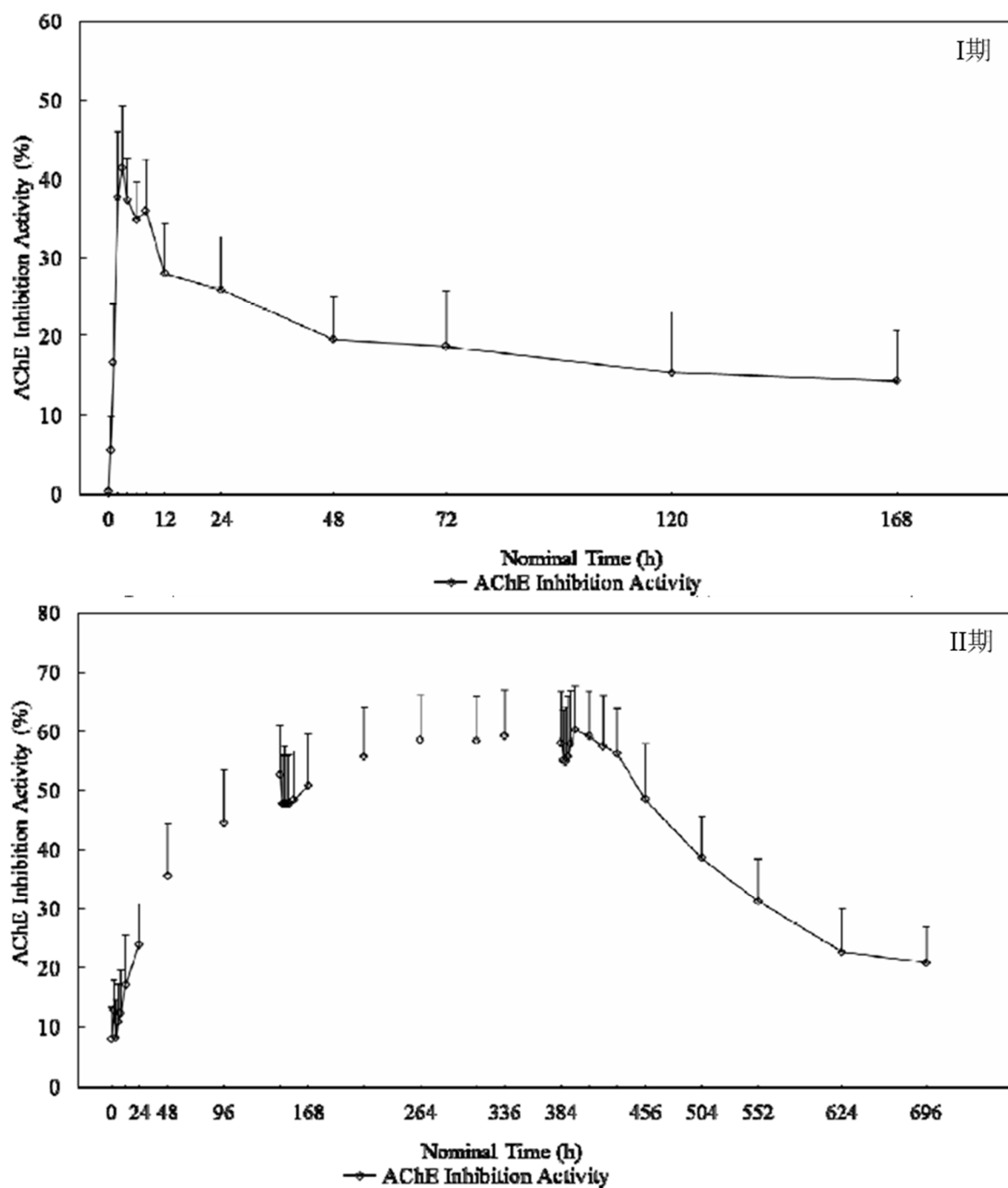


製剤反復貼付時における Day1 の $E_{\max}$ の平均値（標準偏差）は 23.5%（6.9%）で、Day17 の $E_{ss,\max}$ の平均値（標準偏差）は 60.3%（8.1%）、 $AUEC_{384-408\text{ h}}$ の平均値（標準偏差）は 1393.0%・h（195.2%・h）であった。

ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与時及びドネペジル ■ mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時共に赤血球中 AChE 阻害活性と血漿中ドネペジル濃度は類似した推移を示し、血漿中濃度の上昇に伴い赤血球中 AChE 阻害活性も増大していることが確認された。



平均値 + 標準偏差、n = 12

図 2.7.6.2.4-3 I 期及び II 期の赤血球中 AChE 阻害活性推移 (薬力学解析対象集団)

[5.3.4.1.1 図 8 及び図 9 を引用]

表 2.7.6.2.4-7 I 期の薬力学パラメーターの要約（薬力学解析対象集団）

薬力学パラメータ	E2020 5 mg 錠群 (N=12)
$E_{\max}$ (%)	42.1 ± 7.4
$TE_{\max}$ (h)	3.0 (2.0 – 8.0)
$AUEC_{(0-t)}$ (%・h)	3166.3 ± 1046.2

表中の値は平均値 ± 標準偏差を示す。ただし、 $TE_{\max}$ は中央値（最小値 – 最大値）を示す

[5.3.4.1.1 表 20 を引用]

表 2.7.6.2.4-8 II 期の薬力学パラメーターの要約（薬力学解析対象集団）

薬力学パラメーター	E2022 ■ mg 含有テープ剤群 (n = 12)
$E_{\max}$ (%)	23.5 ± 6.9
$E_{ss,\max}$ (%)	60.3 ± 8.1
$TE_{\max}$ (h)	23.0 (23.0 - 23.0)
$TE_{ss,\max}$ (h)	402.0 (384.0 - 432.0)
$AUEC_{0-24\text{ h}}$ (%・h)	385.3 ± 156.9
$AUEC_{144-168\text{ h}}$ (%・h)	1169.2 ± 197.6
$AUEC_{384-408\text{ h}}$ (%・h)	1393.0 ± 195.2
$E_{ss,av}$ (%)	58.0 ± 8.1

表中の値は平均値 ± 標準偏差を示す。ただし、 $TE_{\max}$ 及び $TE_{ss,\max}$ は中央値（最小値 - 最大値）を示す

[5.3.4.1.1 表 21 及び Table14.2.2-2.2 を改変]

(2) PK/PD 解析

$E_{\max}$ 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 2.7.6.2.4-9 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 2.7.6.2.4-4 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 含有経皮吸収型製剤反復貼付時のプロットは、ほぼ同様の分布を示した。

表 2.7.6.2.4-9 $E_{\max}$ モデルによって予測された薬力学パラメーターの要約
(薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団)

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

[5.3.4.1.1 表 22 を引用]

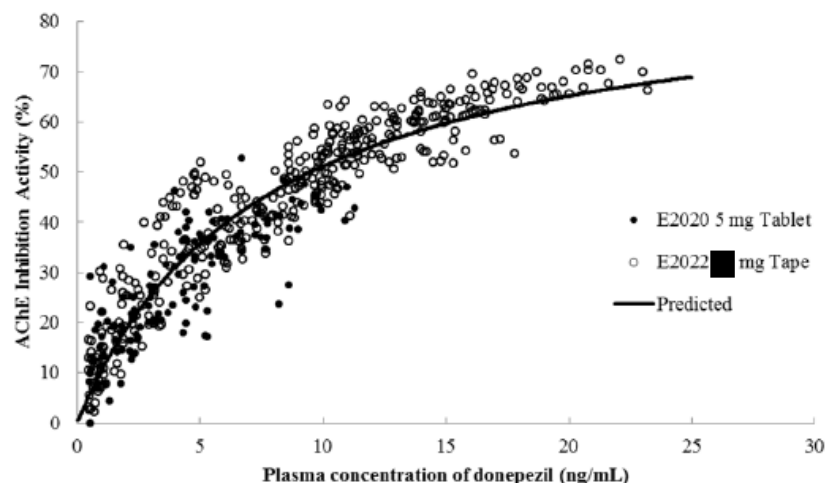


図 2.7.6.2.4-4 血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性の関係
(薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団)

[5.3.4.1.1 図 11 を引用]

2.7.6.2.4.8 安全性の結果

(1) 有害事象

1) 因果関係別の有害事象

有害事象に関する解析は、TEAE を対象に行った。治験薬との因果関係は、「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」の3段階で評価され、「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と評価された TEAE を「治験薬との因果関係が否定できない TEAE」として集計した。

I 期及び II 期における TEAE (SOC 別・PT 別) の発現状況を表 2.7.6.2.4-10 に示した。

I 期 (ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与) において、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠群 (12 例) 及びドネペジル塩酸塩プラセボ錠群 (4 例) 共に TEAE の発現はなかった。

II 期 (ドネペジル 10 mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付) における治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現は、ドネペジル 10 mg 含有テープ剤群及びドネペジルプラセボテープ剤群とも 100.0% (12/12 例及び 4/4 例) で、そのうち治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は、ドネペジル 10 mg 含有テープ剤群 100.0% (12/12 例)、ドネペジルプラセボテープ剤群 75.0% (3/4 例) であった。

表 2.7.6.2.4-10 I 期及び II 期における TEAE (SOC 別・PT 別) の発現状況 (安全性解析対象集団)

SOC PT	I 期 E2020 錠単回投与				II 期 E2022 テープ剤反復貼付			
	プラセボ錠群 (N=4)		5 mg 錠群 (N=12)		プラセボテープ剤群 (N=4)		■mg 含有テープ剤群 (N=12)	
	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない ^a	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない ^a	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない ^a	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない ^a
合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)	1 (8.3)
ALT 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	1 (8.3)
AST 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (16.7)	2 (16.7)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
皮膚浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)

MedDRA/J (Ver. 14.1)

N は解析対象例数、数値は発現例数、() 内は解析対象例数に対する発現率 (%)

ALT : アラニン・アミノトランスフェラーゼ, AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

a: 治験薬との因果関係は、「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」の 3 段階で評価され、「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と評価された TEAE を「治験薬との因果関係が否定できない TEAE」として集計した

[5.3.4.1.1 表 23 を引用]

2) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は3段階（軽度、中等度、高度）で評価した。

本治験で認められた有害事象は全て軽度の事象であった。

3) 貼付箇所の皮膚関連の有害事象

II 期における貼付箇所（ドネペジル経皮吸収型製剤又は固定用シート貼付箇所）に発現した TEAE（以下、貼付箇所 TEAE）の発現状況を表 2.7.6.2.4-11 に示した。

貼付箇所 TEAE は、ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群及びドネペジルプラセボテープ剤群の全ての被験者に認められた。

治験薬との因果関係を問わない貼付箇所 TEAE の PT 別の内訳は、紅斑 [ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群 100.0% (12/12 例)、ドネペジルプラセボテープ剤群 100.0% (4/4 例)、以下同順]、節足動物刺傷 [25.0% (3/12 例)、25.0% (1/4 例)]、丘疹 [16.7% (2/12 例)、25.0% (1/4 例)]、皮膚浮腫 [8.3% (1/12 例)、25.0% (1/4 例)]、そう痒症 [8.3% (1/12 例)、0.0% (0/4 例)] であった。

治験薬との因果関係が否定できない貼付箇所 TEAE の PT 別の内訳は、紅斑 [100.0% (12/12 例) 及び 75.0% (3/4 例)]、丘疹 [16.7% (2/12 例) 及び 25.0% (1/4 例)]、皮膚浮腫 [8.3% (1/12 例)、25.0% (1/4 例)] であった。なお、ドネペジルプラセボテープ剤群の 1 例に認められた紅斑、並びにドネペジル ■ mg 含有テープ剤群の 1 例に認められたそう痒症は、それぞれ固定用シート貼付箇所に限局して発現した事象であり、治験薬（ドネペジル経皮吸収型製剤）との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2.4-11 II 期における貼付箇所 TEAE の発現状況（安全性解析対象集団）

PT	II 期 E2022 テープ剤反復貼付			
	プラセボテープ剤群 (n = 4)		■ mg 含有テープ剤群 (n = 12)	
	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない ^a	因果関係を 問わない	因果関係が 否定できない ^a
合計	4 (100.0)	3 (75.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
紅斑	4 (100.0)	3 (75.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
節足動物刺傷	1 (25.0) ^b	0 (0.0)	3 (25.0) ^c	0 (0.0)
丘疹	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (16.7)	2 (16.7)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
皮膚浮腫	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)

MedDRA/J (Ver. 14.1)

n は解析対象例数、数値は発現例数、() 内は解析対象例数に対する発現率 (%)

a : ドネペジル経皮吸収型製剤（治験薬）との因果関係は、「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」の 3 段階で評価され、「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と評価された TEAE を「治験薬との因果関係が否定できない TEAE」として集計した

b: 当該被験者では、貼付部位以外にも節足動物刺傷が認められた

c: 当該被験者のうち、1 例においては、貼付部位以外にも節足動物刺傷が認められた

[5.3.4.1.1 表 24 を改変]

4) 貼付箇所以外に発現した有害事象

貼付箇所以外（ドネペジル経皮吸収型製剤及び固定用シートの各貼付箇所以外）に発現した TEAE（以下、貼付箇所以外の TEAE）の一覧を表 2.7.6.2.4-12 に示した。

貼付箇所以外の TEAE は、II 期においてのみ発現し、ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群の 33.3% (4/12 例) 及びドネペジルプラセボテープ剤群の 25.0% (1/4 例) に認められた。

貼付箇所以外の TEAE のうち、ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群の複数例に認められた事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 [ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群 25.0% (3/12 例)、ドネペジルプラセボテープ剤群 0.0% (0/4 例)、以下同順]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [25.0% (3/12 例)、0.0% (0/4 例)] であった。

貼付箇所以外の TEAE は、ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群の 1 例に認められたアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、AChE 阻害薬に特徴的な有害事象として知られている胃腸障害の発現はなかった。

表 2.7.6.2.4-12 貼付箇所以外に発現した TEAE の一覧

投与群	被験者識別コード	TEAE 名 (PT)	治験薬との因果関係	重症度	転帰
E2022 mg 含有テープ剤群	[REDACTED]	ALT 増加	関連なし	軽度	回復
		AST 増加	関連なし	軽度	回復
	[REDACTED]	心房細動	関連なし	軽度	回復
		AST 増加	関連なし	軽度	回復
	[REDACTED]	節足動物刺傷	関連なし	軽度	回復
		ALT 増加	関連あるかもしれない	軽度	回復
	[REDACTED]	ALT 増加	関連なし	軽度	回復
		AST 増加	関連なし	軽度	軽快
		血中ブドウ糖増加	関連なし	軽度	回復
		血中トリグリセリド増加	関連なし	軽度	回復
E2022 プラセボテープ剤群	[REDACTED]	節足動物刺傷	関連なし	軽度	回復

MedDRA/J (Ver. 14.1)

ALT : アラニン・アミノトランスフェラーゼ, AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

[5.3.4.1.1 表 26 を引用]

5) 皮膚症状評価

Ⅱ期（ドネペジル経皮吸収型製剤反復貼付）において、いずれの投与例（16例）も背部の8箇所、ドネペジル経皮吸収型製剤及び固定用シートが貼付された。また、8箇所の貼付箇所にはそれぞれ1～8の貼付箇所番号が付与され、本邦基準に基づく皮膚科医による皮膚症状評価は、この貼付箇所番号別に行われた。

皮膚症状は本邦基準（-：反応なし、±：軽度の紅斑、+：紅斑、++：紅斑+浮腫、丘疹、+++：紅斑+浮腫+丘疹+小水疱、++++：大水疱）を用いて評価した。皮膚症状スコアが紅斑（+）以上、又は軽度の紅斑（±）で治験責任／分担医師が当該所見を有害事象に該当すると判断した場合、有害事象と判定した。

ドネペジル経皮吸収型製剤及び固定用シートを単回貼付した際の皮膚症状スコアの経時推移について評価するため、貼付箇所1（左上背部）の1回目貼付時〔Day1（貼付直前）～6（剥離後97時間）〕における皮膚症状スコアを評価時期ごとに集計し、スコア分類（-, ±, +, ++, +++, ++++）別の例数及びその割合を算出した。単回貼付時（貼付箇所1の1回目貼付時）における皮膚症状スコアの推移を表 2.7.6.2.4-13 に示した。

表 2.7.6.2.4-13 単回貼付時における皮膚症状スコアの推移 (安全性解析対象集団)

評価時期	皮膚症状 スコア	E2022 テープ剤貼付部位		固定用シート 貼付部位 (N=16)
		E2022 プラセボテープ剤群 (N=4)	■ mg 含有テープ剤群 (N=12)	
貼付直前 [Day 1]	-	4 (100.0)	12 (100.0)	16 (100.0)
	±	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥離後 1 時間 (貼付後 25 時間) [Day 2]	-	3 (75.0)	0 (0.0)	15 (93.8)
	±	1 (25.0)	12 (100.0)	1 (6.3)
	+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥離後 25 時間 (貼付後 49 時間) [Day 3]	-	3 (75.0)	10 (83.3)	11 (68.8)
	±	1 (25.0)	2 (16.7)	5 (31.3)
	+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥離後 49 時間 (貼付後 73 時間) [Day 4]	-	3 (75.0)	10 (83.3)	15 (93.8)
	±	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (6.3)
	+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++	1 (25.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	+++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥離後 73 時間 (貼付後 97 時間) [Day 5]	-	3 (75.0)	11 (91.7)	15 (93.8)
	±	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
	+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++	1 (25.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	+++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥離後 97 時間 (貼付後 121 時間) [Day 6]	-	3 (75.0)	11 (91.7)	16 (100.0)
	±	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++	1 (25.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	+++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
最終時 (剥離後 97 時間 LOCF)	-	3 (75.0)	11 (91.7)	16 (100.0)
	±	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++	1 (25.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	+++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	++++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N は解析対象例数、数値は例数、() 内は解析対象例数に対する割合 (%)

- : 「反応なし」、± : 「軽度の紅斑」、+ : 「紅斑」、++ : 「紅斑+浮腫、丘疹」、+++ : 「紅斑+浮腫+丘疹+小水疱」、++++ : 「大水疱」

[5.3.4.1.1 表 28 を引用]

経皮吸収型製剤貼付箇所の皮膚症状スコアにおいて、剥離後 1 時間では、ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群の全例 (12 例) 及びドネペジルプラセボテープ剤群の 4 例中 1 例が軽度の紅斑 (±) と判定された。これらの被験者のうち、ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群の 10 例については、剥離後 25 時間の時点で反応なし (-) と判定され、他の 3 例 (ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群 : 2 例、ドネペジルプラセボテープ剤群 : 1 例) は、剥離後 25 時間の時点でも軽度の紅斑 (±) と判定された。

剥離後 25 時間において軽度の紅斑 (±) と判定された 3 例のうち、ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群の 1 例は剥離後 73 時間の時点で反応なし (-) と判定された。他の 2 例 (ドネペジル ■ mg

含有テープ剤群及びドネペジルプラセボテープ剤群：各 1 例) については、いずれも剥離後 49、73、97 時間の各時点で紅斑+浮腫、丘疹 (++) と判定された。

なお、ドネペジルプラセボテープ剤群の 4 例中 3 例は、いずれの評価時期も反応なし (-) と判定された。

固定用シート貼付箇所の皮膚症状スコアにおいて、剥離後 1 時間では、16 例中 1 例のみが軽度の紅斑 (±) と判定された。剥離後 25 時間では、この 1 例に加え他の 4 例も軽度の紅斑 (±) と判定された。これら 5 例のうち 4 例は、剥離後 49 時間の時点で反応なし (-) と判定されたが、他の 1 例については、剥離後 73 時間まで軽度の紅斑 (±) と判定され、剥離後 97 時間の時点で反応なし (-) と判定された。なお、上記 5 例以外の 11 例においては、いずれの評価時期も反応なし (-) と判定された。

ドネペジル経皮吸収型製剤を反復貼付した際の皮膚症状スコアの程度について評価するため、Worst スコア（貼付箇所 1～8 の中で最も重い皮膚症状スコア）のスコア分類別の例数及びその割合を通期単位で算出した。皮膚症状スコアの程度（通期単位の Worst スコア）を表 2.7.6.2.4-14 に示した。

表 2.7.6.2.4-14 皮膚症状スコアの程度（通期単位の Worst スコア）
（安全性解析対象集団）

皮膚症状 Worst スコア	E2022 テープ剤貼付部位		固定用シート貼付部位 ^a (N=16)
	E2022 プラセボテープ剤群 (N=4)	■mg 含有テープ剤群 (N=12)	
-	1 (25.0)	0 (0.0)	10 (62.5)
±	2 (50.0)	10 (83.3)	6 (37.5)
+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
++	1 (25.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
+++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
++++	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N は解析対象例数、数値は例数、() 内は解析対象例数に対する割合 (%)

-: 「反応なし」、±: 「軽度の紅斑」、+: 「紅斑」、++: 「紅斑+浮腫、丘疹」、+++ : 「紅斑+浮腫+丘疹+小水疱」、++++ : 「大水疱」

a: E2022 ■mg 含有テープ剤群 (N=12) 及び E2022 プラセボテープ剤群 (N=4) をプールした解析結果を示す

[5.3.4.1.1 表 29 を引用]

経皮吸収型製剤貼付箇所の皮膚症状評価において、ドネペジル ■mg 含有テープ剤群及びドネペジルプラセボテープ剤群共に、Worst スコアが軽度の紅斑 (±) であった被験者の割合は 83.3% (10/12 例) 及び 50.0% (2/4 例) で、最も高かった。

Worst スコアが紅斑 (+) 以上であった被験者は、ドネペジル ■mg 含有テープ剤群の 16.7% (2/12 例)、ドネペジルプラセボテープ剤群の 25.0% (1/4 例) で、これらの被験者の Worst スコアはいずれも紅斑+浮腫、丘疹 (++) であった。なお、Worst スコアが反応なし (-) であった被験者は、ドネペジルプラセボテープ剤群の 25.0% (1/4 例) のみであった。

Worst スコアが軽度の紅斑 (±) 以下であった 13 例（ドネペジル ■mg 含有テープ剤群：10/12 例、ドネペジルプラセボテープ剤群：3/4 例）を対象に、被験者一人当たりの全皮膚症状評価箇所数 131 に対して軽度の紅斑 (±) と判定された回数を群間で比較した。その結果、ドネペジル ■mg 含有テープ剤群の 10 例における軽度の紅斑 (±) の判定回数は 13～19 回で、いずれもドネペジルプラセボテープ剤群の 3 例の 0～6 回に比べて多かった。ただし、これら 10 例に認められた軽度

の紅斑 (±) のほとんどは、剥離後 1 時間の時点でのみ観察され、剥離後 25 時間には消失していた。

Worst スコアが紅斑 (+) 以上であった 3 例 (ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群 : 2/12 例、ドネペジルプラセボテープ剤群 : 1/4 例) では、いずれも複数のドネペジル経皮吸収型製剤貼付箇所には紅斑+浮腫、丘疹 (++) と判定された皮膚症状が発現し、各症状とも消失に数日を要した。

ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群及びドネペジルプラセボテープ剤群共に、1~8 の貼付箇所間で Worst スコアの程度に明確な違いは見られておらず、また、ドネペジル経皮吸収型製剤の貼付回数の増加に伴う皮膚症状の悪化は、いずれの貼付箇所にもほとんど見られなかった。

固定用シート貼付箇所の皮膚症状評価において、Worst スコアの分布は、反応なし (-) が 62.5% (10/16 例)、軽度の紅斑 (±) が 37.5% (6/16 例) で、紅斑 (+) 以上と判定された被験者は見られなかった。なお、6 例に認められた軽度の紅斑 (±) の判定回数は、被験者一人当たりの全皮膚症状評価箇所数 131 に対して 3~19 回で、多くが消失に 2 日を要した。

1~8 の貼付箇所間で Worst スコアの程度に明確な違いは見られておらず、また、固定用シートの貼付回数の増加に伴う皮膚症状の悪化は、いずれの貼付箇所にもほとんど見られなかった。

(2) 死亡、その他重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1) 死亡

死亡は認められなかった。

2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

3) その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査値

有害事象と判断された臨床検査値の異常は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加で、いずれもドネペジル ■ mg 含有テープ剤群 (II 期) に認められた。これらの有害事象は全て軽度で、いずれも無処置で、回復又は軽快し、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。

(4) その他の安全性パラメーター

有害事象と判断されたバイタルサインの異常はなかった。

12 誘導心電図において、ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群の 1 例で、II 期 Day18~20、22、24 及び事後検査に心電図異常が認められ、有害事象 (心房細動) として報告された。本事象は、無

処置にて回復した軽度の事象であり、治験薬との因果関係は否定された。その他に 12 誘導心電図で有害事象と判断された事象はなかった。

2.7.6.2.4.9 結論

日本人健康高齢男性 16 例を対象としたドネペジル塩酸塩 5 mg 錠又はドネペジル塩酸塩プラセボ錠の単回投与後にドネペジル ■ mg 含有経皮吸収型製剤又はドネペジルプラセボ経皮吸収型製剤を 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した際の薬物動態、薬力学効果、安全性及び忍容性について評価した。

ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠及びドネペジル ■ mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時の予測 $AUC_{0-\tau}$ 及び実測 $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比より算出したドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に相当するドネペジル経皮吸収型製剤のサイズは ■ cm^2 であった。

ドネペジル ■ mg 含有経皮吸収型製剤を 17 日間反復貼付した結果、血漿中ドネペジル濃度及び赤血球中 AChE 阻害活性は、17 日間の反復貼付により定常状態に達すると考えられた。

血漿中代謝物濃度から、経皮投与と経口投与の投与経路の違いによって血漿中代謝物濃度に大きな変化は生じないものと考えられた。

ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与時及びドネペジル ■ mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時の血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性は E_{max} モデルに当てはまり、AUC 及び AUEC はいずれも反復貼付により増加し、その増加傾向は類似していた。

ドネペジル塩酸塩 5 mg 経口投与時におけるバイオアベイラビリティを 100% と仮定し、ドネペジル ■ mg 含有経皮吸収型製剤中においてドネペジルが分解しないと仮定すると、ドネペジル ■ mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付後の $AUC_{0-\tau}$ とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠反復投与時の予測 $AUC_{0-\tau}$ から推定したドネペジル吸収量は 4.1 mg であった。また、使用済ドネペジル経皮吸収型製剤残存量の結果から算出したドネペジル吸収量 (Day1 及び Day17) は、3.8 mg～3.9 mg であり、 $AUC_{0-\tau}$ から推定したドネペジル吸収量とほぼ同様の値であった。以上より、経皮吸収型製剤から放出されたドネペジルは、ほぼ全て血中に吸収されたと考えられた。

安全性について、発現した有害事象はいずれも軽度の事象であり、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。また、臨床検査、バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温) 測定、12 誘導心電図記録においても、临床上重要な異常は認められなかった。

ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群の全ての被験者において、経皮吸収型製剤貼付箇所に軽度の紅斑 (±) と判定された皮膚症状が発現したが、いずれも回復に至った軽度の事象であり、そのほとんどが治験薬の剥離翌日には消失していた。ドネペジル ■ mg 含有テープ剤群の一部の被験者において、紅斑+浮腫、丘疹 (++) と判定された皮膚症状が複数の貼付箇所に発現し、また、その症状消失に数日を要した。貼付箇所以外においては、本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現はほとんどなかった。

2.7.6.2.5 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（試験番号 TK-023-0301、資料番号 5.3.5.1.1、評価資料）

2.7.6.2.5.1 試験方法

試験番号	TK-023-0301
標題	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 27.5 mg のドネペジル塩酸塩 5 mg 錠対照、24 週間多施設共同二重盲検並行群間非劣性試験－ －TK-023 27.5 mg の非盲検継続投与試験－
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、非劣性試験
目的	非劣性試験 主要目的： 軽度及び中等度アルツハイマー型認知症患者を対象に、ADAS-Jcog を用いた認知機能評価のベースラインから 24 週時の変化量を主要評価項目として TK-023 27.5 mg のドネペジル塩酸塩 5 mg 錠（以下、経口製剤）に対する非劣性を検証する。 副次目的： TK-023 27.5 mg の ADAS-Jcog を経口製剤と比較する。 TK-023 27.5 mg の ADL、DAD を用いて経口製剤と比較する。 TK-023 27.5 mg の全般臨床症状（ABC 認知症スケール）を経口製剤と比較する。 TK-023 27.5 mg の安全性を経口製剤と比較する。 継続投与試験 主要目的： 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評価する。 副次目的： 二重盲検期を終了した被験者を対象に経口製剤から TK-023 27.5 mg に切り替えて 28 週継続貼付した際の安全性を評価する。
試験方法	本治験は、経口製剤を対照とした 24 週間の二重盲検の非劣性試験及び 28 週間の非盲検の継続投与試験で、単盲検の観察期（4 週）、二重盲検期（24 週）及び非盲検期（28 週）より構成された。 観察期： 観察期登録（スクリーニング）から二重盲検期登録（ベースライン）まで 4 週間の観察期間を設けた。プラセボテープ剤及びプラセボ錠を単盲検にて 4 週間投与した。スクリーニング時及びベースライン時に所定の検査を行った。 二重盲検期： 二重盲検期は 24 週間とし、未治療、既治療を層別因子として、TK-023 27.5 mg 群又は経口製剤群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けた。24 週時に主要評価を行った。 非盲検期： 非盲検期は 28 週間とし、TK-023 27.5 mg を非盲検で投与した。
治験薬	被験薬：TK-023 27.5 mg 対照薬：ドネペジル塩酸塩 3 mg 錠、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠 プラセボ：プラセボテープ剤、プラセボ錠
試験期間	観察期：4 週間、二重盲検期：24 週間、非盲検期：28 週間
対象	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症
選択基準	以下の全ての基準を満たす者を本治験の対象とした。 (1) DSM-5 によるアルツハイマー型認知症の診断基準に適合する者。 (2) 改訂版 Hachinski の脳虚血スコアで 4 点以下の者。 (3) ベースライン時の ABC 認知症スケールが 71～100 の者。 (4) ベースライン時の MMSE スコアが 10～26 点の者。 (5) ベースライン時の ADAS-Jcog のスコアが 15 点以上の者。 (6) 観察期登録前 24 箇月以内の画像検査（CT 又は MRI）でアルツハイマー型認知症の診断に一致する所見が認められる者。ただし、該当する画像検査結果がない場合、又は最終画像診断検査後から二重盲検期登録時までアルツハイマー型認知症以外の認知症が疑われる場合は再検査し、確認する。 (7) 外来患者（介護施設からの外来通院、及び介護者負担を軽減する目的の一時的な入院は可とする）。 (8) 本治験に必要な被験者情報の提供、適切な服薬管理、規定来院日における同伴が継

	続的に可能な介護者を有する者。 (9) 少なくとも補具（杖、歩行器など）を使用した場合、歩行可能であり、本治験に必要な検査・観察が可能となる程度の視力・聴力（眼鏡、補聴器等使用可）を有する者。 (10) 自由意思により文書で治験参加に同意している者（被験者からの同意は可能な限り取得することとし、代諾者からの同意は必須とする）。 (11) 同意取得時の年齢が 50 歳以上である者。
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する場合は本治験の対象とはしなかった。 (1) アルツハイマー型認知症以外の、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者（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）。 (2) スクリーニング時において、血清ビタミン B₁₂、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。 (3) スクリーニング時において、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。 (4) 薬物又はアルコール依存症を合併している、又は過去 5 年以内の既往がある者。 (5) 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者（観察期以前から入所している場合又は一時的な場合は除く）。 (6) 併用禁止薬を併用している、若しくは併用制限薬の規定に抵触している者。あるいは、治験中に併用禁止薬を使用する予定がある、若しくは併用制限薬又はリハビリテーションの規定に抵触する予定がある者。 (7) スクリーニング時において収縮期血圧が 180 mmHg 以上もしくは拡張期血圧が 110 mmHg 以上であり、コントロール不良の高血圧患者と診断される者。 (8) スクリーニング時において HbA_{1c} 8.0%以上、又は随時血糖値 250 mg/dL 以上であり、コントロール不良の糖尿病患者と診断される者。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。 (9) 心疾患（狭心症、鬱血性心不全、脚ブロック、不整脈等）、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。 (10) ベースライン時までに QT/QTc 間隔の著明な延長（QTc 450 ms 以上が繰り返し認められる）が認められる者。 (11) 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）。 (12) テープ剤の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者（テープ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）。 (13) 光線過敏症の既往がある者。 (14) 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。 (15) 悪性腫瘍の再発が懸念される既往又は合併がある者。 (16) 授乳中、妊娠中あるいは妊娠している可能性のある者並びに本人又はそのパートナーが妊娠を希望している者。 (17) コリンエステラーゼ阻害薬を除き、過去にアルツハイマー型認知症治療薬の使用歴がある者。 (18) ドネペジル塩酸塩錠の成分（添加剤を含む）又はピペリジン誘導体に過敏症がある又は重篤な症状を呈したことがある者。 (19) 外用剤に薬物過敏症の既往がある者。 (20) 治験薬として提供されるドネペジル塩酸塩 5 mg 錠（フィルムコーティング錠）が服用できない者。 (21) 同意取得前 3 箇月以内に他の治験薬の投与を受けたことがある、治験機器又は治験製品の使用経験がある者。 (22) その他治験責任／分担医師が不適当と判断した者。
併用薬及び併用療法	併用禁止薬 以下の薬剤は観察期、二重盲検期及び非盲検期を通して併用禁止とした。なお、中止判断日の後に治療のために必要である場合は、併用可能とした。 (1) 他の承認されたアルツハイマー型認知症の治療薬 (2) CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が強い（strong）薬剤 [strong：血中濃度に

	おける血中薬物濃度時間曲線下面積（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] (3) 他の治験薬 併用制限薬 以下の薬剤は観察期及び二重盲検期を通して併用可能としたが、併用に際しては下記の条件に従った。 (1) コリン賦活薬 観察期以前から使用している場合は、用法・用量を変更せずに使用可能とする。ただし、有害事象の治療のために必要である場合は、用法・用量の変更は可能とする。 (2) 抗コリン薬 観察期以前から使用している場合は、用法・用量を変更せずに使用可能とする。ただし、有害事象の治療のために必要である場合は、用法・用量の変更は可能とする。 (3) CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が中程度（moderate）の薬剤（moderate：血中濃度における AUC 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） 観察期以前から使用している場合は、用法・用量を変更せずに使用可能とする。ただし、有害事象の治療のために必要である場合は、用法・用量の変更は可能とする。 (4) 脳代謝改善薬 観察期以前から使用している場合は、用法・用量を変更せずに使用可能とする。ただし、有害事象又は認知症の周辺症状（BPSD）の治療のために必要である場合は、用法・用量の変更は可能とする。 (5) 向精神薬（強力精神安定剤、緩和精神安定剤、抗うつ剤） 観察期以前から使用している場合は、用法・用量を変更せずに使用可能とする。ただし、有害事象又は BPSD の治療のために必要である場合は、用法・用量の変更は可能とする。 (6) 抗パーキンソン薬 観察期以前から使用している場合は、用法・用量を変更せずに使用可能とする。ただし、有害事象又は BPSD の治療のために必要である場合は、用法・用量の変更は可能とする。 (7) 脳循環改善薬（狭義；脳代謝作用をほとんどもたないもの） 観察期以前から使用している場合は、用法・用量を変更せずに使用可能とする。ただし、有害事象又は BPSD の治療のために必要である場合は、用法・用量の変更は可能とする。 (8) その他、認知機能に影響を与える以下の薬剤 以下の薬剤は用法・用量を変更せずに使用可能とする。ただし、有害事象の治療のために必要である場合は、用法・用量の変更は可能とする。 シロスタゾール、抑肝散 (9) 睡眠薬 ラメルテオン、スボレキサントを併用可能とする。これら 2 剤にて、十分な効果が得られない場合には、超短時間作用型及び短時間作用型の薬剤に限り頓用で使用可能とする。ただし、どの薬剤も来院日の前日にはできる限り使用しない。 (10) 外用剤（クリーム、軟膏、ローション、パウダー等） 外用剤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 日以上あけて行う。 非盲検期の併用制限薬の併用に際しては下記の条件に従った。 (1) コリン賦活薬 可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 (2) 抗コリン薬 可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 (3) CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が中程度（moderate）の薬剤 可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 (4) 脳代謝改善薬 可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 (5) 向精神薬（強力精神安定剤、緩和精神安定剤、抗うつ剤） 可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。

	(6) 抗パーキンソン薬 可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 (7) 脳循環改善薬（狭義；脳代謝作用をほとんどもたないもの） 可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 (8) その他、認知機能に影響を与える以下の薬剤 以下の薬剤は可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 シロスタゾール、抑肝散 (9) 外用剤（クリーム、軟膏、ローション、パウダー等） 外用剤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日以上あけて行う。 リハビリテーション 観察期及び二重盲検期のリハビリテーションの条件は以下の通りとした。 (1) 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禁止する。 (2) 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内容を変更しないで継続する。 非盲検期のリハビリテーションの条件は以下の通りとした。 (1) 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は可能な限り禁止する。 (2) 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。
症例数	症例数（計画時及び解析時）： 計画時：328 例（各群：164 例） ただし、コリンエステラーゼ阻害剤の治療歴を有しない未治療症例を 86 例（43 例／群）以上含めることとした。 ＜症例数の設定根拠＞ 本治験では TK-023 27.5 mg の経口製剤に対する非劣性を PPS における 24 週時の ADAS-Jcog の投与前からの変化量を用いて検証した。投与前値を共変量とした共分散分析において、最小二乗平均値の差（TK-023 27.5 mg - 経口製剤）の両側 95%信頼区間の上限が非劣性限界値 2.15 を上回らない場合、非劣性が検証されたこととした。非劣性限界値は、メタアナリシスの手法を用い 24 週時の ADAS-Jcog の投与前からの変化量のプラセボ群との差から算出された 95%信頼区間の上限値とした。メタアナリシスの手法の対象試験は、経口製剤の国内検証試験（E2020-J081-161 試験）及び海外臨床試験の 3 試験（XXXXXXXXXX試験、XXXXXXXXXX試験及びXXXXXXXXXX試験）とし、XXXXXXXXXXとして用いた。過去に実施された軽度及び中等度アルツハイマー型認知症患者を対象とした経口製剤の試験より、標準偏差を 6.0 とした。また、TK-023 27.5 mg と経口製剤の有効性に差はないと想定し、群間差は 0 と仮定した。これらの推定値を用いて非劣性が 80%以上の検出力で検証される症例数を算出したところ 1 群 124 例が必要であった。そこで、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。 未治療症例の組み入れ例数については、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、本試験において 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。 また、当該例数について、「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うと 91%の確率で未治療患者と既治療患者の治療反応性の傾向を比較することが可能な症例数となった。 以上のとおり、有効性及び安全性を適切に評価可能な例数を勘案し、未治療患者を 1 群 43 例以上組み入れることとした。 同意取得例数：508 例 観察期投与例：489 例 無作為化例：340 例 治験薬投与例数：339 例 有効性解析対象例数： 二重盲検期 PPS：284 例（TK-023 27.5 mg 群 150 例、ドネペジル塩酸塩群 134 例） ChEI の治療歴を有しない未治療症例：

	TK-023 27.5 mg 群 55 例、ドネペジル塩酸塩群 47 例 非盲検期 PPS : 279 例 (TK-023 27.5 mg 群 146 例、切り替え群 133 例) ChEI の治療歴を有しない未治療症例 : TK-023 27.5 mg 群 53 例、切り替え群 47 例 FAS : 338 例 (TK-023 27.5 mg 群 173 例、ドネペジル塩酸塩群 165 例) ChEI の治療歴を有しない未治療症例 : TK-023 27.5 mg 群 63 例、ドネペジル塩酸塩群 59 例 安全性解析対象例数 : 339 例 二重盲検期 : 339 例 (TK-023 27.5 mg 群 173 例、ドネペジル塩酸塩群 166 例) ChEI の治療歴を有しない未治療症例 : TK-023 27.5 mg 群 63 例、ドネペジル塩酸塩群 59 例 非盲検期 : 301 例 (TK-023 27.5 mg 群 156 例、切り替え群 145 例) ChEI の治療歴を有しない未治療症例 : TK-023 27.5 mg 群 56 例、切り替え群 50 例
有効性評価項目	(1) 非劣性試験 (二重盲検期) 主要評価項目 認知機能 : 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 認知機能 : 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 ADL の評価 : 二重盲検期の各時点 (4~24 週) における DAD 及びベースラインからの変化量 全般臨床症状評価 : 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) 認知機能 : 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 全般臨床症状評価 : 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 TDD それぞれのベースラインと 24 週時からの変化量
安全性評価項目	(1) 非劣性試験 (二重盲検期) 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図 (2) 継続投与試験 (非盲検期) 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図 経口製剤からの切り替え時の安全性も併せて評価した。
有効性の統計解析	有効性解析対象集団 ・ FAS : 二重盲検期に治験薬が投与され、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とした。 ・ 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とした。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** * ベースライン、24 週/中止時の有効性評価に影響を与える違反のみ ** ベースライン若しくは 24 週のどちらか、又はベースライン・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) 有効性の解析 : (1) 非劣性試験 主要評価項目 : 有効性の解析には PPS 及び FAS を用い、PPS を用いた解析を主要な解析とした。 <主解析>

	PPSを対象として、従属変数を24週時のADAS-Jcog合計スコアのベースラインからの変化量、独立変数をベースラインのADAS-Jcog合計スコア及び治療群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。共分散分析モデルへの調整因子は、盲検下レビューの結果を考慮し、開鍵前までに決定した。 <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、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、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。未治療症例及び既治療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。 その他： ・ 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。 ・ PPSを対象として、群ごとに新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後での24週時のADAS-Jcog合計スコアとその測定日との散布図を作成した。 ・ PPSを対象として、群ごとに新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後での24週時のADAS-Jcog合計スコアの要約統計量を算出した。 ・ FAS及びPPSを対象として、無作為化された被験者が8例以上の施設ごとに24週時のADAS-Jcog合計スコアの測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量及び95%信頼区間を算出した。 副次評価項目： 1) 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。 2) 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。 3) 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。 (2) 継続投与試験 有効性評価項目： ・ 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並びに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並びに95%信頼区間を算出した。
安全性の解析	安全性解析対象集団 ・ 観察期安全性解析対象集団 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。 ・ 二重盲検期安全性解析対象集団 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。 ・ 非盲検期安全性解析対象集団 非盲検期に治験薬が1回以上貼付された被験者の集団。 (1) 非劣性試験 解析には観察期安全性解析対象集団及び二重盲検期安全性解析対象集団を用い、解

	析は観察期及び二重盲検期別に行った。 有害事象／副作用について、被験者単位、項目（SOC、PT）単位の発現件数及び例数の集計及び発現率の算出を群ごとで行った。同様の解析を重症度別、因果関係別にも行った。 臨床検査値、バイタルサイン及び体重は、測定値及びベースラインからの変化量の時点ごとの要約統計量等を算出した。12 誘導心電図はクロス集計を実施した。 二重盲検期安全性解析対象集団かつドネペジル塩酸塩の服用経験がない被験者を対象として、ドネペジル塩酸塩 3 mg から 5 mg における有害事象／副作用の項目（SOC、PT）単位の発現件数、例数の集計及び発現率の算出を発現時期別に行った。 (2) 継続投与試験 ベースラインを起点とした解析には二重盲検期安全性解析対象集団を用いた。24 週時点を起点とした解析には非盲検期安全性解析対象集団を用いた。 群ごとに非劣性試験と同様の解析を行った。 切り替え群の臨床検査値、バイタルサイン及び体重の変化量については、24 週時点からの変化量を用いた。TK-023 27.5 mg 群の変化量については、ベースライン及び 24 週時点からの変化量を用いた。 二重盲検期安全性解析対象集団かつドネペジル塩酸塩群を対象として、TK-023 27.5 mg への切り替え前後 4 週間の有害事象／副作用の項目（SOC、PT）単位の発現件数、例数の集計及び発現率の算出を発現時期別に行うこととした。
用法・用量・投与期間	(1) 非劣性試験 観察期は 4 週間とし、プラセボテープ剤 1 日 1 回 1 枚を背部に貼付し、プラセボ錠 1 日 1 回 1 錠を経口投与した。二重盲検期は 24 週間とし、TK-023 27.5 mg 又はプラセボテープ剤 1 日 1 回 1 枚を背部に貼付し、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠（最初の 2 週間は 3 mg 錠）又はプラセボ錠 1 日 1 回 1 錠を経口投与した。 (2) 継続投与試験 TK-023 27.5 mg 1 日 1 回 1 枚を上腕部、胸部又は背部に 28 週間貼付した。
実施施設	日本、39 施設
実施期間	20 年 月 年 月

表 2.7.6.2.5-1 治験スケジュール (TK-023-0301 試験)

	観察期	二重盲検期 ⁹						非盲検期 ⁹				中止時
	SCR	BL										
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
週	-4週	0週	2週	4週	8週	12週	24週	28週	36週	44週	52週	中止日
規定日(日)	-28	1	15	29	57	85	169	197	253	309	365	
許容範囲(日)	±7	—	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±14	±14	±14	+7
被験者背景等												
同意取得	X											
選択基準／除外基準の確認	X	X										
被験者背景	X											
前治療歴・リハビリテーション歴の確認	X											
既往歴・合併症の確認	X											
アルツハイマー型認知症の診断 ¹	X											
画像検査(CT又はMRI) ²		X										
MMSE	X	X										
特殊臨床検査 ³	X											
妊娠検査(血清) ⁴	X											
施設入所の確認	X	X	X	X	X	X	X ⁶					X ⁷
治験薬管理等												
治験薬の割付け		X										
治験薬の交付	X	X	X	X	X	X	X ⁶	X	X	X		
治験薬の回収及び投与状況確認		X	X	X	X	X	X ⁶	X	X	X	X	X
患者日誌の提供	X	X	X	X	X	X	X ⁶	X	X	X		
患者日誌の回収		X	X	X	X	X	X ⁶	X	X	X	X	X
有効性評価												
ADAS-Jcog	X	X		X		X	X ⁶	X	X		X	X ⁸
DAD	X	X		X		X	X ⁶					X ⁷
ABC認知症スケール	X	X		X		X	X ⁶	X	X		X	X ⁸
安全性評価												
体重	X	X	X	X	X	X	X ⁶	X	X	X	X	X ⁸
バイタルサイン ⁵	X	X	X	X	X	X	X ⁶	X	X	X	X	X ⁸
臨床検査	X	X	X	X		X	X ⁶	X	X		X	X ⁸
12誘導心電図	X	X	X	X		X	X ⁶	X	X		X	X ⁸
有害事象の確認		X	X	X	X	X	X ⁶	X	X	X	X	X
併用薬・併用療法の確認	X	X	X	X	X	X	X ⁶	X	X	X	X	X

SCR:スクリーニング, BL:ベースライン

1: DSM-5基準及び改訂版Hachinskiの脳虚血スコアによる診断を行う。

2: 観察期登録前24ヵ月以内の画像検査を用いることも可能であるが、アルツハイマー型認知症以外の認知症が疑われる場合は二重盲検期登録前までに画像検査を実施する。

3: ビタミンB₁₂, 葉酸, 甲状腺ホルモン (FT4, TSH), 梅毒 (RPR及びTPHA), HIVを測定する。

4: 妊娠可能な女性のみ実施する (閉経後1年以上経過している場合又は医学的に妊娠の可能性が否定されている場合は不要)。

5: 収縮期血圧, 拡張期血圧及び脈拍数を測定する。

6: 24週来院の項目は全て同日で実施する。

7: 二重盲検期中止した被験者のみ実施する (観察期中止した被験者は実施しない)。

8: 二重盲検期及び非盲検期中止した被験者のみ実施する (観察期中止した被験者は実施しない)。

9: 二重盲検期及び非盲検期の16週, 20週, 32週, 40週, 48週は来院せず、介護者への電話にて有害事象及び服薬遵守の確認を実施する。
なお、治験責任/分担医師が服薬コンプライアンスや被験者の安全性に問題があると判断した場合、16週, 20週, 32週, 40週, 48週
の来院を実施することも可能とする。

2.7.6.2.5.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.5-1 に、観察期中止理由を表 2.7.6.2.5-2 に、無作為化後の中止理由を表 2.7.6.2.5-3 に示した。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は、表 2.7.6.2.5-11 に記載した。

同意取得例 508 例のうち、観察期投与例は 489 例、投与前中止例は 19 例であった。観察期中止例の中止理由は治験対象外が 130 例、有害事象及び同意撤回が各 9 例、原疾患の悪化が 1 例であった。

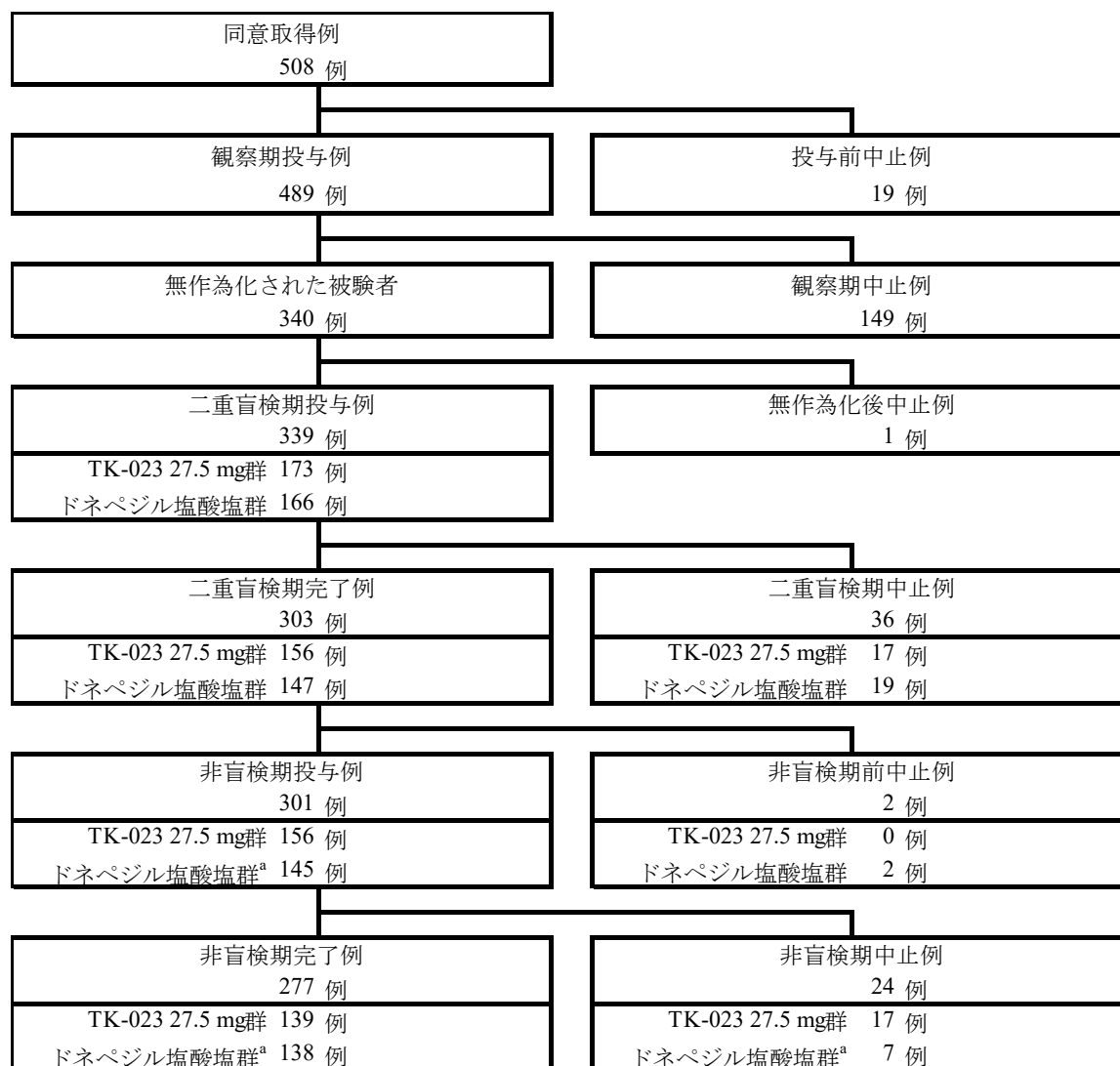
観察期完了後、無作為化された被験者 340 例のうち 1 例を除く被験者が二重盲検期に移行し、二重盲検期投与例は 339 例（TK-023 27.5 mg 群 173 例、ドネペジル塩酸塩群 166 例）であった。二重盲検期完了例は 303 例（TK-023 27.5 mg 群 156 例、ドネペジル塩酸塩群 147 例）であった。

二重盲検期中止例は、36 例（TK-023 27.5 mg 群 17 例、ドネペジル塩酸塩群 19 例）であった。中止の割合は、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。その中止理由は、TK-023 27.5 mg 群で有害事象が 7 例、同意撤回が 6 例、施設入所が 2 例、介護者都合」及び治験対象外が各 1 例、ドネペジル塩酸塩群で同意撤回が 11 例、有害事象が 6 例、施設入所及びその他が各 1 例であった。

二重盲検期完了後、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 156 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）145 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。

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。

非盲検期中止例は 24 例（TK-023 27.5 mg 群 17 例、切り替え群 7 例）であった。中止の割合は、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。その中止理由は、TK-023 27.5 mg 群で有害事象が 6 例、同意撤回が 4 例、原疾患の悪化が 3 例、コンプライアンス不良が 1 例、その他が 3 例、切り替え群で有害事象が 2 例、同意撤回が 3 例、介護者都合及びその他が各 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 2.7.6.2.5-1 被験者の内訳（同意取得例）

[5.3.5.1.1 図 10.1-1 を改変]

表 2.7.6.2.5-2 観察期中止理由（観察期安全性解析対象集団）

項目		観察期安全性解析対象集団 n = 489
中止例		149 (30.5%)
主な中止理由	有害事象 ^a	9 (1.8%)
	原疾患の悪化 ^b	1 (0.2%)
	同意撤回 ^c	9 (1.8%)
	治験対象外 ^d	130 (26.6%)
	施設入所 ^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%)

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：適格性を満たさない場合

e：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

f：コンプライアンス不良（観察期に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

[5.3.5.1.1 表 10.1-1 を改変]

表 2.7.6.2.5-3 無作為化後の中止理由（無作為化された被験者）

時期	項目	例数 (%)		
		TK-023 27.5 mg 群 n = 173	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%)	

表 2.7.6.2.5-3 無作為化後の中止理由（無作為化された被験者）（続き）

時期	項目	例数 (%)	
		TK-023 27.5 mg 群 n = 173	ドネペジル塩酸塩群 n = 167
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%)

*：非盲検期治験薬貼付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]

2.7.6.2.5.3 有効性及び安全性の解析対象

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.5-4 に示した。

二重盲検期 24 週時点で、無作為化された被験者 340 例（TK-023 27.5 mg 群 173 例、ドネペジル塩酸塩群 167 例）のうち、二重盲検期に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）を二重盲検期安全性解析対象集団採用例とした。安全性解析対象集団から除外された症例はドネペジル塩酸塩群で 1 例であり、その除外理由は治験薬の未投与であった。

非盲検期安全性解析対象集団は 301 例（TK-023 27.5 mg 群 156 例、切り替え群 145 例）で、非盲検期安全性解析対象集団から除外された症例は 38 例（TK-023 27.5 mg 群 17 例、切り替え群 21 例）であった。除外理由は TK-023 27.5 mg 群では二重盲検期中止が 17 例、ドネペジル塩酸塩群では二重盲検期中止が 19 例、治験薬の未投与が 2 例であった。

二重盲検期安全性解析対象集団のうち、338 例（TK-023 27.5 mg 群 173 例、ドネペジル塩酸塩群 165 例）を FAS 採用例とした。FAS から除外された症例はドネペジル塩酸塩群 1 例であり、その除外理由は有効性評価の測定なしであった。

FAS 採用例のうち、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）を二重盲検期の PPS 採用例とした。二重盲検期の PPS からの除外理由は、TK-023 27.5 mg 群で服薬不遵守が 10 例、併用制限薬の使用

が 8 例、オピオイド使用が 5 例、介護施設入所、介護施設退所、評価者変更及び 24 週時入院が各 1 例であった。ドネペジル塩酸塩群では、併用制限薬の使用が 15 例、服薬不遵守が 11 例、評価者変更、併用禁止薬の使用及びオピオイド使用が各 2 例であった。PPS を主解析対象集団とした。

FAS 採用例のうち、59 例（TK-023 27.5 mg 群 27 例、切り替え群 32 例）を除く 279 例（TK-023 27.5 mg 群 146 例、切り替え群 133 例）を非盲検期の PPS 採用例とした。非盲検期の PPS からの除外理由は、TK-023 27.5 mg 群で服薬不遵守が 13 例、併用制限薬の使用が 8 例、オピオイド使用が 5 例、介護施設入所、介護施設退所、評価者変更、24 週時入院及び治験薬再処方が各 1 例であった。切り替え群では併用制限薬の使用が 15 例、服薬不遵守が 12 例、評価者変更、併用禁止薬の使用及びオピオイド使用が各 2 例であった。

表 2.7.6.2.5-4 解析対象集団（同意取得例）

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%)

