

審議結果報告書

平成 23 年 3 月 1 日
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] ①イクセロンパッチ4.5mg、同パッチ9mg、同パッチ13.5mg、同パッチ18mg
②リバスタッチパッチ4.5mg、同パッチ9mg、同パッチ13.5mg、同パッチ18mg
- [一 般 名] リバスチグミン
- [申 請 者] ①ノバルティス ファーマ株式会社
②小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 2 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 23 年 2 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

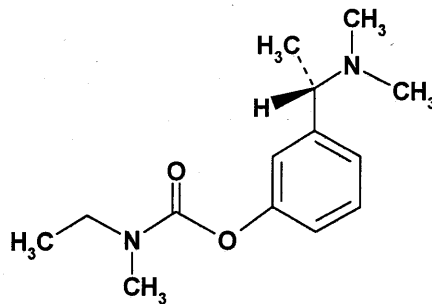
平成 23 年 2 月 9 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①イクセロンパッチ 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg
(パッチエクセロン貼付剤 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg (申請時) から変更)
②リバスタッチパッチ 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg
(リバスタッチテープ 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg (申請時) から変更)
- [一般名] リバスタグミン
- [申請者] ①ノバルティス ファーマ株式会社、②小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 2 月 26 日
- [剤形・含量] 1 枚中、リバスタグミンとして、それぞれ 4.5 mg、9 mg、13.5 mg 及び 18 mg を含有する貼付剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式 : $C_{14}H_{22}N_2O_2$

分子量 : 250.34

化学名 : (日本名) *N*-エチル-*N*-メチルカルバミン酸 3-[(1*S*)-1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルエステル

(英名) 3-[(1*S*)-1-(Dimethylamino)ethyl]phenyl *N*-ethyl-*N*-methylcarbamate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 23 年 2 月 9 日

- [販 売 名] ①イクセロンパッチ 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg
(パッチエクセロン貼付剤 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg (申請時) から変更)
②リバスタッチパッチ 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg
(リバスタッチテープ 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg (申請時) から変更)
- [一 般 名] リバスチグミン
- [申 請 者] ①ノバルティス ファーマ株式会社、②小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 2 月 26 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、イクセロンパッチ及びリバスタッチパッチの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効果は示唆され、ベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、適正使用のための情報を提供した上で、本剤の適用が判断されることが必要であり、製造販売後には、製造販売後調査において長期投与時の安全性及び有効性に関する情報を収集するとともに、製造販売後臨床試験を実施し、経口治療薬から本剤に切り替えたときの有効性及び安全性を追加検討することが必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[用法・用量] 通常、成人にはリバスチグミンとして 1 日 1 回 4.5 mg から開始し、原則として 4 週毎に 4.5 mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 18 mg を貼付する。
本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。

審査報告 (1)

平成 23 年 1 月 11 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①パッチエクセロン貼付剤 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg
(イクセロンパッチに変更予定)
②リバスタッチテープ 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg
(リバスタッチパッチに変更予定)
- [一 般 名] リバスタチグミン
- [申 請 者 名] ①ノバルティス ファーマ株式会社、②小野薬品工業株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 22 年 2 月 26 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 枚中、リバスタチグミンとして、それぞれ 4.5 mg、9 mg、13.5 mg 及び 18 mg
を含有する貼付剤
- [申 請 時 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
- [申 請 時 用 法 ・ 用 量] 通常、成人にはリバスタチグミンとして 1 日 1 回 4.5 mg から開始し、原則
として 4 週毎に 4.5 mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 18 mg を貼付
する。
貼付部位は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚とし、24
時間毎に貼り替える。
なお、症状により 1 日量として 18 mg を超えない範囲で適宜増減する。
- [特 記 事 項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

リバスタチグミン（以下、「本薬」）は、サンド社（現：ノバルティス ファーマ社）により合成されたコリンエステラーゼ（以下、「ChE」）阻害薬であり、19■年からノバルティス ファーマ社によりアルツハイマー型認知症（以下、「AD」）を適応症とした開発が開始された。本薬は ChE を可逆的に阻害することによりシナプス間隙のアセチルコリン（以下「ACh」）の濃度を増加させ、コリン作動性神経機能を賦活し、認知機能を改善すると考えられる。

海外において、本薬酒石酸塩を原薬とした経口剤（カプセル剤及び経口服液剤）が 1997 年にスイスで最初に承認され、続いて欧州及び米国においても承認された。その後、副作用の軽減を目的に経皮投与製剤の開発が行われ、本薬を有効成分とする貼付剤が 2007 年に米国で最初に承認された。2010 年 11 月現在、本薬の貼付剤は米国及び欧州を含む 81 カ国で、主に「軽度～やや高度のアルツハイマー型認知症の対症療法」を適応として承認されている。

国内においては、19■年からノバルティス ファーマ株式会社により本薬酒石酸塩の経口剤の開

発が開始されたが、安全性の問題により十分な有効性を示す用量まで増量することが困難であったため、開発が中止された。その後、海外で開発された本薬の貼付剤により、本薬酒石酸塩の経口剤で認められる副作用の軽減が示されたため、ノバルティス ファーマ社及び小野薬品工業株式会社による本薬の貼付剤の共同開発が行われた。今般、国内外の臨床試験成績等を基に、「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」を効能・効果（案）として、製造販売承認申請がなされた。

なお、本薬の早期承認を求める要望書が、2009年に日本老年精神医学会、日本認知症ケア学会、日本神経学会及び日本認知症学会等から厚生労働省及び機構宛に提出されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

パッチエクセロン貼付剤及びリバスタッチテープ（以下、「本剤」）は、それぞれ1枚中にリバスタグミン（分子式 $C_{14}H_{22}N_2O_2$ 、分子量 250.34）4.5、9、13.5 又は 18 mg を含有する経皮吸収型製剤である。

(1) 原薬

1) 特性

①構造

本薬は化学構造中に1個の不斉炭素を有し、不斉炭素の立体配置はS配置である。本薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、水素核磁気共鳴スペクトル（以下、「 1H -NMR」）、炭素核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル及びX線結晶構造解析により確認されている。なお、X線結晶構造解析は本薬 [REDACTED] を用いて実施されている。

②一般特性

一般特性として、性状、溶解性、pH、解離定数（以下、「pKa」）、分配係数、旋光度、沸点、密度、屈折率、粘度及び吸湿性が検討された。本薬は無色～黄色又は微褐色澄明の粘性の液であり、水にはやや溶けにくく、メタノール、エタノール（99.5）、[REDACTED] 及び [REDACTED] には極めて溶けやすい。本薬の0.1%水溶液のpHは約10.1、pKaは約8.85、分配係数は、>100（1-オクタノール/水）、[REDACTED]（1-オクタノール/0.1 mol/L 塩酸）、[REDACTED]（1-オクタノール/pH4.0 クエン酸塩緩衝液）、[REDACTED]（1-オクタノール/pH7.0 リン酸塩緩衝液）及び [REDACTED]（1-オクタノール/pH9.0 ホウ酸塩緩衝液）であった。旋光度は -41.1° （ $20 \pm 0.5^\circ C$ 、589 nm、[REDACTED] % (m/V) の酢酸エチル溶液）、沸点は $300^\circ C$ 以上、密度は約 $1.031 g/cm^3$ （ $20 \pm 0.5^\circ C$ ）、屈折率は1.51072（ $20 \pm 0.5^\circ C$ ）、粘度は84.25 mPa·sであった。本薬は吸湿性があり、 $25^\circ C$ 、80%RHで24時間保存したときの水分量は、0.05%から2.2%に増加し、92%RHでは0.05%から2.9%に増加した。

2) 製造方法

本薬は、以下の5工程により製造される。

第一工程（ [REDACTED] の製造）： [REDACTED]

を、及び
中、加熱して反応させる。反応液にを加え、を減圧留去した後、
を加え蒸留する。得られた溶液を冷却して攪拌後、
を得る。を中、
及びと反応させた後、反応液を冷却し、
を加え攪拌した後、し、を加え攪拌する。この反応液
をし、溶液を加え加熱攪拌する。反応液にを加え
になるまでを加えた後、を減圧留去する。残留物にとを加
え加熱し、この溶液をろ過し、で洗浄後、
を得る。

第二工程（の製造）：、
、及びを攪拌し、
を反応させる。及びを加えとした
後、攪拌する。溶液を加えとした後、をし、
がとなるまでする。の溶媒を減圧留去し、
を含む残留物をに溶解し、の溶液をした後、する。
したをし、を得る。

第三工程（の篩過及び）：を篩過する。

第四工程（リバスチグミンの製造）：をに溶解し、
溶液を加えをとした後、で抽出する。抽出液をろ過した後、
をしリバスチグミンを得る。

第五工程（一次包装）：雰囲気下でリバスチグミンを褐色ガラスボトル又はステ
ンレススチールドラムに入れる。

第工程が重要工程と設定され、第工程において及び
、第工程においての管理項目及び管理値がそれぞれ
設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格（試験方法）として、性状（目視、溶解性）、確認試験（IR）、旋光度（旋光度
測定法）、重金属（）、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以
下、「HPLC」））、エナンチオマー（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（以下、
「GC」））、水分（容量滴定法）、強熱残分（強熱残分試験法）、含量（HPLC）が設定され
ている。

4) 原薬の安定性

安定性試験として、パイロットスケール及び実生産スケールで製造されたロットを用いて下
記の試験が実施された。

表 1：原薬の安定性試験における保存条件、包装形態、保存期間及び試験項目

	安定性試験		保存条件	包装形態	保存期間又は照射量	試験項目		
①	長期保存試験		5℃	褐色ガラス容器 (██████)	開始時、3 ^b 、6 ^c 、9 ^b 、12、18 ^b 、 24、36、48 ^b 、60 ヶ月 (パイ ロットスケール)	性状、旋光度、確 認試験、溶状、類 縁物質、エナンチ オマー、水分、含 量		
②					開始時、3、6、9、12、18、 24、36、48 ヶ月 (実生産スケ ール)			
③	加速試験		30℃/75%RH	褐色ガラス容器 (██████)	開始時、6週間、3、6 ヶ月 (パ イロットスケール)	性状、旋光度、確 認試験、溶状、類 縁物質、エナンチ オマー、水分、含 量		
④			25℃/60%RH	褐色ガラス容器 (██████)	開始時、3、6 ヶ月 (実生産ス ケール)			
⑤				ステンレス容器 (██████)	開始時、3、6 ヶ月 (実生産ス ケール)			
⑥	苛酷試験			無包装	開始時、1 ヶ月 (パイロット スケール)	性状、旋光度、確 認試験、溶状、類 縁物質、エナンチ オマー、水分、含 量		
⑦							温度	40℃/<30%RH
⑧							温度・ 湿度	50℃/<30%RH
⑨							40℃/75%RH	
⑩		光	キセノンランプ	ガラス皿 ^a (石英プレート でカバー)	総照度 1,200 万 lx・h、総近 紫外放射エネルギー 500 W・h/m ² (実生産スケール)			

a：遮光保存試料との比較。

b：確認試験、エナンチオマー及び旋光度は実施せず。

c：確認試験及び旋光度は実施せず。エナンチオマーは1ロットで実施。

長期保存試験 (①及び②) では、いずれの試験項目においても経時的な変化は認められなかった。加速試験 (③、④及び⑤) では、ステンレス容器の一部のロットにおいて類縁物質の増加が認められた。苛酷試験 (⑥、⑦、⑧及び⑨) では分解生成物の増加が認められた。また、湿度の上昇とともに水分の上昇が認められた。苛酷試験 (⑩) では分解生成物の生成が促進された。

以上の結果から貯蔵方法及び有効期間は、遮光したガラス容器で ████████ 雰囲気下、5±3℃で保存するとき、リテスト期間は █ 年、ステンレス容器で ████████ 雰囲気下、5±3℃で保存するとき、リテスト期間は █ ヶ月とされた。

なお、長期保存試験① (実生産スケール) 及び②は 60 ヶ月まで継続される予定である。

(2) 標準品又は標準物質

本薬は液状で、標準物質としての取り扱いが煩雑になるため、本薬 ████████ が標準物質として用いられる。標準物質の規格 (試験方法) として、性状 (目視)、確認試験 (IR、¹H-NMR)、

類縁物質（HPLC）、乾燥減量（熱分析法）及び含量（電位差滴定法）が設定されている。

(3) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、支持体（ポリエチレンテレフタレートフィルム）、原薬に []（トコフェロール）、 []（ []（以下、**「*添加物1」**））、 [] []（ []（以下、**「*添加物2」**））] を添加した []、 []（ []）、 []（ジメチルポリシロキサン）、 []（トコフェロール） からなる []、リリースライナー（ [] [] ）の4層からなる円形の経皮吸収型製剤である。

2) 製造方法

本剤は、以下の8工程により製造される。

第一工程（ [] 溶液の [] 工程）： []、 []、 [] を [] し、 [] [] の [] 溶液及び原薬を加え [] 溶液とする。

第二工程（ [] 溶液の [] 工程）： [] 溶液を []（ [] [] ）に [] 後 [] し、 []（ [] [] ）を [] [] とする。

第三工程（ [] 溶液の [] 工程）： [] []、 []、 [] を攪拌し、 [] の [] 溶液を加え [] 溶液とする。

第四工程（ [] 溶液の [] 工程）： [] 溶液を []（ [] [] [] ）に [] 後 [] し、 [] とする。

第五工程（ [] 工程）： [] の [] を []、 [] と [] [] とする。

第六工程（ [] 工程）： [] を [] し、 [] とする。

第七工程（ [] 及び [] 工程）： [] を [] に [] 後、 [] [] を []、 []（ [] [] ）を [] て [] とし、アルミニウムラミネート包装する。

第八工程（最終包装工程）：アルミニウムラミネート包装品を紙箱に入れる。

なお、第 [] 工程及び第 [] 工程が重要工程とされ、第 [] 工程、第 [] 工程、第 [] 工程、第 [] 工程、第 [] 工程及び第 [] 工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

本剤の規格（試験方法）の試験項目として、性状（目視）、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、粘着力試験（ [] ）、類縁物質（HPLC）、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、放出試験（HPLC）、 []（HPLC）及び含量（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用いて下記の試験が実施された。本邦で申請された 4.5 mg/2.5 cm²、9 mg/5 cm²、13.5 mg/7.5 cm² 及び 18 mg/10 cm² の 4 製剤は、XXXXXXXXXX から打ち抜く大きさにより含量を制御している。海外で承認されている 9 mg/5 cm²、18 mg/10 cm²、27 mg/15 cm² 及び 36 mg/20 cm² の 4 製剤*は、本邦で申請された製剤と同一処方であることから、9 mg/5 cm²、18 mg/10 cm² 及び 36 mg/20 cm² の 3 製剤の実生産スケールの 3 ロットについてブラケット法とマトリキシング法を適用した安定性試験が実施された (表 2)。また、XXXX°C/XXXX%RH の XXXX カ月保存において 36 mg/20 cm² 製剤の 1 ロットで XXXXXXXXXX が社内規格を逸脱したため、XXXX カ月以降は XXXX°C/XXXX%RH で保存していた試料についても微生物限度試験を除く試験が行われた。海外で承認がなく、本邦でのみ申請されている 2 製剤のうち、4.5 mg/2.5 cm² 製剤については、表 3 に示すように別途実生産スケールでの 3 ロットについて安定性試験が実施され、13.5 mg/7.5 cm² 製剤については、9 mg/5 cm² 及び 18 mg/10 cm² 製剤の中間的な大きさであることから、これらの 2 つの製剤の安定性を評価することで推測された。

表 2 : 9 mg/5 cm²、18 mg/10 cm²、36 mg/20 cm² 製剤の安定性試験における保存条件、包装形態、保存期間及び試験項目

	安定性試験		保存条件	包装形態	保存期間又は照射量	試験項目
①	長期保存試験		25°C/60%RH	両面アルミパウチ	開始時、18、19、21、24、27、36 カ月 ^d	性状、 XXXXXX 、 粘着力試験、 類縁物質、放出試験、 XXXXXX 、 含量、 微生物限度試験 ^g
②			30°C/65%RH ^a		開始時、3、6、9、12、18、24、27、36 カ月 ^e	
③			30°C/75%RH ^b		開始時、12、18、24、36、48 カ月 ^f	
④			加速試験		40°C/75%RH	
⑤	苛酷試験	温度・湿度	50°C/75%RH	開始時、1.5 カ月		
⑥	試験	光	キセノンランプ	無包装 ^c	総照度 120 万 lx・h、 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²	

- a : 1 ロットのみ XXXX°C/XXXX%RH で 1 カ月保存後に保存条件を XXXX°C/XXXX%RH に変更し、2 ロットは XXXX°C/XXXX%RH で実施。
b : 開始時の保存条件は XXXX°C/XXXX%RH であったが、1 ロット毎に試験開始 14、20 及び 32 カ月後に XXXX°C/XXXX%RH に変更。
c : 対照試料についても試験を実施。
d : 各製剤のロット毎の測定時点は以下のとおり。
9 mg/5 cm² 1) 開始時、31、36 カ月、2) 開始時、19、21、24、27、36 カ月、3) 開始時、24、27、36 カ月
18 mg/10 cm² 1) 開始時、36 カ月、2) 開始時、21、24、27、36 カ月、3) 開始時、18、27、36 カ月
36 mg/20 cm² 1) 開始時、31、36 カ月、2) 開始時、19、21、24、27、36 カ月、3) 開始時、18、24、27、36 カ月
e : 各製剤のロット毎の測定時点は以下のとおり。
9 mg/5 cm² 1) 開始時、3、6、12、18、36 カ月、2) 開始時、6、9、18、24、27、36 カ月、
3) 開始時、3、9、12、24、36 カ月
18 mg/10 cm² 1) 開始時、6、9、18、24、36 カ月、2) 開始時、3、9、12、24、27、36 カ月、
3) 開始時、3、6、12、18、36 カ月
36 mg/20 cm² 1) 開始時、3、9、12、24、36 カ月、2) 開始時、3、6、12、18、24、27、36 カ月、
3) 開始時、6、9、18、24、36 カ月
f : 各製剤のロット毎の測定時点は以下のとおり。
9 mg/5 cm² 1) 開始時、12、24、36、48 カ月、2) 開始時、12、24、36 カ月、3) 開始時、12、24、36 カ月
18 mg/10 cm² 1) 開始時、12、24、36、48 カ月、2) 開始時、12、24、36 カ月、3) 開始時、12、24、36 カ月
36 mg/20 cm² 1) 開始時、12、24、36、48 カ月、2) 開始時、12、18、24、36 カ月、3) 開始時、12、24、36 カ月
g : 規格及び試験方法に設定されていない項目 (社内規格)。なお、微生物限度試験については XXXX°C/XXXX%RH の各製剤のロット 1) の開始時、12、24 及び 36 カ月のみで実施。

* 27 mg/15 cm²、36 mg/20 cm² 製剤は、ニュージーランド、インド及びブラジル等の一部の国でのみ承認されている。

表3：4.5 mg/2.5 cm² 製剤の安定性試験における保存条件、包装形態、保存期間及び試験項目

安定性試験		保存条件	包装形態	保存期間又は照射量	試験項目
⑦	長期保存試験	25°C/60%RH	両面アルミパウチ	開始時、3、6、9、12、18、24ヵ月	性状、 ^b 、粘着力試験、類縁物質、放出試験、 ■、含量、微生物限度試験 ^b
		30°C/75%RH		開始時、3、6、9、12、18ヵ月	
⑧	40°C/75%RH	開始時、1、3、6ヵ月			
⑨	加速試験	40°C/75%RH		開始時、3ヵ月	
⑩	苛酷試験	温度	50°C	無包装 ^a	総照度 120万lx・h、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²
⑪	苛酷試験	光	キセノンランプ		

a：対照試料についても試験を実施。

b：規格及び試験方法に設定されていない項目（社内規格）。なお、微生物限度試験については °C/ %RHの開始時、12及び24ヵ月のみで実施。

長期保存試験（①及び⑦）では36 mg/20 cm² 製剤の 及び ヵ月の が社内規格を逸脱した。長期保存試験（②、③及び⑧）では、9 mg/5 cm²、18 mg/10 cm² 及び36 mg/20 cm² 製剤の ヵ月以上の保存で類縁物質が規格値を逸脱し、 では18 mg/10 cm² の ヵ月保存、36 mg/20 cm² 製剤の 及び ヵ月保存において社内規格を逸脱した。加速試験（④及び⑨）では4.5 mg/2.5 cm²、18 mg/10 cm² 及び36 mg/20 cm² の3製剤で最大 ～ %の の低下が認められた。また、保存条件にかかわらず全ての製剤において保存期間が長くなることに伴い の減少がみられた。

以上より、長期保存試験（②及び③）において9 mg/5 cm²、18 mg/10 cm² 及び36 mg/20 cm² の3製剤の ヵ月保存時に類縁物質の規格の逸脱が認められたことを踏まえ、本邦で申請された4製剤（4.5 mg/2.5 cm²、9 mg/5 cm²、13.5 mg/7.5 cm² 及び18 mg/10 cm²）の有効期間は両面アルミニウムパウチ包装で室温保存するとき、24ヵ月と設定された。

<審査の概要>

(1) 原薬の製造工程における出発物質について

本剤の申請時には、原薬の出発物質として*化合物1が設定されていたが、原薬が*化合物1を する のみで製造されることから、*化合物1の品質が直ちに、原薬の品質に影響を及ぼすことが想定されるため、機構は*化合物1 の管理基準に加え、製造工程を適切に管理することが必要であると考え、適切な出発物質に変更するよう求めた。

申請者は、出発物質を*化合物1から に変更すると回答した。

(2) *工程内製品1 及び *工程内製品2 の工程管理について

機構は、原薬は冷蔵及び遮光下で保存する必要があること、製剤の安定性試験成績から有効期間が2年に設定されたことを踏まえ、製造中間製品である*工程内製品1及び*工程内製品2の製造工程中での保存条件を尋ねたところ、申請者より*工程内製品1は ～ °C、 日以内に*工程内製品2に し、*工程内製品2については ～ °Cで ヵ月間の安定性が確認されている旨回答が得られたため、機構は、*工程内製品1及び*工程内製品2の保存条件を規定するよう求めた。

申請者は、*工程内製品1及び*工程内製品2の保存条件及び期間が品質に与える影響を考慮する

必要があるとの判断から、製造方法欄にこれらの2つの中間製品の保存期間及び保存条件を記載すると回答した。

機構は(1)及び(2)の申請者の回答を了承し、本剤の品質に特段の問題はみられないと判断した。

(3) 新添加物について

本剤には、外用あるいは経皮吸収製剤のいずれにおいても使用前例のない新添加物である*添加物1及び*添加物2がそれぞれ[]及び[]の目的で使用されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、日本薬局方を参考に設定された上記の両添加物の規格及び試験方法、並びに両添加物の安定性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

2) 安全性について

機構は、提出された資料から、いずれの添加物についても今回の使用量及び使用方法において添加物に起因する安全性上の問題が生じる可能性は極めて低く、本剤における両添加物の使用において、特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) アセチルコリンエステラーゼ及びブチリルコリンエステラーゼ阻害作用(添付資料4.2.1.1-1(参考資料))

本薬のアセチルコリンエステラーゼ(以下、「AChE」)及びブチリルコリンエステラーゼ(以下、「BuChE」)に対する阻害活性を、それぞれアセチルチオコリン及びブチリルチオコリンを基質としたラット脳由来AChE及びラット血漿由来BuChEの酵素活性を指標に評価した。

本薬酒石酸塩10 nMのAChE阻害活性は、48時間で最大(26.7%(対照群に対する比活性、以下同様))となり、100 nMのBuChE阻害活性は、6時間で最大(34.5%)となった(n=3)。ドネペジル塩酸塩(以下、「ドネペジル」)10 nMのAChE阻害活性及び10,000 nMのBuChE阻害活性は、1分以内に最大(35.8及び39.9%)となり、その後90分間持続した。

本薬及びドネペジルのAChEに対する50%阻害濃度(以下、「IC₅₀」)値は4.3及び6.7 nM、BuChEに対するIC₅₀値は31及び7,400 nMであった(n=4)。

2) *In vivo* 薬理活性

① 脳内AChE及びBuChE阻害作用(添付資料4.2.1.1-2)

雄性OFAラット(200 g, n=6~7)に、本薬酒石酸塩0.4、0.8、1.2、2.4、4、6及び12 mg/kg又は溶媒を単回経口投与し、投与30分後の大脳皮質中のAChE及びBuChE活性を比色法に

より測定した。脳内 AChE 及び BuChE 活性の溶媒群に対する本薬群の比は、いずれも本薬の用量依存的に低下し、50%有効用量（以下、「ED₅₀」）値は約 1.0 及び 0.7 mg/kg であった。

②脳内 ACh 増加作用（添付資料 4.2.1.1-3（参考資料））

雄性 Wistar ラット（7 週齢、210～290 g、n=6）に、本薬酒石酸塩 0.625、1.25 及び 2.5 mg/kg、ドネペジル 0.625、1.25 及び 2.5 mg/kg、又は溶媒を単回経口投与し、投与 360 分後までの海馬の細胞外 ACh 量をマイクロダイアリシス法により測定した。ACh レベル（被験薬投与前の ACh 量に対する割合（%）、以下同様）は、本薬の用量依存的に増加し、0.625 mg/kg 群で投与 60 分後から 80 分後まで、1.25 mg/kg 群で投与 40 分後から 120 分後まで、2.5 mg/kg 群で投与 20 分後から 240 分後まで、溶媒群に比し有意に高かった。全ての本薬群の ACh レベルは投与 40 分後から 60 分後で最大となり、1.25 及び 2.5 mg/kg 群の ACh レベルは溶媒群に比し約 3.5 及び 4.5 倍となった。ドネペジル 2.5 mg/kg 群の ACh レベルは、投与 40 分後から 360 分後で溶媒群に比し有意に高く、投与 80 分後から 100 分後で最大となり、溶媒群に比し約 5 倍となった。ドネペジル 0.625 及び 1.25 mg/kg 群と溶媒群の ACh レベルに有意差は認められなかった。

③脳内 ACh 増加作用と脳内 AChE 及び BuChE 阻害作用の関連性（添付資料 4.2.1.1-4（参考資料）、4.2.1.1-5）

雄性 Wistar ラット（220～250 g）に、本薬酒石酸塩 0.6 mg/kg、ドネペジル 1 mg/kg、BuChE 選択的阻害剤である (-)-N¹-phenethyl-norcymserine（以下、「PEC」）5 mg/kg 又は溶媒を単回腹腔内投与し、投与 180 分後までの前頭皮質の細胞外 ACh 量をマイクロダイアリシス法により測定した（n=6～7）。本薬群及びドネペジル群の脳内 ACh レベルは、投与 40 分後から 60 分後で最大となり、いずれも溶媒群に比し約 4 倍となった。PEC 群では投与 40 分後から 80 分後で最大となり、溶媒群に比し約 2.5 倍となった。ACh 積算量（測定開始 100 分後から 200 分後までの時間-ACh レベルの曲線下面積）は、本薬群及びドネペジル群では溶媒群に比し約 3 倍、PEC 群では約 2 倍となり、有意に高かった。

ACh レベルが最大となった各被験薬投与 55 分後から 60 分後に単離した大脳皮質の AChE 及び BuChE 活性、並びに脳内薬物濃度を測定した結果、本薬群及びドネペジル群の AChE 活性は、溶媒群に比し有意に低く、阻害率はそれぞれ 40 及び 22%であった（いずれも比色法による測定結果、以下同様）。PEC 群では AChE 活性の阻害は認められなかった（n=3～11）。本薬群及び PEC 群の BuChE 活性は、溶媒群に比し有意に低く、阻害率はいずれも 25%であった。ドネペジル群では BuChE 活性の阻害は認められなかった。なお、本薬群及びドネペジル群の大脳皮質における薬物濃度は 14.1 及び 177 nM であり、それぞれ AChE に対する IC₅₀ 値（4.3 及び 6.7 nM）を上回っていた。

3) 病態モデル

①Aβ 誘発学習記憶障害に対する作用（添付資料 4.2.1.1-8（参考資料））

雄性 Swiss マウス（1 カ月齢、28～32 g、n=10）に、アミロイドベータ 25-35（以下、「Aβ₂₅₋₃₅」）9 nmol 又は scrambled Aβ（Aβ の陰性対照）を脳室内投与し、その 8 日後に、本薬酒石酸塩

0.3 及び 1 mg/kg、ドネペジル 0.12、0.25、0.5 及び 1 mg/kg、ガラントミン臭化水素酸塩（以下、「ガラントミン」）0.3 及び 1 mg/kg 又は溶媒を腹腔内単回投与した（scrambled A β 処置マウスには溶媒のみ投与した）。試験薬投与 20 分後にマウスを明室に入れ、暗室移行時に電気刺激（0.3 mA、3 秒間）を与えた。24 時間後に再度明室に入れ、暗室移行に要した時間（反応潜時）を測定した。反応潜時は、scrambled A β 処置マウスに比べ、A β ₂₅₋₃₅ 処置マウスの溶媒群で有意に短縮した。本薬酒石酸塩 1 mg/kg 及びドネペジル 1 mg/kg は、A β ₂₅₋₃₅ により短縮した反応潜時を有意に延長させた。なお、ガラントミン群では反応潜時の有意な延長は認められなかった。

②A β 過剰発現マウスの学習記憶障害に対する作用（添付資料 4.2.1.1-9（参考資料））

ヒトのアミロイド前駆タンパク質（APP）にスウェーデンの家族性 AD 家系の遺伝子変異（K670N/M671L）を導入することにより、表現型として大脳皮質や海馬でのアミロイド斑の蓄積、海馬 CA1 神経細胞の脱落がみられる遺伝子改変マウス（以下、「APP23 マウス」）又は野生型マウス（4 ヶ月齢、n=11~15）に、本薬酒石酸塩 0.5 及び 1 mg/kg、ドネペジル 0.3 及び 0.6 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 15 日間腹腔内投与した。投与 8 日目から水迷路試験（1 日 4 回、8 日間）を行い、各訓練でマウスの入水地点からプラットホームに到達するまでの遊泳距離を測定した。APP23 マウスでは、野生型マウスと同様に訓練による遊泳距離の短縮が認められたが、全 8 日間の訓練を通じて野生型マウスに比べて遊泳距離は有意に長かった。本薬酒石酸塩 0.5 mg/kg は、溶媒と比較して APP23 マウスの遊泳距離を有意に短縮させた。同様の作用はドネペジル 0.3 及び 0.6 mg/kg でも認められた。なお、本薬酒石酸塩 1 mg/kg 群では訓練 4~6 日目に溶媒群と比べて遊泳距離の短縮が認められたが、7 及び 8 日目の遊泳距離は延長し、訓練 8 日目の遊泳距離は溶媒群と同程度であった。

③老齢ラットの学習記憶障害に対する作用（添付資料 4.2.1.1-11（参考資料））

成熟及び老齢雄性 Wistar ラット（8 ヶ月齢、24 ヶ月齢、n=10~11）に本薬酒石酸塩 0.3 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 35 日間腹腔内投与した後（成熟ラットには溶媒のみ投与した）、ラットを明室に入れ、暗室移行時に電気刺激（1 mA、3 秒間）を与えた。24 時間後に本薬又は溶媒を腹腔内投与し、再度明室に入れ、反応潜時を測定した。成熟ラットと比べ老齢ラットの溶媒群では反応潜時が有意に短縮した。老齢ラットにおいて、本薬酒石酸塩 0.3 mg/kg は溶媒と比較して反応潜時を有意に延長させた。

④老齢ラットにおける大脳皮質 ACh 増加作用及び AChE 阻害作用（添付資料 4.2.1.1-12（参考資料））

老齢雄性 Fisher 344 ラット（24~26 ヶ月齢、n=4~8）に本薬酒石酸塩 0.75 mg/kg、ドネペジル 1.5 mg/kg 又は溶媒を 1 日 2 回 21 日間経口反復投与し、投与終了 18 時間後から 3 時間の頭頂葉皮質の細胞外 ACh 量をマイクロダイアリシス法により測定した。また、投与終了 18 時間後に単離した大脳皮質の AChE 活性を比色法により測定した。測定開始 60 分後までの ACh 積算量は、本薬群で約 690%（溶媒群に対する割合、以下同様）、ドネペジル群で約 175%であった。AChE 活性は、本薬群で約 48%、ドネペジル群で約 61%であった。

4) その他の薬理的試験

①主代謝物の AChE 阻害作用 (添付資料 4.2.1.1-13)

本薬の主代謝物 NAP226-90 のラット線条体由来 AChE に対する阻害活性を、アセチルチオコリンを基質とした酵素活性を指標に評価した。酵素反応論的解析によると、NAP226-90 の AChE 阻害様式は反応時間非依存的かつほぼ競合的であり、阻害定数 (K_i) 値は約 $18 \mu\text{M}$ であった。

雄性 OFA ラット (200 g, n=6) に、NAP226-90 16.7 及び 50.1 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、投与 90 分後の大脳皮質及び海馬の AChE 活性を測定したが、有意な阻害作用は認められなかった。申請者は、NAP226-90 の脳内移行性がラットで約 19%であったこと (「3. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 脳への分布」参照) も考慮し、本薬の臨床投与量で NAP226-90 が脳内の AChE を阻害して薬理作用を引き起こす可能性は低いと考察した。

②本薬の脳内濃度と脳内 AChE 阻害作用との関連性 (添付資料 4.2.1.1-14 (参考資料))

雄性 OFA ラット (200 g, n=6~7) に、本薬 0.4、0.8、1.2、2.4、4、6 及び 12 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与し、投与 30 分後に単離した全脳の AChE 活性及び脳内薬物濃度を測定した。AChE 活性は本薬の用量依存的に低下し、用量増加に伴い本薬の脳内濃度も増加した。

③経皮投与と経口投与による AChE 阻害作用 (添付資料 4.2.1.1-15)

雄性 OFA ラット (250 g, n=4~6) に本薬 4 及び 12 mg/kg 又は溶媒を経皮 (塗布) 投与、あるいは本薬酒石酸塩 (4 mg/kg、本薬として 2.5 mg/kg) 又は溶媒を経口投与し、投与 30、60、120 及び 360 分後に大脳皮質及び海馬を単離した。AChE 活性は比色法により測定し、溶媒群を基準とした割合で示した。本薬酒石酸塩 4 mg/kg の経口投与では、大脳皮質の AChE 阻害活性は投与 30 分後に最大 (約 70%) となり、その後、経時的に減弱して 360 分後には約 30%となった。一方、本薬 4 mg/kg の経皮投与では、阻害作用は投与 120 分後に約 20%となり、その後、持続的に推移し 360 分後には約 30%となった。本薬 12 mg/kg 経皮投与では阻害作用は投与 120 分後には約 60%となり、360 分後に約 70%となった。いずれの投与経路でも、海馬における AChE 活性の経時的推移は、大脳皮質における AChE 活性と同様の傾向が認められた。

5) ChE 阻害の作用機序

①本薬及びフィゾスチグミンの AChE 及び BuChE 阻害反応速度 (添付資料 4.2.1.1-16 (参考資料))

