

評価基準：**(1) 有効性：**

該当なし。

(2) 安全性：

安全性及び忍容性評価：

バイタルサイン，有害事象，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，及び尿検査），身体的検査，及び心電図

皮膚刺激性：

- M.E.D.：M.E.D.判定のための紫外線照射は，スクリーニング期，又は1日目のパッチ剤投与前に行われた。M.E.D.判定は照射 22～24 時間後に行われた。

- 投与部位の皮膚反応（紅斑，他の局所反応）の採点：

導入期は，治験薬投与前，パッチ剤除去 5～10 分後，照射 24 時間後に採点した。曝露期には，さらに照射 48 時間後及び 72 時間後にも採点した。皮膚反応スコア（紅斑）は下記の規定した評価尺度で採点した。

スコア 0：紅斑なし [No erythema (normal skin)]，スコア 1：わずかに目に見える紅斑 (Erythema barely visible)，スコア 2：浮腫を伴わない紅斑 (Erythema without edema)，スコア 3：浮腫を伴う紅斑 (Erythema with edema)，スコア 4：小水疱を伴う紅斑 (Erythema with vesicles)，スコア 5：水疱を伴う紅斑 (Erythema with bullae)

(3) PK/PD：

該当なし。

統計手法：

リバスチグミン及びプラセボパッチ剤投与部位での皮膚反応スコア（主要：紅斑皮膚反応，副次：他の局所皮膚反応）に関して，導入期及び曝露期の各評価時点で紫外線照射，非照射ごとに平均値，中央値，標準偏差を含む要約統計量を算出した。

曝露期に対する皮膚紅斑反応スコアの探索的解析では，比例オッズモデルを用いた。他の探索的解析は，適切な場合実施した。

年齢，体重，身長，性別，及び人種などの人口統計学的データ及び他の基準値の特性に関して要約統計量を算出した。

身体的検査，バイタルサイン，及び有害事象を含むすべての臨床的安全性データを，被験者別，投与期別（導入期，及び曝露期）及び治療別に集計した。

要約—結論：**(1) 被験者の内訳**

63 名が治験に組入れられた。62 名が治験薬を投与され、56 名が治験を完了した。7 名が治験を中止した。中止理由の内訳は、有害事象が 2 名（妊娠 1 名、レンサ球菌性咽頭炎 1 名）、高スコアの皮膚反応が 1 名、治験実施計画書からの逸脱が 3 名（組入れ前にバイタルサイン異常値を認めたにもかかわらず治験に組入れられた被験者 2 名、治験薬紛失を繰り返した被験者 1 名）、追跡不能が 1 名であった。

(2) 解析したデータセット

組入れられた全例を解析対象集団とした。

(3) 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性をTable 3-3に示す。

63 名が治験に組入れられ、平均年齢 42.6 歳（範囲：19～71 歳）、平均体重 74.3 kg（範囲：45.8～115.0 kg）、平均身長 166.8 cm（範囲：152～191 cm）、平均肘間幅 6.4 cm（範囲：4.0～8.2 cm）であった。性別は女性が 49 名（77.8%）、男性が 14 名（22.2%）であり、人種は白人が 53 名（84.1%）であった。

Table 3-3 主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性（海外 2334 試験, All randomized）

ランダム化された被験者数	Total (N=63)
年齢 (歳) :	
Mean±SD	42.6 ± 15.2
Range	(19~71)
体重 (kg) :	
Mean±SD	74.3 ± 15.3
Range	(45.8~115.0)
身長 (cm) :	
Mean±SD	166.8 ± 9.4
Range	(152~191)
肘間幅 (cm) :	
Mean±SD	6.4 ± 0.8
Range	(4.0~8.2)
性別	
男	14 (22.2%)
女	49 (77.8%)
人種	
白人	53 (84.1%)
その他	8 (12.7%)
東洋人	2 (3.2%)

Source : 5.3.3.1-5-海外 2334 試験-Table 2.2.2

(4) 有効性の結果

該当なし。

(5) 安全性の結果**1) 治験薬の曝露状況**

記載なし。

2) 有害事象

有害事象は 63 名中 31 名 (49.2%) に認められた。また、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 63 名中 8 名 (12.7%) に認められた。死亡例、その他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 2 名（妊娠、及びレンサ球菌性咽頭炎）に認められた。

(a) 有害事象

有害事象発現例数、及び発現率をTable 3-4に示す。

有害事象発現率は 49.2% (31/63 名) であった。PT 別で比較的良好にみられた有害事象（発現率が 5%以上）は頭痛 15.9% (10/63 名) であった。

Table 3-4 有害事象発現例数・発現率（海外 2334 試験, All randomized）

SOC	N = 63
PT	n (%)
有害事象発現例数	31 (49.2)
眼障害	1 (1.6)
眼瞼腫脹	1 (1.6)
胃腸障害	8 (12.7)
腹痛	1 (1.6)
下腹部痛	3 (4.8)
下痢	3 (4.8)
軟便	1 (1.6)
悪心	3 (4.8)
胃不快感	1 (1.6)
嘔吐	2 (3.2)
全身障害および投与局所様態	6 (9.5)
胸痛	1 (1.6)
悪寒	1 (1.6)
疲労	2 (3.2)
末梢性浮腫	1 (1.6)
発熱	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	4 (6.3)
単純ヘルペス	1 (1.6)
鼻咽頭炎	2 (3.2)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	4 (6.3)
挫傷	1 (1.6)
関節損傷	1 (1.6)
関節捻挫	1 (1.6)
皮膚裂傷	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (6.3)
背部痛	2 (3.2)
筋痛	1 (1.6)
四肢痛	1 (1.6)
神経系障害	11 (17.5)
浮動性めまい	3 (4.8)
頭痛	10 (15.9)
傾眠	1 (1.6)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.6)
妊娠	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および横隔膜障害	4 (6.3)
鼻閉	3 (4.8)
咽喉頭疼痛	2 (3.2)
気道うっ血	1 (1.6)
副鼻腔うっ血	1 (1.6)

SOC	N = 63
PT	n (%)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.8)
そう痒症	3 (4.8)
血管障害	1 (1.6)
高血圧	1 (1.6)

Source : 5.3.3.1-5-海外 2334 試験-Table 3.1.2

(b) 副作用

副作用発現例数、及び発現率をTable 3-5に示す。

副作用発現率は 12.7% (8/63 名) であった。PT 別で比較的良好にみられた副作用（発現率が 3% 以上）は、下痢、悪心、浮動性めまい、頭痛、そう痒症であった。

Table 3-5 副作用発現例数・発現率（海外 2334 試験, All randomized）

SOC	N = 63
PT	n (%)
副作用発現例数	8 (12.7)
胃腸障害	4 (6.3)
腹痛	1 (1.6)
下痢	2 (3.2)
悪心	3 (4.8)
嘔吐	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態	1 (1.6)
疲労	1 (1.6)
神経系障害	3 (4.8)
浮動性めまい	2 (3.2)
頭痛	2 (3.2)
傾眠	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.2)
そう痒症	2 (3.2)

Source : 5.3.3.1-5-海外 2334 試験-Table 3.1.3

(c) 重症度別の有害事象

高度の有害事象は 4 件（眼部腫脹、四肢痛、妊娠、そう痒症）認められた。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

(a) 死亡

本治験では、死亡例の報告はなかった。

(b) その他の重篤な有害事象

本治験では、死亡以外の重篤な有害事象の報告はなかった。

4) 他の重要な有害事象

(a) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は2名で認められた。1名は妊娠により15日目に治験を中止した。1名は軽度のレンサ球菌性咽頭炎により40日目に治験中止した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

5) 臨床検査

(a) 臨床検査

63名中61名で治験期間中のいずれかの測定時に臨床検査の異常値が認められたが、治験担当医師により、臨床的に意味のある変動ではなく、治験の継続を妨げるものではないと判断された。

(b) 個々の臨床的に重要な異常

本治験では、臨床検査の異常に関連する有害事象の報告はなかった。

6) その他の安全性評価項目

(a) バイタルサイン

63名中15名で治験期間中のいずれかの測定時にバイタルサインの異常値が認められた。2名（被験者番号5128, 5134）では、組入れ前に治験中止の原因となるバイタルサインの異常値が認められた（脈拍異常, 高血圧）。治験担当医師により、他のバイタルサインの異常値は臨床的に意味のある変動ではなく、治験の継続を妨げるものではないと判断された。

(b) 体重

本治験期間中、体重で臨床的に意味のある変動を示した被験者は認められなかった。

(c) 心電図

本治験期間中、心電図で臨床的に意味のある変動を示した被験者は認められなかった。

(d) 皮膚刺激性

すべての被験者が、導入期中のいずれかの時点で、紅斑反応（スコア1～4）を発現した。これらの反応は、初回貼付の24時間後（2日目の照射前）から最長で導入期の最終日（19日目）までの間に発現した。スコアの多くは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。

1名（被験者番号5112）において、小水泡を伴う紅斑の反応（スコア4）が2回発現した。両反応は、19日目（照射24時間後）に、リバスチグミン投与部位で1回及びプラセボ投与部位で1回認められた。導入期及び曝露期の両期間中の他の皮膚紅斑反応スコアはすべて0～2であった。

全体的に導入期中において、照射前の皮膚反応スコアは、プラセボ投与部位よりもリバスチグミン投与部位で高く、照射後の皮膚反応スコアは、プラセボ投与部位よりリバスチグミン投与部位で低かった。導入期中、リバスチグミンパッチ剤は、照射後の皮膚刺激性に関してプラセボパッチ剤より有意に忍容性が良好であった。

曝露期の照射部位で多数の被験者は、紅斑なし、又はわずかに目に見える紅斑が認められ（スコア 0～1）、非照射部位のスコアは、5 件を除いて 0～1 だった（5 件はパッチ剤除去後の照射前に浮腫を伴わない紅斑であるスコア 2 を認めた：リバスチグミン投与部位 3 件、プラセボ投与部位 2 件）。1 名（被験者番号 5147）が浮腫を伴う紅斑（スコア 3）を 3 回発現した。これらの反応は、リバスチグミン投与部位で、照射 24 時間後（38 日目）、及びプラセボ投与部位で、照射 24 時間後、及び 48 時間後（38 日目及び 39 日目）に認められた。その被験者は、テスト部位の再投与を行うよう依頼されたが、再来院できなかった。これらの反応は、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考えられた。照射 72 時間後までに反応が急速に減少したため、プラセボに対する光アレルギー反応の可能性は低いと考えられた。

曝露期中の非照射部位の皮膚スコアは、プラセボよりリバスチグミンで高かった。対照的に、照射部位の紅斑反応の発現率と程度の傾向は、リバスチグミンとプラセボで同様であった。

他の局所皮膚反応は、8 名に認められた。色素過剰は 7 名に認められ、この反応の多くは、リバスチグミンとプラセボ投与の両部位に同じ時期に発現した [30 件の反応が導入期の 3 週時に発現し、残りの 5 件は、曝露期（照射 24～72 時間後）に発現]。さらに、色素過剰の 35 件中 24 件は、照射後に発現した。滲出／出血が導入期中（15 日目）の 1 名（被験者番号 5117）にプラセボ投与部位で、照射 48 時間後に見られた。

(6) PK/PD の結果

該当なし。

結論：

本治験では、リバスチグミン又はプラセボパッチ剤の光アレルギー性は認められなかった。

報告書の日付：

20●●年●●月●●日

3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし。

3.3 内因性要因を検討した PK 試験

3.3.1 外国試験：海外 2335 試験

[5.3.3.3-1-海外 2335 試験]

治験の標題：

An open-label, 3-period ascending dose study to evaluate the ethnic difference in the pharmacokinetics of ENA713 transdermal patches (FMI, 5 cm², 10 cm², 15 cm²) between Caucasian and Japanese healthy male subjects

治驗責任醫師：

10/10/2016

治験実施医療機関：

(イギリス)

公表文献（引用文献）：

未公表。

治療期間：

2()年()月()日(最初の被験者の投薬開始日)～2()年()月()日(最後の被験者の治験完了日)

開發段階：

第1相

目的：

〔主要目的〕

日本人及び白人健康成人男性でのリバスタチグミン及び代謝物 NAP226-90 の用量比例性を含めた薬物動態を比較及び評価する。

〔副次目的〕

- 日本人及び白人健康成人男性に 5, 10, 及び 15 (又は 7.5) cm² パッチを 24 時間貼付した時の安全性及び忍容性を比較する。
- 日本人及び白人健康成人男性での血漿中ブチリルコリンエステラーゼ (butyrylcholinesterase, BuChE) 活性阻害効果の比較及び PK/PD 関係を評価する。
- 日本人及び白人健康成人男性にリバスチグミンパッチ剤を貼付後の皮膚刺激性を検討する。

