

メマリー錠 5 mg  
メマリー錠 10 mg  
メマリー錠 20 mg  
(メマンチン塩酸塩)

## CTD 第2部 CTDの概要

### 2.5 臨床に関する概括評価

第一三共株式会社

## 目次

2.5 臨床に関する概括評価.....	1
2.5.1 製品開発の根拠.....	14
2.5.1.1 薬理学的分類.....	14
2.5.1.2 AD の病態及びその特性.....	14
2.5.1.3 本邦における患者数及び社会経済的影響.....	15
2.5.1.4 薬剤治療と医療上の意義.....	15
2.5.1.5 開発の科学的背景.....	16
2.5.1.6 臨床開発の経緯.....	16
2.5.1.6.1 海外における臨床開発の経緯.....	16
2.5.1.6.1.1 欧州における臨床開発の経緯.....	16
2.5.1.6.1.2 米国における臨床開発の経緯.....	17
2.5.1.6.2 本邦における臨床開発の経緯.....	17
2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言.....	19
2.5.1.8 現行の標準的方法との一致点、不一致点.....	29
2.5.1.8.1 臨床評価方法ガイドライン.....	29
2.5.1.8.1.1 米国のガイドライン（案、1990年）.....	29
2.5.1.8.1.2 欧州のガイドライン（1997年）.....	30
2.5.1.8.2 臨床評価方法ガイドラインの適用.....	30
2.5.1.9 臨床データパッケージ.....	31
2.5.1.9.1 臨床薬理に関する臨床データパッケージ.....	34
2.5.1.9.2 有効性に関する臨床データパッケージ.....	34
2.5.1.9.3 安全性に関する臨床データパッケージ.....	36
2.5.1.10 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守.....	37
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	38
2.5.2.1 製剤開発.....	38
2.5.2.2 バイオアベイラビリティ.....	38

2.5.2.3	バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響	38
2.5.2.4	生物学的同等性	39
2.5.2.5	生物薬剤学的検討のまとめ	39
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	41
2.5.3.1	メマンチン塩酸塩の薬物動態の概要	41
2.5.3.1.1	薬物動態特性	41
2.5.3.1.1.1	吸収	41
2.5.3.1.1.2	分布	41
2.5.3.1.1.3	代謝	42
2.5.3.1.1.4	排泄	43
2.5.3.1.2	反復経口投与時の薬物動態	43
2.5.3.2	内因性要因の影響	43
2.5.3.2.1	腎機能及び肝機能の影響	43
2.5.3.2.2	年齢及び性差の影響	44
2.5.3.2.3	民族差の影響	45
2.5.3.2.4	内因性要因の総括	46
2.5.3.3	外因性要因の影響	46
2.5.3.3.1	尿 pH の影響	46
2.5.3.3.2	薬物相互作用の影響	47
2.5.3.3.3	外因性要因の総括	48
2.5.3.4	民族的要因の影響についての考察	48
2.5.3.5	臨床薬理のまとめ	48
2.5.4	有効性の概括評価	50
2.5.4.1	有効性評価に用いた臨床試験	50
2.5.4.2	試験方法	51
2.5.4.2.1	試験デザイン	51
2.5.4.2.2	対象疾患	51
2.5.4.2.2.1	診断基準	51
2.5.4.2.2.2	重症度	51
2.5.4.2.3	用法・用量	52
2.5.4.2.4	投与期間	53
2.5.4.2.5	有効性評価項目	53
2.5.4.2.5.1	認知機能評価	53
2.5.4.2.5.2	全般的臨床症状評価	53
2.5.4.2.5.3	日常生活動作評価	54
2.5.4.2.5.4	主要評価項目及び副次評価項目	54
2.5.4.3	有効性データの解析	55

2.5.4.3.1	解析対象集団	55
2.5.4.3.2	解析方法	55
2.5.4.4	試験対象集団	56
2.5.4.4.1	被験者の内訳	56
2.5.4.4.2	被験者背景	56
2.5.4.4.3	市販後に使用が予想される患者集団との差異	57
2.5.4.5	有効性の結果	58
2.5.4.5.1	国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験における有効性の結果	58
2.5.4.5.2	国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験における認知機能評価と全般的臨床症状評価の結果の比較	61
2.5.4.5.2.1	認知機能評価	61
2.5.4.5.2.1.1	国内主要 2 試験における認知機能評価の結果	61
2.5.4.5.2.1.2	海外主要 3 試験における認知機能評価の結果	64
2.5.4.5.2.1.3	5 つの国内外の主要な臨床試験の認知機能評価の結果の比較	65
2.5.4.5.2.2	全般的臨床症状評価	65
2.5.4.5.2.2.1	国内主要 2 試験における全般的臨床症状評価の結果	65
2.5.4.5.2.2.2	海外主要 3 試験における全般的臨床症状評価の結果	68
2.5.4.5.2.2.3	5 つの国内外の主要な臨床試験の全般的臨床症状評価の結果の比較	69
2.5.4.5.3	国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験における認知機能評価と全般的臨床症状評価の部分集団における結果の比較	70
2.5.4.5.3.1	国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験における認知機能評価と全般的臨床症状評価の結果	70
2.5.4.5.3.2	国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価に影響を与えた要因	70
2.5.4.5.3.3	国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価に影響を与えた要因に関する海外主要 3 試験との比較	72
2.5.4.5.3.3.1	介護者の種別による層別解析の結果	72
2.5.4.5.3.3.2	デイケア・デイサービスの利用の有無による層別解析の結果	74
2.5.4.5.3.4	国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価に影響を与えた要因の相互関係の検討	76
2.5.4.5.3.5	国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価に対するデイケア・デイサービスの利用による影響下での検討	78
2.5.4.5.3.6	国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価に対する要因分析(重回帰分析)	80
2.5.4.5.4	国内主要 2 試験で共通するその他の有効性評価項目の比較	82
2.5.4.6	海外臨床試験成績を利用することの妥当性	83
2.5.4.6.1	内因性民族的要因の影響	83

2.5.4.6.2	外因性民族的要因の影響	85
2.5.4.6.3	薬物動態の比較	89
2.5.4.6.4	国内主要 2 試験と海外主要 3 試験の試験結果の類似性及び相違点の検討	90
2.5.4.6.4.1	被験者背景の比較	91
2.5.4.6.4.2	有効性の比較	91
2.5.4.6.4.2.1	認知機能評価	91
2.5.4.6.4.2.1.1	SIB スコア変化量の平均値の経時的推移	91
2.5.4.6.4.2.1.2	試験ごとの経時的推移及びその他の検討	91
2.5.4.6.4.2.2	全般的臨床症状評価	92
2.5.4.6.4.2.2.1	CIBIC-plus の平均値の経時的推移	92
2.5.4.6.4.2.2.2	試験ごとの経時的推移及びその他の検討	93
2.5.4.6.4.2.3	レスポナー解析	93
2.5.4.6.4.2.4	その他の有効性評価項目	93
2.5.4.6.4.2.5	全般的臨床症状評価の結果に違いがみられた要因に関する検討	93
2.5.4.6.4.3	安全性の比較	95
2.5.4.6.5	海外臨床試験成績を利用することの妥当性の結論	95
2.5.4.7	長期投与時の有効性	96
2.5.4.8	有効性のまとめ	98
2.5.5	安全性の概括評価	101
2.5.5.1	薬理学的分類における特徴的な有害事象	101
2.5.5.2	非臨床試験における毒性学的所見からの臨床的考察	102
2.5.5.2.1	胎児・出生児への影響	102
2.5.5.2.2	眼に対する影響	102
2.5.5.2.3	腎臓に対する影響	103
2.5.5.2.4	神経細胞に対する影響	103
2.5.5.2.5	退薬症候、依存性	104
2.5.5.2.6	免疫系に対する影響	104
2.5.5.3	臨床試験における安全性成績	104
2.5.5.3.1	安全性評価対象試験	104
2.5.5.3.2	対象集団の特性及び曝露の程度	105
2.5.5.3.2.1	国内臨床試験	105
2.5.5.3.2.1.1	AD を対象としていない臨床試験又は継続中の臨床試験	105
2.5.5.3.2.1.2	AD を対象とした臨床試験	106
2.5.5.3.2.2	海外臨床試験【参考資料】	109
2.5.5.3.3	有害事象の概略	110
2.5.5.3.3.1	国内臨床試験	110

2.5.5.3.3.2 海外臨床試験【参考資料】	116
2.5.5.3.4 臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の 観察項目	120
2.5.5.3.5 死亡、その他の重篤及び重要な有害事象	120
2.5.5.3.5.1 死亡	120
2.5.5.3.5.1.1 国内臨床試験	120
2.5.5.3.5.1.2 海外臨床試験【参考資料】	126
2.5.5.3.5.2 重篤な有害事象	126
2.5.5.3.5.2.1 国内臨床試験	126
2.5.5.3.5.2.2 海外臨床試験【参考資料】	133
2.5.5.3.5.3 その他の重要な有害事象	138
2.5.5.3.5.3.1 国内臨床試験	138
2.5.5.3.5.3.2 海外臨床試験【参考資料】	142
2.5.5.3.6 人口統計学的特性別の有害事象	143
2.5.5.3.7 投与期間別の安全性	144
2.5.5.3.7.1 有害事象の初発時期	144
2.5.5.3.7.2 長期投与時の安全性	145
2.5.5.3.8 血漿中メマンチン濃度別の安全性	146
2.5.5.4 特殊な被験者集団における安全性	146
2.5.5.4.1 内因性要因の影響	146
2.5.5.4.1.1 肝機能障害	146
2.5.5.4.1.2 腎機能障害	147
2.5.5.4.1.3 その他の合併症	148
2.5.5.4.1.4 妊婦及び授乳婦、小児に対する安全性	149
2.5.5.4.2 外因性要因の影響	149
2.5.5.4.2.1 食事の影響	149
2.5.5.4.2.2 薬物相互作用	149
2.5.5.5 過量投与	150
2.5.5.6 市販後データ	150
2.5.5.6.1 曝露患者数	150
2.5.5.6.2 有害事象	151
2.5.5.7 安全性のまとめ	151
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	154
2.5.6.1 ベネフィット	154
2.5.6.1.1 既存の AD 治療薬とは異なる新しい作用機序を有する	154
2.5.6.1.2 AD の中核症状（認知機能障害）に対してプラセボに優る有効性を示す	154

2.5.6.1.3 AD の全般的臨床症状に対してプラセボを上回る有効性を示す.....	155
2.5.6.1.4 BPSD（認知症に伴う行動障害と精神症状）に対して有効性を示すとい う特徴を有する .....	156
2.5.6.1.5 長期投与においても効果は持続し安全性上の問題はみられない .....	156
2.5.6.1.6 海外での使用経験においても安全性に問題はみられない .....	157
2.5.6.2 リスク .....	157
2.5.6.2.1 特徴的な副作用.....	157
2.5.6.2.2 投与開始初期の副作用.....	157
2.5.6.2.3 重篤な有害事象及び副作用.....	158
2.5.6.2.4 特別な集団に対するリスク .....	158
2.5.6.2.4.1 腎機能障害患者.....	158
2.5.6.2.4.2 妊婦、授乳婦及び小児.....	158
2.5.6.2.5 薬物相互作用.....	158
2.5.6.2.6 過量投与.....	159
2.5.6.2.7 その他のリスク .....	159
2.5.6.2.8 リスクに対処する添付文書（案）の記載.....	159
2.5.6.3 ベネフィットとリスクのまとめ.....	161
2.5.7 参考文献 .....	163

## 略語一覧表

略語	英語	和名又は内容説明
A $\beta$	Amyloid-beta	アミロイドベータ
AChE	Acetylcholinesterase	アセチルコリンエステラーゼ
AChEI	Acetylcholinesterase inhibitor	アセチルコリンエステラーゼ阻害薬
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー型認知症
ADAS-cog	Alzheimer's disease assessment scale - cognitive subscale	アルツハイマー病評価尺度の認知機能評価尺度
ADAS-J cog	Alzheimer's disease assessment scale - Japan cognitive subscale	アルツハイマー病評価尺度の認知機能評価尺度日本語版
ADCS ADL	Alzheimer's disease cooperative study - activities of daily living inventory	ADCS-ADL
ADCS ADL-J	Alzheimer's disease cooperative study - activities of daily living inventory Japanese version	ADCS-ADL 日本語版
ADCS-ADL <sub>19</sub>	Alzheimer's disease cooperative study -activities of daily living (19 items)	ADCS-ADL (19項目)
ADCS-ADL <sub>ssr</sub>	Alzheimer's disease cooperative study -activities of daily living -sum scores of responses	ADCS-ADL (合計スコア)
ADCS-CGIC	Alzheimer's disease cooperative study -clinical global impression of change	ADCS-全般的臨床評価
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under the plasma (serum) concentration-time curve	血漿(血清)中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub><math>\infty</math></sub>	Area under the plasma (serum) concentration-time curve from zero to infinity ( $\infty$ )	時間 0 から無限時間までの血漿(血清)中濃度-時間曲線下面積
Behave-AD	Behavioral pathology in Alzheimer's disease	アルツハイマー型認知症行動尺度
BGP	Behavioural rating scale for geriatric patients	老年患者行動評価尺度
BPSD	Behavioral and psychological symptoms of dementia	認知症に伴う行動障害と精神症状
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CDR	Clinical dementia rating	臨床的認知症重症度判定尺度

略語	英語	和名又は内容説明
CGI-S	Clinical global impression of severity of illness	臨床全般重症度尺度
CIBIC-plus	Clinician's interview-based impression of change plus	全般的臨床症状評価
CIBIC plus-J	Clinician's interview-based impression of change plus Japanese version	全般的臨床症状評価日本版
CL/F	Total clearance	全身クリアランス
CL <sub>r</sub>	Renal clearance	腎クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度
CMH	Cochran-Mantel Haenszel	コクラン-マンテル ヘンツェル法
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAD	Disability assessment for dementia	認知症患者における日常生活動作の評価尺度
DSM-III-R	Diagnostic and statistic manual of mental of psychiatric disturbances	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3版改訂版
DSM-IV	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition	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
EH	Epoxidehydrolase	エポキシド加水分解酵素
EMA	European Agency for the Evaluation of Medical Product 又は European Medicines Agency	欧州医薬品審査庁 又は 欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set	最大の解析集団
FAST	Functional assessment staging	認知症の重症度評価尺度
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMO	Flavin containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GDS	Global deterioration scale	全般的認知機能低下評価尺度
HCT	Hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
HIS	Hachinski ischemic score	ハチンスキー虚血スコア
HLGT	High level group term	高位グループ用語
ICD-10	International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision	疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第10版

略語	英語	和名又は内容説明
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国际会議
ITT	Intention to treat	全投与例集団
LOCF	Last observation carried forward	欠測にそれ以前の最終評価を補完する方法
LTP	Long-term potentiation	長期増強
MADRS	Montgomery-Asberg depression rating scale	モンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度
MedDRA/J	Japanese version of medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集日本語版
MENFIS	Mental function impairment scale	精神機能障害評価票
MMSE	Mini-mental state examination	簡易認知機能検査
MRT	Mean plasma (serum) residence time	平均血漿（血清）中滞留時間
NINCDS-ADRDA	National institute of neurological and communicative disorders and stroke -Alzheimer's disease and related disorders association	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
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
NPI	The neuropsychiatric inventory	行動障害・精神症状評価尺度
NYU CIBIC-plus	New York University clinician's interview-based impression of change plus	CIBIC-plus ニューヨーク大学版
OC	Observed case	評価がなされた症例
OCT2	Organic cation transporter 2	有機カチオントランスポータ2
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告書
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
RUD	Resource utilization in dementia	RUD
SIB	The severe impairment battery	高度認知症患者向けの認知機能評価指標
SIB-J	The severe impairment battery - Japanese version	高度認知症患者向けの認知機能評価指標 日本語版
SOC	System organ class	器官別大分類
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素

略語	英語	和名又は内容説明
$t_{1/2}$	Biological (elimination) half-life	生物学的（消失）半減期
TA	Triamterene	トリアムテレン
$t_{max}$	Time to maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度到達時間
TPP	Treated per protocol	計画書適合投与例集団
UGT	Uridindiphosphate-glucuronyl transferase	グルクロン酸転移酵素
VD	Vascular dementia	血管性認知症
$V_d$	Volume of distribution	分布容積
$V_d/F$	Volume of distribution	分布容積

## 臨床試験名称一覧

文書中での表記	試験名の見出し	試験番号
臨床薬理試験 (HUK610/4)	臨床薬理試験 (海外、バイオアベイラビリティ試験) (HUK610/4)	HUK610/4
臨床薬理試験 (IE1301)	臨床薬理試験 (5 mg 錠及び 10 mg 錠の生物学的同等性試験) (IE1301)	IE1301
臨床薬理試験 (IE1602)	臨床薬理試験 (10 mg 錠及び 20 mg 錠の生物学的同等性試験) (IE1602)	IE1602
第 I 相試験 (IE1801)	第 I 相試験 (単回経口投与試験) (IE1801)	IE1801
第 I 相試験 (MRZ90001-9704)	第 I 相試験 (海外、反復経口投与試験) (MRZ90001-9704)	MRZ90001-9704
臨床薬理試験 (HUK610/13)	臨床薬理試験 (海外、マスバランス試験) (HUK610/13)	HUK610/13
臨床薬理試験 (IE2201)	臨床薬理試験 (アルツハイマー型認知症患者における臨床薬理試験) (IE2201)	IE2201
臨床薬理試験 (IE1601)	臨床薬理試験 (腎機能障害患者における薬物動態試験) (IE1601)	IE1601
臨床薬理試験 (MEM-PK-02)	臨床薬理試験 (海外、腎機能障害患者における薬物動態試験) (MEM-PK-02)	MEM-PK-02
臨床薬理試験 (MEM-PK-15)	臨床薬理試験 (海外、肝機能障害患者における薬物動態試験) (MEM-PK-15)	MEM-PK-15
臨床薬理試験 (IE1302)	臨床薬理試験 (日本人及び白人の高齢者における薬物動態試験) (IE1302)	IE1302
臨床薬理試験 (MEM-PK-01)	臨床薬理試験 (海外、食事の影響の検討) (MEM-PK-01)	MEM-PK-01
臨床薬理試験 (MRZ90001-9601)	臨床薬理試験 (海外、尿 pH の影響の検討) (MRZ90001-9601)	MRZ90001-9601
臨床薬理試験 (MEM-PK-07)	臨床薬理試験 (海外、ドネペジル塩酸塩との薬物相互作用試験) (MEM-PK-07)	MEM-PK-07
臨床薬理試験 (MEM-PK-05)	臨床薬理試験 (海外、グルコバンス®との薬物相互作用試験) (MEM-PK-05)	MEM-PK-05
臨床薬理試験 (961201/Me. Me)	臨床薬理試験 (海外、利尿薬との薬物相互作用試験) (961201/Me. Me)	961201/Me. Me
臨床薬理試験 (MRZ90001-0519/1)	臨床薬理試験 (海外、ブプロピオン塩酸塩との薬物相互作用試験) (MRZ90001-0519/1)	MRZ90001-0519/1
臨床薬理試験 (11653A)	臨床薬理試験 (海外、ワルファリンとの薬物相互作用試験) (11653A)	11653A
後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期)	後期第 II 相試験 (用量設定試験) (IE2101 二重盲検期)	IE2101 二重盲検期
第 III 相試験 (IE3501)	第 III 相試験 (検証的試験) (IE3501)	IE3501
第 III 相試験 (MA3301)	第 III 相試験 (軽・中等度 AD 用量設定/検証的試験) (MA3301)	MA3301

文書中での表記	試験名の見出し	試験番号
第 III 相試験 (MEM-MD-10)	第 III 相試験 (海外、軽・中等度 AD 検証的試験) (MEM-MD-10)	MEM-MD-10
第 III 相試験 (MRZ90001-9403)	第 III 相試験 (海外、やや高度・高度 AD 検証的試験) (MRZ90001-9403)	MRZ90001-9403
第 III 相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期)	第 III 相試験 (海外、やや高度・高度 AD 検証的試験) (MRZ90001-9605 二重盲検期)	MRZ90001-9605 二重盲検期
第 III 相試験 (MEM-MD-02)	第 III 相試験 (海外、中等度・高度 AD 検証的試験) (MEM-MD-02)	MEM-MD-02
第 III 相試験 (MEM-MD-01)	第 III 相試験 (海外、中等度・高度 AD 検証的試験) (MEM-MD-01)	MEM-MD-01
第 III 相試験 (MEM-MD-12)	第 III 相試験 (海外、軽・中等度 AD 検証的試験) (MEM-MD-12)	MEM-MD-12
第 III 相試験 (99679)	第 III 相試験 (海外、軽・中等度 AD 検証的試験) (99679)	99679
前期第 II 相試験 (IE2901)	前期第 II 相試験 (探索的試験) (IE2901)	IE2901
長期投与試験 (IE2101 非盲検拡張期)	長期投与試験 (IE2101 二重盲検期後の継続投与試験) (IE2101 非盲検拡張期)	IE2101 非盲検拡張期
長期投与試験 (MA3302)	長期投与試験 (MA3301 後の継続投与試験) (MA3302)	MA3302
長期投与試験 (IE2301)	長期投与試験 (IE2901、IE2101 非盲検拡張期、IE2201 後の継続投与試験) (IE2301)	IE2301
長期投与試験 (MRZ90001-9605 非盲検拡張期)	長期投与試験 (海外、MRZ90001-9605 二重盲検期後の継続投与試験) (MRZ90001-9605 非盲検拡張期)	MRZ90001-9605 非盲検拡張期
一般臨床試験 (IE3604)	一般臨床試験 (20 mg 錠の服薬状況の検討) (IE3604)	IE3604
長期投与試験 (IE3503 中間報告)	長期投与試験 (IE2301、IE3501 後の継続投与試験) (IE3503 中間報告)	IE3503
長期投与試験 (MEM-MD-03)	長期投与試験 (MEM-MD-01、MEM-MD-02 の継続投与試験) (MEM-MD-03)	MEM-MD-03
長期投与試験 (MEM-MD-11)	長期投与試験 (MEM-MD-10 の継続投与試験) (MEM-MD-11)	MEM-MD-11
長期投与試験 (MEM-MD-12 非盲検拡張期)	長期投与試験 (MEM-MD-12 二重盲検期後の継続投与試験) (MEM-MD-12 非盲検拡張期)	MEM-MD-12 非盲検拡張期

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 薬理学的分類

メマンチン塩酸塩は、グルタミン酸受容体サブタイプの1つである N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体チャネルに対する非競合的拮抗薬であり、NMDA 受容体チャネルに対して阻害作用を有するアルツハイマー型認知症 (AD) の治療薬である。

グルタミン酸は、脳内の興奮性神経伝達物質として記憶や学習などの高次機能に重要な役割を果たしている。一方で、過剰なグルタミン酸は、受容体サブタイプの中でも特に NMDA受容体チャネルを介して神経細胞毒性を示すことが知られている<sup>1)</sup>。ADの神経変性においてもグルタミン酸の神経細胞毒性への関与が示唆されており、患者死後脳においてグルタミン酸取り込み機能が低下していること<sup>2)</sup>、AD患者脳脊髄液中のグルタミン酸濃度は高く<sup>3),4)</sup>、一部の患者では症状の悪化に伴って脳脊髄液中のグルタミン酸濃度が上昇している<sup>4)</sup>ことなどが報告されている。また、NMDA受容体チャネルを持続的に活性化することにより、記憶・学習に深く関与する長期増強 (Long-term potentiation : LTP) の形成が障害されることも報告されており<sup>5),6)</sup>、過剰なグルタミン酸は、神経細胞毒性とは別に記憶・学習機能を障害する可能性が示唆されている。したがって、NMDA受容体チャネルの活性化を抑制することができれば、過剰なグルタミン酸による神経細胞毒性やLTP形成障害を抑制することとなり、記憶・学習障害などのADの症状を抑制しうると考えられた。薬効薬理試験において、ADの原因物質の1つであるアミロイドベータ (A $\beta$ ) 及びNMDA受容体作動薬であるイボテン酸をラットの両側海馬内に注入することによって惹起される学習障害モデルにメマンチン塩酸塩を投与した結果、神経細胞保護作用並びに学習障害抑制作用が示された。また、NMDAをラットに腹腔内投与することにより惹起される、神経細胞傷害によらない学習障害に対しても、メマンチン塩酸塩は抑制作用を示した。

AD 治療薬において、メマンチン塩酸塩は NMDA 受容体チャネル阻害作用を有する唯一の薬剤であり、薬理学的に新規の作用機序を持つ薬剤である。

#### 2.5.1.2 ADの病態及びその特性

ADは、初老期又は老年期に発症し、認知機能障害を中核症状とする進行性の神経変性疾患である。病理学的特徴として、老人斑 (A $\beta$ の凝集・蓄積)、神経原線維変化 (細胞骨格たん白であるタウの凝集・蓄積)、並びに神経細胞の変性・脱落 (神経細胞死) による大脳萎縮の三大病変が挙げられる<sup>7)</sup>。また、種々の神経伝達物質の異常を伴うが<sup>8)</sup>、その発症原因についてはいまだ解明されていない。

ADの症状は中核症状である認知機能障害と、周辺症状である行動障害や精神症状に分類することができる。認知機能障害は、神経細胞の脱落といった脳の器質的な傷害によるものであり、記憶障害、見当識障害、失語、判断力の低下などが挙げられる。認知機能障害は、AD患者に必ずみられる症状であり、ADの進行と共に増悪していく。最終的には言語機能が崩壊し、人物に対する失見当がみられて家族の認知も不可能となる。また、理解力

や判断力が消失して日常生活すべてにおいて介護が必要となる<sup>9)</sup>。

一方、周辺症状は、中核症状である認知機能障害による見当識障害、判断力低下などが原因で二次的に出現する行動障害や精神症状であり、Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD：認知症に伴う行動障害と精神症状) と呼ばれる<sup>10)</sup>。代表的なBPSDの行動障害としては、暴言、暴力、興奮、易怒性、喚声、不穏、徘徊などが挙げられ、精神症状としては、幻覚、妄想、抑うつ、睡眠障害、誤認などが挙げられる。近年、BPSDはその症状・障害から、臨床現場及び介護者の介護負担に影響を与えることで問題になっている。

### 2.5.1.3 本邦における患者数及び社会経済的影響

ADの発症率は高齢になるにつれて高くなることから、本邦の高齢化社会の進行に伴い、今後急速に患者数が増加することが予測されている<sup>11)</sup>。2005年度の65歳以上のAD患者数は117万人と推定されているが、2015年度には182万人、2025年度には240万人と、この20年間で倍増することが予測されている<sup>12)</sup>。このような患者数の増加に伴い、介護や医療に関わる費用が増大し、社会経済的な影響も懸念されている。

### 2.5.1.4 薬剤治療と医療上の意義

現在、欧米をはじめとする諸外国ではAD治療薬として、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (AChEI) であるドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩及びリバスチグミン酒石酸塩の3剤、並びにNMDA受容体チャネル拮抗薬であるメマンチン塩酸塩が広く使用されている。ドネペジル塩酸塩は、米国では軽度から高度ADを適応として、欧州では軽度及び中等度ADを適応として承認されており、ガランタミン臭化水素酸塩及びリバスチグミン酒石酸塩は、欧米で軽度及び中等度ADを適応として承認されている。また、メマンチン塩酸塩は2010年9月現在、欧州各国及び米国を含む世界70カ国で主に中等度から高度ADを適応として上市されている。今日では、メマンチン塩酸塩はこれらAChEIと並び、米国精神医学会のガイドライン (2007)<sup>13)</sup>及びハリソン内科学 (17版)<sup>14)</sup>やセシル内科学 (23版)<sup>15)</sup>等の成書等において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。

一方、本邦では、ドネペジル塩酸塩が1999年10月に軽度及び中等度ADにおける認知症症状の進行抑制の適応として承認され、更に2007年8月には高度ADの適応が追加承認された。現在のところドネペジル塩酸塩以外にADの適応を有する治療薬はない。

メマンチン塩酸塩はAChEIとは作用機序が異なることから、AChEIで効果が認められない又は不十分な患者にも効果が期待される。そのため、海外ではメマンチン塩酸塩は治療初期から使用されることに加え、AChEIで効果が認められない場合や症状の進行に伴いAChEIの効果が不十分となってきた場合、また副作用のためAChEIを使用できない場合にメマンチン塩酸塩へ切り替えて使用されている。このようにメマンチン塩酸塩はAD治療における新たな選択肢になり、AD治療の幅を広げる有用な薬剤になり得ると考えられる。

ヒューマンサイエンス振興財団により行われた、医師を対象とした治療満足度と治療に対する薬剤の貢献度の調査結果<sup>16)</sup>によれば、ADの治療の満足度及び治療に対する薬剤の貢献度は共に10%以下と、調査された60の疾患の中で両項目とも最も低い値であり、臨床現場でのADに対する薬剤治療が未充足であることが示されている。このような本邦における現状から、2009年6月17日には日本老年精神医学会から、2009年7月23日には日本認知症ケア学会から、それぞれ厚生労働大臣宛にAD治療薬の早期審査に関する要望書も提出されている。

以上、本邦におけるADの薬剤治療の現状から、新規作用機序を有するAD治療薬の必要性は高く、メマンチン塩酸塩を診療の場に供することはAD治療の選択肢を拡げ、医療上の意義は大きいと考えられる。

### 2.5.1.5 開発の科学的背景

19[ ]年にメマンチン塩酸塩がNMDA受容体チャンネル阻害作用を有することが見いだされたことを契機に、認知症に対する治療薬としての開発研究が開始された。各種の*in vitro*試験により、メマンチン塩酸塩は選択的で低親和性のNMDA受容体チャンネル拮抗薬であり、受容体結合解離速度が速く、その作用は膜電位依存性を示す特徴を有すること、更に生理的なグルタミン酸神経活動には影響せず、過剰なグルタミン酸による神経細胞毒性及びLTP形成障害に対して抑制作用を有することが示された。また、ADの*in vivo*病態モデルでは、メマンチン塩酸塩に有意な学習障害抑制作用が認められた [2.4.2.1 項参照]。

### 2.5.1.6 臨床開発の経緯

#### 2.5.1.6.1 海外における臨床開発の経緯

##### 2.5.1.6.1.1 欧州における臨床開発の経緯

Merz + Co. GmbH & Co. (現 Merz Pharmaceuticals GmbH、以下、Merz社)は、19[ ]年から19[ ]年にラトビアにて第III相試験(MRZ90001-9403)を実施し、やや高度から高度(moderately severe to severe)認知症(血管性認知症(VD)及びAD)に対するメマンチン塩酸塩の有効性を確認した。また、19[ ]年から19[ ]年に米国で実施した第III相試験(MRZ90001-9605 二重盲検期)において、やや高度から高度ADに対するメマンチン塩酸塩の有効性を確認した。これらの結果から、2002年5月に欧州医薬品審査庁(EMA)より「やや高度から高度AD」を適応として承認された。

更に適応拡大を目的として、Merz社よりライセンスを受けたForest Laboratories, Inc. (以下、Forest社)が20[ ]年から20[ ]年に米国で実施した軽度及び中等度(mild to moderate)ADを対象とする第III相試験(MEM-MD-10)及びMerz社よりライセンスを受けたH. Lundbeck A/S (以下、Lundbeck社)が20[ ]年から20[ ]年に欧州12ヵ国で実施した軽度及び中等度ADに対する第III相試験(99679)の2つの試験を基に、Merz社は20[ ]年[ ]月に適応を[ ]とする承認事項一部変更承認申請を行った。審査の過程において、その時点で試験成績が得られていた他の第III相試験(臨床評価方法ガイドライン

[2.5.1.8.1 項参照]に準じた試験；MRZ90001-9605 二重盲検期、MEM-MD-02、MEM-MD-01 及びMEM-MD-12)を加えたメタアナリシス及びレスポンス解析などを行った。その結果、中等度から高度ADの患者層に対して臨床的な有効性が認められ、2005年10月に欧州医薬品庁(EMEA)より「中等度から高度(moderate to severe)AD」への適応拡大が承認され、以下に示す米国と同一の適応となった。

なお、欧州における用法・用量は、1回10mgの1日2回投与であったが、1回10mgの1日2回投与と1回20mgの1日1回投与とは、薬物動態学的特徴や臨床試験における安全性においてほとんど相違がないとされ、2008年5月に1回20mgの1日1回投与が追加承認された。

#### 2.5.1.6.1.2 米国における臨床開発の経緯

Forest社は、2002年から2003年に米国で第III相試験(MEM-MD-02)を実施し、ドネペジル塩酸塩の投与を6ヵ月以上受けている中等度から高度ADに対するメマンチン塩酸塩の有効性を確認した。Forest社は、本試験に加えて欧州で審査に用いられた第III相試験(MRZ90001-9403及びMRZ90001-9605二重盲検期)の計3試験の結果をデータパッケージとして申請し、2003年10月に米国食品医薬品局(FDA)より「中等度から高度AD」を適応として承認された。また、並行して2002年から2003年には、第III相試験(MEM-MD-02)と同様の対象集団に対して、ドネペジル塩酸塩の投与を受けていない条件下の第III相試験(MEM-MD-01)を実施した。

更に、2003年12月に軽度及び中等度ADに対する第III相試験(MEM-MD-10、MEM-MD-12及び99679)の結果を基に、軽度ADの適応拡大の承認事項一部変更承認申請がなされたものの承認は得られていない。米国における用法・用量は、1回10mgの1日2回投与である。ただし、米国においては、2010年6月に徐放製剤が承認されている。

#### 2.5.1.6.2 本邦における臨床開発の経緯

本邦においては、Merz社より1999年にライセンスを受けたサントリー株式会社医薬事業部(申請時 アスピオファーマ株式会社、現 第一三共株式会社)がAD治療薬としての開発を行った。

1999年12月から1999年12月に第I相試験(IE1801)を実施した。1999年12月に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(以下、旧医薬品機構)と相談を行った後、2000年12月から2000年12月に、前期第II相試験(IE2901)として、メマンチン塩酸塩の1回10mgの1日1回投与(10mg/日)又は1回20mgの1日1回投与(20mg/日)を12週間投与する探索的試験を実施した。

その後、2000年12月に旧医薬品機構と相談を実施したうえで、先行する海外の開発状況を捉え、海外検証的試験(第III相試験(MRZ90001-9605二重盲検期)とのブリッジング及び日本人における用量設定を目的に、2000年12月から2000年12月に後期第II相試験(IE2101二重盲検期)を実施した。本試験の対象患者は、米国の第III相

試験（MRZ90001-9605 二重盲検期、MEM-MD-02 及び MEM-MD-01）と同様の患者集団とし、メマンチン塩酸塩の 10 mg/日又は 20 mg/日を 24 週間投与するプラセボ対照による二重盲検比較試験により実施した。

後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）終了後、20 年 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）との 相談を行った。

その後、20 年 月の総合機構との 相談を踏まえ、20 年 月から 20 年 月に第 III 相試験（IE3501）として、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）結果から得られた推奨用量（20 mg/日）を用い、24 週間投与するプラセボ対照による検証的試験を実施した。

第 III 相試験（IE3501）終了後、20 年 月に総合機構との 相談を行った。

製造販売承認申請を行うこととした。

なお、前期第 II 相試験（IE2901）、後期第 II 相試験（IE2101 非盲検拡張期）及び臨床薬理試験（IE2201）の 3 試験からの継続試験については、別途試験を立案し、長期投与試験（IE2301）を実施した。更に、本試験に参加した患者及び第 III 相試験（IE3501）を終了した患者の長期安全性を検討する目的で長期投与試験（IE3503 中間報告）を実施している（本試験は 2010 年 10 月現在継続中である）。

臨床薬理試験としては、AD 患者における薬物動態プロファイル及び有効性を検討することを目的として、20 年 月から 20 年 月に臨床薬理試験（IE2201）を実施した。また、日本人と外国人における薬物動態プロファイルを比較検討する目的で、20 年 月から 月に日本人及び白人の高齢者を対象とした臨床薬理試験（IE1302）を実施した。メマンチン塩酸塩は腎排泄型の薬剤であることから、20 年 月の総合機構との 相談のうえ、腎機能障害患者における薬物動態を検討する目的で、20 年 月から 20 年 月に臨床薬理試験（IE1601）を実施した。

生物学的同等性の検討は、5 mg 錠と 10 mg 錠の比較を目的として 20 年 月から 月に臨床薬理試験（IE1301）を、その後剤型を追加した 20 mg 錠については、10 mg 錠との比較を目的として 20 年 月から 月に臨床薬理試験（IE1602）を実施した。20 mg 錠については、AD 患者における服薬コンプライアンスの検討を目的として、20 年 月から 20 年 月に一般臨床試験（IE3604）を実施した。

この他に、今回申請の効能・効果である「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」とは対象が異なるが、軽度及び中等度 AD を対象とした試験について、20 年 月に旧医薬品機構との 相談を行ったうえで、用量設定と有効性・安全性の検討を目的とし、20 年 月から 20 年 月に第 III 相試験（MA3301）として、メマンチン塩酸塩の 10 mg/日又は 20 mg/日を 24 週間投与するプラセボ対照によ

る検証的試験を実施した。また、本試験を終了した患者を対象とした継続投与試験を、20 年 月 から 20 年 月 に長期投与試験（MA3302）として実施した。

### 2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言

メマンチン塩酸塩の開発において、旧医薬品機構又は総合機構との相談を実施した。治験相談における相談内容及び旧医薬品機構又は総合機構からの主な助言並びに申請者の対応を以下に記載する。

#### 2.5.1.7.1 相談（平成 年 月 日付 医機治発第 号）

[資料番号 1.13.2.1]

19 年 月 日に、 相談を行った。得られた助言のうち、主なものを以下に示す。

。

反復経口投与における 。

、外国人健康成人男女に単回経口投与した臨床薬理試験（MEM-PK-01）のデータを基に、20 mg を1日1回投与したときと10 mg を1日2回投与したときの血漿中メマンチン濃度をシミュレーションした。その結果、両者の血漿中メマンチン濃度推移はほぼ同じであった。また、助言を踏まえ、 。

。

上記の助言を踏まえ、 。

。

上記の助言を踏まえ、

2.5.1.7.2 相談（平成 年 月 日付 医機治発第 号）

[資料番号 1.13.2.2]

20 年 月 日に、

相談を行った。得られた助言のうち、主なものを以下に示す。

上記の助言を踏まえ、

上記の助言を踏まえ、

上記の助言を踏まえ、

上記の助言を踏まえ、

上記の助言を踏まえ、

上記の助言を踏まえ、

上記の助言を踏まえ、眼科学的検査は、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）においては可能な範囲で検討し、臨床薬理試験（IE2201）においては必須検査として検討した。その後実施した第 III 相試験（IE3501）並びに軽度及び中等度 AD を対象とした第 III 相試験（MA3301）においても可能な範囲で検討を行った。なお、患者での涙液中濃度測定については、  
、長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期）並びに長期投与試験（IE2301）において 医療機関のみで実施した。

#### 2.5.1.7.3 相談（平成 年 月 日付 薬機審長発第 号）

[資料番号 1.13.2.5]

20 年 月 日に、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）の結果を基に  
相談を行った。得られた助言のうち、主なものを以下に示す。

上記の助言を踏まえ、

注 1)

[Redacted text block]

上記の助言を踏まえ、 [Redacted text]

また、 [Redacted text] 以下の助言を得た。

[Redacted text block]

上記の助言及び臨床薬物動態試験に関する [Redacted text]

2.5.1.7.4 [Redacted] 相談（平成 [Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日付 薬機審長発第 [Redacted] 号）

[資料番号 1.13.2.6]

20 [Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日に、 [Redacted text]

[Redacted text] 相談を行った。得られた助言のうち、主なものを以下に示す。

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED] 相談 [2.5.1.7.2 項参照] の助言を踏まえ、眼科学的検査は、後期第II相試験 (IE2101 二重盲検期) 及びそれに継続して実施した長期投与試験 (IE2101 非盲検拡張期) においては可能な範囲で検討し、臨床薬理試験 (IE2201) においては必須検査として検討した。その後実施した第III相試験 (IE3501) 及びそれに継続して実施した長期投与試験 (IE3503 中間報告)、軽度及び中等度ADを対象とした第III相試験 (MA3301) 及びそれに継続して実施した長期投与試験 (MA3302) においても可能な範囲で検討を行うこと、並びに海外における安全性情報を注視することで被験者の安全性を担保することとした。また、長期投与試験 (IE2101 非盲検拡張期及びIE2301) においては反復経口投与時の涙液中濃度を検討し、臨床薬理試験 (IE1302) においては高齢者単回経口投与時の涙液中濃度の日本人と白人の比較検討を行った。

[REDACTED] 以下の助言を得た。

[REDACTED]

[REDACTED]

上記の助言を踏まえ、日本人と外国人の薬物動態の差異について、健康成人男性の単回投与の成績、高齢者における単回投与の成績、腎機能障害患者における単回投与の成績、及びAD患者の臨床試験における反復経口投与時の成績を比較して考察を加えた。

安全性については、本邦で実施した4つの二重盲検比較試験を併合したデータ (解析対象1346例) 及び海外の主要な二重盲検比較試験を併合したデータ (解析対象2311例) についての比較検討を行った。また、本邦のデータに関し、血漿中濃度別の安全性比較も行った。なお、メマンチン塩酸塩の血漿中濃度に及ぼす内因性の要因についても可能な限りの検討を行った。

以下の助言を得た。

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

。上記の助言を踏まえ、

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]以下の助言を得た。

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]。また、本相談結果を踏まえ、 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.5.1.7.5 [Redacted] 相談（平成 [Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日付 薬機審長発第 [Redacted] 号）

[資料番号 1.13.2.7]

20 [Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日に、 [Redacted]

[Redacted] 相談を行った。得られた助言のうち、主なものを以下に示す。

[Redacted] 以下の助言を得た。

[Redacted]

上記の助言を踏まえて [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]、総合機構より了承を得た。

[Redacted text]以下の助言を得た。

[Redacted text block]

上記の助言を踏まえ、[Redacted text]。

2.5.1.7.6 [Redacted]相談（平成 [Redacted]年 [Redacted]月 [Redacted]日付 薬機審長発第 [Redacted]号）

[資料番号 1.13.2.10]

20 [Redacted]年 [Redacted]月 [Redacted]日に、[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]、主なものを以下に示す。

[Redacted text block]

上記の助言を踏まえ、[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

以上のことから、 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

上記の助言を踏まえ、国内外の臨床試験データに基づいて日本人 AD 患者におけるメマンチン塩酸塩の有効性及び安全性について申請資料を整備し、製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1.7.7 [Redacted] 相談 [Redacted] (平成 [Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日付 医機治発第 [Redacted] 号)

[資料番号 1.13.2.3]

20 [Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日に、 [Redacted] に関する [Redacted] 相談を行った。得られた助言のうち、主なものを以下に示す。

[Redacted text block]



上記の助言を踏まえ、

#### 2.5.1.8 現行の標準的方法との一致点、不一致点

本邦で実施した治験における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ガイドライン並びに海外臨床試験を参考に設定した。なお、ADに対する臨床評価方法ガイドラインは、米国及び欧州において公表されているが、本邦では公表されていない。

##### 2.5.1.8.1 臨床評価方法ガイドライン

米国<sup>18)</sup>及び欧州<sup>19)</sup>のADに対する臨床評価方法ガイドラインの概略を以下に示す。双方のガイドラインでは、認知症治療薬としての効能・効果を得るためには、「認知症の中核症状に効果を有すること」及び「臨床的に意味のある効果を有すること」が証明されなければならないとしている。そして前者を証明するためには、認知機能について客観的な評価を実施すること、後者を証明するためには、熟練した又は訓練を受けた医師による全般的な臨床症状（又は重症度）を評価することが要求されている。

##### 2.5.1.8.1.1 米国のガイドライン（案、1990年）

以下の2つの有効性の主要評価項目について、適切な対照に対し、優れていることを示すことが要求されている。

- (1) ADの中核症状である認知機能の評価  
信頼性と妥当性が得られている客観的な認知機能評価スケールを用いて評価する。
- (2) ADの全般的な臨床症状（又は重症度）評価<sup>注1)</sup>  
認知機能評価者とは完全に独立し、患者の有害事象等の情報を知り得ない評価者によって患者の症状及び状態を総合的に評価する。

#### 2.5.1.8.1.2 欧州のガイドライン（1997年）

認知機能、日常生活動作及び全般的臨床症状評価の3つの項目のうち、2つの主要評価項目において、適切な対照に対して意味のある差が証明されることが要求されている。主要評価項目の1つ目は認知機能の評価であり、2つ目は認知機能の改善の臨床的意義を反映する評価としており、一般的には全般的な臨床症状が評価される<sup>注2)</sup>。これらが達成されているならば、個々の患者において全般的な有益性（レスポンス）の評価が行われ、更に治療の効果は意味のある有益性（レスポンス）を達成した患者（レスポンドー）の割合によって説明されるべきとしている。

- (1) ADの中核症状である認知機能の評価  
信頼性と妥当性が得られている客観的な認知機能評価スケールを用いて評価する。
- (2) AD患者の日常生活動作の評価  
妥当性が証明されている評価スケールにより日常生活の改善度を評価する。
- (3) ADの全般的な臨床症状評価  
認知機能評価者とは完全に独立し、患者の有害事象等の情報を知り得ない評価者によって、患者の症状及び状態を総合的に評価する。

#### 2.5.1.8.2 臨床評価方法ガイドラインの適用

世界各国では上記のガイドラインの内容を踏まえ、ADに対しての検証的試験が実施されている。認知機能評価としては、軽度及び中等度ADではAlzheimer's disease assessment scale - cognitive subscale (ADAS-cog)<sup>20),21)</sup>が、全般的臨床症状評価としてはClinician's interview-based impression of change plus (CIBIC-plus)<sup>22),23)</sup>が使用され、中等度から高度ADに対しては、認知機能評価としてはThe severe impairment battery (SIB)<sup>24),25)</sup>が、全般的臨床症状評価としてはCIBIC-plusが選択されるのが一般的である。

本申請における主要な試験と位置付けた後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）及び第III相試験（IE3501）においては、認知機能評価ではSIBの日本語版であるSIB-J<sup>17)</sup>を使用した。全般的臨床症状評価において、後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）ではCIBIC-plusの日本語版であるClinician's interview-based impression of change plus Japanese version (CIBIC plus-J)<sup>26),27),28)</sup>を使用し、第III相試験（IE3501）では、CIBIC plus-Jを一部変更したModified CIBIC

注1) 現在では日常生活動作を測定する適切な評価でも良いとされている。

注2) 2008年7月の改定版では認知機能及び日常生活動作を主要評価、全般的臨床症状評価を副次評価とすることを推奨している。

plus-Jを使用した。日常生活動作評価において、後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）では、ADCS ADL-J<sup>17)</sup>を使用した。第III相試験（IE3501）では日常生活動作評価を設定しなかった。その理由については上述した [2.5.1.7.4 項参照]。

#### 2.5.1.9 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージとして評価資料及び参考資料をそれぞれ [表 2.5.1.9-1] 及び [表 2.5.1.9-2] に示す。

評価資料は、本邦又は海外で実施した第I相試験及び臨床薬理試験の14試験、並びに本邦で実施した第II相試験2試験、第III相試験2試験、長期投与試験3試験、一般臨床試験1試験及び海外で実施した第III相試験3試験の計25試験で構成した。

参考資料は、海外で実施した第I相試験及び臨床薬理試験の4試験、第III相試験4試験、長期投与試験4試験、並びに本邦で実施した長期投与試験1試験の計13試験で構成した。なお、本邦における長期投与試験（IE3503 中間報告）は、継続実施中（2010年10月現在）であるため、中間報告書を作成して参考資料とした。

表 2.5.1.9-1 本申請における臨床データパッケージ（評価資料）

分類	実施地域	試験内容	試験名	試験番号	臨床薬理 <sup>a)</sup>	有効性 <sup>a)</sup>	安全性 <sup>a)</sup>
第 I 相試験 及び 臨床薬理試験	日本	生物学的同等性試験	5 mg 錠及び 10 mg 錠の生物学的同等性試験	IE1301	○	—	○
	日本		10 mg 錠及び 20 mg 錠の生物学的同等性試験	IE1602	○	—	○
	日本	健康被験者における薬物動態試験	第 I 相試験（単回経口投与試験）	IE1801	○	—	○
	日本	AD 患者における薬物動態試験	AD 患者における臨床薬理試験	IE2201	○	○	○ <sup>b)</sup>
	日本	内因性要因を検討した薬物動態試験	腎機能障害患者における薬物動態試験	IE1601	○	—	○
	海外		肝機能障害患者における薬物動態試験	MEM-PK-15	○	—	—
	日本 海外		日本人及び白人の高齢者における薬物動態試験	IE1302	○	—	○
	海外	外因性要因を検討した薬物動態試験	食事の影響の検討	MEM-PK-01	○	—	—
	海外		尿 pH の影響の検討	MRZ90001-9601	○	—	—
	海外		ドネペジル塩酸塩との薬物相互作用試験	MEM-PK-07	○	—	—
	海外		グルコバンス®との薬物相互作用試験	MEM-PK-05	○	—	—
	海外		利尿薬との薬物相互作用試験	961201/Me.Me	○	—	—
	海外		ブプロピオン塩酸塩との薬物相互作用試験	MRZ90001-0519/1	○	—	—
	海外		ワルファリンとの薬物相互作用試験	11653A	○	—	—
第 II 相試験	日本	非対照試験	前期第 II 相試験（探索的試験）	IE2901	—	○	○ <sup>b)</sup>
	日本	プラセボ対照二重盲検比較試験	後期第 II 相試験（用量設定試験）	IE2101 二重盲検期	—	○	○ <sup>b)</sup>
第 III 相試験	日本	プラセボ対照二重盲検比較試験	第 III 相試験（検証的試験）	IE3501	—	○	○ <sup>b)</sup>
	日本		第 III 相試験（軽・中等度 AD 用量設定/検証的試験）	MA3301	—	○	○ <sup>b)</sup>
	海外		第 III 相試験（やや高度・高度 AD 検証的試験）	MRZ90001-9605 二重盲検期	—	○	○ <sup>b)</sup>
	海外		第 III 相試験（中等度・高度 AD 検証的試験）	MEM-MD-02	—	○	○ <sup>b)</sup>
	海外		第 III 相試験（中等度・高度 AD 検証的試験）	MEM-MD-01	—	○	○ <sup>b)</sup>
長期投与試験	日本	長期投与試験	長期投与試験（IE2101 二重盲検期後の継続投与試験）	IE2101 非盲検拡張期	—	○	○ <sup>b)</sup>
	日本		長期投与試験（MA3301 後の継続投与試験）	MA3302	—	○	○ <sup>b)</sup>
	日本		長期投与試験（IE2901、IE2101 非盲検拡張期、IE2201 後の継続投与試験）	IE2301	—	—	○ <sup>b)</sup>
一般臨床試験	日本	一般臨床試験	一般臨床試験（20 mg 錠の服薬状況の検討）	IE3604	—	—	○ <sup>b)</sup>

a) ○：データパッケージに含めた試験  
b) データを併合して解析対象とした試験

表 2.5.1.9-2 本申請における臨床データパッケージ（参考資料）

分類	実施地域	試験内容	試験名	試験番号	臨床薬理 <sup>a)</sup>	有効性 <sup>a)</sup>	安全性 <sup>a)</sup>
第 I 相試験 及び 臨床薬理試験	海外	バイオアベイラビリティ試験	バイオアベイラビリティ試験	HUK610/4	○	—	—
	海外	健康被験者における薬物動態試験	第 I 相試験（反復経口投与試験）	MRZ90001-9704	○	—	—
	海外		マスバランス試験	HUK610/13	○	—	—
	海外	内因性要因を検討した薬物動態試験	腎機能障害患者における薬物動態試験	MEM-PK-02	○	—	—
第 III 相試験	海外	プラセボ対照二重盲検比較試験	第 III 相試験（軽・中等度 AD 検証的試験）	MEM-MD-10	—	○	○ <sup>b)</sup>
	海外		第 III 相試験（やや高度・高度 AD 検証的試験）	MRZ90001-9403	—	○	—
	海外		第 III 相試験（軽・中等度 AD 検証的試験）	MEM-MD-12	—	○	○ <sup>b)</sup>
	海外		第 III 相試験（軽・中等度 AD 検証的試験）	99679	—	○	○ <sup>b)</sup>
長期投与試験	海外	長期投与試験	長期投与試験（MRZ90001-9605 二重盲検期後の継続投与試験）	MRZ90001-9605 非盲検拡張期	—	○	○ <sup>b)</sup>
	海外		長期投与試験（MEM-MD-01 及び MEM-MD-02 の継続投与試験）	MEM-MD-03	—	—	○ <sup>b),c)</sup>
	海外		長期投与試験（MEM-MD-10 の継続投与試験）	MEM-MD-11	—	—	○ <sup>b),c)</sup>
	海外		長期投与試験（MEM-MD-12 二重盲検期後の継続投与試験）	MEM-MD-12 非盲検拡張期	—	—	○ <sup>b),c)</sup>
	日本		長期投与試験（IE2301、IE3501 後の継続投与試験） <sup>d)</sup>	IE3503	—	—	○

- a) ○：データパッケージに含めた試験
- b) データを併合して解析対象とした試験
- c) データの併合のみを行い、個別の試験報告書は添付していない
- d) 試験継続実施中（2010 年 10 月現在）のため、中間報告書を参考資料として添付した

### 2.5.1.9.1 臨床薬理に関する臨床データパッケージ

本邦で実施した 6 試験及び海外で実施した 8 試験を評価資料として臨床薬理データパッケージを構成した。本邦では、健康成人を対象とした第 I 相試験 (IE1801)、5 mg 錠と 10 mg 錠の生物学的同等性を検討した臨床薬理試験 (IE1301)、10 mg 錠と 20 mg 錠の生物学的同等性を検討した臨床薬理試験 (IE1602)、腎機能障害患者における薬物動態を検討した臨床薬理試験 (IE1601)、日本人及び白人の高齢者における薬物動態を検討した臨床薬理試験 (IE1302) 及び AD 患者における薬物動態を検討した臨床薬理試験 (IE2201) を行った。海外では、肝機能障害患者における薬物動態を検討した臨床薬理試験 (MEM-PK-15)、食事の影響を検討した臨床薬理試験 (MEM-PK-01)、尿 pH の影響を検討した臨床薬理試験 (MRZ90001-9601) 及び薬物相互作用を検討した 5 試験 (臨床薬理試験 (MEM-PK-07、MEM-PK-05、961201/Me.Me、MRZ90001-0519/1 及び 11653A)) を行った。

