

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

アルツハイマー型認知症治療剤  
劇薬、処方箋医薬品  
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

**イクセロンパッチ 4.5 mg**  
**イクセロンパッチ 9 mg**  
**イクセロンパッチ 13.5 mg**  
**イクセロンパッチ 18 mg**

**EXELON<sup>®</sup>PATCH**  
リバスチグミン経皮吸収型製剤

剤形	経皮吸収型製剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	イクセロンパッチ 4.5mg 1枚中 リバスチグミン 4.5mg イクセロンパッチ 9mg 1枚中 リバスチグミン 9mg イクセロンパッチ 13.5mg 1枚中 リバスチグミン 13.5mg イクセロンパッチ 18mg 1枚中 リバスチグミン 18mg
一般名	和名：リバスチグミン(JAN) 洋名：Rivastigmine (JAN)、rivastigmine(INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年4月22日 薬価基準収載年月日：2011年7月19日 販売開始年月日：2011年7月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： <b>ノバルティスファーマ株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.drs-net.novartis.co.jp/">https://www.drs-net.novartis.co.jp/</a>

本 IF は 2024 年 10 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987443341071

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	6
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	7
I-2 製品の治療学的特性	2	(3) 予備容量	7
I-3 製品の製剤学的特性	2	(4) 容器の材質	7
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-11 別途提供される資材類	7
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-12 その他	7
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-1 効能又は効果	8
I-6 RMPの概要	2	V-2 効能又は効果に関連する注意	8
II. 名称に関する項目	3	V-3 用法及び用量	9
II-1 販売名	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(1) 和名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(2) 洋名	3	V-4 用法及び用量に関連する注意	10
(3) 名称の由来	3	V-5 臨床成績	11
II-2 一般名	3	(1) 臨床データパッケージ	11
(1) 和名 (命名法)	3	(2) 臨床薬理試験	12
(2) 洋名 (命名法)	3	(3) 用量反応探索試験	12
(3) ステム	3	(4) 検証的試験	14
II-3 構造式又は示性式	3	1) 有効性検証試験	14
II-4 分子式及び分子量	3	2) 安全性試験	20
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	3	(5) 患者・病態別試験	21
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(6) 治療的使用	22
III. 有効成分に関する項目	4	1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	22
III-1 物理化学的性質	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	25
(1) 外観・性状	4	(7) その他	26
(2) 溶解性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	27
(3) 吸湿性	4	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	27
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4	VI-2 薬理作用	27
(5) 酸塩基解離定数	4	(1) 作用部位・作用機序	27
(6) 分配係数	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	27
(7) その他の主な示性値	4	(3) 作用発現時間・持続時間	34
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	4	VII. 薬物動態に関する項目	35
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII-1 血中濃度の推移	35
IV. 製剤に関する項目	5	(1) 治療上有効な血中濃度	35
IV-1 剤形	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	35
(1) 剤形の区別	5	(3) 中毒域	37
(2) 製剤の外観及び性状	5	(4) 食事・併用薬の影響	38
(3) 識別コード	5	VII-2 薬物速度論的パラメータ	38
(4) 製剤の物性	5	(1) 解析方法	38
(5) その他	5	(2) 吸収速度定数	38
IV-2 製剤の組成	5	(3) 消失速度定数	38
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	5	(4) クリアランス	38
(2) 電解質等の濃度	5	(5) 分布容積	38
(3) 熱量	5	(6) その他	38
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	5	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	39
IV-4 力価	6	(1) 解析方法	39
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	6	(2) パラメータ変動要因	39
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	6	VII-4 吸収	39
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	6		
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	6		
IV-9 溶出性	6		
IV-10 容器・包装	6		

VII-5	分布	40	IX-1	薬理試験	64
	(1) 血液-脳関門通過性	40		(1) 薬効薬理試験	64
	(2) 血液-胎盤関門通過性	40		(2) 安全性薬理試験	64
	(3) 乳汁への移行性	40		(3) その他の薬理試験	64
	(4) 髄液への移行性	40	IX-2	毒性試験	65
	(5) その他の組織への移行性	41		(1) 単回投与毒性試験	65
	(6) 血漿蛋白結合率	41		(2) 反復投与毒性試験	65
VII-6	代謝	42		(3) 遺伝毒性試験	67
	(1) 代謝部位及び代謝経路	42		(4) がん原性試験	68
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	42		(5) 生殖発生毒性試験	68
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	43		(6) 局所刺激性試験	69
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	43		(7) その他の特殊毒性	69
VII-7	排泄	43	X.	管理的事項に関する項目	71
VII-8	トランスポーターに関する情報	43	X-1	規制区分	71
VII-9	透析等による除去率	43	X-2	有効期間	71
VII-10	特定の背景を有する患者	44	X-3	包装状態での貯法	71
VII-11	その他	44	X-4	取扱い上の注意	71
VIII.	安全性 (使用上の注意等) に関する項目	45	X-5	患者向け資材	71
VIII-1	警告内容とその理由	45	X-6	同一成分・同効薬	71
VIII-2	禁忌内容とその理由	45	X-7	国際誕生年月日	71
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	45	X-8	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	71
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	45	X-9	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	71
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	46	X-10	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	71
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	47	X-11	再審査期間	71
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	47	X-12	投薬期間制限に関する情報	72
	(2) 腎機能障害患者	48	X-13	各種コード	72
	(3) 肝機能障害患者	48	X-14	保険給付上の注意	72
	(4) 生殖能を有する者	48	XI.	文献	73
	(5) 妊婦	48	XI-1	引用文献	73
	(6) 授乳婦	48	XI-2	その他の参考文献	74
	(7) 小児等	48	XII.	参考資料	75
	(8) 高齢者	48	XII-1	主な外国での発売状況	75
VIII-7	相互作用	48	XII-2	海外における臨床支援情報	76
	(1) 併用禁忌とその理由	49	XIII.	備考	79
	(2) 併用注意とその理由	49	XIII-1	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	79
VIII-8	副作用	49		(1) 粉碎	79
	(1) 重大な副作用と初期症状	50		(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	79
	(2) その他の副作用	51	XIII-2	その他の関連資料	79
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	61			
VIII-10	過量投与	61			
VIII-11	適用上の注意	62			
VIII-12	その他の注意	62			
	(1) 臨床使用に基づく情報	62			
	(2) 非臨床試験に基づく情報	63			
IX.	非臨床試験に関する項目	64			

## 【本剤の使用に際する注意事項】

以下の点を十分にご理解頂いた上で、本剤をご使用ください。  
また、以下の点を含め、本剤の有効性、安全性及び使用方法について患者（及びそのご家族）に十分にご説明いただき、治療の同意を得た上で投与を開始してください。

1. **本剤はアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するものではないことをご理解の上ご使用ください。**

国内外の臨床試験において、アルツハイマー型認知症の認知症症状の進行抑制効果を示しましたが、アルツハイマー型認知症の病態（神経原線維変化、脳萎縮等）そのものの進行を抑制するという成績は得られていません。（〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉の項参照）

2. **明らかに本剤の効果が期待できない場合や、アルツハイマー型認知症が高度まで進行した場合等には、漫然と本剤の投与を継続しないでください。**

本剤を投与しても効果が認められない場合や、アルツハイマー型認知症が高度まで進行した場合は、漫然と本剤の投与を継続しないでください。なお、高度のアルツハイマー型認知症に対する本剤の有効性は示されていません。（「重要な基本的注意」の項参照）

3. **本剤と他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネペジル等）との併用は避けてください。**

本剤及び他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬では、悪心、嘔吐等の胃腸障害が発現頻度の高い副作用として報告されており、また、「重大な副作用」として、徐脈、房室ブロック等が報告されています。これらの副作用は本剤のコリン作動性作用によると考えられ、他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬との併用により、共通の副作用の発現又は重篤化の可能性があります。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

## 略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
A $\beta$	amyloid $\beta$ protein	アミロイド $\beta$
ACh	acetylcholine	アセチルコリン
AChE	acetylcholinesterase	アセチルコリンエステラーゼ
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病
ADAS-cog	Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale	アルツハイマー型認知症評価尺度認知機能検査
ADAS-J cog	Japanese version of Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale	アルツハイマー型認知症評価尺度認知機能検査 日本語版
AUC	area under the drug plasma (blood) concentration-time curve	血漿 (血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積
BEHAVE-AD	behavioral pathology in Alzheimer's disease	-
BuChE	butyrylcholinesterase	ブチリルコリンエステラーゼ
CGIC	clinical global impression of change	臨床全般印象尺度
ChE	cholinesterase	コリンエステラーゼ
CIBIC plus-J	clinician's interview-based impression of change plus-japan	医師の面談および介護者の情報による変化の印象 日本語版
C <sub>max</sub>	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DAD	disability assessment for dementia sclae	認知症患者機能減退尺度
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-4th edition	-
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITT	Intention-to-treat	-
LSmean	Least squares mean	最小二乗平均
MENFIS	mental function impairment scale	精神機能障害評価票
MMSE	mini-mental state examination	ミニメンタルステート検査
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association	国立神経・意思伝達障害および脳卒中・アルツハイマー病関連障害研究所
SAF	Safety	安全性解析対象集団
T <sub>max</sub>	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
VD	vascular dementia	脳血管性認知症

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

イクセロンパッチ（一般名：リバスチグミン：以下、本剤）は、ノバルティスファーマ社（旧サンド社）で創製された、1日1回貼付することで効果を示す経皮吸収型製剤（パッチ剤）のアルツハイマー型認知症（Alzheimer-type dementia/Alzheimer's disease、AD）治療薬である。

アルツハイマー型認知症は臨床的には認知機能の低下、神経病理学的には老人斑と神経原線維変化を主徴とする進行性の神経変性疾患である。アルツハイマー型認知症脳の大脳皮質においてアセチルコリン（Acetylcholine：ACh）の生合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼの顕著な活性低下が報告されたことを契機として、コリンの取り込みの低下やAChレベルの低下、マイネルト基底核のコリン作動性神経の脱落等が報告された。以上の神経化学的知見はアルツハイマー型認知症の認知機能の低下とよく相関すること、さらにムスカリン受容体拮抗薬であるスコポラミンにより記憶障害が生じるという薬理的知見によって確認されることとなり、「アルツハイマー型認知症の認知機能の低下は、コリン作動性神経機能の低下に基づく」とするコリン仮説の提唱に至った<sup>1)</sup>。

リバスチグミンは可逆的かつ強力なコリンエステラーゼ（Cholinesterase：ChE）阻害作用を示す中枢移行性の高いフェニルカルバメート系化合物として見出された。リバスチグミンは最初に経口投与を目的として製剤化が行われ、アルツハイマー型認知症患者に対して有効性を示し、1997年7月にスイスでカプセル剤が承認された。続いてEU及びアメリカ等で経口剤（カプセル剤又は経口服液剤）は承認されている。しかしながら、ChE阻害剤に共通する副作用として消化器症状（主に悪心、嘔吐）が認められ、これらの副作用は経口投与時の高い最高血漿中薬物濃度（Cmax）、あるいはそれに伴う血漿中薬物濃度の大きな変動に起因するものと考えられた。そのため、経口剤で得られた知見を踏まえ、これらの副作用の軽減を目指して薬物動態プロファイルを改善した経皮吸収型製剤（パッチ剤）を開発した。本剤は2007年7月にアメリカで最初に承認され、その後EU等、日本を含め承認されている。パッチ剤としたことで、結果的に服薬状況が可視化され、服薬管理を行う介護者の負担軽減も期待されている。

本邦ではノバルティスファーマ株式会社と小野薬品工業株式会社が、経皮吸収型製剤として共同で国内での臨床開発を行い、アルツハイマー型認知症に対する本剤の有効性及び安全性が確認され、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」の効能又は効果で製造販売承認を得た。また、投与開始時の漸増期間を短縮するために、既承認用法（4.5mgから投与開始し、4週毎に4.5mgずつ増量する3ステップ漸増法）と9mgから投与開始し、4週後に1日1回18mgに増量する投与方法（1ステップ漸増法）の忍容性を比較した国内臨床試験を実施し、2015年8月に1ステップ漸増法を追加する用法及び用量の一変承認を取得した。

さらに、本剤の副作用として皮膚症状が多く報告されているため、皮膚刺激性を軽減することは本剤の皮膚症状の副作用を軽減することだけでなく治療継続性の観点からも有用と考え、製剤処方を変更した製剤（新処方製剤）を開発した。新処方製剤は皮膚刺激性等の原因となる粘着付与剤を含まず、流動パラフィンを含んでおり、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、刺激性の改善が認められた。生物学的同等性試験において、処方変更前後の製剤間の生物学的同等性が確認できたことから、2019年3月に新処方製剤に変更する一変承認を取得した。

使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験を実施し、2020年12月医薬品、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の再審査結果を得た。



- I-2. 製品の治療学的特性
- (1) 1日1回の貼付投与で、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者の認知症症状の進行を抑制する。  
(「V. 治療に関する項目」及び「VII. 薬物動態に関する項目」参照)
  - (2) 脳内アセチルコリンエステラーゼ及びブチリルコリンエステラーゼを阻害し、アセチルコリンレベルを増加させる(ラット)。  
(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
  - (3) 重大な副作用として、狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群、QT延長、脳卒中、痙攣発作、食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腸出血、肝炎、失神、幻覚、激越、せん妄、錯乱、脱水が報告されている。  
(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)
- I-3. 製品の製剤学的特性
- 経皮吸収型製剤(パッチ剤)のアルツハイマー型認知症(Alzheimer-type dementia/Alzheimer's disease、AD)治療薬である。  
(「IV. 製剤に関する項目」参照)
- I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画(RMP)	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	薬価基準の一部改正に伴う留意事項について 保医発 0719 第 5 号(平成 23 年 7 月 19 日) (「X-17. 保険給付上の注意」の項参照)

- I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項
- (1) 承認条件 該当しない
  - (2) 流通・使用上の制限事項 該当しない
- I-6. RMPの概要 該当しない

## II. 名称に関する項目

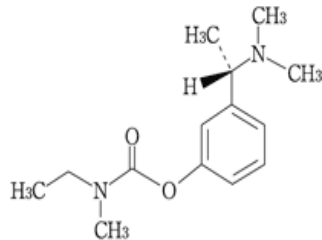
### II-1. 販売名

- (1) 和名 イクセロン® パッチ 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg
- (2) 洋名 Exelon® Patch 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg
- (3) 名称の由来 特になし

### II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) リバスタグミン (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Rivastigmine (JAN)  
rivastigmine (INN)
- (3) ステム アセチルコリンエステラーゼ阻害薬：-stigmine

### II-3. 構造式又は示性式



### II-4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
分子量：250.34

### II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

3-[(1S)-1-(Dimethylamino)ethyl]phenyl N-ethyl-N-methylcarbamate (IUPAC)

### II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号  
ENA713D (ノバルティス ファーマ株式会社)  
ON0-2540 (小野薬品工業株式会社)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色～黄色又は微褐色澄明の粘性の液である。

(2) 溶解性

本品は水にやや溶けにくく、メタノール及びエタノール（99.5）に極めて溶けやすい。

リバスチグミンの各種溶媒に対する溶解性（25.0±0.5℃）

溶媒	溶解度	日本薬局方の溶解度表記
水	1.9% (w/v)	やや溶けにくい
メタノール	≥ 144% (w/w)	極めて溶けやすい
エタノール (99.5)	≥ 143% (w/w)	極めて溶けやすい

(3) 吸湿性

本品は吸湿性がある。25° Cで80%RH及び92%RHで24時間保存したときの水分量は、0.05%から、それぞれ2.2%及び2.9%に増加した。

(4) 融点(分解点)、  
沸点、凝固点

沸点：300° C 以上

(5) 酸塩基解離定数

リバスチグミンの室温での解離定数pKaは8.85±0.15である。なお、測定にはリバスチグミン酒石酸塩を使用した。

(6) 分配係数

>100 (1-オクタノール/水、37℃)

(7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  : -44.0 ~ -38.0° (0.6%酢酸エチル溶液)

pH 約 10.1 (0.1%水溶液) (塩化カリウム添加)

#### Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間 又は 光照射量	包装形態	結 果
長期保存試験	5℃	60ヵ月	褐色ガラス容器	規格内
			ステンレス容器	規格内
加速試験	25℃/60%RH	6ヵ月	褐色ガラス容器	規格内
			ステンレス容器	規格内
苛酷試験	40℃/<30%RH 40℃/75%RH 50℃/<30%RH 50℃/75%RH	1ヵ月	無包装	分解生成物の増加が認められた
光安定性試験	キセノンランプ	120万lux・h 500W・h/m <sup>2</sup>	ガラス皿	分解生成物が生じ、光の影響を受けた

#### Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（液膜法）

定量法：液体クロマトグラフィ

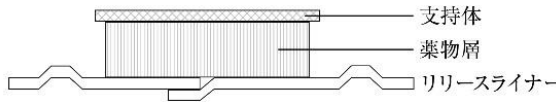




## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

経皮吸収型製剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	イクセロン パッチ 4.5mg	イクセロン パッチ 9mg	イクセロン パッチ 13.5mg	イクセロン パッチ 18mg
外形				
				
大きさ (約)	面積：2.5cm <sup>2</sup> 質量 <sup>注)</sup> ： 100.0mg	面積：5cm <sup>2</sup> 質量 <sup>注)</sup> ： 200.0mg	面積：7.5cm <sup>2</sup> 質量 <sup>注)</sup> ： 300.0mg	面積：10cm <sup>2</sup> 質量 <sup>注)</sup> ： 400.0mg
性状	支持体がベージュ色の円形の平板			

注)：質量は支持体及びリリースライナーを除く

製剤の構造：本剤は経皮吸収型の円形のパッチ剤であり、支持体、薬物層及びリリースライナーの3層からなる。いずれの製剤も構造、処方及び単位面積当りのリバスチグミン含有量が同一の円形のパッチ剤であり、パッチ剤の面積により各製剤のリバスチグミン含有量を規定している。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

### IV-2. 製剤の組成

該当しない

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分：

イクセロンパッチ 4.5mg	1 枚中	リバスチグミン	4.5mg 含有
イクセロンパッチ 9mg	1 枚中	リバスチグミン	9mg 含有
イクセロンパッチ 13.5mg	1 枚中	リバスチグミン	13.5mg 含有
イクセロンパッチ 18mg	1 枚中	リバスチグミン	18mg 含有

添加剤：

スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、ポリエチレンテレフタレートフィルム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

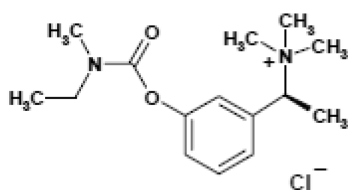
### IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物



分解生成物

{(S)-1-[3-(Ethyl-methylcarbamoyloxy)-phenyl]-ethyl} trimethyl-ammonium chloride

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は、ラミネート工程までは全て同一の製造工程を有し、各表示量間で処方成分の組成比は同一でパッチサイズのみ異なる製剤であるため、安定性試験は最小含量及び最大含量のブラケットティング法を用いて 4.5mg/2.5cm<sup>2</sup> 製剤、18mg/10cm<sup>2</sup> 製剤について実施した。

試験の種類	保存条件	包装形態	製剤	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/ 60%RH	分包品	4.5mg/ 2.5cm <sup>2</sup>	36 ヶ月	規格内
			18mg/ 10cm <sup>2</sup>	36 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/ 75%RH	分包品	4.5mg/ 2.5cm <sup>2</sup>	6 ヶ月	規格内
			18mg/ 10cm <sup>2</sup>	6 ヶ月	規格内
苛酷試験 (光安定性試験)	120万lx・h 以上 200W・h/m <sup>2</sup> 以上 (支持 体側からの 照射)	無包装	4.5mg/ 2.5cm <sup>2</sup>	—	規格内
			18mg/ 10cm <sup>2</sup>	—	規格内

測定項目：性状，類縁物質，放出性及び含量等

本剤における有効期間又は使用期限は下記のとおりである

有効期間：36 ヶ月

(「X-2. 有効期間」の項参照)

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

該当しない

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装	<p>&lt;イクセロンパッチ 4.5mg&gt;  14 枚 (分包品)、28 枚 (分包品)  &lt;イクセロンパッチ 9mg&gt;  14 枚 (分包品)、28 枚 (分包品)  &lt;イクセロンパッチ 13.5mg&gt;  14 枚 (分包品)、28 枚 (分包品)  &lt;イクセロンパッチ 18mg&gt;  14 枚 (分包品)、28 枚 (分包品)  患者指導箋 (イクセロン®パッチ 4.5mg/9mg/13.5mg/18mg の使い方) を同梱</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	一次包装：アルミニウムラミネート紙 リリースライナー：ポリエチレンテレフタレート
IV-11. 別途提供される資材類	該当資材なし
IV-12. その他	<p>ヒト皮膚刺激性の検討  (国内 ONO-2540-06 試験、皮膚刺激性における解析対象集団)  日本人健康成人男子 60 名*を対象に、18mg の旧処方製剤と新処方製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 枚、24 時間貼付し、両製剤の生物学的同等性試験を検証するとともに、除去後の皮膚刺激性を評価した。旧処方製剤及び新処方製剤の皮膚刺激性スコアの平均値±標準偏差は、それぞれ除去後 0.5 時間は、<math>0.30 \pm 0.26</math>、<math>0.23 \pm 0.25</math>、除去後 24 時間は <math>0.18 \pm 0.24</math>、<math>0.15 \pm 0.23</math> であり、ともに旧処方製剤よりも低い値を示した<sup>22)</sup>。  *新処方製剤において 3 名除外された</p>

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

#### 4. 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

(解説)

アルツハイマー型認知症では、アセチルコリン (ACh) の低下と ACh の合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) の活性低下及びコリン作動性神経の起始核におけるマイネルト基底核領域にあるコリン作動性神経の顕著な脱落がみられる。これらのことから、コリン作動性神経機能の低下が認知機能の低下に関連していると考えられている。本剤は、コリンエステラーゼ阻害作用を通して ACh 濃度を上昇させ、コリン作動性神経の機能を高めることにより、アルツハイマー型認知症に対し治療効果を発揮すると考えられており、国内外の臨床試験では、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症において、認知症症状の進行を抑制することが報告されている<sup>2, 3)</sup>。

### V-2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- 5.2 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- 5.3 アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。
- 5.4 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- 5.5 本剤の使用が適切であるか、以下に示す本剤の特性を十分に理解した上で慎重に判断すること。
  - 5.5.1 国内臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。
  - 5.5.2 通常、本剤は維持量に到達するまで 12 週間以上を要する。(開始用量を 1 日 1 回 4.5mg とし、原則として 4 週毎に 4.5mg ずつ増量する場合)

(解説)

- 5.1 国内の臨床試験において、本剤の有効性が確認されているのはアルツハイマー型認知症のみであるため、鑑別診断を十分にを行い、他の認知症性疾患に投与されないよう注意を喚起した。
- 5.2 国内外の臨床試験において、本剤はアルツハイマー型認知症の認知症症状の進行を抑制させたが、アルツハイマー型認知症の病態 (神経原線維変化、脳萎縮等) そのものの進行を抑制するという成績は得られていないため注意を喚起した。
- 5.3 国内の臨床試験において、アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患では、本剤の有効性は確認されていないため注意を喚起した。
- 5.4 国内の臨床試験において、本剤の有効性が確認されているのはアルツハイマー型認知症のみであるため、それ以外の認知症性疾患に投与されないよう注意を喚起した。
- 5.5.1 国内の臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。(「VIII-8. 副作用」の項参照)
- 5.5.2 本剤の〔用法及び用量〕は、副作用の発現を抑えるため、漸増法となっている。1 日 1 回 4.5mg より投与を開始し原則として 4 週毎 4.5mg ずつ 1 日 1 回 18mg まで増量する投与方法では、維持量に到達するまで 12 週間を要する。また、消化器系障害 (悪心、嘔吐等) により減量、休薬を要した場合は、維持量に到達するまで 12 週間以上を要する。  
以上を踏まえ、本剤の使用が適切であるかを慎重に判断するよう注意を喚起した。

### V-3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはリバスチグミンとして1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持量として1日1回18mgを貼付する。また、患者の状態に応じて、1日1回9mgを開始用量とし、原則として4週後に18mg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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内臨床試験（D1301試験）において、開始用量を1日1回4.5mgとし、4週毎に4.5mgずつ増量し、9mgを維持用量とする群（9mg群）及び18mgを維持用量とする群（18mg群）の有効性、安全性を検討した結果、認知機能検査でプラセボ群と18mg群間には統計学的に有意な差がみられ、本剤18mgの有効性が示された。一方、プラセボ群と9mg群間には統計学的に有意な差はみられず、有害事象発現率は、9mg群86.2%、18mg群86.4%と用量群間で違いはなかった<sup>2)</sup>。

以上より、2011年4月の初回承認時の用法及び用量は、本剤1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持量として1日1回18mgを貼付するとした(3ステップ漸増法)（「V-5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照）。その後、1日1回9mgより投与を開始し、原則として4週後に1日1回18mgまで増量する投与方法（1ステップ漸増法）の忍容性、安全性及び有効性を、3ステップ漸増法を対照として比較評価する国内臨床試験（D1303試験）を実施した。その結果、1ステップ漸増法での有害事象による投与中止率は15.0%（16/107名）、3ステップ漸増法は18.5%（20/108名）であり、1ステップ漸増法の忍容性は3ステップ漸増法と同程度であり、有害事象の内容や発現率、有害事象の重症度別の発現率、有効性評価の結果についても両群間で明らかな違いは認められなかった。また、開始用量（1ステップ漸増法では1日1回9mg、3ステップ漸増法では1日1回4.5mg）投与期中止に至った有害事象発現率、有害事象発現率、有害事象の重症度別の発現率にも両群間で明らかな違いは認められなかった<sup>4)</sup>。これらをふまえ、2015年8月に3ステップ漸増法に加え、1日1回9mgより投与を開始し、原則として4週後に1日1回18mgまで増量する投与方法を用法及び用量に追加した。

貼付部位については、国内外の臨床試験の結果より、背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚とした。



V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 リバスタチグミンとして1日1回9mgより投与を開始し、原則として4週後に1日1回18mgまで増量する投与方法については、副作用（特に、消化器系障害（悪心、嘔吐等））の発現を考慮し、本剤の忍容性が良好と考えられる場合に当該漸増法での投与の可否を判断すること。
- 7.2 本剤を慎重に投与することが推奨される患者については、リバスタチグミンとして1日1回4.5mgより投与を開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ1日1回18mgまで増量する投与方法を選択すること。  
[9.1.1-9.1.8、9.3.1参照]
- 7.3 1日18mg未満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18mgまで増量すること。
- 7.4 本剤は、維持量に到達するまでは、1日量として18mgを超えない範囲で症状により適宜増減が可能である。消化器系障害（悪心、嘔吐等）がみられた場合は、減量するかこれらの症状が消失するまで休薬する。休薬期間が4日程度の場合は、休薬前と同じ用量又は休薬前に忍容であった用量で投与を再開する。それ以外の場合は本剤の開始用量（4.5mg又は9mg）を用いて投与を再開する。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、減量前の用量までは2週間以上の間隔で増量する。
- 7.5 原則として、1日1回につき1枚のみ貼付すること。[14.2.6参照]
- 7.6 他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネペジル等）と併用しないこと。
- 7.7 医療従事者又は介護者等の管理のもとで投与すること。

(解説)