治験方法：

日本人 20 名及び白人 20 名の健康成人男性 40 名を対象とした非盲検、3 期、用量漸増試験として実施した。

目標被験者数：

健康成人男性 40 名（日本人 20 名、白人 20 名）

〔被験者数設定の根拠〕

本治験では日本人及び白人に 5、10 及び 15 cm² パッチを貼付した時の用量比例性についてパワーモデルを用いて評価し、民族間で比較することとした。

パワーモデルの比例定数 β_1 （白人）と β_2 （日本人）の差の 90%信頼区間の幅に基づき被験者数設定を行った。被験者数設定の計算には nQuery[®] Advisor 4.0, “Linear Regression Confidence Interval for $\beta_1 - \beta_2$ ”を用いた。下記の式 1 により半値幅を計算した。

$$\pm(\text{Width of 90\% CI for } \beta_1 - \beta_2) = \pm Z_{1-\alpha/2} * (\sigma_y/\sigma_x) * \sqrt{2 * (1/n)} \quad (\text{式 1})$$

ここで n は 1 群の被験者数（各群の被験者数を揃える場合、総被験者数 ÷ 2）、 α は有意水準 = 0.1、 $Z_{1-\alpha/2}$ は標準偏差 = 1.645（多めの被験者数を仮定）を表す。

下記の式で

$$\sigma_x = \sqrt{SS_{\ln x}}, \text{ and } SS_{\ln x} = \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^3 (\ln x_{ij} - \text{mean}(\ln x))^2, \text{ where } j = 1..3 (\text{number of doses})$$

nQuery Advisor を用いた場合、対数変換後の β_1 と β_2 の差の 90%信頼区間の幅が ± 0.092 となるための例数は、全 40 名（日本人 20 名、白人 20 名）であった。本計算には、海外 W159 試験から得られた対数変換後の AUC 若しくは Cmax の $\sigma_x = 3.514$ 及び $\sigma_y = 0.621$ を用いた。nQuery Advisor を用いた上記の被験者数設定には多めの被験者数を仮定した標準偏差を用いているため、式 1 の標準偏差を自由度 (N-4) の t 値と入れ替えて、被験者数を調整した。

$$\pm(\text{Width of 90\% CI for } \beta_1 - \beta_2) = \pm t_{n-4, 1-\alpha/2} * (\sigma_y/\sigma_x) * \sqrt{2 * (1/n)} \quad (\text{式 2})$$

上記の式 2 を用いた場合、対数変換後の β_1 と β_2 の差の 90%信頼区間の幅が ± 0.094 となるための被験者数は、全 40 名（日本人 20 名、白人 20 名）であった。本計算には、自由度 36 の t 分布が 1.688、海外 W159 試験から得られた対数変換後の AUC 若しくは Cmax の $\sigma_x = 3.514$ 及び $\sigma_y = 0.621$ を用いた。

なお、被験者数設定は 5、10、及び 15 cm² パッチを使用すると仮定して実施した。

対象疾患及び主要な組入れ基準：

対象は、既往歴、身体的検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査、及び尿検査において健康状態が良好と判断された、20～45 歳の健康成人男性（喫煙者、非喫煙者）とした。喫煙者か否かは喫煙歴に基づき判断し、喫煙者は 1 日の喫煙本数が 10 本を超えない者とした。体重 55～85 kg, body mass index (BMI) 18～25 kg/m² である被験者とした。日本人は日本で生まれ、両親及び祖

父母 4 名がすべて日本人であり、海外在住 10 年以内の被験者とした。白人は両親及び祖父母 4 名が白人の家系であり、日本人被験者に対し、年齢が ± 5 歳、体重が $\pm 25\%$ の範囲にあり、喫煙者あるいは非喫煙者の被験者とした。

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号：

(1) 治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬・ロット（バッチ）番号一覧をTable 3-1に示す。

Table 3-1 治験薬・ロット（バッチ）番号一覧（海外 2335 試験）

治験薬 (表示名)	剤型	含量	投与経路	錠剤識別番号	バッチ番号
Rivastigmine 5 cm ²	パッチ剤 (FMI)	9 mg	経皮	KN#3754249.00.004	8/22061/02
Rivastigmine 10 cm ²	パッチ剤 (FMI)	18 mg	経皮	KN#3742509.00.023	8/22063/02
Rivastigmine 15 cm ²	パッチ剤 (FMI)	27 mg	経皮	KN#3746245.00.008	8/22064/02
Rivastigmine 7.5 cm ²	パッチ剤 (FMI)	13.5 mg	経皮	KN#3754256.00.004	8/22062/02

(2) 用量及び投与方法

第 1 期～第 3 期の各期において、第 1 日目の朝、空腹時に肩甲背部の上部にリバスチグミンパッチ剤を 24 時間貼付した。パッチ剤は日本人及び白人同時に貼付した。貼付後 2 時間は絶食とし、規定の時間に標準朝食、昼食、夕食を摂取した。各投与期のパッチ剤貼付は用量漸増的に行った。各期の間には 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）の休薬期間を設けた。

- 第 1 期：5 cm² パッチ（FMI）（含量 9 mg）
- 第 2 期：10 cm² パッチ（FMI）（含量 18 mg）
- 第 3 期：15 cm² パッチ（FMI）（含量 27 mg）、又は第 2 期に忍容性に問題が生じた被験者は、7.5 cm² リバスチグミンパッチ（FMI）（含量 13.5 mg）

各投与期でパッチ剤貼付後、薬物動態評価用の採血を所定時刻に実施した。治験終了時の評価は最終パッチ剤除去後 7 日目に実施した。

パッチ剤貼付前、パッチ剤除去後 30 分及び 24 時間に、貼付部位の皮膚刺激性を評価した。また、パッチ剤貼付前と除去後に貼付部位の写真撮影を実施した。被験者は全投与部位で貼付前の皮膚刺激性スコアが 0 でなければならない。パッチ剤の接着性は良好であることが過去の治験で示されているため、本治験では接着性の評価は実施しなかった。ただし、治験責任医師が接着性に問題があると判断した場合、その旨のコメントを記載することとし、可能であれば当該コメントに皮膚に接着していない表面のおよその割合も記載することとした。

[用法・用量の設定根拠]

海外でのリバスチグミンパッチ剤の開発は第 III 相試験を開始する段階であったが、本邦での開発は開始されていなかった。本治験は、日本人と白人でのリバスチグミンの薬物動態及び忍容

性を比較した初めての治験である。統計的に考慮された被験者数ではないため、本治験の結果から民族差に関する最終的な結論を導くことはしないが、本治験は日本でのリバスチグミンの開発を海外よりも少ない投与群数で、単回投与試験ではなく反復投与試験から開始するためには有用な治験であると考えた。さらに、本治験結果は、本治験以降に日本で行われる治験の結果の考察にも有用である。また、本治験以降に日本人と外国人で薬物動態及び忍容性が類似していることが確認されれば、海外で実施した治験の一部を日本で繰り返す必要がなくなる可能性がある。海外治験で使用済みパッチ剤の残存薬物濃度を測定した結果から、本治験で選択した最初の 2 用量である 5 及び 10 cm² パッチでは、24 時間のパッチ剤貼付によりそれぞれ約 4.5 及び 9 mg のリバスチグミンが吸収されると考えられる。10 cm² パッチは白人で良好な忍容性を示したことから、本治験での開始用量を 5 cm² パッチとしたとき、日本人の曝露量が白人よりも 2 倍高いと仮定した場合にも日本人での忍容性が確保できると考えられた。第 3 期の用量は 10 cm² パッチ（第 2 期）の忍容性に応じて 15 又は 7.5 cm² パッチから選択することとした。なお、いずれの用量であっても、本治験の目的の一つである用量比例性の考察は可能である。

[対照薬選択の根拠]

本治験で対照薬は設定していない。

投与（観察）期間：

本治験の検査・観察スケジュールをTable 3-2に示す。

[illegible]

Confidential

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

ENA713D/ONO-2540/リバスチグミン

投与期間	スクリーニング	第1期～第3期																			治験完了時
		ベースライン	投与期																		
時間	Day -21～-2	Day -1	貼付前	0	1	2	3	4	6	8	12	16	24	24.5	26	28	32	36	40	48	
PK用採血			X				X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	
PK用採尿			0～4					4～8		8～12	12～24	24～36					36～48				
PD用採血			X				X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	

Source : 5.3.3.3-1-海外 2335 試験-Appendix I-Assessment Schedule

a) 選択／除外基準及び合併症を確認後、必要に応じて実施

b) 臥位及び立位で測定

評価基準：**(1) 安全性及び忍容性：**

3つの各投与期において、安全性及び忍容性の評価として以下の検査を行った。

身体的検査（身長、体重、体温）、心電図、バイタルサイン（血圧と脈拍）、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、皮膚刺激性、有害事象

(2) PK：

リバスチグミン及びその代謝物 NAP226-90 の血漿中濃度、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、投与後 0～24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）、投与後 0～最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）、投与後 0～無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）、消失半減期（T_{1/2}）、尿中濃度

(3) パッチ剤中残存薬物濃度：

各投与期の第 1 日目に貼付されたパッチ剤中の残存リバスチグミン濃度を測定し、実際に放出された薬物量を推定した。

(4) PD：

血漿中 BuChE 活性、最大阻害効果（E_{max}）、最大阻害効果到達時間 [T_{max} (inhibition)] を算出した。

(5) 遺伝薬理：

リバスチグミンに対する被験者の薬物反応及び薬物相互作用や重篤な有害事象に対する感受性を推測可能な遺伝的要因の探索を目的とした。より少ない副作用でリバスチグミンの最大効果を得られる患者を特定可能な遺伝子マーカーを探索することが治験の目的である。このような遺伝子マーカーは現在、母集団レベルでは特定可能であるが、個人の遺伝情報レベルでは特定に至っていない。軽度から中等度のアルツハイマー病のより安全でより効果の高い治療法の開発を目指し、本評価を行った。

統計手法：

各民族において、AUC_{0-24h}、AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max} の用量比例性をパワーモデルを用いて評価した。さらに、探索的な解析として日本人と白人の用量比例性の傾きを比較した。傾きの差の点推定値と 90%信頼区間を算出した。

要約－結論：**(1) 被験者の内訳**

39 名の被験者が治験を完了した（日本人 19/20 名、白人 20/20 名）。日本人 1 名（被験者番号 5115）は第 1 期 1 日目のパッチ剤貼付前に同意を撤回した。

(2) 解析したデータセット

39名（日本人：19名，白人20名）を安全性及び薬物動態解析対象集団とした。

(3) 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性をTable 3-3に示す。

年齢は日本人で 26.9 ± 3.21 歳（平均値 $\pm$ 標準偏差，以下同様），白人で 24.9 ± 3.97 歳であった。その他，身長，体重，BMI 以外の背景因子について，投与群間で不均衡はみられなかった。

Table 3-3 主な人口統計学的データ及び他の基準値の特性（海外 2335 試験）

背景因子	水準	日本人 N = 19	白人 N = 20	合計 N = 39
性別 - n (%)	男	19 (100.0)	20 (100.0)	39 (100.0)
年齢 (歳)	mean $\pm$ SD	26.9 ± 3.21	24.9 ± 3.97	25.9 ± 3.71
身長 (cm)	mean $\pm$ SD	169.6 ± 5.68	178.6 ± 6.29	174.2 ± 7.46
体重 (kg)	mean $\pm$ SD	63.2 ± 6.18	71.1 ± 5.60	67.2 ± 7.07
BMI (kg/m^2)	mean $\pm$ SD	21.991 ± 2.1252	22.297 ± 1.2816	22.148 ± 1.7276

Source : S.3.3.3-1-海外 2335 試験-Table 7-1

(4) 有効性の結果

該当なし。

(5) 安全性の結果**1) 治験薬の曝露状況**

記載なし。

2) 有害事象**(a) 有害事象**

投与群別の有害事象の発現例数及び発現率をTable 3-4に示す。

有害事象の合計件数（日本人：38 件，白人：31 件）及び胃腸の有害事象の件数（日本人：18 件，白人：14 件）は白人に比べ日本人でやや多かったが，有害事象を発現した被験者数は白人に比べ日本人の方が少なかった（日本人：10/19 名，白人：13/20 名）。

