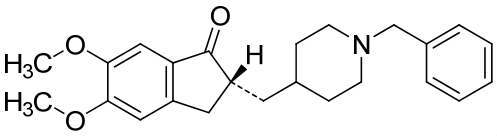
目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 5
2.7.1.1.2 分析法の概観 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.1.2.1 生物薬剤学的試験の概要 8
2.7.1.2.2 相対 BA 試験（試験番号 TK-023-0109、資料番号 5.3.1.2.1、評価資料） 9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.1.3.1 BA 14
2.7.1.3.2 残存量及び放出能 15
2.7.1.3.3 付着性 15
2.7.1.3.4 皮膚症状評価 16
2.7.1.3.4.1 本体と固定用シートの皮膚症状評価 16
2.7.1.3.4.2 皮膚症状の消失までの日数評価 18
2.7.1.3.4.3 貼付部位別の皮膚症状評価 22
2.7.1.4 付録 22

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	定義（日本語）
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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	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_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to the time infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration	投与時から血漿中薬物濃度定量最終時点までの血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
HPLC-UV	High-performance liquid chromatography-ultraviolet	高速液体クロマトグラフィー・紫外分析
LC/MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
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-023-01-A [a]	ドネペジル ■ mg 含有（主薬濃度 ■%）、製剤面積 ■ cm^2	検討製剤
TK-023-02-A [a]	ドネペジル ■ mg 含有（主薬濃度 ■%）、製剤面積 ■ cm^2	検討製剤
TK-023-03-A [a]	ドネペジル ■ mg 含有（主薬濃度 ■%）、製剤面積 ■ cm^2	検討製剤
TK-023-05-A [a]	ドネペジル ■ mg 含有（主薬濃度 ■%）、製剤面積 ■ cm^2	検討製剤
TK-023-02B	ドネペジル ■ mg 含有（主薬濃度 ■%）、製剤面積 ■ cm^2	検討製剤
TK-023-02C [b]	ドネペジル ■ mg 含有（主薬濃度 ■%）、製剤面積 ■ cm^2	検討製剤
TK-023-8A [b]	ドネペジル ■ mg 含有（主薬濃度 ■%）、製剤面積 ■ cm^2	検討製剤
TK-023-02E	ドネペジル ■ mg 含有（主薬濃度 ■%）、製剤面積 ■ cm^2	検討製剤
TK-023-12 [c]	ドネペジル ■ mg 含有（主薬濃度 ■%）、製剤面積 ■ cm^2（固定用シートを含まない）、固定用シート一体型	検討製剤
TK-023-13 [c]	ドネペジル ■ mg 含有（主薬濃度 ■%）、製剤面積 ■ cm^2（固定用シートを含まない）、固定用シート一体型	検討製剤
TK-023-14-A	ドネペジル ■■ mg 含有（主薬濃度 ■■%）、製剤面積 ■ cm^2	試験製剤
TK-023-14-B	ドネペジル 27.5 mg 含有（主薬濃度 ■■%）、製剤面積 44 cm^2	試験製剤
TK-023-14-C	ドネペジル ■■ mg 含有（主薬濃度 ■■%）、製剤面積 ■ 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 [d]	ドネペジル 27.5 mg 含有（主薬濃度 ■■%）、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 ■■%）、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 [d]	ドネペジル 27.5 mg 含有（主薬濃度 ■■%）、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 ■■%）、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-023-01-A～05-A 間では含有する粘着剤が異なる
b：TK-023-8A と TK-023-02C では処方が異なる
c：TK-023-12 と TK-023-13 は同じ組成で、固定用シートの耳幅（■ mm→■ mm）のみ異なる
d：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（■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
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
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
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
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 ■ 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
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

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

TK-023 は、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤の経口製剤であるドネペジル塩酸塩（販売名：アリセプト®、以下、経口製剤）の体内における有効成分であるドネペジルフリー体を原薬として用いた 1 日 1 回経皮吸収型製剤として開発された。ドネペジル塩酸塩は、アルツハイマー型認知症（AD）及びレビー小体型認知症の進行抑制の効能・効果で、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が承認されている。

TK-023 は固定用シートとの一体型テープ剤で、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。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。

その色、剤形、含有量及び成分を表 2.7.1.1.1-1 に、断面図を図 2.7.1.1.1-1 に、模式図をそれぞれ図 2.7.1.1.1-2 及び図 2.7.1.1.1-3 に示した。

表 2.7.1.1.1-1　TK-023 27.5 mg 及び 55 mg の色、剤形、含有量及び成分

製剤名	色、剤形、含有量及び成分
TK-023 27.5 mg	剤形：白色～淡黄色半透明の膏体を支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した製剤（6.7 cm × 6.7 cm）に、固定用シートを重ね合わせた経皮吸収型製剤（8.1 cm × 8.1 cm） 含有量：製剤 1 枚中にドネペジルを 27.5 mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）
TK-023 55 mg	剤形：白色～淡黄色半透明の膏体を支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した製剤（7.5 cm × 12.0 cm）に、固定用シートを重ね合わせた経皮吸収型製剤（8.9 cm × 13.4 cm） 含有量：製剤 1 枚中にドネペジルを 55.0 mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）

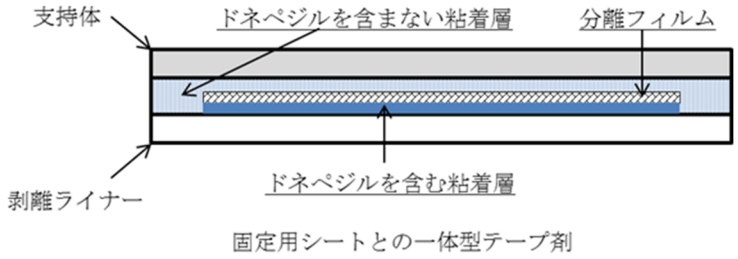


図 2.7.1.1.1-1　TK-023 の構造（断面図）

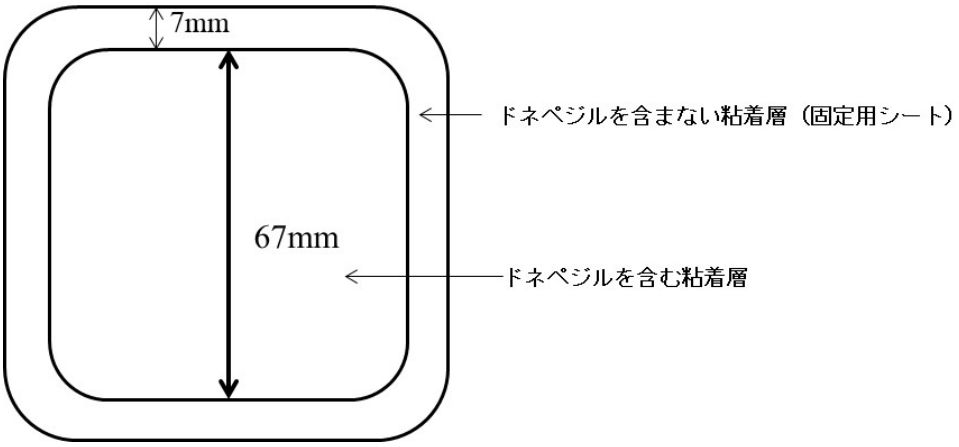


図 2.7.1.1.1-2　TK-023 27.5 mg の模式図

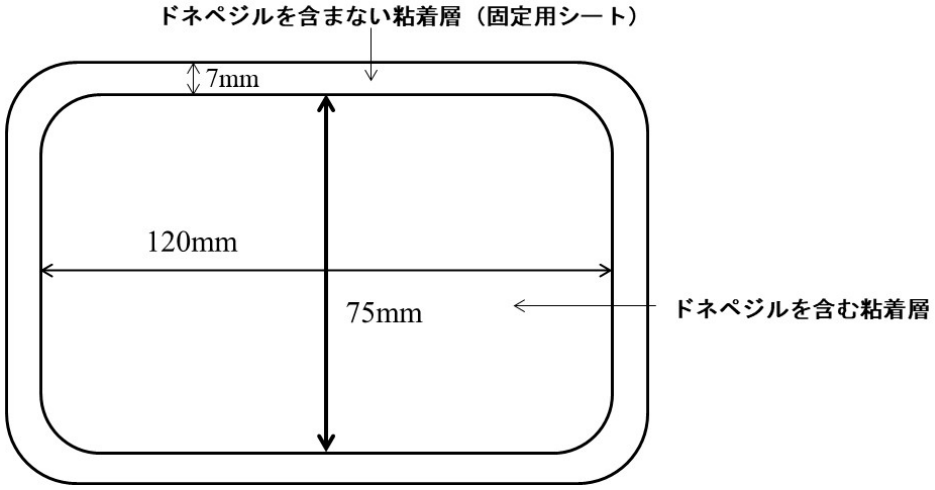


図 2.7.1.1.1-3　TK-023 55 mg の模式図

処方検討試験で用いた製剤の含有量及び面積を表 2.7.1.1.1-2 に、製剤処方を決定したプロトタイプを含む試験製剤及び申請製剤の含有量及び面積を表 2.7.1.1.1-3 に示した。

TK-023 の処方検討段階（TK-023-01-A、TK-023-02-A、TK-023-03-A、TK-023-05-A、TK-023-02B、TK-023-02C、TK-023-02E、TK-023-8A、TK-023-12 及び TK-023-13）では、基剤成分（[redacted]、[redacted]）、含有量（[redacted] mg、[redacted] mg、[redacted] mg、[redacted] mg、[redacted] mg）、サイズ（[redacted] cm^2、[redacted] cm^2、[redacted] cm^2、[redacted] cm^2）、固定用シートの一体化、固定用シートの耳幅（[redacted] mm、[redacted] mm）等の異なる製剤での検討を行った。その後、4 種類のプロトタイプのテープ剤（TK-023-14-A、TK-023-14-B、TK-023-14-C、TK-023-14-D）と経口製剤のバイオアベイラビリティ（BA）を確認する国内第 I 相試験の相対 BA 試験（TK-023-0109、2.7.6.2.1）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。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）を用いた第 I 相試験の線形性試験（TK-023-0110、2.7.6.2.2）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。相対 BA

試験（TK-023-0109）で、TK-023 27.5 mg の 1 日 1 回貼付とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の 1 日 1 回経口投与は定常状態での $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の同等性が確認されていること、ドネペジル塩酸塩錠は 1 日 1 回 5 mg 投与と 1 日 1 回 10 mg 投与の用量間で線形性及び有効性の用量反応性が認められていることから、TK-023 55 mg の 1 日 1 回貼付をドネペジル塩酸塩 10 mg 錠の 1 日 1 回投与と同等の曝露量が得られる申請製剤として採用した。

表 2.7.1.1.1-2　処方検討試験で用いた製剤の含有量及び面積

製剤	処方検討試験（参考資料）で用いた製剤							
製剤名（TK-023-）	05-A[a]	02B	01-A[a] 02-A[a] 03-A[a]	02C	8A[b]	02E	12[c]	13[c]
含有量（mg）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
主薬濃度（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
面積（cm^2）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
固定用シートの有無	無	無	無	無 [d]	無 [d]	無 [d]	有	有
E2022-J081-001	○	○	○	－	－	－	－	－
E2022-J081-002	－	－	－	○	－	－	－	－
E2022-J081-006	－	－	－	○	○	－	－	－
E2022-J081-003	－	－	－	－	－	○	－	－
E2022-J081-007	－	－	－	－	－	－	○	－
TK-023-0108	－	－	－	－	－	－	－	○

a：TK-023-01-A～05-A 間では含有する粘着剤が異なる
b：TK-023-8A と TK-023-02C では処方が異なる
c：TK-023-12 と TK-023-13 は同じ組成で、固定用シートの耳幅（[redacted] mm→[redacted] mm）のみ異なる
d：E2022-J081-002 及び E2022-J081-006 では治験依頼者より提供された固定用シート（製造元：帝國製薬株式会社）、E2022-J081-003 では市販の固定用シート（製造元：[redacted]）を使用

表 2.7.1.1.1-3　試験製剤及び申請製剤の含有量及び面積

製剤	試験製剤					申請製剤	
製剤名（TK-023-）	14-A	14-B	14-C	14-D[a]	13.75 mg[b]	27.5 mg[a]	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 [b]	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-023-0112	－	－	－	－	○	－	－
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。

2.7.1.1.2　分析法の概観

TK-023 の臨床試験で、ドネペジル（未変化体）及び代謝物の血漿中濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC/MS/MS）法で測定し、製剤中に残存するドネペジルはバリデートされた高速液体クロマトグラフィー・紫外分析（HPLC-UV）法により測定した。

TK-023 の臨床試験で用いたヒト血漿中ドネペジルの分析法のバリデーションの結果を表 2.7.1.1.2-1 に、製剤中のドネペジル残存量の分析法のバリデーションの結果概要を表 2.7.1.1.2-2 に示した。

血漿中の凍結保存安定性は、ドネペジルが-20℃で 349 日間安定であることを確認している（試験番号 P840、資料番号 5.3.1.4.1 参照）。

表 2.7.1.1.2-1　国内臨床試験（評価資料）で使用したドネペジルの分析法バリデーション結果

試験番号 資料番号	定量法 （試料）	測定対象	定量範囲 （ng/mL）	濃度 （ng/mL）	分析単位内 [a] 真度、精度 （%）	分析単位間 [a] 真度、精度 （%）	対象臨床試験 の試験番号
[redacted] 5.3.1.4.2	LC/MS/MS （血漿）	未変化体	0.5～100	0.5 1 40 100	-2.2、1.4 -3.4、2.7 -2.0、2.1 -2.9、1.6	-0.4、3.4 -3.7、4.6 -1.0、2.6 -3.0、1.4	TK-023-0109 TK-023-0110 TK-023-0111

a：真度；相対誤差%、精度；変動係数

表 2.7.1.1.2-2　製剤中のドネペジル残存量の分析法バリデーション結果

試験番号 資料番号	定量法	測定対象	ドネペジル 含有量（mg）	真度 回収率（%）	併行精度 [a] 真度、精度（%）	対象臨床試験 の試験番号
[redacted] 5.3.1.4.3	HPLC-UV	未変化体	[redacted]	99.9～100.7	103.7、0.1	TK-023-0109
			27.5	99.9～100.0	102.7、0.1	
[redacted] 5.3.1.4.4	HPLC-UV	未変化体	13.75	－	101.4、0.0	TK-023-0110 TK-023-0111
			27.5	－	99.5、0.0	
			55.0	－	101.6、0.2	

a：真度；% Lable claim、精度；変動係数

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　生物薬剤学的試験の概要

生物薬剤学的試験の概要を表 2.7.1.2.1-1 に、相対 BA 試験の要約を付録表 2.7.1.4-1 に示した。

BA 試験は日本人健康高齢男性を対象としたプロトタイプの試験製剤（TK-023-14-A、B、C 及び D）と経口製剤との相対的 BA について検討した相対 BA 試験（TK-023-0109、2.7.6.2.1）を実施した。

その他、申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）及び申請製剤（TK-023 27.5 mg）と固定用シートの耳幅が異なるプロトタイプの試験製剤（TK-023-14-D）の製剤中の残存量、放出能、付着性及び皮膚症状評価（治験薬本体貼付箇所及び固定用シート貼付箇所）について、薬物動態の評価資料である日本人健康高齢男性を対象とした用量線形性を検討した線形性試験（TK-023-0110、2.7.6.2.2）及び相対 BA 試験（TK-023-0109）で検討した。貼付部位別の皮膚症状評価（治験薬本体貼付箇所）については、申請製剤（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

トを用いた試験製剤（TK-023 13.75 mg）の薬物動態の評価資料である日本人健康高齢男性を対象とした貼付部位の影響を検討した貼付部位検討試験（TK-023-0111、2.7.6.2.3）で検討した。

表 2.7.1.2.1-1　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	テープ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（テープ剤） [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）	

a：3 mg、7 日間→5 mg、14 日間の漸増

2.7.1.2.2　相対 BA 試験（試験番号 TK-023-0109、資料番号 5.3.1.2.1、評価資料）

日本人健康高齢男性 48 例（各群 12 例）を対象に、TK-023 の 4 種類の試験製剤（TK-023-14-A：[redacted] mg、固定用シート無、TK-023-14-B：27.5 mg、固定用シート無、TK-023-14-C：[redacted] mg、固定用シート一体型、TK-023-14-D：27.5 mg、固定用シート一体型、以下、A 群、B 群、C 群及び D 群）で 17 日間 1 日 1 回 1 枚反復貼付時（I 期）とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠 21 日間（開始用量 3 mg 錠、7 日間）1 日 1 回 1 錠反復経口投与時（II 期）の血漿中ドネペジル濃度を比較した。

試験デザインを図 2.7.1.2.2-1 に示した。

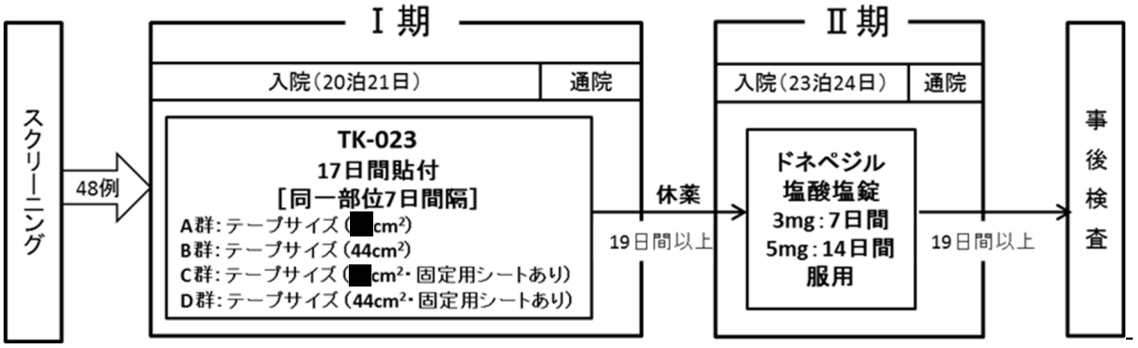


図 2.7.1.2.2-1　試験デザイン（TK-023-0109 試験）

［5.3.1.2.1 図 9.1.1-1 を引用］

各群の薬物動態パラメーターの比較を表 2.7.1.2.2-1 及び表 2.7.1.2.2-2 に示した。

定常状態（最終投与）での II 期（経口製剤）に対する I 期（テープ剤）の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、A 群、B 群、C 群及び D 群の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ が、それぞれ 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）であり、C_{max} が、それぞれ 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。

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 Day1～Day17 までの合計付着枚数で、A 群、B 群、C 群及び D 群の完全に付着している（0 点）割合は、それぞれ 44.1%（90/204 枚）、28.4%（58/204 枚）、71.6%（146/204 枚）及び 66.2%（135/204 枚）、90%以上付着している（0 点+1 点）割合はそれぞれ 74.5%（152/204 枚）、57.8%（118/204 枚）、85.3%（174/204 枚）及び 84.8%（173/204 枚）で固定用シート一体型の群（C 群及び D 群）の付着性が優れていた。

これにより定常状態の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比が 1 に近く、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号医薬食品局審査管理課長通知により一部改正。）の生物学的同等性の判定基準（90%信頼区間：0.80～1.25）を満たす範囲で、かつ付着性の優れていた D 群の TK-023 27.5 mg、固定用シート一体型のテープ剤がドネペジル塩酸塩 5 mg と同等の曝露量を示すことが推測された。

定常状態での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の個体間変動（変動係数）は、TK-023（D 群、Day17）で 23.9%及び 23.1%、ドネペジル塩酸塩（D 群、Day21）で 30.2%及び 26.6%であった。定常状態でのテープ剤と経口製剤で両パラメーターの個体間変動は同程度と考えられた。

表 2.7.1.2.2-1　薬物動態パラメーターの比較（A 群及び B 群）（TK-023-0109 試験）

群	評価時期	薬物動態パラメーター	試験期間	対象例数	幾何平均値	幾何平均値の比（I期/II期）	幾何平均値の比の 90%信頼区間	
							下限値	上限値
A 群	Day1	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	I期	9	15.07	0.413	0.277	0.618
			II期	12	36.46			
		C_{max}（ng/mL）	I期	9	1.788	0.706	0.540	0.922
			II期	12	2.534			
	最終投与	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	I期	9	350.6	0.651	0.559	0.759
			II期	12	538.4			
		AUC_{last}（ng･h/mL）	I期	9	1945	0.929	0.804	1.073
			II期	12	2095			
		AUC_{inf}（ng･h/mL）	I期	9	2111	0.925	0.803	1.065
			II期	12	2282			
		C_{max}（ng/mL）	I期	9	15.83	0.545	0.478	0.622
			II期	12	29.03			
B 群	Day1	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	I期	8	27.87	0.623	0.422	0.920
			II期	11	44.71			
		C_{max}（ng/mL）	I期	8	3.054	0.963	0.702	1.322
			II期	11	3.169			
	最終投与	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	I期	8	609.4	0.900	0.762	1.064
			II期	11	676.8			
		AUC_{last}（ng･h/mL）	I期	8	3611	1.236	1.059	1.442
			II期	11	2921			
		AUC_{inf}（ng･h/mL）	I期	8	3921	1.216	1.045	1.415
			II期	11	3224			
		C_{max}（ng/mL）	I期	8	28.35	0.779	0.664	0.915
			II期	11	36.37			

薬物動態解析対象集団

モデル式：log（薬物動態パラメーター）＝試験期間＋被験者＋ε

［5.3.1.2.1 表 11.4.1.2-1 を引用］

表 2.7.1.2.2-2　薬物動態パラメーターの比較（C 群及び D 群）（TK-023-0109 試験）

群	評価時期	薬物動態パラメーター	試験期間	対象例数	幾何平均値	幾何平均値の比（I期/II期）	幾何平均値の比の 90%信頼区間	
							下限値	上限値
C 群	Day1	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	I期	12	24.40	0.625	0.436	0.894
			II期	12	39.06			
		C_{max}（ng/mL）	I期	12	2.594	1.052	0.793	1.395
			II期	12	2.466			
	最終投与	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	I期	12	441.4	0.753	0.612	0.926
			II期	12	586.4			
		AUC_{last}（ng･h/mL）	I期	12	2604	1.055	0.894	1.246
			II期	12	2468			
		AUC_{inf}（ng･h/mL）	I期	12	2861	1.055	0.896	1.243
			II期	12	2711			
		C_{max}（ng/mL）	I期	12	20.35	0.655	0.539	0.796
			II期	12	31.06			
D 群	Day1	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	I期	12	28.26	0.662	0.453	0.968
			II期	11	42.69			
		C_{max}（ng/mL）	I期	12	3.018	1.055	0.788	1.413
			II期	11	2.861			
	最終投与	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	I期	12	590.3	0.956	0.819	1.116
			II期	11	617.5			
		AUC_{last}（ng･h/mL）	I期	12	3313	1.338	1.139	1.572
			II期	11	2476			
		AUC_{inf}（ng･h/mL）	I期	12	3595	1.334	1.133	1.571
			II期	11	2695			
		C_{max}（ng/mL）	I期	12	27.24	0.789	0.673	0.924
			II期	11	34.54			

薬物動態解析対象集団
モデル式：log（薬物動態パラメーター）＝試験期間＋被験者＋ε

［5.3.1.2.1 表 11.4.1.2-1 を引用］

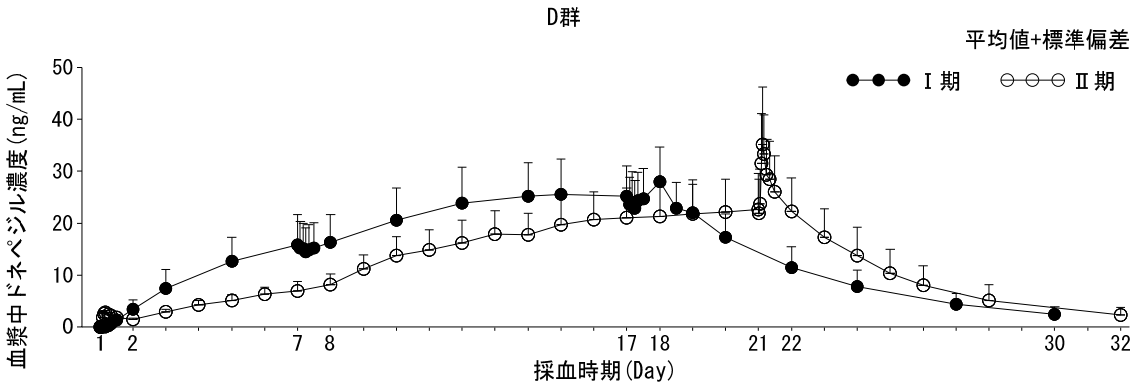
D 群の血漿中ドネペジル濃度の推移を図 2.7.1.2.2-2 に示した。

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 貼付前～貼付後 24

時間の血漿中ドネペジル濃度の平均値の最小値～最大値は、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。



薬物動態解析対象集団

I 期（TK-023-14-D）：n = 12、II 期（ドネペジル塩酸塩錠）：n = 11

図 2.7.1.2.2-2　血漿中ドネペジル濃度の推移（D 群）（TK-023-0109 試験）

［5.3.1.2.1 図 11.4.1.1-1 を改変］

試験製剤中のドネペジル残存量及び放出能を表 2.7.1.2.2-3 に示した。

製剤中の残存量について、最終貼付（Day17）後 24 時間の使用済みテープ剤に残存するドネペジル量の平均値 ± 標準偏差は、A 群、B 群、C 群及び D 群で、それぞれ [redacted] mg ± 1.1 mg、21.0 mg ± 1.5 mg、[redacted] mg ± 1.3 mg 及び 21.4 mg ± 1.1 mg であった。

製剤のドネペジル含有量と使用済みテープ剤に残存するドネペジル量の差から算出した放出能の平均値 ± 標準偏差は、A 群、B 群、C 群及び D 群で、それぞれ 19.7% ± 4.8%、23.5% ± 5.3%、23.7% ± 5.7%及び 22.1% ± 4.0%であった。

2 例以上発現した比較的頻度の高い有害事象は、治験薬の貼付箇所に発現した紅斑及び浮腫を除くと、悪心が 4 例（I 期 D 群 1 例、II 期 3 例）に認められ、副作用と判断された。悪心は全て重症度が Grade 1 であり、治験の継続に影響はなかった。また、発熱及び口腔咽頭痛が各 2 例に認められたが、いずれも II 期（経口製剤投与時）の発現であり、偶発的事象と判断され、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

治験薬の貼付箇所に発現した有害事象は、紅斑、浮腫及びそう痒症であり、これらは全て副作用と判断された。その発現頻度は、固定用シート一体型の C 群及び D 群が、固定用シートのない A 群及び B 群に比べてやや高かったが、いずれの事象も重症度が Grade 1 であり、一過性で無処置にて回復した。

表 2.7.1.2.2-3　試験製剤中のドネペジル残存量及び放出能（Day17）（TK-023-0109 試験）

製剤	製剤名	投与群	例数	含有量（mg）	残存量（mg） 平均値（標準偏差）	放出能（%） 平均値（標準偏差）
試験製剤	TK-023-14-A	A	9	[redacted]	[redacted]（1.089）	19.74（4.84）
	TK-023-14-B	B	8	27.5	21.036（1.456）	23.50（5.29）
	TK-023-14-C	C	12	[redacted]	[redacted]（1.282）	23.66（5.70）
	TK-023-14-D	D	12	27.5	21.431（1.090）	22.07（3.96）

薬物動態解析対象集団

［5.3.1.2.1 表 14.2-12 を改変］

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　BA

経口製剤に対する TK-023 の相対的 BA は、定常状態（17 日間）のプロトタイプのテープ剤（TK-023-14-D）と定常状態（21 日間）のドネペジル塩酸塩錠 5 mg の曝露量で比較した。

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.79（0.67～0.92）及び 0.96（0.82～1.12）であり、C_{max} は 0.8 程度と低かったが、$AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比は 1 に近かった。定常状態での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の個体間変動（変動係数）は、テープ剤（TK-023-14-D）では、それぞれ 23.9%及び 23.1%、経口製剤では、それぞれ 30.2%及び 26.6%であり、テープ剤（TK-023-14-D）と経口製剤では同程度であった（2.7.1.2.2 参照）。

申請製剤（TK-023 27.5 mg）は、試験製剤（TK-023-14-D）と同一処方で固定用シートの耳幅を [redacted] mm から 7 mm に変更したもので、申請製剤と試験製剤の定常状態での薬物動態パラメーターを相対 BA 試験（TK-023-0109、2.7.6.2.1）及び線形性試験（TK-023-0110、2.7.6.2.2）で検討した。

試験製剤及び申請製剤の定常状態（Day17）での薬物動態パラメーターを表 2.7.1.3.1-1 に示した。

定常状態での C_{max}、$AUC_{0\text{-}24\,h}$、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、申請製剤では、それぞれ 23.4 ng/mL、508.1 ng·h/mL、24 時間及び 82 時間、試験製剤（TK-023-14-D）では、それぞれ 27.2 ng/mL、590.3 ng·h/mL、24 時間及び 83 時間であり、申請製剤と試験製剤では同様の結果であった。

表 2.7.1.3.1-1　試験製剤及び申請製剤の定常状態（Day17）での薬物動態パラメーター（TK-023-0109 試験及び TK-023-0110 試験）

製剤	製剤名 [a]	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）	試験番号
試験製剤	TK-023-14-D	27.5	12	27.24	590.3	24.00	83.11	TK-023-0109
申請製剤	TK-023 27.5 mg	27.5	33	23.35	508.1	24.00	81.54	TK-023-0110

薬物動態解析対象集団

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

a：TK-023-14-D は固定用シート一体型（耳幅 [redacted] mm）、TK-023 27.5 mg は固定用シート一体型（耳幅 7 mm）

［5.3.1.2.1　表 11.4.1.1-1 及び 5.3.3.1.1　表 11.4-2 を改変］

2.7.1.3.2　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）及び申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）について、貼付後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、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。

試験製剤及び申請製剤中のドネペジル残存量及び放出能（Day17）を表 2.7.1.3.2-1 に示した。

放出能の定義は以下のとおりとした。

ドネペジル放出能（%）＝［(ドネペジル含有量* - ドネペジル残存量）÷ドネペジル含有量*］×100

*ドネペジル含有量：27.5 mg（TK-023-14-D、TK-023 27.5 mg)、55.0 mg（TK-023 55 mg）

試験製剤及び申請製剤の貼付後 24 時間の使用済みテープ剤に残存するドネペジル量は、含有量に比例して残存していた。

試験製剤及び申請製剤のドネペジル含有量と最終貼付後 24 時間の使用済みテープ剤に残存するドネペジル量の差から算出した放出能（平均値）は、含有量にかかわらず 22.1%～23.1%となり、同程度であった。

表 2.7.1.3.2-1　試験製剤及び申請製剤中のドネペジル残存量及び放出能（Day17）
（TK-023-0109 試験及び TK-023-0110 試験）

製剤	製剤名 [a]	含有量 (mg)	貼付部位	例数	残存量 [b] (mg)	放出能 [b] (%)	試験番号
試験製剤	TK-023-14-D	27.5	背部	12	21.431（1.090）	22.1（4.0）	TK-023-0109
申請製剤	TK-023 27.5 mg	27.5	背部	34	21.139（1.850）	23.1（6.7）	TK-023-0110
	TK-023 55 mg	55.0	背部	32	42.768（2.731）	22.2（5.0）	

TK-023-0109：薬物動態解析対象集団、TK-023-0110：安全性解析対象集団
a：TK-023-14-D は固定用シート一体型（耳幅 ▉ mm)、TK-023 27.5 mg 及び TK-023 55 mg は固定用シート一体型（耳幅 7 mm）
b：平均値（標準偏差）

［5.3.1.2.1 表 14.2-12、5.3.3.1.1 表 11.4-5 及び表 11.4-6 を改変］

2.7.1.3.3　付着性

試験製剤（TK-023-14-D）と申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）の付着性は、相対 BA 試験（TK-023-0109）及び線形性試験（TK-023-0110）で検討した。

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 時間の試験製剤と申請製剤の付着性評価を表 2.7.1.3.3-1 に示した。

90%以上付着している割合は、試験製剤（TK-023-14-D）で 84.8%、申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）では、それぞれ 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。

なお、線形性試験（TK-023-0110）で、低付着率［2 点、3 点の合計回数が全評価回数（17 回）の半数以上］の被験者が 1 例（TK-023 55 mg 貼付時）認められた。この低付着率による薬物動態

への影響について、定常状態（Day17）での曝露量（C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$）は、それぞれ 80.5 ng/mL 及び 1777.9 ng·h/mL で、全体の平均値の 52.8 ng/mL 及び 1153.5 ng·h/mL より高値であった（2.7.2.2.1 参照）。

表 2.7.1.3.3-1　試験製剤と申請製剤の付着性評価

（TK-023-0109 試験及び TK-023-0110 試験）

製剤	製剤名 [a]	含有量（mg）	貼付部位	合計枚数	完全に付着している割合（%）	90%以上付着している割合（%）	試験番号
試験製剤	TK-023-14-D	27.5	背部	204	66.2	84.8	TK-023-0109
申請製剤	TK-023 27.5 mg	27.5	背部	582	78.0	92.1	TK-023-0110
	TK-023 55 mg	55.0	背部	551	54.8	82.9	

安全性解析対象集団

a：TK-023-14-D は固定用シート一体型（耳幅 ■ mm）、TK-023 27.5 mg 及び TK-023 55 mg は固定用シート一体型（耳幅 7 mm）

［5.3.1.2.1 表 14.2-13 及び 5.3.3.1.1 表 11.4-7 を改変］

2.7.1.3.4　皮膚症状評価

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を相対 BA 試験（TK-023-0109）及び線形性試験（TK-023-0110）で検討した。貼付部位別の皮膚症状評価は、試験製剤（TK-023 13.75 mg）を用いた貼付部位検討試験（TK-023-0111、2.7.6.2.3）で検討した。

2.7.1.3.4.1　本体と固定用シートの皮膚症状評価

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）[1),2)]を用いて評価した。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。なお、固定用シート貼付箇所の評価について、試験製剤（TK-023 13.75 mg）は市販の固定用シートを用いたため、試験製剤（TK-023-14-D）及び申請製剤の固定用シート一体型の製剤でのみ検討した。

試験製剤及び申請製剤の治験薬本体貼付箇所の皮膚症状評価を表 2.7.1.3.4-1 に示した。

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。

表 2.7.1.3.4-1　試験製剤及び申請製剤の治験薬本体貼付箇所の皮膚症状評価

（TK-023-0109 試験及び TK-023-0110 試験）

製剤	製剤名 [a]	含有量（mg）	例数	皮膚症状評価 [b]　例数（%）						試験番号
				-	±	1+	2+	3+	4+	
試験製剤	TK-023-14-D	27.5	12	0（0.0）	7（58.3）	5（41.7）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	TK-023-0109
申請製剤	TK-023 27.5 mg	27.5	35	0（0.0）	35（100.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	TK-023-0110
	TK-023 55 mg	55.0	34	0（0.0）	33（97.1）	1（2.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	

安全性解析対象集団

a：TK-023-14-D は固定用シート一体型（耳幅 ▌mm）、TK-023 27.5 mg 及び TK-023 55 mg は固定用シート一体型（耳幅 7 mm）

b：皮膚症状評価：-：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

［5.3.1.2.1 表 14.3.6-1 及び 5.3.3.1.1 表 12.2-9 を改変］

試験製剤及び申請製剤の固定用シート貼付箇所の皮膚症状評価を表 2.7.1.3.4-2 に示した。

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。

表 2.7.1.3.4-2　試験製剤及び申請製剤の固定用シート貼付箇所の皮膚症状評価

（TK-023-0109 試験及び TK-023-0110 試験）

製剤	製剤名 [a]	含有量（mg）	例数	皮膚症状評価 [b]　例数（%）						試験番号
				-	±	1+	2+	3+	4+	
試験製剤	TK-023-14-D	27.5	12	3（25.0）	6（50.0）	2（16.7）	1（8.3）	0（0.0）	0（0.0）	TK-023-0109
申請製剤	TK-023 27.5 mg	27.5	35	12（34.3）	23（65.7）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	TK-023-0110
	TK-023 55 mg	55.0	34	8（23.5）	26（76.5）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	

安全性解析対象集団

a：TK-023-14-D は固定用シート一体型（耳幅 ▌mm）、TK-023 27.5 mg 及び TK-023 55 mg は固定用シート一体型（耳幅 7 mm）

b：皮膚症状評価：-：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

［5.3.1.2.1 表 14.3.6-2 及び 5.3.3.1.1 表 12.2-10 を改変］

申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）の用量別の皮膚症状評価（件数）及び（例数）を、それぞれ表 2.7.1.3.4-3 及び表 2.7.1.3.4-4 に示した。

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。

表 2.7.1.3.4-3　申請製剤の用量別の皮膚症状評価（件数）（TK-023-0110 試験）

検査項目	評価箇所	区分	製剤の含有量及び大きさ[c]	
			27.5 mg/44 cm^2	55.0 mg/88 cm^2
皮膚症状評価	治験薬本体	±以上の発現 [件][a]	582 件/582 件（100.0%）	546 件/551 件（99.1%）
		+以上の発現 [件][b]	0 件/582 件（0.0%）	9 件/551 件（1.6%）
	固定用シート	±以上の発現 [件][a]	83 件/582 件（14.3%）	96 件/551 件（17.4%）
		+以上の発現 [件][b]	0 件/582 件（0.0%）	0 件/551 件（0.0%）

安全性解析対象集団
±：軽度の紅斑、+：紅斑
a：ある治験薬の剥離後から同一箇所への次の治験薬の貼付前（同一サイクル）までに、発現した±以上の皮膚症状の合計件数とした。ただし、同一サイクル内で複数回発現した場合は、1 回のみの発現とした。
b：a の定義の±を+に読み替えた。
c：割合を求める場合の分母は、治験薬の合計貼付回数とした。

［5.3.3.1.8 追加解析 T01_01 を改変］

表 2.7.1.3.4-4　申請製剤の用量別の皮膚症状評価（例数）（TK-023-0110 試験）

検査項目	評価箇所	区分	製剤の含有量及び大きさ[c]	
			27.5 mg/44 cm^2	55.0 mg/88 cm^2
皮膚症状評価	治験薬本体	±以上の発現 [例][a]	35 例/35 例（100.0%）	34 例/34 例（100.0%）
		+以上の発現 [例][b]	0 例/35 例（0.0%）	1 例/34 例（2.9%）
	固定用シート	±以上の発現 [例][a]	23 例/35 例（65.7%）	26 例/34 例（76.5%）
		+以上の発現 [例][b]	0 例/35 例（0.0%）	0 例/34 例（0.0%）

安全性解析対象集団
±：軽度の紅斑、+：紅斑
a：±以上の皮膚症状の発現例数とした。
b：a の定義の±を+に読み替えた。
c：割合を求める場合の分母は、投与例数とした。

［5.3.3.1.8 追加解析 T01_02 を改変］

2.7.1.3.4.2　皮膚症状の消失までの日数評価

申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）の含有量別発現時期別の皮膚症状評価（件数）及び（例数）を、それぞれ表 2.7.1.3.4-5 及び表 2.7.1.3.4-6 に示した。

申請製剤の含有量別発現期間別の皮膚症状評価（件数）について、治験薬本体では、軽度の紅斑（±）以上が完全に消失するまでの期間は、TK-023 27.5 mg で 1 日が 93.7%（546/583 件）、2-3 日が 5.7%（33/583 件）、4-7 日が 0%（0/583 件）、8 日以上が 0.7%（4/583 件）で、TK-023 55 mg で 1 日が 84.0%（461/549 件）、2-3 日が 12.6%（69/549 件）、4-7 日が 1.6%（9/549 件）、8 日以上が 1.8%（10/549 件）であった。TK-023 27.5 mg では 3 日以内に 99.4%の軽度の紅斑（±）が完全消失し、TK-023 55 mg では 3 日以内に 96.6%の軽度の紅斑（±）が完全消失した。紅斑（1+）以上が完全に消失するまでの期間は、TK-023 27.5 mg では紅斑（1+）以上の発現はなく、TK-023 55 mg では 1 日が 0%（0/9 件）、2-3 日が 44.4%（4/9 件）、4-7 日が 44.4%（4/9 件）、8 日以上が 11.1%（1/9 件）であった。紅斑（1+）以上が軽快（±以下になる）するまでの期間は、TK-023 55 mg で 1 日が 100%（9/9 件）であった。

固定用シートでは、軽度の紅斑（±）以上が完全に消失するまでの期間は、TK-023 27.5 mg で 1 日が 36.5%（31/85 件）、2-3 日が 34.1%（29/85 件）、4-7 日が 14.1%（12/85 件）、8 日以上が 15.3%（13/85 件）で、TK-023 55 mg で 1 日が 51.5%（50/97 件）、2-3 日が 25.8%（25/97 件）、4-7 日が 11.3%（11/97 件）、8 日以上が 11.3%（11/97 件）であった。

申請製剤の含有量別発現期間別の皮膚症状評価（例数）について、治験薬本体では、軽度の紅斑（±）以上が完全消失に最も長く要した期間は、TK-023 27.5 mg で 1 日が 51.4%（18/35 例）、2-3 日が 40.0%（14/35 例）、4-7 日が 0%（0/35 例）、8 日以上が 8.6%（3/35 例）で、TK-023 55 mg で 1 日が 29.4%（10/34 例）、2-3 日が 50.0%（17/34 例）、4-7 日が 8.8%（3/34 例）、8 日以上が 11.8%（4/34 例）であった。TK-023 27.5 mg では 91.4%の被験者が 3 日以内に軽度の紅斑（±）が完全消失し、TK-023 55 mg では 79.4%の被験者が 3 日以内に軽度の紅斑（±）が完全消失した。紅斑（1+）以上が完全消失に最も長く要した期間は、TK-023 27.5 mg では紅斑（1+）以上の発現はなく、TK-023 55 mg では 1 例のみが 8 日以上であった。紅斑（1+）以上が軽快（±以下になる）するのに最も長く要した期間は、TK-023 55 mg で 1 例のみが 1 日であった。

固定用シートでは、軽度の紅斑（±）以上が完全消失に最も長く要した期間は、TK-023 27.5 mg で 1 日が 14.3%（5/35 例）、2-3 日が 17.1%（6/35 例）、4-7 日が 14.3%（5/35 例）、8 日以上が 20.0%（7/35 例）で、TK-023 55 mg で 1 日が 23.5%（8/34 例）、2-3 日が 20.6%（7/34 例）、4-7 日が 14.7%（5/34 例）、8 日以上が 17.6%（6/34 例）であった。TK-023 27.5 mg では 31.4%の被験者が 3 日以内に軽度の紅斑（±）が完全消失し、TK-023 55 mg では 44.1%の被験者が 3 日以内に軽度の紅斑（±）が完全消失した。TK-023 27.5 mg、TK-023 55 mg とも紅斑（1+）以上の発現はなかった。

以上のように、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。

表 2.7.1.3.4-5　申請製剤の含有量別発現期間別の皮膚症状評価（件数）（TK-023-0110 試験）

検査項目	評価箇所	区分	製剤の含有量及び大きさ	総発現件数	総投与回数	発現期間[日] [d]			
						1 日	2-3 日	4-7 日	8 日以上 [e]
皮膚症状評価	治験薬本体	±以上が完全に消失するまでの期間 [a]	27.5 mg/44 cm^2	583 件	582 回	546 件/583 件（93.7%）	33 件/583 件（5.7%）	0 件/583 件（0.0%）	4 件/583 件（0.7%）
			55.0 mg/88 cm^2	549 件	551 回	461 件/549 件（84.0%）	69 件/549 件（12.6%）	9 件/549 件（1.6%）	10 件/549 件（1.8%）
		+以上が完全に消失するまでの期間 [b]	27.5 mg/44 cm^2	0 件	582 回	－	－	－	－
			55.0 mg/88 cm^2	9 件	551 回	0 件/9 件（0.0%）	4 件/9 件（44.4%）	4 件/9 件（44.4%）	1 件/9 件（11.1%）
		+以上が軽快するまでの（±以下になる）期間 [c]	27.5 mg/44 cm^2	0 件	582 回	－	－	－	－
			55.0 mg/88 cm^2	9 件	551 回	9 件/9 件（100.0%）	0 件/9 件（0.0%）	0 件/9 件（0.0%）	0 件/9 件（0.0%）
	固定用シート	±以上が完全に消失するまでの期間 [a]	27. 5mg/44 cm^2	85 件	582 回	31 件/85 件（36.5%）	29 件/85 件（34.1%）	12 件/85 件（14.1%）	13 件/85 件（15.3%）
			55.0 mg/88 cm^2	97 件	551 回	50 件/97 件（51.5%）	25 件/97 件（25.8%）	11 件/97 件（11.3%）	11 件/97 件（11.3%）
		+以上が完全に消失するまでの期間 [b]	27.5 mg/44 cm^2	0 件	582 回	－	－	－	－
			55.0 mg/88 cm^2	0 件	551 回	－	－	－	－
		+以上が軽快するまでの（±以下になる）期間 [c]	27.5 mg/44 cm^2	0 件	582 回	－	－	－	－
			55.0 mg/88 cm^2	0 件	551 回	－	－	－	－

安全性解析対象集団

-：反応なし、±：軽度の紅斑、+：紅斑

a：以下に定義する発現日から消失日までの期間とした。
　発現日：±以上と評価された日
　消失日：「-」が二日連続で続いた際の一日目

b：a の定義の±を+に読み替えた。

c：以下に定義する発現日から軽快日までの期間とした。
　発現日：+以上と評価された日
　軽快日：「±」又は「-」が二日連続で続いた際の一日目

d：複数の発現期間をそれぞれ集計した。なお、同一貼付箇所に同一サイクル内で複数回発現した場合、それぞれを 1 件としてカウントした。

e：消失日が不明の場合も含めた。

［5.3.3.1.8 追加解析補遺 T02_01 を改変］

表 2.7.1.3.4-6　申請製剤の含有量別発現期間別の皮膚症状評価（例数）（TK-023-0110 試験）

検査項目	評価箇所	区分	製剤の含有量及び大きさ	総投与例数	発現期間[日]			
					1 日	2-3 日	4-7 日	8 日以上 [d]
皮膚症状評価	治験薬本体	±以上が完全消失するのに最も長く要した期間 [a]	27.5 mg/44 cm^2	35 例	18 例/35 例（51.4%）	14 例/35 例（40.0%）	0 例/35 例（0.0%）	3 例/35 例（8.6%）
			55.0 mg/88 cm^2	34 例	10 例/34 例（29.4%）	17 例/34 例（50.0%）	3 例/34 例（8.8%）	4 例/34 例（11.8%）
		+以上が完全消失するのに最も長く要した期間 [b]	27.5 mg/44 cm^2	35 例	0 例/35 例（0.0%）	0 例/35 例（0.0%）	0 例/35 例（0.0%）	0 例/35 例（0.0%）
			55.0 mg/88 cm^2	34 例	0 例/34 例（0.0%）	0 例/34 例（0.0%）	0 例/34 例（0.0%）	1 例/34 例（2.9%）
		+以上が軽快（±以下になる）するのに最も長く要した期間 [c]	27.5 mg/44 cm^2	35 例	0 例/35 例（0.0%）	0 例/35 例（0.0%）	0 例/35 例（0.0%）	0 例/35 例（0.0%）
			55.0 mg/88 cm^2	34 例	1 例/34 例（2.9%）	0 例/34 例（0.0%）	0 例/34 例（0.0%）	0 例/34 例（0.0%）
	固定用シート	±以上が完全消失するのに最も長く要した期間 [a]	27.5 mg/44 cm^2	35 例	5 例/35 例（14.3%）	6 例/35 例（17.1%）	5 例/35 例（14.3%）	7 例/35 例（20.0%）
			55.0 mg/88 cm^2	34 例	8 例/34 例（23.5%）	7 例/34 例（20.6%）	5 例/34 例（14.7%）	6 例/34 例（17.6%）
		+以上が完全消失するのに最も長く要した期間 [b]	27.5 mg/44 cm^2	35 例	0 例/35 例（0.0%）	0 例/35 例（0.0%）	0 例/35 例（0.0%）	0 例/35 例（0.0%）
			55.0 mg/88 cm^2	34 例	0 例/34 例（0.0%）	0 例/34 例（0.0%）	0 例/34 例（0.0%）	0 例/34 例（0.0%）
		+以上が軽快（±以下になる）するのに最も長く要した期間 [c]	27.5 mg/44 cm^2	35 例	0 例/35 例（0.0%）	0 例/35 例（0.0%）	0 例/35 例（0.0%）	0 例/35 例（0.0%）
			55.0 mg/88 cm^2	34 例	0 例/34 例（0.0%）	0 例/34 例（0.0%）	0 例/34 例（0.0%）	0 例/34 例（0.0%）

安全性解析対象集団

±：軽度の紅斑、+：紅斑

a：「±以上が完全に消失するまでの期間」のうち、最長の発現期間を採用する。ただし、1 件のみ発現した場合は「±以上が完全消失するのに最も長く要した期間」＝「±以上が完全に消失するまでの期間」

b：a の定義の±を+に読み替えた。

c：「+以上が軽快するまでの（±以下になる）期間」のうち、最長の発現期間を採用する。ただし、1 件のみ発現した場合は「+以上が軽快（±以下になる）するのに最も長く要した期間」＝「+以上が軽快するまでの（±以下になる）期間」

d：消失日が不明の場合も含めた。

［5.3.3.1.8 追加解析補遺 T02_02 を改変］

2.7.1.3.4.3　貼付部位別の皮膚症状評価

貼付部位別の試験製剤の治験薬本体貼付箇所の皮膚症状評価を表 2.7.1.3.4-7 に示した。

試験製剤（TK-023 13.75 mg）において、治験薬本体貼付箇所の皮膚症状評価では、背部、上腕部及び胸部のいずれの貼付部位で軽度の紅斑（±）又は紅斑（1+）が認められた。

背部では軽度の紅斑（±）が 57.8%（37/64 例）、紅斑（1+）が 37.5%（24/64 例）、紅斑+浮腫、丘疹（2+）が 4.7%（3/64 例）、上腕部では軽度の紅斑（±）が 96.8%（30/31 例）、紅斑（1+）3.2%（1/31 例）、胸部では軽度の紅斑（±）が 76.7%（23/30 例）、紅斑（1+）が 23.3%（7/30 例）であった。

紅斑（1+）以上の皮膚症状は有害事象と判断された。

表 2.7.1.3.4-7　貼付部位別の試験製剤の治験薬本体貼付箇所の皮膚症状評価
（TK-023-0111 試験）

製剤	製剤名 [a]	貼付部位	例数	皮膚症状評価 [b]　例数（%）						試験番号
				-	±	1+	2+	3+	4+	
試験製剤	TK-023 13.75 mg	背部	64	0 (0.0)	37 (57.8)	24 (37.5)	3 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	TK-023-0111
	TK-023 13.75 mg	上腕部	31	0 (0.0)	30 (96.8)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	TK-023 13.75 mg	胸部	30	0 (0.0)	23 (76.7)	7 (23.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

安全性解析対象集団

a：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（耳幅 7 mm）を使用

b：皮膚症状評価：-：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

［5.3.3.1.2 表 12.2-9 を改変］

2.7.1.4　付録

表 2.7.1.4-1　バイオアベイラビリティ試験の要約

表 2.7.1.4-1　バイオアベイラビリティ試験の要約

試験番号（実施国）	試験の目的	試験のデザイン	治験薬、投与量、投与期間、投与経路（貼付部位）	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢（範囲）	最終投与時のパラメーターの平均値（変動係数）[a]				幾何平均値の比 [c]		資料番号 資料区分
					C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}24\ h}$	
TK-023-0109（日本）	テープ剤と経口製剤との比較	非盲検	TK-023（テープ剤）、[redacted] mg（固定用シート無）、17 日、経皮（背部）	健康高齢男性 9/12 71.6 歳（67～77）	15.30 (36.1)	339.4 (37.4)	24.00 (56.7)	78.37 (12.5)	0.545	0.651	5.3.1.2.1 評価資料
			ドネペジル塩酸塩（錠剤）、5 mg（開始 3 mg）、21 日 [b]、経口	健康高齢男性 12/12 70.8 歳（67～77）	29.03 (32.3)	538.4 (32.2)	3.00 (14.2)	75.73 (18.6)			
			TK-023（テープ剤）、27.5 mg（固定用シート無）、17 日、経皮（背部）	健康高齢男性 8/12 72.0 歳（67～78）	28.52 (33.6)	609.7 (33.6)	24.00 (36.6)	82.42 (15.0)	0.779	0.900	
			ドネペジル塩酸塩（錠剤）、5 mg（開始 3 mg）、21 日 [b]、経口	健康高齢男性 11/12 72.8 歳（67～78）	36.37 (16.6)	676.8 (13.6)	3.00 (28.6)	78.15 (13.3)			
			TK-023（テープ剤）、[redacted] mg（固定用シート一体型）、17 日、経皮（背部）	健康高齢男性 12/12 70.4 歳（65～77）	20.35 (32.3)	441.4 (33.1)	24.00 (0.0)	87.00 (22.3)	0.655	0.753	
			ドネペジル塩酸塩（錠剤）、5 mg（開始 3 mg）、21 日 [b]、経口	健康高齢男性 12/12 70.4 歳（65～77）	31.06 (22.8)	586.4 (24.9)	3.00 (28.6)	75.06 (22.6)			
			TK-023（テープ剤）、27.5 mg（固定用シート一体型）、17 日、経皮（背部）	健康高齢男性 12/12 69.2 歳（65～78）	27.24 (23.9)	590.3 (23.1)	24.00 (31.5)	83.11 (18.2)	0.789	0.956	
			ドネペジル塩酸塩（錠剤）、5 mg（開始 3 mg）、21 日 [b]、経口	健康高齢男性 11/12 69.5 歳（65～78）	34.44 (30.2)	616.0 (26.6)	3.00 (20.0)	73.78 (16.4)			

薬物動態解析対象集団

a：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ h}$ は幾何平均値を、t_{max} は中央値を、$t_{1/2}$ は平均値を示す。

b：ドネペジル塩酸塩 3 mg、7 日→5 mg、14 日の漸増

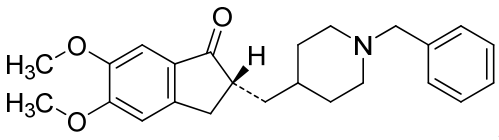
c：モデル式：log（薬物動態パラメーター）＝ 試験期間 ＋ 被験者 ＋ε として算出

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 8
2.7.2.2.1.1 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、参考資料） 8
2.7.2.2.1.2 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、参考資料） 9
2.7.2.2.1.3 代謝物同定と代謝経路推定試験（試験番号 401108、資料番号 5.3.2.3.2、参考資料） 9
2.7.2.2.2 薬物動態試験 9
2.7.2.2.2.1 線形性試験（試験番号 TK-023-0110、資料番号 5.3.3.1.1、評価資料） 9
2.7.2.2.2.2 貼付部位検討試験（試験番号 TK-023-0111、資料番号 5.3.3.1.2、評価資料） 12
2.7.2.2.3 薬力学試験 14
2.7.2.2.3.1 反復投与試験（単回投与経口製剤との比較）（試験番号 E2022-J081-002、資料番号 5.3.4.1.1、参考資料） 14
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.2.3.1 薬物動態 16
2.7.2.3.1.1 皮膚における薬物動態プロファイル 16
2.7.2.3.2 分布 18
2.7.2.3.2.1 髄液への移行性 18
2.7.2.3.2.2 蛋白結合率 18
2.7.2.3.3 代謝及び排泄 18
2.7.2.3.3.1 代謝に関するヒト P450 分子種の同定 18
2.7.2.3.3.2 皮膚における代謝 18
2.7.2.3.3.3 排泄 19
2.7.2.3.4 用量比例性 19
2.7.2.3.5 薬物動態に影響を与える内因性要因及び外因性要因 19
2.7.2.3.5.1 年齢 19
2.7.2.3.5.2 肝機能障害 19
2.7.2.3.5.3 腎機能障害 19
2.7.2.3.5.4 貼付部位 20

2.7.2.3.5.5 薬物相互作用 20
2.7.2.3.5.6 加温 20
2.7.2.3.6 薬力学 23
2.7.2.3.6.1 血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性 23
2.7.2.4 特別な試験 24
2.7.2.4.1 心血管作用 24
2.7.2.5 付録 24

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	定義（日本語）
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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-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
AUEC	Area under the effect-time curve	効果 - 時間曲線下面積
$AUEC_{0-t}$	Area under the effect-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの効果 - 時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
EC_{50}	50% effective concentration	50%有効濃度
E_{max}	Maximum effect	最大効果
$E_{ss,av}$	Average steady-state effect	定常状態における平均効果
$E_{ss,max}$	Maximum effect at steady-state	定常状態における最大効果
HPLC-UV	High-performance liquid chromatography-ultraviolet	高速液体クロマトグラフィー・紫外分析
LC/MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TE_{max}	Time at which the highest effect occurs	最大効果到達時間
$TE_{ss,\ max}$	Time at which the highest effect occurs at steady-state	定常状態における最大効果到達時間
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-023-02C	ドネペジル [redacted] mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 [redacted] cm^2	検討製剤
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-J081-002	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
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-023-0301	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

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

TK-023 は、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤の経口製剤であるドネペジル塩酸塩（販売名：アリセプト®、以下、経口製剤）の体内における有効成分であるドネペジルフリー体を原薬として用いた 1 日 1 回 1 枚貼付型テープ剤として開発された。経口投与時の定常状態での赤血球中 AChE 阻害活性は血漿中ドネペジル濃度と相関しており [1)]、テープ剤貼付時の定常状態での血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性との関係は経口製剤と類似した相関を示した（E2022-J081-002、2.7.6.2.4 参照）。そのため、TK-023 は、経口製剤でみられる赤血球中 AChE 阻害活性を保持するように定常状態での血漿中ドネペジル濃度（$AUC_{0\text{-}24\,h}$）が経口製剤と生物学的に同等になるように設計している（TK-023-0109、2.7.6.2.1 参照）。

経皮吸収によるドネペジルの代謝について、ヒト皮膚ミクロソームを用いた試験では代謝物の生成は認められなかった（試験番号 B[redacted]001、資料番号 5.3.2.2.1 参照）。ヒト表皮モデルを用いた皮膚代謝試験において、経口投与と異なる経皮特異的な代謝物は認められなかった（試験番号 401079、資料番号 5.3.2.3.1 参照）。さらに、ミニブタ及びヒト（海外健康成人）において、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結果、代謝物の種類並びに生成量に大きな差は見られなかった（試験番号 401108、資料番号 5.3.2.3.2 参照）。

これらの試験結果より、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を利用可能と考えられた。

TK-023 の薬物動態は、日本人健康高齢男性を対象とした試験製剤（TK-023 13.75 mg）及び申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）を用いて 13.75 mg、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）により検討した。試験製剤 TK-023 13.75 mg は申請製剤と同一処方であり、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したものである。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ため、薬物動態試験の検討には試験製剤 TK-023 13.75 mg を用いた。なお、TK-023 は AD 治療薬として開発されており、主に高齢者に使用されることが想定されている。そのため、ICH-E7 ガイドライン「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」（平成 5 年 12 月 2 日薬新薬第 104 号 厚生省薬務局新医薬品課長通知）を参考に薬物動態試験の対象は日本人健康高齢男性とした。

TK-023 の薬力学は、経口製剤とドネペジル [redacted] mg 含有テープ剤を用いた血漿中ドネペジルと赤血球中 AChE 阻害活性の相関を確認した反復投与試験（単回投与経口製剤との比較）（E2022-J081-002）を参考資料とした。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験の概要を表 2.7.2.1.1-1 に示した。

代謝関連の試験として、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）、及び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）を検討した。これらに加えて、海外健康成人を対象としたドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤の単回経皮投与又はドネペジル塩酸塩錠を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（試験番号 401108 参照）。

表 2.7.2.1.1-1　ヒト生体試料を用いた試験

試験の種類	ヒト生体試料	試験番号	資料番号 資料区分
代謝試験	ヒト肝ミクロソーム ヒト皮膚ミクロソーム	B[redacted]001	5.3.2.2.1 参考資料
	ヒト表皮モデル	401079	5.3.2.3.1 参考資料
代謝物同定と代謝経路推定試験	血漿	401108	5.3.2.3.2 参考資料

2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概要

TK-023 の臨床薬理試験一覧を表 2.7.2.1.2-1、臨床薬理試験の概要を表 2.7.2.5-1 に示した。

TK-023 の薬物動態は、日本人健康高齢男性を対象とした試験製剤（TK-023 13.75 mg）及び申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）を用いて 13.75 mg、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）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）から検討した。

薬力学は、経口製剤とドネペジル [redacted] mg 含有テープ剤の血漿中ドネペジルと赤血球中 AChE 阻害活性の相関を確認した反復投与試験（単回投与経口製剤との比較）（E2022-J081-002）を参考資料とした。

表 2.7.2.1.2-1　臨床薬理試験一覧

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（テープ剤） 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（テープ剤） 13.75 mg[a]、背部、 上腕部、胸部	5.3.3.1.2 評価資料
E2022-J081-002	テープ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（テープ剤） 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。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1　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、参考資料）

^{14}C 標識ドネペジル塩酸塩及びヒト皮膚ミクロソーム（タンパク質濃度 3 mg/mL）又はヒト肝ミクロソーム（タンパク質濃度 2 mg/mL）を含む反応混合液を還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下又は非存在下で、37℃、60 分インキュベートし、生成された代謝物を液体クロマトグラフィー・紫外分析（HPLC-UV）及び薄層クロマトグラフィー（TLC）で分析した。

その結果、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。一方で、ヒト肝ミクロソームでは NADPH 存在下で、M2、M4、M5、M6 及び M15 の代謝物が認められた。M15 は HPLC-UV での保持時間が 10.80 分で、M1 の保持時間 10.47 分ときわめて近いが、わずかに異なっていたため、M1 として同定できなかった代謝物であった。なお、HPLC-UV のピークトップの形状から M15 のピークには M1 のピークを含んでいると考えられた。

ドネペジル塩酸塩の主要代謝経路は、ラットに ^{14}C-塩酸ドネペジルを単回投与した結果より、ジメトキシインダノン骨格における O-脱メチル化（M1 及び M2）とそれに引き続くグルクロン酸抱合反応、ピペリジン環における N-脱アルキル反応（M4）、ピペリジン環における N-酸化反応（M5 及び M6）、及び芳香環の水酸化反応（M3）とそれに引き続く硫酸抱合反応であることが明らかとなっている [2)]。さらにヒト肝ミクロソームを用いた検討から、ドネペジル塩酸塩は主として M4、M1 及び M2 に代謝されることが明らかとなっている [3)]。

ヒト皮膚ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝試験の結果、ヒト肝ミクロソームではこれまでのドネペジル塩酸塩の報告と同様の代謝物が認められ、ヒトの皮膚ミクロソームではドネペジル塩酸塩が代謝されないことが示唆された。

2.7.2.2.1.2 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、参考資料）

3 次元ヒト表皮モデルにプラセボ又はドネペジル塩酸塩を 1、4、8、24 及び 48 時間適用後、アセトニトリル／メタノール／ギ酸（1/1/0.1, v/v/v）で抽出後、遠心分離にて沈殿物を除去し、濃縮した上清を水／アセトニトリル／ギ酸（80/20/0.1, v/v/v）で溶解し、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC/MS/MS）にて半定量した。その結果、未変化体が 0.00～6.25 μM、M1 及び M2 が 0.00～0.14 μM、M4 が 0.00～0.69 μM、M6 が 0.00～0.18 μM の範囲で半定量された。未変化体及び代謝物は時間の経過とともに増加した。

ヒト表皮モデルでのドネペジル塩酸塩の *in vitro* 代謝経路は 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、代謝物の中では M4 が多く検出された。

ヒト表皮モデルへのドネペジル塩酸塩の適用の結果、未変化体及び代謝物が検出された。大部分は未変化体であったが、主要代謝物は M4 で、海外健康成人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（試験番号 401108、資料番号 5.3.2.3.2）及びドネペジル塩酸塩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 [3]。

2.7.2.2.1.3 代謝物同定と代謝経路推定試験（試験番号 401108、資料番号 5.3.2.3.2、参考資料）

海外（米国）健康成人（男女）を対象とした試験でドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤の単回経皮投与又はドネペジル塩酸塩錠を反復経口投与したときの血漿中代謝物を LC/MS/MS により半定量し、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。

その結果、経口投与では、未変化体が 156.5～1204.0 nM、M1 及び M2 が 1.6～6.2 nM、M4 が 0.9 nM 未満～24.5 nM、M6 が 0.3 nM 未満～18.0 nM の範囲で半定量された。

経皮投与では、未変化体が 120.4～1083.6 nM、M1 及び M2 が 1.2～9.4 nM、M4 が 1.2～16.7 nM、M6 が 0.5 nM 未満～7.7 nM の範囲で半定量された。

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 [2), 3)]。また、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。

2.7.2.2.2 薬物動態試験

2.7.2.2.2.1 線形性試験（試験番号 TK-023-0110、資料番号 5.3.3.1.1、評価資料）

日本人健康高齢男性 36 例を対象に、TK-023（13.75 mg、27.5 mg 又は 55 mg）を 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付時の薬物動態特性を 3 群 3 期クロスオーバー法により評価した。

試験デザインを図 2.7.2.2.2-1 に示した。

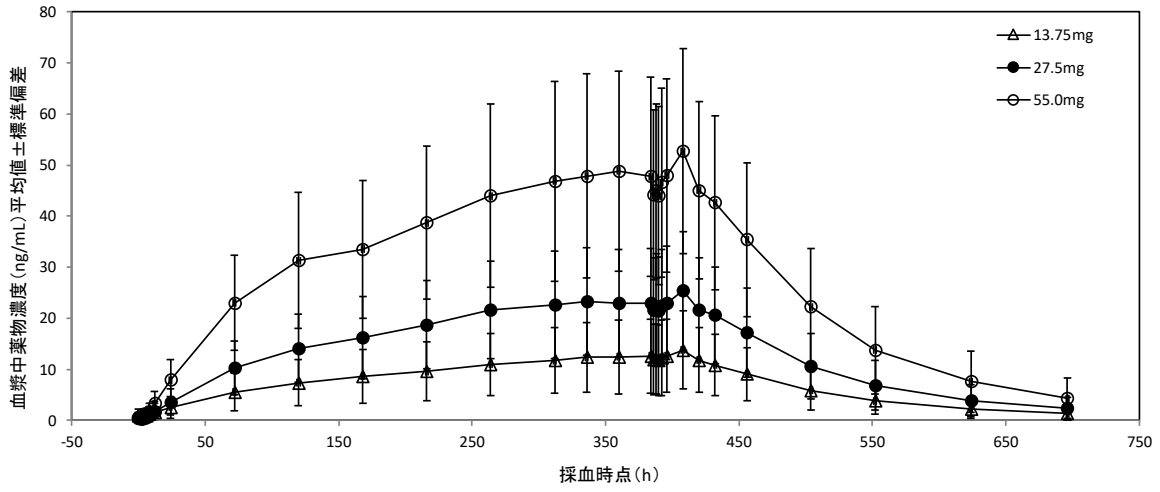


図 2.7.2.2.2-1　試験デザイン（TK-023-0110 試験）

［5.3.3.1.1 図 9.1-1 を改変］

用量別の血漿中ドネペジル濃度の推移を図 2.7.2.2.2-2 に示した。

血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付（Day1）後、いずれの用量でも 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。最終貼付（Day17）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 76～88 時間（平均値）で緩やかに消失した。



TK-023 13.75 mg：n = 33、TK-023 27.5 mg：n = 33、TK-023 55 mg：n = 31

図 2.7.2.2.2-2　用量別の血漿中ドネペジル濃度の推移（TK-023-0110 試験）

［5.3.3.1.1 図 11.4-1 を改変］

用量別の薬物動態パラメーターの要約を表 2.7.2.2.2-1 に示した。

血漿中ドネペジルの Day1 の C_{max} の平均値は、TK-023 13.75 mg、27.5 mg 及び 55 mg で、それぞれ 2.5 ng/mL、3.6 ng/mL 及び 7.9 ng/mL であった。Day17 の C_{max} の平均値は、それぞれ 13.9 ng/mL、25.5 ng/mL 及び 52.8 ng/mL であった。

Day1 の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の平均値は、TK-023 13.75 mg、27.5 mg 及び 55 mg で、それぞれ 37.5 ng·h/mL、41.2 ng·h/mL 及び 84.6 ng·h/mL であった。Day17 の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の平均値は、それぞれ 304.3 ng·h/mL、557.5 ng·h/mL 及び 1153.5 ng·h/mL であった。

初回貼付（Day1）時と定常状態（Day17）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値は、定常状態では初回貼付に比べ、それぞれ約 6～8 倍及び約 11～16 倍であった。

表 2.7.2.2.2-1　用量別の薬物動態パラメーターの要約（TK-023-0110 試験）

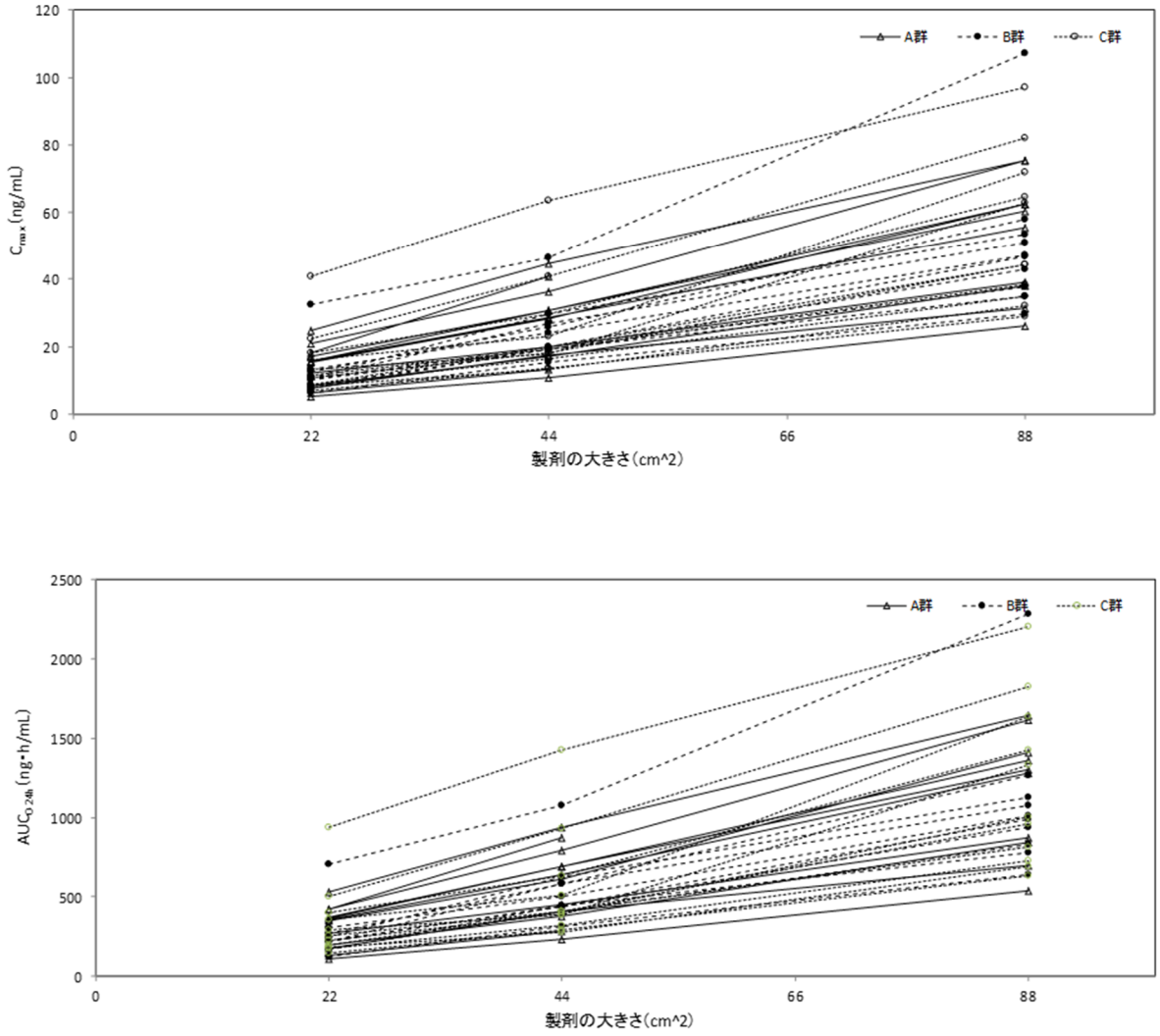
製剤の含有量	貼付時期	例数	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
TK-023 13.75 mg	Day1	33	2.545（2.143）	37.46（40.68）	24.00（24.0、24.0）	－
	Day17	33	13.867（7.676）	304.33（173.99）	24.00（0.0、24.0）	87.81（19.04）
TK-023 27.5 mg	Day1	33	3.592（2.519）	41.24（40.08）	24.00（24.0、24.0）	－
	Day17	33	25.464（11.580）	557.48（262.43）	24.00（0.0、24.0）	81.54（22.50）
TK-023 55 mg	Day1	31	7.944（4.023）	84.64（52.38）	24.00（24.0、24.0）	－
	Day17	31	52.819（20.112）	1153.49（446.92）	24.00（0.0、24.0）	75.86（17.89）

C_{max}、$AUC_{0\text{-}24\,h}$ 及び $t_{1/2}$ は平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値、最大値）

［5.3.3.1.1 表 11.4-2 を改変］

投与量（製剤の大きさ）との C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の関係を図 2.7.2.2.2-3 に示した。

Day17 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の線形性をパワーモデル［$Y = AX^{\beta}$、対数変換後の回帰式：$\log(Y) = \log(A) + \beta\log(X)$］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、TK-023 の 17 日間反復貼付の薬物動態は、13.75～55 mg の用量範囲で線形性が認められた。



投与量／製剤の大きさ（mg/cm^2）：13.75 mg/22 cm^2、27.5 mg/44 cm^2、55 mg/88 cm^2
上図：log（C_{max}） = -0.09 + 1.002 log（Dose）、β の推定値（95%信頼区間）1.002（0.9603～1.0428）
下図：log（$AUC_{0\text{-}24\,h}$） = 3.008 + 1.002 log（Dose）、β の推定値（95%信頼区間）1.002（0.9608～1.0428）

図 2.7.2.2.2-3　Day17 の投与量と薬物動態パラメーター（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$）の関係
（TK-023-0110 試験）

［5.3.3.1.1 図 11.4-2 及び図 11.4-3 を引用］

2.7.2.2.2.2　貼付部位検討試験（試験番号 TK-023-0111、資料番号 5.3.3.1.2、評価資料）

日本人健康高齢男性 64 例を対象に、TK-023 13.75 mg を背部、上腕部又は胸部に 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付時の薬物動態特性を 4 群 2 期クロスオーバー法により評価した。TK-023 13.75 mg は申請製剤 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で貼付した。

試験デザインを図 2.7.2.2.2-4 に示した。

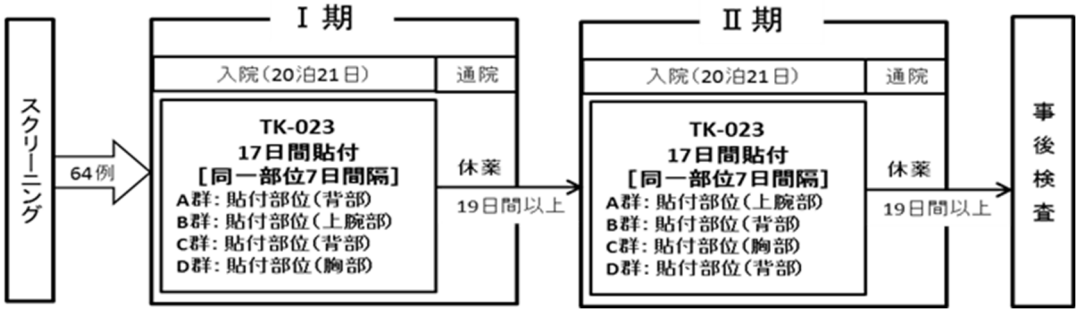
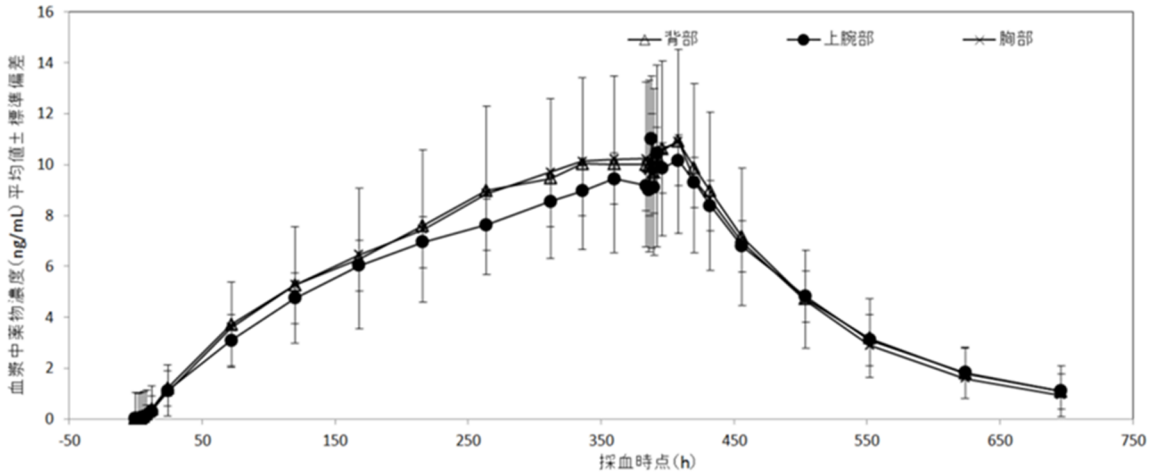


図 2.7.2.2.2-4 試験デザイン（TK-023-0111 試験）

［5.3.3.1.2 図 9.1-1 を引用］

貼付部位別の血漿中ドネペジル濃度の推移を図 2.7.2.2.2-5 に示した。

血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付（Day1）後、いずれの貼付部位でも 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。最終貼付（Day17）後、いずれの貼付部位でも 12～24 時間（中央値）で C_{max} に達し、最終剥離後、$t_{1/2}$ は 88～92 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推移は貼付部位間で類似していた。



背部：n = 63、上腕部：n = 31、胸部：n = 30

図 2.7.2.2.2-5 貼付部位別の血漿中ドネペジル濃度の推移（TK-023-0111 試験）

［5.3.3.1.2 図 11.4-1 を引用］

貼付部位別の薬物動態パラメーターの要約を表 2.7.2.2.2-2 に、Day17 における貼付部位間の薬物動態パラメーターの同等性の検討を表 2.7.2.2.2-3 に示した。

表 2.7.2.2.2-2　貼付部位別の薬物動態パラメーターの要約（TK-023-0111 試験）

貼付部位	貼付時期	例数	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	t_{max}（h）[a]	$t_{1/2}$（h）
背部	Day1	63	1.220（0.694）	11.35（9.69）	24.00（24.0、24.0）	－
	Day17	63	11.233（3.637）	251.02（82.24）	12.00（0.0、24.0）	87.55（15.73）
上腕部	Day1	31	1.115（0.692）	9.84（10.00）	24.00（24.0、24.0）	－
	Day17	31	12.585（9.199）	238.68（94.43）	12.00（4.0、24.0）	92.01（22.66）
胸部	Day1	30	1.056（0.914）	10.29（12.20）	24.00（24.0、24.0）	－
	Day17	30	11.237（4.770）	249.68（107.01）	24.00（0.0、24.0）	87.58（13.71）

C_{max}、$AUC_{0\text{-}24\,h}$及び$t_{1/2}$は平均値（標準偏差）、t_{max}は中央値（最小値、最大値）
a：Day1 の例数は、背部 61 例、上腕部 30 例、胸部 25 例

［5.3.3.1.2 表 11.4-2 を改変］

表 2.7.2.2.2-3　Day17 における貼付部位間の薬物動態パラメーターの同等性検討（TK-023-0111 試験）

貼付部位	パラメーター	貼付部位[a]（背部）	貼付部位[a]（上腕部又は胸部）	幾何平均値の比[b]	90%信頼区間	
					下限	上限
上腕部	C_{max}（ng/mL）	2.419	2.388	1.032	0.9568	1.1121
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	5.49	5.41	1.08	1.025	1.138
胸部	C_{max}（ng/mL）	2.377	2.343	1.034	0.9626	1.1115
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	5.48	5.44	1.04	0.965	1.120

a：最小二乗平均
b：背部／上腕部又は胸部

［5.3.3.1.2 表 11.4-3、表 11.4-4、表 11.4-5 及び表 11.4-6 を改変］

定常状態（Day17）における背部と上腕部の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 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、それぞれ 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（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号））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。

定常状態での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の個体間変動（変動係数）は、それぞれ背部で 32.4%及び 32.8%、上腕部で 73.1%及び 39.6%、胸部で 42.5%及び 42.9%であり、上腕部の C_{max} の個体間変動が他の部位と比べて高かった。

2.7.2.2.3　薬力学試験

2.7.2.2.3.1　反復投与試験（単回投与経口製剤との比較）（試験番号 E2022-J081-002、資料番号 5.3.4.1.1、参考資料）

日本人健康高齢男性 16 例を対象に、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠又はプラセボ錠を単回投与し、ドネペジル ■ mg 含有テープ剤又はプラセボテープ剤を 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した時の血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性の相関について評価した。

試験デザインを図 2.7.2.2.3-1 に示した。

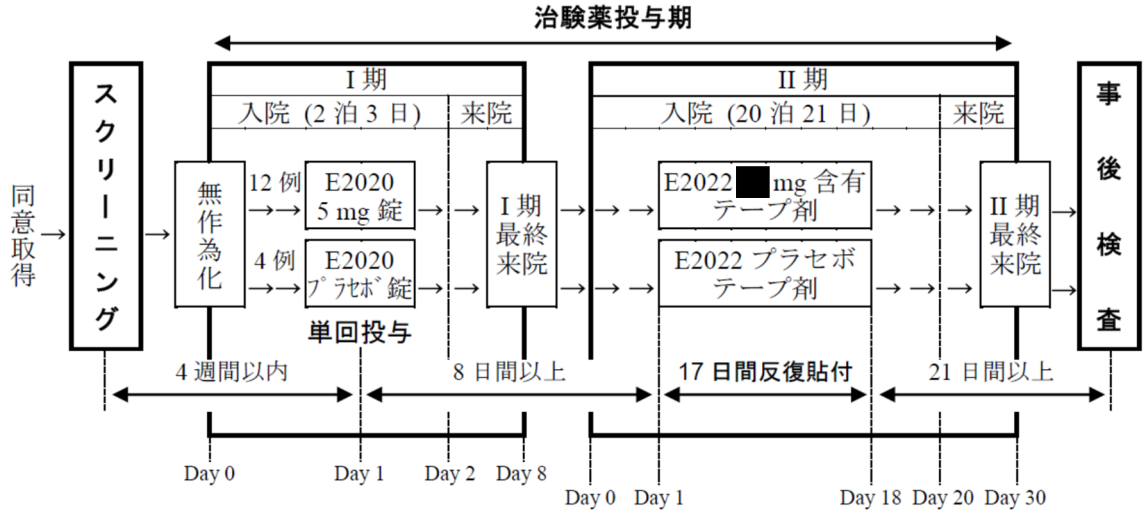


図 2.7.2.2.3-1　試験デザイン（E2022-J081-002 試験）

［5.3.4.1.1 図 1 を引用］

実薬群 12 例の赤血球中 AChE 阻害活性からノンコンパートメント解析により算出した薬力学パラメーターの要約を表 2.7.2.2.3-1 に示した。

ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与後の赤血球中 AChE 阻害活性は 3.0 時間（中央値）で E_{max} に達し、その後緩徐に減少した。また、薬力学パラメーターは E_{max} の平均値 ± 標準偏差が 42.1 ± 7.4%、$AUEC_{0\text{-}t}$ の平均値 ± 標準偏差が 3166.3 ± 1046.2%･h であった。

ドネペジル ■ mg 含有テープ剤反復貼付時における Day1 の赤血球中 AChE 阻害活性は 23.0 時間（中央値）で E_{max} に達し、その後緩徐に減少した。AUEC は Day1、Day7 及び Day17 の 3 点間で経時的に増加したが、Day17（貼付開始後 384 時間）には、赤血球中 AChE 阻害活性は定常状態に達していると考えられた。ドネペジル ■ mg 含有テープ剤反復貼付時における Day1 の E_{max} の平均値 ± 標準偏差は 23.5 ± 6.9%で、Day17 の $E_{ss,max}$ の平均値 ± 標準偏差は 60.3 ± 8.1%、$AUEC_{384\text{-}408\ h}$ の平均値 ± 標準偏差は 1393.0 ± 195.2%･h であった。

表 2.7.2.2.3-1　薬力学パラメーターの要約（E2022-J081-002 試験）

パラメーター	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠	ドネペジル ■ mg 含有テープ剤
n	12	12
E_{max}（%）	42.1（7.4）	23.5（6.9）
$E_{ss,max}$（%）	NA	60.3（8.1）
TE_{max}（h）	3.0（2.0、8.0）	23.0（23.0、23.0）
$TE_{ss,max}$（h）	NA	402.0（384.0、432.0）
$AUEC_{0\text{-}t}$（%・h）	3166.3（1046.2）	NA
$AUEC_{384\text{-}408}$（%・h）	NA	1393.0（195.2）
$E_{ss,av}$（%）	NA	58.0（8.1）

E_{max}、$E_{ss,max}$、$AUEC_{0\text{-}t}$、$AUEC_{384\text{-}408}$ 及び $E_{ss,av}$ は平均値（標準偏差）、TE_{max} 及び $TE_{ss,max}$ は中央値（最小値、最大値）
NA＝ 該当なし

［5.3.4.1.1 表 20 及び表 21 を改変］

血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性データから、E_{max} モデルにより、薬力学パラメーターを算出した。E_{max} モデルによって予測された薬力学パラメーターの要約を表 2.7.2.2.3-2 に、血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性の関係を図 2.7.2.2.3-2 に示した。

E_{max} モデルによって予測された薬力学パラメーターは、E_{max} が 89.8%、EC_{50} が 7.6 ng/mL であった。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 ■ mg 含有テープ剤反復貼付時のプロットは、ほぼ同様の分布を示した。

表 2.7.2.2.3-2　E_{max} モデルによって予測された薬力学パラメーターの要約
（E2022-J081-002 試験）

薬力学パラメーター	予測値
E_{max}（%）	89.8
EC_{50}（ng/mL）	7.55

［5.3.4.1.1 表 22 を引用］

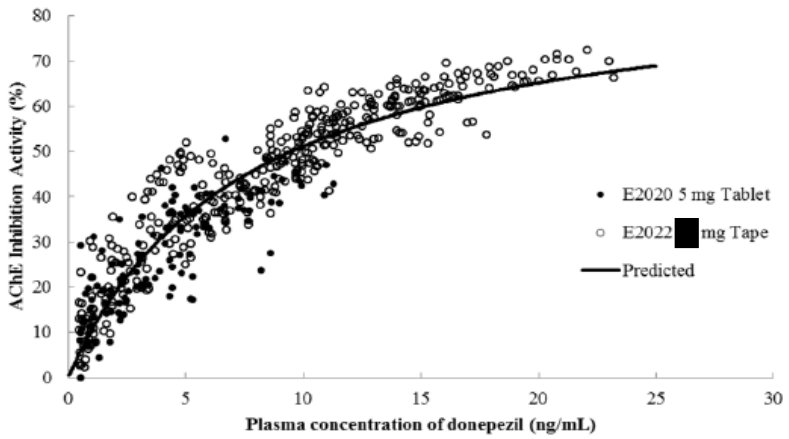


図 2.7.2.2.3-2　血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性の関係
（E2022-J081-002 試験）

［5.3.4.1.1 図 11 を引用］

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

2.7.2.3.1.1　皮膚における薬物動態プロファイル

TK-023 の薬物動態プロファイルについて、相対 BA 試験（TK-023-0109、2.7.6.2.1）及び線形性試験（TK-023-0110、2.7.6.2.2）において、日本人健康高齢男性を対象とした試験製剤（TK-023-14-D）、申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）及び経口製剤の薬物動態を比較した。初回投与時の試験製剤、申請製剤及び経口製剤の薬物動態パラメーターを表 2.7.2.3.1-1 に示した。

経口製剤（ドネペジル塩酸塩 3 mg 錠）の初回投与後の吸収は速やかで、t_{max}（中央値）は 4.0 時間、C_{max}、$AUC_{0\text{-}24\,h}$、及び $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ、2.9 ng/mL、43.0 ng·h/mL 及び 25.7 時間であった。TK-023 の初回貼付後の吸収は緩やかで、すべての製剤の t_{max} は 24.0～24.1 時間（中央値）であり、

C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$の平均値はドネペジル含有量27.5 mgで、3.4～3.6 ng/mL及び34.2～41.2 ng·h/mL、ドネペジル含有量55.0 mgで7.9 ng/mL及び84.6 ng·h/mLで製剤のドネペジル含有量に比例して増加した。

表 2.7.2.3.1-1 初回投与時の試験製剤、申請製剤及び経口製剤の薬物動態パラメーター（TK-023-0109試験及びTK-023-0110試験）

製剤	製剤名[a]	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）	試験番号
経口製剤	ドネペジル塩酸塩3 mg錠	3	11[b]	2.895	43.03	4.00	25.70	TK-023-0109
試験製剤	TK-023-14-D	27.5	12	3.421	34.18	24.08	－	
申請製剤	TK-023 27.5 mg	27.5	33	3.592	41.24	24.00	－	TK-023-0110
	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
a：経口製剤はドネペジル塩酸塩3 mg、7日間→5 mg、14日間の漸増、TK-023-14-Dはドネペジル含有量27.5 mg、固定用シート一体型
b：$t_{1/2}$は10例

［5.3.1.2.1表11.4.1.1-1及び5.3.3.1.1表11.4-2を改変］

定常状態の試験製剤、申請製剤及び経口製剤の薬物動態パラメーターを表 2.7.2.3.1-2に示した。

経口製剤（ドネペジル塩酸塩5 mg錠）の定常状態（21日反復経口投与）のDay21の吸収は速やかで、t_{max}は3.0時間（中央値）、C_{max}、、$AUC_{0\text{-}24\,h}$及び$t_{1/2}$の平均値はそれぞれ、35.7 ng/mL、635.4 ng·h/mL及び73.8時間であった。TK-023の定常状態（17日反復貼付）での吸収は緩やかで、すべての製剤のt_{max}は24.0時間（中央値）であった。C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$の平均値はドネペジル含有量27.5 mgで、25.5～28.0 ng/mL及び557.5～605.0 ng·h/mL、ドネペジル含有量55.0 mgで52.8 ng/mL及び1153.5 ng·h/mLで製剤のドネペジル含有量に比例して増加した。$t_{1/2}$（平均値）は、すべての製剤で75.9～83.1時間で定常状態での経口製剤の$t_{1/2}$（平均値）と同様であった。

試験製剤、申請製剤及び経口製剤を反復投与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。経口製剤を3 mgから漸増反復（21日）投与した時の曝露量（C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$）について、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$は初回投与時で2.8 ng/mL及び42.5 ng·h/mL、定常状態時で34.4 ng/mL及び616.0 ng·h/mLであり、定常状態／初回投与の幾何平均値の比はC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$でそれぞれ、約12倍及び約14倍であった。