- 7.1 1日1回9mgより投与を開始し、原則として4週後に1日1回18mgまで増量する投与方法では、より短期間での漸増を行うことから副作用（特に、悪心、嘔吐等の消化器系障害）の発現について特に慎重に配慮すべきと考えられることから設定した。
- 7.2 本剤を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4.5mgより投与を開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ1日1回18mgまで増量する投与方法を選択すべきと考えられることから設定した。
- 7.3 本剤の有効性が確認されているのは1日18mgの用量のみであり、1日18mg未満の用量は漸増又は一時的な減量を目的とした用量であることから、1日18mg未満の用量が維持量として漫然と投与されることがないように注意を喚起した。
- 7.4 国内の臨床試験では、有害事象の発現により忍容性に問題が生じた場合は減量するか休薬し、休薬期間が4日以内の場合は休薬前と同じ用量又は休薬前に忍容であった用量で、休薬期間が5日以上の場合は原則として開始用量で投与を再開することとし、再開後の増量は、減量前の用量までは2週間以上の間隔で実施することとしていた。これをもとに、より早く有効用量に増量でき、かつ安全な方法として本項を設定した。
- 7.5 国内外において、本剤の誤用及び調剤過誤（先に貼付した製剤を除去せずに新たな製剤を貼付、1回に2枚以上の製剤を貼付など）による重篤な副作用が報告されていることから、本剤投与の際には、原則として1日1回につき1枚のみ貼付するよう注意を喚起した。
- 7.6 本剤及び他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬では、悪心、嘔吐等の胃腸障害が発現頻度の高い副作用として報告されており、また、「重大な副作用」として、徐脈、房室ブロック等が報告されている。これらの副作用は本剤のコリン作動性作用によると考えられ、他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬との併用により、共通の副作用の発現又は重篤化の可能性がある。
- 7.7 アルツハイマー型認知症患者は指示された用法及び用量を十分に遵守できない可能性があるため、医療従事者、家族、介護資格者等の管理のもとで投与するよう注意事項を記載した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	国内試験	海外試験
臨床薬理試験	◎第Ⅰ相試験 (D1101試験) 日本人健康成人男性 (24名)	◎民族間比較PK試験 (D2335試験) 日本人/白人 健康成人男性 (各20名) ○貼付部位別PK試験 (D2338試験) 外国人健康成人男女 (40名) ○複数製剤別PK試験 (W159試験) 外国人健康成人男性 (20名) ○パッチ剤/カプセル剤PK試験 (D2331試験) 外国人AD患者 (51名) ○パッチ剤/内服液PK試験 (D2332試験) 外国人健康高齢男女 (48名) ○脳脊髄液への移行性 (A107試験) 正常圧水頭症の疑いのある患者 (カプセル剤: 8名)
薬物間 相互作用試験	—	○ジゴキシン相互作用試験 (W361試験) 外国人健康成人男女 (カプセル剤/静脈内: 13例) ○ワルファリン相互作用試験 (W362試験) 外国人健康成人男性 (カプセル剤: 12名) ○ジアゼパム相互作用試験 (W363試験) 外国人健康成人男女 (カプセル剤: 12名) ○フルオキセチン相互作用試験 (W365試験) 外国人健康成人男女 (カプセル剤: 13名)
特別な患者 集団における 薬物動態試験	—	○肝機能障害患者PK試験 (W251試験) カプセル剤/内服液 (肝硬変患者11名、健康成人男女10名) ○腎機能障害患者PK試験 (W253試験) カプセル剤 (腎機能障害患者22名、健康成人男女10名)
特別な 安全性試験	—	○皮膚刺激性試験 (W160試験) 外国人健康成人男女 (138名) ○光毒性試験 (D2333試験) 外国人健康成人男女 (46名) ○光アレルギー性試験 (D2334試験) 外国人健康成人男女 (63名)
探索的試験	◎前期第Ⅱ相 非盲検試験 (D1201試験) 日本人AD患者 (64名)	—
検証的試験	◎後期第Ⅱ相/第Ⅲ相 二重盲検比較試験 (D1301試験) 日本人AD患者 (859名)	◎第Ⅲ相二重盲検比較試験 (D2320試験) パッチ剤/カプセル剤、外国人AD患者 (1195名)
長期投与試験	◎後期第Ⅱ相/第Ⅲ相 長期投与試験 (D1301E1試験) 日本人AD患者 (637名)	

◎: 評価資料、○: 参考資料

〈2015年8月用法・用量一変承認時資料〉

	国内試験	海外試験
忍容性比較試験	◎第Ⅲb相 二重盲検比較試験 (D1303試験) 日本人AD患者 (216名)	—

◎：評価資料、○：参考資料

〈2019年3月新処方製剤一変承認時資料〉

	国内試験	海外試験
生物学的同等性予試験	○第Ⅰ相 4期クロスオーバー非盲検試験 (ONO-2540-05試験) 日本人健康成人男性(20名)	—
生物学的同等性試験	◎第Ⅰ相 2期クロスオーバー非盲検試験 (ONO-2540-06試験) 日本人健康成人男性(60名)	—

◎：評価資料、○：参考資料

## (2) 臨床薬理試験

第Ⅰ相試験 (国内D1101試験)<sup>5)</sup>

健康成人男性24名を対象として、本剤9mg、13.5mg及び18mg又はプラセボを5日間ずつ漸増投与により被験者の上肩甲部へ左右交互に貼付した。本剤群での副作用はALT増加1件が認められたが軽度であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった。パッチ剤としての接着性は概ね良好であり、いずれの用量においても24時間貼付後の薬物放出率の平均値は45.3%～49.7%であった。また、各用量ともブチリルコリンエステラーゼ活性阻害作用は反復投与5日目までに定常に達した。

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはリバスチグミンとして1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持量として1日1回18mgを貼付する。また、患者の状態に応じて1日1回9mgを開始用量とし、原則として4週後に18mgに増量することもできる。」である。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。

## (3) 用量反応探索試験

該当資料無し

<参考>

試験名	前期第Ⅱ相試験 (国内D1201試験) <sup>8)</sup>
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検試験
対象	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 (AD) 患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 50～85歳の患者</li> <li>・ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition (DSM-IV) 診断基準によりADと診断された患者</li> <li>・ National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) 診断基準によりprobable ADと診断された患者</li> <li>・ MMSEスコアが10～20の患者、等</li> </ul>

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある神経変性疾患、統合失調症、双極性障害等の DSM-IV 診断基準の第 1 軸の疾患を合併している患者</li> <li>・AD 以外にその認知症症状を説明できる全身性疾患や神経疾患を合併している患者（甲状腺機能異常、ビタミン B12 又は葉酸欠乏症、梅毒、頭部外傷、ハンチントン病、パーキンソン病、硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍等）</li> <li>・National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) 診断基準により probable vascular dementia (VD) 又は possible VD と診断された患者</li> <li>・高度で症状の安定しない心血管障害を合併している患者</li> <li>・徐脈 (≤50bpm) 、洞不全症候群もしくは伝導障害を合併している患者</li> <li>・急性、高度もしくは症状の安定しない喘息症状を合併している患者、等</li> </ul>																														
<p>試験方法</p>	<p>A群：本剤9mg、13.5mg、18mg、27mg及び36mgを4週毎に漸増し、36mg到達後、同用量を8週間、いずれも1日1回貼付。          B群：本剤9mg、18mg、27mg及び36mgを4週毎に漸増し、36mg到達後、同用量を12週間、いずれも1日1回貼付。          A、B 群いずれも投与期間は 24 週間。</p>																														
<p>目的</p>	<p>主要目的          ・軽度及び中等度の AD 患者に対する本剤 5 種又は 4 種の 4 週毎の漸増貼付における安全性及び忍容性を検討する。          副次目的          ・本剤 24 週間貼付後の有効性を ADAS-J cog、MMSE を指標として検討する。          ・A 群と B 群の安全性及び忍容性を有害事象の発現率・重症度を指標として比較検討する。等</p>																														
<p>有効性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・最終評価時 (24 週時又は中止時) における ADAS-J cog のベースラインからの変化量</li> <li>・最終評価時 (24 週時又は中止時) における MMSE のベースラインからの変化量</li> </ul>																														
<p>結果</p>	<p style="text-align: center;">ADAS-J cog 合計スコアの推移</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>A群</th> <th>B群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>N=17</td> <td>N=22</td> </tr> <tr> <td>ベースライン (平均値±標準偏差)</td> <td>20.4±7.4</td> <td>21.8±10.3</td> </tr> <tr> <td>最終評価時 (平均値±標準偏差)</td> <td>23.6±7.9</td> <td>23.4±10.7</td> </tr> <tr> <td>変化量 (平均値±標準偏差)</td> <td>3.2±5.4</td> <td>1.6±4.3</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">正値は悪化、負値は改善</p> <p style="text-align: center;">MMSE スコアの推移</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>A群</th> <th>B群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>N=17</td> <td>N=23</td> </tr> <tr> <td>ベースライン (平均値±標準偏差)</td> <td>16.8±2.9</td> <td>16.3±3.5</td> </tr> <tr> <td>最終評価時 (平均値±標準偏差)</td> <td>17.2±4.6</td> <td>17.0±5.1</td> </tr> <tr> <td>変化量 (平均値±標準偏差)</td> <td>0.4±2.2</td> <td>0.7±2.7</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">正値は改善、負値は悪化</p> <p>ADAS-J cog のベースラインからの変化量は A 群、B 群ともベースラインより増加 (悪化) したが、MMSE のベースラインからの変化量は A 群、B 群ともベースラインよりわずかに増加 (改善) した。</p>		A群	B群	評価例数	N=17	N=22	ベースライン (平均値±標準偏差)	20.4±7.4	21.8±10.3	最終評価時 (平均値±標準偏差)	23.6±7.9	23.4±10.7	変化量 (平均値±標準偏差)	3.2±5.4	1.6±4.3		A群	B群	評価例数	N=17	N=23	ベースライン (平均値±標準偏差)	16.8±2.9	16.3±3.5	最終評価時 (平均値±標準偏差)	17.2±4.6	17.0±5.1	変化量 (平均値±標準偏差)	0.4±2.2	0.7±2.7
	A群	B群																													
評価例数	N=17	N=22																													
ベースライン (平均値±標準偏差)	20.4±7.4	21.8±10.3																													
最終評価時 (平均値±標準偏差)	23.6±7.9	23.4±10.7																													
変化量 (平均値±標準偏差)	3.2±5.4	1.6±4.3																													
	A群	B群																													
評価例数	N=17	N=23																													
ベースライン (平均値±標準偏差)	16.8±2.9	16.3±3.5																													
最終評価時 (平均値±標準偏差)	17.2±4.6	17.0±5.1																													
変化量 (平均値±標準偏差)	0.4±2.2	0.7±2.7																													

用量別、悪心・嘔吐の累積発現例数及び発現率					
A群 N=32	≦9mg	≦ 13.5mg	≦18mg	≦27mg	≦36mg
嘔吐* n(%)	2 (6.3)	6 (18.8)	8 (25.0)	12 (37.5)	13 (40.6)
悪心 n(%)	3 (9.4)	5 (15.6)	6 (18.8)	12 (37.5)	14 (43.8)
B群 N=31	≦9mg	—	≦18mg	≦27mg	≦36mg
嘔吐* n(%)	0 (0.0)	—	5 (16.1)	12 (38.7)	16 (51.6)
悪心 n(%)	0 (0.0)	—	5 (16.1)	11 (35.5)	14 (45.2)

\*：治験実施計画書にて、嘔吐に対する発現率の安全性許容閾値を30%と規定していた。

まとめ  
安全性について、嘔吐の発現例数は27mg投与で増加し、累積発現率は27mg以上の投与量で30%以上であった。中等度又は高度の悪心・嘔吐の発現率は13.5mgを含むA群が13.5mgを含まないB群に比べ低かった。有効性について、A群、B群ともに、ベースラインとの比較ではADAS-J cogでは悪化し、MMSEでは改善を示したが、本剤の有効性はプラセボ対照試験で検証する必要があると考えた。以上より、軽度又は中等度の日本人AD患者に対して18mg投与までは忍容であると考えられた。また、本剤は13.5mgを含む18mgまでの漸増法で有効性及び安全性を検討する価値があると考えられた。

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはリバスチグミンとして1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持量として1日1回18mgを貼付する。また、患者の状態に応じて、1日1回9mgを開始用量とし、原則として4週後に18mg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。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

試験名	後期第Ⅱ相/第Ⅲ相二重盲検比較試験（国内D1301試験） <sup>2),6)</sup>
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較、用量設定試験
対象	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症（AD）患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・50歳以上、85歳以下の男女</li> <li>・DSM-IV診断基準によりADと診断された患者</li> <li>・NINCDS-ADRDA診断基準によりprobable ADと診断され、かつ下記のいずれかに合致する患者               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ベースライン時前1年以内のMRI又はCTによりADの所見が認められた患者</li> <li>2) ベースライン時前1年以内のPET又はSPECTによりADの所見が認められ、かつ過去にMRI又はCTによりADの所見が認められた患者</li> </ol> </li> <li>・MMSEスコアが10～20の患者、等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある神経変性疾患、統合失調症、双極性障害等のDSM-IV診断基準の第1軸の疾患を合併している患者</li> <li>・AD以外にその認知症症状を説明できる全身性疾患や神経疾患を合併している患者（甲状腺機能異常、ビタミンB12又は葉酸欠乏症、頭部外傷又は頭部外傷後、ハンチントン病、パーキンソン病、硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍、梅毒等）</li> <li>・NINDS-AIREN診断基準によりVD又はpossible VDと診断された患者</li> <li>・高度で症状の安定しない心血管障害を合併している患者</li> <li>・徐脈（&lt;50bpm）、洞不全症候群もしくは伝導障害を合併している患者</li> <li>・急性、高度もしくは症状の安定しない喘息症状を合併している患者、等</li> </ul>

試験方法	18mg群：本剤4.5mg、9mg、13.5mg及び18mgを4週毎に漸増し、1日1回、24週間貼付した。 9mg群：本剤4.5mg及び9mgを4週毎に漸増し、1日1回、24週間貼付した。 プラセボ群：4.5mg、9mg、13.5mg及び18mgのプラセボを4週毎に漸増し、1日1回、24週間貼付した。																																				
目的	<p>主要目的</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>軽度及び中等度のAD患者に対する本剤24週間貼付後のADAS-J cogの変化量、CIBIC plus-Jスコアにおいて、18mg群及び9mg群のプラセボ群に対する優越性を検証する。</li> </ul> <p>副次目的</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>軽度及び中等度のAD患者に対する本剤24週間貼付後のCIBIC plus-J下位尺度評価(DAD、BEHAVE-AD、MENFIS)及びMMSEの変化量において、18mg群及び9mg群のプラセボ群に対する優越性を検討する。</li> <li>AD患者に対する本剤24週間貼付における安全性及び忍容性を検討する。等</li> </ul> <p>探索的目的</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>軽度及び中等度のAD患者に対する本剤24週間貼付後の改訂クリクトン尺度の変化量において、18mg群及び9mg群のプラセボ群に対して優越性を探索的に検討する。等</li> </ul>																																				
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>24週時のADAS-J cogのベースラインからの変化量</li> <li>24週時のCIBIC plus-J</li> </ul>																																				
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>CIBIC plus-Jの下位尺度評価(DAD、BEHAVE-AD、MENFIS)、MMSE</li> </ul>																																				
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>改訂クリクトン尺度</li> </ul>																																				
結果	<p>[主要評価項目]</p> <p>24週時のADAS-J cogのベースラインからの変化量及び群間比較</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>9mg群</th> <th>18mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数<sup>a)</sup></td> <td>N=265</td> <td>N=266</td> <td>N=268</td> </tr> <tr> <td>ベースライン (平均値±標準偏差)</td> <td>24.8±9.46</td> <td>25.2±9.62</td> <td>25.0±9.93</td> </tr> <tr> <td>24週時 (平均値±標準偏差)</td> <td>26.1±11.49</td> <td>25.7±11.70</td> <td>25.1±11.25</td> </tr> <tr> <td>変化量<sup>b)</sup> (平均値±標準偏差)</td> <td>1.3±5.07</td> <td>0.5±4.96</td> <td>0.1±5.04</td> </tr> <tr> <td>(最小二乗平均)<sup>c)</sup></td> <td>1.3±0.31</td> <td>0.5±0.31</td> <td>0.1±0.30</td> </tr> <tr> <td>投与群間差 (最小二乗平均)<sup>c)</sup></td> <td>—</td> <td>-0.8±0.43</td> <td>-1.2±0.43</td> </tr> <tr> <td>[本剤-プラセボ] (95%信頼区間)<sup>c)</sup></td> <td>—</td> <td>(-1.7~0.0)</td> <td>(-2.1~-0.4)</td> </tr> <tr> <td>p値(共分散分析)</td> <td>—</td> <td>0.063</td> <td>0.005</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">正値は悪化、負値は改善</p> <p>N：有効性評価対象例</p> <p>a) 評価例数：ベースライン及びベースライン後の評価の両方を有する被験者</p> <p>b) スコアの減少は改善を示す</p> <p>c) 最小二乗平均と最小二乗平均の95%信頼区間は、投与群を因子、ADAS-Jcogのベースラインを共変量とする共分散分析モデルから算出</p>		プラセボ群	9mg群	18mg群	評価例数 <sup>a)</sup>	N=265	N=266	N=268	ベースライン (平均値±標準偏差)	24.8±9.46	25.2±9.62	25.0±9.93	24週時 (平均値±標準偏差)	26.1±11.49	25.7±11.70	25.1±11.25	変化量 <sup>b)</sup> (平均値±標準偏差)	1.3±5.07	0.5±4.96	0.1±5.04	(最小二乗平均) <sup>c)</sup>	1.3±0.31	0.5±0.31	0.1±0.30	投与群間差 (最小二乗平均) <sup>c)</sup>	—	-0.8±0.43	-1.2±0.43	[本剤-プラセボ] (95%信頼区間) <sup>c)</sup>	—	(-1.7~0.0)	(-2.1~-0.4)	p値(共分散分析)	—	0.063	0.005
	プラセボ群	9mg群	18mg群																																		
評価例数 <sup>a)</sup>	N=265	N=266	N=268																																		
ベースライン (平均値±標準偏差)	24.8±9.46	25.2±9.62	25.0±9.93																																		
24週時 (平均値±標準偏差)	26.1±11.49	25.7±11.70	25.1±11.25																																		
変化量 <sup>b)</sup> (平均値±標準偏差)	1.3±5.07	0.5±4.96	0.1±5.04																																		
(最小二乗平均) <sup>c)</sup>	1.3±0.31	0.5±0.31	0.1±0.30																																		
投与群間差 (最小二乗平均) <sup>c)</sup>	—	-0.8±0.43	-1.2±0.43																																		
[本剤-プラセボ] (95%信頼区間) <sup>c)</sup>	—	(-1.7~0.0)	(-2.1~-0.4)																																		
p値(共分散分析)	—	0.063	0.005																																		

24 週時の CIBIC plus-J の全般臨床評価及び群間比較

	プラセボ群	9mg群	18mg群
評価例数	N=267	N=269	N=270
平均値±標準偏差	4.4±0.94	4.2±0.96	4.2±0.96
スコアn (%)			
(1) 大幅な改善	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(2) 中程度の改善	5 (1.9)	12 (4.5)	6 (2.2)
(3) 若干の改善	36 (13.5)	45 (16.7)	53 (19.6)
(4) 症状の変化なし	111 (41.6)	109 (40.5)	109 (40.4)
(5) 若干の悪化	84 (31.5)	82 (30.5)	78 (28.9)
(6) 中程度の悪化	29 (10.9)	21 (7.8)	22 (8.1)
(7) 大幅な悪化	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)
p値 (Wilcoxon順位和検定)	—	0.063	0.067

評価例数：ベースライン後の評価を有する被験者

・補助的解析結果

動的割付因子（体重及びMMSE）により調整した 24 週時 CIBIC plus-J の全般臨床評価の比例オッズモデル解析結果

動的割付因子による調整の有無		9mg群	18mg群
無	オッズ比 (95%信頼区間)	1.34 (0.98~1.83)	1.33 (0.98~1.82)
	p値	0.0632	0.0687
有	オッズ比 (95%信頼区間)	1.36 (1.00~1.86)	1.38 (1.01~1.88)
	p値	0.0504	0.0424

二つある主要評価項目のうち、24週時のADAS-J cogのベースラインからの変化量（平均値）では、本剤18mg投与群とプラセボ群との間に有意な差がみられた（ $p=0.005$ 、共分散分析）。また、24週時のCIBIC plus-Jの全般臨床評価で、中程度の改善又は若干の改善と評価された被験者の割合が、プラセボ群に比べ本剤9mg、18mg群で高かったが、いずれもプラセボ群に対し有意な差はみられなかった（Wilcoxon順位和検定）。しかし、事前に計画した動的割付因子（体重及びMMSE）で調整後の解析結果では、プラセボ群と本剤18mg群間に統計学的に有意な差がみられた（ $p=0.042$ 、比例オッズモデル解析）。

結果

〔副次評価項目〕

CIBIC plus-J 下位尺度評価

・DAD (日常生活動作障害)

24週時のDAD は、いずれの投与群もベースラインから減少 (悪化) した。ベースラインからの変化量 (平均値) は、プラセボ群、本剤9mg、18mg群でそれぞれ-4.16、-2.99、-1.88 点であり、投与群間差 (本剤群-プラセボ群) は、本剤9mg、18mg群でそれぞれ1.06 (-0.83~2.95) 点 [最小二乗平均 (95%信頼区間)、以下同様]、2.17 (0.28~4.06) 点であり、本剤18mg群でのみ有意な差がみられた (p=0.024、共分散分析)。

・BEHAVE-AD (行動・精神症状)

24週時のBEHAVE-AD は、いずれの投与群もベースラインからほとんど変化はなかった。投与群間で大きな差はなく、統計学的にも有意な差はみられなかった (共分散分析)。

・MENFIS (認知機能・精神機能)

24 週時のMENFIS は、いずれの投与群もベースラインから増加 (悪化) した。ベースラインからの変化量 (平均値) は、プラセボ群、本剤9mg、18mg群でそれぞれ2.9、2.2、1.6点であり、投与群間差 (本剤群-プラセボ群) は、本剤9mg、18mg群でそれぞれ-0.7 (-1.7~0.3) 点、-1.2 (-2.3~-0.2) 点であり、本剤18mg群でのみ投与群間に有意な差がみられた (p=0.016、共分散分析)。

MMSE

24 週時の MMSE は、いずれの投与群もベースラインから大きな変化はみられず、本剤9mg、18mg 群ともにプラセボ群との間に有意な差はみられなかった (Wilcoxon 順位和検定)。

〔探索的評価項目〕

改訂クリクトン尺度

24週時の改訂クリクトン尺度は、いずれの投与群もベースラインから増加 (悪化) した。ベースラインからの変化量 (平均値) は、プラセボ群、本剤9mg、18mg群でそれぞれ2.9、2.2、1.6点であり、本剤18mg群とプラセボ群との間に有意な差がみられた (p=0.040、Wilcoxon順位和検定)。

有害事象及び副作用発現率

	プラセボ群 N=286	9mg群 N=282	18mg群 N=287
有害事象発現例数 n (%)	222 (77.6)	243 (86.2)	248 (86.4)
副作用発現例数 n (%)	146 (51.0)	207 (73.4)	210 (73.2)
死亡 n (%)	1 ( 0.3)	1 ( 0.4)	0 ( 0.0)
重篤な有害事象 n (%)	20 ( 7.0)	14 ( 5.0)	18 ( 6.3)
投与中止に至った有害事象 n (%)	22 ( 7.7)	39 (13.8)	34 (11.8)

比較的良好にみられた有害事象 (PT 別) で、プラセボ群に比べてリバスチグミン群のいずれかで 5%以上発現率の高かった有害事象は「適応部位紅斑」 (プラセボ群 : 19.2%、リバスチグミン 9mg 群 : 37.6%、18mg 群 : 39.4%、以下同順)、「適用部位そう痒感」 (21.3%、32.6%、34.8%)、「接触性皮膚炎」 (14.0%、24.5%、23.7%) 及び「適応部位浮腫」 (2.4%、12.4%、10.8%) であった。これらのほぼすべての事象が貼付部位に対するものであり、リバスチグミン 9mg 群と 18mg 群で同程度であった。「嘔吐」 (3.8%、3.9%、8.0%) 及び「悪心」 (3.1%、1.1%、7.0%) の発現率は、プラセボ群とリバスチグミン 9mg 群と比べて 18mg 群でやや高かった。

副作用の発現率はリバスチグミン 18mg 群で 73.2% (210/287 例) であった。主な副作用は、適用部位紅斑 39.4% (113/287 例)、適用部位そう痒感 34.8% (100/287 例)、接触性皮膚炎 23.7% (68/287 例)、適用部位浮腫 10.8% (31/287 例)、悪心 6.6% (19/287 例)、嘔吐 5.9% (17/287 例) 等であった。

結果



まとめ  
 本剤 18mg 群は、主要評価項目である ADAS-J cog の変化量ではプラセボ群に対して有意な差がみられた (p=0.005、共分散分析) が、24 週時の CIBIC plus-J の全般臨床評価では、プラセボ群に対し有意な差はみられなかった (Wilcoxon 順位和検定)。しかし、事前に計画した動的割付因子 (体重及び MMSE) で調整後の解析結果では、プラセボ群と本剤 18mg 群間に統計学的に有意な差がみられた (p=0.042、比例オッズモデル解析)。さらに、主要評価項目以外にも DAD で評価した患者の日常生活動作能力、MENFIS で評価した患者の認知機能及び精神機能でもプラセボ群に対する本剤 18mg 群の有効性が示された。また、改訂クリクトン尺度を指標とした介護者の印象評価でも本剤 18mg の有効性が認められた。なお、本剤 9mg 群では、主要評価項目を含むいずれの有効性評価項目でも、プラセボ群に対して有意な差を示すことができなかった。

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはリバスチグミンとして 1 日 1 回 4.5mg から開始し、原則として 4 週毎に 4.5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 18mg を貼付する。また、患者の状態に応じて、1 日 1 回 9mg を開始用量とし、原則として 4 週後に 18mg 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。」である。