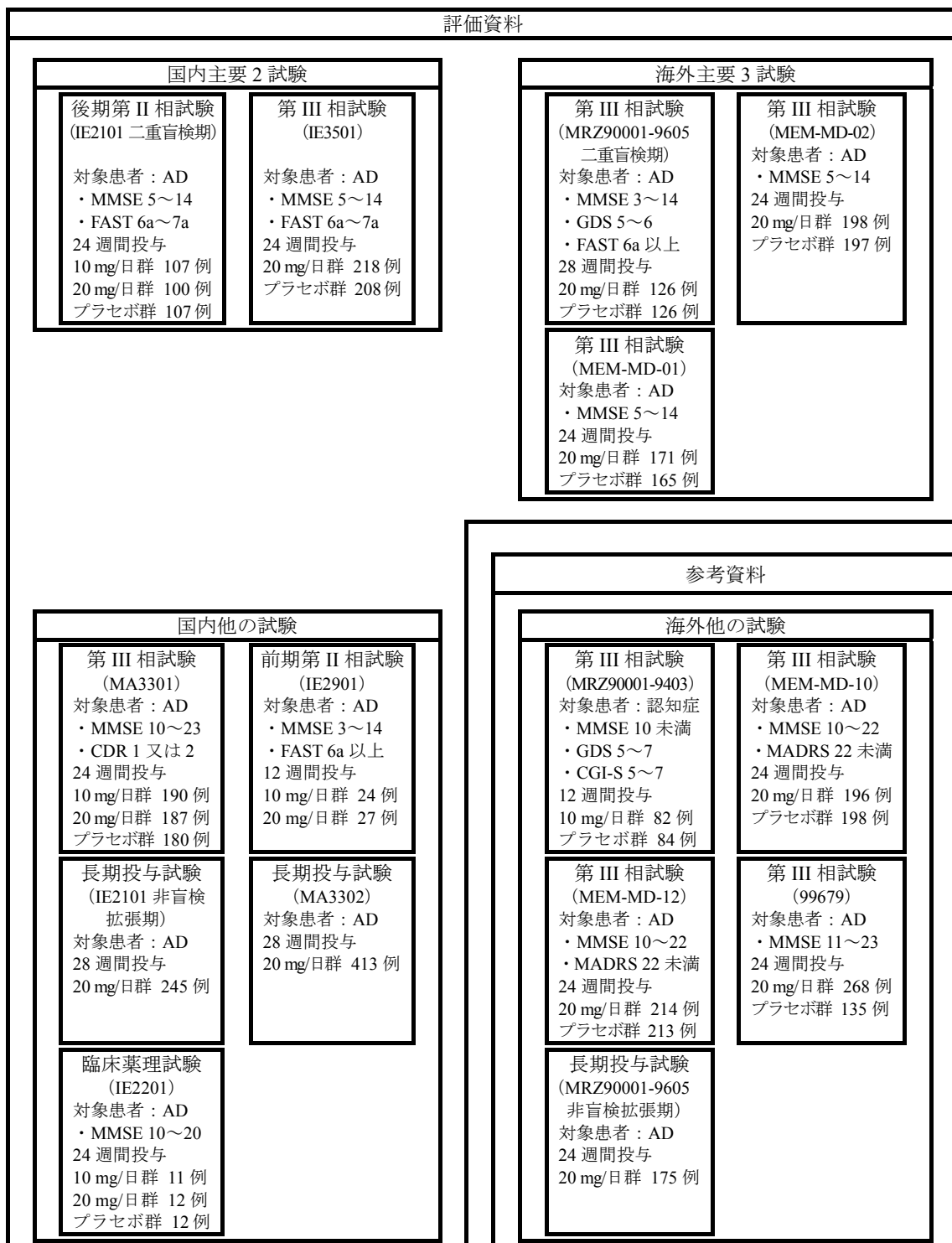
また、海外で実施したバイオアベイラビリティを検討した臨床薬理試験 (HUK610/4)、健康成人を対象とした第 I 相試験 (MRZ90001-9704) 及びマスバランスを検討した臨床薬理試験 (HUK610/13) 並びに腎機能障害患者における薬物動態を検討した臨床薬理試験 (MEM-PK-02) は参考資料とした。

### 2.5.1.9.2 有効性に関する臨床データパッケージ

本邦で実施した臨床試験及び海外の 3 つの臨床試験を評価資料として有効性データパッケージを構成した [図 2.5.1.9-1 参照]。本邦で実施した臨床試験のうち、高度 AD を対象とした後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) 及び第 III 相試験 (IE3501) の 2 試験を主要な試験 (以下、国内主要 2 試験) と位置付けた。また、これら 2 試験と対象集団、重症度、用量 (20 mg/日) 及び投与期間が同様である 3 つの海外第 III 相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期、MEM-MD-02 及び MEM-MD-01) は、国内主要 2 試験の成績を支持し、有効性評価に際して重要な試験 (以下、海外主要 3 試験) と位置付けた。

一方、国内主要 2 試験と対象集団が同様である前期第 II 相試験 (IE2901) と後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) に継続して実施した長期投与試験 (IE2101 非盲検拡張期)、本申請の効能・効果とは異なる対象集団である軽度及び中等度 AD を対象とした第 III 相試験 (MA3301) と、第 III 相試験 (MA3301) に継続して実施した長期投与試験 (MA3302)、並びに AD 患者における薬物動態の検討を目的とした臨床薬理試験 (IE2201) は、国内の他の臨床試験 (以下、国内他の試験) と位置付けて評価資料とした。

なお、海外主要 3 試験以外で、欧州及び米国での承認審査で評価された AD を対象とした海外の第 III 相試験 (4 試験) 及び長期投与試験 (1 試験) は、海外の他の試験と位置付け、参考資料とした [図 2.5.1.9-1 参照]。また、第 III 相試験 (MRZ90001-9403) は、試験対象集団としては国内主要 2 試験と類似するが、投与期間、評価方法などが米国及び欧州の臨床評価方法ガイドライン<sup>18),19)</sup>に準じておらず、第 III 相試験 (MEM-MD-10、MEM-MD-12 及び 99679) は、軽度及び中等度 AD を対象とした試験である。



図中の例数は、有効性解析対象例数を示す

CDR：Clinical dementia rating、GDS：Global deterioration scale、CGI-S：Clinical global impression of severity of illness、MADRS：Montgomery-Asberg depression rating scale

図 2.5.1.9-1 有効性データパッケージ

### 2.5.1.9.3 安全性に関する臨床データパッケージ

本邦で実施したすべての臨床試験と、海外でAD患者を対象として実施した第III相試験並びに長期投与試験を基に安全性データパッケージを構成した [図 2.5.1.9-2参照]。このうち、評価資料は本邦で実施したすべての臨床試験を対象とし、AD患者を対象とした試験についてはすべてのデータを併合して安全性解析を行った。安全性データを併合した理由は、対象となる試験の投与量、有害事象の評価方法及び患者集団等のデザインが類似しており、併合することにより推定値の精度や差に対する感度を増す可能性があると考えたためである。併合の対象とした試験は、前期第II相試験 (IE2901)、後期第II相試験 (IE2101 二重盲検期)、第III相試験 (IE3501)、軽度及び中等度ADを対象とした第III相試験 (MA3301)、長期投与試験 (IE2101 非盲検拡張期、MA3302 及びIE2301)、臨床薬理試験 (IE2201) 及び一般臨床試験 (IE3604) の9試験である。また、第I相試験 (IE1801)、臨床薬理試験 (IE1301、IE1602、IE1601 及びIE1302) の5試験については、評価資料としてデータパッケージに含めたが、これらの試験はAD患者対象外の試験であるため併合の対象としなかった。なお、評価資料としては、これらの臨床試験以外に海外市販後の安全性成績 (併合データ) もデータパッケージに含めることとしたが、本邦の長期投与試験 (IE3503 中間報告) は継続実施中 (2010年10月現在) であるため、その中間報告は併合対象外の参考資料とした。

海外でAD患者を対象に実施した以下の第III相試験及びそれらに引き続き実施した以下の長期投与試験のデータは、国内試験の場合と同様に併合して解析を行い、参考資料とした。すなわち、第III相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期、MEM-MD-02、MEM-MD-01、MEM-MD-10、MEM-MD-12 及び 99679) 並びに長期投与試験 (MRZ90001-9605 非盲検拡張期、MEM-MD-03<sup>注1)</sup>、MEM-MD-11<sup>注2)</sup>及びMEM-MD-12 非盲検拡張期) である。なお、第III相試験 (MRZ90001-9403) はVDを含む患者を対象とした試験であり、また、投与期間が12週間と他の試験と比較して短く臨床評価方法ガイドラインに準じていない試験であることから、安全性のデータパッケージには含めなかった。

注1) 第III相試験 (MEM-MD-01 及び MEM-MD-02) の継続投与試験

注2) 第III相試験 (MEM-MD-10) の継続投与試験

評価資料		参考資料	
国内		海外	
併合対象（安全性解析対象）試験		併合対象（安全性解析対象）試験	
前期第 II 相試験 (IE2901) 51 例	後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) 315 例	第 III 相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期) 252 例	第 III 相試験 (MEM-MD-02) 403 例
第 III 相試験 (IE3501) 432 例	第 III 相試験 (MA3301) 564 例	第 III 相試験 (MEM-MD-01) 350 例	第 III 相試験 (MEM-MD-10) 403 例
長期投与試験 (IE2101 非盲検 拡張期) 245 例	長期投与試験 (IE2301) 188 例	第 III 相試験 (MEM-MD-12) 433 例	第 III 相試験 (99679) 470 例
長期投与試験 (MA3302) 421 例	臨床薬理試験 (IE2201) 35 例	長期投与試験 (MRZ90001-9605 非盲検拡張期) 175 例	長期投与試験 (MEM-MD-03) 560 例
一般臨床試験 (IE3604) 21 例		長期投与試験 (MEM-MD-11) 314 例	長期投与試験 (MEM-MD-12 非盲検拡張期) 356 例
併合対象外試験		国内	
第 I 相試験 (IE1801) 32 例	臨床薬理試験 (IE1301) 18 例	併合対象外試験	
臨床薬理試験 (IE1302) 12 例	臨床薬理試験 (IE1601) 25 例	長期投与試験 (IE3503 中間報告) 433 例	
臨床薬理試験 (IE1602) 18 例			
海外			
海外市販後			
海外市販後の データ			

図中の例数は、安全性解析対象例数を示す

図 2.5.1.9-2 安全性データパッケージ

#### 2.5.1.10 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）遵守

本邦における臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法第 14 条第 3 項、第 80 条の 2 及び平成 9 年 3 月 27 日付 厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」を遵守して実施した。また、海外で実施された臨床試験は、GCP を遵守して実施された。



囲では pH によらず、同様の溶解度を示したことから [2.3.S.1.3.2 項参照]、メマンチン塩酸塩は申請用法・用量の範囲で消化管において容易に溶解すると考えられた。また、胃及び小腸管腔内の中性以下の pH ではメマンチン塩酸塩の分配係数はほとんど変動しないため [2.3.S.1.3.7 項参照]、メマンチン塩酸塩の脂溶性（膜透過性）は消化管内の pH 変動の影響を受けにくいと推察された。更に申請製剤と同一処方である後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）に使用した製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：pH 1.2、薄めた McIlvaine の緩衝液：pH 4.0、日局 崩壊試験法の第 2 液：pH 6.8、水）においても ■分で ■%以上であったことから [2.3.P.2.2.1 項参照]、製剤は 4 種の試験液において速やかな溶出性を示した。

以上、メマンチン塩酸塩の一般特性及び製剤の溶出性から、食事により胃内 pH が変動しても消化管吸収が影響を受ける可能性は低いと推察された。

また、メマンチン塩酸塩はバイオアベイラビリティが高く、腎排泄型の薬物であることから、バイオアベイラビリティは食事の影響を受けにくいと推察された。

さらに、メマンチン塩酸塩の米国における開発において Forest 社が使用した製剤を用い、外国人健康成人におけるバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討したところ（臨床薬理試験（MEM-PK-01））、バイオアベイラビリティに対して食事の影響はないことが示された [2.7.1.2.1.3 項参照]。

#### 2.5.2.4 生物学的同等性

申請製剤と同一処方である後期第 II 相以降試験製剤の ■分の平均溶出率はいずれの試験液（日局 崩壊試験法の第 1 液：pH 1.2、薄めた McIlvaine の緩衝液：pH 4.0、日局 崩壊試験法の第 2 液：pH 6.8、水）においても ■%以上であり、速やかな溶出性を示した。また、第 I 相試験（IE1801）、前期第 II 相試験（IE2901）で使用した製剤、及び海外で使用された製剤も平均溶出率は ■分で ■%以上であり、すべての製剤が後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン<sup>1)</sup>の基準（15 分以内の平均溶出率が 85%以上）を満たしたことから、臨床試験に使用した各製剤の溶出性は類似していると考えられた [2.3.P.2.2.1 項参照]。

健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験（臨床薬理試験（IE1301 及び IE1602））において、5 mg 錠と 10 mg 錠（共に申請製剤と同一処方）及び 10 mg 錠と 20 mg 錠（共に申請製剤と同一処方）の生物学的同等性をそれぞれ検討したところ、これらの製剤は生物学的に同等であった [2.7.1.2.2.2 項参照]。

#### 2.5.2.5 生物薬剤学的検討のまとめ

メマンチン塩酸塩を単回経口投与と単回静脈内投与したときの薬物動態を比較した結果、メマンチン塩酸塩の絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であったこと、及び<sup>14</sup>C]-メマンチン塩酸塩を単回経口投与したときの放射能の尿中及び糞中排泄率からメマンチン塩酸塩の経口吸収率は 80%以上と推定されたことから、本剤のバイオアベイラビリティは高いと考えられた。

AD 患者の食後反復経口投与時の血漿中濃度実測値と高齢者に空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度からシミュレーションした値がほぼ一致していること、メマンチン塩酸塩の一般特性と製剤の溶出性から胃内 pH が変動しても消化管吸収が影響を受ける可能性は低いと推察されること、メマンチン塩酸塩はバイオアベイラビリティが高く、腎排泄型の薬物であること、及び海外における臨床薬理試験において食事の影響が認められなかったことから、メマンチン塩酸塩のバイオアベイラビリティに対して食事の影響はないと考えられた。

*in vitro* 溶出試験の結果、臨床試験に使用したすべての製剤の溶出は速やかであり、これら製剤の溶出性は類似していた。申請製剤と同一処方である 5 mg 錠、10 mg 錠及び 20 mg 錠は臨床薬理試験において生物学的同等性が確認された。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

#### 2.5.3.1 メマンチン塩酸塩の薬物動態の概要

##### 2.5.3.1.1 薬物動態特性

###### 2.5.3.1.1.1 吸収

第I相試験 (IE1801) において、メマンチン塩酸塩 5、10、20 及び 40 mg を健康成人男性に単回経口投与したときのメマンチンの  $C_{max}$  はそれぞれ 6.86、12.18、28.98 及び 60.11 ng/mL であり、 $AUC_{\infty}$  はそれぞれ 489.4、1091.7、2497.6 及び 4794.0 ng·hr/mL で、いずれも投与量にほぼ比例して増加した。 $t_{1/2}$  は 55.3~71.3 時間、 $t_{max}$  は 4.5~6.0 時間であり、投与量によらずほぼ同程度であった。また、MRT も投与量によらずほぼ同程度であった。以上の結果から、メマンチンの薬物動態は 5 mg から 40 mg の用量範囲においてほぼ線形であることが示された [2.7.2.2.2.1.1 項参照]。同様に、高齢者を対象とした薬物動態の検討 (臨床薬理試験 (IE1302)) においても、5、10 及び 20 mg の用量においてほぼ線形性を示した [2.7.2.2.2.1.1 項参照]。

外国人健康成人男性を対象としたバイオアベイラビリティ試験 (臨床薬理試験 (HUK610/4)) において、メマンチン塩酸塩 40 mg を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった [2.7.1.2.1.1 項参照]。また、外国人健康成人男性に [ $^{14}C$ ]-メマンチン塩酸塩 5 mg を経口投与したとき (臨床薬理試験 (HUK610/13))、投与 20 日後までの放射能の累積尿中排泄率は 83.2%であり、投与 7 日後までの累積糞中排泄率は 0.5%であった。この結果から、メマンチン塩酸塩の経口吸収率は 80%以上と推定された [2.7.1.2.1.2 項参照]。

以上、メマンチン塩酸塩は消化管から良好に吸収され、初回通過効果をほとんど受けることなく、全身循環血に到達すると考えられた。なお、メマンチン塩酸塩の薬物動態は食事の影響を受けないことが示された [2.7.1.3.3 項参照]。

###### 2.5.3.1.1.2 分布

メマンチン塩酸塩 5、10 及び 20 mg を高齢者男性に単回経口投与したとき (臨床薬理試験 (IE1302))、メマンチンの  $V_d/F$  は 12.0~12.6 L/kg であり、絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であることから、 $V_d$  は大きいことが示された [2.7.2.2.2.1.1 項参照]。ヒト血漿たん白との結合率は 41.9~45.3%であった [2.7.2.2.1.1 項参照]。

AD 患者にメマンチン塩酸塩 10 mg/日又は 20 mg/日を 24 週間反復経口投与したとき (臨床薬理試験 (IE2201))、投与 20~24 週後の髄液中メマンチン濃度は血漿中メマンチン濃度の 0.63~0.72 倍であり、メマンチンは髄液に一定の比率で移行した [2.7.2.2.2.2.1 項参照]。

健康成人男性 (第I相試験 (IE1801)) 及び高齢者男性 (臨床薬理試験 (IE1302)) にメマンチン塩酸塩を単回経口投与したときの涙液中メマンチン濃度は、健康成人で血漿中メマンチン濃度の 1.7~2.8 倍、高齢者で 1.6~3.6 倍であり、メマンチンは涙液に一定の比率で移行した [2.7.2.2.2.1.1, 2.7.2.2.2.2.1.1 項参照]。また、AD 患者にメマンチン塩酸塩を反復経口投与した場合の涙液中メマンチン濃度は血漿中メマンチン濃度の 2.0~4.7 倍であり、

単回経口投与時と同様の比率で移行した [2.7.2.3.1.2 項参照]。

#### 2.5.3.1.1.3 代謝

メマンチン塩酸塩の 15 mg/日 (1 回 5 mg、1 日 3 回) を 19 日間外国人健康成人男性に反復経口投与し (臨床薬理試験 (HUK610/13))、最終投与日の 1 回目投与後から 24 時間までに排泄された尿中代謝物を測定した。メマンチンの代謝物として、分子内の第 1 級、2 級又は 3 級炭素のヒドロキシ体、アミノ基の酸化体及び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 (グルダントン体) などの多種類の代謝物が検出された。これら代謝物とメマンチンを合わせた総濃度に対するメマンチン濃度の比率は 68.7%であり、メマンチン塩酸塩はヒトでは代謝されにくいと考えられた [2.6.4.5.2 項参照]。代謝物の NMDA 受容体チャネル親和性及び阻害作用はメマンチンよりも弱かった [2.6.2.2.4 項参照]。

代謝物の主なものであるグルダントン体、6-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体について、高齢者男性にメマンチン塩酸塩 20 mg を単回経口投与したときの血漿及び尿中濃度を測定した (臨床薬理試験 (IE1302))。これら代謝物の血漿中濃度はメマンチン濃度と比較して低かった。また、投与 72 時間後までの代謝物の累積尿中排泄率は 0.4~2.2%であり、メマンチンの累積尿中排泄率 (34.1%) と比較して低かった。当該試験で同様に検討した白人の場合もほぼ同様の傾向であった [2.7.2.2.2.1.1 項参照]。なお、AD 患者にメマンチン塩酸塩を反復経口投与したとき (臨床薬理試験 (IE2201)) の髄液中における代謝物濃度を測定したが、ほとんどの症例で定量限界未満であった [2.7.2.2.2.2.1 項参照]。

メマンチン塩酸塩の代謝について、ヒトチトクロム P450 (CYP) 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) との関与を *in vitro* 発現系で検討したところ、メマンチン塩酸塩はヒト CYP で代謝を受けにくいことが示された [2.7.2.2.1.2 項参照]。この結果から、CYP を阻害又は誘導する薬物をメマンチン塩酸塩と併用しても、メマンチンの薬物動態が影響を受ける可能性は低いと推察された。一方、メマンチン塩酸塩は、ヒトの肝細胞を用いた検討で CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1 及び CYP3A4/5 をほとんど誘導することはない [2.7.2.2.1.3 項参照]、ヒトの肝ミクロソームを用いた検討でも主要な薬物代謝酵素 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO)、エポキシド加水分解酵素 (EH)、グルクロン酸転移酵素 (UGT) 及び硫酸転移酵素 (SULT)) の活性を阻害しなかった [2.7.2.2.1.4 項参照]。また、メマンチン塩酸塩は *in vitro* で CYP2B6 を阻害するという報告<sup>1)</sup>があったことから、外国人健康成人男性にメマンチン塩酸塩と CYP2B6 の特異的基質であるブプロピオン塩酸塩を投与し、メマンチン塩酸塩の CYP2B6 代謝活性に対する影響について検討したところ (臨床薬理試験 (MRZ90001-0519/1))、メマンチン塩酸塩は CYP2B6 の代謝活性を阻害することはないと考えられた [2.7.2.2.3.5 項参照]。これらの結果から、メマンチン塩酸塩が併用薬の代謝に影響を与える可能性は低いと推察された。

#### 2.5.3.1.1.4 排泄

[<sup>14</sup>C]-メマンチン塩酸塩 5 mg を外国人健康成人男性に経口投与したとき（臨床薬理試験（HUK610/13））、前述のように投与 20 日後までの放射能の累積尿中排泄率は 83.2%であり、投与 7 日後までの累積糞中排泄率は 0.5%であった [2.7.1.2.1.2 項参照]。また、メマンチン塩酸塩 20 mg を健康成人男性に単回経口投与したとき（第 I 相試験（IE1801））、投与 168 時間後までのメマンチンの累積尿中排泄率は 59.2%であった [2.7.2.2.2.1.1 項参照]。これらの結果から、メマンチン塩酸塩は主に尿中に未変化体として排泄されることが示された。なお、メマンチン塩酸塩の腎尿細管分泌には有機カチオントランスポータ 2（OCT2）が関与することが知られている<sup>2)</sup>が、同じく OCT2 に関与するメトホルミン塩酸塩<sup>3)</sup>とメマンチン塩酸塩を併用した場合に（臨床薬理試験（MEM-PK-05））、それぞれの薬物動態に影響は認められず、併用による影響は認められなかった [2.7.2.2.2.3.3 項参照]。

#### 2.5.3.1.2 反復経口投与時の薬物動態

海外において健康成人を対象とした反復経口投与試験を実施しており、健康成人における薬物動態が日本人と外国人の間で同様であると推定されることから、本邦では健康成人を対象とした反復経口投与試験は実施せず、AD 患者における反復経口投与試験を実施した [2.7.2.1.2 項参照]。

AD 患者（59～86 歳）にメマンチン塩酸塩 5 mg を 1 日 1 回投与から開始し、1 週間ごとに 5 mg/日ずつ漸増して 10 mg/日又は 20 mg/日を維持用量として 24 週間反復経口投与したとき（臨床薬理試験（IE2201））の血漿中メマンチン濃度は、投与 4 週間には定常状態に達し、その後の定常状態時の血漿中濃度は 10 mg/日群で 64.769～69.755 ng/mL、20 mg/日群で 112.939～127.830 ng/mL であり、定常状態の血漿中濃度はほぼ用量に比例した。このときの血漿中メマンチン濃度は、高齢者男性に単回経口投与したとき（臨床薬理試験（IE1302））の薬物動態パラメータを用いてシミュレーションした値とほぼ同じであった [2.7.2.3.2 項参照]。

反復経口投与における 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の血漿中メマンチン濃度推移を比較するため、外国人健康成人男女に単回経口投与した臨床薬理試験（MEM-PK-01）のデータを基に、20 mg を 1 日 1 回投与したときと 10 mg を 1 日 2 回投与（朝食後と昼食後の投与間隔：5 時間）したときの血漿中メマンチン濃度をシミュレーションした。その結果、両者の血漿中メマンチン濃度推移はほぼ同じであった [2.7.2.3.2 項参照]。

### 2.5.3.2 内因性要因の影響

#### 2.5.3.2.1 腎機能及び肝機能の影響

メマンチン塩酸塩は腎排泄型の薬物であり、生体内で代謝されにくいものの、一部は代謝を受けることから、腎機能及び肝機能の薬物動態に及ぼす影響について評価した。

腎機能正常者（6 例）及び腎機能障害患者（19 例）にメマンチン塩酸塩 10 mg を単回経

口投与し、腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響を検討したところ(臨床薬理試験(IE1601))、腎機能正常者群(平均クレアチニンクリアランス(Ccr)推定値：91.1 mL/min)、軽度腎機能障害患者群(同：62.7 mL/min)、中等度腎機能障害患者群(同：40.9 mL/min)及び高度腎機能障害患者群(同：19.1 mL/min)ではAUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ1045.8、1639.7、2071.3及び2437.0 ng·hr/mLであり、腎機能が低下する程度に応じて増加し、t<sub>1/2</sub>もそれぞれ61.15、83.00、100.13及び124.31時間と腎機能が低下する程度に応じて延長した[2.7.2.2.2.3.1 項参照]。外国人腎機能障害患者を対象とした試験(臨床薬理試験(MEM-PK-02))でも同様の結果が得られており[2.7.2.2.2.3.2 項参照]、メマンチンの薬物動態は腎機能の影響を受けることが示された。

AD患者を対象とした第III相試験(MA3301)に、健康成人(第I相試験(IE1801))、高齢者(臨床薬理試験(IE1302))、腎機能障害患者(臨床薬理試験(IE1601))及びAD患者(臨床薬理試験(IE2201))を対象とした薬物動態試験の結果を加え、母集団薬物動態解析を実施したところ、メマンチンのCL/Fに対してCcr推定値が明らかな影響を及ぼす共変量であることが示された[2.7.2.2.3 項参照]。母集団薬物動態解析の最終モデルの薬物動態パラメータを用いたシミュレーションでは、Ccr推定値が30 mL/min未満の高度腎機能障害患者における定常状態の血漿中メマンチン濃度は、Ccr推定値が80 mL/min(腎機能正常者と軽度腎機能障害患者の境界域)の場合の約1.5倍以上と推定された[資料番号5.3.3.5.1 参照]。

一方、外国人肝機能正常者及び中等度の外国人肝機能障害患者にメマンチン塩酸塩20 mgを単回経口投与したときの薬物動態を比較したところ(臨床薬理試験(MEM-PK-15))、肝機能障害患者の薬物動態パラメータは肝機能正常者とほぼ同程度であったことから、メマンチンの薬物動態は肝機能の影響を受けにくいことが示された[2.7.2.2.2.4.1 項参照]。

これらの結果から、腎機能障害患者では腎機能正常者と比べて血漿中メマンチン濃度が高値を示すため、メマンチン塩酸塩の使用に当たっては添付文書(案)中の注意喚起が必要と考えた。一方、薬物動態を検討した肝機能障害が中等度以下の患者では、メマンチンの薬物動態は肝機能の影響を受けにくいことが示されており、注意喚起の必要はないと考えた。

#### 2.5.3.2.2 年齢及び性差の影響

年齢の影響を評価するため、若年者男性(平均年齢：25.8歳、平均体重：64.2 kg)(臨床薬理試験(IE1301))及び高齢者男性(平均年齢：69.2歳、平均体重：60.5 kg)(臨床薬理試験(IE1302))にメマンチン塩酸塩20 mgを単回経口投与した時のメマンチンの薬物動態を比較した。若年者及び高齢者のAUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ2289及び2490 ng·hr/mL、t<sub>1/2</sub>はそれぞれ58.7及び75.4時間であり、若年者と比較して高齢者ではAUC<sub>0-∞</sub>がやや増加し、t<sub>1/2</sub>が延長した[2.7.2.3.3.3 項参照]。

性差の影響に関して、外国人健康成人男女(50～71歳)にメマンチン塩酸塩10 mg/日を5日間、続いて20 mg/日を20日間反復経口投与したときの血漿中メマンチン濃度を比較し

た（第 I 相試験（MRZ90001-9704））。定常状態における  $C_{max}$  及び AUC は女性が男性に比べて高く性差が認められたが、体重換算した  $C_{max}$  及び AUC ではその差が小さくなったことから、性差の要因として体重差が考えられた [2.7.2.3.3.4 項参照]。

### 2.5.3.2.3 民族差の影響

メマンチン塩酸塩は、消化管からの吸収率が高く吸収は食事の影響を受けないこと、血漿たん白との結合率は高くないこと、ほぼ線形性の薬物動態を示すこと、肝臓で代謝されにくく主に尿中に未変化体として排泄されることを考慮すると、民族的影響を受けにくい薬物であると推察された。

薬物動態の民族差の影響に関して、日本人健康成人男性（臨床薬理試験（IE1301））及び外国人健康成人男性（臨床薬理試験（MEM-PK-01））にメマンチン塩酸塩 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態を比較した。日本人の  $C_{max}$  及び AUC は外国人に比べて高値であったが、日本人と外国人の  $C_{max}$  及び AUC はどちらも体重が重いほど低値を示したことから、 $C_{max}$  及び AUC の違いは体重差（日本人平均 64.2 kg、外国人平均 80.8 kg）に基づくものと考えられた。体重換算した場合にこれらにおける差は小さくなったことから、両群間にみられた差の要因として体重が考えられた [2.7.2.3.3.5 項参照]。

また、日本人及び白人の高齢者男性にメマンチン塩酸塩を単回経口投与したときのメマンチンの薬物動態を比較した（臨床薬理試験（IE1302））。メマンチン塩酸塩 20 mg 投与時において、日本人の  $C_{max}$  及び AUC は白人に比べて高値であったが、体重換算した  $C_{max}$  及び AUC ではその差は小さくなったことから、高齢者においても健康成人と同様に薬物動態パラメータの差の要因として体重が考えられた [2.7.2.2.2.1.1 項参照]。なおこのとき、日本人及び白人のいずれにおいても  $C_{max}$  及び AUC は投与量にほぼ比例して増加した。 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、投与 72 時間後までの累積尿中排泄率、体重当たりの  $CL/F$ 、 $CL_r$ 、 $V_d/F$  は日本人、白人共に投与量によらずほぼ同程度であった。

日本人腎機能障害患者におけるメマンチンの薬物動態を検討した臨床薬理試験（臨床薬理試験（IE1601））の結果を、外国人腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（臨床薬理試験（MEM-PK-02））の結果と比較した。その結果、日本人腎機能障害患者の  $C_{max}$  及び AUC は外国人腎機能障害患者に比べて高値であった（10 mg 単回経口投与に換算した場合）が、体重換算した場合に同様となったことから、この差の要因として体重差が考えられた [2.7.2.3.3.5 項参照]。

国内及び海外で実施した AD 患者を対象とした複数の試験における血漿中メマンチン濃度の範囲を比較したところ、個々の試験ではばらつきはあるものの、全体としては日本人患者と外国人患者で血漿中メマンチン濃度の分布の重なりが大きかった。定常状態における平均血漿中メマンチン濃度は、日本人患者において外国人患者より高値であったが、体重換算した場合に同様の値となったことから、AD 患者における血漿中メマンチン濃度の差の要因として体重差が考えられた [2.7.2.3.3.5 項参照]。

#### 2.5.3.2.4 内因性要因の総括

内因性要因に関して、腎機能、年齢、性差、民族差によって薬物動態に影響が認められた。

腎機能については、メマンチン塩酸塩は腎排泄型の薬物であり、腎機能正常者群、軽度腎機能障害患者群、中等度腎機能障害患者群及び高度腎機能障害患者群では  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 1045.8、1639.7、2071.3 及び 2437.0 ng·hr/mL であり、腎機能が低下する程度に応じて増加し、 $t_{1/2}$  もそれぞれ 61.15、83.00、100.13 及び 124.31 時間と延長した。また、母集団薬物動態解析から、反復経口投与時の定常状態における高度腎機能障害患者の血漿中メマンチン濃度は、腎機能正常者の約 1.5 倍以上となることが推定された。

年齢については、高齢者では若年者に比べて AUC がやや増加し  $t_{1/2}$  が延長した。

性差については、女性において男性に比べて  $C_{max}$  及び AUC が高値を示したが、体重換算した場合にその差が小さくなったことから、性差の要因として体重差が考えられた。

民族差については、健康成人、高齢者を対象とした単回投与の評価において、日本人の  $C_{max}$  及び AUC が外国人に比べて高値を示したが、体重換算した場合にその差が小さくなったことから、これらの差の要因として体重差が考えられた。腎機能障害患者に関しても同様の検討を行った結果、日本人腎機能障害患者と外国人腎機能障害患者の差の要因として体重差が考えられた。また、高齢である AD 患者の血漿中メマンチン濃度は、日本人患者と外国人患者共にばらつきが大きかったものの、その分布は重なりが大きかった。平均血漿中メマンチン濃度は日本人患者において外国人患者に比べて高値を示したが、体重換算した場合に同様の値となったことから、この差の要因として体重差が考えられた。

以上より、腎機能障害患者に対しては注意喚起が必要と考えられることから、添付文書（案）には「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項に腎機能障害患者に対する注意喚起を記載した。なお、海外の添付文書では高度腎機能障害患者に対しては投与量を減量するよう記載されている。

#### 2.5.3.3 外因性要因の影響

##### 2.5.3.3.1 尿pHの影響

メマンチン塩酸塩は腎排泄型の薬物であるため、尿 pH の影響について検討した。海外において健康成人男性を対象にメマンチン塩酸塩と尿 pH を変動させる薬物（塩化アンモニウム及び炭酸水素ナトリウム）との相互作用を検討したところ（臨床薬理試験（MRZ90001-9601））、塩化アンモニウムの併用により尿 pH を酸性状態にした場合には、メマンチンの CL/F は単独投与時の値よりやや大きかったのに対し、炭酸水素ナトリウムの併用により尿 pH をアルカリ性状態にした場合には、メマンチンの CL/F は単独投与時の値と比べて大きく低下した。このことから、メマンチン塩酸塩と尿 pH をアルカリ性にする薬物とを併用した場合、血漿中メマンチン濃度が増大する可能性があると考えられた [2.7.2.2.2.3.1 項参照]。なお、母集団薬物動態解析の結果から、尿 pH が 7 を超える場合

には、7 以下の場合と比較して血漿中メマンチン濃度は高かったが、その差は小さかった [2.7.2.2.3 項参照]。

#### 2.5.3.3.2 薬物相互作用の影響

メマンチンのヒト血漿たん白との結合率は 41.9～45.3%であることから [2.7.2.2.1.1 項参照]、血漿たん白結合率が高い薬物とメマンチン塩酸塩の併用により相互作用が起きる可能性は低いものと考えられた。

臨床薬理試験において、ドネペジル塩酸塩、グルコバンス<sup>®</sup>（グリベンクラミド／メトホルミン塩酸塩配合剤）、ヒドロクロロチアジド（HCT）／トリアムテレン（TA）配合剤、ブプロピオン塩酸塩、及びワルファリンとの併用について検討した。

ドネペジル塩酸塩は AD の治療薬として使用されているが、そのメカニズムはアセチルコリンエステラーゼ（AChE）を阻害することによるコリン神経系の賦活化でメマンチン塩酸塩とは作用機序が異なることから、AD の治療において併用される可能性がある。海外において健康成人男女を対象にメマンチン塩酸塩とドネペジル塩酸塩との薬物相互作用を検討したところ（臨床薬理試験（MEM-PK-07））、メマンチン塩酸塩及びドネペジル塩酸塩はそれぞれの薬物動態に影響を及ぼさず、また、メマンチン塩酸塩はドネペジル塩酸塩の AChE 阻害作用に影響を及ぼさなかった [2.7.2.2.3.2 項参照]。

糖尿病治療薬であるグルコバンス<sup>®</sup>は海外においてメマンチン塩酸塩と併用されることが多いことから、海外において健康成人男女を対象にメマンチン塩酸塩との相互作用を検討した（臨床薬理試験（MEM-PK-05））。薬力学的には、メマンチン塩酸塩はグルコバンス<sup>®</sup>の血糖降下作用に影響を及ぼさなかった。また、メマンチン塩酸塩はメトホルミン塩酸塩と同じく OCT2 を介して尿細管分泌されること<sup>2),3)</sup>が知られていることから、両薬剤の薬物動態に関する相互作用についても併せて考察した。その結果、両薬剤を併用してもそれぞれの薬物動態に影響は認められなかった [2.7.2.2.3.3 項参照]。

メマンチン塩酸塩と化学構造が類似したアマンタジン塩酸塩について、チアジド系利尿薬と併用するとアマンタジンの腎排泄が低下し血中濃度が上昇することが知られている<sup>4)</sup>。海外において健康成人男女（51～70 歳）を対象にメマンチン塩酸塩とチアジド系利尿薬である HCT/TA 配合剤との薬物相互作用を検討した結果（臨床薬理試験（961201/Me. Me））、HCT/TA 配合剤はメマンチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、メマンチン塩酸塩併用時の HCT の血漿中濃度は単独投与時の約 80%に低下し、メマンチン塩酸塩は HCT の薬物動態に影響を与えることが示された。TA に対するメマンチン塩酸塩の影響は認められなかった [2.7.2.2.3.4 項参照]。

メマンチン塩酸塩は *in vitro* で CYP2B6 を阻害するという報告がある<sup>1)</sup>ことから、CYP2B6 の特異的基質であるブプロピオン塩酸塩とメマンチン塩酸塩を併用し、CYP2B6 の代謝活性に対するメマンチン塩酸塩の影響について検討した（臨床薬理試験（MRZ90001-0519/1））。その結果、メマンチン塩酸塩はブプロピオン及びその CYP2B6 による代謝物であるヒドロキシブプロピオンの薬物動態に影響を与えることはなく、CYP2B6 の代謝活性を阻害する

ことはなかった。また、ブプロピオン塩酸塩もメマンチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった [2.7.2.2.3.5 項参照]。

ワルファリンは抗凝固薬として汎用されているが、治療域が狭く他の薬物との相互作用が知られている。そこで、メマンチン塩酸塩とワルファリンの相互作用について検討を行った（臨床薬理試験（11653A））。その結果、メマンチン及びワルファリンの薬物動態パラメータにおいて、非併用時と併用時で差はみられず、メマンチン塩酸塩とワルファリンはそれぞれの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、メマンチン塩酸塩はワルファリンの抗凝固作用に影響を及ぼさなかった [2.7.2.2.3.6 項参照]。

### 2.5.3.3 外因性要因の総括

外因性要因について以下の影響が認められた。

- (1) 尿 pH がアルカリ性の場合、通常時に比べてメマンチンの CL/F が大きく低下することから、尿アルカリ化作用のある薬剤とメマンチン塩酸塩を併用すると、メマンチン塩酸塩の排泄が遅れる可能性があると考えられた。
- (2) HCT との併用では、メマンチンの薬物動態は影響を受けなかったが、HCT の薬物動態はメマンチン塩酸塩による影響を受けることが示された。

以上より、添付文書（案）には「相互作用」の項に尿アルカリ化作用のある薬剤及び HCT との併用について設定し、注意喚起を図ることとした。OCT2 に対する影響については、代表的な基質であるメトホルミン塩酸塩との相互作用は認められなかったものの、シメチジン、ラニチジン等の OCT2 により排泄される薬物との相互作用が海外の添付文書に記載され、注意喚起されていることから、本邦においても添付文書（案）の「相互作用」の項に記載し、注意喚起を図ることとした。

### 2.5.3.4 民族的要因の影響についての考察

平成 10 年 8 月 11 日付 医薬審第 672 号「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」の補遺 D（医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ）を参考にし、国内及び海外の臨床試験結果を薬物動態の線形性、代謝、生物学的利用率、食事の影響、血漿たん白結合率、薬物相互作用の観点から薬物動態の民族差を考察した。

検討の結果、メマンチン塩酸塩は、薬物動態はほぼ線形性を示し、血漿及び尿中にほとんど未変化体として存在し代謝を受けにくく、吸収率は 80%以上で絶対バイオアベイラビリティは高く、バイオアベイラビリティに対する食事の影響は認められず、ヒト血漿たん白との結合率は 41.9～45.3%と低く、薬物相互作用を受けにくいという薬剤特性を有しており [2.7.2.3.5 項参照]、民族的要因の影響を受けにくい薬剤であると考えられた。

### 2.5.3.5 臨床薬理のまとめ

メマンチン塩酸塩は、経口投与したとき良好に吸収され、 $t_{1/2}$ は 55.3～71.3 時間であった。

$V_d$ は大きく、AD 患者の髄液（血漿中濃度の 0.63～0.72 倍）及び涙液（血漿中濃度の 2.0～4.7 倍）に一定の比率で移行した。主にグルダントタン体、6-ヒドロキシ体及び4-ヒドロキシ体に代謝されたが、これら代謝物の体内濃度は未変化体に比べて低かった。*in vitro* 試験において、メマンチン塩酸塩はヒト CYP による代謝を受けにくく、また、ヒト CYP を誘導及び阻害しないことが示された。メマンチン塩酸塩は主に尿中に未変化体として排泄された。単回経口投与時の薬物動態データを基にしたシミュレーションの結果、反復経口投与時の薬物動態は単回経口投与時の薬物動態から推定可能であること、及び1日投与量が同じ場合には1日1回投与と1日2回投与に差はないことが示された。

内因性要因について検討したところ、メマンチンの薬物動態は腎機能の影響を受け、腎機能が低下する程度に応じて AUC が増加し、 $t_{1/2}$  が延長することが示された。また、母集団薬物動態解析から、高度腎機能障害患者の定常状態における血漿中メマンチン濃度は腎機能正常者の約 1.5 倍以上となることが推定された。一方、中等度の肝機能障害はメマンチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。年齢による影響として、高齢者では若年者に比べて AUC がやや増加し  $t_{1/2}$  が延長した。性差による影響として、女性の  $C_{max}$  及び AUC が男性に比べて高値を示したが、この性差の要因として体重差が考えられた。民族差による影響として、日本人の  $C_{max}$  及び AUC が外国人に比べて高値を示したが、この差の要因にも体重差が考えられた。

外因性要因について検討したところ、メマンチンの薬物動態は尿 pH の影響を受け、尿 pH がアルカリ性の場合には通常時に比べてメマンチンの CL/F が大きく低下することが示された。薬物相互作用として、ドネペジル塩酸塩、グルコバンス<sup>®</sup>、HCT/TA 配合剤、ブプロピオン塩酸塩、及びワルファリンとの併用について検討した結果、HCT の血漿中濃度がメマンチン塩酸塩の併用により約 80% に低下した以外に、薬物相互作用は認められなかった。

以上より、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項に腎機能障害患者に対する注意喚起を記載し、「相互作用」の項に尿アルカリ化作用のある薬剤及び HCT との併用に関する注意喚起を記載した。また、海外の添付文書では OCT2 に対する影響について注意喚起がなされていることから、本邦においても「相互作用」の項に記載し、注意喚起を図ることとした。

## 2.5.4 有効性の概括評価

### 2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

有効性評価については、本邦で実施した臨床試験のうち、高度ADを対象とした後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）及び第III相試験（IE3501）の2試験を主要な試験（以下、国内主要2試験）と位置付けた。また、これら2試験と同様の対象集団、重症度、用量（20 mg/日）及び投与期間で実施した3つの海外の第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期、MEM-MD-02 及びMEM-MD-01）を国内主要2試験の成績を支持し、有効性評価に際して重要な試験（以下、海外主要3試験）と位置付けた [2.7.3.1.1.1 項参照]。国内主要2試験及び海外主要3試験の要約を [表 2.5.4.1-1] に示す。

表 2.5.4.1-1 国内主要2試験及び海外主要3試験の要約

	試験名 [資料番号]	実施 国	対象患者 重症度	試験デザイン	用法・用量	投与 期間	有効性解析 対象例数
国内 主要 2 試験	後期第II相試験 (IE2101 二重盲検期) [5.3.5.1.1]	日本	高度 AD MMSE 5~14 FAST 6a~7a	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	10 mg/日 20 mg/日 プラセボ 1日1回	24 週間	314 例 10 mg/日群：107 例 20 mg/日群：100 例 プラセボ群：107 例
	第III相試験 (IE3501) [5.3.5.1.2]	日本	高度 AD MMSE 5~14 FAST 6a~7a	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	20 mg/日 プラセボ 1日1回	24 週間	426 例 20 mg/日群：218 例 プラセボ群：208 例
海外 主要 3 試験	第III相試験 (MRZ90001- 9605 二重盲検期) [5.3.5.1.6]	米国	やや高度から 高度 AD MMSE 3~14 GDS 5~6 FAST 6a 以上	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	20 mg/日 プラセボ 1日2回	28 週間	252 例 20 mg/日群：126 例 プラセボ群：126 例
	第III相試験 (MEM-MD-02) [5.3.5.1.7]	米国	中等度から 高度 AD <sup>a)</sup> MMSE 5~14	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	20 mg/日 プラセボ 1日2回	24 週間	395 例 20 mg/日群：198 例 プラセボ群：197 例
	第III相試験 (MEM-MD-01) [5.3.5.1.8]	米国	中等度から 高度 AD MMSE 5~14	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	20 mg/日 プラセボ 1日2回	24 週間	336 例 20 mg/日群：171 例 プラセボ群：165 例

a) ドネペジル塩酸塩の投与を6ヵ月以上受けている

#### 2.5.4.2 試験方法

国内臨床試験における診断、投与期間、有効性評価方法等については、米国及び欧州のADに対する臨床評価方法ガイドライン<sup>1),2)</sup>及び同ガイドラインに基づき実施された海外の臨床試験を参考に設定した。

国内主要2試験（後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）及び第III相試験（IE3501））並びに海外主要3試験（第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期、MEM-MD-02 及びMEM-MD-01））の試験方法の概要を以下に示す。

##### 2.5.4.2.1 試験デザイン

国内主要2試験及び海外主要3試験は、いずれも多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験として実施した。

##### 2.5.4.2.2 対象疾患

###### 2.5.4.2.2.1 診断基準

米国及び欧州の臨床評価方法ガイドラインを参考 [2.7.3.1.1.3.1 項参照] に、国内主要2試験ではいずれも National institute of neurological and communicative disorders and stroke-Alzheimer's disease and related disorders association (NINCDS-ADRDA)<sup>3)</sup>診断基準の probable Alzheimer's Diseaseと診断された患者を対象とし、併せてDiagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV)<sup>4)</sup>診断基準のADと診断されることも条件とした。

海外主要3試験では、いずれも NINCDS-ADRDA 診断基準の probable Alzheimer's Diseaseと診断された患者を対象とし、それらのうちの第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）では、併せて DSM-IV 診断基準の AD と診断されることも条件に加えている。

###### 2.5.4.2.2.2 重症度

国内主要2試験は、海外主要3試験において対象とされた「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とした。

ADを対象とした臨床試験は、国内外によらず通常2つに重症度分類されて「軽度及び中等度 (mild and moderate) を対象とする試験」と「高度 (中等度から高度) (severe (moderate to severe)) を対象とする試験」として実施されている。これら臨床試験で対象とする患者を選定するために具体的に重症度を規定する際には、まず認知機能検査にて認知機能の障害の程度の範囲を設定し、次に日常生活動作や臨床症状から重症度を判定する評価スケールによる障害の程度を加えて規定することが多い。この規定に主に使用される評価スケールとしては、認知機能の程度を測定するMMSE<sup>5),6)</sup>、日常生活動作を主体に重症度を判定するFAST<sup>7),8),9),10),11)</sup>、臨床的に重症度を判定するClinical dementia rating (CDR)<sup>12),13),14),15)</sup>などがある。一方、このような2つの重症度分類で臨床試験が実施されるのは、臨床試験で用

いる認知機能評価スケール（Alzheimer's disease assessment-cognitive subscale（ADAS-cog）<sup>16),17)</sup>やSIB<sup>18),19)</sup>）では測定可能な重症度範囲が限られており、そのため試験対象となる患者の認知機能レベル（重症度）によってこれらを使い分ける必要があるためである。認知機能レベルと認知機能評価スケールの関係についてみると、通常、MMSEスコアが14点以下の場合にはSIBが、MMSEスコアが10点以上の場合にはADAS-cogが適用されている。

メマンチン塩酸塩がADを適応症として、最初にEMEAで2002年に承認された際に審査対象となった主要な臨床試験は第III相試験（MRZ90001-9403及びMRZ90001-9605二重盲検期）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。その後、FDAは、EMEAの審査した臨床データパッケージに第III相試験（MEM-MD-02）を加えて審査し、2003年にメマンチン塩酸塩は「moderate to severe Alzheimer's disease」を重症度の範囲として承認された。また、2005年にはEMEAにおいても、上記に加えて、第III相試験（MRZ90001-9605二重盲検期及びMEM-MD-02）と患者の重症度の範囲が同様の第III相試験（MEM-MD-01）などの成績を基に、効能・効果は「moderate to severe Alzheimer's disease」に変更されている。すなわち、現在メマンチン塩酸塩が欧米で承認されている重症度の範囲は、「moderate to severe Alzheimer's disease」（「中等度から高度アルツハイマー型認知症」）である。

本邦で2011年に前期第II相試験（IE2901）を開始するにあたっては、「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いと考えられた。しかし、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。

このように、本邦では臨床試験において「高度アルツハイマー型認知症」と表現していたが、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ること並びに同一薬剤のEU各国及び米国との統一性を考慮し、本邦の効能・効果における患者の重症度の範囲は「中等度及び高度アルツハイマー型認知症」（moderate to severe Alzheimer's disease）とした。

#### 2.5.4.2.3 用法・用量

国内主要2試験は、海外主要3試験と同様に5 mg/日から開始し、維持用量（10 mg/日又は20 mg/日）まで1週間ごとに5 mgずつ増量する漸増法を採用した。一方、用法（投与回数）については、海外が1日2回投与であったのに対し、国内では1日1回投与とした。

用量について、海外における初期の臨床試験<sup>20),21)</sup>において、メマンチン塩酸塩の血漿中濃度が急激に上昇した場合には有害事象の発現する可能性が高くなることが示唆されたため、その後の海外の臨床試験（海外主要3試験を含む）では5 mg/日から開始して1週間ごとに5 mgずつ増量する漸増法が採用された。このことを考慮し、国内臨床試験においてもこの漸増法を採用することとした。また、後期第II相試験（IE2101二重盲検期）の維持

用量は、ラトビアの第III相試験（MRZ90001-9403）においては10 mg/日の維持用量で、米国の第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）においては20 mg/日の維持用量でそれぞれ有効性が認められていたことから、10 mg/日又は20 mg/日と設定した。第III相試験（IE3501）の維持用量は、後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）の結果から20 mg/日が推奨用量と考えられたことから20 mg/日を設定した。

用法（投与回数）については、海外では1日2回投与であったが、メマンチン塩酸塩の薬物動態学的特徴に加え、患者の服薬及び介護者による服薬管理に対するコンプライアンスを考慮し、国内臨床試験の実施にあたっては1日1回投与が妥当であると判断した。なお、海外における中等度から高度ADを対象とした1回20 mgの1日1回投与と1回10 mgの1日2回投与の2群による比較試験では、安全性及び有効性について両群間に差は認められなかったと報告されている<sup>22)</sup>。また、欧州における承認審査では、1日1回投与と2回投与は薬物動態学的特徴や臨床試験における安全性においてほとんど相違はないとされ、2008年5月に1日1回投与が追加承認されている。

#### 2.5.4.2.4 投与期間

国内主要2試験における投与期間は、米国及び欧州のADに対する臨床評価方法ガイドラインを参考に [2.7.3.1.1.3.4 項参照]、24週間とした [表 2.5.4.1-1参照]。

海外主要3試験においてもこれらのガイドラインを考慮し、第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）では28週間、第III相試験（MEM-MD-02 及びMEM-MD-01）では24週間の投与期間であった [表 2.5.4.1-1参照]。

#### 2.5.4.2.5 有効性評価項目

国内主要2試験及び海外主要3試験の有効性評価項目は、米国及び欧州のADに対する臨床評価方法ガイドラインを踏まえ設定した [2.7.3.1.1.3.5 項参照]。これらの臨床試験で使用した主な評価スケールを以下に示す。

##### 2.5.4.2.5.1 認知機能評価

国内主要2試験ではSIB-J<sup>23)</sup>を使用し、海外主要3試験ではSIBを使用した [2.7.3.1.1.3.6.1 項参照]。

##### 2.5.4.2.5.2 全般的臨床症状評価

国内主要2試験の後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）ではCIBIC plus-J<sup>24),25),26)</sup>を使用し、第III相試験（IE3501）ではModified CIBIC plus-Jを使用した [2.7.3.1.1.3.6.2 項参照]。

海外主要3試験の第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）ではCIBIC-plus（New York University clinician’s interview-based impression of change-plus（NYU CIBIC-plus）<sup>25)</sup>）を使用し、第III相試験（MEM-MD-02 及びMEM-MD-01）ではCIBIC-plus（Alzheimer’s disease cooperative study-clinical global impression of change（ADCS-CGIC）<sup>27)</sup>）を使用した

[2.7.3.1.1.3.6.2 項参照]。

#### 2.5.4.2.5.3 日常生活動作評価

国内主要 2 試験の後期第II相試験 (IE2101 二重盲検期) ではADCS ADL-J<sup>23)</sup>を使用した  
第III相試験 (IE3501) では日常生活動作評価を設定しなかった [2.7.3.1.1.3.6.3 項参照]。

海外主要 3 試験では、Alzheimer’s disease cooperative study-activities of daily living inventory (ADCS-ADL)<sup>28)</sup>の 45 項目を 19 項目に組み換えて構成した中等度から高度AD用の Alzheimer’s disease cooperative study -activities of daily living (19 items) (ADCS-ADL<sub>19</sub>) を使用した [2.7.3.1.1.3.6.3 項参照]。

#### 2.5.4.2.5.4 主要評価項目及び副次評価項目

国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験における主要評価項目及び副次評価項目を [表 2.5.4.2-1] に示す。

表 2.5.4.2-1 国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験における主要評価項目及び副次評価項目