ヒト組換え AChE 及びヒト BuChE に本薬酒石酸塩又はフィゾスチグミンを添加し、0~30 分間反応させた後、酵素活性を比色法により測定した。AChE 及び BuChE に対する反応速度定数 (以下、「 k_i 」) 値は本薬で 1.13×10^3 及び $129 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{min}^{-1}$ 、フィゾスチグミンで 612×10^3 及び $2,080 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{min}^{-1}$ であった。

以上より、申請者は本薬の ChE 阻害反応の速度は、フィゾスチグミンに比べ緩徐であると考察した。

②本薬の AChE 及び BuChE 阻害作用の可逆性 (添付資料 4.2.1.1-17 (参考資料)、4.2.1.1-18)

ヒト組換え AChE 及びヒト BuChE に本薬酒石酸塩を添加し、酵素活性が 95%以上阻害された反応液から本薬を除去し、24 時間 (BuChE) 又は 48 時間後 (AChE) の酵素活性を比色法により測定した。37°C の条件において、AChE 活性は 60% (本薬非添加反応液に対する割合、以下同様)、BuChE 活性は 80%超に再活性化した (n=3)。また、雄性 Wistar ラット (160~180 g, n=12) に本薬酒石酸塩 2.4 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、21 日目の投与 2 時間後の全脳の AChE 活性を測定した結果、本薬酒石酸塩群で溶媒群に比し有意な阻害作用が認められたが、21 日目の投与終了後 6 日間溶媒を投与した群では、溶媒群と比較して有意な阻害作用は認められなかった。

以上より、申請者は本薬の AChE 及び BuChE 阻害反応は可逆的であると考察した。

(2) 副次的薬理試験

1) A β 誘発神経細胞死に対する作用 (添付資料 4.2.1.2-1 (参考資料))

SH-SY5Y 神経芽細胞に、本薬酒石酸塩 1 及び 3 μ M、ドネペジル 0.3 及び 1 μ M、又はガランタミン 0.3 及び 3 μ M を添加し、その 24 時間後に A β ₂₅₋₃₅ 10 μ M を添加して 24 時間培養した。24 時間培養後の死細胞をヨウ化プロピジウム又はヘキスト 33342 により視覚化し、神経細胞死を全細胞数に対する死細胞数の割合で評価した (n=5)。本薬酒石酸塩 3 μ M、ドネペジル 1 μ M 及びガランタミン 0.3 μ M の添加は A β ₂₅₋₃₅ による細胞死を有意に抑制した。

2) 各種受容体に対する作用 (添付資料 4.2.1.2-2)

AChE 及び BuChE を除く 58 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する本薬酒石酸塩 10 μ mol/L の活性を検討した結果、50%以上の抑制作用を示す神経伝達物質受容体及びトランスポーターは認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験ではいずれも本薬の酒石酸塩が用いられたが、投与量は遊離塩基換算量で記載する。

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-1、4.2.1.3-2)

雄性マウス (n=3) に、本薬 0.32、1 及び 3.2 mg/kg を経口投与し、一般症状及び行動を観察した (Irwin 法)。0.32 mg/kg 以上の群で活動性低下、1 mg/kg 以上の群で体温及び自発運動量の低下と軽度の散瞳、3.2 mg/kg 群で反応性低下及び縮瞳が認められた。

雌雄ネコ (n=4) に、麻酔下で本薬を静脈内累積投与したところ、累積 0.75 mg/kg 投与時に振戦又は軽度の痙攣が認められた。

雄性リスザル (n=1~2) に、本薬 0.1、0.3 及び 1 mg/kg を経口投与したところ、0.1 mg/kg 群で軽度の嘔吐及び振戦が、0.3 mg/kg で嘔吐及び振戦が、1 mg/kg 群で重度の嘔吐及び振戦、並びに注意力低下が認められた。

雄性マウス (n=6) に、麻酔下で本薬 0.31、0.6、1.5、6.25 mg/kg を腹腔内投与したとき、全例が死亡した 6.25 mg/kg 以外の用量で流涎に対する影響は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-1、4.2.3.2-8)

雄性モルモット (n=5) に、麻酔下で本薬 (0.001、0.01、0.1 及び 1 mg/kg の順に 10 分間隔で投与) を静脈内投与したところ、血圧及び心拍数に影響は認められなかった。

雌雄ネコ (n=4) に、本薬 0.01 mg/kg から 1.5 mg/kg まで静脈内累積投与したところ、血圧及び心拍数に影響は認められなかった。

雌雄イヌ (雌雄各 n=3) に、本薬 0.11、0.44 及び 1.53 mg/kg を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したところ、心電図に影響は認められなかった。

雄性リスザル (n=1~2) に、本薬 0.1、0.3 及び 1 mg/kg を経口投与したところ、1 mg/kg 群では投与 1 時間後に軽度の血圧上昇が認められた。

3) 呼吸器系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-1)

雄性モルモット (n=5) に、麻酔下で本薬 (0.001、0.01、0.1 及び 1 mg/kg の順に 10 分間隔で投与) を静脈内投与したところ、気道抵抗性に影響は認められなかった。

雄性リスザル (n=1~2) に本薬 0.1、0.3 及び 1 mg/kg を経口投与したところ、0.1 mg/kg 群では呼吸数に影響は認められなかった。0.3 mg/kg 以上の群では嘔吐及び振戦が認められたが、呼吸数への影響は不明である。

4) NAP226-90 に関する検討 (添付資料 4.2.1.3-3)

摘出モルモット心房において、NAP226-90 100 μ M の添加で有意な拍動数の減少が認められた。また、麻酔イヌにおいて、NAP226-90 0.625 mg/kg の静脈内投与で投与 30 分後の呼吸数の有意な増加が認められた。その他の中枢神経系、心血管系及び呼吸器系について、モルモットの摘出気管、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いて検討した結果、NAP226-90 の 0.025~0.625 mg/kg の静脈内投与 (*in vivo*) 又は 1~100 μ M の濃度 (*in vitro*) で影響は認められなかった。

(4) 薬力学的相互作用試験

資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、*in vitro* における AChE 及び BuChE 阻害作用の検討では、本薬の BuChE に対する AChE の阻害選択性は約 7 倍であることが示された一方で、*in vivo* で脳内 AChE 及び BuChE 阻害作用を検討した試験では、本薬は脳内 AChE と BuChE に対し同程度の ED₅₀ 値を示し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。脳内 AChE 及び BuChE 阻害作用を検討した試験において、AChE 及び BuChE に対する ED₅₀ 値はそれぞれ 1.0 及び 0.7 mg/kg と同程度であったが、阻害率で比較した場合はいずれの用量においても BuChE に比べ AChE に対する阻害率が高かった。また、脳内 ACh 増加作用と脳内 AChE 及び BuChE 阻害作用の関連性を検討した試験においても、本薬 0.6 mg/kg の腹腔内投与後 55~60 分における脳内 AChE 及び BuChE 活性の阻害率の平均値は 40 及び 25% (比色法による測定) であり、BuChE に比べ AChE に対する阻害率が高い傾向が認めら

れた。以上より、*in vitro* 試験における阻害選択性と *in vivo* 薬理活性試験の関係は明らかではないものの、*in vivo* 薬理活性試験において、本薬は BuChE に比べ AChE に対し強い阻害活性を示すことが示唆されたと考える。

機構は、脳内 ACh 増加作用と脳内 AChE 及び BuChE 阻害作用の関連性を検討した試験において、本薬はドネペジルより強い AChE 阻害作用に加え、ドネペジルでは認められなかった BuChE 阻害作用を示したにもかかわらず、脳内 ACh 積算量はドネペジルと同様であったことから、ラット脳内の AChE と BuChE の存在比等も踏まえた上で、本試験で認められた脳内 ACh 増加作用に本薬の BuChE 阻害作用も寄与していると言えるのか尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。本試験における本薬の脳内 AChE の阻害率 (40%) はドネペジル (22%) より高く、さらに、本薬は BuChE 阻害作用 (阻害率 25%) を示したが、マイクロダイアリス法で測定した脳内 ACh 積算量は本薬とドネペジルで同程度であった。成熟ラットの脳内 BuChE 活性は AChE 活性の 5%程度であるが (Cerbai F et al. *Eur J Pharmacol*, 572: 142-50, 2007)、BuChE 選択的阻害剤である PEC 投与により脳内 ACh レベルが上昇したこと (「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 2) ③脳内 ACh 増加作用と脳内 AChE 及び BuChE 阻害作用の関連性」参照) 及び AChE 欠損マウスにおいても本薬投与による脳内 ACh レベルの上昇が認められていることから (Naik RS et al. *J Pharm Pharm Sci*, 12: 79-85, 2009)、BuChE 阻害作用が脳内 ACh 増加に寄与することは明らかであると考えられる。

機構は、AChE 選択的阻害薬であるドネペジルと比較して、本薬が比較的強い BuChE 阻害作用を有することが、類薬と比較して本薬の ChE 阻害作用に起因するリスクを高める可能性について、ChE 阻害作用に起因する所見が認められたときの各 ChE 阻害薬の用量及び血中濃度を比較した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬のイヌにおける 52 週間反復投与毒性試験では、0.2 mg/kg の経口投与により振戦、流涎、自発運動亢進等の ChE 阻害作用に起因する所見が認められ (「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 8) イヌにおける 52 週間反復経口投与毒性試験」参照)、ドネペジルのイヌにおける 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験では 0.6 mg/kg の経口投与により ChE 阻害作用に起因する所見である流涎が認められている (新薬承認情報集 平成 11 年 No.15 塩酸ドネペジル [アリセプト錠 3 mg、錠 5 mg] 財団法人日本薬剤師研修センター)。このときの本薬及びドネペジルの最高薬物濃度 (以下、「 C_{max} 」) (雌雄の平均値) は 6.83 及び 8.02 ng/mL とほぼ同程度であることから、本薬の ChE 阻害作用に起因するリスクは、ドネペジルと同程度であると考えられた。

次に、BuChE 阻害作用に起因するリスクについて検討した。BuChE に選択性の高い阻害薬 PEC 2.5 mg/kg を正常ラットに腹腔内投与したとき、ラット脳内 BuChE 活性は約 53%阻害されたが、30 mg/kg まで投与しても副作用は認められなかった (Greig NH et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 17213-8, 2005)。また、BuChE 欠損マウスを用いた検討では、BuChE 欠損マウスは野生型マウスと同様の行動、活動性、血液生化学、食餌、呼吸機能及び心臓機能を示した (Duysen EG et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 5: 523-8, 2009)。

以上より、本薬が比較的強い BuChE 阻害作用を有することが、類薬の AChE 選択的阻害薬と比較して ChE 阻害作用に起因するリスクを高める可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験の成績から、既存の類薬であるドネペジルと同様に本薬の AChE 阻害作用が示されたこと、本薬の BuChE 作用が認められたこと、本薬の投与により AD の病態モデルの動物等での学習障害や一部の認知機能に好影響が認められたことから、本薬の AD に対する有効性を示唆する結果が得られていると判断する。ただし、本薬が AChE 阻害作用を示す用量で BuChE 阻害作用も示すことから、本薬の脳内 ACh 増加作用は、BuChE 阻害作用も寄与しているとの申請者の考察については、本薬の BuChE 阻害作用が AChE 阻害作用より弱いことを考慮すると、実際に本薬の脳内 ACh 増加作用に占める BuChE 阻害の影響に臨床的意味があるか否かは不明と言わざるを得ない。逆に、安全性薬理試験において認められたような ChE 阻害作用に起因するリスク（体温低下、縮瞳、自発運動低下、振戦及び嘔吐等）を増加させる可能性についても否定できない。申請者は、本薬が比較的強い BuChE 阻害作用を有することが、AChE 選択的阻害薬と比較して ChE 阻害作用に起因するリスクを高める可能性は低いと主張しているが、BuChE 選択的阻害薬を用いた検討及び BuChE 欠損マウスにおいて問題が認められなかったとの説明は、BuChE のみが阻害された場合の影響を予測するものであり、AChE と BuChE が同時に阻害された場合の影響を説明するものではないことから、本薬のリスクが AChE 選択的阻害薬と同様であるかは不明である。以上より、本薬の臨床的有用性の検討に際しては、本薬の臨床用量を AD 患者に投与したときのリスク・ベネフィットのバランスの判断が重要になると考える（「4. (ii) <審査の概要> (3) BuChE 活性の阻害作用について」参照）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬及び本薬の主代謝物 NAP226-90（本薬の脱カルバミル体）の血液中濃度は、バリデートされたガスクロマトグラフィー質量分析（以下、「GC-MS」）装置を用いて測定され、本薬及び NAP226-90 の血液中濃度の定量下限は試験毎に異なり、マウスで 1.2 及び 2.2 ng/mL、ラットで 0.2 ~1.6 及び 0.2~0.9 ng/mL、イヌで 0.63 及び 0.37 ng/mL、ミニブタで 0.25~1.0 及び 1.0 ng/mL であった。試料中放射能は、液体シンチレーション計測法又は定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータについては平均値で示し、*in vitro* 代謝試験及び経皮投与試験（塗布及び貼付）で本薬（遊離塩基）が用いられた以外は、本薬の酒石酸塩が用いられたが、投与量及び濃度については遊離塩基換算量で記載する。

(1) 吸収

1) 静脈内投与（添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3、4.2.2.2-4）

雄性マウス（n=2~3/時点）に本薬の ³H-標識体 0.24 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血液中本薬濃度は、投与 5 分後で 63.0 ng/mL であり、血液中本薬の消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 0.2 時間、血液中の薬物濃度-時間曲線下面積（0~ ∞ ）（以下、「 AUC_{inf} 」）は 17.8 ng·h/mL、定常状態における分布容積（以下、「 V_{ss} 」）は 3.6 L/kg、クリアランス（以下、「CL」）は 13.5 L/h/kg であった。NAP226-90 の血液中の最高薬物濃度到達時間（以下、「 t_{max} 」）は 0.25 時間、血液中の C_{max} は 10.9 ng/mL、 AUC_{inf} は 7.20 ng·h/mL であった。

雄性ラット（n=4）に本薬の ³H-標識体 0.36 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血液中本薬濃度は、投与 5 分後で 43.6 ng/mL であり、血液中本薬の $t_{1/2}$ は 0.6 時間、血液中の薬物濃度-

時間曲線下面積 (0~96 時間) (以下、「AUC_{0-96h}」) は 31.5 ng·h/mL、V_{ss} は 8.24 L/kg、CL は 12.1 L/h/kg であった。NAP226-90 の t_{max} は 0.083 時間、C_{max} は 42.1 ng/mL、AUC_{0-96h} は 54.1 ng·h/mL、t_{1/2} は 1.2 時間であった。

雄性イヌ (n=3) に本薬の ³H-標識体 0.037 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血液中本薬濃度は、投与 5 分後で 12.9 ng/mL であり、血液中本薬の t_{1/2} は 0.36 時間、AUC_{0-96h} は 7.74 ng·h/mL、V_{ss} は 2.33 L/kg、CL は 4.92 L/h/kg であった。NAP226-90 の t_{max} は 0.3 時間、C_{max} は 5.02 ng/mL、AUC_{0-96h} は 18.4 ng·h/mL、t_{1/2} は 1.9 時間であった。

雄性ミニブタ (n=3) に本薬の ¹⁴C-標識体 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血液中本薬濃度は、投与 5 分後で 27.0 ng/mL であり、血液中本薬の t_{1/2} は 0.5 時間、AUC_{inf} は 14.7 ng·h/mL、消失相での分布容積 (V₂) は 5.52 L/kg、CL は 6.93 L/h/kg であった。NAP226-90 の t_{max} は 0.25 時間、C_{max} は 3.6 ng/mL、AUC_{0-96h} は 3.2 ng·h/mL であった。

2) 経口投与 (添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3、4.2.2.2-4)

雄性マウス (n=1~3/時点) に本薬の ³H-標識体 0.24 及び 1.52 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、本薬の t_{max} は 1 及び 0.5 時間、C_{max} は 4.16 及び 63.5 ng/mL、AUC_{inf} は 4.64 及び 40.3 ng·h/mL であり、経口投与でのバイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は 26 及び 36% であった。NAP226-90 の C_{max} は 7.09 及び 49.9 ng/mL、AUC_{inf} は 6.52 及び 73.0 ng·h/mL であった。

雄性ラット (n=4) に本薬の ³H-標識体 0.36 及び 3.6 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、0.36 mg/kg 投与後の血液中本薬濃度はいずれの測定時点でも定量下限未満 (<1.6 ng/mL) であったが、3.6 mg/kg 投与したときの本薬の t_{max} は 0.25 時間、C_{max} は 8.19 ng/mL、AUC_{0-96h} は 9.49 ng·h/mL であり、経口投与での BA は 3% であった。NAP226-90 の C_{max} は 8.88 及び 135 ng/mL、AUC_{0-96h} は 32.9 及び 536 ng·h/mL であった。

雄性イヌ (n=3) に本薬の ³H-標識体 0.037 及び 1.82 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、0.037 mg/kg 投与後の血液中本薬濃度はいずれの測定時点でも定量下限未満 (<0.63 ng/mL) であったが、1.82 mg/kg 投与したときの本薬の t_{max} は 1.2 時間、C_{max} は 72.1 ng/mL、AUC_{0-96h} は 165 ng·h/mL、t_{1/2} は 2.5 時間であり、経口投与での BA は 43% であった。NAP226-90 の C_{max} は 3.10 及び 97.8 ng/mL、AUC_{0-96h} は 6.82 及び 620 ng·h/mL であった。

雄性ミニブタ (n=3) に本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、本薬の t_{max} は 0.67 時間、C_{max} は 0.67 ng/mL、AUC_{0-96h} は 0.7 ng·h/mL であり、経口投与での BA は 0.5% であった。NAP226-90 の C_{max} は 62.8 ng/mL、AUC_{0-96h} は 132 ng·h/mL であった。

3) 経皮投与

① 単回投与 (添付資料 4.2.2.2-4)

雄性ミニブタ (n=3) の剃毛した左脇腹に本薬の ¹⁴C-標識体を含むパッチ剤を 1 枚 (18 mg、平均 2.2 mg/kg) 及び 3 枚 (54 mg、平均 6.9 mg/kg) を 24 時間貼付したとき、本薬の t_{max} は 18 及び 24 時間、C_{max} は 1.03 及び 4.06 ng/mL、AUC_{0-96h} は 28.6 及び 141 ng·h/mL であり、経皮投与での BA は 8 及び 13% であった。

また、雄性ミニブタ (n=3) の剃毛した右脇腹にプラセボを同一箇所にも 24 時間毎に 10 日間反復貼付後、11 日目に本薬の ¹⁴C-標識体を含むパッチ剤を 1 枚 (18 mg、平均 2.1 mg/kg)

及び3枚(54 mg、平均6.6 mg/kg) 24時間貼付したとき、本薬の t_{max} は9.3及び6.0時間、 C_{max} は2.20及び33.2 ng/mL、 AUC_{0-96h} は53.4及び354 ng·h/mL、経皮投与でのBAは15及び33%であり、10日間のプラセボの反復投与を行わず本薬のパッチ剤を単回貼付したときに比べ C_{max} は2.1及び8.2倍、 AUC_{0-96h} は1.9及び2.5倍に増加した。

②反復投与(添付資料4.2.3.2-1、4.2.3.2-11、4.2.3.4.1-2)

雌雄マウス(雌雄各n=3/時点)に本薬0.25、0.5及び0.75 mg/kgを1日1回98又は99週間反復経皮投与(溶液塗布)したとき、97又は98週目の本薬の C_{max} は雄マウスで2.03、6.18及び5.97 ng/mL、雌マウスで1.17、3.52及び5.16 ng/mL、血液中の薬物濃度-時間曲線下面積(0~24時間)(以下、「 AUC_{0-24h} 」)は雄マウスで15.3、36.5及び56.2 ng·h/mL、雌マウスで10.6、25.6及び42.6 ng·h/mLであった。

雌雄ラット(雌雄各n=4)に本薬5、15及び50 mg/kgを1日1回28日間反復経皮投与(溶液塗布)したとき、28日目の本薬の C_{max} は雄ラットで7.63、54.7及び226 ng/mL、雌ラットで15.8、94.7及び287 ng/mL、 AUC_{0-24h} は雄ラットで78.4、332及び1,380 ng·h/mL、雌ラットで99.7、410及び1,380 ng·h/mLであり、28日目の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、投与1日目の1.1~2.4倍及び1.0~1.6倍であった。

雌雄ミニブタ(雌雄各n=3~5)に本薬のパッチ剤2枚(36 mg、3.9 mg/kg)、6枚(108 mg、11.5 mg/kg)及び12枚(216 mg、22.5 mg/kg)を1日1回、4週間反復貼付(貼付部位は毎日変更し、1日間隔で同一部位に貼付)したとき、貼付25日目の本薬の C_{max} は雄で11.4、55.1及び117 ng/mL、雌で12.2、43.1及び137 ng/mL、 AUC_{0-24h} は雄で202、932及び2,033 ng·h/mL、雌で233、762及び2,244 ng·h/mLであり、貼付25日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は貼付1日目の4.3~11.6倍及び4.8~10.8倍であった。貼付25日目のNAP226-90の C_{max} は雄で11.6、48.0及び169 ng/mL、雌で8.9、41.3及び155 ng/mL、 AUC_{0-24h} は雄で225、801及び2,826 ng·h/mL、雌で179、705及び2,471 ng·h/mLであり、貼付25日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は貼付1日目の2.6~10.2倍及び4.3~11.0倍であった。

(2) 分布

1) 臓器及び組織への分布(添付資料4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

雄性マウス(n=3/時点)に本薬の 3H -標識体0.24 mg/kgを単回静脈内投与し、投与2、24、48及び96時間後の放射能の組織内分布を測定したとき、肺以外の組織の放射能濃度は投与2時間後に最大となり、その後漸次減少し、投与96時間後に放射能が検出されたのは肝臓、脂肪、腎臓、皮膚及び肺であった。投与2時間後の放射能濃度は肺、脂肪及び脳を除く組織において放射能濃度は血液よりも高く、特に肝臓(血液の10倍、以下同様)、腎臓(8倍)及び唾液腺(5倍)で高かった。脳の放射能濃度は投与2時間後で血液の70%であり、投与24時間後には検出下限未満となった。

雄性アルビノラット(n=3~4/時点)に本薬の 3H -標識体0.36 mg/kgを単回静脈内投与し、投与2、24、48及び96時間後の放射能の組織内分布を測定したとき、いずれの組織においても放射能濃度は投与2時間後に最大となり、その後漸次減少したが、投与96時間後においても放射能が検出された。投与2時間後の放射能濃度は心臓、脳、眼、リンパ節、皮膚、脂肪及び筋肉を除く組織において放射能濃度は血液よりも高く、特に肝臓(18倍)、腎臓(5倍)及び

唾液腺（4倍）で高かった。脳の放射能濃度は投与2時間後で血液の47%であり、投与24時間後には投与2時間後の約1/30の濃度となった。

2) 脳への分布（添付資料 4.2.2.3-1）

雄の脳灌流モデルラット（n=5）を用いて、Krebs-Henseleit 緩衝液及びラット血漿に添加した本薬の³H-標識体 4.9 µg/mL（最終濃度）及びNAP226-90の³H-標識体 7.0 µg/mL（最終濃度）を内頸動脈内に灌流し、本薬及びNAP226-90の脳への移行性を検討した。なお、スクロースの¹⁴C-標識体を同時に灌流し脳内移行率を補正した。本薬及びNAP226-90を緩衝液に添加して灌流したときの脳内移行率は70及び19%、ラット血漿に添加して灌流したときの脳内移行率は60及び15%であった。

3) 血漿蛋白結合及び血球移行性（添付資料 4.2.2.3-2）

ラット及びイヌの血漿又は血液に本薬の³H-標識体 1~400 ng/mL（最終濃度）を添加し、37°Cで30分間インキュベートしたとき、本薬の血漿中蛋白結合率は13~19%及び15~23%であり、本薬の血球への放射能の移行率は55~60%及び50~55%であった。

4) 胎盤・胎児移行性（添付資料 4.2.2.3-4、4.2.2.3-5）

妊娠13及び17日目のラット（n=1/時点）に本薬の¹⁴C-標識体 0.375 mg/kgを単回経口投与し、放射能の胎盤及び胎児移行性を検討した。妊娠13日目のラットにおいて、投与1時間後の胎盤、羊水及び羊膜の放射能濃度は母動物血液の1.2、0.7及び0.3倍であり、胎児血液及び肝臓の放射能は検出下限未満であり、投与3時間以降、胎盤、羊水及び羊膜の放射能は検出下限未満であった。妊娠17日目のラットにおいて、投与1時間後の胎盤、羊水及び羊膜の放射能濃度は母動物血液の1.7、3.3、0.5倍、胎児血液及び肝臓の放射能濃度は0.2及び0.7倍であり、投与3時間後の胎盤、羊水及び羊膜の放射能濃度は母動物血液の2.5、0.7及び0.8倍、胎児血液及び肝臓に放射能は検出されず、投与6時間以降、胎盤、羊水及び羊膜の放射能は検出下限未満であった。

妊娠7日目のウサギ（n=3/時点）に本薬の³H-標識体 1.09 mg/kgを妊娠19日目まで1日1回反復経口投与したとき、妊娠19日目の胎盤、羊水及び胎児の放射能濃度は、投与2時間後において母動物血液の0.95、0.34及び0.50倍、投与24時間後において2.80、2.48及び2.47倍、投与48時間後において2.56、1.76及び2.07倍であり、胎盤、羊水及び胎児からの放射能の消失は母動物の血液に比べて緩やかであった。

(3) 代謝

1) *In vitro* 代謝（添付資料 4.2.2.4-1）

ラット肝スライスに本薬の¹⁴C-標識体 2~50 µmol/L（最終濃度）を添加し、37°Cで24時間インキュベートしたとき、主な代謝物としてNAP226-90、NAP226-90の硫酸抱合体（M7）、本薬の脱アルキル化体、NAP226-90のグルクロン酸抱合体等の代謝物が検出された。

2) *In vivo* 代謝

①血漿中代謝物（添付資料 4.2.2.4-2）

雄性ラット (n=3) に本薬の ^3H -標識体 0.38 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中に未変化体は認められず、血漿中主代謝物は M7 及び NAP226-90 であり、投与 0.5 時間後において 16.9% (血漿中放射能濃度に対する割合、以下同様) 及び 15.1% 認められた。その他の代謝物として NAP226-90 の脱アルキル化及び硫酸抱合体 (M5) が投与 0.5~2 時間後に 1.6~3.0%、NAP226-90 の脱アルキル化体 (M8) が投与 2 時間後にのみ 2.0% 認められた。

雄性イヌ (n=2) に本薬の ^3H -標識体 0.31 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中の未変化体は投与 1 時間後で 3.8% 存在し、血漿中主代謝物は NAP226-90 であり、投与 1 時間後において 49.0% 認められた。その他の代謝物として M8 及び M7 が投与 1~3 時間後に 3.2~3.9 及び 2.5~3.0%、M5 が投与 2~3 時間後に 0.9~2.0% 認められた。

②尿中代謝物 (添付資料 4.2.2.4-4、4.2.2.4-5、4.2.2.4-6)

雄性マウス (n=3) に本薬の ^3H -標識体 0.24 及び 1.52 mg/kg を非絶食下で単回経口投与並びに本薬の ^3H -標識体 0.24 mg/kg を単回静脈内投与し、投与後 0~24 時間に採取した尿を分析したとき、尿中に本薬の未変化体は認められず、NAP226-90、M8 及び M7 の尿中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は 1.9~10.1、0.9~2.7 及び 0.1~0.5% であった。

雄性ラット (n=4) に本薬の ^3H -標識体 0.36 及び 3.6 mg/kg を非絶食下で単回経口投与し、投与後 0~96 時間に採取した尿を分析したとき、尿中に本薬の未変化体は認められず、NAP226-90、M7、M5 及び M8 の尿中排泄率は 21.0~30.9、11.7~18.3、8.6~9.8 及び 5.5~7.6% であった。

雄性イヌ (n=3) に本薬の ^3H -標識体 0.037 及び 1.82 mg/kg を非絶食下で単回経口投与し、投与後 0~96 時間に採取した尿を分析したとき、本薬の未変化体の尿中排泄率は 1.2 及び 16.4% であり、M8、NAP226-90、M7 及び M5 の尿中排泄率は 11.5~11.7、4.8~10.0、2.8~5.6 及び 1.8~6.3% であった。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中への排泄 (添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3、4.2.2.2-4)

雄性マウス (n=2~3) に本薬の ^3H -標識体 0.24 mg/kg を単回静脈内投与、並びに 0.24 及び 1.52 mg/kg を単回経口投与したとき、静脈内投与及び経口投与 96 時間後までに 99.3 (投与放射能に対する割合、以下同様) 及び 51.2~65.5% が尿中に、7.5 及び 19.2~23.8% が糞中に排泄された。

雄性ラット (n=4) に本薬の ^3H -標識体 0.36 mg/kg を単回静脈内投与、並びに 0.36 及び 3.6 mg/kg を単回経口投与したとき、静脈内投与及び経口投与 96 時間後までに 77.5 及び 91.3~95.0% が尿中に、3.0 及び 4.3~5.2% が糞中に排泄された。

雄性イヌ (n=3) に本薬の ^3H -標識体 0.037 mg/kg を単回静脈内投与、並びに 0.037 及び 1.82 mg/kg を単回経口投与したとき、静脈内投与及び経口投与 96 時間後までに 84.2 及び 76.0~79.5% が尿中に、4.7 及び 6.0~10.6% が糞中に排泄された。

雄性ミニブタ (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 0.1 mg/kg を単回静脈内投与及び 1.0 mg/kg を単回経口投与したとき、静脈内投与及び経口投与 168 時間後までに 88.8 及び 91.3% が尿中に、2.7 及び 2.3% が糞中に排泄された。

雄性ミニブタ (n=3) の剃毛した左脇腹に本薬の ^{14}C -標識体を含むパッチ剤を 1 枚 (18 mg、平均 2.2 mg/kg) 及び 3 枚 (54 mg、平均 6.9 mg/kg) を 24 時間貼付したとき、貼付 168 時間後までに 9.0 及び 9.5% が尿中に、0.1 及び 0.2% が糞中に排泄された。また、雄性ミニブタ (n=3) の剃毛した右脇腹にプラセボを同一箇所にて 24 時間毎に 10 日間反復貼付後、11 日目に本薬の ^{14}C -標識体を含むパッチ剤を 1 枚 (18 mg、平均 2.1 mg/kg) 及び 3 枚 (54 mg、平均 6.6 mg/kg) を 24 時間貼付したとき、パッチ剤貼付 168 時間後までに 14.2 及び 17.8% が尿中に、0.4 及び 0.5% が糞中に排泄された。

2) 胆汁中への排泄 (添付資料 4.2.2.2-2)

雄性ラット (n=4) に胆管カニューレを挿入後、本薬の ^3H -標識体 0.36 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中への放射能の排泄率は投与量の 5.6% であった。

3) 乳汁中への移行 (添付資料 4.2.2.3-6)

分娩後 7~10 日目の授乳中のラット (n=3/時点) に、本薬の ^{14}C -標識体 0.375 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1~48 時間後の乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.3~2.5 倍の濃度で推移し、乳汁中放射能及び血漿中放射能の $t_{1/2}$ は 4.9 及び 5.2 時間であった。

<審査の概要>

(1) 同一部位への繰り返し投与について

機構は、ミニブタにプラセボを繰り返し貼付した後に本薬を経皮投与したときの曝露量 (血液中放射能) が、本薬のみを単回経皮投与したときと比較して 1.7~2.7 倍に増加した試験成績 (「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 3) ①単回投与」参照) を踏まえ、添付文書において同一部位に繰り返し投与することにより血中濃度が上昇するおそれがある旨注意喚起する必要はないか、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。ミニブタにプラセボを同一箇所にて 10 日間反復貼付後、本薬を経皮投与したときに曝露量増加が認められた原因として、皮膚の角質層の剥離及び適用部位の擦過状態による本薬の吸収の亢進が考えられる。本剤の添付文書 (案) では上記のような症状に至る以前の皮膚症状 (適用部位の紅斑、そう痒等) 及び皮膚刺激を避けるため、本剤の貼付部位を毎回変える旨を「重要な基本的注意」として注意喚起しているため、血中濃度が上昇するおそれがある旨の注意喚起は必要ないと考える。

機構は、以下のように考える。皮膚の角質層の剥離及び適用部位の擦過状態により、本薬の吸収が亢進したとの申請者の説明を踏まえると、皮膚反応及び刺激関連のリスクを避けることに加え、予期しない本薬の曝露量の増加を防止するためにも、本剤の同一部位への繰り返し投与を避けるべきと考える。したがって、添付文書 (案) における「皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい」との注意喚起のみでは不十分であり、同一部位に繰り返し投与することにより血中濃度が上昇するおそれがある旨も含めた注意喚起が必要と考えるが、注意喚起の記載については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、皮膚刺激性試験、皮膚感作性試験及び光毒性試験が実施された。なお、経皮投与試験（塗布及び貼付）で本薬（遊離塩基）又は本薬のパッチ剤が用いられた以外は、本薬の酒石酸塩が用いられたが、投与量及び濃度については遊離塩基換算量で記載する。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.7.5-1、4.2.3.1-1、4.2.3.1-2）

CD-1 マウス及びビーグル犬を用いた単回投与毒性試験が実施され、概略の致死量は、マウス静脈内投与で 3.13 mg/kg（雄）及び 3.75 mg/kg（雌）、イヌ経口投与で 5 mg/kg、イヌ静脈内投与で 1.5 mg/kg 超と判断された。なお、投与後の症状として、マウス及びイヌで中枢神経系に対する影響（自発運動低下、振戦、痙攣等）及び呼吸機能への影響（呼吸困難、不規則呼吸等）が認められ、イヌでは更に嘔吐、下痢、血便、心拍数の増加、チアノーゼ、散瞳等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける 4 週間反復経皮投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-1）

雌雄 SD ラット（雌雄各 n=10~16）に本薬 5、15 及び 50 mg/kg/日が 4 週間塗布投与された。15 mg/kg/日以上以上の群の雌及び 50 mg/kg/日群の雄で筋攣縮、顎下腺の腺房細胞の肥大、50 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制、顎下腺の変化（腺房細胞の空胞化、線条部における好酸性顆粒の増加）、雌で摂餌量の減少、流涎、振戦、流涙、唾液腺の重量増加が認められた。なお、上記所見は 2 週間の休薬により全て回復した。以上より、50 mg/kg/日群の雄及び 15 mg/kg/日以上以上の群の雌において顎下腺における病理組織学的変化がみられたことから、無毒性量は雄で 15 mg/kg/日、雌で 5 mg/kg/日と判断された。

2) ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-2）

雌雄 SD ラット（雌雄各 n=10~16）に本薬 0.36、1.5 及び 3.6 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。0.36 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で中枢神経系に対する影響（運動失調、自発運動低下等）、1.5 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で流涎、雌で筋肉内 AChE 活性の増加、3.6 mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、眼球突出、紅涙、呼吸機能への影響（努力呼吸、あえぎ呼吸）、泌尿器周囲の被毛黄色湿潤、血管収縮、下痢、軟便、雌で血漿中 ChE 及び肝臓内 AChE 活性の減少が認められた。以上より、0.36 mg/kg/日群では、中枢神経系に対する影響は認められたが、体重の変動や病理変化などの影響が認められなかったことから、無毒性量は 0.36 mg/kg/日と判断された。

3) ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-3）

雌雄 SD ラット（雌雄各 n=15~21）に本薬 0.11、0.44 及び 1.45 mg/kg/日が 26 週間経口投与され、0.11 mg/kg/日群の雄 1 例、0.44 mg/kg/日群の雄 2 例、並びに 1.45 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例に死亡がみられた。0.11 mg/kg 日群の雄 1 例の死因は不明であったが、その他の死因は投与過誤等手技に起因するものであった。0.11 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で中枢神経系に対する影響（接触性過敏、自発運動亢進等）、紅涙、0.11 及び 1.45 mg/kg/日群の雌雄で小脳 AChE

活性の増加、0.11 mg/kg/日以上上の群の雌及び 1.45 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制、0.44 mg/kg/日以上上の群の雌雄で流涎、蒼白、0.44 mg/kg/日以上上の群の雌及び 1.45 mg/kg/日群の雄で肝臓内 AChE 活性の減少、1.45 mg/kg/日群の雌雄で筋肉内 AChE 活性の増加、雌で摂餌量の減少が認められた。以上より、0.11 mg/kg/日以上上の群で中枢神経系に対する影響が認められたが、0.11 mg/kg/日群の雄では体重の増加抑制が認められなかったことから、無毒性量は雄で 0.11 mg/kg/日、雌で 0.11 mg/kg/日未満と判断された。

4) ラットにおける 52 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-4)

雌雄 SD ラット (雌雄各 n=25) に本薬 0.1、0.4、1.1 及び 1.8 mg/kg/日が 52 週間経口投与され、投与期間中に、対照群の雄 8 例及び雌 4 例、0.1 mg/kg/日群の雌雄各 3 例、0.4 mg/kg/日群の雄 5 例及び雌 1 例、1.1 mg/kg/日群の雌雄各 2 例、1.8 mg/kg/日群の雄 4 例及び雌 1 例に死亡あるいは切迫屠殺例が認められた。また、休薬期間中に、対照群の雄 1 例、1.1 mg/kg/日群の雄 1 例に死亡がみられた。これらの死因は投与過誤等手技に起因したもの、あるいは腫瘍等自然発生病変によるものであり、本薬に関連したものではないと判断された。0.1 mg/kg/日以上上の群の雌雄で中枢神経系に対する影響 (自発運動亢進、振戦等)、0.4 mg/kg/日以上上の群の雌で眼球突出、1.1 mg/kg/日以上上の群の雌雄で軟便、泌尿器周囲の被毛の汚れ、流涎、呼吸促迫、体重増加抑制、1.8 mg/kg/日群の雌雄で被毛粗剛、流涎、摂餌量の減少が認められた。なお、上記所見は 8 週間の休薬により回復あるいは回復傾向を示した。以上より、0.4 mg/kg/日以下の群の雌雄で中枢神経系に対する影響が認められたが、体重増加抑制や組織学的な変化が認められなかったことから、無毒性量は 0.4 mg/kg/日と判断された。

5) ラットにおける 17 日間反復静脈内投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-5、4.2.3.2-6)

雌雄 Wistar ラット (雌雄各 n=5) に本薬 0.5 及び 2.5 mg/kg/日が 17 日間静脈内投与された。2.5 mg/kg/日群の雌雄で中枢神経系に対する影響 (鎮静、痙攣、振戦等)、流涎、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められ、対照群及び 2.5 mg/kg/日群で投与部位の所見 (血管周囲及び血管の炎症、コラーゲンの変性、血管壊死等)、被毛及び皮膚における小肉芽腫、血栓、肺の血管周囲及び血管の炎症が認められた。以上より、無毒性量は 0.5 mg/kg/日と判断された。

6) イヌにおける 4 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-7)

雌雄ビーグル犬 (雌雄各 n=3) に本薬 0.11、0.18 及び 0.25 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。0.18 mg/kg/日以上上の群の雌雄で流涎が認められたが、全ての投与群で流涎以外の毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は 0.25 mg/kg/日と判断された。

7) イヌにおける 26 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-8)

雌雄ビーグル犬 (雌雄各 n=3) に本薬 0.11、0.44 及び 1.53 mg/kg/日が 26 週間経口投与された。0.44 mg/kg/日以上上の群の雌雄で中枢神経系に対する影響 (自発運動低下、振戦等)、呼吸機能への影響 (呼吸数の増加等)、流涎、粘膜充血、軟便及び下痢の発現頻度の増加、血漿中及び肝臓 ChE 活性の減少、1.53 mg/kg/日群の雌雄で流涎、消瘦、嘔吐、粘膜蒼白又は赤色化、被毛の汚れ、摂餌量減少、体重減少、体重増加抑制、雄で血便、小腸及び大腸の所見 (漿膜に多巢性の紫斑、出血を伴う肉芽組織の形成) が認められた。以上より、0.44 mg/kg/日群の雌雄

で自発運動低下等中枢神経系に対する影響や呼吸器に対する影響が認められたが、体重の変動や病理組織学的変化が認められなかったことから、無毒性量は 0.44 mg/kg/日と判断された。

8) イヌにおける 52 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-9)

雌雄ビーグル犬 (雌雄各 n=4) に本薬 0.2、0.4 及び 1.5 mg/kg/日が 52 週間経口投与され、1.5 mg/kg/日群において投与 2 日目 (雄 1 例) に死亡、投与 5 日目 (雄 1 例) に切迫屠殺例が認められたことから、投与 4 日目以降、高用量群は 1.3 mg/kg/日に減量された。死亡例における死因は腸重積に起因し、切迫屠殺例における状態悪化はコリン作動性神経活性が長期間持続したことによるものと判断された。0.2 mg/kg/日以上群の雌雄で中枢神経系に対する影響 (振戦、自発運動亢進等) 及び血漿中 ChE 活性の減少、0.4 mg/kg/日以上群の雌雄で呼吸器に対する影響 (咳、ラッセル音、喘鳴等)、摂餌量減少、体温の上昇、1.3 mg/kg/日群の雌雄で嘔気、血便、第三眼瞼露出、被毛湿潤/汚れ、体重減少、痛覚反射の異常、大腸の硬結、結腸で出血を伴った肉芽組織の形成が認められた。以上より、0.4 mg/kg/日以下の群の雌雄で中枢神経系に対する影響や呼吸器に対する影響が認められたが、体重の変動や病理組織学的変化が認められなかったことから、無毒性量は 0.4 mg/kg/日と判断された。

9) イヌにおける 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-10)

雌雄ビーグル犬 (雌雄各 n=2) に本薬 0.15 及び 0.75 mg/kg/日が 2 週間静脈内投与された。対照群を含む全ての投与群で投与部位の皮下出血、0.75 mg/kg/日群の雌雄で中枢神経系に対する影響 (振戦、攣縮等)、流涎、嘔吐、下痢及び体重減少、雄で肝臓に黄褐色の沈着物、雌で直腸からの出血、結腸の所見 (漿膜に赤色の硬結、筋層の変性、線維血管性の肉芽組織、出血を伴う漿膜下結節、筋層周囲の炎症細胞及び線維芽細胞の浸潤) が認められた。以上より、無毒性量は 0.15 mg/kg/日と判断された。

10) ミニブタにおける 4 週間反復経皮投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-11)

雌雄ミニブタ (雌雄各 n=3~5) に、リバスチグミンパッチ (18 mg/10 cm²) 2、6 及び 12 枚 (それぞれ投与量は 36、108 及び 216 mg/日に相当) が 4 週間経皮投与された。各投与群は毎日異なる部位に貼付され、2 日に 1 回同じ部位に 24 時間貼付された。プラセボパッチ投与群の 2 例、108 mg/日群の 1 例及び 216 mg/日群の 2 例に重度の皮膚反応が認められたため切迫屠殺された。プラセボパッチ投与群を含め全ての投与群で、投与部位に中等度から重度の皮膚紅斑が認められ、この所見はパッチ除去 24 時間後まで持続した。なお、皮膚における紅斑の重症度は投与日数に伴い上昇したことから、反復した刺激性による可能性が示唆された。また、プラセボパッチ投与群を含め全ての投与群で、軽微から重度の皮膚炎が認められ、重度の皮膚反応が認められた動物では投与部位以外の部位においても皮膚炎が認められた。全身性の影響として、36 mg/日以上群の雌雄で血中 BuChE 活性の減少が認められた。以上より、全身性の無毒性量は 216 mg/日と判断された。

11) ミニブタにおける 4 週間反復経皮投与忍容性試験 (添付資料 4.2.3.2-12)

雌雄ミニブタ (雌雄各 n=3) に、リバスチグミンパッチ (18 mg/10 cm²) 1、2 及び 4 枚 (それぞれ投与量は 18、36 及び 72 mg/日に相当) が 4 週間経皮投与された。各投与群 (プラセボ

パッチ、18 及び 36 mg/日群) は貼付部位を 6 箇所とし、毎日異なる部位に順次貼付された。一方、72 mg/日群は貼付部位を 2 箇所とする群と 6 箇所とする群がそれぞれ設定され、2 箇所投与群ではリバスチグミンパッチが毎日交互に貼付された。プラセボパッチ投与群及びリバスチグミンパッチ投与群において全身性の毒性は発現せず、投与部位に対する所見として一部の動物で皮膚変化(紅斑、皮膚炎)が認められたが、形態学的な変化は認められなかった。また、皮膚反応は投与部位以外でも認められたが、反応の程度は投与部位で強かった。上記所見は本薬投与に起因するものではなく、主にパッチに起因するものと判断され、投与部位を 2 箇所とした群と比較し、6 箇所とした群で軽度であったことから、投与部位をローテーションすることで皮膚への傷害を軽減できることが示唆された。なお、皮膚紅斑は休薬後 24~72 時間後に回復した。以上より、全身性の無毒性量は 72 mg/日と判断された。

12) ミニブタにおける 26 週間反復経皮投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-13)

雌雄ミニブタ(雌雄各 n=4~6)に、リバスチグミンパッチ(18 mg/10 cm²) 1 及び 2 枚(それぞれ投与量は 18 及び 36 mg/日に相当)が 26 週間経皮投与された。なお、36 mg/kg 群の一部は貼付部位が 6 箇所とされ、プラセボパッチ投与群を含めた残りの群は貼付部位を 12 箇所として、毎日 1 箇所に 23 時間貼付された。36 mg/日群(貼付部位 6 箇所)の雄 1 例が死亡し、多数の臓器に出血及び梗塞が認められたが、死因は不明であった。リバスチグミンパッチ投与群において、投与部位で局所的な紅斑が認められた。紅斑の程度は、貼付部位を 6 箇所とした群の方が、貼付部位を 12 箇所とした群と比較して強い傾向がみられた。また、18 mg/日群は 36 mg/日群(貼付部位 12 箇所)と比較し、紅斑の程度は弱い傾向がみられた。なお、紅斑はパッチ除去後最長 3 日間持続した。全てのリバスチグミンパッチ投与群で全身性の毒性所見はみられなかったことから、全身性の無毒性量は 36 mg/日と判断された。

13) ミニブタにおける 4 週間反復経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-14)

雌雄ミニブタ(雌雄各 n=3~5)に本薬 0.6、2.0 及び 6.0 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。6.0 mg/kg/日群の雌雄で中枢神経系に対する影響(振戦、活動性低下、横臥位等)、流涎、血漿中 ChE 活性の減少が認められた。6.0 mg/kg/日群で中枢神経系に対する影響が認められたが、体重増加抑制や組織学的な変化が認められなかったことから、無毒性量は 6.0 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.1-4、4.2.3.3.1-5、4.2.3.3.2-1)

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、不定期 DNA 合成試験及び染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験が実施された。染色体異常試験の成績より、本薬が代謝活性化系の存在下において染色体異常誘発能を有することが示唆されたが、不定期 DNA 合成試験及び小核試験等、その他全ての試験において陰性結果が得られたことから、本薬はヒトに対して遺伝毒性を示す危険性は低いと判断された。

(4) がん原性試験

1) マウスにおける反復経皮投与がん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1-2)

雌雄 CD-1 マウス(雌雄各 n=74)に本薬 0.25、0.5 及び 0.75 mg/kg/日(1.25 又は 1.50 mL/kg)

が98～99週間塗布投与され、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかったことから、本薬はがん原性を示さないと判断された。なお、0.75 mg/kg/日群の雌で体重増加抑制が認められた。

2) マウスにおける104週間反復経口投与がん原性試験（添付資料4.2.3.4.1-4）

雌雄CD-1マウス（雌雄各n=69～71）に本薬0.25、0.6及び1.6 mg/kg/日が104週間経口投与され、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかったことから、本薬はがん原性を示さないと判断された。なお、1.6 mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制、体重減少、摂餌量減少が認められた。

3) ラットにおける104週間反復経口投与がん原性試験（添付資料4.2.3.4.1-5）

雌雄SDラット（雌雄各n=74～76）に本薬0.1、0.4及び1.1 mg/kg/日が104週間経口投与され、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかったことから、本薬はがん原性を示さないと判断された。なお、本薬投与群で中枢神経系に対する影響（自発運動低下、振戦等）、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットを用いた受胎能及び二世代生殖毒性試験（添付資料4.2.3.5.1-1）

雌雄SDラット（雌雄各n=25）に本薬0.12、0.55及び1.1 mg/kg/日が、雄では交配10週前から剖検までの21週間、雌では交配2週間前から交配期間を経て、妊娠期間あるいは分娩後の離乳時まで経口投与された。親動物では、0.55 mg/kg/日以上群の雌雄で中枢神経系に対する影響（運動失調、接触性過敏、全身攣縮等）、ラッセル音、立毛、軟便、被毛浸潤、摂餌量減少、雌で体重減少、F1胎児では、0.12 mg/kg/日群の雌雄で内臓変異の発現率の増加、0.12及び1.1 mg/kg/日群の雌雄で尿管の発現率増加、F1出生児では、1.1 mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制が認められた。なお、F1胎児で認められた所見はいずれも背景データの範囲内での自然発生的変化であり、本薬との関連はないと判断された。以上より、親動物の一般毒性に対する無毒性量は0.12 mg/kg/日、親動物の生殖能に対する無毒性量は1.1 mg/kg/日、次世代に対する無毒性量は0.55 mg/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（添付資料4.2.3.5.2-1）

妊娠SDラット（n=36～38）に本薬0.25、0.81及び2.50 mg/kg/日が妊娠7～17日の間経口投与された。母動物では、0.25 mg/kg/日以上群で縮瞳、0.81 mg/kg/日以上群で中枢神経系に対する影響（振戦等）、摂餌量の減少、体重増加抑制、2.50 mg/kg/日群で不規則呼吸、F1胎児では、2.50 mg/kg/日群で早期吸収胚数の増加、胎盤重量の減少、体重の低値傾向、骨格変異の発現頻度の増加が認められた。なお、胎児で認められた骨格変異の発現頻度は試験実施施設における背景データの範囲内であったことから、偶発的なものと判断された。以上より、母動物に対する無毒性量は0.25 mg/kg/日、胎児及び出生児に対する無毒性量は0.81 mg/kg/日と判断された。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2-2)

妊娠 NZW ウサギ (n=14~18) に本薬 0.36、1.09 及び 2.18 mg/kg/日 が妊娠 7~19 日の間経口投与された。母動物では、0.36 及び 2.18 mg/kg/日 群で流産、早産、1.09 mg/kg/日 以上の群で中枢神経系に対する影響 (運動失調、接触性過敏、振戦等)、流涙、軟便、2.18 mg/kg/日 群で体重減少、胎児では、2.18 mg/kg/日 群で吸収胚数の増加傾向が認められた。なお、流産及び早産は発現例数が少ないことから偶発的なもの、吸収胚数の増加は母体に毒性が現れている用量で認められたことから、母動物毒性に関連した変化であると判断された。以上より、母動物に対する無毒性量は 0.36 mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 1.09 mg/kg/日 と判断された。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.3-1)

雌性 SD ラット (n=21~25) に本薬 0.19、0.63 及び 1.88 mg/kg/日 が妊娠 17 日~分娩後 21 日の間経口投与された。母動物では、0.19 mg/kg/日 以上の群で縮腫、0.63 mg/kg/日 以上の群で中枢神経系に対する影響 (振戦等)、摂餌量の減少、体重増加抑制、1.88 mg/kg/日 群で流涙、妊娠期間の延長、F1 出生児では、1.88 mg/kg/日 群の雌雄で体重増加抑制が認められた。以上より、母動物に対する無毒性量は 0.19 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 0.63 mg/kg/日 と判断された。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギにおける単回経皮投与皮膚刺激性試験 (添付資料 4.2.3.6-1)

雄性 NZW ウサギ (n=3) に、リバスチグミンパッチ (18 mg/10 cm²) が 4 時間投与され、パッチ除去 1 時間、24 時間、48 時間、72 時間及び 7 日後に投与部位の刺激性について評価された。プラセボパッチ投与部位と比較して、本薬投与部位で紅斑及び浮腫の程度は重かったものの、プラセボ投与でも同様の変化がみられたことから、ウサギの皮膚に対して認められた刺激性は主にパッチの貼付に起因したものと判断された。

2) ウサギにおける 28 日間反復経皮投与皮膚刺激性試験 (添付資料 4.2.3.6-2)

雌雄 NZW ウサギ (雌雄各 n=4) に、リバスチグミンパッチ (18 mg/10 cm²) が 28 日間反復経皮投与された。プラセボパッチ投与群及びリバスチグミンパッチ投与群で類似した局所変化 (紅斑、浮腫及び変色等) が認められ、あざあるいは痂皮形成の発現率は、リバスチグミンパッチ投与群でわずかに高かった。病理組織学的検査の結果、貼付部位で単核炎症細胞の浸潤、真皮の過形成、表皮肥厚、線維増殖、壊死が認められたが、プラセボパッチ投与群とリバスチグミンパッチ投与群との間で差は認められなかったことから、これらの皮膚反応は主にパッチの貼付に起因したものと判断された。なお、全身性の影響として、リバスチグミンパッチ投与群の雌で摂餌量減少、体重増加抑制が認められた。

(7) その他の毒性試験

1) 依存性試験 (添付資料 4.2.3.7.4-1)

雄性アカゲザル (n=5) にレバー押しによる自己投与を確立後、本薬 3.2、5.6 及び 10 µg/kg/infusion で強化効果が評価された。また、同動物に本薬 5.6 µg/kg/infusion が 2 週間、10 µg/kg/infusion が 2 週間、18 µg/kg/infusion が 4 週間のスケジュールで漸増静脈内投与され、そ

の後の退薬症状が評価された。各試験の結果、本薬に強化効果は認められず、退薬症候も認められなかったことから、本薬は精神及び身体依存性を有さないと判断された。

2) 代謝物の毒性試験

本薬の代謝物である NAP226-90 の毒性を本薬と比較する目的で以下の試験が実施された。

①マウスにおける単回静脈内投与毒性試験（添付資料 4.2.3.7.5-1）

雌雄 CD-1 マウス（雌雄各 n=5）に本薬 1.25、3.13 及び 3.75 mg/kg（以上、雄）又は 3.13、3.75 及び 5.00 mg/kg（以上、雌）、NAP226-90 40、60 及び 80 mg/kg（以上、雄）又は 20、40、60 及び 80 mg/kg（以上、雌）が単回静脈内投与され、3.13 mg/kg 以上の本薬投与群の雄及び 3.75 mg/kg 以上の本薬投与群の雌、40 mg/kg 以上の NAP226-90 投与群の雌及び 60 mg/kg 以上の NAP226-90 投与群の雄で死亡が認められた。死因は全身性の循環不全と判断された。本薬投与群及び NAP226-90 投与群で中枢神経系に対する影響（自発運動低下、振戦、痙攣等）、呼吸機能への影響（不規則呼吸、呼吸困難）、体重増加抑制が認められた。以上より、本薬の概略の致死量は雄で 3.13 mg/kg、雌で 3.75 mg/kg、NAP226-90 の概略の致死量は雄で 60 mg/kg、雌で 40 mg/kg であり、本薬と比較して NAP226-90 の毒性は弱いと判断された。

②遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7-8、4.2.3.7.7-9）

復帰突然変異試験及び培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験を実施した結果、代謝活性化系の有無に関わらず陰性結果が得られたことから、NAP226-90 は遺伝毒性を有さないと判断された。

3) モルモットにおける皮膚感作性試験（添付資料 4.2.3.7.7-1）

雌性 Hartley モルモット（n=10~20）をリバスチグミンパッチあるいはプラセボパッチで感作（試験 1、8、15 日目に 6 時間貼付投与）させ、最終投与 2 週間後にリバスチグミンパッチで惹起（6 時間貼付投与）させたときの皮膚症状が Buehler 法により評価された。皮膚反応として斑状紅斑あるいは紅斑が認められたが、対照群を含めた全ての群で認められたことから、当該所見は本薬の皮膚感作性を示すものではなく、パッチ自身に起因した影響であると判断された。

4) 光毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7-2）

雌雄 Hartley モルモット（雌雄各 n=3）にリバスチグミンパッチ（18 mg/10 cm²）あるいはプラセボパッチが 30 分間投与され、その後 UV-A を 90 分間照射して光毒性が評価された。この結果、プラセボパッチ投与群を含めた全ての投与群で皮膚反応はみられなかったことから、本薬は光毒性を誘発しないものと判断された。

<審査の概要>

(1) 毒性試験パッケージの適切性について

機構は、長期投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験における曝露量が臨床曝露量を下回っていたことから、提示された試験パッケージの適切性及び追加毒性試験の必要性につい

て説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。まず、ラット、イヌ及びミニブタを用いた長期反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験において、高用量群の曝露量は臨床曝露量を下回っているが、これらの用量は反復投与可能な最大用量あるいは最大耐量で設定されていることから、試験計画に問題はないと考える。また、以下の観点から、追加の長期反復投与毒性試験を実施する意義は低いと考える。①ラット及びミニブタを用いた4週間反復経皮投与毒性試験における高用量群の曝露量は、臨床曝露量をそれぞれ9及び14倍上回ったが、ラットの試験において認められた所見はコリン作動活性に基づく変化（流涎、振戦等）のみであり、ミニブタで全身毒性は認められなかった。②ラットを用いた長期投与毒性試験（26、52及び104週）、あるいはミニブタを用いた長期投与毒性試験（26週）では、臨床曝露量に満たないものの、コリン作動活性に基づく一般状態の変化や体重及び摂餌量の変動以外に所見は認められなかったことから、長期投与に起因した新たな毒性所見は発現しないと考えられる。③ミニブタを用いた4週間反復経口投与毒性試験では、臨床曝露量よりも低い曝露量でコリン作動活性に基づく変化が認められたことから、本薬投与に起因する変化は単純に曝露量レベルとは相関せず、本薬の血中濃度が速やかに上昇することで発現するものと推測できるため、経皮投与による長期反復投与毒性試験を実施しても、4週間反復経皮投与毒性試験で得られている所見と同様の所見が得られる可能性が高い。④本剤18 mg/10 cm²を日本人に経皮投与したときの曝露量を上回る海外既承認の経口剤の市販後の安全性情報は、海外の臨床試験で認められた長期投与時の安全性情報と大きく異ならない。⑤国内外でのパッチ剤投与時の安全性を比較したとき、日本人で臨床上問題となる新たな有害事象は認められていない（「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」参照）。

生殖発生毒性については、親動物において本薬の薬理作用に起因した変化が認められていることから、少なくとも本薬の薬理作用の過剰発現時の生殖発生毒性については適切に評価されていると考える。さらに、①臨床曝露量よりも高い曝露量で検討したラットを用いた4週間反復経皮投与毒性試験において、精巣及び卵巣に病理組織学的な異常は認められなかったこと、②本薬は各種遺伝毒性試験において毒性を示さなかったこと、③定期的安全性最新報告に基づく、本薬が上市されてから、妊婦への投与が2例報告されているが、出生児の情報が得られている1例については正常な新生児の出産が確認されていることから、ラットを用いた生殖発生毒性試験での本薬の曝露量は臨床での曝露量を上回らないものの、本薬投与により生殖発生毒性を引き起こす可能性は低いと考える。

がん原性については、マウスを用いた経皮投与がん原性試験の最高用量である0.75 mg/kg/日が、臨床用量（18 mg/10 cm²/日；体重60 kgとして0.3 mg/kg/日）を上回っており、皮膚局所に対して十分な曝露にて評価がなされていると考える。全身性の影響については、①臨床曝露量を下回るものの、実施したがん原性試験において発がんを示唆する変化は認められなかったこと、②臨床曝露量よりも高曝露の毒性試験（ラットを用いた4週間反復経皮投与毒性試験及びミニブタを用いた4週間反復経皮投与毒性試験）において、薬理作用以外の全身毒性は認められていないこと、③本薬は各種遺伝毒性試験において毒性を示さなかったことから、本薬のヒトに対する安全性は担保されているものと考えられる。

機構は、以下のように考える。長期投与毒性試験については、本薬の実験動物に対する感受性は高いことから、臨床曝露量を超える用量を用いて毒性試験を実施することは困難であると考えられるが、ブタを用いた経皮投与毒性試験では用量制限毒性が投与部位の局所毒性であったことから、

ブタを用いた高用量での長期間反復投与毒性試験は試験計画を工夫することにより（投与部位のローテーション等）、実施できた可能性は否定できない。しかし、ブタを用いた4週間反復経皮投与毒性試験では、ヒトの曝露量の14倍上回る曝露条件下においても全身毒性は認められなかったことから、ブタを用いて更なる長期投与毒性試験を実施したとしても、新たな毒性所見を検出する可能性は低いとする申請者の見解は理解できる。また、海外の経口剤を用いた臨床試験では、日本人に本剤18 mg/10 cm²を経皮投与したときの曝露量を上回る用量での検討も行われており、安全性上特段の問題はみられていないこと、日本人を対象とした本剤の臨床試験において、臨床上の問題となる新たな有害事象が認められなかったことを踏まえると、全身性の毒性を評価する上で新たな毒性試験を追加する意義は低いと考える。生殖発生毒性試験及びがん原性試験についても、本薬の実験動物に対する感受性の問題があり、臨床曝露量を超える用量で試験を実施することは困難であると考え、申請者が説明するように、ラット及びブタを用いた4週間反復経皮投与毒性試験、並びに各種遺伝毒性試験の成績より、本薬の生殖発生毒性及びがん原性のある程度評価する事は可能であると考え。以上より、毒性試験の実施可能性の問題、既存の試験成績において問題となる所見が認められていないこと、海外での臨床使用実態を考慮すると、追加の毒性試験を実施する意義は低いとする申請者の見解は了承できる。しかしながら、日本人AD患者における本薬の安全性等については製造販売後調査等において、さらなる情報収集に努める必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要

<提出された資料の概略>

開発初期の臨床薬理試験（海外 W155、W159 及び 0401 試験）では、GC-MS 法で本薬及び NAP226-90 の血漿中濃度が測定されたが、その後実施された臨床試験では液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（以下、「LC-MS/MS」）法で本薬及び NAP226-90 の血漿中及び尿中濃度が測定された。本薬及び NAP226-90 の血漿中濃度の定量下限は、GC-MS 法で 0.3 及び 0.2 ng/mL、LC-MS/MS 法ではともに 0.2 ng/mL であり、本薬及び NAP226-90 の尿中濃度の定量下限はともに 5.0 ng/mL であった。試料中放射能は、液体シンチレーション計測法により測定された。なお、経口液剤及びカプセル剤では本薬の酒石酸塩が投与されたが、投与量については遊離塩基換算量で記載する。

(1) 異なる製剤を投与したときの本薬の曝露量について

1) パッチ剤と経口液剤（海外 2332 試験、添付資料 5.3.1.2-1（参考資料））

外国人健康高齢者 48 例を対象に、本剤（18 mg/10 cm²）を 24 時間上背部に貼付したときと、本薬の経口液剤（3.0 mg）を単回投与したときの相対的 BA がクロスオーバー法により検討されたが、最初に経口液剤の投与を受けた 18 例において投与予定であった 3.0 mg の半量（1.5 mg）が投与されたため、30 例について本薬及び NAP226-90 の薬物動態が評価された。

本剤貼付時の本薬の t_{max} の中央値は 14.1 時間であり、C_{max} は 5.84±4.43 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、AUC_{inf} は 118±92.4 ng·h/mL、t_{1/2} は 3.02±0.83 時間であった。経口液剤投与時の本薬の t_{max} の中央値は 1.0 時間であり、C_{max} は 7.63±6.60 ng/mL、AUC_{inf} は 22.6±26.4 ng·h/mL、t_{1/2} は 1.45±0.43 時間であった。本剤（18 mg/10 cm²）貼付時の本薬の AUC_{inf} は経口液剤（3.0 mg）

投与時の 5.2 倍高く、反対に本剤貼付時の C_{max} は経口液剤投与時の 76.5%であった。

なお、本剤からは 24 時間で薬物含有量の 45.3%が放出され、放出量の平均値は 8.15 mg であった。

2) カプセル剤と経口液剤 (海外 W251 試験、添付資料 5.3.3.3-2 (参考資料))

外国人健康成人 10 例を対象に、投与期 1 及び 2 に本薬のカプセル剤 3.0 mg、投与期 3 に本薬の経口液剤 3.0 mg が単回投与された。投与間隔は最低 72 時間、最高 7 日間とされた。

投与期 1 及び 2 にカプセル剤を投与したときの本薬の t_{max} は 1.05 ± 0.33 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び 1.05 ± 0.26 時間、 C_{max} は 8.50 ± 2.99 及び 8.77 ± 4.42 ng/mL、 AUC_{inf} は 22.6 ± 13.6 及び 22.9 ± 14.1 ng·h/mL、経口液剤を投与したときの t_{max} は 0.88 ± 0.13 時間、 C_{max} は 7.86 ± 2.9 ng/mL、 AUC_{inf} は 21.3 ± 12.5 ng·h/mL であり、カプセル剤投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は、経口溶液投与時と比較して 8.13~11.6%及び 5.70~7.45%高かった。

(2) 貼付部位の影響について

1) 海外 W159 試験 (添付資料 5.3.3.1-2 (参考資料))

外国人健康成人男性 20 例に、本剤 ($18 \text{ mg}/10 \text{ cm}^2$) を上背部及び下背部にそれぞれ 24 時間クロスオーバー法で貼付したとき (休薬期間: 48 時間以上)、本薬の C_{max} は、 4.22 ± 2.63 及び 4.38 ± 2.97 ng/mL、時間 0~最終定量可能時点までの AUC (以下、「 AUC_{last} 」) は 75.61 ± 43.20 及び 80.40 ± 53.36 ng·h/mL であり、上背部貼付時に対する下背部貼付時の C_{max} の幾何平均値の比は 1.015 [90%信頼区間: 0.762~1.352、以下同様]、 AUC_{last} の幾何平均値の比は 1.036 [0.775~1.384] であった。

2) 海外 2338 試験 (添付資料 5.3.1.2-2 (参考資料))

外国人健康成人 40 例に、本剤 ($18 \text{ mg}/10 \text{ cm}^2$) を上背部、胸部、腹部、大腿部及び上腕部にそれぞれ 24 時間クロスオーバー法で貼付したとき (各部位の投与間隔は 72 時間以上)、本薬の C_{max} は、 6.80 ± 3.20 、 6.34 ± 2.58 、 5.44 ± 2.42 、 4.89 ± 1.91 及び 6.58 ± 2.69 ng/mL、 AUC_{inf} は、 128 ± 51.7 、 128 ± 57.7 、 103 ± 44.0 、 91.0 ± 36.8 及び 118 ± 41.7 ng·h/mL であり、AD 患者を対象とした国内臨床試験における貼付箇所とされていた上背部貼付時に対する胸部及び上腕部貼付時の C_{max} の幾何平均値の比は 0.942 [90%信頼区間: 0.827~1.073、以下同様] 及び 0.973 [0.854~1.108]、 AUC_{last} の幾何平均値の比は 0.963 [0.825~1.125] 及び 0.968 [0.829~1.130] であった。

貼付部位の曝露量の違いが接着面積の違いに起因していないか検討する目的で、パッチ面積に占める接着面積の割合を算出した結果、大腿部 (89.3%) が最も大きく、腹部 (83.9%)、上腕部 (75.7%)、胸部 (70.6%)、上背部 (65.9%) の順であった。また、パッチ剤剥離後のパッチ剤における本薬の残存量から算出した各貼付部位における薬物放出率は、大腿部 35.6%、腹部 40.9%、上腕部 34.6%、胸部 36.0%、上背部 36.3%であり、各貼付部位別の薬物放出量又は接着面積と AUC_{inf} との間に関連性は認められなかった。

<審査の概要>

機構は、本剤の申請用法・用量の貼付部位の根拠となった海外 2338 試験において、接着面積は大腿部で最も大きく、上背部で最も小さかったにもかかわらず、大腿部よりも上背部で本薬の

AUC が高く、接着面積が大きいほど本薬の AUC が低い傾向がみられているが、各貼付部位別の接着面積と各貼付部位の曝露量の間に関連性は認められないと結論づけることは妥当であるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。接着面積と曝露量との関係について、見かけ上は逆相関がみられたが、通常、接着面積が大きいほど曝露量が高くなると考えられ、接着面積と曝露量の間逆相関は偶発的なものであり、貼付部位別の接着面積は曝露量の差を決定づける要因ではないと考えられる。貼付部位間の曝露量の差を決定づけた要因は明らかではないが、本薬は脂溶性が高いことから、皮下脂肪組織へ分布した結果、循環血中に到達する量が減少した可能性が考えられる。比較的皮下脂肪が少ない貼付部位（上背部：肩甲骨上又はその上部、胸部：鎖骨の下約 5～7 cm で胸骨上、上腕部：三角筋上）では曝露量が高く、皮下脂肪が多い貼付部位（腹部：下腹部、大腿部：大腿部の外側面）は曝露量が低い傾向がみられたことから、接着面積よりも貼付部位の皮膚構造が影響した可能性が考えられる。

以上より、各貼付部位別の接着面積と各貼付部位の曝露量の間に関連性は認められなかったと結論づけたことは妥当と考える。

機構は、各貼付部位別の接着面積と各貼付部位の曝露量の間に関連性については明らかではなく、貼付部位間の曝露量の差を決定づけた要因は不明であり、また、同じ貼付部位における接着面積と曝露量の間関係については検討されていないものの、曝露量の観点から、本薬の曝露量が上背部と同程度であった下背部、上腕部、胸部を本剤の貼付箇所とすることは妥当であると考えられるが、貼付部位別の安全性についても検討した上で、本剤の申請用法・用量における貼付部位の妥当性について判断したい（「4. (iii) <審査の概要> (7) 3) 貼付部位について」参照）。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び本剤を用いた臨床試験では特に記載がない限り本薬が用いられ、カプセル剤を用いた臨床試験では本薬の酒石酸塩が投与されたが、投与量及び濃度については遊離塩基換算量で記載する。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿たん白結合及び血球移行（添付資料 4.2.2.3-2、4.2.2.3-3）