試験名	国内第Ⅲb 相二重盲検比較試験 (国内 D1303 試験) <sup>4), 7)</sup>
試験デザイン	多施設共同、2 種類の漸増法群、並行群間、無作為化、二重盲検比較試験
対象	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 (AD) 患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 50 歳以上、85 歳以下の男女</li> <li>・ DSM-IV 診断基準により AD と診断された患者</li> <li>・ NINCDS-ADRDA 診断基準により probable AD と診断され、かつ下記のいずれかに合致する患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ベースライン時前1年以内のMRI又はCTによりADの所見が認められた患者</li> <li>2) ベースライン時前1年以内のPET又はSPECTによりADの所見が認められ、かつ過去にMRI又はCTによりADの所見が認められた患者</li> </ol> </li> <li>・ MMSE スコアが 10~20 の患者、等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本治験薬の評価に影響を及ぼす可能性のある神経変性疾患、統合失調症、双極性障害等の DSM-IV 診断基準の第 1 軸の疾患を合併している患者</li> <li>・ AD 以外にその認知症症状を説明できる全身性疾患や神経疾患を合併している患者 (甲状腺機能異常、ビタミン B12 又は葉酸欠乏症、頭部外傷又は頭部外傷後、ハンチントン病、パーキンソン病、硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍、梅毒等)             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ NINDS-AIREN 診断基準により VD 又は possible VD と診断された患者</li> <li>・ 改訂 Hachinski の虚血スコアが 5 点以上の患者</li> </ul> </li> <li>・ 登録前 4 週間以内にドネペジル又はガランタミンを使用した患者、等</li> </ul>
試験方法	<p>1 ステップ漸増法：本剤 9mg/日 から開始し、4 週後に維持用量である 18mg/日に増量した。その後は、本剤 18mg/日 又は最高忍容用量を 24 週まで投与した。</p> <p>3 ステップ漸増法：本剤 4.5mg/日 から開始し、維持用量である 18mg/日まで 4 週間隔で 4.5mg/日 ずつ増量した。その後は、本剤 18mg/日 又は最高忍容用量を 24 週まで投与した。</p>
目的	<p>主要目的</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 (AD) 患者を対象に、本剤の 1 ステップ漸増法の忍容性を、24 週間の二重盲検治療期に有害事象により治験薬投与中止に至った被験者の割合 (以下、有害事象による投与中止率) を指標として、3 ステップ漸増法と比較し、評価した。</li> </ul> <p>副次目的</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 二重盲検治療期での 2 種類の漸増方法 (1 ステップ漸増法及び 3 ステップ漸増法) の安全性及び忍容性を有害事象の発現率、内容、及び重症度を指標として評価した。</li> <li>・ 二重盲検治療期での 2 種類の漸増方法の有効性を、ADAS-J cog、MMSE、J-CGIC の評価尺度を用いて評価した。</li> </ul>
主要評価項目	・ 有害事象による投与中止率
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性：有害事象 (発現率、内容、重症度)</li> <li>・ 有効性：ADAS-J cog、MMSE、J-CGIC、治療継続率</li> </ul>

〔主要評価項目〕

有害事象による投与中止率

	1ステップ 漸増法	3ステップ 漸増法	群間差*
評価例数	N=107	N=108	
有害事象により投与中止 に至った症例数	16	20	
投与中止率 (95%信頼区間)	15.0% (8.8, 23.1)	18.5% (11.7, 27.1)	-3.6% (-17.0, 9.6)

\*: 群間差 (1 ステップ漸増法群 - 3 ステップ漸増法群) を算出した。

〔副次的評価項目〕

ADAS-Jcog のベースラインからの変化量

	1ステップ 漸増法 平均値(標準偏差)	3ステップ 漸増法 平均値(標準偏差)	群間差	95%信頼区間
8週 n	-1.3 (3.94) 99	-0.9 (4.49) 100	-0.4	(-1.6, 0.8)
16週 n	-1.6 (5.01) 99	-1.2 (5.48) 100	-0.3	(-1.7, 1.1)
24週 n	-1.6 (4.66) 100	-1.8 (5.58) 100	0.2	(-1.2, 1.6)

評価時点別の J-CGIC が「改善した」と評価された被験者の割合

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

\*: 群間差 (1 ステップ漸増法群 - 3 ステップ漸増法群) を算出した。

治療継続率

試験完了前の 8 週を通じ 18mg が投与され、その期間の服薬遵守率が 75%以上であり、かつ試験を完了した被験者の割合は 1 ステップ漸増法で 71.0%、3 ステップ漸増法で 69.4%であった。

〔副作用〕 副作用発現率は、1 ステップ漸増法群 [58.9% (63/107 例)] と 3 ステップ漸増法群 [58.3% (63/108 例)] で同程度であった。SOC 別で最も発現率が高かったものは、両群ともに「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。次いで、両群ともに「皮膚および皮下組織障害」、「胃腸障害」の順に高かった。PT 別で最も発現率が高かった副作用は、1 ステップ漸増法群、3 ステップ漸増法群ともに適用部位そう痒感 [1 ステップ漸増法群: 22.4% (24/107 例)、3 ステップ漸増法群: 22.2% (24/108 例)、以下同順] であった。次いで、両群ともに、適用部位紅斑 [15.9% (17/107 例)、15.7% (17/108 例)]、接触性皮膚炎 [11.2% (12/107 例)、11.1% (12/108 例)] の順に高かった。いずれの副作用発現率にも群間で明らかな違いがなかった。

結果

結果

まとめ  
 1 ステップ漸増法の忍容性、安全性及び有効性を確認することを目的に、3 ステップ漸増法を対照としたD1303 試験を実施した。その結果、いずれの漸増法で漸増した場合も、8 週間の維持期を通じて18mg が投与され、24 週間の二重盲検治療期を完了し、た被験者の割合は同程度であり、忍容性、安全性及び有効性にも違いがないことが示された。また、開始用量 (9mg/日、4.5mg/日) を問わず、開始用量投与期の 4 週間の安全性プロファイルに大きな違いがないことも示された。

2) 安全性試験																																	
試験名	後期第Ⅱ相/第Ⅲ相継続投与試験 (国内 D1301E1 試験) <sup>8)</sup>																																
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験																																
対象	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 (AD) 患者かつ、後期第Ⅱ相/第Ⅲ相二重盲検比較試験 (D1301 試験) を完了した被験者																																
試験方法	1) 漸増期 (1~16週) 国内D1301試験終了後に休薬期 (1~4週) を経て、1日1回本剤4.5mg貼付から開始し、18mgを上限に4週毎に4.5mgずつ、忍容な用量まで増量した。 2) 維持期 (17~52週) 漸増期に引き続き、本剤 18mg 又は被験者ごとの上限用量を1日1回貼付した。 なお、4.5mg1日1回を維持用量とすることは不可とした。																																
目的	主要目的 ・軽度及び中等度の AD 患者に対する、52 週間投与における安全性及び忍容性について検討する。 副次目的 ・軽度及び中等度の AD 患者に対する、52 週間投与における MMSE、DAD、改訂クリクトン尺度に対する効果について検討する。																																
有効性評価項目	MMSE、DAD、改訂クリクトン尺度																																
	<p>〔本剤への暴露状況〕</p> <p>本剤の最頻、最高、及び最終用量の分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>最頻用量</th> <th>最高用量</th> <th>最終用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4.5mg n (%)</td> <td>58 ( 9.1)</td> <td>18 ( 2.8)</td> <td>30 ( 4.7)</td> </tr> <tr> <td>9mg n (%)</td> <td>56 ( 8.8)</td> <td>39 ( 6.1)</td> <td>59 ( 9.3)</td> </tr> <tr> <td>13.5mg n (%)</td> <td>41 ( 6.4)</td> <td>48 ( 7.5)</td> <td>63 ( 9.9)</td> </tr> <tr> <td>18mg n (%)</td> <td>482 (75.7)</td> <td>532 (83.5)</td> <td>485 (76.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>本剤の用量分布では、最頻用量、最高用量、最終用量ともに、18mg が投与された被験者が最も多かった</p> <p>〔主要目的：長期安全性〕</p> <p>有害事象及び副作用発現率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>合計 N=637</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象発現例数 n (%)</td> <td>587 (92.2)</td> </tr> <tr> <td>副作用発現例数 n (%)</td> <td>484 (76.0)</td> </tr> <tr> <td>死亡 n (%)</td> <td>2 ( 0.3)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象 n (%)</td> <td>74 (11.6)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象 n (%)</td> <td>97 (15.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>適用部位紅斑の発現率が34.5%と最も高く、次いで適用部位そう痒感 (31.6%)、接触性皮膚炎 (25.4%) の順であった。本治療中に貼付部位の有害事象で投与中止に至ったものは、51例 (8.0%) であった。悪心、嘔吐の発現率はそれぞれ、6.4%、9.3%であったが、投与中止に至ったものはそれぞれ0.5%、0.3%と少なかった。なお、貼付部位の有害事象を含めすべての有害事象において、本剤の長期投与に伴い発現頻度が増加する、あるいは未知の有害事象が発現するようなことはなかった。</p>		最頻用量	最高用量	最終用量	4.5mg n (%)	58 ( 9.1)	18 ( 2.8)	30 ( 4.7)	9mg n (%)	56 ( 8.8)	39 ( 6.1)	59 ( 9.3)	13.5mg n (%)	41 ( 6.4)	48 ( 7.5)	63 ( 9.9)	18mg n (%)	482 (75.7)	532 (83.5)	485 (76.1)		合計 N=637	有害事象発現例数 n (%)	587 (92.2)	副作用発現例数 n (%)	484 (76.0)	死亡 n (%)	2 ( 0.3)	重篤な有害事象 n (%)	74 (11.6)	投与中止に至った有害事象 n (%)	97 (15.2)
	最頻用量	最高用量	最終用量																														
4.5mg n (%)	58 ( 9.1)	18 ( 2.8)	30 ( 4.7)																														
9mg n (%)	56 ( 8.8)	39 ( 6.1)	59 ( 9.3)																														
13.5mg n (%)	41 ( 6.4)	48 ( 7.5)	63 ( 9.9)																														
18mg n (%)	482 (75.7)	532 (83.5)	485 (76.1)																														
	合計 N=637																																
有害事象発現例数 n (%)	587 (92.2)																																
副作用発現例数 n (%)	484 (76.0)																																
死亡 n (%)	2 ( 0.3)																																
重篤な有害事象 n (%)	74 (11.6)																																
投与中止に至った有害事象 n (%)	97 (15.2)																																

〔副次目的〕

各時点の MMSE の非盲検期ベースラインからの変化量

	28週時	52週時	最終評価時
評価例数	N=518	N=466	N=577
ベースライン (平均値±標準偏差)	16.6±4.42	16.6±4.39	16.6±4.43
各時点 (平均値±標準偏差)	15.8±4.91	14.8±5.58	14.9±5.58
変化量 (平均値±標準偏差) (95%信頼区間)	-0.8±2.84 (-1.0~-0.5)	-1.8±3.34 (-2.1~-1.5)	-1.7±3.28 (-2.0~-1.4)

正値は改善、負値は悪化

各時点の DAD の非盲検期ベースラインからの変化量

	28週時	52週時	最終評価時
評価例数	N=514	N=460	N=567
ベースライン (平均値±標準偏差)	62.54±22.898	63.16±22.833	61.99±22.939
各時点 (平均値±標準偏差)	57.13±24.302	53.08±25.490	51.95±25.407
変化量 (平均値±標準偏差) (95%信頼区間)	-5.41±11.574 (-6.42~-4.41)	-10.09±14.205 (-11.39~-8.78)	-10.04±14.089 (-11.20~-8.88)

正値は改善、負値は悪化

各時点の改訂クリクトン尺度の非盲検期ベースラインからの変化量

	28週時	52週時	最終評価時
評価例数	N=522	N=474	N=634
ベースライン (平均値±標準偏差)	19.5±9.77	19.3±9.73	20.0±10.04
各時点 (平均値±標準偏差)	21.5±10.52	23.3±11.09	24.0±11.30
変化量 (平均値±標準偏差) (95%信頼区間)	2.0±5.57 (1.5~2.5)	4.0±6.76 (3.4~4.6)	4.0±6.74 (3.5~4.5)

正値は悪化、負値は改善

28、52週時のMMSE及びDADは非盲検期ベースラインより経時的に減少（悪化）し、改訂クリクトン尺度は経時的に増加（悪化）した。

まとめ

本試験の結果より、軽度及び中等度のAD患者に対する本剤の長期投与の忍容性は、4.5~18mgの用量範囲で良好であることが示された。貼付部位の有害事象の発現率が最も高かったが、投与開始初期の発現率が高く、本剤の長期投与に伴って高くなる傾向はみられなかった。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬に共通してみられる悪心、嘔吐といった胃腸障害によって治験薬投与を中止した被験者の割合は低かった。MMSE及びDADを指標とした有効性の評価より、非盲検期開始時と比べたスコアの減少（悪化）の程度は小さく、本剤の長期投与によるAD症状の自然悪化の抑制効果が示唆された。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象とした使用成績調査（ENA713D1401）（終了）

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) 副作用の発生状況 (3) 安全性又は有効性等に影響を与えられ考えられる要因
調査デザイン	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された軽度及び中等度の AD 患者
症例数	調査票回収症例数 3788 例（目標症例数 3000 例）
調査期間等	調査期間：2011 年 8 月～2014 年 7 月、観察期間：本剤の投与開始から 6 ヶ月間（24 週間）
主な評価項目	患者背景、AD 前治療薬剤の投与状況、本剤投与状況、併用薬剤、併用療法、観察期間中の状況（体重、主たる貼付者、貼付状況、MMSE）、全般改善度、医師及び介護者の印象、臨床検査、本剤の終了・中止、有害事象
主な調査結果	<p>【安全性】（安全性解析対象症例 3671 例）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>885 例に副作用を認め、副作用発現割合は 24.11%であった。主な副作用は、適用部位そう痒感 5.77%、適用部位皮膚炎 3.60%、適用部位紅斑 3.32%、接触皮膚炎 2.59%、悪心 1.58%、そう痒症 1.42%、適用部位発疹 1.31%、食欲減退 1.20%であった。本調査の副作用の発現割合（24.11%）は、国内臨床試験の発現割合（78.84%）を上回るものではなく、また副作用の種類も、本調査と国内臨床試験で概ね類似していた。</li> <li>患者要因別の副作用発現割合を検討した結果、調整解析を行っても、発現割合に統計的な有意差が認められた要因は 6 要因（合併症の有無、合併症（その他）の有無、本剤の使用状況（最大 1 日貼付量）、併用薬剤の有無、前治療薬剤の有無、及び本剤使用開始時の MMSE）であった。それぞれ要因ごとに副作用の発現状況を検討した結果、副作用の種類に特記すべき傾向は認めておらず、臨床的に問題となるような結果は認めなかった。</li> <li>高齢者、肝機能障害及び腎機能障害を合併する症例で特異的に発現する副作用は認めなかった。</li> </ul> <p>【有効性】（有効性解析対象症例 3377 例）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性解析対象症例の有効割合は、調査期間終了時〔本剤投与 6 ヶ月（24 週）後〕あるいは中止時に全般改善度（CGIC）を用いて、患者の全般臨床評価を調査開始時と比較し、「大幅な改善」、「中程度の改善」、「若干の改善」、「症状の変化なし」に該当する症例を「有効」と定義した。有効性解析対象症例の有効割合は 91.95%（3105/3377 例）であり、9 割以上の症例で有効性が確認された。</li> <li>有効性解析対象症例 3377 例中、MMSE の変化量が算出可能な症例数は 879 例であり、24 週時あるいは中止時の MMSE 変化量は、<math>1.3 \pm 3.02</math> 点であった。MMSE データが得られた症例は有効性解析対象症例全体の約 3 割と限定的であり解釈は難しいと考えるが、879 例の平均変化量は 0 以上であり、有効性は確認された。</li> <li>患者背景要因別の有効割合を検討した結果、調整解析を行っても有効割合に統計的な有意差が認められた要因は前治療薬剤の有無のみであった。前</li> </ul>

	<p>治療薬剤の有無別で有効割合に有意差が認められたものの、全体の有効割合と大きな違いはみられなかったことから、有効性に関して臨床的に問題となる結果は認めなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高齢者、肝機能障害及び腎機能障害を合併する症例での有効性において、特記すべき事項は認められなかった。</li> </ul>
--	---

軽度及び中等度の AD 患者を対象とした特定使用成績調査 (ENA713D1402) (終了)

調査目的	<p>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。</p> <p>(1) 未知の副作用 (特に重要な副作用について)</p> <p>(2) 副作用の発生状況</p> <p>(3) 安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因</p>
調査デザイン	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された軽度及び中等度の AD 患者
症例数	調査票回収症例数 741 例 (目標症例数 500 例)
調査期間等	調査期間: 2012 年 8 月~2016 年 7 月、観察期間: 本剤の投与開始から 24 カ月間 (104 週間)
主な調査項目	患者背景、AD 前治療薬剤の投与状況、本剤投与状況、併用薬剤、観察期間中の状況 (体重、主たる貼付者、貼付状況、MMSE)、全般改善度、医師及び介護者の印象、臨床検査、本剤の終了・中止、有害事象
主な調査結果	<p><b>【安全性】 (安全性解析対象症例 716 例)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 228 例に副作用を認め、副作用発現割合は 31.84% であった。主な副作用は、適用部位そう痒感 6.98%、適用部位紅斑 4.33%、適用部位皮膚炎 3.77%、及び接触皮膚炎 3.63% であった。本調査の副作用の発現割合 (31.84%) は、国内臨床試験の発現割合 (78.84%) を上回るものではなく、また副作用の種類も、本調査と国内臨床試験で概ね類似していた。</li> <li>・ 患者要因別の副作用発現割合を検討した結果、調整解析を行っても、発現割合に統計的な有意差が認められた要因は 6 要因 (年齢 (75 歳未満・以上)、既往歴の有無、合併症の有無、本剤の使用状況 (最大 1 日貼付量)、併用薬剤の有無、前治療薬の有無) であった。それぞれ要因ごとに副作用の発現状況を検討した結果、副作用の種類に特記すべき傾向は認めおらず、臨床的に問題となるような結果は認めなかった。</li> <li>・ 高齢者、肝機能障害及び腎機能障害を合併する症例で特異的に発現する副作用は認めなかった。</li> </ul> <p><b>【有効性】 (有効性解析対象症例 641 例)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有効性解析対象症例の有効割合は、調査期間終了時 [本剤投与 24 カ月 (104 週) 後] あるいは中止時に CGIC を用いて、患者の全般臨床評価を調査開始時と比較し、「大幅な改善」、「中程度の改善」、「若干の改善」、「症状の変化なし」に該当する症例を「有効」と定義した。有効性解析対象症例の有効割合は 83.93% (538/641 例) であり、8 割以上の症例で有効性が確認された。</li> <li>・ 有効性解析対象症例 641 例中、MMSE の変化量が算出可能な症例数は 197 例であり、24 週時あるいは中止時の MMSE 変化量は、0.2 ± 3.85 点であった。MMSE データが得られた症例は有効性解析対象症例全体の約 3 割と限定的であり解釈は難しいが、197 例の平均変化量は 0 以上であり、有効性は確認された。</li> <li>・ 患者背景要因別の有効割合を検討した結果、調整解析を行っても有効割合に統計的な有意差が認められた要因は年齢 (65 歳未満・以上) であった。非高齢者が 16 例と少なく、患者の個々の状況に影響されるため、高齢者と直接比較することは困難であった。</li> <li>・ 高齢者、肝機能障害及び腎機能障害を合併する症例での有効性において、特記すべき事項は認められなかった。</li> </ul>

試験名	製造販売後臨床試験（国内 1403 試験） <sup>9)</sup>																												
試験デザイン	24 週間、多施設共同、非盲検、非対照試験																												
対 象	経口コリンエステラーゼ（ChE）阻害薬による治療が困難と判断された軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症（AD）患者 110 名																												
	<p>50 歳以上、85 歳以下の男女  DSM-IV 診断基準により AD と診断された患者  NINCDS-ADRDA 診断基準により probable AD と診断され、かつ下記のいずれかに合致する患者</p> <p>1) 登録前 1 年以内の MRI 又は CT により AD の所見が認められた患者  2) 登録前 1 年以内の PET 又は SPECT により AD の所見が認められ、かつ過去に MRI 又は CT により AD の所見が認められた患者</p> <p>MMSE スコアが 10～23 の患者  ChE 阻害薬による治療が以下の理由で困難であると医師により判断された患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ChE 阻害薬のコンプライアンス不良</li> <li>・ 経口薬の服薬介助に対し介護者の負担がある</li> <li>・ ChE 阻害薬による有害事象のため十分な治療ができない（有効用量まで上げられない又はコンプライアンス不良）</li> <li>・ 嚥下困難</li> </ul>																												
主な除外基準	<p>本治療薬の評価に影響を及ぼす可能性のある神経変性疾患、統合失調症、双極性障害等の DSM-IV 診断基準の第 1 軸の疾患を合併している患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ AD 以外にその認知症症状を説明できる全身性疾患や神経疾患を合併している患者（甲状腺機能異常、ビタミン B12 又は葉酸欠乏症、頭部外傷又は頭部外傷後、ハンチントン病、パーキンソン病、硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍、梅毒等）</li> <li>・ NINDS-AIREN 診断基準により VD 又は possible VD と診断された患者</li> <li>・ 改訂 Hachinski の虚血スコアが 5 点以上の患者等</li> </ul>																												
試験方法	ベースラインまで経口 ChE 阻害薬を投与した。ベースライン翌日より本剤 4.5mg/日から開始し、維持用量である 18mg/日まで 4 週間隔で 4.5mg/日ずつ増量した。その後は、本剤 18mg/日又は最高忍容用量を 24 週まで投与した。																												
目的	経口 ChE 阻害薬（ドネペジル又はガランタミン）による治療が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、ADAS-J cog 合計スコアのベースラインから 24 週までの変化量を指標として評価した。																												
主要評価項目	24 週における ADAS-J cog のベースラインからの変化量																												
副次評価項目	<p>8 週、16 週におけるの ADAS-J cog のベースラインからの変化量  24 週におけるの MMSE 及び DAD のベースラインからの変化量  4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、及び 24 週の J-CGIC  4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、及び 24 週の改訂クリクトン尺度のベースラインからの変化量</p>																												
結果	<p>[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</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">リバスチグミンパッチ N=103</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>スコア</th> <th colspan="2">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th>Visit</th> <th>n</th> <th>平均値（標準偏差）</th> <th>最小二乗平均</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>103</td> <td>22.6 (8.02)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>投与 24 週後</td> <td>103</td> <td>23.3 (9.33)</td> <td>0.7</td> <td>-0.4, 1.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>n は ベースラインおよびベースライン後の評価時点でデータを有する被験者数。最小二乗平均及びその 95%信頼区間はベースラインを説明変数とした線形モデルを用い算出した。</p>						リバスチグミンパッチ N=103					スコア	ベースラインからの変化量		Visit	n	平均値（標準偏差）	最小二乗平均	95%信頼区間	ベースライン	103	22.6 (8.02)	—	—	投与 24 週後	103	23.3 (9.33)	0.7	-0.4, 1.8
		リバスチグミンパッチ N=103																											
		スコア	ベースラインからの変化量																										
Visit	n	平均値（標準偏差）	最小二乗平均	95%信頼区間																									
ベースライン	103	22.6 (8.02)	—	—																									
投与 24 週後	103	23.3 (9.33)	0.7	-0.4, 1.8																									

結果	<p>[副次評価項目]</p> <p>1) ADAS-J cog のベースラインからの変化量の経時的推移 8週及び16週 の ADAS-J cog のベースラインからの変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間) は、1.5 (0.6, 2.5) 及び0.7 (-0.3, 1.8) であった。</p> <p>2) MMSE のベースラインからの変化量 24週のMMSE のベースラインからの変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間) は-0.6 (-1.2, 0.0) であった。</p> <p>3) 24週 のJ-CGIC 24週のJ-CGIC で「悪化していない」と評価された被験者の割合 (95%信頼区間) は80.6% (71.6, 87.7) であり、24週 のJ-CGIC で「改善した」と評価された被験者の割合は41.7% (32.1, 51.9) であった。</p> <p>[副作用]</p> <p>副作用発現率は、63.6% (70/110 名) であった。 SOC別で最も発現率が高かった副作用は「一般・全身障害および投与部位の状態」(37.3%) であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」(19.1%)、「精神障害」(7.3%) であった。 PT 別で最も発現率が高かった副作用は、適用部位紅斑 (24.5%) であり、次いで適用部位そう痒感 (19.1%)、接触性皮膚炎 (18.2%) であった。</p>
----	---

軽度及び中等度の AD 患者を対象とした製造販売後臨床試験 II

試験目的	他のChE阻害薬 (ドネペジル、ガランタミン) 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 (必要な時のみ)	軽度及び中等度の Probable AD (MMSE 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
症例数	投与症例数118例 (予定症例数120例)
調査期間等	調査期間: 2016年5月~2018年5月、観察期間: 24週間
主な評価項目	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
主な試験結果	<p>安全性 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。</p> <p>有効性 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。</p>

2) 承認条件として実施  
予定の内容又は実施  
した調査・試験の概  
要

該当しない



## (7) その他

<参考：評価尺度>

### ADAS-J cog (Japanese version of Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale)

認知機能の評価尺度。単語再生、口頭言語能力、言語の聴覚的理解、自発話における換語困難、口頭命令に従う、手指及び物品呼称、構成行為、観念運動、見当識、単語再認、テスト教示の再生能力の 11 項目からなり、合計スコアで認知機能の評価する。合計スコアは 0～70 点の幅であり、合計スコアが高いほど障害度は高い。

### CIBIC plus-J (Clinician's Interview-Based Impression Change plus-Japan)

アルツハイマー型認知症の全般臨床評価の評価尺度。

DAD、BEHAVE-AD、MENFIS を下位尺度とし、各時点の臨床像のベースラインからの変化を 7 段階 [(1)大幅な改善、(2)中程度の改善、(3)若干の改善、(4)症状の変化なし、(5)若干の悪化、(6)中程度の悪化、(7)大幅な悪化] で評価する。

### DAD (Disability assessment for dementia)

日常生活動作能力の評価尺度。40 項目からなり、各項目に対して介護者が手助けを促すことなく自発的に実施したか否かを 3 段階 (1.はい、0.いいえ、×.該当せず) で評価し、合計スコアを算出する。なお、評価は、評価項目数に対する合計スコアの割合 (%) (合計スコア/評価項目数×100) とし、「該当せず」と評価された項目は評価項目数に含めない。たとえば、40 の質問で「該当せず」がなし、合計スコア 33 の場合は 83% (33/40)、「該当せず」が 2 つ、合計スコアが 33 の場合は 87% (33/38) となる。スコア (%) が低いほど障害度は高い。

### BEHAVE-AD (Behavioral pathology in Alzheimer's disease)

患者の行動・精神症状の評価尺度。22 項目からなり、合計スコアで患者の行動・精神症状を評価する。合計スコアは 0～66 点の幅であり、合計スコアが高いほど障害度は高い。

### MENFIS (Mental function impairment scale)

認知機能・精神機能の評価尺度。13 項目からなり、合計スコアで認知機能・精神機能を評価する。合計スコアは 0～78 点の幅であり、合計スコアが高いほど障害度は高い。

### MMSE (Mini-mental state examination)

簡便かつ実用的な認知機能の評価尺度。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。

### 改訂クリクトン尺度

見当識、会話能力、家族や介護者との協調性、落ち着きのなさ、着衣と服装、仕事や社会的活動・役割、余暇の活動の 7 項目からなり、合計スコアで介護者による患者の印象を評価する。合計スコアは 0～56 点の幅であり、合計スコアが高いほど障害度は高い。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

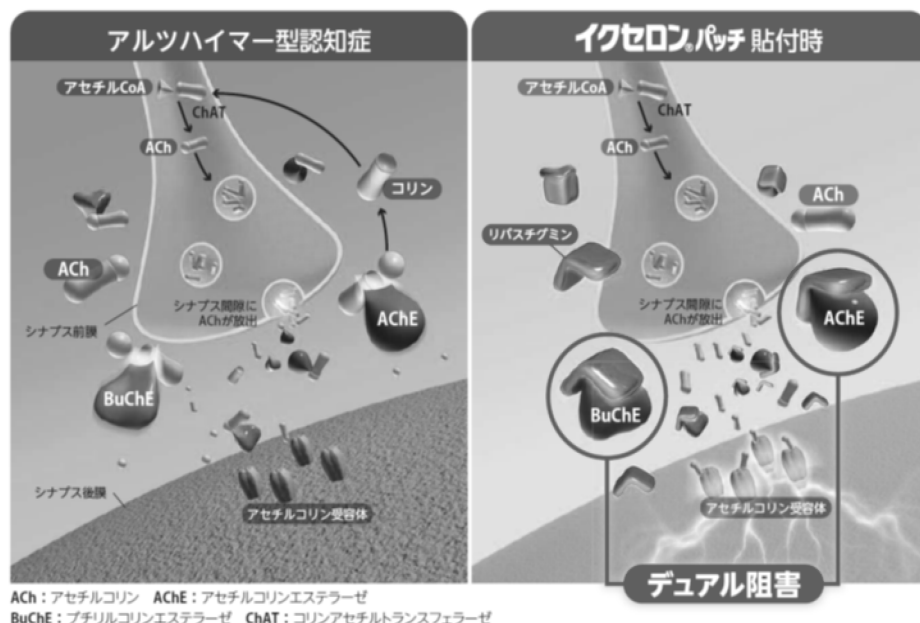
ドネペジル、ガランタミン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### VI-2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

