

審査報告書

平成 27 年 7 月 14 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、同パッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg、同パッチ 18 mg ②リバスタッチパッチ 4.5 mg、同パッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg、同パッチ 18 mg
[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 26 年 11 月 5 日
[剤形・含量]	1 枚中、リバスタチグミンを、それぞれ 4.5 mg、9 mg、13.5 mg 又は 18 mg 含有する貼付剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査報告 (1)

平成 27 年 5 月 13 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①イクセロンパッチ 4.5 mg、同パッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg、同パッチ 18 mg
②リバスタッチパッチ 4.5 mg、同パッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg、同パッチ 18 mg
- [一 般 名] リバスチグミン
- [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 26 年 11 月 5 日
- [剤形・含量] 1 枚中、リバスチグミンを、それぞれ 4.5 mg、9 mg、13.5 mg 又は 18 mg 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

(変更なし)

- [申請時用法・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 18mg を貼付する。1 日 1 回 9 mg を開始用量とし、原則として 4 週後に 18 mg に増量し、維持量として 1 日 1 回 18 mg を貼付する。また、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 1 日 1 回 18 mg まで増量することもできる。~~
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。

(下線部今回追加、取り消し線部今回削除)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び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、本申請は新用量医薬品に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

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

リバスチグミン（以下、「本薬」）は、スイス Sandoz 社（現：Novartis 社）により開発されたコリンエステラーゼ阻害薬であり、本邦では、ノバルティスファーマ株式会社及び小野薬品工業株式会社により本薬の貼付剤の共同開発が行われ、平成 23 年 4 月に「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・効果として承認されている。2015 年 5 月現在、本薬の貼付剤はアルツハイマー型認知症（以下、「AD」）を適応とし

て米国及び欧州を含む 92 ヶ国で承認されている。

本薬の貼付剤の用量の漸増方法は国内外で異なることから、海外での承認用法・用量に合わせた開始用量及び漸増幅とすることで、維持量到達までの期間を短縮することを目的として新しい用法・用量を追加するための開発が開始され、今般、軽度及び中等度 AD 患者を対象とした国内臨床試験の結果に基づき、1 日 1 回 4.5 mg から開始し、4 週毎に 4.5 mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 18 mg とする既承認用法・用量に、1 日 1 回 9 mg から開始し、4 週後に 9 mg 増量し、維持量として 1 日 1 回 18 mg とする用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、評価資料として国内臨床試験 1 試験、参考資料として国内臨床試験 1 試験の成績が提出された。主な臨床試験成績は以下のとおりである。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (試験番号 D1303 試験、2012 年 7 月～2014 年 5 月)

日本人軽度及び中等度アルツハイマー型認知症 (以下、「AD」) 患者における、イクセロンパッチ及びリバスタッチパッチ (以下、「本剤」) の新用法・用量 (以下、「1 ステップ漸増法」) 及び既承認用法・用量 (以下、「3 ステップ漸増法」) の安全性及び有効性を比較検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 49 施設で実施された (目標症例数: 各群 100 例)。

24 週間の治療期に本剤が 1 日 1 回貼付され、毎回貼付場所が変更された。投与開始後 16 週間までが漸増期とされ、1 ステップ漸増法群では本剤 1 日 1 回 9 mg から開始し、投与開始 4 週後に 18 mg に増量した。3 ステップ漸増法群は本剤 1 日 1 回 4.5 mg から開始し、4 週間隔で 4.5 mg ずつ 18 mg まで増量した。忍容性の問題により用量の調節を要する場合は、下記の用量調節方法に従い、休薬、減量及び増量再開が行われた。なお、投与開始 13 週時に 18 mg に達していない場合は、再度 18 mg への増量を試みた。投与開始後 17～24 週までの維持期では、18 mg 又は漸増期での最高忍容量が継続されたが、18 mg に到達していない場合は、忍容性に問題がない限り 18 mg 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方法に従って実施された。

- ① 忍容性に問題が認められた場合、介護者は被験者から治験薬を剥離し、休薬する。
- ② 休薬後、被験者又は介護者は治験担当医師に連絡し、治験担当医師が忍容性を再評価する。連続して4日以内の休薬により有害事象が改善（軽快又は消失）した場合は、休薬前と同じ用量での再開を可とする。休薬後4日以内に有害事象が改善しない場合は、治験担当医師の判断により休薬前の用量より1段階（1ステップ漸増法は9 mg、3ステップ漸増法は4.5 mg、以下同様）減量して再開を可とする。なお、1ステップ漸増法群の減量は1段階のみを可とする。
- ③ 忍容性が再確認された場合、漸増を再開する。再開後、減量前の用量までは1段階につき2週間以上の間隔で増量する。増量は、被験者及び介護者が来院の上で、治験担当医師の判断に基づき行う。また、休薬前の用量より1段階減量した後も引き続き忍容性の問題が認められた場合は、治験担当医師は治験薬の投与中止を考慮する。
- ④ 貼付又は漸増を再開後に忍容性の問題が再燃（再発又は悪化）した被験者は、手順①に戻る。

主な選択基準は、以下の基準を満たす50～85歳の外来患者とされた。

- 精神疾患の診断・統計マニュアル第4版（以下、「DSM-IV」）診断基準によりADと診断された患者
- National 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
- 下記のいずれかに合致する患者
 - ・ ベースライン検査前1年以内の核磁気共鳴画像法（以下、「MRI」）又はコンピューター断層撮影（以下、「CT」）によりADの所見が認められた患者
 - ・ 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
- ベースライン検査時のMini-Mental State Examination（以下、「MMSE」）合計スコアが10～20の患者
- 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観察が可能であり、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介護者を有している患者

また、ドネペジル塩酸塩及びガランタミン臭化水素酸塩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）、MMSE合計スコア（10～15、16～20）及びメマンチン塩酸塩の併用の有無を因子とした動的割付けが実施された。

無作為化された216例（1ステップ漸増法群107例、3ステップ漸増法群109例、以下同順）全例に治験薬が投与され、治験実施計画書からの重大な逸脱（ADでないことが判明）

に該当した1例(3ステップ漸増法群)を除く215例(107例、108例)が安全性解析対象集団とされた。そのうち、ベースライン後の有効性評価がない6例(3例、3例)を除いた209例(104例、105例)がFull analysis set(以下、「FAS」とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は46例(20例、26例)であり、主な中止理由は有害事象35例(15例、20例)、同意撤回8例(4例、4例)であった。

