

再審査報告書

令和 4 年 10 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①アリセプト錠 3 mg ②アリセプト錠 5 mg ③アリセプト錠 10 mg ④アリセプト細粒 0.5% ⑤アリセプト D 錠 3 mg ⑥アリセプト D 錠 5 mg ⑦アリセプト D 錠 10 mg ⑧アリセプト内服ゼリー 3 mg ⑨アリセプト内服ゼリー 5 mg ⑩アリセプト内服ゼリー 10 mg ⑪アリセプトドライシロップ 1%
有 効 成 分 名	ドネペジル塩酸塩
申 請 者 名	エーザイ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	アルツハイマー型認知症及び <u>レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①～⑩ 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 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1～2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。 <u>レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制</u> <u>通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1～2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により 5 mg まで減量できる。</u> ⑪ 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 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg（本剤 0.3 g）から開始し、1～2 週間後に 5 mg（本剤 0.5 g）に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5 mg（本剤 0.5 g）で 4 週間以上経過後、10 mg（本剤 1.0 g）に増量する。なお、症状により適宜減量する。 <u>レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制</u> <u>通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg（本剤 0.3 g）から開始し、1～2 週間後に 5 mg（本剤 0.5 g）に増量し、経口投与する。5 mg（本剤 0.5 g）で 4 週間以上経過後、10 mg（本剤 1.0 g）に増量する。なお、症状により 5 mg（本剤 0.5 g）まで減量できる。</u>
承 認 年 月 日	・ ①② 平成 11 年 10 月 8 日* ・ ④ 平成 13 年 3 月 15 日（剤形追加） ・ ⑤⑥ 平成 16 年 2 月 26 日（剤形追加） ・ ①～⑦ 平成 19 年 8 月 23 日（効能・効果**及び用法・用量の一部変更、③⑦：剤形追加） ・ ⑧⑨⑩ 平成 21 年 7 月 13 日（剤形追加） ・ ⑪ 平成 25 年 2 月 15 日（剤形追加） ・ ①～⑪ 平成 26 年 9 月 19 日（効能・効果及び用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	・ アルツハイマー型認知症：6 年（平成 11 年 10 月 8 日～平成 17 年 10 月 7 日） ・ レビー小体型認知症：4 年（平成 26 年 9 月 19 日～平成 30 年 9 月 18 日）

承認条件	レビー小体型認知症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。***
備考	*初回承認時の効能・効果は「軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制」。 **当該承認事項一部変更承認時の効能・効果は「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」。 ***当該承認事項一部変更承認時に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー2（承認事項の一部を変更すれば医薬品、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）。

医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

また、レビー小体型認知症に係る承認事項一部変更承認時に付された承認条件については、申請者が実施した製造販売後臨床試験の成績が提出されたこと及び当該試験成績に関する申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アリセプト錠 3 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同 D 錠 3 mg、同 D 錠 5 mg、同 D 錠 10 mg、同細粒 0.5%、同内服ゼリー 3 mg、同内服ゼリー 5 mg、同内服ゼリー 10 mg 及び同ドライシロップ 1% (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1：再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 徐脈、心ブロック、洞不全症候群、洞停止、QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、失神 - 消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血 - 消化器症状 (食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等) - パーキンソン症状 - 心筋梗塞、心不全 - 肝炎、肝機能障害、黄疸 - 脳性発作、脳出血、脳血管障害 - 悪性症候群 - 横紋筋融解症 - 呼吸困難 - 急性膵炎 - 急性腎不全 - 血小板減少	- 過量投与 - 原因不明の突然死	長期投与時における安全性 (レビー小体型認知症 (以下、「DLB」))
有効性に関する検討事項		
- 長期投与時における有効性 (DLB) - 全般臨床症状に対する有効性 (DLB)		

表 2：再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 特定使用成績調査 (DLB)・長期使用) - 製造販売後臨床試験 (DLB)	- 特定使用成績調査 (DLB・長期使用) - 製造販売後臨床試験 (DLB)	- 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド、情報提供資材 (診断基準)) の提供 - 患者及び患者の家族向けパンフレットの作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査及び表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3：特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（DLB・長期使用）	
目的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の検討並びに適正使用に係る情報収集
安全性検討事項	徐脈、心ブロック、洞不全症候群、洞停止、QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動、失神、消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血、消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等）、パーキンソン症状、心筋梗塞、心不全、肝炎、肝機能障害、黄疸、脳性発作、脳出血、脳血管障害、悪性症候群、横紋筋融解症、呼吸困難、急性膵炎、急性腎不全、血小板減少、過量投与、原因不明の突然死の発現状況、長期投与時における安全性
有効性に関する検討事項	長期投与時における有効性（DLB）
調査方法	中央登録方式
対象患者	DLB 患者
実施期間	平成 27 年 4 月 1 日～平成 29 年 6 月 30 日
目標症例数	500 例
観察期間	52 週間
実施施設数	504 施設
収集症例数	581 例
安全性解析対象症例数	566 例
有効性解析対象症例数	432 例

表 4：製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（DLB）	
目的	DLB 患者を対象に、全般臨床症状を主要評価項目として、本剤 12 週投与のプラセボに対する優越性を検証すること
試験デザイン	プラセボ対照二重盲検並行群間無作為化比較試験
対象患者	DLB 患者
実施期間	平成 27 年 3 月～平成 30 年 3 月
用法・用量	<観察期> 観察期試験薬（プラセボ錠）2 錠を 1 日 1 回朝、経口投与する。 <治療期> 以下のいずれかの治療期試験薬を 1 日 1 回朝、経口投与する。 <u>プラセボ群</u> 1～2 週目：プラセボ錠 2 錠 3～6 週目：プラセボ錠 2 錠 7～12 週目：プラセボ錠 2 錠、減量時 1 錠 <u>本剤群</u> 1～2 週目：3 mg 錠（ドネペジル塩酸塩 3 mg 含有）1 錠とプラセボ錠 1 錠 3～6 週目：5 mg 錠（ドネペジル塩酸塩 5 mg 含有）1 錠とプラセボ錠 1 錠 7～12 週目：5 mg 錠 2 錠、減量時 1 錠 7 週目以降（治療期 43 日以降）は原則 10 mg に増量する。ただし、試験薬との因果関係が否定できない有害事象発現等により 10 mg での試験継続が不可能と判断された場合には、5 mg への減量を可とする。減量した場合、治療期中の 10 mg への再増量は不可とする。 <継続投与期> 以下のいずれかの継続投与期試験薬を 1 日 1 回朝、経口投与する。6 週目までは盲検下。 <u>プラセボ群</u> 1～2 週目：3 mg 錠 1 錠とプラセボ錠 1 錠（要減量と判断されている場合、3 mg 錠 1 錠） 3～6 週目：5 mg 錠 1 錠とプラセボ錠 1 錠（要減量と判断されている場合、5 mg 錠 1 錠） 7 週目以降：5 mg 錠 2 錠、減量時 1 錠 <u>本剤群</u> 1～6 週目：5 mg 錠 2 錠、減量時 1 錠 7 週目以降：5 mg 錠 2 錠、減量時 1 錠 試験薬との因果関係が否定できない有害事象発現等により試験責任医師又は試験分担医師が 10 mg 投与での試験継続が不可能と判断した場合には、5 mg への減量を可とする。継続投与中に限り、減量後は症状の経過に応じて、10 mg への再増量を可とする。なお、前述の条件に該当する場合に限り、減量、増量の繰り返しは可とする。
観察期間	観察期開始から 62 週間 （観察期 2 週間、治療期 12 週間、継続投与期 48 週間）
予定症例数	140 例（各群 70 例）
評価項目	<有効性> 主要評価項目：全般臨床症状（CIBIC-plus 総合評価）^a <安全性> 有害事象、臨床検査値、血圧、脈拍数、体重、12 誘導心電図
投与症例数	160 例（無作為化症例数）
安全性解析対象症例数	160 例
有効性解析対象症例数	151 例（Full Analysis Set（以下、「FAS」））
備考	a：Clinician's interview-based impression of change-plus caregiver input（臨床医の半構造化された面接結果に基づく全般臨床評価）