アルツハイマー型認知症は臨床的には認知機能の低下、神経病理学的には老人斑と神経原線維変化を特徴とする進行性の神経変性疾患であり、認知機能の低下とコリン作動性神経機能の低下は相関する。本剤は、アセチルコリン (ACh) の分解に関わるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 及びブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) の阻害作用に基づき脳内 ACh 量を増加させ、脳内コリン作動性神経機能を賦活する。



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 脳内コリンエステラーゼ阻害作用及びアセチルコリン増加作用

##### ① AChE 及び BuChE 阻害作用 (*in vitro*)<sup>10)</sup>

リバスチグミン酒石酸塩のラット脳由来 AChE 及びラット血漿由来 BuChE に対する 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値) はそれぞれ 4.3±0.087nM 及び 31±2.0nM であった。リバスチグミン酒石酸塩の AChE の IC<sub>50</sub> 値は AChE 選択的阻害薬のドネペジル (6.7±0.35nM) と同等であったが、BuChE の IC<sub>50</sub> 値はドネペジル (7400±130nM) より約 240 倍強かった。リバスチグミンは AChE 及び BuChE の両酵素に対し阻害作用を示した。

##### リバスチグミン酒石酸塩及びドネペジルの AChE 及び BuChE 阻害作用

薬物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)		比 (BuChE/AChE)
	AChE	BuChE	
リバスチグミン酒石酸塩	4.3±0.087	31±2.0	7.2
ドネペジル	6.7±0.35	7400±130	1100

実験は 37°C の条件下で実施した。

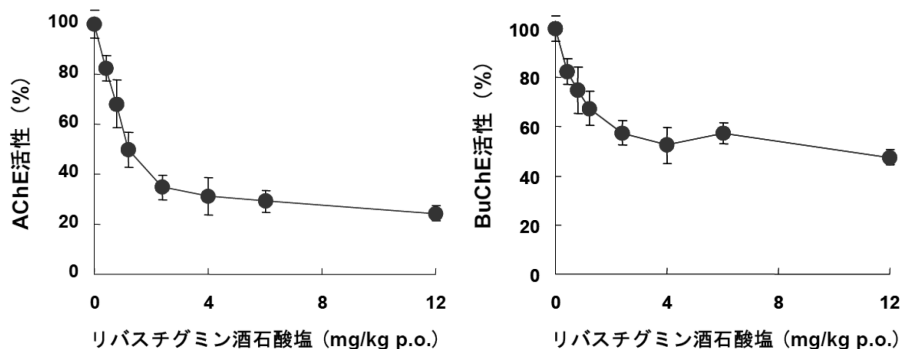
リバスチグミン酒石酸塩の AChE 及び BuChE との反応時間は各 48 及び 6 時間。

ドネペジルは各 1 分間。IC<sub>50</sub> 値 (nM) は平均値±標準誤差で示す (n=4)。

②脳内 AChE 及び BuChE 阻害作用 (ラット) <sup>11)</sup>

リバスチグミン酒石酸塩は用量増加に伴いラット脳内の AChE 及び BuChE を阻害し、それぞれの 50%有効量 (ED50 値) は  $1.0 \pm 0.13 \text{ mg/kg}$ 、 $0.7 \pm 0.68 \text{ mg/kg}$  であった。よって、リバスチグミンは脳内 AChE 及び BuChE 活性を共に同様の用量で阻害すると考えられた。

リバスチグミン酒石酸塩のラット大脳皮質 AChE 及び BuChE 阻害作用の用量反応性



AChE 及び BuChE 活性は、リバスチグミン酒石酸塩経口投与 30 分後に測定した。AChE 及び BuChE 活性 (%) は精製水投与群を基準とした割合とし、平均値±標準偏差で示す (n=6~7)。

リバスチグミン酒石酸塩のラット大脳皮質 AChE 及び BuChE 阻害作用

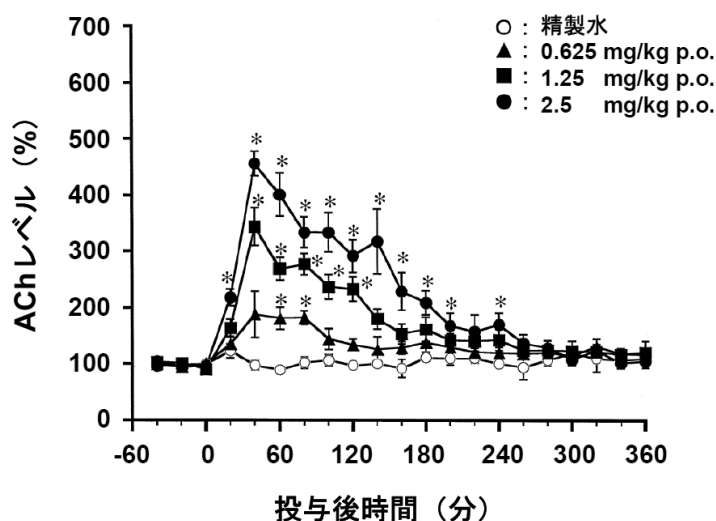
薬物	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg)		比 (BuChE/AChE)
	AChE	BuChE	
リバスチグミン酒石酸塩	$1.0 \pm 0.13$	$0.7 \pm 0.68$	0.7

AChE 及び BuChE 活性の ED50 値 (mg/kg) は平均値±標準偏差で示す (n=6~7)

③脳内 ACh 増加作用 (ラット) <sup>12)</sup>

リバスチグミン酒石酸塩は用量増加に伴いラット海馬における細胞外 ACh レベルを増加させ、投与後 40~60 分で ACh レベルは最大となった。1.25mg 及び 2.5mg/kg でそれぞれ精製水投与群の約 3.5 倍及び 4.5 倍となった。

リバスチグミン酒石酸塩のラット海馬 ACh 増加作用の用量反応性と経時変化



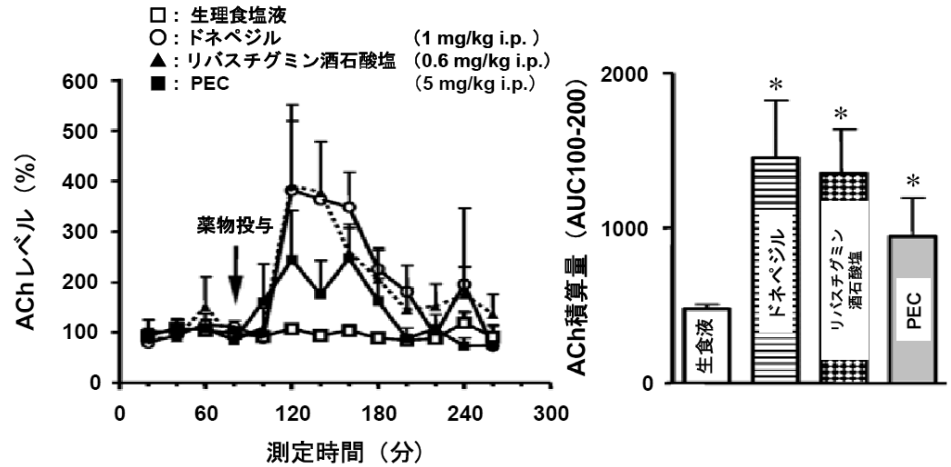
ACh レベル (%) は平均値±標準偏差で示す (n=6)。

\*p<0.05 : 精製水投与群に対する有意差 (一元配置分散分析後 Dunnett の多重比較検定)

④脳内 ACh 増加作用と脳内 AChE 及び BuChE 阻害作用の関連性 (ラット) <sup>13)</sup>

i) リバスタグミン酒石酸塩 0.6mg/kg 及びドネペジル 1mg/kg 投与群のラット脳内 ACh レベルは共に投与後 40~60 分で最大となり、生理食塩液投与群の約 4 倍となった。また、BuChE 阻害剤の PEC <sup>注)</sup> 5mg/kg 投与群では投与後 40~80 分で最大となり、生理食塩液投与群の約 2.5 倍となった。ACh 積算量においても、リバスタグミン酒石酸塩及びドネペジル投与群は共に生理食塩液投与群の約 3 倍、PEC 投与群は約 2 倍の有意な増加を示した。

リバスタグミン酒石酸塩、ドネペジル及び PEC のラット大脳皮質 ACh 増加作用

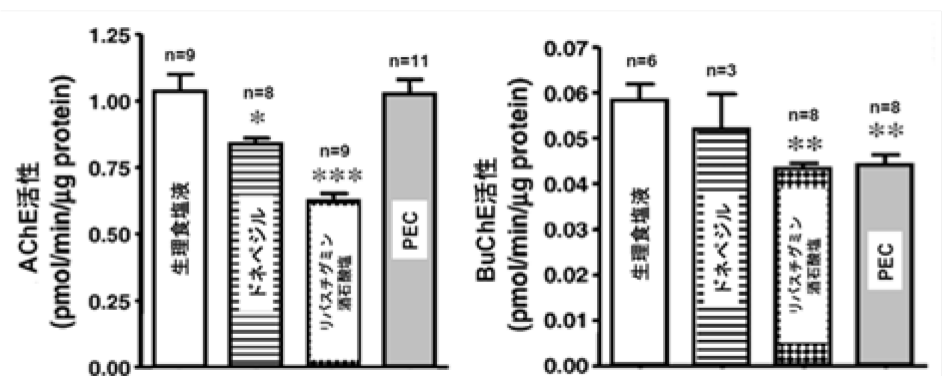


ACh レベル (%: 薬物投与前の ACh 量を基準とした割合) 及び ACh 積算量 (AUC<sub>100-200</sub>: 測定開始後 100~200 分の ACh レベルの曲線下面積) は平均値±標準誤差で示す (n=6~7)。

\*p<0.05: 生理食塩液投与群に対する有意差 (一元配置分散分析後 Newman-Keuls の多重比較検定)

注): PEC ((-)-N1-phenethylcymserine L-tartrate、AChE IC<sub>50</sub> 値: >30000nM、BuChE IC<sub>50</sub> 値: 9nM)

ii) ACh レベルが最大となる各薬物投与後 55~60 分後のラット大脳皮質における AChE 及び BuChE の酵素活性を測定した。リバスタグミン酒石酸塩及びドネペジル投与群は共に有意な AChE 阻害作用を示したが、PEC 投与群では AChE 阻害作用は認められなかった。また、リバスタグミン酒石酸塩及び PEC 投与群は共に有意な BuChE 阻害作用を示したが、ドネペジル投与群では BuChE 阻害作用は認められなかった。



AChE 及び BuChE 活性は、リバスタグミン酒石酸塩 (0.6mg/kg)、ドネペジル (1mg/kg)、PEC (5mg/kg)、又は生理食塩液腹腔内投与後 55~60 分に測定した。

AChE 活性及び BuChE 活性 (pmol/min/µg protein) は平均値±標準誤差で示す。

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001: 生理食塩液投与群に対する有意差 (一元配置分散分析後 Newman-Keuls の多重比較検定)

⑤老化モデルにおける AChE 阻害作用及び ACh 増加作用 (ラット) <sup>14)</sup>

老齢ラット大脳皮質における AChE 阻害作用は、ドネペジル 1.5mg/kg の投与群では約 61%、リバスチグミン酒石酸塩 0.75mg/kg 投与群では約 48%であった。一方、ACh 積算量については、ドネペジル投与群は約 175%であったのに対して、リバスチグミン酒石酸塩投与群が約 690%と約 4 倍多かった。以上の結果より、老齢ラット大脳皮質では、リバスチグミンはドネペジルよりも強い ACh 増加作用を有することが示された。

老齢ラット大脳皮質におけるリバスチグミン酒石酸塩及びドネペジルの AChE 阻害作用と ACh 増加作用

薬物	用量 (mg/kg p. o.)	AChE 活性 (%)	ACh 積算量 (fmol/ $\mu$ L)
溶媒	—	100 $\pm$ 13	1.8 $\pm$ 0.2 (100%)
リバスチグミン酒石酸塩	0.75	48 $\pm$ 6*	12.4 $\pm$ 1.4* (690%)
ドネペジル	1.5	61 $\pm$ 7*	3.1 $\pm$ 0.5* (175%)

24~26 ヶ月齢のラットを使用した。

AChE 活性 (%) 及び ACh 積算量 (%: 測定開始後 0~60 分までの ACh レベル) は、リバスチグミン酒石酸塩、ドネペジル、又は溶媒の 1 日 2 回 21 日間の経口反復投与終了 18 時間後に測定した (n=4~8)。

\*p<0.05: 溶媒投与群に対する有意差 (一元配置分散分析後 Fisher LSD の検定)

⑥血漿中 BuChE 活性阻害率

臨床薬理試験の薬力学的指標として、脳脊髄液中の AChE 及び BuChE 阻害活性を測定することが望ましいが、侵襲的な措置を要するため困難であることから、末梢血における代替マーカーとしてこれらとほぼ相関する血漿中 BuChE 活性を測定した。

リバスチグミンの血漿中 BuChE 活性に対する阻害率を 2 つの臨床薬理試験 (海外 D2335 試験 <sup>15)</sup>、及び国内 D1101 試験 <sup>5)</sup>)、並びに日本人アルツハイマー型認知症患者を対象とする国内 D1201 試験及び国内 D1301 試験で検討した。用量別の最大阻害率またはトラフ時の阻害率は以下のとおりであった。

血漿中 BuChE 活性阻害率一覧

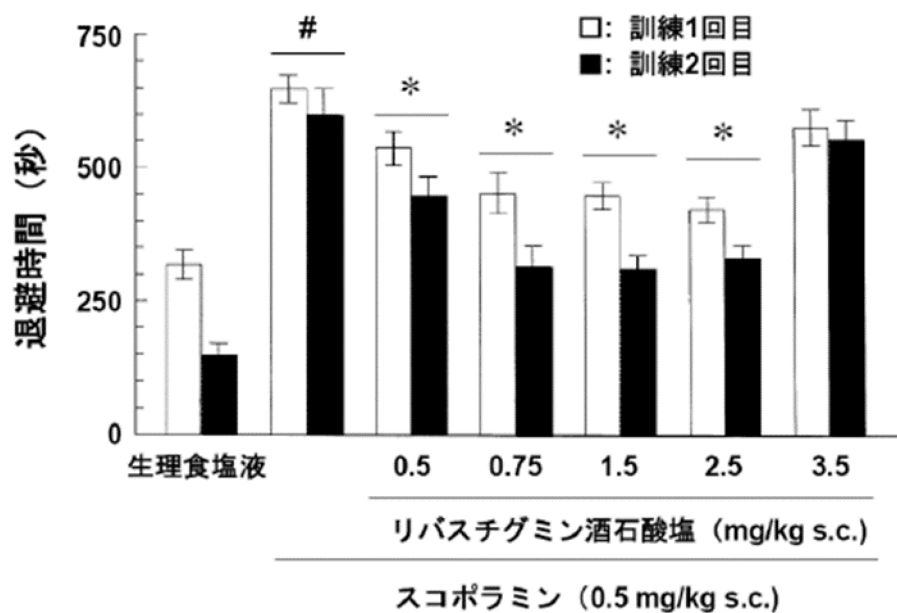
試験番号	対象 (人種)		単回/ 反復	9 mg	13.5 mg	18 mg	27 mg	36 mg
海外D2335 試験	健康被験者 (白人)	最大 阻害率 (%)	単回	22.1	32.4	40.3	49.5	—
	健康被験者 (日本人)		単回	24.1	34.5	43.5	55	—
国内D1101 試験	健康被験者 (日本人)		反復	32.2	39.5	45.8	—	—
国内D1201 試験	AD患者 (日本人、A群)	トラフ 時の 阻害率 (%)	反復	20.7	41.7	49.5	61.6	64.6
	AD患者 (日本人、B群)		反復	26.9	—	46.7	57.5	68.5
国内D1301 試験	AD患者 (日本人)		反復	21.2	35	43	—	—

2) 学習記憶改善作用 <sup>16)</sup>

①スコポラミンによるコリン作動性神経遮断モデルに対する作用 (ラット)

スコポラミンは中枢性のムスカリン受容体拮抗薬であり、その投与によりヒトや動物において学習記憶障害が惹起される。そこで、スコポラミン誘発学習障害に対するリバスチグミン作用を Morris 水迷路試験により検討した。スコポラミン 0.5mg/kg の皮下投与によりラットのプラットホームへの退避時間の短縮は認められなかったが、リバスチグミンの 0.5~2.5mg/kg の皮下投与は、訓練 1 回目及び 2 回目共に 4 日間の訓練により退避時間を有意に短縮させた。以上の結果からリバスチグミンはスコポラミンのコリン作動神経伝達遮断による学習記憶障害に対して改善作用を示すことが明らかとなった。

リバスチグミン酒石酸塩のラットスコポラミン誘発学習記憶障害に対する作用 (Morris 水迷路試験)



リバスチグミン酒石酸塩又は生理食塩液の皮下投与 10 分後にスコポラミンを皮下投与し、その 20 分後にラットを円形プールに入れて 1 回目の訓練を行った。訓練は 1 日 2 回 (1 回目終了 15 分後に 2 回目開始) 計 4 日間行い、各訓練での退避時間を測定した。なお、各薬物は 1 日 1 回、計 4 日間投与した。退避時間 (秒) は訓練 1 回目又は 2 回目の退避時間の総和であり、平均値±標準誤差で示す (n=8~11)。

#p<0.05: 生理食塩液投与群に対する有意差 (二元配置分散分析後 Student の t 検定と Bonferroni の補正)

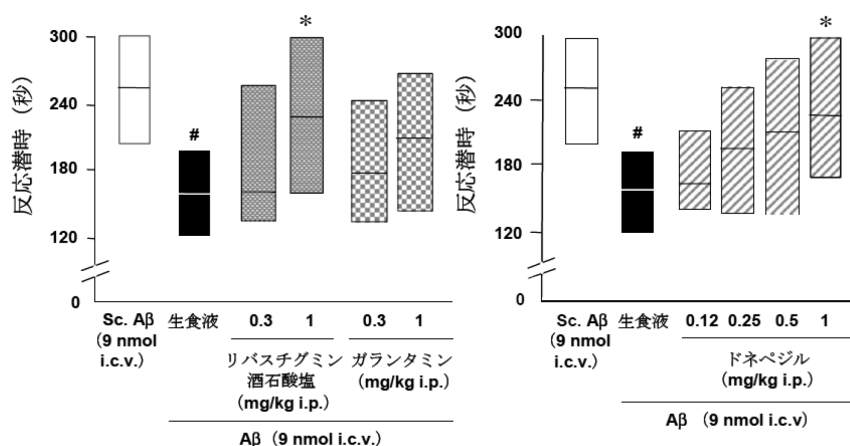
\*p<0.05: スコポラミン単独投与群に対する有意差 (二元配置分散分析後 Student の t 検定と Bonferroni の補正)

②病態モデルに対するリバスチグミンの作用

i) Aβ 脳内注入モデルに対する作用 (マウス)<sup>17)</sup>

老人斑の主成分であるアミロイドβ (Aβ) を脳内に注入した動物では、学習記憶障害が惹起される。Aβ による学習記憶障害に対するリバスチグミンの作用を受動回避試験により検討し、ドネペジル、ガランタミンと比較した。暗室移行の反応潜時は、Aβ 処置マウスでは電気刺激負荷により約 160 秒となり、有意に短縮していた。これに対して、リバスチグミン酒石酸塩及びドネペジル各 1mg/kg 腹腔内投与は、Aβ により短縮した反応潜時を有意に延長させた。なお、ガランタミン 0.3 及び 1mg/kg 腹腔内投与では反応潜時の有意な延長は認められなかった。以上の結果は、リバスチグミン及びドネペジルが Aβ による学習記憶障害を改善することを示している。

リバスタグミン酒石酸塩、ドネペジル及びガランタミンの  
マウス Aβ 誘発学習記憶障害に対する作用



Aβ 処置 8 日後にリバスタグミン酒石酸塩、ドネペジル、ガランタミン、又は生理食塩液を腹腔内投与し、20 分後に試験を行った。また、Sc. Aβ (Aβ の陰性対照) 処置 8 日後に生理食塩液を腹腔内投与し、20 分後に試験を行った。反応潜時 (秒) は中央値 ± 四分位数で示す (n=10)。

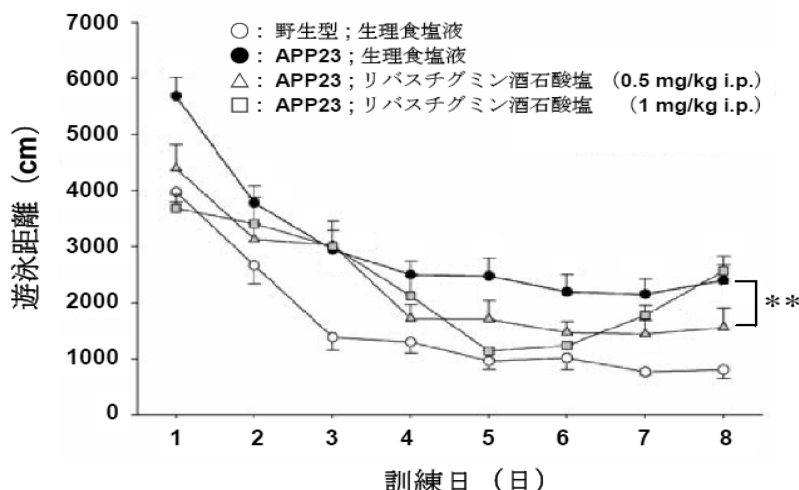
#p<0.05 : Sc. Aβ 処置群に対する有意差 (Kruskal-Wallis ノンパラメトリック分散分析後の Dunn の多重比較検定)

\*p<0.05 : 生理食塩液投与群に対する有意差 (Kruskal-Wallis ノンパラメトリック分散分析後の Dunn の多重比較検定)

ii) Aβ 過剰発現モデルに対する作用 (マウス)<sup>18)</sup>

APP23 マウスは脳皮質や海馬のアミロイド斑の蓄積等に加えて、学習記憶障害を示すことが報告されている。APP23 マウスの学習記憶障害に対するリバスタグミンの作用を Morris 水迷路試験により検討した。APP23 マウスでは、野生型マウスに比べて遊泳距離が有意に延長していた。これに対して、リバスタグミン酒石酸塩 0.5mg/kg の 1 日 1 回 15 日間の腹腔内投与は、APP23 マウスの遊泳距離を有意に短縮させた。以上の結果はリバスタグミンが APP23 マウスの学習記憶障害を改善することを示している。

リバスタグミン酒石酸塩の APP23 マウスにおける学習記憶障害に対する作用



リバスタグミン酒石酸塩は 1 日 1 回 15 日間腹腔内反復投与した。訓練は薬物投与 8 日目から開始し、投与 30 分後にマウスを円形プールに入れて 1 回目の訓練を行った。訓練は 1 日 4 回 (1 回目終了 15 分後に 2 回目開始) 計 8 日間行い、各訓練での遊泳距離を測定した。

遊泳距離 (cm) は各訓練日の 4 回の訓練の平均値 ± 標準誤差で示す (n=11~15)。

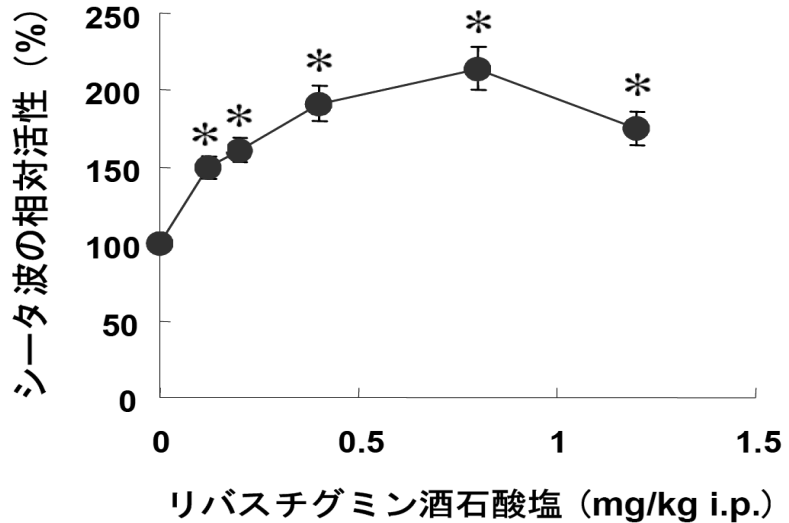
\*\*p<0.01 : APP23 マウスの生理食塩液投与群に対する有意差 (二元配置分散分析)

3) その他の薬理的試験

①コリン作動性神経賦活モデル (ラット) <sup>19)</sup>

ラット海馬の脳波とコリン作動性神経活動には相関があり、ACh により脳波の 1 種であるシータ波が誘導されるため、リバスチグミン酒石酸塩 (各 0.12、0.2、0.4、0.8、1.2mg/kg、腹腔内投与) のシータ波 (1.2~2.4 Hz) 誘導作用を検討した。リバスチグミン酒石酸塩は全用量でラット海馬のシータ波を有意に誘導した。以上の結果から、リバスチグミンは脳内コリン作動性神経の賦活作用を有すると考えられる。

リバスチグミン酒石酸塩のラット海馬シータ波の誘導作用



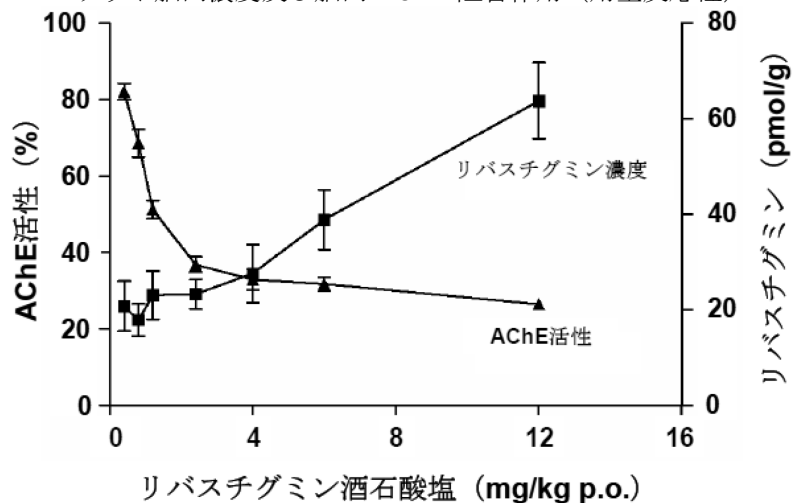
シータ波の相対活性 (%) は平均値±標準誤差で示す (n=14)。

\*p<0.05: 対照群に対する有意差 (Student の t 検定)

