

再審査報告書

令和2年11月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① イクセロンパッチ 4.5 mg ② イクセロンパッチ 9 mg ③ イクセロンパッチ 13.5 mg ④ イクセロンパッチ 18 mg ⑤ リバスタッチパッチ 4.5 mg ⑥ リバスタッチパッチ 9 mg ⑦ リバスタッチパッチ 13.5 mg ⑧ リバスタッチパッチ 18 mg
有効成分名	リバスタチグミン
申請者名	①②③④ ノバルティス ファーマ株式会社 ⑤⑥⑦⑧ 小野薬品工業株式会社
承認の 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
承認の 用法・用量	通常、成人にはリバスタチグミンとして1日1回4.5 mg から開始し、原則として4週毎に4.5 mg ずつ増量し、維持量として1日1回18 mg を貼付する。また、患者の状態に応じて、1日1回9 mg を開始用量とし、原則として4週後に18 mg に増量することもできる。 本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。
承認年月日	1. 平成23年4月22日 2. 平成27年8月24日（「用法・用量」の追加*）
再審査期間	1. 8年 2. 1.の残余期間（平成27年8月24日～平成31年4月21日）
承認条件	なし
備 考	* 用法・用量に以下を追加した。 「また、患者の状態に応じて、1日1回9 mg を開始用量とし、原則として4週後に18 mg に増量することもできる。」

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イクセロンパッチ 4.5 mg、同パッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg、同パッチ 18 mg、リバスタッチパッチ 4.5 mg、同パッチ 9 mg、同パッチ 13.5 mg 及び同パッチ 18 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査、表 3 及び表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下において、以下の情報収集を目的とし、本剤の安全性及び有効性等について評価・検討することで適正使用情報の検出又は確認を行う。 (1) 未知の副作用 (特に重要な副作用について) (2) 使用実態下における副作用の発生状況の把握 (3) 安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因
調査方法	中央登録方式
対象患者	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 (以下、「AD」) 患者
実施期間	平成 23 年 8 月～平成 26 年 7 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤投与開始日から 6 カ月間 (24 週間)
実施施設数	752 施設
収集症例数	3,788 例
安全性解析対象症例数	3,671 例
有効性解析対象症例数	3,377 例

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	使用実態下において、以下の情報収集を目的とし、本剤の長期使用時の安全性及び有効性等について評価・検討することで適正使用情報の検出又は確認を行う。 (1) 未知の副作用 (特に重要な副作用について) (2) 使用実態下における副作用の発生状況の把握 (3) 安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因
調査方法	中央登録方式
対象患者	軽度及び中等度の AD 患者
実施期間	平成 24 年 8 月～平成 28 年 7 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤投与開始日から 24 カ月間 (104 週間)
実施施設数	154 施設
収集症例数	741 例
安全性解析対象症例数	716 例
有効性解析対象症例数	641 例

表 3 製造販売後臨床試験 I の概要

軽度及び中等度の AD 患者を対象としたリバスチグミンパッチのコリンエステラーゼ (以下、「ChE」) 阻害薬からの切り替え時の有効性、安全性、忍容性を評価する、24 週間投与、多施設共同、非盲検試験	
目的	経口 ChE 阻害薬 (ドネペジル又はガランタミン) で治療困難な軽度及び中等度の AD 患者を対象に、リバスチグミンパッチの有効性を、24 週時の Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-J cog ^{*1}) 合計スコアのベースラ

	インからの変化量を指標として評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象患者	ChE 阻害薬（ドネペジル又はガランタミン）で治療困難な軽度及び中等度の AD 患者
実施期間	平成 24 年 2 月～平成 25 年 12 月
用法・用量	リバスチグミンパッチは 4.5 mg/日から開始し、維持量の 18 mg/日まで、4 週間隔で 4.5 mg/日ずつ増量した。
観察期間	スクリーニング期：2～4 週間、漸増期：16 週間、維持期：8 週間
予定症例数	110 例
評価項目	有効性の主要評価項目； 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量 安全性の評価項目； 有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び体重
投与症例数	110 例
安全性解析対象症例数	110 例
有効性解析対象症例数	103 例
備考	* ¹ AD の認知機能の評価尺度であり、ADAS-cog の日本語版である。下記 11 項目を評価基準に従って評価し、合計スコア（0～70）で認知機能の障害度を評価する。合計スコアが大きいほど障害度は高い。 ADAS-J cog 項目（スコア）：単語再生（10）、口頭言語能力（5）、言語の聴覚的理解（5）、自発話における換語困難（5）、口頭命令に従う（5）、手指及び物品呼称（5）、構成行為（5）、観念運動（5）、見当識（8）、単語再認（12）、テスト教示の再生能力（5）