Table 3-4 有害事象発現例数・発現率（海外 2335 試験）

Body system Preferred Term	Japanese					Caucasian				
	5 cm ²	7.5 cm ²	10 cm ²	15 cm ²	Total	5 cm ²	7.5 cm ²	10 cm ²	15 cm ²	Total
	N=19 n (%)	N=10 n (%)	N=19 n (%)	N=9 n (%)	N=19 n (%)	N=20 n (%)	N=12 n (%)	N=20 n (%)	N=8 n (%)	N=20 n (%)
有害事象発現 例数	5 (26.3)	2 (20.0)	8 (42.1)	2 (22.2)	10 (52.6)	4 (20.0)	0 (0.0)	8 (40.0)	5 (62.5)	13 (65.0)
耳および迷路 障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (5.3)	2 (20.0)	3 (15.8)	2 (22.2)	5 (26.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	4 (20.0)	4 (50.0)	9 (45.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (12.5)	3 (15.0)
上腹部痛	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.0)
悪心	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (15.8)	2 (22.2)	4 (21.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	3 (37.5)	7 (35.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (5.3)	1 (11.1)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (12.5)	3 (15.0)
全身障害およ び投与局所様 態	4 (21.1)	0 (0.0)	6 (31.6)	0 (0.0)	8 (42.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	4 (20.0)	2 (25.0)	5 (25.0)
投与部位 紅斑	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
投与部位 疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
投与部位 そう痒感	2 (10.5)	0 (0.0)	4 (21.1)	0 (0.0)	4 (21.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (25.0)	3 (15.0)
投与部位 熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系およ び結合組織障 害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (10.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	3 (15.0)
浮動性め まい	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
頭痛	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭 および縦隔障 害	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
鼻閉	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉頭疼 痛	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

Body system Preferred Term	Japanese										Caucasian									
	5 cm ²		7.5 cm ²		10 cm ²		15 cm ²		Total		5 cm ²		7.5 cm ²		10 cm ²		15 cm ²		Total	
	N=19		N=10		N=19		N=9		N=19		N=20		N=12		N=20		N=8		N=20	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(10.0)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(5.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)

Source : 5.3.3.3-1-海外 2335 試験-Table 3.1.2

複数の有害事象を発現した被験者は、PTにつき1回のみ集計した。

同一の Body system 内で複数の有害事象を発現した被験者は、合計欄では1回のみ集計した。

Nはパッチ剤を貼付された被験者数である。

nは当該 Body system 分類で少なくとも1回の有害事象を発現した被験者数である。

全身障害、投与部位疼痛はカニューレ挿入部位反応であると思われる。

(b) 副作用

副作用は、日本人被験者で 33 件、白人被験者で 27 件発現した。

(c) 重症度別の有害事象

日本人で発現した多くの有害事象の重症度は軽度（27 件）から中等度（7 件）であったが、3 件は高度と判定された。また、白人でも軽度（24 件）から中等度（6 件）がほとんどであったが、1 件が高度と判定された。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

(a) 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

(b) その他の重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

4) 他の重要な有害事象

(a) 投与中止に至った有害事象

本試験中、投与中止に至った重篤な有害事象、及び有害事象はなかった。

5) 臨床検査

(a) 臨床検査

1 名の日本人（被験者番号 5102）のクレアチンキナーゼ値が第 1 期（5 cm² パッチ）のベースラインで正常範囲よりも高かった（453 U/L、正常範囲：33～186 U/L）。第 1 日目に再測定を実施したが、正常範囲を超えていた（332 U/L）。パッチ剤貼付 24 時間後（282 U/L）及び第 2 期（10 cm² パッチ）のベースライン（216 U/L）で追加測定を実施したが、正常範囲を超えていた。

しかし、これらの値は臨床上問題となる値ではなかった。クレアチンキナーゼ値は第2期のパッチ剤貼付後24時間までに正常値(119 U/L)に戻り、第3期から治験終了まで正常範囲内で推移した。また、同被験者で5 cm²パッチ貼付24時間後に血清 GOT 増加が認められた(24時間値: 40 U/L, ベースライン値: 28 U/L, 正常範囲: 10~35 U/L)。血清 GOT 値は第2期のベースラインで正常値(24 U/L)に復し、10 cm²パッチ貼付24時間後に再度高値(38 U/L)を示した。第3期のベースラインでの値は正常で、それ以後(15 cm²パッチ貼付24時間後から治験終了時評価まで)高値は認められなかった。

1名の日本人(被験者番号5112)の尿酸値がスクリーニング時から治験終了時評価を通じて正常範囲よりも低かった(< 89 µmol/L, 正常範囲: 212~482 µmol/L)。しかし、他の臨床検査値がすべて正常値であること、低値ではあるが臨床上問題となる値ではないことから、治験依頼者との同意のもと、本被験者を治験に含めることとした。

その他の被験者の安全性臨床検査値(血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査)は正常範囲内で、正常範囲外となった値も臨床上問題となる値ではなかった。

(b) 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査値異常に関連した有害事象は認められなかった。

6) その他の安全性評価項目

(a) バイタルサイン

1名の白人(被験者番号5122)で体温上昇が第1期(5 cm²パッチ)の第1日目の投与前(38.1°C)から第2日目(38.5°C)の朝まで認められた。その他の症状は認められなかった。本被験者の体温は第3日目には正常値に戻り、治験終了まで正常値であった。

その他の被験者のバイタルサインはスクリーニング時から治験終了評価時まですべて臨床的に問題となる値ではなかった。

(b) 体重

該当なし。

(c) 心電図

本治験中、いずれの被験者においても心電図に異常は認められなかった。

(d) 皮膚刺激性

皮膚刺激性の評価をTable 3-5に示す。

両民族とも、すべての被験者に1回以上の皮膚症状が認められた。パッチの除去24.5時間後にみられた症状は「軽微な紅斑」から「硬結又は小水疱を伴う紅斑」であり、除去48時間後にも日本人で11名、白人で12名に症状がみられたが、治験終了評価時までには消失した。高度の皮膚症状、ひび、又は落屑は認められなかった。日本人と白人の皮膚症状の発現率に差はみられなかった。

Table 3-5 皮膚刺激性の評価（海外 2335 試験）

Ethnic Origin	Visit	Patch size (cm ²)	Hours post dose	Number of subjects with skin irritation rating						Number of subjects with	
				0	0.5	1	2	3	4	Edema present E	Chaps / desquamation D
Jap.	SCR			19	0	0	0	0	0	0	0
	P1D1	5	0	19	0	0	0	0	0	0	0
	P1D2	5	24.5	3	10	4	2	0	0	0	0
	P1D3	5	48	11	5	1	0	2	0	0	0
	P2D1	10	0	19	0	0	0	0	0	0	0
	P2D2	10	24.5	1	9	5	2	2	0	0	0
	P2D3	10	48	13	2	0	0	4	0	0	0
	P3D1	7.5	0	10	0	0	0	0	0	0	0
		15	0	9	0	0	0	0	0	0	0
	P3D2	7.5	24.5	2	6	1	0	1	0	0	0
		15	24.5	0	3	2	3	1	0	0	0
	P3D3	7.5	48	8	1	0	0	1	0	0	0
		15	48	4	3	1	0	1	0	0	0
	EOS			19	0	0	0	0	0	0	0
Cauc.	SCR			20	0	0	0	0	0	0	0
	P1D1	5	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	P1D2	5	24.5	3	7	4	4	2	0	0	0
	P1D3	5	48	12	6	0	0	2	0	0	0
	P2D1	10	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	P2D2	10	24.5	2	5	5	5	3	0	1	0
	P2D3	10	48	16	1	1	0	2	0	0	0
	P3D1	7.5	0	12	0	0	0	0	0	0	0
		15	0	8	0	0	0	0	0	0	0
	P3D2	7.5	24.5	1	2	4	2	3	0	0	0
		15	24.5	0	2	4	2	0	0	0	0
	P3D3	7.5	48	10	0	1	0	1	0	0	0
		15	48	4	4	0	0	0	0	0	0
	EOS			20	0	0	0	0	0	0	0

Source : 5.3.3.3-1-海外 2335 試験-Table 3.6.2

皮膚刺激評価：0=視認できず，0.5=かすかな，軽微な紅斑，1=軽度の紅斑，2=強い紅斑，3=紅斑，痂結，小水疱，4=紅斑，痂結，小水疱（おそらく滲出），膿疱を伴う高度の症状

E=浮腫，D=ひび，又は落屑

(6) PK/PD の結果

PK/PD の解析対象は日本人 19 名，白人 20 名であった。

1) PK

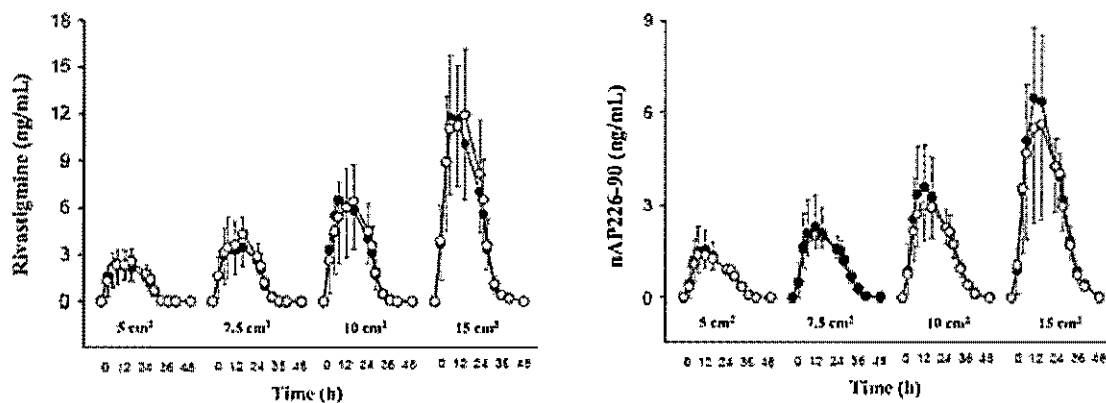
リバスチグミン及び代謝物 NAP226-90 の血漿中濃度推移をFigure 3-1に，PK パラメータをTable 3-6，Table 3-7に示す。

日本人及び白人のリバスチグミンの血漿中濃度推移は類似していた。リバスチグミンは緩徐に吸収され、日本人及び白人の T_{max} はそれぞれ 16 時間及び約 10~14 時間であった。日本人、白人ともに血漿中濃度は平坦な推移を示した (24 時間の貼付期間中、血漿中濃度は持続した)。日本人の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の平均値はそれぞれ 2.73 ng/mL (5 cm^2) ~12.5 ng/mL (15 cm^2) 及び 47.8 ng·h/mL (5 cm^2) ~216 ng·h/mL (15 cm^2) であり、白人の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の平均値はそれぞれ 2.76 ng/mL (5 cm^2) ~12.9 ng/mL (15 cm^2) 及び 45.6 ng·h/mL (5 cm^2) ~204 ng·h/mL (15 cm^2) であった。血漿中からの消失半減期の平均値は両人種で約 2.1~2.9 時間であった。

代謝物 NAP226-90 の血漿中濃度推移はリバスチグミンと類似していた。NAP226-90 は血漿中に緩やかに出現し、 T_{max} は約 12~16 時間であった。日本人の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値はそれぞれ 1.48 ng/mL (5 cm^2) ~5.76 ng/mL (15 cm^2) 及び 30.6 ng·h/mL (5 cm^2) ~131 ng·h/mL (15 cm^2) であり、白人の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値はそれぞれ 1.64 ng/mL (5 cm^2) ~6.65 ng/mL (15 cm^2) 及び 32.5 ng·h/mL (5 cm^2) ~142 ng·h/mL (15 cm^2) であった。

薬物動態パラメータのばらつきを個体間の変動係数で評価したところ、概ね 30%未満であった。

Figure 3-1 日本人及び白人の健康男性被験者にリバスチグミンパッチ剤を 24 時間単回貼付した時のリバスチグミン及び NAP226-90 の血漿中濃度推移 (Mean $\pm$ SD) (海外 2335 試験)



Source : 5.3.3.3-1-海外 2335 試験-Figure 7-1

○ : 日本人, ● : 白人

Table 3-6 日本人及び白人の健康男性被験者にリバスチグミンパッチ剤を 24 時間単回貼付した時のリバスチグミンの PK パラメータ (海外 2335 試験)

