目次

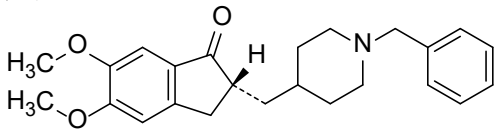
2.5 臨床に関する概括評価 9
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 目標適応症及び開発の根拠 9
2.5.1.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 9
2.5.1.1.2 AD の臨床的／病態生理学的特性 9
2.5.1.1.3 AD の疫学 10
2.5.1.1.4 AD の治療 10
2.5.1.1.5 試験を行ったことを支持する科学的、臨床的背景 12
2.5.1.2 臨床開発計画 13
2.5.1.2.1 海外での開発計画 13
2.5.1.2.2 国内での開発計画及び規制当局との協議 13
2.5.1.2.3 臨床データパッケージ 21
2.5.1.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 24
2.5.2.1 製剤開発 24
2.5.2.1.1 国内臨床開発で使用した製剤 24
2.5.2.2 生物薬剤学的試験 25
2.5.2.2.1 生物薬剤学的試験の概略 25
2.5.2.2.2 相対的 BA 25
2.5.2.2.3 残存量及び放出能 26
2.5.2.2.4 付着性 26
2.5.2.2.5 皮膚症状評価 27
2.5.2.3 生物薬剤学の結論 28
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 29
2.5.3.1 概括評価 29
2.5.3.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 29
2.5.3.1.2 臨床薬理試験 29
2.5.3.2 ヒト生体試料を用いた試験 30
2.5.3.2.1 分布 30
2.5.3.2.1.1 髄液への移行性 30
2.5.3.2.1.2 蛋白結合率 30
2.5.3.2.2 代謝 30
2.5.3.2.2.1 代謝に関するヒト P450 分子種の同定 30
2.5.3.2.2.2 皮膚における代謝 30
2.5.3.2.3 排泄 31
2.5.3.3 薬物動態 31

2.5.3.3.1 健康成人における薬物動態 31
2.5.3.3.2 用量比例性 32
2.5.3.3.3 内因性要因及び外因性要因 32
2.5.3.3.3.1 年齢 32
2.5.3.3.3.2 肝機能障害患者 33
2.5.3.3.3.3 腎機能障害患者 33
2.5.3.3.3.4 貼付部位 33
2.5.3.3.3.5 薬物相互作用 33
2.5.3.3.3.6 加温 33
2.5.3.4 薬力学 34
2.5.3.4.1 血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性 34
2.5.3.4.2 QT/QTc 間隔への影響 34
2.5.3.5 臨床薬理の結論 35
2.5.4 有効性の概括評価 36
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 36
2.5.4.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略 36
2.5.4.2 試験方法 37
2.5.4.2.1 試験デザイン 37
2.5.4.2.2 対象疾患 37
2.5.4.2.3 用法・用量及び投与期間 38
2.5.4.2.4 有効性評価項目及び方法 39
2.5.4.2.4.1 評価スケールの概要 40
2.5.4.2.5 有効性データの解析 40
2.5.4.2.5.1 解析対象集団 40
2.5.4.2.6 解析方法 41
2.5.4.2.6.1 主要評価項目 41
2.5.4.2.6.2 副次評価項目 41
2.5.4.3 有効性の結果 41
2.5.4.3.1 患者の内訳 41
2.5.4.3.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 44
2.5.4.3.3 市販後に使用が予想される患者集団との相違 48
2.5.4.3.4 有効性の結果 49
2.5.4.3.4.1 主要評価項目（24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量） 49
2.5.4.3.4.2 プラセボ対照試験（E2020 J081-161 試験）との差異 51
2.5.4.3.4.3 主な副次評価項目 51
2.5.4.3.5 部分集団における有効性 54

2.5.4.3.5.1 ChEI 投与歴の有無別の 24 週時における ADAS-Jcog の変化量（ChEI 前治療別） 55
2.5.4.3.5.2 ChEI 前治療薬別の 24 週時の ADAS-Jcog の変化量 56
2.5.4.3.6 切り替え時の有効性 57
2.5.4.4 長期投与時の有効性の持続及び耐薬性 58
2.5.4.4.1 軽度及び中等度 AD を対象とした非劣性試験+継続投与試験（試験番号 TK-023-0301、資料番号 5.3.5.1.1、評価資料） 58
2.5.4.4.2 高度 AD を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-023-0302、資料番号 5.3.5.2.1、評価資料） 60
2.5.4.5 有効性に基づく推奨用法・用量 62
2.5.4.6 有効性に関する結論 63
2.5.5 安全性の概括評価 65
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験 65
2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略 65
2.5.5.1.2 安全性の評価方法 66
2.5.5.1.3 安全性評価項目 67
2.5.5.1.4 有害事象の取扱い 67
2.5.5.2 曝露状況及び人口統計学的特性 67
2.5.5.2.1 曝露状況 67
2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 68
2.5.5.3 有害事象 68
2.5.5.3.1 有害事象の概要 68
2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象 70
2.5.5.3.2.1 比較的よく見られる有害事象 70
2.5.5.3.2.2 比較的よく見られる副作用 77
2.5.5.3.3 発現時期別の有害事象 78
2.5.5.3.4 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 113
2.5.5.3.4.1 死亡 113
2.5.5.3.4.2 その他の重篤な有害事象 115
2.5.5.3.4.3 その他の重要な有害事象 116
2.5.5.3.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 119
2.5.5.3.5.1 胃腸障害 119
2.5.5.3.5.2 皮膚及び皮下組織障害（貼付箇所のみ） 127
2.5.5.4 臨床検査結果の評価 136
2.5.5.4.1 血液学的検査 136
2.5.5.4.2 血液生化学検査 136
2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する観察項目 137
2.5.5.5.1 バイタルサイン 137

2.5.5.5.2 心電図及び QTc 間隔に及ぼす潜在的影響 138
2.5.5.6 特別な患者集団における安全性 139
2.5.5.6.1 部分集団での検討 139
2.5.5.6.2 特別な患者集団での検討 139
2.5.5.6.3 ChEI 前治療の有無での検討 139
2.5.5.6.4 ドネペジル塩酸塩からの切り替え 139
2.5.5.6.5 薬物相互作用 140
2.5.5.6.6 皮膚光感作性 140
2.5.5.6.7 妊娠及び授乳期の使用 140
2.5.5.6.8 過量投与 140
2.5.5.6.9 薬物乱用 140
2.5.5.6.10 離脱症状及び反跳現象 140
2.5.5.6.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 141
2.5.5.7 市販後データ 141
2.5.5.8 安全性に関する結論 141
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 145
2.5.6.1 治療の背景 145
2.5.6.1.1 疾患又は症状 145
2.5.6.1.2 現行の治療 145
2.5.6.2 ベネフィット 145
2.5.6.2.1 有効性 145
2.5.6.2.2 安全性 146
2.5.6.2.3 その他、服薬コンプライアンス及び利便性の向上等 149
2.5.6.3 リスク 149
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 150
2.5.6.5 補遺 151
2.5.7 参考文献 151

化学構造式一覧

用語	化学構造式一覧
ドネペジル	一般名（JAN）：ドネペジル／Donepezil 化学名（IUPAC）：(2*RS*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one 分子式：$C_{24}H_{29}NO_3$ 分子量：379.49 化学構造式：  及び鏡像異性体

用語及び略語一覧

略語	定義（英語）	定義（日本語）
Aβ	Amyloid β	アミロイドβ
ACh	Acetylcholine	アセチルコリン
AChE	Acetylcholine esterase	アセチルコリンエステラーゼ
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー型認知症
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale	アルツハイマー型認知症評価尺度の認知機能評価下位尺度
ADAS-Jcog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version	アルツハイマー病評定尺度-認知行動-日本版
ADL	Activities of Daily Living	日常生活動作
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable	投与時から最終測定時点（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ h}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of 24 hours quantifiable	投与時から 24 時間時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval on multiple dosing	反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUEC	Area under the effect-time curve	効果－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ（生物学的利用率）
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia	認知症の行動・心理症状
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CDR	Clinical Dementia Rating	臨床認知症尺度
ChEI	Cholinesterase inhibitor	コリンエステラーゼ阻害剤

略語	定義（英語）	定義（日本語）
CIBIC plus-J	Clinician's Interview-Based Impression of Change plus-Japan	臨床面接による認知症変化印象尺度
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度（トラフ値）
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DAD	Disability Assessment for Dementia	認知症機能障害尺度
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	精神障害／疾患の診断・統計マニュアル 第 5 版
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
LOCF	Last Observation Carried Forward	－
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MMSE	Mini Mental State Examination	ミニメンタルステイト検査
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
OC	Observed Case	－
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term	基本語
QTc	Corrected QT	補正 QT 時間
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TDD	Three-dimensional distance	3 ドメインを軸とした 3 次元プロットの原点からの距離
t_{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

製剤一覧

製剤名	製剤規格	製剤の種類
TK-023-14-A	ドネペジル [redacted] mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 [redacted] cm^2	試験製剤
TK-023-14-B	ドネペジル 27.5 mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 44 cm^2	試験製剤
TK-023-14-C	ドネペジル [redacted] mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 [redacted] cm^2（固定用シートを含まない）、固定用シート一体型	試験製剤
TK-023-14-D[a]	ドネペジル 27.5 mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 44 cm^2（固定用シートを含まない）、固定用シート一体型	試験製剤
TK-023 13.75 mg	ドネペジル 13.75 mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 22 cm^2（固定用シートを含まない）、TK-023 27.5 mg の製剤部分を 1/2 に裁断し、市販の固定用シートを使用	試験製剤
TK-023 27.5 mg[a]	ドネペジル 27.5 mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 44 cm^2（固定用シートを含まない）、固定用シート一体型	申請製剤
TK-023 55 mg	ドネペジル 55.0 mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 88 cm^2（固定用シートを含まない）、固定用シート一体型	申請製剤

a：TK-023-14-D と TK-023 27.5 mg は同じ組成で、固定用シートの耳幅（[redacted]mm→7 mm）のみ異なる

臨床試験一覧

試験番号	試験略称	試験名
E2022-J081-001	単回投与試験（単回投与経口製剤との比較）	E2022 経皮吸収型製剤の臨床第 I 相単回投与試験 [a]
E2022-J081-002	反復投与試験（単回投与経口製剤との比較）	E2022 テープ剤の臨床第 I 相反復貼付試験 [a]
E2022-J081-006	基剤の異なる製剤間の比較試験	E2022 テープ剤の現行製剤と新製剤間の比較検討 [a]
E2022-J081-003	貼付部位、貼付間隔検討試験（単回）	E2022 テープ剤の貼付部位及び同一箇所への貼付間隔検討試験 [a]
E2022-J081-007	一体型テープ剤の貼付部位（単回）、貼付間隔（反復）検討試験	E2022 テープ剤（固定用シート一体型 E2022 [redacted]mg 含有テープ剤）の貼付部位及び同一箇所への貼付間隔検討試験 [a]
TK-023-0108	反復投与試験（反復投与経口製剤との比較）	TK-023 の反復貼付による薬物動態試験
TK-023-0109	相対 BA 試験	TK-023 の反復貼付による薬物動態試験
TK-023-0110	線形性試験	TK-023 の反復貼付による線形性試験
TK-023-0111	貼付部位検討試験	TK-023 の貼付部位検討試験
TK-023-0112	貼付間隔検討試験	TK-023 の貼付間隔検討試験
TK-023-0301	軽度及び中等度 AD を対象とした非劣性試験+継続投与試験	TK-023 の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした第 III 相試験
TK-023-0302	高度 AD を対象とした長期投与試験	TK-023 の高度アルツハイマー型認知症を対象とした長期投与試験

a：E2022 はエーザイ株式会社との共同開発時の開発コード

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 目標適応症及び開発の根拠

2.5.1.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

申請医薬品である TK-023 は、ドネペジルを有効成分とする経皮吸収型製剤である。ドネペジル塩酸塩は経口製剤が既に市販（販売名：アリセプト®（以下、経口製剤））されており、TK-023 はそのフリー体を有効成分として含有する。ドネペジルは、ピペリジンを骨格とするアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤であり、アルツハイマー型認知症（AD）では、アセチルコリン（ACh）やグルタミン酸を含めた多くの神経伝達物質の伝達障害が知られている。AChE 阻害剤は、コリンエステラーゼ阻害剤（ChEI）により神経伝達障害を改善することによって、認知機能を改善すると考えられている [1), 2)]。

ドネペジル塩酸塩は、日本では 1999 年 10 月に 3 mg 及び 5 mg 錠が「軽度及び中等度 AD における認知症症状の進行抑制」を効能・効果として、2007 年には 10 mg 錠が「高度 AD における認知症症状の進行抑制」の効能・効果で、2014 年には「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」の効能追加が承認されている。

2.5.1.1.2 AD の臨床的／病態生理学的特性

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り、病理学的特徴として、老人斑［アミロイド β（Aβ)］の凝集・蓄積、神経原線維変化（細胞骨格タンパクであるタウの凝集・蓄積）の多発を特徴としている。老人斑は、新皮質連合野に出現し密度を増しつつ他の部位にも広がる。神経原線維変化は、海馬辺縁系に始まり、疾患の進行と共に広がる。老人斑及び神経原線維変化は、認知症ではない高齢者にも出現するが、AD 患者の場合は特に多数認められる [3)]。神経薬理学的な病態としては、ACh 作動性神経細胞に変性・脱落が生じるために脳内の ACh の減少が生じることが主たる病態である（コリン仮説)。ACh 作動性神経細胞の変性・脱落は AD の病態では最下流に位置し、症状の発現に最も密接に関係していると考えられている。この病態に対する ACh の分解を抑制する AChE 阻害剤が AD 治療薬として医療現場で主に使用されている [4)]。

AD の臨床症状は、緩徐な発症と持続的な認知機能の低下を特徴とする。認知機能障害のうち、最も中核的な症候は記憶障害で、近時記憶障害で発症することが多い。認知機能障害の全般重症度の指標として一般的に用いられているミニメンタルステイト検査（MMSE）では、1 年に平均 3.3～3.4 点ずつ減少していく経過をとる。また、疾患の進行とともに、認知機能障害に加えて意欲や感情の障害、妄想、幻覚、徘徊、興奮等の認知症の行動・心理症状（BPSD）が出現し、家族、介護者の負担となっている [5), 6)]。

AD の初期症状は主として記憶障害であり、それに続いて実行機能の障害、見当識障害、失行、失認等の症状が加わると、社会生活や日常生活に支障をきたすようになる。この段階で認知症と診断される。AD が進行すると、記憶障害の進行に加えて、手段的日常生活動作や基本的日常生活動作に障害が見られるようになる。AD の後期には、重度の日常生活動作（ADL）の低下に伴い、摂食・嚥下障害や肺炎、転倒・骨折等を併発し終末期を迎える [7)]。重症度の評価法である臨

床認知症尺度（CDR）の経過は、1 年ごとに CDR 0.5 の 65%が CDR 1 に、CDR 1 の 45%、CDR 2 の 33%に CDR の悪化が見られる。それぞれの年率の悪化は CDR sum of box では+3.9/+3.8、ADL スコアは-0.5/-1.3 である [5]。

AD 患者の服薬上の課題として、嚥下機能の低下により薬剤服用が困難となること等が挙げられる。嚥下障害は、服薬コンプライアンスの低下につながる [8]。また、疾患の特徴上、患者自身による服薬管理が困難な場合があり、服薬忘れや重複投与が生じ得るため、介護者による服薬管理が必要となることから、嚥下障害は介護負担の増大にもつながっている [8), 9)]。嚥下機能の低下により錠剤服用が困難な患者に対しては、口腔内崩壊錠や内服ゼリーが有用であり、高度の嚥下障害の患者に対しては、経口剤に比較して、経皮吸収型貼付剤がより患者及び介護者の負担を軽減できると考えられる。また、貼付剤は、薬剤の投与を視認することが可能であるため、内服薬の服用忘れや重複投与といった服用過誤のリスクを低減し得る剤形としても期待される。

2.5.1.1.3 AD の疫学

厚生労働省が実施した患者調査によると、AD の総患者数は、2005 年 17.6 万人、2008 年 24.0 万人、2011 年 36.6 万人、2014 年では 53.4 万人、2017 年では 56.2 万人と年々増加しており、2017 年のうち、男性は 15.0 万人、女性は 41.2 万人と報告されている [10)]。また、AD の有病率調査に基づく AD 患者数の将来推計は、各年齢層の認知症有病率が 2012 年以降一定と仮定した場合で 2025 年約 675 万人、2040 年約 802 万人、2060 年約 850 万人と推定されており、今後も年々増加すると予測されている [11)]。

2.5.1.1.4 AD の治療

国内では、経口製剤が 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を適応として承認され、さらに 2007 年 8 月には高度 AD の適応が承認された。2011 年には、ガランタミン臭化水素酸塩及びリバスチグミンが軽度及び中等度 AD 治療薬として承認され、さらにメマンチン塩酸塩が中等度及び高度 AD 治療薬として承認されたことにより、AD の適応症を有する治療薬は計 4 剤である（表 2.5.1.1.4-1 参照）。このうち、NMDA 受容体拮抗剤であるメマンチン塩酸塩を除き、他の 3 剤は、全て ChEI である。ChEI はその作用から下痢、嘔気、嘔吐、食欲不振等の胃腸障害を発現することが多く、NMDA 受容体拮抗剤は、めまい、便秘、頭痛等を発現することが多い。そのため、いずれの薬剤も副作用に注意しながら漸増する用法用量となっている。経皮吸収型の薬剤は軽度及び中等度 AD 患者に対するリバスチグミンのみで、高度 AD の治療薬としては経皮吸収型の薬剤は承認されていない。

表 2.5.1.1.4-1　既存の AD 治療薬

一般名 （商品名）	ドネペジル塩酸塩 （アリセプト®）	ガランタミン臭化水素酸塩 （レミニール®）	リバスチグミン （イクセロン®パッチ、 リバスタッチ®パッチ）	メマンチン塩酸塩 （メマリー®）
作用機序	AChE 阻害	AChE 阻害 nAChR アロステリック増強作用	AChE 阻害／BuChE 阻害	NMDA 受容体拮抗
適用	①軽～中等度 5 mg ②高度 10 mg	軽～中等度 24 mg	軽～中等度 18 mg	中等～高度 20 mg
用量	①3 mg（2 週） →5 mg ②5 mg（1 月） →10 mg	8 mg（1 月）→16 mg（1 月） →24 mg	①4.5 mg（1 月） →9 mg（1 月） →13.5 mg（1 月） →18 mg ②9 mg（1 月）→18 mg	5 mg（1 週）→10 mg（1 週）→15 mg（1 週）→20 mg
用法	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 1 回パッチ剤	1 日 1 回
半減期	70～80 時間	5～7 時間	3.4 時間	60～80 時間
最高濃度到達	3～5 時間	0.5～1 時間	8 時間	1～7 時間
代謝	肝臓 CYP2D6、3A4	肝臓 CYP2D6、3A4	主 CYP CYP による代謝少ない	腎排泄
剤形	錠、D 錠、細粒、 ゼリー、 ドライシロップ	錠、OD 錠、内用液	パッチ	錠、OD 錠、 ドライシロップ
承認年	1999 年	2011 年	2011 年	2011 年

［5.4.12 表 1 を改変］

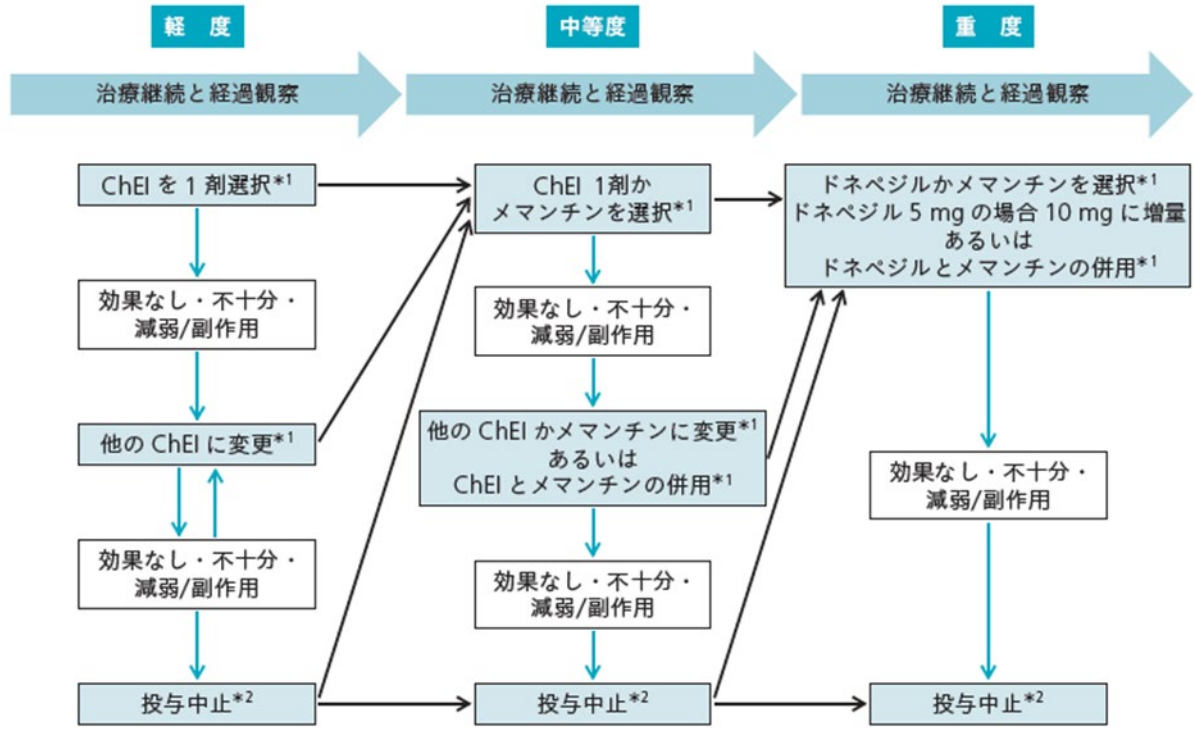
認知症疾患診療ガイドライン 2017[12]に記載されている AD の病期別の治療薬剤選択のアルゴリズムを図 2.5.1.1.4-1 に示した。治療アルゴリズムは、病期別に軽度、中等度、重度（以下、高度）に分けて、以下のように記載されている。

軽度 AD には、各薬剤の特徴を考慮して、ChEI のいずれか 1 剤を選択して投与する。効果がないか不十分、効果減弱、又は副作用で継続できなかった場合には、他の ChEI への変更を考慮する。

中等度 AD には、各薬剤の特徴を考慮して、ChEI の 1 剤かメマンチン塩酸塩を選択して投与する。効果がないか不十分、効果減弱、又は副作用で継続できなかった場合には、他の ChEI かメマンチン塩酸塩に変更、又は ChEI とメマンチン塩酸塩との併用がされていない場合には併用を考慮する。

高度 AD には、ドネペジル塩酸塩 5～10 mg、メマンチン塩酸塩、又は両者の併用を考慮する。いずれの薬剤も効果が認められない、又は副作用で継続できなかった場合には投与中止を考慮するが、薬剤の中断により認知機能低下が急速に進行する例があり、投与中止の判断は慎重に行う。

これらの既存の AD 治療薬 4 剤のうち、ドネペジル塩酸塩のみ、軽度～高度 AD の治療の第一選択薬となり得る。また、高度 AD の治療薬の剤形は経口製剤のみであり、嚥下困難等を有する患者に対して貼付剤の選択肢がない。



*1 ：薬剤の特徴と使用歴を考慮して選択。

*2 ：急速に認知機能低下進行例があり、投与中止の判断は慎重に。

図 2.5.1.1.4-1　病期別の治療薬剤選択のアルゴリズム

［5.4.12 図 1 を引用］

2.5.1.1.5　試験を行ったことを支持する科学的、臨床的背景

経口製剤は軽度及び中等度 AD 患者を対象としたプラセボ対照比較試験（以下、E2020-J081-161 試験、経口製剤初回承認申請資料）並びに高度 AD 患者を対象としたプラセボ対照比較試験（E2020-J081-231、2007 年 8 月 23 日承認時、経口製剤一部変更承認申請審査報告書）においてそれぞれプラセボに対する優越性が検証されている。

TK-023 はドネペジルを含有する経皮吸収型製剤であり、TK-023 27.5 mg の 1 日 1 回反復貼付により定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ h}$ が経口製剤 5 mg と同等になることを目的として設計されている。このように製剤設計された TK-023 は血漿中薬物濃度特徴として経口製剤と比べて緩徐に上昇することから経口製剤と異なり投与開始時の用量の漸増は設定していない。

国内の AD 治療ガイドラインでは、AD 治療薬として ChEI が第一選択薬として使用が推奨されている。軽度及び中等度 AD 治療薬の経皮吸収型製剤はリバスチグミンのみで、高度 AD の治療薬として経皮吸収型製剤は承認されていない。また、疾患の特徴上、AD 患者の服薬アドヒアランス低下が課題となっている。特に嚥下障害等により経口製剤の服薬が困難な患者に対しては、経口製剤に比べて容易に投与可能な貼付剤を選択することで服薬アドヒアランスの向上が期待される。さらに、経皮吸収型製剤は薬剤の投与を視認することが可能であるため、内服薬の服用忘れや重複投与といった服用過誤のリスクを低減し得る剤形としても期待される。

TK-023 は軽度～高度 AD を適応とし、患者・介護者負担を軽減できる AD 治療の新たな治療選択肢・剤形選択肢となり得る有用な治療薬と考えられる。

2.5.1.2 臨床開発計画

2.5.1.2.1 海外での開発計画

米国では、20[redacted] 年より帝國製薬株式会社（以下、帝國製薬）の米国法人である Teikoku Pharma USA, Inc.で、AD に対するドネペジル塩酸塩を含有する 1 週間 1 回 1 枚貼付剤（以下、ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤）の開発を行っていたが、20[redacted] 年に開発を中止した。

2.5.1.2.2 国内での開発計画及び規制当局との協議

国内での開発は、AD 患者及び介護者のニーズを充足するため、1 日 1 回 1 枚貼付剤をエーザイ株式会社及び帝國製薬で共同開発することを決定し、原薬としてドネペジル塩酸塩ではなくドネペジルフリー体を用いた貼付剤を開発した。

TK-023 の臨床開発計画は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との治験相談を行い、PMDA からの助言を得て計画した。

TK-023 の開発において、[redacted]相談（[redacted] 相談）を行い申請区分、国内臨床データパッケージ等の妥当性に関して助言を求めた。[redacted] 相談で示された PMDA 見解の概要を表 2.5.1.2.2-1 に示した。[redacted] 相談の[redacted]添付した。

表 2.5.1.2.2-1 [redacted] 相談の概要（[redacted]相談、
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日受付、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施）

[redacted]

[redacted] 相談の結果、[redacted]との助言を受け、[redacted]、追加の[redacted]相談（[redacted]）（[redacted] 相談）及び [redacted] 相談の[redacted]相談を行い、非劣性試験デザイン案、長期投与試験デザイン案及び臨床データパッケージの妥当性について助言を求めた。

[redacted] 相談、[redacted] 相談[redacted]相談で示された PMDA 見解の概要を表 2.5.1.2.2-2 及び表 2.5.1.2.2-3 に示した。[redacted] 相談の[redacted]添付した。

表 2.5.1.2.2-2 [redacted] 相談の概要［[redacted]相談（[redacted]）、
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施］

[redacted]

表 2.5.1.2.2-2 [redacted] 相談の概要［[redacted]相談（[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施］（続き）

[redacted]

表 2.5.1.2.2-3 [redacted] の[redacted]相談の概要（[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]

[redacted] 相談の後、[redacted]

その後、帝國製薬は単独開発で製剤改良を行い、健康高齢男性におけるドネペジル塩酸塩 5 mg 錠を対照とした TK-023（ドネペジル [redacted]mg 含有貼付剤）の反復貼付試験（TK-023-0108、5.3.3.1.6）

及びドネペジル塩酸塩 5 mg 錠を対照とした TK-023（ドネペジル [redacted]mg 及び 27.5 mg 含有貼付剤）との相対バイオアベイラビリティ（BA）を検討した相対 BA 試験（TK-023-0109、2.7.6.2.1）を実施した。この相対 BA 試験（TK-023-0109）で、定常状態の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ がドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と同等となる TK-023 27.5 mg（ドネペジル 27.5 mg 含有貼付剤）の製剤処方を決定した。また、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠に相当する TK-023 として、TK-023 27.5 mg と同一処方で製剤面積が 2 倍の TK-023 55 mg（ドネペジル 55.0 mg 含有貼付剤）について用量線形性を確認する健康高齢男性を対象とした線形性試験（TK-023-0110、2.7.6.2.2）を開始した。併せて、背部以外の貼付部位への貼付可能性を検討するための健康高齢男性を対象とした貼付部位検討試験（TK-023-0111、2.7.6.2.3）を計画した。

この TK-023 27.5 mg 及び TK-023 55 mg を用いた開発計画として、軽度及び中等度 AD を対象とした経口製剤との非劣性試験及びその継続投与試験、並びに高度 AD を対象とした長期投与試験を立案し、第 III 相試験の実施に係る[redacted]相談（[redacted]）（[redacted] 相談）を行い、[redacted]について助言を求めた。[redacted] 相談で示された第 III 相試験の PMDA 見解の概要を表 2.5.1.2.2-4 に示した。[redacted] 相談の[redacted]添付した。

表 2.5.1.2.2-4 [redacted] 相談の概要［[redacted]相談（[redacted]）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日受付、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施］

[redacted]

表 2.5.1.2.2-4 [redacted] 相談の概要［[redacted]相談（[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施］（続き）

[redacted]

表 2.5.1.2.2-4 [redacted]相談の概要［[redacted]相談（[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施］（続き）

[redacted]

[redacted]相談で示された PMDA 見解を踏まえ、軽度及び中等度 AD を対象としたドネペジル塩酸塩 5 mg 錠との非劣性試験及び継続投与試験（TK-023-0301）は以下のように再検討した。

（1） [redacted]

[redacted]

[redacted]

（2） [redacted]

[redacted]

（3） [redacted]

[redacted]

[redacted]相談の結果を踏まえ、以下の国内第 III 相試験 2 試験を計画した。

（1） 軽度及び中等度 AD を対象とした第 III 相試験で、TK-023 27.5 mg のドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する 24 週間の非劣性試験及び引き続き TK-023 27.5 mg を 28 週継続（通算して 52 週）貼付した際の安全性及び有効性を検討する継続投与試験（TK-023-0301、2.7.6.2.5 参照）

（2） 高度 AD を対象とした第 III 相試験で、TK-023 55 mg を 52 週間投与した時の安全性及び有効性を検討する非盲検の長期投与試験（TK-023-0302、2.7.6.2.6 参照）

なお、高度 AD 患者を対象とした長期投与試験（TK-023-0302 試験）に関する 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施の PMDA との[redacted]で、[redacted]確認した。

[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]相談）を行った。[redacted]相談で示された第 III 相試験の PMDA 見解の概要を表 2.5.1.2.2-5 に示した。[redacted]相談の[redacted]添付した。

表 2.5.1.2.2-5 [redacted] 相談の概要［[redacted]相談（[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施］

[redacted]

2.5.1.2.3　臨床データパッケージ

臨床データパッケージの一覧（評価資料）及び臨床データパッケージの一覧（参考資料）を表 2.5.1.2.3-1 及び表 2.5.1.2.3-2 に示した。

TK-023 の製剤処方の決定を目的に実施された相対 BA 試験（TK-023-0109）以前の製剤開発における国内第 I 相試験 6 試験及びパイロット試験として実施した貼付間隔検討試験（試験番号 TK-023-0112、資料番号 5.3.3.1.7）は参考資料とした。

本申請の臨床データパッケージ（評価資料）は、健康高齢男性を対象とした TK-023 の製剤処方を決定した相対 BA 試験（TK-023-0109）及び用法用量の設定根拠に使用する薬物動態試験（TK-023-0110、TK-023-0111）の国内第 I 相試験 3 試験に加え、軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023 27.5 mg とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠との 24 週間の非劣性試験及びその継続投与試験（TK-023-0301）、並びに高度 AD を対象とした TK-023 55 mg の長期投与試験（TK-023-0302）の国内第 III 相試験 2 試験の計 5 試験を評価資料とした。

また、上述の [redacted] 相談にて[redacted]とした[redacted]

表 2.5.1.2.3-1　臨床データパッケージ（評価資料）

試験の種類 試験番号		デザイン	対象	投与 期間	治験薬（剤形） 投与量、投与経路	資料番号 資料区分
第 I 相試験 TK-023-0109		非盲検	健康高齢 男性	17 日	TK-023（貼付剤） [redacted]mg、27.5 mg、経皮	5.3.1.2.1 評価資料
				21 日 [a]	ドネペジル塩酸塩（錠剤） 5 mg（開始 3 mg）、経口	
第 I 相試験 TK-023-0110		非盲検、クロスオーバー	健康高齢 男性	51 日	TK-023（貼付剤） 13.75 mg、27.5 mg、55 mg、 経皮	5.3.3.1.1 評価資料
第 I 相試験 TK-023-0111		非盲検、クロスオーバー	健康高齢 男性	34 日	TK-023（貼付剤） 13.75 mg、経皮	5.3.3.1.2 評価資料
第 III 相試験 TK-023-0301	二重盲検期	無作為化、実薬対照、 二重盲検、並行群間比較	軽度及び 中等度 AD	24 週 [b]	TK-023（貼付剤） 27.5 mg、経皮 ドネペジル塩酸塩（錠剤） 5 mg（開始 3 mg）、経口	5.3.5.1.1 評価資料
	非盲検期	非盲検、非対照		28 週	TK-023（貼付剤）、 27.5 mg、経皮	
第 III 相試験 TK-023-0302		非盲検、非対照	高度 AD	52 週	TK-023（貼付剤） 55 mg、経皮 （24 週以降で 27.5 mg への 減量可）	5.3.5.2.1 評価資料

a：ドネペジル塩酸塩 3 mg、7 日→5 mg、14 日の漸増

b：ドネペジル塩酸塩 3 mg、2 週→5 mg、22 週の漸増

表 2.5.1.2.3-2　臨床データパッケージ（参考資料）

試験の種類 試験番号		デザイン	対象	投与 期間	治験薬（剤形） 投与量、投与経路	資料番号 資料区分
第 I 相試験 E2022-J081-001		非盲検	健康成人 男性	2 日	E2022（貼付剤） [redacted]mg、[redacted]mg、[redacted]mg、経皮	5.3.3.1.3 参考資料
				単回	ドネペジル塩酸塩（錠剤） 5 mg、経口投与	
第 I 相試験 E2022-J081-002		無作為化、プラセボ対照、二重盲検	健康高齢 男性	17 日	E2022（貼付剤） [redacted]mg、プラセボ、経皮	5.3.4.1.1 参考資料
				単回	ドネペジル塩酸塩（錠剤） 5 mg、経口	
第 I 相試験 E2022-J081-006	コホート 1	非盲検	健康成人 男性	1 日	E2022（貼付剤） [redacted]mg、プラセボ、経皮	5.3.1.2.2 参考資料
	コホート 2	非盲検、クロスオーバー		2 日		
第 I 相試験 E2022-J081-003		非盲検、クロスオーバー	健康高齢 男性	4 日	E2022（貼付剤） [redacted]mg、経皮	5.3.3.1.4 参考資料
第 I 相試験 E2022-J081-007		非盲検、クロスオーバー	健康高齢 男性	4 日	E2022（貼付剤） [redacted]mg、経皮	5.3.3.1.5 参考資料
第 I 相試験 TK-023-0108		非盲検	健康高齢 男性	34 日	TK-023（貼付剤）、 [redacted]mg、経皮	5.3.3.1.6 参考資料
				21 日 [a]	ドネペジル塩酸塩（錠剤） 5 mg、経口	
第 I 相試験 TK-023-0112		非盲検	健康高齢 男性	45 日	TK-023（貼付剤） 13.75 mg、経皮	5.3.3.1.7 参考資料

a：ドネペジル塩酸塩 3 mg、7 日→5 mg、14 日の漸増

2.5.1.3　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

申請資料の評価資料である国内 5 試験は、すべてヘルシンキ宣言の精神に基づき、各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発

2.5.2.1.1 国内臨床開発で使用した製剤

TK-023 は固定用シートとの一体型貼付剤で、支持体、ドネペジル非含有粘着層、分離フィルム、ドネペジル含有粘着層、剥離ライナーから構成されている。国内での申請製剤の規格は主薬濃度 [redacted]%の同一の製剤処方（成分・分量）で、製剤 1 枚中にドネペジルを 27.5 mg 及び 55.0 mg を含有する製剤面積の異なる 2 種類がある。

評価資料とした国内臨床試験で用いた TK-023 の含有量及び面積を表 2.5.2.1.1-1 に示した。

TK-023 の製剤処方は 4 種類のプロトタイプの貼付剤（TK-023-14-A、B、C 及び D）とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の BA を確認する第 I 相試験の相対 BA 試験（TK-023-0109）において、定常状態でのドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と同等の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ を示し、かつ、付着性に優れている固定用シート一体型の TK-023-14-D をドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と同等の曝露量が得られる製剤処方として決定した。処方決定後、付着性の向上を期待し TK-023-14-D の固定用シートの耳幅を [redacted]mm から 7 mm に変更した TK-023 27.5 mg を申請製剤として採用した。TK-023 27.5 mg と同一処方で製剤面積が TK-023 27.5 mg の 2 倍の TK-023 55 mg、TK-023 27.5 mg の製剤部分を 1/2 に裁断した試験製剤（TK-023 13.75 mg）を用いて第 I 相試験の線形性試験（TK-023-0110）で、13.75 mg、27.5 mg 及び 55 mg の用量間の線形性が確認された。そのため、以降の第 I 相試験の貼付部位検討試験（TK-023-0111）では、試験製剤（TK-023 13.75 mg）を用いた。

TK-023 の処方検討段階の製剤開発では、基剤成分（[redacted]、[redacted]）、含有量（[redacted] mg、[redacted]mg、[redacted]mg、[redacted]mg、[redacted]mg）、製剤面積（[redacted]cm^2、[redacted]cm^2、[redacted]cm^2、[redacted]cm^2）、固定用シートの一体化等の異なる製剤を用いて臨床試験を実施した。これらの製剤を用いた国内第 I 相試験の 6 試験はすべて参考資料とした（表 2.5.1.2.3-2 参照）。

また、海外健康成人（米国）を対象としたドネペジル塩酸塩を経口及び経皮投与した際の血漿中代謝物を比較した試験（401108 試験、資料番号 5.3.2.3.2）ではドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤（ドネペジル塩酸塩 [redacted] mg/patch）を用いた。

表 2.5.2.1.1-1　国内臨床試験（評価資料）で用いた TK-023 の含有量及び面積

製剤仕様及び試験番号	試験製剤					申請製剤	
	TK-023-14-A	TK-023-14-B	TK-023-14-C	TK-023-14-D [a]	TK-023 13.75 mg[b]	TK-023 27.5 mg[a]	TK-023 55 mg
含有量（mg）	[redacted]	27.5	[redacted]	27.5	13.75	27.5	55.0
主薬濃度（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
面積（cm^2）	[redacted]	44	[redacted]	44	22	44	88
固定用シートの有無	無	無	有	有	有	有	有
固定用シート耳幅（mm）	－	－	[redacted]	[redacted]	7	7	7
TK-023-0109	○	○	○	○	－	－	－
TK-023-0110	－	－	－	－	○	○	○
TK-023-0111	－	－	－	－	○	－	－
TK-023-0301	－	－	－	－	－	○	－
TK-023-0302	－	－	－	－	－	○	○

a：TK-023-14-D と TK-023 27.5 mg は同じ組成で、固定用シートの耳幅（[redacted] mm→7 mm）のみ異なる
b：TK-023 13.75 mg は TK-023 27.5 mg の製剤部分を 1/2 に裁断し、市販の固定用シート（製造元：[redacted]）を用いた。

2.5.2.2　生物薬剤学的試験

2.5.2.2.1　生物薬剤学的試験の概略

生物薬剤学的試験の概要を表 2.5.2.2.1-1 に示した。

TK-023 の生物薬剤学的特性として、プロトタイプの試験製剤（TK-023-14-A、B、C 及び D）とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠との相対的 BA、その他、製剤中の残存量、放出能、付着性及び皮膚症状評価について、試験製剤（TK-023-14-D）及び申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）を用いて検討した。なお、貼付部位別の皮膚症状評価については試験製剤（TK-023 13.75 mg）を用いた。

表 2.5.2.2.1-1　生物薬剤学的試験の概要

試験番号	試験の目的／評価項目	対象	単回／反復投与期間	治験薬（剤形）投与量、貼付部位	資料番号 資料区分
TK-023-0109	貼付剤と経口製剤の比較／薬物動態、付着性、放出能、皮膚症状評価、安全性	健康高齢男性	反復 17 日	TK-023（貼付剤）[redacted]mg、27.5 mg、背部	5.3.1.2.1 評価資料
			反復 21 日 [a]	ドネペジル塩酸塩（錠剤）5 mg（開始 3 mg）	
TK-023-0110	用量線形性の検討／薬物動態（線形性）、付着性、放出能、皮膚症状評価、安全性	健康高齢男性	反復 51 日（17 日×3）	TK-023（貼付剤）13.75 mg[b]、27.5 mg、55 mg、背部	5.3.3.1.1 評価資料
TK-023-0111	貼付部位の影響／薬物動態、付着性、放出能、皮膚症状評価、安全性	健康高齢男性	反復 34 日（17 日×2）	TK-023（貼付剤）13.75 mg[b]、背部、上腕部、胸部	5.3.3.1.2 評価資料

a：3 mg、7 日間→5 mg、14 日間の漸増
b：TK-023 13.75 mg は TK-023 27.5 mg の製剤部分を 1/2 に裁断したものを試験製剤として用いた。

2.5.2.2.2　相対的 BA

ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する TK-023 の相対的 BA（TK-023-0109）は、定常状態（17 日間）のプロトタイプの貼付剤（TK-023-14-A、B、C 及び D）と定常状態（21 日間）のドネペジル

塩酸塩 5 mg 錠の曝露量を比較した。ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、TK-023-14-A、B、C 及び D（以下、同順）で、0.55（0.48～0.62）、0.78（0.66～0.92）、0.66（0.54～0.80）及び 0.79（0.67～0.92）であった。$AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、0.65（0.56～0.76）、0.90（0.76～1.06）、0.75（0.61～0.93）及び 0.96（0.82～1.12）であった。ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する TK-023-14-D（ドネペジル 27.5 mg 含有）の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比が 1 に近く、C_{max} は 0.8 程度と低かった。定常状態での TK-023-14-D（Day17）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の個体間変動（変動係数）は 23.9%及び 23.1%、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠（Day21）で 30.2%及び 26.6%と同程度であった。