表 4 製造販売後臨床試験 II の概要

軽度及び中等度の AD 患者を対象として ChE 阻害薬（ドネペジル、ガランタミン）から直接切り替えた、リバスチグミンパッチの 1-Step 漸増法における有効性、安全性及び忍容性を評価する、24 週間投与、非盲検、多施設共同試験	
目的	他の ChE 阻害薬からリバスチグミンパッチの 1-Step 漸増法への切り替えが AD 患者に治療上の利点をもたらすか十分な検討がなされていない。1-Step 漸増法によるリバスチグミンパッチは他の ChE 阻害薬で治療ベネフィットを十分に得られなかった AD 患者に適した治療選択肢であるとの仮説を立て、それを検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単一群（1-Step 漸増法）試験
対象患者	軽度及び中等度の Probable AD（MMSE ^{*2} 10～23）を有し、ドネペジル又はガランタミンによる治療を受けた日本人男女（50～85 歳）の患者
実施期間	平成 28 年 5 月～平成 30 年 5 月
用法・用量	1-Step 漸増法（開始用量 9.0 mg/日から開始し、4 週間後に維持用量の 18 mg/日に漸増する）によるものとし、原則として、認容できる限りすべての患者に 1-Step 漸増法を適用する。
観察期間	24 週間
予定症例数	120 例
評価項目	有効性の主要評価項目；24 週時の MMSE スコアのベースラインからの変化量 安全性の評価項目；有害事象
投与症例数	118 例
安全性解析対象症例数	118 例
有効性解析対象症例数	118 例
備考	ノバルティス ファーマ株式会社のみで実施した臨床試験。 * ² MMSE（Mini-Mental State Examination）：簡便かつ実用的な認知機能の評価尺度である。見当識、記銘、注意力・計算、遅延再生、言語の 5 つのセクションからなり、合計スコアで認知機能の評価する。合計スコアは 0～30 点の幅であり、合計スコアが低いほど障害度は高い。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

安全性解析対象 3,671 例のうち、885 例に 1,116 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 10 件以上）は表 5 のとおりであった。本調査における副作用発現割合 24.1%（885/3,671 例）は、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 78.8%（846/1,073 例）に比べて高くなく、発現した副作用は類似していた。

表 5 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
代謝および栄養障害	47 (1.3)
食欲減退	44 (1.2)
精神障害	74 (2.0)
激越	16 (0.4)
怒り	11 (0.3)
不眠症	11 (0.3)
神経系障害	42 (1.1)
浮動性めまい	13 (0.4)
胃腸障害	107 (2.9)
下痢	16 (0.4)
悪心	58 (1.6)
嘔吐	26 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	191 (5.2)
皮膚炎	12 (0.3)
接触皮膚炎	95 (2.6)
そう痒症	52 (1.4)
発疹	12 (0.3)
一般、全身障害および投与部位の状態	458 (12.5)
適用部位皮膚炎	132 (3.6)
適用部位紅斑	122 (3.3)
適用部位そう痒感	212 (5.8)
適用部位発疹	48 (1.3)
適用部位湿疹	22 (0.6)

MedDRA/J version 21.1

4.2. 特定使用成績調査

安全性解析対象 716 例のうち、228 例に 310 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 5 件以上）は表 6 のとおりであった。本調査における副作用発現割合は 31.8%（228/716 例）であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 78.8%（846/1,073 例）に比べて高くなく、発現した副作用は類似していた。副作用の発現時期について、本剤投与開始から 24 週、25 週から 52 週、53 週から 78 週、79 週から 104 週の期間における副作用発現割合はそれぞれ 26.0%（186/716 例）、7.3%（32/436 例）、4.3%（15/347 例）、2.9%（8/279 例）で、副作用の発現は早期に多く、各期間に特徴的に認められる副作用はなかった。

表 6 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
代謝および栄養障害	15	(2.1)
食欲減退	12	(1.7)
精神障害	34	(4.7)
攻撃性	5	(0.7)
怒り	7	(1.0)
易刺激性	6	(0.8)
胃腸障害	19	(2.7)
悪心	10	(1.4)
嘔吐	5	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	47	(6.6)
接触皮膚炎	26	(3.6)
そう痒症	8	(1.1)
一般、全身障害および投与部位の状態	112	(15.6)
適用部位皮膚炎	27	(3.8)
適用部位紅斑	31	(4.3)
適用部位そう痒感	50	(7.0)
適用部位発疹	14	(2.0)
適用部位湿疹	5	(0.7)

