

## 審議結果報告書

令和4年11月30日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] アリドネパッチ27.5mg、同パッチ55mg  
[一般名] ドネペジル  
[申請者名] 帝國製薬株式会社  
[申請年月日] 令和4年1月28日

### [審議結果]

令和4年11月25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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

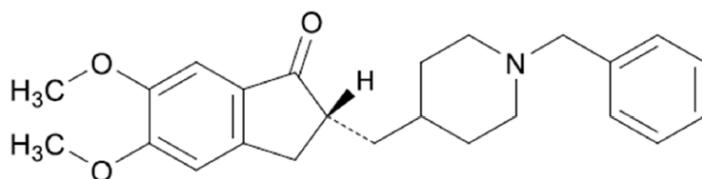
令和4年11月2日

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] アリドネパッチ 27.5 mg、同パッチ 55 mg  
[一般名] ドネペジル  
[申請者] 帝國製薬株式会社  
[申請年月日] 令和4年1月28日  
[剤形・含量] 1枚中にドネペジル 27.5 又は 55 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]



及び鏡像異性体

分子式： C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>

分子量： 379.49

化学名：

(日本名) (2*RS*)-2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]-5,6-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-オン

(英名) (2*RS*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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における有効性は示され、認められた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。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

通常、軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、1日1回27.5 mgを貼付する。高度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、27.5 mgで4週間以上経過後、55 mgに増量する。なお、症状により1日1回27.5 mgに減量できる。

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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和4年9月20日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] アカザパッチ 27.5 mg、同パッチ 55 mg (アリドネパッチ 27.5 mg、同パッチ 55 mg に変更予定)
- [一般名] ドネペジル
- [申請者] 帝國製薬株式会社
- [申請年月日] 令和4年1月28日
- [剤形・含量] 1枚中にドネペジル 27.5 又は 55 mg を含有する貼付剤

## [申請時の効能・効果]

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

## [申請時の用法・用量]

通常、軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、1日1回 27.5 mg を貼付する。高度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、27.5 mg で4週間以上経過後、55 mg に増量する。なお、症状により1日1回 27.5 mg まで減量できる。

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。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	11
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	14
8. 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.....	35
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	36

## [略語等一覧]

別記のとおり。



表 1：原薬の主な安定性試験

試験名	ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25°C	60%RH	■■■■ PE 袋 + ■■■■ PET 袋 + ■■■■ ファイバードラム	36 カ月
加速試験	3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、■■■■ PE 袋に充填し、これを■■■■ PET 袋に入れ、■■■■ ファイバードラムで室温保存するとき、48 カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 枚中（貼付面積及び有効成分含有粘着層面積：63 及び 44 又は 115 及び 88 cm<sup>2</sup>）に原薬 27.5 又は 55 mg を含有し、固定用シート、支持体、有効成分含有粘着層及びライナーからなる経皮吸収型製剤である。有効成分含有粘着層にはスチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、水素添加ロジングリセリンエステル、流動パラフィン、■■■■ 及び■■■■ が添加剤として含まれ、固定用シートには■■■■ 及び不織布、支持体には■■■■、ライナーには■■■■ が使用されている。

### 2.2.2 製造方法

製剤は受入れ試験、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、充てん、包装・表示工程により製造される。なお、■■■■、■■■■ 及び■■■■ 工程が重要工程とされ、当該工程並びに■■■■、■■■■ 及び■■■■ 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- CQA、CPP の特定

表 2：製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
放出性	製造方法、規格及び試験方法
粘着性	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
安定性	製造方法、規格及び試験方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、UV/VIS）、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、製剤均一性 [含量均一性（HPLC）]、形状試験、粘着性、放出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 3：製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	60%RH	アルミニウム積層フィルム <sup>a</sup> 包装	24 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a： [REDACTED] / アルミニウム / [REDACTED]

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、アルミニウム積層フィルム（ [REDACTED] / アルミニウム / [REDACTED] ）にヒートシールを周囲に施した袋に包装し、遮光して室温保存するとき、36 カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 新添加剤について

製剤には、使用前例を超える #添加剤A 及び #添加剤B が使用されている。

#### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

#添加剤A については、医薬品添加物規格適合品であることから、機構は、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

#添加剤B については、審査の過程で、 [REDACTED]、 [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] の規格及び試験方法が追加で設定され、ICH Q1A (R2) ガイドラインに準じた安定性試験は実施中であるが、 [REDACTED] で [REDACTED] カ月間安定であることを示唆する成績が示されたことから、機構は、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

以上を踏まえ、機構は、これらの新添加剤の規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

#### 2.R.1.2 安全性について

機構は、 #添加剤A 及び #添加剤B について、今回の使用量及び使用方法における安全性上の問題はないと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬の学習障害に対する作用が *in vivo* で検討された。本剤は新有効成分含有医薬品であるが、本薬及び既承認の本薬塩酸塩の活性本体はいずれも本薬であること、本薬塩酸塩投与時には速やかに本薬が遊離するため、循環血中到達後の本薬の体内動態は本薬塩酸塩投与時と同様であること等から、本薬の副次的薬理試験及び安全性薬理試験は改めて実施されていない。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *In vivo* 試験

##### 3.1.1.1 基底核イボテン酸注入ラットにおける学習障害に対する作用 (CTD 4.2.1.1.1)

#新薬承認情報提供時に置き換え

雄性ラット（9週齢、各群10例）にイボテン酸を両側基底核に注入し、注入10日後から5日間、本薬（0.625又は2.5 mg/日）又はプラセボを背部に反復経皮投与<sup>1)</sup>し、及び注入11日後から5日間、本薬塩酸塩0.5 mg/kg又はプラセボを反復経口投与<sup>2)</sup>した。注入11日後からモーリス水迷路試験〔習得試行（4日間、1日2回試行）及びプローブ試行（習得試行終了翌日、1回試行）〕を実施した。習得試行におけるプラットホームに到達するまでの時間及び移動距離について経時型分散分析を行った結果、本薬群（本薬0.625 mg群及び2.5 mg群の併合集団）のプラットホームに到達するまでの時間、並びに本薬塩酸塩群のプラットホームに到達するまでの時間及び移動距離がプラセボ群と比べて有意に短かった。プラットホームに到達するまでの時間について、本薬0.625 mg群及び2.5 mg群とプラセボ群を比較する経時型多重比較検定を行った結果、本薬2.5 mg群でプラセボ群よりも有意に短かった。プローブ試行におけるプラットホームのあった位置の通過回数（平均値±標準誤差）は、プラセボ群、本薬0.625 mg群及び2.5 mg群、並びに本薬塩酸塩群で0.7±0.4、4.1±1.5、3.4±0.8及び3.1±0.9回であった。なお、プラットホームが設置されていた象限に滞在した時間に群間差は認められなかった。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の学習障害に対する作用について

申請者は、本薬の学習障害に対する作用について、以下のように説明した。本薬塩酸塩は *in vitro* において AChE を阻害すること、*ex vivo* において用量依存的にラット脳内 AChE を阻害すること、並びに *in vivo* において脳内 ACh 含量及び海馬細胞外 ACh を増加させる（「アリセプト錠 3 mg、同錠 5 mg」初回承認申請時添付資料参照）。AD 動物モデルの基底核イボテン酸注入ラットのモーリス水迷路学習課題において、本薬の経皮投与により既承認の本薬塩酸塩の経口投与と同様に学習障害の改善が認められたことから、本薬の経皮投与は本薬塩酸塩の経口投与と同様に AD 治療薬として期待できると考える。

機構は、以下のように考える。本薬塩酸塩の活性本体は本薬であること、及び今回提示された *in vivo* 試験において本薬の経皮投与による学習障害に対する作用が示されたことから、本薬塩酸塩経口剤の承認時に評価された本薬塩酸塩の効果（「アリセプト錠 3 mg、同錠 5 mg」審査報告書（平成11年7月29日）参照）は本薬によっても得られると推定され、本薬の経皮投与により、本薬塩酸塩の経口投与で認められている AChE 阻害作用を介した AD の認知症状に対する有効性が期待できると判断する。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びイヌにおける本薬の血漿中濃度は LC/MS/MS で測定され、定量下限はラットで 0.1 ng/mL、イヌで 0.03 ng/mL であった。本薬の <sup>14</sup>C-標識体投与後の放射能は液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィにより測定された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 反復投与（CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.4）

雌雄ラット（各群3例/時点）に本薬を1日1回28日間反復経皮投与したときの本薬の PK パラメータは表4のとおりであった。

<sup>1)</sup> 各試行日の前日から17時間貼付し、各試行日の最初の試行の1時間前に除去することとされた。

<sup>2)</sup> 各試行日の最初の試行の1時間前に投与することとされた。

表 4：ラットに本薬を反復経皮投与したときの本薬の PK パラメータ

用量 (mg/日)	測定時点	C <sub>max</sub> (ng/mL)		t <sub>max</sub> (h)		AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1.875	1 日目	35.1	118	6.0	8.0	526	1960
	28 日目	65.0	125	8.0	6.0	1040	1580
3.75	1 日目	57.6	273	6.0	4.0	1160	3490
	28 日目	175	258	4.0	6.0	2180	2700
7.5	1 日目	168	244	8.0	8.0	2920	4150
	28 日目	292	580	6.0	4.0	4190	8760

雌雄イヌ（各群 3 例）に本薬を 1 日 1 回 28 日間反復経皮投与したときの本薬の PK パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5：イヌに本薬を反復経皮投与したときの本薬の PK パラメータ

用量 (mg/日)	測定時点	C <sub>max</sub> (ng/mL)		t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>		AUC (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
41.25	1 日目	2.08±0.64	1.94±0.25	24.0	24.0	33.1±16.0	28.8±9.4
	28 日目	29.4±14.2	25.2±13.8	6.0	4.0	538±260	460±252
82.5	1 日目	2.86±1.39	3.73±1.68	24.0	24.0	36.3±28.8	50.5±28.3
	28 日目	131±28	34.0±7.8	6.0	8.0	2500±650	695±160
165	1 日目	10.7±4.7	10.7±1.9	24.0	24.0	129±76	146±47
	28 日目	232±227	342±334	8.0	8.0	4250±3590	6990±6250

a：中央値

#### 4.2 分布 (CTD 4.2.2.3.1、4.2.2.3.2、4.2.1.1.1)

雄性有色ラット（各群 1 例/時点）に本薬塩酸塩の <sup>14</sup>C-標識体 30 mg/kg を単回経皮投与（24 時間貼付）又は単回経口投与し、投与開始 2、8、24、48、72、120 及び 360 時間後における組織分布を評価した。経皮投与開始 24 時間後に、有色皮膚及び眼以外の組織で放射能濃度が最高となり、ほとんどの組織で放射能濃度は血漿と比較して高く、特に投与部位有色皮膚（62.46 µg eq/g）、眼（47.54 µg eq/g）、投与部位非有色皮膚（29.25 µg eq/g）、有色皮膚（20.32 µg eq/g）、膵臓（15.13 µg eq/g）、顎下腺（10.04 µg eq/g）下垂体（6.98 µg eq/g）、副腎（6.10 µg eq/g）、ハーダー腺（5.91 µg eq/g）、及び肝臓（4.58 µg eq/g）で高かった。投与開始 120 時間後の放射能濃度は眼（44.81 µg eq/g）、膵臓（2.26 µg eq/g）、有色皮膚（1.58 µg eq/g）以外の組織では定量下限未満となった。経口投与 8 時間後以内に有色皮膚及び眼以外の組織で放射能濃度が最高となり、ほとんどの組織で放射能濃度は血漿と比較して高く、特に胃壁（63.75 µg eq/g）、眼（48.75 µg eq/g）、有色皮膚（20.09 µg eq/g）で高かった。投与開始 120 時間後の放射能濃度は眼（24.66 µg eq/g）、有色皮膚（3.36 µg eq/g）、下垂体（0.51 µg eq/g）以外の組織では定量下限未満となった。投与部位に関連する組織を除き、投与経路による組織分布の違いは認められなかった。

雄性有色ラット（各群 3 例/時点）に本薬塩酸塩の <sup>14</sup>C-標識体 30 mg/kg を単回経皮投与（7 日間貼付）し、投与開始 24、96、168、192、216、264、312、384 及び 504 時間後における組織分布を評価した。経皮投与開始 24 時間後以内に皮膚及び眼以外の組織で放射能濃度が最高となり、ほとんどの組織で放射能濃度は血漿と比較して高く、特に眼（118.61 µg eq/g）、投与部位非有色皮膚（100.91 µg eq/g）、投与部位有色皮膚（73.28 µg eq/g）、有色皮膚（14.87 µg eq/g）、膵臓（10.80 µg eq/g）、副腎（4.98 µg eq/g）、ハーダー腺（4.97 µg eq/g）、肝臓（4.05 µg eq/g）、非有色皮膚（3.81 µg eq/g）、顎下腺（3.39 µg eq/g）及び腎臓（2.83 µg eq/g）で高かった。投与部位有色皮膚、投与部位非有色皮膚及び眼以外の組織で投与 216 時間後の放射能濃度は C<sub>max</sub> の 10% 以下又は定量下限未満であった。本薬塩酸塩の <sup>14</sup>C-標識体 30 mg/kg

を1日1回2日間反復経口投与後に、10 mg/kg を1日1回5日間反復経口投与し、初回投与146、152、168、192、216、264、312、384及び504時間後の組織内放射能濃度が測定された。初回投与146時間以内に大腸以外の組織で放射能濃度が最高となり、ほとんどの組織で放射能濃度は血漿と比較して高く、特に眼(192.31 µg eq/g)、有色皮膚(33.40 µg eq/g)、ハーダー腺(18.63 µg eq/g)で高かった。初回投与後216時間の放射能濃度は眼(172.44 µg eq/g)、有色皮膚(31.05 µg eq/g)となり、その他の組織では定量下限未満もしくはC<sub>max</sub>の10%未満となった。投与部位に関連する組織を除き、投与経路による組織分布の違いは認められなかった。

イボテン酸注入学習障害モデル雄性ラット(各群6例)に本薬0.625又は2.5 mgを1日1回5日間反復経皮投与(1回あたり17時間貼付)、本薬塩酸塩0.5 mg/kg(本薬としての換算量)を1日1回5日間反復経口投与したときの投与最終日における右脳及び血漿中の本薬濃度は表6のとおりであった。