表 2.7.6.2.5-4 解析対象集団（同意取得例）（続き）

項目		例数 (%)		
		TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル 塩酸塩群	全体
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]

2.7.6.2.5.4 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS を対象とした被験者背景を表 2.7.6.2.5-5 に示した。

二重盲検期の PPS の被験者背景（性別、年齢、体重）及びその他の基準値（罹病期間、MMSE、ADAS-Jcog、DAD、ABC 認知症スケール、ChEI 前治療薬の有無別、ChEI 前治療薬の種類別）は、両群間で大きな違いは認められなかった。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%と 62.7%で高く、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（平均値）は、TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群で各々 24.0 及び 23.5 と同様であった。ChEI 前治療の有無別及び ChEI 前治療薬の種類別についても投与群間で差はなかった。FAS 及び二重盲検期安全性解析対象集団の被験者背景は、PPS の被験者背景と同様であった。

表 2.7.6.2.5-5 被験者背景 (PPS)

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%)
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)

表 2.7.6.2.5-5 被験者背景 (PPS) (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
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)
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]

FAS を対象とした被験者背景を表 2.7.6.2.5-6 に示した。

FAS の被験者背景 (性別、年齢、体重) 及びその他の基準値 (罹病期間、MMSE、ADAS-Jcog、DAD、ABC 認知症スケール、ChEI 前治療薬の有無、ChEI 前治療薬の種類別) は、両群間で大きな違いは認められなかった。TK-023 27.5 mg 群及び切り替え群では、女性の割合が 66.5%及び 61.2%と高く、平均年齢は 79.7 歳 (範囲 60 歳~93 歳) 及び 79.3 歳 (範囲 61 歳~95 歳)、平均体重は 51.2 kg (範囲 30.8 kg~77.3 kg) 及び 53.5 kg (範囲 33.0 kg~82.2 kg) であった。ベースラインの ADAS-Jcog (平均値) は、TK-023 27.5 mg 群及び切り替え群で各々 23.7 及び 22.9 と同程度であった。ChEI 前治療の有無及び ChEI 前治療薬の種類別についても投与群間で差はなかった。PPS の被験者背景は、FAS の被験者背景と同様であった。

表 2.7.6.2.5-6 被験者背景 (FAS)

項目	統計量または区分	FAS 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%)
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%)

表 2.7.6.2.5-6 被験者背景 (FAS) (続き)

項目	統計量または区分	FAS 例数 (%)	
		TK-023 27.5 mg 群 n = 173	ドネペジル塩酸塩群 n = 165
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)
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]

2.7.6.2.5.5 有効性の結果

(1) 主要評価項目 : 24 週時における ADAS-Jcog 及び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 2.7.6.2.5-7 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 ($-2.01 \sim 0.14$) 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 2.7.6.2.5-7 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 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 スコアのベースラインからの変化量（共分散分析）を表 2.7.6.2.5-8 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 ($-1.85 \sim 0.17$) 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 2.7.6.2.5-8 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 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 + ベースラインの ADAS-Jcog

BL = ベースライン

[5.3.5.1.1 表 11.4-2 を引用]

24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（MMRM）（PPS）を表 2.7.6.2.5-9 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 -0.8 ± 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 （ $-2.01 \sim 0.15$ ）であり、群間差の 95%信頼区間の上限が非劣性限界値 2.15 を下回り、主解析と同様の結果となった。

表 2.7.6.2.5-9 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量（MMRM）（PPS）

効果		分子の自由度	分母の自由度	F 値	p 値
固定効果の TypeIII 検定	投与群	1	274	2.893	p = 0.090
	BL 値	1	290	12.2033	p < 0.001
	時点	2	265	3.6469	p = 0.027
	投与群×時点	2	265	0.5655	p = 0.569

BL = ベースライン

表 2.7.6.2.5-9 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量 (MMRM) (PPS)
(続き)

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	—

解析モデル：ADAS-Jcog の変化量 = 群 ± BL の ADAS-Jcog

[5.3.5.1.1 表 11.4-3 を改変]

3) その他

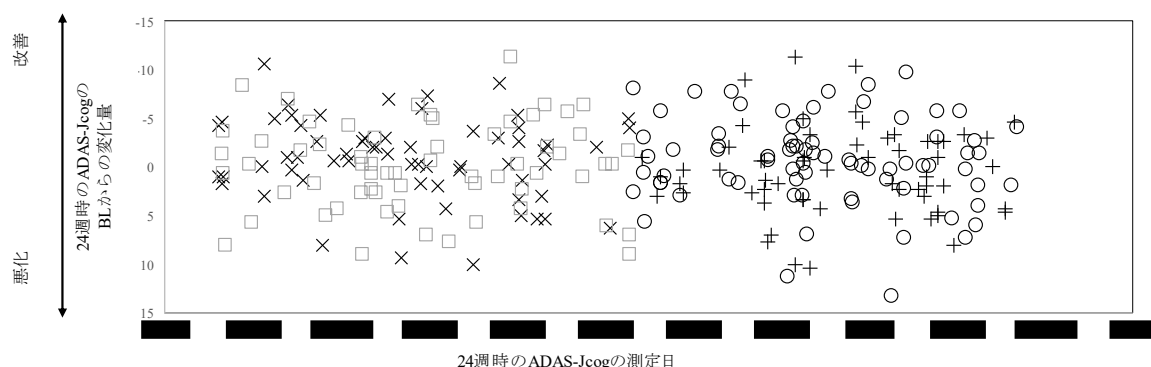
a) 新型コロナウイルス感染症拡大と試験の関連に関する解析

PPS 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 24 週時の ADAS-Jcog 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図 2.7.6.2.5-2 及び表 2.7.6.2.5-10 に示した。

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 年 月 日であったこと、及び患者数の急増もその前日の 20 年 月 日頃であったことから、20 年 月 日を起点とした。

24 週時の ADAS-Jcog のベースラインから変化量の平均値 ± 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 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。

×：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前¹（TK-023 27.5mg群）
 ○：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後²（TK-023 27.5mg群）
 □：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前¹（経口製剤群）
 +：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後²（経口製剤群）



1：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前：測定日<2020年11月1日
 2：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後：2020年11月1日<=測定日

図 2.7.6.2.5-2 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の 24 週の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の散布図（PPS）

[5.3.5.1.1 図 11.4-1 を引用]

表 2.7.6.2.5-10 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）

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<2020年11月1日

b：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後：2020年11月1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中止理由を表 2.7.6.2.5-11 に示した。

二重盲検期中止例は、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 2.7.6.2.5-11 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中止理由
(二重盲検期安全性解析対象集団)

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%)
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%)

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 年 月 日

k : 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後：20 年 月 日<=中止日

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

b) 多施設共同治験による有効性に対する影響の評価

8 例以上が無作為化された施設を対象とした実施医療機関別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-12 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、
 では TK-023 27.5 mg 群で -5.3 ± 4.7、ドネペジル塩酸塩群で -1.1 ± 5.6、
 では TK-023 27.5 mg 群で -1.4 ± 5.0、ドネペジル塩酸塩群で -1.0 ± 5.8、
 では TK-023 27.5 mg 群で 1.7 ± 5.9、ドネペジル塩酸塩群で 1.6 ± 5.1、
 では TK-023 27.5 mg 群で -2.1 ± 3.1、ドネペジル塩酸塩群で 0.8 ± 4.9、
 では TK-023

27.5 mg 群で -2.6 ± 4.4 、ドネペジル塩酸塩群で 0.9 ± 2.4 、XXXXXXXXXXでは TK-023 27.5 mg 群で 1.4 ± 5.6 、ドネペジル塩酸塩群で 2.5 ± 3.7 、XXXXXXXXXXでは TK-023 27.5 mg 群で 1.4 ± 6.4 、ドネペジル塩酸塩群で 5.6 ± 3.9 、XXXXXXXXXXでは TK-023 27.5 mg 群で -0.1 ± 5.2 、ドネペジル塩酸塩群で 2.4 ± 6.4 、XXXXXXXXXXでは TK-023 27.5 mg 群で 0.6 ± 5.1 、ドネペジル塩酸塩群で -1.0 ± 3.7 、XXXXXXXXXXでは TK-023 27.5 mg 群で -1.3 ± 2.1 、ドネペジル塩酸塩群で 2.2 ± 4.8 、XXXXXXXXXXでは TK-023 27.5 mg 群で 0.6 ± 3.2 、ドネペジル塩酸塩群で -0.2 ± 6.4 、XXXXXXXXXXでは TK-023 27.5 mg 群で -2.2 ± 4.3 、ドネペジル塩酸塩群で 0.0 ± 3.4 であった。

表 2.7.6.2.5-12 8 例以上無作為化された施設を対象とした実施医療機関別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量 (PPS)

実施施設名	統計量	ベースラインからの変化量	
		TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
XXXXXXXXXX	例数	3	5
	平均値 (標準偏差)	-5.333 (4.661)	-1.132 (5.640)
	中央値 (最小値, 最大値)	-3.340 (-10.66, -2.00)	-2.000 (-7.00, 7.67)
	95%信頼区間	-16.9130~6.2463	-8.1352~5.8712
XXXXXXXXXX	例数	6	6
	平均値 (標準偏差)	-1.390 (5.014)	-1.000 (5.796)
	中央値 (最小値, 最大値)	-2.335 (-7.67, 7.33)	0.000 (-11.33, 4.67)
	95%信頼区間	-6.6514~3.8714	-7.0826~5.0826
XXXXXXXXXX	例数	6	8
	平均値 (標準偏差)	1.722 (5.869)	1.583 (5.144)
	中央値 (最小値, 最大値)	3.495 (-6.33, 8.00)	0.830 (-6.33, 8.00)
	95%信頼区間	-4.4370~7.8803	-2.7182~5.8832
XXXXXXXXXX	例数	12	10
	平均値 (標準偏差)	-2.081 (3.118)	0.765 (4.910)
	中央値 (最小値, 最大値)	-0.995 (-7.33, 1.67)	0.830 (-8.34, 8.00)
	95%信頼区間	-4.0618~-0.0999	-2.7477~4.2777
XXXXXXXXXX	例数	7	7
	平均値 (標準偏差)	-2.569 (4.429)	0.904 (2.385)
	中央値 (最小値, 最大値)	-1.330 (-9.66, 4.34)	0.660 (-3.33, 4.33)
	95%信頼区間	-6.6648~1.5277	-1.3016~3.1102
XXXXXXXXXX	例数	7	5
	平均値 (標準偏差)	1.429 (5.571)	2.534 (3.714)
	中央値 (最小値, 最大値)	2.000 (-8.66, 7.00)	2.000 (-2.33, 7.00)
	95%信頼区間	-3.7233~6.5805	-2.0778~7.1458
XXXXXXXXXX	例数	5	4
	平均値 (標準偏差)	1.400 (6.400)	5.585 (3.909)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.340 (-5.67, 11.33)	5.335 (1.67, 10.00)
	95%信頼区間	-6.5465~9.3465	-0.6356~11.8056
XXXXXXXXXX	例数	6	4
	平均値 (標準偏差)	-0.110 (5.211)	2.418 (6.418)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.670 (-7.67, 7.33)	3.500 (-6.33, 9.00)
	95%信頼区間	-5.5783~5.3583	-7.7949~12.6299

表 2.7.6.2.5-12 8 例以上無作為化された施設を対象とした実施医療機関別の 24 週時の
ADAS-Jcog のベースラインからの変化量 (PPS) (続き)

実施施設名	統計量	ベースラインからの変化量	
		TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
██████████	例数	3	5
	平均値 (標準偏差)	0.553 (5.128)	-1.002 (3.692)
	中央値 (最小値, 最大値)	3.000 (-5.34, 4.00)	-0.660 (-6.34, 4.00)
	95%信頼区間	-12.1858~13.2925	-5.5859~3.5819
██████████ ██████████	例数	6	6
	平均値 (標準偏差)	-1.332 (2.091)	2.165 (4.831)
	中央値 (最小値, 最大値)	-1.335 (-4.00, 1.34)	1.995 (-5.67, 9.00)
	95%信頼区間	-3.5257~0.8624	-2.9045~7.2345
██████████ ██████████	例数	5	5
	平均値 (標準偏差)	0.598 (3.209)	-0.198 (6.385)
	中央値 (最小値, 最大値)	1.000 (-3.00, 5.33)	-2.330 (-5.33, 10.33)
	95%信頼区間	-3.3859~4.5819	-8.1259~7.7299
██████████ ██████████	例数	6	8
	平均値 (標準偏差)	-2.167 (4.324)	-0.041 (3.423)
	中央値 (最小値, 最大値)	-3.835 (-6.00, 5.33)	0.330 (-5.66, 5.00)
	95%信頼区間	-6.7045~2.3711	-2.9034~2.8209

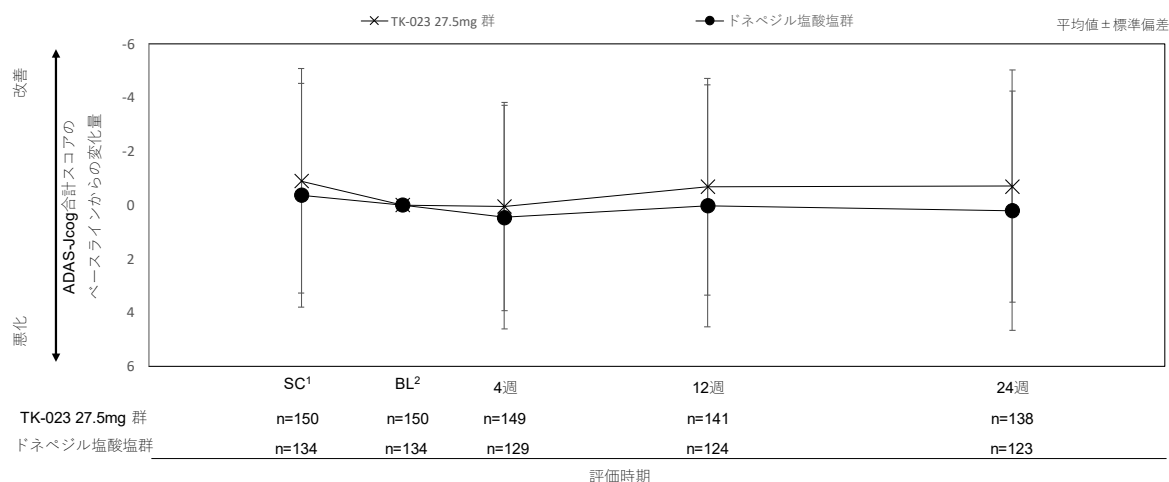
[5.3.5.1.1 表 11.4-6 を引用]

(2) 副次評価項目

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の推移 (平均値 ± 標準偏差) を図 2.7.6.2.5-3 に、時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-13 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。



1: スクリーニング
2: ベースライン

図 2.7.6.2.5-3 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)

[5.3.5.1.1 図 11.4-2 を引用]

表 2.7.6.2.5-13 時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量 (PPS)

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	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
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

表 2.7.6.2.5-13 時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量 (PPS) (続き)

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
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

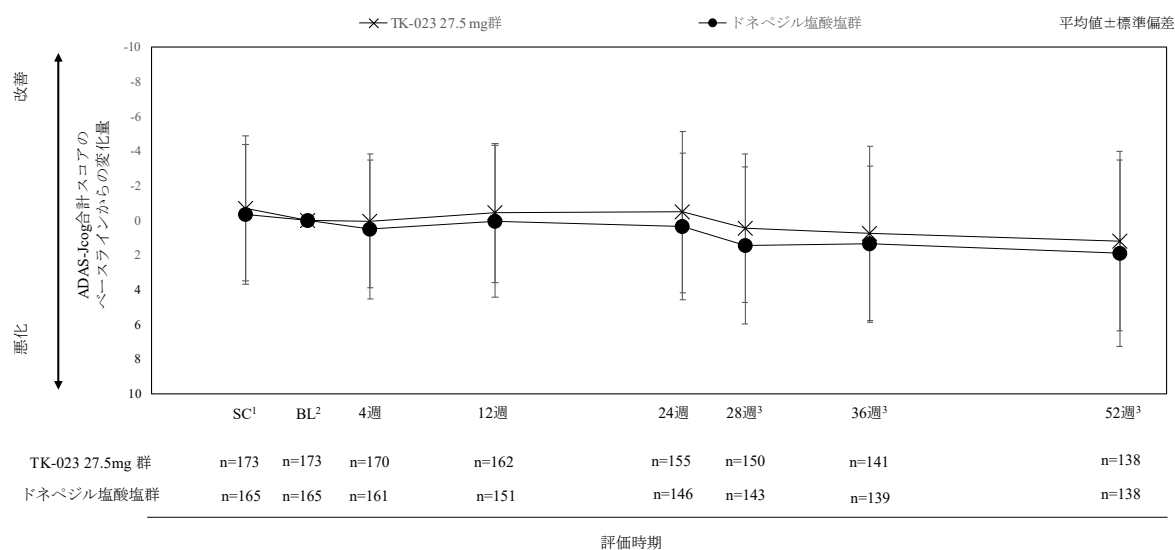
[5.3.5.1.1 表 11.4-7 を引用]

2) 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 $\pm$ 標準偏差) の推移を図 2.7.6.2.5-4 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 2.7.6.2.5-14 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 $\pm$ 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 $\pm$ 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 2.7.6.2.5-4 全期間での時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の推移
(平均値 ± 標準偏差) (FAS)

[5.3.5.1.1 図 11.4-3 を改変]

表 2.7.6.2.5-14 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)

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
		平均値 (標準偏差)	24.009 (7.956)
		中央値 (最小値, 最大値)	22.665 (9.00,47.67)
		95%信頼区間	22.7255~25.2927
	BL からの変化量	例数	150
		平均値 (標準偏差)	0.463 (4.292)
		中央値 (最小値, 最大値)	0.505 (-11.67,15.66)
		95%信頼区間	-0.2299~1.1550
	24 週からの変化量	例数	150
		平均値 (標準偏差)	1.102 (4.558)
		中央値 (最小値, 最大値)	1.000 (-12.00,16.00)
		95%信頼区間	0.3667~1.8374
36 週	実測値	例数	141
		平均値 (標準偏差)	23.946 (8.681)
		中央値 (最小値, 最大値)	23.000 (8.00,60.33)
		95%信頼区間	22.5008~25.3914
	BL からの変化量	例数	141
		平均値 (標準偏差)	0.750 (5.050)
		中央値 (最小値, 最大値)	0.340 (-11.00,21.66)
		95%信頼区間	-0.0909~1.5907
	24 週からの変化量	例数	141
		平均値 (標準偏差)	1.383 (4.805)
		中央値 (最小値, 最大値)	1.000 (-9.33,14.33)
		95%信頼区間	0.5832~2.1832

表 2.7.6.2.5-14 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)
(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]

3) 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 2.7.6.2.5-5 に、時点ごとベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-15 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。

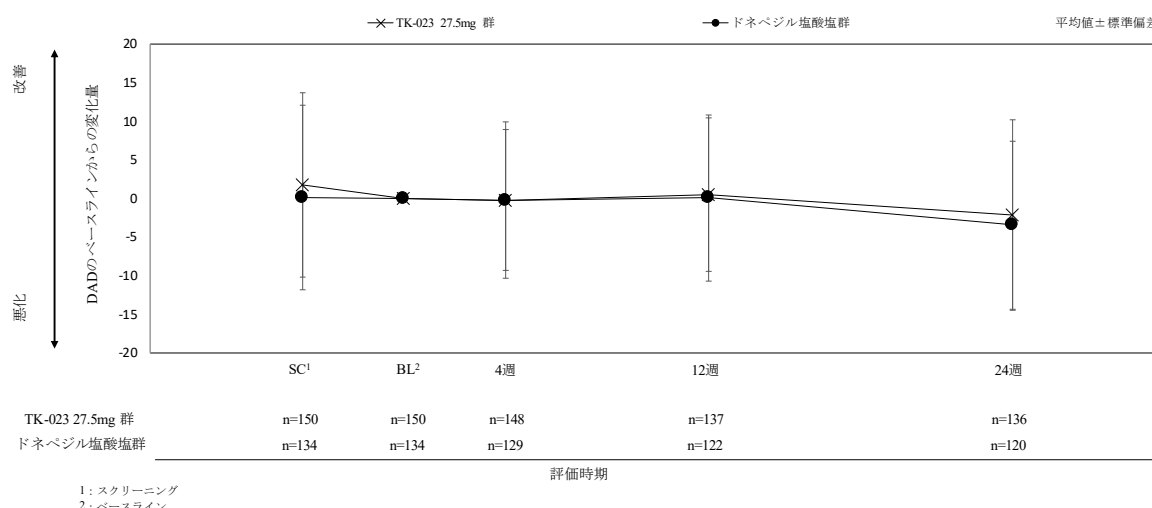


図 2.7.6.2.5-5 時点ごとの DAD のベースラインからの変化量の推移
(平均値 ± 標準偏差) (PPS)

[5.3.5.1.1 図 11.4-4 を引用]

表 2.7.6.2.5-15 時点ごとの DAD のベースラインからの変化量 (PPS)

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]

4) 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の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.6.2.5-6 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 2.7.6.2.5-16 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、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。

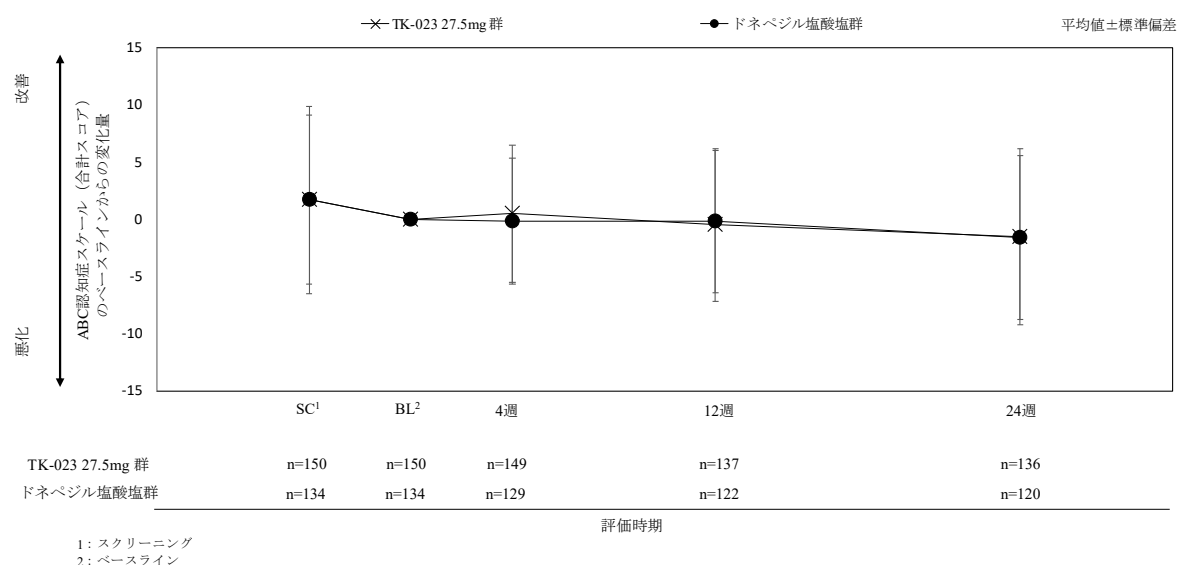


図 2.7.6.2.5-6 時点ごとの ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の推移（平均値 ± 標準偏差）（PPS）

[5.3.5.1.1 図 11.4-5 を引用]

表 2.7.6.2.5-16 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）

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	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
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	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
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	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
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、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の推移（平均値±標準偏差）を、それぞれ図 2.7.6.2.5-7、図 2.7.6.2.5-8 及び図 2.7.6.2.5-9 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 2.7.6.2.5-17、表 2.7.6.2.5-18 及び表 2.7.6.2.5-19 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。

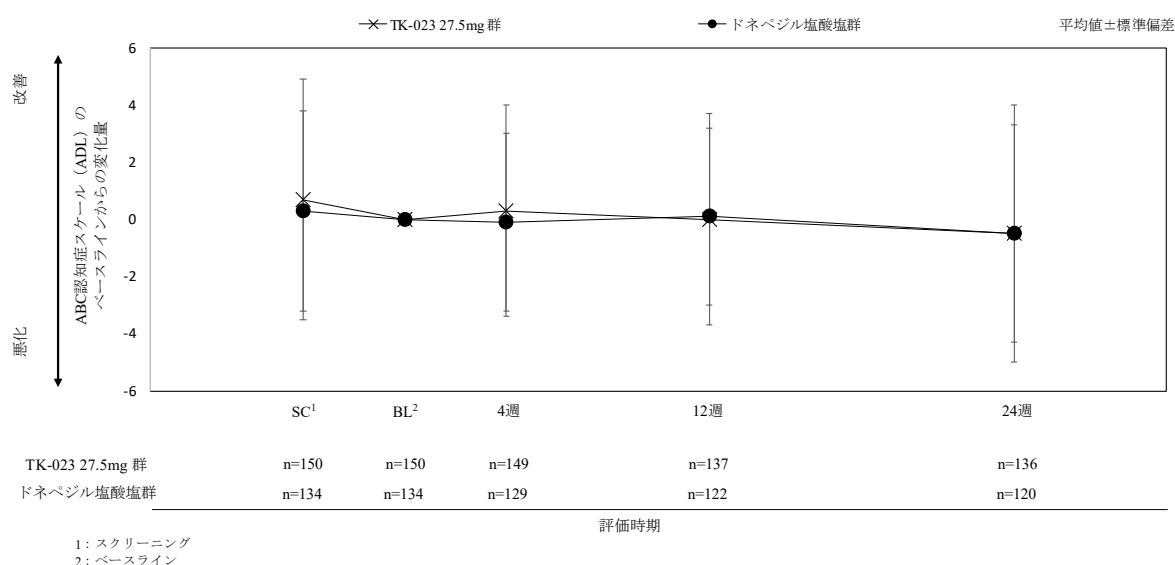


図 2.7.6.2.5-7 時点ごとの ABC 認知症スケール (ADL) のベースラインからの変化量の推移 (平均値 ± 標準偏差) (PPS)

[5.3.5.1.1 図 11.4-6 を引用]

表 2.7.6.2.5-17 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)

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
BL	実測値	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
		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 2.7.6.2.5-17 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) (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]

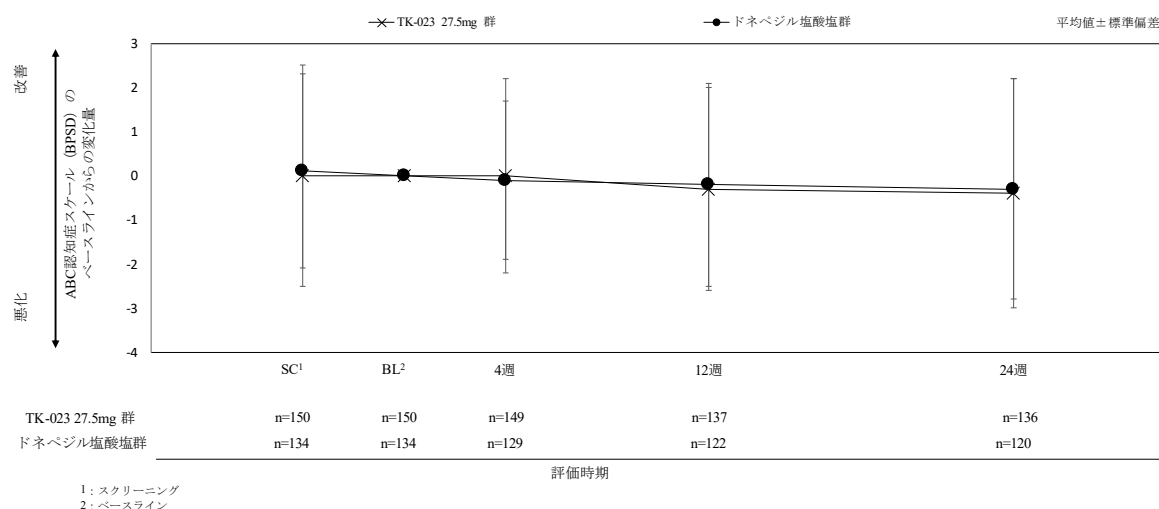


図 2.7.6.2.5-8 時点ごとの ABC 認知症スケール (BPSD) のベースラインからの変化量の推移 (平均値 ± 標準偏差) (PPS)

[5.3.5.1.1 図 11.4-7 を引用]

表 2.7.6.2.5-18 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)

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	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
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]

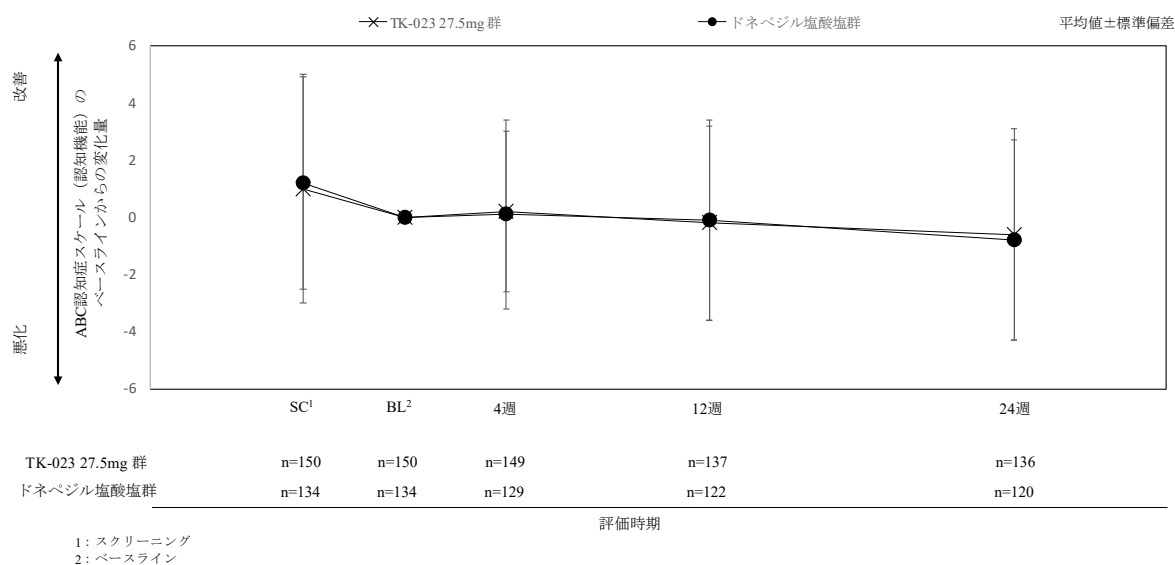


図 2.7.6.2.5-9 時点ごとの ABC 認知症スケール（認知機能）のベースラインからの変化量の推移（平均値 ± 標準偏差）（PPS）

[5.3.5.1.1 図 11.4-8 を引用]

表 2.7.6.2.5-19 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）

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)	
	BL からの変化量	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	実測値	例数	150
		134	
		平均値（標準偏差）	18.7 (4.4)
		18.7 (4.2)	
	BL からの変化量	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)	
	BL からの変化量	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	
12 週	実測値	例数	137
		122	
		平均値（標準偏差）	18.7 (4.7)
		18.7 (4.9)	
	BL からの変化量	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	
	実測値	例数	137
		122	
		平均値（標準偏差）	-0.2 (3.4)
		-0.1 (3.5)	
	BL からの変化量	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	

表 2.7.6.2.5-19 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）（続き）

評価時期	統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
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の推移（平均値±標準偏差）及び変化量を図 2.7.6.2.5-10 及び表 2.7.6.2.5-20 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、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。

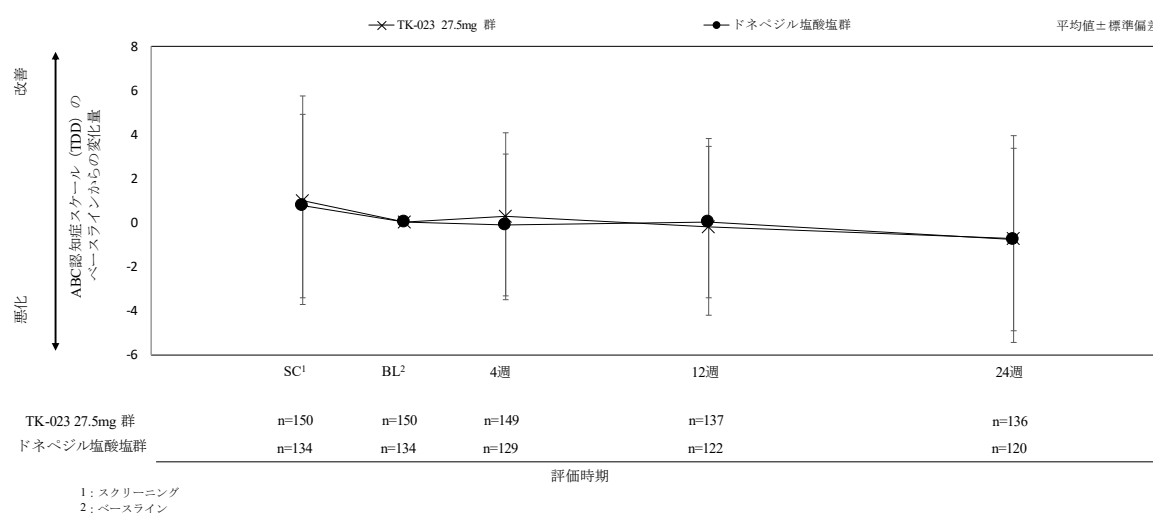


図 2.7.6.2.5-10 時点ごとの ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量の
推移（平均値±標準偏差）（PPS）

[5.3.5.1.1 図 11.4-9 を引用]

表 2.7.6.2.5-20 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)

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
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]

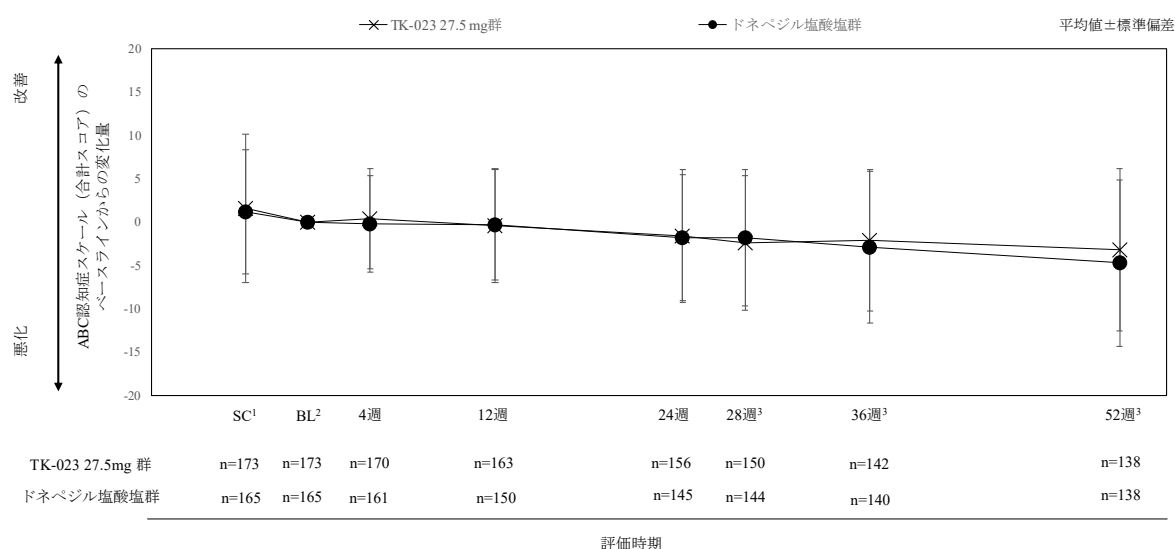
5) ABC 認知症スケール；全般臨床症状評価（非盲検期）

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 2.7.6.2.5-11 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 2.7.6.2.5-21 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 2.7.6.2.5-11 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）

[5.3.5.1.1 図 11.4-10 を改変]

表 2.7.6.2.5-21 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）

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

表 2.7.6.2.5-21 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）（続き）

評価時期		統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
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
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 及び認知機能）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）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 2.7.6.2.5-12 に、時点ごとのベースライン及び 24 週からの変化量を表 2.7.6.2.5-22 に、ABC 認知症スケール（BPSD）を図 2.7.6.2.5-13 及び表 2.7.6.2.5-23 に、ABC 認知症スケール（認知機能）を図 2.7.6.2.5-14 及び表 2.7.6.2.5-24 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。

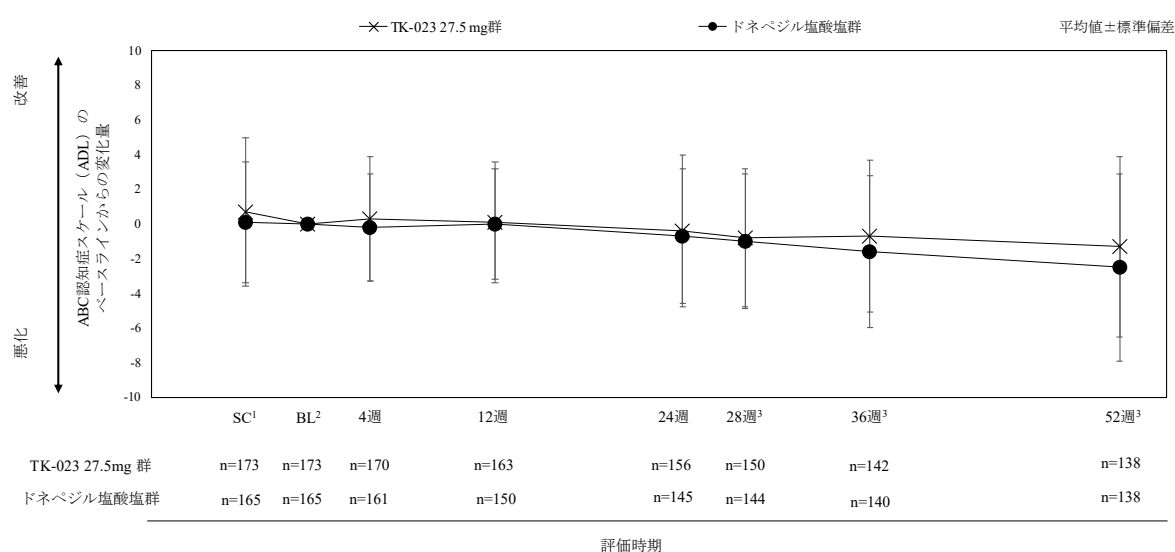
投与 28、36 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（ADL）の 24 週からの変化量の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で -0.5 ± 2.5 、 -0.7 ± 3.2 及び -1.4 ± 4.2 で、切り替え群で -0.4 ± 2.7 、 -0.9 ± 3.2 及び -1.8 ± 4.1 であった。

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 2.7.6.2.5-12 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)

[5.3.5.1.1 図 11.4-11 を改変]

表 2.7.6.2.5-22 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)

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)	
	BL からの変化量	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	
	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)	
36 週	実測値	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	
	BL からの変化量	例数	142
		140	
		平均値 (標準偏差)	44.2 (5.9)
		44.5 (6.1)	
	24 週からの変化量	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	
52 週	実測値	例数	138
		138	
		平均値 (標準偏差)	43.5 (6.4)
		43.7 (7.1)	
	BL からの変化量	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	
	24 週からの変化量	例数	138
		137	
		平均値 (標準偏差)	-1.3 (5.2)
		-2.5 (5.4)	
	24 週からの変化量	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)	
	24 週からの変化量	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]

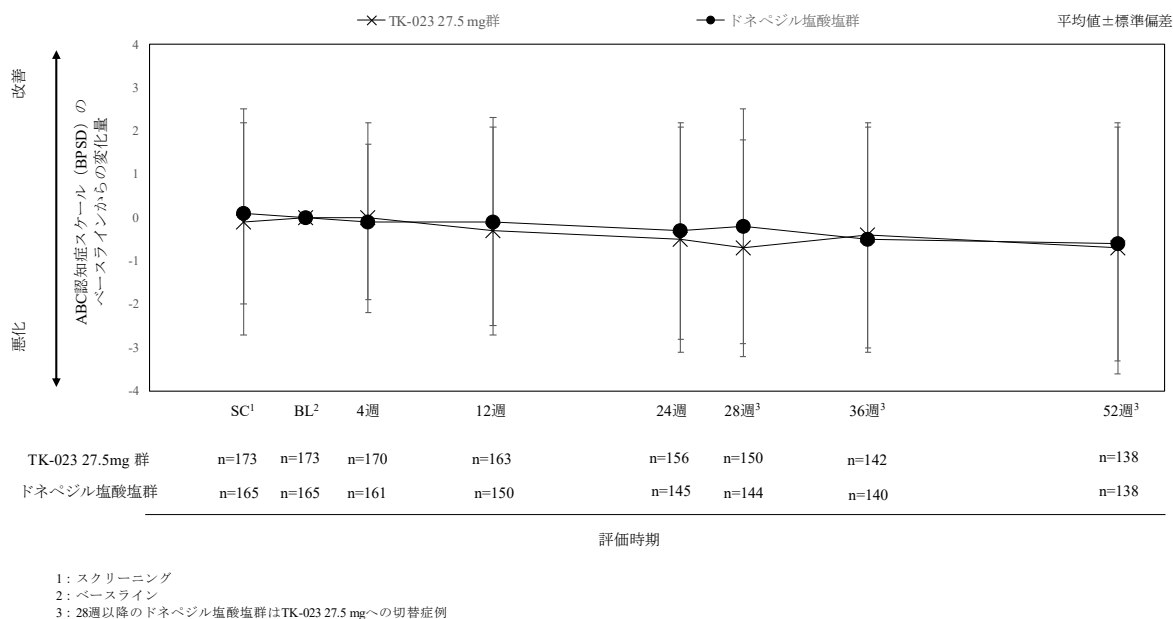


図 2.7.6.2.5-13 全期間での時点ごとの ABC 認知症スケール (BPSD) のベースラインからの変化量の推移 (平均値 ± 標準偏差) (FAS)

[5.3.5.1.1 図 11.4-12 を改変]

表 2.7.6.2.5-23 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)

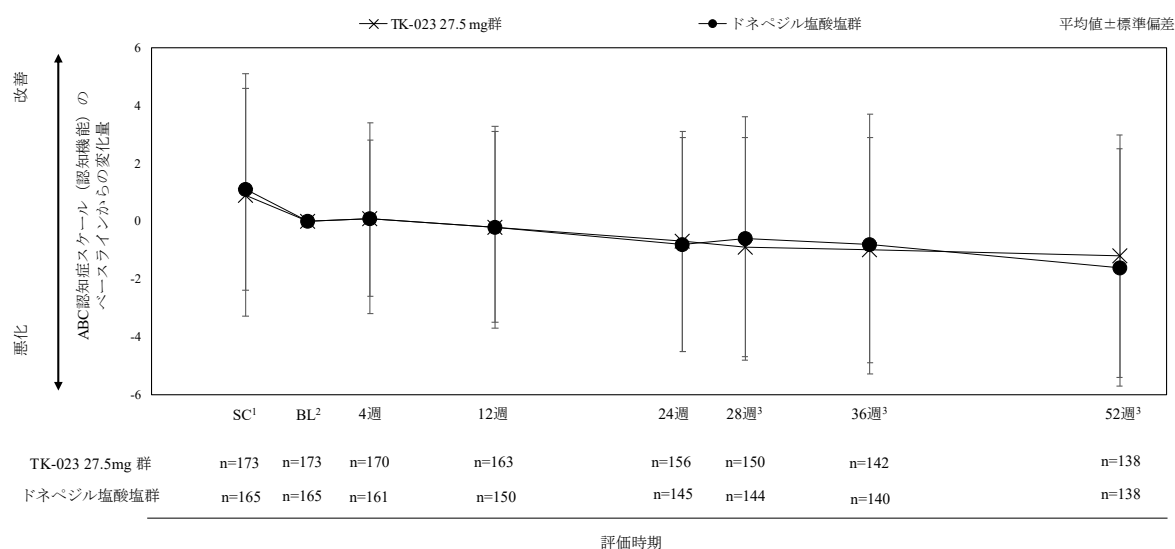
評価時期	統計量	TK-023 27.5 mg 群	ドネペジル塩酸塩群
28 週	実測値	例数	150
		平均値 (標準偏差)	23.3 (3.1)
		中央値 (最小値, 最大値)	24.0 (13,27)
		95%信頼区間	22.83~23.83
	BL からの変化量	例数	150
		平均値 (標準偏差)	-0.7 (2.5)
		中央値 (最小値, 最大値)	0.0 (-11,6)
		95%信頼区間	-1.10~-0.28
	24 週からの変化量	例数	150
		平均値 (標準偏差)	-0.2 (1.9)
		中央値 (最小値, 最大値)	0.0 (-8,5)
		95%信頼区間	-0.49~0.13
36 週	実測値	例数	142
		平均値 (標準偏差)	23.7 (2.8)
		中央値 (最小値, 最大値)	24.0 (15,27)
		95%信頼区間	23.25~24.16
	BL からの変化量	例数	142
		平均値 (標準偏差)	-0.4 (2.6)
		中央値 (最小値, 最大値)	0.0 (-9,6)
		95%信頼区間	-0.80~0.05
	24 週からの変化量	例数	142
		平均値 (標準偏差)	0.0 (2.2)
		中央値 (最小値, 最大値)	0.0 (-6,8)
		95%信頼区間	-0.36~0.36

表 2.7.6.2.5-23 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) (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)	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 2.7.6.2.5-14 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)

[5.3.5.1.1 図 11.4-13 を改変]

表 2.7.6.2.5-24 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）

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	
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の推移及び変化量を、それぞれ図 2.7.6.2.5-15 及び表 2.7.6.2.5-25 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。

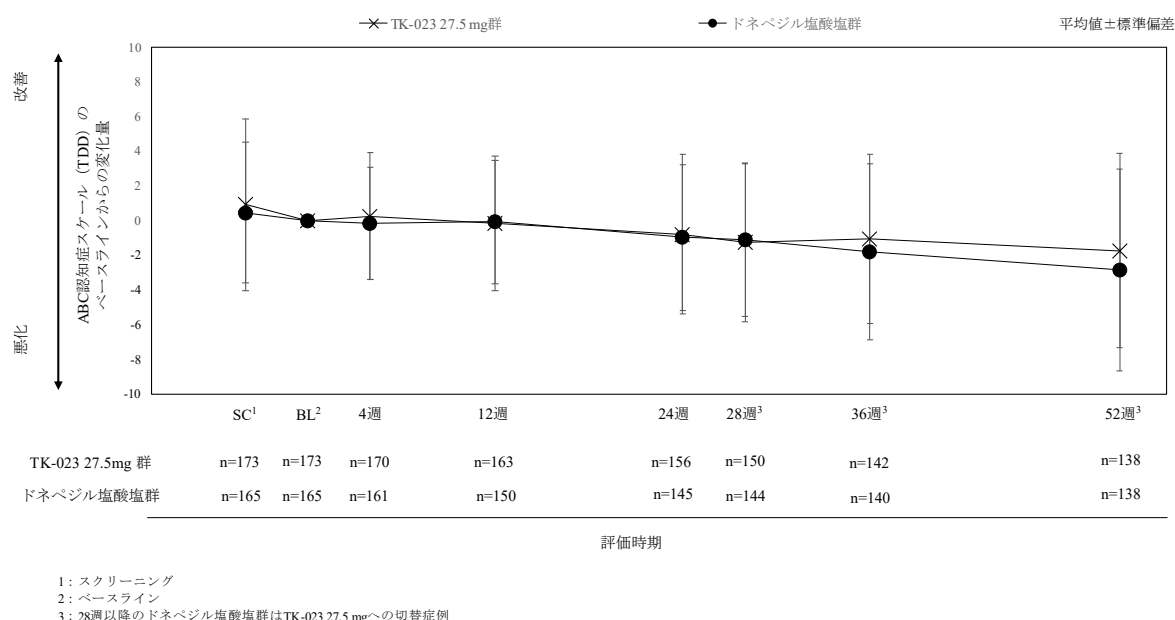


図 2.7.6.2.5-15 全期間での時点ごとの ABC 認知症スケール (TDD) のベースラインからの変化量の推移 (平均値 ± 標準偏差) (FAS)

[5.3.5.1.1 図 11.4-14 を改変]

表 2.7.6.2.5-25 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)

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
		平均値 (標準偏差)	53.20 (6.58)
		中央値 (最小値, 最大値)	54.23 (35.0,68.3)
		95%信頼区間	52.137~54.259
	BL からの変化量	例数	150
		平均値 (標準偏差)	-1.26 (4.55)
		中央値 (最小値, 最大値)	-0.95 (-18.8,11.0)
		95%信頼区間	-1.990~-0.521
	24 週からの変化量	例数	150
		平均値 (標準偏差)	-0.63 (2.50)
		中央値 (最小値, 最大値)	-0.66 (-9.2,5.5)
		95%信頼区間	-1.037~-0.229
		144	144
		54.58 (6.12)	54.49 (35.1,66.8)
		53.576~55.593	
		144	143
		-1.10 (4.43)	-0.22 (2.68)
		-1.05 (-21.2,9.2)	0.00 (-7.8,8.0)
		-1.828~-0.367	-0.666~0.220
		143	143
		-0.63 (2.50)	-0.22 (2.68)
		-0.66 (-9.2,5.5)	0.00 (-7.8,8.0)
		-1.037~-0.229	-0.666~0.220

表 2.7.6.2.5-25 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) (続き)

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

(3) 有効性の部分集団解析

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。

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 2.7.6.2.5-26 に示した。

性別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 $\pm$ 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 2.7.6.2.5-26 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）

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
	女性	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	—
		変化量		
	女性	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 2.7.6.2.5-27 に示した。

年齢別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 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、両群とも年齢が「75 歳以上」が大多数であったため、十分な検討ができなかった。

表 2.7.6.2.5-27 年齢別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量

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
	65 歳以上 75 歳未満	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	—
		変化量		
	75 歳以上	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	—
		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 2.7.6.2.5-28 に示した。

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 2.7.6.2.5-28 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)

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
	40 kg 以上 50 kg 未満	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	—
		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
	50 kg 以上 60 kg 未満	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	—
		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
	60 kg 以上	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	—
		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) 前治療

PPSを対象とした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 2.7.6.2.5-29 及び表 2.7.6.2.5-30 に示した。なお、ChEI前治療薬は、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。

24 週時 ADAS-Jcog の投与群間差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、ChEI 前治療「なし」で-1.0（-2.84～0.88）（n=49）、「あり」で-0.9（-2.22～0.44）（n=89）で、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、「なし」のTK-023 27.5 mg 群で -0.9 ± 4.7 （n=49）、ドネペジル塩酸塩群で 0.2 ± 4.1 （n=41）、「あり」のTK-023 27.5 mg 群で -0.6 ± 4.2 （n=89）、ドネペジル塩酸塩群で 0.2 ± 4.7 （n=82）であった。

未治療例（ChEI 前治療なし）及び既治療例（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 2.7.6.2.5-29 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）

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
			最小二乗平均値（標準誤差）	0.148 (0.6896)
			95%信頼区間	-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
			最小二乗平均値（標準誤差）	0.255 (0.4858)
			95%信頼区間	-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 2.7.6.2.5-30 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）

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
			平均値（標準偏差）	0.171 (4.054)
			中央値（最小値, 最大値）	0.670 (-8.34, 7.00)
			95%信頼区間	-1.1085～1.4509
	あり	変化量	例数	89
			平均値（標準偏差）	0.239 (4.660)
			中央値（最小値, 最大値）	0.165 (-11.33, 10.33)
			95%信頼区間	-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]

PPSを対象としたChEI前治療薬別の24週時のADAS-Jcogのベースラインからの変化量（共分散分析）及び要約統計量を、それぞれ表2.7.6.2.5-31及び表2.7.6.2.5-32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の変化量の最小二乗平均値±標準誤差は、「なし」ではTK-023 27.5 mg 群 -0.9 ± 0.5 （n=74）、ドネペジル塩酸塩群 -0.2 ± 0.5 （n=72）、「あり」ではTK-023 27.5 mg 群 -0.5 ± 0.6 （n=64）、ドネペジル塩酸塩群 0.8 ± 0.6 （n=51）であった。TK-023 27.5 mg 群の24週時ADAS-Jcog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の変化量の最小二乗平均値±標準誤差は、「なし」ではTK-023 27.5 mg 群 -0.6 ± 0.4 （n=113）、ドネペジル塩酸塩群 0.5 ± 0.5 （n=92）、「あり」ではTK-023 27.5 mg 群 -0.9 ± 0.8 （n=25）、ドネペジル塩酸塩群 -0.7 ± 0.8 （n=31）であった。TK-023 27.5 mg 群の24週時ADAS-Jcogの変化量は、ドネペジル塩酸塩以外のChEI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の変化量の最小二乗平均値±標準誤差は、「なし」ではTK-023 27.5 mg 群 -0.6 ± 0.4 （n=129）、ドネペジル塩酸塩群 0.4 ± 0.4 （n=104）、「あり」ではTK-023 27.5 mg 群 -2.6 ± 1.2 （n=9）、ドネペジル塩酸塩群 -0.9 ± 0.8 （n=19）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の変化量の最小二乗平均値±標準誤差は、「なし」ではTK-023 27.5 mg 群 -0.8 ± 0.4 （n=122）、ドネペジル塩酸塩群 0.3 ± 0.4 （n=111）、「あり」ではTK-023 27.5 mg 群 0.1 ± 1.2 （n=16）、ドネペジル塩酸塩群 -0.5 ± 1.4 （n=12）であった。

表 2.7.6.2.5-31 ChEI 前治療薬別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインから変化量
（共分散分析）（PPS）

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		
	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	—

表 2.7.6.2.5-31 ChEI 前治療薬別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインから変化量
(共分散分析) (PPS) (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
ドネペジル 塩酸塩以外 前治療の有無	なし 変化量	例数	113	92
		最小二乗平均値 (標準誤差)	-0.635 (0.4141)	0.512 (0.4590)
		95%信頼区間	-1.4513～0.1816	-0.3928～1.4174
	投与群間差	最小二乗平均値 (標準誤差)	-1.147 (0.6190)	—
		95%信頼区間	-2.3677～0.0734	—
	あり 変化量	例数	25	31
		最小二乗平均値 (標準誤差)	-0.938 (0.8452)	-0.706 (0.7590)
		95%信頼区間	-2.6337～0.7568	-2.2284～0.8162
	投与群間差	最小二乗平均値 (標準誤差)	-0.232 (1.1361)	—
		95%信頼区間	-2.5112～2.0464	—
リバスチグミン 前治療の有無	なし 変化量	例数	129	104
		最小二乗平均値 (標準誤差)	-0.562 (0.3912)	0.415 (0.4358)
		95%信頼区間	-1.3325～0.2092	-0.4436～1.2737
	投与群間差	最小二乗平均値 (標準誤差)	-0.977 (0.5861)	—
		95%信頼区間	-2.1316～0.1782	—
	あり 変化量	例数	9	19
		最小二乗平均値 (標準誤差)	-2.579 (1.2183)	-0.920 (0.8373)
		95%信頼区間	-5.0877～-0.0694	-2.6441～0.8048
	投与群間差	最小二乗平均値 (標準誤差)	-1.659 (1.4809)	—
		95%信頼区間	-4.7089～1.3910	—
ガランタミン 臭化水素酸塩 前治療の有無	なし 変化量	例数	122	111
		最小二乗平均値 (標準誤差)	-0.798 (0.3938)	0.289 (0.4129)
		95%信頼区間	-1.5741～-0.0223	-0.5244～1.1026
	投与群間差	最小二乗平均値 (標準誤差)	-1.087 (0.5710)	—
		95%信頼区間	-2.2124～0.0376	—
	あり 変化量	例数	16	12
		最小二乗平均値 (標準誤差)	0.060 (1.2056)	-0.469 (1.3923)
		95%信頼区間	-2.4231～2.5429	-3.3366～2.3984
	投与群間差	最小二乗平均値 (標準誤差)	0.529 (1.8425)	—
		95%信頼区間	-3.2657～4.3237	—

[5.3.5.1.1 表 11.4-25 を引用]

表 2.7.6.2.5-32 ChEI 前治療薬別の 24 週時 ADAS-Jcog スコアのベースラインからの変化量の要約統計量 (PPS)