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5 及び表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5：医療従事者向け資材の提供の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド、情報提供資材（診断基準））の提供	
目的	安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。また、DLB の診断基準に関する情報を提供する。
安全性検討事項	徐脈、心ブロック、洞不全症候群、洞停止、QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動、失神、消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血、消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等）、パーキンソン症状、心筋梗塞、心不全、肝炎、肝機能障害、黄疸、脳性発作、脳出血、脳血管障害、悪性症候群、横紋筋融解症、呼吸困難、急性膵炎、急性腎不全、血小板減少、過量投与、原因不明の突然死
具体的な方法	承認後に医薬情報担当者（以下、「MR」）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 26 年 9 月～継続中

表 6：患者及び患者の家族向けパンフレット作成と提供の概要

患者及び患者の家族向けパンフレットの作成と提供	
目的	本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者及び家族等の介護者の確実な理解を促す。
安全性検討事項	消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等）、パーキンソン症状
具体的な方法	承認後に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 26 年 9 月～継続中

4. 製造販売後臨床試験（419 試験）

DLB に対する本剤の全般臨床症状に関する有効性等を検討する目的で、観察期（2 週間）、無作為化二重盲検比較期（治療期：12 週間）及び非盲検非対照期（継続投与期：48 週間）からなる計 62 週間を観察期間とする臨床試験が国内 54 施設で実施された（目標被験者数：各群 70 例、合計 140 例¹⁾）。

用法・用量は表 4 のとおりとされ、主な選択基準は、以下に該当する 50 歳以上の患者とされた。

- DLB の臨床診断基準改訂版（第 3 回国際ワークショップ版、Neurology 2005; 65: 1863-72）に従い、Probable DLB と診断されている（中心的特徴を必須とし、2 項目以上の中核的特徴、又は 1 項目の中核的特徴と 1 項目以上の示唆的特徴を有する）。

〔中心的特徴〕

- ✓ 正常な社会的又は職業的機能に障害をきたす程度の進行性認知機能障害の存在

〔中核的特徴〕

- ✓ 注意や明晰さの著明な変化を伴う認知機能の変動
- ✓ 構築され、具体的な内容の繰り返される幻視体験
- ✓ 特発性のパーキンソニズム

〔示唆的特徴〕

- ✓ レム期睡眠行動異常症（RBD）
- ✓ 顕著な抗精神病薬に対する感受性（過敏性）
- ✓ SPECT 又は PET イメージングによって示される大脳基底核におけるドパミントランスポーターの取込み低下

¹⁾ DLB 患者を対象とした本剤の第Ⅱ相試験（431 試験）の結果から、CIBIC-plus 総合評価を用いた評価でプラセボに対する本剤の Wilcoxon-Mann-Whitney Odds は、3.06（95%信頼区間：1.63～5.75）となる。この 95%信頼区間の下限 1.63 を参考に、Wilcoxon-Mann-Whitney Odds が 1.85 となる CIBIC-plus 総合評価の各カテゴリの割合を見積り、Wilcoxon の順位と検定を用いて、両側有意水準 5%のもと群間比較する場合、必要被験者数は、検出力 80%で各群 54 例（計 108 例）、検出力 90%で各群 73 例（計 146 例）となる。実施可能性を考慮して、目標被験者数は計 140 例と設定した。

- スクリーニング時の clinical dementia rating（以下、「CDR」）が 0.5 以上
- スクリーニング時及び治療期直前の mini-mental state examination（以下、「MMSE」）が 10 点以上 26 点以下
- 治療期直前の neuropsychiatric inventory（以下、「NPI」）-2 が 2 点以上

治療期及び継続投与期の成績は以下のとおりであった。

1) 治療期

無作為化された 160 例（プラセボ群 79 例、本剤群 81 例、以下同様）全例に試験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち治療期の有効性データがない 8 例（2 例、6 例）及び probable DLB の診断が疑われる 1 例（1 例、0 例）を除く 151 例（76 例、75 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期における中止例は 17 例（5 例、12 例）であり、主な中止理由は有害事象 16 例（5 例、11 例）であった。本剤群において、本剤 10 mg が投与された後、5 mg に減量された症例は 4 例であった。本試験では、80 例で最終評価時の CIBIC-plus 総合評価及び MMSE のデータが得られた時点で、有効中止を目的とした中間解析を実施する計画とされた。検定の多重性を調整するため、modified Haybittle-Peto 法により中間解析及び最終解析の有意水準は、それぞれ両側 0.01 及び両側 0.046 とされた。

最終解析時の有効性について、主要評価項目とされた最終評価時における CIBIC-plus 総合評価の分布は表 7 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間で有意な差は認められなかった。

表 7：最終評価時の CIBIC-plus 総合評価（7 段階）の分布（FAS）

	プラセボ群 (76 例)	本剤群 (74 例 ^b)
大幅な改善	0 (0)	1.4 (1)
中程度の改善	7.9 (6)	13.5 (10)
若干の改善	23.7 (18)	29.7 (22)
不変	42.1 (32)	23.0 (17)
若干の悪化	18.4 (14)	25.7 (19)
中程度の悪化	6.6 (5)	6.8 (5)
大幅な悪化	1.3 (1)	0 (0)
p 値 ^a	0.408	

% (例数)

a：2 標本 Wilcoxon 検定、最終解析の有意水準は両側 0.046

b：本剤群 75 例のうち、1 例は本剤投与後の CIBIC-plus 総合評価が欠測していた

副次評価項目とされた最終評価時における MMSE 並びに NPI-2 及び 10 のベースラインからの変化量は、それぞれ表 8 及び表 9 のとおりであった。

表 8：最終評価時における MMSE のベースラインからの変化量 (FAS)

	プラセボ群	本剤群
ベースライン ^a	76 例 20.0±4.04	75 例 20.5±4.36
最終評価時 ^a	76 例 20.8±4.81	74 例 22.1±4.75
ベースラインからの変化量 ^{b,c}	0.7±0.35	1.6±0.35
群間差 ^c [95%信頼区間]	—	0.9 [−0.08, 1.86]

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差

c：投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

表 9：最終評価時における NPI-2 及び 10 のベースラインからの変化量 (FAS)

	NPI-2		NPI-10	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン ^a	76 例 5.9±4.27	75 例 5.7±3.98	76 例 12.9±10.41	75 例 14.4±10.90
最終評価時 ^a	75 例 4.9±5.18	72 例 4.4±4.59	75 例 11.8±13.30	72 例 13.3±14.35
ベースラインからの 変化量 ^{b,c}	75 例 −0.9±0.44	72 例 −1.2±0.45	75 例 −1.1±1.21	72 例 −1.0±1.23
群間差 ^c [95%信頼区間]		−0.2 [−1.48, 1.01]		0.1 [−3.28, 3.55]

a：平均値±標準偏差

b：最小二乗平均値±標準誤差

c：投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 43.0% (34/79 例)、本剤群 69.1% (56/81 例) であり、主な有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10：いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (79 例)	本剤群 (81 例)
ウイルス性上気道炎	3.8 (3)	12.3 (10)
悪心	1.3 (1)	11.1 (9)
嘔吐	0 (0)	4.9 (4)
体重減少	0 (0)	4.9 (4)
食欲減退	1.3 (1)	3.7 (3)
肋骨骨折	0 (0)	3.7 (3)
挫傷	0 (0)	3.7 (3)
頭痛	0 (0)	3.7 (3)
下痢	2.5 (2)	2.5 (2)
便秘	1.3 (1)	2.5 (2)
湿疹	1.3 (1)	2.5 (2)
軟便	0 (0)	2.5 (2)
緊張性頭痛	0 (0)	2.5 (2)
妄想	0 (0)	2.5 (2)
幻視	0 (0)	2.5 (2)
不眠症	0 (0)	2.5 (2)
高血圧	0 (0)	2.5 (2)
パーキンソニズム	2.5 (2)	1.2 (1)
緑内障	2.5 (2)	0 (0)

