

**リバスチグミン 特定使用成績調査  
(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) の最終集計結果 (再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、リバスチグミン（リバスタッチパッチ・イクセロンパッチ）4.5mg, 9mg, 13.5mg, 18mgの特定使用成績調査（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）の最終集計結果（再審査終了）を、小野薬品工業株式会社及びノバルティスファーマ株式会社医療関係者向け情報サイト（ONO MEDICAL NAVI及びDR's Net）に掲載致しました。

＜留意点＞

- 2012年8月～リバスタッチパッチ；2018年12月4日／イクセロンパッチ；2018年12月7日までに収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書：2020年7月改訂（第1版） 抜粋

---

**【効能又は効果】**

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

**【用法及び用量】**

通常、成人にはリバスチグミンとして1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。

---

本資料は使用実態下での調査結果のため、添付文書「用法・用量」と異なる症例データを一部含んでいますが、これを推奨するものではありません。

本剤ご使用の際には最新の添付文書をご確認の上、適正使用いただきますようお願い申し上げます。

**※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。**

小野薬品工業株式会社／ノバルティスファーマ株式会社

## 目 次

目 次	1
表一覧	2
図一覧	3
1 調査の要約	4
2 略号一覧	6
3 結果	7
3.1 対象患者及び施設数	7
3.2 症例構成	7
3.3 患者背景	8
3.3.1 前治療薬剤	12
3.4 本剤の使用状況	12
3.4.1 中止症例	13
3.5 安全性	14
3.5.1 有害事象発現状況	14
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	19
3.5.3 副作用発現状況	19
3.5.4 重篤な副作用	29
3.5.5 死亡例	29
3.5.6 患者背景要因別安全性解析	31
3.5.7 特別な背景を有する患者	36
3.5.8 体重の推移	47
3.6 有効性	48
3.6.1 全般改善度	48
3.6.2 MMSE	49
3.6.3 患者背景要因別有効性解析	51
3.6.4 特別な背景を有する患者	53
4 考察	54
4.1 調査結果及び結論	54
4.1.1 安全性	54
4.1.2 有効性	55
4.2 調査方法等の限界	56
4.3 結果の解釈	57
4.4 一般化可能性	57
5 結論	57

## 表一覧

Table 3-1	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例）.....9
Table 3-2	本剤投与開始前2ヵ月以内に中止・終了したアルツハイマー型認知症前治療薬剤の中止理由状況（安全性解析対象症例）.....12
Table 3-3	本剤投与開始前2ヵ月以内に中止・終了したアルツハイマー型認知症前治療薬剤一覧.....12
Table 3-4	中止理由一覧（安全性解析対象症例）.....13
Table 3-5	有害事象及び重篤な有害事象発現状況（SOC, PT別）（安全性解析対象症例）.....14
Table 3-6	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）.....20
Table 3-7	発現時期別の副作用の発現状況（SOC, PT別）（安全性解析対象症例）.....24
Table 3-8	死亡症例の一覧（安全性解析対象症例）.....30
Table 3-14	患者背景要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）.....31
Table 3-15	年齢（非高齢者・高齢者）別の副作用（安全性解析対象症例）.....37
Table 3-16	腎機能障害有無別の副作用（安全性解析対象症例）.....41
Table 3-17	肝機能障害有無別の副作用（安全性解析対象症例）.....44
Table 3-18	体重の推移（安全性解析対象症例）.....47
Table 3-21	全般改善度（有効性解析対象症例）.....48
Table 3-22	全般改善度ごとの本剤の使用期間（有効性解析対象症例）.....48
Table 3-23	MMSEの平均値の変化（有効性解析対象症例）.....49
Table 3-24	MMSE下位項目の平均値の推移[24ヵ月後]（有効性解析対象症例）.....50
Table 3-25	MMSE下位項目の平均値の推移[最終評価時]（有効性解析対象症例）.....50
Table 3-26	MMSEの維持改善率[6ヵ月]（有効性解析対象症例）.....51
Table 3-27	MMSEの維持改善率[12ヵ月]（有効性解析対象症例）.....51
Table 3-28	MMSEの維持改善率[24ヵ月]（有効性解析対象症例）.....51
Table 3-29	MMSEの維持改善率[最終評価時]（有効性解析対象症例）.....51
Table 3-30	背景要因別検討結果（有効性解析対象症例）.....52

---

**図一覧**

Figure 3-1	症例構成 .....	8
Figure 3-2	体重の推移 .....	47

## 1 調査の要約

調査の標題	リバスタッチパッチ・イクセロンパッチ特定使用成績調査（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）
キーワード	日本, リバスタチグミン, アルツハイマー型認知症, 非介入, 製造販売後調査
根拠及び背景	リバスタッチパッチ・イクセロンパッチは2011年4月22日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を効能又は効果として承認された。使用実態下における長期使用の情報を収集する目的で、特定使用成績調査を実施した。
調査の課題及び目的	本調査は、特定使用成績調査として実施し、本剤を長期投与した際の未知の副作用（特に重要な副作用について）、及び使用実態下における副作用の発生状況の把握、並びに安全性又は有効性等に影響を与えられようとする要因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。
調査デザイン	本調査は、GPSP省令及び調査実施計画書に従い実施される、対照群を設定しない多施設共同の観察研究（特定使用成績調査）である。EDCシステムを用い、中央登録方式により実施した。各症例の観察期間は本剤投与開始から24ヵ月間とした。
調査の要件	調査対象とする施設は、本剤が採用・納入された施設とした。
対象患者	本剤の効能・効果及び用法・用量に従って本剤を使用する患者のうち、長期観察が可能な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する。ただし、本剤を過去に使用したことのある患者、本剤を対象とした他の製造販売後調査又は製造販売後臨床試験に参加、若しくは参加予定の患者は対象から除いた。
主な調査項目	患者背景、アルツハイマー型認知症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
結果	<p>【調査の概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2012年8月1日より本調査を開始し、登録期間終了日（2014年1月31日）までに753例の症例が登録された。</li> <li>安全性解析対象症例は716例、有効性解析対象症例は641例であった。</li> <li>安全性解析対象症例716例中、男性が37.15%（266例）、女性が62.85%（450例）であった。平均年齢は80.3±6.92歳であり、65歳以上が97.77%（700例）と大多数を占めた。特別な背景を有する患者について、肝機能障害を合併する症例は3.35%（24例）、腎機能障害を合併する症例は6.01%（43例）であり、小児及び妊婦への使用例はなかった。</li> <li>安全性解析対象症例716例中、本剤の平均実貼付期間は375.6±292.99日であった。また、治療中止症例が65.50%であり、</li> </ul>

	<p>中止理由としては、「有害事象発現のため」が 18.72% (134/716 例) と最も多かった。</p> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>以下、安全性解析対象症例 716 例について記載する。</li> <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 d (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】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>以下、有効性解析対象症例 641 例について記載する。</li> <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] あるいは中止時に全般改善度 (Clinical Global Impression of Change, 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、<math>0.2 \pm 3.85</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 c (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>
考察	<p>本調査の結果から、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症の患者に対して本剤を長期使用した際の安全性及び有効性に関して、問題は認められなかった。このように安全性と有効性が確認されたことから、特段、追加の安全対策を講じる必要はないものとする。</p>

## 2 略号一覧

略号	省略していない語（英）	省略していない語（日）
CGIC	Clinical Global Impression of Change	全般改善度
EDC	Electronic Data Capture	電子データ収集
GPSP	Good Post-marketing Study Practice	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMSE	Mini Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
PT	Preferred Term	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類

### 3 結果

本調査では、O社及びN社それぞれで集積されたデータについて、両社分を併合し集計・解析した。

調査開始時（2012年8月1日）より調査終了日（O社；2018年12月4日／N社；2018年12月7日）までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

#### 3.1 対象患者及び施設数

本調査では、154施設と契約し、753例が登録された。そのうち、回収不能症例を除き、調査票が固定された症例数は741例であった。

#### 3.2 症例構成

症例構成を [Figure 3-1](#) に示す。

報告対象（調査票固定）症例741例のうち、投与開始後2週間超過登録症例、初回投薬以降不來院症例、未投与症例、及び本剤の使用歴有りの症例（計25例）を除外した716例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例716例のうち、効果判定不能症例75例を除外した641例を有効性解析対象症例とした。

**Figure 3-1 症例構成**

登録確定例数	753	例																																								
報告対象症例数	741	例																																								
			<table border="1"> <tr> <td>安全性解析除外症例数</td> <td>25</td> <td>例</td> </tr> <tr> <td>重複症例</td> <td>0</td> <td>例</td> </tr> <tr> <td>投与開始時契約期間外症例</td> <td>0</td> <td>例</td> </tr> <tr> <td>観察期間満了時契約期間外症例</td> <td>0</td> <td>例</td> </tr> <tr> <td>投与開始後 2 週間超過登録症例</td> <td>2</td> <td>例</td> </tr> <tr> <td>初回投薬以降不来院症例</td> <td>19</td> <td>例</td> </tr> <tr> <td>未投与症例</td> <td>1</td> <td>例</td> </tr> <tr> <td>有害事象の有無不明症例</td> <td>0</td> <td>例</td> </tr> <tr> <td>1 分冊目未固定症例</td> <td>0</td> <td>例</td> </tr> <tr> <td>登録未確定症例</td> <td>0</td> <td>例</td> </tr> <tr> <td>本剤の使用歴有りの症例</td> <td>3</td> <td>例</td> </tr> <tr> <td>未承認薬の治験参加</td> <td>0</td> <td>例</td> </tr> <tr> <td>信頼性が保証できない症例</td> <td>0</td> <td>例</td> </tr> </table>	安全性解析除外症例数	25	例	重複症例	0	例	投与開始時契約期間外症例	0	例	観察期間満了時契約期間外症例	0	例	投与開始後 2 週間超過登録症例	2	例	初回投薬以降不来院症例	19	例	未投与症例	1	例	有害事象の有無不明症例	0	例	1 分冊目未固定症例	0	例	登録未確定症例	0	例	本剤の使用歴有りの症例	3	例	未承認薬の治験参加	0	例	信頼性が保証できない症例	0	例
安全性解析除外症例数	25	例																																								
重複症例	0	例																																								
投与開始時契約期間外症例	0	例																																								
観察期間満了時契約期間外症例	0	例																																								
投与開始後 2 週間超過登録症例	2	例																																								
初回投薬以降不来院症例	19	例																																								
未投与症例	1	例																																								
有害事象の有無不明症例	0	例																																								
1 分冊目未固定症例	0	例																																								
登録未確定症例	0	例																																								
本剤の使用歴有りの症例	3	例																																								
未承認薬の治験参加	0	例																																								
信頼性が保証できない症例	0	例																																								
安全性解析対象症例数	716	例																																								
			<table border="1"> <tr> <td>有効性解析除外症例数</td> <td>75</td> <td>例</td> </tr> <tr> <td>効果判定不能症例</td> <td>75</td> <td>例</td> </tr> </table>	有効性解析除外症例数	75	例	効果判定不能症例	75	例																																	
有効性解析除外症例数	75	例																																								
効果判定不能症例	75	例																																								
有効性解析対象症例数	641	例																																								

### 3.3 患者背景

安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例の人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 3-1](#) に示す。

安全性解析対象症例 716 例中、男性が 37.15% (266/716 例)，女性が 62.85% (450/716 例) であった。本剤投与開始時の年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 80.3 ± 6.92 歳であり，65 歳以上が 97.77% (700/716 例) と大多数を占め，そのうち 75 歳以上が 81.42% (583/716 例)，85 歳以上が 25.84% (185/716 例) であった。なお，15 歳未満及び欧州規制に基づく 18 歳未満の小児はいなかった。

本剤使用開始時の「アルツハイマー型認知症の発症時期 (罹病期間)」 (平均値 ± 標準偏差) は 21.5 ± 41.07 カ月，体重 (平均値 ± 標準偏差) は 50.21 ± 9.071 kg であった。腎機能障害を合併する症例は 6.01% (43/716 例)，肝機能障害を合併する症例は 3.35% (24/716 例)，胃腸障害を合併する症例は 16.06% (115/716 例)，心臓障害を合併する症例は 14.11% (101/716 例) であった。アルツハイマー型認知症の家族歴ありの症例は 4.61% (33/716 例)，介護者ありの症例は

87.43%（626/716例）であり、本剤使用開始時のMMSE（平均値±標準偏差）は18.8±5.16点であった。

有効性解析対象症例641例の人口統計学的特性及び疾患特性は、安全性解析対象症例と同様の傾向であった。

**Table 3-1 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例）**

患者背景		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
		症例数	症例構成比 (%)	症例数	症例構成比 (%)
全体		716	—	641	—
性別	男	266	37.15	236	36.82
	女	450	62.85	405	63.18
妊娠	なし	450	100.00	405	100.00
	あり	0	0.00	0	0.00
	不明	0	0.00	0	0.00
年齢 a	15歳未満	0	0.00	0	0.00
	15歳以上	716	100.00	641	100.00
年齢 b	18歳未満	0	0.00	0	0.00
	18歳以上	716	100.00	641	100.00
年齢 c	65歳未満	16	2.23	16	2.50
	65歳以上	700	97.77	625	97.50
年齢 d	75歳未満	133	18.58	114	17.78
	75歳以上	583	81.42	527	82.22
年齢 e	85歳未満	531	74.16	478	74.57
	85歳以上	185	25.84	163	25.43
年齢統計量（歳）	平均	80.3		80.3	
	標準偏差	6.92		6.89	
	最大	99		99	
	最小	53		53	
受診区分	外来	683	95.39	614	95.79
	入院	33	4.61	27	4.21
アルツハイマー型認知症の発症時期（罹病期間）※1	1年未満	263	36.73	240	37.44
	1年-5年未満	249	34.78	225	35.10
	5年-10年未満	40	5.59	37	5.77
	10年以上	8	1.12	7	1.09
	不明	156	21.79	132	20.59

