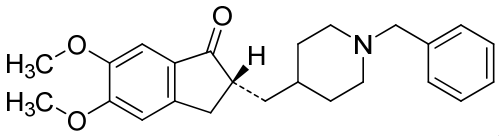
目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 臨床試験一覧 6
2.7.6.2 個々の試験の概要 8
2.7.6.2.1 健康高齢者を対象とした TK-023 の反復貼付による薬物動態試験（試験番号 TK-023-0109、資料番号 5.3.1.2.1、評価資料） 8
2.7.6.2.2 健康高齢者を対象とした TK-023 の反復貼付による線形性試験（試験番号 TK-023-0110、資料番号 5.3.3.1.1、評価資料） 35
2.7.6.2.3 健康高齢者を対象とした TK-023 の貼付部位検討試験（試験番号 TK-023-0111、資料番号 5.3.3.1.2、評価資料） 56
2.7.6.2.4 健康高齢者を対象としたドネペジル（E2022）[redacted] mg 含有テープ剤の反復貼付試験（試験番号 E2022-J081-002、資料番号 5.3.4.1.1、参考資料） .. 82
2.7.6.2.5 TK-023 の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした第 III 相試験（試験番号 TK-023-0301、資料番号 5.3.5.1.1、評価資料） 108
2.7.6.2.6 高度アルツハイマー型認知症を対象とした第 III 相試験（試験番号 TK-023-0302、資料番号 5.3.5.2.1、評価資料） 413

化学構造式一覧

用語	化学構造式一覧
ドネペジル	一般名（JAN）：ドネペジル／Donepezil 化学名（IUPAC）：(2*RS*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one 分子式：$C_{24}H_{29}NO_3$ 分子量：379.49 化学構造式：  及び鏡像異性体

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
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-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	日常生活動作
AE	Adverse Event	有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ h}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of 24 hours quantifiable	投与時から 24 時間時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable	投与時から最終測定時点（t）までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	Area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval on multiple dosing	反復投与時の投与間隔ごとの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time infinity	無限大時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration	投与時から血漿中濃度定量最終時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUEC	Area under the effect-time curve	効果 - 時間曲線下面積

略語	定義	定義（日本語）
$AUEC_{0-t}$	Area under the effect-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの効果 - 時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ（生物学的利用率）
BMI	Body mass index	肥満指数
BNP	Brain Natriuretic Peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia	認知症の行動・心理症状
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
ChEI	Cholinesterase Inhibitor	コリンエステラーゼ阻害剤
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRA	Clinical Research Associate	臨床開発モニター
CRC	Clinical Research Coordinator	治験コーディネーター
CRP	C-Reactive Protein	C-反応性タンパク質
$C_{ss,max}$	Maximum plasma concentration at steady-state	定常状態における最高血漿中濃度
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DAD	Disability Assessment for Dementia	認知症機能障害尺度
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	精神障害／疾患の診断・統計マニュアル 第5版
EC_{50}	50% effective concentration	50%有効濃度
E_{max}	Maximum effect	最大効果
$E_{ss,av}$	Average steady-state effect	定常状態における平均効果
$E_{ss,max}$	Maximum effect at steady-state	定常状態における最大効果
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FT4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLU	Glucose	グルコース
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBs	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国際純正・応用化学連合
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	日本医薬品一般的名称

略語	定義	定義（日本語）
JCS	Japan Coma Scale	－
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	Last Observation Carried Forward	－
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬品用語集日本語版
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MMSE	Mini Mental State Examination	ミニメンタルステイト検査
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴撮影
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale	米国立衛生研究所の脳卒中尺度
OD	Orally disintegrating	口腔内崩壊
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Pharmacodynamics	薬力学
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
PTF	Peak-trough fluctuation	ピーク - トラフ濃度変動
QTc	Corrected QT	補正 QT 時間
R_{ac}	Accumulation ratio/factor/index	累積係数
RPR	Rapid plasma reagin	脂質抗体検査
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO_2	Saturation of percutaneous oxygen	経皮的酸素飽和度
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
$t_{1/2,ss}$	Elimination half-life at steady-state	定常状態における消失半減期
TDD	Three-dimensional distance	3 ドメインを軸とした 3 次元プロットの原点からの距離
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に認められた有害事象
TE_{max}	Time at which the highest effect occurs	最大効果到達時間
$TE_{ss,max}$	Time at which the highest effect occurs at steady-state	定常状態における最大効果到達時間
t_{lag}	Lag time, the time delay between drug administration and the onset of drug absorption	ラグタイム（薬物投与から吸収までの時間の遅れ）
t_{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TPHA	Treponema pallidum hemagglutination test	梅毒トレポネーマ抗原赤血球凝集反応
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
$t_{ss,max}$	Time to reach the maximum plasma concentration at steady-state	定常状態における最高血漿中濃度到達時間

製剤一覧

製剤名	製剤規格	製剤の種類
TK-023-02-C	ドネペジル [redacted]mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 [redacted] cm2	検討製剤
TK-023-14-A	ドネペジル [redacted] mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 [redacted] cm^2	試験製剤
TK-023-14-B	ドネペジル 27.5 mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 44 cm^2	試験製剤
TK-023-14-C	ドネペジル [redacted] mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 [redacted] cm^2（固定用シートを含まない）、固定用シート一体型	試験製剤
TK-023-14-D[a]	ドネペジル 27.5 mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 44 cm^2（固定用シートを含まない）、固定用シート一体型	試験製剤
TK-023 13.75 mg	ドネペジル 13.75 mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 22 cm^2（固定用シートを含まない)、TK-023 27.5 mg の製剤部分を 1/2 に裁断し、市販の固定用シートを使用	試験製剤
TK-023 27.5 mg[a]	ドネペジル 27.5 mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 44 cm^2（固定用シートを含まない）、固定用シート一体型	申請製剤
TK-023 55 mg	ドネペジル 55.0 mg 含有（主薬濃度 [redacted]%）、製剤面積 88 cm^2（固定用シートを含まない）、固定用シート一体型	申請製剤

a：TK-023-14-D と TK-023 27.5 mg は同じ組成で、固定用シートの耳幅（[redacted] mm→7 mm）のみ異なる

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

表 2.7.6-1　臨床試験一覧

試験の種類 （資料区分）	試験番号 （実施国）	資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与量、投与方法	被験者数 [a)]	対象疾患	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 I 相試験 （評価資料）	TK-023-0109 （日本）	5.3.1.2.1	相対 BA 安全性	無作為化、非盲検、単施設	TK-023 [redacted]mg（経皮吸収型製剤） [redacted] mg、1 日 1 回経皮投与 TK-023 27.5 mg（経皮吸収型製剤） 27.5 mg、1 日 1 回経皮投与 ドネペジル塩酸塩（錠剤）5 mg（開始 3 mg）、1 日 1 回経口投与	48 例	健康高齢男性	経皮吸収型製剤：17 日 錠剤：21 日	完了 完全な報告書
第 I 相試験 （評価資料）	TK-023-0110 （日本）	5.3.3.1.1	PK（線形性） 安全性	無作為化、非盲検、クロスオーバー、単施設	TK-023 13.75 mg*（経皮吸収型製剤） 13.75 mg、1 日 1 回経皮投与 TK-023 27.5 mg（経皮吸収型製剤） 27.5 mg、1 日 1 回経皮投与 TK-023 55 mg（経皮吸収型製剤） 55 mg、1 日 1 回経皮投与 *TK-023 27.5 mg を裁断して使用	36 例	健康高齢男性	51 日 （17 日 × 3）	完了 完全な報告書
第 I 相試験 （評価資料）	TK-023-0111 （日本）	5.3.3.1.2	PK（貼付部位） 安全性	無作為化、非盲検、クロスオーバー、多施設	TK-023 13.75 mg*（経皮吸収型製剤） 13.75 mg、1 日 1 回経皮投与 *TK-023 27.5 mg を裁断して使用	64 例	健康高齢男性	34 日 （17 日 × 2）	完了 完全な報告書

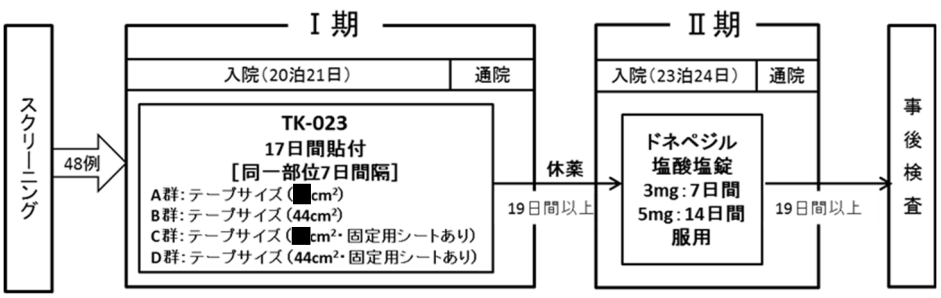
試験の種類（資料区分）	試験番号（実施国）	資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与量、投与方法	被験者数 a)	対象疾患	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 I 相試験（参考資料）	E2022-J081-002（日本）	5.3.4.1.1	PK/PD 安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設	ドネペジル [redacted]mg 含有経皮吸収型製剤（経皮吸収型製剤）、[redacted]mg/日、1 日 1 回経皮投与 ドネペジル塩酸塩（錠剤）、5 mg、1 日 1 回経口投与 プラセボ（経皮吸収型製剤）、1 日 1 回経皮投与 プラセボ（錠剤）、1 日 1 回経口投与	12 例 4 例	健康高齢男性	経皮吸収型製剤：17 日 錠剤：1 日	完了 完全な報告書
第 III 相試験（評価資料）	TK-023-0301（日本）	5.3.5.1.1	有効性 安全性	0-24 週 無作為化、二重盲検、並行群間、実薬対照 24-52 週 非盲検、非対照	0-24 週 TK-023 27.5 mg（経皮吸収型製剤）、27.5 mg/日、1 日 1 回経皮投与 ドネペジル塩酸塩（錠剤）、5 mg（開始 3 mg）/日、1 日 1 回経口投与 24-52 週 TK-023 27.5 mg（経皮吸収型製剤）、27.5 mg/日、1 日 1 回経皮投与	0-24 週 173 例 166 例 24-52 週 301 例	軽度及び中等度 AD	52 週	完了 完全な報告書
第 III 相試験（評価資料）	TK-023-0302（日本）	5.3.5.2.1	有効性 安全性	非盲検、非対照	TK-023 55 mg（経皮吸収型製剤）、55 mg/日、1 日 1 回経皮投与	64 例	高度 AD	52 週	完了 完全な報告書

a）安全性解析対象集団

2.7.6.2　個々の試験の概要

2.7.6.2.1　健康高齢者を対象とした TK-023 の反復貼付による薬物動態試験（試験番号 TK-023-0109、資料番号 5.3.1.2.1、評価資料）

2.7.6.2.1.1　試験方法

試験番号	TK-023-0109
標題	TK-023 の反復貼付による薬物動態試験
試験デザイン	無作為化、非盲検、単施設、反復貼付試験
目的	日本人健康高齢男性を対象に、TK-023 反復貼付時（17 日間・1 日 1 回、1 枚貼付）の血漿中ドネペジル濃度をドネペジル塩酸塩錠（3 mg 錠：7 日間、5 mg 錠：14 日間）反復経口投与時と比較し、安全性及び薬物動態特性を評価する。
試験方法	本治験は、スクリーニング、I 期、II 期、事後検査によって構成された。  スクリーニングは、I 期治験薬貼付前 4 週間以内に実施した。スクリーニング時及び I 期治験薬貼付前日の観察・検査において、適格性が確認された被験者を各群に割り付けた。 I 期では、背部に TK-023（4 製剤の中から 1 製剤）を 1 日 1 回 1 枚、17 日間貼付（同一箇所に 7 日間隔）した。I 期の治験薬貼付終了日から II 期の治験薬服用開始日まで 19 日間以上空けた。II 期では、ドネペジル塩酸塩 3 mg 錠を 1 日 1 錠、7 日間服用後、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠を 1 日 1 錠、14 日間服用した。II 期の最終服用日から 19 日間以上経過した後に事後検査を行った。 I 期の反復貼付はローテーション方式により、重複しない 8 箇所（貼付箇所 1～8）に順番に経皮吸収型製剤を貼付し、ローテーションが一巡した後、2 巡目、3 巡目の貼付を行った。
治験薬	被験薬： TK-023-14-A：ドネペジル ■ mg 含有経皮吸収型製剤（主薬濃度 ■%）、製剤面積 ■cm² TK-023-14-B：ドネペジル 27.5 mg 含有経皮吸収型製剤（主薬濃度 ■%）、製剤面積 44 cm² TK-023-14-C：TK-023-14-A に固定用シートを重ね合わせた製剤 TK-023-14-D：TK-023-14-B に固定用シートを重ね合わせた製剤 対照薬： ドネペジル塩酸塩 3 mg 錠、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠
試験期間	I 期：31 日間 II 期：33 日間
対象	日本人健康高齢男性
選択基準	以下の全ての基準を満たす者を本治験の対象とした。

	(1) 非喫煙（I 期治験薬貼付前少なくとも 4 週間喫煙していない）者で、同意取得時の年齢が 65 歳以上の日本人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上 28.0 kg/m^2 未満の者 (3) 背部に、治験薬貼付可能な箇所を 8 箇所確保できる者 (4) 自由意思により本治験参加に文書で同意した者 (5) 本治験の遵守事項について十分に説明を受け、その内容を遵守する意思があり、また、遵守できる者
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する場合は本治験の対象とはしなかった。 (1) I 期治験薬貼付前 8 週間以内に治療を要するような疾病又は I 期治験薬貼付前 4 週間以内に感染症の既往があった者 (2) I 期治験薬貼付前 4 週間以内に精神系、消化管、肝臓、腎臓、呼吸器、内分泌系、血液系、神経系、心脈管系の疾患、先天性代謝異常等、治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある疾病を有する者 (3) 治験薬の薬物動態に影響を与えるような消化管等の外科的治療歴（例えば肝臓、腎臓又は消化器等の切除等）を有する者 (4) 治療を要するような薬物又は食物のアレルギーの既往を有する者、スクリーニング時に季節性アレルギーの症状が認められる者 (5) スクリーニング時から I 期治験薬貼付前における自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値から、治療を要する臨床的に異常な症状又は臓器機能障害が認められる者 (6) スクリーニング時又は I 期治験薬貼付直前の 12 誘導心電図測定において、QTc＞450 ms に該当する者 (7) スクリーニング時において HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、又は梅毒定性反応が陽性の者 (8) 薬物又はアルコール依存の既往がある者、又は疑われる者、あるいはスクリーニング時又は I 期治験薬貼付前日の尿中薬物検査が陽性である者 (9) I 期治験薬貼付前 72 時間以内にカフェインを含有する飲食物を摂取した者 (10) I 期治験薬貼付前 1 週間以内に、薬物代謝酵素及びトランスポーターへ影響する可能性のある栄養補助食品、ハーブを含有する製剤（漢方製剤を含む）、その他の飲食物（例えば、アルコール、グレープフルーツを含有する飲食物）を摂取した者 (11) I 期治験薬貼付前 4 週間以内にセントジョーンズワート含有製剤を使用した者 (12) I 期治験薬貼付前 4 週間以内に医療用医薬品を使用した者 (13) I 期治験薬貼付前 2 週間以内に一般用医薬品を使用した者 (14) I 期治験薬貼付前 16 週間以内に他の治験に参加し、治験薬又は治験機器を使用した者 (15) I 期治験薬貼付前 12 週間以内に輸血を受けた者、12 週間以内に 400 mL 以上の全血採血又は 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血を行った者、あるいは 2 週間以内に成分献血を行った者

	（16）I 期入院前 2 週間以内に 5 日／週以上の頻度で激しい運動を行った者、あるいは 1 時間以上の激しい運動を 1 度でも行った者 （17）I 期治験薬貼付前 4 週間以内に、治験薬貼付予定箇所（背部）に液剤（化粧品を含む）を塗布した者、あるいは貼付剤、テーピング、絆創膏等を貼付した者 （18）外用剤に対する接触皮膚炎、あるいはアトピー性皮膚炎の既往・合併を有する者 （19）治験薬貼付予定箇所（背部）に過剰の体毛のある者 （20）治験薬貼付予定箇所に、湿疹、皮膚炎、色素異常等の皮膚疾患、あるいは外傷、傷跡、日焼け跡があるなど、皮膚症状の評価に影響を与えるような状態にある者 （21）事後検査終了までの期間、本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法の使用を望まない者 （22）治験責任／分担医師が本治験への参加を不適当と判断した者
症例数	計画時：48 例（4 群、各群：12 例） 解析時 薬物動態解析対象集団： I 期 41 例（A 群 9 例、B 群 8 例、C 群 12 例、D 群 12 例） II 期 46 例（A 群 12 例、B 群 11 例、C 群 12 例、D 群 11 例） 安全性解析対象集団： I 期 48 例（A 群 12 例、B 群 12 例、C 群 12 例、D 群 12 例） II 期 46 例（A 群 12 例、B 群 11 例、C 群 12 例、D 群 11 例）
評価項目	薬物動態： TK-023 反復貼付時（17 日間・1 日 1 回、1 枚貼付）の血漿中ドネペジル濃度をドネペジル塩酸塩（3 mg 錠：7 日間、5 mg 錠：14 日間）反復経口投与時と比較し、薬物動態特性を評価した。 使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量を測定し、薬物放出能を評価した。 貼付後 6、12 時間及び剥離時（貼付後 24 時間）の治験薬本体の付着性を評価した。 安全性： 有害事象（貼付箇所の皮膚症状を含む）、臨床検査値、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図、皮膚症状評価の各結果より、安全性について評価した。
薬物動態及び安全性の統計解析	薬物動態解析対象集団： 各期（I 期～II 期）において 1 つ以上の薬物動態パラメーターを算出することが可能なデータを有する被験者の集団とした。 安全性解析対象集団： 治験薬が貼付され、評価可能な治験薬投与後の安全性データを 1 点以上有する被験者の集団とした。 薬物動態の解析： 薬物動態の解析には、薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団を用いた。 · 薬物動態解析対象集団について、血漿中ドネペジル濃度を用い、ノンコンパートメント解析により C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2}$ を含む薬物動態パラメーターを算出した。固定用シー

	トの有無、製剤の大きさ別にも集計を行った。 · 安全性解析対象集団について、使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量について、要約統計量を算出し、薬物放出能を算出した。 安全性の解析： 安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。 · 有害事象／副作用について、各期において発現例数、発現件数の集計、発現率の算出を被験者単位、項目（SOC 及び PT）単位に行った。同様の解析を貼付箇所に発現した有害事象／副作用と貼付箇所以外に発現した有害事象／副作用とで分けて行った。 · 重症度別についても、各期別に被験者単位、項目単位の集計を行った。固定用シートの有無、製剤の大きさ別にも集計を行った。 · I 期については、皮膚症状評価、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図について、有害事象／副作用の集計と同様に、要約統計等を用いて評価した。 · II 期についても臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図について、同様に評価した。
実施施設	日本、1 施設
実施期間	最初の被験者の同意日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の検査・観察終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.2.1-1　治験スケジュール（TK-023-0109 試験）

［スクリーニング及びI期］

		I期［TK-023を同一部位に7日間隔（8部位）に貼付］																												中止時
		スクリーニング（治験薬貼付前4週間以内）	初回貼付前日（Day 0）	治験薬反復貼付																	治験薬反復貼付終了後									
				1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22	24	27	30		
初回貼付（Day 1）からの時間（hr）				貼付[2]直前	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336	360	384	408	432	456	504	552	624	696		
入院・退院・来院		来院	入院	20泊21日																		退院	来院						
文書同意取得		○																											
治験薬反復貼付[1]					TK-023：1枚　1日1回反復貼付																								
	貼付				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○									
	剥離					○[3]	○	○	○	○	○	○	○	○[3]	○	○	○	○	○	○	○	○[3]							○
治験薬の付着性評価[4]					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○							○
入浴／シャワー浴			○					○[5]		○[5]			○[5]		○[5]		○[5]			○[5]		○[5]							
禁止／制限事項確認			←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→	○	○	○	○	○	○	○
被験者の特性,既往歴、合併症		○	○体重のみ																										
選択/除外基準の確認		○	○	○																									
他院受診の確認		○	○																				○	○	○	○		○[6]
尿中薬物検査		○	○																										
免疫学的検査		○																											
自覚症状・他覚所見[7]		○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査[7]		○	○									○										○						○	○
バイタルサイン[7]		○	○	○		○		○				○							○			○						○	○
12誘導心電図[7]		○		○		○		○				○							○			○						○	○
皮膚症状評価[8]				○[9]		○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]	○[10]		○[10]			○[11]
有害事象				―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
薬物濃度測定用採血[12]				○	○[13]	○	○		○		○[13]	○		○		○		○	○		○[13]	○[13]	○	○	○	○	○	○	○
治験薬貼付部位の写真撮影[14]				○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○							○

1：治験薬反復貼付について

- 治験薬は、朝貼付→翌朝剥離とし、8箇所のローテーション方式で貼付する。
- 剥離時刻はDay1の初回貼付時刻と同時刻［許容範囲：-1時間（入浴／シャワー浴日）、±30分（入浴／シャワー浴日以外）］とする。
- 剥離～新たな治験薬貼付までの間隔は、入浴／シャワー浴日は剥離後1時間以内、入浴／シャワー浴日以外は剥離後30分以内とする。
- 貼付中に治験薬が完全剥離した場合、新たな治験薬はDay1の初回貼付時刻と同時刻［許容範囲：±1時間（入浴／シャワー浴日）、-30分～+1時間（入浴／シャワー浴日以外）］に次回予定貼付箇所に貼付する。

2：治験薬貼付前3時間から治験薬貼付までの間に実施する。

3：ドネペジル残存量測定用として、使用済経皮吸収型製剤を回収する。
4：付着性評価について
· 付着性評価は、貼付後 6 時間、12 時間及び剥離時（貼付後 24 時間）に実施する。
· 付着性評価の許容時間は、貼付後 6 時間及び 12 時間は±1 時間、剥離時（貼付後 24 時間）は-5 分とする。
5：Day4 , 6 , 9 , 11 , 13 , 16 の入浴／シャワー浴は、当日の治験薬貼り替え時（剥離後 1 時間以内、かつ新たな治験薬を貼付する前まで）に行う。
Day18（治験薬最終剥離日）の入浴／シャワー浴は、治験薬を剥離した後に行う。なお、当日の採血後 2 時間以内の入浴／シャワー浴は禁止とする。
6：退院後に中止した場合に実施する。
7：各観察・検査の許容時間は、貼付直前は-3 時間、治験薬反復貼付時は-2 時間～新たに治験薬を貼付する前まで、反復貼付終了後は±2 時間とする。尿検査の許容範囲は、Day8、18 は起床時～新たに治験薬を貼付する前まで、Day30 は来院時からとする。
8：皮膚症状評価全般について
· 皮膚症状評価は、各貼付箇所別に行い、さらに本体部分及び固定用シートの各貼付部箇所別に評価する。
· ローテーション 1 巡目では、各貼付箇所において、治験薬貼付前の皮膚症状評価を行う（初回貼付箇所は Day1 の初回貼付前 3 時間～初回貼付直前までに、Day2 以降の各貼付箇所は箇所の初回貼付前日～初回貼付直前までにそれぞれ評価する）。
· 貼付ローテーション 2 巡目以降は、各貼付箇所共に、治験薬貼付日にも皮膚症状評価を実施する。また、皮膚症状（有害事象）が発現している箇所への治験薬貼付の可否判断を当該貼付直前までに行う。
9：初回貼付箇所において、初回貼付前 3 時間～初回貼付直前までに皮膚症状評価を行う。
10：Day2 以降の皮膚症状評価時期について
· Day2～18：1～8 の貼付箇所における各治験薬剥離後の皮膚症状評価は、それぞれ剥離後 1 時間（許容時間：+1 時間）の時点で行う。その際、既に剥離済みの他の箇所についても、同じタイミングで評価する。
· Day19 , 20 , 24：1～8 の各貼付箇所において、Day18（治験薬最終剥離日）の治験薬剥離時刻の 1 時間後（許容時間：+1 時間）の時点で評価する。
· 貼付していた治験薬が規定の剥離時刻よりも前に完全剥離した場合は、その治験薬の剥離予定時刻（Day1 の初回貼付時刻と同時刻）の 1 時間後（許容時間：-10 分～+1 時間）に皮膚症状評価を行う。
11：Day24 の皮膚症状評価の完了後に中止した場合は評価不要とする。
12：採血の許容時間は、貼付直前は-3 時間、Day1 , 7 , 17 , 18 の頻回採血時は注釈 13 を参照、それ以外は+1 時間とする。
13：採血時刻は以下のとおりとする。
· Day1（初回貼付後）：当日の貼付後 2 , 4 , 6 , 8 , 12 時間（各±3 分）
· Day7 , 17：当日の貼付直前（-3 分）、当日の貼付後 2 , 4 , 6 , 8 , 12 時間（各±3 分）
· Day18：当日の剥離直後（+3 分）、当日の剥離後 12 時間（±3 分）
14：写真撮影の許容時間は、初回貼付は-3 時間、剥離直前は-30 分、剥離後 1 時間は+1 時間、反復貼付終了後は±2 時間とする。

表 2.7.6.2.1-1　治験スケジュール（TK-023-0109 試験）（続き）

［II 期、事後検査］

	II 期（ドネペジル塩酸塩 3 mg 錠：1 日 1 錠　7 日間服用・ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠：1 日 1 錠　14 日間服用）																																				事後検査	中止時
	服用前日	Day																																				
		1			2	3	4	5	6	7	8		9	10	11	12	13	14		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	28	32		
初回服用からの時間（hr）	(Day 0)	服用直前	0	3	24	48	72	96	120	144	168	171	192	216	240	264	288	312	315	336	360	384	408	432	456	480	504	528	552	576	600	648	744		
入院・退院・来院	入院	23 泊 24 日																									退院	来院							
治験薬服用（3 mg）				○[4]		○	○	○	○	○	○																									
治験薬服用（5 mg）												○		○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○									
禁止／制限事項の確認	←																										→	○	○	○	○	○	○	○
他院受診の確認	○																											○	○	○	○	○	○	○[6]
尿中薬物検査	○																																		
自覚症状・他覚所見[1]	○	○			○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査[2]	○									○								○										○						○	○
バイタルサイン[1]	○	○		○	○					○		○						○	○									○						○	○
12 誘導心電図[1]		○		○	○					○		○						○	○									○						○	○
有害事象	←																																		→
薬物濃度測定用採血[3]		○		○[5]	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○[5]	○[5]	○	○	○	○	○	○		○

1：各観察・検査の許容時間は、服用直前は-3 時間、服用後 3 時間は±30 分、治験薬反復経口投与時は-2 時間～治験薬を服用する前まで、反復経口投与終了後は±2 時間とする。
2：血液学的検査・血液生化学検査の許容範囲は、治験薬反復経口投与時は-2 時間～治験薬を服用する前まで、反復経口投与終了後は±2 時間とする。尿検査の許容範囲は、Day7、14、23 は起床時～治験薬を服用する前までとする。
3：採血の許容時間は、服用直前は-3 時間、服用後 0.5～24 時間までは±3 分、治験薬反復経口投与時は-3 分、反復経口投与終了後は±1 時間とする。
4：II 期治験薬の初回服用は、I 期治験薬最終貼付から 19 日間以上経過した後に実施する。
5：採血時刻は以下のとおりとする。
· Day1：服用後 0.5 , 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 8 , 12 時間（各±3 分）
· Day21：服用前 480 時間（-3 分）、服用後 480.5 , 481 , 482 , 483 , 484 , 486 , 488 , 492 時間（各±3 分）
· Day22：服用後 504 時間（-3 分）
6：退院後に中止した場合のみ実施する。

［5.3.1.2.1 表 9.5.1.1-1 を引用］

2.7.6.2.1.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.1-1 に示した。文書同意を取得した 152 例のうち、無作為化されなかった被験者 104 例を除く 48 例が A 群、B 群、C 群及び D 群のいずれか（各群 12 例）に割り付けられた。治験薬の I 期及び II 期の投与例は、A 群で 12 例及び 12 例、B 群で 12 例及び 11 例、C 群で 12 例及び 12 例、D 群で 12 例及び 11 例であった。

中止例は、B 群の 1 例が I 期貼付完了後に内視鏡検査で膀胱内にポリープが確認され、治験責任／分担医師が当該治験の継続を不適切と判断したため、及び D 群の 1 例が II 期の Day0 の尿中薬物検査でバルビツール酸類が陽性のため治験中止となった。それ以外の被験者 46 例は治験を完了した。

