

審査報告書

令和 7 年 2 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] リバルエン LA パッチ 25.92 mg、同 LA パッチ 51.84 mg
[一 般 名] リバスチグミン
[申 請 者] 東和薬品株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 26 日
[剤形・含量] 1 枚中にリバスチグミン 25.92 mg 又は 51.84 mg を含有する貼付剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (5) 新剤形医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

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

[効能又は効果]

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

[用法及び用量]

通常、成人にはリバスチグミンとして 1 回 25.92 mg から開始し、原則として 4 週後に維持量である 1 回 51.84 mg に増量する。

本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付する。原則として開始時は 4 日間貼付し、1 枚を 3～4 日ごとに 1 回 (週 2 回) 貼り替える。

審査報告 (1)

令和 6 年 12 月 18 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 リバルエン LA パッチ 25.92 mg、同 LA パッチ 51.84 mg

〔一 般 名〕 リバスチグミン

〔申 請 者〕 東和薬品株式会社

〔申請年月日〕 令和 6 年 4 月 26 日

〔剤形・含量〕 1 枚中にリバスチグミン 25.92 mg 又は 51.84 mg を含有する貼付剤

〔申請時の効能・効果〕

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

〔申請時の用法・用量〕

通常、成人にはリバスチグミンとして 1 回 25.92 mg から開始し、原則として 4 週後に維持量である 1 回 51.84 mg に増量する。

本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付する。原則として開始時は 4 日間貼付とし、週 2 回、貼り替える。以後、1 週間単位で週 2 回、同様に貼り替える。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	19
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	19

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、ChE 阻害剤であり、ChE を阻害して脳内 ACh 量を増加させ、コリン作動性神経機能を賦活し、認知機能を改善すると考えられている。本邦では、本薬を有効成分とする貼付剤（販売名：イクセロンパッチ及びリバスタッチパッチ）が 2011 年 4 月に「軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」の効能・効果で、1 日 1 回貼付し 24 時間毎に貼り替える用法で承認されている（製造販売承認取得者：ノバルティスファーマ株式会社及び小野薬品工業株式会社）。また 2020 年以降、本薬を有効成分とする貼付剤の後発医薬品が承認されている。

本剤は、本薬を有効成分とし、貼付頻度の低減を目的に開発された、週 2 回貼付し 3 又は 4 日毎に貼り替える製剤である。

本剤の臨床開発は、Luye Pharma AG により 20 年より開始され、2024 年 11 月現在、10 カ国で承認されている。

本邦では、20 年から申請者により本剤の臨床開発が開始され、今般、国内試験成績等を基に、本剤の医薬品製造販売承認申請がなされた。

以下の項においては、特に断りのない限り、本薬を有効成分とする既存の貼付剤を別記に示すとおり「既存品」と表記する。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のリバスタグミンは、MF に登録されている原薬（MF 登録番号 〇〇〇〇〇〇）を用い、既存品の製造に使用している原薬と製造方法及び管理が同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 枚中（粘着層面積：10.8 又は 21.6 cm²）に原薬 25.92 又は 51.84 mg を含有し、支持体、*A層、放出制御膜及び*B層からなる膏体層、並びにライナーからなる経皮吸収型製剤である。*A層にはトコフェロール、アクリル酸 2-エチルエステル・酢酸ビニル共重合体溶液及びメタクリル酸ブチル・メタクリル酸メチルコポリマー、*B層には 〇〇〇〇〇〇ポリイソブチレンヘプタン溶液、〇〇〇〇〇〇ポリイソブチレンヘプタン溶液、ポリブテン（〇〇〇〇〇〇）及びポリブテン（〇〇〇〇〇〇）が添加剤として含まれ、放出制御膜にはポリエチレンフィルム、支持体にはポリエステルフィルム、ライナーにはポリエチレンテレフタレートセパレータが使用されている。

2.2.2 製造方法

製剤は、原薬の受入れ試験、*A層調製（秤量／混合／溶解）、*A層展膏・乾燥、*B層調製（秤量／混合／溶解）、*B層展膏・乾燥、*A層膏体・*B層膏体貼り合わせ、裁断、打ち抜き・分包、包装・表示、試験・保管工程により製造される。なお、〇〇〇〇〇〇（秤量／混合／溶解）、〇〇〇〇〇〇（秤量／混合／溶解）、及び〇〇〇〇〇〇工程が重要工程とされ、*A層展膏・乾燥、*B層展膏・乾燥、*A層膏体・*B層膏体貼り合わせ、及び打ち抜き・分包工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA、CPP の特定

表 1：製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
含量均一性	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法
放出性	製造方法、規格及び試験方法
粘着性	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法

2.2.3 製剤の管理

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

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は、表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2：製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 2 ロット	25℃	65%RH	ラミネートフィルム ^a 包装品	24 カ月
加速試験	パイロットスケール 1 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a：■／アルミニウム／■で構成される

以上より、製剤の有効期間は、ラミネートフィルム（■／アルミニウム／■／アルミニウム／■¹⁾）袋に充てんし、室温保存するとき、24 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 新添加剤について

製剤には、新添加剤であるアクリル酸 2-エチルエステル・酢酸ビニル共重合体溶液、■ポリイソブチレンヘプタン溶液、■ポリイソブチレンヘプタン溶液、ポリブテン（■）、ポリブテン（■）及びメタクリル酸ブチル・メタクリル酸メチルコポリマーが使用されている。

¹⁾ 主な安定性試験とは別に実施された安定性試験（長期保存試験及び加速試験）の結果から、当該材質のラミネートフィルムで包装した製剤の安定性が確認されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

提出された資料から、機構は、いずれの添加剤についても、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

提出された資料から、機構は、いずれの添加剤についても、今回の使用量及び使用方法における安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるため、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるが、本剤の有効成分は既存品と同一であり、本薬の分布、代謝、排泄については既存品の承認時に評価済みであると判断できること、並びに本薬の吸収についてはヒトでの評価が実施されていることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるため、新たな試験成績は提出されていない。

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

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

海外第 I 相試験 (C_30410_P1_05 試験) では 51.84 mg 製剤が、国内第 III 相試験 (NDT-2101 試験) では 25.92 mg 製剤及び 51.84 mg 製剤が用いられた。臨床試験で用いられた本剤はいずれも市販予定製剤と処方が同一であり、25.92 mg 製剤と 51.84 mg 製剤は貼付剤の大きさのみが異なる。

本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は C_30410_P1_05 試験では 0.0200 ng/mL、NDT-2101 試験では 0.1 ng/mL であった。