主要評価項目は、24週間の治療期での有害事象により投与中止に至った被験者の割合(以下、「有害事象による投与中止率」とされ、1ステップ漸増法群で15.0%(16/107例)、3ステップ漸増法群で18.5%(20/108例)であった。群間差は-3.6%であり、事前に規定した許容範囲内(±9.0%)であった。有害事象の発現割合は、1ステップ漸増法群で79.4%(85/107例)、3ステップ漸増法群で78.7%(85/108例)であり、いずれかの群で3%以上に認められた有害事象は、表1のとおりであった。

表1：いずれかの群で3%以上に認められた有害事象(安全性解析対象集団)

	1ステップ漸増法群 (107例)	3ステップ漸増法群 (108例)
適用部位そう痒感	22.4 (24)	22.2 (24)
適用部位紅斑	15.9 (17)	15.7 (17)
接触性皮膚炎	12.1 (13)	11.1 (12)
鼻咽頭炎	8.4 (9)	11.1 (12)
食欲減退	4.7 (5)	5.6 (6)
悪心	3.7 (4)	5.6 (6)
適用部位発疹	2.8 (3)	5.6 (6)
高血圧	2.8 (3)	4.6 (5)
胃腸炎	1.9 (2)	3.7 (4)
下痢	4.7 (5)	2.8 (3)
嘔吐	4.7 (5)	2.8 (3)
適用部位皮膚炎	3.7 (4)	2.8 (3)
体重減少	3.7 (4)	1.9 (2)
落ち着きのなさ	3.7 (4)	0.9 (1)

% (例数)

因果関係の否定できない有害事象の発現割合は、1ステップ漸増法群で58.9%(63/107例)、3ステップ漸増法群で58.3%(63/108例)であり、いずれかの群で3%以上に認められた因果関係の否定できない有害事象は、表2のとおりであった。

表 2：いずれかの群で 3%以上に認められた因果関係の否定できない有害事象
(安全性解析対象集団)

	1 ステップ漸増法群 (107 例)	3 ステップ漸増法群 (108 例)
適用部位そう痒感	22.4 (24)	22.2 (24)
適用部位紅斑	15.9 (17)	15.7 (17)
接触性皮膚炎	11.2 (12)	11.1 (12)
適用部位発疹	2.8 (3)	5.6 (6)
食欲減退	3.7 (4)	3.7 (4)
悪心	2.8 (3)	3.7 (4)
嘔吐	3.7 (4)	2.8 (3)
適用部位皮膚炎	3.7 (4)	2.8 (3)
体重減少	3.7 (4)	0.0 (0)

% (例数)

死亡は 1 ステップ漸増法群で 1 例 (死亡) に認められ、合併症等との関連も疑われたが、治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の重篤な有害事象は、1 ステップ漸増法群で 8 例 (大腸ポリープ、外傷性気胸、徐脈、網膜静脈閉塞、乳癌、尿路感染、脳出血、脊椎圧迫骨折各 1 例)、3 ステップ漸増法群で 10 例 (肺の悪性新生物、脱水、胃炎、肝機能検査異常、胃腸炎、膀胱癌、食欲減退、回転性めまい、骨盤骨折・頸椎骨折・肋骨骨折、構音障害各 1 例) に認められ、1 ステップ漸増法群の徐脈、3 ステップ漸増法群の肝機能検査異常、食欲減退及び構音障害については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、1 ステップ漸増法群 15.0% (16/107 例)、3 ステップ漸増法群 18.5% (20/108 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、適用部位紅斑 (1 ステップ漸増法群 5 例、3 ステップ漸増法群 5 例、以下同順)、適用部位そう痒感 (4 例、3 例)、心電図 QT 延長 (0 例、2 例)、接触性皮膚炎 (1 例、2 例) であった。

本試験では漸増方法の違いによる忍容性の比較検討が主目的とされたことから、有効性については副次的に評価することとされ、Japanese version of Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (以下、「ADAS-J cog」)、MMSE 及び Japanese-Clinical Global Impression of Change (以下、「J-CGIC」) が評価された。

24 週時における ADAS-J cog 合計スコア及び MMSE 合計スコアのベースラインからの変化量及び J-CGIC は、表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3：24 週時における ADAS-J cog 合計スコア及び MMSE 合計スコアの
ベースラインからの変化量 (FAS)

	1 ステップ漸増法群	3 ステップ漸増法群
ADAS-J Cog 合計スコア		
ベースライン ^{a)}	23.7±8.48 (100)	23.7±9.96 (100)
最終評価時 ^{a)}	22.1±8.91 (100)	22.0±9.88 (100)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	-1.6±4.66 (100)	-1.8±5.58 (100)
ベースラインからの変化量の群間差 ^{b)c)}	0.2 [-1.2, 1.6]	
MMSE 合計スコア		
ベースライン ^{a)}	17.3±2.44 (94)	16.9±2.91 (88)
最終評価時 ^{a)}	17.9±4.00 (94)	17.4±4.38 (88)
ベースラインからの変化量 ^{a)}	0.6±2.91 (94)	0.5±3.15 (88)
ベースラインからの変化量の群間差 ^{b)c)}	0.1 [-0.8, 1.0]	

a) 平均値±標準偏差 (例数)

b) 最小二乗平均値 [95%信頼区間]

c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

欠測値は、Last Observation Carried Forward (以下、「LOCF」) によって補完された。

表 4：24 週時における J-CGIC (FAS)

	1 ステップ漸増法群 (104 例)	3 ステップ漸増法群 (105 例)
著明な改善	1.0 (1)	1.9 (2)
改善	11.5 (12)	9.5 (10)
軽度改善	25.0 (26)	24.8 (26)
不変	52.9 (55)	45.7 (48)
軽度悪化	6.7 (7)	15.2 (16)
悪化	2.9 (3)	2.9 (3)
著明な悪化	0.0 (0)	0.0 (0)
改善した ^{a)}	37.5 (39)	36.2 (38)
悪化していない ^{b)}	90.4 (94)	81.9 (86)
オッズ比 [95%信頼区間] ^{c)}	1.25 [0.75, 2.07]	