ヒトの血漿もしくは血液に本薬の ³H-標識体の酒石酸塩 1～400 ng/mL（最終濃度）又は本薬の ¹⁴C-標識体の酒石酸塩 400～800 ng/mL（最終濃度）を添加し、37°C で 30 分間インキュベートしたとき、本薬の血漿中蛋白結合率の平均値は 36～48%又は 55～59%であり、本薬の血球への放射能の移行率の平均値は 41～45%又は 39～41%であった。

2) *In vitro* 代謝

①本薬の代謝（添付資料 4.2.2.4-1、4.2.2.4-7）

ヒト肝スライス及び小腸スライスに本薬の ³H-標識体の酒石酸塩 10～50 μmol/L（最終濃度）を添加し 37°C で 20 及び 24 時間インキュベートしたとき、ヒト肝スライスにおける主な代謝物として NAP226-90、本薬の脱アルキル化体及び M7 が検出され、小腸スライスにおける主な代謝物として M7 及び NAP226-90 が検出された。ヒト血漿に本薬の ³H-標識体の酒石酸塩 10 μmol/L（最終濃度）を添加し、37°C で 1 時間インキュベートしたとき、代謝物と

して NAP226-90 が検出された。

ヒト皮膚由来培養細胞（ヒト培養角化細胞を用いた *in vitro* ヒト皮膚モデル）に本薬の ^{14}C -標識体 2、10 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、 37°C で 72 時間インキュベートしたとき、72 時間後の代謝物生成量は全放射能の 2%以下であった。本薬の *N*-オキシド体が反応時間依存的に生成し、本薬 2、10 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの 72 時間後の全代謝物生成量に対する *N*-オキシド体生成量の割合は 67~85%であった。

②チトクローム P450 分子種の代謝活性に対する本薬の阻害作用（添付資料 4.2.2.6-1）

ヒト肝ミクロソームに本薬又は NAP226-90 1~200 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）及び各チトクローム P450（以下、「CYP」）分子種（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の基質を添加し 37°C でインキュベートしたとき、本薬及び NAP226-90 の各種 CYP 分子種に対する IC_{50} は 200 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった。

③本薬の代謝に対する併用薬の影響（添付資料 4.2.2.6-1）

ヒト肝 S9 画分に本薬の ^{14}C -標識体 0.5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、ハロペリドール、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、ジアゼパム、フルオキセチン又は NAP226-90 1~200 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）の存在下でインキュベートしたときの本薬の加水分解反応及び酸化的代謝反応に対する各種薬物の影響を検討した。ハロペリドール、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、ジアゼパム及びフルオキセチンの本薬の加水分解に対する IC_{50} は 105、144、176、62 及び 105 $\mu\text{mol/L}$ 、酸化的代謝に対する IC_{50} は 13、60、18、183 及び 14 $\mu\text{mol/L}$ であり、NAP226-90 の本薬の加水分解及び酸化的代謝に対する IC_{50} は 200 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった。

(2) 健康成人を対象とした試験

1) 単回投与試験（海外 2335 試験、添付資料 5.3.3.3-1）

日本人健康成人男性 19 例、並びに年齢及び体重を日本人被験者にあわせた白人健康成人男性 20 例を対象に、第 1 期に本剤 9 mg/5 cm²、第 2 期 18 mg/10 cm²、第 3 期は、第 2 期に忍容性に問題がみられた被験者には 13.5 mg/7.5 cm² を、問題がみられなかった被験者には 27 mg/15 cm² を単回投与（肩甲背部の上部に 24 時間貼付）し、血漿中及び尿中の本薬及び NAP226-90 濃度、並びに血漿中 BuChE の活性が測定された。なお、各投与期の間には 3 日間以上の休薬期が設けられた。

本剤 9 mg（日本人 19 例、白人 20 例、以下同順）、13.5 mg（10 例、12 例）、18 mg（19 例、20 例）及び 27 mg（9 例、8 例）を投与したときの本薬の t_{max} の中央値は、日本人ではいずれの投与量も 16 時間、白人では 10~14 時間であり、 C_{max} は日本人で 2.73±0.89、4.58±1.61、6.73±2.40 及び 12.5±4.41 ng/mL、白人では 2.76±1.23、3.99±1.47、7.29±3.79 及び 12.9±4.27 ng/mL であった。また、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は日本人で 47.8±16.7、75.3±26.5、116±42.7 及び 216±79.2 ng·h/mL、白人では 45.6±18.3、66.1±26.3、119±58.3 及び 204±71.9 ng·h/mL であった。 $t_{1/2}$ は日本人及び白人とも 2.1~2.9 時間であった。 C_{max} の幾何平均値の比（日本人/白人）は 1.03~1.04、 AUC_{inf} の幾何平均値の比（日本人/白人）は 1.06~1.11 であった。本薬 9、13.5、18 及び 27 mg を投与したときの本薬の腎クリアランスの平均値は日本人で 3.25、3.43、2.59 及び 1.95 L/h、白人で 2.78、2.36、2.30 及び 2.14 L/h であり、用量の増加とともに低下する傾向を示し、尿中排泄

率は日本人で3.5~4.1%、白人で2.5~3.3%であった。

NAP226-90の t_{max} の中央値は、日本人では12~16時間、白人では12時間であり、 C_{max} は日本人で 1.48 ± 0.55 、 2.09 ± 0.42 、 3.20 ± 1.15 及び 5.76 ± 2.99 ng/mL、白人では 1.64 ± 0.69 、 2.45 ± 1.08 、 3.70 ± 1.51 及び 6.65 ± 2.30 ng/mLであった。また、 AUC_{0-24h} は日本人で 24.6 ± 8.16 、 37.2 ± 8.31 、 54.7 ± 18.8 及び 98.7 ± 51.7 ng-h/mL、白人では 26.9 ± 11.0 、 40.2 ± 17.1 、 62.0 ± 24.3 及び 108 ± 35.1 ng-h/mLであった。 $t_{1/2}$ の平均値は日本人で3.8~4.7時間、白人で4.1~5.3時間であった。

なお、本剤からの本薬の放出率は、日本人で49.9~53.3%、白人で51.9~57.6%であった。

血漿中のBuChE活性の阻害は、日本人、白人とも、最初の測定時点である本剤貼付3時間後から認められ、約16時間後に最大値に達し、本薬9、13.5、18及び27 mgにおける最大阻害率は、日本人でそれぞれ24.1、34.5、43.5及び55.0%、白人でそれぞれ22.1、32.4、40.3及び49.5%であった。BuChEの活性は、本剤の剥離24時間後に投与前の値に戻った。

2) 反復投与試験 (国内1101試験、添付資料5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性18例に、本剤9 mg/5 cm²、13.5 mg/7.5 cm²及び18 mg/10 cm²を1日1回各用量5日間ずつ計15日間漸増投与(24時間毎に上肩甲部へ左右交互貼付)したときの血漿中及び尿中の本薬及びNAP226-90濃度、並びに血漿中BuChEの活性が測定された。

最終投与24時間後に本剤を除去し、本剤投与初日から本剤除去後24時間までの本薬及びNAP226-90の血漿中濃度推移は以下のとおりであった。

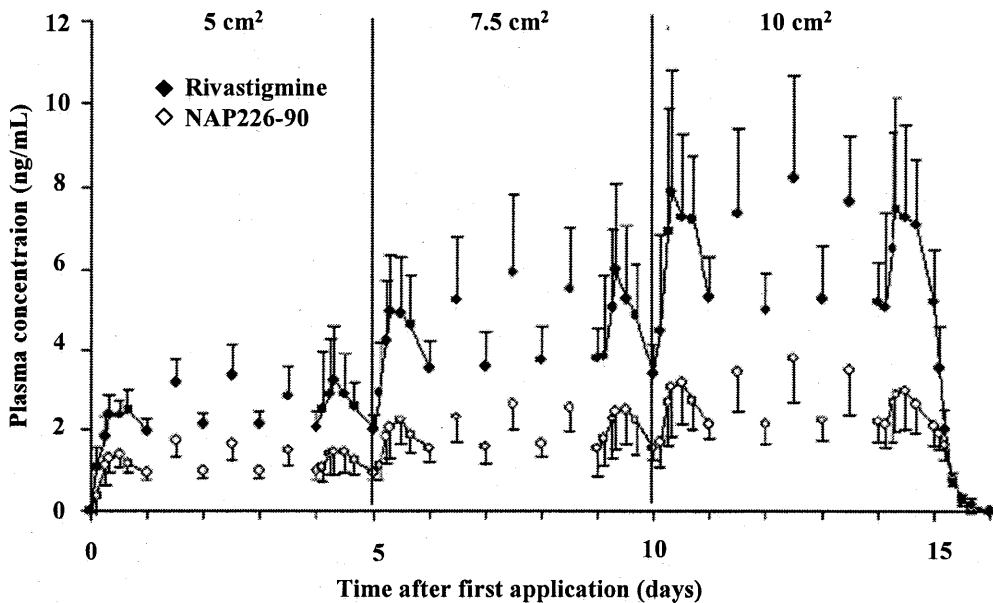


図1：本剤反復投与時の本薬及びNAP226-90の血漿中濃度推移

本剤9、13.5及び18 mgの初回投与日(それぞれDay 1、6及び11)における本薬の t_{max} の中央値は10~16時間、 C_{max} は 2.68 ± 0.33 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、 5.29 ± 1.43 及び 8.59 ± 2.73 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 47.8 ± 7.1 、 98.7 ± 23.7 及び 152.6 ± 39.8 ng-h/mLであり、最終投与日(Day 15)の本剤(18 mg)剥離後の $t_{1/2}$ は 3.30 ± 0.59 時間であった。NAP226-90濃度の t_{max} の中央値は12時間であり、 C_{max} は 1.56 ± 0.50 、 2.25 ± 0.61 及び 3.27 ± 1.07 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 24.6 ± 5.3 、 42.0 ± 10.9

及び 61.2 ± 17.8 ng·h/mL であった。最終投与日 (Day 15) の本剤 (18 mg) 剥離後の $t_{1/2}$ は 4.21 ± 1.43 時間であった。

本薬の放出量に対する尿中排泄率は、本薬が 4.3~7.4%、NAP226-90 が 19.1~26.0% であった。本薬の腎 CL は 3.6~4.2 L/h であった。

なお、24 時間貼付後に剥離した本剤に残存する本薬の量から算出した薬物放出率は、薬物含有量の 45.3~49.7% であった。

血漿中の BuChE 活性の阻害率は、いずれの用量においても貼付後 8.0~12.0 時間で最大に達し、本薬 9、13.5 及び 18 mg の投与 5 日目の最大阻害率 (平均値) は 32.2、39.5 及び 45.8% であった。血漿中本薬濃度と BuChE 活性の阻害作用との関係について E_{max} モデルにより検討した結果、最大阻害効果は $59.8 \pm 1.8\%$ 、50% 阻害濃度は 2.99 ± 0.22 ng/mL と推定された。

(3) 患者における反復投与試験

1) 国内 1201 試験 (添付資料 5.3.5.2-1)

軽度及び中等度の日本人 AD 患者 64 例を対象に、本剤 9 mg/5 cm²、13.5 mg/7.5 cm²、18 mg/10 cm²、27 mg/15 cm² 及び 36 mg/20 cm² (A 群)、あるいは 9 mg/5 cm²、18 mg/10 cm²、27 mg/15 cm² 及び 36 mg/20 cm² (B 群) の 2 通りの漸増法で 1 日 1 回 24 週投与 (1 日毎に上背部へ左右交互貼付) し、4 週毎に増量したときの最終投与時における血漿中の本薬及び NAP226-90 のトラフ濃度、並びに血漿中 BuChE の活性が測定された。PK データの得られなかった A 群 3 例、B 群 1 例を除く、A 群 29 例、B 群 31 例、計 60 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本剤貼付 28 日後に採血した本薬のトラフ濃度は、A 群では 9 mg で 2.83 ± 1.56 ng/mL、13.5 mg で 5.94 ± 5.74 ng/mL、18 mg で 8.22 ± 5.36 ng/mL、27 mg で 14.33 ± 14.21 ng/mL、36 mg で 20.09 ± 13.56 ng/mL、B 群では 9 mg で 2.32 ± 1.47 ng/mL、18 mg で 7.15 ± 3.56 ng/mL、27 mg で 12.28 ± 6.95 ng/mL、36 mg で 19.30 ± 10.77 ng/mL であった。

NAP226-90 のトラフ濃度は、A 群では 9 mg で 1.76 ± 0.62 ng/mL、13.5 mg で 3.19 ± 1.08 ng/mL、18 mg で 4.58 ± 2.20 ng/mL、27 mg で 7.91 ± 2.31 ng/mL、36 mg で 10.31 ± 5.40 ng/mL、B 群では 9 mg で 1.49 ± 0.74 ng/mL、18 mg で 4.32 ± 1.89 ng/mL、27 mg で 6.43 ± 2.87 ng/mL、36 mg で 9.10 ± 3.92 ng/mL であった。

なお、本剤からの本薬の放出率は 43.4%~50.8% であった。

血漿中 BuChE 活性の阻害率 (平均値) は、A 群では 9 mg で 20.7%、13.5 mg で 41.7%、18 mg で 49.5%、27 mg で 61.6%、36 mg で 64.6%、B 群では 9 mg で 26.9%、18 mg で 46.7%、27 mg で 57.5%、36 mg で 68.5% であった。

2) 国内 1301 試験 (添付資料 5.3.5.1-1)

軽度及び中等度の日本人 AD 患者 855 例を対象に、本剤 4.5 mg/2.5 cm² より投与 (1 日毎に背部へ左右交互貼付) が開始され、目標用量 (9 mg/5 cm² 又は 18 mg/10 cm²) まで 4 週間間隔で 4.5 mg/2.5 cm² ずつ増量したときの投与前並びに 4、8、12、16、20 及び 24 週目 (あるいは治療中止時) における本薬の血漿中濃度及び BuChE の活性が測定された。

24 週時のトラフの血漿中本薬濃度は、本剤 4.5 mg 投与時で 1.18 ± 0.68 ng/mL (n=14)、9 mg 投与時で 2.61 ± 1.74 ng/mL (n=183)、13.5 mg 投与時で 5.26 ± 2.29 ng/mL (n=12)、18 mg 投与時で 8.10 ± 7.16 ng/mL (n=167) であった。血漿中 BuChE 活性の阻害率は本薬のトラフ濃度の

上昇とともに増大し、24 週間反復投与後のトラフ時における阻害率は 9 mg 投与時で 21.2%、18 mg 投与時で 43.0%であった。

3) 海外 0401 試験 (添付資料 5.3.4.2-3 (参考資料))

軽度からやや高度の外国人 AD 患者 64 例を対象に、本剤 18 mg/10 cm²、27 mg/15 cm² 及び 36 mg/20 cm² を 1 日 1 回 (1 日毎に上背部に左右交互貼付)、14 日間隔で漸増投与し、初回投与日の貼付 0~24 時間後及び各用量の最終投与日の貼付 24 時間後に本薬の血漿中濃度が測定された。

本薬 18 mg の初回投与日における本薬の t_{max} の中央値は 12.0 時間、 C_{max} は 7.0 ± 6.55 ng/mL、 AUC_{0-t} は 112.2 ± 111.4 ng·h/mL であった。14 日間反復投与後の血漿中濃度 (2 例) を初回投与時と比較したところ、累積は認められなかった。

血漿中トラフ濃度の平均値は、本薬 18、27 及び 36 mg でそれぞれ 4.7、8.0 及び 12.2 ng/mL であった。

(4) 特別な被験者集団を対象とした薬物動態試験

腎又は肝機能障害を有する被験者における試験は、パッチ剤では実施されず、海外での経口製剤開発時にカプセル剤を用いて実施された試験成績が提出された。

1) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態 (海外 W251 試験、添付資料 5.3.3.3-2 (参考資料))

肝機能障害を有する被験者 10 例 (生検により肝硬変を確認、Child-Pugh スコア 5~12)、及び肝機能障害を有する被験者と年齢、性別、体重を合わせた健康被験者 10 例を対象に、本薬を投与したときの本薬及び NAP226-90 の薬物動態が検討された。肝機能障害を有する被験者には 3 つの投与期に本薬のカプセル剤がそれぞれ 1.0、2.0 及び 3.0 mg の順で単回経口投与された。健康被験者には、投与期 1 及び 2 に本薬のカプセル剤 3.0 mg、投与期 3 に本薬の経口液剤 3.0 mg が投与された。投与間隔は最低 72 時間、最高 7 日間とされた。以下、本薬のカプセル剤 3.0 mg 投与時の成績のみ記載する。

肝機能障害を有する被験者及び健康被験者における本薬の血漿中濃度は 1.05~1.08 時間 (平均値) で t_{max} に達し、 C_{max} は肝機能障害を有する被験者で 13.8 ± 5.23 ng/mL (平均値±標準偏差、以下同様)、健康被験者の投与期 1 で 8.50 ± 2.99 ng/mL、投与期 2 で 8.77 ± 4.42 ng/mL (以下同順)、 AUC_{inf} はそれぞれ 51.2 ± 21.6 、 22.6 ± 13.6 及び 22.9 ± 14.1 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 2.01 ± 0.48 、 1.74 ± 0.77 及び 1.58 ± 0.60 時間であった。肝機能障害を有する被験者における本薬の曝露量は、健康被験者と比較して C_{max} は 56.9~61.9%、 AUC_{inf} は 123~127%高かった。

また、NAP226-90 の血漿中濃度は 1.23~1.60 時間 (平均値) で t_{max} に達し、 C_{max} はそれぞれ 3.55 ± 0.84 、 6.27 ± 0.99 及び 6.07 ± 1.80 ng/mL、 AUC_{inf} はそれぞれ 27.9 ± 8.43 、 34.4 ± 6.83 及び 34.0 ± 9.47 ng·h/mL であり、肝機能障害を有する被験者における NAP226-90 の曝露量は、健康被験者と比較して C_{max} は 41.6~43.4%、 AUC_{inf} は 18.0~18.9%低かった。

2) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態 (海外 W253 試験、添付資料 5.3.3.3-3 (参考資料))

高度及び中等度の腎機能障害 (高度:糸球体ろ過率 (以下、「GFR」) 0~10 mL/min、中等

度：GFR 10～50 mL/min) を有する被験者各 10 例、並びに高度の腎機能障害を有する被験者と年齢、性別、体重をあわせた健康被験者 (GFR : 60 mL/min 以上) 10 例に本薬のカプセル剤を投与したときの本薬及び NAP226-90 の薬物動態が測定された。腎機能障害を有する被験者には、投与期 1 に 1.0 mg、投与期 2 に 2.0 mg、投与期 3 に 3.0 mg が、健康被験者には 3.0 mg が単回経口投与された。以下、本薬 3.0 mg 投与時の成績のみ記載する。

高度及び中等度の腎機能障害を有する被験者、並びに健康被験者における本薬の血漿中濃度は 1.1～1.3 時間 (平均値) で t_{max} に達し、 C_{max} はそれぞれ 6.32 ± 4.94 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び 15.3 ± 10.8 、並びに 6.55 ± 3.66 ng/mL、 AUC_{inf} はそれぞれ 19.9 ± 21.6 及び 42.6 ± 34.1 、並びに 16.4 ± 9.18 ng·h/mL であった。なお、 $t_{1/2}$ は 1.37 ± 0.53 、 1.91 ± 0.78 及び 1.43 ± 0.26 時間であった。

(5) 薬物相互作用試験

薬物相互作用試験は、パッチ剤では実施されず、海外での経口製剤開発時にカプセル剤を用いて実施された試験成績が提出された。

1) ジゴキシシン (海外 W361 試験、添付資料 5.3.1.1-2 (参考資料))

外国人健康成人 13 例を対象に、Day 1 及び 2 (投与期 1 及び 2) に本薬 3.0 mg を単回経口投与又は本薬 1.0 mg を 1 時間静脈内持続投与し、Day 3～Day 10 にジゴキシシンを 1 日 1 回経口投与し (初回 1.0 mg、以降 0.25 mg)、Day 9 及び 10 (投与期 3 及び 4) に本薬 3.0 mg 又はプラセボを経口投与する 2 つの 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間なし)。以下、本薬経口投与時の成績を記載する。

本薬の併用によりジゴキシシンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 2.6% 増加及び 1.2% 減少し、また、ジゴキシシンの併用により本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は 1.93 及び 8.79% 増加した。

ジゴキシシンと本薬の併用時、及びプラセボ併用時で、血圧、脈拍数及び PR 間隔の最大効果及び最大効果に達する時間に有意な差はみられなかった。

2) ワルファリン (海外 W362 試験、添付資料 5.3.3.4-2 (参考資料))

外国人健康成人男性 12 例を対象に、非盲検下で、投与期 1 として本薬 3.0 mg を単回経口投与し、24 時間の休薬期間を設けた後、投与期 2 及び 3 として本薬 3.0 mg (二重盲検) 及びワルファリン 30 mg (非盲検)、又は本薬のプラセボ (二重盲検) 及びワルファリン 30 mg (非盲検) を空腹時単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (投与期 2 と 3 の間の休薬期間は 14 日間)。

本薬の併用によりワルファリンの R 体及び S 体の C_{max} は 12.3 及び 5.0% 増加し、 AUC_{inf} は 3.9% 増加及び 8.8% 減少した。また、ワルファリンの併用により本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は 16.6 及び 12.8% 減少した。

プロトロンビン活性は、ワルファリン単独投与時とワルファリンと本薬併用投与時のいずれも同程度の低下を示した。

3) ジアゼパム (海外 W363 試験、添付資料 5.3.3.4-3 (参考資料))

外国人健康成人 12 例を対象に、本薬 3.0 mg、ジアゼパム 2.0 mg、又は本薬 3.0 mg 及びジア

ゼパム 2.0 mg を単回経口投与する 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（各期の休薬期間は 10 日間）。

本薬の併用によりジアゼパムの C_{max} 及び AUC_{inf} は 0.6% 増加及び 9.2% 減少し、また、ジアゼパムの併用により本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は 11.8 及び 13.3% 増加した。

4) フルオキセチン（海外 W365 試験、添付資料 5.3.3.4-4（参考資料））

外国人健康成人 12 例を対象に、本薬 3.0 mg、フルオキセチン 40 mg、又は本薬 3.0 mg 及びフルオキセチン 40 mg を単回経口投与する 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（各期の休薬期間は 12 日間）。

本薬の併用によりフルオキセチンの C_{max} 及び AUC_{inf} は 14.3% 増加及び 5.5% 減少し、また、フルオキセチンの併用により本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は 20.4 及び 11.6% 増加した。

(6) 薬力学の試験（海外 W252 試験、添付資料 5.3.4.2-2（参考資料））

軽度から中等度の外国人 AD 患者 18 例を対象に、本薬のカプセル剤を 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 及び 6.0 mg（各群 3 例）の用量で 1 日 2 回投与したときの脳脊髄液（cerebrospinal fluid、以下、「CSF」）中の本薬濃度並びに AChE 及び BuChE 活性の阻害率、血漿中の本薬濃度及び BuChE 活性の阻害率が検討された。目標用量に到達するまで、又は忍容性の認められる最も高い用量まで、毎週 1 mg ずつ漸増され、投与量が高い群から順に開始された。目標用量まで漸増できない被験者は低用量群で目標被験者数の 3 例に達していない群に組入れ可能とされた。

本薬 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 及び 6.0 mg を 1 日 2 回反復投与したときの最終投与後の CSF 中の本薬の t_{max} の平均値は 1.40～2.60 時間、 C_{max} はそれぞれ 0.65 ± 0.32 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、 1.37 ± 0.43 、 1.94 ± 1.24 、 4.04 ± 1.51 、 4.95 ± 1.74 及び 5.89 ± 1.79 ng/mL、 AUC_{0-12h} はそれぞれ 1.40 ± 0.73 、 4.01 ± 1.48 、 6.26 ± 4.81 、 14.7 ± 5.94 、 15.1 ± 7.00 及び 24.9 ± 8.66 ng·h/mL であり、 $t_{1/2}$ の平均値は 1.03～1.96 時間であった。また、血漿中の t_{max} の平均値は 0.50～1.67 時間、 C_{max} はそれぞれ 2.73 ± 1.22 、 3.23 ± 0.85 、 5.07 ± 3.22 、 12.7 ± 2.66 、 14.2 ± 4.07 及び 14.1 ± 0.64 ng/mL、 AUC_{0-12h} はそれぞれ 5.20 ± 1.70 、 9.72 ± 0.94 、 15.4 ± 9.82 、 41.7 ± 13.0 、 35.3 ± 15.8 及び 55.9 ± 16.5 ng·h/mL であり、 $t_{1/2}$ の平均値は 1.12～1.64 時間であった。

CSF 中の AChE 活性の阻害率の最大値（平均値）は 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 及び 6.0 mg 群でそれぞれ 20.0、35.6、46.0、28.2、55.6 及び 61.7%、CSF 中の BuChE 活性の阻害率の最大値（平均値）はそれぞれ 23.9、27.9、76.6、26.0、50.9 及び 61.8% であった。

血漿中の BuChE 活性の阻害率の最大値（平均値）は 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 及び 6.0 mg 群でそれぞれ 6.8、9.8、34.0、17.2、50.7 及び 33.9% であった。

(7) 皮膚安全性

1) 皮膚刺激性について（海外 W160 試験、添付資料 5.3.3.1-3（参考資料））

外国人健康成人 138 例を対象に、本剤（18 mg/10 cm²）の皮膚刺激性及びアレルギー性感作が検討された。導入期（22 日間）では、1 回の投与で本剤 1 枚を左肩甲背部（部位 A）に 24 時間貼付した後、24 時間の休薬（1 週間毎に 48 時間休薬）を週 3 回、計 9 回、22 日にわたって投与した。その後 10～21 日の回復期を設けた後、曝露期（72 時間）として、本剤を右肩甲背部（部位 B）に 24 時間貼付した。曝露期中に皮膚刺激スコアが 2（強度の紅斑）以上であ

った場合、部位 B の下（部位 C）に再曝露を行った。皮膚刺激性の評価は、導入期では本剤の剥離から 24 時間後あるいは 48 時間後に、曝露期及び再曝露期では本剤の剥離直後、24、48 及び 72 時間後に行われた。

138 例の被験者のうち、25 例（18.1%）に本剤貼付部位で皮膚刺激スコア 2 以上の紅斑が認められ、そのうち 6 例の女性被験者で皮膚刺激スコア 3 の硬結及び小水疱を伴った強度の紅斑が認められた。強度の紅斑の発現率は男性（6.5%）と比較して女性（24%）で高かった。いずれの被験者にもアレルギー性感作は認められなかった。

2) 光毒性について（海外 2333 試験、添付資料 5.3.3.1-4（参考資料））

外国人健康成人 46 例を対象に、本剤の光毒性を検討するためプラセボ対照二重盲検単回経皮投与試験が実施された。スクリーニング期（Day -7~-1）に紫外線（A+B 波）照射による紅斑を来たすのに必要な最小の光線量（M.E.D.）を決定した後、Day 1 に本剤 2 枚並びに同じサイズのプラセボ 2 枚の計 4 枚を、2 枚ずつ背部左側及び右側に 24 時間貼付した。Day 2 に本剤を剥離した後、背部左側の貼付部位に紫外線 A 波（20 J/cm²）及び紫外線（A+B 波）を 0.8 M.E.D. 照射し、背部右側には照射しなかった。皮膚紅斑をスコア化し、貼付前、剥離 5~10 分後、紫外線照射 10 分後、24 時間後、及び 48 時間後に評価した。評価終了後に、皮膚紅斑スコアに基づき、治験責任医師の評価により光毒性の有無を判定した。なお、18 例に本剤 13.5 mg/7.5 cm² を投与したところ、18 例中 10 例に副作用が発現したことから、残りの 28 例には副作用軽減のため、6.75 mg/3.75 cm² が貼付された。

本剤及びプラセボ投与後の紫外線照射において、いずれの被験者にも光毒性は認められなかった。また、皮膚刺激性において、紫外線照射 10 分後の短時間では本剤はプラセボと比較して皮膚紅斑反応スコアが高い傾向が認められたが、紫外線照射 24 及び 48 時間後では本剤とプラセボとの差は認められなかった。

3) 光アレルギーについて（海外 2334 試験、添付資料 5.3.3.1-5（参考資料））

外国人健康被験者 63 例を対象に、本剤の光アレルギー性を検討するため、プラセボ対照二重盲検試験が実施された。スクリーニング期（Day -7~-1）に M.E.D. を決定した後、導入期（19 日間）では、本剤及びプラセボを週 2 回、3 週間（合計 6 回の投与）、左上背部の同一部位に 24 時間貼付した（1、3、8、10、15 及び 17 日目）。貼付 24 時間後に本剤を除去し、最初の週（2 及び 4 日目）には 2 M.E.D. で紫外線（A+B 波）を照射し、2 及び 3 週時（9、11、16 及び 18 日目）には 3 M.E.D. を照射した。16 日間の休薬期を設けた後、曝露期（5 日間）では、本剤及びプラセボを 1 セットとし、導入期の貼付部位とは異なる左右の上背部それぞれに 1 セットを 24 時間単回投与した。本剤を剥離した後、背部左側の貼付部位に紫外線 A 波（10 J/cm²）及び紫外線（A+B 波）を 0.8 M.E.D. 照射し、背部右側には照射しなかった。皮膚紅斑をスコア化し、本剤の投与前、剥離 5~10 分後、紫外線照射 24 時間後、48 時間後及び 72 時間後に評価した。導入期、曝露期ともに本剤（13.5 mg/7.5 cm²）及びプラセボを半分に切断し、左右の背部にそれぞれ 1 組ずつ貼付した。

全ての被験者において、導入期中のいずれかの時点で紅斑が認められたが、導入期中にみられたスコアの多くは、スコア 0~2（「紅斑なし」、「わずかに目に見える紅斑」又は「浮腫

を伴わない紅斑」)であった。浮腫を伴う紅斑(スコア3)を発現した被験者の多くは、投与2週目(12日目)又は3週目(19日目)の最終時に1回発現した。また、1例で小水疱を伴う紅斑の反応(スコア4)が、19日目(照射24時間後)に本剤投与部位で1回及びプラセボ投与部位で1回認められた。

曝露期の照射部位では、多数の被験者においてスコア0~1であり、非照射部位では5件を除いて全てスコア0~1であった。なお、曝露期で1例が浮腫を伴う紅斑(スコア3)を3回(本剤投与部位で1回、プラセボ投与部位で2回)発現したが、治験責任医師により、一般的な原因を特定できない光線過敏性の可能性が高く、プラセボに対する光アレルギーの可能性は低いと判断された。

曝露期中の非照射部位の皮膚スコアは、プラセボより本剤で高かったが、照射部位の紅斑反応の発現割合と程度の傾向は、本剤とプラセボで同様であった。

<審査の概要>

(1) 薬物動態の国内外差について

機構は、日本人AD患者を対象として国内1301試験が実施されているものの、本剤の有効性が十分に示されたとは言い難く(「4.(iii)臨床的有効性及び安全性の概要」参照)、本剤は海外の臨床現場での使用経験が蓄積されていることを踏まえ、海外試験成績も参考できるか否かを検討するため、本薬の薬物動態の国内外差について、以下の検討を行った。

申請者は、日本人AD患者と外国人AD患者における本薬の薬物動態の異同について、以下のように説明した。国内1201及び1301試験、並びに海外2331試験の本剤18mg投与時に得られたトラフ時の血漿中薬物濃度は、外国人AD患者に比べ日本人AD患者で約2倍高い値を示した。この違いは海外2331試験での体重の平均値が76.0kgと国内1201及び1301試験での体重の平均値48.5~52.7kgに比べ約1.5倍高かったことによるものと推察する。

また、国内1301試験と海外2320試験においては、血漿中薬物濃度の実測値の平均値は、日本人で8.01ng/mL、外国人で7.64ng/mLと類似していたが、血漿中薬物濃度測定のための採血時間は、国内1301試験では投与後24時間であったのに対し、海外2320試験では投与後約5時間であり、国内1101試験において本剤18mg貼付6時間後の血漿中濃度は、貼付24時間後の値の1.26倍であったことを考慮すると、日本人AD患者の血漿中薬物濃度推移は外国人AD患者に比べ高いことが示唆された。国内1301試験での体重の平均値50.7kgに比べ海外2320試験での体重の平均値67.3kgは1.31倍高く、この体重差が日本人AD患者で血漿中濃度が高くなる傾向がみられる一因と考えられる。

以上より、AD患者において、体重に起因する本薬の薬物動態の国内外差が存在すると考える。

機構は、国内外の曝露量の違いにより、本剤18mgの有効性及び安全性が国内外で異なる可能性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。国内1301試験と海外2320試験で得られた本剤18mg群の認知機能検査及び全般臨床評価、並びに悪心及び嘔吐の発現割合を指標に、血漿中本薬濃度と有効性及び安全性の関係性を検討した。

有効性について、血漿中本薬濃度とJapanese version of Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale(以下、「ADAS-J cog」)(国内1301試験)及びADAS-cog(海外2320試験)との関係は、血漿中本薬濃度が高いほど薬効のベースラインからの変化量は大きくなる傾

向が示されたものの、国内外試験ともに認知機能と対数変換した血漿中本薬濃度の間に有意な相関は認められなかった。全般臨床評価についても、国内外試験ともに血漿中本薬濃度の高い集団では、改善例の割合がやや増加する傾向がみられたものの、明確な関係性は認められなかった。

安全性と血漿中本薬濃度の関係について、国内 1301 試験及び海外 2320 試験の対象患者を血漿中本薬濃度の五分位値で層別し、用量維持期の期間中に発現した悪心及び嘔吐と血漿中本薬濃度の関連性を検討した。国内 1301 試験における悪心及び嘔吐発現割合は、血漿中本薬濃度 3.3 ng/mL 以下、3.3 ng/mL 超 5.4 ng/mL 以下、5.4 ng/mL 超 7.2 ng/mL 以下、7.2 ng/mL 超 10.2 ng/mL 以下、及び 10.2 ng/mL 超の集団で、それぞれ 7.9% (3/38 例)、12.2% (5/41 例)、5.4% (2/37 例)、12.8% (5/39 例) 及び 5.3% (2/38 例) であり、海外 2320 試験における発現割合は、2.8 ng/mL 以下、2.8 ng/mL 超 4.4 ng/mL 以下、4.4 ng/mL 超 6.9 ng/mL 以下、6.9 ng/mL 超 11.6 ng/mL 以下、及び 11.6 ng/mL 超の集団で、それぞれ 6.1% (2/33 例)、0.0% (0/36 例)、2.9% (1/34 例)、3.0% (1/33 例) 及び 0.0% (0/33 例) であった。両試験において、悪心及び嘔吐の発現と血漿中本薬濃度の間に明らかな関連性は認められなかった。