6.1.1 海外第 I 相試験 (C_30410_P1_05 試験、CTD 5.3.1.2-1、実施期間 2018 年 8 月～11 月)

外国人健康成人を対象に、51.84 mg 製剤²⁾ を週 2 回 (4 日間と 3 日間の交互) 又は既存品の 18 mg 製剤³⁾ を 1 日 1 回、上背部に 11 日間反復経皮投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日以上)。本剤及び既存品を 11 日間反復経皮投与したときの本薬の定常状態における PK パラメータ⁴⁾ は、表 3 のとおりであった。また、既存品に対する本剤の $C_{\max,96-264}$ 、 $C_{\min,96-264}$ 、 C_{Tau_264} 及び AUC_{96-264} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.051 [0.984, 1.124]、1.078 [0.978, 1.189]、1.086 [1.018, 1.158] 及び 1.136 [1.073, 1.203] であった。

²⁾ 本薬が 9.5 mg/24h で放出されることが想定される製剤。経皮投与後、粘着テープで完全に被覆して固定した。

³⁾ 本薬が 9.5 mg/24h で放出されることが想定される製剤。

⁴⁾ 本剤の 1 回目の投与 (投与期間 4 日間) により定常状態に達していると考え、治験薬投与開始後 96 時間から 264 時間の PK パラメータが比較された。

表 3：本剤又は既存品を反復経皮投与したときの本薬の PK パラメータ

	例数	C _{max,96-264} (ng/mL)	C _{min,96-264} (ng/mL)	C _{Tau,264} (ng/mL)	AUC ₉₆₋₂₆₄ (h*ng/mL)
本剤	57	9.92±2.99	3.03±1.13	4.06±1.31	1060±340
既存品	57	9.75±3.92	2.87±1.15	3.73±1.11	937±330

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。本剤は、週 2 回投与により、定常状態において 1 日 1 回投与の既存品と同程度の曝露量が得られる製剤として、51.84 mg 製剤及び 25.92 mg 製剤の 2 製剤規格が開発された。第 I 相試験（C_30410_P1_05 試験）の結果、51.84 mg 製剤の週 2 回投与と既存品の 18 mg 製剤の 1 日 1 回投与で、定常状態の本薬の PK パラメータ（C_{max,96-264}、C_{min,96-264}、C_{Tau,264}、AUC₉₆₋₂₆₄ 等）が同程度であることが確認された。51.84 mg 製剤と 25.92 mg 製剤及び既存品の 18 mg 製剤と 9 mg 製剤はそれぞれ単位面積あたりの本薬の含有量は同一で、貼付剤の大きさのみが異なること等を踏まえると、25.92 mg 製剤の週 2 回投与による曝露量は、既存品の 9 mg 製剤の 1 日 1 回投与による曝露量と同程度であると推定できる。また、既存品の貼付部位別の本薬の曝露量は、背部、上腕部及び胸部で同程度であることが示されていること（「平成 23 年 2 月 9 日付け審査報告書 イクセロンパッチ・リバスタッチパッチ」参照）から、本剤の貼付部位別の本薬の曝露量も背部、上腕部及び胸部で同程度であると考えられる。以上より、PK の観点から、本剤の申請用法・用量は適切と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、PK の観点からは、本剤の申請用法・用量は妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す 2 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 4：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	C_30410_P1_05	I	健康成人	58 例	51.84 mg 製剤を週 2 回（4 日間と 3 日間の交互）、既存品の 18 mg 製剤を 1 日 1 回、それぞれ上背部に 11 日間経皮投与。	PK 安全性
	国内	NDT-2101	III	軽度及び中等度 AD 患者	362 例	二重盲検期：51.84 mg 製剤（最初の 4 週間は 25.92 mg 製剤）を週 2 回（4 日間と 3 日間の交互）、既存品の 18 mg 製剤（最初の 4 週間は 9 mg 製剤）を 1 日 1 回、それぞれ背部、上腕部又は胸部に 24 週間経皮投与。 非盲検期：51.84 mg 製剤を週 2 回（4 日間と 3 日間の交互）、背部、上腕部又は胸部に 28 週間経皮投与。	有効性 安全性

7.1 海外第Ⅰ相試験（C_30410_P1_05 試験、CTD5.3.1.2-1、実施期間 2018 年 8 月～11 月）

18 歳以上 55 歳以下の健康成人を対象に、51.84 mg 製剤の週 2 回経皮投与の PK 及び安全性を、既存品の 18 mg 製剤の 1 日 1 回経皮投与と比較することを目的として、2 群 2 期クロスオーバー試験がドイツの 1 施設で実施された〔目標症例数：58 例〕。

用法・用量は、51.84 mg 製剤を週 2 回（4 日間と 3 日間の交互）、又は既存品の 18 mg 製剤を 1 日 1 回、それぞれ上背部に 11 日間経皮投与するとされ、休薬期間は 14 日以上とされた。

58 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。本剤又は既存品投与時に認められた有害事象の発現状況を表 5 に示す。

表 5：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤投与時 (58例)	既存品投与時 (58例)
全有害事象	53.5 (31)	55.2 (32)
主な事象 ^a		
適用部位そう痒感	10.3 (6)	0 (0)
頭痛	8.6 (5)	17.2 (10)
適用部位紅斑	6.9 (4)	17.2 (10)
上咽頭炎	6.9 (4)	6.9 (4)
適用部位丘疹	5.2 (3)	17.2 (10)
睡眠障害	5.2 (3)	5.2 (3)
血管穿刺部位疼痛	5.2 (3)	0 (0)
鼻炎	5.2 (3)	0 (0)
悪心	3.5 (2)	5.2 (3)
浮動性めまい	1.7 (1)	5.2 (3)

% (例数)

a：いずれかの治験薬投与時に5%以上に発現した有害事象

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 国内第Ⅲ相試験（NDT-2101 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

日本人の軽度及び中等度 AD 患者を対象に、51.84 mg 製剤の週 2 回経皮投与の、既存品の 18 mg 製剤の 1 日 1 回経皮投与に対する非劣性を検証することを目的として、無作為化二重盲検比較試験が国内 46 施設で実施された〔目標症例数 340 例（各群 170 例）⁵⁾〕。

4 週間の観察期（本剤及び既存品の各プラセボ投与）に続く 24 週間が二重盲検期、その後の 28 週間が非盲検期とされた。

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

- ・ 精神障害／疾患の診断・統計マニュアル第 5 版による AD の診断基準に適合する
- ・ ベースライン⁶⁾の ABC 認知症スケールが 71～100
- ・ ベースラインの MMSE-J スコアが 10～26 点
- ・ ベースラインの ADAS-Jcog のスコアが 12～43 点