% (例数)

a) 著明改善、改善又は軽度改善のいずれかに評価

b) 著明改善、改善、軽度改善又は不変のいずれかに評価

c) 投与群を説明変数とした比例オッズモデル

欠測値は、LOCF によって補完された。

<審査の概略>

(1) 申請用法・用量 (1 ステップ漸増法) の開発の意義について

申請者は本剤の 1 ステップ漸増法の開発の背景について、以下のように説明している。AD は、記憶障害をはじめとする認知機能障害を特徴とする進行性の神経変性疾患であり、現在、AD の根本的治療法はなく、既存の治療法はすべて対症療法である。AD の認知機能障害はコリン作動性神経の機能低下と関連していると考えられており、本邦では、AD の治療には、認知症状の進行抑制を目的として、コリンエステラーゼ (以下、「ChE」) 阻害薬であるリバスチグミン (以下、「本薬」)、ドネペジル塩酸塩及びガランタミン臭化水素酸塩、並びに N-メチル-D-アスパラギン酸受容体阻害薬であるメマンチン塩酸塩が用いられる。ChE 阻害薬は、脳組織内のアセチルコリン濃度を上昇させることによりコリン作動性神経の機能を高め、認知症状に対する効果を発揮するが、その一方で、消化器系の有害事象 (悪心及び嘔吐等) を発現することから、治療継続が困難となることがある。

本薬の開発について、当初は本薬酒石酸塩を原薬とした経口製剤としての開発を進めており、海外では経口製剤（カプセル剤及び経口服液）が承認されたが、消化器系の副作用を軽減する目的で、1日1回投与の経皮吸収型製剤である本剤の開発が開始された。なお、国内においても、当初は本薬酒石酸塩の経口製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、経口製剤の開発が中止された。本邦における本剤の既承認用法・用量の開発にあたっては、開始用量を海外臨床試験と同用量（9 mg/日）とし、維持用量を36 mg/日までとした探索的な国内臨床試験において、悪心及び嘔吐等の消化器系有害事象の発現割合が海外臨床試験での発現割合よりも高かったため、消化器系の有害事象の発現頻度や重症度を軽減することを目的に、開始用量を低く設定し、1日1回4.5 mg から開始し、原則として4週毎に9 mg 及び13.5 mg に漸増後、維持量の1日1回18 mg に増量する用法・用量（3ステップ漸増法）で開発を進めた。その結果、当該用法・用量での有効性及び安全性が示され、3ステップ漸増法にて承認されたが、この用法・用量では、高い忍容性が期待される一方、維持量に至るまで少なくとも12週間を要する。ADは進行性の疾患であることから、認知症症状の進行を抑制するためには、より早期に有効用量を投与することが効果的であると考えられ、医療現場からは、本剤の維持量に到達するまでの期間を他のAD治療薬と同様の4週間程度としたいとの要望もあった。そこで、本邦でも1日1回9 mg から投与開始し、4週後に18 mg に増量する方法（1ステップ漸増法）を導入し漸増期間を短縮することで、早期に有効用量での治療を可能にすることや、個々の患者に最も適した漸増法の選択が可能となることが有用となると考え、本剤の1ステップ漸増法を追加するための開発を行った。なお、上述したように、日本人AD患者において本剤9 mg/日から開始した際に、消化器系有害事象が多く認められていたが、18 mg/日投与までは、漸増方法及びその期間によらず消化器系の有害事象により本剤の投与中止に至った被験者は多くなかったことから、本邦においても、1ステップ漸増法を用いて臨床試験を実施することは可能と考えた。

実施した国内臨床試験（D1303試験）の結果を考慮すると、1ステップ漸増法を追加することにより、既承認の3ステップ漸増法と同程度の忍容性で3ステップ漸増法よりも早く有効用量である維持用量での治療が可能となるものと考えられる。また、3ステップ漸増法が適していると思われる患者（「(4) 1ステップ漸増法の臨床的位置付け及び用法・用量について」の項参照）には既承認の3ステップ漸増法を選択することも可能であり、患者の症状や忍容性に応じた漸増法を選択することが可能となるというベネフィットを提供できるものと考えられる。

機構は以下のように考える。申請者の説明、並びにD1303試験のデザイン及び試験成績を考慮すると（「(2) 安全性について」、「(3) 有効性について」の項参照）、本剤の用法・用量に1ステップ漸増法を追加し、新たな漸増法の選択肢を提供することに一定の意義はあると判断できる。ただし、1ステップ漸増法の臨床的位置づけ、及び3ステップ漸増法との使い分けについては、「(2) 安全性について」、「(3) 有効性について」での議論を考慮した上で判断する必要がある（「(4) 1ステップ漸増法の臨床的位置付け及び用法・用量について」の項参照）。

(2) 安全性について

1) D1303 試験のデザインについて

申請者は、以下のように説明している。既承認の3ステップ漸増法は、忍容性（特に消化器系の有害事象の発現頻度及び重症度の低減）を期待して選択された。しかしながら、3ステップ漸増法の忍容性が1ステップ漸増法より優れているか否かを比較した試験は実施していない。以上より、日本人AD患者を対象に1ステップ漸増法の忍容性が既承認の3ステップ漸増法と同程度であるかを確認する第Ⅲ相二重盲検比較試験（D1303 試験）を計画した。

機構は、D1303 試験における主要評価項目（24週間の治療期での有害事象による投与中止率）について、1ステップ漸増法群と3ステップ漸増法群での群間差の許容範囲を $\pm 9.0\%$ と設定した根拠及びその妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の3ステップ漸増法の承認申請に際して実施したD1301 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）における24週間の二重盲検治療期での有害事象による投与中止率（有害事象により1段階を超えて連続して減量した被験者は有害事象による中止例とした）は本剤18mg群（3ステップ漸増法）で12.9%、プラセボ群で8.0%であり、両群に臨床的に意味のある違いはないと考え、このときのプラセボ群と18mg群の差の90%信頼区間の上限である9.0%をD1303 試験の主要評価項目の有害事象による投与中止率の許容範囲とした。なお、本剤の海外臨床試験については、D2320 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）の24週間の二重盲検治療期での有害事象による投与中止率は、本剤18mg群（1ステップ漸増法）で10.7%、DUS38E1 試験（ドネペジル塩酸塩から本剤に切り替えた患者を対象とした非盲検試験）では14.6%であった。さらに、本薬の経口製剤を用いた海外プラセボ対照二重盲検比較試験のうち、海外での承認用法・用量（最高用量：12mg/日）と同じ用量群における有害事象による投与中止率は、17～29%であった。これらの臨床試験成績より、有害事象による投与中止率は試験間で変動することが示唆されたため、これらの臨床試験からD1303 試験の1ステップ漸増法での有害事象による投与中止率の予測は困難と考えた。以上より、D1301 試験に基づき、許容範囲を $\pm 9.0\%$ と設定したことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。1ステップ漸増法群と3ステップ漸増法群における有害事象による投与中止率の群間差の許容範囲を $\pm 9.0\%$ とすることの臨床的意義は明確とまではいえない。しかしながら、これまでに実施された国内外の臨床試験における有害事象による投与中止率を勘案すると、日本人AD患者を対象に1ステップ漸増法の忍容性を既承認の3ステップ漸増法と比較検討することを目的としたD1303 試験における主要評価項目に関して、D1301 試験の結果に基づき、有害事象による投与中止率の群間差の許容範囲を設定したことはやむを得ず、本薬の他の臨床試験結果も考慮すると、D1303 試験において有害事象による投与中止率の群間差の許容範囲を $\pm 9.0\%$ と設定したことに大きな問題はないと判断する。

