機能障害患者については、当該患者に維持用量を 10 mg にした場合の本薬の有効性を示すデータはないものの、日本人腎機能障害患者における薬物動態試験 (IE1601 試験) の結果から、高度腎機能障害患者の維持用量を 10 mg とした場合でも、腎機能正常患者に 20 mg を維持用量として本薬を投与した場合と同程度の本薬の曝露が期待できるとする申請者の説明は理解できること、及び本薬 20 mg を投与した国内の二重盲検比較試験において、少数例の検討ではあるものの、高度腎機能障害患者の有害事象発現割合が本薬群とプラセボ群で同程度であったことを踏まえると、有効性及び安全性の観点から、海外と同様に高度腎機能障害患者の維持用量を 10 mg とすることは妥当であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。なお、申請者が提示した高度腎機能障害患者に対する注意喚起は「維持用量を 1 日 1 回 10 mg とするなど」と記載されていたが、専門委員より、高度腎機能障害患者における安全性は十分検討されているとは言えず、「維持用量を 1 日 1 回 10 mg とすること」とすべきとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、高度腎機能障害患者における注意喚起を修正するよう求め、申請者は適切に対応した。

(2) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

高度肝機能障害患者に対する本薬の投与について、国内外のいずれにおいても高度肝機能障害患者に対する本薬の投与経験がないため、安全性は不明であるものの、肝機能障害が本薬の薬物動態に臨床上大きな問題となるような影響を与える可能性は低いと考えられることを踏まえると、投与

禁忌とする必要はなく、「慎重投与」とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

4. 効能・効果について

国内外の臨床試験の AD の重症度に関する組入れ基準はほぼ同様であったこと、また、本薬は AD の病態そのものの進行に対する抑制は検討されていないことから、効能・効果を「中等度から高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」とすることは妥当とした機構の判断について議論が行われた。専門委員より、本邦も米国、欧州と同様に「moderate to severe AD」を対象とすることに統一することが好ましく、その邦訳として「中等度から高度アルツハイマー型認知症」とした機構の判断は妥当であるとの意見が出された一方で、「認知症症状の進行抑制」という表現は、病態そのものの抑制というニュアンスが残ること、「抑制」という言葉は「止める」という印象を与えることから、表現を工夫する必要があるのではないかという意見、本薬はある限られた期間において症状を軽減するのみであり、患者やその家族に誤った印象を与える懸念があるとの意見等が出された。また、現在 **disease-modifying therapy** を目指した AD 治療薬の開発が行われており、それらの薬剤と明確に区別するためにも、表現を変えるべきではないかとの意見も出された。最終的に、ドネペジルは当該効能・効果で承認されていることも踏まえて総合的に判断すべきであることから、現時点で変更する必要はないが、本薬に期待される効果が誤解されないよう、臨床現場に周知徹底するとともに、ドネペジルも含め、効能・効果の記載は今後検討していく必要があるとのことで専門委員の意見は一致した。なお、本薬は AD と診断された患者にのみ使用すべきであること、AD の病態そのものの進行を抑制する成績は得られていないこと、及び AD 以外の認知症性疾患において、本薬の有効性は確認されていないことを「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載すべきであるとの機構の提案は、専門委員に支持された。

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

以上を踏まえ、機構は、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を設定し、注意喚起を記載すること、及び AD の重症度の参考情報として国内外の臨床試験の主な組入れ基準 (MMSE、FAST 等) を臨床現場に適切に情報提供することを求め、申請者は適切に対応した。

なお、専門協議において、効能・効果を「中等度から高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」とすることは妥当とされたが、申請者から、類似の既承認薬剤の効能・効果 (初回承認時) の記載事例を参考に、効能・効果の記載を変更する旨申し出があり、機構は、以下の効能・効果が妥当であると最終的に判断した。

[効能・効果]

中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

5. 用法・用量について

国内主要 2 試験の成績に基づき、維持用量を 20 mg とし、投与開始初期の用法・用量を、1 日 1 回 5 mg から開始し、1 週間に 5 mg ずつ増量する漸増法を採用することは適切であり、用法・用量を、「本薬を 1 日 1 回 5 mg から開始し、1 週間に 5 mg ずつ増量し、維持用量として 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。」とすることに問題はないとした機構の判断は、専門委員に支持された。なお、漸増期間については、1~2 週間に 5 mg ずつ増量といったように、ある程度幅があってもよいと考えられるとの意見も出された。機構は、医師の判断で漸増期間を 1 週間以上とすることを否定するものではないが、承認用法・用量として記載する漸増期間としては、臨床試験で検討された用法・用量に基づき、1 週間とすることが適切と考えたと説明した。

また、「なお、患者の状態に応じ適宜減量する。」との記載については、高度腎機能障害患者には 10 mg に減量されるべきであるものの、当該注意喚起は「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載すべき内容であること、減量が必要となる状況として申請者が挙げた低体重患者、尿 pH が高い患者等に本薬 20 mg を投与したときの血漿中濃度がこれらの要因がない患者に投与したときと比べてどの程度増加するか明らかでないこと、並びに有害事象の発現により 20 mg の維持用量での服用に支障を来した患者に対して、有効性が明確でない 10 mg を継続して投与することが妥当とは考え難いことから、「患者の状態に応じ適宜減量する。」との記載は不適切であるとの機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、以下に示す「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」に修正することが妥当と判断した。