また、TK-023-14-D 貼付時の血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付（Day1）後、24 時間（中央値）で C_{max} に達し、その後も緩やかに上昇を続け、血漿中トラフ濃度の推移から Day17 には定常状態に達したと考えられた。Day17 の TK-023-14-D 最終貼付後、24 時間（中央値）で C_{max} に達し、最終剥離後、$t_{1/2}$ は 83 時間（平均値）で緩やかに消失した。

ドネペジル塩酸塩錠（3 mg、7 日間→5 mg、14 日間）投与時の血漿中ドネペジル濃度は、初回投与（Day1）後、4 時間（中央値）で C_{max} に達し、その後も緩やかに上昇を続け、血漿中トラフ濃度の推移から Day21 には定常状態に達したと考えられた。Day21 の最終経口製剤を投与後、3 時間（中央値）で C_{max} に達し、$t_{1/2}$ は 74 時間（平均値）で緩やかに消失した。

血漿中ドネペジル濃度の経時推移から、TK-023-14-D はドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に比べ血漿中濃度の立ち上がりが緩やかであった。また、定常状態（Day17）の TK-023-14-D の血漿中ドネペジル濃度の平均値の最小値～最大値は、貼付前～貼付後 24 時間で 22.9 ng/mL～28.0 ng/mL であり、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の定常状態（Day21）でのトラフ濃度とピーク濃度の平均値の 21.9 ng/mL～35.2 ng/mL の間で推移していることが確認された（2.7.1.2.2 参照）。

2.5.2.2.3 残存量及び放出能

相対 BA 試験（TK-023-0109）及び線形性試験（TK-023-0110）で用いた試験製剤（TK-023-14-D）と申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）の最終貼付後 24 時間の使用済みテープに残存するドネペジル残存量を測定し、製剤のドネペジル含有量とドネペジル残存量の差から薬物放出能を算出した。

試験製剤（TK-023-14-D）並びに申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）のドネペジル残存量の平均値 ± 標準偏差は、各々21.4 ± 1.1 mg、21.1 ± 1.9 mg 及び 42.8 ± 2.7 mg で、含有量に比例して残存していた。

一方、最終貼付後 24 時間の使用済み貼付剤に残存するドネペジル量より算出した放出能の平均値 ± 標準偏差は、各々22.1 ± 4.0%、23.1 ± 6.7%及び 22.2 ± 5.0%で、含有量にかかわらず同程度であった（2.7.1.3.2 参照）。

2.5.2.2.4 付着性

相対 BA 試験（TK-023-0109）及び線形性試験（TK-023-0110）で、試験製剤（TK-023-14-D）と申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）の付着性を評価した。

製剤の付着性は 0～3 点のスコアによる評価（0 点：完全に付着している、1 点：完全に付着していないが、90%以上付着している、2 点：完全に剥離していないが、付着している部分が 90%未満、3 点：完全に剥離している）を行った。

貼付後 24 時間の試験製剤（TK-023-14-D）の 90%以上付着している（0 点+1 点）割合（%）は 84.8%で、申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）の 90%以上付着している割合（%）は 92.1%及び 82.9%であったことから、試験製剤及び申請製剤の付着性に問題はなかった（2.7.1.3.3 参照）。

2.5.2.2.5 皮膚症状評価

相対 BA 試験（TK-023-0109）及び線形性試験（TK-023-0110）で、試験製剤（TK-023-14-D）と申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）の皮膚に及ぼす影響を本邦基準に基づく皮膚科医による皮膚症状評価で検討した。

皮膚症状評価は、本邦基準（-：反応なし、±：軽度の紅斑、1+：紅斑、2+：紅斑+浮腫、丘疹、3+：紅斑+浮腫+丘疹+小水疱、4+：大水疱）[13), 14)]を用いて、ドネペジルを含む治験薬本体貼付箇所と固定用シート貼付箇所に区別して評価した。

治験薬本体貼付箇所の皮膚症状評価では、全ての被験者で軽度の紅斑（±）又は紅斑（1+）が認められた。紅斑（1+）は、試験製剤（TK-023-14-D）で 41.7%（5/12 例）、申請製剤の TK-023 27.5 mg で認められず、55 mg で 2.9%（1/34 例）に認められた。紅斑（1+）以上の皮膚症状は、有害事象と判断された。紅斑（1+）の発現割合と製剤のドネペジル含有量との関連性は認められなかった（2.7.1.3.4 参照）。

固定用シート貼付箇所の皮膚症状評価では、軽度の紅斑（±）が試験製剤（TK-023-14-D）で 50.0%（6/12 例）、申請製剤の TK-023 27.5 mg で 65.7%（23/35 例）、55 mg で 76.5%（26/34 例）に認められた。試験製剤（TK-023-14-D）では、紅斑（1+）が 16.7%（2/12 例）、紅斑+浮腫、丘疹（2+）が 8.3%（1/12 例）に認められた。申請製剤では、紅斑（1+）及び紅斑+浮腫、丘疹（2+）は認められなかった。紅斑（1+）以上の皮膚症状は、有害事象と判断された（2.7.1.3.4 参照）。

TK-023-0110 試験で申請製剤の含有量別発現時期別の皮膚症状評価に関する追加解析の結果、申請製剤の用量別の皮膚症状評価（件数）について、治験薬本体では軽度の紅斑（±）以上の発現率が TK-023 27.5 mg で 100%（582/582 件）、55 mg で 99.1%（546/551 件）であり、紅斑（1+）以上の発現が TK-023 27.5 mg では認められず、TK-023 55 mg で 1.6%（9/551 件）に認められた。固定用シートでは、軽度の紅斑（±）以上の発現率が TK-023 27.5 mg で 14.3%（83/582 件）、55 mg で 17.4%（96/551 件）であり、紅斑（1+）以上の発現は TK-023 27.5 mg 及び 55 mg ではともに認められなかった。

申請製剤の用量別の皮膚症状評価（例数）について、治験薬本体では軽度の紅斑（±）以上の発現率が TK-023 27.5 mg で 100%（35/35 例）、55 mg で 100%（34/34 例）であり、紅斑（1+）以上の発現が TK-023 27.5 mg では認められず、TK-023 55 mg で 2.9%（1/34 例）に認められた。固定用シートでは、軽度の紅斑（±）以上の発現率が TK-023 27.5 mg で 65.7%（23/35 例）、55 mg で 76.5%（26/34 例）であり、紅斑（1+）以上の発現は TK-023 27.5 mg 及び 55 mg ではともに認められなかった（2.7.1.3.4 参照）。

件数ベースでは治験薬本体で発現した皮膚症状は、1 日以内に TK-023 27.5 mg で 93.7%、55 mg で 84.0%が完全消失し、3 日以内に TK-023 27.5 mg で 99.4%、55 mg で 96.6%が完全消失した。固

定用シートで発現した皮膚症状は、1 日以内に TK-023 27.5 mg で 36.5%、55 mg で 51.5%が完全消失し、3 日以内に TK-023 27.5 mg で 70.6%、55 mg で 77.3%が完全消失した。皮膚症状の完全消失は、用量間（TK-023 27.5 mg と TK-023 55 mg）で差はなく、治験薬本体の方が固定用シートに比べ早かった。また、例数ベースでは治験薬本体で発現した皮膚症状は、3 日以内に TK-023 27.5 mg で 91.4%、55 mg で 79.4%が完全消失した。固定用シートで発現した皮膚症状は、3 日以内に TK-023 27.5 mg で 31.4%、55 mg で 44.1%が完全消失した（2.7.1.3.4 参照）。

貼付部位検討試験（TK-023-0111）で、試験製剤（TK-023 13.75 mg）の治験薬本体貼付箇所の皮膚症状評価において、全ての部位で軽度の紅斑（±）又は紅斑（1+）が認められた。背部では、紅斑（1+）が 37.5%（24/64 例）、紅斑+浮腫、丘疹（2+）が 4.7%（3/64 例）に認められ、上腕部の紅斑（1+）3.2%（1/31 例）及び胸部の紅斑（1+）23.3%（7/30 例）に比べて発現が多かった。紅斑（1+）以上の皮膚症状は有害事象と判断された（2.7.1.3.4 参照）。

2.5.2.3 生物薬剤学の結論

- 試験製剤（TK-023-14-D）の 1 日 1 回貼付とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠（開始 3 mg 錠）の 1 日 1 回経口投与は定常状態で同等の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ を示し、試験製剤（TK-023-14-D）がドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と同等の曝露量を示すことが推測された（2.7.1.3.1 参照）。
- 定常状態のドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する試験製剤（TK-023-14-D）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比は 0.79 及び 0.96 であった（2.7.1.3.1 参照）。
- 血漿中ドネペジル濃度の経時推移から、定常状態（Day17）の試験製剤（TK-023-14-D）の血漿中ドネペジル濃度の平均値の最小値～最大値は、貼付前～貼付後 24 時間で 22.9 ng/mL～28.0 ng/mL であり、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の定常状態（Day21）でのトラフ濃度とピーク濃度の平均値の 21.9 ng/mL～35.2 ng/mL の間で推移していることが確認された（2.7.1.2.2 参照）。
- TK-023 27.5 mg 及び TK-023 55 mg の最終貼付後 24 時間に製剤に残存するドネペジル濃度の平均値は 21.1 mg 及び 42.8 mg で、ドネペジルの放出能は両製剤とも 20%程度と考えられた（2.7.1.3.2 参照）。
- TK-023 27.5 mg 及び TK-023 55 mg の貼付後 24 時間に 90%以上付着している割合（%）は、各々92.1%及び 82.9%であった（2.7.1.3.3 参照）。
- 試験製剤（TK-023-14-D）及び申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）の皮膚症状評価では、試験製剤、申請製剤を問わず、軽度の紅斑又は紅斑のいずれかが全ての被験者で認められた。治験薬本体箇所で有害事象と判断された紅斑は TK-023-14-D 及び TK-023 55 mg で 41.7%（5/12 例）及び 2.9%（1/34 例）に認められ、TK-023 27.5 mg では認められなかった（2.7.1.3.4 参照）。
- 件数ベースでは治験薬本体で発現した皮膚症状は、1 日以内に TK-023 27.5 mg で 93.7%、55 mg で 84.0%が完全消失した。皮膚症状の完全消失は、用量間（TK-023 27.5 mg と TK-023 55 mg）で差はなく、治験薬本体の方が固定用シートに比べ早かった。例数ベースでは治験薬本体で発現した皮膚症状は、3 日以内に TK-023 27.5 mg で 91.4%、55 mg で 79.4%が完全消失した。固定用シートで発現した皮膚症状は、3 日以内に TK-023 27.5 mg で 31.4%、

55 mg で 44.1%が完全消失した（2.7.1.3.4 参照）。貼付部位別の試験製剤（TK-023 13.75 mg）の皮膚症状評価では、貼付部位を問わず、軽度の紅斑、紅斑又は紅斑+浮腫、丘疹のいずれかが全ての被験者で認められた。治験薬本体貼付箇所で有害事象と判断された紅斑は、背部、上腕部及び胸部で各々37.5%（24/64 例）、3.2%（1/31 例）及び 23.3%（7/30 例）であり、背部で紅斑の発現が多い傾向が見られた。また、背部では紅斑+浮腫、丘疹が 4.7%（3/64 例）で認められ、有害事象と判断された（2.7.1.3.4 参照）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 概括評価

2.5.3.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験としては、ヒト肝ミクロソーム及びヒト皮膚ミクロソームを用いたドネペジル塩酸塩の *in vitro* 代謝試験（B[redacted]001 試験、資料番号 5.3.2.2.1）及びヒト表皮モデルを用いた局所適用を想定したドネペジル塩酸塩の *in vitro* 代謝試験（401079 試験、資料番号 5.3.2.3.1）で検討した。これらに加えて、海外健康成人（米国）を対象としたドネペジル塩酸塩の単回経皮投与（ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤）及び反復経口投与した際の血漿中代謝物を同定し、経皮投与及び経口投与でのドネペジル塩酸塩の代謝経路を推定した（401108 試験、資料番号 5.3.2.3.2 参照）。これらの代謝試験結果より、ドネペジルの経皮投与では、経口投与と異なる経皮投与特異的な代謝物がヒトで生成する可能性は低いと考えられた。したがって、投与経路が異なる場合でも、新たな代謝物による毒性が発現する可能性は低く、経皮投与による分布及び排泄に関する試験、患者集団及び特殊な集団（肝又は腎機能障害）を対象とした試験、薬物相互作用試験、Thorough QT/QTc 試験は、経口製剤が有する情報で類推可能と考えられた（2.7.2.1 参照）。

2.5.3.1.2 臨床薬理試験

TK-023 の臨床薬理試験の概要を表 2.5.3.1.2-1 に示した。

TK-023 を日本人健康高齢男性に貼付した際の薬物動態は、試験製剤（TK-023 13.75 mg）及び申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）の用量間の線形性を確認した線形性試験（TK-023-0110、2.7.6.2.2）及び試験製剤（TK-023 13.75 mg）を用いた貼付部位（背部、上腕部及び胸部）の影響を検討した貼付部位検討試験（TK-023-0111、2.7.6.2.3）から検討した。

さらに、血漿中ドネペジルと赤血球中 AChE 阻害活性の相関について、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠とドネペジル [redacted]mg 含有貼付剤を用いた日本人健康高齢男性を対象とした反復貼付試験（単回投与の経口製剤との比較）（E2022-J081-002、2.7.6.2.4）で検討した。

表 2.5.3.1.2-1　臨床薬理試験の概要

試験番号	試験の目的／ 評価項目	対象	単回／ 反復 投与期間	治験薬（剤形） 投与量、貼付部位	資料番号 資料区分
TK-023-0110	用量線形性の検討／ 薬物動態（線形性）、 付着性、放出能、 皮膚症状評価、安全性	健康高齢男性	反復 51 日 （17 日 × 3）	TK-023（貼付剤） 13.75 mg [a]、27.5 mg、 55 mg、背部	5.3.3.1.1 評価資料
TK-023-0111	貼付部位の影響／ 薬物動態、付着性、放出能、 皮膚症状評価、安全性	健康高齢男性	反復 34 日 （17 日 × 2）	TK-023（貼付剤） 13.75 mg [a]、背部、上腕部、 胸部	5.3.3.1.2 評価資料
E2022-J081-002	貼付剤と経口製剤の比較／ 薬物動態、薬力学、 放出能、皮膚症状評価、 安全性	健康高齢男性	反復 17 日	TK-023（貼付剤） プラセボ、[redacted]mg、背部	5.3.4.1.1 参考資料
			単回	ドネペジル塩酸塩（錠剤） プラセボ、5 mg	

a：TK-023 13.75 mg は TK-023 27.5 mg の製剤部分を 1/2 に裁断したものを試験製剤として用いた。

2.5.3.2　ヒト生体試料を用いた試験

2.5.3.2.1　分布

2.5.3.2.1.1　髄液への移行性

米国でのドネペジル塩酸塩 5 mg 錠及び 10 mg 錠の反復投与試験では、脳髄液中濃度はそれぞれ 3.0 ± 1.2 ng/mL 及び 5.8 ± 1.2 ng/mL であり、その時の血漿中濃度に対する割合はそれぞれ 18.4 ± 7.1%及び 13.0 ± 2.4%、また 5 mg 錠及び 10 mg 錠の平均は 15.7%であった（経口製剤初回承認申請資料ヘ項 3 参照）。

2.5.3.2.1.2　蛋白結合率

In vitro 試験でのヒト血漿蛋白結合率は 88.9%であり、国内単回経口投与試験でのドネペジル塩酸塩 10 mg 錠群では、投与 3 時間後及び 8 時間後における血清蛋白結合率の平均は 92.6%であった（経口製剤初回承認申請資料ヘ項 2 及びヘ項 3 参照）。

2.5.3.2.2　代謝

2.5.3.2.2.1　代謝に関するヒト P450 分子種の同定

ヒト P450 発現系ミクロソームによる代謝試験の結果、主代謝物である M4（N-脱アルキル体）は主として CYP3A4 により、M1 及び M2（O-脱メチル体）は主として CYP2D6 により生成した。生体における各 P450 分子種の存在割合を加味すると、*in vivo* での塩酸ドネペジルの代謝クリアランスは主として CYP3A4 に起因していることが示唆された。（経口製剤初回承認申請資料ヘ項総括参照）。

2.5.3.2.2.2　皮膚における代謝

ヒト肝ミクロソーム及びヒト皮膚ミクロソームを用いたドネペジル塩酸塩の *in vitro* 代謝試験（試験番号 B[redacted]001、資料番号 5.3.2.2.1）の結果、ヒト皮膚ミクロソームでは NADPH 存在下又は非存在下にかかわらず代謝物は認められなかった（2.7.2.2.1.1 参照）。また、ヒト表皮モデルを用

いたドネペジル塩酸塩の *in vitro* 代謝試験（試験番号 401079、資料番号 5.3.2.3.1）では、ヒト表皮モデルへのドネペジル塩酸塩の適用において、ドネペジル塩酸塩で既に報告されている代謝物（M1、M2、M4 及び M6）が検出された。大部分は未変化体であったが、主要代謝物は M4 であった（2.7.2.2.1.2 参照）。

海外健康成人を対象とした *in vivo* 試験（試験番号 401108、資料番号 5.3.2.3.2）での経皮投与と経口投与での代謝物を比較した結果、投与経路（経口、経皮）にかかわらず、血漿中の代謝物プロファイルは類似しており、投与経路により代謝の影響がないことが示唆された（2.7.2.2.1.3 参照）。

ヒト表皮モデル及び血漿中の代謝物プロファイルから、経皮投与では N-脱アルキル化反応（M4）、N-酸化反応（M6）、O-脱メチル化反応（M1 及び M2）が確認され、経口製剤で既に報告されている代謝経路と同様であることが推定された [15), 16)]。

2.5.3.2.3　排泄

健康成人男子を対象にドネペジル塩酸塩 2 mg 錠を単回経口投与したとき、投与後 7 日目までに尿中に排泄された未変化体は投与量の 9.4%であり、代謝物を含めると 29.6%であった。また、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠の単回経口投与後、11 日目までに排泄された未変化体は尿中で 10.6%、糞中で 1.7%であった。未変化体及び代謝物を合計した尿中排泄率は 35.9%であり、糞中排泄率は 8.4%であった。ドネペジル塩酸塩 2 mg 錠の 21 日間反復経口投与において、投与終了後 18 日までに尿中に排泄された未変化体は 11.7%であった（経口製剤初回承認申請資料ヘ項 3 参照）。

2.5.3.3　薬物動態

2.5.3.3.1　健康成人における薬物動態

健康高齢男性を対象に TK-023 27.5 mg 及び 55 mg の 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した際の薬物動態プロファイルを評価した（TK-023-0110 試験）。

TK-023 27.5 mg 及び 55 mg の初回貼付時のドネペジルの薬物動態パラメーターを表 2.5.3.3.1-1 に示した。

TK-023 27.5 mg の初回貼付後の吸収は緩やかで、t_{max}（中央値）は 24 時間であり、C_{max}（平均値）は 3.6 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24\,h}$（平均値）は 41.2 ng·h/mL であった。

TK-023 55 mg の初回貼付後の吸収は緩やかで、t_{max}（中央値）は 24 時間であり、C_{max}（平均値）は 7.9 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24\,h}$（平均値）は 84.6 ng·h/mL であった。

表 2.5.3.3.1-1　TK-023 27.5 mg 及び TK-023 55 mg の初回貼付時のドネペジルの薬物動態パラメーター（TK-023-0110 試験）

製剤	製剤名	含有量（mg）	例数	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
申請製剤	TK-023 27.5 mg	27.5	33	3.592	41.24	24.00	－
	TK-023 55 mg	55.0	31	7.944	84.64	24.00	－

C_{max}、$AUC_{0\text{-}24\,h}$ 及び $t_{1/2}$ は平均値、t_{max} は中央値

［5.3.3.1.1　表 11.4-2 を改変］

TK-023 27.5 mg 及び 55 mg を 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した際の定常状態（Day17）のドネペジルの薬物動態パラメーターを表 2.5.3.3.1-2 に示した。

TK-023 27.5 mg の反復貼付後（1 日 1 回 1 枚 17 日間）の吸収は緩やかで、t_{max}（中央値）は 24 時間であり、C_{max}（平均値）は 25.5 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24\,h}$（平均値）は 557.5 ng/mL、$t_{1/2}$（平均値）は 81.5 時間であった。

TK-023 55 mg の反復貼付後（1 日 1 回 1 枚 17 日間）の吸収は緩やかで、t_{max}（中央値）は 24 時間であり、C_{max}（平均値）は 52.8 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24\,h}$（平均値）は 1153.5 ng·h/mL、$t_{1/2}$（平均値）は 75.9 時間であった。

表 2.5.3.3.1-2　TK-023 27.5 mg 及び 55 mg の定常状態のドネペジルの薬物動態パラメーター（TK-023-0110 試験）

製剤	製剤名	含有量（mg）	例数	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
申請製剤	TK-023 27.5 mg	27.5	33	25.464	557.48	24.00	81.54
	TK-023 55 mg	55.0	31	52.819	1153.49	24.00	75.86

C_{max}、$AUC_{0\text{-}24\,h}$ 及び $t_{1/2}$ は平均値、t_{max} は中央値

［5.3.3.1.1　表 11.4-2 を改変］

TK-023 27.5 mg 及び 55 mg を 17 日間反復貼付した際の累積性を初回及び定常状態の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比より検討した。

TK-023 27.5 mg の反復貼付時の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$）について、定常状態／初回貼付の幾何平均値の比は C_{max} で約 8 倍、$AUC_{0\text{-}24\,h}$ で約 16 倍であった。

TK-023 55 mg の反復貼付時の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$）について、定常状態／初回貼付の幾何平均値の比は C_{max} で約 7 倍、$AUC_{0\text{-}24\,h}$ で約 15 倍であった（2.7.2.3.1 参照）。

2.5.3.3.2　用量比例性

健康高齢男性を対象とした線形性試験（TK-023-0110）で、TK-023 13.75 mg、27.5 mg 又は 55 mg を 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した際の用量と C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の線形性をパワーモデルで検討した結果、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の傾き（95%信頼区間）は、いずれも 1.00（0.96～1.04）で、95%信頼区間が 1 を含むことから、定常状態の TK-023 は 13.75～55 mg の用量範囲で線形性が確認され、血漿中ドネペジルは用量に比例して増加すると考えられた（2.7.2.3.4 参照）。

2.5.3.3.3　内因性要因及び外因性要因

2.5.3.3.3.1　年齢

高齢者を対象にドネペジル塩酸塩 2 mg 錠を単回経口投与したときの薬物動態パラメーターは、消失半減期が 1.5 倍と健康成人と比較して有意に延長したが、C_{max}、t_{max} 及び AUC に有意差は認められなかった（経口製剤初回承認申請資料ヘ項 3 参照）。

2.5.3.3.3.2 肝機能障害患者

アルコール性肝硬変患者（米国）を対象にドネペジル塩酸塩 5 mg 錠を単回経口投与したとき、健康成人と比較して C_{max} が 1.4 倍高く有意差が認められたが、他の薬物動態パラメーターに有意差は認められなかった（経口製剤初回承認申請資料へ項 3 参照）。

2.5.3.3.3.3 腎機能障害患者

腎機能障害患者（英国）を対象にドネペジル塩酸塩 5 mg 錠を単回経口投与したときの薬物動態パラメーターには、健康成人と有意差は認められなかった（経口製剤初回承認申請資料へ項 3 参照）。

2.5.3.3.3.4 貼付部位

健康高齢男性を対象とした貼付部位検討試験（TK-023-0111）で、TK-023 13.75 mg を 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した際の背部と上腕部の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.03（0.96～1.11）及び 1.08（1.03～1.14）で、背部と胸部の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.03（0.96～1.11）及び 1.04（0.97～1.12）で、いずれも 1 に近く、かつ対数値の平均値の差の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である log（0.80）～log（1.25）［後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（薬食審査発 0229 第 10 号平成 24 年 2 月 29 日）］の範囲内に含まれることから、背部と上腕部及び胸部貼付時の薬物動態は同等であることが確認された（2.7.2.2.2.2 参照）。

2.5.3.3.3.5 薬物相互作用

ドネペジル塩酸塩とシメチジンの併用により、血漿中ドネペジル塩酸塩濃度の C_{max} 及び AUC は約 10%上昇したが、その上昇は 20%未満であり臨床的に問題とならない範囲と考えられた。

ドネペジル塩酸塩とジゴキシン、テオフィリン及びワルファリンの併用により、相互作用はないことが確認された（経口製剤初回承認申請資料へ項 3 参照）。

薬物相互作用試験は実施していないが、レビー小体型認知症の国内臨床試験（341 試験）において、抗パーキンソン病薬（レボドパ製剤、ドパミン作動薬）併用の有無別の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度を比較し、抗パーキンソン病薬が血漿中ドネペジル塩酸塩濃度に及ぼす影響を検討した結果、抗パーキンソン病薬併用の有無と血漿中ドネペジル濃度との関連は見られなかった（2014 年 9 月 19 日承認時、経口製剤承認申請資料 2.7.2.2.2.2 項参照）。

2.5.3.3.3.6 加温

ヒト摘出皮膚を用いた TK-023 27.5 mg の *in vitro* 薬物透過試験を実施した結果、累積透過量の平均値は、貼付部位の皮膚表面温度（試験温度）32℃では、投与 4、8、12、16、20 及び 24 時間後で、それぞれ 1.7、10.4、24.1、39.6、55.5 及び 70.9 μg/cm^2、試験温度 42℃では、投与 4、8、12、16、20 及び 24 時間後で、それぞれ 7.0、28.7、55.3、81.9、107.1 及び 130.1 μg/cm^2 であった。累積透過量は、経時的に増加し、試験温度 32℃に比べ、試験温度 42℃の方が多かった。

透過速度の平均値は、試験温度 32℃では、投与 2、6、10、14、18 及び 22 時間後で、それぞれ 0.4、2.2、3.5、3.9、4.0 及び 3.8 μg/cm^2/hr であり、試験温度 42℃では、投与 2、6、10、14、18 及

び 22 時間後で、それぞれ 1.8、5.4、6.7、6.7、6.3 及び 5.8 μg/cm^2/hr であった。透過速度の平均値は、試験温度 32℃では投与 14 時間後まで経時的に増加し、それ以降はほぼ一定であり、試験温度 42℃では投与 10 時間後まで経時的に増加し、それ以降はほぼ一定であり、試験温度 32℃に比べ、試験温度 42℃の方が高かった。

ヒト摘出皮膚を用いた *in vitro* 薬物透過試験で試験温度が高いことによる累積透過量及び透過速度が増加することについて、臨床使用時に皮膚表面が加温された場合に血漿中薬物濃度へ及ぼす影響を母集団薬物動態解析を用いて検討した。本解析に用いたモデルは、32℃及び 42℃におけるヒト摘出皮膚を用いた *in vitro* 薬物透過試験、及び TK-023 27.5 mg 及び 55 mg 反復貼付時の血漿中薬物濃度（TK-023-0109、2.7.6.2.1 及び TK-023-0110、2.7.6.2.2）を基に構築し、TK-023 反復貼付時の定常状態において、42℃ 12 時間加温という条件でシミュレーションを行った。C_{max} 及び AUC を算出した結果、加温時及び非加温時の C_{max} 及び AUC の比は、TK-023 27.5 mg でそれぞれ 1.1 及び 1.0 倍、TK-023 55 mg で 1.1 及び 1.0 倍であった（2.7.2.3.5.6 参照）。

2.5.3.4 薬力学

2.5.3.4.1 血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性

健康高齢男性を対象としたドネペジル塩酸塩 5 mg 錠とドネペジル [redacted]mg 含有貼付剤を用いた反復貼付試験（単回投与経口製剤との比較）（E2022-J081-002）でドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の単回投与とドネペジル [redacted]mg 含有貼付剤を 17 日間反復貼付した際の血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性の関係は E_{max} モデルに当てはまり、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与時のプロットとドネペジル [redacted]mg 含有貼付剤反復貼付時のプロットがほぼ同様の分布を示し、赤血球中 AChE 阻害活性と血漿中ドネペジル濃度の関係はドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と類似したプロファイルを示した（2.7.6.2.4 参照）。

この結果により、定常状態での血漿中ドネペジル濃度（$AUC_{0\text{-}24\,h}$）がドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と生物学的に同等になる製剤であれば同様な薬理活性を有することが支持された。

2.5.3.4.2 QT/QTc 間隔への影響

TK-023 は体循環血中に到達後の薬物動態は経口製剤と同様であることが *in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験により確認されたため、TK-023 の QTc リスクは経口製剤の安全性情報に基づき評価可能と考え、Thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。

経口製剤の安全性は 1996 年 11 月 25 日国際誕生日以降、臨床試験で 17000 例超、また累計販売錠剤数から推定される 115 億患者-日を超える推定曝露をもとに確立されている。

経口製剤の軽度及び中等度 AD を対象とした臨床試験成績（717 例）、製造販売後調査（使用成績調査 3240 例、特別調査 878 例）において QT 延長の報告は無く、高度 AD を対象とした国内臨床試験でも二重盲検試験で 0 件、継続長期投与試験において 189 例中 1 例（0.5%）のみで、国内で承認された 1999 年 10 月 8 日から 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日までに PMDA に報告された QT 延長の報告は、臨床試験で 9 件、製造販売後で 58 件である。

また、欧州版 3 年間定期報告に関連し、1996 年 11 月 26 日から 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日までの累積安全性データにおける QT 延長に関するレビュー報告書において、世界中から収集している安全性

データベースにおける QT 延長並びに Torsades de Pointes の報告頻度は 0.45/100000 患者-年と一般に高齢者で認める発症頻度と比べて高いものではない。報告された症例のいずれにおいても心脈管系疾患、低カリウム血症、QT 延長リスクのある薬剤の併用等、QT 延長の原因となるリスクを伴っていたこと、さらにドネペジル塩酸塩服用による心脈管系に対する影響を検討した試験において、ドネペジル塩酸塩が血圧、QRS 間隔及び QTc 間隔に影響しないことが確認され、心臓伝導速度を遅延する薬剤を併用する患者でも心拍数、ECG の変化は認められなかった。なお、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの報告頻度は 0.50/100000 患者-年であり、その後も報告頻度の傾向に変化は認められていない。

しかしながら、経口製剤の添付文書において、重大な副作用として QT 延長リスクに対する注意喚起をしていることから、TK-023 についても同様の注意喚起を行うことを予定している（2.7.2.4.1 参照）。

2.5.3.5 臨床薬理の結論

- ドネペジル塩酸塩のヒト皮膚ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験（試験番号 B[redacted]001、資料番号 5.3.2.2.1）では代謝物は認められなかった（2.7.2.2.1.1 参照）。
- ドネペジル塩酸塩のヒト表皮モデルを用いた *in vitro* 代謝試験（試験番号 401079、資料番号 5.3.2.3.1）及び海外健康成人（米国）を対象とした *in vivo* 代謝試験（試験番号 401108、資料番号 5.3.2.3.2）の血漿中の代謝物プロファイルから、N-脱アルキル化反応（M4）、N-酸化反応（M6）、O-脱メチル化反応（M1 及び M2）が確認され、経口製剤で既に報告されている代謝経路と同様であることが推定された [15), 16)]（2.7.2.2.1.2 及び 2.7.2.2.1.3 参照）。
- TK-023 27.5 mg 及び 55 mg を 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した際の血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付後、どちらの用量でも 24 時間（中央値）で C_{max} に達し、その後も緩やかに上昇を続け、血漿中トラフ濃度の推移から Day17 には定常状態に達したと考えられた。Day17 の最終製剤貼付後、いずれの用量でも 24 時間（中央値）で C_{max} に達し、最終剥離後、$t_{1/2}$ は 75.9～81.5 時間（平均値）で緩やかに消失した（2.7.2.2.2.1 参照）。
- TK-023 27.5 mg 及び 55 mg を 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した際の累積性について、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の定常状態／初回貼付の幾何平均値の比は、C_{max} 約 7～8 倍、$AUC_{0\text{-}24\,h}$ 約 15～16 倍であり、用量にかかわらず同様であった（2.7.2.3.1 参照）。
- TK-023 13.75 mg、27.5 mg 又は 55 mg を 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した際の用量と C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の線形性をパワーモデルで検討した結果、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の傾き（95%信頼区間）は、いずれも 1.00（0.96～1.04）で、95%信頼区間が 1 を含むことから、定常状態の TK-023 は 13.75～55 mg の用量範囲で線形性が確認され、血漿中ドネペジルは用量に比例すると考えられた（2.7.2.2.2.1 参照）。
- 薬物動態の内因性の影響因子を検討した結果、背部と上腕部及び背部と胸部貼付時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、いずれも 1 に近く、かつ対数値の平均値の差の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である log（0.80）～log（1.25）の範囲内に含まれることから、背部と上腕部及び胸部貼付時の薬物動態は同等であることが確認され、貼付部位は血漿中ドネペジル濃度に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.2 参照）。

- 累積透過量は、経時的に増加し、試験温度 32℃に比べ、試験温度 42℃の方が多かった。Flux は、試験温度 32℃では投与 14 時間後まで経時的に増加し、それ以降はほぼ一定で、試験温度 42℃では投与 10 時間後まで経時的に増加し、それ以降はほぼ一定であり、試験温度 32℃に比べ、試験温度 42℃の方が高かった（2.7.2.3.5.6 参照）。
- 血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性をドネペジル塩酸塩 5 mg 錠とドネペジル ■mg 含有貼付剤で検討した結果、E_{max} モデルに当てはまり、赤血球中 AChE 阻害活性と血漿中ドネペジル濃度の関係性はドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と類似していた（2.7.6.2.4 参照）。この結果により、定常状態での血漿中ドネペジル濃度（$AUC_{0\text{-}24\,h}$）がドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と生物学的に同等になる製剤であれば同様な薬理活性を有することが支持された。

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

2.5.4.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.4.1.1-1 に示した。

TK-023 の日本人 AD に対する有効性は、国内で実施した無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間比較試験である TK-023-0301 試験で、軽度及び中等度 AD を対象としてドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する TK-023 27.5 mg の非劣性試験（24 週間）を実施後、非盲検、非対照で実施した継続投与試験（28 週間）（TK-023-0301）の結果に基づき評価した。

高度 AD を対象とした TK-023 55 mg の有効性は、経口製剤において用量間（5 mg と 10 mg）の用量線形性（経口製剤初回承認申請資料）及び有効性の用量反応性（経口製剤初回承認申請資料及び2007年8月23日承認時、経口製剤一部変更承認申請審査報告書）が確認されていることと、TK-023 27.5 mg と 55 mg での用量線形性が確認されている（2.7.2.2.2.1）ことから、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する TK-023 27.5 mg の非劣性試験において、非劣性を検証することで、高度 AD 患者を対象とした TK-023 55 mg の有効性の推定は可能と考えた。高度 AD を対象とした非盲検、非対照の長期投与試験（TK-023-0302）では、TK-023 55 mg を 52 週間貼付した時の安全性を評価することを主目的とし、併せて有効性についても検討した。本項では、高度 AD を対象とした非盲検、非対照の長期投与試験（TK-023-0302）の有効性評価項目は副次評価として取り扱うこととした。

表 2.5.4.1.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験名 試験番号		デザイン	対象	投与期間	治験薬（剤形） 投与量、投与経路	有効性解析対象例	資料番号 資料区分
TK-023-0301	二重盲検期	無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間比較	軽度及び中等度 AD	24 週	TK-023（貼付剤） 27.5 mg、経皮 ドネペジル塩酸塩（錠剤） 5 mg（開始 3 mg）[a]、経口	FAS：173 例 PPS：150 例 FAS：165 例 PPS：134 例	5.3.5.1.1 評価資料
	非盲検期	非盲検、非対照		28 週	TK-023（貼付剤） 27.5 mg、経皮	FAS：338 例 PPS：279 例	
TK-023-0302		非盲検、非対照	高度 AD	52 週	TK-023（貼付剤） 55 mg、経皮（24 週以降で 27.5 mg への減量可）	FAS：63 例 PPS：50 例	5.3.5.2.1 評価資料

a：ドネペジル塩酸塩 3 mg、2 週→5 mg、22 週の漸増

2.5.4.2　試験方法

2.5.4.2.1　試験デザイン

軽度及び中等度 AD を対象とした非劣性試験+継続投与試験（TK-023-0301）（以下、TK-023-0301 試験）は、単盲検の観察期、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠を対照とした 24 週間の二重盲検期及び 28 週間の非盲検期から構成される（2.7.3.1.2 参照）。二重盲検期のデザインは対照薬のプラセボに対する優越性が検証されたプラセボ対照比較試験（以下、E2020-J081-161 試験）のデザインと同様になるように設定した。変更点は、ChEI の治療歴を有する患者の組入れを可能としたため、観察期としての 4 週間の wash out 期間の設定である。28 週間の非盲検期では、二重盲検期を終了した被験者を対象に TK-023 27.5 mg を 28 週継続（二重盲検期から通算して 52 週）貼付した際の安全性及び有効性を検討した。また、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠から TK-023 27.5 mg に切り替えて 28 週継続貼付した際の安全性及び有効性を検討した。

高度 AD を対象とした長期投与試験（TK-023-0302）（以下、TK-023-0302 試験）は、安全性の検討を主目的とした非盲検の長期投与試験で、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠を 3 箇月以上服薬している高度 AD を対象とした非盲検試験とした。ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠を服薬する 4 週間の観察期及び TK-023 55 mg を貼付する 52 週間の貼付期より構成される（2.7.3.1.2 参照）。ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠から漸増せずに TK-023 55 mg に切り替えて 52 週間貼付した際の安全性及び有効性を検討するデザインとした。

2.5.4.2.2　対象疾患

TK-023-0301 試験は対照薬であるドネペジル塩酸塩錠のプラセボに対する優越性が検証されたプラセボ対照比較試験（E2020-J081-161 試験）の対象と同様となるように、以下の診断基準及び疾患重症度とした。

- AD 診断：精神障害／疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）[17]により AD と診断され、Hachinski の脳虚血スコア [18]で 4 点以下の患者
- 疾患重症度：MMSE10～26 点、ABC 認知症スケール 71～100 点（CDR の 1 又は 2 に相当 [19]かつ ADAS-Jcog のスコアが 15 点以上の患者

TK-023-0302 試験はドネペジル塩酸塩 10 mg 錠に相当する TK-023 55 mg の長期安全性試験であることから、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠のプラセボに対する優越性が検証されたプラセボ対照比較試験（E2020-J081-231 試験）の対象集団と同様となるように、以下の診断基準及び疾患重症度とした。

- AD 診断：DSM-5[17]より AD と診断された患者
- 疾患重症度：MMSE1～12 点、ABC 認知症スケール 13～85 点［CDR の 2 又は 3（FAST[20]の 6 以上[21]）に相当[19]］の患者

前治療について、TK-023-0301 試験は ChEI の治療歴を有する患者を組入れ可能とし、TK-023-0302 試験はドネペジル塩酸塩のみならず、メマンチン塩酸塩を併用している患者を組入れ可能とした。

2.5.4.2.3　用法・用量及び投与期間

TK-023-0301 試験の用法・用量及び投与期間を表 2.5.4.2.3-1 に示した。

被験薬と対照薬の剤形が異なる非劣性試験のため、観察期及び二重盲検期は被験薬と識別不能なプラセボ貼付剤及び対照薬と識別不能なプラセボ錠のダブルダミーを用いて盲検性を確保した。4 週間の観察期はプラセボ貼付剤及びプラセボ錠を、24 週間の二重盲検期は TK-023 27.5 mg 及びプラセボ錠又はプラセボ貼付剤及びドネペジル塩酸塩 5 mg 錠（最初の 2 週間は 3 mg 錠）を経口及び経皮投与した。28 週間の非盲検期は TK-023 27.5 mg を経皮投与した。

ドネペジル塩酸塩錠は、添付文書の用法・用量に従い 3 mg から開始し、2 週間後に 5 mg に増量した。

表 2.5.4.2.3-1　用法・用量及び投与期間（TK-023-0301 試験）

<table>
<tr><th>期間</th><th>観察期
（4 週間）</th><th colspan="2">二重盲検期
（24 週間）</th><th>非盲検期
（28 週間）</th></tr>
<tr><td>週</td><td>-4～0</td><td>0～2</td><td>2～24</td><td>24～52</td></tr>
<tr><td rowspan="2">治験薬、投与量、投与方法（部位）</td><td rowspan="2">プラセボ貼付剤、1 日 1 回 1 枚、経皮投与（背部）
プラセボ錠、1 日 1 回 1 錠、経口投与</td><td colspan="2">TK-023 27.5 mg 群：
TK-023 27.5 mg、1 日 1 回 1 枚、経皮投与（背部）
プラセボ錠、1 日 1 回 1 錠、経口投与</td><td rowspan="2">TK-023 27.5 mg、1 日 1 回 1 枚、経皮投与（上腕部、胸部又は背部）</td></tr>
<tr><td>ドネペジル塩酸塩群：
ドネペジル塩酸塩 3 mg 錠、1 日 1 回 1 錠、経口投与
プラセボ貼付剤、1 日 1 回 1 枚、経皮投与（背部）</td><td>ドネペジル塩酸塩群：
ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠、1 日 1 回 1 錠、経口投与
プラセボ貼付剤、1 日 1 回 1 枚、経皮投与（背部）</td></tr>
</table>

TK-023-0302 試験の用法・用量及び投与期間を表 2.5.4.2.3-2 に示した。

4 週間の観察期はドネペジル塩酸塩 10 mg 錠を経口投与し、52 週間の貼付期は TK-023 55 mg を経皮投与した。

表 2.5.4.2.3-2　用法・用量及び投与期間（TK-023-0302 試験）

期間	観察期 （4 週間）	貼付期 （52 週間）	
週	-4～0	0～24	24～52
治験薬、投与量、投与方法（部位）	ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠、 1 日 1 回 1 錠、経口投与	TK-023 55 mg、 1 日 1 回 1 枚、経皮投与 （上腕部、胸部又は背部）	TK-023 55 mg、 1 日 1 回 1 枚、経皮投与 （上腕部、胸部又は背部）
用量の調整	不可	不可	医師の判断により 27.5 mg への減量可能。減量後に医師の判断により増量が必要と判断された場合は、増量可能。