2) 3ステップ漸増法と1ステップ漸増法の安全性プロファイルの比較について

申請者は、以下のように説明している。D1303 試験の有害事象による投与中止率は、1ステップ漸増法群で 15.0%、3ステップ漸増法群で 18.5%であった。有害事象による投与中止率の群間差は、-3.6%であり、群間差は事前に規定した許容範囲内であった。また、D1303 試験の治療期における有害事象、主な有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、表 5 のとおりであり、両群間で明らかな違いはみられなかった。また、有害事象の重症度についても両群間で違いは認められなかった。重篤な有害事象のうち、治験薬との関連が否定されなかった有害事象は 5 例であり、1ステップ漸増法群の徐脈及び死亡（各 1 例）、3ステップ漸増法群の肝機能検査異常、食欲減退及び構音障害（各 1 例）であった。なお、漸増期のみについても治療期同様、両群間で有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。

表 5：D1303 試験における有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	1ステップ漸増法群 (107 例)	3ステップ漸増法群 (108 例)
有害事象	79.4 (85)	78.7 (85)
適用部位そう痒感	22.4 (24)	22.2 (24)
適用部位紅斑	15.9 (17)	15.7 (17)
接触性皮膚炎	12.1 (13)	11.1 (12)
重篤な有害事象	8.4 (9)	9.3 (10)

% (例数)

また、本剤の国内外の臨床試験、市販後の使用経験及び薬理作用から特定されているリスクのうち、副作用として最も高頻度に報告されている、適用部位皮膚反応及び皮膚刺激、並びに 3ステップ漸増法を選択する際に考慮した、消化器系障害（悪心、嘔吐及び下痢）について、重篤な有害事象は認められず、有害事象の発現割合及び重症度の分布に群間で明らかな違いはみられなかった。

さらに、低体重の患者では漸増時には悪心や嘔吐等の消化器系有害事象をはじめとする有害事象が高頻度に発現し、有害事象による中止率が増加する可能性が想定されるが、これらの有害事象と体重との関連性を検討した結果は表 6 のとおりであり、1ステップ漸増法群で 50 kg 未満の患者において消化器系有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたが、その傾向は 3ステップ漸増法群でも同様であり、各投与群間での安全性プロファイルが体重により異なる傾向はみられなかった。なお、40 kg 未満の集団については、被験者数が少ないため、40 kg 以上の集団との比較は困難と考える。

表 6 : D1303 試験における体重別の有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	40 kg 未満		40 kg 以上 50kg 未満		50 kg 以上	
	1 ステップ 漸増法群 (21 例)	3 ステップ 漸増法群 (16 例)	1 ステップ 漸増法群 (36 例)	3 ステップ 漸増法群 (47 例)	1 ステップ 漸増法群 (50 例)	3 ステップ 漸増法群 (45 例)
消化器系有害事象 ^{a)}	19.0 (4)	6.3 (1)	13.9 (5)	14.9 (7)	6.0 (3)	4.4 (2)
悪心	9.5 (2)	6.3 (1)	0 (0)	8.5 (4)	4.0 (2)	2.2 (1)
嘔吐	9.5 (2)	0 (0)	5.6 (2)	6.4 (3)	2.0 (1)	0 (0)
下痢	4.8 (1)	0 (0)	8.3 (3)	4.3 (2)	2.0 (1)	2.2 (1)

% (例数)

a) 悪心、嘔吐及び下痢の合計

なお、3 ステップ漸増法に関する使用成績調査においても、消化器系障害（悪心、嘔吐及び下痢）の発現割合が低体重の患者になるほど高くなる傾向が認められた。

以上より、1 ステップ漸増法の安全性について、3 ステップ漸増法と明らかな違いは認められず、1 ステップ漸増法の忍容性は許容可能と考える。

機構は、これまでに得られている臨床試験成績及び使用成績調査の結果に基づき、投与初期における有害事象の発現リスクが高いと考えられる患者集団が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。D1303 試験における発現時期別の有害事象の発現状況を検討した結果、表 7 に示すとおり、5 週から 8 週までの有害事象発現割合は 3 ステップ漸増法群に比べて 1 ステップ漸増法群で高かったが、1 ステップ漸増法群で有害事象発現割合が高くなったのは、この期間の投与量の群間差が影響していると考えられる。また、器官別大分類別、患者背景別の有害事象発現割合に大きな違いは認められなかった。また、使用成績調査における発現時期別の検討においても、一定の傾向は見出されず、患者背景によって発現割合が高くなるような有害事象は認められなかった。

以上より、本剤投与初期に好発する有害事象は特定されず、投与初期に発現しやすい有害事象のリスクが高いと考えられる患者集団は特定されなかった。

表 7 : D1303 試験における有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	1 ステップ漸増法群	3 ステップ漸増法群
投与開始から 4 週まで	24.3% (26/107 例)	27.8% (30/108 例)
5 週から 8 週まで	41.0% (43/105 例)	27.6% (29/105 例)
9 週から 12 週まで	31.0% (31/100 例)	35.4% (34/96 例)
13 週から 16 週まで	24.5% (23/94 例)	27.2% (25/92 例)
17 週から 20 週まで	22.0% (20/91 例)	22.7% (20/88 例)
21 週から 24 週まで	18.2% (16/88 例)	16.7% (14/84 例)
投与開始から 24 週まで	79.4% (85/107 例)	78.7% (85/108 例)