試験製剤（TK-023-14-D）の17日反復貼付での曝露量は、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$は初回投与時で3.0 ng/mL及び28.3 ng·h/mL、定常状態時で27.2 ng/mL及び590.3 ng·h/mLであり、定常状態／初回投与の幾何平均値の比はC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$でそれぞれ、約9倍及び約21倍であった。

申請製剤（TK-023 27.5 mg及び55 mg）の17日反復貼付での曝露量は、TK-023 27.5 mgでC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$は初回投与時で3.1 ng/mL及び31.1 ng·h/mL、定常状態時で23.4 ng/mL及び508.1 ng·h/mLであり、TK-023 55 mgでC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$は初回投与時で7.0 ng/mL及び71.5 ng·h/mL、定常状態時で49.5 ng/mL及び1077.0 ng·h/mLであった。定常状態／初回投与の幾何平均値の比はTK-023 27.5 mg及び55 mgで、C_{max}で約8倍及び約7倍、$AUC_{0\text{-}24\,h}$で約16倍及び約15倍であり、投与量にかかわらず同様であった。

表 2.7.2.3.1-2　定常状態の試験製剤、申請製剤及び経口製剤の薬物動態パラメーター
（TK-023-0109 試験及び TK-023-0110 試験）

製剤	製剤名 [a]	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）	試験番号
経口製剤	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠	5	11	35.72	635.4	3.00	73.78	TK-023-0109
試験製剤	TK-023-14-D	27.5	12	27.97	605.0	24.00	83.11	
申請製剤	TK-023 27.5 mg	27.5	33	25.46	557.5	24.00	81.54	TK-023-0110
	TK-023 55 mg	55.0	31	52.82	1153.5	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
a：経口製剤はドネペジル塩酸塩 3 mg、7 日間→5 mg、14 日間の漸増、TK-023-14-D はドネペジル含有量 27.5 mg、固定用シート一体型

［5.3.1.2.1 表 11.4.1.1-1 及び 5.3.3.1.1 表 11.4-2 を改変］

2.7.2.3.2　分布

2.7.2.3.2.1　髄液への移行性

米国でのドネペジル塩酸塩 5 mg 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 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へ項 3 参照）。

2.7.2.3.2.2　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、投与後 3 時間及び 8 時間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へ項 2 及びへ項 3 参照）。

2.7.2.3.3　代謝及び排泄

2.7.2.3.3.1　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へ項総括参照）。

2.7.2.3.3.2　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 [2)、3)]。

2.7.2.3.3.3 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へ項 3 参照）。

2.7.2.3.4 用量比例性

日本人健康高齢男性を対象に、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）。

2.7.2.3.5 薬物動態に影響を与える内因性要因及び外因性要因

2.7.2.3.5.1 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へ項 3 参照）。

2.7.2.3.5.2 肝機能障害

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）。

2.7.2.3.5.3 腎機能障害

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）。

2.7.2.3.5.4 貼付部位

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、2.7.6.2.3）で、貼付部位別（背部、上腕部及び胸部）の試験製剤（TK-023 13.75 mg）の定常状態（Day17）での薬物動態パラメーターを比較し、貼付部位の影響を検討した。貼付部位別の試験製剤の定常状態での薬物動態パラメーターを表 2.7.2.3.5-1 に示した。

定常状態の試験製剤の薬物動態パラメーターに貼付部位間で差はなく、背部を基準とした C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）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）。試験製剤の貼付部位間で薬物動態に差がないこと、TK-023 は 13.75 mg～55 mg において用量線形性が確認されていること（2.7.2.2.2.1）から、申請製剤においても、貼付部位間で薬物動態に差はないと推測された。

表 2.7.2.3.5-1 貼付部位別の試験製剤の定常状態での薬物動態

（TK-023-0111 試験）

製剤	製剤名 [a]	貼付部位	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24\,h}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	試験番号
試験製剤	TK-023 13.75 mg	背部	63	11.233	251.02	12.00	87.55	TK-023-0111
	TK-023 13.75 mg	上腕部	31	12.585	238.68	12.00	92.01	
	TK-023 13.75 mg	胸部	30	11.237	249.68	24.00	87.58	

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

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。

［5.3.3.1.2 表 11.4-2 を改変］

2.7.2.3.5.5 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ヘ項 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みられなかった（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 参照）。

2.7.2.3.5.6 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（試験番号 TK-023-IVH-01、資料番号 5.3.2.3.3）を実施した結果、薬物透過性に関して、累積透過量を表 2.7.2.3.5-2 及び図 2.7.2.3.5-1、透過速度を表 2.7.2.3.5-3 及び図 2.7.2.3.5-2 に示した。

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 を算出した結果を表 2.7.2.3.5-4 に示した。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。

表 2.7.2.3.5-2　ヒト摘出皮膚表面加温、非加温時の *in vitro* 薬物透過試験における累積透過量の比較（μg/cm^2）

試験温度	セル No.	時間（hr）					
		4	8	12	16	20	24
32℃	A-1	1.2	7.8	17.9	29.9	40.8	53.2
	A-2	BLQ[a]	5.0	15.6	28.6	42.3	55.1
	A-3	1.8	12.2	28.9	47.0	66.9	83.4
	A-4	1.0	7.1	18.1	31.2	45.4	61.1
	A-5	2.8	15.9	35.7	57.8	80.0	100.9
	A-6	3.2	14.3	28.3	43.1	57.7	71.4
	平均値	1.7	10.4	24.1	39.6	55.5	70.9
	標準偏差	1.2	4.4	8.0	11.7	15.7	18.5
42℃	B-1	5.3	27.0	53.1	78.8	102.9	125.5
	B-2	1.4	13.5	34.8	59.6	85.2	108.6
	B-3	10.8	39.7	72.6	104.9	135.0	161.5
	B-4	3.6	18.1	38.5	60.8	82.8	103.0
	B-5	15.1	48.2	83.5	114.2	141.5	165.7
	B-6	5.7	25.5	49.3	72.9	94.9	116.2
	平均値	7.0	28.7	55.3	81.9	107.1	130.1
	標準偏差	5.1	13.1	19.2	22.8	25.3	27.1

a：定量限界未満（定量限界は 0.9 μg/cm^2）

［5.3.2.3.3 表 1 を改変］

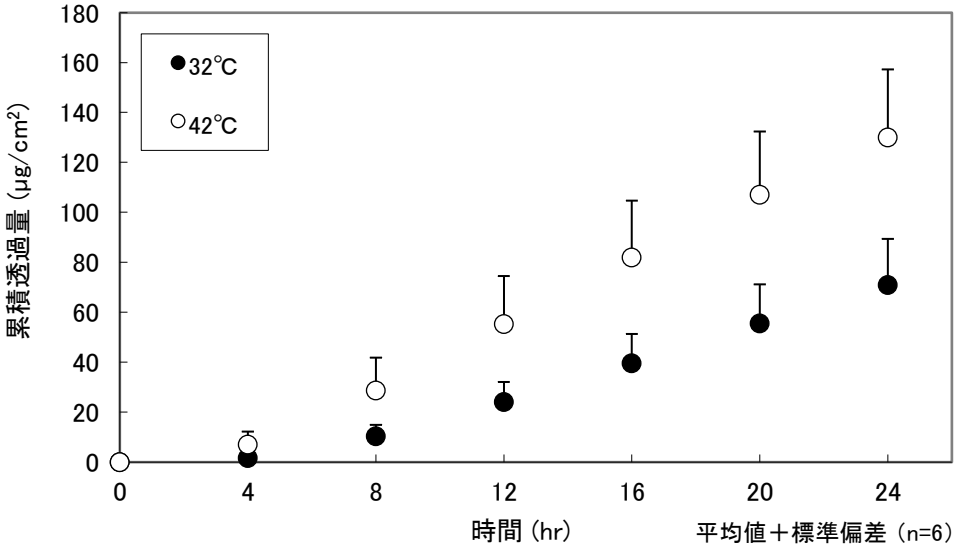


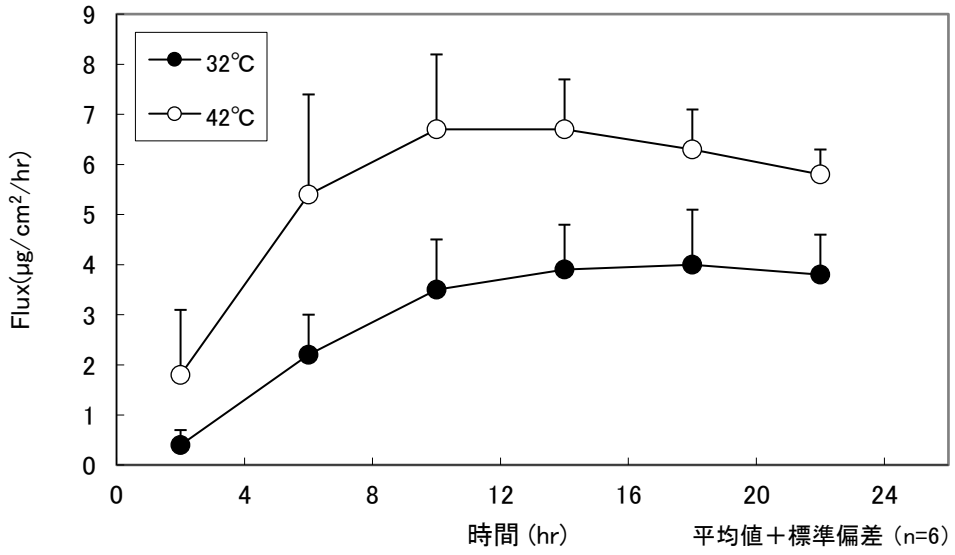
図 2.7.2.3.5-1 ヒト摘出皮膚表面加温、非加温時の *in vitro* 薬物透過試験における累積透過量の比較（μg/cm²）

［5.3.2.3.3 図 1 を引用］

表 2.7.2.3.5-3 ヒト摘出皮膚表面加温、非加温時の *in vitro* 薬物透過試験における透過速度の比較（μg/cm²/hr）

試験温度	セル No.	時間（hr）					
		2	6	10	14	18	22
32℃	A-1	0.3	1.7	2.5	3.0	2.7	3.1
	A-2	0.0	1.3	2.7	3.3	3.4	3.2
	A-3	0.5	2.6	4.2	4.5	5.0	4.1
	A-4	0.3	1.5	2.8	3.3	3.6	3.9
	A-5	0.7	3.3	5.0	5.5	5.6	5.2
	A-6	0.8	2.8	3.5	3.7	3.7	3.4
	平均値	0.4	2.2	3.5	3.9	4.0	3.8
	標準偏差	0.3	0.8	1.0	0.9	1.1	0.8
42℃	B-1	1.3	5.4	6.5	6.4	6.0	5.7
	B-2	0.4	3.0	5.3	6.2	6.4	5.9
	B-3	2.7	7.2	8.2	8.1	7.5	6.6
	B-4	0.9	3.6	5.1	5.6	5.5	5.1
	B-5	3.8	8.3	8.8	7.7	6.8	6.1
	B-6	1.4	5.0	6.0	5.9	5.5	5.3
	平均値	1.8	5.4	6.7	6.7	6.3	5.8
	標準偏差	1.3	2.0	1.5	1.0	0.8	0.5

［5.3.2.3.3 表 2 を引用］



Flux = 透過速度

図 2.7.2.3.5-2 ヒト摘出皮膚表面加温、非加温時の *in vitro* 薬物透過試験における透過速度の比較（μg/cm²/hr）

［5.3.2.3.3 図 2 を改変］

表 2.7.2.3.5-4 ヒト摘出皮膚表面加温、非加温時の血漿中薬物濃度の推定

製剤	パラメーター	非加温時	加温時
TK-023 27.5 mg	C_{max}（ng/ml）	22.9	24.6
	AUC[a]（ng·h/mL）	6.21×10^3	6.43×10^3
TK-023 55 mg	C_{max}（ng/ml）	45.9	49.2
	AUC[a]（ng·h/mL）	12.4×10^3	12.8×10^3

a：加温開始（42℃ 12 時間加温）から加温時と非加温時の血漿中薬物濃度の差が 1%である時点（加温開始から約 277 時間後）までを AUC とし、算出した。

［5.3.3.5.1 表 4-4 を改変］

2.7.2.3.6 薬力学

2.7.2.3.6.1 血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性

日本人健康高齢男性を対象に、経口製剤（単回）とドネペジル ■ mg 含有テープ剤（反復）を投与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、経口製剤単回投与時のプロットとドネペジル ■ mg 含有テープ剤反復貼付時のプロットがほぼ同様の分布を示したことにより、血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 活性に相関が見られることを確認した。(2.7.2.2.3.1 参照)。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 心血管作用

TK-023 は体循環血中に到達後の薬物動態はドネペジル塩酸塩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。

ドネペジル塩酸塩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。

ドネペジル塩酸塩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] 日までに医薬品医療機器総合機構に報告された 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。

しかしながらドネペジル塩酸塩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。

また、TK-023 の QTc 延長のリスクについて、日本人健康高齢男性を対象とした第 I 相試験（TK-023-0109、2.7.6.2.1、TK-023-0110、2.7.6.2.2 及び TK-023-0111、2.7.6.2.3）及び日本人 AD 患者を対象とした第 III 相試験（TK-023-0301、2.7.6.2.5 及び TK-023-0302、2.7.6.2.6）の安全性の結果を 2.7.4 に記載した。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の概要

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験の概要

試験番号（実施国）	試験の目的	試験のデザイン	治験薬、投与量、投与期間、投与経路（貼付部位）	被験者の種類 PK 評価数/登録数 平均年齢（範囲）	最終投与時のパラメーターの平均値（変動係数）[a]				幾何平均値の比（90%信頼区間）		資料番号 資料区分
					C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24\ h}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}24\ h}$	
TK-023-0110（日本）	線形性試験	非盲検、クロスオーバー	TK-023（テープ剤）、13.75 mg、17 日、経皮（背部）	健康高齢男性 33/36 71.9 歳（65～84）[b]	12.317 (55.36)	268.10 (57.17)	24.00 (39.03)	87.81 (21.69)	NA	NA	5.3.3.1.1 評価資料
			TK-023（テープ剤）、27.5 mg、17 日、経皮（背部）	健康高齢男性 33/36 71.9 歳（65～84）[b]	23.354 (45.48)	508.11 (47.07)	24.00 (37.31)	81.54 (27.59)	NA	NA	
			TK-023（テープ剤）、55 mg、17 日、経皮（背部）	健康高齢男性 31/36 71.9 歳（65～84）[b]	49.452 (38.08)	1077.02 (38.74)	24.00 (20.82)	75.86 (23.59)	NA	NA	
TK-023-0111（日本）	貼付部位検討試験	非盲検、クロスオーバー	TK-023（テープ剤）、13.75 mg、17 日、経皮（背部）	健康高齢男性 63/64 71.4 歳（65～83）[b]	10.731 (32.37)	239.78 (32.76)	12.00 (52.36)	87.55 (17.97)	NA	NA	5.3.3.1.2 評価資料
			TK-023（テープ剤）、13.75 mg、17 日、経皮（上腕部）	健康高齢男性 31/32 71.4 歳（65～83）[b]	10.935 (73.10)	224.88 (39.56)	12.00 (56.36)	92.01 (24.62)	1.032[c]	1.08[c]	
			TK-023（テープ剤）、13.75 mg、17 日、経皮（胸部）	健康高齢男性 30/32 71.4 歳（65～83）[b]	10.361 (42.45)	230.16 (42.86)	24.00 (51.78)	87.58 (15.66)	1.034[c]	1.04[c]	

NA＝ 該当なし

a：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ h}$ は幾何平均値を、t_{max} は中央値を、$t_{1/2}$ は平均値を示す。

b：試験の全被験者

c：背部／上腕部又は胸部

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 6
2.7.3.1.2 試験デザイン及び方法 7
2.7.3.1.3 症例数 11
2.7.3.1.4 対象患者の選択 11
2.7.3.1.4.1 選択基準 11
2.7.3.1.4.2 除外基準 13
2.7.3.1.4.3 併用薬及び併用療法 14
2.7.3.1.5 有効性評価項目 16
2.7.3.1.5.1 主要評価項目及び副次評価項目 16
2.7.3.1.5.2 有効性評価項目の設定根拠及び評価方法 17
2.7.3.1.5.3 評価スケールの概要 18
2.7.3.1.6 有効性データの解析 19
2.7.3.1.6.1 有効性解析対象集団 19
2.7.3.1.6.2 解析方法 20
2.7.3.1.6.3 部分集団解析 21
2.7.3.1.6.4 新型コロナウイルス感染症の影響下での対応に関する解析 22
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1 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） 24
2.7.3.2.2 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） 25
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.3.3.1 試験対象集団 26
2.7.3.3.1.1 患者の内訳 26
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びその他の基準値 32
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 39
2.7.3.3.2.1 主要評価項目（TK-023-0301 試験） 39
2.7.3.3.2.2 副次評価項目 45
2.7.3.3.2.3 新型コロナウイルス感染症拡大と試験の関連に関する解析 82
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 86
2.7.3.3.3.1 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） 86
2.7.3.3.3.2 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） 93
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 103

2.7.3.4.1 用法・用量 103
2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 103
2.7.3.4.3 ドネペジル塩酸塩錠からの切り替え 104
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 105
2.7.3.6 付録 105

用語及び略語一覧

略語	定義（英語）	定義（日本語）
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー型認知症
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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	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
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
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
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
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
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
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
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
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

製剤一覧

製剤名	製剤規格	製剤の種類
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
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-023-0301	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

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

TK-023 は、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤の経口製剤であるドネペジル塩酸塩（販売名：アリセプト®、以下、経口製剤）の体内における有効成分であるドネペジルフリー体を原薬として用いた 1 日 1 回 1 枚貼付型製剤として開発された。TK-023 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 含有する製剤面積の異なる 2 種類がある。TK-023 27.5 mg は定常状態において、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と $AUC_{0\text{-}24\,h}$ が生物学的に同等となるよう設計しており（TK-023-0109、2.7.6.2.1）、TK-023 27.5 mg 及び 55 mg は定常状態での用量間の線形性が確認されている（TK-023-0110、2.7.6.2.2 参照）。

経口製剤では、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と 10 mg 錠の用量間で線形性が認められており（1999 年 10 月 8 日承認時、経口製剤の承認申請資料概要へ項 3。以下「経口製剤初回承認申請資料」とする）、日本人アルツハイマー型認知症（AD）患者に対する有効性は、軽度及び中等度 AD 患者を対象としたドネペジル塩酸塩 5 mg 錠のプラセボに対する優越性が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）で検証されており、高度 AD 患者を対象としたドネペジル塩酸塩 10 mg 錠のプラセボに対する優越性がプラセボ対照比較試験（E2020-J081-231）で検証されている（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参照）。

TK-023 の臨床データパッケージについて、第 III 相試験の実施に係る[redacted]相談（[redacted]）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施、番号：#[redacted] 相談）（1.13.2.[redacted]）で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言を受け、[redacted]（2.5.1.2.2 参照）。

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おり、TK-023 27.5 mg とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠は定常状態での $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の同等性が確認されていること（2.7.1.2.2）、TK-023 27.5 mg 及び 55 mg は定常状態での用量間の線形性が確認されていることから（2.7.2.2.2.1）、軽度及び中等度 AD 患者を対象としたドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する TK-023 27.5 mg の非劣性を検証することで、高度 AD 患者を対象とした非劣性試験を実施せずに、高度 AD 患者における TK-023 55 mg の有効性は推定可能と考えた。

そのため、TK-023 の日本人 AD 患者に対する有効性は、国内で実施した軽度及び中等度 AD を対象とした非劣性試験+継続投与試験（TK-023-0301、2.7.6.2.5）（以下、TK-023-0301 試験）の結果に基づき評価した。また、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た高度 AD を対象とした長期投与試験（TK-023-0302、2.7.6.2.6）（以下、TK-023-0302 試験）

での有効性評価についても併せて検討した。TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験の 2 つの第 III 相試験を有効性の評価資料とした。

有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.3.1.1-1、臨床的有効性及び安全性試験の要約を付録表 2.7.3.6-1 に、有効性試験の結果は付録表 2.7.3.6-2 及び付録表 2.7.3.6-3 に示した。

表 2.7.3.1.1-1　有効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	有効性解析対象例	資料番号 試料区分
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

2.7.3.1.2　試験デザイン及び方法

（1）　TK-023-0301 試験

軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験のデザインを図 2.7.3.1.2-1 に示した。

TK-023-0301 試験は、単盲検の観察期、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。24 週間の二重盲検期ではドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する TK-023 27.5 mg の非劣性を検証し、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。

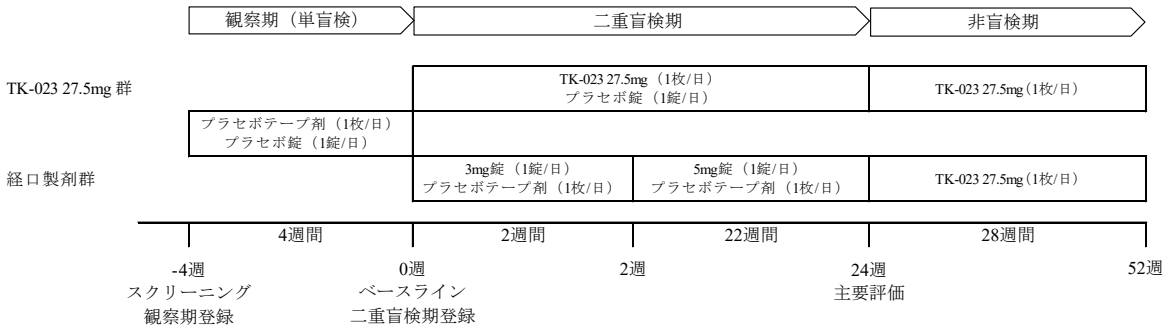


図 2.7.3.1.2-1　試験デザイン（TK-023-0301 試験）

［5.3.5.1.1 図 9.1-1 を引用］

TK-023 は既承認のドネペジル塩酸塩錠の体内の有効成分であるドネペジルフリー体を有効成分と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 $AUC_{0\text{-}24\,h}$ がドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と同等であることを踏まえ、TK-023-0301 試験の二重盲検期は、対照薬であるドネペジル塩酸塩 5 mg 錠のプラセボに対する優越性が検証された E2020-J081-161 試験のデザインと同様になるように設定し、非劣性を検証することとした。ただし、TK-023-0301 試験ではコリンエステラーゼ阻害剤（ChEI）の治療歴を有する患者（以下、ChEI 前治療ありの患者）の組入れを可能とした。

E2020-J081-161 試験では AD に対する治療薬が存在しなかったため ChEI 前治療なしの患者が対象であったが、TK-023-0301 試験の計画時点では AD の認知機能症状には早期に ChEI 及び NMDA 受容体拮抗薬の使用が認知症疾患診療ガイドライン 2017[1)]より推奨されている医療状況の変化を踏まえ、ChEI 前治療ありの患者を組み入れることとした。ただし、ChEI 前治療の有無による TK-023 の有効性及び安全性の傾向を確認するため、ChEI 前治療なしの患者の組み入れ例数については、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日薬食審査発第 0928010 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）6.（2）方法 2 を参考にしたシミュレーションを行った。ChEI 前治療なしの症例が ChEI 前治療ありの症例と同様の傾向を示す確率を 80%以上とし、シミュレーションにより算出した結果、症例全体の 10%である 32 例（16 例/群）であった。また、ドネペジル塩酸塩の主な副作用である胃腸障害（発現率 3.73%）を 80%以上の確率で 1 例以上確認できると推定される必要例数が 1 群 43 例となったため、ChEI 前治療なしの患者を 1 群 43 例以上組み入れることとし、TK-023 27.5 mg 及びドネペジル塩酸塩 5 mg 錠への割付けは、ChEI 前治療の有無を層別因子として各群に 1：1 の割合で無作為に割付けた。

また、ChEI 前治療ありの患者を組み入れることから、治験薬の評価を正確に行うためスクリーニング後に単盲検で 4 週間の wash out を観察期として設定した。

TK-023-0301 試験の用法・用量及び投与期間を表 2.7.3.1.2-1 に示した。

表 2.7.3.1.2-1　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">プラセボテープ剤、
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
プラセボテープ剤、
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
プラセボテープ剤、
1 日 1 回 1 枚、経皮投与（背部）</td></tr>
</table>

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（単盲検）及び二重盲検期は被験薬と識別不能なプラセボテープ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テープ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テープ剤及びドネペジル塩酸塩 5 mg 錠（最初の 2 週間は 3 mg 錠）を経皮及び経口投与した。28 週間の非盲検期は TK-023 27.5 mg を経皮投与した。

TK-023 の用法・用量は、経口製剤とのバイオアベイラビリティ（BA）を確認した相対 BA 試験（TK-023-0109）により、定常状態での $AUC_{0\text{-}24\,h}$ が対照薬のドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と同等であることが確認された TK-023 27.5 mg（ドネペジル 27.5 mg 含有）を用いた。また、相対 BA 試験（TK-023-0109）及び TK-023 13.75 mg、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）において、TK-023 貼付後の血漿中ドネペジル濃度は緩徐に上昇したこと、消化器症状に関する忍容性はおおむね良好だったことから、漸増を経ずに経皮投与した。

TK-023 の貼付部位について、二重盲検期は検証的な試験のため同一部位での貼付とし、背部のみとした。非盲検期は、貼付部位の影響を検討した貼付部位検討試験（TK-023-0111、2.7.6.2.3）により、上腕部及び胸部の薬物動態は、背部と同等であり、安全性についても臨床上問題となる大きな違いがないことが確認されたことから、背部に加え上腕部及び胸部にも貼付を可能とした。

対照薬の用法・用量は、ドネペジル塩酸塩錠の添付文書の用法・用量に従い 1 日 1 回 3 mg から開始し、2 週間後に 5 mg に増量した。

投与時期は、ドネペジル塩酸塩の体内動態は食事の影響を受けないこと（経口製剤初回承認申請資料ヘ項 3）、TK-023 は初回通過効果を受けないことから、TK-023 及びドネペジル塩酸塩錠ともに、被験者のコンプライアンスを配慮し、各被験者の生活スタイルに合わせて起床後から就寝前までの間で可能な限り同時刻とした。

（2） TK-023-0302 試験

高度 AD を対象とした TK-023-0302 試験のデザインを図 2.7.3.1.2-2 に示した。

TK-023-0302 試験はドネペジル塩酸塩 10 mg 錠を 3 箇月以上服薬している高度 AD 患者を対象とした非盲検試験であり、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 を経皮投与する 52 週間の貼付期より構成される。ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠から漸増を経ずに切り替えて TK-023 55 mg を 52 週間貼付した際の安全性及び有効性を検討した。

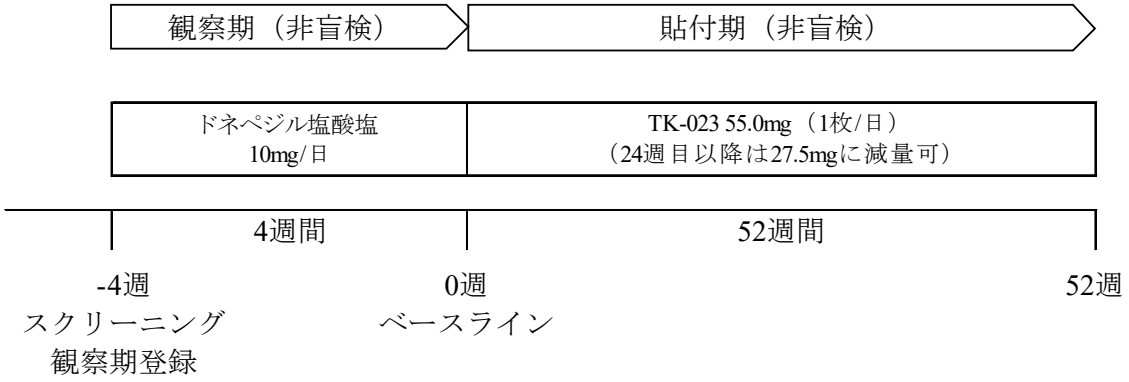


図 2.7.3.1.2-2　試験デザイン（TK-023-0302 試験）

［5.3.5.2.1 図 9.1-1 を引用］

TK-023-0302 試験の試験デザインは「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号厚生省薬務局審査課長通知）を参考に、TK-023 の長期貼付における安全性と有効性の評価が可能な期間として 52 週間を設定し、実薬のみを用いた非盲検試験とした。

また、TK-023 の漸増投与による安全性についてはドネペジル塩酸塩錠で十分な使用実績が積まれていること、ドネペジル塩酸塩 10 mg/日を 3 箇月以上服薬している患者を対象としていることから経口製剤から漸増投与を経ず TK-023 への切り替えによる安全性及び有効性を検討することとした。

TK-023-0302 試験での用法・用量及び投与期間を表 2.7.3.1.2-2 に示した。

表 2.7.3.1.2-2　試験の用法・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。

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。

TK-023 の用法・用量は、線形性試験（TK-023-0110）により、TK-023 27.5 mg との用量線形性が確認され、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠と同等の曝露量が得られると考えられる TK-023 55 mg（ドネペジル 55.0 mg 含有）を用いた。

貼付部位検討試験（TK-023-0111）より、上腕部及び胸部の薬物動態は、背部と同等であり、安全性についても臨床上問題となる大きな違いがないことが確認されたことから、貼付期の貼付部位は上腕部、胸部又は背部とした。

また、貼付期 24 週目より後は、ドネペジル塩酸塩の服薬方法に準じ 27.5 mg に減量することを可能とした。3 週間以内の休薬の場合には、休薬理由及び休薬期間を考慮し、医師が再開用量、漸増の有無、漸増期間等を決定することとした。また、3 週間を超えて休薬した場合には投与を再開しないこととした。

投与時期は、ドネペジル塩酸塩の体内動態には食事の影響を受けないこと（経口製剤初回承認申請資料ヘ項 3)、TK-023 は初回通過効果を受けないことから、TK-023 及びドネペジル塩酸塩錠ともに、被験者のコンプライアンスを配慮し、各被験者の生活スタイルに合わせて起床後から就寝前までの間で可能な限り同時刻とした。

2.7.3.1.3 症例数

（1） TK-023-0301 試験

TK-023-0301 試験は、ベースラインの ADAS-Jcog 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 とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の最小二乗平均値の差（TK-023 27.5 mg-ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠）の点推定値、標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出し、信頼区間の上限が予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 はドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対して非劣性であると判定することとした。経口製剤で実施された軽度及び中等度 AD を対象とした試験より標準偏差を 6.0、TK-023 27.5 mg とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の有効性に差はないと想定し、群間差を 0 と仮定し、非劣性が 80%以上の検出力で検証される必要症例数を算出したところ 1 群 124 例であった。24%の中止・脱落を考慮し、症例数を 1 群 164 例（計 328 例）に設定した。

ChEI 前治療なしの症例の組入れ例数については、「国際共同治験に関する基本的な考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日薬食審査発第 0928010 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）6.（2）方法 2 を参考にしたシミュレーションを行った。ChEI 前治療なしの症例が ChEI 前治療ありの症例と同様の傾向を示す確率を 80%以上とし、シミュレーションにより算出した結果、症例全体の 10%である 32 例（16 例/群）とした。

また、ドネペジル塩酸塩の主な副作用である胃腸障害の発現率は 3.73%であり、80%以上の確率で 1 例以上確認するために必要な例数は 1 群あたり 43 例となった。

これらの有効性及び安全性を適切に評価可能な例数として、ChEI 前治療なしの患者を 1 群 43 例以上組み入れることとした。

（2） TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験は TK-023 55 mg の 52 週貼付時の安全性を評価することが目的であるため、50 例の長期投与データ（52 週）を収集するために、中止・脱落率を考慮して目標症例数を 70 例に設定した。

2.7.3.1.4 対象患者の選択

2.7.3.1.4.1 選択基準

（1） TK-023-0301 試験

TK-023-0301 試験はドネペジル塩酸塩 5 mg 錠を対照とした非劣性試験であることから、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠のプラセボに対する優越性が検証された E2020-J081-161 試験の選択基準と同様になるように設定した。TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の主な選択基準の比較を表 2.7.3.1.4-1 に示した。

表 2.7.3.1.4-1　軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の主な選択基準の比較

項目	TK-023-0301 試験 （実薬対照非劣性試験）	E2020-J081-161 試験 （プラセボ対照比較試験）
AD 診断	DSM-5 による AD の診断基準に適合する者 改訂版 Hachinski の脳虚血スコアで 4 点以下の者	DSM-IV による AD の診断基準に適合する者 Hachinski の脳虚血スコアで 4 点以下の者
MMSE	ベースライン時の MMSE スコアが 10～26 点の者	観察開始日の MMSE スコアが 10～26 点の者
全般的重症度	ベースライン時の ABC 認知症スケールが 71～100 の者	観察開始日及びベースライン時の CDR が 1 又は 2 の患者
ADAS-Jcog	ベースライン時の ADAS-Jcog のスコアが 15 点以上の者	観察開始日及びベースライン時の ADAS-Jcog のスコアが 15 点以上の者
症状	－	観察期間中の 4 週間の症状の変動が少ない者
年齢	同意取得時の年齢が 50 歳以上である者	－
前治療薬 [a]	ChEI を除き、過去に AD 治療薬の使用歴がない者	観察期間中の 4 週間はコリン賦活薬、抗コリン薬、脳循環改善薬、脳代謝改善薬、向精神薬、睡眠薬、抗パーキンソン薬及び非ステロイド性抗炎症薬の投与を受けてない者

a：除外基準より改変

TK-023-0301 試験の AD の診断は精神障害／疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）[2)]により AD と診断され、Hachinski の脳虚血スコア [3), 4)]で 4 点以下の患者とした。E2020-J081-161 試験では AD の診断は精神障害／疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（DSM-IV）[5)]で診断した。DSM-IV から DSM-5 への変更点は神経認知障害群という用語が新たに導入され、そのカテゴリーの中に認知症と軽度認知障害が分類されるようになったものであり、AD の診断として大きく変わるものではなかった。

疾患の重症度は、E2020-J081-161 試験と同様にミニメンタルステイト検査（MMSE）10～26 点、ABC 認知症スケール 71～100 点［臨床認知症尺度（CDR）の 1 又は 2 に相当 [6)]］かつ ADAS-Jcog のスコアが 15 点以上の患者を対象とした。

E2020-J081-161 試験では AD に対する治療薬が存在しなかったため ChEI 前治療なしの患者が対象であったが、TK-023-0301 試験では、AD の認知機能障害には早期に ChEI や NMDA 受容体拮抗薬の使用が認知症診療ガイドライン 2017[1)]より推奨されている医療状況の変化を鑑み、ChEI 前治療ありの患者を組み入れることに変更した。ChEI 前治療ありの患者の ADAS-Jcog のスコアは観察期間中の wash out により変動が生じることから「観察期間中の 4 週間の変動が少ない者」は選択基準から外した。

（2）　TK-023-0302 試験

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（以下、E2020-J081-231 試験）の対象集団と同様になるように選択基準を設定した。AD の診断は DSM-5 により AD と診断された患者とし、疾患の重症度は、E2020-J081-231 試験と同様に MMSE1～12 点、ABC 認知症スケール 13～85 点［CDR の 2 又は 3（FAST[7)]の 6 以上 [8)]）に相当 [9)]］の患者を対象とした。また、軽度及び中等度 AD と同様に医療状況の変化を鑑み、高度 AD 患

者はドネペジル塩酸塩及びメマンチン塩酸塩を使用している患者からの組入れが想定されることから、TK-023-0302 試験では安定して服薬している ChEI 前治療ありの患者を組み入れるためドネペジル塩酸塩 10 mg/日（剤形問わず）を 3 箇月以上服薬している者とした。メマンチン塩酸塩を服用している場合は、20 mg/日以下の同一用量で 3 箇月以上服薬している者とした。

2.7.3.1.4.2 除外基準

（1） TK-023-0301 試験

TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の主な除外基準の比較を表 2.7.3.1.4-2 に示した。

表 2.7.3.1.4-2 軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の主な除外基準の比較

項目	TK-023-0301 試験 （実薬対照非劣性試験）	E2020-J081-161 試験 （プラセボ対照比較試験）
AD 以外の認知機能又は認知機能評価に影響する疾患	統合失調症、単極性及び双極性うつ病、パーキンソン病、血管性認知症、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、レビー小体型認知症、正常圧水頭症、脳腫瘍、進行性核上性麻痺、脳卒中、硬膜下血腫、多発性硬化症、てんかん、精神遅滞、HIV 感染症、神経梅毒、残存欠損を伴う重大な頭部外傷又は脳の構造上の異常、血清ビタミン B_{12}、又は葉酸が異常値であり認知機能に影響していると診断される者、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、又は遊離サイロキシン（FT4）が異常値であり認知機能に影響していると診断される者	画像所見により認知症の原因と考えられる「限局性脳病変又は多発性梗塞」が認められる者、神経疾患（パーキンソニズム等）、明らかなうつ症状を有する者、意識障害を伴う頭部外傷の既往のある者
認知症の危険因子	コントロール不良の高血圧患者、コントロール不良の糖尿病患者、又は、観察期登録前 3 箇月以内に糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡、低血糖による入院歴を有する者	－
一般的な安全性	心疾患又は末梢血管疾患を合併し、観察期登録前 3 箇月間で病状が不安定である者、QT/QTc 間隔の著明な延長が認められる者、治験薬の吸収、分布、代謝に影響を及ぼす疾患を合併している者（例：炎症性腸疾患、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、肝疾患、重篤な乳糖不耐症）、消化管潰瘍、気管支喘息又は閉塞性肺疾患の合併がある者、悪性腫瘍の再発が懸念される既往又は合併がある者、授乳中、妊娠中あるいは妊娠している可能性のある者、薬物過敏症の既往のある者	重篤な肝・腎・心臓疾患、消化管潰瘍、悪性腫瘍を合併している者、授乳中、妊娠中あるいは妊娠している可能性のある者、薬物過敏症のある者
皮膚に対する安全性	貼付部位に活動性の皮膚病変や皮膚障害を合併している者（貼付剤の貼付部位周辺におけるアトピー性皮膚炎、皮膚の創傷、擦過傷、褥瘡等）、光線過敏症の既往がある者	－

AD 以外の認知症を除外するため AD 以外の認知機能又は認知機能評価に影響する中枢神経系疾患、又は全身性疾患を合併している患者、ビタミン B_{12} 欠乏症又は甲状腺機能低下症が認知機能に影響していると診断される患者は除外した。また、認知症の危険因子と考えられている高血圧症及び糖尿病を有する患者は除外した。

TK-023 が皮膚に適用する製剤であることから、貼付部位での接着性及び皮膚症状評価に影響

する可能性のある活動性の皮膚病変や皮膚障害を合併している患者（貼付剤の貼付部位周辺におけるアトピー性皮膚炎、皮膚の創傷、擦過傷、褥瘡等）は除外した。非臨床試験（モルモット）で皮膚光感作性が認められている（2.4.5）ことから光線過敏症を誘発するおそれがあることを考慮し、光線過敏症の既往がある患者は除外した。

その他、有効性評価への影響を除外するために、ChEI を除く AD 治療薬の使用歴がある患者及び有効性評価に影響する期間（観察期及び二重盲検期）に介護施設への入所を予定している患者は除外した。

（2） TK-023-0302 試験

TK-023-0301 試験と同様に、AD 以外の認知症を除外するため AD 以外の認知機能又は認知機能評価に影響する中枢神経系疾患、又は全身性疾患を合併している患者、ビタミン B_{12} 欠乏症又は甲状腺機能低下症が認知機能に影響していると診断される患者は除外した。また、認知症の危険因子と考えられている高血圧症及び糖尿病を有する患者は除外した。貼付部位での接着性及び皮膚症状評価に影響する可能性のある活動性の皮膚病変や皮膚障害を合併している患者及び光線過敏症の既往がある患者は除外した。

2.7.3.1.4.3　併用薬及び併用療法

（1） TK-023-0301 試験

TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の併用薬及び併用療法（リハビリテーション）に関する規定を表 2.7.3.1.4-3 に示した。

表 2.7.3.1.4-3　軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の併用薬及び併用療法の規定

項目	TK-023-0301 試験（実薬対照非劣性試験）		E2020-J081-161 試験（プラセボ対照比較試験）
	観察期・二重盲検期	非盲検期	
他の AD 治療薬	禁止	禁止	－
コリン賦活薬	用法・用量を変更しない	可能な限り用法・用量を変更しない	禁止
抗コリン薬	用法・用量を変更しない	可能な限り用法・用量を変更しない	禁止
脳循環改善薬（狭義；脳代謝作用をほとんどもたないもの）	用法・用量を変更しない	可能な限り用法・用量を変更しない	用法・用量を変更しない
脳代謝改善薬	用法・用量を変更しない	可能な限り用法・用量を変更しない	禁止
睡眠薬	頓用のみ	－	頓用のみ
向精神薬（強力精神安定剤、緩和精神安定剤、抗うつ剤）	用法・用量を変更しない	可能な限り用法・用量を変更しない	禁止
抗パーキンソン薬	用法・用量を変更しない	可能な限り用法・用量を変更しない	禁止
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）	－	－	頓用のみ

表 2.7.3.1.4-3　軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の併用薬及び併用療法の規定（続き）

項目	TK-023-0301 試験（実薬対照非劣性試験）		E2020-J081-161 試験（プラセボ対照比較試験）
	観察期・二重盲検期	非盲検期	
CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が強い（strong）薬剤 [a]	禁止	禁止	併用注意
CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が中程度（moderate）の薬剤 [b]	用法・用量を変更しない	可能な限り用法・用量を変更しない	併用注意
その他、認知機能に影響を与える薬剤（シロスタゾール、抑肝散）	用法・用量を変更しない	可能な限り用法・用量を変更しない	―
外用剤（クリーム、軟膏、ローション、パウダー等）	貼付箇所の使用は治験薬貼付 1 日以上前	貼付箇所の使用は治験薬貼付 1 日以上前	―
新たなリハビリテーション [c]	禁止	可能な限り禁止	禁止
リハビリテーションの内容変更 [c]	禁止	可能な限り禁止	禁止

a：strong:血中濃度における AUC の値を 5 倍以上増加させるか、クリアランスを 80%以上減少させる。
b：moderate:血中濃度における AUC の値を 2 倍以上増加させるか、クリアランスを 50～80%減少させる。
c：認知機能に影響がないリハビリテーションは規定から除いた。

TK-023-0301 試験では、被験者の安全性配慮及び適正に有効性を評価するため、他の AD 治療薬及びシトクロム P450（CYP）3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が強い（strong）薬剤を禁止した。コリン賦活薬、抗コリン薬、脳循環改善薬、脳代謝改善薬、向精神薬、抗パーキンソン薬、その他、認知機能に影響を与える薬剤及び CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が中程度（moderate）の薬剤は、有害事象の治療等のやむを得ない場合を除き観察期以前より使用している場合、用法・用量を変更せずに使用可能とした。その他、睡眠薬は指定された薬剤のみ頓用で使用可能（来院日の前日は可能な限り使用しない）とした。TK-023 が貼付剤であることから、外用剤（クリーム、軟膏、ローション、パウダー等）を治験薬の貼付箇所に使用する際には、治験薬の貼付は、外用剤の塗布後、1 日以上空けて行うこととした。

E2020-J081-161 試験では、脳循環改善薬は観察開始（投与 4 週間前）以前より使用している場合、用法・用量を変更せずに使用可能、睡眠薬は指定された薬剤のみ頓用で使用可能（来院日の前日は可能な限り使用しない）、非ステロイド性抗炎症薬は頓用でのみ使用可能とし、その他のコリン賦活薬、抗コリン薬、向精神薬、脳代謝改善薬、脳循環改善薬、抗パーキンソン薬は併用禁止であった。

TK-023-0301 試験及び E2020-J081-161 試験では、観察期以前にリハビリテーションを行っていない患者では新たな実施を禁止し、観察期以前よりリハビリテーションを行っている患者では内容を変更しないで継続することとした。なお、TK-023-0301 試験で禁止並びに制限するリハビリテーションは認知機能に影響のないものは除いた。

（2）　TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験では、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠からの切り替え患者を組み入れることから、他の AD 治療薬（観察期以前より 3 箇月以上併用しているメマンチン塩酸塩を除く）及び CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が強い（strong）薬剤を禁止した。コリン賦活薬、抗コリン薬、脳循環改善薬、脳代謝改善薬、向精神薬、抗パーキンソン薬、その他、認知機能に影響を与える

薬剤及びCYP3A阻害、誘導又はCYP2D6阻害作用が中程度（moderate）の薬剤は、有害事象の治療等のやむを得ない場合を除き観察期（投与 4 週間前）以前より使用している場合、可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とした。また、観察期以前より 3 箇月以上併用しているメマンチン塩酸塩は用量の増量は不可とし、減量後に増量する場合は、元の用量への再増量のみとした。TK-023 が貼付剤であることから、外用剤（クリーム、軟膏、ローション、パウダー等）を治験薬の貼付箇所に使用する際には、治験薬の貼付は、外用剤の塗布後、1 日以上空けて行うこととした。

観察期以前にリハビリテーション（認知機能に影響のないものは除く）を行っていない患者では新たな実施を可能な限り禁止し、観察期以前よりリハビリテーション（認知機能に影響のないものは除く）を行っている患者では可能な限り内容を変更しないで継続することとした。

2.7.3.1.5 有効性評価項目

2.7.3.1.5.1 主要評価項目及び副次評価項目

（1） TK-023-0301 試験

TK-023-0301 試験の有効性評価項目は以下とした。有効性評価項目の設定根拠及び評価方法、並びに各評価スケールの概要は、それぞれ 2.7.3.1.5.2 及び 2.7.3.1.5.3 に示した。

1） 非劣性試験（二重盲検期）

主要評価項目

- 二重盲検期 24 週時における ADAS-Jcog 及びベースラインからの変化量

副次評価項目

- 二重盲検期の各時点（4～12 週）における ADAS-Jcog 及びベースラインからの変化量
- 二重盲検期の各時点（4～24 週）における認知症機能障害尺度（DAD）及びベースラインからの変化量
- 二重盲検期の各時点（4～24 週）における ABC 認知症スケール及びベースラインからの変化量

2） 継続投与試験（非盲検期）

- 非盲検期の各時点（28～52 週）における ADAS-Jcog 及びベースライン及び 24 週時からの変化量
- 非盲検期の各時点（28～52 週）における ABC 認知症スケールの合計スコア（ドメインごとの合計及び 13 項目の合計）及び 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）及びそれぞれのベースラインと 24 週時からの変化量

（2） TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験の有効性評価項目は以下とした。有効性評価項目の設定根拠及び評価方法、並びに各評価スケールの概要は、それぞれ 2.7.3.1.5.2 及び 2.7.3.1.5.3 に示した。

TK-023-0302 試験の主目的は安全性の検討であり、有効性評価は主要評価項目、副次評価項目の区別はないため、本項では全て副次評価項目として取り扱うこととした。

- 観察期におけるスクリーニングからベースラインまでの MMSE スコアの変化量
- 貼付期 12、24、52 週時におけるベースラインからの MMSE スコアの変化量
- 観察期におけるスクリーニングからベースラインまでの ABC 認知症スケールの合計スコア（ドメインごとの合計及び 13 項目の合計）及び TDD の変化量
- 貼付期 12、24、52 週時におけるベースラインからの ABC 認知症スケールの合計スコア（ドメインごとの合計及び 13 項目の合計）及び TDD の変化量

2.7.3.1.5.2 有効性評価項目の設定根拠及び評価方法

（1） TK-023-0301 試験

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 [9]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 [10]より認知機能に加え、日常生活動作（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を実施し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 [11]。

ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠を対照とした非劣性試験である 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で、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[12]を主要評価項目とした。

E2020-J081-161 試験では全般臨床症状評価として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が、CIBIC Plus-J が介護サービスの利用状況により評価に影響のあることや CIBIC Plus-J そのものではなく改変されたものであることから、TK-023-0301 試験で同様の評価することは困難であると判断し、副次評価項目として、CIBIC Plus-J の下位尺度である ADL の評価として DAD[13]、全般臨床症状評価として ABC 認知症スケール [6]を設定した（2.5.4.2.4 参照）。

ADAS-Jcog の評価の均質化を図るため、適切な研修を受けた臨床心理士、言語聴覚士（言語療法士）が検査を実施し、有効性の主要評価期間であるベースライン～24 週（二重盲検期）まで同一の評価者が評価した。24 週以降（非盲検期）は可能な限り評価時期を通して同一の評価者が評価した。主要評価項目である ADAS-Jcog の評価は、バイアスを除く目的で臨床評価を行う医師から独立した臨床心理士又は言語聴覚士（言語療法士）が独立評価者として実施することとした。また、治験開始前に評価者に対して評価方法、設問の内容、評価上の注意点、評価の実技（ロールプレイング）に関する研修を行った。

DAD 及び ABC 認知症スケールは、適切な研修を受けた医師又は治験協力者［臨床心理士、言語聴覚士（言語療法士）、看護師等］が介護者と面接し評価した。有効性評価期間であるベースライン～24 週（二重盲検期）までは同一の評価者が同一の介護者から評価した。24 週以降（非盲検期）は可能な限り評価時期を通して同一の評価者が同一の介護者に対して評価することとした。

なお、新型コロナウイルス感染症の影響下の対応による有効性評価項目（ADAS-Jcog、DAD 及び ABC 認知症スケール）の評価方法の変更については、2.7.3.1.6.4 に示した。

（2） TK-023-0302 試験

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[14]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 TK-023-0301 試験で採用した ABC 認知症スケールを設定した。

MMSE は、適切な研修を受けた医師又は治験協力者［臨床心理士、言語聴覚士（言語療法士）、看護師等］が評価した。評価は可能な限り評価時期を通して同一の評価者が実施した。

ABC 認知症スケールは、適切な研修を受けた医師又は治験協力者［臨床心理士、言語聴覚士（言語療法士）、看護師等］が介護者と面接し評価した。可能な限り評価時期を通して同一の評価者が同一の介護者から評価することとした。

2.7.3.1.5.3 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 2.7.3.1.5-1 に示した。

表 2.7.3.1.5-1　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

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、認知症の周辺症状（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

2.7.3.1.6 有効性データの解析

2.7.3.1.6.1 有効性解析対象集団

（1） TK-023-0301 試験

TK-023-0301 試験の有効性の解析対象集団の定義を表 2.7.3.1.6-1 に示した。有効性の解析に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）を用いた。非劣性試験であることから、服薬遵守、併用禁止薬等の使用の有無などの有効性評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱のない被験者集団である PPS を用いた解析を主要な解析とし、併せて FAS を用いた解析により、結果の安定性を確認した。

表 2.7.3.1.6-1 TK-023-0301 試験の有効性の解析対象集団の定義

試験番号	解析対象集団	定義
TK-023-0301	FAS	二重盲検期に治験薬が投与・貼付され、評価可能な二重盲検期治験薬投与後の有効性データを 1 点以上有する被験者の集団
	PPS	FAS のうち治験実施計画書を十分に遵守した被験者の集団 症例検討の結果、以下の被験者は本解析対象集団から除外することとした。 ・選択・除外基準違反例 ・併用療法違反例* ・治験薬投与違反例* ・中止基準違反例 ・心理評価者変更例* ・オピオイド製剤使用症例** * BL、24 週／中止時の有効性評価に影響を与える違反のみ ** BL 若しくは 24 週のどちらか、又は BL・24 週共にオピオイド製剤を使用していた症例のみ（有効性評価に影響を与える違反のため）

BL＝ベースライン

（2） TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験の有効性の解析対象集団の定義を表 2.7.3.1.6-2 に示した。有効性の解析に FAS 及び PPS を用い、FAS を用いた解析を主要な解析とした。

表 2.7.3.1.6-2 TK-023-0302 試験の有効性の解析対象集団の定義

試験番号	解析対象集団	定義
TK-023-0302	FAS	観察期に観察期処方薬が投与され、評価可能な貼付期治験薬投与後の有効性データを 1 点以上有する被験者の集団
	PPS	FAS のうち、治験実施計画書を十分に遵守した被験者の集団 症例検討の結果、以下の被験者は本解析対象集団から除外することとした。 ・選択・除外基準違反例 ・併用療法違反例* ・治験薬投与違反例* ・中止基準違反例 * BL、24 週／中止時の有効性評価に著しい影響を与える違反のみ

BL＝ベースライン

2.7.3.1.6.2 解析方法

（1） TK-023-0301 試験

1） 主要評価項目

主解析：

PPS を対象として、ベースラインの ADAS-Jcog 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 群と経口製剤群の最小二乗平均値の差（TK-023 27.5 mg - 経口製剤）の点推定値、標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出し、信頼区間の上限が予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 群は経口製剤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 cace（OC）データを用いた。

副次解析：

- FAS を対象として、主解析と同様の解析を行い結果の安定性を検討した。
- FAS 及び PPS を対象として、Last Observation Carried Forward（LOCF）を用いて主解析と同様の解析を行い結果の安定性を検討した（感度分析）。
- FAS 及び PPS を対象として、反復測定混合効果モデル（MMRM）法（制限つき最尤法）により 24 週時の ADAS-Jcog 合計スコアのベースラインからの変化量の群間差を推定し、結果の安定性を検討した（感度分析）。解析モデルには、カテゴリカル変数の固定効果として治療群、時点及び治療群と時点の交互作用、連続変数の固定効果として ADAS-Jcog 合計スコアのベースライン値を共変量に含めた。
- FAS 及び PPS を対象として、24 週時の ADAS-Jcog の測定値及び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。
- ChEI 前治療なしの症例及び 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行った。

2） 副次評価項目

二重盲検期：

- FAS 及び PPS を対象として、ADAS-Jcog について、群ごと、時点ごとの要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。ベースラインからの変化量についても 24 週時を除き同様の解析を実施した。
- FAS 及び PPS を対象として、DAD について、群ごと、時点ごとの要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。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。
- FAS 及び PPS を対象として、ABC 認知症スケールについて、群ごと、時点ごとの合計スコア及び TDD の要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。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。

非盲検期：

- 群ごと、28 週以降の時点ごとの ADAS-Jcog のベースライン及び 24 週時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。

- ADAS-Jcog の 28 週以降の各時点で、群ごとの要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。
- 群ごと、28 週以降の時点ごとの ABC 認知症スケールの合計スコア（ドメインごとの合計及び 13 項目の合計）及び TDD のそれぞれのベースライン及び 24 週時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。
- ABC 認知症スケールの合計スコア（ドメインごとの合計及び 13 項目の合計）及び TDD の 28 週以降の各時点で、群ごとの要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。

（2） TK-023-0302 試験

1） 副次評価項目

- スクリーニングから貼付期 52 週時までの時点ごとの MMSE スコアの要約統計量を算出し、推移図を作成した。
- 時点ごとの MMSE スコアの変化量の要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。観察期ではスクリーニングからの変化量、貼付期ではベースラインからの変化量を用いた。
- スクリーニングから貼付期 52 週時までの時点ごとの ABC 認知症スケールの合計スコア（ドメインごとの合計及び 13 項目の合計）及び TDD の要約統計量を算出し、推移図を作成した。
- 時点ごとの ABC 認知症スケールの合計スコア（ドメインごとの合計及び 13 項目の合計）及び TDD の変化量の要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。観察期ではスクリーニングからの変化量、貼付期ではベースラインからの変化量を用いた。

2.7.3.1.6.3 部分集団解析

（1） TK-023-0301 試験

TK-023-0301 試験では、主要評価項目である 24 週時 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量について、以下のベースライン時の特性に基づく部分集団に対し、投与群別に要約統計量を算出した。

- 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）
- ChEI 前治療（あり、なし）
- ChEI 前治療薬別服用経験の有無（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）
- ADAS-Jcog（15 以上～25 未満、25 以上～35 未満、35 以上）
- MMSE（10 以上～20 未満、20 以上～26 以下）
- 罹病期間（月）（12 箇月未満、12 箇月以上～60 箇月未満、60 箇月以上～120 箇月未満、120 箇月以上）
- リハビリテーションの有無（あり、なし）

（2） TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験では、24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量について、以下のベースライン時の特性に基づく部分集団に対し要約統計量を算出した。

- 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）
- MMSE（10 未満、10 以上～12 以下）
- メマンチン塩酸塩の併用の有無（あり、なし）
- 罹病期間（月）（12 箇月未満、12 箇月以上～60 箇月未満、60 箇月以上～120 箇月未満、120 箇月以上）
- リハビリテーション歴の有無（あり、なし）
- 併用薬の有無（あり、なし）
- 既往歴の有無（あり、なし）
- 合併症の有無（あり、なし）
- 肝機能障害の有無
- 腎機能障害の有無

2.7.3.1.6.4 新型コロナウイルス感染症の影響下での対応に関する解析

2019 年 12 月に中華人民共和国湖北省武漢市で発生し、世界中で感染者が確認されている新型コロナウイルス（SARS CoV 2）が原因の呼吸器疾患の感染が蔓延している（新型コロナウイルス感染症）。この新型コロナウイルス感染症に対して、2020 年 1 月 30 日に世界保健機関（WHO）は「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」を宣言し、3 月 11 日にはパンデミック（世界的な大流行）の状態にあると表明された。日本では、2020 年 1 月 15 日に最初の感染者が確認され、特に 3 月以降に急速に感染が拡大した。これを受けて、政府は、新型インフルエンザ等対策特別措置法（平成 24 年法律第 31 号）の対象に新型コロナウイルス感染症を時限的に加えることを内容とする「新型インフルエンザ等対策特別措置法の一部を改正する法律案」（閣法第 46 号）を国会に提出し、同年 3 月 13 日の参議院本会議において可決・成立した（令和 2 年法律第 4 号）。また、この新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づき、令和 2 年 3 月 26 日に政府の「新型コロナウイルス感染症対策本部」が設置され、「新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針」令和 2 年 3 月 28 日（令和 2 年 5 月 25 日変更）が決定されており、密閉空間、密集場所及び密接場面の「三つの密」の回避や、「人と人との距離の確保」「マスクの着用」「手洗いなどの手指衛生」をはじめとした基本的な感染対策の継続、及び外出の自粛、催物（イベント等）の開催制限、在宅勤務等の「新しい生活様式」の定着が提言されている。さらに、令和 2 年 4 月 7 日に新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言が発出され、その後、同年 5 月 25 日に解除宣言が発出された（新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言の実施状況に関する報告（令和 2 年 6 月 4 日）参照）。

実施中の治験に関して、機構から「新型コロナウイルス感染症の影響下での医薬品、医療機器、再生医療等製品の治験実施にかかる Q&A について、2020 年 5 月 26 日更新」が発出され、実施中の治験に対して治験実施計画書の規定及び通常の手順と異なる対応を取らざるを得ない場合は被

験者の安全を最優先とした上で、経緯及び対応の記録を残し、その妥当性を説明できるようにすることで差し支えないとしている。

そのため、TK-023-0301 試験では、有効性評価項目 ADAS-Jcog、DAD 及び ABC 認知症スケールの二重盲検期の評価について、治験実施計画書の補遺を作成し、新型コロナウイルス感染症の影響下での対応により、通常の手順と異なる対応を取らざるを得ない場合の評価方法を変更した。

TK-023-0301 試験の新型コロナウイルス感染症の影響下での対応による有効性評価項目の評価方法の変更を表 2.7.3.1.6-3 に示した。

表 2.7.3.1.6-3　新型コロナウイルス感染症の影響下での対応による有効性評価項目の評価方法の変更（TK-023-0301 試験）

項目	評価時期	変更前	変更後
ADAS-Jcog	二重盲検期 ベースライン、4、12、24 週	同一の評価者［臨床心理士又は言語聴覚士（言語療法士）］が患者への面接に基づき実施する。	予定されていた評価者（以下、予定評価者）が実施医療機関に訪問できない場合、適切な研修を受けた別の臨床心理士、言語聴覚士（言語療法士）が評価する（以下、代替評価）。 代替評価では被験者の評価中の様子について、動画を撮影する。ただし、動画撮影ができない場合には、音声の録音も可とする。予定評価者の訪問が可能となった時点で可能な限り速やかに実施医療機関を訪問し、予定評価者は動画又は音声を確認し、代替評価の妥当性の確認を行う。
DAD ABC 認知症スケール	二重盲検期 ベースライン、4、12、24 週	同一の評価者［医師又は臨床心理士、言語聴覚士（言語療法士）、看護師等の治験協力者］が介護者への面接に基づき実施する。	予定評価者が実施医療機関に訪問できない場合、適切な研修を受けた別の医師又は臨床心理士、言語聴覚士（言語療法士）、看護師等の治験協力者が代替評価をする。 代替評価では介護者の評価中の様子について、動画を撮影する。ただし、動画撮影ができない場合には、音声の録音も可とする。予定評価者の訪問が可能となった時点で可能な限り速やかに実施医療機関を訪問し、予定評価者は動画又は音声を確認し、代替評価の妥当性の確認を行う。

新型コロナウイルス感染症の影響下での対応による変更に対して、以下の解析を行った。

（1）　TK-023-0301 試験

PPS を対象に、群ごと、24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量について、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後での散布図の作成及び要約統計量を算出した。また、二重盲検期安全性解析対象集団を対象に、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後での影響の有無別の中止及びその理由の例数及び割合を算出した。

なお、新型コロナウイルス感染症の影響の有無は、新型コロナウイルス感染症対策本部の設置日が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（新型コロナウイルス感染症対策本部の設置について）であったこと、及び患者数の急増もその前日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日頃であったことから、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日を起点とした。

（2） TK-023-0302 試験

FAS を対象に、24 週時の MMSE のベースラインからの変化量について、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後での散布図の作成及び要約統計量を算出した。また、安全性解析対象集団を対象に、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後での中止及びその理由の例数及び割合を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性に関して実施した試験の一覧は表 2.7.3.1.1-1 及び付録表 2.7.3.6-1 に示した。

2.7.3.2.1 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 試験は、軽度及び中等度 AD を対象とした第 III 相試験であり、4 週間の単盲検の観察期、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、二重盲検期はドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する TK-023 27.5 mg の非劣性の検証及び安全性を検討し、非盲検期は二重盲検期より継続して 28 週間（通算 52 週間）TK-023 27.5 mg を投与した際の長期（52 週間）及びドネペジル塩酸塩錠からの切り替え時の有効性及び安全性を非盲検により検討する多施設共同試験である。

組入れ基準に適合した患者を TK-023 27.5 mg 群又はドネペジル塩酸塩群に、ChEI 前治療の有無を層別因子として 1：1 に無作為に割り付けた。

観察期及び二重盲検期は盲検性を確保するためにダブルダミーを用い、4 週間の観察期はプラセボテープ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、又はプラセボテープ剤及びドネペジル塩酸塩 5 mg 錠（最初の 2 週間は 3 mg 錠）を経皮及び経口投与した。28 週間の非盲検期は TK-023 27.5 mg を経皮投与した。

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（88.6%）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。

PPS において、主要評価項目である二重盲検期 24 週時の ADAS-Jcog 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。24 週時の ADAS-Jcog の変化量の最小二乗平均値の群間差（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、24 週時の ADAS-Jcog の変化量について、TK-023 27.5 mg 群のドネペジル塩酸塩群に対する非劣性が検

証された。FAS でも、PPS と同様の結果が得られた。また、MMRM 法による PPS 及び FAS でも、主要解析と同様の結果が得られた。

副次評価項目の DAD 及び ABC 認知症スケールについて、二重盲検期 24 週時のベースラインからの変化量（平均値）は、DAD が TK-023 27.5 mg 群で−2.2、ドネペジル塩酸塩群で−3.5、ABC 認知症スケール（合計スコア）が TK-023 27.5 mg 群で−1.5、ドネペジル塩酸塩群で−1.6 であり、同様の傾向を示した。

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 1 例、介護者都合 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。

非盲検期では、非盲検期開始 28 週時（二重盲検期投与開始から 52 週時）の ADAS-Jcog のベースライン及び 24 週（二重盲検期最終評価）からの変化量（平均値）は、TK-023 27.5 mg 群で各々 1.2 及び 2.1、切り替え群で各々1.9 及び 1.6 であった。同様に、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（平均値）は、TK-023 27.5 mg 群で各々−3.2 及び−2.6、切り替え群で−4.7 及び−2.8 であった。TK-023 27.5 mg 群と切り替え群で、同様の推移を示した。

以上のことから、TK-023 27.5 mg は、ドネペジル塩酸塩と同様に、軽度及び中等度 AD 患者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。

2.7.3.2.2 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 試験は、ドネペジル塩酸塩 10 mg/日を 3 箇月以上服薬している高度 AD を対象とし、ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠を TK-023 55 mg へ切り替え後、52 週間貼付した際の安全性及び有効性を非盲検により検討した多施設共同、非対照、長期投与試験である。有効性の主解析は FAS とした。

組入れ基準に適合した患者にドネペジル塩酸塩 10 mg/日 4 週間投与する観察期間の後、TK-023 55 mg/日で 52 週間貼付することとした。

同意取得例 95 例のうち、スクリーニングで脱落した 4 例を除く 91 例が観察投与例となった。このうち、観察期中止例は 27 例で、観察期完了後、ベースライン検査で適格性に問題ないと判断された 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。

FAS において、MMSE のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、4 週間の観察期開始時（スクリーニング時）で 0.3 ± 2.0、TK-023 55 mg へ切り替え後 12 週で 0.0 ± 2.7、24 週で −0.2 ± 3.0、52 週で−1.1 ± 3.4 であった。

なお、観察期開始時のベースラインからの変化量は、ベースライン – 観察期開始時として算出した。

以上のことから、高度 AD 患者においてドネペジル塩酸塩 10 mg 錠から TK-023 55 mg に切り替えた際の有効性については、24 週までは切り替え前の MMSE スコアを維持していた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 患者の内訳

（1） TK-023-0301 試験

TK-023-0301 試験の患者の内訳及び無作為化後の中止理由の内訳を、それぞれ図 2.7.3.3.1-1 及び表 2.7.3.3.1-1 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。

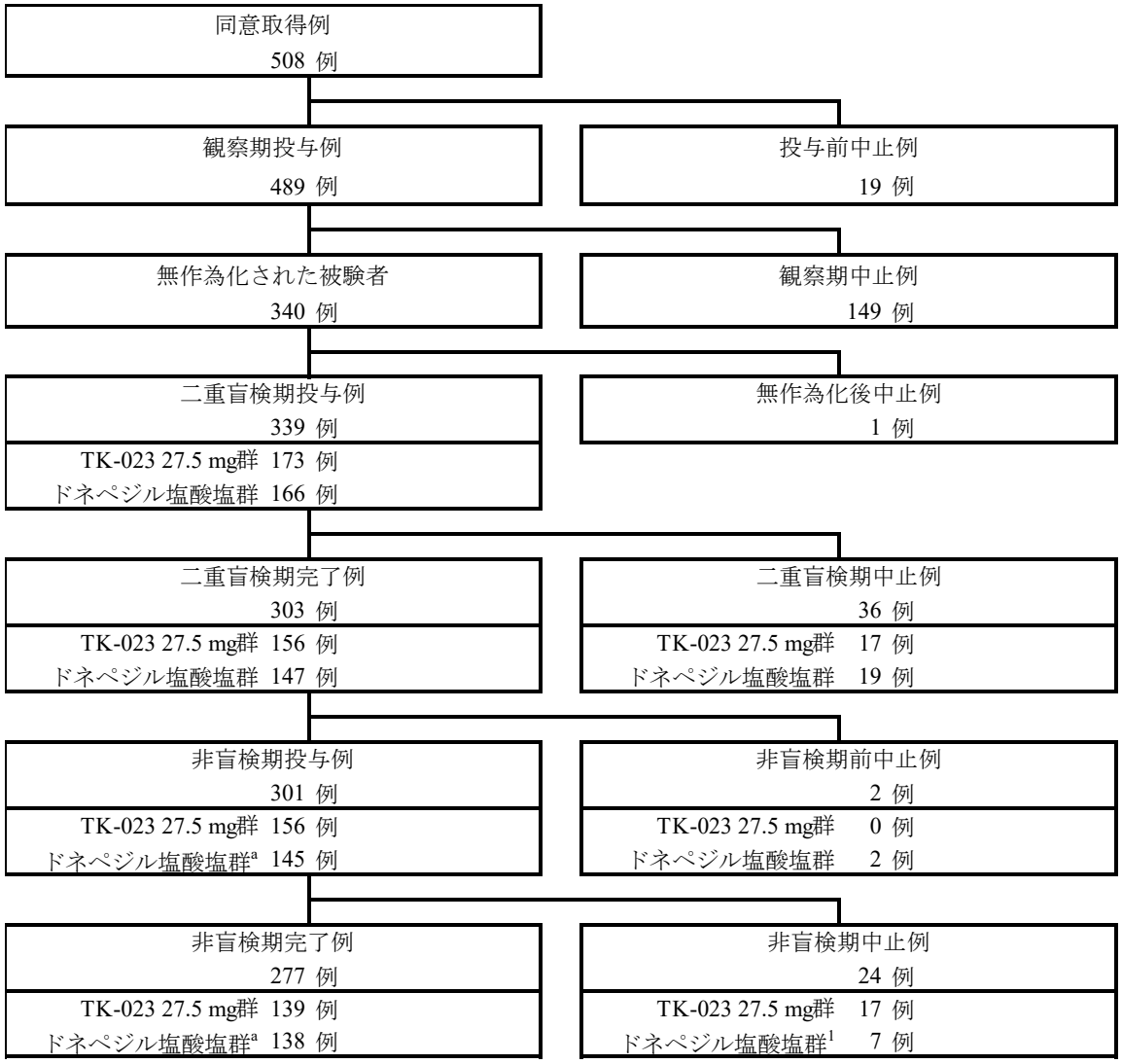
無作為化された TK-023 27.5 mg 群 173 例（100%）及びドネペジル塩酸塩群 167 例（100%）のうち、二重盲検期治験薬の投与を開始した患者は、各々173 例（100%）及び 166 例（99.4%）であった。そのうち TK-023 27.5 mg 群 156 例（90.2%）及びドネペジル塩酸塩群 147 例（88.6%）が二重盲検期を完了した。二重盲検期の完了割合は両群で同様であった。

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）、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。



a：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

図 2.7.3.3.1-1 患者の内訳（TK-023-0301 試験）

［5.3.5.1.1 図 10.1-1 を改変］

表 2.7.3.3.1-1　無作為化後の中止理由の内訳（TK-023-0301 試験）

時期	項目		例数（%） TK-023 27.5 mg 群 n = 173	例数（%） ドネペジル塩酸塩群 n = 167
全体	無作為化された被験者		173	167
	二重盲検期完了例		156（90.2%）	147（88.0%）
	中止例		34（19.7%）	29（17.4%）
	主な中止理由	有害事象 [a]	13（7.5%）	8（4.8%）
		原疾患の悪化 [b]	3（1.7%）	0（0.0%）
		同意撤回 [c]	10（5.8%）	15（9.0%）
		介護者都合 [d]	1（0.6%）	2（1.2%）
		治験対象外 [e]	1（0.6%）	1（0.6%）
		施設入所 [f]	2（1.2%）	1（0.6%）
		コンプライアンス不良 [g]	1（0.6%）	0（0.0%）
		来院せず [h]	0（0.0%）	0（0.0%）
		その他 [i]	3（1.7%）	2（1.2%）
二重盲検期	投与例		173	166
	二重盲検期完了例		156（90.2%）	147（88.6%）
	中止例		17（9.8%）	19（11.4%）
	主な中止理由	有害事象 [a]	7（4.0%）	6（3.6%）
		原疾患の悪化 [b]	0（0.0%）	0（0.0%）
		同意撤回 [c]	6（3.5%）	11（6.6%）
		介護者都合 [d]	1（0.6%）	0（0.0%）
		治験対象外 [e]	1（0.6%）	0（0.0%）
		施設入所 [f]	2（1.2%）	1（0.6%）
		コンプライアンス不良 [g]	0（0.0%）	0（0.0%）
		来院せず [h]	0（0.0%）	0（0.0%）
		その他 [i]	0（0.0%）	1（0.6%）
非盲検期	投与例 *		156	145
	完了例		139（89.1%）	138（95.2%）
	中止例		17（10.9%）	7（4.8%）
	主な中止理由	有害事象 [a]	6（3.8%）	2（1.4%）
		原疾患の悪化 [b]	3（1.9%）	0（0.0%）
		同意撤回 [c]	4（2.6%）	3（2.1%）
		介護者都合 [d]	0（0.0%）	1（0.7%）
		治験対象外 [e]	0（0.0%）	0（0.0%）
		施設入所 [f]	0（0.0%）	0（0.0%）
		コンプライアンス不良 [g]	1（0.6%）	0（0.0%）
		来院せず [h]	0（0.0%）	0（0.0%）
		その他 [i]	3（1.9%）	1（0.7%）

*：非盲検期投与前にドネペジル塩酸塩群で中止した 2 例はこの表には含めなかった。中止理由は、「同意撤回」1 例、「介護者都合」1 例。

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：観察期及び二重盲検期で介護施設に入所（一時的な入所は除く）した場合

g：コンプライアンス不良（観察期、二重盲検期及び非盲検期に 3 週間を超えて休薬した場合）の場合

h：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

i：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

［5.3.5.1.1 表 10.1-2 を改変］

TK-023-0301 試験の解析対象集団を表 2.7.3.3.1-2 に示した。

二重盲検期で、無作為化された被験者 340 例のうち、治験薬が投与された被験者 339 例（TK-023 27.5 mg 群 173 例、ドネペジル塩酸塩群 166 例）において、ドネペジル塩酸塩群の 1 例が有効性評価なしのため FAS 不採用とし、TK-023 27.5 mg 群 173 例、ドネペジル塩酸塩群 165 例の計 338 例を FAS 採用とした。そのうち 54 例（TK-023 27.5 mg 群 23 例、ドネペジル塩酸塩群 31 例）を除く 284 例（TK-023 27.5 mg 群 150 例、ドネペジル塩酸塩群 134 例）を PPS 採用例とした。PPS 不採用理由は、併用制限薬の使用が 23 例（TK-023 27.5 mg 群 8 例、ドネペジル塩酸塩群 15 例）、服薬不遵守が 21 例（TK-023 27.5 mg 群 10 例、ドネペジル塩酸塩群 11 例）、オピオイド使用が 7 例（TK-023 27.5 mg 群 5 例、ドネペジル塩酸塩群 2 例）、評価者変更が 3 例（TK-023 27.5 mg 群 1 例、ドネペジル塩酸塩群 2 例）、併用禁止薬の使用が 2 例（ドネペジル塩酸塩群 2 例）、介護施設入が 1 例（TK-023 27.5 mg 群 1 例）、介護施設退所が 1 例（TK-023 27.5 mg 群 1 例）、24 週時入院が 1 例（TK-023 27.5 mg 群 1 例）であった。

非盲検期では、FAS 採用例から 59 例（TK-023 27.5 mg 群 27 例、ドネペジル塩酸塩群 32 例）を除く 279 例（TK-023 27.5 mg 群 146 例、ドネペジル塩酸塩群 133 例）を非盲検期の PPS 採用例とした。二重盲検期の PPS 不採用例は非盲検期の PPS においても不採用とした。二重盲検期の PPS 不採用を含む非盲検期の PPS 不採用理由は、服薬不遵守が 25 例（TK-023 27.5 mg 群 13 例、切り替え群 12 例）、併用制限薬の使用が 23 例（TK-023 27.5 mg 群 8 例、切り替え群 15 例）、オピオイド使用が 7 例（TK-023 27.5 mg 群 5 例、切り替え群 2 例）、評価者変更が 3 例（TK-023 27.5 mg 群 1 例、切り替え群 2 例）、併用禁止薬の使用が 2 例（切り替え群 2 例）、介護施設入所が 1 例（TK-023 27.5 mg 群 1 例）、介護施設退所が 1 例（TK-023 27.5 mg 群 1 例）、24 週時入院が 1 例（TK-023 27.5 mg 群 1 例）、治験薬再処方が 1 例（TK-023 27.5 mg 群 1 例）であった。

表 2.7.3.3.1-2　解析対象集団（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］

（2）　TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験の患者の内訳及び貼付期の中止理由の内訳を、それぞれ図 2.7.3.3.1-2 及び表 2.7.3.3.1-3 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（100.0%）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。

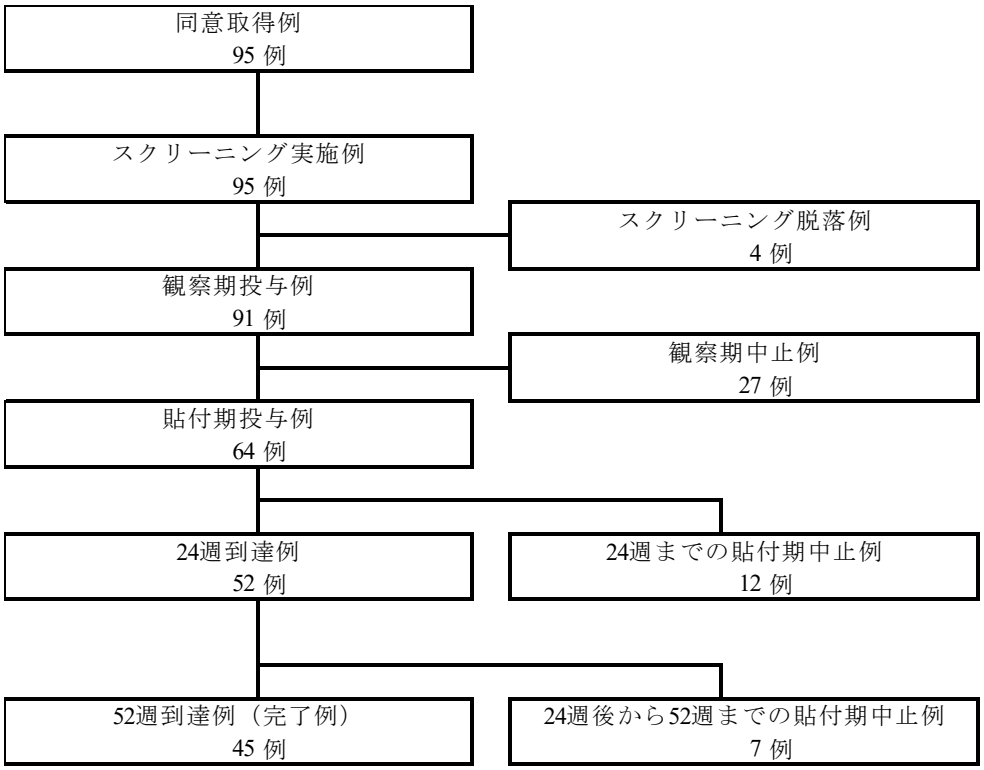


図 2.7.3.3.1-2　患者の内訳（TK-023-0302 試験）

［5.3.5.2.1 図 10.1-1 を引用］

表 2.7.3.3.1-3　貼付期の中止理由の内訳（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］

TK-023-0302 試験の解析対象集団を表 2.7.3.3.1-4 に示した。

貼付期 24 週時点で、観察期にドネペジル塩酸塩 10 mg 錠が投与された 64 例のうち、貼付期に治験薬投与後の評価可能な有効性データを 1 点以上有する 63 例を FAS とした。そのうち 13 例を除いた 50 例を PPS 採用例とした。PPS 不採用理由は、併用制限薬の使用が 9 例、服薬不遵守が 4 例であった。

表 2.7.3.3.1-4　解析対象集団（TK-023-0302 試験）

項目		例数（%）
観察期投与例		91
安全性解析対象集団	採用	64（70.3%）
	不採用	27（29.7%）
	本登録不適格	27（29.7%）
最大の解析対象集団（FAS）	採用	63（69.2%）
	不採用	1（1.1%）
	有効性評価未実施	1（1.1%）
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	採用	50（54.9%）
	不採用	13（14.3%）
	服薬不遵守	4（4.4%）
	併用制限薬	9（9.9%）

［5.3.5.2.1 表 11.1-1 を改変］

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びその他の基準値

（1）　TK-023-0301 試験

TK-023-0301 試験の二重盲検期での人口統計学的特性及びその他の基準値（PPS）を、それぞれ表 2.7.3.3.1-5 及び表 2.7.3.3.1-6 に示した。

軽度及び中等度 AD 患者を対象とした TK-023-0301 試験の患者背景（年齢、性別、体重、罹病期間）及びその他の基準値（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 前治療薬の種類によっても投与群間で差はなかった。

表 2.7.3.3.1-5　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 2.7.3.3.1-6　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）
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（ベースライン）	例数	150	134
	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（ベースライン）（区分）	10 以上 20 未満	81（54.0%）	72（53.7%）
	20 以上 26 以下	69（46.0%）	62（46.3%）
ADAS-Jcog 合計スコア（ベースライン）	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）
ADAS-Jcog 合計スコア（ベースライン）（区分）	15 以上 25 未満	95（63.3%）	92（68.7%）
	25 以上 35 未満	43（28.7%）	32（23.9%）
	35 以上	12（8.0%）	10（7.5%）
DAD（ベースライン）	例数	150	134
	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）

表 2.7.3.3.1-6　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
ABC 認知症スケール（合計スコア）（ベースライン）	例数	150	134
	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）（ベースライン）	例数	150	134
	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）（ベースライン）	例数	150	134
	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）（ベースライン）	例数	150	134
	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）（ベースライン）	例数	150	134
	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-023-0301 試験の人口統計学的特性及びその他の基準値（FAS）を、それぞれ表 2.7.3.3.1-7 及び表 2.7.3.3.1-8 に示した。

表 2.7.3.3.1-7　人口統計学的特性（FAS）（TK-023-0301 試験）

項目	統計量または区分	例数（%）	
		TK-023 27.5 mg 群 n = 173	ドネペジル塩酸塩群 n = 165
性別	男性	58（33.5%）	64（38.8%）
	女性	115（66.5%）	101（61.2%）
同意取得時年齢（歳）	例数	173	165
	平均値（標準偏差）	79.7（6.1）	79.3（6.5）
	中央値（最小値, 最大値）	80.0（60, 93）	79.0（61, 95）
同意取得時年齢（歳）（区分）	50 歳以上 65 歳未満	3（1.7%）	5（3.0%）
	65 歳以上 75 歳未満	25（14.5%）	29（17.6%）
	75 歳以上	145（83.8%）	131（79.4%）
体重（kg）	例数	173	165
	平均値（標準偏差）	51.21（9.09）	53.52（10.29）
	中央値（最小値, 最大値）	50.60（30.8, 77.3）	52.20（33.0, 82.2）
体重（kg）（区分）	40 kg 未満	12（6.9%）	12（7.3%）
	40 kg 以上 50 kg 未満	72（41.6%）	52（31.5%）
	50 kg 以上 60 kg 未満	59（34.1%）	53（32.1%）
	60 kg 以上	30（17.3%）	48（29.1%）

［5.3.5.1.1 表 11.2-2 を改変］

表 2.7.3.3.1-8　その他の基準値（FAS）（TK-023-0301 試験）

項目	統計量または区分	例数（%）	
		TK-023 27.5 mg 群 n = 173	ドネペジル塩酸塩群 n = 165
罹病期間（月）（区分）	12 箇月未満	100（57.8%）	89（53.9%）
	12 箇月以上 60 箇月未満	58（33.5%）	63（38.2%）
	60 箇月以上 120 箇月未満	14（8.1%）	13（7.9%）
	120 箇月以上	1（0.6%）	0（0.0%）
	不明	0（0.0%）	0（0.0%）
前治療薬[a]の有無	なし	63（36.4%）	59（35.8%）
	あり	110（63.6%）	106（64.2%）
ドネペジル塩酸塩服用経験の有無	なし	98（56.6%）	99（60.0%）
	あり	75（43.4%）	66（40.0%）
ドネペジル塩酸塩以外服用経験の有無	なし	138（79.8%）	125（75.8%）
	あり	35（20.2%）	40（24.2%）
リバスチグミン服用経験の有無	なし	159（91.9%）	143（86.7%）
	あり	14（8.1%）	22（13.3%）
ガランタミン臭化水素酸塩服用経験の有無	なし	152（87.9%）	147（89.1%）
	あり	21（12.1%）	18（10.9%）
リハビリテーション歴の有無	なし	154（89.0%）	150（90.9%）
	あり	19（11.0%）	15（9.1%）
併用薬の有無	なし	4（2.3%）	4（2.4%）
	あり	169（97.7%）	161（97.6%）
既往歴の有無	なし	122（70.5%）	120（72.7%）
	あり	51（29.5%）	45（27.3%）
合併症の有無	なし	8（4.6%）	4（2.4%）
	あり	165（95.4%）	161（97.6%）
Hachinski の脳虚血スコアによる診断（総点数）	例数	173	165
	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）
腎機能障害の有無	なし	117（67.6%）	109（66.1%）
	あり	56（32.4%）	56（33.9%）
肝機能障害の有無	なし	166（96.0%）	155（93.9%）
	あり	7（4.0%）	10（6.1%）
MMSE（ベースライン）	例数	173	165
	平均値（標準偏差）	18.8（4.0）	19.2（3.9）
	中央値（最小値, 最大値）	19.0（10, 26）	19.0（10, 26）
MMSE（ベースライン）（区分）	10 以上 20 未満	94（54.3%）	83（50.3%）
	20 以上 26 以下	79（45.7%）	82（49.7%）
ADAS-Jcog 合計スコア（ベースライン）	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）
ADAS-Jcog 合計スコア（ベースライン）（区分）	15 以上 25 未満	112（64.7%）	120（72.7%）
	25 以上 35 未満	48（27.7%）	34（20.6%）
	35 以上	13（7.5%）	11（6.7%）
DAD（ベースライン）	例数	173	165
	平均値（標準偏差）	69.790（17.330）	71.648（17.722）
	中央値（最小値, 最大値）	70.000（32.50,100.00）	75.000（22.50,100.00）

表 2.7.3.3.1-8　その他の基準値（FAS）（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 = 173	ドネペジル塩酸塩群 n = 165
ABC 認知症スケール（合計スコア）（ベースライン）	例数	173	165
	平均値（標準偏差）	87.3（7.9）	89.0（7.2）
	中央値（最小値, 最大値）	89.0（71, 100）	90.0（71, 100）
ABC 認知症スケール（ADL）（ベースライン）	例数	173	165
	平均値（標準偏差）	44.5（4.7）	45.9（4.7）
	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）（ベースライン）	例数	173	165
	平均値（標準偏差）	23.9（2.6）	24.0（2.5）
	中央値（最小値, 最大値）	24.0（17, 27）	24.0（16, 27）
ABC 認知症スケール（認知機能）（ベースライン）	例数	173	165
	平均値（標準偏差）	18.9（4.3）	19.1（4.2）
	中央値（最小値, 最大値）	18.0（7, 31）	19.0（10, 30）
ABC 認知症スケール（TDD）（ベースライン）	例数	173	165
	平均値（標準偏差）	54.15（4.76）	55.43（4.47）
	中央値（最小値, 最大値）	55.15（42.6, 62.5）	56.02（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 11.2-2 を改変］

（2）　TK-023-0302 試験

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 2.7.3.3.1-9 及び表 2.7.3.3.1-10 に示した。

高度 AD 患者を対象とした 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 2.7.3.3.1-9　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）	40 kg 未満	7（11.1%）
	40 kg 以上 50 kg 未満	34（54.0%）
	50 kg 以上 60 kg 未満	17（27.0%）
	60 kg 以上	5（7.9%）

［5.3.5.2.1 表 11.2-1 を改変］

表 2.7.3.3.1-10　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（メマンチン塩酸塩）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%）
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）（ベースライン）	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］

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　主要評価項目（TK-023-0301 試験）

（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

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 2.7.3.3.2-1 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 2.7.3.3.2-1　24 週時の ADAS-Jcog のベースラインから変化量（共分散分析）（PPS）（TK-023-0301 試験）

			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

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 2.7.3.3.2-2 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 2.7.3.3.2-2　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）

			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］

感度分析として PPS を対象にした MMRM 解析の結果を表 2.7.3.3.2-3 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 2.7.3.3.2-3　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			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］

PPS及び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の要約統計量を、それぞれ表 2.7.3.3.2-4 及び表 2.7.3.3.2-5 に示した。

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平均値±標準偏差は、TK-023 27.5 mg群で各々−0.7±4.3及び−0.5±4.7、ドネペジル塩酸塩群で各々0.2±4.5及び0.3±4.2であった。

表 2.7.3.3.2-4　24週時のADAS-Jcogのベースラインからの変化量の要約統計量（PPS）
（TK-023-0301 試験）

			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
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

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 11.4-7 を改変］

表 2.7.3.3.2-5　24週時のADAS-Jcogのベースラインからの変化量の要約統計量（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
BL	実測値	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	BLからの変化量	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

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 統計解析結果 Ver.3.00 T10_02 を改変］

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）及び要約統計量を、それぞれ表 2.7.3.3.2-6 及び表 2.7.3.3.2-7 に示した。

24週時 ADAS-Jcogのベースラインからの変化量の投与群間差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、ChEI前治療薬「なし」で−1.0（−2.84～0.88）、「あり」で−0.9（−2.22～0.44）であり、投与群間差は同程度であった。

ChEI前治療の有無別の24週時 ADAS-Jcogのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、「なし」ではTK-023 27.5 mg群で−0.9±4.7、ドネペジル塩酸塩群で0.2±4.1、「あり」ではTK-023 27.5 mg群で−0.6±4.2、ドネペジル塩酸塩群で0.2±4.7であった。

ChEI前治療なし及びChEI前治療ありの24週時のADAS-Jcogのベースラインからの変化量の

平均値は同程度であった。

表 2.7.3.3.2-6　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）

サブグループ項目	区分			TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
前治療薬[a]の有無	なし	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	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	－

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 11.4-23 を改変］

表 2.7.3.3.2-7　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要約統計量（PPS）（TK-023-0301 試験）

サブグループ項目	区分			TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
前治療薬[a]の有無	なし	変化量	例数	49	41
			平均値（標準偏差）	-0.850（4.660）	0.171（4.054）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.000（-9.66, 9.33）	0.670（-8.34, 7.00）
			95%信頼区間	-2.1880～0.4888	-1.1085～1.4509
	あり	変化量	例数	89	82
			平均値（標準偏差）	-0.618（4.150）	0.239（4.660）
			中央値（最小値, 最大値）	-0.670（-10.66, 13.33）	0.165（-11.34, 10.33）
			95%信頼区間	-1.4920～0.2565	-0.7845～1.2633

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 11.4-24 を改変］

ChEI 前治療薬別の 24 週時 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の共分散分析及び要約統計量を、それぞれ表 2.7.3.3.2-8 及び表 2.7.3.3.2-9 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 群で−0.9 ± 0.5、ドネペジル塩酸塩群で−0.2 ± 0.5、「あり」では TK-023 27.5 mg 群で−0.5 ± 0.6、ドネペジル塩酸塩群で 0.8 ± 0.6 であった。TK-023 27.5 mg 群の 24 週時 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量は、ドネペジル塩酸塩前治療薬の有無で差はなかった。

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 群で−0.6 ± 0.4、ドネペジル塩酸塩群で 0.5 ± 0.5、「あり」では TK-023 27.5 mg 群で−0.9 ± 0.8、ドネペジル塩酸塩群で−0.7 ± 0.8 であった。TK-023 27.5 mg 群の 24 週時 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量は、ドネペジル塩酸塩以外の前治療薬の有無で差はなかった。