患者背景		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
		症例数	症例構成比 (%)	症例数	症例構成比 (%)
アルツハイマー型認知症の発症時期（罹病期間）統計量（月） ※1	例数	472		429	
	平均	21.5		19.9	
	標準偏差	41.07		23.38	
	最大	757		148	
	最小	0		0	
既往歴の有無	なし	472	65.92	426	66.46
	あり	184	25.70	162	25.27
	不明	60	8.38	53	8.27
合併症の有無	なし	264	36.87	238	37.13
	あり	452	63.13	403	62.87
合併症（腎障害）の有無	なし	673	93.99	603	94.07
	あり	43	6.01	38	5.93
合併症（肝障害）の有無	なし	692	96.65	618	96.41
	あり	24	3.35	23	3.59
合併症（胃腸障害）の有無	なし	601	83.94	540	84.24
	あり	115	16.06	101	15.76
合併症（心臓障害）の有無	なし	615	85.89	552	86.12
	あり	101	14.11	89	13.88
合併症（その他）の有無	なし	296	41.34	265	41.34
	あり	420	58.66	376	58.66
アルツハイマー型認知症の家族歴	なし	478	66.76	436	68.02
	あり	33	4.61	32	4.99
	不明	205	28.63	173	26.99
介護者の有無	なし	64	8.94	54	8.42
	あり	626	87.43	568	88.61
	不明	26	3.63	19	2.96
過敏性素因	なし	662	92.46	595	92.82
	あり	5	0.70	5	0.78
	不明	49	6.84	41	6.40
本剤の使用状況（実貼付期間） ※2	6ヵ月未満	281	39.25	212	33.07
	6ヵ月-12ヵ月未満	90	12.57	88	13.73
	12ヵ月-18ヵ月未満	65	9.08	63	9.83
	18ヵ月-24ヵ月	280	39.11	278	43.37
	不明	0	0.00	0	0.00
本剤の使用状況（実貼付期間） 統計量（日）※2	平均	375.6		411.3	
	標準偏差	292.99		285.84	
	最大	728		728	
	最小	1		2	

患者背景		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
		症例数	症例構成比 (%)	症例数	症例構成比 (%)
本剤の使用状況（開始時の貼付量）	4.5 mg	703	98.18	629	98.13
	9.0 mg	6	0.84	5	0.78
	13.5 mg	3	0.42	3	0.47
	18.0 mg	4	0.56	4	0.62
	その他	0	0.00	0	0.00
	不明	0	0.00	0	0.00
本剤の使用状況（最大1日貼付量）	4.5 mg	120	16.76	72	11.23
	9.0 mg	100	13.97	87	13.57
	13.5 mg	74	10.34	67	10.45
	18.0 mg	422	58.94	415	64.74
	不明	0	0.00	0	0.00
併用薬剤の有無	なし	239	33.38	213	33.23
	あり	477	66.62	428	66.77
体重	40 kg 未満	45	6.28	42	6.55
	40 kg-50 kg 未満	139	19.41	124	19.34
	50 kg-60 kg 未満	128	17.88	119	18.56
	60 kg 以上	59	8.24	52	8.11
	未測	345	48.18	304	47.43
体重統計量 (kg)	平均	50.21		50.15	
	標準偏差	9.071		9.011	
	最大	77.2		77.2	
	最小	29.0		29.0	
前治療薬剤の有無	なし	580	81.01	521	81.28
	あり	122	17.04	109	17.00
	不明	14	1.96	11	1.72
本剤使用開始時の MMSE	10 点未満	19	2.65	17	2.65
	10 点-16 点未満	78	10.89	72	11.23
	16 点-21 点未満	137	19.13	125	19.50
	21 点以上	174	24.30	159	24.80
	未実施	308	43.02	268	41.81
MMSE 統計量 (点)	平均	18.8		18.8	
	標準偏差	5.16		5.14	
	最大	30		30	
	最小	1		1	

※1 アルツハイマー型認知症の発症時期（罹病期間）：要約統計量については発症年月が明確に判明している症例のみを対象とした。発症年が"2000 以前"と入力された症例は、10 年以上の区分とした。

※2 本剤の使用状況（実貼付期間）は、調査票に記載された本剤使用開始日から本剤の最終使用日までの休薬期間を除く実貼付期間で算出した。

### 3.3.1 前治療薬剤

安全性解析対象症例 716 例中、前治療薬剤「あり」の患者（本剤使用開始前 2 ヶ月以内に中止・終了したアルツハイマー型認知症前治療薬を有する患者）122 例の前治療薬剤の中止理由の内訳を Table 3-2 に、前治療薬剤一覧を表 Table 3-3 に示す。なお、前治療薬剤は、調査票「アルツハイマー型認知症に対する前治療薬剤」に記載された薬剤を集計した。

中止理由としては、「効果不十分」が 54.92%（67/122 例）と最も多く、次いで「副作用発現」が 37.70%（46/122 例）であった。

**Table 3-2 本剤投与開始前 2 ヶ月以内に中止・終了したアルツハイマー型認知症前治療薬剤の中止理由状況（安全性解析対象症例）**

		症例数（例）	症例の割合（%）
本剤投与開始前 2 ヶ月以内に中止・終了したアルツハイマー型認知症前治療薬を有する患者		122	100.00
中止理由	効果不十分	67	54.92
	副作用発現	46	37.70
	経口治療困難	6	4.92
	その他	9	7.38

同一症例で複数中止理由がある場合、それぞれの中止理由で集計

**Table 3-3 本剤投与開始前 2 ヶ月以内に中止・終了したアルツハイマー型認知症前治療薬剤一覧**

薬剤名	症例数（例）	症例の割合（%）
本剤投与開始前 2 ヶ月以内に中止・終了したアルツハイマー型認知症前治療薬を有する患者	122	100.00
リスパダール	1	0.82
セロクエル	1	0.82
ドネペジル塩酸塩	13	10.66
アリセプト	64	52.46
アリセプト D	8	6.56
ドネペジル塩酸塩 OD	1	0.82
メマンチン塩酸塩	1	0.82
メマリー	7	5.74
レミニール	24	19.67
レミニール OD	11	9.02

前治療薬剤は、調査票「アルツハイマー型認知症に対する前治療薬剤」に記載された薬剤の内訳とした。

### 3.4 本剤の使用状況

安全性解析対象症例 716 例の「本剤の使用状況（実貼付期間）」（平均値 ± 標準偏差）は 375.6 ± 292.99 日であった。「本剤の使用状況（開始時の貼付量）」は、98.18%（703/716 例）の症例が添付文書に規定された通常の開始用量である 4.5 mg から開始していた。また、添付文書に

規定された最大用量を逸脱した症例は認めず、本調査では、添付文書の用法及び用量に基づき本剤が使用されていた（Table 3-1）。

#### 【添付文書の用法及び用量】

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

本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24 時間ごとに貼り替える。

\*最新（O 社；第 7 版／N 社；第 8 版）の添付文書。なお、下線部については 2015 年 8 月 24 日に追加承認を取得した用法・用量であり、本調査の最後の患者の本剤投与開始日が 2013 年 7 月 29 日であったことから、下線部の用法・用量で使用された患者は本調査に含まれていない。

### 3.4.1 中止症例

安全性解析対象症例の中止理由一覧を Table 3-4 に示す。

治療中止症例は 65.50%（469/716 例）であり、実貼付期間別では 6 ヶ月未満が 38.55%（276/716 例）と最も多く、6 ヶ月-12 ヶ月未満が 19.86%（87/438 例）、12 ヶ月-18 ヶ月未満が 18.68%（65/348 例）、18 ヶ月-24 ヶ月が 14.64%（41/280 例）であった。

中止理由の主な内訳は、「有害事象発現のため」が 18.72%（134/716 例）と最も多く、「患者（の家族）から本剤使用中止の申し出のため」が 14.80%（106/716 例）、「患者が転科・転院したため」が 14.11%（101/716 例）、「患者の再来院なし（調査途中から）」が 11.31%（81/716 例）、「本剤の効果を期待できないと判断したため」が 3.21%（23/716 例）、「死亡したため」が 1.96%（14/716 例）、「合併症が悪化したため」が 0.70%（5/716 例）であった。なお、「症状改善のため終了症例」は 0.70%（5/716 例）であった。

Table 3-4 中止理由一覧（安全性解析対象症例）

内訳	6 ヶ月未満	6 ヶ月-12 ヶ月未満	12 ヶ月-18 ヶ月未満	18 ヶ月-24 ヶ月	全体
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
対象症例 <sup>1</sup>	716 (100.00)	438 (61.17)	348 (48.60)	280 (39.11)	716 (100.00)
症状改善のため終了症例	2 (0.28)	2 (0.46)	1 (0.29)	0 (0.00)	5 (0.70)
観察期間満了時点で使用継続症例	—	—	—	—	—
	104 週に到達している症例	—	—	234 (83.57)	234 (32.68)
	104 週に到達していない症例 <sup>2</sup>	0 (0.00)	1 (0.23)	5 (1.79)	8 (1.12)
治療中止症例	276 (38.55)	87 (19.86)	65 (18.68)	41 (14.64)	469 (65.50)
理由 <sup>3</sup>	患者の再来院なし（使用開始日以降）	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	患者の再来院なし（調査途中から）	40 (5.59)	24 (5.48)	7 (2.01)	10 (3.57)
	患者が転科・転院したため	41 (5.73)	22 (5.02)	24 (6.90)	14 (5.00)

内訳	6ヵ月未満	6ヵ月-12ヵ月未 満	12ヵ月-18ヵ月 未満	18ヵ月-24ヵ月	全体
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
患者（の家族）から本剤使用 中止の申し出のため	72 (10.06)	18 (4.11)	13 (3.74)	3 (1.07)	106 (14.80)
本剤の効果を期待できないと 判断したため	14 (1.96)	2 (0.46)	4 (1.15)	3 (1.07)	23 (3.21)
合併症が悪化したため	2 (0.28)	2 (0.46)	1 (0.29)	0 (0.00)	5 (0.70)
有害事象発現のため	99 (13.83)	15 (3.42)	13 (3.74)	7 (2.50)	134 (18.72)
死亡したため	9 (1.26)	1 (0.23)	2 (0.57)	2 (0.71)	14 (1.96)
その他	11 (1.54)	5 (1.14)	1 (0.29)	4 (1.43)	21 (2.93)

\*1: 対象症例は各時点で本剤使用がある症例とした。

\*2: 調査票にて観察期間満了時点で使用継続となっている症例のうち、観察期間 24 週に到達していない症例。

\*3: 同一症例で複数中止理由がある場合、それぞれの中止理由で集計した。

### 3.5 安全性

安全性解析対象症例 716 例の安全性について検討した。

#### 3.5.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例 716 例中、287 例に 414 件の有害事象を認めた。有害事象発現割合は 40.08% (287/716 例) であった (Table 3-5)。

主な有害事象 (1.00%以上) は、適用部位そう痒感 6.98% (50/716 例)、適用部位紅斑 4.33% (31/716 例)、適用部位皮膚炎 3.91% (28/716 例)、接触皮膚炎 3.63% (26/716 例)、適用部位発疹 1.96% (14/716 例)、食欲減退及び悪心各 1.68% (12/716 例)、怒り、不眠症、及びそう痒症各 1.12% (8/716 例) であり、適用部位に関する皮膚症状が多く認められた。

**Table 3-5 有害事象及び重篤な有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

安全性解析対象症例数 (例)	716			
	有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%))		重篤な有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1	
有害事象発現症例全体例数	287	(40.08)	44	(6.15)
有害事象発現症例全体件数	414	-	60	-
感染症および寄生虫症	14	(1.96)	10	(1.40)
蓄膿	1	(0.14)	0	(0.00)
胃腸炎	1	(0.14)	0	(0.00)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.14)	1	(0.14)
上咽頭炎	1	(0.14)	0	(0.00)
肺炎	7	(0.98)	6	(0.84)
腎盂炎	1	(0.14)	1	(0.14)
尿路感染	1	(0.14)	1	(0.14)

安全性解析対象症例数 (例)	716			
有害事象の種類	有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%))		重篤な有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1	
肺炎球菌性敗血症	1	(0.14)	1	(0.14)
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)	6	(0.84)	6	(0.84)
膀胱新生物	1	(0.14)	1	(0.14)
胃癌	1	(0.14)	1	(0.14)
リンパ節転移	1	(0.14)	1	(0.14)
遠隔転移を伴う膀胱癌	1	(0.14)	1	(0.14)
肺の悪性新生物	2	(0.28)	2	(0.28)
代謝および栄養障害	23	(3.21)	4	(0.56)
脱水	2	(0.28)	1	(0.14)
糖尿病	3	(0.42)	0	(0.00)
高尿酸血症	1	(0.14)	0	(0.00)
低カリウム血症	1	(0.14)	0	(0.00)
低ナトリウム血症	1	(0.14)	1	(0.14)
マラスムス	2	(0.28)	2	(0.28)
食欲減退	12	(1.68)	0	(0.00)
高脂血症	1	(0.14)	0	(0.00)
過小食	1	(0.14)	1	(0.14)
精神障害	47	(6.56)	5	(0.70)
攻撃性	7	(0.98)	1	(0.14)
激越	4	(0.56)	0	(0.00)
怒り	8	(1.12)	0	(0.00)
不安	1	(0.14)	0	(0.00)
汚言症	1	(0.14)	0	(0.00)
譫妄	2	(0.28)	1	(0.14)
妄想	3	(0.42)	0	(0.00)
うつ病	3	(0.42)	0	(0.00)
幻覚	3	(0.42)	0	(0.00)
幻聴	1	(0.14)	0	(0.00)
不眠症	8	(1.12)	0	(0.00)
易刺激性	6	(0.84)	0	(0.00)
妄想症	1	(0.14)	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)
自殺企図	1	(0.14)	1	(0.14)
暴力関連症状	1	(0.14)	1	(0.14)
感情不安定	1	(0.14)	0	(0.00)

安全性解析対象症例数（例）	716			
有害事象の種類	有害事象 発現症例数（例） （発現割合（％））		重篤な有害事象 発現症例数（例） （発現割合（％））※1	
神経系障害	27	(3.77)	6	(0.84)
自律神経失調	1	(0.14)	0	(0.00)
運動緩慢	1	(0.14)	0	(0.00)
脳出血	2	(0.28)	2	(0.28)
脳梗塞	3	(0.42)	2	(0.28)
浮動性めまい	6	(0.84)	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)
一過性脳虚血発作	1	(0.14)	0	(0.00)
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	10	(1.40)	2	(0.28)
不整脈	1	(0.14)	0	(0.00)
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)
心肺停止	1	(0.14)	1	(0.14)
動悸	1	(0.14)	0	(0.00)
上室性期外収縮	1	(0.14)	0	(0.00)
上室性頻脈	1	(0.14)	0	(0.00)
心室性期外収縮	3	(0.42)	0	(0.00)
洞結節機能不全	1	(0.14)	0	(0.00)
血管障害	6	(0.84)	0	(0.00)
高血圧	5	(0.70)	0	(0.00)
低血圧	1	(0.14)	0	(0.00)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9	(1.26)	5	(0.70)
喘息	1	(0.14)	0	(0.00)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.14)	1	(0.14)
誤嚥性肺炎	4	(0.56)	2	(0.28)
肺塞栓症	1	(0.14)	1	(0.14)
呼吸不全	1	(0.14)	1	(0.14)

