

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL: 0120-189-132

日本標準商品分類番号
87119

## 医薬品インタビュフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

アルツハイマー型認知症治療剤

**リバスタッチパッチ 4.5 mg**  
**リバスタッチパッチ 9 mg**  
**リバスタッチパッチ 13.5 mg**  
**リバスタッチパッチ 18 mg**

**RIVASTACH® Patch 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg**

剤形	経皮吸収製剤
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	リバスタッチパッチ 4.5mg 1枚中リバスタチグミン 4.5mg 含有 リバスタッチパッチ 9mg 1枚中リバスタチグミン 9mg 含有 リバスタッチパッチ 13.5mg 1枚中リバスタチグミン 13.5mg 含有 リバスタッチパッチ 18mg 1枚中リバスタチグミン 18mg 含有
一般名	和名：リバスタチグミン (JAN) 洋名：Rivastigmine (JAN), rivastigmine (INN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2011年4月22日
薬価基準収載年月日	薬師基準収載年月日：2011年7月19日
発売年月日	発売年月日：2011年7月19日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売：小野薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社 くすり相談室 TEL 0120-626-190 FAX 06-6263-5806 受付時間 9:00～17:00 (土日・祝日・会社休日を除く) 医療関係者向けホームページ URL <a href="http://www.ono.co.jp/">http://www.ono.co.jp/</a>

本IFは2016年7月改訂（第6版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## IF利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビュ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、添付文書と略す）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更に詳細な情報が必要となる場合がある。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑を希望する場合、当該医薬品に対しては、この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビュフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビュフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検索する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビュフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に因るもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
<b>II. 名称に関する項目</b>	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	7
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	8
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8
8. 溶出性	8
9. 生物学的試験法	8
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
11. 製剤中の有効成分の定量法	9
12. 力価	9
13. 混入する可能性のある夾雑物	9
14. 注意が必要な容器・外包装が特殊な容器に関する情報	9
15. 刺激性	9
16. その他	10
<b>V. 治療に関する項目</b>	11
1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	14
(1) 臨床データパッケージ	14
(2) 臨床効果	15
(3) 臨床薬理試験	17

## 【IFの作成】

- ① IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補充するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬利師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビュフォーラム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬利師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## 【IFの発行】

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

## 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬利師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビュフォーラム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビュにより薬利師等自らが内容を充実させ、IF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ついては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬利師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いは十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを薬利師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておくなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補充する情報資料であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂・一部改変)

(4) 探索的試験	18
(5) 検証的試験	20
1) 無作為化並行用量反応試験	20
2) 比較試験	23
3) 安全性試験	25
4) 患者・病態別試験	26
(6) 治療的使用	27

#### VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29
2. 薬理作用	29
(1) 作用部位・作用機序	29
(2) 薬効を裏付ける試験成績	30
(3) 作用発現時間・持続時間	37

#### VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	38
(1) 治療上有効な血中濃度	38
(2) 最高血中濃度到達時間	38
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	38
(4) 中毒域	40
(5) 食事・併用薬の影響	40
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	41
2. 薬物速度論的パラメータ	41
3. 吸収	42
4. 分布	42
5. 代謝	44
6. 排泄	45
7. トランスポーターに関する情報	45
8. 透析等による除去率	45

#### VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	46
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	46
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	46
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	46
5. 慎重投与内容とその理由	47
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	48
7. 相互作用	49
(1) 併用禁忌とその理由	49
(2) 併用注意とその理由	49
8. 副作用	50
(1) 副作用の概要	50
(2) 重大な副作用と初期症状	50
(3) その他の副作用	52
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	53

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	55
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	55
9. 高齢者への投与	55
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	55
11. 小児等への投与	56
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	56
13. 過量投与	56
14. 適用上の注意	56
15. その他の注意	57
16. その他	57

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	58
2. 毒性試験	59

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	65
2. 有効期間又は使用期限	65
3. 貯法・保存条件	65
4. 薬取扱い上の注意点	65
5. 承認条件等	65
6. 包装	65
7. 容器の材質	65
8. 同一成分・同効薬	65
9. 国際誕生年月日	65
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	66
11. 薬価基準収載年月日	66
12. 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	66
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	66
14. 再審査期間	66
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	66
16. 各種コード	66
17. 保険給付上の注意	67

#### XI. 文献

1. 引用文献	68
2. その他の参考文献	68

#### XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	69
2. 海外における臨床支援情報	71

#### XIII. 備考

その他の関連資料〔リパスタッチパッチの使い方(製剤封入の患者用しおり)〕	72
--------------------------------------	----

### 【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・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、心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・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

リバスタッチパッチ（一般名：リバスタチダグミン）は、スイスのノバルテルイス・ファーマ社（旧サント社）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。（参考文献1）以上の神経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ふ薬理学的知見によって確認されるところとなり、「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。（参考文献2）

リバスタチダ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マメート系化合物として見出された。リバスタチダグミンは最初に経口投与を目的として製剤が行われ、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月にイスラスでカブセル剤が承認された。続いてEU及びアメリカで承認され、経口剤（カブセル剤又は経口液剤）は98の国と地域で承認されている（2016年7月時点）。しかしながら、リバスタチダグミン経口剤では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、日本を含め世界99の国と地域で承認されている（2016年7月時点）。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。

本剤では小野薬品工業株式会社とノバルテルイス・ファーマ株式会社が、経皮吸収型製剤（パッチ剤）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機能の進行抑制」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

また、漸増期間を短縮するために、本剤を1日1回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と既承認用法との忍容性を比較した国内臨床試験を実施した結果、2015年8月に用法・用量の一部変更承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

### (1) 治療学的特性

- 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（P.15～16 参照）。
- 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、P.30～33 参照）。
- コリン作動性神経遮断モデル（ラット）やアルツハイマー病モデル（マウス）の学習記憶障害を改善する（P.33～35 参照）。
- 経皮吸収型製剤（パッチ剤）とすることで、血中濃度を長時間一定に維持する（P.38～39 参照）。
- 本剤の代謝におけるCYPの寄与はわずかであるため、他の薬剤と併用しても薬物間相互作用が生じる可能性は低い（P.44 参照）。
- 承認時及び用法・用量一変時の国内臨床試験において副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）は78.8%（846例/1,073例）である。  
なお、国内外の臨床試験及び市販後において、重大な副作用として、1) 狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群、2) 脳血管発作、痙攣発作、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、4) 肝炎、5) 失神、6) 幻覚、遊越、せん妄、錯乱、7) 脱水が報告されている（P.50～51 参照）。

### (2) 製剤学的特性

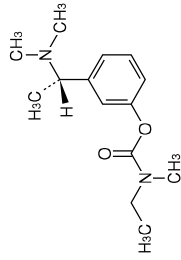
経皮吸収型製剤（パッチ剤）であるため、患者、介護者又は医療従事者等にとって利便性の高い剤形である。