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 群で−0.6 ± 0.4、ドネペジル塩酸塩群で 0.4 ± 0.4、「あり」では TK-023 27.5 mg 群で−2.6 ± 1.2、ドネペジル塩酸塩群で−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 群で−0.8 ± 0.4、ドネペジル塩酸塩群で 0.3 ± 0.4、「あり」では TK-023 27.5 mg 群で 0.1 ± 1.2、ドネペジル塩酸塩群で−0.5 ± 1.4 であった。

表 2.7.3.3.2-8　ChEI 前治療薬別の 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）

サブグループ項目	区分			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	－

表 2.7.3.3.2-8　ChEI 前治療薬別の 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（続き）

サブグループ項目	区分			TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
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］

表 2.7.3.3.2-9　ChEI 前治療薬別の 24 週時 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の要約統計量（PPS）（TK-023-0301 試験）

サブグループ項目	区分		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	例数	74	72
		平均値（標準偏差）	-0.891（4.647）	-0.194（4.062）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.000（-9.66, 13.33）	0.495（-11.33, 9.00）
		95%信頼区間	-1.9682～0.1852	-1.1488～0.7602
	あり	例数	64	51
		平均値（標準偏差）	-0.479（3.938）	0.797（4.931）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.495（-10.66, 11.33）	0.330（-11.33, 10.33）
		95%信頼区間	-1.4625～0.5050	-0.5901～2.1838
ドネペジル塩酸塩以外前治療の有無	なし	例数	113	92
		平均値（標準偏差）	-0.640（4.250）	0.518（4.548）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.660（-10.66, 11.33）	0.495（-11.33, 10.33）
		95%信頼区間	-1.4318～0.1526	-0.4238～1.4599
	あり	例数	25	31
		平均値（標準偏差）	-0.974（4.718）	-0.678（4.087）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.000（-7.67, 13.33）	-0.340（-11.33, 9.00）
		95%信頼区間	-2.9211～0.9739	-2.1770～0.8215
リバスチグミン前治療の有無	なし	例数	129	104
		平均値（標準偏差）	-0.558（4.370）	0.410（4.506）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.660（-10.66, 13.33）	0.495（-11.33, 10.33）
		95%信頼区間	-1.3190～0.2037	-0.4660～1.2864
	あり	例数	9	19
		平均値（標準偏差）	-2.741（3.061）	-0.843（4.086）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.670（-7.67, 1.67）	-0.660（-6.34, 9.00）
		95%信頼区間	-5.0937～-0.3885	-2.8122～1.1269

表 2.7.3.3.2-9　ChEI 前治療薬別の 24 週時 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の要約統計量（PPS）（TK-023-0301 試験）（続き）

サブグループ項目	区分		TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
ガランタミン臭化水素酸塩前治療の有無	なし	例数	122	111
		平均値（標準偏差）	-0.795（4.200）	0.285（4.484）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.000（-10.66, 11.33）	0.330（-11.33, 10.33）
		95%信頼区間	-1.5475～-0.0417	-0.5584～1.1286
	あり	例数	16	12
		平均値（標準偏差）	0.021（5.262）	-0.417（4.257）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.165（-7.67, 13.33）	0.495（-11.33, 5.00）
		95%信頼区間	-2.7834～2.8247	-3.1213～2.2879

［5.3.5.1.1 表 11.4-26 を引用］

2.7.3.3.2.2　副次評価項目

（1）　TK-023-0301 試験

1）　ADAS-Jcog：認知機能（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（平均値 ± 標準偏差）の推移を図 2.7.3.3.2-1 に、時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-10 に示した。FAS を対象とした時点ごとの ADAS-Jcog の平均値の推移、ベースラインからの変化量及び要約統計量は、付録に示した。

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

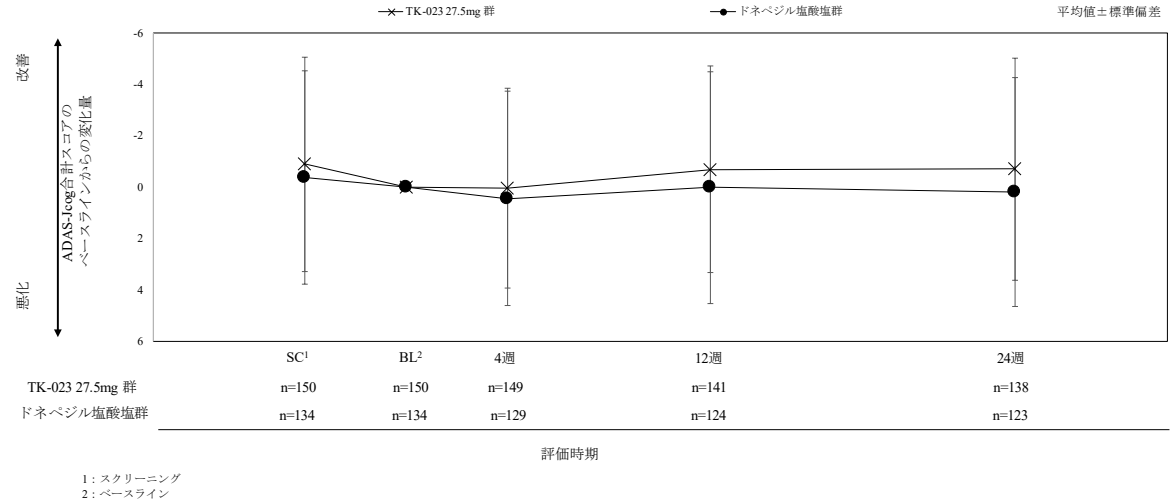


図 2.7.3.3.2-1　時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の推移（平均値 ± 標準偏差）（PPS）（TK-023-0301 試験）

［5.3.5.1.1 図 11.4-2 を引用］

表 2.7.3.3.2-10　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
SC	実測値	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	23.062（7.235）	23.087（7.445）
		中央値（最小値, 最大値）	22.330（8.67, 51.00）	22.500（8.00, 56.33）
		95%信頼区間	21.8946～24.2292	21.8148～24.3591
	BL からの変化量	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	-0.891（4.170）	-0.364（4.162）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.340（-18.67, 13.66）	-0.330（-12.67, 11.34）
		95%信頼区間	-1.5643～-0.2186	-1.0748～0.3474
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	実測値	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	23.998（7.202）	23.959（7.016）
		中央値（最小値, 最大値）	23.670（9.33, 47.00）	23.670（8.67, 46.67）
		95%信頼区間	22.8320～25.1639	22.7365～25.1809
	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	実測値	例数	141	124
		平均値（標準偏差）	22.667（7.683）	23.275（7.166）
		中央値（最小値, 最大値）	21.670（8.67, 44.67）	22.330（9.00, 50.00）
		95%信頼区間	21.3874～23.9458	22.0007～24.5485
	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	実測値	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
	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

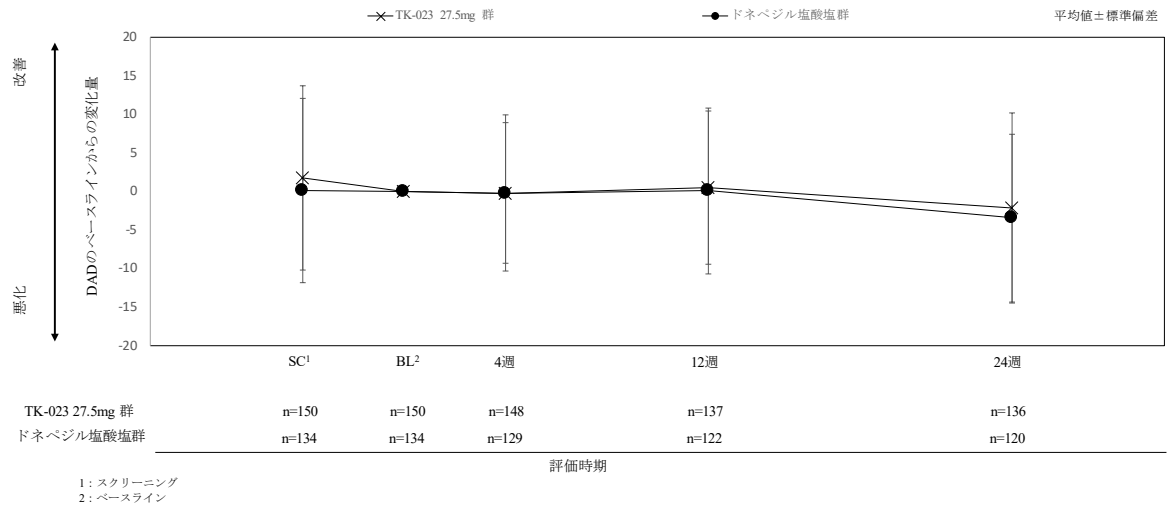
SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-7 を引用］

2）　DAD：ADL 評価（二重盲検期）

PPS を対象とした時点ごとの DAD のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の推移を図 2.7.3.3.2-2 に、時点ごとの DAD のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-11 に示した。FAS を対象とした時点ごとの DAD の平均値の推移、ベースラインからの変化量及び要約統計量は付録に示した。

投与 4、12 及び 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、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で−0.2 ± 9.2、0.5 ± 9.9 及び−2.2 ± 12.3 で、ドネペジル塩酸塩群で−0.2 ± 10.1、0.0 ± 10.8 及び−3.5 ± 10.9 であった。



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.3.2-2　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］

表 2.7.3.3.2-11　時点ごとの DAD 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
SC	実測値	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	71.138（19.257）	71.340（18.341）
		中央値（最小値, 最大値）	72.500（20.00, 100.00）	74.340（22.50, 100.00）
		95%信頼区間	68.0316～74.2454	68.2063～74.4743
	BL からの変化量	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	1.742（11.944）	0.113（11.929）
		中央値（最小値, 最大値）	2.500（-60.00, 36.63）	0.000（-36.69, 50.00）
		95%信頼区間	-0.1848～3.6693	-1.9253～2.1512
BL	実測値	例数	150	134
		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）
		95%信頼区間	66.5903～72.2021	68.2011～74.2536
4 週	実測値	例数	148	129
		平均値（標準偏差）	69.016（18.145）	70.741（18.942）
		中央値（最小値, 最大値）	70.000（32.50, 100.00）	72.500（22.50, 100.00）
		95%信頼区間	66.0680～71.9631	67.4407～74.0406
	BL からの変化量	例数	148	129
		平均値（標準偏差）	-0.243（9.161）	-0.239（10.141）
		中央値（最小値, 最大値）	0.000（-20.00, 31.39）	0.000（-42.11, 42.50）
		95%信頼区間	-1.7310～1.2453	-2.0061～1.5273
12 週	実測値	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	71.121（17.944）	72.032（18.464）
		中央値（最小値, 最大値）	74.360（27.50, 100.00）	72.595（20.00, 100.00）
		95%信頼区間	68.0893～74.1529	68.7222～75.3412
	BL からの変化量	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	0.473（9.904）	0.044（10.774）
		中央値（最小値, 最大値）	0.000（-23.78, 25.00）	0.000（-24.48, 57.69）
		95%信頼区間	-1.2002～2.1465	-1.8874～1.9748
24 週	実測値	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	68.335（19.286）	68.922（19.846）
		中央値（最小値, 最大値）	71.790（22.50, 100.00）	72.360（7.50, 100.00）
		95%信頼区間	65.0647～71.6061	65.3343～72.5091
	BL からの変化量	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	-2.160（12.279）	-3.483（10.917）
		中央値（最小値, 最大値）	-2.500（-37.05, 37.62）	-2.605（-52.14, 26.47）
		95%信頼区間	-4.2422～-0.0774	-5.4560～-1.5092

SC＝スクリーニング、BL＝ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-9 を引用］

3）　ABC 認知症スケール；全般臨床症状評価（二重盲検期）

a）　ABC 合計スコア

PPS を対象とした時点ごとの 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（平均値 ± 標準偏差）の推移を図 2.7.3.3.2-3 に、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を表 2.7.3.3.2-12 に示した。FAS を対象とした時点ごとの ABC 認知

症スケール（合計スコア）の平均値の推移、ベースラインからの変化量及び要約統計量は付録に示した。

投与 4、12 及び 24 週時の ABC 認知症スケール（合計スコア）の変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で 0.5 ± 6.0、−0.5 ± 6.7 及び−1.5 ± 7.7 で、ドネペジル塩酸塩群で −0.2 ± 5.5、−0.2 ± 6.2 及び−1.6 ± 7.2 であった。

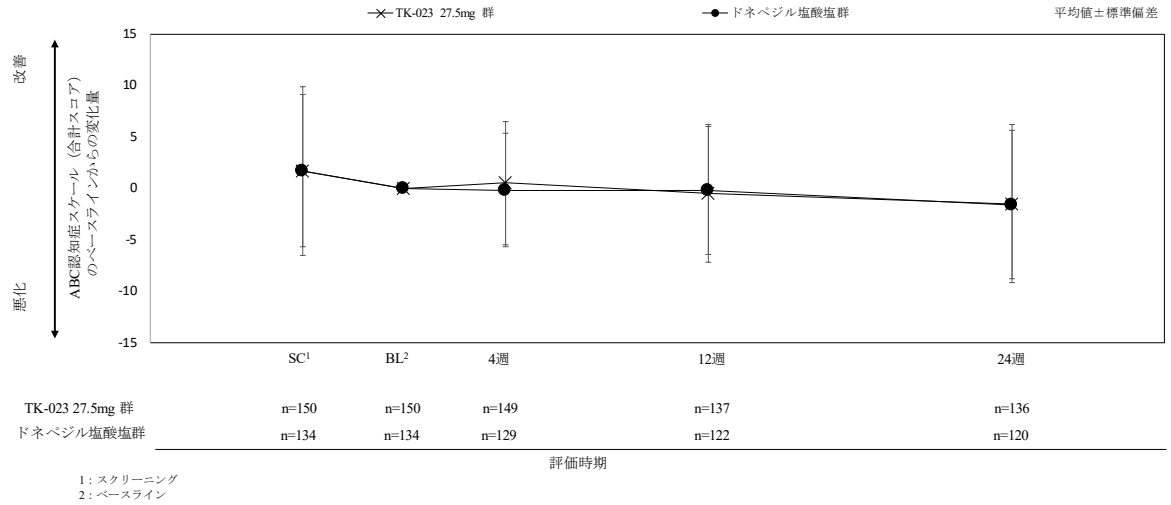


図 2.7.3.3.2-3　時点ごとの ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の推移（平均値 ± 標準偏差）（PPS）（TK-023-0301 試験）

［5.3.5.1.1 図 11.4-5 を引用］

表 2.7.3.3.2-12　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（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
SC	実測値	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	88.9（10.7）	90.4（9.8）
		中央値（最小値, 最大値）	91.0（54, 110）	91.5（53, 115）
		95%信頼区間	87.19～90.65	88.68～92.02
	BL からの変化量	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	1.7（8.2）	1.7（7.4）
		中央値（最小値, 最大値）	2.0（-30, 21）	2.0（-30, 36）
		95%信頼区間	0.36～3.01	0.43～2.96
BL	実測値	例数	150	134
		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）
		95%信頼区間	85.94～88.52	87.44～89.87

表 2.7.3.3.2-12　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（PPS）（TK-023-0301 試験）（続き）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
4 週	実測値	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	87.7（9.1）	88.4（8.7）
		中央値（最小値, 最大値）	89.0（64, 110）	89.0（64, 111）
		95%信頼区間	86.21～89.17	86.89～89.93
	BL からの変化量	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	0.5（6.0）	-0.2（5.5）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-22, 19）	0.0（-21, 21）
		95%信頼区間	-0.48～1.45	-1.14～0.79
12 週	実測値	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	87.3（10.2）	88.7（9.5）
		中央値（最小値, 最大値）	89.0（54, 109）	89.0（65, 114）
		95%信頼区間	85.59～89.04	87.00～90.40
	BL からの変化量	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	-0.5（6.7）	-0.2（6.2）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-26, 18）	0.0（-16, 20）
		95%信頼区間	-1.62～0.65	-1.27～0.95
24 週	実測値	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	86.1（11.2）	87.4（10.5）
		中央値（最小値, 最大値）	88.5（52, 109）	88.5（55, 111）
		95%信頼区間	84.22～88.02	85.51～89.31
	BL からの変化量	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	-1.5（7.7）	-1.6（7.2）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-25, 20）	-2.0（-36, 16）
		95%信頼区間	-2.83～-0.21	-2.88～-0.28

SC＝スクリーニング、BL＝ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-10 を引用］

b）　ドメイン別（ADL、BPSD 及び認知機能）

ABC 認知症スケールのドメイン（ADL、BPSD 及び認知機能）ごとの合計スコアについて、PPS を対象とした時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL、BPSD 及び認知機能）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の推移を、それぞれ図 2.7.3.3.2-4、図 2.7.3.3.2-5 及び図 2.7.3.3.2-6 に、時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL、BPSD 及び認知機能）のベースラインからの変化量を、それぞれ表 2.7.3.3.2-13、表 2.7.3.3.2-14 及び表 2.7.3.3.2-15 に示した。FAS を対象とした時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL、BPSD 及び認知機能）の平均値の推移、ベースラインからの変化量及び要約統計量は付録に示した。

投与 4、12 及び 24 週時の ABC 認知症スケール（ADL）の変化量の平均値±標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で 0.3±3.7、0.0±3.7 及び−0.5±4.5 で、ドネペジル塩酸塩群で−0.1±3.1、0.1±3.1 及び−0.5±3.8 であった。

投与 4、12 及び 24 週時の ABC 認知症スケール（BPSD）の変化量の平均値±標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で 0.0±2.2、−0.3±2.3 及び−0.4±2.6 で、ドネペジル塩酸塩群で−0.1±1.8、−0.2±2.3 及び−0.3±2.5 であった。

投与 4、12 及び 24 週時の ABC 認知症スケール（認知機能）の変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で 0.2 ± 2.8、−0.2 ± 3.4 及び−0.6 ± 3.7 で、ドネペジル塩酸塩群で 0.1 ± 3.3、−0.1 ± 3.5 及び−0.8 ± 3.5 であった。

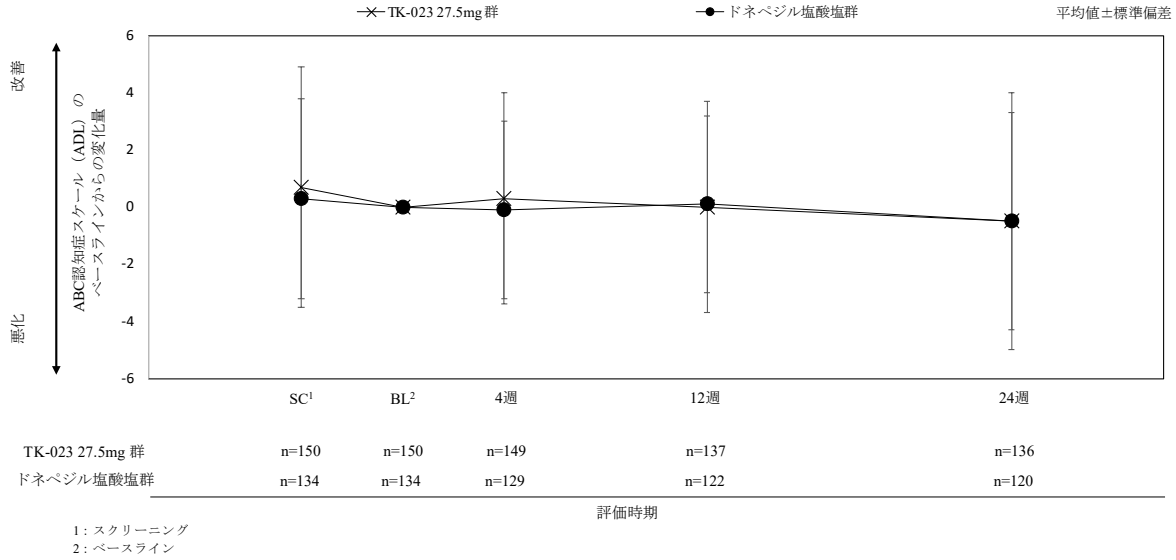


図 2.7.3.3.2-4　時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）のベースラインからの変化量の推移（平均値 ± 標準偏差）（PPS）（TK-023-0301 試験）

［5.3.5.1.1 図 11.4-6 を引用］

表 2.7.3.3.2-13　時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）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
SC	実測値	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	45.3（5.7）	46.0（5.1）
		中央値（最小値, 最大値）	47.0（28, 54）	47.0（28, 54）
		95%信頼区間	44.34～46.17	45.15～46.88
	BL からの変化量	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	0.7（4.2）	0.3（3.5）
		中央値（最小値, 最大値）	1.0（-14, 12）	0.0（-11, 14）
		95%信頼区間	0.07～1.42	-0.28～0.92
BL	実測値	例数	150	134
		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）
		95%信頼区間	43.74～45.27	44.88～46.51

表 2.7.3.3.2-13　時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0301 試験）（続き）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
4 週	実測値	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	44.8（4.9）	45.4（5.3）
		中央値（最小値, 最大値）	45.0（29, 54）	47.0（27, 54）
		95%信頼区間	43.97～45.56	44.52～46.35
	BL からの変化量	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	0.3（3.7）	-0.1（3.1）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-18, 12）	0.0（-12, 10）
		95%信頼区間	-0.33～0.87	-0.62～0.45
12 週	実測値	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	44.8（5.3）	45.9（5.3）
		中央値（最小値, 最大値）	46.0（29, 54）	47.0（30, 54）
		95%信頼区間	43.88～45.67	44.94～46.86
	BL からの変化量	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	0.0（3.7）	0.1（3.1）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-13, 10）	0.0（-8, 9）
		95%信頼区間	-0.60～0.64	-0.44～0.69
24 週	実測値	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	44.3（6.1）	45.3（5.8）
		中央値（最小値, 最大値）	46.0（26, 54）	46.0（29, 54）
		95%信頼区間	43.23～45.28	44.28～46.37
	BL からの変化量	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	-0.5（4.5）	-0.5（3.8）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-17, 12）	0.0（-14, 8）
		95%信頼区間	-1.25～0.26	-1.18～0.18

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-11 を引用］

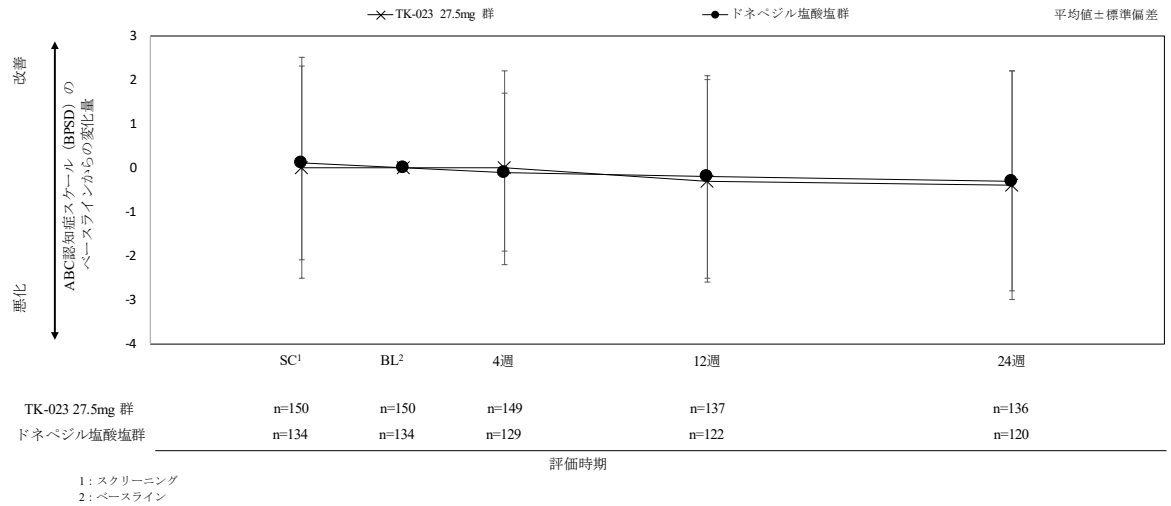


図 2.7.3.3.2-5　時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）のベースラインからの変化量の推移（平均値 ± 標準偏差）（PPS）（TK-023-0301 試験）

［5.3.5.1.1 図 11.4-7 を引用］

表 2.7.3.3.2-14　時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）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
SC	実測値	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	24.0（2.9）	24.4（2.7）
		中央値（最小値, 最大値）	25.0（12, 27）	25.0（13, 27）
		95%信頼区間	23.49～24.43	23.89～24.81
	BL からの変化量	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	0.0（2.5）	0.1（2.2）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-10, 7）	0.0（-9, 8）
		95%信頼区間	-0.43～0.37	-0.24～0.50
BL	実測値	例数	150	134
		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）
		95%信頼区間	23.58～24.39	23.81～24.63
4 週	実測値	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	24.0（2.7）	24.1（2.5）
		中央値（最小値, 最大値）	25.0（16, 27）	25.0（17, 27）
		95%信頼区間	23.59～24.46	23.70～24.57
	BL からの変化量	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	0.0（2.2）	-0.1（1.8）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 8）	0.0（-6, 5）
		95%信頼区間	-0.31～0.40	-0.46～0.16
12 週	実測値	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	23.8（2.8）	24.0（2.8）
		中央値（最小値, 最大値）	24.0（13, 27）	25.0（15, 27）
		95%信頼区間	23.37～24.30	23.55～24.55
	BL からの変化量	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	-0.3（2.3）	-0.2（2.3）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-12, 6）	0.0（-8, 6）
		95%信頼区間	-0.65～0.14	-0.62～0.21
24 週	実測値	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	23.6（3.0）	24.0（3.1）
		中央値（最小値, 最大値）	24.0（15, 27）	25.0（13, 27）
		95%信頼区間	23.08～24.08	23.40～24.53
	BL からの変化量	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	-0.4（2.6）	-0.3（2.5）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 8）	0.0（-14, 6）
		95%信頼区間	-0.82～0.04	-0.79～0.12

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-12 を引用］

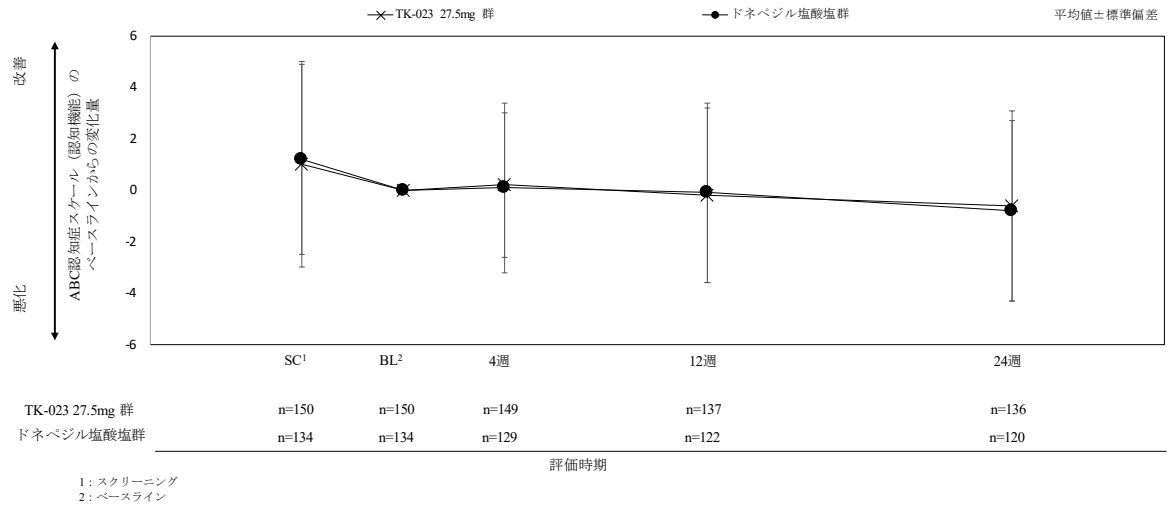


図 2.7.3.3.2-6　時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）のベースラインからの変化量の推移（平均値 ± 標準偏差）（PPS）（TK-023-0301 試験）

［5.3.5.1.1 図 11.4-8 を引用］

表 2.7.3.3.2-15　時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）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
SC	実測値	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	19.7（5.3）	20.0（4.9）
		中央値（最小値, 最大値）	20.0（6, 32）	20.0（6, 34）
		95%信頼区間	18.85～20.56	19.14～20.83
	BL からの変化量	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	1.0（4.0）	1.2（3.7）
		中央値（最小値, 最大値）	1.0（-18, 14）	1.0（-11, 16）
		95%信頼区間	0.32～1.62	0.61～1.87
BL	実測値	例数	150	134
		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）
		95%信頼区間	18.04～19.44	18.03～19.46
4 週	実測値	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	18.9（4.6）	18.8（4.6）
		中央値（最小値, 最大値）	19.0（7, 31）	19.0（10, 31）
		95%信頼区間	18.15～19.65	18.04～19.65
	BL からの変化量	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	0.2（2.8）	0.1（3.3）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 12）	0.0（-10, 12）
		95%信頼区間	-0.29～0.62	-0.52～0.64

表 2.7.3.3.2-15　時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0301 試験）（続き）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
12 週	実測値	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	18.7（4.7）	18.7（4.9）
		中央値（最小値, 最大値）	18.0（8, 34）	18.5（8, 35）
		95%信頼区間	17.91～19.51	17.88～19.62
	BL からの変化量	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	-0.2（3.4）	-0.1（3.5）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-11, 12）	0.0（-8, 10）
		95%信頼区間	-0.83～0.33	-0.71～0.55
24 週	実測値	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	18.3（5.3）	18.1（5.0）
		中央値（最小値, 最大値）	18.0（6, 32）	17.5（9, 32）
		95%信頼区間	17.39～19.17	17.21～19.02
	BL からの変化量	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	-0.6（3.7）	-0.8（3.5）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-10, 8）	-1.0（-9, 12）
		95%信頼区間	-1.28～0.00	-1.39～-0.11

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-13 を引用］

c）　**各項目別**

TK-023 27.5 mg群とドネペジル塩酸塩群の各13項目のABC認知症スケールの変化量の推移は、同様であった。

d）　TDD

PPS を対象とした時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の推移及び変化量を、それぞれ図 2.7.3.3.2-7 及び表 2.7.3.3.2-16 に示した。FAS を対象とした時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）の平均値の推移、ベースラインからの変化量及び要約統計量は付録に示した。

投与 4、12 及び 24 週時の TDD の変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で 0.3 ± 3.8、−0.2 ± 4.0 及び−0.8 ± 4.7 で、ドネペジル塩酸塩群で−0.1 ± 3.2、0.0 ± 3.4 及び−0.8 ± 4.1 であった。

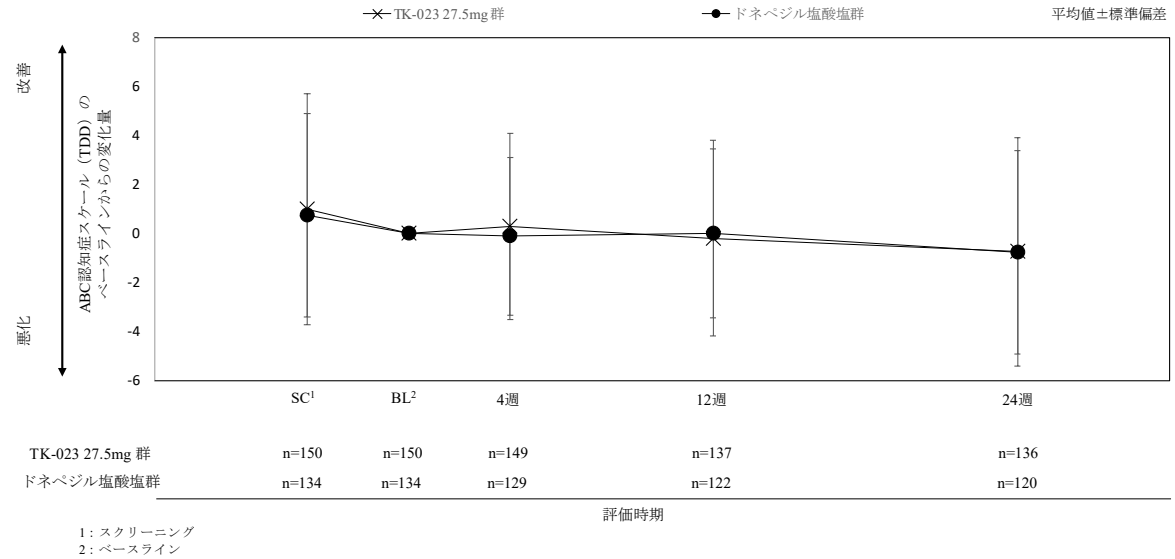


図 2.7.3.3.2-7　時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量の推移（平均値 ± 標準偏差）（PPS）（TK-023-0301 試験）

［5.3.5.1.1 図 11.4-9 を引用］

表 2.7.3.3.2-16　時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）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
SC	実測値	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	55.13（6.28）	55.99（5.66）
		中央値（最小値, 最大値）	56.93（34.0, 66.0）	56.91（36.9, 69.3）
		95%信頼区間	54.120～56.146	55.024～56.958
	BL からの変化量	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	0.99（4.73）	0.75（4.15）
		中央値（最小値, 最大値）	1.49（-17.9, 11.0）	0.43（-15.2, 20.5）
		95%信頼区間	0.222～1.750	0.040～1.457
BL	実測値	例数	150	134
		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）
		95%信頼区間	53.370～54.923	54.482～56.003
4 週	実測値	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	54.42（5.43）	55.03（5.31）
		中央値（最小値, 最大値）	54.78（38.9, 66.3）	56.02（38.7, 67.4）
		95%信頼区間	53.541～55.299	54.107～55.957
	BL からの変化量	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	0.29（3.79）	-0.11（3.22）
		中央値（最小値, 最大値）	0.00（-16.5, 9.7）	0.00（-13.1, 11.4）
		95%信頼区間	-0.327～0.899	-0.667～0.453

表 2.7.3.3.2-16　時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0301 試験）（続き）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
12 週	実測値	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	54.26（6.04）	55.36（5.60）
		中央値（最小値, 最大値）	55.36（35.7, 66.2）	55.57（39.3, 68.2）
		95%信頼区間	53.241～55.281	54.360～56.367
	BL からの変化量	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	-0.20（4.00）	0.01（3.44）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.15（-16.7, 10.2）	0.20（-9.8, 11.1）
		95%信頼区間	-0.872～0.481	-0.603～0.629
24 週	実測値	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	53.64（6.63）	54.65（6.22）
		中央値（最小値, 最大値）	54.87（33.8, 65.8）	55.52（36.0, 67.4）
		95%信頼区間	52.520～54.770	53.524～55.773
	BL からの変化量	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	-0.75（4.67）	-0.77（4.14）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.56（-16.0, 11.8）	-0.66（-20.3, 8.4）
		95%信頼区間	-1.539～0.046	-1.523～-0.027

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

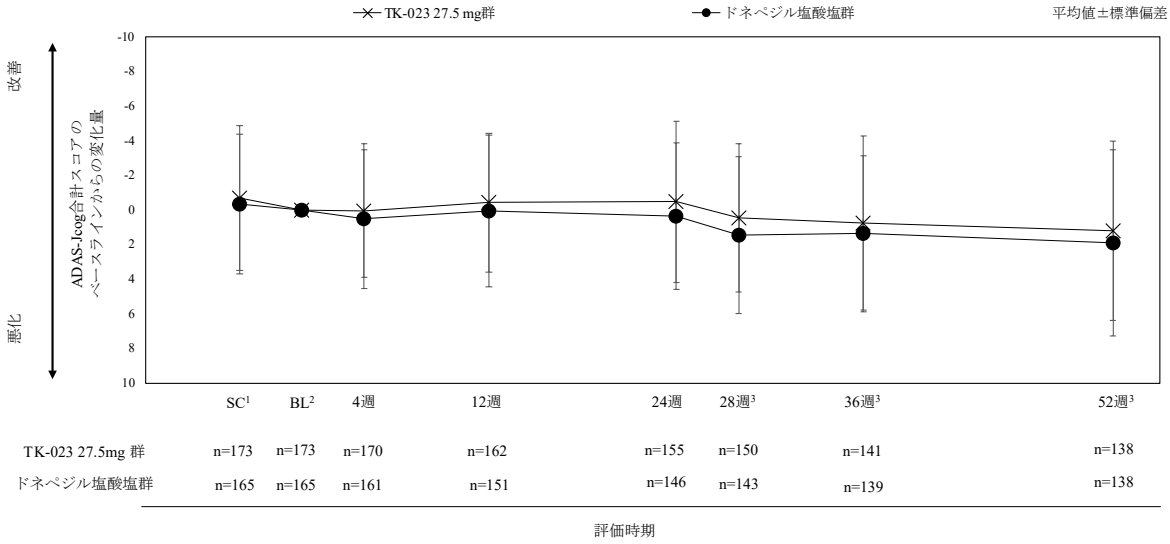
［5.3.5.1.1 表 11.4-14 を引用］

4）　ADAS-Jcog：認知機能（非盲検期）

FAS を対象とした時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の推移を図 2.7.3.3.2-8 に、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 2.7.3.3.2-17 に示した。

投与 28、36 及び 52 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で 0.5 ± 4.3、0.8 ± 5.1 及び 1.2 ± 5.2 で、切り替え群で 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 週時の ADAS-Jcog の 24 週からの変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で 1.1 ± 4.6、1.4 ± 4.8 及び 2.1 ± 4.9 で、切り替え群で 1.1 ± 4.0、1.0 ± 4.2 及び 1.6 ± 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 2.7.3.3.2-8　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（平均値 ± 標準偏差）の推移（FAS）（TK-023-0301 試験）

［5.3.5.1.1 図 11.4-3 を改変］

表 2.7.3.3.2-17　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

表 2.7.3.3.2-17　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）（続き）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
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］

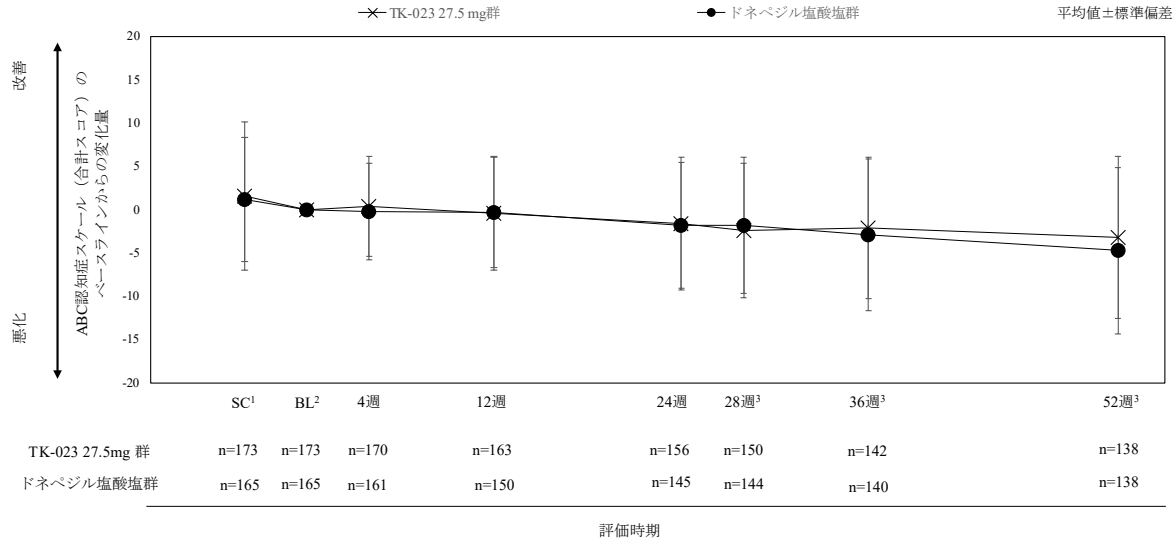
5）　ABC 認知症スケール；全般臨床症状評価（非盲検期）

a）　ABC 合計スコア

FAS を対象とした時点ごとの 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（平均値 ± 標準偏差）の推移を図 2.7.3.3.2-9 に、時点ごとの ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースライン及び 24 週からの変化量を表 2.7.3.3.2-18 に示した。

投与 28、36 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、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で−2.4 ± 7.8、−2.1 ± 8.2 及び−3.2 ± 9.4 で、切り替え群で−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 週時の 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、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で−1.0 ± 4.3、−1.1 ± 5.1 及び−2.6 ± 6.8 で、切り替え群で−0.1 ± 4.4、−1.0 ± 4.9 及び−2.8 ± 6.6 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 2.7.3.3.2-9　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］

表 2.7.3.3.2-18　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	144
		平均値（標準偏差）	85.4（11.0）	87.6（10.7）
		中央値（最小値, 最大値）	86.0（55, 113）	88.0（54, 111）
		95%信頼区間	83.60～87.16	85.81～89.32
	BL からの変化量	例数	150	144
		平均値（標準偏差）	-2.4（7.8）	-1.8（7.9）
		中央値（最小値, 最大値）	-2.0（-35, 20）	-2.0（-37, 16）
		95%信頼区間	-3.66～-1.13	-3.11～-0.52
	24 週からの変化量	例数	150	143
		平均値（標準偏差）	-1.0（4.3）	-0.1（4.4）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-18, 9）	0.0（-11, 11）
		95%信頼区間	-1.68～-0.30	-0.85～0.62
36 週	実測値	例数	142	140
		平均値（標準偏差）	86.0（10.7）	86.5（11.1）
		中央値（最小値, 最大値）	87.5（61, 113）	87.0（49, 112）
		95%信頼区間	84.23～87.78	84.59～88.32
	BL からの変化量	例数	142	140
		平均値（標準偏差）	-2.1（8.2）	-2.9（8.8）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-24, 23）	-2.0（-39, 18）
		95%信頼区間	-3.43～-0.70	-4.42～-1.47
	24 週からの変化量	例数	142	139
		平均値（標準偏差）	-1.1（5.1）	-1.0（4.9）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-14, 11）	0.0（-24, 8）
		95%信頼区間	-1.99～-0.29	-1.87～-0.21

表 2.7.3.3.2-18　時点ごとの ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースライン及び 24 週からの変化量（FAS）（TK-023-0301 試験）（続き）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
52 週	実測値	例数	138	138
		平均値（標準偏差）	84.7（11.9）	84.6（12.5）
		中央値（最小値, 最大値）	87.0（45, 107）	86.0（46, 107）
		95%信頼区間	82.72～86.73	82.55～86.74
	BL からの変化量	例数	138	138
		平均値（標準偏差）	-3.2（9.4）	-4.7（9.6）
		中央値（最小値, 最大値）	-3.0（-37, 21）	-4.0（-45, 20）
		95%信頼区間	-4.79～-1.63	-6.33～-3.09
	24 週からの変化量	例数	138	137
		平均値（標準偏差）	-2.6（6.8）	-2.8（6.6）
		中央値（最小値, 最大値）	-2.0（-30, 13）	-2.0（-28, 16）
		95%信頼区間	-3.79～-1.49	-3.94～-1.71

BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-15 を引用］

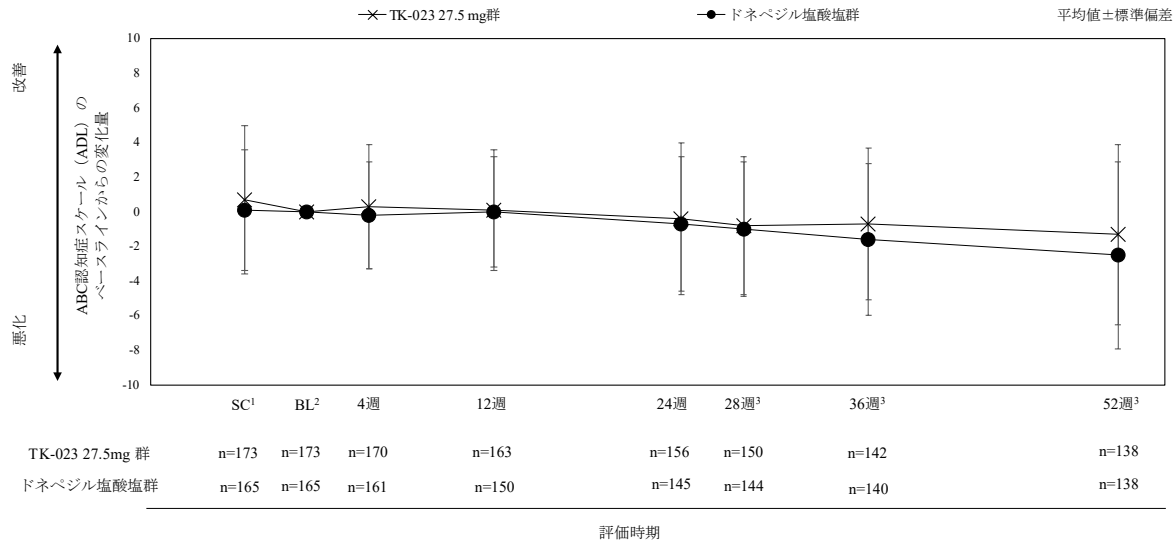
b)　ドメイン別（ADL、BPSD 及び認知機能）

ABC 認知症スケールのドメイン（ADL、BPSD、認知機能）ごとの合計スコアについて、FAS を対象とした時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL、BPSD 及び認知機能）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の推移を、それぞれ図 2.7.3.3.2-10、図 2.7.3.3.2-11 及び図 2.7.3.3.2-12 に、時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL、BPSD 及び認知機能）のベースライン及び 24 週からの変化量を、それぞれ表 2.7.3.3.2-19、表 2.7.3.3.2-20 及び表 2.7.3.3.2-21 に示した。

投与 28、36 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（ADL）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で−0.8 ± 4.0、−0.7 ± 4.4 及び−1.3 ± 5.2 で、切り替え群で−1.0 ± 3.9、−1.6 ± 4.4 及び−2.5 ± 5.4 であった。投与 28、36 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（ADL）の 24 週からの変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で−0.5 ± 2.5、−0.7 ± 3.2 及び−1.4 ± 4.2 で、切り替え群で−0.4 ± 2.7、−0.9 ± 3.2 及び−1.8 ± 4.1 であった。

投与 28、36 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（BPSD）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で−0.7 ± 2.5、−0.4 ± 2.6 及び−0.7 ± 2.9 で、切り替え群で−0.2 ± 2.7、−0.5 ± 2.6 及び−0.6 ± 2.7 であった。投与 28、36 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（BPSD）の 24 週からの変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で−0.2 ± 1.9、0.0 ± 2.2 及び−0.3 ± 2.7 で、切り替え群で 0.0 ± 1.7、−0.2 ± 1.9 及び−0.3 ± 2.2 であった。

投与 28、36 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（認知機能）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で−0.9 ± 3.8、−1.0 ± 3.9 及び−1.2 ± 4.2 で、切り替え群で−0.6 ± 4.2、−0.8 ± 4.5 及び−1.6 ± 4.1 であった。投与 28、36 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（認知機能）の 24 週からの変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で−0.3 ± 2.4、−0.4 ± 2.8 及び−0.9 ± 2.9 で、切り替え群で 0.3 ± 3.0、0.1 ± 3.1 及び−0.7 ± 3.3 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 2.7.3.3.2-10　全期間での時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）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 11.4-11 を改変］

表 2.7.3.3.2-19　時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）のベースライン及び 24 週からの変化量（FAS）（TK-023-0301 試験）

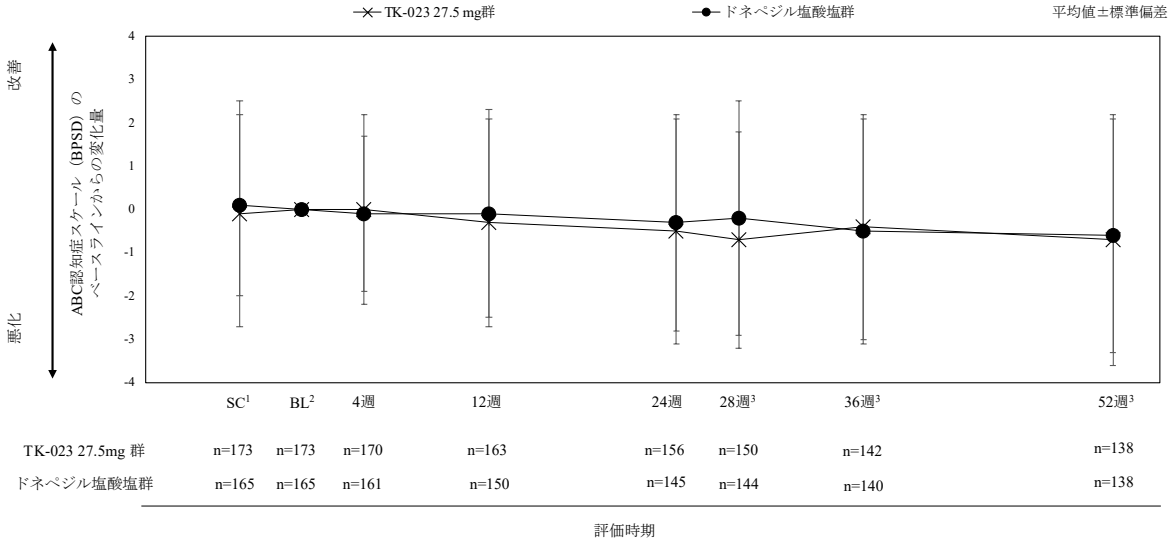
評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
28 週	実測値	例数	150	144
		平均値（標準偏差）	43.9（5.9）	45.1（5.4）
		中央値（最小値, 最大値）	45.0（26, 54）	46.0（28, 54）
		95%信頼区間	42.99～44.91	44.22～46.01
	BL からの変化量	例数	150	144
		平均値（標準偏差）	-0.8（4.0）	-1.0（3.9）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-14, 9）	-1.0（-15, 8）
		95%信頼区間	-1.45～-0.17	-1.65～-0.36
	24 週からの変化量	例数	150	143
		平均値（標準偏差）	-0.5（2.5）	-0.4（2.7）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 6）	0.0（-10, 9）
		95%信頼区間	-0.94～-0.15	-0.83～0.08
36 週	実測値	例数	142	140
		平均値（標準偏差）	44.2（5.9）	44.5（6.1）
		中央値（最小値, 最大値）	45.0（26, 53）	46.0（24, 54）
		95%信頼区間	43.20～45.16	43.45～45.50
	BL からの変化量	例数	142	140
		平均値（標準偏差）	-0.7（4.4）	-1.6（4.4）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-16, 9）	-1.0（-21, 8）
		95%信頼区間	-1.47～0.00	-2.38～-0.91
	24 週からの変化量	例数	142	139
		平均値（標準偏差）	-0.7（3.2）	-0.9（3.2）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-11, 10）	-1.0（-12, 8）
		95%信頼区間	-1.25～-0.17	-1.48～-0.40

表 2.7.3.3.2-19　時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）のベースライン及び 24 週からの変化量（FAS）（TK-023-0301 試験）（続き）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
52 週	実測値	例数	138	138
		平均値（標準偏差）	43.5（6.4）	43.7（7.1）
		中央値（最小値, 最大値）	44.0（26, 54）	45.5（22, 54）
		95%信頼区間	42.45～44.62	42.47～44.85
	BL からの変化量	例数	138	138
		平均値（標準偏差）	-1.3（5.2）	-2.5（5.4）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.5（-24, 11）	-2.0（-24, 8）
		95%信頼区間	-2.18～-0.41	-3.38～-1.57
	24 週からの変化量	例数	138	137
		平均値（標準偏差）	-1.4（4.2）	-1.8（4.1）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-22, 8）	-1.0（-18, 5）
		95%信頼区間	-2.14～-0.74	-2.52～-1.15

BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-16 を引用］



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 2.7.3.3.2-11　全期間での時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）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）

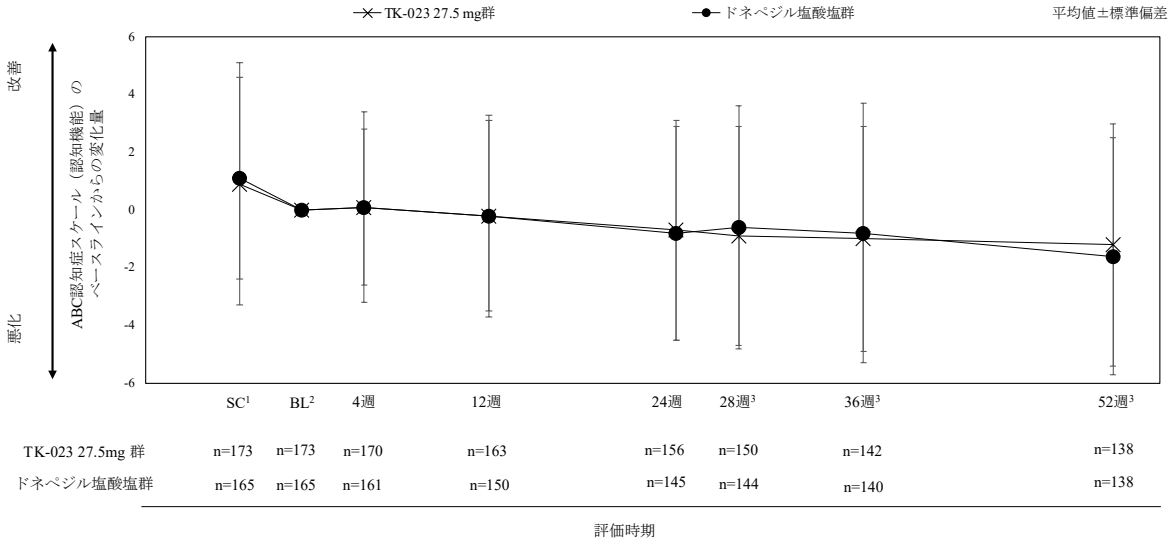
［5.3.5.1.1 図 11.4-12 を改変］

表 2.7.3.3.2-20　時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）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	144
		平均値（標準偏差）	23.3（3.1）	23.9（3.0）
		中央値（最小値, 最大値）	24.0（13, 27）	25.0（13, 27）
		95%信頼区間	22.83～23.83	23.37～24.34
	BL からの変化量	例数	150	144
		平均値（標準偏差）	-0.7（2.5）	-0.2（2.7）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-11, 6）	0.0（-14, 6）
		95%信頼区間	-1.10～-0.28	-0.67～0.22
	24 週からの変化量	例数	150	143
		平均値（標準偏差）	-0.2（1.9）	0.0（1.7）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 5）	0.0（-5, 6）
		95%信頼区間	-0.49～0.13	-0.28～0.29
36 週	実測値	例数	142	140
		平均値（標準偏差）	23.7（2.8）	23.6（3.4）
		中央値（最小値, 最大値）	24.0（15, 27）	24.0（13, 27）
		95%信頼区間	23.25～24.16	23.05～24.18
	BL からの変化量	例数	142	140
		平均値（標準偏差）	-0.4（2.6）	-0.5（2.6）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-9, 6）	0.0（-10, 6）
		95%信頼区間	-0.80～0.05	-0.92～-0.05
	24 週からの変化量	例数	142	139
		平均値（標準偏差）	0.0（2.2）	-0.2（1.9）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-6, 8）	0.0（-6, 6）
		95%信頼区間	-0.36～0.36	-0.51～0.12
52 週	実測値	例数	138	138
		平均値（標準偏差）	23.3（3.3）	23.4（3.2）
		中央値（最小値, 最大値）	24.0（9, 27）	24.0（14, 27）
		95%信頼区間	22.78～23.90	22.90～23.97
	BL からの変化量	例数	138	138
		平均値（標準偏差）	-0.7（2.9）	-0.6（2.7）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-12, 6）	0.0（-11, 10）
		95%信頼区間	-1.20～-0.22	-1.10～-0.18
	24 週からの変化量	例数	138	137
		平均値（標準偏差）	-0.3（2.7）	-0.3（2.2）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-14, 6）	0.0（-8, 10）
		95%信頼区間	-0.78～0.13	-0.67～0.07

BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-17 を引用］



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 2.7.3.3.2-12　全期間での時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）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 11.4-13 を改変］

表 2.7.3.3.2-21　時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）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	144
		平均値（標準偏差）	18.1（5.0）	18.6（5.4）
		中央値（最小値, 最大値）	18.0（8, 33）	18.0（7, 32）
		95%信頼区間	17.30～18.92	17.72～19.49
	BL からの変化量	例数	150	144
		平均値（標準偏差）	-0.9（3.8）	-0.6（4.2）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-17, 10）	-1.0（-15, 12）
		95%信頼区間	-1.50～-0.28	-1.28～0.11
	24 週からの変化量	例数	150	143
		平均値（標準偏差）	-0.3（2.4）	0.3（3.0）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-10, 9）	0.0（-8, 10）
		95%信頼区間	-0.65～0.13	-0.24～0.74
36 週	実測値	例数	142	140
		平均値（標準偏差）	18.1（5.2）	18.4（5.2）
		中央値（最小値, 最大値）	18.0（8, 34）	18.0（8, 33）
		95%信頼区間	17.26～18.97	17.51～19.23
	BL からの変化量	例数	142	140
		平均値（標準偏差）	-1.0（3.9）	-0.8（4.5）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-14, 12）	-1.0（-17, 12）
		95%信頼区間	-1.60～-0.32	-1.56～-0.07
	24 週からの変化量	例数	142	139
		平均値（標準偏差）	-0.4（2.8）	0.1（3.1）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 9）	0.0（-9, 9）
		95%信頼区間	-0.90～0.04	-0.43～0.63

表 2.7.3.3.2-21　時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）のベースライン及び 24 週からの変化量（FAS）（TK-023-0301 試験）（続き）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
52 週	実測値	例数	138	138
		平均値（標準偏差）	17.8（5.3）	17.6（5.2）
		中央値（最小値, 最大値）	17.5（4, 33）	17.0（6, 30）
		95%信頼区間	16.95～18.75	16.68～18.42
	BL からの変化量	例数	138	138
		平均値（標準偏差）	-1.2（4.2）	-1.6（4.1）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-16, 12）	-1.0（-16, 10）
		95%信頼区間	-1.91～-0.50	-2.29～-0.91
	24 週からの変化量	例数	138	137
		平均値（標準偏差）	-0.9（2.9）	-0.7（3.3）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 7）	-1.0（-10, 9）
		95%信頼区間	-1.35～-0.39	-1.25～-0.14

BL = ベースライン

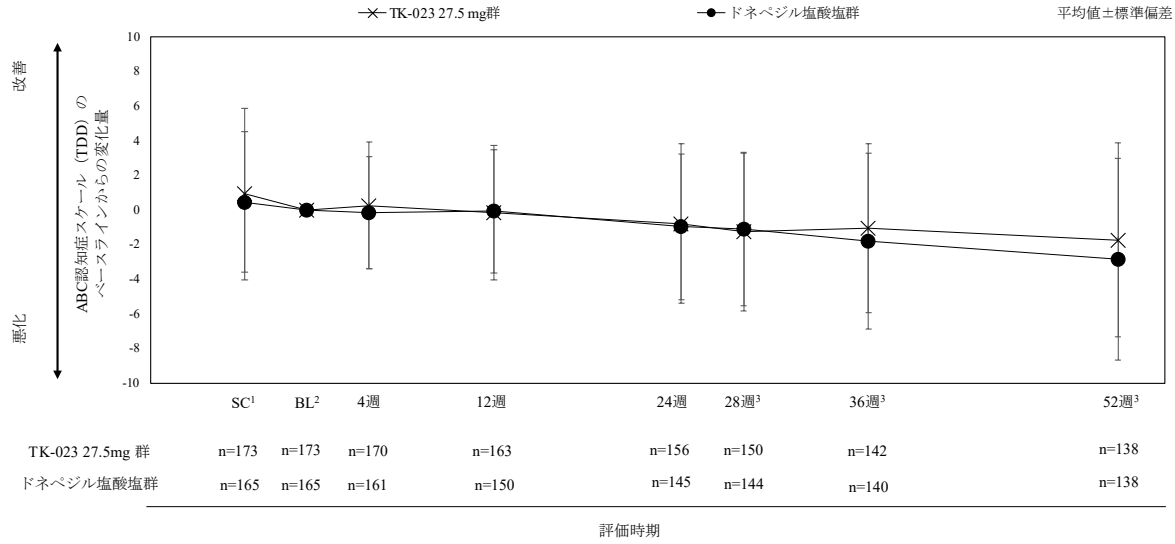
［5.3.5.1.1 表 11.4-18 を引用］

c）　TDD

FAS を対象とした時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の推移を図 2.7.3.3.2-13、時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースライン及び 24 週からの変化量を表 2.7.3.3.2-22 に示した。

投与 28、36 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で−1.3 ± 4.6、−1.1 ± 4.9 及び−1.7 ± 5.6 で、切り替え群で−1.1 ± 4.4、−1.8 ± 5.1 及び−2.8 ± 5.8 であった。

投与 28、36 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（TDD）の 24 週からの変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で−0.6 ± 2.5、−0.7 ± 3.1 及び−1.6 ± 4.2 で、切り替え群で−0.2 ± 2.7、−0.8 ± 3.1 及び−1.9 ± 4.2 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 2.7.3.3.2-13　全期間での時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）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 11.4-14 を改変］

表 2.7.3.3.2-22　時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）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	144
		平均値（標準偏差）	53.20（6.58）	54.58（6.12）
		中央値（最小値, 最大値）	54.23（35.0, 68.3）	54.49（35.1, 66.8）
		95%信頼区間	52.137～54.259	53.576～55.593
	BL からの変化量	例数	150	144
		平均値（標準偏差）	-1.26（4.55）	-1.10（4.43）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.95（-18.8, 11.0）	-1.05（-21.2, 9.2）
		95%信頼区間	-1.990～-0.521	-1.828～-0.367
	24 週からの変化量	例数	150	143
		平均値（標準偏差）	-0.63（2.50）	-0.22（2.68）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.66（-9.2, 5.5）	0.00（-7.8, 8.0）
		95%信頼区間	-1.037～-0.229	-0.666～0.220
36 週	実測値	例数	142	140
		平均値（標準偏差）	53.58（6.39）	53.89（6.66）
		中央値（最小値, 最大値）	54.84（37.2, 67.7）	54.38（30.0, 67.6）
		95%信頼区間	52.517～54.635	52.775～54.999
	BL からの変化量	例数	142	140
		平均値（標準偏差）	-1.06（4.88）	-1.80（5.07）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.58（-15.9, 13.1）	-1.26（-24.5, 10.4）
		95%信頼区間	-1.871～-0.253	-2.647～-0.952
	24 週からの変化量	例数	142	139
		平均値（標準偏差）	-0.74（3.13）	-0.81（3.06）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.53（-9.4, 7.8）	-0.39（-14.6, 4.9）
		95%信頼区間	-1.255～-0.217	-1.327～-0.301

表 2.7.3.3.2-22　時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースライン及び 24 週からの変化量（FAS）（TK-023-0301 試験）（続き）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
52 週	実測値	例数	138	138
		平均値（標準偏差）	52.82（7.02）	52.84（7.61）
		中央値（最小値, 最大値）	54.00（30.7, 65.7）	54.47（28.4, 65.7）
		95%信頼区間	51.641～54.006	51.559～54.121
	BL からの変化量	例数	138	138
		平均値（標準偏差）	-1.73（5.60）	-2.84（5.83）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.07（-23.6, 13.1）	-2.09（-27.9, 11.3）
		95%信頼区間	-2.670～-0.785	-3.819～-1.858
	24 週からの変化量	例数	138	137
		平均値（標準偏差）	-1.59（4.21）	-1.88（4.15）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.17（-19.1, 8.1）	-1.22（-19.3, 9.1）
		95%信頼区間	-2.302～-0.885	-2.583～-1.182

BL = ベースライン

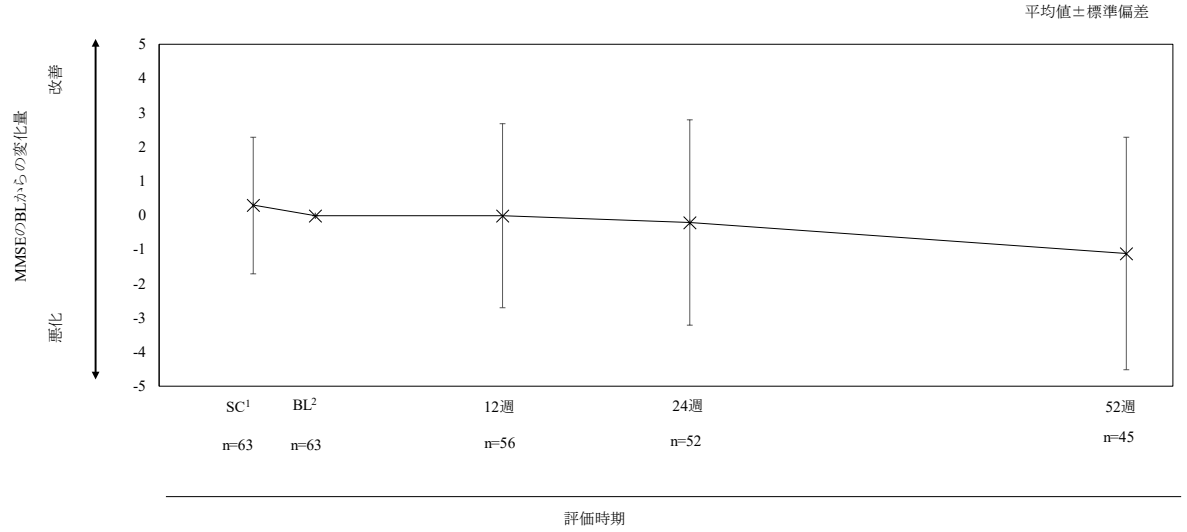
［5.3.5.1.1 表 11.4-19 を引用］

（2）　TK-023-0302 試験

1）　MMSE（認知機能）

FAS を対象とした時点ごとの MMSE のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の推移を図 2.7.3.3.2-14 に、時点ごとの MMSE のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-23 に示した。PPS を対象とした時点ごとの MMSE の要約統計量及び MMSE（平均値 ± 標準偏差）の推移は付録に示した。

時点ごとの MMSE のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、4 週間の観察期開始時（スクリーニング時）で 0.3 ± 2.0、TK-023 55 mg へ切り替え後 12 週で 0.0 ± 2.7、24 週で−0.2 ± 3.0、52 週で−1.1 ± 3.4 であった。



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.3.2-14　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］

表 2.7.3.3.2-23　時点ごとの MMSE のベースラインからの変化量
（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
SC	実測値	例数	63
		平均値（標準偏差）	8.4（3.9）
		中央値（最小値, 最大値）	9.0（0, 16）
		95%信頼区間	7.45～9.44
	BL からの変化量	例数	63
		平均値（標準偏差）	0.3（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-5, 5）
		95%信頼区間	-0.15～0.85
BL	実測値	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）
		95%信頼区間	7.25～8.94
12 週後	実測値	例数	56
		平均値（標準偏差）	7.9（4.1）
		中央値（最小値, 最大値）	9.0（0, 17）
		95%信頼区間	6.81～8.98
	BL からの変化量	例数	56
		平均値（標準偏差）	0.0（2.7）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-7, 6）
		95%信頼区間	-0.71～0.71

表 2.7.3.3.2-23　時点ごとの MMSE のベースラインからの変化量
（FAS）（TK-023-0302 試験）（続き）

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
24 週後	実測値	例数	52
		平均値（標準偏差）	7.8（4.8）
		中央値（最小値, 最大値）	8.0（0, 19）
		95%信頼区間	6.45～9.09
	BL からの変化量	例数	52
		平均値（標準偏差）	-0.2（3.0）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 8）
		95%信頼区間	-1.02～0.63
52 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	6.9（4.5）
		中央値（最小値, 最大値）	6.0（0, 20）
		95%信頼区間	5.57～8.29
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-1.1（3.4）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 9）
		95%信頼区間	-2.12～-0.10

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

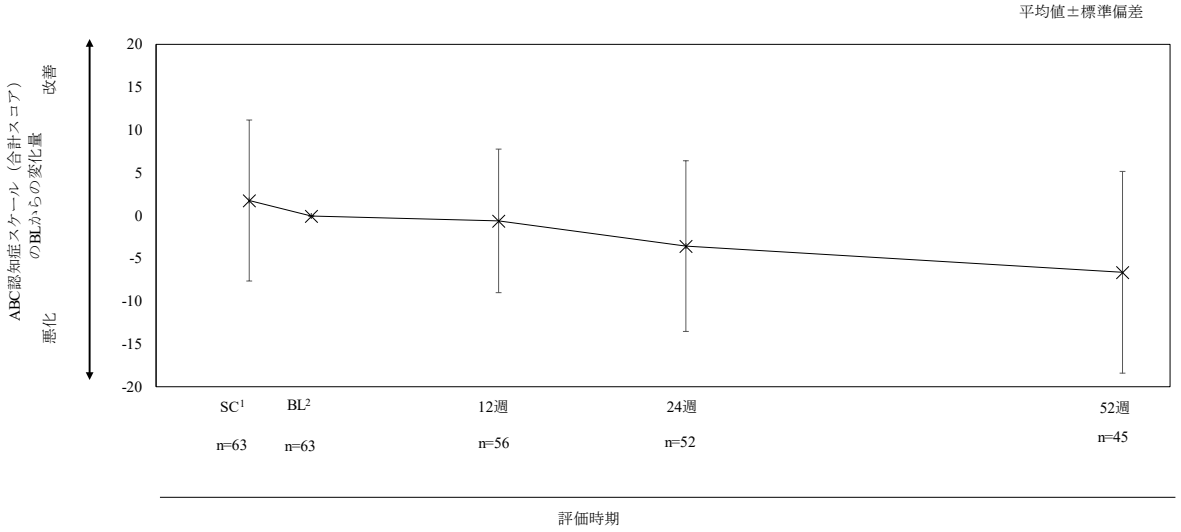
［5.3.5.2.1 表 11.4-1 を引用］

2）　ABC 認知症スケール：全般臨床症状評価

a）　ABC 合計スコア

FAS を対象とした時点ごとの 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（平均値 ± 標準偏差）の推移を図 2.7.3.3.2-15 に、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を表 2.7.3.3.2-24 に示した。PPS を対象とした時点ごとの ABC 認知症スケール（合計スコア）の要約統計量及び ABC 認知症スケール（合計スケール）（平均値 ± 標準偏差）の推移は付録に示した。

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平均値 ± 標準偏差は、スクリーニングで 1.8 ± 9.4、12 週で−0.6 ± 8.4、24 週で−3.5 ± 10.0、52 週で−6.6 ± 11.8 であった。



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.3.2-15　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］

表 2.7.3.3.2-24　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（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
SC	実測値	例数	63
		平均値（標準偏差）	66.3（13.9）
		中央値（最小値, 最大値）	66.0（33, 94）
		95%信頼区間	62.81～69.80
	BL からの変化量	例数	63
		平均値（標準偏差）	1.8（9.4）
		中央値（最小値, 最大値）	1.0（-22, 34）
		95%信頼区間	-0.59～4.12
BL	実測値	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）
		95%信頼区間	61.65～67.43
12 週後	実測値	例数	56
		平均値（標準偏差）	62.7（12.1）
		中央値（最小値, 最大値）	63.0（32, 88）
		95%信頼区間	59.49～65.98
	BL からの変化量	例数	56
		平均値（標準偏差）	-0.6（8.4）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-36, 34）
		95%信頼区間	-2.83～1.65

表 2.7.3.3.2-24　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（FAS）（TK-023-0302 試験）（続き）

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
24 週後	実測値	例数	52
		平均値（標準偏差）	60.2（13.0）
		中央値（最小値, 最大値）	62.0（30, 85）
		95%信頼区間	56.57～63.81
	BL からの変化量	例数	52
		平均値（標準偏差）	-3.5（10.0）
		中央値（最小値, 最大値）	-3.0（-29, 27）
		95%信頼区間	-6.26～-0.66
52 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	57.7（12.9）
		中央値（最小値, 最大値）	58.0（32, 88）
		95%信頼区間	53.80～61.58
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-6.6（11.8）
		中央値（最小値, 最大値）	-6.0（-38, 21）
		95%信頼区間	-10.18～-3.11

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-2 を引用］

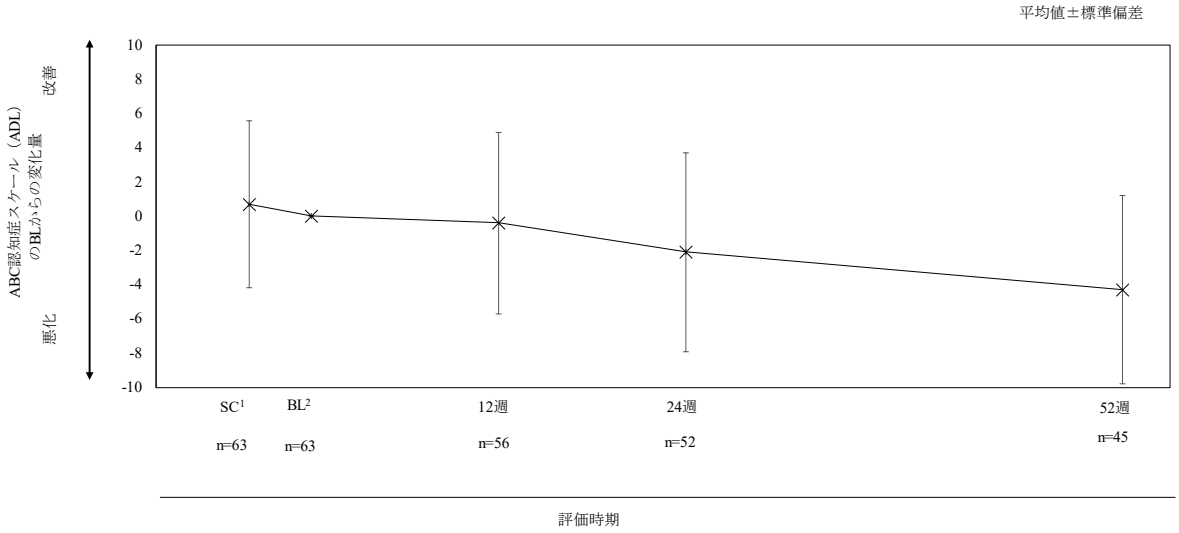
b）　ドメイン別（ADL、BPSD 及び認知機能）

FAS を対象とした時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL、BPSD 及び認知機能）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の推移を、それぞれ図 2.7.3.3.2-16、図 2.7.3.3.2-17 及び図 2.7.3.3.2-18 に、時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL、BPSD 及び認知機能）のベースラインからの変化量を、それぞれ表 2.7.3.3.2-25、表 2.7.3.3.2-26 及び表 2.7.3.3.2-27 に示した。PPS を対象とした時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL、BPSD 及び認知機能）の要約統計量及び ABC 認知症スケール（ADL、BPSD 及び認知機能）（平均値 ± 標準偏差）の推移は付録に示した。

時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、スクリーニングで 0.7 ± 4.9、12 週で−0.4 ± 5.3、24 週で−2.1 ± 5.8、52 週で−4.3 ± 5.5 であった。

時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、スクリーニングで 0.2 ± 3.3、12 週で 0.3 ± 3.4、24 週で−0.4 ± 4.2、52 週で−1.0 ± 4.9 であった。

時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、スクリーニングで 0.9 ± 3.9、12 週で−0.5 ± 3.1、24 週で−0.9 ± 3.4、52 週で−1.4 ± 4.0 であった。



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.3.2-16　時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）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 11.4-3 を引用］

表 2.7.3.3.2-25　時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

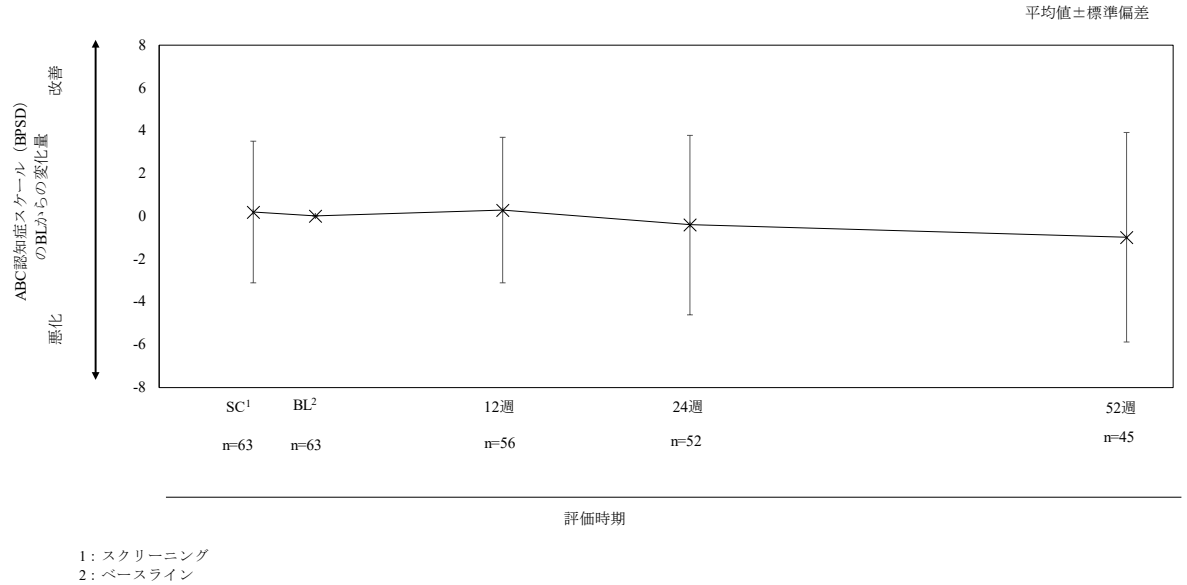
評価時期		統計量	最大の解析対象集団
SC	実測値	例数	63
		平均値（標準偏差）	33.3（8.5）
		中央値（最小値, 最大値）	34.0（9, 48）
		95%信頼区間	31.11～35.39
	BL からの変化量	例数	63
		平均値（標準偏差）	0.7（4.9）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-12, 17）
		95%信頼区間	-0.59～1.89
BL	実測値	例数	63
		平均値（標準偏差）	32.6（7.8）
		中央値（最小値, 最大値）	34.0（14, 47）
		95%信頼区間	30.64～34.57
12 週後	実測値	例数	56
		平均値（標準偏差）	31.4（8.7）
		中央値（最小値, 最大値）	32.0（12, 45）
		95%信頼区間	29.13～33.77
	BL からの変化量	例数	56
		平均値（標準偏差）	-0.4（5.3）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-17, 25）
		95%信頼区間	-1.80～1.05

表 2.7.3.3.2-25　時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）（続き）

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
24 週後	実測値	例数	52
		平均値（標準偏差）	29.6（8.3）
		中央値（最小値, 最大値）	30.0（12, 46）
		95%信頼区間	27.27～31.89
	BL からの変化量	例数	52
		平均値（標準偏差）	-2.1（5.8）
		中央値（最小値, 最大値）	-2.0（-21, 22）
		95%信頼区間	-3.72～-0.51
52 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	27.9（8.0）
		中央値（最小値, 最大値）	29.0（13, 48）
		95%信頼区間	25.51～30.31
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-4.3（5.5）
		中央値（最小値, 最大値）	-5.0（-17, 14）
		95%信頼区間	-5.96～-2.62

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-3 を引用］



1 : スクリーニング
2 : ベースライン

図 2.7.3.3.2-17　時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）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）

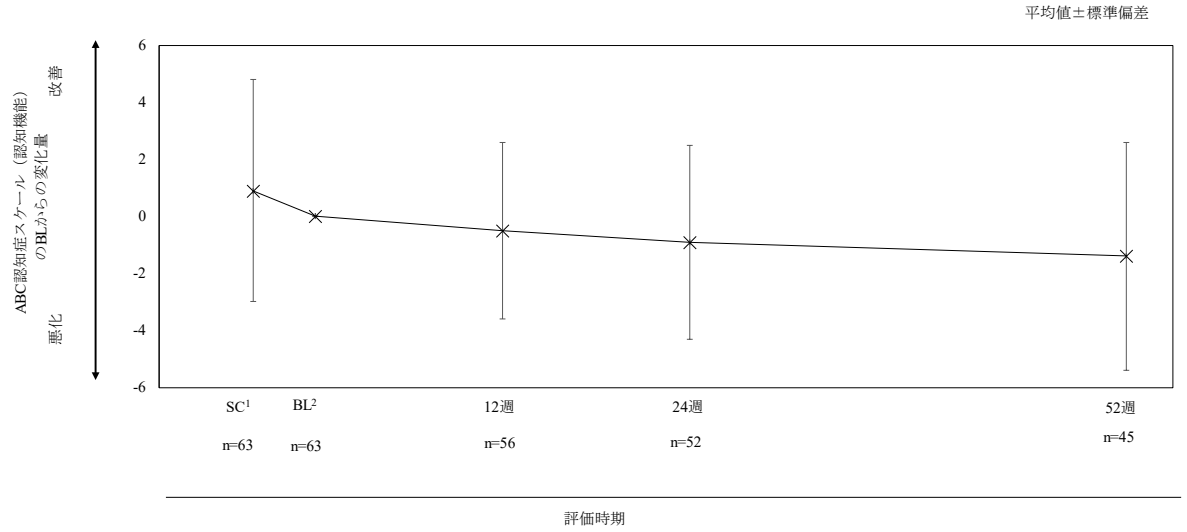
［5.3.5.2.1 図 11.4-4 を引用］

表 2.7.3.3.2-26　時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
SC	実測値	例数	63
		平均値（標準偏差）	21.3（4.5）
		中央値（最小値, 最大値）	22.0（6, 27）
		95%信頼区間	20.16～22.41
	BL からの変化量	例数	63
		平均値（標準偏差）	0.2（3.3）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 8）
		95%信頼区間	-0.65～1.00
BL	実測値	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）
		95%信頼区間	20.28～21.95
12 週後	実測値	例数	56
		平均値（標準偏差）	21.3（4.2）
		中央値（最小値, 最大値）	22.0（12, 27）
		95%信頼区間	20.14～22.40
	BL からの変化量	例数	56
		平均値（標準偏差）	0.3（3.4）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 8）
		95%信頼区間	-0.61～1.21
24 週後	実測値	例数	52
		平均値（標準偏差）	20.8（4.5）
		中央値（最小値, 最大値）	21.0（12, 27）
		95%信頼区間	19.52～22.02
	BL からの変化量	例数	52
		平均値（標準偏差）	-0.4（4.2）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-9, 11）
		95%信頼区間	-1.59～0.74
52 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	20.4（4.8）
		中央値（最小値, 最大値）	21.0（7, 27）
		95%信頼区間	18.95～21.85
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-1.0（4.9）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-14, 12）
		95%信頼区間	-2.48～0.48

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-4 を引用］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.3.2-18　時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）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 11.4-5 を引用］

表 2.7.3.3.2-27　時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
SC	実測値	例数	63
		平均値（標準偏差）	11.8（5.0）
		中央値（最小値, 最大値）	11.0（4, 24）
		95%信頼区間	10.52～13.01
	BL からの変化量	例数	63
		平均値（標準偏差）	0.9（3.9）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 15）
		95%信頼区間	-0.04～1.91
BL	実測値	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）
		95%信頼区間	9.70～11.95
12 週後	実測値	例数	56
		平均値（標準偏差）	10.0（3.9）
		中央値（最小値, 最大値）	10.0（4, 21）
		95%信頼区間	8.97～11.07
	BL からの変化量	例数	56
		平均値（標準偏差）	-0.5（3.1）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-13, 5）
		95%信頼区間	-1.35～0.31

表 2.7.3.3.2-27　時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）（続き）

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
24 週後	実測値	例数	52
		平均値（標準偏差）	9.8（3.7）
		中央値（最小値, 最大値）	10.0（4, 18）
		95%信頼区間	8.82～10.88
	BL からの変化量	例数	52
		平均値（標準偏差）	-0.9（3.4）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-11, 6）
		95%信頼区間	-1.86～0.01
52 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	9.4（3.8）
		中央値（最小値, 最大値）	8.0（4, 17）
		95%信頼区間	8.24～10.51
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-1.4（4.0）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-13, 13）
		95%信頼区間	-2.57～-0.14

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-5 を引用］

c）　各項目別

FAS を対象とした時点ごとの ABC 認知症スケールの BPSD ドメインの下位尺度の質問項目（Q7、Q8、Q9）について、時点ごとのベースラインからの変化量を、それぞれ表 2.7.3.3.2-28、表 2.7.3.3.2-29 及び表 2.7.3.3.2-30 に示した。PPS を対象とした時点ごとの ABC 認知症スケール（Q7、Q8、Q9）の要約統計量は付録に示した。

時点ごとの ABC 認知症スケール（Q7）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、スクリーニングで 0.0 ± 1.5、12 週で−0.2 ± 1.6、24 週で−0.6 ± 1.9、52 週で−1.0 ± 2.2 であった。

時点ごとの ABC 認知症スケール（Q8）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、スクリーニングで 0.1 ± 1.4、12 週で 0.3 ± 1.7、24 週で 0.0 ± 1.8、52 週で−0.2 ± 2.0 であった。

時点ごとの ABC 認知症スケール（Q9）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、スクリーニングで 0.1 ± 2.1、12 週で 0.2 ± 2.0、24 週で 0.1 ± 2.3、52 週で 0.1 ± 2.3 であった。

表 2.7.3.3.2-28　時点ごとの ABC 認知症スケール（Q7）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
SC	実測値	例数	63
		平均値（標準偏差）	7.2（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.73～7.74
	BL からの変化量	例数	63
		平均値（標準偏差）	0.0（1.5）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-5, 4）
		95%信頼区間	-0.43～0.34
BL	実測値	例数	63
		平均値（標準偏差）	7.3（1.7）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（3, 9）
		95%信頼区間	6.87～7.70
12 週後	実測値	例数	56
		平均値（標準偏差）	6.9（2.1）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.36～7.50
	BL からの変化量	例数	56
		平均値（標準偏差）	-0.2（1.6）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-4, 5）
		95%信頼区間	-0.66～0.20
24 週後	実測値	例数	52
		平均値（標準偏差）	6.7（2.3）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.08～7.34
	BL からの変化量	例数	52
		平均値（標準偏差）	-0.6（1.9）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-7, 5）
		95%信頼区間	-1.08～-0.04
52 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	6.4（2.1）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	5.74～7.02
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-1.0（2.2）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-6, 5）
		95%信頼区間	-1.61～-0.30

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-6 を引用］

表 2.7.3.3.2-29　時点ごとの ABC 認知症スケール（Q8）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
SC	実測値	例数	63
		平均値（標準偏差）	7.1（1.9）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.59～7.54
	BL からの変化量	例数	63
		平均値（標準偏差）	0.1（1.4）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-3, 5）
		95%信頼区間	-0.25～0.44
BL	実測値	例数	63
		平均値（標準偏差）	7.0（1.9）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.49～7.45
12 週後	実測値	例数	56
		平均値（標準偏差）	7.3（1.6）
		中央値（最小値, 最大値）	8.0（3, 9）
		95%信頼区間	6.92～7.76
	BL からの変化量	例数	56
		平均値（標準偏差）	0.3（1.7）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-3, 6）
		95%信頼区間	-0.12～0.80
24 週後	実測値	例数	52
		平均値（標準偏差）	7.1（1.8）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（3, 9）
		95%信頼区間	6.62～7.61
	BL からの変化量	例数	52
		平均値（標準偏差）	0.0（1.8）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-5, 5）
		95%信頼区間	-0.48～0.52
52 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	7.0（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（2, 9）
		95%信頼区間	6.37～7.55
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-0.2（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-6, 3）
		95%信頼区間	-0.74～0.43

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-7 を引用］

表 2.7.3.3.2-30　時点ごとの ABC 認知症スケール（Q9）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
SC	実測値	例数	63
		平均値（標準偏差）	7.0（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.49～7.48
	BL からの変化量	例数	63
		平均値（標準偏差）	0.1（2.1）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-6, 4）
		95%信頼区間	-0.40～0.65
BL	実測値	例数	63
		平均値（標準偏差）	6.9（1.9）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.39～7.32
12 週後	実測値	例数	56
		平均値（標準偏差）	7.0（2.1）
		中央値（最小値, 最大値）	8.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.43～7.57
	BL からの変化量	例数	56
		平均値（標準偏差）	0.2（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-6, 6）
		95%信頼区間	-0.33～0.72
24 週後	実測値	例数	52
		平均値（標準偏差）	6.9（2.2）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.34～7.54
	BL からの変化量	例数	52
		平均値（標準偏差）	0.1（2.3）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-6, 7）
		95%信頼区間	-0.51～0.75
52 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	7.1（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（3, 9）
		95%信頼区間	6.46～7.68
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	0.1（2.3）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-6, 8）
		95%信頼区間	-0.59～0.81

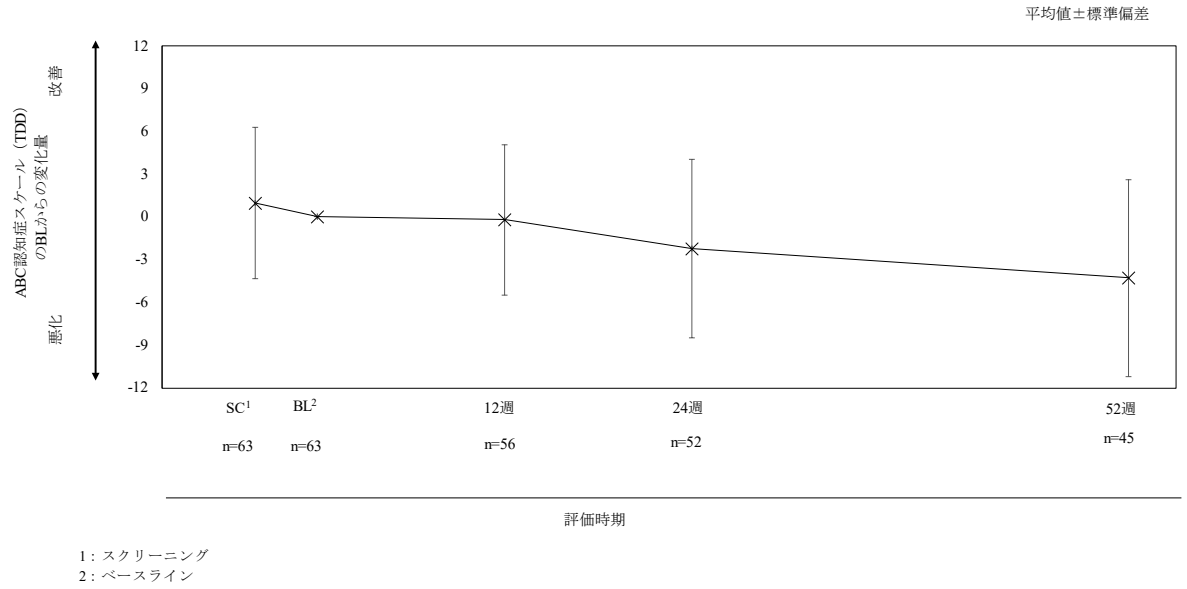
SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-8 を引用］

d）　TDD

FAS を対象とした時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の推移及び変化量を、それぞれ図 2.7.3.3.2-19 及び表 2.7.3.3.2-31 に示した。PPS を対象とした時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量の要約統計量及び ABC 認知症スケール（TDD）平均値 ± 標準偏差）の推移は付録に示した。