②リバスチグミンの脳内濃度と脳内 AChE 阻害作用との関連性 (ラット) <sup>20)</sup>

リバスチグミン酒石酸塩 (0.4、0.8、1.2、2.4、4、6、12mg/kg) をラットに経口投与し、30 分後に全脳を単離して AChE を測定した。リバスチグミン酒石酸塩は用量増加に伴い AChE 活性を低下させた。また、用量増加に伴いリバスチグミンの脳内濃度も増加した。以上の結果からリバスチグミンの脳内 AChE 阻害作用は、リバスチグミンの脳内濃度と相関すると考えられる。

リバスチグミン酒石酸塩経口投与後のリバスチグミンのラット脳内濃度及び脳内 AChE 阻害作用 (用量反応性)



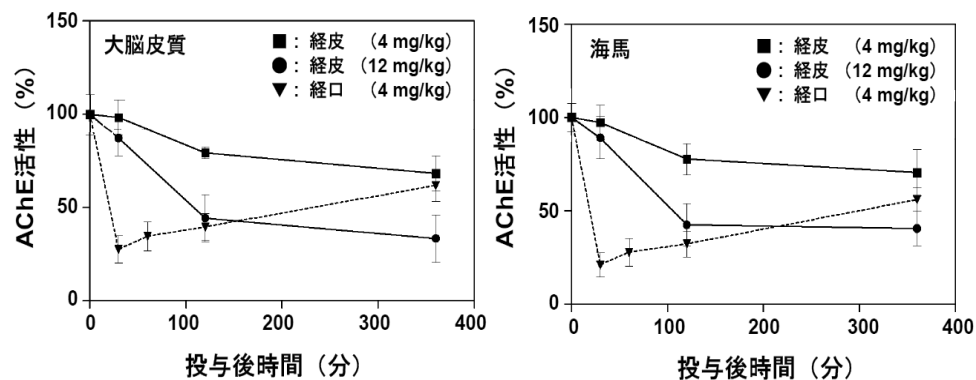
精製水又はリバスチグミン酒石酸塩経口投与後 30 分のラット全脳における薬物濃度及び AChE 活性を測定した。濃度 (pmol/g) 及び AChE 活性 (%) は平均値±標準誤差で示す (n=6~7)。



③経皮投与と経口投与による脳内 AChE 阻害作用の比較 (ラット) <sup>21)</sup>

リバスチグミン酒石酸塩 4mg/kg の経口投与では、ラット大脳皮質の AChE 阻害作用は投与後 30 分に約 70%と最大になった。その後、阻害作用は減弱して 360 分には約 30%となった。一方、リバスチグミン 4mg/kg の経皮投与では、阻害作用は投与後 120 分には約 20%となった。その後、阻害作用は持続的に推移し 360 分には約 30%となった。さらに、12mg/kg の経皮投与では阻害作用は投与後 120 分には約 60%となり、360 分には約 70%に達した。なお、海馬でも大脳皮質と同様の傾向が認められた。以上の結果から、リバスチグミンの経皮投与した時の脳内 AChE 阻害作用は、経口投与に比べて緩徐に発現し、また長時間持続すると考えられる。

ラット大脳皮質及び海馬におけるリバスチグミンの経皮投与又はリバスチグミン酒石酸塩の経口投与後の AChE 阻害作用の経時変化



経皮投与は、雄性ラット (体重 250g) の頸部を剃毛し、ヘプタンで希釈したリバスチグミン (1, 3mg/20  $\mu$ L) を塗布した。また漏出防止のため、塗布後直ちにプラスチックフィルムを貼付した。AChE 活性 (%) は、平均値±標準偏差で示す (n=4~6)。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な  
血中濃度

該当資料なし

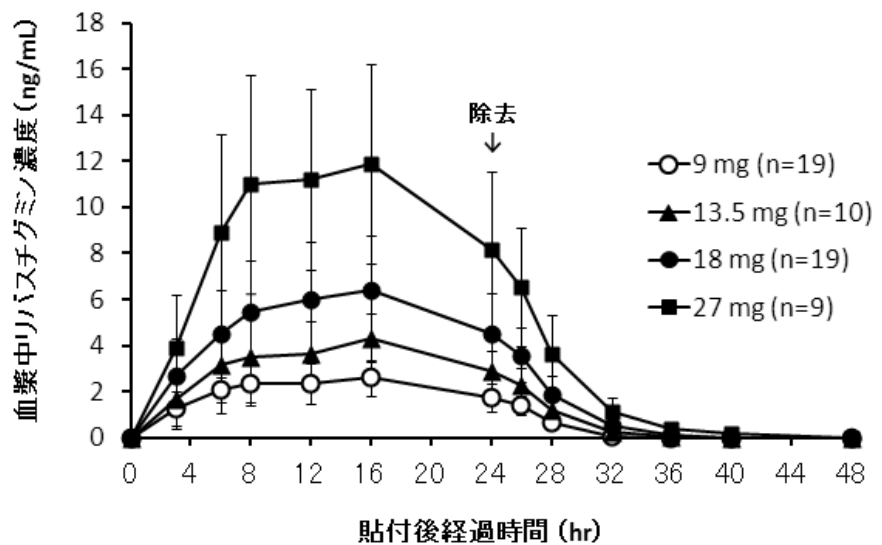
(2) 臨床試験で確認され  
た血中濃度

1) 単回投与

1. 旧処方製剤

日本人健康被験者 19 名に、本剤 9mg、13.5mg、18mg 及び 27mg を単回投与（24 時間貼付）したときの、血漿中のリバスチグミン濃度は下図のように推移した（海外 2335 試験<sup>15)</sup>。

健康被験者に本剤を単回投与したときの血漿中リバスチグミン濃度推移



健康被験者に本剤を単回投与したときの  
リバスチグミンの PK パラメータ

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax* (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
9mg	19	2.73±0.89	16.00 (6.00-16.02)	47.8±16.7	2.68±0.54
13.5mg	10	4.58±1.61	16.00 (8.00-16.03)	75.3±26.5	2.21±0.29
18mg	19	6.73±2.40	16.00 (8.00-16.07)	116±42.7	2.12±0.21
27mg	19	12.5±4.41	16.00 (8.02-16.03)	216±79.2	2.78±0.31

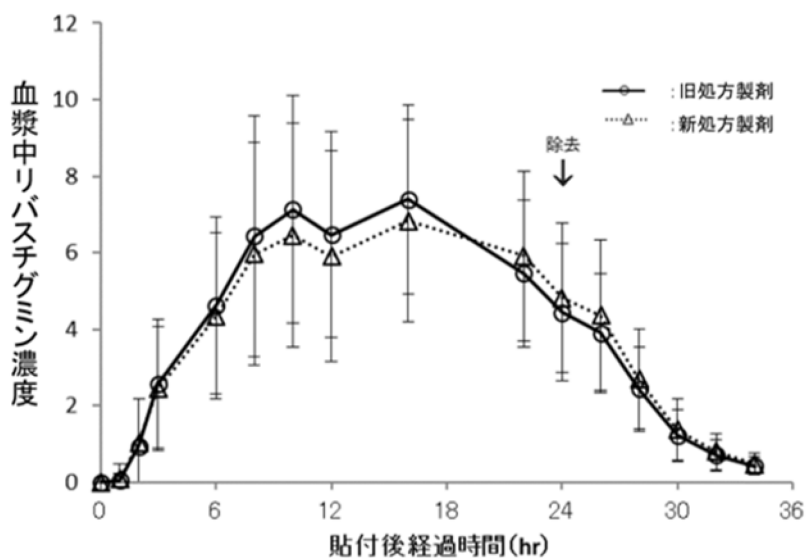
平均値・標準偏差、\*：中央値（最小値－最大値）

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはリバスチグミンとして 1 日 1 回 4.5mg から開始し、原則として 4 週毎に 4.5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 18mg を貼付する。また、患者の状態に応じて、1 日 1 回 9mg を開始用量とし、原則として 4 週後に 18mg 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。」である。

## 2. 生物学的同等性試験（国内 ONO-2540-06 試験）

日本人健康被験者 60 例（生物学的同等性の解析対象は 57 例）に、本剤 18mg の旧処方製剤と新処方製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ 1 枚、24 時間単回貼付した。その結果、両製剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準を満たし、旧処方製剤に対する新処方製剤の生物学的同等性が検証された。<sup>22)</sup>

生物学的同等性試験における血漿中リバスチグミン濃度推移



生物学的同等性試験におけるリバスチグミン PK パラメータ

製剤	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}^*$ (hr)	$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$kel$ (/h)
新処方製剤	57	7.26 ± 2.92	16.0 (6.00-22.0)	146 ± 59.9	147 ± 60.5	2.63 ± 0.452	0.271 ± 0.0424
旧処方製剤	57	7.93 ± 2.94	16.0 (8.00-22.0)	149 ± 55.3	150 ± 55.9	2.55 ± 0.360	0.277 ± 0.0349

平均値 ± 標準偏差、\*：中央値（最小値-最大値）

血漿中リバスチグミン PK パラメータの生物学的同等性評価

薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 (新処方製剤/旧処方製剤)	比の 90%信頼区間
$C_{max}$	0.904	0.871~0.939
$AUC_{last}$	0.964	0.934~0.996

被験者数 57 例

## 2) 反復投与（旧処方製剤）

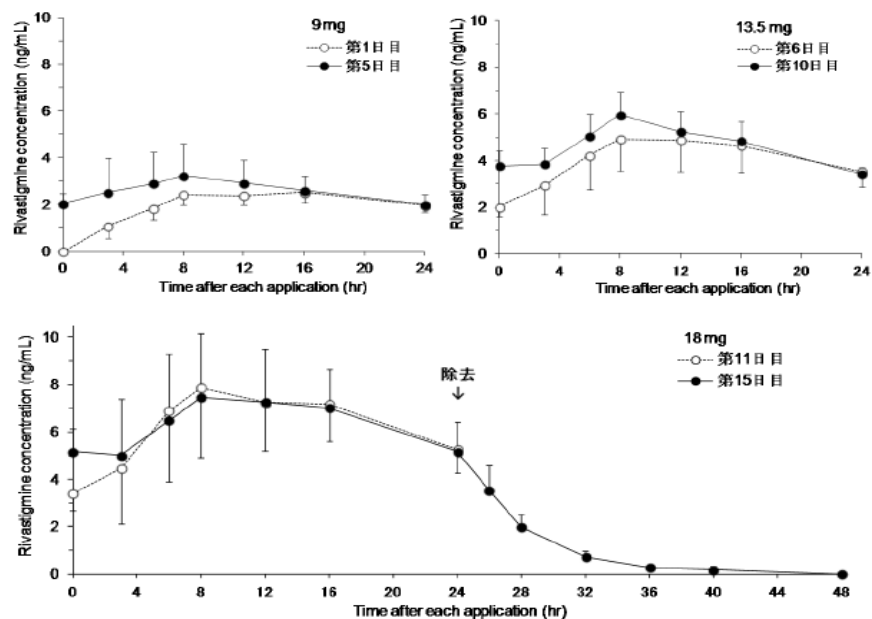
日本人健康被験者 18 名を対象に、本剤 9mg、13.5mg 及び 18mg を 1 日 1 回各用量 5 日間ずつ計 15 日間漸増反復投与（24 時間貼付）したときの血漿中リバスチグミン濃度は下図のように推移した（国内 D1101 試験）。

投与 5 日目の血漿中リバスチグミンは貼付 8 時間後に最高血漿中濃度（Cmax）に到達し、貼付 24 時間後（貼付終了時）まで緩やかに減少した<sup>5)</sup>。

本剤 18mg を除去後の血漿中リバスチグミン濃度の消失半減期は 3.3 時間であった<sup>5)</sup>。

血漿中リバスチグミン濃度は投与開始 3 日で定常状態に到達した。本剤 9mg 初回投与鼻及び投与 5 日目の AUC<sub>0-24</sub> 比から求めた累積率は 1.34 であった<sup>5)</sup>。

健康被験者に本剤を反復投与したときの血漿中濃度推移



平均値・標準偏差、n=18

健康被験者に本剤を反復投与したときのリバスチグミンの PK パラメータ

投与量	例数	投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax* (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
9mg	18	1	2.68 ± 0.33	16.0 (8.0-24.0)	47.8 ± 7.1	—
		5	3.39 ± 1.44	8.0 (0.0-24.0)	62.9 ± 18.7	—
13.5mg	18	6	5.29 ± 1.43	12.0 (6.0-16.0)	98.7 ± 23.7	—
		10	6.35 ± 1.97	8.0 (0.0-16.0)	111.3 ± 30.8	—
18mg	18	11	8.59 ± 2.73	10.0 (6.0-16.0)	152.6 ± 39.8	—
		15	8.27 ± 2.31	8.0 (0.0-16.0)	153.3 ± 41.5	3.30 ± 0.59

平均値・標準偏差、\*：中央値（最小値-最大値）

## (3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

- 1) 食事の影響  
該当しない。

本剤はパッチ剤であることから、食事の有無及び食事時間に配慮する必要はない。

- 2) 併用薬の影響  
パッチ剤を用いた薬物相互作用試験は実施していない。

<参考：外国人データ>

カプセル剤（国内未承認）とジゴキシン（海外 W361 試験）<sup>23)</sup>、ワルファリン（海外 W362 試験）<sup>24)</sup>、ジアゼパム（海外 W363 試験）<sup>25)</sup> 又はフルオキセチン（海外 W365 試験）<sup>26)</sup> を併用投与しても、薬物動態学的相互作用は認められなかった。

VII-2. 薬物速度論的  
パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータの算出にはノンコンパートメントモデル又は 1-コンパートメントモデル解析を用いた。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康被検者 12 名にリバスチグミン 1mg を 1 時間静脈内持続投与したときのクリアランスは 1.4L/h/kg であった（海外 W361 試験）<sup>23)</sup>。

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康被検者 12 名にリバスチグミン 1mg を 1 時間静脈内持続投与したときの分布容積は 1.5L/kg であった（海外 W361 試験）<sup>23)</sup>。

(6) その他

該当資料なし

### VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

<参考：外国人データ>

軽度及び中等度の外国人アルツハイマー型認知症患者 1190 名を対象に、リバスチグミンパッチ剤（18mg 及び 36mg）並びにカプセル剤（12mg：国内未承認）を投与し、薬物動態に対する内因性の影響因子を線形回帰分析により検討した。体重がリバスチグミンの定常状態における血漿中濃度に影響を及ぼすことが示された（ $p=0.0003$ ）。一方、年齢、性別、肝機能パラメータ（AST、ALT、ビリルビン）及び腎機能パラメータ（クレアチニンクリアランス）はリバスチグミンの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった（海外 2320 試験）<sup>27)</sup>。

注）本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはリバスチグミンとして1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持量として1日1回18mgを貼付する。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し、24時間毎に貼り替える。」である。

### VII-4. 吸収

#### (1) 吸収部位

皮膚

<外国人データ>

海外 2338 試験<sup>28)</sup>において、本剤を上背部、下背部、胸部、又は上腕部に貼付したときの暴露量は同程度であり、腹部及び大腿部ではそれらの部位と比較して低かった。上背部貼付時を基準とした相対的バイオアベイラビリティ（AUCinf）は、100%（胸部）、92%（上腕部）、80%（腹部）、及び71%（大腿部）であった。また、海外 W159 試験<sup>29)</sup>において、上背部貼付時を基準とした下背部の相対的バイオアベイラビリティ（AUClast）は104%であった。

<参考：外国人データ>

健康被験者 48 名に本剤 18mg を 24 時間、上背部に貼付したときの暴露量を、リバスチグミン 3.0mg 経口服液剤（国内未承認）を単回投与したときと比較した。体重 1kg あたりの投与量（パッチ剤の場合は放出量）で補正したパラメータを比較した結果、幾何平均値の比（パッチ剤/経口服液剤）は  $C_{max}$  で 0.31、AUCinf で 2.50 であった。パッチ剤では経口服液剤と比較して  $C_{max}$  を抑えつつ、経口服液剤より高い AUCinf が得られることが確認された（海外 D2332 試験）<sup>30)</sup>。

#### (2) 吸収率

該当資料なし

<参考>

日本人健康被験者 18 名を対象に、本剤 9mg、13.5mg 及び 18mg を 24 時間貼付したとき、除去したパッチ剤に残存するリバスチグミンから算出した薬物放出率は、薬物含有量の 45.3%～49.7%であった（国内 D1101 試験）<sup>5)</sup>。

#### (3) 腸肝循環

該当資料なし

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

脳内移行性 (ラット)

ラットを用いた *in situ*での検討からリバスチグミン及びその代謝物 NAP226-90 の脳への移行率はそれぞれ 70%及び 19%であり、リバスチグミンは血液-脳関門を良好に通過すると考えられた<sup>31)</sup>。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

胎盤通過性・胎児への移行性 (ラット及びウサギ)

妊娠 13 日目のラットに [<sup>14</sup>C]リバスチグミンを単回経口投与したとき、胎児中に放射能は検出されなかった。妊娠 17 日目では、投与後 1 時間の胎児血液及び肝臓中に母動物血液の 1/4~2/3 の放射能濃度が認められたが、投与 3 時間以降では、胎児血液及び肝臓中の放射能濃度は検出下限未満であった。ウサギに [<sup>3</sup>H]リバスチグミンを妊娠 7 日目から反復経口投与したとき、妊娠 10、14 及び 19 日目の投与後 2 時間の胎児中放射能濃度は母動物血液の約 1/2 であった。妊娠 19 日目の投与後 24 時間の胎児中放射能濃度は投与後 2 時間の約 1/3 に低下したが、母動物血液の 2.5 倍であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

乳汁移行 (ラット)

分娩後 7~10 日目の授乳中ラットに [<sup>14</sup>C]リバスチグミンを単回経口投与したとき、乳汁中放射能は投与後 1 時間に最高濃度に達し、血漿中放射能の 1.3~2.5 倍の濃度で推移した。

(4) 髄液への移行性

移行する。

<外国人データ>

正常圧水頭症の疑いのある外国人被験者 8 名を対象に、リバスチグミンカプセル剤 3.0mg を単回投与したときの、血漿中及び脳脊髄液中のリバスチグミン濃度とその主代謝物 NAP226-90 濃度は以下のとおりであった (海外 A107 試験)<sup>32)</sup>。

	血漿中薬物動態パラメータ		脳脊髄液中薬物動態パラメータ	
	リバスチグミン	NAP226-90	リバスチグミン	NAP226-90
Tmax (h)	1.4±0.5	2.0±0.6	2.4±0.8	4.7±1.6
Cmax (ng/mL)	10.0±3.2	4.9±0.6	2.7±1.1	3.6±0.7
AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)	37±15	38±6	16±8	43±9

平均値・標準偏差

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

臓器・組織内濃度 (ラット)

雄性ラットに<sup>3</sup>Hリバスチグミン 0.36mg/kg を非絶食下で単回静脈内投与後の臓器・組織内放射能濃度を下表に示す。投与後 2 時間の臓器・組織中の放射能は、肝臓 (血液の 18 倍)、腎臓 (5 倍) 及び唾液腺 (4 倍) 等、多くの臓器・組織で血液に比べ高い濃度が認められた。脳内放射能濃度は、血液の約 1/2 であった。投与後 24 時間では、臓器・組織内放射能濃度は 2 時間値に比べいずれも 1/10 以下に低下した。脂肪及び皮膚の放射能濃度は、24 時間値に比べて投与後 48 時間でやや増大した。96 時間後では、脂肪及び皮膚を除きいずれの臓器・組織も 2 時間値の 1/15 以下に低下した。肝臓は 2 時間値の 1/50 以下になったものの、他の臓器・組織に比べて高い放射能が認められた<sup>33)</sup>。

雄性ラットに<sup>3</sup>Hリバスチグミン 0.36mg/kg を非絶食下で  
単回静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度

臓器・組織	放射能濃度 (ng-Eq/mL or ng-Eq/g)			
	2時間	24時間	48時間	96時間 <sup>a)</sup>
血液	38.5±2.41	0.80±0.20	0.49±0.06	0.50±0.08
肝臓	708±42.7	48.9±5.09	30.2±3.06	13.2±1.81
肺	50.3±8.84	1.25±0.18	0.90±0.10	0.67±0.10
腎臓	211±40.8	9.96±5.26	6.93±1.61	2.94±0.28
心臓	31.3±2.44	1.06±0.16	0.83±0.11	0.66±0.14
脾臓	61.4±13.3	2.04±0.22	1.81±0.21	1.43±0.38
脳	18.2±2.05	0.59±0.03	0.66±0.02	0.67±0.19
筋肉	10.5±1.65	0.56±0.07	0.50±0.04	0.34±0.04
脂肪	11.7±3.71	0.80±0.28	1.18±0.46	1.71±0.34
精巣	97.4±7.71	1.49±0.10	0.91±0.07	0.73±0.13
副腎	81.1±21.7	3.01±0.14	3.06±0.41	4.04±3.22
下垂体	64.1±5.58	2.95±0.70	2.98±0.48	3.83±3.25
甲状腺	50.3±13.2	2.34±0.51	2.75±0.09	1.99±0.28
唾液腺	142±17.5	1.97±0.20	1.66±0.32	1.40±0.31
膵臓	59.6±6.89	1.84±0.59	1.21±0.18	0.82±0.23
リンパ節	18.3±4.45	0.60±0.05	0.64±0.13	0.48±0.11
骨髄	63.2±9.5	3.16±0.43	2.80±0.11	2.28±0.40
皮膚	16.9±3.71	1.09±0.51	3.14±0.85	1.97±0.53
眼	24.4±1.59	0.73±0.09	0.54±0.06	0.48±0.07

	投与量に対する割合 (%)			
	2時間	24時間	48時間	96時間 <sup>a)</sup>
前胃 <sup>b)</sup>	0.53±0.78	0.01±0.01	0.01±0.01	—
腺胃 <sup>b)</sup>	0.27±0.25	0.00±0.00	0.00±0.01	—
小腸 <sup>b)</sup>	4.16±1.72	0.03±0.02	0.02±0.01	0.01±0.00
大腸 <sup>b)</sup>	0.16±0.05	0.05±0.01	0.02±0.01	0.01±0.00

平均値 ± 標準偏差 (n=3)、a) n=4、b) 内容物を含む、—: 検出下限未満

(6) 血漿蛋白結合率

限外ろ過法により測定した<sup>3</sup>Hリバスチグミン (最終濃度: 1~400ng/mL) のヒト血漿蛋白に対する結合率は 36%~48%であった<sup>34)</sup>。また、<sup>14</sup>Cリバスチグミン (最終濃度: 400 及び 800ng/mL) の結合率は 55%~59%であった<sup>35)</sup>。  
(*in vitro*)

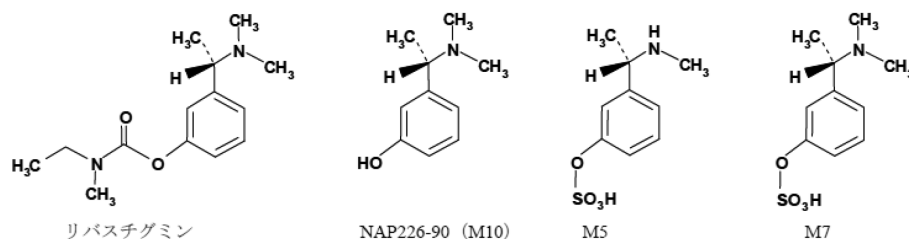


## VII-6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト肝スライス、小腸スライス、及び血漿での代謝速度と、蛋白含量、組織重量及び体重を用いて体重あたりの代謝速度を算出した結果、肝：腸：血漿における比は1：0.23：0.005であり、肝代謝がリバスチグミンの主要な代謝経路であると考えられた。

ヒトにリバスチグミンを投与したときの血漿中代謝物



リバスチグミンは、ヒトへの経口投与後にカルバメート部分がエステラーゼにより加水分解されてフェノール体の NAP226-90 が生成し、さらに硫酸抱合体 (M7)、及び M7 の N-脱メチル体 (M5) に代謝される。

ヒトにリバスチグミン 1mg 及び 2.5mg を単回経口投与したときの主代謝物は M7 であり、総血漿中放射活性の 33.0%~39.2% を占め、NAP226-90 はそれに次いで 7.0%~14.6%、M5 が 1.1%~1.4% であった。尿中排泄物中では M7 が投与量に対し 39.0%~44.3%、M5 が 3.4%~3.7%、NAP226-90 が 0.9%~6.8% を占めた。ヒト培養角化細胞を用いた *in vitro* 皮膚モデルでの [ $^{14}\text{C}$ ]リバスチグミン (2、10、及び 50  $\mu\text{mol/L}$ ) の代謝はわずかであり、微量に検出された代謝物はリバスチグミンの N-オキシド体のみであったことから、皮膚特異的な代謝物は生成しないものと考えられた。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

リバスチグミンは主にエステラーゼにより代謝され、CYP による代謝の寄与はわずかである。

<参考>

#### 1) 肝薬物代謝酵素系に対する作用

リバスチグミン及びその代謝物である NAP226-90 の CYP 分子種に対する影響について、ヒト肝ミクロソーム及び CYP 選択的プローブ基質を用いて検討した。両化合物の CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 に対する  $\text{IC}_{50}$  値はすべて 200  $\mu\text{mol/L}$  以上であり、リバスチグミン及び NAP226-90 は、臨床 CYP で代謝される他剤の血漿中濃度に影響を及ぼさないと考えられた<sup>36)</sup>。

#### 2) 本剤の代謝に対する併用薬の影響

ヒト肝 S9 画分を用いて、リバスチグミンの代謝に対する併用薬 (抗精神病薬及び抗うつ薬) の影響を検討した。ハロペリドール、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、ジアゼパム及びフルオキセチンのリバスチグミンの加水分解反応に対する  $\text{IC}_{50}$  は 62~176  $\mu\text{mol/L}$  の範囲であり、臨床で予想される各薬物の血中濃度に比べ極めて高濃度であることから、影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。リバスチグミンの酸化的代謝はハロペリドール、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、ジアゼパム及びフルオキセチンにより阻害された。しかし、リバスチグミンのヒトクリアランスに占める酸化的代謝の寄与は低く、これらの薬物がリバスチグミンの血漿中濃度推移に及ぼす影響は小さいと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	<p>該当しない</p> <p>&lt;参考：外国人のデータ&gt;  アルツハイマー型認知症患者に 5、10、15、及び 20cm<sup>2</sup> パッチを貼付したときの未変化体に対する NAP226-90 の AUC<sub>0-24h</sub> 比 (0.60~0.72) は経口投与 (1.10~3.15) より低く、静脈内投与 (0.53) と同程度であったことから、初回通過効果の回避により代謝を受ける割合が減少することが示された (海外 2331 試験)<sup>37)</sup>。なお、上背部、上腕部、胸部、腹部、及び大腿部に貼付したときの NAP226-90/未変化体比は同程度の値を示した (海外 2338 試験)<sup>28)</sup>。</p>
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	<p>該当資料なし</p> <p>&lt;参考&gt;  NAP226-90 の AChE 阻害作用 (ラット)  NAP226-90 はリバスチグミンの主代謝物の 1 つであり、リバスチグミンのエステル加水分解によるカルバミル基の脱離反応により生成される。酵素反応論的解析から、NAP226-90 の AChE 阻害様式は、反応時間非依存的かつほぼ競合的であり、阻害定数 (K<sub>i</sub>) 値はラットで約 18 μM であった。また、NAP226-90 16.7 及び 50.1mg/kg をラットに経口投与し、90 分後の大脳皮質及び海馬の AChE 活性を測定したところ、有意な阻害作用は認められなかった。NAP226-90 のラットでの脳内移行性が低いことを考慮しても、NAP226-90 が脳内の AChE を阻害して薬理作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。</p>
VII-7. 排泄	<p>(1) 排泄部位及び経路  主に尿中に排泄される。</p> <p>(2) 排泄率  &lt;外国人データ&gt;  リバスチグミンの排泄は代謝物の腎排泄が主である。健康成人に [<sup>14</sup>C] 標識リバスチグミンを経口投与したとき、24 時間以内に 90%以上が尿中に排泄され、糞中への排泄は 1%未満であった<sup>38)</sup>。</p> <p>リバスチグミンパッチ剤を日本人健康被験者に投与したとき、パッチ剤からのリバスチグミン放出量に対し 4.3%~7.4%が未変化体として、19.1%~26.0%が NAP226-90 として尿中に排泄された (国内 D1101 試験)<sup>5)</sup>。</p> <p>(3) 排泄速度  該当資料なし</p>
VII-8. トランスポーターに関する情報	<p>該当資料なし</p>
VII-9. 透析等による除去率	<p>該当資料なし</p>