以上のことから、曝露量に国内外差はあるものの、曝露量の国内外差に起因して本剤 18 mg の有効性及び安全性が異なる可能性は低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。国内 1301 試験における血漿中本薬濃度と安全性の関係について、申請者の検討において明確な関係は認められなかったが、当該試験は、忍容性に問題のある場合適宜減量できるデザインであったことから、有害事象が発現した被験者では結果的に用量が低くなり、各血中濃度範囲の母集団の患者背景が異なる可能性や、測定された血漿中濃度が有害事象の発現と関連づけられない可能性が否定できない。また、投与群別の悪心及び嘔吐の発現割合は、国内 1301 試験の 9 mg 群で 1.1% (3/282 例) 及び 3.9% (11/282 例)、18 mg 群で 8.0% (23/287 例) 及び 7.0% (20/287 例)、海外 2320 試験の 18 mg 群で 7.2% (21/291 例) 及び 6.2% (18/291 例)、36 mg 群で 21.1% (64/303 例) 及び 18.8% (57/303 例) であり、投与量の増加に伴い発現割合の増加が認められていることから、曝露量の違いが安全性に影響を及ぼす可能性もあると考える。

以上より、曝露量の国内外差があれば、安全性が異なる可能性は否定できず、海外臨床試験成績を参考にできるか否かを判断する際には、本薬の薬物動態の国内外差があることを考慮すべきと考える。

(2) 特殊集団の薬物動態試験及び薬物相互作用試験について

機構は、腎機能障害者における本薬の薬物動態が検討された海外 W253 試験では、本薬の経口カプセル剤 (3 mg 単回経口投与) が用いられ、曝露量比較では貼付剤の臨床用量より低い用量での検討であったこと、当該試験での血漿中濃度の個体間変動が大きかったこと、及び本薬の排泄経路における腎排泄の寄与を踏まえ、腎機能障害を有する患者における本薬の薬物動態を腎機能正常患者と比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。健康被験者に本薬のカプセル剤 0.5~4.0 mg を単回経口投与したときの未変化体尿中排泄率は投与量に対して 2%以下であり、本薬の消失経路における腎排泄の寄与は低いこと (添付資料 5.3.5.4-1)、及びカプセル剤の絶対的 BA (35.5%) を踏まえても、腎 CL が総 CL に占める割合は 6%以下と考えられることから、カプセル剤を投与したとき、

腎機能障害により本薬の腎 CL が低下しても、総 CL はほとんど変化しないと考えられる。また、国内 1101 試験において健康被験者に本剤 9 mg/5 cm²~18 mg/10 cm² を貼付したときの含量に対する尿中排泄率は 2.5~3.4%であり、投与経路にかかわらず、総血漿中 CL に占める腎 CL の寄与は小さいことが確認されている。

腎機能障害を有する被験者の曝露量には大きな個体間変動がみられ、特に中等度の腎機能障害を有する被験者 10 例中 2 例で C_{max} 及び AUC_{inf} が高値を示したが、高度の腎機能障害を有する被験者の平均値は健康被験者と同程度であり、さらに、GFR と本薬の C_{max}、AUC 及び t_{1/2} との間に相関が認められなかったことを考慮すると、腎機能の低下と本薬の曝露量上昇との間に関連はないものとする。

以上より、投与経路にかかわらず本薬の排泄経路における腎排泄の寄与は低く、腎機能障害により本薬の腎 CL が低下しても総 CL はほとんど変化しないものとする。

機構は、本薬の薬物相互作用試験が全て本薬の経口投与で実施されたことについて、経皮吸収時には初回通過効果が回避され、肝代謝における薬物相互作用による薬物動態への影響は経口投与時よりも小さいと申請者が説明していたことから、薬物動態学的薬物相互作用を検討した臨床試験における本薬の曝露量と臨床用量を経皮投与したときの曝露量比較、及び本薬投与時には用量比以上に曝露量 (AUC) が増加することを踏まえても薬物相互作用に関する結論は変わらないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。薬物相互作用を検討した 4 試験 (海外 W361、W362、W363 及び W365 試験、以下、「薬物相互作用試験」) において、本薬及び併用薬の薬物動態はそれぞれの単独投与時と比較して変化せず、薬物動態学的相互作用は認められなかった。これら薬物相互作用試験で本薬のカプセル剤 3 mg を単回投与したときの AUC_{inf} (11.0~20.1 ng·h/mL) は、本剤の臨床用量である 18 mg/10 cm² を 24 時間貼付したときの AUC_{0-24h} (153.3 ng·h/mL) を下回った。しかしながら、薬物相互作用試験での C_{max} (6.15~8.41 ng/mL) は本剤の臨床用量での C_{max} (8.27 ng/mL) と同程度であり、臨床用量での血中濃度範囲付近であることから、本剤の臨床用量で代謝における薬物相互作用が起こり得る場合、経口投与による薬物相互作用試験でも薬物相互作用がみられたものとする。また、経皮吸収時には初回通過効果が回避されることから、代謝物の生成が少なく、本剤 9 mg/5 cm²~36 mg/20 cm² を投与したとき、いずれの用量でも AUC_{0-24h} の代謝物/未変化体比 (0.60~0.72) はカプセル剤 1.5~6 mg を投与後の代謝物/未変化体比 (1.10~3.15) を下回った (添付資料 5.3.1.2-3)。これらのことから、本剤の臨床用量で代謝が阻害されることにより本薬の薬物動態が受ける影響は、薬物相互作用試験時よりも小さいと考えられる。さらに、本薬が併用薬の肝代謝に与える影響を考慮した場合も、本剤投与後の本薬の門脈血中濃度は経口投与時よりも低いと考えられることから、併用薬の肝代謝に与える影響は経口投与時より小さいと考えられる。

以上より、指摘の点を踏まえても、「肝代謝における薬物相互作用による薬物動態への影響は経口投与時よりも小さい」との結論は変わらないとする。

機構は、腎機能障害患者における試験及び薬物相互作用試験は、パッチ剤を用いて実施されなかったものの、カプセル剤を用いて実施された試験成績を利用し、腎機能低下や併用薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響を結論づけることが臨床上問題となる可能性は低いとする。

一方、肝機能障害患者に対する本剤の投与については、本薬の総 CL に占める腎外 CL の割合は高く、また、肝機能障害を有する被験者における薬物動態が検討された海外 W251 試験において、本薬のカプセル剤 3.0 mg を投与したとき、肝機能障害者の C_{max} 及び AUC_{inf} は、健康被験者と比較して、それぞれ 56.9~61.9% 及び 123~127% 高かったことから、肝機能障害を有する AD 患者に本剤を投与した場合においても、肝機能障害を有しない AD 患者に比べて本薬の曝露量が増加することが予想されるが、貼付剤投与時の曝露量の増加の程度は不明である。したがって、肝機能障害患者に対しては適切に注意喚起することが必要と考えるが、注意喚起の内容については、引き続き「4. (iii) <審査の概要> (4) 4) 肝機能障害患者における安全性について」及び「4. (iii) <審査の概要> (7) 4) 肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における用法・用量について」で検討する。

(3) BuChE 活性の阻害作用について

臨床薬理試験で検討された本薬投与による血漿中の BuChE 活性の阻害について、機構は以下のように考える。臨床薬理試験においては、主に血漿中の BuChE 活性が薬力学的指標として測定され、非臨床薬理試験で示された本薬の BuChE 阻害作用が、ヒトに本剤の臨床用量を投与したときにも示されることが確認された。本薬の BuChE 活性の最大阻害率は、CSF 中では AChE 活性の最大阻害率と同程度であり、既存の AChE 活性阻害作用を有する AD 治療薬にはない作用を有すると考えられるが、当該作用がベネフィットをもたらすか、リスクとなるかについては不明であり、血漿中では BuChE 活性の阻害により、末梢の ChE 阻害作用に起因するリスクが増加する可能性も考えられる。本薬の ChE 阻害作用に起因するリスクは、「4. (iii) <審査の概要> (4) 安全性について」で検討する。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された臨床薬理試験 1 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 1 試験、長期投与試験 1 試験、海外で実施された臨床薬理試験 1 試験、第 III 相試験 1 試験の計 6 試験の成績が提出された（薬物動態については、「4. (i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」参照）。

(1) 国内第 I 相試験

1) 貼付剤を用いた検討（国内 1101 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月 月～ 月）

本剤を反復投与したときの安全性及び忍容性、並びに薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人男性 24 例（プラセボ群 6 例、本剤群 18 例）を対象に本剤 9 mg/5 cm²、13.5 mg/7.5 cm² 及び 18 mg/10 cm² 又はプラセボを反復経皮投与する無作為化プラセボ対照単盲検試験が国内 1 施設で実施された。

本剤は 1 日 1 回、上肩甲部へ 1 日毎に左右交互に貼付され、1 日目から 15 日目まで、各用量が 5 日間ずつ漸増投与された。

有害事象は、本剤群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加が 1 例、プラセボ群で鼻漏・白血球数増加が 1 例認められた。重篤な有害事象及び死亡は認められず、

臨床検査値、バイタルサイン、体重、心電図、皮膚刺激性及び接着性において、臨床上問題となる変動又は異常所見は認められなかった。

2) カプセル製剤を用いた検討 (国内 B129 試験、添付資料 5.3.5.4-4 (参考資料)、実施期間 19■年■月～■月)

本薬のカプセル製剤の高用量 (6~8 mg) 投与時の忍容性、薬物動態及び症状の推移を検討する目的で、AD 患者 10 例を対象とした非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

本薬は 2 mg/日 (1 日 2 回朝・夕食後投与) から開始され、2 週間毎に 2 mg/日ずつ増量され、合計 8 週間投与された。なお、増量は十分な観察及び増量予定日朝の間診により最終的に判断した上で実施し、増量後、何らかの異常所見等又はその徴候が認められた場合には、担当医師の判断に基づき、すぐに 1 段階前の用量まで減量することとし、減量した場合はその用量を維持し、再度の増量は行わないこととされた。なお、本試験では 4 例の被験者が組み入れられた時点で治験が中止され、投与期間は 7 又は 8 週間であった。

主な選択基準は、次の条件を満たす 40 歳以上の入院患者とされた。①Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition (以下、「DSM-IV」) 診断基準により AD と診断された患者、②Hachinski の脳虚血スコアで 4 点以下の患者、③治験開始前 3 ヶ月以内のコンピューター断層撮影 (以下、「CT」) 又は核磁気共鳴画像法 (以下、「MRI」) 検査で、限局性の脳病変又は多発性脳梗塞の認められない患者、④Functional assessment staging (FAST) 4 又は 5 の患者。

有害事象は、4 例中 3 例に認められ、いずれも 6 mg/日以上投与時に発現し、嘔吐、食欲低下及び下痢各 2 例、便失禁、イレウス、食道裂孔ヘルニア、逆流性誤飲性肺炎各 1 例が認められた。有害事象が認められた 3 例中 2 例は減量で軽快したが、1 例は嘔吐物の誤飲によって発現した肺炎により死亡した。死亡した症例の主たる死因である逆流性誤飲性肺炎について、治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値で、2 例に異常変動 (尿糖陽性化、尿沈渣) が認められ、バイタルサイン及び心電図に異常変動は認められなかった。

(2) 海外第 I 相試験 (海外 2335 試験、添付資料 5.3.3.3-1、実施期間 20■年■月～■月)

日本人及び白人健康成人男性における本剤及び代謝物 NAP226-90 の薬物動態を比較及び検討する目的で、健康男性 39 例 (日本人 19 例、白人 20 例) を対象に本剤 9 mg/5 cm²、18 mg/10 cm² 及び 27 mg/15 cm² (又は 13.5 mg/7.5 cm²) を単回経皮投与する非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

第 1 期～第 3 期の各期において、1 日目の朝、空腹時に肩甲背部の上部に本剤を 24 時間貼付することとされ、第 1 期、第 2 期、第 3 期にそれぞれ本剤 9、18 及び 27 mg が貼付された (休薬期間: 3 日間以上 (パッチ剤除去から次のパッチ剤貼付まで 72 時間以上))。なお、第 2 期に忍容性に問題が生じた被験者には、第 3 期には 13.5 mg を投与することとし、日本人 10 例及び白人 12 例に 13.5 mg が投与された。

有害事象は、日本人で10例38件、白人で13例31件認められ、このうち胃腸障害は、日本人18件、白人14件であった。重篤な有害事象及び死亡は認められず、臨床検査値、体重、心電図において、臨床上問題となる変動又は異常所見は認められなかった。

(3) 国内第Ⅱa相試験（国内1201試験、添付資料5.3.5.2-1、実施期間20■年■月～20■年■月）

本剤の漸増投与時の安全性及び忍容性を検討する目的で、軽度又は中等度のAD患者を対象とした無作為化非盲検試験が国内17施設で実施された（目標被験者数各群30例、計60例）。

24週間の治療期に本剤が毎朝1日1枚、上背部へ貼付され、1日毎に左右交互に貼りかえられた。4週間毎の有害事象の発現状況に基づき、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、A群では9 mg/5 cm²→13.5 mg/7.5 cm²→18 mg/10 cm²→27 mg/15 cm²→36 mg/20 cm²の順、B群では9 mg/5 cm²→18 mg/10 cm²→27 mg/15 cm²→36 mg/20 cm²の順で増量された。

主な選択基準は、次の条件を満たす50～85歳の外来患者とされた。①DSM-IV診断基準によりADと診断された患者、②National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association（以下、「NINCDS-ADRDA」）診断基準によりprobable ADと診断された患者、③ベースライン検査前1年以内のCT又はMRIによりADの所見が認められた患者、④ベースライン検査時のMini-Mental State Examination（以下、「MMSE」）スコアが10～20の患者、⑤治験期間中、介護者と同居しており、治験期間を通じて、治験薬の貼付管理や患者の体調を観察可能であり、かつ本試験で規定された有効性評価に必要な情報提供が可能な同一の介護者を有している患者。また、ドネペジルを含むChE阻害薬は併用禁止とされた。なお、本試験ではベースラインのMMSEスコアを要因とした動的割付けが実施された。

無作為化された64例（A群32例、B群32例、以下同順）全例に治験薬が投与され、そのうち、無作為化後の安全性情報がないB群の1例を除く63例が安全性解析対象集団とされた。また、重大な治験実施計画書違反例を除いた57例（29例、28例）が有効性解析対象集団とされた。中止例は24例（14例、10例）であり、主な中止理由は有害事象（12例、8例）であった。

最終的な本剤の投与量は、A群で9 mg 6例、13.5 mg 3例、18 mg 8例、27 mg 4例、36 mg 9例、B群で9 mg 5例、18 mg 11例、27 mg 4例、36 mg 10例であった。

有効性について、ADAS-J cog と MMSE のベースライン及び最終評価時スコア、並びにその変化量を表4及び5に示す。

表4：ADAS-J cog 合計スコアの推移

	A 群 (N=17)	B 群 (N=22)
ベースライン (平均値±標準偏差)	20.4±7.4	21.8±10.3
最終評価時 (平均値±標準偏差)	23.6±7.9	23.4±10.7
変化量 (平均値±標準偏差)	3.2±5.4	1.6±4.3

表 5 : MMSE 合計スコアの推移

	A 群 (N=17)	B 群 (N=23)
ベースライン (平均値±標準偏差)	16.8±2.9	16.3±3.5
最終評価時 (平均値±標準偏差)	17.2±4.6	17.0±5.1
変化量 (平均値±標準偏差)	0.4±2.2	0.7±2.7

安全性について、有害事象発現割合は、A 群 100% (32/32 例)、B 群 100% (31/31 例) であった。いずれかの群で発現割合が 10%以上であった有害事象を表 6 に示す。

表 6 : いずれかの群で発現割合が 10%以上であった有害事象

	A 群 (N=32)	B 群 (N=31)
投与部位紅斑	50.0 (16)	54.8 (17)
嘔吐	40.6 (13)	51.6 (16)
投与部位そう痒感	43.8 (14)	48.4 (15)
悪心	43.8 (14)	45.2 (14)
頭痛	15.6 (5)	25.8 (8)
食欲不振	25.0 (8)	22.6 (7)
鼻咽頭炎	12.5 (4)	22.6 (7)
体重減少	18.8 (6)	16.1 (5)
下痢	12.5 (4)	16.1 (5)
浮動性めまい	12.5 (4)	9.7 (3)

% (例数)

死亡が A 群で 1 例 (マイコバクテリア感染) 認められたが、治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 5 例 (A 群 : 創傷感染 1 例、B 群 : 熱傷、大脳動脈塞栓症、喉頭癌及び挫傷各 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、喉頭癌は後遺症を伴う回復であったが、それ以外は回復又は軽快した。

投与中止に至った有害事象は A 群で 12 例、B 群で 8 例に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、悪心 (4 例、3 例)、食欲不振 (3 例、2 例)、嘔吐 (1 例、2 例)、投与部位皮膚炎 (1 例、2 例) であった。

臨床検査について、副作用重篤度分類でグレード 2 以上に該当した異常値のうち、いずれかの群で発現割合が 10%以上であったものは、グルコース上昇 [18.8% (6/32 例)、29.0% (9/31 例)]、血中尿素窒素 (以下、「BUN」) 上昇 [6.3% (2/32 例)、12.9% (4/31 例)] であった。

(4) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（国内 1301 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 2007 年 1 月～2009 年 3 月）

本剤の有効性、安全性及び忍容性について評価する目的で、日本人 AD 患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 174 施設で実施された（目標被験者数：無作為化被験者数として各群 258 例、計 774 例）。

24 週間の治療期に本剤又はプラセボが 1 日 1 回、背部へ貼付され、1 日毎に左右交互に貼りかえられた。漸増期（1～16 週）では、本剤の用量が 4.5 mg/2.5 cm² から開始され、4 週間間隔で 4.5 mg/2.5 cm² ずつ各群の維持用量（9 mg/5 cm² 又は 18 mg/10 cm²）まで増量された。忍容性の問題により用量の調節を要する場合は下記の「許容される治験薬の用量調節及び休薬」の用量調節スキームに従い休薬、減量及び漸増再開が行われた。維持期（17～24 週）では、漸増期の最終来院時までには到達した用量が継続されたが、各群の最大用量に到達していない場合は、可能な限り各群の維持用量まで増量された。忍容性の問題による用量調節は漸増期と同様の用量調節スキームに従って実施された。

[許容される治験薬の用量調節及び休薬]

- 1) 有害事象の発現により忍容性に問題が生じた場合、介護者は治験薬を被験者より剥離し、休薬する。
- 2) 休薬後、介護者若しくは被験者は治験責任医師等に連絡し、忍容性を再確認する。4 日以内の休薬により有害事象が改善（軽快若しくは消失）した場合は、休薬前と同じ用量で貼付を再開することができる。4 日以内に有害事象が改善しない場合は、医師の診断に従って休薬前より 1 段階（4.5 mg）減量して貼付を再開することができる。
- 3) 減量によって有害事象が改善した場合、漸増を再開することとする。再開後の増量は、減量前の用量までは 2 週間以上の間隔で実施することとする。増量は、被験者及び介護者が来院の上で、医師の判断に基づき行う。一方、1 段階減量によっても有害事象が改善しない場合、4.5 mg に減量する。
- 4) 貼付再開又は漸増再開に伴って有害事象が再燃（再発又は悪化）した場合、上記のスキーム 1) に戻る。
- 5) 維持期において必要であれば、用量の減量を行って差し支えない。忍容性の理由により各群の最大用量まで増量できなくてもよい。漸増期において各群の維持用量まで到達できず、後に有害事象が消失した場合、治験責任医師等の判断により維持期であっても漸増することができる。

なお、プラセボ群では、それぞれの用量に対応するプラセボ製剤を貼付する。

主な選択基準は、国内 1201 試験と同様とされたが、ベースライン検査前 1 年以内の CT 又は MRI により AD の所見が認められた患者でなくとも、ベースライン検査前 1 年以内の陽電子放射断層撮影（以下、「PET」）又は単一光子放射断層撮影（以下、「SPECT」）により AD の所見が認められ、過去に MRI 又は CT により AD の所見が認められた患者も組入れ可能とされ、また、一人暮らしであっても主たる介護者と毎日連絡を行っている患者も組入れ可能とされた。ドネペジルを含む ChE 阻害薬は併用禁止とされた。なお、本試験では体重（45 kg 未満、45 kg 以上 55 kg 未満、55 kg 以上）及びベースラインの MMSE スコア（15 以下、15 超）を要因とした

動的割付けが実施された。

無作為化された 859 例（プラセボ群 288 例、9 mg 群 284 例、18 mg 群 287 例、以下同順）のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱（「ランダム化後治験薬の投与なし」、「対象疾患外（AD でない）」、「国内 1301E1 試験用の治験薬を投与」）に該当した 3 例が除外され、治験薬が投与された 856 例（286 例、283 例、287 例）のうち治験期に安全性が評価された 855 例（286 例、282 例、287 例）が安全性解析対象集団とされた。また、治験薬が投与された症例のうち、有効性の評価が治験薬の最終投与から 2 日以内に実施されなかった症例を除いた 810 例（268 例、269 例、273 例）が主要な有効性解析対象集団とされた。なお、本試験において、26 例（7 例、10 例、9 例）で治験薬の不具合（空包装、一部欠損、2 枚封入等）が報告されたが、治験薬不具合の理由で有効性及び安全性解析対象から除外された被験者はいなかった。中止例は 169 例（46 例、64 例、59 例）であり、主な中止理由は有害事象（21 例、38 例、34 例）及び同意撤回（8 例、16 例、11 例）であった。なお、主要な解析において、最終評価（24 週時点）における評価の欠測値は、Last observation carried forward（以下、「LOCF」）によって補填された。

18 mg 群において治験薬の投与を完了した被験者 228 例のうち、最終投与量が目標投与量である 18 mg であった被験者は 195 例であった。また、休薬又は減量を要した症例は、プラセボ群 10 例、9 mg 群 3 例、18 mg 群 18 例であり、そのうち各群の最大用量まで増量された症例は 7 例、1 例、4 例であった。

割付け因子とされた体重及びベースラインの MMSE スコアの分布は、表 7 のとおりであった。

表 7：体重及びベースラインの MMSE の分布

背景因子	プラセボ N=286	9 mg 群 N=282	18 mg 群 N=287	合計 N=855
体重 (kg)				
平均値±標準偏差	50.7±9.75	50.7±8.95	50.7±9.48	50.7±9.39
中央値 (最小値-最大値)	49.0 (31.0-87.1)	50.4 (33.3-79.0)	50.0 (33.4-87.0)	50.0 (31.0-87.1)
体重区分 (n (%))				
45 kg 未満	83 (29.0)	82 (29.1)	84 (29.3)	249 (29.1)
45 kg 以上 55 kg 未満	116 (40.6)	116 (41.1)	116 (40.4)	348 (40.7)
55 kg 以上	87 (30.4)	84 (29.8)	87 (30.3)	258 (30.2)
ベースラインの MMSE スコア				
平均値±標準偏差	16.6±2.91	16.8±2.92	16.5±3.07	16.6±2.96
中央値 (最小値-最大値)	17.0 (10-20)	18.0 (10-20)	17.0 (10-20)	17.0 (10-20)
MMSE スコアの区分 (n (%))				
15 以下	91 (31.8)	88 (31.2)	89 (31.0)	268 (31.3)
15 超	195 (68.2)	194 (68.8)	198 (69.0)	587 (68.7)

有効性について、主要評価項目の一つである ADAS-J cog のベースラインからの変化量を図 2 に示す（24 週（LOCF）評価例数：プラセボ群 265 例、9 mg 群 266 例、18 mg 群 268 例）。ベースラインの ADAS-J cog スコアは、プラセボ群 24.8±9.46（平均値±標準偏差、以下同様）、9 mg 群 25.2±9.62、18 mg 群 25.0±9.93 であり、24 週時におけるベースラインからの変化量は、プラセ

ボ群 1.3 ± 5.07 、9 mg 群 0.5 ± 4.96 、18 mg 群 0.1 ± 5.04 であった。24 週時のベースラインから変化量の群間差（本剤群-プラセボ群）は、9 mg 群とプラセボ群との間、18 mg 群とプラセボ群との間でそれぞれ -0.8 $[-1.7 \sim 0.0]$ （最小二乗平均値 $[95\% \text{信頼区間}]$ 、以下同様）、 -1.2 $[-2.1 \sim -0.4]$ であり、18 mg 群とプラセボ群との間で有意差がみられた（ $p=0.005$ 、投与群を因子、ベースラインの ADAS-J cog 合計スコアを共変量とした共分散分析モデル（閉検定手順））。

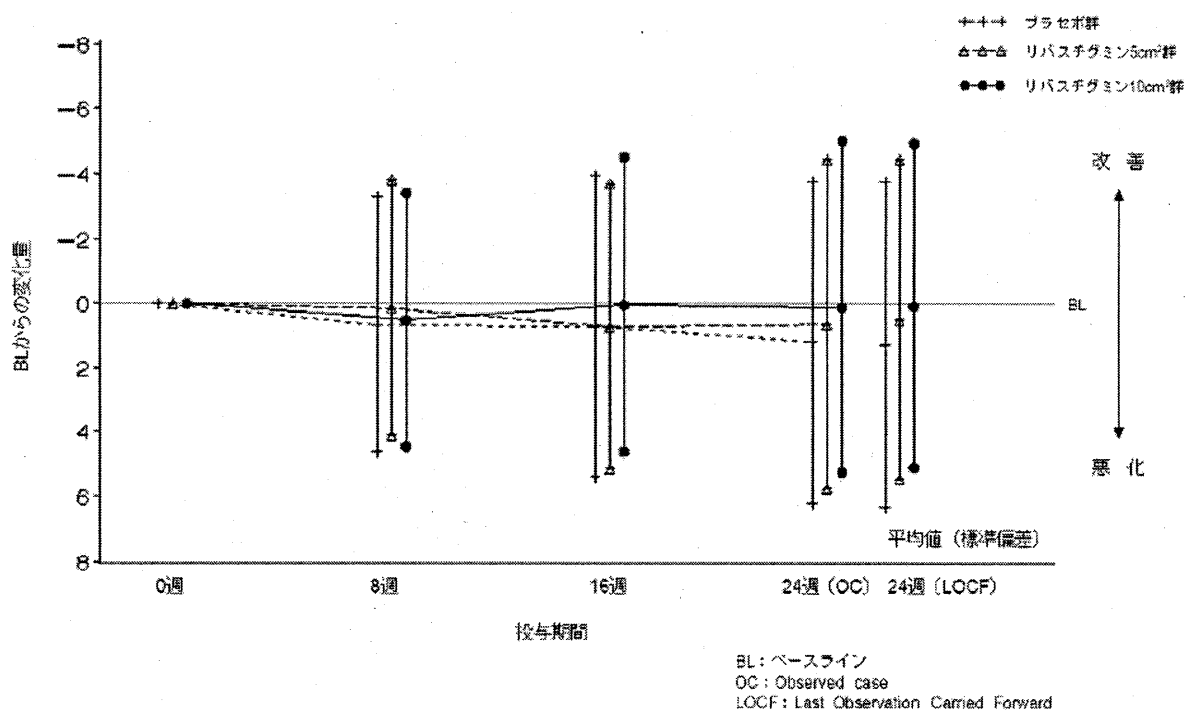


図 2 : ADAS-J cog のベースラインからの変化量の推移 (LOCF 及び OC)

もう一つの主要評価項目である 24 週時の Clinician's interview-based impression of change plus-Japan（以下、「CIBIC plus-J」）の全般臨床評価及び群間比較の結果を表 8 に示す。24 週時の CIBIC plus-J の全般臨床評価について Wilcoxon 順位和検定を行った結果、9 mg 群、18 mg 群ともにプラセボ群との間に有意差はみられなかった。

表 8 : 24 週時の CIBIC plus-J の全般臨床評価及び群間比較 (LOCF)

	プラセボ群 N=268	9 mg 群 N=269	18 mg 群 N=273
n	267	269	270
Score (n (% ^a))			
(1) 大幅な改善	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(2) 中程度の改善	5 (1.9)	12 (4.5)	6 (2.2)
(3) 若干の改善	36 (13.5)	45 (16.7)	53 (19.6)
(4) 症状の変化なし	111 (41.6)	109 (40.5)	109 (40.4)
(5) 若干の悪化	84 (31.5)	82 (30.5)	78 (28.9)
(6) 中程度の悪化	29 (10.9)	21 (7.8)	22 (8.1)
(7) 大幅な悪化	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)
プラセボとの群間比較 (p 値 ^b)	—	0.063	0.067

n : 24 週時評価を行った被験者の数

a : n を分母として算出、b : Wilcoxon 順位和検定 (閉検定手順)

安全性について、有害事象発現割合は、プラセボ群 77.6% (222/286 例)、9 mg 群 86.2% (243/282 例)、18 mg 群 86.4% (248/287 例) であった。いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有害事象を表 9 に示す。

表 9 : いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有害事象

	プラセボ群 (N=286)	9 mg 群 (N=282)	18 mg 群 (N=287)
総発現割合	77.6 (222)	86.2 (243)	86.4 (248)
適用部位紅斑	19.2 (55)	37.6 (106)	39.4 (113)
適用部位そう痒感	21.3 (61)	32.6 (92)	34.8 (100)
接触性皮膚炎	14.0 (40)	24.5 (69)	23.7 (68)
鼻咽頭炎	11.2 (32)	7.8 (22)	11.5 (33)
適用部位浮腫	2.4 (7)	12.4 (35)	10.8 (31)
嘔吐	3.8 (11)	3.9 (11)	8.0 (23)
悪心	3.1 (9)	1.1 (3)	7.0 (20)
下痢	2.4 (7)	3.9 (11)	3.1 (9)
血中 CK 増加	3.5 (10)	2.1 (6)	4.9 (14)
適用部位皮膚剥脱	1.4 (4)	5.0 (14)	3.8 (11)
体重減少	1.4 (4)	2.5 (7)	3.5 (10)
挫傷	2.1 (6)	3.2 (9)	2.8 (8)
頭痛	3.5 (10)	0.7 (2)	2.8 (8)
尿中血陽性	3.5 (10)	2.5 (7)	2.4 (7)
背部痛	3.5 (10)	0.4 (1)	2.4 (7)
便秘	4.2 (12)	2.1 (6)	2.1 (6)
適用部位疼痛	1.4 (4)	4.3 (12)	1.0 (3)
湿疹	2.4 (7)	3.2 (9)	0.7 (2)

% (例数)、CK : クレアチンホスホキナーゼ

死亡は、プラセボ群に 1 例 (くも膜下出血)、9 mg 群に 1 例 (嚥下性肺炎) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 7.0% (20/286 例)、9 mg 群 5.0% (14/282 例)、18 mg 群 6.3% (18/287 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、脳梗塞 (プラセボ群 1 例、9 mg 群 2 例、18 mg 群 2 例、以下同順)、肺炎 (2 例、1 例、2 例)、大腿骨頸部骨折 (0 例、1 例、2 例)、意識消失 (0 例、0 例、2 例)、

大腿骨骨折（2例、0例、1例）、イレウス（2例、0例、0例）、ALT増加（2例、0例、0例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加（2例、0例、0例）であった。本剤群で治験薬との因果関係が否定できなかった重篤な有害事象は、9 mg 群の間質性肺疾患、状態悪化（各1例）、18 mg 群の脳梗塞、脳出血、意識消失、不安定狭心症、高血圧（各1例）であったが、いずれも治験薬の投与中止、休薬、減量又は対症療法により回復又は軽快した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 7.7%（22/286例）、9 mg 群 13.8%（39/282例）、18 mg 群 11.8%（34/287例）であり、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、適用部位そう痒感（0例、8例、11例）、接触性皮膚炎（2例、14例、10例）、適用部位紅斑（1例、7例、9例）、適用部位浮腫（1例、4例、4例）、悪心（0例、1例、2例）、脳出血（0例、1例、2例）、嘔吐（0例、0例、2例）、適用部位皮膚剥脱（0例、2例、1例）、脳梗塞（1例、2例、0例）、適用部位疼痛（0例、2例、0例）、大腿骨骨折（2例、0例、0例）、ALT増加（2例、0例、0例）、AST増加（2例、0例、0例）であった。

臨床検査値について、予め定義された「臨床的に意義のある臨床検査値異常」と判定された割合がいずれかの群で10%以上であった項目は、尿潜血〔プラセボ群 31.9%（67/210例）、9 mg 群 33.5%（71/212例）、18 mg 群 29.8%（67/225例）、以下同順〕、好中球増加〔23.4%（60/256例）、21.7%（56/258例）、21.9%（54/247例）〕、アミラーゼ上昇〔17.1%（43/252例）、13.0%（32/246例）、15.2%（39/256例）〕、CK上昇〔20.4%（55/269例）、14.8%（38/257例）、14.8%（40/270例）〕、尿蛋白〔10.6%（27/255例）、7.5%（20/267例）、13.8%（37/268例）〕、アルカリフォスファターゼ（以下、「ALP」）上昇〔10.2%（26/255例）、8.9%（23/258例）、11.4%（30/263例）〕、尿糖〔10.6%（28/265例）、11.7%（31/264例）、9.2%（25/271例）〕であった。

(5) 国内長期投与試験（国内 1301E1 試験、添付資料 5.3.5.2-9、実施期間 2007 年 7 月～2010 年 4 月）

国内 1301 試験を完了した被験者を対象に、本剤長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討することを目的とした非盲検試験が国内 174 施設で実施された（目標被験者数：500例）。

主な選択基準は、国内 1301 試験を完了した患者とされ、全ての被験者は1～4週間の休薬期を経て、本剤 4.5 mg から投与が開始され、4週間間隔で 18 mg を上限として 4.5 mg ずつ、忍容可能な用量まで増量された。なお、用量調節は国内 1301 試験と同様のスキームに従って行われた。投与期間は、漸増期 16 週間、維持期 36 週間の合計 52 週間とされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 637 例（前プラセボ群（1301 試験におけるプラセボ群、以下同様）226例、前 9 mg 群 197例、前 18 mg 群 214例、以下同順）全例で少なくとも1回安全性が評価されたため、637例が安全性解析対象集団とされた。また、有効性の評価が治験薬の最終投与から2日以内に実施されなかった症例を除いた 634 例（226例、196例、212例）が主要な有効性解析対象集団とされた。中止例は 163 例（70例、40例、53例）であり、主な中止理由は有害事象（49例、22例、26例）及び同意撤回（12例、11例、14例）であった。なお、有効性の主要な解析として、評価対象時点において有効性評価がなされた症例のみを対象とし、欠測値の補填を行わない OC 解析が実施された。

有効性について、MMSE の非盲検継続治療期ベースライン（国内 1301 試験の二重盲検治療期

の最終投与後の最終評価で、かつ非盲検継続投与の初回投与前のデータ) からの変化量を図 3 に示す。最終評価時の MMSE の非盲検継続治療期ベースラインからの変化量の平均値は、前プラセボ群-1.4 点、前 9 mg 群-1.8 点、前 18 mg 群-2.0 点であった。