%(例数)

死亡は、本剤群 1 例（心房細動・肺炎）に認められたが、試験薬との因果関係は否定された。

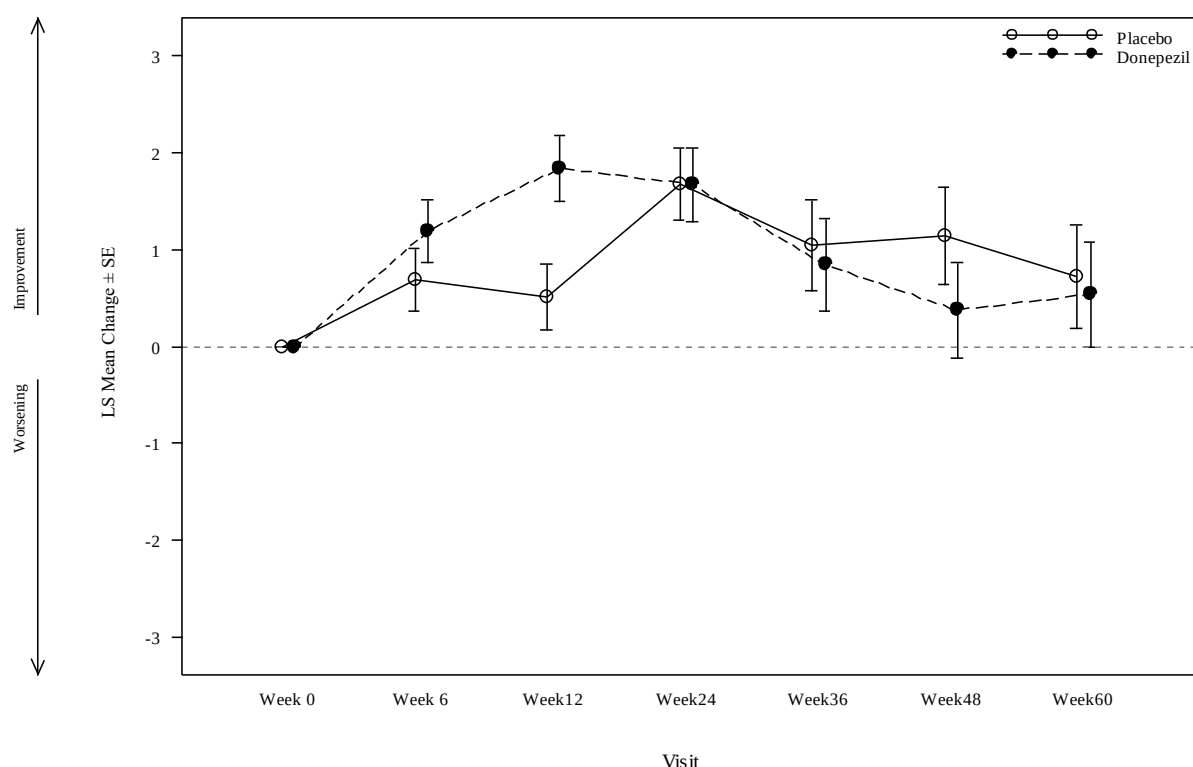
死亡を除く重篤な有害事象は、プラセボ群 4 例（薬物性肝障害、尿路感染、脊椎圧迫骨折、肺炎・意識レベルの低下）、本剤群 5 例（咽頭炎、大腿骨頸部骨折、パーキンソニズム、意識レベルの低下・幻視、歩行障害）に認められ、本剤群のパーキンソニズム、プラセボ群の薬物性肝障害及び意識レベルの低下は試験薬との因果関係は否定されなかった。

試験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5 例（徐脈、尿路感染、譫妄、脊椎圧迫骨折、意識レベルの低下）、本剤群 12 例（悪心 2 例、大腿骨頸部骨折、妄想症、嘔吐、認知障害・妄想・幻視・易刺激性、意識レベルの低下・幻視、歩行障害、心房細動・肺炎、異常感・傾眠、下痢・悪心、妄想）に認められた。

2) 継続投与期

治療期を完了した 143 例（プラセボ群（治療期の投与群、以下同様）74 例、本剤群 69 例、以下同様）のうち、139 例（73 例、66 例）が継続投与期に移行し、105 例（53 例、52 例）が継続投与期を完了した。中止例は 34 例（20 例、14 例）であり、主な中止理由は有害事象 18 例（11 例、7 例）及び被験者の選択 11 例（7 例、4 例）であった。継続投与期において、本剤 10 mg が投与された後、1 回以上 5 mg に減量された症例は 25 例（12 例、13 例）であった。

有効性について、各評価時期（治療期含む）における MMSE のベースラインからの変化量の推移は図 1 のとおりであった。



プラセボ群は 12 週から 3 mg、14 週から 5 mg、18 週から 10 mg 投与を開始（5 mg への減量可）
投与群、時点、投与群と時点の交互作用を因子とし、MMSE のベースライン値及びスクリーニング期間の変化量を共変量とした MMRM（Mixed Model for Repeated Measures）。共分散構造は無構造とした。

図 1：MMSE のベースラインからの変化量の経時推移（FAS）

安全性について、治療期のプラセボ群からの移行例では本剤投与開始後（継続投与期 48 週間）の安全性が、本剤群からの移行例では本剤投与期間全体（治療期及び継続投与期の 60 週間）の安全性が、長期安全性として評価された。有害事象の発現割合は、プラセボ群 87.7%（64/73 例）、本剤群 95.1%（77/81 例）であり、主な有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群からの移行例 ^a (73 例)	本剤群からの移行例 ^a (81 例)
本剤投与期間	48 週間	60 週間
全有害事象	87.7 (64)	95.1 (77)
主な事象		
ウイルス性上気道感染	13.7 (10)	19.8 (16)
悪心	9.6 (7)	12.3 (10)
食欲減退	16.4 (12)	11.1 (9)
下痢	6.8 (5)	11.1 (9)
体重減少	5.5 (4)	11.1 (9)
パーキンソニズム	6.8 (5)	9.9 (8)
挫傷	5.5 (4)	7.4 (6)
嘔吐	6.8 (5)	6.2 (5)
便秘	4.1 (3)	6.2 (5)
不眠症	2.7 (2)	6.2 (5)
高血圧	1.4 (1)	6.2 (5)
そう痒症	5.5 (4)	0 (0)

%（例数）

a：継続投与期は本剤を投与（10 mg まで増量）

継続投与期において、死亡は、治療期のプラセボ群から移行した 2 例（肺炎 1 例、脊椎圧迫骨折・肺塞栓症 1 例）、本剤群から移行した 1 例（間質性肺疾患・誤嚥性肺炎）に認められたが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。