表6：ラットに本薬を反復経皮投与又は本薬塩酸塩を反復経口投与したときの  
右脳及び血漿中の本薬濃度

投与経路	経皮		経口
用量(本薬換算量)	0.625 mg/日	2.5 mg/日	0.5 mg/kg/日
右脳 (ng/g)	18.4±3.0	49.0±12.7	19.9±5.6
血漿 (ng/mL)	2.26±0.61	7.66±2.57	2.46±1.27

#### 4.3 代謝 (CTD 4.2.3.4.1.1、5.3.2.3.2)

雌雄ラット(各群2~3例)に本薬塩酸塩50、125又は250 mg/kgを1日1回90日間経皮投与、又は本薬塩酸塩10 mg/kgを1日1回90日間経口投与したとき、投与開始7日目及び86日目の投与開始24時間後の血漿中に、主な代謝物としてM1(O-脱メチル体)、M2(O-脱メチル体)、M4(N-脱アルキル体)、M6(N-酸化体)、M3(芳香環水酸化体)、M5(N-酸化体)及びM11(O-脱メチル体のグルクロン酸抱合体)、M12(O-脱メチル体のグルクロン酸抱合体)が認められた。86日目の投与開始24時間後の本薬の未変化体及び代謝物(M1、M2、M4及びM6)の血漿中濃度はそれぞれ、本薬塩酸塩250 mg/kgを反復経皮投与時には179~660 nmol/L、0.455~0.873 nmol/L、1.68~3.24 nmol/L、18.1~56.8 nmol/L及び3.37~10.0 nmol/Lであり、10 mg/kgを反復経口投与時には3.74~72.6 nmol/L、0.320 nmol/L以下、0.663 nmol/L以下、0.958~8.79 nmol/L及び0.0516~1.37 nmol/Lであった。これらの投与経路間で認められた血漿中代謝物に違いは認められなかった。

雌雄ブタ(各群6例)に本薬塩酸塩の1週間貼付製剤175(1週目)、350(2週目)及び700 mg(3~39週目)を反復経皮投与、又は本薬塩酸塩5(1週目)及び10 mg(2~39週目)を1日1回反復経口投与したとき、経皮投与開始8日後及び経口投与開始1日後の血漿中に、主な代謝物としてM1/M2、M6、M3、M4及びM11/M12が認められた。本薬の未変化体及び代謝物(M1/M2、M4及びM6)の血漿中濃度はそれぞれ、経皮投与時には33.9~103.4 nmol/L、1.3~2.5 nmol/L、0.1~0.3 nmol/L及び16.1~54.2 nmol/Lであり、経口投与時には3.3~29.7 nmol/L、検出限界以下、0.3~0.7 nmol/L以下及び9.8~51.0 nmol/L以下であった。認められた代謝物に、投与経路による違いは認められなかった。

#### 4.4 排泄 (CTD 4.2.2.3.1、4.2.2.3.2)

雄性ラット(各群3例)に本薬塩酸塩の<sup>14</sup>C-標識体30 mg/kgを単回経皮投与(24時間貼付)、又は本薬塩酸塩の<sup>14</sup>C-標識体30 mg/kgを単回経口投与したとき、投与開始168時間後までの尿中及び糞中排泄

率（投与放射能に対する割合、以下同様）は、経皮投与群でそれぞれ 18.85±5.53%及び 30.15±6.77%、経口投与群でそれぞれ 39.20±3.32%及び 47.08±4.52%であった。

雄性ラット（各群 3 例）に本薬塩酸塩の <sup>14</sup>C-標識体 30 mg/kg を単回経皮投与（7 日間貼付）、又は本薬塩酸塩の <sup>14</sup>C-標識体 30 mg/kg を 1 日 1 回 2 日間投与後に 10 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、投与開始 312 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、経皮投与群でそれぞれ 38.13±7.36%及び 66.83±7.92%、経口投与群で 43.69±4.60%及び 51.09±6.55%であった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。本申請は新有効成分に係るものであるが、既承認の本薬塩酸塩は血中に到達後速やかに活性本体である本薬に変わることを踏まえると、本薬が経皮投与され、吸収された後の薬物動態（分布、代謝及び排泄）は本薬塩酸塩経口剤の初回承認時に評価済みのものと同様と推定できることから、本薬塩酸塩経口剤の初回承認時の申請資料及び本申請で新たに提出された資料から本薬の薬物動態は適切に評価可能と判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、がん原性試験及び局所刺激性試験の成績が提出され、その他の毒性試験として不純物の毒性試験等が提出された。一部の反復投与毒性試験では本薬を活性本体とする本薬塩酸塩が投与され、本薬の毒性プロファイルとの比較検討が行われた。

##### 5.1 単回投与毒性試験

本薬を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット及びイヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験の初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 7）。いずれの試験でも初回投与後の死亡及び急性毒性は認められなかった。

表 7：単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg)	主な所見	概略の致死量 (mg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経皮	0 <sup>a</sup> 、3.75、7.5、15.625	特記すべき所見なし	>15.625	4.2.3.2.1 参考
雌雄イヌ (ビーグル)	経皮	0 <sup>a</sup> 、27.5、55、110	特記すべき所見なし	>110	4.2.3.2.3 参考

a：プラセボ貼付剤

##### 5.2 反復投与毒性試験

ラット（4 週間）、イヌ（4 週間）及びミニブタ（39 週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 8）。ミニブタを用いた試験では本薬塩酸塩の 1 週間貼付製剤が用いられ、対照群として無処置群並びにプラセボ貼付剤及び本薬塩酸塩の経口剤投与群が設定された。ラット又はイヌで本薬の薬理作用であるコリン作動性の神経刺激に関連した変化として振戦、筋攣縮、流涙、尿中電解質の低値が認められた。本薬の無毒性量（ラット：3.75 mg/日、イヌ：82.5 mg/日（雌）又は 165 mg/日（雄））における曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は、ラットで 2180 又は 2700 ng・h/mL 及びイヌで 695 又は 4250 ng・h/mL（いずれもそれ

ぞれ雌、雄)であり、臨床最大用量(55 mg/日)投与時のヒトでの定常状態での曝露量<sup>3)</sup>(AUC<sub>0-24h</sub>: 1153.5 ng·h/mL)と比較してそれぞれ1.9~2.3倍及び0.6~3.7倍であった。

表8: 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料CTD
雌雄ラット(SD)	経皮	4週間(1回/日) 休薬2週間	0 <sup>a</sup> 、1.875、3.75、7.5 (mg/日)	<p>≥1.875: 投与部位の発赤・炎症性変化(表皮の肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤・出血、皮膚の潰瘍)、振戦</p> <p>3.75: ALPの高値</p> <p>≥3.75: 各種血液生化学的検査数値の変動<sup>f</sup>、尿中K・Cl低値、各種器官重量の変動<sup>g</sup></p> <p>7.5: 体重増加抑制、好中球比の増加、好中球数・網状赤血球数の増加(雌)、ヘモグロビン量・ヘマトクリット値・血小板数・リンパ球数の減少(雌)、尿量の減少(雌)、尿中Na低値(雌)</p> <p>回復性: あり</p>	3.75 (mg/日)	4.2.3.2.2
雌雄イヌ(ビーグル)	経皮	4週間(1回/日) 休薬2週間	0 <sup>a</sup> 、41.25、82.5、165 (mg/日)	<p>≥0: 投与部位の発赤・炎症性変化(表皮の肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤)</p> <p>41.25: 脳の臓器重量高値<sup>g</sup></p> <p>165: 振戦、筋攣縮、流涙(雌)、摂餌量の減少(雌)、尿量減少(雌)<sup>h</sup>、尿中Na低値(雄)、尿中K高値(雌)</p> <p>回復性: あり</p>	165 (雄) 82.5 (雌) (mg/日)	4.2.3.2.4
雌雄ミニプタ(Göttingen)	経皮	39週間(1回/週) 休薬2週間	本薬塩酸塩 0 <sup>b</sup> 、175、350 <sup>c</sup> 、700 <sup>d</sup> (mg/週)	<p>≥0: 投与部位の表皮過形成</p> <p>≥175: 赤血球数減少(雌)<sup>f</sup>、PT延長<sup>f</sup></p> <p>700: 投与部位の炎症</p>	700 (mg/週)	4.2.3.2.5
	経皮及び経口	39週間(1回/週)及び(1回/日) 休薬2週間	本薬塩酸塩 0 <sup>a</sup> (mg/週)及び5/10 <sup>e</sup> (mg/日)	投与部位の紅斑・表皮過形成・炎症	10 (mg/日)	

a: プラセボ貼付剤

b: 無処置

c: 投与1週目は175 mgが投与された。

d: 投与1週目は175 mg、投与2週目は350 mgが投与された。

e: 投与1~7日目は5 mgが、投与8日目以降は10 mgがプラセボ貼付剤と並行して経口投与された。

f: 背景値付近の変動であり関連する病理組織学的変化が認められないことから毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

g: 軽微な変化であり関連する病理組織学的変化が認められないこと等から毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

h: 軽微な変化であり用量相関性がないことから毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬塩酸塩の遺伝毒性は評価済みである(「アリセプト錠3 mg、同錠5 mg」初回承認申請時添付資料参照)ことから、本薬の遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4 がん原性試験

ラットを用いた本薬の長期経皮投与がん原性試験が実施され、本薬のがん原性リスクは低いと申請者は説明した。

<sup>3)</sup> TK-023-0110 試験の試験17日目の成績

表 9：がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 匹	(mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0 <sup>a</sup>	0 <sup>b</sup>	75/20 <sup>c</sup>	150/40 <sup>c</sup>	250/75 <sup>c</sup>		
					雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60		
雌雄ラット (SD)	経皮塗布	2年	腫瘍性病変 非腫瘍性病変		なし					250/75	4.2.3.4.1.3

a：無処置

b：アセトン（本薬群にあわせ、雄は投与 11 日、雌は投与 8 日から 1 週間休薬）

c：忍容性に影響する体重減少が認められたため、雄は投与 10 日、雌は投与 8 日から 1 週間休薬し、用量を減量して再開した。休薬前の用量/休薬後の用量で表記する。

## 5.5 生殖発生毒性試験

本剤の臨床使用時の本薬の曝露量は本薬塩酸塩経口剤投与時の本薬の曝露量と同程度であることから（「6.R.1 本剤の製剤設計経緯について」の項参照）、新規の生殖発生毒性試験は実施されていない。

## 5.6 局所刺激性試験

ミニブタを用いた皮膚累積刺激性試験が実施され（表 10）、投与部位で本薬の刺激性が認められた。隔日投与群では連続投与群と比較して刺激性が軽度であったことから、皮膚症状を避けるために本剤の使用時は貼付部位を毎回変更するよう注意喚起する旨申請者は説明している。なお、不純物の光感作性試験（「5.7.2 不純物の毒性試験」の項参照）で本剤の皮膚光感作性が認められたことから、光線過敏症の発現を避けるために本剤の貼付部位への直射日光を避けるよう注意喚起する旨申請者は説明している。

表 10：局所刺激性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚累積刺激性試験	雄ミニブタ (Göttingen)	隔日投与群：プラセボ (0 mg/44cm <sup>2</sup> ) 1 枚及び本剤 (27.5 mg/44 cm <sup>2</sup> ) 1 枚を背部健常皮膚に貼付部位を 1 日毎に変更しながら 28 日間反復貼付 連続投与群：プラセボ (0 mg/44cm <sup>2</sup> ) 2 枚及び本剤 (27.5 mg/44 cm <sup>2</sup> ) 2 枚を背部健常皮膚の同一部位に 28 日間反復貼付	隔日投与群の本剤貼付箇所でごく軽度の皮膚反応が、連続投与群のプラセボ貼付箇所でも軽度の皮膚反応が、本剤貼付箇所でも中等度の皮膚反応が認められた。	4.2.3.6.2

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 身体依存性試験

本薬塩酸塩の身体依存性はないことを評価済みである（「アリセプト錠 3 mg、同錠 5 mg」初回承認申請時添付資料参照）ことから、本薬の身体依存性試験は実施されていない。

### 5.7.2 不純物の毒性試験

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審査発第 1216001 号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審査発第 0624001 号）に基づき、製剤の安全性の確認が必要な閾値を超えて含まれる可能性が想定された不純物として #不純物A が認められた。#不純物A は本薬塩酸塩の経口及び経皮投与時にヒト及び動物で認められる #代謝物A と同一であることから、一般毒性について安全性は

確認されたと申請者は説明した。#不純物A の遺伝毒性及び局所投与時の #不純物A の安全性について、#不純物A を ■■■%含有する製剤（本剤の分解物含有製剤）を用いた以下の試験で評価し、安全性は確認されたと申請者は説明した。

表 11：不純物の毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
遺伝毒性試験： Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	本剤及び本剤の分解物含有製剤を、代謝活性化系存在下では 313～5000 µg/plate、非存在下では 5.78～185 µg/plate の本薬濃度で処理	本剤及び本剤の分解物含有製剤はいずれも復帰突然変異誘発性は陰性であった。	4.2.3.7.6.1
遺伝毒性試験： 染色体異常試験	CHL 由来細胞	本剤及び本剤の分解物含有製剤を、短時間処理法（代謝活性化系存在下又は非存在下）、連続処理法のいずれも 125～500 µg/mL の本薬濃度で処理	本剤及び本剤の分解物含有製剤はいずれも染色体異常誘発性は陰性であった。	4.2.3.7.6.2
皮膚一次刺激性試験	ウサギ (JWR)	プラセボ、本剤及び本剤の分解物含有製剤を背部健常及び損傷皮膚に 24 時間単回閉塞貼付	本剤及び本剤の分解物含有製剤は中等度刺激物、プラセボは軽度刺激物と判断された。	4.2.3.7.6.3
皮膚累積刺激性試験	雄ミニブタ (Göttingen)	プラセボ、本剤及び本剤の分解物含有製剤を背部健常及び損傷皮膚の同一部位に 28 日間反復貼付	本剤及び本剤の分解物含有製剤で同程度の皮膚反応及び皮膚病理組織学的変化が認められ、分解物の影響はないと判断された。	4.2.3.7.6.4
皮膚感作性試験	モルモット (Hartley)	プラセボ、本剤及び本剤の分解物含有製剤を用いて感作及び惹起	プラセボ、本剤及び本剤の分解物含有製剤では皮膚感作性は認められなかった。	4.2.3.7.6.5
皮膚光毒性試験	モルモット (Hartley)	プラセボ、本剤及び本剤の分解物含有製剤を用いて 4 時間貼付後、紫外線を照射	プラセボ、本剤及び本剤の分解物含有製剤では皮膚光毒性は認められなかった。	4.2.3.7.6.6
皮膚光感作性試験	モルモット (Hartley)	プラセボ、本剤及び本剤の分解物含有製剤を用いて 4 時間貼付し、紫外線を照射、を 5 日間行い、20 日後に 4 時間貼付し紫外線を照射	本剤及び本剤の分解物含有製剤で同程度の皮膚光感作性が認められ、分解物の影響はないと判断された。	4.2.3.7.6.7