治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

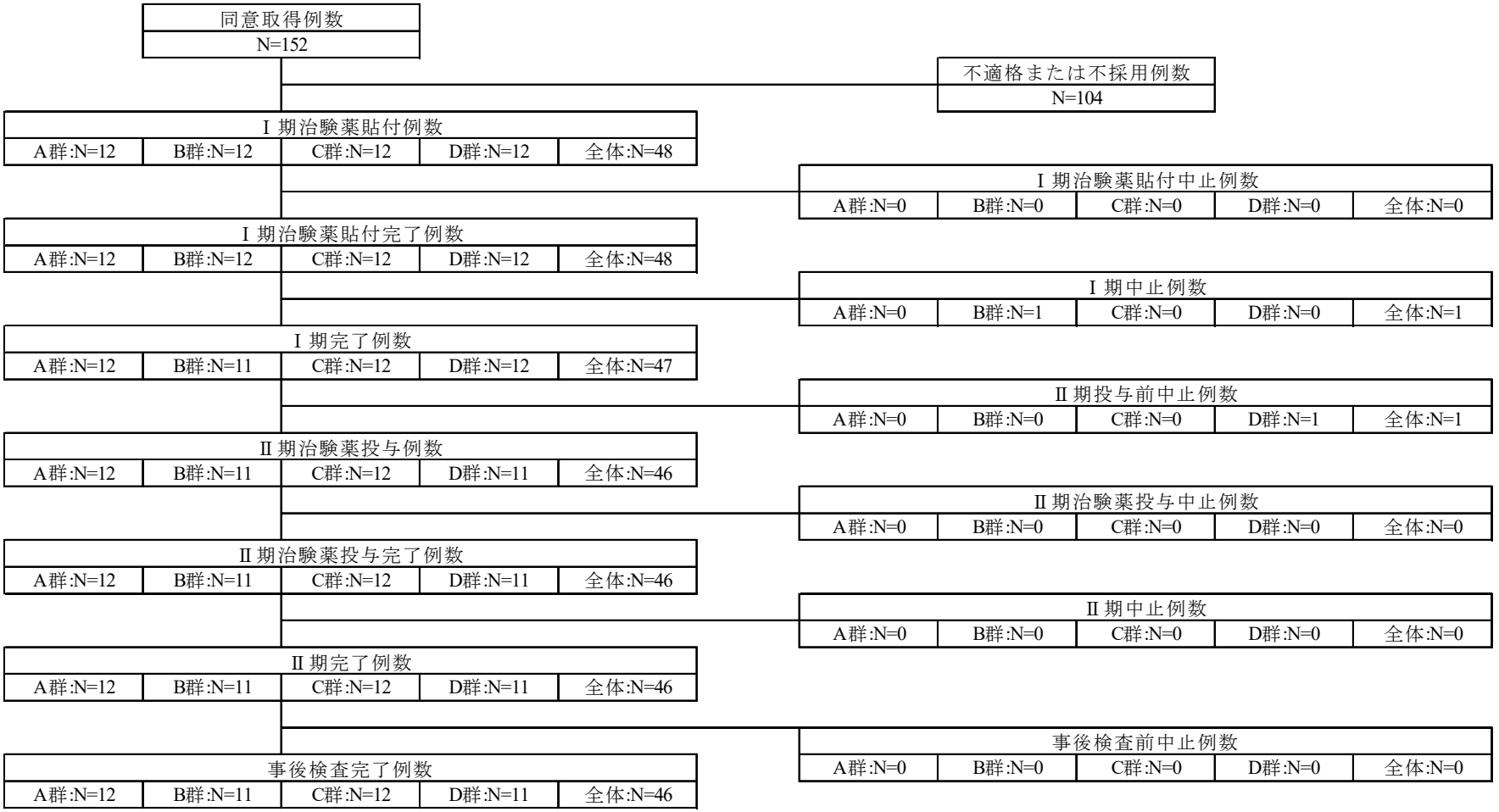


図 2.7.6.2.1-1　被験者の内訳

［5.3.1.2.1 図 10.1-1 を引用］

2.7.6.2.1.3 薬物動態及び安全性の解析対象

薬物動態解析対象集団は、I 期及び II 期でそれぞれ A 群 9 例及び 12 例、B 群 8 例及び 11 例、C 群 12 例及び 12 例、D 群 12 例及び 11 例を採用とした。不採用例は低付着率であった A 群 I 期の 3 例及び B 群 I 期の 4 例、その他は途中中止例の 2 例（2.7.6.2.1.2）であった。

安全性解析対象集団は、I 期及び II 期でそれぞれ A 群 12 例及び 12 例、B 群 12 例及び 11 例、C 群 12 例及び 12 例、D 群 12 例及び 11 例を採用した。

2.7.6.2.1.4 被験者背景

安全性解析対象集団の全例を対象とした I 期の被験者背景を表 2.7.6.2.1-2 に示した。

年齢の平均値（標準偏差）は 70.8 歳（4.1 歳）、身長の平均値（標準偏差）は 165.7 cm（6.1 cm）、体重の平均値（標準偏差）は 62.0 kg（6.4 kg）、BMI の平均値（標準偏差）は 22.6 kg/m^2（2.0 kg/m^2）で、群間で不均衡は見られなかった。

薬物動態解析対象集団の被験者背景も安全性解析対象集団の被験者背景と同様であった。

表 2.7.6.2.1-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

試験期間		I 期				
		A 群	B 群	C 群	D 群	全体
		12	12	12	12	48
年齢 (歳)	被験者数	12	12	12	12	48
	平均値	70.8	72.8	70.4	69.2	70.8
	標準偏差	3.3	4.3	4.1	4.2	4.1
	最小値	67	67	65	65	65
	中央値	69.5	73.5	70.5	69.0	70.0
	最大値	77	78	77	78	78
身長 (cm)	被験者数	12	12	12	12	48
	平均値	164.49	163.26	167.97	167.13	165.71
	標準偏差	4.44	5.01	8.04	5.78	6.10
	最小値	157.7	157.3	157.1	156.6	156.6
	中央値	165.50	161.85	168.30	167.50	166.15
	最大値	170.2	172.3	186.0	177.1	186.0
体重 (kg)	被験者数	12	12	12	12	48
	平均値	60.35	61.95	63.82	62.03	62.04
	標準偏差	8.67	5.11	7.14	4.24	6.43
	最小値	50.7	56.4	54.5	55.3	50.7
	中央値	57.60	61.20	61.15	61.45	61.10
	最大値	73.3	72.1	81.4	70.1	81.4
BMI (kg/m^2)	被験者数	12	12	12	12	48
	平均値	22.28	23.28	22.58	22.20	22.59
	標準偏差	2.92	2.09	1.23	1.09	1.96
	最小値	18.6	19.4	20.3	20.5	18.6
	中央値	21.15	23.15	22.95	22.35	22.60
	最大値	27.1	27.3	23.9	23.6	27.3

［5.3.1.2.1 表 11.2-1 を改変］

2.7.6.2.1.5 投与の遵守状況

途中中止例の 2 例（B 群 1 例、D 群 1 例）を除き、A 群 12 例、B 群 11 例、C 群 12 例及び D 群 11 例は I 期治験薬を 17 日間経皮投与され、II 期治験薬を 21 日間経口投与された。

I 期治験薬の貼付時間の要約を表 2.7.6.2.1-3 に示した。全体の平均値（標準偏差）は 23.3 時間（0.3 時間）で各群間に不均衡はなかった。

表 2.7.6.2.1-3 I 期治験薬の貼付時間の要約（安全性解析対象集団）

要約統計量	I 期				
	A 群	B 群	C 群	D 群	全体
被験者数	12	12	12	12	48
平均値	23.345	23.211	23.388	23.453	23.349
標準偏差	0.064	0.656	0.033	0.057	0.333
最小値	23.22	21.52	23.29	23.34	21.52
中央値	23.392	23.544	23.402	23.475	23.402
最大値	23.39	23.55	23.40	23.50	23.55

単位：時間
貼付時間の平均値：ローテーション内の合計貼付時間/ローテーション内の貼付した日数

［5.3.1.2.1 表 14.2-11 を改変］

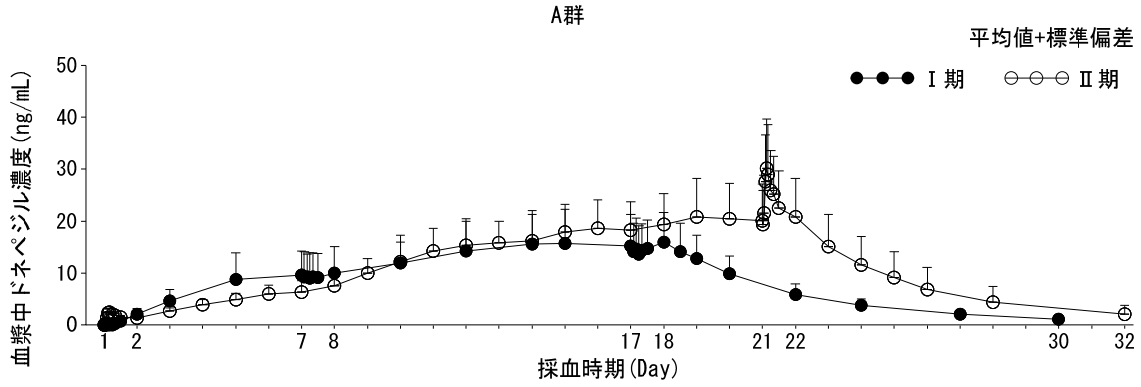
2.7.6.2.1.6 薬物動態の結果

（1） 血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメーター

血漿中ドネペジル濃度の推移（A 群、B 群、C 群及び D 群）をそれぞれ、図 2.7.6.2.1-2、図 2.7.6.2.1-3、図 2.7.6.2.1-4 及び図 2.7.6.2.1-5 に示した。

I 期（経皮吸収型製剤の反復貼付時）における血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付（Day1）後、いずれの群も 24.1～24.2 時間（中央値）で C_{max} に達し、その後も緩やかに上昇を続け、血漿中トラフ濃度の推移から Day14～Day17 には定常状態に達したと考えられた。最終貼付（Day17）後、いずれの群も 24.0 時間（中央値）で C_{max} に達し、最終剥離後、$t_{1/2}$ は 78.4～87.0 時間（平均値）で緩やかに消失した。

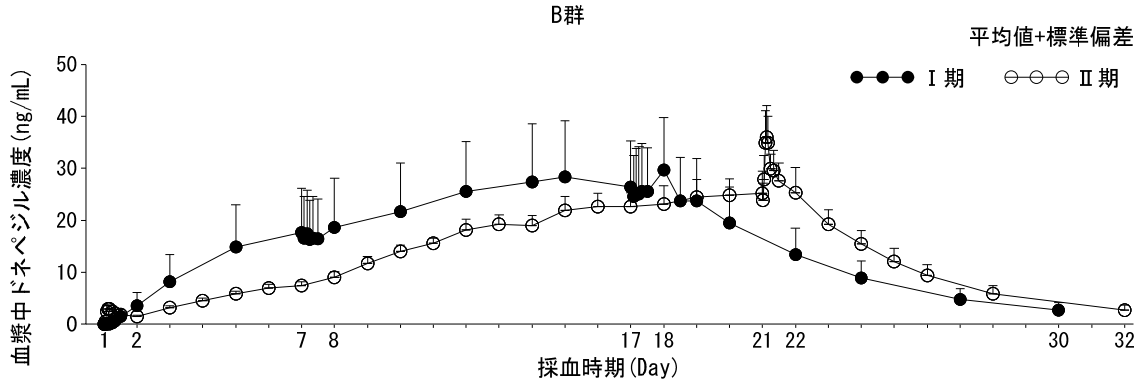
II 期（経口製剤の反復投与時）における血漿中ドネペジル濃度は、初回投与（Day1）後、いずれの群も 4.0 時間（中央値）で C_{max} に達し、その後も緩やかに上昇を続け、血漿中トラフ濃度の推移から Day19～Day21 には定常状態に達したと考えられた。最終投与（Day21）後、いずれの群も 3.0 時間（中央値）で C_{max} に達し、$t_{1/2}$ は 73.8～78.2 時間（平均値）で緩やかに消失した。



I 期（TK-023-14-A）：n = 9、II 期（ドネペジル塩酸塩錠）：n = 12

図 2.7.6.2.1-2　血漿中ドネペジル濃度の推移（A 群）（薬物動態解析対象集団）

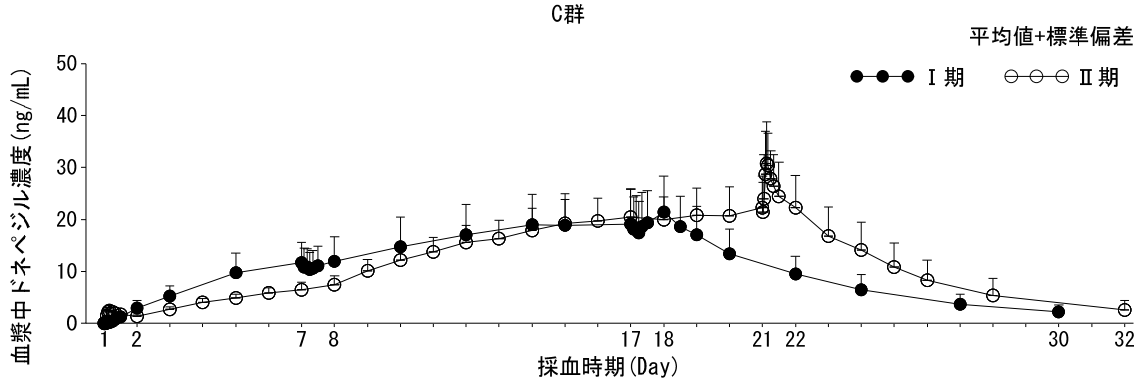
[5.3.1.2.1 図 11.4.1.1-1 を改変]



I 期（TK-023-14-B）：n = 8、II 期（ドネペジル塩酸塩錠）：n = 11

図 2.7.6.2.1-3　血漿中ドネペジル濃度の推移（B 群）（薬物動態解析対象集団）

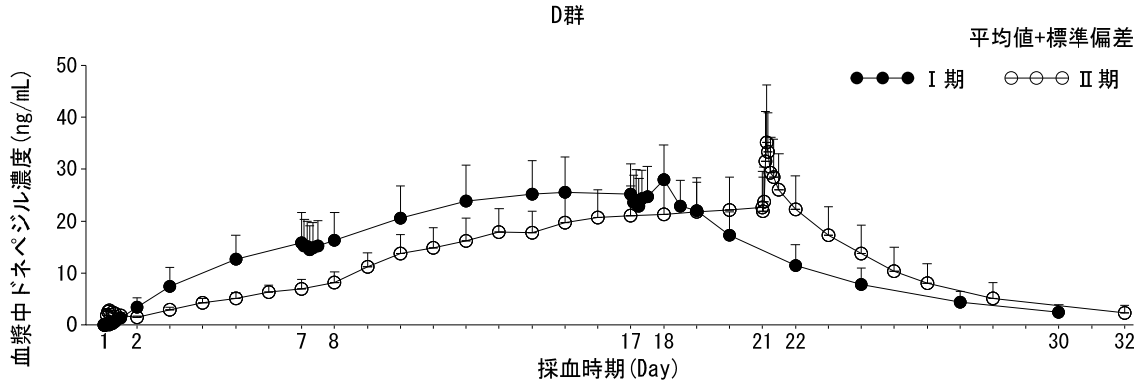
[5.3.1.2.1 図 11.4.1.1-1 を改変]



I 期（TK-023-14-C）：n = 12、II 期（ドネペジル塩酸塩錠）：n = 12

図 2.7.6.2.1-4　血漿中ドネペジル濃度の推移（C 群）（薬物動態解析対象集団）

[5.3.1.2.1 図 11.4.1.1-1 を改変]



I 期（TK-023-14-D）：n = 12、II 期（ドネペジル塩酸塩錠）：n = 11

図 2.7.6.2.1-5　血漿中ドネペジル濃度の推移（D 群）（薬物動態解析対象集団）

［5.3.1.2.1 図 11.4.1.1-1 を改変］

各群の薬物動態パラメーターの比較を表 2.7.6.2.1-4 及び表 2.7.6.2.1-5 に示した。

定常状態（最終投与）での II 期（経口製剤）に対する I 期（経皮吸収型製剤）の幾何平均値の比（90%信頼区間）は A 群、B 群、C 群及び D 群の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ で、それぞれ 0.65（0.56～0.76）、0.90（0.76～1.06）、0.75（0.61～0.93）及び 0.96（0.82～1.12）であった。C_{max} で、それぞれ 0.55（0.48～0.62）、0.78（0.66～0.92）、0.66（0.54～0.80）及び 0.79（0.67～0.92）であった。

経皮吸収型製剤及び経口製剤を反復投与した際の累積性を初回投与（Day1）及び定常状態（Day17 又は Day21）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比より検討した。経口製剤を漸増で 21 日間反復投与した時の定常状態／初回投与の幾何平均値の比は C_{max} で約 11～13 倍、$AUC_{0\text{-}24\,h}$ で約 14～15 倍であった。経皮吸収型製剤を 17 日間反復貼付した時の定常状態／初回投与の幾何平均値の比は C_{max} で約 8～9 倍、$AUC_{0\text{-}24\,h}$ で約 18～23 倍であった。

定常状態での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の個体間変動（変動係数）は、経皮吸収型製剤の A～D 群で 23.9%～36.1%及び 23.1%～37.4%、経口製剤で 16.6%～32.3%及び 13.6%～32.2%であった。

表 2.7.6.2.1-4　薬物動態パラメーターの比較（A 群及び B 群）（薬物動態解析対象集団）

群	評価時期	薬物動態パラメーター	試験期間	対象例数	幾何平均値	幾何平均値の比 (Ⅰ期/Ⅱ期)	幾何平均値の比の 90%信頼区間	
							下限値	上限値
A 群	Day1	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	Ⅰ期	9	15.07	0.413	0.277	0.618
			Ⅱ期	12	36.46			
		C_{max}（ng/mL）	Ⅰ期	9	1.788	0.706	0.540	0.922
			Ⅱ期	12	2.534			
	最終投与	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	Ⅰ期	9	350.6	0.651	0.559	0.759
			Ⅱ期	12	538.4			
		AUC_{last}（ng･h/mL）	Ⅰ期	9	1945	0.929	0.804	1.073
			Ⅱ期	12	2095			
		AUC_{inf}（ng･h/mL）	Ⅰ期	9	2111	0.925	0.803	1.065
			Ⅱ期	12	2282			
		C_{max}（ng/mL）	Ⅰ期	9	15.83	0.545	0.478	0.622
			Ⅱ期	12	29.03			
B 群	Day1	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	Ⅰ期	8	27.87	0.623	0.422	0.920
			Ⅱ期	11	44.71			
		C_{max}（ng/mL）	Ⅰ期	8	3.054	0.963	0.702	1.322
			Ⅱ期	11	3.169			
	最終投与	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	Ⅰ期	8	609.4	0.900	0.762	1.064
			Ⅱ期	11	676.8			
		AUC_{last}（ng･h/mL）	Ⅰ期	8	3611	1.236	1.059	1.442
			Ⅱ期	11	2921			
		AUC_{inf}（ng･h/mL）	Ⅰ期	8	3921	1.216	1.045	1.415
			Ⅱ期	11	3224			
		C_{max}（ng/mL）	Ⅰ期	8	28.35	0.779	0.664	0.915
			Ⅱ期	11	36.37			

モデル式：log（薬物動態パラメーター）＝試験期間＋被験者＋ ε

［5.3.1.2.1 表 11.4.1.2-1 を改変］

表 2.7.6.2.1-5　薬物動態パラメーターの比較（C 群及び D 群）（薬物動態解析対象集団）

群	評価時期	薬物動態パラメーター	試験期間	対象例数	幾何平均値	幾何平均値の比（Ⅰ期/Ⅱ期）	幾何平均値の比の 90%信頼区間	
							下限値	上限値
C 群	Day1	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	Ⅰ期	12	24.40	0.625	0.436	0.894
			Ⅱ期	12	39.06			
		C_{max}（ng/mL）	Ⅰ期	12	2.594	1.052	0.793	1.395
			Ⅱ期	12	2.466			
	最終投与	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	Ⅰ期	12	441.4	0.753	0.612	0.926
			Ⅱ期	12	586.4			
		AUC_{last}（ng･h/mL）	Ⅰ期	12	2604	1.055	0.894	1.246
			Ⅱ期	12	2468			
		AUC_{inf}（ng･h/mL）	Ⅰ期	12	2861	1.055	0.896	1.243
			Ⅱ期	12	2711			
		C_{max}（ng/mL）	Ⅰ期	12	20.35	0.655	0.539	0.796
			Ⅱ期	12	31.06			
D 群	Day1	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	Ⅰ期	12	28.26	0.662	0.453	0.968
			Ⅱ期	11	42.69			
		C_{max}（ng/mL）	Ⅰ期	12	3.018	1.055	0.788	1.413
			Ⅱ期	11	2.861			
	最終投与	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	Ⅰ期	12	590.3	0.956	0.819	1.116
			Ⅱ期	11	617.5			
		AUC_{last}（ng･h/mL）	Ⅰ期	12	3313	1.338	1.139	1.572
			Ⅱ期	11	2476			
		AUC_{inf}（ng･h/mL）	Ⅰ期	12	3595	1.334	1.133	1.571
			Ⅱ期	11	2695			
		C_{max}（ng/mL）	Ⅰ期	12	27.24	0.789	0.673	0.924
			Ⅱ期	11	34.54			

モデル式：log（薬物動態パラメーター）＝試験期間＋被験者＋ ε

［5.3.1.2.1 表 11.4.1.2-1 を改変］

（2）　ドネペジル残存量

最終貼付（Day17）後 24 時間の使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量の平均値（標準偏差）は、A 群、B 群、C 群及び D 群で、それぞれ [redacted] mg（1.1 mg）、21.0 mg（1.5 mg）、[redacted] mg（1.3 mg）及び 21.4 mg（1.1 mg）であった。また、Day1 の貼付後 24 時間の使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量の平均値（標準偏差）は、A 群、B 群、C 群及び D 群で、それぞれ [redacted] mg（1.4 mg）、21.3 mg（2.1 mg）、[redacted] mg（1.5 mg）及び 21.5 mg（1.2 mg）、Day9 の貼付後 24 時間の使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量の平均値（標準偏差）は、A 群、B 群、C 群及び D 群で、それぞれ [redacted] mg（0.8 mg）、21.7 mg（1.7 mg）、[redacted] mg（1.3 mg）及び 21.5 mg（1.1 mg）で、Day1 及び Day9 の貼付後 24 時間の使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量も Day17 と同様で経時的な変化はなかった。

（3）　ドネペジル放出能

経皮吸収型製剤のドネペジル含有量と最終貼付（Day17）後 24 時間の使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量の差から算出した放出能の平均値（標準偏差）は、A 群、B 群、C 群及び

D 群で、それぞれ 19.7%（4.8%）、23.5%（5.3%）、23.7%（5.7%）及び 22.1%（4.0%）と、含有量にかかわらず、同程度であった。

また、Day1 の貼付後 24 時間の使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量の差から算出した放出能の平均値（標準偏差）は、A 群、B 群、C 群及び D 群で、それぞれ 21.6%（6.3%）、22.4%（7.8%）、23.9%（6.5%）及び 21.9%（4.2%）、Day9 の貼付後 24 時間の使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量の差から算出した放出能の平均値（標準偏差）は、A 群、B 群、C 群及び D 群で、それぞれ 17.9%（3.6%）、21.1%（6.1%）、22.5%（5.9%）及び 21.9%（3.8%）で、Day1 及び Day9 の貼付後 24 時間の使用済経皮吸収型製剤から算出した放出能も Day17 と同様で経時的な変化はなかった。なお、放出能の定義は以下のとおりとした。

ドネペジル放出能（%） = ［(ドネペジル含有量* - ドネペジル残存量） ÷ ドネペジル含有量*］×100

*ドネペジル含有量：[redacted] mg（A 群、C 群）、27.5 mg（B 群、D 群）

（4） 付着性

製剤の付着性は 0～3 点のスコアによる評価（0 点：完全に付着している、1 点：完全に付着していないが、90%以上付着している、2 点：完全に剥離していないが、付着している部分が 90%未満、3 点：完全に剥離している）を行った。

貼付後 24 時間の Day1～Day17 までの合計付着枚数で、完全に付着している（0 点）割合は、A 群、B 群、C 群及び D 群でそれぞれ 44.1%（90/204 枚）、28.4%（58/204 枚）、71.6%（146/204 枚）及び 66.2%（135/204 枚）、90%以上付着している（0 点+1 点）割合はそれぞれ 74.5%（152/204 枚）、57.8%（118/204 枚）、85.3%（174/204 枚）及び 84.8%（173/204 枚）で固定用シート一体型の群（C 群及び D 群）の付着性が優れていた。

2.7.6.2.1.7 安全性の結果

（1） 有害事象

1） 有害事象及び副作用

治験薬との因果関係は、「有」、「無」の 2 段階で評価され、関連が「有」と評価された有害事象は副作用として集計した。貼付箇所に限局して発現した有害事象をその他の有害事象と区別して貼付箇所に発現した有害事象として集計した。

I 期（経皮吸収型製剤の反復貼付時）及び II 期（経口製剤の反復投与時）における有害事象及び副作用（SOC 別・PT 別）の発現状況を表 2.7.6.2.1-6 及び表 2.7.6.2.1-7 に示した。

I 期の有害事象として、A 群に紅斑 25.0%（3/12 例 3 件）、B 群に紅斑 25.0%（3/12 例 3 件）、血中ビリルビン増加、白血球数増加及び血尿各 8.3%（1/12 例 1 件）、C 群に紅斑 41.7%（5/12 例 5 件）、浮腫 16.7%（2/12 例 2 件）及びそう痒症 8.3%（1/12 例 1 件）、D 群に紅斑 58.3%（7/12 例 7 件）、腹部不快感、悪心、嘔吐、浮腫及び肝機能異常各 8.3%（1/12 例 1 件）が認められた。このうち、副作用と判断されたものは A 群の紅斑 25.0%（3/12 例 3 件）、B 群の紅斑 25.0%（3/12 例 3 件）、C 群の紅斑 41.7%（5/12 例 5 件）、浮腫 16.7%（2/12 例 2 件）及びそう痒症 8.3%（1/12 例 1

件)、D 群の紅斑 58.3%（7/12 例 7 件)、腹部不快感、悪心、嘔吐、浮腫及び肝機能異常各 8.3%（1/12 例 1 件）であった。なお、これらの有害事象のうち貼付箇所に発現した有害事象は、A 群の紅斑 25.0%（3/12 例 3 件)、B 群の紅斑 25.0%（3/12 例 3 件)、C 群の紅斑 33.3%（4/12 例 4 件)、浮腫 16.7%（2/12 例 2 件)、そう痒症 8.3%（1/12 例 1 件)、D 群の紅斑 58.3%（7/12 例 7 件)、浮腫 8.3%（1/12 例 1 件）で、これらは全て副作用と判断された。

II 期の有害事象は、ドネペジル塩酸塩 3 mg 錠投与時には認められなかった。ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠投与時、悪心 6.5%（3/46 例 3 件)、発熱及び口腔咽頭痛各 4.3%（2/46 例 2 件)、ウイルス性上気道感染、血小板数増加及び関節炎各 2.2%（1/46 例 1 件）が認められ、このうち、副作用と判断されたものは悪心 6.5%（3/46 例 3 件）であった。

II 期の 1 例に発現した関節炎の転帰は未回復（軽快）であったが、治験薬との因果関係は無く、自覚症状も改善していることから追跡は不要と判断された。それ以外の有害事象は、全て無処置にて回復した。

表 2.7.6.2.1-6　I 期の有害事象及び副作用（SOC 別・PT 別）の発現状況

（安全性解析対象集団）

試験期間	I 期											
貼付間隔	全体											
群	A 群						B 群					
解析対象例数	12						12					
	有害事象			副作用 [a]			有害事象			副作用 [a]		
器官別大分類名 基本語名	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	3	25.0	3	3	25.0	3	4	33.3	6	3	25.0	3
胃腸障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
悪心	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
嘔吐	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
浮腫	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝胆道系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
肝機能異常	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
臨床検査	0	0.0	0	0	0.0	0	1	8.3	2	0	0.0	0
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0	0.0	0	1	8.3	1	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	1	8.3	1	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	8.3	1	0	0.0	0
血尿	0	0.0	0	0	0.0	0	1	8.3	1	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	3	25.0	3	3	25.0	3	3	25.0	3	3	25.0	3
紅斑	3	25.0	3	3	25.0	3	3	25.0	3	3	25.0	3
そう痒症	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

MedDRA/J Version 20.0

a：治験薬との関連性が「有」と判定された有害事象

表 2.7.6.2.1-6　I 期の有害事象及び副作用（SOC 別・PT 別）の発現状況
（安全性解析対象集団）（続き）

試験期間	I 期											
貼付間隔	全体											
群	C 群						D 群					
解析対象例数	12						12					
	有害事象			副作用 [a]			有害事象			副作用 [a]		
器官別大分類名 基本語名	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	5	41.7	8	5	41.7	8	7	58.3	12	7	58.3	12
胃腸障害	0	0.0	0	0	0.0	0	2	16.7	3	2	16.7	3
腹部不快感	0	0.0	0	0	0.0	0	1	8.3	1	1	8.3	1
悪心	0	0.0	0	0	0.0	0	1	8.3	1	1	8.3	1
嘔吐	0	0.0	0	0	0.0	0	1	8.3	1	1	8.3	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	16.7	2	2	16.7	2	1	8.3	1	1	8.3	1
浮腫	2	16.7	2	2	16.7	2	1	8.3	1	1	8.3	1
肝胆道系障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	8.3	1	1	8.3	1
肝機能異常	0	0.0	0	0	0.0	0	1	8.3	1	1	8.3	1
臨床検査	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
白血球数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
血尿	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
皮膚および皮下組織障害	5	41.7	6	5	41.7	6	7	58.3	7	7	58.3	7
紅斑	5	41.7	5	5	41.7	5	7	58.3	7	7	58.3	7
そう痒症	1	8.3	1	1	8.3	1	0	0.0	0	0	0.0	0

MedDRA/J Version 20.0
a：治験薬との関連性が「有」と判定された有害事象

［5.3.1.2.1 表 12.2.2-1 を改変］

表 2.7.6.2.1-7　II 期の有害事象及び副作用（SOC 別・PT 別）の発現状況（安全性解析対象集団）

試験期間	II 期																	
投与量	3mg 錠						5mg 錠						全体					
群	全体																	
解析対象例数	46						46						46					
	有害事象			副作用 [a]			有害事象			副作用 [a]			有害事象			副作用 [a]		
器官別大分類名 基本語名	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	0	0.0	0	0	0.0	0	8	17.4	10	3	6.5	3	8	17.4	10	3	6.5	3
胃腸障害	0	0.0	0	0	0.0	0	3	6.5	3	3	6.5	3	3	6.5	3	3	6.5	3
悪心	0	0.0	0	0	0.0	0	3	6.5	3	3	6.5	3	3	6.5	3	3	6.5	3
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0
発熱	0	0.0	0	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.2	1	0	0.0	0	1	2.2	1	0	0.0	0
ウイルス性上気道感染	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.2	1	0	0.0	0	1	2.2	1	0	0.0	0
臨床検査	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.2	1	0	0.0	0	1	2.2	1	0	0.0	0
血小板数増加	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.2	1	0	0.0	0	1	2.2	1	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.2	1	0	0.0	0	1	2.2	1	0	0.0	0
関節炎	0	0.0	0	0	0.0	0	1	2.2	1	0	0.0	0	1	2.2	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0	2	4.3	2	0	0.0	0