安全性解析対象症例数（例）	716			
有害事象の種類	有害事象 発現症例数（例） （発現割合（％））		重篤な有害事象 発現症例数（例） （発現割合（％））※1	
いびき	1	(0.14)	0	(0.00)
胃腸障害	28	(3.91)	2	(0.28)
腹痛	3	(0.42)	0	(0.00)
上腹部痛	1	(0.14)	0	(0.00)
便秘	4	(0.56)	0	(0.00)
下痢	4	(0.56)	0	(0.00)
十二指腸潰瘍	1	(0.14)	0	(0.00)
腸炎	1	(0.14)	1	(0.14)
鼓腸	1	(0.14)	0	(0.00)
鼠径ヘルニア	1	(0.14)	1	(0.14)
悪心	12	(1.68)	0	(0.00)
嘔吐	5	(0.70)	0	(0.00)
軟便	1	(0.14)	0	(0.00)
肝胆道系障害	2	(0.28)	1	(0.14)
肝機能異常	1	(0.14)	0	(0.00)
肝障害	1	(0.14)	1	(0.14)
皮膚および皮下組織障害	50	(6.98)	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)
薬疹	1	(0.14)	0	(0.00)
皮膚乾燥	1	(0.14)	0	(0.00)
湿疹	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	2	(0.28)	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	5	(0.70)	2	(0.28)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	(0.14)	1	(0.14)
筋痙縮	2	(0.28)	0	(0.00)
四肢痛	1	(0.14)	0	(0.00)
頸部腫瘤	1	(0.14)	1	(0.14)

安全性解析対象症例数 (例)	716			
有害事象の種類	有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%))		重篤な有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1	
腎および尿路障害	5	(0.70)	1	(0.14)
頻尿	1	(0.14)	0	(0.00)
蛋白尿	2	(0.28)	0	(0.00)
腎機能障害	1	(0.14)	0	(0.00)
急性腎障害	1	(0.14)	1	(0.14)
一般・全身障害および投与部位の状態	115	(16.06)	4	(0.56)
適用部位皮膚炎	28	(3.91)	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)
無力症	1	(0.14)	0	(0.00)
胸痛	1	(0.14)	0	(0.00)
死亡	2	(0.28)	2	(0.28)
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)
多臓器機能不全症候群	1	(0.14)	1	(0.14)
臨床検査	4	(0.56)	0	(0.00)
血中コリンエステラーゼ減少	2	(0.28)	0	(0.00)
血中尿素増加	1	(0.14)	0	(0.00)
赤血球数減少	2	(0.28)	0	(0.00)
白血球数減少	1	(0.14)	0	(0.00)
傷害, 中毒および処置合併症	7	(0.98)	7	(0.98)
転倒	3	(0.42)	3	(0.42)
大腿骨骨折	2	(0.28)	2	(0.28)
骨折	1	(0.14)	1	(0.14)
硬膜下血腫	2	(0.28)	2	(0.28)
上肢骨折	1	(0.14)	1	(0.14)

※1 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。

### 3.5.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例 716 例中、44 例に 60 件の重篤な有害事象を認めた。重篤な有害事象発現割合は 6.15% (44/716 例) であった (Table 3-5)。

本調査での主な重篤な有害事象は、肺炎 0.84% (6/716 例)、転倒 0.42% (3/716 例) であり、その他の重篤な有害事象の発現はいずれも 1~2 例であった。

一方、国内臨床試験 (1301, 1201, 1301E1, 1303 試験) の併合集計結果では、安全性解析対象症例 1073 例中、124 例に重篤な有害事象を認め、重篤な有害事象発現割合は 11.56% であった。臨床試験で認めた主な重篤な有害事象は、大腿骨頸部骨折 0.84% (9/1073 例)、肺炎 0.75% (8/1073 例)、脳梗塞 0.56% (6/1073 例)、胃腸炎 0.37% (4/1073 例)、脳出血、意識消失、急性心筋梗塞、誤嚥性肺炎、尿管ヘルニア、及び硬膜下血腫が各 0.28% (3/1073 例) であった。また、本調査の重篤な有害事象の発現割合 (6.15%) は、臨床試験時の発現割合 (11.56%) を上回るものではなかった。また、本調査の主な重篤な有害事象の種類は、国内臨床試験で認められた重篤な有害事象と概ね類似しており、本調査のみで発現した事象はいずれの事象も 1~2 例の発現であった。

### 3.5.3 副作用発現状況

#### 3.5.3.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例 716 例中、228 例に 310 件の副作用を認めた。副作用発現割合は 31.84% (228/716 例) であった (Table 3-6)。

本調査での主な副作用 (1.00% 以上) は、適用部位そう痒感が 6.98% (50/716 例)、適用部位紅斑が 4.33% (31/716 例)、適用部位皮膚炎が 3.77% (27/716 例)、接触皮膚炎が 3.63% (26/716 例)、適用部位発疹が 1.96% (14/716 例)、食欲減退が 1.68% (12/716 例)、悪心が 1.40% (10/716 例)、そう痒症が 1.12% (8/716 例) であった。

一方、最新の添付文書 (O 社 ; 第 7 版 / N 社 ; 第 8 版) に記載している国内臨床試験 (1301, 1201, 1301E1, 1303 試験) の併合集計結果では、安全性解析対象症例 1073 例中、846 例に副作用を認め、副作用発現割合は 78.84% であった。臨床試験で認めた主な副作用は、適用部位紅斑 37.65% (404/1073 例)、適用部位そう痒感 36.63% (393/1073 例)、接触皮膚炎 25.44% (273/1073 例)、適用部位浮腫 11.09% (119/1073 例)、嘔吐 7.83% (84/1073 例)、悪心 7.64% (82/1073 例)、食欲減退 5.22% (56/1073 例) 及び適用部位皮膚剥脱 4.85% (52/1073 例) であった。また、本調査のみで発現した主な事象は怒り 0.98% (7/716 例)、攻撃性 0.70% (5/716 例) であり、その発現割合は低く、その他の事象も 1~2 例の発現であった。

**Table 3-6 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（%））※1	
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)

安全性解析対象症例数 (例)	716			
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 (%)) ※1	
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)

安全性解析対象症例数 (例)	716			
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 (%)) ※1	
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)

※1 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。

MedDRA/J Ver(21.1)

### 3.5.3.2 発現時期別の副作用の発現状況

本剤投与時期によって特徴的に発現する副作用を確認するため、発現時期別の副作用の発現状況を Table 3-7 に示す。発現時期は 0-16 週の漸増期のみ 4 週ごとに細分化し、「0-24 週」、「25-52 週」、「53-78 週」、「79-104 週」、「不明」の区分とした。

発現時期別の副作用発現割合は、「0-24 週」が 25.98% (186/716 例)、「25-52 週」が 7.34% (32/436 例)、「53-78 週」が 4.32% (15/347 例)、「79-104 週」が 2.87% (8/279 例) であり、副作用の発現は早期に多かった。

---

PT 別の主な副作用（合計の発現割合 1.00%以上：適用部位そう痒感，適用部位紅斑，適用部位皮膚炎，接触皮膚炎，適用部位発疹，食欲減退）についても，全体の副作用発現割合と同じように副作用の発現は早期に多かった。

本剤を長期投与するに従って，副作用の発現が増加する傾向は認められず，PT 別でも各期間で発現割合が顕著に上昇した副作用はなかった。

**Table 3-7 発現時期別の副作用の発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

	合計 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期										
		0-4週	5-8週	9-12週	13-16週	17-24週	0-24週 Total	25-52週	53-78週	79-104週	25-104週 Total	発現時期 不明 発現症例 数
		発現症例数 (発現割合 (%))										
安全性解析対象症例数 (例)	716	716	659	588	534	493	716	436	347	279	436	
副作用発現症例全体	228 (31.84)	35 (4.89)	57 (8.65)	33 (5.61)	35 (6.55)	36 (7.30)	186 (25.98)	32 (7.34)	15 (4.32)	8 (2.87)	53 (12.16)	0
感染症および寄生虫症	3 (0.42)	0 (0.00)	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.19)	0 (0.00)	2 (0.28)	1 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0
蓄膿	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
胃腸炎	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0
腎盂炎	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
代謝および栄養障害	15 (2.09)	4 (0.56)	1 (0.15)	0 (0.00)	6 (1.12)	2 (0.41)	13 (1.82)	1 (0.23)	1 (0.29)	0 (0.00)	2 (0.46)	0
糖尿病	1 (0.14)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
低ナトリウム血症	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
食欲減退	12 (1.68)	3 (0.42)	1 (0.15)	0 (0.00)	5 (0.94)	2 (0.41)	11 (1.54)	0 (0.00)	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.23)	0
高脂血症	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0
精神障害	34 (4.75)	10 (1.40)	8 (1.21)	1 (0.17)	2 (0.37)	3 (0.61)	24 (3.35)	6 (1.38)	2 (0.58)	2 (0.72)	10 (2.29)	0
攻撃性	5 (0.70)	2 (0.28)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.42)	1 (0.23)	1 (0.29)	0 (0.00)	2 (0.46)	0
激越	4 (0.56)	2 (0.28)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.42)	1 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0
怒り	7 (0.98)	1 (0.14)	2 (0.30)	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.20)	5 (0.70)	2 (0.46)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.46)	0
不安	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0
汚言症	1 (0.14)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
譫妄	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0
妄想	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0
うつ病	1 (0.14)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
幻覚	2 (0.28)	0 (0.00)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.20)	2 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0

	合計 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期											発現時期 不明 発現症例 数
		0-4週	5-8週	9-12週	13-16週	17-24週	0-24週 Total	25-52週	53-78週	79-104週	25-104週 Total		
		発現症例数 (発現割合 (%))											
不眠症	4 (0.56)	2 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.20)	3 (0.42)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	1 (0.23)	0	
易刺激性	6 (0.84)	2 (0.28)	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.19)	0 (0.00)	4 (0.56)	0 (0.00)	1 (0.29)	1 (0.36)	2 (0.46)	0	
異食症	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
徘徊癖	3 (0.42)	2 (0.28)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.42)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
落ち着きのなさ	2 (0.28)	1 (0.14)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
感情不安定	1 (0.14)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
神経系障害	18 (2.51)	5 (0.70)	4 (0.61)	2 (0.34)	1 (0.19)	2 (0.41)	14 (1.96)	1 (0.23)	3 (0.86)	0 (0.00)	4 (0.92)	0	
自律神経失調	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
運動緩慢	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.23)	0	
浮動性めまい	3 (0.42)	0 (0.00)	2 (0.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.20)	3 (0.42)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
頭痛	4 (0.56)	2 (0.28)	1 (0.15)	1 (0.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
運動過多	2 (0.28)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.23)	0	
錯感覚	1 (0.14)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
パーキンソニズム	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0	
感覚障害	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
傾眠	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
てんかん重積状態	1 (0.14)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
振戦	3 (0.42)	0 (0.00)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.20)	2 (0.28)	0 (0.00)	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.23)	0	
耳および迷路障害	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
耳鳴	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
心臓障害	5 (0.70)	0 (0.00)	1 (0.15)	0 (0.00)	3 (0.56)	0 (0.00)	4 (0.56)	1 (0.23)	0 (0.00)	1 (0.36)	2 (0.46)	0	
上室性不整脈	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
心房粗動	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0	

	合計 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期											発現時期 不明 発現症例 数
		0-4週	5-8週	9-12週	13-16週	17-24週	0-24週 Total	25-52週	53-78週	79-104週	25-104週 Total		
		発現症例数 (発現割合 (%))											
徐脈	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	1 (0.23)	0
動悸	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
上室性頻脈	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
心室性期外収縮	2 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.37)	0 (0.00)	2 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
血管障害	3 (0.42)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.29)	1 (0.36)	2 (0.46)	0	
高血圧	2 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	1 (0.23)	0	
低血圧	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.23)	0	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
いびき	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
胃腸障害	19 (2.65)	3 (0.42)	6 (0.91)	3 (0.51)	4 (0.75)	2 (0.41)	17 (2.37)	2 (0.46)	1 (0.29)	1 (0.36)	3 (0.69)	0	
腹痛	3 (0.42)	1 (0.14)	2 (0.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.42)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
上腹部痛	1 (0.14)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
便秘	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.23)	0	
下痢	3 (0.42)	0 (0.00)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.20)	2 (0.28)	1 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0	
悪心	10 (1.40)	1 (0.14)	3 (0.46)	2 (0.34)	3 (0.56)	1 (0.20)	10 (1.40)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
嘔吐	5 (0.70)	2 (0.28)	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.19)	0 (0.00)	4 (0.56)	1 (0.23)	0 (0.00)	1 (0.36)	1 (0.23)	0	
皮膚および皮下組織障害	47 (6.56)	4 (0.56)	9 (1.37)	6 (1.02)	5 (0.94)	10 (2.03)	34 (4.75)	10 (2.29)	1 (0.29)	2 (0.72)	13 (2.98)	0	
皮膚炎	4 (0.56)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.37)	1 (0.20)	4 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
アレルギー性皮膚炎	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
接触皮膚炎	26 (3.63)	1 (0.14)	8 (1.21)	1 (0.17)	2 (0.37)	4 (0.81)	16 (2.23)	8 (1.83)	1 (0.29)	1 (0.36)	10 (2.29)	0	
皮膚乾燥	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
紅斑	3 (0.42)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.20)	2 (0.28)	1 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0	
そう痒症	8 (1.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.19)	3 (0.61)	5 (0.70)	2 (0.46)	0 (0.00)	1 (0.36)	3 (0.69)	0	