⁵⁾ 本薬の臨床試験成績（Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2011; 1: 163-79）を参考に、主要評価項目とされた投与 24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量について、本剤群と既存品群との差の平均値を -0.4、標準偏差を 4.66 と仮定した。非劣性限界値を 1.1、有意水準 0.025（片側）とした場合に、本剤の既存品に対する非劣性を検出力 80% で検出するために必要な症例数は 306 例（各群 153 例）であり、10% の脱落を考慮して目標症例数は 340 例（各群 170 例）と設定された。

⁶⁾ 二重盲検期登録時がベースラインとされた。

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

組み入れられた患者は、ChE 阻害薬の投与歴の有無及びメマンチン塩酸塩の投与歴の有無を層別因子として、本剤群又は既存品群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。

① 二重盲検期

用法・用量は、表 6 に示すとおりであった。

表 6 : 二重盲検期の用法・用量

本剤群	既存品のプラセボとの併用で、投与 1~4 週目は本薬 25.92 mg、5~24 週目は本薬 51.84 mg を、週 2 回（投与間隔は 4 日間と 3 日間の交互） ^a 、背部、上腕部又は胸部に投与する。プラセボについては、1 日 1 回、背部、上腕部又は胸部に 24 週間投与する。
既存品群	本剤のプラセボとの併用で、投与 1~4 週目は本薬 9 mg、5~24 週目は本薬 18 mg を、1 日 1 回、背部、上腕部又は胸部に投与する。プラセボについては、週 2 回（投与間隔は 4 日間と 3 日間の交互） ^a 、背部、上腕部又は胸部に 24 週間投与する。

a : 原則、4 日間の投与から開始するが、被験者の都合により 3 日間の投与から開始することも可能とされた

観察期以降、治験薬以外の AD 治療薬の使用は禁止された。

無作為化された 362 例（本剤群 181 例、既存品群 181 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、同 362 例が二重盲検期安全性解析対象集団とされた。そのうち、二重盲検期の治験薬投与後の有効性データが得られなかった 8 例を除く 354 例（176 例、178 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 73 例（38 例、35 例）であり、主な中止理由は、有害事象（19 例、13 例）、同意撤回（13 例、13 例）、治験担当医師の判断（6 例、2 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、群間差（本剤群－既存品群）の 95%CI の上限値は事前に定めた非劣性限界値 1.1⁷⁾ を下回ったことから、本剤群の既存品群に対する非劣性が示された。

表 7 : 投与 24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（FAS）

	本剤群	既存品群
ベースライン ^a	21.13±5.99 (176 例)	20.82±6.74 (178 例)
投与 24 週時 ^a	20.07±7.17 (144 例)	20.49±7.72 (147 例)
ベースラインからの変化量 ^{b,c}	-0.54 [-1.150, 0.065]	0.30 [-0.306, 0.900]
群間差 ^{b,c}	-0.84 [-1.695, 0.016]	—

a : 平均値±標準偏差

b : 最小二乗平均値 [95%CI]

c : 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM（分散共分散構造は Toeplitz）

⁷⁾ 本薬の臨床試験における本薬群及びプラセボ群の結果（Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2011; 1: 163-79、Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2015; 5: 361-74 等）に基づき、投与 24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群の差を -2.2 と想定し、その差の絶対値の 1/2 に相当する 1.1 が NDT-2101 試験の非劣性限界値とされた。

また、副次評価項目とされた投与 24 週時における ABC 認知症スケール合計スコアのベースラインからの変化量は、表 8 のとおりであった。

表 8：投与 24 週時における ABC 認知症スケール合計スコアのベースラインからの変化量（FAS）

	本剤群	既存品群
ベースライン	88.1±7.3 (176 例)	87.9±8.2 (178 例)
投与 24 週時	86.2±9.5 (144 例)	86.5±10.3 (147 例)
ベースラインからの変化量 平均値±標準偏差	-2.1±6.5	-1.8±7.3

安全性について、二重盲検期における有害事象の発現状況は表 9 のとおりであった。

表 9：二重盲検期における有害事象の発現状況（二重盲検期安全性解析対象集団）

	本剤群 (181 例)	既存品群 (181 例)
全有害事象	86.2 (156)	76.8 (139)
主な事象 ^a		
適用部位紅斑	30.4 (55)	28.7 (52)
適用部位そう痒感	27.6 (50)	17.1 (31)
接触皮膚炎	17.1 (31)	11.0 (20)
嘔吐	4.4 (8)	4.4 (8)
悪心	3.9 (7)	6.1 (11)
食欲減退	3.9 (7)	5.5 (10)
上咽頭炎	2.8 (5)	3.3 (6)
適用部位浮腫	2.8 (5)	1.7 (3)
背部痛	2.8 (5)	1.1 (2)
紅斑	2.2 (4)	0.6 (1)
適用部位皮膚炎	2.2 (4)	0.6 (1)
上室性期外収縮	2.2 (4)	0 (0)
体重減少	1.1 (2)	2.2 (4)
脱水	1.1 (2)	2.2 (4)
浮動性めまい	0.6 (1)	2.2 (4)
膀胱炎	0 (0)	2.8 (5)
咳嗽	0 (0)	2.2 (4)

% (例数)

a：いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で 5.0% (9/181 例)、既存品群で 5.5% (10/181 例) に認められ、いずれかの群で複数例に発現した事象は、胃癌及び脊椎圧迫骨折（既存品群で各 2 例）であった。重篤な有害事象のうち、心房粗動及び悪心（本剤群で各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 10.5% (19/181 例)、既存品群で 7.2% (13/181 例) に認められ、いずれかの群で複数例に発現した事象は、接触皮膚炎（本剤群 3 例、既存品群 3 例、以下同順）、適用部位そう痒感（3 例、2 例）、適用部位紅斑（2 例、3 例）、食欲減退及び適用部位浮腫（各 2 例、0 例）及び胃癌（0 例、2 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、接触皮膚炎（3 例、3 例）、適用部位そう痒感（3 例、2 例）、適用部位紅斑（2 例、3 例）、食欲減退及び適用部位浮腫（各 2 例、0 例）、嘔吐（1 例、1 例）、心房粗動、悪心、適用部位皮膚炎、心電図 QT 延長及び体

重減少（各 1 例、0 例）、汗疹及び適用部位湿疹（0 例、各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