2.5.4.2.4　有効性評価項目及び方法

AD を対象とした薬剤の有効性評価方法として、米国の認知症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン案[22]及び欧州の認知症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン案[23]より認知機能に加え、ADL 又は全般臨床症状の評価を行うことが世界的なコンセンサスとなっている。日本においても、検証的試験については認知機能に加え、ADL 又は全般臨床症状の評価に基づき有効性を示す必要があるとされている。なお、探索的な限られた試験規模、試験期間で実施する試験においては認知機能評価、ADL 評価又は全般臨床症状評価のいずれか一つを主要評価項目とし、その他を副次評価項目とすることも可能と考えられている[24]。

そのため、TK-023-0301 試験ではドネペジル塩酸塩 5 mg 錠のプラセボ対照比較試験（E2020-J081-161 試験）と同様に、プラセボとの優越性が検証された認知機能評価として ADAS-Jcog[25]を主要評価項目とした。E2020-J081-161 試験では、主要評価項目として全般臨床症状評価についても臨床面接による認知症変化印象尺度（CIBIC Plus-J）を改変した評価方法にて優越性が検証されていた。CIBIC Plus-J は介護者の情報をもとに判断する評価スケールであり、介護サービスの利用により介護者が患者の状態を観察する時間が減ることで、評価に必要な情報が減少し評価に影響があることが報告されている[26]。E2020-J081-161 試験実施時（1997 年～1999 年）は、介護保険制度が導入される前であり、介護サービスの利用は少なかった。一方で TK-023-0301 試験の実施時期（20[redacted] 年）は 2006 年の介護保険改正により介護サービスだけではなく介護予防サービスも普及している状況であり、20[redacted] 年度（[redacted]年 5 月～4 月）の介護予防サービス又は介護サービスを一度でも受給したことのある年間実受給者数は 597 万人となっており[27]、これは 20[redacted] 年の高齢者（65 歳以上）の総人口の 3588 万人のおよそ 17%に相当する[28]。これらの介護サービスの普及状況による変化、並びに CIBIC Plus-J そのものではなく改変したもので評価していたことから、TK-023-0301 試験では CIBIC Plus-J を用いた全般臨床症状評価は困難であると考え、CIBIC Plus-J の下位尺度である ADL の評価として DAD[29]を副次評価項目として設定した。また、全般臨床症状評価として ABC 認知症スケール[19]を副次評価項目として設定した。ABC 認知症スケールは 2018 年に中村らが提唱した評価スケールで、ADL、BPSD 及び認知機能（Cognitive function）の 3 ドメインから構成されており、AD の包括的評価（合計スコア）のみならず、ドメインごとの評価も可能で、3 ドメインを軸とした 3 次元プロットの原点からの距離（TDD）を用いた重症度も評価可能な評価スケールである。認知症のスクリーニングにも使用でき、重症度にかかわらず AD の症状を経時的に評価できる。また、AD 治療薬の検証試験で用いられている評価スケール（DAD、NPI-D、MMSE、CDR）と相関が認められており、評価に要する時間は約 10 分で他の

評価スケールに比べて評価者の負担が軽減できることから、全般臨床症状評価として ABC 認知症スケールを使用した。

TK-023-0302 試験では長期投与時の安全性評価が主目的であることから、有効性に対しては評価者負担の少ない認知機能及び全般臨床症状の経時的な評価を設定した。認知機能評価として MMSE[30]を用いた。MMSE は日常診療の場でも用いられ、国際的に最も広く用いられる質問式の簡易認知機能検査であることから有効性評価指標として設定した。また、全般臨床症状評価として ABC 認知症スケールを設定した。

2.5.4.2.4.1 評価スケールの概要

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で用いた評価スケールの概要を表 2.5.4.2.4-1 に示した。

表 2.5.4.2.4-1 評価スケールの概要

評価領域	項目	情報提供者	定義	使用した試験番号
認知機能	ADAS-Jcog	患者	ADAS-Jcog は、認知機能の評価尺度で、単語再生、口頭言語能力、言語の聴覚的理解、自発話における換語交換、口頭命令に従う、手指及び物品呼称、構成行為、観念運動、見当識、単語再認、テスト教示の再生能力の 11 項目からなり、合計スコアで認知機能を評価する。合計スコアは 0～70 点で合計スコアが高いほど障害度が高い。	TK-023-0301
	MMSE	患者	MMSE は、認知障害の程度を測定する簡便な認知機能検査で、時間の見当識、場所の見当識、記銘、注意と計算、再生、物品名の想起、復唱、口頭命令／書面命令への実行能力、図形模写を評価する。合計スコアは 30 点となり、合計スコアが低いほど障害の程度が大きい。	TK-023-0302
日常生活動作	DAD	介護者	DAD は ADL の評価尺度で、40 項目からなり、各項目に関して介護者が手助けを促すことなく自発的に実施したか否かを 3 段階（はい：1 点、いいえ：0 点、該当せず）で評価し、合計スコアを算出する。該当せずとされた質問項目を除いた項目数を 100 として合計得点の割合を求める。スコアは 0～100（%）でスコアが低いほど障害度が高い。	TK-023-0301
全般臨床症状	ABC 認知症スケール	介護者	ABC 認知症スケールは、ADL、BPSD 及び認知機能の 3 ドメインから構成されており、13 項目（ADL：6 項目、BPSD：3項目、認知機能：4項目）を介護者からの問診により、9 段階の合計スコア 13～117 点で評価する。スコアが低いほど障害度が高い。	TK-023-0301 TK-023-0302

2.5.4.2.5 有効性データの解析

2.5.4.2.5.1 解析対象集団

TK-023-0301 試験では、有効性解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）及び治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）とし、PPS を主要な解析とした。

TK-023-0302 試験では、有効性解析対象集団は FAS 及び PPS とし、FAS を主要な解析とした。

2.5.4.2.6 解析方法

2.5.4.2.6.1 主要評価項目

主解析は、PPS を対象に TK-023-0301 試験の主要評価項目である二重盲検期 24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量及び治療群を独立変数とした共分散分析モデルに基づき、TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群の最小二乗平均値の差（TK-023 27.5 mg - ドネペジル塩酸）の点推定値、標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出し、信頼区間の上限があらかじめ規定した非劣性限界値 2.15 を下回ったときに TK-023 27.5 mg 群はドネペジル塩酸塩群に対して非劣性であると判定した。共分散分析では欠測値の補完は行わず、observed case（OC）データを用いた。

主要評価項目の副次解析として、主要解析結果の安定性を確認するため、FAS（OC）を対象として主解析と同様の解析を、感度分析として FAS 及び PPS を対象に LOCF により主解析と同様の解析、FAS（OC）及び PPS（OC）を対象に反復測定混合効果モデル（MMRM）法により主解析と同様の解析を実施した。MMRM 解析は、24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量を応答変数とし、固定効果を投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ADAS-Jcog のベースライン値とした。また、FAS 及び PPS を対象として、24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量について要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。その他、ChEI 前治療のなしの症例及び ChEI 前治療ありの症例を用いて主解析と同様のサブグループ解析を実施した。なお、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後で主解析と同様に解析した。

[redacted]PMDA との相談（[redacted] 相談、[redacted] の[redacted]相談及び [redacted] 相談）において検討し、その妥当性を判断し、決定した（2.5.1.2.2 参照）。

2.5.4.2.6.2 副次評価項目

TK-023-0301 試験の副次評価項目である ADAS-Jcog、DAD 及び ABC 認知症スケールについて、FAS 及び PPS を対象とし、群ごと、時点ごとの要約統計量及び 95%信頼区間を算出し、推移図を作成した。ベースラインからの変化量についても同様の解析を実施した。ABC 認知症スケールは合計スコア（ドメインごとの合計及び 13 項目の合計）及び TDD で実施した。

TK-023-0302 試験の副次評価項目である MMSE 及び ABC 認知症スケールについて、FAS 及び PPS を対象とし、時点ごと要約統計量及び 95%信頼区間を算出し、推移図を作成した。ベースラインからの変化量についても同様の解析を実施した。ABC 認知症スケールは合計スコア及び TDD で実施した。

なお、ドネペジル塩酸塩から切り替えについて、観察期の時点の要約統計量及び 95%信頼区間を算出し、スクリーニングからベースラインまでの変化量も同様の解析を実施した。

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 患者の内訳

TK-023-0301 試験の患者の内訳を表 2.5.4.3.1-1 に示した。

同意を取得した 508 例のうち、スクリーニングを経て 489 例に観察期治験薬が投与された。

無作為化された TK-023 27.5 mg 群の 173 例（100%）及びドネペジル塩酸塩群の 167 例（100%）のうち、二重盲検期治験薬の投与を開始した患者は、各々173 例（100%）及び 166 例（99.4%）

であった。そのうち TK-023 27.5 mg 群 156 例（90.2%）及びドネペジル塩酸塩群 147 例（88.0%）が二重盲検期を完了した。二重盲検期の完了割合は両群で同様であった。

二重盲検期に中止した患者の割合は、TK-023 27.5 mg 群で 9.8%（17/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 11.4%（19/166 例）であった。中止理由の内訳は、同意撤回 17 例（TK-023 27.5 mg 群 6 例、ドネペジル塩酸塩群 11 例）、有害事象 13 例（TK-023 27.5 mg 群 7 例、ドネペジル塩酸塩群 6 例）、施設入所 3 例（TK-023 27.5 mg 群 2 例、ドネペジル塩酸塩群 1 例）、治験対象外 1 例（TK-023 27.5 mg 群 1 例）、介護者都合 1 例（TK-023 27.5 mg 群 1 例）、その他 1 例（ドネペジル塩酸塩群 1 例）であった。

二重盲検期完了後非盲検期に移行し、非盲検期治験薬貼付前に中止となった 2 例（ドネペジル塩酸塩群 2 例）を除き、非盲検期投与例は 301 例［TK-023 27.5 mg 群 90.2%（156/173 例）、ドネペジル塩酸塩 5 mg から TK-023 27.5 mg への切り替え症例（以下、切り替え群）86.8%（145/167 例）］であった。非盲検期治験薬貼付前中止例の中止理由は、同意撤回が 1 例、介護者都合が 1 例であった。

TK-023 27.5 mg 群 139 例（89.1%）及び切り替え群 138 例（95.2%）が非盲検期を完了した。

非盲検期に中止した患者の割合は、TK-023 27.5 mg 群で 10.9%（17/156 例）、切り替え群で 4.8%（7/145 例）であった。中止理由の内訳は、有害事象が 8 例（TK-023 27.5 mg 群 6 例、切り替え群 2 例）、同意撤回が 7 例（TK-023 27.5 mg 群 4 例、切り替え群 3 例）、原疾患の悪化が 3 例（TK-023 27.5 mg 群 3 例）、介護者都合が 1 例（切り替え群 1 例）、コンプライアンス不良が 1 例（TK-023 27.5 mg 群 1 例）、その他が 4 例（TK-023 27.5 mg 群 3 例、切り替え群 1 例）であった。

表 2.5.4.3.1-1　患者の内訳（TK-023-0301 試験）

項目		例数（%）		
		TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群	全体
同意取得例		－	－	508
観察期安全性解析対象集団	採用	－	－	489（96.3%）
	不採用	－	－	19（3.7%）
	選択除外基準に不適格	－	－	16（3.1%）
	治験薬の未投与	－	－	3（0.6%）
無作為化された被験者		173	167	340
二重盲検期安全性解析対象集団	採用	173（100.0%）	166（99.4%）	339（99.7%）
	不採用	0（0.0%）	1（0.6%）	1（0.3%）
	治験薬の未投与	0（0.0%）	1（0.6%）	1（0.3%）
非盲検期安全性解析対象集団	採用	156（90.2%）	145（86.8%）	301（88.5%）
	不採用	17（9.8%）	21（12.6%）	38（11.2%）
	二重盲検期中止	17（9.8%）	19（11.4%）	36（10.6%）
	治験薬の未投与	0（0.0%）	2（1.2%）	2（0.6%）
最大の解析対象集団（FAS）	採用	173（100.0%）	165（98.8%）	338（99.4%）
	不採用	0（0.0%）	1（0.6%）	1（0.3%）
	有効性評価の測定なし	0（0.0%）	1（0.6%）	1（0.3%）
治験実施計画書に適合した対象集団（二重盲検期、PPS）	採用	150（86.7%）	134（80.2%）	284（83.5%）
	不採用 [a]	23（13.3%）	31（18.6%）	54（15.9%）
	服薬不遵守	10（5.8%）	11（6.6%）	21（6.2%）
	介護施設入所	1（0.6%）	0（0.0%）	1（0.3%）
	介護施設退所	1（0.6%）	0（0.0%）	1（0.3%）
	評価者変更	1（0.6%）	2（1.2%）	3（0.9%）
	併用制限薬の使用	8（4.6%）	15（9.0%）	23（6.8%）
	併用禁止薬の使用	0（0.0%）	2（1.2%）	2（0.6%）
	24 週時入院	1（0.6%）	0（0.0%）	1（0.3%）
	オピオイド使用	5（2.9%）	2（1.2%）	7（2.1%）
治験実施計画書に適合した対象集団（非盲検期、PPS）	採用	146（84.4%）	133（79.6%）	279（82.1%）
	不採用 [a]	27（15.6%）	32（19.2%）	59（17.4%）
	服薬不遵守	13（7.5%）	12（7.2%）	25（7.4%）
	介護施設入所	1（0.6%）	0（0.0%）	1（0.3%）
	介護施設退所	1（0.6%）	0（0.0%）	1（0.3%）
	評価者変更	1（0.6%）	2（1.2%）	3（0.9%）
	併用制限薬の使用	8（4.6%）	15（9.0%）	23（6.8%）
	併用禁止薬の使用	0（0.0%）	2（1.2%）	2（0.6%）
	24 週時入院	1（0.6%）	0（0.0%）	1（0.3%）
	オピオイド使用	5（2.9%）	2（1.2%）	7（2.1%）
	治験薬再処方	1（0.6%）	0（0.0%）	1（0.3%）

a：不採用理由に重複あり

［5.3.5.1.1 表 11.1-1 を改変］

TK-023-0302 試験の患者の内訳を表 2.5.4.3.1-2 に示した。

同意を取得した 95 例のうち、スクリーニングを経て 91 例に観察期治験薬が投与された。そのうち 64 例が貼付期に移行した。

貼付期治験薬の投与を開始した 64 例（100%）のうち、45 例（70.3%）が貼付期 52 週を完了した。貼付期に中止した患者の割合は、29.7%（19/64 例）で、中止理由の内訳は同意撤回 12 例、有害事象 6 例、コンプライアンス不良 1 例であった。

表 2.5.4.3.1-2　患者の内訳（TK-023-0302 試験）

項目		例数（%）
安全性解析対象集団		n = 64
貼付期完了例（52 週到達）		45（70.3%）
中止例		19（29.7%）
主な中止理由	有害事象 [a]	6（9.4%）
	原疾患の悪化 [b]	0（0.0%）
	同意撤回 [c]	12（18.8%）
	介護者都合 [d]	0（0.0%）
	治験対象外 [e]	0（0.0%）
	コンプライアンス不良 [f]	1（1.6%）
	来院せず [g]	0（0.0%）
	その他 [h]	0（0.0%）

a：有害事象の発現が認められ継続投与が困難な場合
b：原疾患の悪化（症状の進行に伴う BPSD も含む）により治験の継続が困難な場合
c：被験者又は代諾者から中止の申し出や同意の撤回があった場合
d：規定来院日の介護者の同伴ができなくなり治験継続が困難と判断される場合
e：適格性を満たさない場合
f：コンプライアンス不良（観察期、貼付期に 3 週間を超えて休薬した場合）の場合
g：被験者が来院しなくなり、治験責任／分担医師が治験継続を困難と判断した場合
h：その他、治験責任／分担医師が中止することが適当と判断した場合

［5.3.5.2.1 表 10.1-1 を引用］

2.5.4.3.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

TK-023-0301 試験の二重盲検期の PPS における人口統計学的特性及びその他の基準値を、それぞれ表 2.5.4.3.2-1 及び表 2.5.4.3.2-2 に示した。FAS における人口統計学的特性及びその他の基準値は、2.7.3.3.1.2 に示した。

TK-023-0301 試験の患者背景（年齢、性別、体重）及びその他の基準値（罹病期間、MMSE、ADAS-Jcog、DAD、ABC 認知症スケール、ChEI 前治療の有無、ChEI 前治療薬の種類）は、投与群間で差はなかった。

TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群では、女性の割合が 68.7%及び 62.7%と高く、同意取得時平均年齢は 79.5 歳（範囲 60 歳～91 歳）及び 79.0 歳（範囲 61 歳～95 歳）、平均体重は 51.0 kg（範囲 30.8 kg～77.3 kg）及び 54.1 kg（範囲 34.8 kg～82.2 kg）であった。

ベースラインの ADAS-Jcog の平均値 ± 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群 24.0 ± 7.2、ドネペジル塩酸塩群 23.5 ± 7.0 で、同程度であった。ChEI 前治療の有無及び ChEI 前治療薬の種類についても投与群間で差はなかった。

表 2.5.4.3.2-1　人口統計学的特性（PPS）（TK-023-0301 試験）

項目	統計量または区分	例数（%）	
		TK-023 27.5 mg 群 n = 150	ドネペジル塩酸塩群 n = 134
性別	男性	47（31.3%）	50（37.3%）
	女性	103（68.7%）	84（62.7%）
同意取得時年齢（歳）	例数	150	134
	平均値（標準偏差）	79.5（5.8）	79.0（6.8）
	中央値（最小値, 最大値）	79.5（60, 91）	79.0（61, 95）
同意取得時年齢（歳）（区分）	50 歳以上 65 歳未満	3（2.0%）	5（3.7%）
	65 歳以上 75 歳未満	19（12.7%）	26（19.4%）
	75 歳以上	128（85.3%）	103（76.9%）
体重（kg）	例数	150	134
	平均値（標準偏差）	51.02（9.02）	54.08（10.12）
	中央値（最小値, 最大値）	49.80（30.8, 77.3）	52.65（34.8, 82.2）
体重（kg）（区分）	40 kg 未満	11（7.3%）	8（6.0%）
	40 kg 以上 50 kg 未満	64（42.7%）	41（30.6%）
	50 kg 以上 60 kg 未満	49（32.7%）	45（33.6%）
	60 kg 以上	26（17.3%）	40（29.9%）

［5.3.5.1.1 表 11.2-1 を改変］

表 2.5.4.3.2-2　その他の基準値（PPS）（TK-023-0301 試験）

項目	統計量または区分	例数（%）	
		TK-023 27.5 mg 群 n = 150	ドネペジル塩酸塩群 n = 134
罹病期間（月）（区分）	12 箇月未満	88（58.7%）	71（53.0%）
	12 箇月以上 60 箇月未満	49（32.7%）	53（39.6%）
	60 箇月以上 120 箇月未満	12（8.0%）	10（7.5%）
	120 箇月以上	1（0.7%）	0（0.0%）
	不明	0（0.0%）	0（0.0%）
前治療薬[a]の有無	なし	55（36.7%）	47（35.1%）
	あり	95（63.3%）	87（64.9%）
ドネペジル塩酸塩服用経験の有無	なし	82（54.7%）	79（59.0%）
	あり	68（45.3%）	55（41.0%）
ドネペジル塩酸塩以外服用経験の有無	なし	123（82.0%）	102（76.1%）
	あり	27（18.0%）	32（23.9%）
リバスチグミン服用経験の有無	なし	139（92.7%）	115（85.8%）
	あり	11（7.3%）	19（14.2%）
ガランタミン臭化水素酸塩服用経験の有無	なし	134（89.3%）	121（90.3%）
	あり	16（10.7%）	13（9.7%）
リハビリテーション歴の有無	なし	134（89.3%）	124（92.5%）
	あり	16（10.7%）	10（7.5%）
併用薬の有無	なし	8（5.3%）	7（5.2%）
	あり	142（94.7%）	127（94.8%）
既往歴の有無	なし	108（72.0%）	99（73.9%）
	あり	42（28.0%）	35（26.1%）
合併症の有無	なし	7（4.7%）	4（3.0%）
	あり	143（95.3%）	130（97.0%）
Hachinski の脳虚血スコアによる診断（総点数）	例数	150	134
	平均値（標準偏差）	0.9（0.9）	0.8（0.8）
	中央値（最小値, 最大値）	1.0（0, 3）	1.0（0, 3）

表 2.5.4.3.2-2　その他の基準値（PPS）（TK-023-0301 試験）（続き）

項目	統計量または区分	例数（%）	
		TK-023 27.5 mg 群 n = 150	ドネペジル塩酸塩群 n = 134
腎機能障害の有無	なし	101（67.3%）	88（65.7%）
	あり	49（32.7%）	46（34.3%）
肝機能障害の有無	なし	144（96.0%）	126（94.0%）
	あり	6（4.0%）	8（6.0%）
MMSE	例数	150	134
（ベースライン）	平均値（標準偏差）	18.7（4.0）	19.0（3.9）
	中央値（最小値, 最大値）	19.0（10, 26）	19.0（10, 26）
MMSE	10 以上 20 未満	81（54.0%）	72（53.7%）
（ベースライン）（区分）	20 以上 26 以下	69（46.0%）	62（46.3%）
ADAS-Jcog 合計スコア	例数	150	134
（ベースライン）	平均値（標準偏差）	23.953（7.156）	23.451（6.962）
	中央値（最小値, 最大値）	22.670（15.00,54.00）	22.330（15.00,48.67）
ADAS-Jcog 合計スコア	15 以上 25 未満	95（63.3%）	92（68.7%）
（ベースライン）（区分）	25 以上 35 未満	43（28.7%）	32（23.9%）
	35 以上	12（8.0%）	10（7.5%）
DAD	例数	150	134
（ベースライン）	平均値（標準偏差）	69.396（17.391）	71.227（17.711）
	中央値（最小値, 最大値）	70.000（32.50,100.00）	74.680（22.50,97.50）
ABC 認知症スケール（合計スコア）	例数	150	134
（ベースライン）	平均値（標準偏差）	87.2（8.0）	88.7（7.1）
	中央値（最小値, 最大値）	88.0（71, 100）	90.0（71, 100）
ABC 認知症スケール（ADL）	例数	150	134
（ベースライン）	平均値（標準偏差）	44.5（4.7）	45.7（4.8）
	中央値（最小値, 最大値）	46.0（32, 54）	46.0（34, 54）
ABC 認知症スケール（BPSD）	例数	150	134
（ベースライン）	平均値（標準偏差）	24.0（2.5）	24.2（2.4）
	中央値（最小値, 最大値）	24.5（17, 27）	25.0（16, 27）
ABC 認知症スケール（認知機能）	例数	150	134
（ベースライン）	平均値（標準偏差）	18.7（4.4）	18.7（4.2）
	中央値（最小値, 最大値）	18.0（7, 31）	18.0（10, 30）
ABC 認知症スケール（TDD）	例数	150	134
（ベースライン）	平均値（標準偏差）	54.15（4.81）	55.24（4.45）
	中央値（最小値, 最大値）	54.98（42.6, 62.5）	55.96（43.4, 62.8）

a：前治療薬は、ChEI（ドネペジル塩酸塩、リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩）を示す。

［5.3.5.1.1 表 11.2-1 を改変］

TK-023-0302 試験の人口統計学的特性及びその他の基準値を、それぞれ表 2.5.4.3.2-3 及び表 2.5.4.3.2-4 に示した。

TK-023-0302 試験では、女性の割合が 73.0%と高く、平均年齢は 78.9 歳（範囲 56 歳～93 歳）、平均体重は 48.8 kg（範囲 35.6 kg～73.0 kg）であった。ベースラインの MMSE の平均値 ± 標準偏差は 8.1 ± 3.4 であった。

表 2.5.4.3.2-3　人口統計学的特性（FAS）（TK-023-0302 試験）

項目	統計量又は区分	例数（%）
全体		n = 63
性別	男性	17（27.0%）
	女性	46（73.0%）
同意取得時年齢（歳）	例数	63
	平均値（標準偏差）	78.9（7.9）
	中央値（最小値, 最大値）	80.0（56, 93）
同意取得時年齢（歳）（区分）	50 歳以上 65 歳未満	2（3.2%）
	65 歳以上 75 歳未満	15（23.8%）
	75 歳以上	46（73.0%）
体重（kg）	例数	63
	平均値（標準偏差）	48.78（7.44）
	中央値（最小値, 最大値）	47.10（35.6, 73.0）
体重（kg）（区分）	40kg 未満	7（11.1%）
	40kg 以上 50kg 未満	34（54.0%）
	50kg 以上 60kg 未満	17（27.0%）
	60kg 以上	5（7.9%）

［5.3.5.2.1 表 11.2-1 を改変］

表 2.5.4.3.2-4　その他の基準値（FAS）（TK-023-0302 試験）

項目	統計量又は区分	例数（%）
罹病期間（箇月）（区分）	12 箇月未満	5（7.9%）
	12 箇月以上 60 箇月未満	39（61.9%）
	60 箇月以上 120 箇月未満	18（28.6%）
	120 箇月以上	1（1.6%）
	不明	0（0.0%）
併用薬（メマンチン）の有無	なし	29（46.0%）
	あり [a]	34（54.0%）
リハビリテーション歴の有無	なし	56（88.9%）
	あり	7（11.1%）
併用薬の有無 [b]	なし	0（0.0%）
	あり	63（100.0%）
既往歴の有無	なし	50（79.4%）
	あり	13（20.6%）
合併症の有無	なし	4（6.3%）
	あり	59（93.7%）
腎機能障害の有無	なし	47（74.6%）
	あり	16（25.4%）
肝機能障害の有無	なし	62（98.4%）
	あり	1（1.6%）
MMSE（ベースライン）	例数	63
	平均値（標準偏差）	8.1（3.4）
	中央値（最小値, 最大値）	9.0（1, 12）
MMSE（ベースライン）（区分）	10 未満	34（54.0%）
	10 以上 12 以下	29（46.0%）

表 2.5.4.3.2-4　その他の基準値（FAS）（TK-023-0302 試験）（続き）

項目	統計量又は区分	例数（%）
ABC 認知症スケール（合計スコア）（ベースライン）	例数	63
	平均値（標準偏差）	64.5（11.5）
	中央値（最小値, 最大値）	66.0（40, 85）
ABC 認知症スケール（ADL）（ベースライン）	例数	63
	平均値（標準偏差）	32.6（7.8）
	中央値（最小値, 最大値）	34.0（14, 47）
ABC 認知症スケール（BPSD）（ベースライン）	例数	63
	平均値（標準偏差）	21.1（3.3）
	中央値（最小値, 最大値）	21.0（14, 27）
ABC 認知症スケール（認知機能）（ベースライン）	例数	63
	平均値（標準偏差）	10.8（4.5）
	中央値（最小値, 最大値）	11.0（4, 20）
ABC 認知症スケール（TDD）	例数	63
	平均値（標準偏差）	40.84（7.04）
	中央値（最小値, 最大値）	42.46（25.7, 54.4）

a：観察期登録前よりメマンチン塩酸塩 20 mg/日以下の同一用量で 3 箇月以上服薬した被験者。観察期～貼付期は観察期登録前の用量以下で併用可能とした。
b：52 週時の併用薬の有無。24 週時は、「なし」1 例、「あり」62 例であった。

［5.3.5.2.1 表 11.2-1 を改変］

2.5.4.3.3　市販後に使用が予想される患者集団との相違

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験では、DSM-5[17]の基準に基づいて診断された AD 患者が対象であり、市販後に使用される患者集団も AD と診断される同様な集団となるため、差異は生じないと考える。投与開始時期の患者の重症度は、TK-023 27.5 mg では対照薬のドネペジル塩酸塩 5 mg 錠が適用される軽度及び中等度 AD を対象とし、TK-023 55 mg ではドネペジル塩酸塩 10 mg 錠の対象患者である高度 AD を対象とした。

市販後に使用される患者集団の前治療に関しては、軽度 AD では、前治療としてドネペジル塩酸塩 5 mg、リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩からの切り替えが想定される。TK-023-0301 試験では、これらの ChEI の治療歴を有する患者が組入れ対象としたため、差異は生じないと考える。

中等度 AD では、前治療としてドネペジル塩酸塩 5 mg、リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩及びメマンチン塩酸塩からの切り替えが想定される。TK-023-0301 試験では、メマンチン塩酸塩を除いたこれらの ChEI の治療歴を有する患者が組入れ対象とした。中等度 AD で市販後に使用される患者集団については、経口製剤の服薬方法に準じて設定することとした

高度 AD では、前治療としてドネペジル塩酸塩 10 mg、メマンチン塩酸塩又はドネペジル塩酸塩 10 mg とメマンチン塩酸塩の併用治療からの切り替えに加えて、中等度 AD の悪化によるドネペジル塩酸塩 5 mg、リバスチグミン又はガランタミン臭化水素酸塩からの切り替えが想定される。

TK-023-0302 試験では、高度 AD に対する TK-023 55 mg の使用について、10 mg 錠（メマンチン塩酸塩併用含む）からの切り替えを検討した。高度 AD で市販後に使用される患者集団については、経口製剤の服薬方法に準じた漸増を設定することとした（2.5.4.5 参照）。

2.5.4.3.4 有効性の結果

2.5.4.3.4.1 主要評価項目（24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量）

（1） 主解析：24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（PPS）

TK-023-0301 試験における PPS を対象とした 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（共分散分析）を表 2.5.4.3.4-1 に示した。

24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 標準誤差は、TK-023 27.5 mg 群で−0.7 ± 0.4、ドネペジル塩酸塩群で 0.2 ± 0.4 であった。TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群との最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は−0.9（−2.01～0.14）であり、群間差の 95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性限界値 2.15 を下回ったことから、ドネペジル塩酸塩群に対する TK-023 27.5 mg 群の非劣性が検証された。

表 2.5.4.3.4-1 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（共分散分析）（PPS）（TK-023-0301 試験）

	評価時期	統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
要約統計量	BL	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	23.953（7.156）	23.451（6.962）
		中央値（最小値, 最大値）	22.670（15.00, 54.00）	22.330（15.00, 48.67）
		95%信頼区間	22.7988～25.1080	22.2610～24.6402
	24 週	例数	138	123
		平均値（標準偏差）	22.986（8.233）	23.331（7.731）
		中央値（最小値, 最大値）	22.000（9.67, 53.00）	22.330（11.67, 53.00）
		95%信頼区間	21.6001～24.3717	21.9509～24.7109
	変化量	例数	138	123
		平均値（標準偏差）	-0.700（4.322）	0.217（4.451）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.835（-10.66, 13.33）	0.330（-11.33, 10.33）
		95%信頼区間	-1.4277～0.0275	-0.5778～1.0111
共分散分析	変化量	例数	138	123
		最小二乗平均値（標準誤差）	-0.708（0.3737）	0.226（0.3958）
		95%信頼区間	-1.4439～0.0277	-0.5538～1.0051
	投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.934（0.5446）	−
		95%信頼区間	-2.0062～0.1387	−

解析モデル：ADAS-Jcog の変化量 = 群 + BL の ADAS-Jcog
BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-1 を引用］

（2） 副次解析

1） 24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（FAS）

TK-023-0301 試験における FAS を対象とした 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（共分散分析）を表 2.5.4.3.4-2 に示した。

24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 標準誤差は、TK-023 27.5 mg 群で−0.5 ± 0.4、ドネペジル塩酸塩群で 0.3 ± 0.4 であった。TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群との最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は−0.8（−1.85～0.17）であった。群間差の 95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性限界値 2.15 を下回り、FAS の結果は、主解析 PPS と

同様の結果となった。

表 2.5.4.3.4-2　24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（共分散分析）（FAS）（TK-023-0301 試験）

		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
要約統計量	BL	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	23.749（7.018）	22.879（6.876）
		中央値（最小値, 最大値）	22.670（15.00, 54.00）	21.670（15.00, 48.67）
		95%信頼区間	22.6963～24.8026	21.8221～23.9359
	24 週	例数	155	146
		平均値（標準偏差）	23.011（8.275）	23.094（7.617）
		中央値（最小値, 最大値）	21.670（9.67, 53.00）	21.835（11.00, 53.00）
		95%信頼区間	21.6980～24.3242	21.8476～24.3396
	変化量	例数	155	146
		平均値（標準偏差）	-0.492（4.658）	0.340（4.221）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.670（-10.66, 20.34）	0.495（-11.33, 10.33）
		95%信頼区間	-1.2312～0.2472	-0.3505～1.0304
共分散分析	変化量	例数	155	146
		最小二乗平均値（標準誤差）	-0.497（0.3584）	0.345（0.3693）
		95%信頼区間	-1.2019～0.2088	-0.3820～1.0715
	投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.841（0.5150）	－
		95%信頼区間	-1.8549～0.1723	－

解析モデル：ADAS-Jcog の変化量 = 群 + BL の ADAS-Jcog
BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-2 を引用］

2）　24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（MMRM 解析）

感度分析として PPS を対象にした MMRM 解析の結果を表 2.5.4.3.4-3 に示した。

MMRM 解析では 4 週から 24 週時までの全ての時点で、TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量は、主解析、副次解析の FAS と同様であった。

表 2.5.4.3.4-3　24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（MMRM）（PPS）（TK-023-0301 試験）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
4 週	変化量	最小二乗平均値（標準誤差）	0.096（0.3180）	0.475（0.3407）
		95%信頼区間	-0.5300～0.7220	-0.1961～1.1454
	群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.379（0.4661）	－
		95%信頼区間	-1.2962～0.5389	－
12 週	変化量	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.734（0.3525）	0.052（0.3758）
		95%信頼区間	-1.4280～-0.0400	-0.6880～0.7919
	群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.786（0.5153）	－
		95%信頼区間	-1.8006～0.2286	－
24 週	変化量	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.765（0.3773）	0.165（0.4003）
		95%信頼区間	-1.5084～-0.0224	-0.6230～0.9536
	群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.931（0.5502）	－
		95%信頼区間	-2.0141～0.1527	－

［5.3.5.1.1 表 11.4-3 を改変］

2.5.4.3.4.2　プラセボ対照試験（E2020 J081-161 試験）との差異

TK-023-0301 試験において、PPS 及び FAS の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 標準誤差は TK-023 27.5 mg 群で各々−0.7 ± 0.4 及び−0.5 ± 0.4、ドネペジル塩酸塩群で各々0.2 ± 0.4 及び 0.3 ± 0.4 であった。

なお、E2020 J081-161 試験において、24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 標準誤差は−2.7 ± 0.5 であり、E2020 J081-161 試験に比べて、TK-023-0301 試験の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は小さかった。

2.5.4.3.4.3　主な副次評価項目

（1）　軽度及び中等度 AD を対象とした非劣性試験+継続投与試験（試験番号 TK-023-0301、資料番号 5.3.5.1.1、評価資料）

1）　ADAS-Jcog（認知機能）

a)　二重盲検期

PPS を対象とした時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量を表 2.5.4.3.4-4 に示した。

投与 4、12 及び 24 週時点の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群で各々0.0 ± 3.9、−0.7 ± 4.0 及び−0.7 ± 4.3、ドネペジル塩酸塩群で各々0.5 ± 4.2、0.0 ± 4.5 及び 0.2 ± 4.5 であった。

表 2.5.4.3.4-4　時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（PPS）

（TK-023-0301 試験）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
BL	実測値	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	23.953（7.156）	23.451（6.962）
		中央値（最小値, 最大値）	22.670（15.00, 54.00）	22.330（15.00, 48.67）
		95%信頼区間	22.7988～25.1080	22.2610～24.6402
4 週	BL からの変化量	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	0.049（3.870）	0.454（4.170）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.330（-10.00, 9.67）	0.670（-13.66, 13.33）
		95%信頼区間	-0.5771～0.6758	-0.2720～1.1809
12 週	BL からの変化量	例数	141	124
		平均値（標準偏差）	-0.679（4.024）	0.027（4.500）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.670（-11.00, 12.33）	0.000（-11.34, 11.33）
		95%信頼区間	-1.3485～-0.0086	-0.7731～0.8268
24 週	BL からの変化量	例数	138	123
		平均値（標準偏差）	-0.700（4.322）	0.217（4.451）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.835（-10.66, 13.33）	0.330（-11.33, 10.33）
		95%信頼区間	-1.4277～0.0275	-0.5778～1.0111

BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-7 を改変］

b)　**非盲検期**

FAS を対象とした時点ごとの ADAS-Jcog のベースライン及び 24 週からの変化量を表 2.5.4.3.4-5 に示した。

投与 28、36 及び 52 週時点における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群で各々0.5 ± 4.3、0.8 ± 5.1 及び 1.2 ± 5.2 で、切り替え群で各々1.5 ± 4.5、1.4 ± 4.5 及び 1.9 ± 5.4 であった。

投与 28、36 及び 52 週時点における ADAS-Jcog の 24 週からの変化量の平均値 ± 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群で各々1.1 ± 4.6、1.4 ± 4.8 及び 2.1 ± 4.9 で、切り替え群で各々1.1 ± 4.0、1.0 ± 4.2 及び 1.6 ± 5.4 であった。

表 2.5.4.3.4-5　時点ごとの ADAS-Jcog のベースライン及び 24 週からの変化量（FAS）

（TK-023-0301 試験）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
28 週	実測値	例数	150	143
		平均値（標準偏差）	24.009（7.956）	24.215（7.593）
		中央値（最小値, 最大値）	22.665（9.00, 47.67）	23.000（8.67, 58.00）
		95%信頼区間	22.7255～25.2927	22.9595～25.4698
	BL からの変化量	例数	150	143
		平均値（標準偏差）	0.463（4.292）	1.466（4.532）
		中央値（最小値, 最大値）	0.505（-11.67, 15.66）	1.330（-11.34, 13.33）
		95%信頼区間	-0.2299～1.1550	0.7169～2.2154
	24 週からの変化量	例数	150	142
		平均値（標準偏差）	1.102（4.558）	1.129（4.035）
		中央値（最小値, 最大値）	1.000（-12.00, 16.00）	0.670（-7.33, 14.66）
		95%信頼区間	0.3667～1.8374	0.4598～1.7988
36 週	実測値	例数	141	139
		平均値（標準偏差）	23.946（8.681）	24.209（7.915）
		中央値（最小値, 最大値）	23.000（8.00, 60.33）	23.000（13.67, 54.00）
		95%信頼区間	22.5008～25.3914	22.8816～25.5364
	BL からの変化量	例数	141	139
		平均値（標準偏差）	0.750（5.050）	1.357（4.495）
		中央値（最小値, 最大値）	0.340（-11.00, 21.66）	1.330（-8.34, 13.34）
		95%信頼区間	-0.0909～1.5907	0.6035～2.1113
	24 週からの変化量	例数	141	138
		平均値（標準偏差）	1.383（4.805）	0.983（4.223）
		中央値（最小値, 最大値）	1.000（-9.33, 14.33）	1.165（-9.00, 20.00）
		95%信頼区間	0.5832～2.1832	0.2726～1.6944
52 週	実測値	例数	138	138
		平均値（標準偏差）	24.234（8.881）	24.626（9.251）
		中央値（最小値, 最大値）	22.670（6.00, 51.00）	23.670（8.67, 65.00）
		95%信頼区間	22.7391～25.7289	23.0683～26.1829
	BL からの変化量	例数	138	138
		平均値（標準偏差）	1.193（5.192）	1.886（5.365）
		中央値（最小値, 最大値）	1.330（-9.66, 17.67）	1.335（-12.00, 22.33）
		95%信頼区間	0.3191～2.0669	0.9831～2.7893
	24 週からの変化量	例数	138	137
		平均値（標準偏差）	2.072（4.875）	1.550（5.395）
		中央値（最小値, 最大値）	1.670（-9.33, 17.00）	0.670（-10.00, 24.00）
		95%信頼区間	1.2512～2.8924	0.6385～2.4614

BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-8 を引用］

2）　DAD（ADL）

a)　二重盲検期

PPS を対象とした投与 4、12 及び 24 週時点の DAD のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群で各々−0.2 ± 9.2、0.5 ± 9.9 及び−2.2 ± 12.3、ドネペジル塩酸塩群で各々−0.2 ± 10.1、0.0 ± 10.8 及び−3.5 ± 10.9 であった（2.7.3.3.2.2（1）2）参照）。

3） ABC 認知症スケール（全般臨床症状）

a) 二重盲検期

PPS を対象とした投与 4、12 及び 24 週時点における ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群で各々0.5 ± 6.0、−0.5 ± 6.7 及び−1.5 ± 7.7、ドネペジル塩酸塩群で各々−0.2 ± 5.5、−0.2 ± 6.2 及び−1.6 ± 7.2 であった（2.7.3.3.2.2（1）3）参照）。

b) 非盲検期

FAS を対象とした投与 28、36 及び 52 週時点における ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群で各々−2.4 ± 7.8、−2.1 ± 8.2 及び−3.2 ± 9.4 で、切り替え群で各々−1.8 ± 7.9、−2.9 ± 8.8 及び−4.7 ± 9.6 であった。

投与 28、36 及び 52 週時点における ABC 認知症スケール（合計スコア）の 24 週からの変化量の平均値 ± 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群で各々−1.0 ± 4.3、−1.1 ± 5.1 及び−2.6 ± 6.8 で、切り替え群で各々−0.1 ± 4.4、−1.0 ± 4.9 及び−2.8 ± 6.6 であった（2.7.3.3.2.2（1）5）参照）。

（2） 高度 AD を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-023-0302、資料番号 5.3.5.2.1、評価資料）

1） MMSE（認知機能）

FAS を対象としたベースラインの MMSE の平均値 ± 標準偏差は 8.1 ± 3.4 であり、投与 12、24 及び 52 週時点の MMSE のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、各々0.0 ± 2.7、−0.2 ± 3.0 及び−1.1 ± 3.4 であった（2.7.3.3.2.2（2）1）参照）。

2） ABC 認知症スケール（全般臨床症状）

FAS を対象としたベースラインの ABC 認知症スケール（合計スコア）の平均値 ± 標準偏差は 64.5 ± 11.5 であり、投与 12、24 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、各々−0.6 ± 8.4、−3.5 ± 10.0 及び−6.6 ± 11.8 であった（2.7.3.3.2.2（2）2）参照）。

2.5.4.3.5 部分集団における有効性

TK-023-0301 試験の主要評価項目（24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量）を指標に、人口統計学的特性（性別、年齢、体重）及びその他の要因（ChEI 前治療の有無、ChEI 前治療薬別、ADAS-Jcog のベースライン値、MMSE のベースライン値、罹病期間、リハビリテーションの有無）について、部分集団の検討を行った。その結果、ChEI 前治療薬別では、ChEI 前治療薬の「なし」と「あり」の間で、24 週時の ADAS-Jcog の変化量に大きな差は認められなかった。24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、体重の「50 kg 以上 60 kg 未満」−1.6 及び MMSE の「20 以上 26 以下」−1.7 が、他の区分に比べ高かった。それ以外の部分

集団間では 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量に大きな差は認められなかった（2.7.3.3.3.1 参照）。