MedDRA/J version 21.1

4.3. 製造販売後臨床試験 I

本試験における有害事象の発現割合は 78.2% (86/110 例) であり、4 週ごとの時期別で検討したところ、本剤の漸増期 (1~16 週) 及び維持期 (17~24 週) での有害事象の発現割合はそれぞれ 24.0%~32.1%及び 15.8%~16.1%であった。また、副作用の発現割合は 63.6% (70/110 例) で、主な副作用 (発現割合) は、適用部位紅斑 (24.5%)、適用部位そう痒感 (19.1%) 及び接触性皮膚炎 (18.2%) であり、適用部位に関連した副作用の発現が主であったことから、新たな安全性上の問題は認められなかった。なお、臨床検査及びバイタルサインに特段の問題は認められなかった。

4.4. 製造販売後臨床試験 II

本試験における有害事象の発現割合は 74.6% (88/118 例) であった。また、副作用の発現割合は 52.5% (62/118 例) で、主な副作用 (発現割合) は、接触性皮膚炎 (14.4%)、適用部位そう痒感 (8.5%) 及び適用部位紅斑 (7.6%) であり、適用部位に関連した副作用の発現が主であった。

4.5. 副作用及び感染症

イクセロンパッチについて再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 349 例 457 件、予測できない重篤な副作用は 502 例 665 件、予測できない非重篤な副作用は 899 例 1,224 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できないイクセロンパッチについての副作用のうち、基本語別で総数 20 件以上収集された副作用は表 7 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が強く疑われる症例が集積していないことから、現時点で新たな安

全確保措置は不要と判断した。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（イクセロンパッチ）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,303	1,889	502	665	899	1,224
感染症および寄生虫症	77	83	56	59	22	24
肺炎	36	36	35	35	1	1
代謝および栄養障害	58	63	16	17	44	46
栄養補給障害	22	22	2	2	20	20
精神障害	273	314	18	20	256	294
怒り	72	72	0	0	72	72
妄想	23	23	2	2	21	21
易刺激性	44	44	1	1	43	43
異常行動	27	27	1	1	26	26
神経系障害	228	254	105	117	126	137
意識消失	21	23	20	22	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	89	95	57	61	34	34
誤嚥性肺炎	28	29	27	28	1	1
胃腸障害	179	199	43	48	142	151
腹部不快感	40	40	0	0	40	40
嚥下障害	29	29	9	9	20	20
胃腸障害	28	29	2	2	26	27
一般・全身障害および投与部位の状態	210	226	60	64	151	162
死亡	20	20	20	20	0	0
異常感	49	50	2	2	47	48
発熱	28	28	11	11	17	17
傷害、中毒および処置合併症	92	94	70	70	22	24
大腿骨骨折	23	23	23	23	0	0
骨折	22	22	22	22	0	0

MedDRA/J version 21.1

リバスタッチパッチについて再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は81例93件、予測できない重篤な副作用は177例267件、予測できない非重篤な副作用は636例786件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できないリバスタッチパッチについての副作用のうち、基本語別で総数10件以上収集された副作用は表8のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が強く疑われる症例が集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（リバスタッチパッチ）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	796	1,053	177	267	636	786
精神障害	135	155	10	14	126	141
怒り	15	15	0	0	15	15
妄想	11	11	2	2	9	9

易刺激性	22	22	0	0	22	22
徘徊癖	12	12	2	2	10	10
無為	11	11	0	0	11	11
異常行動	15	15	1	1	14	14
神経系障害	161	171	66	71	96	100
意識変容状態	10	10	8	8	2	2
認知症	22	22	22	22	0	0
意識レベルの低下	10	10	4	4	6	6
感覚鈍麻	11	11	0	0	11	11
心臓障害	41	46	13	16	28	30
動悸	20	20	0	0	20	20
呼吸器、胸郭および縦隔障害	45	47	12	13	33	34
呼吸困難	10	10	0	0	10	10
胃腸障害	74	85	25	26	51	59
便秘	18	18	0	0	18	18
悪心	12	12	12	12	0	0
筋骨格系および結合組織障害	51	51	4	4	47	47
四肢痛	12	12	0	0	12	12
一般・全身障害および投与部位の状態	183	199	19	23	165	176
異常感	47	47	0	0	47	47
歩行障害	16	16	2	2	14	14
発熱	15	15	3	3	12	12
体調不良	35	35	1	1	34	34

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象 3,377 例の調査期間終了時（本剤投与 6 カ月後）又は中止時の全般改善度は、「大幅な改善」が 186 例（割合 5.5%）、「中程度の改善」が 588 例（17.4%）、「若干の改善」が 1,052 例（31.2%）、「症状の変化なし」が 1,279 例（37.9%）、「若干の悪化」が 221 例（6.5%）、「中程度の悪化」が 40 例（1.2%）及び「大幅な悪化」が 11 例（0.3%）であった。本調査では「大幅な改善」、「中程度の改善」、「若干の改善」及び「症状の変化なし」を有効と定義しており、有効例の割合は 91.9%（3,105/3,377 例）であった。