継続投与期において、死亡例を除く重篤な有害事象は、プラセボ群からの移行例 18 例、本剤群からの移行例 16 例に認められた。いずれかの群で複数例に認められた事象は、誤嚥性肺炎（1 例、2 例）、肺炎（2 例、1 例）、脊椎圧迫骨折（0 例、2 例）であったが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。

継続投与期において、試験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群からの移行例 11 例（食欲減退 2 例、精神症状、活動性低下、血圧上昇、脳出血、緊張性頭痛・悪心、悪心、大腿骨頸部骨折、構語障害、大腿骨骨折）、本剤群からの移行例 10 例（体重減少、心電図 QT 延長、うつ病、肺炎腫・間質性肺疾患・誤嚥性肺炎、パーキンソニズム、過換気、食欲減退・体重減少、激越、大腿骨頸部骨折、譫妄）に認められた。

5. その他の安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した（製造販売後臨床試験に関する説明は「8.3 419 試験における安全性について」の項参照）。

5.1 特定使用成績調査

安全性解析対象 566 例のうち、117 例に 159 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、悪心 4.1% (23/566 例)、パーキンソニズム 3.9% (22/566 例)、食欲減退 2.1% (12/566 例)、下痢 1.9% (11/566 例)、怒り 1.4% (8/566 例)、落ち着きのなさ及び浮動性めまい各 0.9% (5/566 例)であった。副作用発現割合は 20.7% (117/566 例)であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 48.8% (169/346 例)に比べて高くなかった。

安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクである副作用の発現状況は表 12 のとおりであった。承認時までの臨床試験における副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤性に特段の問題は検出されなかった。

表 12：特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	566 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
徐脈、心ブロック、洞不全症候群、洞停止、QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、失神 ^{※1}	0	3 (0.5%)
消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血 ^{※2}	0	0
消化器症状 (食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等) ^{※3}	2 (0.4%)	45 (8.0%)
パーキンソン症状 ^{※4}	1 (0.2%)	22 (3.9%)
心筋梗塞、心不全 ^{※5}	1 (0.2%)	1 (0.2%)
肝炎、肝機能障害、黄疸 ^{※6}	0	0
脳性発作、脳出血、脳血管障害 ^{※7}	1 (0.2%)	1 (0.2%)
悪性症候群 ^{※8}	0	0
横紋筋融解症 ^{※9}	0	0
呼吸困難 ^{※10}	0	0
急性膵炎 ^{※11}	0	0
急性腎不全 ^{※12}	0	0
血小板減少 ^{※13}	0	0
重要な潜在的リスク		
過量投与 ^{※14}	0	0
原因不明の突然死 ^{※15}	0	0

MedDRA/J Version 21.0

下記において、標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」、高位語を「HLT」とする。

※1：MedDRA SMQ「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」、「伝導障害」(狭域)、「洞結節機能障害」(狭域)、「心室性頻脈性不整脈」(狭域)、「トルサード ド ポアント/QT延長」(狭域)に包含されるPT

※2：MedDRA SMQ「消化管の出血」(狭域)、「消化管の穿孔」(狭域)、「消化管の潰瘍」(狭域)に包含されるPT

※3：MedDRA HLT「下痢(感染性を除く)」、「消化不良徴候および症状」、「放屁、鼓脹および腹部膨満」、「消化管痛および腹部痛(口腔内痛および咽頭痛を除く)」、「消化管アトニーおよび運動低下障害NEC」、「消化管徴候および症状NEC」、「悪心および嘔吐症状」に包含されるPT並びに「食欲減退」(PT)

※4：MedDRA SMQ「パーキンソン様事象」に包含されるPT

※5：MedDRA SMQ「心不全」(狭域)、「心筋梗塞」に包含されるPT

※6：MedDRA SMQ「非感染性肝炎」(狭域)、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」(狭域)、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」(狭域)に包含されるPT

※7：MedDRA SMQ「痙攣」(狭域)、「中枢神経系血管障害」(狭域)に包含されるPT

※8：MedDRA SMQ「悪性症候群」(狭域)に包含されるPT

※9：MedDRA SMQ「横紋筋融解症/ミオパチー」(狭域)に包含されるPT

※10：MedDRA SMQ「呼吸不全」(狭域)に包含されるPT

※11：MedDRA SMQ「急性膵炎」(狭域)に包含されるPT

※12：MedDRA SMQ「急性腎不全」に包含されるPT

※13：MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症」(狭域)に包含されるPT

※14：「1日投与量」として「10 mg」を超えて投与された症例

※15：MedDRA HLT「死亡および突然死」に包含されるPT

重要な不足情報である長期投与時における安全性について、特定使用成績調査での投与期間別の副作用発現割合は、本剤投与開始から 12 週までで 15.9% (90/566 例)、12 週超 24 週以下で 4.4%

(20/452 例)、24 週超 36 週以下で 2.2% (9/407 例)、36 週超で 1.6% (6/372 例) であり、長期投与時に副作用の発現が増加する傾向はなかった。また、観察期間が長くなるにつれて発現割合が増加する副作用は確認されなかった。

5.2 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 259 例 338 件、予測できない重篤な副作用は 78 例 91 件、予測できない非重篤な副作用は 225 例 274 件であった。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 5 件以上収集された副作用は表 13 のとおりであった。いずれの副作用についても、本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用はなかったことから、新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

表 13：「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	299	365	78	91	225	274
感染症および寄生虫症	16	17	9	9	7	8
肺炎	7	7	6	6	1	1
代謝および栄養障害	15	17	9	11	6	6
脱水	6	6	5	5	1	1
精神障害	58	66	6	8	52	58
無為	5	5	0	0	5	5
異常行動	19	20	0	0	19	20
神経精神症状	5	5	1	1	4	4
神経系障害	47	49	7	7	40	42
味覚異常	5	5	0	0	5	5
感覚鈍麻	6	6	0	0	6	6
記憶障害	6	7	0	0	6	7
認知障害	6	7	1	1	5	6
心臓障害	22	22	10	10	12	12
不整脈	5	5	0	0	5	5
胃腸障害	39	43	5	5	34	38
消化不良	6	6	0	0	6	6
胃食道逆流性疾患	6	6	0	0	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	27	28	4	4	23	24
胸部不快感	7	7	0	0	7	7

MedDRA/J version 21.0

再審査期間終了後、令和 4 年 7 月までの期間に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 45 例 74 件、予測できない重篤な副作用は 30 例 35 件であり、予測できない非重篤な副作用は 42 例 46 件であった。添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、コリン作動性症候群が 2 件、自殺念慮、大うつ病、注意力障害等が各 1 件であった。再審査期間中に収集された副作用と比較してこれらの種類に異なる傾向はなく、集積増加が認められている副作用もないことから、現時点で新たな

注意喚起は不要と判断した。

6. その他の有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した（製造販売後臨床試験に関する説明は「8.2 419 試験における有効性について」の項参照）。

6.1 特定使用成績調査

有効性解析対象 432 例のうち、投与開始時から各評価時期における認知機能検査の測定値を有する症例における、投与開始時から最終評価時までの長谷川式認知症スケール（以下、「HDS-R」）及び MMSE の推移は表 14 のとおりであり、投与後 52 週時まで投与開始時の値が維持された。

表 14：投与開始時から最終評価時までの HDS-R 及び MMSE の推移

	例数	HDS-R	例数	MMSE
投与開始時	272	17.0±0.4	194	19.6±0.4
12 週時	144	18.5±0.6	110	20.8±0.6
24 週時	158	18.2±0.5	108	20.9±0.6
52 週時	136	17.7±0.6	96	20.0±0.7
最終評価時	230	17.9±0.5	178	20.5±0.5