② 非盲検期

用法・用量は、51.84 mg 製剤を週 2 回（4 日間と 3 日間の交互）、背部、上腕部又は胸部に経皮投与することとされた。

非盲検期に移行した症例のうち、286 例（二重盲検期の本剤群 141 例、既存品群 145 例、以下同順）に治験薬が投与され、非盲検期安全性解析対象集団とされた。非盲検期中止例は、44 例（19 例、25 例）であり、主な中止理由は、有害事象（10 例、10 例）、同意撤回（3 例、8 例）、原疾患の悪化（2 例、1 例）であった。

有効性について、ADAS-Jcog のベースラインから投与 52 週時までの経時変化は、表 10 のとおりであった。

表 10：ADAS-Jcog のベースラインから投与 52 週時までの経時変化（FAS）

		本剤群 ^a	既存品群 ^a
二重盲検期	ベースライン	21.13±5.99 (176 例)	20.82±6.74 (178 例)
	投与 24 週時	20.07±7.17 (144 例)	20.49±7.72 (147 例)
	ベースラインからの変化量	-0.73±4.70	0.22±4.84
非盲検期	投与 40 週時	21.09±7.71 (127 例)	21.59±8.37 (128 例)
	ベースラインからの変化量	-0.02±5.20	1.31±5.16
	投与 52 週時	21.61±8.27 (118 例)	22.53±9.70 (120 例)
	ベースラインからの変化量	0.58±5.68	2.11±6.49

平均値±標準偏差

a：二重盲検期の投与群

安全性について、非盲検期における有害事象の発現状況は表 11 のとおりであった。

表 11：非盲検期における有害事象の発現状況（非盲検期安全性解析対象集団）

	本剤群 ^a (141 例)	既存品群 ^a (145 例)
全有害事象	80.1 (113)	81.4 (118)
主な事象 ^b		
適用部位紅斑	27.0 (38)	30.3 (44)
適用部位そう痒感	24.1 (34)	20.0 (29)
接触皮膚炎	14.9 (21)	12.4 (18)
上咽頭炎	7.8 (11)	6.9 (10)
挫傷	5.0 (7)	4.1 (6)
COVID-19	3.5 (5)	1.4 (2)
胃腸炎	2.8 (4)	1.4 (2)
発熱	2.8 (4)	0.7 (1)
適用部位浮腫	2.1 (3)	2.8 (4)
食欲減退	2.1 (3)	2.8 (4)
便秘	2.1 (3)	2.8 (4)
体重減少	2.1 (3)	2.1 (3)
適用部位皮膚炎	2.1 (3)	1.4 (2)
口内炎	2.1 (3)	0.7 (1)
湿疹	0.7 (1)	4.8 (7)
関節痛	0.7 (1)	2.8 (4)
悪心	0.7 (1)	2.1 (3)
高血圧	0 (0)	2.8 (4)
眼瞼炎	0 (0)	2.1 (3)
回転性めまい	0 (0)	2.1 (3)

% (例数)

a：二重盲検期の投与群

b：いずれかの群で2%以上に発現した有害事象

死亡は、本剤群（二重盲検期の投与群、以下同様）で0.7%（1/141 例：心不全）、既存品群で1.4%（2/145 例：溺死、死亡）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で5.0%（7/141 例）、既存品群で2.1%（3/145 例）に認められ、いずれかの群において複数例に発現した事象は認められなかった。重篤な有害事象のうち、意識変容状態（既存品群で1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で5.0%（7/141 例）、既存品群で6.9%（10/145 例）に認められ、いずれかの群において複数例に発現した事象は、体重減少（本剤群2 例、既存品群1 例、以下同順）、適用部位紅斑、適用部位浮腫及び適用部位そう痒感（0 例、各2 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、体重減少（2 例、1 例）、食欲減退及び接触皮膚炎（各1 例、各1 例）、適用部位湿疹（1 例、0 例）、適用部位紅斑、適用部位浮腫及び適用部位そう痒感（0 例、各2 例）、末梢性浮腫（0 例、1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 第Ⅲ相試験（NDT-2101 試験）のデザインについて

申請者は、NDT-2101 試験のデザインについて、以下のように説明した。本剤は、既存品と同様の位置付けで軽度及び中等度 AD 患者に対して使用される薬剤として開発されていることから、本剤の有効性については、既存品を対照薬とした非劣性試験に基づき評価することとした。本邦では、ChE 阻害薬及

び NMDA 受容体拮抗薬が AD の標準治療として確立していること（認知症診療ガイドライン 2017; 224-229）から、プラセボ投与を行うことは実施可能性の面から困難であり、プラセボ群は設定しなかった。

AD を対象とした薬剤の有効性評価では、米国の認知症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン案（Alzheimer's disease: Developing drugs for the treatment of early stage disease Guidance for industry: Food and Drug Administration; 2013）及び欧州の認知症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン案（Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease: European Medicines Agency; 2018）に示されるように、認知機能に加え、ADL 又は全般臨床症状の評価を行うことが世界的なコンセンサスとなっている。既存品については、認知機能の評価指標である ADAS-Jcog を主要評価項目の一つとして有効性が検証されていることから、NDT-2101 試験においても、主要評価項目として ADAS-Jcog を設定した。全般臨床症状評価について、評価者の負担がより軽減できるとされた（Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2018; 8: 85-97）ABC 認知症スケールを副次評価項目として設定した。

NDT-2101 試験の試験開始時点では、本薬の投与歴のない患者を対象患者として設定していたが、組入れ状況を踏まえ、本薬の投与歴のない患者のみでは目標症例数（1 群 170 例）に達しないと想定されたことから、治験実施計画書 2.0 版（20 年 月 日改訂）において、本薬の投与歴のある患者も組み入れることとした。

機構は、以下のように考える。本剤が既存品と同様の臨床的位置付けで用いられる製剤として開発されていることを踏まえると、既存品に対する本剤の非劣性を検証することを NDT-2101 試験の主目的としたことは妥当である。NDT-2101 試験では、分析感度を保証するために、既存品群に加えプラセボ群も設定すること、及び本剤の有効性及び安全性を適切に評価するために、本薬の投与歴のある患者を除外することが適切であったが、試験実施時点で本薬を含む ChE 阻害剤が AD の標準的治療として広く実臨床で使用されていたことを踏まえると、プラセボ群を設定しなかったこと、及び本薬の投与歴のある患者を組入れ可能としたことは、いずれもやむを得ないと判断する。

また、軽度及び中等度 AD に対する本剤の有効性を、認知機能及び全般臨床症状に基づき評価することは適切であり、NDT-2101 試験の主要評価項目として ADAS-Jcog、副次評価項目として ABC 認知症スケールを設定し、本剤の有効性を評価としたことは妥当と判断する。