TK-023-0302 試験の副次評価項目の 24 週時の MMSE のベースラインからの変化量を指標に、人口統計学的特性（性別、年齢、体重）及びその他の要因（MMSE のベースライン値、メマンチン塩酸塩併用の有無）について、部分集団の検討を行った。その結果、24 週時の MMSE のベースラインからの変化量の平均値は、メマンチン塩酸塩併用「なし」0.3 が、「あり」−0.6 に比べ、低下（悪化）の抑制を示した。それ以外の部分集団間では 24 週時の MMSE のベースラインからの変化量に大きな差は認められなかった（2.7.3.3.3.2 参照）。

2.5.4.3.5.1　ChEI 投与歴の有無別の 24 週時における ADAS-Jcog の変化量（ChEI 前治療別）

PPS を対象に ChEI 前治療薬の有無別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（共分散分析）を表 2.5.4.3.5-1 に示した。

ChEI 前治療薬の有無別の 24 週時 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 標準誤差は、「なし」では TK-023 27.5 mg 群−0.8 ± 0.6、ドネペジル塩酸塩群 0.1 ± 0.7、前治療薬「あり」では TK-023 27.5 mg 群−0.6 ± 0.5、ドネペジル塩酸塩群 0.3 ± 0.5 であった。TK-023 27.5 mg 群の 24 週時 ADAS-Jcog の変化量は、ChEI 前治療の有無で差はなかった。ドネペジル塩酸塩群でも同様であった。

TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群との最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は、ChEI 前治療「なし」及び「あり」では、各々−1.0（−2.84～0.88）及び−0.9（−2.22～0.44）であった。

表 2.5.4.3.5-1　ChEI 前治療薬の有無別の 24 週時 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（共分散分析）（PPS）（TK-023-0301 試験）

区分			統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
なし	要約統計量	変化量	例数	49	41
			平均値（標準偏差）	-0.850（4.660）	0.171（4.054）
			95%信頼区間	-2.1880～0.4888	-1.1085～1.4509
	共分散分析	変化量	例数	49	41
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.830（0.6306）	0.148（0.6896）
			95%信頼区間	-2.0837～0.4233	-1.2226～1.5186
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.978（0.9356）	−
			95%信頼区間	-2.8379～0.8814	−
あり	要約統計量	変化量	例数	89	82
			平均値（標準偏差）	-0.618（4.150）	0.239（4.660）
			95%信頼区間	-1.4920～0.2565	-0.7845～1.2633
	共分散分析	変化量	例数	89	82
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.632（0.4663）	0.255（0.4858）
			95%信頼区間	-1.5530～0.2880	-0.7037～1.2144
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.888（0.6736）	−
			95%信頼区間	-2.2177～0.4420	−

［5.3.5.1.1 表 11.4-23 及び表 11.4-24 を改変］

2.5.4.3.5.2 ChEI 前治療薬別の 24 週時の ADAS-Jcog の変化量

ChEI 前治療薬別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（共分散分析）を表 2.5.4.3.5-2 に示した。

ドネペジル塩酸塩前治療薬の有無別では、24 週時 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 標準誤差は、「なし」では TK-023 27.5 mg 群−0.9 ± 0.5、ドネペジル塩酸塩群 −0.2 ± 0.5、「あり」では TK-023 27.5 mg 群−0.5 ± 0.6、ドネペジル塩酸塩群 0.8 ± 0.6 であった。

ドネペジル塩酸塩以外の前治療薬の有無別では、24 週時 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 標準誤差は、「なし」では TK-023 27.5 mg 群−0.6 ± 0.4、ドネペジル塩酸塩群 0.5 ± 0.5、「あり」では TK-023 27.5 mg 群−0.9 ± 0.8、ドネペジル塩酸塩群−0.7 ± 0.8 であった。

リバスチグミン前治療薬の有無別では、24 週時 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 標準誤差は、「なし」では TK-023 27.5 mg 群−0.6 ± 0.4、ドネペジル塩酸塩群 0.4 ± 0.4、「あり」では TK-023 27.5 mg 群−2.6 ± 1.2、ドネペジル塩酸塩群−0.9 ± 0.8 であった。

ガランタミン臭化水素酸塩前治療薬の有無別では、24 週時 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 標準誤差は、「なし」では TK-023 27.5 mg 群−0.8 ± 0.4、ドネペジル塩酸塩群 0.3 ± 0.4、「あり」では TK-023 27.5 mg 群 0.1 ± 1.2、ドネペジル塩酸塩群−0.5 ± 1.4 であった。

表 2.5.4.3.5-2　ChEI 前治療薬別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（共分散分析）（PPS）（TK-023-0301 試験）

サブグループ項目	区分		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
ドネペジル塩酸塩前治療の有無	なし	変化量	例数	74	72
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.895（0.5083）	-0.191（0.5153）
			95%信頼区間	-1.8995～0.1101	-1.2096～0.8277
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.704（0.7239）	－
			95%信頼区間	-2.1346～0.7271	－
	あり	変化量	例数	64	51
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.479（0.5538）	0.798（0.6206）
			95%信頼区間	-1.5766～0.6180	-0.4320～2.0272
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-1.277（0.8329）	－
			95%信頼区間	-2.9271～0.3733	－
ドネペジル塩酸塩以外前治療の有無	なし	変化量	例数	113	92
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.635（0.4141）	0.512（0.4590）
			95%信頼区間	-1.4513～0.1816	-0.3928～1.4174
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-1.147（0.6190）	－
			95%信頼区間	-2.3677～0.0734	－
	あり	変化量	例数	25	31
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.938（0.8452）	-0.706（0.7590）
			95%信頼区間	-2.6337～0.7568	-2.2284～0.8162
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.232（1.1361）	－
			95%信頼区間	-2.5112～2.0464	－
リバスチグミン前治療の有無	なし	変化量	例数	129	104
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.562（0.3912）	0.415（0.4358）
			95%信頼区間	-1.3325～0.2092	-0.4436～1.2737
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.977（0.5861）	－
			95%信頼区間	-2.1316～0.1782	－
	あり	変化量	例数	9	19
			最小二乗平均値（標準誤差）	-2.579（1.2183）	-0.920（0.8373）
			95%信頼区間	-5.0877～-0.0694	-2.6441～0.8048
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-1.659（1.4809）	－
			95%信頼区間	-4.7089～1.3910	－
ガランタミン臭化水素酸塩前治療の有無	なし	変化量	例数	122	111
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.798（0.3938）	0.289（0.4129）
			95%信頼区間	-1.5741～-0.0223	-0.5244～1.1026
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-1.087（0.5710）	－
			95%信頼区間	-2.2124～0.0376	－
	あり	変化量	例数	16	12
			最小二乗平均値（標準誤差）	0.060（1.2056）	-0.469（1.3923）
			95%信頼区間	-2.4231～2.5429	-3.3366～2.3984
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	0.529（1.8425）	－
			95%信頼区間	-3.2657～4.3237	－

［5.3.5.1.1 表 11.4-25 を引用］

2.5.4.3.6　切り替え時の有効性

TK-023-0301 試験では、24 週間の二重盲検期を終了し非盲検期に移行した被験者に TK-023 27.5 mg を貼付した。ドネペジル塩酸塩 5 mg から TK-023 27.5 mg へ切り替えた症例（切り替え群）の切り替え後 4、12 及び 28 週に相当する投与 28、36 及び 52 週時点における ADAS-Jcog の 24 週時（二重盲検期最終評価時）からの変化量の平均値は、各々1.1、1.0 及び 1.6 であった。TK-023

27.5 mg 群で各々1.1、1.4 及び 2.1 であった。両群の推移は同様であった。同様に、ABC 認知症スケール（合計スコア、ADL、BPSD、認知機能及び TDD）の 24 週（二重盲検期最終評価）からの変化量も、切り替え群と TK-023 27.5 mg 群で、同様の推移を示した。

TK-023-0302 試験では、MMSE について、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠投与期間中の観察期スクリーニングの平均値は 8.4、ベースラインからの変化量は 0.3 であった。TK-023 55 mg へ切り替え後 12 週の平均値は 7.9、ベースラインからの変化量は 0.0 であり、観察期の変化量と比べて、TK-023 55 mg 投与による MMSE の低下は認められなかった。

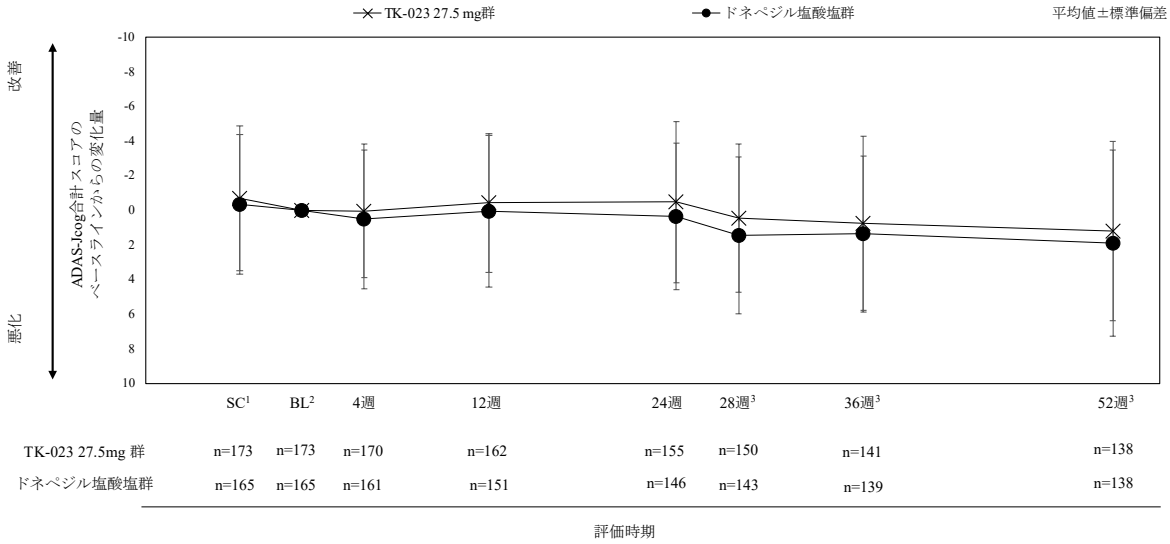
同様に、ABC 認知症スケール（合計スコア）についても、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠投与期間中の観察期スクリーニングの平均値は 66.3、ベースラインからの変化量は 1.8 であった。TK-023 55 mg へ切り替え後 12 週の平均値は 62.7、ベースラインからの変化量は−0.6 であり、TK-023 55 mg 投与による ABC 認知症スケール（合計スコア）の低下は認められなかった（2.7.3.4.3 参照）。なお、切り替え後 4 週間の原疾患の悪化による中止はなかった。

2.5.4.4 長期投与時の有効性の持続及び耐薬性

2.5.4.4.1 軽度及び中等度 AD を対象とした非劣性試験+継続投与試験（試験番号 TK-023-0301、資料番号 5.3.5.1.1、評価資料）

TK-023-0301 試験では、24 週間の二重盲検期を終了した被験者を対象に TK-023 27.5 mg を 28 週継続（二重盲検期から通算して 52 週）貼付した際の有効性の時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の推移について図 2.5.4.4.1-1 に示す。

TK-023 27.5 mg 群の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、4 週時 0.0 ± 3.9、12 週時−0.4 ± 4.0、24 週時−0.5 ± 4.7、28 週時 0.5 ± 4.3、36 週時 0.8 ± 5.1、52 週時 1.2 ± 5.2 であった。ドネペジル塩酸塩群（28 週時以降は TK-023 27.5 mg 切り替え群）の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、4 週時 0.5 ± 4.0、12 週時 0.1 ± 4.4、24 週時 0.3 ± 4.2、28 週時 1.5 ± 4.5、36 週時 1.4 ± 4.5、52 週時 1.9 ± 5.4 であった。



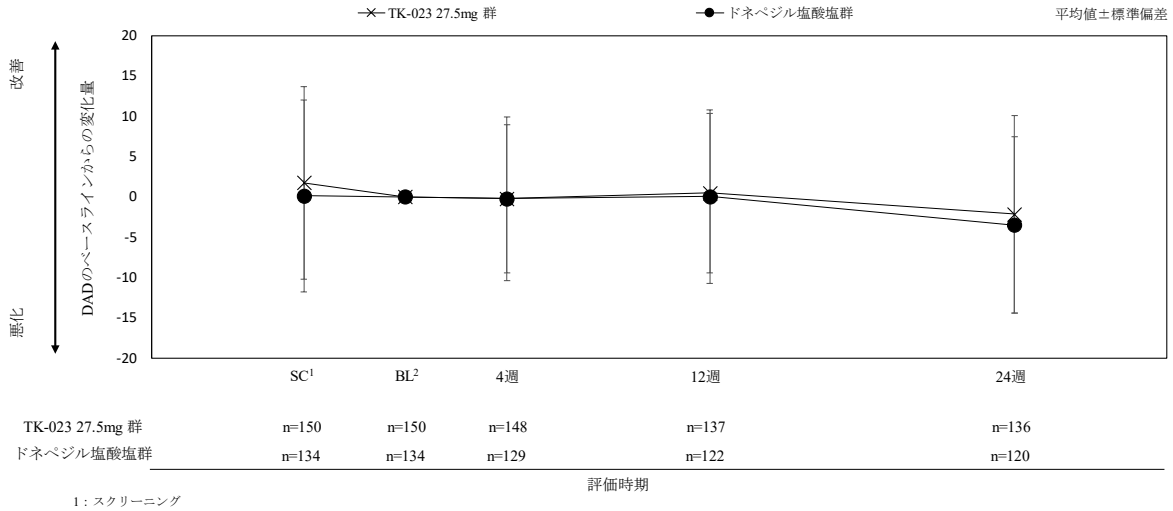
1：スクリーニング
2：ベースライン
3：28週以降のドネペジル塩酸塩群はTK-023 27.5 mgへの切替症例

図 2.5.4.4.1-1　全期間での時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差）（FAS）（TK-023-0301 試験）

［5.3.5.1.1 図 11.4-3 を改変］

時点ごとの DAD のベースラインからの変化量の推移を図 2.5.4.4.1-2 に示す。

TK-023 27.5 mg 群の DAD のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、4 週時−0.2 ± 9.2、12 週時 0.5 ± 9.9、24 週時−2.2 ± 12.3 で、ドネペジル塩酸塩群の DAD のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、4 週時−0.2 ± 10.1、12 週時 0.0± 10.8、24 週時−3.5 ± 10.9 であり、TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群の DAD の変化量は、同様の推移であった。



1：スクリーニング
2：ベースライン

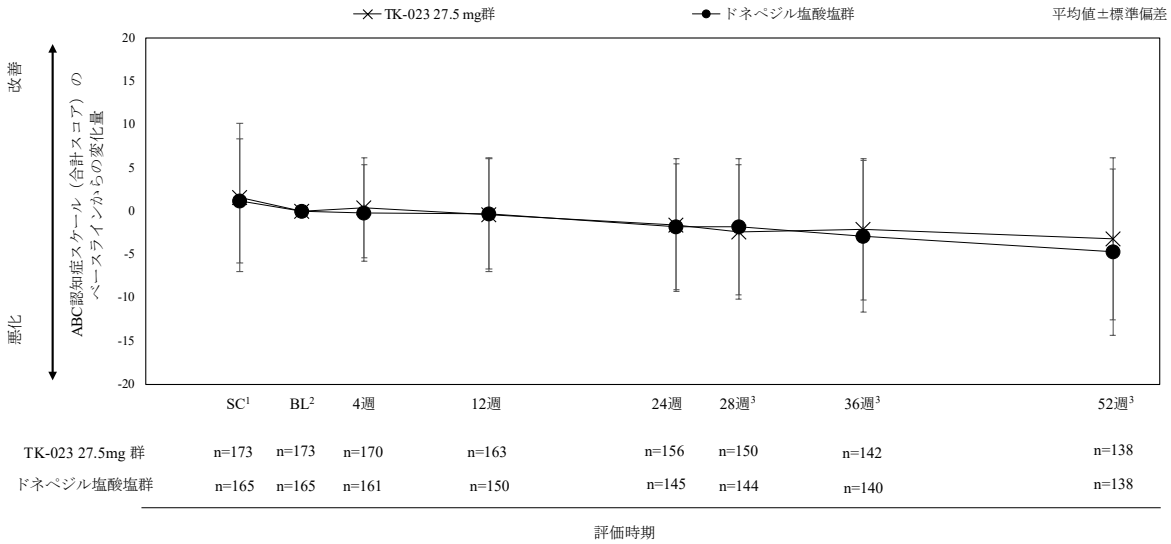
図 2.5.4.4.1-2　時点ごとの DAD のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差）（PPS）（TK-023-0301 試験）

［5.3.5.1.1 図 11.4-4 を引用］

時点ごとの ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の推移を図 2.5.4.4.1-3 に示す。

TK-023 27.5 mg 群の ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、4 週時 0.4 ± 5.8、12 週時−0.4 ± 6.6、24 週時−1.6 ± 7.7、28 週時−2.4 ± 7.8、36 週時−2.1 ± 8.2、52 週時−3.2 ± 9.4 で、ドネペジル塩酸塩群（28 週時以降は TK-023 27.5 mg 切り替え群）の ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、4 週時−0.2 ± 5.6、12 週時−0.3 ± 6.4、24 週時−1.8 ± 7.3、28 週時−1.8 ± 7.9、36 週時−2.9 ± 8.8、52 週時−4.7 ± 9.6 であった。

TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群の ABC 認知症スケール（合計スコア）の変化量は、同様の推移であった。



1：スクリーニング
2：ベースライン
3：28週以降のドネペジル塩酸塩群はTK-023 27.5 mgへの切替症例

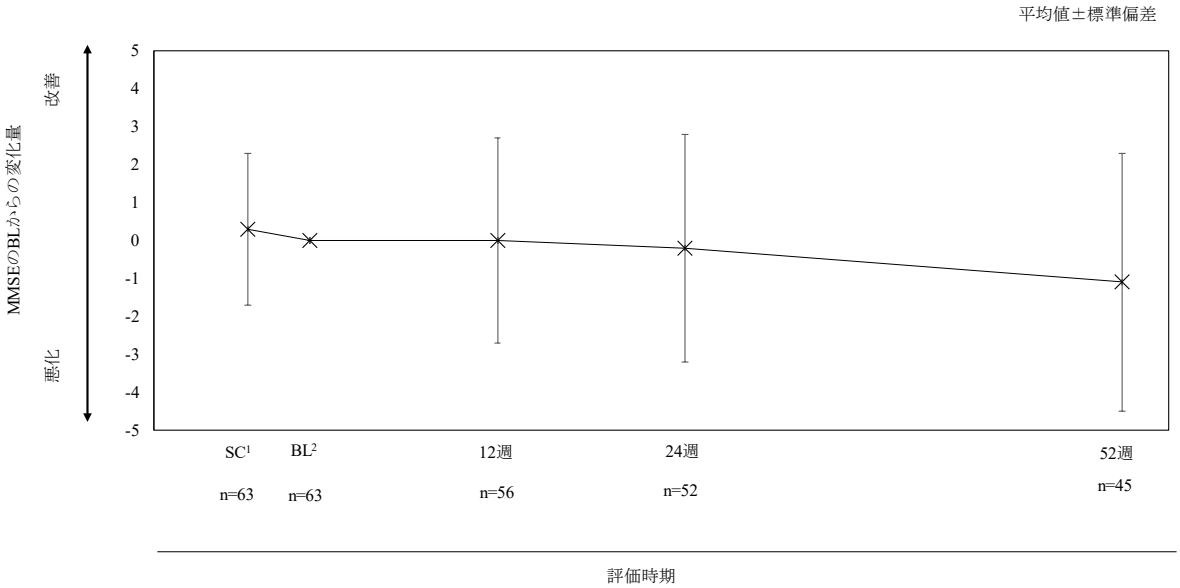
図 2.5.4.4.1-3　全期間での時点ごとの ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差）（FAS）（TK-023-0301 試験）

［5.3.5.1.1 図 11.4-10 を改変］

2.5.4.4.2　高度 AD を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-023-0302、資料番号 5.3.5.2.1、評価資料）

TK-023-0302 試験では、非盲検で 52 週貼付した際の有効性の時点ごとの MMSE のベースラインからの変化量の推移について図 2.5.4.4.2-1 に示す。

TK-023 55 mg の MMSE のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、12 週時 0.0 ± 2.7、24 週時−0.2 ± 3.0、52 週時−1.1 ± 3.4 であった。



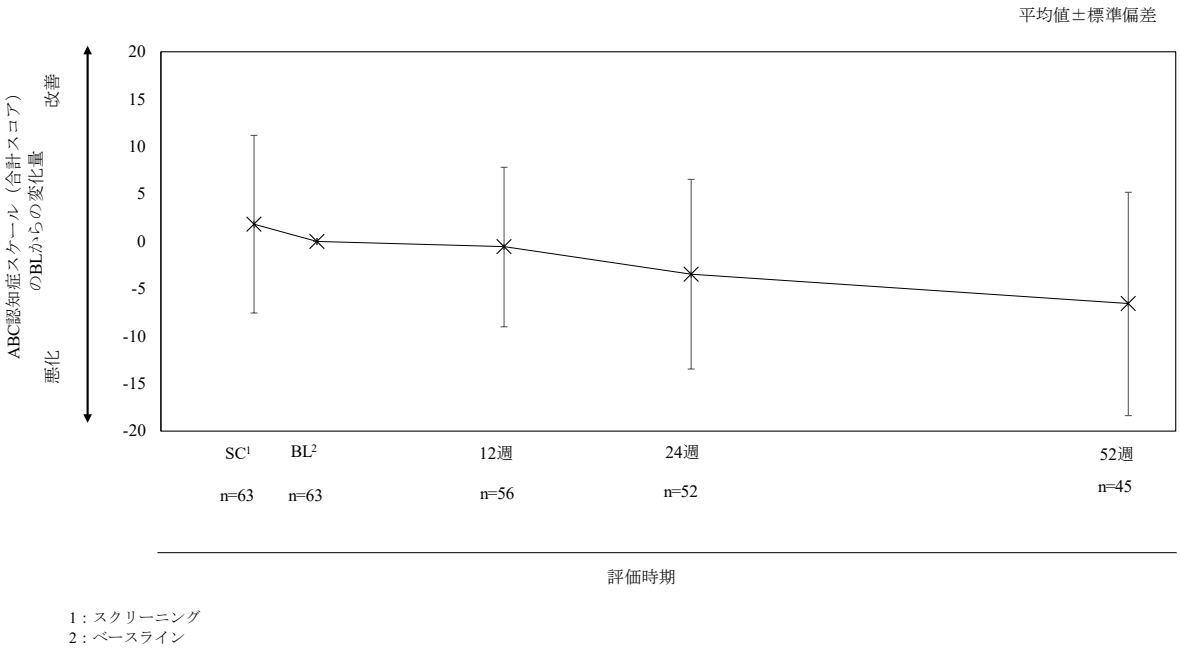
1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.5.4.4.2-1　時点ごとの MMSE のベースラインからの変化量の推移
（平均値 ± 標準偏差）（FAS）（TK-023-0302 試験）

［5.3.5.2.1 図 11.4-1 を引用］

時点ごとの ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の推移を図 2.5.4.4.2-2 に示す。

TK-023 55 mg の ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、12 週時−0.6 ± 8.4、24 週時−3.5 ± 10.0、52 週時−6.6 ± 11.8 であった。



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.5.4.4.2-2　時点ごとの ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差）（FAS）（TK-023-0302 試験）

［5.3.5.2.1 図 11.4-2 を引用］

2.5.4.5　有効性に基づく推奨用法・用量

日本人健康高齢男性を対象とした相対 BA 試験（TK-023-0109）で、ドネペジル 27.5 mg 含有貼付剤である試験製剤（TK-023-14-D）の 1 日 1 回 1 枚貼付とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の 1 日 1 回 1 錠経口投与の定常状態における $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.0（0.82～1.12）であったことから、TK-023 27.5 mg の 1 日 1 回 1 枚貼付がドネペジル塩酸塩 5 mg 錠 1 日 1 回 1 錠投与と同等の曝露量を示すことが確認された（2.7.1.2.2 参照）。また、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠に相当する TK-023 として、TK-023 27.5 mg と同一処方で製剤面積が 2 倍の TK-023 55 mg について用量線形性を確認する日本人健康高齢男性を対象とした線形性試験（TK-023-0110）を実施した。その結果、TK-023 27.5 mg と TK-023 55 mg の用量線形性が確認された（2.7.2.2.1 参照）。

その他、日本人健康高齢男性を対象とした貼付部位検討試験（TK-023-0111）で、線形性試験（TK-023-0110）で用量比例性が確認された試験製剤（TK-023 13.75 mg）を背部の反復貼付した際の血漿中ドネペジル濃度を基準に、その他の部位（上腕部及び胸部）での影響を検討した。その結果、背部と上腕部及び背部と胸部貼付時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、いずれも 1 に近く、かつ対数値の平均値の差の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である log（0.80）～log（1.25）の範囲内に含まれることから、背部と上腕部及び胸部貼付時の薬物動態は同等であることが確認された（2.7.2.2.2.2 参照）。

軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験では、TK-023 27.5 mg の 1 日 1 回 1 枚貼付をドネペジル塩酸塩 5 mg 錠 1 日 1 回 1 錠経口投与と比較した結果、投与 24 週後の ADAS-J cog のベースラインからの変化量においてドネペジル塩酸塩群に対する TK-023 27.5 mg 群の非劣性が検

証された（2.5.4.3.4.1 参照）。また、非盲検期において、ドネペジル塩酸塩 5 mg から TK-023 27.5 mg への切り替え群の ADAS-J cog の 24 週時（二重盲検期最終評価時）からの変化量は、非盲検期 28 週後まで TK-023 27.5 mg 群と同様の推移を示した（2.5.4.3.6 参照）。

高度 AD を対象とした TK-023-0302 試験で、TK-023 55 mg を 1 日 1 回 1 枚 52 週間貼付した結果、認知機能評価の MMSE は投与 24 週後でベースラインからの変化量の平均値が−0.2 であり、投与 52 週では−1.1 であった（2.5.4.4.2 参照）。

なお、TK-023 55 mg と TK-023 27.5 mg との間に用量線形性が確認されていることと、経口製剤で用量間（5 mg と 10 mg）の薬物動態の線形性及び有効性の用量反応性が確認されていることを踏まえ、TK-023-0301 試験でドネペジル塩酸塩群に対する TK-023 27.5 mg 群の非劣性が検証されたことから、高度 AD に対する本剤の有効性は推定可能と考えた。

以上より、TK-023 の軽度及び中等度 AD に対する推奨用法・用量は、「通常、ドネペジルとして、1 日 1 回 27.5 mg を貼付する。本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。」と設定した。

高度 AD に対する推奨用法・用量は、「通常、27.5 mg で 4 週間以上経過後、55 mg に増量する。なお、症状により 1 日 1 回 27.5 mg に減量できる。本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。」と設定した。なお、経口製剤から本剤へ切り替える場合には、次の投与予定時刻に切り替え可能と考える。

2.5.4.6 有効性に関する結論

軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験では、TK-023 27.5 mg の 1 日 1 回 1 枚 52 週間貼付により、以下に示す成績が得られた。

- PPS を対象とした 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の投与群間差（TK-023 27.5 mg 群 − ドネペジル塩酸塩群）（95%信頼区間）は−0.9（−2.01～0.14）であり、群間差の 95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性限界値 2.15 を下回ったことから、ドネペジル塩酸塩群に対する TK-023 27.5 mg 群の非劣性が検証された。FAS 及び MMRM 解析でも、PPS と同様の結果が得られた。
- ChEI 前治療薬の有無別の 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 標準誤差は、ChEI 前治療薬「なし」では TK-023 27.5 mg 群で−0.8 ± 0.6、ドネペジル塩酸塩群で 0.1 ± 0.7、ChEI 前治療薬「あり」では TK-023 27.5 mg 群で−0.6 ± 0.5、ドネペジル塩酸塩群で 0.3 ± 0.5 であった。TK-023 27.5 mg 群の 24 週時 ADAS-Jcog の変化量は、ChEI 前治療の有無で差はなかった。
- 24 週時の DAD のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群−2.2 ± 12.3、ドネペジル塩酸塩群−3.5 ± 10.9 であった。
- 24 週時の ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群−1.5 ± 7.7、ドネペジル塩酸塩群−1.6 ± 7.2 であり、両群間で差はなかった。
- 部分集団（性別、年齢、体重、ChEI 前治療薬の有無、ChEI 前治療薬別、ADAS-Jcog のベースライン値、MMSE のベースライン値、罹病期間、リハビリテーションの有無）につい

て、主要評価項目である 24 週時の ADAS-Jcog の変化量を検討した結果、24 週時の ADAS-Jcog の変化量の最小二乗平均値は、体重の「50 kg 以上 60 kg 未満」−1.6 及び MMSE の「20 以上 26 以下」−1.7 が、他の区分に比べ高かった。それ以外の部分集団間では 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量に大きな差は認められなかった。

- 52 週時の ADAS-J cog のベースライン及び 24 週からの変化量の平均値 ± 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群で各々 1.2 ± 5.2 及び 2.1 ± 4.9、切り替え群で各々 1.9 ± 5.4 及び 1.6 ± 5.4 であり、両群で同様の推移であった。
- 52 週時の ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースライン及び 24 週からの変化量の平均値 ± 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群で各々−3.2 ± 9.4 及び−2.6 ± 6.8、切り替え群で各々−4.7 ± 9.6 及び−2.8 ± 6.6 であり、両群で同様の推移であった。

高度 AD を対象とした TK-023-0302 試験で TK-023 55 mg の 1 日 1 回 1 枚 52 週間貼付により、以下に示す成績が得られた。

- 24 及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、各々−0.2 ± 3.0 及び−1.1 ± 3.4 であった。
- 24 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、各々−3.5 ± 10.0 及び−6.6 ± 11.8 であった。
- ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠から TK-023 55 mg へ切り替え後の 12 週時の MMSE 及び ABC 認知症スケールのベースラインからの変化量（12 週時の値 − ベースラインの値）の平均値は、0.0 及び−0.6 であり、ベースラインから観察期スクリーニングまでの変化量（スクリーニング時の値 − ベースラインの値）の平均値 0.3 及び 1.8 と比べて、大きな変化は認められなかった。

以上より、TK-023 27.5 mg の 1 日 1 回 1 枚 52 週間貼付は、軽度及び中等度 AD に対して認知機能低下に伴う認知症症状の進行抑制効果を示したと判断した。

また、TK-023 27.5 mg と用量線形性が確認されている TK-023 55 mg の有効性については、経口製剤の用量間（5 mg 錠と 10 mg 錠）の線形性及び有効性の用量反応性が認められていることと、ドネペジル塩酸塩群に対する TK-023 27.5 mg 群の非劣性が検証されたことから、TK-023 55 mg の 1 日 1 回 1 枚貼付は、高度 AD に対して認知機能低下に伴う認知症症状の進行抑制効果を示すものと判断した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.5.1.1-1 に示した。

TK-023 の日本人 AD 患者に対する安全性は、軽度及び中等度 AD を対象とした非劣性試験+継続投与試験（TK-023-0301）及び高度 AD を対象とした長期投与試験（TK-023-0302）の 2 つの国内第 III 相試験の結果に基づき評価した。

また、TK-023 の皮膚に及ぼす影響について、日本人健康高齢男性を対象とした国内第 I 相試験において、皮膚科医による皮膚症状評価で検討した。TK-023 の皮膚症状評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.5.1.1-2 に示した。

TK-023 の皮膚症状評価について、申請製剤の製剤処方に関する皮膚への安全性評価として、相対 BA 試験（TK-023-0109）で経口製剤との BA が確認された試験製剤（TK-023-14-D）、線形性試験（TK-023-0110）で用量比例性の確認された申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）で検討した。また、貼付部位（背部、上腕部及び胸部）の影響について、線形性試験（TK-023-0110）で用量比例性の確認された試験製剤（TK-023 13.75 mg）を用いた貼付部位検討試験（TK-023-0111）の 3 つの国内第 I 相試験で評価した。これらの国内第 I 相試験の皮膚症状評価については、2.7.1.3.4 に示した。

表 2.5.5.1.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号		デザイン	対象	投与期間	治験薬（剤形） 投与量、投与経路	安全性解析対象例	資料番号 資料区分
TK-023-0301	二重盲検期	無作為化、 実薬対照、 二重盲検、 並行群間比較	軽度及び中等度 AD	24 週	TK-023（貼付剤） 27.5 mg、経皮 ドネペジル塩酸塩（錠剤） 5 mg（開始 3 mg）[a]、経口	173 例 166 例	5.3.5.1.1 評価資料
	非盲検期	非盲検、 非対照		28 週	TK-023（貼付剤） 27.5 mg、経皮	301 例	
TK-023-0302		非盲検、 非対照	高度 AD	52 週	TK-023（貼付剤） 55 mg、経皮 （24 週以降で 27.5 mg への減量可）	64 例	5.3.5.2.1 評価資料

a：ドネペジル塩酸塩 3 mg、2 週→5 mg、22 週の漸増

表 2.5.5.1.1-2　皮膚症状評価に用いた臨床試験一覧

試験番号	デザイン	対象	投与期間	治験薬（剤形） 投与量、投与経路	安全性解析対象例	資料番号 資料区分
TK-023-0109	非盲検	健康高齢男性	17 日	TK-023（貼付剤） [redacted]mg、27.5 mg、経皮	48 例	5.3.1.2.1 評価資料
			21 日 [a]	ドネペジル塩酸塩（錠剤） 5 mg（開始 3 mg）		
TK-023-0110	非盲検、 クロスオーバー	健康高齢男性	51 日	TK-023（貼付剤） 13.75 mg、27.5 mg、 55 mg、経皮	36 例	5.3.3.1.1 評価資料
TK-023-0111	非盲検、 クロスオーバー	健康高齢男性	34 日	TK-023（貼付剤） 13.75 mg、経皮	64 例	5.3.3.1.2 評価資料

a：ドネペジル塩酸塩 3 mg、7 日間→5 mg、14 日間の漸増

2.5.5.1.2　安全性の評価方法

国内第 III 相試験の試験デザイン及び併合解析集団を図 2.5.5.1.2-1 に示した。

日本人 AD 患者に対する安全性について、軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験及び高度 AD を対象とした TK-023-0302 試験で評価した。

TK-023-0301 試験は、プラセボを投与する 4 週間の観察期、TK-023 27.5 mg 又はドネペジル塩酸塩 5 mg 錠を投与する 24 週間の二重盲検期及び TK-023 27.5 mg を貼付する 28 週間の非盲検期からなる。TK-023-0302 試験は、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠を投与する 4 週間の観察期及び TK-023 55 mg を貼付する 52 週間の非盲検の貼付期からなる。

TK-023-0301 試験では、TK-023 27.5 mg を 24 週間貼付した際の安全性をドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と比較し、その後、TK-023 27.5 mg を継続して 28 週間貼付（通算 52 週）した際の安全性及びドネペジル塩酸塩 5 mg 錠から切り替えて TK-023 27.5 mg を 28 週間貼付した際の安全性を評価した。TK-023-0302 試験では、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠から切り替えて TK-023 55 mg を 52 週間貼付した長期貼付時の安全性を評価した。

併合解析は、TK-023-0301 試験の TK-023 27.5 mg 群の二重盲検期及び非盲検期、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠群の非盲検期及び TK-023-0302 試験の非盲検期を併合した（TK-023 全体）。

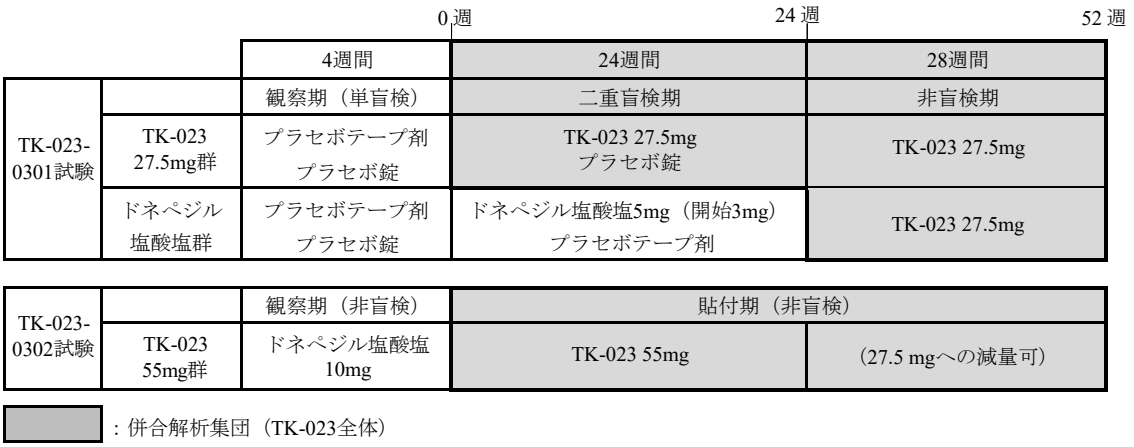


図 2.5.5.1.2-1　国内第 III 相試験の試験デザイン及び併合解析集団

2.5.5.1.3　安全性評価項目

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、標準 12 誘導心電図とした。

有害事象の標準化に際し、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.23.1 を使用した。有害事象は、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）を記載した。

2.5.5.1.4　有害事象の取扱い

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験とも、原疾患の悪化（症状の進行に伴う BPSD も含む）は有害事象として取り扱わないものとした。

また、皮膚及び皮下組織障害関連の有害事象については貼付箇所とそれ以外を区別した。発現例数について、事象の発現した症例として集計し、収集する区分で同一症例に同一事象が複数回発現した場合、その事象における発現例数は 1 例とした。

TK-023-0301 試験では、観察期から収集した。貼付箇所以外の有害事象は期を超えて継続している場合は、1 件として取り扱ったが、悪化した際には、別事象として記録した。なお、貼付箇所の有害事象については、投与されている治験薬により集計の採否を決定した（2.7.4.1.1 参照）。

TK-023-0302 試験では、観察期（ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠投与）は合併症として収集し、貼付期から有害事象として収集した。

2.5.5.2　曝露状況及び人口統計学的特性

2.5.5.2.1　曝露状況

TK-023 及びドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の曝露状況は 2.7.4.1.2 に示した。

TK-023-0301 試験では、二重盲検期に治験薬を投与された患者は合計 339 例で、このうち TK-023 27.5 mg を投与された患者は 173 例、ドネペジル塩酸塩を投与された患者は 166 例であった。二重盲検期の曝露期間の中央値は、TK-023 27.5 mg で 24.1 週、ドネペジル塩酸塩で 24.0 週であった。非盲検期に治験薬を投与された患者は合計 301 例で、このうち二重盲検期から継続して TK-023 27.5 mg を投与された患者は 156 例、二重盲検期にドネペジル塩酸塩を投与され非盲検期に

TK-023 27.5 mg に切り替えられた患者（切り替え群）は 145 例であった。非盲検期の曝露期間の中央値は、TK-023 27.5 mg 群で 28.1 週、切り替え群で 28.1 週であった。TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間の曝露期間の中央値は、52.1 週であった。

TK-023-0302 試験では、TK-023 55 mg を投与された患者は 64 例であった。曝露期間の中央値は 51.4 週であった。

2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験の主な背景因子の詳細は 2.7.4.1.3 に示した。

TK-023-0301 試験では、TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群の女性の割合は、各々66.5%及び 61.4%で高く、平均年齢は 79.7 歳及び 79.3 歳、平均体重は 51.2 kg 及び 53.6 kg であった。罹病期間では「12 箇月未満」の割合が TK-023 27.5 mg 群で 57.8%、ドネペジル塩酸塩群で 54.2%であった。認知障害の程度の指標である MMSE のベースライン時の平均値は、TK-023 27.5 mg 群で 18.8、ドネペジル塩酸塩群で 19.2 であった。年齢、性別、体重、合併症、既往歴、併用薬、罹病期間、認知障害の程度、ChEI 前治療歴の有無等の安全性評価に影響する因子に関して、投与群間に差はなかった。

TK-023-0302 試験では、TK-023 55 mg の女性の割合は 71.9%と高く、平均年齢は 79.0 歳、平均体重は 48.9 kg であった。罹病期間では「12 箇月以上 60 箇月未満」の割合が 60.9%であった。MMSE のベースライン時の平均値は、8.2 であった。年齢、性別、体重、合併症、既往歴、併用薬、罹病期間、前治療薬（メマンチン塩酸塩）の利用歴の有無等の安全性評価に影響する因子に関して、TK-023-0302 試験と TK-023-0301 試験と大きな差はなかった。TK-023-0302 試験の対象では、TK-023-0301 試験の対象と比べて、対象の疾患重症度の違いから、MMSE の基準値は低かった。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の概要

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験の有害事象の概要は 2.7.4.2.1 に示した。

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 76.9%（133/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 66.9%（111/166 例）、本剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は TK-023 27.5 mg 群 52.6%（91/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 37.3%（62/166 例）、死亡を含む重篤な有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 9.2%（16/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 7.8%（13/166 例）、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 4.0%（7/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 3.6%（6/166 例）であった。死亡に至った有害事象は、TK-023 27.5 mg 群では認められず、ドネペジル塩酸塩群で 1 例報告された。その死亡例の治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。貼付箇所の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 49.1%（85/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 29.5%（49/166 例）、貼付箇所以外の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 57.8%（100/173 例）、ドネペ

ジル塩酸塩群 52.4%（87/166 例）、胃腸障害の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 9.8%（17/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 8.4%（14/166 例）であった。Grade3 の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 9.2%（16/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 6.6%（11/166 例）、Grade4 の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 0.0%（0/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 1.2%（2/166 例）であった。Grade5 の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 0.0%（0/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 0.6%（1/166 例）であった。

2） 非盲検期

非盲検期の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 64.7%（101/156 例）、切り替え群 73.8%（107/145 例）、副作用の発現率は TK-023 27.5 mg 群 20.5%（32/156 例）、切り替え群 46.9%（68/145 例）、死亡を含む重篤な有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 10.3%（16/156 例）、切り替え群 6.2%（9/145 例）、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 3.2%（5/156 例）、切り替え群 1.4%（2/145 例）であった。死亡に至った有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 0.0%（0/156 例）、切り替え群 2.1%（3/145 例）であった。死亡例 3 例のうち、1 例の死亡に至った有害事象「リンパ腫」は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。その他の 2 例の死亡に至った有害事象「大動脈解離」及び「くも膜下出血」は、治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。貼付箇所の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 19.9%（31/156 例）、切り替え群 42.8%（62/145 例）、貼付箇所以外の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 55.1%（86/156 例）、切り替え群 60.7%（88/145 例）、胃腸障害の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 10.3%（16/156 例）、切り替え群 9.7%（14/145 例）であった。Grade3 の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 9.6%（15/156 例）、切り替え群 4.8%（7/145 例）、Grade4 の有害事象の発現は両群とも認められず、Grade5 の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 0.0%（0/156 例）、切り替え群 2.1%（3/145 例）であった。