	Caucasian				Japanese			
	5 cm ² (n=20)	7.5 cm ² (n=12)	10 cm ² (n=20)	15 cm ² (n=8)	5 cm ² (n=19)	7.5 cm ² (n=10)	10 cm ² (n=19)	15 cm ² (n=9)
C_{max} (ng/mL)	2.76 $\pm$ 1.23 (44.6)	3.99 $\pm$ 1.47 (36.8)	7.29 $\pm$ 3.79 (52.0)	12.9 $\pm$ 4.27 (33.1)	2.73 $\pm$ 0.89 (32.6)	4.58 $\pm$ 1.61 (35.2)	6.73 $\pm$ 2.40 (35.7)	12.5 $\pm$ 4.41 (35.3)
$C_{max, norm}$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	37.5 $\pm$ 12.0 (32.0)	39.9 $\pm$ 9.33 (23.4)	48.4 $\pm$ 20.5 (42.4)	57.6 $\pm$ 14.4 (25.0)	35.8 $\pm$ 8.16 (22.8)	41.6 $\pm$ 11.4 (27.4)	44.5 $\pm$ 12.7 (28.5)	54.4 $\pm$ 13.8 (25.4)
$T_{max}^{a)}$	12.0	14.0	12.0	10.0	16.0	16.0	16.0	16.0

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

ENA713D/ONO-2540/リバスチグミン

	Caucasian				Japanese			
	5 cm ² (n=20)	7.5 cm ² (n=12)	10 cm ² (n=20)	15 cm ² (n=8)	5 cm ² (n=19)	7.5 cm ² (n=10)	10 cm ² (n=19)	15 cm ² (n=9)
(h)	(3.0 – 24.1)	(6.0 – 24.1)	(6.0 – 24.1)	(8.0 – 16.0)	(6.0 – 16.0)	(8.0 – 16.0)	(8.0 – 16.1)	(8.0 – 16.0)
AUC0-24h	45.6 ± 18.3	66.1 ± 26.3	119 ± 58.3	204 ± 71.9	47.8 ± 16.7	75.3 ± 26.5	116 ± 42.7	216 ± 79.2
(ng · h/mL)	(40.1)	(39.8)	(49.0)	(35.2)	(34.9)	(35.2)	(36.8)	(36.7)
AUC0-24h, norm	624 ± 187	655 ± 181	794 ± 322	916 ± 270	626 ± 157	685 ± 188	767 ± 218	944 ± 256
[(ng · h/mL)/(mg/kg)]	(30.0)	(27.6)	(40.6)	(29.5)	(25.1)	(27.4)	(28.4)	(27.1)
AUClast	50.3 ± 19.2	76.7 ± 28.1	136 ± 63.9	237 ± 81.2	53.7 ± 18.7	86.6 ± 29.7	135 ± 49.1	255 ± 93.7
(ng · h/mL)	(38.2)	(36.6)	(47.0)	(34.3)	(34.8)	(34.3)	(36.4)	(36.7)
AUCinf	52.4 ± 18.9	77.5 ± 27.9	137 ± 63.8	239 ± 81.1	55.7 ± 18.1	88.1 ± 29.8	136 ± 49.1	256 ± 93.9
(ng · h/mL)	(36.1)	(36.0)	(46.6)	(33.9)	(32.5)	(33.8)	(36.1)	(36.7)
AUCinf, norm	723 ± 191	773 ± 192	918 ± 354	1080 ± 314	732 ± 171	802 ± 212	900 ± 253	1120 ± 312
[(ng · h/mL)/(mg/kg)]	(26.4)	(24.8)	(38.6)	(29.1)	(23.4)	(26.4)	(28.1)	(27.9)
T1/2	2.89 ± 0.73	2.10 ± 0.18	2.25 ± 0.28	2.90 ± 0.37	2.68 ± 0.54	2.21 ± 0.29	2.12 ± 0.21	2.78 ± 0.31
(h)	(25.3)	(8.6)	(12.4)	(12.8)	(20.1)	(13.1)	(9.9)	(11.2)

Source : 5.3.3.3-1-海外 2335 試験-Table 7-2

a) Median (Range)

Mean ± SD (coefficient variation,%)

Table 3-7 日本人及び白人の健康男性被験者にリバスチグミンパッチ剤を 24 時間単回貼付した時の NAP226-90 の PK パラメータ (海外 2335 試験)

	Caucasian				Japanese			
	5 cm ² (n=20)	7.5 cm ² (n=12)	10 cm ² (n=20)	15 cm ² (n=8)	5 cm ² (n=19)	7.5 cm ² (n=10)	10 cm ² (n=19)	15 cm ² (n=9)
Cmax	1.64 ± 0.69	2.45 ± 1.08	3.70 ± 1.51	6.65 ± 2.30	1.48 ± 0.55	2.09 ± 0.42	3.20 ± 1.15	5.76 ± 2.99
(ng/mL)	(42)	(44)	(41)	(35)	(37)	(20)	(36)	(52)
Cmax, norm	22.3 ± 5.89	24.2 ± 66.87	24.7 ± 6.65	29.4 ± 6.57	19.3 ± 4.23	19.2 ± 2.67	21.1 ± 5.09	24.8 ± 8.27
[(ng/mL)/(mg/kg)]	(26)	(28)	(27)	(22)	(22)	(14)	(24)	(33)
Tmax ^{a)}	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	16.0	12.0	16.0
(h)	(8.0 – 16.0)	(6.0 – 26.0)	(8.0 – 26.0)	(12.0 – 16.0)	(6.0 – 16.0)	(6.0 – 16.0)	(8.0 – 26.0)	(12.0 – 26.0)
AUC0-24h	26.9 ± 11.0	40.2 ± 17.1	62.0 ± 24.3	108 ± 35.1	24.6 ± 8.16	37.2 ± 8.31	54.7 ± 18.8	98.7 ± 51.7
(ng · h/mL)	(41)	(43)	(39)	(33)	(33)	(22)	(34)	(52)
AUC0-24h, norm	366 ± 93.5	399 ± 109	415 ± 106	477 ± 94.8	321 ± 64.9	341 ± 55.2	360 ± 80.7	423 ± 144
[(ng · h/mL)/(mg/kg)]	(26)	(27)	(26)	(20)	(20)	(16)	(22)	(34)
AUClast	32.5 ± 11.6	52.6 ± 18.9	79.8 ± 26.3	142 ± 39.7	30.6 ± 9.17	48.6 ± 9.41	71.9 ± 21.7	131 ± 57.2
(ng · h/mL)	(36)	(36)	(33)	(28)	(30)	(19)	(30)	(44)
AUCinf	35.7 ± 11.3	54.6 ± 18.6	81.6 ± 26.3	144 ± 39.4	32.8 ± 9.38	50.3 ± 9.61	73.5 ± 21.6	133 ± 57.0
(ng · h/mL)	(32)	(34)	(32)	(27)	(29)	(19)	(29)	(43)
AUCinf, norm	491 ± 87.5	550 ± 125	552 ± 116	645 ± 98.0	432 ± 79.5	461 ± 61.2	486 ± 93.3	575 ± 159
[(ng · h/mL)/(mg/kg)]	(18)	(23)	(21)	(15)	(18)	(13)	(19)	(28)
T1/2	5.06 ± 1.04	5.27 ± 1.83	4.13 ± 0.57	4.31 ± 0.62	4.70 ± 0.94	3.98 ± 0.43	3.90 ± 0.49	3.76 ± 0.50
(h)	(21)	(35)	(14)	(14)	(20)	(11)	(13)	(13)
AUCinf ratio ^{b)}	0.70 ± 0.14	0.74 ± 0.18	0.65 ± 0.17	0.63 ± 0.16	0.61 ± 0.13	0.60 ± 0.09	0.56 ± 0.12	0.54 ± 0.19
	(20)	(24)	(26)	(25)	(21)	(15)	(21)	(35)

Source : 5.3.3.3-1-海外 2335 試験-Table 7-3

a) Median (Range)

b) NAP226-90/Rivastigmine

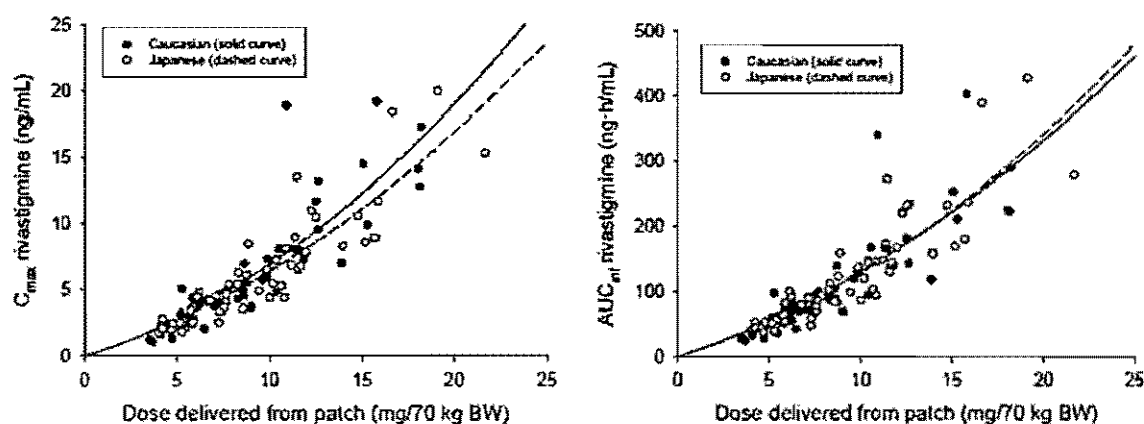
Mean ± SD (coefficient variation,%)

リバスチグミンの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、日本人は 3.5～4.1%，白人は 2.5～3.3%であった。腎クリアランスの平均値は、日本人は 1.95～3.25 L/h，白人は 2.14～2.78 L/h であり、パッチ剤サイズが大きくなるとともに低下する傾向が認められた。代謝物 NAP226-90 の尿中排泄率の平均値は、日本人は 16.9～18.5%，白人は 17.7～20.0%であった。

パッチ剤からのリバスチグミンの放出率は、日本人は 52.6% (5 cm²)，49.9% (7.5 cm²)，52.2% (10 cm²)，53.3% (15 cm²)，白人は 56.3% (5 cm²)，51.9% (7.5 cm²)，57.6% (10 cm²)，57.5% (15 cm²) であり、いずれのパッチ剤サイズにおいても薬物含有量の約 50% が放出された。

リバスチグミンの放出量（体重 70 kg あたりのパッチ剤からの放出量）と C_{max} 及び AUC_{0-∞} との関係を図 3-2 に示す。リバスチグミンの曝露量は放出量の増加よりもやや高い上昇を示した。

Figure 3-2 パッチからのリバスチグミン放出量と C_{max} 及び AUC_{0-∞} との関係（海外 2335 試験）



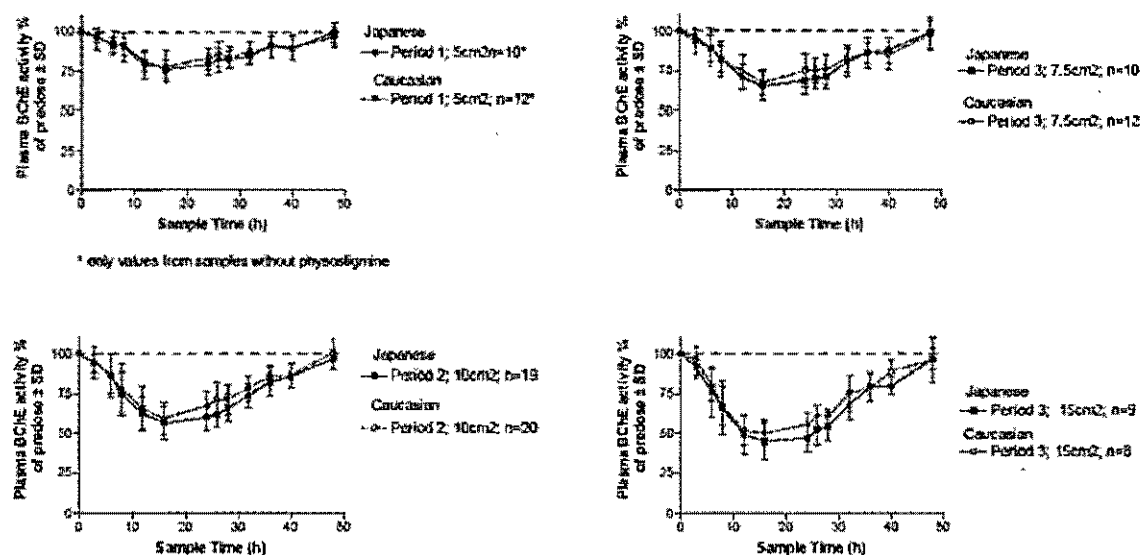
Source : 5.3.3.3-1-海外 2335 試験-Figure 7-2