	試験名 [資料番号]	解析対象 集団	主要評価項目	副次評価項目
国内 主要 2 試験	後期第II相試験 (IE2101 二重盲検期) [5.3.5.1.1]	FAS PPS	SIB-J ADCS ADL-J	CIBIC plus-J、NPI <sup>a)</sup> 、MMSE、FAST
	第III相試験 (IE3501) [5.3.5.1.2]	FAS	SIB-J Modified CIBIC plus-J	—
海外 主要 3 試験	第III相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期) [5.3.5.1.6]	ITT TPP	CIBIC-plus (NYU CIBIC-plus) ADCS-ADL <sub>19</sub>	SIB、MMSE、FAST、GDS <sup>b)</sup> 、 ADCS-ADL <sub>ssr</sub> 、NPI (患者評価)、 NPI (介護者評価)
	第III相試験 (MEM-MD-02) [5.3.5.1.7]	ITT	SIB ADCS-ADL <sub>19</sub>	CIBIC-plus (ADCS-CGIC) NPI、FAST、BGP <sup>c)</sup> (合計)、 BGP (介護依存度)、BGP (認知機能)
	第III相試験 (MEM-MD-01) [5.3.5.1.8]	ITT	SIB ADCS-ADL <sub>19</sub>	CIBIC-plus (ADCS-CGIC) NPI、FAST、BGP (合計)、 BGP (介護依存度)、BGP (認知機能)

a) The neuropsychiatric inventory<sup>29),30)</sup>

b) Global deterioration scale<sup>31),32)</sup>

c) Behavioural rating scale for geriatric patients<sup>33),34),35)</sup>

### 2.5.4.3 有効性データの解析

国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験における有効性データの解析対象集団及び解析方法を以下に示す。

#### 2.5.4.3.1 解析対象集団

国内主要 2 試験において、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）では、Full analysis set（FAS）及び Per protocol set（PPS）の 2 つの集団を有効性解析対象集団とした。一方、第 III 相試験（IE3501）では FAS のみを有効性解析対象集団とした。

海外主要 3 試験においては、第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）では Intention to treat（ITT）及び Treated per protocol（TPP）の 2 つの集団を、第 III 相試験（MEM-MD-02 及び MEM-MD-01）では ITT を有効性解析対象集団とした。

#### 2.5.4.3.2 解析方法

国内主要 2 試験において、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）の有効性解析は FAS 及び PPS に対して行い、FAS については Observed case（OC）解析及び Last observation carried forward（LOCF）解析の両方を用いた。第 III 相試験（IE3501）の有効性解析は、FAS に対して OC 解析及び LOCF 解析の両方を用い、OC 解析を主解析とした。

海外主要 3 試験の有効性解析は、ITT に対して LOCF 解析と OC 解析の両方を用い、LOCF 解析を主解析とした。

国内主要 2 試験の後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）では、SIB-J 及び ADCS ADL-J の各評価時点のスコア変化量（試験開始時と評価時のスコアの差）について、プラセボ群、メマンチン塩酸塩 10 mg/日群及びメマンチン塩酸塩 20 mg/日群に対する対比係数（-1, 0, 1）を主要な対比、対比係数（-2, 1, 1）を副次的な対比として分散分析により用量反応性の対比検定を行い、プラセボ群に対する各投与群の優越性の検討では Wilcoxon 検定を行った。また、CIBIC plus-J の各評価時点の全般的臨床症状評価については、同じ対比係数を用いて分散分析により用量反応性の対比検定を行い、プラセボ群に対する各投与群の優越性の検討では Wilcoxon 検定を行った。第 III 相試験（IE3501）では SIB-J の各評価時点のスコア変化量について Wilcoxon 検定を、Modified CIBIC plus-J の各評価時点の全般的臨床症状評価について Mantel 検定を行い、それぞれプラセボ群に対する優越性を検討した。

海外主要 3 試験において、第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）ではいずれの評価も Wilcoxon 検定を行い、プラセボ群に対する優越性を検討した。第 III 相試験（MEM-MD-02 及び MEM-MD-01）では、ADCS-ADL<sub>19</sub> 及び SIB については共分散分析を、CIBIC-plus（ADCS-CGIC）については Cochran-Mantel Haenszel（CMH）検定を行い、それぞれプラセボ群に対する優越性を検討した。

#### 2.5.4.4 試験対象集団

国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験の試験対象集団の概要を以下に示す。

##### 2.5.4.4.1 被験者の内訳

国内主要 2 試験について、後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) では、前観察期に組み入れられた例数が 353 例、二重盲検期の組み入れ例数が 315 例 (プラセボ群 108 例、メマンチン塩酸塩 10 mg/日群 107 例、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 100 例)、有効性解析対象例数 (FAS) がプラセボ群 1 例を除いた 314 例であった。中止例数は、プラセボ群 21 例 (19.4%)、メマンチン塩酸塩 10 mg/日群 14 例 (13.1%)、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 16 例 (16.0%) であった。第 III 相試験 (IE3501) では、前観察期組み入れ例数が 482 例、二重盲検期組み入れ例数が 432 例 (プラセボ群 211 例、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 221 例)、有効性解析対象例数 (FAS) が 426 例 (プラセボ群 208 例、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 218 例) であり、中止例数は、プラセボ群 33 例 (15.6%)、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 29 例 (13.1%) であった。

海外主要 3 試験について、第 III 相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期)、第 III 相試験 (MEM-MD-02) 及び第 III 相試験 (MEM-MD-01) の有効性解析対象例数 (ITT) は、それぞれ 252 例 (プラセボ群 126 例、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 126 例)、395 例 (プラセボ群 197 例、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 198 例) 及び 336 例 (プラセボ群 165 例、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 171 例) であった。中止例数は、第 III 相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期) ではプラセボ群 42 例 (33.3%)、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 29 例 (23.0%)、第 III 相試験 (MEM-MD-02) ではプラセボ群 51 例 (25.4%)、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 30 例 (14.9%) 及び第 III 相試験 (MEM-MD-01) ではプラセボ群 46 例 (26.7%)、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 44 例 (24.7%) であった。

##### 2.5.4.4.2 被験者背景

国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験の被験者背景を [表 2.5.4.4-1] に示す。国内主要 2 試験のうち、後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) では、性別は女性 70.7%、男性 29.3%、平均年齢 (年齢範囲) は 73.3 歳 (51~98 歳) であった。第 III 相試験 (IE3501) では、女性 64.3%、男性 35.7%、平均年齢 (年齢範囲) は 74.6 歳 (50~99 歳) であった。

前治療薬としてドネペジル塩酸塩が使用されていた被験者の割合 (使用率) は、後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) 50.3%、第 III 相試験 (IE3501) 67.4% であった。合併症を有する被験者は、後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) 76.1%、第 III 相試験 (IE3501) 93.9% であった。これらの被験者背景は国内主要 2 試験と同様であるだけでなく、海外主要 3 試験でも同様であった。なお、海外の第 III 相試験 (MEM-MD-02) はドネペジル塩酸塩の 6 ヶ月以上の使用例を対象としているため、前治療薬としてのドネペジル塩酸塩の使用率は 100% であった。

表 2.5.4.4-1 国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験の被験者背景

試験番号		国内主要 2 試験		海外主要 3 試験		
		IE2101 二重盲検期	IE3501	MRZ90001- 9605 二重盲検期	MEM-MD-02	MEM-MD-01
有効性解析 対象例数		314	426	252	395	336
性別	男性	92 (29.3%)	152 (35.7%)	82 (32.5%)	137 (34.7%)	97 (28.9%)
	女性	222 (70.7%)	274 (64.3%)	170 (67.5%)	258 (65.3%)	239 (71.1%)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	73.3 ± 9.4	74.6 ± 8.4	76.1 ± 8.1	75.5 ± 8.6	78.1 ± 7.9
	範囲	51~98	50~99	50~93	50~93	51~97
ドネペジル塩酸塩 前治療薬あり		158 (50.3%)	287 (67.4%)	145 (57.5%)	395 (100.0%)	178 (53.0%)
合併 症 <sup>a)</sup>	あり	239 (76.1%)	400 (93.9%)	251 (99.6%)	401 (99.5%)	349 (99.7%)
	なし	75 (23.9%)	26 (6.1%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)

a) MEM-MD-02 及び MEM-MD-01 は安全性解析対象集団での例数

[資料番号 5.3.5.1.1] の表 11.2-1、[資料番号 5.3.5.1.2] の表 11.2-1、[資料番号 5.3.5.1.6] の Table 11.1, Table 11.2, 14.1 の Table 2.2.2.1、[資料番号 5.3.5.1.7] の Panel 7 及び [資料番号 5.3.5.1.8] の 14.1 の Table 2.1B より作成及び改変

#### 2.5.4.4.3 市販後に使用が予想される患者集団との差異

国内主要 2 試験の試験対象集団は、神経内科医、精神科医等により診断基準に基づいて AD と診断された患者である。市販後に使用される患者集団も AD と診断された同様な集団となるため、患者集団における差異は生じないものとする。

投与開始時期（患者の重症度）について、国内主要 2 試験の試験対象集団の重症度の範囲は「中等度及び高度アルツハイマー型認知症」と考えられ、添付文書（案）の効能・効果においては、患者の重症度の範囲は「中等度及び高度アルツハイマー型認知症」としている。したがって、試験対象集団と市販後に使用される患者集団との差異は生じないものと考えられる。

投与終了時期について、AD は進行性の慢性疾患であるため、市販後では、国内主要 2 試験での投与期間（24 週間）よりも長期的に使用されることとなる。その場合、患者本人が対話可能で診療を継続できる段階では、国内主要 2 試験の試験対象集団と重症度に差異はないと考えるが、患者の病態が進行すると、国内主要 2 試験の試験対象集団よりも重症度が高度に進行した「重症患者」に対しても継続して使用される可能性がある。投与終了の判断基準を明確に規定することはできないが、AD の進行により問診が困難となる時期（FAST ステージ 7b 以上等）、患者が外来不能となる時期（FAST ステージ 7c~7f 等）などは、有効性を検討した臨床試験で検討を行っていないことから投与終了時期としての目安になると考えられた。なお、本邦において 1 年を超える長期的な有効性については検討していないが、患者本人／家族並びに治験責任医師等により使用継続の要望があるため、長期投与試験（IE2301 及び IE3503 中間報告）を実施し、長期投与の安全性について検討している [資料番号 5.3.5.2.4, 5.3.5.4.2 参照]。その成績の概要は「臨床的安全性」に記載

した [2.7.4.1.1.3.6 項参照]。

#### 2.5.4.5 有効性の結果

##### 2.5.4.5.1 国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験における有効性の結果

国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験におけるメマンチン塩酸塩 20 mg/日群とプラセボ群の投与 24 週後の主要評価項目及び副次評価項目の結果を [表 2.5.4.5-1, 表 2.5.4.5-2] に示す (海外の第III相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期) については投与 28 週後の結果を 24 週後として記載)。

後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) では、主要評価項目のうちの認知機能評価である SIB-J の投与 24 週後のスコア変化量において、メマンチン塩酸塩 10 mg/日群と 20 mg/日群に用量反応性が認められ、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間には有意差が認められた。もう 1 つの主要評価項目の日常生活動作評価である ADCS ADL-J の投与 24 週後のスコア変化量においては、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差は認められなかった。副次評価項目では、全般的臨床症状評価である CIBIC plus-J の投与 24 週後評価において、メマンチン塩酸塩 10 mg/日群と 20 mg/日群に用量反応性は認められなかったが、混合効果モデル (投与期間を通しての群間比較) では用量反応性が認められた。また、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差は認められなかったものの悪化の程度は小さく、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群がプラセボ群を上回った。他の副次評価項目では、簡易認知機能検査の MMSE 及び日常生活動作評価である FAST において、投与 24 週後のスコア変化量で用量反応性が認められ、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められた [2.7.3.2.1.1 項参照]。

第 III 相試験 (IE3501) では、主要評価項目のうちの認知機能評価である SIB-J の投与 24 週後のスコア変化量において、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められた。もう 1 つの主要評価項目の全般的臨床症状評価である Modified CIBIC plus-J の投与 24 週後評価においては、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差は認められなかったものの、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群は悪化の程度は小さく、プラセボ群を上回った [2.7.3.2.1.2 項参照]。

第 III 相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期) では、主要評価項目である ADCS-ADL<sub>19</sub> 及び CIBIC-plus において、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められ (CIBIC-plus では OC 解析のみ)、メマンチン塩酸塩のプラセボに対する優越性が示唆された。また、副次評価項目である SIB 及び FAST においてもプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められた [2.7.3.2.2.1 項参照]。

第 III 相試験 (MEM-MD-02) では、主要評価項目である SIB 及び ADCS-ADL<sub>19</sub> において、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められ、メマンチン塩酸塩のプラセボに対する優越性が検証された。また、副次評価項目である CIBIC-plus、行動障害・精神症状評価である NPI 及び介護依存度等を評価する BGP においてもプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められた [2.7.3.2.2.2 項参照]。

第 III 相試験 (MEM-MD-01) では、いずれの評価項目においてもプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差は認められなかった [2.7.3.2.2.3 項参照]。

表 2.5.4.5-1 国内主要 2 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果 (投与 24 週後)

試験 番号	有効性評価項目		プラセボ群		メマンチン塩酸塩 20 mg/日群		p 値 <sup>a)</sup>
			症例数	平均値 ± 標準偏差	症例数	平均値 ± 標準偏差	
IE2101 二重 盲検期	主要 評価	SIB-J (OC)	85	-3.71 ± 10.01	83	0.39 ± 6.56	0.003
		(LOCF)	107	-3.42 ± 9.84	100	0.10 ± 6.54	0.005
		ADCS ADL-J (OC)	85	-2.19 ± 5.37	83	-1.63 ± 6.13	0.898
		(LOCF)	107	-1.64 ± 5.61	100	-1.65 ± 6.18	0.838
	副次 評価	CIBIC plus-J (OC)	85	4.69 ± 1.31	83	4.36 ± 1.64	0.250
		(LOCF)	107	4.62 ± 1.26	100	4.38 ± 1.55	0.339
		NPI (OC)	85	-0.91 ± 9.10	83	-2.06 ± 9.39	0.660
		(LOCF)	107	-0.38 ± 9.92	100	-1.73 ± 8.90	0.456
		MMSE (OC)	84	-1.26 ± 2.74	83	0.08 ± 2.61	<0.001
		(LOCF)	107	-0.92 ± 2.71	100	-0.02 ± 2.66	0.010
IE3501	主要 評価	FAST (OC)	86	0.10 ± 1.14	83	-0.46 ± 1.43	0.010
		(LOCF)	107	0.13 ± 1.07	100	-0.31 ± 1.43	0.017
		SIB-J (OC)	175	-5.18 ± 11.66	193	-0.65 ± 9.74	<0.001
		(LOCF)	206	-4.87 ± 11.66	218	-0.42 ± 9.87	<0.001
		CIBIC plus-J <sup>b)</sup> (OC)	177	4.58 ± 1.01	190	4.47 ± 1.07	0.319
		(LOCF)	208	4.65 ± 1.04	217	4.48 ± 1.08	0.108

a) IE2101 は Wilcoxon 検定、IE3501 の SIB-J は Wilcoxon 検定、Modified CIBIC plus-J は Mantel 検定

b) Modified CIBIC plus-J

CIBIC plus-J を除くパラメータは投与開始時からのスコア変化量を示す

[資料番号 5.3.5.1.1] の表 14.2.1.1.3, 表 14.2.1.2.3, 表 14.2.2.1.1G, 表 14.2.2.1.3G, 表 14.2.2.2.3, 表 14.2.2.3.3, 表 14.2.2.4.3 及び [資料番号 5.3.5.1.2] の表 11.4-1, 表 11.4-2, 表 11.4-3, 表 11.4-4 より作成

表 2.5.4.5-2 海外主要 3 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果（投与 24 週後）

試験番号	有効性評価項目	プラセボ群		メマンチン塩酸塩 20 mg/日群		p 値 <sup>a)</sup>	
		症例数	平均値 ± 標準偏差	症例数	平均値 ± 標準偏差		
MRZ 90001- 9605 二重 盲検期	主要 評価	CIBIC-plus <sup>b)</sup> (OC)	84	4.74 ± 1.13	97	4.38 ± 1.12	0.025
		(LOCF)	126	4.73 ± 1.07	126	4.48 ± 1.09	0.064
	副次 評価	ADCS-ADL <sub>19</sub> (OC)	84	-5.86 ± 6.78	97	-2.49 ± 6.27	0.003
		(LOCF)	126	-5.08 ± 6.30	126	-3.02 ± 6.75	0.022
		SIB (OC)	83	-10.16 ± 12.66	96	-4.46 ± 11.48	0.002
		(LOCF)	126	-9.84 ± 13.43	126	-3.93 ± 11.26	<0.001
		MMSE (OC)	82	-0.94 ± 3.09	97	-0.57 ± 2.61	0.676
		(LOCF)	126	-1.14 ± 3.00	126	-0.52 ± 2.38	0.192
		FAST (OC)	84	0.51 ± 1.38	97	0.10 ± 1.24	0.007
		(LOCF)	126	0.52 ± 1.35	126	0.20 ± 1.22	0.020
		GDS (OC)	84	0.19 ± 0.48	97	0.08 ± 0.49	0.162
		(LOCF)	126	0.19 ± 0.47	126	0.10 ± 0.46	0.124
		ADCS-ADL <sub>ssr</sub> (OC)	84	13.71 ± 3.45	97	14.66 ± 2.92	0.093
		(LOCF)	126	13.98 ± 3.38	126	14.48 ± 3.17	0.292
		NPI (患者評価) (OC)	84	2.89 ± 16.13	97	0.09 ± 15.92	0.598
(LOCF)	126	3.63 ± 15.62	126	0.44 ± 15.38	0.371		
NPI (介護者評価) (OC)	76	-1.13 ± 8.58	90	1.69 ± 8.10	0.020		
(LOCF)	126	0.00 ± 8.33	126	1.52 ± 8.03	0.116		
MEM- MD-02	主要 評価	SIB (OC)	153	-2.05 ± 8.78	171	1.20 ± 7.85	<0.001
		(LOCF)	196	-2.30 ± 8.99	198	1.05 ± 7.94	<0.001
		ADCS-ADL <sub>19</sub> (OC)	152	-3.01 ± 5.61	172	-1.45 ± 6.34	0.020
		(LOCF)	197	-3.18 ± 6.03	198	-1.84 ± 6.46	0.028
	副次 評価	CIBIC-plus <sup>c)</sup> (OC)	152	4.64 ± 1.07	172	4.38 ± 1.06	0.028
		(LOCF)	196	4.66 ± 1.05	198	4.41 ± 1.05	0.027
		NPI (OC)	152	2.78 ± 13.48	171	-0.75 ± 11.03	0.010
		(LOCF)	189	3.60 ± 13.97	193	-0.24 ± 11.16	0.002
		BGP (合計) (OC)	151	2.81 ± 6.33	172	0.73 ± 5.35	<0.001
		(LOCF)	179	3.06 ± 6.34	185	1.04 ± 5.50	<0.001
		BGP (介護依存度) (OC)	151	2.05 ± 4.69	172	0.59 ± 4.35	0.001
		(LOCF)	179	2.20 ± 4.76	185	0.81 ± 4.44	0.001
		BGP (認知機能) (OC)	151	0.40 ± 1.50	172	0.09 ± 1.41	0.048
		(LOCF)	179	0.45 ± 1.47	185	0.16 ± 1.42	0.035
		FAST (OC)	152	0.39 ± 1.45	172	0.34 ± 1.50	0.776
(LOCF)	180	0.44 ± 1.51	185	0.41 ± 1.57	0.990		
MEM- MD-01	主要 評価	SIB (OC)	126	-2.5 ± 8.6	131	-1.5 ± 11.6	0.617
		(LOCF)	165	-2.6 ± 8.6	170	-1.7 ± 11.4	0.616
		ADCS-ADL <sub>19</sub> (OC)	127	-1.9 ± 5.4	133	-1.1 ± 6.3	0.188
		(LOCF)	165	-2.1 ± 5.5	171	-1.5 ± 6.8	0.282
	副次 評価	CIBIC-plus <sup>c)</sup> (OC)	127	4.6 ± 1.0	134	4.3 ± 1.1	0.089
		(LOCF)	163	4.6 ± 1.0	171	4.3 ± 1.0	0.182
		NPI (OC)	127	0.5 ± 13.8	133	-2.1 ± 15.1	0.782
		(LOCF)	154	-0.2 ± 14.5	161	-1.0 ± 15.9	0.963
		BGP (合計) (OC)	127	1.2 ± 5.2	133	0.3 ± 6.2	0.312
		(LOCF)	141	1.4 ± 5.2	151	0.6 ± 6.1	0.197
		BGP (介護依存度) (OC)	127	1.1 ± 3.9	133	0.3 ± 4.6	0.138
		(LOCF)	141	1.4 ± 3.9	151	0.5 ± 4.6	0.076
		BGP (認知機能) (OC)	127	0.2 ± 1.5	132	0.2 ± 1.6	0.924
		(LOCF)	141	0.2 ± 1.6	150	0.2 ± 1.5	0.814
		FAST (OC)	127	0.5 ± 1.4	133	0.2 ± 1.4	0.074
(LOCF)	141	0.6 ± 1.4	151	0.3 ± 1.5	0.093		

ADCS-ADL<sub>ssr</sub> : Alzheimer's disease cooperative study -activities of daily living -sum scores of responses

CIBIC plus-J を除くパラメータは投与開始時からのスコア変化量を示す。

a) MRZ90001-9605 は Wilcoxon-Mann-Whitney の検定、MEM-MD-02 及び MEM-MD-01 の CIBIC-plus は CMH 法、CIBIC-plus 以外は 2 元配置共分散分析 (ANCOVA) 法による最小二乗平均値の差の検定

b) NYU CIBIC-plus c) ADCS-CGIC

[資料番号 5.3.5.1.6] の Table 11.4, 11.5, Section 14.2 Table 2.2.1, 3.1, 4.1, 5.1, 6.1, 7.1.1, 7.2.1、  
[資料番号 5.3.5.1.7] の Table 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8 及び [資料番号 5.3.5.1.8] の 14.1 Table 6.1A, 6.1B, 6.2A, 6.2B, 6.3A, 6.3B, 6.4A, 6.4B, 6.5A, 6.5B, 6.6A, 6.6B, 6.7A, 6.7B, 6.8A, 6.8B より作成

#### 2.5.4.5.2 国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験における認知機能評価と全般的臨床症状評価の結果の比較

第 III 相試験 (IE3501) で主要評価項目に設定した認知機能評価及び全般的臨床症状評価について、国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験を対象に比較検討を行った。

検討に際しては、各臨床試験のメマンチン塩酸塩 20 mg/日群のみを対象とし、メマンチン塩酸塩群と表記した。また、有効性評価項目については、国内主要 2 試験で使用した認知機能評価 (SIB-J) 及び海外臨床試験で使用した認知機能評価 (SIB) を SIB と統一表記し、後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) で使用した全般的臨床症状評価 (CIBIC plus-J)、第 III 相試験 (IE3501) で使用した全般的臨床症状評価 (Modified CIBIC plus-J)、及び海外主要 3 試験で使用した全般的臨床症状評価 (CIBIC-plus (NYU CIBIC-plus 及び ADCS-CGIC)) を CIBIC-plus と統一表記した。なお、海外の第 III 相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期) では投与 28 週後の結果であるが、比較検討の表では他の試験に合わせて投与 24 週後として集計した。

##### 2.5.4.5.2.1 認知機能評価

###### 2.5.4.5.2.1.1 国内主要 2 試験における認知機能評価の結果

後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) では、投与 24 週後の SIB のスコア変化量においてプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間の差は 4.09 点であり、両群間に有意差が認められた ( $p=0.0029$ 、OC 解析)。LOCF 解析でも同様の結果であった ( $p=0.0051$ ) [図 2.5.4.5-1、表 2.5.4.5-3、2.7.3.2.1.1 項参照]。

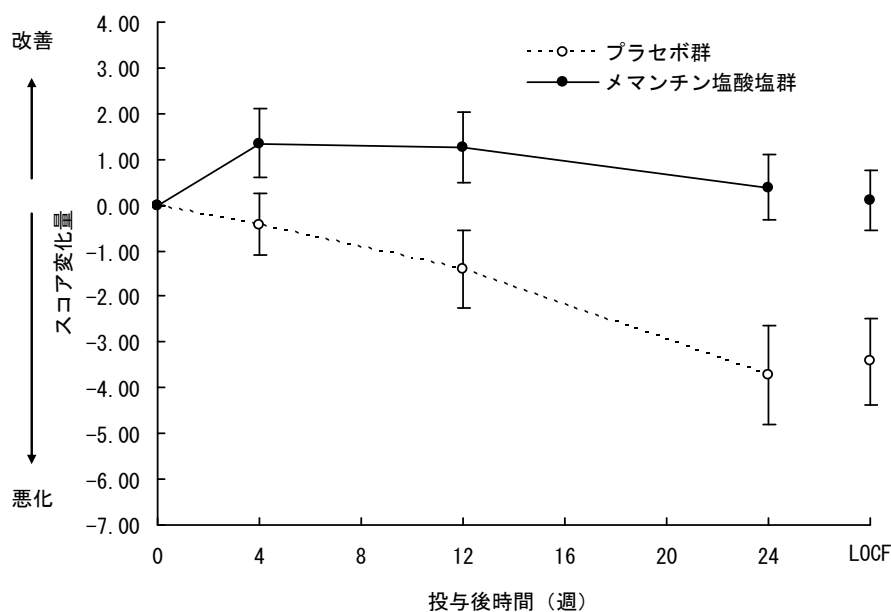


図 2.5.4.5-1 後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) の SIB スコア変化量の経時的推移 (平均値 ± 標準偏差) (OC 及び LOCF)

[資料番号 5.3.5.1.1] の図 11.4-4, 図 11.4-5 より作成

表 2.5.4.5-3 後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) の SIB スコア変化量 (投与 24 週後) (FAS (OC 及び LOCF))

		OC	LOCF
プラセボ群	症例数	85	107
	平均値 ± 標準偏差	-3.71 ± 10.01	-3.42 ± 9.84
	中央値	-2.00	-2.00
	最小値, 最大値	-34, 27	-34, 27
メマンチン塩酸塩群	症例数	83	100
	平均値 ± 標準偏差	0.39 ± 6.56	0.10 ± 6.54
	中央値	1.00	0.00
	最小値, 最大値	-17, 14	-17, 14
メマンチン塩酸塩群 - プラセボ群	平均値の差 (95%信頼区間)	4.09 (1.51, 6.68)	3.52 (1.21, 5.83)
p 値 <sup>a)</sup>		0.0029	0.0051

a) Wilcoxon 検定

[資料番号 5.3.5.1.1] の表 14.2.1.2.3 を改変

第III相試験 (IE3501) では、投与 24 週後の SIB のスコア変化量においてプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間の差は 4.53 点であり、両群間に有意差が認められた (p=0.0001、OC 解析)。LOCF 解析でも同様の結果であった (p<0.0001) [図 2.5.4.5-2, 表 2.5.4.5-4, 2.7.3.2.1.2 項参照]。

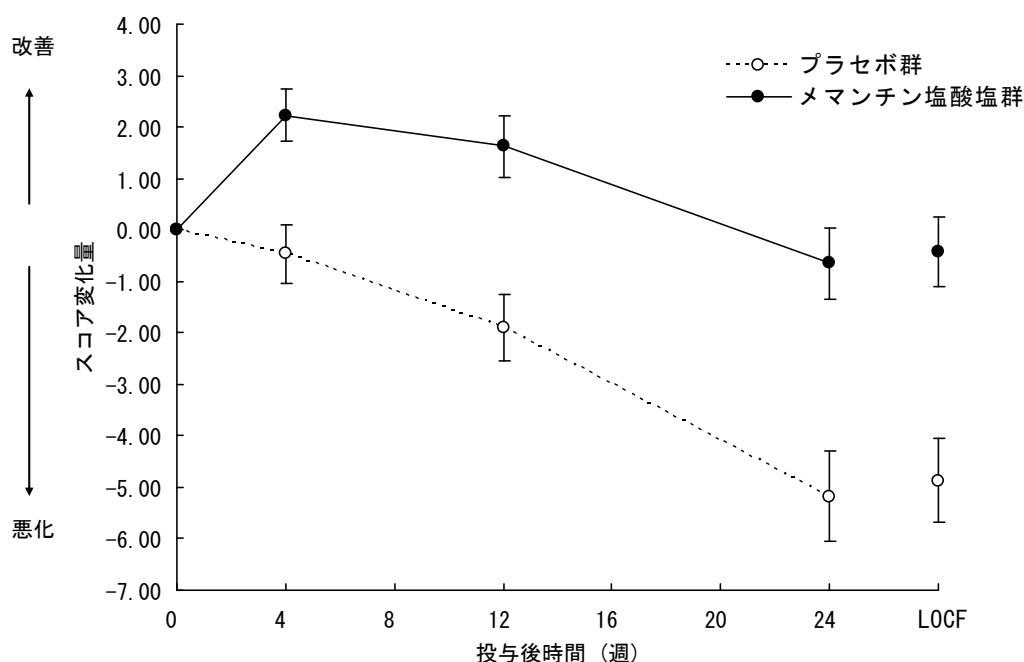


図 2.5.4.5-2 第 III 相試験 (IE3501) の SIB スコア変化量の経時的推移 (平均値 ± 標準誤差) (OC 及び LOCF)

[資料番号 5.3.5.1.2] の図 11.4-1, 図 11.4-2 より作成

表 2.5.4.5-4 第 III 相試験 (IE3501) の SIB スコア変化量 (投与 24 週後) (FAS (OC 及び LOCF))

		OC	LOCF
プラセボ群	症例数	175	206
	平均値 ± 標準偏差	-5.18 ± 11.66	-4.87 ± 11.66
	中央値	-4.00	-3.00
	最小値, 最大値	-44, 26	-44, 26
メマンチン塩酸塩群	症例数	193	218
	平均値 ± 標準偏差	-0.65 ± 9.74	-0.42 ± 9.87
	中央値	0.00	1.00
	最小値, 最大値	-45, 32	-45, 32
メマンチン塩酸塩群 - プラセボ群	平均値の差 (95%信頼区間)	4.53 (2.33, 6.72)	4.46 (2.40, 6.51)
p 値 <sup>a)</sup>		0.0001	<0.0001

a) Wilcoxon 検定

[資料番号 5.3.5.1.2] の表 11.4-1, 表 11.4-2 より作成

以上、SIB のスコア変化量において、国内主要 2 試験で共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められ、AD の中核症状である認知機能障害に対するメマンチン塩酸塩の有効性が認められた。また、スコア変化量の経時的推移でもメマンチン塩酸塩群はプラセボ群に比べて悪化の程度は小さく、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った。

## 2.5.4.5.2.1.2 海外主要3試験における認知機能評価の結果

第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）では、投与 28 週後のSIBのスコア変化量においてプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間の差は 5.91 点であり、両群間に有意差が認められた ( $p=0.0003$ 、LOCF解析)。OC解析でも同様の結果であった ( $p=0.0018$ ) [表 2.5.4.5-5参照]。また、SIBのスコア変化量の経時的推移では、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った [2.7.3.2.2.1 項参照]。

第III相試験（MEM-MD-02）では、投与 24 週後のSIBのスコア変化量においてプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間の差は 3.35 点であり、両群間に有意差が認められた ( $p<0.001$ 、LOCF解析)。OC解析でも同様の結果であった ( $p<0.001$ ) [表 2.5.4.5-6参照]。また、SIBのスコア変化量の経時的推移では、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った [2.7.3.2.2.2 項参照]。

第III相試験（MEM-MD-01）では、投与 24 週後のSIBのスコア変化量においてプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間の差は 0.89 点であり、両群間に有意差が認められなかった ( $p=0.616$ 、LOCF解析)。OC解析でも同様の結果であった ( $p=0.617$ ) [表 2.5.4.5-7参照]。しかし、SIBのスコア変化量の経時的推移では、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った [2.7.3.2.2.3 項参照]。SIBのスコア変化量において有意な差が認められなかったことから、投与 24 週後のLOCF解析及びOC解析におけるSIBスコアを解析するために用いた 2 元配置共分散分析（ANCOVA）モデルの結果の妥当性を確認するため、ANCOVAモデルにおける残差の正規性を検定したところ、投与 18 週後を除く評価時点で正規性の仮説は否定された。そこで、残差の非正規性がANCOVAモデルに与えた影響を調べるため、データの正規性の前提を必要としないWilcoxonの順位和検定を用いて、SIBの投与前からのスコア変化量について群間差の検定を行った。その結果、Wilcoxonの順位和検定ではメマンチン塩酸塩群は投与 24 週後を含むすべての評価時点において、プラセボ群に比べて有意 ( $p<0.05$ ) に優れていることが示された（LOCF解析及びOC解析）。

表 2.5.4.5-5 第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）の SIB スコア変化量（投与 28 週後）（ITT（OC 及び LOCF））

		OC	LOCF
プラセボ群	症例数	83	126
	平均値± 標準偏差	-10.16 ± 12.66	-9.84 ± 13.43
	中央値	-9.00	-9.00
メマンチン塩酸塩群	症例数	96	126
	平均値± 標準偏差	-4.46 ± 11.48	-3.93 ± 11.26
	中央値	-3.00	-3.00
メマンチン塩酸塩群- プラセボ群	平均値の差 (95%信頼区間)	5.70 (2.14, 9.26)	5.91 (2.84, 8.99)
p 値 <sup>a)</sup>		0.0018	0.0003

a) Wilcoxon 検定

[資料番号 5.3.5.1.6] の Section 14.2 TABLE 3.1 を改変

表 2.5.4.5-6 第III相試験 (MEM-MD-02) のSIBスコア変化量 (投与24週後) ((ITT (OC及びLOCF))

		OC	LOCF
プラセボ群	症例数	153	196
	平均値±標準偏差	-2.05 ± 8.78	-2.30 ± 8.99
	中央値	0.0	0.0
メマンチン塩酸塩群	症例数	171	198
	平均値±標準偏差	1.20 ± 7.85	1.05 ± 7.94
	中央値	1.0	1.0
メマンチン塩酸塩群- プラセボ群	平均値の差 (95%信頼区間)	3.24 (1.43, 5.06)	3.35 (1.67, 5.03)
p値 <sup>a)</sup>		<0.001	<0.001

a) ANCOVA法による最小二乗平均値の差の検定

[資料番号 5.3.5.1.7] の14章 Table3.2を改変

表 2.5.4.5-7 第III相試験 (MEM-MD-01) のSIBスコア変化量 (投与24週後) (ITT (OC及びLOCF))

		OC	LOCF
プラセボ群	症例数	126	165
	平均値 ± 標準偏差	-2.46 ± 8.61	-2.64 ± 8.59
	中央値	-1.0	-1.0
メマンチン塩酸塩群	症例数	131	170
	平均値 ± 標準偏差	-1.53 ± 11.65	-1.75 ± 11.44
	中央値	1.0	1.0
メマンチン塩酸塩群- プラセボ群	平均値の差 (95%信頼区間)	0.93 (-1.60, 3.45)	0.89 (-1.29, 3.07)
p値 <sup>a)</sup>		0.617	0.616

a) ANCOVA法による最小二乗平均値の差の検定

[資料番号 5.3.5.1.8] の14.1 Table 6.1A, 6.1Bより作成

#### 2.5.4.5.2.1.3 5つの国内外の主要な臨床試験の認知機能評価の結果の比較

国内主要2試験及び海外主要3試験について、投与24週後(第III相試験(MRZ90001-9605二重盲検期)のみ投与28週後)のメマンチン塩酸塩のSIBにおける効果の大きさについて試験間の類似性を比較するために、各試験での治療効果の大きさとその信頼区間を並列に表示する統計手法であるフォレストプロットを用いて検討を行った。いずれの試験においても再現性良くメマンチン塩酸塩群の効果はプラセボ群を上回り、DerSimonian-Lairdの方法による均質性の検定結果は、OC解析でp=0.183、LOCF解析ではp=0.110であった。SIBにおける効果の大きさは、5つの国内外の主要な臨床試験で類似していることを示した[2.7.3.3.2.1.1項参照]。

#### 2.5.4.5.2.2 全般的臨床症状評価

##### 2.5.4.5.2.2.1 国内主要2試験における全般的臨床症状評価の結果

後期第II相試験(IE2101二重盲検期)では、投与24週後のCIBIC-plusの評価においてメマンチン塩酸塩群のプラセボ群に対する差は-0.33で、有意差は認められなかったものの

悪化の程度は小さく、メマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回った (p=0.2503、OC解析)。LOCF解析でも同様の結果であった (p=0.3392) [図 2.5.4.5-3, 表 2.5.4.5-8, 2.7.3.2.1.1 項参照]。

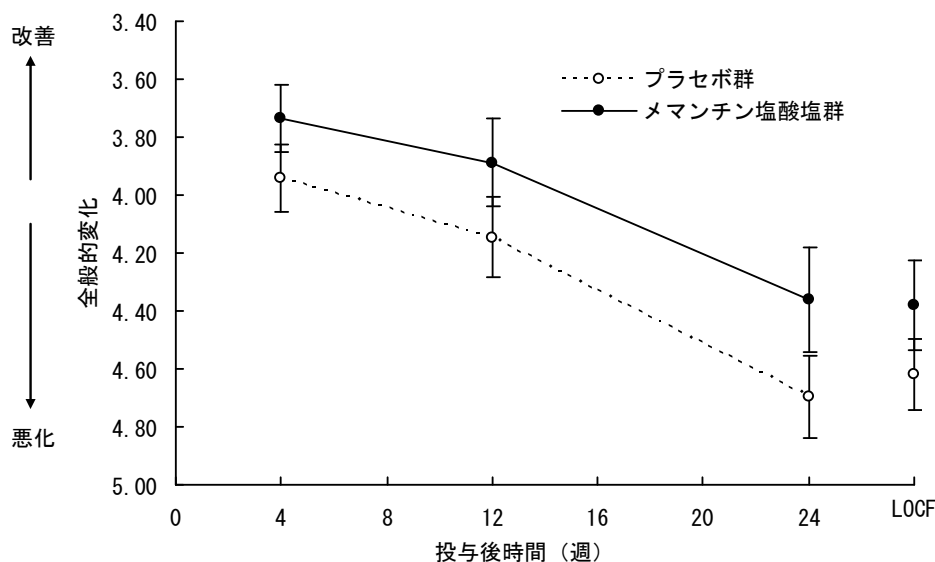


図 2.5.4.5-3 後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) の CIBIC-plus の経時的推移 (平均値 ± 標準誤差) (OC 及び LOCF)

[資料番号 5.3.5.1.1] の図 11.4-6, 図 11.4-7 より作成

表 2.5.4.5-8 後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) の CIBIC-plus (投与 24 週後) (FAS (OC 及び LOCF))

		OC	LOCF
プラセボ群	症例数	85	107
	平均値 ± 標準偏差	4.69 ± 1.31	4.62 ± 1.26
	中央値	5.00	5.00
	最小値, 最大値	1, 7	1, 7
メマンチン塩酸塩群	症例数	83	100
	平均値 ± 標準偏差	4.36 ± 1.64	4.38 ± 1.55
	中央値	5.00	5.00
	最小値, 最大値	1, 7	1, 7
メマンチン塩酸塩群-プラセボ群	平均値の差 (95%信頼区間)	-0.33 (-0.78, 0.12)	-0.24 (-0.62, 0.15)
p 値 <sup>a)</sup>		0.2503	0.3392

a) Wilcoxon 検定

[資料番号 5.3.5.1.1] の表 14.2.2.1.1G, 表 14.2.2.1.3G より作成

第III相試験 (IE3501) では、投与 24 週後のCIBIC-plusの評価においてメマンチン塩酸塩群のプラセボ群に対する差は-0.11 で、有意差は認められなかったものの悪化の程度は小さく、メマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回った (p=0.3189、OC解析)。LOCF解析でも

同様の結果であった (p=0.1083) [図 2.5.4.5-4, 表 2.5.4.5-9, 2.7.3.2.1.2 項参照]。

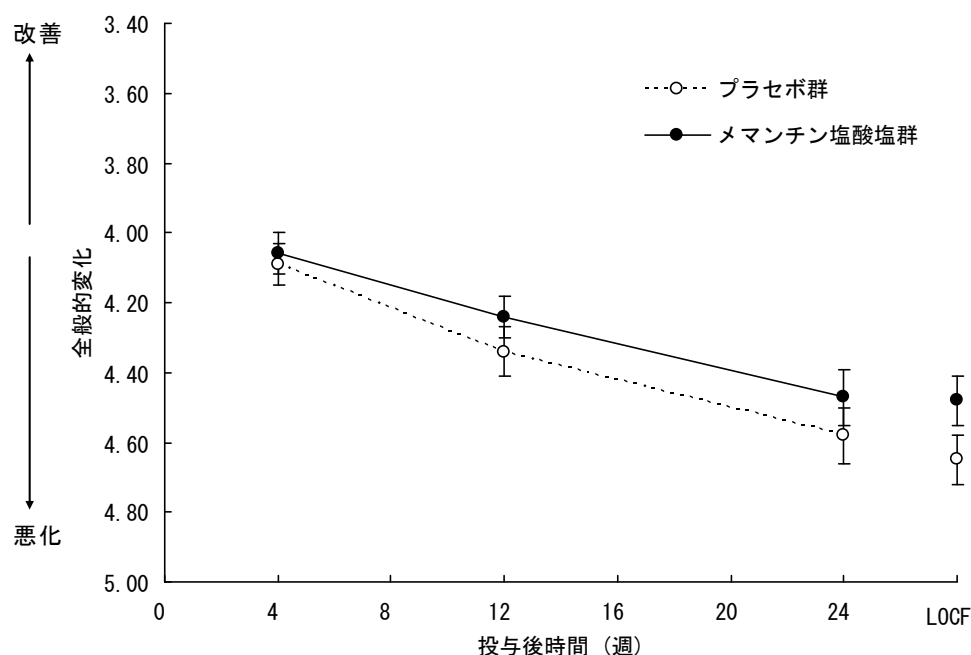


図 2.5.4.5-4 第 III 相試験 (IE3501) の CIBIC-plus の経時的推移 (平均値 ± 標準誤差) (OC 及び LOCF)

[資料番号 5.3.5.1.2] の図 11.4-3, 図 11.4-4 から作成

表 2.5.4.5-9 第 III 相試験 (IE3501) の CIBIC-plus (投与 24 週後) (FAS (OC 及び LOCF))

		OC	LOCF
プラセボ群	症例数	177	208
	平均値 ± 標準偏差	4.58 ± 1.01	4.65 ± 1.04
	中央値	5.00	5.00
	最小値, 最大値	2, 7	2, 7
メマンチン塩酸塩群	症例数	190	217
	平均値 ± 標準偏差	4.47 ± 1.07	4.48 ± 1.08
	中央値	5.00	5.00
	最小値, 最大値	2, 6	2, 7
メマンチン塩酸塩群-プラセボ群	平均値の差 (95%信頼区間)	-0.11 (-0.32, 0.11)	-0.17 (-0.37, 0.04)
p 値 <sup>a)</sup>		0.3189	0.1083

a) Mantel 検定

[資料番号 5.3.5.1.2] の表 11.4-3, 表 11.4-4 より作成

以上、CIBIC-plus において、国内主要 2 試験でプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差は認められなかったものの、メマンチン塩酸塩群の悪化の程度は小さく、プラセボ群を上回った。また、CIBIC-plus の経時的推移でもメマンチン塩酸塩群はプラセボ群に比べて悪化の程度は小さく、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った。

## 2.5.4.5.2.2.2 海外主要3試験における全般的臨床症状評価の結果

第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）では、投与 28 週後のCIBIC-plusの評価においてメマンチン塩酸塩群のプラセボ群に対する差は-0.25 で、有意差は認められなかったものの悪化の程度は小さく、メマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回った（ $p=0.0644$ 、LOCF解析）。OC解析では、メマンチン塩酸塩群とプラセボ群の間に有意差が認められた（ $p=0.0251$ ）[表 2.5.4.5-10参照]。また、CIBIC-plusの経時的推移では、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った [2.7.3.2.2.1 項参照]。

第III相試験（MEM-MD-02）では、投与 24 週後のCIBIC-plusの評価においてメマンチン塩酸塩群のプラセボ群に対する差は-0.25 で、メマンチン塩酸塩群とプラセボ群の間に有意差が認められた（ $p=0.027$ 、LOCF解析）。OC解析でも同様の結果であった（ $p=0.028$ ）[表 2.5.4.5-11参照]。また、CIBIC-plusの経時的推移では、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った [2.7.3.2.2.2 項参照]。

第III相試験（MEM-MD-01）では、投与 24 週後のCIBIC-plusの評価においてメマンチン塩酸塩群のプラセボ群に対する差は-0.22 で、有意差は認められなかったものの悪化の程度は小さく、メマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回った（ $p=0.182$ 、LOCF解析）。OC解析でも同様の結果であった（ $p=0.089$ ）[表 2.5.4.5-12参照]。また、CIBIC-plusの経時的推移では、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った [2.7.3.2.2.3 項参照]。

表 2.5.4.5-10 第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）のCIBIC-plus（投与 28 週後）（ITT（OC 及び LOCF））

		OC	LOCF
プラセボ群	症例数	84	126
	平均値 ± 標準偏差	4.74 ± 1.13	4.73 ± 1.07
	中央値	5.00	5.00
メマンチン塩酸塩群	症例数	97	126
	平均値 ± 標準偏差	4.38 ± 1.12	4.48 ± 1.09
	中央値	4.00	4.00
メマンチン塩酸塩群- プラセボ群	平均値の差 (95%信頼区間)	-0.36 (-0.69, -0.03)	-0.25 (-0.51, 0.02)
p 値 <sup>a)</sup>		0.0251	0.0644

a) Wilcoxon 検定

[資料番号 5.3.5.1.6] の Table 11.4, 11.5 より作成

表 2.5.4.5-11 第 III 相試験 (MEM-MD-02) の CIBIC-plus (投与 24 週後) (ITT (OC 及び LOCF))

		OC	LOCF
プラセボ群	症例数	152	196
	平均値 ± 標準偏差	4.64 ± 1.07	4.66 ± 1.05
	中央値	5.0	5.0
メマンチン塩酸塩群	症例数	172	198
	平均値 ± 標準偏差	4.38 ± 1.06	4.41 ± 1.05
	中央値	4.0	4.0
メマンチン塩酸塩群- プラセボ群	平均値の差 (95%信頼区間)	-0.26 (-0.49, -0.03)	-0.25 (-0.46, -0.04)
p 値 <sup>a)</sup>		0.028	0.027

a) CMH 検定

[資料番号 5.3.5.1.7] の 14 章 Table3.3 を改変

表 2.5.4.5-12 第 III 相試験 (MEM-MD-01) の CIBIC-plus (投与 24 週後) (ITT (OC 及び LOCF))

		OC	LOCF
プラセボ群	症例数	127	163
	平均値 ± 標準偏差	4.56 ± 1.04	4.56 ± 1.04
	中央値	4.0	4.0
メマンチン塩酸塩群	症例数	134	171
	平均値 ± 標準偏差	4.28 ± 1.07	4.35 ± 1.03
	中央値	4.0	4.0
メマンチン塩酸塩群- プラセボ群	平均値の差 (95%信頼区間)	-0.28 (-0.53, -0.02)	-0.22 (-0.44, 0.00)
p 値 <sup>a)</sup>		0.089	0.182

a) CMH 検定

[資料番号 5.3.5.1.8] の 14.1 Table 6.3A, 6.3B より作成

## 2.5.4.5.2.2.3 5 つの国内外の主要な臨床試験の全般的臨床症状評価の結果の比較

国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験について、メマンチン塩酸塩の投与 24 週後 (第 III 相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期) のみ投与 28 週後) の CIBIC-plus における効果の大きさについてフォレストプロットの手法で検討した。いずれの試験においても再現性良くメマンチン塩酸塩群の効果はプラセボ群を上回り、DerSimonian-Laird の方法による均質性の検定結果は、OC 解析で  $p=0.772$ 、LOCF 解析では  $p=0.981$  であった。CIBIC-plus における効果の大きさは、5 つの国内外の主要な臨床試験で類似していることを示した [2.7.3.3.2.1.2 項参照]。

### 2.5.4.5.3 国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験における認知機能評価と全般的臨床症状評価の部分集団における結果の比較

国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験の認知機能評価及び全般的臨床症状評価の層別解析を行い、特定集団での有効性について比較検討を行った。

検討に際しては、各臨床試験のメマンチン塩酸塩 20 mg/日群のみを対象とし、メマンチン塩酸塩群と表記した。また、有効性評価項目については、国内主要 2 試験で使用した認知機能評価（SIB-J）及び海外主要 3 試験で使用した認知機能評価（SIB）を SIB と統一表記し、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）で使用した全般的臨床症状評価（CIBIC plus-J）、第 III 相試験（IE3501）で使用した全般的臨床症状評価（Modified CIBIC plus-J）、及び海外主要 3 試験で使用した全般的臨床症状評価（CIBIC-plus（NYU CIBIC-plus 及び ADCS-CGIC））を CIBIC-plus と統一表記した。なお、海外の第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）では投与 28 週後の結果であるが、比較検討の表では他の試験に合わせて投与 24 週後として集計した。

#### 2.5.4.5.3.1 国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験における認知機能評価と全般的臨床症状評価の結果

層別した項目は、被験者背景の性別、年齢、ドネペジル塩酸塩前治療薬の有無、合併症の有無、MMSE スコア及び FAST ステージとした [2.7.3.3.2.3 項参照]。

認知機能評価（SIB）では、海外の第 III 相試験（MEM-MD-01）においてプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に差のない層が散見されたが、全体的にはいずれの試験、いずれの層においてもメマンチン塩酸塩群の効果はプラセボ群を上回り、国内主要 2 試験と海外主要 3 試験で類似した結果であった。

全般的臨床症状評価（CIBIC-plus）では、各試験とも結果にややバラツキが認められるが、国内主要 2 試験で認められた性別による違い（男性患者の方がメマンチン塩酸塩群とプラセボ群との差が大きい）以外は、国内及び海外において評価に大きく影響する背景はないと考えられた。また、開始時の MMSE スコア別及び FAST ステージ別でメマンチン塩酸塩群の有効性にバラツキが認められたが、症例数の少ない層があることを考慮すると、スコア又はステージ別の重症度によりメマンチン塩酸塩の有効性が異なるという一定の傾向はないと考えられた。

#### 2.5.4.5.3.2 国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価に影響を与えた要因

国内主要 2 試験については更に層別解析（追加の項目は外来の種別（在宅、施設）、発症年齢、デイケア・デイサービスの利用の有無、介護者性別及び介護者種別）を行い、全般的臨床症状評価（CIBIC-plus）の結果に影響を与えた要因について検討した [資料番号 5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2 参照]。前項を含めた結果から、両試験で共に、患者性別、介護者の種別及びデイケア・デイサービスの利用の有無において、メマンチン塩酸塩群の有効性に違いが認められた。

患者性別では、両試験で共に男性患者においてメマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回った。介護者の種別では、両試験で共に介護者が妻である場合にはプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められ、また、患者数は少ないが、介護者が専門介護者の場合もメマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回った [表 2.5.4.5-13参照]。介護者の種別でプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められた理由として、患者の妻は日ごろから患者の日常生活をよく見ており、患者を介護する時間が長いために患者に関する観察が十分にできた結果であると推察した。専門介護者については、業務として患者の状態や行動を注意深く観察しているだけでなく、認知症に関する専門的知識も有していることから正確な情報提供が行えたものと推察した。更に、患者性別での有効性の違いについては、男性患者の介護者のほとんど（約 85%）が患者の妻であったことから、上記のように男性患者への観察が十分に行われたためであり、性別という内因性要因ではなく、情報提供者である介護者の種別という外因性要因が主因であると推察した。

デイケア・デイサービスの利用の有無では、両試験で共にデイケア・デイサービスを利用していない患者の場合に、メマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回った。この理由として、デイケア・デイサービスを利用していない患者では介護者が患者に接する時間を多くとることができたため、患者に対する観察が十分にできた結果であると推察した。一方、デイケア・デイサービスを利用している患者では、その利用によって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し、またその正確性が損なわれる。そのため、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ず、適切な評価が行えなかったものと推察した。

第 III 相試験 (IE3501) の実施に際しては、後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) の全般的臨床症状評価 (CIBIC-plus) の評価に影響を及ぼしたと考えられた介護者の性別及びデイケア・デイサービスの利用の影響を排除し、CIBIC-plus 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方策を講じた。一つには、治験実施計画書に介護者の条件 (原則として日中週 3 日以上患者と過ごせる等) を設定した。全般的臨床症状評価は患者への問診からの情報と介護者から得られる情報に基づき評価を行う評価方法であるが、そのほとんどは介護者からの情報である。この点からも、評価に影響を及ぼしやすいと考えられる介護者についての対策が重要と判断した。また、1 週間のデイケア・デイサービスの内容及び頻度を変更しないことや、ショートステイの利用日数を制限することについても治験実施計画書に規定した [資料番号 5.3.5.1.2 参照]。しかしながら、このような対策を講じたにもかかわらず、第 III 相試験 (IE3501) の CIBIC-plus の結果は、介護者の種別とデイケア・デイサービスの利用の有無による影響を受けたと考えられたものであった。

以上から、国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価 (CIBIC-plus) の評価に影響を及ぼした要因 (背景) は、介護者の種別及びデイケア・デイサービスの利用の有無であると推察した。なお、認知機能評価 (SIB) については、介護者の種別及びデイケア・デイサービ

スの利用の有無による影響は特に認められなかった。SIB は評価者が患者本人のみに直接評価を行い、介護者からの情報が関係しない評価スケールであるため、これらの要因の影響が認められなかったものと考えられた。

#### 2.5.4.5.3.3 国内主要2試験の全般的臨床症状評価に影響を与えた要因に関する海外主要3試験との比較

国内主要2試験の全般的臨床症状評価（CIBIC-plus）の評価に影響を及ぼした要因は、介護者の種別及びデイケア・デイサービスの利用の有無であると推察されたことから、これら2つの要因について国内主要2試験と海外主要3試験との比較を行った。

##### 2.5.4.5.3.3.1 介護者の種別による層別解析の結果

国内主要2試験及び海外主要3試験におけるCIBIC-plusの介護者の種別による層別解析を〔表 2.5.4.5-13, 表 2.5.4.5-14〕に示す。

国内主要2試験では先に述べたように、両試験で共に介護者が妻である場合にはプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められ、また、患者数は少ないが、介護者が専門介護者の場合もメマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回った。