7.R.1.2 軽度及び中等度 AD 患者に対する有効性について

① 認知機能障害に対する有効性

申請者は、本剤の認知機能障害に対する有効性について、以下のように説明した。NDT-2101 試験において、主要評価項目である投与 24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量について、既存品に対する本剤の非劣性が示された。NDT-2101 試験ではプラセボ群が設定されなかったものの、以下の点から、既存品群においても認知機能障害に対し、本薬について期待される治療効果が示されると考えられることから、NDT-2101 試験の結果に基づき、本剤の有効性を適切に評価可能と考える。

- NDT-2101 試験の既存品群の投与 24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量 0.30 は、D1301 試験⁸⁾ の本薬群で認められた変化量 0.1 と比較して大きな差異は認められなかったこと

⁸⁾ 既存品の 9 mg 製剤及び 18 mg 製剤の安全性及び有効性を検討した第 II/III 相プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験。2007～2009 年に国内 174 施設で実施された。本試験で既存品の 18 mg 製剤はプラセボに比して、ADAS-cog の改善を認めた。一方で、CIBIC plus-J は既存品の 9 mg 製剤及び 18 mg 製剤のいずれも改善は認めなかった。

- NDT-2101 試験と D1301 試験とで試験デザインに大きな差異はなく、患者背景について、MMSE 及び ADAS-Jcog のベースライン値に差が認められた⁹⁾ものの、いずれの試験も軽度及び中等度の AD 患者を対象としており、評価結果に影響する差はないと考えたこと
- NDT-2101 試験では、D1301 試験と同様に評価者トレーニングを実施し、試験により評価者の適格性を確認することで、施設間での有効性評価のばらつきが可能な限り低減されていたこと

また、NDT-2101 試験の非盲検期における ADAS-Jcog の投与 24 週時からの変化量は表 12 のとおりであり、長期投与時の有効性について問題は認められなかった。

表 12 : NDT-2101 試験（非盲検期）における ADAS-Jcog の投与 24 週時からの変化量（FAS）

	本剤群 ^a	既存品群 ^a
投与 24 週時（非盲検期開始時）	20.07±7.17 (144 例)	20.49±7.72 (147 例)
投与 40 週時	21.09±7.71 (127 例)	21.59±8.37 (128 例)
投与 24 週時からの変化量	0.88±3.74	1.05±3.49
投与 52 週時	21.61±8.27 (118 例)	22.53±9.70 (120 例)
投与 24 週時からの変化量	1.48±3.70	1.65±5.17

平均値±標準偏差

a : 二重盲検期の投与群

機構は、ChE 阻害剤及び本薬の投与歴が、本剤の有効性評価に影響した可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。NDT-2101 試験における、本薬を含む ChE 阻害剤及び本薬の投与歴の有無別の投与 24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量は表 13 のとおりであった。ChE 阻害剤の投与歴の有無及び ChE 阻害剤の種類によらず、群間差に大きな違いは認められなかったことから、ChE 阻害剤及び本薬の投与歴の有無が有効性評価に与える可能性は低いと考える。

表 13 : NDT-2101 試験における本薬を含む ChE 阻害剤及び本薬の投与歴の有無別の投与 24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（FAS）

治療薬	投与歴の有無	本剤群	既存品群	群間差
ChE 阻害剤	なし	-1.33 [-2.290, -0.372] (46 例)	-0.62 [-1.562, 0.320] (49 例)	-0.71 [-2.056, 0.635]
	あり	-0.13 [-0.903, 0.634] (98 例)	0.72 [-0.049, 1.485] (98 例)	-0.85 [-1.938, 0.233]
本薬	なし	-0.52 [-1.136, 0.105] (136 例)	0.27 [-0.343, 0.892] (139 例)	-0.79 [-1.665, 0.086]
	あり	-1.16 [-4.189, 1.868] (8 例)	0.11 [-2.570, 2.789] (8 例)	-1.27 [-5.309, 2.770]

最小二乗平均値 [95%CI]

投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM（分散共分散構造は Toeplitz）

⁹⁾ NDT-2101 試験の既存品群及び D1301 試験の既存品の 18 mg 製剤群それぞれの MMSE 及び ADAS-Jcog のベースライン値（平均値±標準偏差）：NDT-2101 試験（FAS）19.3±3.6 及び 20.82±6.74、D1301 試験（ITT）16.4±3.14 及び 25.2±9.99

② 全般臨床症状に対する有効性

申請者は、本剤の全般臨床症状に対する有効性について、以下のように説明した。NDT-2101 試験において、ABC 認知症スケールを用いて全般臨床症状を評価した結果、二重盲検期における ABC 認知症スケール合計スコアのベースラインからの変化量は表 8 のとおりであり、本剤群と既存品群で同程度であった。また、NDT-2101 試験の非盲検期における ABC 認知症スケール合計スコアの投与 24 週時からの変化量は表 14 のとおりであり、長期投与時の有効性について問題は認められなかった。

表 14：NDT-2101 試験（非盲検期）における ABC 認知症スケール合計スコアの変化量（FAS）

	本剤群 ^a	既存品群 ^a
投与 24 週時（非盲検期開始時）	86.2±9.5 (144 例)	86.5±10.3 (147 例)
投与 40 週時	84.5±10.7 (128 例)	85.2±12.5 (129 例)
投与 24 週時からの変化量	-1.8±6.0	-1.3±5.1
投与 52 週時	83.0±11.5 (118 例)	83.4±13.3 (120 例)
投与 24 週時からの変化量	-3.3±5.8	-3.4±6.8

平均値±標準偏差

a：二重盲検期の投与群

機構は、上記①及び②について、下記の点を踏まえ、本剤の有効性は示されたと判断する。

- D1301 試験と NDT-2101 試験の比較に基づき、NDT-2101 試験の既存品群における本薬の治療効果を推定することには限界はあるものの、NDT-2101 試験の既存品群の有効性の各評価項目について、既承認時の成績と明らかに異なる傾向は示されていないこと
- NDT-2101 試験の主要評価項目とされた投与 24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量について、本剤群の既存品群に対する非劣性が示されたこと
- NDT-2101 試験の副次評価項目とされた全般臨床症状に関する評価結果について、本剤群と既存品群で同様であったこと