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
		平均値 (標準偏差)	-0.891 (4.647)
		中央値 (最小値, 最大値)	-1.000 (-9.66, 13.33)
		95%信頼区間	-1.9682~0.1852
	あり	例数	64
		平均値 (標準偏差)	-0.479 (3.938)
		中央値 (最小値, 最大値)	-0.495 (-10.66, 11.33)
		95%信頼区間	-1.4625~0.5050
	なし	例数	113
		平均値 (標準偏差)	-0.640 (4.250)
		中央値 (最小値, 最大値)	-0.660 (-10.66, 11.33)
		95%信頼区間	-1.4318~0.1526
ChEI 前治療の有無	あり	例数	25
		平均値 (標準偏差)	-0.974 (4.718)
		中央値 (最小値, 最大値)	-1.000 (-7.67, 13.33)
		95%信頼区間	-2.9211~0.9739
	なし	例数	104
		平均値 (標準偏差)	0.410 (4.506)
		中央値 (最小値, 最大値)	0.495 (-11.33, 10.33)
		95%信頼区間	-0.4660~1.2864
	あり	例数	9
		平均値 (標準偏差)	-2.741 (3.061)
		中央値 (最小値, 最大値)	-1.670 (-7.67, 1.67)
		95%信頼区間	-5.0937~-0.3885
リバスチグミン 前治療の有無	なし	例数	122
		平均値 (標準偏差)	-0.795 (4.200)
		中央値 (最小値, 最大値)	-1.000 (-10.66, 11.33)
		95%信頼区間	-1.5475~-0.0417
	あり	例数	16
		平均値 (標準偏差)	0.021 (5.262)
		中央値 (最小値, 最大値)	-0.165 (-7.67, 13.33)
		95%信頼区間	-2.7834~2.8247
	なし	例数	111
		平均値 (標準偏差)	0.285 (4.484)
		中央値 (最小値, 最大値)	0.330 (-11.33, 10.33)
		95%信頼区間	-0.5584~1.1286
	あり	例数	12
		平均値 (標準偏差)	-0.417 (4.257)
		中央値 (最小値, 最大値)	0.495 (-11.33, 5.00)
		95%信頼区間	-3.1213~2.2879

[5.3.5.1.1 表 11.4-26 を引用]

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 2.7.6.2.5-33 に示した。

ベースラインの ADAS-Jcog 別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 標準誤差は、TK-023 27.5 mg 群では「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 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 2.7.6.2.5-33 ベースラインの 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）

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 2.7.6.2.5-34 に示した。

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 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 2.7.6.2.5-34 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）

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 2.7.6.2.5-35 に示した。

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は、両群とも認められなかった。

表 2.7.6.2.5-35 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)

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	—

表 2.7.6.2.5-35 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) (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
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 2.7.6.2.5-36 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は、リハビリテーション「なし」が大多数であったため、十分な検討ができなかった。

表 2.7.6.2.5-36 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)

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]

(4) 有効性評価項目の解析結果のまとめ

有効性評価項目の解析結果のまとめを表 2.7.6.2.5-37 及び表 2.7.6.2.5-38 に示す。

表 2.7.6.2.5-37 有効性評価項目の解析結果のまとめ（24 週時）

試験番号 (解析対象)	投与群	ADAS-Jcog ^a			DAD ^a			ABC 認知症スケール ^a		
		n	平均値 ± 標準偏差	95% 信頼区間	n	平均値 ± 標準偏差	95% 信頼区間	n	平均値 ± 標準偏差	95% 信頼区間
TK-023-0301 (PPS)	TK-023 27.5 mg	138	-0.700 ± 4.322	-1.4277～0.0275	136	-2.160 ± 12.279	-4.2422～-0.0774	136	-1.5 ± 7.7	-2.83～-0.21
	ドネペジル塩酸塩	123	0.217 ± 4.451	-0.5778～1.0111	120	-3.483 ± 10.917	-5.4560～-1.5092	120	-1.6 ± 7.2	-2.88～-0.28
TK-023-0301 (FAS)	TK-023 27.5 mg	155	-0.492 ± 4.658	-1.2312～0.2472	156	-2.808 ± 12.544	-4.7925～-0.8245	156	-1.6 ± 7.7	-2.86～-0.43
	ドネペジル塩酸塩	146	0.340 ± 4.221	-0.3505～1.0304	145	-3.150 ± 11.122	-4.9754～-1.3242	145	-1.8 ± 7.3	-3.03～-0.64

a : 24 週時合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差及び 95%信頼区間

[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_04 及び統計解析結果 Ver.8.00 T10_02、T10_06 を改変]

表 2.7.6.2.5-38 有効性試験の結果（評価時期別）（PPS 及び FAS）

評価時期	ADAS-Jcog					
	PPS			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
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)	—
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)	—
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)

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 及び T10_02 を改変]

2.7.6.2.5.6 安全性の結果

(1) 治験薬の服薬状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2.5-39 及び表 2.7.6.2.5-40 に示した。

二重盲検期に治験薬を投与された被験者は、TK-023 27.5 mg 群で 173 例、ドネペジル塩酸塩群で 166 例であった。非盲検期に治験薬を投与された被験者は、TK-023 27.5 mg 群で 156 例、切り替え群で 145 例であった。

治験薬の総投与期間の平均値 ± 標準偏差は、二重盲検期では TK-023 27.5 mg 群で 23.1 週 ± 4.0 週、ドネペジル塩酸塩群で 22.3 週 ± 4.9 週、非盲検期では TK-023 27.5 mg 群で 26.4 週 ± 5.2 週、切り替え群で 27.2 週 ± 3.7 週、全期間で 46.9 週 ± 12.3 週であった。

治験薬の投与遵守率の平均値 ± 標準偏差は、二重盲検期では TK-023 27.5 mg 群で 97.8% ± 4.8%、ドネペジル塩酸塩群で 98.4% ± 4.8%、非盲検期では TK-023 27.5 mg 群で 96.2% ± 9.1%、切り替え群で 98.3% ± 3.3%、全期間で 97.1% ± 5.5% であった。

TK-023 27.5 mg 過量投与の被験者は、TK-023 27.5 mg 群では、二重盲検期で 2 例、非盲検期で 1 例の計 3 例で、うち 1 例は剥がし忘れたまま次の治験薬を貼付し、その日のうちに剥がし忘れに気づき、前日貼付した治験薬を剥離した。残りの 2 例は剥がし忘れたまま次の治験薬を貼付し、翌日の貼り替え時まで治験薬を 2 枚貼付した状態であった。切り替え群では 1 例に認められ、剥がし忘れたまま次の治験薬を貼付し、翌日の貼り換え時まで治験薬を 2 枚貼付した状態であった。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。

表 2.7.6.2.5-39 TK-023 27.5 mg 群の曝露状況（二重盲検期安全性解析対象集団及び非盲検期安全性解析対象集団）

区分	統計量	TK-023 27.5 mg 群		
		二重盲検期 n = 173	非盲検期 n = 156	全期間 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)	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%)
(区分)	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 を改変]

表 2.7.6.2.5-40 ドネペジル塩酸塩群及び切り替え群の曝露状況
(二重盲検期安全性解析対象集団及び非盲検期安全性解析対象集団)

		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 n = 166	非盲検期 n = 145
区分	統計量		
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) 有害事象

1) 有害事象及び副作用

有害事象は MedDRA/J Ver.23.1 を用いて読み替え、SOC 及び PT 別に集計を行った。有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない (関連性が「有」と判定された) 有害事象を副作用とした。

a) 二重盲検期

二重盲検期での有害事象及び副作用の概要を表 2.7.6.2.5-41、発現状況をそれぞれ表 2.7.6.2.5-42 及び表 2.7.6.2.5-43 に示した。

有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 76.9% (133/173 例)、ドネペジル塩酸塩群で 66.9% (111/166 例)、副作用の発現率は TK-023 27.5 mg 群で 52.6% (91/173 例)、ドネペジル塩酸塩群で 37.3% (62/166 例) であった。

表 2.7.6.2.5-41 二重盲検期で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)

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]

表 2.7.6.2.5-42 有害事象の発現状況（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 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166	
		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%)
	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%)
	胸部不快感	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	胸痛	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	倦怠感	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	発熱	1	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%)
	無力症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	冷感	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	末梢性浮腫	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害		40	37 (21.4%)	15	15 (9.0%)
	接触皮膚炎	23	22 (12.7%)	9	9 (5.4%)
	そう痒症	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)
	皮膚炎	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)
	全身性剥脱性皮膚炎	2	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	皮膚剥脱	2	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	皮膚乾燥	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	湿疹	1	1 (0.6%)	2	2 (1.2%)
	紅斑	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	間擦疹	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	汗疹	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	痒疹	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	蕁麻疹	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	皮脂欠乏症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	皮膚囊腫	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)
	発疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症		35	27 (15.6%)	25	22 (13.3%)
	上咽頭炎	14	12 (6.9%)	6	6 (3.6%)
	膀胱炎	5	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)
	咽頭炎	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)
	胃腸炎	2	2 (1.2%)	1	1 (0.6%)
	歯周炎	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)
	菌血症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	結膜炎	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	爪の皮膚糸状菌症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	憩室炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	毛包炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	膿痂疹	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	インフルエンザ	1	1 (0.6%)	2	2 (1.2%)
	外耳炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	肺炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	気管支炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)

表 2.7.6.2.5-42 有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名	基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	歯肉炎	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)
	単純ヘルペス	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	麦粒腫	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	爪囲炎	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)
	鼻炎	0	0 (0.0%)	5	3 (1.8%)
	足部白癬	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	外陰部炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	化膿	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
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%)
	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%)
	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%)
傷害、中毒および処置合併症		19	18 (10.4%)	17	16 (9.6%)
	脊椎圧迫骨折	4	4 (2.3%)	2	2 (1.2%)
	挫傷	3	3 (1.7%)	5	5 (3.0%)
	引っかき傷	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)
	熱中症	2	2 (1.2%)	1	1 (0.6%)
	動物咬傷	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	転倒	1	1 (0.6%)	2	2 (1.2%)
	手骨折	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	靱帯捻挫	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	皮下血腫	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	皮膚擦過傷	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	皮膚創傷	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)
	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%)
	処置による疼痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	電撃熱傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	術後譫妄	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)

表 2.7.6.2.5-42 有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名	基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
代謝および栄養障害		17	12 (6.9%)	8	8 (4.8%)
	痛風	6	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	食欲減退	4	4 (2.3%)	4	4 (2.4%)
	低カリウム血症	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)
	高カリウム血症	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)
	脂質異常症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	高脂血症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	糖尿病	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)
	耐糖能障害	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)
臨床検査		17	13 (7.5%)	12	11 (6.6%)
	心電図 QT 延長	6	6 (3.5%)	3	2 (1.2%)
	体重減少	3	3 (1.7%)	3	3 (1.8%)
	心電図 T 波逆転	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)
	血中クレアチニン増加	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	血中カリウム減少	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	血圧低下	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	血中尿素増加	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%)	1	1 (0.6%)
	血中ビリルビン増加	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%)	1	1 (0.6%)
	血中ナトリウム減少	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	血小板数減少	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
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%)
筋骨格系および結合組織障害		15	14 (8.1%)	13	12 (7.2%)
	背部痛	6	5 (2.9%)	7	7 (4.2%)
	関節痛	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)
	筋痙縮	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	筋肉痛	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	変形性関節症	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	四肢痛	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	関節周囲炎	1	1 (0.6%)	2	2 (1.2%)
	変形性脊椎症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	骨痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	脊柱管狭窄症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)

表 2.7.6.2.5-42 有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名	基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
精神障害		11	11 (6.4%)	12	10 (6.0%)
	不眠症	5	5 (2.9%)	3	3 (1.8%)
	怒り	2	2 (1.2%)	5	4 (2.4%)
	激越	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	うつ病	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	易刺激性	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	悪夢	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	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%)
	不安障害	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)
神経系障害		8	8 (4.6%)	11	11 (6.6%)
	浮動性めまい	2	2 (1.2%)	2	2 (1.2%)
	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%)
	頭痛	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	傾眠	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	失神	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%)
	頭部不快感	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	感覚鈍麻	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	坐骨神経痛	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%)
	硬膜動静脈瘻	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
血管障害		7	7 (4.0%)	5	5 (3.0%)
	高血圧	6	6 (3.5%)	3	3 (1.8%)
	内出血	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	大動脈瘤	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	起立性低血圧	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
眼障害		5	5 (2.9%)	3	3 (1.8%)
	白内障	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	ドライアイ	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	緑内障	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	眼瞼炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	硝子体出血	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
腎および尿路障害		4	4 (2.3%)	3	3 (1.8%)
	尿路結石	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	血尿	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	頻尿	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	腎嚢胞	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	緊張性膀胱	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	ネフローゼ症候群	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	3 (1.7%)	3	3 (1.8%)
	アレルギー性鼻炎	2	2 (1.2%)	1	1 (0.6%)
	喘息	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	誤嚥性肺炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	咽頭紅斑	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)

表 2.7.6.2.5-42 有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名	基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
肝胆道系障害		3	3 (1.7%)	1	1 (0.6%)
	肝嚢胞	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	肝障害	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	脱落胆石	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	胆管炎	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）		2	2 (1.2%)	3	1 (0.6%)
	脂肪腫	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	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%)
耳および迷路障害		2	2 (1.2%)	3	3 (1.8%)
	耳鳴	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	回転性めまい	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	頭位性回転性めまい	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害		1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	貧血	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 表 12.2-4 を引用]

表 2.7.6.2.5-43 副作用の発現状況（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 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
全体		166	91 (52.6%)	88	62 (37.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態		111	66 (38.2%)	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	48	39 (22.5%)	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		21	20 (11.6%)	9	9 (5.4%)
	接触皮膚炎	20	19 (11.0%)	9	9 (5.4%)
	痒疹	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
胃腸障害		10	8 (4.6%)	3	3 (1.8%)
	下痢	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)
	悪心	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)
	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%)
	消化不良	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	嘔吐	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	軟便	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-43 副作用の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名	基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	胃食道逆流性疾患	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)
	肛門失禁	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
精神障害		7	7 (4.0%)	8	6 (3.6%)
	不眠症	3	3 (1.7%)	1	1 (0.6%)
	怒り	2	2 (1.2%)	5	4 (2.4%)
	うつ病	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	易刺激性	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	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		5	5 (2.9%)	3	3 (1.8%)
	徐脈	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	結節性調律	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	上室性期外収縮	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	頻脈	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	心室性期外収縮	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	右脚ブロック	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
臨床検査		5	5 (2.9%)	4	4 (2.4%)
	心電図 QT 延長	4	4 (2.3%)	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%)	1	1 (0.6%)
	血小板数減少	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	体重減少	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
代謝および栄養障害		3	3 (1.7%)	2	2 (1.2%)
	高カリウム血症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	食欲減退	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)
	高脂血症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	耐糖能障害	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
神経系障害		2	2 (1.2%)	1	1 (0.6%)
	浮動性めまい	2	2 (1.2%)	1	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害		1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	貧血	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
肝胆道系障害		1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	肝障害	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
血管障害		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	高血圧	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
腎および尿路障害		0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)
	緊張性膀胱	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 12.2-5 を引用]

b) 非盲検期

非盲検期での有害事象及び副作用の概要を表 2.7.6.2.5-44、発現状況をそれぞれ表 2.7.6.2.5-45 及び表 2.7.6.2.5-46 に示した。

有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群で 64.7% (101/156 例)、切り替え群で 73.8% (107/145 例)、副作用の発現率は TK-023 27.5 mg 群で 20.5% (32/156 例)、切り替え群で 46.9% (68/145 例) であった。

表 2.7.6.2.5-44 非盲検期で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)

区分 対象症例	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]

表 2.7.6.2.5-45 有害事象の発現状況（非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 n = 156		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 145	
	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%)
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%)
末梢性浮腫	3	3 (1.9%)	1	1 (0.7%)
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%)
浮腫	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
発熱	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
口渇	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%)
感染症および寄生虫症	36	26 (16.7%)	36	26 (17.9%)
上咽頭炎	16	12 (7.7%)	11	8 (5.5%)
膀胱炎	3	3 (1.9%)	0	0 (0.0%)
爪の皮膚糸状菌症	2	2 (1.3%)	1	1 (0.7%)
結膜炎	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
胃腸炎	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
带状疱疹	1	1 (0.6%)	2	2 (1.4%)
感染	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
インフルエンザ	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
爪囲炎	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
歯周炎	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
肺炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
敗血症性ショック	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
須毛瘡	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
足部白癬	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
歯膿瘍	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
白癬感染	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
COVID-19	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
無症候性 COVID-19	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
体部白癬	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
気管支炎	0	0 (0.0%)	2	1 (0.7%)
蜂巣炎	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)
毛包炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
性器カンジダ症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
歯肉炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
単純ヘルペス	0	0 (0.0%)	3	1 (0.7%)
膿痂疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
鼻炎	0	0 (0.0%)	3	3 (2.1%)
細菌性結膜炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)

表 2.7.6.2.5-45 有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名 基本語名	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 (%)
皮膚および皮下組織障害	23	18 (11.5%)	35	32 (22.1%)
接触皮膚炎	6	5 (3.2%)	13	13 (9.0%)
皮脂欠乏症	4	3 (1.9%)	0	0 (0.0%)
薬疹	2	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
湿疹	2	2 (1.3%)	4	4 (2.8%)
皮脂欠乏性湿疹	2	2 (1.3%)	3	3 (2.1%)
皮下出血	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)
おむつ皮膚炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
類天疱瘡	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
そう痒症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
皮膚剥脱	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
皮膚出血	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
皮膚嚢腫	0	0 (0.0%)	4	4 (2.8%)
貨幣状湿疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
過角化	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
嵌入爪	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
汗疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
蕁麻疹	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)
黄色板腫	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
乾皮症	0	0 (0.0%)	2	1 (0.7%)
老人性乾皮症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	19	15 (9.6%)	28	21 (14.5%)
挫傷	5	5 (3.2%)	9	8 (5.5%)
動物咬傷	1	1 (0.6%)	2	1 (0.7%)
圧迫骨折	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
転倒	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
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%)
肋骨骨折	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
脊椎圧迫骨折	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
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%)
創傷	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
口唇損傷	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
骨盤骨折	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
皮膚擦過傷	1	1 (0.6%)	3	3 (2.1%)
閉鎖性眼球損傷	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
節足動物刺傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
凍瘡	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
足骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
股関節部骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
損傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
関節脱臼	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
靱帯捻挫	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)
熱中症	0	0 (0.0%)	3	3 (2.1%)

表 2.7.6.2.5-45 有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）（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	
		n = 156		n = 145	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
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%)
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%)
神経系障害		11	10 (6.4%)	6	6 (4.1%)
	頭痛	3	3 (1.9%)	0	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)
	頸動脈狭窄	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	脳出血	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	浮動性めまい	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	頭蓋内動脈瘤	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	神経痛	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	肋間神経痛	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	意識変容状態	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
	脳梗塞	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
	本態性振戦	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
	パーキンソニズム	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
	くも膜下出血	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
	振戦	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)

表 2.7.6.2.5-45 有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名 基本語名	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 (%)
筋骨格系および結合組織障害	10	9 (5.8%)	18	15 (10.3%)
背部痛	4	4 (2.6%)	2	2 (1.4%)
骨粗鬆症	2	2 (1.3%)	2	2 (1.4%)
関節痛	1	1 (0.6%)	3	3 (2.1%)
肋軟骨炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
変形性関節症	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
関節周囲炎	1	1 (0.6%)	2	2 (1.4%)
骨痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
頸部脊柱管狭窄症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
側腹部痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
筋痙縮	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
頸部痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
脊椎すべり症	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%)
脊柱管狭窄症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
臨床検査	9	9 (5.8%)	13	10 (6.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2 (1.3%)	1	1 (0.7%)
血中カリウム減少	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
血中トリグリセリド増加	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
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%)
グリコヘモグロビン増加	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
体重減少	1	1 (0.6%)	3	3 (2.1%)
体重増加	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
血中クレアチニン増加	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)
白血球数増加	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
血小板数増加	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	8 (5.1%)	3	2 (1.4%)
咳嗽	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)
発声障害	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
過換気	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
胸水	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
胸膜炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
鼻漏	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
湿性咳嗽	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
咽頭ポリープ	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
代謝および栄養障害	7	7 (4.5%)	5	5 (3.4%)
食欲減退	4	4 (2.6%)	2	2 (1.4%)
糖尿病	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
低カリウム血症	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
脂質異常症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
痛風	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)

表 2.7.6.2.5-45 有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）（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	
		n = 156		n = 145	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
血管障害		6	6 (3.8%)	5	4 (2.8%)
	高血圧	6	6 (3.8%)	3	3 (2.1%)
	大動脈解離	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
	低血圧	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
精神障害		4	3 (1.9%)	4	4 (2.8%)
	不眠症	3	3 (1.9%)	2	2 (1.4%)
	落ち着きのなさ	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	怒り	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
	不安	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）		3	3 (1.9%)	1	1 (0.7%)
	卵巣癌	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	脂漏性角化症	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%)
肝胆道系障害		3	3 (1.9%)	2	1 (0.7%)
	肝機能異常	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)
	胆管炎	1	1 (0.6%)	2	1 (0.7%)
腎および尿路障害		3	3 (1.9%)	2	2 (1.4%)
	腎後性腎不全	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	腎機能障害	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	尿管結石症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	緊張性膀胱	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
	夜間頻尿	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
眼障害		2	2 (1.3%)	3	3 (2.1%)
	白内障	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	ドライアイ	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	眼瞼炎	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)
	睫毛乱生	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
生殖系および乳房障害		2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)
	良性前立腺肥大症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	外陰部湿疹	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
耳および迷路障害		1	1 (0.6%)	3	3 (2.1%)
	回転性めまい	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
	耳痛	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%)

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 12.2-6 を引用]

表 2.7.6.2.5-46 副作用の発現状況（非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 n = 156		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 145	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
全体	44	32 (20.5%)	93	68 (46.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	30	22 (14.1%)	64	47 (32.4%)
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%)
適用部位蕁麻疹	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
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%)
心臓障害	4	3 (1.9%)	1	1 (0.7%)
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%)	0	0 (0.0%)
房室ブロック	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害	4	4 (2.6%)	14	14 (9.7%)
接触皮膚炎	4	4 (2.6%)	13	13 (9.0%)
湿疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
胃腸障害	3	3 (1.9%)	1	1 (0.7%)
下痢	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
胃炎	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
嘔吐	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	1	1 (0.6%)	2	2 (1.4%)
食欲減退	1	1 (0.6%)	2	2 (1.4%)
血管障害	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
高血圧	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
臨床検査	1	1 (0.6%)	4	4 (2.8%)
体重減少	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)
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%)
血中クレアチニン増加	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
体重増加	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%)	1	1 (0.7%)
リンパ腫	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
精神障害	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)
怒り	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
不眠症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0 (0.0%)	2	1 (0.7%)
湿性咳嗽	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
鼻漏	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
腎および尿路障害	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
夜間頻尿	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 へ切り替え後の副作用

[5.3.5.1.1 表 12.2-7 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有害事象及び副作用の概要を表 2.7.6.2.5-47、発現状況をそれぞれ表 2.7.6.2.5-48 及び表 2.7.6.2.5-49 に示した。

有害事象の発現率は 88.4% (153/173 例)、副作用の発現率は 59.0% (102/173 例) であった。

表 2.7.6.2.5-47 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)

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]

表 2.7.6.2.5-48 全期間で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)

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	555	153 (88.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	153	80 (46.2%)
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%)
末梢性浮腫	3	3 (1.7%)
発熱	2	2 (1.2%)
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%)
胸部不快感	1	1 (0.6%)
胸痛	1	1 (0.6%)
倦怠感	1	1 (0.6%)
浮腫	1	1 (0.6%)
口渇	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%)
感染症および寄生虫症	71	46 (26.6%)
上咽頭炎	30	22 (12.7%)
膀胱炎	8	5 (2.9%)
爪の皮膚糸状菌症	3	3 (1.7%)
胃腸炎	3	3 (1.7%)
歯周炎	3	3 (1.7%)
咽頭炎	3	3 (1.7%)
結膜炎	2	2 (1.2%)
インフルエンザ	2	2 (1.2%)
肺炎	2	2 (1.2%)
菌血症	1	1 (0.6%)
憩室炎	1	1 (0.6%)
毛包炎	1	1 (0.6%)
带状疱疹	1	1 (0.6%)
膿痂疹	1	1 (0.6%)
感染	1	1 (0.6%)
外耳炎	1	1 (0.6%)
爪囲炎	1	1 (0.6%)
敗血症性ショック	1	1 (0.6%)
須毛瘡	1	1 (0.6%)
足部白癬	1	1 (0.6%)
歯膿瘍	1	1 (0.6%)
白癬感染	1	1 (0.6%)
COVID-19	1	1 (0.6%)
無症候性 COVID-19	1	1 (0.6%)

表 2.7.6.2.5-48 全期間で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) (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 (%)
皮膚および皮下組織障害	63	50 (28.9%)
接触皮膚炎	29	25 (14.5%)
皮脂欠乏症	5	4 (2.3%)
そう痒症	4	3 (1.7%)
湿疹	3	3 (1.7%)
皮膚剥脱	3	1 (0.6%)
皮膚炎	2	2 (1.2%)
全身性剥脱性皮膚炎	2	1 (0.6%)
薬疹	2	1 (0.6%)
皮脂欠乏性湿疹	2	2 (1.2%)
皮下出血	2	2 (1.2%)
おむつ皮膚炎	1	1 (0.6%)
皮膚乾燥	1	1 (0.6%)
紅斑	1	1 (0.6%)
間擦疹	1	1 (0.6%)
汗疹	1	1 (0.6%)
類天疱瘡	1	1 (0.6%)
痒疹	1	1 (0.6%)
蕁麻疹	1	1 (0.6%)
皮膚出血	1	1 (0.6%)
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%)
齲齒	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%)
傷害、中毒および処置合併症	38	31 (17.9%)
挫傷	8	8 (4.6%)
脊椎圧迫骨折	5	5 (2.9%)
動物咬傷	2	2 (1.2%)
転倒	2	2 (1.2%)
引っかき傷	2	2 (1.2%)
皮膚擦過傷	2	2 (1.2%)
熱中症	2	2 (1.2%)

表 2.7.6.2.5-48 全期間で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) (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 (%)
	圧迫骨折	1	1 (0.6%)
	顔面骨骨折	1	1 (0.6%)
	大腿骨骨折	1	1 (0.6%)
	手骨折	1	1 (0.6%)
	靱帯捻挫	1	1 (0.6%)
	多発性外傷	1	1 (0.6%)
	肋骨骨折	1	1 (0.6%)
	皮下血腫	1	1 (0.6%)
	硬膜下血腫	1	1 (0.6%)
	腰椎骨折	1	1 (0.6%)
	創傷	1	1 (0.6%)
	口唇損傷	1	1 (0.6%)
	骨盤骨折	1	1 (0.6%)
	皮膚創傷	1	1 (0.6%)
	閉鎖性眼球損傷	1	1 (0.6%)
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		26	19 (11.0%)
	心電図 QT 延長	7	7 (4.0%)
	体重減少	4	4 (2.3%)
	心電図 T 波逆転	3	2 (1.2%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2 (1.2%)
	血中カリウム減少	2	1 (0.6%)
	血中クレアチニン増加	1	1 (0.6%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1 (0.6%)
	血圧低下	1	1 (0.6%)
	血中トリグリセリド増加	1	1 (0.6%)
	血中尿素増加	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%)
	グリコヘモグロビン増加	1	1 (0.6%)
	体重増加	1	1 (0.6%)

表 2.7.6.2.5-48 全期間で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) (続き)

		TK-023 27.5 mg 群	
		n = 173	
器官別大分類名	基本語名	件数	例数 (%)
筋骨格系および結合組織障害		25	22 (12.7%)
	背部痛	10	8 (4.6%)
	関節痛	4	4 (2.3%)
	変形性関節症	2	2 (1.2%)
	骨粗鬆症	2	2 (1.2%)
	関節周囲炎	2	2 (1.2%)
	肋軟骨炎	1	1 (0.6%)
	筋痙攣	1	1 (0.6%)
	筋肉痛	1	1 (0.6%)
	四肢痛	1	1 (0.6%)
	変形性脊椎症	1	1 (0.6%)
代謝および栄養障害		24	17 (9.8%)
	食欲減退	8	7 (4.0%)
	痛風	6	1 (0.6%)
	低カリウム血症	4	3 (1.7%)
	高カリウム血症	2	2 (1.2%)
	脂質異常症	2	2 (1.2%)
	糖尿病	1	1 (0.6%)
	高脂血症	1	1 (0.6%)
神経系障害		19	18 (10.4%)
	頭痛	4	4 (2.3%)
	浮動性めまい	3	3 (1.7%)
	坐骨神経痛	2	2 (1.2%)
	血栓性脳梗塞	2	2 (1.2%)
	頸動脈狭窄	1	1 (0.6%)
	脳出血	1	1 (0.6%)
	脳梗塞	1	1 (0.6%)
	頭蓋内動脈瘤	1	1 (0.6%)
	神経痛	1	1 (0.6%)
	傾眠	1	1 (0.6%)
	失神	1	1 (0.6%)
	肋間神経痛	1	1 (0.6%)
精神障害		15	14 (8.1%)
	不眠症	8	8 (4.6%)
	怒り	2	2 (1.2%)
	激越	1	1 (0.6%)
	うつ病	1	1 (0.6%)
	易刺激性	1	1 (0.6%)
	悪夢	1	1 (0.6%)
	落ち着きのなさ	1	1 (0.6%)
血管障害		13	12 (6.9%)
	高血圧	12	11 (6.4%)
	内出血	1	1 (0.6%)

表 2.7.6.2.5-48 全期間で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) (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 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	10 (5.8%)
アレルギー性鼻炎	3	3 (1.7%)
咳嗽	2	2 (1.2%)
喘息	1	1 (0.6%)
発声障害	1	1 (0.6%)
過換気	1	1 (0.6%)
胸水	1	1 (0.6%)
胸膜炎	1	1 (0.6%)
鼻漏	1	1 (0.6%)
眼障害	7	7 (4.0%)
白内障	3	3 (1.7%)
ドライアイ	2	2 (1.2%)
アレルギー性結膜炎	1	1 (0.6%)
緑内障	1	1 (0.6%)
腎および尿路障害	7	7 (4.0%)
尿路結石	1	1 (0.6%)
血尿	1	1 (0.6%)
頻尿	1	1 (0.6%)
腎嚢胞	1	1 (0.6%)
腎後性腎不全	1	1 (0.6%)
腎機能障害	1	1 (0.6%)
尿管結石症	1	1 (0.6%)
肝胆道系障害	6	6 (3.5%)
肝機能異常	2	2 (1.2%)
胆管炎	1	1 (0.6%)
肝嚢胞	1	1 (0.6%)
肝障害	1	1 (0.6%)
脱落胆石	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)	5	5 (2.9%)
脂肪腫	1	1 (0.6%)
食道癌	1	1 (0.6%)
卵巣癌	1	1 (0.6%)
脂漏性角化症	1	1 (0.6%)
肝癌	1	1 (0.6%)
耳および迷路障害	3	3 (1.7%)
回転性めまい	2	2 (1.2%)
耳鳴	1	1 (0.6%)
生殖系および乳房障害	2	2 (1.2%)
良性前立腺肥大症	1	1 (0.6%)
外陰部湿疹	1	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害	1	1 (0.6%)
貧血	1	1 (0.6%)

MedDRA/J Ver.23.1

[5.3.5.1.1 表 12.2-8 を引用]

表 2.7.6.2.5-49 全期間での副作用の発現状況 (TK-023 27.5 mg 群)
(二重盲検期安全性解析対象集団)

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	210	102 (59.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	141	75 (43.4%)
適用部位紅斑	66	51 (29.5%)
適用部位そう痒感	61	45 (26.0%)
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%)
適用部位湿疹	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	25	23 (13.3%)
接触皮膚炎	24	22 (12.7%)
痒疹	1	1 (0.6%)
胃腸障害	13	11 (6.4%)
下痢	4	4 (2.3%)
悪心	2	2 (1.2%)
嘔吐	2	2 (1.2%)
腹部不快感	1	1 (0.6%)
慢性胃炎	1	1 (0.6%)
消化不良	1	1 (0.6%)
胃炎	1	1 (0.6%)
軟便	1	1 (0.6%)
心臓障害	9	8 (4.6%)
心室性期外収縮	2	2 (1.2%)
徐脈	1	1 (0.6%)
心筋虚血	1	1 (0.6%)
結節性調律	1	1 (0.6%)
洞性不整脈	1	1 (0.6%)
洞性徐脈	1	1 (0.6%)
上室性期外収縮	1	1 (0.6%)
頻脈	1	1 (0.6%)
精神障害	7	7 (4.0%)
不眠症	3	3 (1.7%)
怒り	2	2 (1.2%)
うつ病	1	1 (0.6%)
易刺激性	1	1 (0.6%)
臨床検査	6	6 (3.5%)
心電図 QT 延長	4	4 (2.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.6%)
体重減少	1	1 (0.6%)

表 2.7.6.2.5-49 全期間での副作用の発現状況 (TK-023 27.5 mg 群)
(二重盲検期安全性解析対象集団) (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 (%)
代謝および栄養障害	4	4 (2.3%)
食欲減退	2	2 (1.2%)
高カリウム血症	1	1 (0.6%)
高脂血症	1	1 (0.6%)
神経系障害	2	2 (1.2%)
浮動性めまい	2	2 (1.2%)
血液およびリンパ系障害	1	1 (0.6%)
貧血	1	1 (0.6%)
血管障害	1	1 (0.6%)
高血圧	1	1 (0.6%)
肝胆道系障害	1	1 (0.6%)
肝障害	1	1 (0.6%)

MedDRA/J Ver.23.1

[5.3.5.1.1 表 12.2-9 を引用]

2) 比較的良好に見られる有害事象

a) 二重盲検期

二重盲検期での比較的良好に見られる有害事象を表 2.7.6.2.5-50 に示した。

比較的良好に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。

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

表 2.7.6.2.5-50 二重盲検期での比較的良好に見られる有害事象の発現状況（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		ドネペジル塩酸塩群 ^a	
		n = 173		n = 166	
		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

非盲検期での比較的良好に見られる有害事象を表 2.7.6.2.5-51 に示した。

比較的良好に見られる有害事象は、TK-023 27.5 mg 群で適用部位紅斑が 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) であった。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) であった。

表 2.7.6.2.5-51 非盲検期での比較的良好に見られる有害事象の発現状況
(非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		ドネペジル塩酸塩群 ^a	
		n = 156		n = 145	
		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%)
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良好に見られる有害事象を表 2.7.6.2.5-52 に示した。

比較的良好に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 2.7.6.2.5-52 全期間での比較的良好に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)

器官別大分類名	基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173	
		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]

3) 比較的良好に見られる副作用

a) 二重盲検期

二重盲検期での比較的良好に見られる副作用の一覧を表 2.7.6.2.5-53 に示した。

比較的良好に見られる副作用は、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 2.7.6.2.5-53 比較的よく見られる副作用の発現状況（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 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166	
		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

非盲検期での比較的よく見られる副作用を表 2.7.6.2.5-54 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)、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) であった。

表 2.7.6.2.5-54 非盲検期での比較的よく見られる副作用の発現状況
(非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 n = 156		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 145	
		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を表 2.7.6.2.5-55 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 2.7.6.2.5-55 全期間での比較的良好に見られる副作用の発現状況
(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 n = 173	
		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]

4) 有害事象の重症度

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 Grade 別の有害事象の概要を表 2.7.6.2.5-41 に、Grade 別の有害事象の発現状況をそれぞれ表 2.7.6.2.5-56 及び表 2.7.6.2.5-57 に示した。

Grade5 の有害事象は TK-023 27.5 mg 群では認められず、ドネペジル塩酸塩群で 0.6% (1/166 例) であった。内訳は、うっ血性心不全が 0.6% (1/166 例) であった。

Grade4 の有害事象は TK-023 27.5 mg 群では認められず、ドネペジル塩酸塩群で 1.2% (2/166 例) であった。内訳は、硬膜下血腫、脳出血、肺の悪性新生物、脳新生物及び腎細胞癌が各 0.6% (1/166 例) であった。

Grade3 の有害事象は TK-023 27.5 mg 群で 9.2% (16/173 例)、ドネペジル塩酸塩群で 6.6% (11/166 例) であった。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)、大腸ポリープ、食欲減退、菌血症、憩室炎、肺炎、脳梗塞、脱落胆石及び食道癌が各 0.6% (1/173 例)、ドネペジル塩酸塩群では脊椎圧迫骨折、骨盤骨折、脳梗塞、硬膜動静脈瘻、急性心筋梗塞、単径ヘルニア、急性膵炎、大動脈瘤、変形性関節症、胆管炎及びネフローゼ症候群が各 0.6% (1/166 例) であった。

Grade2 の有害事象は、TK-023 27.5 mg 群で 57.8% (100/173 例)、ドネペジル塩酸塩群で 50.6% (84/166 例) であった。そのうち発現率が 3%以上の有害事象は、TK-023 27.5 mg 群では適用部位そう痒感が 17.9% (31/173 例)、適用部位紅斑が 15.6% (27/173 例)、接触皮膚炎が 9.2% (16/173 例)、上咽頭炎が 5.2% (9/173 例)、ドネペジル塩酸塩群では適用部位そう痒感が 14.5% (24/166 例)、適用部位紅斑が 7.2% (12/166 例)、背部痛が 4.2% (7/166 例)、接触皮膚炎が 3.6% (6/166 例) であった。

Grade1 の有害事象は、TK-023 27.5 mg 群で 43.4% (75/173 例)、ドネペジル塩酸塩群で 30.1% (50/166 例) であった。そのうち発現率が 3%以上の有害事象は、TK-023 27.5 mg 群では適用部位紅斑 9.2% (16/173 例)、適用部位そう痒感 5.2% (9/173 例)、心電図 QT 延長及び接触皮膚炎が各 3.5% (6/173 例)、ドネペジル塩酸塩群では適用部位紅斑及び適用部位そう痒感が各 3.6% (6/166 例) であった。

表 2.7.6.2.5-56 二重盲検期での Grade 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)

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173									
	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
	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%)
適用部位紅斑	23	16 (9.2%)	29	27 (15.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
適用部位そう痒感	16	9 (5.2%)	33	31 (17.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
適用部位小水疱	2	1 (0.6%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	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%)	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%)	0	0 (0.0%)
発熱	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
適用部位変色	1	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
胸痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
倦怠感	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
適用部位乾燥	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
適用部位湿疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
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%)
臨床検査	17	13 (7.5%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
心電図 QT 延長	6	6 (3.5%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
体重減少	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
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%)	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%)	0	0 (0.0%)
血中カリウム減少	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	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%)	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%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-56 二重盲検期での Grade 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）（続き）

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173									
	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
心臓障害	13	10 (5.8%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
上室性期外収縮	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
洞性徐脈	2	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
不整脈	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
心房細動	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
期外収縮	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	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%)	0	0 (0.0%)
頻脈	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)
接触皮膚炎	6	6 (3.5%)	17	16 (9.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
そう痒症	2	2 (1.2%)	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%)	0	0 (0.0%)
蕁麻疹	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
皮膚炎	0	0 (0.0%)	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	0	0 (0.0%)	2	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
皮膚乾燥	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
湿疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
紅斑	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
汗疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
痒疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
皮膚剥脱	0	0 (0.0%)	2	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
皮脂欠乏症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-56 二重盲検期での Grade 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）（続き）

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173									
	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
胃腸障害	9	7 (4.0%)	11	9 (5.2%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
下痢	4	4 (2.3%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
便秘	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
消化不良	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
胃食道逆流性疾患	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
慢性胃炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
齲歯	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
悪心	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
歯の脱落	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
嘔吐	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	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%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
軟便	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)
食欲減退	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
高カリウム血症	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	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 (1.2%)	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%)	0	0 (0.0%)
痛風	0	0 (0.0%)	6	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
脂質異常症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)
上咽頭炎	4	3 (1.7%)	10	9 (5.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
胃腸炎	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
咽頭炎	1	1 (0.6%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
菌血症	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
結膜炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
膀胱炎	0	0 (0.0%)	5	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-56 二重盲検期での Grade 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) (続き)

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173									
	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
毛包炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
膿痂疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
インフルエンザ	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
外耳炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
歯周炎	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
肺炎	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)
転倒	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
手骨折	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
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%)
皮下血腫	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
挫傷	1	1 (0.6%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
熱中症	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
動物咬傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
顔面骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
靱帯捻挫	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)	4	4 (2.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
皮膚擦過傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
皮膚創傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)
浮動性めまい	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
失神	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
脳梗塞	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
頭痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-56 二重盲検期での Grade 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）（続き）

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173									
	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
	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%)	8	8 (4.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
怒り	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
不眠症	1	1 (0.6%)	4	4 (2.3%)	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%)	0	0 (0.0%)
激越	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
うつ病	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
易刺激性	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)
関節痛	1	1 (0.6%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
背部痛	1	1 (0.6%)	5	4 (2.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
筋肉痛	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
筋痙縮	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
変形性関節症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
四肢痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
関節周囲炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
変形性脊椎症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)
高血圧	1	1 (0.6%)	5	5 (2.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
内出血	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)
肝嚢胞	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
脱落胆石	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	2	2 (1.2%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
尿路結石	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
腎嚢胞	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
血尿	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
頻尿	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-56 二重盲検期での Grade 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）（続き）

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173									
	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
	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%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
脂肪腫	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
食道癌	0	0 (0.0%)	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%)
喘息	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	0	0 (0.0%)	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%)
貧血	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%)
白内障	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
アレルギー性結膜炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
ドライアイ	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
緑内障	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)
耳鳴	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
回転性めまい	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

MedDRA/J Ver.23.1

同一症例で複数件発現している場合には、最も重い症例のみ例数でカウントした。

[5.3.5.1.1 表 12.2-13 を引用]

表 2.7.6.2.5-57 二重盲検期での Grade 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）

		ドネペジル塩酸塩群 ^a									
		n = 166									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		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%)
	適用部位紅斑	9	6 (3.6%)	12	12 (7.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位そう痒感	6	6 (3.6%)	26	24 (14.5%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	冷感	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	倦怠感	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	1	1 (0.6%)	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%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	無力症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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 (0.6%)	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%)
	心電図 QT 延長	3	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	体重減少	3	3 (1.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	血中ビリルビン増加	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	血中ナトリウム減少	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	血小板数減少	1	1 (0.6%)	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%)
	転倒	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	挫傷	2	2 (1.2%)	3	3 (1.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	熱中症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	脊椎圧迫骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	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 (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%)	0	0 (0.0%)
	処置による疼痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	電撃熱傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-57 二重盲検期での Grade 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）（続き）

ドネペジル塩酸塩群 ^a											
n = 166											
器官別大分類名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5		
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	
基本語名											
術後譫妄	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	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%)	
耐糖能障害	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
食欲減退	2	2 (1.2%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
糖尿病	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	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%)	
浮動性めまい	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
頭部不快感	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
感覚鈍麻	1	1 (0.6%)	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%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	
脳梗塞	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
てんかん	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
坐骨神経痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
傾眠	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)	1	1 (0.6%)	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%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	
心室性期外収縮	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
右脚ブロック	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
上室性期外収縮	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
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 (0.6%)	
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%)	
接触皮膚炎	3	3 (1.8%)	6	6 (3.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
湿疹	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
皮膚嚢腫	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
発疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	
皮膚剥脱	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	

表 2.7.6.2.5-57 二重盲検期での Grade 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）（続き）

器官別大分類名 基本語名		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166									
		Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		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 (1.8%)	10	9 (5.4%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
齲歯		1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
嘔吐		1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
腹部ヘルニア		1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
腹痛		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
便秘		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
胃食道逆流性疾患		0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
痔核		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
膵径ヘルニア		0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
急性膵炎		0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
口内炎		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
胃障害		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
肛門失禁		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
肛門紅斑		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)
上咽頭炎		2	2 (1.2%)	4	4 (2.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
気管支炎		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
結膜炎		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
胃腸炎		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
歯肉炎		0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
単純ヘルペス		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
麦粒腫		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
インフルエンザ		0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
爪囲炎		0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
鼻炎		0	0 (0.0%)	5	3 (1.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
足部白癬		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
外陰部炎		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
化膿		0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-57 二重盲検期での Grade 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）（続き）

		ドネペジル塩酸塩群 ^a									
		n = 166									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		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	1 (0.6%)	10	9 (5.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	怒り	2	1 (0.6%)	3	3 (1.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	幻覚	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	不眠症	0	0 (0.0%)	3	3 (1.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	落ち着きのなさ	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	不安障害	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	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%)
	高血圧	1	1 (0.6%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	起立性低血圧	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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 (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%)
	貧血	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%)
	硝子体出血	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	眼瞼炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	ドライアイ	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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		1	1 (0.6%)	11	10 (6.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	筋痙縮	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	背部痛	0	0 (0.0%)	7	7 (4.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	骨痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	関節周囲炎	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	脊柱管狭窄症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)	3	1 (0.6%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)
	脳新生物	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-57 二重盲検期での Grade 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）（続き）

器官別大分類名 基本語名	ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166									
	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
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%)
耳鳴	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
回転性めまい	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
頭位性回転性めまい	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)
誤嚥性肺炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
咽頭紅斑	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)
胆管炎	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%)
緊張性膀胱	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
頻尿	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

MedDRA/J Ver.23.1

同一症例で複数件発現している場合には、最も重い症例のみ例数でカウントした。

^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 12.2-14 を引用]

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 Grade 別の有害事象の概要を表 2.7.6.2.5-44 に、発現状況を、それぞれ、表 2.7.6.2.5-58 及び表 2.7.6.2.5-59 に示した。

Grade5 の有害事象は TK-023 27.5 mg 群では認められず、切り替え群で 2.1% (3/145 例) であった。内訳は、くも膜下出血、大動脈解離及びリンパ腫が各 0.7% (1/145 例) であった。

Grade4 の有害事象は両群とも認められなかった。

Grade3 の有害事象は TK-023 27.5 mg 群で 9.6% (15/156 例)、切り替え群で 4.8% (7/145 例) であった。内訳は、TK-023 27.5 mg 群では心房細動、急性心筋梗塞、体重減少、敗血症性ショック、COVID-19、大腿骨骨折、多発性外傷、硬膜下血腫、脳出血、胸膜炎、変形性関節症、尿管結石症、卵巣癌、肝癌、食欲減退及び回転性めまいが各 0.6% (1/156 例)、切り替え群では胆管炎、股関節部骨折、熱中症、带状疱疹、COVID-19、腸閉塞及び高血圧が各 0.7% (1/145 例) であった。

Grade2 の有害事象は、TK-023 27.5 mg 群で 50.0% (78/156 例)、切り替え群で 64.1% (93/145 例) であった。そのうち発現率が 3%以上の有害事象は、TK-023 27.5 mg 群では上咽頭炎が 7.1% (11/156 例)、適用部位そう痒感が 6.4% (10/156 例)、適用部位紅斑が 3.8% (6/156 例)、切り替え群では適用部位そう痒感が 17.9% (26/145 例)、適用部位紅斑が 9.0% (13/145 例)、接触皮膚炎が 6.9% (10/145 例)、上咽頭炎が 5.5% (8/145 例)、挫傷が 4.1% (6/145 例) であった。

Grade1 の有害事象は、TK-023 27.5 mg 群で 23.7% (37/156 例)、切り替え群で 31.0% (45/145 例) であった。そのうち発現率が 3%以上の有害事象は、TK-023 27.5 mg 群では適用部位紅斑が 5.1% (8/156 例)、切り替え群では適用部位紅斑が 6.9% (10/145 例)、適用部位そう痒感が 5.5% (8/145 例) であった。

表 2.7.6.2.5-58 非盲検期での TK-023 27.5 mg 群での Grade 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 27.5 mg 群									
		n = 156									
		Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
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 (%)
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%)
	適用部位紅斑	8	8 (5.1%)	6	6 (3.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位そう痒感	3	2 (1.3%)	10	10 (6.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	2	2 (1.3%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位発疹	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	浮腫	1	1 (0.6%)	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%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	発熱	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	口渇	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位湿疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位蕁麻疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)
	上室性期外収縮	4	4 (2.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心房細動	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心筋虚血	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
	洞性徐脈	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心室性期外収縮	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	1	1 (0.6%)	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%)
	悪心	2	2 (1.3%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	嘔吐	2	2 (1.3%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	腹水	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	便秘	1	1 (0.6%)	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	下痢	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	腹痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	齲歯	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	胃炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-58 非盲検期での TK-023 27.5 mg 群での Grade 別の有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

		TK-023 27.5 mg 群									
		n = 156									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	歯周病	0	0 (0.0%)	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	直腸脱	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)
	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%)	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%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	血中トリグリセリド増加	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心電図 QT 延長	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心電図 T 波逆転	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	体重増加	1	1 (0.6%)	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%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	体重減少	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	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%)
	上咽頭炎	4	1 (0.6%)	12	11 (7.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	無症候性 COVID-19	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	結膜炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	膀胱炎	0	0 (0.0%)	3	3 (1.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	爪の皮膚糸状菌症	0	0 (0.0%)	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	胃腸炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	帯状疱疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	感染	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	インフルエンザ	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	爪囲炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	歯周炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	肺炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	敗血症性ショック	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	須毛瘡	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	足部白癬	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	歯膿瘍	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	白癬感染	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-58 非盲検期での TK-023 27.5 mg 群での Grade 別の有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

		TK-023 27.5 mg 群									
		n = 156									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	COVID-19	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)
	接触皮膚炎	3	2 (1.3%)	3	3 (1.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮下出血	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	そう痒症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	おむつ皮膚炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	薬疹	0	0 (0.0%)	2	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	湿疹	0	0 (0.0%)	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	0	0 (0.0%)	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	類天疱瘡	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚剥脱	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮脂欠乏症	0	0 (0.0%)	4	3 (1.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚出血	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症		3	2 (1.3%)	13	10 (6.4%)	3	3 (1.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	転倒	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	挫傷	1	1 (0.6%)	4	4 (2.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	閉鎖性眼球損傷	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	動物咬傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	圧迫骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	多発性外傷	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	肋骨骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	脊椎圧迫骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	腰椎骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	創傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	口唇損傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	骨盤骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚擦過傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-58 非盲検期での TK-023 27.5 mg 群での Grade 別の有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

		TK-023 27.5 mg 群									
		n = 156									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
血管障害		2	2 (1.3%)	4	4 (2.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	高血圧	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%)
	肝機能異常	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	胆管炎	0	0 (0.0%)	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%)
	頭蓋内動脈瘤	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	頸動脈狭窄	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
	浮動性めまい	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	頭痛	0	0 (0.0%)	3	3 (1.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	神経痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	0	0 (0.0%)	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	肋間神経痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)
	胸水	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	咳嗽	0	0 (0.0%)	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	発声障害	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	過換気	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	鼻漏	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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		1	1 (0.6%)	8	7 (4.5%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	関節周囲炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	関節痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	背部痛	0	0 (0.0%)	4	4 (2.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	肋軟骨炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	骨粗鬆症	0	0 (0.0%)	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-58 非盲検期での TK-023 27.5 mg 群での Grade 別の有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

TK-023 27.5 mg 群										
n = 156										
器官別大分類名 基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
	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	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
腎機能障害	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
腎後性腎不全	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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 (0.6%)	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%)
卵巣癌	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
脂漏性角化症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
肝癌	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)
糖尿病	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
低カリウム血症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
脂質異常症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
食欲減退	0	0 (0.0%)	3	3 (1.9%)	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%)
不眠症	0	0 (0.0%)	3	3 (1.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
落ち着きのなさ	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%)	2	2 (1.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
白内障	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
ドライアイ	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)
回転性めまい	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%)
良性前立腺肥大症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
外陰部湿疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

MedDRA/J Ver.23.1

同一症例で複数件発現している場合には、最も重い症例のみ例数でカウントした

[5.3.5.1.1 表 12.2-15 を改変]

表 2.7.6.2.5-59 非盲検期の切り替え群での Grade 別の有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）

		ドネペジル塩酸塩群 ^a									
		n = 145									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		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%)
	適用部位紅斑	10	10 (6.9%)	13	13 (9.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位そう痒感	8	8 (5.5%)	27	26 (17.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位変色	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位びらん	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	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%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位丘疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位蕁麻疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位皮膚剥脱	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	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%)
	血中クレアチニン増加	2	2 (1.4%)	0	0 (0.0%)	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	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	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%)	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%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	体重減少	1	1 (0.7%)	2	2 (1.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	白血球数増加	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	血小板数増加	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1 (0.7%)	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%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	体重増加	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		6	5 (3.4%)	29	27 (18.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	接触皮膚炎	3	3 (2.1%)	10	10 (6.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	過角化	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚剥脱	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	黄色板腫	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚囊腫	0	0 (0.0%)	4	4 (2.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	湿疹	0	0 (0.0%)	4	4 (2.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	0	0 (0.0%)	3	3 (2.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-59 非盲検期の切り替え群での Grade 別の有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

		ドネペジル塩酸塩群 ^a									
		n = 145									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	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%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	嵌入爪	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%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	蕁麻疹	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	乾皮症	0	0 (0.0%)	2	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	老人性乾皮症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	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%)
	狭心症	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
	房室ブロック	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	上室性期外収縮	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	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%)	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%)
	挫傷	3	2 (1.4%)	6	6 (4.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚擦過傷	1	1 (0.7%)	2	2 (1.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	動物咬傷	0	0 (0.0%)	2	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%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	凍瘡	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%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	足骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	股関節部骨折	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	損傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	関節脱臼	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	靱帯捻挫	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 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	創傷	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%)	2	2 (1.4%)	1	1 (0.7%)	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%)
	毛包炎	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	歯周炎	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-59 非盲検期の切り替え群での Grade 別の有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

		ドネペジル塩酸塩群 ^a									
		n = 145									
器官別大分類	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	鼻炎	1	1 (0.7%)	2	2 (1.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	体部白癬	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%)	2	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	蜂巣炎	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	結膜炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	爪の皮膚糸状菌症	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%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	性器カンジダ症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	歯肉炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	単純ヘルペス	0	0 (0.0%)	3	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	帯状疱疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	膿疱疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	上咽頭炎	0	0 (0.0%)	11	8 (5.5%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	爪囲炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	白癬感染	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	細菌性結膜炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	COVID-19	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	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%)
	下痢	2	2 (1.4%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	上腹部痛	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	腹部膨満	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	下腹部痛	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%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	齲歯	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	胃炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	腸閉塞	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	過敏性腸症候群	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%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	大腸ポリープ	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	軟便	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-59 非盲検期の切り替え群での Grade 別の有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

		ドネペジル塩酸塩群 ^a									
		n = 145									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
代謝および栄養障害		2	2 (1.4%)	3	3 (2.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	低カリウム血症	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	食欲減退	1	1 (0.7%)	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 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	痛風	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	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%)
	怒り	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	不眠症	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	不安	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	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%)
	脳梗塞	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	振戦	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	意識変容状態	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	本態性振戦	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	パーキンソニズム	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	くも膜下出血	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	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%)
	回転性めまい	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	耳痛	0	0 (0.0%)	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%)
	頸部脊柱管狭窄症	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	関節周囲炎	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	関節痛	0	0 (0.0%)	3	3 (2.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	背部痛	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	骨痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	側腹部痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	筋痙縮	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	頸部痛	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%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-59 非盲検期の切り替え群での Grade 別の有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）（続き）

		ドネペジル塩酸塩群 ^a									
		n = 145									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	骨粗鬆症	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	脊椎すべり症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	免疫グロブリン G4 関連疾患	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%)	1	1 (0.7%)	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%)
	低血圧	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
	高血圧	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
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%)
	咽頭ポリープ	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	湿性咳嗽	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	鼻漏	0	0 (0.0%)	1	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%)
	夜間頻尿	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	緊張性膀胱	0	0 (0.0%)	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%)
	リンパ腫	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%)
	眼瞼炎	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	睫毛乱生	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	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%)
	胆管炎	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

同一症例で複数件発現している場合には、最も重い症例のみ例数でカウントした

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 12.2-16 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 Grade 別の有害事象の概要を表 2.7.6.2.5-47 に、全期間での Grade 別の有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-60 に示した。

Grade5 及び Grade4 の有害事象は認められなかった。

Grade3 の有害事象は、17.3% (30/173 例) であった。内訳は、脊椎圧迫骨折が 2.3% (4/173 例)、食欲減退、血栓性脳梗塞及び白内障が各 1.2% (2/173 例)、体重減少、心房細動、急性心筋梗塞、大腸ポリープ、菌血症、憩室炎、肺炎、敗血症性ショック、COVID-19、大腿骨骨折、多発性外傷、硬膜下血腫、脳出血、脳梗塞、脱落胆石、変形性関節症、尿管結石症、胸膜炎、食道癌、卵巣癌、肝癌及び回転性めまいが各 0.6% (1/173 例) であった。

Grade2 の有害事象は、71.1% (123/173 例) であった。そのうち発現率が 3%以上の有害事象の内訳は、適用部位そう痒感が 20.8% (36/173 例)、適用部位紅斑が 17.3% (30/173 例)、上咽頭炎及び接触皮膚炎が各 10.4% (18/173 例)、高血圧が 4.6% (8/173 例)、背部痛及び不眠症が各 4.0% (7/173 例)、挫傷が 3.5% (6/173 例) であった。

Grade1 の有害事象は、52.0% (90/173 例) であった。そのうち発現率が 3%以上の有害事象の内訳は、適用部位紅斑が 12.1% (21/173 例)、適用部位そう痒感が 5.8% (10/173 例)、接触皮膚炎及び心電図 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 2.7.6.2.5-60 全期間での Grade 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 27.5 mg 群									
		n = 173									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
全体		191	21 (12.1%)	332	102 (59.0%)	32	30 (17.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態		61	21 (12.1%)	92	59 (34.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位紅斑	31	21 (12.1%)	35	30 (17.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位そう痒感	19	10 (5.8%)	43	36 (20.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	2	2 (1.2%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位小水疱	2	1 (0.6%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
	適用部位発疹	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
	浮腫	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	発熱	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位変色	1	0 (0.0%)	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%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	胸痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	倦怠感	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	口渇	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位乾燥	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位湿疹	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位蕁麻疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	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%)
臨床検査		24	17 (9.8%)	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心電図 QT 延長	7	7 (4.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心電図 T 波逆転	3	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	体重減少	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	血中カリウム減少	2	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	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%)	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%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-60 全期間での Grade 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) (続き)