平均値±標準誤差

本調査での MMSE の投与開始時からの変化量は、承認時までの臨床試験（プラセボ対照二重盲検比較試験とオープンラベル長期試験を統合した第Ⅲ相試験）に比べて小さい傾向であった（表 15）。この違いについて、承認時までの臨床試験とは異なり本調査には本剤投与開始時の MMSE が正常値に近い症例（27 点以上）も含まれていたこと、本剤 10 mg まで増量に至らなかった症例及び増量までに長期間低用量を維持した症例が多く含まれていたこと等の影響と考えた。しかしながら、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤を併用していない DLB 患者における MMSE の変化速度（－5.8～－4.3/年）（Int J Geriatr Psychiatry 2001; 16: 499–503、Neurology 1998; 51: 351–7）を踏まえると、投与後 52 週時においても MMSE の改善維持が認められた本調査の結果は、本剤の認知機能障害に対する有効性を示すものと考ええる。

表 15：投与開始時から各評価時までの MMSE の変化量

	投与群	12 週時		52 週時	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
第Ⅲ相試験 (FAS)	プラセボ群	44	0.6±3.0	—	—
	5 mg 群 ^a	43	1.4±3.4	26	2.5±3.1
	10 mg 群	49	2.2±2.9	40	2.8±3.5
特定使用成績調査	—	88	1.1±3.9	79	0.2±4.3

a：5 mg 群の 24 週以降は 10 mg に増量

7. 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、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に機構へ報告した外国の措置報告は 2 件、研究報告は 3 件であった（表 16）。い

ずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなかった。また、再審査期間終了後、令和4年7月までに報告した外国の措置報告は1件であった。情報入手時点で検討を行っており、現時点で新たな安全確保措置は必要ないとする。

表 16：措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① Health Canada のレビューの結果、本剤の製品概要の Warning に、横紋筋融解症及び悪性症候群を追加したとの報告（平成 27 年 2 月） ② ニュージーランドの医薬品・医療機器の安全性管理局（MedSAFE）が、本剤と他の薬剤との相互作用に関して注意喚起を促したとの報告（平成 29 年 12 月）
研究報告	① 民族的に多様なアルツハイマー病患者における、本剤投与群と非投与群の 1 年治療後の予後を比較した研究報告（平成 27 年 6 月） ② 本剤使用中のアルツハイマー型認知症患者において、向精神薬併用ありの患者は、向精神薬併用なしの患者に比べて死亡率が高かったとの研究報告（平成 28 年 5 月） ③ 国内医療施設の外来通院認知症患者を対象とした後ろ向き研究において、本剤投与患者では非投与患者より QT の延長が認められたとの研究報告（平成 30 年 4 月）
備考	令和 4 年 7 月までに報告した外国の措置報告は以下のとおり。 ① ドイツにおいて、ドネペジル含有医薬品の製品概要に <i>torsades de pointes</i> を含む多形性心室頻拍及び心電図 QTc 間隔延長のリスクについて追記されたとの報告（令和 3 年 12 月）

8. 機構の評価

8.1 製造販売後調査等の結果について

419 試験を除く製造販売後調査等の結果に関しては、申請者の説明等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

8.2 419 試験における有効性について

DLB に係る効能・効果を追加するための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請時に第Ⅱ相試験（431 試験）及び第Ⅲ相試験（341 試験）の成績が提出された。探索的試験である 431 試験では認知症の症候改善薬開発で評価が必要とされている 2 つの有効性指標（「認知機能」及び「全般臨床症状又は日常生活動作」）のうち、「認知機能」及び「全般臨床症状」が評価され、さらに、DLB において重要な症状である「精神症状・行動障害」が評価されていた。それらの結果を踏まえて申請者は、検証的試験である 341 試験では、DLB の症状のうち、コア特徴に該当する認知機能変動及び幻覚（幻視）が特に重要な臨床症状と考え、「全般臨床症状」等ではなく「精神症状・行動障害」を「認知機能」と並ぶ 2 つの主要評価項目の 1 つとして設定した。なお、341 試験では全般臨床症状に関する評価項目は設定されなかった。その結果、MMSE を用いた DLB 患者の認知機能障害に対する評価においては、431 試験及び 341 試験のいずれにおいても本剤 10 mg でプラセボに対する優越性が示された一方で、341 試験の「精神症状・行動障害」では有効性が示されず、「全般臨床症状」は 341 試験で評価されていなかったため、341 試験の結果から DLB に対する本剤の有効性が厳密に検証されたとは言えなかったが、それらの成績は有効性を示唆する結果ととらえられ、国内外のガイドライン等において、DLB に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の使用が推奨され、本剤が臨床現場において使用されていた当時の医療環境等を考慮して、本剤の有効性の検証のため製造販売後臨床試験を実施しつつ、本剤の臨床現場での使用を可能とすることに意義はあると判断され、承認された（承認時審査報告書 平成 26 年 8 月 8 日）。以上

の判断を踏まえ、製造販売後に「全般臨床症状」に対する有効性を検証する目的で 419 試験が実施されたものの、419 試験の主要評価項目とされた CIBIC-plus 総合評価の結果は表 7 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に有意差は認められなかった。

機構は、CIBIC-plus 総合評価でプラセボ群と本剤群の間に有意差が認められなかった理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。CIBIC-plus 総合評価で有効性が示されなかった原因を検討するために、419 試験と 431 試験及び 341 試験の被験者背景を比較したところ、419 試験の被験者では、DLB の中核的特徴の一つである幻視の有症率が低く、精神症状・行動障害が全体的に軽度であった。それら背景因子が CIBIC-plus 総合評価に与えた影響を検討したところ、幻視「有」の集団では本剤群で改善傾向が認められた一方で、幻視「無」の集団ではその傾向は認められなかった（表 17）。

表 17：幻視の有無別の最終評価時の CIBIC-plus 総合評価（7 段階）の分布（FAS）

	幻視「有」		幻視「無」	
	プラセボ群 (51 例)	本剤群 (48 例)	プラセボ群 (25 例)	本剤群 (26 例)
大幅な改善	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)
中程度の改善	5.9 (3)	20.8 (10)	12.0 (3)	0 (0)
若干の改善	27.5 (14)	29.2 (14)	16.0 (4)	30.8 (8)
不変	37.3 (19)	18.8 (9)	52.0 (13)	30.8 (8)
若干の悪化	19.6 (10)	22.9 (11)	16.0 (4)	30.8 (8)
中程度の悪化	7.8 (4)	6.3 (3)	4.0 (1)	7.7 (2)
大幅な悪化	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
% (例数)				

幻視「無」の集団について、追加解析を行った結果から、以下の点が影響し、CIBIC-plus 総合評価において有効性が示されなかった可能性があると考ええる。

- 419 試験の幻視「無」の集団では、431 試験、341 試験の全体集団と比較して、認知症状全般（CDR、MMSE 等）が軽症であったこと。
- 419 試験で比較的軽度の患者の組み入れが多くなった要因として、DLB に対して治療薬が承認されたことで早期診断が進んだことや、既承認薬が使用可能な状況では治療の必要性が高い症状が強い患者はプラセボ対照の臨床試験に組み入れられにくくなったこと等が推察される。
- 精神症状・行動障害等の症状が軽度の被験者の一部では介護者による観察時間が必ずしも十分ではなかったこと。