2) PD

血漿中 BuChE 活性の投与前からの変化率を図 3-3 に、PD パラメータを Table 3-8 に示す。

日本人及び白人被験者ともに、パッチ剤の貼付により用量に応じた血漿中 BuChE 活性阻害が認められた。最低用量（5 cm² パッチ，9 mg のリバスチグミンを含有）では貼付 3 時間後から血漿中 BuChE 活性阻害が認められ，その後 13 時間かけて徐々に上昇し，貼付 16 時間後に最大阻害効果を示した（阻害率：25%）。阻害作用は 16～24 時間まで継続した。BuChE 活性はパッチ剤除去後 24 時間で貼付前の値に戻った（貼付後 48 時間）。高用量でも同様の阻害プロファイルが認められ，5，7.5，10，及び 15 cm² パッチ貼付後の BuChE 活性の最大阻害効果はいずれも約 16 時間後に認められた（最大阻害率の平均値はそれぞれ日本人では 24，35，44，及び 55%，白人では 22，32，40，及び 50%であった）。白人と比較して日本人の BuChE 活性阻害曲線はわずかに高値を示したものの，阻害の程度は両民族間で極めて類似していた。

Figure 3-3 日本人及び白人の健康男性被験者にリバスチグミンパッチ剤を 24 時間単回貼付したときの血漿中 BuChE 活性 (海外 2335 試験)



Source : 5.3.3.3-1-海外 2335 試験-Figure 7-3

Table 3-8 日本人及び白人の健康男性被験者にリバスチグミンパッチ剤を 24 時間単回貼付した時の Emax 及び Tmax (inhibition) (海外 2335 試験)

	5 cm ² (9 mg)		7.5 cm ² (13.5 mg)		10 cm ² (18 mg)		15 cm ² (27 mg)	
	Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian
Emax (% inhibition)	24.1	22.1	34.5	32.4	43.5	40.3	55	49.5
Tmax (inhibition) (h)	16.4	15.9	16.2	15.9	16.2	15.9	16.2	15.9

Source : 5.3.3.3-1-海外 2335 試験-Table 7-7

結論：

日本人と白人において全身又は局所（皮膚刺激）の有害事象の発現率、重症度に差は認められなかった。

両民族において、5 cm²パッチの 24 時間貼付は良好な忍容性を示した。7.5 及び 10 cm²パッチの忍容性は良好でないものの許容範囲内であった。15 cm²パッチの忍容性は低かった。

リバスチグミンパッチ剤を貼付した時、リバスチグミンと代謝物 NAP226-90 の曝露量の増加は用量の増加に比例するより大きく増加した。この増加は両民族間で類似しており、臨床的に意味のある違いはないと考えられた。用量－曝露量の傾きは生物学的同等性の範囲内であるが、日本人と白人の間の 4 用量での AUC と Cmax の同等性については示されていない。

リバスチグミンの曝露量は白人よりも日本人で高く、一方、代謝物 NAP226-90 の曝露量は日本人で低値を示した。体重補正した解析においては、リバスチグミン及び NAP226-90 の曝露量はいずれも日本人で低値を示した。

リバスチグミンによる血漿中 BuChE 活性阻害作用は白人と比較して日本人がわずかに高かった。日本人の体重の平均値が白人よりも軽いことが一因と考えられた。

両民族においてリバスチグミンによる血漿中 BuChE 活性阻害作用の増加は、用量比をわずかに下回ったものの、ほぼ用量依存的であった。これらの結果から、リバスチグミンパッチ剤貼付後の血漿中 BuChE 阻害作用は中枢作用のサロゲートマーカーとして治療中に使用可能であることが示唆された。

報告書の日付：

20()年()月()日

3.3.2 外国試験：海外 W251 試験

[5.3.3.3-2-海外 W251 試験]

治験の標題：

A single-dose study to evaluate the oral pharmacokinetics of SDZ ENA713 capsules in patients with liver cirrhosis compared to a control group of non-patient volunteers and to determine the intrasubject variability and bioavailability of SDZ ENA713 capsules relative to a drink solution non-patient volunteers

治験責任医師：

■■■■■

治験実施医療機関：

■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ (アメリカ)

公表文献（引用文献）：

未公表。

治験期間：

19■■年■■月■■日（最初の被験者の組入れ日）～19■■年■■月■■日（最後の被験者の治験完了日）

開発段階：

第 III 相

目的：

〔主要目的〕

肝機能障害を有する被験者におけるリバスチグミンの薬物動態を評価する。

〔副次目的〕

- リバスチグミン 3 mg の単回経口投与を繰り返し行い、健康成人におけるリバスチグミンの薬物動態の個体内変動を評価する。
- 健康成人において、溶液投与に対するカプセル投与の相対バイオアベイラビリティを評価する。

治験方法：

本治験は、肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh スコア：5～12）を対象とした非盲検、3 期、単回経口漸増投与試験、並びに健康成人を対象とした非盲検、3 又は 4 期、単回経口投与試験である。

目標被験者数：

肝機能障害を有する被験者 10 名，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成人被験者 10 名

対象疾患及び主要な組入れ基準：

各被験者はスクリーニング時（初回投与前 21 日以内）及びベースライン時（初回投与前 24 時間以内）に以下の基準を満たすこととした。これら基準からのわずかな逸脱は治験責任医師の判断により治験依頼者と協議の上，個別に対応することとした。

Group I（肝機能障害を有する被験者）

1. 生検により肝硬変（大結節又は小結節再生が認められる肝線維症）が確認されている者
2. 肝硬変の診断と一致する身体的症状（例：肝臓の硬化から動悸，脾臓肥大，クモ状血管腫，手掌紅斑，耳下腺肥大，精巣萎縮，女性化乳房）が認められ，かつ，Child-Pugh スコアが 5～12 である者

Group II（健康成人被験者）

1. 事前の身体的検査結果が正常である者（臨床的に意味のない逸脱値は許容）
2. 事前の心電図結果が正常である者（非特異的な ST-T 波の変化若しくは伝導障害は許容）

Group I 及び II（すべての被験者）

1. 21～70 歳
2. 女性被験者：経口避妊薬以外の医学的な避妊を行っている者，閉経後である者，又は治験開始より 6 ヶ月以上前に不妊手術を受けている者
3. 標準体重の±25%以内である者
4. 3 分間背臥位で休息後に測定した処置前のバイタルサインが以下の基準内であること
口内体温：35.0℃～37.8℃，呼吸速度：10～18/min，収縮期血圧：90～160 mmHg
拡張期血圧：60～90 mmHg，橈骨動脈拍：50～100 拍/min
3 分間の起立後，収縮期血圧の減少が 20 mmHg 未満，拡張期血圧の減少が 10 mmHg 未満かつ橈骨動脈拍の上昇が 20 拍/min 未満である。
5. 食事制限（薬物動態評価期間中のカフェインやメチルキサンチン含有食品及び飲料の摂取禁止など）に従う者
6. 治験全体に参加可能，及び参加の意思がある者
7. 治験参加前に書面の同意書を提出した者

治験薬，用量及び投与方法，ロット（バッチ）番号：**(I) 治験薬及びロット（バッチ）番号**

治験薬の剤型，含量，投与経路，及びロット（バッチ）番号をTable 3-1に示す。

Table 3-1 治験薬・ロット（バッチ）番号一覧（海外 W251 試験）

治験薬 (表示名)	剤型	含量	投与経路	識別番号	ロット (バッチ) 番号
Rivastigmine	カプセル	1 mg	経口	3726668.00.001	X243 1191
Rivastigmine	溶液	2 mg/5 mL	経口	3735552.00.001	Y147 1091

(2) 用量及び投与方法

肝機能障害を有する被験者は、3 つの投与期にそれぞれリバスチグミン 1, 2, 及び 3 mg の順で単回経口投与を受けることとした。前の投与量の忍容性を確認後、次の投与を実施することとした。

健康成人被験者は、それぞれに対応する肝機能障害を有する被験者で忍容性の認められた最高用量が 1 又は 2 mg であった場合、投与期 1 は肝機能障害を有する被験者での最高用量（1 又は 2 mg）、投与期 2, 3 は 3 mg、投与期 4 はリバスチグミン溶液 3 mg の投与を受けることとした。対応する肝機能障害を有する被験者で忍容性の認められた最高用量が 3 mg であった場合、投与期 1, 2 は 3 mg、投与期 3 はリバスチグミン溶液 3 mg の投与を受けることとした。投与間隔は最低 72 時間、最高 7 日間とした。

投与（観察）期間：

本治験の検査・観察スケジュールをTable 3-2に示す。

Confidential

CTD 2.7.6 個々の試験のまとめ

ENA713D/ONO-2540/リバスチグミン

Table 3-2 検査・観察スケジュール（海外 W251 試験）

評価項目	投与期 0		投与期 (最大 4 投与期) ^{a)} ウォッシュアウト期間：72 時間から 7 日間													投与期 5		
	スクリーニング Day -21～-3	ベースライン Day -1	Day 1													Day 2	治験 完了時 ^{b)}	
			投与後時間															
			-0.5	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8	10	15	24			
選択／除外基準	X	X																
背景情報	X																	
身体的検査	X	X														X		
心電図	X	X	X					X				X ^{c)}			X ^{c)}	X		
バイタルサイン (臥位)	X ^{d),g)}	X ^{d)}	X				X		X		X		X	X		X ^{d)}		
臨床検査 (安全性)	X	X													X	X		
尿中薬物スクリーニング、肝臓検査/HIV 検査、 血清 hCG 検査、クレアチニンクリアランス	X																	
呼気中アルコール検査		X																
妊娠検査		X ^{e)}																
PK 用採血			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
前治療/併用治療薬/コメント	X	X	<-----随時----->													X	X	
有害事象/重篤な有害事象			<-----随時----->													X	X	
Drug Label			X ^{f)}															
治験完了報告			<-----随時----->														X	

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-PT-Table 1

a) Group I は最大 3 投与期, Group II は最大 4 投与期

b) 最終投与期完了後 7 日以降又は中止時

c) 先行の心電図で異常が認められた場合のみ

d) 体重 (kg) と口腔内体温 (°C)

e) 臥位で 3 分間, 立位で 3 分間過ごした後に測定

f) 投与期 2, 3, 及び 4 の前日の夕方にも検査

g) 治療薬投与後

評価基準：

- (1) 安全性：身体的検査，心電図，バイタルサイン，臨床検査，有害事象
- (2) PK：リバスチグミン及び代謝物 NAP226-90 の血漿中濃度，投与後 0～t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），投与後 0～無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），消失半減期（T_{1/2}）

統計手法：

- (1) 安全性パラメータ：
投与群ごとに，臨床検査，バイタルサイン及び心電図の結果の要約統計量を算出した。
- (2) PK パラメータ：
 - 1) 肝機能障害を有する被験者の用量比例性の評価
肝機能障害を有する被験者の用量比例性の評価は，回帰分析及び分散分析の 2 つの方法で行った。回帰分析のモデルは「 $y = bx$ 」，「 $y = a + bx$ 」，「 $y = bx + cx^2$ 」を用いた（ x = 投与量）。
分散分析は，因子として被験者，投与量を含む分散分析モデルを用い，1 mg と 2 mg，2 mg と 3 mg，3 mg と 1 mg を比較した。
 - 2) 肝機能障害を有する被験者と健康成人被験者の薬物動態の比較
投与量ごとに解析を実施した。因子として対応する被験者，群を含む分散分析モデルを用いて，肝機能障害を有する被験者と健康成人被験者のパラメータの差を算出した。
 - 3) 健康成人被験者にリバスチグミン 3 mg 投与時の個体内変動の評価
反復測定データに対する分散分析モデルを用いて，個体内変動の 90%信頼区間を算出し，変動係数（CV）に変換した。
 - 4) 溶液投与に対するカプセル投与の相対バイオアベイラビリティの評価
健康成人被験者を対象とし，投与期 1 と投与期 2，投与期 1 と溶液投与，投与期 2 と溶液投与を比較した。2 つの片側 t 検定と信頼区間の評価の結果から，リバスチグミン 3 mg の溶液投与とカプセル投与の生物学的同等性を判断した。

要約一結論：**(1) 被験者の内訳**

肝機能障害を有する被験者 11 名及び健康成人被験者 10 名が組入れられた。投与期 1 の終了後，肝機能障害を有する被験者 1 名が同意を撤回し，各群 10 名が治験を完了した。