		TK-023 27.5 mg 群									
		n = 173									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	血圧低下	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	血中トリグリセリド増加	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	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%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	体重増加	1	1 (0.6%)	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%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
心臓障害		22	15 (8.7%)	3	3 (1.7%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	上室性期外収縮	7	6 (3.5%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	洞性徐脈	3	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心室性期外収縮	3	3 (1.7%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心房細動	2	2 (1.2%)	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	洞性不整脈	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	不整脈	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
	期外収縮	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心筋虚血	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	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%)	0	0 (0.0%)
	頻脈	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
胃腸障害		16	12 (6.9%)	22	18 (10.4%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	下痢	5	4 (2.3%)	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	便秘	2	2 (1.2%)	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	悪心	2	2 (1.2%)	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	嘔吐	2	2 (1.2%)	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
	腹水	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	消化不良	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-60 全期間での Grade 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) (続き)

		TK-023 27.5 mg 群									
		n = 173									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	胃食道逆流性疾患	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	腹痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	慢性胃炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	齲齒	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	胃炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	歯周病	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	直腸脱	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	歯の脱落	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	軟便	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害		15	12 (6.9%)	48	38 (22.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	接触皮膚炎	9	7 (4.0%)	20	18 (10.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	そう痒症	3	2 (1.2%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮下出血	1	1 (0.6%)	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%)	0	0 (0.0%)
	蕁麻疹	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚炎	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	おむつ皮膚炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	全身性剥脱性皮膚炎	0	0 (0.0%)	2	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	薬疹	0	0 (0.0%)	2	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	湿疹	0	0 (0.0%)	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	紅斑	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	汗疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	類天疱瘡	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	痒疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚剥脱	0	0 (0.0%)	3	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-60 全期間での Grade 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) (続き)

		TK-023 27.5 mg 群									
		n = 173									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	皮脂欠乏症	0	0 (0.0%)	5	4 (2.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚出血	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症		11	6 (3.5%)	55	35 (20.2%)	5	5 (2.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	上咽頭炎	8	4 (2.3%)	22	18 (10.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	胃腸炎	1	1 (0.6%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	咽頭炎	1	1 (0.6%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	無症候性 COVID-19	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	菌血症	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	結膜炎	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	膀胱炎	0	0 (0.0%)	8	5 (2.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	爪の皮膚糸状菌症	0	0 (0.0%)	3	3 (1.7%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	毛包炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	帯状疱疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	膿疱疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	感染	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	インフルエンザ	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	外耳炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	爪囲炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	歯周炎	0	0 (0.0%)	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	肺炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	敗血症性ショック	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	須毛瘡	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	足部白癬	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	歯膿瘍	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	白癬感染	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	COVID-19	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症		9	6 (3.5%)	22	18 (10.4%)	7	7 (4.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	転倒	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-60 全期間での Grade 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) (続き)

		TK-023 27.5 mg 群									
		n = 173									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	挫傷	2	2 (1.2%)	6	6 (3.5%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	手骨折	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	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%)
	皮下血腫	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	熱中症	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	閉鎖性眼球損傷	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	動物咬傷	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	圧迫骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	靱帯捻挫	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	多発性外傷	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	肋骨骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	脊椎圧迫骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	4	4 (2.3%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
	腰椎骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	創傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	口唇損傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	骨盤骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚擦過傷	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚創傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
代謝および栄養障害		7	6 (3.5%)	15	9 (5.2%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	食欲減退	3	2 (1.2%)	3	3 (1.7%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	高カリウム血症	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	低カリウム血症	1	1 (0.6%)	3	2 (1.2%)	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%)	0	0 (0.0%)
	糖尿病	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	痛風	0	0 (0.0%)	6	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	脂質異常症	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-60 全期間での Grade 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）（続き）

		TK-023 27.5 mg 群									
		n = 173									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		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		5	5 (2.9%)	10	9 (5.2%)	4	4 (2.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	浮動性めまい	2	2 (1.2%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	頭蓋内動脈瘤	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	失神	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	頸動脈狭窄	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
	脳梗塞	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	頭痛	0	0 (0.0%)	4	4 (2.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	神経痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	肋間神経痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
血管障害		4	4 (2.3%)	9	8 (4.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	高血圧	3	3 (1.7%)	9	8 (4.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	内出血	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
肝胆道系障害		4	4 (2.3%)	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	肝機能異常	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	肝嚢胞	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
	胆管炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害		4	4 (2.3%)	20	17 (9.8%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	関節痛	1	1 (0.6%)	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	背部痛	1	1 (0.6%)	9	7 (4.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	筋肉痛	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	関節周囲炎	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	肋軟骨炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-60 全期間での Grade 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）（続き）

		TK-023 27.5 mg 群									
		n = 173									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	筋痙縮	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	変形性関節症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	骨粗鬆症	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	四肢痛	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	変形性脊椎症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
精神障害		3	3 (1.7%)	12	11 (6.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	怒り	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	不眠症	1	1 (0.6%)	7	7 (4.0%)	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%)	0	0 (0.0%)
	激越	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	うつ病	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	易刺激性	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	落ち着きのなさ	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
腎および尿路障害		3	3 (1.7%)	3	3 (1.7%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	尿路結石	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	腎嚢胞	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	腎機能障害	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	血尿	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	頻尿	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	腎後性腎不全	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	1 (0.6%)	8	8 (4.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	喘息	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	胸水	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	咳嗽	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	発声障害	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	過換気	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	0	0 (0.0%)	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-60 全期間での Grade 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）（続き）

		TK-023 27.5 mg 群									
		n = 173									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	鼻漏	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)	1	1 (0.6%)	3	3 (1.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	脂肪腫	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	食道癌	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	卵巣癌	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	脂漏性角化症	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	肝癌	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	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%)
	貧血	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%)	5	5 (2.9%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	白内障	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	ドライアイ	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	緑内障	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	耳および迷路障害	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	耳鳴	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	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%)
	生殖系および乳房障害	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	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 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	外陰部湿疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

MedDRA/J Ver.23.1

同一症例で複数件発現している場合には、最も重い症例のみ例数でカウントした

[5.3.5.1.1 表 12.2-17 を引用]

5) 有害事象の発現時期

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 2.7.6.2.5-61 及び表 2.7.6.2.5-62 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。

表 2.7.6.2.5-61 二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

		TK-023 27.5 mg 群											
		二重盲検期											
器官別大分類名	基本語名	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	
		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%)

表 2.7.6.2.5-61 二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

		TK-023 27.5 mg 群											
		二重盲検期											
器官別大分類名	基本語名	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	
		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%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
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 2.7.6.2.5-61 二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

		TK-023 27.5 mg 群											
		二重盲検期											
器官別大分類名	基本語名	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	
		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 2.7.6.2.5-61 二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

		TK-023 27.5 mg 群											
		二重盲検期											
器官別大分類名	基本語名	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	
		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	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	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	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%)
	筋痙攣	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 2.7.6.2.5-61 二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

		TK-023 27.5 mg 群											
		二重盲検期											
器官別大分類名	基本語名	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	
		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 2.7.6.2.5-61 二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名 基本語名		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	
		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

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 2.7.6.2.5-62 二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（二重盲検期安全性解析対象集団）

		ドネペジル塩酸塩群											
		二重盲検期											
器官別大分類名	基本語名	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	
		n = 166		n = 166		n = 166		n = 161		n = 152		n = 166	
		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%)
	皮膚囊腫	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	1	1 (0.7%)	2	2 (1.2%)
	湿疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	2	2 (1.2%)
感染症および寄生虫症		3	3 (1.8%)	0	0 (0.0%)	3	3 (1.8%)	13	12 (7.5%)	9	8 (5.3%)	25	22 (13.3%)
	インフルエンザ	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	2	2 (1.2%)
	上咽頭炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	3	3 (1.9%)	2	2 (1.3%)	6	6 (3.6%)
	爪囲炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)
	気管支炎	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	1	1 (0.6%)
	結膜炎	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	1	1 (0.6%)
	胃腸炎	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	歯肉炎	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)	0	0 (0.0%)	2	2 (1.2%)
	単純ヘルペス	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
	麦粒腫	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	1	1 (0.6%)
	鼻炎	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	3	3 (1.9%)	2	1 (0.7%)	5	3 (1.8%)
	足部白癬	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	1	1 (0.6%)

表 2.7.6.2.5-62 二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

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

表 2.7.6.2.5-62 二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

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

表 2.7.6.2.5-62 二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

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

表 2.7.6.2.5-62 二重盲検期での発現時期別の有害事象の発現状況（ドネペジル塩酸塩群）（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

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

MedDRA/J Ver.23.1

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

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 2.7.6.2.5-63 及び表 2.7.6.2.5-64 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 2.7.6.2.5-63 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)

器官別大分類名 基本語名	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	
	n = 156		n = 147		n = 142		n = 156	
	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%)
带状疱疹	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%)

表 2.7.6.2.5-63 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) (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		37 週～48 週まで ^b		49 週～ ^c		全体	
	n = 156		n = 147		n = 142		n = 156	
	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 2.7.6.2.5-63 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) (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		37 週～48 週まで ^b		49 週～ ^c		全体	
	n = 156		n = 147		n = 142		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%)
頸動脈狭窄	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 2.7.6.2.5-63 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) (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		37 週～48 週まで ^b		49 週～ ^c		全体	
	n = 156		n = 147		n = 142		n = 156	
	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 2.7.6.2.5-64 非盲検期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)

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		13 週～24 週まで ^c		25 週～ ^d		全体	
	n = 145		n = 140		n = 138		n = 145	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
全体	149	88 (60.7%)	81	51 (36.4%)	21	17 (12.3%)	251	107 (73.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	53	43 (29.7%)	11	10 (7.1%)	2	2 (1.4%)	66	48 (33.1%)
適用部位そう痒感	31	31 (21.4%)	4	4 (2.9%)	0	0 (0.0%)	35	34 (23.4%)
適用部位紅斑	19	19 (13.1%)	3	3 (2.1%)	1	1 (0.7%)	23	23 (15.9%)
適用部位変色	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	2	2 (1.4%)
末梢性浮腫	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
適用部位小水疱	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
適用部位丘疹	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
適用部位蕁麻疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
適用部位皮膚剥脱	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
適用部位びらん	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症	15	11 (7.6%)	19	15 (10.7%)	2	2 (1.4%)	36	26 (17.9%)
上咽頭炎	7	4 (2.8%)	3	3 (2.1%)	1	1 (0.7%)	11	8 (5.5%)
単純ヘルペス	2	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	3	1 (0.7%)
鼻炎	0	0 (0.0%)	3	3 (2.1%)	0	0 (0.0%)	3	3 (2.1%)
気管支炎	0	0 (0.0%)	2	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	2	1 (0.7%)
蜂巣炎	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)
带状疱疹	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%)
膿瘍疹	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 2.7.6.2.5-64 非盲検期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) (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 ^b		13 週～24 週まで ^c		25 週～ ^d		全体	
	n = 145		n = 140		n = 138		n = 145	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	14	13 (9.0%)	9	6 (4.3%)	5	4 (2.9%)	28	21 (14.5%)
挫傷	5	5 (3.4%)	3	3 (2.1%)	1	1 (0.7%)	9	8 (5.5%)
皮膚擦過傷	2	2 (1.4%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	3	3 (2.1%)
熱中症	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)	1	1 (0.7%)	3	3 (2.1%)
動物咬傷	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)	2	1 (0.7%)
靱帯捻挫	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)
節足動物刺傷	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
凍瘡	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
転倒	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
足骨折	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
股関節部骨折	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)
損傷	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
関節脱臼	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
脊椎圧迫骨折	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)
創傷	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
筋骨格系および結合組織障害	11	9 (6.2%)	7	6 (4.3%)	0	0 (0.0%)	18	15 (10.3%)
関節痛	0	0 (0.0%)	3	3 (2.1%)	0	0 (0.0%)	3	3 (2.1%)
背部痛	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)
骨粗鬆症	2	2 (1.4%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)
関節周囲炎	1	1 (0.7%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	2	2 (1.4%)
骨痛	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
頸部脊柱管狭窄症	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%)
筋痙攣	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
頸部痛	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%)
齧歯	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 2.7.6.2.5-64 非盲検期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) (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 ^b		13 週～24 週まで ^c		25 週～ ^d		全体	
	n = 145		n = 140		n = 138		n = 145	
	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 2.7.6.2.5-64 非盲検期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) (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 ^b		13 週～24 週まで ^c		25 週～ ^d		全体	
	n = 145		n = 140		n = 138		n = 145	
	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 2.7.6.2.5-65 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 2.7.6.2.5-65 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）

器官別大分類名 基本語名	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	
	n = 173		n = 165		n = 156		n = 147		n = 142		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 (%)
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 2.7.6.2.5-65 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）（続き）

器官別大分類名	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	
	n = 173		n = 165		n = 156		n = 147		n = 142		n = 173	
基本語名	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
菌血症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
憩室炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
毛包炎	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.6%)
带状疱疹	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 2.7.6.2.5-65 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）（続き）

器官別大分類名		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	
		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%)
引っかかり傷		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 2.7.6.2.5-65 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) (続き)

器官別大分類名	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	
	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%)
靱帯捻挫	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 2.7.6.2.5-65 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）（続き）

		TK-023 27.5 mg 群											
器官別大分類名	基本語名	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	
		n = 173		n = 165		n = 156		n = 147		n = 142		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 (%)
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%)
	筋痙攣	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 2.7.6.2.5-65 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）（続き）

器官別大分類名		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	
		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%)
頸動脈狭窄		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 2.7.6.2.5-65 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）（続き）

器官別大分類名	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	
	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 (%)
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 2.7.6.2.5-65 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）（続き）

器官別大分類名	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	
	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 (%)
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]

6) 胃腸障害関連の有害事象

a) 二重盲検期

二重盲検期での胃腸障害に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-66 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。主な内訳は、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) であった。

表 2.7.6.2.5-66 二重盲検期での胃腸障害に関連する有害事象の発現状況
(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		ドネペジル塩酸塩群 ^a	
		n = 173		n = 166	
		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%)
	膵径ヘルニア	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]

TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群の発現時期別の胃腸障害に関連する有害事象の発現状況を、それぞれ表 2.7.6.2.5-67 及び表 2.7.6.2.5-68 に示した。

発現時期別の胃腸障害に関連する有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群では 0～12 週で 6.9% (12/173 例)、13～24 週で 3.0% (5/165 例)、ドネペジル塩酸塩群では 0～12 週で 6.0% (10/166 例)、13～24 週で 2.6% (4/152 例) であった。

表 2.7.6.2.5-67 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）

器官別大分類名		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	
		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 (%)
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 2.7.6.2.5-68 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）

器官別大分類名		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	
		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 (%)
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%)
	単径ヘルニア	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	—	—	1	1 (0.6%)
	急性膀胱炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	—	—	1	1 (0.6%)
	口内炎	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	—	—	1	1 (0.6%)
	腹部ヘルニア	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	—	—	1	1 (0.6%)
	肛門失禁	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	—	—	1	1 (0.6%)
	嘔吐	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	—	—	1	1 (0.6%)
	胃障害	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	—	—	1	1 (0.6%)
	肛門紅斑	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	—	—	1	1 (0.6%)

MedDRA/J Ver.23.1

a：ドネペジル塩酸塩 3 mg 投与時の有害事象も含む。

b：二重盲検期内の発現であれば、24 週より後に発現した有害事象も含めた。

[5.3.5.1.1 表 12.2-25 を改変]

b) 非盲検期

非盲検期での胃腸障害に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-69 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 群で便秘、悪心及び嘔吐が各 1.9% (3/156 例)、下痢及び歯周病が各 1.3% (2/156 例)、切り替え群で下痢が 2.1% (3/145 例)、齲歯及び上腹部痛が各 1.4% (2/145 例) であった。

表 2.7.6.2.5-69 非盲検期での胃腸障害に関連する有害事象の発現状況
(非盲検期安全性解析対象集団)

器官別大分類名	基本語名	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 (%)
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]

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胃腸障害に関連する有害事象の発現状況を、それぞれ表 2.7.6.2.5-70 及び表 2.7.6.2.5-71 に示した。

発現時期別の胃腸障害に関連する有害事象の発現率は TK-023 27.5 mg 群では 25～36 週で 7.1% (11/156 例)、37～48 週で 3.4% (5/147 例)、49 週以降で 0.7% (1/142 例)、切り替え群では切り替え後 0～12 週で 4.1% (6/145 例)、13～24 週で 5.0% (7/140 例)、25 週以降で 1.4% (2/138 例) であった。

表 2.7.6.2.5-70 非盲検期の胃腸障害に関連する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)

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

MedDRA/J Ver.23.1

a : 投与開始日 + 169 日 ≤ 発現日 ≤ 投与開始日 + 252 日

b : 投与開始日 + 253 日 ≤ 発現日 ≤ 投与開始日 + 336 日

c : 投与開始日 + 337 日 ≤ 発現日

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

表 2.7.6.2.5-71 非盲検期の胃腸障害に関連する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)

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

MedDRA/J Ver.23.1

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

b : 非盲検期投与開始日 ≤ 発現日 ≤ 本剤の投与開始日 + 84 日

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

d : 非盲検期投与開始日 + 169 日 ≤ 発現日

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

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胃腸障害に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-72 に示した。

胃腸障害に関連する有害事象の発現率は、17.9% (31/173 例) であった。主な内訳は、下痢が 4.0% (7/173 例)、便秘、悪心及び嘔吐が各 2.9% (5/173 例)、齲歯及び歯周病が各 1.2% (2/173 例) であった。

表 2.7.6.2.5-72 全期間での胃腸障害に関連する有害事象の発現状況 (TK-023 27.5 mg 群)
(二重盲検期安全性解析対象集団)

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	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]

全期間での発現時期別の胃腸障害に関連する有害事象の発現状況 (TK-023 27.5 mg 群) をに表 2.7.6.2.5-73 に示した。

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

表 2.7.6.2.5-73 全期間での胃腸障害に関連する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）

器官別大分類名 基本語名	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	
	n = 173		n = 165		n = 156		n = 147		n = 142		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 (%)
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]

7) 心臓障害関連の有害事象

a) 二重盲検期

二重盲検期での心臓障害に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-74 に示した。

心臓障害に関連する有害事象は、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。

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) であった。

表 2.7.6.2.5-74 二重盲検期での心臓障害に関連する有害事象の発現状況
(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 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166	
		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 を改変]

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 2.7.6.2.5-75 及び表 2.7.6.2.5-76 に示した。

表 2.7.6.2.5-75 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		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	
		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。

[5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.3.00 T26_01 を改変]

表 2.7.6.2.5-76 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）

器官別大分類名		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	
		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]

b) 非盲検期

非盲検期での心臓障害に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-77 に示した。

心臓障害に関連する有害事象は、TK-023 27.5 mg 群で上室性期外収縮が 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）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) であった。

表 2.7.6.2.5-77 非盲検期での心臓障害に関連する有害事象の発現状況
(非盲検期安全性解析対象集団)

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	
		n = 156		n = 145	
		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 2.7.6.2.5-78 及び表 2.7.6.2.5-79 に示した。

表 2.7.6.2.5-78 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)

器官別大分類名		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	
		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 (%)
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

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

表 2.7.6.2.5-79 非盲検期の心臓障害に関連する切り替え後の発現時期別の有害事象
(切り替え群) (非盲検期安全性解析対象集団)

器官別大分類名		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	
		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 (%)
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。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心臓障害に関連する有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-80 に示した。

心臓障害に関連する有害事象は、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、結節性調律及び頻脈が各 0.6% (1/173 例) であった。

表 2.7.6.2.5-80 全期間での心臓障害に関連する有害事象の発現状況 (TK-023 27.5 mg 群)
(二重盲検期安全性解析対象集団)

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 2.7.6.2.5-81 に示した。

表 2.7.6.2.5-81 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）

		TK-023 27.5 mg 群											
器官別大分類名	基本語名	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	
		n = 173		n = 165		n = 156		n = 147		n = 142		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

[5.3.5.1.1 統計解析結果 Ver.8.00 T26_01_02 を改変]

8) 貼付箇所の有害事象

a) 二重盲検期

二重盲検期での貼付箇所の有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-82 に示した。

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。

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。

表 2.7.6.2.5-82 二重盲検期での貼付箇所の有害事象の発現状況
(二重盲検期安全性解析対象集団)

器官別大分類名 基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166	
	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]

TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群の発現時期別の貼付箇所に関連する有害事象の発現状況を、それぞれ表 2.7.6.2.5-83 及び表 2.7.6.2.5-84 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。

表 2.7.6.2.5-83 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）

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		13 週～24 週まで n = 165		全体 n = 173	
	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 2.7.6.2.5-84 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）

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 n = 166	
	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]

b) 非盲検期

非盲検期での貼付箇所の有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-85 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 7.7% (12/156 例)、接触皮膚炎 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 23.4% (34/145 例)、適用部位紅斑が 15.9% (23/145 例)、接触皮膚炎 9.0% (13/145 例)、適用部位変色 1.4% (2/145 例) であった。

表 2.7.6.2.5-85 非盲検期での貼付箇所の有害事象の発現状況
(非盲検期安全性解析対象集団)

器官別大分類名 基本語名	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 (%)
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%)
蕁疹	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]

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貼付箇所の有害事象の発現状況をそれぞれ表 2.7.6.2.5-86 及び表 2.7.6.2.5-87 に示した。

非盲検期での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。

表 2.7.6.2.5-86 非盲検期の貼付箇所が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)

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

MedDRA/J Ver.23.1

a : 投与開始日 + 169 日 ≤ 発現日 ≤ 本剤の投与開始日 + 252 日

b : 投与開始日 + 253 日 ≤ 発現日 ≤ 本剤の投与開始日 + 336 日

c : 投与開始日 + 337 日 ≤ 発現日

[5.3.5.1.1 表 12.2-38 を引用]

表 2.7.6.2.5-87 非盲検期の貼付箇所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)

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		13 週～24 週まで ^c		25 週～ ^d		全体	
	n = 145		n = 140		n = 138		n = 145	
	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%)

表 2.7.6.2.5-87 非盲検期の貼付箇所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) (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 ^b		13 週～24 週まで ^c		25 週～ ^d		全体	
	n = 145		n = 140		n = 138		n = 145	
	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 (8.3%)	3	3 (2.1%)	0	0 (0.0%)	15	15 (10.3%)
接触皮膚炎	11	11 (7.6%)	2	2 (1.4%)	0	0 (0.0%)	13	13 (9.0%)
汗疹	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)
乾皮症	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (0.7%)

MedDRA/J Ver.23.1

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

b : 非盲検期投与開始日 ≤ 発現日 ≤ 本剤の投与開始日 +84 日

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

d : 非盲検期投与開始日 + 169 日 ≤ 発現日

[5.3.5.1.1 表 12.2-39 を引用]

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貼付箇所の有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-88 に示した。

貼付箇所の有害事象の発現状況は、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かり傷が各 1.2% (2/173 例) であった。

表 2.7.6.2.5-88 全期間での貼付箇所の有害事象の発現状況 (TK-023 27.5 mg 群)
(二重盲検期安全性解析対象集団)

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%)

表 2.7.6.2.5-88 全期間での貼付箇所の有害事象の発現状況（TK-023 27.5 mg 群）
（二重盲検期安全性解析対象集団）（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 (%)
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]

全期間での発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-89 に示した。

全期間での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。

表 2.7.6.2.5-89 全期間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）

器官別大分類名	基本語名	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	
		n = 173		n = 165		n = 156		n = 147		n = 142		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 (%)
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]

9) 有害事象の部分集団解析

a) 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。

(1) 性別

二重盲検期での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。

TK-023 27.5 mg 群では性別による有害事象の発現率に差はなかったが、ドネペジル塩酸塩群では男性で発現率がやや高かった。

非盲検期での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。

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性別による有害事象の発現率は、男性 91.4% (53/58 例)、女性 87.0% (100/115 例)であった。

(2) 年齢

二重盲検期での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 80.0% (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。

両群とも、年齢による有害事象の発現率に差はないと考えられた。

非盲検期での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。

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% (3/3 例)、「65 歳以上 75 歳未満」が 88.0% (22/25 例)、「75 歳以上」が 88.3% (128/145 例)であった。

(3) 体重

二重盲検期での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。

非盲検期での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。

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体重別による有害事象の発現率は、「40 kg 未満」が 91.7% (11/12 例)、「40 kg 以上 50 kg 未満」が 84.7% (61/72 例)、「50 kg 以上 60 kg 未満」が 89.8% (53/59 例)、「60 kg 以上」が 93.3% (28/30 例)であった。

(4) 既往歴

二重盲検期での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。

両群とも、既往歴の有無別による有害事象の発現率に差はなかった。

非盲検期での既往歴の有無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。

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既往歴の有無による有害事象の発現率は、「既往歴なし」が 89.3% (109/122 例)、「既往歴あり」が 86.3% (44/51 例)であった。

(5) 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 1.25 倍又は 50 U 以上、ALT：基準値上限の 1.25 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。

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。

TK-023 27.5 mg 群では肝機能障害の有無別による有害事象の発現率に差はなかったが、ドネペジル塩酸塩群では「肝機能障害あり」の発現率がやや高かった。

非盲検期における肝機能障害の有無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。

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肝機能障害の有無による有害事象の発現率は、「肝機能障害なし」が 89.2% (148/166 例)、「肝機能障害あり」が 71.4% (5/7 例) であった。

(6) 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を上回っていた症例を腎機能障害「あり」、それ以外は「なし」とした。

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。

両群とも、腎機能障害の有無別による有害事象の発現率に差はなかった。

非盲検期における腎機能障害の有無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。

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腎機能障害の有無による有害事象の発現率は、「腎機能障害なし」が 86.3% (101/117 例)、「腎機能障害あり」が 92.9% (52/56 例) であった。

b) 外因性要因

外因性要因について、ChEI 前治療の有無（未治療、既治療）別の有害事象の発現率を評価した。

(1) 前治療薬

1) 二重盲検期

二重盲検期での ChEI 前治療の有無（未治療、既治療）で層別した有害事象の発現状況を、表 2.7.6.2.5-90 に示した。ChEI 前治療薬は、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。

二重盲検期での未治療例と既治療例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。

表 2.7.6.2.5-90 二重盲検期での未治療例と既治療例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）

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 (%)
全体	136	53 (44.1%)	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 2.7.6.2.5-90 二重盲検期での未治療例と既治療例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）（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 (%)
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%)
急性脾炎	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 2.7.6.2.5-90 二重盲検期での未治療例と既治療例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）（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%)
靱帯捻挫	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 2.7.6.2.5-90 二重盲検期での未治療例と既治療例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）（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 2.7.6.2.5-90 二重盲検期での未治療例と既治療例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）（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 2.7.6.2.5-90 二重盲検期での未治療例と既治療例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）（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 (%)
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 2.7.6.2.5-90 二重盲検期での未治療例と既治療例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）（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 (%)
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 2.7.6.2.5-90 二重盲検期での未治療例と既治療例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）（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]

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 2.7.6.2.5-91、表 2.7.6.2.5-92 及び表 2.7.6.2.5-93 に示した。

ChEI 前治療薬（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 前治療薬（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 前治療薬（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。

未治療、既治療の患者に発現した有害事象で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.2.5-91 二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象の発現状況（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				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	
		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%)
	歯周炎	1	1 (1.0%)	1	1 (1.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-91 二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（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			
		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	
		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%)	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%)
	皮膚囊腫	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 2.7.6.2.5-91 二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（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			
		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	
		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%)
	単径ヘルニア	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%)
	期外収縮	1	1 (1.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-91 二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（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			
		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	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	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%)
	靱帯捻挫	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%)

表 2.7.6.2.5-91 二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（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			
		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	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
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%)
	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%)

表 2.7.6.2.5-91 二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象の発現状況（二重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			
		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 (%)
	筋肉痛	0	0 (0.0%)	1	1 (1.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	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 2.7.6.2.5-91 二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（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			
		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	
		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%)
		0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-91 二重盲検期における ChEI 前治療別（ドネペジル塩酸塩）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（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			
		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	
		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 を改変]

表 2.7.6.2.5-92 二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象の発現状況（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				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	
		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%)
	皮脂欠乏症	1	1 (0.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.5-92 二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（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			
		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	
	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 2.7.6.2.5-92 二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（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			
		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	
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%)
	鼠径ヘルニア	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%)
	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%)

表 2.7.6.2.5-92 二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（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			
		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	
	靱帯捻挫	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%)
	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%)

表 2.7.6.2.5-92 二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（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			
		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	
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%)
	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%)

表 2.7.6.2.5-92 二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（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			
		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	
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%)
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%)

表 2.7.6.2.5-92 二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（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			
		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	
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%)
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%)

表 2.7.6.2.5-92 二重盲検期における ChEI 前治療別（リバスチグミン）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）（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			
		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	
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 を改変]

表 2.7.6.2.5-93 二重盲検期における ChEI 前治療別（ガラントミン臭化水素酸塩）の有害事象の発現状況（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				ドネペジル塩酸塩群 ^a			
		ガラントミン 臭化水素酸塩なし		ガラントミン 臭化水素酸塩あり		ガラントミン 臭化水素酸塩なし		ガラントミン 臭化水素酸塩あり	
		n = 152		n = 21		n = 148		n = 18	
		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%)
	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%)

表 2.7.6.2.5-93 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）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）
（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			
		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	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	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%)
	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 2.7.6.2.5-93 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）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）
（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			
		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	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
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%)
	兎径ヘルニア	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (5.6%)
	急性膀胱炎	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%)
	引っかかり傷	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%)

表 2.7.6.2.5-93 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）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）
（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			
		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	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	動物咬傷	1	1 (0.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	顔面骨折	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%)
	靱帯捻挫	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%)
	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%)

表 2.7.6.2.5-93 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）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）
（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			
		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	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	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%)
	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%)

表 2.7.6.2.5-93 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）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）
（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			
		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	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	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%)
	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%)

表 2.7.6.2.5-93 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）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）
（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			
		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	
		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%)	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%)
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%)

表 2.7.6.2.5-93 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）の有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）
（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			
		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	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	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 を改変]

2) 非盲検期

未治療例と既治療例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。

前治療薬（ドネペジル塩酸塩）の有無による有害事象は、TK-023 27.5 mg 群では「ドネペジル塩酸塩なし」が 63.2% (55/87 例)、「ドネペジル塩酸塩あり」が 66.7% (46/69 例)、切り替え群では「ドネペジル塩酸塩なし」が 79.3% (69/87 例)、「ドネペジル塩酸塩あり」が 65.5% (38/58 例) であった。

前治療薬（リバスチグミン）の有無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 63.9% (92/144 例)、「リバスチグミンあり」が 75.0% (9/12 例)、切り替え群では「リバスチグミンなし」が 73.4% (91/124 例)、「リバスチグミンあり」が 76.2% (16/21 例) であった。

前治療薬（ガランタミン臭化水素酸塩）の有無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 65.0% (89/137 例)、「ガランタミン臭化水素酸塩あり」が 63.2% (12/19 例)、切り替え群では「ガランタミン臭化水素酸塩なし」が 72.1% (93/129 例)、「ガランタミン臭化水素酸塩あり」が 87.5% (14/16 例) であった。

3) 全期間

TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間での未治療例と既治療例別による有害事象の発現率は、「前治療薬なし」が 90.5% (57/63 例)、「前治療薬あり」が 87.3% (96/110 例) であった。前治療薬（ドネペジル塩酸塩）の有無による有害事象の発現率は「ドネペジル塩酸塩なし」が 87.8% (86/98 例)、「ドネペジル塩酸塩あり」が 89.3% (67/75 例) であった。

前治療薬（リバスチグミン）の有無による有害事象の発現率は、「リバスチグミンなし」が 88.1% (140/159 例)、「リバスチグミンあり」が 92.9% (13/14 例) であった。

前治療薬（ガランタミン臭化水素酸塩）の有無による有害事象の発現率は、「ガランタミン臭化水素酸塩なし」が 90.1% (137/152 例)、「ガランタミン臭化水素酸塩あり」が 76.2% (16/21 例) であった。

10) ドネペジル塩酸塩の服用経験がない被験者での漸増期における有害事象

ドネペジル塩酸塩の服用経験がない被験者でのドネペジル塩酸塩 3 mg 錠から 5 mg 錠の漸増期における有害事象を表 2.7.6.2.5-94 に示した。

有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では二重盲検期 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 錠から 5 mg 錠）では二重盲検期 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 錠から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、両群間で差は認められなかった。

漸増時期の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群と同程度であったことから、TK-023 27.5 mg の投与初期の消化器症状に対する忍容性は良好であった。

表 2.7.6.2.5-94 ドネペジル塩酸塩前治療が無の被験者での漸増期における有害事象（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	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 から 5 mg)	
	n = 98		n = 99		n = 98		n = 99		n = 98		n = 99	
	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 2.7.6.2.5-94 ドネペジル塩酸塩前治療が無の被験者での漸増期における有害事象（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名	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 から 5 mg)	
	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 2.7.6.2.5-94 ドネペジル塩酸塩前治療が無の被験者での漸増期における有害事象（二重盲検期安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名 基本語名	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 から 5 mg)	
	n = 98		n = 99		n = 98		n = 99		n = 98		n = 99	
	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]

11) ドネペジル塩酸塩からの切り替え

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。非盲検期の副作用の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 20.5% (32/156 例)、切り替え群 46.9% (68/145 例) であり、切り替え群の方が高かった。切り替え群の比較的良好に見られた副作用は適用部位そう痒感、適用部位紅斑及び接触皮膚炎であり、TK-023 27.5 mg に切り替えたことによる貼付部位の有害事象が多く発現したものと考えられた。

ドネペジル塩酸塩 5 mg の TK-023 27.5 mg への切り替え後 (4 週間) の有害事象及び副作用の比較を表 2.7.6.2.5-95 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。そのうち、副作用の発現率は、35.2% (51/145 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。

表 2.7.6.2.5-95 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)

器官別大分類名 基本語名	非盲検期			
	切り替え後 4 週 ^a			
	n = 145			
	有害事象		副作用	
	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%)

表 2.7.6.2.5-95 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）（続き）

器官別大分類名	基本語名	非盲検期			
		切り替え後 4 週 ^a			
		n = 145			
		有害事象		副作用	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
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%)
	頸部脊柱管狭窄症	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%)
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]

(3) 死亡、その他重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1) 死亡

a) 二重盲検期

二重盲検期での死亡に至った有害事象の発現状況及び転帰死亡の症例の全ての有害事象一覧を表 2.7.6.2.5-96 及び表 2.7.6.2.5-97 に示した。

死亡に至った有害事象は、ドネペジル塩酸塩群 1 例に認められた。死因（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。

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 2.7.6.2.5-96 死亡に至った有害事象の発現状況（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 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166	
		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]

表 2.7.6.2.5-97 転帰死亡の症例の全ての有害事象一覧（二重盲検期安全性解析対象集団）

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]

b) 非盲検期

非盲検期での死亡に至った有害事象の発現状況及び転帰死亡の症例の全ての有害事象一覧を表 2.7.6.2.5-98 及び表 2.7.6.2.5-99 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。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。治験薬との関連性を強く疑うものではないが、治

験参加前の院内採血検査及び Visit 2 に実施した胸部 X 線検査で有害事象に起因する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た。また、治験薬による発がん性は報告されていないが、時間的相関がないとは言い切れないことから、因果関係は関連ありと判断された。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。くも膜下出血は、二重盲検期治験薬の投与 250 日目（切り替え後 87 日）に発現し、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

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

表 2.7.6.2.5-98 非盲検期での死亡に至った有害事象の発現状況
(非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 n = 156		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 145	
		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]

表 2.7.6.2.5-99 非盲検期の転帰死亡の症例の全ての有害事象一覧

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/ 治験薬投与に關する 措置	転帰日 (持続期間)	転帰/ 因果関係
切り替え群	■	打撲/ 傷害、中毒および処置 合併症/ 挫傷	20■■■■ (154 日) (126 日)	Grade2/ 非重篤	あり/ 変更せず	20■■■■ (12 日)	回復/ 無
		胃食道逆流症/ 胃腸障害/ 胃食道逆流性疾患	20■■■■ (159 日) (131 日)	Grade2/ 非重篤	あり/ 変更せず	20■■■■ (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■■■■ (361 日) (333 日)	Grade5/ 重篤	なし/ 該当せず	20■■■■ (112 日)	死亡/ 有

表 2.7.6.2.5-99 非盲検期の転帰死亡の症例の全ての有害事象一覧（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/ 治験薬投与に關する措置	転帰日 (持続期間)	転帰/ 因果関係
		右手関節蜂窩織炎/ 感染症および寄生虫症/ 蜂巣炎	20■■■■ (247 日) (219 日)	Grade2/ 非重篤	あり/ 変更せず	20■■■■ (31 日)	回復/ 無
		高血圧の悪化/ 血管障害/ 高血圧	20■■■■ (263 日) (235 日)	Grade3/ 重篤	なし/ 変更せず	20■■■■ (19 日)	回復/ 無
		大動脈解離/ 血管障害/ 大動脈解離	20■■■■ ^b (410 日) (382 日)	Grade5/ 重篤	なし/ 該当せず	20■■■■ (1 日)	死亡/ 無
		打撲/ 傷害、中毒および処置 合併症/ 挫傷	20■■■■ (228 日) (201 日)	Grade1/ 非重篤	なし/ 変更せず	20■■■■ (7 日)	回復/ 無
		くも膜下出血/ 神経系障害/ くも膜下出血	20■■■■ (277 日) (250 日)	Grade5/ 重篤	なし/ 中止	20■■■■ (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]

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死亡に至った有害事象は認められなかった。

2) その他の重篤な有害事象

a) 二重盲検期

二重盲検期での重篤な有害事象の発現状況及び被験者ごとの重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2.5-100 及び表 2.7.6.2.5-101 に示した。個々の重篤な有害事象の詳細は付表に添付した。

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、鼠径ヘルニア、急性膵炎、胆管炎、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、大動脈瘤、変形性関節症及びネフローゼ症候群が各 0.6% (1/166 例) であった。そのうち、TK-023 27.5 mg 群の食欲減退及びドネペジル塩酸塩群のネフローゼ症候群は、治験薬との因果関係が関連ありと判断された。

表 2.7.6.2.5-100 重篤な有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析象集団）

器官別大分類名	基本語名	TK-023 27.5 mg 群 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166	
		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%)
	単径ヘルニア	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 2.7.6.2.5-101 重篤な有害事象の一覧（二重盲検期安全性解析対象集団）

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	■	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■■■ (185 日) (157 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (52 日)	軽快/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	アテローム血栓性脳梗塞/ 神経系障害/ 血栓性脳梗塞	20■■■ (85 日) (57 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 中止	20■■■ (13 日)	軽快/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	脱落胆石/ 肝胆道系障害/ 脱落胆石	20■■■ (55 日) (26 日)	Grade3/ 重篤	なし/ 変更せず	20■■■ (59 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	S 状結腸憩室炎/ 感染症および寄生虫症/ 憩室炎	20■■■ (173 日) (145 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (7 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	食欲不振/ 代謝および栄養障害/ 食欲減退	20■■■ (66 日) (37 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 中止	20■■■ (47 日)	軽快/ 有
TK-023 27.5 mg 群	■	アテローム血栓性脳梗塞/ 神経系障害/ 血栓性脳梗塞	20■■■ (182 日) (154 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (43 日)	軽快/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	白内障の悪化/ 眼障害/ 白内障	20■■■ (96 日) (68 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (50 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	菌血症/ 感染症および寄生虫症/ 菌血症	20■■■ (38 日) (10 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (13 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	脳梗塞/ 神経系障害/ 脳梗塞	20■■■ (151 日) (131 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 中止	20■■■ (87 日)	軽快/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	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■■■ (122 日) (98 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (285 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	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■■■ (157 日) (137 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 中止	20■■■ (64 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	急性肺炎/ 感染症および寄生虫症/ 肺炎	20■■■ (60 日) (33 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (21 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	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■■■ (153 日) (132 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (152 日)	回復/ 無

表 2.7.6.2.5-101 重篤な有害事象の一覧（二重盲検期安全性解析対象集団）（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	■	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■■■ (134 日) (113 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (66 日)	軽快/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	右眼白内障/ 眼障害/ 白内障	20■■■ (42 日) (9 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (49 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	大腸ポリープ/ 胃腸障害/ 大腸ポリープ	20■■■ (169 日) (149 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (9 日)	回復/ 無
ドネペジル 塩酸塩群	■	急性膵炎/ 胃腸障害/ 急性膵炎	20■■■ (92 日) (72 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 一時休薬	20■■■ (22 日)	回復/ 無
ドネペジル 塩酸塩群	■	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■■■ (86 日) (59 日)	Grade3/ 重篤	なし/ 該当せず	20■■■ (25 日)	軽快/ 無
ドネペジル 塩酸塩群	■	急性心筋梗塞/ 心臓障害/ 急性心筋梗塞	20■■■ (44 日) (17 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 一時休薬	20■■■ (9 日)	回復/ 無
ドネペジル 塩酸塩群	■	胆管炎/ 肝胆道系障害/ 胆管炎	20■■■ (157 日) (135 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (7 日)	回復/ 無
ドネペジル 塩酸塩群	■	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■■■ (85 日) (57 日)	Grade3/ 重篤	なし/ 変更せず	20■■■ (139 日)	回復/ 無
ドネペジル 塩酸塩群	■	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■■■ (89 日) (61 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (49 日)	軽快/ 有
ドネペジル 塩酸塩群	■	鼠径ヘルニアの悪化/ 胃腸障害/ 鼠径ヘルニア	20■■■ (40 日) (12 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (45 日)	回復/ 無
ドネペジル 塩酸塩群	■	うっ血性心不全/ 心臓障害/ うっ血性心不全	20■■■ (183 日) (162 日)	Grade5/ 重篤	なし/ 中止	20■■■ (1 日)	死亡/ 無
ドネペジル 塩酸塩群	■	右突発性難聴/ 耳および迷路障害/ 突発性難聴	20■■■ (10 日) (-)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (376 日)	回復/ 無
ドネペジル 塩酸塩群	■	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■■■ (35 日) (15 日)	Grade4/ 重篤	あり/ 中止	20■■■ (61 日)	軽快/ 無
		硬膜動静脈瘻/ 神経系障害/ 硬膜動静脈瘻	20■■■ (35 日) (15 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 該当せず	20■■■ (58 日)	回復/ 無

表 2.7.6.2.5-101 重篤な有害事象の一覧（二重盲検期安全性解析対象集団）（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	■	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■■■ (63 日) (35 日)	Grade4/ 重篤	なし/ 中止	20■■■ (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■■■ (64 日) (36 日)	Grade4/ 重篤	あり/ 中止	20■■■ (29 日)	未回復/ 無
		両側性脳出血/ 神経系障害/ 脳出血	20■■■ (64 日) (36 日)	Grade4/ 重篤	なし/ 中止	20■■■ (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■■■ (63 日) (35 日)	Grade4/ 重篤	なし/ 中止	20■■■ (30 日)	未回復/ 無
ドネペジル 塩酸塩群	■	腹部大動脈瘤の悪化/ 血管障害/ 大動脈瘤	20■■■ (126 日) (98 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (87 日)	回復/ 無
ドネペジル 塩酸塩群	■	右骨盤骨折/ 傷害、中毒および処置合 併症/ 骨盤骨折	20■■■ (101 日) (74 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (61 日)	回復/ 無
ドネペジル 塩酸塩群	■	急性脳梗塞/ 神経系障害/ 脳梗塞	20■■■ (84 日) (58 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (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]

b) 非盲検期

非盲検期での重篤な有害事象の発現状況及び被験者ごとの重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2.5-102 及び表 2.7.6.2.5-103 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)、切り替え群では胆管炎が 0.7% (1/145 例)、股関節部骨折、熱中症、COVID-19、帯状疱疹、リンパ腫、くも膜下出血、大動脈解離、高血圧及び腸閉塞が各 0.7% (1/145 例) であった。そのうち、TK-023 27.5 mg 群の体重減少及び切り替え群のリンパ腫は、治験薬との因果関係が関連ありと判断された。

表 2.7.6.2.5-102 非盲検期の重篤な有害事象の発現状況（非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		ドネペジル塩酸塩群 ^a	
		n = 156		n = 145	
		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%)
	带状疱疹	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%)
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 2.7.6.2.5-103 非盲検期における重篤な有害事象一覧（非盲検期安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	有害事象名/ 器官別大分類/ 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	■	急性胸膜炎/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸膜炎	20■■■ (310 日) (282 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (21 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	食欲不振の悪化/ 代謝および栄養障害/ 食欲減退	20■■■ (209 日) (181 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (28 日)	未回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	回転性めまい/ 耳および迷路障害/ 回転性めまい	20■■■ (357 日) (330 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (5 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	尿管結石/ 腎および尿路障害/ 尿管結石症	20■■■ (306 日) (277 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (109 日)	軽快/ 無
		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■■■ (344 日) (315 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (71 日)	軽快/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	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■■■ (348 日) (319 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 中止	20■■■ (24 日)	軽快/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	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■■■ (214 日) (193 日)	Grade3/ 重篤	なし/ 中止	20■■■ (22 日)	未回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	急性心筋梗塞/ 心臓障害/ 急性心筋梗塞	20■■■ (209 日) (188 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (13 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	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■■■ (211 日) (183 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (50 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	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■■■ (324 日) (290 日)	Grade3/ 重篤	なし/ 中止	20■■■ (40 日)	未回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	心房細動の悪化/ 心臓障害/ 心房細動	20■■■ (385 日) (358 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 中止	20■■■ (30 日)	軽快/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	新型コロナウイルス感染症/ 感染症および寄生虫症/ COVID-19	20■■■ ^a (407 日) (373 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 該当せず	20■■■ (21 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	脳出血/ 神経系障害/ 脳出血	20■■■ ^b (407 日) (380 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 該当せず	20■■■ (20 日)	軽快/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	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■■■ (327 日) (300 日)	Grade2/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (78 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	多発外傷/ 傷害、中毒および処置合併症/ 多発性外傷	20■■■ (362 日) (335 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (26 日)	回復/ 無
TK-023 27.5 mg 群	■	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■■■ (250 日) (222 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■ (35 日)	軽快/ 無

表 2.7.6.2.5-103 非盲検期における重篤な有害事象一覧（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	■	体重減少/ 臨床検査/ 体重減少	20■■■■ (308 日) (280 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 中止	20■■■■ (21 日)	回復/ 有
切り替え 群	■	股関節骨折/ 傷害、中毒および処置合併症/ 股関節部骨折	20■■■■ ^c (405 日) (376 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 該当せず	20■■■■ (17 日)	軽快/ 無
切り替え 群	■	熱中症/ 傷害、中毒および処置合併症/ 熱中症	20■■■■ ^d (404 日) (376 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 該当せず	20■■■■ (4 日)	回復/ 無
切り替え 群	■	胆管炎/ 肝胆道系障害/ 胆管炎	20■■■■ (207 日) (185 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■■ (54 日)	回復/ 無
		胆管炎/ 肝胆道系障害/ 胆管炎	20■■■■ (281 日) (259 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■■ (120 日)	軽快/ 無
切り替え 群	■	右顔面帯状疱疹/ 感染症および寄生虫症/ 帯状疱疹	20■■■■ (194 日) (165 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■■ (14 日)	回復/ 無
切り替え 群	■	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■■■■ (361 日) (333 日)	Grade5/ 重篤	なし/ 該当せず	20■■■■ (112 日)	死亡/ 有
切り替え 群	■	高血圧の悪化/ 血管障害/ 高血圧	20■■■■ (263 日) (235 日)	Grade3/ 重篤	なし/ 変更せず	20■■■■ (19 日)	回復/ 無
		大動脈解離/ 血管障害/ 大動脈解離	20■■■■ ^e (410 日) (382 日)	Grade5/ 重篤	なし/ 該当せず	20■■■■ (1 日)	死亡/ 無
切り替え 群	■	新型コロナウイルス感染症/ 感染症および寄生虫症/ COVID-19	20■■■■ (366 日) (332 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■■ (16 日)	回復/ 無
切り替え 群	■	くも膜下出血/ 神経系障害/ くも膜下出血	20■■■■ (277 日) (250 日)	Grade5/ 重篤	なし/ 中止	20■■■■ (1 日)	死亡/ 無
切り替え 群	■	腸閉塞/ 胃腸障害/ 腸閉塞	20■■■■ (292 日) (271 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■■ (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]

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重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-104 に示した。

重篤な有害事象の発現率は、17.9% (31/173 例) で、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。

表 2.7.6.2.5-104 全期間での重篤な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)

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 2.7.6.2.5-104 全期間での重篤な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）（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]

3) その他の重要な有害事象

重要な有害事象は認められなかった。本項にはその他の重要な有害事象として、中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象を記載した。

a) 治験薬投与が中止に至った有害事象

二重盲検期：

二重盲検期での治験薬投与が中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-105 に示した。

治験薬投与が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。その内訳は、TK-023 27.5 mg 群で適用部位そう痒感が 1.2% (2/173 例)、脳梗塞、血栓性脳梗塞、食道癌、食欲減退及び全身性剥脱性皮膚炎が各 0.6% (1/173 例)、ドネペジル塩酸塩群で脳出血、てんかん、肺の悪性新生物、脳新生物、腎細胞癌、幻覚、落ち着きのなさ、うっ血性心不全、誤嚥性肺炎及び硬膜下血腫が各 0.6% (1/166 例) であった。そのうち、TK-023 27.5 mg 群の適用部位そう痒感の 2 例、及び食欲減退の 1 例、ドネペジル塩酸塩群では幻覚及び落ち着きのなさの 1 例の治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

表 2.7.6.2.5-105 二重盲検期での治験薬投与が中止に至った有害事象の発現状況
(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		ドネペジル塩酸塩群 ^a	
		n = 173		n = 166	
		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]

非盲検期：

非盲検期での治験薬投与が中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-106 に示した。

治験薬投与が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。その内訳は、TK-023 27.5 mg 群で卵巣癌、肝癌、心房細動、体重減少及び硬膜下血腫が各 0.6% (1/156 例)、切り替え群で食欲減退及びくも膜下出血が各 0.7% (1/145 例) であった。そのうち、TK-023 27.5 mg 群の体重減少の 1 例、切り替え群では食欲減退の 1 例の治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

表 2.7.6.2.5-106 非盲検期での治験薬投与が中止に至った有害事象の発現状況
(非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 n = 156		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 145	
	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]

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が中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-107 に示した。

治験薬投与が中止に至った有害事象の発現率は、7.5% (13/173 例) で、その内訳は、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、適用部位そう痒感の 3 例、食欲減退及び体重減少の各 1 例の治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

表 2.7.6.2.5-107 全期間での治験薬投与が中止に至った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)

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]

b) 治験薬の休薬に至った有害事象

二重盲検期：

二重盲検期での治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-108 に示した。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 1.2% (2/173 例)、ドネペジル塩酸塩群 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が関連なしと判断された。

表 2.7.6.2.5-108 二重盲検期での治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況
(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 n = 173		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 166	
	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]

非盲検期：

非盲検期での治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.5-109 に示した。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 1.9% (3/156 例)、切り替え群 0.7% (1/145 例) であった。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 1 例は、治験薬との因果関係が関連ありと判断された。

表 2.7.6.2.5-109 非盲検期の治験薬の休薬に至った有害事象の発現状況
(非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 n = 156		ドネペジル塩酸塩群 ^a n = 145	
	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]

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の発現状況を表 2.7.6.2.5-110 に示した。

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

表 2.7.6.2.5-110 全期間での治験薬の休薬に至った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)

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	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]

(4) 臨床検査値

1) 二重盲検期

二重盲検期での臨床検査値に関する治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が TK-023 27.5 mg 群で 1 例、ドネペジル塩酸塩群で 1 例、血小板数減少がドネペジル塩酸塩群で 1 例に認められた。いずれの事象も、重症度が Grade1 で無処置であり、転帰が未回復であった。

2) 非盲検期

非盲検期での臨床検査値に関する副作用は、切り替え群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチニン増加が各 1 例に認められた。いずれの事象も、重症度が Grade1 で無処置であり、転帰は回復であった。

3) 全期間

TK-023 27.5 mg 群における二重盲検期及び非盲検期を通した全期間での臨床検査値に関する副作用は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が1例で、重症度が Grade1 で無処置であり、転帰は未回復であった。

(5) 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

1) 二重盲検期

二重盲検期での異常が見られた項目は、TK-023 27.5 mg 群で心電図 QT 延長 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つ血性心不全各 0.6% (1/166 例) であった。そのうち、心臓障害については、TK-023 27.5 mg 群で心電図 QT 延長 2.3% (4 例/173 例)、徐脈、結節性調律、上室性期外収縮、頻脈及び心室性期外収縮各 0.6% (1/173 例) が治験薬との因果関係が関連ありと判断された。心電図 QT 延長 (4 例) は、重症度がいずれも Grade1 で、転帰が 3 例で未回復、1 例で軽快であった。上室性期外収縮は、重症度が Grade1 で、転帰が未回復であった。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。頻脈は、重症度が Grade2 で、転帰が回復であった。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心電図 QT 延長、上室性期外収縮、心室性期外収縮及び右脚ブロック各 0.6% (1/166 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。上室性期外収縮は、重症度が Grade1 で、転帰が回復であった。

2) 非盲検期

非盲検期での異常が見られた項目は、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) であった。そのうち、心筋虚血、洞性不整脈、洞性徐脈、心室性期外収縮、高血圧及び体重減少の各 0.6% (1 例/156 例) で治験薬との因果関係が関連ありと判断された。心筋虚血、洞性不整脈、洞性徐脈、心室性期外収縮、及び高血圧 (各 1 例) は、いずれも重症度が Grade1 で、転帰が回復であった。体重減少は、重症度が Grade3 で、転帰が回復であった。

切り替え群で体重減少及び高血圧が 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。そのうち、高血圧、体重減少、房室ブロック及び体重増加の各 0.7% (1/145 例) で治験薬との因果関係が関連ありと判断された。高血圧は、重症度が Grade2 で、転帰が軽快であった。体重減少は、重症度が Grade2 で、転帰が未回復であった。房室ブロックは、重症度が Grade1 で、転帰が未回復であった。体重増加は、重症度が Grade2 で、転帰が未回復であった。

2.7.6.2.5.7 結論

TK-023 27.5 mg の 1 日 1 回 24 週間貼付により、軽度及び中等度 AD を対象としたドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する TK-023 27.5 mg の非劣性が検証された。

TK-023 27.5 mg の 52 週継続投与の結果は、軽度及び中等度アルツハイマー型認知症患者に対する TK-023 27.5 mg の長期投与を支持していると考えられた。

2.7.6.2.5.8 付表：重篤な有害事象の叙述（TK-023-0301 試験）

(1) 死亡

1) 観察期

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象 1	有害事象名／基本語：低アルブミン血症／低アルブミン血症
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /11/26（一日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：未回復（転帰日：#同年/12/24）
重篤な有害事象 2	有害事象名／基本語：急速進行性糸球体腎炎／急速進行性糸球体腎炎
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）：二重盲検期治験薬貼付前に発現（一日）
	重篤と判断した理由：死亡
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：死亡（転帰日：#同年/12/24）
重篤な有害事象 3	有害事象名／基本語：尿路感染症／尿路感染
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/11/26（一日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/12/24）
当該被験者で発現したその他の有害事象	なし
患者背景	年齢・性別：8 [REDACTED] 歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	カンデサルタン シレキセチル錠、ニフェジピン錠、ピルシカイニド塩酸塩水和物カプセル、メコバラミン錠、リマプロスト アルファデクス錠、アレンドロン酸ナトリウム水和物錠、セレコキシブ錠、ランソプラゾール OD 錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/10/28～#同年/11/26
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	テープ剤：プラセボを1日1回貼付 錠剤：プラセボを1日1回経口投与
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/10/28：観察期開始。 #同年/11/13：定期往診時 SpO2 = 95%前後 #同年/11/中旬：呼吸が浅く早くなってきた。 #同年/11/23：足のむくみがひどくなった。 #同年/11/24：SpO2 = 90%前後 #同年/11/25：当院で Glu と HbA1c の再検査を実施。 介護者より上記情報を聴取し、当院担当医師はかかりつけの内科医を受診するようにと伝えた。 #同年/11/26：心臓が原因か不明であるが、肺に水が溜まっており入院治