MedDRA/J Version 20.0

a：治験薬との関連性が「有」と判定された有害事象

投与量変更後まで継続した有害事象については、発現日の投与量で 1 例とカウントする

［5.3.1.2.1 表 12.2.2-2 を改変］

2） 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は 5 段階（Grade1～Grade5）で評価した。

本治験で認められた有害事象は全て Grade1 の事象であった。

3） 貼付箇所の皮膚関連の有害事象

I 期（経皮吸収型製剤の反復貼付時）の貼付箇所に発現した有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2.1-8 に示した。

I 期の治験薬の貼付箇所に発現した有害事象は、A 群の紅斑 25.0%（3/12 例 3 件）、B 群の紅斑 25.0%（3/12 例 3 件）、C 群の紅斑 33.3%（4/12 例 4 件）、浮腫 16.7%（2/12 例 2 件）、そう痒症 8.3%（1/12 例 1 件）、D 群の紅斑 58.3%（7/12 例 7 件）、浮腫 8.3%（1/12 例 1 件）であり、これらは全て副作用と判断された。

表 2.7.6.2.1-8　I 期の貼付箇所に発現した有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

試験期間	I 期															
貼付間隔	全体															
群	A 群				B 群				C 群				D 群			
解析対象例数	12				12				12				12			
	有害事象		副作用 [a]		有害事象		副作用 [a]		有害事象		副作用 [a]		有害事象		副作用 [a]	
器官別大分類名 基本語名	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	3	25.0	3	25.0	3	25.0	3	25.0	4	33.3	4	33.3	7	58.3	7	58.3
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	16.7	2	16.7	1	8.3	1	8.3
浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	16.7	2	16.7	1	8.3	1	8.3
皮膚および皮下組織障害	3	25.0	3	25.0	3	25.0	3	25.0	4	33.3	4	33.3	7	58.3	7	58.3
紅斑	3	25.0	3	25.0	3	25.0	3	25.0	4	33.3	4	33.3	7	58.3	7	58.3
そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	1	8.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Version 20.0

a：治験薬との関連性が「有」と判定された有害事象

［5.3.1.2.1 表 14.3.1-16 を改変］

4） 貼付箇所以外に発現した有害事象

I 期（経皮吸収型製剤の反復貼付時）の貼付箇所以外に発現した有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2.1-9 に示した。

I 期の治験薬の貼付箇所以外に発現した有害事象は、B 群の血中ビリルビン増加、白血球数増加及び血尿各 8.3%（1/12 例 1 件）、C 群の紅斑 8.3%（1/12 例 1 件）、D 群の腹部不快感、悪心、嘔吐及び肝機能異常各 8.3%（1/12 例 1 件）であり、このうち、副作用と判断されたのは C 群の紅斑 8.3%（1/12 例 1 件）、D 群の腹部不快感、悪心、嘔吐及び肝機能異常各 8.3%（1/12 例 1 件）であった。

表 2.7.6.2.1-9　貼付箇所以外に発現した有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

試験期間	I 期															
貼付間隔	全体															
群	A 群				B 群				C 群				D 群			
解析対象例数	12				12				12				12			
	有害事象		副作用 [a]		有害事象		副作用 [a]		有害事象		副作用 [a]		有害事象		副作用 [a]	
器官別大分類名 基本語名	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	0	0.0	0	0.0	2	16.7	0	0.0	1	8.3	1	8.3	2	16.7	2	16.7
胃腸障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	16.7	2	16.7
腹部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	1	8.3
悪心	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	1	8.3
嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	1	8.3
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	1	8.3
肝機能異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	1	8.3
臨床検査	0	0.0	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	0	0.0	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0.0	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血尿	0	0.0	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	1	8.3	0	0.0	0	0.0
紅斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3	1	8.3	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Version 20.0

a：治験薬との関連性が「有」と判定された有害事象

［5.3.1.2.1 表 14.3.1-17 を改変］

5）　皮膚症状評価及びそう痒

I 期（経皮吸収型製剤の反復貼付時）を対象に治験薬本体貼付箇所及び固定用シート貼付箇所別で、本邦基準に基づく皮膚科医による皮膚症状評価の最も重い皮膚症状スコアについて表 2.7.6.2.1-10 及び表 2.7.6.2.1-11 に示した。

皮膚症状は本邦基準（-：反応なし、±：軽度の紅斑、+：紅斑、++：紅斑+浮腫、丘疹、+++：紅斑+浮腫+丘疹+小水疱、++++：大水疱）を用いて評価した。皮膚症状スコアが紅斑（+）以上、又は軽度の紅斑（±）で治験責任／分担医師が当該所見を有害事象に該当すると判断した場合、有害事象と判定した。

皮膚症状評価に関して、治験薬本体貼付箇所について、A 群、B 群及び C 群ではいずれも、軽度の紅斑（±）75.0%（9/12 例）、紅斑（+）25.0%（3/12 例）、D 群では軽度の紅斑（±）58.3%（7/12 例）、紅斑（+）41.7%（5/12 例）であった。同様に固定用シート貼付箇所について、C 群では反応なし（-）66.7%（8/12 例）、軽度の紅斑（±）16.7%（2/12 例）、紅斑+浮腫、丘疹（++）16.7%（2/12 例）、D 群では反応なし（-）25.0%（3/12 例）、軽度の紅斑（±）50.0%（6/12 例）、紅斑（+）16.7%（2/12 例）、紅斑+浮腫、丘疹（++）8.3%（1/12 例）であり、治験薬本体貼付箇所に比較して紅斑+浮腫、丘疹（++）の割合は高かった。

表 2.7.6.2.1-10　治験薬本体貼付箇所の皮膚症状評価（安全性解析対象集団）

群	例数	皮膚症状評価　例数（%）					
		-	±	+	++	+++	++++
A	12	0（0.0）	9（75.0）	3（25.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
B	12	0（0.0）	9（75.0）	3（25.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
C	12	0（0.0）	9（75.0）	3（25.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
D	12	0（0.0）	7（58.3）	5（41.7）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
全体	48	0（0.0）	34（70.8）	14（29.2）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

-：反応なし、±：軽度の紅斑、+：紅斑、++：紅斑+浮腫、丘疹、+++：紅斑+浮腫+丘疹+小水疱、++++：大水疱

［5.3.1.2.1 表 14.3.6-1 を改変］

表 2.7.6.2.1-11　固定用シート貼付箇所の皮膚症状評価（安全性解析対象集団）

群	例数	皮膚症状評価　例数（%）					
		-	±	+	++	+++	++++
C	12	8（66.7）	2（16.7）	0（0.0）	2（16.7）	0（0.0）	0（0.0）
D	12	3（25.0）	6（50.0）	2（16.7）	1（8.3）	0（0.0）	0（0.0）
全体	24	11（45.8）	8（33.3）	2（8.3）	3（12.5）	0（0.0）	0（0.0）

-：反応なし、±：軽度の紅斑、+：紅斑、++：紅斑+浮腫、丘疹、+++：紅斑+浮腫+丘疹+小水疱、++++：大水疱

［5.3.1.2.1 表 14.3.6-2 を改変］

そう痒のスコアの最も重い皮膚症状スコア（最悪値）について表 2.7.6.2.1-12 に示した。そう痒は 0～4 点のスコア（0：ほとんどあるいはまったく痒みを感じない、1：ときにむずむずするが、何もなくても我慢できる、2：多少痒みはあるが、あまり気にならない、3：かなり痒い、4：いてもたってもいられない痒み）により評価した。そう痒のスコアが 3 以上、又は 2 以下で治験責任／分担医師が当該所見を有害事象に該当すると判断した場合、有害事象と判定した。

そう痒の最悪値に関して、A 群では、ほとんどあるいはまったく痒みを感じない（0 点）が 75.0%（9/12 例）、ときにむずむずするが、何もなくても我慢できる（1 点）が 25.0%（3/12 例）、B 群では、0 点が 83.3%（10/12 例）、1 点が 16.7%（2/12 例）、C 群では、0 点が 50.0%（6/12 例）、1 点が 25.0%（3/12 例）、多少痒みはあるが、あまり気にならない（2 点）が 16.7%（2/12 例）、かなり痒い（3 点）が 8.3%（1/12 例）、D 群では、0 点が 75.0%（9/12 例）、1 点が 16.7%（2/12 例）、2 点が 8.3%（1/12 例）であった。固定用シートのある C 群及び D 群の方が、2 点以上の割合は高かった。

表 2.7.6.2.1-12　そう痒のスコア（安全性解析対象集団）

群	例数	そう痒　例数（%）				
		0	1	2	3	4
A	12	9（75.0）	3（25.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
B	12	10（83.3）	2（16.7）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
C	12	6（50.0）	3（25.0）	2（16.7）	1（8.3）	0（0.0）
D	12	9（75.0）	2（16.7）	1（8.3）	0（0.0）	0（0.0）
全体	48	34（70.8）	10（20.8）	3（6.3）	1（2.1）	0（0.0）

0：ほとんどあるいはまったく痒みを感じない、1：ときにむずむずするが、何もなくても我慢できる、2：多少痒みはあるが、あまり気にならない、3：かなり痒い、4：いてもたってもいられない痒み

［5.3.1.2.1 表 14.3.6-3 を改変］

（2）　死亡、その他重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1）　死亡

死亡は認められなかった。

2）　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

3）　その他の重要な有害事象

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。

（3） 臨床検査値

有害事象と判断された臨床検査値の異常は、I 期（経皮吸収型製剤の反復貼付時）の B 群に血中ビリルビン増加、白血球数増加及び血尿各 8.3%（1/12 例 1 件）、D 群に肝機能異常 8.3%（1/12 例 1 件）が認められ、そのうち、D 群の肝機能異常は副作用と判断された。II 期（経口製剤の反復投与時）のドネペジル塩酸塩 5 mg 錠投与時に血小板数増加 2.2%（1/46 例 1 件）が認められたが、副作用とは判断されなかった。なお、I 期の B 群で認められた血中ビリルビン増加及び白血球数増加は、同一被験者に同時期に発現したものであった。

（4） その他の安全性パラメーター

II 期（経口製剤の反復投与時）のドネペジル塩酸塩 5 mg 錠投与時に A 群で発熱が 2 例に認められたが、いずれも Grade1 で治験薬との因果関係はなく、その他も安全性上、特に問題となる有害事象は認められなかった。

有害事象と判断された 12 誘導心電図の異常はなく、12 誘導心電図の所見は全ての被験者において正常であった。

2.7.6.2.1.8 結論

日本人健康高齢男性 48 例を対象に、TK-023 反復貼付時（17 日間・1 日 1 回、1 枚貼付）の血漿中ドネペジル濃度をドネペジル塩酸塩錠（3 mg 錠：7 日間、5 mg 錠：14 日間）反復経口投与時と比較し、安全性及び薬物動態特性を評価した。

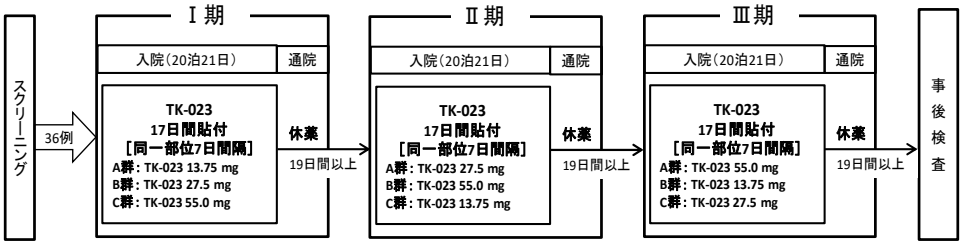
薬物動態に関して、最終投与の II 期に対する I 期の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比が 1 に近く、生物学的同等性の判定基準（90%信頼区間：0.80～1.25）を満たす範囲で、かつ付着性の優れていた D 群の TK-023 27.5 mg、固定用シート一体型の経皮吸収型製剤がドネペジル塩酸塩 5 mg 錠と同等の曝露量を示すことが推測された。

安全性に関して、貼付箇所の皮膚症状が認められ、固定用シートのない A 群及び B 群より固定用シート一体型の C 群及び D 群での有害事象（貼付箇所）の発現頻度、皮膚刺激性はやや高かったが、重症度は全て Grade1 であり一過性で無処置にて回復した。その他は既に知られている副作用が Grade1 で発現したのみであった。

以上から、付着性に優れた D 群の TK-023 27.5 mg、固定用シート一体型の経皮吸収型製剤の 17 日間・1 日 1 回 1 枚貼付は、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の反復投与の定常状態と同等の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ を示し、良好な忍容性が認められた。

2.7.6.2.2　健康高齢者を対象とした TK-023 の反復貼付による線形性試験（試験番号 TK-023-0110、資料番号 5.3.3.1.1、評価資料）

2.7.6.2.2.1　試験方法

試験番号	TK-023-0110
標題	TK-023 の反復貼付による線形性試験
試験デザイン	無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー、単施設、反復貼付試験
目的	日本人健康高齢男性を対象に、試験製剤（TK-023 13.75 mg）及び申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）を反復貼付時（17 日間・1 日 1 回、1 枚貼付）の血漿中ドネペジル濃度を比較し、安全性及び薬物動態特性を評価し、13.75 mg～55 mg の用量線形性を確認する。
試験方法	本治験は、スクリーニング、I 期、II 期、III 期、事後検査により構成された。  スクリーニングは、I 期治験薬貼付前 4 週間以内に実施した。スクリーニング時及び I 期治験薬貼付前日の観察・検査において、適格性が確認された被験者を各群に割り付けた。 I 期、II 期及び III 期に、背部に試験製剤（TK-023 13.75 mg）及び申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）を 1 日 1 回 1 枚、17 日間貼付（同一箇所に 7 日間隔）した。I 期及び II 期の治験薬貼付終了日から次期の治験薬貼付開始日まで 19 日間以上空けた。III 期の最終貼付日から 19 日間以上経過した後に事後検査を行った。
治験薬	TK-023 13.75 mg*、製剤面積 22 cm^2 TK-023 27.5 mg、製剤面積 44 cm^2 TK-023 55 mg、製剤面積 88 cm^2 *TK-023 13.75 mg は TK-023 27.5 mg の製剤部分を 1/2（3.8 cm×6.1 cm）に裁断したもので、貼付には市販の固定用シートを使用した。
試験期間	I 期～III 期：各 31 日間
対象	日本人健康高齢男性
選択基準	以下の全ての基準を満たす者を本治験の対象とした。 (1)　非喫煙（I 期治験薬貼付前少なくとも 4 週間喫煙していない及びニコチンを含有する製剤を使用していない）者で、同意取得時の年齢が 65 歳以上の日本人男性 (2)　スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上 28.0 kg/m^2 未満の者 (3)　背部に、治験薬貼付可能な箇所を 8 箇所確保できる者 (4)　自由意思により本治験参加に文書で同意した者 (5)　本治験の遵守事項について十分に説明を受け、その内容を遵守する意思があり、また、遵守できる者
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する場合は本治験の対象とはしなかった。

	(1) I 期治験薬貼付前 8 週間以内に治療を要するような疾病又は I 期治験薬貼付前 4 週間以内に感染症の既往があった者 (2) I 期治験薬貼付前 4 週間以内に精神系、消化管、肝臓、腎臓、呼吸器、内分泌系、血液系、神経系、心脈管系の疾患、先天性代謝異常等、治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある疾病を有する者 (3) 治験薬の薬物動態に影響を与えるような消化管等の外科的治療歴（例えば肝臓、腎臓又は消化器等の切除等）を有する者 (4) 治療を要するような薬物又は食物のアレルギーの既往を有する者、スクリーニング時に季節性アレルギーの症状が認められる者 (5) スクリーニング時から I 期治験薬貼付前における自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値から、治療を要する臨床的に異常な症状又は臓器機能障害が認められる者 (6) スクリーニング時又は I 期治験薬貼付直前の 12 誘導心電図測定において、QTc＞450 ms に該当する者 (7) スクリーニング時において HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、又は梅毒定性反応が陽性の者 (8) 薬物又はアルコール依存の既往がある者、又は疑われる者、あるいはスクリーニング時又は I 期治験薬貼付前日の尿中薬物検査が陽性である者 (9) I 期治験薬貼付前 72 時間以内にカフェインを含有する飲食物を摂取した者 (10) I 期治験薬貼付前 1 週間以内に、薬物代謝酵素及びトランスポーターへ影響する可能性のある栄養補助食品、ハーブを含有する製剤（漢方製剤を含む)、その他の飲食物（例えば、アルコール、グレープフルーツを含有する飲食物）を摂取した者 (11) I 期治験薬貼付前 4 週間以内にセントジョーンズワート含有製剤・食品を摂取した者 (12) I 期治験薬貼付前 4 週間以内に医療用医薬品を使用した者 (13) I 期治験薬貼付前 2 週間以内に一般用医薬品を使用した者 (14) I 期治験薬貼付前 16 週間以内に他の治験に参加し、治験薬又は治験機器を使用した者 (15) I 期治験薬貼付前 12 週間以内に輸血を受けた者、12 週間以内に 400 mL 以上の全血採血又は 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血を行った者、あるいは 2 週間以内に成分献血を行った者 (16) I 期入院前 2 週間以内に 5 日／週以上の頻度で激しい運動を行った者、あるいは 1 時間以上の激しい運動を 1 度でも行った者 (17) I 期治験薬貼付前 4 週間以内に、治験薬貼付予定箇所（背部）に液剤（化粧品を含む）を塗布した者、あるいは経皮吸収型製剤、テーピング、絆創膏等を貼付した者 (18) 外用剤に対する接触皮膚炎等の皮膚疾患、あるいは光線過敏症の既往歴、アトピー性皮膚炎の既往・合併を有する者 (19) 治験薬貼付予定箇所（背部）に過剰の体毛のある者 (20) 治験薬貼付予定箇所に、湿疹、皮膚炎、色素異常等の皮膚疾患、あるいは外傷、傷

	跡、日焼け跡があるなど、皮膚症状の評価に影響を与えるような状態にある者 （21）事後検査終了までの期間、本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法［二重のバリア法（コンドーム及びペッサリー、コンドーム及び殺精子ゼリー、殺精子剤又はフィルム、ペッサリー及び殺精子ゼリー）又は子宮内避妊用具等］の使用を望まない者 （22）治験責任／分担医師が本治験への参加を不適当と判断した者
症例数	計画時：36 例（3 群、各群 12 例） 解析時： 薬物動態解析対象集団： I 期 33 例（A 群 12 例、B 群 10 例、C 群 11 例） II 期 33 例（A 群 12 例、B 群 10 例、C 群 11 例） III 期 31 例（A 群 10 例、B 群 10 例、C 群 11 例） 安全性解析対象集団： I 期 36 例（各群 12 例） II 期 33 例（A 群 12 例、B 群 10 例、C 群 11 例） III 期 33 例（A 群 12 例、B 群 10 例、C 群 11 例）
評価項目	薬物動態： 試験製剤（TK-023 13.75 mg）及び申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）を反復貼付時（17 日間・1 日 1 回、1 枚貼付）の血漿中ドネペジル濃度を比較し、安全性及び薬物動態特性を評価し、線形性を確認した。 使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量を測定し、薬物放出能を評価した。 貼付後 6、12 時間及び剥離時（貼付後 24 時間）の治験薬本体の付着性を評価した。 安全性： 有害事象（貼付箇所の皮膚症状を含む）、臨床検査値、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図、皮膚症状評価の各結果より、安全性について評価した。
薬物動態及び安全性の統計解析	薬物動態解析対象集団： 各期（I 期～III 期）において 1 つ以上の薬物動態パラメーターを算出することが可能なデータを有する被験者の集団とした。ただし、以下に該当する被験者は薬物動態解析対象集団からは除外とした。 · 各期の最終評価完了前の途中中止例 · 付着性評価において 2 点（90%未満）及び 3 点（完全剥離）の評価の合計回数が全評価回数（17 回）の半数以上の被験者 · 薬物動態に影響があると考えられる治験実施計画書からの逸脱した被験者 安全性解析対象集団： 各期（I 期～III 期）において治験薬が貼付された被験者の集団とした。 薬物動態の解析： 薬物動態の解析には、薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団を用いた。 · 薬物動態解析対象集団について、血漿中ドネペジル濃度を用い、ノンコンパートメント

	解析により C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2}$ を含む薬物動態パラメーターを期ごとに算出した。算出した AUC、C_{max} 等と投与量についてパワーモデルを用いて、線形性を評価した。用量別にも集計を行った。 ・ 安全性解析対象集団について、使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量について、要約統計量を算出し、薬物放出能を算出した。 安全性の解析： 安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。 ・ 有害事象／副作用について、各期において発現例数、発現件数の集計、発現率の算出を被験者単位、項目（SOC 及び PT）単位に行った。同様の解析を貼付箇所に発現した有害事象／副作用と貼付箇所以外に発現した有害事象／副作用とで分けて行った。 ・ 重症度別について、各期別に被験者単位、項目単位の集計を行った。治験薬本体と固定用シート別に行い、試験製剤（TK-023 13.75 mg）の固定用シートについては他の製剤の固定用シートに発現した有害事象とは別に集計を行った。用量別にも集計を行った。 ・ 皮膚症状評価、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図について、有害事象／副作用の集計と同様に、要約統計等を用いて、評価した。
実施施設	日本、1 施設
実施期間	最初の被験者の同意取得日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の検査・観察終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.2.2-1　治験スケジュール（TK-023-0110 試験）

［スクリーニング、I～III 期及び事後検査］

| | | I～III 期（TK-023 を同一箇所に 7 日間隔（8 箇所）に貼付） | | |

· 貼付中に治験薬が完全剥離した場合、新たな治験薬はDay1の初回貼付時刻と同時刻［許容範囲：±1時間（入浴／シャワー浴日）、-30分～+1時間（入浴／シャワー浴日以外）］に次回予定貼付箇所に貼付する。

b：治験薬貼付前3時間から治験薬貼付までの間に実施する。

c：ドネペジル残存量測定用として、使用済経皮吸収型製剤を回収する。

d：付着性評価について

· 付着性評価は、貼付後6時間、12時間及び剥離時（貼付後24時間）に実施する。

· 付着性評価の許容時間は、貼付後6時間及び12時間は±1時間、剥離時（貼付後24時間）は-5分とする。

e：Day3 , 5 , 7 , 9 , 11 , 13～17の入浴／シャワー浴は、当日の治験薬貼り替え時（剥離後1時間以内、かつ新たな治験薬を貼付する前まで）に行う。
Day18（治験薬最終剥離日）の入浴／シャワー浴は、治験薬を剥離した後に行う。

f：退院後に中止した場合に実施する。

g：各観察・検査の許容時間は、貼付直前は-3時間、治験薬貼付時は-2時間～新たに治験薬を貼付する前まで、反復貼付終了後は±2時間とする。尿検査の許容範囲は、Day8は起床時～新たに治験薬を貼付する前まで、Day18は起床時～治験薬を剥離する前まで、Day30は来院時からとする。

h：皮膚症状評価全般について

· 皮膚症状評価は、各貼付箇所別に行い、さらに本体部分及び固定用シートの各貼付箇所別に評価する。

· ローテーション1巡目では、各貼付箇所において、治験薬貼付前の皮膚症状評価を行う（初回貼付箇所はDay1の初回貼付前3時間～初回貼付直前までに、Day2以降の貼付箇所は各箇所の初回貼付前日～初回貼付直前までにそれぞれ評価する）。

· 貼付ローテーション2巡目以降は、各貼付箇所共に、治験薬貼付日にも皮膚症状評価を実施する。また、皮膚症状（有害事象）が発現している箇所への治験薬貼付の可否判断を当該貼付直前までに行う。

i：初回貼付箇所において、初回貼付前3時間～初回貼付直前までに皮膚症状評価を行う。

j：Day2以降の皮膚症状評価時期について

· Day2～18：1～8の貼付箇所における各治験薬剥離後の皮膚症状評価は、それぞれ剥離後1時間（許容時間：+1時間）の時点で行う。その際、既に剥離済みの他の箇所についても、同じタイミングで評価する。

· Day19 , 20 , 24：1～8の各貼付箇所において、Day18（治験薬最終剥離日）の治験薬剥離時刻の1時間後（許容時間：+1時間）の時点で評価する。

· 貼付していた治験薬が規定の剥離時刻よりも前に完全剥離した場合は、その治験薬の剥離予定時刻（Day1の初回貼付時刻と同時刻）の1時間後（許容時間：-10分～+1時間）に皮膚症状評価を行う。

k：Day24の皮膚症状評価の完了後に中止した場合は評価不要。

l：採血の許容時間は、貼付直前は-3時間、Day1 , 17 , 18の頻回採血時は注釈13を参照、それ以外は+1時間とする。

m：採血時刻は以下のとおりとする。

· Day1（初回貼付後）：当日の貼付後2 , 4 , 6 , 8 , 12時間（各±3分）

· Day17：当日の貼付直前（-3分）、当日の貼付後2 , 4 , 6 , 8 , 12時間（各±3分）

· Day18：当日の剥離直後（+3分）、当日の剥離後12時間（±3分）

n：写真撮影の許容時間は、初回貼付は-3時間、Day2～8は各初回貼付前日～貼付直前、剥離直前は-30分、剥離後1時間は+1時間、反復貼付終了後は±2時間とする。

［5.3.3.1.1 表 9.5-1 を改変］

2.7.6.2.2.2　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.2-1 に示した。文書同意を取得した 164 例のうち、無作為化されなかった被験者 128 例を除く 36 例が A 群、B 群及び C 群のいずれか（各群 12 例）に割り付けられた。治験薬の I 期、II 期及び III 期の投与例は、A 群で、12 例、12 例及び 12 例、B 群で、12 例、10 例及び 10 例、C 群で、12 例、11 例及び 11 例であった。

中止例は A 群で 1 例（被験者都合により III 期貼付期間に中止）、B 群で 2 例（有害事象の発現により I 期貼付期間に中止、被験者都合により I 期休薬期間に中止）、C 群で 1 例（有害事象の発現により I 期貼付期間に中止）の計 4 例であり、完了例は 32 例（A 群 11 例、B 群 10 例、C 群 11 例）であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

無作為化された被験者 36 例

A群	12 例
治験薬投与例	12 例
I期治験薬投与例	12 例
II期治験薬投与例	12 例
III期治験薬投与例	12 例
中止例	1 例
I期貼付期間中止例	0 例
I期休薬期間中止例	0 例
II期貼付期間中止例	0 例
II期休薬期間中止例	0 例
III期貼付期間中止例	1 例
III期休薬期間中止例	0 例
完了例	11 例

B群	12 例
治験薬投与例	12 例
I期治験薬投与例	12 例
II期治験薬投与例	10 例
III期治験薬投与例	10 例
中止例	2 例
I期貼付期間中止例	1 例
I期休薬期間中止例	1 例
II期貼付期間中止例	0 例
II期休薬期間中止例	0 例
III期貼付期間中止例	0 例
III期休薬期間中止例	0 例
完了例	10 例

C群	12 例
治験薬投与例	12 例
I期治験薬投与例	12 例
II期治験薬投与例	11 例
III期治験薬投与例	11 例
中止例	1 例
I期貼付期間中止例	1 例
I期休薬期間中止例	0 例
II期貼付期間中止例	0 例
II期休薬期間中止例	0 例
III期貼付期間中止例	0 例
III期休薬期間中止例	0 例
完了例	11 例

図 2.7.6.2.2-1　被験者の内訳

［5.3.3.1.1 図 10.1-1 を引用］

2.7.6.2.2.3　薬物動態及び安全性の解析対象

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団の定義は 2.7.6.2.2.1 に記載した。

薬物動態解析対象集団は、I 期、II 期及び III 期でそれぞれ A 群 12 例、12 例及び 10 例、B 群 10 例、10 例及び 10 例、C 群 11 例、11 例及び 11 例を採用とした。不採用例は低付着率であった A 群 III 期の 1 例、その他は被験者都合又は有害事象発現による最終評価完了前の途中中止例の 4 例（2.7.6.2.2.2）であった。

安全性解析対象集団は、I 期、II 期及び III 期でそれぞれ A 群 12 例、12 例及び 12 例、B 群 12 例、10 例及び 10 例、C 群 12 例、11 例及び 11 例を採用した。

2.7.6.2.2.4　被験者背景

安全性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.6.2.2-2 に示した。

年齢の平均値（標準偏差）は 71.9 歳（4.5 歳）、身長の平均値（標準偏差）は 165.6 cm（6.8 cm）、体重の平均値（標準偏差）は 63.7 kg（7.3 kg）、BMI の平均値（標準偏差）は 23.2 kg/m^2（2.0 kg/m^2）であった。

薬物動態解析対象集団の被験者背景も安全性解析対象集団の被験者背景と同様であった。

表 2.7.6.2.2-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

項目	統計量又は区分	例数（%）			
		A 群	B 群	C 群	全体
全体		12	12	12	36
性別	男	12（100.0%）	12（100.0%）	12（100.0%）	36（100.0%）
	女	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
同意取得時年齢（歳）	例数	12	12	12	36
	平均値	72.5	71.5	71.6	71.9
	標準偏差	3.9	3.3	6.2	4.5
	最大値	78	78	84	84
	中央値	71.5	71.5	69.0	71.0
	最小値	65	66	66	65
身長（cm）	例数	12	12	12	36
	平均値	166.38	166.34	164.08	165.60
	標準偏差	7.64	6.32	6.69	6.79
	最大値	181.5	178.3	176.6	181.5
	中央値	165.85	167.40	163.05	165.15
	最小値	153.8	155.3	155.1	153.8
体重（kg）	例数	12	12	12	36
	平均値	61.81	63.21	66.01	63.68
	標準偏差	5.76	6.27	9.24	7.27
	最大値	69.5	76.8	80.9	80.9
	中央値	63.30	60.80	67.05	63.95
	最小値	49.2	57.1	51.3	49.2
BMI（kg/m^2）	例数	12	12	12	36
	平均値	22.31	22.86	24.41	23.19
	標準偏差	1.28	2.02	2.08	1.99
	最大値	24.5	27.0	27.5	27.5
	中央値	22.03	23.11	24.22	23.25
	最小値	20.8	20.3	20.9	20.3