VII-10. 特定の背景を有する患者

- 1) 高齢者  
該当資料なし

<参考：外国人データ>

アルツハイマー型認知症患者に本剤を投与した海外 D2320 試験<sup>27)</sup>において、年齢は定常状態の血漿中リバスチグミン濃度に影響を及ぼさなかった（線形回帰分析）。

- 2) 肝機能障害患者  
該当資料なし

<参考：外国人データ>

カプセル剤（国内未承認）で肝硬変患者 10 名（Child-Pugh スコア 5～12）における薬物動態を健康被験者と比較した。肝硬変の被験者に対して 3.0mg カプセルを投与したときの血漿中リバスチグミン濃度は健康被験者と比較して AUC で約 130%、Cmax で約 60%上昇した（海外 W251 試験<sup>39)</sup>。

なお、パッチ剤では初回通過効果が回避され、肝代謝の寄与が経口投与時と比較して相対的に低いことから、肝機能障害による薬物動態への影響は経口投与時よりも小さいと考える。アルツハイマー型認知症患者に本剤を投与したとき、肝機能パラメータ（AST、ALT、ビリルビン）は定常状態の血漿中リバスチグミン濃度に影響を及ぼさなかった（線形回帰分析、海外 D2320 試験<sup>27)</sup>。

- 3) 腎機能障害患者  
該当資料なし

<参考：外国人データ>

アルツハイマー型認知症患者に本剤を投与したとき、クレアチニンクリアランスが低下しても定常状態における血漿中リバスチグミン濃度に影響は認められなかった（線形回帰分析、海外 D2320 試験<sup>27)</sup>。

カプセル剤（国内未承認）で腎機能障害を有する被験者（GFR：0～50mL/min）における薬物動態を健康被験者と比較した。GFR とリバスチグミンの Cmax、AUC 及び  $T_{1/2}$  との間に相関が認められなかった（ $p>0.5$ ）ことから、腎機能の低下はリバスチグミンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた（海外 W253 試験<sup>40)</sup>。

VII-11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 2px;"><b>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</b> <b>2.1 本剤の成分又はカルバメート系誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者</b></div> <p>（解説） 本剤はフェニルカルバメート系の化合物であり、過敏症の発現を避けるため、本剤の成分又はカルバメート系誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者を禁忌とした。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意と  
その理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与で効果が認められない場合には、漫然と投与しないこと。
- 8.2 アルツハイマー型認知症は、自動車の運転等の機械操作能力を低下させる可能性がある。また、本剤は主に投与開始時又は増量時にめまい及び傾眠を誘発することがある。このため、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.3 本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の減量又は一時休薬、あるいは使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[14.2.5 参照]
- 8.4 本剤を同一箇所に連日貼付・除去を繰り返した場合、皮膚角質層の剥離等が生じ、血中濃度が増加するおそれがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。[14.2.5 参照]
- 8.5 本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付したために過量投与となり、重篤な副作用が発現した例が報告されている。貼り替えの際は先に貼付している製剤を除去したことを十分確認するよう患者及び介護者等に指導すること。[13.1 参照]
- 8.6 嘔吐あるいは下痢の持続により脱水があらわれることがある。脱水により、重篤な転帰をたどるおそれがあるので、嘔吐あるいは下痢がみられた場合には、観察を十分に行い適切な処置を行うこと。[11.1.7 参照]
- 8.7 アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがある。また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害剤の投与により、体重減少が報告されているので、治療中は体重の変化に注意すること。

(解説)

- 8.1 本剤を投与しても効果が認められない場合や、投与開始時には効果が認められても、アルツハイマー型認知症が高度まで進行し本剤の効果が認められなくなった場合に、漫然と本剤の投与が継続されることを避けるため記載した。なお、高度のアルツハイマー型認知症に対する本剤の有効性は示されていない。
- 8.2 アルツハイマー型認知症は自動車の運転等の機械操作能力を低下させる可能性があり、また、本剤の副作用としてめまい及び傾眠がみられていることから注意を喚起した。
- 8.3 国内の臨床試験において適用部位の皮膚反応及び刺激の有害事象として適用部位紅斑、適用部位そう痒感、接触性皮膚炎、適用部位浮腫及び適用部位皮膚剥脱等がみられていることから設定した。これらの皮膚症状が認められた場合は、ステロイド軟膏又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の減量又は一時休薬、あるいは使用を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8.4 本剤を同一箇所に連日貼付・除去を繰り返した場合、皮膚角質層の剥離等が生じ、血中濃度が増加するおそれがあるため、貼付箇所を毎回変更するよう注意を喚起した。
- 8.5 国内外の市販後調査において、本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付したために過量投与となり、悪心、嘔吐、脱水、めまい、傾眠、徐脈、錯乱等が発現した例が報告されており、一部では重篤例も報告されている。貼り替えの際は先に貼付している製剤を除去したことを十分確認するよう患者及び介護者に指導するよう注意を喚起した。
- 8.6 本剤の副作用として嘔吐及び下痢が認められており、これらの持続により脱水が発現し、重篤な転帰をたどる可能性があることから注意を喚起した(「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.7 脱水」の解説を参照)。
- 8.7 アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがある。また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害剤の投与により、体重減少が報告されており、アルツハイマー型認知症患者に本剤を投与することにより、体重減少の危険性が高まる可能性があることから注意を喚起した。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 洞不全症候群又は伝導障害（洞房ブロック、房室ブロック）等の心疾患のある患者

迷走神経刺激作用により徐脈又は不整脈が起こるおそれがある。 [7.2 参照]

9.1.2 心筋梗塞、弁膜症、心筋症等の心疾患、電解質異常（低カリウム血症等）等のある患者、QT 延長又はその既往歴・家族歴のある患者

徐脈、房室ブロック、QT 延長、Torsade de pointes 等が起こるおそれがあるため、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。 [7.2、11.1.1 参照]

9.1.3 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍のある患者、あるいはこれらの既往歴のある患者

胃酸分泌量が増加し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させるおそれがある。 [7.2 参照]

9.1.4 尿路閉塞のある患者又はこれを起こしやすい患者

排尿筋を収縮させ症状を誘発又は悪化させるおそれがある。 [7.2 参照]

9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させ痙攣発作を誘発させるおそれがある。 [7.2 参照]

9.1.6 気管支喘息又は閉塞性肺疾患、あるいはこれらの既往歴のある患者

気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状を悪化させるおそれがある。 [7.2 参照]

9.1.7 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者

線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を悪化させるおそれがある。 [7.2 参照]

9.1.8 低体重の患者

消化器系障害（悪心・嘔吐等）を発現しやすくなるおそれがある。 [7.2 参照]

(解説)

9.1.1 洞不全症候群又は伝導障害（洞房ブロック、房室ブロック）等の心疾患のある患者では、本剤の迷走神経刺激作用により徐脈又は不整脈が誘発されることが考えられる。

9.1.2 国内外の臨床試験又は市販後において、徐脈、房室ブロック、QT 延長、Torsade de pointes 等がみられていることから、特に心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者、QT 延長又はその既往歴・家族歴のある患者等では、本剤投与により重篤な不整脈に移行する可能性があるため、観察を十分に行うよう注意を喚起した。

9.1.3 本剤のコリン作動性作用により胃液分泌が増加し、胃又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させることが考えられる。

9.1.4 本剤のコリン作動性作用により排尿筋が収縮し、尿路閉塞を誘発又は悪化させることが考えられる。

9.1.5 本剤のコリン作動性作用により痙攣閾値が低下し、痙攣発作を誘発させることが考えられる。

9.1.6 本剤のコリン作動性作用により気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌が亢進し、喘息又は閉塞性肺疾患の症状を悪化させることが考えられる。

9.1.7 本剤が線条体のコリン系神経を亢進し、錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）の症状を悪化させることが考えられる。

9.1.8 国内の臨床試験では、低体重患者における消化器系の有害事象がそれ以外の患者と比較して多く認められており、使用成績調査の中間結果（2015年1月31日集計時）においても同様の傾向にあったこと、また消化器系の有害事象はコリンエステラーゼ阻害薬に特徴的な事象であり、当該事象の発現が投与継続に影響を及ぼす可能性がある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害患者

治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与すること。血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [7.2、16.6.1 参照]

(解説)

重度の肝機能障害のある患者では、投与経験がなく、安全性データが得られていないことから、本項で治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与するよう注意を喚起した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット、ウサギ）において、リバスチグミン又はその代謝物の胎児への移行が認められている。

(解説)

(1) 動物実験（ラット、ウサギ）において、本剤の投与による催奇形性は認められていないが、リバスチグミン又はその代謝物の胎児への移行が認められている。妊娠中の患者に対する本剤投与の臨床データはないため、安全性が確立されていないことを十分に考慮して、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を使用するよう注意を喚起した。

(6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

動物実験（ラット）での乳汁移行試験において本剤が乳汁中に移行することが報告されているので、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することを患者に説明するよう設定した。

(7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等への本剤投与に関する臨床データはなく、安全性が確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

## VIII-7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は、主にエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸抱合を受ける。本剤のチトクローム P450 (CYP) による代謝はわずかである。

(解説)

ヒト肝臓サンプルを用いて *in vitro* で検討した結果、本剤はエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸抱合を受けることから代謝経路について記載した。（「VII-6. 代謝」の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コリン作動薬 アセチルコリン カルプロニウム ベタネコール アクラトニウム コリンエステラーゼ阻害剤 アンベノニウム ジスチグミン ピリドスチグミン ネオスチグミン等	コリン刺激作用が増強され、コリン系副作用（悪心、嘔吐、徐脈等）を引き起こす可能性がある。	本剤と同様にコリン作動性作用を有している。
抗コリン作用を有する薬剤 トリヘキシフェニジル ピロヘプチン マザチコール メチキセン ビペリデン等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン アトロピン等	本剤と抗コリン作用を有する薬剤のそれぞれの効果が減弱する可能性がある。	本剤と抗コリン作用を有する薬剤の作用が相互に拮抗する。
サクシニルコリン系筋弛緩剤 スキサメトニウム等	サクシニルコリン系筋弛緩剤の作用が過剰にあらわれるおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼを阻害し、脱分極性筋弛緩剤の分解を抑制する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させるおそれがある。	コリン系の賦活により胃酸分泌量が増加する。

VIII-8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。



(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 狭心症 (0.3%)、心筋梗塞 (0.3%)、徐脈 (0.8%)、房室ブロック (0.2%)、洞不全症候群 (頻度不明)、QT 延長 (0.6%)

[9.1.2 参照]

11.1.2 脳卒中 (0.3%)、痙攣発作 (0.2%)

一過性脳虚血発作、脳出血及び脳梗塞を含む脳卒中、痙攣発作があらわれることがある。

11.1.3 食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍 (いずれも頻度不明)、十二指腸潰瘍、胃腸出血 (いずれも 0.1%)

11.1.4 肝炎 (頻度不明)

11.1.5 失神 (0.1%)

11.1.6 幻覚 (0.2%)、激越 (0.1%)、せん妄、錯乱 (いずれも頻度不明)

11.1.7 脱水 (0.4%)

嘔吐あるいは下痢の持続により脱水があらわれることがあるので、このような場合には、補液の実施及び本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [8.6 参照]

(解説)

11.1.1 狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群、QT 延長

国内外の臨床試験又は市販後、狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群、及び QT 延長が報告されている。本剤の迷走神経刺激作用による徐脈、不整脈がこれらの症状の発現に影響した可能性がある。このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 脳卒中、痙攣発作

国内外の臨床試験又は市販後調査において、一過性脳虚血発作、脳出血及び脳梗塞を含む脳卒中及び痙攣発作が報告されている。このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、痙攣発作については、本剤のコリン作動性作用によって痙攣閾値が低下することにより発現する可能性がある。

11.1.3 食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腸出血

国内外の臨床試験又は市販後調査において、食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び胃腸出血が報告されている。本剤のコリン作動性作用により重度の嘔吐がおこり、食道破裂につながる可能性がある。また、同作用により胃酸分泌が増加し、胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び胃腸出血が起こる可能性がある。このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 肝炎

海外の臨床試験及び市販後調査において、肝炎が報告されている。国内臨床試験では、報告されていないため頻度不明とした。このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 失神

国内外の臨床試験又は市販後調査において、失神が報告されている。このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 幻覚、激越、せん妄、錯乱

国内外の臨床試験又は市販後調査において、重篤な幻覚、激越、せん妄及び錯乱が報告されている。これらはアルツハイマー型認知症の症状としてもみられるものであるが、本剤投与中に発現している症例があり、本剤が関与した可能性も否定できない。このような症状があらわれた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 脱水

国内外の臨床試験又は市販後調査において、本剤投与後に嘔吐あるいは下痢が持続し、脱水につながった症例が報告されている。脱水は重篤な転帰をたどる可能性があり、実際に本剤による嘔吐に起因する脱水から急性腎不全が発現した症例が報告されている。持続する下痢あるいは嘔吐が発現した場合には、補液の実施及び本剤の減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	—	—	尿路感染	—
血液及びリンパ系障害	—	—	貧血、好酸球増加症	—
代謝及び栄養障害	食欲減退	—	糖尿病	—
精神障害	—	—	不眠症、うつ病、落ち着きのなさ	不安、攻撃性、悪夢
神経系障害	—	浮動性めまい、頭痛	傾眠、振戦	—
心臓障害	—	—	上室性期外収縮、頻脈、心房細動	—
血管障害	—	高血圧	—	—
胃腸障害	嘔吐、悪心	下痢、腹痛、胃炎	消化不良	膵炎
皮膚及び皮下組織障害	接触性皮膚炎	—	発疹、湿疹、紅斑、そう痒症、多汗症、アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹、水疱
腎及び尿路障害	—	血尿	頻尿、蛋白尿、尿失禁	—
全身障害	—	—	疲労、無力症、けん怠感	—
適用部位障害	適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位浮腫	適用部位皮膚剥脱、適用部位疼痛、適用部位亀裂、適用部位皮膚炎	適用部位反応、適用部位腫脹、適用部位刺激感	適用部位過敏反応
臨床検査	—	体重減少、血中アミラーゼ増加	肝機能検査異常、コリンエステラーゼ減少	—
その他	—	—	転倒・転落、末梢性浮腫	縮腫

(解説)

国内臨床試験において 0.5%以上の頻度で認められ、かつ国内の二重盲検比較試験においてプラセボ群より本剤投与群で発現率の高かった副作用、CCDS\*に記載されている副作用及び臨床検査値異常を示した。

副作用の発現頻度は、国内臨床試験の結果に基づき、5%以上、1~5%未満、1%未満の区切りで記載し、海外では発現しているものの、国内臨床試験においては発現していない副作用、又は国内市販後の自発報告については「頻度不明」とした。

\*CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤のCCDSはスイス・ノバルティス ファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver. 17.0 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。

安全性評価例数	1073 例	
副作用発現例数 (%)	846 例	(78.8)

副作用の種類	副作用 発現例数	(%)			
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>15例</b>	<b>(1.4)</b>	出血性胃潰瘍	1	(0.1)
貧血	6	(0.6)	胃腸出血	1	(0.1)
鉄欠乏性貧血	4	(0.4)	胃腸音異常	1	(0.1)
好酸球増加症	2	(0.2)	過敏性腸症候群	1	(0.1)
白血球増加症	2	(0.2)	口腔内不快感	1	(0.1)
白血球減少症	1	(0.1)	口内炎	1	(0.1)
			亜イレウス	1	(0.1)
<b>心臓障害</b>	<b>39例</b>	<b>(3.6)</b>	<b>一般・全身障害および投与部位の状 態</b>	<b>515例</b>	<b>(48.0)</b>
心室性期外収縮	8	(0.7)	適用部位紅斑	404	(37.7)
心房細動	7	(0.7)	適用部位そう痒感	393	(36.6)
徐脈	6	(0.6)	適用部位浮腫	119	(11.1)
上室性期外収縮	6	(0.6)	適用部位皮膚剥脱	52	(4.8)
急性心筋梗塞	3	(0.3)	適用部位亀裂	25	(2.3)
洞性徐脈	3	(0.3)	適用部位疼痛	23	(2.1)
狭心症	2	(0.2)	適用部位皮膚炎	15	(1.4)
期外収縮	2	(0.2)	適用部位発疹	12	(1.1)
不安定狭心症	1	(0.1)	適用部位腫脹	6	(0.6)
房室ブロック	1	(0.1)	適用部位刺激感	5	(0.5)
第一度房室ブロック	1	(0.1)	末梢性浮腫	5	(0.5)
右脚ブロック	1	(0.1)	適用部位湿疹	4	(0.4)
心拡大	1	(0.1)	胸部不快感	4	(0.4)
伝導障害	1	(0.1)	疲労	4	(0.4)
洞性不整脈	1	(0.1)	適用部位変色	3	(0.3)
洞性頻脈	1	(0.1)	悪寒	3	(0.3)
頻脈	1	(0.1)	異常感	3	(0.3)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>4例</b>	<b>(0.4)</b>	疼痛	2	(0.2)
回転性めまい	2	(0.2)	発熱	2	(0.2)
メニエール病	1	(0.1)	適用部位不快感	1	(0.1)
耳鳴	1	(0.1)	適用部位びらん	1	(0.1)
<b>内分泌障害</b>	<b>1例</b>	<b>(0.1)</b>	適用部位反応	1	(0.1)
甲状腺機能低下症	1	(0.1)	適用部位蕁麻疹	1	(0.1)
<b>眼障害</b>	<b>4例</b>	<b>(0.4)</b>	適用部位小水疱	1	(0.1)
結膜出血	2	(0.2)	無力症	1	(0.1)
閉塞隅角緑内障	1	(0.1)	胸痛	1	(0.1)
白内障	1	(0.1)	状態悪化	1	(0.1)
眼出血	1	(0.1)	死亡	1	(0.1)
<b>胃腸障害</b>	<b>156例</b>	<b>(14.5)</b>	顔面浮腫	1	(0.1)
嘔吐	84	(7.8)	足のもつれ	1	(0.1)
悪心	82	(7.6)	倦怠感	1	(0.1)
下痢	19	(1.8)	<b>肝胆道系障害</b>	<b>4例</b>	<b>(0.4)</b>
便秘	16	(1.5)	胆石症	2	(0.2)
胃炎	12	(1.1)	肝機能異常	2	(0.2)
腹痛	9	(0.8)	<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>9例</b>	<b>(0.8)</b>
上腹部痛	5	(0.5)	結膜炎	2	(0.2)
胃食道逆流性疾患	5	(0.5)	胃腸炎	2	(0.2)
腹部不快感	4	(0.4)	带状疱疹	2	(0.2)
消化不良	2	(0.2)	体部白癬	1	(0.1)
肛門直腸不快感	1	(0.1)	気管支炎	1	(0.1)
口唇炎	1	(0.1)	鼻咽頭炎	1	(0.1)
腸憩室	1	(0.1)	尿道炎	1	(0.1)
口内乾燥	1	(0.1)	尿路感染	1	(0.1)
十二指腸潰瘍	1	(0.1)	<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>7例</b>	<b>(0.7)</b>
心窩部不快感	1	(0.1)	挫傷	3	(0.3)
おくび	1	(0.1)	転倒	2	(0.2)
便失禁	1	(0.1)	大腿骨骨折	1	(0.1)
軟便	1	(0.1)	硬膜下血腫	1	(0.1)
胃ポリープ	1	(0.1)			

<b>臨床検査</b>	<b>111例</b>	<b>(10.3)</b>	<b>神経系障害</b>	<b>53例</b>	<b>(4.9)</b>
体重減少	37	(3.4)	頭痛	17	(1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	18	(1.7)	浮動性めまい	13	(1.2)
アミラーゼ増加	13	(1.2)	傾眠	4	(0.4)
尿中血陽性	10	(0.9)	意識消失	3	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	9	(0.8)	痙攣	2	(0.2)
心電図QT延長	6	(0.6)	アルツハイマー型認知症	2	(0.2)
尿中蛋白陽性	5	(0.5)	ジスキネジア	2	(0.2)
好酸球百分率増加	4	(0.4)	脳出血	1	(0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.3)	脳梗塞	1	(0.1)
尿中ブドウ糖陽性	3	(0.3)	意識レベルの低下	1	(0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.2)	よだれ	1	(0.1)
血圧上昇	2	(0.2)	構音障害	1	(0.1)
収縮期血圧上昇	2	(0.2)	てんかん	1	(0.1)
心電図T波逆転	2	(0.2)	感覚鈍麻	1	(0.1)
心拍数増加	2	(0.2)	嗜眠	1	(0.1)
肝機能検査異常	2	(0.2)	睡眠期リズム障害	1	(0.1)
体重増加	2	(0.2)	失神	1	(0.1)
白血球数増加	2	(0.2)	一過性脳虚血発作	1	(0.1)
血中アルブミン減少	1	(0.1)	振戦	1	(0.1)
血中コレステロール増加	1	(0.1)	<b>精神障害</b>	<b>31例</b>	<b>(2.9)</b>
血中コリンエステラーゼ減少	1	(0.1)	不眠症	9	(0.8)
血中クレアチニン増加	1	(0.1)	落ち着きのなさ	6	(0.6)
血圧低下	1	(0.1)	易刺激性	3	(0.3)
拡張期血圧低下	1	(0.1)	徘徊癖	3	(0.3)
拡張期血圧上昇	1	(0.1)	妄想	2	(0.2)
血中尿素増加	1	(0.1)	うつ病	2	(0.2)
心電図ST-T変化	1	(0.1)	激越	1	(0.1)
ヘマトクリット減少	1	(0.1)	認知症の行動と心理症状	1	(0.1)
ヘモグロビン減少	1	(0.1)	失見当識	1	(0.1)
心拍数減少	1	(0.1)	不快気分	1	(0.1)
血小板数減少	1	(0.1)	幻覚	1	(0.1)
白血球数減少	1	(0.1)	幻視	1	(0.1)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>74例</b>	<b>(6.9)</b>	せっかち	1	(0.1)
食欲減退	56	(5.2)	初期不眠症	1	(0.1)
糖尿病	6	(0.6)	リビドー亢進	1	(0.1)
脱水	4	(0.4)	パニック反応	1	(0.1)
高脂血症	3	(0.3)	被害妄想	1	(0.1)
低カリウム血症	3	(0.3)	睡眠障害	1	(0.1)
高尿酸血症	2	(0.2)	<b>腎および尿路障害</b>	<b>18例</b>	<b>(1.7)</b>
高コレステロール血症	1	(0.1)	頻尿	8	(0.7)
過食	1	(0.1)	血尿	3	(0.3)
低ナトリウム血症	1	(0.1)	排尿困難	2	(0.2)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>9例</b>	<b>(0.8)</b>	蛋白尿	2	(0.2)
背部痛	2	(0.2)	アルブミン尿	1	(0.1)
姿勢異常	2	(0.2)	尿路結石	1	(0.1)
関節痛	1	(0.1)	糖尿	1	(0.1)
筋痙攣	1	(0.1)	失禁	1	(0.1)
筋骨格硬直	1	(0.1)	尿閉	1	(0.1)
四肢痛	1	(0.1)	<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>1例</b>	<b>(0.1)</b>
脊柱管狭窄症	1	(0.1)	萎縮性外陰陰炎	1	(0.1)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)</b>	<b>3例</b>	<b>(0.3)</b>	<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>11例</b>	<b>(1.0)</b>
炎症性乳癌	1	(0.1)	咳嗽	2	(0.2)
腭新生物	1	(0.1)	鼻漏	2	(0.2)
皮膚乳頭腫	1	(0.1)	喘息	1	(0.1)
			鼻出血	1	(0.1)
			過換気	1	(0.1)
			間質性肺疾患	1	(0.1)
			鼻部不快感	1	(0.1)

鼻茸	1	(0.1)
痰貯留	1	(0.1)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>297例</b>	<b>(27.7)</b>
接触性皮膚炎	273	(25.4)
湿疹	8	(0.7)
そう痒症	5	(0.5)
発疹	5	(0.5)
アレルギー性皮膚炎	3	(0.3)
薬疹	3	(0.3)
皮膚乾燥	2	(0.2)
多汗症	2	(0.2)
丘疹	2	(0.2)

皮膚病変	2	(0.2)
皮膚炎	1	(0.1)
紅斑	1	(0.1)
紫斑	1	(0.1)
皮膚剥脱	1	(0.1)
中毒性皮疹	1	(0.1)
<b>血管障害</b>	<b>20例</b>	<b>(1.9)</b>
高血圧	15	(1.4)
低血圧	2	(0.2)
循環虚脱	1	(0.1)
血管炎	1	(0.1)
静脈血栓症	1	(0.1)

(用法及び用量の一変承認時までの集計)

軽度及び中等度の AD 症患者を対象とした使用成績調査（ENA713D1401）における副作用及び重篤な副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

安全性解析対象症例数（例）	3671			
副作用等の種類	副作用 発現症例数（例） （発現割合（%））		重篤な副作用 発現症例数（例） （発現割合（%））※	
副作用発現症例全体例数	885	(24.11)	24	(0.65)
副作用発現症例全体件数	1116	-	28	-
感染症および寄生虫症	3	(0.08)	1	(0.03)
帯状疱疹	1	(0.03)	0	(0.00)
肺炎	1	(0.03)	1	(0.03)
尿路感染	1	(0.03)	0	(0.00)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.03)	1	(0.03)
胃癌	1	(0.03)	1	(0.03)
血液およびリンパ系障害	1	(0.03)	1	(0.03)
貧血	1	(0.03)	1	(0.03)
代謝および栄養障害	47	(1.28)	4	(0.11)
脱水	3	(0.08)	2	(0.05)
低カリウム血症	1	(0.03)	0	(0.00)
食欲亢進	1	(0.03)	0	(0.00)
食欲減退	44	(1.20)	3	(0.08)
精神障害	74	(2.02)	1	(0.03)
異常な夢	1	(0.03)	0	(0.00)
攻撃性	5	(0.14)	0	(0.00)
激越	16	(0.44)	0	(0.00)
怒り	11	(0.30)	0	(0.00)
不安	1	(0.03)	0	(0.00)
譫妄	6	(0.16)	0	(0.00)
妄想	2	(0.05)	0	(0.00)
抑うつ気分	1	(0.03)	0	(0.00)
幻覚	3	(0.08)	0	(0.00)
不眠症	11	(0.30)	0	(0.00)
易刺激性	8	(0.22)	0	(0.00)
気分変化	1	(0.03)	0	(0.00)
悪夢	1	(0.03)	0	(0.00)
記憶錯誤	1	(0.03)	0	(0.00)
妄想症	1	(0.03)	0	(0.00)
人格変化	1	(0.03)	0	(0.00)
徘徊癖	5	(0.14)	0	(0.00)
落ち着きのなさ	8	(0.22)	0	(0.00)
独語	1	(0.03)	0	(0.00)
精神状態変化	1	(0.03)	0	(0.00)
無為	1	(0.03)	0	(0.00)
不安障害	1	(0.03)	0	(0.00)
コミュニケーション障害	1	(0.03)	0	(0.00)
精神障害	1	(0.03)	1	(0.03)
神経精神症状	1	(0.03)	0	(0.00)