	療が必要になったと介護者より連絡を受け、当院担当医師は「胸水の疑い」とし、治療のための入院が必要と判断されたため重篤な有害事象と判断。 #同年/11/27：他院でうっ血性心不全と診断され2週間程度の入院が必要となったと電話連絡が入った。この情報より事象名を「胸水の疑い」から「うっ血性心不全」へと変更した。 #同年/11/28：当院担当医師は有害事象の治療優先と考え治験中止と判断 #同年/12/24：介護者より急性腎不全で死亡したと連絡が入った。死亡が確認されたため、重篤な有害事象と判断。 #翌年/1/10：他院より以下の情報を入手。 心不全疑いであったが全身の体液貯留に反しBNP低値であったため、低アルブミン血症による体液貯留および及び尿路感染症の診断で入院となった。アルブミン補正を行うが改善されず、入院加療中に急速進行性糸球体腎炎（Perinuclear-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody 陽性）を発症し最終的に腎不全で死亡。 #翌年/1/21：上記情報より事象名を「うっ血性心不全」から「低アルブミン血症」、「急性腎不全」から「急速進行性糸球体腎炎」へと変更し、「尿路感染症」を重篤な有害事象と判断した。
治験責任医師のコメント	〔重篤な有害事象1〕 肺に水が溜まることとうっ血性心不全が同一事象であるかは詳細情報がないため判断できなかったが、新たな情報によりBNP低値で、低アルブミン血症に伴う体液貯留の1つであることが判明した。 プラセボ投与終了後も症状改善することがなく、時間的な経緯から治験薬との因果関係はなしと判断した。
	〔重篤な有害事象2〕 本事象は入院後の発現であるため、時間的な経緯から治験薬との因果関係はなしと判断した。 急速進行性糸球体腎炎は自己免疫疾患であり尿路感染症との関連はない。
	〔重篤な有害事象3〕 プラセボ投与終了後も症状改善することがなく、時間的な経緯から治験薬との因果関係はなしと判断した。 発現日は不明であるため診断日（#同年/11/26）を発現日とした。 急速進行性糸球体腎炎は自己免疫疾患であり尿路感染症との関連はない。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	〔重篤な有害事象1～3〕 治験薬との因果関係は「無」と判断した。

2) 二重盲検期

a) TK-023 27.5 mg 群

該当なし

b) ドネペジル塩酸塩群

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：うっ血性心不全／うっ血性心不全
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /1/10（183 日）
	重篤と判断した理由：死亡
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：死亡（転帰日：#同年/1/10）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：不眠／不眠症
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）：#前年/7/17（一日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/1/10）
	有害事象名／基本語：インフルエンザ／インフルエンザ
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/1/9（182 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/1/10）
患者背景	年齢・性別：7 [REDACTED] 歳・男性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	レバグリニド錠、ボグリボース錠、エパルレスタット、オルメサルタン メドキシミル錠、アスピリン錠、フロセミド錠、スピロノラクトン錠、センノシド、スボレキサント錠、ダイオウ・センナ配合錠、ビフィズス菌錠、オセルタミビルリン酸塩カプセル、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物錠、L-カルボシステイン、アンブロキシール塩酸塩、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、アセトアミノフェン
治験薬の投与期間	二重盲検期：#前年/8/2～#同年/1/9
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1 日 1 回 1 錠内服 プラセボテープ：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/7/12：観察期開始。 #前年/8/2：二重盲検期開始。 #同年/1/9：38℃以上の発熱あり、インフルエンザと診断。 インフルエンザ治療薬（オセルタミビルリン酸塩カプセル）処方。服薬開始。 #同年/1/10：AM5:30 頃、浴室にて心肺停止状態にて発見。死亡確認。 #同年/1/11：剖検の結果、死因は「うっ血性心不全」と確定。

治験責任医師のコメント	インフルエンザによる体調不良時に入浴したために心不全となり死亡したと推測される。 そのため治験薬との因果関係はないと考える。 剖検結果の詳細については、家族からの協力が得られず入手できなかった。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

3) 非盲検期

a) TK-023 27.5 mg 群

該当なし

b) 切り替え群

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：悪性リンパ腫／リンパ腫
	投与群：ドネペジル塩酸塩から TK-023 27.5 mg への切り替え症例 (以下、切り替え群)
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /6/2（361 日）
	重篤と判断した理由：死亡
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：死亡（転帰日：#同年/9/21）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：胃食道逆流症／胃食道逆流性疾患 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#前年/11/13（159 日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/1/31）
患者背景	年齢・性別：8 XX 歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	エルデカルシトールカプセル、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠、レバミピド錠、プロチゾラム錠
治験薬の投与期間	二重盲検期：#前年/7/6～#前年/12/14、非盲検期：#前年/12/14～#同年/7/4
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/6/8：観察期開始。 #前年/7/6：二重盲検期開始。 #前年/12/14：非盲検期開始。 #同年/6/2：運動した後に食欲低下した。 #同年/6/6：当院受診。食欲は回復したことを介護者より聴取した。久しぶりの運動による体調変化と考えられるため経過観察とした。 #同年/7/4：前回受診後も食欲低下し、体重減少していることを介護者より聴取。胸腹部 X 線、胸腹部 CT、院内採血検査を実施。 画像所見より悪性腫瘍の疑いがあるため、他院にて精査することとする。

	#同年/7/6：当院採血結果より CEA 上昇を確認。また、他院受診し、入院となったことを介護者より聴取。 #同年/8/5：他院を退院。肺癌、肝臓・肺・副腎転移、癌性胸膜炎の診断であった。その後介護施設に入所した。末期であったため治療はせず緩和ケアのみの対応であった。 #同年/9/21：死亡。施設主治医の診断では悪性リンパ腫であり、死亡診断書にもその旨記載あり。
治験責任医師のコメント	TK-023 との関連性を強く疑うものではないが、治験参加前の院内採血検査および Visit 2(#前年/7/6)に実施した胸部 X 線検査では本事象に起因する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る。ドネペジルで発がん性は報告されていないが、時間的相関がないとはいえないため、因果関係ありと判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「有」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：大動脈解離／大動脈解離
	投与群：切り替え群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /11/16（410 日）
	重篤と判断した理由：死亡
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：死亡（転帰日：#同年/11/16）
	有害事象名／基本語：右手関節蜂窩織炎／蜂巣炎
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/6（247 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
患者背景	転帰：回復（転帰日：#同年/7/6）
	有害事象名／基本語：高血圧の悪化／高血圧
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/22（263 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
重篤な有害事象発現時の併用薬	転帰：回復（転帰日：#同年/7/10）
	年齢・性別：8 XXXX 歳・女性
	合併症・既往歴：脂質異常症、高血圧、心不全、肩こり、頸椎椎間板ヘルニア、頸椎すべり症、心臓弁膜症
	ロスバスタチンカルシウム錠、ビソプロロールフマル酸塩錠、テルミサルタン／アムロジピンベシル酸塩配合錠、チザニジン塩酸塩錠、デュロキセチン塩酸塩カプセル、プレガバリンカプセル、エスシタロプラムシュウ酸塩錠
	治験薬の投与期間
	二重盲検期：#前年/11/1～#同年/4/17、非盲検期：#同年/4/17～#同年/10/30
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付

重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/10/4：観察期開始。 #前年/11/1：二重盲検期開始 #同年/4/17：非盲検期開始。 #同年/10/30：治験の最終 Visit 実施。 #同年/11/16：朝に倒れ救急車で搬送されるも救急車内にて心肺停止であった。その後、搬送先の病院にて一時、心拍が戻るも同日お昼には死亡した。 #同年/11/27：治験終了後の体調確認で介護者へ連絡したところ、 #同年/11/16に大動脈解離を発症し、同日に亡くなったことを聴取した。
治験責任医師のコメント	・ 治験薬との因果関係の根拠 高血圧と高脂血症を合併していたため、発症リスクは高かったと考える。 今回の発症については合併症及び気温が低下してきたことによるものと考えられ、治験薬との因果関係はなしと考えられる。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：くも膜下出血／くも膜下出血 投与群：切り替え群 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /7/7（277日） 重篤と判断した理由：死亡 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：中止 転帰：死亡（転帰日：#同年/7/7）
当該被験者で発現したその他の有害事象	なし
患者背景	年齢・性別：71歳・女性 合併症・既往歴：高血圧
重篤な有害事象発現時の併用薬	スピロノラクトン錠、ラメルテオン錠、ブテナフィン塩酸塩／リドカイン／グリチルレチン酸／クロタミトン／dl-カンフル／イソプロピルメチルフェノール／クロルフェニラミンマレイン酸塩／l-メントールクリーム
治験薬の投与期間	二重盲検期：#前年/11/1～#同年/4/10、非盲検期：#同年/4/11～#同年/7/7
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/10/5：観察期開始。 #前年/11/1：二重盲検期開始。 #同年/4/11：非盲検期開始。 #同年/7/7：警察から当院へ電話連絡があり、被験者が自宅の風呂場で溺死していたことを聴取。風呂場で見つかった後、他院へ搬送され、CT検査を実施。くも膜下出血であった。
治験責任医師のコメント	被験者は高血圧を合併している。また本事象に対する治験薬の変動も考えにくいため、因果関係はなしと判断する。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

(2) その他の重篤な有害事象

1) 観察期

・ 被験者番号： ██████████

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：椎間板炎／椎間板炎
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）： ████████ /12/19（一日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#翌年/3/5）
当該被験者で発現したその他の有害事象	なし
患者背景	年齢・性別：8 █████ 歳・男性 合併症・既往歴：腰痛
重篤な有害事象発現時の併用薬	経腸栄養剤、スルピリド錠、シロスタゾール OD 錠、ヘパリン類似物質軟膏、ジフルプレドナート軟膏＋ヘパリン類似物質クリーム
治験薬の投与期間	観察期：#同年/11/22～#同年/12/25
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	テープ剤：プラセボを1日1回貼付 錠剤：プラセボを1日1回経口投与
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/11/22：観察期開始。 #同年/12/20：Visit 2 検査の来院予定日であったが、介護者より前日から腰痛が悪化したため他院 A の救急外来に受診したことを聴取。腰痛への対症療法で歩行可能まで改善したため経過観察となった事を確認した。被験者来院不可のため、観察期継続となった。 #同年/12/23：介護者より腰痛の悪化により他院 B に入院となった旨電話連絡あり。入院又は入院期間の延長の情報を聴取したため重篤な有害事象と判断する。 #同年/12/25：介護者からの聴取により、ベースライン時のアロワンス内での来院が不可であるため治験中止と判断した。 #翌年/1/17：入院先からの診療情報提供書より、入院は継続しており、アセトアミノフェン錠とレバミピド錠での疼痛コントロールと椎間板炎に対して抗生剤のレボフロキサシン水和物、ミノサイクリン塩酸塩、リファンピシンプセルを投与している。またダーメンコルセットを着用しリハビリテーションを実施しているという情報を得た。この情報により有害事象名を「腰痛の悪化」から「椎間板炎」へ変更した。 #翌年/3/5：症状は残存しており治療継続中であるが、事象発生時より症状が改善傾向であることを確認し、転帰を軽快と判断した。
治験責任医師のコメント	観察期治験薬投与期間中に発症しており、合併症の自然経過であると考えられるため、治験薬との因果関係は無いと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：慢性硬膜下血腫／硬膜下血腫
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /11/7（一日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：回復（転帰日：#同年/12/5）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：こむら返り／筋痙縮
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/10/24（一日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/12/5）
	有害事象名／基本語：せん妄／譫妄
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/11/10（一日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/11/11）
	有害事象名／基本語：術後発熱／処置後発熱
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/11/10（一日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/11/10）
	有害事象名／基本語：乾燥性皮膚炎／皮脂欠乏性湿疹
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/11/10（一日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/11/10）
患者背景	年齢・性別：8歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	アトルバスタチンカルシウム水和物錠、アムロジピンベシル酸塩 OD 錠、酸化マグネシウム錠、アルファカルシドール錠、リセドロン酸ナトリウム水和物錠、芍薬甘草湯顆粒
治験薬の投与期間	観察期：#同年/10/10～#同年/11/6
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	テープ剤：プラセボを1日1回貼付 錠剤：プラセボを1日1回経口投与
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/10/10：観察期開始。 #同年/11/7：Visit 2 来院。 当院到着時より右脚に力が入りにくく、介助ありで歩行可能な状態。 MRI、CT の検査を行ったところ、慢性硬膜下血腫を認めた。

	認知機能評価に影響を及ぼすとの見解により、除外基準抵触のため治験脱落とした。 この時点では入院や手術は必要ない程度であると判断した。 #同年/11/8：昨日は手引き歩行が出来て帰宅したが、本日はベッドからの立ち上がりも厳しく、救急外来を受診したい旨を家族より聴取した。 当院救急外来にてCT検査実施。現時点では手術や入院は必要との判断ではないが、手術を見据えた経過観察が必要と判断。 脳外科での転院先を探す必要があり、地域連携室経由で他院脳外科医師外来にて対応となった。 タクシーにて転院し、入院。 #同年/11/9：慢性硬膜下血腫の手術を受けた。 入院期間は一箇月程を予定している。 #同年/11/11：上記内容を代諾者より聴取し、重篤と判断した。 #同年/11/14：他院に診療情報提供依頼レターを送付した。 #同年/11/20：他院を退院した。 #同年/12/5：当院呼吸器内科受診のため来院。 他院で処方された下記薬剤を使用している。 ・カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物錠 ・トラネキサム酸錠 ・イブジラストカプセル 今後、入院や手術の予定はない。 退院したことから、慢性硬膜下血腫については回復していると考え る。 経過観察のため #同年/12/19 に他院へ通院予定。
治験責任医師のコメント	数箇月前に何かしらの軽微な頭部外傷が発生し、本事象の原因になったと考えられる。本事象は治験薬服用開始前よりあるものと考えられ、治験薬と本事象との因果関係はなしと判断する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：右突発性難聴／突発性難聴
	発現時期：観察期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /9/20（一日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（#翌年/9/29）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：左環指電撃傷／電撃熱傷
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/11/2（53日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/12/3）
	有害事象名／基本語：粉瘤／皮膚嚢腫
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/12/20（101日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#翌年/1/28）
患者背景	年齢・性別：7歳・男性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	ボグリボース錠、ラベプラゾールナトリウム錠、ロスバスタチンカルシウム錠、メトホルミン塩酸塩錠、サキサグリブチン水和物錠、アスピリン錠、グリメピリド錠、ベポタスチンベシル酸塩錠、タムスロシン塩酸塩 OD 錠、オロパタジン塩酸塩錠、メトクロプラミド錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/9/10～#同年/10/15
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	テープ剤：プラセボを1日1回貼付 錠剤：プラセボを1日1回経口投与
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/9/10：観察期開始。 #同年/9/20：右耳が聞こえにくくなった。 #同年/9/24：当院耳鼻咽喉科受診。右突発性難聴と診断された。 #同年/9/25：入院加療。 #同年/10/4：症状改善され、退院可能と耳鼻咽喉科担当医が判断し、同日退院となった。 退院となったため、本事象は軽快したと判断した。
治験責任医師のコメント	治験薬との因果関係：関連なし 現在プラセボを使用中のため。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：鼻尖端部有刺細胞癌／皮膚有棘細胞癌
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /1/5（一日）
	重篤と判断した理由：上記に準じて重篤
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：未回復（転帰日：#同年/3/3）
当該被験者で発現したその他の有害事象	なし
患者背景	年齢・性別：8 [REDACTED] 歳・男性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	なし
治験薬の投与期間	観察期：#前年/12/24～#同年/1/28
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	テープ剤：プラセボを1日1回貼付 錠剤：プラセボを1日1回経口投与
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/12/24：観察期開始。 #同年/1/5：鼻尖に腫瘍のようなものが発現。 #同年/1/10：当院 皮膚科受診。 他院・他科の処方状況より治験継続を懸念する状況ではなかった。 #同年/1/28：Visit 2のために当院来院。 その際に鼻の腫瘍について他院にて治療をすることになった旨、報告を受けた。悪性腫瘍の可能性もあるため、治験の継続については不可と担当医が判断した。 同日にて治験中止となった。 #同年/2/7：他院受診。 #同年/2/28：他院からの報告を受けていないため、介護者へ連絡し確認した。 鼻・甲状腺に悪性腫瘍があると指摘された旨を聴取した。 重篤な有害事象に該当すると判断した。 #同年/3/3：他院からのレターを入手。診断名を更新した。介護者より聴取した甲状腺については、指摘されていなかった旨、確認した。 治験薬との因果関係はなく、他院にて治療が開始されていることを確認した。
治験責任医師のコメント	治験薬との因果関係：なし 治験開始から2週間で発現したとは考え難いため。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：胆管炎／胆管炎
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /4/28（一日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：回復（転帰日：#同年/5/16）
当該被験者で発現したその他の有害事象	なし
患者背景	年齢・性別：7 XXXXXX 歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	なし
治験薬の投与期間	観察期：#同年/4/4～#同年/4/29
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	テープ剤：プラセボを1日1回貼付 錠剤：プラセボを1日1回経口投与
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/4/4：観察期開始。 #同年/4/28：夜に体が熱ると訴えあり、検温したところ37.5度であった。 #同年/4/29：熱も下がっていたためデイサービスへ行った（朝の検温では36.5度）。徐々に体調悪化し、昼前の検温で38.0度であったため他院へ緊急搬送された。到着時の検温では40.0度であり、新型コロナウイルスの疑いもあり精査のため入院となった。 新型コロナウイルス PCRは陰性、採血・CTを実施した。 CTで肝左葉に45 mm大の腫瘤認め、同部位での胆管炎が発熱の原因と考えられた。 #同年/4/30：観察期用治験薬は、#同年/4/29まで使用していると聴取、観察期用治験薬は中止するよう指示した。 肝腫瘍に対してMRIを実施し、肝内胆管がんと診断。今後、手術を検討していく予定。 肝内胆管がんに伴う胆管炎によって起こった発熱であると考え、肝内胆管がんへ事象名を変更する。 #同年/5/16：胆管炎は改善したため退院した。 #同年/5/20：肝内胆管がんの手術検討のため同院外科を受診、6月上旬に手術予定となった。 #同年/5/27：手術前検査の造影検査結果では腫瘍は無く、手術予定も中止。発熱は胆管炎によるものであった。#同年/6/1に再診予定、今後は半年に1回の定期受診となる。 造影検査で肝内胆管がんが否定されたため胆管炎に事象名を変更する。退院日である#同年/5/16を胆管炎の回復日として報告する。
治験責任医師のコメント	観察期用治験薬は、プラセボであり、治験薬使用前の事象のため本事象と治験薬との因果関係は無いと判断する。 また、観察期用治験薬の開始と本事象の発現において時間的に相関関係がなく乖離しているため、観察期用治験薬との因果関係も無いと判断する。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：頸椎症性脊髄症／脊髄症
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /2/14（一日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/4/18）
当該被験者で発現したその他の有害事象	なし
患者背景	年齢・性別：8歳・男性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	リバスチグミン経皮吸収型製剤、メンソレータム AD クリーム、エピナスチン塩酸塩錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/1/22～#同年/1/31
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	テープ剤：プラセボを1日1回貼付 錠剤：プラセボを1日1回経口投与
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/1/22：観察期開始。 #同年/1/31：スクリーニング検査の結果にて梅毒定量 RPR 及び梅毒定量 TPHA の値が基準値を超えており、除外基準に該当するため治験中止の判断となる。観察期用治験薬を中止するように被験者の介護者に電話にて連絡。 #同年/2/5：治験中止時検査実施。 観察期用治験薬を回収し、#同年/2/1 以降は使用していないことを確認。 アルツハイマー型認知症の治療としてリバスチグミン経皮吸収型製剤の処方を開始。 #同年/2/14：起立が困難となり、他院受診。MRI を実施し、頸椎症性脊髄症の診断で入院した。手術予定としたが、入院時より発熱あり、尿路感染症の診断で抗生剤加療を実施した。尿路感染症の症状は改善した。 #同年/2/25：「頸部脊柱管拡大術（C3-6）」を施行。 他院には入院前に使用していた薬剤を伝え、入院後も継続処方されている。 事象名「頸椎症性脊髄症」Grade3 と判断した。 入院中の薬剤は、以下のとおり。 尿路感染症に対してセフトリアキソンナトリウム水和物 2 g/日を 5 日間。 術前の排便目的でセンノシド錠 12 mg を 1 回。 周術期の感染予防目的でセファゾリンナトリウム 2 g/日を 1 日間。1 g/日を 1 日間。 術後疼痛治療でセレコキシブ錠 200 mg/日とエソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル 20 mg/日を #同年/2/26 から #同年/3/16 まで。 便秘に対して酸化マグネシウム錠 990 mg/日を #同年/2/26 から #同年/3/16 まで。

	入院時持参薬として、エピナスチン塩酸塩錠 20 mg/日を #同年/2/14 から #同年/2/21 まで。 院内採用のオロパタジン塩酸塩錠に切り替え、10 mg/日を #同年/2/22 から #同年/3/16 まで。 上記の入院時持参薬エピナスチン塩酸塩錠については、老人性皮膚掻痒症に対して、#同年/2/13 から処方されていたことを、介護者より聴取した。 #同年/3/16：リハビリ継続のため、他院へ転院した。 #同年/4/1：歩行器での歩行練習中である。 事象発現前の杖歩行までは回復していないが、リハビリ病院に転院されたことより転帰は軽快と判断する。
治験責任医師のコメント	加齢により椎間板の変性が進行したことから発症したと考えられる為、因果関係はなしと判断する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

2) 二重盲検期

a) TK-023 27.5 mg 群

・ 被験者番号： ██████████

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：白内障の悪化／白内障
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： ████████/8/16（96 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：回復（転帰日：#同年/10/4）
	有害事象名／基本語：結膜炎／結膜炎
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/19（38 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
患者背景	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/7/15）
年齢・性別：8 █████ 歳、男性	
合併症・既往歴：低血圧症、便秘症、白内障、貧血、肺気腫	
重篤な有害事象発現時の併用薬	ミドドリン塩酸塩錠、ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液 0.1%、センノシド A、B 顆粒、経腸栄養剤
治験薬の投与期間	観察期：#同年/5/13～#同年/6/10、二重盲検期：#同年/6/10～#同年/11/24
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1 日 1 回 1 錠内服 TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/5/13：観察期開始。 #同年/6/10：二重盲検期開始。 #同年/8/16：眼科の定期受診をしたところ、状態が悪くなっているため網膜硝子体手術が決定した。 白内障のレンズ交換での手術予定。網膜の状態は手術時に確認すること。

	#同年/9/4：入院したと介護者より連絡を受けた。 #同年/9/5：左水晶体再建術実施。問題なく手術が終わった。 #同年/9/30：術後の検査のため、眼科受診。 #同年/10/4：術後の経過が問題ないことを確認したため、転帰を回復に変更した。
治験責任医師のコメント	経年劣化により、レンズが濁ってきており、本治験薬投与期間中に急速に悪化する症状ではないため治験薬との因果関係は無であると判断。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：胸腰椎圧迫骨折／脊椎圧迫骨折
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /12/21（185日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#翌年/2/10）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：左上腕表皮剥離／皮膚剥脱
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/12/21（185日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#翌年/1/13）
	有害事象名／基本語：ドライアイ／ドライアイ
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#翌年/1/1（196日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#翌年/2/10）
	有害事象名／基本語：便秘症／便秘
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#翌年/1/4（199日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#翌年/2/10）
	有害事象名／基本語：右手背表皮剥離／皮膚剥脱
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#翌年/1/5（200日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#翌年/1/11）

	有害事象名／基本語：食欲不振／食欲減退 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/12/28（192日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#翌年/1/14）
	有害事象名／基本語：傾眠／傾眠 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/12/30（194日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#翌年/1/17）
患者背景	年齢・性別：81歳・男性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	メコバロミン錠、シタグリブチンリン酸塩水和物錠、ヘパリン類似物質クリーム、フェルビナク固形軟膏、オロパタジン塩酸塩 OD 錠、アムロジピンベシル酸塩 OD 錠、クロルヘキシジンゲルコン酸塩外用液、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠、レバミピド錠、ジフルコルトロン吉草酸エステル軟膏、ベタメタゾン吉草酸エステル／ゲンタマイシン硫酸塩ローション
治験薬の投与期間	観察期：#同年/6/20～#同年/7/18、二重盲検期：#同年/7/18～#翌年/1/9、非盲検期：#翌年/1/9～#翌年/1/15
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1日1回1錠内服 TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/6/20：観察期開始。 #同年/7/18：二重盲検期開始。 #同年/12/21：施設内で転倒し腰部打撲痛あり。当院外来にて鎮痛剤処方され帰宅。 #同年/12/25：腰部打撲痛が強くなり、当院整形外科受診。レントゲン検査の結果、腰椎圧迫骨折疑いにて入院となる。 #同年/12/27：#同年/12/25のMRI結果及び#同年/12/26の整形外科医の判断を元に胸腰椎圧迫骨折と診断。 #翌年/1/9：非盲検期開始。 #翌年/1/10：コルセット完成。 #翌年/1/13：胸腰椎圧迫骨折は軽快し、施設へ軽快退院。
治験責任医師のコメント	突発的な転倒が原因のため、治験薬との関連性はないと考える。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： ██████████

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：アテローム血栓性脳梗塞／血栓性脳梗塞
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： ████████/8/29（85 日）
	重篤と判断した理由：上記に準じて重篤
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：軽快（転帰日：#同年/9/10）
当該被験者で発現したその他の有害事象	なし
患者背景	年齢・性別：7 █████ 歳・男性 合併症・既往歴：脳出血
重篤な有害事象発現時の併用薬	メコバラミン錠、葉酸錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/6/6～#同年/7/4、二重盲検期：#同年/7/4～#同年/8/29
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1 日 1 回 1 錠内服 TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/6/6：観察期開始。 #同年/7/4：二重盲検期開始。 #同年/8/29：Visit 5 にて来院。 本人病識がないものの、左上下肢の筋力低下が認められたため、頭部 MRI を実施したところ、右中大脳動脈に一部描出不良あり、拡散強調画像で右半球に高信号域を認めた。発症時期について介護者へ聴取したが不明。左上下肢の筋力低下が認められていることから入院加療が必要と判断し他院へ緊急搬送した。 搬送後、報告書の返信あり。脱水を契機とした脳梗塞と考えられ、他院受診時は左上下肢徒手筋力テスト 5-/5 で歩行可能な状態。せん妄のリスクなど考慮し、本人、妻と相談したところ入院治療を希望しなかったため外来通院の方針とし帰宅。 治療薬剤 オザグレルナトリウム点滴 シロスタゾール OD 錠（100 mg）2 錠 1 日 2 回 ランソプラゾール OD 錠（100 mg）1 錠 1 日 1 回 当初、入院加療が必要と判断していたが、他院での上記判断を受け、重篤と判断した理由は「上記に準じて重篤」としている。 #同年/8/30：本人及び介護者が来院。他院とも相談の上、入院はせず、当院へ通院し治療を行うことを確認した。 中止時検査（有効性評価項目以外）を実施。 #同年/8/31：点滴 3 日目（8/29 よりオザグレルナトリウム点滴 5 日間継続指示） 点滴後、帰宅し元気があったが腰痛にて鎮痛剤を内服しているせいか眠そうにしている。 食欲が落ちており食事量は少ない。水分もあまりとらない。 傾眠のためセレコキシブ錠 1 日 1 回に変更。 #同年/9/1：点滴 4 日目 先週より良い感じ、支えなく歩行可能。 指はまだ思うように動かせていない。

	#同年/9/3：点滴 5 日目 動きが軽やかであり、着替えが自分で出来るようになった。 眠気が強いためセレキシブ錠からアセトアミノフェンへ変更。 #同年/9/5：傾眠傾向はなく以前のように外出している。麻痺はかわらず。 #同年/9/10：妻と来院 セレキシブ錠を中止したら傾眠傾向消失。左の動きは右ほどではないが以前より動きが良くなっている。軽快に動けるようになった。 アスピリン／ランソプラゾール配合錠、シロスタゾール OD 錠継続。 ドネペジル塩酸塩 3 mg 投与再開とする。 上記より、本事象の転帰を「軽快」と判断する。
治験責任医師のコメント	日中冷房のない部屋で過ごしていたことによる脱水が契機となり本事象が発現した為、治験薬との因果関係はないと判断する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：脱落胆石／脱落胆石
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /3/16（55 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長、上記に準じて重篤
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：回復（転帰日：#同年/5/13）
	有害事象名／基本語：感冒／上咽頭炎
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/3/9（48 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/3/10）
患者背景	有害事象名／基本語：感染性胃腸炎／胃腸炎
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/3/15（54 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/3/16）
重篤な有害事象発現時の併用薬	年齢・性別：8 XX 歳・女性 合併症・既往歴：感染性胃腸炎
重篤な有害事象発現時の併用薬	ミノドロン酸水和物錠、フルルビプロフェン貼付剤
治験薬の投与期間	観察期：#同年/1/21～#同年/2/18、二重盲検期：#同年/2/19～#同年/8/3
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1 日 1 回 1 錠内服 TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/1/21：観察期開始。 #同年/2/19：二重盲検期開始。 #同年/3/9：感冒に罹患し、市販薬（ルル A 錠 s、新ビオフェルミン S

	錠) を昼・夜内服。 #同年/3/10：朝分まで市販薬内服し、昼以降回復。 #同年/3/15：下痢、嘔吐あり。家族が罹患していた感染性胃腸炎に感染の可能性。投薬なし。 #同年/3/16：Visit 4 来院。自覚・他覚症状なし。バイタル、心電図検査共に異常なし。 #同年/3/18：担当 CRA より CRC へ電話連絡にて、採血結果 AST：904、ALT：662、LDH：1053 である旨、聴取。介護者へ連絡し、#同年/3/16以降の被験者状況が、発熱なし、食欲不振なし、いつもと変わらない様子であることを電話確認。 #同年/3/20：規定外来院。腹部 CT 実施し、院内採血にて検体提出。緊急報告書にて検査結果確認。アミラーゼが上昇していたため急性膵炎の可能性が高いと判断。肝機能値を含むその他諸数値は #同年/3/16 よりも低下していた。 #同年/3/30：他院を受診。総胆管結石自然落下の疑いと精査されたことから、事象名を急性膵炎から脱落胆石に変更する。これまでの一連の事象は脱落胆石により胆汁うっ滞を伴う膵胆管合流異常が引き起こされ、肝機能異常及び急性膵炎が発生したものと判断する。 #同年/4/15：Visit 5 対応時に規定外採血実施。 #同年/5/13：Visit 6 対応。追跡中の臨床検査結果が全て基準範囲内となったため、回復と判断した。
治験責任医師のコメント	投与 2 週間までの臨床検査では肝機能に異常はなく、AST、ALT、LDH の異常値は急激な上昇であったが、一過性であることが #同年/3/20 にわかった。腫瘍マーカーに異常がないこと、LDH アイソザイムが肝型を示し、リパーゼ、膵ホスホリパーゼ A2、アミラーゼアイソザイムが高値を示したことより、今回の事象は胆汁うっ滞を伴う膵胆管合流異常により引き起こされた急性膵炎と診断した。本治験薬との因果関係については、この間治験薬を一定に投与しており臨床検査値も改善傾向であるため、因果関係なしと推察した。 これまでの画像所見より胆石の確認ができていないことから、胆石は合併症として取り扱わないものとする。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：S 状結腸憩室炎／憩室炎
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /7/13（173 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/7/19）

当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：接触性皮膚炎／接触皮膚炎 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/5/1（100日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/11/5）
患者背景	年齢・性別：8歳・女性 合併症・既往歴：大腸憩室
重篤な有害事象発現時の併用薬	フロセミド錠、L-アスパラギン酸カリウム錠、ボノプラザンフマル酸塩錠、イブジラストカプセル、モンテルカストナトリウム錠、酸化マグネシウム錠、クエン酸第一鉄ナトリウム錠、ビラスチン錠、L-カルボシステイン錠、ジヒドロコデインリン酸塩／dl-メチルエフェドリン塩酸塩／クロルフェニラミンマレイン酸塩配合錠、フェソテロジンフマル酸塩徐放錠、芍薬甘草湯顆粒、アシタザノラスト水和物点眼液、ベタメタゾン吉草酸エステル／ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、ヘパリン類似物質フォーム
治験薬の投与期間	観察期：#同年/1/22～#同年/2/19、二重盲検期：#同年/2/19～#同年/8/6
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1日1回1錠内服 TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/1/22：観察期開始。 #同年/2/19：二重盲検期開始。 #同年/7/13：デイサービスにて体調不良があると申し送りがあり、他院を受診したところ大腸憩室炎と診断され入院となった。 #同年/7/13～#同年/7/17：タゾバクタム／ピペラシリン水和物 1日3回点滴静脈注射 #同年/7/14～#同年/7/18：耐性乳酸菌散剤 1日3回 1回1g内服 #同年/7/19：退院 #同年/7/26：他院より診療情報を入手。診断名はS状結腸憩室炎であった。介護者より、退院時の処方薬なし、今後の受診予定なしと聴取したことから、転帰を回復と判断した。
治験責任医師のコメント	合併症である大腸憩室が偶発的に細菌感染したことにより起きた事象と推察されるため、因果関係なしと判断し、治験薬は投与継続。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号：

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：食欲不振／食欲減退
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： /9/9（66日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：中止
	転帰：軽快（転帰日：#同年/10/25）

当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：歯周組織炎の悪化／歯周炎 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/9/9（66日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/9/22）
	有害事象名／基本語：接触性皮膚炎／接触皮膚炎 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/8/26（52日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/10/15）
	有害事象名／基本語：嘔吐／嘔吐 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/9/20（77日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/9/20）
患者背景	年齢・性別：71歳・男性 合併症・既往歴：歯周組織炎
重篤な有害事象発現時の併用薬	フェブキシソスタット錠、アスピリン錠、ベニジピン塩酸塩錠、L-アスパラギン酸カリウム錠、アジルサルタン錠、アムロジピンベシル酸塩錠、人参湯顆粒
治験薬の投与期間	観察期：#同年/7/6～#同年/8/3、二重盲検期：#同年/8/4～#同年/9/25
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1日1回1錠内服 TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/7/6：観察期開始。 #同年/8/4：二重盲検期開始。 #同年/9/9：食欲低下 #同年/9/12：他院 A を受診し、検査の結果、脱水症と診断され、点滴治療を受けた。 #同年/9/17：当院受診。上記経過の報告を受け、下記検査を実施。 頭部 CT：異常所見なし 神経学的検査：異常所見なし 臨床検査：特筆すべき異常所見なし 被験者は治験参加前より歯科治療中で、この時点で家族に重度の歯周組織炎の説明がなされていた。介護者は治験薬に臨床的な効果を感じていたため、継続を希望しており、かつ、食欲低下は亜急性の発症であったことから、下記薬剤を処方し経過観察とした。 セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物錠：1日3回・1回100 mg ロキソプロフェンナトリウム水和物錠：疼痛時・1回60 mg レバミピド錠：疼痛時・1回100 mg 人参湯顆粒：1日3回・1回2.5 g #同年/9/20：漢方薬内服時に嘔吐した。 #同年/9/22：他院 A を受診し、制吐剤の点滴治療を受け帰宅した。制吐剤の処方も受けたが内服はしていない。 #同年/9/25：当院受診。 上記報告を受け、本症状が治験薬の副作用である可能性を否定できないことから、治験中止と判断した。

	約2週間にわたり摂食不良が続いていることから、入院治療が必要と判断し、他院Bへ入院した。 #同年/10/3：介護者より退院の連絡を受けた。 軟飯食を摂取できるようになったことから、転帰を軽快と判断する。 また、#同年/10/8～#同年/10/10まで大腸内視鏡検査のために再入院予定。 #同年/10/15：経過來院。 大腸内視鏡検査では問題なかったことを確認。 #同年/10/25：経過來院。 食欲も改善し、体重も緩徐に回復していることから非重篤と判断した。
治験責任医師のコメント	#同年/9/17の採血や諸検査結果に特筆すべき異常がなかったこと、歯周組織炎であれば疼痛が強くても悪心や食欲低下は生じにくいことから、治験薬の影響が否定できないと考え、因果関係ありと判断。内服治療で改善がみられなかったため、#同年/9/25に治験中止とした。 上部及び下部消化管内視鏡検査では異常所見がなく、治験薬中止後より数日後には食欲が出てきたため因果関係ありと判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「有」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：アテローム血栓性脳梗塞／血栓性脳梗塞
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /9/4（182日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/10/16）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：足爪白癬／爪の皮膚糸状菌症
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/3/13（一日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/5/1）
	有害事象名／基本語：アレルギー性鼻炎／アレルギー性鼻炎
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/6（92日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/8/31）
	有害事象名／基本語：耳鳴／耳鳴
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/7/22（138日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
患者背景	転帰：回復（転帰日：#同年/8/15）
	年齢・性別：7歳・男性 合併症・既往歴：狭心症

重篤な有害事象発現時の併用薬	ニコランジル錠、アスピリン錠、アロプリノール錠、ファモチジン OD 錠 20 mg、オルメサルタン メドキシミル OD 錠、イコサペント酸エチル粒状カプセル、アムロジピンベシル酸塩錠、酸化マグネシウム錠、エロビキシバット水和物錠、ルビプロストンカプセル、マクロゴール 4000／塩化ナトリウム／炭酸水素ナトリウム／塩化カリウム配合内用剤
治験薬の投与期間	観察期：#同年/3/7～#同年/4/4、二重盲検期：#同年/4/4～#同年/9/5
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1日1回1錠内服 TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/3/7：観察期開始。 #同年/4/4：二重盲検期開始。 #同年/9/4：他院にて MRI 実施し脳梗塞と診断され、入院となった。 #同年/9/5：上記内容を介護者より電話聴取した。入院期間が長期になる可能性があることから介護者より同意撤回の申し出があり、同日、治験中止と判断した。 #同年/9/19：退院。 #同年/9/23：介護者より診断名はアテローム血栓性脳梗塞であったことを聴取した。 退院可能となったことより転帰を軽快と判断した。 #同年/9/27：左上皮の痺れを自覚し、救急搬送。 頭部 MRI では新規梗塞を認めず、一過性脳虚血発作の診断で入院。 #同年/9/30：退院。 #同年/10/9：経過受診にて問題ないことを確認され、当院にてフォローとなる。 #同年/10/16：当院受診し、再発なく問題ないことを確認。 入院中は L-乳酸ナトリウムリンゲル液、リハビリのみの点滴治療であった。 前回退院時から内服薬の変更はなし。
治験責任医師のコメント	治験中止後、抗認知症薬未使用下で今回の一過性脳虚血発作が発現していること、加齢及び合併症のリスクファクターを考慮し、治験薬との因果関係はなしとした。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：菌血症／菌血症
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /8/15（38日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/8/27）

当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：紅斑／適用部位紅斑 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/8/26（49日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/8/27） 有害事象名／基本語：そう痒／適用部位そう痒感 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#翌年/1/6（182日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#翌年/8/4）
患者背景	年齢・性別：8歳・男性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	ニコランジル錠、ビソプロロールフマル酸塩錠、ワルファリンカリウム錠、エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル、アトルバスタチンカルシウム水和物錠、クロピドグレル硫酸塩錠、センノシド錠、テブレノンカプセル
治験薬の投与期間	観察期：#同年/7/9～#同年/8/6、二重盲検期：#同年/8/6～#翌年/1/7
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1日1回1錠内服 TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/7/9：観察期開始。 #同年/8/6：二重盲検期開始。 #同年/8/15：40度の発熱のため他院を受診し検査目的で入院。 #同年/8/15～#同年/8/24まで、菌血症のため、フロモキシセフナトリウムにて治療。 #同年/8/19：40度の発熱のため他院を受診し検査目的で入院し、その検査結果から感冒と診断されたと介護者より電話連絡あり。 体温は37度台に下がっていることを聴取したため、軽快と判断した。 有害事象感冒に対し入院したことを聴取したため、重篤な有害事象と判断する。 二重盲検期治験薬投与について、#同年/8/15のみ使用していないことを介護者より聴取した。 #同年/8/23：#同年/8/24に退院予定であると介護者より電話連絡あり。 #同年/8/27：Visit 3来院。診察の上、感冒は回復と判断した。 #同年/9/3：他院より、診療情報を入手した。 診療情報提供書の情報より、本事象名が「菌血症」であることを確認したため、事象名を「感冒」から「菌血症」へ変更とした。
治験責任医師のコメント	偶発的感染による菌血症と考えられるため、因果関係なしと判断する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：脳梗塞／脳梗塞
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /4/6（151 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：軽快（転帰日：#同年/7/1）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：接触皮膚炎／接触皮膚炎
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）：#前年/11/21（14 日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#前年/12/9）
	有害事象名／基本語：高血圧症／高血圧
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/4/6（151 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/4/11）
	有害事象名／基本語：不眠症／不眠症
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/4/10（155 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/7/1）
	有害事象名／基本語：便秘／便秘
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/4/18（163 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/7/1）
	有害事象名／基本語：接触皮膚炎／接触皮膚炎
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/1/21（75 日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/1/22）
患者背景	年齢・性別：8 X 歳・女性 合併症・既往歴：左前頭葉陳旧性脳梗塞、多発性心室性期外収縮、接触皮膚炎
重篤な有害事象発現時の併用薬	ジフルプレドナート軟膏
治験薬の投与期間	観察期：#前年/11/8～#前年/11/28、二重盲検期：#前年/11/28～#同年/5/9
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1 日 1 回 1 錠内服 TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発	#前年/11/7：観察期開始。

現から転帰確認までの経過	#前年/11/28：二重盲検期開始。 #同年/4/6：他院 A に緊急搬送、入院となる。 入院時、経皮的選択的脳血栓溶解術実施、術後覚醒良好。 #同年/4/7：リハビリ開始、昼より経口食開始。 脳外医師の判断により治験薬の再開はなし。 #同年/4/8：経過良好。 処置時使用薬剤： 酢酸リンゲル液、輸液用電解質液（維持液）、セファゾリンナトリウム、ニカルジピン塩酸塩、ヘパリン 4000 U 継続治療薬剤： 酢酸リンゲル液 1000 mL/日 #同年/4/6～#同年/4/8 輸液用電解質液（開始液）500 mL/日 #同年/4/7 輸液用電解質液（維持液）500 mL/日 #同年/4/6～#同年/4/10 エダラボン 60 mg/分 2/日 #同年/4/6～#同年/4/15 ニカルジピン塩酸塩 24 mg/日 #同年/4/6～#同年/4/8 リバーロキサバン錠 15 mg/日 #同年/4/8～継続中 #同年/4/9：入院情報入手。脳外医師の判断を考慮して治験薬の一時休薬としたが、現時点において治験の継続は可能と判断している。 （#同年/4/5 まで治験薬テープ剤と治験薬錠剤の使用を確認済み、 #同年/4/6 にテープ剤剥離） 追加治療薬剤： ニフェジピンカプセル 5 mg/日 #同年/4/9～#同年/4/11 ラメルテオン錠 8 mg 頓用 #同年/4/10～継続中 センノシド錠 12 mg 頓用 #同年/4/18～継続中 #同年/4/20：脳外医師の判断を考慮して治験薬の再開を判断。 （#同年/4/20 に治験薬を処方し、#同年/4/21 から治験薬再開予定） #同年/4/21：治験薬再開。 #同年/4/22：他院 B に転院。 #同年/5/9：他院 B より、右麻痺増強して脳梗塞の再発があったこと、ヘパリン 5000 U 10 cc 投与、週明けに MRI 実施して治療方針を決定すると聴取。 嚥下が困難なため治験薬を一時休薬とする。 治験薬の再開は、被験者の体調と入院先の脳外医師の判断を元に検討する。 #同年/5/13：被験者家族より、他院 B の脳外医師の病状見解書類を入手。 脳梗塞による失語も強く認知機能評価が困難なこともあり、安全性も加味して治験を中止とする。 （前回の治験薬再開判断後 #同年/4/21～5/9 まで治験薬テープ剤と治験薬錠剤の使用を確認済み、#同年/5/9 にテープ剤剥離） #同年/7/1：被験者家族より情報入手。 リハビリを再開できるまでに回復した旨を確認したため軽快としている。安全性には問題ないと判断している。
治験責任医師のコメント	治験参加前に陳旧性脳梗塞もあり、加齢による変化であると考えられることから、治験薬との関連性は否定できるものとする。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：腰椎圧迫骨折／脊椎圧迫骨折
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /9/16（122 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：回復（転帰日：#翌年/6/26）
	有害事象名／基本語：紅斑／適用部位紅斑
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/5/18（一日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/6/1）
	有害事象名／基本語：悪心／悪心
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/24（38 日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/8/5）
	有害事象名／基本語：紅斑／適用部位紅斑
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/12（26 日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
患者背景	転帰：回復（転帰日：#翌年/6/26）
	年齢・性別：6 XX 歳・男性
	合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	クロルヘキシジングルコン酸塩軟膏、アムロジピンベシル酸塩 OD 錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/5/17～#同年/6/11、二重盲検期：#同年/6/11～#同年/11/26
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1 日 1 回 1 錠内服
	TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/5/17：観察期開始。 #同年/6/11：二重盲検期開始。 #同年/9/3：Visit 6 実施。身体所見等問題なく、治験継続。 #同年/9/16：自宅にて重い荷物を持った際に腰痛発症。 #同年/9/19：体動困難のため、当院 ER 受診。X 線検査により腰椎圧迫骨折と診断。 アセトアミノフェン、ロキソプロフェンナトリウム水和物を処方するも鎮痛得られなかった。 認知症であることを鑑み、通院加療を勧めたが、ご家族の希望もあり、入院加療とした。 他院整形外科内科に転院とし、同日より入院開始となった。 #同年/9/27：退院となったため、「軽快」と判断した。 元来、入院加療は不要としていたため、本事象は退院を以て非重篤とした。

治験責任医師のコメント	治験薬との因果関係：関連なし 本事象の要因が明確であり、加齢に伴う事象であると考えられるため。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：食道表在癌／食道癌
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /7/11（157 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：回復（転帰日：#同年/9/12）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：洞性徐脈／洞性徐脈
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/3/11（35 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/3/25）
	有害事象名／基本語：洞性徐脈／洞性徐脈
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/5/14（99 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/7/29）
患者背景	年齢・性別：71 歳・男性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	クロナゼパム錠、酸化マグネシウム錠、ラベプラゾールナトリウム錠、アスピリン／ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート／炭酸マグネシウム配合錠、アトルバスタチンカルシウム水和物錠、ヘパリン類似物質ローション
治験薬の投与期間	観察期：#同年/2/4～#同年/2/25、二重盲検期：#同年/2/25～#同年/7/24
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1 日 1 回 1 錠内服 TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/2/4：観察期開始。 #同年/2/25：二重盲検期開始。 #同年/3/11：Visit 3 検査を実施。 #同年/6/13：16 週の規定来院で当院受診。 #同年/7/11：他院 A にて定期健診を受診した。 #同年/7/24：他院 A の内視鏡検査にて食道癌と診断され、7/25 に他院 B にて精査である旨を介護者より聴取。 上記から被験者の安全性を考慮し、治験中止と判断。 介護者へ、治験中止の旨（#同年/7/24 夜よりテープ剤の貼付中止、#同年/7/25 朝より錠剤内服中止）を電話にて連絡。 また、事象名「食道癌」は Grade2 と判断した。

	#同年/7/25：精査加療目的にて他院 B 受診。表在癌のためまずは内視鏡治療を検討している旨の連絡があり、事象名を「食道表在癌」とした。上部内視鏡施行時の咽頭麻酔のためリドカイン、鎮静・鎮痛のためペチジン塩酸塩を使用した。 また、次治療薬の処方のため被験者が当院受診。ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠 5 mg を処方した。 #同年/7/29：被験者が当院に来院し中止時検査を実施。 #同年/8/5：上部内視鏡施行時の咽頭麻酔のためリドカイン、鎮静のためミダゾラムを使用した。 #同年/8/20：内視鏡手術のため他院 B に入院となった。 #同年/8/21：手術施行。胸部下部、15 mm、0-IIc 病変と胸部中部、50 mm、0-IIc 病変に対して内視鏡的粘膜下層剥離術を行い、病変を一括で切除した。内視鏡的粘膜下層剥離術施行のため、ペチジン塩酸塩、プロポフォール、ブチルスコポラミン臭化物を使用した。 #同年/8/25：術中穿孔や出血などの偶発症なく、経過良好にて退院となった。 #同年/9/2：9:30 頃、通常診察のため被験者が来院。 #同年/9/12：他院 B 外来にて結果説明を行い、いずれの病変についても内視鏡的治癒切除と考え、追加治療なく経過観察となった。次回 2 箇月後に内視鏡にて創部評価予定である。 上記から「食道表在癌」の転帰を回復とした。
治験責任医師のコメント	アリセプト内服薬で因果関係が報告されておらず、また食道癌の病変はおおよそ半年で倍の大きさになることから治験開始前に発症したものであると推測できるため、治験薬との因果関係はなしと判断する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：急性肺炎／肺炎
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /11/17（60 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/12/7）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：感冒／上咽頭炎 発現時期：観察期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/9/30（12 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/10/16）
患者背景	年齢・性別：8 XXXX 歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	葉酸錠、カンデサルタン シレキセチル錠、デノスマブ（遺伝子組換え）皮下注シリンジ、アセトアミノフェン錠、エスフルルビプロフェン／ハッカ油貼付剤
治験薬の投与期間	観察期：#同年/9/18～#同年/10/16、二重盲検期：#同年/10/16～#翌年/4/1

重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1日1回1錠内服 TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/9/18：観察期開始。 #同年/10/16：二重盲検期開始。 #同年/11/20：他院 A 受診時の血液検査にて CRP 高値のためメシル酸ガレノキサシン水和物錠が投与された。 #同年/11/21：他院 A を受診。定期検査のため血液検査を行ったところ白血球数及び CRP 高値との指摘があった。 #同年/11/22：他院 A を再受診。その際の血液検査の結果、白血球数及び CRP 高値のためセフトリアキソンナトリウム水和物が投与された。発熱はないものの、胸部 CT 検査で肺炎像が疑われ、抗生剤の継続投与が必要と考えられた。胸部レントゲンを撮像したところ、右中葉に air bronchogram を伴った consolidation が見られ、また、尿中肺炎球菌莢膜抗原も陽性だった。急性肺炎と診断され、その後他院 B に加療目的で入院となった。セフトリアキソンナトリウム水和物は継続。 #同年/11/29：他院 B 入院後の検査にて肺炎球菌に感染していることが判明した。抗菌薬にて治療中。 #同年/12/5：入院中、血液検査にて CRP 改善傾向がみられ、入院後も発熱や症状の増悪などはなかったことから、セフトリアキソンナトリウム水和物は終了となった。 #同年/12/6：セフトリアキソンナトリウム水和物からクラリスロマイシンの内服に切り替わった。 #同年/12/7：入院中の画像検査にて肺の浸潤影も消失した旨、他院主治医より説明を受けた。 退院となった。 #同年/12/11：Visit 5 のため被験者及び介護者が来院。
治験責任医師のコメント	本事象は肺炎球菌に感染したことが原因であり、感染は偶発的であるため、治験薬との因果関係はないと考える。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：腰椎圧迫骨折／脊椎圧迫骨折
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /12/1（153 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：回復（転帰日：#翌年/4/30）
	有害事象名／基本語：発赤／適用部位紅斑
	発現時期：観察期～二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/7/3（一日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/8/21）

	有害事象名／基本語：熱中症／熱中症 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/8/25（55日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：一時休薬 転帰：回復（転帰日：#同年/8/25）
	有害事象名／基本語：右膝痛／関節痛 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#翌年/1/29（212日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#翌年/4/30）
患者背景	年齢・性別：8歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	ドンペリドン錠、イコサペント酸エチル粒状カプセル、エルデカルシトールカプセル、アトルバスタチンカルシウム水和物錠、デノスマブ（遺伝子組換え）皮下注、セレコキシブ錠、レバミピド錠、ケトプロフェンパップ、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、トラマドール塩酸塩OD錠、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠、酸化マグネシウム錠、センノシド錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/7/2～#同年/7/23、二重盲検期：#同年/7/23～#翌年/1/21、非盲検期：#翌年/1/21～#翌年/7/21
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1日1回1錠内服 TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/7/2：観察期開始。 #同年/7/23：二重盲検期開始。 #同年/12/1：腰痛症との診断。 #同年/12/24：被験者が腰痛治療のため入院したことを確認。 また、本入院がリハビリ目的であることを確認。 #翌年/1/14：被験者が本日退院したことを来院時に確認。 リハビリにより症状軽快したことを確認したため、転帰更新。 また、本事象加齢に伴うものであり、これ以上の改善は見られないと考えられ、医学的にも問題ないと判断された。 #翌年/1/21：非盲検期開始。 #翌年/1/24：介護者から入手した情報により、事象名を「腰痛症」から「腰椎圧迫骨折」へ変更した。
治験責任医師のコメント	加齢に伴う事象であるため、治験薬との因果関係は否定できる。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号：

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：胸椎圧迫骨折／脊椎圧迫骨折
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：/1/8（134日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

	治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：軽快（転帰日：#同年/3/13）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：発赤／適用部位紅斑 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#前年/11/6（71日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/2/17）
	有害事象名／基本語：皮脂欠乏症／皮脂欠乏症 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#前年/11/6（71日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：軽快（転帰日：#同年/3/13）
患者背景	年齢・性別：8歳・女性 合併症・既往歴：骨粗鬆症、末梢神経障害、腰部脊柱管狭窄症、両変形性膝関節症
重篤な有害事象発現時の併用薬	メコバラミン錠、セレコキシブ錠、レバミピド錠、プレガバリンカプセル、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤、エルデカルシトールカプセル、デュロキセチン塩酸塩カプセル、モメタゾンフランカルボン酸エステルローション、ヘパリン類似物質クリーム、モンテルカストナトリウム錠、レボセチリジン塩酸塩錠
治験薬の投与期間	観察期：#前年/8/28～#前年/9/18、二重盲検期：#前年/9/18～#同年/2/13
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	プラセボ錠：1日1回1錠内服 TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/8/28：観察期開始。 #前年/9/18：二重盲検期開始。 #前年/12/11：Visit 6 来院、体調変化なし。 #前年年末：自宅で2～3回転倒。 #同年/1/8：定期受診にて他院整形外科受診。 MRI 検査実施した際に胸椎圧迫骨折が判明し、入院となる。 #同年/2/13：他院より退院し、施設へ入所したことを確認。自宅での介護困難（転倒に対する不安等）にてそのまま施設入所となった。介護施設入所のため本試験中止と判断。 #同年/2/17：中止時検査のため来院。中止時検査実施。 他院整形外科よりレターあり、安静・リハビリにて症状軽快し退院。 今後も他院整形外科にてフォロー予定。 元々、骨粗鬆症にて治療中であり「回復」は難しく、「軽快」で日常生活を送れることで問題ないと判断された。
治験責任医師のコメント	治験薬との因果関係：なし 転倒が原因のため、治験薬との因果関係はないと判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：右眼白内障／白内障
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /1/16（42 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：回復（転帰日：#同年/3/4）
	有害事象名／基本語：腰痛症の悪化／背部痛
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/3/12（98 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
患者背景	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/4/6）
重篤な有害事象発現時の併用薬	年齢・性別：7 [REDACTED] 歳・女性 合併症・既往歴：なし
治験薬の投与期間	ピルシカイニド塩酸塩水和物、ロフラゼブ酸エチル、セレコキシブ錠、オメプラゾール、レバミピド
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	観察期：#前年/12/6～#同年/1/8、二重盲検期：#同年/1/8～#同年/6/24
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	プラセボ錠：1 日 1 回 1 錠内服 TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
治験責任医師のコメント	#前年/12/6：観察期開始。 #同年/1/8：二重盲検期開始。 #同年/1/16：他院（眼科）を受診し、「右眼白内障」と診断され、手術が決定した。 #同年/1/17：他院（眼科）にて手術前検査を実施。 #同年/1/27：他院（眼科）にて、日帰り入院で「右眼水晶体再建手術」を実施し、予定通り当日退院した。 #同年/2/5：Visit 4 にて来院。視力回復したことを本人より聴取。他院（眼科）通院中であり、転帰「軽快」と判断した。 #同年/2/27：他院（眼科）受診し、今後は点眼薬が切れるタイミングでの定期受診となった。 #同年/3/4：Visit 5 にて来院。定期受診に切り替わったことより、転帰「回復」と判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	加齢に伴うものであり、治験薬との因果関係はないと判断した。
	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：大腸ポリープ／大腸ポリープ
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /9/2（169日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：回復（転帰日：#同年/9/10）
	有害事象名／基本語：感冒／上咽頭炎
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/3/24（7日）
	治験薬との因果関係：関連なし
患者背景	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/3/25）
重篤な有害事象発現時の併用薬	年齢・性別：7 [REDACTED] 歳・女性
	合併症・既往歴：高血圧、高脂血症、背部湿疹、大腸癌
重篤な有害事象発現時の併用薬	イルベサルタン／アムロジピンベシル酸塩配合錠、ロスバスタチンカルシウム錠、ジフルコルトロン吉草酸エステルクリーム
	治験薬の投与期間
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	観察期：#同年/3/17～#同年/4/7、二重盲検期：#同年/4/7～#同年/9/15
	プラセボ錠：1日1回1錠内服
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
	重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過
治験責任医師のコメント	#同年/3/17：観察期開始。
	#同年/4/7：二重盲検期開始。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	#同年/9/2：既往歴の大腸癌フォローのため大腸検査実施、大腸ポリープを2箇所指摘。
	#同年/9/9：大腸ポリープ切除目的のため他院へ入院。大腸ポリープ2箇所切除。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	#同年/9/10：退院。
	#同年/9/15：Visit 7のため当院受診。大腸ポリープ切除のため入院した経緯を聴取した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	大腸ポリープの発症は過去の既往に関わらず、今回も偶発症と考える。
	また、治験薬の投与期間が約半年であり、臨床の経験上、治験薬の影響とは考えにくい。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	そのため、治験薬及び治験行為との因果関係はないと判断する。
	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

b) ドネペジル塩酸塩群

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象 1	有害事象名／基本語：両側慢性硬膜下血腫／硬膜下血腫
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /4/15（35 日）
	重篤と判断した理由：死亡のおそれ
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：軽快（転帰日：#同年/6/14）
重篤な有害事象 2	有害事象名／基本語：硬膜動静脈瘻／硬膜動静脈瘻
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/4/15（35 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/6/11）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：術後せん妄／術後譫妄
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/4/18（38 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/7/26）
患者背景	年齢・性別：7 [REDACTED] 歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	ベザフィブラート錠、プラシルカスト水和物カプセル、オルメサルタン メドキシミル OD 錠、メトホルミン塩酸塩錠、アムロジピンベシル酸塩 OD 錠、リナグリプチン錠、酪酸菌錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/3/11～#同年/4/1、二重盲検期：#同年/4/1～#同年/4/18
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1 日 1 回 1 錠内服 プラセボテープ：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/3/11：観察期開始。 #同年/4/1：二重盲検期開始。 #同年/4/12：被験者が Visit 3 にて当院来院。 やや症状が悪化している様子が見られたが、治験継続は問題ないと判断した。 #同年/4/15：症状の悪化があり、食べ物を手づかみで取ろうとすることがあった。 #同年/4/17：夜からは反応が悪くなり、食べ物も口に持っていけない状態で、服の着脱もすべて介助が必要となった。当院への受診も困難な状況である。 #同年/4/18：介護者より 4/15 以降の症状の電話連絡があり、救急要請が必要であると判断し、他院へ紹介した。 同日、意識障害、失語、右片麻痺を認め、頭部 CT の結果、左慢性硬膜下血腫が見られ入院加療を行うことになった。 他院より上記の Fax 連絡があり、被験者の安全性を考慮し、治験中止と判断。介護者へ治験中止の旨（#同年/4/18 夜よりテープ剤の貼付中