- 1日1回貼付の簡便な投与方法で効果を示す。また、食事の有無及び食事時間に配慮する必要がなく、他の併用薬剤の服薬時間による本剤の投与タイミングを制約する必要がない。
- 介護者等が視覚的に容易に貼付状況（貼付の有無、投与量等）を確認できるため、コンプライアンスの向上が期待できる。
- 患者が誤って過量投与した場合も、介護者等が視覚的に貼付状況を確認することで早期発見ができる。
- 本剤投与により重大な副作用が認められた場合、貼付した製剤を除去することで容易に投与を中止でき、副作用のさらなる重症化又は重篤化を回避することができる。
- 嚥下困難を有する場合、服薬状況の確認が難しい場合等、経口剤で治療が困難な患者に対しても治療を容易にする。

## II. 名称に関する項目

1. 販売名
- (1) 和名 リバスタッチ パッチ 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg
- (2) 洋名 RIVASTACH Patch 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg
- (3) 名称の由来 リバスタチグミン + タッチ (贈付のイメージ) から命名
2. 一般名
- (1) 和名 (命名法) リバスタチグミン (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

## 3. 構造式又は示性式



## 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

## 5. 化学名 (命名法)

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

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

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

## 7. CAS登録番号

123441-03-2 (Rivastigmine)

## III. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状  
本品は無色～黄色又は微褐色透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。

リバスタ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℃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℃以上

### (5) 酸塩基解離定数

pKa：8.85 (リバスタチグミン酒石酸塩)

### (6) 分配係数

>100 (1-オクタノール/水、37℃)

### (7) その他の示性値

旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>：-44.0～-38.0° (0.6%酢酸エチル溶液)  
pH 約10.1 (0.1%水溶液)

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	60ヵ月変化なし
			ステレンレス容器	12ヵ月変化なし (継続中)
加速試験	25℃/60%RH 40℃/<30%RH 40℃/75%RH 50℃/<30%RH 50℃/75%RH	6ヵ月	褐色ガラス容器	変化なし
			ステレンレス容器	変化なし
苛酷試験	キセノンランプ	1ヵ月	無包装	分解生成物の増加が認められた
				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	1200Jlx・hr 500W・hr/m <sup>2</sup>	ガラス皿	分解生成物の増加が認められた

「変化なし」は規格値内での変動を示す

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（液膜法）

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

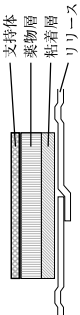




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路  
経皮投与

(2) 剤形の区別、外観及び性状

本品は定量するとき、表示量の90.0～110.0%に対応するリバスチグミンを含む。

販売名	リバスチグミン パッチ4.5mg	リバスチグミン パッチ9mg	リバスチグミン パッチ13.5mg	リバスチグミン パッチ18mg
成分・含量 (1枚中の含有量)	リバスチグミン 4.5mg	リバスチグミン 9mg	リバスチグミン 13.5mg	リバスチグミン 18mg
添加物	トコフェロール、ジメチルポリシロキサン、ポリエチレンテレフタレートフィルム、その他3成分			
剤 形	経皮吸収型製剤			
外 形				
				
大きさ(約)	面積：2.5cm <sup>2</sup> 質量 <sup>注</sup> ：22.5mg	面積：5cm <sup>2</sup> 質量 <sup>注</sup> ：45.0mg	面積：7.5cm <sup>2</sup> 質量 <sup>注</sup> ：67.5mg	面積：10cm <sup>2</sup> 質量 <sup>注</sup> ：90.0mg
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：本品は経皮吸収型の円形のパッチ剤であり、支持体、薬物層、粘着層及びリリースライナーを含む4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) 製剤の物性

該当しない

(4) 識別コード

包装（パウチ、個装箱）の色

桃色

だいだい色

黄緑色

紫色

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

(6) 無菌の有無

該当しない



## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量

リバスタタッチ パッチ4.5mg	1枚中	リバスチグミン	4.5mg含有
リバスタタッチ パッチ9mg	1枚中	リバスチグミン	9mg含有
リバスタタッチ パッチ13.5mg	1枚中	リバスチグミン	13.5mg含有
リバスタタッチ パッチ18mg	1枚中	リバスチグミン	18mg含有

### (2) 添加物

日局	トコフェロール
薬添規	ジメチルポリシロキサン
ポリエチレンテトラフレートフィルム、他3成分	

### (3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

## 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は、国内及び海外製剤を含め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が異なる製剤であるため、安定性試験は4.5mg/2.5cm<sup>2</sup>製剤、9mg/5cm<sup>2</sup>製剤、18mg/10cm<sup>2</sup>製剤について実施した

### (1) 長期保存試験

1)25℃、60%RH、分包品

製剤	項目	期間	開始時	12ヵ月	24ヵ月
4.5mg/ 2.5cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	97.4	変化なし	変化なし
	含量(%)			97.8	95.2
9mg/ 5cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	100.3	—	変化なし
	含量(%)			—	96.7
18mg/ 10cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	104.7	—	変化なし
	含量(%)			—	98.0

2)30℃、75%RH、分包品

製剤	項目	期間	開始時	12ヵ月	24ヵ月
4.5mg/ 2.5cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	97.4	変化なし	変化なし
	含量(%)			96.0	92.5
9mg/ 5cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	100.3	変化なし	変化なし
	含量(%)			97.6	97.9
18mg/ 10cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	104.7	変化なし	変化なし
	含量(%)			100.2	100.7

## (2) 加速試験

40℃、75%RH、分包品

製剤	項目	期間	開始時	3ヵ月	6ヵ月
4.5mg/ 2.5cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	97.4	変化なし	変化なし
	含量(%)			94.7	91.4
9mg/ 5cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	100.3	変化なし	変化なし
	含量(%)			96.8	104.1
18mg/ 10cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	104.7	変化なし	変化なし
	含量(%)			99.8	102.1

## (3) 苛酷試験

1)50℃、分包品

製剤	項目	期間	開始時	3ヵ月
4.5mg/ 2.5cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	97.4	変化なし
	含量(%)			95.0

2)50℃、75%RH、分包品

製剤	項目	期間	開始時	1.5ヵ月
9mg/ 5cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	100.3	変化なし
	含量(%)			98.0
18mg/ 10cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	104.7	変化なし
	含量(%)			100.1

## (4) 光安定性

キセノンランプ、無包装

製剤	項目	期間	開始時	120万lx・hr 200W・hr/m <sup>2</sup>
4.5mg/ 2.5cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	97.4	変化なし
	含量(%)			96.3
9mg/ 5cm <sup>2</sup>	性状	支持体がベージュ色の円形の平板	100.3	変化なし
	含量(%)			95.8

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## 8. 溶出性

該当しない

## 9. 生物学的試験法

該当しない

#### 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

#### 16. その他

該当しない

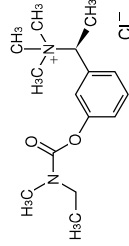
#### 11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