3） 全期間

TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間の有害事象の発現率は 88.4%（153/173 例）、副作用の発現率は 59.0%（102/173 例）、死亡を含む重篤な有害事象の発現率は 17.9%（31/173 例）、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 7.5%（13/173 例）、死亡に至った有害事象の発現は認められなかった。貼付箇所の有害事象の発現率は 56.6%（98/173 例）、貼付箇所以外の有害事象の発現率は 76.9%（133/173 例）、胃腸障害の有害事象の発現率は 17.9%（31/173 例）であった。Grade3 の有害事象の発現率は 17.3%（30/173 例）、Grade4 及び Grade5 の有害事象の発現は認められなかった。

（2） TK-023-0302 試験

有害事象の発現率は 89.1%（57/64 例）、副作用の発現率は 68.8%（44/64 例）、死亡を含む重篤な有害事象の発現率は 14.1%（9/64 例）、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 9.4%（6/64 例）であった。死亡に至った有害事象の発現率は 1.6%（1/64 例）であった。死亡に至った有害事象「誤嚥性肺炎」は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。貼付箇所の有害事象の発

現率は 67.2%（43/64 例）、貼付箇所以外の有害事象の発現率は 68.8%（44/64 例）、胃腸障害の有害事象の発現率は 29.7%（19/64 例）であった。Grade3 の有害事象の発現率は 12.5%（8/64 例）、Grade 4 の有害事象の発現は認められず、Grade5 の有害事象の発現率は 1.6%（1/64 例）であった。

（3） 併合解析

有害事象の発現率はドネペジル塩酸塩で 66.9%（111/166 例）、TK-023 27.5 mg で 81.8%（260/318 例）、TK-023 55 mg で 89.1%（57/64 例）、TK-023 全体で 83.0%（317/382 例）、副作用の発現率はドネペジル塩酸塩で 37.3%（62/166 例）、TK-023 27.5 mg で 53.5%（170/318 例）、TK-023 55 mg で 68.8%（44/64 例）、TK-023 全体で 56.0%（214/382 例）、死亡を含む重篤な有害事象の発現率はドネペジル塩酸塩で 7.8%（13/166 例）、TK-023 27.5 mg で 12.6%（40/318 例）、TK-023 55 mg で 14.1%（9/64 例）、TK-023 全体で 12.8%（49/382 例）、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率はドネペジル塩酸塩で 3.6%（6/166 例）、TK-023 27.5 mg で 4.7%（15/318 例）、TK-023 55 mg で 9.4%（6/64 例）、TK-023 全体で 5.5%（21/382 例）であった。死亡に至った有害事象の発現率はドネペジル塩酸塩で 0.6%（1/166 例）、TK-023 27.5 mg で 0.9%（3/318 例）、TK-023 55 mg で 1.6%（1/64 例）、TK-023 全体で 1.0%（4/382 例）であった。

貼付箇所の有害事象の発現率はドネペジル塩酸塩で 29.5%（49/166 例）、TK-023 27.5 mg で 50.3%（160/318 例）、TK-023 55 mg で 67.2%（43/64 例）、TK-023 全体で 53.1%（203/382 例）、貼付箇所以外の有害事象の発現率はドネペジル塩酸塩で 52.4%（87/166 例）、TK-023 27.5 mg で 69.5%（221/318 例）、TK-023 55 mg で 68.8%（44/64 例）、TK-023 全体で 69.4%（265/382 例）、胃腸障害の有害事象の発現率はドネペジル塩酸塩で 8.4%（14/166 例）、TK-023 27.5 mg で 14.2%（45/318 例）、TK-023 55 mg で 29.7%（19/64 例）、TK-023 全体で 16.8%（64/382 例）であった。Grade3 の有害事象の発現率はドネペジル塩酸塩で 6.6%（11/166 例）、TK-023 27.5 mg で 11.6%（37/318 例）、TK-023 55 mg で 12.5%（8/64 例）、TK-023 全体で 11.8%（45/382 例）、Grade4 の有害事象はドネペジル塩酸塩に 1.2%（2/166 例）認められた。Grade5 の有害事象の発現率はドネペジル塩酸塩で 0.6%（1/166 例）、TK-023 27.5 mg で 0.9%（3/318 例）、TK-023 55 mg で 1.6%（1/64 例）、TK-023 全体で 1.0%（4/382 例）であった。

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

TK-023-0301 試験、TK-023-0302 試験のいずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象を「比較的よく見られる有害事象」と定義した。

2.5.5.3.2.1 比較的よく見られる有害事象

（1） TK-023-0301 試験：

1） 二重盲検期

二重盲検期の比較的よく見られる有害事象の一覧を表 2.5.5.3.2-1 に示した。

比較的よく見られる有害事象は、適用部位紅斑が TK-023 27.5 mg 群で 24.9%（43/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 10.8%（18/166 例）、適用部位そう痒感が TK-023 27.5 mg 群で 23.1%（40/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 18.1%（30/166 例）、接触皮膚炎が TK-023 27.5 mg 群で 12.7%（22/173

例)、ドネペジル塩酸塩群で 5.4%（9/166 例)、上咽頭炎が TK-023 27.5 mg 群で 6.9%（12/173 例)、ドネペジル塩酸塩群で 3.6%（6/166 例)、下痢が TK-023 27.5 mg 群で 3.5%（6/173 例)、ドネペジル塩酸塩群で 0%、心電図 QT 延長が TK-023 27.5 mg 群で 3.5%（6/173 例)、ドネペジル塩酸塩群で 1.2%（2/166 例)、高血圧が TK-023 27.5 mg 群で 3.5%（6/173 例)、ドネペジル塩酸塩群で 1.8%（3/166 例)、背部痛が TK-023 27.5 mg 群で 2.9%（5/173 例)、ドネペジル塩酸塩群で 4.2%（7/166 例)、挫傷が TK-023 27.5 mg 群で 1.7%（3/173 例)、ドネペジル塩酸塩群で 3.0%（5/166 例）であった。

両群間で発現率が 10%以上の差を示した有害事象は、適用部位紅斑（TK-023 27.5 mg 群で 24.9%、ドネペジル塩酸塩群で 10.8%）のみであった。

表 2.5.5.3.2-1　比較的よく見られる有害事象の一覧（二重盲検期安全性解析対象集団）
（TK-023-0301 試験）

		TK-023 27.5 mg 群 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 [a] n = 166	
器官別大分類名	基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑	52	43（24.9%）	21	18（10.8%）
	適用部位そう痒感	49	40（23.1%）	32	30（18.1%）
皮膚および皮下組織障害	接触皮膚炎	23	22（12.7%）	9	9（5.4%）
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	14	12（6.9%）	6	6（3.6%）
胃腸障害	下痢	6	6（3.5%）	0	0（0.0%）
臨床検査	心電図 QT 延長	6	6（3.5%）	3	2（1.2%）
血管障害	高血圧	6	6（3.5%）	3	3（1.8%）
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	6	5（2.9%）	7	7（4.2%）
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	3	3（1.7%）	5	5（3.0%）

MedDRA/J Ver.23.1
a：ドネペジル塩酸塩 3 mg 投与時の有害事象も含む。

［5.3.5.1.1 表 12.2-10 を引用］

2）　非盲検期

非盲検期の比較的よく見られる有害事象を表 2.5.5.3.2-2 に示した。

比較的よく見られる有害事象は、適用部位紅斑が TK-023 27.5 mg 群で 9.0%（14/156 例)、切り替え群で 15.9%（23/145 例)、上咽頭炎が TK-023 27.5 mg 群で 7.7%（12/156 例)、切り替え群で 5.5%（8/145 例)、適用部位そう痒感が TK-023 27.5 mg 群で 7.7%（12/156 例)、切り替え群で 23.4%（34/145 例)、高血圧が TK-023 27.5 mg 群で 3.8%（6/156 例)、切り替え群で 2.1%（3/145 例)、接触皮膚炎が TK-023 27.5 mg 群で 3.2%（5/156 例)、切り替え群で 9.0%（13/145 例)、挫傷が TK-023 27.5 mg 群で 3.2%（5/156 例)、切り替え群で 5.5%（8/145 例）であった。

表 2.5.5.3.2-2　比較的よく見られる有害事象の一覧（非盲検期安全性解析対象集団）
（TK-023-0301 試験）

		TK-023 27.5 mg 群 n = 156		ドネペジル塩酸塩群 [a] n = 145	
器官別大分類名	基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑	14	14（9.0%）	23	23（15.9%）
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	16	12（7.7%）	11	8（5.5%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位そう痒感	13	12（7.7%）	35	34（23.4%）
血管障害	高血圧	6	6（3.8%）	3	3（2.1%）
皮膚および皮下組織障害	接触皮膚炎	6	5（3.2%）	13	13（9.0%）
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	5	5（3.2%）	9	8（5.5%）

MedDRA/J Ver.23.1
a：ドネペジル塩酸塩 5 mg から TK-023 27.5 mg へ切り替え後の有害事象

［5.3.5.1.1 表 12.2-11 を引用］

3）　全期間

TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間で比較的よく見られる有害事象を表 2.5.5.3.2-3 に示した。

比較的よく見られる有害事象は、適用部位紅斑が 29.5%（51/173 例）、適用部位そう痒感が 26.6%（46/173 例）、接触皮膚炎が 14.5%（25/173 例）、上咽頭炎が 12.7%（22/173 例）、高血圧が 6.4%（11/173 例）、背部痛、不眠症及び挫傷が各 4.6%（8/173 例）、食欲減退、下痢、心電図 QT 延長が各 4.0%（7/173 例）、上室性期外収縮が 3.5%（6/173 例）であった。

表 2.5.5.3.2-3　全期間での比較的よく見られる有害事象の一覧
（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

		TK-023 27.5 mg 群 n = 173	
器官別大分類名	基本語名	件数	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑	66	51（29.5%）
	適用部位そう痒感	62	46（26.6%）
皮膚および皮下組織障害	接触皮膚炎	29	25（14.5%）
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	30	22（12.7%）
血管障害	高血圧	12	11（6.4%）
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	10	8（4.6%）
精神障害	不眠症	8	8（4.6%）
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	8	8（4.6%）
代謝および栄養障害	食欲減退	8	7（4.0%）
胃腸障害	下痢	8	7（4.0%）
臨床検査	心電図 QT 延長	7	7（4.0%）
心臓障害	上室性期外収縮	7	6（3.5%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 表 12.2-12 を引用］

（2） TK-023-0302 試験

比較的よく見られる有害事象の一覧を表 2.5.5.3.2-4 に示した。

比較的よく見られる有害事象は、適用部位紅斑が 29.7%（19/64 例）、適用部位そう痒感が 25.0%（16/64 例）、接触皮膚炎が 21.9%（14/64 例）、上咽頭炎が 12.5%（8/64 例）、便秘が 7.8%（5/64 例）、下痢、背部痛及び体重減少が各 6.3%（4/64 例）、適用部位小水疱、高血圧及び脊椎圧迫骨折が各 4.7%（3/64 例）、末梢腫脹、適用部位皮膚剥脱、挫傷、食欲減退、嘔吐、適用部位びらん、膀胱炎、帯状疱疹、歯周炎、副鼻腔炎、第一度房室ブロック、上室性期外収縮、咳嗽、誤嚥性肺炎、胃食道逆流性疾患、歯周病、大腸ポリープ、適用部位浮腫及び肋骨骨折が各 3.1%（2/64 例）であった。

表 2.5.5.3.2-4　比較的よく見られる有害事象の一覧（安全性解析対象集団）
（TK-023-0302 試験）

		安全性解析対象集団 n = 64	
器官別大分類名	基本語名	件数	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑	20	19（29.7%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位そう痒感	20	16（25.0%）
皮膚および皮下組織障害	接触皮膚炎	14	14（21.9%）
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	11	8（12.5%）
胃腸障害	便秘	5	5（7.8%）
胃腸障害	下痢	4	4（6.3%）
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	4	4（6.3%）
臨床検査	体重減少	4	4（6.3%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位小水疱	7	3（4.7%）
血管障害	高血圧	3	3（4.7%）
傷害、中毒および処置合併症	脊椎圧迫骨折	3	3（4.7%）
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢腫脹	6	2（3.1%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位皮膚剥脱	5	2（3.1%）
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	5	2（3.1%）
代謝および栄養障害	食欲減退	3	2（3.1%）
胃腸障害	嘔吐	3	2（3.1%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位びらん	3	2（3.1%）
感染症および寄生虫症	膀胱炎	2	2（3.1%）
感染症および寄生虫症	帯状疱疹	2	2（3.1%）
感染症および寄生虫症	歯周炎	2	2（3.1%）
感染症および寄生虫症	副鼻腔炎	2	2（3.1%）
心臓障害	第一度房室ブロック	2	2（3.1%）
心臓障害	上室性期外収縮	2	2（3.1%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	2	2（3.1%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	誤嚥性肺炎	2	2（3.1%）
胃腸障害	胃食道逆流性疾患	2	2（3.1%）
胃腸障害	歯周病	2	2（3.1%）
胃腸障害	大腸ポリープ	2	2（3.1%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位浮腫	2	2（3.1%）
傷害、中毒および処置合併症	肋骨骨折	2	2（3.1%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 表 12.2-4 を引用］

（3） 併合解析

併合解析の比較的よく見られる有害事象を表 2.5.5.3.2-5 に示した。

ドネペジル塩酸塩、TK-023 27.5 mg、TK-023 55 mg のいずれかで比較的よく見られる有害事象は、適用部位そう痒感［ドネペジル塩酸塩、TK-023 27.5 mg、TK-023 55 mg、TK-023 全体の順（以下、同順）に、18.1%（30/166 例）、25.2%（80/318 例）、25.0%（16/64 例）、25.1%（96/382 例）］、適用部位紅斑［10.8%（18/166 例）、23.3%（74/318 例）、29.7%（19/64 例）、24.3%（93/382 例）］、接触皮膚炎［5.4%（9/166 例）、11.9%（38/318 例）、21.9%（14/64 例）、13.6%（52/382 例）］、上咽頭炎［3.6%（6/166 例）、9.4%（30/318 例）、12.5%（8/64 例）、9.9%（38/382 例）］、挫傷［3.0%（5/166 例）、5.0%（16/318 例）、3.1%（2/64 例）、4.7%（18/382 例）］、高血圧［1.8%（3/166 例）、4.4%（14/318 例）、4.7%（3/64 例）、4.5%（17/382 例）］、下痢［0.0%（0/166 例）、3.1%（10/318 例）、6.3%（4/64 例）、3.7%（14/382 例）］、背部痛［4.2%（7/166 例）、3.1%（10/318 例）、6.3%（4/64 例）、3.7%（14/382 例）］、食欲減退［2.4%（4/166 例）、2.8%（9/318 例）、3.1%（2/64 例）、2.9%（11/382 例）］、不眠症［1.8%（3/166 例）、3.1%（10/318 例）、1.6%（1/64 例）、2.9%（11/382 例）］、便秘［0.6%（1/166 例）、1.9%（6/318 例）、7.8%（5/64 例）、2.9%（11/382 例）］、体重減少［1.8%（3/166 例）、2.2%（7/318 例）、6.3%（4/64 例）、2.9%（11/382 例）］、上室性期外収縮［0.6%（1/166 例）、2.2%（7/318 例）、3.1%（2/64 例）、2.4%（9/382 例）］、脊椎圧迫骨折［1.2%（2/166 例）、1.9%（6/318 例）、4.7%（3/64 例）、2.4%（9/382 例）］、嘔吐［0.6%（1/166 例）、1.9%（6/318 例）、3.1%（2/64 例）、2.1%（8/382 例）］、膀胱炎［0.0%（0/166 例）、1.6%（5/318 例）、3.1%（2/64 例）、1.8%（7/382 例）］、適用部位小水疱［0.6%（1/166 例）、1.3%（4/318 例）、4.7%（3/64 例）、1.8%（7/382 例）］、歯周炎［0.0%（0/166 例）、1.3%（4/318 例）、3.1%（2/64 例）、1.6%（6/382 例）］、帯状疱疹［0.0%（0/166 例）、0.9%（3/318 例）、3.1%（2/64 例）、1.3%（5/382 例）］、咳嗽［0.0%（0/166 例）、0.6%（2/318 例）、3.1%（2/64 例）、1.0%（4/382 例）］、歯周病［0.0%（0/166 例）、0.6%（2/318 例）、3.1%（2/64 例）、1.0%（4/382 例）］、大腸ポリープ［0.0%（0/166 例）、0.6%（2/318 例）、3.1%（2/64 例）、1.0%（4/382 例）］、胃食道逆流性疾患［1.2%（2/166 例）、0.3%（1/318 例）、3.1%（2/64 例）、0.8%（3/382 例）］、適用部位浮腫［0.6%（1/166 例）、0.3%（1/318 例）、3.1%（2/64 例）、0.8%（3/382 例）］、適用部位皮膚剥脱［0.0%（0/166 例）、0.3%（1/318 例）、3.1%（2/64 例）、0.8%（3/382 例）］、適用部位びらん［0.0%（0/166 例）、0.3%（1/318 例）、3.1%（2/64 例）、0.8%（3/382 例）］、肋骨骨折［0.0%（0/166 例）、0.3%（1/318 例）、3.1%（2/64 例）、0.8%（3/382 例）］、副鼻腔炎［0.0%（0/166 例）、0.0%（0/318 例）、3.1%（2/64 例）、0.5%（2/382 例）］、第一度房室ブロック［0.0%（0/166 例）、0.0%（0/318 例）、3.1%（2/64 例）、0.5%（2/382 例）］、誤嚥性肺炎［0.6%（1/166 例）、0.0%（0/318 例）、3.1%（2/64 例）、0.5%（2/382 例）］、末梢腫脹［0.0%（0/166 例）、0.0%（0/318 例）、3.1%（2/64 例）、0.5%（2/382 例）］であった。

ドネペジル塩酸塩に比べ TK-023 27.5 mg で 10%以上発現率が高かった有害事象は、適用部位紅斑であった。また、TK-023 27.5 mg と TK-023 55 mg の用量と有害事象の発現率に特段の傾向は見られなかった。

表 2.5.5.3.2-5　比較的よく見られる有害事象（安全性解析対象集団）（併合解析）

		例数（%）			
		TK-023-0301		TK-023-0302	併合解析
		ドネペジル塩酸塩 [a]	TK-023 27.5 mg[b]	TK-023 55 mg	TK-023 全体
器官別大分類名	基本語名	n = 166	n = 318	n = 64	n = 382
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位そう痒感	30（18.1%）	80（25.2%）	16（25.0%）	96（25.1%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑	18（10.8%）	74（23.3%）	19（29.7%）	93（24.3%）
皮膚および皮下組織障害	接触皮膚炎	9（5.4%）	38（11.9%）	14（21.9%）	52（13.6%）
感染症および寄生虫症	上咽頭炎	6（3.6%）	30（9.4%）	8（12.5%）	38（9.9%）
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	5（3.0%）	16（5.0%）	2（3.1%）	18（4.7%）
血管障害	高血圧	3（1.8%）	14（4.4%）	3（4.7%）	17（4.5%）
胃腸障害	下痢	0（0.0%）	10（3.1%）	4（6.3%）	14（3.7%）
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	7（4.2%）	10（3.1%）	4（6.3%）	14（3.7%）
代謝および栄養障害	食欲減退	4（2.4%）	9（2.8%）	2（3.1%）	11（2.9%）
精神障害	不眠症	3（1.8%）	10（3.1%）	1（1.6%）	11（2.9%）
胃腸障害	便秘	1（0.6%）	6（1.9%）	5（7.8%）	11（2.9%）
臨床検査	体重減少	3（1.8%）	7（2.2%）	4（6.3%）	11（2.9%）
心臓障害	上室性期外収縮	1（0.6%）	7（2.2%）	2（3.1%）	9（2.4%）
傷害、中毒および処置合併症	脊椎圧迫骨折	2（1.2%）	6（1.9%）	3（4.7%）	9（2.4%）
胃腸障害	嘔吐	1（0.6%）	6（1.9%）	2（3.1%）	8（2.1%）
感染症および寄生虫症	膀胱炎	0（0.0%）	5（1.6%）	2（3.1%）	7（1.8%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位小水疱	1（0.6%）	4（1.3%）	3（4.7%）	7（1.8%）
感染症および寄生虫症	歯周炎	0（0.0%）	4（1.3%）	2（3.1%）	6（1.6%）
感染症および寄生虫症	帯状疱疹	0（0.0%）	3（0.9%）	2（3.1%）	5（1.3%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	0（0.0%）	2（0.6%）	2（3.1%）	4（1.0%）
胃腸障害	歯周病	0（0.0%）	2（0.6%）	2（3.1%）	4（1.0%）
胃腸障害	大腸ポリープ	0（0.0%）	2（0.6%）	2（3.1%）	4（1.0%）
胃腸障害	胃食道逆流性疾患	2（1.2%）	1（0.3%）	2（3.1%）	3（0.8%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位浮腫	1（0.6%）	1（0.3%）	2（3.1%）	3（0.8%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位皮膚剥脱	0（0.0%）	1（0.3%）	2（3.1%）	3（0.8%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位びらん	0（0.0%）	1（0.3%）	2（3.1%）	3（0.8%）
傷害、中毒および処置合併症	肋骨骨折	0（0.0%）	1（0.3%）	2（3.1%）	3（0.8%）
感染症および寄生虫症	副鼻腔炎	0（0.0%）	0（0.0%）	2（3.1%）	2（0.5%）
心臓障害	第一度房室ブロック	0（0.0%）	0（0.0%）	2（3.1%）	2（0.5%）

表 2.5.5.3.2-5　比較的よく見られる有害事象（安全性解析対象集団）（併合解析）（続き）

		例数（%）			
		TK-023-0301		TK-023-0302	併合解析
		ドネペジル塩酸塩 [a]	TK-023 27.5 mg[b]	TK-023 55 mg	TK-023 全体
器官別大分類名	基本語名	n = 166	n = 318	n = 64	n = 382
呼吸器、胸郭および縦隔障害	誤嚥性肺炎	1（0.6%）	0（0.0%）	2（3.1%）	2（0.5%）
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢腫脹	0（0.0%）	0（0.0%）	2（3.1%）	2（0.5%）

MedDRA/J Ver.23.1

a：ドネペジル塩酸塩 3 mg 投与時の有害事象も含む。

b：ドネペジル塩酸塩 5 mg から TK-023 27.5 mg への切り替え症例と非切り替え症例での集計結果。

［5.3.5.3.1 統計解析結果 Ver.4.00 T04_01_01 を改変］

2.5.5.3.2.2　比較的よく見られる副作用

（1）　TK-023-0301 試験

1）　二重盲検期

二重盲検期の比較的よく見られる副作用の一覧を表 2.5.5.3.2-6 に示した。

比較的よく見られる副作用は、適用部位紅斑が TK-023 27.5 mg 群で 24.9%（43/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 10.8%（18/166 例）、適用部位そう痒感が TK-023 27.5 mg 群で 22.5%（39/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 18.1%（30/166 例）、接触皮膚炎が TK-023 27.5 mg 群で 11.0%（19/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 5.4%（9/166 例）であった。

両群間で発現率が 10%以上の差を示した副作用は、適用部位紅斑（TK-023 27.5 mg 群で 24.9%、ドネペジル塩酸塩群で 10.8%）のみであった。

表 2.5.5.3.2-6　比較的よく見られる副作用の一覧（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

		TK-023 27.5 mg 群 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 [a] n = 166	
器官別大分類名	基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑	52	43（24.9%）	21	18（10.8%）
	適用部位そう痒感	48	39（22.5%）	32	30（18.1%）
皮膚および皮下組織障害	接触皮膚炎	20	19（11.0%）	9	9（5.4%）

MedDRA/J Ver.23.1

a：ドネペジル塩酸塩 3 mg 投与時の有害事象も含む。

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T21_16 を改変］

2）　非盲検期

非盲検期の比較的よく見られる副作用の一覧を表 2.5.5.3.2-7 に示した。

比較的よく見られる副作用は、適用部位紅斑が TK-023 27.5 mg 群で 9.0%（14/156 例）、切り替え群で 15.9%（23/145 例）、適用部位そう痒感が TK-023 27.5 mg 群で 7.7%（12/156 例）、切り替え群で 23.4%（34/145 例）、接触皮膚炎が TK-023 27.5 mg 群で 2.6%（4/156 例）、切り替え群で 9.0%（13/145 例）であった。

表 2.5.5.3.2-7　比較的よく見られる副作用の一覧（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

		TK-023 27.5 mg 群 n = 156		ドネペジル塩酸塩群 [a] n = 145	
器官別大分類名	基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑	14	14（9.0%）	23	23（15.9%）
	適用部位そう痒感	13	12（7.7%）	35	34（23.4%）
皮膚および皮下組織障害	接触皮膚炎	4	4（2.6%）	13	13（9.0%）

MedDRA/J Ver.23.1

a：ドネペジル塩酸塩 5 mg から TK-023 27.5 mg へ切り替え後の有害事象

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.8.00 T21_16_01 を改変］

3）　全期間

TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間の比較的よく見られる副作用を表 2.5.5.3.2-8 に示した。

比較的よく見られる副作用は、適用部位紅斑が 29.5%（51/173 例）、適用部位そう痒感が 26.0%（45/173 例）、接触皮膚炎が 12.7%（22/173 例）であった。

表 2.5.5.3.2-8　全期間での比較的よく見られる副作用の一覧
（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

		TK-023 27.5 mg 群 n = 173	
器官別大分類名	基本語名	件数	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑	66	51（29.5%）
	適用部位そう痒感	61	45（26.0%）
皮膚および皮下組織障害	接触皮膚炎	24	22（12.7%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.8.00 T21_16_02 を引用］

（2）　TK-023-0302 試験

比較的よく見られる副作用の一覧を表 2.5.5.3.2-9 に示した。

比較的よく見られる副作用は、適用部位紅斑が 29.7%（19/64 例）、適用部位そう痒感が 25.0%（16/64 例）、接触皮膚炎が 20.3%（13/64 例）、適用部位小水疱が 4.7%（3/64 例）、適用部位皮膚剥脱及び適用部位浮腫が各 3.1%（2/64 例）であった。

表 2.5.5.3.2-9　比較的よく見られる副作用の一覧（安全性解析対象集団）
（TK-023-0302 試験）

		安全性解析対象集団 n = 64	
器官別大分類名	基本語名	件数	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑	20	19（29.7%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位そう痒感	20	16（25.0%）
皮膚および皮下組織障害	接触皮膚炎	13	13（20.3%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位小水疱	6	3（4.7%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位皮膚剥脱	5	2（3.1%）
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位浮腫	2	2（3.1%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 表 12.2-5 を引用］

2.5.5.3.3　発現時期別の有害事象

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験の発現時期別の有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.5 に示した。

TK-023-0301 試験では、TK-023 27.5 mg 群は TK-023 27.5 mg を開始用量とし、ドネペジル塩酸塩群はドネペジル塩酸塩 3 mg を開始用量とし、2 週間後に 5 mg に漸増した。TK-023-0302 試験は、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠から切り替えるデザインのため、TK-023 55 mg は漸増せずに貼付開始した。

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況を、TK-023 27.5 mg 群は表 2.5.5.3.3-1、ドネペジル塩酸塩群は表 2.5.5.3.3-2 に示した。

発現時期別の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では 0～2 週で 27.2%（47/173 例）、3～4 週で 17.3%（30/173 例）、0～4 週で 38.2%（66/173 例）、5～12 週で 42.4%（72/170 例）、13～24 週で 40.6%（67/165 例）であり、ドネペジル塩酸塩群では 0～2 週で 15.7%（26/166 例）、3～4 週で 16.9%（28/166 例）、0～4 週で 30.7%（51/166 例）、5～12 週で 36.6%（59/161 例）、13～24 週で 36.2%（55/152 例）であり、投与時期別の有害事象の発現状況は、両群間で大きな差はなかった。

比較的よく見られる有害事象である適用部位紅斑及び適用部位そう痒感は、TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群のいずれも、投与期間を通じて散発した。

胃腸障害に関連する有害事象の発現は、TK-023 27.5 mg 群では 0～2 週で 3.5%（6/173 例）、3～4 週で 2.3%（4/173 例）、0～4 週で 5.2%（9/173 例）、5～12 週で 1.8%（3/170 例）、13～24 週で 3.0%（5/165 例）であり、ドネペジル塩酸塩群では 0～2 週で 0.6%（1/166 例）、3～4 週で 1.2%（2/166 例）、0～4 週で 1.8%（3/166 例）、5～12 週で 4.3%（7/161 例）、13～24 週で 2.6%（4/152 例）であった。

2） 非盲検期

非盲検期の発現時期別の有害事象の発現状況を、TK-023 27.5 mg 群は表 2.5.5.3.3-3 及び切り替え群は表 2.5.5.3.3-4 に示した。

発現時期別の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では 25～36 週で 48.1%（75/156 例）、37～48 週で 31.3%（46/147 例）、49 週以降で 13.4%（19/142 例）、切り替え群では切り替え後 0～12 週で 60.7%（88/145 例）、13～24 週で 36.4%（51/140 例）、25 週以降で 12.3%（17/138 例）であった。

3） 全期間

TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間の発現時期別の有害事象の発現状況を、表 2.5.5.3.3-5 に示した。

発現時期別の有害事象の発現率は、0～12 週で 63.0%（109/173 例）、13～24 週で 40.6%（67/165 例）、25～36 週で 48.1%（75/156 例）、37～48 週で 31.3%（46/147 例）、49 週以降で 13.4%（19/142 例）であった。

（2） TK-023-0302 試験

発現時期別の有害事象の発現状況を、表 2.5.5.3.3-6 に示した。

発現時期別の有害事象の発現率は、ベースライン～4 週で 50.0%（32/64 例）、5～12 週で 48.4%（30/62 例）、13～24 週で 41.1%（23/56 例）、25～36 週で 55.8%（29/52 例）、37～48 週で 35.4%（17/48 例）、49 週以降で 13.0%（6/46 例）であった。TK-023 55 mg の 52 週間貼付の結果、有害

事象が経時的に増加する傾向は認められなかった。

表 2.5.5.3.3-1　二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

	TK-023 27.5 mg 群											
	二重盲検期											
	0 週～2 週まで		3 週～4 週まで		0 週～4 週まで		5 週～12 週まで		13 週～24 週まで[a]		24 週までの全体	
器官別大分類名	n = 173		n = 173		n = 173		n = 170		n = 165		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	62	47(27.2%)	37	30(17.3%)	99	66(38.2%)	99	72(42.4%)	116	67(40.6%)	314	128(74.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	23	20(11.6%)	9	8(4.6%)	32	26(15.0%)	26	22(12.9%)	35	25(15.2%)	93	55(31.8%)
適用部位紅斑	14	14(8.1%)	4	4(2.3%)	18	18(10.4%)	16	16(9.4%)	11	8(4.8%)	45	36(20.8%)
適用部位そう痒感	9	9(5.2%)	4	4(2.3%)	13	13(7.5%)	7	6(3.5%)	14	12(7.3%)	34	26(15.0%)
胸部不快感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
胸痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
倦怠感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
発熱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	3	2(1.2%)	4	3(1.7%)
適用部位乾燥	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
適用部位湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	1(0.6%)
適用部位ざ瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
感染症および寄生虫症	7	7(4.0%)	4	3(1.7%)	11	10(5.8%)	11	11(6.5%)	13	11(6.7%)	35	27(15.6%)
上咽頭炎	3	3(1.7%)	2	2(1.2%)	5	5(2.9%)	3	3(1.8%)	6	5(3.0%)	14	12(6.9%)
菌血症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
結膜炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
膀胱炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)	5	3(1.7%)
胃腸炎	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
憩室炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
外耳炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
歯周炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
咽頭炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	3	3(1.7%)
肺炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)

表 2.5.5.3.3-1　二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群											
	二重盲検期											
	0 週～2 週まで		3 週～4 週まで		0 週～4 週まで		5 週～12 週まで		13 週～24 週まで[a]		24 週までの全体	
器官別大分類名	n = 173		n = 173		n = 173		n = 170		n = 165		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
胃腸障害	7	6（3.5%）	4	4（2.3%）	11	9（5.2%）	3	3（1.8%）	6	5（3.0%）	20	16（9.2%）
下痢	2	2（1.2%）	3	3（1.7%）	5	5（2.9%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	6	6（3.5%）
悪心	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
腹部不快感	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
消化不良	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
嘔吐	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
慢性胃炎	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
便秘	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
齲歯	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
胃ポリープ	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
胃食道逆流性疾患	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
歯の脱落	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
大腸ポリープ	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
軟便	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
心臓障害	6	5（2.9%）	2	2（1.2%）	8	7（4.0%）	4	4（2.4%）	3	3（1.8%）	15	12（6.9%）
上室性期外収縮	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	3	3（1.7%）
心室性期外収縮	2	2（1.2%）	1	1（0.6%）	3	3（1.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	3	3（1.7%）
洞性徐脈	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	2	1（0.6%）
頻脈	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
不整脈	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
心房細動	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
徐脈	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
期外収縮	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
結節性調律	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
洞性不整脈	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）

表 2.5.5.3.3-1　二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群											
	二重盲検期											
	0 週～2 週まで		3 週～4 週まで		0 週～4 週まで		5 週～12 週まで		13 週～24 週まで [a]		24 週までの全体 [a]	
器官別大分類名	n = 173		n = 173		n = 173		n = 170		n = 165		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
精神障害	3	3（1.7%）	1	1（0.6%）	4	4（2.3%）	3	3（1.8%）	4	4（2.4%）	11	11（6.4%）
不眠症	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	3	3（1.8%）	5	5（2.9%）
怒り	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
激越	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
うつ病	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
易刺激性	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
悪夢	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
皮膚および皮下組織障害	3	3（1.7%）	5	5（2.9%）	8	8（4.6%）	17	16（9.4%）	12	12（7.3%）	37	36（20.8%）
接触皮膚炎	2	2（1.2%）	4	4（2.3%）	6	6（3.5%）	10	10（5.9%）	5	5（3.0%）	21	21（12.1%）
痒疹	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
皮膚炎	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
全身性剥脱性皮膚炎	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	1（0.6%）	0	0（0.0%）	2	1（0.6%）
皮膚乾燥	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
湿疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
紅斑	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
間擦疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
汗疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
そう痒症	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	3	3（1.8%）	3	3（1.7%）
皮膚剥脱	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
蕁麻疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
皮脂欠乏症	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）

表 2.5.5.3.3-1　二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）
（続き）

	TK-023 27.5 mg 群											
	二重盲検期											
	0 週～2 週まで		3 週～4 週まで		0 週～4 週まで		5 週～12 週まで		13 週～24 週まで[a]		24 週までの全体[a]	
器官別大分類名	n = 173		n = 173		n = 173		n = 170		n = 165		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
傷害、中毒および処置合併症	3	3(1.7%)	2	2(1.2%)	5	5(2.9%)	6	6(3.5%)	8	8(4.8%)	19	18(10.4%)
顔面骨骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
引っかき傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)
挫傷	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	3	3(1.7%)
動物咬傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
転倒	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
手骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(2.4%)	4	4(2.3%)
皮下血腫	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
皮膚擦過傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
熱中症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
皮膚創傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血管障害	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)	4	4(2.3%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	7	7(4.0%)
高血圧	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	3	3(1.7%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	6	6(3.5%)
内出血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	2	2(1.2%)	4	4(2.3%)	6	6(3.5%)	4	4(2.4%)	5	5(3.0%)	15	14(8.1%)
背部痛	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	3	3(1.8%)	6	5(2.9%)
変形性関節症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
関節痛	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	3	3(1.7%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
筋肉痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
四肢痛	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
変形性脊椎症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)

表 2.5.5.3.3-1　二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）
（続き）

	TK-023 27.5 mg 群											
	二重盲検期											
	0 週～2 週まで		3 週～4 週まで		0 週～4 週まで		5 週～12 週まで		13 週～24 週まで [a]		24 週までの全体 [a]	
器官別大分類名	n = 173		n = 173		n = 173		n = 170		n = 165		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
臨床検査	2	1(0.6%)	2	2(1.2%)	4	3(1.7%)	6	5(2.9%)	7	6(3.6%)	17	13(7.5%)
心電図 QT 延長	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)	6	6(3.5%)
心電図 T 波逆転	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血中カリウム減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
血圧低下	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血中尿素増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
体重減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	3	3(1.7%)
血液およびリンパ系障害	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
貧血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
代謝および栄養障害	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	8	7(4.1%)	7	5(3.0%)	17	12(6.9%)
食欲減退	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	4	4(2.3%)
痛風	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	1(0.6%)	3	1(0.6%)	6	1(0.6%)
高カリウム血症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)
低カリウム血症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	3	3(1.7%)
脂質異常症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
高脂血症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
神経系障害	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	5	5(3.0%)	8	8(4.6%)
失神	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
浮動性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)
頭痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
傾眠	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
血栓性脳梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)

表 2.5.5.3.3-1　二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群											
	二重盲検期											
	0 週～2 週まで		3 週～4 週まで		0 週～4 週まで		5 週～12 週まで		13 週～24 週まで[a]		24 週までの全体[a]	
器官別大分類名	n = 173		n = 173		n = 173		n = 170		n = 165		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
眼障害	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)	5	5(2.9%)
白内障	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
アレルギー性結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
ドライアイ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
緑内障	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
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）	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)
脂肪腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
食道癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)
耳鳴	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	3	3(1.7%)
喘息	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
アレルギー性鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)
肝胆道系障害	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	3	3(1.7%)
肝嚢胞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
肝障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脱落胆石	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腎および尿路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	3	3(1.8%)	4	4(2.3%)
尿路結石	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
血尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
腎嚢胞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)

MedDRA/J Ver.23.1

a：投与開始後 169 日以降に発現した有害事象の 2 件 1 例（内訳は投与開始後 171 日に発現した便秘（1 件 1 例）及び 172 日に発現した皮膚剥脱（1 件 1 例））は集計から除いた。

［5.3.5.1.1 表 12.2-18 を改変］

表 2.5.5.3.3-2　二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）

	ドネペジル塩酸塩群											
	二重盲検期											
	0 週～2 週まで[a]		3 週～4 週まで		0 週～4 週まで		5 週～12 週まで		13 週～24 週まで		24 週までの全体	
器官別大分類名	n = 166		n = 166		n = 166		n = 161		n = 152		n = 166	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	28	26(15.7%)	37	28(16.9%)	65	51(30.7%)	80	59(36.6%)	70	55(36.2%)	215	111(66.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	9(5.4%)	12	10(6.0%)	21	19(11.4%)	20	15(9.3%)	18	16(10.5%)	59	42(25.3%)
適用部位そう痒感	5	5(3.0%)	5	5(3.0%)	10	10(6.0%)	11	11(6.8%)	11	11(7.2%)	32	30(18.1%)
適用部位紅斑	3	3(1.8%)	5	5(3.0%)	8	8(4.8%)	7	7(4.3%)	6	6(3.9%)	21	18(10.8%)
末梢性浮腫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
無力症	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
冷感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
倦怠感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
皮膚および皮下組織障害	4	4(2.4%)	2	2(1.2%)	6	6(3.6%)	5	5(3.1%)	4	4(2.6%)	15	15(9.0%)
接触皮膚炎	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	3	3(1.8%)	4	4(2.5%)	2	2(1.3%)	9	9(5.4%)
発疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
皮膚剥脱	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	2	2(1.2%)
湿疹	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	2	2(1.2%)
感染症および寄生虫症	3	3(1.8%)	0	0(0.0%)	3	3(1.8%)	13	12(7.5%)	9	8(5.3%)	25	22(13.3%)
インフルエンザ	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	2	2(1.2%)
上咽頭炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	3	3(1.9%)	2	2(1.3%)	6	6(3.6%)
爪囲炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
胃腸炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
麦粒腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(1.9%)	2	1(0.7%)	5	3(1.8%)
足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)

表 2.5.5.3.3-2　二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

	ドネペジル塩酸塩群											
	二重盲検期											
	0 週～2 週まで[a]		3 週～4 週まで		0 週～4 週まで		5 週～12 週まで		13 週～24 週まで		24 週までの全体	
器官別大分類名	n = 166		n = 166		n = 166		n = 161		n = 152		n = 166	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
外陰部炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
化膿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
精神障害	2	2(1.2%)	2	1(0.6%)	4	3(1.8%)	4	4(2.5%)	4	3(2.0%)	12	10(6.0%)
不眠症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	3	3(1.8%)
不安障害	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
怒り	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	3	2(1.3%)	5	4(2.4%)
幻覚	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
臨床検査	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)	4	4(2.4%)	2	2(1.2%)	6	6(3.9%)	12	11(6.6%)
血中ナトリウム減少	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
心電図 QT 延長	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	3	2(1.2%)
血中ビリルビン増加	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
血中カリウム減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血小板数減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
体重減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	2	2(1.3%)	3	3(1.8%)
傷害、中毒および処置合併症	2	2(1.2%)	5	4(2.4%)	7	6(3.6%)	5	5(3.1%)	5	5(3.3%)	17	16(9.6%)
挫傷	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	2	2(1.3%)	5	5(3.0%)
処置による疼痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	2	2(1.2%)
転倒	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	2	2(1.2%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
骨盤骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
熱中症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
電撃熱傷	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
術後譫妄	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1（0.6%）

表 2.5.5.3.3-2　二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）（続き）

	ドネペジル塩酸塩群											
	二重盲検期											
	0 週～2 週まで[a]		3 週～4 週まで		0 週～4 週まで		5 週～12 週まで		13 週～24 週まで		24 週までの全体	
器官別大分類名	n = 166		n = 166		n = 166		n = 161		n = 152		n = 166	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
代謝および栄養障害	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	4	4(2.5%)	2	2(1.3%)	8	8(4.8%)
耐糖能障害	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	2	2(1.2%)
糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
食欲減退	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	1	1(0.7%)	4	4(2.4%)
神経系障害	1	1(0.6%)	4	4(2.4%)	5	5(3.0%)	6	6(3.7%)	0	0(0.0%)	11	11(6.6%)
浮動性めまい	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
脳出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
てんかん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
頭部不快感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
感覚鈍麻	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
傾眠	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
下肢静止不能症候群	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
硬膜動静脈瘻	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
眼障害	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	3	3(1.8%)
硝子体出血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
ドライアイ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
耳および迷路障害	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	3	3(1.8%)
耳鳴	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)