機構は、以下のように考える。D1303 試験において、40 kg 未満の患者における検討は限られているが、1 ステップ漸増法群で 3 ステップ漸増法群に比べて消化器系有害事象（悪心、嘔吐及び下痢）がやや多い傾向にあった（表 6）。しかしながら、いずれの事象も軽度又は中等度であり、1 ステップ漸増法群において悪心が認められた 1 例を除き、いずれも

本剤の投与継続が可能であった。また、それ以外の集団においては、1ステップ漸増法と3ステップ漸増法の安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。1ステップ漸増法群における5週から8週までの有害事象の発現割合は、3ステップ漸増法群に比べて高い傾向にあったが(表7)、1ステップ漸増法群で有害事象発現割合が高くなったのは、この期間の投与量の群間差が影響しているとの申請者の主張は理解でき、認められた事象も臨床上大きな問題となるものではなかった。以上より、1ステップ漸増法の忍容性は示されたと考えられることから、1ステップ漸増法を医療現場に提供することは可能と判断する。しかしながら、D1303試験では、いずれの投与群でも低体重患者における消化器系の有害事象がそれ以外の患者と比較して多く認められており、使用成績調査の結果においても、同様の傾向にあったこと、消化器系の有害事象はChE阻害薬に特徴的な事象であり、当該事象の発現が投与継続に影響を及ぼす可能性があると考えられることも考慮すると、低体重の患者については添付文書において「慎重投与」に設定し、特に、消化器系の有害事象の発現に十分注意する必要があると判断する。

(3) 有効性について

1) D1301試験及びD1303試験の結果の比較について

3ステップ漸増法の承認申請にあたって実施されたD1301試験では、24週時のADAS-J cog合計スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で 1.3 ± 5.07 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、本剤9mg群(4.5mgから投与を開始し、4週後に9mgまで漸増)で 0.5 ± 4.96 、18mg群(4.5mgから投与を開始し、4週毎に18mgまで漸増)で 0.1 ± 5.04 であり、ADAS-J cog合計スコアはすべての用量群においてベースライン値と比較して高くなったのに対し、本申請にあたって実施されたD1303試験では、24週時のADAS-J cog合計スコアは、両漸増法群ともにベースライン値と比較して低くなる傾向を示している。以上の点について、機構は、同じ3ステップ漸増法で実施されたD1301試験とD1303試験においてこのような違いが見られた理由を考察した上で、D1303試験において有効性を適切に評価できていたと言えるのか、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。D1301試験とD1303試験のADAS-J cog合計スコアの推移が異なる傾向を示した理由は、両試験の対照群の違いに起因する被験者背景の差異によるものと考えられる。D1301試験はプラセボ対照試験であったが、D1303試験は既承認の用法・用量(3ステップ漸増法)の本剤を対照とした実薬対照試験であった。D1301試験とD1303試験の被験者背景は概ね類似していたが、ベースラインのADAS-J cog合計スコアの平均値は、D1303試験に比べてD1301試験でわずかに高く(D1301試験:25.1~25.7、D1303試験:23.7)、ADと診断された日からの期間の平均値はD1303試験(1.05~1.11年)に比べてD1301試験(1.6~1.7年)でやや長かった。また、前治療として他のChE阻害薬(ドネペジル塩酸塩及びガランタミン臭化水素酸塩(D1303試験のみ))が投与されていた被験者の割合はD1303試験(15.9~18.5%)と比較してD1301試験(45.0~50.0%)で高かった。D1301試験及びD1303試験のいずれにおいても、ChE阻害薬の前治療有りの部分集団で前治療無しの部分集団よりもADAS-J cog合計スコアの悪化の程度が大きい(又は改

善度が小さい) 傾向にあり、より認知症症状の進行速度が速いことが示唆された。以上より、プラセボ対照試験である D1301 試験には、実薬対照試験の D1303 試験よりも、罹病期間が長く既に ChE 阻害薬の治療を受けたことのある被験者が多く組み入れられており、これらの患者は認知症症状の進行速度が速かった可能性が考えられ、この違いが D1301 試験と D1303 試験の ADAS-J cog 合計スコアのベースラインからの平均変化量の異なる傾向に繋がった可能性があると考ええる。なお、D1303 試験に参加した実施医療機関の多くは D1301 試験に参加しており、認知症の臨床試験実施に関する十分な経験を有する施設を選定していたこと、ADAS-J cog 合計スコアの評価は、特定の要件を満たす臨床心理士あるいは言語聴覚士等が評価することと治験実施計画書において定められていたこと、及び D1303 試験は二重盲検比較試験であり、ランダム化からデータベース固定時まで治療群の盲検性は維持されていたことより、D1303 試験における ADAS-J cog 合計スコアの評価は、D1301 試験と同様の水準で適切に実施されたと考える。

機構は、以下のように考える。D1301 試験と D1303 試験において、同じ 3 ステップ漸増法であったにもかかわらず、ADAS-J cog 合計スコアの推移が異なる傾向にあったことについて、事後的な考察ではあるが、AD の罹病期間や他の ChE 阻害薬による前治療等の患者背景の差異が両試験の結果に異なる影響を及ぼした可能性があるとの申請者の主張は、一定の理解はできるものである。また、D1303 試験において ADAS-J cog 合計スコアの評価は D1301 試験と同様に適切に行われていたと考えられる。したがって、D1303 試験の 3 ステップ漸増法群における ADAS-J cog 合計スコアの推移が D1301 試験と異なる傾向を示したことは、D1303 試験成績を評価する際に影響を及ぼすものではないと判断する。

2) 3 ステップ漸増法と 1 ステップ漸増法の有効性の比較について

機構は、D1303 試験において、24 週時における有効性 (ADAS-J cog 合計スコア、MMSE 合計スコア、J-CGIC) は 1 ステップ漸増法と 3 ステップ漸増法で同程度であるが、1 ステップ漸増法のメリットとして申請者が主張している、有効用量をより早く投与できることのメリットについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。D1303 試験の各評価時点における有効性評価項目について、ADAS-J cog 合計スコア及び J-CGIC が「改善した」と評価された被験者の割合の推移は、それぞれ表 8 及び表 9 のとおりであった。