海外主要3試験では、特定の種別における傾向は認められなかったが、それぞれの試験でプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の有意差が認められる種別と認められない種別が混在するという点で国内主要2試験の結果と同様であった。

表 2.5.4.5-13 国内主要 2 試験の CIBIC-plus に対する介護者の種別による層別解析  
(投与 24 週後) (OC 及び LOCF)

	介護者種別	投与群	OC					LOCF					
			症例数	平均値	標準偏差	平均値の差	p 値 <sup>a)</sup>	症例数	平均値	標準偏差	平均値の差	p 値 <sup>a)</sup>	
IE2101 二重 盲検期	夫	P 群	20	4.35	1.09	0.26	0.4502	24	4.33	1.05	0.17	0.5699	
		M 群	23	4.61	1.16			28	4.50	1.07			
	妻	P 群	21	5.24	1.34	-1.24	0.0211	26	5.12	1.24	-1.16	0.0075	
		M 群	17	4.00	1.77			22	3.95	1.56			
	実子・ 養子	P 群	23	4.70	1.33	-0.03	0.9445	31	4.48	1.34	0.23	0.5240	
		M 群	30	4.67	1.65			35	4.71	1.58			
	息子の 嫁	P 群	10	4.20	1.23	0.09	0.9090	15	4.40	1.18	-0.11	0.8616	
		M 群	7	4.29	1.98			7	4.29	1.98			
	専門 介護者	P 群	9	4.56	1.59	-2.16	0.0407	9	4.56	1.59	-1.13	0.2426	
		M 群	5	2.40	1.67			7	3.43	2.23			
	その他	P 群	2	5.50	0.71	0.50	0.4795	2	5.50	0.71	0.50	0.4795	
		M 群	1	6.00	—			1	6.00	—			
	IE3501	夫	P 群	52	4.54	1.06	-0.08	0.7294	60	4.57	1.01	-0.05	0.7997
			M 群	54	4.46	1.19			62	4.52	1.18		
妻		P 群	48	4.90	0.99	-0.40	0.0424	63	4.97	1.09	-0.38	0.0399	
		M 群	62	4.50	1.00			70	4.59	1.03			
実子・ 養子		P 群	56	4.43	0.97	0.06	0.7401	59	4.44	0.99	-0.03	0.8864	
		M 群	47	4.49	0.88			53	4.42	0.91			
息子の 嫁		P 群	12	4.17	0.94	0.23	0.6068	14	4.36	1.01	-0.02	0.9538	
		M 群	15	4.40	1.35			18	4.33	1.28			
専門 介護者		P 群	3	5.00	0.00	-0.83	0.2450	4	4.75	0.50	-0.75	0.2045	
		M 群	6	4.17	1.17			8	4.00	1.07			
その他		P 群	6	4.50	1.05	0.17	0.8042	8	4.75	1.04	-0.08	0.8922	
		M 群	6	4.67	1.37			6	4.67	1.37			

P：プラセボ、M：メマンチン塩酸塩

a) Mantel 検定

[資料番号 5.3.5.3.2] の表 6-2 を引用

表 2.5.4.5-14 海外主要 3 試験の CIBIC-plus に対する介護者の種別による層別解析  
(投与 24 週後) (OC 及び LOCF)

	介護者種別	投与群	OC					LOCF				
			症例数	平均値	標準偏差	平均値の差	p 値 <sup>a)</sup>	症例数	平均値	標準偏差	平均値の差	p 値 <sup>a)</sup>
MRZ 90001- 9605 二重 盲検期	夫	P 群	30	5.03	0.85	-0.53	0.0473	41	5.02	0.91	-0.44	0.0536
		M 群	38	4.50	1.22			51	4.59	1.17		
	妻	P 群	23	4.61	1.27	-0.17	0.6080	40	4.63	1.10	-0.03	0.9237
		M 群	23	4.43	1.04			30	4.60	1.07		
	実子・ 養子	P 群	17	4.59	0.94	-0.32	0.3716	26	4.46	0.81	-0.13	0.6296
		M 群	22	4.27	1.20			27	4.33	1.11		
	息子の 嫁	P 群	1	2.00	—	2.67	0.1025	1	2.00	—	2.50	0.0679
		M 群	3	4.67	0.58			4	4.50	0.58		
	専門 介護者	P 群	7	4.00	1.15	1.00	0.4061	10	4.10	0.99	0.90	0.3820
		M 群	1	5.00	—			1	5.00	—		
	その他	P 群	5	5.20	1.30	-1.30	0.0434	7	5.57	1.27	-1.57	0.0088
		M 群	10	3.90	0.88			12	4.00	0.85		
MEM- MD-02	夫	P 群	59	4.71	1.10	-0.21	0.2857	77	4.78	1.08	-0.23	0.2112
		M 群	64	4.50	1.10			69	4.55	1.12		
	妻	P 群	42	4.81	1.06	-0.37	0.0852	54	4.81	1.03	-0.37	0.0455
		M 群	54	4.44	0.98			65	4.45	0.95		
	実子・ 養子	P 群	39	4.33	1.06	-0.17	0.4917	48	4.31	1.03	-0.10	0.6298
		M 群	42	4.17	1.12			48	4.21	1.09		
	息子の 嫁	P 群	2	5.50	0.71	-2.50	0.1432	3	5.00	1.00	-1.75	0.0759
		M 群	2	3.00	1.41			4	3.25	0.96		
	専門 介護者	P 群	6	4.50	1.05	-0.50	0.5039	7	4.57	0.98	-0.57	0.4190
		M 群	2	4.00	0.00			2	4.00	0.00		
	その他	P 群	3	4.67	0.58	-0.04	0.9273	6	4.33	0.52	0.33	0.3230
		M 群	8	4.63	0.74			9	4.67	0.71		
MEM- MD-01	夫	P 群	41	4.83	1.05	-0.25	0.2689	50	4.82	1.06	-0.26	0.1875
		M 群	43	4.58	1.01			52	4.56	0.94		
	妻	P 群	24	4.63	1.10	-0.13	0.6703	35	4.69	1.08	-0.09	0.7169
		M 群	28	4.50	1.04			37	4.59	1.07		
	実子・ 養子	P 群	36	4.47	0.91	-0.47	0.0296	49	4.39	0.93	-0.30	0.1057
		M 群	45	4.00	0.98			56	4.09	0.94		
	息子の 嫁	P 群	3	3.67	0.58	0.33	0.6625	4	3.75	0.50	0.58	0.3496
		M 群	2	4.00	1.41			3	4.33	1.15		
	専門 介護者	P 群	7	4.43	0.98	-0.87	0.1426	7	4.43	0.98	-0.61	0.2973
		M 群	9	3.56	1.24			11	3.82	1.33		
	その他	P 群	16	4.19	1.17	0.24	0.6613	18	4.33	1.19	0.00	1.0000
		M 群	7	4.43	1.40			12	4.33	1.07		

P：プラセボ、M：メマンチン塩酸塩

a) Mantel 検定

[資料番号 5.3.5.3.2] の表 7-7 を引用

### 2.5.4.5.3.3.2 デイケア・デイサービスの利用の有無による層別解析の結果

国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験の CIBIC-plus におけるデイケア・デイサービスの利用の有無による層別解析を [表 2.5.4.5-15, 表 2.5.4.5-16] に示す。

国内主要 2 試験では先に述べたように、両試験で共に影響が認められ、デイケア・デイサービスを利用していない患者では共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められた。両試験におけるデイケア・デイサービスの利用率は高く、後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) では OC で 40.5%、LOCF で 42.0%、第 III 相試験 (IE3501) では OC で 52.9%、LOCF で 55.3% と第 III 相試験 (IE3501) で利用率はより増加し、また、両試験共に利用している場合にはプラセボ群とメマンチン塩酸塩群との間に差は認められなかつ

た。

海外主要3試験においては、調査に無回答で利用が不明な層もみられたものの国内主要2試験に比べて利用していない患者が多く、利用率は低かった。

国内のデイケア・デイサービスについては、後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）及び第III相試験（IE3501）の実施時期（2011年～2012年）には、公的介護保険制度の実施（2000年4月）と改正（2005年10月及び2006年4月）などが行われており、デイケア・デイサービスの利用率の増加はこのような介護環境の変化の影響を受けたと推察されるが、第III相試験（IE3501）計画時にこのようなデイケア・デイサービスの利用率の変化を予測することは難しかった。

なお、海外（米国）でのデイケア・デイサービスに関する調査は、Resource utilization in dementia (RUD) を用いて質問票により情報提供者（介護者）に対して行ったものである。本質問票による調査への参加及び質問への回答は、すべて情報提供者（介護者）のボランティア精神に基づく自発的な行為によるものであり、プライバシーに関わる質問については回答が得られない場合があるため、無回答の比率が高かったものと考えられた。また、海外（米国）では公的介護保険制度がなく、個人が任意加入する民間の介護保険も保険料が高額であり加入者は多くない。そのため、国内に比べてリハビリテーションやデイケア・デイサービスなどの介護サービスの利用率は低い。海外主要3試験でデイケア・デイサービスの利用率が低かったことには、米国の介護保険制度等の介護環境も影響しているものと考えられた。国内主要2試験と海外主要3試験のデイケア・デイサービスの利用率の差については、海外主要3試験では調査方法の性質上不明な部分も存在するが、国内外の公的介護保険制度の有無の違いに伴う国内外の一般的な介護サービスの利用状況の差からみても、利用率の違いは大きいものと考えられる。[資料番号 5.3.5.3.2 参照]。

表 2.5.4.5-15 国内主要2試験のCIBIC-plusに対するデイケア・デイサービスによる層別解析（投与24週後）（OC及びLOCF）

	デイケア・デイサービス	投与群	OC					LOCF				
			症例数	平均値	標準偏差	平均値の差	p値 <sup>a)</sup>	症例数	平均値	標準偏差	平均値の差	p値 <sup>a)</sup>
IE2101 二重 盲検期	なし	P群	51	4.84	1.27	-0.66	0.0338	60	4.73	1.25	-0.45	0.0954
		M群	49	4.18	1.75			60	4.28	1.66		
	あり	P群	34	4.47	1.35	0.15	0.6644	47	4.47	1.28	0.06	0.8411
		M群	34	4.62	1.46			40	4.53	1.38		
IE3501	なし	P群	83	4.69	0.94	-0.35	0.0260	91	4.71	0.92	-0.34	0.0237
		M群	90	4.33	1.11			99	4.37	1.11		
	あり	P群	94	4.49	1.07	0.11	0.4583	117	4.60	1.12	-0.02	0.8758
		M群	100	4.60	1.02			118	4.58	1.04		

P：プラセボ、M：メマンチン塩酸塩

a) Mantel 検定

[資料番号 5.3.5.3.2] の表6-4を引用

表 2.5.4.5-16 海外主要 3 試験の CIBIC-plus に対するデイケア・デイサービスによる層別解析（投与 24 週後）（OC 及び LOCF）

	デイケア・デイサービス	投与群	OC					LOCF				
			症例数	平均値	標準偏差	平均値の差	p 値 <sup>a)</sup>	症例数	平均値	標準偏差	平均値の差	p 値 <sup>a)</sup>
MRZ 90001-9605 二重盲検期	なし	P 群	52	4.73	1.10	-0.32	0.1263	77	4.70	1.05	-0.21	0.2199
		M 群	64	4.41	1.15			80	4.49	1.13		
	あり	P 群	12	4.67	1.23	-0.25	0.5643	18	4.61	1.09	-0.08	0.8158
		M 群	12	4.42	0.90			17	4.53	1.01		
	無回答	P 群	20	4.80	1.20	-0.51	0.1724	31	4.87	1.12	-0.42	0.1367
		M 群	21	4.29	1.19			29	4.45	1.06		
MEM-MD-02	なし	P 群	102	4.43	1.05	-0.08	0.5577	132	4.51	1.04	-0.14	0.2686
		M 群	120	4.35	1.02			138	4.37	1.00		
	あり	P 群	9	5.11	0.78	-0.78	0.0982	16	4.88	0.81	-0.48	0.1883
		M 群	18	4.33	1.24			20	4.40	1.23		
	無回答	P 群	41	5.07	1.03	-0.54	0.0343	48	5.00	1.05	-0.45	0.0549
		M 群	34	4.53	1.13			40	4.55	1.11		
MEM-MD-01	なし	P 群	96	4.55	1.02	-0.20	0.1741	122	4.57	1.03	-0.19	0.1241
		M 群	97	4.35	1.03			124	4.37	0.95		
	あり	P 群	13	4.69	0.75	-0.76	0.2550	16	4.63	0.81	-0.58	0.0625
		M 群	15	3.93	0.88			20	4.05	0.94		
	無回答	P 群	18	4.50	1.29	-0.27	0.5130	25	4.52	1.26	-0.08	0.8349
		M 群	22	4.23	1.34			27	4.44	1.37		

P：プラセボ、M：メマンチン塩酸塩

a) Mantel 検定

[資料番号 5.3.5.3.2] の表 7-8 を引用

#### 2.5.4.5.3.4 国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価に影響を与えた要因の相互関係の検討

国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価（CIBIC-plus）の評価に影響を及ぼしたと考えられた 2 つの要因（介護者の種別及びデイケア・デイサービスの利用の有無）について、更にそれらの関係を確認するため、デイケア・デイサービスの利用の有無別に介護者種別で層別したときの有効性について比較検討を行った [表 2.5.4.5-17 参照]。

表 2.5.4.5-17 国内主要2試験のCIBIC-plusに対する介護者種別及びデイケア・デイサービスの有無による層別解析（投与24週後）（LOCF）

デイケア・デイサービス	介護者種別	投与群	IE2101 二重盲検期					IE3501					
			症例数	平均値	標準偏差	平均値の差	p値 <sup>a)</sup>	症例数	平均値	標準偏差	平均値の差	p値 <sup>a)</sup>	
なし	夫	P群	13	4.46	1.13	0.32	0.4356	30	4.57	1.10	-0.16	0.5838	
		M群	14	4.79	1.05			37	4.41	1.28			
	妻	P群	15	5.40	0.99	-1.60	0.0030	30	5.00	0.64	-0.50	0.0176	
		M群	15	3.80	1.47			32	4.50	0.92			
	実子・養子	P群	12	4.50	1.38	-0.03	0.9632	18	4.67	0.97	-0.47	0.1832	
		M群	19	4.47	1.68			15	4.20	1.01			
	息子の嫁	P群	10	4.50	1.18	0.00	1.0000	5	4.20	1.10	0.60	0.3798	
		M群	4	4.50	2.65			5	4.80	1.10			
	専門介護者	P群	9	4.56	1.59	-1.13	0.2426	3	5.00	0.00	-1.14	0.1088	
		M群	7	3.43	2.23			7	3.86	1.07			
	その他	P群	1	5.00	—	1.00	0.3173	5	4.40	0.89	-0.40	0.6382	
		M群	1	6.00	—			3	4.00	1.73			
	あり	夫	P群	11	4.18	0.98	0.03	0.9358	30	4.57	0.94	0.11	0.6667
			M群	14	4.21	1.05			25	4.68	1.03		
妻		P群	11	4.73	1.49	-0.44	0.5633	33	4.94	1.39	-0.28	0.3449	
		M群	7	4.29	1.80			38	4.66	1.12			
実子・養子		P群	19	4.47	1.35	0.53	0.2697	41	4.34	0.99	0.16	0.4482	
		M群	16	5.00	1.46			38	4.50	0.86			
息子の嫁		P群	5	4.20	1.30	-0.20	0.8078	9	4.44	1.01	-0.29	0.5773	
		M群	3	4.00	1.00			13	4.15	1.34			
専門介護者		P群	0	—	—	—	—	1	4.00	—	1.00	0.3173	
		M群	0	—	—			1	5.00	—			
その他		P群	1	6.00	—	—	—	3	5.33	1.15	0.00	1.0000	
		M群	0	—	—			3	5.33	0.58			

P：プラセボ、M：メマンチン塩酸塩

a) Mantel 検定

[資料番号 5.3.5.3.2] の表 6-6 を引用

その結果、(1)プラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められた介護者が妻の場合において、デイケア・デイサービスの利用がありの場合にはその影響を受け、メマンチン塩酸塩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場合には、介護者が妻以外の場合でもメマンチン塩酸塩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。

CIBIC-plusは、患者本人への面接のみから得られる情報では限界があることから、介護者からの情報を含めて評価するように改良された評価方法である[2.7.3.1.1.3.6.2 項参照]。また、CIBIC-plusは、中核症状、日常生活動作及びBPSDの3つの下位尺度からなるが、その評価は介護者からの患者情報に大きく依存する<sup>25)</sup>。すなわち、認知機能障害を主症状とするAD患者の評価において、患者のみの面接からは生活面を評価することや面接時以外の様子を知ることが全く不可能であるため、CIBIC-plusの評価に際しては介護者から正確な情報を得ることが極めて重要である<sup>36),37)</sup>。

このことを考慮すると、デイケア・デイサービスを利用している患者では、CIBIC-plusの評価に際して、患者を観察する時間が少ない介護者が選定されることにより患者の日常

行動や状態像の情報量が不足し、またその正確性が損なわれることとなるため、「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ず、適切な評価が行えなかった」ものと考えられた。この考え方は、介護サービスの状況を調査した国内の報告<sup>37)</sup>によって次のように裏付けられた。すなわち、本報告では（調査数：531名）、介護サービスを利用する認知症患者はデイケア・デイサービスを利用していることが多く（490名）、介護者による患者の観察機会や観察時間は減少していることが示されている。また、患者の観察機会や観察時間が減少していることが、CIBIC-plusの評価のために必要な介護者からの情報量の減少を招き、情報の正確性にも影響を及ぼすことから、CIBIC-plusの評価が適切に実施できなくなる可能性が高いとの見解が述べられている。更に、同報告では、392名の患者において家族内での介護分担が行われていたように本邦では家族内で介護が分担されることが多く、その場合には個々の介護者からの情報は十分でない可能性があることも述べられている。

#### 2.5.4.5.3.5 国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価に対するデイケア・デイサービスの利用による影響下での検討

デイケア・デイサービスの利用の有無が全般的臨床症状評価（CIBIC-plus）の評価に影響を及ぼした主たる要因と考えられたことから、デイケア・デイサービスの利用の有無別に国内主要 2 試験のCIBIC-plusの 7 段階評価結果について検討した [表 2.5.4.5-18, 表 2.5.4.5-19参照]。その結果、デイケア・デイサービスの利用がなしの場合と対比して利用がある場合の 7 段階評価では、メマンチン塩酸塩群は「中等度改善」以上が少ない傾向にあり、プラセボ群は「若干の悪化」以下が少なく、「症状の変化なし」が多い傾向にあった。この結果は、CIBIC-plusの評価を行うに際して、情報提供者として選定された介護者からの患者の日常行動や患者の状態についての情報量が減少し、情報の正確性が損なわれて情報が曖昧になると、評価者はADの 24 週間の病状の進行として最も蓋然性が高いと思われる経過を辿ると推測しつつ評価を行い、最終的に「不変」又は「若干の悪化」と評価する可能性が高いとする報告<sup>37)</sup>と一致する。すなわち、デイケア・デイサービスの利用がある場合には、評価者は症状の変化を不変又は若干の悪化と評価する傾向があり、そのためにメマンチン塩酸塩群とプラセボ群の差が小さくなっていると考えられた。

従って、本検討結果は、前項で述べたデイケア・デイサービスを利用している患者をCIBIC-plusで評価する場合には、「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ず、適切な評価が行えなかった」とする考え方を支持している。

表 2.5.4.5-18 国内主要 2 試験におけるデイケア・デイサービスの有無別の CIBIC-plus の 7 段階評価（投与 24 週後）（OC）

	デイケア・デイサービス	投与群		大幅な改善	中等度の改善	若干の改善	症状の変化なし	若干の悪化	中等度の悪化	大幅な悪化	計
IE2101 二重盲検期	なし	P 群	症例数 (%)	0 (0.0)	2 (3.9)	8 (15.7)	7 (13.7)	15 (29.4)	17 (33.3)	2 (3.9)	51
		M 群	症例数 (%)	4 (8.2)	7 (14.3)	6 (12.2)	7 (14.3)	12 (24.5)	10 (20.4)	3 (6.1)	49
	あり	P 群	症例数 (%)	1 (2.9)	1 (2.9)	6 (17.6)	9 (26.5)	8 (23.5)	8 (23.5)	1 (2.9)	34
		M 群	症例数 (%)	1 (2.9)	2 (5.9)	5 (14.7)	5 (14.7)	11 (32.4)	8 (23.5)	2 (5.9)	34
IE3501	なし	P 群	症例数 (%)	0 (0.0)	1 (1.2)	10 (12.0)	17 (20.5)	41 (49.4)	14 (16.9)	0 (0.0)	83
		M 群	症例数 (%)	0 (0.0)	6 (6.7)	14 (15.6)	27 (30.0)	30 (33.3)	13 (14.4)	0 (0.0)	90
	あり	P 群	症例数 (%)	0 (0.0)	2 (2.1)	17 (18.1)	25 (26.6)	34 (36.2)	15 (16.0)	1 (1.1)	94
		M 群	症例数 (%)	0 (0.0)	2 (2.0)	15 (15.0)	22 (22.0)	43 (43.0)	18 (18.0)	0 (0.0)	100

P：プラセボ、M：メマンチン塩酸塩

[資料番号 5.3.5.3.2] の表 6-7 を引用

表 2.5.4.5-19 国内主要 2 試験におけるデイケア・デイサービスの有無別の CIBIC-plus の 7 段階評価（投与 24 週後）（LOCF）

	デイケア・デイサービス	投与群		大幅な改善	中等度の改善	若干の改善	症状の変化なし	若干の悪化	中等度の悪化	大幅な悪化	計
IE2101 二重盲検期	なし	P 群	症例数 (%)	0 (0.0)	2 (3.3)	11 (18.3)	9 (15.0)	19 (31.7)	17 (28.3)	2 (3.3)	60
		M 群	症例数 (%)	4 (6.7)	7 (11.7)	6 (10.0)	14 (23.3)	13 (21.7)	12 (20.0)	4 (6.7)	60
	あり	P 群	症例数 (%)	1 (2.1)	2 (4.3)	7 (14.9)	13 (27.7)	13 (27.7)	10 (21.3)	1 (2.1)	47
		M 群	症例数 (%)	1 (2.5)	2 (5.0)	6 (15.0)	9 (22.5)	12 (30.0)	8 (20.0)	2 (5.0)	40
IE3501	なし	P 群	症例数 (%)	0 (0.0)	1 (1.1)	10 (11.0)	19 (20.9)	45 (49.5)	16 (17.6)	0 (0.0)	91
		M 群	症例数 (%)	0 (0.0)	6 (6.1)	15 (15.2)	29 (29.3)	35 (35.4)	13 (13.1)	1 (1.0)	99
	あり	P 群	症例数 (%)	0 (0.0)	3 (2.6)	18 (15.4)	31 (26.5)	39 (33.3)	23 (19.7)	3 (2.6)	117
		M 群	症例数 (%)	0 (0.0)	2 (1.7)	19 (16.1)	29 (24.6)	46 (39.0)	21 (17.8)	1 (0.8)	118

P：プラセボ、M：メマンチン塩酸塩

[資料番号 5.3.5.3.2] の表 6-8 を引用

#### 2.5.4.5.3.6 国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価に対する要因分析（重回帰分析）

前項までの層別解析による検討から、国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価（CIBIC-plus）の評価に影響を及ぼした主たる要因がデイケア・デイサービスの利用の有無であると考えた。CIBIC-plus の評価に影響を及ぼした要因については、これまでの層別解析の検討に加え、複数の要因の影響を同時に考慮できる重回帰分析法による検討も行った。

影響を及ぼした可能性がある要因を、性別、年齢、体重、学校教育歴、外来種別、発症年齢、家族歴、既往歴、合併症、改訂版 HIS（Hachinski ischemic score）、前治療薬、ドネペジル塩酸塩前治療、デイケア・デイサービスの利用回数（回数/週）、MMSE スコア、FAST ステージ、SIB スコア及び血漿中濃度とし、その中からステップワイズ法（変数の取り込み及び除去の有意水準を 0.15 に設定）により要因を検討した。

その結果、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）と第 III 相試験（IE3501）において、OC 解析と LOCF 解析で共通に CIBIC-plus の評価に影響を及ぼした要因はみられなかった。更に、投与群別の重回帰分析法により CIBIC-plus の評価に影響を及ぼした投与群特有の要因を検討した。なお、プラセボ群では血漿中濃度を可能性のある要因から除いた。検討の結果、プラセボ群では後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）と第 III 相試験（IE3501）の OC 解析及び LOCF 解析で共通して CIBIC-plus の評価に影響を及ぼした要因はみられなかったが、メマンチン塩酸塩群では、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）と第 III 相試験（IE3501）の OC 解析及び LOCF 解析で共通して CIBIC-plus の評価に影響を及ぼした要因はデイケア・デイサービスの利用回数（回数/週）であった。デイケア・デイサービス回数の偏回帰係数は正の値であり、回数が増えるほどメマンチン塩酸塩群の CIBIC-plus の評価は悪い評価となることを示した [資料番号 5.3.5.3.2 参照]。

要因分析（重回帰分析）の結果、国内主要 2 試験のメマンチン塩酸塩群の CIBIC-plus に対するデイケア・デイサービスの利用回数（回数/週）の影響が示されたことから、国内主要 2 試験の CIBIC-plus について、デイケア・デイサービスの利用回数（回数/週）別の検討を行った [図 2.5.4.5-5, 図 2.5.4.5-6 参照]。その結果、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）と第 III 相試験（IE3501）で共に、デイケア・デイサービスの利用回数（回数/週）が少ない場合にはメマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回ったが、利用回数（回数/週）が多い場合にはメマンチン塩酸塩群とプラセボ群との差は認められなかった。

以上の結果より、デイケア・デイサービスの利用（回数/週）が増える場合には、介護者（情報提供者）による患者に対する介護時間や観察時間が減少し、患者の日常行動や状態像の情報量が不足し、またその正確性が損なわれることが推測される。したがって、要因分析の結果は、デイケア・デイサービスの利用がメマンチン塩酸塩の有効性に影響を及ぼしたのではなく、「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ず、適切な評価が行えなかった」とする層別解析に基づく考えと矛盾しないものと考えられた。

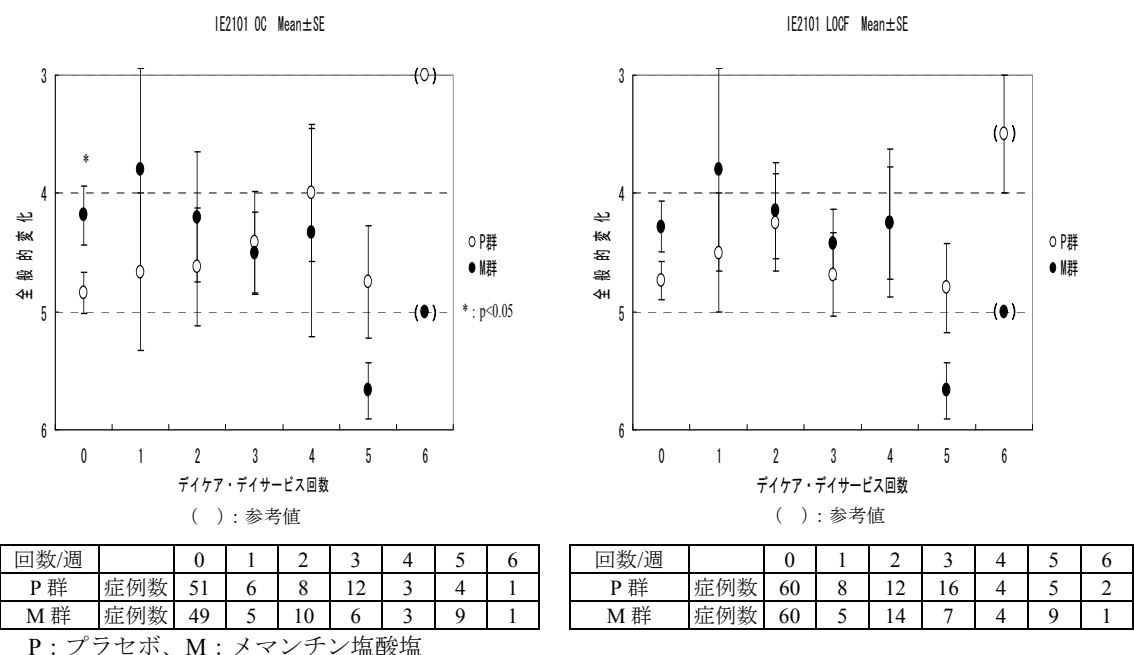


図 2.5.4.5-5 後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）の CIBIC-plus に対するデイケア・デイサービスの利用回数（回数/週）別の検討

[資料番号 5.3.5.3.2] の図 6-1 を引用

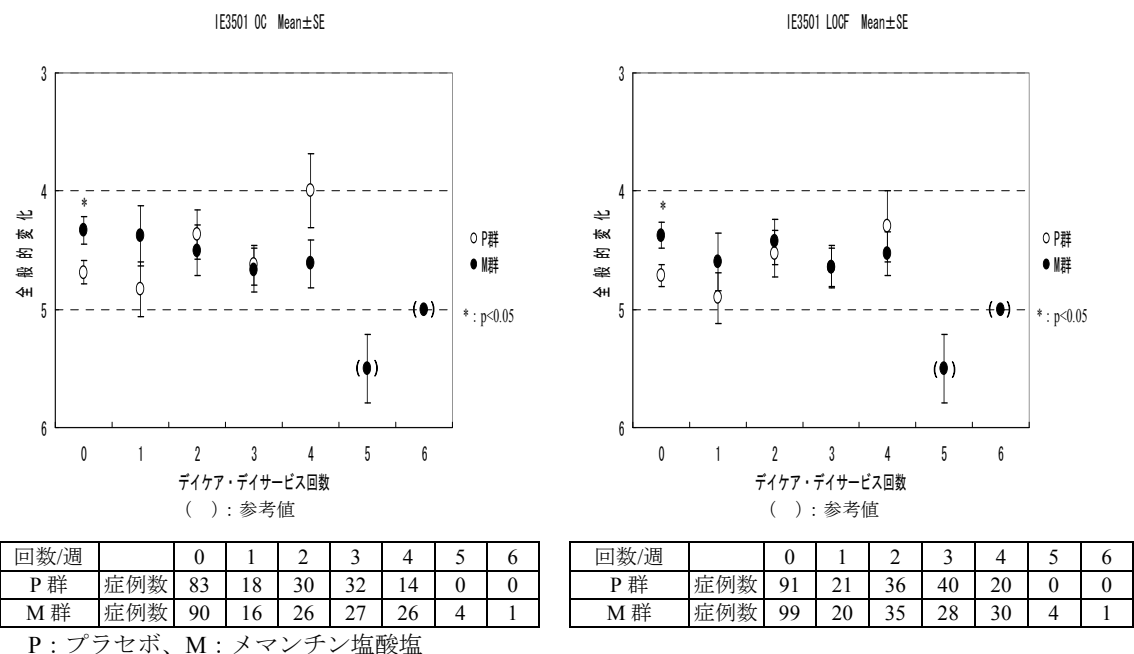


図 2.5.4.5-6 第 III 相試験（IE3501）の CIBIC-plus に対するデイケア・デイサービスの利用回数（回数/週）別の検討

[資料番号 5.3.5.3.2] の図 6-2 を引用

#### 2.5.4.5.4 国内主要 2 試験で共通するその他の有効性評価項目の比較

国内主要 2 試験の第III相試験 (IE3501) では副次評価項目を設定しなかったが、これは、後期第II相試験 (IE2101 二重盲検期) で検討した一部の有効性評価項目についてはModified CIBIC plus-Jの 3 つの下位尺度の検討により代用できると考えたこと、及び多くの有効性評価項目を設定した場合には主要評価項目に影響を及ぼす可能性があると考えたことによる [2.7.3.3.1.6 項参照]。3 つの下位尺度は、中核症状を評価するMENFIS<sup>38)</sup>、日常生活動作を評価するFAST及びBehavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)<sup>39)</sup>を評価するBehave-AD<sup>40),41),42)</sup>であるが [2.7.3.1.1.3.6.2 項参照]、これらはいずれも信頼性及び妥当性が確認された評価スケールであり、それぞれの評価スケールの得点やステージを独立して取り扱うことも可能である。よって、第III相試験 (IE3501) のCIBIC-plusの下位尺度であるMENFIS、FAST及びBehave-ADを国内主要 2 試験で共通するその他の有効性評価項目として比較を行った。なお、FASTについては、第III相試験 (IE3501) では主治医以外の評価者が評価を行うModified CIBIC plus-Jの下位尺度として使用したが、後期第II相試験 (IE2101 二重盲検期) では主治医が評価する副次評価項目として設定したため、両試験間で評価者、評価のための情報収集の方法及び重症度判定の有無に違いがあるが同様に比較を行った。また、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群のみを検討の対象とし、メマンチン塩酸塩群と表記した。

MENFIS については、国内主要 2 試験で共に有意差は認められなかったものの、メマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回った。

FAST については、後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) ではメマンチン塩酸塩群とプラセボ群の間に有意差が認められたが、第 III 相試験 (IE3501) では有意差は認められなかった。しかし、国内主要 2 試験で共にメマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回った。

Behave-AD については、国内主要 2 試験で共にメマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回り、LOCF 解析では共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められた。

以上、Modified CIBIC plus-J の各下位尺度において、Behave-AD についてはメマンチン塩酸塩の有効性は国内主要 2 試験間で良く類似した。MENFIS についても国内主要 2 試験間でメマンチン塩酸塩の有効性は類似しており、FAST については国内主要 2 試験間で有意差の有無の違いはあるが、メマンチン塩酸塩の有効性は類似した結果であった [2.7.3.3.2.2.1 参照]。

#### 2.5.4.6 海外臨床試験成績を利用することの妥当性

国内主要 2 試験において、認知機能評価（SIB-J）では両試験で共にメマンチン塩酸塩の有効性が認められた。一方、全般的臨床症状評価（CIBIC plus-J 及び Modified CIBIC plus-J）では、両試験で共にメマンチン塩酸塩のプラセボに対する有意差は認められなかったが、6 ヶ月にわたってメマンチン塩酸塩がプラセボの評価を上回った。海外主要 3 試験においては、認知機能評価（SIB）では 2 つの第 III 相試験（MRZ90001-9605 及び MEM-MD-02）においてメマンチン塩酸塩とプラセボの間に有意差が認められ、国内主要 2 試験の結果に類似する結果が得られた。一方、全般的臨床症状評価（CIBIC-plus）では、2 つの第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期及び MEM-MD-02）でメマンチン塩酸塩とプラセボの間に有意差が認められ（MRZ90001-9605 二重盲検期では OC 解析のみ）、有意差の有無という点において国内主要 2 試験と異なる結果であった。しかしながら、国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験のそれぞれの試験での SIB 及び CIBIC-plus における効果の大きさは 5 つの国内外の主要な臨床試験で類似していた。

国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価に影響を及ぼした要因を検討した結果、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、デイケア・デイサービスの利用がない場合には両群間に有意差が認められた。また、海外主要 3 試験ではデイケア・デイサービスの利用が少なかったことを考慮すると、この結果は海外主要 3 試験に類似している可能性が考えられた。

以上から、メマンチン塩酸塩の海外臨床試験成績を日本人における有効性及び安全性の評価を支持するデータとして利用することの妥当性について、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）において合意されたガイドライン（ICH E5 ガイドライン）に基づき作成された日本での通知である平成 10 年 8 月 11 日付 医薬審第 672 号「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（以下、ICH E5 ガイドライン）の補遺 A 及び D に従って、内因性民族的要因及び外因性民族的要因の影響を受けやすいか否かを指標に検討した。また、メマンチン塩酸塩の薬物動態、国内主要 2 試験と海外主要 3 試験の試験結果及び安全性についても検討した [資料番号 5.3.5.3.2 参照]。

##### 2.5.4.6.1 内因性民族的要因の影響

内因性民族的要因による影響を受けやすいか否かを評価するため、ICH E5 ガイドラインの補遺 D に示された薬剤特性ごとにメマンチン塩酸塩について検討した。その結果を以下に示す。

###### (1) 薬物動態（PK）が線形であること

メマンチン塩酸塩の薬物動態は、5～40 mg の用量範囲でほぼ線形であることが確認されている [2.7.2.2.2.1.1, 2.7.2.2.2.1.1 項参照]。

- (2) 推奨される用法・用量の範囲内で、有効性及び安全性のいずれに関しても薬力学的 (PD) (作用－濃度) 曲線が平坦であること (このことは、当該医薬品の忍容性が良いことを示唆する)

メマンチン塩酸塩の 10 mg/日又は 20 mg/日の有効性、安全性を検討した後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) で、用量依存的な有効性が認められ、安全性には特に問題は認められず、20 mg/日が推奨用量と判断されている。また、この用量は、海外で承認されている用量と同一である [2.7.3.5 項参照]。

- (3) 治療量域が広いこと (このことも、忍容性が良いことを示す指標となり得る)

メマンチン塩酸塩は、幅広い血漿中濃度の範囲で安全性に問題なく治療効果を示す [2.7.4.2.1.1.5 項参照]。

- (4) 代謝がわずかであるか、又は複数の経路で代謝されること

メマンチン塩酸塩は経口投与後、血漿及び尿中にはほとんど未変化体として存在し、代謝物濃度は低い。また、約 60%が未変化体として尿中に排泄される [2.7.2.2.2.1.1, 2.7.2.2.2.1.1 項参照]。尿中のメマンチン及び代謝物の濃度比率から、ヒトでは代謝されにくい [2.6.4.5.2 項参照]。

- (5) 生物学的利用率が高く、したがって薬物吸収が食事の影響を受けにくいこと

メマンチン塩酸塩の経口吸収率は 80%以上と推定され、生物学的利用率は高い。また、バイオアベイラビリティは食事の影響を受けないことが確認されている [2.7.1.3.3, 2.7.1.2.1.3 項参照]。

- (6) たん白結合率が低いこと

メマンチン塩酸塩のたん白結合率は 41.9～45.3%であり、低いことが確認されている [2.7.2.2.1.1 項参照]。

- (7) 薬物間、薬物－食事及び薬物－疾病間の相互作用の可能性が少ないこと

薬物相互作用によりメマンチン塩酸塩の薬物動態が大きく影響を受ける可能性は低いことが示されている。ただし、尿 pH をアルカリ性状態にした場合にはメマンチンの全身クリアランスが低下するため、尿 pH をアルカリ性にする薬物と併用した場合、血漿中濃度が増大する可能性がある。また、メマンチン塩酸塩は腎排泄型の薬物であるため、腎機能障害の程度により薬物動態が影響を受ける [2.7.2.2.2.2.3, 2.7.2.2.2.3.1 項参照]。

- (8) 作用が全身的でないこと

メマンチン塩酸塩は、消化管から良好に吸収されて全身循環血に移行する [2.7.2.3.1.1 項参照] が、推奨用量 (20 mg/日) では、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化

器系及び泌尿器系に対して影響を及ぼす可能性は低く、NMDA 受容体に対して選択的な低親和性の拮抗作用を示す [2.6.2.6 項参照]。

#### (9) 不適切な使用の可能性が低いこと

メマンチン塩酸塩は、非臨床試験では身体依存が形成されている可能性が示唆されている。しかし、国内臨床試験終了後の追跡期間において、退薬症候を示唆する精神症状はみられず、薬物乱用に関する報告もなかった。また、米国の臨床試験の結果から、臨床推奨用量での使用において、投与中止後の薬物探求行動の徴候は認められなかった[2.7.4.5.4 項参照]。したがって、不適切な使用の可能性は低いと考えられる。

以上のことから、メマンチン塩酸塩は、内因性民族的要因の影響を受けにくい薬剤特性を有していると考えられた。

#### 2.5.4.6.2 外因性民族的要因の影響

外因性民族的要因による影響を受けやすいか否かを評価するため、ICH E5 ガイドラインの補遺 A に示された外因性民族的要因の各項目について、AD 及び AD の臨床試験の国内と海外での相違点及び類似点について検討した。その結果を以下に示す。なお、AD の臨床試験については、国内主要 2 試験と海外主要 3 試験を検討の対象とした。

##### (1) 気候、日光、環境汚染

AD の発症と病態の進行が、気候、日光及び環境汚染に直接関わっているという報告はない。

##### (2) 文化、社会経済的要因、教育水準、言語

国内と海外では違いがあると考えられるが、これらの要因が AD の発症と病態の進行に直接関与することを明確に示す科学的根拠はない。

##### (3) 医療習慣

国内と海外で AD の診断及び治療に違いはみられないが、リハビリテーションやデイケア・デイサービスといった介護環境については、以下に示すように違いがみられる。

国内では 2000 年 4 月に介護保険制度が導入され、以来、在宅サービスを中心に介護サービス利用が急拡大した。また、2005 年 10 月及び 2006 年 4 月には介護保険制度の一部改正が実施され、より制度の充実化が図られた。要支援・要介護認定者数、居宅介護（介護予防）サービス年間受給者数、通所介護（デイサービス）・通所リハビリテーション（デイケア）の年間実受給者数及び地域密着型（介護予防）サービスの年間受給者数は年々増加している。

一方、海外主要3試験が実施された米国では公的介護保険はなく、個人が任意加入する民間の介護保険も保険料が高額であり加入者は多くない。公的な医療保険には、連邦政府が運営する主に高齢者（65歳以上）向けの医療保険であるメディケア、州政府が運営する低所得者向けの医療保険であるメディケイドがある。メディケイドは長期介護も給付対象としているが、給付を受けるには、収入の一定額以上を介護費用に充当しなければならず、かつ保有資産の制限も課せられ、経済的な制約が極めて強い。このような背景から、米国では介護サービスの普及も国内に比べ進んでおらず、リハビリテーションやデイケア・デイサービス等の介護サービスを受けている患者は国内に比べて少ないという状況にある。

#### (4) 疾病の定義と診断

ADの定義及び診断には、Diagnostic and statistic manual of mental of psychiatric disturbances (DSM-III-R)、DSM-IV、NINCDS-ADRDA 及び International statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision (ICD-10)の診断基準がよく知られており、国内及び海外で広く使用されている。よって、国内及び海外でADの定義及び診断に違いはみられないと考えられる。

#### (5) 治療法

AD治療薬としては、AChEIであるドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩及びリバスチグミン酒石酸塩の3剤、並びにNMDA受容体チャネル拮抗薬であるメマンチン塩酸塩が世界で広く使用されている。国内及び海外でAD治療薬として承認されている薬剤の種類及び適応症は以下に示すように相違はあるが、AD治療の基本は薬物療法であることに違いはみられないと考えられる。

現在、ドネペジル塩酸塩は米国では軽度から高度のADを適応として、欧州では軽度及び中等度のADを適応として承認されており、ガランタミン臭化水素酸塩及びリバスチグミン酒石酸塩は、欧米で軽度及び中等度のADを適応として承認されている。メマンチン塩酸塩は、[2.7.3.1.1.3.2 項]で記したように欧米で中等度から高度のADを適応として承認されている。一方、本邦では、ドネペジル塩酸塩が1999年9月に軽度及び中等度のADにおける認知症症状の進行抑制を適応として承認され、更に2007年8月には高度ADの適応が追加承認されたが、現在のところドネペジル塩酸塩以外にADの適応を有する治療薬はない。

#### (6) 医薬品服薬遵守の程度

ADの原因については未だ解明されていないことから、根治的な治療法は確立されていない。現在、欧米をはじめとする諸外国ではAD治療薬として、AChEI及びメマンチン塩酸塩が広く使用されているが、いずれもADの症状の進行を抑制する薬剤であり、ADそのものの進行を止めることはできない。そのため、服用を中断した場合にはADの症状の進行を抑制することさえも不可能になる。診療現場において、医師は家族に対して、上述

の AD の病態や症状、現段階では根治的な治療は確立されていないこと、AD の進行に伴い家族のことも認識できないようになり、日常生活すべてにおいて介護が必要となること等を告知する。しかしながら、治療薬を服用することにより症状の進行を抑制することが期待できるため、指示どおりに服薬を継続することが重要であることを説明する。軽度のうちは AD 患者自身でも服薬管理は可能であるが、AD の症状から、通常は家族や介護者が服薬管理を行う。

これらのことから、家族や介護者の治療薬の服薬に対する意識は高く、服薬状況は良好な疾患であると考えられる。また、国内外で AD の病態、診断及び治療に違いはみられないことから、服薬に対する意識の高さや服薬状況に国内外での違いはみられないと考えられる。

AD 患者の治療における国内外の医薬品服薬遵守の程度を比較したデータはないことから、臨床試験における服薬率の比較を行なった。国内主要 2 試験では後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）の安全性解析対象例（315 例）における服薬率の平均は、プラセボ群 98.5%、メマンチン塩酸塩 10 mg/日群 97.8%及びメマンチン塩酸塩 20 mg/日群 98.0%であった。国内第 III 相試験（IE3501）の安全性解析対象例（432 例）における服薬率の平均はプラセボ群 98.5%及びメマンチン塩酸塩 20 mg/日群 98.7%であった。国内主要 2 試験と同様の集計をしている海外の第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）の ITT 解析対象例（315 例）における服薬率の平均は、プラセボ群 99.6%及びメマンチン塩酸塩 20 mg/日群 99.4%であった。このように、臨床試験における服薬率は国内外で共に高く、違いもみられていない。

以上のことから、AD 患者の服薬遵守の程度は高いと考えられ、医薬品服薬遵守の程度に国内と海外の差はみられないと考えた。

#### (7) 飲酒、食事習慣、喫煙、ストレス

国内と海外では生活習慣による違いがあると考えられるが、これらの要因が AD の発症と病態の進行に直接関与することを明確に示す科学的根拠はない。

#### (8) 規制方法／GCP

国内の臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、並びに薬事法第 14 条第 3 項、第 80 条の 2 及び平成 9 年 3 月 27 日付 厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」に則って実施された。海外の臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、ICH-GCP 及びそれぞれの国の GCP 基準に則り実施された。したがって、科学的及び倫理的側面において、国内と海外で大きな違いはみられない。

#### (9) 臨床試験の実施方法／エンドポイント

海外では、米国及び欧州の AD に対する臨床評価方法ガイドラインに従っており、国内ではこれらのガイドラインと海外臨床試験を参考としている。したがって、臨床試験の実

施方法及びエンドポイントについて、国内及び海外で大きな違いはみられない。以下に、国内主要 2 試験と海外主要 3 試験の臨床試験の実施方法及び評価項目（エンドポイント）について示す。

### 1) 診断基準

海外主要 3 試験はいずれも、NINCDS-ADRDA 診断基準の probable Alzheimer's Disease と診断された患者を対象とし、それらのうちの第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）では、併せて DSM-IV 診断基準の AD と診断されることも条件に加えている。これらを参考に、国内主要 2 試験はいずれも NINCDS-ADRDA 診断基準の probable Alzheimer's Disease と診断された患者を対象とし、併せて DSM-IV 診断基準の AD と診断されることも条件とした [2.7.3.1.1.3.1 項参照]。

以上、国内及び海外の臨床試験で診断基準に違いはみられないと考えられる。

### 2) 重症度

国内主要 2 試験では、共に MMSE スコアが 5～14 点及び FAST ステージが 6a～7a の AD 患者を対象とした。海外主要 3 試験については、第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）では MMSE スコアが 3～14 点及び FAST ステージが 6a 以上の AD 患者を対象とし、第 III 相試験（MEM-MD-02 及び MEM-MD-01）では共に、MMSE スコアのみを使用して 5～14 点の AD 患者を対象とした [2.7.3.1.1.2 項参照]。

以上、国内及び海外の臨床試験で FAST の使用の有無の違いはあるが、MMSE スコアの範囲は同様であり、対象としている重症度の範囲に大きな違いはみられないと考えられる。

### 3) 用法・用量

用量については、国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験で共に、1 日 5 mg から開始し、維持用量（20 mg/日、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）では 10 mg/日又は 20 mg/日）まで 1 週間ごとに 5 mg ずつ増量する漸増法を採用した。用法（投与回数）については、国内では 1 日 1 回投与としたが、海外では 1 日 2 回投与であった。しかし、1 日 1 回投与と 2 回投与とは薬物動態学的にはほとんど相違はないと考えられ、血漿中メマンチン濃度をシミュレーションした結果より、両者の濃度推移はほぼ同様であった [2.7.2.3.2, 2.7.3.1.1.3.3 項参照]。なお、海外における中等度から高度 AD を対象とした 1 回 20 mg の 1 日 1 回投与と 1 回 10 mg の 1 日 2 回投与の 2 群による比較試験では、安全性及び有効性について両群間に差は認められなかったと報告されている<sup>22)</sup>。また、欧州における承認審査では、1 日 1 回投与と 2 回投与は薬物動態学的特徴や臨床試験における安全性においてほとんど相違はないとされ、2008 年 5 月に 1 日 1 回投与が追加承認されている。

以上、国内及び海外の臨床試験における用法・用量について、用法（投与回数）は異なるものの大きな違いはみられないと考えられる。

#### 4) 投与期間

国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験のうちの 2 つの第 III 相試験 (MEM-MD-02 及び MEM-MD-01) の投与期間は 24 週間であり、海外の第 III 相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期) のみが 28 週間の投与期間で、他の臨床試験と 4 週間の違いがあった。しかし、いずれの試験も米国及び欧州のガイドラインを参考に設定されたものである [2.7.3.1.1.3.4 項参照]。

以上、国内及び海外の臨床試験で投与期間に大きな違いはみられないと考えられる。

#### 5) 評価方法 (エンドポイント)

国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験では、米国及び欧州の AD に対する臨床評価方法ガイドラインを参考にエンドポイント (有効性評価項目) を設定した。認知機能評価については、いずれの試験も SIB (国内主要 2 試験は日本語版の SIB-J) を使用した。全般的臨床症状評価については、国内主要 2 試験では CIBIC plus-J 又は Modified CIBIC plus-J を使用し、海外主要 3 試験では CIBIC plus (NYU CIBIC-plus) 又は CIBIC plus (ADCS-CGIC) を使用した。これらは評価方法や下位項目の設定等に違いはみられるものの、全般的臨床症状を評価することに相違はなく、また最終的には「大幅な改善」から「大幅な悪化」までの 7 段階で評価することにおいても同様である [2.7.3.1.1.3.5 項参照]。

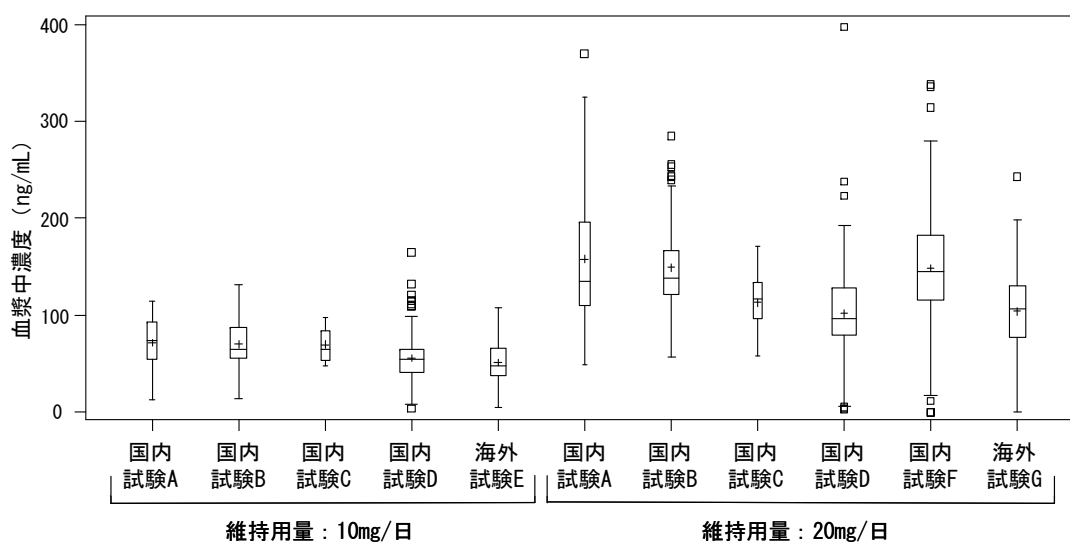
以上、国内及び海外の臨床試験の評価方法に違いはみられないと考えられる。

以上のことから、医療習慣の項目における特に介護環境について、国内と海外 (米国) で違いがあると考えられたが、その他の項目については国内と海外でほぼ同様であると考えられた。したがって、AD 治療におけるメマンチン塩酸塩の有効性に対する外因性民族的要因の影響は少ないものと考えられた。

#### 2.5.4.6.3 薬物動態の比較

メマンチン塩酸塩は、[2.5.4.6.1 項] の検討結果から内因性民族的要因の影響を受けにくい薬物動態学的薬剤特性を有していることが明らかになった。国内及び海外で実施した AD 患者を対象とした複数の臨床試験の定常状態における血漿中メマンチン濃度を比較したところ [図 2.5.4.6-1 参照]、維持用量が 10 mg/日及び 20 mg/日いずれの場合も、平均値で見ると多くの試験において日本人患者の方が高値を示したものの、血漿中濃度の分布は大きな重なりが認められたことから、AD 患者の定常状態における血漿中メマンチン濃度は、日本人と外国人で大きな差はないことが示唆された。

以上、日本人と外国人の AD 患者における臨床用量での定常状態の血漿中濃度は、個体間の変動の範囲であることから、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た [2.7.2.3.3.5 項参照]。



臨床試験と投与量 (維持用量)

国内試験 A：前期第 II 相試験 (IE2901)                      国内試験 B：後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期)  
 国内試験 C：臨床薬理試験 (IE2201)                      国内試験 D：第 III 相試験 (MA3301)  
 海外試験 E：第 III 相試験 (MRZ90001-9403)              国内試験 F：第 III 相試験 (IE3501)  
 海外試験 G：第 III 相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期)

※国内試験 D のみトラフ値を測定

各試験における血漿中濃度を箱髷図で表した。箱の長さは第 1 四分位点と第 3 四分位点までの長さ、箱の幅は症例数、箱の中の線は中央値、+ は平均値。髷は第 1 四分位点から箱の長さの 1.5 倍までの最小値、第 3 四分位点から箱の長さの 1.5 倍までの最大値を表し、そこから更に離れた値をプロットした。