表 2.5.5.3.3-2　二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）（続き）

	ドネペジル塩酸塩群											
	二重盲検期											
	0 週～2 週まで[a]		3 週～4 週まで		0 週～4 週まで		5 週～12 週まで		13 週～24 週まで		24 週までの全体	
器官別大分類名	n = 166		n = 166		n = 166		n = 161		n = 152		n = 166	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
胃腸障害	1	1(0.6%)	3	2(1.2%)	4	3(1.8%)	7	7(4.3%)	4	4(2.6%)	15	14(8.4%)
鼠径ヘルニア	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腹痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
便秘	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
齲歯	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
胃食道逆流性疾患	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	2	2(1.2%)
痔核	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
急性膵炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
口内炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
嘔吐	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
胃障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
腹部ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肛門失禁	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肛門紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	1	1(0.6%)	3	3(1.8%)	4	4(2.4%)	3	3(1.9%)	6	6(3.9%)	13	12(7.2%)
背部痛	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	4	4(2.6%)	7	7(4.2%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
変形性関節症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	2	2(1.2%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
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）	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	1(0.6%)	0	0(0.0%)	3	1(0.6%)
肺の悪性新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脳新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腎細胞癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血液およびリンパ系障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
貧血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)

表 2.5.5.3.3-2　二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

	ドネペジル塩酸塩群											
	二重盲検期											
	0 週～2 週まで[a]		3 週～4 週まで		0 週～4 週まで		5 週～12 週まで		13 週～24 週まで		24 週までの全体	
器官別大分類名	n = 166		n = 166		n = 166		n = 161		n = 152		n = 166	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
心臓障害	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	3	3(2.0%)	6	6(3.6%)
急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
右脚ブロック	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
うっ血性心不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
上室性期外収縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	2	2(1.2%)
血管障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	4	4(2.6%)	5	5(3.0%)
大動脈瘤	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
高血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.0%)	3	3(1.8%)
起立性低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	1	1(0.7%)	3	3(1.8%)
誤嚥性肺炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
アレルギー性鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
咽頭紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肝胆道系障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
胆管炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
腎および尿路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)	3	3(1.8%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
ネフローゼ症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)

MedDRA/J Ver.23.1

二重盲検期内の発現であれば、投与開始後 168 日より後に発現した有害事象を含めた。

a：3 mg 投与時であれば、2 週より後に発現した有害事象も含めた。

［5.3.5.1.1 表 12.2-19 を改変］

表 2.5.5.3.3-3　非盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）
（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 25 週～36 週まで[a] n = 156 件数	 例数（%）	37 週～48 週まで[b] n = 147 件数	 例数（%）	49 週～[c] n = 142 件数	 例数（%）	全体 n = 156 件数	 例数（%）
全体	118	75(48.1%)	74	46(31.3%)	22	19(13.4%)	214	101(64.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	24	20(12.8%)	9	8(5.4%)	4	4(2.8%)	37	29(18.6%)
適用部位紅斑	11	11(7.1%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	14	14(9.0%)
適用部位そう痒感	8	8(5.1%)	5	5(3.4%)	0	0(0.0%)	13	12(7.7%)
適用部位浮腫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
末梢性浮腫	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	3	3(1.9%)
発熱	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
口渇	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
適用部位湿疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
適用部位発疹	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
浮腫	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
適用部位蕁麻疹	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
感染症および寄生虫症	19	15(9.6%)	15	11(7.5%)	2	2(1.4%)	36	26(16.7%)
上咽頭炎	10	8(5.1%)	5	5(3.4%)	1	1(0.7%)	16	12(7.7%)
膀胱炎	2	2(1.3%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(1.9%)
結膜炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
爪の皮膚糸状菌症	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)
帯状疱疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
インフルエンザ	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
爪囲炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肺炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
歯膿瘍	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
胃腸炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
感染	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
歯周炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
敗血症性ショック	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
須毛瘡	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
足部白癬	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
白癬感染	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
COVID-19	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
無症候性 COVID-19	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)

表 2.5.5.3.3-3　非盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）
（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群							
器官別大分類名	25 週～36 週まで[a] n = 156		37 週～48 週まで[b] n = 147		49 週～[c] n = 142		全体 n = 156	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
皮膚および皮下組織障害	12	12(7.7%)	6	4(2.7%)	5	4(2.8%)	23	18(11.5%)
接触皮膚炎	5	5(3.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	6	5(3.2%)
皮脂欠乏性湿疹	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)
湿疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	2	2(1.3%)
皮下出血	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)
そう痒症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
皮膚剥脱	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
皮脂欠乏症	1	1(0.6%)	3	2(1.4%)	0	0(0.0%)	4	3(1.9%)
おむつ皮膚炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
薬疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)	2	1(0.6%)
類天疱瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
皮膚出血	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
胃腸障害	11	11(7.1%)	6	5(3.4%)	1	1(0.7%)	18	16(10.3%)
便秘	2	2(1.3%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(1.9%)
下痢	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)
悪心	2	2(1.3%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(1.9%)
嘔吐	2	2(1.3%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(1.9%)
腹痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
齲歯	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
歯周病	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)
腹水	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
胃炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
直腸脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
心臓障害	9	8(5.1%)	1	1(0.7%)	2	2(1.4%)	12	11(7.1%)
心房細動	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	3	3(1.9%)
上室性期外収縮	2	2(1.3%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	4	4(2.6%)
急性心筋梗塞	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
心筋虚血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
洞性不整脈	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
洞性徐脈	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
心室性期外収縮	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	8	7(4.5%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	10	9(5.8%)
背部痛	3	3(1.9%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	4	4(2.6%)
骨粗鬆症	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)
関節痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肋軟骨炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
変形性関節症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)

表 2.5.5.3.3-3　非盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）
（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 25 週～36 週まで[a] n = 156 件数	 例数（%）	37 週～48 週まで[b] n = 147 件数	 例数（%）	49 週～[c] n = 142 件数	 例数（%）	全体 n = 156 件数	 例数（%）
傷害、中毒および処置合併症	8	8(5.1%)	10	7(4.8%)	1	1(0.7%)	19	15(9.6%)
挫傷	2	2(1.3%)	2	2(1.4%)	1	1(0.7%)	5	5(3.2%)
圧迫骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
転倒	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
大腿骨骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肋骨骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
創傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
骨盤骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
動物咬傷	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
多発性外傷	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腰椎骨折	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
口唇損傷	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
皮膚擦過傷	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
閉鎖性眼球損傷	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
代謝および栄養障害	6	6(3.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	7	7(4.5%)
食欲減退	4	4(2.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(2.6%)
低カリウム血症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脂質異常症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
臨床検査	5	5(3.2%)	3	3(2.0%)	1	1(0.7%)	9	9(5.8%)
血中カリウム減少	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血中トリグリセリド増加	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
心電図 QT 延長	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
心電図 T 波逆転	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
グリコヘモグロビン増加	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	2	2(1.3%)
体重減少	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
体重増加	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血管障害	4	4(2.6%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	6	6(3.8%)
高血圧	4	4(2.6%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	6	6(3.8%)
神経系障害	3	3(1.9%)	6	6(4.1%)	2	2(1.4%)	11	10(6.4%)
浮動性めまい	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
神経痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肋間神経痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
頚動脈狭窄	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脳出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
頭痛	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	1	1(0.7%)	3	3(1.9%)
頭蓋内動脈瘤	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)

表 2.5.5.3.3-3　非盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）
（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 25 週～36 週まで[a] n = 156 件数	 例数（%）	37 週～48 週まで[b] n = 147 件数	 例数（%）	49 週～[c] n = 142 件数	 例数（%）	全体 n = 156 件数	 例数（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3(1.9%)	5	5(3.4%)	0	0(0.0%)	8	8(5.1%)
発声障害	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
過換気	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
鼻漏	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
咳嗽	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)
胸水	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
胸膜炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
アレルギー性鼻炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肝胆道系障害	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	3	3(1.9%)
胆管炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肝機能異常	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	2	2(1.3%)
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）	1	1(0.6%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	3	3(1.9%)
肝癌	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
卵巣癌	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脂漏性角化症	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
精神障害	1	1(0.6%)	2	2(1.4%)	1	1(0.7%)	4	3(1.9%)
不眠症	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	3	3(1.9%)
落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腎および尿路障害	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	3	3(1.9%)
腎後性腎不全	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腎機能障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
尿管結石症	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
生殖系および乳房障害	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)
外陰部湿疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
良性前立腺肥大症	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
眼障害	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)
白内障	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
ドライアイ	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)

MedDRA/J Ver.23.1

a：投与開始日＋169 日<=発現日 <=投与開始日＋252 日

b：投与開始日＋253 日<=発現日 <=投与開始日＋336 日

c：投与開始日＋337 日<=発現日

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.8.00 T26_01_01 を改変］

表 2.5.5.3.3-4　非盲検期での切り替え後の発現時期別の有害事象の発現状況

（切り替え群）（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名	ドネペジル塩酸塩群 [a]							
	0 週～12 週まで [b] n = 145		13 週～24 週まで [c] n = 140		25 週～[d] n = 138		全体 n = 145	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	149	88(60.7%)	81	51(36.4%)	21	17(12.3%)	251	107(73.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	53	43(29.7%)	11	10(7.1%)	2	2(1.4%)	66	48(33.1%)
適用部位そう痒感	31	31(21.4%)	4	4(2.9%)	0	0(0.0%)	35	34(23.4%)
適用部位紅斑	19	19(13.1%)	3	3(2.1%)	1	1(0.7%)	23	23(15.9%)
適用部位変色	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	2	2(1.4%)
末梢性浮腫	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
適用部位小水疱	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
適用部位丘疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
適用部位蕁麻疹	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
適用部位びらん	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
感染症および寄生虫症	15	11(7.6%)	19	15(10.7%)	2	2(1.4%)	36	26(17.9%)
上咽頭炎	7	4(2.8%)	3	3(2.1%)	1	1(0.7%)	11	8(5.5%)
単純ヘルペス	2	1(0.7%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	1(0.7%)
鼻炎	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)
気管支炎	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)
蜂巣炎	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)
帯状疱疹	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)
体部白癬	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
胃腸炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
性器カンジダ症	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
歯肉炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
歯周炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
白癬感染	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
細菌性結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
COVID-19	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
皮膚および皮下組織障害	18	16(11.0%)	16	15(10.7%)	1	1(0.7%)	35	32(22.1%)
接触皮膚炎	11	11(7.6%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	13	13(9.0%)
皮膚嚢腫	2	2(1.4%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	4	4(2.8%)
湿疹	2	2(1.4%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	4	4(2.8%)
皮脂欠乏性湿疹	1	1(0.7%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)
乾皮症	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)
貨幣状湿疹	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
過角化	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
嵌入爪	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
汗疹	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
皮膚剥脱	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
黄色板腫	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
老人性乾皮症	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)

表 2.5.5.3.3-4　非盲検期での切り替え後の発現時期別の有害事象の発現状況
（切り替え群）（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

	ドネペジル塩酸塩群[a]							
	0 週～12 週まで[b] n = 145		13 週～24 週まで[c] n = 140		25 週～[d] n = 138		全体 n = 145	
器官別大分類名 基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
傷害、中毒および処置合併症	14	13(9.0%)	9	6(4.3%)	5	4(2.9%)	28	21(14.5%)
挫傷	5	5(3.4%)	3	3(2.1%)	1	1(0.7%)	9	8(5.5%)
皮膚擦過傷	2	2(1.4%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)
熱中症	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	1	1(0.7%)	3	3(2.1%)
動物咬傷	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	2	1(0.7%)
靱帯捻挫	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)
節足動物刺傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
凍瘡	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
転倒	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
足骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
股関節部骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
損傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
関節脱臼	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
創傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
筋骨格系および結合組織障害	11	9(6.2%)	7	6(4.3%)	0	0(0.0%)	18	15(10.3%)
関節痛	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)
背部痛	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)
骨粗鬆症	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)
関節周囲炎	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)
骨痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
頚部脊柱管狭窄症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
側腹部痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
筋痙縮	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
頚部痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
変形性関節症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
脊椎すべり症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
免疫グロブリン G4 関連疾患	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
胃腸障害	7	6(4.1%)	7	7(5.0%)	2	2(1.4%)	16	14(9.7%)
下痢	2	2(1.4%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)
上腹部痛	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)
齲歯	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	2	2(1.4%)
腹部膨満	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
下腹部痛	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
便秘	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
胃炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
過敏性腸症候群	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
嘔吐	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
大腸ポリープ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
軟便	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)

表 2.5.5.3.3-4　非盲検期での切り替え後の発現時期別の有害事象の発現状況
（切り替え群）（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

	ドネペジル塩酸塩群[a]							
	0 週～12 週まで[b] n = 145		13 週～24 週まで[c] n = 140		25 週～[d] n = 138		全体 n = 145	
器官別大分類名 基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
臨床検査	6	6(4.1%)	1	1(0.7%)	6	3(2.2%)	13	10(6.9%)
体重減少	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	2	2(1.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
血中カリウム減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
心電図 QT 延長	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
グリコヘモグロビン増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
体重増加	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
白血球数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
血小板数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
神経系障害	5	5(3.4%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	6	6(4.1%)
意識変容状態	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
脳梗塞	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
本態性振戦	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
パーキンソニズム	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
くも膜下出血	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
振戦	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
代謝および栄養障害	4	4(2.8%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	5	5(3.4%)
食欲減退	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)
糖尿病	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
痛風	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
低カリウム血症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
心臓障害	5	5(3.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	5(3.4%)
狭心症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
不整脈	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
房室ブロック	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
上室性期外収縮	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
心室性期外収縮	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
血管障害	3	3(2.1%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	5	4(2.8%)
高血圧	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)
大動脈解離	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
低血圧	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
精神障害	1	1(0.7%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	4	4(2.8%)
不眠症	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)
怒り	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
不安	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
眼障害	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)
眼瞼炎	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)
睫毛乱生	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
耳および迷路障害	1	1(0.7%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)
耳痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)

表 2.5.5.3.3-4　非盲検期での切り替え後の発現時期別の有害事象の発現状況
（切り替え群）（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

	ドネペジル塩酸塩群 [a]							
器官別大分類名	0 週～12 週まで [b] n = 145		13 週～24 週まで [c] n = 140		25 週～[d] n = 138		全体 n = 145	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)	1	1(0.7%)	3	2(1.4%)
湿性咳嗽	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
鼻漏	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
咽頭ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
肝胆道系障害	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)
胆管炎	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)
腎および尿路障害	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
夜間頻尿	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
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	1(0.7%)	1	1(0.7%)
リンパ腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)

MedDRA/J Ver.23.1

a：ドネペジル塩酸塩 5 mg から TK-023 27.5 mg へ切り替え後の有害事象。切り替え後を 0 週として記載。

b：非盲検期投与開始日 <=発現日 <=本剤の投与開始日 + 84 日

c：非盲検期投与開始日 +85 日 <=発現日 <=本剤の投与開始日 + 168 日

d：非盲検期投与開始日 + 169 日 <=発現日

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.8.00 T26_03_01 を改変］

表 2.5.5.3.3-5　全期間での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）

	TK-023 27.5 mg 群											
	0 週～12 週まで[a]		13 週～24 週まで[b]		25 週～36 週まで[c]		37 週～48 週まで[d]		49 週～[e]		全体	
器官別大分類名	n = 173		n = 165		n = 156		n = 147		n = 142		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	198	109(63.0%)	116	67(40.6%)	120	75(48.1%)	74	46(31.3%)	22	19(13.4%)	530	150(86.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	58	44(25.4%)	35	25(15.2%)	24	20(12.8%)	9	8(5.4%)	4	4(2.8%)	130	68(39.3%)
適用部位紅斑	34	32(18.5%)	11	8(4.8%)	11	11(7.1%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	59	45(26.0%)
適用部位そう痒感	20	18(10.4%)	14	12(7.3%)	8	8(5.1%)	5	5(3.4%)	0	0(0.0%)	47	32(18.5%)
適用部位小水疱	1	1(0.6%)	3	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	3(1.7%)
末梢性浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	3	3(1.7%)
発熱	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
適用部位湿疹	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
適用部位変色	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.6%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
適用部位発疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
胸部不快感	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
胸痛	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
倦怠感	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
口渇	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
適用部位乾燥	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
適用部位丘疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
適用部位蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
適用部位ざ瘡	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
感染症および寄生虫症	22	20(11.6%)	13	11(6.7%)	19	15(9.6%)	15	11(7.5%)	2	2(1.4%)	71	46(26.6%)
上咽頭炎	8	8(4.6%)	6	5(3.0%)	10	8(5.1%)	5	5(3.4%)	1	1(0.7%)	30	22(12.7%)
膀胱炎	3	2(1.2%)	2	2(1.2%)	2	2(1.3%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	8	5(2.9%)
爪の皮膚糸状菌症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(1.7%)
胃腸炎	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(1.7%)
歯周炎	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(1.7%)
咽頭炎	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(1.7%)
結膜炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
肺炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)

表 2.5.5.3.3-5　全期間での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群											
	0 週～12 週まで[a]		13 週～24 週まで[b]		25 週～36 週まで[c]		37 週～48 週まで[d]		49 週～[e]		全体	
器官別大分類名	n = 173		n = 165		n = 156		n = 147		n = 142		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
菌血症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
憩室炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
毛包炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
帯状疱疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
膿痂疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
感染	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
外耳炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
敗血症性ショック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
須毛瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
歯膿瘍	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
白癬感染	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
COVID-19	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
無症候性 COVID-19	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
皮膚および皮下組織障害	25	24(13.9%)	12	12(7.3%)	13	12(7.7%)	6	4(2.7%)	5	4(2.8%)	61	49(28.3%)
接触皮膚炎	16	16(9.2%)	5	5(3.0%)	5	5(3.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	27	24(13.9%)
皮脂欠乏症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	3	2(1.4%)	0	0(0.0%)	5	4(2.3%)
そう痒症	0	0(0.0%)	3	3(1.8%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	3(1.7%)
湿疹	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	3	3(1.7%)
皮膚剥脱	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	2	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	1(0.6%)
皮膚炎	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
全身性剥脱性皮膚炎	2	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.6%)
薬疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)	2	1(0.6%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
皮下出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
おむつ皮膚炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
皮膚乾燥	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
紅斑	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
間擦疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)

表 2.5.5.3.3-5　全期間での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群											
	0 週～12 週まで[a]		13 週～24 週まで[b]		25 週～36 週まで[c]		37 週～48 週まで[d]		49 週～[e]		全体	
器官別大分類名	n = 173		n = 165		n = 156		n = 147		n = 142		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
汗疹	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
類天疱瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
痒疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
皮膚出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
胃腸障害	14	12(6.9%)	6	5(3.0%)	12	12(7.7%)	6	5(3.4%)	1	1(0.7%)	39	31(17.9%)
下痢	5	5(2.9%)	1	1(0.6%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	8	7(4.0%)
便秘	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	3	3(1.9%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	5	5(2.9%)
悪心	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	5	5(2.9%)
嘔吐	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	5	5(2.9%)
齲歯	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
歯周病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
腹部不快感	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腹痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腹水	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
慢性胃炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
消化不良	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
胃ポリープ	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
胃炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
胃食道逆流性疾患	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
直腸脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
歯の脱落	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
軟便	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	11	11(6.4%)	8	8(4.8%)	8	8(5.1%)	10	7(4.8%)	1	1(0.7%)	38	31(17.9%)
挫傷	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	2	2(1.3%)	2	2(1.4%)	1	1(0.7%)	8	8(4.6%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	4	4(2.4%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	5	5(2.9%)
動物咬傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
転倒	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
引っかき傷	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)

表 2.5.5.3.3-5　全期間での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群											
	0 週～12 週まで[a]		13 週～24 週まで[b]		25 週～36 週まで[c]		37 週～48 週まで[d]		49 週～[e]		全体	
器官別大分類名	n = 173		n = 165		n = 156		n = 147		n = 142		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
皮膚擦過傷	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
熱中症	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
圧迫骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
顔面骨骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
大腿骨骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
手骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
靭帯捻挫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
多発性外傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肋骨骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
皮下血腫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腰椎骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
創傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
口唇損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
骨盤骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
皮膚創傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
閉鎖性眼球損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
心臓障害	12	9(5.2%)	3	3(1.8%)	9	8(5.1%)	1	1(0.7%)	2	2(1.4%)	27	20(11.6%)
上室性期外収縮	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	2	2(1.3%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	7	6(3.5%)
心房細動	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	4	4(2.3%)
心室性期外収縮	3	3(1.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(2.3%)
洞性徐脈	2	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	2(1.2%)
洞性不整脈	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
不整脈	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
徐脈	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
心筋虚血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
結節性調律	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
頻脈	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)

表 2.5.5.3.3-5　全期間での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群											
器官別大分類名	0 週～12 週まで[a] n = 173		13 週～24 週まで[b] n = 165		25 週～36 週まで[c] n = 156		37 週～48 週まで[d] n = 147		49 週～[e] n = 142		全体 n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
臨床検査	10	8(4.6%)	7	6(3.6%)	5	5(3.2%)	3	3(2.0%)	1	1(0.7%)	26	19(11.0%)
心電図 QT 延長	4	4(2.3%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	7	7(4.0%)
体重減少	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	4	4(2.3%)
心電図 T 波逆転	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	2(1.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	2	2(1.2%)
血中カリウム減少	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.6%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血圧低下	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血中トリグリセリド増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血中尿素増加	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
グリコヘモグロビン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
体重増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	10	10(5.8%)	5	5(3.0%)	8	7(4.5%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	25	22(12.7%)
背部痛	3	3(1.7%)	3	3(1.8%)	3	3(1.9%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	10	8(4.6%)
関節痛	3	3(1.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(2.3%)
変形性関節症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
骨粗鬆症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
肋軟骨炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
筋痙縮	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
筋肉痛	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
四肢痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
変形性脊椎症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
代謝および栄養障害	10	8(4.6%)	7	5(3.0%)	6	6(3.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	24	17(9.8%)
食欲減退	3	3(1.7%)	1	1(0.6%)	4	4(2.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	8	7(4.0%)
痛風	3	1(0.6%)	3	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	6	1(0.6%)

表 2.5.5.3.3-5　全期間での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群											
	0 週～12 週まで[a]		13 週～24 週まで[b]		25 週～36 週まで[c]		37 週～48 週まで[d]		49 週～[e]		全体	
器官別大分類名	n = 173		n = 165		n = 156		n = 147		n = 142		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
低カリウム血症	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	3(1.7%)
高カリウム血症	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
脂質異常症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
高脂血症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
神経系障害	3	3(1.7%)	5	5(3.0%)	3	3(1.9%)	6	6(4.1%)	2	2(1.4%)	19	18(10.4%)
頭痛	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	1	1(0.7%)	4	4(2.3%)
浮動性めまい	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(1.7%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
血栓性脳梗塞	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
頚動脈狭窄	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脳出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
頭蓋内動脈瘤	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
傾眠	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
失神	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肋間神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
精神障害	7	7(4.0%)	4	4(2.4%)	1	1(0.6%)	2	2(1.4%)	1	1(0.7%)	15	14(8.1%)
不眠症	2	2(1.2%)	3	3(1.8%)	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	8	8(4.6%)
怒り	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
激越	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
うつ病	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
易刺激性	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
悪夢	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血管障害	6	6(3.5%)	1	1(0.6%)	4	4(2.6%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	13	12(6.9%)
高血圧	5	5(2.9%)	1	1(0.6%)	4	4(2.6%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	12	11(6.4%)
内出血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)

表 2.5.5.3.3-5　全期間での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群											
器官別大分類名	0 週～12 週まで[a] n = 173		13 週～24 週まで[b] n = 165		25 週～36 週まで[c] n = 156		37 週～48 週まで[d] n = 147		49 週～[e] n = 142		全体 n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	3	3(1.9%)	5	5(3.4%)	0	0(0.0%)	11	10(5.8%)
アレルギー性鼻炎	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(1.7%)
咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
喘息	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
発声障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
過換気	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
胸水	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
胸膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
鼻漏	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
眼障害	3	3(1.7%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	7	7(4.0%)
白内障	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(1.7%)
ドライアイ	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
アレルギー性結膜炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
緑内障	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腎および尿路障害	1	1(0.6%)	3	3(1.8%)	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	7	7(4.0%)
尿路結石	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血尿	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
頻尿	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腎嚢胞	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腎後性腎不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腎機能障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
尿管結石症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肝胆道系障害	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	6	6(3.5%)
肝機能異常	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	2	2(1.2%)
胆管炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肝嚢胞	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肝障害	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脱落胆石	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)

表 2.5.5.3.3-5　全期間での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群											
器官別大分類名	0 週～12 週まで [a] n = 173		13 週～24 週まで [b] n = 165		25 週～36 週まで [c] n = 156		37 週～48 週まで [d] n = 147		49 週～[e] n = 142		全体 n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
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	1（0.6%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	2	2（1.4%）	0	0（0.0%）	5	5（2.9%）
脂肪腫	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
食道癌	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
卵巣癌	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
脂漏性角化症	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
肝癌	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
耳および迷路障害	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	3	3（1.7%）
回転性めまい	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
耳鳴	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
生殖系および乳房障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
良性前立腺肥大症	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
外陰部湿疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
血液およびリンパ系障害	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
貧血	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

a：投与開始日<=発現日 <=本剤の投与開始日 +84 日

b：投与開始日+85 日<=発現日 <=本剤の投与開始日 +168 日

c：投与開始日+ 169 日<=発現日 <=本剤の投与開始日 + 252 日

d：投与開始日+ 253 日<=発現日 <=本剤の投与開始日 + 336 日

e：投与開始日+ 337 日<=発現日

［5.3.5.1.1 表 12.2-22 を引用］

表 2.5.5.3.3-6　発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）

器官別大分類名	BL～12 週まで[a]						13 週～24 週まで[d]		25 週～36 週まで[e]		37 週～48 週まで[f]		49 週以降[g]	
	BL～4 週まで[b]		5 週～12 週まで[c]		全体[a]									
	n = 64		n = 62		n = 64		n = 56		n = 52		n = 48		n = 46	
基本語名	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	43	32(50.0%)	44	30(48.4%)	87	45(70.3%)	39	23(41.1%)	49	29(55.8%)	28	17(35.4%)	9	6(13.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	26	23(35.9%)	13	11(17.7%)	39	28(43.8%)	6	5(8.9%)	14	9(17.3%)	7	6(12.5%)	2	2(4.3%)
適用部位紅斑	14	14(21.9%)	2	2(3.2%)	16	15(23.4%)	0	0(0.0%)	3	3(5.8%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
適用部位そう痒感	8	8(12.5%)	4	4(6.5%)	12	12(18.8%)	3	3(5.4%)	4	4(7.7%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸痛	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位皮膚剥脱	1	1(1.6%)	3	2(3.2%)	4	2(3.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
浮腫	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	3	3(5.8%)	2	2(4.2%)	1	1(2.2%)
末梢腫脹	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	1	1(1.8%)	1	1(1.9%)	2	1(2.1%)	1	1(2.2%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位びらん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.6%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位創傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	7	7(10.9%)	8	8(12.9%)	15	15(23.4%)	1	1(1.8%)	3	3(5.8%)	1	1(2.1%)	1	1(2.2%)
接触皮膚炎	6	6(9.4%)	6	6(9.7%)	12	12(18.8%)	0	0(0.0%)	2	2(3.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
水疱	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
褥瘡性潰瘍	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
過角化	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
痒疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
老人性そう痒症	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.5.5.3.3-6　発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）（続き）

	BL～12 週まで[a]						13 週～24 週まで[d]		25 週～36 週まで[e]		37 週～48 週まで[f]		49 週以降[g]	
	BL～4 週まで[b]		5 週～12 週まで[c]		全体[a]									
器官別大分類名	n = 64		n = 62		n = 64		n = 56		n = 52		n = 48		n = 46	
基本語名	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
胃腸障害	3	3(4.7%)	4	4(6.5%)	7	7(10.9%)	6	6(10.7%)	9	8(15.4%)	4	4(8.3%)	0	0(0.0%)
便秘	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	2	2(3.6%)	2	2(3.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
メレナ	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
悪心	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
下痢	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	1	1(1.8%)	1	1(1.9%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
胃食道逆流性疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
歯周病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
流涎過多	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口内炎	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯の脱落	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嘔吐	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	1	1(1.8%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	2	2(3.1%)	3	3(4.8%)	5	5(7.8%)	6	5(8.9%)	7	7(13.5%)	3	3(6.3%)	0	0(0.0%)
上咽頭炎	2	2(3.1%)	2	2(3.2%)	4	4(6.3%)	3	3(5.4%)	3	3(5.8%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
膀胱炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯周炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
咽頭炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
副鼻腔炎	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿路感染	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.5.5.3.3-6　発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）（続き）

器官別大分類名	BL～12 週まで[a]						13 週～24 週まで[d]		25 週～36 週まで[e]		37 週～48 週まで[f]		49 週以降[g]	
	BL～4 週まで[b]		5 週～12 週まで[c]		全体[a]									
	n = 64		n = 62		n = 64		n = 56		n = 52		n = 48		n = 46	
基本語名	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
神経系障害	2	2(3.1%)	2	2(3.2%)	4	4(6.3%)	3	3(5.4%)	2	2(3.8%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
脳幹梗塞	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
過眠症	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ヘルペス後神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
傾眠	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭蓋内血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血栓性脳梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
レヴィ小体型認知症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
眼障害	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼の異物感	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
アレルギー性結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査	1	1(1.6%)	2	2(3.2%)	3	3(4.7%)	2	2(3.6%)	2	2(3.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心電図 ST 部分上昇	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心電図 QT 延長	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体重減少	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	2	2(3.6%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体重増加	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1	1(1.6%)	2	2(3.2%)	3	3(4.7%)	3	3(5.4%)	5	4(7.7%)	4	4(8.3%)	4	3(6.5%)
歯牙破折	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大腿骨骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
顎の骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
橈骨骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋骨骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.8%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.5.5.3.3-6　発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）（続き）

器官別大分類名	BL～12 週まで[a]						13 週～24 週まで[d]		25 週～36 週まで[e]		37 週～48 週まで[f]		49 週以降[g]	
	BL～4 週まで[b]		5 週～12 週まで[c]		全体[a]									
	n = 64		n = 62		n = 64		n = 56		n = 52		n = 48		n = 46	
基本語名	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
挫傷	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	2	2(4.2%)	1	1(2.2%)
創傷	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鎮静合併症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
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%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	1	1(2.2%)
乳癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
皮膚の新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
貧血	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
免疫系障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
季節性アレルギー	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
食欲減退	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
精神障害	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	2	2(3.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
攻撃性	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
摂食障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
不眠症	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心臓障害	0	0(0.0%)	3	3(4.8%)	3	3(4.7%)	3	3(5.4%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	1	1(2.2%)
不整脈	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心房細動	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
第一度房室ブロック	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	1	1(2.2%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.5.5.3.3-6　発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）（続き）

器官別大分類名	BL～12 週まで[a]						13 週～24 週まで[d]		25 週～36 週まで[e]		37 週～48 週まで[f]		49 週以降[g]	
	BL～4 週まで[b]		5 週～12 週まで[c]		全体[a]									
	n = 64		n = 62		n = 64		n = 56		n = 52		n = 48		n = 46	
基本語名	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
血管障害	0	0 (0.0%)	3	3 (4.8%)	3	3 (4.7%)	1	1 (1.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
高血圧	0	0 (0.0%)	2	2 (3.2%)	2	2 (3.1%)	1	1 (1.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
内出血	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	2	1 (1.8%)	1	1 (1.9%)	1	1 (2.1%)	0	0 (0.0%)
咳嗽	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.8%)	1	1 (1.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
呼吸困難	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
誤嚥性肺炎	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.8%)	0	0 (0.0%)	1	1 (2.1%)	0	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.8%)	4	4 (7.7%)	4	3 (6.3%)	0	0 (0.0%)
関節痛	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
関節炎	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (2.1%)	0	0 (0.0%)
背部痛	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.8%)	1	1 (1.9%)	2	2 (4.2%)	0	0 (0.0%)
関節滲出液	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
筋痙縮	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (2.1%)	0	0 (0.0%)
変形性関節症	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
腎および尿路障害	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
腎機能障害	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

MedDRA/J Ver.23.1

BL = ベースライン

a：投与開始日<=発現日 <=投与開始日 + 84 日

b：投与開始日<=発現日 <=投与開始日 +28 日

c：投与開始日+29 日<=発現日 <=投与開始日 +84 日

d：投与開始日+85 日<=発現日 <=投与開始日 +168 日

e：投与開始日+ 169 日<=発現日 <=投与開始日 + 252 日

f：投与開始日+ 253 日<=発現日 <=投与開始日 + 336 日

g：投与開始日+ 337 日<=発現日

［5.3.5.2.1 表 12.2-7 を引用］

2.5.5.3.4　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.3.4.1　死亡

（1）　TK-023-0301 試験

1）　二重盲検期

二重盲検期における死亡例の一覧を表 2.5.5.3.4-1 に示した。

死亡に至った有害事象は、ドネペジル塩酸塩群で 1 例に認められた。死亡に至った有害事象「うっ血性心不全」は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

TK-023 27.5 mg 群では死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.5.5.3.4-1　死亡例の一覧（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

投与群	被験者番号	有害事象名/ 器官別大分類名/ 基本語名	発現日 （投与開始からの日数※）	重症度/ 重篤性	有害事象に対する処置/ 治験薬投与に関する措置	転帰日 （持続期間）	転帰/ 因果関係
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	不眠/ 精神障害/ 不眠症	20[redacted] （6 日） （－）	Grade2/ 非重篤	あり/ 変更せず	20[redacted] （178 日）	未回復/ 有
		うっ血性心不全/ 心臓障害/ うっ血性心不全	20[redacted] （183 日） （162 日）	Grade5/ 重篤	なし/ 中止	20[redacted] （1 日）	死亡/ 無
		インフルエンザ/ 感染症および寄生虫症/ インフルエンザ	20[redacted] （182 日） （161 日）	Grade2/ 非重篤	あり/ 変更せず	20[redacted] （2 日）	未回復/ 無

MedDRA/J Ver.23.1

※：上段は観察期治験薬投与開始からの日数、下段は二重盲検期治験薬の投与開始からの日数

［5.3.5.1.1 表 12.3-2 を改変］

2）　非盲検期

非盲検期における死亡例の一覧を表 2.5.5.3.4-2 に示した。

死亡に至った有害事象は、切り替え群で 3 例に認められた。死亡に至った有害事象「リンパ腫」は、二重盲検期治験薬の投与 333 日目（切り替え後 172 日）に発現した。担当医により、治験参加前及び Visit 2（治験開始 4 週後）の検査で癌を疑うような所見は確認できなかったことから治験期間中に発現し潜行したことが推察され、治験薬との関連性を強く疑うものではないが、時間的関係から治験薬との因果関係は完全に否定できないため、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

「くも膜下出血」は、二重盲検期治験薬の投与 250 日目に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。「大動脈解離」は、二重盲検期治験薬の投与終了 18 日後（二重盲検期治験薬の投与 382 日目）に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

TK-023 27.5 mg 群では死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.5.5.3.4-2　非盲検期の死亡例の一覧（非盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）

投与群	被験者番号	有害事象名/器官別大分類名/基本語名	発現日（投与開始からの日数※）	重症度/重篤性	有害事象に対する処置/治験薬投与に関する措置	転帰日（持続期間）	転帰/因果関係
切り替え群	[redacted]	打撲/傷害、中毒および処置合併症/挫傷	20[redacted]（154 日）（126 日）	Grade2/非重篤	あり/変更せず	20[redacted]（12 日）	回復/無
		胃食道逆流症/胃腸障害/胃食道逆流性疾患	20[redacted]（159 日）（131 日）	Grade2/非重篤	あり/変更せず	20[redacted]（49 日 a）	回復/有
		悪性リンパ腫/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）/リンパ腫	20[redacted]（361 日）（333 日）	Grade5/重篤	なし/該当せず	20[redacted]（112 日）	死亡/有
	[redacted]	右手関節蜂窩織炎/感染症および寄生虫症/蜂巣炎	20[redacted]（247 日）（219 日）	Grade2/非重篤	あり/変更せず	20[redacted]（31 日）	回復/無
		高血圧の悪化/血管障害/高血圧	20[redacted]（263 日）（235 日）	Grade3/重篤	なし/変更せず	20[redacted]（19 日）	回復/無
		大動脈解離/血管障害/大動脈解離	20[redacted] b（410 日）（382 日）	Grade5/重篤	なし/該当せず	20[redacted]（1 日）	死亡/無
	[redacted]	打撲/傷害、中毒および処置合併症/挫傷	20[redacted]（228 日）（201 日）	Grade1/非重篤	なし/変更せず	20[redacted]（7 日）	回復/無
		くも膜下出血/神経系障害/くも膜下出血	20[redacted]（277 日）（250 日）	Grade5/重篤	なし/中止	20[redacted]（1 日）	死亡/無

MedDRA/J Ver.23.1

※：上段は観察期治験薬投与開始からの日数、下段は二重盲検期治験薬の投与開始からの日数

a：非盲検期投与開始日からの持続期間（発現日からの持続期間：80 日）

b：52 週投与完了 18 日後に発現した有害事象

［5.3.5.1.1 表 12.3-4 を改変］

3）　全期間

TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間での死亡に至った有害事象は認められなかった。

（2）　TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験における死亡例の一覧を表 2.5.5.3.4-3 に示した。

死亡に至った有害事象は、1 例に認められた。死亡に至った有害事象「誤嚥性肺炎」は、投与 261 日目に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.5.5.3.4-3　死亡例の一覧（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）

被験者番号	有害事象名/ 器官別大分類名/ 基本語名	発現日 （投与開始からの日数）	重症度/ 重篤性	有害事象に対する処置/ 治験薬投与に関する措置	転帰日 （持続期間）	転帰/ 因果関係
[redacted]	誤嚥性肺炎/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 誤嚥性肺炎	20[redacted] （261 日）	Grade5/ 重篤	なし/ 中止	20[redacted] （1 日）	死亡/ 無
	腸閉塞/ 胃腸障害/ 腸閉塞	20[redacted] （261 日）	Grade1/ 非重篤	なし/ 変更せず	20[redacted] （1 日）	未回復/ 無

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 表 12.3-2 を引用］

2.5.5.3.4.2　その他の重篤な有害事象

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で報告されたその他の重篤な有害事象は 2.7.4.2.1.7 に示した。

（1）　TK-023-0301 試験

1）　二重盲検期

二重盲検期では、死亡例を含む重篤な有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 9.2%（16/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 7.8%（13/166 例）であった。その内訳は TK-023 27.5 mg 群では脊椎圧迫骨折が 2.3%（4/173 例）、血栓性脳梗塞及び白内障が各 1.2%（2/173 例）、菌血症、憩室炎、肺炎、脳梗塞、食道癌、食欲減退、大腸ポリープ及び脱落胆石が各 0.6%（1/173 例）、ドネペジル塩酸塩群では脊椎圧迫骨折、硬膜下血腫、骨盤骨折、脳梗塞、脳出血、硬膜動静脈瘻、肺の悪性新生物、脳新生物、腎細胞癌、鼠径ヘルニア、急性膵炎、胆管炎、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、大動脈瘤、変形性関節症及びネフローゼ症候群が各 0.6%（1/166 例）であった。そのうち、TK-023 27.5 mg 群の食欲減退及びドネペジル塩酸塩群のネフローゼ症候群は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。それ以外の重篤な有害事象は、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。転帰は、TK-023 27.5 mg 群では脊椎圧迫骨折（4 例中 1 例）、ドネペジル塩酸塩群では変形性関節症、腎細胞癌、脳新生物、脳出血及び肺の悪性新生物が「未回復」であった。それ以外の重篤な有害事象は、いずれも「軽快」又は「回復」であった。

2）　非盲検期

非盲検期では、死亡例を含む重篤な有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 10.3%（16/156 例）、切り替え群で 6.2%（9/145 例）であった。その内訳は TK-023 27.5 mg 群では大腿骨骨折、多発性外傷、硬膜下血腫、腰椎骨折、敗血症性ショック、COVID-19、卵巣癌、肝癌、急性心筋梗塞、心房細動、食欲減退、脳出血、回転性めまい、胸膜炎、変形性関節症、尿管結石症及び体重減少が各 0.6%（1/156 例）、切り替え群では胆管炎、股関節部骨折、熱中症、COVID-19、帯状

疱疹、リンパ腫、くも膜下出血、大動脈解離、高血圧及び腸閉塞が各 0.7%（1/145 例）であった。そのうち、TK-023 27.5 mg 群の体重減少及び切り替え群のリンパ腫は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。それ以外の重篤な有害事象は、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。転帰は、TK-023 27.5 mg 群の食欲減退、肝癌及び卵巣癌が「未回復」であった。それ以外の重篤な有害事象は、いずれも「軽快」又は「回復」であった。

3） 全期間

TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間では、死亡例を含む重篤な有害事象の発現率は、17.9%（31/173 例）であり、その内訳は脊椎圧迫骨折が 2.3%（4/173 例）、血栓性脳梗塞、食欲減退及び白内障が各 1.2%（2/173 例）、大腿骨骨折、多発性外傷、硬膜下血腫、腰椎骨折、菌血症、憩室炎、肺炎、敗血症性ショック、COVID-19、脳出血、脳梗塞、食道癌、卵巣癌、肝癌、急性心筋梗塞、心房細動、回転性めまい、胸膜炎、大腸ポリープ、脱落胆石、変形性関節症、尿管結石症及び体重減少が各 0.6%（1/173 例）であった。そのうち、食欲減退及び体重減少は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。それ以外の重篤な有害事象は、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。転帰は、食欲減退が「軽快」、体重減少が「回復」であった。転帰が「未回復」と判定された重篤な有害事象は、食欲減退、肝癌及び卵巣癌であった。

（2） TK-023-0302 試験

死亡例を含む重篤な有害事象の発現率は、14.1%（9/64 例）であった。その内訳は、誤嚥性肺炎及び大腸ポリープが各 3.1%（2/64 例）、脳幹梗塞、血栓性脳梗塞、顎の骨折、橈骨骨折、乳癌及び褥瘡性潰瘍が各 1.6%（1/64 例）であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。転帰は、血栓性脳梗塞、乳癌及び褥瘡性潰瘍が「未回復」であった。それ以外の重篤な有害事象は、いずれも「軽快」又は「回復」であった。

2.5.5.3.4.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、「治験薬投与中止に至った有害事象」、「治験薬の休薬に至った有害事象」及び「治験薬の減量に至った有害事象」を検討した。

（1） 治験薬投与中止に至った有害事象

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で報告された治験薬投与中止に至った有害事象は、2.7.4.2.1.8（1）に示した。