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床毒性の評価において、皮膚刺激性及び皮膚光感作性に関する所見を除き、本薬塩酸塩経口剤を上回るリスクは認められず、皮膚刺激性及び皮膚光感作性に関して添付文書で注意喚起するとした申請者の方針にも問題はないと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

軽度及び中等度 AD を対象とした第Ⅲ相試験（TK-023-0301 試験）では市販予定製剤 27.5 mg、長期投与試験（TK-023-0302 試験）では市販予定製剤 27.5 mg 及び 55 mg が用いられた。市販予定製剤 27.5 mg 及び 55 mg の有効成分含有粘着層は同一処方では製剤面積のみが異なる製剤である。

本薬の血漿中濃度は LC/MS/MS 法により測定され、定量下限は 0.5 ng/mL であった。

#### 6.1.1 相対 BA 試験（TK-023-0109 試験、CTD 5.3.1.2.1、実施期間 20■■年■■月～■■月）

65歳以上の日本人健康男性48例（各群12例）に、本薬反復経皮投与時のPKを検討する目的で、本薬 ■■■ 又は27.5 mg（A製剤：■■■ mg、固定用シートなし、B製剤：27.5 mg、固定用シートなし、C製剤：■■■ mg、固定用シート一体型、D製剤：27.5 mg、固定用シート一体型）を1日1回24時間、17日間反復経皮投与し（I期）、その19日後以降に、本薬塩酸塩3 mgを1日1回7日間反復経口投与後、5 mgを1日1回14日間反復経口投与した（II期）。本薬を反復経皮投与したときの本薬のPKパラメータは、表12のとおりであった。また、各期の最終投与後における本薬塩酸塩に対する本薬のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>の幾何平均値の比〔90%CI〕は、A製剤群でそれぞれ0.545〔0.478～0.622〕及び0.651〔0.559～0.759〕、B製剤群でそれぞれ0.779〔0.664～0.915〕及び0.900〔0.762～1.064〕、C製剤群でそれぞれ0.655〔0.539～0.796〕及び0.753〔0.612～0.926〕、D製剤群でそれぞれ0.789〔0.673～0.924〕及び0.956〔0.819～1.116〕であった。

表12：本薬を反復経皮投与したときの本薬のPKパラメータ

製剤	評価時期	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
A製剤	1日目	12	2.284±1.144	24.08	23.20±15.39	—
	17日目	12	16.77±5.573	24.00	370.8±128.2	81.52±10.41
B製剤	1日目	12	3.126±2.185	24.23	31.14±25.11	—
	17日目	12	27.32±10.33	24.00	589.1±225.0	83.14±11.11
C製剤	1日目	12	2.913±1.529	24.08	30.09±20.24	—
	17日目	12	21.39±6.917	24.00	465.5±154.0	87.00±19.43
D製剤	1日目	12	3.421±1.788	24.08	34.18±20.91	—
	17日目	12	27.97±6.683	24.00	605.0±139.5	83.11±15.12

a：中央値

### 6.1.2 貼付部位検討試験（TK-023-0111試験、CTD 5.3.3.1.2、実施期間20■■年■月～■■月）

日本人健康高齢男性64例を対象に、貼付部位別の本薬のPKを検討する目的で、本薬13.75 mgを背部、上腕部又は胸部に1日1回24時間、17日間反復経皮投与する4群2期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：19日間以上）。貼付部位別の本薬のPKパラメータは、表13のとおりであった。

表13：本薬を反復経皮投与したときの貼付部位別の本薬のPKパラメータ

貼付部位	評価時期	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	薬物放出能 <sup>b</sup> (%)
背部	1日目	63	1.220±0.694	24.00	11.35±9.69	—	25.2±6.5
	17日目	63	11.233±3.637	12.00	251.02±82.24	87.55±15.73	25.5±5.7
上腕部	1日目	31	1.115±0.692	24.00	9.84±10.00	—	26.1±7.4
	17日目	31	12.585±9.199	12.00	238.68±94.43	92.01±22.66	24.1±6.3
胸部	1日目	30	1.056±0.914	24.00	10.29±12.20	—	25.6±9.3
	17日目	30	11.237±4.770	24.00	249.68±107.01	87.58±13.71	22.7±6.5

a：中央値

b：24時間貼付後に回収した製剤を用いて、 $(1 - \text{本薬残存量 (mg)} / \text{本薬含有量 (13.75 mg)}) \times 100$ として算出  
—：算出せず

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた *In vitro* 試験

#### 6.2.1.1 本薬の代謝（CTD 5.3.2.2.1）

ヒト皮膚ミクロソームに本薬塩酸塩の<sup>14</sup>C-標識体5 μg/mLを添加し、37°Cで1時間インキュベーションしたとき、本薬の代謝物は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームに本薬塩酸塩の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $5\ \mu\text{g/mL}$  を添加し、 $37^\circ\text{C}$  で 1 時間インキュベーションしたとき、M2、M4、M5、M6 及び M15 が認められた。

### 6.2.1.2 代謝物同定と代謝経路推定 (CTD 5.3.2.3.2)

外国人健康成人を対象に、本薬塩酸塩  $350\ \text{mg}$  を単回経皮投与 (1 週間貼付)、又は本薬塩酸塩  $5\ \text{mg}$  を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後、 $10\ \text{mg}$  を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、経皮投与  $120\sim 180$  時間後の血漿中には主な代謝物として、M1 及び M2 ( $1.2\sim 9.4\ \text{nmol/L}$ )、M4 ( $1.2\sim 16.7\ \text{nmol/L}$ )、M6 ( $0.5\ \text{nmol/L}$  未満 $\sim 7.7\ \text{nmol/L}$ )、経口投与  $2\sim 4$  時間後の血漿中には主な代謝物として、M1 及び M2 ( $1.6\sim 6.2\ \text{nmol/L}$ )、M4 ( $0.9\ \text{nmol/L}$  未満 $\sim 24.5\ \text{nmol/L}$ )、M6 ( $0.3\ \text{nmol/L}$  未満 $\sim 18.0\ \text{nmol/L}$ ) が認められた。

### 6.2.1.3 加温試験 (CTD 5.3.2.3.3)

ヒト摘出皮膚 (貼付部位温度:  $32^\circ\text{C}$  又は  $42^\circ\text{C}$ ) に、本薬  $0.71\ \text{mg}$  を貼付したときの累積透過量は、投与 4 時間後で  $1.7\pm 1.2$  及び  $7.0\pm 5.1\ \mu\text{g/cm}^2$  ( $32^\circ\text{C}$  及び  $42^\circ\text{C}$ 、以下同順)、投与 24 時間後で  $70.9\pm 18.5$  及び  $130.1\pm 27.1\ \mu\text{g/cm}^2$  であった。透過速度は投与 2 時間後で  $0.4\pm 0.3$  及び  $1.8\pm 1.3\ \mu\text{g/cm}^2/\text{h}$ 、投与 22 時間後で  $3.8\pm 0.8$  及び  $5.8\pm 0.5\ \mu\text{g/cm}^2/\text{h}$  であった。

## 6.2.2 健康成人における検討

### 6.2.2.1 第 I 相試験 (TK-023-0110 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 20■■年■■月■■月)

日本人健康高齢男性 36 例に、本薬  $13.75$ 、 $27.5$  又は  $55\ \text{mg}$  を 1 日 1 回 24 時間、17 日間反復経皮投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 19 日間以上)。本薬を反復経皮投与したときの本薬の PK パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14: 本薬を反復経皮投与したときの本薬の PK パラメータ

用量	評価時期	例数	$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24\text{h}}$ (ng·h/mL)	$t_{\text{max}}^{\text{a}}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
13.75 mg	1 日目	33	$2.545\pm 2.143$	$37.46\pm 40.68$	24.00	—
	17 日目	33	$13.867\pm 7.676$	$304.33\pm 173.99$	24.00	$87.81\pm 19.04$
27.5 mg	1 日目	33	$3.592\pm 2.519$	$41.24\pm 40.08$	24.00	—
	17 日目	33	$25.464\pm 11.580$	$557.48\pm 262.43$	24.00	$81.54\pm 22.50$
55 mg	1 日目	31	$7.944\pm 4.023$	$84.64\pm 52.38$	24.00	—
	17 日目	31	$52.819\pm 20.112$	$1153.49\pm 446.92$	24.00	$75.86\pm 17.89$

a: 中央値、—: 算出せず

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本剤の製剤設計経緯について

申請者は、本剤の製剤設計の経緯について、以下のように説明した。本薬を有効成分とする本剤は、本薬塩酸塩を既承認の用法・用量で経口投与したときの曝露量 ( $AUC_{0-24\text{h}}$ ) と同様の曝露量が得られるよう設計することとし、4 種類の試験製剤の相対 BA を検討した TK-023-0109 試験の結果より、本薬塩酸塩  $5\ \text{mg}$  と同様の曝露量が得られる製剤は D 製剤 ( $27.5\ \text{mg}$ 、固定用シート一体型) であると考えた (表 12)。含量が異なる製剤を経皮投与したときの PK の線形性を検討した TK-023-0110 試験には D 製剤と固定用シートの大きさが異なる製剤を用いたが、TK-023-0110 試験において本薬  $27.5\ \text{mg}$  を反復経皮投与したときの  $C_{\text{max}}$ 、 $AUC_{0-24\text{h}}$ 、 $t_{\text{max}}$  及び  $t_{1/2}$  は TK-023-0109 試験の結果と同様であることが確認された。また、本薬  $13.75$ 、 $27.5$  及び  $55\ \text{mg}$  の経皮投与時の PK に用量間の線形性が確認されたこと、本薬塩酸塩

5 mg と 10 mg の 1 日 1 回経口投与時の PK でも用量間で線形性が認められていることから、本薬 55 mg の 1 日 1 回経皮投与により、本薬塩酸塩 10 mg の 1 日 1 回経口投与と同程度の曝露量が得られると考えた。以上から、TK-023-0110 試験に用いた製剤を市販予定製剤とし、AD 患者における有効性及び安全性を検討する TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験では、市販予定製剤である本剤 27.5 mg 又は 55 mg を 1 日 1 回経皮投与とすることとした。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬塩酸塩 5 mg 及び 10 mg を 1 日 1 回経口投与したときと同様の効果を期待して、本剤 27.5 mg 及び 55 mg を設計し、TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で 1 日 1 回経皮投与したことは、本剤を既承認の本薬塩酸塩経口剤と同様の位置付けとする開発において取りうる選択であると考えます。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 15 に示す 5 試験が提出された。(PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照)。

表 15：有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	TK-023-0109	I	健康高齢成人	48 例	I 期：本薬 ■■■ 又は 27.5 mg を 1 日 1 回 24 時間、背部に 17 日間経皮投与 II 期：本薬塩酸塩 3 mg を 1 日 1 回、7 日間経口投与した後、本薬塩酸塩 5 mg を 1 日 1 回、14 日間経口投与	安全性 PK
	国内	TK-023-0110	I	健康高齢成人	36 例	本薬 13.75、27.5 又は 55 mg を 1 日 1 回 24 時間、背部に 17 日間経皮投与	安全性 PK
	国内	TK-023-0111	I	健康高齢成人	64 例	本薬 13.75 mg を 1 日 1 回 24 時間、背部、上腕部又は胸部に 17 日間経皮投与	安全性 PK
	国内	TK-023-0301	III	軽度及び中等度 AD 患者	489 例	二重盲検期：本剤 27.5 mg を 1 日 1 回 24 時間、背部に 24 週間経皮投与、又は本薬塩酸塩 3 mg を 1 日 1 回、2 週間経口投与した後、5 mg を 1 日 1 回、22 週間経口投与 非盲検期：本剤 27.5 mg を 1 日 1 回 24 時間、背部、上腕部又は胸部に 28 週間経皮投与	有効性 安全性
	国内	TK-023-0302	III	高度 AD 患者	64 例	観察期：本薬塩酸塩 10 mg を 1 日 1 回、4 週間経口投与 貼付期：本剤 55 mg を 1 日 1 回 24 時間、背部、上腕部又は胸部に 52 週間経皮投与	有効性 安全性

### 7.1 第 I 相試験

#### 7.1.1 反復貼付試験 (TK-023-0109 試験、CTD 5.3.1.2.1、実施期間 20■■年 ■月～■月)

65 歳以上の日本人健康男性を対象に、本薬反復経皮投与時の PK 及び安全性を、本薬塩酸塩反復経口投与時と比較することを目的として、本薬 ■■■ 又は 27.5 mg (A 製剤：■■■mg、固定用シートなし、B 製剤：27.5 mg、固定用シートなし、C 製剤：■■■mg、固定用シート一体型、D 製剤：27.5 mg、固定用シート一体型) を 1 日 1 回 24 時間、背部に 17 日間経皮投与し (I 期)、その 19 日後以降に、本薬塩酸塩 3 mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与後、5 mg を 1 日 1 回、14 日間経口投与する (II 期) 無作為化非盲検試験が国内 1 施設で実施された [目標症例数：48 例]。

無作為化された 48 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例は 2 例（B 製剤群 1 例、D 製剤群 1 例）であり、中止理由は、治験責任（分担）医師の判断（B 製剤群 1 例）及び除外基準に該当（D 製剤 1 例）であった。