#### 12. 力価

本剤の有効成分含量は、化学物質全体（リバスチグミン）量と同一である。

#### 13. 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

#### 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

気密容器

#### 15. 刺激性（外国人データ）

##### (1) 皮膚刺激性試験（海外W160試験）

健康成人男女138名を対象に、本剤18mg反復投与時の皮膚刺激性及びアレルギー性感作誘発の潜在性を検討した。約80%の被験者は視覚的に認められる皮膚反応がない、又はわずかな紅斑のみであったが、25名（18.1%）の被験者にパッチ貼付部位で強度の紅斑が認められた。そのうち6名の女性被験者で硬結及び小水疱を伴った強度の紅斑が認められた。強度の紅斑の発現率は男性（6.5%）と比較して女性（24%）で高かった。本剤の反復投与において、わずかな接触刺激の兆候は見られたものの、いずれの被験者にもアレルギー性感作は認められなかった。以上より、本剤の皮膚刺激性及びアレルギー性感作誘発性は問題ないものと考えられた。<sup>1)</sup>

##### (2) 光毒性試験（海外2333試験）

健康成人男女46名を対象に、本剤並びに同じサイズのプラセボを背部に24時間貼付後除去し、紫外線照射10分後、24時間後、並びに48時間後に皮膚紅斑をスコア化し評価した。評価終了後に、皮膚スコアに基づき光毒性の有無を判定した結果、いずれの被験者にも光毒性は認められなかった。また、皮膚刺激性において、紫外線照射10分後の短時間では本剤はプラセボと比較して皮膚紅斑反応スコアが高い傾向が認められたが、紫外線照射24時間後及び48時間後では差は認められなかった。以上より、本剤の光毒性は問題ないものと考えられた。<sup>2)</sup>

##### (3) 光アレルギー性試験（海外2334試験）

健康成人男女63名を対象に、本剤及びプラセボの反復投与時（導入期）、及び16日の休薬期の後24時間単回投与後（曝露期）にそれぞれ紫外線を照射し、各照射後最長24～72時間までの皮膚紅斑を評価した。すべての被験者において、導入期中のいずれかの時点で紅斑反応が認められたが、多くの測定時では「紅斑なし」、「わずかに目に見える紅斑」、又は「浮腫を伴わない紅斑」であった。曝露期の照射部位では、多数の被験者において「紅斑なし」又は「わずかに目に見える紅斑」が認められ、非照射部位では「浮腫を伴わない紅斑」が認められた5件を除き「紅斑なし」又は「わずかに目に見える紅斑」であった。本治療において、光アレルギー反応は認められなかった。以上の結果から、本剤の光アレルギー性は問題ないものと考えられた。<sup>3)</sup>

## V. 治療に関する項目

### 1. 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の活性低下及びコリン作動性神経の起始後であるマイネルト基底核領域におけるコリン作動性神経の顕著な脱落がみられる。これらことから、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。参考文(脚注2) 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。

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (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。
- (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。
- (3) アルツハイマー型認知症以外の認知症疾患において本剤の有効性は確認されていない。
- (4) 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。
  - 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。(副作用)の項参照)
  - 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)

- (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、鑑別診断を十分に行い、他の認知症疾患に投与されることがないよう注意を喚起した。
  - (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ないため注意を喚起した。
  - (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。
  - (4) 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。また、本剤の〔用法・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から開始し4週間投与した後に、1日1回9mgを4週間、さらに1日1回13.5mgを4週間投与した後に維持量の1日1回18mgとなるため、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、維持量に到達するまで12週以上を要する。(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)
- 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。

### 2. 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。

(解説)

国内の後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験(DI301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。その結果、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なかった。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(P.20~22 参照)。

以上より、2011年4月の初回承認時の用法・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。」とした(3ステップ漸増法)。

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の第Ⅲ相試験(DI303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、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(P.23~25 参照)。

これらの結果より、2015年8月に3ステップ漸増法に加え「また、患者の状態に応じて、1日1回9mgより投与を開始し、原則として4週後に18mgに増量することもできる。」を用法・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。また、皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更することを「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項に記載している。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) リバスチグミンとして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。
- (2) 本剤を慎重に投与することが推奨される患者(「慎重投与」の項参照)については、リバスチグミンとして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。
- (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。
- (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用量が消失した上で、減量前の用量を再開する。それ以外の場合は本剤の開始用量(4.5mg又は9mg)に忍容であった用量で投与を再開する。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。

- (5) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。（「重要な非本格的注意」、「適用上の注意」の項参照）
- (6) 原則として、1日1回につき1枚のみ貼付すること。
- (7) 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。
- (8) 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）

- (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、より短期間で増量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注意を喚起した。
- (2) 「慎重投与」の項に設定されている患者については、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注意喚起した。
- (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未満の用量は増量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注意を喚起した。
- (4) 国内の後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験では、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。
- (5) 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。
- (6) 本剤の副作用として適用部位紅斑、適用部位掻痒感、接触性皮膚炎、適用部位浮腫及び適用部位皮膚剥離等が報告されており、皮膚症状が発現することを避けるため、同一箇所に繰り返し貼付しないよう注意を喚起した。
- (7) 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等）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。
- (8) 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。
- (9) アルツハイマー病認知症患者は指示された用法・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を喚起した。

### 3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ  
（2011年4月承認時資料）

	国内試験	海外試験
臨床薬理試験	<p>◎第Ⅰ相試験（1101試験） 日本人健康成人男性（24名）</p>	<p>◎民族間比較PK試験（2335試験） 日本人/白人健康成人男性（各20名）</p> <p>○貼付部位PK試験（2338試験） 外国人健康成人男女（40名）</p> <p>○複数剤別PK試験（W159試験） 外国人健康成人男性（20名）</p> <p>○パッチ剤/カプセル剤PK試験（2331試験） 外国人AD患者（51名）</p> <p>○パッチ剤/内服液PK試験（2332試験） 外国人健康高齢男女（48名）</p> <p>○脳脊髄液への移行性（A107試験） 正常水頭症の疑いのある患者（カプセル剤：8名）</p>
薬物間相互作用試験	—	<p>○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名）</p> <p>○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）</p> <p>○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）</p> <p>○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）</p>
特別な患者集団における薬物動態試験	—	<p>○肝障害患者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</p> <p>○腎障害患者PK試験（W253試験） （カプセル剤） 腎機能患者22名、健康成人男女10名</p>
特別な安全性試験	—	<p>○皮膚刺激性試験（W160試験） 外国人健康成人男女（138名）</p> <p>○光毒性試験（2333試験） 外国人健康成人男女（46名）</p> <p>○光アレルギー一性試験（2334試験） 外国人健康成人男女（63名）</p>
探索的試験	◎前期第Ⅱ相非盲検試験（1201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（1301試験） 日本人AD患者（859名）	◎第Ⅲ相二重盲検比較試験（2320試験） 外国人AD患者（パッチ剤/カプセル剤：1185名）
長期投与試験	◎後期第Ⅱ相/第Ⅲ相長期投与試験（1301E1試験） 日本人AD患者（637名）	—