図 2.5.4.6-1 AD 患者を対象とした試験における定常状態時の血漿中メマンチン濃度の範囲

[資料番号 5.3.5.3.2] の図 7-1 を引用

#### 2.5.4.6.4 国内主要 2 試験と海外主要 3 試験の試験結果の類似性及び相違点の検討

国内主要 2 試験と海外主要 3 試験の試験結果の類似点及び相違点を検討した。

検討に際しては、各臨床試験のメマンチン塩酸塩 20 mg/日群のみを検討の対象とし、メマンチン塩酸塩群と表記した。また、有効性評価項目については、国内主要 2 試験で使用した認知機能評価 (SIB-J) 及び海外主要 3 試験で使用した認知機能評価 (SIB) を SIB と統一表記し、後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) で使用した全般的臨床症状評価 (CIBIC plus-J)、第 III 相試験 (IE3501) で使用した全般的臨床症状評価 (Modified CIBIC plus-J)、及び海外主要 3 試験で使用した全般的臨床症状評価 (NYU CIBIC-plus 及び ADCS-CGIC) を CIBIC-plus と統一表記した。なお、海外の第 III 相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期) では投与 28 週後の結果であるが、比較検討においては他の試験に合わせて投与 24 週後として集計した。

#### 2.5.4.6.4.1 被験者背景の比較

国内主要2試験及び海外主要3試験の被験者背景は、ドネペジル塩酸塩前治療及びデイケア・デイサービスの利用の有無を除き、ほぼ同様であった。

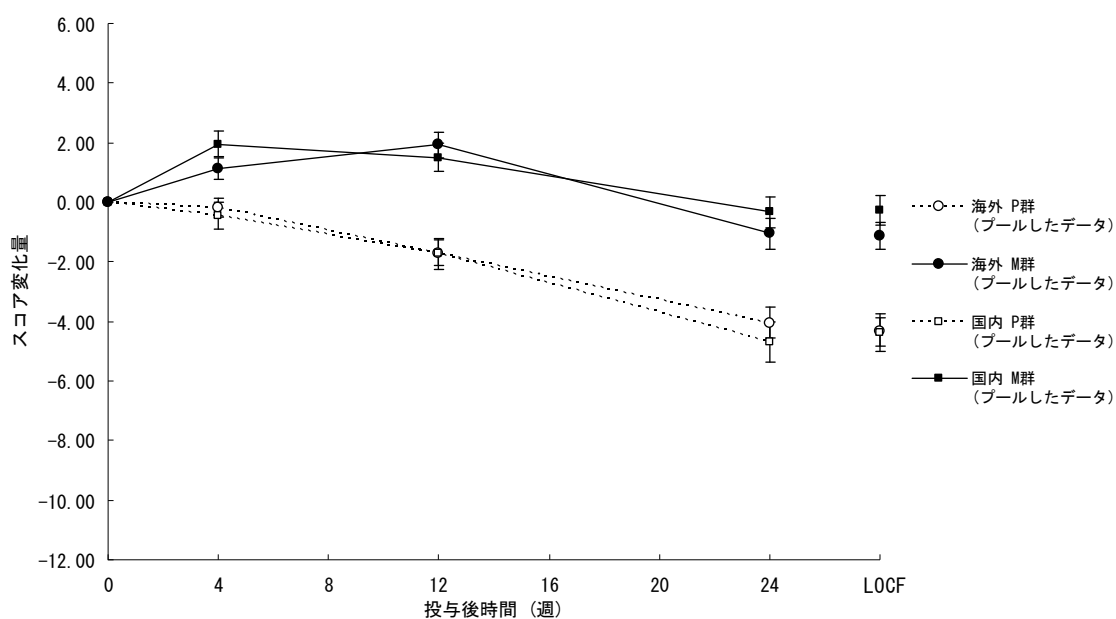
海外主要3試験のデイケア・デイサービスに関しては、調査に無回答で利用の有無が不明であった被験者がみられたが、前述した公的介護保険制度の違いなどもあり、国内主要2試験に比べ利用率は低いものであった [資料番号 5.3.5.3.2 参照]。

#### 2.5.4.6.4.2 有効性の比較

##### 2.5.4.6.4.2.1 認知機能評価

##### 2.5.4.6.4.2.1.1 SIBスコア変化量の平均値の経時的推移

国内主要2試験及び海外主要3試験のSIBについて、国内及び海外別のSIBスコア変化量の平均値の経時的推移を [図 2.5.4.6-2] に示す。メマンチン塩酸塩群及びプラセボ群の推移は国内及び海外で良く類似した結果であった。



P：プラセボ、M：メマンチン塩酸塩

図 2.5.4.6-2 国内、海外別の SIB スコア変化量の平均値の経時的推移 (平均値 ± 標準誤差)

[資料番号 5.3.5.3.2] の図 7-2 を引用

##### 2.5.4.6.4.2.1.2 試験ごとの経時的推移及びその他の検討

国内主要2試験と海外主要3試験の試験ごとの SIB スコア変化量の平均値の経時的推移について検討した結果、メマンチン塩酸塩群とプラセボ群の推移は、各試験で若干の違い

が認められるもののおおむね上（メマンチン塩酸塩群の推移）と下（プラセボ群の推移）の2つに分かれ、国内主要2試験の両群の推移は海外主要3試験の推移の範囲に包含される形となり、国内及び海外で同様であったことを示すものであると考えられた [資料番号 5.3.5.3.2 参照]。

国内主要2試験及び海外主要3試験について、投与24週後のメマンチン塩酸塩のSIBにおける効果の大きさについて試験間の類似性を比較するためにフォレストプロットの手法を用いて検討した。いずれの試験においても再現性良くメマンチン塩酸塩群の効果はプラセボ群を上回り、投与24週後のSIBにおける効果の大きさは、これらの5つの国内外の主要な臨床試験で類似していることを示した [2.7.3.3.2.1.1 項参照]。また、国内及び海外別に投与24週後のメマンチン塩酸塩群の効果の大きさを、メタアナリシスにより検討した結果、国内でのメマンチン塩酸塩の効果の大きさは海外での効果の大きさと類似した（類似していると考えた効果の大きさの倍率：1/2倍～2倍） [資料番号 5.3.5.3.2 参照]。

#### 2.5.4.6.4.2.2 全般的臨床症状評価

##### 2.5.4.6.4.2.2.1 CIBIC-plusの平均値の経時的推移

国内主要2試験及び海外主要3試験のCIBIC-plusについて、国内及び海外別のCIBIC-plusの平均値の経時的推移を [図 2.5.4.6-3] に示す。メマンチン塩酸塩群で国内主要2試験の推移が海外主要3試験をやや下回っていたが、国内及び海外で大きな相違はなかった。

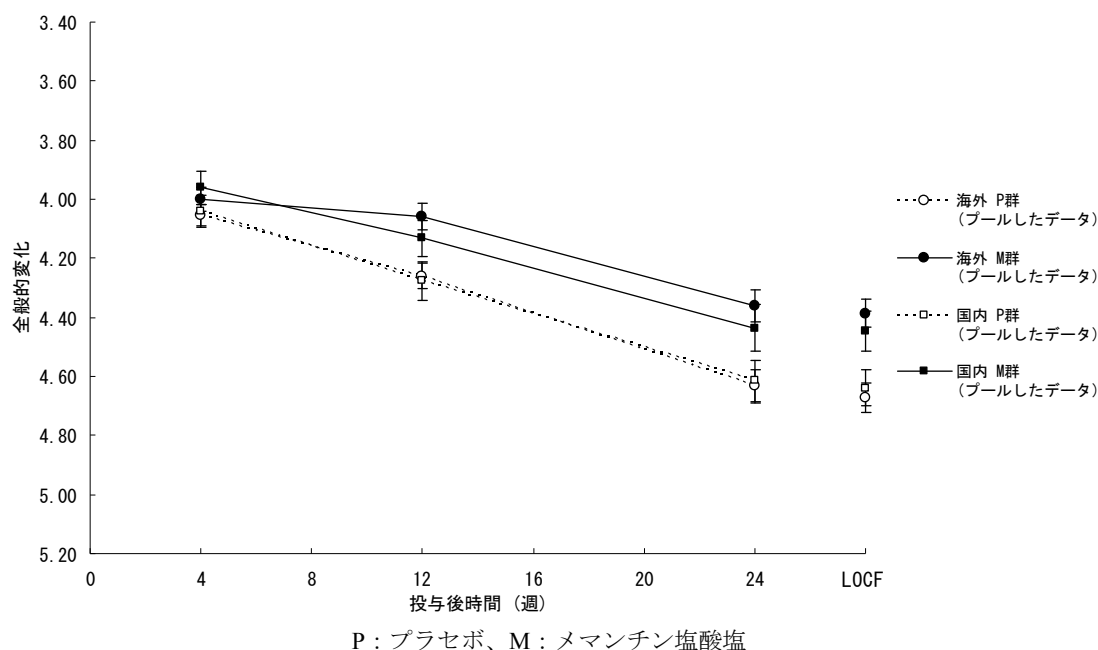


図 2.5.4.6-3 国内、海外別の CIBIC-plus の平均値の経時的推移（平均値 ± 標準誤差）

[資料番号 5.3.5.3.2] の図 7-6 を引用

#### 2.5.4.6.4.2.2.2 試験ごとの経時的推移及びその他の検討

国内主要 2 試験と海外主要 3 試験の試験ごとの CIBIC-plus 平均値の経時的推移について検討した結果、メマンチン塩酸塩群とプラセボ群の推移は、各試験で若干の違いが認められるもののおおむね上（メマンチン塩酸塩群の推移）と下（プラセボ群の推移）の 2 つに分かれ、試験間で類似する結果であった [資料番号 5.3.5.3.2 参照]。

国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験について、メマンチン塩酸塩の投与 24 週後の CIBIC-plus における効果の大きさについてフォレストプロットの手法を用いて検討した結果、いずれの試験においても再現性良くメマンチン塩酸塩群の効果はプラセボ群を上回り、投与 24 週後の CIBIC-plus における効果の大きさは、これらの 5 つの国内外の主要な臨床試験で類似していることを示した [2.7.3.3.2.1.2 項参照]。また、国内及び海外別に投与 24 週後のメマンチン塩酸塩群の効果の大きさを、メタアナリシスにより検討した結果、国内でのメマンチン塩酸塩の効果の大きさは海外での効果の大きさと類似していた（類似していると考えた効果の大きさの倍率：1/2 倍～2 倍） [資料番号 5.3.5.3.2 参照]。

#### 2.5.4.6.4.2.3 レスポンダー解析

個々の患者における有益性を検討することによりメマンチン塩酸塩の有効性を他の側面から捉えるアプローチであるレスポナー解析を実施した。解析においては、「SIB が悪化し、かつ CIBIC-plus も悪化」の場合を悪化、「SIB が不変以上で、かつ CIBIC-plus が不変又は改善」の場合を改善と定義した。国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験について検討（投与 24 週後）した結果、悪化率及び改善率共に各試験間の違いは小さく、いずれの試験においても再現性良くメマンチン塩酸塩群がプラセボ群を 10%前後上回り、類似する結果であった [資料番号 5.3.5.3.2 参照]。

#### 2.5.4.6.4.2.4 その他の有効性評価項目

国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験で設定したその他の有効性評価項目（CIBIC-plus の下位尺度を含む）のうち、国内主要 2 試験のそれぞれで設定した有効性評価項目について、投与 24 週後のメマンチン塩酸塩の効果の大きさをフォレストプロットの手法で検討した。その結果、いずれの試験、いずれの評価項目においても再現性良くメマンチン塩酸塩群の効果の大きさはプラセボ群を上回り、各有効性評価項目における効果の大きさは、5 つの国内外の主要な臨床試験で類似していることを示した。[2.7.3.3.2.2.2 項参照]。また、この結果は SIB 及び CIBIC-plus における結果と矛盾しないものであった。

#### 2.5.4.6.4.2.5 全般的臨床症状評価の結果に違いがみられた要因に関する検討

国内主要 2 試験と海外主要 3 試験の試験結果について比較検討したところ、認知機能評価（SIB）については国内外で良く類似した結果であった。一方、全般的臨床症状評価（CIBIC-plus）に関しては、その結果は国内外で大きな相違はないものの、メマンチン塩酸塩とプラセボの間の有意差の有無という点において国内外で違いが認められた。すなわ

ち、国内主要2試験ではメマンチン塩酸塩の有効性が検証されなかったのに対し、海外主要3試験のうち、第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）ではメマンチン塩酸塩の有効性が示唆され、第III相試験（MEM-MD-02）ではメマンチン塩酸塩の有効性が検証された。また、国内主要2試験及び海外主要3試験のCIBIC-plusの平均値の推移による検討で、国内主要2試験ではメマンチン塩酸塩群の推移が海外主要3試験よりもやや下回っており、メマンチン塩酸塩群とプラセボ群との差がやや狭まる傾向が認められた。

この国内主要2試験のCIBIC-plusの評価に影響を及ぼした要因は、介護者の種別及びデイケア・デイサービスの利用の有無と考えられた[2.7.3.3.2.3.3～2.7.3.3.2.3.6 項参照]ことから、この要因について海外主要3試験との違いを検討した。

介護者の種別については、プラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められる又はメマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回る種別とそうでない種別が混在するという状況は国内も海外も同様であったことから、国内と海外のCIBIC-plusの結果の違いにおいて、介護者の種別が主たる要因であるとは考えにくかった[2.7.3.3.2.3.1 項参照]。

デイケア・デイサービスの利用の有無について、国内においてはデイケア・デイサービスを利用している割合（利用率）が高く、CIBIC-plusの評価に影響を及ぼした主たる要因と考えられた。特にデイケア・デイサービスの利用回数（回数/週）が多い場合にCIBIC-plusの評価が影響を受けていた。一方、海外ではデイケア・デイサービスの利用率は低かった[2.7.3.3.2.3.2～2.7.3.3.2.3.6 項参照]。これらのことから、デイケア・デイサービスの利用の有無が、国内と海外とのCIBIC-plusの結果の違いにおける主たる要因であると考えられた。また、国内主要2試験におけるデイケア・デイサービスの利用のない層ではプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められており、この層と海外主要3試験全体のCIBIC-plusの平均値の経時的推移を比較したところ、国内主要2試験全体でみられたメマンチン塩酸塩群とプラセボ群との差がやや狭まる傾向はみられなかった。

以上から、国内主要2試験におけるCIBIC-plus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り、国内主要2試験と海外主要3試験との試験結果の違いは、デイケア・デイサービスの利用状況、すなわち国内外の介護環境の違いによるものと考えられた[資料番号 5.3.5.3.2 参照]。

デイケア・デイサービスを利用している患者の場合、その介護者は患者を観察する時間が少なくなるため、患者の日常行動や状態像の情報量が不足し、またその正確性が損なわれる。このような介護者からの情報を基にCIBIC-plusの評価を行うと、CIBIC-plus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った。そして、その結果として国内の臨床試験では、CIBIC-plusの評価で有意な差を検出することができなかったと考えられた。すなわち、この要因はCIBIC-plusの評価に影響を及ぼしたものであり、メマンチン塩酸塩の有効性に影響を及ぼしたものではないと考えられた。

#### 2.5.4.6.4.3 安全性の比較

国内主要 2 試験と海外主要 3 試験の安全性の結果は同様に特記すべき差はなく、また国内において特異的なリスクも認められていない [資料番号 5.3.5.3.2 参照]。

#### 2.5.4.6.5 海外臨床試験成績を利用することの妥当性の結論

海外臨床試験成績を日本人における有効性及び安全性の評価を支持するデータとして利用することの妥当性について、ICH E5 ガイドラインの補遺 A 及び D に従って、内因性民族的要因及び外因性民族的要因の影響を受けやすいか否かを指標に検討した。また、メマンチン塩酸塩の薬物動態、国内主要 2 試験と海外主要 3 試験の試験結果及び安全性についても検討し、以下のように考察した。

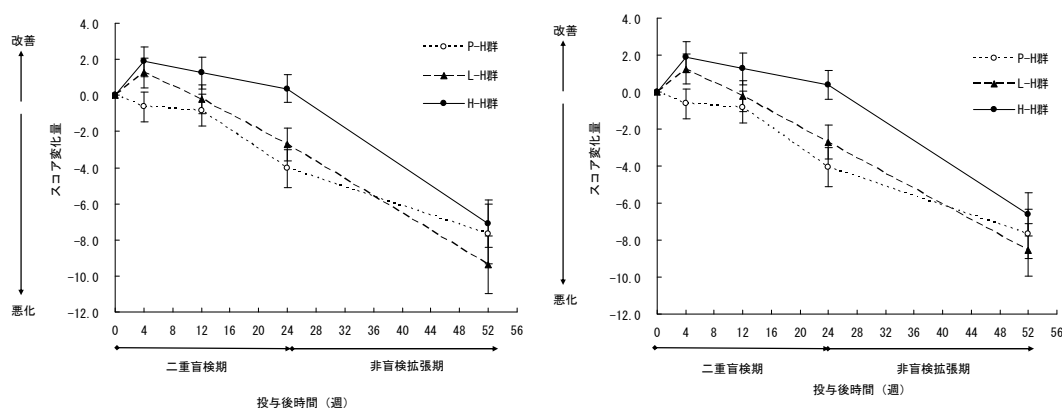
- メマンチン塩酸塩は、内因性民族的要因を受けにくい薬剤特性を有している。また外因性民族的要因の影響も少ないものと考えられたが、公的介護保険制度の有無の違いから、国内外で医療習慣の一部と考えられる介護環境（デイケア・デイサービスの利用状況等）に違いがみられた。
- 認知機能評価（SIB）におけるメマンチン塩酸塩の有効性は国内外で同様に、民族的要因の影響を受けにくい。すなわち AD 患者の中核症状（認知機能障害）に対する有効性は国内外で同様である。
- 全般的臨床症状評価（CIBIC-plus）においては、国内外で介護環境（デイケア・デイサービスの利用）に違いがあることの影響を受け、国内外で結果に違いがみられた。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。
- 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場合には、共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められており、このときの CIBIC-plus の経時的推移をデイケア・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 の経時的推移と比較したところ、国内主要 2 試験全体でみられたメマンチン塩酸塩群とプラセボ群との差がやや狭まる傾向はみられなかった。
- 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た。国内ではデイケア・デイサービスの利用率が高くその結果として 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。この要因は CIBIC-plus の評価に影響を及ぼしたものであり、メマンチン塩酸塩の有効性に影響を及ぼした要因ではない。
- 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。
- 安全性プロファイルの面では国内外で同様の結果であり、日本人集団において、特異的なリスクは認められない。

メマンチン塩酸塩は内因性民族的要因を受けにくい薬剤特性を有している。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に違いがみられた。この違いが国内の全般的臨床症状評価(CIBIC-plus)の評価に影響を及ぼしたと考えられたが、その影響はCIBIC-plusの評価に対してであり、日本人AD患者に対するメマンチン塩酸塩の有効性に影響したものではないと判断した。また、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、安全性プロファイルは国内外で同様の結果であった。

以上のことから、海外臨床試験成績を日本人における有効性及び安全性の評価を支持するデータとして利用することは妥当であると結論した。

### 2.5.4.7 長期投与時の有効性

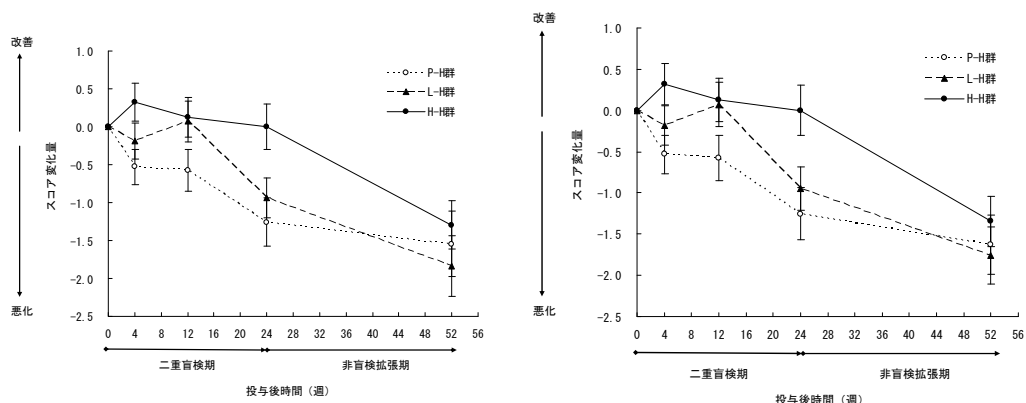
後期第II相試験(IE2101 二重盲検期)に引き続き、245例を対象にメマンチン塩酸塩 20 mg/日(1日1回投与)を28週間投与する長期投与試験(IE2101 非盲検拡張期)を実施し、両試験で通算して52週間の長期投与における効果の持続、耐薬性について検討した。後期第II相試験(IE2101 二重盲検期)で用量反応性が認められた有効性評価項目のSIB-J、MMSE及びFASTについて計1年間の経時的推移を[図 2.5.4.7-1~図 2.5.4.7-3]に示す。



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

図 2.5.4.7-1 SIB-Jスコア変化量の経時的推移(左：OC、右：LOCF)  
(平均値 ± 標準誤差)

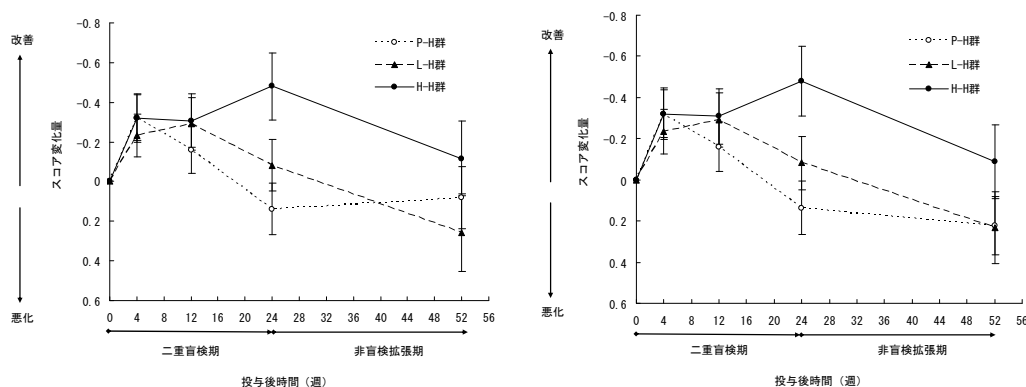
[資料番号 5.3.5.2.2] の図 11.4-3, 図 11.4-4 を引用



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

図 2.5.4.7-2 MMSE スコア変化量の経時的推移（左：OC、右：LOCF）  
（平均値 ± 標準誤差）

[資料番号 5.3.5.2.2] の図 11.4-7, 図 11.4-8 を引用



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

図 2.5.4.7-3 FAST スコア変化量の経時的推移（左：OC、右：LOCF）  
（平均値 ± 標準誤差）

[資料番号 5.3.5.2.2] の図 11.4-9, 図 11.4-10 を引用

いずれの評価項目においても、非盲検拡張期投与 28 週後評価（二重盲検期開始 52 週後）で、二重盲検期 20 mg/日 - 非盲検拡張期 20 mg/日群が他の群を上回り、二重盲検期プラセボ - 非盲検拡張期 20 mg/日群は悪化の進行を緩めた。

海外の長期投与試験（MRZ90001-9605 非盲検拡張期）でのメマンチン塩酸塩 20 mg/日投与における SIB の結果も、長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期）の SIB-J の結果と同様であった [2.7.3.2.4.5 項参照]。

以上、長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期）の結果、メマンチン塩酸塩 20 mg/日は 1 年間にわたる投与においても耐薬性が生じることなく効果は持続するものと考えられた。

#### 2.5.4.8 有効性のまとめ

国内主要 2 試験において、認知機能評価（SIB-J）では、両試験で共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められ、AD の中核症状である認知機能障害に対してメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の有効性が認められた。また、SIB-J のスコア変化量の経時的推移でもメマンチン塩酸塩 20 mg/日群はプラセボ群に比べて悪化の程度は小さく、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回り、認知機能障害の悪化を抑制した。一方、全般的臨床症状評価（CIBIC plus-J 及び Modified CIBIC plus-J）では、両試験で共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差は認められなかったもののメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の悪化の程度は小さくプラセボ群を上回った。また、その経時的推移では、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群はプラセボ群に比べて悪化の程度は小さく、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った。

国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価（CIBIC plus-J 及び Modified CIBIC plus-J）でプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められなかった原因を検討したところ、デイケア・デイサービスの利用の有無が評価に影響を及ぼした主たる要因であると考えられた。デイケア・デイサービスの利用の有無別の検討では、デイケア・デイサービスを利用していない患者の場合、両試験で共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められた。このことは、デイケア・デイサービスを利用していない場合、介護者が患者に接する時間を多くとることができ、患者に対する観察が十分にできた結果であると考えられた。これに対し、デイケア・デイサービスの利用がありの場合には、その利用によって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し、またその正確性が損なわれ、全般的臨床症状評価（CIBIC plus-J 及び Modified 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ったものと考えられた。この考え方は、介護サービスの状況を調査した国内の報告<sup>37)</sup>によって裏付けられた。

海外主要 3 試験においては、認知機能評価（SIB）では、2 つの第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期及び MEM-MD-02）においてメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の有効性が認められた。また、SIB のスコア変化量の経時的推移では、いずれの試験においても 6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回り、認知機能障害の悪化を抑制した。全般的臨床症状評価（CIBIC-plus）では、同様に第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）ではメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の有効性が示唆され、第 III 相試験（MEM-MD-02）においては有効性が認められた。また、その経時的推移では、いずれの試験においても 6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った。これらの結果を国内主要 2 試験の結果と比較検討したところ、認知機能評価（SIB）では国内外で良く類似した結果であった。一方、全般的臨床症状評価（CIBIC-plus）では国内外で大きな相違はないものの、国内主要 2 試験ではメマンチン塩酸塩の有効性が認められなかったのに対し、海外主要 3 試験では 2 つの第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期及び MEM-MD-02）でメマンチン塩酸塩とプラセボの間に有

意差が認められ（MRZ90001-9605 二重盲検期では OC 解析のみ）、有意差の有無という点において国内外で異なる結果であった。また、国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価（CIBIC plus-J 及び Modified CIBIC plus-J）の評価に影響を及ぼした主たる要因であるデイケア・デイサービスの利用の有無については、海外主要 3 試験は国内主要 2 試験に比べてデイケア・デイサービスの利用率は低かった。

全般的臨床症状評価について、デイケア・デイサービスの利用が少ない海外主要 3 試験でプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められていることと、国内主要 2 試験においてはデイケア・デイサービスの利用がない場合にはプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められていることから、国内外の試験成績が類似している可能性があり、日本人における有効性及び安全性の評価に海外の臨床試験成績を利用できる可能性が考えられた。そこで、メマンチン塩酸塩の海外臨床試験成績を日本人における有効性及び安全性の評価を支持するデータとして利用することの妥当性について、ICH E5 ガイドラインの補遺 A 及び D に従って、内因性民族的要因及び外因性民族的要因の影響を受けやすいか否かを検討した。また、メマンチン塩酸塩の薬物動態、国内主要 2 試験と海外主要 3 試験の試験結果及び安全性についても検討した。

その結果、メマンチン塩酸塩は、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、国内外では介護環境の違いがある可能性が考えられた。

国内主要 2 試験及び海外主要 3 試験の認知機能評価（SIB）においてはメマンチン塩酸塩の AD 患者の中核症状（認知機能障害）に対する有効性は国内外同様で、民族的要因の影響を受けにくいと考えられた。一方、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）に違いがあり、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が、介護環境の影響を受けていない（デイケア・デイサービスの利用がない）層では国内主要 2 試験で共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められた。また、国内主要 2 試験のデイケア・デイサービスの利用のない層とデイケア・デイサービスの利用率が低かった海外主要 3 試験全体とを比較したところ、CIBIC-plus の経時的推移は、国内外で類似する結果となった。

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・デイサービスを利用している場合には、介護者が患者を観察する時間が少なくなることにより患者の日常行動や状態像の情報量が不足し、またその正確性が損なわれる。そのため、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ず、適切な評価が行えなかったものと考えられた。その結果として、国内では有意な差を検出することができなかったと考えられた。すなわち、この要因は CIBIC-plus の評価に影響を及ぼしたものであり、メマンチン塩酸塩の有効性に影響を及ぼしたものではないと判断した。また、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、安全性プロファイルの面でも国内外で同様の結果であり、日本人集団において特異的なリスクは認め

られなかった。以上を総合的に考察し、海外臨床試験成績を日本人における有効性及び安全性の評価を支持するデータとして利用することは妥当であると結論した。

以上、メマンチン塩酸塩 20 mg/日は、国内主要 2 試験における認知機能評価（SIB-J）で有効性が認められ、AD の中核症状である認知機能障害に対して有効性を示した。全般的臨床症状評価（CIBIC plus-J 及び Modified CIBIC plus-J）においては、国内主要 2 試験では有意差が認められなかったものの、メマンチン塩酸塩群の悪化の程度は小さく、プラセボ群を上回った。国内主要 2 試験の全般的臨床症状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が、この要因は全般的臨床症状評価に必要な患者の日常行動や状態像についての情報量又は情報の正確性に影響を及ぼしたものであり、メマンチン塩酸塩の有効性に影響を及ぼしたものではないと判断した。また、デイケア・デイサービスを利用していない患者の場合では、両試験で共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められ、この結果は、デイケア・デイサービスの利用率が低かった海外主要 3 試験の結果と類似していた。

これらを総合して、メマンチン塩酸塩 20 mg/日は日本人 AD 患者に対して有効性を示したと判断した。

### 2.5.5 安全性の概括評価

メマンチン塩酸塩の安全性については、プラセボを対照とした国内二重盲検比較試験における有害事象及び副作用において、プラセボ群とメマンチン塩酸塩群の発現率に差はなく、これは海外の臨床試験成績と同様であった。また、人口統計学的項目別などの層別の検討結果及び海外市販後の安全性成績を含め重大な問題は認められておらず、国内市販後の臨床使用においても十分な忍容性があると考えた。

以下に、薬理学的分類及び非臨床試験結果からの考察、国内外の臨床試験における安全性成績について検討した結果を示す。また、特殊な患者集団における安全性の検討結果などから、添付文書（案）で注意喚起が必要な患者集団についても示す。

なお、国内又は海外臨床試験を併合したデータを解析するに当たって、以下のとおり定義し、分類した。

- 有害事象：試験薬剤との因果関係の有無は問わず、試験薬剤が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状、又は病気
- 副作用：有害事象のうち、試験薬剤との因果関係が否定できないもの
- 二重盲検比較試験：ADを対象とした、プラセボ対照二重盲検比較試験
- 非盲検試験：ADを対象とした非盲検試験、単盲検試験及び二重盲検比較試験後の長期投与試験
- Control placebo 群：二重盲検比較試験におけるプラセボ群（表中では「群」を省略）
- Control active 10 mg/日群：国内の二重盲検比較試験におけるメマンチン塩酸塩 10 mg/日群（表中では「群」を省略）
- Control active 20 mg/日群：国内の二重盲検比較試験におけるメマンチン塩酸塩 20 mg/日群（表中では「群」を省略）
- Control active 群：二重盲検比較試験におけるメマンチン塩酸塩群、国内臨床試験では Control active 10 mg/日群 + 20 mg/日群と同義（表中では「群」を省略）
- All active 群：二重盲検比較試験及び非盲検試験のうち、試験期間中、少なくとも1回以上メマンチン塩酸塩を投与された被験者群（表中では「群」を省略）

#### 2.5.5.1 薬理学的分類における特徴的な有害事象

メマンチン塩酸塩は、脳内の主な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体サブタイプの一つであるNMDA受容体チャネルに対する非競合的拮抗薬であり、NMDA受容体チャネル阻害作用のほか、ドパミン遊離を促進することが知られている。国内臨床試験を併合した安全性成績では、薬理学的に直接関連する機序によるものかは不明ではあるものの、二重盲検比較試験において、器官別大分類（System organ class：SOC）別で「神経系障害」に属する副作用発現率がControl placebo群に比べControl active群で高く（カイ2乗検定、 $p=0.0007$ ）[表 2.5.5.3-9参照]、その中で最も発現率が高かった事象は浮動性めまい

であった〔表 2.5.5.3-10参照〕。All active群の副作用で浮動性めまいを発現した症例 46 例のうち、重篤例は 1 例〔資料番号 5.3.5.3.4 参照〕、中止に至った症例は 10 例〔資料番号 5.3.5.3.4 参照〕であったが、いずれも消失又は軽快した〔資料番号 5.3.5.3.4 参照〕。中止などの処置が必要な症例が認められたものの、処置により消失又は軽快しており、臨床使用上、十分忍容可能な副作用であると判断した。

安全性薬理試験で中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系及び泌尿器系に対する影響を評価した結果、電撃痙攣抑制、ペンテトラゾール誘発痙攣増強を含め、種々の作用が観察されたものの、そのほとんどは高用量若しくは高濃度で認められた反応であった〔2.4.2.2 項参照〕。メマンチン塩酸塩の痙攣増強作用などによるものかは明確ではないが、欧州の添付文書において痙攣又はてんかんの既往のある患者などに対して慎重投与として注意喚起がなされており、また、海外市販後での自発報告において痙攣の報告が集積されているため、本邦においても注意喚起が必要と考えた。

#### 2.5.5.2 非臨床試験における毒性学的所見からの臨床的考察

メマンチン塩酸塩の非臨床試験で認められた毒性学的変化から、胎児・出生児、眼、腎臓、神経細胞、退薬症候、依存性及び免疫系への影響について検討した。

##### 2.5.5.2.1 胎児・出生児への影響

妊娠ウサギ及び哺育中のラットにおける薬物動態試験で、胎児及び乳汁中への移行が認められた。ラット生殖機能及び受胎能試験で胎児及び出生児体重の増加抑制が認められたものの、親動物の生殖機能や受胎能に影響はなく、催奇形性も認められなかった〔2.4.4.5 項参照〕。

これらの結果から、妊婦（妊娠している可能性のある女性を含む）又は授乳期の女性に対して注意喚起が必要と考えた。

##### 2.5.5.2.2 眼に対する影響

イヌの反復経口投与試験で、投与期間中に消失したものの角膜の白濁が認められ、ラット 13 週間混餌投与毒性試験でも眼病変が認められた。メマンチンにはメラニン親和性があることから、メラニン親和性と眼病変の関係を検討するために、比較毒性試験を実施した。ラットにおける比較毒性試験結果で、有色ラットのメラニン含有組織及びその周辺組織に組織学的変化は認められず、メマンチンのメラニン色素に対する親和性が眼病変の発現に関与している可能性は低いと考えられた。また、ラットの角膜における組織学的変化が角膜上皮側のみに認められており、涙液中に高濃度のメマンチンが検出されたことから、ラット及びイヌにおける角膜の病変はメマンチンの局所的な高濃度曝露により誘発されたものと推察した。ヒトでの後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）及び長期投与試験（IE2301）において 20 mg/日投与時に測定された涙液中メマンチン濃度は、角膜病変が認められなかったときのラット及びイヌの涙液中メマンチン濃度の約 1/63 及び約 1/2 倍であった〔2.4.4.6

項参照]。

国内臨床試験を併合した安全性成績で、SOCの「眼障害」に属する有害事象及び副作用について検討した。全有害事象又は全副作用に占める「眼障害」の割合は低く、有害事象及び副作用ともControl placebo群とControl active群の発現率に差はなかった。発現率との用量相関性もみられず、個別事象の発現状況からも臨床的に問題はないと考えた[2.7.4.2.1.4.1.1 項参照]。

なお、海外で実施されたメマンチン塩酸塩の緑内障を対象とした二重盲検比較試験でも眼に対する影響は認められておらず、臨床的に問題はないと考えた[2.7.4.2.1.4.1.2 項参照]。

#### 2.5.5.2.3 腎臓に対する影響

ラット52週間混餌投与毒性試験で間質性腎炎、腎乳頭の石灰化、出血及びうっ血が認められた。これらの所見はいずれも軽度な変化であり、腎機能障害の指標となる血液生化学パラメータの変動もなく、休薬により回復傾向も認められたことから、重篤な腎毒性を示唆するものではないと判断された[2.4.4.7 項参照]。

国内臨床試験を併合した安全性成績で、SOCの「腎および尿路障害」に属する有害事象及び副作用について検討した。全有害事象又は全副作用に占める「腎および尿路障害」の割合は低く、有害事象及び副作用ともControl placebo群とControl active群の発現率に差はなかった。発現率との用量相関性もみられず、個別事象の発現状況からも臨床的に問題はないと考えた[2.7.4.2.1.4.2.1 項参照]。

#### 2.5.5.2.4 神経細胞に対する影響

NMDA受容体チャネル拮抗薬投与により、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いる。メマンチン塩酸塩においてもラット100 mg/kgの単回強制経口投与、25 mg/kg/日以上14日間反復強制経口投与又は100 mg/kgの単回混餌投与、14日間混餌投与及び7.82 mg/kg/hrの6時間以上の持続静脈内投与により脳梁膨大皮質及び帯状回皮質の神経細胞の空胞化/壊死が認められたものの、ヒヒの8 mg/kg/日の14日間反復投与では帯状回皮質の神経細胞に対する影響は認められなかった。雄ラットにおけるOlney lesionの無影響量である50 mg/kg/日の14日間混餌投与時の血漿中メマンチン濃度は約550 ng/mLであり、血漿中濃度が550 ng/mL以下の場合、神経細胞に対する影響が発現する可能性は低いと考えられた。更に、ラット52週間混餌投与毒性試験の高用量(雄; 70 mg/kg/日)では、投与期間終了時の血清中メマンチン濃度が3248 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認められなかった。この試験では、メマンチンの血清中濃度は徐々に上昇しており、血清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と考えられた。以上のことから、神経細胞に対する影響はメマンチンの高濃度曝露と血中濃度の急激な上昇により発現すると推察され[2.4.4.8 項参照]、臨床においては漸増法を採用しているため、安全性上、重大な問題が発現する可能性は低いと考えた。

#### 2.5.5.2.5 退薬症候、依存性

アルビノ及び有色ラットにおける6週間混餌投与した後の休薬期間で、両系統で体重及び摂餌量の減少、有色ラットに自咬行為などの退薬症候（身体依存の形成）と考えられる所見が認められた。更に、アカゲザルでも強化効果（精神依存の形成）は認められなかったものの、4例中1例に退薬症候（身体依存の形成）が示唆された。なお、アカゲザルで退薬症候がみられなかった残りの3例の血漿中メマンチン濃度は131～646 ng/mLであった。これらのことから血漿中濃度が650 ng/mL以下では身体依存が形成される可能性はほとんどないと考えられた [2.4.4.9 項参照]。

国内臨床試験の試験薬剤投与終了後の追跡期間において、退薬症候を示唆する精神症状などは認められず、薬物乱用に関する報告もなかった [2.7.4.5.4.1 項参照]。

#### 2.5.5.2.6 免疫系に対する影響

ラット13週間混餌投与毒性試験及び52週間混餌投与毒性試験で、脾臓重量の低下、グロブリン濃度の低下、リンパ球数の減少、リンパ系組織の低形成など、メマンチンによる免疫抑制作用の可能性が示唆された。また、ラット13週間混餌投与毒性試験の高用量群ではリンパ系への影響のほか、ストレス性の変化も認められていた。しかしながら、ラット26週間反復経口投与毒性試験では高用量群でもリンパ球数の減少やリンパ系組織の低形成などは認められず、ストレス性の変化も認められなかったことから、リンパ系への影響は毒性変化によるストレスに伴う二次的な影響の可能性が高いと考えられ [2.4.4.10 項参照]、ヒトにおける临床上、問題となる所見ではないと考えられた。

国内臨床試験を併合した安全性成績で免疫系に対する影響として、SOCの「血液およびリンパ系障害」、「感染症および寄生虫症」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する有害事象及び副作用について検討した。有害事象及び副作用ともControl placebo群とControl active群の発現率に差はなかった。発現率との用量相関性もみられず、個別事象の発現状況からも臨床的に問題はないと考えた [2.7.4.2.1.4.3.1 項参照]。

### 2.5.5.3 臨床試験における安全性成績

#### 2.5.5.3.1 安全性評価対象試験

本邦におけるADを対象とした臨床薬理試験（IE2201）、前期第II相試験（IE2901）、後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）、第III相試験（IE3501、MA3301）、長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期、IE2301、MA3302）、一般臨床試験（IE3604）についてはデータを併合し、安全性解析対象としてメマンチン塩酸塩の安全性を検討した。そのほかのADを対象としない臨床試験（第I相試験、臨床薬理試験）及び継続中の臨床試験は、個別試験ごとに曝露状況及び安全性成績を検討した。

なお、海外臨床試験については、ADを対象とし、国内臨床試験と投与経路、維持用量

が同じである第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期、MEM-MD-02、MEM-MD-01、MEM-MD-10、MEM-MD-12、99679）及び長期投与試験（MRZ90001-9605 非盲検拡張期、MEM-MD-03、MEM-MD-11、MEM-MD-12 非盲検拡張期）を併合し、その概要を参考資料として示した。

#### 2.5.5.3.2 対象集団の特性及び曝露の程度

本邦における AD を対象としていない臨床試験及び継続中の臨床試験の概要を示した後、国内及び海外の安全性解析対象における被験者曝露状況について示す。

国内臨床試験と海外臨床試験を比べると、安全性解析対象の人口統計学的特性において、人種のほか、国内臨床試験で体重がより軽い群の比率が高く、分布が異なった。また、国内又は海外で Control placebo 群と Control active 群間の被験者分布に偏りのみられた併用薬の有無別及び MMSE スコアでもその分布の差はわずかであり、解析上問題ないと考えた。また、これらの背景を含め、前述の人種及び体重以外の被験者背景は国内臨床試験と海外臨床試験で同様であった。

##### 2.5.5.3.2.1 国内臨床試験

###### 2.5.5.3.2.1.1 ADを対象としていない臨床試験又は継続中の臨床試験

臨床薬理試験（IE1301）では、健康成人男性 18 例がメマンチン塩酸塩の投与を受け、そのうち 9 例に対しては、最初にメマンチン塩酸塩 5 mg 錠 4 錠を空腹時単回経口投与し、21 日間の休薬ののち 10 mg 錠 2 錠を空腹時単回経口投与した。残りの 9 例に対してはこれとは逆に、まず 10 mg 錠 2 錠、のちに 5 mg 錠 4 錠を空腹時単回経口投与した [2.7.6.2 項参照]。臨床薬理試験（IE1602）では、健康成人男性 18 例がメマンチン塩酸塩の投与を受け、そのうち 9 例に対しては、最初にメマンチン塩酸塩 10 mg 錠 2 錠を空腹時単回経口投与し、21 日間の休薬ののち 20 mg 錠 1 錠を空腹時単回経口投与した。残りの 9 例に対してはこれとは逆に 20 mg 錠 1 錠、のちに 10 mg 錠 2 錠を空腹時単回経口投与した [2.7.6.3 項参照]。第 I 相試験（IE1801）では、健康成人男性 24 例に対してメマンチン塩酸塩を空腹時単回経口投与した（5、10、20 及び 40 mg の各投与群でメマンチン塩酸塩投与を 6 例、プラセボ投与を 2 例、プラセボ投与例は全体で 8 例集積） [2.7.6.4 項参照]。臨床薬理試験（IE1601）では、腎機能正常者群 6 例、軽度腎機能障害患者群 6 例、中等度腎機能障害患者群 6 例、高度腎機能障害患者群 7 例に対して、メマンチン塩酸塩 10 mg を空腹時単回経口投与した [2.7.6.8 項参照]。臨床薬理試験（IE1302）では、高齢者 12 例に対して 5 mg 又は 10 mg を空腹時単回経口投与し、21 日間の休薬の後、20 mg を空腹時単回経口投与した [2.7.6.11 項参照]。

安全性の結果は、第 I 相試験（IE1801）で有害事象及び副作用の用量相関性があり、40 mg 群とプラセボ群の副作用発現率で有意差が認められた。認められた副作用は中枢性の自覚症状であり、いずれも軽度で臨床上特に問題となるものではなかった。それ以外の上記試験でも臨床上問題となる有害事象は認められず、安全性に問題はないと考えた。

試験が継続している長期投与試験（IE3503 中間報告）では、433 例が登録され、投与中の症例も含め 433 例全例の症例報告書を回収して中間報告をまとめた。433 例のうち、221 例が試験を中止しており、212 例は引き続きメマンチン塩酸塩の投与を受けている。メマンチン塩酸塩の本治験での服薬期間は 20 年 月 日データカットオフ時点で平均 497.5 日であり、メマンチン塩酸塩の最初の服薬開始日（本治験以前の試験を含む）からの総服薬期間は、平均 607.3 日であった。1 日投与量は、長期投与試験（IE2301）で減量（10 mg/日）していた 1 例で本試験の投与量を 10 mg/日とされたが、それ以外は 20 mg/日であった。本試験中に減量された症例は一時的な減量も含め 15 例であった。長期に及ぶ試験期間の中で、原疾患の進行やそれに随伴した事象、加齢、偶発症及び被験者背景的な要因による有害事象の発現、並びに在宅介護環境の変化や原疾患進行に伴う施設入所等により中止に至る症例が集積されているものの、これまで得られている知見と異なるような長期投与時特有の臨床的に問題となる有害事象は認められず、AD 患者にメマンチン塩酸塩 20 mg/日を長期投与した場合の忍容性及び安全性に問題はないと考えた。

#### 2.5.5.3.2.1.2 ADを対象とした臨床試験

国内臨床試験の安全性解析対象例数について、二重盲検比較試験の症例数は 1346 例（Control placebo群 517 例、Control active 10 mg/日群 308 例、Control active 20 mg/日群 521 例）、非盲検試験の症例数は 926 例であった。また、メマンチン塩酸塩を 1 回でも投与された症例（All active群での「試験薬剤投与例数」）はのべ 1755 例で、その内訳は、二重盲検比較試験のメマンチン塩酸塩群 829 例及び非盲検試験 926 例であった。これらの 1755 例のうち、各試験から継続して次試験に移行した被験者、すなわち試験間で重複している被験者を除いた症例数（All active群での「次試験に移行しない例数」）は 1115 例であった [表 2.5.5.3-1 参照]。

All active群 1115 例の一日投与量の平均値は 19.1 mg/日、総投与期間の平均値は 340.7 日、総投与量の平均値は 5628.6 mg であったが [表 2.5.5.3-2 参照]、実際の臨床使用ではより長期の使用が予想される。また、20 mg/日群の総投与期間別の例数は、「6 ヶ月まで」257 例、「6 ヶ月超～1 年まで」390 例、「1 年超～2 年まで」249 例、「2 年超～3 年まで」99 例、「3 年超」18 例であった。

All active群において人口統計学的特性をみると、各項目中で性別では「女性」、年齢では「75 歳以上 85 歳未満」群、体重では「45 kg 以上 60 kg 未満」群、既往歴有無別では「あり」群、合併症有無別では「あり」群、併用薬有無別では「あり」群、MMSEスコア別では「10～14」群の構成比が高かった。二重盲検比較試験の被験者背景でMMSEスコアの被験者構成に差がみられたほかは、Control placebo群、Control active 10 mg/日群、同 20 mg/日群、Control active群の 4 群間でほぼ同様の被験者構成であった [表 2.5.5.3-3 参照]。

表 2.5.5.3-1 【国内臨床試験】各試験における安全性解析対象例数

試験番号	二重盲検比較試験			非盲検試験 (メマンチン塩酸塩群)	All active	
	Control placebo	Control active 10 mg/日	Control active 20 mg/日		試験薬剤投与例数	次試験に移行しない例数
IE2901	—	—	—	51	51	50
IE2101 二重盲検期	108	107	100	—	207	43
IE2101 非盲検拡張期	—	—	—	245	245	90
IE2201	12	11	12	—	23	2
IE3501	211	—	221	—	221	210
IE2301	—	—	—	188	188	188
IE3604	—	—	—	21	21	21
MA3301	186	190	188	—	378	90
MA3302	—	—	—	421	421	421
合計	517	308	521	926	1755	1115

[2.7.4 項] の表 2.7.4.1-3 を引用

表 2.5.5.3-2 【国内臨床試験】一日最大投与量別/総投与期間別の曝露被験者数

投与期間	メマンチン塩酸塩の一日最大投与量				合計 (重複なし)	投与量 (理論値、mg/日) 平均値 ± 標準偏差
	5 mg/日	10 mg/日	15 mg/日	20 mg/日		
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)		
6 ヶ月まで	6(100.0)	78(89.7)	7(77.8)	257(25.4)	348	17.4 ± 4.5
6 ヶ月超～1 年まで	—	9(10.3)	2(22.2)	390(38.5)	401	19.8 ± 1.5
1 年超～2 年まで	—	—	—	249(24.6)	249	20.0 ± 0.0
2 年超～3 年まで	—	—	—	99(9.8)	99	20.0 ± 0.0
3 年超	—	—	—	18(1.8)	18	20.0 ± 0.0
合計	6	87	9	1013	1115	19.1 ± 2.9

6 ヶ月：24 週、1 年：52 週、2 年：104 週、3 年：156 週

総投与期間 (日) 平均値 ± 標準偏差：340.7 ± 247.2 中央値：357.0 最小値、最大値：1, 1266

総投与量 (mg) 平均値 ± 標準偏差：5628.6 ± 4780.9 中央値：3850.0 最小値、最大値：5, 24690

[2.7.4 項] の表 2.7.4.1-4 を引用

表 2.5.5.3-3 【国内臨床試験】被験者背景因子

	二重盲検比較試験					p 値 <sup>a)</sup>	All active 例数 (%)
	Control placebo	Control active 10 mg/日	Control active 20 mg/日	Control active 10 mg/日 + 20 mg/日			
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)			
解析対象例数	517	308	521	829	—	1115	
性別	男性	181 (35.0)	99 (32.1)	171 (32.8)	270 (32.6)	0.3562	371 (33.3)
	女性	336 (65.0)	209 (67.9)	350 (67.2)	559 (67.4)		744 (66.7)
年齢	50 歳以上 65 歳未満	89 (17.2)	49 (15.9)	84 (16.1)	133 (16.0)	0.4161	191 (17.1)
	65 歳以上 75 歳未満	154 (29.8)	93 (30.2)	157 (30.1)	250 (30.2)		342 (30.7)
	75 歳以上 85 歳未満	228 (44.1)	145 (47.1)	234 (44.9)	379 (45.7)		492 (44.1)
	85 歳以上	46 (8.9)	21 (6.8)	46 (8.8)	67 (8.1)		90 (8.1)
	平均値 ± 標準偏差	73.7 ± 8.7	74.1 ± 8.4	74.0 ± 8.7	74.1 ± 8.6		73.6 ± 8.8
体重	45 kg 未満	154 (29.8)	84 (27.3)	155 (29.8)	239 (28.8)	0.5030	319 (28.6)
	45 kg 以上 60 kg 未満	282 (54.5)	167 (54.2)	280 (53.7)	447 (53.9)		608 (54.5)
	60 kg 以上 75 kg 未満	72 (13.9)	50 (16.2)	84 (16.1)	134 (16.2)		173 (15.5)
	75 kg 以上	9 (1.7)	7 (2.3)	2 (0.4)	9 (1.1)		14 (1.3)
	不明	—	—	—	—		1 (0.1)
平均値 ± 標準偏差	50.5 ± 9.6	51.3 ± 9.9	50.8 ± 9.2	51.0 ± 9.5	50.9 ± 9.5		
既往歴	なし	155 (30.0)	72 (23.4)	149 (28.6)	221 (26.7)	0.1864	315 (28.3)
	あり	362 (70.0)	236 (76.6)	372 (71.4)	608 (73.3)		800 (71.7)
合併症	なし	59 (11.4)	42 (13.6)	48 (9.2)	90 (10.9)	0.7520	139 (12.5)
	あり	458 (88.6)	266 (86.4)	473 (90.8)	739 (89.1)		976 (87.5)
	腎機能障害	40 (7.7)	19 (6.2)	42 (8.1)	61 (7.4)		76 (6.8)
	肝機能障害	20 (3.9)	14 (4.5)	21 (4.0)	35 (4.2)		43 (3.9)
	高血圧	181 (35.0)	115 (37.3)	207 (39.7)	322 (38.8)		410 (36.8)
	白内障	209 (40.4)	102 (33.1)	207 (39.7)	309 (37.3)		402 (36.1)
	高脂血症	153 (29.6)	91 (29.5)	170 (32.6)	261 (31.5)		344 (30.9)
	併用薬	90 (17.4)	45 (14.6)	83 (15.9)	128 (15.4)		177 (15.9)
あり	427 (82.6)	263 (85.4)	438 (84.1)	701 (84.6)	938 (84.1)		
消化性潰瘍用剤	153 (29.6)	72 (23.4)	131 (25.1)	203 (24.5)	270 (24.2)		
血管拡張剤	128 (24.8)	77 (25.0)	136 (26.1)	213 (25.7)	267 (23.9)		
血圧降下剤	99 (19.1)	59 (19.2)	113 (21.7)	172 (20.7)	217 (19.5)		
鎮痛、鎮痙、収斂、消炎剤	88 (17.0)	53 (17.2)	108 (20.7)	161 (19.4)	212 (19.0)		
解熱鎮痛消炎剤	105 (20.3)	61 (19.8)	98 (18.8)	159 (19.2)	208 (18.7)		
高脂血症用剤	83 (16.1)	60 (19.5)	94 (18.0)	154 (18.6)	196 (17.6)		
眼科用剤	79 (15.3)	44 (14.3)	93 (17.9)	137 (16.5)	165 (14.8)		
その他の血液・体液用薬	89 (17.2)	36 (11.7)	87 (16.7)	123 (14.8)	160 (14.3)		
下痢、浣腸剤	80 (15.5)	45 (14.6)	79 (15.2)	124 (15.0)	154 (13.8)		
催眠鎮静剤、抗不安剤	60 (11.6)	43 (14.0)	60 (11.5)	103 (12.4)	135 (12.1)		
MMSE スコア	20~23	62 (12.0)	62 (20.1)	66 (12.7)	128 (15.4)	0.0016	177 (15.9)
	15~19	90 (17.4)	92 (29.9)	95 (18.2)	187 (22.6)		251 (22.5)
	10~14	234 (45.3)	101 (32.8)	231 (44.3)	332 (40.0)		445 (39.9)
	5~9	130 (25.1)	53 (17.2)	129 (24.8)	182 (22.0)		236 (21.2)
	その他 <sup>b)</sup>	1 (0.2)	—	—	—		6 (0.5)