1） TK-023-0301 試験

a) 二重盲検期

治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 4.0%（7/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 3.6%（6/166 例）であった。その内訳は、TK-023 27.5 mg 群で適用部位そう痒感が 1.2%（2/173 例）、脳梗塞、血栓性脳梗塞、食道癌、食欲減退及び全身性剥脱性皮膚炎が各 0.6%（1/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で脳出血、てんかん、肺の悪性新生物、脳新生物、腎細胞癌、幻覚、落ち着きのなさ、うっ血性心不全、誤嚥性肺炎及び硬膜下血腫が各 0.6%（1/166 例）であった。そのうち、TK-023 27.5 mg 群の適用部位そう痒感の 2 例及び食欲減退の 1 例、ドネペジル塩酸塩群の落ち着きのなさ及び幻覚の各 1 例は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。TK-023 27.5 mg 群の適用部位そう痒感は、治験薬投与中止後処置により回復した。TK-023 27.5 mg 群の食欲減退は重篤な有害事象として報告された。ドネペジル塩酸塩群の幻覚及び落ち着きのなさは、治験薬投与中止後無処置で軽快した。

b) 非盲検期

治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 3.2%（5/156 例）、切り替え群で 1.4%（2/145 例）であった。その内訳は、TK-023 27.5 mg 群で卵巣癌、肝癌、心房細動、体重減少及び硬膜下血腫が各 0.6%（1/156 例）、切り替え群で食欲減退及びくも膜下出血が各 0.7%（1/145 例）であった。そのうち、TK-023 27.5 mg 群の体重減少 1 例、切り替え群の食欲減退 1 例は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

TK-023 27.5 mg 群の体重減少は、重篤な有害事象として報告され、治験薬投与中止後、処置により回復した。切り替え群の食欲減退は、未回復であった。

c) 全期間

治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、7.5%（13/173 例）であった。内訳は、適用部位そう痒感が 1.7%（3/173 例）、食道癌、卵巣癌、肝癌、脳梗塞、血栓性脳梗塞、食欲減退、心房細動、全身性剥脱性皮膚炎、体重減少及び硬膜下血腫が各 0.6%（1/173 例）であった。

そのうち、適用部位そう痒感 3 例、食欲減退及び体重減少の各 1 例は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

適用部位そう痒感 3 例は、いずれも治験薬投与中止後処置により回復した。食欲減退及び体重減少は、ともに重篤な有害事象として報告され、治験薬投与中止後処置により軽快又は回復した。

2） TK-023-0302 試験

治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、9.4%（6/64 例）であった。その内訳は、適用部位そう痒感、適用部位小水疱、乳癌、誤嚥性肺炎、心電図 QT 延長及び硬膜下血腫が各 1.6%（1/64 例）であった。適用部位そう痒感、適用部位小水疱及び心電図 QT 延長は、治験薬との因

果関係が「関連あり」と判断された。適用部位そう痒感及び適用部位小水疱は、治験薬投与中止後処置により回復した。心電図 QT 延長は治験薬投与中止後、無処置により回復した。

（2） 治験薬の休薬に至った有害事象

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で報告された治験薬の休薬に至った有害事象は 2.7.4.2.1.8（2）に示した。

1） TK-023-0301 試験

a) 二重盲検期

治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 1.2%（2/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 1.8%（3/166 例）であった。その内訳は、TK-023 27.5 mg 群では失神及び熱中症が各 0.6%（1/173 例）、ドネペジル塩酸塩群では気管支炎、急性心筋梗塞及び急性膵炎が各 0.6%（1/166 例）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

b) 非盲検期

治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 1.9%（3/156 例）、切り替え群で 0.7%（1/145 例）であった。その内訳は、TK-023 27.5 mg 群では薬疹、頭痛及び適用部位湿疹が各 0.6%（1/156 例）、切り替え群では湿疹が 0.7%（1/145 例）であった。TK-023 27.5 mg 群のいずれの事象も治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。切り替え群の湿疹は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。湿疹は、処置により回復した。

c) 全期間

治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、2.9%（5/173 例）であった。その内訳は、頭痛、失神、薬疹、適用部位湿疹及び熱中症が各 0.6%（1/173 例）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。

2） TK-023-0302 試験

治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、1.6%（1/64 例）であった。その内訳は、接触皮膚炎であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。接触皮膚炎は、休薬後、処置により回復した。

（3） 治験薬の減量に至った有害事象

TK-023-0302 試験で治験薬の減量に至った有害事象を、2.7.4.2.1.8（3）に示した。

減量に至った有害事象の発現率は、1.6%（1/64 例）であった。その内訳は、攻撃性であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。攻撃性は、未回復であった。

2.5.5.3.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、TK-023 の特定されているリスクである有害事象として「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に関連する有害事象を評価した。

2.5.5.3.5.1 胃腸障害

TK-023-0301 試験の二重盲検期、非盲検期及び全期間並びに TK-023-0302 試験で報告された胃腸障害に関連する有害事象の発現状況を、それぞれ表 2.5.5.3.5-1、表 2.5.5.3.5-2、表 2.5.5.3.5-3 及び表 2.5.5.3.5-4 に、TK-023-0301 試験の二重盲検期及び非盲検期の TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群、TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間並びに TK-023-0302 試験で報告された発現時期別の胃腸障害の有害事象の発現状況を、それぞれ表 2.5.5.3.5-5、表 2.5.5.3.5-6、表 2.5.5.3.5-7、表 2.5.5.3.5-8、表 2.5.5.3.5-9 及び表 2.5.5.3.5-10 に示した。

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期の胃腸障害に関連する有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では 9.8%（17/173 例）、ドネペジル塩酸塩群では 8.4%（14/166 例）であった。主な有害事象である下痢、便秘、悪心及び嘔吐の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で各々3.5%（6/173 例）、1.2%（2/173 例）、1.2%（2/173 例）及び 1.2%（2/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で各々0.0%（0/166 例）、0.6%（1/166 例）、0.0%（0/166 例）及び 0.6%（1/166 例）であった。胃腸障害に関連する有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では 0～12 週で 6.9%（12/173 例）、13～24 週で 3.0%（5/165 例）、ドネペジル塩酸塩群では 0～12 週で 6.0%（10/166 例）、13～24 週で 2.6%（4/152 例）であった。

2） 非盲検期

非盲検期の胃腸障害に関連する有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では 10.3%（16/156 例）、切り替え群では 9.7%（14/145 例）であった。主な内訳は、TK-023 27.5 mg 群で便秘、悪心及び嘔吐が各 1.9%（3/156 例）、下痢及び歯周病が各 1.3%（2/156 例）、切り替え群で下痢が 2.1%（3/145 例）、齲歯及び上腹部痛が各 1.4%（2/145 例）であった。発現時期別の胃腸障害に関連する有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では 25～36 週で 7.1%（11/156 例）、37～48 週で 3.4%（5/147 例）、49 週以降で 0.7%（1/142 例）、切り替え群では、切り替え後 0～12 週で 4.1%（6/145 例）、13～24 週で 5.0%（7/140 例）、25 週以降で 1.4%（2/138 例）であった。

3） 全期間

TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間での胃腸障害に関連する有害事象の発現率は、17.9%（31/173 例）であった。主な内訳は、下痢が 4.0%（7/173 例）、便秘、悪心及び嘔吐が各 2.9%（5/173 例）、齲歯及び歯周病が各 1.2%（2/173 例）であった。発現時期別

の胃腸障害に関連する有害事象の発現率は、0～12 週で 6.9%（12/173 例）、13～24 週で 3.0%（5/165 例）、25～36 週で 7.7%（12/156 例）、37～48 週で 3.4%（5/147 例）、49 週以降で 0.7%（1/142 例）であった。

（2） TK-023-0302 試験

胃腸障害に関連する有害事象の発現率は、29.7%（19/64 例）であった。主な内訳は、便秘が 7.8%（5/64 例）、下痢が 6.3%（4/64 例）、嘔吐、胃食道逆流性疾患、歯周病及び大腸ポリープが各 3.1%（2/64 例）であった。発現時期別の胃腸障害に関連する有害事象の発現率は、ベースライン～12 週で 10.9%（7/64 例）、13～24 週で 10.7%（6/56 例）、25～36 週で 15.4%（8/52 例）、37～48 週で 8.3%（4/48 例）、49 週以降で 0.0%（0/46 例）であった。

表 2.5.5.3.5-1 胃腸障害に関連する有害事象の発現状況（二重盲検期解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

	TK-023 27.5 mg 群 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 [a] n = 166	
器官別大分類名 基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	21	17（9.8%）	15	14（8.4%）
胃腸障害	21	17（9.8%）	15	14（8.4%）
下痢	6	6（3.5%）	0	0（0.0%）
便秘	2	2（1.2%）	1	1（0.6%）
悪心	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）
嘔吐	2	2（1.2%）	1	1（0.6%）
腹部不快感	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
慢性胃炎	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
齲歯	1	1（0.6%）	2	2（1.2%）
消化不良	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
胃ポリープ	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
胃食道逆流性疾患	1	1（0.6%）	2	2（1.2%）
歯の脱落	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
大腸ポリープ	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
軟便	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
腹痛	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
痔核	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
鼡径ヘルニア	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
急性膵炎	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
口内炎	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
胃障害	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
腹部ヘルニア	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
肛門失禁	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
肛門紅斑	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

a：ドネペジル塩酸塩 3 mg 投与時の有害事象も含む。

［5.3.5.1.1 表 12.2-23 を引用］

表 2.5.5.3.5-2　非盲検期の胃腸障害に関連する有害事象の発現状況

（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名		TK-023 27.5 mg 群 n = 156		ドネペジル塩酸塩群 [a] n = 145	
	基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体		18	16（10.3%）	16	14（9.7%）
胃腸障害		18	16（10.3%）	16	14（9.7%）
	便秘	3	3（1.9%）	1	1（0.7%）
	悪心	3	3（1.9%）	0	0（0.0%）
	嘔吐	3	3（1.9%）	1	1（0.7%）
	下痢	2	2（1.3%）	3	3（2.1%）
	歯周病	2	2（1.3%）	0	0（0.0%）
	腹痛	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	腹水	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	齲歯	1	1（0.6%）	2	2（1.4%）
	胃炎	1	1（0.6%）	1	1（0.7%）
	直腸脱	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	腹部膨満	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	下腹部痛	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	上腹部痛	0	0（0.0%）	2	2（1.4%）
	腸閉塞	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	過敏性腸症候群	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	大腸ポリープ	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	軟便	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）

MedDRA/J Ver.23.1

a：ドネペジル塩酸塩 5 mg から TK-023 27.5 mg へ切り替え後の有害事象

［5.3.5.1.1 表 12.2-26 を引用］

表 2.5.5.3.5-3　全期間での胃腸障害に関連する有害事象の発現状況
（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名		TK-023 27.5 mg 群 n = 173	
	基本語名	件数	例数（%）
全体		39	31（17.9%）
胃腸障害		39	31（17.9%）
	下痢	8	7（4.0%）
	便秘	5	5（2.9%）
	悪心	5	5（2.9%）
	嘔吐	5	5（2.9%）
	齲歯	2	2（1.2%）
	歯周病	2	2（1.2%）
	腹部不快感	1	1（0.6%）
	腹痛	1	1（0.6%）
	腹水	1	1（0.6%）
	慢性胃炎	1	1（0.6%）
	消化不良	1	1（0.6%）
	胃ポリープ	1	1（0.6%）
	胃炎	1	1（0.6%）
	胃食道逆流性疾患	1	1（0.6%）
	直腸脱	1	1（0.6%）
	歯の脱落	1	1（0.6%）
	大腸ポリープ	1	1（0.6%）
	軟便	1	1（0.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 表 12.2-29 を引用］

表 2.5.5.3.5-4　胃腸障害に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）

器官別大分類名		安全性解析対象集団 n = 64	
	基本語名	件数	例数（%）
全体		26	19（29.7%）
胃腸障害		26	19（29.7%）
	便秘	5	5（7.8%）
	下痢	4	4（6.3%）
	嘔吐	3	2（3.1%）
	胃食道逆流性疾患	2	2（3.1%）
	歯周病	2	2（3.1%）
	大腸ポリープ	2	2（3.1%）
	腹痛	1	1（1.6%）
	齲歯	1	1（1.6%）
	腸閉塞	1	1（1.6%）
	メレナ	1	1（1.6%）
	悪心	1	1（1.6%）
	流涎過多	1	1（1.6%）
	口内炎	1	1（1.6%）
	歯の脱落	1	1（1.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 表 12.2-8 を引用］

表 2.5.5.3.5-5　胃腸障害に関連する発現時期別の有害事象（TK-023 27.5 mg 群）
（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名		TK-023 27.5 mg 群							
		0 週～12 週まで n = 173		13 週～24 週まで n = 165		25 週～36 週まで[a] n = 26		全体 n = 173	
	基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体		14	12（6.9%）	6	5（3.0%）	1	1（3.8%）	21	17（9.8%）
胃腸障害		14	12（6.9%）	6	5（3.0%）	1	1（3.8%）	21	17（9.8%）
	下痢	5	5（2.9%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	6	6（3.5%）
	悪心	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
	嘔吐	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
	腹部不快感	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	齲歯	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	消化不良	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	歯の脱落	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	軟便	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	慢性胃炎	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	便秘	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（3.8%）	2	2（1.2%）
	胃ポリープ	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	胃食道逆流性疾患	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	大腸ポリープ	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）

MedDRA/J Ver.23.1
a：投与開始日 + 169 日<=発現日 <=本剤の投与開始日 + 252 日に発現した有害事象を含めた。

［5.3.5.1.1 表 12.2-24 を引用］

表 2.5.5.3.5-6　胃腸障害に関連する発現時期別の有害事象（ドネペジル塩酸塩群）
（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名		ドネペジル塩酸塩群[a]							
		0 週～12 週まで n = 166		13 週～24 週まで[b] n = 152		25 週～36 週まで n = 0		全体 n = 166	
	基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体		11	10（6.0%）	4	4（2.6%）	－	－	15	14（8.4%）
胃腸障害		11	10（6.0%）	4	4（2.6%）	－	－	15	14（8.4%）
	齲歯	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	－	－	2	2（1.2%）
	腹痛	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	－	－	1	1（0.6%）
	便秘	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	－	－	1	1（0.6%）
	胃食道逆流性疾患	1	1（0.6%）	1	1（0.7%）	－	－	2	2（1.2%）
	痔核	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	－	－	1	1（0.6%）
	鼡径ヘルニア	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	－	－	1	1（0.6%）
	急性膵炎	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	－	－	1	1（0.6%）
	口内炎	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	－	－	1	1（0.6%）
	腹部ヘルニア	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	－	－	1	1（0.6%）
	肛門失禁	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	－	－	1	1（0.6%）
	嘔吐	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	－	－	1	1（0.6%）
	胃障害	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	－	－	1	1（0.6%）
	肛門紅斑	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	－	－	1	1（0.6%）

MedDRA/J Ver.23.1
a：ドネペジル塩酸塩 3 mg 投与時の有害事象も含む。
b：二重盲検期内の発現であれば、24 週より後に発現した有害事象も含めた。

［5.3.5.1.1 表 12.2-25 を改変］

表 2.5.5.3.5-7　胃腸障害に関連する発現時期別の有害事象（TK-023 27.5 mg 群）
（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名	基本語名	TK-023 27.5 mg 群							
		25 週～36 週まで[a] n = 156		37 週～48 週まで[b] n = 147		49 週～[c] n = 142		全体 n = 156	
		件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体		11	11（7.1%）	6	5（3.4%）	1	1（0.7%）	18	16（10.3%）
胃腸障害		11	11（7.1%）	6	5（3.4%）	1	1（0.7%）	18	16（10.3%）
	便秘	2	2（1.3%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	3	3（1.9%）
	下痢	2	2（1.3%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（1.3%）
	悪心	2	2（1.3%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	3	3（1.9%）
	嘔吐	2	2（1.3%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	3	3（1.9%）
	腹痛	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	齲歯	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	歯周病	1	1（0.6%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	2	2（1.3%）
	腹水	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	胃炎	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	直腸脱	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	1	1（0.6%）

MedDRA/J Ver.23.1
a：投与開始日＋169 日<=発現日 <=投与開始日 ＋252 日
b：投与開始日＋253 日<=発現日 <=投与開始日 ＋336 日
c：投与開始日＋337 日<=発現日

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.8.00 T26_09_01 を改変］

表 2.5.5.3.5-8　胃腸障害に関連する発現時期別の有害事象（切り替え群）
（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名	基本語名	ドネペジル塩酸塩群[a]							
		0 週～12 週まで[b] n = 145		13 週～24 週まで[c] n = 140		25 週～[d] n = 138		全体 n = 145	
		件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体		7	6（4.1%）	7	7（5.0%）	2	2（1.4%）	16	14（9.7%）
胃腸障害		7	6（4.1%）	7	7（5.0%）	2	2（1.4%）	16	14（9.7%）
	下痢	2	2（1.4%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	3	3（2.1%）
	上腹部痛	2	2（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（1.4%）
	齲歯	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	2	2（1.4%）
	腹部膨満	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	下腹部痛	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	便秘	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	胃炎	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	腸閉塞	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	過敏性腸症候群	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	嘔吐	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	1	1（0.7%）
	大腸ポリープ	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	軟便	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）

MedDRA/J Ver.23.1
a：ドネペジル塩酸塩 5 mg から TK-023 27.5 mg へ切り替え後の有害事象。切り替え後を 0 週として記載。
b：非盲検期投与開始日 <=発現日 <=本剤の投与開始日 ＋84 日
c：非盲検期投与開始日 ＋85 日 <=発現日 <=本剤の投与開始日 ＋168 日
d：非盲検期投与開始日 ＋169 日 <=発現日

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.8.00 T26_05_01 を改変］

表 2.5.5.3.5-9　全期間での胃腸障害に関連する発現時期別の有害事象（TK-023 27.5 mg 群）

（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名		TK-023 27.5 mg 群											
		0 週～12 週まで[a] n = 173		13 週～24 週まで[b] n = 165		25 週～36 週まで[c] n = 156		37 週～48 週まで[d] n = 147		49 週～[e] n = 142		全体 n = 173	
	基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体		14	12（6.9%）	6	5（3.0%）	12	12（7.7%）	6	5（3.4%）	1	1（0.7%）	39	31（17.9%）
胃腸障害		14	12（6.9%）	6	5（3.0%）	12	12（7.7%）	6	5（3.4%）	1	1（0.7%）	39	31（17.9%）
	下痢	5	5（2.9%）	1	1（0.6%）	2	2（1.3%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	8	7（4.0%）
	便秘	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	3	3（1.9%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	5	5（2.9%）
	悪心	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	2	2（1.3%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	5	5（2.9%）
	嘔吐	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	2	2（1.3%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	5	5（2.9%）
	齲歯	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
	歯周病	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
	腹部不快感	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	腹痛	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	腹水	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	慢性胃炎	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	消化不良	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	胃ポリープ	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	胃炎	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	胃食道逆流性疾患	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	直腸脱	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	1	1（0.6%）
	歯の脱落	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	大腸ポリープ	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	軟便	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

a：投与開始日<=発現日 <=本剤の投与開始日 +84 日

b：投与開始日+85 日<=発現日 <=本剤の投与開始日 +168 日

c：投与開始日+ 169 日<=発現日 <=本剤の投与開始日 + 252 日

d：投与開始日+ 253 日<=発現日 <=本剤の投与開始日 + 336 日

e：投与開始日+ 337 日<=発現日

［5.3.5.1.1 表 12.2-30 を引用］

表 2.5.5.3.5-10　胃腸障害に関連する発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）

器官別大分類名		BL～12 週まで[a]						13 週～24 週まで[d]		25 週～36 週まで[e]		37 週～48 週まで[f]		49 週以降[g]	
		BL～4 週まで[b] n = 64		5 週～12 週まで[c] n = 62		全体[a] n = 64		n = 56		n = 52		n = 48		n = 46	
	基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体		3	3（4.7%）	4	4（6.5%）	7	7（10.9%）	6	6（10.7%）	9	8（15.4%）	4	4（8.3%）	0	0（0.0%）
胃腸障害		3	3（4.7%）	4	4（6.5%）	7	7（10.9%）	6	6（10.7%）	9	8（15.4%）	4	4（8.3%）	0	0（0.0%）
	便秘	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	2	2（3.6%）	2	2（3.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
	メレナ	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
	悪心	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
	腹痛	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
	齲歯	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.1%）	0	0（0.0%）
	下痢	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	1	1（1.6%）	1	1（1.8%）	1	1（1.9%）	1	1（2.1%）	0	0（0.0%）
	胃食道逆流性疾患	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.8%）	0	0（0.0%）	1	1（2.1%）	0	0（0.0%）
	腸閉塞	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.1%）	0	0（0.0%）
	歯周病	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（3.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
	流涎過多	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
	口内炎	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
	歯の脱落	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
	嘔吐	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	1	1（1.6%）	1	1（1.8%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
	大腸ポリープ	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）

MedDRA/J Ver.23.1

BL = ベースライン

a：投与開始日<=発現日 <=投与開始日 + 84 日

b：投与開始日<=発現日 <=投与開始日 +28 日

c：投与開始日+29 日<=発現日 <=投与開始日 +84 日

d：投与開始日+85 日<=発現日 <=投与開始日 +168 日

e：投与開始日+ 169 日<=発現日 <=投与開始日 + 252 日

f：投与開始日+ 253 日<=発現日 <=投与開始日 + 336 日

g：投与開始日+ 337 日<=発現日

［5.3.5.2.1 表 12.2-9 を引用］

2.5.5.3.5.2 皮膚及び皮下組織障害（貼付箇所のみ）

TK-023-0301 試験の二重盲検期、非盲検期及び全期間並びに TK-023-0302 試験で報告された貼付箇所の有害事象の発現状況、それぞれ表 2.5.5.3.5-11、表 2.5.5.3.5-12、表 2.5.5.3.5-13 及び表 2.5.5.3.5-14 に、TK-023-0301 試験の二重盲検期及び非盲検期の TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群、TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間並びに TK-023-0302 試験で報告された発現時期別の貼付箇所の皮膚関連の有害事象（PT 別）を、それぞれ表 2.5.5.3.5-15、表 2.5.5.3.5-16、表 2.5.5.3.5-17、表 2.5.5.3.5-18、表 2.5.5.3.5-19 及び表 2.5.5.3.5-20 に示した。

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期では、貼付箇所の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 49.1%（85/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 29.5%（49/166 例）であり、TK-023 27.5 mg 群の方がドネペジル塩酸塩群に比べ高かった（2.7.4.2.1.9（3）参照）。発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では 0～12 週で 33.5%（58/173 例）、13～24 週で 15.8%（26/165 例）、ドネペジル塩酸塩群では 0～12 週で 21.7%（36/166 例）、13～24 週で 11.8%（18/152 例）であった。

2） 非盲検期

非盲検期では、貼付箇所の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 19.9%（31/156 例）、切り替え群で 42.8%（62/145 例）であった。発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では、25～36 週で 13.5%（21/156 例）、37～48 週で 5.4%（8/147 例）、49 週以降で 3.5%（5/142 例）、切り替え群では、切り替え後 0～12 週で 37.2%（54/145 例）、13～24 週で 8.6%（12/140 例）、25 週以降で 1.4%（2/138 例）であった。

3） 全期間

TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間での貼付箇所の有害事象の発現率は、56.6%（98/173 例）であった。発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、0～12 週で 33.5%（58/173 例）、13～24 週で 15.8%（26/165 例）、25～36 週で 13.5%（21/156 例）、37～48 週で 5.4%（8/147 例）、49 週以降で 3.5%（5/142 例）であった。

（2） TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験では、貼付箇所の有害事象の発現率は、67.2%（43/64 例）であった。発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、ベースライン～4 週で 43.8%（28/64 例）、5～12 週で 22.6%（14/62 例）、13～24 週で 8.9%（5/56 例）、25～36 週で 19.2%（10/52 例）、37～48 週で 10.4%（5/48 例）、49 週以降で 2.2%（1/46 例）あり、ベースラインから 4 週までの発現率が高かった。

表 2.5.5.3.5-11　貼付箇所の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 [a] n = 166	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	136	85（49.1%）	64	49（29.5%）
一般・全身障害および投与部位の状態	112	67（38.7%）	55	40（24.1%）
適用部位紅斑	52	43（24.9%）	21	18（10.8%）
適用部位そう痒感	49	40（23.1%）	32	30（18.1%）
適用部位小水疱	4	3（1.7%）	1	1（0.6%）
適用部位丘疹	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）
適用部位変色	2	1（0.6%）	0	0（0.0%）
適用部位乾燥	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
適用部位湿疹	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
適用部位ざ瘡	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
適用部位浮腫	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
皮膚および皮下組織障害	22	21（12.1%）	9	9（5.4%）
接触皮膚炎	20	19（11.0%）	9	9（5.4%）
全身性剥脱性皮膚炎	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
痒疹	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
傷害、中毒および処置合併症	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）
引っかき傷	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）

MedDRA/J Ver.23.1

a：ドネペジル塩酸塩 3 mg 投与時の有害事象も含む。

［5.3.5.1.1 表 12.2-34 を引用］

表 2.5.5.3.5-12　貼付箇所の有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名	TK-023 27.5 mg 群 n = 156		ドネペジル塩酸塩群 [a] n = 145	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	39	31（19.9%）	80	62（42.8%）
一般・全身障害および投与部位の状態	31	23（14.7%）	65	48（33.1%）
適用部位紅斑	14	14（9.0%）	23	23（15.9%）
適用部位そう痒感	13	12（7.7%）	35	34（23.4%）
適用部位浮腫	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
適用部位発疹	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
適用部位湿疹	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
適用部位蕁麻疹	1	1（0.6%）	1	1（0.7%）
適用部位小水疱	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
適用部位丘疹	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
適用部位変色	0	0（0.0%）	2	2（1.4%）
適用部位皮膚剥脱	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
適用部位びらん	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
皮膚および皮下組織障害	8	8（5.1%）	15	15（10.3%）
接触皮膚炎	4	4（2.6%）	13	13（9.0%）
皮脂欠乏症	3	3（1.9%）	0	0（0.0%）
薬疹	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
汗疹	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
乾皮症	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）

MedDRA/J Ver.23.1

a：ドネペジル塩酸塩 5 mg から TK-023 27.5 mg へ切り替え後の有害事象

［5.3.5.1.1 表 12.2-37 を引用］

表 2.5.5.3.5-13　全期間での貼付箇所の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）
（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173 件数	例数（%）
全体	175	98（56.6%）
一般・全身障害および投与部位の状態	143	76（43.9%）
適用部位紅斑	66	51（29.5%）
適用部位そう痒感	62	46（26.6%）
適用部位小水疱	4	3（1.7%）
適用部位丘疹	2	2（1.2%）
適用部位湿疹	2	2（1.2%）
適用部位変色	2	1（0.6%）
適用部位浮腫	1	1（0.6%）
適用部位発疹	1	1（0.6%）
適用部位乾燥	1	1（0.6%）
適用部位蕁麻疹	1	1（0.6%）
適用部位ざ瘡	1	1（0.6%）
皮膚および皮下組織障害	30	28（16.2%）
接触皮膚炎	24	22（12.7%）
皮脂欠乏症	3	3（1.7%）
全身性剥脱性皮膚炎	1	1（0.6%）
薬疹	1	1（0.6%）
痒疹	1	1（0.6%）
傷害、中毒および処置合併症	2	2（1.2%）
引っかき傷	2	2（1.2%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 表 12.2-40 を引用］

表 2.5.5.3.5-14　貼付箇所の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）
（TK-023-0302 試験）

器官別大分類名 基本語名	安全性解析対象集団 n = 64 件数	例数（%）
全体	73	43（67.2%）
一般・全身障害および投与部位の状態	60	33（51.6%）
適用部位紅斑	20	19（29.7%）
適用部位そう痒感	20	16（25.0%）
適用部位小水疱	7	3（4.7%）
適用部位皮膚剥脱	5	2（3.1%）
適用部位びらん	3	2（3.1%）
適用部位浮腫	2	2（3.1%）
適用部位丘疹	1	1（1.6%）
適用部位変色	1	1（1.6%）
適用部位創傷	1	1（1.6%）
皮膚および皮下組織障害	13	13（20.3%）
接触皮膚炎	13	13（20.3%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 表 12.2-11 を引用］

表 2.5.5.3.5-15　貼付箇所の発現時期別の有害事象（TK-023 27.5 mg 群）
（二重盲検期解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名	TK-023 27.5 mg 群					
	0 週～12 週まで n = 173		13 週～24 週まで n = 165		全体 n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	75	58（33.5%）	36	26（15.8%）	111	71（41.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	58	44（25.4%）	31	22（13.3%）	89	53（30.6%）
適用部位紅斑	34	32（18.5%）	11	8（4.8%）	45	36（20.8%）
適用部位そう痒感	20	18（10.4%）	14	12（7.3%）	34	26（15.0%）
適用部位小水疱	1	1（0.6%）	3	2（1.2%）	4	3（1.7%）
適用部位乾燥	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
適用部位丘疹	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
適用部位変色	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	2	1（0.6%）
適用部位湿疹	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
適用部位ざ瘡	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
皮膚および皮下組織障害	16	16（9.2%）	4	4（2.4%）	20	20（11.6%）
接触皮膚炎	14	14（8.1%）	4	4（2.4%）	18	18（10.4%）
全身性剥脱性皮膚炎	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
痒疹	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
傷害、中毒および処置合併症	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	2	2（1.2%）
引っかき傷	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	2	2（1.2%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 表 12.2-35 を改変］

表 2.5.5.3.5-16　貼付箇所の発現時期別の有害事象（ドネペジル塩酸塩群）
（二重盲検期解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名	ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	0 週～12 週まで n = 166		13 週～24 週まで [b] n = 152		全体 n = 166	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	44	36（21.7%）	20	18（11.8%）	64	49（29.5%）
一般・全身障害および投与部位の状態	37	29（17.5%）	18	16（10.5%）	55	40（24.1%）
適用部位そう痒感	21	21（12.7%）	11	11（7.2%）	32	30（18.1%）
適用部位紅斑	15	14（8.4%）	6	6（3.9%）	21	18（10.8%）
適用部位浮腫	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
適用部位小水疱	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	1	1（0.6%）
皮膚および皮下組織障害	7	7（4.2%）	2	2（1.3%）	9	9（5.4%）
接触皮膚炎	7	7（4.2%）	2	2（1.3%）	9	9（5.4%）

MedDRA/J Ver.23.1

a：ドネペジル塩酸塩 3 mg 投与時の有害事象も含む。

b：二重盲検期内の発現であれば、24 週より後に発現した有害事象も含めた。

［5.3.5.1.1 表 12.2-36 を改変］

表 2.5.5.3.5-17　貼付箇所の発現時期別の有害事象（TK-023 27.5 mg 群）

（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 25 週～36 週まで[a] n = 156		37 週～48 週まで[b] n = 147		49 週～[c] n = 142		24 週以降の全体 n = 156	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	25	21（13.5%）	9	8（5.4%）	5	5（3.5%）	39	31（19.9%）
一般・全身障害および投与部位の状態	21	17（10.9%）	7	6（4.1%）	3	3（2.1%）	31	23（14.7%）
適用部位紅斑	11	11（7.1%）	0	0（0.0%）	3	3（2.1%）	14	14（9.0%）
適用部位そう痒感	8	8（5.1%）	5	5（3.4%）	0	0（0.0%）	13	12（7.7%）
適用部位浮腫	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
適用部位湿疹	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
適用部位発疹	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
適用部位蕁麻疹	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
皮膚および皮下組織障害	4	4（2.6%）	2	2（1.4%）	2	2（1.4%）	8	8（5.1%）
接触皮膚炎	3	3（1.9%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	4	4（2.6%）
皮脂欠乏症	1	1（0.6%）	2	2（1.4%）	0	0（0.0%）	3	3（1.9%）
薬疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	1	1（0.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

a：投与開始日＋169 日<=発現日 <=本剤の投与開始日 ＋252 日

b：投与開始日＋253 日<=発現日 <=本剤の投与開始日 ＋336 日

c：投与開始日＋337 日<=発現日

［5.3.5.1.1 表 12.2-38 を引用］

表 2.5.5.3.5-18　貼付箇所の切り替え後の発現時期別の有害事象（切り替え群）
（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

	ドネペジル塩酸塩群 [a]							
	0 週～12 週まで [b]		13 週～24 週まで [c]		25 週～[d]		全体	
器官別大分類名	n = 145		n = 140		n = 138		n = 145	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	65	54（37.2%）	13	12（8.6%）	2	2（1.4%）	80	62（42.8%）
一般・全身障害および投与部位の状態	53	43（29.7%）	10	9（6.4%）	2	2（1.4%）	65	48（33.1%）
適用部位そう痒感	31	31（21.4%）	4	4（2.9%）	0	0（0.0%）	35	34（23.4%）
適用部位紅斑	19	19（13.1%）	3	3（2.1%）	1	1（0.7%）	23	23（15.9%）
適用部位変色	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	2	2（1.4%）
適用部位小水疱	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
適用部位丘疹	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
適用部位蕁麻疹	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
適用部位皮膚剥脱	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
適用部位びらん	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
皮膚および皮下組織障害	12	12（8.3%）	3	3（2.1%）	0	0（0.0%）	15	15（10.3%）
接触皮膚炎	11	11（7.6%）	2	2（1.4%）	0	0（0.0%）	13	13（9.0%）
汗疹	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
乾皮症	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）

MedDRA/J Ver.23.1

a：ドネペジル塩酸塩 5 mg から TK-023 27.5 mg へ切り替え後の有害事象。切り替え後を 0 週として記載。

b：非盲検期投与開始日 <=発現日 <=本剤の投与開始日 + 84 日

c：非盲検期投与開始日 + 85 日 <=発現日 <=本剤の投与開始日 + 168 日

d：非盲検期投与開始日 + 169 日<=発現日

［5.3.5.1.1 表 12.2-39 を引用］

表 2.5.5.3.5-19　全期間での貼付箇所の発現時期別の有害事象（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）

器官別大分類名	TK-023 27.5 mg 群											
	0 週～12 週まで[a] n = 173		13 週～24 週まで[b] n = 165		25 週～36 週まで[c] n = 156		37 週～48 週まで[d] n = 147		49 週～[e] n = 142		全体 n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	75	58（33.5%）	36	26（15.8%）	25	21（13.5%）	9	8（5.4%）	5	5（3.5%）	150	86（49.7%）
一般・全身障害および投与部位の状態	58	44（25.4%）	31	22（13.3%）	21	17（10.9%）	7	6（4.1%）	3	3（2.1%）	120	62（35.8%）
適用部位紅斑	34	32（18.5%）	11	8（4.8%）	11	11（7.1%）	0	0（0.0%）	3	3（2.1%）	59	45（26.0%）
適用部位そう痒感	20	18（10.4%）	14	12（7.3%）	8	8（5.1%）	5	5（3.4%）	0	0（0.0%）	47	32（18.5%）
適用部位小水疱	1	1（0.6%）	3	2（1.2%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	4	3（1.7%）
適用部位湿疹	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
適用部位変色	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	1（0.6%）
適用部位浮腫	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
適用部位発疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
適用部位乾燥	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
適用部位丘疹	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
適用部位蕁麻疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
適用部位ざ瘡	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
皮膚および皮下組織障害	16	16（9.2%）	4	4（2.4%）	4	4（2.6%）	2	2（1.4%）	2	2（1.4%）	28	27（15.6%）
接触皮膚炎	14	14（8.1%）	4	4（2.4%）	3	3（1.9%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	22	21（12.1%）
皮脂欠乏症	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	2	2（1.4%）	0	0（0.0%）	3	3（1.7%）
全身性剥脱性皮膚炎	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
薬疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	1	1（0.6%）
痒疹	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
傷害、中毒および処置合併症	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
引っかき傷	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）

MedDRA/J Ver.23.1

a：投与開始日<=発現日 <=本剤の投与開始日 +84 日

b：投与開始日+85 日<=発現日 <=本剤の投与開始日 +168 日

c：投与開始日+ 169 日<=発現日 <=本剤の投与開始日 + 252 日

d：投与開始日+ 253 日<=発現日 <=本剤の投与開始日 + 336 日

e：投与開始日+ 337 日<=発現日

［5.3.5.1.1 表 12.2-41 を引用］

表 2.5.5.3.5-20　貼付箇所の皮膚関連の発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）

（TK-023-0302 試験）

器官別大分類名	BL～12 週まで[a]						13 週～24 週まで[d]		25 週～36 週まで[e]		37 週～48 週まで[f]		49 週以降[g]	
	BL～4 週まで[b]		5 週～12 週まで[c]		全体[a]									
	n = 64		n = 62		n = 64		n = 56		n = 52		n = 48		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	31	28（43.8%）	16	14（22.6%）	47	35（54.7%）	5	5（8.9%）	15	10（19.2%）	5	5（10.4%）	1	1（2.2%）
一般・全身障害および投与部位の状態	25	22（34.4%）	11	10（16.1%）	36	26（40.6%）	5	5（8.9%）	13	8（15.4%）	5	5（10.4%）	1	1（2.2%）
適用部位紅斑	14	14（21.9%）	2	2（3.2%）	16	15（23.4%）	0	0（0.0%）	3	3（5.8%）	1	1（2.1%）	0	0（0.0%）
適用部位そう痒感	8	8（12.5%）	4	4（6.5%）	12	12（18.8%）	3	3（5.4%）	4	4（7.7%）	1	1（2.1%）	0	0（0.0%）
適用部位浮腫	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
適用部位丘疹	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
適用部位皮膚剥脱	1	1（1.6%）	3	2（3.2%）	4	2（3.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.1%）	0	0（0.0%）
適用部位小水疱	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	3	3（5.8%）	2	2（4.2%）	1	1（2.2%）
適用部位変色	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
適用部位びらん	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（3.6%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
適用部位創傷	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
皮膚および皮下組織障害	6	6（9.4%）	5	5（8.1%）	11	11（17.2%）	0	0（0.0%）	2	2（3.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
接触皮膚炎	6	6（9.4%）	5	5（8.1%）	11	11（17.2%）	0	0（0.0%）	2	2（3.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）

MedDRA/J Ver.23.1

BL = ベースライン

a：投与開始日<=発現日 <=投与開始日 + 84 日

b：投与開始日<=発現日 <=投与開始日 +28 日

c：投与開始日+29 日<=発現日 <=投与開始日 +84 日

d：投与開始日+85 日<=発現日 <=投与開始日 +168 日

e：投与開始日+ 169 日<=発現日 <=投与開始日 + 252 日

f：投与開始日+ 253 日<=発現日 <=投与開始日 + 336 日

g：投与開始日+ 337 日<=発現日

［5.3.5.2.1 表 12.2-12 を引用］

（3） TK-023-0109 試験及び TK-023-0110 試験

健康高齢男性を対象とした相対 BA 試験（TK-023-0109）及び線形性試験（TK-023-0110）で検討した皮膚科医による皮膚症状評価の結果、軽度の紅斑又は紅斑が、治験薬本体貼付箇所、固定用シート貼付箇所、部位別（背部、上腕部、胸部）にかかわらず、ほとんどの被験者で認められた。有害事象と判断された皮膚症状評価は紅斑、浮腫、そう痒症、丘疹、皮膚浮腫で、このうち、被験者の掻破のため治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された皮膚浮腫を除き、副作用と判断された（2.7.1.3.4 参照）。

2.5.5.4 臨床検査結果の評価

2.5.5.4.1 血液学的検査

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

血液学的検査値異常に関する有害事象は、TK-023 27.5 mg 群で認められず、ドネペジル塩酸塩群で血小板数減少 0.6%（1/166 例）が認められた。

TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群の間で異なる傾向はなかった。

2） 非盲検期

血液学的検査値異常に関する有害事象は、TK-023 27.5 mg 群でグリコヘモグロビン増加が 0.6%（1/156 例）、切り替え群でグリコヘモグロビン増加、白血球数増加及び血小板数減少が各 0.7%（1/145 例）認められた。

（2） TK-023-0302 試験

血液学的検査値異常に関する有害事象は、TK-023 55 mg で認められなかった。

2.5.5.4.2 血液生化学検査

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

血液生化学的検査値異常に関する有害事象は、TK-023 27.5 mg 群で血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム減少、血中尿素増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 0.6%（1/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で血中カリウム減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中ナトリウム減少が各 0.6%（1/166 例）認められた。

TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群の間で異なる傾向はなかった。

2） 非盲検期

血液生化学的検査値異常に関する有害事象は、TK-023 27.5 mg 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1.3%（2/156 例）、血中カリウム減少及び血中トリグリセリド増加が各 0.6%（1/156 例）、切り替え群で血中クレアチニン増加が 1.4%（2/145 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中カリウム減少及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 0.7%（1/145 例）認められた。

（2） TK-023-0302 試験

血液生化学的検査値異常に関する有害事象は、TK-023 55 mg で認められなかった。

2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する観察項目

2.5.5.5.1 バイタルサイン

バイタルサインとして、体重、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び心電図を検査項目として検討した。

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

バイタルサインの異常に関する有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で心電図 QT 延長及び高血圧が各 3.5%（6/173 例）、体重減少、上室性期外収縮及び心室性期外収縮が各 1.7%（3/173 例）、心電図 T 波逆転が 1.2%（2/173 例）、洞性徐脈、不整脈、心房細動、徐脈、期外収縮、結節性調律、洞性不整脈及び頻脈が各 0.6%（1/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で体重減少 1.8%（3/166 例）、心電図 QT 延長及び心室性期外収縮が各 1.2%（2/166 例）、上室性期外収縮、急性心筋梗塞、右脚ブロック及びうっ血性心不全が各 0.6%（1/166 例）であった。

TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群の間で異なる傾向はなかった。

2） 非盲検期

バイタルサインの異常に関する有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で高血圧が 3.8%（6/156 例）、上室性期外収縮が 2.6%（4/156 例）、心房細動が 1.9%（3/156 例）、急性心筋梗塞、心筋虚血、洞性不整脈、洞性徐脈、心室性期外収縮、心電図 QT 延長、心電図 T 波逆転、体重減少及び体重増加が各 0.6%（1/156 例）、切り替え群で体重減少及び高血圧が各 2.1%（3/145 例）、上室性期外収縮、心室性期外収縮、狭心症、不整脈、房室ブロック、心電図 QT 延長、体重増加及び低血圧が各 0.7%（1/145 例）であった。

（2） TK-023-0302 試験

バイタルサインの異常に関する有害事象の発現率は、体重減少 6.3%（4/64 例）、高血圧が 4.7%（3/64 例）、第一度房室ブロック及び上室性期外収縮が各 3.1%（2/64 例）、不整脈、心房細動、