	合計 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期											発現時期 不明 発現症例 数
		0-4週	5-8週	9-12週	13-16週	17-24週	0-24週 Total	25-52週	53-78週	79-104週	25-104週 Total		
		発現症例数 (発現割合 (%))											
発疹	4 (0.56)	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.17)	0 (0.00)	2 (0.41)	4 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
そう痒性皮膚	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
皮膚障害	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
蕁麻疹	1 (0.14)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
全身性そう痒症	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.28)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	1 (0.23)	0
筋痙縮	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	1 (0.23)	0
四肢痛	1 (0.14)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
腎および尿路障害	3 (0.42)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	2 (0.46)	0
頻尿	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	1 (0.23)	0
蛋白尿	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
腎機能障害	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.23)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	112 (15.64)	9 (1.26)	33 (5.01)	21 (3.57)	14 (2.62)	19 (3.85)	95 (13.27)	9 (2.06)	6 (1.73)	1 (0.36)	16 (3.67)	0	
適用部位皮膚炎	27 (3.77)	3 (0.42)	6 (0.91)	1 (0.17)	2 (0.37)	10 (2.03)	22 (3.07)	3 (0.69)	2 (0.58)	0 (0.00)	5 (1.15)	0	
適用部位紅斑	31 (4.33)	4 (0.56)	7 (1.06)	10 (1.70)	3 (0.56)	5 (1.01)	29 (4.05)	2 (0.46)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.46)	0	
適用部位そう痒感	50 (6.98)	2 (0.28)	18 (2.73)	10 (1.70)	6 (1.12)	6 (1.22)	42 (5.87)	2 (0.46)	4 (1.15)	1 (0.36)	7 (1.61)	0	
適用部位発疹	14 (1.96)	0 (0.00)	3 (0.46)	3 (0.51)	4 (0.75)	2 (0.41)	12 (1.68)	2 (0.46)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.46)	0	
胸痛	1 (0.14)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
死亡	1 (0.14)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
異常感	2 (0.28)	0 (0.00)	2 (0.30)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
歩行障害	2 (0.28)	0 (0.00)	1 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.19)	0 (0.00)	2 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
全身性浮腫	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
適用部位小水疱	1 (0.14)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0

	合計 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期											発現時期 不明 発現症例 数
		0-4 週 発現症例数 (発現割合 (%))	5-8 週 発現症例数 (発現割合 (%))	9-12 週 発現症例数 (発現割合 (%))	13-16 週 発現症例数 (発現割合 (%))	17-24 週 発現症例数 (発現割合 (%))	0-24 週 Total 発現症例数 (発現割合 (%))	25-52 週 発現症例数 (発現割合 (%))	53-78 週 発現症例数 (発現割合 (%))	79-104 週 発現症例数 (発現割合 (%))	25-104 週 Total 発現症例数 (発現割合 (%))		
適用部位湿疹	5 (0.70)	1 (0.14)	2 (0.30)	1 (0.17)	1 (0.19)	0 (0.00)	5 (0.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
適用部位変色	1 (0.14)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
適用部位びらん	2 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.19)	1 (0.20)	2 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
臨床検査	2 (0.28)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.19)	0 (0.00)	2 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
血中コリンエステラーゼ減少	2 (0.28)	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.19)	0 (0.00)	2 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	1 (0.23)	0
転倒	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	1 (0.23)	0
大腿骨骨折	1 (0.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	1 (0.23)	0

安全性解析対象症例数のうち、該当期間まで投与継続した症例数を時期別の N 数とした。

合計発現症例数は安全性解析期間中に副作用が発現した症例数を、時期別の発現症例数は該当期間中に副作用が発現した症例数を、それぞれカウントした。

発現時期別の発現症例数は、同一症例が同一の事象 (PT) を複数回発現した場合、それぞれの時期で 1 例発現としてカウントした。

### 3.5.4 重篤な副作用

安全性解析対象症例 716 例中、7 例に 12 件の重篤な副作用を認めた。重篤な副作用発現割合は 0.98% (7/716 例) であった (Table 3-6)。

重篤な副作用は、腎盂炎、低ナトリウム血症、徘徊癖、落ち着きのなさ、傾眠、てんかん重積状態、振戦、徐脈、死亡、歩行障害、転倒、及び大腿骨骨折が各 0.14% (1/716 例) であった。これらの転帰は、回復 7 件、軽快 1 件、後遺症あり 2 件、未回復 (死亡) 2 件であった。

なお、後遺症ありの 2 件については、同一症例において、転倒及び大腿骨骨折が発現した。また、重篤な副作用で死亡した 2 例の詳細については、3.5.5 に詳述した。

### 3.5.5 死亡例

死亡症例の一覧を Table 3-8 に示す。

安全性解析対象症例 716 例中、26 例の死亡症例を認めた。このうち、本剤との因果関係が否定できない有害事象により死亡した症例は 2 例であった。以下に詳述する。

- 事象名 ; 低ナトリウム血症の症例

本症例は、前立腺肥大、低ナトリウム血症、及びうつ病を合併し、既往歴に食道がんを有する本剤投与開始時 84 歳の男性であった。アルツハイマー型認知症の発症時期 (罹病期間) は 5.5 年であった。

本剤使用開始 94 日目、低ナトリウム血症 (増悪) が発現し、その後本剤の使用を中止した。発現時の本剤の投与量は 18.0 mg であった。発現してから 326 日目に突然死により死亡した。剖検は実施しなかった。

調査責任/分担医師は、低ナトリウム血症 (増悪) の本剤との因果関係を否定できないと判断した。

- 事象名 ; 死亡の症例

本症例は、既往歴に慢性硬膜下血腫、乳がん、大腸がん、及び骨折を有する 84 歳の女性であった。アルツハイマー型認知症の発症時期 (罹病期間) は 5.0 年であった。

本剤使用開始 14 日目、浴槽内に沈んでいるところを発見され、CPR を実施するも同日に死亡が確認された。発現時の本剤の投与量は 4.5 mg であった。剖検は実施しなかった。

調査責任/分担医師は、死亡の本剤との因果関係を否定できないと判断した。

Table 3-8 死亡症例の一覧（安全性解析対象症例）

症例番号	性 別	年齢 (歳)	有害事象名 (医師記載名/PT)	発現まで の日数※1	死亡まで の日数※2	転帰	本剤との因 果関係
1	女	88	誤嚥性肺炎/誤嚥性肺炎	62	21	未回復 (死亡)	関連なし
2	男	90	肺癌/肺の悪性新生物	192	1	未回復 (死亡)	関連なし
3	男	87	老衰/マラスムス	68	392	未回復 (死亡)	関連なし
4	女	87	老衰/マラスムス	603	3	未回復 (死亡)	関連なし
4	女	87	食事, 飲水困難/過小食	424	182	未回復 (死亡)	関連なし
5	女	91	急性肺炎/肺炎	34	23	未回復 (死亡)	関連なし
6	男	81	右頸部悪性腫瘍リンパ節転移/リンパ節転移	370	203	未回復 (死亡)	関連なし
6	男	81	右頸部悪性腫瘍リンパ節転移/頸部腫瘍	370	203	未回復 (死亡)	関連なし
6	男	81	急性肺炎/肺炎	563	10	未回復 (死亡)	関連なし
7	男	81	肺血栓塞栓症/肺塞栓症	35	1	未回復 (死亡)	関連なし
7	男	81	心肺停止/心肺停止	35	1	未回復 (死亡)	関連なし
7	男	81	せん妄/譫妄	29	7	未回復 (死亡)	関連なし
8	女	91	老衰/マラスムス	450	1	未回復 (死亡)	関連なし
9	女	79	膵臓癌/遠隔転移を伴う膵癌	605	102	未回復 (死亡)	関連なし
10	女	81	脳塞栓再発/塞栓症	73	17	未回復 (死亡)	関連なし
11	男	81	誤嚥性肺炎/誤嚥性肺炎	88	9	未回復 (死亡)	関連なし
11	男	81	肝障害/肝障害	88	9	未回復 (死亡)	関連なし
12	男	78	肺炎/肺炎	1	71	未回復 (死亡)	関連なし
13	男	81	肺炎球菌性敗血症/肺炎球菌性敗血症	32	18	未回復 (死亡)	関連なし
14	男	84	低ナトリウム血症の増悪/低ナトリウム血症	94	326	未回復 (死亡)	関連あり
14	男	84	突然死/突然死	419	1	未回復 (死亡)	関連なし
15	男	78	COPD の増悪/慢性閉塞性肺疾患	312	50	未回復 (死亡)	関連なし
16	女	82	肺炎の悪化/肺炎	211	19	未回復 (死亡)	関連なし
17	女	81	肺炎/肺炎	47	1	未回復 (死亡)	関連なし
18	女	92	急性腸炎/腸炎	84	6	未回復 (死亡)	関連なし
19	女	84	死亡/死亡	14	1	未回復 (死亡)	関連あり
20	男	81	肺炎/肺炎	31	27	未回復 (死亡)	関連なし
21	男	81	肺がん/肺の悪性新生物	601	10	未回復 (死亡)	関連なし
22	女	87	肺炎/肺炎	665	10	未回復 (死亡)	関連なし
22	女	87	脳出血/脳出血	593	82	未回復 (死亡)	関連なし
23	男	84	脳梗塞/脳梗塞	690	22	未回復 (死亡)	関連なし
24	男	85	COPD の呼吸不全/呼吸不全	168	1	未回復 (死亡)	関連なし
25	男	96	死亡/死亡	24	1	未回復 (死亡)	関連なし
26	女	89	老衰/マラスムス	400	1	未回復 (死亡)	関連なし

※1 有害事象の発現日-本剤投与開始日+1

※2 死亡に至った有害事象の転帰日-有害事象の発現日+1

本集計には、安全性解析期間外も含めた。

### 3.5.6 患者背景要因別安全性解析

安全性解析対象症例 716 例における、患者背景要因別の副作用発現状況 Table 3-14 に示す。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、患者背景要因別に副作用発現割合の解析を行った。

なお、検定には Mann-Whitney 検定あるいは Fisher 直接確率計算法を用い、有意水準を 5% として両側検定を行った。

#### 患者背景要因別副作用発現状況結果

副作用発現割合について、有意水準を 5% とした場合に、有意差が認められた項目について、それぞれ他の患者背景要因で調整解析 (Mantel-Haenszel test) を行った。調整解析の結果でも、有意差を認めた要因は以下の 6 要因であった。

1. 年齢 d (p = 0.0019)
2. 既往歴の有無 (p = 0.0029)
3. 合併症の有無 (p = 0.0201)
4. 本剤の使用状況 (最大 1 日貼付量) (p = 0.0004)
5. 併用薬剤の有無 (p < 0.0001)
6. 前治療薬剤の有無 (p = 0.0001)

以下に、この 6 要因について詳述する。

**Table 3-14 患者背景要因別の副作用発現状況 (安全性解析対象症例)**

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	副作用発現		検定結果	
				症例数	発現割合 (%)	検定	p 値
全体		716	—	228	31.84		
性別	男	266	37.15	85	31.95	Fisher	p=1.0000
	女	450	62.85	143	31.78		
年齢 a	15 歳未満	0	0.00	0	—		—
	15 歳以上	716	100.00	228	31.84		
年齢 b	18 歳未満	0	0.00	0	—		—
	18 歳以上	716	100.00	228	31.84		
年齢 c	65 歳未満	16	2.23	7	43.75	Fisher	p=0.2921
	65 歳以上	700	97.77	221	31.57		
年齢 d	75 歳未満	133	18.58	58	43.61	Fisher	p=0.0019
	75 歳以上	583	81.42	170	29.16		
年齢 e	85 歳未満	531	74.16	170	32.02	Fisher	p=0.9270
	85 歳以上	185	25.84	58	31.35		
受診区分	外来	683	95.39	218	31.92	Fisher	p=1.0000
	入院	33	4.61	10	30.30		

患者背景要因	症例数	症例構成比 (%)	副作用発現		検定結果		
			症例数	発現割合 (%)	検定	p 値	
アルツハイマー型認知症の発症時期 (罹病期間) ※1	1年未満	263	36.73	69	26.24	Mann-Whitney	p=0.0028
	1年-5年未満	249	34.78	105	42.17		
	5年-10年未満	40	5.59	13	32.50		
	10年以上	8	1.12	2	25.00		
	不明	156	21.79	39	25.00		
既往歴の有無	なし	472	65.92	136	28.81	Fisher	p=0.0029
	あり	184	25.70	76	41.30		
	不明	60	8.38	16	26.67		
合併症の有無	なし	264	36.87	70	26.52	Fisher	p=0.0201
	あり	452	63.13	158	34.96		
合併症 (腎障害) の有無	なし	673	93.99	214	31.80	Fisher	p=1.0000
	あり	43	6.01	14	32.56		
合併症 (肝障害) の有無	なし	692	96.65	219	31.65	Fisher	p=0.5139
	あり	24	3.35	9	37.50		
合併症 (胃腸障害) の有無	なし	601	83.94	178	29.62	Fisher	p=0.0044
	あり	115	16.06	50	43.48		
合併症 (心臓障害) の有無	なし	615	85.89	197	32.03	Fisher	p=0.8188
	あり	101	14.11	31	30.69		
合併症 (その他) の有無	なし	296	41.34	80	27.03	Fisher	p=0.0225
	あり	420	58.66	148	35.24		
介護者の有無	なし	64	8.94	14	21.88	Fisher	p=0.0682
	あり	626	87.43	209	33.39		
	不明	26	3.63	5	19.23		
過敏性素因	なし	662	92.46	206	31.12	Fisher	p=0.1804
	あり	5	0.70	3	60.00		
	不明	49	6.84	19	38.78		
本剤の使用状況 (最大1日貼付量)	4.5 mg	120	16.76	35	29.17	Mann-Whitney	p=0.0004
	9.0 mg	100	13.97	48	48.00		
	13.5 mg	74	10.34	40	54.05		
	18.0 mg	422	58.94	105	24.88		
	不明	0	0.00	0	—		
併用薬剤の有無	なし	239	33.38	42	17.57	Fisher	p<0.0001
	あり	477	66.62	186	38.99		
体重	40 kg 未満	45	6.28	20	44.44	Mann-Whitney	p=0.7013
	40 kg-50 kg 未満	139	19.41	47	33.81		
	50 kg-60 kg 未満	128	17.88	49	38.28		
	60 kg 以上	59	8.24	25	42.37		
	未測	345	48.18	87	25.22		