時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、スクリーニングで 1.0 ± 5.3、12 週で−0.2 ± 5.3、24 週で−2.2 ± 6.2、52 週で−4.3 ± 6.9 であった。



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.3.2-19　時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）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 11.4-6 を引用］

表 2.7.3.3.2-31　時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
SC	実測値	例数	63
		平均値（標準偏差）	41.82（8.01）
		中央値（最小値, 最大値）	41.98（21.0, 58.0）
		95%信頼区間	39.805～43.837
	BL からの変化量	例数	63
		平均値（標準偏差）	0.99（5.33）
		中央値（最小値, 最大値）	0.55（-13.7, 17.8）
		95%信頼区間	-0.357～2.327
BL	実測値	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）
		95%信頼区間	39.062～42.610
12 週後	実測値	例数	56
		平均値（標準偏差）	39.88（7.66）
		中央値（最小値, 最大値）	40.43（20.4, 54.4）
		95%信頼区間	37.825～41.930
	BL からの変化量	例数	56
		平均値（標準偏差）	-0.20（5.28）
		中央値（最小値, 最大値）	0.00（-21.2, 22.8）
		95%信頼区間	-1.618～1.209

表 2.7.3.3.2-31　時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）（続き）

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
24 週後	実測値	例数	52
		平均値（標準偏差）	37.92(8.18)
		中央値（最小値, 最大値）	39.07(18.4, 54.4)
		95%信頼区間	35.645～40.201
	BL からの変化量	例数	52
		平均値（標準偏差）	-2.22(6.24)
		中央値（最小値, 最大値）	-2.37(-19.9, 18.9)
		95%信頼区間	-3.959～-0.482
52 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	36.33(8.00)
		中央値（最小値, 最大値）	36.25(20.9, 56.6)
		95%信頼区間	33.922～38.729
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-4.29(6.93)
		中央値（最小値, 最大値）	-4.76(-22.5, 13.0)
		95%信頼区間	-6.378～-2.211

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

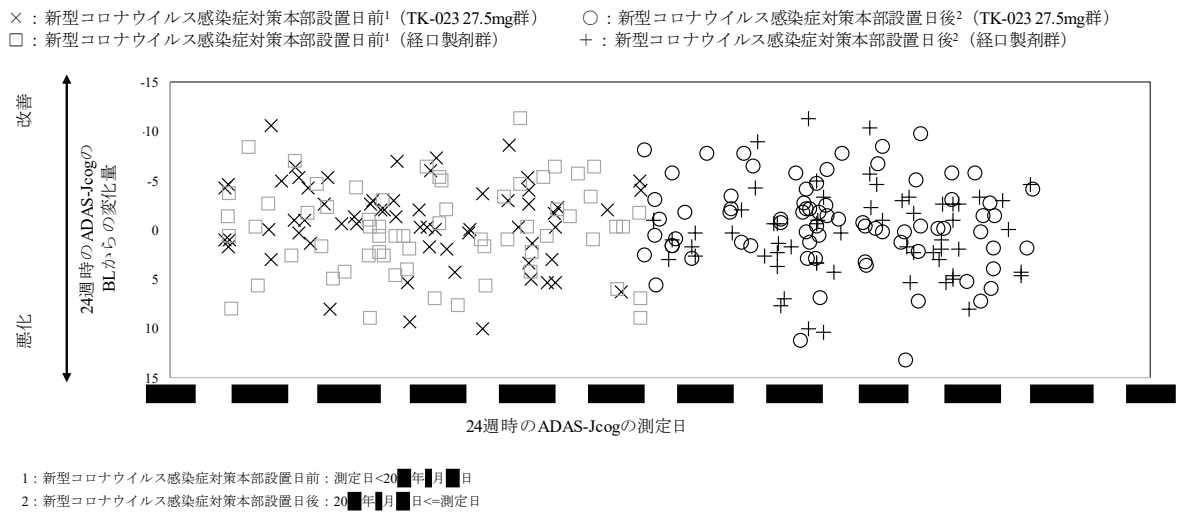
［5.3.5.2.1 表 11.4-9 を引用］

2.7.3.3.2.3　新型コロナウイルス感染症拡大と試験の関連に関する解析

（1）　TK-023-0301 試験

PPS を対象とした、群ごと、24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量について、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の散布図の作成及び要約統計量を、それぞれ図 2.7.3.3.2-20 及び表 2.7.3.3.2-32 に示した。

24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後では、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で−0.9 ± 4.2 及び−0.6 ± 4.4、ドネペジル塩酸塩群で 0.0 ± 4.5 及び 0.5 ± 4.4 であり、設置日前に比べ設置日後では若干悪化した。



1：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前：測定日<20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
2：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<=測定日

図 2.7.3.3.2-20　新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の散布図（PPS）（TK-023-0301 試験）

［5.3.5.1.1 図 11.4-1 を引用］

表 2.7.3.3.2-32　新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の要約統計量（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
全体	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）
新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前 [a]	例数	63	63
	平均値（標準偏差）	-0.862（4.221）	-0.016（4.491）
	中央値（最小値, 最大値）	-1.000（-10.66, 10.00）	-0.330（-11.33, 9.00）
新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後 [b]	例数	75	60
	平均値（標準偏差）	-0.564（4.429）	0.461（4.433）
	中央値（最小値, 最大値）	-0.660（-9.66, 13.33）	0.665（-11.33, 10.33）

a：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前：測定日<20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
b：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<=測定日

［5.3.5.1.1 表 11.4-4 を引用］

二重盲検期安全性解析対象集団を対象とした、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の二重盲検期の中止理由を表 2.7.3.3.2-33 に示した。

投与中止例は、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後では、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で 7.7%（12/156 例）及び 5.7%（5/88 例）、ドネペジル塩酸塩群で 9.5%（14/148 例）及び 6.3%（5/79 例）であった。

表 2.7.3.3.2-33　新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の二重盲検期の中止理由（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

時期	項目		例数（%）	
			TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前[j]	投与例		156	148
	中止例		12（7.7%）	14（9.5%）
	主な中止理由	有害事象[a]	5（3.2%）	5（3.4%）
		原疾患の悪化[b]	0（0.0%）	0（0.0%）
		同意撤回[c]	3（1.9%）	8（5.4%）
		介護者都合[d]	1（0.6%）	0（0.0%）
		治験対象外[e]	1（0.6%）	0（0.0%）
		施設入所[f]	2（1.3%）	1（0.7%）
		コンプライアンス不良[g]	0（0.0%）	0（0.0%）
		来院せず[h]	0（0.0%）	0（0.0%）
		その他[i]	0（0.0%）	0（0.0%）
新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後[k]	投与例		88	79
	中止例		5（5.7%）	5（6.3%）
	主な中止理由	有害事象[a]	2（2.3%）	1（1.3%）
		原疾患の悪化[b]	0（0.0%）	0（0.0%）
		同意撤回[c]	3（3.4%）	3（3.8%）
		介護者都合[d]	0（0.0%）	0（0.0%）
		治験対象外[e]	0（0.0%）	0（0.0%）
		施設入所[f]	0（0.0%）	0（0.0%）
		コンプライアンス不良[g]	0（0.0%）	0（0.0%）
		来院せず[h]	0（0.0%）	0（0.0%）
		その他[i]	0（0.0%）	1（1.3%）

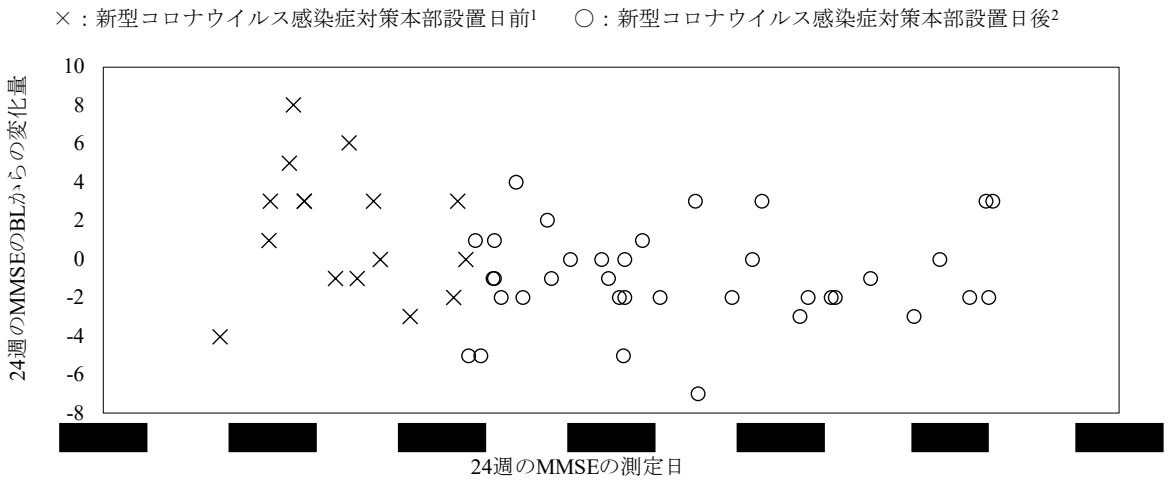
a：有害事象の発現が認められ継続投与が困難な場合
b：原疾患の悪化（症状の進行に伴う BPSD も含む）により治験の継続が困難な場合
c：被験者又は代諾者から中止の申し出や同意の撤回があった場合
d：規定来院日の介護者の同伴ができなくなり治験継続が困難と判断される場合
e：適格性を満たさない場合
f：観察期及び二重盲検期で介護施設に入所（一時的な入所は除く）した場合
g：コンプライアンス不良（観察期、二重盲検期及び非盲検期に 3 週間を超えて休薬した場合）の場合
h：被験者が来院しなくなり、治験責任／分担医師が治験継続を困難と判断した場合
i：その他、治験責任／分担医師が中止することが適当と判断した場合
j：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前：中止日<20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
k：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<=中止日

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T14_01 を改変］

（2）　TK-023-0302 試験

FAS を対象とした、24 週時の MMSE のベースラインからの変化量について、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の 24 週時の MMSE のベースラインからの変化量の散布図及び要約統計量を、それぞれ図 2.7.3.3.2-21 及び表 2.7.3.3.2-34 に示した。

24 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、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後では、各々1.5±3.3 及び−0.9±2.5 であり、設置日前に比べ設置日後では若干悪化した。



1：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前：測定日<20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
2：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<=測定日

図 2.7.3.3.2-21　新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の 24 週時の MMSE のベースラインからの変化量の散布図（FAS）（TK-023-0302 試験）

［5.3.5.2.1 図 11.4-7 を引用］

表 2.7.3.3.2-34　新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の 24 週時の MMSE のベースラインからの変化量の要約統計量（FAS）（TK-023-0302 試験）

区分	統計量	最大の解析対象集団
全体	例数	52
	平均値（標準偏差）	-0.192（2.971）
	中央値（最小値, 最大値）	-1.000（-7.00, 8.00）
新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前 [a]	例数	16
	平均値（標準偏差）	1.500（3.327）
	中央値（最小値, 最大値）	2.000（-4.00, 8.00）
新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後 [b]	例数	36
	平均値（標準偏差）	-0.944（2.495）
	中央値（最小値, 最大値）	-1.000（-7.00, 4.00）

a：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前：測定日<20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
b：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<=測定日

［5.3.5.2.1 表 11.4-10 を引用］

安全性解析対象集団を対象に、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の中止理由を表 2.7.3.3.2-35 に示した。

投与中止例は、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後では、それぞれ 22.4%（11/49 例）及び 15.1%（8/39 例）であった。

表 2.7.3.3.2-35　新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の中止理由（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）

時期	項目		例数（%） 安全性解析対象集団
新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前[i]	投与例		49
	中止例		11（22.4%）
	主な中止理由	有害事象[a]	2（4.1%）
		原疾患の悪化[b]	0（0.0%）
		同意撤回[c]	9（18.4%）
		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]	0（0.0%）
		来院せず[g]	0（0.0%）
		その他[h]	0（0.0%）
新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後[j]	投与例		53
	中止例		8（15.1%）
	主な中止理由	有害事象[a]	4（7.5%）
		原疾患の悪化[b]	0（0.0%）
		同意撤回[c]	3（5.7%）
		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（1.9%）
		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
i：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前：測定日<20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
j：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<=測定日

［5.3.5.2.1 表 11.4-11 を引用］

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　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）

軽度及び中等度AD患者を対象とした非劣性試験及びその継続投与試験（TK-023-0301）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。なお、ChEI 前治療の有無、ChEI 前治療薬別の部分集団解析結果は、主要評価項目の副次解析として 2.7.3.3.2.1 に示した。

（1） 性別

PPS を対象とした性別の 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 2.7.3.3.3-1 に示した。

性別 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 群では「男性」で−0.5 ± 0.7（n = 40）、「女性」で−0.8 ± 0.4（n = 98）、ドネペジル塩酸塩群では「男性」で 0.5 ± 0.7（n = 46）、「女性」で 0.1 ± 0.5（n = 77）であった。

性別による 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量に及ぼす影響は、両群とも認められなかった。

表 2.7.3.3.3-1　性別の 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			TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
性別	男性	変化量	例数	40	46
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.501（0.7064）	0.479（0.6586）
			95%信頼区間	-1.9065～0.9037	-0.8304～1.7894
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.981（0.9679）	－
			95%信頼区間	-2.9061～0.9443	－
	女性	変化量	例数	98	77
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.805（0.4419）	0.090（0.4985）
			95%信頼区間	-1.6775～0.0668	-0.8935～1.0744
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.896（0.6662）	－
			95%信頼区間	-2.2107～0.4191	－

［5.3.5.1.1 表 11.4-20 を引用］

（2） 年齢

PPS を対象とした年齢別の 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 2.7.3.3.3-2 に示した。

年齢別 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 群では「50 歳以上 65 歳未満」で−1.6 ± 2.7（n = 3）、「65 歳以上 75 歳未満」で−1.9 ± 0.9（n = 16）、「75 歳以上」で−0.5 ± 0.4（n = 119）、ドネペジル塩酸塩群では「50 歳以上 65 歳未満」で 2.3 ± 2.3（n = 4）、「65 歳以上 75 歳未満」で−0.5 ± 0.8（n = 23）、「75 歳以上」で 0.3 ± 0.5（n = 96）であった。

年齢による 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量に及ぼす影響は、両群とも「75 歳以上」が大多数であったため、十分に検討ができなかった。

表 2.7.3.3.3-2　年齢別の 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			TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
同意取得時年齢（歳）（区分）	50 歳以上 65 歳未満	変化量	例数	3	4
			最小二乗平均値（標準誤差）	-1.556（2.6788）	2.332（2.2648）
			95%信頼区間	-8.9935～5.8816	-3.9560～8.6199
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-3.888（3.7852）	－
			95%信頼区間	-14.3974～6.6216	－
	65 歳以上 75 歳未満	変化量	例数	16	23
			最小二乗平均値（標準誤差）	-1.866（0.9360）	-0.454（0.7807）
			95%信頼区間	-3.7647～0.0319	-2.0376～1.1290
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-1.412（1.2189）	－
			95%信頼区間	-3.8841～1.0599	－
	75 歳以上	変化量	例数	119	96
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.527（0.4137）	0.296（0.4607）
			95%信頼区間	-1.3423～0.2888	-0.6126～1.2036
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.822（0.6194）	－
			95%信頼区間	-2.0432～0.3986	－

［5.3.5.1.1 表 11.4-21 を改変］

（3）　体重

PPS を対象とした体重別の 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 2.7.3.3.3-3 に示した。

体重別 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 群では「40 kg 未満」で−0.5 ± 1.2（n = 11）、「40 kg 以上 50 kg 未満」で−0.2 ± 0.6（n = 59）、「50 kg 以上 60 kg 未満」で−1.6± 0.6（n = 45）、「60 kg 以上」で−0.1 ± 1.0（n = 23）、ドネペジル塩酸塩群では「40 kg 未満」で 1.0 ± 1.4（n = 8）、「40 kg 以上 50 kg 未満」で−0.6 ± 0.8（n = 36）、「50 kg 以上 60 kg 未満」で 0.4 ± 0.6（n = 40）、「60 kg 以上」で 0.5 ± 0.7（n = 39）であった。

ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、TK-023 27.5 mg 群では体重「50 kg 以上 60 kg 未満」（−1.6）が、他の区分に比べ大きかった。ドネペジル塩酸塩群では、体重による ADAS-Jcog のベースラインからの変化量に及ぼす影響は、認められなかった。

表 2.7.3.3.3-3　体重別の 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			TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
体重（kg）（区分）	40 kg 未満	変化量	例数	11	8
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.491（1.2111）	0.966（1.4405）
			95%信頼区間	-3.0588～2.0761	-2.0880～4.0193
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-1.457（1.9625）	－
			95%信頼区間	-5.6172～2.7032	－
	40 kg 以上 50 kg 未満	変化量	例数	59	36
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.237（0.6281）	-0.573（0.8041）
			95%信頼区間	-1.4845～1.0103	-2.1695～1.0244
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	0.335（1.0204）	－
			95%信頼区間	-1.6911～2.3620	－
	50 kg 以上 60 kg 未満	変化量	例数	45	40
			最小二乗平均値（標準誤差）	-1.618（0.5608）	0.411（0.5948）
			95%信頼区間	-2.7337～-0.5025	-0.7724～1.5942
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-2.029（0.8176）	－
			95%信頼区間	-3.6555～-0.4025	－
	60 kg 以上	変化量	例数	23	39
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.052（0.9675）	0.510（0.7424）
			95%信頼区間	-1.9875～1.8844	-0.9757～1.9955
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.561（1.2212）	－
			95%信頼区間	-3.0050～1.8821	－

［5.3.5.1.1 表 11.4-22 を引用］

（4）　ChEI 前治療

ChEI 前治療の有無、ChEI 前治療薬別の部分集団解析結果は、主要評価項目の副次解析として 2.7.3.3.2.1 に示した。

（5）　ADAS-Jcog のベースライン値

PPS を対象としたベースライン ADAS-Jcog 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 2.7.3.3.3-4 に示した。

ベースライン ADAS-Jcog 別 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 群では「15 以上 25 未満」で−1.0 ± 0.4（n = 87）、「25 以上 35 未満」で−0.7 ± 0.6（n = 42）、「35 以上」で 2.5 ± 2.5（n = 9）、ドネペジル塩酸塩群ではベースライン ADAS-Jcog「15 以上 25 未満」で 0.4 ± 0.4（n = 87）、「25 以上 35 未満」で−0.5 ± 0.8（n = 28）、「35 以上」で 0.7 ± 2.6（n = 8）であった。

ベースライン ADAS-Jcog による 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量に及ぼす影響は、両群とも認められなかった。

表 2.7.3.3.3-4　ベースライン ADAS-Jcog 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			TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
ADAS-Jcog 合計スコア（BL）（区分）	15 以上 25 未満	変化量	例数	87	87
			最小二乗平均値（標準誤差）	-1.020（0.4495）	0.388（0.4495）
			95%信頼区間	-1.9077～-0.1331	-0.4988～1.2757
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-1.409（0.6359）	－
			95%信頼区間	-2.6641～-0.1537	－
	25 以上 35 未満	変化量	例数	42	28
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.680（0.6151）	-0.516（0.7538）
			95%信頼区間	-1.9074～0.5480	-2.0204～0.9887
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.164（0.9743）	－
			95%信頼区間	-2.1085～1.7808	－
	35 以上	変化量	例数	9	8
			最小二乗平均値（標準誤差）	2.472（2.4648）	0.720（2.6226）
			95%信頼区間	-2.8145～7.7582	-4.9044～6.3453
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	1.751（3.6943）	－
			95%信頼区間	-6.1721～9.6749	－

BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-27 を引用］

（6）　MMSE のベースライン値

PPS を対象としたベースラインの MMSE 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 2.7.3.3.3-5 に示した。

ベースライン MMSE 別 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 群では「10 以上 20 未満」で 0.1 ± 0.5（n = 76）、「20 以上 26 以下」で−1.7 ± 0.5（n = 62）、ドネペジル塩酸塩群では「10 以上 20 未満」で 0.3 ± 0.6（n = 64）、「20 以上 26 以下」で 0.1 ± 0.5（n = 59）であった。

24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、TK-023 27.5 mg 群ではベースライン MMSE「20 以上 26 以下」（−1.7）が、他の区分に比べ大きかった。ドネペジル塩酸塩群では、ベースライン MMSE による 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量に及ぼす影響は、認められなかった。

表 2.7.3.3.3-5　ベースラインの MMSE 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			TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
MMSE（BL）（区分）	10 以上 20 未満	変化量	例数	76	64
			最小二乗平均値（標準誤差）	0.146（0.5193）	0.332（0.5659）
			95%信頼区間	-0.8813～1.1726	-0.7867～1.4514
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.187（0.7682）	－
			95%信頼区間	-1.7058～1.3324	－
	20 以上 26 以下	変化量	例数	62	59
			最小二乗平均値（標準誤差）	-1.703（0.5189）	0.056（0.5320）
			95%信頼区間	-2.7306～-0.6754	-0.9978～1.1091
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-1.759（0.7436）	－
			95%信頼区間	-3.2312～-0.2861	－

BL＝ベースライン

［5.3.5.1.1 表 11.4-28 を引用］

（7）　罹病期間

PPS を対象とした罹病期間別の 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 2.7.3.3.3-6 に示した。

罹病期間別 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 群では「12 箇月未満」で−0.8 ± 0.5（n＝77）、「12 箇月以上 60 箇月未満」で−0.7 ± 0.6（n＝48）、「60 箇月以上 120 箇月未満」で−0.3 ± 1.0（n＝12）、ドネペジル塩酸塩群では「12 箇月未満」で−0.1 ± 0.6（n＝66）、「12 箇月以上 60 箇月未満」で 0.5 ± 0.6（n＝50）、「60 箇月以上 120 箇月未満」で 0.5 ± 1.3（n＝7）であった。

罹病期間による 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量に及ぼす影響は、両群とも認められなかった。

表 2.7.3.3.3-6　罹病期間別の 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			TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
罹病期間（月）（区分）	12 箇月未満	変化量	例数	77	66
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.761（0.5381）	-0.057（0.5815）
			95%信頼区間	-1.8244～0.3034	-1.2062～1.0931
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.704（0.7946）	－
			95%信頼区間	-2.2750～0.8670	－
	12 箇月以上 60 箇月未満	変化量	例数	48	50
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.688（0.5970）	0.513（0.5850）
			95%信頼区間	-1.8733～0.4973	-0.6481～1.6746
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-1.201（0.8361）	－
			95%信頼区間	-2.8611～0.4586	－
	60 箇月以上 120 箇月未満	変化量	例数	12	7
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.340（1.0085）	0.490（1.3240）
			95%信頼区間	-2.4781～1.7976	-2.3163～3.2971
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.831（1.6723）	－
			95%信頼区間	-4.3756～2.7144	－
	120 箇月以上	変化量	例数	1	0
			最小二乗平均値（標準誤差）	－	－
			95%信頼区間	－	－
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	－	－
			95%信頼区間	－	－

［5.3.5.1.1 表 11.4-29 を引用］

（8）　リハビリテーションの有無

PPS を対象としたリハビリテーションの有無別の 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 2.7.3.3.3-7 に示した。

リハビリテーションの有無別 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 群では「なし」で−0.6 ± 0.4（n = 125）、「あり」で−1.8 ± 1.1（n = 13）、ドネペジル塩酸塩群では「なし」で 0.2 ± 0.4（n = 113）、「あり」で 0.8 ± 1.3（n = 10）であった。

リハビリテーションの有無別による 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量に及ぼす影響は、リハビリテーション「なし」が大多数であったため、十分に検討ができなかった。

表 2.7.3.3.3-7　リハビリテーションの有無別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（共分散分析）（PPS）（TK-023-0301 試験）

サブグループ項目	区分			TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
リハビリテーション歴の有無	なし	変化量	例数	125	113
			最小二乗平均値（標準誤差）	-0.594（0.3964）	0.179（0.4169）
			95%信頼区間	-1.3750～0.1868	-0.6419～1.0008
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-0.774（0.5756）	－
			95%信頼区間	-1.9076～0.3605	－
	あり	変化量	例数	13	10
			最小二乗平均値（標準誤差）	-1.818（1.1291）	0.765（1.2873）
			95%信頼区間	-4.1732～0.5372	-1.9200～3.4507
		投与群間差	最小二乗平均値（標準誤差）	-2.583（1.7123）	－
			95%信頼区間	-6.1552～0.9885	－

［5.3.5.1.1 表 11.4-30 を引用］

2.7.3.3.3.2　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）

高度 AD 患者を対象とした長期投与試験（TK-023-0302）の副次評価項目の MMSE 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（罹病期間、メマンチン塩酸塩併用の有無、リハビリテーションの有無、併用薬の有無、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、MMSE のベースライン値）について、部分集団の検討を行った。

（1）　性別

FAS を対象とした性別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.3-8 に示した。

性別 24 週及び 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、それぞれ男性では−0.2 ± 3.7（n = 14）及び−0.7 ± 5.0（n = 10）、女性では−0.2 ± 2.7（n = 38）及び−1.2 ± 2.8（n = 35）であった。

表 2.7.3.3.3-8　性別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
24 週	男性	BL からの変化量	例数	14
			平均値（標準偏差）	-0.2（3.7）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 8）
			95%信頼区間	-2.38～1.95
	女性	BL からの変化量	例数	38
			平均値（標準偏差）	-0.2（2.7）
			中央値（最小値, 最大値）	-0.5（-5, 6）
			95%信頼区間	-1.07～0.70

表 2.7.3.3.3-8　性別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）（続き）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
52 週	男性	BL からの変化量	例数	10
			平均値（標準偏差）	-0.7（5.0）
			中央値（最小値, 最大値）	-2.0（-6, 9）
			95%信頼区間	-4.30～2.90
	女性	BL からの変化量	例数	35
			平均値（標準偏差）	-1.2（2.8）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 4）
			95%信頼区間	-2.19～-0.26

BL＝ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-12 を引用］

（2）　年齢

FAS を対象とした年齢別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.3-9 に示した。

年齢別 24 週及び 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、それぞれ「50 歳以上 65 歳未満」で−1.0 ± 0.0（n = 2）及び−3.0（n = 1）、「65 歳以上 75 歳未満」で−0.3 ± 3.0（n = 13）及び−1.9 ± 2.2（n = 11）、「75 歳以上」で−0.1 ± 3.1（n = 37）及び−0.8 ± 3.7（n = 33）であった。

表 2.7.3.3.3-9　年齢別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
24 週	50 歳以上 65 歳未満	BL からの変化量	例数	2
			平均値（標準偏差）	-1.0（0.0）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-1, -1）
			95%信頼区間	－
	65 歳以上 75 歳未満	BL からの変化量	例数	13
			平均値（標準偏差）	-0.3（3.0）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-5, 6）
			95%信頼区間	-2.11～1.49
	75 歳以上	BL からの変化量	例数	37
			平均値（標準偏差）	-0.1（3.1）
			中央値（最小値, 最大値）	0.0（-7, 8）
			95%信頼区間	-1.14～0.92

表 2.7.3.3.3-9　年齢別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）（続き）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
52 週	50 歳以上 65 歳未満	BL からの変化量	例数	1
			平均値（標準偏差）	-3.0（－）
			中央値（最小値, 最大値）	-3.0（-3, -3）
			95%信頼区間	－
	65 歳以上 75 歳未満	BL からの変化量	例数	11
			平均値（標準偏差）	-1.9（2.2）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 0）
			95%信頼区間	-3.39～-0.42
	75 歳以上	BL からの変化量	例数	33
			平均値（標準偏差）	-0.8（3.7）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 9）
			95%信頼区間	-2.10～0.52

BL＝ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-13 を引用］

（3）　体重

FAS を対象とした体重別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.3-10 に示した。

体重別 24 週及び 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、それぞれ「40 kg 未満」で 0.7 ± 3.3（n = 7）及び−2.7 ± 2.8（n = 7）、「40 kg 以上 50 kg 未満」で−0.7 ± 2.6（n = 29）及び−1.3 ± 2.9（n = 24）、「50 kg 以上 60 kg 未満」で 1.6 ± 3.0（n = 11）及び 0.9 ± 3.9（n = 11）、「60 kg 以上」で−2.6 ± 2.9（n = 5）及び−3.3 ± 3.8（n = 3）であった。

表 2.7.3.3.3-10　体重別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
24 週	40 kg 未満	BL からの変化量	例数	7
			平均値（標準偏差）	0.7（3.3）
			中央値（最小値, 最大値）	0.0（-3, 5）
			95%信頼区間	-2.29～3.72
	40 kg 以上 50 kg 未満	BL からの変化量	例数	29
			平均値（標準偏差）	-0.7（2.6）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-5, 6）
			95%信頼区間	-1.67～0.29
	50 kg 以上 60 kg 未満	BL からの変化量	例数	11
			平均値（標準偏差）	1.6（3.0）
			中央値（最小値, 最大値）	3.0（-2, 8）
			95%信頼区間	-0.39～3.66
	60 kg 以上	BL からの変化量	例数	5
			平均値（標準偏差）	-2.6（2.9）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 0）
			95%信頼区間	-6.18～0.98

表 2.7.3.3.3-10　体重別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）（続き）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
52 週	40 kg 未満	BL からの変化量	例数	7
			平均値（標準偏差）	-2.7（2.8）
			中央値（最小値, 最大値）	-3.0（-7, 2）
			95%信頼区間	-5.31～-0.11
	40 kg 以上 50 kg 未満	BL からの変化量	例数	24
			平均値（標準偏差）	-1.3（2.9）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 5）
			95%信頼区間	-2.50～-0.08
	50 kg 以上 60 kg 未満	BL からの変化量	例数	11
			平均値（標準偏差）	0.9（3.9）
			中央値（最小値, 最大値）	1.0（-5, 9）
			95%信頼区間	-1.74～3.55
	60 kg 以上	BL からの変化量	例数	3
			平均値（標準偏差）	-3.3（3.8）
			中央値（最小値, 最大値）	-5.0（-6, 1）
			95%信頼区間	-12.74～6.07

BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-14 を引用］

（4）　罹病期間

FAS を対象とした罹病期間（箇月）区分別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.3-11 に示した。

罹病期間（箇月）区分別 24 週及び 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、それぞれ「12 箇月未満」で−1.0 ± 3.3（n = 4）及び−0.3 ± 5.0（n = 4）、「12 箇月以上 60 箇月未満」で 0.1 ± 3.0（n = 31）及び−0.8 ± 3.3（n = 26）、「60 箇月以上 120 箇月未満」で−0.4 ± 3.1（n = 16）及び−1.7 ± 3.1（n = 14）、「120 箇月以上」で−2.0（n = 1）及び−5.0（n = 1）であった。

表 2.7.3.3.3-11　罹病期間（箇月）区分別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
24 週	12 箇月未満	BL からの変化量	例数	4
			平均値（標準偏差）	-1.0（3.3）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-5, 3）
			95%信頼区間	-6.20～4.20
	12 箇月以上 60 箇月未満	BL からの変化量	例数	31
			平均値（標準偏差）	0.1（3.0）
			中央値（最小値, 最大値）	0.0（-7, 8）
			95%信頼区間	-1.00～1.19
	60 箇月以上 120 箇月未満	BL からの変化量	例数	16
			平均値（標準偏差）	-0.4（3.1）
			中央値（最小値, 最大値）	-0.5（-5, 5）
			95%信頼区間	-2.08～1.20
	120 箇月以上	BL からの変化量	例数	1
			平均値（標準偏差）	-2.0（－）
			中央値（最小値, 最大値）	-2.0（-2, -2）
			95%信頼区間	－
52 週	12 箇月未満	BL からの変化量	例数	4
			平均値（標準偏差）	-0.3（5.0）
			中央値（最小値, 最大値）	0.5（-7, 5）
			95%信頼区間	-8.19～7.69
	12 箇月以上 60 箇月未満	BL からの変化量	例数	26
			平均値（標準偏差）	-0.8（3.3）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 9）
			95%信頼区間	-2.10～0.56
	60 箇月以上 120 箇月未満	BL からの変化量	例数	14
			平均値（標準偏差）	-1.7（3.1）
			中央値（最小値, 最大値）	-2.5（-7, 4）
			95%信頼区間	-3.52～0.09
	120 箇月以上	BL からの変化量	例数	1
			平均値（標準偏差）	-5.0（－）
			中央値（最小値, 最大値）	-5.0（-5, -5）
			95%信頼区間	－

BL＝ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-15 を引用］

（5）　メマンチン塩酸塩の併用有無

FAS を対象としたメマンチン塩酸塩併用有無別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.3-12 に示した。

メマンチン塩酸塩の併用有無別 24 週及び 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、それぞれ「なし」で 0.3 ± 3.5（n = 23）及び−0.6 ± 4.2（n = 19）、「あり」で −0.6 ± 2.5（n = 29）及び−1.5 ± 2.6（n = 26）であった。

表 2.7.3.3.3-12　メマンチン塩酸塩の併用有無別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
24 週	なし	BL からの変化量	例数	23
			平均値（標準偏差）	0.3（3.5）
			中央値（最小値, 最大値）	0.0（-7, 8）
			95%信頼区間	-1.20～1.81
	あり [a]	BL からの変化量	例数	29
			平均値（標準偏差）	-0.6（2.5）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-5, 5）
			95%信頼区間	-1.53～0.36
52 週	なし	BL からの変化量	例数	19
			平均値（標準偏差）	-0.6（4.2）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 9）
			95%信頼区間	-2.67～1.40
	あり [a]	BL からの変化量	例数	26
			平均値（標準偏差）	-1.5（2.6）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.5（-7, 4）
			95%信頼区間	-2.52～-0.41

BL = ベースライン

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。

［5.3.5.2.1 表 11.4-16 を改変］

（6）　リハビリテーション歴

FAS を対象としたリハビリテーション歴の有無別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.3-13 に示した。

リハビリテーション歴の有無別 24 週及び 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、それぞれ「なし」で−0.3 ± 2.6（n = 46）及び−1.3 ± 3.0（n = 39）、「あり」で 1.0 ± 5.4（n = 6）及び 0.3 ± 5.3（n = 6）であった。

表 2.7.3.3.3-13　リハビリテーション歴の有無別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
24 週	なし	BL からの変化量	例数	46
			平均値（標準偏差）	-0.3（2.6）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-5, 6）
			95%信頼区間	-1.11～0.41
	あり	BL からの変化量	例数	6
			平均値（標準偏差）	1.0（5.4）
			中央値（最小値, 最大値）	1.0（-7, 8）
			95%信頼区間	-4.67～6.67
52 週	なし	BL からの変化量	例数	39
			平均値（標準偏差）	-1.3（3.0）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 5）
			95%信頼区間	-2.31～-0.36
	あり	BL からの変化量	例数	6
			平均値（標準偏差）	0.3（5.3）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-5, 9）
			95%信頼区間	-5.25～5.91

BL＝ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-17 を引用］

（7）　併用薬

併用薬の有無別 24 週及び 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、「なし」はいずれも該当なし（n＝0）、「あり」で−0.2±3.0（n＝52）及び−1.1±3.4（n＝45）であった。併用薬なしの被験者がいないため、評価不能であった。

（8）　既往歴

FAS を対象とした既往歴の有無別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.3-14 に示した。

既往歴の有無別 24 週及び 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、それぞれ「なし」で 0.0±3.0（n＝41）及び−1.1±3.3（n＝37）、「あり」で−0.8±3.0（n＝11）及び−1.1±3.8（n＝8）であった。

表 2.7.3.3.3-14　既往歴の有無別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
24 週	なし	BL からの変化量	例数	41
			平均値（標準偏差）	0.0（3.0）
			中央値（最小値, 最大値）	0.0（-7, 8）
			95%信頼区間	-0.96～0.91
	あり	BL からの変化量	例数	11
			平均値（標準偏差）	-0.8（3.0）
			中央値（最小値, 最大値）	-2.0（-5, 3）
			95%信頼区間	-2.85～1.22
52 週	なし	BL からの変化量	例数	37
			平均値（標準偏差）	-1.1（3.3）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 9）
			95%信頼区間	-2.22～0.00
	あり	BL からの変化量	例数	8
			平均値（標準偏差）	-1.1（3.8）
			中央値（最小値, 最大値）	-2.0（-6, 5）
			95%信頼区間	-4.30～2.05

BL＝ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-19 を引用］

（9）　合併症

FAS を対象とした合併症の有無別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.3-15 に示した。

合併症の有無別 24 週及び 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、それぞれ「なし」で−1.0±2.7（n＝4）及び−3.7±3.1（n＝3）、「あり」で−0.1±3.0（n＝48）及び−0.9±3.3（n＝42）であった。

表 2.7.3.3.3-15　合併症の有無別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
24 週	なし	BL からの変化量	例数	4
			平均値（標準偏差）	-1.0（2.7）
			中央値（最小値, 最大値）	-2.0（-3, 3）
			95%信頼区間	-5.31～3.31
	あり	BL からの変化量	例数	48
			平均値（標準偏差）	-0.1（3.0）
			中央値（最小値, 最大値）	-0.5（-7, 8）
			95%信頼区間	-1.00～0.75
52 週	なし	BL からの変化量	例数	3
			平均値（標準偏差）	-3.7（3.1）
			中央値（最小値, 最大値）	-3.0（-7, -1）
			95%信頼区間	-11.26～3.92
	あり	BL からの変化量	例数	42
			平均値（標準偏差）	-0.9（3.3）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 9）
			95%信頼区間	-1.97～0.11

BL＝ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-20 を引用］

（10） 腎機能障害

ベースライン時において、BUN 又はクレアチニンのいずれかが基準値上限以上の症例を腎機能障害「あり」、それ以外は「なし」とした。

FAS を対象とした腎機能障害の有無別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.3-16 に示した。

腎機能障害の有無別 24 週及び 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、それぞれ「なし」で−0.3 ± 3.0（n = 39）及び−1.3 ± 3.5（n = 32）、「あり」で 0.0 ± 3.1（n = 13）及び−0.6 ± 3.2（n = 13）であった。

表 2.7.3.3.3-16 腎機能障害の有無別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
24 週	なし	BL からの変化量	例数	39
			平均値（標準偏差）	-0.3（3.0）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-5, 8）
			95%信頼区間	-1.22～0.71
	あり	BL からの変化量	例数	13
			平均値（標準偏差）	0.0（3.1）
			中央値（最小値, 最大値）	0.0（-7, 3）
			95%信頼区間	-1.86～1.86
52 週	なし	BL からの変化量	例数	32
			平均値（標準偏差）	-1.3（3.5）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 9）
			95%信頼区間	-2.57～-0.06
	あり	BL からの変化量	例数	13
			平均値（標準偏差）	-0.6（3.2）
			中央値（最小値, 最大値）	0.0（-5, 4）
			95%信頼区間	-2.52～1.29

BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-21 を引用］

（11） 肝機能障害

ベースライン時において、［総ビリルビン：1.6 mg/dL 以上、AST：基準値上限の 1.5 倍又は 50 U 以上、ALT：基準値上限の 1.5 倍又は 50 U 以上、ALP：基準値上限の 1.25 倍以上、γ-GTP：基準値上限の 1.5 倍以上、LDH：基準値上限の 1.5 倍以上］のいずれかに該当する症例を肝機能障害「あり」、それ以外は「なし」とした。

FAS を対象とした肝機能障害の有無別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.3-17 に示した。

肝機能障害の有無別 24 週及び 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、それぞれ「なし」で−0.1 ± 3.0（n = 51）及び−1.1 ± 3.4（n = 44）、「あり」で−3.0（n = 1）及び−1.0（n = 1）であった。

表 2.7.3.3.3-17　肝機能障害の有無別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
24 週	なし	BL からの変化量	例数	51
			平均値（標準偏差）	-0.1（3.0）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 8）
			95%信頼区間	-0.97～0.70
	あり	BL からの変化量	例数	1
			平均値（標準偏差）	-3.0（－）
			中央値（最小値, 最大値）	-3.0（-3, -3）
			95%信頼区間	－
52 週	なし	BL からの変化量	例数	44
			平均値（標準偏差）	-1.1（3.4）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 9）
			95%信頼区間	-2.15～-0.08
	あり	BL からの変化量	例数	1
			平均値（標準偏差）	-1.0（－）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-1, -1）
			95%信頼区間	－

BL =ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-22 を引用］

（12） MMSE のベースライン値

FAS を対象としたベースライン MMSE の区分別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.3-18 に示した。

ベースライン MMSE の区分別 24 週及び 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、それぞれベースラインの MMSE が「10 未満」で−0.4 ± 2.1（n = 29）及び−1.0 ± 2.3（n = 24）、「10 以上 12 以下」で 0.0 ± 3.9（n = 23）及び−1.2 ± 4.3（n = 21）であった。

表 2.7.3.3.3-18　ベースライン MMSE の区分別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
24 週	10 未満	BL からの変化量	例数	29
			平均値（標準偏差）	-0.4（2.1）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-3, 6）
			95%信頼区間	-1.16～0.40
	10 以上 12 以下	BL からの変化量	例数	23
			平均値（標準偏差）	0.0（3.9）
			中央値（最小値, 最大値）	0.0（-7, 8）
			95%信頼区間	-1.63～1.72

表 2.7.3.3.3-18　ベースライン MMSE の区分別 24 週及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0302 試験）（続き）

評価時期	区分		統計量	最大の解析対象集団
52 週	10 未満	BL からの変化量	例数	24
			平均値（標準偏差）	-1.0（2.3）
			中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-5, 5）
			95%信頼区間	-2.01～-0.07
	10 以上 12 以下	BL からの変化量	例数	21
			平均値（標準偏差）	-1.2（4.3）
			中央値（最小値, 最大値）	-2.0（-7, 9）
			95%信頼区間	-3.17～0.79

BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 表 11.4-23 を引用］

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法・用量

用法・用量（案）

通常、軽度～中等度のアルツハイマー認知症患者にはドネペジルとして 1 日 1 回 27.5 mg を貼付する。高度のアルツハイマー認知症患者にはドネペジルとして 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 時間ごとに貼り替える。

2.7.3.4.2　用法・用量の設定根拠

軽度及び中等度 AD の用法・用量は、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である TK-023-0301 試験（2.7.6.2.5）に基づいて設定した。高度 AD の用法・用量は、経口製剤 10 mg の有効性を TK-023 55 mg に外挿するとともに、高度 AD を対象とした長期投与試験である TK-023-0302 試験（2.7.6.2.6）の結果に基づいて設定した。

（1）　軽度及び中等度 AD

軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験は、相対 BA 試験（TK-023-0109、2.7.6.2.1）にて、経口製剤であるドネペジル塩酸塩 5 mg/日と定常状態で $AUC_{0\text{-}24\,h}$ が同等と確認された試験製剤（TK-023-14-D）と同一処方（主薬濃度 [redacted]%）である TK-023 27.5 mg を用いて、24 週間投与でのドネペジル塩酸塩 5 mg 錠との非劣性を検討した。

その結果、主要評価項目である 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の群間差（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、TK-023 27.5 mg 群のドネペジル塩酸塩群に対する非劣性が検証された（2.7.3.3.2.1 参照）。副次評価項目の DAD 及び ABC 認知症スケールについて、24 週時のベースラインからの変化量の平均値は、DAD が TK-023 27.5 mg 群で−2.2、ドネペジル塩酸塩群で−3.5、ABC 認知症スケールが TK-023 27.5 mg 群で−1.5、ドネペジル塩酸塩群で−1.6 であり、同様の傾向を示した（2.7.3.3.2.2 参照）。

以上のことから、軽度及び中等度の AD に対する TK-023 の用量は、27.5 mg を設定した。

（2） 高度 AD

高度 AD に対する有効性は、経口製剤 10 mg の二重盲検比較試験においてプラセボに対する優越性が確認されており（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）、経口製剤 5 mg と 10 mg は薬物動態の用量比例性（経口製剤初回承認申請資料ヘ項 3）が認められている。

高度 AD を対象とする TK-023-0302 試験は、TK-023 27.5 mg と経口製剤 5 mg は定常状態で $AUC_{0\text{-}24\,h}$ が同等と確認されていること（TK-023-0109、2.7.1.2.2）、TK-023 27.5 mg 及び 55 mg は薬物動態の線形性が確認されていること（TK-023-0110、2.7.2.2.2.1）から、経口製剤 10 mg/日と同様の曝露量が得られると推定された TK-023 55 mg を用いて実施した。

TK-023 27.5 mg と TK-023 55 mg の用量比例性は経口製剤 5 mg と 10 mg の用量比例性と同様であり、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 $AUC_{0\text{-}24\,h}$ が同等の経口製剤 5 mg との非劣性が検証されたこと（TK-023-0301）から、経口製剤 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る。TK-023-0302 試験は安全性を主要評価項目とする一般臨床試験として実施し、有効性は MMSE のベースラインからの変化量を評価し、24 週及び 52 週時の平均値はそれぞれ−0.2 及び−1.1 であった。経口製剤 10 mg の有効性の外挿と TK-023-0302 試験の結果に基づき、高度 AD に対する用量は 55 mg を設定した。

2.7.3.4.3 ドネペジル塩酸塩錠からの切り替え

（1） 軽度及び中等度 AD

軽度及び中等度 AD のドネペジル塩酸塩 5 mg 錠からの切り替えについては、TK-023 27.5 mg とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠は定常状態で同等の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ を示すことから（TK-023-0109）、TK-023-0301 試験では漸増を経ずに TK-023 27.5 mg を服用可能とした。

TK-023-0301 試験では、二重盲検期を完了したドネペジル塩酸塩群 147 例のうち、2 例を除き 145 例が非盲検期に TK-023 27.5 mg が投与された（切り替え群）。また、二重盲検期を完了した TK-023 27.5 mg 群 156 例は非盲検期も継続して TK-023 27.5 mg が投与された（TK-023 27.5 mg 群）。非盲検期完了例は 277 例（TK-023 27.5 mg 群 139 例、切り替え群 138 例）であった。非盲検期開始後 4、12 及び 28 週に相当する投与 28、36 及び 52 週時の ADAS-Jcog の 24 週（二重盲検期最終評価）からの変化量の平均値±標準偏差は、それぞれ切り替え群で 1.1±4.0、1.0±4.2 及び 1.6±5.4、TK-023 27.5 mg 群で 1.1±4.6、1.4±4.8 及び 2.1±4.9 であり、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（2.7.3.3.2.2（1）4）及び 2.7.3.3.2.2（1）5）参照）。

（2） 高度 AD

高度 AD を対象とした TK-023-0302 試験においてドネペジル塩酸塩 10 mg 錠から TK-023 55 mg に切り替えた際の有効性評価を行った結果、MMSE のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、4 週間の観察期開始時（スクリーニング時）では 0.3±2.0 であったが、TK-023 55 mg へ

切り替え後、12 週で 0.0 ± 2.7、24 週で−0.2 ± 3.0 であり、24 週までは切り替え前の MMSE スコアを維持していた。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 ± 標準偏差はスクリーニング時で 1.8 ± 9.4、12 週で−0.6 ± 8.4、24 週で−3.5 ± 10.0、52 週で−6.6 ± 11.8 であった（2.7.3.3.2.2（2）参照）。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

（1） 軽度及び中等度 AD

軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験（2.7.6.2.5）では、24 週及び 52 週時点での有効性評価の ADAS-Jcog、DAD 及び ABC 認知症スケールのベースラインからの変化量の推移に基づき、検討した。

主要評価項目である ADAS-Jcog のベースラインからの変化量は、二重盲検期の 24 週まで低下（改善）傾向を示した。副次評価項目の DAD 及び ABC 認知症スケールの評価項目でみられる低下（悪化）傾向は、TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群の両方に同様の推移でみられており、これは疾患の進行によるものと考えられる。TK-023 による ADAS-Jcog の低下（改善）傾向は適切な効果の持続を示していると考える（2.7.3.3.2.1、2.7.3.3.2.2（1）参照）。

（2） 高度 AD

高度 AD を対象とした TK-023-0302 試験（2.7.6.2.6）では、52 週時点での有効性評価の MMSE 及び ABC 認知症スケールのベースラインからの変化量の推移より検討した。

MMSE 及び ABC 認知症スケールのベースラインからの変化量の推移は、いずれの評価項目でも低下（悪化）傾向を示していた。試験期間中の TK-023 による MMSE 及び ABC 認知症スケールの低下傾向は疾患の進行によるものと考えられ、その低下の程度は小さいことから、TK-023 の効果の持続との関連は低いと考える（2.7.3.3.2.2（2）参照）。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約
表 2.7.3.6-2 有効性試験の結果（24 週時）（PPS 及び FAS）
表 2.7.3.6-3 有効性試験の結果（評価時期別）（PPS 及び FAS）
表 2.7.3.6-4 時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.3.6-5 時点ごとの DAD のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.3.6-6 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（FAS）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.3.6-7 時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.3.6-8 時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.3.6-9 時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0301 試験）

表 2.7.3.6-10 時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.3.6-11 時点ごとの MMSE のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）
表 2.7.3.6-12 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（PPS）（TK-023-0302 試験）
表 2.7.3.6-13 時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）
表 2.7.3.6-14 時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）
表 2.7.3.6-15 時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）
表 2.7.3.6-16 時点ごとの ABC 認知症スケール（Q7）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）
表 2.7.3.6-17 時点ごとの ABC 認知症スケール（Q8）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）
表 2.7.3.6-18 時点ごとの ABC 認知症スケール（Q9）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）
表 2.7.3.6-19 時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）
図 2.7.3.6-1 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）
図 2.7.3.6-2 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）（FAS）（TK-023-0301 試験）
図 2.7.3.6-3 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）
図 2.7.3.6-4 時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）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）
図 2.7.3.6-5 時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）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）
図 2.7.3.6-6 時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）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）
図 2.7.3.6-7 時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）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）
図 2.7.3.6-8 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）（PPS）（TK-023-0302 試験）
図 2.7.3.6-9 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）（PPS）（TK-023-0302 試験）
図 2.7.3.6-10 時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）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-023-0302 試験）

図 2.7.3.6-11　時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）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-023-0302 試験）

図 2.7.3.6-12　時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）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-023-0302 試験）

図 2.7.3.6-13　時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）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-023-0302 試験）

表 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号	施設数 場所	試験開始日 投与例数 /目標例数 状況	試験の デザイン 対照の種類	治験薬 投与量 投与方法	試験の 目的	投与例 /完了例	試験期間	解析対象集団 男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	対象疾患	主な評価項目
TK-023-0301	39 施設 日本	20[redacted]年[redacted]月 339/328	0-24 週 多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 並行群間、 実薬対照 24-52 週 多施設共同、 非盲検、 非対照	0-24 週 TK-023、27.5 mg/日、1 日 1 回 1 枚経皮投与 ドネペジル塩酸塩、5 mg（開始 3 mg）/日、1 日 1 回 1 錠経口投与 24-52 週 TK-023、27.5 mg/日、1 日 1 回 1 枚経皮投与	有効性 安全性	0-24 週 339 例 /303 例 24-52 週 301 例 /277 例	24 週間の 二重盲検、続いて 28 週間の非盲検	PPS：284 例 TK-023：150 例（男性 47 例、女性 103 例） ドネペジル塩酸塩：134 例（男性 50 例、女性 84 例） TK-023：79.5（60～91）歳 ドネペジル塩酸塩：79.0（61～95）歳	軽度及び 中等度 AD	有効性： ADAS-Jcog、DAD、 ABC 認知症スケール 安全性： 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図
TK-023-0302	22 施設 日本	20[redacted]年[redacted]月 64/70	多施設共同、 非盲検、 非対照	TK-023、55 mg/日、1 日 1 回 1 枚経皮投与	有効性 安全性	64 例 /52 例 （24 週完了例） /45 例 （52 週完了例）	52 週間	FAS：63 例 17 例/46 例 80.0（56～93）歳	高度 AD	有効性： MMSE、 ABC 認知症スケール 安全性： 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果（24 週時）（PPS 及び FAS）

試験番号 （解析対象）	投与群	例数	ADAS-Jcog[a]	DAD[a]	ABC 認知症スケール （合計スコア）[a]	MMSE[a]
TK-023-0301 （PPS）	TK-023 27.5 mg	138	-0.700（4.322）、 （1.4277～0.0275）	-2.160（12.279）、 （-4.2422～-0.0774）[b]	-1.5（7.7）、 （-2.83～-0.21）[b]	－
	ドネペジル塩酸塩	123	0.217（4.451）、 （-0.5778～1.0111）	-3.483（10.917）、 （-5.4560～-1.5092）[c]	-1.6（7.2）、 （-2.88～-0.28）[c]	－
TK-023-0301 （FAS）	TK-023 27.5 mg	155	-0.492（4.658）、 （-1.2312～0.2472）	-2.808（12.544）、 （-4.7925～-0.8245）[d]	-1.6（7.7）、 （-2.86～-0.43）[d]	－
	ドネペジル塩酸塩	146	0.340（4.221）、 （-0.3505～1.0304）	-3.150（11.122）、 （-4.9754～-1.3242）[e]	-1.8（7.3）、 （-3.03～-0.64）[e]	－
TK-023-0302 （FAS）	TK-023 55 mg	52	－	－	-3.5（10.0）、 （-6.26～-0.66）	-0.2（3.0）、 （-1.02～0.63）

a：24 週時スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）、（95%信頼区間）
b：n = 136
c：n = 120
d：n = 156
e：n = 145

［5.3.5.1.1 表 11.4-7、表 11.4-9、表 11.4-10、統計解析結果 ver.3.00 T10_02、T10_04、T10_06 及び 5.3.5.2.1 表 11.4-1、表 11.4-2 を改変］

表 2.7.3.6-3　有効性試験の結果（評価時期別）（PPS 及び FAS）

評価時期	ADAS-Jcog						MMSE
	TK-023-0301 試験（PPS）			TK-023-0301 試験（FAS）			TK-023-0302 試験（FAS）
	ドネペジル塩酸塩[a]	TK-023 27.5 mg[a]	ドネペジル塩酸塩→TK-023 27.5 mg[b]	ドネペジル塩酸塩[a]	TK-023 27.5 mg[a]	ドネペジル塩酸塩→TK-023 27.5 mg[b]	TK-023 55 mg[a]
4 週	0.454（4.170）（129）（-0.2720～1.1809）	0.049（3.870）（149）（-0.5771～0.6758）	－	0.522（4.029）（161）（-0.1054～1.1486）	0.043（3.866）（170）（-0.5419～0.6286）	－	－
12 週	0.027（4.500）（124）（-0.7731～0.8268）	-0.679（4.024）（141）（-1.3485～-0.0086）	－	0.066（4.386）（151）（-0.6391～0.7714）	-0.430（4.025）（162）（-1.0547～0.1944）	－	0.0（2.7）（56）（-0.71～0.71）
24 週	0.217（4.451）（123）（-0.5778～1.0111）	-0.700（4.322）（138）（-1.4277～0.0275）	－	0.340（4.221）（146）（-0.3505～1.0304）	-0.492（4.658）（155）（-1.2312～0.2472）	－	-0.2（3.0）（52）（-1.02～0.63）
28 週	－	0.559（4.379）（133）（-0.1919～1.3101）	1.181（4.089）（118）（0.4352～1.9263）	－	0.463（4.292）（150）（-0.2299～1.1550）	1.129（4.035）（142）（0.4598～1.7988）	－
36 週	－	0.659（5.200）（123）（-0.2692～1.5872）	1.095（4.202）（116）（0.3220～1.8675）	－	0.750（5.050）（141）（-0.0909～1.5907）	0.983（4.223）（138）（0.2726～1.6944）	－
52 週	－	1.019（5.243）（122）（0.0790～1.9586）	1.710（5.411）（115）（0.7104～2.7096）	－	1.193（5.192）（138）（0.3191～2.0669）	1.550（5.395）（137）（0.6385～2.4614）	-1.1（3.4）（45）（-2.12～-0.10）

a：ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）（例数）（95%信頼区間）

b：24 週からの変化量の平均値（標準偏差）（例数）（95%信頼区間）

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.8.00 T10_01、T10_02 及び 5.3.5.2.1 表 11.4-1 を改変］

表 2.7.3.6-4　時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（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
SC	実測値	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	23.077（7.285）	22.539（7.233）
		中央値（最小値, 最大値）	22.330（8.67, 51.67）	22.000（8.00, 56.33）
		95%信頼区間	21.9835～24.1701	21.4274～23.6512
	BL からの変化量	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	-0.673（4.181）	-0.340（4.032）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.340（-18.67, 13.66）	-0.330（-12.67, 11.34）
		95%信頼区間	-1.3001～-0.0453	-0.9595～0.2800
BL	実測値	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
4 週	実測値	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	23.826（7.255）	23.400（6.801）
		中央値（最小値, 最大値）	23.000（9.33, 47.67）	22.670（8.67, 46.67）
		95%信頼区間	22.7271～24.9241	22.3412～24.4583
	BL からの変化量	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	0.043（3.866）	0.522（4.029）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.165（-10.00, 9.67）	0.670（-13.66, 13.33）
		95%信頼区間	-0.5419～0.6286	-0.1054～1.1486
12 週	実測値	例数	162	151
		平均値（標準偏差）	22.815（7.697）	22.824（7.043）
		中央値（最小値, 最大値）	21.835（8.67, 52.67）	21.670（9.00, 50.00）
		95%信頼区間	21.6204～24.0090	21.6912～23.9561
	BL からの変化量	例数	162	151
		平均値（標準偏差）	-0.430（4.025）	0.066（4.386）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.335（-11.00, 12.33）	0.000（-11.34, 11.33）
		95%信頼区間	-1.0547～0.1944	-0.6391～0.7714
24 週	実測値	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
	BL からの変化量	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

SC＝スクリーニング、BL＝ベースライン

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T10_02 を改変］

表 2.7.3.6-5　時点ごとの DAD のベースラインからの変化量（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
SC	実測値	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	70.741（19.113）	71.978（17.971）
		中央値（最小値, 最大値）	72.500（20.00, 100.00）	73.680（22.50, 100.00）
		95%信頼区間	67.8731～73.6097	69.2151～74.7400
	BL からの変化量	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	0.951（12.255）	0.330（11.540）
		中央値（最小値, 最大値）	1.260（-60.00, 36.63）	0.000（-36.69, 50.00）
		95%信頼区間	-0.8879～2.7903	-1.4442～2.1037
BL	実測値	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	69.790（17.330）	71.648（17.722）
		中央値（最小値, 最大値）	70.000（32.50, 100.00）	75.000（22.50, 100.00）
		95%信頼区間	67.1894～72.3909	68.9236～74.3721
4 週	実測値	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	69.074（18.164）	71.802（18.404）
		中央値（最小値, 最大値）	70.000（29.73, 100.00）	75.000（22.50, 100.00）
		95%信頼区間	66.3236～71.8240	68.9377～74.6667
	BL からの変化量	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	-0.600（9.583）	0.143（10.223）
		中央値（最小値, 最大値）	0.000（-25.55, 31.39）	0.000（-42.11, 42.50）
		95%信頼区間	-2.0508～0.8510	-1.4483～1.7339
12 週	実測値	例数	163	150
		平均値（標準偏差）	70.955（17.728）	72.338（18.602）
		中央値（最小値, 最大値）	74.190（27.50, 100.00）	73.325（20.00, 100.00）
		95%信頼区間	68.2127～73.6966	69.3367～75.3392
	BL からの変化量	例数	163	150
		平均値（標準偏差）	0.563（9.639）	0.277（12.113）
		中央値（最小値, 最大値）	0.000（-23.78, 25.00）	0.070（-60.00, 57.69）
		95%信頼区間	-0.9279～2.0538	-1.6769～2.2318
24 週	実測値	例数	156	145
		平均値（標準偏差）	67.853（19.410）	69.028（19.664）
		中央値（最小値, 最大値）	71.420（22.50, 100.00）	72.500（7.50, 100.00）
		95%信頼区間	64.7828～70.9224	65.8007～72.2563
	BL からの変化量	例数	156	145
		平均値（標準偏差）	-2.808（12.544）	-3.150（11.122）
		中央値（最小値, 最大値）	-2.500（-48.75, 37.62）	-2.500（-52.14, 27.94）
		95%信頼区間	-4.7925～-0.8245	-4.9754～-1.3242

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T10_04 を改変］

表 2.7.3.6-6　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（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
SC	実測値	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	88.9（10.7）	90.3（9.6）
		中央値（最小値, 最大値）	91.0（54, 110）	91.0（53, 115）
		95%信頼区間	87.25～90.46	88.79～91.73
	BL からの変化量	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	1.6（8.6）	1.2（7.2）
		中央値（最小値, 最大値）	2.0（-31, 27）	1.0（-30, 36）
		95%信頼区間	0.29～2.87	0.13～2.34
BL	実測値	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	87.3（7.9）	89.0（7.2）
		中央値（最小値, 最大値）	89.0（71, 100）	90.0（71, 100）
		95%信頼区間	86.09～88.47	87.92～90.13
4 週	実測値	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	87.7（8.8）	88.9（8.5）
		中央値（最小値, 最大値）	88.0（64, 110）	90.0（64, 111）
		95%信頼区間	86.33～89.01	87.56～90.19
	BL からの変化量	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	0.4（5.8）	-0.2（5.6）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-22, 19）	0.0（-21, 21）
		95%信頼区間	-0.49～1.27	-1.03～0.72
12 週	実測値	例数	163	150
		平均値（標準偏差）	87.2（10.0）	88.9（9.6）
		中央値（最小値, 最大値）	89.0（54, 109）	89.0（64, 114）
		95%信頼区間	85.67～88.77	87.37～90.46
	BL からの変化量	例数	163	150
		平均値（標準偏差）	-0.4（6.6）	-0.3（6.4）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-26, 18）	0.0（-17, 20）
		95%信頼区間	-1.44～0.59	-1.29～0.77
24 週	実測値	例数	156	145
		平均値（標準偏差）	86.0（10.8）	87.5（10.3）
		中央値（最小値, 最大値）	88.0（52, 109）	88.0（55, 111）
		95%信頼区間	84.33～87.75	85.77～89.15
	BL からの変化量	例数	156	145
		平均値（標準偏差）	-1.6（7.7）	-1.8（7.3）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-25, 20）	-2.0（-36, 16）
		95%信頼区間	-2.86～-0.43	-3.03～-0.64

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T10_06 を改変］

表 2.7.3.6-7　時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）のベースラインからの変化量（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
SC	実測値	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	45.2（5.6）	45.9（5.1）
		中央値（最小値, 最大値）	47.0（28, 54）	47.0（28, 54）
		95%信頼区間	44.39～46.06	45.14～46.69
	BL からの変化量	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	0.7（4.3）	0.1（3.5）
		中央値（最小値, 最大値）	1.0（-14, 12）	0.0（-12, 14）
		95%信頼区間	0.08～1.37	-0.48～0.60
BL	実測値	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	44.5（4.7）	45.9（4.7）
		中央値（最小値, 最大値）	46.0（32, 54）	46.0（34, 54）
		95%信頼区間	43.80～45.20	45.13～46.58
4 週	実測値	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	44.8（4.8）	45.6（5.1）
		中央値（最小値, 最大値）	45.0（29, 54）	46.0（27, 54）
		95%信頼区間	44.05～45.50	44.81～46.42
	BL からの変化量	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	0.3（3.6）	-0.2（3.1）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-18, 12）	0.0（-12, 10）
		95%信頼区間	-0.27～0.82	-0.67～0.28
12 週	実測値	例数	163	150
		平均値（標準偏差）	44.7（5.3）	46.0（5.3）
		中央値（最小値, 最大値）	46.0（29, 54）	47.0（30, 54）
		95%信頼区間	43.90～45.54	45.17～46.87
	BL からの変化量	例数	163	150
		平均値（標準偏差）	0.1（3.5）	0.0（3.2）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-13, 10）	0.0（-11, 9）
		95%信頼区間	-0.48～0.61	-0.47～0.57
24 週	実測値	例数	156	145
		平均値（標準偏差）	44.3（6.0）	45.3（5.7）
		中央値（最小値, 最大値）	46.0（26, 54）	46.0（29, 54）
		95%信頼区間	43.35～45.23	44.37～46.25
	BL からの変化量	例数	156	145
		平均値（標準偏差）	-0.4（4.4）	-0.7（3.9）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-17, 12）	0.0（-14, 9）
		95%信頼区間	-1.14～0.24	-1.37～-0.09

SC＝スクリーニング、BL＝ベースライン

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T10_08 を改変］

表 2.7.3.6-8　時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）のベースラインからの変化量（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
SC	実測値	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	23.8（3.1）	24.1（2.8）
		中央値（最小値, 最大値）	25.0（11, 27）	25.0（13, 27）
		95%信頼区間	23.38～24.31	23.70～24.55
	BL からの変化量	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	-0.1（2.6）	0.1（2.1）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-10, 7）	0.0（-9,8）
		95%信頼区間	-0.45～0.32	-0.23～0.43
BL	実測値	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	23.9（2.6）	24.0（2.5）
		中央値（最小値, 最大値）	24.0（17, 27）	24.0（16, 27）
		95%信頼区間	23.51～24.30	23.65～24.41
4 週	実測値	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	24.0（2.7）	24.0（2.5）
		中央値（最小値, 最大値）	25.0（16, 27）	24.0（17, 27）
		95%信頼区間	23.57～24.39	23.61～24.39
	BL からの変化量	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	0.0（2.2）	-0.1（1.8）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 8）	0.0（-6, 5）
		95%信頼区間	-0.31～0.36	-0.34～0.22
12 週	実測値	例数	163	150
		平均値（標準偏差）	23.7（2.8）	23.9（3.0）
		中央値（最小値, 最大値）	24.0（13, 27）	25.0（15, 27）
		95%信頼区間	23.28～24.15	23.45～24.40
	BL からの変化量	例数	163	150
		平均値（標準偏差）	-0.3（2.4）	-0.1（2.4）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-12, 6）	0.0（-8, 6）
		95%信頼区間	-0.69～0.05	-0.54～0.26
24 週	実測値	例数	156	145
		平均値（標準偏差）	23.5（3.0）	23.8（3.1）
		中央値（最小値, 最大値）	24.0（15, 27）	25.0（13, 27）
		95%信頼区間	22.98～23.93	23.32～24.35
	BL からの変化量	例数	156	145
		平均値（標準偏差）	-0.5（2.6）	-0.3（2.5）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-9, 8）	0.0（-14, 6）
		95%信頼区間	-0.93～-0.11	-0.66～0.15

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T10_10 を改変］

表 2.7.3.6-9　時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）のベースラインからの変化量（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
SC	実測値	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	19.8（5.3）	20.2（4.9）
		中央値（最小値, 最大値）	20.0（6, 32）	20.0（6, 34）
		95%信頼区間	18.99～20.58	19.47～20.97
	BL からの変化量	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	0.9（4.2）	1.1（3.5）
		中央値（最小値, 最大値）	1.0（-18, 14）	1.0（-11, 16）
		95%信頼区間	0.28～1.55	0.53～1.62
BL	実測値	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	18.9（4.3）	19.1（4.2）
		中央値（最小値, 最大値）	18.0（7, 31）	19.0（10, 30）
		95%信頼区間	18.22～19.52	18.49～19.79
4 週	実測値	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	18.9（4.5）	19.3（4.6）
		中央値（最小値, 最大値）	19.0（7, 31）	19.0（10, 31）
		95%信頼区間	18.22～19.60	18.55～19.97
	BL からの変化量	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	0.1（2.7）	0.1（3.3）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 12）	0.0（-10, 12）
		95%信頼区間	-0.32～0.51	-0.41～0.61
12 週	実測値	例数	163	150
		平均値（標準偏差）	18.8（4.7）	19.0（4.8）
		中央値（最小値, 最大値）	18.0（8, 34）	19.0（8, 35）
		95%信頼区間	18.06～19.52	18.20～19.74
	BL からの変化量	例数	163	150
		平均値（標準偏差）	-0.2（3.3）	-0.2（3.5）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-11, 12）	0.0（-8, 10）
		95%信頼区間	-0.69～0.34	-0.73～0.40
24 週	実測値	例数	156	145
		平均値（標準偏差）	18.3（5.2）	18.3（4.9）
		中央値（最小値, 最大値）	18.0（6, 32）	18.0（9, 32）
		95%信頼区間	17.48～19.11	17.50～19.12
	BL からの変化量	例数	156	145
		平均値（標準偏差）	-0.7（3.8）	-0.8（3.7）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-11, 8）	-1.0（-15, 12）
		95%信頼区間	-1.28～-0.08	-1.46～-0.24

SC＝スクリーニング、BL＝ベースライン

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T10_12 を改変］

表 2.7.3.6-10　時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量（FAS）（TK-023-0301 試験）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 m 群	ドネペジル塩酸塩群
SC	実測値	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	55.09（6.27）	55.90（5.58）
		中央値（最小値, 最大値）	56.79（34.0, 66.0）	56.83（36.9, 69.3）
		95%信頼区間	54.151～56.032	55.041～56.758
	BL からの変化量	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	0.94（4.95）	0.47（4.08）
		中央値（最小値, 最大値）	1.47（-18.1, 15.6）	0.14（-15.2, 20.5）
		95%信頼区間	0.198～1.684	-0.161～1.094
BL	実測値	例数	173	165
		平均値（標準偏差）	54.15（4.76）	55.43（4.47）
		中央値（最小値, 最大値）	55.15（42.6, 62.5）	56.02（43.4, 62.8）
		95%信頼区間	53.436～54.865	54.746～56.119
4 週	実測値	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	54.42（5.24）	55.27（5.16）
		中央値（最小値, 最大値）	54.90（38.9, 66.3）	55.95（38.7, 67.4）
		95%信頼区間	53.622～55.209	54.465～56.070
	BL からの変化量	例数	170	161
		平均値（標準偏差）	0.26（3.66）	-0.15（3.26）
		中央値（最小値, 最大値）	0.00（-16.5, 9.7）	0.00（-13.1, 11.4）
		95%信頼区間	-0.295～0.814	-0.656～0.359
12 週	実測値	例数	163	150
		平均値（標準偏差）	54.20（5.94）	55.47（5.65）
		中央値（最小値, 最大値）	55.36（35.7, 66.2）	55.68（39.3, 68.2）
		95%信頼区間	53.287～55.123	54.563～56.386
	BL からの変化量	例数	163	150
		平均値（標準偏差）	-0.15（3.86）	-0.07（3.56）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.07（-16.7, 10.2）	0.06（-12.1, 11.1）
		95%信頼区間	-0.749～0.444	-0.640～0.509
24 週	実測値	例数	156	145
		平均値（標準偏差）	53.63（6.44）	54.64（6.10）
		中央値（最小値, 最大値）	55.00（33.8, 65.8）	55.44（36.0, 67.4）
		95%信頼区間	52.609～54.646	53.640～55.642
	BL からの変化量	例数	156	145
		平均値（標準偏差）	-0.78（4.60）	-0.97（4.19）
		中央値（最小値, 最大値）	-0.56（-16.0, 11.8）	-1.10（-20.3, 9.7）
		95%信頼区間	-1.505～-0.051	-1.662～-0.286

SC＝スクリーニング、BL＝ベースライン

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T10_14 を改変］

表 2.7.3.6-11　時点ごとの MMSE のベースラインからの変化量（PPS）
（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	治験実施計画書に適合した対象集団
SC	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	8.6（4.0）
		中央値（最小値, 最大値）	9.0（0, 16）
		95%信頼区間	7.46～9.74
	BL からの変化量	例数	50
		平均値（標準偏差）	0.5（2.1）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-5, 5）
		95%信頼区間	-0.15～1.07
BL	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	8.1（3.3）
		中央値（最小値, 最大値）	9.0（2, 12）
		95%信頼区間	7.20～9.08
12 週後	実測値	例数	48
		平均値（標準偏差）	8.0（4.1）
		中央値（最小値, 最大値）	9.0（0, 17）
		95%信頼区間	6.77～9.14
	BL からの変化量	例数	48
		平均値（標準偏差）	-0.1（2.8）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-7, 6）
		95%信頼区間	-0.88～0.76
24 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	7.8（4.7）
		中央値（最小値, 最大値）	8.0（0, 19）
		95%信頼区間	6.42～9.27
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-0.3（3.1）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 8）
		95%信頼区間	-1.19～0.65
52 週後	実測値	例数	38
		平均値（標準偏差）	7.3（4.6）
		中央値（最小値, 最大値）	6.5（0, 20）
		95%信頼区間	5.79～8.79
	BL からの変化量	例数	38
		平均値（標準偏差）	-0.9（3.5）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-7, 9）
		95%信頼区間	-2.10～0.21

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T06_01 を改変］

表 2.7.3.6-12　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（PPS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	治験実施計画書に適合した対象集団
SC	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	66.1（13.4）
		中央値（最小値, 最大値）	66.0（35, 89）
		95%信頼区間	62.32～69.92
	BL からの変化量	例数	50
		平均値（標準偏差）	1.3（9.4）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-22, 34）
		95%信頼区間	-1.35～3.99
BL	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	64.8（11.8）
		中央値（最小値, 最大値）	66.5（40, 85）
		95%信頼区間	61.44～68.16
12 週後	実測値	例数	48
		平均値（標準偏差）	63.6（12.2）
		中央値（最小値, 最大値）	64.5（32, 88）
		95%信頼区間	60.07～67.18
	BL からの変化量	例数	48
		平均値（標準偏差）	-0.4（8.9）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-36, 34）
		95%信頼区間	-2.97～2.22
24 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	61.9（12.6）
		中央値（最小値, 最大値）	64.0（33, 85）
		95%信頼区間	58.11～65.67
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-2.4（10.1）
		中央値（最小値, 最大値）	-2.0（-29, 27）
		95%信頼区間	-5.47～0.58
52 週後	実測値	例数	38
		平均値（標準偏差）	60.5（11.9）
		中央値（最小値, 最大値）	62.0（32, 88）
		95%信頼区間	56.59～64.41
	BL からの変化量	例数	38
		平均値（標準偏差）	-4.8（10.4）
		中央値（最小値, 最大値）	-6.0（-25, 21）
		95%信頼区間	-8.17～-1.36

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T06_03 を改変］

表 2.7.3.6-13 時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	治験実施計画書に適合した対象集団
SC	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	33.2（8.6）
		中央値（最小値, 最大値）	35.0（9, 48）
		95%信頼区間	30.78～35.70
	BL からの変化量	例数	50
		平均値（標準偏差）	0.4（5.2）
		中央値（最小値, 最大値）	0.5（-12, 17）
		95%信頼区間	-1.10～1.82
BL	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	32.9（8.1）
		中央値（最小値, 最大値）	35.0（14, 47）
		95%信頼区間	30.59～35.17
12 週後	実測値	例数	48
		平均値（標準偏差）	32.2（8.7）
		中央値（最小値, 最大値）	33.0（12, 45）
		95%信頼区間	29.63～34.70
	BL からの変化量	例数	48
		平均値（標準偏差）	-0.2（5.6）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-17, 25）
		95%信頼区間	-1.85～1.39
24 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	30.5（8.3）
		中央値（最小値, 最大値）	31.0（12, 46）
		95%信頼区間	27.97～32.96
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-1.7（5.9）
		中央値（最小値, 最大値）	-2.0（-21, 22）
		95%信頼区間	-3.43～0.10
52 週後	実測値	例数	38
		平均値（標準偏差）	29.3（7.7）
		中央値（最小値, 最大値）	30.5（13, 48）
		95%信頼区間	26.74～31.79
	BL からの変化量	例数	38
		平均値（標準偏差）	-3.6（5.1）
		中央値（最小値, 最大値）	-4.5（-12, 14）
		95%信頼区間	-5.22～-1.88

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T06_05 を改変］

表 2.7.3.6-14　時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	治験実施計画書に適合した対象集団
SC	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	21.4（4.7）
		中央値（最小値, 最大値）	22.0（6, 27）
		95%信頼区間	20.09～22.75
	BL からの変化量	例数	50
		平均値（標準偏差）	0.4（3.3）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 8）
		95%信頼区間	-0.51～1.39
BL	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	21.0（3.5）
		中央値（最小値, 最大値）	21.5（14, 27）
		95%信頼区間	19.98～21.98
12 週後	実測値	例数	48
		平均値（標準偏差）	21.5（4.2）
		中央値（最小値, 最大値）	22.5（12, 27）
		95%信頼区間	20.25～22.71
	BL からの変化量	例数	48
		平均値（標準偏差）	0.5（3.4）
		中央値（最小値, 最大値）	0.5（-7, 8）
		95%信頼区間	-0.44～1.52
24 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	21.5（4.0）
		中央値（最小値, 最大値）	22.0（14, 27）
		95%信頼区間	20.35～22.72
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	0.3（3.7）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-7, 11）
		95%信頼区間	-0.80～1.42
52 週後	実測値	例数	38
		平均値（標準偏差）	21.4（4.0）
		中央値（最小値, 最大値）	22.0（9, 27）
		95%信頼区間	20.09～22.70
	BL からの変化量	例数	38
		平均値（標準偏差）	-0.1（3.9）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 12）
		95%信頼区間	-1.34～1.19

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T06_07 を改変］

表 2.7.3.6-15　時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	治験実施計画書に適合した対象集団
SC	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	11.5（4.8）
		中央値（最小値, 最大値）	11.0（4, 24）
		95%信頼区間	10.11～12.81
	BL からの変化量	例数	50
		平均値（標準偏差）	0.5（3.7）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-8, 15）
		95%信頼区間	-0.53～1.57
BL	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	10.9（4.8）
		中央値（最小値, 最大値）	11.0（4, 20）
		95%信頼区間	9.58～12.30
12 週後	実測値	例数	48
		平均値（標準偏差）	10.0（4.0）
		中央値（最小値, 最大値）	10.0（4, 21）
		95%信頼区間	8.83～11.13
	BL からの変化量	例数	48
		平均値（標準偏差）	-0.7（3.3）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-13, 5）
		95%信頼区間	-1.64～0.26
24 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	9.9（3.7）
		中央値（最小値, 最大値）	10.0（4, 18）
		95%信頼区間	8.76～11.01
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-1.1（3.4）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-11, 6）
		95%信頼区間	-2.13～-0.05
52 週後	実測値	例数	38
		平均値（標準偏差）	9.8（3.9）
		中央値（最小値, 最大値）	9.0（4, 17）
		95%信頼区間	8.56～11.12
	BL からの変化量	例数	38
		平均値（標準偏差）	-1.1（4.1）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-13, 13）
		95%信頼区間	-2.49～0.23

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T06_09 を改変］

表 2.7.3.6-16　時点ごとの ABC 認知症スケール（Q7）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	治験実施計画書に適合した対象集団
SC	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	7.4（1.9）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（2, 9）
		95%信頼区間	6.83～7.89
	BL からの変化量	例数	50
		平均値（標準偏差）	0.1（1.4）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-5, 4）
		95%信頼区間	-0.28～0.52
BL	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	7.2（1.7）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（3, 9）
		95%信頼区間	6.75～7.73
12 週後	実測値	例数	48
		平均値（標準偏差）	7.1（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.56～7.73
	BL からの変化量	例数	48
		平均値（標準偏差）	-0.1（1.6）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-4, 5）
		95%信頼区間	-0.52～0.40
24 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	7.0（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（2, 9）
		95%信頼区間	6.42～7.62
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-0.4（1.6）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-4, 5）
		95%信頼区間	-0.84～0.13
52 週後	実測値	例数	38
		平均値（標準偏差）	6.7（1.9）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（2, 9）
		95%信頼区間	6.06～7.31
	BL からの変化量	例数	38
		平均値（標準偏差）	-0.8（2.2）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-5, 5）
		95%信頼区間	-1.51～-0.07

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T06_25 を改変］

表 2.7.3.6-17　時点ごとの ABC 認知症スケール（Q8）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	治験実施計画書に適合した対象集団
SC	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	7.0（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.40～7.56
	BL からの変化量	例数	50
		平均値（標準偏差）	0.1（1.4）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-3, 5）
		95%信頼区間	-0.26～0.54
BL	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	6.8（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.26～7.42
12 週後	実測値	例数	48
		平均値（標準偏差）	7.3（1.6）
		中央値（最小値, 最大値）	7.5（3, 9）
		95%信頼区間	6.82～7.76
	BL からの変化量	例数	48
		平均値（標準偏差）	0.4（1.8）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-3, 6）
		95%信頼区間	-0.16～0.91
24 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	7.3（1.7）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（3, 9）
		95%信頼区間	6.84～7.83
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	0.3（1.5）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-2, 5）
		95%信頼区間	-0.16～0.74
52 週後	実測値	例数	38
		平均値（標準偏差）	7.3（1.6）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（2, 9）
		95%信頼区間	6.76～7.82
	BL からの変化量	例数	38
		平均値（標準偏差）	0.2（1.2）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-2, 3）
		95%信頼区間	-0.15～0.62

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T06_27 を改変］

表 2.7.3.6-18　時点ごとの ABC 認知症スケール（Q9）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	治験実施計画書に適合した対象集団
SC	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	7.1（2.1）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.49～7.67
	BL からの変化量	例数	50
		平均値（標準偏差）	0.2（2.2）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-6, 4）
		95%信頼区間	-0.44～0.80
BL	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	6.9（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	7.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.33～7.47
12 週後	実測値	例数	48
		平均値（標準偏差）	7.0（2.2）
		中央値（最小値, 最大値）	8.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.40～7.68
	BL からの変化量	例数	48
		平均値（標準偏差）	0.2（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-6, 6）
		95%信頼区間	-0.35～0.81
24 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	7.2（2.1）
		中央値（最小値, 最大値）	8.0（1, 9）
		95%信頼区間	6.56～7.80
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	0.4（2.2）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-6, 7）
		95%信頼区間	-0.28～1.03
52 週後	実測値	例数	38
		平均値（標準偏差）	7.4（1.8）
		中央値（最小値, 最大値）	8.0（3, 9）
		95%信頼区間	6.83～8.02
	BL からの変化量	例数	38
		平均値（標準偏差）	0.5（2.0）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-3, 8）
		95%信頼区間	-0.20～1.14

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

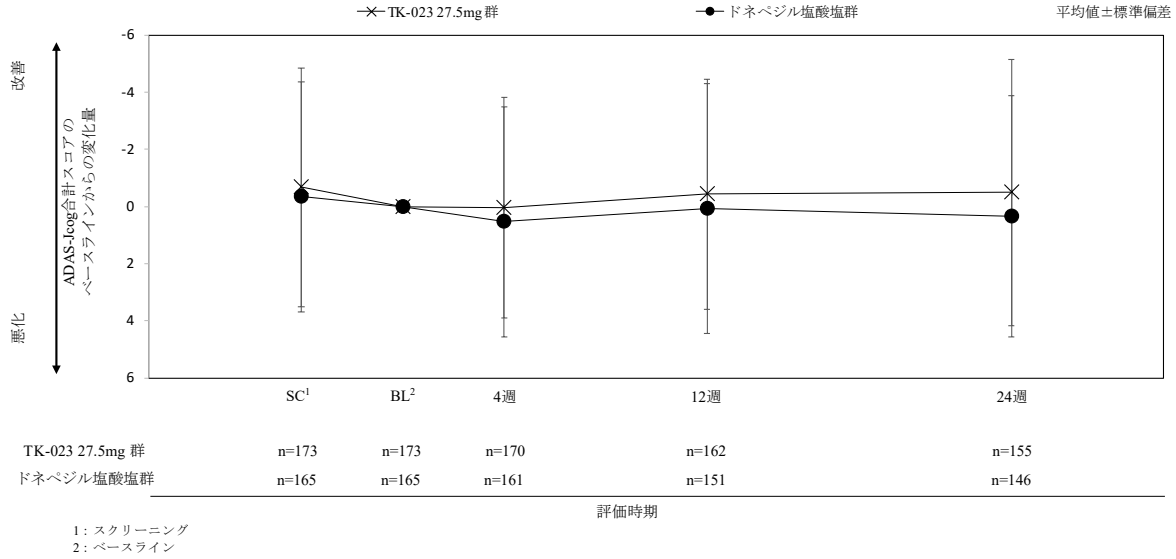
［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T06_29 を改変］

表 2.7.3.6-19　時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量（PPS）（TK-023-0302 試験）

評価時期		統計量	治験実施計画書に適合した対象集団
SC	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	41.89（7.64）
		中央値（最小値, 最大値）	43.00（23.4, 56.3）
		95%信頼区間	39.720～44.060
	BL からの変化量	例数	50
		平均値（標準偏差）	0.81（5.36）
		中央値（最小値, 最大値）	0.03（-13.7, 17.8）
		95%信頼区間	-0.716～2.332
BL	実測値	例数	50
		平均値（標準偏差）	41.08（7.24）
		中央値（最小値, 最大値）	42.51（25.7, 54.4）
		95%信頼区間	39.024～43.140
12 週後	実測値	例数	48
		平均値（標準偏差）	40.55（7.76）
		中央値（最小値, 最大値）	40.80（20.4, 54.4）
		95%信頼区間	38.293～42.802
	BL からの変化量	例数	48
		平均値（標準偏差）	-0.05（5.62）
		中央値（最小値, 最大値）	0.02（-21.2, 22.8）
		95%信頼区間	-1.680～1.582
24 週後	実測値	例数	45
		平均値（標準偏差）	39.05（7.88）
		中央値（最小値, 最大値）	39.86（20.6, 54.4）
		95%信頼区間	36.686～41.424
	BL からの変化量	例数	45
		平均値（標準偏差）	-1.54（6.27）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.60（-19.9, 18.9）
		95%信頼区間	-3.426～0.340
52 週後	実測値	例数	38
		平均値（標準偏差）	38.02（7.39）
		中央値（最小値, 最大値）	39.14（21.4, 56.6）
		95%信頼区間	35.588～40.444
	BL からの変化量	例数	38
		平均値（標準偏差）	-3.23（6.08）
		中央値（最小値, 最大値）	-4.15（-14.8, 13.0）
		95%信頼区間	-5.228～-1.233

SC = スクリーニング、BL = ベースライン

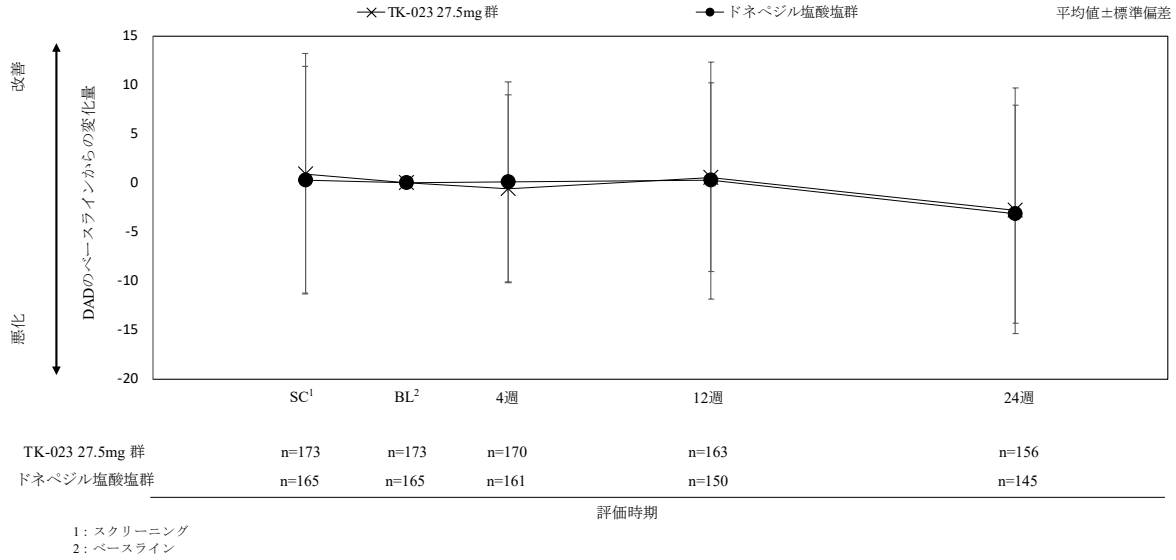
［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T06_11 を改変］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.6-1　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）

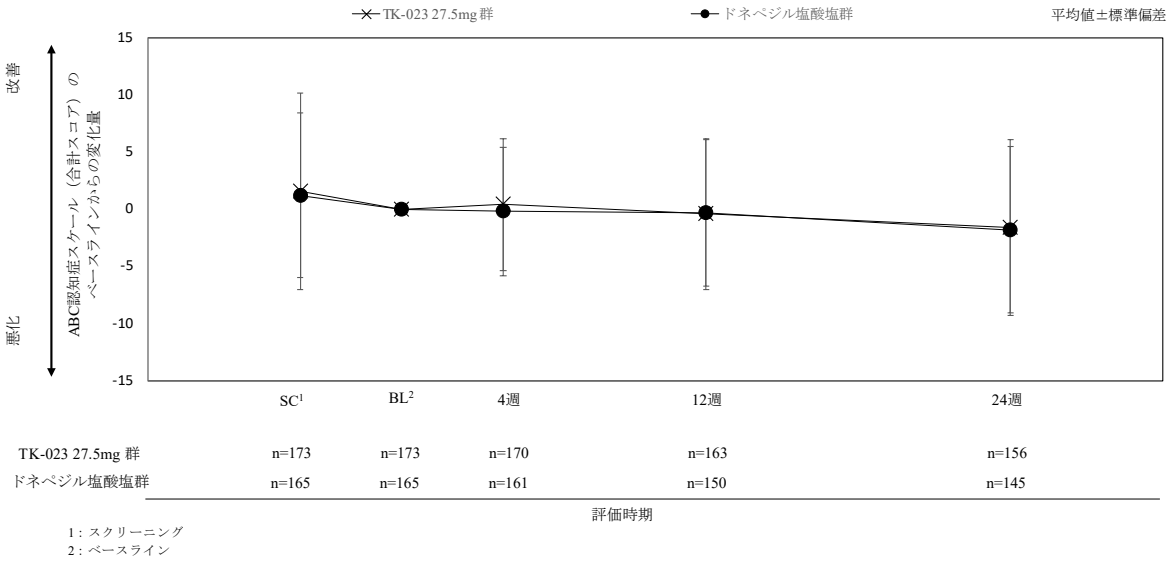
［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 F11_02 を引用］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.6-2　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）（FAS）（TK-023-0301 試験）

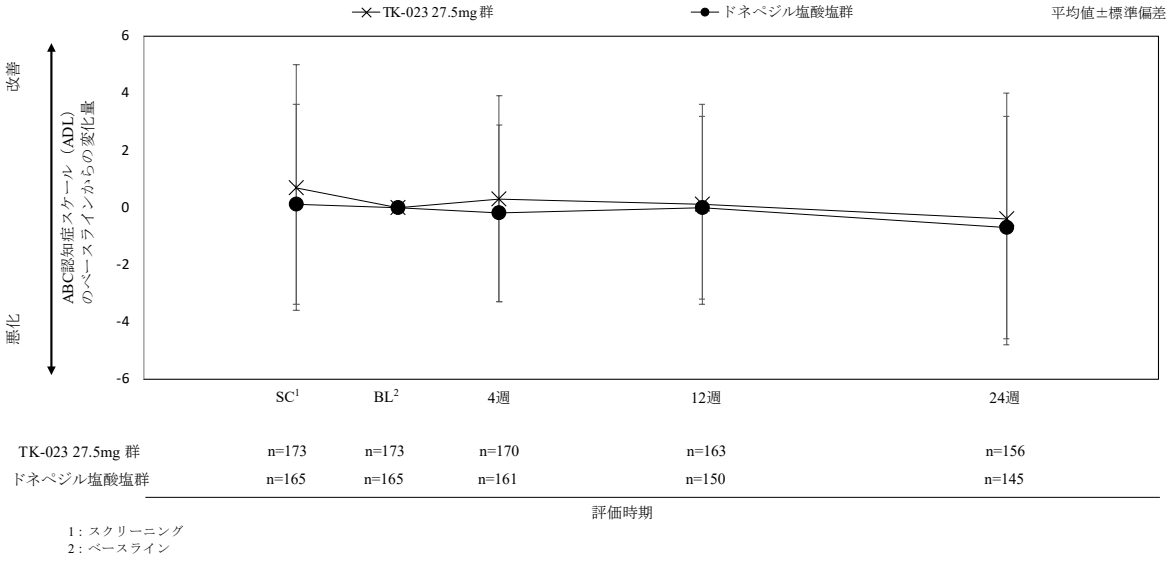
［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 F11_04 を引用］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.6-3　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）