I 期（4 種類の製剤投与）における有害事象の発現割合は、A 製剤群 25.0%（3/12 例）、B 製剤群 33.3%（4/12 例）、C 製剤群 41.7%（5/12 例）、D 製剤群 58.3%（7/12 例）（以下、同順）であり、いずれかの群で複数例に認められた事象は、浮腫（0 例、0 例、2 例、1 例）及び紅斑（3 例、3 例、5 例、7 例）であった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

II 期（本薬塩酸塩経口投与）における有害事象の発現割合は、17.4%（8/46 例）であり、複数例に認められた事象は、悪心（3 例）、口腔咽頭痛（2 例）及び発熱（2 例）であった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.1.2 反復貼付による線形性試験（TK-023-0110 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 20■■年■月～■月）

65 歳以上の日本人健康男性を対象に、本薬反復経皮投与時の安全性、PK 及び PK の線形性を検討することを目的として、本薬 13.75、27.5 又は 55 mg を 1 日 1 回 24 時間、背部に 17 日間経皮投与する非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された [目標症例数：36 例、休薬期間：19 日間以上]。

無作為化された 36 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例は 4 例であり、中止理由は、被験者都合及び有害事象（各 2 例）であった。

有害事象の発現状況は、表 16 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 27.5 mg 投与時に 1 例（悪心・嘔吐）、55 mg 投与時に 1 例（悪心）認められ、いずれも治験薬との因果関係はありとされた。

表 16：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬 13.75 mg 投与時 (33 例)	本薬 27.5 mg 投与時 (35 例)	本薬 55 mg 投与時 (34 例)
全有害事象	18.2 (6)	5.7 (2)	20.6 (7)
主な事象 <sup>a</sup>			
紅斑	6.1 (2)	0 (0)	2.9 (1)
そう痒症	6.1 (2)	0 (0)	0 (0)
下痢	6.1 (2)	0 (0)	0 (0)
悪心	0 (0)	2.9 (1)	5.9 (2)
嘔吐	0 (0)	2.9 (1)	5.9 (2)
上咽頭炎	0 (0)	0 (0)	5.9 (2)

% (例数)

a：いずれかの用量で複数例に発現した有害事象

### 7.1.3 貼付部位検討試験（TK-023-0111 試験、CTD 5.3.3.1.2、実施期間 20■■年■月～■月）

65 歳以上の日本人健康男性を対象に、貼付部位別の本薬の安全性、PK 及び貼付部位間での PK の同等性を検討する目的で、本薬 13.75 mg を 1 日 1 回 24 時間、背部、上腕部又は胸部に 17 日間経皮投与する非盲検 4 群 2 期クロスオーバー試験が国内 2 施設で実施された [目標症例数：64 例（各群 16 例）、休薬期間：19 日間以上]。

無作為化された 64 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例は 4 例であり、中止理由は、被験者都合（2 例）、有害事象（1 例）及び被験者の治験参加継続拒否（1 例）であった。

有害事象の発現状況は、表 17 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、1 例（丘疹）に認められ、治験薬との因果関係はなしとされた。

表 17：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	背部投与時 (64 例)	上腕部投与時 (31 例)	胸部投与時 (30 例)
全有害事象	51.6 (33)	16.1 (5)	33.3 (10)
主な事象 <sup>a</sup>			
紅斑	45.3 (29)	6.5 (2)	26.7 (8)
そう痒症	3.1 (2)	3.2 (1)	0 (0)
心房細動	3.1 (2)	3.2 (1)	0 (0)
丘疹	3.1 (2)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a：いずれかの貼付部位で複数例に発現した有害事象

## 7.2 第Ⅲ相試験

### 7.2.1 軽度及び中等度 AD を対象とした第Ⅲ相試験（TK-023-0301 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 20■年■月～20■年■月）

軽度及び中等度 AD の日本人患者を対象に、投与 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量を主要評価項目として本剤 27.5 mg の経皮投与の本薬塩酸塩 5 mg の経口投与に対する非劣性を検討することを目的とする無作為化二重盲検比較試験が国内 39 施設で実施された [目標症例数 328 例<sup>4)</sup> (各群 164 例) ]。

4 週間の観察期（プラセボ投与）に続く 24 週間が二重盲検期、その後の 28 週間が非盲検期とされた。また、二重盲検期登録時がベースラインとされた。

#### ① 二重盲検期

被験者は ChE 阻害剤の投与歴の有無を層別因子として、本剤群又は本薬塩酸塩群に 1：1 の比で無作為化された。

二重盲検期における用法・用量は、本剤 27.5 mg 又はプラセボテープ剤を 1 日 1 回 24 時間、背部に 24 週間経皮投与、又は本薬塩酸塩 3 mg 又はプラセボ錠を 1 日 1 回、2 週間経口投与後、5 mg 又はプラセボ錠を 1 日 1 回、22 週間経口投与することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 50 歳以上の軽度及び中等度 AD 患者とされた。

- 精神障害／疾患の診断・統計マニュアル第 5 版による AD の診断基準に適合する患者
- ベースラインの ABC 認知症スケールが 71～100
- ベースラインの MMSE スコアが 10～26 点
- ベースラインの ADAS-Jcog のスコアが 15 点以上

<sup>4)</sup> 過去に実施されたドネペジル塩酸塩錠の軽度及び中等度 AD 患者を対象とした試験の成績を参考に、主要評価項目（ADAS-Jcog のベースラインから 24 週時までの変化量）の標準偏差を 6.0 と仮定し、本剤 27.5 mg と本薬塩酸塩 5 mg の有効性に差はないと想定して主要評価項目の群間差を 0 と仮定すると、有意水準両側 5%のもと、本剤 27.5 mg 経皮投与の本薬塩酸塩 5 mg 経口投与に対する非劣性を 80%以上の検出力で検証するために必要な症例数は 1 群 124 例であった。脱落を考慮し、目標症例数は 1 群 164 例とされた。なお、ChE 阻害剤の投与歴を有しない症例を 86 例（43 例群）以上含めることとされた。

- 観察期登録前 24 カ月以内の画像検査（CT 又は MRI）で AD の診断に一致する所見が認められる患者。ただし、該当する画像検査結果がない場合、又は最終画像診断検査後から二重盲検期登録時までに AD 以外の認知症が疑われる場合は再検査し、確認する。

AD 治療薬は、試験期間を通じて併用禁止とされた。

無作為化された 340 例（本剤群 173 例、本薬塩酸塩群 167 例、以下同順）のうち、二重盲検期に移行しなかった 1 例を除く 339 例（173 例、166 例）に治験薬が投与され、二重盲検期安全性解析対象集団とされた。そのうち、二重盲検期の治験薬投与後の有効性データがない 1 例を除く 338 例（173 例、165 例）が FAS とされた。FAS のうち、治験実施計画書の遵守が十分ではなかった<sup>5)</sup> 54 例を除く 284 例（150 例、134 例）が PPS<sup>6)</sup> とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

二重盲検期中止例は 36 例（17 例、19 例）であり、主な中止理由は、同意撤回（6 例、11 例）、有害事象（7 例、6 例）、施設入所（2 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目の結果は表 18 のとおりであり、本剤群と本薬塩酸塩群の最小二乗平均値の差 [両側 95%CI] は  $-0.9 [-2.01 \sim 0.14]$  と、信頼区間の上限値は事前に定めた非劣性限界値  $2.15^{7)}$  を下回り、本剤群の本薬塩酸塩群に対する非劣性が示された。

表 18：投与 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（PPS）

	本剤群	本薬塩酸塩群
ベースライン (平均値±標準偏差)	150 例 24.0±7.2	134 例 23.5±7.0
投与 24 週時 (平均値±標準偏差)	138 例 23.0±8.2	123 例 23.3±7.7
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差 <sup>b)</sup> )	138 例 $-0.7 \pm 0.4$	123 例 $0.2 \pm 0.4$
本薬塩酸塩群との差 <sup>a)</sup> (最小二乗平均値 [両側 95%CI] <sup>b)</sup> )	$-0.9 [-2.01 \sim 0.14]$	—

a：本剤群－本薬塩酸塩群

b：従属変数を 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量、独立変数をベースラインの ADAS-Jcog 及び投与群とした共分散分析モデルより算出

また、副次評価項目とされた投与 24 週時における DAD 及び ABC 認知症スケールのベースラインからの変化量の結果は、表 19 及び表 20 のとおりであった。

<sup>5)</sup> 症例検討の結果、選択・除外基準違反例、中止基準違反例、有効性評価に影響を与える併用療法違反例、治験薬投与違反例及び心理評価者変更例、並びにオピオイド製剤使用症例は PPS から除外することとされた。

<sup>6)</sup> PPS に採用された 1 例が、データ固定後の治験薬回収時に「0～2 週において、5 日以上連続で服薬していない症例」に該当することが判明し、PPS 不採用に該当することが判明したが、データ固定後のため解析対象集団の採否は変更しなかった。なお、PPS から当該症例を除いた集団にて参考解析を実施し、結果への影響を確認したところ、PPS での解析結果と差異はなく、試験結果への影響はないものと判断された。

<sup>7)</sup> 非劣性限界値は、本薬塩酸塩の国内外の 4 つの臨床試験を対象としたメタアナリシスにおいて求められた、ADAS-Jcog の投与前から投与 24 週時までの変化量の群間差（本薬塩酸塩 5 mg 群－プラセボ群）の両側 95%CI の上限値を参考に設定された。

表 19：投与 24 週時における DAD のベースラインからの変化量 (PPS)

	本剤群	本薬塩酸塩群
ベースライン (平均値±標準偏差)	150 例 69.4±17.4	134 例 71.2±17.7
投与 24 週時 (平均値±標準偏差)	136 例 68.3±19.3	120 例 68.9±19.8
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	-2.2±12.3	-3.5±10.9

表 20：投与 24 週時における ABC 認知症スケールのベースラインからの変化量 (PPS)

	本剤群	本薬塩酸塩群
ベースライン (平均値±標準偏差)	150 例 87.2±8.0	134 例 88.7±7.1
投与 24 週時 (平均値±標準偏差)	136 例 86.1±11.2	120 例 87.4±10.5
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	-1.5±7.7	-1.6±7.2

安全性について、二重盲検期における有害事象の発現状況は表 21 のとおりであった。

表 21：二重盲検期における有害事象の発現状況 (二重盲検期安全性解析対象集団)

	本剤群 (173 例)	本薬塩酸塩群 (166 例)
全有害事象	76.9 (133)	66.9 (111)
主な事象 <sup>a</sup>		
適用部位紅斑	24.9 (43)	10.8 (18)
適用部位そう痒感	23.1 (40)	18.1 (30)
接触皮膚炎	12.7 (22)	5.4 (9)
上咽頭炎	6.9 (12)	3.6 (6)
高血圧	3.5 (6)	1.8 (3)
心電図 QT 延長	3.5 (6)	1.2 (2)
下痢	3.5 (6)	0 (0)
背部痛	2.9 (5)	4.2 (7)
不眠症	2.9 (5)	1.8 (3)
食欲減退	2.3 (4)	2.4 (4)
脊椎圧迫骨折	2.3 (4)	1.2 (2)
挫傷	1.7 (3)	3.0 (5)
怒り	1.2 (2)	2.4 (4)

% (例数)

a：いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象

死亡は、本薬塩酸塩群で 1 例 (うっ血性心不全) 認められ、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。その他の重篤な有害事象は、本剤群で 16 例 (脊椎圧迫骨折 4 例、血栓性脳梗塞及び白内障各 2 例、菌血症、憩室炎、肺炎、脳梗塞、食道癌、食欲減退、大腸ポリープ及び脱落胆石各 1 例)、本薬塩酸塩群で 12 例 (脊椎圧迫骨折、硬膜下血腫・硬膜動静脈瘻、骨盤骨折、脳梗塞、腎細胞癌・脳新生物・脳出血・肺の悪性新生物、単径ヘルニア、急性膵炎、胆管炎、急性心筋梗塞、大動脈瘤、変形性関節症及びネフローゼ症候群各 1 例) に認められ、本剤群の食欲減退及び本薬塩酸塩群のネフローゼ症候群は治験薬との因果関係が関連ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 7 例 (適用部位そう痒感 2 例、脳梗塞、血栓性脳梗塞、食道癌、食欲減退及び全身性剥脱性皮膚炎各 1 例)、本薬塩酸塩群で 6 例 (てんかん、腎細胞癌・

脳新生物・脳出血・肺の悪性新生物、幻覚・落ち着きのなさ、うっ血性心不全、誤嚥性肺炎及び硬膜下血腫各 1 例) に認められ、本剤群の適用部位そう痒感 2 例及び食欲減退、本薬塩酸塩群の幻覚・落ち着きのなさは、治験薬との因果関係が関連ありと判断された。

## ② 非盲検期

非盲検期における用法・用量は、本剤 27.5 mg を 1 日 1 回 24 時間、上腕部、胸部又は背部に 28 週間経皮投与することとされた。

非盲検期に移行した 301 例（二重盲検期の本剤群 156 例、本薬塩酸塩群 145 例、以下、同順）に治験薬が投与され、非盲検期安全性解析対象集団とされた。また、二重盲検期と同様の 338 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

非盲検期中止例は、24 例（17 例、7 例）であり、主な中止理由は、有害事象（6 例、2 例）、同意撤回（4 例、3 例）、原疾患の悪化（3 例、0 例）であった。