	止、朝より錠剤内服中止）を電話にて連絡。 同日、他院にて穿頭洗浄術を施行。手術は血腫が大きかった左側のみ実施し、右側は未実施である。術後、「セファゾリンナトリウム注」「セフカペン ピボキシル錠」を使用し、血腫に対して「五苓散顆粒」、術後せん妄に対して「リスペリドン錠」の服用を開始した。術直後より状態回復を認めた。 #同年/4/19：歩行可能となった。せん妄状態になる可能性が高かったため、退院を検討していたが、ご家族の希望により入院を継続した。右硬膜下血腫は依然残っており、また左慢性硬膜下血腫の再発も懸念される。 #同年/4/22：午前中に他院を退院となった。 同日、被験者が中止時検査にて当院来院。術後せん妄、失語を認めることから、心理評価の実施は困難と判断し、安全性の確認（バイタル、心電図、臨床検査）のみ実施した。また、右側は手術未実施であることから、「両側慢性硬膜下血腫」の転帰は未回復と判断した。 同日夕方にケアマネージャーと面談していた際に、急に歩き出したと思ったら、意識が朦朧とした。ケアマネージャーより意識障害の可能性があるので、救急受診するよう勧められ、他院を受診した。硬膜下血腫だけでは症状の説明がつかず、脳梗塞やてんかん発作の可能性もあると言われた。 再度他院に入院となった。 #同年/4/23：造影 MRI 検査を実施し、硬膜動静脈瘻の疑いがあり、左側慢性硬膜下血腫は硬膜動静脈瘻によって生じた可能性があると言われた。 #同年/4/24：午後に血液造影検査を実施し硬膜動静脈瘻と診断された。 #同年/5/7：1 回目の経静脈塞栓術を施行し、動静脈瘻のシャント血流は減少したが、完全閉塞には至らなかった。 #同年/5/14：2 回目の経静脈塞栓術を施行し、シャント血流の主体であった左上行咽頭動脈からの血流は遮断出来たが、他の左中硬膜動脈、左後頭動脈からのシャント血流が残存した。 #同年/6/11：3 回目の経静脈的塞栓術を施行し、硬膜動静脈瘻は消失した。これにより静脈逆流が消失したことで、残存していた右側の慢性硬膜下血腫も消失した。現在は他院にてリハビリテーションを行っている。 #同年/6/14：MRI 検査を実施し、静脈梗塞が改善傾向にあり、右側の慢性硬膜下血腫が自然軽快していることを確認した。 #同年/7/3：リハビリテーション継続のため他院転院となった。
治験責任医師のコメント	〔重篤な有害事象 1〕 本事象について、MRI 所見が層状構造になっていることから、#同年/4/15 直前に出現したものではなく月単位で形成されたものである可能性が高く、治験薬投与前から存在すると判断する。その後 4 月上旬に増大し、#同年/4/15 に症状が現れたと考えられる。以上から治験薬との因果関係はなしと判断する。 〔重篤な有害事象 2〕 本事象について、治験開始以前から存在していたが、疾患の特質上、無症候であったと考える。これは治験薬の投薬によっては変化せず、症候性となったのは左側の硬膜下血腫の術後からである。このことは施術者からの診療情報とも一致している。これらのことから治験薬との因果関係はなしと判断する。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	[重篤な有害事象 1 及び 2] 治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：急性膵炎／急性膵炎 投与群：ドネペジル塩酸塩群 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /6/28（92 日） 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：投与中止（一時休薬） 転帰：回復（転帰日：#同年/7/19）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：外陰部炎／外陰部炎 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/7/8（102 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/7/21）
	有害事象名／基本語：高血圧症の悪化／高血圧 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/9/25（181 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：軽快（転帰日：#翌年/4/2）
患者背景	年齢・性別：8 XXXX 歳、女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	アルファカルシドールカプセル、L-アスパラギン酸カルシウム水和物錠、シルニジピン錠、酸化マグネシウム錠、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルローション、ヘパリン類似物質ローション
治験薬の投与期間	観察期：#同年/3/28～#同年/4/18、二重盲検期：#同年/4/18～#同年/10/3
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1 日 1 回 1 錠内服 プラセボテープ：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/3/28：観察期開始。 #同年/4/18：二重盲検期開始。 #同年/6/13：Visit 5 実施。 #同年/6/28：深夜に嘔吐・発熱あり、救急搬送にて他院へ搬送。 #同年/6/29：CT にて総胆管拡張、乳頭部胆石認め、急性膵炎にて、5:00 頃、急性膵炎にて、当院へ救急搬送され入院となる。当院の CT では、胆石は不明瞭。 急性膵炎治療のため、同日より絶食としてガベキサートメシル酸塩静脈用投与開始。 #同年/6/30：セフメタゾールナトリウム静注用へ変更し 1 日 2 回で投与開始。絶食中。 #同年/7/1：急性膵炎の検査・治療のため治験薬の一時休薬を判断した。（同日、治験薬テープ剤剥離し、#同年/7/2 より治験薬錠剤休薬） 疼痛時、アセトアミノフェン静注液使用する。 #同年/7/2：セフメタゾールナトリウム静注用 1 日 2 回投与。発熱あり、

	アセトアミノフェン静注液 1 日 2 回使用する。現在も絶食中である。 7/3～7/9 までセファチアム塩酸塩静注用 1 日 3 回投与。 7/3～7/4 まで発熱・疼痛あり、アセトアミノフェン静注液 1 回/日使用。 #同年/7/3：超音波内視鏡検査を実施。下部胆管に胆泥あり内視鏡的逆行性胆管膵管造影を実施し、内視鏡的乳頭切開術にて採石する。治験薬テープ剤を再開する。 #同年/7/4：炎症反応低下傾向となり、食事を開始。治験薬錠剤を再開する。 #同年/7/9：レボフロキサシン水和物錠 500 mg/日 5 日間処方あり服用。 #同年/7/18：他科入院中であるが、経過良好にて Visit 6 実施。 #同年/7/19：他科にて CT 実施し、炎症の残存なし。膵周囲に液貯留なし。経過良好にて治癒と判断し、今後の他科通院も不要となる。 #同年/7/22：本事象での入院にて臥床がちとなり ADL の低下を認め、リハビリ目的にて他院へ転院となる。
治験責任医師のコメント	#同年/6/29 当院 CT 検査結果では胆石は不明瞭であったが、#同年/6/28 他院 CT 検査結果にて総胆管拡張、乳頭部胆石を認めたことから、急性膵炎と判断している。なお、当院 CT 検査時には既に胆石は自然排泄されていたものと考えている。 二重盲検期では、胆石が生成してから急性膵炎発症の原因となる程度の大きさになるとは考え難いため、胆石の生成は二重盲検期開始よりも早い時期と考えられる。また今回、胆石が動いたのは生理的事象であり、通常診療であっても起こり得ることである為、治験薬との因果関係は否定できる。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：胸椎圧迫骨折／脊椎圧迫骨折
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXX /7/6（86 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/7/30）
当該被験者で発現したその他の有害事象	なし
患者背景	年齢・性別：8 XX 歳、男性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	エゼチミブ錠、フェブキソスタット錠、ガランタミン臭化水素酸塩 OD 錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/4/11～#同年/5/9、二重盲検期：#同年/5/9～#同年/7/4
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1 日 1 回 1 錠内服 プラセボテープ：1 日 1 回 1 枚貼付

重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/4/11：観察期開始。 #同年/5/9：二重盲検期開始。 #同年/6/6：Visit 4 実施。 #同年/7/4：中止時 Visit 実施。 介護者である妻より中止の申出があり、治験中止、治験薬中止となる。 #同年/7/6：自宅で転倒し、腰部を打撲した。 #同年/7/7：自宅で様子をみていたが疼痛改善せず、救急車で救急病院の他院を受診。骨折疑いあり、精査目的にて入院となる。 #同年/7/8：MRI 検査実施。#同年/7/7～#同年/7/10 まで、Th10 及び Th12 圧迫骨折の診断で入院する。 #同年/7/10：症状軽快にて退院とし、終診。 #同年/7/24：妻より電話でショートステイ利用中であるも、歩行困難の状態であることを聴取。 #同年/7/30：本人が当院外来受診し、今後他院での療養を希望される。体動時に疼痛あるも軽減しており、軽快と判断した。
治験責任医師のコメント	転倒によって起きた事象のため、因果関係なし。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：急性心筋梗塞／急性心筋梗塞
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /7/12（44 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：一時休薬
	転帰：回復（転帰日：#同年/7/20）
当該被験者で発現したその他の有害事象	なし
患者背景	年齢・性別：8 XXXX 歳・男性 合併症・既往歴：2 型糖尿病、高血圧症
重篤な有害事象発現時の併用薬	ボグリボース OD 錠、アジルサルタン錠、シルニジピン錠、シロドシン OD 錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/5/29～#同年/6/26、二重盲検期：#同年/6/26～#同年/7/13
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1 日 1 回 1 錠内服 プラセボテープ：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/5/29：観察期開始。 #同年/6/10：当院第一内科定期受診（2 型糖尿病、高血圧症）。体調不変。HbA1c 6.0%、血糖（空腹時）131 mg/dL、133/64 mmHg。 #同年/6/26：二重盲検期開始。 #同年/7/12：就寝中に呼吸が困難となり他院へ救急搬送され急性心筋梗塞と診断、入院した。その後血流が回復し症状は安定したが急性心筋梗塞治療優先の為、搬送先の担当医より治験薬を中止したいと連絡があり、治験薬の一時休薬を判断した。（同日、貼付の治験薬テープ剤を

	剥離、#同年/7/13 服用分より治験薬錠剤を休薬）薬剤にて治療・経過観察中。 #同年/7/20：退院した。 #同年/7/24：当院神経内科受診。同意撤回の為同日にて治験中止。
治験責任医師のコメント	2型糖尿病、高血圧症を合併しており生活習慣の蓄積により偶発的に発生したと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：胆管炎／胆管炎
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /4/4（157日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/4/10）
当該被験者で発現したその他の有害事象	なし
患者背景	年齢・性別：8 XXXXXX 歳・女性 合併症・既往歴：胆管憩室炎
重篤な有害事象発現時の併用薬	アセトアミノフェン錠、酸化マグネシウム錠、ウルソデオキシコール酸錠、テプレノンカプセル、オルメサルタン メドキシミル OD 錠
治験薬の投与期間	観察期：#前年/10/31～#前年/11/21、二重盲検期：#前年/11/22～#同年/5/14
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1日1回1錠内服 プラセボテープ：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/10/31：観察期開始。 #前年/11/22：二重盲検期開始。 #同年/4/4：朝から腹痛訴え、発熱。他院受診し、点滴加療・経過観察目的にて入院。 #同年/4/9：腹痛消失、解熱認め症状回復し自宅退院となる。
治験責任医師のコメント	治験薬開始前にも同事象を認めているため、当該治験薬との関連性なしと考えることが妥当である。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： ██████████

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：変形性膝関節症の悪化／変形性関節症
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： ████████/9/14（85日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：回復（転帰日：#翌年/1/30）
	有害事象名／基本語：接触性皮膚炎／接触皮膚炎
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日：#同年/7/25（34日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#翌年/7/20）
患者背景	年齢・性別：8 █████ 歳・女性 合併症・既往歴：（両）変形性膝関節症、（両）変形性股関節症
重篤な有害事象発現時の併用薬	セレコキシブ錠、テプレノンカプセル、ヘパリン類似物質フォーム
治験薬の投与期間	観察期：#同年/6/22～#同年/7/20、二重盲検期：#同年/7/20～#同年/12/28、 非盲検期：#同年/12/28～#翌年/7/18
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1日1回1錠内服 プラセボテープ：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/6/22：観察期開始。 #同年/7/20：二重盲検期開始。 #同年/9/14：通院中である他院の担当医より変形性膝関節症の関節置換術を勧められていることを聴取した。 #同年/12/9：検査実施 #同年/12/28：非盲検期開始。 #翌年/1/14：他院入院。 #翌年/1/16：変形性膝関節症の関節置換術を実施した。 #翌年/1/30：他院退院。 術後の経過及び歩行に問題ないことを聴取したため、転帰を回復と判断した。
治験責任医師のコメント	合併症である変形性膝関節症が経年変化により進行したものと推察されるため因果関係なしと判断し、治験薬は投与継続。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：微小変化型ネフローゼ症候群／ネフローゼ症候群
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /2/4（89日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/3/23）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：接触性皮膚炎／接触皮膚炎
	発現時期：観察期
	発現日（投与開始からの日数）：#前年/11/9（2日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/2/14）
	有害事象名／基本語：発疹（右大腿）／発疹
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#前年/12/11（34日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#前年/12/16）
	有害事象名／基本語：QTc延長／心電図QT延長
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#前年/12/20（43日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/3/23）
患者背景	年齢・性別：8 [REDACTED] 歳・男性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	クロピドグレル硫酸塩錠、ランソプラゾールOD錠、アムロジピンベシル酸塩OD錠、ニセルゴリン錠、ベタメタゾン吉草酸エステル／ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、ヘパリン類似物質クリーム、オルメサルタンメドキシミルOD錠、当帰四逆加呉茱萸生姜湯顆粒
治験薬の投与期間	観察期：#前年/11/8～#前年/12/6、二重盲検期：#前年/12/6～#同年/2/12
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1日1回1錠内服 プラセボテープ：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/11/8：観察期開始。 #前年/12/6：二重盲検期開始。 #同年/2/4：下腿浮腫が発現。 #同年/2/5：規定外来院。院内採血・採尿検査を実施。 #同年/2/7：院内採血及び採尿結果よりネフローゼ症候群が疑われた。 #同年/2/12：規定外来院。下腿浮腫悪化を確認した。精査のため、他院へ受診を指示。他院入院。 #同年/2/13：他院主治医より約3箇月間の入院予定と伝えられたことから、介護者より同意撤回の申し出があったため、同日、治験中止と判断した。 #同年/2/14：腹水、胸水は認められなかった。下腿に弾性包帯し、点滴

	を実施している。 #同年/2/27：腎生検実施。 #同年/3/18：腎生検の結果、微小変化型ネフローゼ症候群と診断された。ステロイド剤なしで経過観察となった。 #同年/3/21：退院。 #同年/3/23：退院が可能なまで症状が改善していることから、転帰を軽快と判断した。
治験責任医師のコメント	治験開始前よりドネペジル塩酸塩を投与していたものの同様の所見は認められず、本剤との因果関係は否定的と考えられるが、入院先での検査結果など詳細が不明で、治験薬との関連性を明確に否定することができないため、現時点では、因果関係はありと判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「有」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：鼠径ヘルニアの悪化／鼠径ヘルニア
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /7/13（40日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/8/26）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：腰痛／背部痛 発現時期：二重盲検期 発現日：#同年/9/10（99日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/12/3）
患者背景	年齢・性別：8XX歳・男性 合併症・既往歴：鼠径ヘルニア
重篤な有害事象発現時の併用薬	ビソプロロールフマル酸塩錠、ロスバスタチンカルシウム錠、クロピドグレル硫酸塩錠、エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル、カンデサルタン シレキセチル／アムロジピンベシル酸塩配合錠、アムロジピンベシル酸塩錠、トリメブチンマレイン酸塩錠、ウルソデオキシコール酸錠、酪酸菌錠、プレドニゾロン錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/6/4～#同年/7/2、二重盲検期：#同年/7/2～#同年/12/17
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1日1回1錠内服 プラセボテープ：1日1回1枚貼付

重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/6/4：Visit 1 実施。鼠径ヘルニアを合併症として判断した。観察期開始。 #同年/7/2：二重盲検期開始。 #同年/7/13：腹部の痛みのため、他院を受診。 #同年/7/19：Visit 3 来院。有害事象「鼠径ヘルニアの悪化」と判断。 #同年/8/6：他院にて鼠径ヘルニアの手術のため、#同年/8/22 に入院することとなったと介護者より電話連絡あり。入院又は入院期間の延長の情報を聴取したため、重篤な有害事象と判断する。 #同年/8/22：入院。 #同年/8/26：退院。 #同年/8/27：鼠径ヘルニアの悪化について、以後外来にて傷口の経過のフォローのみであるため、鼠径ヘルニアの悪化を回復と判断した。
治験責任医師のコメント	本試験開始以前から鼠径ヘルニアを合併しており、年齢等考慮すると自然経過による悪化と考えられるため、因果関係なしと判断する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象 1	有害事象名／基本語：腎細胞がん疑い／腎細胞癌
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /12/11（63 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：未回復（転帰日：#翌年/1/9）
重篤な有害事象 2	有害事象名／基本語：転移性脳腫瘍／脳新生物
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/12/12（64 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：未回復（転帰日：#翌年/1/9）
重篤な有害事象 3	有害事象名／基本語：転移性肺がん疑い／肺の悪性新生物
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/12/11（63 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：未回復（転帰日：#翌年/1/9）
重篤な有害事象 4	有害事象名／基本語：両側性脳出血／脳出血
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/12/12（64 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

当該被験者で発現したその他の有害事象	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：未回復（転帰日：#翌年/1/9）
	有害事象名／基本語：発赤／適用部位紅斑 発現時期：観察期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/10/11（一日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/11/30）
	有害事象名／基本語：掻痒感／適用部位そう痒感 発現時期：観察期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/10/11（一日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/12/12）
	有害事象名／基本語：不眠／不眠症 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/11/16（38日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/12/12）
患者背景	有害事象名／基本語：脱力感／無力症 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/11/12（44日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#翌年/1/9）
	有害事象名／基本語：食思不振／食欲減退 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/11/12（44日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#翌年/1/9）
	年齢・性別：71歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	オルメサルタン メドキシミル OD 錠、アトルバスタチンカルシウム水和物錠、リマプロスト アルファデクス錠、エルデカルシトールカプセル、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤、芍薬甘草湯顆粒、ヘパリン類似物質クリーム、ジフルコルトロン吉草酸エステルクリーム、スボレキサント錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/10/10～#同年/11/7、二重盲検期：#同年/11/7～#同年/12/11
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1日1回1錠内服 プラセボテープ：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/10/10：観察期開始。 #同年/11/7：二重盲検期開始。 #同年/11/22：脱力感及び食思不振発現。 #同年/12/5：#同年/11/22から発現している脱力感及び食思不振について、胃部不快感、嘔気、めまい等はなく、ドネペジルによる症状ではないと考えた。さらに、愛猫が直近で亡くなっていたため反応性うつ状態

	も考えたが抗うつ薬による治療が必要な程度ではないため、治験薬継続可能と判断した。被験者の安全性を考慮し、#同年/12/12に介護者へ電話で体調確認するようCRCに指示した。 #同年/12/6：自宅近くの他院Aを受診、別施設にてMRI施行。 #同年/12/8：歩行障害顕著となり、左手足に力が入らない。 #同年/12/9：MRIで異常指摘有り他院B受診勧められる。嚥下困難のため錠剤が内服出来ず中断し、合わせて貼付剤も中断。 #同年/12/10：他院B受診。 #同年/12/11：脳外科のある他院Cに紹介され緊急入院。 #同年/12/12：更に詳細な医学的情報を入手するため入院先に連絡し、腎細胞がん脳転移、両側性脳出血であることが発覚した。同日に治験薬は中止するよう指示した。 各種検査を実施、夕方に13箇所脳転移していることを説明された。 #同年/12/13：脳転移の治療を優先するため、他院Dにて放射線治療の実施が決定した。 #同年/12/17：2泊3日で放射線治療を実施。 #同年/12/18：転移性脳腫瘍に対して他院Dでγ-knife治療を実施。 #同年/12/19：入院先より被験者の情報提供書を入手し、新たな情報（疑い段階であったこと、検査実施日）を確認したため、事象名、事象発現日を変更した。他院Cに帰院。腎臓がんについてはStageIVであり今後はホスピス転院の方向。 #翌年/1/9：治験薬返却のため介護者が来院。 返却された治験薬から治験薬投与終了日は、#同年/12/10であることを確認した。
治験責任医師のコメント	〔重篤な有害事象1〕 当院受診時に上記既往なく、治験開始時の臨床症状、検査所見上は今回の疾患を示唆する所見なく、その他全身状態の異常もなかった。発症時期は不明であるが、脳転移による症状でこの度罹患が発覚したが転移を起こしている病状（Stage）からすると少なくとも1箇月以内の発生とは考えにくく、治験薬開始以前からがん罹患していたと推測する。以上より治験薬との因果関係はないと考える。 〔重篤な有害事象2〕 #同年/3/5に施行した頭部MRIには転移性脳腫瘍の所見なく、今回の発覚までの9箇月の間に転移が起こったと考える。がんの転移という事象は治験薬以外の要因によることが自明である。 〔重篤な有害事象3〕 入院先の病院の画像所見によると、がんの転移であり、治験薬以外の要因であることが自明である。原発巣については腎細胞がんが疑われている。脳転移と同様いずれも血行性に転移したものと思われ、がんの転移に治験薬の関与があったとは医学的に考えられない。 本事象は、上記理由により治験薬との因果関係はないと判断する。 〔重篤な有害事象4〕 二重盲検期開始時期と脳腫瘍から脳出血に至る時期が重なっており、時間的な因果関係は否定できないが、医学的にがんがみて脳腫瘍（脳浮腫を呈していた可能性あり）からの出血と考えるほうが妥当である。 本事象は上記理由により治験薬との因果関係はないと判断する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	〔重篤な有害事象1～4〕 治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：腹部大動脈瘤の悪化／大動脈瘤
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /7/8（126日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：回復（転帰日：#同年/10/2）
	有害事象名／基本語：紅斑／適用部位紅斑
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/4/3（30日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#翌年/3/19）
患者背景	年齢・性別：6 X 歳・男性 合併症・既往歴：腹部大動脈瘤
重篤な有害事象発現時の併用薬	葉酸錠、アムロジピンベシル酸塩錠、ベタメタゾン吉草酸エステル／ ゲンタマイシン硫酸塩軟膏
治験薬の投与期間	観察期：#同年/3/5～#同年/4/2、二重盲検期：#同年/4/2～#同年/9/10、 非盲検期：#同年/9/10～#翌年/3/18
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1日1回1錠内服 プラセボテープ：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/3/5：観察期開始。 同意取得時に腹部大動脈瘤の合併があることを確認していたが、他院で実施している半年に1回のフォローにて悪化は認められていなかったため、適格性に問題はないと判断し、組み入れた。 #同年/4/2：二重盲検期開始。 #同年/7/8：介護者より、他院での定期フォロー時に瘤の拡大が確認され、入院及び手術予定であることを聴取した。 #同年/7/22：入院先の他院にて被験者ヘカテーテル検査が実施された。特に指摘なく、経過観察。 #同年/8/22：他院へ入院した。 #同年/8/23：ステントグラフト内挿術実施した。手術後ICUにて一晩経過観察。 #同年/8/24：昼に一般病棟へ移動した。 #同年/8/25：退院。 #同年/9/30：術後の状態確認のため、他院を受診。 #同年/10/2：介護者へ#同年/9/30の他院受診について電話確認実施。特に指摘事項なく、状態は安定している旨、他院主治医の説明があったことを介護者から口頭聴取した。
治験責任医師のコメント	大動脈瘤腫大に関して、因果関係はないと考える。血管病変の進行と考えられる。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：右骨盤骨折／骨盤骨折
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /1/18（101 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/3/18）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：腰痛／背部痛
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/2/24（138 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/6/21）
	有害事象名／基本語：肛門周囲発赤／肛門紅斑
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/2/5（119 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/5/30）
患者背景	年齢・性別：8 XXXX 歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	バルサルタン／アムロジピンベシル酸塩配合錠、酸化マグネシウム錠、エチゾラム錠
治験薬の投与期間	観察期：#前年/10/10～#前年/11/6、二重盲検期 #前年/11/6～#同年/4/22
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1 日 1 回 1 錠内服 プラセボテープ：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/10/10：観察期開始。 #前年/11/6：二重盲検期開始。 #同年/1/18：夜、被験者が 2 階の梁部分で作業をしていた際、足を滑らせ 1 階部分まで転落した。自宅のリフォーム中であり、2 階部分は床材がなく梁のみの状態であった。同日、他院へ救急受診したところ入院となった。 #同年/1/29：入院先の医師より診療情報提供書を受領。 レントゲン・CT の結果、右骨盤骨折を認め安静加療中であることを確認した。 #同年/2/28：介護者へ電話連絡を実施。退院の目処は立っていないものの、#同年/3/5 に 1 日の外泊許可が出ていること、手すりを使いながら歩行可能となったことを聴取。 以上のことから、本事象の転帰を軽快とした。 #同年/3/7：他院退院。 #同年/3/16：入院先からの診療情報提供書には右骨盤骨折（右座骨骨折、右仙骨骨折、右恥骨骨折）と記載はあるが、事象名は変更せず。 #同年/3/18：当院受診。歩行については独歩可能であり、入院前と同様な状態まで回復していることを確認した。

治験責任医師のコメント	介護者より、被験者転落時にはめまいやふらつきの訴えがなく、暗闇の中で作業したことが転落の原因であると考えられることから、治験薬との因果関係はなしと判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：急性脳梗塞／脳梗塞
	投与群：ドネペジル塩酸塩群
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /5/27（84日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/6/10）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：不眠／不眠症 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/5/30（87日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/6/6）
患者背景	年齢・性別：7歳・女性 合併症・既往歴：高血圧、ビタミン B ₁₂ 欠乏
重篤な有害事象発現時の併用薬	カンデサルタン シレキセチル錠、メコバラミン錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/3/5～#同年/3/31、二重盲検期：#同年/3/31～#同年/9/15
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1日1回1錠内服 プラセボテープ：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/3/5：観察期開始。 #同年/3/31：二重盲検期開始。 #同年/5/27：左腕の力が急にいらなくなったと本人より連絡あり。急遽当院受診。脳梗塞の疑いを否定できないため、同日に他院にて MRI 検査実施。 他院より脳梗塞のため、治療が必要と連絡あり。 被験者の容態を確認し、他院での治療方法について連絡がなかったため、当日の段階では重篤と判断せず。 #同年/5/27：脳梗塞のため被験者は入院となった。点滴治療及び抗凝固剤の内服治療が開始となった。 #同年/6/2：入院先の担当医から当院へ電話連絡あり。左上肢麻痺は改善しており、1週間後に退院の目途が立ったことを聴取した。以上のことから、本事象の転帰を軽快とした。 #同年/6/10：退院した。
治験責任医師のコメント	本事象は高血圧に伴う発症リスクがもともと存在し、偶発的に発現したものであり、薬理作用の観点から治験薬との因果関係はなしと判断する。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

3) 非盲検期

a) TK-023 27.5 mg 群

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：急性胸膜炎／胸膜炎
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /7/17（310 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/8/6）
当該被験者で発現したその他の有害事象	なし
患者背景	年齢・性別：8 XX 歳・男性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	ベラプロストナトリウム錠、ベンズブロマロン錠、ロスバスタチンカルシウム錠、ビフィズス菌錠、大建中湯顆粒、酸化マグネシウム錠、大腸菌死菌浮遊液／日局ヒドロコルチゾン軟膏、テルビナフィン塩酸塩クリーム、タフルプロスト点眼液、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液、サリチルアミド／アセトアミノフェン／無水カフェイン／プロメタジンメチレンジサリチル酸塩配合顆粒、キキョウ末／セネガ末／カンゾウ末／キョウニン／ニンジン末／アセンヤク末顆粒、サリチルアミド／アセトアミノフェン／無水カフェイン／クロルフェニラミンマレイン酸塩配合顆粒剤、テルミサルタン錠、アスピリン錠
治験薬の投与期間	観察期：#前年/9/12～#前年/10/10、二重盲検期 #前年/10/10～#同年/3/26、非盲検期：#同年/3/26～#同年/9/30
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/9/12：観察期開始。 #前年/10/10：二重盲検期開始。 #同年/3/26：非盲検期開始。 #同年/7/17：胸痛を自覚するも持続せずに回復したため自宅にて様子を見ていた。 #同年/7/19：食欲不振が発現。 #同年/7/22：発熱が認められたため、かかりつけ医を受診し、右胸水の診断を受けた。かかりつけ医より紹介を受け、加療目的で他院へ入院となった。入院後、「右胸膜炎」「肺気腫」と診断。 #同年/8/4：抗生剤投与により完治し、退院となった。
治験責任医師のコメント	治験薬との時間的関連性がなく偶発的事象であるため、治験薬との因果関係はないと考える。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：食欲不振の悪化／食欲減退
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /1/14（209 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：未回復（#同年/2/10）
	有害事象名／基本語：ドライアイ／ドライアイ
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/1/1（196 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/2/10）
	有害事象名／基本語：便秘症／便秘
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/1/4（199 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/2/10）
	有害事象名／基本語：食欲不振／食欲減退
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#前年/12/28（192 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/1/14）
	有害事象名／基本語：傾眠／傾眠
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#前年/12/30（194 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（#同年/1/17）
	有害事象名／基本語：腎後性腎不全／腎後性腎不全
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/1/14（209 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/1/20）
	有害事象名／基本語：左下葉肺炎／肺炎
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/1/14（209 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/1/17）

	有害事象名／基本語：右前腕表皮剥離／皮膚剥脱 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/1/15（210日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/1/25）
患者背景	年齢・性別：8歳・男性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	メコバラミン錠、シタグリブチンリン酸塩水和物錠、ヘパリン類似物質クリーム、フェルビナク固形軟膏、オロパタジン塩酸塩OD錠、アムロジピンベシル酸塩OD錠、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤、ジフルコルトロン吉草酸エステル軟膏、ベタメタゾン吉草酸エステル／ゲンタマイシン硫酸塩ローション、メトクロプラミド錠、ブプレノルフィン貼付剤、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液
治験薬の投与期間	観察期：#前年/6/20～#前年/7/18、二重盲検期：#前年/7/18～#同年/1/9、非盲検期：#同年/1/9～#同年/1/15
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/6/20：観察期開始。 #前年/7/18：二重盲検期開始。 #前年/12/21：施設内で転倒し腰部打撲痛あり。当院外来にて鎮痛剤処方され帰宅。 #前年/12/25：腰部打撲痛が強くなり、当院整形外科受診。レントゲン検査の結果、腰椎圧迫骨折疑いにて入院となる。 #前年/12/27：#前年/12/25のMRI結果及び#前年/12/26の整形外科医の判断を元に胸腰椎圧迫骨折と診断。 #前年/12/28：傾眠にて食事摂取量低下。 #同年/1/9：非盲検期開始。経口栄養剤開始。 #同年/1/10：コルセット完成。 #同年/1/13：胸腰椎圧迫骨折は軽快し、施設へ退院。 #同年/1/14：食事摂取量増えず、活気がないため当院受診。点滴加療目的にて入院となる。 #同年/1/15：食欲不振の悪化に対する治療に専念する必要性が高く、治験終了とした。 #同年/2/10：入院が長期化することが予想され、他院へ転院した。通常診療へ移行。
治験責任医師のコメント	胸腰椎圧迫骨折による入院安静臥床、疼痛コントロール目的のための薬剤投与により傾眠となり、食事摂取量が低下しているものであり、治験薬との関連性なしと考えることが妥当である。 傾眠に関しても治験薬との関連性はなしと考える。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：回転性めまい／回転性めまい
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /8/13（357 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/8/17）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：QTc 延長／心電図 QT 延長 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/3/5（196 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#同年/10/1）
患者背景	年齢・性別：8 XXXX 歳・女性 合併症・既往歴：発作性頭位めまい症
重篤な有害事象発現時の併用薬	テオフィリン徐放カプセル、ケトチフェンフマル酸塩カプセル、アンブロキソール塩酸塩錠、ラクトミン／酪酸菌／糖化菌配合散、ジヒドロコデインリン酸塩／dl-メチルエフェドリン塩酸塩／クロルフェニラミンマレイン酸塩配合散、酸化マグネシウム散剤、レボチロキシナトリウム水和物錠、ラタノプロスト点眼液、サルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステル吸入粉末剤、ブリンゾラミド点眼液
治験薬の投与期間	観察期：#前年/8/22～#前年/9/19、二重盲検期：#前年/9/19～#同年/3/5、非盲検期：#同年/3/5～#同年/9/3
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/8/22：観察期開始。 #前年/9/19：二重盲検期開始。 #同年/3/5：非盲検期開始。 #同年/8/13：回転性めまい出現し体動困難となり当院受診。クーラーを使用せずに昼寝をしたため、一時的に電解質のバランスが崩れたことにより回転性めまいが発現したが、嘔吐等の症状はなかった。点滴加療・精査目的のため入院となる。入院後の採血では明らかな電解質異常は認められないため、1%ブドウ糖加酢酸リンゲル液（#同年/8/13のみ）、EL 3 号輸液（#同年/8/13～15）のみを投与した。入院中も食事は問題なく摂取（常食を 8～9 割摂取）できていた。 #同年/8/17：症状消失し自宅へ退院となる。
治験責任医師のコメント	外的（環境）要因による偶発的症状であり、治験薬とは関連なしと考えることが妥当である。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象 1	有害事象名／基本語：尿管結石／尿管結石症
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /11/22（306 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#翌年/3/9）
重篤な有害事象 2	有害事象名／基本語：敗血症性ショック／敗血症性ショック
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/12/30（344 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#翌年/3/9）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：接触性皮膚炎／接触皮膚炎 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/5/6（106 日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#翌年/2/12）
患者背景	年齢・性別：7 [REDACTED] 歳・女性 合併症・既往歴：尿路結石、腎盂腎炎
重篤な有害事象発現時の併用薬 1	テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物／カナグリフロジン水和物配合錠、エルデカルシトールカプセル、プラバスタチンナトリウム錠、ベタメタゾン吉草酸エステル／ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、ヘパリン類似物質フォーム、ビラスチン錠
重篤な有害事象発現時の併用薬 2	テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物／カナグリフロジン水和物配合錠、エルデカルシトールカプセル、プラバスタチンナトリウム錠、ベタメタゾン吉草酸エステル／ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、ヘパリン類似物質フォーム、ビラスチン錠、メトホルミン塩酸塩錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/1/21～#同年/2/19、二重盲検期：#同年/2/19～#同年/8/5、非盲検期：#同年/8/5～#翌年/2/1
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/1/21：観察期開始。 #同年/2/19：二重盲検期開始。 #同年/8/5：非盲検期開始。 #同年/11/22：腹痛を訴え当院受診、腹部 X 線、腹部 CT、神経学的検査を実施。尿管結石及び水腎症が確認されたため他院 A に紹介した。他院 A を受診しアセトアミノフェン錠を処方され、さらに他院 B へ紹介となる。 #同年/11/25：安全性経過確認のため当院受診。他院 B の受診を試みたが、当日中に受診できなかった。 #同年/11/26：他院 B を受診した。泌尿器科にて経尿道的尿管結石破碎術を施行することとなった。

	#同年/12/29：他院 B へ入院。 #同年/12/30：尿管結石に対して経尿道的尿管結石碎石術が施行された。術後、体調が悪化し集中治療室にて管理されることとなった。敗血症性ショックのため加療入院。 #翌年/1/25：介護者より未貼付期間が 21 日以上経過していることを聴取したため、中止基準から治験中止とした。貼付中止を介護者へ指示し、治験中止レターを入院先へ発送した。 #翌年/2/1：介護者より貼付が中止されていないことを聴取した。再度貼付中止を指示し、入院先へ電話連絡し、看護師及び薬剤師へ貼付中止である旨説明した。同日より貼付中止。 #翌年/2/3：入院継続中だが一時退院が可能となり、一時退院した。また、経尿道的尿管結石碎石術は問題なく実施されたことを確認。 #翌年/2/10：退院 #翌年/3/9：治験中止後の経過確認のため当院来院。経過変わらず、転帰は軽快のままとした。今後も他院 B にて経過観察を実施する。
治験責任医師のコメント	〔重篤な有害事象 1〕 尿路結石の既往があり、今回も偶発的に発症した事象と推察し、因果関係なしと判断した。腹部 X 線及び腹部 CT により確認した水腎症については結石と同側に生じており尿路結石に起因するもので、一連の事象と考える。 〔重篤な有害事象 2〕 経尿道的尿管結石碎石術による感染が要因と考えるため、治験薬との因果関係はなしと判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	〔重篤な有害事象 1 及び 2〕 治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：慢性硬膜下血腫／硬膜下血腫
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /11/25（348 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：軽快（転帰日：#同年/12/18）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：転倒口唇切傷／口唇損傷 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/10/26（318 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/10/31）
患者背景	年齢・性別：8 XX 歳・女性 合併症・既往歴：なし

重篤な有害事象発現時の併用薬	スボレキサント錠、ラクトミン／酪酸菌／糖化菌配合錠、ジメチコン錠、リマプロスト アルファデクス錠、酸化マグネシウム、アムロジピンベシル酸塩 OD 錠、メコバラミン錠、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠、エプラジノン塩酸塩錠、モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液、イバンドロン酸ナトリウム水和物錠、ヘパリン類似物質クリーム、ヘパリン類似物質外用スプレー、ジフルプレドナート軟膏、メナテトレノンカプセル、L-アスパラギン酸カルシウム錠
治験薬の投与期間	観察期：#前年/12/14～#同年/1/10、二重盲検期：#同年/1/12～#同年/6/26、非盲検期：#同年/6/27～#同年/11/27
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/12/14：観察期開始。 #同年/1/12：二重盲検期開始。 #同年/6/27：非盲検期開始。 #同年/10/26：外出中に転倒し口唇切傷した。その他外傷なし。 #同年/11/13：Visit 10 実施。 #同年/11/25：右手挙上困難の症状あり。 #同年/11/26：歩行困難になる。右傾の症状あり。 #同年/11/27：近医受診し採血検査するも異常なし。 #同年/11/28：症状不変のため頭部 CT 撮影したところ、慢性硬膜下血腫の所見あり。同日手術施行し入院となった。 #同年/12/18：術後、順調に回復しておりリハビリを進めている。ADL が元の状態まで戻れば退院できるが、高齢のため回復に時間がかかる事が予想される。その場合、転院することも視野に今後の治療方針について検討している状況である。
治験責任医師のコメント	外出中の転倒による事象のため因果関係なしと判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：肝臓癌／肝癌
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /10/2（214 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：未回復（転帰日：#同年/10/23）
	有害事象名／基本語：接触性皮膚炎／接触皮膚炎
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/3/27（25 日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/5/19）

	有害事象名／基本語：体重減少／体重減少 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/5/18（77日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#同年/10/5） 有害事象名／基本語：低K血症／低カリウム血症 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/4/27（56日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#同年/10/5） 有害事象名／基本語：血圧低下／血圧低下 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/15（105日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#同年/10/5） 有害事象名／基本語：心房細動／心房細動 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/15（105日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#同年/10/5） 有害事象名／基本語：クレアチニン上昇／血中クレアチニン増加 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/9/7（189日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：軽快（転帰日：#同年/10/5） 有害事象名／基本語：尿素窒素上昇／血中尿素増加 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/9/7（189日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：軽快（転帰日：#同年/10/5）
患者背景	年齢・性別：81歳・女性 合併症・既往歴：高血圧症、骨粗しょう症、胆石症、C型慢性肝炎
重篤な有害事象発現時の併用薬	エルデカルシトールカプセル、ウルソデオキシコール酸錠、塩化カリウム錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/3/3～#同年/3/23、二重盲検期：#同年/3/24～#同年/9/7、非盲検期：#同年/9/7～#同年/10/3
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/3/3：観察期開始。 #同年/3/24：二重盲検期開始。 #同年/9/7：非盲検期開始。 #同年/10/2：嘔吐したところ、少量の出血があり、便も黒かった。消化管出血の疑いで入院し検査。

	#同年/10/5：入院して検査をしたところ約 5 cm の肝臓癌が見つかった。本日をもって治験中止とした。 #同年/10/23：他院より診療情報提供書を受領。出血については、腫瘍内出血であったようでその後、再出血予防目的でカテーテル塞栓術を施行した。
治験責任医師のコメント	腫瘍の大きさより治験開始前よりすでに肝臓癌があった可能性が高いため、治験薬との因果関係はなしとする。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：急性心筋梗塞／急性心筋梗塞
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数） XXXXXXXXXX /10/6（209 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/10/18）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：水疱／適用部位小水疱 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/9/16（189 日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/9/26）
患者背景	年齢・性別：8 XXXX 歳・男性 合併症・既往歴：狭心症
重篤な有害事象発現時の併用薬	アスピリン／ランソプラゾール配合錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/3/12～#同年/4/2、二重盲検期：#同年/4/2～#同年/9/17、非盲検期：#同年/9/17～#翌年/3/31
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/3/12：観察期開始。 #同年/4/2：二重盲検期開始。 #同年/9/17：非盲検期開始。 #同年/10/6：急性心筋梗塞のため、他院 A に救急搬送され手術、入院することとなった。 #同年/10/11：介護者より電話連絡あり。術後の症状は落ち着いており、経過は良好であるとの情報を聴取したため、急性心筋梗塞は軽快したと判断した。 #同年/10/18：病状は安定し回復しているが介護負担軽減のため、他院 A より他院 B へ転院となった。 非盲検期治験薬投与について、#同年/10/6 のみ使用していないことを聴取した。 病状は安定しており退院可能な状態である事を聴取したため、急性心筋梗塞は回復したと判断した。

治験責任医師のコメント	治験薬投与後に発症しているが、合併症の狭心症の増悪による急性心筋梗塞の発症であると考えられるため治験薬との因果関係はなしと判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：変形性膝関節症の悪化／変形性関節症
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /10/23（211 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/12/11）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：臀部帯状疱疹／帯状疱疹
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/11/6（225 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/11/15）
	有害事象名／基本語：湿疹／湿疹
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/11/19（238 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/11/26）
患者背景	年齢・性別：8 XXXX 歳・女性 合併症・既往歴：変形性膝関節症
重篤な有害事象発現時の併用薬	なし
治験薬の投与期間	観察期：#同年/3/27～#同年/4/24、二重盲検期：#同年/4/24～#同年/10/9、 非盲検期：#同年/10/9～#翌年/4/23
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/3/27：観察期開始。 #同年/4/24：二重盲検期開始。 #同年/10/9：非盲検期開始。 #同年/10/27：変形性膝関節症の悪化のため他院に入院。 #同年/10/28：変形性膝関節症の悪化のため手術。 #同年/11/28：退院となった。 #同年/12/11：当院に来院。診察の結果、本事象を回復と判断した。
治験責任医師のコメント	本試験参加以前から変形性膝関節症を合併しており、自然経過による悪化と考えられるため因果関係なしと判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：悪性卵巣腫瘍の疑い／卵巣癌
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /10/23（324 日）
	重篤と判断した理由：上記に準じて重篤
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：未回復（転帰日：#同年/12/1）
	有害事象名／基本語：接触性皮膚炎／接触皮膚炎
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/3/5（92 日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/10/28）
	有害事象名／基本語：体重減少／体重減少
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/5/24（172 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/10/28）
	有害事象名／基本語：内耳性めまいの悪化／回転性めまい
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/9（188 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/12/1）
	有害事象名／基本語：アレルギー性鼻炎／アレルギー性鼻炎
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/9（188 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/12/1）
	有害事象名／基本語：発作性心房細動／心房細動
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/7/22（231 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/12/1）
	有害事象名／基本語：腹水／腹水
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/10/28（329 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/12/1）

	有害事象名／基本語：体重増加／体重増加 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/10/28（329日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#同年/12/1） 有害事象名／基本語：浮腫／浮腫 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/10/28（329日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#同年/12/1） 有害事象名／基本語：胸水／胸水 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/10/28（329日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#同年/12/1）
患者背景	年齢・性別：9歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	アピキサバン錠、ビソプロロールフマル酸塩錠、ランソプラゾール口腔内崩壊錠、フェノフィブラート錠、カンデサルタン シレキセチルOD錠、ベタメタゾン吉草酸エステルクリーム、ヘパリン類似物質ローション、イブジラストカプセル、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液、モンテルカストナトリウム錠
治験薬の投与期間	観察期：#前年/12/4～#同年/1/8、二重盲検期：#同年/1/8～#同年/6/24、非盲検期：#同年/6/24～#同年/10/26
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#5年前/10：卵巣腫瘍指摘。 #4年前/3：他院初診。卵巣線維腫疑いで慎重経過観察（半年おき） #前年/12/4：観察期開始。 #同年/1/8：二重盲検期開始。 #同年/6/24：非盲検期開始。 #同年/10/14：40週来院時に介護者より以下の内容を聴取した。 他院受診の際に卵巣腫瘍が悪性化している可能性があり、病理検査を実施した。 #同年/10/23：他院へ検査結果を聞きに受診したところ、悪性卵巣腫瘍であるとの診断を受けた。 他院主治医見解 「下腿浮腫。腹部膨満あり。CTで左胸水貯留、腹水貯留あり。MRIでは腫瘍サイズ（約18cm大）著変ないが、腫瘍マーカー（CA125）500～600台から2448まで上昇あり。画像上では積極的に悪性を疑う所見は認めないが、採血、臨床症状からは悪性の可能性も否定できず。既往や年齢を考慮すると、積極的な治療（手術など）はリスクがあると判断し、慎重経過観察中。そのため、細胞診や組織診など実施していないため、悪性の診断はついていない。臨床所見、症状から悪性を否定できない状態と判断する。」 #同年/10/26：悪性卵巣腫瘍は重篤な有害事象であり、治験継続は困難で

	あるため治験中止と判断する。 #同年/10/28：中止時検査実施。 #同年/12/1：他院主治医からの報告より、有害事象名を『悪性卵巣腫瘍』から『悪性卵巣腫瘍の疑い』に変更する。転帰は未回復であるが、今後は他院主治医がフォローしていく。
治験責任医師のコメント	治験薬との因果関係については、卵巣腫瘍は治験参加前に発現しており時間経過とともに癌化したと思われ、因果関係はないと考えられる。なお、治験参加時点では良性の卵巣腫瘍があるという情報がなかったため合併症とはしていない。また、治験参加時点では癌化しておらず適格性にも問題ない。 悪性卵巣腫瘍は重大な医学的事象であるため治験を中止し、本事象の治療または経過観察を優先することが重要である。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：心房細動の悪化／心房細動
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /2/18（385日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止 転帰：軽快（転帰日：#同年/3/19）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：徐脈／徐脈 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#前年/5/21（112日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#同年/3/19）
患者背景	年齢・性別：8 XX 歳・男性 合併症・既往歴：心房細動
重篤な有害事象発現時の併用薬	テプレノンカプセル、エペリゾン塩酸塩錠、オルメサルタン メドキシミル OD 錠、酸化マグネシウム錠、ベラパミル塩酸塩錠、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセル
治験薬の投与期間	観察期：#前年/1/30～#前年/2/27、二重盲検期：#前年/2/27～#前年/8/20、非盲検期：#前年/8/20～#同年/2/18
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/1/30：観察期開始。 #前年/2/27：二重盲検期開始。 #前年/8/20：非盲検期開始。 #同年/1/14：Visit 10実施。 #同年/2/18：Visit 11実施予定であったが、COVID-19の影響で被験者が来院することが出来ず、介護者のみ来院。同日、入所施設で意識消失し他院へ救急搬送され入院した。

	#同年/2/19：入院先の施設で植込み型心電図記録計を挿入。 #同年/2/22：退院。 #同年/2/25：介護者より本事象について電話連絡あり。循環器内科医よりドネペジル投与を中止するよう指示があるため、治験は中止する。 #同年/3/19：循環器内科を電話診察。心電図波形は特に問題なし。転帰は軽快であり、循環器内科で継続フォローする。
治験責任医師のコメント	合併症の悪化による重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はないと判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：新型コロナウイルス感染症／COVID-19
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /1/17（407日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/2/6）
当該被験者で発現したその他の有害事象	なし
患者背景	年齢・性別：8歳・女性 合併症・既往歴：慢性気管支炎、逆流性食道炎
重篤な有害事象発現時の併用薬	アンブロキソール塩酸塩錠、テオフィリン徐放カプセル、ドネペジル塩酸塩錠
治験薬の投与期間	観察期：#2年前/12/8～#前年/1/11、二重盲検期：#前年/1/11～#前年/6/27、非盲検期：#前年/6/27～#同年/1/9
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	該当せず
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#2年前/12/8：観察期開始。 #前年/1/11：二重盲検期開始。 #前年/6/27：非盲検期開始。 #同年/1/9：終了時検査実施、治験薬及び治験終了。 #同年/1/17：熱が38℃になったため他院A受診、コロナ検査陽性のため入院。 治療薬剤 デキサメタゾン錠 6 mg/日（#同年/1/18～1/21） アンブロキソール塩酸塩錠 45 mg/日（#同年/1/18～1/21） レムデシビル点滴静注 200 mg/日（#同年/1/18）100 mg/日（#同年/1/19～1/21） #同年/1/22：他院Aより他院Bへ転院 治療薬剤 デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 6.6 mg/日（#同年/1/22） #同年/1/29：コロナ症状は改善したため、退院 #同年/3/5：治験薬の投与も終了しており、直近で状態が安定しているこ

	とを確認したため、外来フォローで問題ないとする。
治験責任医師のコメント	治験薬はすでに終了しており、環境要因と考えられる。治験薬との関連性は否定する。また、治験実施により誘発されたものでもないとする。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： ██████████

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：脳出血／脳出血
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： ████████/10/28（407日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/11/16）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：両下肢痛／四肢痛
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#前年/11/5（49日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/11/17）
	有害事象名／基本語：結膜炎／結膜炎
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/4/11（207日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/11/17）
患者背景	年齢・性別：9歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	アレンドロン酸ナトリウム水和物錠、テブレノンカプセル、アスコルビン酸／ビタミンC／パントテン酸カルシウム配合顆粒、ニコランジル錠、ジフェニドール塩酸塩錠、トコフェロールニコチン酸エステル／ニコチン酸 dl-α-トコフェロールカプセル、リマプロスト アルファデクス錠、アセトアミノフェン錠、ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤、尿素クリーム、ヘパリン類似物質クリーム、ケトプロフェン貼付剤、ジクロフェナクナトリウムゲル軟膏、サリチル酸メチル／l-メントール／dl-カンフル／グリチルレチン酸軟膏、沈降炭酸カルシウム／コレカルシフェロール（天然型ビタミンD）／炭酸マグネシウム配合錠、プレガバリン OD 錠、レボフロキサシン水和物点眼液、フルオロメトロン点眼液、ドネペジル塩酸塩錠
治験薬の投与期間	観察期：#前年/9/17～#前年/10/15、二重盲検期：#前年/10/15～#同年/3/24、非盲検期：#同年/3/24～#同年/10/6
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	該当せず
重篤な有害事象の発	#前年/9/17：観察期開始。

現から転帰確認までの経過	#同年/10/15：二重盲検期開始。 #同年/3/24：非盲検期開始。 #同年/10/6：非盲検期終了。 #同年/10/28：18時頃ショートステイ先で倒れているところを発見され、救急外来を受診。 画像検査より、脳出血として入院加療を行うこととなった。 #同年/11/16：状態安定しているため、リハビリ目的のため転院となった。 今回のリハビリ転院にて本事象は軽快とし、以後フォロー不要と判断した。
治験責任医師のコメント	治験薬との因果関係：なし 治験薬投与終了からの時間的相関が乏しいため。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：第1、第2腰椎椎体骨折／腰椎骨折
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /3/4（327日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：回復（転帰日：#同年/5/20）
	有害事象名／基本語：便秘／便秘
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#前年/11/28（230日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/6/26）
	有害事象名／基本語：歯周病／歯周病
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/3/19（342日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/4/23）
	有害事象名／基本語：嘔気／悪心
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/3/27（350日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/3/27）

	有害事象名／基本語：ALT 上昇／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/4/1（355 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/6/26）
患者背景	年齢・性別：81 歳・女性 合併症・既往歴：骨粗しょう症
重篤な有害事象発現時の併用薬	テルミサルタン／アムロジピンベシル酸塩配合錠、グリメピリド錠、ロスバスタチンカルシウム錠、ファモチジン錠、イバンドロン酸ナトリウム水和物注射剤、センノシド錠、ヘパリン類似物質ローション
治験薬の投与期間	観察期：#前年/4/12～#前年/5/10、二重盲検期：#前年/5/10～#前年/10/25、非盲検期：#前年/10/25～#同年/5/22
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/4/12：観察期開始。 #前年/5/10：二重盲検期開始。 #前年/10/25：非盲検期開始。 #同年/3/4：朝方に被験者がベッドと筆筒の間に挟まり転倒しているのを発見。他院にて腰椎圧迫骨折と診断され、安静のため約 2 箇月入院加療することとなった。 入院先の病院より診療情報提供書入手。診断名は「第 1、第 2 腰椎椎体骨折であった。 また、有害事象「第 1、第 2 腰椎椎体骨折」は Grade2 と判断した。 #同年/3/5：被験者の介護者へ電話連絡をし、以下の内容を伝えた。 治験の継続は可能であり、#同年/3/13 に予定している Visit 10 には介護者のみで来院頂きたいこと。 腰にコルセットを巻くことで、今までの治験薬貼付箇所に貼付できない可能性がある。そのため腕、胸にも貼付し、同一箇所は 7 日間以上空けて貼付すること。 #同年/3/13：Visit 10 検査日で介護者のみ来院。以下の内容を確認。 治験薬の貼付状況は問題なし。 新たな有害事象の発現はなし。 入院先で #同年/3/4 にアセトアミノフェン錠が処方され、1600 mg/日で服薬中である。その他不眠時にスボレキサント錠を 1 回 15 mg、便秘時にグリセリン浣腸を 1 回 60 mg 使用中である。 上記より治験の継続に問題はないと判断した。 #同年/3/17：硬性コルセットの使用を開始。 #同年/3/21：疼痛緩和目的のアセトアミノフェン錠は本日まで服薬。 #同年/3/23：回復期リハビリテーション病棟へ転棟した。 #同年/4/25：コルセットの使用を終了。 #同年/5/20：入院先より診療情報提供書入手。回復と判断した。
治験責任医師のコメント	本事象は、病歴に骨粗鬆症があるところに、転倒したことで発生したと考えられ、治験薬との因果関係はなしと判断する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：多発外傷／多発性外傷
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /12/19（362 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#翌年/1/13）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：COVID-19 感染 無症候性／無症候性 COVID-19
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/12/19（362 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/12/30）
	有害事象名／基本語：右眼球損傷／閉鎖性眼球損傷
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/12/19（362 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#翌年/3/2）
	有害事象名／基本語：第 6 胸椎／第 4 腰椎圧迫骨折／脊椎圧迫骨折
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/12/19（362 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#翌年/3/2）
	有害事象名／基本語：不穏／落ち着きのなさ
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/12/20（363 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#翌年/1/19）
	有害事象名／基本語：不眠／不眠症
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#翌年/1/13（387 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#翌年/1/19）
患者背景	年齢・性別：8 XXXX 歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	ロスバスタチンカルシウム
治験薬の投与期間	観察期：#前年/12/24～#同年/1/20、二重盲検期：#同年/1/20～#同年/7/6、 非盲検期：#同年/7/6～#翌年/1/25
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発	#前年/12/24：観察期開始。