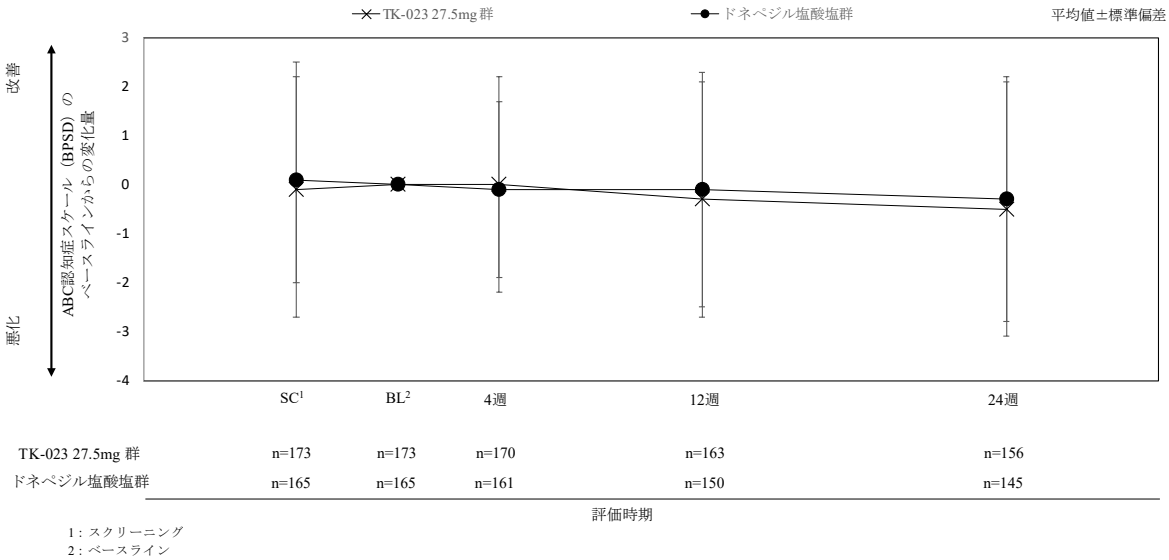
［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 F11_06 を引用］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.6-4　時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）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）

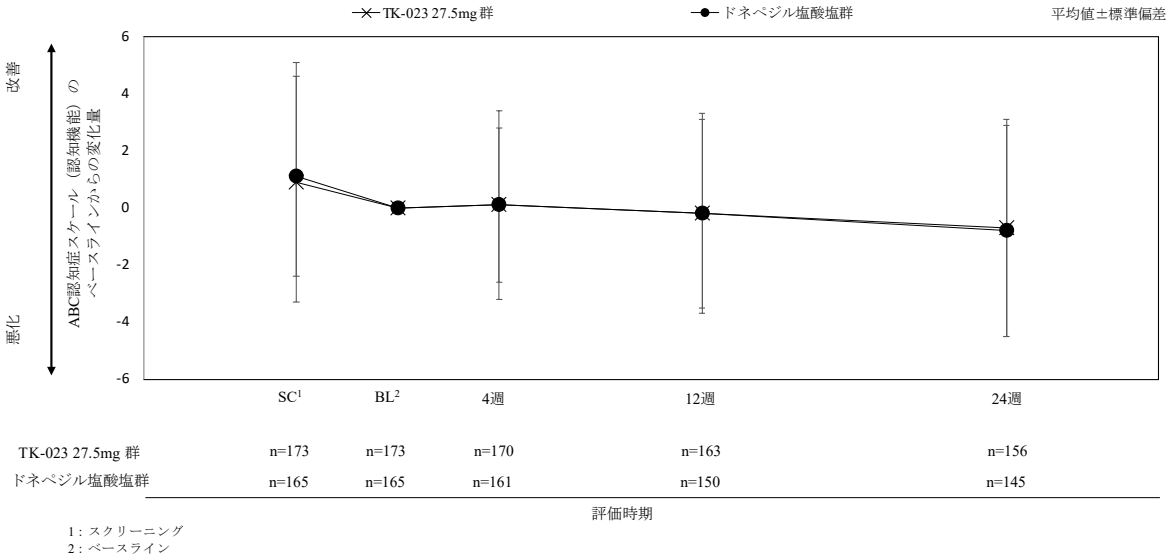
［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 F11_08 を引用］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.6-5　時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）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）

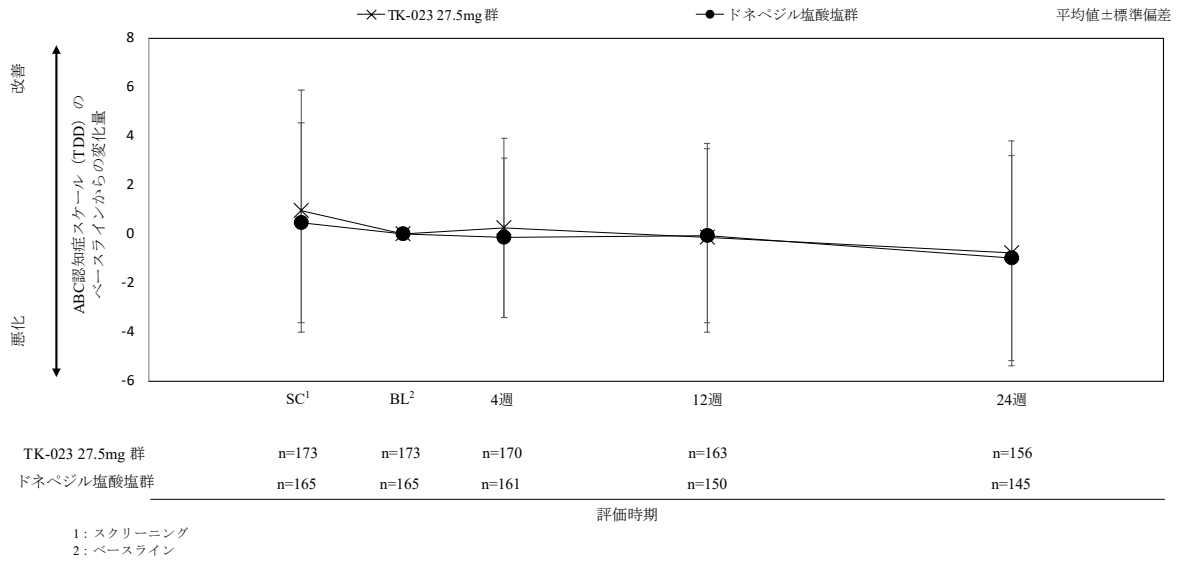
［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 F11_10 を引用］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.6-6　時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）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）

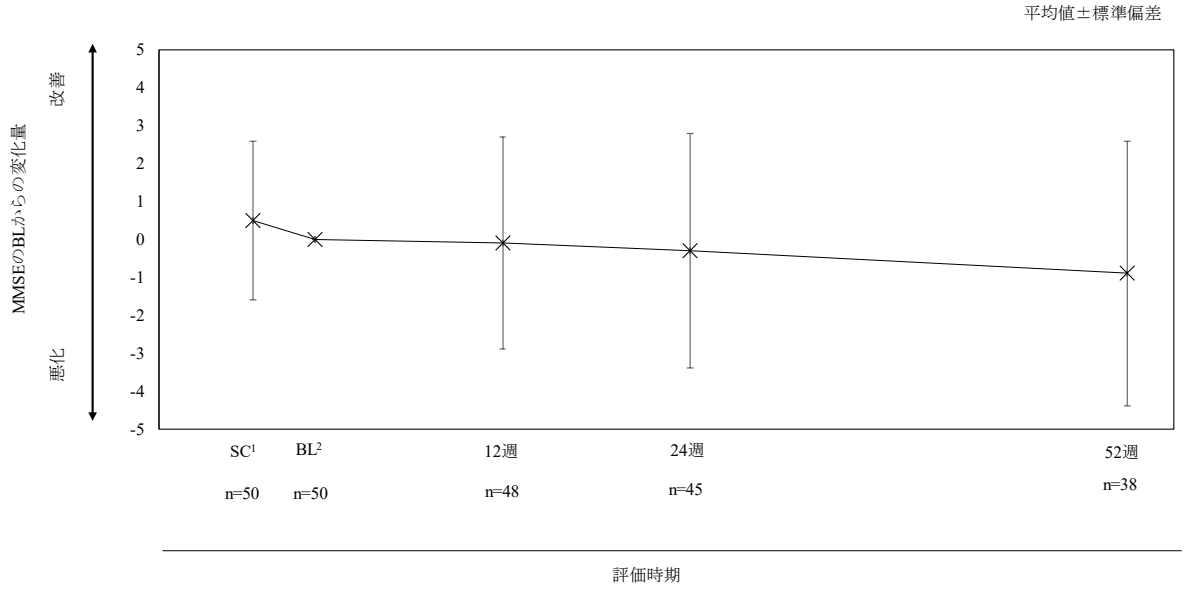
［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 F11_12 を引用］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.6-7　時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）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）

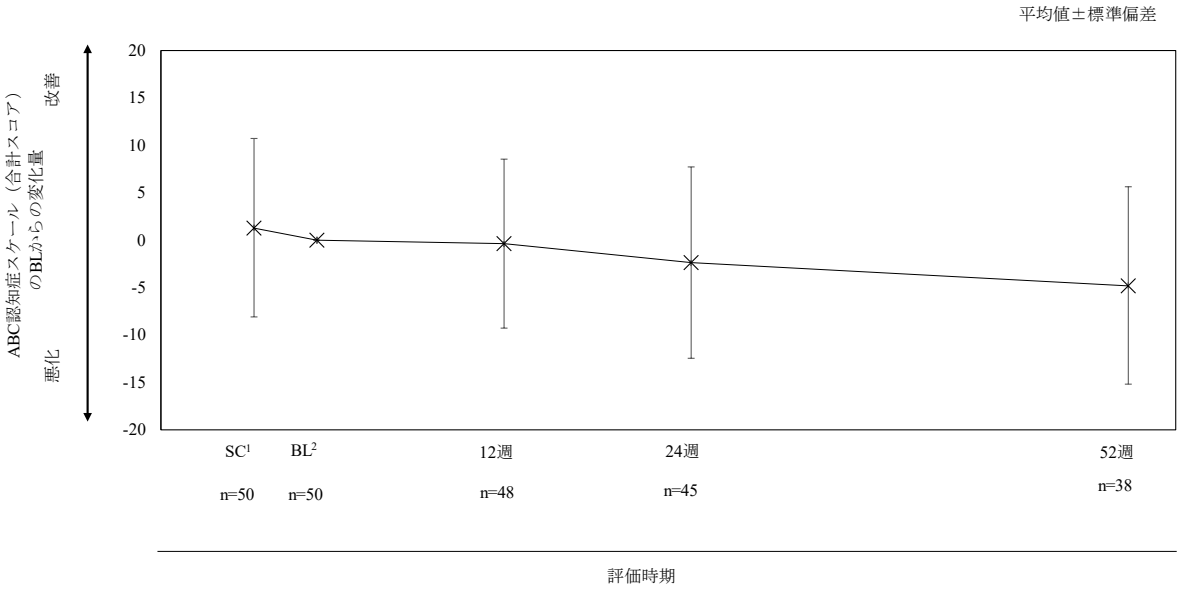
［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 F11_14 を引用］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.6-8　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）（PPS）（TK-023-0302 試験）

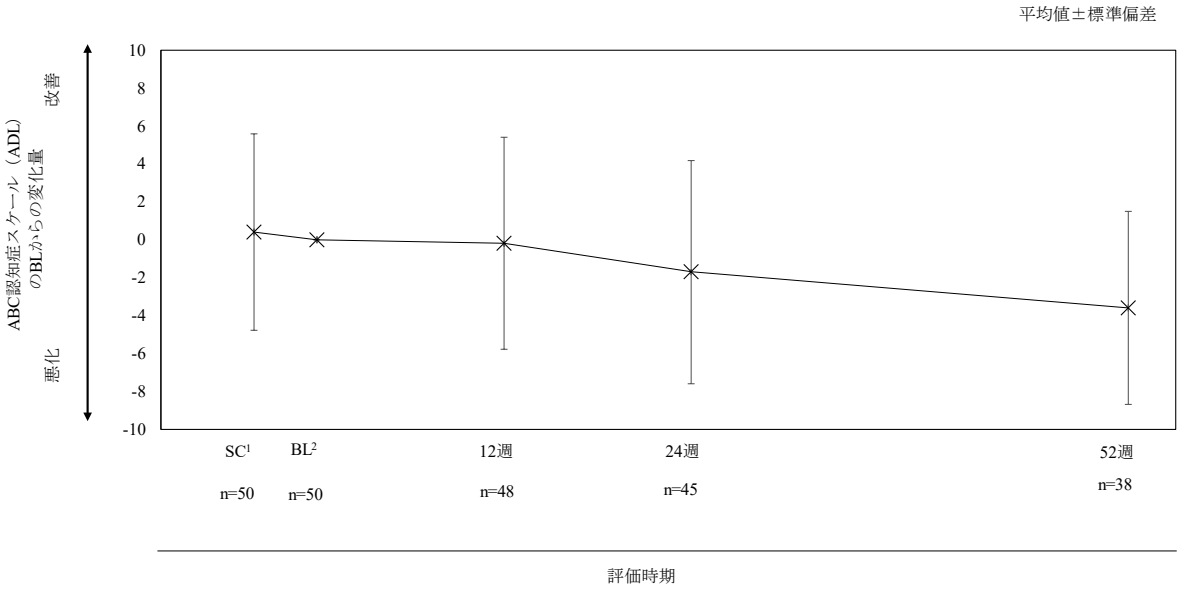
［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 F08_01 を引用］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.6-9　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）（PPS）（TK-023-0302 試験）

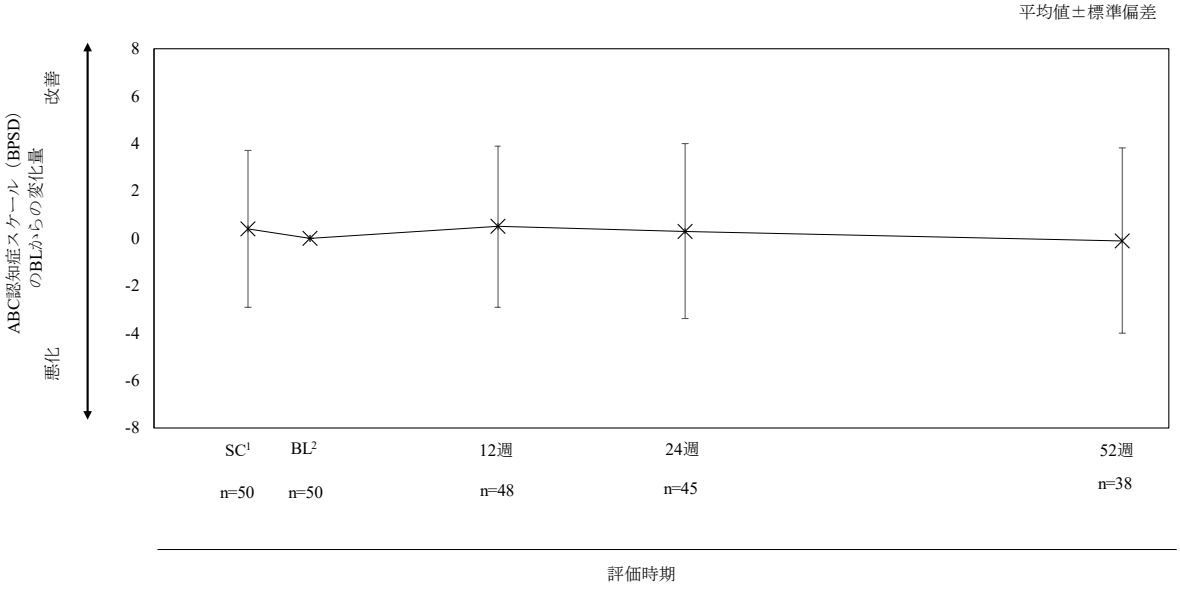
［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 F08_03 を引用］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.6-10　時点ごとの ABC 認知症スケール（ADL）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-023-0302 試験）

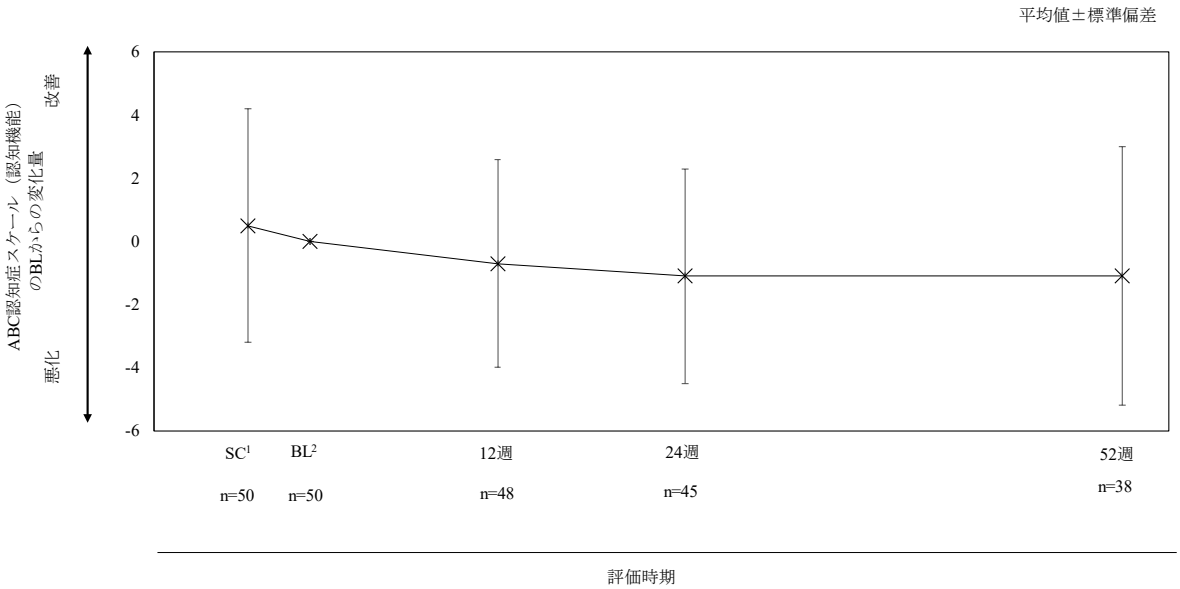
［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 F08_05 を引用］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.6-11　時点ごとの ABC 認知症スケール（BPSD）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-023-0302 試験）

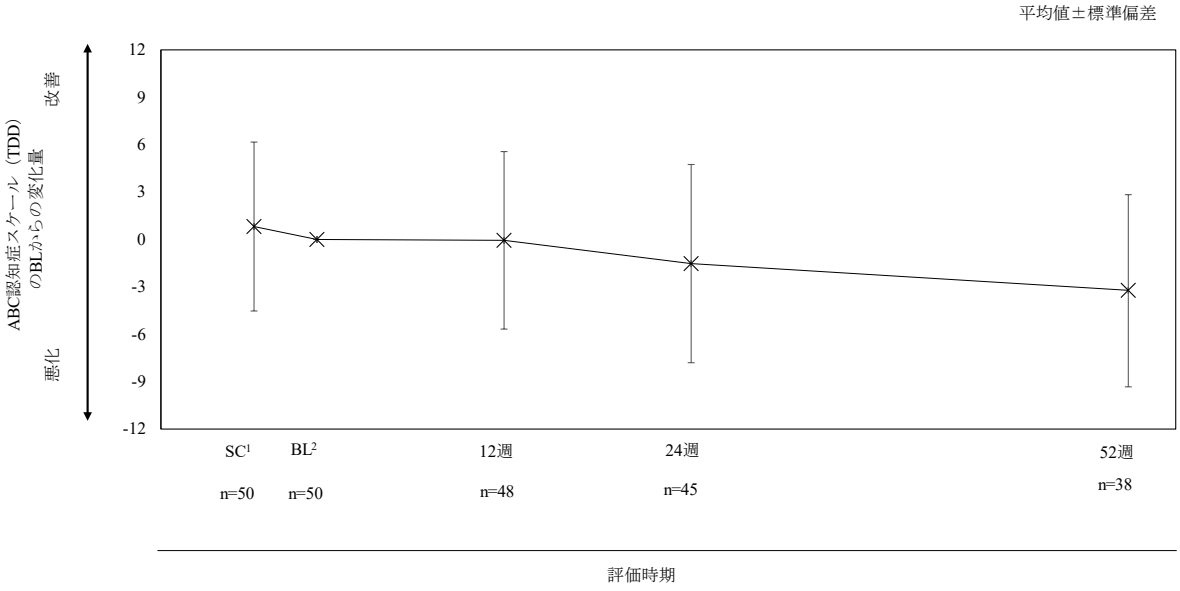
［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 F08_07 を引用］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.6-12　時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）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-023-0302 試験）

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 F08_09 を引用］



1：スクリーニング
2：ベースライン

図 2.7.3.6-13　時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）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-023-0302 試験）

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 F08_011 を引用］

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 15
2.7.4.2 有害事象 20
2.7.4.2.1 有害事象の解析 20
2.7.4.2.1.1 TK-023-0301 試験（軽度及び中等度 AD 患者） 20
2.7.4.2.1.2 TK-023-0302 試験（高度 AD 患者） 24
2.7.4.2.1.3 併合解析 26
2.7.4.2.1.4 比較的よく見られる有害事象 28
2.7.4.2.1.5 発現時期別の有害事象 37
2.7.4.2.1.6 死亡 71
2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象 74
2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象 86
2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 93
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 124
2.7.4.3 臨床検査値の評価 124
2.7.4.3.1 血液学的検査 124
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 124
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 125
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重 125
2.7.4.4.2 心電図及び QTc 間隔に及ぼす潜在的影響 126
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 136
2.7.4.5.1 内因性要因 136
2.7.4.5.1.1 性別 136
2.7.4.5.1.2 年齢 136
2.7.4.5.1.3 体重 137
2.7.4.5.1.4 既往歴 138
2.7.4.5.1.5 肝機能障害 138
2.7.4.5.1.6 腎機能障害 139
2.7.4.5.2 外因性要因 140
2.7.4.5.2.1 ChEI 前治療薬 140
2.7.4.5.2.2 併用薬及びメマンチン塩酸塩との併用 141
2.7.4.5.2.3 TK-023 の開始用量 141
2.7.4.5.2.4 ドネペジル塩酸塩からの切り替え 141

2.7.4.5.3 薬物相互作用 142
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳期の使用 142
2.7.4.5.5 過量投与 142
2.7.4.5.6 薬物乱用 142
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 142
2.7.4.5.8 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 143
2.7.4.6 経口製剤における添付文書情報 143
2.7.4.6.1 副作用 143
2.7.4.6.2 臨床使用に基づく情報 143
2.7.4.7 市販後データ 144
2.7.4.8 付録 145

用語及び略語一覧

略語	定義（英語）	定義（日本語）
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
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
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia	認知症の周辺症状
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
ChEI	Cholinesterase Inhibitor	コリンエステラーゼ阻害剤阻害
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
PT	Preferred term	基本語
QTc	Corrected QT	補正 QT 時間
SOC	System organ class	器官別大分類

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
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

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

（1） 安全性評価に用いた臨床試験の概要

TK-023 は、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤の経口製剤であるドネペジル塩酸塩（販売名：アリセプト®、以下、経口製剤）の体内における有効成分であるドネペジルフリー体を原薬として用いた 1 日 1 回 1 枚貼付型貼付剤として開発された。ドネペジル塩酸塩（以下、経口製剤）は、現在 100 ヵ国以上の国で販売されており、日本では 1999 年に軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症（AD）における認知症症状の進行抑制に対する適応が承認された。その後 2007 年には重症度に関係なく、軽度から高度に至る AD における認知症症状の進行抑制に対する適応が承認されており、現在までに 20 年以上の臨床での使用実績がある安全性が確立された標準的な AD 治療薬である。

AD 患者を対象とした安全性評価に用いた臨床試験一覧（第 III 相試験）を表 2.7.4.1.1-1 に示した。

TK-023 の日本人 AD 患者に対する安全性を、国内第 III 相試験である軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023 27.5 mg のドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する非劣性試験及びその継続投与試験（TK-023-0301、2.7.6.2.5）（以下、TK-023-0301 試験）及び高度 AD を対象とした TK-023 55 mg を 52 週間貼付した時の長期投与試験（TK-023-0302、2.7.6.2.6）（以下、TK-023-0302 試験）の 2 試験で評価した。また、TK-023 の安全性プロファイルを包括的に評価することを目的とし、TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験の併合解析も行った。

表 2.7.4.1.1-1 AD 患者を対象とした安全性評価に用いた臨床試験一覧
（第 III 相試験）

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

臨床データパッケージに含めた健康被験者を対象とした安全性評価に用いた臨床試験一覧（第 I 相試験）を表 2.7.4.1.1-2 に示した。

日本人健康被験者に対する安全性は、日本人健康高齢男性を対象とした 4 種類のプロトタイプの貼付剤（TK-023-14-A、B、C 及び D）と経口製剤のバイオアベイラビリティ（BA）を確認する相対 BA 試験（TK-023-0109、2.7.6.2.1）、試験製剤（TK-023 13.75 mg）及び申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）を用いて 13.75 mg、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）の 3 つの国内第 I 相試験で評価した。これらの国内第 I 相試験の試験デザイン及び安全性の成績については、それぞれ、2.7.1.2.2、2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.2.2.2 に示した。また、TK-023 の皮膚への安全性として、健康高齢男性を対象としたこれらの 3 つの国内第 I 相試験の皮膚症状評価は 2.7.1.3.4 に示した。

表 2.7.4.1.1-2　健康被験者を対象とした安全性評価に用いた臨床試験一覧（第 I 相試験）

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） 安全性評価計画

国内第 III 相試験の試験デザイン及び併合解析集団を図 2.7.4.1.1-1 に示した。

日本人 AD 患者への安全性について、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）。

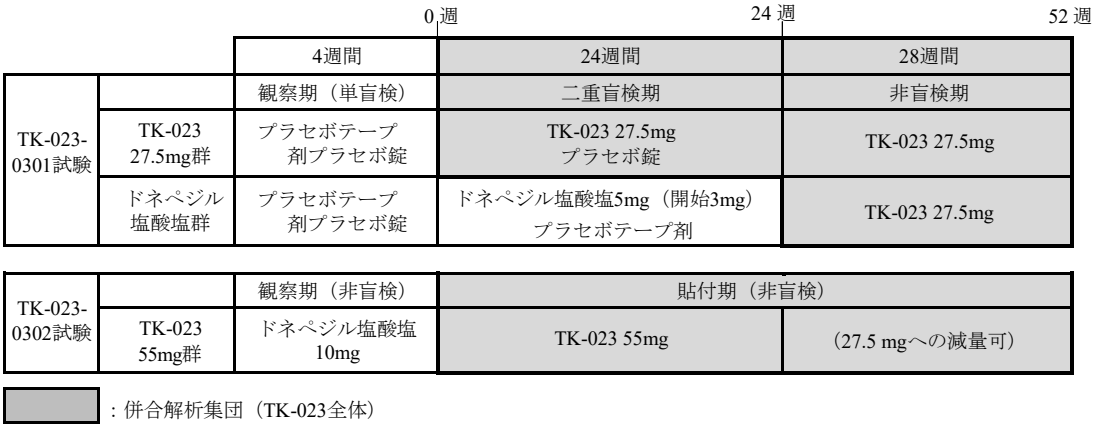


図 2.7.4.1.1-1　国内第 III 相試験の試験デザイン及び併合解析集団

（3） 安全性の評価方法

1） 安全性評価対象

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験の安全性解析対象集団の定義を表 2.7.4.1.1-3 に示した。

表 2.7.4.1.1-3　安全性解析対象集団の定義

試験番号	定義
TK-023-0301	観察期：観察期に治験薬が 1 回以上投与・貼付された被験者の集団とした。 二重盲検期：二重盲検期に治験薬が 1 回以上投与・貼付された被験者の集団とした。 非盲検期：非盲検期に治験薬が 1 回以上投与・貼付された被験者の集団とした。
TK-023-0302	貼付期に治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした。

2） 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、体重及び標準 12 誘導心電図とした。

3） 有害事象

a) 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬が投与された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動も含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果

関係の有無は問わないものとした。なお、原疾患の悪化［症状の進行に伴う認知症の周辺症状（BPSD）も含む］は有害事象として取り扱わないものとした。

b) 有害事象の収集

有害事象の収集は、皮膚およ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。詳細は、有害事象の集計対象の時期別採否（表 2.7.4.1.1-4）の通りである。

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。

表 2.7.4.1.1-4　有害事象の集計対象の時期別採否（TK-023-0301 試験）

発現箇所	有害事象例	群	番号	有害事象発現時期・期間			24週を跨いだ因果関係、グレード、重篤度の変更***	同一事象発生レコード数	解析対象となる期と件数			
				観察期	二重盲検期	非盲検期			観察期	二重盲検期	非盲検期	全体（二重盲検期+非盲検期）**
貼付箇所以外	高血圧	ドネペジル塩酸塩群	1	● →			-	1	1			
			2	● →	→		-	1	1			
			3	● →	→	→ *	・全て変更なし ・改善方向あり	2	1			
			4	● →	→	→ *	・悪化方向あり	2	1		1	1
			5	● →	→	→ *	・改善及び悪化あり	2	1		1	1
			6		● →		-	1		1		1
			7		● →	→ *	・全て変更なし ・改善方向あり	2		1		1
			8		● →	→ *	・悪化方向あり	2		1	1	2
			9		● →	→ *	・改善及び悪化あり	2		1	1	2
			10			● →	-	1			1	1
		TK-023 27.5 mg群	11	● →			-	1	1			
			12	● →	→		-	1	1			
			13	● →	→	→ *	・全て変更なし ・改善方向あり	2	1			
			14	● →	→	→ *	・悪化方向あり	2	1		1****	1
			15	● →	→	→ *	・改善及び悪化あり	2	1		1****	1
			16		● →		-	1		1		1
			17		● →	→ *	・全て変更なし ・改善方向あり	2		1		1
			18		● →	→ *	・悪化方向あり	2		1		1
			19		● →	→ *	・改善及び悪化あり	2		1		1
			20			● →	-	1			1	1
貼付箇所	湿疹	ドネペジル塩酸塩群	21	● →			-	1	1			
			22	● →	→		-	1	1			
			23	● →	→	→ *	・全て変更なし ・改善方向あり	2	1		1	1
			24	● →	→	→ *	・悪化方向あり	2	1		1	1
			25	● →	→	→ *	・改善及び悪化あり	2	1		1	1
			26		● →		-	1		1		1
			27		● →	→ *	・全て変更なし ・改善方向あり	2		1	1	2
			28		● →	→ *	・悪化方向あり	2		1	1	2
			29		● →	→ *	・改善及び悪化あり	2		1	1	2
			30			● →	-	1			1	1
		TK-023 27.5 mg群	31	● →			-	1	1			
			32	● →	→		-	1	1	1		1
			33	● →	→	→ *	・全て変更なし ・改善方向あり	2	1	1		1
			34	● →	→	→ *	・悪化方向あり	2	1	1		1
			35	● →	→	→ *	・改善及び悪化あり	2	1	1		1
			36		● →		-	1		1		1
			37		● →	→ *	・全て変更なし ・改善方向あり	2		1		1
			38		● →	→ *	・悪化方向あり	2		1		1
			39		● →	→ *	・改善及び悪化あり	2		1		1
			40			● →	-	1			1	1

＊：EDCには別のレコードとして入力される。

＊＊：全体（二重盲検期＋非盲検期）においては、重症度・重篤性・因果関係は最悪値を用いる。

＊＊＊：「0週を跨いで重症度変化なし」の場合。0週を跨いで悪化した有害事象は、別事象として取り扱う。

＊＊＊＊：非盲検期としてカウントする有害事象の発現日は、悪化した場合は悪化した日とする。

［5.3.5.1.1 表 9.7-1 を引用］

c)　重篤性

有害事象の重篤性は以下の基準に従い判定した。

- 死亡に至るもの（重症度の Grade5 を含む）
- 生命を脅かすもの（重症度の Grade4 を含む）
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの [a]

・ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
・ 先天性異常を来すもの
・ その他の重大な医学的事象

a：有害事象を伴わない入院又は入院期間の延長は重篤な有害事象ではない。

d) 重症度

有害事象の重症度は、有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 日本語訳 JCOG 版を参考に、以下の 5 段階で評価した。

Grade1	軽症／症状がない、または軽度の症状がある／臨床所見または検査所見のみ／治療を要さない
Grade2	中等症／最小限/局所的/非侵襲的治療を要する／年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない／入院または入院期間の延長を要する／活動不能または動作不能／身の回りの日常生活動作の制限
Grade4	生命を脅かす／緊急処置を要する
Grade5	有害事象による死亡

e) 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は以下の「有」、「無」の 2 分類で判定し、治験薬との因果関係が「有」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。

有	以下のいずれかに該当するなど、治験責任／分担医師の判断により治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的可能性があり、因果関係を否定できない場合 ・ 投与中止後の消失、投与再開後の再発 ・ 既に当該被験薬又は類薬において因果関係が確立している ・ 交絡するリスク因子がない ・ 曝露量・曝露期間との整合性がある ・ 正確な既往歴の裏付けにより被験薬の関与がほぼ間違いなく説明できる ・ 併用治療が原因である合理的な可能性がみられない
無	以下のいずれかに該当するなど、治験責任／分担医師の判断により治験薬投与と有害事象発現との因果関係はないと考えられる場合 ・ 治験薬以外の要因によることが明らかにされる場合 ・ 有害事象の発現・消退と治験薬投与の間に時間的に相関関係がなく乖離している場合 ・ 有害事象の発現は偶発的とみなされる場合（たとえば、治験前に度々同一事象が観察され、治験中の有害事象もその範囲内にあるなど） ・ 被験者の病歴・病態又は他の併用薬・処置治療、食事など、治験薬以外の要因が強く考えられる場合

f) 使用した有害事象の辞書

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で報告された有害事象は、MedDRA/J Ver 23.1 を有害事象の辞書としてコーディングを行った。

g) 注目すべき有害事象

TK-023 の安全性を検討する上で特に重要と思われるものとして、コリンエステラーゼ阻害剤の特徴的有害事象である胃腸障害及び TK-023 が貼付剤であることから貼付箇所の皮膚関連の有害事象を注目すべき有害事象として評価した。

胃腸障害は、MedDRA/J の器官別大分類（SOC）の「胃腸障害」に該当する基本語（PT）に基づいて集計した。

貼付箇所の皮膚関連の有害事象は、貼付箇所に発現した有害事象かつ SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当する PT に基づいて集計した。

4） 臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査はいずれも中央測定で実施した。正常値から異常値への変動あるいは異常値の増悪が認められた場合には、治験責任／分担医師は当該所見が有害事象に該当するか否かを判断した。ただし、臨床検査値異常が有害事象として報告されている臨床症状の一部と考えられる場合には、別個の有害事象として記録しなかった。臨床検査値異常を独立した有害事象とすべきかどうかは、治験責任／分担医師が医学的及び科学的に判断して決定した。

5） 肝機能障害の基準

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 以上の逸脱値を用いて肝機能障害を定義した。肝機能障害の基準を表 2.7.4.1.1-5 に示した。

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験の国内第 III 相試験を対象として、肝機能障害を有する患者をベースライン時の基準のいずれかに合致する被験者とした。

表 2.7.4.1.1-5 肝機能障害の基準

臨床検査項目	基準
総ビリルビン（mg/dL）	1.6 以上
AST、ALT（U）	1.25 × N 又は 50 以上
ALP	1.25 × N 以上
γ-GTP	1.5 × N 以上
LDH	1.5 × N 以上

N：各施設での基準値の上限値

6） 腎機能障害の基準

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 以上の逸脱値を用いて腎機能障害を定義した。腎機能障害の基準を表 2.7.4.1.1-6 に示した。

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験の国内第 III 相試験を対象として、腎機能障害を有する患者をベースライン時の基準のいずれかに合致する被験者とした。

表 2.7.4.1.1-6　腎機能障害の基準

臨床検査項目	基準
BUN（mg/dL）	1 × N 以上
クレアチニン（mg/dL）	1 × N 以上

N：各施設での基準値の上限値

7）　バイタルサイン

バイタルサインとして血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）及び脈拍数を測定し、変動あるいは異常が見られた場合には、治験責任／分担医師は当該所見が有害事象に該当するか否かを判断した。

8）　体重

体重を測定し、体重の変動が見られた場合には、治験責任／分担医師は当該所見が有害事象に該当するか否かを判断した。

9）　標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図を測定し、異常が見られた場合には、治験責任／分担医師は当該所見が有害事象に該当するか否かを判断した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

（1）　TK-023-0301 試験

TK-023-0301 試験の TK-023 27.5 mg 群並びにドネペジル塩酸塩群及び切り替え群の曝露状況を、それぞれ表 2.7.4.1.2-1 及び表 2.7.4.1.2-2 に示した。

TK-023-0301 試験で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。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（TK-023 27.5 mg 群）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。

治験薬の総投与期間の中央値は、二重盲検期では TK-023 27.5 mg 群で 24.1 週、ドネペジル塩酸塩群で 24.0 週、非盲検期では TK-023 27.5 mg 群で 28.1 週、切り替え群で 28.1 週、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 52.1 週であった。

治験薬の投与遵守率の平均値は、二重盲検期では TK-023 27.5 mg 群で 97.8%、ドネペジル塩酸塩群で 98.4%、非盲検期では TK-023 27.5 mg 群で 96.2%、切り替え群で 98.3%であ

り、両群間で服薬状況に大きな違いは認められなかった。また、TK-023 27.5 mg 群における全期間の投与遵守率は 97.1%であった。

表 2.7.4.1.2-1　TK-023 27.5 mg 群の曝露状況
（二重盲検期及び非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	非盲検期	全期間
区分		統計量	n = 173	n = 156	n = 173
投与期間（週）[a]		例数	173	156	173
		平均値（標準偏差）	23.11（4.02）	26.35（5.16）	46.87（12.29）
		中央値（最小値, 最大値）	24.14（3.0,26.1）	28.14（1.0,31.1）	52.14（3.0,54.3）
投与期間（週）（区分）	0 週～4 週		3（1.7%）	3（1.9%）	3（1.7%）
	5 週～12 週		5（2.9%）	6（3.8%）	5（2.9%）
	13 週～24 週		144（83.2%）	5（3.2%）	8（4.6%）
	25 週～52 週		21（12.1%）	142（91.0%）	136（78.6%）
	53 週～		0（0.0%）	0（0.0%）	21（12.1%）
休薬例			2（1.2%）	3（1.9%）	5（2.9%）
過量例			2（1.2%）	1（0.6%）	3（1.7%）
投与遵守率[%][b]		例数	173	156	173
		平均値（標準偏差）	97.81（4.84）	96.15（9.08）	97.11（5.49）
		中央値（最小値, 最大値）	99.43（62.2,100.0）	99.49（39.4,100.0）	99.20（62.2,100.0）

a：最終剥離日（又は最終投与日）- 初回貼付日（又は初回投与日）+ 1 日
b：（投与期間 - 合計逸脱期間）／投与期間

［5.3.5.1.1 表 12.1-2 を引用］

表 2.7.4.1.2-2　ドネペジル塩酸塩群及び切り替え群の曝露状況
（二重盲検期及び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]	ドネペジル塩酸塩群[b]
			二重盲検期	非盲検期
区分		統計量	n = 166	n = 145
投与期間（週）[c]		例数	166	145
		平均値（標準偏差）	22.33（4.90）	27.20（3.67）
		中央値（最小値, 最大値）	24.00（2.1,25.0）	28.14（2.1,31.1）
投与期間（週）（区分）	0 週～4 週		5（3.0%）	1（0.7%）
	5 週～12 週		9（5.4%）	4（2.8%）
	13 週～24 週		143（86.1%）	2（1.4%）
	25 週～52 週		9（5.4%）	138（95.2%）
	53 週～		0（0.0%）	0（0.0%）
休薬例			3（1.8%）	1（0.7%）
過量例			6（3.6%）	1（0.7%）
投与遵守率[%][d]		例数	166	145
		平均値（標準偏差）	98.40（4.81）	98.29（3.33）
		中央値（最小値, 最大値）	100.00（53.6,100.0）	100.00（84.5,100.0）

a：ドネペジル塩酸塩 3 mg の投与も含む。
b：ドネペジル塩酸塩 5 mg から TK-023 27.5 mg への切り替え後の集計
c：最終剥離日（又は最終投与日）- 初回貼付日（又は初回投与日）+ 1 日
d：（投与期間 - 合計逸脱期間）／投与期間

［5.3.5.1.1 表 12.1-3 を引用］

（2） TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2-3 に示した。

TK-023-0302 試験で TK-023 55 mg を投与された患者は 64 例であった。

総投与期間の中央値は 51.4 週であり、投与遵守率の平均値は 93.9%であった。

表 2.7.4.1.2-3 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）

期	区分		統計量	安全性解析対象集団
貼付期	対象例数			n = 64
	投与期間（週）[a]		例数	64
			平均値（標準偏差）	42.52（16.43）
			中央値（最小値, 最大値）	51.43（1.6,53.1）
	投与期間（週）（区分）	0 週～4 週		3（4.7%）
		5 週～12 週		5（7.8%）
		13 週～24 週		4（6.3%）
		25 週～52 週		47（73.4%）
		53 週～		5（7.8%）
	減量例			1（1.6%）
	休薬例			1（1.6%）
	過量例			1（1.6%）
	投与遵守率[%][b]		例数	64
			平均値（標準偏差）	93.89（13.25）
			中央値（最小値, 最大値）	99.46（27.3,100.0）

a：最終剥離日 - 初回貼付日 + 1 日

b：（投与期間 - 合計逸脱期間）／投与期間

［5.3.5.2.1 表 12.1-2 を引用］

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

（1） TK-023-0301 試験

TK-023-0301 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 2.7.4.1.3-1 及び表 2.7.4.1.3-2 に示した。

TK-023 27.5 mg 群では、性別は女性が 66.5%を占め、平均年齢は 79.7 歳、平均体重は 51.2 kg であった。

ドネペジル塩酸塩群では、性別は女性が 61.4%を占め、平均年齢は 79.3 歳、平均体重は 53.6 kg であった。

TK-023-0301 試験で、患者背景（年齢、性別、体重、合併症、既往歴、併用薬、罹病期間、ChEI 前治療歴）は、群間で不均衡はなかった。

表 2.7.4.1.3-1　人口統計学的特性（二重盲検期安全性解析対象集団）
（TK-023-0301 試験）

項目	統計量または区分	例数（%）	
		TK-023 27.5 mg 群 n = 173	ドネペジル塩酸塩群 n = 166
性別	男性	58（33.5%）	64（38.6%）
	女性	115（66.5%）	102（61.4%）
同意取得時年齢（歳）	例数	173	166
	平均値（標準偏差）	79.7（6.1）	79.3（6.5）
	中央値（最小値, 最大値）	80.0（60, 93）	79.0（61, 95）
同意取得時年齢（歳）（区分）	50 歳以上 65 歳未満	3（1.7%）	5（3.0%）
	65 歳以上 75 歳未満	25（14.5%）	29（17.5%）
	75 歳以上	145（83.8%）	132（79.5%）
体重（kg）	例数	173	166
	平均値（標準偏差）	51.21（9.09）	53.60（10.32）
	中央値（最小値, 最大値）	50.60（30.8, 77.3）	52.20（33.0, 82.2）
体重（kg）（区分）	40 kg 未満	12（6.9%）	12（7.2%）
	40 kg 以上 50 kg 未満	72（41.6%）	52（31.3%）
	50 kg 以上 60 kg 未満	59（34.1%）	53（31.9%）
	60 kg 以上	30（17.3%）	49（29.5%）

［5.3.5.1.1 表 12.1-1 を改変］

表 2.7.4.1.3-2　その他の基準値の特性（二重盲検期安全性解析対象集団）
（TK-023-0301 試験）

項目	統計量又は区分	例数（%）	
		TK-023 27.5 mg 群 n = 173	ドネペジル塩酸塩群 n = 166
罹病期間（月）（区分）	12 箇月未満	100（57.8%）	90（54.2%）
	12 箇月以上 60 箇月未満	58（33.5%）	63（38.0%）
	60 箇月以上 120 箇月未満	14（8.1%）	13（7.8%）
	120 箇月以上	1（0.6%）	0（0.0%）
	不明	0（0.0%）	0（0.0%）
前治療薬[a]の有無	なし	63（36.4%）	59（35.5%）
	あり	110（63.6%）	107（64.5%）
ドネペジル塩酸塩服用経験の有無	なし	98（56.6%）	99（59.6%）
	あり	75（43.4%）	67（40.4%）
ドネペジル塩酸塩以外服用経験の有無	なし	138（79.8%）	126（75.9%）
	あり	35（20.2%）	40（24.1%）
リバスチグミン服用経験の有無	なし	159（91.9%）	144（86.7%）
	あり	14（8.1%）	22（13.3%）
ガランタミン臭化水素酸塩服用経験の有無	なし	152（87.9%）	148（89.2%）
	あり	21（12.1%）	18（10.8%）
リハビリテーション歴の有無	なし	154（89.0%）	151（91.0%）
	あり	19（11.0%）	15（9.0%）
併用薬の有無	なし	4（2.3%）	4（2.4%）
	あり	169（97.7%）	162（97.6%）
既往歴の有無	なし	122（70.5%）	120（72.3%）
	あり	51（29.5%）	46（27.7%）
合併症の有無	なし	8（4.6%）	4（2.4%）
	あり	165（95.4%）	162（97.6%）

表 2.7.4.1.3-2　その他の基準値の特性（二重盲検期安全性解析対象集団）
（TK-023-0301 試験）（続き）

項目	統計量又は区分	例数（%）	
		TK-023 27.5 mg 群 n = 173	ドネペジル塩酸塩群 n = 166
Hachinski の脳虚血スコアによる診断（総点数）	例数	173	166
	平均値（標準偏差）	0.9(0.9)	0.8(0.9)
	中央値（最小値, 最大値）	1.0(0, 3)	1.0(0, 3)
腎機能障害の有無	なし	117(67.6%)	109(65.7%)
	あり	56(32.4%)	57(34.3%)
肝機能障害の有無	なし	166(96.0%)	156(94.0%)
	あり	7(4.0%)	10(6.0%)
MMSE（ベースライン）	例数	173	166
	平均値（標準偏差）	18.8(4.0)	19.2(3.9)
	中央値（最小値, 最大値）	19.0(10, 26)	19.0(10, 26)
MMSE（ベースライン）（区分）	10 以上 20 未満	94(54.3%)	84(50.6%)
	20 以上 26 以下	79(45.7%)	82(49.4%)
ADAS-Jcog 合計スコア（ベースライン）	例数	173	166
	平均値（標準偏差）	23.749(7.018)	22.928(6.884)
	中央値（最小値, 最大値）	22.670(15.00, 54.00)	21.670(15.00, 48.67)
ADAS-Jcog 合計スコア（ベースライン）（区分）	15 以上 25 未満	112(64.7%)	120(72.3%)
	25 以上 35 未満	48(27.7%)	35(21.1%)
	35 以上	13(7.5%)	11(6.6%)
DAD（ベースライン）	例数	173	166
	平均値（標準偏差）	69.790(17.330)	71.601(17.679)
	中央値（最小値, 最大値）	70.000(32.50, 100.00)	75.000(22.50, 100.00)
ABC 認知症スケール（合計スコア）（ベースライン）	例数	173	166
	平均値（標準偏差）	87.3(7.9)	89.1(7.2)
	中央値（最小値, 最大値）	89.0(71, 100)	90.0(71, 100)
ABC 認知症スケール（ADL）（ベースライン）	例数	173	166
	平均値（標準偏差）	44.5(4.7)	45.9(4.7)
	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）（ベースライン）	例数	173	166
	平均値（標準偏差）	23.9(2.6)	24.0(2.5)
	中央値（最小値, 最大値）	24.0(17, 27)	24.5(16, 27)
ABC 認知症スケール（認知機能）（ベースライン）	例数	173	166
	平均値（標準偏差）	18.9(4.3)	19.2(4.2)
	中央値（最小値, 最大値）	18.0(7, 31)	19.0(10, 30)
ABC 認知症スケール（TDD）（ベースライン）	例数	173	166
	平均値（標準偏差）	54.15(4.76)	55.45(4.46)
	中央値（最小値, 最大値）	55.15(42.6, 62.5)	56.02(43.4, 62.8)

a：前治療薬は、コリンエステラーゼ阻害薬（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 12.1-1 を改変］

（2） TK-023-0302 試験

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 2.7.4.1.3-3 及び表 2.7.4.1.3-4 に示した。TK-023 55 mg では、性別は女性が 71.9%を占め、平均年齢は 79.0 歳、平均体重は 48.9 kg であった。

表 2.7.4.1.3-3　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）

項目	統計量又は区分	例数（%）
全体		n = 64
性別	男性	18（28.1%）
	女性	46（71.9%）
同意取得時年齢（歳）	例数	64
	平均値（標準偏差）	79.0（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（3.1%）
	65 歳以上 75 歳未満	15（23.4%）
	75 歳以上	47（73.4%）
体重（kg）	例数	64
	平均値（標準偏差）	48.85（7.40）
	中央値（最小値, 最大値）	47.30（35.6, 73.0）
体重（kg）（区分）	40 kg 未満	7（10.9%）
	40 kg 以上 50 kg 未満	34（53.1%）
	50 kg 以上 60 kg 未満	18（28.1%）
	60 kg 以上	5（7.8%）

［5.3.5.2.1 表 12.1-1 を改変］

表 2.7.4.1.3-4　その他の基準値（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）

項目	統計量又は区分	例数（%）
全体		n = 64
罹病期間（箇月）（区分）	12 箇月未満	5（7.8%）
	12 箇月以上 60 箇月未満	39（60.9%）
	60 箇月以上 120 箇月未満	19（29.7%）
	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	30（46.9%）
	あり [a]	34（53.1%）
リハビリテーション歴の有無	なし	57（89.1%）
	あり	7（10.9%）
併用薬の有無 [b]	なし	0（0.0%）
	あり	64（100.0%）
既往歴の有無	なし	50（78.1%）
	あり	14（21.9%）
合併症の有無	なし	4（6.3%）
	あり	60（93.8%）
腎機能疾患の有無	なし	48（75.0%）
	あり	16（25.0%）
肝機能疾患の有無	なし	63（98.4%）
	あり	1（1.6%）

表 2.7.4.1.3-4　その他の基準値（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）（続き）

項目	統計量又は区分	例数（%）
MMSE（ベースライン）	例数	64
	平均値（標準偏差）	8.2（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（53.1%）
	10 以上 12 以下	30（46.9%）
ABC 認知症スケール（合計スコア）（ベースライン）	例数	64
	平均値（標準偏差）	64.6（11.4）
	中央値（最小値, 最大値）	66.5（40, 85）
ABC 認知症スケール（ADL）（ベースライン）	例数	64
	平均値（標準偏差）	32.6（7.8）
	中央値（最小値, 最大値）	33.5（14, 47）
ABC 認知症スケール（BPSD）（ベースライン）	例数	64
	平均値（標準偏差）	21.2（3.3）
	中央値（最小値, 最大値）	21.5（14, 27）
ABC 認知症スケール（認知機能）（ベースライン）	例数	64
	平均値（標準偏差）	10.9（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	64
	平均値（標準偏差）	40.84（6.99）
	中央値（最小値, 最大値）	42.37（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 12.1-1 を改変］

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

TK-023-0301 試験、TK-023-0302 試験及び併合解析の有害事象の概要を、以下に示した。

2.7.4.2.1.1 TK-023-0301 試験（軽度及び中等度 AD 患者）

（1） 二重盲検期

二重盲検期の有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-1 に示した。

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）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%（0/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 0.6%（1/166 例）であった。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）であった。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 4.0%（7/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 3.6%（6/166 例）であった。

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）であった。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）であった。

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）であった。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。

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）であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 0.6%（1/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 0.6%（1/166 例）であった。治験薬投与中止に至った副作用の発現率は TK-023 27.5 mg 群 1.7%（3/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 0.6%（1/166 例）であった。

貼付箇所の副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 48.0%（83/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 29.5%（49/166 例）であった。貼付箇所以外の副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 13.9%（24/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 11.4%（19/166 例）であった。

胃腸障害の副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 4.6%（8/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 1.8%（3/166 例）であった。

Grade3 の副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 0.6%（1/173 例）、ドネペジル塩酸塩群 0.6%（1/166 例）であった。Grade4 及び Grade5 の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-1　二重盲検期の有害事象及び副作用の概要（二重盲検期安全性解析対象集団）
（TK-023-0301 試験）

区分	TK-023 27.5 mg 群 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 n = 166	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
有害事象	341	133（76.9%）	215	111（66.9%）
重篤な有害事象	16	16（9.2%）	17	13（7.8%）
重要な有害事象	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
Grade1 の有害事象	132	75（43.4%）	65	50（30.1%）
Grade2 の有害事象	193	100（57.8%）	133	84（50.6%）
Grade3 の有害事象	16	16（9.2%）	11	11（6.6%）
Grade4 の有害事象	0	0（0.0%）	5	2（1.2%）
Grade5 の有害事象	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
死亡に至った有害事象	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
治験薬投与が中止に至った有害事象	7	7（4.0%）	10	6（3.6%）
貼付箇所の有害事象	136	85（49.1%）	64	49（29.5%）
貼付箇所以外の有害事象	205	100（57.8%）	151	87（52.4%）
胃腸障害の有害事象	21	17（9.8%）	15	14（8.4%）
副作用	166	91（52.6%）	88	62（37.3%）
重篤な副作用	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
重要な副作用	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
Grade1 の副作用	68	44（25.4%）	31	24（14.5%）
Grade2 の副作用	97	64（37.0%）	56	43（25.9%）
Grade3 の副作用	1	1（0.6%）	1	1（0.6%）
Grade4 の副作用	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
Grade5 の副作用	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
死亡に至った副作用	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
治験薬投与が中止に至った副作用	3	3（1.7%）	2	1（0.6%）
貼付箇所の副作用	132	83（48.0%）	64	49（29.5%）
貼付箇所以外の副作用	34	24（13.9%）	24	19（11.4%）
胃腸障害の副作用	10	8（4.6%）	3	3（1.8%）

［5.3.5.1.1 表 12.2-1 を引用］

（2）　非盲検期

非盲検期の有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-2 に示した。

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）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。

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）であった。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）であった。

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）であった。Grade4 の有害事象は両群とも認められなかった。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。

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）であった。

死亡に至った副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 0.0%（0/156 例）、切り替え群 0.7%（1/145 例）であった。重篤な副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 0.6%（1/156 例）、切り替え群 0.7%（1/145 例）であった。治験薬投与中止に至った副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 0.6%（1/156 例）、切り替え群 0.7%（1/145 例）であった。

貼付箇所の副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 16.7%（26/156 例）、切り替え群 41.4%（60/145 例）であった。貼付箇所以外の副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 5.1%（8/156 例）、切り替え群 9.0%（13/145 例）であった。

胃腸障害の副作用の発現率は、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。

Grade3 の副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 0.6%（1/156 例）、切り替え群 0.0%（0/145 例）であった。Grade4 の副作用は認められなかった。Grade5 の副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 0.0%（0/156 例）、切り替え群 0.7%（1/145 例）であった。

表 2.7.4.2.1-2　非盲検期の有害事象及び副作用の概要（非盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）

区分	TK-023 27.5 mg 群 n = 156		ドネペジル塩酸塩群 [a] n = 145	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
有害事象	214	101(64.7%)	251	107(73.8%)
重篤な有害事象	17	16(10.3%)	11	9(6.2%)
重要な有害事象	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
Grade1 の有害事象	59	37(23.7%)	63	45(31.0%)
Grade2 の有害事象	139	78(50.0%)	177	93(64.1%)
Grade3 の有害事象	16	15(9.6%)	8	7(4.8%)
Grade4 の有害事象	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
Grade5 の有害事象	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)
死亡に至った有害事象	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)
治験薬投与が中止に至った有害事象	5	5(3.2%)	2	2(1.4%)
貼付箇所の有害事象	39	31(19.9%)	80	62(42.8%)
貼付箇所以外の有害事象	175	86(55.1%)	171	88(60.7%)
胃腸障害の有害事象	18	16(10.3%)	16	14(9.7%)
副作用	44	32(20.5%)	93	68(46.9%)
重篤な副作用	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)
重要な副作用	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
Grade1 の副作用	19	14(9.0%)	30	25(17.2%)
Grade2 の副作用	24	19(12.2%)	62	48(33.1%)
Grade3 の副作用	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
Grade4 の副作用	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
Grade5 の副作用	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
死亡に至った副作用	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
治験薬投与が中止に至った副作用	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)
貼付箇所の副作用	34	26(16.7%)	77	60(41.4%)
貼付箇所以外の副作用	10	8(5.1%)	16	13(9.0%)
胃腸障害の副作用	3	3(1.9%)	1	1(0.7%)

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及び副作用

［5.3.5.1.1 表 12.2-2 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有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-3 に示した。

有害事象の発現率は、88.4%（153/173 例）であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。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。

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）であった。

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）であった。Grade4 及び Grade5 の有害事象は認められなかった。

副作用の発現率は、59.0%（102/173 例）であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用の発現率は、1.2%（2/173 例）であった。治験薬投与中止に至った副作用の発現率は、2.9%（5/173 例）であった。

貼付箇所の副作用の発現率は、54.3%（94/173 例）であった。貼付箇所以外の副作用の発現率は、16.2%（28/173 例）であった。

胃腸障害の副作用の発現率は、6.4%（11/173 例）であった。

Grade3 の副作用の発現率は、1.2%（2/173 例）であった。Grade4 及び Grade5 の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-3　全期間での有害事象及び副作用の概要（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）

区分	TK-023 27.5 mg 群	
	件数	例数（%）
対象症例	n = 173	
有害事象	555	153（88.4%）
重篤な有害事象	33	31（17.9%）
重要な有害事象	0	0（0.0%）
Grade1 の有害事象	191	90（52.0%）
Grade2 の有害事象	332	123（71.1%）
Grade3 の有害事象	32	30（17.3%）
Grade4 の有害事象	0	0（0.0%）
Grade5 の有害事象	0	0（0.0%）
死亡に至った有害事象	0	0（0.0%）
治験薬投与が中止に至った有害事象	13	13（7.5%）
貼付箇所の有害事象	175	98（56.6%）
貼付箇所以外の有害事象	380	133（76.9%）
胃腸障害の有害事象	39	31（17.9%）
副作用	210	102（59.0%）
重篤な副作用	2	2（1.2%）
重要な副作用	0	0（0.0%）
Grade1 の副作用	87	53（30.6%）
Grade2 の副作用	121	72（41.6%）
Grade3 の副作用	2	2（1.2%）
Grade4 の副作用	0	0（0.0%）
Grade5 の副作用	0	0（0.0%）
死亡に至った副作用	0	0（0.0%）
治験薬投与が中止に至った副作用	5	5（2.9%）
貼付箇所の副作用	166	94（54.3%）
貼付箇所以外の副作用	44	28（16.2%）
胃腸障害の副作用	13	11（6.4%）

［5.3.5.1.1 表 12.2-3 を引用］

2.7.4.2.1.2　TK-023-0302 試験（高度 AD 患者）

TK-023-0302 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-4 に示した。

有害事象の発現率は、89.1%（57/64 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。死亡を含む重篤な有害事象の発現率は、14.1%（9/64 例）であった。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。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の発現率は、1.6%（1/64 例）であった。

貼付箇所の有害事象の発現率は、67.2%（43/64 例）であった。貼付箇所以外の有害事象の発現率は、68.8%（44/64 例）であった。

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）であった。Grade4 の有害事象は認められなかった。Grade5 の有害事象の発現率は、1.6%（1/64 例）であった。

副作用の発現率は、68.8%（44/64 例）であった。

死亡に至った副作用及び重篤な副作用は、認められなかった。治験薬投与中止に至った副作用の発現率は、4.7%（3/64 例）であった。休薬に至った副作用の発現率は、1.6%（1/64 例）であった。減量に至った副作用は、認められなかった。

貼付箇所の副作用の発現率は、65.6%（42/64 例）であった。貼付箇所以外の副作用の発現率は、7.8%（5/64 例）であった。

胃腸障害の副作用の発現率は、1.6%（1/64 例）であった。

Grade3、Grade4 及び Grade5 の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-4 有害事象及び副作用の概要（安全性解析対象集団）
（TK-023-0302 試験）

区分	安全性解析対象集団 n = 64	
	件数	例数（%）
有害事象	212	57（89.1%）
重篤な有害事象	10	9（14.1%）
重要な有害事象	0	0（0.0%）
Grade1 の有害事象	59	36（56.3%）
Grade2 の有害事象	143	49（76.6%）
Grade3 の有害事象	9	8（12.5%）
Grade4 の有害事象	0	0（0.0%）
Grade5 の有害事象	1	1（1.6%）
死亡に至った有害事象	1	1（1.6%）
中止に至った有害事象	6	6（9.4%）
休薬に至った有害事象	1	1（1.6%）
貼付箇所の有害事象	73	43（67.2%）
貼付箇所以外の有害事象	139	44（68.8%）
胃腸障害の有害事象	26	19（29.7%）
副作用	76	44（68.8%）
重篤な副作用	0	0（0.0%）
重要な副作用	0	0（0.0%）
Grade1 の副作用	18	17（26.6%）
Grade2 の副作用	58	34（53.1%）
Grade3 の副作用	0	0（0.0%）
Grade4 の副作用	0	0（0.0%）
Grade5 の副作用	0	0（0.0%）
死亡に至った副作用	0	0（0.0%）
中止に至った副作用	3	3（4.7%）
休薬に至った副作用	1	1（1.6%）
貼付箇所の副作用	70	42（65.6%）
貼付箇所以外の副作用	6	5（7.8%）
胃腸障害の副作用	2	1（1.6%）

［5.3.5.2.1 表 12.2-1 を引用］

2.7.4.2.1.3 併合解析

併合解析の有害事象の概要を表 2.7.4.2.1-5 に示した。貼付箇所及び貼付箇所以外の副作用をそれぞれ表 2.7.4.8-36 及び表 2.7.4.8-37 に示した。

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）で、TK-023 全体で 83.0%（317/382 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（2.7.4.2.1.6 参照）。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）であった（2.7.4.2.1.7 参照）。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（2.7.4.2.1.8 参照）。

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）であった。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）であった。

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）であった。Grade4 の有害事象の発現率は、ドネペジル塩酸塩に 1.2%（2/166 例）であった。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。

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）であった。

死亡に至った副作用は、TK-023 27.5 mg で 0.3%（1/318 例）、TK-023 全体で 0.3%（1/382 例）であった。重篤な副作用の発現率は、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 0.0%（0/64 例）、TK-023 全体で 0.8%（3/382 例）であった。治験薬投与中止に至った副作用の発現率は、ドネペジル塩酸塩で 0.6%（1/166 例）、TK-023 27.5 mg で 1.9%（6/318 例）、TK-023 55 mg で 4.7%（3/64 例）、TK-023 全体で 2.4%（9/382 例）であった。

貼付箇所の副作用の発現率は、ドネペジル塩酸塩で 29.5%（49/166 例）、TK-023 27.5 mg で 48.4%（154/318 例）、TK-023 55 mg で 65.6%（42/64 例）、TK-023 全体で 51.3%（196/382 例）であった。貼付箇所以外の副作用の発現率は、ドネペジル塩酸塩で 11.4%（19/166 例）、TK-023 27.5 mg で 12.9%（41/318 例）、TK-023 55 mg で 7.8%（5/64 例）、TK-023 全体で 12.0%（46/382 例）であった。胃腸障害の副作用の発現率は、ドネペジル塩酸塩で 1.8%（3/166 例）、TK-023 27.5 mg で 3.8%（12/318 例）、TK-023 55 mg で 1.6%（1/64 例）、TK-023 全体で 3.4%（13/382 例）であった。

Grade3 の副作用の発現率は、ドネペジル塩酸塩で 0.6%（1/166 例）、TK-023 27.5 mg で 0.6%（2/318 例）、TK-023 55 mg で 0.0%（0/64 例）、TK-023 全体で 0.5%（2/382 例）であった。Grade4 の副作用は認められなかった。Grade5 の副作用の発現率は、ドネペジル塩酸塩で 0.0%（0/166 例）、TK-023 27.5 mg で 0.3%（1/318 例）、TK-023 55 mg で 0.0%（0/64 例）、TK-023 全体で 0.3%（1/382 例）であった。

表 2.7.4.2.1-5　有害事象及び副作用の概要（安全性解析対象集団）（併合解析）

区分	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
例数	166	318	64	382
有害事象	111（66.9%）	260（81.8%）	57（89.1%）	317（83.0%）
重篤な有害事象	13（7.8%）	40（12.6%）	9（14.1%）	49（12.8%）
重要な有害事象	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
Grade1 の有害事象	50（30.1%）	135（42.5%）	36（56.3%）	171（44.8%）
Grade2 の有害事象	84（50.6%）	216（67.9%）	49（76.6%）	265（69.4%）
Grade3 の有害事象	11（6.6%）	37（11.6%）	8（12.5%）	45（11.8%）
Grade4 の有害事象	2（1.2%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
Grade5 の有害事象	1（0.6%）	3（0.9%）	1（1.6%）	4（1.0%）
死亡に至った有害事象	1（0.6%）	3（0.9%）	1（1.6%）	4（1.0%）
中止に至った有害事象	6（3.6%）	15（4.7%）	6（9.4%）	21（5.5%）
貼付箇所の有害事象	49（29.5%）	160（50.3%）	43（67.2%）	203（53.1%）
貼付箇所以外の有害事象	87（52.4%）	221（69.5%）	44（68.8%）	265（69.4%）
胃腸障害の有害事象	14（8.4%）	45（14.2%）	19（29.7%）	64（16.8%）
副作用	62（37.3%）	170（53.5%）	44（68.8%）	214（56.0%）
重篤な副作用	1（0.6%）	3（0.9%）	0（0.0%）	3（0.8%）
重要な副作用	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
Grade1 の副作用	24（14.5%）	78（24.5%）	17（26.6%）	95（24.9%）
Grade2 の副作用	43（25.9%）	120（37.7%）	34（53.1%）	154（40.3%）
Grade3 の副作用	1（0.6%）	2（0.6%）	0（0.0%）	2（0.5%）
Grade4 の副作用	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
Grade5 の副作用	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
死亡に至った副作用	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
中止に至った副作用	1（0.6%）	6（1.9%）	3（4.7%）	9（2.4%）
貼付箇所の副作用	49（29.5%）	154（48.4%）	42（65.6%）	196（51.3%）
貼付箇所以外の副作用	19（11.4%）	41（12.9%）	5（7.8%）	46（12.0%）
胃腸障害の副作用	3（1.8%）	12（3.8%）	1（1.6%）	13（3.4%）

a：ドネペジル塩酸塩 3 mg 投与時の有害事象も含む。
b：TK-023 27.5 mg の観察期プラセボ投与中に発現し、二重盲検期まで継続している貼付箇所の有害事象を含む。

［5.3.5.3.1 統計解析結果 Ver.4.00 T03_01 を改変］

2.7.4.2.1.4　比較的よく見られる有害事象

TK-023-0301 試験、TK-023-0302 試験及び統合解析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。

（1）　比較的よく見られる有害事象

TK-023-0301 試験、TK-023-0302 試験及び併合解析の比較的よく見られる有害事象（SOC 別及び PT 別）を以下に示した。

1）　TK-023-0301 試験

a)　二重盲検期

二重盲検期の比較的よく見られる有害事象を表 2.7.4.2.1-6 に示した。

比較的よく見られる有害事象は、TK-023 27.5 mg 群では適用部位紅斑が 24.9%（43/173 例）、適用部位そう痒感が 23.1%（40/173 例）、接触皮膚炎が 12.7%（22/173 例）、上咽頭炎が 6.9%（12/173 例）、下痢、心電図 QT 延長及び高血圧が各 3.5%（6/173 例）であった。ドネペジル塩酸塩群では、適用部位そう痒感が 18.1%（30/166 例）、適用部位紅斑が 10.8%（18/166 例）、接触皮膚炎が 5.4%（9/166 例）、背部痛が 4.2%（7/166 例）、上咽頭炎が 3.6%（6/166 例）、挫傷が 3.0%（5/166 例）であった。

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 24.9%、ドネペジル塩酸塩群 10.8%）であった。

表 2.7.4.2.1-6　比較的よく見られる有害事象（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］

b)　非盲検期

非盲検期の比較的よく見られる有害事象を表 2.7.4.2.1-7 に示した。

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

表 2.7.4.2.1-7　比較的よく見られる有害事象（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］

c)　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比較的よく見られる有害事象を表 2.7.4.2.1-8 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、下痢及び心電図 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 2.7.4.2.1-8　全期間での比較的よく見られ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）

		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

TK-023-0302 試験の比較的よく見られる有害事象を表 2.7.4.2.1-9 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 2.7.4.2.1-9　比較的よく見られる有害事象（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 2.7.4.2.1-10 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 2.7.4.2.1-10　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 2.7.4.2.1-10　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） 比較的よく見られる副作用

1） TK-023-0301 試験

a) 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 2.7.4.2.1-11 に示した。

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

表 2.7.4.2.1-11 比較的よく見られる副作用（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］

b) 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 2.7.4.2.1-12 に示した。

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

表 2.7.4.2.1-12　比較的よく見られる副作用
（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］

c)　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比較的よく見られる副作用の一覧を表 2.7.4.2.1-13 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 2.7.4.2.1-13　全期間での比較的よく見られる副作用
（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 2.7.4.2.1-14 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 2.7.4.2.1-14　比較的よく見られる副作用（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］

2.7.4.2.1.5　発現時期別の有害事象

発現時期別の有害事象は、TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で、試験のデザインが異なることから、試験ごとに検討、考察した。

1）　TK-023-0301 試験

a)　二重盲検期

二重盲検期での TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群の発現時期別の有害事象を、それぞれ表 2.7.4.2.1-15、表 2.7.4.2.1-16、表 2.7.4.8-1 及び表 2.7.4.8-2 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）、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）であった。TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群で発現時期別の有害事象の発現率に大きな差はなかった。

表 2.7.4.2.1-15　二重盲検期で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）

	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（%）
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 2.7.4.2.1-15　二重盲検期で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）（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（%）
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 2.7.4.2.1-15　二重盲検期で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）（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 2.7.4.2.1-15　二重盲検期で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）（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%)
靱帯捻挫	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 2.7.4.2.1-15　二重盲検期で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）（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 2.7.4.2.1-15　二重盲検期で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）（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 2.7.4.2.1-16　二重盲検期で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%)
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%)

表 2.7.4.2.1-16　二重盲検期で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（%）
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%)
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%)

表 2.7.4.2.1-16　二重盲検期で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（%）
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%)
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%)

表 2.7.4.2.1-16　二重盲検期で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%)
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%)

表 2.7.4.2.1-16　二重盲検期で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（%）
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］

b)　非盲検期

非盲検期での TK-023 27.5 mg 群及び切り替え群の発現時期別の有害事象を、それぞれ表 2.7.4.2.1-17 及び表 2.7.4.2.1-18 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。非盲検期の切り替え群で切り替え後 4 週間の有害事象による中止例は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-17　非盲検期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）

	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（%）
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 2.7.4.2.1-17　非盲検期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							
	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	
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（%）
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 2.7.4.2.1-17　非盲検期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		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（%）
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 2.7.4.2.1-17　非盲検期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							
	25 週～36 週まで[a]		37 週～48 週まで[b]		49 週～[c]		全体	
器官別大分類名	n = 156		n = 147		n = 142		n = 156	
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	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 2.7.4.2.1-18　非盲検期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 基本語名	ドネペジル塩酸塩群 [a] 0 週～12 週まで [b] n = 145 件数	 例数（%）	 13 週～24 週まで [c] n = 140 件数	 例数（%）	 25 週～[d] n = 138 件数	 例数（%）	 全体 n = 145 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 2.7.4.2.1-18　非盲検期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%)
靭帯捻挫	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 2.7.4.2.1-18　非盲検期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 2.7.4.2.1-18　非盲検期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］

c)　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発現時期別の有害事象を、表 2.7.4.2.1-19 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。

表 2.7.4.2.1-19　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											
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（%）
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 2.7.4.2.1-19　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] 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	
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（%）	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 2.7.4.2.1-19　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 2.7.4.2.1-19　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 2.7.4.2.1-19　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 2.7.4.2.1-19　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 2.7.4.2.1-19　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 2.7.4.2.1-19　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］

2） TK-023-0302 試験

発現時期別の有害事象を表 2.7.4.2.1-20 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）であり、有害事象が経時的に増加する傾向は認められなかった。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。

表 2.7.4.2.1-20　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	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 2.7.4.2.1-20　発現時期別の有害事象（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(%)
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 2.7.4.2.1-20　発現時期別の有害事象（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(%)
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 2.7.4.2.1-20　発現時期別の有害事象（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 2.7.4.2.1-20　発現時期別の有害事象（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(%)
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］

2.7.4.2.1.6　死亡

試験ごとの個別症例の詳細を、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期での死亡に至った有害事象及び死亡例一覧を、それぞれ表 2.7.4.2.1-21 及び表 2.7.4.2.1-22 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。

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 2.7.4.2.1-21　死亡に至った有害事象（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 n = 166	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
心臓障害	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
うっ血性心不全	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 12.3-1 を引用］

ドネペジル塩酸塩群で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。「うっ血性心不全」は、二重盲検期治験薬の投与 162 日目に発現し、治験薬投与が中止された。

表 2.7.4.2.1-22　二重盲検期の死亡例一覧（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

非盲検期での死亡に至った有害事象及び死亡例一覧を、表 2.7.4.2.1-23 及び表 2.7.4.2.1-24 に示した。

死亡に至った有害事象は、切り替え群 3 例に認められた。

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 2.7.4.2.1-23　非盲検期の死亡に至った有害事象（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	0	0（0.0%）	3	3（2.1%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
リンパ腫	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
神経系障害	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
くも膜下出血	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
血管障害	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
大動脈解離	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 12.3-3 を引用］

切り替え群で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、治験薬投与終了 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。

表 2.7.4.2.1-24　非盲検期の死亡例一覧（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

死亡に至った有害事象及び死亡例一覧を、それぞれ表 2.7.4.2.1-25 及び表 2.7.4.2.1-26 に示した。

死亡に至った有害事象は、1 例に認められた。

表 2.7.4.2.1-25　死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）

（TK-023-0302 試験）

器官別大分類名 基本語名	安全性解析対象集団 n = 64 件数	 例数（%）
全体	1	1（1.6%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1（1.6%）
誤嚥性肺炎	1	1（1.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 表 12.3-1 を引用］

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、治験薬投与が中止された。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.4.2.1-26　死亡例一覧（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]-[redacted]-[redacted] （261 日）	Grade5/ 重篤	なし/ 中止	20[redacted]-[redacted]-[redacted] （1 日）	死亡/ 無
	腸閉塞/ 胃腸障害/ 腸閉塞	20[redacted]-[redacted]-[redacted] （261 日）	Grade1/ 非重篤	なし/ 変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted] （1 日）	未回復/ 無

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 表 12.3-2 を引用］

2.7.4.2.1.7　その他の重篤な有害事象

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験の死亡を含むその他の重篤な有害事象を以下に示した。試験ごとの個別症例の詳細を、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

（1）　TK-023-0301 試験

1）　二重盲検期

二重盲検期での重篤な有害事象及び重篤な有害事象一覧を、それぞれ表 2.7.4.2.1-27 及び表 2.7.4.2.1-28 に示した。

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）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、鼡径ヘルニア、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」であったが、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。

表 2.7.4.2.1-27　重篤な有害事象（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		16	16(9.2%)	17	13(7.8%)
傷害、中毒および処置合併症		4	4(2.3%)	3	3(1.8%)
	脊椎圧迫骨折	4	4(2.3%)	1	1(0.6%)
	硬膜下血腫	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	骨盤骨折	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
感染症および寄生虫症		3	3(1.7%)	0	0(0.0%)
	菌血症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
	憩室炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
	肺炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
神経系障害		3	3(1.7%)	3	3(1.8%)
	血栓性脳梗塞	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)
	脳梗塞	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
	脳出血	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	硬膜動静脈瘻	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
眼障害		2	2(1.2%)	0	0(0.0%)
	白内障	2	2(1.2%)	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）		1	1(0.6%)	3	1(0.6%)
	食道癌	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
	肺の悪性新生物	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	脳新生物	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	腎細胞癌	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
代謝および栄養障害		1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
	食欲減退	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
胃腸障害		1	1(0.6%)	2	2(1.2%)
	大腸ポリープ	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
	鼠径ヘルニア	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	急性膵炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肝胆道系障害		1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
	脱落胆石	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
	胆管炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
心臓障害		0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
	急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	うっ血性心不全	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血管障害		0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	大動脈瘤	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
筋骨格系および結合組織障害		0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	変形性関節症	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腎および尿路障害		0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	ネフローゼ症候群	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 12.3-5 を引用］

表 2.7.4.2.1-28　重篤な有害事象一覧（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
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	胸腰椎圧迫骨折/傷害、中毒および処置合併症/脊椎圧迫骨折	20[redacted]（185 日）（157 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（52 日）	軽快/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	アテローム血栓性脳梗塞/神経系障害/血栓性脳梗塞	20[redacted]（85 日）（57 日）	Grade3/重篤	あり/中止	20[redacted]（13 日）	軽快/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	脱落胆石/肝胆道系障害/脱落胆石	20[redacted]（55 日）（26 日）	Grade3/重篤	なし/変更せず	20[redacted]（59 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	S 状結腸憩室炎/感染症および寄生虫症/憩室炎	20[redacted]（173 日）（145 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（7 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	食欲不振/代謝および栄養障害/食欲減退	20[redacted]（66 日）（37 日）	Grade3/重篤	あり/中止	20[redacted]（47 日）	軽快/有
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	アテローム血栓性脳梗塞/神経系障害/血栓性脳梗塞	20[redacted]（182 日）（154 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（43 日）	軽快/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	白内障の悪化/眼障害/白内障	20[redacted]（96 日）（68 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（50 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	菌血症/感染症および寄生虫症/菌血症	20[redacted]（38 日）（10 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（13 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	脳梗塞/神経系障害/脳梗塞	20[redacted]（151 日）（131 日）	Grade3/重篤	あり/中止	20[redacted]（87 日）	軽快/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	腰椎圧迫骨折/傷害、中毒および処置合併症/脊椎圧迫骨折	20[redacted]（122 日）（98 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（285 日）	回復/無

表 2.7.4.2.1-28　重篤な有害事象一覧（二重盲検期安全性解析対象集団）
（TK-023-0301 試験）（続き）

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
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	食道表在癌/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）/食道癌	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（157 日）（137 日）	Grade3/重篤	あり/中止	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（64 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	急性肺炎/感染症および寄生虫症/肺炎	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（60 日）（33 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（21 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	腰椎圧迫骨折/傷害、中毒および処置合併症/脊椎圧迫骨折	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（153 日）（132 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（152 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	胸椎圧迫骨折/傷害、中毒および処置合併症/脊椎圧迫骨折	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（134 日）（113 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（66 日）	軽快/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	右眼白内障/眼障害/白内障	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（42 日）（9 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（49 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	大腸ポリープ/胃腸障害/大腸ポリープ	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（169 日）（149 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（9 日）	回復/無
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	急性膵炎/胃腸障害/急性膵炎	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（92 日）（72 日）	Grade3/重篤	あり/一時休薬	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（22 日）	回復/無
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	胸椎圧迫骨折/傷害、中毒および処置合併症/脊椎圧迫骨折	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（86 日）（59 日）	Grade3/重篤	なし/該当せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（25 日）	軽快/無
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	急性心筋梗塞/心臓障害/急性心筋梗塞	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（44 日）（17 日）	Grade3/重篤	あり/一時休薬	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（9 日）	回復/無
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	胆管炎/肝胆道系障害/胆管炎	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（157 日）（135 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（7 日）	回復/無
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	変形性膝関節症の悪化/筋骨格系および結合組織障害/変形性関節症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（85 日）（57 日）	Grade3/重篤	なし/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（139 日）	回復/無
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	微小変化型ネフローゼ症候群/腎および尿路障害/ネフローゼ症候群	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（89 日）（61 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（49 日）	軽快/有
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	鼠径ヘルニアの悪化/胃腸障害/鼠径ヘルニア	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（40 日）（12 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（45 日）	回復/無

表 2.7.4.2.1-28　重篤な有害事象一覧（二重盲検期安全性解析対象集団）
（TK-023-0301 試験）（続き）

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]	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
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	右突発性難聴/耳および迷路障害/突発性難聴	20[redacted]（10 日）（－）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（376 日）	回復/無
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	両側慢性硬膜下血腫/傷害、中毒および処置合併症/硬膜下血腫	20[redacted]（35 日）（15 日）	Grade4/重篤	あり/中止	20[redacted]（61 日）	軽快/無
		硬膜動静脈瘻/神経系障害/硬膜動静脈瘻	20[redacted]（35 日）（15 日）	Grade3/重篤	あり/該当せず	20[redacted]（58 日）	回復/無
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	腎細胞がん疑い/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）/腎細胞癌	20[redacted]（63 日）（35 日）	Grade4/重篤	なし/中止	20[redacted]（30 日）	未回復/無
		転移性脳腫瘍/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）/脳新生物	20[redacted]（64 日）（36 日）	Grade4/重篤	あり/中止	20[redacted]（29 日）	未回復/無
		両側性脳出血/神経系障害/脳出血	20[redacted]（64 日）（36 日）	Grade4/重篤	なし/中止	20[redacted]（29 日）	未回復/無
		転移性肺がん疑い/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）/肺の悪性新生物	20[redacted]（63 日）（35 日）	Grade4/重篤	なし/中止	20[redacted]（30 日）	未回復/無
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	腹部大動脈瘤の悪化/血管障害/大動脈瘤	20[redacted]（126 日）（98 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（87 日）	回復/無
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	右骨盤骨折/傷害、中毒および処置合併症/骨盤骨折	20[redacted]（101 日）（74 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（61 日）	回復/無
ドネペジル塩酸塩群	[redacted]	急性脳梗塞/神経系障害/脳梗塞	20[redacted]（84 日）（58 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（15 日）	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 12.3-6 を改変］

2）　非盲検期

非盲検期での重篤な有害事象及び重篤な有害事象一覧を、それぞれ表 2.7.4.2.1-29 及び表

2.7.4.2.1-30 に示した。

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。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、腸閉塞及び胆管炎が各 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、切り替え群では「未回復」の事象はなかった。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。

表 2.7.4.2.1-29　非盲検期の重篤な有害事象（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	17	16(10.3%)	11	9(6.2%)
傷害、中毒および処置合併症	4	4(2.6%)	2	2(1.4%)
大腿骨骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
多発性外傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
腰椎骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
股関節部骨折	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
熱中症	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
感染症および寄生虫症	2	2(1.3%)	2	2(1.4%)
敗血症性ショック	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
COVID-19	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)
帯状疱疹	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）	2	2(1.3%)	1	1(0.7%)
卵巣癌	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
肝癌	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
リンパ腫	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
心臓障害	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
急性心筋梗塞	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
心房細動	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
食欲減退	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
神経系障害	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)
脳出血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
くも膜下出血	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)

表 2.7.4.2.1-29　非盲検期の重篤な有害事象（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		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（%）
耳および迷路障害		1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	回転性めまい	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	胸膜炎	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
筋骨格系および結合組織障害		1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	変形性関節症	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
腎および尿路障害		1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	尿管結石症	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
臨床検査		1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	体重減少	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
血管障害		0	0（0.0%）	2	1（0.7%）
	大動脈解離	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	高血圧	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
胃腸障害		0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	腸閉塞	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
肝胆道系障害		0	0（0.0%）	2	1（0.7%）
	胆管炎	0	0（0.0%）	2	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 12.3-7 を引用］

表 2.7.4.2.1-30　非盲検期の重篤な有害事象一覧（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
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	急性胸膜炎/呼吸器、胸郭および縦隔障害/胸膜炎	20[redacted]（310 日）（282 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（21 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	食欲不振の悪化/代謝および栄養障害/食欲減退	20[redacted]（209 日）（181 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（28 日）	未回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	回転性めまい/耳および迷路障害/回転性めまい	20[redacted]（357 日）（330 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（5 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	尿管結石/腎および尿路障害/尿管結石症	20[redacted]（306 日）（277 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（109 日）	軽快/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	敗血症性ショック/感染症および寄生虫症/敗血症性ショック	20[redacted]（344 日）（315 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（71 日）	軽快/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	慢性硬膜下血腫/傷害、中毒および処置合併症/硬膜下血腫	20[redacted]（348 日）（319 日）	Grade3/重篤	あり/中止	20[redacted]（24 日）	軽快/無

表 2.7.4.2.1-30　非盲検期の重篤な有害事象一覧（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

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
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	肝臓癌/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）/肝癌	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（214 日）（193 日）	Grade3/重篤	なし/中止	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（22 日）	未回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	急性心筋梗塞/心臓障害/急性心筋梗塞	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（209 日）（188 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（13 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	変形性膝関節症の悪化/筋骨格系および結合組織障害/変形性関節症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（211 日）（183 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（50 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	悪性卵巣腫瘍の疑い/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）/卵巣癌	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（324 日）（290 日）	Grade3/重篤	なし/中止	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（40 日）	未回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	心房細動の悪化/心臓障害/心房細動	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（385 日、358 日）	Grade3/重篤	あり/中止	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（30 日）	軽快/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	新型コロナウィルス感染症/感染症および寄生虫症/COVID-19	20[redacted]-[redacted]-[redacted] a（407 日）（373 日）	Grade3/重篤	あり/該当せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（21 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	脳出血/神経系障害/脳出血	20[redacted]-[redacted]-[redacted] b（407 日）（380 日）	Grade3/重篤	あり/該当せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（20 日）	軽快/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	第 1、第 2 腰椎椎体骨折/傷害、中毒および処置合併症/腰椎骨折	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（327 日）（300 日）	Grade2/重篤	あり/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（78 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	多発外傷/傷害、中毒および処置合併症/多発性外傷	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（362 日）（335 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（26 日）	回復/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	左大腿骨近位端骨折/傷害、中毒および処置合併症/大腿骨骨折	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（250 日）（222 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（35 日）	軽快/無
TK-023 27.5 mg 群	[redacted]	体重減少/臨床検査/体重減少	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（308 日）（280 日）	Grade3/重篤	あり/中止	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（21 日）	回復/有
切り替え群	[redacted]	股関節骨折/傷害、中毒および処置合併症/股関節部骨折	20[redacted]-[redacted]-[redacted] c（405 日）（376 日）	Grade3/重篤	あり/該当せず	20[redacted]-[redacted]-[redacted]（17 日）	軽快/無

表 2.7.4.2.1-30　非盲検期の重篤な有害事象一覧（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

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]	熱中症/傷害、中毒および処置合併症/熱中症	20[redacted] [d]（404 日）（376 日）	Grade3/重篤	あり/該当せず	20[redacted]（4 日）	回復/無
切り替え群	[redacted]	胆管炎/肝胆道系障害/胆管炎	20[redacted]（207 日）（185 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（54 日）	回復/無
切り替え群	[redacted]	胆管炎/肝胆道系障害/胆管炎	20[redacted]（281 日）（259 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（120 日）	軽快/無
切り替え群	[redacted]	右顔面帯状疱疹/感染症および寄生虫症/帯状疱疹	20[redacted]（194 日）（165 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（14 日）	回復/無
切り替え群	[redacted]	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
切り替え群	[redacted]	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
切り替え群	[redacted]	大動脈解離/血管障害/大動脈解離	20[redacted] [e]（410 日）（382 日）	Grade5/重篤	なし/該当せず	20[redacted]（1 日）	死亡/無
切り替え群	[redacted]	新型コロナウィルス感染症/感染症および寄生虫症/COVID-19	20[redacted]（366 日）（332 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（16 日）	回復/無
切り替え群	[redacted]	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
切り替え群	[redacted]	腸閉塞/胃腸障害/腸閉塞	20[redacted]（292 日）（271 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（6 日）	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
a：52 週投与完了 9 日後に発現した有害事象
b：52 週投与完了 23 日後に発現した有害事象
c：52 週投与完了 13 日後に発現した有害事象
d：52 週投与完了 26 日後に発現した有害事象
e：52 週投与完了 18 日後に発現した有害事象

［5.3.5.1.1 表 12.3-8 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重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1-31 に示した。

死亡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。

表 2.7.4.2.1-31　全期間での重篤な有害事象（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 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173 件数	 例数（%）
全体	33	31（17.9%）
傷害、中毒および処置合併症	8	8（4.6%）
脊椎圧迫骨折	4	4（2.3%）
大腿骨骨折	1	1（0.6%）
多発性外傷	1	1（0.6%）
硬膜下血腫	1	1（0.6%）
腰椎骨折	1	1（0.6%）
感染症および寄生虫症	5	5（2.9%）
菌血症	1	1（0.6%）
憩室炎	1	1（0.6%）
肺炎	1	1（0.6%）
敗血症性ショック	1	1（0.6%）
COVID-19	1	1（0.6%）
神経系障害	4	4（2.3%）
血栓性脳梗塞	2	2（1.2%）
脳出血	1	1（0.6%）
脳梗塞	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）	3	3（1.7%）
食道癌	1	1（0.6%）
卵巣癌	1	1（0.6%）
肝癌	1	1（0.6%）
代謝および栄養障害	2	2（1.2%）
食欲減退	2	2（1.2%）
眼障害	2	2（1.2%）
白内障	2	2（1.2%）
心臓障害	2	2（1.2%）
急性心筋梗塞	1	1（0.6%）
心房細動	1	1（0.6%）
耳および迷路障害	1	1（0.6%）
回転性めまい	1	1（0.6%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1（0.6%）
胸膜炎	1	1（0.6%）

表 2.7.4.2.1-31　全期間での重篤な有害事象（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）（続き）

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173 件数	例数（%）
胃腸障害	1	1（0.6%）
大腸ポリープ	1	1（0.6%）
肝胆道系障害	1	1（0.6%）
脱落胆石	1	1（0.6%）
筋骨格系および結合組織障害	1	1（0.6%）
変形性関節症	1	1（0.6%）
腎および尿路障害	1	1（0.6%）
尿管結石症	1	1（0.6%）
臨床検査	1	1（0.6%）
体重減少	1	1（0.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 表 12.3-9 を引用］

（2） TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験の重篤な有害事象及び重篤な有害事象一覧を、それぞれ表 2.7.4.2.1-32 及び表 2.7.4.2.1-33 に示した。

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。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。