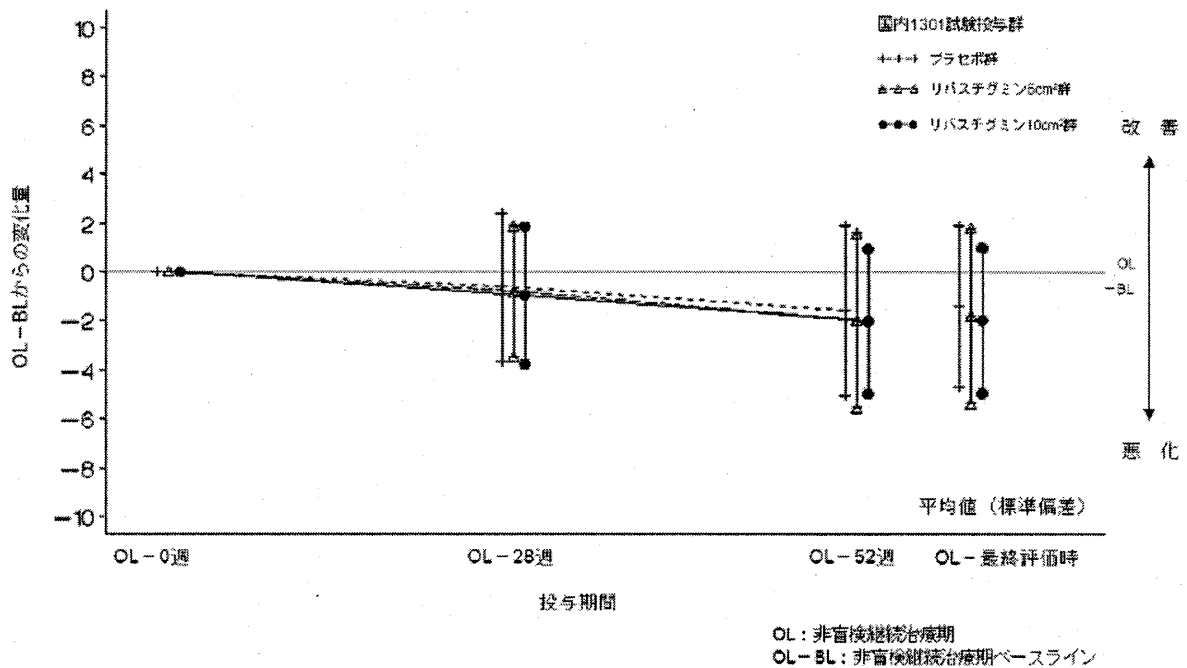


図 3 : MMSE の非盲検継続治療期ベースラインからの変化量の推移

また、最終評価時の Disability Assessment for Dementia scale (以下、「DAD」) の非盲検継続治療期ベースラインからの変化量を図 4 に示す。最終評価時の DAD の非盲検継続治療期ベースラインからの変化量の平均値は、前プラセボ群-8.94%、前 9 mg 群-11.22%、前 18 mg 群-10.01%であった。

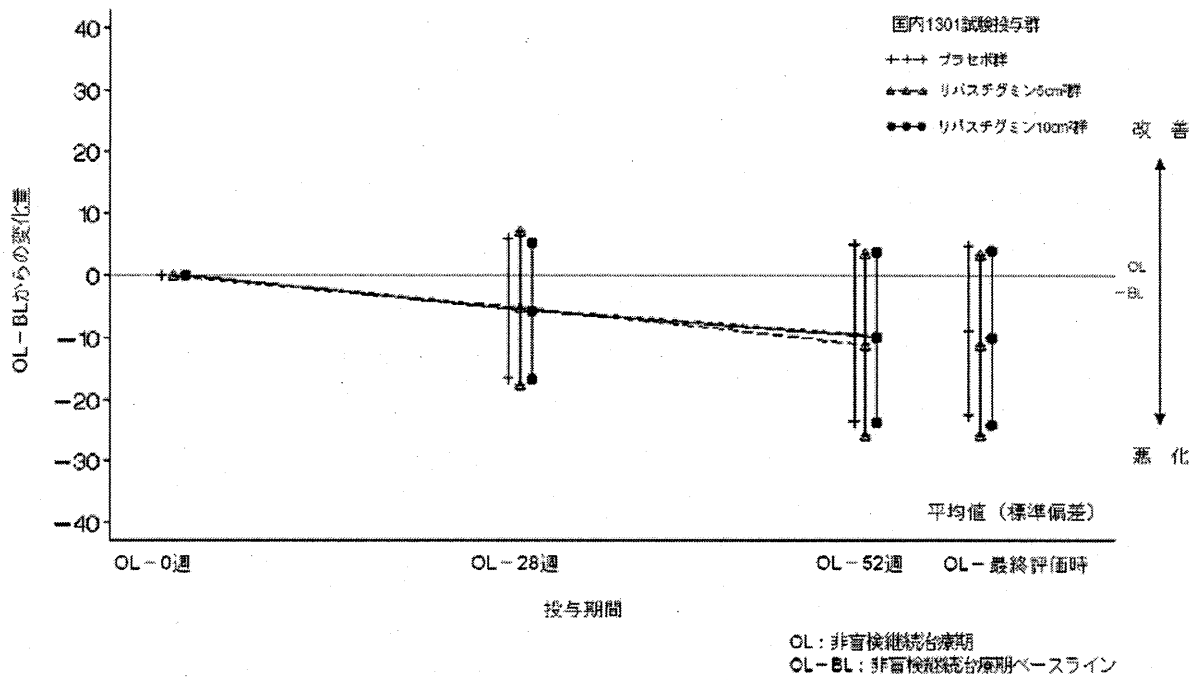


図4: DADの非盲検継続治療期ベースラインからの変化量の推移

安全性について、本試験開始後に発現した有害事象の発現割合は、前プラセボ群 92.5% (209/226 例)、前9 mg 群 93.4% (184/197 例)、前18 mg 群 90.7% (194/214 例) であった。いずれかの群で発現割合が3%以上であった有害事象を表10に示す。

表 10：いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有害事象

	前プラセボ群 (N=226)	前 9 mg 群 (N=197)	前 18 mg 群 (N=214)
総発現割合	92.5 (209)	93.4 (184)	90.7 (194)
適用部位紅斑	38.1 (86)	36.0 (71)	29.4 (63)
適用部位そう痒感	36.3 (82)	29.4 (58)	28.5 (61)
接触性皮膚炎	35.0 (79)	21.8 (43)	18.7 (40)
鼻咽頭炎	14.6 (33)	15.2 (30)	15.0 (32)
嘔吐	9.7 (22)	8.6 (17)	9.3 (20)
適用部位浮腫	11.9 (27)	9.6 (19)	8.4 (18)
便秘	7.1 (16)	7.1 (14)	6.5 (14)
挫傷	4.4 (10)	8.1 (16)	6.1 (13)
悪心	7.1 (16)	6.6 (13)	5.6 (12)
体重減少	4.4 (10)	6.6 (13)	5.6 (12)
食欲減退	4.0 (9)	6.1 (12)	5.6 (12)
背部痛	3.1 (7)	5.6 (11)	5.6 (12)
関節痛	4.4 (10)	1.5 (3)	4.2 (9)
適用部位皮膚剥脱	5.8 (13)	4.6 (9)	3.7 (8)
血中 CK 増加	3.1 (7)	4.1 (8)	3.7 (8)
発熱	0.9 (2)	2.0 (4)	3.7 (8)
下痢	5.8 (13)	7.6 (15)	2.8 (6)
不眠症	0.9 (2)	5.1 (10)	2.3 (5)
湿疹	3.1 (7)	4.6 (9)	2.3 (5)
血中 ALP 増加	1.8 (4)	3.6 (7)	2.3 (5)
転倒	0.4 (1)	3.0 (6)	2.3 (5)
血圧上昇	3.5 (8)	0.0 (0)	2.3 (5)
尿中血陽性	0.4 (1)	4.6 (9)	1.9 (4)
脱水	1.3 (3)	3.0 (6)	1.9 (4)
頭痛	4.0 (9)	1.5 (3)	1.9 (4)
高血圧	3.5 (8)	3.6 (7)	1.4 (3)
胃炎	0.9 (2)	3.6 (7)	0.9 (2)
心室性期外収縮	0.4 (1)	3.0 (6)	0.9 (2)
適用部位亀裂	4.0 (9)	2.5 (5)	0.9 (2)
胃腸炎	2.2 (5)	3.6 (7)	0.5 (1)

% (例数)

死亡は、非盲検継続治療期に前プラセボ群 1 例 (心筋梗塞)、前 18 mg 群 1 例 (急性心筋梗塞)、投与中止後に前 18 mg 群 2 例 (呼吸不全、肺炎) で認められ、急性心筋梗塞以外は治験薬との因果関係は否定された。急性心筋梗塞で死亡した症例については、治験薬投与開始後に心電図異常 (非特異的 ST-T 変化) が発現しており、心電図異常は急性心筋梗塞を予想させるものではなかったが、治験薬との因果関係を完全には否定できないと判断された。重篤な有害事象の発現割合は、前プラセボ群 9.7% (22/226 例)、前 9 mg 群 13.2% (26/197 例)、前 18 mg 群 12.1% (26/214 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、大腿骨頸部骨折 (前プラセボ群 2 例、前 9 mg 群 3 例、前 18 mg 群 1 例、以下同順)、肺炎 (4 例、0 例、2 例)、硬膜下血腫 (2 例、1 例、0 例)、単径ヘルニア (0 例、2 例、1 例)、急性心筋梗塞 (0 例、0 例、3 例)、脳梗塞、気管支炎及び嚥下性肺炎 (0 例、0 例、2 例) であった。本剤群で治験薬との因果関係が否定できなかった重篤な有害事象のうち 2 例以上に認められた事象は、急性心筋梗塞 (前 18 mg 群 3 例) のみであり、うち 1 例は死亡したが、2 例は投与中止及び対症療法により回復又は軽快した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、前プラセボ群 21.7% (49/226 例)、前 9 mg 群 10.7% (21/197 例)、前 18 mg 群 12.6% (27/214 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、接触性皮膚炎 (23 例、4 例、3 例)、適用部位そう痒感 (11 例、4 例、4 例)、適用部位紅斑 (9 例、2 例、3 例)、適用部位浮腫 (3 例、1 例、1 例)、悪心 (2 例、1 例、0 例)、湿疹 (2 例、0 例、0 例)、嘔吐 (2 例、0 例、0 例)、急性心筋梗塞 (0 例、0 例、3 例)、脳梗塞 (0 例、0 例、2 例) であった。

臨床検査値について、予め定義された「臨床的に意義のある臨床検査値異常」と判定された割合が全体で 5% 以上であった項目は、尿潜血 [37.9% (189/499 例)]、好中球増加 [27.6% (157/568 例)]、CK 増加 [19.9% (117/588 例)]、アミラーゼ増加 [18.6% (102/548 例)]、尿蛋白 [17.0% (100/589 例)]、ALP 増加 [13.8% (80/580 例)]、尿糖 [9.6% (57/591 例)]、CK 減少 [7.2% (43/595 例)] であった。

(6) 海外第Ⅲ相試験 (海外 2320 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 2003 年 11 月～2006 年 1 月)

本剤の有効性、安全性及び忍容性について評価する目的で、外国人 AD 患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 21 カ国 100 施設で実施された (目標被験者数: 各群 260 例、計 1,040 例)。

24 週間の治療期に本剤又は対応するプラセボパッチが 1 日 1 枚 (朝貼付)、及び本薬のカプセル剤 12 mg 又は対応するプラセボカプセルが 1 日 2 回 (朝夕食時) 投与された^{*}。パッチ剤は 1 日 1 枚、肩甲骨背部の上部へ貼付され、1 日毎に左右交互に貼りかえられた。1～16 週の漸増期において、忍容性にに基づき、本剤は 4 週間間隔で 9 mg/5 cm² ずつ 18 mg/10 cm² 又は 36 mg/20 cm² まで漸増され、カプセル剤は 4 週間間隔で 1 日投与量として 3 mg ずつ 12 mg まで漸増された。その後の 8 週間の維持期では、16 週後に到達した用量が継続して投与されたが、忍容性の問題により減量が可能とされ、忍容性が改善した場合は漸増を再開することとされた。

主な選択基準は、国内 1301 試験と同様であった。また、ドネペジルを含む ChE 阻害薬及び他の承認された AD 治療薬は併用禁止とされた。

治験薬が投与された 1,190 例 (プラセボ群 302 例、本剤 18 mg 群 291 例、本剤 36 mg 群 303 例、カプセル剤 12 mg 群 294 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団とされた。また、有効性の主要評価変数のうち少なくとも 1 項目において、ベースライン及びベースライン後 (投与中) の評価のない症例を除いた 1,053 例 (282 例、251 例、264 例、256 例) が主な有効性解析対象集団とされた。中止例は 225 例 (36 例、64 例、62 例、63 例) であり、主な中止理由は有害事象 (15 例、28 例、26 例、24 例) 及び同意撤回 (6 例、21 例、19 例、17 例) であった。なお、有効性の主要な解析として LOCF 解析が実施された。

有効性について、主要評価項目の一つである ADAS-cog のベースラインからの変化量を図 5 に示す (24 週 (LOCF) 評価例数: プラセボ群 281 例、本剤 18 mg 群 248 例、本剤 36 mg 群 262 例、カプセル剤 12 mg 群 253 例)。ベースラインの ADAS-cog のスコアは、プラセボ群 28.6±9.9 (平均値±標準偏差、以下同様)、本剤 18 mg 群 27.0±10.3、本剤 36 mg 群 27.4±9.7、カプセル剤 12 mg

^{*} パッチ剤とカプセル剤の投与にはダブルダミー法が適用されたが、パッチ剤の 2 用量間にはダブルダミー法は適用されなかった。なお、本薬カプセル剤 12 mg 群及びプラセボ群では 10 又は 20 cm² のプラセボパッチ剤がそれぞれ 1:1 の割合で割り当てられた。

群 27.9 ± 9.4 であり、24 週時の ADAS-cog のベースラインからの変化量は、プラセボ群、本剤 18 mg 群、本剤 36 mg 群、カプセル剤 12 mg 群でそれぞれ 1.0 ± 6.8 、 -0.6 ± 6.4 、 -1.6 ± 6.5 、 -0.6 ± 6.2 であり、いずれの本薬群もプラセボ群との間に有意な差がみられた（本剤 18 mg: $p=0.005$ 、本剤 36 mg 群: $p<0.001$ 、カプセル剤 12 mg 群 $p=0.003$ 、投与群及び実施国を因子、ベースラインの ADAS-cog 合計スコアを共変量とした共分散分析モデル（本剤の各用量群については閉検定手順を適用））。また、本剤 36 mg 群とカプセル剤 12 mg 群の 24 週時の ADAS-cog のベースラインからの変化量の差（本剤 36 mg 群 - カプセル剤 12 mg 群）の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は -0.95 [$-2.06 \sim 0.17$] であり、95%信頼区間の上限値が予め設定した非劣性マージン (1.25^*) を下回ったことから、本剤 36 mg 群のカプセル剤 12 mg 群に対する非劣性が確認された。

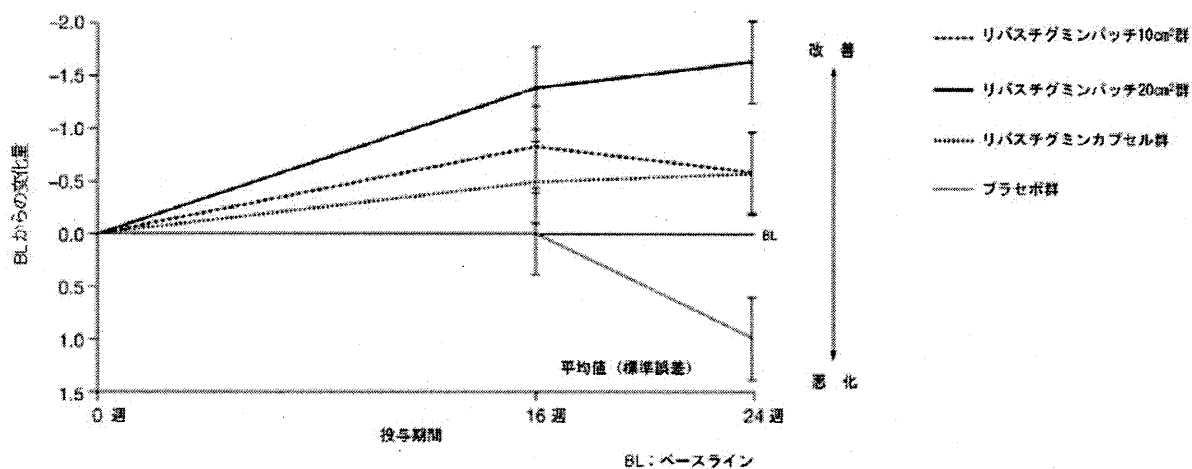


図 5 : ADAS-cog のベースラインからの変化量の推移 (LOCF)

もう一つの主要評価項目である 24 週時の Alzheimer's disease cooperative study-clinical global impression of change (以下、「ADCS-CGIC」) による全般臨床評価及び群間比較の結果を表 11 に示す。ADCS-CGIC に関して、本剤 36 mg 群のプラセボ群に対する優越性を示すことが本試験の主要仮説の一つとされていたが、優越性は示されなかった。

* 過去に実施した本薬カプセル剤のプラセボ対照試験において、ADAS-cog のベースラインからの変化量に関する群間差(プラセボ-本薬カプセル剤)は 2.5 であり、そのエフェクトサイズの 50%となる 1.25 を非劣性マージンと設定した。

表 11 : 24 週時の ADCS-CGIC の分布と要約統計量 (LOCF)

	プラセボ群 N=282	本剤 18 mg 群 N=251	本剤 36 mg 群 N=264	カプセル剤 12 mg 群 N=256
n	278	248	260	253
Score (n (% ^a))				
Markedly improved (1)	2 (0.7)	5 (2.0)	5 (1.9)	3 (1.2)
Moderately improved (2)	26 (9.4)	29 (11.7)	32 (12.3)	29 (11.5)
Minimally improved (3)	50 (18.0)	43 (17.3)	48 (18.5)	60 (23.7)
Unchanged (4)	91 (32.7)	105 (42.3)	94 (36.2)	96 (37.9)
Minimally worse (5)	65 (23.4)	41 (16.5)	50 (19.2)	30 (11.9)
Moderately worse (6)	36 (12.9)	22 (8.9)	27 (10.4)	30 (11.9)
Markedly worse (7)	8 (2.9)	3 (1.2)	4 (1.5)	5 (2.0)
プラセボとの群間比較 (p 値 ^b)	—	p=0.010	p=0.054	p=0.009

n : 24 週時評価を行った被験者の数

a : n を分母として算出、b : 国を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (van Elteren 検定)

安全性について、有害事象発現割合は、プラセボ群 46.0% (139/302 例)、本剤 18 mg 群 50.5% (147/291 例)、本剤 36 mg 群 66.0% (200/303 例)、カプセル剤 12 mg 群 63.3% (186/294 例) であった。いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有害事象を表 12 に示す。

表 12 : いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有害事象

	プラセボ群 (N=302)	本剤 18 mg 群 (N=291)	本剤 36 mg 群 (N=303)	カプセル剤 12 mg 群 (N=294)
総発現割合	46.0 (139)	50.5 (147)	66.0 (200)	63.3 (186)
悪心	5.0 (15)	7.2 (21)	21.1 (64)	23.1 (68)
嘔吐	3.3 (10)	6.2 (18)	18.8 (57)	17.0 (50)
下痢	3.3 (10)	6.2 (18)	10.2 (31)	5.4 (16)
体重減少	1.3 (4)	2.7 (8)	7.6 (23)	5.4 (16)
浮動性めまい	2.3 (7)	2.4 (7)	6.9 (21)	7.5 (22)
食欲減退	1.0 (3)	0.7 (2)	5.0 (15)	4.1 (12)
頭痛	1.7 (5)	3.4 (10)	4.3 (13)	6.1 (18)
うつ病	1.3 (4)	3.8 (11)	4.0 (12)	4.4 (13)
食欲不振	1.0 (3)	2.4 (7)	4.0 (12)	4.8 (14)
不眠症	2.0 (6)	1.4 (4)	4.0 (12)	2.0 (6)
腹痛	0.7 (2)	2.4 (7)	3.6 (11)	1.4 (4)
無力症	1.0 (3)	1.7 (5)	3.0 (9)	5.8 (17)
不安	1.3 (4)	3.1 (9)	2.6 (8)	1.7 (5)
転倒	3.3 (10)	2.1 (6)	2.3 (7)	2.4 (7)
激越	1.7 (5)	1.0 (3)	2.3 (7)	3.7 (11)
高血圧	3.6 (11)	0.7 (2)	1.3 (4)	4.1 (12)

% (例数)

死亡は、プラセボ群 3 例 (脳血管発作、硬膜下血腫、うつ血性心不全各 1 例)、本剤 18 mg 群 4 例 (脳血管発作 2 例、頭部損傷及び肺炎各 1 例)、本剤 36 mg 群 5 例 (心不全 2 例、呼吸不全 2 例、突然死 1 例)、カプセル剤 12 mg 群 2 例 (脳血管発作、うつ血性心不全各 1 例) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 8.6% (26/302 例)、本剤 18 mg 群 7.9% (23/291 例)、本剤 36 mg 群 11.9% (36/303 例)、カ

プセル剤 12 mg 群 7.1% (21/294 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、心不全 (プラセボ群 2 例、本剤 18 mg 群 0 例、本剤 36 mg 群 3 例、カプセル剤 12 mg 群 0 例、以下同順)、狭心症 (2 例、1 例、1 例、0 例)、嘔吐 (0 例、0 例、5 例、0 例)、下痢 (0 例、0 例、2 例、0 例)、悪心 (1 例、0 例、2 例、0 例)、尿路感染 (1 例、0 例、2 例、0 例)、肺炎 (1 例、3 例、1 例、2 例)、気管支肺炎 (0 例、0 例、0 例、2 例)、股関節部骨折 (1 例、2 例、0 例、0 例)、橈骨骨折 (2 例、0 例、0 例、0 例)、脱水 (0 例、1 例、2 例、1 例)、低血糖症 (2 例、0 例、0 例、0 例)、脳血管発作 (1 例、2 例、3 例、1 例)、浮動性めまい (1 例、1 例、2 例、0 例)、一過性脳虚血発作 (0 例、1 例、2 例、1 例)、錯乱状態 (1 例、0 例、2 例、1 例)、譫妄 (0 例、3 例、0 例、0 例) であった。本薬群で治験薬との因果関係を否定できなかった重篤な有害事象は、本剤 18 mg 群の譫妄 (2 例)、錐体外路障害、幻覚、急性心筋梗塞、徐脈 (各 1 例)、本剤 36 mg 群の嘔吐 (4 例)、悪心 (2 例)、体重減少、頭痛、疲労、下痢、脳血管発作 (各 1 例)、カプセル剤 12 mg 群での呼吸困難、腸梗塞、体重減少、異常行動、失神、頭痛、錯乱状態 (各 1 例) であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.0% (18/302 例)、本剤 18 mg 群 10.7% (31/291 例)、本剤 36 mg 群 10.2% (31/303 例)、カプセル剤 12 mg 群 8.5% (25/294 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、心不全 (2 例、0 例、2 例、0 例)、悪心 (4 例、2 例、5 例、5 例)、嘔吐 (1 例、0 例、5 例、6 例)、投与部位そう痒感 (0 例、2 例、1 例、0 例)、無力症 (1 例、2 例、0 例、0 例)、体重減少 (1 例、4 例、1 例、1 例)、食欲不振 (0 例、2 例、1 例、0 例)、脳血管発作 (1 例、2 例、2 例、1 例)、浮動性めまい (0 例、2 例、1 例、2 例)、頭痛 (1 例、0 例、1 例、3 例)、失神 (0 例、3 例、0 例、1 例)、激越 (0 例、1 例、2 例、1 例)、呼吸困難 (0 例、1 例、0 例、2 例)、紅斑 (1 例、0 例、3 例、0 例)、そう痒症 (1 例、0 例、2 例、0 例)、不安 (0 例、2 例、0 例、0 例)、譫妄 (0 例、2 例、0 例、0 例) であった。

(7) 海外第Ⅲb 相試験 (海外 US38E1 試験、添付資料 5.3.5.2-4 (参考資料)、実施期間 2007 年 2 月～2008 年 2 月)

ドネペジルから本剤へ切り替えたときの安全性及び忍容性を検討する目的で、軽度又は中等度の AD 患者を対象とした無作為化非盲検試験が海外 58 施設で実施された (目標被験者数各群 120 例、計 240 例)。

本試験では 28 日間のスクリーニング期の後、即時切替え (Immediate switch) 群又は 7 日間の休薬期間後の切替え (Delayed switch) 群に割付けられ、5 週間の Core 期で本剤 9 mg が 1 日 1 回投与された。Core 期終了後、治験の継続を希望した被験者に対しては、治験責任医師の判断により、20 週間の Extension 期への移行が可能とされ、本剤 18 mg が 1 日 1 回投与された。Extension 期では、忍容性に問題があれば 9 mg に減量し、9 mg でも忍容性が認められない被験者は投与を中止することとされた。ドネペジル (5 又は 10 mg) の投与は、Immediate switch 群では本剤投与開始前夜まで、Delayed switch 群ではスクリーニング期終了日の夜までが最終とされ、以降は中止された。

主な選択基準は、MMSE スコアが 10～24 で、スクリーニング前に少なくともドネペジルを 6 ヶ月間継続使用しており、そのうち後半 3 ヶ月間は 5～10 mg の固定用量の投与を受けていた患

者とされた以外は、海外 2320 試験と同様であった。なお、メマンチンを併用していた患者の組入れも可能とされたが、メマンチン併用患者の組入れは全体の 50%以下とされた。

無作為化された 262 例 (Immediate switch 群 131 例、Delayed switch 群 131 例、以下同順)のうち、無作為化当日に治験が中止された 1 例を除く 261 例 (131 例、130 例) が安全性解析対象集団及び主要な有効性解析対象集団とされた。240 例 (120 例、120 例) が Core 期を完了し、234 例 (117 例、117 例) が Extension 期に移行した。

主要評価項目とされた治験中止率は、Core 期では Immediate switch 群 8.4% (11/131 例)、Delayed switch 群 7.7% (10/130 例)、Extension 期では 27.4% (32/117 例)、22.2% (26/117 例) であった。全期間 (Core 期及び Extension 期、以下同様) の主な中止理由は、有害事象 [Immediate switch 群 17.6% (23/131 例)、Delayed switch 群 11.5% (15/130 例)] であった。

安全性について、全期間の有害事象発現割合は、Immediate switch 群 73.3% (96/131 例)、Delayed switch 群 67.7% (88/130 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 13 に示す。

表 13：いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	Immediate switch 群 (N=131)	Delayed switch 群 (N=130)
総発現割合	73.3 (96)	67.7 (88)
適用部位反応	13.0 (17)	17.7 (23)
悪心	6.9 (9)	0.8 (1)
激越	6.1 (8)	7.7 (10)
転倒	5.3 (7)	4.6 (6)
嘔吐	5.3 (7)	3.1 (4)
尿路感染	5.3 (7)	3.1 (4)
錯乱状態	5.3 (7)	3.1 (4)
うつ病	3.1 (4)	5.4 (7)
不安	2.3 (3)	5.4 (7)
便秘	0.0 (0)	5.4 (7)

% (例数)

死亡が Immediate switch 群の Extension 期で 1 例 (心血管疾患-末期) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。全期間における、重篤な有害事象の発現割合は、Immediate switch 群で 10.7% (14/131 例)、Delayed switch 群で 6.9% (9/130 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、失神 (Immediate switch 群 2 例、Delayed switch 群 1 例、以下同順)、精神状態変化 (2 例、0 例) であった。治験薬との因果関係を否定できなかった重篤な有害事象は、Immediate switch 群の嗜眠、経口摂取減少、徐脈 (各 1 例) であった。

全期間における、投与中止に至った有害事象の発現割合は、Immediate switch 群で 17.6% (23/131 例)、Delayed switch 群で 11.5% (15/130 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、適用部位反応 (6 例、5 例)、疾患進行 (2 例、4 例)、激越 (0 例、4 例)、下痢 (2 例、1 例)、嘔吐 (2 例、0 例)、錯乱状態 (1 例、2 例)、落ち着きのなさ (0 例、2 例) であった。

臨床検査について、投与後に新たに発現した重要な血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検

査異常のうち、いずれかの群で発現割合が2%以上であったものは、BUN上昇[3.8%(4/104例)、2.8%(3/109例)]であった。

<審査の概要>

(1) 本邦における開発の経緯と臨床データパッケージについて

申請者は、本邦における本剤の開発経緯について以下のように説明した。海外では、本薬のカプセル剤(6~12 mg/日)にて軽度及び中等度ADに対する治療効果が検証されており、国内でもカプセル剤の開発を開始したが、AD患者を対象としたプラセボ対照試験で8 mg/日投与時に嘔吐が発現し、その後逆流性誤飲性肺炎のため死亡した1例が報告され(「4. (iii) <提出された資料の概略> (1) 2) カプセル製剤を用いた検討」参照)、類薬(ドネペジル)を上回る本薬カプセル剤の臨床上的有用性が期待できないものと判断し、本薬カプセル剤の開発を中止した。

その後、海外で開発された貼付剤で、経口剤で認められた副作用の軽減が示されたため、本邦においても貼付剤の開発を開始し、貼付剤の日本人における用量設定、有効性及び安全性を検証する目的で国内1301試験を、長期投与時の安全性及び忍容性を検討する目的で国内1301E1試験を実施し、臨床データパッケージを構築する計画とした。

機構は、主要評価項目の一つであるCIBIC plus-Jに関して有効性を示すことができなかった国内1301試験の成績(「4. (iii) <提出された試験の概略> (4) 国内第II/III相試験」参照)を踏まえた上で、本薬の国内開発における臨床データパッケージをどのように構築するかについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内1301試験における主要解析において、主要評価項目の一つであるADAS-J cogについては本剤18 mg群とプラセボ群との間に有意差が認められたものの、もう一つの主要評価項目であるCIBIC plus-Jについては本剤18 mg群とプラセボ群との間に有意差は認められず、治験実施計画書で規定した仮説は検証できなかった。しかしながら、事前に補助的解析として計画した動的割付因子による調整解析では、いずれの主要評価項目についても、本剤18 mg群とプラセボ群の間に有意差がみられたことから(「(3) 有効性について」参照)、本剤18 mgの有効性は示されたものと考えた。さらに、本剤18 mgの有効性をより頑健なものとするために、国内外の内因性及び外因性民族的要因についての比較をもとに海外2320試験の成績を利用することが可能であるかについて検討した。

国内1301試験と海外2320試験における対象患者は同様であった。用法・用量及び投与期間は、国内1301試験では本剤4.5 mgから投与開始し、その後4週間隔で4.5 mgずつ漸増(18 mgでの治療期間は12週間)であったのに対して、海外2320試験では本剤9 mgから投与開始し、その後4週間隔で9 mgずつ漸増(18 mgでの治療期間は20週間)であり、国内外で異なっていたが、有効性について、認知機能評価及び全般臨床評価の経時的推移は国内外で同様と考えられたこと、安全性について、2試験における時期別有害事象発現割合に大きな違いは認められていないことから、漸増方法の違いによる有効性及び安全性の評価への影響は小さいと考える。また、評価指標として、全般臨床評価に国内1301試験ではCIBIC plus-Jを、海外2320試験ではADCS-CGICを使用したが、いずれも介護者から提供されるADL障害、行動・精神症状、認知機能・精神機能に関する情報に基づき、評価者が7段階で総合評価する点で類似しており、症状領域における固定質問の有無、質問数に違いはあるものの、経験を積んだ臨床医によるADCS-CGIC評価と同レベルの評価をCIBIC plus-Jでも行うために固定質問と質問数は必要であり、評価者に対するト

レーニングにより、ADCS-CGIC と同レベルの評価が行われたと考える。また、ADL、行動の症状領域における情報源（国内 1301 試験：介護者、海外 2320 試験：被験者、介護者）の違いについては、CIBIC plus-J の評価時に ADCS-CGIC で得られる ADL、行動の情報と同程度のものが患者からも得られているため、この違いが薬効評価に及ぼす影響は小さく、さらに介護者からの情報が正確であれば、最小化できると考える。本剤の薬物動態については、AD 患者の体重差によると推察される曝露量の違いがみられたものの（「4. (ii) <審査の概要> (1) 薬物動態の国内外差について」参照）、投与 24 週時の認知機能評価（ADAS-cog）では国内外ともに 18 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されたこと、全般臨床評価については国内 1301 試験の CIBIC plus-J について介護サービスの利用がなかった部分集団ではプラセボに対する本剤 18 mg の有効性が示唆され、介護サービス利用率の低い海外 2320 試験の ADCS-CGIC と同様の傾向が認められたこと（「(3) 有効性について」参照）、安全性について胃腸障害の有害事象発現割合が国内外で同様であったことから、本剤 18 mg の AD 患者に対する有効性及び安全性が国内外で異なる可能性は低いと考えた。

以上より、海外 2320 試験を日本人 AD 患者における本剤の有効性を支持する試験として評価資料とすることは可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。日本人 AD 患者を対象として実施した唯一のプラセボ対照二重盲検比較試験である国内 1301 試験で本剤の有効性が検証できなかったことは、重大な問題と考える。また、海外 2320 試験の成績は海外 AD 患者において本剤の有効性を検証したデータであるものの、国内外の試験デザイン（漸増方法、評価項目等）及び試験結果に差異が認められていること、本薬の薬物動態については、日本人 AD 患者と外国人 AD 患者の本薬の血漿中濃度が同様とは言い難く（「4. (ii) <審査の概要> (1) 薬物動態の国内外差について」参照）、日本人 AD 患者に対する本剤 18 mg が外国人 AD 患者の何 mg に相当するかを示すデータもないものと考えられることから、日本人 AD 患者における本剤の有効性及び安全性を説明するにあたり海外 2320 試験の成績を利用することは困難であり、申請データパッケージは十分とは言い難い。しかし、その一方で、本薬は海外においては相当の使用実績が蓄積されており、標準治療薬の一つとして位置付けられていること、本邦の臨床現場における AD 治療薬の選択肢が限られている現状も考慮し、提出された国内外の臨床試験成績に基づき、審査を行うこととした。

(2) 治験薬の不具合について

機構は、国内 1301 試験で 26 例に治験薬の不具合が認められた（「4. (iii) <提出された資料の概略> (4) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験」参照）ことについて、各不具合の発生からそれに対する措置までの経緯等も踏まえた上で、各不具合が治験薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 1301 試験で報告された治験薬不具合の内容は、透明フィルムへの粘着物付着と接着性低下等（13 件）、空包装（7 件）、一部欠損等（1 件）、治験薬切断（2 件）、2 枚封入（2 件）、治験薬の誤梱包（疑）（DL4* の治験薬の箱に 18 mg ではな