有効性について、ADAS-Jcog のベースラインから投与 52 週時までの経時変化は表 22 のとおりであった。

表 22：ADAS-Jcog のベースラインから投与 52 週時までの経時変化（FAS）

	本剤群 <sup>a</sup>	本薬塩酸塩群 <sup>a</sup>
ベースライン (平均値±標準偏差)	173 例 23.7±7.0	165 例 22.9±6.9
投与 24 週時 (非盲検期開始時) (平均値±標準偏差)	155 例 23.0±8.3	146 例 23.1±7.6
投与 52 週時 (平均値±標準偏差)	138 例 24.2±8.9	138 例 24.6±9.3
投与 24 週時からの変化量 (平均値±標準偏差)	138 例 2.1±4.9	137 例 1.6±5.4

a：二重盲検期の投与群

安全性について、非盲検期における有害事象の発現状況は表 23 のとおりであった。

表 23：非盲検期における有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）

	本剤群 <sup>a</sup> (156 例)	本薬塩酸塩群 <sup>a</sup> (145 例)
全有害事象	64.7 (101)	73.8 (107)
主な事象 <sup>b</sup>		
適用部位紅斑	9.0 (14)	15.9 (23)
適用部位そう痒感	7.7 (12)	23.4 (34)
上咽頭炎	7.7 (12)	5.5 (8)
高血圧	3.8 (6)	2.1 (3)
接触皮膚炎	3.2 (5)	9.0 (13)
挫傷	3.2 (5)	5.5 (8)
背部痛	2.6 (4)	1.4 (2)
上室性期外収縮	2.6 (4)	0.7 (1)
食欲減退	2.6 (4)	1.4 (2)
湿疹	1.3 (2)	2.8 (4)
皮脂欠乏性湿疹	1.3 (2)	2.1 (3)
下痢	1.3 (2)	2.1 (3)
皮膚擦過傷	0.6 (1)	2.1 (3)
関節痛	0.6 (1)	2.1 (3)
体重減少	0.6 (1)	2.1 (3)
鼻炎	0 (0)	2.1 (3)
皮膚囊腫	0 (0)	2.8 (4)
熱中症	0 (0)	2.1 (3)

% (例数)

a：二重盲検期の投与群

b：いずれかの群で2%以上に発現した有害事象

死亡は、二重盲検期の本薬塩酸塩群から移行した被験者 3 例（リンパ腫、大動脈解離、くも膜下出血）に認められ、リンパ腫は治験薬との因果関係は関連ありと判断された<sup>8)</sup>。その他の重篤な有害事象は、本剤群から移行した被験者で 16 例（大腿骨骨折、多発性外傷、硬膜下血腫、腰椎骨折、COVID-19、卵巣癌、肝癌、急性心筋梗塞、心房細動、食欲減退、脳出血、回転性めまい、胸膜炎、変形性関節症、尿管結石症・敗血症性ショック及び体重減少各 1 例）、本薬塩酸塩群から移行した被験者で 7 例（胆管炎、股関節部骨折、熱中症、COVID-19、帯状疱疹、高血圧及び腸閉塞各 1 例）に認められ、体重減少及びリンパ腫は、治験薬との因果関係が関連ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群から移行した被験者で 5 例（卵巣癌、肝癌、心房細動、体重減少及び硬膜下血腫各 1 例）、本薬塩酸塩群から移行した被験者で 2 例（食欲減退及びくも膜下出血各 1 例）に認められ、体重減少及び食欲減退は、治験薬との因果関係が関連ありと判断された。

## 7.2.2 高度 AD を対象とした長期投与試験（TK-023-0302 試験、CTD 5.3.5.2.1、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

本薬塩酸塩 10 mg を経口投与中の高度 AD の日本人患者を対象に、本剤 55 mg を長期経皮投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とする非盲検非対照試験が国内 22 施設で実施された [目標症例数 70 例]。

<sup>8)</sup> リンパ腫は、投与 333 日目（非盲検期移行後 172 日）に発現した。治験薬との関連性を強く疑うものではないが、治験参加前の院内採血検査及び二重盲検期開始時に実施した胸部 X 線検査で有害事象に起因する所見は確認できなかったことから、治験期間中に発現し潜行したことが推察された。また、治験薬による発がん性は報告されていないが、時間の相関がないとは言いきれないことから、因果関係は関連ありと判断された。

4週間の観察期に続く52週間が貼付期とされ、観察期では、本薬塩酸塩10mgが1日1回、経口投与された。貼付期では、本剤55mgが1日1回24時間、上腕部、背部又は胸部に経皮投与された。貼付期24週以降は治験責任(分担)医師の判断により本剤27.5mgへの減量が可能とされ、減量後に治験責任(分担)医師の判断により増量が必要と判断された場合は、55mgへの増量が可能とされた。

主な選択基準は、以下に該当し、観察期登録3カ月前から本薬塩酸塩を1日10mg経口投与中の50歳以上のAD患者とされた。

- 精神障害/疾患の診断・統計マニュアル第5版によるADの診断基準に適合する患者
- ベースラインのABC認知症スケールが13~85
- ベースラインのMMSEスコアが1~12点
- 観察期登録前24カ月以内の画像検査(CT又はMRI)でADの診断に一致する所見が認められる患者。ただし、該当する画像検査結果がない場合、又は最終画像診断検査後からベースライン時までAD以外の認知症が疑われる場合は再検査し、確認する。

メマンチンは、観察期登録3カ月前から試験期間を通じて1日20mg以下とし、観察期登録3カ月前から観察期登録までの用量変更及び試験期間中の増量<sup>9)</sup>は不可とされた。メマンチン以外のAD治療薬は、試験期間を通じて併用禁止とされた。

貼付期に治験薬が投与された64例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、貼付期治験薬投与後の有効性データがない1例を除く63例がFASとされた。

有効性について、MMSE及びABC認知症スケールの合計スコアのベースラインからの変化量の経時変化は、それぞれ表24及び表25のとおりであった。なお、貼付期開始時がベースラインとされた。

表24：MMSEのベースラインからの変化量の経時変化(FAS)

	本剤群
ベースライン (平均値±標準偏差)	63例 8.1±3.4
投与24週時 (平均値±標準偏差)	52例 7.8±4.8
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	-0.2±3.0
投与52週時 (平均値±標準偏差)	45例 6.9±4.5
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	-1.1±3.4

表25：ABC認知症スケールの合計スコアのベースラインからの変化量の経時変化(FAS)

	本剤群
ベースライン (平均値±標準偏差)	63例 64.5±11.5
投与24週時 (平均値±標準偏差)	52例 60.2±13.0
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	-3.5±10.0
投与52週時 (平均値±標準偏差)	45例 57.7±12.9
ベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差)	-6.6±11.8

<sup>9)</sup> 減量後に増量する場合は、元の用量への再増量のみ可能とされた。

安全性について、有害事象の発現状況は表 26 のとおりであった。

表 26：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤群 (64 例)
全有害事象	89.1 (57)
主な事象 <sup>a</sup>	
適用部位紅斑	29.7 (19)
適用部位そう痒感	25.0 (16)
接触皮膚炎	21.9 (14)
上咽頭炎	12.5 (8)
便秘	7.8 (5)
下痢	6.3 (4)
背部痛	6.3 (4)
体重減少	6.3 (4)
適用部位小水疱	4.7 (3)
脊椎圧迫骨折	4.7 (3)
高血圧	4.7 (3)

% (例数)

a：4%以上に発現した有害事象

死亡は、1 例（誤嚥性肺炎）に認められ、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。その他の重篤な有害事象は、8 例（大腸ポリープ 2 例、誤嚥性肺炎、脳幹梗塞、血栓性脳梗塞、顎の骨折、橈骨骨折及び乳癌・褥瘡性潰瘍各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例（適用部位そう痒感、適用部位小水疱、乳癌、誤嚥性肺炎、心電図 QT 延長及び硬膜下血腫各 1 例）に認められ、適用部位そう痒感、適用部位小水疱及び心電図 QT 延長は治験薬との因果関係が関連ありと判断された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本邦では、軽度～高度 AD の治療薬として本薬塩酸塩（経口剤）、軽度～中等度 AD の治療薬としてリバスチグミン（貼付剤）及びガラタミン（経口剤）、中等度から高度 AD の治療薬としてメマンチン（経口剤）が承認されており、これらの薬剤が治療選択アルゴリズム（認知症診療ガイドライン 2017）に従って選択されている。

本薬を有効成分とする本剤に期待されるメリットは、以下の点等と考える。

- ・ 経口剤の服用が困難な嚥下機能が低下した患者への投与が可能である。特に、高度 AD に対して承認を有する貼付剤は存在せず、当該患者にも新たな治療選択肢を提供できる。
- ・ 薬剤の投与状況（貼付の有無、投与量）を視認することが可能であり、服用忘れや重複投与といった服用過誤のリスクを低減し得る。
- ・ 血中薬物濃度の上昇が緩やかであり、本薬塩酸塩経口剤と異なり軽度及び中等度 AD では漸増せずに投与が可能である。
- ・ 食事の有無、食事の時間に配慮する必要がなく、併用薬の服薬時間等を考慮した投与タイミングの制約がない。

第Ⅲ相試験（TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験）の結果、本剤 27.5 mg の経皮投与の本薬塩酸塩 5 mg の経口投与に対する有効性の非劣性が示され、本剤 27.5 及び 55 mg の経皮投与の臨床的に許容可

能な安全性が認められた（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。また、本剤 55 mg 経皮投与時の曝露量及び TK-023-0302 試験の結果から、高度 AD 患者において、本剤 55 mg の経皮投与で本薬塩酸塩 10 mg の経口投与と同様の治療効果が得られると考える。

以上より、本剤は、軽度～高度 AD に対して既存の本薬塩酸塩経口剤と同様の有効性及び安全性が得られる貼付剤として、AD 治療薬の選択肢を広げることができると考える。

機構は、以下のように考える。本剤は本邦で既に経口剤として承認されている本薬塩酸塩を経皮投与可能な製剤としたものであり、本剤投与時の有効性及び安全性は本薬塩酸塩経口剤投与時と大きく異なることを示唆する臨床試験成績が示されたことから、AD 治療における本剤の臨床的位置付けは基本的に本薬塩酸塩経口剤と同様と判断する。貼付剤である本剤は経口剤の使用が困難な患者にも投与可能であり、既存の貼付剤であるリバスチグミンの投与対象とならない高度 AD を含め、軽度～高度 AD に使用可能な新たな治療選択肢として本剤を臨床現場に提供することに意義があると判断する。ただし、経口剤で認められる全身性の有害事象とともに、貼付剤に特有の投与部位の有害事象等にも注意する必要があることも踏まえ、本剤使用時の注意事項等について、医療従事者、患者及び介護者に適切かつ十分な注意喚起を行う必要がある（「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5.2 貼付方法について」の項参照）。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 TK-023-0301 試験のデザインについて

申請者は、TK-023-0301 試験のデザインについて以下のように説明した。想定している本剤の臨床的位置付けを踏まえ、有効性の検証は、適切な非劣性限界値を設定した上で、本薬塩酸塩群を実薬対照とする非劣性試験とした。非劣性試験では一般的に分析感度を保証するためにプラセボ群を設定することが望ましいとされている。しかしながら、本邦では試験計画時点で複数の AD 治療薬が上市されており、診療ガイドライン（認知症診療ガイドライン 2010; 137-40）で AD の認知機能症状に対して ChE 阻害剤及び NMDA 受容体拮抗薬の投与が強く推奨されていることから、未治療 AD 患者にプラセボのみを投与することは実施可能性の面から困難であると考え、プラセボ群は設定しなかった。

AD を対象とした薬剤の有効性評価では、米国の認知症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン案（Guidance for industry Alzheimer's disease: Developing drugs for the treatment of early stage disease U.S. FDA 2013）及び欧州の認知症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン案（Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and dementias EMEA 2008）に示されるように、認知機能に加え、ADL 又は全般臨床症状を評価することが世界的なコンセンサスとなっている。TK-023-0301 試験では、有効性の主要評価項目として、本薬塩酸塩経口剤の初回承認時の国内第Ⅲ相試験（E2020-J081-161 試験<sup>10)</sup>）で本薬の有効性が検証された認知機能評価である ADAS-Jcog を設定した。E2020-J081-161 試験では、全般臨床症状評価として CIBIC Plus-J を改変した評価方法でも本薬の有効性が検証されたが、CIBIC Plus-J は介護サービスの利用状況により評価に影響を受けること（老年精神医学雑誌 2010; 6: 685-94）や CIBIC Plus-J そのものではなく改変された指標での検討であったことから、TK-023-0301 試験で同様の評価をすることは適切でないと判断した。そのため、TK-023-0301 試験では、CIBIC Plus-J の下位尺度である ADL の評価として、AD 治療薬の検証試験での使用実績がある DAD を、全般臨床症状評価とし

<sup>10)</sup> 本薬塩酸塩 5 mg の有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相プラセボ対照並行群間二重盲検試験。1996～1999 年に国内 51 施設で実施された。本試験で本薬塩酸塩 5 mg はプラセボに比して、全般臨床症状と ADAS-Jcog の改善を認めた。

て、DAD との相関があると報告されている ABC 認知症スケール (Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2018; 8: 85-97) をそれぞれ副次評価項目として設定し、これらの副次評価項目の結果が本薬塩酸塩経口剤と大きく異なることを確認することとした。

TK-023-0301 試験の非劣性限界値は、本薬塩酸塩経口剤の初回承認時に軽度及び中等度 AD 患者を対象に実施された 4 試験 (E2020-J081-161 試験、XXXXXXXXXX 試験<sup>11)</sup>、XXXXXXXXXX 試験<sup>12)</sup> 及び XXXXXXXXXX 試験<sup>13)</sup>) のメタアナリシスの結果から算出した (表 27)。

XXXXXXXXXXメタアナリシスにより算出された本薬塩酸塩 5 mg 群とプラセボ群の群間差の両側 95%CI の上限を参考に、非劣性限界値は 2.15 と設定した。

表 27：本薬塩酸塩経口剤の初回承認時に実施された 4 試験を対象としたメタアナリシス

実施地域	相	試験名	投与期間	投与 24 週時 (observed case) における ADAS の治験薬投与前からの変化量		
				プラセボ群 <sup>a</sup>	本薬塩酸塩 5 mg 群 <sup>b</sup>	プラセボ群との差 <sup>c</sup>
国内	III	E2020-J081-161 試験	24 週間	86 例 -0.05 ± 5.06	96 例 -3.12 ± 5.06	-3.07 [-4.54, -1.60]
海外	II	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span>			
海外	III	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span>			
		<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXX</span>			
4 試験の併合			—	—	—	-2.92 [-3.68, -2.15]

a：上段は例数、下段は投与前値を共変量として含めた共分散分析より算出した最小二乗平均値 ± 両群共通の標準偏差

b：上段は例数、下段は投与前値を共変量として含めた共分散分析より算出した最小二乗平均値 ± 両群共通の標準偏差

c：上段は最小二乗平均値の差 (本薬塩酸塩 5 mg 群 - プラセボ群)、下段は母数モデルより再算出した両側 95%CI

TK-023-0301 試験の目標症例数は 1 群 164 例と設定したが、上述した医療環境を踏まえ、未治療患者のみの登録では必要症例数に達しないと想定されたことから、ChE 阻害剤が投与されている被験者も組み入れ可能とし、当該被験者ではスクリーニング後の 4 週間の観察期に単盲検でウォッシュアウトを行い、前治療が治験薬の評価に及ぼす影響を抑える方策を講じた。さらに、ChE 阻害剤の投与歴の有無を層別因子として割付けし、ChE 阻害剤の投与歴なしの患者を 1 群あたり 43 例以上組み入れ、解析時に ChE 阻害剤の投与歴の影響についても評価することとした。