重篤な有害事象は、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」、脳幹梗塞が「軽快」、誤嚥性肺炎（2 例中 1 例）、顎の骨折、橈骨骨折及び大腸ポリープが「回復」であった。

表 2.7.4.2.1-32　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）

器官別大分類名　基本語名	安全性解析対象集団 n = 64 件数	例数（%）
全体	10	9（14.1%）
神経系障害	2	2（3.1%）
脳幹梗塞	1	1（1.6%）
血栓性脳梗塞	1	1（1.6%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2（3.1%）
誤嚥性肺炎	2	2（3.1%）
胃腸障害	2	2（3.1%）
大腸ポリープ	2	2（3.1%）
傷害、中毒および処置合併症	2	2（3.1%）
顎の骨折	1	1（1.6%）
橈骨骨折	1	1（1.6%）
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）	1	1（1.6%）
乳癌	1	1（1.6%）
皮膚および皮下組織障害	1	1（1.6%）
褥瘡性潰瘍	1	1（1.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 表 12.3-3 を引用］

表 2.7.4.2.1-33　重篤な有害事象一覧（貼付期投与例）（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]	アテローム血栓性脳梗塞/神経系障害/血栓性脳梗塞	20[redacted]（106 日）	Grade3/重篤	なし/変更せず	20[redacted]（64 日）	未回復/無
[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
[redacted]	脳幹梗塞/神経系障害/脳幹梗塞	20[redacted]（24 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（160 日）	軽快/無
[redacted]	大腸ポリープ/胃腸障害/大腸ポリープ	20[redacted]（225 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（52 日）	回復/無
[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]（114 日）	Grade3/重篤	あり/該当せず	20[redacted]（17 日）	回復/無
[redacted]	左橈骨遠位端骨折/傷害、中毒および処置合併症/橈骨骨折	20[redacted]（112 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（61 日）	回復/無
[redacted]	右下顎骨折/傷害、中毒および処置合併症/顎の骨折	20[redacted]（351 日）	Grade3/重篤	なし/変更せず	20[redacted]（46 日）	回復/無
[redacted]	大腸ポリープ/胃腸障害/大腸ポリープ	20[redacted]（41 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（23 日）	回復/無
[redacted]	右踵褥瘡/皮膚および皮下組織障害/褥瘡性潰瘍	20[redacted]（301 日）	Grade3/重篤	あり/変更せず	20[redacted]（82 日）	未回復/無
	乳癌/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）/乳癌	20[redacted]（364 日）	Grade3/重篤	なし/中止	20[redacted]（19 日）	未回復/無

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 表 12.3-4 を引用］

2.7.4.2.1.8　その他の重要な有害事象

死亡及び重篤な有害事象以外で「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、重要な有害事象と定義した。

（1）　治験薬投与中止に至った有害事象

1）　TK-023-0301 試験

a)　二重盲検期

二重盲検期で治験薬投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1-34 に示した。

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。内訳は、TK-023 27.5 mg 群では適用部位そ

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は脳出血、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（2 例）及び食欲減退（1 例）並びにドネペジル塩酸塩群の幻覚及び落ち着きのなさ（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。

表 2.7.4.2.1-34　治験薬投与中止に至った有害事象（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		7	7(4.0%)	10	6(3.6%)
神経系障害		2	2(1.2%)	2	2(1.2%)
	脳梗塞	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
	血栓性脳梗塞	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
	脳出血	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	てんかん	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態		2	2(1.2%)	0	0(0.0%)
	適用部位そう痒感	2	2(1.2%)	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）		1	1(0.6%)	3	1(0.6%)
	食道癌	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
	肺の悪性新生物	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	脳新生物	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	腎細胞癌	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
代謝および栄養障害		1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
	食欲減退	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害		1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
	全身性剥脱性皮膚炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
精神障害		0	0(0.0%)	2	1(0.6%)
	幻覚	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
心臓障害		0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	うっ血性心不全	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	誤嚥性肺炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
傷害、中毒および処置合併症		0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
	硬膜下血腫	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 12.3-10 を引用］

b) 非盲検期

非盲検期で治験薬投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1-35 に示した。

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 3.2%（5/156 例）、切り替え群で 1.4%（2/145 例）であった。内訳は、TK-023 27.5 mg 群では卵巣癌、肝癌、心房細動、体重減少及び硬膜下血腫が各 0.6%（1/156 例）、切り替え群では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 例の治験薬との因果関係は「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。

表 2.7.4.2.1-35 治験薬投与中止に至った有害事象（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	5	5(3.2%)	2	2(1.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
卵巣癌	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
肝癌	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
心臓障害	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
心房細動	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
臨床検査	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
体重減少	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
食欲減退	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
神経系障害	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
くも膜下出血	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 12.3-11 を引用］

c) 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治験薬投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1-36 に示した。

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。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。

表 2.7.4.2.1-36　全期間での治験薬投与中止に至った有害事象
（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 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173 件数	例数（%）
全体	13	13（7.5%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	3（1.7%）
食道癌	1	1（0.6%）
卵巣癌	1	1（0.6%）
肝癌	1	1（0.6%）
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3（1.7%）
適用部位そう痒感	3	3（1.7%）
神経系障害	2	2（1.2%）
脳梗塞	1	1（0.6%）
血栓性脳梗塞	1	1（0.6%）
代謝および栄養障害	1	1（0.6%）
食欲減退	1	1（0.6%）
心臓障害	1	1（0.6%）
心房細動	1	1（0.6%）
皮膚および皮下組織障害	1	1（0.6%）
全身性剥脱性皮膚炎	1	1（0.6%）
臨床検査	1	1（0.6%）
体重減少	1	1（0.6%）
傷害、中毒および処置合併症	1	1（0.6%）
硬膜下血腫	1	1（0.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 表 12.3-12 を引用］

2）　TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験で治験薬投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1-37 に示した。

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。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、誤嚥性肺炎、硬膜下血腫及び乳癌は治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された。転帰は、適用部位そう痒感、適用部位小水疱及び心電図 QT 延長が「回復」であった。

表 2.7.4.2.1-37　治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）
（TK-023-0302 試験）

器官別大分類名 基本語名	安全性解析対象集団 n = 64 件数	 例数（%）
全体	6	6（9.4%）
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2（3.1%）
適用部位そう痒感	1	1（1.6%）
適用部位小水疱	1	1（1.6%）
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）	1	1（1.6%）
乳癌	1	1（1.6%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1（1.6%）
誤嚥性肺炎	1	1（1.6%）
臨床検査	1	1（1.6%）
心電図 QT 延長	1	1（1.6%）
傷害、中毒および処置合併症	1	1（1.6%）
硬膜下血腫	1	1（1.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 表 12.3-5 を引用］

（2） 治験薬の休薬に至った有害事象

1） TK-023-0301 試験

a) 二重盲検期

二重盲検期で治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2.1-38 に示した。

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。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。

表 2.7.4.2.1-38　治験薬の休薬に至った有害事象（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	2	2（1.2%）	3	3（1.8%）
神経系障害	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
失神	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
傷害、中毒および処置合併症	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
熱中症	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
感染症および寄生虫症	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
気管支炎	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
心臓障害	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
急性心筋梗塞	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
胃腸障害	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
急性膵炎	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 12.3-13 を引用］

b)　非盲検期

非盲検期で治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2.1-39 に示した。

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。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は「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。

表 2.7.4.2.1-39　治験薬の休薬に至った有害事象（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	4	3（1.9%）	1	1（0.7%）
皮膚および皮下組織障害	2	1（0.6%）	1	1（0.7%）
薬疹	2	1（0.6%）	0	0（0.0%）
湿疹	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
神経系障害	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
頭痛	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
適用部位湿疹	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）

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 表 12.3-14 を引用］

c) 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治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2.1-40 に示した。

休薬に至った有害事象の発現率は、2.9%（5/173 例）であった。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。

表 2.7.4.2.1-40 全期間での治験薬の休薬に至った有害事象（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 n = 173	
基本語名	件数	例数（%）
全体	6	5（2.9%）
神経系障害	2	2（1.2%）
頭痛	1	1（0.6%）
失神	1	1（0.6%）
皮膚および皮下組織障害	2	1（0.6%）
薬疹	2	1（0.6%）
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1（0.6%）
適用部位湿疹	1	1（0.6%）
傷害、中毒および処置合併症	1	1（0.6%）
熱中症	1	1（0.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 表 12.3-15 を引用］

2） TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験で治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2.1-41 に示した。

休薬に至った有害事象の発現率は、1.6%（1/64 例）であった。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。

表 2.7.4.2.1-41 治験薬の休薬に至った有害事象（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	1	1（1.6%）
皮膚および皮下組織障害	1	1（1.6%）
接触皮膚炎	1	1（1.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 表 12.3-6 を引用］

（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、表 2.7.4.2.1-42 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。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、減量後処置でも未回復であった。

表 2.7.4.2.1-42　治験薬の減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）
（TK-023-0302 試験）

器官別大分類名 基本語名	安全性解析対象集団 n = 64 件数	 例数（%）
全体	1	1（1.6%）
精神障害	1	1（1.6%）
攻撃性	1	1（1.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 表 12.1.-2 及び統計解析結果 Ver.4.00 L33 を改変］

2.7.4.2.1.9　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、器官別の有害事象の評価に加え、ChEI の特徴的有害事象である消化器症状（胃腸障害）に対する影響に注目し有害事象を検討した。また、TK-023 が貼付剤であることから貼付箇所の皮膚関連有害事象及び皮膚症状評価についても検討した。

（1）　器官別大分類別の有害事象

1）　器官別大分類（SOC）別の有害事象

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験の SOC 別の有害事象を、以下に示した。

a)　TK-023-0301 試験

二重盲検期：

二重盲検期の SOC 別の有害事象を、表 2.7.4.2.1-43 に示した。

TK-023 27.5 mg 群で、二重盲検期の SOC 別の有害事象は高い順に、一般・全身障害および投与部位の状態 39.3%（68/173 例）、皮膚および皮下組織障害が 21.4%（37/173 例）、感染症および寄生虫症が 15.6%（27/173 例）、傷害、中毒および処置合併症が 10.4%（18/173 例）、胃腸障害が 9.8%（17/173 例）であった。

ドネペジル塩酸塩群で、二重盲検期の SOC 別の有害事象は高い順に、一般・全身障害および投与部位の状態 25.3%（42/166 例）、感染症および寄生虫症が 13.3%（22/166 例）、傷害、中毒および処置合併症が 9.6%（16/166 例）、皮膚および皮下組織障害が 9.0%（15/166 例）、胃腸障害が 8.4%（14/166 例）であった。

表 2.7.4.2.1-43　SOC 別の有害事象（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	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	341	133（76.9%）	215	111（66.9%）
一般・全身障害および投与部位の状態	116	68（39.3%）	59	42（25.3%）
皮膚および皮下組織障害	40	37（21.4%）	15	15（9.0%）
感染症および寄生虫症	35	27（15.6%）	25	22（13.3%）
胃腸障害	21	17（9.8%）	15	14（8.4%）
傷害、中毒および処置合併症	19	18（10.4%）	17	16（9.6%）
代謝および栄養障害	17	12（6.9%）	8	8（4.8%）
臨床検査	17	13（7.5%）	12	11（6.6%）
心臓障害	15	12（6.9%）	6	6（3.6%）
筋骨格系および結合組織障害	15	14（8.1%）	13	12（7.2%）
精神障害	11	11（6.4%）	12	10（6.0%）
神経系障害	8	8（4.6%）	11	11（6.6%）
血管障害	7	7（4.0%）	5	5（3.0%）
眼障害	5	5（2.9%）	3	3（1.8%）
腎および尿路障害	4	4（2.3%）	3	3（1.8%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3（1.7%）	3	3（1.8%）
肝胆道系障害	3	3（1.7%）	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）	2	2（1.2%）	3	1（0.6%）
耳および迷路障害	2	2（1.2%）	3	3（1.8%）
血液およびリンパ系障害	1	1（0.6%）	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 統計解析結果 Ver.3.00 T22_01 を改変］

非盲検期：

非盲検期の SOC 別の有害事象を、表 2.7.4.2.1-44 に示した。

TK-023 27.5 mg 群で、非盲検期の SOC 別の有害事象は高い順に、一般・全身障害および投与部位の状態 18.6%（29/156 例）、感染症および寄生虫症が 16.7%（26/156 例）、皮膚および皮下組織障害が 11.5%（18/156 例）、胃腸障害が 10.3%（16/156 例）、傷害、中毒および処置合併症が 9.6%（15/156 例）であった。

切り替え群で、非盲検期の SOC 別の有害事象は高い順に、一般・全身障害および投与部位の状態 33.1%（48/145 例）、皮膚および皮下組織障害が 22.1%（32/145 例）、感染症および寄生虫症が 17.9%（26/145 例）、傷害、中毒および処置合併症が 14.5%（21/145 例）、筋骨格系および結合組織障害が 10.3%（15/145 例）であった。

表 2.7.4.2.1-44　SOC 別の有害事象（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	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	214	101(64.7%)	251	107(73.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	37	29(18.6%)	66	48(33.1%)
感染症および寄生虫症	36	26(16.7%)	36	26(17.9%)
皮膚および皮下組織障害	23	18(11.5%)	35	32(22.1%)
傷害、中毒および処置合併症	19	15(9.6%)	28	21(14.5%)
胃腸障害	18	16(10.3%)	16	14(9.7%)
心臓障害	12	11(7.1%)	5	5(3.4%)
神経系障害	11	10(6.4%)	6	6(4.1%)
筋骨格系および結合組織障害	10	9(5.8%)	18	15(10.3%)
臨床検査	9	9(5.8%)	13	10(6.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	8(5.1%)	3	2(1.4%)
代謝および栄養障害	7	7(4.5%)	5	5(3.4%)
血管障害	6	6(3.8%)	5	4(2.8%)
精神障害	4	3(1.9%)	4	4(2.8%)
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）	3	3(1.9%)	1	1(0.7%)
肝胆道系障害	3	3(1.9%)	2	1(0.7%)
腎および尿路障害	3	3(1.9%)	2	2(1.4%)
眼障害	2	2(1.3%)	3	3(2.1%)
生殖系および乳房障害	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	1	1(0.6%)	3	3(2.1%)

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 T22_01_01 を改変］

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 SOC 別の有害事象を、表 2.7.4.2.1-45 に示した。

全期間の SOC 別の有害事象は高い順に、一般・全身障害および投与部位の状態が 46.2%（80/173 例）、皮膚および皮下組織障害が 28.9%（50/173 例）、感染症および寄生虫症が 26.6%（46/173 例）、胃腸障害並びに傷害、中毒および処置合併症が各 17.9%（31/173 例）であった。

表 2.7.4.2.1-45　全期間での SOC 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）

	TK-023 27.5 mg 群 n = 173	
器官別大分類名	件数	例数（%）
全体	555	153（88.4%）
一般・全身障害および投与部位の状態	153	80（46.2%）
感染症および寄生虫症	71	46（26.6%）
皮膚および皮下組織障害	63	50（28.9%）
胃腸障害	39	31（17.9%）
傷害、中毒および処置合併症	38	31（17.9%）
心臓障害	27	20（11.6%）
臨床検査	26	19（11.0%）
筋骨格系および結合組織障害	25	22（12.7%）
代謝および栄養障害	24	17（9.8%）
神経系障害	19	18（10.4%）
精神障害	15	14（8.1%）
血管障害	13	12（6.9%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	10（5.8%）
眼障害	7	7（4.0%）
腎および尿路障害	7	7（4.0%）
肝胆道系障害	6	6（3.5%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5	5（2.9%）
耳および迷路障害	3	3（1.7%）
生殖系および乳房障害	2	2（1.2%）
血液およびリンパ系障害	1	1（0.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.8.00 T22_01_02 を引用］

b)　TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験における SOC 別の有害事象を、表 2.7.4.2.1-46 に示した。

SOC 別の有害事象は高い順に、一般・全身障害および投与部位の状態が 53.1%（34/64 例）、皮膚および皮下組織障害が 32.8%（21/64 例）、胃腸障害が 29.7%（19/64 例）、感染症および寄生虫症が 25.0%（16/64 例）、傷害、中毒および処置合併症が 17.2%（11/64 例）であった。

表 2.7.4.2.1-46　SOC 別の有害事象（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	件数	例数（%）
全体	212	57（89.1%）
一般・全身障害および投与部位の状態	68	34（53.1%）
胃腸障害	26	19（29.7%）
感染症および寄生虫症	21	16（25.0%）
皮膚および皮下組織障害	21	21（32.8%）
傷害、中毒および処置合併症	19	11（17.2%）
神経系障害	10	9（14.1%）
筋骨格系および結合組織障害	9	8（12.5%）
心臓障害	8	8（12.5%）
臨床検査	7	7（10.9%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	4（6.3%）
血管障害	4	4（6.3%）
代謝および栄養障害	3	2（3.1%）
精神障害	3	3（4.7%）
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）	2	2（3.1%）
眼障害	2	2（3.1%）
血液およびリンパ系障害	1	1（1.6%）
免疫系障害	1	1（1.6%）
耳および迷路障害	1	1（1.6%）
腎および尿路障害	1	1（1.6%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T15_19 を引用］

2）　重症度別

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並びに TK-023-0302 試験の Grade 別の有害事象（SOC 別）を、それぞれ表 2.7.4.2.1-47、表 2.7.4.2.1-48、表 2.7.4.2.1-49、表 2.7.4.2.1-50 及び表 2.7.4.2.1-51 に示した。なお、発現例数について、同一症例で複数の Grade で有害事象が発現した場合は、最も重い Grade で 1 例として集計しており、延べ発現例数は表 2.7.4.2.1-1、表 2.7.4.2.1-2、表 2.7.4.2.1-3 及び表 2.7.4.2.1-4 に示した。

a)　TK-023-0301 試験

二重盲検期：

TK-023-0301 試験では、Grade 別の有害事象の大多数が Grade1 又は Grade2 であった。

二重盲検期において、TK-023 27.5 mg 群では Grade5 及び Grade4 はなく、Grade3 が 9.2%（16/173 例）であった。ドネペジル塩酸塩群では Grade5 が 0.6%（1/166 例）で、Grade4 が 1.2%（2/166 例）で、Grade3 が 6.6%（11/166 例）であった。

非盲検期:

非盲検期において、TK-023 27.5 mg 群では Grade5 及び Grade4 はなく、Grade3 が 9.6%（15/156 例）であった。切り替え群では Grade5 が 2.1%（3/145 例）で、Grade4 はなく、Grade3 が 4.8%（7/145 例）であった。それ以外は、いずれも Grade1 又は Grade2 であった。

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において、Grade5 及び Grade4 はなく、Grade3 が 17.3%（30/173 例）であった。それ以外は Grade1 又は Grade2 であった。

b) TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験では、Grade5 が 1.6%（1/64 例）で、Grade4 はなく、Grade3 が 12.5%（8/64 例）であった。それ以外は Grade1 又は Grade2 であった。

表 2.7.4.2.1-47　Grade 別の有害事象（SOC 別）（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 n = 173									
	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
器官別大分類名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	132	27(15.6%)	193	90(52.0%)	16	16(9.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	46	18(10.4%)	70	50(28.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査	17	13(7.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心臓障害	13	10(5.8%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	10	10(5.8%)	30	27(15.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	9	7(4.0%)	11	9(5.2%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	7	7(4.0%)	9	4(2.3%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	6	4(2.3%)	26	20(11.6%)	3	3(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	6	5(2.9%)	9	9(5.2%)	4	4(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害	4	4(2.3%)	1	1(0.6%)	3	3(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
精神障害	3	3(1.7%)	8	8(4.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	3	3(1.7%)	12	11(6.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血管障害	2	2(1.2%)	5	5(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)	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）	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼障害	0	0(0.0%)	3	3(1.7%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T23_05 を引用］

表 2.7.4.2.1-48　Grade 別の有害事象（SOC 別）（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 [a] n = 166									
	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
器官別大分類名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	65	24(14.5%)	133	74(44.6%)	11	10(6.0%)	5	2(1.2%)	1	1(0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	18	11(6.6%)	41	31(18.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査	12	11(6.6%)	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	6	6(3.6%)	8	7(4.2%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	5	5(3.0%)	3	3(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害	4	4(2.4%)	4	4(2.4%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
心臓障害	4	4(2.4%)	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	4	4(2.4%)	11	11(6.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	3	3(1.8%)	10	9(5.4%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	2	1(0.6%)	23	21(12.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
精神障害	2	1(0.6%)	10	9(5.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血管障害	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
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%)
眼障害	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1	1(0.6%)	11	10(6.0%)	1	1(0.6%)	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%)	3	1(0.6%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	3	3(1.8%)	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%)	3	3(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	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 統計解析結果 Ver.3.00 T23_07 を改変］

表 2.7.4.2.1-49　非盲検期の Grade 別の有害事象（SOC 別）（TK-023 27.5 mg 群）（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									
	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
器官別大分類名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	59	15(9.6%)	139	71(45.5%)	16	15(9.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	11(7.1%)	22	18(11.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心臓障害	9	8(5.1%)	1	1(0.6%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	7	6(3.8%)	11	10(6.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査	7	7(4.5%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	5	2(1.3%)	29	22(14.1%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	5	4(2.6%)	18	14(9.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	3	2(1.3%)	13	10(6.4%)	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血管障害	2	2(1.3%)	4	4(2.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	2	2(1.3%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害	1	1(0.6%)	9	8(5.1%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1(0.6%)	6	6(3.8%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1	1(0.6%)	8	7(4.5%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	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%)	1	1(0.6%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	0	0(0.0%)	6	6(3.8%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
精神障害	0	0(0.0%)	4	3(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼障害	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	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%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
生殖系および乳房障害	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.8.00 T23_05_01 を引用］

表 2.7.4.2.1-50　非盲検期の Grade 別の有害事象（SOC 別）（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] n = 145									
	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
器官別大分類名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	63	11(7.6%)	177	87(60.0%)	8	6(4.1%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20	14(9.7%)	46	34(23.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査	9	6(4.1%)	4	4(2.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	6	5(3.4%)	29	27(18.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心臓障害	5	5(3.4%)	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	4	3(2.1%)	22	16(11.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	3	3(2.1%)	31	21(14.5%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	3	3(2.1%)	12	10(6.9%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	2	2(1.4%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
精神障害	2	2(1.4%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害	2	2(1.4%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
耳および迷路障害	2	2(1.4%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2	2(1.4%)	16	13(9.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血管障害	1	1(0.7%)	2	2(1.4%)	1	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1(0.7%)	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)	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%)	1	1(0.7%)
眼障害	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

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 T23_07_01 を改変］

表 2.7.4.2.1-51　Grade 別の有害事象（SOC 別）（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									
	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
器官別大分類名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	59	6（9.4%）	143	42（65.6%）	9	8（12.5%）	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）
一般・全身障害および投与部位の状態	19	11（17.2%）	49	23（35.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
心臓障害	6	6（9.4%）	2	2（3.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
臨床検査	6	6（9.4%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
傷害、中毒および処置合併症	6	1（1.6%）	11	8（12.5%）	2	2（3.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
胃腸障害	5	4（6.3%）	19	13（20.3%）	2	2（3.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
神経系障害	3	3（4.7%）	5	4（6.3%）	2	2（3.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
感染症および寄生虫症	2	2（3.1%）	19	14（21.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2（3.1%）	1	0（0.0%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）
皮膚および皮下組織障害	2	2（3.1%）	18	18（28.1%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
血液およびリンパ系障害	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
代謝および栄養障害	1	1（1.6%）	2	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
精神障害	1	1（1.6%）	2	2（3.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
眼障害	1	1（1.6%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
耳および迷路障害	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
血管障害	1	1（1.6%）	3	3（4.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
筋骨格系および結合組織障害	1	1（1.6%）	8	7（10.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
腎および尿路障害	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	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%）	1	1（1.6%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
免疫系障害	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T17_01 を引用］

（2） 胃腸障害

1） 胃腸障害

a) TK-023-0301 試験

二重盲検期：

二重盲検期の胃腸障害の有害事象を、表 2.7.4.2.1-52 に示した。

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 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。

TK-023 27.5 mg 群では、下痢が 3.5%（6/173 例）、便秘、悪心及び嘔吐が各 1.2%（2/173 例）、ドネペジル塩酸塩群では齲歯及び胃食道逆流性疾患が各 1.2%（2/166 例）、下痢及び悪心が各 0.0%（0/166 例）、便秘及び嘔吐が各 0.6%（1/166 例）であった。

表 2.7.4.2.1-52 胃腸障害の有害事象（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		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］

非盲検期：

非盲検期の胃腸障害の有害事象を、表 2.7.4.2.1-53 に示した。

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 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）であった。切り替え群では、下痢が 2.1%（3/145 例）、齲歯及び上腹部痛が 1.4%（2/145 例）であった。

表 2.7.4.2.1-53　胃腸障害の有害事象（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］

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の有害事象を表 2.7.4.2.1-54 に示した。

胃腸障害の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。

表 2.7.4.2.1-54　全期間での胃腸障害の有害事象（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 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］

b)　TK-023-0302 試験

胃腸障害に関連する有害事象を表 2.7.4.2.1-55 に示した。

胃腸障害の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。

表 2.7.4.2.1-55　胃腸障害の有害事象（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）

器官別大分類名	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］

2）　発現時期別の胃腸障害関連の有害事象

a)　TK-023-0301 試験

二重盲検期：

二重盲検期の TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群の胃腸障害に関連する発現時期別の有害事象を、それぞれ表 2.7.4.2.1-56 及び表 2.7.4.2.1-57 に示した。

2 例以上発現した有害事象は、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。

表 2.7.4.2.1-56　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 2.7.4.2.1-57　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 を引用］

非盲検期：

非盲検期の TK-023 27.5 mg 群及び切り替え群の胃腸障害に関連する発現時期別の有害事象を、それぞれ表 2.7.4.2.1-58 及び表 2.7.4.2.1-59 に示した。

2 例以上発現した有害事象は、TK-023 27.5 mg 群では、25～36 週で便秘、下痢、悪心及び嘔吐が各 1.3%（2/156 例）認められた。37～48 週及び 49 週以降で 2 例以上発現した有害事象はなかった。切り替え群では、切り替え後 0～12 週で下痢及び上腹部痛が各 1.4%（2/145 例）認められた。13～24 週及び 25 週以降で 2 例以上発現した有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-58　非盲検期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）（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

	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（%）
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 2.7.4.2.1-59　非盲検期の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）

	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	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 5mg 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］

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発現時期別の有害事象を、表 2.7.4.2.1-60 に示した。

2 例以上発現した有害事象は、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）、13～24 週では 2 例以上発現した有害事象はなく、25～36 週で便秘が 1.9%（3/173 例）、下痢、悪心及び嘔吐が各 1.3%（2/156 例）、37～48 週及び 49 週以降で 2 例以上発現した有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-60　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）

	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（%）
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］

b) TK-023-0302 試験

胃腸障害に関連する発現時期別の有害事象を表 2.7.4.2.1-61 に示した。

2 例以上発現した有害事象は、ベースライン～12 週では認められず、13～24 週で便秘が 3.6%（2/56 例）、25～36 週で便秘が 3.8%（2/52 例）、37～48 週及び 49 週以降で 2 例以上発現した有害事象は認められず、時期ごとで発現、状況に大きく異なる傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-61　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]		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		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］

（3） 皮膚および皮下組織障害

1） 貼付箇所の皮膚関連の有害事象

a) TK-023-0301 試験

二重盲検期：

二重盲検期の貼付箇所の皮膚関連の有害事象を、表 2.7.4.2.1-62 に示した。

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）であった。

2 例以上発現した有害事象は、TK-023 27.5 mg 群では適用部位紅斑が 24.9%（43/173 例）、適用部位そう痒感が 23.1%（40/173 例）、接触皮膚炎が 11.0%（19/173 例）、適用部位小水疱が 1.7%（3/173 例）、適用部位丘疹及び引っかき傷が各 1.2%（2/173 例）であり、ドネペジル塩酸塩群では適用部位そう痒感が 18.1%（30/166 例）、適用部位紅斑が 10.8%（18/166 例）、接触皮膚炎が 5.4%（9/166 例）であった。

貼付箇所で発現した有害事象のうち、中止に至った有害事象は、TK-023 27.5 mg 群で適用部位そう痒感が 1.2%（2/173 例）、全身性剥脱性皮膚炎が 0.6%（1/173 例）であり、それ以外は全て継続投与可能であった。中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は、適用部位そう痒感の 2 例であり、治験薬投与中止後処置により回復した。

表 2.7.4.2.1-62　貼付箇所の皮膚関連の有害事象（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］

非盲検期：

非盲検期の貼付箇所の皮膚関連の有害事象（PT 別）を、表 2.7.4.2.1-63 に示した。

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）であった。

2 例以上発現した有害事象は、TK-023 27.5 mg 群では適用部位紅斑が 9.0%（14/156 例）、適用部位そう痒感が 7.7%（12/156 例）、接触皮膚炎が 2.6%（4/156 例）、皮脂欠乏症が 1.9%（3/156 例）であり、切り替え群では、適用部位そう痒感が 23.4%（34/145 例）、適用部位紅斑が 15.9%（23/145 例）、接触皮膚炎が 9.0%（13/145 例）、適用部位変色が 1.4%（2/145 例）であった。

貼付箇所で発現した有害事象のうち、中止に至った有害事象は、TK-023 27.5 mg 群で適用部位そう痒感が 0.6%（1/156 例）であり、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。治験薬投与中止後処置により回復した。切り替え群では、貼付箇所で発現した有害事象のうち、中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.2.1-63　貼付箇所の皮膚関連の有害事象（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 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］

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貼付箇所の皮膚関連の有害事象（PT 別）を表 2.7.4.2.1-64 に示した。

貼付箇所の有害事象の発現率は、56.6%（98/173 例）であった。

2 例以上発現した有害事象の内訳は、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 12.7%（22/173 例）、適用部位小水疱及び皮脂欠乏症が各 1.7%（3/173 例）、適用部位丘疹、適用部位湿疹及び引っかき傷が各 1.2%（2/173 例）であった。貼付箇所の有害事象のうち、中止に至った有害事象は、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）であった。

表 2.7.4.2.1-64　全期間での貼付箇所の皮膚関連の有害事象（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 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］

b)　TK-023-0302 試験

貼付箇所の皮膚関連の有害事象（PT 別）を、表 2.7.4.2.1-65 に示した。

貼付箇所の有害事象の発現率は、67.2%（43/64 例）であった。

2 例以上発現した貼付箇所の有害事象は、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 20.3%（13/64 例）、適用部位小水疱 4.7%（3/64 例）、適用部位皮膚剥脱、適用部位びらん及び適用部位浮腫が各 3.1%（2/64 例）であった。

貼付箇所で発現した有害事象のうち、中止に至った有害事象は、適用部位そう痒感及び適用部位小水疱が各 1.6%（1/64 例）であり、それ以外は全て継続投与可能であった。なお、

適用部位そう痒感及び適用部位小水疱は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断され、治験薬投与中止後処置により回復した。

表 2.7.4.2.1-65　貼付箇所の皮膚関連の有害事象（安全性解析対象集団）
（TK-023-0302 試験）

器官別大分類名 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］

2）　発現時期別の貼付箇所の皮膚関連の有害事象

a)　TK-023-0301 試験

二重盲検期：

TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群の貼付箇所の皮膚関連の発現時期別の有害事象を、それぞれ表 2.7.4.2.1-66 及び表 2.7.4.2.1-67 に示した。

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。なお、TK-023 27.5 mg 群では 0～4 週で 18.5%（32/173 例）、5～12 週で 18.2%（31/170 例）、ドネペジル塩酸塩群では 0～4 週で 12.0%（20/166 例）、5～12 週で 11.8%（19/161 例）であり、両群とも 0～4 週及び 5～12 週で貼付箇所の有害事象の発現率に違いがなかった。

TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群の 0～4 週、5～12 週での貼付箇所の有害事象の発現率は、それぞれ表 2.7.4.8-22 及び表 2.7.4.8-23 に示した。

表 2.7.4.2.1-66　貼付箇所の皮膚関連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）

	TK-023 27.5 mg 群					
	0 週～12 週まで		13 週～24 週まで		全体	
器官別大分類名	n = 173		n = 165		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 2.7.4.2.1-67　貼付箇所の皮膚関連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		13 週～24 週まで [b]		全体	
器官別大分類名	n = 166		n = 152		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］

非盲検期：

TK-023 27.5 mg群及び切り替え群の貼付箇所の皮膚関連の発現時期別の有害事象の発現状況を、それぞれ表 2.7.4.2.1-68 及び表 2.7.4.2.1-69 に示した。

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。いずれの事象も、ほとんど一過性で軽度であった。

表 2.7.4.2.1-68　非盲検期の貼付箇所の皮膚関連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）

	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	
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（%）
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 2.7.4.2.1-69　非盲検期の貼付箇所の皮膚関連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]							
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（%）
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 5mg 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］

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皮膚関連の発現時期別の有害事象を表 2.7.4.2.1-70 に示した。

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。いずれの事象も、ほとんど一過性で軽度であった。

表 2.7.4.2.1-70　全期間での貼付箇所の皮膚関連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］

b) TK-023-0302 試験

TK-023-0302 試験の貼付箇所の皮膚関連の発現時期別の有害事象を、表 2.7.4.2.1-71 に示した。

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 週～48 で 10.4%（5/48 例）、49 週以降で 2.2%（1/46 例）であった。なお、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）であり、ベースラインから 4 週までの発現率が高かった。

表 2.7.4.2.1-71　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］

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験の死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例の詳細を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期の有害事象として報告された血液学的検査値異常は、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が 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で異なる傾向はなかった。

2） 非盲検期

非盲検期の有害事象として報告された血液学的検査値異常は、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。

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として報告された血液学的検査値異常は、グリコヘモグロビン増加が 0.6%（1/173 例）認められた。

（2） TK-023-0302 試験

有害事象として報告された血液学的検査値異常は、TK-023 55 mg で認められなかった。

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期の有害事象として報告された血液生化学的検査値異常は、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で異なる傾向はなかった。

2） 非盲検期

非盲検期の有害事象として報告された血液学的検査値異常は、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。

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として報告された血液学的検査値異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1.2%（2/173 例）、血中カリウム減少、血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中トリグリセリド増加、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）認められた。

（2） TK-023-0302 試験

有害事象として報告された血液生化学的検査値異常は、TK-023 55 mg で認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重

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

二重盲検期の有害事象として報告されたバイタルサインの異常は、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 1.2%（2/173 例）、洞性徐脈、血圧低下、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で異なる傾向はなかった。

2） 非盲検期

二重盲検期の有害事象として報告されたバイタルサインの異常は、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。

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として報告されたバイタルサインの異常は、高血圧が 6.4%（11/173 例）、心電図 QT 延長が 4.0%（7/173 例）上室性期外収縮が3.5%（6/173例）、心房細動、心室性期外収縮及び体重減少が各2.3%（4/173例）、洞性徐脈、洞性不整脈及び心電図T波逆転が各1.2%（2/173例）、急性心筋梗塞、不整脈、徐脈、期外収縮、心筋虚血、結節性調律、頻脈、血圧低下及び体重増加が各0.6%（1/173例）であった。

（2） TK-023-0302 試験

有害事象として報告されたバイタルサインの異常は、TK-023 55 mg で体重減少が 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。

2.7.4.4.2 心電図及び QTc 間隔に及ぼす潜在的影響

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（2.7.2.2.1）、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た。

QTc 延長のリスクについては、以下の日本人 AD 患者を対象とした第 III 相試験 2 試験の安全性結果を用いて検討、考察した。第 III 相試験は、軽度及び中等度 AD 患者を対象とした TK-023-0301 試験及び重度 AD 患者を対象とした TK-023-0302 試験の安全性結果を用いた。

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期における心臓障害に関連する有害事象を表 2.7.4.4.2-1 に示した。

二重盲検期の有害事象として報告された心臓障害の発現率は、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）であった。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）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（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、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、心室性期外収縮、上室性期外収縮及び右脚ブロック（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、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。

表 2.7.4.4.2-1　心臓障害に関連する有害事象
（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 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（%）
心臓障害		15	12（6.9%）	6	6（3.6%）
	上室性期外収縮	3	3（1.7%）	1	1（0.6%）
	心室性期外収縮	3	3（1.7%）	2	2（1.2%）
	洞性徐脈	2	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	不整脈	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	心房細動	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	徐脈	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	期外収縮	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	結節性調律	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	洞性不整脈	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	頻脈	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	急性心筋梗塞	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	右脚ブロック	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
	うっ血性心不全	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
臨床検査					
	心電図 QT 延長	6	6（3.5%）	3	2（1.2%）
	心電図 T 波逆転	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 12.2-31 を引用］

TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群の発現時期別の心臓障害に関連する有害事象を、それぞれ表 2.7.4.4.2-2 及び表 2.7.4.4.2-3 に示した。

表 2.7.4.4.2-2　心臓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）

		TK-023 27.5 mg 群							
		0 週～12 週まで		13 週～24 週まで		25 週～36 週まで [a]		全体	
器官別大分類名		n = 173		n = 165		n = 26		n = 173	
	基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
心臓障害		12	9(5.2%)	3	3(1.8%)	0	0(0.0%)	15	12(6.9%)
	心室性期外収縮	3	3(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(1.7%)
	洞性徐脈	2	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.6%)
	上室性期外収縮	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	3	3(1.7%)
	心房細動	1	1(0.6%)	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%)	1	1(0.6%)
	結節性調律	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%)
	頻脈	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%)	1	1(0.6%)
	期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
臨床検査									
	心電図 QT 延長	4	4(2.3%)	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	6	6(3.5%)
	心電図 T 波逆転	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)

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。

［TK-023-0301 統計解析結果 Ver.3.00 T26_01 を改変］

表 2.7.4.4.2-3　心臓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）

		ドネペジル塩酸塩群 [a]							
		0 週～12 週まで		13 週～24 週まで [b]		25 週～36 週まで		全体	
器官別大分類名		n = 166		n = 152		n = 0		n = 166	
	基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
心臓障害		3	3(1.8%)	3	3(2.0%)	−	−	6	6(3.6%)
	急性心筋梗塞	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	−	−	1	1(0.6%)
	右脚ブロック	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	−	−	1	1(0.6%)
	上室性期外収縮	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	−	−	1	1(0.6%)
	うっ血性心不全	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	−	−	1	1(0.6%)
	心室性期外収縮	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	−	−	2	2(1.2%)
臨床検査									
	心電図 QT 延長	2	2(1.2%)	1	1(0.7%)	−	−	3	2(1.2%)

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めた。
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。

［TK-023-0301 統計解析結果 Ver.3.00 T26_03 を改変］

2）　非盲検期

非盲検期における心臓障害に関連する有害事象を表 2.7.4.4.2-4 に示した。

非盲検期の有害事象とし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。

表 2.7.4.4.2-4　心臓障害に関連する有害事象
（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（%）
心臓障害		12	11（7.1%）	5	5（3.4%）
	上室性期外収縮	4	4（2.6%）	1	1（0.7%）
	心房細動	3	3（1.9%）	0	0（0.0%）
	急性心筋梗塞	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	心筋虚血	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	洞性不整脈	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	洞性徐脈	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
	心室性期外収縮	1	1（0.6%）	1	1（0.7%）
	狭心症	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	不整脈	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
	房室ブロック	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）
臨床検査					
	心電図 QT 延長	1	1（0.6%）	1	1（0.7%）
	心電図 T 波逆転	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）

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 表 12.2-32 を改変］

非盲検期の TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群の心臓障害に関連する発現時期別の有害事象を、それぞれ表 2.7.4.4.2-5 及び表 2.7.4.4.2-6 に示した。

表 2.7.4.4.2-5　非盲検期の心臓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）

		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	
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（%）
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%)
臨床検査									
	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%)

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

［TK-023-0301 統計解析結果 Ver.8.00 T26_01_01 を改変］

表 2.7.4.4.2-6　非盲検期の心臓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）

		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（%）
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%)
臨床検査									
	心電図 QT 延長	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
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

［TK-023-0301 統計解析結果 Ver.8.00 T26_03_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での心臓障害に関連する発現時期別の有害事象を表 2.7.4.4.2-7 に示した。

有害事象として報告された心臓障害は、心電図 QT 延長が 4.0%（7/173 例）、上室性期外収縮が 3.5%（6/173 例）、心房細動及び心室性期外収縮が 2.3%（4/173 例）、洞性徐脈、洞性不整脈及び心電図 T 波逆転が各 1.2%（2/173 例）、急性心筋梗塞、不整脈、徐脈、期外収縮、心筋虚血、結節性調律及び頻脈が各 0.6%（1/173 例）であった。そのうち、心電図 QT 延長（4 例）、上室性期外収縮（1 例）、心室性期外収縮（2 例）、洞性徐脈、洞性不整脈、徐脈、心筋虚血、結節性調律及び頻脈（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 Grade1 で、転帰がいずれも「回復」であった。上室性期外収縮は、重症度が Grade1 で、転帰が「回復」であった。心室性期外収縮（2 例）は、重症度がそれぞれ Grade1 及び Grade2 で、転帰が 2 例とも「回復」であった。洞性徐脈は、重症度が Grade1 で、転帰が「回復」であった。洞性不整脈は、重症度が Grade1 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。心筋虚血は、重症度が Grade1 で、転帰が「未回復」であった。結節性調律は、重症度が Grade1 で、転帰が「回復」であった。頻脈は、重症度が Grade2 で、転帰が「回復」であった。

表 2.7.4.4.2-7　全期間での心臓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	基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173	
		件数	例数（%）
心臓障害		27	20(11.6%)
	上室性期外収縮	7	6(3.5%)
	心房細動	4	4(2.3%)
	心室性期外収縮	4	4(2.3%)
	洞性徐脈	3	2(1.2%)
	洞性不整脈	2	2(1.2%)
	急性心筋梗塞	1	1(0.6%)
	不整脈	1	1(0.6%)
	徐脈	1	1(0.6%)
	期外収縮	1	1(0.6%)
	心筋虚血	1	1(0.6%)
	結節性調律	1	1(0.6%)
	頻脈	1	1(0.6%)
臨床検査			
	心電図 QT 延長	7	7(4.0%)
	心電図 T 波逆転	3	2(1.2%)

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 表 12.2-33 を改変］

全期間での心臓障害に関連する有害事象を表 2.7.4.4.2-8 に示した。

表 2.7.4.4.2-8　全期間の心臓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）

器官別大分類名	基本語名	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	
		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		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%)
臨床検査													
	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%)
	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%)

MedDRA/J Ver.23.1

a：投与開始日 <=発現日 <=投与開始日 + 84 日

b：投与開始日 + 85 日<=発現日 <=投与開始日 + 168 日

c：投与開始日 + 169 日<=発現日 <=投与開始日 + 252 日

d：投与開始日 + 253 日<=発現日 <=投与開始日 + 336 日

e：投与開始日 + 337 日<=発現日

［TK-023-0301 統計解析結果 Ver.8.00 T26_01_02 を改変］

（2） TK-023-0302 試験

心臓障害に関連する有害事象を表 2.7.4.4.2-9 に示した。

有害事象として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）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 延長は、重症度が Grade1 で、転帰が「回復」であった。

表 2.7.4.4.2-9 心臓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（%）
心臓障害		8	8(12.5%)
	第一度房室ブロック	2	2(3.1%)
	上室性期外収縮	2	2(3.1%)
	不整脈	1	1(1.6%)
	心房細動	1	1(1.6%)
	心不全	1	1(1.6%)
	心室性期外収縮	1	1(1.6%)
臨床検査			
	心電図 QT 延長	1	1(1.6%)
	心電図 ST 部分上昇	1	1(1.6%)

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 表 12.2-10 を引用］

心臓障害に関連する発現時期別の有害事象を表 2.7.4.4.2-10 に示した。

表 2.7.4.4.2-10　心臓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]		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（%）
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%）
臨床検査															
	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%）

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 を改変］

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因について、性別（男性、女性）、年齢別（50 歳以上～65 歳未満、65 歳以上～75 歳未満、75 歳以上）、体重別（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、肝機能障害の合併の有無別、腎機能障害の合併の有無別に、有害事象の発現を評価した。その結果、部分集団別で有害事象の発現率に差はないと考えられた。

2.7.4.5.1.1 性別

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期での性別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-3 に示した。

性別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では男性 77.6%（45/58 例）、女性 76.5%（88/115 例）、ドネペジル塩酸塩群では男性 76.6%（49/64 例）、女性 60.8%（62/102 例）であった。性別による有害事象の発現率に差はないと考えられた。

2） 非盲検期

非盲検期での性別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-24 に示した。

性別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では男性 64.6%（31/48 例）、女性 64.8%（70/108 例）、切り替え群では男性 71.9%（41/57 例）、女性 75.0%（66/88 例）であった。

（2） TK-023-0302 試験

性別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-15 に示した。

性別による有害事象の発現率は、男性 83.3%（15/18 例）、女性 91.3%（42/46 例）であり、性別による有害事象の発現率に差はないと考えられた。

2.7.4.5.1.2 年齢

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期での年齢別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-4 に示した。

年齢別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「50 歳以上 65 歳未満」が 100.0%（3/3 例）、「65 歳以上 75 歳未満」が 64.0%（16/25 例）、「75 歳以上」が 78.6%（114/145 例）、ドネペジル塩酸塩群では「50 歳以上 65 歳未満」が 80%（4/5 例）、「65 歳以上 75 歳未満」が 58.6%（17/29 例）、「75 歳以上」が 68.2%（90/132 例）であった。年齢による有害事象の発現率に差はないと考えられた。

2） 非盲検期

非盲検期での年齢別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-25 に示した。

年齢別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「50 歳以上 65 歳未満」が 100.0%（3/3 例）、「65 歳以上 75 歳未満」が 71.4%（15/21 例）、「75 歳以上」が 62.9%（83/132 例）、切り替え群では「50 歳以上 65 歳未満」が 100.0%（4/4 例）、「65 歳以上 75 歳未満」が 57.7%（15/26 例）、「75 歳以上」が 76.5%（88/115 例）であった。

（2） TK-023-0302 試験

年齢別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-16 に示した。

年齢別による有害事象の発現率は、「50 歳以上 65 歳未満」が 100.0%（2/2 例）、「65 歳以上 75 歳未満」が 80.0%（12/15 例）、「75 歳以上」が 91.5%（43/47 例）であり、年齢による有害事象の発現率に差はないと考えられた。

2.7.4.5.1.3 体重

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期での TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群の体重別による有害事象の発現状況を、それぞれ表 2.7.4.8-5 及び表 2.7.4.8-6 に示した。

体重別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「40 kg 未満」が 91.7%（11/12 例）、「40 kg 以上 50 kg 未満」が 72.2%（52/72 例）、「50 kg 以上 60 kg 未満」が 78.0%（46/59 例）、「60 kg 以上」が 80.0%（24/30 例）であった。ドネペジル塩酸塩群では「40 kg 未満」が 58.3%（7/12 例）、「40 kg 以上 50 kg 未満」が 61.5%（32/52 例）、「50 kg 以上 60 kg 未満」が 71.7%（38/53 例）、「60 kg 以上」が 69.4%（34/49 例）であった。体重別による有害事象の発現率に差はないと考えられた。

2） 非盲検期

非盲検期での TK-023 27.5 mg 群及び切り替え群の体重別による有害事象の発現状況を、それぞれ表 2.7.4.8-26 及び表 2.7.4.8-27 に示した。

体重別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「40 kg 未満」が 63.6%（7/11 例）、「40 kg 以上 50 kg 未満」が 62.5%（40/64 例）、「50 kg 以上 60 kg 未満」が 60.0%（33/55 例）、「60 kg 以上」が 80.8%（21/26 例）であった。切り替え群では「40 kg 未満」が 60.0%（6/10 例）、「40 kg 以上 50 kg 未満」が 88.1%（37/42 例）、「50 kg 以上 60 kg 未満」が 61.7%（29/47 例）、「60 kg 以上」が 76.1%（35/46 例）であった。体重別による有害事象の発現率に一定の傾向はみられなかった。

（2） TK-023-0302 試験

体重別による有害事象の発現状況を表 2.7.4.8-17 に示した。

体重別による有害事象の発現率は、「40 kg 未満」が 71.4%（5/7 例）、「40 kg 以上 50 kg 未満」が 94.1%（32/34 例）、「50 kg 以上 60 kg 未満」が 83.3%（15/18 例）、「60 kg 以上」が 100.0%（5/5 例）であり、体重による有害事象の発現率に差はないと考えられた。

2.7.4.5.1.4 既往歴

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期での既往歴の有無別による有害事象の発現状況を表 2.7.4.8-7 に示した。

既往歴の有無別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「既往歴なし」が 79.5%（97/122 例）、「既往歴あり」が 70.6%（36/51 例）、ドネペジル塩酸塩群では「既往歴なし」が 66.7%（80/120 例）、「既往歴あり」が 67.4%（31/46 例）であった。

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） 非盲検期

非盲検期での既往歴の有無別による有害事象の発現状況を表 2.7.4.8-28 に示した。

既往歴の有無別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「既往歴なし」が 62.8%（71/113 例）、「既往歴あり」が 69.8%（30/43 例）、切り替え群では「既往歴なし」が 73.3%（77/105 例）、「既往歴あり」が 75.0%（30/40 例）であった。

既往歴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） TK-023-0302 試験

既往歴の有無別による有害事象の発現状況を表 2.7.4.8-18 に示した。

既往歴の有無別による有害事象の発現率は、「既往歴なし」が 90.0%（45/50 例）、「既往歴あり」が 85.7%（12/14 例）であり、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。

2.7.4.5.1.5 肝機能障害

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期での肝機能障害の有無別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-8 に示した。

肝機能障害の有無別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg群では「肝機能障害なし」が 77.1%（128/166 例）、「肝機能障害あり」が 71.4%（5/7 例）、ドネペジル塩酸塩群では「肝機能障害なし」が 66.0%（103/156 例）、「肝機能障害あり」が 80.0%（8/10 例）であった。

肝機能障害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） 非盲検期

非盲検期での肝機能障害の有無別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-29 に示した。

肝機能障害の有無別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「肝機能障害なし」が 64.7%（97/150 例）、「肝機能障害あり」が 66.7%（4/6 例）、切り替え群では「肝機能障害なし」が 73.5%（100/136 例）、「肝機能障害あり」が 77.8%（7/9 例）であった。

（2） TK-023-0302 試験

肝機能障害の有無別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-19 に示した。

肝機能障害の有無別による有害事象は、「肝機能障害あり」の被験者が 1 例のため、肝機能障害の有無別による有害事象の発現率の検討はできなかった。

2.7.4.5.1.6 腎機能障害

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期での腎機能障害の有無別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-9 に示した。

腎機能障害の有無別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「腎機能障害なし」が 76.9%（90/117 例）、「腎機能障害あり」が 76.8%（43/56 例）、ドネペジル塩酸塩群では「腎機能障害なし」が 68.8%（75/109 例）、「腎機能障害あり」が 63.2%（36/57 例）であった。

腎機能障害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） 非盲検期

二重盲検期での腎機能障害の有無別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-30 に示した。

腎機能障害の有無別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「腎機能障害なし」が 62.1%（64/103 例）、「腎機能障害あり」が 69.8%（37/53 例）、切り替え群では「腎機能障害なし」が 76.3%（74/97 例）、「腎機能障害あり」が 68.8%（33/48 例）であった。

両群とも、腎機能障害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） TK-023-0302 試験

腎機能障害の有無別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-20 に示した。

腎機能障害の有無別による有害事象の発現率は、「腎機能障害なし」が 89.6%（43/48 例）、「腎機能障害あり」87.5%（14/16 例）であり、腎機能障害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 外因性要因

外因性の要因について、ChEI 前治療の有無（未治療、既治療）別、併用薬の有無別の有害事象の発現率を評価した。

2.7.4.5.2.1 ChEI 前治療薬

（1） TK-023-0301 試験

1） 二重盲検期

二重盲検期での TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群の ChEI 前治療薬の有無別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-10 に示した。

ChEI 前治療の有無別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「前治療薬なし」が 84.1%（53/63 例）、「前治療薬あり」が 72.7%（80/110 例）、ドネペジル塩酸塩群では「前治療薬なし」が 67.8%（40/59 例）、「前治療薬あり」が 66.4%（71/107 例）であった。

ChEI 前治療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。

ChEI 前治療歴のある患者のうち、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別で層別した有害事象の発現状況を、それぞれ表 2.7.4.8-11、表 2.7.4.8-12 及び表 2.7.4.8-13 に示した。

ChEI 前治療（ドネペジル塩酸塩）の有無別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「ドネペジル塩酸塩なし」が 77.6%（76/98 例）、「ドネペジル塩酸塩あり」が 76.0%（57/75 例）、ドネペジル塩酸塩群では「ドネペジル塩酸塩なし」が 70.7%（70/99 例）、「ドネペジル塩酸塩あり」が 61.2%（41/67 例）であった。

ChEI 前治療（リバスチグミン）の有無別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「リバスチグミンなし」が 76.1%（121/159 例）、「リバスチグミンあり」が 85.7%（12/14 例）、ドネペジル塩酸塩群では「リバスチグミンなし」が 67.4%（97/144 例）、「リバスチグミンあり」が 63.6%（14/22 例）であった。

ChEI 前治療（ガランタミン臭化水素酸塩）の有無別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「ガランタミン臭化水素酸塩なし」が 80.3%（122/152 例）、「ガランタミン臭化水素酸塩あり」が 52.4%（11/21 例）、ドネペジル塩酸塩群では「ガランタミン臭化水素酸塩なし」が 64.2%（95/148 例）、「ガランタミン臭化水素酸塩あり」が 88.9%（16/18 例）であった。

2） 非盲検期

非盲検期での TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群の ChEI 前治療薬の有無別による有害事象の発現状況を、表 2.7.4.8-31 に示した。

ChEI 前治療の有無別による有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では「前治療薬なし」が 60.7%（34/56 例）、「前治療薬あり」が 67.0%（67/100 例）、切り替え群では「前治療薬なし」が 78.0%（39/50 例）、「前治療薬あり」が 71.6%（68/95 例）であった。

ChEI 前治療歴のある患者のうち、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別で層別した有害事象の発現状況を、それぞれ表 2.7.4.8-32、表 2.7.4.8-33 及び表 2.7.4.8-34 に示した。

2.7.4.5.2.2 併用薬及びメマンチン塩酸塩との併用

（1） 併用薬

TK-023-0302 試験で、併用薬の有無別による有害事象は、「併用薬なし」の被験者が認められなかったため、併用薬の有無別による有害事象の発現率の検討はできなかった。

（2） メマンチン塩酸塩との併用

TK-023-0302 試験のメマンチン塩酸塩併用の有無別の有害事象を表 2.7.4.8-21 に示した。

TK-023-0302 試験の併用薬（メマンチン）の有無別の有害事象は、「メマンチンなし」が 86.7%（26/30 例）、「メマンチンあり」が 91.2%（31/34 例）であり、併用薬（メマンチン）の有無別の有害事象の発現率に差はないと考えられた。

2.7.4.5.2.3 TK-023 の開始用量

軽度及び中等度 AD 患者を対象とした TK-023-0301 試験二重盲検期の前治療「ドネペジル塩酸塩なし」における TK-023 27.5 mg とドネペジル塩酸塩錠（3 mg 錠 2 週間投与後、5 mg 錠投与）を比較する目的で 0～4 週の有害事象の発現率を集計した（表 2.7.4.8-14 参照）。TK-023 27.5 mg 群では、0～2 週で 28.6%（28/98 例）、3～4 週で 22.4%（22/98 例）、0～4 週で 43.9%（43/98 例）であった。ドネペジル塩酸塩群（3 mg 錠→5 mg 錠）では、0～2 週で 18.2%（18/99 例）、3～4 週で 16.2%（16/99 例）、0～4 週で 32.3%（32/99 例）であった。投与開始から 4 週までの胃腸障害の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では、0～2 週で 3.1%（3/98 例）、3～4 週で 3.1%（3/98 例）、0～4 週で 5.1%（5/98 例）、ドネペジル塩酸塩群（3 mg 錠→5 mg 錠）では、0～2 週で 1.0%（1/99 例）、3～4 週で 2.0%（2/99 例）、0～4 週で 3.0%（3/99 例）であり、両群間で明らかな差はみられなかった。

なお、前治療「ドネペジル塩酸塩あり」を含む全体の発現時期別の有害事象をそれぞれ表 2.7.4.2.1-15 及び表 2.7.4.2.1-16 に示した。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）であった。ドネペジル塩酸塩群（3 mg 錠→5 mg 錠）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）であった。投与から 4 週までの胃腸障害の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 5.2%（9/173 例）、ドネペジル塩酸塩群で 1.8%（3/166 例）であり、両群で明らかな差はみられなかった。

2.7.4.5.2.4 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 を投与するデザインであり、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（2.7.4.2.1.4（2）1）b)参照）。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）の有害事象及び副作用の比較を表 2.7.4.8-35 に示した。切り替え後 4 週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。

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（2.7.4.2.1.52）、2.7.4.2.1.9（2）2）b)、2.7.4.2.1.9（3）2）b)参照）。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（2.7.4.2.1.51）b)参照）。

2.7.4.5.3 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のドネペジル塩酸塩と同様であることが *in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験により確認（2.7.2.3.3.2）されたため、薬物相互作用試験は実施しなかった。

TK-023 の薬物動態に影響を与える薬物代謝酵素は、ドネペジル塩酸塩の結果（経口製剤初回承認申請資料ヘ項 2）に基づき、主として CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝されると考えられる。そのため、TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験では、ドネペジル塩酸塩での併用注意薬を併用禁止並びに併用制限（用法・用量の変更をしない）とした。

2.7.4.5.4 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。

2.7.4.5.5 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 1 例に認められ、いずれの症例も過量投与による有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

経口製剤の非臨床試験において、ラットを用いた身体依存性試験で依存性は認められていない（経口製剤初回申請資料参照）。また、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。

2.7.4.5.7 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。

国内第 III 相試験で 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。

2.7.4.5.8 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 /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ため、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。

2.7.4.6 経口製剤における添付文書情報

2.7.4.6.1 副作用

経口製剤に発現する重大な副作用以外の副作用（その他の副作用）を以下に示す（経口製剤添付文書 11.2 その他の副作用参照）。なお、経口製剤の添付文書に記載されている副作用であって TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で発現していない副作用は、TK-023 27.5 mg 及び TK-023 55 mg の添付文書案のその他の副作用に、頻度不明として記載している。

発疹、そう痒感、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、流涎、嚥下障害、便失禁、興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、抑うつ、無感情、リビドー亢進、多弁、躁状態、錯乱、悪夢、徘徊、振戦、頭痛、めまい、昏迷、LDH、AST、ALT、γ-GTP、Al-P の上昇、動悸、血圧上昇、血圧低下、上室性期外収縮、心室性期外収縮、心房細動、BUN の上昇、尿失禁、頻尿、尿閉、白血球減少、ヘマトクリット値減少、貧血、CK、総コレステロール、トリグリセライド、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒、筋痛、体重減少、顔面紅潮、脱力感、胸痛、発汗、顔面浮腫、発熱、縮瞳

2.7.4.6.2 臨床使用に基づく情報

外国において、NINDS-AIREN 診断基準に合致した脳血管性認知症（本適応は国内未承認）と診断された患者を対象（アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外）に 6 箇月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験 3 試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩 5 mg 群 1.0%（2/198 例）、ドネペジル塩酸塩 10 mg 群 2.4%（5/206 例）及びプラセボ群 3.5%（7/199 例）であった。2 番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩 5 mg 群 1.9%（4/208 例）、ドネペジル塩酸塩 10 mg 群 1.4%（3/215 例）及びプラセボ群 0.5%（1/193 例）であった。3 番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩 5 mg 群 1.7%（11/648 例）及びプラセボ群 0%（0/326 例）であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3 試験を合わせた死亡率

はドネペジル塩酸塩（5 mg 及び 10 mg）群 1.7%、プラセボ群 1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった（経口製剤添付文書 15.1 参照）。

2.7.4.7 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。

2.7.4.8 付録

表目次

表 2.7.4.8-1 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）
表 2.7.4.8-2 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）
表 2.7.4.8-3 二重盲検期における男女別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）
表 2.7.4.8-4 二重盲検期における年齢別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）
表 2.7.4.8-5 二重盲検期における体重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）
表 2.7.4.8-6 二重盲検期における体重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）
表 2.7.4.8-7 二重盲検期における既往歴の有無別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）
表 2.7.4.8-8 二重盲検期における肝機能障害の有無別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）
表 2.7.4.8-9 二重盲検期における腎機能障害の有無別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）
表 2.7.4.8-10 二重盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.4.8-11 二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.4.8-12 二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（二重盲検期安全性解析対象集団）TK-023-0301 試験）
表 2.7.4.8-13 二重盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.4.8-14 ドネペジル塩酸塩前治療が無の被験者での漸増時期における有害事象（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.4.8-15 男女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）
表 2.7.4.8-16 年齢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）
表 2.7.4.8-17 体重別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（TK-023-0302）
表 2.7.4.8-18 既往歴の有無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）
表 2.7.4.8-19 肝機能障害の有無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）

表 2.7.4.8-20　腎機能障害の有無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）
表 2.7.4.8-21　メマンチン塩酸塩併用の有無別の有害事象（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）
表 2.7.4.8-22　二重盲検期での発現時期別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）
表 2.7.4.8-23　二重盲検期での発現時期別の貼付箇所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）
表 2.7.4.8-24　非盲検期における男女別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）
表 2.7.4.8-25　非盲検期における年齢別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）
表 2.7.4.8-26　非盲検期における体重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）
表 2.7.4.8-27　非盲検期における体重別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.4.8-28　非盲検期における既往歴の有無別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）
表 2.7.4.8-29　非盲検期における肝機能障害の有無別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）
表 2.7.4.8-30　非盲検期における腎機能障害の有無別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）
表 2.7.4.8-31　非盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.4.8-32　非盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩群）の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.4.8-33　非盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.4.8-34　非盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）
表 2.7.4.8-35　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）の有害事象及び副作用の比較（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）
表 2.7.4.8-36　貼付箇所の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（併合解析）
表 2.7.4.8-37　貼付箇所以外の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（併合解析）

表 2.7.4.8-1　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）

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 0 週～12 週まで n = 173 件数	 例数（%）	 13 週～24 週まで n = 165 件数	 例数（%）	 全体 n = 173 件数	 例数（%）
全体	198	109(63.0%)	116	67(40.6%)	316	128(74.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	58	44(25.4%)	35	25(15.2%)	93	55(31.8%)
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%)
胸部不快感	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
胸痛	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
倦怠感	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
発熱	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	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	25	24(13.9%)	12	12(7.3%)	38	36(20.8%)
接触皮膚炎	16	16(9.2%)	5	5(3.0%)	21	21(12.1%)
皮膚炎	2	2(1.2%)	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%)	2	1(0.6%)
皮膚乾燥	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
紅斑	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
間擦疹	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%)
皮脂欠乏症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
湿疹	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
汗疹	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
そう痒症	0	0(0.0%)	3	3(1.8%)	3	3(1.7%)
皮膚剥脱	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	2	1(0.6%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
感染症および寄生虫症	22	20(11.6%)	13	11(6.7%)	35	27(15.6%)
上咽頭炎	8	8(4.6%)	6	5(3.0%)	14	12(6.9%)
膀胱炎	3	2(1.2%)	2	2(1.2%)	5	3(1.7%)
胃腸炎	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
歯周炎	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
菌血症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
結膜炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
爪の皮膚糸状菌症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
膿痂疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
外耳炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
咽頭炎	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)	3	3(1.7%)
肺炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
憩室炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
毛包炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)

表 2.7.4.8-1　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		13 週～24 週まで		全体	
器官別大分類名	n = 173		n = 165		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	198	109(63.0%)	116	67(40.6%)	316	128(74.0%)
胃腸障害	14	12(6.9%)	6	5(3.0%)	21	17(9.8%)
下痢	5	5(2.9%)	1	1(0.6%)	6	6(3.5%)
悪心	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
嘔吐	2	2(1.2%)	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%)
齲歯	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
消化不良	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
歯の脱落	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
軟便	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
慢性胃炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
便秘	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)
胃ポリープ	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
胃食道逆流性疾患	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
心臓障害	12	9(5.2%)	3	3(1.8%)	15	12(6.9%)
心室性期外収縮	3	3(1.7%)	0	0(0.0%)	3	3(1.7%)
洞性徐脈	2	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	1(0.6%)
上室性期外収縮	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	3	3(1.7%)
心房細動	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
徐脈	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
結節性調律	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
洞性不整脈	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
頻脈	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
不整脈	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	11	11(6.4%)	8	8(4.8%)	19	18(10.4%)
挫傷	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	3	3(1.7%)
熱中症	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
動物咬傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
顔面骨骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
手骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
靭帯捻挫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
引っかき傷	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)
皮下血腫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
皮膚創傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
転倒	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	4	4(2.4%)	4	4(2.3%)
皮膚擦過傷	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
代謝および栄養障害	10	8(4.6%)	7	5(3.0%)	17	12(6.9%)
痛風	3	1(0.6%)	3	1(0.6%)	6	1(0.6%)
食欲減退	3	3(1.7%)	1	1(0.6%)	4	4(2.3%)
低カリウム血症	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	3	3(1.7%)
脂質異常症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
高脂血症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
高カリウム血症	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)

表 2.7.4.8-1　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		13 週～24 週まで		全体	
器官別大分類名	n = 173		n = 165		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	198	109(63.0%)	116	67(40.6%)	316	128(74.0%)
筋骨格系および結合組織障害	10	10(5.8%)	5	5(3.0%)	15	14(8.1%)
関節痛	3	3(1.7%)	0	0(0.0%)	3	3(1.7%)
背部痛	3	3(1.7%)	3	3(1.8%)	6	5(2.9%)
筋痙縮	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
変形性関節症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
四肢痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
変形性脊椎症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
筋肉痛	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
臨床検査	10	8(4.6%)	7	6(3.6%)	17	13(7.5%)
心電図 QT 延長	4	4(2.3%)	2	2(1.2%)	6	6(3.5%)
体重減少	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	3	3(1.7%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血圧低下	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
心電図 T 波逆転	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)
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%)	1	1(0.6%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
血中カリウム減少	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
血中尿素増加	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
精神障害	7	7(4.0%)	4	4(2.4%)	11	11(6.4%)
怒り	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
不眠症	2	2(1.2%)	3	3(1.8%)	5	5(2.9%)
激越	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
易刺激性	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
悪夢	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
うつ病	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
血管障害	6	6(3.5%)	1	1(0.6%)	7	7(4.0%)
高血圧	5	5(2.9%)	1	1(0.6%)	6	6(3.5%)
内出血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
神経系障害	3	3(1.7%)	5	5(3.0%)	8	8(4.6%)
浮動性めまい	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)
失神	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
血栓性脳梗塞	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
頭痛	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
傾眠	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
眼障害	3	3(1.7%)	2	2(1.2%)	5	5(2.9%)
白内障	2	2(1.2%)	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%)	1	1(0.6%)
ドライアイ	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
緑内障	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	3	3(1.7%)
喘息	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
アレルギー性鼻炎	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)

表 2.7.4.8-1　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		13 週～24 週まで		全体	
器官別大分類名	n = 173		n = 165		n = 173	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	198	109(63.0%)	116	67(40.6%)	316	128(74.0%)
肝胆道系障害	2	2(1.2%)	1	1(0.6%)	3	3(1.7%)
肝障害	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脱落胆石	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
肝嚢胞	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）	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)
脂肪腫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
食道癌	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
血液およびリンパ系障害	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
貧血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腎および尿路障害	1	1(0.6%)	3	3(1.8%)	4	4(2.3%)
血尿	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
尿路結石	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
頻尿	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
腎嚢胞	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)	2	2(1.2%)
耳鳴	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(0.6%)

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T26_01 を改変］

表 2.7.4.8-2　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）

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 n = 166		13 週～24 週まで [b] n = 152		全体 [b] n = 166	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	145	87(52.4%)	70	55(36.2%)	215	111(66.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	41	31(18.7%)	18	16(10.5%)	59	42(25.3%)
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%)
無力症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
冷感	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
倦怠感	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
末梢性浮腫	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%)
感染症および寄生虫症	16	15(9.0%)	9	8(5.3%)	25	22(13.3%)
上咽頭炎	4	4(2.4%)	2	2(1.3%)	6	6(3.6%)
鼻炎	3	3(1.8%)	2	1(0.7%)	5	3(1.8%)
歯肉炎	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
爪囲炎	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
胃腸炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
単純ヘルペス	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
インフルエンザ	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	2	2(1.2%)
外陰部炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
化膿	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
気管支炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
麦粒腫	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
足部白癬	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	12	11(6.6%)	5	5(3.3%)	17	16(9.6%)
挫傷	3	3(1.8%)	2	2(1.3%)	5	5(3.0%)
脊椎圧迫骨折	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
節足動物刺傷	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	2	2(1.2%)
転倒	1	1(0.6%)	1	1(0.7%)	2	2(1.2%)
硬膜下血腫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
骨盤骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
処置による疼痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
電撃熱傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
術後譫妄	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
熱中症	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
神経系障害	11	11(6.6%)	0	0(0.0%)	11	11(6.6%)
浮動性めまい	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.2%)
脳出血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脳梗塞	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
てんかん	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
頭部不快感	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
感覚鈍麻	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
坐骨神経痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
傾眠	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
下肢静止不能症候群	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
硬膜動静脈瘻	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)

表 2.7.4.8-2　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 [a]					
	0 週～12 週まで		13 週～24 週まで [b]		全体 [b]	
器官別大分類名	n = 166		n = 152		n = 166	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	145	87（52.4%）	70	55（36.2%）	215	111（66.9%）
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%）
皮膚および皮下組織障害	11	11（6.6%）	4	4（2.6%）	15	15（9.0%）
接触皮膚炎	7	7（4.2%）	2	2（1.3%）	9	9（5.4%）
皮膚嚢腫	1	1（0.6%）	1	1（0.7%）	2	2（1.2%）
湿疹	1	1（0.6%）	1	1（0.7%）	2	2（1.2%）
発疹	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
皮膚剥脱	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
精神障害	8	7（4.2%）	4	3（2.0%）	12	10（6.0%）
怒り	2	2（1.2%）	3	2（1.3%）	5	4（2.4%）
不眠症	2	2（1.2%）	1	1（0.7%）	3	3（1.8%）
不安障害	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
幻覚	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
落ち着きのなさ	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
筋骨格系および結合組織障害	7	7（4.2%）	6	6（3.9%）	13	12（7.2%）
背部痛	3	3（1.8%）	4	4（2.6%）	7	7（4.2%）
骨痛	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
変形性関節症	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
関節周囲炎	1	1（0.6%）	1	1（0.7%）	2	2（1.2%）
脊柱管狭窄症	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
筋痙縮	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	1	1（0.6%）
代謝および栄養障害	6	6（3.6%）	2	2（1.3%）	8	8（4.8%）
食欲減退	3	3（1.8%）	1	1（0.7%）	4	4（2.4%）
糖尿病	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	2	2（1.2%）
耐糖能障害	1	1（0.6%）	1	1（0.7%）	2	2（1.2%）
臨床検査	6	6（3.6%）	6	6（3.9%）	12	11（6.6%）
心電図 QT 延長	2	2（1.2%）	1	1（0.7%）	3	2（1.2%）
血中ビリルビン増加	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）
血中ナトリウム減少	1	1（0.6%）	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%）	1	1（0.6%）
体重減少	1	1（0.6%）	2	2（1.3%）	3	3（1.8%）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	1	1（0.6%）
血中カリウム減少	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	1	1（0.6%）
血小板数減少	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	1	1（0.6%）

表 2.7.4.8-2　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）

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 n = 166		 13 週～24 週まで [b] n = 152		 全体 [b] n = 166	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	145	87(52.4%)	70	55(36.2%)	215	111(66.9%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	1(0.6%)	0	0(0.0%)	3	1(0.6%)
肺の悪性新生物	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
脳新生物	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
腎細胞癌	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
心臓障害	3	3(1.8%)	3	3(2.0%)	6	6(3.6%)
急性心筋梗塞	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
右脚ブロック	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
上室性期外収縮	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
うっ血性心不全	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	2	2(1.2%)
腎および尿路障害	3	3(1.8%)	0	0(0.0%)	3	3(1.8%)
緊張性膀胱	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
ネフローゼ症候群	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
頻尿	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
眼障害	2	2(1.2%)	1	1(0.7%)	3	3(1.8%)
眼瞼炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
硝子体出血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
ドライアイ	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
耳および迷路障害	2	2(1.2%)	1	1(0.7%)	3	3(1.8%)
耳鳴	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
頭位性回転性めまい	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2(1.2%)	1	1(0.7%)	3	3(1.8%)
アレルギー性鼻炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
咽頭紅斑	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
誤嚥性肺炎	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
血管障害	1	1(0.6%)	4	4(2.6%)	5	5(3.0%)
起立性低血圧	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
大動脈瘤	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
高血圧	0	0(0.0%)	3	3(2.0%)	3	3(1.8%)
血液およびリンパ系障害	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
貧血	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
肝胆道系障害	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(0.6%)
胆管炎	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 統計解析結果 Ver.3.00 T26_03 を改変］

表 2.7.4.8-3　二重盲検期における男女別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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	男性		女性		男性		女性	
	n = 58		n = 115		n = 64		n = 102	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	138	45(77.6%)	203	88(76.5%)	98	49(76.6%)	117	62(60.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	48	27(46.6%)	68	41(35.7%)	30	21(32.8%)	29	21(20.6%)
適用部位紅斑	25	20(34.5%)	27	23(20.0%)	15	13(20.3%)	6	5(4.9%)
適用部位そう痒感	15	13(22.4%)	34	27(23.5%)	13	12(18.8%)	19	18(17.6%)
適用部位小水疱	4	3(5.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
適用部位変色	2	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位乾燥	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
無力症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
胸部不快感	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸痛	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
冷感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
倦怠感	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
末梢性浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
発熱	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位ざ瘡	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	13	10(17.2%)	22	17(14.8%)	12	10(15.6%)	13	12(11.8%)
上咽頭炎	4	3(5.2%)	10	9(7.8%)	1	1(1.6%)	5	5(4.9%)
菌血症	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
結膜炎	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
毛包炎	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
膿痂疹	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.0%)
外耳炎	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯周炎	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
咽頭炎	1	1(1.7%)	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)

表 2.7.4.8-3　二重盲検期における男女別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）（続き）

器官別大分類名	基本語名	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		男性		女性		男性		女性	
		n = 58		n = 115		n = 64		n = 102	
		件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
	膀胱炎	0	0(0.0%)	5	3(2.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	爪の皮膚糸状菌症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	憩室炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)
	単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	麦粒腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	爪囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.1%)	0	0(0.0%)
	肺炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	2(3.1%)	1	1(1.0%)
	足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	外陰部炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	化膿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害		12	10(17.2%)	28	27(23.5%)	5	5(7.8%)	10	10(9.8%)
	接触皮膚炎	3	3(5.2%)	20	19(16.5%)	2	2(3.1%)	7	7(6.9%)
	皮膚炎	2	2(3.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	全身性剥脱性皮膚炎	2	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚剥脱	2	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	皮膚乾燥	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	湿疹	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)
	蕁麻疹	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.1%)	0	0(0.0%)
	紅斑	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	間擦疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	汗疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	痒疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	そう痒症	0	0(0.0%)	3	3(2.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	発疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	皮脂欠乏症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-3　二重盲検期における男女別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）（続き）

器官別大分類名		TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		男性		女性		男性		女性	
		n = 58		n = 115		n = 64		n = 102	
	基本語名	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		10	5(8.6%)	7	7(6.1%)	3	3(4.7%)	5	5(4.9%)
	痛風	6	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	食欲減退	3	3(5.2%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	4	4(3.9%)
	高カリウム血症	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.1%)	0	0(0.0%)
	耐糖能障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.0%)
	低カリウム血症	0	0(0.0%)	3	3(2.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脂質異常症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	高脂血症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心臓障害		9	8(13.8%)	6	4(3.5%)	4	4(6.3%)	2	2(2.0%)
	洞性徐脈	2	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	心室性期外収縮	2	2(3.4%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)
	不整脈	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	徐脈	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	期外収縮	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	上室性期外収縮	1	1(1.7%)	2	2(1.7%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	頻脈	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	心房細動	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	右脚ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	うっ血性心不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	結節性調律	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	洞性不整脈	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-3　二重盲検期における男女別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）（続き）

器官別大分類名		TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		男性		女性		男性		女性	
		n = 58		n = 115		n = 64		n = 102	
	基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
胃腸障害		9	8(13.8%)	12	9(7.8%)	7	6(9.4%)	8	8(7.8%)
	下痢	3	3(5.2%)	3	3(2.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	便秘	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	齲歯	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.0%)
	胃ポリープ	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胃食道逆流性疾患	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)
	悪心	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	嘔吐	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	腹部不快感	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	腹痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	慢性胃炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	消化不良	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	痔核	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	鼠径ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	急性膵炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	口内炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	歯の脱落	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	大腸ポリープ	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胃障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	腹部ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	軟便	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	肛門失禁	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	肛門紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
傷害、中毒および処置合併症		8	8(13.8%)	11	10(8.7%)	8	8(12.5%)	9	8(7.8%)
	脊椎圧迫骨折	2	2(3.4%)	2	2(1.7%)	1	1(1.6%)	1	1(1.0%)
	顔面骨骨折	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	転倒	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.0%)
	手骨折	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	靱帯捻挫	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	引っかき傷	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚創傷	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-3　二重盲検期における男女別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）（続き）

器官別大分類名		TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		男性		女性		男性		女性	
		n = 58		n = 115		n = 64		n = 102	
	基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
	動物咬傷	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.0%)
	皮下血腫	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	挫傷	0	0(0.0%)	3	3(2.6%)	2	2(3.1%)	3	3(2.9%)
	骨盤骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	処置による疼痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	皮膚擦過傷	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	熱中症	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	電撃熱傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	術後譫妄	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
筋骨格系および結合組織障害		6	5(8.6%)	9	9(7.8%)	7	6(9.4%)	6	6(5.9%)
	関節痛	2	2(3.4%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	背部痛	2	1(1.7%)	4	4(3.5%)	4	4(6.3%)	3	3(2.9%)
	関節周囲炎	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.0%)
	変形性脊椎症	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	筋痙縮	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	筋肉痛	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	変形性関節症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	四肢痛	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
神経系障害		5	5(8.6%)	3	3(2.6%)	3	3(4.7%)	8	8(7.8%)
	血栓性脳梗塞	2	2(3.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	浮動性めまい	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)	1	1(1.6%)	1	1(1.0%)
	傾眠	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	失神	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脳出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	脳梗塞	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	てんかん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-3　二重盲検期における男女別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）（続き）

器官別大分類名	基本語名	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		男性		女性		男性		女性	
		n = 58		n = 115		n = 64		n = 102	
		件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
	頭部不快感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	頭痛	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	感覚鈍麻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	坐骨神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	下肢静止不能症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	硬膜動静脈瘻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
臨床検査		4	4(6.9%)	13	9(7.8%)	6	6(9.4%)	6	5(4.9%)
	心電図 QT 延長	2	2(3.4%)	4	4(3.5%)	1	1(1.6%)	2	1(1.0%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	血中ビリルビン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	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%)	1	1(1.0%)
	血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血中カリウム減少	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	血圧低下	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血中ナトリウム減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	血中尿素増加	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	心電図 T 波逆転	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血小板数減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	体重減少	0	0(0.0%)	3	3(2.6%)	3	3(4.7%)	0	0(0.0%)
精神障害		3	3(5.2%)	8	8(7.0%)	6	5(7.8%)	6	5(4.9%)
	怒り	2	2(3.4%)	0	0(0.0%)	4	3(4.7%)	1	1(1.0%)
	易刺激性	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	激越	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	うつ病	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	幻覚	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	不眠症	0	0(0.0%)	5	5(4.3%)	1	1(1.6%)	2	2(2.0%)
	悪夢	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	不安障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.0%)

表 2.7.4.8-3　二重盲検期における男女別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）（続き）

器官別大分類名	基本語名	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		男性		女性		男性		女性	
		n = 58		n = 115		n = 64		n = 102	
		件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
眼障害		2	2(3.4%)	3	3(2.6%)	1	1(1.6%)	2	2(2.0%)
	白内障	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	ドライアイ	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	アレルギー性結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	緑内障	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	硝子体出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
血管障害		2	2(3.4%)	5	5(4.3%)	1	1(1.6%)	4	4(3.9%)
	高血圧	1	1(1.7%)	5	5(4.3%)	0	0(0.0%)	3	3(2.9%)
	内出血	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	大動脈瘤	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	起立性低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
肝胆道系障害		2	2(3.4%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	肝嚢胞	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	肝障害	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胆管炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
	脱落胆石	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害		2	2(3.4%)	2	2(1.7%)	3	3(4.7%)	0	0(0.0%)
	血尿	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	腎嚢胞	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	尿路結石	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	ネフローゼ症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
	頻尿	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-3　二重盲検期における男女別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）（続き）

器官別大分類名	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	男性		女性		男性		女性	
	n = 58		n = 115		n = 64		n = 102	
基本語名	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(1.7%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	3	1(1.0%)
食道癌	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂肪腫	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肺の悪性新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
脳新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
腎細胞癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
耳および迷路障害	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)	1	1(1.6%)	2	2(2.0%)
耳鳴	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1(1.7%)	2	2(1.7%)	1	1(1.6%)	2	2(2.0%)
アレルギー性鼻炎	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
喘息	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	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(1.0%)
咽頭紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
貧血	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)

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 統計解析結果 Ver.3.00 T25_01 を改変］

表 2.7.4.8-4　二重盲検期における年齢別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）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 25		n = 145		n = 5		n = 29		n = 132	
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	19	3(100.0%)	39	16(64.0%)	283	114(78.6%)	8	4(80.0%)	28	17(58.6%)	179	90(68.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	2(66.7%)	14	10(40.0%)	91	56(38.6%)	2	2(40.0%)	11	10(34.5%)	46	30(22.7%)
適用部位紅斑	6	2(66.7%)	8	8(32.0%)	38	33(22.8%)	1	1(20.0%)	3	3(10.3%)	17	14(10.6%)
適用部位そう痒感	3	1(33.3%)	5	4(16.0%)	41	35(24.1%)	1	1(20.0%)	8	8(27.6%)	23	21(15.9%)
適用部位丘疹	1	1(33.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位ざ瘡	1	1(33.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
無力症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
胸部不快感	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
冷感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
倦怠感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
末梢性浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
発熱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
適用部位乾燥	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	7	2(66.7%)	1	1(4.0%)	9	9(6.2%)	0	0(0.0%)	2	2(6.9%)	6	6(4.5%)
痛風	6	1(33.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
高脂血症	1	1(33.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	1	1(0.8%)
耐糖能障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)
高カリウム血症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
低カリウム血症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂質異常症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
食欲減退	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	3	3(2.3%)

表 2.7.4.8-4　二重盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 25		n = 145		n = 5		n = 29		n = 132	
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（%）
筋骨格系および結合組織障害	1	1(33.3%)	3	2(8.0%)	11	11(7.6%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	12	11(8.3%)
関節痛	1	1(33.3%)	1	1(4.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
背部痛	0	0(0.0%)	2	1(4.0%)	4	4(2.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	7	7(5.3%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
筋肉痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
四肢痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)
変形性脊椎症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
感染症および寄生虫症	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	34	26(17.9%)	1	1(20.0%)	3	3(10.3%)	21	18(13.6%)
菌血症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
膀胱炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
憩室炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
麦粒腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	1	1(0.8%)
上咽頭炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	14	12(8.3%)	1	1(20.0%)	1	1(3.4%)	4	4(3.0%)
外耳炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	1	1(0.8%)
歯周炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
咽頭炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-4　二重盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 25		n = 145		n = 5		n = 29		n = 132	
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（%）
肺炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	3(2.3%)
足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
外陰部炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
化膿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	1(0.8%)
脂肪腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
食道癌	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肺の悪性新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
脳新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
腎細胞癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
血液およびリンパ系障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
貧血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
精神障害	0	0(0.0%)	2	2(8.0%)	9	9(6.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	12	10(7.6%)
激越	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
怒り	0	0(0.0%)	2	2(8.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	4(3.0%)
うつ病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
幻覚	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
不眠症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	5(3.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)
易刺激性	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
悪夢	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
不安障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)
神経系障害	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	7	7(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	11	11(8.3%)
脳出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
浮動性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)
てんかん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
頭部不快感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)

表 2.7.4.8-4　二重盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 25		n = 145		n = 5		n = 29		n = 132	
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（%）
頭痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感覚鈍麻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
傾眠	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
失神	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
下肢静止不能症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
血栓性脳梗塞	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
硬膜動静脈瘻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
眼障害	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	4	4(2.8%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	2	2(1.5%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
白内障	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	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%)	1	1(4.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
緑内障	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
硝子体出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	2	2(1.5%)
耳鳴	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
心臓障害	0	0(0.0%)	3	2(8.0%)	12	10(6.9%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	5	5(3.8%)
急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心房細動	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
徐脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
右脚ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
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(3.4%)	0	0(0.0%)
期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
結節性調律	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性徐脈	0	0(0.0%)	2	1(4.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-4　二重盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 25		n = 145		n = 5		n = 29		n = 132	
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（%）
上室性期外収縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
頻脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)
血管障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	7	7(4.8%)	1	1(20.0%)	0	0(0.0%)	4	4(3.0%)
大動脈瘤	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(20.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
高血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	6	6(4.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)
起立性低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
内出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	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%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)
喘息	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	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%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
アレルギー性鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
咽頭紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
胃腸障害	0	0(0.0%)	3	2(8.0%)	18	15(10.3%)	1	1(20.0%)	1	1(3.4%)	13	12(9.1%)
腹痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
慢性胃炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
便秘	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
齲歯	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	1	1(0.8%)
下痢	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	6	6(4.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
消化不良	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃ポリープ	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃食道逆流性疾患	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)
痔核	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
鼠径ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
悪心	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
急性膵炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
口内炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
歯の脱落	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嘔吐	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-4　二重盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 25		n = 145		n = 5		n = 29		n = 132	
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（%）
胃障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(20.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹部ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
軟便	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肛門失禁	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
肛門紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
肝胆道系障害	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
胆管炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
肝嚢胞	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脱落胆石	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	0	0(0.0%)	3	3(12.0%)	37	34(23.4%)	1	1(20.0%)	2	2(6.9%)	12	12(9.1%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	1	1(0.8%)
皮膚炎	0	0(0.0%)	2	2(8.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
接触皮膚炎	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	22	21(14.5%)	1	1(20.0%)	1	1(3.4%)	7	7(5.3%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚乾燥	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)
紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
間擦疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
汗疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
痒疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
そう痒症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
皮膚剥脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-4　二重盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 25		n = 145		n = 5		n = 29		n = 132	
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（%）
腎および尿路障害	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)
尿路結石	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
ネフローゼ症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
腎嚢胞	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査	0	0(0.0%)	3	3(12.0%)	14	10(6.9%)	2	1(20.0%)	2	2(6.9%)	8	8(6.1%)
血中ビリルビン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
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%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中カリウム減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
血圧低下	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中ナトリウム減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
血中尿素増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心電図 QT 延長	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	5	5(3.4%)	2	1(20.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
心電図 T 波逆転	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
血小板数減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
体重減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	2	2(1.5%)

表 2.7.4.8-4　二重盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 25		n = 145		n = 5		n = 29		n = 132	
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	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	18	17(11.7%)	0	0(0.0%)	3	3(10.3%)	14	13(9.8%)
動物咬傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)
顔面骨骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)
手骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
引っかき傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)
皮下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
挫傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	4	4(3.0%)
骨盤骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
処置による疼痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
熱中症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	1	1(3.4%)	0	0(0.0%)
電撃熱傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
皮膚創傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
術後譫妄	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)

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 T25_03 を改変］

表 2.7.4.8-5　二重盲検期における体重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							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 12		n = 72		n = 59		n = 30	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	26	11（91.7%）	110	52（72.2%）	124	46（78.0%）	81	24（80.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	10	7（58.3%）	38	27（37.5%）	44	23（39.0%）	24	11（36.7%）
適用部位紅斑	6	5（41.7%）	16	15（20.8%）	15	13（22.0%）	15	10（33.3%）
適用部位そう痒感	4	4（33.3%）	17	14（19.4%）	21	17（28.8%）	7	5（16.7%）
胸部不快感	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
胸痛	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
倦怠感	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
発熱	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
適用部位小水疱	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	2	1（1.7%）	1	1（3.3%）
適用部位乾燥	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
適用部位丘疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	1	1（3.3%）
適用部位湿疹	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
適用部位変色	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	1（1.7%）	0	0（0.0%）
適用部位ざ瘡	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
皮膚および皮下組織障害	4	4（33.3%）	10	10（13.9%）	19	16（27.1%）	7	7（23.3%）
接触皮膚炎	2	2（16.7%）	7	7（9.7%）	10	9（15.3%）	4	4（13.3%）
そう痒症	1	1（8.3%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	1	1（3.3%）
皮脂欠乏症	1	1（8.3%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
皮膚炎	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	1	1（3.3%）
全身性剥脱性皮膚炎	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	1（1.7%）	0	0（0.0%）
皮膚乾燥	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
湿疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.3%）
紅斑	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
間擦疹	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
汗疹	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
痒疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
皮膚剥脱	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	1（1.7%）	0	0（0.0%）
蕁麻疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）

表 2.7.4.8-5　二重盲検期における体重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							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 12		n = 72		n = 59		n = 30	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
胃腸障害	3	2(16.7%)	3	2(2.8%)	9	7(11.9%)	6	6(20.0%)
下痢	1	1(8.3%)	2	2(2.8%)	1	1(1.7%)	2	2(6.7%)
歯の脱落	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嘔吐	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
腹部不快感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
慢性胃炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
便秘	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.4%)	0	0(0.0%)
齲歯	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
消化不良	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
胃食道逆流性疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
悪心	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(6.7%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
軟便	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	2	1(8.3%)	14	12(16.7%)	10	8(13.6%)	9	6(20.0%)
上咽頭炎	2	1(8.3%)	5	5(6.9%)	4	4(6.8%)	3	2(6.7%)
菌血症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
膀胱炎	0	0(0.0%)	2	2(2.8%)	0	0(0.0%)	3	1(3.3%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
憩室炎	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
胃腸炎	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
外耳炎	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯周炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	1	1(3.3%)
咽頭炎	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	2	2(3.4%)	0	0(0.0%)
肺炎	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-5　二重盲検期における体重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）

器官別大分類名	TK-023 27.5 mg 群							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
	n = 12		n = 72		n = 59		n = 30	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
腎および尿路障害	2	2(16.7%)	1	1(1.4%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
尿路結石	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頻尿	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血尿	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎嚢胞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	2	2(16.7%)	6	5(6.9%)	7	7(11.9%)	4	4(13.3%)
脊椎圧迫骨折	1	1(8.3%)	1	1(1.4%)	1	1(1.7%)	1	1(3.3%)
皮膚擦過傷	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
動物咬傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
顔面骨骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
転倒	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
手骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
引っかき傷	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
皮下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
挫傷	0	0(0.0%)	3	3(4.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
熱中症	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
皮膚創傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
心臓障害	1	1(8.3%)	8	5(6.9%)	1	1(1.7%)	5	5(16.7%)
上室性期外収縮	1	1(8.3%)	2	2(2.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
不整脈	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	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(3.3%)
徐脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
期外収縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
結節性調律	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
洞性不整脈	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性徐脈	0	0(0.0%)	2	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頻脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	2	2(2.8%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)