*9 及び 18 mg パッチを含み、一方又は双方の製剤がプラセボ製剤となっている用量レベル

く 13.5 mg が梱包) (1 件) 等であったが、これらの不具合は特定の投与群に偏って発生することとはなかった。また、不具合が発生した 26 例のうち不具合により未貼付となった被験者は 7 例であったが、未貼付期間は 1 又は 2 日のみであり、このうち有効性の最終評価が行われた 5 例では未貼付日と評価日との間に 1 ヶ月以上の間隔があり、1 例では未貼付日が評価日後であった。

最も多く報告された不具合は粘着層に関するもの(透明フィルムへの粘着物付着及び粘着層なし)であったが、本治験薬(構造:)と粘着のりを練り込んだパッチ剤(構造)の皮膚刺激性及び血漿中薬物動態を検討した海外 W155 試験の結果、両パッチ間で違いはみられなかったことから(添付資料 5.3.1.2-4)、治験薬成分の吸収はの有無には関係せず、粘着層に不具合があっても治験薬が皮膚に接触していれば治験薬成分は吸収されると考えられた。また、粘着層に関する不具合が認められた症例においては、「なし」で未貼付であった 1 例以外は、そのまま、あるいはテープによる補強や予備用治験薬の使用で対応がなされ、貼付が継続された。二番目に多かった不具合は空包装であったが、治験薬そのものに異常は認められず、同一症例で 2 件以上認められたものはなく、空包装が発生した 7 例のうち 2 例では別の治験薬が使用された。その他の不具合に関しても、本剤の貼付に問題はなかった。なお、治験薬の誤梱包(疑)の 1 例については、誤梱包が発覚した後の 17 週以降 24 週時の最終評価時まで 18 mg が投与された。

以上より、各不具合の内容、発生頻度(群間での偏りがないことも含む)及び未貼付期間から各不具合は治験薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼさないと考えた。なお、主要な不具合として、空包装、一部欠損、2 枚封入、透明フィルムへの粘着物付着と接着性低下、治験薬の誤梱包(疑)が認められた際には医療機関の長、治験責任医師への報告を行い、これらの不具合にかかわらず治験薬に何らかの異常が認められた場合には使用せずに速やかに医療機関へ連絡するよう介護者・被験者への情報提供を要請した。さらに、治験依頼者として、介護者・被験者から治験薬の不具合についての報告があったかどうかを定期的な医療機関へのモニタリング活動にて確認した。したがって、これまでに報告されている以外に治験薬の不具合が発生している可能性は低いと考えられる。

機構は、国内 1301 試験で認められた治験薬の不具合の発生原因を踏まえ、本剤の製造及び品質管理においてどのような対策を講じているのか説明を求めた。

申請者は、国内 1301 試験において報告された治験薬の不具合のほとんどは、製剤の製造工程及び一次包装工程に起因するものと考えられたため、市販製剤の製造工程及び品質管理における対策として、全数ビデオ検査、全数質量測定等を行っているとして説明した。

機構は、以下のように考える。国内 1301 試験で認められた治験薬の不具合は、いずれも薬剤を提供する上では重大な不具合であり、有効性及び安全性の評価に何らかの影響を与えた可能性は否定できない。ただし、申請者が説明しているとおり、当該不具合が結果的に本剤の有効性及び安全性成績を大きく歪ませるほどに影響を及ぼした可能性は低いと推測できることから、国内 1301 試験の成績に基づく評価は可能と判断した。なお、最終的に本剤が承認された場合は、治験で認められたような薬剤の不具合の発生を確実に防止するため、申請者の示した製造工程及び品質管理における対策が厳守されることが重要と考える。

(3) 有効性について

1) 二重盲検比較試験における本剤の有効性について

①全般臨床評価 (CIBIC plus-J) における有効性について

機構は、国内1301試験において本剤9及び18 mg群ともに主要評価項目のCIBIC plus-Jでプラセボ群に対する優越性が示されなかった理由について、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内1301試験において全般臨床評価であるCIBIC plus-Jでは本剤とプラセボとの間に有意差を示せなかったことから、国内1301試験の計画時から治験中に起こったADを取り巻く環境の変化と、それがCIBIC plus-Jを用いた薬効評価に影響した可能性について検討した。国内1301試験が立案された20 年 前後から治験実施中にかけては (第1.0版作成日20 年 月 日、最後の被験者の最終観察日20 年 月 日)、2006年4月の介護保険制度改正に伴いAD治療における介護サービスの環境は大きく変化した時期である。改正後には、市町村が指定及びサービスを行う地域密着型サービス、地域密着型介護予防サービスが創設され、地域密着型サービスの年間受給者数は、2006年度223.1千人、2007年度261.3千人、2008年度295.6千人と年々増加しており (厚生労働省、平成19年度介護給付費実態調査結果の概況、平成20年度介護給付費実態調査結果の概況)、介護予防サービスとしてのデイサービス、デイケア及びショートステイの利用者数も2006年からの1年間でそれぞれ130.9千人、49.5千人及び3.6千人の増加が報告されている (厚生労働省大臣官房統計情報部編、平成19年介護サービス施設・事業所調査結果の概況)。国内1301試験においてはベースラインでの被験者の介護サービスの利用率は20 年20.3% (53/261例)、20 年24.2% (133/549例) と増加していた。介護サービス利用による全般臨床評価に対する影響を検討するため、ベースライン時の介護サービス利用の有無別にCIBIC plus-Jについて部分集団解析を行った結果は下表のとおりであり、介護サービス利用なしの部分集団では本剤18 mgとプラセボとの間に有意差が認められたが、介護サービス利用ありの部分集団では有意差が認められなかった。

表 14 : CIBIC plus-J の介護サービスの有無による部分集団解析結果 (開鍵後に実施した追加解析)

	介護サービス利用なし			介護サービス利用あり		
	プラセボ群 N=213	9 mg 群 N=210	18 mg 群 N=197	プラセボ群 N=54	9 mg 群 N=59	18 mg 群 N=73
24 週時評価例数	N=213	N=210	N=197	N=54	N=59	N=73
Score (% (n))						
1 : 大幅な改善	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
2 : 中程度の改善	1.9 (4)	4.3 (9)	2.5 (5)	1.9 (1)	5.1 (3)	1.4 (1)
3 : 若干の改善	14.6 (31)	17.6 (37)	21.3 (42)	9.3 (5)	13.6 (8)	15.1 (11)
4 : 症状の変化なし	39.9 (85)	42.9 (90)	39.6 (78)	48.1 (26)	32.2 (19)	42.5 (31)
5 : 若干の悪化	31.5 (67)	29.5 (62)	29.4 (58)	31.5 (17)	33.9 (20)	27.4 (20)
6 : 中程度の悪化	11.3 (24)	5.7 (12)	6.6 (13)	9.3 (5)	15.3 (9)	12.3 (9)
7 : 大幅な悪化	0.9 (2)	0.0 (0)	0.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)
プラセボとの群間比較 (p 値 ^{a)})	—	0.021	0.035	—	0.669	0.938

a) Wilcoxon 順位和検定

介護サービスの有無による部分集団で一貫した結果が得られなかった原因について検討したところ、介護サービスを利用している在宅認知症患者の家族内介護者 531 名を対象とし

たアンケート調査（中村祐, 老年精神医学雑誌, 21: 685-94, 2010）では、介護サービスの利用が、CIBIC plus-J 評価のために必要な介護者からの情報量や、被験者の生活スタイルの変化に伴う情報の正確性に影響を及ぼす可能性が示唆されており、CIBIC plus-J による全般臨床評価は、介護者からの情報に依存することから、介護サービス利用の有無による影響を受けやすかったと考える。介護サービス利用率が 1.2% と低く、有効性評価に対する影響がほとんどなかったと推察される海外 2320 試験の全般臨床評価（ADCS-CGIC）ではプラセボに対する本剤 18 mg の有効性が示されており（ $p=0.010$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）、国内 1301 試験においても介護サービスの利用なしの部分集団では介護サービスの利用率の低い海外 2320 試験と同様に 18 mg において有効性が示されたことから、本剤 18 mg の有効性は国内外で大きな違いはないと考えられ、日本人 AD 患者においても全般臨床評価について有効性を示し得ると考える。

また、介護サービス以外に、本剤の全般的臨床評価（CIBIC plus-J）に影響を及ぼした要因について検討した。補助的解析として計画した、本試験で採用した動的割付因子（体重及び MMSE）による調整解析の結果、CIBIC plus-J については、プラセボ群と本剤 18 mg 群間に有意差がみられ（ $p=0.042$ 、比例オッズモデル解析）、さらにモデルに含めた動的割付因子のうち、体重（45 kg 未満、45 kg 以上 55 kg 未満、55 kg 以上）では有意な差はみられなかった（ $p=0.322$ ）が、MMSE（15 点以下、15 点超）では有意な差がみられた（ $p<0.001$ ）ことから、CIBIC plus-J の評価にベースラインの MMSE が影響していることが示唆された。ベースラインの MMSE 別（15 点以下、15 点超）の結果を比較した結果、ベースラインの MMSE により層別したいずれの集団においてもプラセボと比較し本剤 18 mg の有効性が示唆された。

② 認知機能障害（ADAS-cog）に対する有効性について

機構は、国内 1301 試験の成績から日本人 AD 患者における本剤 18 mg の有効性が確認された根拠の一つとして、申請者が ADAS-J cog のベースラインからの変化量でプラセボ群と本剤 18 mg 群で有意差が認められたことを挙げていることについて、投与 24 週時における ADAS-cog のベースラインからの変化量の本剤 18 mg 群とプラセボ群の差の絶対値（1.2）が、試験計画時の予測値（3.1）と比較して小さかったことも踏まえ、国内 1301 試験において臨床的に意義のある有効性が示されていると言えるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 1301 試験の計画時に、国内外の AD 患者を対象とした臨床試験における体重差（国内 1201 試験の平均体重：50.6 kg、海外 2331 試験の平均体重：75.8 kg）及びトラフ時血漿中本薬濃度を参考に、日本人の 18 mg は外国人の 27~36 mg の中間に相当すると想定されたこと、及び軽度から中等度の AD に対するドネペジルの治療用量が海外では 10 mg であるのに対し本邦では 5 mg であることから、海外 2320 試験における 36 mg 群とプラセボ群との変化量の差（-2.59）に加え、国内外のドネペジルの承認用量の違いから海外試験に比べ国内試験ではより薬効が示されると想定し、本剤 18 mg 群とプラセボ群の投与 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量の差は -3.1 と予測した。国内 1301 試験の 24 週時における ADAS-J cog のプラセボ群に対する本剤 18 mg 群の群間差は計画時の予測値よりも小さかったものの、海外 2320 試験のプラセボ群に対する本剤 18 mg 群の群間差とは大きな違いはなかった。また、ドネペジルの臨床試験における 24 週時のプラ

セボ群の ADAS-cog 変化量を臨床試験の実施時期（1995 年以前と以降）で区切って試験結果を分析したところ、1995 年以前に比べ 1995 年以降に実施された試験でのプラセボ群の悪化の程度は約 1.0 と小さくなっていたとの報告があり（Jones RW et al. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 23: 357-64, 2009）、この要因として、合併症に対する治療薬の充実、AD 患者に対する介護の質の向上、社会的支援の充実等が挙げられている。国内 1301 試験での本剤 18 mg 群のベースラインからの変化量は 0.1 の悪化、プラセボ群では 1.3 の悪化であり、プラセボ群の悪化の程度は上記報告の 1995 年以降のものに近い値であった。このようにプラセボ群の悪化の程度が小さくなりつつある状況下、プラセボ群と本剤 18 mg 群間で有意差が検出されたことは、本剤の認知機能低下に伴う症状の進行抑制効果を示す結果であると考えられる。

機構は、以下のように考える。AD 治療薬としての有効性は、米国の臨床評価ガイドライン（Guidelines for the clinical evaluation of antedementia drugs, first draft. FDA, 1990）では AD の中核症状である認知機能、及び AD の全般的な臨床症状（又は重症度）の 2 つの有効性を示すことが求められている。また、欧州の臨床評価ガイドライン（Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease EMEA Guideline London, 1997）では AD に対する臨床評価ガイドラインにおいて認知機能、全般的臨床症状評価及び日常生活動作のうち、少なくとも 2 つの項目で有効性を示すことが求められていたが、2008 年の改訂で認知機能と日常生活動作が主要評価項目とされ、全般的臨床症状評価は副次評価項目に変更されている（Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias. 2008）。本邦においても、中核症状である認知機能障害に対する有効性に加え、全般臨床症状あるいは日常生活動作に対する有効性が示されることが、AD に対する臨床的有用性を示す上で必要であると考えられる。

全般臨床評価に対する有効性については、国内 1301 試験で CIBIC plus-J の有効性が検証されたとは言いがたく、その要因として、申請者は介護サービスやベースラインの認知機能障害の程度による影響を挙げているが、1 試験の結果のみの事後的な解析等に基づく考察であり、国内 1301 試験から本剤 18 mg の有効性は示されたとの申請者の主張は受け入れられない。認知機能障害に対する有効性については、国内 1301 試験において、ADAS-J cog による評価で 18 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められており、本剤 18 mg 群では認知機能障害の悪化の抑制が示唆されていると考えられる。

以上より、国内で実施された唯一のプラセボ対照二重盲検比較試験である国内 1301 試験において、いずれの用量でも CIBIC plus-J においてプラセボに対する本剤の優越性は示されていないことから、日本人 AD 患者における本剤の有効性が検証されたとは言いがたい。しかしながら、現時点で本邦の臨床現場における AD 治療薬はドネペジルのみに限られている現状も考慮すべきと考える。また、AD の中核症状の一つである認知機能障害については、本剤 18 mg のプラセボに対する優越性が認められ、認知機能障害悪化の抑制が示唆されたこと、漸増過程や評価項目に違いはあるものの、本剤 18 mg の有効性は海外臨床試験において認められていること、海外では本剤は標準的治療薬として位置付けられていることを踏まえると、日本人 AD 患者でも有効性は期待できる。本剤の承認の可否については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

2) 長期投与試験における本薬の有効性について

申請者は、本剤の長期投与時の有効性について以下のように説明した。日本人 AD 患者を対象とした長期投与試験（国内 1301E1 試験）では、MMSE、DAD 等を用いて長期投与時の有効性を検討しており、最終評価時における各尺度の非盲検継続治療期ベースラインからの変化量は MMSE で -1.7 ± 3.28 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）点、DAD で $-10.04 \pm 14.089\%$ であった。公表論文では、1 年間に ChE 阻害薬の投与が 8 週未満又は経験がない probable AD 患者（MMSE の平均値 17 点）における 1 年間の MMSE の変化量が -3.7 点 (Doody RS et al. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 12: 295-300, 2001)、軽度及び中等度の AD 患者（MMSE の平均値 17 点）では -3.4 点 (Holmes C et al. *Age and Aging*, 32: 200-4, 2003)、ドネペジルの二重盲検比較試験でのプラセボ群における 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量は -2.2 点 (Winblad B et al. *Neurology*, 57: 489-95, 2001) と報告されており、これら報告と比較して本剤における変化量 (-1.7 点) は小さく、本剤の長期投与における有効性が示唆された。また、国内で実施されたドネペジルの 52 週間の非盲検長期投与試験（東儀ほか、*臨床評価*, 28: 97-126, 2000）では、ベースラインの MMSE の平均値は 17.5 点と、国内 1301E1 試験における 16.5 点より高かったが、最終評価時における MMSE の変化量の平均値は -1.2 点であり、組み入れられた被験者背景を考慮すると、本剤における成績 (-1.7 点) と大きな違いはないと考えられた。さらに、DAD について、軽度及び中等度の AD 患者を対象とした sabeluzole の 2 つの二重盲検比較試験の併合解析結果において、プラセボ群における投与 1 年後の DAD のベースラインからの変化量の平均値は -12.4% と報告されており (Feldman HH et al. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 19: 29-36, 2005)、本剤ではこれよりスコア減少が小さかったことから、国内 1301E1 試験で得られた成績は本剤の長期投与時の有効性を支持するものとする。

機構は、以下のように考える。国内 1301E1 試験は非盲検非対照での評価であり、また、他剤の成績と比較した申請者の考察は異なる試験間の比較であること、各試験の患者背景は国内 1301E1 試験と必ずしも同じとは言えないことから、本剤を長期投与したときの有効性を評価するには限界がある。本剤投与により効果が認められない場合は、漫然と投与しないよう、添付文書に注意喚起するとともに、その他の情報提供資料も用いて臨床現場に適切に情報提供を行う必要があると考える。また、本剤を長期投与したとき、あるいは本剤を投与中止した後の認知機能の推移等に関しては、本剤が承認された場合は、製造販売後調査等で引き続き情報収集し、必要に応じて適切な情報提供を行うべきと考える。

(4) 安全性について

1) 適用部位の皮膚反応及び刺激関連有害事象について

申請者は、本剤による適用部位の皮膚反応及び刺激関連有害事象（以下、「適用部位の有害事象」）について以下のように説明した。

国内 3 試験統合（1201、1301 及び 1301E1 試験の統合、以下同様）での適用部位の有害事象は、本剤群で 77.3% (663/858 例) に認められ、発現割合が 5% 以上であったのは適用部位紅斑、適用部位そう痒感、接触性皮膚炎、適用部位浮腫、適用部位皮膚剥脱であり、1301 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった（表 15）。

表 15：国内 3 試験統合の本剤群で発現割合が 5%以上であった適用部位の有害事象

	1201 試験	1301 試験			1301E1 試験	本剤群合計
		プラセボ群	9 mg 群	18 mg 群		
	N=63	N=286	N=282	N=287	N=637	N=858
合計	74.6(47)	39.2(112)	68.1(192)	67.2(193)	67.3(429)	77.3 (663)
適用部位紅斑	52.4(33)	19.2(55)	37.6(106)	39.4(113)	34.5(220)	43.2 (371)
適用部位そう痒感	46.0(29)	21.3(61)	32.6(92)	34.8(100)	31.6(201)	40.3 (346)
接触性皮膚炎	0.0(0)	14.0(40)	24.5(69)	23.7(68)	25.4(162)	29.5 (253)
適用部位浮腫	9.5(6)	2.4(7)	12.4(35)	10.8(31)	10.0(64)	13.9 (119)
適用部位皮膚剥脱	3.2(2)	1.4(4)	5.0(14)	3.8(11)	4.7(30)	6.1 (52)

% (例数)

本剤群 858 例のうち、適用部位の有害事象により投与を中止した症例は 12.2% (105 例) であり、処置を要さなかった症例は 25.3% (217 例)、処置を要した症例は 52.0% (446 例) であり、休薬又は減量を要した症例が 17.7% (152 例)、薬物療法・非薬物療法を要した症例が 46.7% (401 例) であった。薬物療法・非薬物療法を要した 401 例において、使用された薬剤は吉草酸ベタメタゾン・硫酸ゲンタマイシン配合剤 [23.4% (94 例)]、ジフェンヒドラミン [14.5% (58 例)]、クロタミトン・ヒドロコルチゾン配合剤 [9.2% (37 例)] 等であった。

また、医師判定に基づく皮膚刺激性評価では、国内 3 試験のいずれにおいても 8 割以上は症状なし、軽微又は軽度であり、18 mg までの忍容性が認められたと考える。

機構は、適用部位の有害事象の発現割合に国内外で差が認められている理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外臨床試験では重篤なもの、あるいは投与中止に至った皮膚症状のみを有害事象として取り扱っており、国内臨床試験と有害事象の収集方法が異なっていたため、国内 1301 試験及び海外 2320 試験の医師による皮膚刺激性評価、適用部位の有害事象による中止例を比較した。

国内外の臨床試験での投与中止例の内訳は下表のとおりであり、有害事象による投与中止例の割合自体は国内外の試験で大きな違いはなかったが、適用部位の有害事象による中止例の割合は、プラセボ群も含め国内試験で高かった。

表 16：有害事象による投与中止例の内訳

	国内 1301 試験			海外 2320 試験	
	プラセボ群 (N=286)	9 mg 群 (N=282)	18 mg 群 (N=287)	プラセボ群 (N=302)	18 mg 群 (N=291)
有害事象による投与中止	7.7 (22)	13.8 (39)	11.8 (34)	6.0 (18)	10.7 (31)
適用部位の有害事象による投与中止	1.4 (4)	8.9 (25)	8.0 (23)	0.0 (0)	2.1 (6)

% (例数)

国内試験で適用部位の有害事象による投与中止例が多かったことを踏まえ、国内外試験での皮膚刺激性評価（医師判定）を比較した。皮膚症状が「なし」の被験者の割合は、国内 1301 試験の本剤 9 mg 投与時で 37.9% (198/522 例)、18 mg 投与時で 27.1% (58/214 例)、海外 2320

試験ではそれぞれ 76.8% (427/556 例)、51.4% (276/537 例) であった。国内 1301 試験では何らかの皮膚症状が認められた被験者が多かったが、高度の皮膚症状の発現割合は、国内 1301 試験の本剤 9 mg 投与時で 1.9% (10/522 例)、18 mg 投与時で 3.7% (8/214 例)、海外 2320 試験ではそれぞれ 0.4% (2/556 例)、2.2% (12/537 例) であり、国内外で大きな違いはなかった。各皮膚症状では、国内外試験ともに「紅斑」(本剤で中等度又は高度の皮膚症状が認められた被験者の割合、国内：1.8~15.0%、海外：1.3~7.6%、以下同順)及び「そう痒」(1.8~11.2%、1.1~6.7%)が多く認められた。

また、投与を中止した直近の皮膚刺激性評価スコアでいずれかの皮膚症状のスコアが中等度以上(スコア 3 以上)であった被験者の割合は国内 1301 試験で 69.6% (16/23 例)、海外 2320 試験で 66.7% (4/6 例)、高度(スコア 4)であった被験者の割合は 26.1% (6/23 例)及び 50.0% (3/6 例)であった。なお、国内 1301 試験では、プラセボパッチでも、皮膚症状のスコアが中等度以上(スコア 3 以上)の被験者が 6 例、高度(スコア 4)であった被験者が 2 例認められた。

以上より、適用部位の有害事象により投与を中止した被験者の割合は国内で高かったものの、皮膚刺激性評価では国内外で大きな違いはなかった。なお、適用部位の有害事象により投与を中止した被験者の割合が国内で高かった理由として、国内では中等度以下の皮膚刺激性により投与を中止した被験者の割合が多かったこと、また、国内では中止例の中に介護者からの中止の申し出があった被験者が 3 例存在したことから、被験者あるいは介護者側の投与中止の判断基準が国内外で異なっていた可能性が示唆された。さらに、国内で適用部位の有害事象により投与を中止した被験者のうち、プラセボパッチ貼付部位に中等度以上の皮膚刺激性がみられた被験者もいたことにより、国内で中止例の割合が高くなった可能性は否定できないと考える。

機構は、以下のように考える。適用部位の有害事象について、国内 1301 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で発現が多くみられており、さらに日本では適用部位の有害事象による投与中止が海外よりも多く認められたことを踏まえると、本邦の添付文書においては可能な限り皮膚症状を避けられるような用法を規定する必要がある。添付文書(案)では、「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」として、皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい旨記載されているが、日本では海外よりも皮膚症状発現のリスクが高い可能性が示唆されていること、非臨床試験成績からは同一部位に繰り返し投与することにより本薬の血中濃度が上昇するおそれも示唆されていること(「3. (ii) <審査の概要> (1) 同一部位への繰り返し投与について」)を踏まえると、添付文書(案)の注意喚起は不十分と考える。したがって、より適切な記載内容とした上で、毎回貼付部位を変えるよう「用法・用量に関連する使用上の注意」で注意喚起すべきと考えるが、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

2) 消化器症状及び体重減少について

機構は、本剤による体重減少のリスク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。国内 3 試験において、体重がベースラインから 7%以上減少した被験者の割合は、1201 試験では A 群 28.1% (9/32 例)、B 群 25.8% (8/31 例)、1301 試験ではプラセボ群 7.0% (20/284 例)、9 mg 群 6.4% (18/282 例)、18 mg 群 10.1% (29/287 例)、1301E1 試験では全試験期間で 22.8% (145/635 例)、最終評価時では 13.1% (83/635 例)

であった。投与期間が24週であった1201及び1301試験では、27及び36 mgが投与された1201試験で高かった。1301試験においては18 mg群でプラセボ群に比べ高く、52週であった1301E1試験では21～24週で高く、長期投与に伴う発現頻度の増加は認められなかった。また、いずれの試験でも体重減少による中止例は認められず、重篤な有害事象の定義を満たす被験者もなかった。

機構は、ベースラインから7%を超える体重減少と消化器系の有害事象又は食欲低下等の代謝系有害事象の併存の有無を示した上で、添付文書（案）における体重減少に関する注意喚起の必要性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。国内1301試験において、胃腸障害が発現したものの「体重減少イベント」のなかった被験者の発現割合はプラセボ群15.7%（45/286例）、本剤18 mg群14.6%（42/287例）であり差は認められなかったが、胃腸障害が発現し、かつ「体重減少イベント」が発現した被験者の割合はプラセボ群2.8%（8/286例）、18 mg群4.5%（13/287例）であり、本剤18 mg群で高かった。さらに、胃腸障害発現時期から30日以内の体重減少イベントの発現割合を検討したところ、本剤18 mg群において高い傾向があり、一部の体重減少イベントには胃腸障害、食欲不振等の有害事象が起因している可能性が示唆されたことから、添付文書「4.副作用（2）その他の副作用」の項の体重減少に脚注を付記し、「患者の体重変動に注意すること」を追記する。

機構は、消化器系及び代謝系有害事象、並びにそれに伴う体重低下はAChE阻害薬に特徴的な有害事象であり、当該事象の発現が本剤の増量や投与継続に影響すると考えられることから、体重減少に関する注意喚起は「重要な基本的注意」に記載する必要があるとあり、また、消化器症状及び体重減少の発現状況について、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考える。

3) 心血管系リスク（徐脈、心ブロック及びQT延長）について

機構は、臨床試験における心血管系の有害事象（徐脈、心ブロック及びQT延長等）の発現状況を示した上で、添付文書（案）における注意喚起の妥当性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。国内3試験統合の本剤群858例における不整脈及びQT延長の発現割合はそれぞれ6.2%（53例）及び0.5%（4例）であり、国内3試験統合の本剤群858例中1%以上に認められた心血管系の有害事象は、高血圧[3.5%（30例）]、心室性期外収縮[1.5%（13例）]、心不全[1.4%（12例）]、上室性期外収縮[1.2%（10例）]であった。国内1301試験のプラセボ群286例及び本剤群569例におけるこれらの事象の発現割合は、高血圧[プラセボ群：1.0%（3例）、本剤群：1.9%（11例）、以下同順]、心室性期外収縮[1.0%（3例）、0.9%（5例）]、心不全[0.7%（2例）、0.5%（3例）]、上室性期外収縮[1.7%（5例）、0.5%（3例）]であり、いずれもプラセボ群と本剤群で大きな違いはなく、心電図所見で臨床的に意義のある変動がみられた被験者の割合についてもプラセボ群と本剤群で違いはなかった。高度の心血管系の有害事象は国内1201試験で1件（心室性期外収縮）、国内1301試験で1件（18 mg群：心不全）、国内1301E1試験で6件（急性心筋梗塞3件、洞不全症候群、心筋梗塞、心電図T波逆転、各1件）認められた。心血管系の重篤な有害事象は、国内3試験統合の本剤群でのみ1.5%（13/858例）に認められ、重篤な不整脈として、意

識消失が国内 1301 試験では 18 mg 群 2 例に、国内 1301E1 試験では前 9 mg 1 例に認められたが、いずれも一過性のものであった。なお、国内 1301E1 試験では、心筋梗塞及び急性心筋梗塞による死亡（各 1 例）が認められ、急性心筋梗塞による死亡例では、治験薬投与後に心電図異常（非特異的 ST-T 変化）が認められ、治験薬との因果関係は完全には否定できないと判断された。また、国内 1301E1 試験における 3 ヶ月毎の心血管系の重篤な有害事象の発現件数は、0～90 日で 3 件、91～180 日で 3 件、181～270 日で 6 件、271～360 日で 1 件、361 日～で 1 件であり、長期投与に伴って発現頻度が上昇する傾向はみられなかった。

以上のように、心血管系の有害事象の発現割合は国内 1301 試験のプラセボ群と本剤群で同様であり、発現した事象の多くは軽度又は中等度で、かつ非重篤であった。また、長期投与に伴って発現頻度が増加あるいは重症化する傾向はみられず、重篤な有害事象は死亡例及び心不全が認められた症例以外、いずれも治験薬の投与中止、休薬又は対症療法により回復又は軽快した。添付文書（案）では、既に「洞不全症候群又は伝導障害（洞房ブロック、房室ブロック）のある患者」を慎重投与とする等の注意喚起を記載しているが、さらに、企業中核データシートの改訂に従って「重大な副作用」に洞不全症候群を追記する予定である。

機構は、以下のように考える。本剤が心電図パラメータに臨床的に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考えられるものの、国内 3 試験統合において心血管系の重篤な有害事象は本剤群のみで認められていたこと、本剤の ChE 阻害作用によりコリン神経系の作用が亢進される可能性があり、心血管系への影響も懸念されること等から、心血管系へのリスクについては注意喚起を行う必要がある。申請者の対応は概ね妥当と考えるが、心血管系リスクについては「洞不全症候群又は伝導障害（洞房ブロック、房室ブロック）のある患者」のみでなく AD 患者全般における注意喚起とし、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考える。注意喚起の妥当性については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

4) 肝機能障害患者における安全性について

機構は、肝機能障害を有する AD 患者に本剤を投与したときの安全性について、国内外の試験成績に基づき説明し、重度の肝機能障害を有する患者に対する注意喚起の必要性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。AD 患者を対象とした臨床試験では国内外ともに臨床的に重度の肝機能障害を有する患者は除外基準の対象となり、患者でのデータは得られていないが、国内試験 3 試験の併合データを用いて肝機能障害の有無による部分集団解析を実施したところ、有害事象発現割合は肝機能障害*「あり」の集団でプラセボ群 88.5% (23/26 例) 及び本剤群 98.5% (64/65 例)、「なし」の集団でそれぞれ 76.5% (199/260 例) 及び 93.9% (745/793 例)、胃腸障害 (SOC) の発現割合は「あり」の集団で 23.1% (6/26 例) 及び 24.6% (16/65 例)、「なし」の集団で 18.1% (47/260 例) 及び 33.9% (269/793 例) であり、肝機能障害の有無により有害事象の発現割合に違いはなく、血漿中濃度にも差は認められなかった。しかし、重度の肝機能障害を有する患者での安全性データは得られておらず、海外 W251 試験成績から

* ベースライン時の血液生化学的検査値: 総ビリルビン ≥ 1.6 mg/dL、ALT、AST $\geq 1.25 \times N$ or ≥ 50 U、ALP $\geq 1.25 \times N$ 、LDH $\geq 1.5 \times N$ (N は基準値の上限)、又は standardised MedDRA queries (SMQ) の「Hepatic disorders」に属する事象の合併あり。

肝機能障害を有する患者では本薬の曝露量が増加すると考えられることから（「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 1) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態」参照）、添付文書に本薬のカプセル剤を用いた肝機能障害患者の薬物動態試験成績を記載した上で、「重度の肝機能障害のある患者」を「慎重投与」とし、注意喚起することが適切であると考えます。

機構は、以下のように考える。本剤と投与経路が異なるものの、海外 W251 試験においては本薬の曝露量の上昇が認められたことから、肝機能障害を有する患者に本剤を適用する際には、肝機能が正常の患者より注意が必要と考える。申請者が現時点で考える対応は概ね妥当と考えるが、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(5) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、海外における本剤の臨床的位置付けを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。軽度及び中等度 AD に対する AChE 阻害薬について、国内で使用されている薬剤はドネペジル 1 剤のみであるが、海外では本剤、本薬のカプセル剤、ドネペジル、ガランタミンが使用されている。海外でのカプセル剤を含む本剤の臨床的位置付けは、軽度及び中等度 AD に対する第一選択薬と考えられている。海外の治療ガイドラインにおいて、本薬のカプセル剤は、ドネペジル、ガランタミンと同様に軽度及び中等度 AD に対する「標準治療薬」と位置付けられている (Rabins PV et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias, 2007、Doody RS et al. *Neurology*, 56: 1154-66, 2001、The British Psychological Society and Gaskell National clinical practice guideline number42, 2007)。さらに European Federation of Neurological Societies のガイドラインによれば、AD 診断時からドネペジル、ガランタミン同様に本薬の投与を検討すべきとされている (Waldemar G et al. *Eur J Neurol*, 14: e1-26, 2007)。海外では、本剤に先立ち本薬のカプセル剤が軽度及び中等度 AD に対する標準治療薬として使用されてきたが、本剤とカプセル剤を比較した海外 2320 試験において、本剤 18 mg の有効性はカプセル剤 12 mg と同程度であり、カプセル剤及び本剤の有害事象発現割合はそれぞれ 63.3 及び 50.5%、悪心は 23.1 及び 7.2%、嘔吐は 17.0 及び 6.2%であり、本剤で低かった。

これらの結果から、本剤ではカプセル剤と同程度の有効性が期待され、カプセル剤同様に軽度及び中等度 AD 患者に対する第一選択薬と位置付けられると考える。さらに、ドネペジルから本剤へ切り替えたときの安全性及び忍容性を検討した海外 US38E1 試験の結果からドネペジルから本剤への切替えが可能であることが示されたことから、パッチ剤としてのメリットを期待して、経口剤の ChE 阻害薬から本剤へ切り替える場合もあると考えられる。

機構は、本邦における既承認の AChE 阻害薬ドネペジルと有効性及び安全性プロファイル、投与経路等の比較を踏まえ、ドネペジルと比較した場合の本剤の臨床的位置付け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。本剤とドネペジルの有効性及び安全性プロファイルについて、国内 1301 試験と軽度及び中等度 AD 患者を対象としたドネペジルのプラセボ対照二重盲検比較試験 (161 試験、新薬承認情報集、平成 11 年 No15 塩酸ドネペジル [アリセプト錠 3 mg、5 mg]) の成績を比較した。有効性においては、ADAS-J cog ではドネペジル 5 mg ($p < 0.05$ 、U 検定)、本剤 18 mg ($p = 0.005$ 、共分散分析) とともにプラセボに対する優越性が示されたが、ドネペジルでは 7 段階評価による全般臨床評価においてプラセボに対する優越性が示されたものの