◎：評価資料  
○：参考資料

	国内試験	海外試験
第II相試験	○前期第II相非盲検試験 (1201試験) 日本人AD患者 (安全性解析対象63名)	—
第III相試験	○第III相二重盲検比較試験 (1301試験) 日本人AD患者 (安全性解析対象855名) ◎第III相二重盲検比較試験 (1303試験) 日本人AD患者 (安全性解析対象215名)	—
第IV相試験	○製造販売後臨床試験 (1403試験) 日本人AD患者 (安全性解析対象110名)	—

◎：評価資料  
○：参考資料

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験 (アルツハイマー型認知症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験)  
軽度及び中等度 [ミニメンタルステート検査 (MMSE)：10～20点] のアルツハイマー型認知症患者を対象とした本剤のプラセボ対照二重盲検比較試験 (24週間投与) の概要は次のとおりである。<sup>4)</sup>

①認知機能検査 (ADAS-JCOG)

投与 24 週時のベースラインからの変化量 (平均値) は、プラセボ群で1.3点、本剤18mg群で0.1点であり、プラセボ群と本剤18mg群間には統計学的に有意な差がみられた (p=0.005、共分散分析)。

〈日本人患者に対する投与24週時のADAS-Jcogの群間比較〉

	プラセボ N=268	本剤18mg N=273
ベースライン	265	268
24週時	Mean (SD) 24.8 (9.46) Mean (SD) 26.1 (11.49)	25.0 (9.93) 25.1 (11.25)
変化量 <sup>b)</sup> (24週時-ベースライン)	Mean (SD) 1.3 (5.07) LSmean (SE) <sup>c)</sup> 1.3 (0.31)	0.1 (5.04) 0.1 (0.30)
投与群間差 (本剤-プラセボ)	LSmean (SE) <sup>c)</sup> — 95%信頼区間 <sup>d)</sup> —	-1.2 (0.43) (-2.1～-0.4)

N：有効性評価対象例

SD：標準偏差 SE：標準誤差 LSmean：最小二乗平均

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

b) スコアの減少は改善を示す

c) LSmeanとLSmean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

②全般臨床評価 (CIBIC plus-J)

投与24週時の全般臨床評価では、プラセボ群と本剤18mg群間には統計学的に有意な差はみられなかった (p=0.067、Wilcoxon順位和検定)

〈日本人患者に対する投与24週時のCIBIC plus-Jの群間比較〉

	プラセボ N=268	本剤18mg N=273
評価例数 <sup>a)</sup>	267	270
Mean (SD)	4.4 (0.94)	4.2 (0.96)
Score <sup>n</sup> (%) <sup>b)</sup>		
(1) 大幅な改善	0 (0.0)	0 (0.0)
(2) 中程度の改善	5 (1.9)	6 (2.2)
(3) 若干の改善	36 (13.5)	53 (19.6)
(4) 症状の変化なし	111 (41.6)	109 (40.4)
(5) 若干の悪化	84 (31.5)	78 (28.9)
(6) 中程度の悪化	29 (10.9)	22 (8.1)
(7) 大幅な悪化	2 (0.7)	2 (0.7)

N：有効性評価対象例

SD：標準偏差

a) 評価例数：ベースライン後の評価を有する被験者

b) % は評価例数を分母として算出

2) 国内臨床試験 (アルツハイマー型認知症患者を対象とした2種類の漸増法を比較した二重盲検比較試験)

軽度及び中等度 (MMSE：10～20点) のアルツハイマー型認知症患者を対象に、2種類の漸増法 (1ステップ漸増法：本剤1日1回9mgから投与を開始し、原則として4週後に1日1回18mgに増量し、維持用量として1日1回18mgを投与した群、3ステップ漸増法：本剤1日1回4.5mgから投与を開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持用量として1日1回18mgを投与した群) の忍容性を比較した、二重盲検比較試験 (24週間投与) の概要を以下に示す。

有害事象による中止率

有害事象による中止率は1ステップ漸増法で15.0% (16/107例)、3ステップ漸増法で18.5% (20/108例) であった。有害事象による中止率の群間差 (1ステップ漸増法-3ステップ漸増法) は-3.6% (95%信頼区間； -17.0～9.6) であった。<sup>5)</sup>

《参考：評価尺度》

**ADAS-Jcog** (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、自発語における換語困難、口頭命令に従う、手指及び物品呼称、構成行為、概念運動、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を評価する。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数臨床評価の評価尺度。DAD、BEHAVE-AD、MENNIS を下位尺度とし、各時点の臨床像のベア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まれない。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。

**MENNIS** (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** (minimement state examination)  
 簡便かつ実用的な認知機能の評価尺度。見当識、記録、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を評価する。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。

**改訂クリクトロン尺度**

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。

(3) 臨床薬理試験

◎第 I 相試験 (国内1101試験)

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。<sup>6)</sup>

小野薬品工業社内資料 (国内第 I 相試験)

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはリバスタチミンとして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、患者の状態に心じて、1日1回9mgを開始用量とし、原則として4週毎に18mgに増量することもできる。本剤は背部、上腹部、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) 探索的試験

該当資料なし  
 《参考》

試験名	前期第 II 相試験 (国内1201試験) 7)															
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>															
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</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B<sub>12</sub>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、高度もしくはは症状の安定しない喘息を合併している患者、等</li> </ul>															
試験方法	<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。</p> <p>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8週間、いずれも1日1回貼付。</p> <p>A、B群いずれも投与期間は24週間。</p>															
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。</li> </ul> <p>副次目的</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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</li> </ul>															
有効性評価項目	<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のベア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のベアスラインからの変化量</li> </ul>															
結果	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">ADAS-J cog 合計スコアの推移</th> </tr> <tr> <th>評価例数</th> <th>A群</th> <th>B群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベアスライン (平均値±標準偏差)</td> <td>N=17 20.4±7.4</td> <td>N=22 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>正値は悪化、負値は改善</p>	ADAS-J cog 合計スコアの推移			評価例数	A群	B群	ベアスライン (平均値±標準偏差)	N=17 20.4±7.4	N=22 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
ADAS-J cog 合計スコアの推移																
評価例数	A群	B群														
ベアスライン (平均値±標準偏差)	N=17 20.4±7.4	N=22 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														