神経系障害	42	(1.14)	0	(0.00)
固定姿勢保持困難	1	(0.03)	0	(0.00)
運動緩慢	1	(0.03)	0	(0.00)
浮動性めまい	13	(0.35)	0	(0.00)
味覚異常	2	(0.05)	0	(0.00)
錐体外路障害	1	(0.03)	0	(0.00)
頭痛	5	(0.14)	0	(0.00)
片麻痺	1	(0.03)	0	(0.00)
運動過多	2	(0.05)	0	(0.00)
パーキンソニズム	1	(0.03)	0	(0.00)
精神運動亢進	3	(0.08)	0	(0.00)
傾眠	9	(0.25)	0	(0.00)
昏迷	1	(0.03)	0	(0.00)
振戦	1	(0.03)	0	(0.00)
平衡障害	1	(0.03)	0	(0.00)
パーキンソン病	1	(0.03)	0	(0.00)
不規則睡眠覚醒リズム障害	1	(0.03)	0	(0.00)
眼障害	1	(0.03)	0	(0.00)
視力低下	1	(0.03)	0	(0.00)
心臓障害	5	(0.14)	1	(0.03)
第一度房室ブロック	1	(0.03)	0	(0.00)
急性心不全	1	(0.03)	1	(0.03)
うっ血性心不全	1	(0.03)	0	(0.00)
動悸	2	(0.05)	0	(0.00)
血管障害	5	(0.14)	0	(0.00)
高血圧	4	(0.11)	0	(0.00)
起立性低血圧	1	(0.03)	0	(0.00)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	4	(0.11)	0	(0.00)
咳嗽	1	(0.03)	0	(0.00)
発声障害	1	(0.03)	0	(0.00)
呼吸困難	1	(0.03)	0	(0.00)
上気道の炎症	1	(0.03)	0	(0.00)
胃腸障害	107	(2.91)	10	(0.27)
腹痛	4	(0.11)	0	(0.00)
便秘	7	(0.19)	0	(0.00)
下痢	16	(0.44)	1	(0.03)
嚥下障害	3	(0.08)	2	(0.05)
出血性胃潰瘍	1	(0.03)	1	(0.03)
胃炎	1	(0.03)	0	(0.00)
腸閉塞	1	(0.03)	1	(0.03)
悪心	58	(1.58)	1	(0.03)
嘔吐	26	(0.71)	4	(0.11)
心窩部不快感	1	(0.03)	0	(0.00)
軟便	1	(0.03)	0	(0.00)
肝胆道系障害	2	(0.05)	0	(0.00)
肝機能異常	2	(0.05)	0	(0.00)

皮膚および皮下組織障害	191	(5.20)	1	(0.03)
皮膚炎	12	(0.33)	0	(0.00)
アレルギー性皮膚炎	2	(0.05)	0	(0.00)
接触皮膚炎	95	(2.59)	0	(0.00)
薬疹	1	(0.03)	1	(0.03)
皮膚乾燥	1	(0.03)	0	(0.00)
湿疹	5	(0.14)	0	(0.00)
皮脂欠乏性湿疹	2	(0.05)	0	(0.00)
紅斑	8	(0.22)	0	(0.00)
汗疹	1	(0.03)	0	(0.00)
そう痒症	52	(1.42)	0	(0.00)
発疹	12	(0.33)	0	(0.00)
皮膚障害	3	(0.08)	0	(0.00)
皮膚病変	1	(0.03)	0	(0.00)
皮膚反応	1	(0.03)	0	(0.00)
蕁麻疹	2	(0.05)	0	(0.00)
皮膚症	1	(0.03)	0	(0.00)
全身紅斑	1	(0.03)	0	(0.00)
全身性そう痒症	1	(0.03)	0	(0.00)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.03)	0	(0.00)
筋肉痛	1	(0.03)	0	(0.00)
筋骨格硬直	1	(0.03)	0	(0.00)
腎および尿路障害	4	(0.11)	0	(0.00)
緊張性膀胱	1	(0.03)	0	(0.00)
頻尿	1	(0.03)	0	(0.00)
尿失禁	1	(0.03)	0	(0.00)
腎機能障害	1	(0.03)	0	(0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	458	(12.48)	5	(0.14)
適用部位皮膚炎	132	(3.60)	1	(0.03)
適用部位紅斑	122	(3.32)	2	(0.05)
適用部位刺激感	2	(0.05)	0	(0.00)
適用部位疼痛	1	(0.03)	0	(0.00)
適用部位そう痒感	212	(5.77)	1	(0.03)
適用部位発疹	48	(1.31)	0	(0.00)
適用部位反応	4	(0.11)	0	(0.00)
胸痛	1	(0.03)	0	(0.00)
死亡	1	(0.03)	1	(0.03)
異常感	5	(0.14)	0	(0.00)
熱感	1	(0.03)	0	(0.00)
歩行障害	2	(0.05)	0	(0.00)
倦怠感	3	(0.08)	0	(0.00)
浮腫	1	(0.03)	0	(0.00)
突然死	1	(0.03)	1	(0.03)
適用部位湿疹	22	(0.60)	0	(0.00)
適用部位蕁麻疹	1	(0.03)	0	(0.00)
体調不良	1	(0.03)	0	(0.00)



適用部位腫脹	5	(0.14)	0	(0.00)
適用部位不快感	1	(0.03)	0	(0.00)
適用部位過敏反応	1	(0.03)	0	(0.00)
適用部位びらん	1	(0.03)	0	(0.00)
副作用	1	(0.03)	0	(0.00)
臨床検査	12	(0.33)	1	(0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.03)	0	(0.00)
血圧上昇	2	(0.05)	1	(0.03)
血中尿素増加	1	(0.03)	0	(0.00)
心電図Q T延長	1	(0.03)	0	(0.00)
心電図T波振幅減少	1	(0.03)	0	(0.00)
体重減少	3	(0.08)	0	(0.00)
白血球数減少	1	(0.03)	0	(0.00)
白血球数増加	1	(0.03)	0	(0.00)
心電図P R延長	1	(0.03)	0	(0.00)
傷害, 中毒および処置合併症	2	(0.05)	0	(0.00)
転倒	1	(0.03)	0	(0.00)
上腕骨骨折	1	(0.03)	0	(0.00)
社会環境	1	(0.03)	0	(0.00)
患者による治療拒否	1	(0.03)	0	(0.00)
製品の問題	1	(0.03)	0	(0.00)
製品付着性の問題	1	(0.03)	0	(0.00)

※ 同一症例において同一副作用 (PT) が複数回発現しており、重篤と非重篤が混在した場合には重篤でカウントした。

軽度及び中等度の AD 症患者を対象とした使用成績調査 (ENA713D1402) における副作用及び重篤な副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

安全性解析対象症例数 (例)	716			
	副作用発現症例数 (例) (発現割合 (%))		重篤な副作用発現症例数 (例) (発現割合 (%)) *	
副作用発現症例全体	228	(31.84)	7	(0.98)
副作用発現症例全体件数	310	-	12	-
感染症および寄生虫症	3	(0.42)	1	(0.14)
蓄膿	1	(0.14)	0	(0.00)
胃腸炎	1	(0.14)	0	(0.00)
腎盂炎	1	(0.14)	1	(0.14)
代謝および栄養障害	15	(2.09)	1	(0.14)
糖尿病	1	(0.14)	0	(0.00)
低ナトリウム血症	1	(0.14)	1	(0.14)
食欲減退	12	(1.68)	0	(0.00)
高脂血症	1	(0.14)	0	(0.00)
精神障害	34	(4.75)	2	(0.28)
攻撃性	5	(0.70)	0	(0.00)
激越	4	(0.56)	0	(0.00)
怒り	7	(0.98)	0	(0.00)
不安	1	(0.14)	0	(0.00)

汚言症	1	(0.14)	0	(0.00)
譫妄	1	(0.14)	0	(0.00)
妄想	1	(0.14)	0	(0.00)
うつ病	1	(0.14)	0	(0.00)
幻覚	2	(0.28)	0	(0.00)
不眠症	4	(0.56)	0	(0.00)
易刺激性	6	(0.84)	0	(0.00)
異食症	1	(0.14)	0	(0.00)
徘徊癖	3	(0.42)	1	(0.14)
落ち着きのなさ	2	(0.28)	1	(0.14)
感情不安定	1	(0.14)	0	(0.00)
神経系障害	18	(2.51)	2	(0.28)
自律神経失調	1	(0.14)	0	(0.00)
運動緩慢	1	(0.14)	0	(0.00)
浮動性めまい	3	(0.42)	0	(0.00)
頭痛	4	(0.56)	0	(0.00)
運動過多	2	(0.28)	0	(0.00)
錯感覚	1	(0.14)	0	(0.00)
パーキンソニズム	1	(0.14)	0	(0.00)
感覚障害	1	(0.14)	0	(0.00)
傾眠	1	(0.14)	1	(0.14)
てんかん重積状態	1	(0.14)	1	(0.14)
振戦	3	(0.42)	1	(0.14)
耳および迷路障害	1	(0.14)	0	(0.00)
耳鳴	1	(0.14)	0	(0.00)
心臓障害	5	(0.70)	1	(0.14)
上室性不整脈	1	(0.14)	0	(0.00)
心房粗動	1	(0.14)	0	(0.00)
徐脈	1	(0.14)	1	(0.14)
動悸	1	(0.14)	0	(0.00)
上室性頻脈	1	(0.14)	0	(0.00)
心室性期外収縮	2	(0.28)	0	(0.00)
血管障害	3	(0.42)	0	(0.00)
高血圧	2	(0.28)	0	(0.00)
低血圧	1	(0.14)	0	(0.00)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	(0.14)	0	(0.00)
いびき	1	(0.14)	0	(0.00)
胃腸障害	19	(2.65)	0	(0.00)
腹痛	3	(0.42)	0	(0.00)
上腹部痛	1	(0.14)	0	(0.00)
便秘	1	(0.14)	0	(0.00)
下痢	3	(0.42)	0	(0.00)
悪心	10	(1.40)	0	(0.00)
嘔吐	5	(0.70)	0	(0.00)

皮膚および皮下組織障害	47	(6.56)	0	(0.00)
皮膚炎	4	(0.56)	0	(0.00)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.14)	0	(0.00)
接触皮膚炎	26	(3.63)	0	(0.00)
皮膚乾燥	1	(0.14)	0	(0.00)
紅斑	3	(0.42)	0	(0.00)
そう痒症	8	(1.12)	0	(0.00)
発疹	4	(0.56)	0	(0.00)
そう痒性皮疹	1	(0.14)	0	(0.00)
皮膚障害	1	(0.14)	0	(0.00)
蕁麻疹	1	(0.14)	0	(0.00)
全身性そう痒症	1	(0.14)	0	(0.00)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.28)	0	(0.00)
筋痙縮	1	(0.14)	0	(0.00)
四肢痛	1	(0.14)	0	(0.00)
腎および尿路障害	3	(0.42)	0	(0.00)
頻尿	1	(0.14)	0	(0.00)
蛋白尿	1	(0.14)	0	(0.00)
腎機能障害	1	(0.14)	0	(0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	112	(15.64)	2	(0.28)
適用部位皮膚炎	27	(3.77)	0	(0.00)
適用部位紅斑	31	(4.33)	0	(0.00)
適用部位そう痒感	50	(6.98)	0	(0.00)
適用部位発疹	14	(1.96)	0	(0.00)
胸痛	1	(0.14)	0	(0.00)
死亡	1	(0.14)	1	(0.14)
異常感	2	(0.28)	0	(0.00)
歩行障害	2	(0.28)	1	(0.14)
全身性浮腫	1	(0.14)	0	(0.00)
適用部位小水疱	1	(0.14)	0	(0.00)
適用部位湿疹	5	(0.70)	0	(0.00)
適用部位変色	1	(0.14)	0	(0.00)
適用部位びらん	2	(0.28)	0	(0.00)
臨床検査	2	(0.28)	0	(0.00)
血中コリンエステラーゼ減少	2	(0.28)	0	(0.00)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.14)	1	(0.14)
転倒	1	(0.14)	1	(0.14)
大腿骨骨折	1	(0.14)	1	(0.14)

※ 同一症例において同一副作用（PT）が複数回発現しており、重篤と非重篤が混在した場合には重篤でカウントした。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

外国において本剤の過量投与（1回 108mg、2日間）の2週間後に死亡したとの報告がある。また、外国における経口投与及び国内外における経皮投与による過量投与例では、嘔吐、悪心、下痢、腹痛、めまい、振戦、頭痛、失神、傾眠、錯乱状態、幻覚、多汗症、徐脈、高血圧、けん怠感及び縮瞳等が認められている。[8.5 参照]

#### 13.2 処置

過量投与時には、速やかに本剤をすべて除去し、その後24時間はそれ以上の貼付を行わない。重度の悪心、嘔吐には制吐剤の使用を考慮すること。また、大量の過量投与時には、アトロピン硫酸塩水和物を解毒剤として使用できる。最初にアトロピン硫酸塩水和物として1~2mgを静脈内投与し、臨床反応に応じて投与を追加する。解毒剤としてスコポラミンの使用は避けること。

(解説)

- 13.1 海外における本剤の過量投与（1回 108mg、2日間）2週間後の死亡例について報告し、また、海外における本剤の過量投与例 441 例（経口投与 385 例、経皮投与 11 例、投与経路不明 45 例）のうち、有害事象発現例 264 例でみられた症状を例示した。さらに、国内において、過量投与例で縮瞳が認められた症例が報告されていることから、縮瞳についても注意を喚起した。
- 13.2 アトロピン硫酸塩水和物は、抗コリン作用があることから、副交感神経興奮剤の中毒に対し効能又は効果を有しているため、その用法及び用量をもとに具体的な処置方法を説明した。なお、スコポラミンも抗コリン作用があるが、副交感神経興奮剤の中毒に対し効能又は効果を有していないことから、解毒剤として使用を避けるよう注意を喚起した。

## VIII-11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 使用するまでは小袋内で保管すること。
- 14.1.2 小児の手及び目の届かない、高温にならない所に保管すること。

#### 14.2 薬剤貼付時の注意

- 14.2.1 本剤は、背部、上腕部又は胸部の正常で健康な皮膚で、清潔で乾燥した体毛が少ない、密着した衣服を着用してもこすれない箇所に貼付すること。
- 14.2.2 貼付箇所の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。
- 14.2.3 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる箇所には貼付しないこと。
- 14.2.4 貼付する箇所にクリーム、ローション又はパウダーを塗布しないこと。
- 14.2.5 皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。 [8.3、8.4 参照]
- 14.2.6 原則、1回につき1枚のみ貼付し、貼付24時間後に新しい製剤に貼り替えること。 [7.5 参照]
- 14.2.7 本剤が剥がれた場合は、その時点で新しい製剤に貼り替え、翌日より通常通りの時間に貼り替えを行うこと。

#### 14.3 薬剤貼付後の注意

- 14.3.1 貼付24時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。
- 14.3.2 本剤を扱った後は、手を眼に触れず、手を洗うこと。

#### (解説)

- 14.1.1 本剤の安定性を確保するために設定した。
- 14.1.2 小児が誤って本剤に触れ事故につながることを避けるため、また、本剤の安定性を確保するために設定した。
- 14.2.1 国内外の臨床試験で有効性及び安全性が確認されている貼付箇所を設定した。また、副作用発現を防ぐため正常で健康な皮膚に貼付することとし、本剤の粘着性が低下することを防ぐため清潔で乾燥した体毛が少ない、密着した衣服を着用してもこすれない箇所に貼付することとした。
- 14.2.2 発汗、汚れ等のある皮膚では、本剤の粘着性が損なわれる可能性があるため設定した。
- 14.2.3 本剤の皮膚刺激性から、皮膚の損傷、湿疹・皮膚炎等が悪化するおそれがあるため注意喚起した。
- 14.2.4 貼付部位にクリーム、ローション又はパウダーを塗布することにより、本剤の粘着性が低下するのを防ぐため設定した。
- 14.2.5 本剤の副作用として適用部位紅斑、適用部位そう痒感、接触性皮膚炎、適用部位浮腫及び適用部位皮膚剥脱等が報告されており、同一箇所に繰り返し貼付することにより、皮膚症状が発現する可能性があるため設定した。
- 14.2.6 誤って貼付している製剤を除去せずに、新たな製剤が貼付され過量投与の状態になることを避けるために設定した。
- 14.2.7 本剤が剥がれた場合の対応について、CCDS\*の記載に準じ追記した。  
\* VIII-8 (2) その他の副作用の項参照
- 14.3.1 貼付24時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤に小児が誤って触れ事故につながらないように設定した。
- 14.3.2 本剤の取り扱い時に手に付着した成分の刺激性により、眼症状が起きることを防ぐため設定した。

## VIII-12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく  
情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

動物種 (性別/動物数)	投与方法	投与量* (mg/kg)	試験結果
マウス (雄/3)	経口投与	0.32、1.0、3.2	0.32mg/kg以上： 活動低下 1.0mg/kg以上： 体温及び自発運動の 低下、軽度の散瞳 3.2mg/kg： 反応性低下、縮瞳
ネコ (雌雄/4)	静脈内投与 (麻酔下)	0.75	0.75mg/kg： 振戦及び軽度の痙攣
リスザル (雄/1~2)	経口投与	0.1、0.3、1.0	0.1mg/kg： 1例で軽度の嘔吐、 全例で軽度の振戦 0.3mg/kg： 全例で嘔吐及び振戦 1.0mg/kg： 重度の嘔吐及び 振戦、注意力低下
マウス (雄/6)	腹腔内投与 (麻酔下)	0.31、0.6、1.5、 6.25	6.25mg/kg： 中程度の流涎

\*：リバスチグミン遊離塩基として記載

##### 2) 心血管系に及ぼす影響

動物種 (性別/動物数)	投与方法	投与量* (mg/kg)	試験結果
モルモット (雄/5)	静脈内投与 (麻酔下)	0.001、0.01、0.1、 1.0	血圧及び心拍数に 影響なし
ネコ (雌雄/4)	静脈内投与 (麻酔下)	0.01、0.06、0.3、 1.5	血圧及び心拍数に 影響なし
リスザル (雄/1~2)	経口投与	0.1、0.3、1.0	1.0mg/kg： 投与1時間後に軽 度の血圧上昇

\*：リバスチグミン遊離塩基として記載

##### 3) 呼吸器系に及ぼす影響

動物種 (性別/動物数)	投与方法	投与量* (mg/kg)	試験結果
モルモット (雄/5)	静脈内投与 (麻酔下)	0.001、 0.01、0.1、1.0	気道抵抗性への 影響なし
リスザル (雄/1~2)	経口投与	0.1、0.3、1.0	0.1mg/kg： 投与5時間まで 呼吸数影響なし

\*：リバスチグミン遊離塩基として記載

#### (3) その他の薬理試験

##### 1) Aβ誘発神経細胞死に対する作用

SH-SY5Y 神経芽細胞に、リバスチグミン酒石酸塩 1 及び 3 μM、ネペジル 0.3 及び 1 μM、又はガラントミン 0.3 及び 3 μM を添加し、その 24 時間後に Aβ 25-35 10 μM を添加して 24 時間培養した。24 時間培養後の死細胞をヨウ化プロピジウム又はヘキスト 33342 により視覚化し、神経細胞死を全細胞数に対する死細胞数の割合で評価した (n=5)。リバスチグミン酒石酸塩 3 μM、ドネペジル 1 μM

及びガラントミン 0.3 μM の添加は Aβ 25-35 による細胞死を有意に抑制した。

2) 各種受容体に対する作用

AChE 及び BuChE を除く 58 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対するリバスチグミン酒石酸塩 10 μmol/L の活性を検討した結果、50% 以上の抑制作用を示す神経伝達物質受容体及びトランスポーターは認められなかった。

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種/系統 (性別/動物数)	投与方法、投与量* (mg/kg)	概略の致死量* (mg/kg)
マウス/CD-1 (雌雄/各 5)	静脈内、 雄：1.25、 3.13、 3.75 雌：3.13、 3.75、 5.00	雄：3.13 雌：3.75
イヌ/ビーグル (雄/2)	経口、 0.3、 1.3、 5.0	5.0
イヌ/ビーグル (雌雄/各 1)	静脈内、 雄：0.15、 0.5、 雌：1.5	>1.5

\*：リバスチグミン遊離塩基として記載

リバスチグミンを用いた単回経皮投与毒性試験は実施していないため、マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験、並びにイヌを用いた単回経口投与及び単回静脈内投与毒性試験の結果から、リバスチグミンの急性毒性について検討した。

マウスの単回静脈内投与毒性試験では、雄で 3.13mg/kg、雌で 3.75mg/kg 以上の投与で死亡が認められ、イヌでは 5.0mg/kg の単回経口投与により死亡がみられたが、1.5mg/kg までの単回静脈内投与では死亡はみられなかった。イヌにおけるリバスチグミンの単回投与による一般状態変化として、経口投与では流涙、頻呼吸、あえぎ呼吸、縮瞳、散瞳、起立不能、鎮静、昏睡、チアノーゼ、間代性痙攣、血便、嘔吐、自発運動低下、振戦、口腔粘膜蒼白、流涎、尿失禁、瞳孔反射の遅れ、横臥位、腹臥位、粘液便、下痢、肛門周囲の汚れが、静脈内投与では嘔吐、流涎、赤色鼻汁、下痢、皮膚赤色化、運動失調、筋振戦、鎮静、チアノーゼ、努力呼吸、横臥位、体勢異常、心拍数増加、ヘモグロビン増加、ヘマトクリット増加、赤血球増加、頻呼吸、振戦が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける 4 週間反復経皮投与毒性試験

動物種 /系統	投与方法 /投与期間	投与量* (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット /CD(SD)	経皮(塗布) /4週間	0 (無処置)、 0 (溶媒)、5、15、50	雄；15 雌；5

\*：リバスチグミン遊離塩基として記載

リバスチグミンの投与に起因した死亡はみられなかった。一般状態観察において、15mg/kg/日以上投与群の雌、並びに 50mg/kg/日投与群の雄において筋攣縮が認められた。50mg/kg/日投与群の雌において、流涎、振戦及び流涙もみられた。50mg/kg/日投与群で、投与早期に雄で体重の増加抑制が、雌で摂餌量の減少が、また、尿量の減少あるいは減少傾向が認められた。50mg/kg/日投与群の雌で、血小板数の増加及びアルブミン濃度の減少がみられた。50mg/kg/日投与群の雌で、唾液腺の重量増加がみられた。病理組織学的検査において、15mg/kg/日以上投与群の雌及び 50mg/kg 群の雄で、顎下腺における腺房細胞の肥大が、50mg/kg/日投与群の雄で、腺房細胞の空胞化及び線条部における好酸性顆粒の増加が認められた。2 週間の休薬期間後、これらの所見はすべて消失するか、あるいはほぼ正常値に回復した。リバスチグミンをラットに 4 週間反復経皮投与した結果、50mg/kg/日投与群の雄及び 15mg/kg/日以上投与群の雌において顎下腺における病理組織学的変化がみられたことから、無毒性量は雄で 15mg/kg/日、雌で 5mg/kg/日と判断した。

2) ミニブタにおける 4 週間反復経皮投与毒性試験



動物種 /系統	投与方法 /投与期間	投与量*1 (mg/日)	無毒性量*2 (mg/日)
ミニブタ /Göttingen	経皮(貼付) /4週間	0 (プラセボ)、36、108、 216	216

\*1：リバスチグミン遊離塩基として記載

\*2：全身に対する無毒性量、投与局所に対する無毒性量は設定できず

リバスチグミンパッチ剤を 216mg/日まで 4 週間貼付 (18mg パッチ剤 2、6 及び 12 枚/日を 4 週間経皮投与、各投与群は毎日異なる部位に貼付され、2 日に 1 回 同じ部位に 24 時間貼付。) した結果、全身性の毒性は発現しなかったため、全身性の無毒性量は 216mg/日と判断した。また、パッチ数及び貼付日数に伴い、紅斑の重症度が増加したが、いずれの投与群でも紅斑の程度は軽く、浮腫は認められなかった。リバスチグミンパッチ剤を 2 日に 1 回、同じ部位に貼付した結果、リバスチグミンの 36mg/日投与群において軽度の紅斑がみられたのみであった。また、多くの動物で軽微から軽度の皮膚炎も認められたが、これらの皮膚反応はプラセボ投与群を含むすべての投与群で認められたことから、リバスチグミンの投与に起因した変化ではなく、主にパッチを貼付したことに起因するものと考えられた。

### 3) ミニブタにおける 4 週間反復経皮投与忍容性試験

動物種/ 系統	投与方法 /投与期間	投与量*1 (mg/日)	無毒性量*2 (mg/日)
ミニブタ /Göttingen	経皮(貼付) /4週間	0 (プラセボ)、18、36、 72 (6箇所ローテーション群)、 72 (2箇所ローテーション群)	72

\*1：リバスチグミン遊離塩基として記載

\*2：全身に対する無毒性量、投与局所に対する無毒性量は設定できず

ミニブタにリバスチグミンパッチ剤を 72mg/日まで 4 週間貼付 (18mg パッチ剤 1、2 及び 4 枚/日を 4 週間経皮投与、各投与群 (プラセボ、18 及び 36mg/日群) は貼付部位を 6 箇所とし、毎日異なる部位に順次貼付。一方、72mg/日群は貼付部位を 2 箇所とする群と 6 箇所とする群を設定。) した結果、全身性の毒性は発現しなかった。リバスチグミン投与群及びプラセボ投与群において、軽微から軽度の紅斑及び皮膚炎がみられたが、これはリバスチグミンの投与に起因するものではなく、主にパッチの貼付に起因するものと考えられた。貼付部位については、貼付部位を 6 箇所とした群では、2 箇所とした群と比較して皮膚紅斑の程度が軽度であったことから、貼付部位をローテーションすることで皮膚への傷害を軽減できることが示された。全身性の無毒性量は 72mg/日と判断した。

### 4) ミニブタにおける 26 週間反復経皮投与毒性試験

動物種/ 系統	投与方法 /投与期間	投与量*1 (mg/日)	無毒性量*2 (mg/日)
ミニブタ /Göttingen	経皮(貼付) /26週間	0 (プラセボ)、18、 36 (12箇所ローテーション群)、 36 (6箇所ローテーション群)	36