機構は、以下のように考える。本剤開発における検証試験と位置付けられた TK-023-0301 試験の主要な目的を、既存の本薬塩酸塩経口剤に対する有効性の非劣性の検証としたことは、本剤が既存製剤と同様の位置付けで用いることを目的に開発されていることを踏まえると妥当である。TK-023-0301 試験で

<sup>11)</sup> 本薬塩酸塩 1、3 及び 5 mg の安全性及び有効性を検討した第 II 相プラセボ対照並行群間二重盲検試験。XXXXXXXXXX 年に米国 10 施設で実施された。本試験で本薬塩酸塩 5 mg はプラセボに比して、ADAS-cog の改善を認めた。一方で、全般的評価に用いられた Clinical Global Impression of Change (CGIC) の改善は認めなかった。

<sup>12)</sup> 本薬塩酸塩 5 及び 10 mg の有効性及び安全性を検討した第 III 相プラセボ対照並行群間二重盲検試験。XXXXXXXXXX 年に米国 23 施設で実施された。本試験で本薬塩酸塩 5 及び 10 mg はプラセボに比して、ADAS-cog と CIBIC Plus の改善を認めた。

<sup>13)</sup> 本薬塩酸塩 5 及び 10 mg の有効性及び安全性を検討した第 III 相プラセボ対照並行群間二重盲検試験。XXXXXXXXXX 年に米国 24 施設で実施された。本試験で本薬塩酸塩 5 及び 10 mg はプラセボに比して、ADAS-cog と CIBIC Plus の改善を認めた。

は、分析感度を担保するために、本薬塩酸塩群に加え、プラセボ群も設定することが適切であったと考  
えるものの、試験計画の立案時点で ChE 阻害剤が AD 患者の標準治療として確立し、広く実臨床で使用  
されていたことを踏まえると、プラセボ群を設定しなかったことはやむを得ず、同様の理由で ChE 阻害  
剤の投与歴がある被験者を組入れ可能としたこともやむを得ないと判断する。

本剤の有効性評価について、本薬塩酸塩経口剤は承認時に全般臨床症状に対しても有効性が検証され  
ていること、本剤と本薬塩酸塩経口剤の活性本体はいずれも本薬であり、本剤投与時の本薬の曝露量は  
本薬塩酸塩経口剤の承認用法・用量での投与時と同様であることから、TK-023-0301 試験の主要評価項  
目を ADAS-Jcog とした上で、ADL 及び全般臨床症状に関しては副次評価項目として評価としたことは  
妥当と判断する。

本試験の結果を踏まえた本剤の有効性については、次項で引き続き検討する。

### 7.R.2.2 軽度及び中等度 AD 患者に対する有効性について

#### ①認知機能障害に対する有効性

機構は、TK-023-0301 試験の有効性の主要評価項目とされた投与 24 週時の ADAS-Jcog のベースライ  
ンからの変化量について、本薬塩酸塩群における変化量 (0.22 (平均値、以下同様)) が、E2020-J081-  
161 試験の本薬塩酸塩群の変化量 (-2.7) と異なっていたことを考慮しても、TK-023-0301 試験の結果  
に基づき軽度及び中等度 AD 患者に対する本剤の有効性が評価可能であ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。TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の主な選択基準に違いは  
なく、実際に組み入れられた被験者背景は ADAS-Jcog のベースライン値も含め概ね類似していたが、  
TK-023-0301 試験の被験者の平均年齢 (本剤群 79.5 歳、本薬塩酸塩群 79.0 歳) は E2020-J081-161 試験  
(プラセボ群 69.4 歳、本薬塩酸塩群 70.1 歳) より高かった。E2020-J081-161 試験の本薬塩酸塩群の投与  
24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は 65 歳未満では  $-4.38 \pm 5.42$   
であったのに対し、65 歳以上では  $-2.66 \pm 4.75$  であったことから、TK-023-0301 試験で E2020-J081-161  
試験よりも高齢な被験者が多かったことが、TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の本薬塩酸塩群の  
成績の違いに影響した可能性があると考えられる。

E2020-J081-161 試験 (1998 年実施) と比較して TK-023-0301 試験 (20■年実施) の被験者の年齢が高  
かった要因として、日本人の平均寿命の延伸に加え、AD の疾患としての認知度の向上及び AD 患者に  
対する国の行政施策に基づくケアサポート体制の充実が考えられる。また、E2020-J081-161 試験の実施  
後、AD 治療薬として本薬塩酸塩が 1999 年に、リバスチグミン及びガランタミンが 2011 年に承認され  
たことも考慮すると、こうした医療環境の違いも試験成績に影響した可能性があると考えた。そこで、  
TK-023-0301 試験実施時の医療環境に近い状況での本薬塩酸塩のプラセボと比較した有効性を推定する  
ため、リバスチグミン及びガランタミンの初回承認時の国内臨床試験成績との比較による検討を行った。

リバスチグミンの D1301 試験 (2007~2009 年実施) 及びガランタミンの GAL-JPN-5 試験 (2006~2008  
年実施) において、プラセボ群の投与 24 週時 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量は、それぞれ 1.3  
及び 0.90 であった (表 28)。異なる試験間の結果の比較ではあるが、TK-023-0301 試験の本薬塩酸塩群  
の投与 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量 (0.22) は、これらのプラセボ群よりも悪化  
抑制方向の変化であった。

表 28：リバスチグミン及びガランタミンの臨床試験における  
投与 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量

	D1301 試験 (ITT-LOCF)		GAL-JPN-5 試験 (FAS-LOCF)		
	プラセボ群 (265 例)	リバスチグミン 18 mg 群 (268 例)	プラセボ群 (191 例)	ガランタミン 16 mg 群 (191 例)	ガランタミン 24 mg 群 (192 例)
投与 24 週時の ADAS-Jcog の ベースラインからの変化量	1.3±5.07	0.1±5.04	0.90±5.89	-0.58±5.87	-1.66±5.37

平均値±標準偏差

上記試験が実施された時期より後に実施された軽度又は中等度の AD 患者対象の二重盲検比較試験の文献調査も行ったものの、未治療 AD 患者に AD に対する標準治療を施さない対照群の臨床成績は得られなかった。しかしながら、認知症に関する行政施策は 2006～2008 年の施策検討から現在に至るまで基本的には同じ枠組みに基づき更新されていることから、リバスチグミン及びガランタミンの二重盲検比較試験が実施された時期の AD 患者に対する医療環境は TK-023-0301 試験が実施された 20 年と大きく異なるものではないと推定でき、当該試験のプラセボ群の成績を、TK-023-0301 試験の本薬塩酸塩群の有効性の推定に用いることは可能と考える。また、TK-023-0301 試験では、評価者を対象とした研修、評価手法の統一等、均一化した有効性評価のための対策を適切に講じており、本薬塩酸塩の有効性が検出可能な条件であったと考える。

なお、TK-023-0301 試験の主要評価項目の主解析においては、PPS を解析対象とし、主要な評価時点である 24 週時点の ADAS-Jcog の欠測症例の欠測値を補完せず共分散分析モデルに基づく群間比較を行ったが、FAS を対象とした感度分析、LOCF により欠測値を補完した感度分析、MMRM による感度分析等、複数の感度分析結果から主解析の結果が支持されていた。

以上より、TK-023-0301 試験の本薬塩酸塩群の結果は AD の認知症症状の進行抑制効果を示すものであり、当該本薬塩酸塩群に対する本剤群の非劣性の検証により、本剤 27.5 mg の有効性は示されたと考える。

機構は、ChE 阻害剤の投与歴の有無が有効性評価に影響した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。TK-023-0301 試験における、ChE 阻害剤の投与歴の有無別及び ChE 阻害剤の薬剤別の投与 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量は表 29 のとおりであり、ChE 阻害剤の投与歴の有無及び ChE 阻害剤の薬剤の種類は、本剤群と本薬塩酸塩群の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量に明らかな影響は及ぼさなかった。

表 29 : TK-023-0301 試験における ChE 阻害剤の投与歴の有無別及び ChE 阻害剤の薬剤別の  
投与 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量 (PPS)

		本剤群	本薬塩酸塩群
ChE 阻害剤の投与歴なし		49 例 -0.8±0.6 [-2.1, 0.4]	41 例 0.1±0.7 [-1.2, 1.5]
ChE 阻害剤の投与歴あり		89 例 -0.6±0.5 [-1.6, 0.3]	82 例 0.3±0.5 [-0.7, 1.2]
C h E 阻 害 剤 の 薬 剤 名	本薬塩酸塩	64 例 -0.5±0.6 [-1.6, 0.6]	51 例 0.8±0.6 [-0.4, 2.0]
	リバスチグミン	9 例 -2.6±1.2 [-5.1, 0.1]	19 例 -0.9±0.8 [-2.6, 0.8]
	ガランタミン	16 例 0.1±1.2 [-2.4, 2.5]	12 例 -0.5±1.4 [-3.3, 2.4]

上段：例数、中段：最小二乗平均値±標準誤差、下段：両側 95%CI  
従属変数を 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量、独立変数をベースラインの ADAS-Jcog 及び投与群とした共分散分析モデルより算出

## ② ADL 及び全般臨床症状に対する有効性

申請者は、副次評価項目について以下のように説明した。TK-023-0301 試験において、DAD (Am J Occup Ther 1999; 53: 471-81) を用いて ADL を、ABC 認知症スケール (Dement Geriat Cogn Disord Extra 2018; 8: 85-97) を用いて全般臨床症状を評価した結果、ベースラインからの変化量は表 19 と表 20 のとおりであり、本剤群と本薬塩酸塩群の間に明らかな差は認められなかった。

機構は、①及び②を踏まえ、以下のように考える。TK-023-0301 試験での本薬塩酸塩群の主要評価項目の結果は、本薬塩酸塩経口剤初回承認時の E2020-J081-161 試験における本薬塩酸塩群の結果と同様とは言い難い。E2020-J081-161 試験が実施された当時は AD に対する治療薬が承認されていなかったことを始めとして、TK-023-0301 試験が実施された時期とは医療・介護環境が大きく変化したこと等が、申請者の説明するように、これら 2 試験の結果の相違に影響した可能性がある。

リバスチグミン及びガランタミンの国内臨床試験のプラセボ群と TK-023-0301 試験の本薬塩酸塩群の成績を比較した申請者の考察について、異なる試験間の比較から TK-023-0301 試験実施時にプラセボを投与した場合の ADAS-Jcog の変化を厳密に推定することは困難である。また、非劣性マージンの設定の根拠とされた臨床試験は、いずれも TK-023-0301 試験が実施された時期とは医療環境が大きく異なると申請者が考察する時期に実施されたものであることから、これらの試験に基づき設定された非劣性マージンが完全に現在の医療環境に沿ったものではなかった可能性も否定できない。しかしながら、以下の点を踏まえると、TK-023-0301 試験の結果が無効同等を示している可能性は低いと判断でき、臨床的に意義のある本剤の有効性が示されたと判断する。

- ・ 本薬塩酸塩経口剤の試験実施時より医療・介護環境が TK-023-0301 試験実施時に近いと考えられるガランタミン及びリバスチグミンの国内臨床試験のプラセボ群及び各薬剤投与群の ADAS-Jcog の変化量を踏まえると、TK-023-0301 試験の本薬塩酸塩群でみられた ADAS-Jcog の変化は ChE 阻害剤投与時の有効な結果として生じ得る範囲と推察できること

- TK-023-0301 試験の主な選択基準、実際に組み入れられた被験者背景は年齢を除くと E2020-J081-161 試験と大きな違いはなく、TK-023-0301 試験における本薬塩酸塩群の年齢別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（最小二乗平均値（標準誤差））から、高齢患者で本薬塩酸塩の有効性が臨床的に問題となるほど減弱することは示されていない（50 歳以上 65 歳未満（4 例）：2.3（2.3）、65 歳以上 75 歳未満（23 例）：-0.5（0.8）、75 歳以上（96 例）：0.3（0.5））こと
- TK-023-0301 試験では評価者を対象とした研修、評価手法の統一等、均一化した有効性評価のための対策が適切に講じられていたことから、E2020-J081-161 試験と同様に、有効性の評価は適切に行われたと判断できること
- TK-023-0301 試験の本剤群と本薬塩酸塩群の ADAS-Jcog の変化量に関する点推定値が類似していることから、本剤の認知機能障害に対する有効性が本薬塩酸塩群を大きく下回る可能性が十分に低いと判断できること
- 副次評価項目とされた ADL 及び全般臨床症状に関する評価結果でも、本剤群と本薬塩酸塩群で臨床問題となる差は示されていないこと

以上の考察の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.2.3 高度 AD 患者に対する有効性について

申請者は、高度 AD 患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明した。TK-023-0301 試験の結果から、軽度及び中等度の AD 患者に対する本剤 27.5 mg の有効性は本薬塩酸塩 5 mg 錠と同様であることが示されている。また、製剤設計に際して、本剤 27.5 mg は本薬塩酸塩 5 mg 錠と、本剤 55 mg は本薬塩酸塩 10 mg 錠と同様の血中濃度を示すように設計されている（「6.R.1 本剤の製剤設計経緯について」の参照）。本薬塩酸塩 10 mg を経口投与している高度 AD 患者を対象とした TK-023-0302 試験において、表 24 及び表 25 に示したように本剤 55 mg に切り替えた後に認知機能の顕著な悪化は認められなかったことも踏まえると、本剤は高度 AD に対しても本薬塩酸塩と同様の治療効果が期待できると考えられる。