［5.3.3.1.1 表 11.2-1 を改変］

2.7.6.2.2.5 投与の遵守状況

用量別の曝露状況を表 2.7.6.2.2-3 に示した。

治験薬の貼付遵守率（平均値）は 97%以上で高い遵守率であった。

用量別の総貼付時間の平均値（標準偏差）は TK-023 13.75 mg、27.5 mg 及び 55 mg で、それぞれ 397.5 時間（0.0 時間）、388.4 時間（51.3 時間）及び 378.9 時間（75.5 時間）であった。なお、A 群 III 期（TK-023 55 mg）の 1 例で低付着率が認められた。

表 2.7.6.2.2-3　用量別の曝露状況（安全性解析対象集団）

項目	製剤の含有量	要約統計量					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
総貼付時間（h）	13.75 mg	33	397.5	0.0	398	397.5	398
	27.5 mg	35	388.4	51.3	94	397.5	398
	55.0 mg	34	378.9	75.5	70	397.5	398
貼付遵守率（%）	13.75 mg	33	97.43	0.00	97.4	97.43	97.4
	27.5 mg	35	97.33	0.50	94.5	97.43	97.6
	55.0 mg	34	97.41	0.11	96.8	97.43	97.6

［5.3.3.1.1 表 12.1-1 を改変］

2.7.6.2.2.6　薬物動態の結果

（1）　血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメーター

用量別の血漿中ドネペジル濃度の推移を図 2.7.6.2.2-2 に、薬物動態パラメーターの要約を表 2.7.6.2.2-4 に示した。

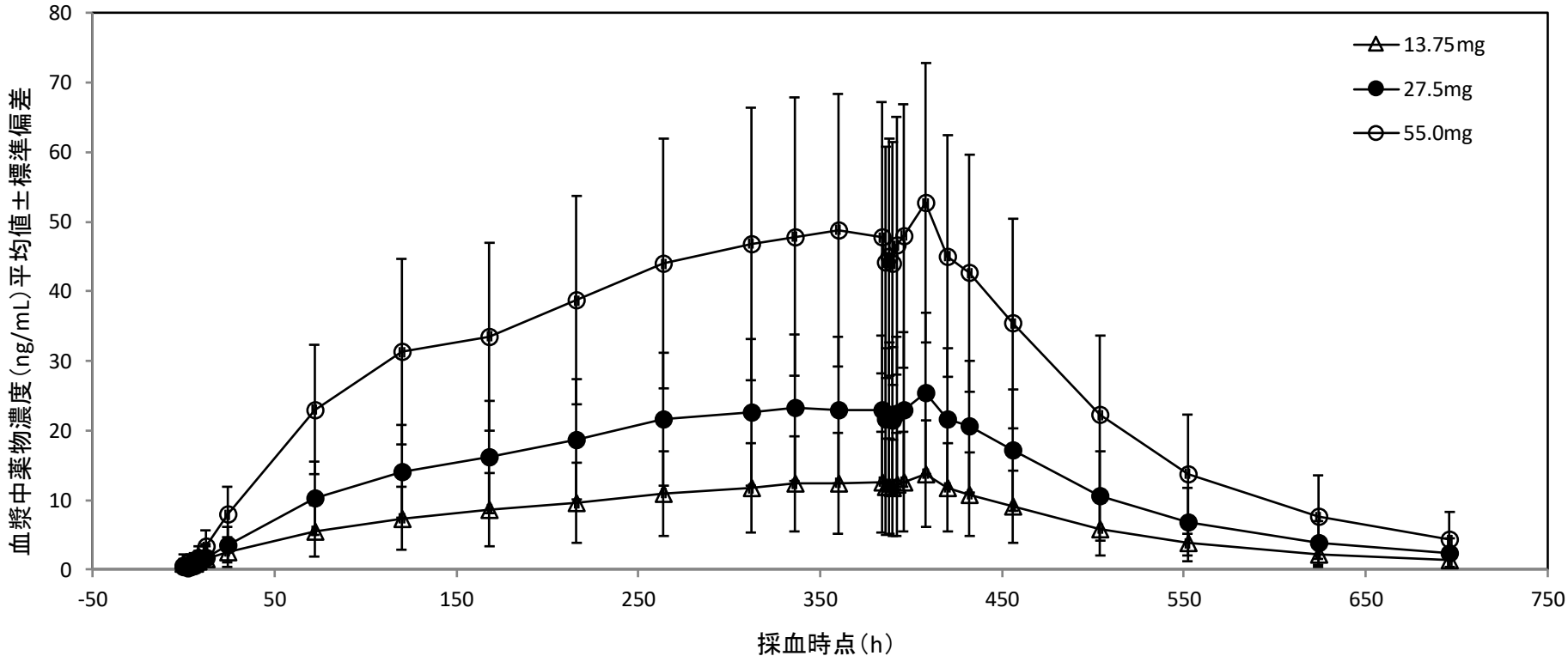
TK-023 13.75 mg、27.5 mg 又は 55 mg を 17 日間反復貼付した際の血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付（Day1）後、いずれの用量でも 24.0 時間（中央値）で C_{max} に達し、その後も緩やかに上昇を続け、Day15 から Day17 までの血漿中トラフ濃度の推移から Day17 には定常状態に達したと考えられた。最終貼付（Day17）後、いずれの用量でも 24.0 時間（中央値）で C_{max} に達し、最終剥離後、$t_{1/2}$ は 75.9～87.8 時間（平均値）で緩やかに消失した。$t_{1/2}$ の平均値は、用量間でほぼ同様であった。

TK-023 13.75 mg、27.5 mg 又は 55 mg を反復投与した際の累積性を Day1 及び Day17 での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ より検討した。血漿中ドネペジルの Day1 の C_{max} の幾何平均値（変動係数）は TK-023 13.75 mg、27.5 mg 及び 55 mg で、それぞれ 2.0 ng/mL（84.2%）、3.1 ng/mL（70.1%）及び 7.0 ng/mL（50.6%）であった。

Day17 の C_{max} の幾何平均値（変動係数）は、それぞれ 12.3 ng/mL（55.4%）、23.4 ng/mL（45.5%）及び 49.5 ng/mL（38.1%）であり、Day1 の約 6～8 倍であった。

Day1 の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値（変動係数）は TK-023 13.75 mg、27.5 mg 及び 55 mg で、それぞれ 24.4 ng·h/mL（108.6%）、31.1 ng·h/mL（97.2%）及び 71.5 ng·h/mL（61.9%）であった。

Day17 の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値（変動係数）は、それぞれ 268.1 ng·h/mL（57.2%）、508.1 ng·h/mL（47.1%）及び 1077.0 ng·h/mL（38.7%）であり、Day1 の約 11～16 倍であった。



13.75 mg：n = 33、27.5 mg：n = 33、55 mg：n = 31

図 2.7.6.2.2-2　用量別の血漿中ドネペジル濃度の推移（薬物動態解析対象集団）

［5.3.3.1.1 図 11.4-1 を改変］

表 2.7.6.2.2-4　用量別の薬物動態パラメーターの要約（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメーター	製剤の含有量	評価時期	要約統計量							
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	変動係数	幾何平均値
C_{max}（ng/mL）	13.75 mg	Day1	33	2.545	2.143	0.73	2.020	10.00	84.18	2.028
		Day17	33	13.867	7.676	5.34	11.600	40.80	55.36	12.317
	27.5 mg	Day1	33	3.592	2.519	1.01	3.030	14.50	70.13	3.051
		Day17	33	25.464	11.580	10.80	20.000	63.40	45.48	23.354
	55.0 mg	Day1	31	7.944	4.023	2.83	7.370	20.20	50.64	7.048
		Day17	31	52.819	20.112	26.10	47.300	107.00	38.08	49.452
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	13.75 mg	Day1	33	37.46	40.68	4.4	27.41	169.7	108.60	24.42
		Day17	33	304.33	173.99	111.5	254.90	935.1	57.17	268.10
	27.5 mg	Day1	33	41.24	40.08	6.1	30.12	228.6	97.18	31.11
		Day17	33	557.48	262.43	230.9	450.30	1424.6	47.07	508.11
	55.0 mg	Day1	31	84.64	52.38	20.9	72.66	263.2	61.88	71.52
		Day17	31	1153.49	446.92	535.8	1008.30	2280.2	38.74	1077.02
t_{max}（h）	13.75 mg	Day1	33	24.00	0.00	24.0	24.00	24.0	0.00	－
		Day17	33	20.73	8.09	0.0	24.00	24.0	39.03	－
	27.5 mg	Day1	33	24.00	0.00	24.0	24.00	24.0	0.00	－
		Day17	33	20.61	7.69	0.0	24.00	24.0	37.31	－
	55.0 mg	Day1	31	24.00	0.00	24.0	24.00	24.0	0.00	－
		Day17	31	22.84	4.75	0.0	24.00	24.0	20.82	－
$t_{1/2}$（h）	13.75 mg	Day1	0	－	－	－	－	－	－	－
		Day17	33	87.81	19.04	51.1	87.77	137.0	21.69	85.73
	27.5 mg	Day1	0	－	－	－	－	－	－	－
		Day17	33	81.54	22.50	49.7	80.05	165.6	27.59	78.91
	55.0 mg	Day1	0	－	－	－	－	－	－	－
		Day17	31	75.86	17.89	51.5	74.92	124.9	23.59	73.98

［5.3.3.1.1 表 11.4-2 を改変］

（2）　線形性の検討

C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,h}$のDay17における薬物動態パラメーター線形性の検討をそれぞれ表 2.7.6.2.2-5 及び表 2.7.6.2.2-6 に、用量別の薬物動態パラメーターの推移をそれぞれ図 2.7.6.2.2-3 及び図 2.7.6.2.2-4 に示した。

Day17 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の線形性をパワーモデル［$Y = AX^{\beta}$、対数変換後の回帰式：$\log(Y) = \log(A) + \beta\log(X)$、］で検討した結果、$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の傾き（95%信頼区間）は、いずれも 1.00（0.96～1.04）で、95%信頼区間が 1 を含むことから、TK-023 13.75 mg～55 mg の用量範囲で血漿中ドネペジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ は線形性が認められた。

なお、パワーモデルでの解析の結果、A 群に対する B 群及び C 群の群間に統計学的有意差は認められなかった。また、I 期に対する III 期の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ でそれぞれ有意差（P＝0.009 及び P＝0.002）が認められたが、I 期に対する II 期の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ では有意差（P＝0.843 及び P＝0.864）が認められなかった。

表 2.7.6.2.2-5　Day17 における薬物動態パラメーター線形性の検討（C_{max}）
（薬物動態解析対象集団）

固定効果の解							
効果	推定値	標準誤差	自由度	t 値	Pr > |t|	95%信頼区間	
						下限	上限
切片	-0.09	0.142	30	-0.637	p = 0.529	-0.3799	0.1993
投与量	1.002	0.021	62	48.549	p < 0.001	0.9603	1.0428
A 群	0	—	—	—	—	—	—
B 群	-0.063	0.183	62	-0.346	p = 0.730	-0.4299	0.303
C 群	-0.002	0.179	62	-0.013	p = 0.990	-0.3595	0.355
I 期	0	—	—	—	—	—	—
II 期	0.006	0.028	62	0.199	p = 0.843	-0.0509	0.0621
III 期	-0.077	0.029	62	-2.678	p = 0.009	-0.1338	-0.0194

［5.3.3.1.1 表 11.4-3 を引用］

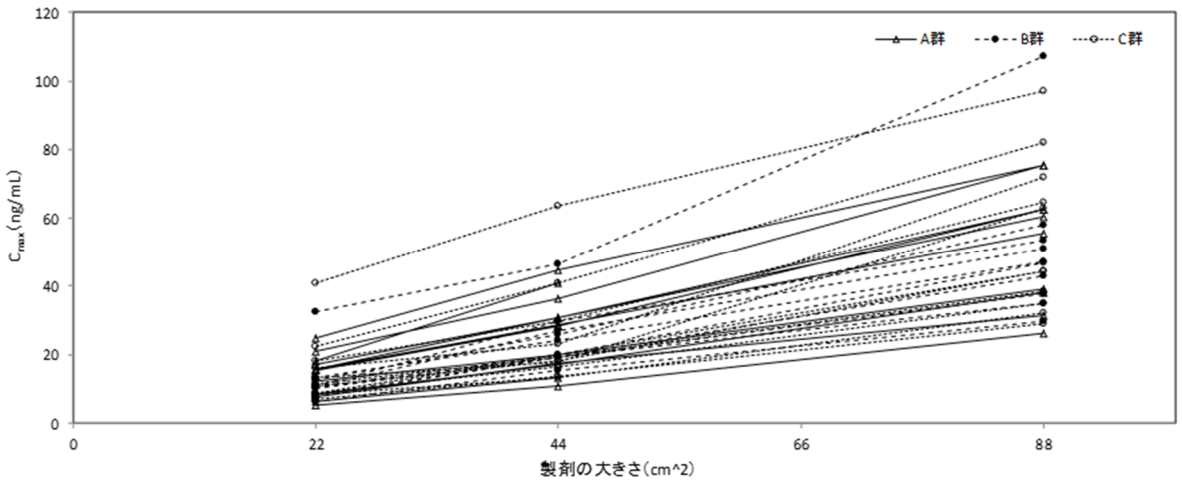


図 2.7.6.2.2-3　Day17 における用量別の薬物動態パラメーターの推移（C_{max}）
（薬物動態解析対象集団）

［5.3.3.1.1 図 11.4-2 を引用］

表 2.7.6.2.2-6　Day17 における薬物動態パラメーター線形性の検討（$AUC_{0\text{-}24\,h}$）
（薬物動態解析対象集団）

固定効果の解							
効果	推定値	標準誤差	自由度	t 値	Pr > |t|	95%信頼区間	
						下限	上限
切片	3.008	0.145	30	20.686	p < 0.001	2.7109	3.3048
投与量	1.002	0.021	62	48.826	p < 0.001	0.9608	1.0428
A 群	0	—	—	—	—	—	—
B 群	-0.078	0.19	62	-0.41	p = 0.683	-0.457	0.3016
C 群	-0.02	0.185	62	-0.107	p = 0.915	-0.3895	0.35
I 期	0	—	—	—	—	—	—
II 期	-0.005	0.028	62	-0.172	p = 0.864	-0.061	0.0514
III 期	-0.092	0.028	62	-3.241	p = 0.002	-0.149	-0.0353

［5.3.3.1.1 表 11.4-4 を引用］

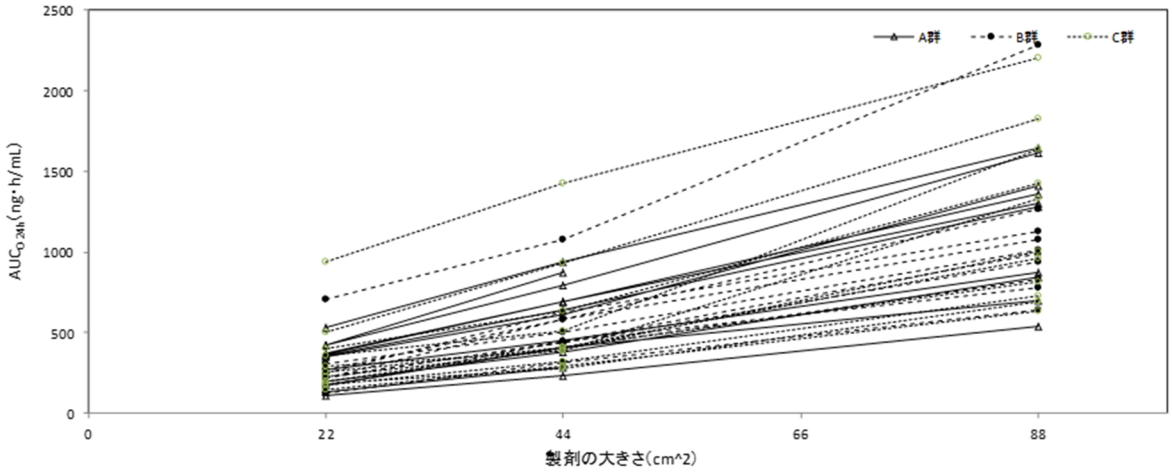


図 2.7.6.2.2-4　Day17 における用量別の薬物動態パラメーターの推移（$AUC_{0\text{-}24\,h}$）
（薬物動態解析対象集団）

［5.3.3.1.1 図 11.4-3 を引用］

(3)　ドネペジル残存量

用量別のドネペジル残存量を表 2.7.6.2.2-7 に示した。

最終貼付（Day17）後 24 時間の使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量を測定した。用量別の残存量の平均値（標準偏差）は、TK-023 13.75 mg、27.5 mg 及び 55 mg で、それぞれ 10.8 mg（0.8 mg）、21.1 mg（1.9 mg）及び 42.8 mg（2.7 mg）であり、製剤中の含有量に比例していた。

表 2.7.6.2.2-7　用量別のドネペジル残存量（安全性解析対象集団）

項目	製剤の含有量	要約統計量					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
残存量（mg）	13.75 mg	33	10.833	0.818	8.50	10.720	12.28
	27.5 mg	34	21.139	1.850	15.14	21.560	24.21
	55.0 mg	32	42.768	2.731	36.37	42.820	47.97

［5.3.3.1.1 表 11.4-5 を改変］

（4） ドネペジル放出能

用量別のドネペジル放出能を表 2.7.6.2.2-8 に示した。

製剤のドネペジル含有量と最終貼付（Day17）後 24 時間の使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量の差から放出能を算出した。用量別のドネペジル放出能の平均値（標準偏差）は、TK-023 13.75 mg、27.5 mg 及び 55 mg で、それぞれ 21.2%（6.0%）、23.1%（6.7%）及び 22.2%（5.0%）と、ほぼ同程度であった。なお、放出能の定義は以下のとおりとした。

ドネペジル放出能（%） ＝［(ドネペジル含有量* - ドネペジル残存量） ÷ ドネペジル含有量*］×100

*ドネペジル含有量：13.75 mg、27.5 mg、55.0 mg

表 2.7.6.2.2-8　用量別のドネペジル放出能（安全性解析対象集団）

項目	製剤の含有量	要約統計量					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
放出能（%）	13.75 mg	33	21.2	6.0	11	22.0	38
	27.5 mg	34	23.1	6.7	12	21.6	45
	55.0 mg	32	22.2	5.0	13	22.1	34

［5.3.3.1.1 表 11.4-6 を改変］

（5） 付着性

背部の 8 箇所に貼付箇所を設定し、Day17 までローテーションで TK-023 を貼付した。

製剤の付着性は 0～3 点のスコアによる評価（0 点：完全に付着している、1 点：完全に付着していないが、90%以上付着している、2 点：完全に剥離していないが、付着している部分が 90%未満、3 点：完全に剥離している）を行った。

貼付後 6、12 及び 24 時間の Day1～Day17 までの合計付着枚数を表 2.7.6.2.2-9 に示した。

貼付後 6 時間の Day1～Day17 の合計付着枚数で、完全に付着している（0 点）割合は市販の固定用シートを用いた TK-023 13.75 mg、固定用シート一体型の TK-023 27.5 mg 及び 55 mg で、それぞれ 98.8%（554/561 枚）、91.6%（533/582 枚）及び 81.7%（450/551 枚）であった。

貼付後 12 時間では、それぞれ 98.2%（551/561 枚）、85.2%（496/582 枚）及び 71.0%（391/551 枚）であった。

貼付後 24 時間では、それぞれ 97.9%（549/561 枚）、78.0%（454/582 枚）及び 54.8%（302/551 枚）であった。

完全に付着している割合は、用量に伴い貼付後の時間経過と共に低下した。これらの付着性の低下は用量ではなく、製剤の面積に依存していると考えられた。

90%以上付着している（0 点+1 点）割合は、貼付後 24 時間では、それぞれ 99.3%（557/561 枚）、92.1%（536/582 枚）及び 82.9%（457/551 枚）であった。固定用シート一体型の TK-023 27.5 mg 及び 55 mg の 90%以上付着している割合は 82%以上であった。

また、背部 8 箇所の貼付箇所別においても、特定の部位のスコアが悪化している傾向はなかった。

表 2.7.6.2.2-9 用量別の付着性評価（Day1～Day17 までの合計付着枚数）
（安全性解析対象集団）

項目	評価時期	製剤の含有量	評価スコア					
			0 点	1 点	2 点	3 点	0 点+1 点	合計
付着性評価	6 時間後	13.75 mg	554（98.8%）	7（1.2%）	0（0.0%）	0（0.0%）	561（100.0%）	561
		27.5 mg	533（91.6%）	39（6.7%）	10（1.7%）	0（0.0%）	572（98.3%）	582
		55.0 mg	450（81.7%）	81（14.7%）	20（3.6%）	0（0.0%）	531（96.4%）	551
	12 時間後	13.75 mg	551（98.2%）	8（1.4%）	2（0.4%）	0（0.0%）	559（99.6%）	561
		27.5 mg	496（85.2%）	64（11.0%）	21（3.6%）	1（0.2%）	560（96.2%）	582
		55.0 mg	391（71.0%）	111（20.1%）	49（8.9%）	0（0.0%）	502（91.1%）	551
	24 時間後	13.75 mg	549（97.9%）	8（1.4%）	4（0.7%）	0（0.0%）	557（99.3%）	561
		27.5 mg	454（78.0%）	82（14.1%）	42（7.2%）	4（0.7%）	536（92.1%）	582
		55.0 mg	302（54.8%）	155（28.1%）	94（17.1%）	0（0.0%）	457（82.9%）	551

［5.3.3.1.1 表 11.4-7、T05_04 及び T05_05 を改変］

2.7.6.2.2.7 安全性の結果

（1） 有害事象

1） 有害事象及び副作用

用量別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2.2-10 及び表 2.7.6.2.2-11 に示した。

有害事象の発現割合は、TK-023 13.75 mg、27.5 mg 及び 55 mg で、それぞれ 18.2%（6/33 例 8 件）、5.7%（2/35 例 4 件）及び 20.6%（7/34 例 9 件）であった。そのうち、副作用の発現割合は、それぞれ 9.1%（3/33 例 4 件）、2.9%（1/35 例 2 件）及び 14.7%（5/34 例 7 件）であった。

2 例以上発現した比較的頻度の高い有害事象は、TK-023 13.75 mg で紅斑 6.1%（2/33 例 2 件）、そう痒症 6.1%（2/33 例 2 件）及び下痢 6.1%（2/33 例 2 件）で、TK-023 55 mg で悪心 5.9%（2/34 例 2 件）、嘔吐 5.9%（2/34 例 2 件）及び上咽頭炎 5.9%（2/34 例 2 件）であった。このうち、副作用と判断されたものは、TK-023 13.75 mg の紅斑 6.1%（2/33 例 2 件）及びそう痒症 6.1%（2/33 例 2 件）、TK-023 55 mg の悪心 5.9%（2/34 例 2 件）及び嘔吐 5.9%（2/34 例 2 件）であった。

貼付箇所以外の有害事象及び副作用のうち、AChE 阻害薬に特徴的な有害事象として知られている胃腸障害として、悪心及び嘔吐の発現が TK-023 27.5 mg で各 2.9%（1/35 例 1 件）、TK-023 55 mg で各 5.9%（2/34 例 2 件）に認められた。

なお、TK-023 27.5 mg の悪心、嘔吐及び胃腸炎は同一被験者に発現した有害事象であり、悪心及び嘔吐は副作用と判断された。この被験者は悪心及び嘔吐により治験を中止した。また、TK-023 55 mg で発現した悪心により 1 例が治験を中止し、悪心は副作用と判断された。

表 2.7.6.2.2-10　用量別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類名 基本語名	製剤の含有量 13.75 mg n = 33		27.5 mg n = 35		55.0 mg n = 34	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	8	6（18.2%）	4	2（5.7%）	9	7（20.6%）
皮膚および皮下組織障害	4	3（9.1%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）
紅斑	2	2（6.1%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）
そう痒症	2	2（6.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
胃腸障害	2	2（6.1%）	2	1（2.9%）	4	2（5.9%）
下痢	2	2（6.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
悪心	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）	2	2（5.9%）
嘔吐	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）	2	2（5.9%）
心臓障害	1	1（3.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
心室性期外収縮	1	1（3.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1（3.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
発熱	1	1（3.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
感染症および寄生虫症	0	0（0.0%）	2	2（5.7%）	2	2（5.9%）
胃腸炎	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）	0	0（0.0%）
上咽頭炎	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（5.9%）
咽頭炎	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）	0	0（0.0%）
代謝および栄養障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）
食欲減退	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）
神経系障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）
浮動性めまい	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）

MedDRA/J Ver.21.0

［5.3.3.1.1 表 12.2-2 を改変］

表 2.7.6.2.2-11　用量別の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類名 基本語名	製剤の含有量 13.75 mg n = 33		27.5 mg n = 35		55.0 mg n = 34	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	4	3（9.1%）	2	1（2.9%）	7	5（14.7%）
皮膚および皮下組織障害	4	3（9.1%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）
紅斑	2	2（6.1%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）
そう痒症	2	2（6.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
代謝および栄養障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）
食欲減退	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）
神経系障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）
浮動性めまい	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）
胃腸障害	0	0（0.0%）	2	1（2.9%）	4	2（5.9%）
悪心	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）	2	2（5.9%）
嘔吐	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）	2	2（5.9%）

MedDRA/J Ver.21.0

［5.3.3.1.1 表 12.2-3 を改変］

2）　重症度別の有害事象

有害事象の重症度は Grade1 から Grade5 までの 5 段階で判定した。

Grade3 以上の有害事象は認められなかった。

Grade2 の有害事象が TK-023 27.5 mg で胃腸炎 2.9%（1/35 例 1 件）、悪心 2.9%（1/35 例 1 件）及び嘔吐 2.9%（1/35 例 1 件）で、同一被験者に認められた。このうち悪心 2.9%（1/35 例 1 件）及び嘔吐 2.9%（1/35 例 1 件）は副作用であった。これらは全て処置なく回復した。この Grade2 以外の有害事象は全て Grade1 であった。

用量に伴う Grade の悪化は認められなかった。

3） 貼付箇所の皮膚関連の有害事象

用量別の治験薬本体貼付箇所における有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.2-12、用量別の固定用シート貼付箇所における有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.2-13 に示した。

貼付箇所の有害事象のうち、治験薬本体貼付箇所に発現した有害事象は紅斑のみであり、TK-023 13.75 mg で 3.0%（1/33 例 1 件）、TK-023 55 mg で 2.9%（1/34 例 1 件）で、TK-023 27.5 mg では認められなかった。用量に伴う治験薬本体貼付箇所の有害事象の増加はなかった。なお、TK-023 55 mg で発現した紅斑 1 件は、III 期で間欠的に複数件発現したが、同一事象のため 1 件として集計された。

固定用シート貼付箇所に発現した有害事象は、市販の固定用シートを用いた TK-023 13.75 mg のみで、そう痒症 6.1%（2/33 例 2 件）及び紅斑 3.0%（1/33 例 1 件）が認められた。このうち、そう痒症 1 件と紅斑 1 件は同一被験者で同時期に発現した事象であった。固定用シート一体型の TK-023 27.5 mg 及び 55 mg の固定用シート貼付箇所では有害事象が認められなかった。

治験薬本体貼付箇所に発現した有害事象及び固定用シート貼付箇所に発現した有害事象は全て副作用と判断された。貼付箇所の有害事象で中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.2-12　用量別の治験薬本体貼付箇所における有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）

器官別大分類名 基本語名	製剤の含有量					
	13.75 mg		27.5 mg		55.0 mg	
	n = 33		n = 35		n = 34	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	1	1（3.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）
皮膚および皮下組織障害	1	1（3.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）
紅斑	1	1（3.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.9%）

MedDRA/J Ver.21.0

［5.3.3.1.1 表 12.2-7 を改変］

表 2.7.6.2.2-13　用量別の固定用シート貼付箇所における有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）

器官別大分類名 基本語名	製剤の含有量 13.75 mg n = 33		27.5 mg n = 35		55.0 mg n = 34	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	3	2（6.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
皮膚および皮下組織障害	3	2（6.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
そう痒症	2	2（6.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
紅斑	1	1（3.0%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）

MedDRA/J Ver.21.0

［5.3.3.1.1 表 12.2-8 を改変］

4）　皮膚症状評価及びそう痒

治験薬本体貼付箇所及び固定用シート貼付箇所別で、本邦基準に基づく皮膚科医による皮膚症状評価及びそう痒の評価を実施した。

用量別の治験薬本体貼付箇所及び固定用シート貼付箇所の皮膚症状評価及びそう痒のスコアを表 2.7.6.2.2-14 及び表 2.7.6.2.2-15 に示した。

皮膚症状評価は、本邦基準（-：反応なし、±：軽度の紅斑、+：紅斑、++：紅斑+浮腫、丘疹、+++：紅斑+浮腫+丘疹+小水疱、++++：大水疱）を用いて、治験薬本体貼付箇所と固定用シート貼付箇所に区別して評価した。皮膚症状スコアが紅斑（+）以上、又は軽度の紅斑（±）で治験責任／分担医師が当該所見を有害事象に該当すると判断した場合、有害事象と判定した。