7.R.2 安全性について

機構は、臨床試験での有害事象の発現状況、以下の検討結果及び本剤の海外製造販売後に得られた安全性情報より、本剤の安全性は既存品と同様であり、「7.R.1 有効性について」の項で認められた本剤の有効性を踏まえると、軽度から中等度 AD 患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。提出したいずれの試験においても、本剤の安全性に特筆すべき問題は認められなかったことから、既存品に特徴的な副作用を考慮し、適用部位、胃腸障害、心臓障害及び神経系障害に関連する有害事象について検討した。以下①～④の結果を踏まえると、いずれのリスクも既存品を上回る懸念は示されなかったことから、本剤の安全性は臨床的に許容可能であり、添付文書において既存品と同様の注意喚起を行うことが妥当と考える。また、⑤より、離脱症状及び反跳現象については、既存品と同様に、添付文書において注意喚起する必要

はないと考える。なお、本剤の海外製造販売後の安全性情報において、新たな注意喚起が必要となるような懸念は示されていない。

① 適用部位関連事象について

NDT-2101 試験の二重盲検期における適用部位関連事象¹⁰⁾の発現状況は表 15 のとおりであり、既存品群と比較して本剤群で発現割合が高かったが、いずれの群でも重篤な事象は認められず、ほとんどの症例で投与継続可能であった。本剤群で投与中止に至った適用部位関連事象（接触皮膚炎及び適用部位そう痒感が各 3 例、適用部位紅斑及び適用部位浮腫が各 2 例、適用部位皮膚炎が 1 例）の重症度¹¹⁾は Grade 1 又は 2 で、いずれも投与中止後に軽快又は回復した。二重盲検期を通じて適用部位関連事象の明確な好発時期は認められず、非盲検期に適用部位関連事象の発現割合及び重症度が高まる傾向も認められなかった。

表 15：NDT-2101 試験（二重盲検期）における適用部位関連事象の発現状況
（二重盲検期安全性解析対象集団）

	本剤群 (181 例)	既存品群 (181 例)
適用部位関連事象	70.7 (128)	51.9 (94)
投与中止に至った事象	5.0 (9)	3.9 (7)
主な事象 ^a		
適用部位紅斑	30.4 (55)	28.7 (52)
適用部位そう痒感	27.6 (50)	17.1 (31)
接触皮膚炎	16.6 (30)	10.5 (19)
適用部位浮腫	2.8 (5)	1.7 (3)
適用部位皮膚炎	2.2 (4)	0.6 (1)
適用部位発疹	1.7 (3)	0.6 (1)
適用部位小水疱	1.1 (2)	0 (0)
適用部位腫脹	1.1 (2)	0 (0)
適用部位湿疹	0.6 (1)	1.7 (3)

% (例数)

a：いずれかの群で複数例に発現した事象

また、NDT-2101 試験の二重盲検期について、皮膚刺激性判定基準を用いて評価した、治験薬剥離後の貼付箇所における皮膚症状の重症度は表 16 のとおりであり、いずれの群でも「+++」（紅斑＋浮腫＋丘疹＋小水疱）及び「++++」（大水疱）は認められなかった。本剤群では、剥離 1 日後まで既存品群と比較して「+」や「++」の割合が高かったものの、本剤に特徴的と言えるほどの違いではないと考えられた。

¹⁰⁾ MedDRA PT「接触皮膚炎」、「適用部位皮膚炎」、「適用部位紅斑」、「適用部位浮腫」、「適用部位そう痒感」、「適用部位発疹」、「適用部位小水疱」、「適用部位湿疹」、「適用部位蕁麻疹」、「適用部位腫脹」、「適用部位皮膚離脱」、「皮脂欠乏症」、「引っかき傷」

¹¹⁾ 有害事象共通用語規準（CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events））v5.0 日本語訳 JCOG 版を参考に、5 段階で評価し、Grade 1 は「軽症／症状がない、又は軽度の症状がある／臨床所見又は検査所見のみ／治療を要さない」、Grade 2 は「中等症／最小限/局所的/非侵襲的治療を要する／年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限」、Grade 3 は「重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない/入院又は入院期間の延長を要する/身の回りの日常生活動作の制限」、Grade 4 は「生命を脅かす/緊急処置を要する」、Grade 5 は「有害事象による死亡」と定義した。

表 16：NDT-2101 試験（二重盲検期）の治験薬剥離後の貼付箇所における皮膚症状の重症度

剥離後	投与薬剤	本剤群（34 例）					既存品群（25 例）				
		判定	－	±	＋	＋＋	判定	－	±	＋	＋＋
30 分	実薬	37 例	16.2 (6)	43.2 (16)	27.0 (10)	13.5 (5)	19 例	26.3 (5)	31.6 (6)	36.8 (7)	5.3 (1)
1 日		28 例	35.7 (10)	21.4 (6)	32.1 (9)	10.7 (3)	31 例	67.7 (21)	22.6 (7)	6.5 (2)	3.2 (1)
2 日		19 例	84.2 (16)	15.8 (3)	0 (0)	0 (0)	14 例	71.4 (10)	14.3 (2)	14.3 (2)	0 (0)
30 分	プラセボ ^a	39 例	94.9 (37)	5.1 (2)	0 (0)	0 (0)	22 例	90.9 (20)	4.5 (1)	4.5 (1)	0 (0)
1 日		27 例	96.3 (26)	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)	31 例	83.9 (26)	12.9 (4)	3.2 (1)	0 (0)
2 日		19 例	94.7 (18)	5.3 (1)	0 (0)	0 (0)	14 例	78.6 (11)	14.3 (2)	0 (0)	7.1 (1)

%（例数）

「－」は「反応なし」、「±」は「軽度の紅斑」、「＋」は「紅斑」、「＋＋」は「紅斑＋浮腫、丘疹」

a：本剤群のプラセボは既存品のプラセボ、既存品群のプラセボは本剤のプラセボ

② 胃腸障害関連事象について

NDT-2101 試験の二重盲検期における胃腸障害関連事象¹²⁾の発現状況は表 17 のとおりであり、群間で発現割合や事象に明らかな差は認められなかった。本剤群で認められた重篤な胃腸障害関連事象は悪心が 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかったが、一時休薬により回復した。本剤群で認められた投与中止に至った胃腸障害関連事象（嘔吐及び悪心が各 1 例）の重症度は Grade 1 又は 2 で、いずれも投与中止後に回復した。非盲検期において、胃腸障害関連事象の発現割合及び重症度が高まる傾向は認められなかった。