表 8：評価時点別の ADAS-J cog 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

		1 ステップ漸増法群		3 ステップ漸増法群		群間差	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗 平均値	95%信頼区間
8 週	ベースライン	99	23.7±8.53	100	23.7±9.96	—	—
	8 週	99	22.4±8.38	100	22.9±10.13	—	—
	変化量	99	-1.3±3.94	100	-0.9±4.49	-0.4	[-1.6, 0.8]
16 週	ベースライン	100	23.7±8.48	100	23.7±9.96	—	—
	16 週	100	22.1±8.54	100	22.5±10.06	—	—
	変化量	100	-1.6±5.01	100	-1.2±5.48	-0.3	[-1.7, 1.1]
24 週	ベースライン	100	23.7±8.48	100	23.7±9.96	—	—
	24 週	100	22.1±8.91	100	22.0±9.88	—	—
	変化量	100	-1.6±4.66	100	-1.8±5.58	0.2	[-1.2, 1.6]

表 9：各評価時点における J-CGIC が「改善した」と評価された被験者の割合（FAS、LOCF）

	1 ステップ漸増法群 (104 例)		3 ステップ漸増法群 (105 例)		群間差	
	% (例数)	95%信頼区間	% (例数)	95%信頼区間	%	95%信頼区間
4 週	21.2 (22)	[12.8, 29.5]	21.9 (23)	[13.5, 30.3]	-0.8	[-12.9, 11.4]
8 週	33.7 (35)	[24.1, 43.2]	24.8 (26)	[16.0, 33.5]	8.9	[-4.3, 22.1]
12 週	35.6 (37)	[25.9, 45.3]	31.4 (33)	[22.1, 40.8]	4.1	[-9.6, 17.9]
16 週	33.7 (35)	[24.1, 43.2]	29.5 (31)	[20.3, 38.7]	4.1	[-9.4, 17.7]
20 週	30.8 (32)	[21.4, 40.1]	30.5 (32)	[21.2, 39.8]	0.3	[-13.2, 13.7]
24 週	37.5 (39)	[27.7, 47.3]	36.2 (38)	[26.5, 45.9]	1.3	[-12.7, 15.3]

どの評価時点でも 95%信頼区間は両群間で重複していたが、8 週時では ADAS-J cog 合計スコアの変化量及び J-CGIC が「改善した」と評価された被験者の割合のいずれについても、1 ステップ漸増法群で 3 ステップ漸増法群よりも上回る改善を示しており、8 週時のこれらの評価項目の点推定値の群間差は他の評価時点の差よりも大きかった。8 週時点は群間の投与量の差が最も大きくなる時点であり、その差は 9 mg/日である。ChE 阻害薬による AD の対症療法では投与量の差が効果の差に反映されると考えられ、D1303 試験のように漸増法を比較する試験では、群間で投与量が異なる漸増期にその治療効果の違いが現れる可能性がある。8 週時の有効性評価項目でみられた群間差は、各群の投与量の差を反映していると考えられ、早期に有効用量での治療を行うことの適切性を示唆するものとする。一方、両群ともに有効用量である 18 mg/日に到達後の 24 週時には類似した有効性が得られた。

機構は、以下のように考える。D1303 試験の 1 ステップ漸増法群及び 3 ステップ漸増法群における 24 週時の ADAS-J cog 合計スコア及び MMSE 合計スコアのベースラインからの変化量並びに J-CGIC が「改善した」と評価された被験者の割合を勘案すると、両漸増法の間で有効性に明確な差異はないものと判断できることから、1 ステップ漸増法を医療現場に提供することは可能と判断する。しかしながら、1 ステップ漸増法では 3 ステップ漸増法と比較して早く有効用量に達するため、早期に認知症症状の進行抑制作用を発揮できるという申請者の主張について、D1303 試験における有効性の解釈にあたっては、本試験が 3 ステップ漸増法と 1 ステップ漸増法の安全性が同程度であることを示すためにデザイ

ンされた試験であり、1 ステップ漸増法の有効性が 3 ステップ漸増法の有効性と同等以上であることを示すデザインになっていないことに留意する必要がある。このような D1303 試験のデザイン及び得られた試験成績を考慮すると、D1303 試験成績のみをもとに、3 ステップ漸増法と比較して 1 ステップ漸増法で早期から有効性が示されたと判断することはできない。以上のような議論を踏まえて、用法・用量における 1 ステップ漸増法の記載方法については、引き続き次項「(4) 1 ステップ漸増法の臨床的位置付け及び用法・用量について」で検討することとする。

(4) 1 ステップ漸増法の臨床的位置付け及び用法・用量について

機構は、日本人においてプラセボと比較した本剤の有効性が示されているのは 3 ステップ漸増法のみであることを考慮した上で、第一選択として 1 ステップ漸増法を推奨するような用法・用量の記載とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤 18 mg/日の 3 ステップ漸増法のプラセボに対する有効性は本剤の既承認時に実施した D1301 試験で検証されたが、当該試験は有効性について、プラセボに対する本剤の優越性を検証することを目的とした臨床試験である。一方、D1303 試験は本剤の 1 ステップ漸増法と 3 ステップ漸増法の忍容性の比較を主要目的とした臨床試験である。1 ステップ漸増法及び 3 ステップ漸増法ともに維持量はいずれも 18 mg/日であることから、維持量に到達後の有効性は同程度と考える。なお、1 ステップ漸増法での本剤 18 mg/日のプラセボに対する有効性は、海外で実施した二重盲検並行群間比較試験である D2320 試験において検証されている (Winblad B et al. *Neurology* 69: S14-22, 2007)。

D1303 試験では、1 ステップ漸増法の忍容性、有効用量による治療継続率、有効性、及び安全性プロファイルは 3 ステップ漸増法と同程度と判断可能な成績が得られており（「(2) 安全性について」及び「(3) 有効性について」の項参照）、この結果は、本剤の用法・用量を 1 ステップ漸増法に完全に置き換えることを検討するに値するものと考え。ただし、完全な置換えは試験成績に加えて医療現場での本剤の使われ方も考慮して判断する必要があると考え、3 ステップ漸増法も引き続き使用できることが望ましいと考える。