全製剤の治験薬本体貼付箇所及び固定用シート貼付箇所に軽度の紅斑（±）又は紅斑（+）が認められた。

治験薬本体貼付箇所の紅斑（+）は TK-023 13.75 mg で 3.0%（1/33 例）、TK-023 55 mg で 2.9%（1/34 例）に認められ、治験責任医師により有害事象と判断された。それ以外は軽度の紅斑（±）であり、治験責任／分担医師により有害事象に該当すると判断されたものはなかった。紅斑+浮腫、丘疹（++）以上に評価された被験者はいなかった。

市販の固定用シートを用いた TK-023 13.75 mg の固定用シート貼付箇所で紅斑（+）は 3.0%（1/33 例）に認められ、有害事象と判断された。軽度の紅斑（±）は 78.8%（26/33 例）の割合で認められたが、治験責任／分担医師により有害事象に該当すると判断されたものはなかった。固定用シート一体型の TK-023 27.5 mg 及び 55 mg の固定用シート貼付箇所では軽度の紅斑（±）がそれぞれ 65.7%（23/35 例）、76.5%（26/34 例）の割合で認められたが、治験責任／分担医師により有害事象に該当すると判断されたものはなかった。全製剤の固定用シート貼付箇所で紅斑+浮腫、丘疹（++）以上に評価された被験者はいなかった。

治験薬本体貼付箇所では、固定用シート貼付箇所に比べ、軽度の紅斑（±）の割合が高かった。

そう痒は 0～4 点のスコア（0：ほとんどあるいはまったく痒みを感じない、1：ときにむずむずするが、何もなくても我慢できる、2：多少痒みはあるが、あまり気にならない、3：かなり痒い、4：いてもたってもいられない痒み）により評価した。そう痒のスコアが 3 以上、又は 2 以下で治験責任／分担医師が当該所見を有害事象に該当すると判断した場合、有害事象と判定した。

用量別のそう痒について、治験薬本体貼付箇所で、ほとんどあるいはまったく痒みを感じない（0 点）は TK-023 13.75 mg、27.5 mg 及び 55 mg で、それぞれ 72.7%（24/33 例）、82.9%（29/35 例）及び 76.5%（26/34 例）、ときにむずむずするが、何もなくても我慢できる（1 点）は、24.2%（8/33 例）、17.1%（6/35 例）及び 23.5%（8/34 例）、多少痒みはあるが、あまり気にならない（2 点）は、TK-023 13.75 mg で 3.0%（1/33 例）であった。かなり痒い（3 点）以上に評価された被験者はいなかった。

市販の固定用シートを用いた TK-023 13.75 mg の固定用シート貼付箇所で、ほとんどあるいはまったく痒みを感じない（0 点）は 63.6%（21/33 例）、ときにむずむずするが、何もなくても我慢できる（1 点）は 30.3%（10/33 例）、かなり痒い（3 点）は 6.1%（2/33 例）であった。固定用シート一体型の TK-023 27.5 mg 及び 55 mg の固定用シート貼付箇所で、0 点はそれぞれ 80.0%（28/35 例）及び 76.5%（26/34 例）、1 点は 17.1%（6/35 例）及び 23.5%（8/34 例）、多少痒みはあるが、あまり気にならない（2 点）は、TK-023 27.5 mg のみで 2.9%（1/35 例）であった。TK-023 13.75 mg の固定用シート貼付箇所で発現したスコア「3」のそう痒は、いずれも発現日の翌日に処置なく回復した。そう痒スコア「3」に評価された被験者は TK-023 13.75 mg の固定用シート貼付箇所で 2 例のみであり、有害事象と判断された。治験薬本体貼付箇所でそう痒スコア「3」に評価された被験者はいなかった。なお、そう痒スコア「2」以下で治験責任医師が有害事象に該当すると判断したものはなかった。

表 2.7.6.2.2-14　用量別の治験薬本体貼付箇所の皮膚症状評価及びそう痒のスコア
（安全性解析対象集団）

検査項目	区分	製剤の含有量		
		13.75 mg	27.5 mg	55.0 mg
皮膚症状評価	例数	33	35	34
	−：反応なし	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	±：軽度の紅斑	32（97.0%）	35（100.0%）	33（97.1%）
	+：紅斑	1（3.0%）	0（0.0%）	1（2.9%）
	++：紅斑+浮腫，丘疹	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	+++：紅斑+浮腫+丘疹+小水疱	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	++++：大水疱	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
そう痒のスコア	例数	33	35	34
	0：ほとんどあるいはまったく痒みを感じない	24（72.7%）	29（82.9%）	26（76.5%）
	1：ときにむずむずするが，何もなくても我慢できる	8（24.2%）	6（17.1%）	8（23.5%）
	2：多少痒みはあるが，あまり気にならない	1（3.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	3：かなり痒い	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	4：いてもたってもいられない痒み	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

［5.3.3.1.1 表 12.2-9 を改変］

表 2.7.6.2.2-15 用量別の固定用シート貼付箇所の皮膚症状評価及びそう痒のスコア
（安全性解析対象集団）

検査項目	区分	製剤の含有量		
		13.75 mg	27.5 mg	55.0 mg
皮膚症状評価	例数	33	35	34
	−：反応なし	6（18.2%）	12（34.3%）	8（23.5%）
	±：軽度の紅斑	26（78.8%）	23（65.7%）	26（76.5%）
	+：紅斑	1（3.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	++：紅斑+浮腫，丘疹	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	+++：紅斑+浮腫+丘疹+小水疱	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	++++：大水疱	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
そう痒のスコア	例数	33	35	34
	0：ほとんどあるいはまったく痒みを感じない	21（63.6%）	28（80.0%）	26（76.5%）
	1：ときにむずむずするが，何もなくても我慢できる	10（30.3%）	6（17.1%）	8（23.5%）
	2：多少痒みはあるが，あまり気にならない	0（0.0%）	1（2.9%）	0（0.0%）
	3：かなり痒い	2（6.1%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	4：いてもたってもいられない痒み	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

［5.3.3.1.1 表 12.2-10 を改変］

（2） 死亡、その他重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1） 死亡

死亡は認められなかった。

2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

3） その他の重要な有害事象

中止に至った有害事象は、TK-023 27.5 mg で Grade2 の悪心及び嘔吐（1 例）、TK-023 55 mg で Grade1 の悪心（1 例）であり、いずれも有害事象に対する処置なく回復し、治験薬との因果関係は「有」と判断された。

（3） 臨床検査値

有害事象と判断された臨床検査値の異常はなく、臨床的に重要な異常はなかった。

（4） その他の安全性パラメーター

有害事象と判断されたバイタルサインの異常はなく、臨床的に重要な異常はなかった。

12 誘導心電図では、TK-023 13.75 mg の 1 例に心室性期外収縮が認められた。治験薬剥離から 19 日後の III 期事後検査にて認められた異常であり、治験薬との時間的な相関はなく、因果関係は「無」であった。その他に 12 誘導心電図で有害事象と判断された事象はなかった。

2.7.6.2.2.8 結論

日本人健康高齢男性 36 例を対象に、試験製剤（TK-023 13.75 mg）及び申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）を 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した際の血漿中ドネペジル濃度をクロスオーバー法にて比較し、安全性及び薬物動態特性を評価し、13.75 mg～55 mg の用量線形性を確認した。

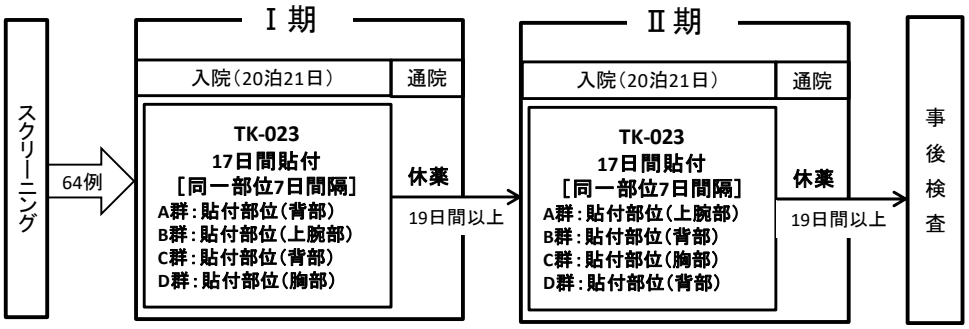
薬物動態については、TK-023 13.75 mg、27.5 mg 又は 55 mg の 17 日間反復貼付により、いずれの製剤も Day17 には定常状態に達したと考えられ、Day17 の血漿中ドネペジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の線形性をパワーモデルで検討した結果、TK-023 13.75 mg～55 mg の用量範囲で線形性が認められた。

安全性については、死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。AChE 阻害薬に特徴的な有害事象として知られている胃腸障害のうち、悪心及び嘔吐の副作用が TK-023 27.5 mg 及び 55 mg でそれぞれ認められたが、いずれも無処置で回復し、重症度は Grade2 又は Grade1 であった。

貼付箇所の皮膚関連の有害事象は、治験薬本体貼付箇所に紅斑が試験製剤（TK-023 13.75 mg）で 3.0%（1/33 例 1 件）、TK-023 55 mg で 2.9%（1/34 例 1 件）に発現した。用量に伴う治験薬本体貼付箇所の有害事象の増加はなかった。固定用シート貼付箇所では市販の固定用シートを用いた試験製剤 TK-023 13.75 mg のみでそう痒症 6.1%（2/33 例 2 件）及び紅斑 3.0%（1/33 例 1 件）が発現した。いずれも重症度は Grade1 で、無処置で回復しており、治験の継続に影響はなかった。固定用シート一体型の申請製剤（TK-023 27.5 mg 及び 55 mg）の固定用シート貼付箇所では有害事象が認められなかった。よって、皮膚への影響についての注意喚起は必要であるものの、臨床使用の支障となるリスクではないと考えられた。その他、臨床検査及びバイタルサインにおいて TK-023 の影響による安全性上の変化は認められなかった。

2.7.6.2.3　健康高齢者を対象とした TK-023 の貼付部位検討試験（試験番号 TK-023-0111、資料番号 5.3.3.1.2、評価資料）

2.7.6.2.3.1　試験方法

試験番号	TK-023-0111
標題	TK-023 の貼付部位検討試験
試験デザイン	無作為化、非盲検、4 群 2 期クロスオーバー、多施設、反復貼付試験
目的	日本人健康高齢男性を対象に、試験製剤（TK-023 13.75 mg）を背部と上腕部、背部と胸部に反復貼付時（17 日間・1 日 1 回、1 枚貼付）の血漿中ドネペジル濃度を比較し、安全性及び薬物動態特性を評価し、貼付部位間の同等性を確認する。
試験方法	本治験は、スクリーニング、I 期、II 期、事後検査より構成された。  スクリーニングは、I 期治験薬貼付前 4 週間以内に実施した。スクリーニング及び I 期治験薬貼付前日の観察・検査において、適格性が確認された被験者を各群に割り付けた。 I 期及び II 期に、試験製剤（TK-023 13.75 mg）を背部、上腕部又は胸部に 1 日 1 回 1 枚、17 日間貼付（同一箇所に 7 日間隔）した。I 期の治験薬貼付終了日から II 期の治験薬貼付開始日まで 19 日間以上空けた。II 期の最終貼付日から 19 日間以上経過した後に事後検査を行った。
治験薬	TK-023 13.75 mg*、製剤面積 22 cm^2 *TK-023 13.75 mg は申請製剤（TK-023 27.5 mg）の製剤部分を 1/2（3.8 cm×6.1 cm）に裁断したもので、貼付には市販の固定用シートを使用した。
試験期間	I 期～II 期：各 31 日間
対象	日本人健康高齢男性
選択基準	以下の全ての基準を満たす者を本治験の対象とした。 (1)　非喫煙（I 期治験薬貼付前少なくとも 4 週間喫煙していない及びニコチンを含有する製剤を使用していない）者で、同意取得時の年齢が 65 歳以上の日本人男性 (2)　スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上 28.0 kg/m^2 未満の者 (3)　治験薬貼付予定部位（背部、上腕部又は胸部）に、治験薬貼付可能な箇所を 8 箇所確保できる者 (4)　自由意思により本治験参加に文書で同意した者 (5)　本治験の遵守事項について十分に説明を受け、その内容を遵守する意思があり、また、遵守できる者

除外基準	以下のいずれかの基準に該当する場合は本治験の対象とはしなかった。 (1) I 期治験薬貼付前 8 週間以内に治療を要するような疾病又は I 期治験薬貼付前 4 週間以内に感染症の既往があった者 (2) I 期治験薬貼付前 4 週間以内に精神系、消化管、肝臓、腎臓、呼吸器、内分泌系、血液系、神経系、心脈管系の疾患、先天性代謝異常等、治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある疾病を有する者 (3) 治験薬の薬物動態に影響を与えるような消化管等の外科的治療歴（例えば肝臓、腎臓又は消化器等の切除等）を有する者 (4) 治療を要するような薬物又は食物のアレルギーの既往を有する者、スクリーニング時に季節性アレルギーの症状が認められる者 (5) スクリーニング時から I 期治験薬貼付前における自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値から、治療を要する臨床的に異常な症状又は臓器機能障害が認められる者 (6) スクリーニング時又は I 期治験薬貼付直前の 12 誘導心電図測定において、QTc＞450 ms に該当する者 (7) スクリーニング時において HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、又は梅毒定性反応が陽性の者 (8) 薬物又はアルコール依存の既往がある者、又は疑われる者、あるいはスクリーニング時又は I 期治験薬貼付前日の尿中薬物検査が陽性である者 (9) I 期治験薬貼付前 72 時間以内にカフェインを含有する飲食物を摂取した者 (10) I 期治験薬貼付前 1 週間以内に、薬物代謝酵素及びトランスポーターへ影響する可能性のある栄養補助食品、ハーブを含有する製剤（漢方製剤を含む）、その他の飲食物（例えば、アルコール、グレープフルーツを含有する飲食物）を摂取した者 (11) I 期治験薬貼付前 4 週間以内にセントジョーンズワート含有製剤・食品を摂取した者 (12) I 期治験薬貼付前 4 週間以内に医療用医薬品を使用した者 (13) I 期治験薬貼付前 2 週間以内に一般用医薬品を使用した者 (14) I 期治験薬貼付前 16 週間以内に他の治験に参加し、治験薬又は治験機器を使用した者 (15) I 期治験薬貼付前 12 週間以内に輸血を受けた者、12 週間以内に 400 mL 以上の全血採血又は 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血を行った者、あるいは 2 週間以内に成分献血を行った者 (16) I 期入院前 2 週間以内に 5 日／週以上の頻度で激しい運動を行った者、あるいは 1 時間以上の激しい運動を 1 度でも行った者 (17) I 期治験薬貼付前 4 週間以内に、治験薬貼付予定箇所に液剤（化粧品を含む）を塗布した者、あるいは貼付剤、テーピング、絆創膏等を貼付した者 (18) 外用剤に対する接触皮膚炎等の皮膚疾患、あるいは光線過敏症の既往歴、アトピー性皮膚炎の既往・合併を有する者 (19) 治験薬貼付予定箇所に過剰の体毛のある者

	（20）治験薬貼付予定箇所に、湿疹、皮膚炎、色素異常等の皮膚疾患、あるいは外傷、傷跡、日焼け跡があるなど、皮膚症状の評価に影響を与えるような状態にある者 （21）事後検査終了までの期間、本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法［二重のバリア法（コンドーム及びペッサリー、コンドーム及び殺精子ゼリー、殺精子剤又はフィルム、ペッサリー及び殺精子ゼリー）又は子宮内避妊用具等］の使用を望まない者 （22）治験責任／分担医師が本治験への参加を不適当と判断した者
症例数	計画時：64 例（4 群、各群：16 例） 解析時： 薬物動態解析対象集団： I 期 64 例（各群 16 例） II 期 60 例（A 群 15 例、B 群 15 例、C 群 14 例、D 群 16 例） 安全性解析対象集団： I 期 64 例（各群 16 例） II 期 61 例（A 群 15 例、B 群 16 例、C 群 14 例、D 群 16 例）
評価項目	薬物動態： 試験製剤（TK-023 13.75 mg）を背部と上腕部、背部と胸部に反復貼付時（17 日間・1 日 1 回、1 枚貼付）の血漿中ドネペジル濃度を比較し、安全性及び薬物動態特性を評価し、貼付部位間の同等性を確認した。 使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量を測定し、薬物放出能を評価した。 貼付後 6、12 時間及び剥離時（貼付後 24 時間）の治験薬本体の付着性を評価した。 安全性： 有害事象（貼付箇所の皮膚症状を含む）、臨床検査値、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図、皮膚症状評価の各結果より、安全性について評価した。
薬物動態及び安全性の統計解析	薬物動態解析対象集団： 各期（I 期、II 期）において 1 つ以上の薬物動態パラメーターを算出することが可能なデータを有する被験者の集団とした。ただし、以下に該当する被験者は薬物動態解析対象集団からは除外とした。 · 各期の最終評価完了前の途中中止例 · 付着性評価において 2 点（90%未満）及び 3 点（完全剥離）の評価の合計回数が全評価回数（17 回）の半数以上の被験者 · 薬物動態に影響があると考えられる治験実施計画書からの逸脱した被験者 安全性解析対象集団： 各期（I 期、II 期）において治験薬が貼付された被験者の集団とした。 薬物動態の解析： 薬物動態の解析には、薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団を用いた。 · 薬物動態解析対象集団について、血漿中ドネペジル濃度を用い、ノンコンパートメント解析により C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2}$ を含む薬物動態パラメーターを算出し、貼付部位間の

	同等性を評価した。貼付部位別にも集計を行った。 · 安全性解析対象集団について、使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量について、要約統計量を算出し、薬物放出能を算出した。 安全性の解析： 安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。 · 有害事象／副作用について、各期において発現例数、発現件数の集計、発現率の算出を被験者単位、項目（SOC 及び PT）単位に行った。同様の解析を貼付箇所に発現した有害事象／副作用と貼付箇所以外に発現した有害事象／副作用とで分けて行った。 · 重症度別についても、各期別に被験者単位、項目単位の集計を行った。治験薬本体と別途貼付する固定用シート別、貼付部位別にも集計を行った。 · 皮膚症状評価、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図について、有害事象／副作用の集計と同様に、要約統計等を用いて、評価した。
実施施設	日本、2 施設
実施期間	最初の被験者の同意取得日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の検査・観察終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日

表 2.7.6.2.3-1　治験スケジュール（TK-023-0111 試験）

［スクリーニング、I～II 期及び事後検査］

| | | I～II 期（TK-023 を同一箇所に 7 日間隔（8 箇所）に貼付） | | |

b：治験薬貼付前 3 時間から治験薬貼付までの間に実施する。
c：ドネペジル残存量測定用として、使用済経皮吸収型製剤を回収する。
d：付着性評価について
· 付着性評価は、貼付後 6 時間、12 時間及び剥離時（貼付後 24 時間）に実施する。
· 付着性評価の許容時間は、貼付後 6 時間及び 12 時間は±1 時間、剥離時（貼付後 24 時間）は-5 分とする。
e：Day3 , 5 , 7 , 9 , 11 , 13～17 の入浴／シャワー浴は、当日の治験薬貼り替え時（剥離後 1 時間以内、かつ新たな治験薬を貼付する前まで）に行う。
Day18（治験薬最終剥離日）の入浴／シャワー浴は、治験薬を剥離した後に行う。
f：退院後に中止した場合に実施する。
g：各観察・検査の許容時間は、貼付直前は-3 時間、治験薬貼付時は-2 時間～新たに治験薬を貼付する前まで、反復貼付終了後は±2 時間とする。尿検査の許容範囲は、Day8 は起床時～新たに治験薬を貼付する前まで、Day18 は起床時～治験薬を剥離する前まで、Day30 は来院時からとする。
h：皮膚症状評価全般について
· 皮膚症状評価は、各貼付箇所別に行い、さらに本体部分及び固定用シートの各貼付箇所別に評価する。
· ローテーション 1 巡目では、各貼付箇所において、治験薬貼付前の皮膚症状評価を行う（初回貼付箇所は Day1 の初回貼付前 3 時間～初回貼付直前までに、Day2 以降の貼付箇所は各箇所の初回貼付前日～初回貼付直前までにそれぞれ評価する）。
· 貼付ローテーション 2 巡目以降は、各貼付箇所共に、治験薬貼付日にも皮膚症状評価を実施する。また、皮膚症状（有害事象）が発現している箇所への治験薬貼付の可否判断を当該貼付直前までに行う。
i：初回貼付箇所において、初回貼付前 3 時間～初回貼付直前までに皮膚症状評価を行う。
j：Day2 以降の皮膚症状評価時期について
· Day2～18：1～8 の貼付箇所における各治験薬剥離後の皮膚症状評価は、それぞれ剥離後 1 時間（許容時間：+1 時間）の時点で行う。その際、既に剥離済みの他の箇所についても、同じタイミングで評価する。
· Day19 , 20 , 24：1～8 の各貼付箇所において、Day18（治験薬最終剥離日）の治験薬剥離時刻の 1 時間後（許容時間：+1 時間）の時点で評価する。
· 貼付していた治験薬が規定の剥離時刻よりも前に完全剥離した場合は、その治験薬の剥離予定時刻（Day1 の初回貼付時刻と同時刻）の 1 時間後（許容時間：-10 分～+1 時間）に皮膚症状評価を行う。
k：Day24 の皮膚症状評価の完了後に中止した場合は評価不要。
l：採血の許容時間は、貼付直前は-3 時間、Day1 , 17 , 18 の頻回採血時は注釈 13 を参照、それ以外は+1 時間とする。
m：採血時刻は以下のとおりとする。
· Day1（初回貼付後）：当日の貼付後 2 , 4 , 6 , 8 , 12 時間（各±3 分）
· Day17：当日の貼付直前（-3 分）、当日の貼付後 2 , 4 , 6 , 8 , 12 時間（各±3 分）
· Day18：当日の剥離直後（+3 分）、当日の剥離後 12 時間（±3 分）
n：写真撮影の許容時間は、初回貼付は-3 時間、Day2～8 は各初回貼付前日～貼付直前、剥離直前は-30 分、剥離後 1 時間は+1 時間、反復貼付終了後は±2 時間とする。

［5.3.3.1.2 表 9.5-1 を引用］

2.7.6.2.3.2　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.3-1 に示した。文書同意を取得した 251 例のうち、無作為化されなかった被験者 187 例を除く 64 例が A 群、B 群、C 群及び D 群のいずれか（各群 16 例）に割り付けられた。

治験薬の I 期及び II 期の投与例は、A 群で、16 例及び 15 例、B 群で 16 例及び 16 例、C 群で 16 例及び 14 例、D 群で 16 例及び 16 例であった。

中止例は、A 群で 1 例（被験者より治験参加継続拒否の申し出があったため I 期休薬期間に中止）、B 群で 1 例（有害事象の発現により II 期貼付期間に中止）、C 群で 2 例（被験者都合により I 期休薬期間に中止）の計 4 例であり、完了例は、60 例（A 群 15 例、B 群 15 例、C 群 14 例及び D 群 16 例）であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

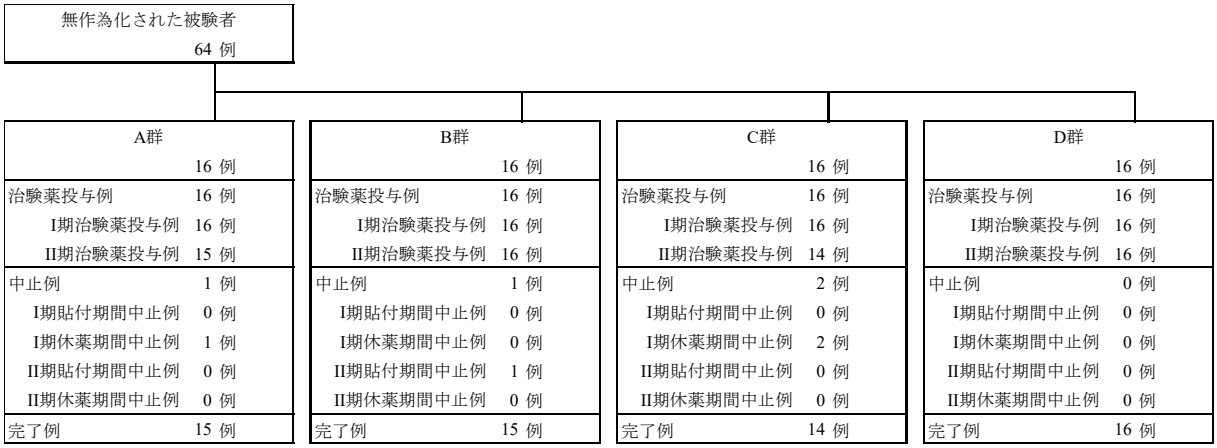


図 2.7.6.2.3-1　被験者の内訳

［5.3.3.1.2 図 10.1-1 を引用］

2.7.6.2.3.3　薬物動態及び安全性の解析対象

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団の定義は 2.7.6.2.3.1 に記載した。

薬物動態解析対象集団は、I 期及び II 期でそれぞれ A 群 16 例及び 15 例、B 群 16 例及び 15 例、C 群 16 例及び 14 例、D 群 16 例及び 16 例であった。貼付部位別の薬物動態解析対象集団は、背部 63 例、上腕部 31 例及び胸部 30 例であった。不採用例は有害事象の発現により中止した B 群 II 期の 1 例（2.7.6.2.3.2）のみであった。

安全性解析対象集団は、I 期及び II 期でそれぞれ A 群 16 例及び 15 例、B 群 16 例及び 16 例、C 群 16 例及び 14 例、D 群 16 例及び 16 例を採用した。貼付部位別の安全性解析対象集団は、背部 64 例、上腕部 31 例及び胸部 30 例であった。

2.7.6.2.3.4　被験者背景

安全性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.6.2.3-2 に示した。

年齢の平均値（標準偏差）は 71.4 歳（4.5 歳）、身長の平均値（標準偏差）は 166.8 cm（6.1 cm）、体重の平均値（標準偏差）は 64.7 kg（7.7 kg）、BMI の平均値（標準偏差）は 23.2 kg/m^2（2.5 kg/m^2）であった。

薬物動態解析対象集団の被験者背景も安全性解析対象集団の被験者背景と同様であった。

表 2.7.6.2.3-2　被験者背景（安全性解析対象集団）

項目	統計量又は区分	例数（%）				
		A 群	B 群	C 群	D 群	全体
全体		16	16	16	16	64
性別	男	16（100.0%）	16（100.0%）	16（100.0%）	16（100.0%）	64（100.0%）
	女	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
同意取得時年齢（歳）	例数	16	16	16	16	64
	平均値	71.6	71.7	70.7	71.7	71.4
	標準偏差	5.1	4.4	3.5	5.1	4.5
	最大値	80	80	80	83	83
	中央値	69.0	71.0	71.0	71.5	71.0
	最小値	65	65	65	65	65
同意取得時年齢（歳）（区分 1）	60 歳以上 70 歳未満	9（56.3%）	5（31.3%）	5（31.3%）	7（43.8%）	26（40.6%）
	70 歳以上 80 歳未満	6（37.5%）	10（62.5%）	10（62.5%）	8（50.0%）	34（53.1%）
	80 歳以上	1（6.3%）	1（6.3%）	1（6.3%）	1（6.3%）	4（6.3%）
身長（cm）	例数	16	16	16	16	64
	平均値	166.89	166.77	166.59	167.08	166.83
	標準偏差	4.49	6.88	7.01	6.20	6.08
	最大値	173.5	176.3	185.8	174.8	185.8
	中央値	167.20	166.60	166.10	167.20	166.75
	最小値	160.6	151.5	154.9	151.8	151.5
体重（kg）	例数	16	16	16	16	64
	平均値	64.19	67.46	62.16	64.88	64.67
	標準偏差	7.00	8.73	6.73	7.78	7.66
	最大値	77.6	83.5	79.0	76.9	83.5
	中央値	62.75	65.55	59.95	62.85	63.15
	最小値	56.3	55.1	53.1	54.6	53.1
BMI（kg/m^2）	例数	16	16	16	16	64
	平均値	23.09	24.19	22.44	23.25	23.24
	標準偏差	2.77	2.02	2.47	2.51	2.48
	最大値	27.3	27.4	27.8	27.5	27.8
	中央値	22.19	24.08	22.12	23.09	22.93
	最小値	19.1	21.5	18.4	19.0	18.4
既往歴の有無	無	16（100.0%）	16（100.0%）	15（93.8%）	16（100.0%）	63（98.4%）
	有	0（0.0%）	0（0.0%）	1（6.3%）	0（0.0%）	1（1.6%）
合併症の有無	無	16（100.0%）	14（87.5%）	14（87.5%）	16（100.0%）	60（93.8%）
	有	0（0.0%）	2（12.5%）	2（12.5%）	0（0.0%）	4（6.3%）

［5.3.3.1.2 表 11.2-1 を改変］

2.7.6.2.3.5 投与の遵守状況

貼付部位別の曝露状況を表 2.7.6.2.3-3 に示した。

治験薬の貼付遵守率（平均値）は 97%以上で高い遵守率であった。

貼付部位別の総貼付時間の平均値（標準偏差）は、背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 395.6 時間（14.6 時間）、397.5 時間（0.0 時間）及び 397.5 時間（0.0 時間）であった。

表 2.7.6.2.3-3 貼付部位別の曝露状況（安全性解析対象集団）

項目	貼付部位	要約統計量					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
総貼付時間（h）	背部	64	395.6	14.6	281	397.5	398
	上腕部	31	397.5	0.0	397	397.5	398
	胸部	30	397.5	0.0	398	397.5	398
貼付遵守率（%）	背部	64	97.42	0.06	97.0	97.43	97.6
	上腕部	31	97.43	0.00	97.4	97.43	97.4
	胸部	30	97.43	0.00	97.4	97.43	97.4