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	副作用発現		検定結果	
				症例数	発現割合 (%)	検定	p 値
前治療薬剤の有無	なし	580	81.01	168	28.97	Fisher	p=0.0001
	あり	122	17.04	58	47.54		
	不明	14	1.96	2	14.29		
本剤使用開始時の MMSE	10 点未満	19	2.65	2	10.53	Mann-Whitney	p=0.3018
	10 点-16 点未満	78	10.89	23	29.49		
	16 点-21 点未満	137	19.13	48	35.04		
	21 点以上	174	24.30	57	32.76		
	未実施	308	43.02	98	31.82		

※1 アルツハイマー型認知症の発症時期（罹病期間）：要約統計量については発症年と発症月が明確に判明している症例のみを対象とした。発症年が"2000 以前"と入力された症例は、10 年以上の区分とした。

### 3.5.6.1 年齢 d (75 歳未満)

年齢別の副作用発現割合は、75 歳未満が 43.61% (58/133 例)、75 歳以上が 29.16% (170/583 例) であり、有意な差が認められた (p = 0.0019, Fisher 直接確率計算法)。

調整解析でも有意差が認められたことから「年齢 d : 75 歳未満」の副作用発現割合に対する影響については否定できなかった。

主な副作用は、75 歳未満の症例が、適用部位そう痒感 9.02% (12/133 例)、適用部位紅斑 6.77% (9/133 例)、怒り、接触皮膚炎、及び適用部位皮膚炎が各 3.76% (5/133 例) であった。75 歳以上の症例が、適用部位そう痒感 6.52% (38/583 例)、適用部位皮膚炎及び適用部位紅斑が各 3.77% (22/583 例)、及び接触皮膚炎 3.60% (21/583 例) であった。

PT 別で両カテゴリの発現割合に差があった (1%以上) 副作用のうち、年齢「75 歳未満」で発現割合が高かった副作用は、怒り、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、下痢、腹痛、適用部位発疹、不眠症、頭痛であった。両カテゴリで認められた発現割合の差は、主に上述した副作用によるものであった。これらの事象で、添付文書に記載している発現割合を超えるものはなく、また、怒りについては未知事象であるが、本剤の「使用上の注意」の「重大な副作用」に激越、「その他の副作用」に攻撃性を記載し注意喚起を行っている。よって、追加の対応は必要ないと考える。

### 3.5.6.2 既往歴の有無

既往歴の有無別の副作用の発現割合は、既往歴「あり」が 41.30% (76/184 例)、「なし」が 28.81% (136/472 例) であり、有意な差が認められた (p = 0.0029, Fisher 直接確率計算法)。

調整解析でも有意差が認められたことから「既往歴の有無」の副作用発現割合に対する影響については否定できなかった。

主な副作用は、既往歴「あり」の症例が、適用部位そう痒感 5.98% (11/184 例)、接触皮膚炎 5.43% (10/184 例)、適用部位皮膚炎 4.35% (8/184 例) であった。既往歴「なし」の症例が、適

用部位そう痒感 7.20% (34/472 例) , 適用部位紅斑 4.66% (22/472 例) , 及び適用部位皮膚炎 3.39% (16/472 例) であった。

PT 別で両カテゴリの発現割合に差があった (1%以上) 副作用のうち, 既往歴「あり」で発現割合が高かった副作用は, 接触皮膚炎, 紅斑, 嘔吐, 発疹, そう痒症, 高血圧, 腹痛, 血中コリンエステラーゼ減少であった。一方, 既往歴「なし」で発現割合が高かった副作用は, 適用部位発疹及び適用部位そう痒感であった。両カテゴリで認められた発現割合の差は, 主に上述した副作用によるものであった。これらの事象で, 添付文書に記載している発現割合を超えるものはなかった。よって, 追加の対応は必要ないと考える。

### 3.5.6.3 合併症の有無

合併症の有無別の副作用発現割合は, 合併症「あり」が 34.96% (158/452 例) であり, 「なし」が 26.52% (70/264 例) であり, 有意な差が認められた ( $p=0.0201$ , Fisher 直接確率計算法)。

調整解析でも有意差が認められたことから「合併症の有無」の副作用発現割合に対する影響については否定できなかった。

主な副作用は, 合併症「あり」の症例が, 適用部位そう痒感 7.52% (34/452 例) , 適用部位紅斑 5.09% (23/452 例) , 適用部位皮膚炎 4.65% (21/452 例) , 及び接触皮膚炎 3.10% (14/452 例) であった。合併症「なし」の症例が, 適用部位そう痒感 6.06% (16/264 例) , 接触皮膚炎 4.55% (12/264 例) , 及び適用部位紅斑 3.03% (8/264 例) であった。合併症「あり」のみで認められた主な副作用は, 攻撃性 1.11% (5/452 例) , 不眠症及び皮膚炎 0.88% (4/452 例) であり, その他の副作用は各 1, 2 例であった。合併症「あり」のみで認められた副作用は散見されたが, ほとんど事象の発現割合は 1%未満であった。

PT 別で両カテゴリの発現割合に差があった (1%以上) 副作用のうち, 合併症「あり」で発現割合が高かった副作用は, 適用部位皮膚炎, 適用部位紅斑, 適用部位発疹, 適用部位そう痒感, 攻撃性, 悪心であった。一方, 合併症「なし」で発現割合が高かった副作用は, そう痒症, 接触皮膚炎, 紅斑であった。両カテゴリで認められた発現割合の差は, 上述した副作用及び低頻度の副作用の累積によるものであった。これらの事象で, 添付文書に記載している発現割合を超えるものはなかった。よって, 追加の対応は必要ないと考える。

### 3.5.6.4 本剤の使用状況 (最大 1 日貼付量)

「本剤の使用状況 (最大 1 日貼付量)」別の副作用発現割合は, 「4.5 mg」が 29.17% (35/120 例) , 「9.0 mg」が 48.00% (48/100 例) , 「13.5 mg」が 54.05% (40/74 例) , 「18.0 mg」が 24.88% (105/422 例) であった。本剤の使用状況 (最大 1 日貼付量) の「18.0 mg」と比較し, 「4.5 mg/9.0 mg/13.5 mg」のカテゴリで副作用発現割合が高く, 有意な差が認められた ( $p=0.0004$ , Mann-Whitney 検定)。なお, 「本剤の使用状況 (最大 1 日貼付量)」は観察期間中の最大 1 日貼付量を示したものであり, 副作用発現時の最大貼付量を示したものではない。

調整解析でも有意差が認められたことから「本剤の使用状況（最大 1 日貼付量）」の副作用発現割合に対する影響については否定できなかった。

主な副作用は、最大 1 日貼付量 4.5 mg の症例が、適用部位紅斑 4.17% (5/120 例)、適用部位そう痒感 3.33% (4/120 例)、食欲減退、攻撃性、易刺激性、及び適用部位皮膚炎が各 2.50% (3/120 例) であった。9.0 mg の症例が、適用部位そう痒感 12.00% (12/100 例)、適用部位紅斑 7.00% (7/100 例)、接触皮膚炎及び適用部位発疹が各 5.00% (5/100 例) であった。13.5 mg の症例が、適用部位そう痒感 20.27% (15/74 例)、適用部位紅斑 10.81% (8/74 例)、適用部位皮膚炎 8.11% (6/74 例)、及び接触皮膚炎 5.41% (4/74 例) であった。18.0 mg の症例が、適用部位そう痒感 4.50% (19/422 例)、適用部位皮膚炎 3.79% (16/422 例)、接触皮膚炎 3.55% (15/422 例) であった。発現割合が最も高かった 13.5 mg の症例のみで認められた副作用は、うつ病、感情不安定、運動緩慢、パーキンソニズム、そう痒性皮疹、及び皮膚障害が各 1.35% (1/74 例) であった。

本剤の使用状況（最大 1 日貼付量）のカテゴリでは、副作用発現割合が「4.5 mg」「9.0 mg」「13.5 mg」で、「18.0 mg」と比較して高かった。本剤の最大 1 日貼付量が「13.5 mg」までに留まった症例は、各用量使用時に発現した副作用等を踏まえて「18.0 mg」まで増量できなかった症例と考えられる。一方、「18.0 mg」まで増量された症例は、認められた副作用の内訳は「13.5 mg」までに留まった症例と同様であったが好発した副作用はなく、発現した副作用も管理できるものと判断されて増量された症例と考えられる。これらより、本剤の使用状況（最大 1 日貼付量）で有意差を認めた理由は、本剤が添付文書に則して安全性を確保しながら増量された結果、「4.5 mg」「9.0 mg」「13.5 mg」において副作用発現割合が見かけ上高くなったものと考えられる。なお、「4.5 mg」「9.0 mg」「13.5 mg」では、カテゴリ間で副作用の内訳に異なる傾向は認められなかった。よって、追加の対応は必要ないとする。

### 3.5.6.5 併用薬剤の有無

併用薬剤の有無別の副作用発現割合は、併用薬剤「あり」が 38.99% (186/477 例)、「なし」が 17.57% (42/239 例) であり、有意な差が認められた ( $p < 0.0001$ , Fisher 直接確率計算法)。

調整解析でも有意差が認められたことから「併用薬剤の有無」の副作用発現割合に対する影響については否定できなかった。

主な副作用は、併用薬剤「あり」の症例が、適用部位そう痒感 8.60% (41/477 例)、適用部位紅斑 5.45% (26/477 例)、及び適用部位皮膚炎 4.82% (23/477 例) であった。併用薬剤「なし」の症例が、適用部位そう痒感 3.77% (9/239 例)、接触皮膚炎 3.35% (8/239 例)、及び適用部位紅斑 2.09% (5/239 例) であった。併用薬剤「あり」のみで認められた主な副作用は、適用部位発疹 2.94% (14/477 例)、攻撃性及び適用部位湿疹各 1.05% (5/477 例) であった。

PT 別で両カテゴリの発現割合に差があった (1%以上) 副作用のうち、併用薬剤「あり」で発現割合が高かった副作用は、適用部位そう痒感、適用部位紅斑、適用部位皮膚炎、適用部位発疹、悪心、攻撃性、適用部位湿疹であった。両カテゴリで認められた発現割合の差は、主に上述した

副作用によるものであった。PT 別で両カテゴリの発現割合の差が大きかった副作用で、添付文書に記載している発現割合を超えるものはなかった。よって、追加の対応は必要ないと考える。

### 3.5.6.6 前治療薬剤の有無

前治療薬剤の有無別の副作用発現割合は、前治療薬剤「あり」が 47.54% (58/122 例)、「なし」が 28.97% (168/580 例)であり、有意な差が認められた ( $p=0.0001$ , Fisher 直接確率計算法)。なお、前治療薬剤は、調査票「アルツハイマー型認知症に対する前治療薬剤」に記載された薬剤の内訳とした。

調整解析でも有意差が認められたことから「前治療薬剤の有無」の副作用発現割合に対する影響については否定できなかった。

主な副作用は、前治療薬剤「あり」の症例が、適用部位皮膚炎 7.38% (9/122 例)、適用部位そう痒感 5.74% (7/122 例)、及び適用部位紅斑 4.92% (6/122 例)であった。前治療薬剤「なし」の症例が、適用部位そう痒感 7.41% (43/580 例)、適用部位紅斑 4.14% (24/580 例)、及び接触皮膚炎 3.62% (21/580 例)であった。前治療薬剤「あり」のみで認められた主な副作用は、発疹 3.28% (4/122 例)及び紅斑 2.46% (3/122 例)であり、他の副作用は各 0.82% (1/122 例)であった。

PT 別で両カテゴリの発現割合に差があった (1%以上) 副作用のうち、前治療薬剤「あり」で発現割合が高かった副作用は、適用部位皮膚炎、発疹、食欲減退、適用部位発疹、紅斑、適用部位湿疹であった。両カテゴリで認められた発現割合の差は、主に上述した副作用によるものであった。これらの事象で、添付文書に記載している発現割合を超えるものはなかった。よって、追加の対応は必要ないと考える。

## 3.5.7 特別な背景を有する患者

### 3.5.7.1 小児 (15 歳未満)

安全性解析対象症例 716 例中、15 歳未満の小児への使用は認めなかった。

### 3.5.7.2 小児 (18 歳未満)

安全性解析対象症例 716 例中、18 歳未満の小児への使用は認めなかった。

### 3.5.7.3 高齢者 (65 歳以上)

年齢 (非高齢者・高齢者) 別の副作用を [Table 3-15](#) に示す。

安全性解析対象症例 716 例中、700 例 (97.77%) が 65 歳以上の高齢者であった。

高齢者の副作用発現割合は 31.57% (221/700 例)であり、非高齢者の副作用発現割合 43.75% (7/16 例)と比較して、有意差は認めなかった ( $p=0.2921$ , Fisher 直接確率計算法)。

高齢者の主な副作用は、適用部位そう痒感 6.86% (48/700 例)、適用部位紅斑 4.29% (30/700 例)、及び適用部位皮膚炎 3.86% (27/700 例)であった。非高齢者の副作用は、嘔吐、適用部位

そう痒感及び適用部位発疹が各 12.50% (2/16 例) であり、他の副作用は各 6.25% (1/16 例) であった。

アルツハイマー型認知症を発症する患者の多くは高齢者であり、本調査でも高齢者が多くを占めるため、高齢者・非高齢者を比較することは困難であったが、特記すべき傾向は認められなかった。よって、追加の対応は必要ないと考える。

**Table 3-15 年齢（非高齢者・高齢者）別の副作用（安全性解析対象症例）**

安全性解析対象症例数（例）	16		700	
副作用等の種類	65歳未満 (発現割合 (%))		65歳以上 (発現割合 (%))	
副作用発現症例全体	7	(43.75)	221	(31.57)
感染症および寄生虫症	0	(0.00)	3	(0.43)
蓄膿	0	(0.00)	1	(0.14)
胃腸炎	0	(0.00)	1	(0.14)
腎盂炎	0	(0.00)	1	(0.14)
代謝および栄養障害	0	(0.00)	15	(2.14)
糖尿病	0	(0.00)	1	(0.14)
低ナトリウム血症	0	(0.00)	1	(0.14)
食欲減退	0	(0.00)	12	(1.71)
高脂血症	0	(0.00)	1	(0.14)
精神障害	3	(18.75)	31	(4.43)
攻撃性	0	(0.00)	5	(0.71)
激越	0	(0.00)	4	(0.57)
怒り	1	(6.25)	6	(0.86)
不安	0	(0.00)	1	(0.14)
汚言症	0	(0.00)	1	(0.14)
譫妄	0	(0.00)	1	(0.14)
妄想	0	(0.00)	1	(0.14)
うつ病	1	(6.25)	0	(0.00)
幻覚	0	(0.00)	2	(0.29)
不眠症	1	(6.25)	3	(0.43)
易刺激性	1	(6.25)	5	(0.71)
異食症	0	(0.00)	1	(0.14)
徘徊癖	1	(6.25)	2	(0.29)
落ち着きのなさ	0	(0.00)	2	(0.29)
感情不安定	1	(6.25)	0	(0.00)
神経系障害	0	(0.00)	18	(2.57)
自律神経失調	0	(0.00)	1	(0.14)
運動緩慢	0	(0.00)	1	(0.14)
浮動性めまい	0	(0.00)	3	(0.43)