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

試験名	後期第Ⅱ相/第Ⅲ相二重盲検比較試験(国内1301試験) <sup>4)</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 ・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-ADRA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 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 ・MMSEスコアが10~20の患者、等
主な登録基準	・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 ・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(甲狀腺機能異常、ビタミンB <sub>12</sub> 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) ・NINDS-AIREN診断基準によりVD又はpossible VDと診断された患者 ・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 ・徐脈(≦50bpm)、不全症候群もしくは伝導障害を合併している患者 ・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
主な除外基準	・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。
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。
主要目的	・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-Jcog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。
副目的	・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証する。 ・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 探索的目的 ・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ソ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
主要評価項目	・24週時のADAS-Jcogのベースラインからの変化量 ・24週時のCIBIC plus-J
副次評価項目	・CIBIC plus-Jの下位尺度評価(DAD、BEHAVE-AD、MENFIS)、MMSE
探索的評価項目	・改訂クリクソン尺度

MMSE スコアの推移			
	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	正値は改善、負値は悪化

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。

用量別、悪心・嘔吐の累積発現例数及び発現率					
	≦9mg	≦13.5mg	≦18mg	≦27mg	≦36mg
A群 N=32					
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					
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-Jcog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。

小野薬品工業社内資料(国内前開第Ⅱ相非盲検試験)

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人には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触診な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。」である。

〔主要評価項目〕 24週時のADAS-Jcogのベースラインからの変化量及び群間比較			
評価例数	プラセボ群	9mg群	18mg群
ベースライン (平均値±標準偏差)	N=265 24.8±9.46	N=266 25.2±9.62	N=268 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 (平均値±標準偏差)	1.3±5.07	0.5±4.96	0.1±3.04
(最小二乗平均)	1.3±0.31	0.5±0.31	0.1±0.30
投与群間差 (最小二乗平均)	—	-0.8±0.43	-1.2±0.43
〔本剤-プラセボ〕(95%信頼区間)	—	(-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 (全観臨床評価) 及び群間比較

24週時のCIBIC plus-J (全観臨床評価) 及び群間比較			
正規値は悪化、負値は改善			
評価例数	プラセボ群	9mg群	18mg群
平均値±標準偏差	N=267 4.4±0.94	N=269 4.2±0.96	N=270 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

動的副付因子 (体重及びMMSE) により調整した24週時CIBIC plus-J (全観臨床評価) の比例オッズモデル解析結果

動的副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)
	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-Jcog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(全観臨床評価)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て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副付因子(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)。

〔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〕

改訂クワクトン尺度

24週時の改訂クワクトン尺度は、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	9mg群	18mg群
有害事象発現例数n (%)	N=286 222 (77.6)	N=282 243 (86.2)	N=287 248 (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)

プラセボ群に比べていずれの本剤群で5%以上発現率の高かった有害事象は、通用部位結核、通用部位痒痒感、接触性皮炎、通用部位浮腫であった。これらは貼付部位に対するものであり、本剤9mg、18mg群で発現率は同程度であった。本剤18mg群で本剤の投与中止に至った貼付部位の有害事象は23名(8.0%)にみとめられた。貼付部位以外の有害事象では、ChE阻害剤の有害事象として知られる嘔吐、悪心の発現率はプラセボ群(3.1%、3.8%)、本剤18mg群(7.0%、8.0%)とプラセボ群に比べ18mg群で高かったが、投与中止に至った悪心、嘔吐は本剤18mg群で(0.7%、0.7%)と少なかった。

まとめ

本剤18mg群は、主要評価項目であるADAS-Jcog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(全観臨床評価)では、プラセボ群に対して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副付因子(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、改訂クワクトン尺度を指標とした介護者の印象評価でも本剤18mg群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。

本剤の忍容性は9mg群及び18mg群のいずれも良好であることが示された。治療中に報告された死亡は2名(プラセボ群及び本剤群の各1名)であり、重篤な有害事象の発現頻度はプラセボ群と本剤群で同程度であった。貼付部位の有害事象はいずれの用量でも最も高頻度に認められたが、高用量のものも少なく、貼付部位の有害事象が発現した被験者のうち投与中止に至った被験者の割合は約1割であったことから、多くの貼付部位の有害事象は管理可能と考えられた。また、コリンエステラーゼ阻害薬に共通して認められる悪心、嘔吐といった消化器系の症状は、プラセボ群と比べて9mg群と同程度、18mg群ではやや高く発現したものの、治療薬投与中止に至ったものは少なく、消化器系の有害事象も管理可能と考えられた。

Nakamura Y. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra. 1(1) : 163, 2011



注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人には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を処方する。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り、24時間毎に貼り替える。」である。

2) 比較試験

試験名	第三相二重盲検比較試験 (国内1303試験) <sup>5)</sup>														
試験デザイン	多施設共同、2種類の漸増法群、無作為化、二重盲検並行群間比較														
対象	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 (AD) 患者 ・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 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年以上以内の 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 ・MMSE スコアが10～20の患者、等														
主な登録基準	・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 ・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 (甲狀腺機能異常、ビタミン B <sub>12</sub> 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) ・NINDS-AIREN 診断基準により VD 又は possible VD と診断された患者 ・有効性評価実施前4週間以内にドネペジル又はカランタミンを使用した患者 ・改訂 Hachinski の虚血スコアが5点以上の患者、等														
試験方法	1 ステップ漸増法群：本剤9mgを4週後に18mgに増量し、1日1回、24週間貼付した。 3 ステップ漸増法群：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。														
主要目的	・軽度及び中等度の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の有害事象により治療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、評価する。														
副次目的	・二重盲検治療期での2種類の漸増法 (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する。 ・二重盲検治療期での2種類の漸増法の有効性を、ADAS-J cog、MMSE、J-CGIC の評価尺度を用いて評価する。等														
主要評価項目	・24週間の二重盲検治療期の有害事象による投与中止率														
副次評価項目	・安全性：有害事象 (発現率、内容、重症度) ・有効性：ADAS-J cog、MMSE、J-CGIC、治療継続率														
結果	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">有害事象による投与中止率</th> </tr> <tr> <th>1ステップ漸増法 N=107</th> <th>3ステップ漸増法 N=108</th> <th>群間差*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象により投与中止に至った被験者</td> <td>16</td> <td>20</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>投与中止率 (%) (95%信頼区間)</td> <td>15.0% (8.8, 23.1)</td> <td>18.5% (11.7, 27.1)</td> <td>-3.6 (-17.0, 9.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※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。</p>	有害事象による投与中止率			1ステップ漸増法 N=107	3ステップ漸増法 N=108	群間差*	有害事象により投与中止に至った被験者	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)
有害事象による投与中止率															
1ステップ漸増法 N=107	3ステップ漸増法 N=108	群間差*													
有害事象により投与中止に至った被験者	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)												