(2) 解析したデータセット

治験薬を少なくとも 1 回投与され、かつ安全性評価を少なくとも 1 回受けたすべての被験者（肝機能障害を有する被験者 11 名及び健康成人 10 名）を安全性解析対象集団とした。また、薬物動態の評価を少なくとも 1 回完了したすべての被験者（肝機能障害を有する被験者 10 名、健康成人 10 名）を薬物動態解析対象集団とした。

(3) 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

合計で、肝機能障害を有する被験者 11 名（男性：9 名、女性：2 名）、健康成人 10 名（男性：8 名、女性：2 名）が組入れられた。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性をTable 3-3に示す。

Table 3-3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性（海外 W251 試験）

背景因子	水準	Group I (Cirrhotic)	Group II (healthy)
		N=11	N=10
性別-n (%)	男	9 (81.8%)	8 (80%)
	女	2 (18.2%)	2 (20%)
年齢 (歳)	Mean ± SD	56 ± 8	57 ± 9
	Median (Range)	60 (43~68)	56 (43~68)
民族-n (%)	白人	4 (36.4%)	4 (40%)
	黒人	1 (9.1%)	2 (20%)
	その他	6 (54.5%)	4 (40%)
身長 (cm)	Mean ± SD	173 ± 9	173 ± 9
	Median (Range)	178 (155~183)	176 (152~183)
体重 (kg)	Mean ± SD	81 ± 11	80 ± 11
	Median (Range)	80 (62~99)	83 (64~95)
Body mass index (BMI)	Mean ± SD	27 ± 3	27 ± 3
	Median (Range)	27 (23~32)	27 (22~32)
体格-n (%)	小	1 (9.1%)	2 (20%)
	中	6 (54.5%)	4 (40%)
	大	4 (36.4%)	4 (40%)
肘横径	Mean ± SD	7 ± 1	7 ± 1
	Median (Range)	7 (6~8)	7 (6~8)

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験 -Appendix 5, Table 5.1.2.1

(4) 有効性の結果

該当なし。

(5) 安全性の結果

1) 治験薬の曝露状況

治験を完了した肝機能障害を有する被験者 10 名は投与期 1 に 1 mg, 投与期 2 に 2 mg, 投与期 3 に 3 mg のリバスチグミンを単回投与された。治験を中止した肝機能障害を有する被験者 1 名は投与期 1 にリバスチグミン 1 mg を投与された。

健康成人被験者 10 名は投与期 1, 2 にリバスチグミン 3 mg を, 投与期 3 にリバスチグミン溶液 3 mg をそれぞれ単回投与された。

2) 有害事象

(a) 有害事象

有害事象は肝機能障害を有する被験者 11 名中 9 名に 22 件, 健康成人 10 名中 4 名に 6 件発現した。最もよくみられた有害事象は, 肝機能障害を有する被験者では頭痛 (肝機能障害を有する被験者: 8 件, 健康成人: 1 件, 以下同順) であり, 健康成人では浮動性めまい (0 件, 3 件) であった。

(b) 副作用

肝機能障害を有する被験者で認められた有害事象 22 件中 19 件, 健康成人で認められた 6 件中 6 件は治験薬との因果関係を否定されなかった。

(c) 重症度別の有害事象

発現した有害事象はいずれも軽度であった。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

(a) 死亡

死亡は認められなかった。

(b) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

4) 他の重要な有害事象

(a) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

5) 臨床検査

(a) 臨床検査

• 血液学的検査

肝機能障害を有する被験者 9 名に投与後に新たな異常若しくは悪化が認められた。9 名中 6 名は血小板数減少であり, 肝機能障害若しくは頻回採血が原因と考えられた。また, 3 名で新たに

部分トロンボプラスチン時間の延長が認められたが、これも肝機能障害が原因と考えられた。その他に臨床上重要な異常は認められなかった。

- 血液生化学的検査

いずれの群においても臨床上問題となるベースラインからの変化は認められなかった。

肝機能障害を有する被験者 6 名、健康成人被験者 6 名で、投与後に新たな若しくは悪化した血液生化学的検査値異常が認められた。肝機能障害を有する被験者で認められた異常値の多くはグルコース、ALP、血清 AST 及び CK の増加であった。血中グルコースの上昇は糖尿病を併発、若しくは空腹時での評価ではなかったことが原因と考えられた。また、ALP、ビリルビン、血清 AST、CK の上昇は肝機能障害に起因するものと考えられた。その他に発現した血液生化学的検査値の異常は一時的で、臨床上重要なものではなかった。

- 尿検査

肝機能障害を有する被験者 4 名及び健康成人被験者 2 名で、投与後に新たな若しくは悪化した尿検査値異常が認められた。肝機能障害を有する被験者 3 名でビリルビン又はケトン値に異常を認めたが、これらは肝機能障害に起因するものと考えられた。肝機能障害を有する被験者 1 名で白血球数異常を認めたが、尿サンプルの汚染が原因と考えられた。健康成人 2 名で、治験完了時評価において 2 件（ケトン及び白血球数増加）の異常値が認められたが、いずれも治験実施者からのコメントはなかった。

- (b) 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査値異常に関連した有害事象は認められなかった。

6) その他の安全性評価項目

- (a) バイタルサイン

臥位収縮期及び拡張期血圧の平均値は肝機能障害を有する被験者及び健康成人被験者いずれにおいても臨床上重要な異常は認められなかった。また、臥位橈骨動脈脈拍の平均値は肝機能障害を有する被験者で 2 及び 3 mg 投与後に、健康成人被験者で 3 mg 及び溶液投与後に低下傾向を示したものの、ベースラインからの変化はいずれも 6 拍/min 未満で、臨床上重要なものではなかった。呼吸数の平均値についても肝機能障害を有する被験者及び健康成人被験者いずれにおいても、臨床上重要な異常は認められなかった。

- (b) 体重

臨床上問題となる変化は認められなかった。

- (c) 心電図

臨床上問題となる変化及び持ち越し効果は認められなかった。

(6) PK/PD の結果

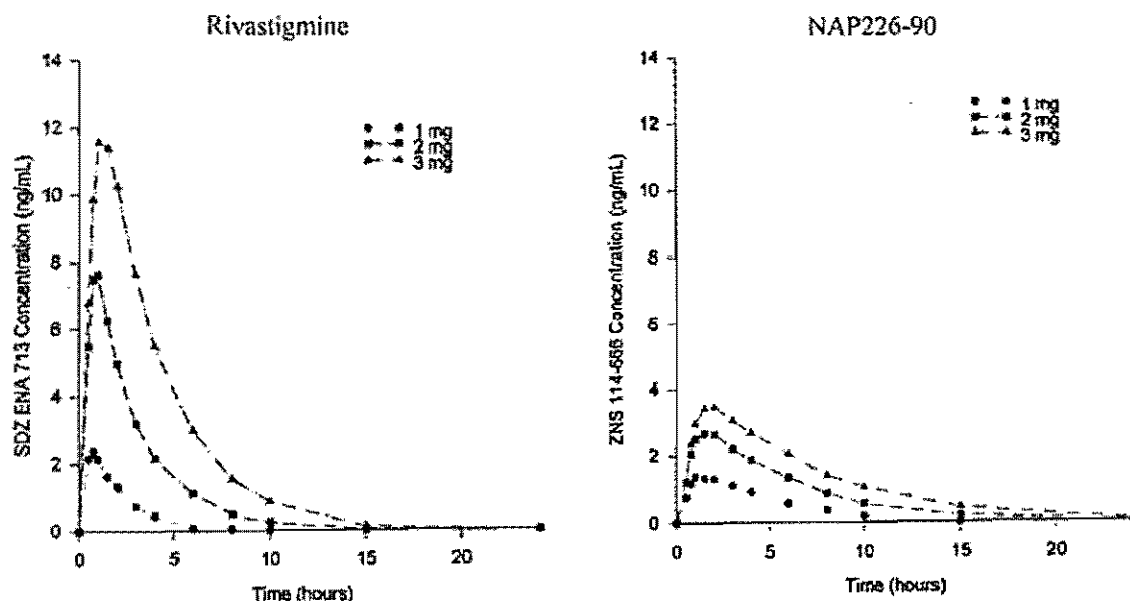
1) PK

(a) 肝機能障害を有する被験者のリバスチグミン及び代謝物 NAP226-90 の薬物動態

肝機能障害を有する被験者にリバスチグミン 1, 2, 3 mg を単回投与した時のリバスチグミン及び代謝物 NAP226-90 の血漿中濃度推移をFigure 3-1に、薬物動態パラメータをTable 3-4に示す。リバスチグミンは速やかに吸収され、Tmax は 0.78~1.08 時間であった。リバスチグミンの T1/2 は 1.17~2.01 時間であり、血漿中濃度は投与 4 時間後までに Cmax から最大 75%低下した。代謝物 NAP226-90 は速やかに生成され、投与 0.5 時間後に採取された 30 検体中 26 検体で検出された。NAP226-90 の血漿中濃度はリバスチグミンよりも緩徐に低下し、T1/2 は 3.17~3.93 時間であり、投与 4 時間後までに Cmax から最大 37%低下した。

リバスチグミンの投与量と AUCinf 又は Cmax との関係をFigure 3-2に示す。また、線形モデルの適合度検定の結果、及び投与量補正した AUCinf 又は Cmax の分散分析の結果をTable 3-5~Table 3-7に示す。肝機能障害を有する被験者への投与量が 1 mg から 3 mg まで上昇するのに伴い、リバスチグミンの血漿中濃度は用量比例的に増加した。

Figure 3-1 肝機能障害を有する被験者のリバスチグミン及び代謝物 NAP226-90 の血漿中濃度推移 (海外 W251 試験)



Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Figure 1

SDZ ENA713: Rivastigmine

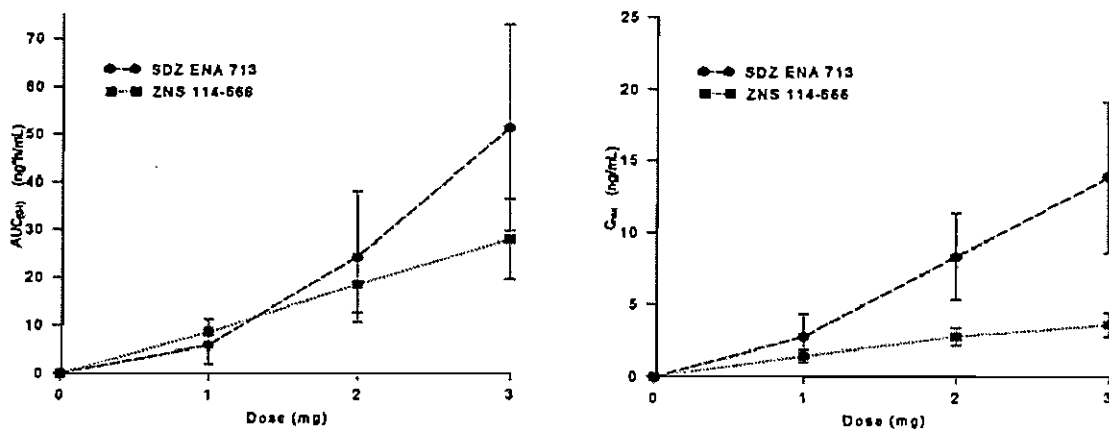
ZNS 114-666: NAP226-90

Table 3-4 肝機能障害を有する被験者のリバスチグミン及び代謝物 NAP226-90 の PK パラメータ (海外 W251 試験)

	Dose (mg)	1	2	3
Rivastigmine	C _{max} (ng/mL)	2.73 ± 1.59	8.32 ± 3.03	13.8 ± 5.23
	C _{max} /Dose (ng/mL · mg)	2.73 ± 1.59	4.16 ± 1.52	4.59 ± 1.74
	T _{max} (h)	0.78 ± 0.30	0.88 ± 0.30	1.08 ± 0.33
	T _{1/2} (h)	1.17 ± 0.34	1.77 ± 0.49	2.01 ± 0.48
	AUC _{inf} (ng · h/mL)	5.73 ± 3.83	24.2 ± 13.7	51.2 ± 21.6
	AUC _{inf} /Dose (ng · h/mL · mg)	5.73 ± 3.83	12.1 ± 6.84	17.1 ± 7.21
NAP226-90	C _{max} (ng/mL)	1.41 ± 0.43	2.73 ± 0.60	3.55 ± 0.84
	C _{max} /Dose (ng/mL · mg)	1.41 ± 0.43	1.37 ± 0.30	1.18 ± 0.28
	T _{max} (h)	1.45 ± 0.50	1.65 ± 0.41	1.60 ± 0.46
	T _{1/2} (h)	3.17 ± 0.68	3.59 ± 1.09	3.93 ± 1.03
	AUC _{inf} (ng · h/mL)	8.43 ± 2.79	18.4 ± 5.83	27.9 ± 8.43
	AUC _{inf} /Dose (ng · h/mL · mg)	8.43 ± 2.79	9.21 ± 2.91	9.30 ± 2.81