また、幻視「無」の集団においても、MMSE と CIBIC-plus 「認知機能」領域評価がともに改善した被験者は、本剤群でプラセボ群より多かった。さらに同集団の本剤群で MMSE と CIBIC-plus 「認知機能」領域評価がともに改善した被験者では、CIBIC-plus 総合評価及び「行動」、「状態のあらまし」領域評価のいずれも改善傾向を示していた。これらのことから、MMSE 等の認知機能検査と CIBIC-plus 「認知機能」領域評価で行われるような患者本人及び介護者・家族への聴取により認知機能の改善が確認された患者については、本剤の認知機能改善を中心とした総合的なベネフィットが期待できると考えた。ただし、MMSE と CIBIC-plus 「認知機能」領域評価がともに改善した被験者に共通する明確な背景因子は認められなかった。

続いて申請者は、CIBIC-plus総合評価を構成する各領域の結果について以下のように説明した。CIBIC-plus総合評価を構成する4領域（認知機能、状態のあらまし、行動、日常生活動作）毎の結果は表18及び19のとおりであり、「認知機能」領域ではプラセボ群に対して本剤群で名目上有意²⁾な改善傾向が認められ（ $p=0.006$ 、2標本Wilcoxon検定）、他の3領域では群間に名目上の有意差²⁾は認められなかった（「状態のあらまし」領域 $p=0.747$ 、「行動」領域 $p=0.288$ 、「日常生活動作」領域 $p=0.425$ 、2標本Wilcoxon検定）。

表 18：治療期における CIBIC-plus（13 段階）の
「認知機能」及び「状態のあらまし」領域の分布（FAS）

		認知機能			状態のあらまし		
		プラセボ群 (76 例)	本剤群 (74 例)	改善 ^a 又は悪化 ^b 該当症例	プラセボ群 (76 例)	本剤群 (74 例)	改善 ^a 又は悪化 ^b 該当症例
改善	大幅な改善	0 (0)	2.7 (2)	プラセボ群 31.6 (24)	0 (0)	2.7 (2)	プラセボ群 26.3 (20)
	中程度の改善～大幅な改善	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
	中程度の改善	3.9 (3)	8.1 (6)		6.6 (5)	5.4 (4)	
	若干の改善～中程度の改善	1.3 (1)	2.7 (2)	本剤群 54.1 (40)	1.3 (1)	2.7 (2)	本剤群 32.4 (24)
	若干の改善	13.2 (10)	20.3 (15)		6.6 (5)	14.9 (11)	
	不変～若干の改善	13.2 (10)	20.3 (15)		11.8 (9)	6.8 (5)	
	不変	30.3 (23)	18.9 (14)	—	51.3 (39)	33.8 (25)	—
悪化	若干の悪化～不変	7.9 (6)	10.8 (8)	プラセボ群 38.2 (29)	14.5 (11)	13.5 (10)	プラセボ群 22.4 (17)
	若干の悪化	23.7 (18)	13.5 (10)		1.3 (1)	12.2 (9)	
	中程度の悪化～若干の悪化	2.6 (2)	1.4 (1)		1.3 (1)	4.1 (3)	
	中程度の悪化	3.9 (3)	0 (0)	本剤群 27.0 (20)	3.9 (3)	4.1 (3)	本剤群 33.8 (25)
	大幅な悪化～中程度の悪化	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
	大幅な悪化	0 (0)	1.4 (1)		1.3 (1)	0 (0)	

% (例数)

a：「不変～若干の改善」、「若干の改善」、「若干の改善～中程度の改善」、「中程度の改善」、「中程度の改善～大幅な改善」及び「大幅な改善」の被験者の割合

b：「若干の悪化～不変」、「若干の悪化」、「中程度の悪化～若干の悪化」、「中程度の悪化」、「大幅な悪化～中程度の悪化」及び「大幅な悪化」の被験者の割合

²⁾ 主要評価項目の群間比較の検定との多重性は調整されていない。

表 19：治療期における CIBIC-plus（13 段階）の
「行動」及び「日常生活動作」領域の分布（FAS）

		行動			日常生活動作		
		プラセボ群 (76 例)	本剤群 (74 例)	改善 ^a 又は悪化 ^b 該当症例	プラセボ群 (76 例)	本剤群 (74 例)	改善 ^a 又は悪化 ^b 該当症例
改善	大幅な改善	0 (0)	2.7 (2)	プラセボ群 40.8 (31)	0 (0)	1.4 (1)	プラセボ群 22.4 (17)
	中程度の改善～大幅な改善	1.3 (1)	1.4 (1)		0 (0)	0 (0)	
	中程度の改善	10.5 (8)	10.8 (8)		3.9 (3)	1.4 (1)	
	若干の改善～中程度の改善	1.3 (1)	4.1 (3)	本剤群 52.7 (39)	1.3 (1)	0 (0)	本剤群 21.6 (16)
	若干の改善	14.5 (11)	17.6 (13)		6.6 (5)	9.5 (7)	
	不変～若干の改善	13.2 (10)	16.2 (12)		10.5 (8)	9.5 (7)	
不変		34.2 (26)	25.7 (19)	—	56.6 (43)	48.6 (36)	—
悪化	若干の悪化～不変	13.2 (10)	5.4 (4)	プラセボ群 25.0 (19)	10.5 (8)	13.5 (10)	プラセボ群 21.1 (16)
	若干の悪化	7.9 (6)	6.8 (5)		3.9 (3)	12.2 (9)	
	中程度の悪化～若干の悪化	0 (0)	2.7 (2)		2.6 (2)	2.7 (2)	
	中程度の悪化	2.6 (2)	4.1 (3)	本剤群 21.6 (16)	2.6 (2)	1.4 (1)	本剤群 29.7 (22)
	大幅な悪化～中程度の悪化	0 (0)	1.4 (1)		0 (0)	0 (0)	
	大幅な悪化	1.3 (1)	1.4 (1)		1.3 (1)	0 (0)	

% (例数)

a：「不変～若干の改善」、「若干の改善」、「若干の改善～中程度の改善」、「中程度の改善」、「中程度の改善～大幅な改善」及び「大幅な改善」の被験者の割合

b：「若干の悪化～不変」、「若干の悪化」、「中程度の悪化～若干の悪化」、「中程度の悪化」、「大幅な悪化～中程度の悪化」及び「大幅な悪化」の被験者の割合

また、副次評価項目である治療期（12 週間）の最終評価時における MMSE のベースラインからの変化量について、プラセボ群と比べて本剤群で改善傾向が示された（表 8）。しかしながら、最終評価時における MMSE のベースラインからの変化量の群間比較においては群間に名目上の有意差²⁾は認められなかった（ $p=0.072$ 、投与群を因子、MMSE のベースライン値を共変量とした共分散分析）ことについて、スクリーニング検査時からベースラインまでの間の MMSE の変動に群間で不均衡が認められ（プラセボ群：ほぼ不変、本剤群：改善傾向）、この両群間の不均衡が、有効性評価に影響を与えた可能性があると考えた。

419 試験の MMSE の推移について、341 試験の推移と異なり、24 週以降で低下傾向が認められたこと（図 1）については、以下のように考える。419 試験及び 341 試験の個々の症例について、MMSE の 12 週時におけるベースラインからの変化量と最終評価時（それぞれ 60 週時及び 52 週時）におけるベースラインからの変化量の関係を検討したところ、419 試験では、投与 12 週時と比較して最終評価時に MMSE が大幅に悪化した症例が 5 例（いずれも治療期では本剤群）認められ、341 試験の 1 例と比べて多かったことから、419 試験で認められた 24 週以降での MMSE の平均値の低下傾向は、大幅に悪化した一部の症例に起因する可能性がある。当該症例では、有害事象、生活環境の変化等が MMSE が悪化した理由と考えた。なお、当該 5 例を除いた場合、419 試験の最終評価時（60 週時）における MMSE のベースラインからの変化量（最小二乗平均値³⁾）は 1.5 であり、12 週時及び 24 週時と比較して概ね維持されていた。また、「6.1 特定使用成績調査」の項で示したとおり、DLB 患者の MMSE の変化速度も考慮すると、419 試験においても認知機能障害に対する長期投与時の有効性が示されたと考える。