現から転帰確認までの経過	#同年/1/20：二重盲検期開始。 #同年/7/6：非盲検期開始。 #同年/12/19：被験者が自宅の階段から転落し、他院へ緊急搬送された。複数骨折しており、搬入同日に入院。 被験者は COVID-19 陽性患者であるため、本事象の詳細検査は #同年/12/29 以降となる。 #同年/12/20：不穩のため、チアプリド塩酸塩 75 mg、ハロペリドールを使用され、またテリパラチド（遺伝子組換え）皮下注及びヘパリンカルシウム皮下注を投与した。 #同年/12/21：リハビリを開始。 #同年/12/22：入院先の担当医より電話連絡があり、今後もしリハビリは継続する予定であることを確認した。 #同年/12/24：不穩のため、クエチアピンフマル酸塩 25 mg を眠前に投与。 #同年/12/29：検査結果については臨床的に問題なし。 #翌年/1/7：チアプリド塩酸塩 150 mg へ増量、テリパラチド（遺伝子組換え）皮下注は連日投与。 #翌年/1/13：退院。 #翌年/1/14：入院先の担当医より電話連絡あり。入院中はリハビリを行い、動作に問題なく独歩可能なことを聴取。リハビリは終了しており、状態は回復に向かっていることを確認した。
治験責任医師のコメント	被験者は偶発的に転落し、骨折をきたしたと考えられる。 本事象は偶発的に発生したことから、本事象は因果関係なしと判断する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：左大腿骨近位端骨折／大腿骨骨折
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /10/6（250 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/11/9）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：接触性皮膚炎／接触皮膚炎
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/3/15（45 日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/11/5）
	有害事象名／基本語：発作性心房細動／心房細動
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/10/7（251 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/11/9）

	有害事象名／基本語：不眠／不眠症 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/10/8（252 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#同年/11/9） 有害事象名／基本語：過換気状態／過換気 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/10/7（251 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/10/7）
患者背景	年齢・性別：8 歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	アジルサルタン錠、ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩配合錠、酸化マグネシウム錠、芍薬甘草湯顆粒剤、アセトアミノフェン錠、アルファカルシドール錠、カルテオロール塩酸塩／ラタノプロスト配合点眼液、ケトプロフェン貼付剤
治験薬の投与期間	観察期：#同年/1/31～#同年/2/28、二重盲検期：#同年/2/28～#同年/8/7、非盲検期：#同年/8/8～#同年/11/2
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/1/31：観察期開始。 #同年/2/28：二重盲検期開始。 #同年/8/8：非盲検期開始。 #同年/10/6：被験者が自宅で転倒しているところを家族が発見した。 #同年/10/7：家族から電話連絡あり。被験者が継続した痛みを訴えており、起床後動くことができなかったため、救急車を呼び、他院へ搬送された。 搬送後、大腿骨が骨折していたため、当日入院となった。 同日、左大腿骨骨折観血的手術を実施、疼痛コントロールのため、アセトアミノフェン錠を使用。 #同年/11/9：入院期間が長期化することが予測され、通院が困難になるため、治験を辞めたいと介護者より連絡あり。本日、同意撤回となる。治験を中止する。本事象は軽快。スタッフに支えられながら歩行器を使用し、リハビリを開始している。
治験責任医師のコメント	治験薬との因果関係の判断根拠 被験者は偶発的に転倒し、骨折をきたしたと考えられる。 本事象は偶発的に発生したことから、本事象は因果関係なしと判断する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：体重減少／体重減少
	投与群：TK-023 27.5 mg 群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /1/12（308 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：中止
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：回復（転帰日：#同年/2/1）
	有害事象名／基本語：食欲不振／食欲減退
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#前年/11/30（265 日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/2/4）
	有害事象名／基本語：嘔吐／嘔吐
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/1/6（302 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
患者背景	転帰：回復（転帰日：#同年/1/6）
	年齢・性別：8 歳・女性
重篤な有害事象発現時の併用薬	合併症・既往歴：なし
	ヘパリン類似物質クリーム、スルピリド錠
治験薬の投与期間	観察期：#前年/3/11～#前年/4/8、二重盲検期：#前年/4/8～#前年/9/23、非盲検期：#前年/9/23～#同年/1/27
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/3/11：観察期開始。 #前年/4/8：二重盲検期開始。 #前年/9/23：非盲検期開始。 #前年/11/30：食欲不振発現。 #前年/12/16：食欲不振のため規定外来院。体重 4 7 kg。塩化ナトリウム／塩化カリウム／L-乳酸ナトリウム／果糖注射剤、リン酸チアミンジスルフィド／ピリドキシン塩酸塩／シアノコバラミン注射剤、アスコルビン酸注射液の点滴実施し、スルピリド錠 25 mg 1 日 3 回内服開始となる。 #前年/12/21：投与 36 週規定来院。体重 4 8 kg。食欲不振は軽快の判断にてスルピリド錠 25 mg 1 日 2 回に減量となる。 #同年/1/12：食欲不振にて規定外来院。体重 3 3 kg に減少。塩化ナトリウム／塩化カリウム／塩化マグネシウム／グルコン酸カルシウム水和物／リン酸二水素カリウム／無水酢酸ナトリウム／ブドウ糖注射剤、リン酸チアミンジスルフィド／ピリドキシン塩酸塩／シアノコバラミン注射剤、アスコルビン酸注射液の点滴実施。胸部 CT、心エコー、腹部 X-P 検査実施し検査結果は問題なく治験継続と判断。 ・ 胸部 CT：肺野所見なし。縦隔陰影所見なし。心拡大なし。冠動脈石灰化なし。

	・ 心エコー：正常洞調律、不整脈なし。左心系に肥大、拡大なし。左室壁運動の localized asynergy なし。収縮能は保たれている、拡張能は中核側でグレーゾーン。下大静脈拡張なし、呼吸性変動保たれている。 ・ 腹部 X-P：異常ガスなし。ニボー形成なし。 #同年/1/27：投与 40 週規定来院。体重 3■.2 kg に更に減少。体重減少が著しいため治験継続困難にて治験中止と判断。 中止時検査実施。臨床心理評価のみ実施できず。加療目的にて当院入院。 スルピリド錠 25 mg 1 日 3 回に増量。塩化ナトリウム／塩化カリウム／塩化マグネシウム／グルコン酸カルシウム水和物／リン酸二水素カリウム／無水酢酸ナトリウム／ブドウ糖注射剤、塩化カルシウム水和物／塩化カリウム／塩化ナトリウム／L-乳酸ナトリウム／ブドウ糖注射剤点滴開始。 ・ 胸部 X-P：心拡大なし。胸水なし。 ・ 心電図：104 bpm。洞頻脈。 ・ 胸腹部 CT：胸部浸潤影なし。胸水なし。腹部左腎石灰化、その他異常なし。 #同年/1/28： ・ 頭部 CT：出血なし。海馬萎縮あり。 ・ 心エコー：左室駆動率 54.7%。前回より収縮能、拡張能低下。 #同年/1/29：動作緩慢のため、スルピリド錠中止。 #同年/2/1：体重 4■.9 kg へ増加。塩化ナトリウム／塩化カリウム／塩化マグネシウム／グルコン酸カルシウム水和物／リン酸二水素カリウム／無水酢酸ナトリウム／ブドウ糖注射剤、塩化カルシウム水和物／塩化カリウム／塩化ナトリウム／L-乳酸ナトリウム／ブドウ糖注射剤点滴中止。 #同年/2/2：中止時検査の臨床心理評価実施。 #同年/2/3：胸部 X-P 胸水貯留なし。 #同年/2/17：体重 4■.7 kg。食事栄養管理を行い、食事摂取でき体重増加。自宅での介護可能となり退院。#前年/12/21 の体重の値までは回復しているため、転帰を「回復」と判断した。
治験責任医師のコメント	治験薬の副作用に体重減少があり、治験薬投与後に減少が見られ、治験薬中止後に改善したことから治験薬との因果関係は否定できない。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「有」と判断した。

b) 切り替え群

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：股関節骨折／股関節部骨折
	投与群：切り替え群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /2/22（405 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/3/10）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：腰椎圧迫骨折／脊椎圧迫骨折 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/1/15（367 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：軽快（転帰日：#同年/2/10）
患者背景	年齢・性別：8 [REDACTED] 歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	アムロジピンベシル酸塩錠、ヘパリン類似物質スプレー、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液、抑肝散顆粒、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠、レバミピド錠、ドネペジル塩酸塩 OD 錠
治験薬の投与期間	観察期：#前年/1/15～#前年/2/13、二重盲検期：#前年/2/13～#前年/7/30、非盲検期：#前年/7/30～#同年/2/10
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	該当せず
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/1/15：観察期開始。 #前年/2/13：二重盲検期開始。 #前年/7/30：非盲検期開始。 #同年/1/15：ベッドからの落下により腰椎圧迫骨折が発現した。偶発的な事象であるため因果関係はなしと判断。 #同年/2/10：Visit 11 を実施、治験薬投与終了。 腰椎圧迫骨折に関して、今後は他院にてフォロー。 #同年/2/12：腰椎圧迫骨折の痛みはよくなっていたが、玄関の上がり框を踏み外して転倒。痛みが強くないため #同年/2/22 の整形受診予定日まで様子を見ていた。 #同年/2/22：整形受診時に股関節骨折がわかり、手術のため他院受診し入院。 #同年/2/24：股関節骨折の手術実施。 #同年/3/10：被験者様家族から連絡あり。 手術後の経過は順調で、リハビリ目的のため本日他院へ転院。
治験責任医師のコメント	治験薬との時間的関連性がなく転倒による偶発的な事象であるため、治験薬との因果関係はなしと考える。また、治験手順との因果関係もなしと考える。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象 1	有害事象名／基本語：熱中症／熱中症
	投与群：切り替え群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /8/31（404 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/9/3）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：嘔吐／嘔吐
	発現時期：二重盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#前年/8/6（13 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
患者背景	転帰：回復（転帰日：#前年/8/7）
	年齢・性別：8 歳・女性
重篤な有害事象発現時の併用薬	合併症・既往歴：なし
	シルニジピン錠、アジルサルタン錠、フェルビナク、ドネペジル塩酸塩 OD 錠
治験薬の投与期間	観察期：#前年/7/25～#前年/8/22、二重盲検期：#前年/8/22～#同年/2/6、非盲検期：#同年/2/6～#同年/8/6
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	該当せず
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/7/25：観察期開始。 #前年/8/22：二重盲検期開始。 #同年/2/6：非盲検期開始。 #同年/8/6：Visit 11 実施。 #同年/8/31：起床時よりめまい・嘔気続き体調不良を訴え来院。当院、脳神経外科受診し補液開始するが症状残存、経過観察のため入院。 #同年/9/4：症状消失自宅へ退院となる。
治験責任医師のコメント	気温、湿度の上昇などの環境的要因により引き起こされた偶発的な症状であるため治験薬との関連性はなしと考えるのが妥当。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： [REDACTED]

重篤な有害事象 1	有害事象名／基本語：胆管炎／胆管炎
	投与群：切り替え群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED] /5/24（207 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/7/16）
重篤な有害事象 2	有害事象名／基本語：胆管炎／胆管炎
	投与群：切り替え群

	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/8/6（281日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/12/3）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：小丘疹／適用部位丘疹 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/12（226日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/6/29）
	有害事象名／基本語：掻痒症／適用部位そう痒感 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/12（226日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/7/16）
	有害事象名／基本語：背部表皮剥離／適用部位皮膚剥脱 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/8/10（285日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/8/26）
	有害事象名／基本語：不眠症／不眠症 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/8/17（292日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/8/17）
	有害事象名／基本語：掻痒症／適用部位そう痒感 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/8/13（288日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/9/4）
	有害事象名／基本語：皮脂欠乏性湿疹／皮脂欠乏性湿疹 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/9/4（310日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：軽快（転帰日：#同年/12/3）
	患者背景
	年齢・性別：81歳・女性 合併症・既往歴：胆管憩室炎
重篤な有害事象 1 発現時の併用薬	アセトアミノフェン錠、酸化マグネシウム錠、ウルソデオキシコール酸錠、テプレノンカプセル、オルメサルタン メドキシミル OD 錠、ヒドロコルチゾン／フラジオマイシン硫酸塩／ジブカイン塩酸塩／エスクロシド軟膏

重篤な有害事象 2 発現時の併用薬	アセトアミノフェン錠、酸化マグネシウム錠、ウルソデオキシコール酸錠、テブレノンカプセル、オルメサルタン メドキシミル OD 錠、ヒドロコルチゾン／フラジオマイシン硫酸塩／ジブカイン塩酸塩／エスクロシド軟膏、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏
治験薬の投与期間	観察期：#前年/10/31～#前年/11/21、二重盲検期：#前年/11/22～#同年/5/14、非盲検期：#同年/5/14～#同年/11/5
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/10/31：観察期開始。 #前年/11/22：二重盲検期開始。 #同年/5/14：非盲検期開始。 #同年/5/25：前日より腹痛訴えあり、当院内科受診し胆管炎と診断され抗生剤投与開始。 #同年/5/28：症状改善せず、再度内科受診し抗生剤追加投与し経過観察。 #同年/6/2：悪寒・発熱、食欲不振、腹痛強くなり他院受診し点滴加療・経過観察目的にて入院。 #同年/6/8：すべての症状が消失し自宅退院。 #同年/6/9：夜間、嘔気・嘔吐・腹痛出現。食事、水分の摂取が十分にできず当院内科受診。点滴・治療目的にて入院となる。 #同年/6/29：症状軽減し自宅へ退院。 #同年/8/6：起床後から発熱あり来院。当院内科を受診し、肝機能データ悪化を認め点滴目的のため即日入院となる。 #同年/9/4：症状軽快し自宅へ退院。 #同年/11/21：微熱、食欲低下あり。 #同年/11/24：当院内科を受診。肝機能データ悪化を認め点滴加療目的にて入院。 #同年/12/3：症状軽快傾向。食事療法継続しながら経過観察継続。入院が長期化することが予想されるため通常診療へ移行。
治験責任医師のコメント	治験薬開始前にも同事象を認めているため、治験薬との関連性なしと考えることが妥当である。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：右顔面帯状疱疹／帯状疱疹
	投与群：切り替え群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /8/31（194 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/9/13）

当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：頭痛／頭痛 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/3/3（13日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：軽快（転帰日：#翌年/5/8）
	有害事象名／基本語：掻痒症／適用部位そう痒感 発現時期：二重盲検期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/2/20（2日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#翌年/4/1）
	有害事象名／基本語：湿疹（右上腕部）／湿疹 発現時期：二重盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/4/12（53日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/5/1）
	有害事象名／基本語：打撲（臀部）／挫傷 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/9/28（222日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/11/5）
	有害事象名／基本語：貨幣状湿疹／貨幣状湿疹 発現時期：非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#翌年/1/15（331日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#翌年/5/8）
患者背景	年齢・性別：8歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	ウルソデオキシコール酸錠、アトルバスタチンカルシウム水和物錠、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステルローション、ラタノプロスト点眼液、リパスジル塩酸塩水和物点眼液、ドルゾラミド塩酸塩／チモロールマレイン酸塩点眼液、モキシフロキサシン塩酸塩点眼液、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠、アジルサルタン錠
治験薬の投与期間	観察期：#同年/2/19～#同年/3/20、二重盲検期：#同年/3/20～#同年/8/28、非盲検期：#同年/8/28～#翌年/3/31
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/2/19：観察期開始。 #同年/3/20：二重盲検期開始。 #同年/8/28：非盲検期開始。 #同年/8/31：頭痛あり。ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60 mg 内服。 #同年/9/3：頭痛が軽快しないため当院受診し、CT・神経学的検査を実施するも異常所見なし。ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60 mg 内服にて経過観察することとなる。

	#同年/9/4：右目周囲に発疹があり、他院眼科を受診し、带状疱疹であると診断。安全性を考慮し同病院の皮膚科へ入院となり、アシクロビル点滴を実施。 #同年/9/12：被験者退院の連絡あり。入院先他院よりロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60 mg が処方され、疼痛が続く場合は再度受診するよう指導されたとのこと。退院当日まで疼痛は続いていた。 #同年/10/2：Visit 8 にて来院。退院翌日から本日まで疼痛等ないことを確認したため、転帰日を #同年/9/13 にて回復とする。
治験責任医師のコメント	带状疱疹の誘因としては、一般的に感染症、過労や悪性腫瘍の合併を含む宿主の免疫機能の低下、手術や放射線治療などがあげられている。被験者には直近でこのようなエピソードはないことが確認できおり、免疫抑制を惹起するような薬剤（サプリメントを含む）の使用歴も確認されなかった。また、带状疱疹は疫学上 50 歳以上では年間 100 人に 1 人程度発症することも知られており、コモンディージーズである。以上のことより、今回の重篤な有害事象は臨床的には治験薬との因果関係はなしと判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：高血圧の悪化／高血圧
	投与群：切り替え群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /6/22（263 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
当該被験者で発現したその他の有害事象	転帰：回復（転帰日：#同年/7/10）
	有害事象名／基本語：右手関節蜂窩織炎／蜂巣炎
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/6（247 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/7/6）
患者背景	有害事象名／基本語：大動脈解離／大動脈解離
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/11/16（410 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：死亡（転帰日：#同年/11/16）
重篤な有害事象発現時の併用薬	年齢・性別：8 XXXXXX 歳・女性
	合併症・既往歴：脂質異常症、高血圧、心不全、肩こり、頸椎椎間板ヘルニア、頸椎すべり症、心臓弁膜症
	ロスバスタチンカルシウム錠、ビソプロロールフマル酸塩錠、テルミサルタン／アムロジピンベシル酸塩配合錠、チザニジン塩酸塩錠、デュロキセチン塩酸塩カプセル、プレガバリンカプセル、セフロキシムアキセチル錠、レバミピド錠、ロキソプロフェンナトリウム水和物錠

治験薬の投与期間	観察期：#前年/10/4～#前年/11/1、二重盲検期：#前年/11/1～#同年/4/17、非盲検期：#同年/4/17～#同年/10/30
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/10/4：観察期開始。 #前年/11/1：二重盲検期開始。 #同年/4/17：非盲検期開始。 #同年/6/9：手の腫れにより外科に通院。 #同年/6/22：再診時にレントゲンを撮影した。撮影後に血圧上昇に伴いめまい、吐き気を生じた。降圧剤を使用したが発熱しないため入院となった。 #同年/7/6：血圧値が安定したことを確認し退院となったと介護者より聴取した。 #同年/7/10：Visit 9 来院時の血圧値及び入院中の治療内容により、Visit 9 の血圧値をもって回復と判断した。 #同年/7/20：他院から診療情報提供書を受領した。 レントゲン時に造影剤等の処置がない事、入院中に新たな高血圧治療薬の処置がなく、既存の投薬治療のみである事を確認した。
治験責任医師のコメント	治験参加前から高血圧を発症しており、他院で精査したことによる緊張のため一時的な血圧上昇から治験薬との因果関係はなしと判断している。退院後の血圧上昇は認められていない。 治験との因果関係はなし
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号：

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：新型コロナウイルス感染症／COVID-19
	投与群：切り替え群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： /9/10（366日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/9/25）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：右突発性難聴／突発性難聴 発現時期：観察期～非盲検期 発現日（投与開始からの日数）：#前年/9/20（10日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/9/29）
患者背景	年齢・性別：7歳・男性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	ボグリボース錠、ラベプラゾールナトリウム錠、ロスバスタチンカルシウム錠、メトホルミン塩酸塩錠、サキサグリブチン水和物錠、アスピリン錠、タムスロシン塩酸塩 OD 錠、オロパタジン塩酸塩錠、メトクロプラミド錠、セチリジン塩酸塩錠

治験薬の投与期間	観察期：#前年/9/10～#前年/10/15、二重盲検期：#前年/10/15～#同年/3/31、非盲検期：#同年/3/31～#同年/9/29
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/9/10：観察期開始。 #前年/10/15：二重盲検期開始。 #同年/3/31：非盲検期開始。 #同年/8/4：Visit 10 実施。 #同年/9/10：微熱や倦怠感などの体調不良を訴え、近医を受診した。新型コロナウイルス感染症を疑い、近医からの紹介先でPCR検査を実施。 #同年/9/12：PCR検査の結果、陽性と判明した。 #同年/9/14：新型コロナウイルス感染症の治療のため、当院へ入院となった。 #同年/9/25：状態は安定しているため、退院となった。 退院をもって本事象は回復したと判断した。
治験責任医師のコメント	治験薬との因果関係：なし COVID-19による感染のため。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者番号： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：腸閉塞／腸閉塞
	投与群：切り替え群
	発現時期：非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXXXXXXXX /1/10（292日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/1/15）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：掻痒症（背部）／適用部位そう痒感
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
	発現日（投与開始からの日数）：#前年/7/15（113日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/4/11）
	有害事象名／基本語： γ -GTP 上昇／ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加
	発現時期：二重盲検期～非盲検期
患者背景	発現日（投与開始からの日数）：#前年/7/8（106日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/4/14）
	年齢・性別：71歳・女性 合併症・既往歴：高血圧症、高脂血症、2型糖尿病、腰痛症、1度房室ブロック

重篤な有害事象発現時の併用薬	アムロジピンベシル酸塩／アトルバスタチンカルシウム水和物配合錠、リナグリプチン錠、ミグリトール錠、メトホルミン塩酸塩錠
治験薬の投与期間	観察期：#前年/3/25～#前年/4/15、二重盲検期：#前年/4/15～#前年/9/30、非盲検期：#前年/9/30～#同年/4/14
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 27.5 mg：1日1回1枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/3/25：観察期開始。 #前年/4/15：二重盲検期開始。 #前年/9/30：非盲検期開始。 #同年/1/10：他院の緊急外来を便秘・腹痛のため受診。腸閉塞の診断のため、同日入院・絶食・点滴治療開始。 #同年/1/15：症状改善のため他院を退院。
治験責任医師のコメント	S状結腸癌の手術歴が関連して発症した腸閉塞であり、治験薬との因果関係はないと考える。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

2.7.6.2.6 高度アルツハイマー型認知症を対象とした第 III 相試験（試験番号 TK-023-0302、資料番号 5.3.5.2.1、評価資料）

2.7.6.2.6.1 試験方法

試験番号	TK-023-0302
標題	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
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期貼付試験
目的	高度 AD 患者を対象に、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評価する。
試験方法	本試験は、観察期（4 週）及び貼付期（52 週）より構成された。 観察期：観察期登録（スクリーニング）からベースラインまで 4 週間の観察期間を設けた。ドネペジル塩酸塩 10 mg/日 [ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠（フィルムコーティング錠）1 錠] を 1 日 1 回服薬した。スクリーニング時及びベースライン時に所定の検査を行った。 貼付期：観察期終了後、TK-023 55 mg を 1 日 1 回、上腕部、背部又は胸部に 52 週間継続貼付した。また、貼付期 24 週より後は医師の判断により 27.5 mg への減量を可能とした。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、増量を可能とした。
治験薬	観察期処方薬：ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠 貼付期治験薬：TK-023 55 mg、TK-023 27.5 mg
試験期間	観察期：4 週間、貼付期（非盲検）：52 週間
対象	高度 AD
選択基準	以下の全ての基準を満たす者を本試験の対象とした。 （1）精神障害／疾患の診断・統計マニュアル 第 5 版（DSM-5）によるアルツハイマー型認知症の診断基準に適合する者。 （2）ベースライン時の MMSE が 1～12 点の者。 （3）ベースライン時の ABC 認知症スケールが 13～85 の者。 （4）観察期登録前 24 箇月以内の画像検査（CT 又は MRI）でアルツハイマー型認知症の診断に一致する所見が認められる者。ただし、該当する画像検査結果がない場合、又は最終画像診断検査後からベースライン時までアルツハイマー型認知症以外の認知症が疑われる場合は、再検査し、確認する。 （5）外来患者（介護施設からの外来通院、及び介護者負担を軽減する目的の一時的な入院は可とする）。 （6）本試験に必要な被験者情報の提供、適切な服薬管理、規定来院日における同伴が継続的に可能な介護者を有する者。 （7）少なくとも補具（杖、歩行器など）を使用した場合、歩行可能であり、本試験に必要な検査・観察が可能となる程度の視力・聴力（眼鏡、補聴器等使用可）を有する者。 （8）自由意思により文書で治験参加に同意している者（被験者からの同意は可能な限り

	取得することとし、代諾者からの同意は必須とする)。 (9) メマンチン塩酸塩を服薬している場合は、20 mg/日以下の同一用量で観察期登録前3箇月以上服薬している者。 (10) 観察期登録前にドネペジル塩酸塩 10 mg/日 (剤形問わず) を3箇月以上服薬している者。 (11) 同意取得時の年齢が50歳以上である者。
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する場合は本治験の対象とはしなかった。 (1) アルツハイマー型認知症以外の、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者 (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)。 (2) スクリーニング時において、血清ビタミン B₁₂、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。 (3) スクリーニング時において、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。 (4) 薬物又はアルコール依存症を合併している、又は過去5年以内の既往がある者。 (5) 併用禁止薬を併用している、若しくは併用制限薬の規定に抵触している者。あるいは、治験中に併用禁止薬を使用する予定がある、若しくは併用制限薬又はリハビリテーションの規定に抵触する予定がある者。 (6) スクリーニング時において収縮期血圧が180 mmHg以上もしくは拡張期血圧が110 mmHg以上であり、コントロール不良の高血圧患者と診断される者。 (7) スクリーニング時において HbA_{1c} 8.0%以上、又は随時血糖値 250 mg/dL 以上であり、コントロール不良の糖尿病患者と診断される者。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。 (8) 心疾患 (狭心症、鬱血性心不全、脚ブロック、不整脈等)、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。 (9) ベースライン時まで QT/QTc 間隔の著明な延長 (QTc 450 ms 以上が繰り返し認められる) が認められる者。 (10) 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)。 (11) テープ剤の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者 (テープ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)。 (12) 光線過敏症の既往がある者。

	(13) 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。 (14) 悪性腫瘍の再発が懸念される既往又は合併がある者。 (15) 授乳中、妊娠中あるいは妊娠している可能性のある者並びに本人又はそのパートナーが妊娠を希望している者。 (16) ドネペジル塩酸塩錠の成分（添加剤を含む）又はピペリジン誘導体に過敏症がある又は重篤な症状を呈したことがある者。 (17) 外用剤に薬物過敏症の既往がある者。 (18) 観察期にドネペジル塩酸塩 10 mg 錠（フィルムコーティング錠）が服用できない者。 (19) 過去に TK-023 の投与を受けたことがある者。 (20) 同意取得前 3 箇月以内に他の治験薬の投与を受けたことがある、治験機器又は治験製品の使用経験がある者。 (21) その他治験責任／分担医師が不適当と判断した者。
併用薬及び併用療法	併用禁止薬 以下の薬剤は観察期及び貼付期を通して併用禁止とした。なお、中止判断日の後に治療のために必要である場合は、併用可能とした。 (1) 他の承認されたアルツハイマー型認知症の治療薬（観察期登録前より服薬している被験者のメマンチン塩酸塩を除く） (2) CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が強い（strong）薬剤 [strong：血中濃度における血中薬物濃度時間曲線下面積（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] (3) 他の治験薬 併用制限薬 以下の薬剤は、観察期及び貼付期を通して併用可能としたが、併用に際しては下記の条件に従った。 (1) コリン賦活薬 可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 (2) 抗コリン薬 可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 (3) CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が中程度（moderate）の薬剤（moderate：血中濃度における AUC 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）^a 可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 (4) 脳代謝改善薬

a : U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. February 2012.

	可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 (5) 向精神薬（強力精神安定剤、緩和精神安定剤、抗うつ剤） 可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 (6) 抗パーキンソン薬 可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 (7) 脳循環改善薬（狭義；脳代謝作用をほとんどもたないもの） 可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 (8) その他、認知機能に影響を与える以下の薬剤 以下の薬剤は可能な限り用法・用量を変更せずに使用可能とする。 ・ シロスタゾール、抑肝散 (9) メマンチン塩酸塩（観察期登録前より服薬している被験者のみ） 用量の増量は不可とする。なお、減量は可能だが減量後に増量する場合は、元の用量への再増量のみとする。 (10) 外用剤（クリーム、軟膏、ローション、パウダー等） 外用剤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。 リハビリテーション 観察期及び貼付期のリハビリテーションの条件は以下の通りとした。 (1) 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は可能な限り禁止する。 (2) 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。
症例数	目標症例数：70 例（52 週完了例として 50 例） 同意取得例数：95 例 観察期投与例数：91 例 貼付期投与例数：64 例 24 週到達例数：52 例 52 週到達例数（完了例）：45 例 安全性解析対象例数：64 例 有効性解析対象例数：FAS 63 例、PPS 50 例
評価項目	安全性評価項目 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図 有効性評価項目 認知機能： ・ 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 スコア変化量 全般臨床症状評価： ・ 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
統計解析	安全性解析対象集団 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。 有効性解析対象集団 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とした。 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とした。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 * ベースライン、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 安全性の解析： 安全性の解析には、安全性解析対象集団を用いた。 ・ 有害事象／副作用について、被験者単位、項目（SOC 及び PT）単位の発現件数、例数の集計及び発現率の算出を行った。重症度別、因果関係別の解析も同様に行った。 ・ 臨床検査値、バイタルサイン及び体重は、測定値及びベースラインからの変化量の時点ごとの要約統計量等を算出した。12 誘導心電図は、各時点とベースラインとのクロス集計表を作成した。 有効性の解析： 有効性の解析には、FAS 及び PPS 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 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。 その他、FAS 及び安全性解析対象集団を用いて新型コロナウイルス感染症による有効性に対する影響を評価した。 ・ 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後での 24 週の MMSE とその測定日との散布図を作成した。 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設置日である 20■年■月■日を起点日とし、以下のとおりと仮定した。 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前：24 週の MMSE 測定日<起点日 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後：起点日≤24 週の MMSE 測定日 ・ 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後での 24 週の MMSE の要約統計量を算出した。 ・ 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。
実施施設	日本、22 施設
実施期間	20■年■月～20■年■月

表 2.7.6.2.6-1 治験スケジュール (TK-023-0302 試験)

	観察期	貼付期 ⁷							中止時
	SCR	BL							
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	
週	-4週	0週	4週	8週	12週	24週	36週	52週	中止日
規定日(日)	-28	1	29	57	85	169	253	365	
許容範囲(日)	±7	—	±7	±7	±7	±7	±14	±14	+7
被験者背景等									
同意取得	X								
選択基準／除外基準の確認	X	X							
被験者背景	X								
前治療歴・リハビリテーション歴の確認	X								
既往歴・合併症の確認	X	X							
アルツハイマー型認知症の診断 ¹	X								
画像検査 (CT又はMRI) ²	X								
特殊臨床検査 ³	X								
妊娠検査(血清) ⁴	X								
施設入所の確認	X	X	X	X	X	X			X ⁶
治験薬管理等									
観察期処方薬又は治験薬の交付	X	X	X	X	X	X	X		
観察期処方薬又は治験薬の回収及び投与状況確認		X	X	X	X	X	X	X	X
患者日誌の提供	X	X	X	X	X	X	X		
患者日誌の回収		X	X	X	X	X	X	X	X
有効性評価									
MMSE	X	X			X	X		X	X ⁶
ABC認知症スケール	X	X			X	X		X	X ⁶
安全性評価									
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X ⁶
バイタルサイン ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X ⁶
臨床検査	X	X	X		X	X	X	X	X ⁶
12誘導心電図	X	X	X		X	X	X	X	X ⁶
有害事象の確認			X	X	X	X	X	X	X ⁶
併用薬・併用療法の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X ⁶

SCR:スクリーニング, BL:ベースライン

1: DSM-5基準による診断を行う。

2: 観察期登録前24ヵ月以内の画像検査を用いることも可能であるが、アルツハイマー型認知症以外の認知症が疑われる場合はベースラインまでに画像検査を実施する。

3: ビタミンB₁₂、葉酸、甲状腺ホルモン (FT4, TSH)、梅毒 (RPR及びTPHA)、HIVを測定する。

4: 妊娠可能な女性のみ実施する（閉経後1年以上経過している場合又は医学的に妊娠の可能性が否定されている場合は不要）。

5: 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数を測定する。

6: 貼付期に中止した被験者のみ実施する（観察期に中止した被験者は実施しない）。

7: 貼付期は、16週、20週、28週、32週、40週、44週、48週は来院せず、介護者への電話にて有害事象及び服薬遵守の確認を実施する。なお、治験責任/分担医師が服薬コンプライアンスや被験者の安全性に問題があると判断した場合、16週、20週、28週、32週、40週、44週、48週の来院を実施することも可能とする。

2.7.6.2.6.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び貼付期中止理由の内訳を、それぞれ図 2.7.6.2.6-1 及び表 2.7.6.2.6-2 に示した。

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

貼付期治験薬の投与を開始した 64 例（100.0%）のうち、45 例（70.3%）が貼付期 52 週を完了した。貼付期中止した被験者の割合は、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。

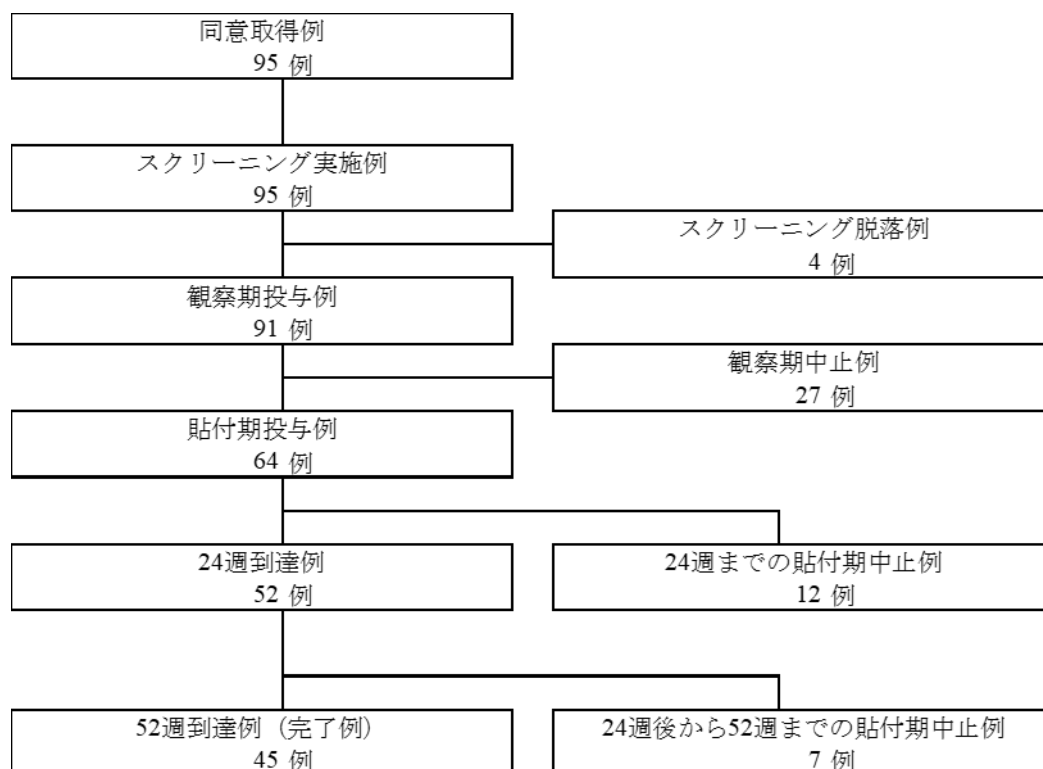


図 2.7.6.2.6-1 被験者の内訳

[5.3.5.2.1 図 10.1-1 を引用]

表 2.7.6.2.6-2 貼付期中止理由の内訳

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

a：有害事象の発現が認められ継続投与が困難な場合

b：原疾患の悪化（症状の進行に伴う BPSD も含む）により治験の継続が困難な場合

c：被験者又は代諾者から中止の申し出や同意の撤回があった場合

d：規定来院日の介護者の同伴ができなくなり治験継続が困難と判断される場合

e：適格性を満たさない場合

f：コンプライアンス不良（観察期、貼付期に 3 週間を超えて休薬した場合）の場合

g：被験者が来院しなくなり、治験責任／分担医師が治験継続を困難と判断した場合

h：その他、治験責任／分担医師が中止することが適当と判断した場合

[5.3.5.2.1 表 10.1-1 を引用]

2.7.6.2.6.3 有効性及び安全性の解析対象

解析対象集団を表 2.7.6.2.6-3 に示した。

観察期にドネペジル塩酸塩 10 mg 錠が投与された 91 例のうち、観察期に 27 例が中止し、貼付期に移行した 64 例を安全性解析対象集団とした。そのうち、貼付期に治験薬投与後の有効性データを 1 点以上有する評価可能な 63 例を FAS 採用例とし、13 例を除いた 50 例を PPS 採用例とした。PPS 不採用理由は、併用制限薬使用が 9 例、服薬不遵守が 4 例であった。

表 2.7.6.2.6-3 解析対象集団（観察期投与例）

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%)
FAS ^a	
採用	63 (69.2%)
不採用	1 (1.1%)
有効性評価未実施	1 (1.1%)
PPS ^b	
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%)

a：最大の解析対象集団

b：治験実施計画書に適合した対象集団

[5.3.5.2.1 表 11.1-1 を引用]

2.7.6.2.6.4 被験者背景

FAS を対象とした人口統計学的特性及びその他の基準を表 2.7.6.2.6-4 に示した。

性別は女性が 73.0%を占め、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。

PPS 及び安全性解析集団の被験者背景についても、FAS と同様であった。

表 2.7.6.2.6-4 人口統計学的特性及びその他の基準 (FAS)

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%)
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%)

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]

2.7.6.2.6.5 観察期処方薬及び貼付期治験薬の服薬状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2.6-5 に示した。

貼付剤の総投与期間の中央値は 51.4 週であった。

減量例及び休薬例が各 1 例 (1.6%) で、いずれも有害事象によるものであった。減量例 1 例について、有害事象「攻撃性」により治験終了までのおおよそ半年間において治験薬を減量した。また休薬例 1 例について、有害事象「接触皮膚炎」により一時的に休薬した。

過量投与の被験者は 1 例 (1.6%) に認められた。過量投与 1 例について、剥がし忘れにより翌日の貼り替えまでに治験薬を 2 枚貼付した状態であったが、過量投与による有害事象の発現は認

められなかった。

表 2.7.6.2.6-5 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

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

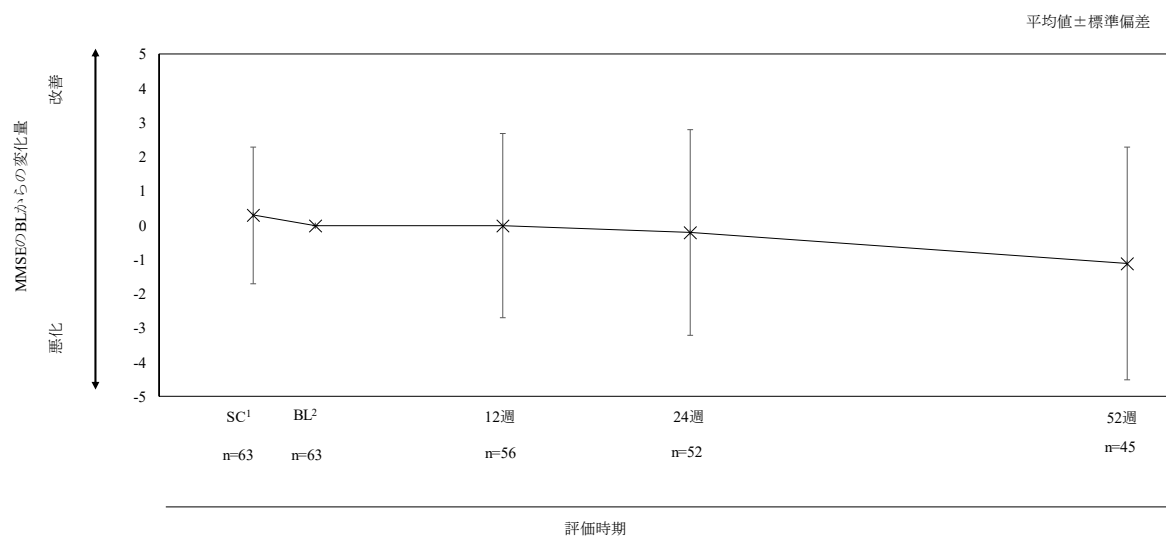
[5.3.5.2.1 表 12.1-2 を引用]

2.7.6.2.6.6 有効性の結果

(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 2.7.6.2.6-2 に、時点ごとの MMSE のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.6-6 に示した。

ドネペジル塩酸塩 10 mg 錠投与の観察期において、スクリーニング時のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、 0.3 ± 2.0 であったが、TK-023 55 mg 切り替え後、12 週で 0.0 ± 2.7 、24 週で -0.2 ± 3.0 とベースライン時に比べ、ほとんど変化はなく、52 週では -1.1 ± 3.4 であった。



1: スクリーニング
2: ベースライン

図 2.7.6.2.6-2 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)

[5.3.5.2.1 図 11.4-1 を引用]

表 2.7.6.2.6-6 時点ごとの MMSE のベースラインからの変化量 (FAS)

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 2.7.6.2.6-6 時点ごとの MMSE のベースラインからの変化量 (FAS) (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

1) 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 2.7.6.2.6-3 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 2.7.6.2.6-7 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。

PPS についても、FAS と同様の結果が得られた。

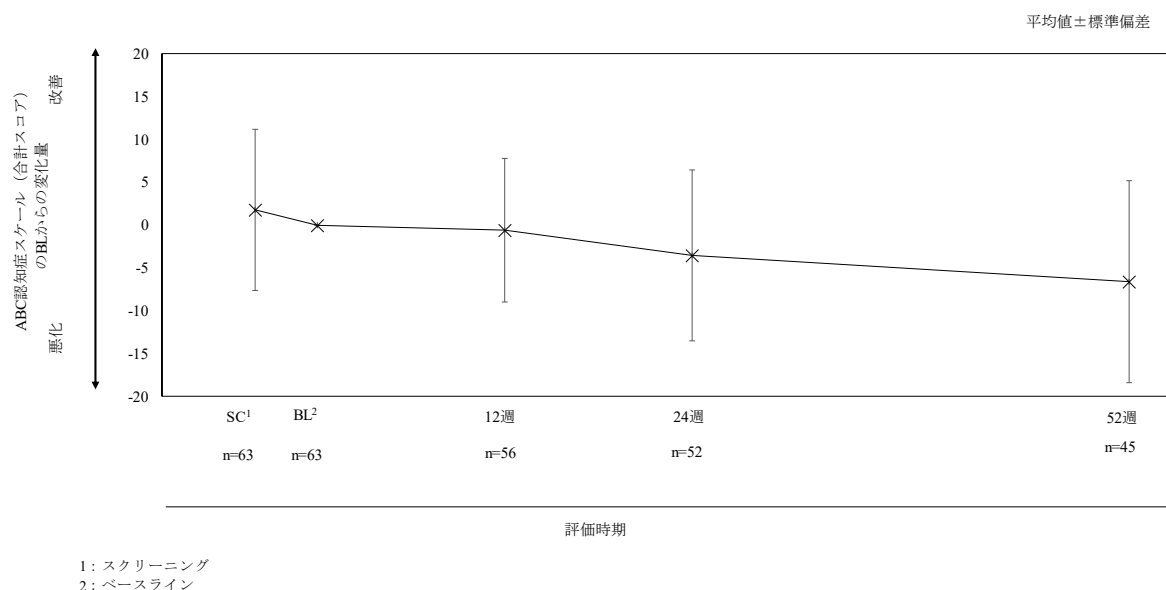


図 2.7.6.2.6-3 時点ごとの ABC 認知症スケール (合計スコア) のベースラインからの
変化量の推移 (平均値 ± 標準偏差) (FAS)

[5.3.5.2.1 図 11.4-2 を引用]

表 2.7.6.2.6-7 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)

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 2.7.6.2.6-7 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）（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	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]

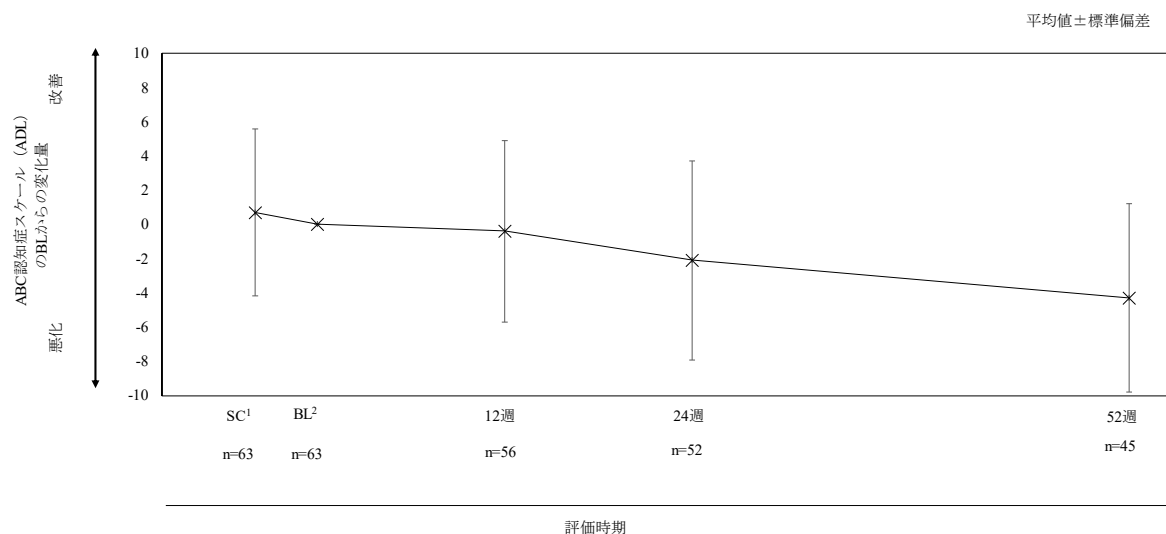
2) ドメイン別（ADL、BPSD 及び認知機能）

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、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 2.7.6.2.6-4、図 2.7.6.2.6-5 及び図 2.7.6.2.6-6 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 2.7.6.2.6-8、表 2.7.6.2.6-9 及び表 2.7.6.2.6-10 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 2.7.6.2.6-4 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)

[5.3.5.2.1 図 11.4-3 を引用]

表 2.7.6.2.6-8 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)

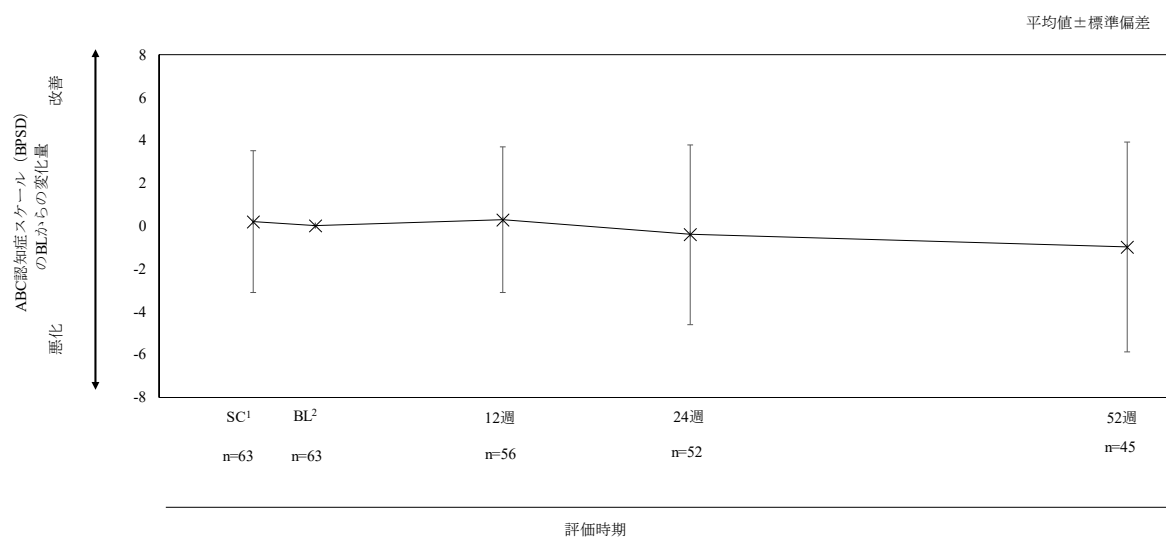
評価時期		統計量	最大の解析対象集団
SC	実測値	例数	63
		平均値 (標準偏差)	33.3 (8.5)
		中央値 (最小値, 最大値)	34.0 (9, 48)
		95%信頼区間	31.11~35.39
	BL からの変化量	例数	63
		平均値 (標準偏差)	0.7 (4.9)
		中央値 (最小値, 最大値)	0.0 (-12, 17)
		95%信頼区間	-0.59~1.89
BL	実測値	例数	63
		平均値 (標準偏差)	32.6 (7.8)
		中央値 (最小値, 最大値)	34.0 (14, 47)
		95%信頼区間	30.64~34.57
12 週後	実測値	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 2.7.6.2.6-8 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) (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 2.7.6.2.6-5 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)

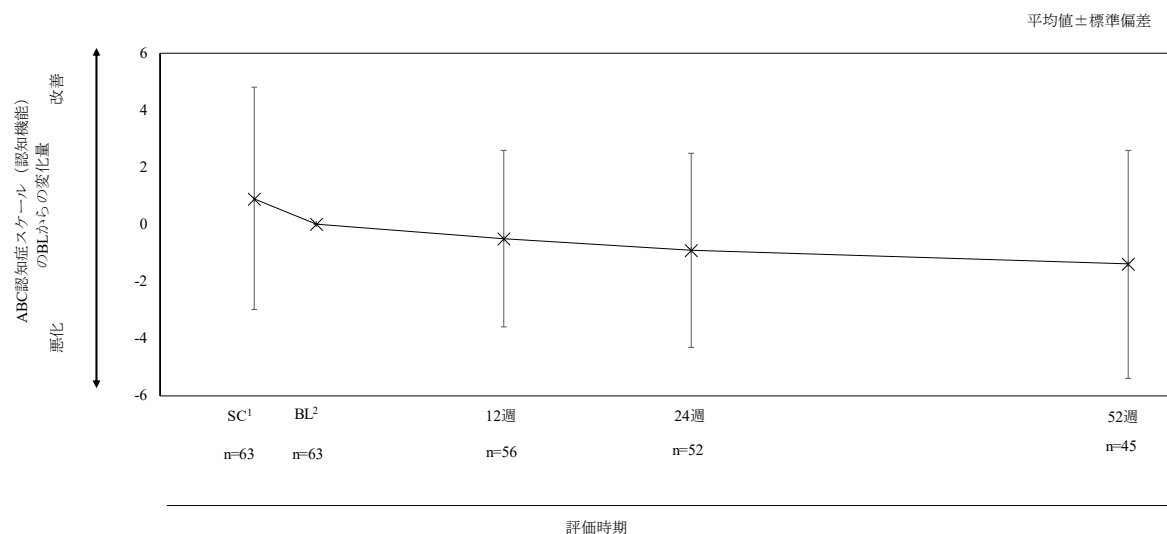
[5.3.5.2.1 図 11.4-4 を引用]

表 2.7.6.2.6-9 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)

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 2.7.6.2.6-6 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）

[5.3.5.2.1 図 11.4-5 を引用]

表 2.7.6.2.6-10 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）

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 2.7.6.2.6-10 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）（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]

3) 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 2.7.6.2.6-11、表 2.7.6.2.6-12 及び表 2.7.6.2.6-13 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 2.7.6.2.6-11 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)

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

表 2.7.6.2.6-11 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) (続き)

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
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 2.7.6.2.6-12 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)

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

表 2.7.6.2.6-12 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) (続き)

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
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 2.7.6.2.6-13 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)

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

表 2.7.6.2.6-13 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) (続き)

評価時期		統計量	最大の解析対象集団
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

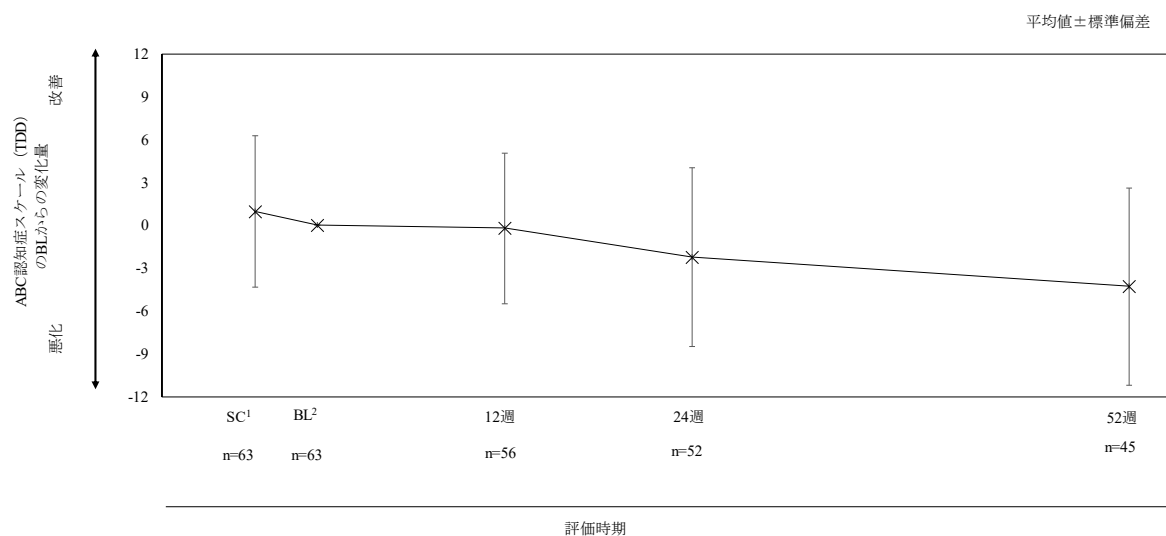
SC = スクリーニング、BL = ベースライン

[5.3.5.2.1 表 11.4-8 を引用]

4) 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の推移 (平均値 ± 標準偏差) 及び変化量をそれぞれ図 2.7.6.2.6-7 及び表 2.7.6.2.6-14 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 2.7.6.2.6-7 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)

[5.3.5.2.1 図 11.4-6 を引用]

表 2.7.6.2.6-14 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)

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 2.7.6.2.6-14 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) (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

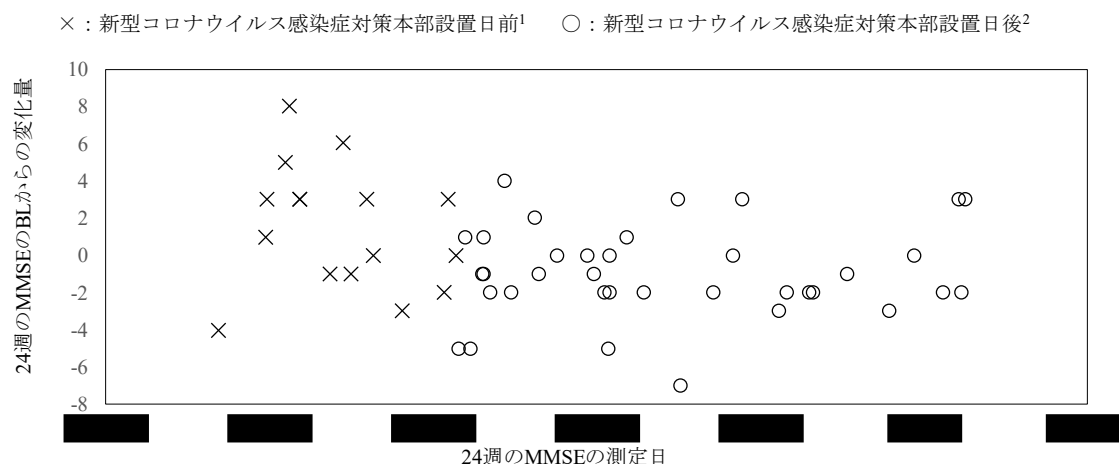
SC = スクリーニング、BL = ベースライン

[5.3.5.2.1 表 11.4-9 を引用]

(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

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 2.7.6.2.6-8 及び表 2.7.6.2.6-15 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、それぞれ 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<2020年11月1日

2：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後：2020年11月1日<=測定日

図 2.7.6.2.6-8 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）

[5.3.5.2.1 図 11.4-7 を引用]

表 2.7.6.2.6-15 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）

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<2020年11月1日

b：新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後：2020年11月1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 2.7.6.2.6-16 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%（8/53 例）であった。

表 2.7.6.2.6-16 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)

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 年 月 日

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

[5.3.5.2.1 表 11.4.11 を引用]

(4) 有効性の部分集団解析

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歴の有無、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 2.7.6.2.6-17 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 2.7.6.2.6-17 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)

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)
	女性	95%信頼区間	-2.38~1.95
		BL からの変化量	例数
			38
		平均値 (標準偏差)	-0.2 (2.7)
52 週	男性	中央値 (最小値, 最大値)	-0.5 (-5, 6)
		95%信頼区間	-1.07~0.70
	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 2.7.6.2.6-18 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 2.7.6.2.6-18 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)