［5.3.3.1.2 表 12.1-1 を引用］

2.7.6.2.3.6 薬物動態の結果

（1） 血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメーター

貼付部位別の血漿中ドネペジル濃度の推移を図 2.7.6.2.3-2 に、薬物動態パラメーターの要約を表 2.7.6.2.3-4 に示した。

背部、上腕部又は胸部に TK-023 13.75 mg を 17 日間反復貼付した際の血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付（Day1）後、いずれの貼付部位でも 24.0 時間（中央値）で C_{max} に達し、その後も緩やかに上昇を続け、Day15 から Day17 までの血漿中トラフ濃度の推移から Day17 には定常状態に達したと考えられた。最終貼付（Day17）後、いずれの貼付部位でも 12.0～24.0 時間（中央値）で C_{max} に達し、最終剥離後、$t_{1/2}$ は 87.6～92.0 時間（平均値）で緩やかに消失した。血漿中ドネペジル濃度の推移は、貼付部位間で類似していた。

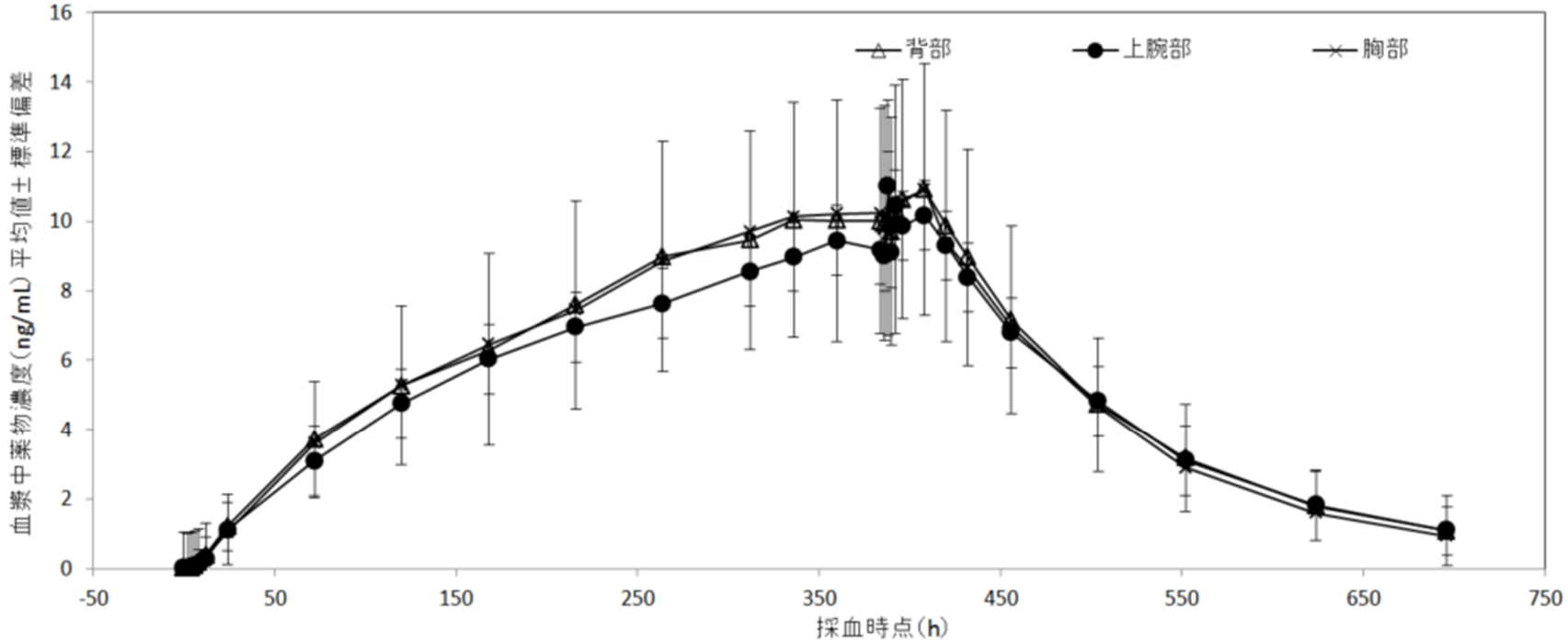
血漿中ドネペジルの Day1 の C_{max} の幾何平均値は、背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 1.1 ng/mL、1.0 ng/mL 及び 1.1 ng/mL であった。

Day17 の C_{max} の幾何平均値は、背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 10.7 ng/mL、10.9 ng/mL 及び 10.4 ng/mL であり、Day1 の約 9～11 倍であった。

Day1 の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値は、背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 9.0 ng·h/mL、7.6 ng·h/mL 及び 8.6 ng·h/mL であった。

Day17 の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値は、背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 239.8 ng·h/mL、224.9 ng·h/mL 及び 230.2 ng·h/mL であり、Day1 の約 27～30 倍であった。

Day17 での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の個体間変動（変動係数）は背部貼付時で 32.4%及び 32.8%、上腕部貼付時で 73.1%及び 39.6%、胸部貼付時で 42.5%及び 42.9%で、上腕部貼付時の C_{max} の個体間変動が他の部位と比べて高かった。



背部：n = 63、上腕部：n = 31、胸部：n = 30

図 2.7.6.2.3-2　貼付部位別の血漿中ドネペジル濃度の推移（薬物動態解析対象集団）

［5.3.3.1.2 図 11.4-1 を引用］

表 2.7.6.2.3-4　貼付部位別の薬物動態パラメーターの要約（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメーター	貼付部位	評価時期	要約統計量							
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	変動係数	幾何平均値
C_{max}（ng/mL）	背部	Day1	63	1.220	0.694	0.00	1.050	3.91	56.87	1.136
		Day17	63	11.233	3.637	6.17	10.700	26.50	32.37	10.731
	上腕部	Day1	31	1.115	0.692	0.00	1.050	3.70	62.06	1.024
		Day17	31	12.585	9.199	6.25	9.780	53.00	73.10	10.935
	胸部	Day1	30	1.056	0.914	0.00	0.939	4.41	86.52	1.082
		Day17	30	11.237	4.770	5.51	10.300	23.60	42.45	10.361
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	背部	Day1	63	11.35	9.69	0.0	6.96	44.3	85.33	9.01
		Day17	63	251.02	82.24	138.6	234.41	597.5	32.76	239.78
	上腕部	Day1	31	9.84	10.00	0.0	6.60	48.4	101.64	7.55
		Day17	31	238.68	94.43	141.3	216.94	595.2	39.56	224.88
	胸部	Day1	30	10.29	12.20	0.0	5.94	55.3	118.55	8.64
		Day17	30	249.68	107.01	123.4	234.07	554.9	42.86	230.16
t_{max}（h）	背部	Day1	61	24.00	0.00	24.0	24.00	24.0	0.00	－
		Day17	63	16.10	8.43	0.0	12.00	24.0	52.36	－
	上腕部	Day1	30	24.00	0.00	24.0	24.00	24.0	0.00	－
		Day17	31	15.42	8.69	4.0	12.00	24.0	56.36	－
	胸部	Day1	25	24.00	0.00	24.0	24.00	24.0	0.00	－
		Day17	30	16.93	8.77	0.0	24.00	24.0	51.78	－
$t_{1/2}$（h）	背部	Day1	0	－	－	－	－	－	－	－
		Day17	63	87.55	15.73	56.8	82.06	135.4	17.97	86.27
	上腕部	Day1	0	－	－	－	－	－	－	－
		Day17	31	92.01	22.66	55.7	86.46	150.0	24.62	89.52
	胸部	Day1	0	－	－	－	－	－	－	－
		Day17	30	87.58	13.71	59.6	87.45	124.9	15.66	86.59

［5.3.3.1.2 表 11.4-2 を引用］

（2） 薬物動態パラメーターの同等性の検討

Day17 における背部貼付時（A 群 I 期、B 群 II 期）と上腕部貼付時（A 群 II 期、B 群 I 期）の薬物動態パラメーター（C_{max}）の同等性の検討及び薬物動態パラメーターの推移をそれぞれ表 2.7.6.2.3-5 及び図 2.7.6.2.3-3 に、薬物動態パラメーター（$AUC_{0\text{-}24\,h}$）の同等性の検討及び薬物動態パラメーターの推移を表 2.7.6.2.3-6 及び図 2.7.6.2.3-4 に示した。

Day17 における背部貼付時（C 群 I 期、D 群 II 期）と胸部貼付時（C 群 II 期、D 群 I 期）の薬物動態パラメーター（C_{max}）の同等性の検討及び薬物動態パラメーターの推移をそれぞれ表 2.7.6.2.3-7 及び図 2.7.6.2.3-5 に、薬物動態パラメーター（$AUC_{0\text{-}24\,h}$）の同等性の検討及び薬物動態パラメーターの推移を表 2.7.6.2.3-8 及び図 2.7.6.2.3-6 に示した。

Day17 における背部貼付時と上腕部貼付時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.03（0.96～1.11）及び 1.08（1.03～1.14）で、背部貼付時と胸部貼付時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.03（0.96～1.11）及び 1.04（0.97～1.12）で、いずれも 1 に近く、かつ対数値の平均値の差の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である log（0.80）～log（1.25）の範囲内に含まれることから、背部と上腕部及び胸部貼付時の薬物動態は同等であることが確認された。

表 2.7.6.2.3-5　Day17 における背部貼付時と上腕部貼付時の薬物動態パラメーター（C_{max}）の同等性の検討（薬物動態解析対象集団）

分散分析表

要因		自由度	平方和	平均平方和	F 値	P 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.3	0.3	9.601	p = 0.004
	被験者/群	30	8.3	0.3	9.492	p < 0.001
被験者内変動	試験期間	1	0.1	0.1	1.952	p = 0.173
	貼付部位	1	0.0	0.0	0.494	p = 0.488
	残差	28	0.8	0.0	－	－
総変動		61	9.6	－	－	－

貼付部位間の平均値の差の 90%信頼区間

背部の平均値（最小二乗平均）	2.419
上腕部の平均値（最小二乗平均）	2.388
ANOVA 表から算出した CV(%)	17.24
貼付部位間差	log（1.032）
平均値の差の 90%信頼区間	log（0.9568）～log（1.1121）

［5.3.3.1.2 表 11.4-3 を引用］

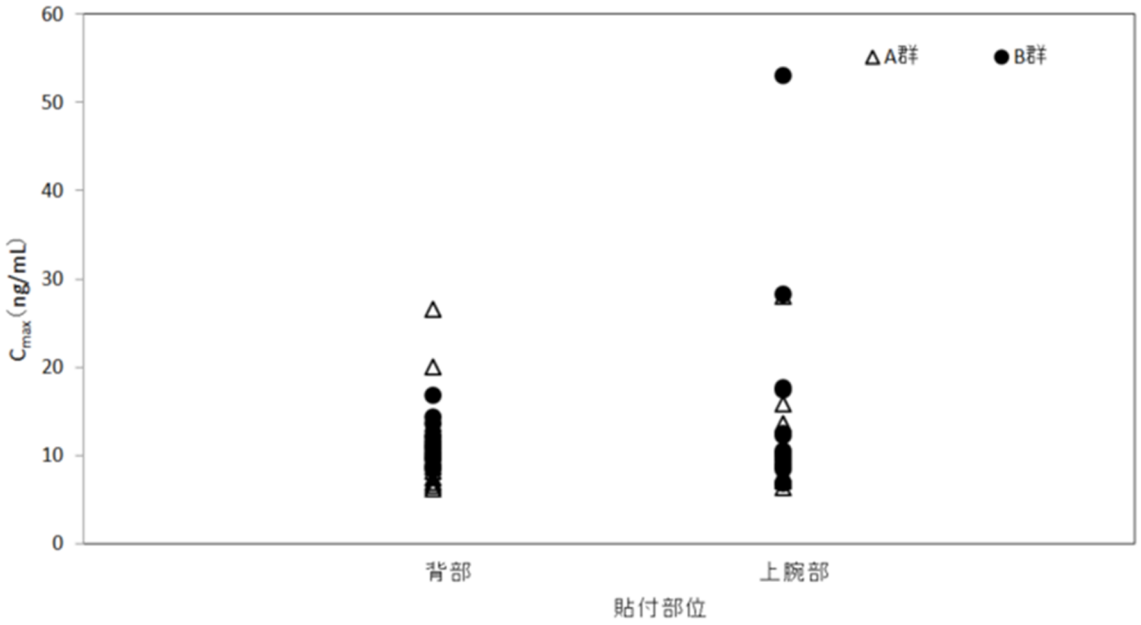


図 2.7.6.2.3-3　Day17 における背部貼付時と上腕部貼付時の薬物動態パラメーターの推移（C_{max}）（薬物動態解析対象集団）

［5.3.3.1.2 図 11.4-2 を引用］

表 2.7.6.2.3-6　Day17 における背部貼付時と上腕部貼付時の薬物動態パラメーター（$AUC_{0\text{-}24\,h}$）の同等性の検討（薬物動態解析対象集団）

分散分析表

要因		自由度	平方和	平均平方和	F 値	P 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.1	0.1	5.578	p = 0.025
	被験者/群	30	5.9	0.2	13.812	p < 0.001
被験者内変動	試験期間	1	0.0	0.0	1.429	p = 0.242
	貼付部位	1	0.1	0.1	6.252	p = 0.019
	残差	28	0.4	0.0	―	―
総変動		61	6.4	―	―	―

貼付部位間の平均値の差の 90%信頼区間

背部の平均値（最小二乗平均）	5.49
上腕部の平均値（最小二乗平均）	5.41
ANOVA 表から算出した CV（%）	11.95
貼付部位間差	log（1.08）
平均値の差の 90%信頼区間	log（1.025）～log（1.138）

［5.3.3.1.2 表 11.4-5 を引用］

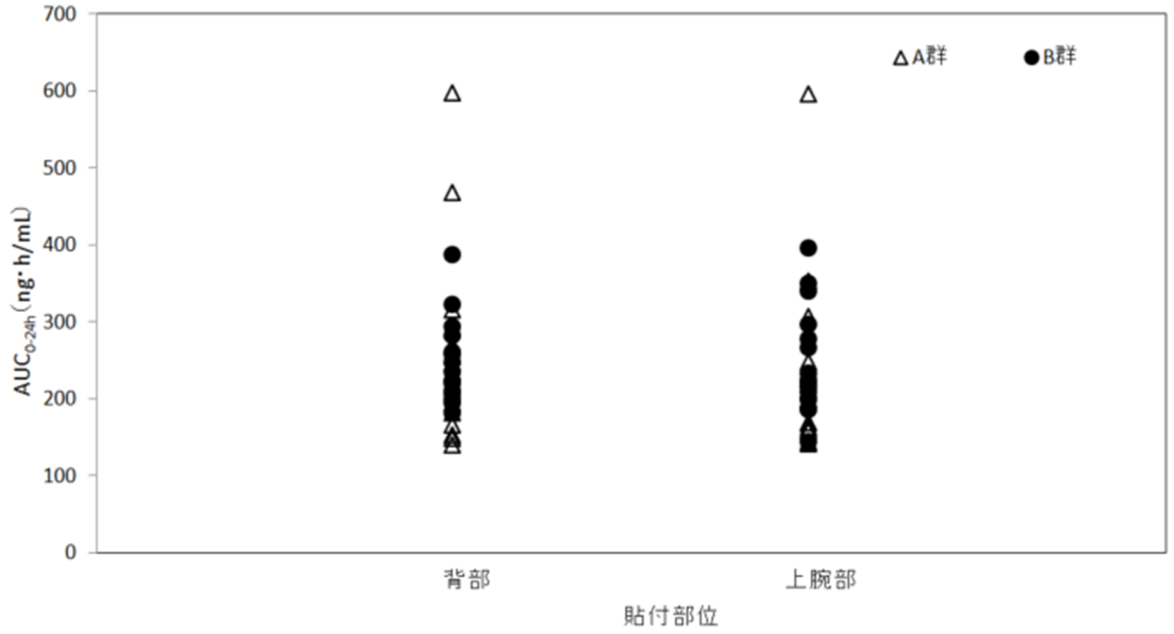


図 2.7.6.2.3-4 Day17 における背部貼付時と上腕部貼付時の薬物動態パラメーターの推移（$AUC_{0\text{-}24\,h}$）（薬物動態解析対象集団）

［5.3.3.1.2 図 11.4-4 を引用］

表 2.7.6.2.3-7 Day17 における背部貼付時と胸部貼付時の薬物動態パラメーター（C_{max}）の同等性の検討（薬物動態解析対象集団）

分散分析表

要因		自由度	平方和	平均平方和	F 値	P 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.0	0.0	0.012	p = 0.912
	被験者/群	30	6.5	0.2	8.166	p < 0.001
被験者内変動	試験期間	1	0.1	0.1	4.132	p = 0.052
	貼付部位	1	0.0	0.0	0.639	p = 0.431
	残差	28	0.7	0.0	－	－
総変動		61	7.4	－	－	－

貼付部位間の平均値の差の 90%信頼区間

背部の平均値（最小二乗平均）	2.377
胸部の平均値（最小二乗平均）	2.343
ANOVA 表から算出した CV（%）	16.45
貼付部位間差	log（1.034）
平均値の差の 90%信頼区間	log（0.9626）～log（1.1115）

［5.3.3.1.2 表 11.4-4 を引用］

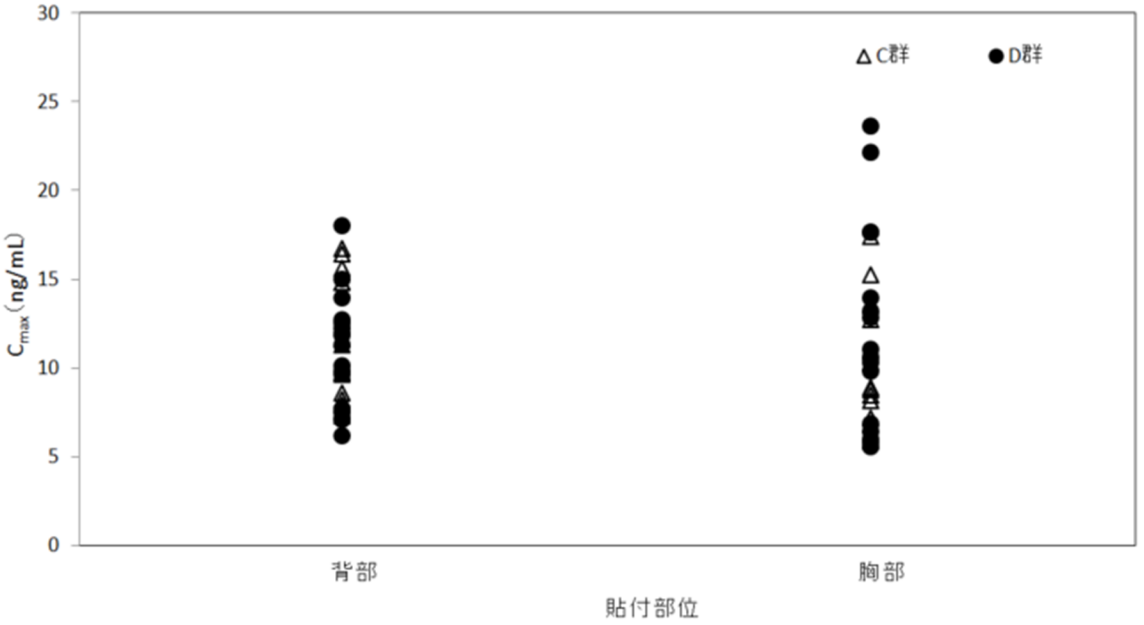


図 2.7.6.2.3-5 Day17 における背部貼付時と胸部貼付時の薬物動態パラメーターの推移（C_{max}）（薬物動態解析対象集団）

［5.3.3.1.2 図 11.4-3 を引用］

表 2.7.6.2.3-8 Day17 における背部貼付時と胸部貼付時の薬物動態パラメーター（$AUC_{0\text{-}24\,h}$）の同等性の検討（薬物動態解析対象集団）

分散分析表

要因		自由度	平方和	平均平方和	F 値	P 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.0	0.0	0.002	p = 0.965
	被験者/群	30	6.4	0.2	7.331	p < 0.001
被験者内変動	試験期間	1	0.1	0.1	3.020	p = 0.093
	貼付部位	1	0.0	0.0	0.781	p = 0.384
	残差	28	0.8	0.0	－	－
総変動		61	7.3	－	－	－

貼付部位間の平均値の差の 90%信頼区間

背部の平均値（最小二乗平均）	5.48
胸部の平均値（最小二乗平均）	5.44
ANOVA 表から算出した CV（%）	17.12
貼付部位間差	log（1.04）
平均値の差の 90%信頼区間	log（0.965）～log（1.120）

［5.3.3.1.2 表 11.4-6 を引用］

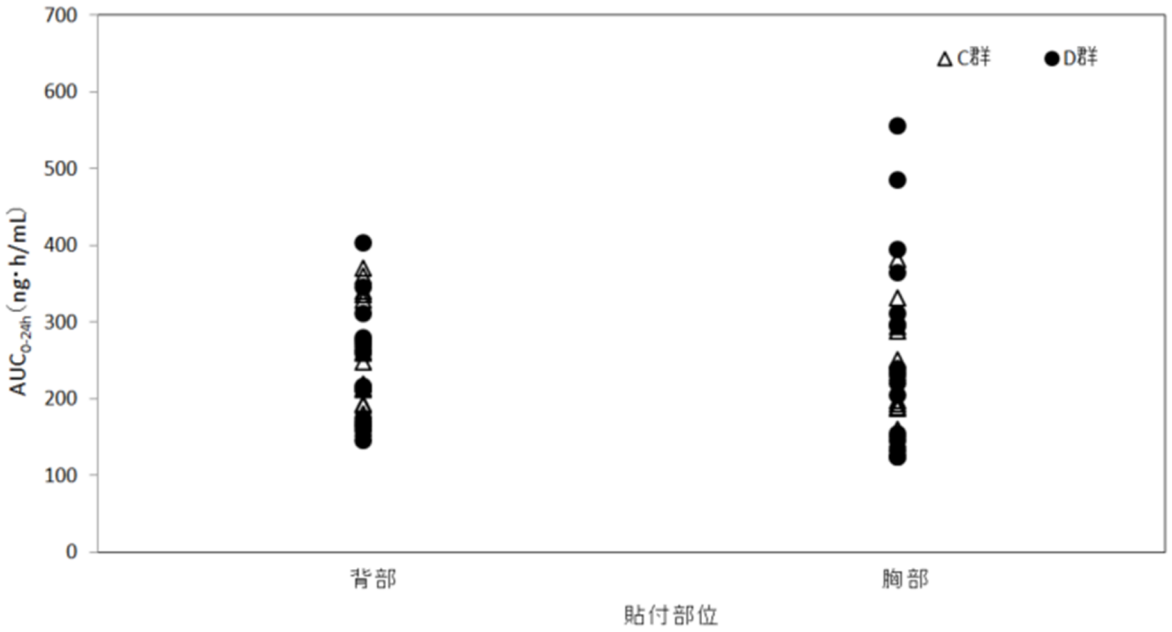


図 2.7.6.2.3-6 Day17 における背部貼付時と胸部貼付時の薬物動態パラメーターの推移（$AUC_{0\text{-}24\,h}$）（薬物動態解析対象集団）

［5.3.3.1.2 図 11.4-5 を引用］

（3） ドネペジル残存量

貼付部位別のドネペジル残存量を表 2.7.6.2.3-9 に示した。

Day1、Day9 及び Day17 の貼付後 24 時間（Day2、Day10 及び Day18）の使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量を測定した。

Day1 の貼付後 24 時間（Day2）における貼付部位別の残存量の平均値（標準偏差）は、背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 10.3 mg（0.9 mg）、10.2 mg（1.0 mg）及び 10.2 mg（1.3 mg）であった。

同様に、Day9 の貼付後 24 時間（Day10）でそれぞれ 10.4 mg（0.8 mg）、10.6 mg（0.9 mg）及び 10.7 mg（1.1 mg）、Day17 の貼付後 24 時間（Day18）でそれぞれ 10.2 mg（0.8 mg）、10.4 mg（0.9 mg）及び 10.6 mg（0.9 mg）であった。

ドネペジル残存量は貼付部位間で同程度であり、経時的な変化はなかった。

表 2.7.6.2.3-9　貼付部位別のドネペジル残存量（安全性解析対象集団）

項目	貼付部位	評価時期	要約統計量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
残存量（mg）	背部	Day2	64	10.278	0.896	8.01	10.325	12.16
		Day10	64	10.427	0.840	8.08	10.605	12.20
		Day18	63	10.247	0.784	8.06	10.420	11.61
	上腕部	Day2	31	10.162	1.019	7.33	10.310	11.69
		Day10	31	10.592	0.896	8.50	10.880	11.83
		Day18	31	10.431	0.862	8.40	10.690	11.68
	胸部	Day2	30	10.229	1.277	6.22	10.465	11.86
		Day10	30	10.657	1.063	6.91	10.720	12.47
		Day18	30	10.622	0.892	8.56	10.555	12.33

評価時期：Day1、Day9 及び Day17 の貼付後 24 時間（Day2、Day10 及び Day18）に剥離回収した TK-023 を評価した。

［5.3.3.1.2 表 11.4-7 を改変］

（4）　ドネペジル放出能

貼付部位別のドネペジル放出能を表 2.7.6.2.3-10 に示した。

製剤のドネペジル含有量と Day1、Day9 及び Day17 の貼付後 24 時間（Day2、Day10 及び Day18）の使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量の差から放出能を算出した。

Day1 の貼付後 24 時間（Day2）の貼付部位別のドネペジル放出能の平均値（標準偏差）は、背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 25.2%（6.5%）、26.1%（7.4%）及び 25.6%（9.3%）であった。

同様に、Day9 の貼付後 24 時間（Day10）でそれぞれ 24.2%（6.1%）、23.0%（6.5%）及び 22.5%（7.7%）、Day17 の貼付後 24 時間（Day18）でそれぞれ 25.5%（5.7%）、24.1%（6.3%）及び 22.7%（6.5%）であった。

ドネペジル放出能は貼付部位間で同程度であり、経時的な変化はなかった。

なお、放出能の定義は以下のとおりとした。

ドネペジル放出能（%）＝［（ドネペジル含有量* - ドネペジル残存量）÷ドネペジル含有量*］×100

*ドネペジル含有量：13.75 mg

表 2.7.6.2.3-10　貼付部位別のドネペジル放出能（安全性解析対象集団）

項目	貼付部位	評価時期	要約統計量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
放出能（%）	背部	Day2	64	25.2	6.5	12	24.9	42
		Day10	64	24.2	6.1	11	22.9	41
		Day18	63	25.5	5.7	16	24.2	41
	上腕部	Day2	31	26.1	7.4	15	25.0	47
		Day10	31	23.0	6.5	14	20.9	38
		Day18	31	24.1	6.3	15	22.3	39
	胸部	Day2	30	25.6	9.3	14	23.9	55
		Day10	30	22.5	7.7	9	22.0	50
		Day18	30	22.7	6.5	10	23.2	38

評価時期：Day1、Day9 及び Day17 の貼付後 24 時間（Day2、Day10 及び Day18）に剥離回収した TK-023 を評価した。

［5.3.3.1.2 表 11.4-8 を改変］

（5） 付着性

背部、上腕部又は胸部の各 8 箇所に貼付箇所を設定し、Day17 までローテーションで市販の固定用シートを用いた TK-023 13.75 mg を貼付した。

製剤の付着性は 0～3 点のスコアによる評価（0 点：完全に付着している、1 点：完全に付着していないが、90%以上付着している、2 点：完全に剥離していないが、付着している部分が 90%未満、3 点：完全に剥離している）を行った。

貼付後 6、12 及び 24 時間の Day1～Day17 までの合計付着枚数を表 2.7.6.2.3-11 に示した。

貼付後 6 時間の Day1～Day17 の合計枚数で、完全に付着している（0 点）割合は背部貼付時、上腕部貼付時、胸部貼付時でそれぞれ 98.4%（1066/1083 枚）、99.6%（525/527 枚）及び 99.8%（509/510 枚）であった。

貼付後 12 時間では、それぞれ 97.5%（1056/1083 枚）、98.1%（517/527 枚）及び 99.4%（507/510 枚）であった。

貼付後 24 時間では、それぞれ 96.1%（1041/1083 枚）、97.5%（514/527 枚）及び 99.2%（506/510 枚）であった。

完全に付着している割合は、貼付後の時間経過と共に低下したが、胸部貼付時では貼付後 24 時間でも 99%以上であった。

90%以上付着している（0 点+1 点）割合は、貼付後 24 時間では、それぞれ 98.8%（1070/1083 枚）、99.6%（525/527 枚）及び 99.8%（509/510 枚）であった。

90%以上付着している割合は、貼付後 24 時間でも全ての貼付部位で 98%以上であり、貼付部位間で同程度であった。

また、背部、上腕部又は胸部の各 8 箇所の貼付箇所別においても、特定の貼付部位のスコアが悪化している傾向はなかった。

表 2.7.6.2.3-11　貼付部位別の付着性評価（Day1～Day17 までの合計付着枚数）

（安全性解析対象集団）

項目	評価時期	貼付部位	評価スコア					
			0 点	1 点	2 点	3 点	0 点+1 点	合計
付着性評価	6 時間後	背部	1066（98.4%）	11（1.0%）	6（0.6%）	0（0.0%）	1077（99.4%）	1083
		上腕部	525（99.6%）	1（0.2%）	1（0.2%）	0（0.0%）	526（99.8%）	527
		胸部	509（99.8%）	1（0.2%）	0（0.0%）	0（0.0%）	510（100.0%）	510
	12 時間後	背部	1056（97.5%）	16（1.5%）	11（1.0%）	0（0.0%）	1072（99.0%）	1083
		上腕部	517（98.1%）	8（1.5%）	2（0.4%）	0（0.0%）	525（99.6%）	527
		胸部	507（99.4%）	3（0.6%）	0（0.0%）	0（0.0%）	510（100.0%）	510
	24 時間後	背部	1041（96.1%）	29（2.7%）	11（1.0%）	2（0.2%）	1070（98.8%）	1083
		上腕部	514（97.5%）	11（2.1%）	2（0.4%）	0（0.0%）	525（99.6%）	527
		胸部	506（99.2%）	3（0.6%）	1（0.2%）	0（0.0%）	509（99.8%）	510