表 17：NDT-2101 試験（二重盲検期）における胃腸障害関連事象の発現状況
（二重盲検期安全性解析対象集団）

	本剤群 (181 例)	既存品群 (181 例)
胃腸障害関連事象	15.5 (28)	17.7 (32)
重篤な事象	0.6 (1)	0 (0)
投与中止に至った事象	1.1 (2)	0.6 (1)
主な事象 ^a		
嘔吐	4.4 (8)	4.4 (8)
悪心	3.9 (7)	6.1 (11)
便秘	1.7 (3)	1.7 (3)
下痢	1.1 (2)	0.6 (1)
腹痛	1.1 (2)	0 (0)
歯痛	1.1 (2)	0 (0)
大腸ポリープ	1.1 (2)	0 (0)
上腹部痛	0.6 (1)	1.7 (3)
胃炎	0.6 (1)	1.7 (3)
腹部不快感	0.6 (1)	1.1 (2)
歯周病	0.6 (1)	1.1 (2)

%（例数）

a：いずれかの群で複数例に認められた事象

③ 心臓障害関連事象

NDT-2101 試験の二重盲検期における心臓障害関連事象¹³⁾の発現割合は、本剤群 6.6%（12/181 例）及び既存品群 5.0%（9/181 例）であった。本剤群で認められた重篤な心臓障害関連事象及び投与中止に至った心臓障害関連事象は心房粗動 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかったが、投与中止に

¹²⁾ MedDRA SOC「胃腸障害」

¹³⁾ MedDRA SOC「心臓障害」

より軽快した。非盲検期において、心臓障害関連事象の発現割合及び重症度が高まる傾向は認められなかった。

④ 神経系障害関連事象

NDT-2101 試験の二重盲検期における神経系障害関連事象¹⁴⁾の発現割合は、本剤群 2.8% (5/181 例) 及び既存品群 4.4% (8/181 例) であった。本剤群で認められた重篤な神経系障害関連事象は脳出血・くも膜下出血及び脳梗塞が各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本剤群で投与中止に至った神経系障害関連事象は、重篤な有害事象（脳出血及び脳梗塞が各 1 例）による 2 例であった。非盲検期において、神経系障害関連事象の発現割合及び重症度が高まる傾向は認められなかった。

⑤ 離脱症状及び反跳現象

NDT-2101 試験の二重盲検期及び非盲検期において本剤の投与終了後に特定の有害事象が頻出する傾向は認められず、本剤の投与終了に伴う反跳現象も示されなかった。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験において、既存品で注意喚起されている適用部位、胃腸障害、心臓障害及び神経系障害に関連する有害事象を含め、既存品と比較して本剤に特有の安全性の懸念は認められていない。したがって、現時点では、本剤の添付文書において既存品と同様の注意喚起を行うとした申請者の方針は妥当と判断する。

7.R.2.2 本剤と既存品との取違い及び誤投与に対する防止策について

申請者は、本剤と既存品との取違い及び誤投与に対する防止策について、以下のように説明した。本剤を誤って既存品の用法（1 日 1 回投与）で投与した場合、過量投与となる可能性があるが、本剤の海外製造販売後に得られた安全性情報で過量投与の報告はない。また、NDT-2101 試験において、本剤群で既存品群と比較して治験薬の貼忘れ及び剥がし忘れの頻度が高まる傾向は認められず、本剤の過量投与に関連して発現した有害事象も重症度が Grade 1 の嘔吐 1 例のみであった。しかしながら、本薬の過量投与によって生じ得る事象の重篤性も考慮し、本剤を適切なタイミングで貼り替えられるよう、本剤の包装袋及び製剤本体に投与日・曜日及び貼替日・曜日等を記入する欄を設けている。さらに、医療従事者並びに患者及び介護者へ本剤の投与スケジュールについての詳細な情報提供も行う予定である。

機構は、本剤の上市により、用法・用量が異なる本薬製剤が増えることになり、既存品から本剤への切替えも想定されるため、取違い及び誤投与に対する防止策として、本剤が週 2 回投与製剤であることを加味した情報提供を行うとした申請者の方針は妥当と考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。既存品では、1 日 1 回投与が必要であることがアドヒアランスの低下及び介護負担につながっている可能性があり、当該状況を改善する上で、投与頻度がより少ない製剤を開発する意義があると考え、週 2 回投与製剤である本剤を開発した。NDT-2101 試験の結果、本剤の週 2 回投与の、既存品の 1 日 1 回投与に対する有効性の非劣性が示

¹⁴⁾ MedDRA SOC「神経系障害」

され、本剤の臨床的に許容可能な安全性が認められた（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項参照）。したがって、本剤の臨床的位置付けは基本的に既存品と同様であると考える。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績から、本剤を週2回投与したときの有効性及び安全性は既存品を1日1回投与したときと大きく異なることが示されたことから、AD治療における本剤の臨床的位置付けは基本的に既存品と同様であり、軽度及び中等度AD患者における治療選択肢の一つとなると判断する。なお、本剤と既存品の使い分けについては、投与頻度の違いに加えて、本剤の投与間隔は4又は3日間と一定でないこと、既存品の漸増方法¹⁵⁾が2通りあるのに対し本剤の漸増方法は1通りのみであることを考慮した上で、医師により判断されることが考えられる。

7.R.4 効能・効果及び投与対象について

申請者は、本剤の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明した。本剤について、NDT-2101試験の結果、軽度及び中等度のADに対し既存品と同様の有効性が示され、許容可能な安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果は、既存品と同一の「軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」と設定することが適切と考える。

既存品では、慎重に投与することが推奨される患者については3ステップ漸増法を選択するよう、添付文書において注意喚起されているが、本剤の漸増方法は既存品の1ステップ漸増法に相当するもののみである。したがって、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、慎重に投与することが推奨される患者については、患者の状態を十分に観察し症状の変化に特に注意し、異常が認められた場合は使用を中止する旨の注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績から、本剤は軽度及び中等度のADに対し既存品と同様の有効性が期待でき、安全性も許容可能と判断できる（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項参照）。また、本剤の漸増方法は1通りのみであり、既存品の3ステップ漸増法に対応する漸増方法が設定されていないことから、3ステップ漸増法が推奨される患者には既存品を用いて用量漸増を行う必要があり、本剤を用いて投与を開始することは推奨されない。

以上より、本剤の効能・効果は、申請どおり設定した上で、効能・効果に関連する注意については、下記のとおり整備して設定することが適切と判断する。

<効能・効果に関連する注意>

25.92 mg 製剤は、リバスチグミンを有効成分とする1日1回貼付の9 mg 製剤に相当するため、慎重に投与することが推奨される患者については、1日1回貼付の4.5 mg 製剤より投与を開始し4.5 mg ずつ18 mg まで漸増することを考慮すること。