【副次評価項目】			
ADAS-J cogのベースラインからの変化量			
1ステップ漸増法 N=104	3ステップ漸増法 N=105	群間差*	95%信頼区間
平均値±標準偏差	平均値±標準偏差		
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)
※群間差 (1ステップ漸増法群-3ステップ漸増法群) のLSmean及びその95%信頼区間の算出には、群を因子、ベースラインの ADAS-J cog を共変量とした共分散分析を用いた。群間差の負の変化量は、1ステップ漸増法群が3ステップ漸増法群に比べて有効であることを示す。			
MMSEのベースラインからの変化量			
1ステップ漸増法 N=104	3ステップ漸増法 N=105	群間差*	95%信頼区間
平均値±標準偏差	平均値±標準偏差		
24週 n	0.6±2.91 94	0.5±3.15 88	0.1 (-0.8, 1.0)
※群間差 (1ステップ漸増法群-3ステップ漸増法群) のLSmean及びその95%信頼区間の算出には、群を因子、ベースラインのMMSEを共変量とした共分散分析を用いた。群間差の正の変化量は、1ステップ漸増法群が3ステップ漸増法群に比べて有効であることを示す。			
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*	95%信頼区間
n (%)	n (%)	%	%
4週	22 (21.2)	23 (21.9)	-0.8 (-12.9, 11.4)
8週	35 (33.7)	26 (24.8)	8.9 (-4.3, 22.1)
12週	37 (35.6)	33 (31.4)	4.1 (-9.6, 17.9)
16週	35 (33.7)	31 (29.5)	4.1 (-9.4, 17.7)
20週	32 (30.8)	32 (30.5)	0.3 (-13.2, 13.7)
24週	39 (37.5)	38 (36.2)	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を通じた被験者の割合は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。			
副作用発現率は、1ステップ漸増法群 [58.9% (63/107名)] と3ステップ漸増法群 [58.3% (63/108名)] 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・全身障害及び投与部位の状態」であった。次いで、両群ともに「皮膚及び皮下組織障害」、「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痒感 (1ステップ漸増法群：22.4%、3ステップ漸増法群：22.2%、以下同順) であった。次いで、両群ともに、適用部位紅斑 (15.9%、15.7%)、接触性皮炎 (11.2%、11.1%) 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。			

**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国内1303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かったことが示された。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はなかったことも示された。

Nakamura Y. et al.: Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra. 5: 361, 2015

**3) 安全性試験**

試験デザイン	後期第II相/第III相継続投与試験(国内1303EJ試験) <sup>8)</sup> 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認知症(AD)患者かつ、後期第II相/第III相二重盲検比較試験(1303試験)を完了した被験者																																									
試験方法	1) 漸増期(1~16週) 国内1303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、4.5mg 1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 リクソ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、改訂クリクソン尺度																																									
結果	<p><b>〔本剤への曝露状況〕</b> 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。 <b>〔主要目的：長期安全性〕</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">有害事象及び副作用発現率</th> <th>合計</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>N=637</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象発現例数n (%)</td> <td></td> <td>587(92.2)</td> </tr> <tr> <td>副作用発現例数n (%)</td> <td></td> <td>484(76.0)</td> </tr> <tr> <td>死亡n (%)</td> <td></td> <td>2( 0.3)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象n (%)</td> <td></td> <td>74(11.6)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象n (%)</td> <td></td> <td>97(15.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>適用部位紅腫の発現率が34.5%と最も高く、次いで適用部位癢痒感(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名(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にはなかった。</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)	有害事象及び副作用発現率		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)																																							
有害事象及び副作用発現率		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)																																								

結果	<b>〔副次目的〕</b> 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 N=518 16.6±4.42 16.6±4.39 15.8±4.91 -0.8±2.84 (-1.0~-0.5)	52週時 N=466 16.6±4.39 14.8±5.58 -1.8±3.34 (-2.1~-1.5)	最終評価時 N=577 16.6±4.43 14.9±5.58 -1.7±3.28 (-2.0~-1.4)
	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 N=514 62.34±22.833 57.13±24.302 -5.41±11.574 (-6.42~-4.41)	52週時 N=460 63.16±22.833 53.08±25.490 -10.09±14.205 (-11.39~-8.78)	最終評価時 N=567 61.99±22.939 51.95±25.407 -10.04±14.089 (-11.20~-8.88)
	各時点の改訂クリクソン尺度の非盲検期ベースラインからの変化量	28週時 N=522 19.5±9.77 21.5±10.52 2.0±5.57 (1.5~2.5)	52週時 N=474 19.3±9.73 23.3±11.09 4.0±6.76 (3.4~4.6)	最終評価時 N=634 20.0±10.04 24.0±11.30 4.0±6.74 (3.5~4.5)

正値は改善、負値は悪化

正値は改善、負値は悪化

正値は改善、負値は悪化

正値は改善、負値は悪化

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療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較したスコアの減少(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。

小野薬品工業社内資料(国内後期第II相/第III相長期投与試験)

**4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

○使用成績調査、特定使用成績調査（長期使用）を実施中。

○製造販売後臨床試験を実施。

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	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																		
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>・DSMIV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             <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 登録前1年以内のMRI又は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> <li>2) MMSEスコアが10～23の患者</li> </ul> </li> <li>・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             <ul style="list-style-type: none"> <li>1) ChE阻害薬のコンプライアンス不良</li> <li>2) 経口薬の服薬介助に対し介護者の負担がある</li> <li>3) 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> </ul> </li> <li>・嚥下困難</li> </ul>																		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</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、脳腫瘍、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	スクリーニング期間中、経口ChE阻害薬の投与を継続した。ペ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（ドネペジル又はカランタミ）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合計スコアのペースラインから24週までの変化量を指標として評価する。																		
主要評価項目	・24週におけるADAS-J cogのペースラインからの変化量																		
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・8週、16週におけるADAS-J cogのペースラインからの変化量</li> <li>・24週におけるMMSE及びDADのペースラインからの変化量</li> <li>・4週、8週、12週、16週、20週及び24週のJ-CGIC</li> <li>・4週、8週、12週、16週、20週及び24週の改訂クリントンのペースラインからの変化量</li> </ul>																		
結果	<p><b>【主要評価項目】</b> 24週時のADAS-J cogのペースラインからの変化量</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">リバスチグミンパッチ N=103</td> </tr> <tr> <td>スコア</td> <td>ペースラインからの変化量</td> </tr> <tr> <td>Visit</td> <td>平均値(標準偏差)</td> </tr> <tr> <td>ペースライン</td> <td>最小二乗平均</td> </tr> <tr> <td>8週</td> <td>22.6 (8.02)</td> </tr> <tr> <td>16週</td> <td>23.3 (9.33)</td> </tr> <tr> <td>24週</td> <td>23.3 (9.33)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>0.4, 1.8</td> <td>-0.4, 1.8</td> </tr> </table> <p>n = ペースライン及びペースライン後の評価時点でデータを有する被験者 最小二乗平均及び95%信頼区間は、ペースラインを説明変数とした線形モデルを用いた。</p>	リバスチグミンパッチ N=103		スコア	ペースラインからの変化量	Visit	平均値(標準偏差)	ペースライン	最小二乗平均	8週	22.6 (8.02)	16週	23.3 (9.33)	24週	23.3 (9.33)	95%信頼区間	—	0.4, 1.8	-0.4, 1.8
リバスチグミンパッチ N=103																			
スコア	ペースラインからの変化量																		
Visit	平均値(標準偏差)																		
ペースライン	最小二乗平均																		
8週	22.6 (8.02)																		
16週	23.3 (9.33)																		
24週	23.3 (9.33)																		
95%信頼区間	—																		
0.4, 1.8	-0.4, 1.8																		