- a) 性別、既往歴、合併症、併用薬：カイ 2 乗検定 (Control placebo 対 Control active 10 mg/日 + 20 mg/日)  
 年齢、体重、MMSE スコア：Wilcoxon 検定 (Control placebo 対 Control active 10 mg/日 + 20 mg/日)  
 b) MMSE スコアの「その他」は、MMSE スコアが 5 未満 6 例 (All active) と不明 1 例 (Control placebo) であり、不明 1 例は検定から除外した。

[2.7.4 項] の表 2.7.4.1-7 を引用

2.5.5.3.2.2 海外臨床試験【参考資料】

安全性解析対象例数は、二重盲検比較試験においてはControl placebo群 1069 例、Control active群 1242 例であった。また、All active群は 1924 例であった [表 2.5.5.3-4参照]。安全性解析対象の全例が 20 mg/日投与であり、総投与期間の平均値は 420.4 日、総投与量は 8407.1 mgであった [表 2.5.5.3-5参照]。

All active群において人口統計学的特性をみると、各項目中で性別では「女性」、年齢では「75 歳以上 85 歳未満」群、体重では「60 kg以上 75 kg未満」群、病歴有無別では「あり」群、併用薬有無別では「あり」群、MMSEスコア別では「10~14」群、人種では「白人」の構成比が高かった。二重盲検比較試験の被験者背景で併用薬有無及びMMSEスコアの被験者構成に差がみられたほかは、Control placebo群、Control active群ではほぼ同様の被験者構成であった [表 2.5.5.3-6参照]。

表 2.5.5.3-4 【海外臨床試験】各試験における安全性解析対象例数

試験番号	二重盲検比較試験		非盲検試験 (メマンチン 塩酸塩群)	All active
	Control placebo	Control active		
MEM-MD-01/ MEM-MD-03 <sup>a)</sup>	172	178	248	297
MEM-MD-02/ MEM-MD-03 <sup>a)</sup>	201	202	312	347
MRZ90001-9605 二重盲検期/非盲検拡張期	126	126	175	206
MEM-MD-10/ MEM-MD-11 <sup>b)</sup>	202	201	314	361
MEM-MD-12 / MEM-MD-12 非盲検拡張期	216	217	356	395
99679	152	318	0	318
合 計	1069	1242	1405	1924

a) MEM-MD-03：MEM-MD-01 及び MEM-MD-02 の継続投与試験

b) MEM-MD-11：MEM-MD-10 の継続投与試験

[2.7.4 項] の表 2.7.4.1-5 を引用

表 2.5.5.3-5 【海外臨床試験】一日最大投与量別/総投与期間別の曝露被験者数

投与期間	メマンチン塩酸塩 20 mg/日	投与量 (理論値、mg/日) 平均値 ± 標準偏差
6 ヶ月まで	684	20.0 ± 0.0
6 ヶ月超~1 年まで	385	20.0 ± 0.0
1 年超~2 年まで	474	20.0 ± 0.0
2 年超~3 年まで	286	20.0 ± 0.0
3 年超	95	20.0 ± 0.0
合 計	1924	20.0 ± 0.0

6 ヶ月：24 週、1 年：52 週、2 年：104 週、3 年：156 週

総投与期間 (日) 平均値 ± 標準偏差：420.4 ± 316.7 中央値：342.5 最小値，最大値：1, 1151

総投与量 (mg) 平均値 ± 標準偏差：8407.1 ± 6334.5 中央値：6850.0 最小値，最大値：20, 23020

[2.7.4 項] の表 2.7.4.1-6 を引用

表 2.5.5.3-6 【海外臨床試験】被験者背景因子

		二重盲検比較試験			All active
		Control placebo	Control active	p 値 <sup>a)</sup>	
性別	男性	419 (39.2)	450 (36.2)	0.1425	714 (37.1)
	女性	650 (60.8)	792 (63.8)		1210 (62.9)
年齢	50 歳以上 65 歳未満	110 (10.3)	122 (9.8)	0.4124	193 (10.0)
	65 歳以上 75 歳未満	303 (28.3)	358 (28.8)		527 (27.4)
	75 歳以上 85 歳未満	507 (47.4)	614 (49.4)		952 (49.5)
	85 歳以上	149 (13.9)	148 (11.9)		252 (13.1)
	平均値 ± 標準偏差	76.1 ± 8.1	75.8 ± 8.0		76.1 ± 8.1
体重	45 kg 未満	29 (2.7)	38 (3.1)	0.5333	60 (3.1)
	45 kg 以上 60 kg 未満	303 (28.3)	354 (28.5)		545 (28.3)
	60 kg 以上 75 kg 未満	423 (39.6)	509 (41.0)		761 (39.6)
	75 kg 以上	313 (29.3)	338 (27.2)		555 (28.8)
	不明	1 (0.1)	3 (0.2)		3 (0.2)
	平均値 ± 標準偏差	67.9 ± 14.1	67.4 ± 14.0		67.9 ± 14.3
病歴 <sup>b)</sup>	なし	18 (1.7)	29 (2.3)	0.2689	34 (1.8)
	あり	1051 (98.3)	1213 (97.7)		1890 (98.2)
併用薬	なし	14 (1.3)	40 (3.2)	0.0024	41 (2.1)
	あり	1055 (98.7)	1202 (96.8)		1883 (97.9)
MMSE スコア	20~23	201 (18.8)	282 (22.7)	0.0289	392 (20.4)
	15~19	242 (22.6)	297 (23.9)		447 (23.2)
	10~14	407 (38.1)	412 (33.2)		686 (35.7)
	5~9	197 (18.4)	219 (17.6)		355 (18.5)
	その他 <sup>c)</sup>	22 (2.1)	32 (2.6)		44 (2.3)
人種	白人	984 (92.0)	1139 (91.7)	0.9391	1763 (91.6)
	黒人	36 (3.4)	41 (3.3)		63 (3.3)
	アジア人	5 (0.5)	8 (0.6)		12 (0.6)
	その他	44 (4.1)	54 (4.3)		86 (4.5)

a) 性別、病歴、併用薬、人種：カイ 2 乗検定 (Control placebo 対 Control active)  
年齢、体重、MMSE スコア：Wilcoxon 検定 (Control placebo 対 Control active)

b) 合併症、既往歴を含む

c) MMSE スコアの「その他」は、MMSE スコアが 5 未満又は不明

[2.7.4 項] の表 2.7.4.1-8 を引用

### 2.5.5.3.3 有害事象の概略

国内及び海外の安全性解析対象のいずれにおいても Control placebo 群と Control active 群の有害事象及び副作用の発現率に差はなかった。また、国内及び海外臨床試験で比較したところ、Control placebo 群、Control active 群及び All active 群の有害事象の発現率は同様であった。また、認められた有害事象及び副作用は、浮動性めまい、頭痛など、メマンチン塩酸塩に特徴的な事象も含めて国内及び海外臨床試験で同様であった。

#### 2.5.5.3.3.1 国内臨床試験

有害事象のSOC別の発現率を [表 2.5.5.3-7] に、主な有害事象 (Control active群又は All active群で 5%以上) を [表 2.5.5.3-8] に示す。

有害事象の発現率はControl placebo群 77.2%、Control active 10 mg/日群 76.3%、Control active 20 mg/日群 79.3%、Control active群 78.2%、All active群 85.4%であった。Control placebo 群とControl active群の発現率に差はなく、用量相関性もなかった [表 2.5.5.3-7参照]。

SOC別でControl placebo群に比べてControl active群で発現率が高く、差が認められた項目は「血管障害」(カイ 2 乗検定、 $p=0.0256$ )であり、用量相関性も認められた (Cochran-Armitage

検定（両側検定）、 $p=0.0259$ ）[表 2.5.5.3-7参照]。Control active群で発現率が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎 16.0%で、次いで便秘 9.2%、転倒・転落 7.8%であり[表 2.5.5.3-8参照]、SOCの「血管障害」では高血圧 2.5%の発現率が最も高かった[2.7.4.2.1.1.1 項参照]。

二重盲検比較試験において認められた有害事象は、Control active 群及び Control placebo 群とも、重症度評価でほとんどが軽度又は中等度であり、高度の発現率は Control active 群 4.5%、Control placebo 群 4.8%であった[2.7.4.2.1.1.6 項参照]。なお、重症度は[2.7.4.1.1.2.2 項] の定義に基づき分類した。

副作用のSOC別の発現率を[表 2.5.5.3-9]に、主な副作用（Control active群又はAll active 群で2%以上）を[表 2.5.5.3-10]に示す。

副作用の発現率はControl placebo群 28.2%、Control active 10 mg/日群 29.2%、Control active 20 mg/日群 32.6%、Control active群 31.4%、All active群 36.6%であり、Control placebo群とControl active群の発現率に差はなく、用量相関性もなかった[表 2.5.5.3-9参照]。

SOC別で「神経系障害」のControl active群とControl placebo群の発現率に差がみられ（カイ 2 乗検定、 $p=0.0378$ ）、用量相関性も認められた（Cochran-Armitage検定（両側検定）、 $p=0.0007$ ）。そのほか、「代謝および栄養障害」及び「血管障害」では、用量相関性が認められた（Cochran-Armitage検定（両側検定）、各々 $p=0.0096$ 、 $p=0.0465$ ）[表 2.5.5.3-9参照]。Control active群で発現率が最も高かった副作用は浮動性めまい（SOC「神経系障害」）2.8%で、次いで便秘 2.2%であった[表 2.5.5.3-10参照]。そのほか、SOCの「代謝および栄養障害」では食欲不振 1.0%、「血管障害」では高血圧 1.2%の発現率が最も高かった[2.7.4.2.1.1.1 項参照]。

二重盲検比較試験において認められた副作用は、Control active 群及び Control placebo 群とも、ほとんどが重症度評価で軽度又は中等度のもので、高度の発現率は Control active 群 2.7%、Control placebo 群 2.3%であった[2.7.4.2.1.1.6 項参照]。

表 2.5.5.3-7 【国内臨床試験】有害事象（SOC 別）

SOC	Control placebo			Control active 10 mg/日			p 値 <sup>c)</sup>	Control active 20 mg/日			p 値 <sup>d)</sup>	Control active 10 mg/日+20 mg/日			p 値 <sup>e)</sup>	p 値 <sup>f)</sup>	All active		
	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>			例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>
解析対象例数	517			308				521				829					1115		
有害事象発現例数	399	77.2	1264	235	76.3	671	0.7726	413	79.3	1398	0.4136	648	78.2	2069	0.6707	0.4162	952	85.4	4572
血液およびリンパ系障害	10	1.9	10	3	1.0	3	0.2841	4	0.8	4	0.1033	7	0.8	7	0.0816	0.0926	17	1.5	17
心臓障害	15	2.9	18	14	4.5	15	0.2149	22	4.2	24	0.2510	36	4.3	39	0.1780	0.2656	59	5.3	73
耳および迷路障害	3	0.6	3	2	0.6	2	0.9016	7	1.3	7	0.2081	9	1.1	9	0.3374	0.1905	18	1.6	19
眼障害	27	5.2	34	17	5.5	20	0.8543	35	6.7	42	0.3094	52	6.3	62	0.4253	0.3052	106	9.5	131
胃腸障害	132	25.5	184	76	24.7	97	0.7840	127	24.4	174	0.6670	203	24.5	271	0.6664	0.6669	388	34.8	603
全身障害および投与局所様態	47	9.1	60	28	9.1	35	1.0000	51	9.8	58	0.7006	79	9.5	93	0.7881	0.6993	158	14.2	214
肝胆系障害	7	1.4	7	4	1.3	4	0.9466	6	1.2	6	0.7695	10	1.2	10	0.8134	0.7703	24	2.2	27
免疫系障害	4	0.8	4	—	—	—	0.1218	—	—	—	0.0443	—	—	—	0.0112	0.0222	3	0.3	3
感染症および寄生虫症	129	25.0	176	69	22.4	88	0.4070	129	24.8	161	0.9431	198	23.9	249	0.6569	0.9439	374	33.5	596
傷害、中毒および処置合併症	77	14.9	166	39	12.7	56	0.3725	83	15.9	164	0.6435	122	14.7	220	0.9291	0.6362	239	21.4	472
臨床検査	129	25.0	194	81	26.3	126	0.6675	140	26.9	255	0.4803	221	26.7	381	0.4874	0.4810	367	32.9	720
代謝および栄養障害	31	6.0	33	16	5.2	18	0.6310	50	9.6	60	0.0306	66	8.0	78	0.1751	0.0247	117	10.5	137
筋骨格系および結合組織障害	51	9.9	58	35	11.4	37	0.4955	64	12.3	77	0.2143	99	11.9	114	0.2388	0.2156	182	16.3	240
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	4	0.8	4	2	0.6	2	0.8389	5	1.0	6	0.7466	7	0.8	8	0.8886	0.7388	22	2.0	25
神経系障害	79	15.3	87	29	9.4	38	0.0157	88	16.9	112	0.4802	117	14.1	150	0.5549	0.4589	274	24.6	371
精神障害	74	14.3	94	32	10.4	38	0.1033	59	11.3	82	0.1497	91	11.0	120	0.0695	0.1426	204	18.3	322
腎および尿路障害	21	4.1	22	14	4.5	15	0.7389	25	4.8	29	0.5642	39	4.7	44	0.5785	0.5654	86	7.7	100
生殖系および乳房障害	7	1.4	7	5	1.6	5	0.7546	6	1.2	6	0.7695	11	1.3	11	0.9665	0.7759	22	2.0	22
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31	6.0	37	22	7.1	28	0.5158	44	8.4	50	0.1276	66	8.0	78	0.1751	0.1271	131	11.7	174
皮膚および皮下組織障害	51	9.9	57	24	7.8	33	0.3166	48	9.2	61	0.7208	72	8.7	94	0.4652	0.7170	165	14.8	236
社会環境	1	0.2	1	1	0.3	1	0.7108	—	—	—	0.3152	1	0.1	1	0.7359	0.4176	3	0.3	3
血管障害	8	1.5	8	10	3.2	10	0.1061	20	3.8	20	0.0227	30	3.6	30	0.0256	0.0259	62	5.6	67

ICH 国際医薬用語集日本語版（Japanese version of medical dictionary for regulatory activities : MedDRA/J） Ver.11.1 を使用

- a) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1 例として集計
- b) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、発現回数分を集計
- c) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active 10 mg/日）
- d) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active 20 mg/日）
- e) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active 10 mg/日+20 mg/日）
- f) Cochran-Armitage 検定（両側検定）（Control placebo、Control active 10 mg/日、Control active 20 mg/日の用量相関性）

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-1 を引用

表 2.5.5.3-8 【国内臨床試験】主な有害事象

SOC PT <sup>a)</sup>	Control placebo			Control active 10 mg/日			Control active 20 mg/日			Control active 10 mg/日+20 mg/日			All active		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
解析対象例数	517			308			521			829			1115		
有害事象発現例数	399	77.2	1264	235	76.3	671	413	79.3	1398	648	78.2	2069	952	85.4	4572
胃腸障害	132	25.5	184	76	24.7	97	127	24.4	174	203	24.5	271	388	34.8	603
便秘	41	7.9	42	24	7.8	25	52	10.0	55	76	9.2	80	159	14.3	176
下痢	32	6.2	39	9	2.9	9	24	4.6	26	33	4.0	35	74	6.6	86
嘔吐	22	4.3	26	14	4.5	15	15	2.9	15	29	3.5	30	60	5.4	65
感染症および寄生虫症	129	25.0	176	69	22.4	88	129	24.8	161	198	23.9	249	374	33.5	596
鼻咽頭炎	82	15.9	106	56	18.2	67	77	14.8	96	133	16.0	163	249	22.3	367
傷害、中毒および処置合併症	77	14.9	166	39	12.7	56	83	15.9	164	122	14.7	220	239	21.4	472
転倒・転落	47	9.1	60	16	5.2	17	49	9.4	59	65	7.8	76	134	12.0	159
挫傷	25	4.8	32	12	3.9	12	29	5.6	37	41	4.9	49	82	7.4	106
臨床検査	129	25.0	194	81	26.3	126	140	26.9	255	221	26.7	381	367	32.9	720
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21	4.1	22	12	3.9	12	19	3.6	19	31	3.7	31	60	5.4	66
神経系障害	79	15.3	87	29	9.4	38	88	16.9	112	117	14.1	150	274	24.6	371
アルツハイマー型認知症	23	4.4	23	5	1.6	5	11	2.1	11	16	1.9	16	62	5.6	65
浮動性めまい	9	1.7	10	6	1.9	6	32	6.1	36	38	4.6	42	75	6.7	87
精神障害	74	14.3	94	32	10.4	38	59	11.3	82	91	11.0	120	204	18.3	322
不眠症	19	3.7	20	9	2.9	9	23	4.4	25	32	3.9	34	61	5.5	66

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

Control active 又は All active で 5%以上

a) 基本語 (Preferred terms : PT)

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-2 より作成

表 2.5.5.3-9 【国内臨床試験】副作用（SOC 別）

SOC	Control placebo			Control active 10 mg/日			p 値 <sup>c)</sup>	Control active 20 mg/日			p 値 <sup>d)</sup>	Control active 10 mg/日+20 mg/日			p 値 <sup>e)</sup>	p 値 <sup>f)</sup>	All active		
	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>			例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>
解析対象例数	517			308				521				829					1115		
有害事象発現例数	146	28.2	261	90	29.2	133	0.7630	170	32.6	339	0.1244	260	31.4	472	0.2246	0.1232	408	36.6	802
血液およびリンパ系障害	3	0.6	3	1	0.3	1	0.6092	1	0.2	1	0.3127	2	0.2	2	0.3200	0.3039	5	0.4	5
心臓障害	7	1.4	9	4	1.3	5	0.9466	11	2.1	11	0.3500	15	1.8	16	0.5216	0.3355	19	1.7	22
耳および迷路障害	1	0.2	1	—	—	—	0.4399	3	0.6	3	0.3201	3	0.4	3	0.5808	0.2569	5	0.4	5
眼障害	9	1.7	9	6	1.9	6	0.8294	7	1.3	8	0.6035	13	1.6	14	0.8080	0.6131	18	1.6	20
胃腸障害	30	5.8	38	11	3.6	13	0.1537	30	5.8	35	0.9755	41	4.9	48	0.4939	0.9766	77	6.9	91
全身障害および投与局所様態	9	1.7	9	5	1.6	6	0.8995	11	2.1	13	0.6642	16	1.9	19	0.8025	0.6580	28	2.5	34
肝胆道系障害	4	0.8	4	1	0.3	1	0.4215	4	0.8	4	0.9913	5	0.6	5	0.7088	0.9919	11	1.0	14
感染症および寄生虫症	3	0.6	4	3	1.0	3	0.5197	4	0.8	4	0.7121	7	0.8	7	0.5831	0.7258	14	1.3	14
傷害、中毒および処置合併症	8	1.5	17	2	0.6	2	0.2542	12	2.3	25	0.3757	14	1.7	27	0.8423	0.3355	18	1.6	31
臨床検査	57	11.0	85	43	14.0	48	0.2114	70	13.4	88	0.2360	113	13.6	136	0.1616	0.2430	160	14.3	212
代謝および栄養障害	6	1.2	6	4	1.3	5	0.8608	18	3.5	22	0.0139	22	2.7	27	0.0619	0.0096	37	3.3	42
筋骨格系および結合組織障害	4	0.8	5	3	1.0	3	0.7616	2	0.4	5	0.4075	5	0.6	8	0.7088	0.4402	9	0.8	13
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	1	0.2	1	—	—	—	0.4399	—	—	—	0.3152	—	—	—	0.2052	0.2532	1	0.1	1
神経系障害	18	3.5	19	8	2.6	13	0.4820	42	8.1	56	0.0016	50	6.0	69	0.0378	0.0007	97	8.7	128
精神障害	23	4.4	31	9	2.9	10	0.2720	23	4.4	36	0.9787	32	3.9	46	0.5957	0.9796	61	5.5	95
腎および尿路障害	4	0.8	5	3	1.0	4	0.7616	9	1.7	10	0.1671	12	1.4	14	0.2672	0.1561	19	1.7	21
生殖系および乳房障害	2	0.4	2	2	0.6	2	0.5996	1	0.2	1	0.5586	3	0.4	3	0.9416	0.6046	4	0.4	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	0.6	3	1	0.3	1	0.6092	5	1.0	5	0.4846	6	0.7	6	0.7534	0.4523	13	1.2	13
皮膚および皮下組織障害	6	1.2	6	7	2.3	7	0.2147	2	0.4	2	0.1525	9	1.1	9	0.8987	0.2317	16	1.4	18
社会環境	1	0.2	1	—	—	—	0.4399	—	—	—	0.3152	—	—	—	0.2052	0.2532	—	—	—
血管障害	3	0.6	3	3	1.0	3	0.5197	10	1.9	10	0.0524	13	1.6	13	0.1038	0.0465	19	1.7	19

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

- a) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1 例として集計  
b) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、発現回数分を集計  
c) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active 10 mg/日）  
d) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active 20 mg/日）  
e) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active 10 mg/日+20 mg/日）  
f) Cochran-Armitage 検定（両側検定）（Control placebo、Control active 10 mg/日、Control active 20 mg/日の用量相関性）

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-3 を引用

表 2.5.5.3-10 【国内臨床試験】主な副作用

SOC PT	Control placebo			Control active 10 mg/日			Control active 20 mg/日			Control active 10 mg/日+20 mg/日			All active		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
解析対象例数	517			308			521			829			1115		
有害事象発現例数	146	28.2	261	90	29.2	133	170	32.6	339	260	31.4	472	408	36.6	802
胃腸障害	30	5.8	38	11	3.6	13	30	5.8	35	41	4.9	48	77	6.9	91
便秘	10	1.9	10	3	1.0	4	15	2.9	15	18	2.2	19	35	3.1	36
臨床検査	57	11.0	85	43	14.0	48	70	13.4	88	113	13.6	136	160	14.3	212
体重減少	8	1.5	8	7	2.3	7	7	1.3	7	14	1.7	14	24	2.2	24
神経系障害	18	3.5	19	8	2.6	13	42	8.1	56	50	6.0	69	97	8.7	128
浮動性めまい	3	0.6	3	2	0.6	2	21	4.0	24	23	2.8	26	46	4.1	52
頭痛	—		—	3	1.0	7	8	1.5	10	11	1.3	17	23	2.1	31

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

Control active 又は All active で 2%以上

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-4 より作成

#### 2.5.5.3.3.2 海外臨床試験【参考資料】

有害事象のSOC別の発現率を [表 2.5.5.3-11] に、主な有害事象 (Control active群又はAll active群で5%以上) を [表 2.5.5.3-12] に示す。

有害事象の発現率は、Control placebo群 73.6%、Control active群 71.8%、All active群 83.4%で、Control placebo群とControl active群の発現率に差はなかった [表 2.5.5.3-11参照]。

SOC別で「精神障害」のControl active群とControl placebo群の発現率に差がみられた (カイ 2 乗検定、 $p=0.0111$ )。Control active群で発現率が最も高かったのは激越 6.8% (SOC「精神障害」) であり、次いで浮動性めまい 6.3%、頭痛 5.2%、下痢 5.1%であった [表 2.5.5.3-12参照]。

副作用のSOC別の発現率を [表 2.5.5.3-13] に、主な副作用 (Control active群又はAll active群で2%以上) を [表 2.5.5.3-14] に示す。

副作用の発現率は、Control placebo群 28.1%、Control active群 30.7%、All active群 38.7%で、Control placebo群とControl active群の発現率に差はなかった [表 2.5.5.3-13参照]。SOC別で「耳および迷路障害」及び「神経系障害」のControl active群とControl placebo群の発現率に差がみられたが (カイ 2 乗検定、各々 $p=0.0082$ 、 $p=0.0052$ )、「耳および迷路障害」におけるControl active群の発現率は0.9%であった。Control active群で発現率が最も高かったのは浮動性めまい (SOC「神経系障害」) 4.3%であり、次いで頭痛 3.3%、激越及び錯乱状態の各 2.8%であった [表 2.5.5.3-14参照]。

表 2.5.5.3-11 【海外臨床試験】有害事象（SOC 別）

SOC	Control placebo			Control active			p 値 <sup>c)</sup>	All active		
	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>
解析対象例数	1069			1242				1924		
有害事象発現例数 <sup>a)</sup>	787	73.6	3830	892	71.8	4325	0.3329	1605	83.4	14472
血液およびリンパ系障害	15	1.4	23	15	1.2	18	0.6790	65	3.4	83
心臓障害	65	6.1	122	84	6.8	242	0.5051	268	13.9	740
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.1	1	1	0.1	1	0.9154	6	0.3	8
耳および迷路障害	18	1.7	28	21	1.7	29	0.9896	60	3.1	100
内分泌障害	4	0.4	5	2	0.2	3	0.3154	18	0.9	25
眼障害	41	3.8	74	38	3.1	65	0.3061	119	6.2	211
胃腸障害	217	20.3	414	223	18.0	439	0.1524	564	29.3	1287
全身障害および投与局所様態	127	11.9	235	175	14.1	332	0.1161	469	24.4	988
肝胆道系障害	3	0.3	5	1	0.1	1	0.2485	20	1.0	25
免疫系障害	13	1.2	17	9	0.7	16	0.2251	25	1.3	42
感染症および寄生虫症	223	20.9	342	250	20.1	377	0.6637	640	33.3	1374
傷害、中毒および処置合併症	137	12.8	253	150	12.1	288	0.5915	460	23.9	1156
臨床検査	94	8.8	213	121	9.7	259	0.4335	351	18.2	832
代謝および栄養障害	59	5.5	107	72	5.8	122	0.7733	284	14.8	520
筋骨格系および結合組織障害	122	11.4	236	138	11.1	274	0.8191	383	19.9	852
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	35	3.3	49	30	2.4	39	0.2132	99	5.1	165
神経系障害	212	19.8	442	272	21.9	543	0.2230	686	35.7	1741
精神障害	288	26.9	725	278	22.4	673	0.0111	733	38.1	2168
腎および尿路障害	72	6.7	126	75	6.0	130	0.4939	272	14.1	526
生殖系および乳房障害	18	1.7	36	16	1.3	27	0.4310	56	2.9	111
呼吸器、胸郭および縦隔障害	80	7.5	151	96	7.7	172	0.8242	284	14.8	577
皮膚および皮下組織障害	67	6.3	120	89	7.2	146	0.3908	249	12.9	471
社会環境	2	0.2	2	2	0.2	3	0.8806	12	0.6	17
外科および内科処置	14	1.3	18	13	1.0	15	0.5575	64	3.3	79
血管障害	47	4.4	86	77	6.2	111	0.0551	231	12.0	374

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

- a) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1 例として集計  
b) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、発現回数分を集計  
c) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active）

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-5 を引用

表 2.5.5.3-12 【海外臨床試験】主な有害事象

SOC PT	Control placebo			Control active			All active		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
解析対象例数	1069			1242			1924		
有害事象発現例数	787	73.6	3830	892	71.8	4325	1605	83.4	14472
胃腸障害	217	20.3	414	223	18.0	439	564	29.3	1287
便秘	24	2.2	32	43	3.5	77	111	5.8	178
下痢	61	5.7	88	63	5.1	74	160	8.3	216
全身障害および投与局所様態	127	11.9	235	175	14.1	332	469	24.4	988
疲労	28	2.6	49	40	3.2	68	98	5.1	173
歩行障害	21	2.0	41	34	2.7	66	100	5.2	174
末梢性浮腫	24	2.2	39	36	2.9	52	117	6.1	203
感染症および寄生虫症	223	20.9	342	250	20.1	377	640	33.3	1374
鼻咽頭炎	42	3.9	46	53	4.3	60	103	5.4	127
上気道感染	42	3.9	56	38	3.1	48	114	5.9	148
尿路感染	55	5.1	75	53	4.3	70	236	12.3	410
傷害、中毒および処置合併症	137	12.8	253	150	12.1	288	460	23.9	1156
転倒・転落	62	5.8	89	61	4.9	99	261	13.6	493
神経系障害	212	19.8	442	272	21.9	543	686	35.7	1741
浮動性めまい	62	5.8	96	78	6.3	123	188	9.8	332
頭痛	42	3.9	75	65	5.2	103	112	5.8	192
精神障害	288	26.9	725	278	22.4	673	733	38.1	2168
激越	118	11.0	196	84	6.8	159	293	15.2	514
不安	35	3.3	62	37	3.0	64	115	6.0	208
錯乱状態	33	3.1	51	51	4.1	66	126	6.5	193
うつ病	41	3.8	80	40	3.2	81	122	6.3	234
不眠症	44	4.1	75	45	3.6	78	121	6.3	194
腎および尿路障害	72	6.7	126	75	6.0	130	272	14.1	526
尿失禁	44	4.1	66	43	3.5	68	141	7.3	227
血管障害	47	4.4	86	77	6.2	111	231	12.0	374
高血圧	20	1.9	32	36	2.9	53	102	5.3	166

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

Control active 又は All active で 5%以上

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-6 より作成

表 2.5.5.3-13 【海外臨床試験】副作用（SOC 別）

SOC	Control placebo			Control active			p 値 <sup>c)</sup>	All active		
	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>
解析対象例数	1069			1242				1924		
有害事象発現例数	300	28.1	983	381	30.7	1153	0.1696	745	38.7	2735
血液およびリンパ系障害	2	0.2	2	6	0.5	6	0.2271	7	0.4	7
心臓障害	18	1.7	29	15	1.2	29	0.3361	46	2.4	83
耳および迷路障害	1	0.1	1	11	0.9	16	0.0082	16	0.8	26
内分泌障害	0	0.0	0	0	0.0	0	—	2	0.1	2
眼障害	4	0.4	8	4	0.3	5	0.8316	11	0.6	15
胃腸障害	75	7.0	134	75	6.0	117	0.3417	173	9.0	286
全身障害および投与局所様態	46	4.3	80	66	5.3	135	0.2592	140	7.3	283
肝胆道系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	—	2	0.1	3
免疫系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	—	1	0.1	1
感染症および寄生虫症	6	0.6	9	6	0.5	9	0.7943	20	1.0	31
傷害、中毒および処置合併症	20	1.9	37	26	2.1	52	0.7026	52	2.7	105
臨床検査	33	3.1	70	45	3.6	95	0.4767	99	5.1	195
代謝および栄養障害	18	1.7	23	23	1.9	31	0.7603	55	2.9	91
筋骨格系および結合組織障害	13	1.2	18	18	1.4	27	0.6271	41	2.1	66
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	1	0.1	1	2	0.2	2	0.6533	9	0.5	15
神経系障害	91	8.5	204	150	12.1	284	0.0052	308	16.0	642
精神障害	125	11.7	292	128	10.3	250	0.2869	285	14.8	676
腎および尿路障害	17	1.6	27	21	1.7	28	0.8497	43	2.2	67
生殖系および乳房障害	1	0.1	1	2	0.2	3	0.6533	4	0.2	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	0.9	18	12	1.0	18	0.9395	26	1.4	42
皮膚および皮下組織障害	10	0.9	14	14	1.1	25	0.6503	26	1.4	43
社会環境	0	0.0	0	0	0.0	0	—	1	0.1	1
外科および内科処置	0	0.0	0	1	0.1	1	0.3534	3	0.2	4
血管障害	10	0.9	15	15	1.2	20	0.5281	29	1.5	44

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

- a) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1 例として集計  
b) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、発現回数分を集計  
c) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active）

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-7 を引用

表 2.5.5.3-14 【海外臨床試験】主な副作用

SOC PT	Control placebo			Control active			All active		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
解析対象例数	1069			1242			1924		
有害事象発現例数	300	28.1	983	381	30.7	1153	745	38.7	2735
胃腸障害	75	7.0	134	75	6.0	117	173	9.0	286
下痢	26	2.4	36	22	1.8	27	51	2.7	67
全身障害および投与局所様態	46	4.3	80	66	5.3	135	140	7.3	283
疲労	17	1.6	29	26	2.1	44	63	3.3	114
神経系障害	91	8.5	204	150	12.1	284	308	16.0	642
浮動性めまい	42	3.9	71	54	4.3	82	120	6.2	216
頭痛	20	1.9	41	41	3.3	72	62	3.2	117
傾眠	11	1.0	29	18	1.4	29	45	2.3	75
精神障害	125	11.7	292	128	10.3	250	285	14.8	676
激越	51	4.8	83	35	2.8	60	107	5.6	185
錯乱状態	16	1.5	28	35	2.8	43	58	3.0	97

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

Control active 又は All active で 2% 以上

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-8 より作成

#### 2.5.5.3.4 臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内の安全性評価対象のうち、二重盲検比較試験での各検査値の変動（二重盲検期終了時と投与直前の数値の差）について検討した。また、国内の安全性評価対象のうち、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）及び第 III 相試験（MA3301）での長期投与例（通算 52 週間投与）における各検査値の変動について検討した。いずれの比較においても統計学的に有意差のみられた項目はあったが、その変動はわずかであり、臨床的に意義のあるものはなかった [2.7.4.3.1, 2.7.4.3.2, 2.7.4.4.1 項参照]。

そのほか、国内臨床試験での心電図所見の結果及び海外臨床試験の心電図への影響に関するレトロスペクティブな解析により心電図に対する影響は特に認められていない [2.7.4.4.2 項参照]。

#### 2.5.5.3.5 死亡、その他の重篤及び重要な有害事象

国内臨床試験における死亡例を含む重篤な有害事象及び副作用は海外の安全性解析対象の臨床試験と同様の発現率であり、临床上、大きな問題は認められなかった。また、国内臨床試験における重篤な有害事象又は副作用で発現率の高かった事象の多くは高齢、既往歴及び合併症（高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、心筋梗塞）など、薬剤以外の要因に関連している可能性が高いと考えられるものであった。

##### 2.5.5.3.5.1 死亡

###### 2.5.5.3.5.1.1 国内臨床試験

以下に安全性解析対象の臨床試験における死亡例について示す。なお、安全性解析対象以外の第 I 相試験及び臨床薬理試験において死亡例はみられなかった。

死亡例は、Control placebo群 517 例中 3 例、All active群 1115 例中 13 例の合計 16 例であった [表 2.5.5.3-15 参照]。

試験ごとの例数は、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）で 2 例（うち 1 例は Control placebo 群）、長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期）で 1 例、長期投与試験（IE2301）で 2 例、第 III 相試験（IE3501）で 7 例（うち 2 例は Control placebo 群）、第 III 相試験（MA3301）で 2 例、長期投与試験（MA3302）で 2 例であった。また、メマンチン塩酸塩投与例の死因別では肺炎及び癌が多いものの、急性膵炎及び間質性肺疾患の各 1 例以外はメマンチン塩酸塩との因果関係が否定された。

表 2.5.5.3-15 【国内臨床試験】死亡例一覧 (5-1)

試験番号	施設 ID	被験者 ID	性別	年齢 <sup>a)</sup> (歳)	メマンチン塩酸塩又はプラセボ投与群	投与期間 <sup>b)</sup>	死因 (PT)	因果関係	併用薬 <sup>a)</sup>	既往歴 <sup>a)</sup> (PT)	合併症 <sup>a)</sup> (PT)	記載場所
IE2101 二重盲検期	3405346	14-3	男性	75	プラセボ	101	肺炎	関連性不明	タムスロシン塩酸塩	ヘルニア	高血圧、前立腺症、坐骨神経痛	[5.3.5.1.1]
IE2101 二重盲検期	7301059	49-4	男性	80	10 mg/日	3	挫傷	関連性なし	電解質輸液、乳酸リンゲル液、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、トラネキサム酸、ヘモコアグラゼ	良性前立腺肥大症、胆石症、感音性難聴、肝機能異常、耳鳴、眼瞼腫瘍	なし	[5.3.5.1.1]
IE2101 非盲検拡張期	3405346	13-4	女性	89	20 mg/日	277	直腸癌	関連性なし	肺炎球菌ワクチン	胆嚢炎、肋骨骨折	高血圧、心雑音	[5.3.5.2.2]
IE2301	5407589	29-394	男性	73	20 mg/日	172	胃癌	関連性なし	なし	なし	白内障	[5.3.5.2.4]
IE2301	8102946	38-522	女性	73	20 mg/日	627	大動脈解離	関連性なし	ニフェジピン、大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン、アスピリン・ダイアルミネート	骨関節炎、白内障手術	高血圧、痔核	[5.3.5.2.4]
						627	心タンポナーデ	関連性なし				

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

診断：すべての被験者で AD

a) 最初の臨床試験に組み入れられた際の被験者背景情報

b) 死亡に至った事象が発現するまでのメマンチン塩酸塩投与日数、但し、プラセボ群はプラセボ投与日数

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-23 を引用

表 2.5.5.3-15 【国内臨床試験】死亡例一覧 (5-2)

試験番号	施設 ID	被験者 ID	性別	年齢 <sup>a)</sup> (歳)	メマンチン塩酸塩又はプラセボ投与群	投与期間 <sup>b)</sup>	死因 (PT)	因果関係	併用薬 <sup>a)</sup>	既往歴 <sup>a)</sup> (PT)	合併症 <sup>a)</sup> (PT)	記載場所
IE3501	6500155	077-2	男性	83	プラセボ	128	肺炎	関連性なし	チアラミド塩酸塩、ニセルゴリン、L-カルボシステイン、ファモチジン、酸化マグネシウム、トリアムシノロンアセトニド、アスコルビン酸、メナテトレンオン、複合ビタミン B 剤、糖・電解質・アミノ酸製剤、高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸・総合ビタミン液、塩化カリウム、ブドウ糖加酢酸リンゲル液、維持液、ワルファリンカリウム、アスピリン・ダイアルミネート、ナファモスタットメシル酸塩、アモキシシリン水和物、メロペネム水和物、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム、ロキシシロマイシン、ミノサイクリン塩酸塩、リファンピシン、イソニアジド、ピラジナミド、エタンブトール塩酸塩、レボフロキサシン水和物、モキシフロキサシン塩酸塩、ホスフルコナゾール、インフルエンザ HA ワクチン	狭心症、心臓瘤、脳梗塞、冠動脈狭窄、心筋梗塞	白内障、角膜混濁、右脚ブロック	[5.3.5.1.2]
						159	多臓器不全	関連性なし				
						160	播種性血管内凝固	関連性なし				
IE3501	8101611	092-4	男性	67	20 mg/日	91	前立腺癌	関連性なし	ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、(市販薬)かぜ薬、ニセルゴリン、アズレン、ファモチジン、ケトプロフェン、塩酸リドカイン・酒石酸水素エピネフリン、ホルマリン・クレゾール、複合ビタミン B 剤、電解質輸液、抑肝散、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物、レボフロキサシン水和物、イオヘキソール、水酸化カルシウム系歯科根管充てん材料	なし	白内障	[5.3.5.1.2]

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

診断：すべての被験者で AD

a) 最初の臨床試験に組み入れられた際の被験者背景情報

b) 死亡に至った事象が発現するまでのメマンチン塩酸塩投与日数、但し、プラセボ群はプラセボ投与日数

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-23 を引用

表 2.5.5.3-15 【国内臨床試験】死亡例一覧 (5-3)

試験番号	施設 ID	被験者 ID	性別	年齢 <sup>a)</sup> (歳)	メマンチン塩酸塩又はプラセボ投与群	投与期間 <sup>b)</sup>	死因 (PT)	因果関係	併用薬 <sup>a)</sup>	既往歴 <sup>a)</sup> (PT)	合併症 <sup>a)</sup> (PT)	記載場所
IE3501	8100324	096-1	女性	91	20 mg/日	15	結腸癌	関連性なし	ジクロフェナクナトリウム、メピバカイン塩酸塩、ブチルスコポラミン臭化物、ジメチコン、ファモチジン、酸化マグネシウム、ピコスルファートナトリウム水和物、カルシトリオール、アスコルビン酸、複合ビタミン B 剤、混合ビタミン、高カロリー輸液用微量元素製剤、高カロリー輸液用基本液・アミノ酸液、塩化ナトリウム、電解質輸液、ソルビトール加乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、維持液、強力ミノファゲン C、セファゾリンナトリウム、フロモキシセフナトリウム、インフルエンザ HA ワクチン、ニフレック	大腿骨頸部骨折	骨粗鬆症、白内障、便秘	[5.3.5.1.2]
						76	肺炎	関連性なし				
						102	敗血症	関連性なし				
						103	播種性血管内凝固	関連性なし				
IE3501	5412917	105-1	男性	83	20 mg/日	27	急性膵炎	関連性不明	ファモチジン、レバミピド、クエン酸第一鉄ナトリウム、高カロリー輸液用微量元素製剤、ブドウ糖、高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸・総合ビタミン液、塩化ナトリウム、電解質補液、電解質輸液、ガベキサートメシル酸塩、ウリナスタチン、クリンダマイシン、メロペネム水和物、シプロフロキサシン、ポリエチレングリコール処埋人免疫グロブリン、乾燥濃縮人アンチトロンビン III	上気道の炎症	なし	[5.3.5.1.2]

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

診断：すべての被験者で AD

a) 最初の臨床試験に組み入れられた際の被験者背景情報

b) 死亡に至った事象が発現するまでのメマンチン塩酸塩投与日数、但し、プラセボ群はプラセボ投与日数

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-23 を引用

表 2.5.5.3-15 【国内臨床試験】死亡例一覧 (5-4)

試験番号	施設 ID	被験者 ID	性別	年齢 <sup>a)</sup> (歳)	メマンチン塩酸塩又はプラセボ投与群	投与期間 <sup>b)</sup>	死因 (PT)	因果関係	併用薬 <sup>a)</sup>	既往歴 <sup>a)</sup> (PT)	合併症 <sup>a)</sup> (PT)	記載場所
IE3501	4602165	110-2	女性	83	20 mg/日	52	大動脈瘤破裂	関連性なし	ペンタゾシン、ドパミン塩酸塩、フロセמיד、トコフェロールニコチン酸エステル、メナテトレノン、複合ビタミン B 剤、電解質補液、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、トラネキサム酸、イコサペント酸エチル	関節脱臼、肺結核、皮下血腫	高脂血症	[5.3.5.1.2]
IE3501	3702610	118-1	女性	73	プラセボ	38	溺死	関連性なし	プロピペリン塩酸塩、メコバラミン、セフカペン ビボキシル塩酸塩水和物	胃癌	神経因性膀胱、亜急性脊髄連合変性症、白内障、ビタミン B 1 2 欠乏	[5.3.5.1.2]
IE3501	6301975	153-1	女性	83	20 mg/日	24	真菌感染	関連性なし	アセトアミノフェン、トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩、メチルジゴキシン、ドパミン塩酸塩、フロセמיד、エナラプリルマレイン酸塩、カルペリチド (遺伝子組み換え)、ファモチジン、酸化マグネシウム、モサプリドクエン酸塩水和物、複合ビタミン B 剤、混合ビタミン、高カロリー輸液用微量元素製剤、ブドウ糖、電解質・糖質輸液、腎不全用アミノ酸製剤、高カロリー輸液用基本液・アミノ酸液、塩化カリウム、電解質輸液、乳酸リンゲル液、ワルファリンカリウム、ヘパリンナトリウム、シベレスタットナトリウム水和物、バンコマイシン塩酸塩、セフトジジム水和物、セフェピム塩酸塩水和物、メロペネム水和物、フルコナゾール、人血清アルブミン	胆石症、脱水、白内障手術	心房細動、慢性心不全、高尿酸血症	[5.3.5.1.2]

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

診断：すべての被験者で AD

a) 最初の臨床試験に組み入れられた際の被験者背景情報

b) 死亡に至った事象が発現するまでのメマンチン塩酸塩投与日数、但し、プラセボ群はプラセボ投与日数

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-23 を引用

表 2.5.5.3-15 【国内臨床試験】死亡例一覧 (5-5)

試験番号	施設 ID	被験者 ID	性別	年齢 <sup>a)</sup> (歳)	メマンチン塩酸塩又はプラセボ投与群	投与期間 <sup>b)</sup>	死因 (PT)	因果関係	併用薬 <sup>a)</sup>	既往歴 <sup>a)</sup> (PT)	合併症 <sup>a)</sup> (PT)	記載場所
MA3301	2400086	04-1	男性	75	20 mg/日	36	死亡	関連性なし	ブロムフェナクナトリウム水和物、ベタメタゾン、ビフィズス菌、納豆菌配合消化酵素製剤	胃癌、緑内障、損傷、白内障手術	無水晶体眼、斜視、高脂血症	[5.3.5.1.3]
MA3301	6400038	104-4	女性	83	10 mg/日	163	嚥下性肺炎	関連性なし	ロキソプロフェンナトリウム水和物、センノシド、(市販薬) 消化器官用薬、電解質補液、ソルビトール加乳酸リンゲル液、アスピリン、バンコマイシン塩酸塩、アルベカシン硫酸塩、セフピロム硫酸塩、セフォゾプララン塩酸塩、レボフロキサシン水和物	胃ポリープ切除、腎障害、子宮位置異常、白内障手術	便秘、結腸ポリープ、高コレステロール血症、脳梗塞、白内障、徐脈	[5.3.5.1.3]
						173	ブドウ球菌感染	関連性なし				
MA3302	4901513	30-4	男性	77	20 mg/日	19	膝新生物	関連性なし	トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩、バルサルタン、アムロジピンベシル酸塩、デキサメタゾン・脱脂大豆乾留タール、テルビナフィン塩酸塩、アスピリン	なし	高血圧、白内障、ラクナ梗塞、高脂血症、副鼻腔炎、2型糖尿病、爪真菌症、足部白癬	[5.3.5.2.3]
						19	肝転移	関連性なし				
						19	リンパ節転移	関連性なし				
MA3302	4903729	87-4	男性	82	20 mg/日	16	間質性肺疾患	関連性あるらしい	(市販薬) かぜ薬、バルサルタン、アムロジピンベシル酸塩、酸化マグネシウム、センノシド、(市販薬) 瀉下薬、セビメリン塩酸塩水和物、トリベノシド、大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン、パンテチン、インフルエンザ HA ワクチン	肺結核、白内障手術	高血圧、痔核、便秘、口内乾燥、白内障	[5.3.5.2.3]

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

診断：すべての被験者で AD

a) 最初の臨床試験に組み入れられた際の被験者背景情報

b) 死亡に至った事象が発現するまでのメマンチン塩酸塩投与日数、但し、プラセボ群はプラセボ投与日数

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-23 を引用

#### 2.5.5.3.5.1.2 海外臨床試験【参考資料】

海外の安全性解析対象における死亡例は Control placebo 群 1069 例中 15 例、All active 群 1924 例中 123 例（Control active 群 17 例、非盲検拡張期試験 106 例）の合計 138 例であった。All active 群の死因で最も多かったのはアルツハイマー型認知症 14 例であり、次いで心筋梗塞 11 例、肺炎 9 例、脳血管発作 7 例、嚥下性肺炎 6 例であった。二重盲検比較試験におけるアルツハイマー型認知症、心筋梗塞、肺炎による死亡例の発現状況は、Control active 群、Control placebo 群とも同様であった。脳血管発作での死亡例はいずれも非盲検試験での発現であり、高齢又は高血圧、動脈硬化などのリスクを有する被験者であった。なお、All active 群 123 例のうち、脳血管発作及び成長障害各 2 例、うっ血性心不全、急性心筋梗塞、嚥下性肺炎、肺塞栓症、急性腎不全及び膀胱移行上皮癌第 3 期の各 1 例、計 10 例については、試験薬剤との因果関係が否定されなかったが、それ以外は因果関係が否定された [2.7.4.2.1.2.1.2 項参照]。

#### 2.5.5.3.5.2 重篤な有害事象

##### 2.5.5.3.5.2.1 国内臨床試験

以下に安全性解析対象における重篤な有害事象及び副作用の検討結果について示す。なお、安全性解析対象以外の第 I 相試験及び臨床薬理試験では重篤な有害事象はみられなかった。

死亡例を含む重篤な有害事象の発現率は、Control placebo 群 8.9%、Control active 10 mg/日群 5.5%、Control active 20 mg/日群 9.0%、Control active 群 7.7% 及び All active 群 15.5% で、Control placebo 群と Control active 群で差はなく、用量相関性もなかった [表 2.5.5.3-16 参照]。Control active 群の SOC 別で最も発現率が高かった項目は、「感染症および寄生虫症」1.7% で、次いで「胃腸障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」の各 1.4% であった。SOC 別で「感染症および寄生虫症」は Control placebo 群と Control active 群で差がみられ、Control active 群より Control placebo 群の発現率が高かった。そのほかでは Control placebo 群と Control active 群で差はなかった [表 2.5.5.3-16 参照]。

Control active 群で最も発現率が高かった重篤な有害事象は肺炎 0.7% で、次いで大腿骨頸部骨折 0.6% であったが、いずれも Control placebo 群に比べ発現率が低かった [表 2.5.5.3-17 参照]。

All active 群で最も発現率が高かった重篤な有害事象も肺炎 1.4% で、次いで大腿骨頸部骨折 1.2% であった [表 2.5.5.3-17 参照]。All active 群における重篤な有害事象の転帰では 75% 以上が消失又は軽快していた [2.7.4.2.1.2.2.1 項参照]。

死亡例を含む重篤な副作用の発現率は、Control placebo 群 1.9%、Control active 10 mg/日群 1.3%、Control active 20 mg/日群 3.6%、Control active 群 2.8% 及び All active 群 3.9% で、Control placebo 群と Control active 群で差はなく、用量相関性もなかった [表 2.5.5.3-18 参照]。な

お、Control active群のSOC別ではいずれも発現率が1%未満であった。

Control active群で最も発現率が高かった重篤な副作用は、痙攣、尿路感染、食欲不振、体重減少及び大腿骨骨折の各0.2%であったが、いずれも2例ずつの発現であった [表 2.5.5.3-19参照]。

All active群で最も発現率が高かった重篤な副作用は、脳梗塞0.4%で、次いで痙攣0.3%であった [表 2.5.5.3-19参照]。All active群における重篤な副作用の転帰では80%以上が消失又は軽快していた [2.7.4.2.1.2.2.1 項参照]。

表 2.5.5.3-16 【国内臨床試験】重篤な有害事象（SOC 別）

SOC	Control placebo			Control active 10 mg/日			p 値 <sup>c)</sup>	Control active 20 mg/日			p 値 <sup>d)</sup>	Control active 10 mg/日+20 mg/日			p 値 <sup>e)</sup>	p 値 <sup>f)</sup>	All active		
	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>			例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>
解析対象例数	517			308				521				829					1115		
有害事象発現例数	46	8.9	75	17	5.5	30	0.0772	47	9.0	83	0.9444	64	7.7	113	0.4431	0.9392	173	15.5	267
血液およびリンパ系障害	2	0.4	2	1	0.3	1	0.8859	—	—	—	0.1553	1	0.1	1	0.3138	0.1861	2	0.2	2
心臓障害	2	0.4	2	2	0.6	3	0.5996	2	0.4	2	0.9938	4	0.5	5	0.7978	0.9934	7	0.6	8
耳および迷路障害	—	—	—	1	0.3	1	0.1948	—	—	—	—	1	0.1	1	0.4295	0.9973	1	0.1	1
眼障害	—	—	—	—	—	—	—	2	0.4	4	0.1585	2	0.2	4	0.2637	0.1081	10	0.9	13
胃腸障害	6	1.2	7	3	1.0	4	0.8030	9	1.7	11	0.4441	12	1.4	15	0.6557	0.4259	23	2.1	28
全身障害および投与局所様態	3	0.6	3	—	—	—	0.1805	2	0.4	2	0.6477	2	0.2	2	0.3200	0.6046	4	0.4	4
肝胆道系障害	2	0.4	2	1	0.3	1	0.8859	2	0.4	2	0.9938	3	0.4	3	0.9416	0.9940	6	0.5	8
感染症および寄生虫症	19	3.7	19	6	1.9	6	0.1616	8	1.5	12	0.0304	14	1.7	18	0.0219	0.0259	37	3.3	42
傷害、中毒および処置合併症	10	1.9	16	3	1.0	5	0.2841	9	1.7	14	0.8037	12	1.4	19	0.4934	0.7943	31	2.8	44
臨床検査	2	0.4	2	—	—	—	0.2744	5	1.0	6	0.2595	5	0.6	6	0.5916	0.1986	5	0.4	6
代謝および栄養障害	4	0.8	4	1	0.3	1	0.4215	7	1.3	8	0.3700	8	1.0	9	0.7165	0.3277	13	1.2	15
筋骨格系および結合組織障害	2	0.4	2	1	0.3	1	0.8859	—	—	—	0.1553	1	0.1	1	0.3138	0.1861	7	0.6	9
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	2	0.4	2	1	0.3	1	0.8859	4	0.8	5	0.4183	5	0.6	6	0.5916	0.3931	14	1.3	17
神経系障害	7	1.4	7	1	0.3	1	0.1445	7	1.3	7	0.9884	8	1.0	8	0.5085	0.9895	30	2.7	30
精神障害	2	0.4	2	1	0.3	3	0.8859	2	0.4	3	0.9938	3	0.4	6	0.9416	0.9940	7	0.6	15
腎および尿路障害	3	0.6	3	—	—	—	0.1805	3	0.6	4	0.9924	3	0.4	4	0.5586	0.9934	5	0.4	6
生殖系および乳房障害	1	0.2	1	—	—	—	0.4399	—	—	—	0.3152	—	—	—	0.2052	0.2532	—	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.2	1	2	0.6	2	0.2927	2	0.4	2	0.5677	4	0.5	4	0.3965	0.6152	12	1.1	14
血管障害	—	—	—	—	—	—	—	1	0.2	1	0.3189	1	0.1	1	0.4295	0.2560	5	0.4	5

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

集計対象試験：安全性解析対象の全試験

死亡例を含む

- a) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1例として集計
- b) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、発現回数分を集計
- c) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active 10 mg/日）
- d) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active 20 mg/日）
- e) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active 10 mg/日+20 mg/日）
- f) Cochran-Armitage 検定（両側検定）（Control placebo、Control active 10 mg/日、Control active 20 mg/日の用量相関性）

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-24 を引用

表 2.5.5.3-17 【国内臨床試験】主な重篤な有害事象 (2-1)