機構は、申請者の説明は妥当と考える。

### 7.R.3 安全性について

機構は、臨床試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、本剤の臨床使用における有用性を損なうほどの問題点は認められていないと判断する。以上より、「7.R.2 有効性について」の項で認められた本剤の有効性を踏まえると、AD 患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

#### 7.R.3.1 適用部位関連の有害事象について

申請者は、適用部位関連の有害事象について、以下のように説明した。TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験では、治験薬は同一箇所には 7 日間以上空けて健康な皮膚に貼付した。TK-023-0301 試験における適用部位関連事象<sup>14)</sup>の発現割合は、本薬塩酸塩群と比較して本剤群で高かったが（表 21 参照）、重篤な事象は認められなかった。TK-023-0301 試験の二重盲検期に治験薬の投与中止に至った本剤群の

<sup>14)</sup> MedDRA PT 「適用部位紅斑」「適用部位そう痒感」「接触皮膚炎」

適用部位そう痒感（2例）の重症度は Grade 1 と 2<sup>15)</sup> であり、いずれも治験薬投与中止後、一般的な処置により回復した。また、TK-023-0302 試験における適用部位関連事象の発現割合は、TK-023-0301 試験の本剤群と同様であり（表 21、23 及び 26 参照）、重篤な事象は認められなかった。TK-023-0302 試験で治験薬の投与中止に至った適用部位そう痒感及び適用部位小水疱（各 1 例）の重症度はいずれも Grade 2 であり、一般的な処置により回復した。

TK-023-0301 試験の二重盲検期に認められた主な適用部位関連事象の発現時期は表 30 のとおりであり、試験期間を通じて明確な好発時期は認められなかった。TK-023-0302 試験では、ベースラインから 4 週までの発現割合がそれ以降の時期と比べて高かった（表 31）。

表 30：TK-023-0301 試験の二重盲検期に認められた主な適用部位関連事象の発現時期  
（二重盲検期安全性解析対象集団）

	投与 0～4 週		投与 5～12 週		投与 13～24 週	
	本剤群 (173 例)	本薬塩酸塩群 (166 例)	本剤群 (170 例)	本薬塩酸塩群 (161 例)	本剤群 (165 例)	本薬塩酸塩群 (152 例)
適用部位紅斑	10.4 (18)	4.8 (8)	9.4 (16)	4.3 (7)	4.8 (8)	3.9 (6)
適用部位そう痒感	7.5 (13)	6.0 (10)	3.5 (6)	6.8 (11)	7.3 (12)	7.2 (11)
接触皮膚炎	3.5 (6)	1.8 (3)	4.7 (8)	2.5 (4)	2.4 (4)	1.3 (2)

% (例数)

表 31：TK-023-0302 試験で認められた主な適用部位関連事象の発現時期（安全性解析対象集団）

	投与 0～4 週 (64 例)	投与 5～12 週 (62 例)	投与 13～24 週 (56 例)	投与 25～36 週 (52 例)	投与 37～48 週 (48 例)	投与 49 週以降 (46 例)
適用部位紅斑	21.9 (14)	3.2 (2)	0 (0)	5.8 (3)	2.1 (1)	0 (0)
適用部位そう痒感	12.5 (8)	6.5 (4)	5.4 (3)	7.7 (4)	2.1 (1)	0 (0)
接触皮膚炎	9.4 (6)	8.1 (5)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

以上から、本剤の貼付により発現する適用部位関連事象は、一般的に医療現場で行われている処置で対応可能であり、添付文書では皮膚刺激を避けるため、貼付部位を毎回変更し、同一部位への貼付は 7 日以上の間隔を空ける旨の注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験で認められた本剤の適用部位関連の有害事象はいずれも非重篤であり、ほとんどの症例で投与継続が可能であったこと、適用部位関連事象により投与中止に至った症例も重症度は Grade 1 又は 2 であり、その全例が一般的な処置により回復したこと等を踏まえると、本剤により得られるベネフィット（「7.R.2 有効性について」の項参照）も考慮すれば、適用部位関連事象は許容可能なリスクと判断する。当該事象の発現リスクについて添付文書で注意喚起を行った上で、臨床試験と同様に、貼付部位を毎回変更し、同一部位への貼付は 7 日以上の間隔を空ける旨注意喚起するとして申請者の方針は妥当と判断する。

<sup>15)</sup> 有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 日本語訳 JCOG 版を参考に、5 段階で評価し、Grade 1 は「軽症／症状がない、又は軽度の症状がある／臨床所見又は検査所見のみ／治療を要さない」、Grade 2 は「中等症／最小限/局所的/非侵襲的治療を要する／年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限」と定義した。

### 7.R.3.2 胃腸障害関連の有害事象について

申請者は、胃腸障害関連の有害事象について、以下のように説明した。ChE 阻害剤はコリン作動性作用による胃腸障害を軽減するために低用量から漸増する必要があるため、本薬塩酸塩経口剤の承認用法・用量では、開始用量を1日1回3mgとし、1~2週間後に5mgへ漸増すること、さらに高度AD患者では5mgで4週間以上経過後、10mgに増量することとされている。一方、経皮吸収型製剤である本剤は、投与後の血漿中本薬濃度の上昇が本薬塩酸塩経口剤と比較して緩徐であること、TK-023-0109試験及びTK-023-0110試験において本薬27.5mg経皮投与時の消化器症状に関する忍容性は概ね良好であったことから、TK-023-0301試験では、本薬塩酸塩5mgに相当する本剤27.5mgは漸増を経ず投与し、本薬塩酸塩は承認用法・用量通り、3mgを2週間投与後、5mgに増量する用法・用量を設定した。TK-023-0301試験の二重盲検期における胃腸障害関連事象<sup>16)</sup>の発現状況は表32のとおりであり、下痢や悪心を除き、本剤群と本薬塩酸塩群での発現事象とその発現割合に明らかな差は認められなかった。下痢や悪心は本剤群でのみ認められたが、いずれも非重篤であり、治験薬の投与継続が可能であった。また、TK-023-0301試験の二重盲検期に認められた主な胃腸障害関連事象の発現時期は表33のとおりであり、本薬塩酸塩群と比較して本剤群では投与初期に多く認められたが、いずれも非重篤で、治験薬の投与継続が可能であった。したがって、本剤27.5mgで投与開始した場合の胃腸障害関連事象のリスクは、本薬塩酸塩3mgで投与開始した場合と大きく異ならないと考えた。

本薬塩酸塩10mgを経口投与中の高度AD患者を対象としたTK-023-0302試験では、本薬塩酸塩10mgに相当する本剤55mgを52週投与したところ、胃腸障害関連事象の発現状況は表32の通りであり、重篤な事象は2例（大腸ポリープ2例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

以上より、本剤を用いた治療を開始する場合は、本薬塩酸塩3mgに相当する低用量から開始することは不要であり、有効用量である本剤27.5mgから開始することは可能と考える。一方で、本薬塩酸塩10mgに相当する本剤55mgから投与を開始したときの有効性及び安全性は確認されていないことから、本剤55mg使用時は本薬塩酸塩と同様に、27.5mgで4週間以上経過後、増量することとし、添付文書で消化器系副作用に注意するように注意喚起することが適切と考える。なお、臨床試験における本剤投与初期の消化器症状の検討は限られた範囲で実施されていることから、製造販売調査の安全性検討事項として、消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等）を設定することが適切と判断した（「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

表 32：TK-023-0301 試験の二重盲検期及び TK-023-0302 試験における胃腸障害関連事象の発現状況  
(TK-023-0301 試験：二重盲検安全性解析対象集団、TK-023-0302 試験：安全性解析対象集団)

	TK-023-0301 試験（二重盲検期）		TK-023-0302 試験
	本剤群 (173 例)	本薬塩酸塩群 (166 例)	本剤群 (64 例)
胃腸障害関連事象	9.8 (17)	8.4 (14)	29.7 (19)
重篤な事象	0.6 (1)	1.2 (2)	3.1 (2)
投与中止に至った事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
主な事象			
下痢	3.5 (6)	0 (0)	6.3 (4)
便秘	1.2 (2)	0.6 (1)	7.8 (5)
悪心	1.2 (2)	0 (0)	1.6 (1)
嘔吐	1.2 (2)	0.6 (1)	3.1 (2)

% (例数)

<sup>16)</sup> MedDRA SOC 「胃腸障害」

表 33 : TK-023-0301 試験の二重盲検期における胃腸障害関連事象及び主な事象の発現時期  
(二重盲検期安全性解析対象集団)

	投与 0~4 週		投与 5~12 週		投与 13~24 週	
	本剤群 (173 例)	本薬塩酸塩群 (166 例)	本剤群 (170 例)	本薬塩酸塩群 (161 例)	本剤群 (165 例)	本薬塩酸塩群 (152 例)
胃腸障害関連事象	5.2 (9)	1.8 (3)	1.8 (3)	4.3 (7)	3.0 (5)	2.6 (4)
主な事象						
下痢	2.9 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
悪心	1.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

機構は、以下のように考える。臨床試験において、本剤では、本薬塩酸塩と比較して下痢や悪心といった消化器系の有害事象の発現割合が高く、投与開始早期での発現が多い傾向はみられたものの、治験薬との因果関係のある重篤な事象や、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。また、本薬塩酸塩 10 mg を服用中の高度 AD 患者が本剤 55 mg に切り替えた場合に、臨床使用上問題となる胃腸障害関連事象のリスクは認められなかった。以上のことを踏まえると、本剤により得られるベネフィット（「7.R.2 有効性について」の項参照）も考慮すれば、本剤 27.5 mg から投与開始した場合の胃腸障害関連事象のリスクは臨床的に許容可能であり、高度 AD 患者に対して本剤 55 mg を投与する場合は本剤 27.5 mg から増量し、消化器系副作用に注意しながら使用する旨注意喚起することを含め、申請者の方針は妥当と判断する。

### 7.R.3.3 本薬塩酸塩でこれまでに特定されたリスクについて

申請者は、本薬塩酸塩でこれまでに特定されたリスクについて、以下のように説明した。「心臓障害関連及び血管障害関連」、「呼吸器・胸郭及び縦隔障害関連」及び「神経系障害関連」の有害事象について、以下①~③の結果を踏まえ、いずれのリスクも本薬塩酸塩を上回る懸念は示されなかったことから、臨床的に許容可能であり、添付文書において本薬塩酸塩経口剤と同様の注意喚起を行うことが妥当と考える。また、④より、離脱症状及び反跳現象については、本薬塩酸塩経口剤と同様、添付文書において注意喚起する必要はないと考える。

#### ①心臓障害関連及び血管障害関連の有害事象

TK-023-0301 試験の二重盲検期及び TK-023-0302 試験における心臓障害関連事象<sup>17)</sup> 及び血管障害関連事象<sup>18)</sup> の発現状況は、表 34 のとおりであり、いずれの試験においても、本剤群で認められた当該事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。

<sup>17)</sup> MedDRA SOC 「心臓障害」

<sup>18)</sup> MedDRA SOC 「血管障害」

表 34 : TK-023-0301 試験の二重盲検期及び TK-023-0302 試験における  
心臓障害関連事象及び血管障害関連事象の発現状況

(TK-023-0301 試験 : 二重盲検期安全性解析対象集団、TK-023-0302 試験 : 安全性解析対象集団)

	TK-023-0301 試験 (二重盲検期)		TK-023-0302 試験
	本剤群 (173 例)	本薬塩酸塩群 (166 例)	本剤群 (64 例)
心臓障害関連事象	6.9 (12)	3.6 (6)	12.5 (8)
重篤な事象	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)
投与中止に至った事象	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
主な事象			
上室性期外収縮	1.7 (3)	0.6 (1)	3.1 (2)
心室性期外収縮	1.7 (3)	1.2 (2)	1.6 (1)
第 I 度房室ブロック	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)
血管障害関連事象			
重篤な事象	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
投与中止に至った事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
主な事象			
高血圧	3.5 (6)	1.8 (3)	4.7 (3)

% (例数)

### ②呼吸器・胸郭及び縦隔障害関連の有害事象

TK-023-0301 試験の二重盲検期及び TK-023-0302 試験における呼吸器・胸郭及び縦隔障害関連事象<sup>19)</sup>の発現状況は表 35 のとおりであった。TK-023-0302 試験で認められた重篤な事象 (誤嚥性肺炎) は治験薬との因果関係が否定され、両試験で認められたその他の呼吸器・胸郭及び縦隔障害関連事象の重症度はすべて Grade 1 又は 2 であった。

表 35 : TK-023-0301 試験の二重盲検期及び TK-023-0302 試験における  
呼吸器・胸郭及び縦隔障害関連事象の発現状況

(TK-023-0301 試験 : 二重盲検期安全性解析対象集団、TK-023-0302 試験 : 安全性解析対象集団)

	TK-023-0301 試験 (二重盲検期)		TK-023-0302 試験
	本剤群 (173 例)	本薬塩酸塩群 (166 例)	本剤群 (64 例)
呼吸器・胸郭及び縦隔障害関連事象	1.7 (3)	1.8 (3)	6.3 (4)
重篤な事象	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)
投与中止に至った事象	0 (0)	0.6 (1)	1.6 (1)
主な事象			
アレルギー性鼻炎	1.2 (2)	0.6 (1)	0 (0)
誤嚥性肺炎	0 (0)	0.6 (1)	3.1 (2)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)

% (例数)

### ③神経系障害関連の有害事象

TK-023-0301 試験の二重盲検期及び TK-023-0302 試験で認められた神経系障害関連事象<sup>20)</sup>の発現状況は、表 36 のとおりであった。両試験で認められた重篤な神経系障害関連事象に錐体外路系の事象は含ま

<sup>19)</sup> MedDRA SOC 「呼吸器・胸郭及び縦隔障害」

<sup>20)</sup> MedDRA SOC 「神経系障害」

れず、いずれも治験薬との因果関係が否定された。また、TK-023-0302 試験において、錐体外路系の事象は認められなかった。

表 36：TK-023-0301 試験の二重盲検期及び TK-023-0302 試験における神経系障害関連事象の発現状況 (TK-023-0301 試験：二重盲検期安全性解析対象集団、TK-023-0302 試験：安全性解析対象集団)