($p < 0.05$, U 検定)、本剤では CIBIC plus-J においてプラセボに対する優越性が示されなかった ($p = 0.067$, Wilcoxon 順位和検定)。しかしながら、161 試験は本邦にて介護保険制度が導入された 2000 年以前に行われた臨床試験であり、介護サービス利用率は低く、その影響が小さかったものと推察され、国内 1301 試験における「介護サービスなし」の部分集団で本剤 18 mg 群ではプラセボに対する有効性が示されていることから ($p = 0.035$, Wilcoxon 順位和検定) (「(3) 有効性について」参照)、本剤の有効性プロファイルはドネペジルと類似すると考える。安全性について、本剤では適用部位の有害事象のリスクがあるものの、その他の主な副作用はドネペジルと同様に悪心・嘔吐であり、適用部位の有害事象は、無処置あるいはステロイド軟膏又は抗ヒスタミン外用薬等により対処可能であったことから、安全性プロファイルにおいてもドネペジルと大きく異なることはないと考え。また、ドネペジルには複数の剤形(錠剤、細粒、口腔内崩壊錠、内服ゼリー)があるがいずれも経口剤であり、本剤は経皮吸収型製剤であることから、①初回通過効果が回避されるため、代謝を受ける割合が少なく薬物相互作用のリスクが低い、②重大な副作用が認められた場合に貼付した製剤を剥離することで容易に投与を中止できる、③嚥下障害を有する患者及び服薬拒否をする患者への投与が容易となる、④食事の有無及び食事時間に配慮する必要がない、⑤投与状況を視覚的に確認でき過量投与のリスクを軽減し、服薬コンプライアンスを向上できる等のメリットが期待でき、介護者アンケート調査でパッチ剤が使いやすいと回答した割合は国内 1301 試験 60.6%、国内 1301E1 試験 62.9%であった。

以上より、本剤の軽度及び中等度 AD 患者に対する有効性プロファイルはドネペジルと類似しており、安全性プロファイルでは適用部位の有害事象の発現割合がドネペジルと比較して高いものの、当該リスクについては対処可能であることから、パッチ剤である本剤は、特に嚥下困難、服薬拒否等で十分なドネペジルによる治療が行えない患者に対して、新しい治療選択肢となり得ると考える。さらに、国内 1301 試験における部分集団解析において、ドネペジルによる前治療の有無別の本剤の有効性及び安全性には違いが認められず、海外 US38E1 試験における有効性及び安全性についても特筆すべき事象はみられなかったことから、本剤は軽度及び中等度 AD 治療における第一選択薬となり得るとともに、ドネペジルからの切替え例においても使用され得ると考える。

機構は、以下のように考える。本剤の有効性については、上記「(3) 有効性について」で示したような問題があり、また、本剤とドネペジルを直接比較した試験成績はなく、本剤とドネペジルの有効性及び安全性の異同は明らかではないものの、本剤の有効性が日本人 AD 患者においても期待でき、本剤の承認が可能となった場合は、本剤が軽度及び中等度の AD 治療薬の選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、本剤は貼付剤であることから、申請者が主張するようなメリットが得られる可能性を否定するものではないが、本剤による適用部位の有害事象は、日本人 AD 患者で海外 AD 患者より多くみられる傾向にあったこと(「(4) 1) 適用部位の皮膚反応及び刺激関連有害事象について」参照)、本剤は投与開始から維持用量まで到達するのに約 3 ヶ月の期間を要すること等の問題があることから、本剤をドネペジルと同様、軽度及び中等度の AD 治療における第一選択薬と位置付けることの妥当性については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(6) 効能・効果について

機構は、国内1301試験はいずれも軽度から中等度のAD患者が対象とされており、また、本剤はADの病態そのものの進行に対する抑制は検討されていないことから、申請効能・効果である「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」は妥当であると考ええる。なお、「効能・効果に関連する使用上の注意」については、類薬の記載も踏まえ、ADと診断された患者にのみ本剤を使用する旨記載する必要があると考えるが、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(7) 用法・用量について

1) 維持用量について

申請者は、本剤の維持用量の設定根拠について、以下のように説明した。国内1201試験では本剤9mgを開始用量、36mgを維持用量と設定したが、嘔吐発現割合を忍容性評価の主要な判断基準としており、27mg以上の用量で嘔吐累積発現割合が予め規定した安全性許容閾値である30%を超えたことから、日本人AD患者に対する本剤の忍容性は18mgが上限であると考えた。その成績を踏まえて実施した国内1301試験では、本剤18mg群においてADAS-J cogでプラセボ群に対する優越性が示され、CIBIC plus-Jではプラセボ群に対する有意差が示せなかったものの、開鍵後に実施した追加解析の結果、CIBIC plus-Jの下位尺度であるDAD及びMental Function Impairment Scale (MENFIS)でプラセボ群に対する本剤18mgの有効性が示され（それぞれ $p=0.024$ 、 $p=0.016$ 、共分散分析）、一貫性をもって本剤18mgの有効性が示されていると考えた。

また、国内1301試験における有害事象発現割合は9mg群と18mg群間で差異はみられず、悪心、嘔吐の発現割合は18mg群で高かったものの、このうち投与中止に至った悪心、嘔吐は18mg群でも各2例と少数であったこと、本剤による適用部位の有害事象の発現割合はプラセボ群と比べ、本剤群で高かったが、投与中止に至ったものはプラセボ群1.4% (4/286例)、9mg群8.9% (25/282例)、18mg群8.0% (23/287例)であり、適用部位の有害事象の多くは無処置、併用療法あるいは治験薬の休薬・減量により、治験薬の投与を中止することなく対処可能であったこと、国内1301E1試験の成績から、長期投与に伴う有害事象及び重篤な有害事象の発現割合の上昇は認められず、18mgまでの長期投与における忍容性が認められたことから、通常維持用量として本剤18mgの1日1回貼付が適切であると考えた。

なお、国内1301試験の18mg群において、治験薬が投与された287例のうち完了例は228例 (79.4%)であり、18mgで治験を完了した被験者は195例 (67.9%)、13.5mg以下で治験を完了した被験者は33例 (11.5%)であった。また、国内1301E1試験で52週を完了した被験者474例の最終用量は 17.10 ± 2.482 (平均値 \pm 標準偏差) mgであった。大部分の投与例では18mgによる治療が行われたが、一部忍容性の問題で18mgから減量された上で治療を完了した被験者もいた。以上より、症状により1日18mgを超えない範囲で適宜増減することが適切と考えた。

機構は、国内1301試験において、18mgまで増量されなかった症例の有効性及び安全性の成績を示した上で、用法・用量において「なお、症状により1日量として18mgを超えない範囲で適宜増減する」と記載することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 1301 試験で有害事象により休薬・減量が行われ、18 mg まで一度も増量されず治験を完了した症例、及び 1 回以上は 18 mg まで到達し最終的には 18 mg 未満の用量で治験を完了した症例はそれぞれ 17 及び 15 例であり、このうち、ADAS-J cog がベースラインと比べて減少(改善)した症例が 10 及び 6 例認められ、CIBIC-plus J では、「若干の改善」以上が 4 及び 3 例、「症状の変化なし」が 5 及び 4 例認められた。安全性について、休薬・減量を要した有害事象のうち 3 及び 8 例が胃腸障害の有害事象、7 及び 6 例が適用部位の有害事象であった(重複あり)。

以上より、有害事象発現により休薬・減量され、18 mg の治療が継続されなかった症例もみられたが、本剤の用量調整を行うことで治験を完了でき、有効性評価において改善傾向を示す、あるいはベースラインと比べ変化のなかった症例も認められたことから、本剤 18 mg まで増量あるいは 18 mg を継続投与できない患者においても、本剤による治療を継続することによりベネフィットが得られる場合もあり、用法・用量(案)の「なお、症状により 1 日量として 18 mg を超えない範囲で適宜増減する」は妥当と考える。

2) 開始用量及び漸増方法について

申請者は、本剤の開始用量及び漸増方法の設定根拠について以下のように説明した。国内 1201 試験では、開始用量を 9 mg とし、その後 4 週間隔で 13.5、18、27、36 mg の順に漸増した A 群と 13.5 mg を含めずに 18、27、36 mg の順に漸増した B 群で安全性及び忍容性の検討を行ったが、開始用量を 9 mg としたところ、投与 4 週までの有害事象の発現割合が A 群で 68.8% (22/32 例)、B 群で 48.4% (15/31 例) と高く、A 群で悪心による中止例が 2 例認められたため、国内 1301 試験では、開始用量を 4.5 mg とし 4 週間隔で 4.5 mg ずつ漸増することとした。その結果、投与 4 週までに投与中止に至った悪心及び嘔吐の報告はなく、また、9 mg が投与された 5~8 週でも、悪心及び嘔吐による投与中止例は両投与群併せて 558 名中 1 例(0.2%)のみであった。

漸増方法について、国内 1201 試験における 18 mg 投与時の有害事象発現割合は A 群 60.0% (15/25 例)、B 群 80.6% (25/31 例) であり、嘔吐の発現割合は A 群 16.0% (4/25 例)、B 群 16.1% (5/31 例) と差異はみられなかったが、悪心は A 群 8.0% (2/25 例)、B 群 22.6% (7/31 例) であり、B 群で高かった。一方、国内 1301 試験における悪心及び嘔吐の発現割合は、プラセボ群でそれぞれ 3.1% (9/286 例) 及び 3.8% (11/286 例)、本剤 18 mg 群でそれぞれ 7.0% (20/287 例) 及び 8.0% (23/287 例) であった。投与開始からの期間別にみると、国内 1301 試験の 18 mg 群では、悪心及び嘔吐の発現割合は投与 1~4 週目ではいずれも 0.3%、5~8 週で 0.4 及び 0.7% であり、規定の漸増方法に従うと 13.5 mg に増量される投与 9~12 週目では 3.0 及び 3.3%、及び 18 mg に増量される投与 13~16 週目で 2.3 及び 3.4% と、投与 1~8 週目と比較して高かったが、プラセボ群では投与 9 週目以降で発現割合が高くなる傾向はなかった。18 mg 群における投与中止に至った悪心及び嘔吐の発現割合は各 0.7% (2/287 例) であり、18 mg 群の漸増期中における投与中止に至った悪心及び嘔吐の発現割合は漸増期中を通じて低かった。

以上より、開始用量は4.5 mgとし、その後、漸増は原則として4週間毎に4.5 mg単位で行うことが適切と考える。

3) 貼付部位について

申請者は、本剤の貼付部位について、AD患者を対象とした国内臨床試験では、被験者本人が剥離しにくいよう上背部に貼付部位を限定して治験を実施したが、異なる貼付部位により本剤の曝露量を検討した海外2338試験において、上背部、胸部又は上腕部に貼付した場合の曝露量は同程度であったこと（「4. (i) <提出された資料の概略> (2) 2) 海外2338試験」参照）、また、皮膚刺激を避けるために毎回貼付部位を変えることを適用上の注意へ記載予定であることから、本剤の貼付部位は背部に加え、背部と曝露量に差がない上腕、胸部も追加することが適切と考えたと説明した。

機構は、貼付部位によって適用部位の有害事象発現状況が異なることはないか尋ねた。

申請者は、海外2338試験において、上背部を対照部位としたときの各貼付部位での皮膚刺激発現オッズ比は、胸部で0.49、腹部で13.71、大腿外側部で5.91、上腕部で0.35であり、胸部と上腕部は上背部に比べ紅斑の発現割合は低かったと説明した。

機構は、申請用法・用量について、以下のように考える。開始用量及び漸増方法については、海外承認用法・用量と同様に、9 mgを開始用量とし、4週間毎に9 mgずつ漸増した国内1201試験のB群で良好な忍容性が認められず、国内外で忍容性に違いが認められたこと、及び開始用量を4.5 mgとし、4週間毎に4.5 mgずつ漸増した国内1301試験で認められた悪心及び嘔吐等の消化器系の有害事象は忍容可能なものであったことから、申請用法・用量における開始用量及び漸増方法を国内1301試験と同様とすることは妥当と考える。

維持用量については、忍容性の問題から、18 mgより高用量を投与することは不適切と考えられること、国内1301試験では全般臨床評価（CIBIC plus-J）においてプラセボに対する優越性が認められなかったものの、ADの中核症状である認知機能障害（ADAS-J cog）においては18 mgの有効性が認められ、18 mgは有効性の期待できる用量と考えられることから、維持用量を18 mgとすることは概ね妥当と考える。一方、症状により1日18 mgを超えない範囲で適宜増減することに関して、ADAS-J cogにおいて有効性が認められた18 mg群の大部分の症例は18 mgまで増量されており、18 mg未満で継続したときの有効性は明らかではないこと、及び本剤9 mgではプラセボに対する優越性がいずれの主要評価項目でも示されなかったことを踏まえると、有効性が明確でない用量を漫然と投与することは不適切と考えられることから、症状により適宜増減すること自体は可能であるが、原則として維持用量である18 mgまで増量すべきと考える。

貼付部位に関しては、有効性及び安全性が検討されたのは上背部投与時のみであったものの、曝露量及び各貼付部位における有害事象の発現状況を踏まえると、上腕及び胸部を含めることは可能と考える。なお、本剤は24時間毎に貼付部位を変える必要があるが、一度に1枚以上のパッチを貼付したり、古いパッチをはがさずに新たなパッチを貼付したことによる過量投与の事例が海外の市販後で報告されていることから、過量投与によるリスクについては十分に注意喚起する必要がある。

本剤の「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」については、専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

4) 肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における用法・用量について

申請者は、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における用法・用量について以下のように説明した。海外 W251 試験では肝機能障害を有する被験者における本薬の薬物動態が検討されているが、外国人肝硬変患者 (Child-Pugh スコア 5~12) に対して本薬のカプセル剤 3 mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較して本薬の AUC_{inf} が約 130%、 C_{max} が約 60% 上昇した。しかしながら、安全性については、国内 3 試験統合において、肝機能障害の有無で有害事象発現状況に違いはみられなかった (「(4) 4) 肝機能障害患者における安全性について」参照)。

また、カプセル剤 3 mg を単回経口投与した場合の本薬の薬物動態を健康被験者と腎機能障害患者で比較した結果、腎機能の低下が本薬の薬物動態に直接影響を及ぼすことはないと考えられ、(「4. (ii) <審査の概要> (2) 特殊集団の薬物動態試験及び薬物相互作用試験について」参照)、国内 3 試験統合において腎機能障害の有無で有害事象発現状況に違いはみられなかった。

以上より、カプセル剤では肝機能障害及び中等度の腎機能障害を有する被験者では健康被験者に比べ C_{max} 、 AUC ともに増加することが確認されたものの、パッチ剤では吸収が緩徐でありカプセル剤に比べ C_{max} は低いと考えられること、肝機能障害患者において経皮吸収時には初回通過効果が回避されるため薬物動態への影響は経口投与時よりも小さいと考えられることから、初回用量として 4.5 mg が適切であると考え。さらに、国内臨床試験で肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者において有害事象発現割合の増加はみられなかったことから、肝機能障害及び中等度の腎機能障害を有する患者に対して特段の用量調節は不要と考える。

機構は、以下のように考える。中等度の腎機能障害患者において、本薬のカプセル剤で曝露量の増加が認められているものの、本剤投与時の薬物動態に対して腎機能障害が影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから (「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 2) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態」参照)、当該患者で特段の用量調節が不要とする申請者の主張は妥当であると考え。

一方、肝機能障害患者においては、本剤の用量は忍容性に応じて個別に漸増されることを考慮すると、当該患者に対する用法・用量を別途設定する必要があるとまでは考えないが、当該患者では肝機能が正常な患者よりも本薬の曝露量が増加すること及び貼付剤投与時の曝露量の増加の程度は不明であることを考慮して、本剤の適用の可否及び漸増に注意を払うべきと考える。注意喚起の妥当性については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(8) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査等について、以下のように説明した。使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を幅広く収集することを目的とした使用成績調査(観察期間 6 ヶ月、目標症例 3,000 例)を実施する。本調査では胃腸障害、不整脈、皮膚の炎症、喘息及び慢性閉塞

性肺疾患の悪化、アミラーゼ及びリパーゼ上昇、膵炎を重点調査項目とし、安全性集計解析時に別途抽出し重篤度及び転帰、発現時期等についての検討を行う。また、本剤は製造販売後には1年以上の使用が予測されることから、長期使用の情報を収集する目的で、特定使用成績調査（観察期間2年、目標症例500例）を実施する。なお、いずれの調査においても、有効性評価は主治医判定により臨床像を7段階で総合評価する。

機構は、申請者の示した使用成績調査及び特定使用成績調査の計画は概ね妥当と考えるが、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者における安全性及び有効性についても適切に情報収集する必要があるとあり、また、胃腸障害に伴う体重減少、及び長期投与時の本剤の有効性を評価するための評価項目（MMSE等）も調査項目に含めるべきと考える。さらに、臨床現場においては、本剤は経口薬による治療が困難な患者又は他のAChE阻害薬で有効性又は安全性に問題がある患者等への投与が想定されるが、そのようなAD患者を対象とした国内臨床試験の成績は得られておらず、また、国内臨床試験から本剤の有効性が明確に示されたとは言い難いことから、適切な選択基準により組み入れられた患者を対象として、既存の経口薬から本剤に切り替えたときの有効性及び安全性を検討する製造販売後臨床試験を実施する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-9）に対してGCP実地調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、国内で実施された唯一のプラセボ対照二重盲検試験において、本剤18mgのADに対する有効性は、認知機能に関する評価項目であるADAS-J cogではプラセボに対する優越性が示されたが、全般臨床症状に関する評価項目であるCIBIC plus-Jではプラセボに対する優越性が示されなかったことから、日本人AD患者に対する本剤の有効性が明確に示されたとは言い難い。一方、海外臨床試験では全般臨床症状に関する評価項目が国内試験と異なるものの、ADAS-cog及びADCS-CGICのいずれにおいても本剤18mgのプラセボに対する優越性が認められ、既にAD治療の標準薬として使用されている実績があること、国内1301試験においてADAS-J cogではプラセボに対する優越性が示されていること、AD治療薬に対する本邦の医療ニーズが極めて高い現状にあること等から、本剤を臨床現場に提供する意義はあると考えるが、本剤のリスク・ベネフィットバランス及び承認の可否については、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したい。なお、本剤が承認された場合、臨床試験でデータが限られていた腎機能障害及び肝機能障害患者における安全性、並びに本剤を長期投与したときの安全性及び有効性については、製造販売後調査において検討し、さらに、既存の経口薬から本剤に切り替えたときの有効性及び安全性を製造販売後臨床試験において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて、日本人 AD 患者において本剤の有効性が期待できると判断された場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 2 月 9 日

I. 申請品目

- [販売名] ①イクセロンパッチ 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg
(パッチイクセロン貼付剤 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg (申請時) から変更)
②リバスタッチパッチ 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg
(リバスタッチテープ 4.5 mg、同 9 mg、同 13.5 mg、同 18 mg (申請時) から変更)
- [一般名] リバスタチグミン
- [申請者] ノバルティス ファーマ株式会社、②小野薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 2 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「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、本申請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 20 達第 8 号) の規定により指名した。

1. 本邦における臨床データパッケージについて

本剤の開発において、日本人 AD 患者を対象として実施された唯一のプラセボ対照二重盲検比較試験である国内 1301 試験で本剤の有効性が検証できたとは言えず、海外 2320 試験では海外 AD 患者における本剤の有効性が検証されたものの、国内外の試験デザイン及び試験結果に差異が認められたこと、並びに血漿中濃度の国内外差を踏まえると、日本人 AD 患者における本剤の有効性及び安全性を説明するにあたり海外 2320 試験の成績を利用することは困難であり、申請データパッケージは十分とは言えない一方、本薬は海外においては相当の使用実績が蓄積されており、軽度及び中等度 AD の標準治療薬の一つとして位置付けられていること、及び本邦の臨床現場における AD 治療薬の選択肢が限られている現状も考慮し、提出された国内外の臨床試験成績に基づき審査を行うこととした機構の判断について、議論がなされた。専門委員より、国内外でみられた薬物動態の差は体重差のみに起因するとは考え難いとの意見、海外での用量が日本で適用可能かどうかの証拠がないことから、海外データの安易な日本人患者への適用は適当でなく、海外試験はあくまで参考程度の位置付けであるとの意見、国内 1301 試験で有効性が確認できなかったことは、本剤の承認を議論する上で重要な点であり、また、安全性についても、海外におけるデータをもって議論することには限界があると考えられることから、提出された臨床データパッケージは本剤の有効性と安全性を十分に担保するものではないとの意見等が出された。その一方で、国内外の試験結果に相違がみられた原因は明らかではないものの、国内の AD 治療薬の選択肢が限られていること、本薬は長く欧米で標準的に使用されている実績があること等を考慮して、国内外の臨床試験成績に基づき審査を行うことは妥当であるとの意見も出され、機構の判断は概ね支持された。

2. 有効性について

国内 1301 試験において ADAS-J cog で本剤 18 mg のプラセボに対する優越性が認められ、本剤の認知機能悪化の抑制は示唆された一方、全般臨床評価 (CIBIC plus-J) においてプラセボに対する本剤の優越性が示されなかったことについて、議論がなされた。専門委員より、本剤の有効性を支持する意見として、ACh 系以外の様々な要素を含む全般臨床症状で、ChE 阻害薬である本剤とプラセボとの間に有意差を示すことは困難であり、ADAS-J cog ではプラセボに対する優越性が認められたことを踏まえると、有効性は示されたと考えてよいのではないかとの意見等が出された。一方、本剤の有効性を疑問視する意見として、事前に設定した仮説が検証できなかった点は重大であり、また、全般臨床評価について割り付け因子を考慮した解析では本剤とプラセボとの間に有意差が認められたという申請者の主張については、割り付け因子を共変量とした解析自体は否定するものではないが、当該解析は統計解析計画において規定した主解析ではなかったことから、参考の位置付けと判断せざるを得ず、さらに、事後的に実施した介護サービスの利用「なし」の患者を対象とした部分集団解析の結果、介護サービスの利用が CIBIC plus-J による評価に影響したとの解釈も単なる可能性に過ぎないとの意見、本剤の治験中に生じた介護サービス環境の変化といった考慮すべき状況はあるものの、CIBIC plus-J で評価した本剤群の全般臨床症状の改善は明確ではなく、ADAS-J cog の結果からは、AD における認知機能の増悪がプラセボ群に比し本剤群で抑制される傾向が認められてはいるものの、総合的には本剤の有効性は限定的であると考えたとの意見、本剤群とプラセボ群との間で有意差が認められた ADAS-J cog についても、変化量 (平均値) の差の絶対値は極めて小さく、臨床的に有効であると判断するには無理があるのではないかとの意見が出された。

以上の意見も踏まえた上で、機構は、国内 1301 試験でみられた ADAS-J cog による評価結果は、本剤 18 mg の認知機能の悪化の抑制を示唆する結果であり、本剤の海外での使用実績も考慮すると日本人 AD 患者においても有効性は期待できると判断した。なお、専門委員より、AD 治療薬に対しては、患者やその家族の期待感が非常に大きいことから、本剤の有効性に関して過度な期待が抱かれないようにする必要があり、本剤の臨床試験で認められた有効性は非常に限定的であったことを医師が認識した上で使用するよう、公正な情報提供を行うべきとの意見が出された。また、本剤を含めた AD 治療薬の有効性については、承認後に改めて評価を行うことを、今後検討していくべきであるとの意見も出された。

3. 安全性について

(1) 適用部位の有害事象について

国内 1301 試験における適用部位の有害事象の発現状況を踏まえ、本邦の添付文書においては可能な限り皮膚症状を避けられるような用法を規定する必要があり、同一部位への繰り返し貼付により血中濃度が増加するおそれがある旨も注意喚起した上で、毎回貼付部位を変えるよう、「用法・用量に関連する使用上の注意」において注意喚起すべきとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、適用部位の有害事象については、発現した場合の対応についても適切に情報提供を行う必要があるとの意見も出された。

以上を踏まえ、機構は、「重要な基本的注意」に本剤を同一部位に連日貼付した場合、血中濃度が増加するおそれがある旨記載し、毎回貼付部位を変える必要がある旨の注意を「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載するよう求め、申請者は、「貼付部位」が背部、上腕部、胸部という大きな部位ではなく、本剤を貼付している箇所であることが明確になるよう、「部位」を「箇所」に変更した上で、適切に対応した (「6. 用法・用量について」参照)。

(2) 消化器症状及び体重減少について

消化器系及び代謝系有害事象、並びにそれに伴う体重低下は AChE 阻害薬に特徴的な有害事象であり、当該事象の発現が本剤の増量や投与継続に影響すると考えられることから、体重減少に関する注意喚起は「重要な基本的注意」に記載する必要があるとあり、また、消化器症状及び体重減少の発現状況について、製造販売後調査等において情報収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、「重要な基本的注意」に体重減少に関する注意を記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

(3) 心血管系リスクについて

国内臨床試験において心血管系の重篤な有害事象は本剤群のみで認められていたこと、本剤の ChE 阻害作用によりコリン神経系の作用が亢進される可能性があり、心血管系への影響も懸念されること等から、心血管系リスクについては「洞不全症候群又は伝導障害（洞房ブロック、房室ブロック）のある患者」のみでなく AD 患者全般における注意喚起として「重要な基本的注意」にも記載し、製造販売後調査等において情報収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、「重要な基本的注意」に心血管系リスクについて注意を記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

(4) 肝機能障害患者における安全性について

本剤と投与経路が異なるものの、経口投与で実施された海外 W251 試験では、肝機能障害を有する患者において本薬の曝露量の上昇が認められたことから、当該患者に本剤を適用する際には、肝機能が正常の患者より注意が必要とした機構の判断、及び本剤の用量は忍容性に応じて個別に漸増されることを考慮すると、肝機能障害患者においては本剤の適用の可否及び漸増に注意を払うべきであるが、当該患者に対する用法・用量を別途設定する必要があるとまでは考えないとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、重度の肝機能障害患者についての安全性データは国内外で得られていないことから、「重要な基本的注意」に重度の肝機能障害のある患者では、投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避ける旨記載すべきであるとの機構の提案は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、重度の肝機能障害患者に対する注意は、「重要な基本的注意」にも記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

4. 本剤の臨床的位置付けについて

本剤を軽度及び中等度の AD 治療における第一選択薬と位置付けることの妥当性について、専門委員より、本剤の AD 治療における位置付けはドネペジルと同様とすることが妥当であるとの意見が出された一方、本剤とプラセボとの効果の差の絶対値が極めて小さいこと、日本人において特に皮膚症状が高頻度で認められていること、維持量に到達するまで約 3 ヶ月と長い時間がかかること等を踏まえると、貼付剤であることに期待されるメリットを考慮してもドネペジルと同様の位置付けにはならないとの意見が出された。最終的に、本剤を AD 治療薬の選択肢の一つとして臨床現

場に提供すること自体は否定しないものの、適用部位の有害事象が日本人で高頻度にみられたことや、他の AD 治療薬と比較して維持量に到達するまでに時間がかかるといった本剤の問題点も踏まえた上で、本剤の適用の可否を判断する必要がある旨を注意喚起する必要があるとのことで専門委員の意見は一致した。

また、既存の AChE 阻害薬との併用は危険であり注意喚起が必要であるとの意見、特に貼付剤である本剤は、他の AChE 阻害作用を有する経口薬と併用される可能性が高いと考えられるため、併用してはいけないことが明確になるような注意喚起にすべきとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、「効能・効果に関連する使用上の注意」に国内臨床試験において高頻度に適用部位の有害事象が認められていること及び本剤は維持量に到達するまで 12 週間以上を要することを踏まえた上で、本剤の投与の適切性を慎重に判断する必要がある旨記載し、また、「用法・用量に関連する使用上の注意」に他の ChE 阻害作用を有する同効薬と併用しないことを記載することが妥当と判断した。

5. 効能・効果について

本剤の効能・効果を「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」とすることは妥当とした機構の判断について、専門委員より、機構の判断は妥当であるとの意見が出された一方で、本剤は、AD に伴う神経細胞変性過程に直接作用することで病態の進行抑制をもたらすものではなく、症状を改善するに過ぎないことから、効能・効果の表記は改めることが望ましく、また、本剤があくまで症状を改善するものであることを医療従事者及び患者に適切に情報提供すべきであり、添付文書の注意喚起のみでは不十分であるとの意見が出された。最終的に、既承認の類薬の効能・効果も踏まえて総合的に判断すべきであることから、現時点で変更する必要はないが、本剤に期待される効果が誤解されないよう周知徹底するとともに、既承認薬も含め、AD 治療薬の効能・効果の記載は今後検討していく必要があるとのことで専門委員の意見は一致した。なお、本剤は AD と診断された患者にのみ使用すべきであることを「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載すべきであるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

また、本剤の対象が「軽度及び中等度」の AD であることから、本剤が適用される AD の重症度を判断する上で、本剤の臨床試験がどのような患者を対象として実施されていたかを臨床現場に情報提供をすることは重要であり、添付文書の「臨床成績」の項や情報提供資材に臨床試験の主な組入れ基準を記載すべきとの機構の判断について説明したところ、機構の判断は専門委員に支持された。

以上の意見及び「4. 本剤の臨床的位置付けについて」の議論を踏まえ、機構は、「効能・効果に関連する使用上の注意」を以下のようにすることが妥当と判断した。また、機構は、本剤は疾患の進行そのものを抑制する薬剤ではないことを周知させるための方策を検討するようを求め、申請者は、「新医薬品の使用上の注意の解説」において、適切な情報を医療関係者に提供し、今後さらに適切な情報提供の媒体を検討していく予定であると回答した。機構は、申請者の対応は概ね妥当と判断し、回答を了承した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- (2) 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。

- (3) アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。
- (4) 本剤の使用が適切であるか、以下に示す本剤の特性を十分に理解した上で慎重に判断すること。
- 1) 国内臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。
(「副作用」の項参照)
 - 2) 本剤は維持量に到達するまで 12 週間以上を要する。

6. 用法・用量について

開始用量及び漸増方法を国内 1301 試験と同様とすることは妥当とした機構の判断、貼付部位に臨床試験で有効性及び安全性が検討された上背部に加え、上腕及び胸部を含めることは妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、維持量について、症状により適宜増減すること自体は可能であるものの、原則として最終的には維持量である 18 mg まで増量すべきであるとの機構の判断は、専門委員に支持され、専門委員より、用法・用量は、有効性が明確でない 18 mg より低い用量で投与が継続可能と解釈されるような記載とすべきではなく、また、18 mg 未満の用量は有効用量ではない旨も添付文書に記載すべきとの意見が出された。

なお、専門委員より、海外 2320 試験及び国内 1201 試験では 36 mg までの用量が検討されており、海外 2320 試験の ADAS cog では 36 mg 群で 18 mg 群より良好な成績が認められていること、副作用は 36 mg で多くみられるものの、副作用には個人差があり、副作用が出た場合は主治医が維持量を調節すればよく、18 mg を最高維持量と決めてしまうと本来さらなる増量で効果の得られる可能性がある患者で効果が得られない可能性も考えられることから、36 mg までの有効性を二重盲検試験で検討した上で維持量を定めるべきではなかったのかとの意見も出された。機構は、欧米においても最大用量は 18 mg とされていること、国内 1201 試験において 27 mg 以上の用量では嘔吐等が高頻度に認められ、日本人 AD 患者において忍容量は 18 mg までであると考えられたこと等を踏まえると、国内 1301 試験計画時において 18 mg を超える用量を設定しなかったことは妥当であり、今後日本人 AD 患者で 18 mg を超える用量の有効性を改めて検討する意義は低いと考えると説明し、専門委員の理解が得られた。

また、一度に 2 枚以上のパッチを貼付したり、古いパッチをはがさずに新たなパッチを貼付したりすることによる過量投与の事例が海外の市販後で報告され、海外添付文書において注意喚起されていることから、医療従事者、介護者等の管理のもとで投与する旨を「用法・用量の関連する使用上の注意」に記載し、さらに誤投与（過量投与）によるリスクについて「重要な基本的注意」に記載し、注意喚起する必要があるとの機構の提案は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、以下に示す「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」とすることが妥当と判断した。

[用法・用量]

通常、成人にはリバスタグミンとして 1 日 1 回 4.5 mg から開始し、原則として 4 週毎に 4.5 mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 18 mg を貼付する。

本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 1日18mg未満は有効用量ではなく、漸増又は一時的な減量を目的とした用量であるので、維持量である18mgまで増量すること。
- (2) 本剤は、維持量に到達するまでは、1日量として18mgを超えない範囲で症状により適宜増減が可能である。消化器系障害（悪心、嘔吐等）がみられた場合は、減量するかこれらの症状が消失するまで休薬する。休薬期間が4日程度の場合は、休薬前と同じ用量又は休薬前より1段階低い用量で投与を再開する。それ以外の場合は本剤4.5mgを用いて投与を再開する。投与再開後は、再開時の用量を2週間以上投与し、忍容性が良好であることを確認した上で、減量前の用量までは2週間以上の間隔で増量する。
- (3) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。（「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項参照）。
- (4) 他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬と併用しないこと。
- (5) 医療従事者又は介護者等の管理のもとで投与すること。

7. 製造販売後調査等について

申請者の示した使用成績調査及び特定使用成績調査における調査項目に加え、本剤の投与経験が限られている腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を含めたAD患者における本剤長期投与時の安全性及び有効性についても情報収集する必要があり、また、胃腸障害に伴う体重減少及び長期投与時の本剤の有効性を評価するための評価項目（MMSE等）も調査項目に含め、使用実態下において評価された際はその情報が漏れなく収集されるようにすべきとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、臨床現場においては、本剤は経口薬による治療が困難な患者又は他のAChE阻害薬で有効性又は安全性に問題がある患者等への投与が想定されること、国内臨床試験から本剤の有効性が明確に示されたとは言い難いことから、適切な選択基準により組み入れられた患者を対象として、既存の経口薬から本剤に切り替えたときの有効性及び安全性を検討するために、製造販売後臨床試験を実施する必要があるとした機構の判断について、専門委員より、製造販売後臨床試験において経口薬から切り替えたときの本剤の安全性について評価するとともに、切替後に有効性に変化がないかどうか評価することが適切ではないかとの意見、製造販売後臨床試験では有効性評価に限界があると考えられるものの、本剤の適正使用のために有益な情報が得られるのであれば、臨床試験として実施する意義はあると考えるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、上記の情報が適切に収集できるような実施計画とするよう申請者に求め、申請者は、機構の指摘を踏まえた情報収集を行う旨回答した。また、経口薬から本剤に切り替えたときの有効性及び安全性を検討する試験を、製造販売後臨床試験として実施すると回答した。

機構は、製造販売後臨床試験及び使用成績調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考え、製造販売後調査等計画案については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

III. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
8	13	中間的な大きさ	中間の大きさ
61	8	プラセボ対照試験	非盲検試験
63	30	全数ビデオ検査、全数質量測定等を行っている	全数ビデオ検査を行っており、全数質量測定等を行う予定である
66	16~17	認知機能、全般的臨床症状評価及び日常生活動作のうち、少なくとも2つの項目で	認知機能と、全般的臨床症状評価又は日常生活動作のいずれかの計2項目で
66	19	dementias. 2008	dementias <u>EMA Guideline London, 2008</u>
76	35	1枚以上	2枚以上

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年とすることが妥当であり、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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

[用法・用量] 通常、成人にはリバスチグミンとして1日1回4.5 mgから開始し、原則として4週毎に4.5 mgずつ増量し、維持量として1日1回18 mgを貼付する。
本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。