

再審査報告書

令和2年8月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	レミニール錠 4 mg レミニール錠 8 mg レミニール錠 12 mg レミニール OD 錠 4 mg レミニール OD 錠 8 mg レミニール OD 錠 12 mg レミニール内用液 4 mg/mL
有 効 成 分 名	ガラントミン臭化水素酸塩
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはガラントミンとして1日 8 mg（1回 4 mg を1日 2回）から開始し、4週間後に1日 16 mg（1回 8 mg を1日 2回）に増量し、経口投与する。なお、症状に応じて1日 24 mg（1回 12 mg を1日 2回）まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で4週間以上投与した後に増量する。
承 認 年 月 日	平成 23 年 1 月 21 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

レミニール錠 4 mg、同錠 8 mg、同錠 12 mg、同 OD 錠 4 mg、同 OD 錠 8 mg、同 OD 錠 12 mg 及び同内用液 4 mg/mL（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査及び表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下の安全性及び有効性を検討すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症（AD）と診断され、本剤が初めて投与された患者
実施期間	平成 23 年 5 月～平成 25 年 5 月
目標症例数	1,900 症例
観察期間	本剤投与開始日より 24 週間
実施施設数	368 施設
収集症例数	2,160 例
安全性解析対象症例数	2,123 例
有効性解析対象症例数 ^{※1}	1,566 例
備考	^{※1} 有効性解析対象除外症例 557 例の内訳は、有効性評価未実施症例 458 例、有効性判定不能症例 71 例等であった。

表 2 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	本剤の長期における使用実態下の安全性及び有効性を検討すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	軽度及び中等度の AD と診断され、本剤が初めて投与された患者
実施期間	平成 23 年 4 月～平成 26 年 9 月
目標症例数	600 例
観察期間	本剤投与開始日より 72 週間
実施施設数	99 施設
収集症例数	661 例
安全性解析対象症例数	642 例
有効性解析対象症例数 ^{※1}	557 例
備考	^{※1} 有効性解析対象除外症例 85 例の内訳は、有効性評価未実施症例 70 例、適応外症例 8 例等であった。

表 3 製造販売後臨床試験の概要

ドネペジル治療で効果不十分であった AD に対する本剤投与における有効性及び安全性の検討	
目的	ドネペジル治療で効果不十分であった、軽度から中等度の AD 患者に対する本剤 16 mg/日から 24 mg/日の 24 週間投与時の有効性及び安全性をドネペジルからの切り替え例で検討すること。
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、単群試験
対象患者	軽度から中等度の AD
実施期間	平成 23 年 9 月～平成 25 年 6 月
用法・用量	治療期に試験薬（ガラントミン口腔内崩壊錠）を 1 日 2 回朝夕（食後が望ましい）24 週間経口投与する。 試験薬を 8 mg/日（1 回 4 mg を 2 回）から開始し、4 週後に 16 mg/日（1 回 8 mg

	を2回)に増量する。8週後以降は症状に応じて24 mg/日(1回12 mgを2回)まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で4週間以上投与した後に増量することとする。24 mg/日に増量した被験者は、安全性や忍容性の問題で24 mg/日投与が困難となった場合は、16 mg/日への減量を可能とする。16 mg/日に減量後増量する場合は、変更前の用量で4週間投与した後に増量することとする。維持用量としては16 mg/日又は24 mg/日の可変用量。
観察期間	治療期(投与期間)24週間、後観察期1週間
予定症例数	組入れ症例数として125例
評価項目	有効性の主要評価項目； スクリーニング時から最終評価時のAD評価尺度の認知機能評価下位尺度日本語版(Alzheimer's Disease Assessment Scale Japan-cognitive subscale、以下、「ADAS-J cog」)の変化量 安全性の評価項目； 有害事象、臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査)、12誘導心電図、バイタルサイン(血圧、脈拍数)、体重
投与症例数	102例
安全性解析対象症例数	102例
有効性解析対象症例数	100例(最大の解析対象集団:FAS)

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

安全性解析対象2,123例のうち、271例に369件の副作用が認められ、主な副作用(基本語別で5件以上)は表4のとおりであった。副作用発現割合は12.8%(271/2,123例)であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合57.9%(431/744例)に比べて高くなかった。

表4 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合(%))	
代謝および栄養障害	49	(2.3)
脱水	6	(0.3)
食欲減退	40	(1.9)
精神障害	54	(2.5)
激越	11	(0.5)
怒り	10	(0.5)
不眠症	10	(0.5)
落ち着きのなさ	7	(0.3)
神経系障害	47	(2.2)
浮動性めまい	17	(0.8)
頭痛	10	(0.5)
傾眠	6	(0.3)
胃腸障害	103	(4.9)
下痢	12	(0.6)
悪心	60	(2.8)
嘔吐	27	(1.3)

臨床検査	18	(0.8)
血中尿素増加	7	(0.3)