	TK-023-0301 試験 (二重盲検期)		TK-023-0302 試験
	本剤群 (173 例)	本薬塩酸塩群 (166 例)	本剤群 (64 例)
神経系障害関連事象	4.6 (8)	6.6 (11)	14.1 (9)
重篤な事象	1.7 (3)	1.8 (3)	3.1 (2)
投与中止に至った事象	1.2 (2)	1.2 (2)	0 (0)
主な事象			
浮動性めまい	1.2 (2)	1.2 (2)	1.6 (1)
血栓性脳梗塞	1.2 (2)	0 (0)	1.6 (1)
傾眠	0.6 (1)	0.6 (1)	1.6 (1)
坐骨神経痛	0 (0)	0.6 (1)	1.6 (1)
脳幹梗塞	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)
頭蓋内血腫	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)
過眠症	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)
ヘルペス後神経痛	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)
レヴィ小体型認知症	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)

% (例数)

#### ④離脱症状及び反跳現象

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で本剤の投与中止後又は休薬中に特定の有害事象が頻出する傾向は認められず、本剤の投与中止や休薬に伴う反跳現象も示されなかった。

機構は、以下のように考える。心血管系、呼吸器系及び神経系に関連する有害事象について、TK-023-0301 試験の本剤群及び本薬塩酸塩群で発現事象とその割合及び重症度に大きな差異は認められず、TK-023-0302 試験でも臨床使用上問題となるようなリスク上昇は認められなかった。また、いずれの試験でも明らかな離脱症状及び反跳現象も認められなかった。以上より、本剤による新たなリスクは認められず、本剤投与時の本薬の曝露量は本薬塩酸塩経口剤の承認用法・用量投与時と同等であることも踏まえると、添付文書において本薬塩酸塩経口剤と同様の注意喚起を行うとした申請者の方針は妥当と判断する。

#### 7.R.4 効能・効果について

機構は、効能・効果について以下のように考える。提出された臨床試験成績から、本剤は軽度、中等度及び高度の AD に対し既承認の本薬塩酸塩経口剤と同様の有効性が期待でき、安全性も許容可能と判断できる（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。したがって、本剤の効能・効果は申請効能・効果のとおり、本薬塩酸塩経口剤と同一の「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」とし、効能・効果に関連する注意も本薬塩酸塩経口剤と同様とすることが妥当と判断する。

## 7.R.5 用法・用量について

### 7.R.5.1 用量の妥当性について

申請者は、本剤の用量の妥当性について、以下のように説明した。本剤 27.5 mg は本薬塩酸塩 5 mg と同様の血中濃度を示すこと（「6.R.1 本剤の製剤設計経緯について」参照）、本剤投与後の血漿中本薬濃度の上昇は本薬塩酸塩と比較して緩徐であることから、軽度及び中等度 AD 患者を対象とした TK-023-0301 試験では本剤の開始用量は 27.5 mg とし、高度 AD 患者を対象とした TK-023-0302 試験では本薬塩酸塩 10 mg から本剤 55 mg に切り替えた。その結果、本剤 27.5 mg 及び 55 mg の有効性はそれぞれ本薬塩酸塩 5 mg（開始用量は 3 mg）及び 10 mg と同様で、本剤のリスクは臨床的に問題ないと考えた（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。したがって、軽度及び中等度 AD 並びに高度 AD に対する本剤の推奨用量は、それぞれ 27.5 mg 及び 55 mg とすることが適切であり、軽度及び中等度 AD に対する開始用量を 27.5 mg とすることは妥当と考えた。また、「7.R.3.2 消化器関連の有害事象について」の項に示したように、高度 AD に本剤 55 mg を投与するときは本剤 27.5 mg から増量することが適切と判断した。なお、TK-023-302 試験では、治験責任（分担）医師の判断により減量が可能であったが、本剤 55 mg から 27.5 mg に減量した被験者はいなかった。しかしながら、本薬塩酸塩の承認用法・用量と同様に、本剤についても実臨床で忍容性がなかった場合に減量することは適切であると考えた。

以上より、本剤の申請用法・用量を「通常、軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、1 日 1 回 27.5 mg を貼付する。高度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、27.5 mg で 4 週間以上経過後、55 mg に増量する。なお、症状により 1 日 1 回 27.5 mg まで減量できる」とすることは妥当と考える。

機構は、申請者の説明及び申請用法・用量は妥当と考える。

### 7.R.5.2 貼付方法について

申請者は、本剤の貼付部位について、以下のように説明した。日本人健康高齢男性を対象とした TK-023-0111 試験において、本剤 13.75 mg を 1 日 1 回、背部、上腕部又は胸部に 17 日間反復貼付した際の PK はいずれの投与部位でも同等であったこと（「6.1.2 貼付部位検討試験」の項参照）から、TK-023-0301 試験の二重盲検期では背部、TK-023-0301 試験の非盲検期及び TK-023-0302 試験では背部、上腕部及び胸部を貼付部位とした。これらの臨床試験で良好な結果（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）が得られたことから、本剤の貼付部位は背部、上腕部及び胸部とすることが可能と考えた。

また申請者は、本剤の貼付方法について、以下のように説明した。TK-023-0301 試験の本剤群 2 例及び TK-023-0302 試験の本剤群 1 例で、前日に貼付した本剤の剥がし忘れがあったが、それに伴う有害事象の発現は認められなかった。しかしながら、本剤は 24 時間貼付後も製剤中に有効成分が残存し、前日に貼付した本剤を除去せずに新たに本剤を貼付した場合、高用量曝露の危険性がある。そのため、貼替え時に貼替え前の製剤を除去したことを確認するよう添付文書で注意喚起を行った上で、患者向け資料を作成し、適正使用の方法に関する情報提供を行う予定である。

機構は、以下のように考える。TK-023-0111 試験、TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験で本剤の有用性が示されたことから、それら試験での規定と同じ申請用法・用量における投与部位の設定は妥当と

判断する。また、本剤の剥がし忘れ等によって本剤が重複投与されることによる高用量曝露のリスクには注意を払う必要があり、申請者の対応方針は適切であると判断する。

#### **7.R.6 他の ChE 阻害剤との重複投与に対する防止策について**

申請者は、他の ChE 阻害剤との重複投与に対する防止策について、以下のように説明した。他の ChE 阻害剤（本薬塩酸塩経口剤等）の添付文書において、他の ChE 阻害作用を有する同効薬と併用しないよう注意喚起されているが、実臨床においては、誤って既に ChE 阻害剤を服用している患者に本剤が追加投与される可能性、及び本剤を使用している患者に他の ChE 阻害剤が追加投与される可能性が想定される。そのため、本剤の添付文書においても、他の ChE 阻害剤（本薬塩酸塩、リバスチグミン、ガランタミン）と併用しないことを注意喚起した上で、医療従事者向け資材を作成し、情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。本邦では複数の ChE 阻害剤が AD 治療薬として承認されており、実臨床で本剤と他の ChE 阻害剤が誤って併用される懸念があることから、添付文書での注意喚起に加え、医療従事者向け資材の作成及び情報提供を行うことは妥当と判断する。添付文書での具体的な記載内容については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### **7.R.7 製造販売後の検討事項について**

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤の使用実態下における消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等）、適用部位の皮膚症状及び光線過敏症の発現状況の検討を目的として観察期間を 24 週間とした目標症例数 1000 例の一般使用成績調査を実施する。TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験における消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等）の発現割合は 4% 程度であることから、1000 例を収集することで各安全性項目に関する検討が可能と考える。

機構は、以下のように考える。申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と判断するが、製造販売後の調査等の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

### **8. 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**

#### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

#### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 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。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の AD における認知症症状の進行抑制における有効性は既承認の本薬塩酸塩経口剤と同程度であることが示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は貼付剤であり、AD における認知症症状の進行抑制における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、本剤の有効性、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和4年11月1日

### 申請品目

[販売名] アリドネパッチ 27.5 mg、同パッチ 55 mg  
[一般名] ドネペジル  
[申請者] 帝國製薬株式会社  
[申請年月日] 令和4年1月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

TK-023-0301 試験の結果が本薬と対照薬の無効同等を示している可能性は低いと判断でき、有効性の主要評価項目（投与24週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量）で本薬塩酸塩群に対する本剤群の非劣性が示されたことをもって軽度及び中等度 AD 患者に対する臨床的に意義のある本剤の有効性が示されたとした機構の判断、及び本剤は高度 AD に対しても本薬塩酸塩と同様の治療効果が期待できるとした機構の判断を含め、審査報告(1)「7.R.2 有効性について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.2 安全性について

専門委員より、実臨床では、経皮吸収型製剤である本剤を用いれば本薬塩酸塩経口剤より胃腸障害関連事象が少ないことを期待して、本薬塩酸塩経口剤に忍容性のない患者に本剤を使用することが想定されるため、実際には、臨床試験において本剤の方が本薬塩酸塩経口剤より胃腸障害関連事象の発現割合が大きかったことを注意喚起する必要があるとの意見が出された。これに対し、機構は、本剤が本薬塩酸塩経口剤より胃腸障害関連事象の発現リスクが低いと誤認されないよう、医療従事者向け資材等で本剤の安全性プロファイルについて適切に情報提供する旨説明し、最終的に本剤 27.5 mg から投与を開始した場合及び本剤 55 mg 投与時の胃腸障害関連事象のリスクは臨床的に許容可能とした機構の判断を含め、審査報告(1)「7.R.3 安全性について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.3 用法・用量及び他の ChE 阻害剤との重複投与に対する防止策について

本剤の開始用量は 27.5 mg とし、軽度及び中等度 AD 並びに高度 AD に対する本剤の推奨用量はそれぞれ 27.5 及び 55 mg とすることは適切とした機構の判断を含め、審査報告(1)「7.R.5 用法・用量に

ついて」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。また、本邦では複数の ChE 阻害剤が AD 治療薬として承認されており、実臨床で本剤と他の ChE 阻害剤が誤って併用される懸念があることから、添付文書での注意喚起に加え、医療従事者向け資材の作成及び情報提供を行うことは妥当とした、審査報告(1)「7.R.6 他の ChE 阻害剤との重複投与に対する防止策について」の項に記載した機構の判断についても、専門委員に支持された。以上のことを踏まえ、機構は、本剤の用法・用量は以下のとおりとし、添付文書の用法・用量に関連する注意に以下のように記載することが適切と判断した。

[用法・用量]

通常、軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、1日1回 27.5 mg を貼付する。高度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、27.5 mg で4週間以上経過後、55 mg に増量する。なお、症状により1日1回 27.5 mg に減量できる。

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。

[用法・用量に関連する注意] (関連箇所の抜粋)

- ・他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネペジル塩酸塩、リバスチグミン、ガランタミン）と併用しないこと。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持され、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 37 に示す安全性検討事項を設定すること、表 38 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 37：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・徐脈、心ブロック、洞不全症候群、洞停止、QT 延長、心室頻拍（torsade de pointes を含む）、心室細動、失神</li> <li>・消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血</li> <li>・消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等）</li> <li>・パーキンソン症状</li> <li>・心筋梗塞、心不全</li> <li>・肝炎、肝機能障害、黄疸</li> <li>・脳性発作、脳出血、脳血管障害</li> <li>・悪性症候群</li> <li>・横紋筋融解症</li> <li>・呼吸困難</li> <li>・急性膵炎</li> <li>・急性腎障害</li> <li>・血小板減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・光線過敏症</li> <li>・過量投与</li> <li>・原因不明の突然死</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 38：医薬品リスク管理計画（案）における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の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・一般使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>・患者及び家族向け資材の作成、配布</li> </ul>

表 39：一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与する AD 患者
観察期間	投与開始から 24 週間
予定症例数	1000 例
主な調査項目	消化器症状、光線過敏症等

## 2. 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
20	8	体重減少及びリンパ腫は	体重減少は
26	表 28	D1301 試験（ITT-LOCF） プラセボ群（265 例） リバスチグミン 18 mg 群（268 例）	D1301 試験（ITT-LOCF） プラセボ群（268 例） リバスチグミン 18 mg 群（273 例）

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

### [効能・効果]

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、軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、1 日 1 回 27.5 mg を貼付する。高度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、27.5 mg で 4 週間以上経過後、55 mg に増量する。なお、症状により 1 日 1 回 27.5 mg に減量できる。

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。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACh	Acetylcholine	アセチルコリン
AChE	Acetylcholine esterase	アセチルコリンエステラーゼ
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー型認知症
ADAS-cog	Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale	アルツハイマー型認知症評価尺度の認知機能評価下位尺度
ADAS-Jcog	Alzheimer's disease assessment scale-cognitive component-Japanese version	アルツハイマー病評定尺度-認知行動-日本版
ADL	Activities of daily living	日常生活活動度
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC <sub>0-24h</sub>	—	投与後 0 時間から 24 週までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
CGIC	Clinical global impression of change	—
ChE	Cholinesterase	コリンエステラーゼ
CHL	Chinese hamster lung	チャイニーズハムスター肺
CI	Confidence interval	信頼区間
CIBIC Plus	Clinician's interview-based impression of change plus	臨床面接による認知症変化印象尺度
CIBIC Plus-J	Clinician's interview-based impression of change plus-Japan	臨床面接による認知症変化印象尺度 日本版
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	Common technical document	コモンテクニカルドキュメント
DAD	Disability assessment for dementia	認知症機能障害尺度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1A (R2)	—	「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603001 号)
ICH Q1E	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intention to treat	—
JWR	Japanese White Rabbit	—
LC/MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOCF	Last Observation Carried Forward	—
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
MMSE	Mini mental state examination	ミニメンタルステイト検査

MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像診断
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NMDA	<i>N</i> -methyl- <i>D</i> -aspartate	<i>N</i> -メチル- <i>D</i> -アスパラギン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
PE	Polyethylene	ポリエチレン
PET	Polyethylene terephthalate	ポリエチレンテレフタレート
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term	基本語
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	—
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
$t_{max}$	Time to reach maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
ガラントミン	—	ガラントミン臭化水素酸塩
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アリドネパッチ
本薬	—	ドネペジル
メマンチン	—	メマンチン塩酸塩