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験 - Table 6

Mean ± SD (N = 10)

Figure 3-2 肝機能障害を有する被験者における投与量と AUC_{inf} 又は C_{max} との関係 (海外 W251 試験)

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Figure 2

SDZ ENA713: Rivastigmine

ZNS 114-666: NAP226-90

AUC_{0-∞}: AUC_{inf}

Table 3-5 肝機能障害を有する被験者における投与量と AUCinf 又は Cmax の関係
(適合度検定) (海外 W251 試験)

	Parameter	Regression Parameter	Regression Estimate	95% Confidence Interval	Significance LOF	r ²
Rivastigmine	Model: $y = bx$					
	AUCinf (ng · h/mL)	b	14.8	(12.2 - 17.4)	NS	0.80
	Cmax (ng/mL)	b	4.33	(3.71 - 4.96)	S	0.87
	Model: $y = a + bx$					
	AUCinf (ng · h/mL)	a	-18.4	(-33.2 - -3.59)	NS	0.84
		b	22.7	(15.9 - 29.6)		
	Cmax (ng/mL)	a	-2.77	(-6.34 - 0.813)	NS	0.88
		b	5.52	(3.86 - 7.17)		
	Model: $y = bx + cx^2$					
	AUCinf (ng · h/mL)	b	1.05	(-9.96 - 12.1)	NS	0.84
		c	5.36	(1.20 - 9.52)		
	Cmax (ng/mL)	b	2.48	(-0.177 - 5.14)	NS	0.88
		c	0.719	(-0.287 - 1.72)		
NAP226-90	Model: $y = bx$					
	AUCinf (ng · h/mL)	b	9.21	(8.14 - 10.3)	NS	0.92
	Cmax (ng/mL)	b	1.25	(1.14 - 1.36)	S	0.95
	Model: $y = a + bx$					
	AUCinf (ng · h/mL)	a	-1.21	(-7.29 - 4.87)	NS	0.92
		b	9.73	(6.92 - 12.5)		
	Cmax (ng/mL)	a	0.426	(-0.214 - 1.07)	NS	0.95
		b	1.07	(0.771 - 1.36)		
	Model: $y = bx + cx^2$					
	AUCinf (ng · h/mL)	b	8.48	(3.96 - 13.0)	NS	0.92
		c	0.286	(-1.42 - 1.99)		
	Cmax (ng/mL)	b	1.62	(1.14 - 2.09)	NS	0.95
		c	-0.142	(-0.322 - 0.0378)		

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Table 7

NS = Not significant

S = Significant ($p < 0.05$)

Table 3-6 肝機能障害を有する被験者におけるリバスチグミンの PK パラメータの投与量間比較（分散分析）（海外 W251 試験）

Pharmacokinetic Parameter	C _{max} /Dose (ng/mL · mg)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} /Dose (ng · h/mL · mg)	T _{1/2} (h)
2 mg vs 1 mg				
% Difference				
Mean	52.6	12.9	112	51.0
Geometric mean	66.0	13.5	123	51.7
Significance				
Mean	< 0.01	NS	< 0.01	< 0.01
Geometric mean	< 0.01	NS	< 0.01	< 0.01
Power to detect 20% difference	< 0.50	< 0.50	< 0.05	0.63
Two One-Sided t-test	NS	NS	NS	NS
Conventional 90% C.I. (Range)				
Mean	(1.32 - 1.73)	(0.88 - 1.38)	(1.79 - 2.44)	(1.37 - 1.65)
Geometric mean	(1.37 - 2.01)	(0.93 - 1.38)	(1.94 - 2.58)	(1.36 - 1.69)
2 mg vs 3 mg				
% Difference				
Mean	10.2	22.9	40.8	13.2
Geometric mean	11.0	23.1	46.4	14.1
Significance				
Mean	NS	0.09	< 0.01	0.03
Geometric mean	NS	0.08	< 0.01	0.05
Power to detect 20% difference	0.70	< 0.50	0.57	0.93
Two One-Sided t-test	NS	NS	NS	NS
Conventional 90% C.I. (Range)				
Mean	(0.97 - 1.23)	(1.00 - 1.45)	(1.25 - 1.56)	(1.04 - 1.23)
Geometric mean	(0.92 - 1.34)	(1.01 - 1.50)	(1.27 - 1.69)	(1.03 - 1.27)
3 mg vs 1 mg				
% Difference				
Mean	68.2	38.7	198	71.0
Geometric mean	84.2	39.8	227	73.2
Significance				
Mean	< 0.01	0.02	< 0.01	< 0.01
Geometric mean	< 0.01	0.01	< 0.01	< 0.01
Power to detect 20% difference	< 0.50	< 0.50	< 0.50	0.63
Two One-Sided t-test	NS	NS	NS	NS
Conventional 90% C.I. (Range)				
Mean	(1.48 - 1.88)	(1.13 - 1.64)	(2.65 - 3.30)	(1.57 - 1.85)
Geometric mean	(1.52 - 2.23)	(1.15 - 1.70)	(2.83 - 3.78)	(1.56 - 1.93)

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Table 8

NS = Not significant

Table 3-7 肝機能障害を有する被験者における NAP226-90 の PK パラメータの投与量間比較（分散分析）（海外 W251 試験）

Pharmacokinetic Parameter	C _{max} /Dose (ng/mL · mg)	T _{max} (h)	AUC _{inf} /Dose (ng · h/mL · mg)	T _{1/2} (h)
2 mg vs 1 mg				
% Difference				
Mean	-3.40	13.8	9.25	13.3
Geometric mean	-1.29	16.2	10.1	11.2
Significance				
Mean	NS	NS	0.08	0.03
Geometric mean	NS	NS	0.07	0.06
Power to detect 20% difference	0.93	< 0.50	0.97	0.90
Two One-Sided t-test	≤ 0.05	NS	≤ 0.05	NS
Conventional 90% C.I. (Range)				
Mean	(0.87 - 1.06)	(0.92 - 1.36)	(1.01 - 1.18)	(1.03 - 1.23)
Geometric mean	(0.89 - 1.09)	(0.94 - 1.44)	(1.01 - 1.20)	(1.02 - 1.22)
3 mg vs 2 mg				
% Difference				
Mean	-13.3	-3.03	0.91	9.47
Geometric mean	-13.6	-3.92	0.90	10.5
Significance				
Mean	0.03	NS	NS	0.08
Geometric mean	0.02	NS	NS	0.07
Power to detect 20% difference	0.91	< 0.50	0.99	0.96
Two One-Sided t-test	NS	≤ 0.10	≤ 0.05	≤ 0.05
Conventional 90% C.I. (Range)				
Mean	(0.77 - 0.97)	(0.77 - 1.17)	(0.93 - 1.09)	(1.01 - 1.18)
Geometric mean	(0.78 - 0.95)	(0.77 - 1.19)	(0.93 - 1.10)	(1.01 - 1.21)
3 mg vs 1 mg				
% Difference				
Mean	-16.3	10.3	10.3	24.1
Geometric mean	-14.7	11.6	11.1	22.9
Significance				
Mean	0.01	NS	0.06	< 0.01
Geometric mean	0.01	NS	0.05	< 0.01
Power to detect 20% difference	0.93	< 0.50	0.97	0.90
Two One-Sided t-test	NS	NS	≤ 0.05	NS
Conventional 90% C.I. (Range)				
Mean	(0.74 - 0.93)	(0.88 - 1.33)	(1.02 - 1.19)	(1.14 - 1.34)
Geometric mean	(0.77 - 0.94)	(0.90 - 1.38)	(1.02 - 1.21)	(1.12 - 1.35)

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Table 9

NS = Not significant

(b) 肝機能障害を有する被験者と健康成人被験者の薬物動態の比較

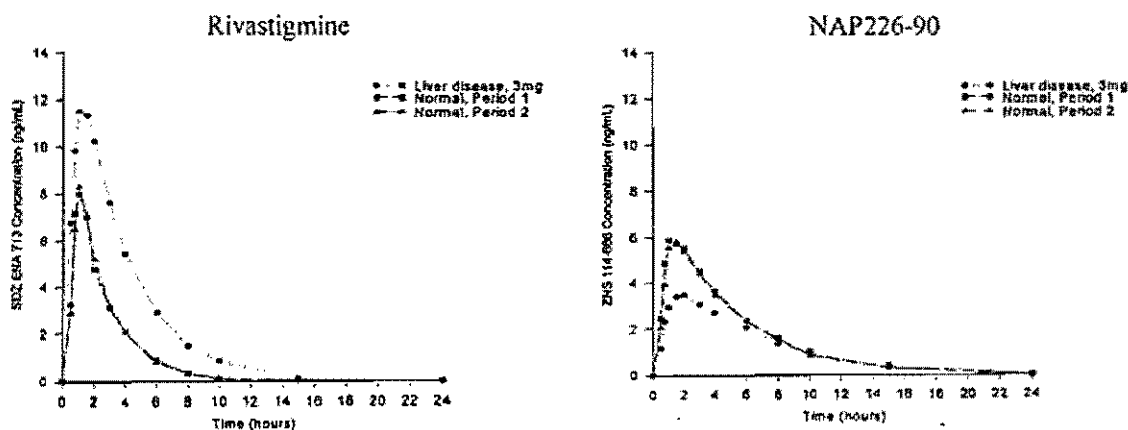
肝機能障害を有する被験者（投与期 3）及び健康成人被験者（投与期 1 及び 2）にリバスチグミン 3 mg を投与した時のリバスチグミン及び代謝物 NAP226-90 の血漿中濃度推移を Figure 3-3 に、

薬物動態パラメータをTable 3-8に示す。リバスチグミン及び NAP226-90 の PK パラメータの統計解析結果をそれぞれTable 3-9及びTable 3-10に示す。

肝機能障害を有する被験者にリバスチグミン 3 mg を投与した時のリバスチグミンの AUCinf 及び Cmax は、年齢、体重、性別を合わせた健康成人と比較してそれぞれ、123%～127%及び 56.9%～61.9%高く、有意に上昇した。肝機能障害を有する被験者及び健康成人被験者の Tmax は同程度であった。肝機能障害を有する被験者及び健康成人被験者の投与期 1 の T1/2 の平均値はそれぞれ 2.01 時間及び 1.74 時間であり、有意な差はみられなかった。一方、肝機能障害を有する被験者と健康成人被験者の投与期 2 の T1/2 には有意な差がみられたが、その差は 27%であり、本治験の例数が少ないこと、及びデータのばらつきから、その差は臨床的な意味のある差ではないと考えられた。

肝機能障害を有する被験者の NAP226-90 の Cmax 及び AUCinf は健康成人被験者と比較して有意に低下し、T1/2 はわずかに (11.5%～28.0%) 遅延した。肝機能障害を有する被験者及び健康成人被験者のリバスチグミンと NAP226-90 の AUCinf の比をTable 3-11に示す。肝機能障害を有する被験者のリバスチグミンと NAP226-90 の AUCinf の比は健康成人被験者と比較して 2.7 倍高かった。

Figure 3-3 肝機能障害を有する被験者及び健康成人被験者にリバスチグミン 3 mg を投与した時のリバスチグミン及び代謝物 NAP226-90 の血漿中濃度推移 (海外 W251 試験)



Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Figure 3

SDZ ENA713: Rivastigmine

ZNS 114-666: NAP226-90

Table 3-8 肝機能障害を有する被験者及び健康成人被験者にリバスチグミン 3 mg を投与した時のリバスチグミン及び代謝物 NAP226-90 の PK パラメータ (海外 W251 試験)

Dose (mg)	3	3	3
Population	Cirrhotic Patients	Healthy Subjects	Healthy Subjects
Rivastigmine			
C _{max} (ng/mL)	13.8 ± 5.23	8.50 ± 2.99	8.77 ± 4.42
T _{max} (h)	1.08 ± 0.33	1.05 ± 0.33	1.05 ± 0.26
T _{1/2} (h)	2.01 ± 0.48	1.74 ± 0.77	1.58 ± 0.60
AUC _{inf} (ng · h/mL)	51.2 ± 21.6	22.6 ± 13.6	22.9 ± 14.1
NAP226-90			
C _{max} (ng/mL)	3.55 ± 0.84	6.27 ± 0.99	6.07 ± 1.80
T _{max} (h)	1.60 ± 0.46	1.23 ± 0.45	1.28 ± 0.30
T _{1/2} (h)	3.93 ± 1.03	3.07 ± 0.51	3.53 ± 1.06
AUC _{inf} (ng · h/mL)	27.9 ± 8.43	34.4 ± 6.83	34.0 ± 9.47