MedDRA/J version 21.1

4.2. 特定使用成績調査

安全性解析対象 642 例のうち、150 例に 209 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 3 件以上）は表 5 のとおりであった。副作用発現割合は 23.4%（150/642 例）であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 57.9%（431/744 例）に比べて高くなかった。

表 5 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
代謝および栄養障害	24	(3.7)
食欲減退	22	(3.4)
精神障害	35	(5.5)
激越	6	(0.9)
怒り	3	(0.5)
妄想	4	(0.6)
不眠症	6	(0.9)
易刺激性	4	(0.6)
落ち着きのなさ	5	(0.8)
神経系障害	28	(4.4)
浮動性めまい	6	(0.9)
頭痛	7	(1.1)
精神運動亢進	3	(0.5)
胃腸障害	58	(9.0)
下痢	6	(0.9)
悪心	34	(5.3)
嘔吐	16	(2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(1.7)
歩行障害	3	(0.5)
臨床検査	8	(1.2)
血圧上昇	3	(0.5)
傷害、中毒および処置合併症	4	(0.6)
転倒	3	(0.5)

MedDRA/J version 21.1

安全性解析対象症例のうち、本剤投与後「4 週未満」、「4 週以上 12 週未満」、「12 週以上 24 週未満」及び「24 週以上 36 週未満」における副作用発現割合はそれぞれ 8.0%（51/637 例）、8.0%（47/588 例）、3.3%（17/508 例）及び 3.8%（17/449 例）で、その後は 3%未満であった。

4.3. 製造販売後臨床試験

安全性解析対象 102 例の治療期における有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ 65.7%（67/102 例）及び 30.4%（31/102 例）であった。治療期において認められた主な副作用（基本語別で 2 件以上）は表 6 のとおりであった。副作用の発現時期が本剤投与開始から「1～28 日」の副

作用発現割合が 2.9% (3/102 例)、「29～56 日」が 13.4% (13/97 例)、「57～84 日」が 9.7% (9/93 例)、「85～112 日」が 6.5% (6/93 例)、「113～140 日」が 4.4% (4/91 例)、「141～168 日」が 2.2% (2/89 例) であり、投与開始用量である 8 mg/日から 16 mg/日又は 16 mg/日から 24 mg/日へ増量した又は増量可能となったタイミング（それぞれ「29～56 日」、「57～84 日」）で副作用発現割合が高い傾向にあったものの、本剤投与の時間経過とともに増加する傾向は認められなかった。また、臨床的に問題となるような臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び体重の変化は認められず、心電図パラメータの推移にも特記すべき変化は認められなかった。

表 6 製造販売後臨床試験における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
感染症および寄生虫症	3 (2.9)
膀胱炎	3 (2.9)
代謝および栄養障害	4 (3.9)
食欲減退	3 (2.9)
精神障害	2 (2.0)
譫妄	2 (2.0)
心臓障害	4 (3.9)
心房細動	2 (2.0)
心室性期外収縮	2 (2.0)
胃腸障害	15 (14.7)
腹部不快感	2 (2.0)
便秘	2 (2.0)
下痢	3 (2.9)
悪心	6 (5.9)
嘔吐	2 (2.0)
心窩部不快感	1 (1.0)

MedDRA/J version 21.1

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 416 例 545 件、予測できない重篤な副作用は 474 例 638 件、予測できない非重篤な副作用は 618 例 710 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上収集された副作用は表 7 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が強く疑われる症例が集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,035	1,348	474	638	618	710
感染症および寄生虫症	51	51	44	48	7	7
肺炎	25	25	25	25	0	0
代謝および栄養障害	68	73	40	42	29	31
マラスムス	12	12	12	12	0	0

精神障害	169	188	33	36	140	152
妄想	16	16	12	12	4	4
易刺激性	15	15	1	1	14	14
悪夢	15	15	0	0	15	15
徘徊癖	15	15	2	2	13	13
無為	19	19	2	2	17	17
異常行動	13	13	1	1	12	12
神経系障害	160	166	99	103	62	63
意識変容状態	22	22	21	21	1	1
脳梗塞	17	17	17	17	0	0
てんかん	13	13	13	13	0	0
感覚鈍麻	15	15	4	4	11	11
精神運動亢進	10	10	2	2	8	8
心臓障害	84	99	63	78	21	21
心不全	17	17	17	17	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	81	85	54	56	29	29
呼吸困難	11	11	2	2	9	9
誤嚥性肺炎	26	26	26	26	0	0
胃腸障害	110	124	38	45	74	79
嚥下障害	22	22	3	3	19	19
流涎過多	15	15	2	2	13	13
筋骨格系および結合組織障害	48	52	10	12	38	40
筋骨格硬直	13	13	1	1	12	12
腎および尿路障害	64	64	23	23	41	41
着色尿	11	11	0	0	11	11
腎機能障害	10	10	8	8	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	104	107	30	30	75	77
死亡	12	12	12	12	0	0
浮腫	15	15	0	0	15	15
末梢性浮腫	14	14	1	1	13	13
体調不良	12	12	0	0	12	12
傷害、中毒および処置合併症	76	87	44	51	34	36
骨折	14	14	13	13	1	1
各種物質毒性	16	16	1	1	15	15
鎮静合併症	11	11	2	2	9	9
外科および内科処置	34	34	33	33	1	1
入院	29	29	29	29	0	0