³⁾ 投与群、時点、投与群と時点の交互作用を因子とし、MMSE のベースライン値及びスクリーニング期間の変化量を共変量とした MMRM（Mixed Model for Repeated Measures）。共分散構造は無構造とした。

以上より、419 試験の主要評価項目（CIBIC-plus 総合評価）において、プラセボ群と本剤群の間に有意差は認められなかったものの、認知機能（MMSE）については、431 試験、341 試験及び 419 試験の 3 試験で改善が認められており（表 20）、本剤による認知機能障害に対する有効性の結論は承認時から変わらないと考える。

表 20：431 試験、341 試験及び 419 試験の治療期（12 週間）の最終評価時における
MMSE のベースラインからの変化量

	投与群	例数	ベースラインからの変化量 ^a
431 試験（PPS）	プラセボ群	28	-0.6±2.7
	本剤 3 mg 群	30	1.2±3.8
	本剤 5 mg 群	30	3.5±3.2
	本剤 10 mg 群	30	2.3±3.2
341 試験（FAS）	プラセボ群	44	0.6±0.5
	本剤 5 mg 群	45	1.4±0.5
	本剤 10 mg 群	49	2.2±0.4
419 試験（FAS）	プラセボ群	76	0.7±0.35
	本剤群	74	1.6±0.35

a：431 試験は平均値±標準偏差、341 試験及び 419 試験は共分散分析モデルに基づく最小二乗平均値±標準誤差

また、患者に対して実施する MMSE 等の神経心理学的検査だけでなく、患者及び介護者が日常生活の中で感じる変化、第三者である評価者が患者を観察して感じる変化を踏まえて判定される CIBIC-plus の「認知機能」領域でも改善傾向が示され、この「認知機能」領域の改善は、事後的に実施した検討により MMSE の改善と相関すること（ $r = 0.5753$ 、Pearson の相関係数）が確認できたことから、MMSE を用いて示された認知機能改善効果は、日常生活でも感じ得る臨床的に意義のある改善であると考えられる。

機構は、以下のように考える。419 試験の主要評価項目である CIBIC-plus 総合評価において、プラセボ群と本剤群の間に有意差が認められなかったことを踏まえると、当該試験は失敗したと判断せざるを得ず、本剤の DLB 患者における「全般臨床症状」に対する有効性は未だ検証されていないと判断される。申請者は、全般臨床症状の改善効果について、CIBIC-plus 総合評価を構成する個々の領域別での副次的な解析や事後的に検討した MMSE との相関性に基づき本剤の有効性が示されたと主張しているが、それらの結果により、419 試験において臨床的に認知症治療に求められる有効性を本剤が十分に有していることが示されたと判断できない。

一方で、以下の点を踏まえると、DLB の認知症状に対する本剤の有効性については、419 試験で全てが否定されるものではなく、承認時の 431 試験及び 341 試験の認知機能（MMSE）に関する成績も併せて考えれば、有効性が期待できる患者も存在すると判断する。

- 承認時までの臨床試験（431 試験及び 341 試験）の結果から、認知機能（MMSE）に関する有効性は頑健に示されていたことを踏まえ、419 試験の主要評価項目は承認時に検討が不十分であった全般臨床症状（CIBIC-plus 総合評価）のみとされ、MMSE に関して有効性を検証する目的でデザインされておらず、後述する 341 試験との患者背景の違い（精神症状・行動障害や認知症状全般が軽症であった被験者が 419 試験の方で多かった）が MMSE による評価に

影響した可能性も否定できないこと

- 419 試験においても MMSE による評価でプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が示され、変化量の大きさ等も 341 試験と大きく異なる結果ではなかったこと
- 申請者が説明するように、419 試験は日常診療において本剤が DLB 治療に使用可能な環境下で実施されたプラセボ対照試験であったことから、419 試験に組み入れられた被験者の背景が結果的に 341 試験及び 431 試験に組み入れられた被験者と異なり、承認時の臨床試験成績から推定された薬効（群間差）を検出しにくい集団となった可能性は否定できないこと

以上の試験成績に加え、本剤の承認後にも DLB における認知症症状に対する効能・効果で承認された医薬品はドネペジル塩酸塩以外存在せず、関連ガイドラインにおいて DLB に対して、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の使用が推奨されている状況も踏まえると、DLB の必須症状である認知機能障害に対して有効性が期待できる本剤による治療には依然として臨床的意義はあると考える。一方で、419 試験において CIBIC-plus 総合評価を用いた全般臨床症状評価でプラセボ群と本剤群との間に、想定していた有意差が認められなかった点も軽視できないことから、これまでの臨床試験成績等を踏まえ、承認事項及び添付文書の記載を本剤によるベネフィットが得られない患者に投与が継続されないよう適切に変更すれば、本剤は「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」の効能・効果を有するものと判断した。それら変更の詳細については、8.4 項において引き続き検討する。

8.3 419 試験における安全性について

419 試験における安全性の結果について、申請者は以下のように説明した。

安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する事象の発現状況は表 21 のとおりであった。承認時までの臨床試験における発現状況と比べ、発現頻度及び重篤性に新たな問題が見いだされた事象はなかった。

表 21：各臨床試験における重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する事象の発現状況（本剤投与例）

安全性解析対象症例数	承認時までの臨床試験 (346 例)		419 試験 (154 例)	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク				
徐脈、心ブロック、洞不全症候群、洞停止、QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動、失神 ^{※1}	0	13 (3.8%)	0	2 (1.3%)
消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血 ^{※2}	0	0	0	1 (0.6%)
消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等） ^{※3}	1 (0.3%)	51 (14.7%)	1 (0.6%)	32 (20.8%)
パーキンソン症状 ^{※4}	0	30 (8.7%)	1 (0.6%)	7 (4.5%)
心筋梗塞、心不全 ^{※5}	1 (0.3%)	8 (2.3%)	0	0
肝炎、肝機能障害、黄疸 ^{※6}	1 (0.3%)	6 (1.7%)	0	1 (0.6%)
脳性発作、脳出血、脳血管障害 ^{※7}	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
悪性症候群 ^{※8}	0	0	0	0
横紋筋融解症 ^{※9}	0	0	0	0
呼吸困難 ^{※10}	0	0	0	0
急性膵炎 ^{※11}	1 (0.3%)	0	0	0
急性腎不全 ^{※12}	0	6 (1.7%)	0	0
血小板減少 ^{※13}	0	0	0	0
重要な潜在的リスク				
過量投与 ^{※14}	0	0	0	3 (1.9%)
原因不明の突然死 ^{※15}	0	0	0	0