添付文書での具体的な記載内容については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

¹⁵⁾ 投与開始後に維持量に増量する投与方法。既存品では、以下2つの用法・用量が承認されている。

- ・ 本薬として1日1回9 mg より投与を開始し、原則として4週後に維持量の1日1回18 mg まで増量する投与方法（1ステップ漸増法）
- ・ 本薬として1日1回4.5 mg から開始し、原則として4週毎に4.5 mg ずつ増量し、12週後に維持量の1日1回18 mg まで増量する投与方法（3ステップ漸増法）

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。NDT-2101 試験では、既存品の 1 ステップ漸増法¹⁵⁾と同様に、低用量から投与開始し、4 週後に維持量に増量することとした。本剤の投与量は、週 2 回投与で既存品の 1 日 1 回投与と同程度の曝露量が得られるように、開始用量 25.92 mg、維持量 51.84 mg とした。その結果、本剤について、既存品と同様の有効性が示され、許容可能な安全性が確認された。したがって、本剤の用法・用量及び休薬した場合の対応等は NDT-2101 試験と同一の設定とすることが適切と考える。また、25.92 mg 製剤及び 51.84 mg 製剤はそれぞれ既存品の 9 mg 製剤及び 18 mg 製剤と同じ位置付けで使用する事が可能であり、既存品の 9 mg 製剤及び 18 mg 製剤投与中に、それぞれ 25.92 mg 製剤及び 51.84 mg 製剤に切り替えることが可能と考える。なお、本剤の投与間隔をより明確にするため、申請用法・用量は以下のように修正する。また、既存品の注意喚起も踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する注意において以下のように注意喚起する。

<用法・用量（案）>

通常、成人にはリバスチグミンとして 1 回 25.92 mg から開始し、原則として 4 週後に維持量である 1 回 51.84 mg に増量する。

本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付する。原則として開始時は 4 日間貼付とし、1 枚を 3～4 日ごとに 1 回（週 2 回）、貼り替える。以後、1 週間単位で週 2 回、同様に貼り替える。

（下線部：申請時から変更、取消線部：申請時から削除）

<用法・用量に関連する注意（案）>

- 本剤の 1 回あたりの貼付枚数は原則 1 枚とし、貼付期間は 4 日間を超えないこと。週 2 回行う本剤の貼替えのタイミング（曜日）は原則固定すること。
- リバスチグミンとして 25.92 mg は有効用量ではなく、漸増又は一時的な減量を目的とした用量であるので、維持量である 51.84 mg まで増量すること。
- 副作用（特に消化器系障害）に注意しながら、本剤の忍容性が良好と判断される場合にリバスチグミンとして 51.84 mg へ増量すること。
- 休薬期間が 4 日以上の場合は、原則として初回貼付用量（25.92 mg）から投与を再開すること。投与再開後は再開時の用量を 2 週間以上投与し、忍容性が良好であることを確認した上で増量すること。休薬期間が 4 日未満の場合、休薬前と同じ用量または休薬前に忍容であった用量で投与を再開すること。
- コリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネペジル又はガランタミンの経口剤又は貼付剤、リバスチグミンの 1 日 1 回投与の貼付剤）と併用しないこと。
- 医療従事者又は介護者等の管理のもとで投与すること。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績から、修正後の用法・用量（案）及び用法・用量に関連する注意（案）は妥当と判断する。ただし、以下の点を踏まえると、原則として、有効用量（維持量）への増量が完了する前に、既存品と本剤の切替えを行うことは適切ではないと判断する。以上の考察の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

- 既存品の 9 mg 製剤及びそれに相当する 25.92 mg 製剤は有効用量ではなく、漸増又は一時的な減量を目的とした用量であり、一定期間経過後は維持量まで増量する必要があること
- 維持量への増量が完了していない状況で、投与間隔が異なる本剤と既存品を切り替える必要性は低く、また漸増過程での切替えによる投与の複雑化や投与過誤のリスクが想定されること

7.R.6 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。機構は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下を考慮すると、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後の調査等を行わず、通常の医薬品安全性監視活動を行うとした申請者の方針は妥当と判断する。

- 本剤及び既存品の定常状態における本薬の曝露量は同程度であると考えられること（「6.1.1 海外第 I 相試験」の項参照）
- 本剤と既存品は投与間隔が異なるものの、本剤及び既存品の有効性及び安全性プロファイルは同等であることが示されていること（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項参照）
- 既存品の再審査において、既存品の有効性及び安全性について特段の問題は認められていないこと

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制に対する有効性は既存品と同程度であることが示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製剤は劇薬に該当すると判断する。本品目は、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 2 月 4 日

申請品目

〔販 売 名〕	リバルエン LA パッチ 25.92 mg、同 LA パッチ 51.84 mg
〔一 般 名〕	リバスチグミン
〔申 請 者〕	東和薬品株式会社
〔申請年月日〕	令和 6 年 4 月 26 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果及び投与対象、用法・用量並びに製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

〔効能・効果〕

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

〔用法・用量〕

通常、成人にはリバスチグミンとして 1 回 25.92 mg から開始し、原則として 4 週後に維持量である 1 回 51.84 mg に増量する。

本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付する。原則として開始時は 4 日間貼付し、1 枚を 3～4 日ごとに 1 回（週 2 回）貼り替える。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACh	Acetylcholine	アセチルコリン
AD	Alzheimer's disease dementia	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	日常生活活動度
AUC ₉₆₋₂₆₄	Area under the concentration-time curve from 96 to 264 hours post-dose	投与後 96 時間から 264 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
ChE	Cholinesterase	コリンエステラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CIBIC plus-J		臨床面接による認知症変化印象尺度 日本版
C _{max,96-264}	Maximum plasma concentration from 96 to 264 hours post-dose	投与後 96 時間から 264 時間までの最高血漿中濃度
C _{min,96-264}	Plasma trough concentrations from 96 to 264 hours post-dose	投与後 96 時間から 264 時間までの血漿中トラフ濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
C _{Tau_264}	Plasma concentration at 264 hours after administration	投与後 264 時間の血漿中トラフ濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ITT	Intent-to-treat	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MF	—	原薬等登録原簿
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
MMSE	Mini mental state examination	ミニメンタルステート検査
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像診断
MS	Mass spectrometry	質量分析法
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
■■■	■■■■■	■■■■■
■■■	■■■■■	■■■■■
■■■	■■■■■	■■■■■
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
RH	Relative humidity	相対湿度
SOC	System organ class	器官別大分類
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
既存品	—	リバスチグミンを有効成分とする既存の貼付剤
本剤	—	リバルエン LA パッチ
本薬	—	リバスチグミン