表 2.7.4.8-5　二重盲検期における体重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）

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
	n = 12		n = 72		n = 59		n = 30	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
血管障害	1	1(8.3%)	2	2(2.8%)	3	3(5.1%)	1	1(3.3%)
高血圧	1	1(8.3%)	2	2(2.8%)	3	3(5.1%)	0	0(0.0%)
内出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1	1(8.3%)	5	5(6.9%)	3	3(5.1%)	6	5(16.7%)
四肢痛	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
関節痛	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	1	1(1.7%)	1	1(3.3%)
背部痛	0	0(0.0%)	2	2(2.8%)	2	2(3.4%)	2	1(3.3%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋肉痛	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
変形性脊椎症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
脂肪腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
食道癌	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
貧血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	0	0(0.0%)	7	7(9.7%)	1	1(1.7%)	9	4(13.3%)
痛風	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	6	1(3.3%)
高カリウム血症	0	0(0.0%)	2	2(2.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
低カリウム血症	0	0(0.0%)	2	2(2.8%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
脂質異常症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
食欲減退	0	0(0.0%)	2	2(2.8%)	1	1(1.7%)	1	1(3.3%)
高脂血症	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-5　二重盲検期における体重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）

器官別大分類名	TK-023 27.5 mg 群							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
	n = 12		n = 72		n = 59		n = 30	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
精神障害	0	0（0.0%）	3	3（4.2%）	6	6（10.2%）	2	2（6.7%）
激越	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
怒り	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	1	1（3.3%）
うつ病	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
不眠症	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	3	3（5.1%）	1	1（3.3%）
易刺激性	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
悪夢	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
神経系障害	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	4	4（6.8%）	3	3（10.0%）
脳梗塞	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
浮動性めまい	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	1	1（3.3%）
頭痛	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
傾眠	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
失神	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.3%）
血栓性脳梗塞	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	1	1（3.3%）
眼障害	0	0（0.0%）	3	3（4.2%）	2	2（3.4%）	0	0（0.0%）
白内障	0	0（0.0%）	2	2（2.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
アレルギー性結膜炎	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
ドライアイ	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
緑内障	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
耳および迷路障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（3.4%）	0	0（0.0%）
耳鳴	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
回転性めまい	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	3	3（5.1%）	0	0（0.0%）
喘息	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
アレルギー性鼻炎	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（3.4%）	0	0（0.0%）
肝胆道系障害	0	0（0.0%）	2	2（2.8%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
肝嚢胞	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
肝障害	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
脱落胆石	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）

表 2.7.4.8-5　二重盲検期における体重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							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 12		n = 72		n = 59		n = 30	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
臨床検査	0	0（0.0%）	6	6（8.3%）	6	5（8.5%）	5	2（6.7%）
血中クレアチニン増加	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.3%）
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
血中カリウム減少	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
血圧低下	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.3%）
血中尿素増加	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.3%）
心電図 QT 延長	0	0（0.0%）	2	2（2.8%）	3	3（5.1%）	1	1（3.3%）
心電図 T 波逆転	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
体重減少	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	1	1（1.7%）	1	1（3.3%）

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T25_05_01 を引用］

表 2.7.4.8-6　二重盲検期における体重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 [a]							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 12		n = 52		n = 53		n = 49	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	13	7(58.3%)	60	32(61.5%)	72	38(71.7%)	70	34(69.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	2(16.7%)	9	7(13.5%)	22	17(32.1%)	24	16(32.7%)
適用部位紅斑	2	1(8.3%)	1	1(1.9%)	7	7(13.2%)	11	9(18.4%)
適用部位そう痒感	2	2(16.7%)	7	6(11.5%)	12	12(22.6%)	11	10(20.4%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
無力症	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
冷感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
倦怠感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
末梢性浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	3	3(25.0%)	6	6(11.5%)	7	6(11.3%)	9	7(14.3%)
歯肉炎	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
上咽頭炎	1	1(8.3%)	2	2(3.8%)	2	2(3.8%)	1	1(2.0%)
気管支炎	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
胃腸炎	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
麦粒腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.1%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.8%)	3	1(2.0%)
足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
外陰部炎	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
化膿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
臨床検査	2	2(16.7%)	1	1(1.9%)	7	6(11.3%)	2	2(4.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中カリウム減少	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中ビリルビン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
血中ナトリウム減少	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-6　二重盲検期における体重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 [a]							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 12		n = 52		n = 53		n = 49	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
心電図 QT 延長	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	2(3.8%)	0	0(0.0%)
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%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
血小板数減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
体重減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.8%)	1	1(2.0%)
眼障害	1	1(8.3%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
ドライアイ	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
硝子体出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
血管障害	1	1(8.3%)	1	1(1.9%)	2	2(3.8%)	1	1(2.0%)
高血圧	1	1(8.3%)	1	1(1.9%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
大動脈瘤	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
起立性低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	1	1(8.3%)	4	4(7.7%)	4	4(7.5%)	6	5(10.2%)
嘔吐	1	1(8.3%)	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%)	1	1(2.0%)
便秘	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
齲歯	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
胃食道逆流性疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.8%)	0	0(0.0%)
痔核	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
鼠径ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
急性膵炎	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口内炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
胃障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
腹部ヘルニア	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肛門失禁	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
肛門紅斑	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	1	1(8.3%)	4	4(7.7%)	5	5(9.4%)	5	5(10.2%)
接触皮膚炎	1	1(8.3%)	3	3(5.8%)	2	2(3.8%)	3	3(6.1%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(2.0%)

表 2.7.4.8-6　二重盲検期における体重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 [a]							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 12		n = 52		n = 53		n = 49	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
湿疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	1	1（2.0%）
発疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）
皮膚剥脱	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	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%）	3	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
肺の悪性新生物	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
脳新生物	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
腎細胞癌	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
血液およびリンパ系障害	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
貧血	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%）	3	3（5.8%）	4	4（7.5%）	1	1（2.0%）
糖尿病	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	1	1（2.0%）
耐糖能障害	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）
食欲減退	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	3	3（5.7%）	0	0（0.0%）
精神障害	0	0（0.0%）	5	4（7.7%）	1	1（1.9%）	6	5（10.2%）
怒り	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	4	3（6.1%）
幻覚	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
不眠症	0	0（0.0%）	2	2（3.8%）	0	0（0.0%）	1	1（2.0%）
落ち着きのなさ	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
不安障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	1	1（2.0%）
神経系障害	0	0（0.0%）	5	5（9.6%）	2	2（3.8%）	4	4（8.2%）
脳出血	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
脳梗塞	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
浮動性めまい	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	1	1（2.0%）
てんかん	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.0%）
頭部不快感	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
感覚鈍麻	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.0%）
坐骨神経痛	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）
傾眠	0	0（0.0%）	1	1（1.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）

表 2.7.4.8-6　二重盲検期における体重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 [a]							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 12		n = 52		n = 53		n = 49	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
下肢静止不能症候群	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
硬膜動静脈瘻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	2	2(4.1%)
耳鳴	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	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(2.0%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
心臓障害	0	0(0.0%)	2	2(3.8%)	3	3(5.7%)	1	1(2.0%)
急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
右脚ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
うっ血性心不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0(0.0%)	3	3(5.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
誤嚥性肺炎	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
アレルギー性鼻炎	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
咽頭紅斑	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胆管炎	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0(0.0%)	6	5(9.6%)	3	3(5.7%)	4	4(8.2%)
背部痛	0	0(0.0%)	2	2(3.8%)	1	1(1.9%)	4	4(8.2%)
骨痛	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%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
脊柱管狭窄症	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%)	2	2(3.8%)	1	1(2.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
ネフローゼ症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-6　二重盲検期における体重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 [a]							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 12		n = 52		n = 53		n = 49	
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	0	0(0.0%)	4	4(7.7%)	10	10(18.9%)	3	2(4.1%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.8%)	0	0(0.0%)
転倒	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
挫傷	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	4	4(7.5%)	0	0(0.0%)
骨盤骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
処置による疼痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
熱中症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)
電撃熱傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)
術後譫妄	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)

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 統計解析結果 Ver.3.00 T25_05_02 を改変］

表 2.7.4.8-7　二重盲検期における既往歴の有無別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）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 122		n = 51		n = 120		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	249	97（79.5%）	92	36（70.6%）	142	80（66.7%）	73	31（67.4%）
一般・全身障害および投与部位の状態	92	51(41.8%)	24	17(33.3%)	42	29(24.2%)	17	13(28.3%)
適用部位そう痒感	41	32(26.2%)	8	8(15.7%)	21	21(17.5%)	11	9(19.6%)
適用部位紅斑	40	31(25.4%)	12	12(23.5%)	17	15(12.5%)	4	3(6.5%)
適用部位小水疱	3	2(1.6%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
適用部位丘疹	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	2	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
倦怠感	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
発熱	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位乾燥	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位ざ瘡	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
無力症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
胸部不快感	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸痛	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
冷感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
末梢性浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	31	23(18.9%)	4	4(7.8%)	17	14(11.7%)	8	8(17.4%)
上咽頭炎	12	10(8.2%)	2	2(3.9%)	5	5(4.2%)	1	1(2.2%)
膀胱炎	4	2(1.6%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
咽頭炎	3	3(2.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
歯周炎	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
菌血症	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
結膜炎	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
憩室炎	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
毛包炎	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
膿痂疹	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-7　二重盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 122		n = 51		n = 120		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
外耳炎	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(2.2%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
麦粒腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(2.2%)
肺炎	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	3(2.5%)	0	0(0.0%)
足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
外陰部炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
化膿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
皮膚および皮下組織障害	31	30(24.6%)	9	7(13.7%)	11	11(9.2%)	4	4(8.7%)
接触皮膚炎	17	17(13.9%)	6	5(9.8%)	9	9(7.5%)	0	0(0.0%)
そう痒症	3	3(2.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
全身性剥脱性皮膚炎	2	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚炎	1	1(0.8%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚乾燥	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(2.2%)
紅斑	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
間擦疹	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
汗疹	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
痒疹	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏症	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(2.2%)
発疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
皮膚剥脱	0	0(0.0%)	2	1(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)

表 2.7.4.8-7　二重盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 122		n = 51		n = 120		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
胃腸障害	14	12(9.8%)	7	5(9.8%)	8	8(6.7%)	7	6(13.0%)
下痢	5	5(4.1%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
悪心	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嘔吐	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
腹部不快感	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
慢性胃炎	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(2.2%)
歯の脱落	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
軟便	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
便秘	0	0(0.0%)	2	2(3.9%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
消化不良	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃ポリープ	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃食道逆流性疾患	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)
痔核	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
鼠径ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
急性膵炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
口内炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
腹部ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
肛門失禁	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
肛門紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	14	13(10.7%)	5	5(9.8%)	12	12(10.0%)	5	4(8.7%)
脊椎圧迫骨折	3	3(2.5%)	1	1(2.0%)	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)
挫傷	3	3(2.5%)	0	0(0.0%)	3	3(2.5%)	2	2(4.3%)
熱中症	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
顔面骨骨折	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)
手骨折	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
靭帯捻挫	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-7　二重盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 122		n = 51		n = 120		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
引っかき傷	1	1(0.8%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
動物咬傷	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)
皮下血腫	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
骨盤骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
処置による疼痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
電撃熱傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
皮膚創傷	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
術後譫妄	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
代謝および栄養障害	13	8(6.6%)	4	4(7.8%)	5	5(4.2%)	3	3(6.5%)
痛風	6	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
食欲減退	3	3(2.5%)	1	1(2.0%)	2	2(1.7%)	2	2(4.3%)
高カリウム血症	1	1(0.8%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
低カリウム血症	1	1(0.8%)	2	2(3.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂質異常症	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
高脂血症	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(2.2%)
耐糖能障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)
心臓障害	12	9(7.4%)	3	3(5.9%)	4	4(3.3%)	2	2(4.3%)
上室性期外収縮	3	3(2.5%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
洞性徐脈	2	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	2	2(1.6%)	1	1(2.0%)	1	1(0.8%)	1	1(2.2%)
不整脈	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
徐脈	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
期外収縮	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性不整脈	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頻脈	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
心房細動	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-7　二重盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 122		n = 51		n = 120		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
右脚ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
うっ血性心不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
結節性調律	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	10	9(7.4%)	5	5(9.8%)	9	9(7.5%)	4	3(6.5%)
背部痛	3	2(1.6%)	3	3(5.9%)	5	5(4.2%)	2	2(4.3%)
関節痛	2	2(1.6%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
筋肉痛	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
四肢痛	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
変形性脊椎症	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	1	1(0.8%)	1	1(2.2%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
臨床検査	9	8(6.6%)	8	5(9.8%)	5	4(3.3%)	7	7(15.2%)
心電図 QT 延長	5	5(4.1%)	1	1(2.0%)	2	1(0.8%)	1	1(2.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中カリウム減少	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
心電図 T 波逆転	1	1(0.8%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体重減少	1	1(0.8%)	2	2(3.9%)	1	1(0.8%)	2	2(4.3%)
血中ビリルビン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血圧低下	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中ナトリウム減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
血中尿素増加	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
血小板数減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)

表 2.7.4.8-7　二重盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 122		n = 51		n = 120		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
精神障害	6	6(4.9%)	5	5(9.8%)	9	7(5.8%)	3	3(6.5%)
不眠症	2	2(1.6%)	3	3(5.9%)	2	2(1.7%)	1	1(2.2%)
怒り	1	1(0.8%)	1	1(2.0%)	4	3(2.5%)	1	1(2.2%)
うつ病	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
易刺激性	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
悪夢	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
激越	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
幻覚	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
不安障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(2.2%)
眼障害	4	4(3.3%)	1	1(2.0%)	1	1(0.8%)	2	2(4.3%)
白内障	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
アレルギー性結膜炎	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緑内障	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
硝子体出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
血管障害	4	4(3.3%)	3	3(5.9%)	5	5(4.2%)	0	0(0.0%)
高血圧	3	3(2.5%)	3	3(5.9%)	3	3(2.5%)	0	0(0.0%)
内出血	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大動脈瘤	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
起立性低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	3	3(2.5%)	1	1(2.0%)	2	2(1.7%)	1	1(2.2%)
尿路結石	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血尿	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頻尿	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
ネフローゼ症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
腎嚢胞	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-7　二重盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 122		n = 51		n = 120		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
神経系障害	2	2(1.6%)	6	6(11.8%)	7	7(5.8%)	4	4(8.7%)
浮動性めまい	1	1(0.8%)	1	1(2.0%)	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)
失神	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
てんかん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
頭部不快感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
頭痛	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感覚鈍麻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
傾眠	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
下肢静止不能症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
血栓性脳梗塞	0	0(0.0%)	2	2(3.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
硬膜動静脈瘻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1(0.8%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	3	1(2.2%)
食道癌	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂肪腫	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肺の悪性新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
脳新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
腎細胞癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
血液およびリンパ系障害	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
貧血	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1(0.8%)	2	2(3.9%)	1	1(0.8%)	2	2(4.3%)
喘息	1	1(0.8%)	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%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
アレルギー性鼻炎	0	0(0.0%)	2	2(3.9%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
咽頭紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)

表 2.7.4.8-7　二重盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 122		n = 51		n = 120		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
肝胆道系障害	1	1(0.8%)	2	2(3.9%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
脱落胆石	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胆管炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
肝嚢胞	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝障害	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	2	2(3.9%)	2	2(1.7%)	1	1(2.2%)
耳鳴	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	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 統計解析結果 Ver.3.00 T25_07 を改変］

表 2.7.4.8-8　二重盲検期における肝機能障害の有無別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）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 166		n = 7		n = 156		n = 10	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	324	128(77.1%)	17	5(71.4%)	199	103(66.0%)	16	8(80.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	110	64(38.6%)	6	4(57.1%)	56	39(25.0%)	3	3(30.0%)
適用部位紅斑	49	40(24.1%)	3	3(42.9%)	20	17(10.9%)	1	1(10.0%)
適用部位そう痒感	47	38(22.9%)	2	2(28.6%)	30	28(17.9%)	2	2(20.0%)
適用部位小水疱	3	2(1.2%)	1	1(14.3%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	2	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸部不快感	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
倦怠感	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
発熱	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位乾燥	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位ざ瘡	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
無力症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
冷感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
末梢性浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	39	36(21.7%)	1	1(14.3%)	14	14(9.0%)	1	1(10.0%)
接触皮膚炎	22	21(12.7%)	1	1(14.3%)	9	9(5.8%)	0	0(0.0%)
そう痒症	3	3(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚炎	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
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%)
皮膚剥脱	2	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
皮膚乾燥	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(10.0%)
紅斑	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
間擦疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
汗疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
痒疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-8　二重盲検期における肝機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 166		n = 7		n = 156		n = 10	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
皮脂欠乏症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
発疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	35	27(16.3%)	0	0(0.0%)	22	20(12.8%)	3	2(20.0%)
上咽頭炎	14	12(7.2%)	0	0(0.0%)	4	4(2.6%)	2	2(20.0%)
膀胱炎	5	3(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
咽頭炎	3	3(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
歯周炎	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
菌血症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
結膜炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
憩室炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
毛包炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
膿痂疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
外耳炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肺炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(10.0%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
麦粒腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	3(1.9%)	0	0(0.0%)
足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
外陰部炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
化膿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-8　二重盲検期における肝機能障害の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 166		n = 7		n = 156		n = 10	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
胃腸障害	21	17(10.2%)	0	0(0.0%)	15	14(9.0%)	0	0(0.0%)
下痢	6	6(3.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
便秘	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
悪心	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嘔吐	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
腹部不快感	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
慢性胃炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
消化不良	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃ポリープ	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃食道逆流性疾患	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
歯の脱落	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
軟便	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
痔核	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
鼠径ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
急性膵炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
口内炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
胃障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
腹部ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
肛門失禁	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
肛門紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	18	17(10.2%)	1	1(14.3%)	15	14(9.0%)	2	2(20.0%)
脊椎圧迫骨折	4	4(2.4%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
挫傷	3	3(1.8%)	0	0(0.0%)	4	4(2.6%)	1	1(10.0%)
熱中症	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
動物咬傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
顔面骨骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(10.0%)
手骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-8　二重盲検期における肝機能障害の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 166		n = 7		n = 156		n = 10	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
靭帯捻挫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
引っかき傷	1	1(0.6%)	1	1(14.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮下血腫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚創傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
骨盤骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
処置による疼痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
電撃熱傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
術後譫妄	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	15	10(6.0%)	2	2(28.6%)	7	7(4.5%)	1	1(10.0%)
痛風	6	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
食欲減退	4	4(2.4%)	0	0(0.0%)	3	3(1.9%)	1	1(10.0%)
高カリウム血症	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
低カリウム血症	1	1(0.6%)	2	2(28.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂質異常症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
高脂血症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
耐糖能障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	15	14(8.4%)	0	0(0.0%)	12	11(7.1%)	1	1(10.0%)
背部痛	6	5(3.0%)	0	0(0.0%)	6	6(3.8%)	1	1(10.0%)
関節痛	3	3(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
筋肉痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
四肢痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
関節周囲炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
変形性脊椎症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-8　二重盲検期における肝機能障害の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 166		n = 7		n = 156		n = 10	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
心臓障害	13	10（6.0%）	2	2（28.6%）	6	6（3.8%）	0	0（0.0%）
上室性期外収縮	3	3（1.8%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
洞性徐脈	2	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
心室性期外収縮	2	2（1.2%）	1	1（14.3%）	2	2（1.3%）	0	0（0.0%）
不整脈	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
徐脈	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
期外収縮	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
結節性調律	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
洞性不整脈	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
頻脈	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
急性心筋梗塞	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
心房細動	0	0（0.0%）	1	1（14.3%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
右脚ブロック	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
うっ血性心不全	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
臨床検査	13	12（7.2%）	4	1（14.3%）	10	9（5.8%）	2	2（20.0%）
心電図 QT 延長	6	6（3.6%）	0	0（0.0%）	3	2（1.3%）	0	0（0.0%）
心電図 T 波逆転	2	2（1.2%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
体重減少	2	2（1.2%）	1	1（14.3%）	3	3（1.9%）	0	0（0.0%）
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%）
血中カリウム減少	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
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%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
血中ビリルビン増加	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（10.0%）
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%）	1	1（10.0%）
血中クレアチニン増加	0	0（0.0%）	1	1（14.3%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
血圧低下	0	0（0.0%）	1	1（14.3%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
血中ナトリウム減少	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）
血中尿素増加	0	0（0.0%）	1	1（14.3%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
血小板数減少	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.6%）	0	0（0.0%）

表 2.7.4.8-8　二重盲検期における肝機能障害の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 166		n = 7		n = 156		n = 10	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
精神障害	11	11(6.6%)	0	0(0.0%)	12	10(6.4%)	0	0(0.0%)
不眠症	5	5(3.0%)	0	0(0.0%)	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)
怒り	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	5	4(2.6%)	0	0(0.0%)
激越	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
うつ病	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
易刺激性	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
悪夢	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
幻覚	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
不安障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)
神経系障害	8	8(4.8%)	0	0(0.0%)	9	9(5.8%)	2	2(20.0%)
浮動性めまい	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	1	1(10.0%)
血栓性脳梗塞	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳梗塞	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
頭痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
傾眠	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(10.0%)
失神	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
てんかん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
頭部不快感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
感覚鈍麻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
下肢静止不能症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
硬膜動静脈瘻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
血管障害	7	7(4.2%)	0	0(0.0%)	5	5(3.2%)	0	0(0.0%)
高血圧	6	6(3.6%)	0	0(0.0%)	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)
内出血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大動脈瘤	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
起立性低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-8　二重盲検期における肝機能障害の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 166		n = 7		n = 156		n = 10	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
眼障害	5	5(3.0%)	0	0(0.0%)	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)
白内障	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
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%)
ドライアイ	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
緑内障	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
硝子体出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	4	4(2.4%)	0	0(0.0%)	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)
尿路結石	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血尿	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頻尿	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
腎嚢胞	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
ネフローゼ症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3(1.8%)	0	0(0.0%)	2	2(1.3%)	1	1(10.0%)
アレルギー性鼻炎	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
喘息	1	1(0.6%)	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(10.0%)
咽頭紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	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）	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	3	1(0.6%)	0	0(0.0%)
脂肪腫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
食道癌	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肺の悪性新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
脳新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
腎細胞癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	2	2(1.2%)	0	0(0.0%)	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)
耳鳴	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
回転性めまい	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-8　二重盲検期における肝機能障害の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 166		n = 7		n = 156		n = 10	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
肝胆道系障害	2	2(1.2%)	1	1(14.3%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
肝嚢胞	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脱落胆石	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胆管炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)
肝障害	0	0(0.0%)	1	1(14.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
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%)
貧血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	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 統計解析結果 Ver.3.00 T25_23 を改変］

表 2.7.4.8-9　二重盲検期における腎機能障害の有無別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 基本語名	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
	n = 117		n = 56		n = 109		n = 57	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	202	90(76.9%)	139	43(76.8%)	149	75(68.8%)	66	36(63.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	66	44(37.6%)	50	24(42.9%)	46	33(30.3%)	13	9(15.8%)
適用部位紅斑	31	28(23.9%)	21	15(26.8%)	17	14(12.8%)	4	4(7.0%)
適用部位そう痒感	27	24(20.5%)	22	16(28.6%)	24	22(20.2%)	8	8(14.0%)
適用部位変色	2	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸部不快感	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸痛	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
倦怠感	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	1	1(0.9%)	3	2(3.6%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位ざ瘡	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
無力症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
冷感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
末梢性浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
発熱	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位乾燥	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	2	2(3.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	25	22(18.8%)	15	15(26.8%)	9	9(8.3%)	6	6(10.5%)
接触皮膚炎	15	14(12.0%)	8	8(14.3%)	5	5(4.6%)	4	4(7.0%)
全身性剥脱性皮膚炎	2	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
そう痒症	2	2(1.7%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚剥脱	2	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
皮膚炎	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
間擦疹	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏症	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)
皮膚乾燥	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)
紅斑	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-9　二重盲検期における腎機能障害の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 117		n = 56		n = 109		n = 57	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
汗疹	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
痒疹	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
感染症および寄生虫症	20	16(13.7%)	15	11(19.6%)	17	14(12.8%)	8	8(14.0%)
上咽頭炎	8	7(6.0%)	6	5(8.9%)	4	4(3.7%)	2	2(3.5%)
膀胱炎	5	3(2.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
結膜炎	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
憩室炎	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
毛包炎	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
膿痂疹	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
咽頭炎	1	1(0.9%)	2	2(3.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肺炎	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
菌血症	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
麦粒腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)
外耳炎	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)
歯周炎	0	0(0.0%)	2	2(3.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	2(1.8%)	1	1(1.8%)
足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
外陰部炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
化膿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-9　二重盲検期における腎機能障害の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 117		n = 56		n = 109		n = 57	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
胃腸障害	15	12(10.3%)	6	5(8.9%)	8	8(7.3%)	7	6(10.5%)
下痢	4	4(3.4%)	2	2(3.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
便秘	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
悪心	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹部不快感	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)
消化不良	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃ポリープ	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃食道逆流性疾患	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)
嘔吐	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	1	1(0.9%)	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%)	1	1(1.8%)
慢性胃炎	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
痔核	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
鼠径ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
急性膵炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
口内炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
歯の脱落	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
腹部ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
軟便	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肛門失禁	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
肛門紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	14	13(11.1%)	5	5(8.9%)	13	13(11.9%)	4	3(5.3%)
脊椎圧迫骨折	4	4(3.4%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)
挫傷	2	2(1.7%)	1	1(1.8%)	4	4(3.7%)	1	1(1.8%)
熱中症	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
動物咬傷	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
顔面骨骨折	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)
靭帯捻挫	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-9　二重盲検期における腎機能障害の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 117		n = 56		n = 109		n = 57	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
皮下血腫	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)
手骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
引っかき傷	0	0(0.0%)	2	2(3.6%)	0	0(0.0%)	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%)
骨盤骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
処置による疼痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
電撃熱傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
皮膚創傷	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
術後譫妄	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
臨床検査	12	11(9.4%)	5	2(3.6%)	5	5(4.6%)	7	6(10.5%)
心電図 QT 延長	6	6(5.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	2(3.5%)
心電図 T 波逆転	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中カリウム減少	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
体重減少	1	1(0.9%)	2	2(3.6%)	2	2(1.8%)	1	1(1.8%)
血中ビリルビン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
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%)	1	1(1.8%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血圧低下	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中ナトリウム減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
血中尿素増加	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血小板数減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	11	10(8.5%)	4	4(7.1%)	10	9(8.3%)	3	3(5.3%)
背部痛	5	4(3.4%)	1	1(1.8%)	6	6(5.5%)	1	1(1.8%)
関節痛	1	1(0.9%)	2	2(3.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
四肢痛	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-9　二重盲検期における腎機能障害の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 117		n = 56		n = 109		n = 57	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
関節周囲炎	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)
変形性脊椎症	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
筋肉痛	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
心臓障害	7	6(5.1%)	8	6(10.7%)	3	3(2.8%)	3	3(5.3%)
洞性徐脈	2	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	2	2(1.7%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
徐脈	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
期外収縮	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	1	1(0.9%)	2	2(3.6%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)
急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
不整脈	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心房細動	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
右脚ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
うっ血性心不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
結節性調律	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性不整脈	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頻脈	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	6	6(5.1%)	11	6(10.7%)	5	5(4.6%)	3	3(5.3%)
食欲減退	2	2(1.7%)	2	2(3.6%)	3	3(2.8%)	1	1(1.8%)
高カリウム血症	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
低カリウム血症	1	1(0.9%)	2	2(3.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂質異常症	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
高脂血症	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)
耐糖能障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)
痛風	0	0(0.0%)	6	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-9　二重盲検期における腎機能障害の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 117		n = 56		n = 109		n = 57	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
精神障害	6	6(5.1%)	5	5(8.9%)	10	8(7.3%)	2	2(3.5%)
不眠症	3	3(2.6%)	2	2(3.6%)	2	2(1.8%)	1	1(1.8%)
激越	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
怒り	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	5	4(3.7%)	0	0(0.0%)
悪夢	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
うつ病	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
幻覚	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
易刺激性	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
不安障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)
神経系障害	5	5(4.3%)	3	3(5.4%)	6	6(5.5%)	5	5(8.8%)
血栓性脳梗塞	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳梗塞	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
浮動性めまい	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)
傾眠	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
脳出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
てんかん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
頭部不快感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
頭痛	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感覚鈍麻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
失神	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
下肢静止不能症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
硬膜動静脈瘻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
血管障害	4	4(3.4%)	3	3(5.4%)	4	4(3.7%)	1	1(1.8%)
高血圧	3	3(2.6%)	3	3(5.4%)	2	2(1.8%)	1	1(1.8%)
内出血	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大動脈瘤	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
起立性低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-9　二重盲検期における腎機能障害の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 117		n = 56		n = 109		n = 57	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
眼障害	3	3(2.6%)	2	2(3.6%)	3	3(2.8%)	0	0(0.0%)
白内障	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
アレルギー性結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緑内障	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
硝子体出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	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）	2	2(1.7%)	0	0(0.0%)	3	1(0.9%)	0	0(0.0%)
脂肪腫	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
食道癌	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肺の悪性新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
脳新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
腎細胞癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2(1.7%)	1	1(1.8%)	2	2(1.8%)	1	1(1.8%)
喘息	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
アレルギー性鼻炎	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
誤嚥性肺炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
咽頭紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
腎および尿路障害	2	2(1.7%)	2	2(3.6%)	1	1(0.9%)	2	2(3.5%)
尿路結石	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎嚢胞	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血尿	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
ネフローゼ症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
頻尿	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)

表 2.7.4.8-9　二重盲検期における腎機能障害の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 117		n = 56		n = 109		n = 57	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
耳および迷路障害	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	2	2(1.8%)	1	1(1.8%)
耳鳴	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	1	1(0.9%)	2	2(3.6%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
肝嚢胞	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胆管炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
肝障害	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脱落胆石	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)
貧血	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	1	1(0.9%)	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 統計解析結果 Ver.3.00 T25_21 を改変］

表 2.7.4.8-10　二重盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり		前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり	
	n = 63		n = 110		n = 59		n = 107	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	136	53(84.1%)	205	80(72.7%)	83	40(67.8%)	132	71（66.4%）
一般・全身障害および投与部位の状態	45	28(44.4%)	71	40(36.4%)	24	16(27.1%)	35	26(24.3%)
適用部位紅斑	21	18(28.6%)	31	25(22.7%)	6	5(8.5%)	15	13(12.1%)
適用部位そう痒感	18	15(23.8%)	31	25(22.7%)	14	13(22.0%)	18	17(15.9%)
適用部位小水疱	2	1(1.6%)	2	2(1.8%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
胸痛	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
倦怠感	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
発熱	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位乾燥	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
無力症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
胸部不快感	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
冷感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
末梢性浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	2	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位ざ瘡	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	14	9(14.3%)	21	18(16.4%)	7	5(8.5%)	18	17(15.9%)
上咽頭炎	7	5(7.9%)	7	7(6.4%)	1	1(1.7%)	5	5(4.7%)
咽頭炎	2	2(3.2%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
膀胱炎	1	1(1.6%)	4	2(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	1	1(1.6%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
インフルエンザ	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	2	2(3.4%)	0	0(0.0%)
歯周炎	1	1(1.6%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
菌血症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
憩室炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
毛包炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-10　二重盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり		前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり	
器官別大分類名	n = 63		n = 110		n = 59		n = 107	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
麦粒腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
外耳炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)
肺炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	2(3.4%)	1	1(0.9%)
足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
外陰部炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
化膿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
胃腸障害	13	10(15.9%)	8	7(6.4%)	5	4(6.8%)	10	10(9.3%)
下痢	2	2(3.2%)	4	4(3.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
悪心	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
慢性胃炎	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)
消化不良	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃ポリープ	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃食道逆流性疾患	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)
歯の脱落	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嘔吐	1	1(1.6%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
大腸ポリープ	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
軟便	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹部不快感	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
便秘	0	0(0.0%)	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
痔核	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
鼠径ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
急性膵炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
口内炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
胃障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)

表 2.7.4.8-10　二重盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（二重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	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり		前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり	
	n = 63		n = 110		n = 59		n = 107	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
腹部ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
肛門失禁	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
肛門紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
皮膚および皮下組織障害	11	11(17.5%)	29	26(23.6%)	5	5(8.5%)	10	10(9.3%)
接触皮膚炎	6	6(9.5%)	17	16(14.5%)	3	3(5.1%)	6	6(5.6%)
そう痒症	2	2(3.2%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚乾燥	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
紅斑	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
汗疹	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.4%)	0	0(0.0%)
皮膚炎	0	0(0.0%)	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0(0.0%)	2	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)
間擦疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
痒疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
皮膚剥脱	0	0(0.0%)	2	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	9	9(14.3%)	10	9(8.2%)	7	7(11.9%)	10	9(8.4%)
挫傷	3	3(4.8%)	0	0(0.0%)	2	2(3.4%)	3	3(2.8%)
靭帯捻挫	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
引っかき傷	1	1(1.6%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	1	1(1.6%)	3	3(2.7%)	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)
皮下血腫	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚創傷	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
動物咬傷	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)
顔面骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)

表 2.7.4.8-10　二重盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（二重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	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり		前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり	
	n = 63		n = 110		n = 59		n = 107	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
手骨折	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
骨盤骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
処置による疼痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
熱中症	0	0(0.0%)	2	2(1.8%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
電撃熱傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
術後譫妄	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
精神障害	7	7(11.1%)	4	4(3.6%)	9	8(13.6%)	3	2(1.9%)
不眠症	2	2(3.2%)	3	3(2.7%)	3	3(5.1%)	0	0(0.0%)
激越	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
怒り	1	1(1.6%)	1	1(0.9%)	2	2(3.4%)	3	2(1.9%)
うつ病	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
易刺激性	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
悪夢	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
幻覚	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
不安障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.4%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	7	6(9.5%)	8	8(7.3%)	5	5(8.5%)	8	7(6.5%)
背部痛	3	2(3.2%)	3	3(2.7%)	2	2(3.4%)	5	5(4.7%)
関節痛	2	2(3.2%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
四肢痛	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
筋肉痛	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)
変形性脊椎症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)

表 2.7.4.8-10　二重盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（二重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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり		前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり	
	n = 63		n = 110		n = 59		n = 107	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
心臓障害	6	4(6.3%)	9	8(7.3%)	1	1(1.7%)	5	5(4.7%)
上室性期外収縮	2	2(3.2%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
心室性期外収縮	2	2(3.2%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)
洞性不整脈	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頻脈	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
不整脈	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心房細動	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
徐脈	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
右脚ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
うっ血性心不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
結節性調律	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性徐脈	0	0(0.0%)	2	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	5	5(7.9%)	12	7(6.4%)	2	2(3.4%)	6	6(5.6%)
低カリウム血症	2	2(3.2%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
高カリウム血症	1	1(1.6%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
食欲減退	1	1(1.6%)	3	3(2.7%)	1	1(1.7%)	3	3(2.8%)
高脂血症	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)
耐糖能障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	1	1(0.9%)
痛風	0	0(0.0%)	6	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂質異常症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血管障害	4	4(6.3%)	3	3(2.7%)	1	1(1.7%)	4	4(3.7%)
高血圧	3	3(4.8%)	3	3(2.7%)	1	1(1.7%)	2	2(1.9%)
内出血	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大動脈瘤	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
起立性低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)

表 2.7.4.8-10　二重盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり		前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり	
器官別大分類名	n = 63		n = 110		n = 59		n = 107	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
神経系障害	3	3(4.8%)	5	5(4.5%)	5	5(8.5%)	6	6(5.6%)
血栓性脳梗塞	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	1	1(1.6%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)
脳出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
てんかん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
頭部不快感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
頭痛	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感覚鈍麻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
傾眠	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
失神	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
下肢静止不能症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
硬膜動静脈瘻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
臨床検査	3	3(4.8%)	14	10(9.1%)	3	3(5.1%)	9	8(7.5%)
心電図 QT 延長	3	3(4.8%)	3	3(2.7%)	0	0(0.0%)	3	2(1.9%)
血中ビリルビン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
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%)	1	1(0.9%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中カリウム減少	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
血圧低下	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中ナトリウム減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
血中尿素増加	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心電図 T 波逆転	0	0(0.0%)	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
血小板数減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
体重減少	0	0(0.0%)	3	3(2.7%)	2	2(3.4%)	1	1(0.9%)

表 2.7.4.8-10　二重盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり		前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり	
器官別大分類名	n = 63		n = 110		n = 59		n = 107	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
眼障害	2	2(3.2%)	3	3(2.7%)	2	2(3.4%)	1	1(0.9%)
白内障	1	1(1.6%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
アレルギー性結膜炎	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
緑内障	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
硝子体出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	2	2(3.2%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
肝嚢胞	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脱落胆石	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胆管炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
肝障害	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	2	2(3.2%)	2	2(1.8%)	1	1(1.7%)	2	2(1.9%)
頻尿	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
腎嚢胞	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿路結石	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血尿	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
ネフローゼ症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
血液およびリンパ系障害	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
貧血	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
耳および迷路障害	1	1(1.6%)	1	1(0.9%)	1	1(1.7%)	2	2(1.9%)
耳鳴	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1(1.6%)	2	2(1.8%)	2	2(3.4%)	1	1(0.9%)
アレルギー性鼻炎	1	1(1.6%)	1	1(0.9%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)
喘息	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	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(0.9%)
咽頭紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-10　二重盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（二重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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり		前治療薬 [b] なし		前治療薬 [b] あり	
	n = 63		n = 110		n = 59		n = 107	
	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）	0	0（0.0%）	2	2（1.8%）	3	1（1.7%）	0	0（0.0%）
脂肪腫	0	0（0.0%）	1	1（0.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
食道癌	0	0（0.0%）	1	1（0.9%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
肺の悪性新生物	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
脳新生物	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	0	0（0.0%）
腎細胞癌	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）	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。

b：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 12.2-42 を改変］

表 2.7.4.8-11　二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
		n = 98		n = 75		n = 99		n = 67	
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（%）
全体		189	76(77.6%)	152	57(76.0%)	136	70(70.7%)	79	41(61.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態		61	40(40.8%)	55	28(37.3%)	41	30(30.3%)	18	12(17.9%)
	適用部位紅斑	28	25(25.5%)	24	18(24.0%)	13	12(12.1%)	8	6(9.0%)
	適用部位そう痒感	23	20(20.4%)	26	20(26.7%)	24	22(22.2%)	8	8(11.9%)
	適用部位小水疱	3	2(2.0%)	1	1(1.3%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	胸部不快感	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胸痛	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	倦怠感	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	発熱	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位乾燥	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位丘疹	1	1(1.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位湿疹	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	無力症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	冷感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	末梢性浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	適用部位変色	0	0(0.0%)	2	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位ざ瘡	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症		21	15(15.3%)	14	12(16.0%)	14	12(12.1%)	11	10(14.9%)
	上咽頭炎	8	6(6.1%)	6	6(8.0%)	2	2(2.0%)	4	4(6.0%)
	膀胱炎	2	2(2.0%)	3	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胃腸炎	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	咽頭炎	2	2(2.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	菌血症	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	結膜炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	爪の皮膚糸状菌症	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	膿痂疹	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	インフルエンザ	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
	外耳炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-11　二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
		n = 98		n = 75		n = 99		n = 67	
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（%）
	歯周炎	1	1(1.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	憩室炎	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	毛包炎	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.0%)
	単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	麦粒腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	爪囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(1.5%)
	肺炎	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	3(3.0%)	0	0(0.0%)
	足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	外陰部炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	化膿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
皮膚および皮下組織障害		19	18(18.4%)	21	19(25.3%)	7	7(7.1%)	8	8(11.9%)
	接触皮膚炎	9	9(9.2%)	14	13(17.3%)	5	5(5.1%)	4	4(6.0%)
	皮膚炎	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	全身性剥脱性皮膚炎	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	そう痒症	2	2(2.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚乾燥	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	紅斑	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	汗疹	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	痒疹	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
	湿疹	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	2	2(3.0%)
	間擦疹	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	発疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	皮膚剥脱	0	0(0.0%)	2	1(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	蕁麻疹	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮脂欠乏症	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-11　二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
		n = 98		n = 75		n = 99		n = 67	
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（%）
胃腸障害		13	10(10.2%)	8	7(9.3%)	9	8(8.1%)	6	6(9.0%)
	下痢	2	2(2.0%)	4	4(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	悪心	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	慢性胃炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	齲歯	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(1.5%)
	消化不良	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胃ポリープ	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胃食道逆流性疾患	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
	歯の脱落	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	嘔吐	1	1(1.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	大腸ポリープ	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	軟便	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	腹部不快感	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	腹痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	便秘	0	0(0.0%)	2	2(2.7%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	痔核	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	鼠径ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	急性膵炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	口内炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	胃障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	腹部ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	肛門失禁	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	肛門紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
心臓障害		12	9(9.2%)	3	3(4.0%)	3	3(3.0%)	3	3(4.5%)
	洞性徐脈	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	上室性期外収縮	2	2(2.0%)	1	1(1.3%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	心室性期外収縮	2	2(2.0%)	1	1(1.3%)	1	1(1.0%)	1	1(1.5%)
	不整脈	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	徐脈	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-11　二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
		n = 98		n = 75		n = 99		n = 67	
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（%）
	期外収縮	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	結節性調律	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	洞性不整脈	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	頻脈	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	心房細動	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	右脚ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	うっ血性心不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症		10	10(10.2%)	9	8(10.7%)	11	11(11.1%)	6	5(7.5%)
	挫傷	3	3(3.1%)	0	0(0.0%)	3	3(3.0%)	2	2(3.0%)
	転倒	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(1.5%)
	靭帯捻挫	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	引っかき傷	1	1(1.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脊椎圧迫骨折	1	1(1.0%)	3	3(4.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
	皮下血腫	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚擦過傷	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚創傷	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	動物咬傷	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
	顔面骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	手骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	骨盤骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	処置による疼痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	熱中症	0	0(0.0%)	2	2(2.7%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	電撃熱傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	術後譫妄	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
臨床検査		9	9(9.2%)	8	4(5.3%)	5	5(5.1%)	7	6(9.0%)
	心電図 QT 延長	3	3(3.1%)	3	3(4.0%)	0	0(0.0%)	3	2(3.0%)

表 2.7.4.8-11　二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
		n = 98		n = 75		n = 99		n = 67	
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（%）
	体重減少	2	2(2.0%)	1	1(1.3%)	3	3(3.0%)	0	0(0.0%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血中カリウム減少	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	心電図 T 波逆転	1	1(1.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	血中ビリルビン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血圧低下	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血中ナトリウム減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	血中尿素増加	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血小板数減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
精神障害		8	8(8.2%)	3	3(4.0%)	12	10(10.1%)	0	0(0.0%)
	怒り	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	5	4(4.0%)	0	0(0.0%)
	不眠症	2	2(2.0%)	3	3(4.0%)	3	3(3.0%)	0	0(0.0%)
	激越	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	うつ病	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	易刺激性	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	悪夢	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	幻覚	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	不安障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害		7	6(6.1%)	8	8(10.7%)	10	9(9.1%)	3	3(4.5%)
	背部痛	3	2(2.0%)	3	3(4.0%)	5	5(5.1%)	2	2(3.0%)
	関節痛	2	2(2.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	筋痙縮	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	四肢痛	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	筋肉痛	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-11　二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
		n = 98		n = 75		n = 99		n = 67	
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（%）
	変形性関節症	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	関節周囲炎	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	1	1(1.0%)	1	1(1.5%)
	変形性脊椎症	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害		6	6(6.1%)	11	6(8.0%)	3	3(3.0%)	5	5(7.5%)
	低カリウム血症	2	2(2.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	食欲減退	2	2(2.0%)	2	2(2.7%)	2	2(2.0%)	2	2(3.0%)
	高カリウム血症	1	1(1.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	高脂血症	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.0%)
	耐糖能障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(1.5%)
	痛風	0	0(0.0%)	6	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脂質異常症	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血管障害		5	5(5.1%)	2	2(2.7%)	4	4(4.0%)	1	1(1.5%)
	高血圧	4	4(4.1%)	2	2(2.7%)	2	2(2.0%)	1	1(1.5%)
	内出血	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	大動脈瘤	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	起立性低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害		4	4(4.1%)	4	4(5.3%)	7	7(7.1%)	4	4(6.0%)
	浮動性めまい	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(1.5%)
	血栓性脳梗塞	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脳出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	脳梗塞	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	てんかん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	頭部不快感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	頭痛	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	感覚鈍麻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	坐骨神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	傾眠	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)

表 2.7.4.8-11　二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
		n = 98		n = 75		n = 99		n = 67	
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（%）
	失神	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	下肢静止不能症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	硬膜動静脈瘻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
眼障害		3	3(3.1%)	2	2(2.7%)	2	2(2.0%)	1	1(1.5%)
	白内障	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	ドライアイ	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	緑内障	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	硝子体出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害		3	3(3.1%)	1	1(1.3%)	1	1(1.0%)	2	2(3.0%)
	血尿	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	頻尿	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	腎嚢胞	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	尿路結石	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	ネフローゼ症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
耳および迷路障害		2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	2	2(3.0%)
	耳鳴	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	回転性めまい	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	2(2.0%)	1	1(1.3%)	2	2(2.0%)	1	1(1.5%)
	アレルギー性鼻炎	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	喘息	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	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(1.5%)
	咽頭紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-11　二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
		n = 98		n = 75		n = 99		n = 67	
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（%）
肝胆道系障害		2	2(2.0%)	1	1(1.3%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	肝嚢胞	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脱落胆石	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胆管炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	肝障害	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	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）		1	1(1.0%)	1	1(1.3%)	3	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	食道癌	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脂肪腫	0	0(0.0%)	1	1(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	肺の悪性新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	脳新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
	腎細胞癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害		1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)
	貧血	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.5%)

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。

［5.3.5.1.1 表 12.2-43 を引用］

表 2.7.4.8-12　二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
		n = 159		n = 14		n = 144		n = 22	
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（%）
全体		313	121(76.1%)	28	12(85.7%)	190	97(67.4%)	25	14(63.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態		110	64(40.3%)	6	4(28.6%)	54	37(25.7%)	5	5(22.7%)
	適用部位紅斑	50	41(25.8%)	2	2(14.3%)	18	15(10.4%)	3	3(13.6%)
	適用部位そう痒感	46	37(23.3%)	3	3(21.4%)	30	28(19.4%)	2	2(9.1%)
	適用部位小水疱	4	3(1.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	適用部位変色	2	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胸部不快感	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胸痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	倦怠感	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	発熱	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位乾燥	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位丘疹	1	1(0.6%)	1	1(7.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位湿疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位ざ瘡	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	無力症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	冷感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	末梢性浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害		35	32(20.1%)	5	5(35.7%)	13	13(9.0%)	2	2(9.1%)
	接触皮膚炎	21	20(12.6%)	2	2(14.3%)	7	7(4.9%)	2	2(9.1%)
	そう痒症	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	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%)
	皮膚剥脱	2	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	皮膚乾燥	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	湿疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	紅斑	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	間擦疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	汗疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	蕁麻疹	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-12　二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
		n = 159		n = 14		n = 144		n = 22	
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（%）
	皮脂欠乏症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	皮膚炎	0	0(0.0%)	2	2(14.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	痒疹	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	発疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症		30	22(13.8%)	5	5(35.7%)	23	20(13.9%)	2	2(9.1%)
	上咽頭炎	14	12(7.5%)	0	0(0.0%)	6	6(4.2%)	0	0(0.0%)
	膀胱炎	4	2(1.3%)	1	1(7.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	咽頭炎	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胃腸炎	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	歯周炎	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	爪の皮膚糸状菌症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	憩室炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	毛包炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	インフルエンザ	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	肺炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	菌血症	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.5%)
	麦粒腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.5%)
	膿痂疹	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	外耳炎	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	爪囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	3(2.1%)	0	0(0.0%)
	足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	外陰部炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	化膿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-12　二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
		n = 159		n = 14		n = 144		n = 22	
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（%）
胃腸障害		21	17(10.7%)	0	0(0.0%)	13	12(8.3%)	2	2(9.1%)
	下痢	6	6(3.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	便秘	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	悪心	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	嘔吐	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	腹部不快感	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	慢性胃炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	齲歯	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(4.5%)
	消化不良	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胃ポリープ	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胃食道逆流性疾患	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(4.5%)
	歯の脱落	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	大腸ポリープ	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	軟便	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	腹痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	痔核	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	鼡径ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	急性膵炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	口内炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	胃障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	腹部ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	肛門失禁	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	肛門紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症		19	18(11.3%)	0	0(0.0%)	16	15(10.4%)	1	1(4.5%)
	脊椎圧迫骨折	4	4(2.5%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	挫傷	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)	4	4(2.8%)	1	1(4.5%)
	引っかき傷	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	熱中症	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	動物咬傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-12　二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
		n = 159		n = 14		n = 144		n = 22	
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（%）
	顔面骨骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	転倒	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	手骨折	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	靭帯捻挫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮下血腫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚擦過傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚創傷	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	骨盤骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	処置による疼痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	電撃熱傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	術後譫妄	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害		16	11(6.9%)	1	1(7.1%)	7	7(4.9%)	1	1(4.5%)
	痛風	6	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	低カリウム血症	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	食欲減退	3	3(1.9%)	1	1(7.1%)	3	3(2.1%)	1	1(4.5%)
	高カリウム血症	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脂質異常症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	高脂血症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	耐糖能障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害		15	14(8.8%)	0	0(0.0%)	9	9(6.3%)	4	3(13.6%)
	背部痛	6	5(3.1%)	0	0(0.0%)	5	5(3.5%)	2	2(9.1%)
	関節痛	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	筋痙縮	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	筋肉痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	変形性関節症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	四肢痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-12　二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
		n = 159		n = 14		n = 144		n = 22	
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（%）
	関節周囲炎	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(4.5%)
	変形性脊椎症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.5%)
臨床検査		14	10(6.3%)	3	3(21.4%)	10	9(6.3%)	2	2(9.1%)
	心電図 QT 延長	6	6(3.8%)	0	0(0.0%)	3	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	心電図 T 波逆転	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	体重減少	2	2(1.3%)	1	1(7.1%)	2	2(1.4%)	1	1(4.5%)
	血中クレアチニン増加	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	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%)
	血圧低下	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血中尿素増加	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血中ビリルビン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	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%)	1	1(4.5%)
	血中カリウム減少	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	血中ナトリウム減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	血小板数減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
心臓障害		11	9(5.7%)	4	3(21.4%)	5	5(3.5%)	1	1(4.5%)
	上室性期外収縮	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.5%)
	心室性期外収縮	3	3(1.9%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	心房細動	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	徐脈	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	結節性調律	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	洞性不整脈	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	頻脈	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	不整脈	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	右脚ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-12　二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
		n = 159		n = 14		n = 144		n = 22	
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（%）
	うっ血性心不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	洞性徐脈	0	0(0.0%)	2	1(7.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
精神障害		10	10(6.3%)	1	1(7.1%)	12	10(6.9%)	0	0(0.0%)
	不眠症	5	5(3.1%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)
	激越	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	怒り	1	1(0.6%)	1	1(7.1%)	5	4(2.8%)	0	0(0.0%)
	うつ病	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	易刺激性	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	悪夢	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	幻覚	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	不安障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
神経系障害		8	8(5.0%)	0	0(0.0%)	9	9(6.3%)	2	2(9.1%)
	浮動性めまい	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(4.5%)
	血栓性脳梗塞	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脳梗塞	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	頭痛	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	傾眠	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	失神	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脳出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	てんかん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	頭部不快感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	感覚鈍麻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	坐骨神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	下肢静止不能症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.5%)
	硬膜動静脈瘻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-12　二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
		n = 159		n = 14		n = 144		n = 22	
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（%）
血管障害		7	7(4.4%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	3	3(13.6%)
	高血圧	6	6(3.8%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	1	1(4.5%)
	内出血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	大動脈瘤	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.5%)
	起立性低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.5%)
眼障害		4	4(2.5%)	1	1(7.1%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)
	白内障	1	1(0.6%)	1	1(7.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	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%)
	ドライアイ	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	緑内障	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	硝子体出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	3(1.9%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)
	アレルギー性鼻炎	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	喘息	1	1(0.6%)	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%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	咽頭紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害		3	3(1.9%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	肝嚢胞	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	肝障害	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脱落胆石	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胆管炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害		3	3(1.9%)	1	1(7.1%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)
	尿路結石	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	頻尿	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	腎嚢胞	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血尿	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	ネフローゼ症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-12　二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
		n = 159		n = 14		n = 144		n = 22	
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（%）
耳および迷路障害		2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)
	耳鳴	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	回転性めまい	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	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）		1	1(0.6%)	1	1(7.1%)	3	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	脂肪腫	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	食道癌	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	肺の悪性新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	脳新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	腎細胞癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害		1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	貧血	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	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 12.2-44 を引用］

表 2.7.4.8-13　二重盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
		n = 152		n = 21		n = 148		n = 18	
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（%）
全体		316	122(80.3%)	25	11(52.4%)	187	95(64.2%)	28	16(88.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態		106	60(39.5%)	10	8(38.1%)	47	33(22.3%)	12	9(50.0%)
	適用部位紅斑	47	38(25.0%)	5	5(23.8%)	17	14(9.5%)	4	4(22.2%)
	適用部位そう痒感	47	38(25.0%)	2	2(9.5%)	24	23(15.5%)	8	7(38.9%)
	適用部位小水疱	3	2(1.3%)	1	1(4.8%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	適用部位丘疹	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位変色	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胸痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	倦怠感	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	発熱	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位乾燥	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位ざ瘡	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	無力症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	胸部不快感	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	冷感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	末梢性浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	適用部位湿疹	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害		37	35(23.0%)	3	2(9.5%)	15	15(10.1%)	0	0(0.0%)
	接触皮膚炎	22	21(13.8%)	1	1(4.8%)	9	9(6.1%)	0	0(0.0%)
	そう痒症	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚炎	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚剥脱	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	皮膚乾燥	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	湿疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	紅斑	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	間擦疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	汗疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-13　二重盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
		n = 152		n = 21		n = 148		n = 18	
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（%）
	痒疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	蕁麻疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮脂欠乏症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	全身性剥脱性皮膚炎	0	0(0.0%)	2	1(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	発疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症		33	26(17.1%)	2	1(4.8%)	20	17(11.5%)	5	5(27.8%)
	上咽頭炎	13	11(7.2%)	1	1(4.8%)	5	5(3.4%)	1	1(5.6%)
	膀胱炎	5	3(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	咽頭炎	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	歯周炎	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	菌血症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	結膜炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	爪の皮膚糸状菌症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	憩室炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	毛包炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胃腸炎	1	1(0.7%)	1	1(4.8%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)
	膿痂疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	インフルエンザ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	外耳炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	肺炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)
	歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	麦粒腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	爪囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(5.6%)
	鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	2(1.4%)	1	1(5.6%)
	足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-13　二重盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
		n = 152		n = 21		n = 148		n = 18	
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（%）
	外陰部炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	化膿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
胃腸障害		21	17(11.2%)	0	0(0.0%)	13	12(8.1%)	2	2(11.1%)
	下痢	6	6(3.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	便秘	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)
	悪心	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	嘔吐	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	腹部不快感	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	慢性胃炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	齲歯	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	消化不良	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胃ポリープ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胃食道逆流性疾患	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	歯の脱落	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	大腸ポリープ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	軟便	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	腹痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	痔核	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	鼠径ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)
	急性膵炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	口内炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	胃障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	腹部ヘルニア	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	肛門失禁	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	肛門紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症		18	17(11.2%)	1	1(4.8%)	14	13(8.8%)	3	3(16.7%)
	脊椎圧迫骨折	4	4(2.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(5.6%)
	挫傷	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	5	5(3.4%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-13　二重盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
		n = 152		n = 21		n = 148		n = 18	
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（%）
	引っかき傷	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	熱中症	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	動物咬傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	顔面骨骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	手骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	靭帯捻挫	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮下血腫	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚擦過傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	皮膚創傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(11.1%)
	転倒	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	骨盤骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	処置による疼痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	電撃熱傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	術後譫妄	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害		17	12(7.9%)	0	0(0.0%)	8	8(5.4%)	0	0(0.0%)
	痛風	6	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	食欲減退	4	4(2.6%)	0	0(0.0%)	4	4(2.7%)	0	0(0.0%)
	低カリウム血症	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	高カリウム血症	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脂質異常症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	高脂血症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	耐糖能障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害		15	14(9.2%)	0	0(0.0%)	12	11(7.4%)	1	1(5.6%)
	背部痛	6	5(3.3%)	0	0(0.0%)	6	6(4.1%)	1	1(5.6%)
	関節痛	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-13　二重盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
		n = 152		n = 21		n = 148		n = 18	
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（%）
	筋痙縮	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	筋肉痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	変形性関節症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	四肢痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	関節周囲炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	変形性脊椎症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
臨床検査		14	10(6.6%)	3	3(14.3%)	12	11(7.4%)	0	0(0.0%)
	心電図 QT 延長	6	6(3.9%)	0	0(0.0%)	3	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	体重減少	2	2(1.3%)	1	1(4.8%)	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)
	血中クレアチニン増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血中カリウム減少	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	血圧低下	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血中尿素増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	心電図 T 波逆転	1	1(0.7%)	1	1(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	血中ビリルビン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血中ナトリウム減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	血小板数減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
心臓障害		13	10(6.6%)	2	2(9.5%)	5	5(3.4%)	1	1(5.6%)
	上室性期外収縮	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	心室性期外収縮	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(5.6%)
	洞性徐脈	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	不整脈	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	心房細動	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-13　二重盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
		n = 152		n = 21		n = 148		n = 18	
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（%）
	期外収縮	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	洞性不整脈	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	頻脈	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	徐脈	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	右脚ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	うっ血性心不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	結節性調律	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
精神障害		11	11(7.2%)	0	0(0.0%)	9	8(5.4%)	3	2(11.1%)
	不眠症	5	5(3.3%)	0	0(0.0%)	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)
	怒り	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	3	2(11.1%)
	激越	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	うつ病	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	易刺激性	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	悪夢	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	幻覚	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	不安障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
神経系障害		7	7(4.6%)	1	1(4.8%)	11	11(7.4%)	0	0(0.0%)
	血栓性脳梗塞	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脳梗塞	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	浮動性めまい	1	1(0.7%)	1	1(4.8%)	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)
	頭痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	傾眠	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	失神	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脳出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	てんかん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	頭部不快感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-13　二重盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
		n = 152		n = 21		n = 148		n = 18	
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（%）
	感覚鈍麻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	坐骨神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	下肢静止不能症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	硬膜動静脈瘻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
血管障害		6	6(3.9%)	1	1(4.8%)	5	5(3.4%)	0	0(0.0%)
	高血圧	5	5(3.3%)	1	1(4.8%)	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)
	内出血	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	大動脈瘤	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	起立性低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
眼障害		5	5(3.3%)	0	0(0.0%)	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)
	白内障	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	ドライアイ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	緑内障	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	硝子体出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害		4	4(2.6%)	0	0(0.0%)	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)
	尿路結石	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血尿	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	頻尿	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	腎嚢胞	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	ネフローゼ症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害		3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)
	肝嚢胞	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	肝障害	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	脱落胆石	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	胆管炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)

表 2.7.4.8-13　二重盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
		n = 152		n = 21		n = 148		n = 18	
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（%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	3	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	脂肪腫	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	食道癌	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	肺の悪性新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	脳新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	腎細胞癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	2(1.3%)	1	1(4.8%)	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)
	喘息	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	アレルギー性鼻炎	1	1(0.7%)	1	1(4.8%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	誤嚥性肺炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	咽頭紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害		1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	貧血	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害		1	1(0.7%)	1	1(4.8%)	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)
	耳鳴	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
	頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	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 12.2-45 を引用］

表 2.7.4.8-14　ドネペジル塩酸塩前治療が無の被験者での漸増時期における有害事象（二重盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）

	二重盲検期											
	0 週～2 週				3 週～4 週				0 週～4 週			
	TK-023 27.5 mg 群		ドネペジル塩酸塩群（3 mg[a]）		TK-023 27.5 mg 群		ドネペジル塩酸塩群（5 mg）		TK-023 27.5 mg 群		ドネペジル塩酸塩群（3 mg→5 mg）	
器官別大分類名	n = 98		n = 99		n = 98		n = 99		n = 98		n = 99	
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	32	28(28.6%)	18	18(18.2%)	28	22(22.4%)	21	16(16.2%)	60	43(43.9%)	39	32(32.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	11(11.2%)	6	6(6.1%)	5	4(4.1%)	9	7(7.1%)	16	15(15.3%)	15	13(13.1%)
適用部位紅斑	7	7(7.1%)	1	1(1.0%)	3	3(3.1%)	3	3(3.0%)	10	10 (10.2%)	4	4(4.0%)
適用部位そう痒感	4	4(4.1%)	5	5(5.1%)	2	2(2.0%)	4	4(4.0%)	6	6(6.1%)	9	9(9.1%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
無力症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
心臓障害	5	4(4.1%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	6	5(5.1%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
洞性徐脈	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
頻脈	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
結節性調律	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	4	4(4.1%)	2	2(2.0%)	4	3(3.1%)	0	0(0.0%)	8	7(7.1%)	2	2(2.0%)
菌血症	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
結膜炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
上咽頭炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	3	3(3.1%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
外耳炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
胃腸障害	3	3(3.1%)	1	1(1.0%)	3	3(3.1%)	3	2(2.0%)	6	5(5.1%)	4	3(3.0%)
悪心	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
消化不良	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
下痢	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	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(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
鼠径ヘルニア	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)

表 2.7.4.8-14 ドネペジル塩酸塩前治療が無の被験者での漸増時期における有害事象（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

	二重盲検期											
	0 週～2 週				3 週～4 週				0 週～4 週			
	TK-023 27.5 mg 群		ドネペジル塩酸塩群（3 mg[a]）		TK-023 27.5 mg 群		ドネペジル塩酸塩群（5 mg）		TK-023 27.5 mg 群		ドネペジル塩酸塩群（3 mg→5 mg）	
器官別大分類名	n = 98		n = 99		n = 98		n = 99		n = 98		n = 99	
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（%）
口内炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
軟便	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
肛門失禁	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
精神障害	2	2(2.0%)	2	2(2.0%)	1	1(1.0%)	2	1(1.0%)	3	3(3.1%)	4	3(3.0%)
怒り	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
不眠症	1	1(1.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(1.0%)
幻覚	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
易刺激性	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
不安障害	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
血管障害	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	4	4(4.1%)	0	0(0.0%)
高血圧	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	3	3(3.1%)	0	0(0.0%)
内出血	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
貧血	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	1	1(1.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(1.0%)	2	2(2.0%)
食欲減退	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(1.0%)	1	1(1.0%)
耐糖能障害	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
眼障害	1	1(1.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(1.0%)
白内障	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
硝子体出血	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
皮膚および皮下組織障害	1	1(1.0%)	1	1(1.0%)	3	3(3.1%)	0	0(0.0%)	4	4(4.1%)	1	1(1.0%)
痒疹	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
皮膚炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
接触皮膚炎	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	1	1(1.0%)

表 2.7.4.8-14 ドネペジル塩酸塩前治療が無の被験者での漸増時期における有害事象（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

	二重盲検期											
	0 週～2 週				3 週～4 週				0 週～4 週			
	TK-023 27.5 mg 群		ドネペジル塩酸塩群（3 mg[a]）		TK-023 27.5 mg 群		ドネペジル塩酸塩群（5 mg）		TK-023 27.5 mg 群		ドネペジル塩酸塩群（3 mg→5 mg）	
器官別大分類名	n = 98		n = 99		n = 98		n = 99		n = 98		n = 99	
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	1	1(1.0%)	2	2(2.0%)	2	2(2.0%)	2	2(2.0%)	3	3(3.1%)	4	4(4.0%)
挫傷	1	1(1.0%)	1	1(1.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	1	1(1.0%)
転倒	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
皮下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
処置による疼痛	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
電撃熱傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
神経系障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(3.0%)	0	0(0.0%)	3	3(3.0%)
感覚鈍麻	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
下肢静止不能症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
肝胆道系障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
脱落胆石	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	4	4(4.1%)	1	1(1.0%)	4	4(4.1%)	2	2(2.0%)
関節痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
背部痛	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(1.0%)
四肢痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
臨床検査	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	1	1(1.0%)
血中ナトリウム減少	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)
心電図 QT 延長	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
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%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)

MedDRA/J Ver.23.1

a：2 週以降であっても 3 mg 投与時での有害事象は含めた。

［5.3.5.1.1 表 12.2-46 を引用］

表 2.7.4.8-15　男女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 基本語名	安全性解析対象集団 男性 n = 18 件数	例数（%）	女性 n = 46 件数	例数（%）
全体	54	15(83.3%)	158	42(91.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	6(33.3%)	55	28(60.9%)
適用部位紅斑	3	3(16.7%)	17	16(34.8%)
適用部位そう痒感	3	3(16.7%)	17	13(28.3%)
適用部位小水疱	2	1(5.6%)	5	2(4.3%)
末梢腫脹	2	1(5.6%)	4	1(2.2%)
適用部位びらん	2	1(5.6%)	1	1(2.2%)
適用部位変色	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
胸痛	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
浮腫	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	5	2(4.3%)
適用部位創傷	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
胃腸障害	9	7(38.9%)	17	12(26.1%)
下痢	2	2(11.1%)	2	2(4.3%)
歯周病	2	2(11.1%)	0	0(0.0%)
便秘	1	1(5.6%)	4	4(8.7%)
齲歯	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
胃食道逆流性疾患	1	1(5.6%)	1	1(2.2%)
腸閉塞	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
メレナ	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
腹痛	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
悪心	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
流涎過多	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
口内炎	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
歯の脱落	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
嘔吐	0	0(0.0%)	3	2(4.3%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
皮膚および皮下組織障害	7	7(38.9%)	14	14(30.4%)
接触皮膚炎	6	6(33.3%)	8	8(17.4%)
水疱	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
褥瘡性潰瘍	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
紅斑	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
過角化	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
痒疹	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
老人性そう痒症	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
傷害、中毒および処置合併症	6	3(16.7%)	13	8(17.4%)
大腿骨骨折	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
靭帯捻挫	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
肋骨骨折	1	1(5.6%)	1	1(2.2%)
脊椎圧迫骨折	1	1(5.6%)	2	2(4.3%)
硬膜下血腫	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
創傷	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
損傷	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
顎の骨折	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
橈骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
挫傷	0	0(0.0%)	5	2(4.3%)

表 2.7.4.8-15　男女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 基本語名	安全性解析対象集団 男性 n = 18 件数	例数（%）	女性 n = 46 件数	例数（%）
歯牙破折	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
鎮静合併症	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	3(16.7%)	1	1(2.2%)
誤嚥性肺炎	2	2(11.1%)	0	0(0.0%)
咳嗽	1	1(5.6%)	1	1(2.2%)
呼吸困難	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
心臓障害	3	3(16.7%)	5	5(10.9%)
不整脈	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
心房細動	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	1	1(5.6%)	1	1(2.2%)
第一度房室ブロック	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
心不全	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
筋骨格系および結合組織障害	3	2(11.1%)	6	6(13.0%)
関節炎	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
背部痛	1	1(5.6%)	3	3(6.5%)
筋痙縮	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
関節痛	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
関節滲出液	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
変形性関節症	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
感染症および寄生虫症	2	2(11.1%)	19	14(30.4%)
上咽頭炎	1	1(5.6%)	10	7(15.2%)
副鼻腔炎	1	1(5.6%)	1	1(2.2%)
膀胱炎	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
帯状疱疹	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
歯周炎	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
咽頭炎	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
尿路感染	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
神経系障害	2	2(11.1%)	8	7(15.2%)
脳幹梗塞	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
レヴィ小体型認知症	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
過眠症	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
ヘルペス後神経痛	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	2	1(2.2%)
傾眠	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
頭蓋内血腫	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
血栓性脳梗塞	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
臨床検査	2	2(11.1%)	5	5(10.9%)
体重減少	2	2(11.1%)	2	2(4.3%)
心電図 QT 延長	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
心電図 ST 部分上昇	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
体重増加	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
耳および迷路障害	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
回転性めまい	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
血管障害	1	1(5.6%)	3	3(6.5%)
高血圧	1	1(5.6%)	2	2(4.3%)
内出血	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)

表 2.7.4.8-15　男女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 基本語名	安全性解析対象集団			
	男性		女性	
	n = 18		n = 46	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
腎および尿路障害	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
腎機能障害	1	1(5.6%)	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%)	2	2(4.3%)
乳癌	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
皮膚の新生物	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
血液およびリンパ系障害	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
貧血	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
免疫系障害	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
季節性アレルギー	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
代謝および栄養障害	0	0(0.0%)	3	2(4.3%)
食欲減退	0	0(0.0%)	3	2(4.3%)
精神障害	0	0(0.0%)	3	3(6.5%)
攻撃性	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
摂食障害	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
不眠症	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
眼障害	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
アレルギー性結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
眼の異物感	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T19_01 を引用］

表 2.7.4.8-16　年齢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 基本語名	安全性解析対象集団 50 歳以上 65 歳未満 n = 2		65 歳以上 75 歳未満 n = 15		75 歳以上 n = 47	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	2	2(100.0%)	32	12(80.0%)	178	43(91.5%)
皮膚および皮下組織障害	1	1(50.0%)	3	3(20.0%)	17	17(36.2%)
接触皮膚炎	1	1(50.0%)	2	2(13.3%)	11	11(23.4%)
水疱	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	0	0(0.0%)
褥瘡性潰瘍	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
紅斑	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
過角化	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
痒疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
老人性そう痒症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1(50.0%)	12	6(40.0%)	55	27(57.4%)
適用部位そう痒感	1	1(50.0%)	5	4(26.7%)	14	11(23.4%)
適用部位紅斑	0	0(0.0%)	3	3(20.0%)	17	16(34.0%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
胸痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	2	1(6.7%)	5	2(4.3%)
末梢腫脹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	6	2(4.3%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	2(4.3%)
適用部位びらん	0	0(0.0%)	2	1(6.7%)	1	1(2.1%)
適用部位創傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
感染症および寄生虫症	0	0(0.0%)	2	2(13.3%)	19	14(29.8%)
膀胱炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
帯状疱疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
上咽頭炎	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	10	7(14.9%)
歯周炎	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	1	1(2.1%)
咽頭炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
副鼻腔炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
尿路感染	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
乳癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
皮膚の新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
血液およびリンパ系障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
貧血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
免疫系障害	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	0	0(0.0%)
季節性アレルギー	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	2(4.3%)
食欲減退	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	2(4.3%)
精神障害	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	2	2(4.3%)
攻撃性	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	0	0(0.0%)
摂食障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
不眠症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)

表 2.7.4.8-16　年齢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）

	安全性解析対象集団					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 2		n = 15		n = 47	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
神経系障害	0	0(0.0%)	2	2(13.3%)	8	7(14.9%)
脳幹梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
浮動性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
過眠症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
ヘルペス後神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(2.1%)
傾眠	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	0	0(0.0%)
頭蓋内血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
血栓性脳梗塞	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	0	0(0.0%)
レヴィ小体型認知症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
眼障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
アレルギー性結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
眼の異物感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
心臓障害	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	7	7(14.9%)
不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
心房細動	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
第一度房室ブロック	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	1	1(2.1%)
心不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
上室性期外収縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
血管障害	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	3	3(6.4%)
高血圧	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	2	2(4.3%)
内出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	4(8.5%)
咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
呼吸困難	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
誤嚥性肺炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
胃腸障害	0	0(0.0%)	5	4(26.7%)	21	15(31.9%)
腹痛	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	0	0(0.0%)
便秘	0	0(0.0%)	2	2(13.3%)	3	3(6.4%)
齲歯	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
下痢	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(8.5%)
胃食道逆流性疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
メレナ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
悪心	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	0	0(0.0%)
歯周病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
流涎過多	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
口内炎	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	0	0(0.0%)
歯の脱落	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
嘔吐	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	2(4.3%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)

表 2.7.4.8-16　年齢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）

	安全性解析対象集団					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 2		n = 15		n = 47	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
筋骨格系および結合組織障害	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	8	7(14.9%)
関節痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
関節炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
背部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(8.5%)
関節滲出液	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
変形性関節症	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
腎機能障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
臨床検査	0	0(0.0%)	2	2(13.3%)	5	5(10.6%)
心電図 QT 延長	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	0	0(0.0%)
心電図 ST 部分上昇	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
体重減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(8.5%)
体重増加	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	18	10(21.3%)
大腿骨骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
顎の骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
橈骨骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
肋骨骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	1	1(6.7%)	2	2(4.3%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
挫傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	2(4.3%)
創傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
歯牙破折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
鎮静合併症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T19_03 を引用］

表 2.7.4.8-17　体重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）

	安全性解析対象集団							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 7		n = 34		n = 18		n = 5	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	17	5(71.4%)	110	32(94.1%)	63	15(83.3%)	22	5(100.0%)
傷害、中毒および処置合併症	6	2(28.6%)	5	4(11.8%)	8	5(27.8%)	0	0(0.0%)
挫傷	4	1(14.3%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
損傷	1	1(14.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
顎の骨折	1	1(14.3%)	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%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
橈骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
創傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
歯牙破折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
鎮静合併症	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	3	3(42.9%)	10	10(29.4%)	4	4(22.2%)	4	4(80.0%)
皮膚嚢腫	1	1(14.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
接触皮膚炎	1	1(14.3%)	6	6(17.6%)	4	4(22.2%)	3	3(60.0%)
過角化	1	1(14.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(20.0%)
褥瘡性潰瘍	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
紅斑	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
痒疹	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
老人性そう痒症	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
精神障害	2	2(28.6%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
攻撃性	1	1(14.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
不眠症	1	1(14.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
摂食障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	1	1(14.3%)	12	9(26.5%)	5	4(22.2%)	3	2(40.0%)
歯周炎	1	1(14.3%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
膀胱炎	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	1	1(20.0%)
帯状疱疹	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	1	1(20.0%)
上咽頭炎	0	0(0.0%)	6	4(11.8%)	5	4(22.2%)	0	0(0.0%)
咽頭炎	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
副鼻腔炎	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	1	1(20.0%)
尿路感染	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害	1	1(14.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
貧血	1	1(14.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	1	1(14.3%)	2	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
食欲減退	1	1(14.3%)	2	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	1	1(14.3%)	15	11(32.4%)	10	7(38.9%)	0	0(0.0%)
下痢	1	1(14.3%)	1	1(2.9%)	2	2(11.1%)	0	0(0.0%)
腹痛	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
便秘	0	0(0.0%)	4	4(11.8%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
齲歯	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
胃食道逆流性疾患	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-17　体重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）

	安全性解析対象集団							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 7		n = 34		n = 18		n = 5	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
メレナ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
悪心	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
歯周病	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
流涎過多	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口内炎	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯の脱落	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嘔吐	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	2	1(5.6%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1(14.3%)	39	21(61.8%)	18	9(50.0%)	10	3(60.0%)
適用部位そう痒感	1	1(14.3%)	13	9(26.5%)	3	3(16.7%)	3	3(60.0%)
適用部位紅斑	0	0(0.0%)	11	11(32.4%)	7	6(33.3%)	2	2(40.0%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
胸痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
浮腫	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	3	1(2.9%)	2	1(5.6%)	2	1(20.0%)
末梢腫脹	0	0(0.0%)	4	1(2.9%)	2	1(5.6%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	5	2(5.9%)	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%)	3	2(40.0%)
適用部位創傷	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査	1	1(14.3%)	4	4(11.8%)	2	2(11.1%)	0	0(0.0%)
体重減少	1	1(14.3%)	1	1(2.9%)	2	2(11.1%)	0	0(0.0%)
心電図 QT 延長	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心電図 ST 部分上昇	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体重増加	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	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%)	1	1(2.9%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
乳癌	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚の新生物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
免疫系障害	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
季節性アレルギー	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害	0	0(0.0%)	6	6(17.6%)	2	2(11.1%)	2	1(20.0%)
脳幹梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
過眠症	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ヘルペス後神経痛	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(20.0%)
傾眠	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭蓋内血腫	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血栓性脳梗塞	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
レヴィ小体型認知症	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼障害	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
アレルギー性結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼の異物感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-17　体重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）

	安全性解析対象集団							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 7		n = 34		n = 18		n = 5	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
心臓障害	0	0(0.0%)	5	5(14.7%)	2	2(11.1%)	1	1(20.0%)
不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(20.0%)
心房細動	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
第一度房室ブロック	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心不全	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
血管障害	0	0(0.0%)	3	3(8.8%)	0	0(0.0%)	1	1(20.0%)
高血圧	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)	0	0(0.0%)	1	1(20.0%)
内出血	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)	3	2(11.1%)	0	0(0.0%)
咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(11.1%)	0	0(0.0%)
呼吸困難	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
誤嚥性肺炎	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0(0.0%)	4	4(11.8%)	4	3(16.7%)	1	1(20.0%)
関節痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
関節炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
背部痛	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)	1	1(5.6%)	1	1(20.0%)
関節滲出液	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)
腎機能障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(5.6%)	0	0(0.0%)

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T19_05 を引用］

表 2.7.4.8-18　既往歴の有無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 基本語名	安全性解析対象集団 既往歴なし n = 50 件数	 例数（%）	 既往歴あり n = 14 件数	 例数（%）
全体	153	45(90.0%)	59	12(85.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	50	25(50.0%)	18	9(64.3%)
適用部位そう痒感	16	12(24.0%)	4	4(28.6%)
適用部位紅斑	13	12(24.0%)	7	7(50.0%)
適用部位小水疱	5	2(4.0%)	2	1(7.1%)
適用部位皮膚剥脱	5	2(4.0%)	0	0(0.0%)
末梢腫脹	4	1(2.0%)	2	1(7.1%)
適用部位浮腫	2	2(4.0%)	0	0(0.0%)
浮腫	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
適用部位びらん	1	1(2.0%)	2	1(7.1%)
適用部位創傷	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
胸痛	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
胃腸障害	19	14(28.0%)	7	5(35.7%)
便秘	4	4(8.0%)	1	1(7.1%)
下痢	3	3(6.0%)	1	1(7.1%)
嘔吐	2	1(2.0%)	1	1(7.1%)
大腸ポリープ	2	2(4.0%)	0	0(0.0%)
腹痛	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
胃食道逆流性疾患	1	1(2.0%)	1	1(7.1%)
腸閉塞	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
悪心	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
歯周病	1	1(2.0%)	1	1(7.1%)
流涎過多	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
口内炎	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
メレナ	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
歯の脱落	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
皮膚および皮下組織障害	19	19(38.0%)	2	2(14.3%)
接触皮膚炎	13	13(26.0%)	1	1(7.1%)
褥瘡性潰瘍	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
紅斑	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
過角化	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
痒疹	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
老人性そう痒症	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
水疱	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)

表 2.7.4.8-18　既往歴の有無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 基本語名	安全性解析対象集団 既往歴なし n = 50 件数	 例数（%）	安全性解析対象集団 既往歴あり n = 14 件数	 例数（%）
傷害、中毒および処置合併症	15	9(18.0%)	4	2(14.3%)
挫傷	5	2(4.0%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	3	3(6.0%)	0	0(0.0%)
損傷	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
顎の骨折	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
橈骨骨折	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
肋骨骨折	1	1(2.0%)	1	1(7.1%)
硬膜下血腫	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
創傷	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
鎮静合併症	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
大腿骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
歯牙破折	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
感染症および寄生虫症	14	11(22.0%)	7	5(35.7%)
上咽頭炎	7	5(10.0%)	4	3(21.4%)
膀胱炎	2	2(4.0%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	1	1(2.0%)	1	1(7.1%)
歯周炎	1	1(2.0%)	1	1(7.1%)
咽頭炎	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
副鼻腔炎	1	1(2.0%)	1	1(7.1%)
尿路感染	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害	7	6(12.0%)	3	3(21.4%)
坐骨神経痛	2	1(2.0%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
過眠症	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
傾眠	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
頭蓋内血腫	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
血栓性脳梗塞	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
脳幹梗塞	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
ヘルペス後神経痛	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
レヴィ小体型認知症	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
筋骨格系および結合組織障害	7	6(12.0%)	2	2(14.3%)
背部痛	2	2(4.0%)	2	2(14.3%)
関節痛	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
関節炎	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
関節滲出液	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
心臓障害	4	4(8.0%)	4	4(28.6%)
第一度房室ブロック	2	2(4.0%)	0	0(0.0%)
心不全	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	1	1(2.0%)	1	1(7.1%)
不整脈	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
心房細動	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	3(6.0%)	1	1(7.1%)
咳嗽	2	2(4.0%)	0	0(0.0%)
誤嚥性肺炎	2	2(4.0%)	0	0(0.0%)
呼吸困難	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)

表 2.7.4.8-18　既往歴の有無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 基本語名	安全性解析対象集団 既往歴なし n = 50 件数	 例数（%）	安全性解析対象集団 既往歴あり n = 14 件数	 例数（%）
精神障害	3	3(6.0%)	0	0(0.0%)
攻撃性	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
摂食障害	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
不眠症	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査	3	3(6.0%)	4	4(28.6%)
心電図 QT 延長	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
体重減少	1	1(2.0%)	3	3(21.4%)
体重増加	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
心電図 ST 部分上昇	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2(4.0%)	0	0(0.0%)
乳癌	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
皮膚の新生物	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
血管障害	2	2(4.0%)	2	2(14.3%)
高血圧	1	1(2.0%)	2	2(14.3%)
内出血	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
貧血	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
免疫系障害	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
季節性アレルギー	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	1	1(2.0%)	2	1(7.1%)
食欲減退	1	1(2.0%)	2	1(7.1%)
腎および尿路障害	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
腎機能障害	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
眼障害	0	0(0.0%)	2	2(14.3%)
アレルギー性結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
眼の異物感	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(7.1%)

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T19_11 を引用］

表 2.7.4.8-19　肝機能障害の有無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 基本語名	安全性解析対象集団 肝機能障害なし n = 63 件数	 例数（%）	 肝機能障害あり n = 1 件数	 例数（%）
全体	212	57(90.5%)	0	0(0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	68	34(54.0%)	0	0(0.0%)
適用部位紅斑	20	19(30.2%)	0	0(0.0%)
適用部位そう痒感	20	16(25.4%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	7	3(4.8%)	0	0(0.0%)
末梢腫脹	6	2(3.2%)	0	0(0.0%)
適用部位皮膚剥脱	5	2(3.2%)	0	0(0.0%)
適用部位びらん	3	2(3.2%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
胸痛	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
浮腫	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
適用部位創傷	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	26	19(30.2%)	0	0(0.0%)
便秘	5	5(7.9%)	0	0(0.0%)
下痢	4	4(6.3%)	0	0(0.0%)
嘔吐	3	2(3.2%)	0	0(0.0%)
胃食道逆流性疾患	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
歯周病	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
腹痛	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
齲歯	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
腸閉塞	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
メレナ	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
悪心	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
流涎過多	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
口内炎	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
歯の脱落	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	21	16(25.4%)	0	0(0.0%)
上咽頭炎	11	8(12.7%)	0	0(0.0%)
膀胱炎	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
歯周炎	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
副鼻腔炎	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
咽頭炎	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
尿路感染	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	21	21(33.3%)	0	0(0.0%)
接触皮膚炎	14	14(22.2%)	0	0(0.0%)
水疱	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
褥瘡性潰瘍	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
紅斑	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
過角化	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
痒疹	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
老人性そう痒症	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-19　肝機能障害の有無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 基本語名	安全性解析対象集団 肝機能障害なし n = 63 件数	例数（%）	肝機能障害あり n = 1 件数	例数（%）
傷害、中毒および処置合併症	19	11(17.5%)	0	0(0.0%)
挫傷	5	2(3.2%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	3	3(4.8%)	0	0(0.0%)
肋骨骨折	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
大腿骨骨折	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
損傷	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
顎の骨折	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
靭帯捻挫	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
橈骨骨折	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
創傷	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
歯牙破折	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
鎮静合併症	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
神経系障害	10	9(14.3%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	2	1(1.6%)	0	0(0.0%)
脳幹梗塞	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
過眠症	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
ヘルペス後神経痛	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
傾眠	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
頭蓋内血腫	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
血栓性脳梗塞	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
レヴィ小体型認知症	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	9	8(12.7%)	0	0(0.0%)
背部痛	4	4(6.3%)	0	0(0.0%)
関節痛	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
関節炎	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
関節滲出液	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
心臓障害	8	8(12.7%)	0	0(0.0%)
第一度房室ブロック	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
不整脈	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
心房細動	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
心不全	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
臨床検査	7	7(11.1%)	0	0(0.0%)
体重減少	4	4(6.3%)	0	0(0.0%)
心電図 QT 延長	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
心電図 ST 部分上昇	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
体重増加	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	4(6.3%)	0	0(0.0%)
咳嗽	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
誤嚥性肺炎	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
呼吸困難	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-19　肝機能障害の有無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 基本語名	安全性解析対象集団 肝機能障害なし n = 63 件数	 例数（%）	安全性解析対象集団 肝機能障害あり n = 1 件数	 例数（%）
血管障害	4	4(6.3%)	0	0(0.0%)
高血圧	3	3(4.8%)	0	0(0.0%)
内出血	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	3	2(3.2%)	0	0(0.0%)
食欲減退	3	2(3.2%)	0	0(0.0%)
精神障害	3	3(4.8%)	0	0(0.0%)
攻撃性	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
摂食障害	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
不眠症	1	1(1.6%)	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）	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
乳癌	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
皮膚の新生物	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
眼障害	2	2(3.2%)	0	0(0.0%)
アレルギー性結膜炎	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
眼の異物感	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
貧血	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
免疫系障害	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
季節性アレルギー	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
回転性めまい	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)
腎機能障害	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T19_21 を改変］

表 2.7.4.8-20　腎機能障害の有無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 基本語名	安全性解析対象集団 腎機能障害なし n = 48 件数	 例数（%）	 腎機能障害あり n = 16 件数	 例数（%）
全体	158	43(89.6%)	54	14(87.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	50	24(50.0%)	18	10(62.5%)
適用部位そう痒感	18	14(29.2%)	2	2(12.5%)
適用部位紅斑	12	11(22.9%)	8	8(50.0%)
適用部位小水疱	7	3(6.3%)	0	0(0.0%)
末梢腫脹	4	1(2.1%)	2	1(6.3%)
適用部位びらん	3	2(4.2%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	1	1(2.1%)	1	1(6.3%)
浮腫	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
適用部位皮膚剥脱	1	1(2.1%)	4	1(6.3%)
適用部位創傷	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
胸痛	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
胃腸障害	20	14(29.2%)	6	5(31.3%)
便秘	4	4(8.3%)	1	1(6.3%)
下痢	3	3(6.3%)	1	1(6.3%)
嘔吐	3	2(4.2%)	0	0(0.0%)
胃食道逆流性疾患	2	2(4.2%)	0	0(0.0%)
腹痛	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
腸閉塞	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
メレナ	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
悪心	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
流涎過多	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
口内炎	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
歯の脱落	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	1	1(2.1%)	1	1(6.3%)
齲歯	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
歯周病	0	0(0.0%)	2	2(12.5%)
皮膚および皮下組織障害	20	20(41.7%)	1	1(6.3%)
接触皮膚炎	13	13(27.1%)	1	1(6.3%)
水疱	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
褥瘡性潰瘍	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
紅斑	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
過角化	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
痒疹	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
老人性そう痒症	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	13	7(14.6%)	6	4(25.0%)
挫傷	5	2(4.2%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	2	2(4.2%)	1	1(6.3%)
損傷	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
顎の骨折	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
肋骨骨折	1	1(2.1%)	1	1(6.3%)
硬膜下血腫	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
創傷	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
鎮静合併症	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
大腿骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)

表 2.7.4.8-20　腎機能障害の有無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）

	安全性解析対象集団			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 48		n = 16	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
橈骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
歯牙破折	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
感染症および寄生虫症	12	10(20.8%)	9	6(37.5%)
上咽頭炎	3	3(6.3%)	8	5(31.3%)
帯状疱疹	2	2(4.2%)	0	0(0.0%)
歯周炎	2	2(4.2%)	0	0(0.0%)
副鼻腔炎	2	2(4.2%)	0	0(0.0%)
膀胱炎	1	1(2.1%)	1	1(6.3%)
咽頭炎	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
尿路感染	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	9	8(16.7%)	0	0(0.0%)
背部痛	4	4(8.3%)	0	0(0.0%)
関節痛	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
関節炎	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
関節滲出液	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
神経系障害	7	6(12.5%)	3	3(18.8%)
坐骨神経痛	2	1(2.1%)	0	0(0.0%)
脳幹梗塞	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
ヘルペス後神経痛	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
傾眠	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
血栓性脳梗塞	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
レヴィ小体型認知症	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
過眠症	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
頭蓋内血腫	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
心臓障害	5	5(10.4%)	3	3(18.8%)
上室性期外収縮	2	2(4.2%)	0	0(0.0%)
不整脈	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
第一度房室ブロック	1	1(2.1%)	1	1(6.3%)
心不全	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
心房細動	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
血管障害	4	4(8.3%)	0	0(0.0%)
高血圧	3	3(6.3%)	0	0(0.0%)
内出血	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	3(6.3%)	1	1(6.3%)
咳嗽	2	2(4.2%)	0	0(0.0%)
誤嚥性肺炎	2	2(4.2%)	0	0(0.0%)
呼吸困難	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
臨床検査	4	4(8.3%)	3	3(18.8%)
体重減少	2	2(4.2%)	2	2(12.5%)
心電図 QT 延長	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
心電図 ST 部分上昇	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
体重増加	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)

表 2.7.4.8-20　腎機能障害の有無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）

	安全性解析対象集団			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 48		n = 16	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
代謝および栄養障害	3	2(4.2%)	0	0(0.0%)
食欲減退	3	2(4.2%)	0	0(0.0%)
精神障害	3	3(6.3%)	0	0(0.0%)
攻撃性	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
摂食障害	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
不眠症	1	1(2.1%)	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）	2	2(4.2%)	0	0(0.0%)
乳癌	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
皮膚の新生物	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
貧血	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
眼障害	1	1(2.1%)	1	1(6.3%)
アレルギー性結膜炎	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
眼の異物感	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
免疫系障害	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
季節性アレルギー	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
腎および尿路障害	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
腎機能障害	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T19_23 を引用］

表 2.7.4.8-21　メマンチン塩酸塩併用の有無別の有害事象（安全性解析対象集団）

（TK-023-0302 試験）

	安全性解析対象集団			
	併用薬（メマンチン）なし		併用薬（メマンチン）あり[a]	
器官別大分類名	n = 30		n = 34	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	90	26(86.7%)	122	31(91.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	29	16(53.3%)	39	18(52.9%)
適用部位紅斑	9	9(30.0%)	11	10(29.4%)
適用部位そう痒感	9	7(23.3%)	11	9(26.5%)
末梢腫脹	4	1(3.3%)	2	1(2.9%)
適用部位小水疱	3	1(3.3%)	4	2(5.9%)
適用部位浮腫	1	1(3.3%)	1	1(2.9%)
胸痛	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
適用部位創傷	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
浮腫	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	5	2(5.9%)
適用部位びらん	0	0(0.0%)	3	2(5.9%)
胃腸障害	14	11(36.7%)	12	8(23.5%)
嘔吐	2	1(3.3%)	1	1(2.9%)
大腸ポリープ	2	2(6.7%)	0	0(0.0%)
便秘	1	1(3.3%)	4	4(11.8%)
下痢	1	1(3.3%)	3	3(8.8%)
胃食道逆流性疾患	1	1(3.3%)	1	1(2.9%)
腸閉塞	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
メレナ	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
悪心	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
歯周病	1	1(3.3%)	1	1(2.9%)
流涎過多	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
口内炎	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
歯の脱落	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
腹痛	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
齲歯	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
皮膚および皮下組織障害	10	10(33.3%)	11	11(32.4%)
接触皮膚炎	7	7(23.3%)	7	7(20.6%)
紅斑	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
過角化	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
老人性そう痒症	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
水疱	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
褥瘡性潰瘍	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
痒疹	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
感染症および寄生虫症	8	7(23.3%)	13	9(26.5%)
上咽頭炎	4	3(10.0%)	7	5(14.7%)
膀胱炎	1	1(3.3%)	1	1(2.9%)
咽頭炎	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
副鼻腔炎	1	1(3.3%)	1	1(2.9%)
尿路感染	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)
歯周炎	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)