安全性解析対象症例数 (例)	16		700	
副作用等の種類	65歳未満 (発現割合 (%))		65歳以上 (発現割合 (%))	
頭痛	0	(0.00)	4	(0.57)
運動過多	0	(0.00)	2	(0.29)
錯感覚	0	(0.00)	1	(0.14)
パーキンソニズム	0	(0.00)	1	(0.14)
感覚障害	0	(0.00)	1	(0.14)
傾眠	0	(0.00)	1	(0.14)
てんかん重積状態	0	(0.00)	1	(0.14)
振戦	0	(0.00)	3	(0.43)
耳および迷路障害	0	(0.00)	1	(0.14)
耳鳴	0	(0.00)	1	(0.14)
心臓障害	0	(0.00)	5	(0.71)
上室性不整脈	0	(0.00)	1	(0.14)
心房粗動	0	(0.00)	1	(0.14)
徐脈	0	(0.00)	1	(0.14)
動悸	0	(0.00)	1	(0.14)
上室性頻脈	0	(0.00)	1	(0.14)
心室性期外収縮	0	(0.00)	2	(0.29)

安全性解析対象症例数（例）	16		700	
副作用等の種類	65歳未満 (発現割合(%) )		65歳以上 (発現割合(%) )	
血管障害	1	(6.25)	2	(0.29)
高血圧	1	(6.25)	1	(0.14)
低血圧	0	(0.00)	1	(0.14)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	(0.00)	1	(0.14)
いびき	0	(0.00)	1	(0.14)
胃腸障害	4	(25.00)	15	(2.14)
腹痛	1	(6.25)	2	(0.29)
上腹部痛	0	(0.00)	1	(0.14)
便秘	1	(6.25)	0	(0.00)
下痢	1	(6.25)	2	(0.29)
悪心	1	(6.25)	9	(1.29)
嘔吐	2	(12.50)	3	(0.43)
皮膚および皮下組織障害	1	(6.25)	46	(6.57)
皮膚炎	0	(0.00)	4	(0.57)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.00)	1	(0.14)
接触皮膚炎	0	(0.00)	26	(3.71)
皮膚乾燥	0	(0.00)	1	(0.14)
紅斑	1	(6.25)	2	(0.29)
そう痒症	1	(6.25)	7	(1.00)
発疹	0	(0.00)	4	(0.57)
そう痒性皮疹	0	(0.00)	1	(0.14)
皮膚障害	0	(0.00)	1	(0.14)
蕁麻疹	0	(0.00)	1	(0.14)
全身性そう痒症	0	(0.00)	1	(0.14)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.00)	2	(0.29)
筋痙縮	0	(0.00)	1	(0.14)
四肢痛	0	(0.00)	1	(0.14)
腎および尿路障害	1	(6.25)	2	(0.29)
頻尿	1	(6.25)	0	(0.00)
蛋白尿	0	(0.00)	1	(0.14)
腎機能障害	0	(0.00)	1	(0.14)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(25.00)	108	(15.43)
適用部位皮膚炎	0	(0.00)	27	(3.86)
適用部位紅斑	1	(6.25)	30	(4.29)
適用部位そう痒感	2	(12.50)	48	(6.86)
適用部位発疹	2	(12.50)	12	(1.71)
胸痛	0	(0.00)	1	(0.14)
死亡	0	(0.00)	1	(0.14)

安全性解析対象症例数 (例)	16		700	
副作用等の種類	65歳未満 (発現割合 (%))		65歳以上 (発現割合 (%))	
異常感	0	(0.00)	2	(0.29)
歩行障害	0	(0.00)	2	(0.29)
全身性浮腫	0	(0.00)	1	(0.14)
適用部位小水疱	0	(0.00)	1	(0.14)
適用部位湿疹	0	(0.00)	5	(0.71)
適用部位変色	0	(0.00)	1	(0.14)
適用部位びらん	0	(0.00)	2	(0.29)
臨床検査	0	(0.00)	2	(0.29)
血中コリンエステラーゼ減少	0	(0.00)	2	(0.29)
傷害, 中毒および処置合併症	0	(0.00)	1	(0.14)
転倒	0	(0.00)	1	(0.14)
大腿骨骨折	0	(0.00)	1	(0.14)

MedDRA/J Ver(21.1)

### 3.5.7.4 妊婦

安全性解析対象症例 716 例中、妊婦への使用は認めなかった。

### 3.5.7.5 腎機能障害を合併する患者

腎機能障害有無別の副作用を [Table 3-16](#) に示す。

安全性解析対象症例 716 例中、43 例 (6.01%) が、本剤使用開始時点で腎機能障害を合併する症例であった。

腎機能障害を合併する症例の副作用発現割合は 32.56% (14/43 例) であり、腎機能障害を合併しない症例の副作用発現割合 31.80% (214/673 例) と比較して、有意差は認めなかった ( $p=1.0000$ , Fisher 直接確率計算法)。

腎機能障害を合併する症例の副作用は、適用部位皮膚炎及び適用部位そう痒感が各 6.98% (3/43 例) であり、他の副作用は各 2.33% (1/43 例) であった。

腎機能障害を合併しない症例の主な副作用は、適用部位そう痒感 6.98% (47/673 例)、適用部位紅斑 4.61% (31/673 例)、接触皮膚炎 3.71% (25/673 例)、適用部位皮膚炎 3.57% (24/673 例) であった。

前述のとおり腎機能障害の有無別で副作用の発現割合に有意な差はみられておらず、また、腎機能障害を合併する症例で特記すべき副作用の発現は認められていないことから、追加の対応は必要ないと考える。

**Table 3-16 腎機能障害有無別の副作用（安全性解析対象症例）**

安全性解析対象症例数（例）	673	43
副作用等の種類	腎機能障害なし （発現割合（％））	腎機能障害あり （発現割合（％））
副作用発現症例全体	214 (31.80)	14 (32.56)
感染症および寄生虫症	2 (0.30)	1 (2.33)
蓄膿	1 (0.15)	0 (0.00)
胃腸炎	1 (0.15)	0 (0.00)
腎盂炎	0 (0.00)	1 (2.33)
代謝および栄養障害	15 (2.23)	0 (0.00)
糖尿病	1 (0.15)	0 (0.00)
低ナトリウム血症	1 (0.15)	0 (0.00)
食欲減退	12 (1.78)	0 (0.00)
高脂血症	1 (0.15)	0 (0.00)
精神障害	30 (4.46)	4 (9.30)
攻撃性	4 (0.59)	1 (2.33)
激越	4 (0.59)	0 (0.00)
怒り	7 (1.04)	0 (0.00)
不安	1 (0.15)	0 (0.00)
汚言症	0 (0.00)	1 (2.33)
譫妄	1 (0.15)	0 (0.00)
妄想	1 (0.15)	0 (0.00)
うつ病	1 (0.15)	0 (0.00)
幻覚	2 (0.30)	0 (0.00)
不眠症	3 (0.45)	1 (2.33)
易刺激性	5 (0.74)	1 (2.33)
異食症	1 (0.15)	0 (0.00)
徘徊癖	3 (0.45)	0 (0.00)
落ち着きのなさ	1 (0.15)	1 (2.33)
感情不安定	1 (0.15)	0 (0.00)
神経系障害	17 (2.53)	1 (2.33)
自律神経失調	1 (0.15)	0 (0.00)
運動緩慢	1 (0.15)	0 (0.00)
浮動性めまい	3 (0.45)	0 (0.00)
頭痛	4 (0.59)	0 (0.00)
運動過多	2 (0.30)	0 (0.00)
錯感覚	1 (0.15)	0 (0.00)
パーキンソニズム	1 (0.15)	0 (0.00)
感覚障害	1 (0.15)	0 (0.00)
傾眠	0 (0.00)	1 (2.33)
てんかん重積状態	1 (0.15)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数 (例)	673	43
副作用等の種類	腎機能障害なし (発現割合 (%))	腎機能障害あり (発現割合 (%))
振戦	2 (0.30)	1 (2.33)
耳および迷路障害	1 (0.15)	0 (0.00)
耳鳴	1 (0.15)	0 (0.00)
心臓障害	4 (0.59)	1 (2.33)
上室性不整脈	1 (0.15)	0 (0.00)
心房粗動	0 (0.00)	1 (2.33)
徐脈	1 (0.15)	0 (0.00)
動悸	1 (0.15)	0 (0.00)
上室性頻脈	0 (0.00)	1 (2.33)
心室性期外収縮	2 (0.30)	0 (0.00)
血管障害	3 (0.45)	0 (0.00)
高血圧	2 (0.30)	0 (0.00)
低血圧	1 (0.15)	0 (0.00)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.15)	0 (0.00)
いびき	1 (0.15)	0 (0.00)
胃腸障害	19 (2.82)	0 (0.00)
腹痛	3 (0.45)	0 (0.00)
上腹部痛	1 (0.15)	0 (0.00)
便秘	1 (0.15)	0 (0.00)
下痢	3 (0.45)	0 (0.00)
悪心	10 (1.49)	0 (0.00)
嘔吐	5 (0.74)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	46 (6.84)	1 (2.33)
皮膚炎	4 (0.59)	0 (0.00)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.15)	0 (0.00)
接触皮膚炎	25 (3.71)	1 (2.33)
皮膚乾燥	1 (0.15)	0 (0.00)
紅斑	3 (0.45)	0 (0.00)
そう痒症	8 (1.19)	0 (0.00)
発疹	4 (0.59)	0 (0.00)
そう痒性皮疹	1 (0.15)	0 (0.00)
皮膚障害	1 (0.15)	0 (0.00)
蕁麻疹	1 (0.15)	0 (0.00)
全身性そう痒症	1 (0.15)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.30)	0 (0.00)
筋痙縮	1 (0.15)	0 (0.00)
四肢痛	1 (0.15)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数 (例)	673	43
副作用等の種類	腎機能障害なし (発現割合 (%))	腎機能障害あり (発現割合 (%))
腎および尿路障害	3 (0.45)	0 (0.00)
頻尿	1 (0.15)	0 (0.00)
蛋白尿	1 (0.15)	0 (0.00)
腎機能障害	1 (0.15)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	103 (15.30)	9 (20.93)
適用部位皮膚炎	24 (3.57)	3 (6.98)
適用部位紅斑	31 (4.61)	0 (0.00)
適用部位そう痒感	47 (6.98)	3 (6.98)
適用部位発疹	13 (1.93)	1 (2.33)
胸痛	1 (0.15)	0 (0.00)
死亡	1 (0.15)	0 (0.00)
異常感	2 (0.30)	0 (0.00)
歩行障害	1 (0.15)	1 (2.33)
全身性浮腫	1 (0.15)	0 (0.00)
適用部位小水疱	1 (0.15)	0 (0.00)
適用部位湿疹	5 (0.74)	0 (0.00)
適用部位変色	1 (0.15)	0 (0.00)
適用部位びらん	1 (0.15)	1 (2.33)
臨床検査	1 (0.15)	1 (2.33)
血中コリンエステラーゼ減少	1 (0.15)	1 (2.33)
傷害, 中毒および処置合併症	0 (0.00)	1 (2.33)
転倒	0 (0.00)	1 (2.33)
大腿骨骨折	0 (0.00)	1 (2.33)

MedDRA/J Ver(21.1)

### 3.5.7.6 肝機能障害を合併する患者

肝機能障害有無別の副作用を [Table 3-17](#) に示す。

安全性解析対象症例 716 例中, 24 例 (3.35%) が, 本剤使用開始時点で肝機能障害を合併する症例であった。

肝機能障害を合併する症例の副作用発現割合は 37.50% (9/24 例) であり, 肝機能障害を合併しない症例の副作用発現割合 31.65% (219/692 例) と比較して, 有意差は認めなかった ( $p=0.5139$ , Fisher 直接確率計算法)。

肝機能障害を合併する症例の副作用は, 攻撃性, 振戦, 接触皮膚炎が各 8.33% (2/24 例) であり, 他の副作用は各 4.17% (1/24 例) であった。

肝機能障害を合併しない症例の主な副作用は、適用部位そう痒感 7.08% (49/692 例)、適用部位紅斑 4.34% (30/692 例)、適用部位皮膚炎 3.76% (26/692 例)、接触皮膚炎 3.47% (24/692 例)であった。

前述のとおり肝機能障害の有無別で副作用の発現割合に有意な差はみられておらず、また、肝機能障害を合併する症例で特記すべき副作用の発現は認められていないことから、追加の対応は必要ないと考える。

なお、添付文書の【使用上の注意】の項に「重度の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕」旨を記載し、医療現場に注意喚起している。引き続き、添付文書及び患者向医薬品ガイド等により医療現場に注意喚起していく。