［5.3.3.1.2 表 11.4-9、T05_04 及び T05_05 を改変］

2.7.6.2.3.7　安全性の結果

（1）　有害事象

1）　有害事象及び副作用

貼付部位別の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.2.3-12 及び表 2.7.6.2.3-13 に示した。

有害事象の発現割合は、背部貼付時で 51.6%（33/64 例 48 件）、上腕部貼付時で 16.1%（5/31 例 7 件）、胸部貼付時で 33.3%（10/30 例 11 件）であった。そのうち、副作用の発現割合は、それぞれ 46.9%（30/64 例 40 件）、9.7%（3/31 例 4 件）及び 30.0%（9/30 例 10 件）であった。

2 例以上発現した比較的頻度の高い有害事象は、紅斑が、背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 45.3%（29/64 例 33 件）、6.5%（2/31 例 2 件）及び 26.7%（8/30 例 9 件）、そう痒症が背部貼付時で 3.1%（2/64 例 4 件）、丘疹及び心房細動が背部貼付時で各 3.1%（2/64 例 2 件）であった。そのうち、副作用と判断されたものは、紅斑、そう痒症、心房細動の全事象及び丘疹 1.6%（1/64 例 1 件）であった。

表 2.7.6.2.3-12　貼付部位別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類名 基本語名	貼付部位 背部 n = 64		上腕部 n = 31		胸部 n = 30	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	48	33（51.6%）	7	5（16.1%）	11	10（33.3%）
皮膚および皮下組織障害	42	29（45.3%）	4	3（9.7%）	9	8（26.7%）
紅斑	33	29（45.3%）	2	2（6.5%）	9	8（26.7%）
そう痒症	4	2（3.1%）	2	1（3.2%）	0	0（0.0%）
皮膚浮腫	3	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
丘疹	2	2（3.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
心臓障害	2	2（3.1%）	1	1（3.2%）	0	0（0.0%）
心房細動	2	2（3.1%）	1	1（3.2%）	0	0（0.0%）
臨床検査	2	2（3.1%）	2	2（6.5%）	0	0（0.0%）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1（1.6%）	1	1（3.2%）	0	0（0.0%）
尿中ブドウ糖陽性	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
尿中血陽性	0	0（0.0%）	1	1（3.2%）	0	0（0.0%）
神経系障害	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
頭痛	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
傷害、中毒および処置合併症	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
転倒	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
眼障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.3%）
眼充血	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.3%）
胃腸障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.3%）
肛門失禁	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.3%）

［5.3.3.1.2 表 12.2-2 を引用］

表 2.7.6.2.3-13　貼付部位別の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

器官別大分類名 基本語名	貼付部位 背部 n = 64		上腕部 n = 31		胸部 n = 30	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	40	30（46.9%）	4	3（9.7%）	10	9（30.0%）
皮膚および皮下組織障害	38	29（45.3%）	4	3（9.7%）	9	8（26.7%）
紅斑	33	29（45.3%）	2	2（6.5%）	9	8（26.7%）
そう痒症	4	2（3.1%）	2	1（3.2%）	0	0（0.0%）
丘疹	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
心臓障害	2	2（3.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
心房細動	2	2（3.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
胃腸障害	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.3%）
肛門失禁	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（3.3%）

［5.3.3.1.2 表 12.2-3 を引用］

2）　重症度別の有害事象

有害事象の重症度は Grade1 から Grade5 までの 5 段階で判定した。

発現した全ての有害事象が Grade1 であった。

3） 貼付箇所の皮膚関連の有害事象

貼付箇所の有害事象は治験薬本体貼付箇所又は固定用シート貼付箇所の別に集計した。

貼付部位別の治験薬本体貼付箇所における有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.3-14、貼付部位別の固定用シート貼付箇所における発現状況を表 2.7.6.2.3-15 に示した。

貼付箇所の有害事象のうち、治験薬本体貼付箇所に発現した有害事象は背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 42.2%（27/64 例 31 件）、6.5%（2/31 例 2 件）及び 23.3%（7/30 例 7 件）であった。

その内訳は、紅斑が背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 40.6%（26/64 例 26 件）、3.2%（1/31 例 1 件）及び 23.3%（7/30 例 7 件）、そう痒症が背部貼付時及び上腕部貼付時で、それぞれ 3.1%（2/64 例 2 件）及び 3.2%（1/31 例 1 件）、丘疹が背部貼付時で 3.1%（2/64 例 2 件）、皮膚浮腫が背部貼付時で 1.6%（1/64 例 1 件）であった。そのうち、副作用と判断されたものは、紅斑、そう痒症の全事象及び丘疹 1.6%（1/64 例 1 件）であった。

治験薬本体貼付箇所における有害事象及び副作用の発現割合は、背部貼付時、胸部貼付時、上腕部貼付時の順で高かった。

市販の固定用シート貼付箇所に発現した有害事象は、背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 12.5%（8/64 例 10 件）、6.5%（2/31 例 2 件）及び 6.7%（2/30 例 2 件）であった。

その内訳は、紅斑が背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 10.9%（7/64 例 7 件）、3.2%（1/31 例 1 件）及び 6.7%（2/30 例 2 件）、そう痒症が背部貼付時及び上腕部貼付時で、それぞれ 3.1%（2/64 例 2 件）及び 3.2%（1/31 例 1 件）、皮膚浮腫が背部貼付時で 1.6%（1/64 例 1 件）であった。そのうち、副作用と判断されたものは、紅斑及びそう痒症の全事象であった。

市販の固定用シート貼付箇所における有害事象及び副作用の発現割合は、上腕部貼付時と胸部貼付時に比べて、背部貼付時で高かった。

表 2.7.6.2.3-14　貼付部位別の治験薬本体貼付箇所における有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）

器官別大分類名 基本語名	貼付部位					
	背部		上腕部		胸部	
	n = 64		n = 31		n = 30	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	31	27（42.2%）	2	2（6.5%）	7	7（23.3%）
皮膚および皮下組織障害	31	27（42.2%）	2	2（6.5%）	7	7（23.3%）
紅斑	26	26（40.6%）	1	1（3.2%）	7	7（23.3%）
丘疹	2	2（3.1%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
そう痒症	2	2（3.1%）	1	1（3.2%）	0	0（0.0%）
皮膚浮腫	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）

MedDRA/J Ver.21.1

［5.3.3.1.2 表 12.2-7 を引用］

表 2.7.6.2.3-15　貼付部位別の固定用シート貼付箇所における有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）

器官別大分類名 基本語名	貼付部位					
	背部		上腕部		胸部	
	n = 64		n = 31		n = 30	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	10	8（12.5%）	2	2（6.5%）	2	2（6.7%）
皮膚および皮下組織障害	10	8（12.5%）	2	2（6.5%）	2	2（6.7%）
紅斑	7	7（10.9%）	1	1（3.2%）	2	2（6.7%）
そう痒症	2	2（3.1%）	1	1（3.2%）	0	0（0.0%）
皮膚浮腫	1	1（1.6%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）

MedDRA/J Ver.21.1

［5.3.3.1.2 表 12.2-8 を引用］

4）　皮膚症状評価及びそう痒

治験薬本体貼付箇所及び固定用シート貼付箇所別で、本邦基準に基づく皮膚科医による皮膚症状評価及びそう痒の評価を実施した。

貼付部位別の治験薬本体貼付箇所及び固定用シート貼付箇所の皮膚症状評価及びそう痒のスコアを表 2.7.6.2.3-16 及び表 2.7.6.2.3-17 に示した。

皮膚症状は本邦基準（- : 反応なし、± : 軽度の紅斑、+ : 紅斑、++ : 紅斑+浮腫、丘疹、+++ : 紅斑+浮腫+丘疹+小水疱、++++ : 大水疱）を用いて、治験薬本体貼付箇所と固定用シート貼付箇所に区別して評価した。皮膚症状スコアが紅斑（+）以上、又は軽度の紅斑（±）で治験責任／分担医師が当該所見を有害事象に該当すると判断した場合、有害事象と判定した。

全貼付部位の治験薬本体貼付箇所及び固定用シート貼付箇所に軽度の紅斑（±）又は紅斑（+）が認められた。

治験薬本体貼付箇所では紅斑（+）が背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 37.5%（24/64 例）、3.2%（1/31 例）及び 23.3%（7/30 例）に、紅斑+浮腫、丘疹（++）が背部貼付時のみ 4.7%（3/64 例）に認められ、治験責任／分担医師により有害事象と判断された。それ以外

は軽度の紅斑（±）であり、治験責任／分担医師により有害事象に該当すると判断されたものはなかった。紅斑+浮腫、丘疹（++）以上に評価された被験者はいなかった。

市販の固定用シート貼付箇所では、紅斑（+）が背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 9.4%（6/64 例）、3.2%（1/31 例）及び 6.7%（2/30 例）に、紅斑+浮腫、丘疹（++）が背部貼付時のみで 1.6%（1/64 例）に認められ、治験責任／分担医師により有害事象と判断された。それ以外は反応なし（-）又は軽度の紅斑（±）であり、治験責任／分担医師により有害事象に該当すると判断されたものはなかった。紅斑+浮腫+丘疹+小水疱（+++）以上に評価された被験者はいなかった。

治験薬本体貼付箇所では、固定用シート貼付箇所に比べ、背部貼付時及び胸部貼付時で紅斑(+)の割合が、上腕部貼付時で軽度の紅斑（±）の割合が高かった。

治験薬本体貼付箇所の皮膚症状評価にて、背部貼付時の紅斑+浮腫、丘疹（++）に評価された 3 例のうち、1 例が、有害事象「丘疹」のため、治験を中止した。本事象は 2 巡目の背部貼付直前に発現したが、1 巡目の背部貼付後の皮膚症状評価では反応なし（-）又は軽度の紅斑（±）と評価された箇所に発現した。有害事象に対する処置なく回復し、本事象の発現と治験薬貼付との間に時間的相関関係がなく、偶発的な事象と考えられること、また、入院生活環境による要因が強く考えられるため治験薬との因果関係は「無」と判断された。

そう痒は 0～4 点のスコア（0：ほとんどあるいはまったく痒みを感じない、1：ときにむずむずするが、何もなくても我慢できる、2：多少痒みはあるが、あまり気にならない、3：かなり痒い、4：いてもたってもいられない痒み）により評価した。そう痒のスコアが 3 以上、又は 2 以下で治験責任／分担医師が当該所見を有害事象に該当すると判断した場合、有害事象と判定した。

貼付部位別のそう痒について、治験薬本体貼付箇所で、かなり痒い（3 点）は、背部貼付時及び上腕部貼付時で、それぞれ 3.1%（2/64 例）及び 3.2%（1/31 例）に認められ、治験責任／分担医師により有害事象と判断された。ほとんどあるいはまったく痒みを感じない（0 点）は、背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 71.9%（46/64 例）、87.1%（27/31 例）及び 73.3%（22/30 例）であった。ときにむずむずするが、何もなくても我慢できる（1 点）は、それぞれ 20.3%（13/64 例）、9.7%（3/31 例）及び 20.0%（6/30 例）であった。多少痒みはあるが、あまり気にならない（2 点）は、背部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 4.7%（3/64 例）及び 6.7%（2/30 例）であった。上腕部貼付時では、背部貼付時及び胸部貼付時に比べて、ほとんどあるいはまったく痒みを感じない（0 点）割合が高かった。そう痒のスコア「2」以下で治験責任／分担医師が有害事象に該当すると判断したものはなかった。

市販の固定用シート貼付箇所で、かなり痒い（3 点）は、背部貼付時及び上腕部貼付時で、それぞれ 3.1%（2/64 例）及び 3.2%（1/31 例）に認められ、治験責任／分担医師により有害事象と判断された。ほとんどあるいはまったく痒みを感じない（0 点）は、背部貼付時、上腕部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 71.9%（46/64 例）、87.1%（27/31 例）及び 66.7%（20/30 例）であった。ときにむずむずするが、何もなくても我慢できる（1 点）は、それぞれ 18.8%（12/64 例）、9.7%（3/31 例）及び 20.0%（6/30 例）であった。多少痒みはあるが、あまり気にならない（2 点）は、背部貼付時及び胸部貼付時で、それぞれ 6.3%（4/64 例）及び 13.3%（4/30 例）であった。なお、そう痒のスコア「2」以下で治験責任／分担医師が有害事象に該当すると判断したものはなかった。

そう痒のスコアについては、治験薬本体貼付箇所と固定用シート貼付箇所で、ほぼ同じ割合であった。

表 2.7.6.2.3-16　貼付部位別の治験薬本体貼付箇所の皮膚症状評価及びそう痒のスコア（安全性解析対象集団）

検査項目	区分	貼付部位		
		背部	上腕部	胸部
皮膚症状評価	例数	64	31	30
	−：反応なし	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	±：軽度の紅斑	37（57.8%）	30（96.8%）	23（76.7%）
	+：紅斑	24（37.5%）	1（3.2%）	7（23.3%）
	++：紅斑+浮腫，丘疹	3（4.7%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	+++：紅斑+浮腫+丘疹+小水疱	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	++++：大水疱	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
そう痒のスコア	例数	64	31	30
	0：ほとんどあるいはまったく痒みを感じない	46（71.9%）	27（87.1%）	22（73.3%）
	1：ときにむずむずするが，何もなくても我慢できる	13（20.3%）	3（9.7%）	6（20.0%）
	2：多少痒みはあるが，あまり気にならない	3（4.7%）	0（0.0%）	2（6.7%）
	3：かなり痒い	2（3.1%）	1（3.2%）	0（0.0%）
	4：いてもたってもいられない痒み	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

［5.3.3.1.2 表 12.2-9 を引用］

表 2.7.6.2.3-17　貼付部位別の固定用シート貼付箇所の皮膚症状評価及びそう痒のスコア（安全性解析対象集団）

検査項目	区分	貼付部位		
		背部	上腕部	胸部
皮膚症状評価	例数	64	31	30
	−：反応なし	4（6.3%）	9（29.0%）	3（10.0%）
	±：軽度の紅斑	53（82.8%）	21（67.7%）	25（83.3%）
	+：紅斑	6（9.4%）	1（3.2%）	2（6.7%）
	++：紅斑+浮腫，丘疹	1（1.6%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	+++：紅斑+浮腫+丘疹+小水疱	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
	++++：大水疱	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
そう痒のスコア	例数	64	31	30
	0：ほとんどあるいはまったく痒みを感じない	46（71.9%）	27（87.1%）	20（66.7%）
	1：ときにむずむずするが，何もなくても我慢できる	12（18.8%）	3（9.7%）	6（20.0%）
	2：多少痒みはあるが，あまり気にならない	4（6.3%）	0（0.0%）	4（13.3%）
	3：かなり痒い	2（3.1%）	1（3.2%）	0（0.0%）
	4：いてもたってもいられない痒み	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

［5.3.3.1.2 表 12.2-10 を引用］

（2） 死亡、その他重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

1） 死亡

死亡は認められなかった。

2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

3） その他の重要な有害事象

中止に至った有害事象は、背部貼付時に治験薬本体貼付箇所に発現した Grade1 の丘疹（1 例）であり、有害事象に対する処置なく回復した。本事象は 2 巡目の背部貼付直前に発現したが、1 巡目の背部貼付後の皮膚症状評価では反応なし（-）又は軽度の紅斑（±）と評価された箇所に発現した。治験薬との因果関係については、本事象の発現と治験薬貼付との間に時間的相関関係がなく、偶発的な事象と考えられること、また、入院生活環境による要因が強く考えられるため治験薬との因果関係は「無」と判断された。

（3） 臨床検査値

有害事象と判断された臨床検査値の異常は、背部貼付時の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び尿中ブドウ糖陽性（各 1 例）、上腕部貼付時の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び尿中血陽性（各 1 例）で、いずれも Grade1 であり、有害事象に対する処置なく回復し、治験薬との因果関係は「無」と判断された。

（4） その他の安全性パラメーター

有害事象と判断されたバイタルサインの異常はなく、臨床的に重要な異常はなかった。

12 誘導心電図では、心房細動が背部貼付時で 2 例、上腕部貼付時で 1 例認められた。いずれも Grade1 であり、有害事象に対する処置なく回復した。治験薬との因果関係は、上腕部貼付時の 1 例は偶発的な事象のため「無」と判断されたが、背部貼付時の 2 例は「有」と判断された。

2.7.6.2.3.8 結論

日本人健康高齢男性を対象に、試験製剤（TK-023 13.75 mg）を背部と上腕部、背部と胸部に 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した際の血漿中ドネペジル濃度を比較し、安全性及び薬物動態特性を評価し、貼付部位間の同等性を確認した。

薬物動態については、背部、上腕部又は胸部に TK-023 13.75 mg を 17 日間反復貼付することにより、いずれの貼付部位でも Day17 には定常状態に達したと考えられた。Day17 における背部貼付時と上腕部貼付時、背部貼付時と胸部貼付時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、いずれも 1 に近く、かつ対数値の平均値の差の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である log（0.80）～log（1.25）の範囲内に含まれることから、背部と上腕部及び胸部貼付時の薬物動態は同等であることが確認された。

安全性については、死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。紅斑及びそう痒症等の皮膚反応、心房細動及び肛門失禁の副作用の発現が認められたが、いずれも無処置で回復し、重症度は Grade1 であった。

貼付箇所の皮膚関連の有害事象のうち、治験薬本体貼付箇所に発現した有害事象及び副作用の発現割合は背部貼付時、胸部貼付時、上腕部貼付時の順で高かった。背部貼付時の治験薬本体貼付箇所で Grade1 の丘疹による中止例があったが、無処置で回復し、治験薬との因果関係は「無」であった。市販の固定用シート貼付箇所に発現した有害事象及び副作用の発現割合は、上腕部貼付時と胸部貼付時に比べて、背部貼付時で高かった。

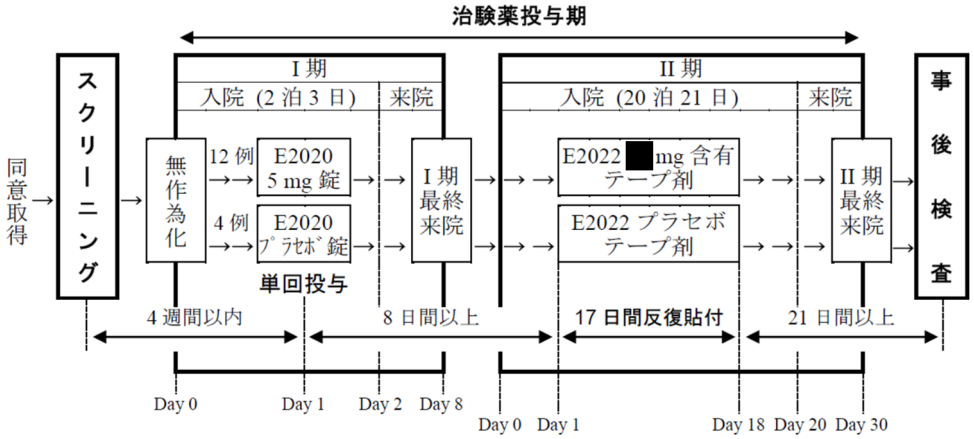
有害事象と判断された臨床検査値の異常で、背部貼付時に血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び尿中ブドウ糖陽性、上腕部貼付時に血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び尿中血陽性が認められたが、いずれも Grade1 であり、有害事象に対する処置なく回復し、治験薬との因果関係は「無」と判断された。

12 誘導心電図の有害事象として心房細動が背部貼付時で 2 例、上腕部貼付時で 1 例認められた。いずれも Grade1 であり、有害事象に対する処置なく回復した。治験薬との因果関係は、上腕部貼付時の 1 例は偶発的な事象のため「無」と判断されたが、背部貼付時の 2 例は「有」と判断された。

以上より、試験製剤 TK-023 13.75 mg を背部と上腕部、背部と胸部に反復貼付した際の薬物動態の同等性が認められた。安全性については貼付部位間で有害事象及び副作用の発現割合に違いがあるものの、同様の忍容性を有すると考えられた。

2.7.6.2.4　健康高齢者を対象としたドネペジル（E2022）[redacted]mg 含有テープ剤の反復貼付試験（試験番号 E2022-J081-002、資料番号 5.3.4.1.1、参考資料）

2.7.6.2.4.1　試験方法

試験番号	E2022-J081-002
標題	ドネペジル（E2022）テープ剤の臨床第 I 相反復貼付試験
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設、反復貼付
目的	日本人健康高齢男性を対象に、ドネペジル（E2022）[redacted] mg 含有経皮吸収型製剤を 17 日間反復貼付した際の安全性及び忍容性について、ドネペジルプラセボ経皮吸収型製剤を対照として評価する。 ドネペジル塩酸塩（E2020）5 mg 錠単回投与後とドネペジル[redacted]mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付後の薬物動態の結果から、ドネペジル[redacted]mg 含有経皮吸収型製剤のサイズの妥当性について検討する。 ドネペジル[redacted]mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付後の薬力学的効果について探索的に検討する。
試験方法	本治験は、スクリーニング、治験薬投与期、事後検査より構成され、治験薬投与期は I 期、II 期の計 2 期からなる。  I 期治験薬投与前日（Day0）に無作為化を行い、適格性が確認された被験者を実薬群（ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠→ドネペジル[redacted]mg 含有経皮吸収型製剤）、プラセボ群（ドネペジル塩酸塩プラセボ錠→ドネペジルプラセボ経皮吸収型製剤）のいずれか一方に 3：1 の比率で割り付けた。 I 期ではドネペジル塩酸塩 5 mg 錠又はプラセボ錠を単回投与し、II 期ではドネペジル[redacted]mg 含有経皮吸収型製剤（ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠相当）又はプラセボ経皮吸収型製剤を背部に 1 日 1 回 1 枚（朝貼付→翌朝剥離）、17 日間反復貼付した。なお、I 期単回投与日から II 期反復貼付開始日までの間は、8 日間以上の期間を設けた。II 期治験薬の最終剥離日から 21 日間以上経過した後に事後検査を行った。 II 期の反復貼付においては、経皮吸収型製剤の上に固定用シートを貼付し、経皮吸収型製剤を固定した。反復貼付はローテーション方式により、重複しない 8 箇所（貼付箇所 1～8）に順番に経皮吸収型製剤を貼付し、ローテーションが一巡した後、2 巡目、3 巡目の貼付を

	行った。
治験薬	被験薬：ドネペジル ■ mg 含有経皮吸収型製剤（主薬濃度 ■%）、製剤面積 ■ cm^2 対照薬：ドネペジルプラセボ経皮吸収型製剤、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠、ドネペジル塩酸塩プラセボ錠
試験期間	I 期：9 日間 II 期：31 日間
対象	日本人健康高齢男性
選択基準	以下の全ての基準を満たす者を本治験の対象とした。 （1） 非喫煙（I 期治験薬投与前少なくとも 4 週間喫煙していない）男性で、同意取得時の年齢が 65 歳以上の者 （2） スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上 28.0 kg/m^2 未満の者 （3） 自由意思により本治験参加に文書で同意した者 （4） 本治験の遵守事項について十分に説明を受け、その内容を遵守する意思があり、また、遵守できる者
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する場合は本治験の対象とはしなかった。 （1） I 期治験薬投与前 8 週間以内に治療を要するような疾病又は I 期治験薬投与前 4 週間以内に感染症の既往があった者 （2） I 期治験薬投与前 4 週間以内に精神系、消化管、肝臓、腎臓、呼吸器、内分泌系、血液系、神経系、心脈管系の疾患、先天性代謝異常等、治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある疾病を有する者 （3） 治験薬の薬物動態に影響を与えるような消化管等の外科的治療歴（例えば肝臓、腎臓又は消化器等の切除等）を有する者 （4） 治療を要するような薬物又は食物のアレルギーの既往を有する者、スクリーニング時に季節性アレルギーの症状が認められる者 （5） スクリーニング時から I 期治験薬投与前日までに 10%を超える体重変化があった者 （6） スクリーニング時から I 期治験薬投与直前における自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値から、治療を要する臨床的に異常な症状又は臓器機能障害が認められる者 （7） スクリーニング時又は I 期治験薬投与直前の 12 誘導心電図測定において、QTc＞450 ms に該当する者 （8） スクリーニング時において HIV 抗体、HBs 抗原及び HCV 抗体、又は梅毒定性反応が陽性の者 （9） 薬物又はアルコール依存の既往がある者、又は疑われる者、あるいはスクリーニング時又は I 期治験薬投与前日の尿中薬物検査が陽性である者 （10） I 期治験薬投与前 72 時間以内にカフェインを含有する飲食物又はアルコール飲料を摂取した者 （11） I 期治験薬投与前 2 週間以内に、薬物代謝酵素及びトランスポーターへ影響する可能性のある栄養補助食品、ハーブを含有する製剤（漢方製剤を含む）、その他の飲食物

	（例えば、グレープフルーツを含有する飲食物）を摂取した者 （12）I 期治験薬投与前 4 週間以内にセントジョーンズワート含有製剤を使用した者 （13）I 期治験薬投与前 4 週間以内に医療用医薬品を使用した者 （14）I 期治験薬投与前 2 週間以内に一般用医薬品を使用した者 （15）I 期治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加し、治験薬又は治験機器を使用した者 （16）I 期治験薬投与前 12 週間以内に輸血を受けた者、12 週間以内に 400 mL 以上の全血採血又は 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血を行った者、あるいは 2 週間以内に成分献血を行った者 （17）I 期入院前 2 週間以内に 5 日/週以上の頻度で激しい運動を行った者、あるいは 1 時間以上の激しい運動を 1 度でも行った者 （18）外用剤に対する皮膚過敏症、あるいはアトピー性皮膚炎の既往・合併を有する者 （19）ローテーション方式による治験薬及び固定用シートの貼付に際し、背部（脊柱部、肩甲骨下角付近を除く）に重複しない 6 箇所以上の貼付箇所を確保できない者 （20）治験薬貼付部位（背部）に過剰の体毛のある者 （21）治験薬貼付部位（背部）に、湿疹、皮膚炎、色素異常等の皮膚疾患、あるいは外傷、傷跡があるなど、皮膚症状の評価に影響を与えるような状態にある者 （22）事後検査終了までの期間、本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法の使用を望まない者 （23）治験責任／分担医師が本治験への参加を不適当と判断した者
症例数	計画時：16 例 実薬群（ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠→ドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤）：12 例 プラセボ群（ドネペジル塩酸塩プラセボ錠→ドネペジルプラセボ経皮吸収型製剤）：4 例 解析時 ・薬物動態解析対象集団：12 例（実薬群：12 例） ・薬力学解析対象集団：12 例（実薬群：12 例） ・安全性解析対象集団：16 例（実薬群：12 例、プラセボ群：4 例）
評価項目	薬物動態： ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与後及びドネペジル [redacted]mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付後の血漿中ドネペジル及びその代謝物（M1、M2、M6）濃度より、薬物動態特性を評価した。さらに、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に相当するドネペジル経皮吸収型製剤サイズを評価した。また、II 期 Day1 及び Day17 に貼付した使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量より、薬物放出能を評価した。 薬力学： ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与後及びドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付後の赤血球中 AChE 阻害活性より、薬力学的効果の変化を評価した。 安全性： 有害事象（貼付箇所の皮膚症状を含む）、臨床検査値、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈

	拍数、体温、12 誘導心電図、皮膚症状評価（II 期のみ）の各結果より、安全性について評価した。
薬物動態、薬力学及び安全性の統計解析	薬物動態解析対象集団： いずれかの期において、1 つ以上の薬物動態パラメーターを算出することが可能なデータを有する被験者の集団とした。 薬力学解析対象集団： いずれかの期において、1 つ以上の薬力学パラメーターを算出することが可能なデータを有する被験者の集団とした。 安全性解析対象集団： 治験薬が投与され、評価可能な治験薬投与後の安全性データを一点以上有する被験者の集団とした。 薬物動態の解析： 薬物動態の解析には、薬物動態解析対象集団、安全性解析対象集団を用いた。 · 薬物動態解析対象集団を対象に、血漿中ドネペジル濃度及びその代謝物（M1、M2、M6）の要約統計量を測定時期別に算出した。ノンコンパートメント解析により得られた C_{max}、t_{max}、AUC、$t_{1/2}$ を含む薬物動態パラメーターの要約統計量をドネペジル [redacted] mg 含有テープ剤群及びドネペジル塩酸塩 5 mg 錠群ごとに算出した。ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与における被験者ごとの血漿中濃度からドネペジル塩酸塩 5 mg 錠反復投与時の $AUC_{0-\tau}$ を予測し、ドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時の $AUC_{0-\tau}$ との比を算出した。 · 安全性解析対象集団を対象に、II 期（ドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付）の Day1 及び Day17 における使用済経皮吸収型製剤に残存するドネペジル量について要約統計量を算出し、薬物放出能を算出した。 薬力学の解析： 薬力学の解析には薬力学解析対象集団を用いた。 · 赤血球中 AChE 阻害活性の要約統計量を測定時期別に算出した。ノンコンパートメント解析により得られた E_{max}、AUEC を含む薬力学パラメーターの要約統計量をドネペジル [redacted] mg 含有テープ剤群及びドネペジル塩酸塩 5 mg 錠群ごとに算出した。 PK/PD の解析： · 血漿中ドネペジル濃度及び赤血球中 AChE 阻害活性の結果から、非線形回帰モデルを用いて、PK/PD 解析を行った。 安全性の解析： 安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。 · 治験薬投与後の有害事象及び副作用の発現例数／発現率［被験者単位、項目単位（SOC 及び PT）］についてドネペジル塩酸塩 5 mg 錠群、ドネペジル塩酸塩プラセボ錠群、ドネペジル [redacted] mg 含有テープ剤群、ドネペジルプラセボテープ剤群（以下、「投与群」と総称）ごと、並びに実薬群及びプラセボ群ごとに集計／算出した。また、貼付箇所（ドネペジル経皮吸収型製剤貼付箇所、固定用シート貼付箇所、ドネペジル経皮吸収型製剤又