心不全、心室性期外収縮、心電図 QT 延長、心電図 ST 部分上昇及び体重増加が各 1.6%（1/64 例）であった。

2.5.5.5.2 心電図及び QTc 間隔に及ぼす潜在的影響

TK-023-0301 試験で報告された心臓障害は、二重盲検期において TK-023 27.5 mg 群では心電図 QT 延長 3.5%（6/173 例）、上室性期外収縮及び心室性期外収縮が各 1.7%（3/173 例）、心電図 T 波逆転 1.2%（2/173 例）、洞性徐脈、不整脈、心房細動、徐脈、期外収縮、結節性調律、洞性不整脈及び頻脈が各 0.6%（1/173 例）認められた。そのうち、心電図 QT 延長（4 例）、心室性期外収縮、徐脈、頻脈、結節性調律及び上室性期外収縮（各 1 例）が、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。心電図 QT 延長（4 例）は、重症度がいずれも Grade1 で、転帰が 3 例で「未回復」、1 例で「軽快」であった（いずれも非盲検期で「回復」）。心室性期外収縮は、重症度が Grade2 で、転帰が「回復」であった。徐脈は、重症度が Grade1 で、転帰が「未回復」であった（非盲検期で「未回復」）。頻脈は、重症度が Grade2 で、転帰が「回復」であった。上室性期外収縮は、重症度が Grade1 で、転帰が「未回復」であった（非盲検期で「回復」）。結節性調律は、重症度が Grade1 で、転帰が「回復」であった。ドネペジル塩酸塩群では心電図 QT 延長及び心室性期外収縮が各 1.2%（2/166 例）、上室性期外収縮、急性心筋梗塞、右脚ブロック及びうっ血性心不全が各 0.6%（1/166 例）認められた。そのうち、心電図 QT 延長（1 例）、心室性期外収縮（1 例）、上室性期外収縮（1 例）及び右脚ブロック（1 例）が、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。心電図 QT 延長、心室性期外収縮及び右脚ブロックは、重症度が Grade1 で、転帰が「未回復」であった（心室性期外収縮：非盲検期で「回復」、右脚ブロック：非盲検期で「未回復」）。上室性期外収縮は、重症度が Grade1 で、転帰が「回復」であった。

非盲検期において報告された心臓障害は、TK-023 27.5 mg 群では、上室性期外収縮が 2.6%（4/156 例）、心房細動が 1.9%（3/156 例）、急性心筋梗塞、心筋虚血、洞性不整脈、洞性徐脈、心室性期外収縮、心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転が各 0.6%（1/156 例）認められた。そのうち、心筋虚血、洞性徐脈、洞性不整脈及び心室性期外収縮（各 1 例）は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。いずれも重症度が Grade1 で、転帰が「回復」であった。切り替え群では、上室性期外収縮、心室性期外収縮、狭心症、不整脈、房室ブロック及び心電図 QT 延長が各 0.7%（1/145 例）認められた。そのうち、房室ブロック（1 例）は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。房室ブロックは、重症度が Grade1 で、転帰が「未回復」であった。

TK-023-0302 試験で報告された心臓障害は、第一度房室ブロック及び上室性期外収縮が各 3.1%（2/64 例）、不整脈、心房細動、心不全、心室性期外収縮、心電図 QT 延長及び心電図 ST 部分上昇が各 1.6%（1/64 例）であった。そのうち心電図 QT 延長（1 例）は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。心電図 QT 延長は、重症度が Grade1 で、転帰が「回復」であった。

以上のことから、AD 患者を対象とした試験において、心臓障害に関する有害事象は、TK-023 とドネペジル塩酸塩群で違いは認められなかったことから、TK-023 が QT/QTc 間隔に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.5.5.6 特別な患者集団における安全性

2.5.5.6.1 部分集団での検討

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で、性別（男性、女性）、年齢（50 歳以上 65 歳未満、65 歳以上～75 歳未満、75 歳以上）、体重（40 kg 未満、40 kg 以上～50 kg 未満、50 kg 以上～60 kg 未満、60 kg 以上）、既往歴の有無別、肝機能障害の有無別、腎機能障害の有無別、ChEI 前治療薬別、メマンチン塩酸塩の併用の有無別に有害事象の発現を評価した。

その結果、内因性要因である性別、年齢別、体重別、既往歴の有無別による有害事象の発現率に差はないと考えられた（2.7.4.5.1 参照）。外因性要因であるメマンチン塩酸塩との併用の有無別による有害事象の発現率に差はないと考えられた（2.7.4.5.2 参照）。

2.5.5.6.2 特別な患者集団での検討

特別な患者集団で実施した安全性試験はなかった。TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験を対象にした部分集団解析で肝機能障害の合併の有無別、腎機能障害の合併の有無別の有害事象の発現を評価した。

肝機能障害「有」の基準は、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」（平成 4 年 6 月 29 日付け薬安第 80 号厚生省薬務局安全課長通知）のグレード 1 以上の逸脱値（総ビリルビン 1.6 mg/dL 以上、AST、ALT の基準値上限の 1.25 倍以上又は 50 U 以上、ALP の基準値上限の 1.25 倍以上、γ-GTP の基準値上限の 1.5 倍以上、LDH の基準値上限の 1.5 倍以上）を示す被験者とした。

TK-023-0301 試験では有害事象の発現率に差はないと考えられ、0302 試験では「肝機能障害あり」の被験者が 1 例のため、検討ができなかった（2.7.4.5.1.5 参照）。

腎機能障害「有」の基準は、同様に「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」（平成 4 年 6 月 29 日付け薬安第 80 号厚生省薬務局安全課長通知）のグレード 1 以上の逸脱値（BUN の基準値上限の 1 倍以上、クレアチニンの基準値上限の 1 倍以上）を示す被験者とした。

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で、腎機能障害の有無別の部分集団間で有害事象の発現に差はないと考えられた（2.7.4.5.1.6 参照）。

2.5.5.6.3 ChEI 前治療の有無での検討

TK-023-0301 試験の部分集団解析で ChEI 前治療薬の有無別の有害事象の発現を評価した結果、「ChEI 前治療薬なし」で 84.1%（53/63 例）、「ChEI 前治療薬あり」で 72.7%（80/110 例）、ドネペジル塩酸塩群では「ChEI 前治療薬なし」で 67.8%（40/59 例）、「ChEI 前治療薬あり」で 66.4%（71/107 例）と、ChEI 前治療薬の有無による有害事象の発現率に差はないと考えられた（2.7.4.5.2.1（1）1）参照）。

2.5.5.6.4 ドネペジル塩酸塩からの切り替え

TK-023-0301 試験では、二重盲検期終了後に全ての被験者が非盲検期に移行し TK-023 27.5 mg を貼付した。非盲検期の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 64.7%（101/156 例）、ドネペジル塩酸塩 5 mg からの切り替え群 73.8%（107/145 例）であった。切り替え群の比較的よく見られた有害事象は適用部位そう痒感、適用部位紅斑及び接触皮膚炎であった。（2.7.4.5.2.4 参照）。

切り替え後 4 週間の有害事象の発現率は、46.9%（68/145 例）であった。切り替え後 4 週の胃腸障害の有害事象の発現率は、0.7%（1/145 例）、一般・全身障害および投与部位の状態の有害事象の発現率は25.5%（37/145 例）、皮膚および皮下組織障害の有害事象の発現率は、8.3%（12/145 例）であった。切り替え後 4 週間の有害事象による中止及び休薬例はなかった（2.7.4.5.2.4 参照）。

TK-023-0302 試験は、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠からの切り替えであり、切り替え後 4 週間の有害事象は 50.0%（32/64 例）で、胃腸障害及び貼付箇所の皮膚関連の有害事象は、各々4.7%（3/64 例）及び 43.8%（28/64 例）であった。切り替え後 4 週間に発現した有害事象はいずれも一過性、かつ対処可能なものであった。なお、切り替え後 4 週間の有害事象による中止例はなかった（2.7.4.5.2.4 参照）。

2.5.5.6.5 薬物相互作用

TK-023 の体循環血中に到達後の薬物動態は、経口製剤と同様であることが、*in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験により確認されたことから（2.7.2.3.3.2）、TK-023 はドネペジル塩酸塩と同様に主として薬物代謝酵素シトクロム P450（CYP）3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝されると考えられる。TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験では、経口製剤の併用注意薬に、併用禁止及び併用制限（用法・用量の変更をしない）を設定した。

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で併用薬の有無別の CYP3A4 又は CYP2D6 への影響は検討しなかった。

2.5.5.6.6 皮膚光感作性

ドネペジル [redacted]mg 含有貼付剤（TK-023-02C）を用いたモルモットの皮膚光毒性、皮膚感作性及び皮膚光感作性試験において、皮膚光毒性及び皮膚感作性は陰性であったが、皮膚光感作性を示唆する反応が認められた（2.6.6.8.2.7 参照）。TK-023 のこれまでの国内臨床試験で、TK-023 の皮膚光感作性に起因すると考えられる有害事象の報告はなかった。

2.5.5.6.7 妊娠及び授乳期の使用

TK-023 のこれまでの国内臨床試験で妊娠の報告はない。

2.5.5.6.8 過量投与

TK-023 過量投与の被験者は TK-023-0301 試験では、TK-023 27.5 mg 群で 3 例、切り替え群で 1 例、TK-023-0302 試験では 1 例に認められたが、いずれの症例でも過量投与に起因する有害事象の発現は認められなかった。

2.5.5.6.9 薬物乱用

TK-023 のこれまでの国内臨床試験で薬物乱用の報告はない。

2.5.5.6.10 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を検討した臨床試験は実施していない。

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で TK-023 の投与中止後又は休薬中に特定の有害事象が頻出する傾向は認められず、TK-023 の投与中止や休薬に伴う反跳現象も示されなかった。

2.5.5.6.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

TK-023-0301 試験で TK-023 27.5 mg が投与された 318 例（TK-023 27.5 mg 群 173 例、切り替え群 145 例）のうち、TK-023 27.5 mg 群では、精神障害が 8.1%（14/173 例）、神経系障害が 10.4%（18 例/173 例）であり、非盲検期の切り替え群では 145 例のうち、精神障害が 2.8%（4/145 例）、神経系障害が 4.1%（6/145 例）であり、TK-023-0302 試験で TK-023 55 mg が投与された 64 例のうち、精神障害が 4.7%（3/64 例）、神経系障害が 14.1%（9/64 例）であった。AD 患者は、その疾患特性から自動車の運転等の機械操作能力が低下している可能性がある。したがって、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意する必要があると考えられる。

2.5.5.7 市販後データ

TK-023 は国内及び海外未承認であるため、市販後のデータはない。

2.5.5.8 安全性に関する結論

軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験（安全性解析対象集団 339 例）及び高度 AD を対象とした TK-023-0302 試験（64 例）の 52 週の評価により、以下に示す成績が得られた。

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

- 有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 76.9%（133/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 66.9%（111/166 例）であった。両群間で発現率が 10%以上の差を示した有害事象は、適用部位紅斑（TK-023 27.5 mg 群で 24.9%、ドネペジル塩酸塩群で 10.8%）のみであった。
- 副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 52.6%（91/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 37.3%（62/166 例）であった。
- 治験薬投与期間中の死亡例は、ドネペジル塩酸塩群で 0.6%（1/166 例）に認められ、死亡に至った有害事象のうっ血性心不全は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。死亡を含む重篤な有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 9.2%（16/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 7.8%（13/166 例）であった。治験薬と因果関係を否定できない重篤な有害事象は、TK-023 27.5 mg 群の食欲減退及びドネペジル塩酸塩群のネフローゼ症候群の計 2 例のみであった。食欲減退は、治験薬投与中止後、処置により軽快した。ネフローゼ症候群は、投与継続で処置により軽快した。
- 治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 4.0%（7/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 3.6%（6/166 例）であった。
- 治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 1.2%（2/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 1.8%（3/166 例）であった。

- 胃腸障害に関連する主な有害事象である下痢、便秘、悪心及び嘔吐の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で各々3.5%（6/173 例）、1.2%（2/173 例）、1.2%（2/173 例）及び 1.2%（2/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で各々0.0%（0/166 例）、0.6%（1/166 例）、0.0%（0/166 例）及び 0.6%（1/166 例）と、TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群で、同程度であった。
- 発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では 0～12 週で 33.5%（58/173 例）、13～24 週で 15.8%（26/165 例）、ドネペジル塩酸塩群では 0～12 週で 21.7%（36/166 例）、13～24 週で 11.8%（18/152 例）であった。いずれの事象も、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたが、ほとんど一過性で軽度であった。
- 投与 2 週時点まで有害事象の発現率は、全体では TK-023 27.5 mg 群 27.2%（47/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 15.7%（26/166 例）、胃腸障害では TK-023 27.5 mg 群 3.5%（6/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 0.6%（1/166 例）であった。
- ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩、リバスチグミン及びガランタミン臭化水素酸塩）による部分集団の有害事象の発現割合は、部分集団間で大きな違いはなかった。
- 心臓障害の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 6.9%（12/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 3.6%（6/166 例）であった。
- 臨床検査の心電図に関連する主な有害事象である心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で各々3.5%（6/173 例）及び 1.2%（2/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で各々1.2%（2/166 例）及び 0.0%（0/166 例）であった。

2） 非盲検期

- 有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 64.7%（101/156 例）、切り替え群で 73.8%（107/145 例）であった。
- 副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 20.5%（32/156 例）、切り替え群で 46.9%（68/145 例）であった。
- 治験薬投与期間中の死亡例は、切り替え群で 2.1%（3/145 例）に認められ、死亡に至った有害事象のリンパ腫は、治験薬との因果関係は「関連あり」、大動脈解離及びくも膜下出血は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。死亡を含む重篤な有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 10.3%（16/156 例）、切り替え群 6.2%（9/145 例）であった。治験薬と因果関係を否定できない重篤な有害事象は、TK-023 27.5 mg 群の体重減少及び切り替え群のリンパ腫の 2 例のみであった。体重減少は、治験薬投与中止後処置により回復した。
- 治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 3.2%（5/156 例）、切り替え群 1.4%（2/145 例）であった。
- 治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 1.9%（3/156 例）、切り替え群 0.7%（1/145 例）であった。

- 胃腸障害に関連する主な有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では便秘、悪心及び嘔吐が各 1.9%（3/156 例）下痢及び歯周病が各 1.3%（2/156 例）、切り替え群では下痢が 2.1%（3/145 例）、齲歯及び上腹部痛が各 1.4%（2/145 例）であった。
- 発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では、25～36 週で 13.5%（21/156 例）、37～48 週で 5.4%（8/147 例）、49 週以降で 3.5%（5/142 例）、切り替え群では、切り替え後 0～12 週で 37.2%（54/145 例）、13～24 週で 8.6%（12/140 例）、25 週以降で 1.4%（2/138 例）あった。
- ChEI 前治療別による部分集団の有害事象の発現状況は、部分集団にかかわらず同様であった。
- 心臓障害の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では 7.1%（11/156 例）、切り替え群では 3.4%（5/145 例）であった。
- 臨床検査の心電図に関連する主な有害事象である心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で各々0.6%（1/156 例）及び 0.6%（1/156 例）、切り替え群で各々0.7%（1/145 例）及び 0.0%（0/145 例）であった。

3） 全期間

- TK-023 27.5 mg 群において、有害事象の発現率は 88.4%（153/173 例）であった。
- 副作用の発現率は 59.0%（102/173 例）であった。
- 死亡に至った有害事象の発現率は 0.0%（0/173 例）、死亡を含む重篤な有害事象の発現率は 17.9%（31/173 例）であった。治験薬と因果関係を否定できない重篤な有害事象は、食欲減退及び体重減少であった。
- 治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 7.5%（13/173 例）であった。
- 治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は 2.9%（5/173 例）であった。
- 胃腸障害に関連する主な有害事象の発現率は、下痢で 4.0%（7/173 例）、便秘、悪心及び嘔吐が各 2.9%（5/173 例）、齲歯及び歯周病が各 1.2%（2/173 例）であった。
- 発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、0～12 週で 33.5%（58/173 例）、13～24 週で 15.8%（26/165 例）、25～36 週で 13.5%（21/156 例）、37～48 週で 5.4%（8/147 例）、49 週以降で 3.5%（5/142 例）であった。
- ChEI 前治療別による部分集団の有害事象の発現状況は、部分集団にかかわらず同様であった。
- 心臓障害の有害事象の発現率は 11.6%（20/173 例）であった。
- 臨床検査の心電図に関連する主な有害事象である心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転の発現率は、各々4.0%（7/173 例）及び 1.2%（2/173 例）であった。

（2） TK-023-0302 試験

- 有害事象の発現率は 89.1%（57/64 例）であった。
- 副作用の発現率は 68.8%（44/64 例）であった。

- 治験薬投与期間中の死亡例は 1.6%（1/64 例）であり、死亡に至った有害事象の誤嚥性肺炎は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。死亡を含む重篤な有害事象の発現率は 14.1%（9/64 例）であった。いずれの事象も、治験薬と因果関係は「関連なし」と判断された。
- 治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 9.4%（6/64 例）であった。
- 治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は 1.6%（1/64 例）であった。
- 減量に至った有害事象は、1.6%（1/64 例）に認められた。
- 胃腸障害に関連する主な有害事象の発現率は、便秘が 7.8%（5/64 例）、下痢が 6.3%（4/64 例）、嘔吐、胃食道逆流性疾患、歯周病及び大腸ポリープが各 3.1%（2/64 例）であった。
- 発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、ベースライン～12 週で 54.7%（35/64 例）、13～24 週で 8.9%（5/56 例）、25～36 週で 19.2%（10/52 例）、37～48 週で 10.4%（5/48 例）、49 週以降で 2.2%（1/46 例）であった。
- 心臓障害の有害事象の発現率は 12.5%（8/64 例）であった。
- 臨床検査の心電図に関連する主な有害事象である心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転の発現率は、各々1.6%（1/64 例）及び 1.6%（1/64 例）であった。

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験では、臨床検査値及びバイタルサインで、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験では、性別、年齢別、体重別、既往歴の有無別、肝機能障害の有無別、腎機能障害の有無別、ChEI 前治療の有無別、罹病期間別、リハビリテーション歴の有無別及びメマンチン塩酸塩との併用の有無別による有害事象の発現率は同様であると考えられた。

以上により、TK-023 27.5 mg 及び 55 mg の 1 日 1 回 1 枚貼付は、皮膚症状の有害事象の発現に留意し、使用可能であると考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

AD の臨床症状は、緩徐な発症と持続的な認知機能の低下を特徴とする。認知機能障害のうち、最も中核的な症候は記憶障害で、近時記憶障害で発症することが多い。AD が進行すると、記憶障害の進行に加えて、手段的日常生活動作や基本的日常生活動作に障害が見られるようになる。AD の後期には、重度の ADL の低下に伴い、摂食・嚥下障害や肺炎、転倒・骨折等を併発し、終末期を迎える[7]。

AD 患者の服薬上の課題として、嚥下機能の低下により薬剤服用が困難となることなどが挙げられる。嚥下障害は、服薬コンプライアンスの低下につながる[8]。また、疾患の特徴上、患者自身による服薬管理は困難で、服薬忘れや重複投与が生じ得るため、介護者による服薬管理が必要となることから、嚥下障害は介護負担の増大にもつながっている[8), 9)]。嚥下機能の低下により錠剤服用が困難な患者に対しては、口腔内崩壊錠や内服ゼリーが有用であり、高度の嚥下障害の患者に対しては、経口剤に比較して、経皮吸収型貼付剤がより患者及び介護者の負担を軽減できると考えられる。また、貼付剤は、薬剤の投与を視認することが可能であるため、内服薬の服用忘れや重複投与といった服用過誤のリスクを低減し得る剤形としても期待される。

2.5.6.1.2 現行の治療

現在、軽度～高度 AD 治療薬として、ドネペジル塩酸塩（錠剤、細粒剤、口腔内崩壊錠、内服ゼリー剤及びドライシロップ剤）、軽度～中等度 AD 治療薬としてリバスチグミン（パッチ剤）、ガランタミン臭化水素酸塩（錠剤、口腔内崩壊錠及び内用液）、中等度～高度 AD 治療薬としてメマンチン塩酸塩（錠剤、口腔内崩壊錠及びドライシロップ剤）が承認されており、治療薬剤選択のアルゴリズム（図 2.5.1.1.4-1）に従って選択されている。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 有効性

（1） TK-023 27.5 mg の 1 日 1 回 1 枚貼付は軽度及び中等度 AD の認知症症状の進行をドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と同様に抑制する

・ 主要評価項目：24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量（PPS 解析）

軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験の ADAS-J cog を用いた認知機能評価で、TK-023 27.5 mg 群は、ドネペジル塩酸塩群に対して非劣性が検証された。この 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量は、ChEI 前治療薬の有無別においても、同様の結果であった。

・ DAD（PPS 解析）

ADL の評価指標である DAD の 24 週時のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、TK-023 27.5 mg 群で−2.2 ± 12.3、ドネペジル塩酸塩群で−3.5 ± 10.9 であった。

・ ABC 認知症スケール（PPS 解析）

全般的臨床症状評価指標である ABC 認知症スケール（合計スコア）の 24 週時のベースライン

からの変化量±標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群で−1.5±7.7、ドネペジル塩酸塩群で−1.6±7.2 であった。また、ABC 認知症スケールのドメイン（ADL、BPSD、認知機能）ごとの TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群の 24 週時のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、ADL ドメインでそれぞれ−0.5±4.5 及び−0.5±3.8 であり、BPSD ドメインでそれぞれ−0.4±2.6 及び−0.3±2.5 であり、認知機能ドメインでそれぞれ−0.6±3.7 及び−0.8±3.5 であった。

以上により、TK-023 27.5 mg の 1 日 1 回 1 枚貼付は、主要評価項目の認知機能においてドネペジル塩酸塩 5 mg 錠との非劣性が示され、副次評価項目の ADL、BPSD の評価においてもドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と同様の結果であったことから、軽度及び中等度 AD 患者の認知症症状に対する進行抑制作用を有すると考える。

（2） TK-023 55 mg の 1 日 1 回 1 枚貼付は高度 AD の認知症症状の進行をドネペジル塩酸塩 10 mg 錠と同様に抑制する

ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠を 3 箇月以上服薬している高度 AD を対象とした TK-023-0302 試験で、TK-023 55 mg の 1 日 1 回 1 枚貼付により、24 及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量は各々−0.2 及び−1.1 であった。全般的臨床症状評価で用いた、24 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量は各々−3.5 及び−6.6 であった。なお、4 週間の観察期におけるドネペジル塩酸塩 10 mg 錠の観察期開始時からベースライン（ベースライン − スクリーニング）の変化量は MMSE が−0.3、ABC 認知症スケールが−1.8 であった。

高度 AD を対象とした TK-023 55 mg の有効性は、TK-023 27.5 mg と TK-023 55 mg の用量比例性がドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と 10 mg 錠の用量比例性と同様に確認されていること（2.7.2.2.2.1）、軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験で TK-023 27.5 mg と定常状態で $AUC_{0\text{-}24\ h}$ が同等のドネペジル塩酸塩 5 mg 錠との非劣性が検証されたことから、ドネペジル塩酸塩 10 mg で確認されている高度 AD に対する有効性評価は TK-023 55 mg に外挿可能であると考えた。

以上により、TK-023-0301 試験で、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する TK-023 27.5 mg の非劣性が確認されたことから、TK-023 55 mg の 1 日 1 回 1 枚貼付は、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠と同様に、高度 AD 患者の認知症症状に対する進行抑制作用を有すると考える。

2.5.6.2.2 安全性

（1） TK-023 27.5 mg は漸増せずに投与が可能である

ChEI（ドネペジル塩酸塩、リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩）は、いずれもコリン作動性作用による胃腸障害を軽減するために低用量からの漸増が規定されており、経口製剤であるドネペジル塩酸塩では、国内後期II相試験において薬理作用に起因する消化器症状の発現がドネペジル塩酸塩 5 mg 錠で 13%に認められ、症状としては重篤ではないが、対象患者に高齢者が多いことを考慮し、副作用を軽減する目的で、開始用量を 1 日 1 回 3 mg とし、1〜2 週間後に 5 mg へ漸増する用法用量が設定されている（経口製剤初回承認申請資料効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定の根拠参照）。

TK-023 27.5 mg は経皮吸収型の貼付剤であり、血漿中薬物濃度が経口製剤と比べて緩徐に上昇すること、消化器症状に関する忍容性はおおむね良好であったこと（2.7.1.2.2 及び 2.7.2.2.2.1）から、漸増せずに TK-023-0301 試験で軽度及び中等度 AD 患者に貼付した。その結果、経口製剤の漸増期である治験薬投与後 0～2 週で前治療「ドネペジル塩酸塩なし」において発現した胃腸障害の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 3.1%（3/98 例）、ドネペジル塩酸塩群 1.0%（1/99 例）であり、両群間で明らかな差はみられず、2 週までに中止した被験者は、両群とも認められなかった（2.7.4.5.2.3 参照）。なお、前治療「ドネペジル塩酸塩あり」を含む全体において 0～2 週で発現した胃腸障害の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 3.5%（6/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 0.6%（1/166 例）であった（2.7.4.2.1.5　1）a）参照）。

以上により、軽度及び中等度 AD に対して、TK-023 27.5 mg を漸増せずに投与することが可能であると考えられる。

（2）　TK-023 は AD に対して長期投与が可能である

軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験の二重盲検期で、TK-023 27.5 mg 又はドネペジル塩酸塩 5 mg を 1 日 1 回 24 週間貼付又は投与を完了した被験者は 303 例（TK-023 27.5 mg 群 156 例、ドネペジル塩酸塩群 147 例）であった。有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群で 76.9%（133/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 66.9%（111/166 例）、副作用の発現率は TK-023 27.5 mg 群で 52.6%（91/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 37.3%（62/166 例）、死亡を含む重篤な有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群で 9.2%（16/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 7.8%（13/166 例）、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群で 4.0%（7/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 3.6%（6/166 例）であった。死亡に至った有害事象は、TK-023 27.5 mg 群では認められず、ドネペジル塩酸塩群で 1 例報告された。その死亡例の治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。貼付箇所の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 49.1%（85/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 29.5%（49/166 例）、胃腸障害の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群で 9.8%（17/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 8.4%（14/166 例）、心臓障害の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群で 6.9%（12/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 3.6%（6/166 例）であった。臨床検査の心電図に関連する主な有害事象である心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で各々3.5%（6/173 例）及び 1.2%（2/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で各々1.2%（2/166 例）及び 0.0%（0/166 例）であった（2.7.4.2.1.1（1）、2.7.4.2.1.6（1）1）及び 2.7.4.4.2（1）1）参照）。発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群では 0～12 週で 33.5%（58/173 例）、13～24 週で 15.8%（26/165 例）、ドネペジル塩酸塩群では 0～12 週で 21.7%（36/166 例）、13～24 週で 11.8%（18/152 例）、発現時期別の胃腸障害の発現率は TK-023 27.5 mg 群では 0～12 週で 6.9%（12/173 例）、13～24 週で 3.0%（5/165 例）、ドネペジル塩酸塩群では 0～12 週で 6.0%（10/166 例）、13～24 週で 2.6%（4/152 例）、発現時期別の心臓障害の発現率は TK-023 27.5 mg 群では 0～12 週で 5.2%（9/173 例）、13～24 週で 1.8%（3/165 例）、ドネペジル塩酸塩群では 0～12 週で 1.8%（3/166 例）、13～24 週で 2.0%（3/152 例）であった（2.7.4.2.1.9（3）2）、2.7.4.2.1.9（2）2）及び 2.7.4.4.2（1）1）参照）。2 例以上発現した発現時期別の胃腸障害の発現

率は、TK-023 27.5 mg群では、0～12週で下痢が2.9%（5/173例）、悪心及び嘔吐が各1.2%（2/173例）認められた。13～24週で2例以上発現した有害事象はなかった。ドネペジル塩酸塩群では、0～12 週で齲歯が 1.2%（2/166 例）認められた。13～24 週で 2 例以上発現した有害事象はなかった（2.7.4.2.1.9（2）2）参照）。

TK-023-0301 試験の非盲検期で、有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群で 64.7%（101/156 例）、切り替え群で 73.8%（107/145 例）、副作用の発現率は TK-023 27.5 mg 群で 20.5%（32/156 例）、切り替え群で 46.9%（68/145 例）であった。死亡を含む重篤な有害事象は TK-023 27.5 mg 群 10.3%（16/156 例）、切り替え群 6.2%（9/145 例）、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 3.2%（5/156 例）、切り替え群 1.4%（2/145 例）、死亡に至った有害事象は、切り替え群の 3 例で報告された。そのうち、リンパ腫は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。貼付箇所の有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群 19.9%（31/156 例）、切り替え群 42.8%（62/145 例）、胃腸障害の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 10.3%（16/156 例）、切り替え群 9.7%（14/145 例）であった。心臓障害の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 7.1%（11/156 例）、切り替え群で 3.4%（5/145 例）であった。臨床検査の心電図に関連する主な有害事象である心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で各々0.6%（1/156例）及び0.6%（1/156例）、切り替え群で各々0.7%（1/145例）及び0.0%（0/145例）であった（2.7.4.2.1.1（2）、2.7.4.2.1.6（1）2）及び 2.7.4.4.2（1）2）参照）。発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg群では、25～36週で13.5%（21/156例）、37～48週で5.4%（8/147 例）、49 週以降で 3.5%（5/142 例）、切り替え群では、切り替え後 0～12 週で 37.2%（54/145 例）、13～24 週で 8.6%（12/140 例）、25 週以降で 1.4%（2/138 例）あった（2.7.4.2.1.9（3）2）参照）。発現時期別の胃腸障害の有害事象の発現率はTK-023 27.5 mg群では、25～36週で7.1%（11/156例）、37～48週で3.4%（5/147例）、49週以降で0.7%（1/142例）、切り替え群では、切り替え後 0～12 週で 4.1%（6/145 例）、13～24 週で 5.0%（7/140 例）、25 週以降で 1.4%（2/138 例）であった（2.7.4.2.1.9（2）2）参照）。発現時期別の心臓障害の有害事象の発現率はTK-023 27.5 mg群では25～36週で5.1%（8/156例）、37～48週で0.7%（1/147例）、49週以降で1.4%（2/142 例）、切り替え群では切り替え後 0～12 週で 3.4%（5/145 例）、13～24 週で 0.0%（0/140例）、25週以降で0.0%（0/138例）であった（2.7.4.4.2（1）2）参照）。

TK-023-0301 試験における TK-023 27.5 mg群の二重盲検期及び非盲検期を通した全期間で、有害事象の発現率は 88.4%（153/173 例）、副作用の発現率は 59.0%（102/173 例）、死亡を含む重篤な有害事象の発現率は 17.9%（31/173 例）、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 7.5%（13/173 例）、死亡に至った有害事象の発現は認められなかった。貼付箇所の有害事象の発現率は 56.6%（98/173 例）、胃腸障害の有害事象の発現率は 17.9%（31/173 例）、心臓障害の発現率は 11.6%（20/173 例）であった（2.7.4.2.1.1（3）、2.7.4.2.1.6（1）3）及び 2.7.4.4.2（1）3）参照）。発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、0～12週で33.5%（58/173例）、13～24週で15.8%（26/165 例）、25～36 週で 13.5%（21/156 例）、37～48 週で 5.4%（8/147 例）、49 週以降で 3.5%（5/142例）であった（2.7.4.2.1.9（3）2）参照）。発現時期別の胃腸障害の有害事象の発現率は0～12週で6.9%（12/173例）、13～24週で3.0%（5/165例）、25～36週で7.7%（12/156例）、37～48週で3.4%（5/147例）、49週以降で0.7%（1/142例）であった（2.7.4.2.1.9（2）2）参照）。発

現時期別の心臓障害の有害事象の発現率は 0～12 週で 5.2%（9/173 例）、13～24 週で 1.8%（3/165 例）、25～36 週で 5.1%（8/156 例）、37～48 週で 0.7%（1/147 例）、49 週以降で 1.4%（2/142 例）であった（2.7.4.4.2（1）3）参照）。

高度 AD を対象とした 52 週間の長期投与試験である TK-023-0302 試験で、TK-023 55 mg 1 日 1 回 1 枚 52 週間貼付を完了した被験者は 45 例であった。有害事象の発現率は 89.1%（57/64 例）、副作用の発現率は 68.8%（44/64 例）、死亡を含む重篤な有害事象の発現率は 14.1%（9/64 例）、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 9.4%（6/64 例）であった。死亡に至った有害事象は 1 例報告された。貼付箇所の有害事象の発現率は 67.2%（43/64 例）、胃腸障害の有害事象の発現率は 29.7%（19/64 例）、心臓障害の有害事象の発現率は 12.5%（8/64 例）であった（2.7.4.2.1.2、2.7.4.2.1.6（2）及び 2.7.4.4.2（2）参照）。発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率はベースライン～12 週で 54.7%（35/64 例）、13～24 週で 8.9%（5/56 例）、25～36 週で 19.2%（10/52 例）、37～48 週で 10.4%（5/48 例）、49 週以降で 2.2%（1/46 例）、発現時期別の胃腸障害の有害事象の発現率は、ベースライン～12 週で 10.9%（7/64 例）、13～24 週で 10.7%（6/56 例）、25～36 週で 15.4%（8/52 例）、37～48 週で 8.3%（4/48 例）、49 週以降で 0.0%（0/46 例）、発現時期別の心臓障害の有害事象の発現率はベースライン～12 週で 4.7%（3/64 例）、13～24 週で 5.4%（3/56 例）、25～36 週で 0.0%（0/52 例）、37～48 週で 2.1%（1/48 例）、49 週以降で 2.2%（1/46 例）であった（2.7.4.2.1.9（3）2）、2.7.4.2.1.9（2）2）及び 2.7.4.4.2（2）参照）。

2.5.6.2.3 その他、服薬コンプライアンス及び利便性の向上等

（1） TK-023 は経口製剤で治療が困難な患者に対しても治療が容易である

嚥下障害を有する高齢患者に対しても、貼付することによって容易に投与することができる。また、誤嚥性肺炎等の患者の状態の変化や手術等により一時的に経口投与を中断する必要が生じた場合にも貼付による治療を継続可能である。特に、高度 AD に対する貼付剤は承認されておらず、合併症の併発等により経口投与が困難になった場合に選択できる ChEI 治療薬が存在しなかった。TK-023 は経口製剤で治療が困難な高度 AD に対して新たな選択肢を提供できる。

（2） TK-023 は患者、介護者及び医療者にとって利便性がある

TK-023 は、血中薬物濃度の上昇が緩やかで、軽度及び中等度 AD では漸増せずに投与が可能なため、服薬管理が簡便である。

TK-023 は、貼付剤であることから、24 時間ごとに貼り替える以外には、食事の有無、食事の時間に配慮する必要がなく、他の併用薬の服薬時間による投与タイミングを制約する必要がない。

介護者等が視覚的に容易に貼付状況（貼付の有無、投与量）を確認できるため、過量投与のリスク軽減を含めて、服薬コンプライアンスの向上が期待できる。

2.5.6.3 リスク

TK-023 は、AChE 阻害剤であり、コリン作動性作用による主な有害事象である胃腸障害と経皮吸収型製剤としてのリスクについて以下に考察する。その他、経口製剤で重要な特定されている

リスク、心臓障害［徐脈、不整脈、心ブロック、洞不全症、洞停止、QT 延長、心室頻拍（torsades de points を含む）心室細動］及び錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群）については、経口製剤同様に添付文書に記載する。なお、心臓障害のうち QT/QTc 間隔への影響については 2.5.3.4.2 に、心電図に及ぼす影響については 2.5.5.5.2 に記載した。

（1） 胃腸障害に関連する有害事象

TK-023 は、AChE 阻害剤であり、コリン作動性作用による胃酸分泌の促進、消化管運動の促進に関連した有害事象が発現するリスクがある。

国内臨床試験において、治験薬投与後 0～2 週で発現した胃腸障害の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 3.5%（6/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 0.6%（1/166 例）であり、2 週までに中止した被験者は、両群とも認められなかった（2.7.4.2.1.5 参照）。また、TK-023 55 mg の貼付開始後 4 週間で発現した胃腸障害は 4.7%（3/64 例）であった（2.7.4.2.1.9（2）参照）。

また、ドネペジル塩酸塩 5 mg の TK-023 27.5 mg への切り替え後 4 週間の胃腸障害の有害事象の発現率は 0.7%（1/145 例）であった。切り替え後 4 週間の胃腸障害の有害事象による中止及び休薬例はなかった（2.7.4.5.2.4 参照）。

（2） 貼付箇所の皮膚関連の有害事象

TK-023 は経皮吸収型貼付製剤であることから、貼付箇所の皮膚関連の有害事象が発現するリスクがある。

国内臨床試験において、TK-023 貼付箇所の皮膚関連の有害事象は、TK-023-0301 試験の TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間で 56.6%（98/173 例）、TK-023-0302 試験で 67.2%（43/64 例）に発現した。そのうち、中止に至った有害事象は、TK-023-0301 試験では適用部位そう痒感が 1.7%（3/173 例）、全身性剥脱性皮膚炎が 0.6%（1/173 例）であり、TK-023-0302 試験では適用部位そう痒感及び適用部位小水疱が各 1.6%（1/64 例）であった。それ以外の貼付箇所の有害事象は全て継続投与可能であった（2.7.4.2.1.9（3）参照）。

TK-023 の貼付部位の皮膚関連有害事象の消失までの日数は、TK-023-0110 試験の用量別評価において、件数ベースでは治験薬本体（薬物層）で発現した皮膚症状は、TK-023 27.5 mg で 93.7%、TK-023 55 mg で 84.0%が 1 日以内に完全消失し、3 日以内に完全消失した割合は TK-023 27.5 mg で 99.4%、TK-023 55 mg で 96.6%であった。固定用シートで発現した皮膚症状は、TK-023 27.5 mg で 36.5%、TK-023 55 mg で 51.5%が 1 日以内に完全消失し、3 日以内に完全消失した割合は TK-023 27.5 mg で 70.6%、TK-023 55 mg で 77.3%であった。皮膚症状の完全消失までの日数は、用量間（TK-023 27.5 mg と TK-023 55 mg）で明らかな差はみられず、ほとんどの皮膚症状が 3 日以内に完全消失した（2.7.1.3.4.2 参照）。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

TK-023 は、軽度～高度 AD の治療薬としてドネペジル塩酸塩と同様に有効性を有し、長期投与でも忍容性が良好であったことから、経口治療が困難な場合にも投与可能な治療薬として、新

たな選択肢を広げることができると考える。貼付剤特有の皮膚刺激のリスクについては、適正使用情報等を提供することで適切な管理が可能であると考える。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

1) 下濱俊. アルツハイマー病の治療－現状と解決すべき諸問題. 日本薬理学雑誌. 2008;131(5):351-356.
2) 山西嘉晴, 他. アルツハイマー病治療薬の基礎. 日本薬理学雑誌. 2007;130(6):489-493.
3) 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会, 日本神経学会監修. 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 2017. p. 16-17.
4) 中村祐. アルツハイマー型認知症の診断と治療. 精神神経学雑誌. 2008;110(7):577-584.
5) 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会, 日本神経学会監修. 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 2017. p. 204-209.
6) 阿部康二. 認知症の新しい治療薬の使い方. 日本内科学会雑誌. 2012;101(6):1684-1690.
7) 神﨑恒一. アルツハイマー病の臨床診断. 日本老年医学会雑誌. 2012;49(4):419-424.
8) 荒井啓行, 他. 高齢者脳疾患と誤嚥性肺炎. 音声言語医学. 2002;43(4):467-472.
9) 今井幸充. 痴呆性高齢者の在宅服薬管理と介護負担の関連について. 治療. 2005;87(2):433-442.
10) 厚生労働省. 平成 29 年（2017）患者調査の概況 [Internet]. [cited 2019 年 3 月 1 日]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/kanja.pdf
11) 二宮利治. 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究 総括研究報告書 [Internet]. [cited 2015 年 3 月]. Available from: https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2014/141031/201405037A_upload/201405037A0003.pdf
12) 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会, 日本神経学会監修. 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 2017. p. 224-229.
13) 川村太郎, 他. 貼布試験標準化の基礎的研究. 日本皮膚科学会雑誌. 1970;80(5):301-314.
14) 高山かおる, 他. 接触皮膚炎診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌. 2009;119(9):1757-1793.
15) Kenji Matsui, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of donepezil (Aricept) after a single oral administration to rat. Drug Metabolism and Disposition. 1999;27(12):1406-1414.

16) Kenji Matsui, et al. Correlation of the intrinsic clearance of donepezil (Aricept®) between in vivo and in vitro studies in rat, dog and human. Xenobiotica. 1999;29(11):1059-1072.

17) 日本精神神経学会日本語版用語監修, 高橋三郎監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院. 2014;602-603.

18) Vladimir C. Hachinski, et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol. 1975;32(9):632-637.

19) Takahiro Mori, et al. ABC Dementia Scale: A quick assessment tool for determining alzheimer's disease severity. Dement Geriatr Cogn Disord Extra. 2018;8(1):85-97.

20) Barry Reisberg, et al. Functional staging of dementia of the alzheimer type. Ann NY Acad Sci. 1984;435(1):481-483.

21) Barry Reisberg, et al. Dementia staging in chronic care populations. Alzheimer Dis Assoc Dis. 1994;8(Supp1):S188-S205.

22) U.S. FDA; Guidance for industry alzheimer's disease:Developing drugs for the treatment of early stage disease. [Internet]. [cited 2013 February]. Available from: https://isctm.org/public_access/FDAGuidance_AD_Developing_Drugs_Early_Stage_Treatment.pdf

23) EMEA. Guideline on medicinal products for the treatment of alzheimer's disease and other dementias [Internet]. [cited 2008 July 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-alzheimers-disease-other-dementias-revision-1_en.pdf

24) 東京大学医学部附属病院. アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について [Internet]. [cited 2017 年 3 月]. Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000221584.pdf

25) 本間昭, 他. Alzheimer's Disease Assessment Scale（ADAS）日本版の作成. 老年精神医学雑誌. 1992;3(6):647-655.

26) 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.

27) 厚生労働省. 平成 30 年度 介護給付費等実態統計の概況（平成 30 年 5 月審査分～平成 31 年 4 月審査分） [Internet]. [cited 2019 年 11 月 28 日]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kaigo/kyufu/18/dl/11.pdf

28) 総務省統計局. 1.高齢者の人口[Internet]. [cited 2019 年 9 月 15 日]. Available from: https://www.stat.go.jp/data/topics/topi1211.html

29) Isabelle Gelinas, et al. Development of a functional measure for persons with alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. The American Journal of Occupational Therapy. 1999;53(5):471-481.

30) Marshal F. Folstein, et al. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 1975;12(3):189-198.