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性の評価項目である Clinical Global Impression-Improvement scale (CGI-I) については、調査担当医師により、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」及び「著明悪化」の7段階で評価され、投与前と比較して、最終評価時又は本剤投与終了・中止時点で、「著明改善」～「不変」と評価された症例を有効例とした。本剤投与開始24週間後及び最

終評価での解析症例における有効例の割合（有効率）は表 8 に示すとおりであり、本剤の有効性に問題はないと考えた。

表 8 有効性評価（CGI-I）と有効率

評価時点	解析症例数	有効例数	有効例の内訳				有効率
			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	
投与開始 24 週後	1,282	1,226	75	255	522	376	95.6%
最終評価	1,566	1,471	78	272	589	532	93.9%

5.2. 特定使用成績調査

有効性の評価項目である CGI-I については、調査担当医師により、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」及び「著明悪化」の 7 段階で評価され、投与前と比較して、本剤投与後の各評価時、最終評価時又は本剤投与終了・中止時点で、「著明改善」～「不変」と評価された症例を有効例とした。本剤投与後及び最終評価での有効例の割合（有効率）は表 9 に示すとおりであり、72 週時点においても約 80%の症例で有効とされた。

表 9 有効性評価（CGI-I）と有効率

評価時点	解析症例数	有効例数	有効例の内訳				有効率
			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	
投与開始 4 週後	458	436	18	35	137	246	95.2%
投与開始 12 週後	425	402	24	57	140	181	94.6%
投与開始 24 週後	267	234	11	31	83	109	87.6%
投与開始 36 週後	306	254	6	31	105	112	83.0%
投与開始 48 週後	195	162	5	22	57	78	83.1%
投与開始 60 週後	188	155	7	19	61	68	82.4%
投与開始 72 週後	269	212	6	28	88	90	78.8%
最終評価	557	457	15	53	164	225	82.0%

また、本剤投与開始前及び投与後の各評価時点における Mini-Mental State Examination (MMSE) の検査値及び本剤投与開始前からの変化量は表 10 に示すとおりであり、MMSE の合計スコアの平均値は、長期にわたり概ね維持されていた。

表 10 MMSE の経時的推移

評価時期	評価症例数	MMSE	
		検査値	変化量
投与開始前	362	19.1±4.9	—
投与開始 4 週後	251	20.1±4.8	1.0±3.1
投与開始 12 週後	282	20.3±5.1	1.2±3.4
投与開始 24 週後	184	19.8±5.4	0.7±4.2
投与開始 36 週後	213	19.2±5.4	0.3±4.2
投与開始 48 週後	133	19.4±5.3	0.8±4.5
投与開始 60 週後	124	19.3±5.2	0.7±3.9
投与開始 72 週後	166	18.2±5.6	-0.5±4.4
最終評価	362	19.3±5.5	0.2±4.2

検査値及び変化量は平均値±標準偏差

5.3. 製造販売後臨床試験

試験薬の投与を1回以上受け、ベースライン時及び試験薬投与後1点以上で ADAS-J cog の評価がある被験者の集団を FAS とし、FAS における ADAS-J cog の推移及びそのベースライン時からの変化量を表 11 に示した。ADAS-J cog を指標とした改善は、本剤投与4週後から認められ、治療期を通して24週後まで維持された。承認時までの国内臨床試験（第Ⅲ相試験2試験）に組み入れられた、24 mg/日群の前治療薬ありの患者における ADAS-J cog のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差（例数））は、それぞれ -1.2 ± 3.6 （37例）及び -1.25 ± 5.21 （121例）であり、試験デザイン等が異なることから比較に限界はあるが、本試験においても、これらの国内臨床試験と同様に改善が認められた。

表 11 ADAS-J cog の経時的推移

評価時期	評価症例数	ADAS-J cog	
		スコア	変化量
ベースライン	100	22.23±7.84	—
投与開始4週後	100	20.47±8.57	-1.76±3.55
投与開始8週後	95	20.44±8.92	-1.56±4.37
投与開始16週後	92	20.13±8.70	-1.81±3.86
投与開始24週後	88	20.07±8.84	-2.13±4.34

スコア及びその変化量は平均値±標準偏差

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は1件であり、研究報告はなかった（表 12）。情報入手時点で検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなかった。

表 12 措置報告の概要

措置報告	① 重篤な皮膚反応（スティーブンス・ジョンソン症候群、急性汎発性発疹性膿疱症）発現について、米国、シンガポール及びカナダに加え、オーストラリアにおいても本剤の添付文書に追記され、医療従事者へ対応を行ったとの報告（平成26年6月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上