	は固定用シート貼付箇所）に発現した有害事象及び副作用の発現例数／発現率［被験者単位、項目単位（PT)］について、ドネペジル ■mg 含有テープ剤群及びドネペジルプラセボテープ剤群ごとに集計／算出した。さらに、同様の解析を重症度別、因果関係の詳細別でも行った。 ・ 貼付箇所 1（II 期の初回貼付箇所）の皮膚症状スコア（貼付直前、Day2、Day3、Day4、Day5、Day6、最終時）について、スコア分類別の例数及びその割合をドネペジル ■ mg 含有テープ剤群及びドネペジルプラセボテープ剤群ごとに算出した。また、各貼付箇所の中で最も重い皮膚症状スコアを貼付回数別に、全ての貼付箇所の中で最も重い皮膚症状スコアを評価時期別及び通期で、スコア分類別の例数及びその割合をドネペジル ■mg 含有テープ剤群及びドネペジルプラセボテープ剤群ごとに算出した。さらに、各貼付箇所の各貼付回数の中で最も重い皮膚症状スコアに関するシフトテーブル（1 回目貼付時 vs 2 回目/3 回目貼付時）を作成した。 ・ 臨床検査値、血圧、脈拍数、体温、12 誘導心電図については、要約統計量等を算出した。
実施施設	日本、1 施設
実施期間	最初の被験者の同意日：20■ 年 ■ 月 ■ 日 最後の被験者の検査・観察終了日：20■ 年 ■ 月 ■ 日

表 2.7.6.2.4-1　治験スケジュール（E2022-J081-002 試験）

［スクリーニング及びI期］

	スクリーニング (治験薬投与前 4 週間以内)	I期 (E2020 5 mg 錠又はプラセボ錠：1 錠，単回投与)															
		投与前日 (Day 0)	治験薬投与日 (Day 1)										Day					中止時[3]
													2	3	4	6	8	
投与後の時間 (h)			投与直前	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	48	72	120	168	
入院・退院・来院	来院	入院	2 泊 3 日										退院	来院				
文書同意取得	X																	
治験薬投与				X														
被験者特性，既往歴，合併症	X	X 体重のみ																
選択/除外基準の確認	X	X	X															
禁止/制限事項の確認		◄	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	►	X	X	X	X	X[4]
免疫学的検査	X																	
尿中薬物検査	X	X																
自覚症状・他覚所見[1]	X	X	X										X	X	X	X	X	X
臨床検査[1]	X		X										X					X
バイタルサイン[1]	X	X	X					X					X					X
12 誘導心電図[1]	X		X					X					X					X
有害事象	◄	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	►
薬物濃度及び 赤血球中 AChE 阻害活性測定用採血[2]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

1：各観察・検査の許容時間は、投与直前は-3 時間、投与後 3 時間は±30 分、投与後 24 時間以降は±2 時間とする。
2：採血の許容時間は、投与直前は-3 時間、投与後 0.5～24 時間までは±3 分、投与後 48～168 時間までは±2 時間とする。
3：I 期治験薬投与後～II 期治験薬貼付直前までに中止した場合に実施する。
4：退院後に中止した場合のみ実施する。

表 2.7.6.2.4-1　治験スケジュール（E2022-J081-002 試験）（続き）

［II 期、事後検査］

	II 期																										
	初回貼付	治験薬反復貼付																	治験薬反復貼付終了後							事後検査	[13]
		1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22	24	27	30		
初回貼付 (Day 1) からの時間 (h)	前日 (Day 0)	貼付直前	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336	360	384	408	432	456	504	552	624	696	(Day 39 以降)	中止時
入院・退院・来院	入院	20 泊 21 日																		退院	来院					来院	
治験薬反復貼付 [1]		E2022 ■mg 含有テープ剤又はプラセボテープ剤：1 枚, 1 日 1 回, 反復貼付																									
			初回貼付 [2]	初回剥離 [3]															最終貼付	最終剥離 [3]								
治験薬の貼付状況の確認（各治験薬剥離時）				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								
入浴/シャワー浴	X					X[4]		X[4]			X[4]		X[4]		X[4]			X[4]		X[4]								
禁止/制限事項確認	←																			→		X	X	X	X	X	X[5]
尿中薬物検査	X																										
自覚症状・他覚所見 [6]	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 [6]		X		X		X				X							X			X		X			X	X	X
バイタルサイン [6]	X	X		X		X				X							X			X		X			X	X	X
12 誘導心電図 [6]		X		X		X				X							X			X		X			X	X	X
皮膚症状評価 [7]		X[8]		X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]	X[9]		X[9]				X[10]
有害事象	←																										→
薬物濃度及び赤血球中 AChE 阻害活性測定用採血 [11]		X	X[12]	X	X		X		X[12]	X		X		X		X	X		X[12]	X[12]	X	X	X	X	X	X	

1：治験薬反復貼付について治験薬は、朝貼付→翌朝剥離とし、6～8 箇所のローテーション方式で貼付する。

- 剥離時刻は Day1 の初回貼付時刻と同時刻［許容時間：-1 時間（入浴／シャワー浴日）、±30 分（入浴／シャワー浴日以外）］とする。
- 剥離～新たな治験薬貼付までの間隔は、入浴／シャワー浴日は 1 時間以内、入浴／シャワー浴日以外は 30 分以内とする。
- 貼付中に治験薬が完全剥離した場合、新たな治験薬は Day1 の初回貼付時刻と同時刻［許容時間：±1 時間（入浴／シャワー浴日）、-30 分～+1 時間（入浴／シャワー浴日以外）］に次回予定貼付箇所に貼付する。

2：II 期治験薬の初回貼付は、I 期治験薬投与から 8 日間以上経過した後に実施する。

3：Day1 及び Day17 に貼付した使用済経皮吸収型製剤は、ドネペジル残存量測定用として回収する。

4：入浴／シャワー浴について

- Day4 , 6 , 9 , 11 , 13 , 16 の入浴／シャワー浴は、当日の治験薬の貼り替え時（剥離後 1 時間以内、かつ新たな治験薬を貼付する前まで）に行う。
- Day18（治験薬最終剥離日）の入浴／シャワー浴は、治験薬を剥離した後に行うこととした。なお、当日の採血後 2 時間以内の入浴／シャワー浴は禁止する。

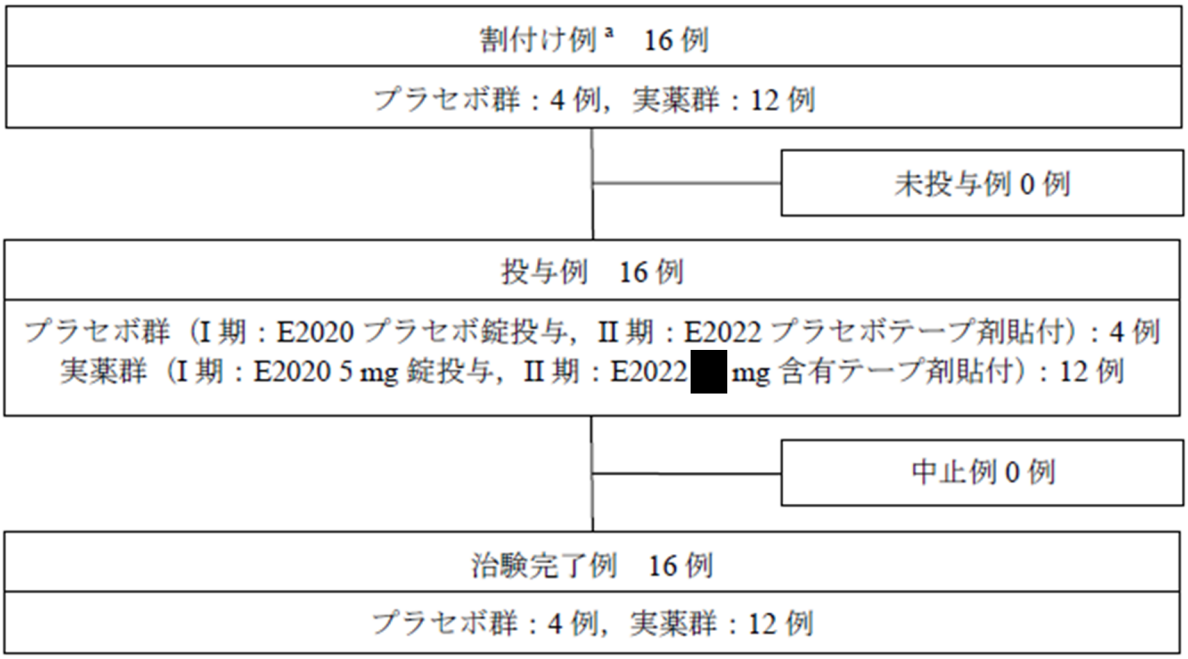
5：退院後に中止した場合のみ実施する。
6：各観察・検査の許容時間は、貼付直前は-3 時間、治験薬反復貼付時は-2 時間～新たに治験薬を貼付する前まで、反復貼付終了後は±2 時間とする。
7：皮膚症状評価全般について
· 皮膚症状評価は、1～6/7/8 の各貼付箇所別に行い、さらに、ドネペジル経皮吸収型製剤及び固定用シートの各貼付箇所別に評価する。
· ローテーション 1 巡目では、各貼付箇所において、治験薬貼付前の皮膚症状評価を行う（貼付箇所 1 は Day1 の初回貼付前 3 時間～初回貼付直前までに、貼付箇所 2～6/7/8 は各箇所の初回貼付前日～初回貼付直前までにそれぞれ評価する）。
· 貼付ローテーション 2 巡目以降は、各貼付箇所共に、治験薬貼付日における皮膚症状評価は不要とする。また、皮膚症状（有害事象）が発現している箇所への治験薬貼付の可否判断を当該貼付前日～貼付直前までに行う。
8：貼付箇所 1 において、初回貼付前 3 時間～初回貼付直前までに皮膚症状評価を行う。
9：Day2 以降の皮膚症状評価時期について
· Day2～18：1～6/7/8 の貼付箇所における各治験薬剥離後の皮膚症状評価は、それぞれ剥離後 1 時間（許容時間：+1 時間）の時点で行う。その際、既に剥離済みの他の箇所についても、同じタイミングで評価する。
· Day19 , 20 , 24：1～6/7/8 の各貼付箇所において、Day18（治験薬最終剥離日）の治験薬剥離時刻の 1 時間後（許容時間：±1 時間）の時点で評価する。
· 貼付していた治験薬が規定の剥離時刻よりも前に完全剥離した場合は、その治験薬の剥離予定時刻（Day1 の初回貼付時刻と同時刻）の前後 2 時間の間に評価する。
10：Day24 の皮膚症状評価の完了後に中止した場合は評価不要。
11：採血の許容時間は、貼付直前は-3 時間、Day1 , 7 , 17 , 18 の頻回採血時は注釈 12 のとおり、Day22 以降は±2 時間、それ以外は±1 時間とする。
12：採血時刻は以下のとおりとする。
· Day1（初回貼付後）：当日の貼付後 2 , 4 , 6 , 8 , 12 時間（許容時間：各±3 分）
· Day7 , 17：当日の貼付直前（許容時間：-3 分）、当日の貼付後 2 , 4 , 6 , 8 , 12 時間（許容時間：各±3 分）
· Day18：当日の剥離直後（許容時間：+3 分）、当日の剥離後 12 時間（許容時間：±3 分）
13：II 期治験薬貼付後～事後検査前までに中止した場合に実施する。

［5.3.4.1.1 表 11 を引用］

2.7.6.2.4.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.4-1 に示した。16 例の被験者が実薬群（12 例）及びプラセボ群（4 例）に割り付けられ、全例に治験薬が投与された。なお、中止例は見られず、割付け例全例が事後検査を完了した。

治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。



a：I 期 Day0 に治験薬が割り付けられた被験者はいずれも予備被験者と交代することなく治験薬が投与された。

図 2.7.6.2.4-1 被験者の内訳

［5.3.4.1.1 図 3 を引用］

2.7.6.2.4.3 薬物動態、薬力学及び安全性の解析対象

割付け例 16 例のうち、実薬群 12 例全例が薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団に採用され、安全性解析対象集団には、割付け例全例（実薬群：12 例、プラセボ群：4 例）が採用された。

2.7.6.2.4.4 被験者背景

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.2.4-2 に示した。

年齢の平均値（標準偏差）は 70.0 歳（3.5 歳）、身長の平均値（標準偏差）は 161.8 cm（3.8 cm）、体重の平均値（標準偏差）は 61.7 kg（6.1 kg）、BMI の平均値（標準偏差）は 23.5 kg/m^2（1.8 kg/m^2）で、実薬群及びプラセボ群間で不均衡は見られなかった。

薬物動態解析対象集団の被験者背景も安全性解析対象集団の被験者背景と同様であった。

表 2.7.6.2.4-2　被験者背景（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=4)	実薬群 (N=12)	全体 (N=16)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	70.3 ± 4.6	69.9 ± 3.3	70.0 ± 3.5
	中央値	70.0	70.5	70.5
	最小値, 最大値	65, 76	66, 75	65, 76
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	163.80 ± 4.14	161.18 ± 3.66	161.83 ± 3.82
	中央値	163.15	160.15	161.35
	最小値, 最大値	159.5, 169.4	156.8, 169.6	156.8, 169.6
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	60.68 ± 7.77	62.02 ± 5.74	61.68 ± 6.05
	中央値	61.50	62.40	62.40
	最小値, 最大値	50.5, 69.2	54.5, 76.3	50.5, 76.3
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	22.58 ± 2.51	23.85 ± 1.55	23.53 ± 1.83
	中央値	23.25	24.00	23.90
	最小値, 最大値	19.1, 24.7	21.4, 26.5	19.1, 26.5

N は解析対象例数を示す
年齢は同意取得時，身長，体重，BMI はスクリーニング時のデータに基づき算出した

［5.3.4.1.1 表 14 を引用］

2.7.6.2.4.5　投与の遵守状況

ドネペジル経皮吸収型製剤を 17 日間（Day1～Day17）反復貼付した II 期における治験薬の累積貼付時間を表 2.7.6.2.4-3 に示した。

治験薬の累積貼付時間（平均値）は、ドネペジル [redacted] mg 含有テープ剤群及びドネペジルプラセボテープ剤群のいずれの被験者も 397.0 時間であった。なお、累積貼付時間の定義は以下のとおりとした。

累積貼付時間：Day1～Day17 の各貼付回における貼付時間（剥離日時 - 貼付日時）の累積

表 2.7.6.2.4-3　累積貼付時間（安全性解析対象集団）

Cumulative Time of Exposure[a] (hours)	Placebo (N=4)	E2022 (N=12)
n	4	12
Mean (SD)	397.000 (0.000)	397.000 (0.000)
Median	397.000	397.000
Min, Max	397.00, 397.00	397.00, 397.00

a: Cumulative time of Exposure: The total time of application time.
Application time = date and time of study drug removal - date and time of study drug application.

［5.3.4.1.1 Table 14.3.1-1 を引用］

2.7.6.2.4.6 薬物動態の結果

（1） 血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメーター

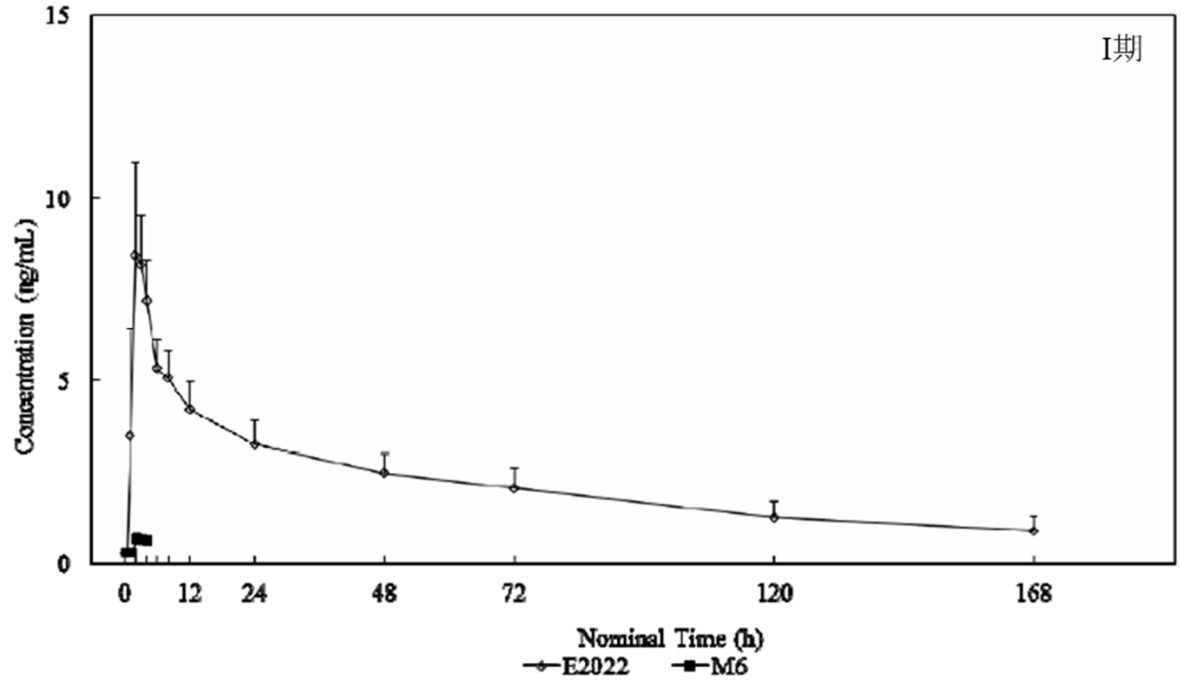
I 期（ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与）及び II 期（ドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付）の血漿中ドネペジル及び代謝物濃度推移を図 2.7.6.2.4-2 に示した。また、I 期及び II 期の薬物動態パラメーターの要約を表 2.7.6.2.4-4 及び表 2.7.6.2.4-5 に示した。

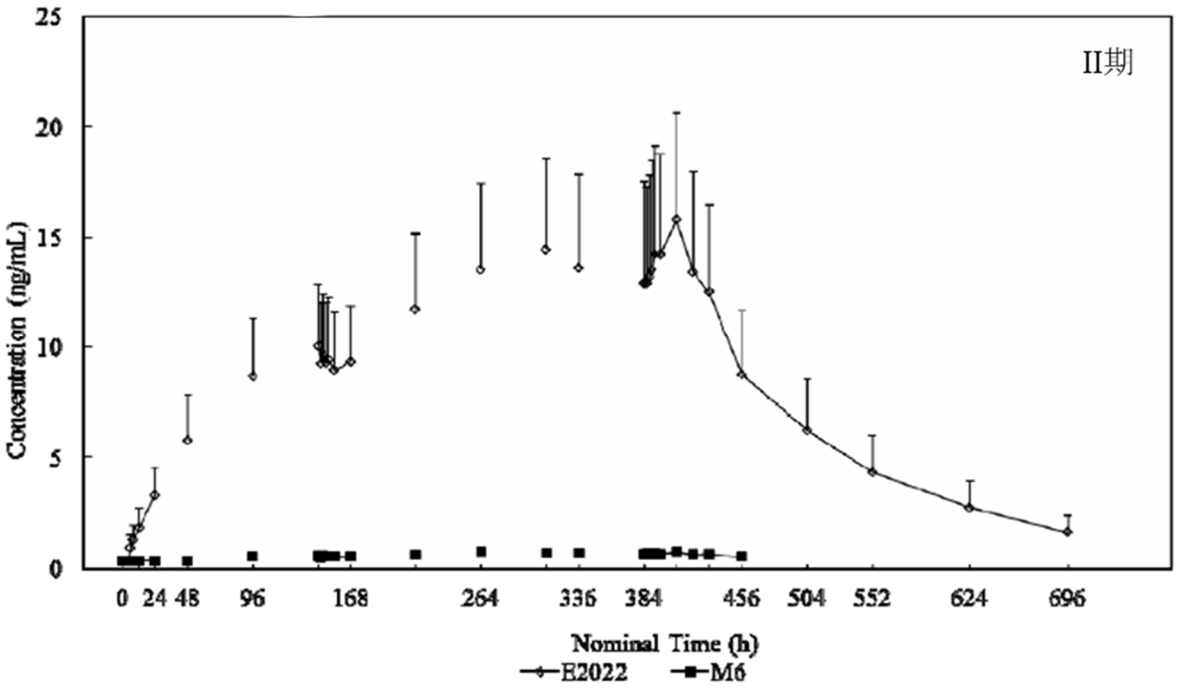
ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与後の血漿中ドネペジル濃度は、2.0 時間（中央値）で C_{max} に達し、その後緩徐に消失した。また、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与後の薬物動態パラメーターの平均値（標準偏差）は、C_{max} が 8.6 ng/mL（2.0 ng/mL）、$AUC_{0\text{-}t}$ が 304 ng·h/mL（90.0 ng·h/mL）、$t_{1/2}$ が 64.8 時間（16.8 時間）であった。

ドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時の血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付（Day1）後、4.0 時間（中央値）の t_{lag} を経て、23.0 時間（中央値）で C_{max} に達した。また、反復貼付最終日の Day17 では、最終反復貼付後 24.0 時間（中央値）で $C_{ss,max}$ に達し、その後緩徐に消失した。Day1、Day7 及び Day17 の血漿中ドネペジルの AUC の平均値（標準偏差）は、それぞれ 35.5 ng·h/mL（18.6 ng·h/mL）、215 ng·h/mL（63.8 ng·h/mL）及び 336 ng·h/mL（111 ng·h/mL）であり、AUC は Day1、Day7 及び Day17 の 3 点間で経時的に増加したが、Day17（貼付開始後 384 時間）には血漿中トラフ濃度の推移より定常状態に達したと考えられた。ドネペジル [redacted]mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時の薬物動態パラメーターの平均値（標準偏差）は、Day1 の C_{max} が 3.0 ng/mL（1.3 ng/mL）、Day17 の $C_{ss,max}$ が 14.2 ng/mL（4.8 ng/mL）、$AUC_{0\text{-}\tau}$ が 336 ng·h/mL（111 ng·h/mL）であった。

累積に関しては、ドネペジルの $t_{1/2}$ が単回貼付時と反復貼付時で変わらないと仮定すると、Day17 の $t_{1/2}$（87.1 時間）と貼付間隔（24 時間）から予測したドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時の累積係数［R_{ac}（C_{max}）及び R_{ac}（AUC）］は、約 5.8 倍になると考えられる。R_{ac}（C_{max}）は、初回貼付後の C_{max} と最終反復貼付後の $C_{ss,max}$ の比であり、ドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時では、5.3 倍であった。また、R_{ac}（AUC）は、初回貼付後の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ と最終反復貼付後の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の比であるが、ドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時では、11.6 倍であり、予測を上回った結果であった。

代謝物に関しては、I 期及び II 期ともに M6 は、血漿中濃度が検出されたものの未変化体に比べて著しく低く推移し、一方、M1 及び M2 は、全ての採血時点において血漿中濃度が定量下限未満であった。





平均値 + 標準偏差、n = 12
血漿中 M1 及び M2 濃度は、いずれも定量下限未満であった

図 2.7.6.2.4-2 I 期及び II 期の血漿中ドネペジル及び代謝物濃度推移
（薬物動態解析対象集団）

［5.3.4.1.1 図 5 及び図 6 を引用］

表 2.7.6.2.4-4　I 期の薬物動態パラメーターの要約（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	E2020 5 mg 錠群（N=12） 測定対象			
	E2022	M1	M2	M6
C_{max} (ng/mL)	8.6 ± 2.0	–	–	0.42 ± 0.16
t_{max} (h)	2.0 (2.0 – 3.0)	–	–	3.0 (2.0 – 4.0)
$t_{1/2}$ (h)	64.8 ± 16.8	–	–	2.05，6.40[a]
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	304 ± 90.0	–	–	1.38 ± 0.899

表中の値は平均値 ± 標準偏差を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値 – 最大値）を示す
血漿中 M1 及び M2 濃度は，いずれも定量下限未満であり，薬物動態パラメータは算出できなかった
a: n=2 のため，個別値を示した

［5.3.4.1.1 表 15 を引用］

表 2.7.6.2.4-5　II 期の薬物動態パラメーターの要約（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメーター	E2022 ■mg 含有テープ剤群（n = 12） 測定対象			
	E2022	M1	M2	M6
C_{max}（ng/mL）	3.0 ± 1.3	—	—	—
$C_{ss,max}$（ng/mL）	14 ± 4.8	—	—	0.43 ± 0.20[a]
t_{max}（h）	23.0（23.0 - 23.0）	—	—	—
$t_{ss,max}$（h）	408.0（386.0 - 408.0）	—	—	408.0（384.0 - 408.0）[a]
t_{lag}（h）	4.0（0.0 - 12.0）	—	—	—
$t_{1/2,ss}$（h）	87.1 ± 15.7	—	—	59.2 ± 20.3[b]
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	35.5 ± 18.6	—	—	—
$AUC_{144\text{-}168\ h}$（ng·h/mL）	215 ± 63.8	—	—	—
$AUC_{384\text{-}408\ h}$（ng·h/mL）	336 ± 111	—	—	—
$AUC_{0\text{-}\tau}$（ng·h/mL）	336 ± 111	—	—	9.21 ± 4.11[a]
R_{ac}（C_{max}）	5.3 ± 2.0	—	—	—
PTF	0.15 ± 0.047	—	—	0.41 ± 0.24[a]

表中の値は平均値 ± 標準偏差を示す。ただし、t_{max}、$t_{ss,max}$ 及び t_{lag} は中央値（最小値 - 最大値）を示す
a: n = 11、b: n = 6
血漿中 M1 及び M2 濃度は、いずれも定量下限未満であり、薬物動態パラメーターは算出できなかった

［5.3.4.1.1 表 16 及び Table14.2.1-2.2 を改変］

（2）　ドネペジル残存量

II 期の Day1 及び Day17 における使用済経皮吸収型製剤に残存しているドネペジル量を測定した。Day1 及び Day17 の残存量の平均値（標準偏差）は、それぞれ ■ mg（1.3 mg）及び ■mg（1.1 mg）であった。

（3）　ドネペジル放出能

ドネペジル ■mg 含有経皮吸収型製剤の放出能の平均値（標準偏差）は、Day1 及び Day17 で、それぞれ 23.5%（7.9%）及び 24.6%（6.9%）であった。なお、放出能の定義は以下のとおりとした。

ドネペジル放出能（%）＝［(ドネペジル含有量* - ドネペジル残存量）÷ドネペジル含有量*］×100

*ドネペジル含有量：■ mg

（4）　ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に相当するドネペジル経皮吸収型製剤サイズについて

ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に相当するドネペジル経皮吸収型製剤サイズは、I 期（ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与）における被験者ごとの血漿中濃度から予測したドネペジル塩酸塩 5 mg 錠反復投与時の $AUC_{0-\tau}$ とドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時の $AUC_{0-\tau}$ の各幾何平均値の比から算出した。

ドネペジル [redacted]mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時の $AUC_{0-\tau}$ とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠反復投与時の予測 $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値、及びドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に相当するドネペジル経皮吸収型製剤サイズを表 2.7.6.2.4-6 に示した。

ドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時の $AUC_{0-\tau}$ とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠反復投与時の予測 $AUC_{0-\tau}$ の各幾何平均値の比から算出したドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に相当するドネペジル経皮吸収型製剤サイズは、[redacted] cm^2 であった。

表 2.7.6.2.4-6　ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に相当するドネペジル経皮吸収型製剤サイズ（薬物動態解析対象集団）

$AUC_{(0-\tau)}$ (ng･h/mL)[a]	E2022 [redacted]mg 含有テープ剤群	316
	E2020 5 mg 錠群[b]	354
幾何平均値の比（E2022 [redacted]mg 含有テープ剤/E2020 5 mg 錠）		0.89
E2020 5 mg 錠に相当する E2022 テープ剤サイズ (cm^2)[c]		[redacted]

a: n=12，値は幾何平均値を示す。
b: E2020 5 mg 錠反復投与時の予測 $AUC_{(0-\tau)}$（I 期単回投与時における被験者ごとの血漿中ドネペジル濃度を用い，重ね合わせ法により予測した反復投与時の血漿中ドネペジル濃度に基づき算出）
c: E2020 5 mg 錠に相当する E2022 テープ剤サイズ= E2022 [redacted]mg 含有テープ剤サイズ（[redacted] cm^2）/幾何平均値の比

［5.3.4.1.1 表 19 を引用］

2.7.6.2.4.7　薬力学の結果

（1）　薬力学パラメーター

I 期（ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与）及び II 期（ドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付）の赤血球中 AChE 阻害活性を図 2.7.6.2.4-3 に、薬力学パラメーターを表 2.7.6.2.4-7 及び表 2.7.6.2.4-8 に示した。

ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与後の赤血球中 AChE 阻害活性は、3.0 時間（中央値）で E_{max} に達し、その後緩徐に減少した。ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠単回投与後の薬力学パラメーターは、E_{max} の平均値（標準偏差）が 42.1%（7.4%）、$AUEC_{0-t}$ の平均値（標準偏差）が 3166.3%･h（1046.2%･h）であった。

ドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時における Day1 の赤血球中 AChE 阻害活性は、23.0 時間（中央値）で E_{max} に達し、その後緩徐に減少した。ドネペジル [redacted] mg 含有経皮吸収型製剤反復貼付時の Day1、Day7 及び Day17 の赤血球中 AChE 阻害活性の AUEC の平均値（標準偏差）は、それぞれ 385.3%・h（156.9%・h）、1169.2%・h（197.6%・h）及び 1393.0%・h（195.2%・h）であり、AUEC は Day1、Day7 及び Day17 の 3 点間で経時的に増加したが、Day12（貼付開始後 264 時間）～Day17（貼付開始後 384 時間）までの赤血球中 AChE 阻害活性の推移より Day17（貼付開始後 384 時間）には定常状態に達していると考えられた。ドネペジル [redacted]mg 含有経皮吸収型