\*1：リバスチグミン遊離塩基として記載

\*2：全身に対する無毒性量、投与局所に対する無毒性量は設定できず

リバスチグミンパッチ剤を 36mg/日までミニブタに 23 時間で 26 週間貼付（18mg パッチ剤 1 及び 2 枚/日を 26 週間経皮投与、なお、36mg/kg 群の一部は貼付部位が 6 箇所とされ、プラセボ投与群を含めた残りの群は貼付部位を 12 箇所として、毎日 1 箇所に 23 時間貼付。）した場合、貼付部位において、局所的な紅斑が一過性に認められた。紅斑の程度は、貼付部位を 6 箇所とし、2 枚（1 枚 18mg）のリバスチグミンパッチ剤を投与した群の方が、貼付部位を 12 箇所とし、2 枚のリバスチグミンパッチ剤を投与した群と比較して強い傾向がみられた。また、貼付部位を 12 箇所とし、1 枚のパッチ剤を投与した群では、紅斑の程度は弱い傾向がみられた。すべてのリバスチグミン投与群で全身性の毒性所見はみられなかったことから、全身性の無毒性量は 36mg/日と判断した。

### (3) 遺伝毒性試験

試験法	試験材料	濃度・投与量*	成績
細菌を用いた 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA97、TA98、 TA100、TA102、 TA1535)	代謝活性化系非存在下 及び非存在下： 312.5～31250 $\mu$ g/plate	陰性
哺乳類の培養細胞 を用いた 遺伝子突然変異試験	チャイニーズ ハムスター由来 細胞株、V79	代謝活性化系存在下 及び非存在下： 62.5～62500 $\mu$ g/mL	陰性
不定期DNA 合成試験	ラット初代培養 肝細胞	0.32～5000 $\mu$ g/mL	陰性
哺乳類の培養細胞 を用いた 染色体異常試験	チャイニーズ ハムスター由来 細胞株、V79	代謝活性化系存在下 及び非存在下： 312.5～3125 $\mu$ g/mL	代謝活性化系非存在下：陰性 代謝活性化系存在下： 1875 $\mu$ g/mL のみで 染色体異常を有する細胞の発現頻度が軽度増加
	ヒト末梢血 リンパ球	代謝活性化系存在下 及び非存在下： 159.3～2503 $\mu$ g/mL	代謝活性化系非存在下：陰性 代謝活性化系存在下： 687.4 $\mu$ g/mL 以上の 濃度において染色体異常を有する細胞の発現頻度が増加
げっ歯類を用いた 小核試験	マウス、CD-1、 雌雄各 5 例	3.125mg/kg、経口投与 投与24、48、72 時間 後に標本を採取	陰性

\*：リバスチグミン遊離塩基として記載

*In vitro* 染色体異常試験において、代謝活性化系存在下のみで染色体異常細胞の増加がみられたものの、他の *in vitro* での遺伝毒性試験はすべて陰性であり、また、*in vivo* マウス小核試験も陰性であったことからリバスチグミンは遺伝毒性を有さないと考えられた。

(4) がん原性試験

投与期間	動物種/系統	動物数/群	投与経路	投与量* (mg/kg/日)	成績
98/99 週間	マウス /CD-1	雌雄各74 例/群 (対照群及び 薬物投与群)	経皮 (塗布)	0.25、 0.50、0.75	がん原性 なし
104 週間	マウス /CD-1	雌雄各 69~71 例/群	経口	0.25、 0.6、1.6	がん原性 なし
104 週間	ラット /SD	雌雄各 74~76 例/群	経口	0.1、0.4、 1.1	がん原性 なし

\*：リバスチグミン遊離塩基として記載

リバスチグミンをマウスに 98/99 週間反復経皮投与、あるいはマウス及びラットに 104 週間反復経口投与した結果、がん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び二世代生殖毒性試験

動物種/系統	投与経路、投与期間	投与量* (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット/SD	経口、 雄：交配前10週間～剖 検まで 雌：交配前2週間～妊娠 期間又は分娩後21 日まで	0.12、0.55、 1.1	雌雄親動物：一般毒性； 0.12 生殖能；1.1 次世代；0.55

\*：リバスチグミン遊離塩基として記載

ラットを用いた受胎能及び二世代生殖毒性試験では、親動物においてリバスチグミンの薬理作用に起因した一般状態変化がみられ、一部で体重及び摂餌量の減少が認められた。母動物における性周期、交配期間、受胎能、妊娠期間、分娩及び哺育能に対し、リバスチグミン投与の影響は認められなかった。F1 出生児では、1.1mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制が認められた。F1 出生児の一般状態、剖検、生存率、性比、形態学的検査、発育分化、反射機能、オープンフィールド、学習記憶能、生殖能及び生殖パラメータ、並びに F2 胎児に対し、リバスチグミン投与の影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

動物種/系統	投与経路、投与期間	投与量* (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット /SD	経口、 妊娠7日～妊娠17日	0.25、 0.81、2.50	母動物；0.25 胎児及び出生児； 0.81 催奇形性なし
ウサギ /NZW	経口、 妊娠7日～妊娠19日	0.36、 1.09、2.18	母動物；0.36 胎児；1.09 催奇形性なし

\*：リバスチグミン遊離塩基として記載

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験では、母動物においてリバスチグミンの薬理作用に起因した一般状態変化、一部で摂餌量の減少あるいは体重の増加抑制がみられ、胎児において吸収胚数の増加も認められたが、その他リバスチグミン投与の影響はみられなかった。ラット及びウサギにおいて催奇形性は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

動物種/系統	投与経路、投与期間	投与量* (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット/SD	経口、 妊娠17日～分娩後21日	0.19、0.63、 1.88	母動物；0.19 出生児；0.63

\*：リバスチグミン遊離塩基として記載

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、母動物においてリバスチグミンの薬理作用に起因した一般状態の変化、摂餌量の減少及び妊娠期間の軽度の延長がみられ、出生児において体重の低下あるいは増加抑制が認められたが、その他リバスチグミン投与の影響はみられなかった。

(6) 局所刺激性試験

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

試験系	試験製剤	動物種/系統	投与経路、 投与期間	投与量
皮膚刺激性	新処方製剤	ウサギ/NZW	経皮（貼付）、 単回（24時間貼付）	4.5mg/2.5cm <sup>2</sup>
	旧処方製剤	ウサギ/NZW	経皮（貼付）、 単回（24時間貼付）	4.5mg/2.5cm <sup>2</sup>

皮膚刺激性については、24時間貼付後（除去後）0.5、24及び48時間の皮膚反応を観察し、Draize法による評点付けを行った。得られた評点から一次刺激インデックスを算出し、皮膚刺激性を評価した。新処方製剤において、除去後0.5時間では4例にごく軽度の紅斑が認められ、うち1例では除去後48時間に消失し、他の3例では継続した。浮腫はいずれの時点でも認められなかった。旧処方製剤において、除去後0.5時間では全例に中等度から強い紅斑、及びごく軽度の浮腫が認められた。除去後24時間に全例とも浮腫は消失したものの、中等度から強い紅斑は除去後48時間まで継続した。一次刺激インデックスは、新処方製剤が0.58、旧処方製剤が3.50であった。この結果、新処方製剤の皮膚刺激性は「弱い刺激物」、旧処方製剤の皮膚刺激性は「中等度の刺激物」に分類された<sup>41)</sup>。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性試験

リバスチグミンの依存性について、アカゲザルを用いた自己投与による強化効果及び身体依存性試験を実施した結果、依存性は認められなかった。

2) 代謝物の毒性試験

リバスチグミンの代謝物であるNAP226-90の単回投与毒性について、マウスを用いて静脈内投与により検討した。NAP226-90の投与による一般状態の変化は、リバスチグミンと同様に不規則呼吸、呼吸困難、自発運動低下、腹臥位、横臥位、振戦、挙尾、流涎、流涙、間代性痙攣、眼球突出等が認められ、NAP226-90投与による概略の致死量は雄で60mg/kg、雌で40mg/kgであり、リバスチグミンの概略の致死量（遊離塩基として：雄で3.13mg/kg、雌で3.75mg/kg）より高かった。したがって、NAP226-90の毒性はリバスチグミンと比較して弱いものと考えられた。また、NAP226-90を用いた*in vitro*復帰突然変異試験及び染色体異常試験を実施したが、遺伝毒性は認められなかった。

3) 皮膚感作性試験

試験系	動物種/系統	投与経路、投与期間	投与量
Beuhler法	モルモット/Hartley	経皮（貼付）、 単回（6時間貼付）	9mg (5cm <sup>2</sup> パッチ)

モルモットを用いた皮膚感作性について Beuhler 法により検討した結果、皮膚感作性は認められなかった。

4) 光毒性試験

リバスチグミンパッチ剤（18mg/10cm<sup>2</sup>）を用い、モルモットの経皮投与による光毒性試験を実施した結果、光毒性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：イクセロン パッチ 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg 劇薬、処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること) 有効成分：リバスタチミン 毒薬
X-2. 有効期間	有効期間：36 ヶ月
X-3. 包装状態での貯法	室温保存
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり イクセロンパッチ (4.5mg/9mg/13.5mg/18mg) の使い方 (「XIII.-2. その他の関連資料」の項参照)
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：リバスタチ <sup>®</sup> パッチ 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg (小野薬品工業株式会社) 同効薬：ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、メマンチン塩酸塩、ドネペジル
X-7. 国際誕生年月日	2007年7月6日 (アメリカ)
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日及び承認番号： イクセロンパッチ 4.5mg 製造販売承認年月日：2011年4月22日 承認番号：22300AMX00529000 薬価基準収載年月日：2011年7月19日 販売開始年月日：2011年7月19日 イクセロンパッチ 9mg 製造販売承認年月日：2011年4月22日 承認番号：22300AMX00530000 薬価基準収載年月日：2011年7月19日 販売開始年月日：2011年7月19日 イクセロンパッチ 13.5mg 製造販売承認年月日：2011年4月22日 承認番号：22300AMX00531000 薬価基準収載年月日：2011年7月19日 販売開始年月日：2011年7月19日 イクセロンパッチ 18mg 製造販売承認年月日：2011年4月22日 承認番号：22300AMX00532000 薬価基準収載年月日：2011年7月19日 販売開始年月日：2011年7月19日
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	9mg から開始して原則4週後に18mgに増量する用法の追加： 2015年8月24日
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日：2020年12月24日 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2項第3号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない。
X-11. 再審査期間	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 8年：2011年4月22日～2019年4月21日(終了) 用法の追加：(残余期間)2015年8月24日～2019年4月21日(終了)

X-12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
イクセロン パッチ 4.5mg	1190700S1029	1190700S1029	120816001	622081601
イクセロン パッチ 9mg	1190700S2025	1190700S2025	120817701	622081701
イクセロン パッチ 13.5mg	1190700S3021	1190700S3021	120823801	622082301
イクセロン パッチ 18mg	1190700S4028	1190700S4028	120824501	622082401

X-14. 保険給付上の注意

保医発 0719 第 5 号 (平成 23 年 7 月 19 日)

薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

- ① 本製剤の用法及び用量に関連する注意に「原則として、1日1回につき1枚のみ貼付すること。」と記載されていることから、1日につき、1枚を使用した場合に限り算定できるものであること。
- ② 本製剤の効能又は効果は「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」であることから、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症であることが確認された患者に対して使用した場合に限り算定できるものであること。

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- 1) Francis, P. T. et al. : J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. [20111228]  
1999;66(2), 137-147 (PMID : 10071091)
- 2) 社内資料：軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象 [20111772]  
とした 24 週間投与, プラセボ対照, 二重盲検比較試験
- 3) Winblad, B. et al. : Int J Geriatr Psychiatry. 2007;22, 456- [20103913]  
467 (PMID:17380489)
- 4) 社内資料：国内第 III 相試験 (D1303 試験) [20170492]
- 5) 社内資料：日本人健康被験者を対象とした反復投与試験 (2011 年 [20111774]  
4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1) (国内 D1101 試験)
- 6) Nakamura, Y. et al. : Dementia Geriatr. Cogn. Disord. Extra. [20113055]  
2011;1(1), 163-179 (国内 D1301 試験) (PMID : 22163242)
- 7) Nakamura, Y. et al. : Dementia Geriatr. Cogn. Disord. Extra. [20160141]  
2015;5(3), 361-374 (国内 D1303 試験) (PMID : 26557135)
- 8) 社内資料：軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象 [20111794]  
とした国内第 II 相試験 (国内 D1201 試験)
- 9) 中村祐ら、臨床精神医学 2015;44(6) : 901-915 (国内 D1403 試験) [20155345]
- 10) Ogura, H. et al. : Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. [20103874]  
2000;2(8), 609-613 (PMID:11256231)
- 11) 社内資料：脳内 AChE 及び BuChE 阻害作用 [20111790]
- 12) Kosasa, T. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1999;380(2-3), 101-107 [20111937]  
(PMID:10513568)
- 13) Cerbai, F. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2007;572(2-3), 142-150 [20110821]  
(PMID:17643410)
- 14) Scali, C. et al. : J. Neural. Transm. 2002;109(7-8), 1067-1080 [20111753]  
(PMID:12111444)
- 15) 社内資料：日本人及び白人健康被験者を対象とした単回投与試験 [20113240]  
(海外 D2335 試験)
- 16) Bejar, C. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1999;383(3), 231-240 (PMID : [20110822]  
10594314)
- 17) Meunier, J. et al. : Br. J. Pharmacol. 2006;149(8), 998-1012 [20110824]  
(PMID : 17057756)
- 18) Van, Dam, D. et al. : Psychopharmacology 2005;180(1), 177-190 [20110823]  
(PMID : 15654502)
- 19) Enz, A. et al. : Prog. Brain Res. 1993;98(-), 431-438 (PMID : [20111754]  
8248533)
- 20) Enz, A. et al. : Biomed. Chromatogr. 2004;18(3), 160-166 [20111755]  
(PMID : 15103701)
- 21) 社内資料：経皮投与と経口投与による脳内 AChE 阻害作用の比較 [20111789]
- 22) 社内資料：ONO-2540 生物学的同等性試験 (ONO-2540-06 試験) [20190136]
- 23) 社内資料：ジゴキシンの併用による経口投与時の薬物相互作用 [20111785]  
作用, 経口投与時のバイオアベイラビリティ (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1) (海外 W361 試験)
- 24) 社内資料：ワルファリンとの併用による経口投与時の薬物相互作用 [20111786]  
作用 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2) (海外 W362 試験)
- 25) 社内資料：ジアゼパムとの併用による経口投与時の薬物相互作用 [20111787]  
(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.3) (海外 W363 試験)
- 26) 社内資料：フルオキセチンとの併用による経口投与時の薬物相互作用 [20111788]  
作用 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.4) (海外 W365 試験)
- 27) 社内資料：軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象 [20111784]  
とした第 III 相試験における薬物動態解析 (海外 D2320 試験)
- 28) Lefèvre, G. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2007;47(4) : 471-478 (海 [20103910]  
外 D2338 試験) (PMID : 17389556)
- 29) 社内資料：5 種類の製剤を上背部及び下背部に貼付したときの薬 [20111775]  
物動態 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.1.2.1.1.2) (海外 W159 試験)
- 30) Lefèvre, G. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2008;48(2), 246-252 (海 [20110830]



- 外 D2332 試験) (PMID : 18199897)
- 31) 社内資料 : [<sup>3</sup>H]リバスチグミンのラット脳内移行性 [20111776]
  - 32) 社内資料 : 脳脊髄液への移行性 (海外 A107 試験) [20111795]
  - 33) 社内資料 : [<sup>3</sup>H]リバスチグミンの静脈内投与後の臓器分布 [20111777]
  - 34) 社内資料 : [<sup>3</sup>H]リバスチグミンの血漿たん白結合率及び血球移行率 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2. 6. 4. 4) [20111778]
  - 35) 社内資料 : [<sup>14</sup>C]リバスチグミンの血漿たん白結合率及び血球移行率 [20111779]
  - 36) 社内資料 : 薬物代謝酵素の阻害 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2. 6. 4. 7. 1) [20111780]
  - 37) Lefèvre, G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2008;83(1), 106-114 (海外 D2331 試験) (PMID : 17522596) [20103912]
  - 38) 社内資料 : 健康成人男性を対象とした経口投与時の薬物動態 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 1. 1) [20111781]
  - 39) 社内資料 : 肝機能障害を有する被験者を対象とした経口投与時の薬物動態 (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 2. 1) (海外 W251 試験) [20111783]
  - 40) 社内資料 : 腎機能障害を有する被験者のリバスチグミン経口投与時の薬物動態 (海外 W253 試験) [20111782]
  - 41) 社内資料 : ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 [20190137]

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量等は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 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

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはリバスチグミンとして1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持量として1日1回18mgを貼付する。また、患者の状態に応じて、1日1回9mgを開始用量とし、原則として4週後に18mg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。

海外での承認状況（2024年8月時点）

米国添付文書（2024年5月改訂）の概略

販売名	Exelon®Patch
剤形・含量	<p>剤形：経皮パッチ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Exelonパッチ4.6mg/24h：5cm<sup>2</sup>にリバスチグミン9mgを含有（<i>in vivo</i>放出率は4.6mg/24h）</li> <li>・Exelonパッチ9.5mg/24h：10cm<sup>2</sup>にリバスチグミン18mgを含有（<i>in vivo</i>放出率は9.5mg/24h）</li> <li>・Exelonパッチ13.3mg/24h：15cm<sup>2</sup>にリバスチグミン27mgを含有（<i>in vivo</i>放出率は13.3mg/24h）</li> </ul>
承認年月	<p>2007年7月：9mg、18mg（5、10cm<sup>2</sup>）</p> <p>2012年8月：27mg（15cm<sup>2</sup>）</p>
効能・効果	<p>アルツハイマー病</p> <p>Exelonパッチは、アルツハイマー型認知症の治療を適応症とする。効果は軽度、中等度、及び高度のアルツハイマー病（AD）で示されている。</p> <p>パーキンソン病に伴う認知症</p> <p>Exelonパッチは、パーキンソン病に伴う軽度～中等度の認知症（PDD）の治療を適応症とする。</p>
用法・用量	<p>推奨用量</p> <p>初回用量：</p> <p>Exelonパッチ4.6mg/24h 1枚を皮膚に1日1回貼付して治療を開始する。</p> <p>漸増方法：</p> <p>少なくとも4週間治療を行って、増量前の用量で忍容性が良好な場合にのみ増量すること。軽度～中等度のAD及びPDDを伴う軽度から中等度の認知症患者には、治療ベネフィットを持続させるために、推奨有効用量である9.5mg/24hで継続する。その後、最高有効用量の13.3mg/24hに増量することもできる。高度AD患者には13.3mg/24hが推奨有効用量である。13.3mg/24hより高用量を投与しても有益性が高まることはなく、有害事象の発現率が増加する。</p> <p>軽度～中等度AD及び軽度～中等度PDD：</p> <p>Exelonパッチの有効用量は9.5mg/24h又は13.3mg/24hを1日1回であり、24時間ごとに新しいパッチと交換する。</p> <p>高度AD：</p> <p>高度ADにおけるExelonパッチの有効用量は13.3mg/24hを1日1回であり、24時間ごとに新しいパッチと交換する。</p> <p>治療の中断：</p>

	投与の中断が 3 日以内であれば、同じ用量又はそれより低い用量で再開する。3 日を超えて投与を中断した場合は、Exelon パッチ 4.6mg/24h で治療を再開し、上記に従って漸増すること。
--	---

欧州の添付文書（2023 年 10 月改訂）の概略

販売名	Exelon
剤形・含量	剤形：経皮パッチ 4.6mg/24h 経皮パッチ：5cm <sup>2</sup> の経皮パッチ1枚にリバスチグミン9mgを含有 9.5mg/24h 経皮パッチ：10cm <sup>2</sup> の経皮パッチ1 枚にリバスチグミン18mgを含有 13.3mg/24h 経皮パッチ：15cm <sup>2</sup> の経皮パッチ 1 枚にリバスチグミン 27mg を含有
承認年月	2007 年 9 月：9、18mg（5、10cm <sup>2</sup> ） 2013 年 1 月：27mg（15cm <sup>2</sup> ）
効能・効果	軽度～やや高度のアルツハイマー型認知症の対症療法
用法・用量	アルツハイマー型認知症の診断及び治療経験のある医師の指導のもとで治療を開始すること。診断は最新のガイドラインに従って行うこと。認知症患者に他の治療を開始する場合と同様に、介護者による定期的な投与及び監視が可能な場合にのみ、本剤の投与を開始すること。  初回用量 4.6mg/24h で治療を開始する。  維持用量 少なくとも 4 週間投与した後に忍容性が良好であると治療担当医師が判断した場合は、4.6mg/24h から推奨有効用量である 9.5mg/24h に増量する。この用量での投与は、患者に治療効果が認められ続ける限り継続する。  漸増方法 1 日の推奨維持用量は 9.5mg/24h であり、治療による有益性が得られる限り投与の継続が可能である。推奨有効用量である 9.5mg/24h 投与中に、有意な認知機能低下（例：MMSE 低下）かつ/又は臨床医判断による機能低下が認められた患者には、9.5mg/24h を少なくとも 6 ヶ月間投与した後に忍容性が良好な場合に限り、13.3mg/24h への増量を考慮すること。リバスチグミンの臨床的な有益性は、定期的に評価する必要がある。最適な用量で治療効果が得られない場合は中止も考慮すること。胃腸関連の副作用が観察された場合は、これらの副作用が消失するまで投与を一時中断すること。投与の中断が 3 日を超えない場合は、同じ用量で経皮パッチの貼付を再開してもよい。その他の場合は、4.6mg/24h で投与を再開すること。

上記を含み、2024 年 8 月現在、世界 90 カ国以上で承認されている。

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット、ウサギ）において、リバスチグミン又はその代謝物の胎児への移行が認め

られている。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年5月)	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary There are no adequate data on the developmental risks associated with the use of EXELON in pregnant women. In animals, no adverse effects on embryo-fetal development were observed at oral doses 2-4 times the maximum recommended human dose (MRHD) (see Data). The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.</p> <p>Data Animal Data Oral administration of rivastigmine to pregnant rats and rabbits throughout organogenesis produced no adverse effects on embryo-fetal development up to the highest dose tested (2.3 mg/kg/day), which is 2 and 4 times, respectively, the MRHD of 12 mg per day on a body surface area (mg/m<sup>2</sup>) basis.</p> <p>8.2 Lactation Risk Summary There are no data on the presence of rivastigmine in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of rivastigmine on milk production. Rivastigmine and its metabolites are excreted in rat milk following oral administration of rivastigmine; levels of rivastigmine plus metabolites in rat milk are approximately 2 times that in maternal plasma. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EXELON and any potential adverse effects on the breastfed infant from EXELON or from the underlying maternal condition.</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B2 (2023年3月)

<参考>オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B2：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal

damage.

## XIII. 備考

### XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### XIII-2. その他の関連資料

1) 製品同梱の患者指導箋  
最新の資料については、弊社ホームページの医療関係者向けサイト (<https://www.drs-net.novartis.co.jp/>) を確認すること。

包装デザインのデザイン、薬剤の印字の色が変わりましたが、お薬はこれまでと変わりません。

# イクセロン<sup>®</sup>パッチ 4.5mg/ 9mg 13.5mg/18mg の使い方

医師の指示に従って正しく使用して下さい。

## 【注意事項】

- ・この説明書は大切に保管して下さい。
- ・処方された患者さん以外はお使いにならないようお願い致します。

イクセロン<sup>®</sup>パッチは、有効成分を皮膚から吸収させるようにしたお薬(パッチ)で、もの忘れや判断力の低下などの症状の進行を遅らせる働きがあります。作用は24時間持続します。

## お薬の使用スケジュール・種類について

- このお薬は、1日1回貼りかえて下さい。
- このお薬は4種類の大きさがあり、面積が大きくなるほどお薬の含有量(4.5mg, 9mg, 13.5mg, 18mg)が多くなっています。

※パッチ表面にはボールペンなどで日付を記入することができます。

イクセロン <sup>®</sup> パッチ	4.5mg イクセロン ( / )	9mg イクセロン ( / )	13.5mg イクセロン ( / )	18mg イクセロン ( / )
実物大				
お薬の含有量	4.5mg	9mg	13.5mg	18mg
パッチ包装の色	緑色	茶い黄色	黄緑色	紫色

## お薬を貼る場所

- 右の図で示した場所のいずれか1ヵ所に貼って下さい。
- 背中、上腕または胸の**正常な皮膚**に貼って下さい。
- 傷や皮膚病のある場所はさけて下さい。
- 清潔で乾燥した場所、体毛が少ない場所、密着した衣服を着用してもこすれにくい場所に貼って下さい。**
- オイル、ローション、パウダー、クリームが塗られていない場所、パッチが良く貼れる場所に貼って下さい。

背中:



上腕と胸:



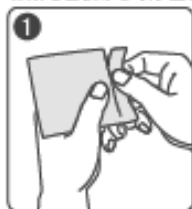
## 貼るときの注意

- 前回とは異なる場所(離れた場所)に貼って下さい。**
- 一度に2枚以上を貼らないように、まず前回貼ったパッチをはがしてから、新しいパッチを貼って下さい。**
- お薬は、毎日ほぼ同じ時間に貼りかえて下さい。
- このお薬は切って使うことはできません。
- 入浴後に貼る場合には、十分に水分を拭き取って乾いてから貼って下さい。

### このお薬の貼り方

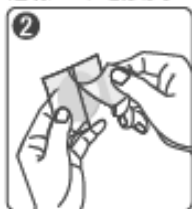
※包装に記載のある使用期限内に使用して下さい。

#### お薬を包装から取り出す



内部のパッチを傷つけないように、手またはハサミで切り、パッチを取り出して下さい。

#### 透明シートをはがす



パッチには透明シートがついています。使用時には粘着面に触れないように、はがして下さい。

#### お薬を貼る



粘着面を背中、上腕部、胸のいずれかにあて、透明シートをはがして下さい。

#### お薬を押さえる



パッチがしっかりとくっつくまで手のひらで押さえて下さい。

### 使い終わったお薬の捨て方

- パッチの端を押さえてゆっくりと優しく皮膚から完全にはがして下さい。
- はがしたパッチは、まだお薬の成分が残っているので粘着面を内側に折って半分に折り込んで下さい。必ず、子供の手や目の届かないところに廃棄して下さい。
- パッチをはがした後は、手を目に触れず、石鹸を使って手を洗って下さい。



### 保管上の注意

- このお薬は1枚ごとに包装されています。包装は貼る直前まで開封しないで下さい。
- このお薬は子供の手や目の届かない場所で保管、管理して下さい。
- 高温にならない場所で保管して下さい。

### その他の注意

- 貼り忘れに気付いたときは、その時に貼って下さい。翌日からは、いつもと同じ時間に貼りかえて下さい。貼りかえていないことに気付いた場合でも、**一度に2回分を貼らないで下さい。**
- 4日間以上貼っていない期間がある場合は、お薬の量を減らすことがありますので、お薬を貼る前に主治医にご相談して下さい。
- 貼ったお薬がはがれたときは、残っている新しいお薬を貼り、翌日からはいつもと同じ時間に貼りかえて下さい。はがれたお薬は安全に廃棄して下さい。
- このお薬を開始した時または増量した時にめまいや眩気がみられることがありますので、自動車の運転など、危険をとまなう機械の操作はしないで下さい。
- 主な副作用として、お薬を貼った場所の皮膚症状(赤くなる、かゆみ、など)、嘔吐、悪心などが報告されています。
- このお薬を使用して体調不良などを感じるがあれば、主治医や薬剤師にご相談下さい。

使用方法、副作用などの詳しい質問がある場合は、主治医や薬剤師にお尋ね下さい。

**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333



**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門 1-23-1