MedDRA/J Version 21.0

下記において、標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」、高位語を「HLT」とする。

- ※1：MedDRA SMQ「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」、「伝導障害」（狭域）、「洞結節機能障害」（狭域）、「心室性頻脈性不整脈」（狭域）、「トルサード ポアント/QT延長」（狭域）に包含されるPT
- ※2：MedDRA SMQ「消化管の出血」（狭域）、「消化管の穿孔」（狭域）、「消化管の潰瘍」（狭域）に包含される PT
- ※3：MedDRA HLT「下痢（感染性を除く）」、「消化不良徴候および症状」、「放屁、鼓脹および腹部膨満」、「消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）」、「消化管アトニーおよび運動低下障害NEC」、「消化管徴候および症状 NEC」、「悪心および嘔吐症状」に包含されるPT並びに「食欲減退」（PT）
- ※4：MedDRA SMQ「パーキンソン様事象」に包含される PT
- ※5：MedDRA SMQ「心不全」（狭域）、「心筋梗塞」に包含される PT
- ※6：MedDRA SMQ「非感染性肝炎」（狭域）、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」（狭域）、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」（狭域）に包含されるPT
- ※7：MedDRA SMQ「痙攣」（狭域）、「中枢神経系血管障害」（狭域）に包含される PT
- ※8：MedDRA SMQ「悪性症候群」（狭域）に包含される PT
- ※9：MedDRA SMQ「横紋筋融解症/ミオパチー」（狭域）に包含される PT
- ※10：MedDRA SMQ「呼吸不全」（狭域）に包含されるPT
- ※11：MedDRA SMQ「急性膵炎」（狭域）に包含されるPT
- ※12：MedDRA SMQ「急性腎不全」に包含されるPT
- ※13：MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症」（狭域）に包含される PT
- ※14：「1 日投与量」として「10 mg」を超えて投与された症例
- ※15：MedDRA HLT「死亡および突然死」に包含される PT

機構は、419 試験の結果から、安全性に関して追加の注意喚起が必要となるような懸念は示されていないと考える。

8.4 419 試験の結果を踏まえた対応について

申請者は、419 試験の結果及び上記 8.2 項に示した検討内容を踏まえ、必要と考える対応について以下のように説明した。本剤の適正使用を目的に、以下のような情報提供をすることが適切と

考える。なお、特定使用成績調査で本剤の投与中止に至った症例 227 例のうち、中止理由が「認知機能の低下、身体症状の悪化」又は「効果不十分」であった症例は 24 例（中止理由に「有害事象」、「患者の服薬拒否、又は服薬困難」等の重複も含む）であった。

- 本剤の治療開始後 12 週間を一つの目安として、認知機能に対する効果が確認されない場合は投与の中止を検討すること。なお、認知機能に対する効果は、認知機能検査に加えて、患者や介護者から日常生活における変化を適切に聴取した上で判断すること。
- 認知機能に対する効果が確認された場合にも、他の症状が悪化しベネフィットが期待できない場合は、投与の中止を検討すること。

機構は、以下のように考える。8.2 項で示したように、本剤投与により臨床的に意義のある有効性が得られる場合があり得るが、その患者背景は特定できていないこと、また、本剤が DLB の症状のいずれに対しても意義のある有効性を示すとは限らないと考えることから、本剤投与によって得られる可能性がある有効性の特性を適切に理解した上で投与可否を判断すること、及び投与後は十分な有効性評価を行い、投与中止の必要性を適切に判断できることが重要である。なお、申請者が 8.2 項で示した、幻視の有無別の部分集団解析結果（表 17）等に基づく考察については、幻視を含む精神症状・行動障害に対するプラセボを上回る本剤の有効性は承認時及び製造販売後の臨床試験のいずれでも示されなかったこと、幻視の有無だけで DLB の認知症の重症度を判断することはできないことから、幻視の有無のみで本剤の投与可否を判断することは適切でない。

以上より、用法・用量及び効能・効果に関連する注意を以下のように変更し、本剤の承認を維持することが適切と考えるが、専門協議の結果も踏まえて最終的に判断したい。

〔用法・用量〕（関連箇所のみ抜粋、下線部追加）

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1～2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により 5 mg まで減量できる。

投与開始 12 週間後を目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。投与開始 12 週間後の有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても、定期的に有効性評価を行い、投与継続の可否を判断すること。

〔効能・効果に関連する注意〕（関連箇所のみ抜粋、下線部追加）

- 本剤は、認知症治療に精通し、「17. 臨床成績」の項の内容について十分に理解した医師又はその指導の下で、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断され、本剤の使用が適切と判断された患者にのみ使用すること。
- 精神症状・行動障害、全般臨床症状に対する本剤の有効性は確認されていない。

9. 専門協議の結果を踏まえた機構の評価

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

9.1 419 試験における本剤の有効性について

専門委員より、419 試験の結果について以下の意見が出され、本剤の有効性について議論された。その結果、419 試験の結果は DLB の認知症症状に対する本剤の有効性を全て否定するようなものではないとの結論に至り、本剤の有効性が期待できる患者も存在し、本剤による治療には依然として臨床的意義はあるとの判断を含め、「8.2 419 試験における有効性について」の項に示した機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

- 認知機能 (MMSE) に関する評価では、本剤の過去の試験でほぼ一貫して有効性が示されてきており、419 試験の結果のみから、認知機能 (MMSE) に対する本剤の有効性が否定されるものではない。
- 事前に定めた計画に基づく解析で、仮説が検証できなかったのであれば原則として承認取消しとすることが合理的判断であるが、実臨床で DLB の治療に関わる医師の観点としては、認知機能 (MMSE) が改善することのみでも本剤が医療上有用な薬剤と言えると考える。
- 本剤は DLB に対し推奨されている唯一の薬剤であることから、本剤の承認を取り消した場合、臨床現場で大きな混乱が生じる可能性が極めて高い。
- 419 試験の計画時までには得られていた試験成績等を踏まえると、当該試験において全般臨床症状に関する評価項目を設ける際に CIBIC-plus 総合評価以外に候補がなかったことは理解できる。しかしながら、CIBIC-plus 総合評価は臨床医が患者と家族から情報を得て判断する臨床医の主観尺度であり、例えば家族の会話指導を適切に行うだけでも、BPSD (認知症の行動・心理症状) が軽減し、「改善」と判断される可能性があること等を考慮すれば、CIBIC-plus 総合評価は DLB に対する治療薬の薬効評価に適した指標ではなかった可能性がある。

9.2 419 試験の結果を踏まえた対応について

申請時に提出された第Ⅱ相試験 (431 試験) 及び第Ⅲ相試験 (341 試験)、並びに製造販売後に実施された 419 試験の成績を踏まえ、用法・用量を変更すれば本剤の承認を維持することが適切との判断、並びに、本剤投与によって得られる有効性の特性を十分に理解した上で投与可否を判断すること、及び投与後は適切に有効性評価を行い、投与中止の必要性を判断することが重要との判断等、「8.4 419 試験の結果を踏まえた対応について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。また、「8.4 419 試験の結果を踏まえた対応について」の項に示した用法・用量の変更案について、専門委員より、DLB の進行は患者ごとに異なり、問題となる症状も異なるため、本剤の投与中止の指標や基準を一律に決めることは困難との意見、例えば副作用等が認められて投与開始後早期に中止されるべき状況であるにも関わらず、投与開始 12 週間後までベネフィットリスクバランスの評価が保留され、投与を継続する臨床医の行動を誘発しないような規定とすることが適切であるとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量及び効能・効果に関連する注意は、以下のとおり変

更することが妥当と判断した。

[用法・用量] (関連箇所のみ抜粋、下線部追加)

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1～2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により 5 mg まで減量できる。

投与開始 12 週間後までを目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。投与開始 12 週間後までの有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても、定期的に有効性評価を行い、投与継続の可否を判断すること。

[効能・効果に関連する注意] (関連箇所のみ抜粋、下線部追加)

- ・ 本剤は、認知症治療に精通し、「17. 臨床成績」の項の内容について十分に理解した医師又はその指導の下で、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断され、本剤の使用が適切と判断された患者にのみ使用すること。
- ・ 精神症状・行動障害、全般臨床症状に対する本剤の有効性は確認されていない。

10. 総合評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び検討結果等を踏まえ、用法・用量に関して、本剤の適切な使用に関する注意喚起を追記する必要があると考え、カテゴリー2（承認事項の一部を変更すれば医薬品、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。

以上