本剤の効能・効果は AD における認知症症状の進行抑制であり、認知症症状の進行を抑制するために有効用量での治療を早期に開始できることは重要であると考え。1 ステップ漸増法は、3 ステップ漸増法より約 2 ヶ月早く有効用量の投与が可能であり、D1303 試験において 8 週時には、ADAS-J cog 合計スコア及び J-CGIC いずれについても、1 ステップ漸増法群で 3 ステップ漸増法群よりも上回る改善を示した。いずれの漸増法についても安全性が同程度であることから、より早く有効用量に達するような方法で漸増すべきと考えられるため、1 ステップ漸増法を第一選択として推奨する申請用法・用量案は妥当と考える。さらに、1 ステップ漸増法は漸増が簡便であるため、医師だけでなく患者や介護者にも理解しやすい漸増法であることも考慮すると、1 ステップ漸増法の臨床的意義は高いと考える。

機構は、1 ステップ漸増法と 3 ステップ漸増法の使い分けについて、有効性及び安全性の観点から各漸増法を推奨すべき患者は具体的にどのような患者であるのかも含めて説明する

よう求めた。

申請者は、以下のように回答した。3ステップ漸増法よりも約2ヵ月早く有効用量の投与が可能で1ステップ漸増法を本剤の第一選択の漸増法として推奨する。忍容性及び安全性の観点からより緩徐な漸増法である3ステップ漸増法を推奨すべき患者集団について、D1303試験の安全性の部分集団解析の結果及び国内外で得られた本剤の安全性情報の評価結果から検討した。D1303試験から、1ステップ漸増法の忍容性（有害事象による中止割合）及び安全性プロファイル（有害事象の発現頻度や内容及び重症度）は3ステップ漸増法と同程度と判断可能な成績が得られた。次に、D1303試験において、ベースラインの体重別の有害事象発現状況を検討した結果、1ステップ漸増法群及び3ステップ漸増法群ともに消化器系障害の有害事象（悪心、嘔吐及び下痢）の発現割合が体重50kg未満の集団で高かったが、二重盲検治療期（投与開始から24週まで）及び開始用量投与期（投与開始から4週まで）の有害事象発現割合は、体重によらず群間で明らかな違いはみられなかった（「(2) 安全性について」の項参照）。また、D1303試験について、年齢、性別、MMSE合計スコア、ChE阻害薬又はメマンチン塩酸塩の前治療の有無別の有害事象発現状況を評価したが、いずれの集団でも、有害事象発現割合に群間で明らかな違いはみられなかった。以上、D1303試験からは、1ステップ漸増法と3ステップ漸増法の使い分けを推奨する結果は得られなかった。

しかしながら、D1303試験において検討された症例数は限られており、試験において除外されている本剤への忍容性が不良と考えられる患者には、慎重な投与が推奨される。現行の添付文書では、本剤のコリン作動性作用等により症状の悪化の可能性がある患者には慎重に投与するよう注意喚起している。したがって、1ステップ漸増法を本剤の第一選択の漸増法とする場合、「慎重投与」の対象患者には3ステップ漸増法で症状の変化を確認しつつ緩徐に漸増することを考慮すべきと考える。

本剤投与に関連するリスクは、国内外の臨床試験成績及び市販後の安全性情報に基づき評価しており、国内外の安全性情報から本剤投与にあたって特に注意が必要な患者集団は、本剤の添付文書に適切に反映されていると考える。以上より、D1303試験の結果から1ステップ漸増法を本剤の第一選択の漸増法とし、本剤への忍容性が不良と考えられる「慎重投与」の患者集団には3ステップ漸増法を考慮するよう注意喚起することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。「(3) 有効性について」の項で議論したように、D1303試験成績からは、3ステップ漸増法と比較して1ステップ漸増法で早期から有効性が示されたとは判断できないため、日本人における用法・用量として、1ステップ漸増法を3ステップ漸増法よりも積極的に推奨するまでのエビデンスは得られていないと判断する。また、D1303試験では、1ステップ漸増法と3ステップ漸増法の安全性プロファイルには大きな違いが認められなかったが（「(2) 安全性について」の項参照）、日本人においては外国人よりも消化器系の有害事象が多く認められたために3ステップ漸増法が採用されたという開発の経緯（「(1) 申請用法・用量（1ステップ漸増法）の開発の意義について」の項参照）も考慮すると、1ステップ漸増法ではより短期間での漸増を行うことから副作用（特に、悪心、嘔吐等の消化器系障害）の発現について特に慎重に配慮すべきである。したがって、少なくともD1303

試験において除外されていた現行の添付文書において「慎重投与」とされている患者、及び D1303 試験を考慮し、「慎重投与」に設定すべきと考えられる低体重の患者（「(2) 安全性について」の項参照）に対しては、3 ステップ漸増法での投与を推奨すべきと判断する。しかしながら、3 ステップ漸増法と 1 ステップ漸増法の安全性の比較や、被験者背景別の安全性に関する検討については限定的であり、現時点では 3 ステップ漸増法を推奨する患者がこれらの患者のみで十分とは判断できない。また、本邦における 3 ステップ漸増法の開発の経緯（「(1) 申請用法・用量（1 ステップ漸増法）の開発の意義について」の項参照）、及び日本人においてプラセボと比較した本剤の有効性が示されているのは 3 ステップ漸増法により実施された臨床試験であることも考慮すると、通常は 3 ステップ漸増法による投与を考慮すべきであり、患者の状態により、1 ステップ漸増法での投与による忍容性が良好であると考えられる場合に 1 ステップ漸増法で投与することの可否を判断すべきである。したがって、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は、以下のようにすることが適切と判断するが、以上の機構の判断、添付文書上での注意喚起の適切性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

[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 週間毎に 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。また、患者の状態に応じて、1 日 1 回 9 mg を開始用量とし、原則として 4 週後に 18 mg に増量することもできる。

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。

(下線部今回追加)

[用法・用量に関連する使用上の注意]

(1) リバスチグミンとして 1 日 1 回 9 mg より投与を開始し、原則として 4 週後に 1 日 1 回 18 mg まで増量する投与方法については、副作用（特に、消化器系障害（悪心、嘔吐等））の発現を考慮し、本剤の忍容性が良好と考えられる場合に当該漸増法での投与を考慮すること。

(2) 本剤を慎重に投与することが推奨される患者（「1. 慎重投与」の項参照）については、リバスチグミンとして 1 日 1 回 4.5 mg より投与を開始し、原則として 4 週毎に 4.5 mg ずつ 1 日 1 回 18 mg まで増量する投与方法を選択すること。