**Table 3-17 肝機能障害有無別の副作用（安全性解析対象症例）**

安全性解析対象症例数（例）	692	24
副作用等の種類	肝機能障害なし （発現割合（%））	肝機能障害あり （発現割合（%））
副作用発現症例全体	219 (31.65)	9 (37.50)
感染症および寄生虫症	2 (0.29)	1 (4.17)
蓄膿	1 (0.14)	0 (0.00)
胃腸炎	1 (0.14)	0 (0.00)
腎盂炎	0 (0.00)	1 (4.17)
代謝および栄養障害	15 (2.17)	0 (0.00)
糖尿病	1 (0.14)	0 (0.00)
低ナトリウム血症	1 (0.14)	0 (0.00)
食欲減退	12 (1.73)	0 (0.00)
高脂血症	1 (0.14)	0 (0.00)
精神障害	31 (4.48)	3 (12.50)
攻撃性	3 (0.43)	2 (8.33)
激越	4 (0.58)	0 (0.00)
怒り	7 (1.01)	0 (0.00)
不安	1 (0.14)	0 (0.00)
汚言症	0 (0.00)	1 (4.17)
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 (0.29)	0 (0.00)
不眠症	4 (0.58)	0 (0.00)
易刺激性	6 (0.87)	0 (0.00)
異食症	1 (0.14)	0 (0.00)
徘徊癖	3 (0.43)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数（例）	692	24
副作用等の種類	肝機能障害なし （発現割合（%））	肝機能障害あり （発現割合（%））
落ち着きのなさ	1 (0.14)	1 (4.17)
感情不安定	1 (0.14)	0 (0.00)
神経系障害	16 (2.31)	2 (8.33)
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 (0.43)	0 (0.00)
頭痛	4 (0.58)	0 (0.00)
運動過多	2 (0.29)	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	0 (0.00)	1 (4.17)
てんかん重積状態	1 (0.14)	0 (0.00)
振戦	1 (0.14)	2 (8.33)
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 (0.72)	0 (0.00)
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)	0 (0.00)
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 (0.29)	0 (0.00)
血管障害	3 (0.43)	0 (0.00)
高血圧	2 (0.29)	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 (2.75)	0 (0.00)
腹痛	3 (0.43)	0 (0.00)
上腹部痛	1 (0.14)	0 (0.00)
便秘	1 (0.14)	0 (0.00)
下痢	3 (0.43)	0 (0.00)
悪心	10 (1.45)	0 (0.00)
嘔吐	5 (0.72)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数（例）	692	24
副作用等の種類	肝機能障害なし （発現割合（%））	肝機能障害あり （発現割合（%））
皮膚および皮下組織障害	45（6.50）	2（8.33）
皮膚炎	4（0.58）	0（0.00）
アレルギー性皮膚炎	1（0.14）	0（0.00）
接触皮膚炎	24（3.47）	2（8.33）
皮膚乾燥	1（0.14）	0（0.00）
紅斑	3（0.43）	0（0.00）
そう痒症	8（1.16）	0（0.00）
発疹	4（0.58）	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（0.29）	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（0.43）	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	107（15.46）	5（20.83）
適用部位皮膚炎	26（3.76）	1（4.17）
適用部位紅斑	30（4.34）	1（4.17）
適用部位そう痒感	49（7.08）	1（4.17）
適用部位発疹	13（1.88）	1（4.17）
胸痛	1（0.14）	0（0.00）
死亡	1（0.14）	0（0.00）
異常感	2（0.29）	0（0.00）
歩行障害	1（0.14）	1（4.17）
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（0.72）	0（0.00）
適用部位変色	1（0.14）	0（0.00）
適用部位びらん	1（0.14）	1（4.17）
臨床検査	2（0.29）	0（0.00）
血中コリンエステラーゼ減少	2（0.29）	0（0.00）

安全性解析対象症例数（例）	692	24
副作用等の種類	肝機能障害なし （発現割合（%））	肝機能障害あり （発現割合（%））
傷害，中毒および処置合併症	1（0.14）	0（0.00）
転倒	1（0.14）	0（0.00）
大腿骨骨折	1（0.14）	0（0.00）

MedDRA/J Ver(21.1)

### 3.5.8 体重の推移

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り、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ため、本調査では体重の推移を確認した。

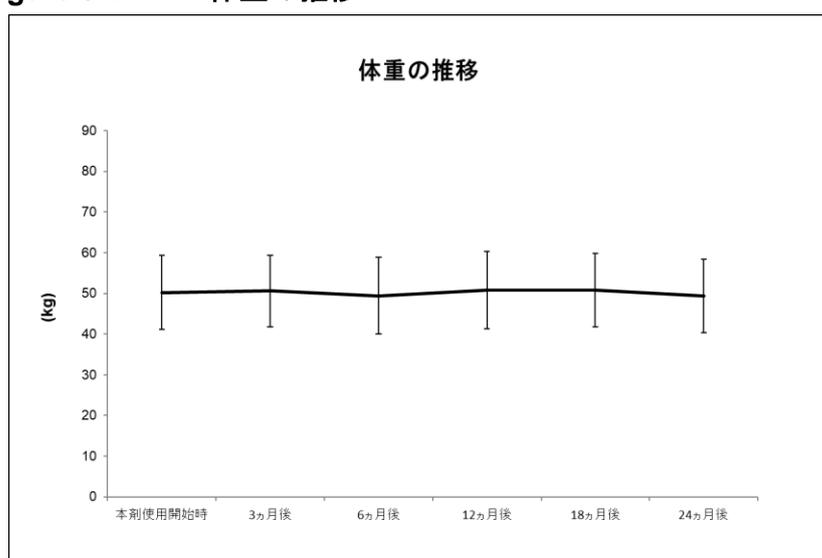
安全性解析対象症例 716 例の体重の推移を [Table 3-18](#) 及び [Figure 3-2](#) に示す。

本剤使用開始時の体重は、各評価時点で一定の傾向は認めず、本剤の長期使用による体重の減少は特にみられなかった。

**Table 3-18 体重の推移（安全性解析対象症例）**

時点	症例数	Mean	SD
本剤使用開始時	371	50.21	9.071
3ヵ月後	130	50.57	8.757
6ヵ月後	90	49.43	9.433
12ヵ月後	83	50.82	9.5
18ヵ月後	69	50.78	8.999
24ヵ月後	51	49.4	9.022

**Figure 3-2 体重の推移**



## 3.6 有効性

有効性解析対象症例 641 例の有効性について検討した。

### 3.6.1 全般改善度

有効性解析対象症例の調査終了期間 [本剤投与 24 ヶ月 (104 週) 後] あるいは中止時の CGIC を用いて全般改善度を評価し、「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 (Table 3-21)。なお、国内臨床試験 (1301 試験) では ADAS-J cog の変化量及び CIBIC plus-J スコアを主要評価項目として有効性を検討しており、本調査の CGIC とは指標が異なるため、比較は困難であった。

**Table 3-21 全般改善度 (有効性解析対象症例)**

全般改善度 症例数 (例) (割合 (%))							
全体	大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	症状の変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化
	20 (3.12)	70 (10.92)	174 (27.15)	274 (42.75)	73 (11.39)	24 (3.74)	6 (0.94)
641 (100.00)	90 (14.04)		551 (85.96)				
	264 (41.19)			377 (58.81)			
	538 (83.93)				103 (16.07)		

※1 本調査では、全般改善度：「大幅な改善」+「中程度の改善」+「若干の改善」+「症状の変化なし」=有効と定義した。

※2 全般改善度は主要評価項目ではなく、具体的な判定基準のない完全に医師の印象に依存する評価尺度であるため、ほかの神経心理テストにおける改善と同義に捉えることはできない。

#### 3.6.1.1 全般改善度ごとの本剤の使用期間

全般改善度ごとの本剤の使用期間を Table 3-22 に示す。

「大幅な改善」及び「中程度の改善」の症例の本剤の使用期間は、その他の全般改善度に評価された症例の使用期間より長いことを示した。

**Table 3-22 全般改善度ごとの本剤の使用期間 (有効性解析対象症例)**

全般改善度	症例数	本剤の使用期間 Mean (SD)
全体	641	411.3 (285.84)
大幅な改善	20	520.9 (259.12)
中程度の改善	70	565.0 (247.08)
若干の改善	174	397.8 (275.27)
症状の変化なし	274	353.3 (292.77)
若干の悪化	73	489.0 (259.40)
中程度の悪化	24	408.0 (289.14)
大幅な悪化	6	362.3 (211.50)

### 3.6.2 MMSE

MMSE の結果を以下に示す。

なお、MMSE の本剤投与開始時からの変化量が算出可能な症例数は、有効性解析対象症例の約 3 割程度（197/641 例）と限定的であった。

#### 3.6.2.1 MMSE 平均値の推移

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における本剤使用開始時と各評価時期（本剤使用開始 6 ヶ月後、12 ヶ月後、24 ヶ月後、最終評価時）の平均値の変化を [Table 3-23](#) に示す。

MMSE の測定値は、各評価時期で平均値が  $18.9 \pm 5.48 \sim 19.5 \pm 5.55$  点と、類似していた。

MMSE の変化量は、24 ヶ月後が  $0.0 \pm 3.81$  と最も低かったが、平均値が 0 以上であり、全体としては MMSE が減少・悪化する傾向はみられなかった。

**Table 3-23 MMSE の平均値の変化（有効性解析対象症例）**

項目	評価時期	症例数	Mean (SD)	95%信頼区間
測定値	本剤使用開始時	197	18.8 (5.01)	-
	6 ヶ月後	115	19.2 (4.56)	-
	12 ヶ月後	117	19.5 (5.55)	-
	24 ヶ月後	86	19.0 (5.43)	-
	最終評価時	197	18.9 (5.48)	-
変化量	6 ヶ月後	115	0.9 (3.27)	(0.3, 1.5)
	12 ヶ月後	117	0.6 (3.16)	(0.0, 1.2)
	24 ヶ月後	86	0.0 (3.81)	(-0.8, 0.8)
	最終評価時	197	0.2 (3.85)	(-0.4, 0.7)

本剤使用開始時と、6 ヶ月後、12 ヶ月後、24 ヶ月後及び最終評価時の変化量が算出可能な症例数を評価例数とした。

また、MMSE 下位項目別については、本剤使用開始 24 ヶ月後、最終評価時の変化量が算出可能な症例数における MMSE の平均値の変化を、[Table 3-24](#)、及び [Table 3-25](#) に示す。

本剤使用開始 24 ヶ月後では「2.場所の見当識」の変化量が-0.2、「1.時間の見当識」、「3.即時想起」、「6.物品呼称」、及び「11.図形描写」において変化量が-0.1 であったが、最終評価時の変化量は「2.場所の見当識」以外は、0 以上であり、総じて MMSE が減少（悪化）する傾向はみられなかった。

**Table 3-24 MMSE 下位項目の平均値の推移 [24 ヶ月後] (有効性解析対象症例)**

項目	症例数	開始時 Mean (SD)	24 ヶ月後 Mean (SD)	24 ヶ月後変化量 Mean (SD)	24 ヶ月後変化量 95%信頼区間
1.時間の見当識	86	2.6 (1.50)	2.5 (1.42)	-0.1 (1.15)	(-0.3, 0.2)
2.場所の見当識	86	3.3 (1.21)	3.2 (1.29)	-0.2 (0.88)	(-0.4, 0.0)
3.即時想起	86	2.5 (0.70)	2.5 (0.73)	-0.1 (0.66)	(-0.2, 0.1)
4.計算	86	2.1 (1.34)	2.2 (1.45)	0.1 (1.32)	(-0.2, 0.4)
5.遅延再生	86	1.4 (0.99)	1.5 (1.09)	0.1 (0.95)	(-0.1, 0.3)
6.物品呼称	86	1.8 (0.48)	1.7 (0.51)	-0.1 (0.41)	(-0.2, 0.0)
7.文の復唱	86	0.8 (0.36)	0.8 (0.36)	0.0 (0.38)	(-0.1, 0.1)
8.口頭指示	86	2.3 (0.86)	2.3 (0.79)	0.1 (0.60)	(-0.1, 0.2)
9.書字指示	86	0.9 (0.29)	0.9 (0.34)	0.0 (0.36)	(-0.1, 0.0)
10.自発書字	86	0.6 (0.49)	0.8 (0.41)	0.2 (0.51)	(0.1, 0.3)
11.図形描写	86	0.6 (0.49)	0.6 (0.50)	-0.1 (0.49)	(-0.2, 0.0)

24 ヶ月後の変化量が算出可能な症例数を評価例数とした。

**Table 3-25 MMSE 下位項目の平均値の推移 [最終評価時] (有効性解析対象症例)**

項目	症例数	開始時 Mean (SD)	最終評価時 Mean (SD)	最終評価時変化量 Mean (SD)	最終評価時変化量 95%信頼区間
1.時間の見当識	197	2.5 (1.48)	2.4 (1.47)	0.0 (1.20)	(-0.2, 0.1)
2.場所の見当識	197	3.3 (1.35)	3.2 (1.35)	-0.1 (0.96)	(-0.2, 0.1)
3.即時想起	197	2.6 (0.74)	2.5 (0.75)	0.0 (0.80)	(-0.1, 0.1)
4.計算	197	2.0 (1.49)	2.1 (1.54)	0.1 (1.40)	(-0.1, 0.3)
5.遅延再生	197	1.2 (1.05)	1.4 (1.10)	0.2 (0.96)	(0.0, 0.3)
6.物品呼称	197	1.8 (0.47)	1.8 (0.49)	0.0 (0.44)	(-0.1, 0.0)
7.文の復唱	197	0.8 (0.40)	0.8 (0.39)	0.0 (0.43)	(-0.1, 0.1)
8.口頭指示	197	2.4 (0.83)	2.5 (0.74)	0.0 (0.68)	(-0.1, 0.1)
9.書字指示	197	0.9 (0.30)	0.9 (0.33)	0.0 (0.36)	(-0.1, 0.0)
10.自発書字	197	0.7 (0.47)	0.7 (0.45)	0.1 (0.51)	(0.0, 0.1)
11.図形描写	197	0.7 (0.47)	0.7 (0.48)	0.0 (0.45)	(-0.1, 0.0)

最終評価時の変化量が算出可能な症例数を評価例数とした。

### 3.6.2.2 MMSE の維持改善率

有効性解析対象症例 641 例中、MMSE の各評価時期（本剤使用開始 6 ヶ月後、12 ヶ月後、24 ヶ月後、最終評価時）の変化量が算出可能な症例数において MMSE の変化量が 0 以上又は 0 未満であった症例数とその割合を、Table 3-26、Table 3-27、Table 3-28、及び Table 3-29 に示す。

本剤使用開始 6 ヶ月後の MMSE の維持改善率は 69.57% (80/115 例)、12 ヶ月後が 63.25% (74/117 例)、24 ヶ月後が 52.33% (45/86 例)、最終評価時が 59.39% (117/197 例) であった。

**Table 3-26 MMSE の維持改善率 [6 ヶ月] (有効性解析対象症例)**

評価例数	115
MMSE 変化量 $\geq$ 0 症例数 (%)	80 (69.57)
MMSE 変化量 $<$ 0 症例数 (%)	35 (30.43)