SOC PT	Control placebo			Control active 10 mg/日			Control active 20 mg/日			Control active 10 mg/日+20 mg/日			All active		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
解析対象例数	517			308			521			829			1115		
有害事象発現例数	46	8.9	75	17	5.5	30	47	9.0	83	64	7.7	113	173	15.5	267
眼障害	—		—	—		—	2	0.4	4	2	0.2	4	10	0.9	13
白内障	—		—	—		—	1	0.2	1	1	0.1	1	7	0.6	7
緑内障	—		—	—		—	2	0.4	2	2	0.2	2	3	0.3	3
胃腸障害	6	1.2	7	3	1.0	4	9	1.7	11	12	1.4	15	23	2.1	28
結腸ポリープ	—		—	—		—	1	0.2	1	1	0.1	1	3	0.3	3
単径ヘルニア	—		—	—		—	3	0.6	4	3	0.4	4	5	0.4	6
感染症および寄生虫症	19	3.7	19	6	1.9	6	8	1.5	12	14	1.7	18	37	3.3	42
気管支炎	1	0.2	1	—		—	—		—	—		—	5	0.4	5
肺炎	9	1.7	9	2	0.6	2	4	0.8	5	6	0.7	7	16	1.4	17
尿路感染	3	0.6	3	1	0.3	1	1	0.2	1	2	0.2	2	3	0.3	3
傷害、中毒および処置合併症	10	1.9	16	3	1.0	5	9	1.7	14	12	1.4	19	31	2.8	44
転倒・転落	1	0.2	1	—		—	—		—	—		—	4	0.4	4
大腿骨頸部骨折	4	0.8	4	1	0.3	1	4	0.8	4	5	0.6	5	13	1.2	13
大腿骨骨折	—		—	—		—	3	0.6	3	3	0.4	3	4	0.4	4
硬膜下血腫	3	0.6	4	—		—	—		—	—		—	3	0.3	3
挫傷	—		—	1	0.3	1	2	0.4	2	3	0.4	3	4	0.4	4
代謝および栄養障害	4	0.8	4	1	0.3	1	7	1.3	8	8	1.0	9	13	1.2	15
食欲不振	—		—	—		—	3	0.6	3	3	0.4	3	4	0.4	4
脱水	2	0.4	2	1	0.3	1	2	0.4	2	3	0.4	3	5	0.4	5
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2	0.4	2	1	0.3	1	4	0.8	5	5	0.6	6	14	1.3	17
胃癌	—		—	—		—	—		—	—		—	3	0.3	3

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

集計対象試験：安全性解析対象の全試験

死亡例を含む

All active で3例以上

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-25 より作成

表 2.5.5.3-17 【国内臨床試験】主な重篤な有害事象 (2-2)

SOC PT	Control placebo			Control active 10 mg/日			Control active 20 mg/日			Control active 10 mg/日+20 mg/日			All active		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
神経系障害	7	1.4	7	1	0.3	1	7	1.3	7	8	1.0	8	30	2.7	30
脳出血	1	0.2	1	1	0.3	1	—	—	—	1	0.1	1	3	0.3	3
脳梗塞	3	0.6	3	—	—	—	1	0.2	1	1	0.1	1	8	0.7	8
痙攣	—	—	—	—	—	—	3	0.6	3	3	0.4	3	4	0.4	4
アルツハイマー型認知症	1	0.2	1	—	—	—	1	0.2	1	1	0.1	1	3	0.3	3
意識消失	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	0.3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.2	1	2	0.6	2	2	0.4	2	4	0.5	4	12	1.1	14
嚥下性肺炎	1	0.2	1	1	0.3	1	1	0.2	1	2	0.2	2	5	0.4	5

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

集計対象試験：安全性解析対象の全試験

死亡例を含む

All active で 3 例以上

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-25 より作成

表 2.5.5.3-18 【国内臨床試験】重篤な副作用（SOC 別）

SOC	Control placebo			Control active 10 mg/日			p 値 <sup>c)</sup>	Control active 20 mg/日			p 値 <sup>d)</sup>	Control active 10 mg/日+20 mg/日			p 値 <sup>e)</sup>	p 値 <sup>f)</sup>	All active		
	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>			例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>
解析対象例数	517			308				521				829					1115		
有害事象発現例数	10	1.9	13	4	1.3	7	0.4942	19	3.6	29	0.0941	23	2.8	36	0.3323	0.0740	44	3.9	65
血液およびリンパ系障害	—		—	1	0.3	1	0.1948	—		—	—	1	0.1	1	0.4295	0.9973	2	0.2	2
心臓障害	—		—	1	0.3	2	0.1948	1	0.2	1	0.3189	2	0.2	3	0.2637	0.4231	4	0.4	5
眼障害	—		—	—		—	—	1	0.2	2	0.3189	1	0.1	2	0.4295	0.2560	1	0.1	2
胃腸障害	3	0.6	4	1	0.3	2	0.6092	2	0.4	2	0.6477	3	0.4	4	0.5586	0.6353	3	0.3	4
肝胆道系障害	2	0.4	2	—		—	0.2744	2	0.4	2	0.9938	2	0.2	2	0.6332	0.9946	3	0.3	5
感染症および寄生虫症	2	0.4	2	2	0.6	2	0.5996	2	0.4	2	0.9938	4	0.5	4	0.7978	0.9934	6	0.5	6
傷害、中毒および処置合併症	—		—	—		—	—	2	0.4	2	0.1585	2	0.2	2	0.2637	0.1081	2	0.2	2
臨床検査	—		—	—		—	—	4	0.8	4	0.0459	4	0.5	4	0.1137	0.0230	4	0.4	4
代謝および栄養障害	1	0.2	1	—		—	0.4399	4	0.8	4	0.1815	4	0.5	4	0.3965	0.1277	5	0.4	5
良性、悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞およびポリープ を含む)	1	0.2	1	—		—	0.4399	—		—	0.3152	—		—	0.2052	0.2532	1	0.1	1
神経系障害	1	0.2	1	—		—	0.4399	6	1.2	6	0.0593	6	0.7	6	0.1883	0.0317	13	1.2	13
精神障害	—		—	—		—	—	1	0.2	2	0.3189	1	0.1	2	0.4295	0.2560	3	0.3	9
腎および尿路障害	2	0.4	2	—		—	0.2744	1	0.2	2	0.5586	1	0.1	2	0.3138	0.5067	1	0.1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—		—	—		—	—	—		—	—	—		—	—	—	3	0.3	3
血管障害	—		—	—		—	—	—		—	—	—		—	—	—	2	0.2	2

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

集計対象試験：安全性解析対象の全試験

死亡例を含む

- a) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1 例として集計
- b) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、発現回数分を集計
- c) カイ 2 乗検定 (Control placebo 対 Control active 10 mg/日)
- d) カイ 2 乗検定 (Control placebo 対 Control active 20 mg/日)
- e) カイ 2 乗検定 (Control placebo 対 Control active 10 mg/日+20 mg/日)
- f) Cochran-Armitage 検定 (両側検定) (Control placebo、Control active 10 mg/日、Control active 20 mg/日の用量相関性)

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-27 を引用

表 2.5.5.3-19 【国内臨床試験】主な重篤な副作用

SOC PT	Control placebo			Control active 10 mg/日			Control active 20 mg/日			Control active 10 mg/日+20 mg/日			All active		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
解析対象例数	517			308			521			829			1115		
有害事象発現例数	10	1.9	13	4	1.3	7	19	3.6	29	23	2.8	36	44	3.9	65
感染症および寄生虫症	2	0.4	2	2	0.6	2	2	0.4	2	4	0.5	4	6	0.5	6
尿路感染	—		—	1	0.3	1	1	0.2	1	2	0.2	2	2	0.2	2
傷害、中毒および処置合併症	—		—	—		—	2	0.4	2	2	0.2	2	2	0.2	2
大腿骨骨折	—		—	—		—	2	0.4	2	2	0.2	2	2	0.2	2
臨床検査	—		—	—		—	4	0.8	4	4	0.5	4	4	0.4	4
体重減少	—		—	—		—	2	0.4	2	2	0.2	2	2	0.2	2
代謝および栄養障害	1	0.2	1	—		—	4	0.8	4	4	0.5	4	5	0.4	5
食欲不振	—		—	—		—	2	0.4	2	2	0.2	2	2	0.2	2
神経系障害	1	0.2	1	—		—	6	1.2	6	6	0.7	6	13	1.2	13
脳梗塞	—		—	—		—	1	0.2	1	1	0.1	1	5	0.4	5
痙攣	—		—	—		—	2	0.4	2	2	0.2	2	3	0.3	3
精神障害	—		—	—		—	1	0.2	2	1	0.1	2	3	0.3	9
激越	—		—	—		—	1	0.2	1	1	0.1	1	2	0.2	2
怒り	—		—	—		—	—		—	—		—	2	0.2	2

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

集計対象試験：安全性解析対象の全試験

死亡例を含む

All active で 2 例以上

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-28 より作成

#### 2.5.5.3.5.2.2 海外臨床試験【参考資料】

安全性解析対象における死亡例を含む重篤な有害事象の発現率は、Control placebo群 12.1%、Control active群 12.0%及びAll active群 27.9%で、Control placebo群とControl active群で差はなかった[表 2.5.5.3-20参照]。Control active群においてSOC別で最も発現率が高かった項目は、「神経系障害」2.7%で、次いで「心臓障害」及び「感染症および寄生虫症」の各 2.1%、「傷害、中毒および処置合併症」1.8%であった。SOCの「全身障害および投与局所様態」及び「血管障害」でControl placebo群及びControl active群の発現率に差がみられた(カイ2乗検定、 $p=0.0269$ 、 $p=0.0393$ )。

Control active群で最も発現率が高かった重篤な有害事象は、心筋梗塞 0.9%であり、次いで肺炎、尿路感染、失神及び激越が各 0.6%であったが、Control placebo群の発現率(各々 0.4%、1.1%、0.5%、0.7%、0.7%)と同様であった。SOC別で発現率に差がみられた「全身障害および投与局所様態」及び「血管障害」では、特に発現した事象に偏りはなかった[表 2.5.5.3-21参照]。All active群で発現率が高かった重篤な有害事象は、転倒・転落 3.2%であり、次いで肺炎 2.5%、失神 2.1%、尿路感染 1.8%、心筋梗塞及び脱水の各 1.6%、股関節部骨折 1.5%であった。

安全性解析対象における死亡例を含む重篤な副作用の発現率は、Control placebo群 2.1%、Control active群 1.8%及びAll active群 4.3%で、Control placebo群とControl active群で差はなかった[表 2.5.5.3-22参照]。Control active群のSOC別で最も発現率が高かった項目は「神経系障害」0.6%で、次いで「精神障害」0.4%であった。

Control active群で最も発現率が高かった重篤な副作用は、心房細動及び激越の各 0.3% (4例)であり、そのほかは2例以下の発現であった[表 2.5.5.3-23参照]。All active群で最も発現率が高かった重篤な副作用は、心房細動及び失神の各 0.5%であり、次いで激越 0.4%、転倒・転落、脳血管発作及び痙攣の各 0.3%であった。

表 2.5.5.3-20 【海外臨床試験】重篤な有害事象（SOC 別）

SOC	Control placebo			Control active			p 値 <sup>c)</sup>	All active		
	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>
解析対象例数	1069			1242				1924		
有害事象発現例数	129	12.1	230	149	12.0	267	0.9585	537	27.9	1362
血液およびリンパ系障害	1	0.1	1	0	0.0	0	0.2810	4	0.2	6
心臓障害	22	2.1	25	26	2.1	35	0.9526	101	5.2	149
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0.0	0	0	0.0	0	—	3	0.2	4
眼障害	0	0.0	0	0	0.0	0	—	1	0.1	2
胃腸障害	10	0.9	12	12	1.0	13	0.9395	55	2.9	80
全身障害および投与局所様態	4	0.4	4	15	1.2	16	0.0269	48	2.5	58
肝胆道系障害	3	0.3	5	0	0.0	0	0.0617	8	0.4	8
感染症および寄生虫症	25	2.3	30	26	2.1	37	0.6891	126	6.5	198
傷害、中毒および処置合併症	20	1.9	26	22	1.8	26	0.8582	100	5.2	193
臨床検査	2	0.2	3	0	0.0	0	0.1273	9	0.5	10
代謝および栄養障害	7	0.7	8	10	0.8	16	0.6733	49	2.5	62
筋骨格系および結合組織障害	4	0.4	6	8	0.6	8	0.3680	24	1.2	32
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	12	1.1	13	11	0.9	12	0.5673	39	2.0	53
神経系障害	32	3.0	38	34	2.7	41	0.7127	157	8.2	223
精神障害	20	1.9	26	17	1.4	24	0.3376	79	4.1	109
腎および尿路障害	7	0.7	8	4	0.3	5	0.2465	23	1.2	29
生殖系および乳房障害	2	0.2	2	2	0.2	4	0.8806	6	0.3	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	0.9	13	14	1.1	16	0.6503	58	3.0	78
皮膚および皮下組織障害	2	0.2	2	1	0.1	2	0.4780	3	0.2	4
社会環境	0	0.0	0	0	0.0	0	—	1	0.1	1
外科および内科処置	4	0.4	6	1	0.1	1	0.1298	7	0.4	10
血管障害	2	0.2	2	10	0.8	11	0.0393	42	2.2	45

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

死亡例を含む

- a) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1 例として集計  
b) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、発現回数分を集計  
c) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active）

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-30 を引用

表 2.5.5.3-21 【海外臨床試験】主な重篤な有害事象 (3-1)

SOC PT	Control placebo			Control active			All active		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
解析対象例数	1069			1242			1924		
有害事象発現例数	129	12.1	230	149	12.0	267	537	27.9	1362
心臓障害	22	2.1	25	26	2.1	35	101	5.2	149
急性心筋梗塞	2	0.2	2	1	0.1	1	8	0.4	8
冠動脈硬化症	0	0.0	0	0	0.0	0	4	0.2	4
心房細動	4	0.4	4	6	0.5	9	19	1.0	23
徐脈	1	0.1	1	1	0.1	1	7	0.4	8
心停止	0	0.0	0	1	0.1	1	4	0.2	4
うっ血性心不全	5	0.5	5	6	0.5	6	20	1.0	21
心肺停止	0	0.0	0	1	0.1	1	7	0.4	8
冠動脈疾患	2	0.2	2	0	0.0	0	8	0.4	8
心筋梗塞	4	0.4	4	11	0.9	11	31	1.6	34
洞不全症候群	1	0.1	1	0	0.0	0	3	0.2	4
洞性徐脈	1	0.1	1	0	0.0	0	3	0.2	4
胃腸障害	10	0.9	12	12	1.0	13	55	2.9	80
腹痛	0	0.0	0	2	0.2	2	4	0.2	5
下痢	1	0.1	1	1	0.1	1	3	0.2	3
嚥下障害	0	0.0	0	1	0.1	1	3	0.2	3
胃腸出血	3	0.3	3	1	0.1	1	8	0.4	8
直腸脱	1	0.1	1	0	0.0	0	3	0.2	3
嘔吐	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.2	4
糞塊	1	0.1	1	2	0.2	2	4	0.2	4
全身障害および投与局所様態	4	0.4	4	15	1.2	16	48	2.5	58
無力症	0	0.0	0	4	0.3	4	10	0.5	10
胸痛	2	0.2	2	6	0.5	6	20	1.0	22
死亡	0	0.0	0	1	0.1	1	3	0.2	4
歩行障害	1	0.1	1	2	0.2	2	4	0.2	4
発熱	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.2	3
肝胆道系障害	3	0.3	5	0	0.0	0	8	0.4	8
胆石症	2	0.2	2	0	0.0	0	4	0.2	4
感染症および寄生虫症	25	2.3	30	26	2.1	37	126	6.5	198
気管支炎	0	0.0	0	0	0.0	0	4	0.2	4
蜂巣炎	1	0.1	1	2	0.2	2	8	0.4	11
クロストリジウム・ディ フィシレ大腸炎	0	0.0	0	1	0.1	1	3	0.2	4
憩室炎	1	0.1	1	4	0.3	4	7	0.4	11
胃腸炎	1	0.1	1	1	0.1	1	6	0.3	7
肺炎	12	1.1	12	7	0.6	7	48	2.5	51
敗血症	1	0.1	1	4	0.3	4	16	0.8	19
尿路感染	5	0.5	5	8	0.6	8	35	1.8	42
尿路性敗血症	0	0.0	0	3	0.2	4	8	0.4	9
傷害、中毒および処置合併症	20	1.9	26	22	1.8	26	100	5.2	193
足関節部骨折	1	0.1	1	1	0.1	1	5	0.3	6
圧迫骨折	1	0.1	1	0	0.0	0	3	0.2	3
顔面骨骨折	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.2	3
転倒・転落	5	0.5	5	5	0.4	5	61	3.2	77
大腿骨骨折	0	0.0	0	1	0.1	1	5	0.3	6
股関節部骨折	8	0.7	8	6	0.5	6	29	1.5	33
肋骨骨折	1	0.1	1	1	0.1	2	3	0.2	4
交通事故	0	0.0	0	1	0.1	1	5	0.3	5
硬膜下血腫	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.2	4
挫傷	0	0.0	0	2	0.2	3	3	0.2	4
骨盤骨折	1	0.1	1	1	0.1	1	3	0.2	3
下肢骨折	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.2	3

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

死亡例を含む

All active で3例以上

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-31 より作成

表 2.5.5.3-21 【海外臨床試験】主な重篤な有害事象 (3-2)

SOC PT	Control placebo			Control active			All active		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
代謝および栄養障害	7	0.7	8	10	0.8	16	49	2.5	62
食欲不振	0	0.0	0	1	0.1	1	3	0.2	3
脱水	6	0.6	7	6	0.5	7	30	1.6	36
成長障害	0	0.0	0	0	0.0	0	5	0.3	5
筋骨格系および結合組織障害	4	0.4	6	8	0.6	8	24	1.2	32
関節痛	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.2	4
側腹部痛	0	0.0	0	1	0.1	1	3	0.2	3
骨関節炎	2	0.2	3	2	0.2	2	6	0.3	6
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	12	1.1	13	11	0.9	12	39	2.0	53
乳癌	0	0.0	0	2	0.2	2	4	0.2	4
リンパ腫	0	0.0	0	2	0.2	2	4	0.2	5
悪性黒色腫	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.2	3
前立腺癌	1	0.1	2	1	0.1	1	6	0.3	10
神経系障害	32	3.0	38	34	2.7	41	157	8.2	223
脳出血	0	0.0	0	1	0.1	1	4	0.2	4
脳梗塞	0	0.0	0	1	0.1	1	3	0.2	5
脳血管発作	5	0.5	5	3	0.2	3	27	1.4	33
痙攣	3	0.3	3	1	0.1	1	12	0.6	13
認知症	1	0.1	1	0	0.0	0	4	0.2	4
アルツハイマー型認知症	5	0.5	5	4	0.3	5	22	1.1	25
浮動性めまい	1	0.1	1	2	0.2	3	11	0.6	13
脳症	0	0.0	0	2	0.2	2	4	0.2	5
不全片麻痺	1	0.1	2	0	0.0	0	3	0.2	5
失神寸前の状態	1	0.1	1	2	0.2	2	6	0.3	6
失神	8	0.7	9	8	0.6	9	41	2.1	46
一過性脳虚血発作	1	0.1	1	3	0.2	4	16	0.8	19
ラクナ梗塞	1	0.1	1	1	0.1	1	5	0.3	7
精神障害	20	1.9	26	17	1.4	24	79	4.1	109
攻撃性	2	0.2	2	0	0.0	0	7	0.4	7
激越	7	0.7	7	8	0.6	9	26	1.4	28
不安	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.1	2
錯乱状態	1	0.1	1	1	0.1	1	9	0.5	11
譫妄	1	0.1	1	1	0.1	1	4	0.2	4
妄想	0	0.0	0	2	0.2	3	4	0.2	5
うつ病	1	0.1	1	4	0.3	5	5	0.3	7
精神状態変化	0	0.0	0	0	0.0	0	11	0.6	11
精神障害	5	0.5	5	2	0.2	2	13	0.7	15
精神病的障害	3	0.3	3	0	0.0	0	7	0.4	7
腎および尿路障害	7	0.7	8	4	0.3	5	23	1.2	29
腎不全	0	0.0	0	2	0.2	2	7	0.4	8
急性腎不全	2	0.2	2	0	0.0	0	8	0.4	9
生殖系および乳房障害	2	0.2	2	2	0.2	4	6	0.3	8
良性前立腺肥大症	0	0.0	0	1	0.1	3	3	0.2	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	0.9	13	14	1.1	16	58	3.0	78
急性呼吸不全	1	0.1	1	1	0.1	1	3	0.2	3
誤嚥	1	0.1	1	0	0.0	0	4	0.2	4
喘息	2	0.2	2	2	0.2	2	4	0.2	4
慢性閉塞性肺疾患	1	0.1	1	3	0.2	3	7	0.4	8
呼吸困難	0	0.0	0	2	0.2	2	5	0.3	6
嚥下性肺炎	3	0.3	3	3	0.2	3	13	0.7	14
肺塞栓症	0	0.0	0	2	0.2	2	7	0.4	7
呼吸停止	0	0.0	0	0	0.0	0	4	0.2	4
呼吸不全	2	0.2	2	2	0.2	2	8	0.4	8

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

死亡例を含む

All active で3例以上

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-31 より作成

表 2.5.5.3-21 【海外臨床試験】主な重篤な有害事象 (3-3)

SOC PT	Control placebo			Control active			All active		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
血管障害	2	0.2	2	10	0.8	11	42	2.2	45
動脈硬化症	0	0.0	0	0	0.0	0	5	0.3	5
高血圧	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.2	3
低血圧	0	0.0	0	1	0.1	1	6	0.3	7
血栓症	0	0.0	0	1	0.1	1	7	0.4	8
深部静脈血栓症	1	0.1	1	4	0.3	4	10	0.5	10

MedDRA/J Ver.11.1 を使用  
死亡例を含む  
All active で 3 例以上

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-31 より作成

表 2.5.5.3-22 【海外臨床試験】重篤な副作用 (SOC 別)

SOC	Control placebo			Control active			p 値 <sup>c)</sup>	All active		
	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>
解析対象例数	1069	100		1242	100			1924	100	
有害事象発現例数	22	2.1	34	22	1.8	47	0.6151	83	4.3	153
心臓障害	4	0.4	4	4	0.3	12	0.8316	17	0.9	29
胃腸障害	3	0.3	3	0	0.0	0	0.0617	5	0.3	10
全身障害および投与局所様態	1	0.1	1	3	0.2	3	0.3934	8	0.4	8
感染症および寄生虫症	1	0.1	1	2	0.2	2	0.6533	7	0.4	9
傷害、中毒および処置合併症	5	0.5	8	4	0.3	4	0.5751	8	0.4	9
臨床検査	0	0.0	0	0	0.0	0	—	2	0.1	3
代謝および栄養障害	0	0.0	0	2	0.2	4	0.1893	6	0.3	9
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0	0.0	0	—	1	0.1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0.0	0	1	0.1	1	0.3534	5	0.3	8
神経系障害	5	0.5	7	7	0.6	9	0.7492	30	1.6	41
精神障害	6	0.6	7	5	0.4	7	0.5805	12	0.6	14
腎および尿路障害	0	0.0	0	2	0.2	2	0.1893	3	0.2	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.1	1	0	0.0	0	0.2810	2	0.1	2
皮膚および皮下組織障害	1	0.1	1	0	0.0	0	0.2810	0	0.0	0
外科および内科処置	0	0.0	0	0	0.0	0	—	1	0.1	2
血管障害	1	0.1	1	3	0.2	3	0.3934	5	0.3	5

MedDRA/J Ver.11.1 を使用  
死亡例を含む

- a) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1 例として集計
- b) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、発現回数分を集計
- c) カイ 2 乗検定 (Control placebo 対 Control active)

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-32 を引用

表 2.5.5.3-23 【海外臨床試験】主な重篤な副作用

SOC PT	Control placebo			Control active			All active		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
解析対象例数	1069			1242			1924		
有害事象発現例数	22	2.1	34	22	1.8	47	83	4.3	153
心臓障害	4	0.4	4	4	0.3	12	17	0.9	29
急性心筋梗塞	1	0.1	1	0	0.0	0	2	0.1	2
心房細動	1	0.1	1	4	0.3	7	9	0.5	12
徐脈	0	0.0	0	0	0.0	0	2	0.1	2
うっ血性心不全	0	0.0	0	2	0.2	2	4	0.2	4
心筋梗塞	1	0.1	1	2	0.2	2	4	0.2	4
上室性頻脈	0	0.0	0	1	0.1	1	2	0.1	2
全身障害および投与局所様態	1	0.1	1	3	0.2	3	8	0.4	8
無力症	0	0.0	0	2	0.2	2	2	0.1	2
胸痛	0	0.0	0	0	0.0	0	4	0.2	4
感染症および寄生虫症	1	0.1	1	2	0.2	2	7	0.4	9
胃腸炎	0	0.0	0	0	0.0	0	3	0.2	4
傷害、中毒および処置合併症	5	0.5	8	4	0.3	4	8	0.4	9
転倒・転落	3	0.3	3	2	0.2	2	6	0.3	6
代謝および栄養障害	0	0.0	0	2	0.2	4	6	0.3	9
脱水	0	0.0	0	1	0.1	2	4	0.2	6
神経系障害	5	0.5	7	7	0.6	9	30	1.6	41
脳血管発作	1	0.1	1	2	0.2	2	6	0.3	9
痙攣	1	0.1	1	1	0.1	1	5	0.3	5
アルツハイマー型認知症	0	0.0	0	2	0.2	2	2	0.1	3
浮動性めまい	1	0.1	1	1	0.1	1	4	0.2	4
失神寸前の状態	0	0.0	0	1	0.1	1	2	0.1	2
失神	2	0.2	3	1	0.1	1	9	0.5	11
精神障害	6	0.6	7	5	0.4	7	12	0.6	14
激越	2	0.2	2	4	0.3	4	8	0.4	8

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

死亡例を含む

All active で 2 例以上

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-33 より作成

### 2.5.5.3.5.3 その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象及び副作用をその他の重要な有害事象及び副作用と規定し、検討した。

国内及び海外の安全性解析対象において、投与中止に至った有害事象及び副作用は同様の発現率であった。SOC 別の有害事象及び副作用では、国内及び海外臨床試験とも同様に「神経系障害」及び「精神障害」の発現率が高かった。事象別では、国内臨床試験では浮動性めまいの発現率が高く、海外臨床試験では浮動性めまいのほか激越の発現率が高かった。

#### 2.5.5.3.5.3.1 国内臨床試験

安全性解析対象において投与中止に至った有害事象の発現率は、Control placebo群 7.2%、Control active 10 mg/日群 3.6%、Control active 20 mg/日群 8.1%、Control active群 6.4%及びAll active群 9.7%で、Control placebo群とControl active群の発現率に差はなく、用量相関性もなかった [表 2.5.5.3-24参照]。

安全性解析対象において投与中止に至った副作用発現率は、Control placebo群 3.9%、

Control active 10 mg/日群 1.9%、Control active 20 mg/日群 5.4%、Control active群 4.1%及びAll active群 5.7%で、Control placebo群とControl active群の発現率に差はなく、用量相関性もなかった [表 2.5.5.3-25参照]。

表 2.5.5.3-24 【国内臨床試験】投与中止に至った有害事象（SOC 別）

SOC	Control placebo			Control active 10 mg/日			p 値 <sup>c)</sup>	Control active 20 mg/日			p 値 <sup>d)</sup>	Control active 10 mg/日+20 mg/日			p 値 <sup>e)</sup>	p 値 <sup>f)</sup>	All active		
	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>			例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>
解析対象例数	517			308				521				829					1115		
有害事象発現例数	37	7.2	56	11	3.6	15	0.0334	42	8.1	69	0.5826	53	6.4	84	0.5855	0.5565	108	9.7	160
血液およびリンパ系障害	1	0.2	1	1	0.3	1	0.7108	—	—	—	0.3152	1	0.1	1	0.7359	0.4176	2	0.2	2
心臓障害	1	0.2	1	1	0.3	2	0.7108	1	0.2	1	0.9956	2	0.2	3	0.8564	0.9953	5	0.4	7
耳および迷路障害	—	—	—	1	0.3	1	0.1948	—	—	—	—	1	0.1	1	0.4295	0.9973	1	0.1	1
眼障害	—	—	—	—	—	—	—	2	0.4	3	0.1585	2	0.2	3	0.2637	0.1081	3	0.3	4
胃腸障害	5	1.0	6	1	0.3	1	0.2935	3	0.6	3	0.4710	4	0.5	4	0.2887	0.4402	11	1.0	11
全身障害および投与局所様態	2	0.4	2	—	—	—	0.2744	1	0.2	1	0.5586	1	0.1	1	0.3138	0.5067	2	0.2	2
肝胆道系障害	3	0.6	3	—	—	—	0.1805	2	0.4	2	0.6477	2	0.2	2	0.3200	0.6046	4	0.4	4
感染症および寄生虫症	5	1.0	5	2	0.6	2	0.6303	2	0.4	3	0.2510	4	0.5	5	0.2887	0.2490	8	0.7	9
傷害、中毒および処置合併症	3	0.6	6	2	0.6	4	0.9016	5	1.0	11	0.4846	7	0.8	15	0.5831	0.4764	8	0.7	16
臨床検査	1	0.2	1	—	—	—	0.4399	2	0.4	2	0.5677	2	0.2	2	0.8564	0.5142	2	0.2	2
代謝および栄養障害	2	0.4	2	—	—	—	0.2744	7	1.3	8	0.0964	7	0.8	8	0.3164	0.0582	9	0.8	10
筋骨格系および結合組織障害	1	0.2	2	—	—	—	0.4399	1	0.2	2	0.9956	1	0.1	2	0.7359	0.9962	1	0.1	2
良性、悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞およびポリープ を含む)	1	0.2	1	1	0.3	1	0.7108	3	0.6	4	0.3201	4	0.5	5	0.3965	0.3111	10	0.9	11
神経系障害	10	1.9	10	—	—	—	0.0141	15	2.9	17	0.3208	15	1.8	17	0.8690	0.2575	33	3.0	35
精神障害	10	1.9	13	1	0.3	1	0.0512	6	1.2	9	0.3061	7	0.8	10	0.0816	0.2602	19	1.7	31
腎および尿路障害	2	0.4	2	—	—	—	0.2744	1	0.2	2	0.5586	1	0.1	2	0.3138	0.5067	4	0.4	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	0.2	2
皮膚および皮下組織障害	1	0.2	1	2	0.6	2	0.2927	—	—	—	0.3152	2	0.2	2	0.8564	0.5067	3	0.3	3
血管障害	—	—	—	—	—	—	—	1	0.2	1	0.3189	1	0.1	1	0.4295	0.2560	3	0.3	3

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

集計対象試験：安全性解析対象の全試験

- a) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1 例として集計
- b) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、発現回数分を集計
- c) カイ 2 乗検定 (Control placebo 対 Control active 10 mg/日)
- d) カイ 2 乗検定 (Control placebo 対 Control active 20 mg/日)
- e) カイ 2 乗検定 (Control placebo 対 Control active 10 mg/日+20 mg/日)
- f) Cochran-Armitage 検定 (両側検定) (Control placebo、Control active 10 mg/日、Control active 20 mg/日の用量相関性)

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-36 を引用

表 2.5.5.3-25 【国内臨床試験】投与中止に至った副作用（SOC 別）

SOC	Control placebo			Control active 10 mg/日			p 値 <sup>c)</sup>	Control active 20 mg/日			p 値 <sup>d)</sup>	Control active 10 mg/日+20 mg/日			p 値 <sup>e)</sup>	p 値 <sup>f)</sup>	All active		
	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>			例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>
解析対象例数	517			308				521				829					1115		
有害事象発現例数	20	3.9	28	6	1.9	7	0.1267	28	5.4	48	0.2481	34	4.1	55	0.8323	0.2150	63	5.7	97
血液およびリンパ系障害	1	0.2	1	1	0.3	1	0.7108	—	—	—	0.3152	1	0.1	1	0.7359	0.4176	2	0.2	2
心臓障害	1	0.2	1	1	0.3	2	0.7108	1	0.2	1	0.9956	2	0.2	3	0.8564	0.9953	5	0.4	7
眼障害	—	—	—	—	—	—	—	2	0.4	3	0.1585	2	0.2	3	0.2637	0.1081	2	0.2	3
胃腸障害	4	0.8	5	—	—	—	0.1218	3	0.6	3	0.6969	3	0.4	3	0.3069	0.6596	6	0.5	6
全身障害および投与局所様態	1	0.2	1	—	—	—	0.4399	1	0.2	1	0.9956	1	0.1	1	0.7359	0.9962	1	0.1	1
肝胆道系障害	2	0.4	2	—	—	—	0.2744	2	0.4	2	0.9938	2	0.2	2	0.6332	0.9946	3	0.3	3
感染症および寄生虫症	1	0.2	1	1	0.3	1	0.7108	1	0.2	1	0.9956	2	0.2	2	0.8564	0.9953	2	0.2	2
傷害、中毒および処置合併症	—	—	—	—	—	—	—	1	0.2	2	0.3189	1	0.1	2	0.4295	0.2560	1	0.1	2
臨床検査	—	—	—	—	—	—	—	2	0.4	2	0.1585	2	0.2	2	0.2637	0.1081	2	0.2	2
代謝および栄養障害	—	—	—	—	—	—	—	6	1.2	7	0.0144	6	0.7	7	0.0525	0.0053	7	0.6	8
筋骨格系および結合組織障害	1	0.2	2	—	—	—	0.4399	1	0.2	2	0.9956	1	0.1	2	0.7359	0.9962	1	0.1	2
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	1	0.2	1	—	—	—	0.4399	—	—	—	0.3152	—	—	—	0.2052	0.2532	1	0.1	1
神経系障害	3	0.6	3	—	—	—	0.1805	12	2.3	14	0.0200	12	1.4	14	0.1404	0.0081	20	1.8	22
精神障害	6	1.2	8	1	0.3	1	0.2055	5	1.0	8	0.7520	6	0.7	9	0.4070	0.7324	16	1.4	26
腎および尿路障害	2	0.4	2	—	—	—	0.2744	1	0.2	2	0.5586	1	0.1	2	0.3138	0.5067	3	0.3	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0.1	1
皮膚および皮下組織障害	1	0.2	1	2	0.6	2	0.2927	—	—	—	0.3152	2	0.2	2	0.8564	0.5067	3	0.3	3
血管障害	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	0.2	2

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

集計対象試験：安全性解析対象の全試験

- a) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1 例として集計
- b) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、発現回数分を集計
- c) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active 10 mg/日）
- d) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active 20 mg/日）
- e) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active 10 mg/日+20 mg/日）
- f) Cochran-Armitage 検定（両側検定）（Control placebo、Control active 10 mg/日、Control active 20 mg/日の用量相関性）

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-38 を引用

## 2.5.5.3.5.3.2 海外臨床試験【参考資料】

安全性解析対象において投与中止に至った有害事象の発現率は、Control placebo群 9.6%、Control active群 8.9%及びAll active群 18.4%で、Control placebo群とControl active群の発現率に差はなかった [表 2.5.5.3-26参照]。

安全性解析対象において投与中止に至った副作用発現率は、Control placebo群 4.0%、Control active群 4.5%及びAll active群 6.8%で、Control placebo群とControl active群の発現率に差はなかった [表 2.5.5.3-27参照]。

表 2.5.5.3-26 【海外臨床試験】投与中止に至った有害事象（SOC 別）

SOC	Control placebo			Control active			p 値 <sup>c)</sup>	All active		
	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>
解析対象例数	1069			1242				1924		
有害事象発現例数	103	9.6	176	110	8.9	198	0.5189	354	18.4	600
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	1	0.1	1	0.3534	3	0.2	4
心臓障害	8	0.7	9	11	0.9	12	0.7155	33	1.7	36
耳および迷路障害	0	0.0	0	2	0.2	2	0.1893	2	0.1	2
眼障害	1	0.1	1	1	0.1	1	0.9154	1	0.1	1
胃腸障害	5	0.5	6	11	0.9	14	0.2270	27	1.4	33
全身障害および投与局所様態	4	0.4	4	13	1.0	18	0.0592	29	1.5	40
感染症および寄生虫症	7	0.7	8	9	0.7	13	0.8401	36	1.9	44
傷害、中毒および処置合併症	14	1.3	21	11	0.9	13	0.3259	36	1.9	50
臨床検査	2	0.2	2	0	0.0	0	0.1273	7	0.4	9
代謝および栄養障害	3	0.3	3	9	0.7	12	0.1387	24	1.2	30
筋骨格系および結合組織障害	4	0.4	4	5	0.4	5	0.9130	10	0.5	11
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7	0.7	7	5	0.4	5	0.4002	17	0.9	20
神経系障害	25	2.3	33	35	2.8	43	0.4699	103	5.4	123
精神障害	44	4.1	60	35	2.8	47	0.0869	94	4.9	140
腎および尿路障害	7	0.7	8	3	0.2	3	0.1313	9	0.5	9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	0.6	7	5	0.4	6	0.5805	22	1.1	31
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	1	0.1	1	0.3534	6	0.3	6
社会環境	0	0.0	0	0	0.0	0	—	1	0.1	1
外科および内科処置	1	0.1	2	0	0.0	0	0.2810	0	0.0	0
血管障害	1	0.1	1	2	0.2	2	0.6533	10	0.5	10

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

- 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1例として集計
- 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、発現回数分を集計
- カイ2乗検定（Control placebo 対 Control active）

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-40 を引用

表 2.5.5.3-27 【海外臨床試験】投与中止に至った副作用（SOC 別）

SOC	Control placebo			Control active			p 値 <sup>c)</sup>	All active		
	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>	例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>		例数 <sup>a)</sup>	%	件数 <sup>b)</sup>
解析対象例数	1069			1242				1924		
有害事象発現例数	43	4.0	78	56	4.5	101	0.5648	131	6.8	226
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	1	0.1	1	0.3534	1	0.1	1
心臓障害	1	0.1	1	3	0.2	3	0.3934	9	0.5	9
耳および迷路障害	0	0.0	0	2	0.2	2	0.1893	2	0.1	2
眼障害	0	0.0	0	1	0.1	1	0.3534	1	0.1	1
胃腸障害	2	0.2	2	9	0.7	12	0.0612	16	0.8	21
全身障害および投与局所様態	2	0.2	2	10	0.8	13	0.0393	16	0.8	21
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0	0.0	0	—	1	0.1	2
傷害、中毒および処置合併症	5	0.5	10	2	0.2	3	0.1810	4	0.2	5
臨床検査	1	0.1	1	0	0.0	0	0.2810	4	0.2	5
代謝および栄養障害	2	0.2	2	4	0.3	4	0.5249	7	0.4	8
筋骨格系および結合組織障害	2	0.2	2	2	0.2	2	0.8806	3	0.2	3
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	0	0.0	0	0	0.0	0	—	1	0.1	1
神経系障害	10	0.9	16	20	1.6	25	0.1530	46	2.4	57
精神障害	26	2.4	39	23	1.9	32	0.3343	52	2.7	78
腎および尿路障害	2	0.2	2	1	0.1	1	0.4780	2	0.1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.1	1	1	0.1	1	0.9154	4	0.2	5
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	1	0.1	1	0.3534	4	0.2	4
血管障害	0	0.0	0	0	0.0	0	—	1	0.1	1

MedDRA/J Ver.11.1 を使用

- a) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、1 例として集計  
b) 同一症例で同一事象が複数回発現した場合、発現回数分を集計  
c) カイ 2 乗検定（Control placebo 対 Control active）

[2.7.4 項] の表 2.7.4.2-42 を引用

### 2.5.5.3.6 人口統計学的特性別の有害事象

国内の安全性解析対象のうち、二重盲検比較試験において性別、年齢、体重、既往歴の有無、合併症の有無、併用薬の有無、MMSE スコア別について層別し、有害事象及び副作用について検討した [2.7.4.2.1.1.2 項参照]。

性別の有害事象発現率は、Control placebo 群の「男性」77.3%及び「女性」77.1%、Control active 群の各々84.8%、75.0%であり、Control active 群の「男性」の発現率が Control placebo 群の「男性」より高かった（カイ 2 乗検定、 $p=0.0439$ ）。Control active 群の「男性」で発現率が 2%以上であった有害事象のうち、Control active 群での発現率が Control placebo 群の 2 倍以上であった事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加、糖尿病、浮動性めまい、頭痛、激越、上気道の炎症及び高血圧であった。このうち、Control active 群での「女性」の発現率の 2 倍以上であった事象は、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加及び激越であった。一方、性別の副作用では、Control placebo 群の「男性」30.9%及び「女性」26.8%、Control active 群の各々33.3%、30.4%であり、発現率に差はなかった [2.7.4.2.1.1.2.1 項参照]。

年齢別の有害事象発現率は、Control placebo 群の「50 歳以上 65 歳未満」75.3%、「65 歳以上 75 歳未満」77.3%、「75 歳以上 85 歳未満」76.8%及び「85 歳以上」82.6%、Control active 群の各々75.2%、79.2%、77.3%及び 85.1%であり、年齢の各層別で Control placebo 群及び Control active 群の発現率に差はみられず、また発現率と年齢との相関性はみられなかった。一方、年齢別の副作用発現率は、Control placebo 群の「50 歳以上 65 歳未満」29.2%、「65 歳以上 75 歳未満」33.1%、「75 歳以上 85 歳未満」27.6%及び「85 歳以上」13.0%、Control active 群の各々27.8%、32.4%、31.9%及び 31.3%であり、発現率と年齢との相関性はみられなかった。「85 歳以上」で Control placebo 群と Control active 群の発現率に差がみられたが、いずれも 2 例以下での発現であった [2.7.4.2.1.1.2.2 項参照]。

MMSE スコア別の有害事象発現率は、Control placebo 群の MMSE スコア「5～9」群 80.0%、「10～14」群 76.5%、「15～19」群 76.7%及び「20～23」群 74.2%、Control active 群の各々 80.8%、77.1%、73.8%及び 83.6%で、各層別の Control placebo 群及び Control active 群の発現率に差はなく、MMSE スコアと発現率に相関性はなかった。一方、副作用発現率は、Control placebo 群の「5～9」群 33.8%、「10～14」群 24.4%、「15～19」群 32.2%及び「20～23」群 25.8%、Control active 群の各々28.6%、32.8%、30.5%及び 32.8%で、MMSE スコア「10～14」群の Control placebo 群と Control active 群の発現率に差がみられたものの（カイ 2 乗検定、 $p=0.0292$ ）、MMSE スコアと発現率の相関性はみられなかった [2.7.4.2.1.1.2.7 項参照]。

以上、Control placebo 群及び Control active 群の発現率に差がみられた項目についてもメマンチン塩酸塩の安全性に影響を及ぼす因子ではないと考えた。

そのほか、体重、既往歴の有無、合併症の有無、併用薬の有無別の検討では、有害事象及び副作用とも Control placebo 群及び Control active 群の発現率に差はみられなかった。また、体重については発現率との相関性もみられなかった [2.7.4.2.1.1.2.3～2.7.4.2.1.1.2.6 項参照]。

これらのことから、層別に解析したいずれの項目においてもメマンチン塩酸塩の安全性に影響を及ぼさないと考えた。

また、死亡例を含む重篤な有害事象及び副作用に関する性別、年齢、体重、既往歴、合併症、併用薬、MMSE スコア別での検討においても特に傾向はなく、特記すべき事象はみられなかった [2.7.4.2.1.2.3 項参照]。

### 2.5.5.3.7 投与期間別の安全性

#### 2.5.5.3.7.1 有害事象の初発時期

国内の安全性解析対象のうち二重盲検比較試験において、投与開始から初めて有害事象が発現する時期（初発時期）について検討した [2.7.4.2.1.1.3 項参照]。なお、同一症例で同一事象が複数回発現した場合は、初発の発現時期で集計し、2 回目以降に発現したもの

は集計に含めなかった。

有害事象発現率は、Control placebo 群の「4 週未満」群 23.2%、「4 週以上 8 週未満」群 18.5%、「8 週以上 12 週未満」群 10.3%及び「12 週以上」群 29.1%、Control active 群の各々 25.8%、16.4%、12.8%及び 26.4%であり、各初発の有害事象発現時期別で Control placebo 群と Control active 群との発現率に差はなく、Control active 群の発現率と発現時期との相関性はみられなかった。一方、副作用発現率では Control placebo 群の「4 週未満」群 5.6%、「4 週以上 8 週未満」群 5.2%、「8 週以上 12 週未満」群 5.0%及び「12 週以上」群 14.3%、Control active 群の各々 9.4%、4.8%、3.8%及び 14.8%であった。Control active 群において発現率と発現時期との相関性はみられなかったものの、Control placebo 群と Control active 群との発現率の比較において「4 週未満」群で差が認められた（カイ 2 乗検定、 $p=0.0122$ ）。Control active 群の「4 週未満」群で最も発現率が高かったのは浮動性めまい 2.1%で、それ以外は 1%未満であった [2.7.4.2.1.1.3 項参照]。国内臨床試験では投与開始 4 週間は維持用量までの漸増期であり、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た。

重篤な有害事象発現率は、Control placebo 群の「4 週未満」群 2.3%、「4 週以上 8 週未満」群 2.6%、「8 週以上 12 週未満」群 0.8%及び「12 週以上」群 3.6%、Control active 群の各々 1.4%、1.0%、1.5%及び 4.2%であり、Control active 群における発現率に初発の発現時期との相関性はみられなかった。「4 週以上 8 週未満」群で Control placebo 群と Control active 群の発現率に差がみられた（カイ 2 乗検定、 $p=0.0254$ ）が、Control placebo 群に比べて、Control active 群の発現率が低かった。なお、発現率が 2%以上の重篤な有害事象はなかった。重篤な副作用発現率は、Control placebo 群の「4 週未満」群 1.2%、「4 週以上 8 週未満」群 0.4%、「8 週以上 12 週未満」群 0%及び「12 週以上」群 0.4%、Control active 群の各々 0.8%、0.1%、0.3%及び 1.7%であり、Control active 群における発現率に初発の発現時期との相関性はみられなかった。「12 週以上」群で Control placebo 群と Control active 群の発現率に差が認められた（カイ 2 乗検定、 $p=0.0480$ ）が、特徴的な事象はみられなかった [2.7.4.2.1.2.3.1 項参照]。

#### 2.5.5.3.7.2 長期投与時の安全性

長期投与時の安全性を評価する目的で、国内の安全性解析対象において、All active 群でみられたすべての有害事象及び副作用について発現時期別に検討した [2.7.4.2.1.1.4 項参照]。なお、同一症例で複数の事象を発現した場合は、各事象を発現時期別に集計し、同一症例で同一発現時期に同一事象が複数回発現した場合は、当該発現時期で 1 例として集計した。

有害事象発現率は、「6 ヶ月以下」群 73.2%、「6 ヶ月超 1 年以下」群 69.9%、「1 年超 2 年以下」群 56.6%、「2 年超 3 年以下」群 52.9%及び「3 年超」42.1%であり、副作用発現率は各々 27.4%、17.3%、7.7%、10.7%及び 0%であった。有害事象及び副作用とも投与期間と

発現率に相関性がみられ、投与期間が長くなるほど発現率が低かった。また、長期投与においても特徴的な事象はなく問題はなかった [2.7.4.2.1.1.4 項参照]。重篤な有害事象及び副作用の検討においても特に傾向はなく、特記すべき事象はみられなかった [2.7.4.2.1.2.3 項参照]。

#### 2.5.5.3.8 血漿中メマンチン濃度別の安全性

国内の安全性解析対象のうち二重盲検比較試験において、Control active 群の被験者の血漿中メマンチン濃度別の有害事象及び副作用について検討した [2.7.4.2.1.1.5 項参照]。血漿中メマンチン濃度は定常状態と考えられる 12 週又は 24 週時の濃度とし、複数回測定した症例では、12 週及び 24 週時の濃度の平均値とした。

有害事象発現率は、Control placebo 群 77.2%、「50 ng/mL 未満」群 72.6%、「50 ng/mL 以上 100 ng/mL 未満」群 80.4%、「100 ng/mL 以上 150 ng/mL 未満」群 79.1%、「150 ng/mL 以上 200 ng/mL 未満」群 75.0%、「200 ng/mL 以上 250 ng/mL 未満」群 72.1%及び「250 ng/mL 以上」群 100.0%で、血漿中メマンチン濃度と発現率との相関性はみられなかった。血漿中メマンチン濃度別の「250 ng/mL 以上」群で 2 例以上にみられた有害事象において、血漿中メマンチン濃度別の発現率で特に傾向はみられなかった。副作用発現率は各々 28.2%、30.2%、33.2%、29.6%、29.8%、25.6%及び 30.0%であり、血漿中メマンチン濃度と発現率との相関性はなく、安全性に特に問題はないと考えた。重篤な有害事象及び副作用の検討においても特に傾向はなく、特記すべき事象はみられなかった [2.7.4.2.1.2.3 項参照]。

#### 2.5.5.4 特殊な被験者集団における安全性

##### 2.5.5.4.1 内因性要因の影響

国内の安全性解析対象において、肝機能障害合併例、腎機能障害合併例のほか、合併率の高かった上位 3 疾患（高血圧、白内障及び高脂血症）の合併例についての有害事象及び副作用を検討した。なお、腎機能障害については Cockcroft & Gault の式に従って算出した Ccr 推定値別の有害事象及び副作用を検討した。

また、妊婦及び授乳婦、小児への投与に関する考察を示す。

##### 2.5.5.4.1.1 肝機能障害

国内の安全性解析対象における肝機能障害合併の有無別の症例数は、Control placebo 群で「合併あり」群 20 例及び「合併なし」群 497 例、Control active 群で各々 35 例及び 794 例、All active 群で各々 43 例及び 1072 例であった [2.7.4.5.1.1.1 項参照]。

有害事象発現率は、Control placebo 群の「合併あり」群 65.0%及び「合併なし」群 77.7%、Control active 群の各々 88.6%、77.7%、All active 群の各々 95.3%、85.0%であり、Control placebo 群と Control active 群の「合併あり」群で発現率に差がみられた。Control active 群の「合併あり」群で最も発現率の高かった有害事象は鼻咽頭炎 20.0%で、次いで便秘及び不眠症が各 11.4%であり [2.7.4.5.1.1.1 項参照]、肝機能障害合併の有無に関連するものとは考えら

れなかった。

副作用発現率は、Control placebo 群の「合併あり」群 20.0%及び「合併なし」群 28.6%、Control active 群の各々45.7%、30.7%、All active 群の各々53.5%、35.9%であり、Control placebo 群と Control active 群で発現率に差はみられなかった [2.7.4.5.1.1.1 項参照]。

米国で実施された臨床薬理試験 (MEM-PK-15) では、中等度肝機能障害患者及び肝機能正常患者の  $C_{max}$ 、AUC において両群間で有意差が認められず、中等度の肝機能障害はメマンチン塩酸塩の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆されている [2.7.2.2.2.4 項参照]。ただし、本試験には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」との注意喚起を行っている。

国内臨床試験において、AST 又は ALT で正常域上限の 2.5 倍以上の肝障害患者は除外されており、高度肝機能障害患者におけるデータはない。しかしながら、国内第Ⅲ相試験 (MA3301) のデータを基に母集団薬物動態解析を行い、メマンチン塩酸塩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)、アルカリフォスファターゼ (ALP) 及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ) は、全身クリアランス (CL/F) に対する有意な要因ではなかった [2.7.2.2.3.1 項参照]。さらに、メマンチン塩酸塩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、国内臨床試験成績の血漿中濃度別の有害事象発現率及び副作用発現率において 250ng/mL まで差は認められていない [2.7.4.2.1.1.5 項参照]。また、非臨床試験において、肝臓又は肝機能への毒性変化は認められていない [2.6.6 項参照]。

以上のように、国内臨床試験、非臨床試験の結果からは、安全性のリスクを示唆する結果は得られなかったが、国内臨床試験には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、及び欧州及び米国の記載状況を踏まえ、「慎重投与」の項に「高度の肝機能障害のある患者」を記載し、注意喚起することが妥当であると判断した。

#### 2.5.5.4.1.2 腎機能障害

国内の安全性解析対象における腎機能障害 (高位グループ用語 (High level group term : HLGT) の「腎症」又は「腎障害 (腎症を除く)」に属する PT と定義) 合併の有無別の症例数は、Control placebo 群で「合併あり」群 40 例及び「合併なし」群 477 例、Control active 群で各々61 例、768 例、All active 群で各々76 例、1039 例であった [2.7.4.5.1.1.2.1.1 項参照]。

有害事象発現率は、Control placebo 群の「合併あり」群 87.5%及び「合併なし」群 76.3%、Control active 群の各々83.6%、77.7%、All active 群の各々90.8%、85.0%であった。また、副作用発現率は、Control placebo 群の「合併あり」群 27.5%及び「合併なし」群 28.3%、Control active 群の各々39.3%、30.7%、All active 群の各々50.0%、35.6%であった。有害事象及び副作用とも、Control placebo 群、Control active 群の発現率に差はなかった [2.7.4.5.1.1.2.1.1 項参照]。

国内の安全性解析対象のうち二重盲検比較試験での Ccr 推定値別の症例数は、Control placebo 群で「30 mL/min 未満」群 18 例、「30 mL/min 以上 50 mL/min 未満」群 145 例、「50 mL/min 以上 80 mL/min 以下」群 282 例及び「80 mL/min 超」群 71 例、Control active 群で各々 27 例、243 例、445 例及び 114 例であった [2.7.4.5.1.1.2.1.2 項参照]。

Ccr 推定値別の有害事象発現率は、Control placebo 群の Ccr 推定値「30 mL/min 未満」群 83.3%、「30 mL/min 以上 50 mL/min 未満」群 77.2%、「50 mL/min 以上 80 mL/min 以下」群 77.3%及び「80 mL/min 超」群 74.6%、Control active 群の各々 85.2%、78.2%、78.0%及び 77.2%であり、発現率に差はなく、Ccr 推定値と発現率の相関性はなかった [2.7.4.5.1.1.2.1.2 項参照]。