[用法・用量]

通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5 mg から開始し、1 週間に 5 mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 1 日 1 回 5 mg からの漸増投与は、副作用の発現を抑える目的であるので、維持量まで増量すること。
- (2) 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30 mL/min 未満）のある患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は 1 日 1 回 10 mg とすること。（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。
- (3) 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。

6. 本薬の投与中止について

専門委員より、既承認の AD 治療薬において、漫然と投与しない旨注意喚起されているものの、効果が認められない場合でも、臨床の現場ではあまり守られていないのが実情であり、実効性を持つ何らかの制限（長期を認める条件等）が必要ではないかとの意見、効能・効果が「進行抑制」であるため、進行を止める薬剤であると医療現場に誤解を与え、無意味に延々と投与されているとの

意見、本薬が無制限に長期間投与されないよう医療現場に周知するため、本薬を数年にわたり投与したときに有効性がどの程度維持されているかは明らかでない旨を効能・効果に記載すべきであるとの意見等が出され、その一方で、AD 治療薬の投与中止に関しては、医療現場での処方医の問題であり、関連学会等でもどのように対応していくべきか考えていく必要があるとの意見も出された。

機構は、AD 治療薬の投与中止には、患者の親族及び介護者と医師との間に合意形成が不可欠であり、添付文書に中止に関する診断基準を記載することで、患者の個々の状態に応じた適切な対応に支障が生じる可能性があることから、具体的な制限や基準を添付文書に記載することは困難であるが、医療現場に情報提供することは重要であり、申請者に情報提供資材等で医療現場に周知するよう求めたいと説明した。

以上を踏まえ、機構は、AD が明らかに本薬の効果が期待できない状態まで悪化した場合等に、漫然と本薬の投与が継続しない旨、医療現場に周知させるための方策を検討するよう申請者に求めた。申請者は、専門家とも連携の上、医療現場に対し、製品情報概要、インタビューフォーム等を用いて徹底した情報提供を行い、また、使用上の注意の解説等を用い、適正使用情報を的確に説明し、医師・薬剤師への理解の浸透に努めると回答した。機構は、申請者の対応は概ね妥当と判断し、回答を了承した。

7. 製造販売後の調査等について

肝機能障害及び腎機能障害患者等における安全性に加え、本薬の長期投与時の安全性及び有効性、並びにドネペジルと併用したとき、あるいはドネペジルから本薬に切り替えたときの安全性及び有効性について、製造販売後調査で情報収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員より、製造販売後調査では国内主要 2 試験との継続性を考慮し、認知機能評価 (SIB-J) を評価項目とすることが望ましく、さらに一般的に使用されている MMSE、長谷川式簡易認知機能評価スケール等を評価項目として設定することも妥当と考えるとの意見が出された。また、専門委員より、医療現場ではドネペジルとの併用が行われる可能性が高いと考えられることから、製造販売後臨床試験を実施し、本薬を併用 (上乘せ) したときの有効性及び安全性を確認すべきであるとの意見が出され (「1. 臨床的位置付けについて」参照)、最終的に、製造販売後臨床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。

機構は、医療現場での実施可能性も考慮した上で上記の情報が適切に収集できるような実施計画案の骨子を提出するよう申請者に求め、申請者は、使用成績調査実施計画書の案を提出し、機構の指摘を踏まえた情報収集を行う旨回答した。また、ドネペジルを服用中の患者に本薬を投与したときの有効性及び安全性を検討する試験を製造販売後臨床試験として実施すると回答した。

機構は、製造販売後臨床試験及び使用成績調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考え、提出された製造販売後調査等計画案の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
9	38	神経細胞障害を評価した	神経細胞傷害を評価した
14	17~19	より高濃度のグルタミン酸が遊離されるため、シナプス後膜は更に大きく脱分極することから、LTP 形成には NMDA 受容体チャネルの活性化が重要となる	高濃度のグルタミン酸が遊離されるため、 <u>LTP 形成にはシナプス後膜が大きく脱分極した状態での NMDA 受容体チャネルの活性化が重要となる</u>
16	11	雌性ラット (n=7~10)	雌性ラット (n=7~10/時点)
17	9	0.5 (n=3/時点) 及び 12 mg/kg (n=4~7/時点)	0.5 (n=4~7/時点) 及び 12 mg/kg (n=3/時点)
19	28	ラットにおける血清中本薬濃度	ラットにおける血漿中及び血清中本薬濃度
20	10, 39	(2) 本薬の薬物動態における性差について	<u>(6) 本薬の薬物動態における性差の影響について</u>
21	31	pH の低値及び円柱等	pH の低値、尿円柱の増加等
25	9~10	投与後組織学的検査をした結果、	<u>その結果、</u>
25	20~21	C _{max} は 397 ng/mL と推定された	C _{max} は 397 ng/mL であった
37	24~25	ドネペジル	ドネペジル塩酸塩 (以下、「ドネペジル」)
42	30	IE2101 試験	IE2101 試験 (二重盲検期)
69	5	世界 81 ヶ国	世界 70 ヶ国

IV. 総合評価

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

- [効能・効果] 中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
- [用法・用量] 通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5 mg から開始し、1 週間に 5 mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。