6 ヶ月後の変化量 0 点以上を維持改善症例、その割合を維持改善率と定義した。

6 ヶ月後の変化量が算出可能な症例数を評価例数とした。

**Table 3-27 MMSE の維持改善率 [12 ヶ月] (有効性解析対象症例)**

評価例数	117
MMSE 変化量 $\geq$ 0 症例数 (%)	74 (63.25)
MMSE 変化量 $<$ 0 症例数 (%)	43 (36.75)

12 ヶ月後の変化量 0 点以上を維持改善症例、その割合を維持改善率と定義した。

12 ヶ月後の変化量が算出可能な症例数を評価例数とした。

**Table 3-28 MMSE の維持改善率 [24 ヶ月] (有効性解析対象症例)**

評価例数	86
MMSE 変化量 $\geq$ 0 症例数 (%)	45 (52.33)
MMSE 変化量 $<$ 0 症例数 (%)	41 (47.67)

24 ヶ月後の変化量 0 点以上を維持改善症例、その割合を維持改善率と定義した。

24 ヶ月後の変化量が算出可能な症例数を評価例数とした。

**Table 3-29 MMSE の維持改善率 [最終評価時] (有効性解析対象症例)**

評価例数	197
MMSE 変化量 $\geq$ 0 症例数 (%)	117 (59.39)
MMSE 変化量 $<$ 0 症例数 (%)	80 (40.61)

最終評価時の変化量 0 点以上を維持改善症例、その割合を維持改善率と定義した。

最終評価時の変化量が算出可能な症例数を評価例数とした。

### 3.6.3 患者背景要因別有効性解析

有効性解析対象症例 641 例における、背景要因別検討結果 (有効性) を [Table 3-30](#) に示す。

なお、検定には Mann-Whitney 検定あるいは Fisher 直接確率計算法を用い、有意水準を 5% とし、両側検定を行った。

#### 患者背景要因別有効性結果

全般改善度を用いた有効割合の要因別解析の結果について、有意水準を 5% とした場合に、有意差が認められた項目について、それぞれ他の患者背景要因で調整解析 (Mantel-Haenszel test) を行った。調整解析結果でも、有意差を認めた要因は以下の 1 要因であった。

##### 1. 年齢 c (p = 0.0303)

年齢 c (65 歳未満・以上) の有効性の関連については、[3.6.4.3](#) に記述した。

**Table 3-30 背景要因別検討結果（有効性解析対象症例）**

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	全般改善度				検定結果	
				有効	症例率(%)	無効	症例率(%)	検定	p 値
全体		641	—	538	83.93	103	16.07		
性別	男	236	36.82	195	82.63	41	17.37	Fisher	p=0.5049
	女	405	63.18	343	84.69	62	15.31		
年齢 a	15 歳未満	0	0.00	0	—	0	—		—
	15 歳以上	641	100.00	538	83.93	103	16.07		
年齢 b	18 歳未満	0	0.00	0	—	0	—		—
	18 歳以上	641	100.00	538	83.93	103	16.07		
年齢 c	65 歳未満	16	2.50	10	62.50	6	37.50	Fisher	p=0.0303
	65 歳以上	625	97.50	528	84.48	97	15.52		
年齢 d	75 歳未満	114	17.78	97	85.09	17	14.91	Fisher	p=0.7798
	75 歳以上	527	82.22	441	83.68	86	16.32		
年齢 e	85 歳未満	478	74.57	397	83.05	81	16.95	Fisher	p=0.3255
	85 歳以上	163	25.43	141	86.50	22	13.50		
受診区分	外来	614	95.79	513	83.55	101	16.45	Fisher	p=0.2880
	入院	27	4.21	25	92.59	2	7.41		
アルツハイマー型認知症の発症時期（罹病期間） ※1	1 年未満	240	37.44	205	85.42	35	14.58	Mann-Whitney	p=0.0396
	1 年-5 年未満	225	35.10	179	79.56	46	20.44		
	5 年-10 年未満	37	5.77	28	75.68	9	24.32		
	10 年以上	7	1.09	5	71.43	2	28.57		
	不明	132	20.59	121	91.67	11	8.33		
既往歴の有無	なし	426	66.46	361	84.74	65	15.26	Fisher	p=0.2627
	あり	162	25.27	131	80.86	31	19.14		
	不明	53	8.27	46	86.79	7	13.21		
合併症の有無	なし	238	37.13	201	84.45	37	15.55	Fisher	p=0.8244
	あり	403	62.87	337	83.62	66	16.38		
合併症（腎障害）の有無	なし	603	94.07	504	83.58	99	16.42	Fisher	p=0.4933
	あり	38	5.93	34	89.47	4	10.53		
合併症（肝障害）の有無	なし	618	96.41	519	83.98	99	16.02	Fisher	p=0.7761
	あり	23	3.59	19	82.61	4	17.39		
合併症（胃腸障害）の有無	なし	540	84.24	455	84.26	85	15.74	Fisher	p=0.6577
	あり	101	15.76	83	82.18	18	17.82		
合併症（心臓障害）の有無	なし	552	86.12	463	83.88	89	16.12	Fisher	p=1.0000
	あり	89	13.88	75	84.27	14	15.73		
合併症（その他）の有無	なし	265	41.34	223	84.15	42	15.85	Fisher	p=0.9136
	あり	376	58.66	315	83.78	61	16.22		
介護者の有無	なし	54	8.42	50	92.59	4	7.41	Fisher	p=0.0804
	あり	568	88.61	472	83.10	96	16.90		
	不明	19	2.96	16	84.21	3	15.79		

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	全般改善度				検定結果	
				有効	症例率(%)	無効	症例率(%)	検定	p 値
過敏性素因	なし	595	92.82	504	84.71	91	15.29	Fisher	p=0.1735
	あり	5	0.78	3	60.00	2	40.00		
	不明	41	6.40	31	75.61	10	24.39		
本剤の使用状況（最大1日貼付量）	4.5 mg	72	11.23	64	88.89	8	11.11	Mann-Whitney	p=0.1274
	9.0 mg	87	13.57	75	86.21	12	13.79		
	13.5 mg	67	10.45	57	85.07	10	14.93		
	18.0 mg	415	64.74	342	82.41	73	17.59		
	不明	0	0.00	0	—	0	—		
併用薬剤の有無	なし	213	33.23	182	85.45	31	14.55	Fisher	p=0.4949
	あり	428	66.77	356	83.18	72	16.82		
体重	40 kg 未満	42	6.55	37	88.10	5	11.90	Mann-Whitney	p=0.9688
	40 kg-50 kg 未満	124	19.34	104	83.87	20	16.13		
	50 kg-60 kg 未満	119	18.56	98	82.35	21	17.65		
	60 kg 以上	52	8.11	46	88.46	6	11.54		
	未測	304	47.43	253	83.22	51	16.78		
前治療薬剤の有無	なし	521	81.28	445	85.41	76	14.59	Fisher	p=0.0218
	あり	109	17.00	83	76.15	26	23.85		
	不明	11	1.72	10	90.91	1	9.09		
本剤使用開始時の MMSE	10 点未満	17	2.65	14	82.35	3	17.65	Mann-Whitney	p=0.7579
	10 点-16 点未満	72	11.23	55	76.39	17	23.61		
	16 点-21 点未満	125	19.50	105	84.00	20	16.00		
	21 点以上	159	24.80	124	77.99	35	22.01		
	未実施	268	41.81	240	89.55	28	10.45		

※1 アルツハイマー型認知症の発症時期（罹病期間）：要約統計量については発症年月が明確に判明している症例のみを対象とした。

全般改善度：「大幅な改善」+「中程度の改善」+「若干の改善」+「症状の変化なし」＝有効，「若干の悪化」+「中程度の悪化」+「大幅な悪化」＝無効とした。

### 3.6.4 特別な背景を有する患者

#### 3.6.4.1 小児（15歳未満）

有効性解析対象症例 641 例中，15歳未満の小児への使用は認めなかった。

#### 3.6.4.2 小児（18歳未満）

有効性解析対象症例 641 例中，18歳未満の小児への使用は認めなかった。

#### 3.6.4.3 高齢者（65歳以上）

有効性解析対象症例 641 例中，高齢者（65歳以上）は 625 例（97.50%）であった。

高齢者における有効割合は 84.48%（528/625 例）であり，非高齢者（65歳未満）の有効割合 62.50%（10/16 例）と比較して有意差が認められた（ $p=0.0303$ ，Fisher 直接確率計算法）。

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。

#### 3.6.4.4 妊婦

有効性解析対象症例 641 例中、妊婦への使用は認めなかった。

#### 3.6.4.5 腎機能障害を合併する患者

有効性解析対象症例 641 例中、腎機能障害を合併する症例は 38 例（5.93%）であった。

腎機能障害を合併する症例の有効割合は 89.47%（34/38 例）であり、腎機能障害のない患者の有効割合 83.58%（504/603 例）と比較して大きな違いは認めなかった（ $p=0.4933$ ，Fisher 直接確率計算法）。

#### 3.6.4.6 肝機能障害を合併する患者

有効性解析対象症例 641 例中、肝機能障害を合併する症例は 23 例（3.59%）であった。

肝機能障害を合併する症例の有効割合は 82.61%（19/23 例）であり、肝機能障害を合併しない症例の有効割合 83.98%（519/618 例）と比較して大きな違いは認めなかった（ $p=0.7761$ ，Fisher 直接確率計算法）。

## 4 考察

### 4.1 調査結果及び結論

集積された情報に基づいた結果は、以下のとおりであった。

- 2012 年 8 月 1 日より本調査を開始し、登録期間終了日（2014 年 1 月 31 日）までに 753 例の症例が登録された。
- 安全性解析対象症例は 716 例、有効性解析対象症例は 641 例であった。
- 安全性解析対象症例 716 例中、男性が 37.15%、女性が 62.85%であった。平均年齢は  $80.3 \pm 6.92$  歳であり、65 歳以上が 97.77%と大多数を占めた。特別な背景を有する患者について、肝機能障害を合併する症例は 3.35%（24 例）、腎機能障害を合併する症例は 6.01%（43 例）であり、小児及び妊婦への使用例はなかった。

#### 4.1.1 安全性

本調査の安全性解析対象症例 716 例の安全性の結果の概要を以下に示す。

- 重篤な有害事象を 44 例に認め、重篤な有害事象発現割合は 6.15%であった。主な重篤な有害事象は、肺炎、転倒であり、その他の重篤な有害事象の発現はいずれも 1～2 例であった。本調査の重篤な有害事象の発現割合（6.15%）は、臨床試験時の発現割合（11.56%）を上回る

ものではなかった。また、本調査の主な重篤な有害事象の種類は、国内臨床試験で認められた重篤な有害事象と概ね類似していた。

- 副作用を 228 例に認め、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、適用部位紅斑、適用部位皮膚炎、接触皮膚炎、適用部位発疹、食欲減退、悪心、そう痒症であった。本調査の副作用発現割合（31.84%）は国内臨床試験の結果（78.84%）を上回るものではなかった。また、本調査の副作用の種類は、国内臨床試験で認められた副作用と概ね類似していた。
- 発現時期別の副作用の発現は早期に多かった。本剤を長期投与するに従って、副作用の発現が増加する傾向は認められず、PT 別でも各期間で発現割合が顕著に上昇した副作用はなかった。
- 患者要因別副作用発現割合を検討した結果、調整解析を行っても、発現割合に有意差が認められた要因は 6 要因（年齢 d、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。

それぞれの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事項は認めておらず、臨床的に問題となるような結果は認めなかった。なお、臨床試験で除外された 85 歳以上の症例の要因別解析で、85 歳未満と比較して発現割合に有意な差は認めなかった。

- 高齢者及び肝機能障害・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。

以上より、本調査の結果からは、使用実態下の長期使用にて新たに追加対応が必要とされるリスクは認めなかった。

#### 4.1.2 有効性

本調査の有効性解析対象症例 641 例の有効性の結果の概要を示す。

- 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 ヶ月（104 週）後] あるいは中止時に全般改善度を用いて、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。
- MMSE の変化量が算出可能な症例数は 197 例であり、24 ヶ月後（104 週時）あるいは中止時の MMSE 変化量は、 $0.2 \pm 3.85$  点であった。MMSE データが得られた症例数は有効性解析対象症例全体の約 3 割と限定的であったが、197 例の平均変化量は 0 以上であり、有効性は確認された。
- 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 c（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。なお、臨床試験で除外された 85 歳以上の症例について、要因別解析にて 85 歳未満と比較して有意な差は認めなかった。

- 高齢者、腎機能障害及び肝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。

以上より、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者に対し、使用実態下の長期使用でも有効性が示唆されたため、特段の追加対応は不要と考えられる。

## 4.2 調査方法等の限界

本調査は、比較対照群を設定しない観察研究であって、本剤に曝露していない患者についての情報は収集していない。このため、得られた結果が本剤への曝露による効果か否かについて明らかにすることが困難であった。

MMSE 平均値の推移について、評価対象として 197 例と十分な症例数が得られているものの、本調査の有効性解析対象集団（641 例）に占める割合は約 3 割であり、有効性解析対象集団全体を代表した結果であるとは言及できない。

### 4.3 結果の解釈

本調査の結果から、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者に対する本剤を長期投与した際の安全性及び有効性に関して、問題は認めなかった。特に注意が必要と考えられる事象については添付文書等で注意喚起を行っており、追加の安全対策は不要と考える。今後も自発報告等で安全性情報を収集し、必要に応じて適切な措置を講じることとする。

### 4.4 一般化可能性

さまざまな地域の全国 154 施設から症例データを収集し、700 例を上回る軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症のデータを確保することができたことから、地域に偏りのないデータ収集ができたと考えるが、本調査の結果と比較できるような疫学調査が無いため、本邦での本剤使用患者の安全性及び有効性を一般的に反映していると言及できない。

## 5 結論

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者に対する当該特定使用成績調査を実施し、安全性プロファイルを確認した結果、新たな問題点は検出されなかった。特別な背景を有する患者での安全性及び有効性についての問題点も認められなかった。重篤な有害事象、重点調査項目（安全性検討事項）等、注意を要する情報については添付文書等で注意喚起を行っており、新たな対応は不要と考える。今後も本剤の安全対策として、自発報告・文献学会情報等の収集や施設要件を満たす医療機関で用いられるよう、添付文書や患者向け医薬品ガイド等の適正使用に係る資材を定期的に更新し、医師及び医療機関に注意喚起していく。