また、有効性解析対象のうち、MMSE スコアの本剤投与開始時からの変化量が算出可能な症例における変化量は表 9 のとおりであり、本剤投与後の改善傾向がみられた。評価方法が異なることから直接比較はできないものの、承認時までの国内臨床試験（本剤投与期間 24 週間）における 24 週時の MMSE スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 0.0 ± 2.9 であることを踏まえると、本調査の結果に特段の問題はないと考える。

表 9 MMSE スコアの変化

評価時期	症例数	MMSE	
		測定値	変化量
本剤使用開始時	879	17.3±5.5	—
6 カ月後	800	18.6±5.7	1.4±3.0
最終評価時	879	18.7±5.7	1.3±3.0

MMSE は平均値±標準偏差

5.2. 特定使用成績調査

有効性解析対象 641 例の調査期間終了時（本剤投与 24 カ月後）又は中止時の全般改善度は、「大幅な改善」が 20 例（割合 3.1%）、「中程度の改善」が 70 例（10.9%）、「若干の改善」が 174 例（27.1%）、「症状の変化なし」が 274 例（42.7%）、「若干の悪化」が 73 例（11.4%）、「中程度の悪化」が 24 例（3.7%）及び「大幅な悪化」が 6 例（0.9%）であった。本調査では「大幅な改善」、「中程度の改善」、「若干の改善」及び「症状の変化なし」を有効と定義しており、有効例の割合は 83.9%（538/641 例）であった。

また、有効性解析対象のうち、MMSE スコアの本剤投与開始時からの変化量が算出可能な症例における変化量は表 10 のとおりであった。評価方法が異なることから直接比較はできないものの、承認時までの国内臨床試験（本剤投与期間 52 週間）における最終評価時の MMSE スコアのベースラインからの平均変化量[95%信頼区間]は-1.7 [-2.0, -1.4]であることを踏まえると、本調査の結果に特段の問題はないと考える。

表 10 MMSE スコアの変化

評価時期	症例数	MMSE	
		測定値	変化量
本剤使用開始時	197	18.8±5.0	—
6 カ月後	115	19.2±4.6	0.9±3.3
12 カ月後	117	19.5±5.6	0.6±3.2
24 カ月後	86	19.0±5.4	0.0±3.8
最終評価時	197	18.9±5.5	0.2±3.9

MMSE は平均値±標準偏差

5.3. 製造販売後臨床試験 I

有効性解析対象 103 例のベースライン時の ADAS-J cog 合計スコア（平均値±標準偏差）は 22.6 ±8.02 であった。24 週時における ADAS-J cog 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 [95%信頼区間]は 0.7 [-0.4, 1.8]であった。対象患者や評価方法が異なることから直接比較はできないものの、承認時までの国内臨床試験における 24 週時の ADAS-J cog 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 0.1±5.0 であることを踏まえると、本試験結果に特段の問題はないと考える。

5.4. 製造販売後臨床試験 II

有効性解析対象 118 例のベースライン時の MMSE 合計スコア（平均値±標準偏差）は 17.33 ± 3.80 であった。24 週時における評価対象 102 例での MMSE 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 [95%信頼区間]は-0.35 [-0.87, 0.16]であった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した外国の措置報告は14件、研究報告は3件であった（表11）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 企業中核データシートの改訂（4件） ② Core RMP の改訂（3件）※ ③ カナダの添付文書の改訂（平成25年4月） ④ 米国添付文書の改訂（3件） ⑤ 欧州製品概要（SmPC）の改訂（2件） ⑥ 欧州医薬品庁の欧州医薬品委員会の会合で、SmPCを改訂（副作用に悪夢の追加、心不整脈（徐脈）への注意喚起を追記）すべきとの見解が示され、SmPCが改訂されたとの報告（平成27年10月）
研究報告	① 米国及びカナダの医薬品安全性監視データベースを用いた、認知症におけるChE阻害薬の副作用に関する報告（平成28年3月） ② AD患者を対象として、リバスチグミンとドネペジル治療を受けた患者での全死亡率を比較した観察研究に関する報告（平成30年9月） ③ ADの治療薬であるドネペジル、リバスチグミン、メマンチン及びガランタミンによる治療を受けている患者の死亡及び入院のリスクを比較する後ろ向きのコホート研究の報告（平成30年10月）
備考	※ ノバルティス ファーマ株式会社のみ報告している。したがって、小野薬品工業株式会社による外国の措置報告は11件である。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上