<b>【副次評価項目】</b> 8週、16週におけるADAS-J cogのペースラインからの変化量の経時的推移	
リバスチグミンパッチ N=103	
スコア	ペースラインからの変化量
Visit	平均値(標準偏差)
ペースライン	最小二乗平均
8週	22.6 (8.02)
16週	24.2 (9.10)
24週	23.4 (9.14)
95%信頼区間	—
0.6, 2.5	-0.3, 1.8

n = ペースライン及びペースライン後の評価時点でデータを有する被験者  
最小二乗平均及び95%信頼区間は、ペースラインを説明変数とした線形モデルを用いた。

**MMSE、DAD、改訂クリントンのペースラインからの変化量**

リバスチグミンパッチ N=103	
スコア	ペースラインからの変化量
Visit	平均値(標準偏差)
MMSE (n=95)	最小二乗平均
24週	18.8 (3.37)
24週	18.2 (4.46)
95%信頼区間	—
-1.2, 0.0	-0.6
DAD (n=94)	平均値(標準偏差)
24週	66.46 (20.320)
24週	63.62 (22.318)
95%信頼区間	—
-5.34, -0.34	-2.84
改訂クリントンのペースライン	平均値(標準偏差)
24週	160 (7.95)
24週	18.7 (10.30)
95%信頼区間	—
1.1, 4.2	2.7

n = ペースライン及びペースライン後の評価時点でデータを有する被験者  
最小二乗平均及び95%信頼区間は、ペースラインを説明変数とした線形モデルを用いた。

**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。

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・全身障害及び手足部位の状態」（37.3%）であり、次いで「皮膚及び皮下組織障害」（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、次いで適用部位痒痒感（19.1%）、接触性皮膚炎（18.2%）であった。

中村 祐ほか：臨床精神医学, 44 (6) : 901, 2015

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連する化合物又は化合物群

タクリン、フィソスチグミン、ドネペジル、ガランタミン

### 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)

リバスタッ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。リバスタッ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。リバスタッチグミンはAChE及びBuChEの両酵素に対し阻害作用を示した。<sup>10)</sup>

#### リバスタッ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	
リバスタッチグミン酒石酸塩	4.3 ± 0.087	31 ± 2.0	7.2
ドネペジル	6.7 ± 0.35	7400 ± 130	1100

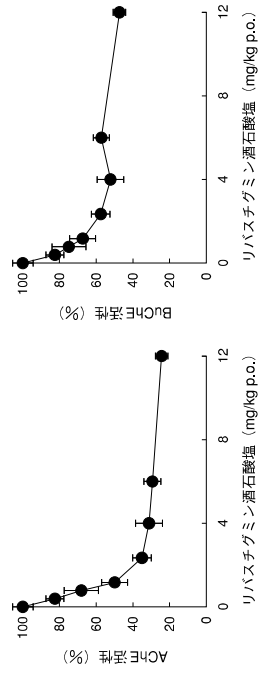
実験は37°Cの条件下で実施した。

リバスタッ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)

リバスタッ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 (ED<sub>50</sub>値) は1.0 ± 0.13mg/kg、0.7 ± 0.68mg/kgであった。よって、リバスタッチグミンは脳内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。<sup>11)</sup>

#### リバスタッ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、リバスタッ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)。

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

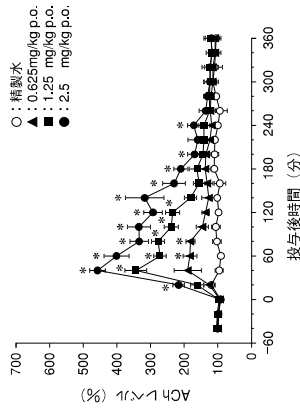
薬物	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg)		比 (BuChE/AChE)
	AChE	BuChE	
リバスタッチグミン酒石酸塩	1.0 ± 0.13	0.7 ± 0.68	0.7

AChE及びBuChE活性のED<sub>50</sub>値 (mg/kg) は平均値 ± 標準誤差で示す (n=6~7)。

③脳内ACh増加作用 (ラット)

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。<sup>12)</sup>

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

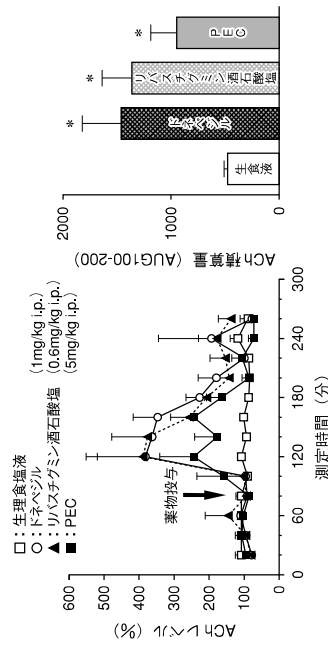


AChレベル (%) は平均値±標準誤差を示す (n=6)。  
\* p<0.05；精製水投与群に対する有意差 (一元配置分散分析後Dunnettの多重比較検定)

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)

i) リバスチグミン酒石酸塩0.6mg/kg及びドネベジル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、リバスチグミン酒石酸塩及びドネベ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。<sup>13)</sup>

リバスチグミン酒石酸塩、ドネベジル及びPECのラット大脳皮質ACh増加作用



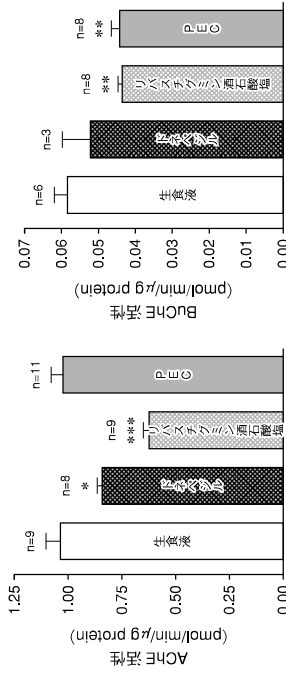
AChレベル (%)：薬物投与前のACh量を基準とした割合) 及びACh積算量 (AUC<sub>100-200</sub>)：測定開始後100～200分のAChレベルの曲線下面積) は平均値±標準誤差を示す (n=6～7)。

\* 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 ((-)-N<sup>1</sup>-phenethylcymserine L-tartrate, AChE IC<sub>50</sub>値：>3000nM, 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。リバスチグミン酒石酸塩及びドネベ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、リバスチ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、ドネベジル投与群ではBuChE阻害作用は認められなかった。<sup>13)</sup>