副作用発現率では、Control placebo 群で Ccr 推定値「30 mL/min 未満」群 50.0%、「30 mL/min 以上 50 mL/min 未満」群 22.8%、「50 mL/min 以上 80 mL/min 以下」群 28.0%、「80 mL/min 超」群 33.8%、Control active 群で各々 33.3%、34.6%、30.8%、26.3%であり、Ccr 推定値と発現率の相関性はなかった [2.7.4.5.1.1.2.1.2 項参照]。「30 mL/min 以上 50 mL/min 未満」群の Control placebo 群と Control active 群の発現率に差が認められたが（カイ 2 乗検定、 $p=0.0142$ ）、ほかの群に比べ Control placebo 群の「30 mL/min 以上 50 mL/min 未満」群で発現率が低かったためと考えられた。Control active 群の Ccr 推定値「30 mL/min 以上 50 mL/min 未満」群で最も発現率の高かった副作用は浮動性めまい 4.1%であり、次いで転倒・転落、血圧上昇、尿失禁及び高血圧が各 2.1%であったが [2.7.4.5.1.1.2.1.2 項参照]、いずれも重篤例はなかった [2.7.4.2.1.2.2.1 項参照]。

上述のとおり、国内の安全性解析対象において腎機能障害合併の有無別及び Ccr 推定値別の有害事象及び副作用の検討では、高度腎機能障害に該当する Ccr 推定値「30 mL/min 未満」群の症例数は少なかったものの、腎機能障害患者において安全性に特に問題はみられなかった。しかしながら、メマンチン塩酸塩は腎排泄型の薬物であり、腎機能障害患者における臨床薬理試験（IE1601 及び MEM-PK-02）の成績でも腎機能が薬物動態に影響を及ぼすとの結果が得られており [2.7.2.2.2.2.3 項参照]、腎機能障害患者について添付文書（案）の「慎重投与」に記載して注意喚起が必要と考えた。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、本邦においても同様の用法・用量が妥当と考えた。

#### 2.5.5.4.1.3 その他の合併症

国内の安全性解析対象において合併率の高かった高血圧、白内障及び高脂血症合併例での有害事象及び副作用を検討したところ、Control placebo 群と Control active 群の発現率に差を認めたものもあったが、各々の合併症を悪化させる所見は認められず、また、各々の「合併あり」群で「合併なし」群に比べて著しく発現率が高かった事象もなかったことから、これらの合併症はメマンチン塩酸塩の安全性に影響を及ぼさないと考えた [2.7.4.5.1.1.3

～2.7.4.5.1.1.5 項参照]。

#### 2.5.5.4.1.4 妊婦及び授乳婦、小児に対する安全性

国内臨床試験では妊婦（妊娠している可能性のある女性を含む）又は授乳期の女性への投与については除外基準として設定しており、投与例は報告されていない。非臨床試験の成績からこれらの患者への投与に関しては注意喚起が必要と考えた [2.5.5.2.1 項参照]。

なお、小児についても同様に AD の国内及び海外臨床試験で対象とされておらず、投与例は報告されていない。AD において使用例はなく、注意喚起が必要と考えた。

#### 2.5.5.4.2 外因性要因の影響

##### 2.5.5.4.2.1 食事の影響

臨床薬理試験（IE2201）で AD 患者にメマンチン塩酸塩を食後反復経口投与したときの血漿中メマンチン濃度の実測値と、臨床薬理試験（IE1302）で高齢者に空腹時単回経口投与したときの血漿中メマンチン濃度からシミュレーションした値はほぼ一致しており、メマンチン塩酸塩のバイオアベイラビリティは食事の影響を受けにくいと推察された [2.5.2.3 項参照]。また、海外における健康成人男女を対象とした臨床薬理試験（MEM-PK-01）で食事の影響を検討したところ、メマンチン塩酸塩のバイオアベイラビリティに影響はないことが示され、安全性においても問題はみられなかった [2.7.6.12 項参照]。メマンチン塩酸塩の投与に際し、安全性に関する食事の影響はないと考えた。

##### 2.5.5.4.2.2 薬物相互作用

*in vitro* 試験で OCT2 がメマンチン塩酸塩の排泄に関与するとの報告があり [2.7.2.3.4.2 項参照]、同一の腎尿細管カチオン輸送系により輸送されるシメチジンなどとの併用により、血漿中メマンチン濃度が増大し、安全性に影響する可能性がある。なお、メマンチン塩酸塩と同じ OCT2 で輸送されるメトホルミン（臨床薬理試験ではグルコバンス®（グリベンクラミド/メトホルミン塩酸塩配合剤）で実施）との併用時の薬物相互作用を評価した臨床薬理試験（MEM-PK-05）の結果では、それぞれの薬物動態に影響はみられておらず、安全性にも問題はなかった [2.7.6.15 項参照]。

臨床薬理試験（MRZ90001-9601）における尿 pH に関する検討で、塩化アンモニウムの併用により尿 pH を酸性状態にした場合には、メマンチンの CL/F は単独投与時の値よりやや大きく、炭酸水素ナトリウムの併用により尿 pH をアルカリ性状態にした場合には、メマンチンの CL/F は単独投与時の値と比べて大きく低下した [2.7.6.13 項参照]。安全性に問題はなかったものの、尿アルカリ化作用を有する薬剤（例えば、アセタゾラミド）との併用により、血漿中メマンチン濃度が増大する可能性がある。なお、尿アルカリ化は薬剤のほか、患者の臨床状態（例えば、尿細管性アシドーシス、重度の尿路感染症）などによっても変化する可能性がある。

臨床薬理試験（961201/Me. Me）におけるメマンチン塩酸塩と HCT/TA 配合剤の併用に  
関する検討で、メマンチン及び TA の各々の薬物動態に影響は認められなかったものの、  
機序は不明であるが、HCT の血漿中濃度は単独投与時の約 80%に低下した [2.7.6.16 項参  
照]。安全性に問題はなかったが、メマンチン塩酸塩との併用により、HCT の薬効に影響  
する可能性がある。

以上より、メマンチン塩酸塩と同一の腎尿細管カチオン輸送系により輸送される薬剤、  
尿アルカリ化作用を有する薬剤、HCT については、メマンチン塩酸塩と併用することによ  
り、相互作用を起こす可能性があり、注意喚起が必要と考えた。

そのほか海外でドネペジル塩酸塩、プロピオン塩酸塩、ワルファリンとの相互作用に  
関する検討がなされたが、メマンチン塩酸塩とこれらの薬剤の薬物動態に影響はなく、安  
全性にも問題はなかったことから [2.7.6.14, 2.7.6.17, 2.7.6.18 項参照]、特に注意喚起は必  
要ないと考えた。

#### 2.5.5.5 過量投与

国内臨床試験では過量投与の報告はない。海外市販後の使用経験においてメマンチン塩  
酸塩を 2000 mg 経口摂取した例が収集されており、中枢神経系に対する作用（昏睡、複視  
及び激越）を生じたが、対症療法、血漿交換により患者は回復したと報告されている。ま  
た、400 mg を経口摂取した例が収集されており、中枢神経系に対する作用（不穏、幻視、  
痙攣、傾眠、昏迷、意識消失など）を生じたが、患者は回復したと報告されている。

メマンチン塩酸塩の中毒や過量投与に対する特定の中和剤はなく、標準的な医療処置を  
適切に行うことが重要と考える。中枢神経系の刺激過剰の症状がみられた場合は、その症  
状に応じて慎重に治療を検討する必要がある。

なお、臨床薬理試験（MRZ90001-9601）における検討で、塩化アンモニウムの併用によ  
り尿 pH を酸性状態にした場合には、メマンチンの CL/F は単独投与時の値よりやや大きく、  
メマンチンの排泄に寄与する可能性がある [2.7.4.5.3 参照]。

#### 2.5.5.6 市販後データ

##### 2.5.5.6.1 曝露患者数

2008 年に EMEA に提出された定期的安全性最新報告書（Periodic Safety Update Report :  
PSUR） No.10 [資料番号 5.3.6.1] によると、欧州にて「やや高度から高度 AD」の適応症  
が承認された 2002 年以降、2008 年 9 月までの販売数量及び 1 日推奨用量から算出した推  
定曝露患者数は累積で約 330 万人・年（patient years：販売数量（mg）/20 mg・365（日））  
である [2.7.4.6.1 項参照]。

#### 2.5.5.6.2 有害事象

2002年の販売開始から2008年9月までに海外自発報告（文献情報を含む）として収集され、Merz社の安全性データベースに格納された重篤な有害事象は1001例2679件であった[2.7.4.6.2項参照]。主な事象は痙攣（103件）、転倒・転落（74件）、錯乱状態（57件）、攻撃性（51件）、激越（46件）、傾眠（36件）、大発作痙攣（33件）、失神（32件）、尿路感染（31件）で、痙攣、精神症状（錯乱状態、攻撃性、激越ほか）、失神が集積されているが、いずれも海外臨床試験でも認められているものであった。

また、死亡例は115例であった。死亡例における有害事象（399件）のうち、最も件数が多かったのは死亡（19件）であり、次いで脳血管発作（11件）、転倒・転落（8件）、尿路感染、腎不全及び心停止（各7件）、突然死、肺炎、自殺既遂及び呼吸困難（各6件）、激越、心筋梗塞及び攻撃性（各5件）などであった。

なお、安全性に関しては、欧州における販売開始から添付文書のType II variations（自主改訂）以外の措置はとられておらず、米国においても同様である[2.7.4.6.3項参照]。

#### 2.5.5.7 安全性のまとめ

非臨床試験における安全性薬理試験結果で、維持用量付近では問題となる可能性は低いと判断されたものの、中枢神経系への作用として痙攣増強作用が認められた。てんかん又は痙攣の既往のある患者について欧州における添付文書で注意喚起がなされていることから、本邦における添付文書（案）についても「慎重投与」に記載し、注意喚起する。

非臨床試験における薬物動態試験では、胎児及び乳汁中への移行、生殖機能及び受胎能試験で胎児及び出生児体重の低下が認められたことから、妊婦（妊娠している可能性のある女性を含む）又は授乳期の女性への投与に関しては添付文書（案）に記載して注意喚起する。

国内の安全性解析対象における安全性成績において、Control placebo群、Control active 10 mg/日群、Control active 20 mg/日群の安全性に差はなかった。メマンチン塩酸塩に特徴的な副作用として浮動性めまいなどの神経系障害があった。また、投与開始初期に多く認められた副作用は浮動性めまいであり、注意を要する副作用と考えられたため、添付文書（案）の「その他の副作用」のほか、「重要な基本的注意」にも記載し、注意喚起する。そのほか国内臨床試験でみられた主な事象についても添付文書（案）の「その他の副作用」に記載する。

また、欧州の添付文書に記載されている海外臨床試験における副作用発現状況について、国内臨床試験でも症例が集積している副作用は添付文書（案）に記載し、注意喚起する。

内因性要因として、国内の安全性解析対象における腎機能障害合併有無別の有害事象及び副作用発現率に差はなかった。腎機能障害の程度（Ccr 推定値別）と副作用発現率に相

関性もなく、認められた事象でも特に問題はみられなかった。腎機能障害患者への投与について臨床的に問題はないと考えたが、腎排泄型の薬物であり、臨床薬理試験（IE1601 及び MEM-PK-02）の成績でも腎機能が薬物動態に影響を及ぼすとの結果が得られていることから、腎機能障害患者への投与について添付文書（案）の「慎重投与」に記載して注意喚起する。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、本邦においても同様とし、高度腎機能障害患者への投与に関して「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載する。

肝機能障害患者への投与について、国内臨床試験、非臨床試験の結果からは、安全性のリスクを示唆する結果は得られなかった。米国で実施された臨床薬理試験（MEM-PK-15）でも、中等度肝機能障害患者及び肝機能正常患者の  $C_{max}$ 、AUC において両群間で有意差が認められず、中等度の肝機能障害はメマンチン塩酸塩の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆されている。ただし、本試験には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では、それぞれ高度肝機能障害患者への投与について注意喚起を行っている。本邦においても同様とし、高度肝機能障害患者への投与に関して「慎重投与」の項で注意喚起する。

そのほかの内因性要因として、妊婦（妊娠している可能性のある女性を含む）又は授乳期の女性への投与に関しては前述した。また、小児は AD を対象とした国内及び海外臨床試験とも対象にされておらず、添付文書（案）で注意喚起する。

メマンチン塩酸塩の薬理作用から、NMDA 受容体チャネル阻害作用を有する薬剤及びドパミン作動薬との薬物相互作用の可能性が考えられた。排泄機序からは、メマンチンと同一の腎尿細管カチオン輸送系により輸送される薬剤、尿アルカリ化作用を有する薬剤との薬物相互作用の可能性が考えられた。また、HCT に関しては機序不明であるものの相互作用を示唆する結果が得られている。NMDA 受容体チャネル阻害作用（アマンタジンなど）、ドパミン作動薬（レボドパなど）、腎尿細管カチオン輸送系により排泄される薬剤（シメチジンなど）、尿アルカリ化作用を有する薬剤（アセタゾラミドなど）及び HCT に関しては、添付文書（案）の「相互作用（併用注意）」に記載し、注意喚起する。なお、尿アルカリ化は薬剤のほか、患者の臨床状態（例えば、尿細管性アシドーシス、重度の尿路感染症）などによっても変化する可能性があるため、添付文書（案）の「慎重投与」に記載し、注意喚起する。

海外上市後の自発報告で認められ、症例が集積されている副作用のうち、痙攣、失神、精神症状（錯乱（状態）、激越、攻撃性など）については添付文書（案）の「重大な副作用」の項に、そのほかについては「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。

自動車の運転や機械の操作については、AD の病態自体の影響が大きいとは考えられるものの、メマンチン塩酸塩の副作用に浮動性めまい、傾眠などの神経系障害が認められており、これらの操作に影響を及ぼす可能性があるため、添付文書（案）の「重要な基本的注意」に記載して注意喚起する。

以上、AD 患者にメマンチン塩酸塩を投与した時の有害事象及び副作用の発現状況はプラセボを投与した場合と差はないことから、メマンチン塩酸塩の 20 mg/日投与は、適切な注意喚起を図ることにより、AD 患者への長期投与を含めた臨床使用において安全性に問題はないと考えた。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

メマンチン塩酸塩のベネフィットとリスクを以下に示す。

### 2.5.6.1 ベネフィット

#### 2.5.6.1.1 既存のAD治療薬とは異なる新しい作用機序を有する

メマンチン塩酸塩は、グルタミン酸若しくはアミロイドペータとグルタミン酸の併用により惹起された神経細胞傷害並びに NMDA 受容体チャネル活性化による LTP 形成障害を抑制しており [2.6.2.2.3.1.1, 2.6.2.2.3.1.2, 2.6.2.2.2.1 項参照]、これらの作用に基づいて記憶・学習障害などの AD の症状を抑制しうると考えられた。非臨床試験における *in vivo* の効力を裏付ける試験においても神経細胞保護作用及び学習障害抑制作用を示した [2.6.2.2.2.2.1, 2.6.2.2.3.1.2 項参照]。

本邦の AD の治療環境は欧米をはじめとする諸外国と異なり、AD の適応をもつ薬剤は AChEI のドネペジル塩酸塩のみのため、AD 治療の選択肢が限定されている。メマンチン塩酸塩は NMDA 受容体チャネル阻害作用を有しており、既存のドネペジル塩酸塩とは作用機序が異なることから、AD 治療における新たな選択肢になり、AD 治療の幅を広げる有用な薬剤になり得ると考えられる。

#### 2.5.6.1.2 ADの中核症状（認知機能障害）に対してプラセボに優る有効性を示す

国内主要 2 試験では、後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）の認知機能評価（SIB-J）<sup>1)</sup>の投与 24 週後のスコア変化量において、メマンチン塩酸塩の 10 mg/日群と 20 mg/日群に用量反応性が認められ、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間には有意差が認められた [2.7.3.2.1.1 項参照]。第III相試験（IE3501）に関しても、SIB-Jの投与 24 週後のスコア変化量において、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められた [2.7.3.2.1.2 項参照]。以上、メマンチン塩酸塩はSIB-Jにおいて、両試験で再現性良くプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められ、ADの中核症状である認知機能障害に対してプラセボに優る有効性を示した。また、SIB-Jのスコア変化量の経時的推移でもメマンチン塩酸塩 20 mg/日群はプラセボ群に比べて悪化の程度は小さく、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回り、認知機能障害の悪化を抑制した。

AD の根治療法がなく病態そのものの進行を抑制する薬剤が存在しない現状を考慮した場合、メマンチン塩酸塩 20 mg/日が AD の中核症状である認知機能障害の悪化を抑制していることが認知機能評価で示されたことは重要なことであると考えられる。また、AD 患者では認知機能障害が原因で周辺症状が二次的に出現することから、認知機能評価で示された認知機能障害の悪化の抑制は、このような二次的に出現する周辺症状の発現や悪化の抑制に繋がる可能性があると考えられる。

海外主要 3 試験（MRZ90001-9605 二重盲検期、MEM-MD-02 及び MEM-MD-01）でも、2 つの第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期及び MEM-MD-02）の認知機能評価（SIB）において、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められた

[2.7.3.2.2.1, 2.7.3.2.2.2 項参照]。

#### 2.5.6.1.3 ADの全般的臨床症状に対してプラセボを上回る有効性を示す

国内主要 2 試験では、後期第II相試験 (IE2101 二重盲検期) の全般的臨床症状評価 (CIBIC plus-J) <sup>2),3),4)</sup> において、メマンチン塩酸塩の 10 mg/日群と 20 mg/日群に用量反応性は認められなかったが、混合効果モデル (投与期間を通しての群間比較) では用量反応性が認められた。また、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差は認められなかったもののメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の悪化の程度は小さく、プラセボ群を上回った [2.7.3.2.1.1 項参照]。第III相試験 (IE3501) の全般的臨床症状評価 (Modified CIBIC plus-J) において、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の結果は後期第II相試験 (IE2101 二重盲検期) と同様であった [2.7.3.2.1.2 項参照]。以上、メマンチン塩酸塩は全般的臨床症状評価において、20 mg/日の用量でプラセボ群との間に有意差は認められなかったものの悪化の程度は小さく、プラセボ群を上回った。また、全般的臨床症状評価の経時的推移でもメマンチン塩酸塩 20 mg/日群はプラセボ群に比べて悪化の程度は小さく、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った。

海外主要 3 試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期、MEM-MD-02 及び MEM-MD-01) では、2 つの第 III 相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期及び MEM-MD-02) の全般的臨床症状評価 (CIBIC-plus) において、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められた (MRZ90001-9605 二重盲検期では OC 解析のみ) [2.7.3.2.2.1, 2.7.3.2.2.2 項参照]。

国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価に影響を及ぼした要因を検討したところ、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。一方、CIBIC-plusは、患者本人からの情報だけでなく介護者からの情報を含めて評価するように改良された評価方法であり [2.7.3.1.1.3.6.2 項参照]、中核症状、日常生活動作及びBPSDの3つの下位尺度からなるが、その評価は介護者からの患者情報に大きく依存する<sup>3)</sup>。患者のみの面接では、認知機能障害を主症状とするAD患者の評価において、日常生活面を評価することや面接時以外の様子を知ることが全く不可能であるため、評価に際しては介護者から正確な情報を得ることが極めて重要である<sup>5),6)</sup>。

このことを考慮すると、デイケア・デイサービスを利用している患者では、CIBIC-plusの評価に際して、患者を観察する時間が少ない介護者が選定されることにより患者の日常行動や状態像の情報量が不足し、またその正確性が損なわれることとなるため、「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ず、適切な評価が行えなかった」ものと考えられた。本邦において、介護サービスの状況を調査した報告<sup>6)</sup>によると (調査数：531 名)、認知症患者の介護サービスについてはデイケア・デイサービスを利用していることが多く (490 名)、介護者による患者の観察機会や観察時間は減少していることが示されており、この場合には、CIBIC-plusの評価のために必要な介護者からの情報量の減少を招き、情報の正確性にも影響を及ぼすことから、評価

が適切に実施できなくなる可能性が高いとされ、上記の考え方を裏付けている。更に、本邦では家族内で介護が分担されることが多く、その場合には個々の介護者の情報は十分でない可能性があることも同報告で述べられている。

国内主要 2 試験について、デイケア・デイサービスを利用していない患者のみを対象とした場合、両試験で共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められ [2.7.3.3.2.3.2 項参照]、この結果は、デイケア・デイサービスの利用率が低かった海外主要 3 試験の結果と類似していた。

#### 2.5.6.1.4 BPSD（認知症に伴う行動障害と精神症状）に対して有効性を示すという特徴を有する

国内主要 2 試験において、全般的臨床症状評価の下位尺度に設定したBPSDの評価スケールであるBehave-AD<sup>7),8),9)</sup>でメマンチン塩酸塩 20 mg/日がプラセボを上回り、LOCF解析では共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められた [2.7.3.3.2.2.1 項参照]。

近年、BPSDはその症状・障害から患者及び家族のQuality of life (QOL) を低下させ、臨床現場及び介護者の介護負担に影響を与えることで大きな問題になっている。また、AD患者が施設に入所する要因にもなり、BPSDを改善又はその発現を抑制することは在宅介護を継続する上で重要な要素である。BPSDに対する治療では、対症療法的に主に抗精神病薬が使用されているのが現状であるが、AD患者に使用した場合に死亡率が高くなることがFDAより報告されている<sup>10),11)</sup>。そのため、本邦においても抗精神病薬の使用上の注意に記載され（平成 21 年 1 月 9 日付 薬食安発第 0109002 号「使用上の注意」の改訂）、AD患者への使用は効能・効果の範囲外として注意喚起されている。

このような治療環境を考慮すると、メマンチン塩酸塩 20 mg/日が BPSD に対して有効性を示したことはメマンチン塩酸塩の臨床的意義のある特徴であると考えられた。

#### 2.5.6.1.5 長期投与においても効果は持続し安全性上の問題はみられない

後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）に引き続き長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期）を実施し、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）で用量反応性が認められた SIB-J、MMSE 及び FAST について、両試験で通算して 52 週間の経時的推移を検討した。その結果、非盲検拡張期投与 28 週後（二重盲検開始 52 週後）で、二重盲検期 20 mg/日－非盲検拡張期 20 mg/日群が他の群を上回った [2.7.3.6 項参照]。海外の長期投与試験（MRZ90001-9605 非盲検拡張期）での通算で 52 週間にわたるメマンチン塩酸塩 20 mg/日投与における SIB の結果も、国内の長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期）の SIB-J の結果と同様であった。以上、長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期及び MRZ90001-9605 非盲検拡張期）の結果、メマンチン塩酸塩 20 mg/日は 1 年間にわたる投与においても耐薬性が生じることなく効果は持続するものと考えられた。

長期投与における安全性については、AD を対象とした国内臨床試験データを併合した成績において、投与期間が1年を超える（2年以下）症例及び2年を超える（3年以下）症例はそれぞれ456例及び121例であったが、投与期間別の有害事象及び副作用発現率は投与期間が長いほど低く、長期投与における安全性について特に問題はみられなかった [2.7.4.2.1.1.4 項参照]。

これらのことより、メマンチン塩酸塩 20 mg/日は、1年間にわたる投与においても耐薬性が生じることなく効果は持続し、安全性においても十分な忍容性がある薬剤であると考えられた。

#### 2.5.6.1.6 海外での使用経験においても安全性に問題はみられない

メマンチン塩酸塩は米国及び欧州で AD を適応症として承認され、AD を適応症として 2010年9月現在、世界70カ国、AD以外の適応症を含めると現在世界82カ国で販売されている。欧州にて AD の適応で販売が開始された 2002年からの推定曝露患者数の累計は 330万人・年（patient years：販売数量（mg）／20 mg・365（日））と臨床現場での使用経験は豊富である。また、欧米での販売開始から添付文書の Type II variations（自主改訂）以外に安全性に起因する措置は取られておらず、臨床使用における安全性に重大な問題はみられていない。

### 2.5.6.2 リスク

#### 2.5.6.2.1 特徴的な副作用

国内臨床試験において、SOC別の副作用でプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の発現率に差がみられたのは、「神経系障害」（プラセボ群 3.5%、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 8.1%）及び「代謝および栄養障害」（プラセボ群 1.2%、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 3.5%）であった [表 2.7.4.2-3 参照]。「神経系障害」については海外臨床試験においても両群間に差がみられた（プラセボ群 8.5%、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群 12.1%） [表 2.7.4.2-7 参照]。「神経系障害」で最も多くみられた事象は国内及び海外とも浮動性めまいであり、浮動性めまいは比較的投与初期にみられるメマンチン塩酸塩に特徴的な副作用であった。

#### 2.5.6.2.2 投与開始初期の副作用

国内臨床試験は、第I相試験の結果及び海外での経緯を考慮し、開始用量 5 mg/日を1週間投与した後、1週間ごとに 5 mg/日ずつ維持用量（10 mg/日又は 20 mg/日）まで増量する漸増法で実施した（投与回数はいずれも1日1回）。ADを対象とした国内臨床試験データを併合した成績では、漸増期における副作用発現率でメマンチン塩酸塩群がプラセボ群より高く、特に浮動性めまいの発現率が高かった [2.7.4.2.1.1.3 項参照]。臨床的な忍容性に大きな問題はないが、中止等が必要となる場合があると考えられる。なお、初期の海外臨床試験<sup>(12),(13)</sup>において、投与開始初期に急速に血漿中メマンチン濃度を上昇させると、浮動性め

まい、頭痛が散見され、副作用発現率が高くなる可能性が示唆されたが、いずれも一過性で、無処置、本剤の減量又は中止により回復したとの報告がある。

これらのことより、メマンチン塩酸塩は、低用量（1日1回5mg）から開始し、観察を十分行いながら1週間に5mgずつ増量して維持用量（1日1回20mg）まで漸増する、及び投与開始初期に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、適切な処置を講じる必要がある。

#### 2.5.6.2.3 重篤な有害事象及び副作用

ADを対象とした国内及び海外の臨床試験データを併合した成績における重篤な有害事象及び副作用の発現率はメマンチン塩酸塩群とプラセボ群で差は認められなかった [2.7.4.2.1.2 項参照]。しかしながら、非臨床試験における安全性薬理試験の結果において、中枢神経系への作用として高用量投与で痙攣増強作用が認められた [2.6.2.1.2.1 項参照]。この作用は臨床薬効用量では問題となる可能性は低いと考えられたが、国内臨床試験において痙攣の報告があり [2.7.4.2.1.2.2.1 項参照]、また、海外市販後データでも当該事象が集積されていることから [2.7.4.6.2 項参照]、メマンチン塩酸塩投与の影響は否定できないと考える。

そのほか、国内及び海外臨床試験並びに海外市販後の使用経験において、失神、精神症状（激越、攻撃性、妄想、幻覚、錯乱、譫妄など）の副作用が報告されている。これらは原疾患であるADの症状の一部と考えられるものの、メマンチン塩酸塩投与の影響も否定できない。

#### 2.5.6.2.4 特別な集団に対するリスク

##### 2.5.6.2.4.1 腎機能障害患者

メマンチン塩酸塩は腎排泄型の薬物であり、腎機能障害患者では腎機能低下の程度に応じて $t_{1/2}$ が延長し、AUCが増加することが認められていることから、腎機能障害を有するAD患者に長期投与を行った場合には、血漿中メマンチン濃度が上昇することが考えられる [2.7.2.3.3.1 項参照]。したがって、腎機能障害を有するAD患者では、副作用発現のリスクが増大する可能性がある。

##### 2.5.6.2.4.2 妊婦、授乳婦及び小児

ADを対象とした国内及び海外臨床試験では、妊婦、授乳婦及び小児は対象から除外されており、メマンチン塩酸塩の使用経験はなく、安全性は確立していない。

##### 2.5.6.2.5 薬物相互作用

臨床薬理試験（MRZ90001-9601）での検討により、尿pHがアルカリ性になった場合にはメマンチンの排泄が遅延し、血漿中メマンチン濃度が上昇することが示されている [2.7.2.2.2.3.1 項参照]。したがって、アセタゾラミドなどの尿pHをアルカリ性にする薬剤

との併用により、メマンチンの排泄が遅れ血漿中濃度が増大する可能性がある。また、尿アルカリ化は患者の臨床状態（例えば、尿細管性アシドーシス、重度の尿路感染症）などによっても変化する可能性がある。更に、メマンチンは腎尿細管分泌により排泄されるため、これに関与するOCT2により排泄されるシメチジンなどの薬剤との併用で排泄競合し、メマンチンの排泄が遅れて血漿中濃度が増大する可能性がある<sup>14)</sup>。これらの場合には、副作用発現のリスクが増大する可能性がある。

薬理作用である NMDA 受容体チャネル阻害作用では、同じ作用を有するアマンタジン塩酸塩などの併用により、相互の作用が増強する可能性があるほか、NMDA 受容体チャネル阻害作用がドパミン遊離を促進させることが知られており、ドパミン作動薬（レボドパなど）との併用で、併用薬の作用を増強させる可能性がある。

そのほか、機序は不明であるものの、臨床薬理試験（961201/Me. Me）では、メマンチン塩酸塩と HCT を併用したとき、HCT の血漿中濃度は単独投与時に比べ約 80%に減少した [2.7.2.2.3.4 項参照]。両剤の併用により HCT の作用を減弱させる可能性がある。

#### 2.5.6.2.6 過量投与

国内臨床試験では過量投与の報告例はないが、海外市販後の使用経験で過量投与の報告があり、中枢神経系に対する作用（昏睡、複視、激越、不穏、幻視、痙攣、傾眠、昏迷、意識消失など）が認められた [2.7.4.5.3.1 項参照]。メマンチン塩酸塩の中毒や過量投与に対する特定の解毒剤はなく、投与を中止し、症状に応じて適切な対症療法等を行う必要がある。

#### 2.5.6.2.7 その他のリスク

自動車の運転や機械の操作については、メマンチン塩酸塩の副作用に浮動性めまい、傾眠などの神経系障害が認められており、これらの操作に影響を及ぼす可能性がある [2.7.4.5.6 項参照]。

#### 2.5.6.2.8 リスクに対処する添付文書（案）の記載

上述した国内及び海外で実施されたメマンチン塩酸塩の非臨床試験成績及び臨床試験結果に基づくリスクを勘案し、以下のとおり、用法・用量（案）及び使用上の注意（案）を設定した。

#### 用法・用量（案）

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（案）

(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。
- (3) 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。

## 使用上の注意（案）

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) てんかん又は痙攣の既往のある患者
- (2) 腎機能障害のある患者
- (3) 尿 pH を上昇させる因子（尿細管性アシドーシス、重症の尿路感染等）を有する患者
- (4) 高度の肝機能障害のある患者

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 通常、中等度及び高度アルツハイマー型認知症では、自動車の運転等危険を伴う機械の操作能力が低下することがある。また、本剤により、眠気、めまい等を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- (4) 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。

### 3. 相互作用（併用注意）

ドパミン作動薬、ヒドロクロロチアジド、腎尿細管分泌（カチオン輸送系）により排泄される薬剤、尿のアルカリ化を起こす薬剤、NMDA 受容体拮抗作用を有する薬剤

### 4. 重大な副作用

- (1) 痙攣
- (2) 失神、意識消失
- (3) 精神症状（激越、攻撃性、妄想、幻覚、錯乱、譫妄）

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

### 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

### 7. 過量投与

- (1) 症状（外国人における報告）

本剤 400 mg を服用患者において、不穏、幻視、痙攣、傾眠、昏迷、意識消失等が

あられ、また、本剤 2,000 mg 服用患者において、昏睡、複視及び激越があらわれ、それぞれ回復したとの報告がある。

## (2) 処置

過量投与に対する特異的な中和剤は知られていない。過量投与と考えられる症状がみられた場合には、投与を中止し、適切な対症療法等を行うこと。なお、尿の酸性化により、わずかに排泄が促進したとの報告がある。

### 2.5.6.3 ベネフィットとリスクのまとめ

メマンチン塩酸塩 20 mg/日の有効性について、国内主要 2 試験における認知機能評価 (SIB-J) では両試験で再現性良くプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められ、AD の中核症状である認知機能障害に対して有効性を示した。AD の根治療法がなく病態そのものの進行を抑制する薬剤が存在しない現状を考慮した場合、AD の中核症状である認知機能障害の悪化を抑制していることが認知機能評価で示されたことは重要なことと考えられる。また、AD 患者では認知機能障害が原因で周辺症状が二次的に出現することから、認知機能障害の悪化の抑制は、このような二次的に出現する周辺症状の発現や悪化の抑制に繋がる可能性があると考えられる。

全般的臨床症状評価 (CIBIC plus-J 及び Modified CIBIC plus-J) においては、国内主要 2 試験では有意差が認められなかったものの、メマンチン塩酸塩群の悪化の程度は小さく、プラセボ群を上回った。国内主要 2 試験の全般的臨床症状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、この要因が全般的臨床症状評価に必要な情報量又は情報の正確性に影響を及ぼし、「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ず、適切な評価が行えなかった」ものと考えられた。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、メマンチン塩酸塩の有効性に影響を及ぼしたのではないと判断した。また、デイケア・デイサービスを利用していない患者の場合では、両試験で共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められ、この結果は、デイケア・デイサービスの利用率が低かった海外主要 3 試験の結果と類似していた。これらを総合して、メマンチン塩酸塩 20 mg/日は日本人 AD 患者に対して有効性を示したと判断した。

安全性については、国内臨床試験の結果から良好な安全性プロファイルが確認されており、海外臨床試験及び海外市販後データの成績も同様であった。したがって、メマンチン塩酸塩は AD 患者への長期投与を含めた臨床使用において安全性に問題はないと考えた。

現在、欧米をはじめとする諸外国では AD 治療薬として、AChEI であるドネペジル塩酸塩、ガラントミン臭化水素酸塩及びリバスチグミン酒石酸塩の 3 剤並びに NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチン塩酸塩が広く臨床の場で使用されている。メマンチン塩酸塩は、2002 年に EMEA、2003 年に FDA より AD を適応として承認され、2010 年 9 月現在、世界 70 ヶ国 (AD を適応症として承認されている国) で主に中等度から高度 AD を適応として上市されており、

AChEIとは作用機序が異なることから、AChEIで効果が認められない又は不十分な患者にも効果が期待される薬剤である。そのため、海外ではメマンチン塩酸塩は治療初期から使用されることに加え、AChEIで効果が認められない場合や症状の進行に伴いAChEIの効果が不十分となってきた場合、また副作用のためAChEIを使用できない場合にメマンチン塩酸塩へ切り替えて使用されている。今日では、ドネペジル塩酸塩等のAChEIと並び、米国精神医学会のガイドライン（2007）<sup>15)</sup>及びハリソン内科学（17版）<sup>16)</sup>やセシル内科学（23版）<sup>17)</sup>等の成書等においてADの標準治療薬として位置付けられている。

ADの発症率は高齢になるにつれて高くなることから、本邦でも社会の高齢化に伴い、今後急速に患者数が増加することが予想されている<sup>18)</sup>。ADはその症状から、患者や家族のQOLの低下は著しく、家族への負担及び社会的経済的負担も大きい。これに対し、本邦におけるADの治療環境は欧米をはじめとする諸外国と異なり、ADの適応症をもつ薬剤は1999年に承認されたAChEIのドネペジル塩酸塩のみのため、AD治療の選択肢が限定されている環境である。また、2005年にヒューマンサイエンス振興財団により、医師を対象として行われた各種疾患の治療満足度と治療に対する薬剤の貢献度の調査結果によれば、ADの治療の満足度及び治療に対する薬剤の貢献度は共に10%以下であった<sup>19)</sup>。この数字は調査された疾患の中で最も低い値であり、臨床現場でのADに対する薬剤治療が未充足であることが示されている。

したがって、既存のドネペジル塩酸塩とは作用機序の異なるメマンチン塩酸塩は、本邦のAD治療における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られる。

## 2.5.7 参考文献

### 製品開発の根拠（2.5.1 項）の参考文献

- 1) Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends Neurosci.* 1987; 10(7): 299-302. [資料番号 4.3.2]
- 2) Masliah E, Alford M, DeTeresa R, Mallory M, Hansen L. Deficient glutamate transport is associated with neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1996; 40(5): 759-766. [資料番号 4.3.3]
- 3) Pomara N, Singh R, Deptula D, Chou JC, Schwartz MB, LeWitt PA. Glutamate and other CSF amino acids in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1992; 149(2): 251-254. [資料番号 4.3.4]
- 4) Csernansky JG, Bardgett ME, Sheline YI, Morris JC, Olney JW. CSF excitatory amino acids and severity of illness in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1996; 46: 1715-1720. [資料番号 4.3.5]
- 5) Coan EJ, Irving AJ, Collingridge GL. Low-frequency activation of the NMDA receptor system can prevent the induction of LTP. *Neurosci Lett.* 1989; 105: 205-210. [資料番号 4.3.8]
- 6) Izumi Y, Clifford DB, Zorumski CF. Low concentrations of N-methyl-D-aspartate inhibit the induction of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett.* 1992; 137: 245-248. [資料番号 4.3.9]
- 7) 秋山 治彦. アルツハイマー型認知症の病理. *日本臨牀.* 2008; 66 Suppl 1: 134-143. [資料番号 5.4.1]
- 8) 遠山 育夫, 木村 宏. 4. Alzheimer 病. In: 中村 重信編. 神経伝達物質 update—基礎から臨床まで. 改訂 3 版. 中外医学社; 1998. p. 194-201. [資料番号 5.4.2]
- 9) 北端 裕司, 吉益 文夫. 臨床症状と経過 特集アルツハイマー病. *総合臨牀.* 2002; 51(1): 47-53. [資料番号 5.4.3]
- 10) International Psychogeriatric Association. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) educational pack. Module 1. 1998: 1-13. [資料番号 5.4.4]
- 11) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study. *Neurology.* 1995; 45: 1161-1168. [資料番号 5.4.5]
- 12) 下方 浩史. 我が国におけるアルツハイマー病の疫学研究. *日本臨牀.* 2008; 66 Suppl 1: 23-27. [資料番号 5.4.6]
- 13) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second Edition; 2007: 1-85. [資料番号 5.4.7]

- 14) Bird TD, Miller BL. Chapter365 Dementia. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. editors. Harrison's principles of internal medicine 17th edition, Mc Graw Hill. 2008; 2536-2549. [資料番号 5.4.8]
- 15) Knopman DS. Chapter425 Alzheimer's disease and other dementias. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil Medicine 23rd Edition, Saunders Elsevier; 2007. p. 2667-2676. [資料番号 5.4.9]
- 16) 平成 17 年度 (2005) 国内基盤技術調査報告書－2015 年の医療ニーズの展望－. 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団; 2006; 109-133. [資料番号 5.4.10]
- 17) 新名 理恵, 本間 昭, 須貝 佑一, 河野 和彦, 石井 徹郎, 檜木 てる子, ほか. SIB 日本語版および改訂 ADCS-ADL 日本語版の信頼性・妥当性・臨床的有用性の検討. 老年精神医学雑誌. 2005; 16(6): 683-691. [資料番号 5.4.11]
- 18) Guidelines for the clinical evaluation of antidementia drugs, first draft. November 8, 1990. Food and Drug Administration. [資料番号 5.4.12]
- 19) Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease. EMEA Guideline London Sep 1997 CPMP/EWP/553/95 corrected. [資料番号 5.4.13]
- 20) Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. The Alzheimer's disease assessment scale: An instrument for assessing treatment efficacy. Psychopharmacol Bull. 1983; 19(3): 448-450. [資料番号 5.4.14]
- 21) Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1984; 141(11): 1356-1364. [資料番号 5.4.15]
- 22) Schneider LS, Olin JT. Clinical global impression of change: Clinical global impressions in Alzheimer's clinical trials. Int Psychogeriatr. 1996; 8(2): 277-290. [資料番号 5.4.16]
- 23) Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B, et al. Validity and reliability of the Alzheimer's disease cooperative study-clinical global impression of change. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997; 11 Suppl 2: S22-S32. [資料番号 5.4.17]
- 24) Panisset M, Roudier M, Saxton J, Boller F. Severe impairment battery. A neuropsychological test for severely demented patients. Arch Neurol. 1994; 51: 41-45. [資料番号 5.4.18]
- 25) Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, Saxton J, Schneider LS, Clark CM, et al. The severe impairment battery: Concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997; 11 Suppl 2: S51-S56. [資料番号 5.4.19]
- 26) 本間 昭, 朝田 隆, 新井 平伊, 一瀬 邦弘, 今井 幸充, 西川 隆, ほか. 老年期痴呆の全般臨床評価法－Clinician's Interview-Based Impression of Change plus-Japan (CIBIC plus-J) 解説と評価マニュアル－. 老年精神医学雑誌. 1997; 8(8): 855-869. [資料番号 5.4.20]

- 27) 本間 昭, 朝田 隆, 新井 平伊, 一瀬 邦弘, 今井 幸充, 西川 隆, ほか. 老年期痴呆の臨床評価法－変化に関する全体的評価とサイコメトリックテスト－. 老年精神医学雑誌. 1999; 10(2): 193-229. [資料番号 [5.4.21](#)]
- 28) 本間 昭, 甘利 雅邦, 植木 昭紀, 臼井 樹子, 繁田 雅弘, 田北 昌史, ほか. 老年期痴呆の全般臨床評価法－CIBIC plus-J の下位尺度評価実施上の留意点とワークシート補遺版の作成－. 老年精神医学雑誌. 2002; 13(8): 939-959. [資料番号 [5.4.22](#)]

生物薬剤学に関する概括評価（2.5.2 項）の参考文献

該当資料なし

通知・ガイドライン

- i) 平成9年12月22日医薬審第487号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」

臨床薬理に関する概括評価（2.5.3 項）の参考文献

- 1) Micuda S, Mundlova L, Anzenbacherova E, Anzenbacher P, Chladek J, Fuksa L, et al. Inhibitory effects of Memantine on human cytochrome P450 activities: prediction of *in vivo* drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004; 60: 583-589. [資料番号 5.4.23]
- 2) Busch AE, Karbach U, Miska D, Gorboulev V, Akhoundova A, Volk C, et al. Human neurons express the polyspecific cation transporter hOCT2, which translocates monoamine neurotransmitters, Amantadine, and Memantine. *Mol Pharmacol*. 1998; 54: 342-352. [資料番号 5.4.24]
- 3) Kimura N, Masuda S, Tanihara Y, Ueo H, Okuda M, Katsura T, et al. Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2005; 20(5): 379-386. [資料番号 5.4.25]
- 4) シンメトレル® (アマンタジン塩酸塩製剤) 添付文書. 2009年6月改訂 (第14版)  
ノバルティス ファーマ (株) [資料番号 5.4.27]

## 有効性の概括評価（2.5.4 項）の参考文献

- 1) Guidelines for the clinical evaluation of antidementia drugs, first draft. November 8, 1990. Food and Drug Administration. [資料番号 5.4.12]
- 2) Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease. EMEA Guideline London Sep 1997 CPMP/EWP/553/95 corrected. [資料番号 5.4.13]
- 3) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984; 34: 939-944. [資料番号 5.4.28]
- 4) 高橋 三郎, 大野 裕, 染矢 俊幸 訳. 痴呆 Dementia. DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル. 第1版. 医学書院; 1996. p. 147-157. [資料番号 5.4.29]
- 5) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "MINI-MENTAL STATE" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12: 189-198. [資料番号 5.4.30]
- 6) 森 悦朗, 三谷 洋子, 山鳥 重. 神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有用性. *神経心理学*. 1985; 1(2): 82-90. [資料番号 5.4.31]
- 7) Reisberg B, Ferris SH, Anand R, de Leon MJ, Schneck MK, Buttinger C, et al. Functional staging of dementia of the Alzheimer type. *Ann N Y Acad Sci*. 1984; 435: 481-483. [資料番号 5.4.32]
- 8) Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull*. 1988; 24(4): 653-659. [資料番号 5.4.33]
- 9) Sclan SG, Reisberg B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: Reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr*. 1992; 4 Suppl 1: 55-69. [資料番号 5.4.34]
- 10) 本間 昭. 痴呆の初期診断. *医学のあゆみ*. 1988; 145(5): 296-302. [資料番号 5.4.35]
- 11) 石井 徹郎, 本間 昭. 痴呆の診断 痴呆スケール. *Modern Physician*. 1998; 18(4): 357-362. [資料番号 5.4.36]
- 12) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982; 140: 566-572. [資料番号 5.4.37]
- 13) Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*. 1993; 43: 2412-2414. [資料番号 5.4.38]
- 14) Gelb DJ, St-Laurent RT. Alternative calculation of the global clinical dementia rating. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1993; 7(4): 202-211. [資料番号 5.4.39]
- 15) 小林 敏子. 痴呆の評価法シリーズ・VIII. CDR. 老年期痴呆. 1995; 9(1): 95-98. [資料番号 5.4.40]

- 16) Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. The Alzheimer's disease assessment scale: An instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull.* 1983; 19(3): 448-450. [資料番号 5.4.14]
- 17) Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1984; 141(11): 1356-1364. [資料番号 5.4.15]
- 18) Panisset M, Roudier M, Saxton J, Boller F. Severe impairment battery. A neuropsychological test for severely demented patients. *Arch Neurol.* 1994; 51: 41-45. [資料番号 5.4.18]
- 19) Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, Saxton J, Schneider LS, Clark CM, et al. The severe impairment battery: Concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997; 11 Suppl 2: S51-S56. [資料番号 5.4.19]
- 20) Ditzler K. Efficacy and tolerability of Memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research.* 1991; 41(II), 8: 773-780. [資料番号 5.4.41]
- 21) Görtelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research.* 1992; 42(II), 7: 904-913. [資料番号 5.4.42]
- 22) Jones RW, Bayer A, Inglis F, Barker A, Phul R. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily Memantine: A randomized, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007; 22(3): 258-262. [資料番号 5.4.26]
- 23) 新名 理恵, 本間 昭, 須貝 佑一, 河野 和彦, 石井 徹郎, 禰木 てる子, ほか. SIB 日本語版および改訂 ADCS-ADL 日本語版の信頼性・妥当性・臨床的有用性の検討. *老年精神医学雑誌.* 2005; 16(6): 683-691. [資料番号 5.4.11]
- 24) 本間 昭, 朝田 隆, 新井 平伊, 一瀬 邦弘, 今井 幸充, 西川 隆, ほか. 老年期痴呆の全般臨床評価法－Clinician's Interview-Based Impression of Change plus-Japan (CIBIC plus-J) 解説と評価マニュアル－. *老年精神医学雑誌.* 1997; 8(8): 855-869. [資料番号 5.4.20]
- 25) 本間 昭, 朝田 隆, 新井 平伊, 一瀬 邦弘, 今井 幸充, 西川 隆, ほか. 老年期痴呆の臨床評価法－変化に関する全体的評価とサイコメトリックテスト－. *老年精神医学雑誌.* 1999; 10(2): 193-229. [資料番号 5.4.21]
- 26) 本間 昭, 甘利 雅邦, 植木 昭紀, 臼井 樹子, 繁田 雅弘, 田北 昌史, ほか. 老年期痴呆の全般臨床評価法－CIBIC plus-J の下位尺度評価実施上の留意点とワークシート補遺版の作成－. *老年精神医学雑誌.* 2002; 13(8): 939-959. [資料番号 5.4.22]

- 27) Ferris SH, Mackell JA, Mohs R, Schneider LS, Galasko D, Whitehouse PJ, et al. A multicenter evaluation of new treatment efficacy instruments for Alzheimer's disease clinical trials: Overview and general results. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997; 11 Suppl 2: S1-S12. [資料番号 5.4.43]
- 28) Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997; 11 Suppl 2: S33-S39. [資料番号 5.4.44]
- 29) Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994; 44: 2308-2314. [資料番号 5.4.45]
- 30) 博野 信次, 森 悦朗, 池尻 義隆, 今村 徹, 下村 辰雄, 橋本 衛, ほか. 日本語版 Neuropsychiatric inventory－痴呆の精神症状評価法の有用性の検討－. *脳神経.* 1997; 49(3): 266-271. [資料番号 5.4.46]
- 31) Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982; 139(9): 1136-1139. [資料番号 5.4.47]
- 32) Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull.* 1988; 24(4): 661-663. [資料番号 5.4.48]
- 33) Van der Kam P, Mol F, Wimmers M. Beoordelingsschaal voor oudere patiënten (BOP): Bohn Stafleu Van Loghum. 1971. Dutch.  
(邦訳) BOP 高齢患者の評価尺度、総括書 [資料番号 5.4.49]
- 34) Diesfeldt HFA. Over de interpretatie van veranderingen in BOP-scores bij longitudinaal onderzoek van individuele patiënten. *Gerontologie.* 1981; 12(4): 212-217. Dutch.  
(邦訳) 長期調査における個々の患者の BOP スコア変化の解釈について [資料番号 5.4.50]
- 35) Diesfeldt HFA. De BOP tien jaar. *Gerontologie.* 1981; 12(3): 139-147. Dutch.  
(邦訳) BOP の 10 年 [資料番号 5.4.51]
- 36) Boothby H, Mann AH, Barker A. Factors determining interrater agreement with rating global change in dementia: The CIBIC-plus. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1995; 10: 1037-1045. [資料番号 5.4.52]
- 37) 中村 祐. 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. *老年精神医学雑誌.* 2010; 21(6): 685-694. [資料番号 5.4.53]

- 38) 本間 昭, 新名 理恵, 石井 徹郎, 長谷川 和夫. 老年期痴呆を対象とした精神機能障害評価票の作成. 老年精神医学雑誌. 1991; 2(10): 1217-1222. [資料番号 5.4.54]
- 39) International Psychogeriatric Association. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) educational pack. Module 1. 1998: 1-13. [資料番号 5.4.4]
- 40) Reisberg B, Borenstein J, Franssen E, Salob S, Steinberg G, Shulman E, et al. Behave-AD: A clinical rating scale for the assessment of pharmacologically remediable behavioral symptomatology in Alzheimer's disease. In: Altman HJ editor. Alzheimer's disease: Problems, prospects, and perspectives. 1987: 1-16. Plenum Press, New York and London. [資料番号 5.4.55]
- 41) Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. J Clin Psychiatry. 1987; 48(5): 9-15. [資料番号 5.4.56]
- 42) 朝田 隆, 本間 昭, 木村 通宏, 宇野 正威. 日本語版 BEHAVE-AD の信頼性について. 老年精神医学雑誌. 1999; 10(7): 825-834. [資料番号 5.4.57]

安全性の概括評価（2.5.5 項）の参考文献

該当資料なし

ベネフィットとリスクに関する結論（2.5.6 項）の参考文献

- 1) 新名 理恵, 本間 昭, 須貝 佑一, 河野 和彦, 石井 徹郎, 檜木 てる子, ほか. SIB 日本語版および改訂 ADCS-ADL 日本語版の信頼性・妥当性・臨床的有用性の検討. 老年精神医学雑誌. 2005; 16(6): 683-691. [資料番号 5.4.11]
- 2) 本間 昭, 朝田 隆, 新井 平伊, 一瀬 邦弘, 今井 幸充, 西川 隆, ほか. 老年期痴呆の全般臨床評価法—Clinician’s Interview-Based Impression of Change plus-Japan (CIBIC plus-J) 解説と評価マニュアル—. 老年精神医学雑誌. 1997; 8(8): 855-869. [資料番号 5.4.20]
- 3) 本間 昭, 朝田 隆, 新井 平伊, 一瀬 邦弘, 今井 幸充, 西川 隆, ほか. 老年期痴呆の臨床評価法—変化に関する全体的評価とサイコメトリックテスト—. 老年精神医学雑誌. 1999; 10(2): 193-229. [資料番号 5.4.21]
- 4) 本間 昭, 甘利 雅邦, 植木 昭紀, 臼井 樹子, 繁田 雅弘, 田北 昌史, ほか. 老年期痴呆の全般臨床評価法—CIBIC plus-J の下位尺度評価実施上の留意点とワークシート補遺版の作成—. 老年精神医学雑誌. 2002; 13(8): 939-959. [資料番号 5.4.22]
- 5) Boothby H, Mann AH, Barker A. Factors determining interrater agreement with rating global change in dementia: The CIBIC-plus. Int J Geriatr Psychiatry. 1995; 10: 1037-1045. [資料番号 5.4.52]
- 6) 中村 祐. 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. 老年精神医学雑誌. 2010; 21(6): 685-694. [資料番号 5.4.53]
- 7) Reisberg B, Borenstein J, Franssen E, Salob S, Steinberg G, Shulman E, et al. Behave-AD: A clinical rating scale for the assessment of pharmacologically remediable behavioral symptomatology in Alzheimer’s disease. In: Altman HJ editor. Alzheimer’s disease: Problems, prospects, and perspectives. 1987: 1-16. Plenum Press, New York and London. [資料番号 5.4.55]
- 8) Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer’s disease: Phenomenology and treatment. J Clin Psychiatry. 1987; 48(5): 9-15. [資料番号 5.4.56]
- 9) 朝田 隆, 本間 昭, 木村 通宏, 宇野 正威. 日本語版 BEHAVE-AD の信頼性について. 老年精神医学雑誌. 1999; 10(7): 825-834. [資料番号 5.4.57]
- 10) FDA Talk Paper. FDA issues public health advisory for antipsychotic drugs used for treatment of behavioral disorders in elderly patients. T05-13, April 11, 2005. [資料番号 5.4.58]

- 11) FDA ALERT. Information for healthcare professionals antipsychotics. June 16, 2008  
[資料番号 5.4.59]
- 12) Ditzler K. Efficacy and tolerability of Memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. 1991; 41(II), 8: 773-780.  
[資料番号 5.4.41]
- 13) Görtelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. 1992; 42(II), 7: 904-913.  
[資料番号 5.4.42]
- 14) Busch AE, Karbach U, Miska D, Gorboulev V, Akhoundova A, Volk C, et al. Human neurons express the polyspecific cation transporter hOCT2, which translocates monoamine neurotransmitters, Amantadine, and Memantine. *Mol Pharmacol*. 1998; 54: 342-352.  
[資料番号 5.4.24]
- 15) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second Edition; 2007: 1-85.  
[資料番号 5.4.7]
- 16) Bird TD, Miller BL, Chapter365 Dementia. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. editors. *Harrison's principles of internal medicine 17th edition*, Mc Graw Hill. 2008; 2536-2549.  
[資料番号 5.4.8]
- 17) Knopman DS. Chapter425 Alzheimer's disease and other dementias. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine 23rd Edition*, Saunders Elsevier; 2007. p. 2667-2676.  
[資料番号 5.4.9]
- 18) 下方 浩史. 我が国におけるアルツハイマー病の疫学研究. *日本臨牀*. 2008; 66 Suppl 1: 23-27.  
[資料番号 5.4.6]
- 19) 平成 17 年度 (2005) 国内基盤技術調査報告書－2015 年の医療ニーズの展望－. 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団; 2006; 109-133.  
[資料番号 5.4.10]