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
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 2.7.6.2.6-19 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 2.7.6.2.6-19 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)

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
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 50kg 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 60kg 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 ベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.6-20 に示した。

罹病期間 (箇月) 区分別 24 週及び 52 週の 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 2.7.6.2.6-20 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）

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

FAS を対象と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を表 2.7.6.2.6-21 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 2.7.6.2.6-21 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)

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 2.7.6.2.6-22 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 2.7.6.2.6-22 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)

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

表 2.7.6.2.6-22 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) (続き)

評価時期	区分	統計量	最大の解析対象集団
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 $\pm$ 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 2.7.6.2.6-23 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 $\pm$ 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 2.7.6.2.6-23 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)

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 2.7.6.2.6-24 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 2.7.6.2.6-24 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)

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

表 2.7.6.2.6-24 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) (続き)

評価時期	区分	統計量	最大の解析対象集団
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 2.7.6.2.6-25 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 2.7.6.2.6-25 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)

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 2.7.6.2.6-26 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 $\pm$ 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 2.7.6.2.6-26 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)

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) ベースライン MMSE

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 2.7.6.2.6-27 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 $\pm$ 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 2.7.6.2.6-27 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)

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
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]

(5) 有効性評価項目の解析結果のまとめ

有効性評価項目の解析結果のまとめを表 2.7.6.2.6-28 に示した。

表 2.7.6.2.6-28 有効性評価項目の解析結果のまとめ (24 週及び 52 週時)

評価項目	解析対象集団	TK-023 55 mg ^a	
		24 週時	52 週時
MMSE	FAS	-0.2 (3.0)、(-1.02~0.63)	-1.1 (3.4)、(-2.12~-0.10)
	PPS	-0.3 (3.1)、(-1.19~0.65)	-0.9 (3.5)、(-2.10~0.21)
ABC 認知症スケール (合計スコア)	FAS	-3.5 (10.0)、(-6.26~-0.66)	-6.6 (11.8)、(-10.18~-3.11)
	PPS	-2.4 (10.1)、(-5.47~0.58)	-4.8 (10.4)、(-8.17~-1.36)

a : 24 週及び 52 週時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)

[5.3.5.2.1 表 11.4-1、表 11.4-2、統計解析結果 Ver.4.00 T06_01、T06-03 を改変]

2.7.6.2.6.7 安全性の結果

(1) 有害事象

1) 有害事象及び副作用

有害事象は MedDRA/J Ver.23.1 を用いて読み替え、SOC 及び PT 別に集計を行った。有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できず、因果関係が「有」と判定された有害事象を副作用とした。

有害事象概要を表 2.7.6.2.6-29 に、有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2.6-30 及び表 2.7.6.2.6-31 に示した。

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

表 2.7.6.2.6-29 有害事象概要 (安全性解析対象集団)

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]

表 2.7.6.2.6-30 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

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	212	57 (89.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	68	34 (53.1%)
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%)
末梢腫脹	6	2 (3.1%)
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%)
胸痛	1	1 (1.6%)
浮腫	1	1 (1.6%)
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%)
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%)
感染症および寄生虫症	21	16 (25.0%)
上咽頭炎	11	8 (12.5%)
膀胱炎	2	2 (3.1%)
帯状疱疹	2	2 (3.1%)
歯周炎	2	2 (3.1%)
副鼻腔炎	2	2 (3.1%)
咽頭炎	1	1 (1.6%)
尿路感染	1	1 (1.6%)
皮膚および皮下組織障害	21	21 (32.8%)
接触皮膚炎	14	14 (21.9%)
水疱	1	1 (1.6%)
褥瘡性潰瘍	1	1 (1.6%)
皮膚囊腫	1	1 (1.6%)
紅斑	1	1 (1.6%)
過角化	1	1 (1.6%)
痒疹	1	1 (1.6%)
老人性そう痒症	1	1 (1.6%)

表 2.7.6.2.6-30 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

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 (%)
傷害、中毒および処置合併症	19	11 (17.2%)
挫傷	5	2 (3.1%)
脊椎圧迫骨折	3	3 (4.7%)
肋骨骨折	2	2 (3.1%)
大腿骨骨折	1	1 (1.6%)
損傷	1	1 (1.6%)
顎の骨折	1	1 (1.6%)
靱帯捻挫	1	1 (1.6%)
橈骨骨折	1	1 (1.6%)
硬膜下血腫	1	1 (1.6%)
創傷	1	1 (1.6%)
歯牙破折	1	1 (1.6%)
鎮静合併症	1	1 (1.6%)
神経系障害	10	9 (14.1%)
坐骨神経痛	2	1 (1.6%)
脳幹梗塞	1	1 (1.6%)
浮動性めまい	1	1 (1.6%)
過眠症	1	1 (1.6%)
ヘルペス後神経痛	1	1 (1.6%)
傾眠	1	1 (1.6%)
頭蓋内血腫	1	1 (1.6%)
血栓性脳梗塞	1	1 (1.6%)
レヴィ小体型認知症	1	1 (1.6%)
筋骨格系および結合組織障害	9	8 (12.5%)
背部痛	4	4 (6.3%)
関節痛	1	1 (1.6%)
関節炎	1	1 (1.6%)
関節滲出液	1	1 (1.6%)
筋痙縮	1	1 (1.6%)
変形性関節症	1	1 (1.6%)
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	7	7 (10.9%)
体重減少	4	4 (6.3%)
心電図 QT 延長	1	1 (1.6%)
心電図 ST 部分上昇	1	1 (1.6%)
体重増加	1	1 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	4 (6.3%)
咳嗽	2	2 (3.1%)
誤嚥性肺炎	2	2 (3.1%)
呼吸困難	1	1 (1.6%)

表 2.7.6.2.6-30 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

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 (%)
血管障害		4	4 (6.3%)
	高血圧	3	3 (4.7%)
	内出血	1	1 (1.6%)
代謝および栄養障害		3	2 (3.1%)
	食欲減退	3	2 (3.1%)
精神障害		3	3 (4.7%)
	攻撃性	1	1 (1.6%)
	摂食障害	1	1 (1.6%)
	不眠症	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）		2	2 (3.1%)
	乳癌	1	1 (1.6%)
	皮膚の新生物	1	1 (1.6%)
眼障害		2	2 (3.1%)
	アレルギー性結膜炎	1	1 (1.6%)
	眼の異物感	1	1 (1.6%)
血液およびリンパ系障害		1	1 (1.6%)
	貧血	1	1 (1.6%)
免疫系障害		1	1 (1.6%)
	季節性アレルギー	1	1 (1.6%)
耳および迷路障害		1	1 (1.6%)
	回転性めまい	1	1 (1.6%)
腎および尿路障害		1	1 (1.6%)
	腎機能障害	1	1 (1.6%)

MedDRA/J Ver23.1

[5.3.5.2.1 表 12.2-2 を引用]

表 2.7.6.2.6-31 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

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		76	44 (68.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態		57	32 (50.0%)
	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	6	3 (4.7%)
	適用部位皮膚剥脱	5	2 (3.1%)
	適用部位浮腫	2	2 (3.1%)
	適用部位びらん	2	1 (1.6%)
	適用部位丘疹	1	1 (1.6%)
	適用部位変色	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%)
胃腸障害		2	1 (1.6%)
	下痢	1	1 (1.6%)
	胃食道逆流性疾患	1	1 (1.6%)
精神障害		1	1 (1.6%)
	攻撃性	1	1 (1.6%)
神経系障害		1	1 (1.6%)
	浮動性めまい	1	1 (1.6%)
血管障害		1	1 (1.6%)
	高血圧	1	1 (1.6%)
臨床検査		1	1 (1.6%)
	心電図 QT 延長	1	1 (1.6%)

MedDRA/J Ver23.1

[5.3.5.2.1 表 12.2-3 を引用]

2) 比較的良好に見られる有害事象

発現率が 3%以上であった有害事象及び副作用を比較的良好に見られる有害事象及び副作用と定義した。

比較的良好に見られる有害事象を表 2.7.6.2.6-32 に示した。

比較的良好に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、带状疱疹、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 2.7.6.2.6-32 比較的良好に見られる有害事象（安全性解析対象集団）

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 (%)
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	带状疱疹	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) 比較的良好に見られる副作用

比較的良好に見られる副作用の一覧を表 2.7.6.2.6-33 に示した。

比較的良好に見られる副作用は、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 2.7.6.2.6-33 比較的によく見られる副作用（安全性解析対象集団）

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 (%)
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]

4) 有害事象の重症度

Grade 別の有害事象概要を表 2.7.6.2.6-29 に、Grade 別の有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.6-34 に示した。

Grade5 は 1.6% (1/64 例)、Grade4 の有害事象は認められず、Grade3 は 12.5% (8/64 例)、Grade2 は 76.6% (49/64 例)、Grade1 は 56.3% (36/64 例) であった。

Grade5 の有害事象の内訳は、誤嚥性肺炎が 1.6% (1/64 例) であった。

Grade3 の有害事象の内訳は、大腸ポリープが 3.1% (2/64 例)、顎の骨折、橈骨骨折、脳幹梗塞、血栓性脳梗塞、誤嚥性肺炎、褥瘡性潰瘍及び乳癌が各 1.6% (1/64 例) であった。

2 例以上発現した Grade2 の有害事象は、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)、適用部位紅斑が 14.1% (9/64 例)、上咽頭炎が 10.9% (7/64 例)、便秘が 7.8% (5/64 例)、下痢及び背部痛が各 6.3% (4/64 例)、適用部位小水疱及び高血圧が各 4.7% (3/64 例)、適用部位皮膚剥脱、適用部位浮腫、末梢腫脹、適用部位びらん、挫傷、脊椎圧迫骨折、胃食道逆流性疾患、歯周病、膀胱炎、带状疱疹、歯周炎及び副鼻腔炎が各 3.1% (2/64 例) であった。

2 例以上発現した Grade1 の有害事象は、適用部位紅斑が 15.6% (10/64 例)、体重減少が 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) であった。

表 2.7.6.2.6-34 Grade 別有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		安全性解析対象集団									
		n = 64									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		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%)
	適用部位紅斑	11	10 (15.6%)	9	9 (14.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位皮膚剥脱	2	0 (0.0%)	3	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位そう痒感	1	0 (0.0%)	19	16 (25.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	胸痛	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	浮腫	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	1	0 (0.0%)	6	3 (4.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位変色	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位創傷	1	1 (1.6%)	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%)	2	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	末梢腫脹	0	0 (0.0%)	6	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位丘疹	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	適用部位びらん	0	0 (0.0%)	3	2 (3.1%)	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%)
	第一度房室ブロック	2	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	上室性期外収縮	2	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	不整脈	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心室性期外収縮	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%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心不全	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	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%)
	体重減少	3	3 (4.7%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心電図 QT 延長	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	心電図 ST 部分上昇	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	体重増加	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		6	1 (1.6%)	11	8 (12.5%)	2	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	挫傷	3	0 (0.0%)	2	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	肋骨骨折	1	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.6-34 Grade 別有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

		安全性解析対象集団									
		n = 64									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	脊椎圧迫骨折	1	1 (1.6%)	2	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	硬膜下血腫	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%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	損傷	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	顎の骨折	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	靱帯捻挫	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	橈骨骨折	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	創傷	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	歯牙破折	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	鎮静合併症	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	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%)
	嘔吐	2	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	腸閉塞	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	メレナ	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%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	腹痛	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	便秘	0	0 (0.0%)	5	5 (7.8%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	齲歯	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	下痢	0	0 (0.0%)	4	4 (6.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	0	0 (0.0%)	2	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	歯周病	0	0 (0.0%)	2	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	流涎過多	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	口内炎	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	歯の脱落	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	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%)	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%)
	浮動性めまい	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	傾眠	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	レヴィ小体型認知症	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.6-34 Grade 別有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

		安全性解析対象集団									
		n = 64									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	脳幹梗塞	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	過眠症	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	ヘルペス後神経痛	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	0	0 (0.0%)	2	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	頭蓋内血腫	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	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%)	1	1 (1.6%)	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%)
	上咽頭炎	1	1 (1.6%)	10	7 (10.9%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	咽頭炎	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	膀胱炎	0	0 (0.0%)	2	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	帯状疱疹	0	0 (0.0%)	2	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	歯周炎	0	0 (0.0%)	2	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	0	0 (0.0%)	2	2 (3.1%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	尿路感染	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	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%)
	咳嗽	1	1 (1.6%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	呼吸困難	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%)	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%)
	水疱	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	接触皮膚炎	1	1 (1.6%)	13	13 (20.3%)	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%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	紅斑	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	過角化	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	痒疹	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	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%)	0	0 (0.0%)	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%)
	貧血	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.6-34 Grade 別有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（続き）

		安全性解析対象集団 n = 64									
器官別大分類名	基本語名	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Grade5	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
代謝および栄養障害		1	1 (1.6%)	2	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	食欲減退	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%)
	摂食障害	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	攻撃性	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	不眠症	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	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%)
	眼の異物感	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%)	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%)
	回転性めまい	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%)
	内出血	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	高血圧	0	0 (0.0%)	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%)
	変形性関節症	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	関節痛	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	関節炎	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	背部痛	0	0 (0.0%)	4	4 (6.3%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	関節滲出液	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	筋痙攣	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
		0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	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%)
	腎機能障害	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%)
	乳癌	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
	皮膚の新生物	0	0 (0.0%)	1	1 (1.6%)	0	0 (0.0%)	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%)
	季節性アレルギー	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 表 12.2-6 を引用]

5) 発現時期別の有害事象

発現時期別の有害事象を表 2.7.6.2.6-35 に示した。

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

24 週までに発現がなく、25 週以降に新たに発現した有害事象は、貼付部位及び全身性で一定の傾向は認められなかった。

TK-023 55 mg の 52 週間貼付により、有害事象が経時的に増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.6.2.6-35 発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類名	基本語名	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		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
		n = 64	n = 64	n = 62	n = 62	n = 64	n = 64			n = 56	n = 56	n = 52	n = 52	n = 48	n = 48
		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%)
	皮膚囊腫	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 2.7.6.2.6-35 発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名	基本語名	BL～12 週まで ^a						13 週～		25 週～		37 週～		49 週以降 ^g	
		BL～4 週まで ^b		5 週～12 週まで ^c		全体 ^a		24 週まで ^d		36 週まで ^e		48 週まで ^f			
		n = 64		n = 62		n = 64		n = 56		n = 52		n = 48		n = 46	
		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%)
	齦歯	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 2.7.6.2.6-35 発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名	基本語名	BL～12 週まで ^a						13 週～		25 週～		37 週～		49 週以降 ^g	
		BL～4 週まで ^b		5 週～12 週まで ^c		全体 ^a		24 週まで ^d		36 週まで ^e		48 週まで ^f			
		n = 64		n = 62		n = 64		n = 56		n = 52		n = 48		n = 46	
		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%)
	レビー小体型認知症	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%)
	歯牙骨折	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%)
	靱帯捻挫	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 2.7.6.2.6-35 発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名 基本語名		BL～12 週まで ^a						13 週～		25 週～		37 週～		49 週以降 ^g	
		BL～4 週まで ^b		5 週～12 週まで ^c		全体 ^a		24 週まで ^d		36 週まで ^e		48 週まで ^f			
		n = 64		n = 62		n = 64		n = 56		n = 52		n = 48		n = 46	
		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 2.7.6.2.6-35 発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名 基本語名		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	
		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]

6) 胃腸障害

胃腸障害に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.6.2.6-36 及び表 2.7.6.2.6-37 に示した。

胃腸障害に関連する有害事象の発現率は 29.7% (19/64 例) であった。主な内訳は、便秘が 7.8% (5/64 例)、下痢が 6.3% (4/64 例)、嘔吐、胃食道逆流性疾患、歯周病及び大腸ポリープが各 3.1% (2/64 例) であった。胃腸障害に関連する副作用の発現率は、1.6% (1/64 例) であった。内訳は、下痢及び胃食道逆流性疾患が各 1.6% (1/64 例) であった。

表 2.7.6.2.6-36 胃腸障害に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

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		26	19 (29.7%)
胃腸障害		26	19 (29.7%)
	便秘	5	5 (7.8%)
	下痢	4	4 (6.3%)
	嘔吐	3	2 (3.1%)
	胃食道逆流性疾患	2	2 (3.1%)
	歯周病	2	2 (3.1%)
	大腸ポリープ	2	2 (3.1%)
	腹痛	1	1 (1.6%)
	齲歯	1	1 (1.6%)
	腸閉塞	1	1 (1.6%)
	メレナ	1	1 (1.6%)
	悪心	1	1 (1.6%)
	流涎過多	1	1 (1.6%)
	口内炎	1	1 (1.6%)
	歯の脱落	1	1 (1.6%)

MedDRA/J Ver.23.1

[5.3.5.2.1 表 12.2-8 を引用]

表 2.7.6.2.6-37 胃腸障害に関連する副作用（安全性解析対象集団）

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		2	1 (1.6%)
胃腸障害		2	1 (1.6%)
	下痢	1	1 (1.6%)
	胃食道逆流性疾患	1	1 (1.6%)

MedDRA/J Ver.23.1

[5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T15_16 を引用]

胃腸障害に関連する発現時期別の有害事象を表 2.7.6.2.6-38 に示した。

胃腸障害に関連する発現時期別の有害事象の発現率は、ベースライン～4 週で 4.7% (3/64 例)、5～12 週で 6.5% (4/62 例)、ベースライン～12 週で 10.9% (7/64 例)、13～24 週で 10.7% (6/56 例)、25～36 週で 15.4% (8/52 例)、37～48 週で 8.3% (4/48 例)、49 週以降で 0.0% (0/46 例) であり、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 2.7.6.2.6-38 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）

器官別大分類名 基本語名		BL～12 週まで ^a						13 週～		25 週～		37 週～		49 週以降 ^g	
		BL～4 週まで ^b		5 週～12 週まで ^c		全体 ^a		24 週まで ^d		36 週まで ^e		48 週まで ^f			
		n = 64		n = 62		n = 64		n = 56		n = 52		n = 48		n = 46	
		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%)
	齦歯	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]

7) 心臓障害

心臓障害に関連する有害事象及び副作用を表 2.7.6.2.6-39 及び表 2.7.6.2.6-40 に示した。

心臓障害に関連する有害事象の内訳は、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。そのうち副作用は、心電図 QT 延長が 1.6% (1/64 例) であった。

表 2.7.6.2.6-39 心臓障害に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

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 (%)
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]

表 2.7.6.2.6-40 心臓障害に関連する副作用（安全性解析対象集団）

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 (%)
臨床検査		1	1 (1.6%)
	心電図 QT 延長	1	1 (1.6%)

MedDRA/J Ver.23.1

[5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 T15_10 を改変]

心臓障害に関連する発現時期別の有害事象を表 2.7.6.2.6-41 に示した。

心臓障害に関連する発現時期別の有害事象は、52 週までで時期ごとで大きく異なる傾向はなく、経時的に増加する傾向も認められなかった。

表 2.7.6.2.6-41 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）

器官別大分類名	基本語名	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	
		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]

8) 貼付箇所有害事象

貼付箇所の皮膚関連の有害事象を表 2.7.6.2.6-42 に示した。

貼付箇所の皮膚関連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)、適用部位小水疱が 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。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) であった。それ以外の貼付箇所の有害事象は発現後も継続投与された。

表 2.7.6.2.6-42 貼付箇所の皮膚関連の有害事象 (安全性解析対象集団)

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	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]

貼付箇所の皮膚関連の発現時期別の有害事象を表 2.7.6.2.6-43 に示した。

貼付箇所の皮膚関連の発現時期別の有害事象の発現率は、ベースライン～4 週で 43.8% (28/64 例)、5～12 週で 22.6% (14/62 例)、13～24 週で 8.9% (5/56 例)、25～36 週で 19.2% (10/52 例)、37～48 週で 10.4% (5/48 例)、49 週以降で 2.2% (1/46 例) であった。ベースラインから 4 週までの発現率が高く、経時的に減少した。

表 2.7.6.2.6-43 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）

器官別大分類名 基本語名	BL～12 週まで ^a						13 週～		25 週～		37 週～		49 週以降 ^g	
	BL～4 週まで ^b		5 週～12 週まで ^c		全体 ^a		24 週まで ^d		36 週まで ^e		48 週まで ^f			
	n = 64		n = 62		n = 64		n = 56		n = 52		n = 48		n = 46	
	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) 死亡、その他重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1) 死亡

死亡に至った有害事象の発現状況及び一覧を表 2.7.6.2.6-44 及び表 2.7.6.2.6-45 に示した。個々の重篤な有害事象の詳細は 2.7.6.2.6.9 に示した。

死亡に至った有害事象は、誤嚥性肺炎が 1.6% (1/64 例) に認められた。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 2.7.6.2.6-44 死亡に至った有害事象 (安全性解析対象集団)

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]

表 2.7.6.2.6-45 死亡例一覧 (安全性解析対象集団)

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
■	誤嚥性肺炎/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 誤嚥性肺炎	20■■■■ (261 日)	Grade5/ 重篤	なし/ 中止	20■■■■ (1 日)	死亡/ 無
	腸閉塞/ 胃腸障害/ 腸閉塞	20■■■■ (261 日)	Grade1/ 非重篤	なし/ 変更せず	20■■■■ (1 日)	未回復/ 無

MedDRA/J Ver.23.1

[5.3.5.2.1 表 12.3-2 を引用]

2) その他の重篤な有害事象

死亡を含む重篤な有害事象及び重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2.6-46 及び表 2.7.6.2.6-47 に示した。個々の重篤な有害事象の詳細は 2.7.6.2.6.9 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 2.7.6.2.6-46 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

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 2.7.6.2.6-47 重篤な有害事象一覧（貼付期投与例）

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
■	アテローム血栓性脳梗塞/ 神経系障害/ 血栓性脳梗塞	20■■■■ (106 日)	Grade3/ 重篤	なし/ 変更せず	20■■■■ (64 日)	未回復/ 無
■	誤嚥性肺炎/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 誤嚥性肺炎	20■■■■ (261 日)	Grade5/ 重篤	なし/ 中止	20■■■■ (1 日)	死亡/ 無
■	脳幹梗塞/ 神経系障害/ 脳幹梗塞	20■■■■ (24 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■■ (160 日)	軽快/ 無
■	大腸ポリープ/ 胃腸障害/ 大腸ポリープ	20■■■■ (225 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■■ (52 日)	回復/ 無
■	誤嚥性肺炎/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 誤嚥性肺炎	20■■■■ (114 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 該当せず	20■■■■ (17 日)	回復/ 無
■	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■■■■ (112 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■■ (61 日)	回復/ 無
■	右下顎骨折/ 傷害、中毒および処置合併症/ 顎の骨折	20■■■■ (351 日)	Grade3/ 重篤	なし/ 変更せず	20■■■■ (46 日)	回復/ 無

表 2.7.6.2.6-47 重篤な有害事象一覧（貼付期投与例）（続き）

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
■	大腸ポリープ/ 胃腸障害/ 大腸ポリープ	20■■■■ (41 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■■ (23 日)	回復/ 無
■	右踵褥瘡/ 皮膚および皮下組織障害/ 褥瘡性潰瘍	20■■■■ (301 日)	Grade3/ 重篤	あり/ 変更せず	20■■■■ (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■■■■ (364 日)	Grade3/ 重篤	なし/ 中止	20■■■■ (19 日)	未回復/ 無

MedDRA/J Ver.23.1

[5.3.5.2.1 表 12.3-4 を引用]

3) その他の重要な有害事象

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、その他の重要な有害事象と定義した。

a) 治験薬投与中止に至った有害事象

その他の重要な有害事象として治験薬投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.2.6-48 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、誤嚥性肺炎が「死亡」、硬膜下血腫及び乳癌が「未回復」で、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。乳癌及び誤嚥性肺炎は、重篤な有害事象として報告された。

表 2.7.6.2.6-48 治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

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]

b) 治験薬の休薬に至った有害事象

治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.7.6.2.6-49 に示した。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、1.6% (1/64 例) であった。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（転帰：回復）。

表 2.7.6.2.6-49 治験薬の休薬に至った有害事象（安全性解析対象集団）

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%)
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]

c) 治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象一覧を表 2.7.6.2.6-50 に示した。

治験薬の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（転帰：未回復）。減量は治験完了まで継続し、治験完了後は他医にてフォロー予定のため追跡終了となった。

表 2.7.6.2.6-50 治験薬投与に関する措置が減量となった有害事象一覧（貼付期投与例）

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
■	攻撃性/ 精神障害/ 攻撃性	20■■■■ (130 日)	Grade2/ 非重篤	あり/ 減量	20■■■■ (250 日)	未回復/ 有

MedDRA/J Ver.23.1

[5.3.5.2.1 統計解析結果 Ver.4.00 L25 及び L33 を改変]

(3) 安全性の部分集団解析

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）、罹病期間別（箇月）（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、不明）、併用薬（メマンチン塩酸塩）の有無別、リハビリテーション歴の有無別、併用薬・既往歴・合併症の有無別、肝機能障害の有無別、腎機能障害の有無別、及び MMSE（ベースライン）区分（10 未満、10 以上 12 以下）別に、有害事象の発現率を評価した。

併用薬（メマンチン塩酸塩）の有無別及び MMSE（ベースライン）区分別に層別した有害事象の発現状況を、それぞれ表 2.7.6.2.6-51 及び表 2.7.6.2.6-52 に示した。

併用薬（メマンチン塩酸塩）の有無別による有害事象の発現率は、「併用薬（メマンチン塩酸塩）なし」が 86.7%（26/30 例）、「併用薬（メマンチン塩酸塩）あり」が 91.2%（31/34 例）であった。

MMSE（ベースライン）区分別の有害事象の発現率は、「10 未満」では 82.4%（28/34 例）、「10 以上 12 以下」では 96.7%（29/30 例）であった。

併用薬（メマンチン塩酸塩）の有無別及び MMSE（ベースライン）区分別で発現した有害事象では各々区分間に差はないと考えられた。その他の部分集団（性別、年齢別、体重別、罹病期間別、リハビリテーション歴の有無別、併用薬・既往歴・合併症の有無別、肝機能障害の有無別、腎機能障害の有無別）の有害事象の発現状況も同様であった。

表 2.7.6.2.6-51 併用薬（メマンチン塩酸塩）の有無別有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

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		併用薬（メマンチン）あり ^a	
		n = 30		n = 34	
		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%)
	皮膚囊腫	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%)
	带状疱疹	0	0 (0.0%)	2	2 (5.9%)
	歯周炎	0	0 (0.0%)	2	2 (5.9%)

表 2.7.6.2.6-51 併用薬（メマンチン塩酸塩）の有無別有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）（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		併用薬（メマンチン）あり ^a	
	n = 30		n = 34	
	件数	例数 (%)	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%)
靱帯捻挫	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%)
レビー小体型認知症	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 2.7.6.2.6-51 併用薬（メマンチン塩酸塩）の有無別有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）（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		併用薬（メマンチン）あり ^a	
		n = 30		n = 34	
		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 2.7.6.2.6-52 MMSE（ベースライン）区分別有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）

器官別大分類名	基本語名	安全性解析対象集団			
		10 未満		10 以上 12 以下	
		n = 34		n = 30	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
全体		106	28 (82.4%)	106	29 (96.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態		36	18 (52.9%)	32	16 (53.3%)
	適用部位そう痒感	11	9 (26.5%)	9	7 (23.3%)
	適用部位紅斑	8	7 (20.6%)	12	12 (40.0%)
	適用部位皮膚剥脱	5	2 (5.9%)	0	0 (0.0%)
	適用部位小水疱	4	2 (5.9%)	3	1 (3.3%)
	末梢腫脹	2	1 (2.9%)	4	1 (3.3%)
	適用部位びらん	2	1 (2.9%)	1	1 (3.3%)
	適用部位浮腫	1	1 (2.9%)	1	1 (3.3%)
	浮腫	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	適用部位丘疹	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	適用部位創傷	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	胸痛	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	適用部位変色	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
傷害、中毒および処置合併症		14	7 (20.6%)	5	4 (13.3%)
	挫傷	5	2 (5.9%)	0	0 (0.0%)
	肋骨骨折	2	2 (5.9%)	0	0 (0.0%)
	脊椎圧迫骨折	2	2 (5.9%)	1	1 (3.3%)
	大腿骨骨折	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	靱帯捻挫	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	硬膜下血腫	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	創傷	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	鎮静合併症	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	損傷	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	顎の骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	橈骨骨折	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	歯牙破折	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
皮膚および皮下組織障害		11	11 (32.4%)	10	10 (33.3%)
	接触皮膚炎	7	7 (20.6%)	7	7 (23.3%)
	水疱	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	褥瘡性潰瘍	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	過角化	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	痒疹	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	皮膚囊腫	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	紅斑	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	老人性そう痒症	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
胃腸障害		8	7 (20.6%)	18	12 (40.0%)
	便秘	3	3 (8.8%)	2	2 (6.7%)
	下痢	2	2 (5.9%)	2	2 (6.7%)
	腹痛	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	流涎過多	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	口内炎	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	齲蝕	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	胃食道逆流性疾患	0	0 (0.0%)	2	2 (6.7%)
	腸閉塞	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)

表 2.7.6.2.6-52 MMSE（ベースライン）区分別有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名	基本語名	安全性解析対象集団			
		10 未満		10 以上 12 以下	
		n = 34		n = 30	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
	メレナ	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	悪心	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	歯周病	0	0 (0.0%)	2	2 (6.7%)
	歯の脱落	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	嘔吐	0	0 (0.0%)	3	2 (6.7%)
	大腸ポリープ	0	0 (0.0%)	2	2 (6.7%)
感染症および寄生虫症		6	4 (11.8%)	15	12 (40.0%)
	上咽頭炎	5	3 (8.8%)	6	5 (16.7%)
	尿路感染	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	膀胱炎	0	0 (0.0%)	2	2 (6.7%)
	带状疱疹	0	0 (0.0%)	2	2 (6.7%)
	歯周炎	0	0 (0.0%)	2	2 (6.7%)
	咽頭炎	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	副鼻腔炎	0	0 (0.0%)	2	2 (6.7%)
臨床検査		5	5 (14.7%)	2	2 (6.7%)
	体重減少	2	2 (5.9%)	2	2 (6.7%)
	心電図 QT 延長	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	心電図 ST 部分上昇	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	体重増加	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
神経系障害		4	4 (11.8%)	6	5 (16.7%)
	浮動性めまい	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	過眠症	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	傾眠	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	血栓性脳梗塞	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	脳幹梗塞	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	ヘルペス後神経痛	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	坐骨神経痛	0	0 (0.0%)	2	1 (3.3%)
	頭蓋内血腫	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	レヴィ小体型認知症	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
心臓障害		4	4 (11.8%)	4	4 (13.3%)
	心房細動	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	第一度房室ブロック	1	1 (2.9%)	1	1 (3.3%)
	心不全	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	上室性期外収縮	1	1 (2.9%)	1	1 (3.3%)
	不整脈	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	心室性期外収縮	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
筋骨格系および結合組織障害		4	4 (11.8%)	5	4 (13.3%)
	背部痛	2	2 (5.9%)	2	2 (6.7%)
	関節滲出液	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	変形性関節症	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	関節痛	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	関節炎	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	筋痙攣	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
血管障害		3	3 (8.8%)	1	1 (3.3%)
	高血圧	2	2 (5.9%)	1	1 (3.3%)
	内出血	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)

表 2.7.6.2.6-52 MMSE（ベースライン）区分別有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類名 基本語名		安全性解析対象集団			
		10 未満		10 以上 12 以下	
		n = 34		n = 30	
		件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	2 (5.9%)	2	2 (6.7%)
	咳嗽	2	2 (5.9%)	0	0 (0.0%)
	誤嚥性肺炎	1	1 (2.9%)	1	1 (3.3%)
	呼吸困難	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）		2	2 (5.9%)	0	0 (0.0%)
	乳癌	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	皮膚の新生物	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
精神障害		2	2 (5.9%)	1	1 (3.3%)
	摂食障害	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	不眠症	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	攻撃性	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
血液およびリンパ系障害		1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	貧血	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
免疫系障害		1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
代謝および栄養障害		1	1 (2.9%)	2	1 (3.3%)
	食欲減退	1	1 (2.9%)	2	1 (3.3%)
腎および尿路障害		1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
	腎機能障害	1	1 (2.9%)	0	0 (0.0%)
眼障害		0	0 (0.0%)	2	2 (6.7%)
	アレルギー性結膜炎	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	眼の異物感	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
耳および迷路障害		0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)
	回転性めまい	0	0 (0.0%)	1	1 (3.3%)

MedDRA/J Ver.23.1

[5.3.5.2.1 表 12.2-14 を引用]

（4） 臨床検査値

臨床検査値に関する有害事象は、認められなかった。

（5） 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

有害事象として報告された異常は、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) に認められた。そのうち、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、重症度が Grade1 で、転帰が「回復」、高血圧は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断され、重症度が Grade2 で、転帰が「未回復」であった。

2.7.6.2.6.8 結論

高度 AD 患者に対してドネペジル塩酸塩 10 mg 錠から TK-023 55 mg へ切り替え後、1 日 1 回 52 週間貼付した結果、有害事象の発現率は、89.1% (57/64 例) で、そのうち副作用は 68.8% (44/64 例) であり、重篤な副作用の発現は認められなかった。発現時期別の有害事象の結果より、TK-023 55 mg の 52 週間貼付により、有害事象が経時的に増加する傾向は認められなかった。また、貼付箇所の有害事象が半数以上の症例でみられたが、中止に至った有害事象は 6 例であり、臨床使用において管理可能と考えられた。

2.7.6.2.6.9 付表：重篤な有害事象の叙述

(1) 死亡

・ 被験者識別コード： [REDACTED]

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：誤嚥性肺炎／誤嚥性肺炎
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）： [REDACTED]/9/13（261 日）
	重篤と判断した理由：死亡
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：死亡（転帰日：#同年/9/13）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：腸閉塞／腸閉塞
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/9/13（261 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/9/13）
患者背景	年齢・性別：7 [REDACTED] 歳・男性 合併症・既往歴：足爪白癬
重篤な有害事象発現時の併用薬	テルビナフィン塩酸塩外用液剤
治験薬の投与期間	貼付期：#前年/12/28～#同年/9/13
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 55.0 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/11/30：観察期開始。 #前年/12/28：貼付期開始。 #同年/9/4：来院準備をしていた隙に被験者がいなくなり、本日の Visit 7 は #同年/9/18 に延期となる。被験者がその後すぐに帰ってきたと介護者より連絡あり。最近是被験者が出かけたまま帰ってこず捜索に行くこともあった。 #同年/9/13：午前中は変わりなし。13 時頃咳ばらいをしており、喉につかえ感がある様子だったが、被験者自身は問題ないと介護者に話す。その後ジュースとプリンを摂取したが、嚥下には問題ない様子だった。 17 時頃、被験者の都屋から物音がしないため介護者が確認したところ被験者が部屋で倒れていた。すぐに救急車を呼んだが、救急車到着時

	はすでに呼吸しておらず、その後病院で死亡が確認された。 #同年/9/14：警察署より、#同年/9/13 に被験者が自宅で死亡していたと連絡を受け、重篤な有害事象と判断した。
治験責任医師のコメント	剖検結果より死因は誤嚥性肺炎であると判明。 誤嚥による窒息が原因のため因果関係は無と判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

(2) その他の重篤な有害事象

・ 被験者識別コード： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：アテローム血栓性脳梗塞／血栓性脳梗塞
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /12/31（106 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#翌年/3/3）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：掻痒症／適用部位そう痒感
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/9/21（5 日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#同年/12/31）
	有害事象名／基本語：口内炎／口内炎
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/11/10（55 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/11/17）
患者背景	年齢・性別：7 XX 歳・女性
	合併症・既往歴：糖尿病、高血圧症
重篤な有害事象発現時の併用薬	シタグリプチンリン酸塩水和物錠、テルミサルタン錠、ベタメタゾン吉草酸エステル／ゲンタマイシン硫酸塩軟膏
治験薬の投与期間	貼付期：#同年/9/17～#翌年/1/16

重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 55.0 mg : 1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/8/20 : 観察期開始。 #同年/9/17 : 貼付期開始。 #同年/12/29 : ふらつきがあったため他院 A を受診するも、異常等なく帰宅。 #同年/12/31 : 症状改善せず再受診。脳梗塞が確認され入院となる。年末年始の対応のため担当医が決定しておらず、通常診療開始後に担当医及び治療方針等を検討予定。 #翌年/1/17 : 入院先担当医より返信レター受領。 抗血小板薬（シロスタゾール錠 : #翌年/1/1～#翌年/1/14、アルガトロバン水和物注射剤 : #同年/12/31～#翌年/1/5、エダラボン注射剤 : #同年/12/31～#翌年/1/6）投与を行ったが、意識レベル低下しており、療養病院へ転院を検討中。手術予定はなし。 #翌年/1/30 : 意識状態の回復が見込めず、治験中止の申し出があり、同日、治験中止と判断した。 #翌年/2/7 : 介護者より、入院当初は動けており、上肢を抑制されていたこと、#翌年/1/10 頃から意識障害が進行、眼振が出現したため小脳にも異常を生じた可能性があることと主治医より説明を受けたこと、#翌年/1/15 頃から無反応でほとんど入眠していること、現在も入院中であることを聴取した。 以上より状況変わらず、未回復として経過観察することとした。 #翌年/2/27 : 他院 B へ転院となった。 ブドウ糖-電解質液（維持液）注射剤及びインスリン ヒト（遺伝子組換え）水性注射液のみの投与であり、今後も治療内容に変更の予定なし。 #翌年/3/3 : 被験者の経過は変わりなく、今後他院にて入院加療が継続される。他院からの返信レター（#翌年/1/17）より、事象名を脳梗塞からアテローム血栓性脳梗塞へ変更した。

治験責任医師のコメント	脳梗塞による入院のため重篤な有害事象と判断した。 発現日は所見が確認された #同年/12/31 とした。 重篤な有害事象と治験薬との因果関係に関しては、 1) 治験開始前よりドネペジル 10 mg/日を投与中であったが、これまで脳梗塞の罹患歴はないこと、 2) 被験者は糖尿病・高血圧症を合併しており、治験薬以外に複数のリスクファクターを有すること、 3) 脳梗塞の発症は一般に、加齢により増加すること、 上記理由から、治験薬との因果関係はないと判断し、治験薬投与継続とした。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者識別コード： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：脳幹梗塞／脳幹梗塞
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /5/4（24 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#同年/10/10）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：下血／メレナ
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/5/4（24 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
患者背景	転帰：回復（転帰日：#同年/8/10）
	年齢・性別：8 XX 歳・男性
重篤な有害事象発現時の併用薬	合併症・既往歴：脂質異常症
	なし
治験薬の投与期間	貼付期：#同年/4/11～#同年/5/4
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 55.0 mg：1 日 1 回 1 枚貼付

重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/3/14：観察期開始。 #同年/4/11：貼付期開始。 #同年/4/30：口数が増え長距離の歩行もでき、症状の改善が見られたように感じた。 #同年/5/2：急激に口数が減り一人での歩行が困難になった。視点も定まらない。 #同年/5/4：症状の悪化を主訴に代諾者が来院。水頭症治療のためのシャント術後のつまりが原因の可能性があるため MRI 検査が必要と考えたが、当院ではシャント術歴がある方は MRI 検査を実施できないため、シャント術を実施した他院へ紹介状を出した。 同日、他院にて MRI 検査を実施、当日中に入院。 他院の医師の指示のもと、同日より治験薬の貼付を休止している。 この時点では検査のための入院であったため、重篤とは判断しなかった。 意識レベル JCS II-20、右下肢不全麻痺、構音障害、意識障害あり。 NIHSS = 7/42 点。脳幹（中脳～橋）右側梗塞あり。入院後、点滴治療及びリハビリテーション開始。 頭部 MRI は脳幹に拡散強調画像での高信号あり、ホルター心電図は脳梗塞の原因となり得る異常なし、心臓超音波検査は EF = 79%、心内血栓なし。下血発現。 #同年/5/7：検査の結果脳梗塞であることを代諾者より聴取した。 投薬、点滴にて治療しているが薬剤名は不明、手術の予定はなし。 部位が脳幹であるため、引き続き入院で経過を追う必要があり退院日は未定。 脳梗塞の治療のための入院となったため、本日の電話での聴取をもって重篤と判断した。 #同年/5/11：頭部 CT、MRI 検査の結果脳幹梗塞が判明し、引き続き入院しながら点滴、リハビリを行うとの情報を他院より入手した。 #同年/5/24：入院中であり状況は特に不変。治験薬の貼替について入院先のサポートは不可であり面会制限があり介護者も貼替ができないため治験薬継続は無理とのことを介護者より聴取した。 #同年/5/25：治験中止と判断する。中止時検査については状況が変わり次第調整する。（その後、中止時検査は実施困難な状況となり、未実施とした。） #同年/6/13：介護者より治験薬を回収。#同年/5/3 まで服用していたことを確認した。 #同年/7/11：外科病棟から地域包括病棟に移り、2 箇月経過観察予定。症

	状は介助歩行可能であり安定している。入院時より下血が継続しているが原因は不明であるが癌ではない。 今後は自宅か施設に入るかになるが、当院への通院は難しい。 #同年/8/10：入院時に発現した下血は本日頃まで継続、その後回復している。 #同年/8/25：徐々に改善して自宅へ退院。 #同年/10/10：入院先の主治医より経過報告書を入手した。 使用薬剤（薬剤名・用法・用量・使用期間）はオザグレルナトリウム注射剤（1日2回、80 mg/回、#同年/5/4～#同年/5/7）、低分子デキストラン加乳酸リンゲル液水性注射剤（1日1回、500 mL/回、#同年/5/4～#同年/5/14）、クロピドグレル硫酸塩錠（1日1回、50 mg/回、#同年/5/6～継続中）、アマンタジン塩酸塩錠（1日2回、50 mg/回、#同年/5/11～継続中）、ランソプラゾールOD錠（1日1回、15 mg/回、#同年/6/20～継続中） 運動療法を入院翌日に始めており、退院後もデイサービスで継続していることを介護者より聴取した。
治験責任医師のコメント	被験者は治験開始前からドネペジル塩酸塩による治療を続けており、時間的経過から見て、同成分の本治験薬を使用したことと本事象との因果関係はなしと判断する。 脂質異常症は脳梗塞の危険因子であり、本事象の原因となった可能性が高いと考えられるため、本事象と治験薬の因果関係はなしと思われる。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者識別コード： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：大腸ポリープ／大腸ポリープ
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /5/18（225日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/7/8）

当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：浮腫／適用部位浮腫 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#前年/10/10（4日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#前年/11/4）
	有害事象名／基本語：掻痒感／適用部位そう痒感 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#前年/10/10（4日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/3/23）
	有害事象名／基本語：老人性掻痒症／老人性そう痒症 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#前年/12/16（71日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/10/8）
	有害事象名／基本語：副鼻腔炎／副鼻腔炎 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#前年/12/15（70日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/1/6）
	有害事象名／基本語：便秘の悪化／便秘 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/2/12（129日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/2/16）
	有害事象名／基本語：発赤／適用部位紅斑 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/1（239日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/10/8）

	有害事象名／基本語：掻痒感／適用部位そう痒感 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/6/1（239 日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/6/12）
	有害事象名／基本語：掻痒感／適用部位そう痒感 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/7/27（295 日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/10/8）
患者背景	年齢・性別：8 歳・女性 合併症・既往歴：2 型糖尿病、高血圧症、高脂血症、先天性股関節脱臼、腰部脊柱管狭窄症、逆流性食道炎、アレルギー性鼻炎、便秘症
重篤な有害事象発現時の併用薬	セレコキシブ錠、リマプロストアルファデクス錠、八味地黄丸顆粒剤、ベボタスチンベシル酸塩 OD 錠、アトルバスタチン水和物錠、エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル剤、アムロジピンベシル酸塩 OD 錠、エゼチミブ錠、アナグリプチン錠、ヘパリン類似物質クリーム、ベタメタゾン吉草酸エステル／ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、酸化マグネシウム錠
治験薬の投与期間	貼付期：#前年/10/7～#同年/10/5
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 55.0 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/9/2：観察期開始。 #前年/10/7：貼付期開始。 #同年/5/18：かかりつけ内科を受診した際に定期検査のため下部消化管内視鏡検査を実施した。15 mm 大のポリープがあったが、検査時には切除不可だったため他院にて切除となった。 #同年/6/15：Visit 7 来院。 #同年/6/18：他院を受診し、大腸ポリープ切除のため #同年/7/8～#同年/7/11 に入院することが決定した。 #同年/6/22：介護者より電話があり。治験薬については、緊急性のない事象のため中止とせず継続するよう指示した。 #同年/7/8：他院に入院、大腸ポリープ切除のため下部内視鏡検査を実施し、大腸ポリープを切除した。切除が完了したため、転帰は回復とし

	た。 #同年/7/9：せん妄のため幻視や妄想があると 22 時頃に入院先より連絡が入った。 #同年/7/10：午前入院先よりせん妄があると再度連絡が入った。検査後の経過は良好のため午後排便潜血検査を実施し、陰性であったため予定より 1 日早い退院となった。 治験薬については、入院中も規定通りに使用できていたと聴取し、退院後も継続して使用するよう指導した。
治験責任医師のコメント	治験薬の使用開始日と本事象の発現日との間に時間的に相関関係がなく乖離しており、治験開始以前から毎年定期検査実施する際にポリープがあり、その都度切除している経過からも治験薬と本事象との因果関係はないと判断する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者識別コード： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：誤嚥性肺炎／誤嚥性肺炎
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /8/29（114 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：該当せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/9/14）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：接触皮フ炎／接触皮膚炎
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/7/17（71 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/8/28）
	有害事象名／基本語：創傷／創傷
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/7/26（80 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/8/28）

	有害事象名／基本語：便秘／便秘 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/8/24（109 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#同年/9/14）
	有害事象名／基本語：硬膜下血腫／硬膜下血腫 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/8/29（114 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：中止 転帰：未回復（転帰日：#同年/9/14）
	有害事象名／基本語：咳嗽／咳嗽 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/8/27（112 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/9/14）
患者背景	年齢・性別：71 歳・男性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	メマンチン塩酸塩 OD 錠、テルミサルタン錠、ラクトミン／酪酸菌／糖化菌 OD 錠、酸化マグネシウム錠、ツロブテロール貼付剤、ジメチルイソプロピルアズレン軟膏
治験薬の投与期間	貼付期：#同年/5/8～#同年/8/28
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 55.0 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/4/17：観察期開始。 #同年/5/8：貼付期開始。 #同年/8/21：被験者の反応低下と歩行状態悪化の訴えあり。投与中であったブレクスピプラゾール錠の中止を指示した。 #同年/8/28：規定外で来院。 反応と歩行状態の改善みられず、治験薬中断を判断した。 #同年/8/29：喀痰排出困難及び呼吸困難のため救急搬送され、誤嚥性肺炎疑いで入院となった。誤嚥の原因としては ADL 低下による嚥下機能低下が考えられる。 身体所見としてはパーキンソニズムを認めており、進行核上性麻痺、

	レビー小体型認知症、薬剤性などを念頭に精査中である。 #同年/9/2：治験薬と本事象との因果関係は否定できるが、精査中のため治験薬の休薬は継続することを判断した。 #同年/9/3：入院先の病院へ訪問診療を実施した。画像より硬膜下血腫がわずかに認められるものの、治療の必要性はなく、認知機能評価に影響を与えるものではないと判断した。 #同年/9/12：硬膜下血腫が認められる場合は、認知機能評価への影響の有無に関わらず、治験は中止であるという依頼者見解を #同年/9/11 に入手し、治験中止を判断した。 #同年/9/14：誤嚥性肺炎は回復のため入院先の病院を退院し、リハビリのため他院に転院された。
治験責任医師のコメント	本事象について、嚥下機能低下が原因のため因果関係はなしと判断する。 なお、入院を要する事象であったことから、重篤な有害事象と判断した。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者識別コード： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：左橈骨遠位端骨折／橈骨骨折
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /1/30（112 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/3/30）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：発赤／適用部位紅斑 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#前年/10/12（2 日） 治験薬との因果関係：関連あり 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#同年/3/4）

	有害事象名／基本語：感冒／上咽頭炎 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#前年/11/29（50 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：回復（転帰日：#前年/12/27）
	有害事象名／基本語：頭蓋内血腫／頭蓋内血腫 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#同年/1/30（112 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#同年/3/4）
患者背景	年齢・性別：8 歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	メマンチン塩酸塩ドライシロップ剤、葉酸錠
治験薬の投与期間	貼付期：#前年/10/11～#同年/3/2
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 55.0 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/9/13：観察期開始。 #前年/10/11：貼付期開始。 #同年/1/30：23 時頃、被験者が徘徊しており、屋外で警察に保護されて他院へ救急搬送された。本事象及び他外傷を認めていた。特に本事象においては早期に手術が必要な状態であった。 #同年/2/3：左橈骨遠位端骨折に対して手術。 #同年/2/21：術後、軽快に向かっていることを介護者より確認した。 #同年/3/4：被験者の施設入所に伴い通院が困難であり治験を辞めたい旨、介護者より依頼あり。本日にて治験中止。被験者の来院が困難であり、中止時検査は未実施となる。 #同年/3/5：他院退院。介護老人保健施設へ入所となる。 #同年/3/16：被験者の生活動作の確認は困難であるため、転帰は軽快のままで判断した。 #同年/3/30：被験者は独歩可能であり、担当医より完治した旨聞いているとのこと介護者より聴取した。
治験責任医師のコメント	本事象は徘徊時に発生した転倒が原因であり、偶発的な事象であることから、治験薬との因果関係はない。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者識別コード： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：右下顎骨折／顎の骨折
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /12/25（351 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#翌年/2/8）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：下痢／下痢
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/10/11（276 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：軽快（転帰日：#翌年/2/8）
	有害事象名／基本語：外傷／損傷
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/12/25（351 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/12/26）
患者背景	年齢・性別：7 XX 歳・女性 合併症・既往歴：高血圧、高脂血症、心臓性浮腫、大動脈弁閉鎖不全症、低カリウム血症
重篤な有害事象発現時の併用薬	メマンチン塩酸塩 OD 錠、抑肝散顆粒剤、スルピリド錠、ピタバスタチンカルシウム水和物錠、イルベサルタン／アムロジピンベシル酸塩錠、アテノロール錠
治験薬の投与期間	貼付期：#同年/1/10～#翌年/1/08
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 55.0 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/12/6：観察期開始。
	#同年/1/10：貼付期開始。
	#同年/12/25：歩行中の転倒より顔面打撲、鼻、下顎を挫創しており、縫

	合した。縫合後、セフジニルを使用。 #同年/12/29：#同年/12/25 の転倒による下顎骨折で、他院へ入院した。 #翌年/1/4：流動食等のサポートを受けている旨を介護者から確認した。 #翌年/1/5：他院を退院。その後転院予定であったが、入院治療が不要と判断されたため、転院せず。 #翌年/1/8：Visit 8 来院。本事象は軽快しており、今後治療の予定はないことを確認した。 #翌年/2/8：治療終了後 1 箇月の電話連絡実施。本事象について治療の実施はなく、食事や会話等の日常生活に支障はないことを介護者より聴取した。よって本事象を回復と判断した。
治験責任医師のコメント	本事象は転倒が原因であり、偶発的な事象であることから、治療薬との因果関係はない。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者識別コード： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象	有害事象名／基本語：大腸ポリープ／大腸ポリープ
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /9/28（41 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/10/20）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：紅斑／適用部位紅斑
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/8/29（11 日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/10/9）
	有害事象名／基本語：1 度房室ブロック／第一度房室ブロック
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/11/13（87 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#翌年/8/6）

	有害事象名／基本語：膀胱炎／膀胱炎 発現時期：貼付期 発現日（投与開始からの日数）：#翌年/4/14（239 日） 治験薬との因果関係：関連なし 治験薬の措置：変更せず 転帰：未回復（転帰日：#翌年/8/6）
患者背景	年齢・性別：8 歳・女性 合併症・既往歴：なし
重篤な有害事象発現時の併用薬	加味逍遙散顆粒剤、ロスバスタチンカルシウム OD 錠、フェブキシソタット錠、アゾセミド錠、アミトリプチリン塩酸塩錠、L-アスパラギン酸カリウム散剤
治験薬の投与期間	貼付期：#同年/8/19～#翌年/8/6
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 55.0 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同年/7/29：観察期開始。 #同年/8/19：貼付期開始。 #同年/9/27：治験参加前から被験者の排便回数が気になっており、通院中の他院主治医へ相談したところ、念のための内視鏡検査を提案されたため、大腸内視鏡検査を行うこととなった。被験者が高齢であり、介護の点で不安も残るため、入院を希望され、大腸内視鏡検査のため他院入院となった。 #同年/9/28：大腸内視鏡検査実施。検査の結果、大腸にポリープが見つかったため、同日内視鏡的ポリープ・粘膜切除術が行われた。 #同年/9/29：他院退院。 #同年/10/20：ポリープ切除の結果、病理検査でも異常が無いため回復と判断した。
治験責任医師のコメント	本事象は内視鏡検査時に発見された偶発的事象であることから、治験薬との因果関係はないと判断する。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。

・ 被験者識別コード： XXXXXXXXXX

重篤な有害事象 1	有害事象名／基本語：／右踵褥瘡／褥瘡性潰瘍
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）： XXXX /11/6（301 日）
	重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#翌年/1/26）
重篤な有害事象 2	有害事象名／基本語：乳癌／乳癌
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#翌年/1/8（364 日）
	重篤と判断した理由：上記に準じて重篤
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：中止
	転帰：未回復（転帰日：#翌年/1/26）
当該被験者で発現したその他の有害事象	有害事象名／基本語：そう痒／適用部位そう痒感
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/2/20（41 日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/3/13）
	有害事象名／基本語：そう痒／適用部位そう痒感
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/4/8（89 日）
	治験薬との因果関係：関連あり
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：回復（転帰日：#同年/8/22）
	有害事象名／基本語：関節水症／関節滲出液
	発現時期：貼付期
	発現日（投与開始からの日数）：#同年/7/31（203 日）
	治験薬との因果関係：関連なし
	治験薬の措置：変更せず
	転帰：未回復（転帰日：#翌年/1/26）
患者背景	年齢・性別：8 XX 歳・女性
	合併症・既往歴：なし

重篤な有害事象 1 発現時の併用薬	メマンチン塩酸塩 OD 錠、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏
重篤な有害事象 2 発現時の併用薬	メマンチン塩酸塩 OD 錠、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、セファゾリンナトリウム
治験薬の投与期間	貼付期：#同年/1/11～#同年/12/27
重篤な有害事象発現時の治験薬の用法・用量	TK-023 55.0 mg：1 日 1 回 1 枚貼付
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#前年/12/13：観察期開始。 #同年/1/10：貼付期開始。 #同年/9/18：Visit 7 実施。 #同年/11/6：最近開始したデイサービスにて歩き回ってしまい右踵に擦過傷ができたとの訴えにて当院を受診した。診察の結果、歩き回ることについてはBPSDによるものと判断した。BPSDに対して頓用でリスペリドン内用液を処方し擦過傷については経過観察とした。 #同年/11/13：44 週電話連絡にて、右踵の擦過傷に対し他院から抗生剤としてゲンタマイシン硫酸塩軟膏が処方され改善傾向であることを聴取した。擦過傷については改善傾向のため経過観察とした。 #同年/12/11：48 週電話連絡にて、右踵の擦過傷が腫脹し他院にてセフカペンピボキシル塩酸塩水和物錠が処方されたとの情報を介護者より入手した。他院医師より抗生剤投与にて改善するだろうと判断されたとのことであったため、そのまま他院医師の指示に従うよう介護者へ指示をした。 #同年/12/18：右踵の擦過傷が悪化し、褥瘡状態となっていることを聴取したため有害事象「右踵褥瘡」と判断した。 #同年/12/23：有害事象「右踵褥瘡」に対し、入院加療が必要になった旨を聴取。 #同年/12/27：治験薬を継続するよう指示していたが、治験薬は#同年/12/27 以降使用していなかった。 #同年/12/28：有害事象「右踵褥瘡」に対し入院加療となった。 #翌年/1/8：入院時に実施した肺画像診断にて乳癌が発覚した旨を家族から聴取した。聴取内容から重大な医学的事象であると判断し、重篤な有害事象とした。 #翌年/1/26：右踵褥瘡について、入院先の診療情報提供書より抗生剤治療を継続している旨の情報を入手した。状態改善なく、今後は入院先にて継続加療となる。 乳癌について、入院先からの診療情報提供書より右乳房の腫瘤を認め

	胸部 CT にて腫瘍と腋窩リンパ節の肥大を認め、今後組織診断含め他院へ紹介する予定との情報を入手した。今後は入院先または他院にてフォローする。
重篤な有害事象 1 に対する治験責任医師のコメント	靴の圧迫によるものであり、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。
重篤な有害事象 2 に対する治験責任医師のコメント	検査結果から治験参加前より発現していた可能性があることを聴取したため、治験薬投与との時間的相関関係がないと考え因果関係なしと判断した。 被験者の状態から治験薬の継続投与が困難と判断したため治験中止とした。
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	治験薬との因果関係は「無」と判断した。