(5) 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。本剤 4.5 mg～18 mg/日までの安全性については、本剤の 3 ステップ漸増法の承認申請にあたって実施された臨床試験及び現在実施中の 3 ステップ漸増法での特定使用成績調査において評価されている。本剤の 1 ステップ漸増法による長期投与時の安全性は検討されていないが、1 ステップ漸増法と 3 ステップ漸増法で維持用量は同一用量であり、維持用量到達後の安全性については 3 ステップ漸増法の安全性と大きく異なるものではないと考えられ、3 ステップ漸増法での特定使用成績調査からは 3 ステップ漸増法で

の長期投与時の安全性に懸念されるような事項は示されていない。さらに、新たに実施した D1303 試験において、1 ステップ漸増法での投与に対して特段懸念されるような事象は示唆されておらず、現時点では、適切な患者に投与される場合においては、1 ステップ漸増法の忍容性に特段懸念される事項はない。このような状況を考慮すると、現時点で、本剤の用法・用量に 1 ステップ漸増法を追加するに際して新たに製造販売後調査を実施する意義は高くないと判断した。以上より、現在実施中の 3 ステップ漸増法での特定使用成績調査による評価結果等を踏まえ必要に応じて本剤のリスク管理計画の見直しを図る必要があるが、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は現時点では不要と判断する。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の新たな用法・用量 (1 日 1 回 9 mg から開始し、4 週後に維持量である 1 日 1 回 18 mg に増量する) での有効性は示唆され、安全性は許容可能であると考えられることから、本剤の用法・用量として新たな漸増法を追加し、医療現場に提供することには、臨床的意義はあると考える。また、機構は、用法・用量に関する添付文書における注意喚起の内容については、さらに検討が必要と考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤の新たな漸増法の用法・用量追加を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 7 月 14 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①イクセロンパッチ 4.5 mg、同パッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg、同パッチ 18 mg
②リバスタッチパッチ 4.5 mg、同パッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg、同パッチ 18 mg
- [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 26 年 11 月 5 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. 安全性について

イクセロンパッチ及びリバスタッチパッチ（以下、「本剤」）を 1 日 1 回 9 mg から投与開始し、4 週後に 18 mg に増量する用法・用量（以下、「1 ステップ漸増法」）と 1 日 1 回 4.5 mg から投与開始し、原則として 4 週毎に 9 mg 及び 13.5 mg に漸増後、維持量の 1 日 1 回 18 mg に増量する用法・用量（以下、「3 ステップ漸増法」）の安全性を比較した国内臨床試験（以下、「D1303 試験」）において、主要評価項目である治療期での有害事象により投与中止に至った被験者の割合について、群間差の許容範囲を $\pm 9.0\%$ と設定したことに大きな問題はないとした機構の判断は専門委員に支持された。また、D1303 試験の結果から、1 ステップ漸増法の忍容性は示されたと考えられ、医療現場に提供することは可能であるとした機構の判断、及びいずれの投与方法においても、低体重患者における消化器系の有害事象がそれ以外の患者と比較して多く認められていることも考慮すると、低体重の患者については添付文書において「慎重投与」に設定し、特に、消化器系の有害事象の発現に十分注意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。

以上より機構は、低体重の患者を「慎重投与」とした上で、消化器系の有害事象の発現について注意喚起するよう求めたところ、申請者は適切に対応した。

2. 有効性について

D1303 試験において、1 ステップ漸増法及び 3 ステップ漸増法での有効性に明確な差異は認められなかったことから、3 ステップ漸増法に加えて 1 ステップ漸増法も医療現場に提供する

ことは可能とした機構の判断、並びに D1303 試験のデザイン及び得られた試験成績を考慮すると、D1303 試験成績に基づいて、3 ステップ漸増法と比較して 1 ステップ漸増法で早期から有効性が得られるとは判断できないとした機構の判断は専門委員に支持された。

3.1 ステップ漸増法の臨床的位置付け及び用法・用量について

1 ステップ漸増法に係る安全性及び有効性の議論（「1. 安全性について」及び「2. 有効性について」の項参照）に加えて、3 ステップ漸増法の開発の経緯や、現時点では 3 ステップ漸増法を推奨する患者が添付文書上の「慎重投与」に記載される患者のみで十分とはいえないこと、及び日本人においてプラセボと比較した本剤の有効性が示されているのは 3 ステップ漸増法により実施された臨床試験であること等を考慮すると、通常は 3 ステップ漸増法による投与を考慮すべきであり、患者の状態により、1 ステップ漸増法での投与による忍容性が良好であると考えられる場合に 1 ステップ漸増法で投与することも選択可能とすべきとした機構の判断は専門委員に支持された。

以上より機構は、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」は以下のようにすることが妥当と判断し、申請者に修正を求めたところ、申請者は適切に対応した。

[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。また、患者の状態に応じて、1 日 1 回 9 mg を開始用量とし、原則として 4 週後に 18 mg に増量することもできる。

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。

(下線部今回追加)

[用法・用量に関連する使用上の注意]

(1) リバスチグミンとして 1 日 1 回 9 mg より投与を開始し、原則として 4 週後に 1 日 1 回 18 mg まで増量する投与方法については、副作用（特に、消化器系障害（悪心、嘔吐等））の発現を考慮し、本剤の忍容性が良好と考えられる場合に当該漸増法での投与の可否を判断すること。

(2) 本剤を慎重に投与することが推奨される患者（「1. 慎重投与」の項参照）については、リバスチグミンとして 1 日 1 回 4.5 mg より投与を開始し、原則として 4 週毎に 4.5 mg ずつ 1 日 1 回 18 mg まで増量する投与方法を選択すること。

4. 医薬品リスク管理計画（案）について

現時点では、追加の医薬品安全性監視計画及び追加のリスク最小化計画は不要とした機構の判断は、専門委員に支持された。

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
18	17-18	原則として4週間毎に4.5 mg ずつ	原則として4週毎に4.5 mg ずつ

IV. 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は今回追加される用法・用量を含めて、初回承認時に設定された期間の残余期間（平成31年4月21日まで）と設定する。

[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
(変更なし)

[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。また、患者の状態に応じて、1日1回9 mg を開始用量とし、原則として4週後に18 mg に増量することもできる。

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。

(下線部今回追加)