表 2.7.4.8-21　メマンチン塩酸塩併用の有無別の有害事象（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）（続き）

器官別大分類名 基本語名	安全性解析対象集団 併用薬（メマンチン）なし n = 30 件数	 例数（%）	併用薬（メマンチン）あり[a] n = 34 件数	 例数（%）
筋骨格系および結合組織障害	6	5(16.7%)	3	3(8.8%)
背部痛	2	2(6.7%)	2	2(5.9%)
関節痛	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
関節炎	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
関節滲出液	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
傷害、中毒および処置合併症	6	3(10.0%)	13	8(23.5%)
挫傷	4	1(3.3%)	1	1(2.9%)
歯牙破折	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
鎮静合併症	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
大腿骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
損傷	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
顎の骨折	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
橈骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
肋骨骨折	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	3	3(8.8%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
創傷	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
心臓障害	4	4(13.3%)	4	4(11.8%)
第一度房室ブロック	1	1(3.3%)	1	1(2.9%)
心不全	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	1	1(3.3%)	1	1(2.9%)
心室性期外収縮	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
不整脈	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
心房細動	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
神経系障害	3	3(10.0%)	7	6(17.6%)
脳幹梗塞	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
血栓性脳梗塞	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
レヴィ小体型認知症	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
過眠症	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
ヘルペス後神経痛	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	2	1(2.9%)
傾眠	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
頭蓋内血腫	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
臨床検査	3	3(10.0%)	4	4(11.8%)
心電図 QT 延長	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
心電図 ST 部分上昇	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
体重減少	1	1(3.3%)	3	3(8.8%)
体重増加	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
精神障害	2	2(6.7%)	1	1(2.9%)
摂食障害	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
不眠症	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
攻撃性	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)

表 2.7.4.8-21　メマンチン塩酸塩併用の有無別の有害事象（安全性解析対象集団）（TK-023-0302 試験）（続き）

	安全性解析対象集団			
	併用薬（メマンチン）なし		併用薬（メマンチン）あり[a]	
器官別大分類名	n = 30		n = 34	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2(6.7%)	3	2(5.9%)
呼吸困難	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
誤嚥性肺炎	1	1(3.3%)	1	1(2.9%)
咳嗽	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)
血液およびリンパ系障害	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
貧血	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	1	1(3.3%)	2	1(2.9%)
食欲減退	1	1(3.3%)	2	1(2.9%)
眼障害	1	1(3.3%)	1	1(2.9%)
眼の異物感	1	1(3.3%)	0	0(0.0%)
アレルギー性結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)
乳癌	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
皮膚の新生物	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
免疫系障害	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
季節性アレルギー	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
血管障害	0	0(0.0%)	4	4(11.8%)
高血圧	0	0(0.0%)	3	3(8.8%)
内出血	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
腎および尿路障害	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)
腎機能障害	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)

MedDRA/J Ver.23.1

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。

［5.3.5.2.1 表 12.2-13 を改変］

表 2.7.4.8-22　二重盲検期での発現時期別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	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		24 週までの全体	
	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	27	22(12.7%)	13	12(6.9%)	40	32(18.5%)	35	31(18.2%)	36	26(15.8%)	111	71(41.0%)
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%)	31	22(13.3%)	89	53(30.6%)
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%)
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%)
皮膚および皮下組織障害	3	3(1.7%)	4	4(2.3%)	7	7(4.0%)	9	9(5.3%)	4	4(2.4%)	20	20(11.6%)
接触皮膚炎	2	2(1.2%)	4	4(2.3%)	6	6(3.5%)	8	8(4.7%)	4	4(2.4%)	18	18(10.4%)
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%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	0	0(0.0%)	1	1(0.6%)	2	2(1.2%)
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%)

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T27_05 を引用］

表 2.7.4.8-23　二重盲検期での発現時期別の貼付箇所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											
器官別大分類名	0 週～2 週まで [a] n = 166		3 週～4 週まで n = 166		0 週～4 週まで n = 166		5 週～12 週まで n = 161		13 週～24 週まで [b] n = 152		24 週までの全体 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	10	10（6.0%）	12	10（6.0%）	22	20（12.0%）	22	19（11.8%）	20	18（11.8%）	64	49（29.5%）
一般・全身障害および投与部位の状態	8	8（4.8%）	11	9（5.4%）	19	17（10.2%）	18	15（9.3%）	18	16（10.5%）	55	40（24.1%）
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%）
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%）
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	2	2（1.2%）	1	1（0.6%）	3	3（1.8%）	4	4（2.5%）	2	2（1.3%）	9	9（5.4%）
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%）

MedDRA/J Ver.23.1

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。

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 統計解析結果 Ver.3.00 T27_07 を改変］

表 2.7.4.8-24　非盲検期における男女別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）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	男性		女性		男性		女性	
器官別大分類名	n = 48		n = 108		n = 57		n = 88	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	50	31(64.6%)	164	70(64.8%)	101	41(71.9%)	150	66(75.0%)
感染症および寄生虫症	11	7(14.6%)	25	19(17.6%)	15	13(22.8%)	21	13(14.8%)
上咽頭炎	4	4(8.3%)	12	8(7.4%)	5	5(8.8%)	6	3(3.4%)
膀胱炎	1	1(2.1%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	1	1(2.1%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
感染	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肺炎	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
須毛瘡	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
足部白癬	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
白癬感染	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
体部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(1.1%)
蜂巣炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	1	1(1.1%)
結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
胃腸炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
性器カンジダ症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	1(1.8%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	1	1(1.1%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
歯周炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.5%)	1	1(1.1%)
敗血症性ショック	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯膿瘍	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
細菌性結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
COVID-19	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
無症候性 COVID-19	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-24　非盲検期における男女別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	男性		女性		男性		女性	
器官別大分類名	n = 48		n = 108		n = 57		n = 88	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	8	7(14.6%)	29	22(20.4%)	36	26(45.6%)	30	22(25.0%)
適用部位紅斑	4	4(8.3%)	10	10(9.3%)	17	17(29.8%)	6	6(6.8%)
適用部位そう痒感	3	3(6.3%)	10	9(8.3%)	15	15(26.3%)	20	19(21.6%)
適用部位浮腫	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位発疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
浮腫	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
末梢性浮腫	0	0(0.0%)	3	3(2.8%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
発熱	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口渇	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
適用部位湿疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位蕁麻疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.5%)	0	0(0.0%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
適用部位びらん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	7	6(12.5%)	16	12(11.1%)	10	8(14.0%)	25	24(27.3%)
接触皮膚炎	2	2(4.2%)	4	3(2.8%)	2	2(3.5%)	11	11(12.5%)
薬疹	2	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏性湿疹	1	1(2.1%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	3	3(3.4%)
皮膚剥脱	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
皮脂欠乏症	1	1(2.1%)	3	2(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.5%)	2	2(2.3%)
おむつ皮膚炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	1	1(1.8%)	3	3(3.4%)
貨幣状湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
皮下出血	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
過角化	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
嵌入爪	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
汗疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-24　非盲検期における男女別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	男性		女性		男性		女性	
器官別大分類名	n = 48		n = 108		n = 57		n = 88	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
類天疱瘡	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
そう痒症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	1	1(1.1%)
黄色板腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(1.8%)	0	0(0.0%)
皮膚出血	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
老人性乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
胃腸障害	4	4(8.3%)	14	12(11.1%)	10	8(14.0%)	6	6(6.8%)
便秘	1	1(2.1%)	2	2(1.9%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
下痢	1	1(2.1%)	1	1(0.9%)	3	3(5.3%)	0	0(0.0%)
歯周病	1	1(2.1%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
直腸脱	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹部膨満	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
腹痛	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
下腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
上腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	1	1(1.1%)
腹水	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	2	2(3.5%)	0	0(0.0%)
胃炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
過敏性腸症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
悪心	0	0(0.0%)	3	3(2.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嘔吐	0	0(0.0%)	3	3(2.8%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
軟便	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)

表 2.7.4.8-24　非盲検期における男女別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	男性		女性		男性		女性	
器官別大分類名	n = 48		n = 108		n = 57		n = 88	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
神経系障害	3	3(6.3%)	8	7(6.5%)	2	2(3.5%)	4	4(4.5%)
頚動脈狭窄	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経痛	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	1	1(2.1%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
意識変容状態	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
脳出血	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
浮動性めまい	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
本態性振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
頭痛	0	0(0.0%)	3	3(2.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭蓋内動脈瘤	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
パーキンソニズム	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
くも膜下出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
肋間神経痛	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心臓障害	3	3(6.3%)	9	8(7.4%)	2	2(3.5%)	3	3(3.4%)
急性心筋梗塞	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心房細動	1	1(2.1%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
狭心症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
房室ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
心筋虚血	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性不整脈	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性徐脈	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	0	0(0.0%)	4	4(3.7%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)

表 2.7.4.8-24　非盲検期における男女別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	男性		女性		男性		女性	
器官別大分類名	n = 48		n = 108		n = 57		n = 88	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
臨床検査	3	3(6.3%)	6	6(5.6%)	4	4(7.0%)	9	6(6.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1(2.1%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
血中トリグリセリド増加	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
グリコヘモグロビン増加	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.3%)
血中カリウム減少	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
心電図 QT 延長	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
心電図 T 波逆転	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体重減少	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	2	2(2.3%)
体重増加	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
白血球数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
血小板数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
眼障害	2	2(4.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(3.4%)
白内障	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.3%)
睫毛乱生	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2(4.2%)	6	6(5.6%)	2	1(1.8%)	1	1(1.1%)
咳嗽	1	1(2.1%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸膜炎	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発声障害	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
過換気	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸水	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿性咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
アレルギー性鼻炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻漏	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
咽頭ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)

表 2.7.4.8-24　非盲検期における男女別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	男性		女性		男性		女性	
器官別大分類名	n = 48		n = 108		n = 57		n = 88	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
腎および尿路障害	2	2(4.2%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	1	1(1.1%)
腎後性腎不全	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎機能障害	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
夜間頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
尿管結石症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	1	1(2.1%)	6	6(5.6%)	3	3(5.3%)	2	2(2.3%)
食欲減退	1	1(2.1%)	3	3(2.8%)	2	2(3.5%)	0	0(0.0%)
糖尿病	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
痛風	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
低カリウム血症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
脂質異常症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	1	1(2.1%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	2	1(1.1%)
肝機能異常	1	1(2.1%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胆管炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	1(1.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1	1(2.1%)	9	8(7.4%)	6	5(8.8%)	12	10(11.4%)
背部痛	1	1(2.1%)	3	3(2.8%)	2	2(3.5%)	0	0(0.0%)
関節痛	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	2	2(3.5%)	1	1(1.1%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
頚部脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
肋軟骨炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
側腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
頚部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
変形性関節症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
骨粗鬆症	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	2	2(2.3%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	2(2.3%)
脊椎すべり症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
免疫グロブリン G4 関連疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-24　非盲検期における男女別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	男性		女性		男性		女性	
器官別大分類名	n = 48		n = 108		n = 57		n = 88	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
生殖系および乳房障害	1	1(2.1%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
良性前立腺肥大症	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
外陰部湿疹	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1	1(2.1%)	18	14(13.0%)	7	6(10.5%)	21	15(17.0%)
創傷	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
動物咬傷	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	1(1.1%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
凍瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
圧迫骨折	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
大腿骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
足骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
股関節部骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
関節脱臼	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	1	1(1.1%)
多発性外傷	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腰椎骨折	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
挫傷	0	0(0.0%)	5	5(4.6%)	0	0(0.0%)	9	8(9.1%)
口唇損傷	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
骨盤骨折	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	2	2(2.3%)
熱中症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	2	2(2.3%)
閉鎖性眼球損傷	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-24　非盲検期における男女別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）（続き）

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	男性		女性		男性		女性	
	n = 48		n = 108		n = 57		n = 88	
	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）	0	0(0.0%)	3	3(2.8%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
リンパ腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
卵巣癌	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂漏性角化症	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝癌	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
精神障害	0	0(0.0%)	4	3(2.8%)	2	2(3.5%)	2	2(2.3%)
怒り	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
不安	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
不眠症	0	0(0.0%)	3	3(2.8%)	1	1(1.8%)	1	1(1.1%)
落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	1	1(1.8%)	2	2(2.3%)
耳痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
血管障害	0	0(0.0%)	6	6(5.6%)	0	0(0.0%)	5	4(4.5%)
大動脈解離	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
高血圧	0	0(0.0%)	6	6(5.6%)	0	0(0.0%)	3	3(3.4%)
低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)

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 T25_01_01 を改変］

表 2.7.4.8-25　非盲検期における年齢別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）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 21		n = 132		n = 4		n = 26		n = 115	
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	5	3（100.0%）	19	15（71.4%）	190	83（62.9%）	7	4（100.0%）	30	15（57.7%）	214	88（76.5%）
皮膚および皮下組織障害	2	1（33.3%）	2	2（9.5%）	19	15（11.4%）	1	1（25.0%）	2	2（7.7%）	32	29（25.2%）
湿疹	1	1（33.3%）	0	0（0.0%）	1	1（0.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	4	4（3.5%）
皮脂欠乏性湿疹	1	1（33.3%）	0	0（0.0%）	1	1（0.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	3	3（2.6%）
皮膚嚢腫	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.8%）	3	3（2.6%）
接触皮膚炎	0	0（0.0%）	1	1（4.8%）	5	4（3.0%）	1	1（25.0%）	1	1（3.8%）	11	11（9.6%）
おむつ皮膚炎	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
薬疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	1（0.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
貨幣状湿疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.9%）
皮下出血	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（1.5%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
過角化	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.9%）
嵌入爪	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.9%）
汗疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.9%）
類天疱瘡	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
そう痒症	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
皮膚剥脱	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.9%）
蕁麻疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（1.7%）
黄色板腫	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.9%）
乾皮症	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	1（0.9%）
皮脂欠乏症	0	0（0.0%）	1	1（4.8%）	3	2（1.5%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
皮膚出血	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
老人性乾皮症	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.9%）
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1（33.3%）	4	4（19.0%）	31	24（18.2%）	3	2（50.0%）	14	11（42.3%）	49	35（30.4%）
適用部位紅斑	1	1（33.3%）	3	3（14.3%）	10	10（7.6%）	1	1（25.0%）	5	5（19.2%）	17	17（14.8%）
適用部位そう痒感	1	1（33.3%）	1	1（4.8%）	11	10（7.6%）	1	1（25.0%）	8	8（30.8%）	26	25（21.7%）
適用部位浮腫	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
適用部位発疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
浮腫	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
末梢性浮腫	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	3	3（2.3%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.9%）
発熱	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.8%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）

表 2.7.4.8-25　非盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 21		n = 132		n = 4		n = 26		n = 115	
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（%）
口渇	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
適用部位湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(25.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
適用部位びらん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	1	1(33.3%)	2	2(9.5%)	15	13(9.8%)	0	0(0.0%)	4	3(11.5%)	12	11(9.6%)
嘔吐	1	1(33.3%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
腹部膨満	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
腹痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
下腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
上腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)	1	1(0.9%)
腹水	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
便秘	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
齲歯	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	2	2(7.7%)	0	0(0.0%)
下痢	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.6%)
胃炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)	0	0(0.0%)
過敏性腸症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
悪心	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯周病	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
直腸脱	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
軟便	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)

表 2.7.4.8-25　非盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 21		n = 132		n = 4		n = 26		n = 115	
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（%）
感染症および寄生虫症	0	0(0.0%)	3	2(9.5%)	33	24(18.2%)	2	2(50.0%)	3	3(11.5%)	31	21(18.3%)
体部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.9%)
蜂巣炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)
結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
膀胱炎	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
胃腸炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
性器カンジダ症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	1(0.9%)
帯状疱疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
感染	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
上咽頭炎	0	0(0.0%)	2	2(9.5%)	14	10(7.6%)	2	2(50.0%)	2	2(7.7%)	7	4(3.5%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
歯周炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
肺炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)	2	2(1.7%)
敗血症性ショック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
須毛瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯膿瘍	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
白癬感染	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
細菌性結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
COVID-19	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
無症候性 COVID-19	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-25　非盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 21		n = 132		n = 4		n = 26		n = 115	
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）	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
リンパ腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
卵巣癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂漏性角化症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	7	7(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	5(4.3%)
糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
痛風	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
低カリウム血症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
脂質異常症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
食欲減退	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(3.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)
精神障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	3(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(3.5%)
怒り	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
不安	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
不眠症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)
落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害	0	0(0.0%)	3	3(14.3%)	8	7(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	6	6(5.2%)
意識変容状態	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
頚動脈狭窄	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
浮動性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
本態性振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
頭痛	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭蓋内動脈瘤	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
パーキンソニズム	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-25　非盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 21		n = 132		n = 4		n = 26		n = 115	
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（%）
くも膜下出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
肋間神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼障害	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.6%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)
白内障	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
睫毛乱生	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.6%)
耳痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
心臓障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	12	11(8.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	5(4.3%)
急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
狭心症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
心房細動	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
房室ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
心筋虚血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性徐脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	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%)	4	4(3.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
血管障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	6	6(4.5%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)	4	3(2.6%)
大動脈解離	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
高血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	6	6(4.5%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)	2	2(1.7%)
低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)

表 2.7.4.8-25　非盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 21		n = 132		n = 4		n = 26		n = 115	
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	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	8	8(6.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	2(1.7%)
咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発声障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
過換気	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸水	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿性咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
アレルギー性鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻漏	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
咽頭ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
肝胆道系障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.9%)
胆管炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.9%)
肝機能異常	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	9	8(6.1%)	0	0(0.0%)	3	2(7.7%)	15	13(11.3%)
関節痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.6%)
背部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(3.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
頚部脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
肋軟骨炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
側腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
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(0.9%)
頚部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
変形性関節症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
骨粗鬆症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)	1	1(0.9%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)	1	1(0.9%)
脊椎すべり症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)	0	0(0.0%)
免疫グロブリン G4 関連疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)

表 2.7.4.8-25　非盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 21		n = 132		n = 4		n = 26		n = 115	
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（%）
腎および尿路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
夜間頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
腎後性腎不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	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%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿管結石症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
生殖系および乳房障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
良性前立腺肥大症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
外陰部湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査	0	0(0.0%)	2	2(9.5%)	7	7(5.3%)	1	1(25.0%)	1	1(3.8%)	11	8(7.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	1	1(0.8%)	1	1(25.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
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%)	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)
血中カリウム減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
血中トリグリセリド増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	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%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)	0	0(0.0%)
心電図 T 波逆転	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
グリコヘモグロビン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
体重減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.6%)
体重増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
白血球数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
血小板数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	18	14(10.6%)	0	0(0.0%)	2	2(7.7%)	26	19(16.5%)
動物咬傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.9%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
凍瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
圧迫骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
大腿骨骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-25　非盲検期における年齢別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群						ドネペジル塩酸塩群 [a]					
	50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上		50 歳以上 65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類名	n = 3		n = 21		n = 132		n = 4		n = 26		n = 115	
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（%）
足骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)	0	0(0.0%)
股関節部骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)	0	0(0.0%)
関節脱臼	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.7%)
多発性外傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋骨骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腰椎骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
挫傷	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)	4	4(3.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	9	8(7.0%)
創傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.9%)
口唇損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
骨盤骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.6%)
熱中症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.6%)
閉鎖性眼球損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

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 T25_03_01 を改変］

表 2.7.4.8-26　非盲検期における体重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）

	TK-023 27.5 mg 群							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 11		n = 64		n = 55		n = 26	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	21	7(63.6%)	91	40(62.5%)	70	33(60.0%)	32	21(80.8%)
傷害、中毒および処置合併症	5	2(18.2%)	9	9(14.1%)	5	4(7.3%)	0	0(0.0%)
多発性外傷	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋骨骨折	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
閉鎖性眼球損傷	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
動物咬傷	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
圧迫骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大腿骨骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
腰椎骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
挫傷	0	0(0.0%)	4	4(6.3%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
創傷	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口唇損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
骨盤骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4(36.4%)	17	12(18.8%)	11	9(16.4%)	5	4(15.4%)
末梢性浮腫	2	2(18.2%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
適用部位紅斑	1	1(9.1%)	5	5(7.8%)	6	6(10.9%)	2	2(7.7%)
適用部位発疹	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
適用部位そう痒感	0	0(0.0%)	9	8(12.5%)	1	1(1.8%)	3	3(11.5%)
浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
発熱	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口渇	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-26　非盲検期における体重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							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 11		n = 64		n = 55		n = 26	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
感染症および寄生虫症	3	3(27.3%)	12	7(10.9%)	11	10(18.2%)	10	6(23.1%)
結膜炎	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯膿瘍	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
無症候性 COVID-19	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
膀胱炎	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	2	2(7.7%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)
胃腸炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感染	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
上咽頭炎	0	0(0.0%)	7	4(6.3%)	6	5(9.1%)	3	3(11.5%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯周炎	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肺炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
敗血症性ショック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)
須毛瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)
白癬感染	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)
COVID-19	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
神経系障害	3	3(27.3%)	4	3(4.7%)	2	2(3.6%)	2	2(7.7%)
脳出血	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭痛	1	1(9.1%)	2	2(3.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭蓋内動脈瘤	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頚動脈狭窄	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)
坐骨神経痛	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)
肋間神経痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-26　非盲検期における体重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							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 11		n = 64		n = 55		n = 26	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
精神障害	2	1(9.1%)	1	1(1.6%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
不眠症	1	1(9.1%)	1	1(1.6%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
落ち着きのなさ	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心臓障害	1	1(9.1%)	5	5(7.8%)	4	3(5.5%)	2	2(7.7%)
心筋虚血	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)
心房細動	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(3.6%)	1	1(3.8%)
洞性不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
洞性徐脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	0	0(0.0%)	4	4(6.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1(9.1%)	2	2(3.1%)	3	3(5.5%)	2	2(7.7%)
鼻漏	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
咳嗽	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)
発声障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
過換気	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
胸水	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
胸膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)
アレルギー性鼻炎	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	1	1(9.1%)	12	8(12.5%)	7	7(12.7%)	3	2(7.7%)
そう痒症	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
接触皮膚炎	0	0(0.0%)	4	3(4.7%)	2	2(3.6%)	0	0(0.0%)
おむつ皮膚炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
薬疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(3.8%)
湿疹	0	0(0.0%)	2	2(3.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
皮下出血	0	0(0.0%)	2	2(3.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-26　非盲検期における体重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							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 11		n = 64		n = 55		n = 26	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
類天疱瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
皮膚剥脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏症	0	0(0.0%)	2	1(1.6%)	1	1(1.8%)	1	1(3.8%)
皮膚出血	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1	1(9.1%)	5	5(7.8%)	4	3(5.5%)	0	0(0.0%)
骨粗鬆症	1	1(9.1%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
関節痛	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
背部痛	0	0(0.0%)	2	2(3.1%)	2	2(3.6%)	0	0(0.0%)
肋軟骨炎	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	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%)	1	1(1.6%)	1	1(1.8%)	1	1(3.8%)
卵巣癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
脂漏性角化症	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝癌	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)
代謝および栄養障害	0	0(0.0%)	4	4(6.3%)	3	3(5.5%)	0	0(0.0%)
糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
低カリウム血症	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂質異常症	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
食欲減退	0	0(0.0%)	2	2(3.1%)	2	2(3.6%)	0	0(0.0%)
眼障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	1	1(3.8%)
白内障	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
血管障害	0	0(0.0%)	3	3(4.7%)	3	3(5.5%)	0	0(0.0%)
高血圧	0	0(0.0%)	3	3(4.7%)	3	3(5.5%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-26　非盲検期における体重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							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 11		n = 64		n = 55		n = 26	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
胃腸障害	0	0（0.0%）	11	9（14.1%）	4	4（7.3%）	3	3（11.5%）
腹痛	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.8%）
腹水	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.8%）	0	0（0.0%）
便秘	0	0（0.0%）	2	2（3.1%）	1	1（1.8%）	0	0（0.0%）
齲歯	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
下痢	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	1	1（1.8%）	0	0（0.0%）
胃炎	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
悪心	0	0（0.0%）	3	3（4.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
歯周病	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	1	1（3.8%）
直腸脱	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.8%）
嘔吐	0	0（0.0%）	2	2（3.1%）	1	1（1.8%）	0	0（0.0%）
肝胆道系障害	0	0（0.0%）	2	2（3.1%）	1	1（1.8%）	0	0（0.0%）
胆管炎	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
肝機能異常	0	0（0.0%）	1	1（1.6%）	1	1（1.8%）	0	0（0.0%）
腎および尿路障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（3.6%）	1	1（3.8%）
腎後性腎不全	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.8%）	0	0（0.0%）
腎機能障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.8%）	0	0（0.0%）
尿管結石症	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.8%）
生殖系および乳房障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.8%）	1	1（3.8%）
良性前立腺肥大症	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.8%）
外陰部湿疹	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（1.8%）	0	0（0.0%）

表 2.7.4.8-26　非盲検期における体重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							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 11		n = 64		n = 55		n = 26	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
臨床検査	0	0(0.0%)	3	3(4.7%)	5	5(9.1%)	1	1(3.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
血中カリウム減少	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中トリグリセリド増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
心電図 QT 延長	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
心電図 T 波逆転	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
グリコヘモグロビン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.8%)
体重減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)
体重増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)

MedDRA/J Ver.23.1

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.8.00 T25_05_01_01 を引用］

表 2.7.4.8-27　非盲検期における体重別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（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]							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 10		n = 42		n = 47		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	11	6(60.0%)	89	37(88.1%)	69	29(61.7%)	82	35(76.1%)
感染症および寄生虫症	2	2(20.0%)	14	7(16.7%)	9	6(12.8%)	11	11(23.9%)
膿痂疹	1	1(10.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	1	1(10.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(2.1%)	0	0(0.0%)
蜂巣炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	1	1(2.2%)
結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
胃腸炎	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
性器カンジダ症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	3	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)	0	0(0.0%)
上咽頭炎	0	0(0.0%)	6	3(7.1%)	0	0(0.0%)	5	5(10.9%)
歯周炎	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	2	2(4.3%)
白癬感染	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
細菌性結膜炎	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
COVID-19	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	1(10.0%)	14	11(26.2%)	22	16(34.0%)	28	20(43.5%)
適用部位紅斑	1	1(10.0%)	2	2(4.8%)	8	8(17.0%)	12	12(26.1%)
適用部位そう痒感	1	1(10.0%)	9	8(19.0%)	13	13(27.7%)	12	12(26.1%)
末梢性浮腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-27　非盲検期における体重別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（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]							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 10		n = 42		n = 47		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
適用部位蕁麻疹	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	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%)	1	1(2.2%)
耳および迷路障害	1	1(10.0%)	1	1(2.4%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
頭位性回転性めまい	1	1(10.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心臓障害	1	1(10.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	3	3(6.5%)
不整脈	1	1(10.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
狭心症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
房室ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
上室性期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
血管障害	1	1(10.0%)	0	0(0.0%)	4	3(6.4%)	0	0(0.0%)
低血圧	1	1(10.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大動脈解離	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
高血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(6.4%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	1	1(10.0%)	14	13(31.0%)	10	9(19.1%)	10	9(19.6%)
接触皮膚炎	1	1(10.0%)	5	5(11.9%)	3	3(6.4%)	4	4(8.7%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(6.4%)	1	1(2.2%)
湿疹	0	0(0.0%)	3	3(7.1%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	2	2(4.3%)	0	0(0.0%)
貨幣状湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
過角化	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嵌入爪	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
汗疹	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-27　非盲検期における体重別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（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]							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 10		n = 42		n = 47		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
皮膚剥脱	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
黄色板腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(2.2%)
老人性乾皮症	0	0(0.0%)	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	1	1(10.0%)	11	8(19.0%)	3	3(6.4%)	3	3(6.5%)
頚部脊柱管狭窄症	1	1(10.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
関節痛	0	0(0.0%)	2	2(4.8%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
背部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
骨痛	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
側腹部痛	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頚部痛	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
骨粗鬆症	0	0(0.0%)	2	2(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
関節周囲炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)	0	0(0.0%)
脊椎すべり症	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
免疫グロブリン G4 関連疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査	1	1(10.0%)	7	4(9.5%)	1	1(2.1%)	4	4(8.7%)
血中カリウム減少	1	1(10.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
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(2.2%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	2	2(4.8%)	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%)	1	1(2.2%)
グリコヘモグロビン増加	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体重減少	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	1	1(2.1%)	1	1(2.2%)
体重増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)

表 2.7.4.8-27　非盲検期における体重別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（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]							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 10		n = 42		n = 47		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
白血球数増加	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血小板数増加	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1	1(10.0%)	13	8(19.0%)	5	5(10.6%)	9	7(15.2%)
凍瘡	1	1(10.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
動物咬傷	0	0(0.0%)	2	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
転倒	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
足骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
股関節部骨折	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
関節脱臼	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
挫傷	0	0(0.0%)	3	3(7.1%)	1	1(2.1%)	5	4(8.7%)
創傷	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	0	0(0.0%)	2	2(4.8%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
熱中症	0	0(0.0%)	2	2(4.8%)	1	1(2.1%)	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%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
リンパ腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	4	4(8.7%)
糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
痛風	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
低カリウム血症	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
食欲減退	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)

表 2.7.4.8-27　非盲検期における体重別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（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]							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 10		n = 42		n = 47		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
精神障害	0	0(0.0%)	2	2(4.8%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
怒り	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
不安	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
不眠症	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
神経系障害	0	0(0.0%)	2	2(4.8%)	3	3(6.4%)	1	1(2.2%)
意識変容状態	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
本態性振戦	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
パーキンソニズム	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
くも膜下出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
眼障害	0	0(0.0%)	2	2(4.8%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	2	2(4.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
睫毛乱生	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	2	1(2.2%)
湿性咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
鼻漏	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
咽頭ポリープ	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	0	0(0.0%)	4	4(9.5%)	8	7(14.9%)	4	3(6.5%)
腹部膨満	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
下腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
上腹部痛	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)
便秘	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)
下痢	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.3%)	1	1(2.2%)
胃炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-27　非盲検期における体重別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（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]							
	40 kg 未満		40 kg 以上 50 kg 未満		50 kg 以上 60 kg 未満		60 kg 以上	
器官別大分類名	n = 10		n = 42		n = 47		n = 46	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
過敏性腸症候群	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嘔吐	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
軟便	0	0(0.0%)	1	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	0	0(0.0%)	2	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胆管炎	0	0(0.0%)	2	1(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	1	1(2.2%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)	0	0(0.0%)
夜間頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.2%)

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 T25_05_02_01 を改変］

表 2.7.4.8-28　非盲検期における既往歴の有無別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）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 113		n = 43		n = 105		n = 40	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	150	71(62.8%)	64	30(69.8%)	185	77(73.3%)	66	30(75.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	27	20(17.7%)	10	9(20.9%)	48	34(32.4%)	18	14(35.0%)
適用部位そう痒感	12	11(9.7%)	1	1(2.3%)	24	23(21.9%)	11	11(27.5%)
適用部位紅斑	10	10(8.8%)	4	4(9.3%)	18	18(17.1%)	5	5(12.5%)
適用部位浮腫	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位発疹	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
末梢性浮腫	1	1(0.9%)	2	2(4.7%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位蕁麻疹	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
浮腫	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発熱	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口渇	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
適用部位びらん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
感染症および寄生虫症	26	19(16.8%)	10	7(16.3%)	29	21(20.0%)	7	5(12.5%)
上咽頭炎	12	8(7.1%)	4	4(9.3%)	9	6(5.7%)	2	2(5.0%)
膀胱炎	3	3(2.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
結膜炎	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	1	1(0.9%)	1	1(2.3%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
歯周炎	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
敗血症性ショック	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
須毛瘡	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯膿瘍	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-28　非盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 113		n = 43		n = 105		n = 40	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
COVID-19	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
無症候性 COVID-19	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)
蜂巣炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
性器カンジダ症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	1(2.5%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
感染	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肺炎	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.9%)	0	0(0.0%)
足部白癬	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
白癬感染	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
細菌性結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	17	13(11.5%)	2	2(4.7%)	22	16(15.2%)	6	5(12.5%)
挫傷	3	3(2.7%)	2	2(4.7%)	8	7(6.7%)	1	1(2.5%)
動物咬傷	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)
圧迫骨折	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
大腿骨骨折	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
多発性外傷	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋骨骨折	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
硬膜下血腫	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腰椎骨折	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
創傷	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-28　非盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 113		n = 43		n = 105		n = 40	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
口唇損傷	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
骨盤骨折	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	1	1(2.5%)
閉鎖性眼球損傷	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
凍瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
足骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
股関節部骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
関節脱臼	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)
熱中症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	1	1(2.5%)
皮膚および皮下組織障害	14	11(9.7%)	9	7(16.3%)	28	25(23.8%)	7	7(17.5%)
接触皮膚炎	5	4(3.5%)	1	1(2.3%)	11	11(10.5%)	2	2(5.0%)
湿疹	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	2	2(5.0%)
皮脂欠乏性湿疹	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)	3	3(2.9%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏症	2	1(0.9%)	2	2(4.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮下出血	1	1(0.9%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
類天疱瘡	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
そう痒症	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(3.8%)	0	0(0.0%)
おむつ皮膚炎	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
薬疹	0	0(0.0%)	2	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
貨幣状湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
過角化	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
嵌入爪	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
汗疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
皮膚剥脱	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(2.5%)

表 2.7.4.8-28　非盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 113		n = 43		n = 105		n = 40	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
黄色板腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)
皮膚出血	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
老人性乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
胃腸障害	13	11(9.7%)	5	5(11.6%)	10	8(7.6%)	6	6(15.0%)
便秘	3	3(2.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
悪心	3	3(2.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嘔吐	3	3(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
腹痛	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
下痢	1	1(0.9%)	1	1(2.3%)	2	2(1.9%)	1	1(2.5%)
胃炎	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
歯周病	1	1(0.9%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹部膨満	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
下腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
上腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)
腹水	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	1	1(1.0%)	1	1(2.5%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
過敏性腸症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
直腸脱	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
軟便	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
心臓障害	10	9(8.0%)	2	2(4.7%)	3	3(2.9%)	2	2(5.0%)
上室性期外収縮	3	3(2.7%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
心房細動	2	2(1.8%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
急性心筋梗塞	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心筋虚血	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性不整脈	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-28　非盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 113		n = 43		n = 105		n = 40	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
洞性徐脈	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
狭心症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
房室ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害	8	7(6.2%)	3	3(7.0%)	5	5(4.8%)	1	1(2.5%)
頭痛	2	2(1.8%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳出血	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経痛	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋間神経痛	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
意識変容状態	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
頚動脈狭窄	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
本態性振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
頭蓋内動脈瘤	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
パーキンソニズム	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
くも膜下出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	6	6(5.3%)	4	3(7.0%)	11	9(8.6%)	7	6(15.0%)
背部痛	2	2(1.8%)	2	2(4.7%)	0	0(0.0%)	2	2(5.0%)
関節痛	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	2	2(5.0%)
肋軟骨炎	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
関節周囲炎	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
頚部脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
側腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)

表 2.7.4.8-28　非盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 113		n = 43		n = 105		n = 40	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
筋痙縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
頚部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
骨粗鬆症	0	0(0.0%)	2	2(4.7%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)
脊椎すべり症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
免疫グロブリン G4 関連疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
代謝および栄養障害	5	5(4.4%)	2	2(4.7%)	2	2(1.9%)	3	3(7.5%)
食欲減退	3	3(2.7%)	1	1(2.3%)	1	1(1.0%)	1	1(2.5%)
糖尿病	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
低カリウム血症	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
痛風	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
脂質異常症	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血管障害	5	5(4.4%)	1	1(2.3%)	5	4(3.8%)	0	0(0.0%)
高血圧	5	5(4.4%)	1	1(2.3%)	3	3(2.9%)	0	0(0.0%)
大動脈解離	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	5(4.4%)	3	3(7.0%)	2	1(1.0%)	1	1(2.5%)
咳嗽	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発声障害	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
過換気	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻漏	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
胸水	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸膜炎	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿性咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
アレルギー性鼻炎	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
咽頭ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)

表 2.7.4.8-28　非盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 113		n = 43		n = 105		n = 40	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
精神障害	4	3(2.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.9%)	1	1(2.5%)
不眠症	3	3(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(2.5%)
落ち着きのなさ	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
怒り	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
不安	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査	4	4(3.5%)	5	5(11.6%)	9	6(5.7%)	4	4(10.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1(0.9%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
血中カリウム減少	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
血中トリグリセリド増加	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体重減少	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	2	2(5.0%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)
心電図 QT 延長	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
心電図 T 波逆転	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
グリコヘモグロビン増加	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
体重増加	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
白血球数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
血小板数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
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(1.0%)	0	0(0.0%)
眼障害	2	2(1.8%)	0	0(0.0%)	3	3(2.9%)	0	0(0.0%)
白内障	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)
睫毛乱生	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	2	2(1.8%)	1	1(2.3%)	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)
胆管炎	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)
肝機能異常	1	1(0.9%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-28　非盲検期における既往歴の有無別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）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	既往歴なし		既往歴あり		既往歴なし		既往歴あり	
器官別大分類名	n = 113		n = 43		n = 105		n = 40	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
腎および尿路障害	2	2(1.8%)	1	1(2.3%)	1	1(1.0%)	1	1(2.5%)
腎機能障害	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿管結石症	1	1(0.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
夜間頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
腎後性腎不全	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	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%)	3	3(7.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
リンパ腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
卵巣癌	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂漏性角化症	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝癌	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	1	1(1.0%)	2	2(5.0%)
耳痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)
生殖系および乳房障害	0	0(0.0%)	2	2(4.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
良性前立腺肥大症	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
外陰部湿疹	0	0(0.0%)	1	1(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

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 T25_07_01 を改変］

表 2.7.4.8-29　非盲検期における肝機能障害の有無別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）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 150		n = 6		n = 136		n = 9	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	209	97(64.7%)	5	4(66.7%)	228	100(73.5%)	23	7(77.8%)
感染症および寄生虫症	36	26(17.3%)	0	0(0.0%)	31	23(16.9%)	5	3(33.3%)
上咽頭炎	16	12(8.0%)	0	0(0.0%)	11	8(5.9%)	0	0(0.0%)
膀胱炎	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
結膜炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(11.1%)
感染	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(11.1%)
歯周炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
肺炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
敗血症性ショック	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
須毛瘡	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
足部白癬	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯膿瘍	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
白癬感染	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
COVID-19	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
無症候性 COVID-19	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(11.1%)
蜂巣炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(11.1%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
性器カンジダ症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	1(0.7%)	0	0(0.0%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)
細菌性結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-29　非盲検期における肝機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 150		n = 6		n = 136		n = 9	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	36	28(18.7%)	1	1(16.7%)	62	44(32.4%)	4	4(44.4%)
適用部位紅斑	13	13(8.7%)	1	1(16.7%)	23	23(16.9%)	0	0(0.0%)
適用部位そう痒感	13	12(8.0%)	0	0(0.0%)	31	30(22.1%)	4	4(44.4%)
末梢性浮腫	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位発疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
浮腫	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発熱	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口渇	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位蕁麻疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
適用部位びらん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	23	18(12.0%)	0	0(0.0%)	33	30(22.1%)	2	2(22.2%)
接触皮膚炎	6	5(3.3%)	0	0(0.0%)	13	13(9.6%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏症	4	3(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
薬疹	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	3	3(2.2%)	1	1(11.1%)
皮脂欠乏性湿疹	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)
皮下出血	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
おむつ皮膚炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
類天疱瘡	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
そう痒症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚剥脱	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
皮膚出血	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-29　非盲検期における肝機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 150		n = 6		n = 136		n = 9	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(2.9%)	0	0(0.0%)
貨幣状湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(11.1%)
過角化	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
嵌入爪	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
汗疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)
黄色板腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)
老人性乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	19	15(10.0%)	0	0(0.0%)	26	19(14.0%)	2	2(22.2%)
挫傷	5	5(3.3%)	0	0(0.0%)	8	7(5.1%)	1	1(11.1%)
動物咬傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)
圧迫骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
大腿骨骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
多発性外傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋骨骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腰椎骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
創傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
口唇損傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
骨盤骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)
閉鎖性眼球損傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
凍瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(11.1%)
足骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-29　非盲検期における肝機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 150		n = 6		n = 136		n = 9	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
股関節部骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
関節脱臼	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)
熱中症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	18	16(10.7%)	0	0(0.0%)	16	14(10.3%)	0	0(0.0%)
便秘	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
悪心	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嘔吐	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
下痢	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)
歯周病	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹水	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)
胃炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
直腸脱	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹部膨満	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
下腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
上腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
過敏性腸症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
軟便	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-29　非盲検期における肝機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 150		n = 6		n = 136		n = 9	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
心臓障害	12	11（7.3%）	0	0（0.0%）	4	4（2.9%）	1	1（11.1%）
上室性期外収縮	4	4（2.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（11.1%）
心房細動	3	3（2.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
急性心筋梗塞	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
心筋虚血	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
洞性不整脈	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
洞性徐脈	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
心室性期外収縮	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
狭心症	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
不整脈	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
房室ブロック	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
神経系障害	10	9（6.0%）	1	1（16.7%）	5	5（3.7%）	1	1（11.1%）
頭痛	2	2（1.3%）	1	1（16.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
坐骨神経痛	2	2（1.3%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
頚動脈狭窄	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
脳出血	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
浮動性めまい	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
頭蓋内動脈瘤	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
神経痛	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
肋間神経痛	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
意識変容状態	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
脳梗塞	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（11.1%）
本態性振戦	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
パーキンソニズム	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
くも膜下出血	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
振戦	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）

表 2.7.4.8-29　非盲検期における肝機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 150		n = 6		n = 136		n = 9	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
筋骨格系および結合組織障害	10	9(6.0%)	0	0(0.0%)	17	14(10.3%)	1	1(11.1%)
背部痛	4	4(2.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)
骨粗鬆症	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)
関節痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)
肋軟骨炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
関節周囲炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(11.1%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
頚部脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
側腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
頚部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
脊椎すべり症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
免疫グロブリン G4 関連疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
臨床検査	9	9(6.0%)	0	0(0.0%)	9	9(6.6%)	4	1(11.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
血中カリウム減少	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
血中トリグリセリド増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心電図 QT 延長	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
心電図 T 波逆転	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
グリコヘモグロビン増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
体重減少	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)
体重増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	1	1(11.1%)
白血球数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(11.1%)
血小板数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(11.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(11.1%)

表 2.7.4.8-29　非盲検期における肝機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 150		n = 6		n = 136		n = 9	
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	8	8(5.3%)	0	0(0.0%)	3	2(1.5%)	0	0(0.0%)
咳嗽	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発声障害	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
過換気	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸水	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸膜炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
アレルギー性鼻炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻漏	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
湿性咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
咽頭ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	6	6(4.0%)	1	1(16.7%)	5	5(3.7%)	0	0(0.0%)
食欲減退	4	4(2.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)
糖尿病	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
脂質異常症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
痛風	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
低カリウム血症	0	0(0.0%)	1	1(16.7%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
血管障害	6	6(4.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	3	2(22.2%)
高血圧	6	6(4.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	2	2(22.2%)
大動脈解離	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(11.1%)
低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
精神障害	4	3(2.0%)	0	0(0.0%)	4	4(2.9%)	0	0(0.0%)
不眠症	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)
落ち着きのなさ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
怒り	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
不安	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-29　非盲検期における肝機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	肝機能障害なし		肝機能障害あり		肝機能障害なし		肝機能障害あり	
器官別大分類名	n = 150		n = 6		n = 136		n = 9	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
腎および尿路障害	3	3(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)
腎後性腎不全	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎機能障害	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿管結石症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
夜間頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	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）	2	2(1.3%)	1	1(16.7%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
卵巣癌	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂漏性角化症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
リンパ腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
肝癌	0	0(0.0%)	1	1(16.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼障害	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)
白内障	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)
睫毛乱生	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	2	2(1.3%)	1	1(16.7%)	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)
胆管炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)
肝機能異常	1	1(0.7%)	1	1(16.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
生殖系および乳房障害	2	2(1.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
良性前立腺肥大症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
外陰部湿疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)
回転性めまい	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
耳痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)

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 T25_23_01 を改変］

表 2.7.4.8-30　非盲検期における腎機能障害の有無別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）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 103		n = 53		n = 97		n = 48	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	128	64(62.1%)	86	37(69.8%)	169	74(76.3%)	82	33(68.8%)
感染症および寄生虫症	30	21(20.4%)	6	5(9.4%)	25	17(17.5%)	11	9(18.8%)
上咽頭炎	12	9(8.7%)	4	3(5.7%)	8	5(5.2%)	3	3(6.3%)
膀胱炎	3	3(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
結膜炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)	0	0(0.0%)
感染	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
歯周炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
肺炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
敗血症性ショック	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
須毛瘡	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
足部白癬	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
白癬感染	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
COVID-19	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
無症候性 COVID-19	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)
蜂巣炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.2%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
性器カンジダ症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	1(1.0%)	0	0(0.0%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(3.1%)	0	0(0.0%)
歯膿瘍	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
細菌性結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-30　非盲検期における腎機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 103		n = 53		n = 97		n = 48	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	21	16(15.5%)	16	13(24.5%)	48	36(37.1%)	18	12(25.0%)
適用部位そう痒感	9	8(7.8%)	4	4(7.5%)	27	26(26.8%)	8	8(16.7%)
適用部位紅斑	7	7(6.8%)	7	7(13.2%)	14	14(14.4%)	9	9(18.8%)
末梢性浮腫	2	2(1.9%)	1	1(1.9%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
適用部位発疹	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発熱	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位蕁麻疹	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
浮腫	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口渇	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)	0	0(0.0%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
適用部位びらん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
皮膚および皮下組織障害	17	13(12.6%)	6	5(9.4%)	23	22(22.7%)	12	10(20.8%)
接触皮膚炎	4	3(2.9%)	2	2(3.8%)	8	8(8.2%)	5	5(10.4%)
薬疹	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	3	3(3.1%)	1	1(2.1%)
皮脂欠乏性湿疹	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)	1	1(2.1%)
皮下出血	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
おむつ皮膚炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
そう痒症	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚剥脱	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏症	1	1(1.0%)	3	2(3.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚出血	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(3.1%)	1	1(2.1%)

表 2.7.4.8-30　非盲検期における腎機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 103		n = 53		n = 97		n = 48	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
貨幣状湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
過角化	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
嵌入爪	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
汗疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
類天疱瘡	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)	0	0(0.0%)
黄色板腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)
老人性乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害	9	8(7.8%)	2	2(3.8%)	2	2(2.1%)	4	4(8.3%)
頭痛	3	3(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頚動脈狭窄	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳出血	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭蓋内動脈瘤	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経痛	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	1	1(1.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
意識変容状態	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
本態性振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
パーキンソニズム	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
くも膜下出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
肋間神経痛	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-30　非盲検期における腎機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 103		n = 53		n = 97		n = 48	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
筋骨格系および結合組織障害	9	8(7.8%)	1	1(1.9%)	10	8(8.2%)	8	7(14.6%)
背部痛	3	3(2.9%)	1	1(1.9%)	2	2(2.1%)	0	0(0.0%)
骨粗鬆症	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(2.1%)
関節痛	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)	1	1(2.1%)
肋軟骨炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
関節周囲炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(2.1%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
頚部脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
側腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
頚部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
脊椎すべり症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
免疫グロブリン G4 関連疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	9	6(5.8%)	10	9(17.0%)	16	12(12.4%)	12	9(18.8%)
挫傷	2	2(1.9%)	3	3(5.7%)	4	4(4.1%)	5	4(8.3%)
動物咬傷	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)
転倒	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
多発性外傷	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口唇損傷	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
閉鎖性眼球損傷	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
凍瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
圧迫骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大腿骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-30　非盲検期における腎機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 103		n = 53		n = 97		n = 48	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
足骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
股関節部骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
関節脱臼	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.2%)
肋骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腰椎骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
創傷	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
骨盤骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	2	2(2.1%)	1	1(2.1%)
熱中症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)	1	1(2.1%)
胃腸障害	7	7(6.8%)	11	9(17.0%)	12	10(10.3%)	4	4(8.3%)
下痢	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	3	3(3.1%)	0	0(0.0%)
嘔吐	2	2(1.9%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
腹痛	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
便秘	1	1(1.0%)	2	2(3.8%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
歯周病	1	1(1.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹部膨満	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
下腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
上腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)	0	0(0.0%)
腹水	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(1.0%)	1	1(2.1%)
胃炎	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
過敏性腸症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
悪心	0	0(0.0%)	3	3(5.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
直腸脱	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
軟便	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-30　非盲検期における腎機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 103		n = 53		n = 97		n = 48	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
心臓障害	5	4(3.9%)	7	7(13.2%)	2	2(2.1%)	3	3(6.3%)
急性心筋梗塞	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心房細動	1	1(1.0%)	2	2(3.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性不整脈	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性徐脈	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	1	1(1.0%)	3	3(5.7%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
狭心症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
房室ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
心筋虚血	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
代謝および栄養障害	4	4(3.9%)	3	3(5.7%)	4	4(4.1%)	1	1(2.1%)
食欲減退	2	2(1.9%)	2	2(3.8%)	1	1(1.0%)	1	1(2.1%)
低カリウム血症	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
脂質異常症	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
糖尿病	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
痛風	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
精神障害	3	2(1.9%)	1	1(1.9%)	3	3(3.1%)	1	1(2.1%)
不眠症	2	2(1.9%)	1	1(1.9%)	2	2(2.1%)	0	0(0.0%)
落ち着きのなさ	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
怒り	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
不安	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
血管障害	3	3(2.9%)	3	3(5.7%)	3	3(3.1%)	2	1(2.1%)
高血圧	3	3(2.9%)	3	3(5.7%)	2	2(2.1%)	1	1(2.1%)
大動脈解離	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-30　非盲検期における腎機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 103		n = 53		n = 97		n = 48	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
眼障害	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)	1	1(2.1%)
白内障	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(2.1%)
睫毛乱生	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	2	2(1.9%)	1	1(1.9%)	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)
肝機能異常	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胆管炎	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	2	2(1.9%)	1	1(1.9%)	1	1(1.0%)	1	1(2.1%)
腎後性腎不全	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿管結石症	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
夜間頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
腎機能障害	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
生殖系および乳房障害	2	2(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
良性前立腺肥大症	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
外陰部湿疹	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査	2	2(1.9%)	7	7(13.2%)	11	8(8.2%)	2	2(4.2%)
血中カリウム減少	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
心電図 T 波逆転	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	2	2(3.8%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)	0	0(0.0%)
血中トリグリセリド増加	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心電図 QT 延長	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
グリコヘモグロビン増加	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
体重減少	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	2	2(2.1%)	1	1(2.1%)

表 2.7.4.8-30　非盲検期における腎機能障害の有無別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）

（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	腎機能障害なし		腎機能障害あり		腎機能障害なし		腎機能障害あり	
器官別大分類名	n = 103		n = 53		n = 97		n = 48	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
体重増加	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
白血球数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
血小板数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
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(1.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)	1	1(2.1%)
回転性めまい	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)
耳痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	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%)	3	3(5.7%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
リンパ腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
卵巣癌	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂漏性角化症	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝癌	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0(0.0%)	8	8(15.1%)	2	1(1.0%)	1	1(2.1%)
咳嗽	0	0(0.0%)	2	2(3.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発声障害	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
過換気	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸水	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸膜炎	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿性咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
アレルギー性鼻炎	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻漏	0	0(0.0%)	1	1(1.9%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
咽頭ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.1%)

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 T25_21_01 を改変］

表 2.7.4.8-31　非盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [b]			
	前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり		前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり	
器官別大分類名	n = 56		n = 100		n = 50		n = 95	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	69	34(60.7%)	145	67(67.0%)	83	39(78.0%)	168	68(71.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	10(17.9%)	26	19(19.0%)	21	15(30.0%)	45	33(34.7%)
適用部位そう痒感	4	4(7.1%)	9	8(8.0%)	10	10(20.0%)	25	24(25.3%)
適用部位紅斑	3	3(5.4%)	11	11(11.0%)	7	7(14.0%)	16	16(16.8%)
末梢性浮腫	2	2(3.6%)	1	1(1.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位発疹	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
浮腫	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発熱	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口渇	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
適用部位蕁麻疹	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.0%)	0	0(0.0%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
適用部位びらん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
感染症および寄生虫症	8	7(12.5%)	28	19(19.0%)	15	12(24.0%)	21	14(14.7%)
上咽頭炎	4	3(5.4%)	12	9(9.0%)	5	2(4.0%)	6	6(6.3%)
結膜炎	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
胃腸炎	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	1	1(1.1%)
歯膿瘍	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(1.1%)
蜂巣炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	1	1(1.1%)
膀胱炎	0	0(0.0%)	3	3(3.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)

表 2.7.4.8-31　非盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [b]			
	前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり		前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり	
器官別大分類名	n = 56		n = 100		n = 50		n = 95	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
性器カンジダ症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	1(1.1%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
感染	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
歯周炎	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
肺炎	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.0%)	1	1(1.1%)
敗血症性ショック	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
須毛瘡	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
足部白癬	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
白癬感染	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
細菌性結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
COVID-19	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
無症候性 COVID-19	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	8	8(14.3%)	10	8(8.0%)	9	8(16.0%)	7	6(6.3%)
悪心	2	2(3.6%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嘔吐	2	2(3.6%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
腹痛	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
下痢	1	1(1.8%)	1	1(1.0%)	2	2(4.0%)	1	1(1.1%)
胃炎	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
直腸脱	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹部膨満	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
下腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
上腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	1	1(1.1%)
腹水	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-31　非盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [b]			
	前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり		前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり	
器官別大分類名	n = 56		n = 100		n = 50		n = 95	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
便秘	0	0(0.0%)	3	3(3.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(2.0%)	1	1(1.1%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
過敏性腸症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
歯周病	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
軟便	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	6	5(8.9%)	17	13(13.0%)	11	10(20.0%)	24	22(23.2%)
皮脂欠乏症	2	1(1.8%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
おむつ皮膚炎	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	1	1(1.8%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	4	4(4.2%)
皮下出血	1	1(1.8%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
そう痒症	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(4.2%)
接触皮膚炎	0	0(0.0%)	6	5(5.0%)	5	5(10.0%)	8	8(8.4%)
薬疹	0	0(0.0%)	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	1	1(2.0%)	2	2(2.1%)
貨幣状湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
過角化	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
嵌入爪	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
汗疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
類天疱瘡	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚剥脱	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)
黄色板腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(2.0%)	0	0(0.0%)
皮膚出血	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
老人性乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-31　非盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [b]			
	前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり		前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり	
器官別大分類名	n = 56		n = 100		n = 50		n = 95	
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	6	5(8.9%)	13	10(10.0%)	2	2(4.0%)	26	19(20.0%)
圧迫骨折	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
肋骨骨折	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
挫傷	1	1(1.8%)	4	4(4.0%)	0	0(0.0%)	9	8(8.4%)
骨盤骨折	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(3.2%)
動物咬傷	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	1(1.1%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
凍瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
大腿骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
足骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
股関節部骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
関節脱臼	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)
多発性外傷	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腰椎骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
創傷	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
口唇損傷	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
熱中症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	2	2(2.1%)
閉鎖性眼球損傷	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	5	5(8.9%)	2	2(2.0%)	3	3(6.0%)	2	2(2.1%)
食欲減退	3	3(5.4%)	1	1(1.0%)	2	2(4.0%)	0	0(0.0%)
低カリウム血症	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
脂質異常症	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
糖尿病	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
痛風	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)

表 2.7.4.8-31　非盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [b]			
	前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり		前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり	
器官別大分類名	n = 56		n = 100		n = 50		n = 95	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
神経系障害	5	5(8.9%)	6	5(5.0%)	1	1(2.0%)	5	5(5.3%)
頚動脈狭窄	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳出血	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭蓋内動脈瘤	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	1	1(1.8%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋間神経痛	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
意識変容状態	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
浮動性めまい	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
本態性振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
頭痛	0	0(0.0%)	3	3(3.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経痛	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
パーキンソニズム	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
くも膜下出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
心臓障害	5	4(7.1%)	7	7(7.0%)	2	2(4.0%)	3	3(3.2%)
心筋虚血	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性不整脈	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性徐脈	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	1	1(1.8%)	3	3(3.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
心室性期外収縮	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
狭心症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
心房細動	0	0(0.0%)	3	3(3.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
房室ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-31　非盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [b]			
	前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり		前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり	
器官別大分類名	n = 56		n = 100		n = 50		n = 95	
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	4	4(7.1%)	4	4(4.0%)	2	1(2.0%)	1	1(1.1%)
咳嗽	2	2(3.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発声障害	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻漏	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
過換気	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸水	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸膜炎	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿性咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
アレルギー性鼻炎	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
咽頭ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
筋骨格系および結合組織障害	3	3(5.4%)	7	6(6.0%)	6	6(12.0%)	12	9(9.5%)
変形性関節症	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
骨粗鬆症	1	1(1.8%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)
関節周囲炎	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	1	1(1.1%)
関節痛	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	2	2(4.0%)	1	1(1.1%)
背部痛	0	0(0.0%)	4	4(4.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
頚部脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
肋軟骨炎	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
側腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
頚部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
脊椎すべり症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
免疫グロブリン G4 関連疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)

表 2.7.4.8-31　非盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [b]			
	前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり		前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり	
器官別大分類名	n = 56		n = 100		n = 50		n = 95	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
臨床検査	2	2(3.6%)	7	7(7.0%)	4	4(8.0%)	9	6(6.3%)
血中トリグリセリド増加	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体重減少	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	2	2(4.0%)	1	1(1.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	1	1(1.1%)
血中カリウム減少	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
心電図 QT 延長	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
心電図 T 波逆転	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
グリコヘモグロビン増加	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
体重増加	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
白血球数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
血小板数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
精神障害	1	1(1.8%)	3	2(2.0%)	1	1(2.0%)	3	3(3.2%)
不眠症	1	1(1.8%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)
怒り	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
不安	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼障害	1	1(1.8%)	1	1(1.0%)	2	2(4.0%)	1	1(1.1%)
ドライアイ	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(4.0%)	0	0(0.0%)
白内障	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
睫毛乱生	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
血管障害	1	1(1.8%)	5	5(5.0%)	2	2(4.0%)	3	2(2.1%)
高血圧	1	1(1.8%)	5	5(5.0%)	2	2(4.0%)	1	1(1.1%)
大動脈解離	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
肝胆道系障害	1	1(1.8%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	1(1.1%)
肝機能異常	1	1(1.8%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胆管炎	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	1(1.1%)

表 2.7.4.8-31　非盲検期における ChEI 前治療の有無別の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [b]			
	前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり		前治療薬 [a] なし		前治療薬 [a] あり	
器官別大分類名	n = 56		n = 100		n = 50		n = 95	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
腎および尿路障害	1	1(1.8%)	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.1%)
腎機能障害	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
夜間頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
腎後性腎不全	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿管結石症	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
生殖系および乳房障害	1	1(1.8%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
外陰部湿疹	1	1(1.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
良性前立腺肥大症	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	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%)	3	3(3.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
リンパ腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
卵巣癌	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂漏性角化症	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝癌	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	1	1(2.0%)	2	2(2.1%)
耳痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.0%)	0	0(0.0%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)

MedDRA/J Ver.23.1

a：前治療薬は、コリンエステラーゼ阻害薬（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

b：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 T25_11_01 を改変］

表 2.7.4.8-32　非盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩群）の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
器官別大分類名	n = 87		n = 69		n = 87		n = 58	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	120	55(63.2%)	94	46(66.7%)	160	69(79.3%)	91	38(65.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20	16(18.4%)	17	13(18.8%)	41	30(34.5%)	25	18(31.0%)
適用部位そう痒感	8	7(8.0%)	5	5(7.2%)	21	20(23.0%)	14	14(24.1%)
適用部位紅斑	7	7(8.0%)	7	7(10.1%)	12	12(13.8%)	11	11(19.0%)
末梢性浮腫	2	2(2.3%)	1	1(1.4%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
浮腫	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位発疹	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発熱	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口渇	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
適用部位蕁麻疹	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.3%)	0	0(0.0%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
適用部位びらん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	18	13(14.9%)	18	13(18.8%)	30	22(25.3%)	6	4(6.9%)
上咽頭炎	7	6(6.9%)	9	6(8.7%)	9	6(6.9%)	2	2(3.4%)
膀胱炎	2	2(2.3%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	2	2(2.3%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
結膜炎	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	1	1(1.7%)
爪囲炎	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
歯周炎	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
足部白癬	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯膿瘍	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-32　非盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩群）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
器官別大分類名	n = 87		n = 69		n = 87		n = 58	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(1.7%)
蜂巣炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.3%)	0	0(0.0%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
性器カンジダ症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	1(1.1%)	0	0(0.0%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
感染	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肺炎	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(3.4%)	0	0(0.0%)
敗血症性ショック	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
須毛瘡	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
白癬感染	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
細菌性結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
COVID-19	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
無症候性 COVID-19	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	14	12(13.8%)	4	4(5.8%)	12	10(11.5%)	4	4(6.9%)
悪心	3	3(3.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
便秘	2	2(2.3%)	1	1(1.4%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
嘔吐	2	2(2.3%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
腹痛	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹水	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	2	2(2.3%)	0	0(0.0%)
下痢	1	1(1.1%)	1	1(1.4%)	2	2(2.3%)	1	1(1.7%)
胃炎	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
歯周病	1	1(1.1%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
直腸脱	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹部膨満	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-32　非盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩群）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
器官別大分類名	n = 87		n = 69		n = 87		n = 58	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
下腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
上腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.3%)	0	0(0.0%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
過敏性腸症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
軟便	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	13	10(11.5%)	10	8(11.6%)	22	20(23.0%)	13	12(20.7%)
接触皮膚炎	2	2(2.3%)	4	3(4.3%)	7	7(8.0%)	6	6(10.3%)
薬疹	2	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮下出血	2	2(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏症	2	1(1.1%)	2	2(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
おむつ皮膚炎	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	1	1(1.1%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	4	4(6.9%)
類天疱瘡	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
そう痒症	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚出血	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(3.4%)	1	1(1.7%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0(0.0%)	2	2(2.9%)	3	3(3.4%)	0	0(0.0%)
貨幣状湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
過角化	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
嵌入爪	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
汗疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
皮膚剥脱	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	1	1(1.7%)
黄色板腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(1.1%)	0	0(0.0%)
老人性乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-32　非盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩群）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
器官別大分類名	n = 87		n = 69		n = 87		n = 58	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
心臓障害	9	8(9.2%)	3	3(4.3%)	3	3(3.4%)	2	2(3.4%)
心房細動	2	2(2.3%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	2	2(2.3%)	2	2(2.9%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
急性心筋梗塞	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心筋虚血	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性不整脈	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性徐脈	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
狭心症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
房室ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	9	8(9.2%)	10	7(10.1%)	10	8(9.2%)	18	13(22.4%)
挫傷	2	2(2.3%)	3	3(4.3%)	3	2(2.3%)	6	6(10.3%)
圧迫骨折	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
肋骨骨折	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腰椎骨折	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
創傷	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
骨盤骨折	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(5.2%)
動物咬傷	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	2	1(1.7%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
凍瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
大腿骨骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
足骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
股関節部骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
関節脱臼	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	1	1(1.7%)

表 2.7.4.8-32　非盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩群）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
器官別大分類名	n = 87		n = 69		n = 87		n = 58	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
多発性外傷	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
硬膜下血腫	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口唇損傷	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
熱中症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.3%)	1	1(1.7%)
閉鎖性眼球損傷	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害	7	6(6.9%)	4	4(5.8%)	2	2(2.3%)	4	4(6.9%)
頚動脈狭窄	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳出血	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭痛	1	1(1.1%)	2	2(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭蓋内動脈瘤	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	1	1(1.1%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋間神経痛	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
意識変容状態	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
本態性振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
神経痛	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
パーキンソニズム	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
くも膜下出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
臨床検査	7	7(8.0%)	2	2(2.9%)	5	5(5.7%)	8	5(8.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
血中カリウム減少	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
血中トリグリセリド増加	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心電図 T 波逆転	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体重減少	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	2	2(2.3%)	1	1(1.7%)
体重増加	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	1	1(1.7%)

表 2.7.4.8-32　非盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩群）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
器官別大分類名	n = 87		n = 69		n = 87		n = 58	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
心電図 QT 延長	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
グリコヘモグロビン増加	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
白血球数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
血小板数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
代謝および栄養障害	6	6(6.9%)	1	1(1.4%)	3	3(3.4%)	2	2(3.4%)
食欲減退	3	3(3.4%)	1	1(1.4%)	2	2(2.3%)	0	0(0.0%)
糖尿病	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
低カリウム血症	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
脂質異常症	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
痛風	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	5(5.7%)	3	3(4.3%)	2	1(1.1%)	1	1(1.7%)
咳嗽	2	2(2.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発声障害	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸水	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻漏	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
過換気	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸膜炎	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿性咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
アレルギー性鼻炎	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
咽頭ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
筋骨格系および結合組織障害	4	4(4.6%)	6	5(7.2%)	15	13(14.9%)	3	2(3.4%)
背部痛	1	1(1.1%)	3	3(4.3%)	2	2(2.3%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
骨粗鬆症	1	1(1.1%)	1	1(1.4%)	1	1(1.1%)	1	1(1.7%)
関節周囲炎	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	2	2(2.3%)	0	0(0.0%)
関節痛	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	3	3(3.4%)	0	0(0.0%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
頚部脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-32　非盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩群）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
器官別大分類名	n = 87		n = 69		n = 87		n = 58	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
肋軟骨炎	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
側腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
頚部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
脊椎すべり症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
免疫グロブリン G4 関連疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
血管障害	2	2(2.3%)	4	4(5.8%)	4	3(3.4%)	1	1(1.7%)
高血圧	2	2(2.3%)	4	4(5.8%)	3	3(3.4%)	0	0(0.0%)
大動脈解離	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
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）	1	1(1.1%)	2	2(2.9%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
卵巣癌	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
リンパ腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
脂漏性角化症	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝癌	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
精神障害	1	1(1.1%)	3	2(2.9%)	3	3(3.4%)	1	1(1.7%)
不眠症	1	1(1.1%)	2	2(2.9%)	1	1(1.1%)	1	1(1.7%)
怒り	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
不安	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
落ち着きのなさ	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼障害	1	1(1.1%)	1	1(1.4%)	3	3(3.4%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(2.3%)	0	0(0.0%)
白内障	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
睫毛乱生	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-32　非盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩群）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり		ドネペジル塩酸塩なし		ドネペジル塩酸塩あり	
器官別大分類名	n = 87		n = 69		n = 87		n = 58	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
肝胆道系障害	1	1(1.1%)	2	2(2.9%)	2	1(1.1%)	0	0(0.0%)
肝機能異常	1	1(1.1%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胆管炎	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	2	1(1.1%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	1	1(1.1%)	2	2(2.9%)	1	1(1.1%)	1	1(1.7%)
腎機能障害	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
夜間頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
腎後性腎不全	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿管結石症	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
生殖系および乳房障害	1	1(1.1%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
外陰部湿疹	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
良性前立腺肥大症	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	1	1(1.1%)	2	2(3.4%)
耳痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.1%)	0	0(0.0%)
回転性めまい	0	0(0.0%)	1	1(1.4%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.7%)

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 統計解析結果 Ver.8.00 T25_13_01 を改変］

表 2.7.4.8-33　非盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）

（TK-023-0301 試験）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
器官別大分類名	n = 144		n = 12		n = 124		n = 21	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	195	92(63.9%)	19	9(75.0%)	210	91(73.4%)	41	16(76.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	32	26(18.1%)	5	3(25.0%)	60	42(33.9%)	6	6(28.6%)
適用部位紅斑	12	12(8.3%)	2	2(16.7%)	21	21(16.9%)	2	2(9.5%)
適用部位そう痒感	10	10(6.9%)	3	2(16.7%)	32	31(25.0%)	3	3(14.3%)
末梢性浮腫	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位発疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
浮腫	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発熱	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口渇	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位蕁麻疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
適用部位びらん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	31	23(16.0%)	5	3(25.0%)	24	19(15.3%)	12	7(33.3%)
上咽頭炎	14	10(6.9%)	2	2(16.7%)	8	5(4.0%)	3	3(14.3%)
爪の皮膚糸状菌症	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
結膜炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
膀胱炎	1	1(0.7%)	2	2(16.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
感染	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
肺炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-33　非盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
器官別大分類名	n = 144		n = 12		n = 124		n = 21	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
敗血症性ショック	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
須毛瘡	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
足部白癬	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯膿瘍	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
白癬感染	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
COVID-19	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
無症候性 COVID-19	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.8%)	0	0(0.0%)
蜂巣炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(4.8%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
性器カンジダ症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	1(4.8%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
歯周炎	0	0(0.0%)	1	1(8.3%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
細菌性結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	20	15(10.4%)	3	3(25.0%)	27	25(20.2%)	8	7(33.3%)
接触皮膚炎	4	3(2.1%)	2	2(16.7%)	11	11(8.9%)	2	2(9.5%)
皮脂欠乏症	4	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
薬疹	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	4	4(3.2%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏性湿疹	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
皮下出血	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
おむつ皮膚炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
そう痒症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚剥脱	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-33　非盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
器官別大分類名	n = 144		n = 12		n = 124		n = 21	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
皮膚出血	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	2	2(9.5%)
貨幣状湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
過角化	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
嵌入爪	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
汗疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
類天疱瘡	0	0(0.0%)	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(4.8%)
黄色板腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.8%)	0	0(0.0%)
老人性乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	18	14(9.7%)	1	1(8.3%)	24	18(14.5%)	4	3(14.3%)
挫傷	5	5(3.5%)	0	0(0.0%)	6	6(4.8%)	3	2(9.5%)
動物咬傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	1(0.8%)	0	0(0.0%)
圧迫骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
大腿骨骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
多発性外傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋骨骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腰椎骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口唇損傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
骨盤骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
閉鎖性眼球損傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
凍瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)

表 2.7.4.8-33　非盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
器官別大分類名	n = 144		n = 12		n = 124		n = 21	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
足骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
股関節部骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
関節脱臼	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
創傷	0	0(0.0%)	1	1(8.3%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
熱中症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	17	15(10.4%)	1	1(8.3%)	14	13(10.5%)	2	1(4.8%)
悪心	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
嘔吐	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
便秘	2	2(1.4%)	1	1(8.3%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
下痢	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
歯周病	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹水	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(4.8%)
胃炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
直腸脱	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹部膨満	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
下腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
上腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(4.8%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
過敏性腸症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
軟便	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-33　非盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
器官別大分類名	n = 144		n = 12		n = 124		n = 21	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
心臓障害	12	11(7.6%)	0	0(0.0%)	4	4(3.2%)	1	1(4.8%)
上室性期外収縮	4	4(2.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
心房細動	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
急性心筋梗塞	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心筋虚血	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性不整脈	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性徐脈	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
狭心症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
房室ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	10	9(6.3%)	0	0(0.0%)	13	12(9.7%)	5	3(14.3%)
背部痛	4	4(2.8%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
骨粗鬆症	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(4.8%)
関節痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	1	1(4.8%)
肋軟骨炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
関節周囲炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
頚部脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
側腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
頚部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
脊椎すべり症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
免疫グロブリン G4 関連疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)

表 2.7.4.8-33　非盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
器官別大分類名	n = 144		n = 12		n = 124		n = 21	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
神経系障害	9	9(6.3%)	2	1(8.3%)	6	6(4.8%)	0	0(0.0%)
頭痛	2	2(1.4%)	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頚動脈狭窄	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳出血	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭蓋内動脈瘤	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋間神経痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
意識変容状態	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	0	0(0.0%)	1	1(8.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
本態性振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
パーキンソニズム	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
くも膜下出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	8(5.6%)	0	0(0.0%)	3	2(1.6%)	0	0(0.0%)
咳嗽	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発声障害	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
過換気	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸水	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸膜炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
アレルギー性鼻炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻漏	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
湿性咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
咽頭ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-33　非盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
器官別大分類名	n = 144		n = 12		n = 124		n = 21	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
臨床検査	8	8(5.6%)	1	1(8.3%)	13	10(8.1%)	0	0(0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
血中トリグリセリド増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心電図 QT 延長	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
心電図 T 波逆転	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
グリコヘモグロビン増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
体重減少	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
体重増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
血中カリウム減少	0	0(0.0%)	1	1(8.3%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
白血球数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
血小板数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
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(0.8%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	6	6(4.2%)	1	1(8.3%)	5	5(4.0%)	0	0(0.0%)
食欲減退	4	4(2.8%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
低カリウム血症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
脂質異常症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
糖尿病	0	0(0.0%)	1	1(8.3%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
痛風	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
血管障害	6	6(4.2%)	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)	2	1(4.8%)
高血圧	6	6(4.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	1	1(4.8%)
大動脈解離	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
精神障害	4	3(2.1%)	0	0(0.0%)	4	4(3.2%)	0	0(0.0%)
不眠症	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
落ち着きのなさ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
怒り	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
不安	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-33　非盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象（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				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	リバスチグミンなし		リバスチグミンあり		リバスチグミンなし		リバスチグミンあり	
器官別大分類名	n = 144		n = 12		n = 124		n = 21	
基本語名	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）	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
卵巣癌	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脂漏性角化症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝癌	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
リンパ腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	2	1(0.8%)	0	0(0.0%)
肝機能異常	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胆管炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	1(0.8%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	3	3(2.1%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
腎後性腎不全	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎機能障害	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿管結石症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
夜間頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
眼障害	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	1	1(4.8%)
白内障	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
睫毛乱生	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.8%)
生殖系および乳房障害	2	2(1.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
良性前立腺肥大症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
外陰部湿疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
回転性めまい	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
耳痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)

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 T25_17_01 を改変］

表 2.7.4.8-34　非盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
器官別大分類名	n = 137		n = 19		n = 129		n = 16	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	182	89(65.0%)	32	12(63.2%)	215	93(72.1%)	36	14(87.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	33	26(19.0%)	4	3(15.8%)	52	39(30.2%)	14	9(56.3%)
適用部位紅斑	12	12(8.8%)	2	2(10.5%)	20	20(15.5%)	3	3(18.8%)
適用部位そう痒感	12	11(8.0%)	1	1(5.3%)	27	27(20.9%)	8	7(43.8%)
末梢性浮腫	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
適用部位浮腫	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位発疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発熱	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口渇	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位湿疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位蕁麻疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
浮腫	0	0(0.0%)	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
適用部位小水疱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
適用部位丘疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
適用部位変色	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
適用部位皮膚剥脱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
適用部位びらん	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
感染症および寄生虫症	31	23(16.8%)	5	3(15.8%)	33	23(17.8%)	3	3(18.8%)
上咽頭炎	15	11(8.0%)	1	1(5.3%)	10	7(5.4%)	1	1(6.3%)
膀胱炎	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
結膜炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
胃腸炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
感染	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
インフルエンザ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯周炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
肺炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
敗血症性ショック	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-34　非盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
器官別大分類名	n = 137		n = 19		n = 129		n = 16	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
須毛瘡	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
歯膿瘍	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
白癬感染	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
COVID-19	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
無症候性 COVID-19	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
気管支炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.8%)	0	0(0.0%)
蜂巣炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0(0.0%)	2	2(10.5%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
毛包炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
性器カンジダ症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
歯肉炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
単純ヘルペス	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	1(0.8%)	0	0(0.0%)
膿痂疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
爪囲炎	0	0(0.0%)	1	1(5.3%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	1	1(6.3%)
足部白癬	0	0(0.0%)	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
細菌性結膜炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	19	16(11.7%)	4	2(10.5%)	32	29(22.5%)	3	3(18.8%)
接触皮膚炎	6	5(3.6%)	0	0(0.0%)	13	13(10.1%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏症	4	3(2.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	4	4(3.1%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏性湿疹	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	2	2(12.5%)
おむつ皮膚炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮下出血	1	1(0.7%)	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
類天疱瘡	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
そう痒症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚剥脱	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-34　非盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
器官別大分類名	n = 137		n = 19		n = 129		n = 16	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
皮膚嚢腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	1	1(6.3%)
薬疹	0	0(0.0%)	2	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
貨幣状湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
過角化	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
嵌入爪	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
汗疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
黄色板腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(0.8%)	0	0(0.0%)
皮膚出血	0	0(0.0%)	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
老人性乾皮症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	17	13(9.5%)	2	2(10.5%)	24	18(14.0%)	4	3(18.8%)
挫傷	4	4(2.9%)	1	1(5.3%)	9	8(6.2%)	0	0(0.0%)
動物咬傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	2	1(0.8%)	0	0(0.0%)
圧迫骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
転倒	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
大腿骨骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
多発性外傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋骨骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脊椎圧迫骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
硬膜下血腫	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
創傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
口唇損傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
骨盤骨折	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚擦過傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)
閉鎖性眼球損傷	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
節足動物刺傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
凍瘡	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-34　非盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
器官別大分類名	n = 137		n = 19		n = 129		n = 16	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
足骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
股関節部骨折	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
損傷	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
関節脱臼	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
靭帯捻挫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(6.3%)
腰椎骨折	0	0(0.0%)	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
熱中症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	1	1(6.3%)
胃腸障害	13	13(9.5%)	5	3(15.8%)	15	13(10.1%)	1	1(6.3%)
嘔吐	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
便秘	2	2(1.5%)	1	1(5.3%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
下痢	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)
悪心	2	2(1.5%)	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
歯周病	1	1(0.7%)	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
直腸脱	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹部膨満	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
下腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
上腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
腹水	0	0(0.0%)	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
齲歯	0	0(0.0%)	1	1(5.3%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
腸閉塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
過敏性腸症候群	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
大腸ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
軟便	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-34　非盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
器官別大分類名	n = 137		n = 19		n = 129		n = 16	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
神経系障害	11	10(7.3%)	0	0(0.0%)	5	5(3.9%)	1	1(6.3%)
頭痛	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
坐骨神経痛	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頚動脈狭窄	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
脳出血	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
浮動性めまい	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭蓋内動脈瘤	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肋間神経痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
意識変容状態	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
脳梗塞	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
本態性振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
パーキンソニズム	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
くも膜下出血	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
振戦	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	9	8(5.8%)	1	1(5.3%)	14	11(8.5%)	4	4(25.0%)
背部痛	3	3(2.2%)	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	2	2(12.5%)
骨粗鬆症	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
関節痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)
肋軟骨炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
関節周囲炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(6.3%)
骨痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
頚部脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
側腹部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
筋痙縮	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
頚部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-34　非盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
器官別大分類名	n = 137		n = 19		n = 129		n = 16	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
脊椎すべり症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
免疫グロブリン G4 関連疾患	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
脊柱管狭窄症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
心臓障害	8	7(5.1%)	4	4(21.1%)	5	5(3.9%)	0	0(0.0%)
上室性期外収縮	3	3(2.2%)	1	1(5.3%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
心房細動	1	1(0.7%)	2	2(10.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心筋虚血	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性不整脈	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
洞性徐脈	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心室性期外収縮	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
急性心筋梗塞	0	0(0.0%)	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
狭心症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
房室ブロック	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	7	7(5.1%)	0	0(0.0%)	5	5(3.9%)	0	0(0.0%)
食欲減退	4	4(2.9%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
糖尿病	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
低カリウム血症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
脂質異常症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
痛風	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7(5.1%)	1	1(5.3%)	3	2(1.6%)	0	0(0.0%)
咳嗽	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発声障害	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
過換気	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胸膜炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
アレルギー性鼻炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻漏	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
胸水	0	0(0.0%)	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

表 2.7.4.8-34　非盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
器官別大分類名	n = 137		n = 19		n = 129		n = 16	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
湿性咳嗽	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
咽頭ポリープ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
血管障害	5	5(3.6%)	1	1(5.3%)	5	4(3.1%)	0	0(0.0%)
高血圧	5	5(3.6%)	1	1(5.3%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)
大動脈解離	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
臨床検査	5	5(3.6%)	4	4(21.1%)	12	9(7.0%)	1	1(6.3%)
血中カリウム減少	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
血中トリグリセリド増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心電図 QT 延長	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
グリコヘモグロビン増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
体重減少	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	2	2(10.5%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
心電図 T 波逆転	0	0(0.0%)	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体重増加	0	0(0.0%)	1	1(5.3%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
白血球数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
血小板数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
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(0.8%)	0	0(0.0%)
精神障害	4	3(2.2%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	2	2(12.5%)
不眠症	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(6.3%)
落ち着きのなさ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
怒り	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
不安	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
肝胆道系障害	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(6.3%)
肝機能異常	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胆管炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	1(6.3%)

表 2.7.4.8-34　非盲検期における ChEI 前治療別（ガランタミン臭化水素酸塩）の有害事象（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

	TK-023 27.5 mg 群				ドネペジル塩酸塩群 [a]			
	ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり		ガランタミン臭化水素酸塩なし		ガランタミン臭化水素酸塩あり	
器官別大分類名	n = 137		n = 19		n = 129		n = 16	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
腎および尿路障害	3	3(2.2%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(6.3%)
腎後性腎不全	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎機能障害	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿管結石症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
緊張性膀胱	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(6.3%)
夜間頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	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）	2	2(1.5%)	1	1(5.3%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
脂漏性角化症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
肝癌	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
リンパ腫	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
卵巣癌	0	0(0.0%)	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼障害	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)
白内障	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
眼瞼炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
睫毛乱生	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
生殖系および乳房障害	2	2(1.5%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
良性前立腺肥大症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
外陰部湿疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	3	3(2.3%)	0	0(0.0%)
回転性めまい	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
耳痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
頭位性回転性めまい	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)

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 T25_19_01 を改変］

表 2.7.4.8-35　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）の有害事象及び副作用の比較（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

	非盲検期			
	切り替え後 4 週 [a] n = 145			
器官別大分類名	有害事象		副作用	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	96	68(46.9%)	64	51(35.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	45	37(25.5%)	45	37(25.5%)
適用部位紅斑	17	17(11.7%)	17	17(11.7%)
適用部位そう痒感	26	26(17.9%)	26	26(17.9%)
適用部位小水疱	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
適用部位変色	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
感染症および寄生虫症	8	7(4.8%)	0	0(0.0%)
鼻炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
足部白癬	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
体部白癬	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
単純ヘルペス	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
帯状疱疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
上咽頭炎	4	3(2.1%)	0	0(0.0%)
歯周炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
血管障害	2	1(0.7%)	2	1(0.7%)
高血圧	2	1(0.7%)	2	1(0.7%)
精神障害	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
怒り	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
不眠症	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
眼障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ドライアイ	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
嘔吐	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃炎	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
皮膚および皮下組織障害	14	12(8.3%)	10	10(6.9%)
接触皮膚炎	10	10(6.9%)	10	10(6.9%)
湿疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
皮脂欠乏性湿疹	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
乾皮症	2	1(0.7%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	6	5(3.4%)	0	0(0.0%)
背部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
骨痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
頚部脊柱管狭窄症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
側腹部痛	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
変形性関節症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
骨粗鬆症	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
関節周囲炎	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
臨床検査	4	4(2.8%)	2	2(1.4%)
体重減少	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
グリコヘモグロビン増加	1	1(0.7%)	0	0(0.0%)
血小板数減少	1	1(0.7%)	1	1(0.7%)

表 2.7.4.8-35　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）の有害事象及び副作用の比較（非盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）（続き）

	非盲検期			
	切り替え後 4 週 [a] n = 145			
器官別大分類名	有害事象		副作用	
基本語名	件数	例数（%）	件数	例数（%）
傷害、中毒および処置合併症	6	5（3.4%）	0	0（0.0%）
転倒	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
節足動物刺傷	2	1（0.7%）	0	0（0.0%）
足骨折	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
挫傷	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
皮膚擦過傷	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
血液およびリンパ系障害	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
貧血	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
代謝および栄養障害	1	1（0.7%）	1	1（0.7%）
耐糖能障害	1	1（0.7%）	1	1（0.7%）
神経系障害	2	2（1.4%）	0	0（0.0%）
意識変容状態	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
脳梗塞	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
心臓障害	3	3（2.1%）	1	1（0.7%）
不整脈	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
上室性期外収縮	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
心室性期外収縮	1	1（0.7%）	1	1（0.7%）
肝胆道系障害	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
胆管炎	1	1（0.7%）	0	0（0.0%）
腎および尿路障害	1	1（0.7%）	1	1（0.7%）
夜間頻尿	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 への切り替え日から切り替え後 28 日までに発現した有害事象。

［5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.8.00 T30_01 を改変］

表 2.7.4.8-36　貼付箇所の副作用の発現状況（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
器官別大分類名　基本語名	ドネペジル塩酸塩 5 mg[a]	TK-023 27.5 mg[b]	TK-023 55 mg	TK-023 全体
	n = 166	n = 318	n = 64	n = 382
全体	49（29.5%）	154（48.4%）	42（65.6%）	196（51.3%）
一般・全身障害および投与部位の状態	40（24.1%）	122（38.4%）	32（50.0%）	154（40.3%）
適用部位そう痒感	30（18.1%）	79（24.8%）	16（25.0%）	95（24.9%）
適用部位紅斑	18（10.8%）	74（23.3%）	19（29.7%）	93（24.3%）
適用部位小水疱	1（0.6%）	4（1.3%）	3（4.7%）	7（1.8%）
適用部位丘疹	0（0.0%）	3（0.9%）	1（1.6%）	4（1.0%）
適用部位変色	0（0.0%）	3（0.9%）	1（1.6%）	4（1.0%）
適用部位浮腫	1（0.6%）	1（0.3%）	2（3.1%）	3（0.8%）
適用部位皮膚剥脱	0（0.0%）	1（0.3%）	2（3.1%）	3（0.8%）
適用部位びらん	0（0.0%）	1（0.3%）	1（1.6%）	2（0.5%）
適用部位発疹	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
適用部位乾燥	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
適用部位湿疹	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
適用部位蕁麻疹	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
適用部位ざ瘡	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
皮膚および皮下組織障害	9（5.4%）	36（11.3%）	13（20.3%）	49（12.8%）
接触皮膚炎	9（5.4%）	35（11.0%）	13（20.3%）	48（12.6%）
痒疹	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）

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_03_02 を改変］

表 2.7.4.8-37　貼付箇所以外の副作用の発現状況（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
器官別大分類名　基本語名	ドネペジル塩酸塩 5 mg[a]	TK-023 27.5 mg[b]	TK-023 55 mg	TK-023 全体
	n = 166	n = 318	n = 64	n = 382
全体	19（11.4%）	41（12.9%）	5（7.8%）	46（12.0%）
胃腸障害	3（1.8%）	12（3.8%）	1（1.6%）	13（3.4%）
下痢	0（0.0%）	4（1.3%）	1（1.6%）	5（1.3%）
胃炎	0（0.0%）	2（0.6%）	0（0.0%）	2（0.5%）
悪心	0（0.0%）	2（0.6%）	0（0.0%）	2（0.5%）
嘔吐	0（0.0%）	2（0.6%）	0（0.0%）	2（0.5%）
腹部不快感	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
慢性胃炎	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
消化不良	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
胃食道逆流性疾患	2（1.2%）	0（0.0%）	1（1.6%）	1（0.3%）
軟便	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
肛門失禁	1（0.6%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
臨床検査	4（2.4%）	10（3.1%）	1（1.6%）	11（2.9%）
心電図 QT 延長	1（0.6%）	4（1.3%）	1（1.6%）	5（1.3%）
体重減少	1（0.6%）	2（0.6%）	0（0.0%）	2（0.5%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
血中クレアチニン増加	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.6%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
体重増加	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
血小板数減少	1（0.6%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
精神障害	6（3.6%）	9（2.8%）	1（1.6%）	10（2.6%）
不眠症	1（0.6%）	4（1.3%）	0（0.0%）	4（1.0%）
怒り	4（2.4%）	3（0.9%）	0（0.0%）	3（0.8%）
攻撃性	0（0.0%）	0（0.0%）	1（1.6%）	1（0.3%）
うつ病	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）

表 2.7.4.8-37　貼付箇所以外の副作用の発現状況（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 5 mg[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
易刺激性	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
幻覚	1（0.6%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
落ち着きのなさ	1（0.6%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
心臓障害	3（1.8%）	9（2.8%）	0（0.0%）	9（2.4%）
心室性期外収縮	1（0.6%）	2（0.6%）	0（0.0%）	2（0.5%）
房室ブロック	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
徐脈	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
心筋虚血	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
結節性調律	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
洞性不整脈	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
洞性徐脈	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
上室性期外収縮	1（0.6%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
頻脈	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
右脚ブロック	1（0.6%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
代謝および栄養障害	2（1.2%）	6（1.9%）	0（0.0%）	6（1.6%）
食欲減退	1（0.6%）	4（1.3%）	0（0.0%）	4（1.0%）
高カリウム血症	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
高脂血症	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
耐糖能障害	1（0.6%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
神経系障害	1（0.6%）	2（0.6%）	1（1.6%）	3（0.8%）
浮動性めまい	1（0.6%）	2（0.6%）	1（1.6%）	3（0.8%）
血管障害	1（0.6%）	2（0.6%）	1（1.6%）	3（0.8%）
高血圧	1（0.6%）	2（0.6%）	1（1.6%）	3（0.8%）

表 2.7.4.8-37　貼付箇所以外の副作用の発現状況（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 5 mg[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
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%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
リンパ腫	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
血液およびリンパ系障害	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
貧血	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
湿性咳嗽	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
鼻漏	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
肝胆道系障害	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
肝障害	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
皮膚および皮下組織障害	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
湿疹	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
腎および尿路障害	2（1.2%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
夜間頻尿	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）	1（0.3%）
緊張性膀胱	1（0.6%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
ネフローゼ症候群	1（0.6%）	0（0.0%）	0（0.0%）	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

b：ドネペジル塩酸塩から 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_0202 を改変］

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 2.7.1「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 2.7.2「臨床薬理の概要」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 2.7.3「臨床的有効性の概要」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 2.7.4「臨床的安全性の概要」で使用した参考文献 3

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」で使用した参考文献

1) 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.

2) 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.

2.7.5.2 2.7.2「臨床薬理の概要」で使用した参考文献

1) S.L. Rogers, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with alzheimer's disease. Neurology. 1998;50(1):136-145.

2) 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.

3) 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.

2.7.5.3 2.7.3「臨床的有効性の概要」で使用した参考文献

1) 「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.

2) 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.

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

4) Wilma G. Rosen, et al. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. Ann Neurol. 1980;7(5):486-488.

5) 高橋三郎和訳. DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院. 1996;147-157.

6) 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.

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

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

9) 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

10) 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

11) 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

12) 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.

13) 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.

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

2.7.5.4 2.7.4「臨床的安全性の概要」で使用した参考文献

参考文献なし