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Table 10

Mean ± SD (N = 10)

Table 3-9 肝機能障害を有する被験者及び健康成人被験者にリバスチグミン 3 mg を投与した時のリバスチグミンの PK パラメータの比較 (海外 W251 試験)

Pharmacokinetic Parameter	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
Cirrhosis, Period 3 vs Healthy, Period 1				
% Difference				
Mean	61.9	2.38	127	15.5
Geometric mean	61.3	1.71	144	20.0
Significance				
Mean	0.01	NS	< 0.01	NS
Geometric mean	< 0.01	NS	< 0.01	NS
Cirrhosis, Period 3 vs Healthy, Period 2				
% Difference				
Mean	56.9	2.38	123	26.9
Geometric mean	67.0	0	146	31.3
Significance				
Mean	< 0.01	NS	< 0.01	0.09
Geometric mean	< 0.01	NS	< 0.01	0.04

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Table 11

NS = Not significant

Table 3-10 肝機能障害を有する被験者及び健康成人被験者にリバスチグミン 3 mg を投与した時の NAP226-90 の PK パラメータの比較 (海外 W251 試験)

Pharmacokinetic Parameter	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
Cirrhosis, Period 3 vs Healthy, Period 1				
% Difference				
Mean	-43.4	30.6	-18.9	28.0
Geometric mean	-44.2	32.1	-21.1	25.7
Significance				
Mean	< 0.01	0.05	0.04	0.05
Geometric mean	< 0.01	0.03	0.04	0.05
Cirrhosis, Period 3 vs Healthy, Period 2				
% Difference				
Mean	-41.6	25.5	-18.0	11.5
Geometric mean	-41.0	23.7	-18.8	12.1
Significance				
Mean	< 0.01	0.07	0.04	NS
Geometric mean	< 0.01	NS	0.03	NS

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Table 12

NS = Not significant

Table 3-11 肝機能障害を有する被験者及び健康成人被験者のリバスチグミンと NAP226-90 の AUC_{inf} の比 (海外 W251 試験)

Population	AUC _{inf} of rivastigmine / AUC _{inf} of NAP226-90
Cirrhosis Patients, Period 3	1.8 ± 0.55
Normal Subjects, Period 1	0.65 ± 0.39
Normal Subjects, Period 2	0.67 ± 0.38

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-9.4.4

(c) 健康成人被験者の個体内変動の評価

健康成人被験者にリバスチグミン 3 mg を投与したときのリバスチグミン及び代謝物 NAP226-90 の血漿中濃度推移は、投与期 1 と 2 で類似していた (Figure 3-3)。リバスチグミンの T_{max} は 1.05 時間、T_{1/2} は 1.58~1.74 時間であり、リバスチグミンは速やかに吸収され、速やかに消失した。代謝物 NAP226-90 は速やかに生成され、投与 0.5 時間後に採取された 30 検体中 28 検体で検出された。NAP226-90 の T_{1/2} は 3.07~3.53 時間であり、血漿中濃度はリバスチグミンよりも緩徐に低下した。

リバスチグミンと代謝物 NAP226-90 の PK パラメータの比較結果を Table 3-12 に、AUC_{inf} 及び C_{max} の個体内変動の評価結果を Table 3-13 に示す。投与期 1 と投与期 2 の C_{max} 及び AUC_{inf} の差は 5.54% 以下であり、有意な差はみられなかった。リバスチグミンの個体内 CV は 18.2%~22.7% であり、NAP226-90 の CV は 8.92%~12.5% であった。

Table 3-12 投与期 1 及び 2 で健康成人被験者にリバスチグミン 3 mg を投与した時のリバスチグミン及び NAP226-90 の PK パラメータの比較 (海外 W251 試験)

Pharmacokinetic Parameter	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
Rivastigmine				
% Difference				
Mean	3.17	0	1.65	-8.92
Geometric mean	-3.44	1.71	-0.60	-8.61
Significance				
Mean	NS	NS	NS	NS
Geometric mean	NS	NS	NS	NS
Power to detect 20% difference	0.58	< 0.50	0.98	< 0.50
Two One-Sided t-test	≤ 0.05	≥ 0.10	≤ 0.05	NS
Conventional 90% C.I. (Range)				
Mean	(0.88 - 1.18)	(0.77 - 1.23)	(0.94 - 1.10)	(0.61 - 1.21)
Geometric mean	(0.83 - 1.12)	(0.82 - 1.27)	(0.91 - 1.09)	(0.71 - 1.17)
NAP226-90				
% Difference				
Mean	-3.14	4.08	-1.13	14.8
Geometric mean	-5.54	6.72	-2.86	12.2
Significance				
Mean	NS	NS	NS	NS
Geometric mean	NS	NS	NS	NS
Power to detect 20% difference	0.9	< 0.50	0.99	< 0.50
Two One-Sided t-test	≤ 0.05	NS	≤ 0.05	NS
Conventional 90% C.I. (Range)				
Mean	(0.87 - 1.07)	(0.79 - 1.30)	(0.92 - 1.06)	(0.94 - 1.36)
Geometric mean	(0.85 - 1.05)	(0.84 - 1.36)	(0.90 - 1.05)	(0.95 - 1.33)

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Table 13

NS = Not significant

Table 3-13 AUC_{inf} 及び C_{max} の個体内変動の評価 (海外 W251 試験)

Analyte	Rivastigmine		NAP226-90	
	AUC _{inf} (ng · h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng · h/mL)	C _{max} (ng/mL)
Overall mean	9.64	8.63	34.2	6.17
CV (%)	22.7	18.2	8.92	12.5

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Table 14

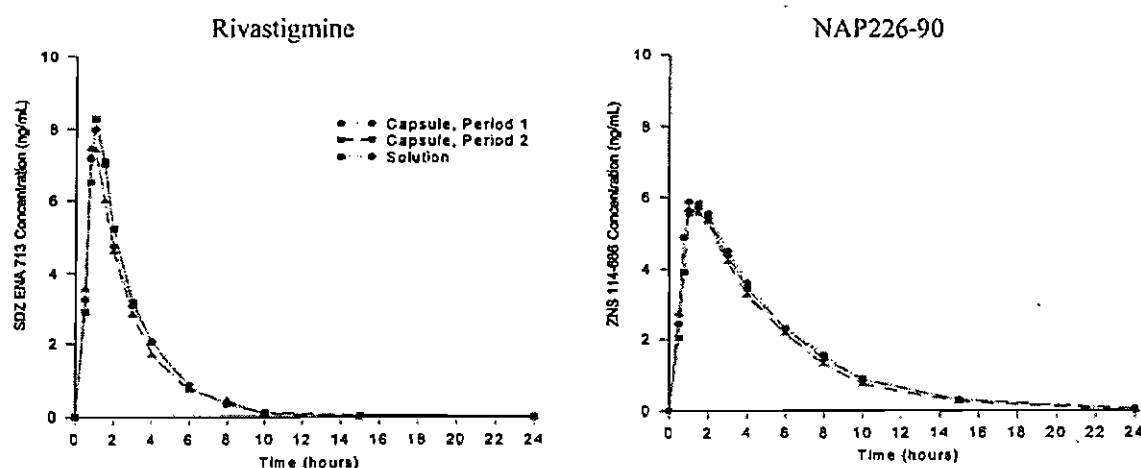
N = 10

(d) 健康成人被験者の相対バイオアベイラビリティ

健康成人被験者にリバスチグミン 3 mg を溶液で投与及びカプセルで投与した時のリバスチグミン及び代謝物 NAP226-90 の血漿中濃度推移をFigure 3-4に、PK パラメータの比較をTable 3-14、Table 3-15に示す。溶液投与後のリバスチグミンは速やかに吸収され、T_{max} は 0.88 時間であった。

溶液投与とカプセル投与時の血漿中濃度推移は類似していた。投与期 1 及び 2 の相対バイオアベイラビリティの平均値は 110%であった。カプセル投与と溶液投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値の差はそれぞれ 8.13%~11.6%及び 5.70%~7.45%であった。2 つの片側 t 検定と信頼区間の評価の結果、リバスチグミン 3 mg の溶液投与とカプセル投与は生物学的に同等であった。

Figure 3-4 健康成人被験者にリバスチグミン 3 mg を溶液で投与及びカプセルで投与した時のリバスチグミン及び代謝物 NAP226-90 の血漿中濃度推移（海外 W251 試験）



Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Figure 5

SDZ ENA713: Rivastigmine

ZNS 114-666: NAP226-90

Table 3-14 健康成人被験者にリバスチグミン 3 mg を溶液で投与及びカプセルで投与した時のリバスチグミンの PK パラメータ（海外 W251 試験）

Formulation Period	Capsule 1	Capsule 2	Solution 3
C_{max} (ng/mL)	8.50 ± 2.99	8.77 ± 4.42	7.86 ± 2.9
T_{max} (h)	1.05 ± 0.33	1.05 ± 0.26	0.88 ± 0.13
$T_{1/2}$ (h)	1.74 ± 0.77	1.58 ± 0.60	1.62 ± 0.47
AUC_{inf} (ng · h/mL)	22.6 ± 13.6	22.9 ± 14.1	21.3 ± 12.5
Bioavailability (%)	110 ± 15.0	110 ± 9.40	—
Overall Bioavailability (%)	110 ± 12.0		—

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Table 15

Mean $\pm$ SD (N = 10)

Table 3-15 健康成人被験者にリバスチグミン 3 mg を溶液で投与及びカプセルで投与した時のリバスチグミンの PK パラメータの比較 (海外 W251 試験)

Pharmacokinetic Parameter	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng · h/mL)	T _{1/2} (h)
Period 1 Capsule vs Period 3 Solution				
% Difference				
Mean	8.13	20.0	5.70	7.49
Geometric mean	9.09	16.3	4.50	5.23
Significance				
Mean	NS	0.07	NS	NS
Geometric mean	NS	0.08	NS	NS
Power to detect 20% difference	0.77	< 0.50	0.95	< 0.50
Two One-Sided t-test	≤ 0.10	NS	≤ 0.05	NS
Conventional 90% C.I. (Range)				
Mean	(0.96 - 1.20)	(1.02 - 1.38)	(0.97 - 1.15)	(0.74 - 1.41)
Geometric mean	(0.98 - 1.22)	(1.01 - 1.34)	(0.95 - 1.15)	(0.82 - 1.35)
Period 2 Capsule vs Period 3 Solution				
% Difference				
Mean	11.6	20.0	7.453	-2.10
Geometric mean	5.34	18.3	3.87	-3.82
Significance				
Mean	NS	NS	0.08	NS
Geometric mean	NS	NS	NS	NS
Power to detect 20% difference	< 0.50	< 0.50	> 0.99	< 0.50
Two One-Sided t-test	≤ 0.10	NS	≤ 0.05	NS
Conventional 90% C.I. (Range)				
Mean	(0.94 - 1.29)	(0.99 - 1.41)	(1.01 - 1.14)	(0.70 - 1.26)
Geometric mean	(0.90 - 1.23)	(0.99 - 1.41)	(0.97 - 1.12)	(0.73 - 1.26)

Source : 5.3.3.3-2-海外 W251 試験-Table 16

NS = Not significant

結論 :

肝機能障害 (Child-Pugh スコア : 5~12) を有する被験者 10 名へのリバスチグミン 1, 2, 及び 3 mg 単回経口投与, 健康成人被験者 10 名へのカプセル及び溶液による 3 mg 単回経口投与の安全性は良好であった。

肝機能障害を有する被験者にリバスチグミン 1~3 mg を投与した時, リバスチグミン及び NAP226-90 の血漿中濃度は用量比例的に上昇した。

肝障害によりリバスチグミンから NAP226-90 への代謝が低下し, リバスチグミンの薬物動態が変化した。

健康成人における NAP226-90 の C_{max} と AUC_{inf} の個体内変動は小さく (CV ≤ 12.5%), リバスチグミンの薬物動態パラメータの個体内変動は平均で 18.2%~22.7%と大きかった。

健康成人においてカプセル (3 × 1 mg) 及び溶液 (3 mg) 投与は生物学的に同等であった。

報告書の日付：

19●●年●●月●●日