リバスチグミン酒石酸塩、ドネベジル及びPECのラット大脳皮質AChE及びBuChE阻害作用



AChE及びBuChE活性は、リバスチグミン酒石酸塩 (0.6mg/kg)、ドネベジル (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/g protein) は平均値±標準誤差を示す。  
\* 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)

老齢ラット大脳皮質におけるAChE阻害作用は、ドネベジル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、ドネベジル投与群は約175%であったのに対して、リバスチグミン酒石酸塩投与群は約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ベジルよりも強いACh増加作用を有することが示された。<sup>14)</sup>

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ベジルの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/μL)
溶媒	—	100±13	1.8±0.2 (100%)
リバスチグミン酒石酸塩	0.75	48±6*	12.4±1.4* (690%)
ドネベジル	1.5	61±7*	3.1±0.5* (175%)

24～26ヵ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、ドネベジル、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2335試験<sup>15)</sup>、及び国内1101試験）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1201試験及び国内1301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)	血漿中BuChE活性阻害率					
		単回/反復	9mg	13.5mg	18mg	27mg	36mg
海外2335試験	健康被験者(白人)	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1101試験	健康被験者(日本人)	反復	32.2	39.5	45.8	—	—
	AD患者(日本人、A群)	トラフ時の阻害率	20.7	41.7	49.5	61.6	64.6
国内1201試験	AD患者(日本人、B群)	反復	26.9	—	46.7	57.5	68.5
	AD患者(日本人)	反復	21.2	35	43	—	—

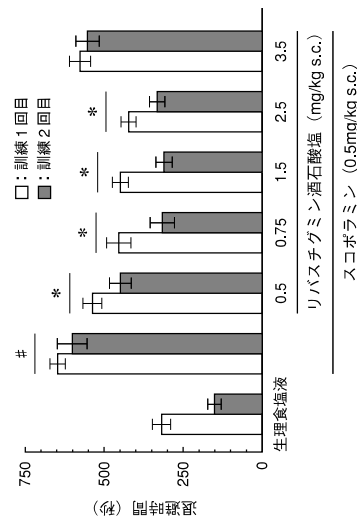
2) 学習記憶改善作用

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。<sup>16)</sup>

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水の皮下投与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1日の訓練を行った。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±標準偏差で示す(n=8~11)。

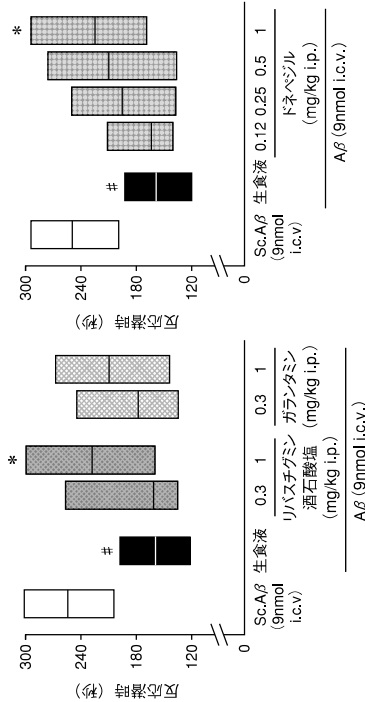
#p<0.05: 生理食塩液投与群に対する有意差(二元配置分散分析後Studentのt検定とBonferroniの補正)  
\*p<0.05: スコポラミン単独投与群に対する有意差(二元配置分散分析後Studentのt検定とBonferroniの補正)

②病態モデルに対するリバスチグミン的作用

i) Aβ脳内注入モデルに対する作用(マウス)

老人斑の主成分である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の有意な延長は認められなかった。なお、ガラランタミン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。<sup>17)</sup>

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



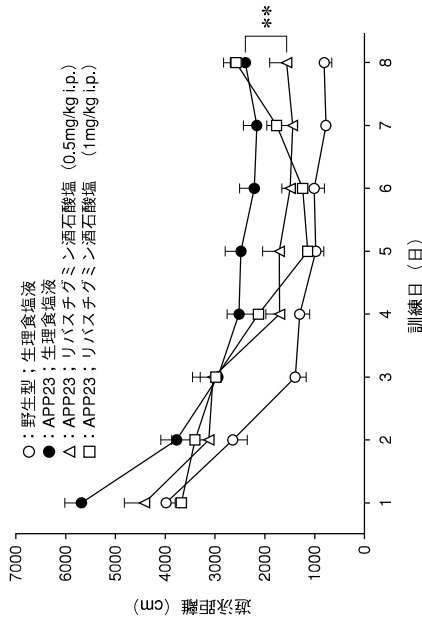
Aβ処置8日後にリバスチグミン酒石酸塩、ドネペジル、ガラランタミン、又は生理食塩水を腹腔内投与し、20分後に試験を行った。また、Scopolamine (Aβの陰性対照) 処置8日後に生理食塩水を腹腔内投与し、20分後に試験を行った。反応潜時(秒)は中央値±四分位数で示す(n=10)。

#p<0.05: Scopolamine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)

APP23マウスは大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チグミンの作用を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、リバスチグミン酒石酸塩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チグミンがAPP23マウスの学習記憶障害を改善することを示している。<sup>18)</sup>

リバスチグミン酒石酸塩のAPP23マウスにおける学習記憶障害に対する作用



リバスチグミン酒石酸塩は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1日の訓練を行った。訓練は1日4回 (1回1日終了15分後に2回開始) 計8日間行い、各訓練での遊泳距離を測定した。

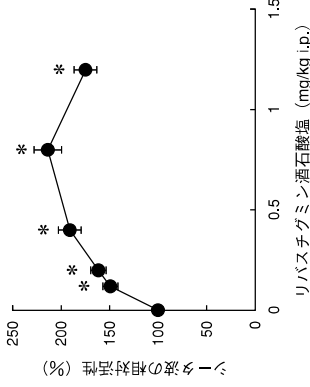
\*\* p<0.01 : APP23マウスの生理食塩液投与群に対する有意差 (二元配置分散分析)

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)

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 (1.2~2.4Hz) 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。<sup>19)</sup>

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



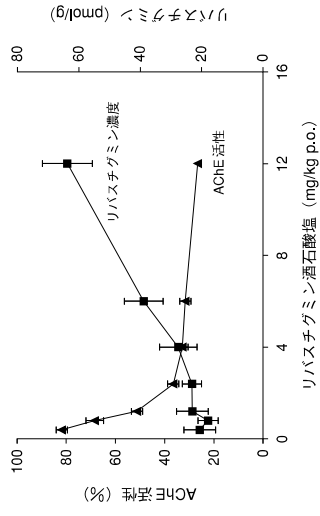
シータ波の相対活性 (%) は平均値±標準誤差で示す (n=14)。

\* p<0.05 ; 対照群に対する有意差 (Student's 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)

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。<sup>20)</sup>

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)



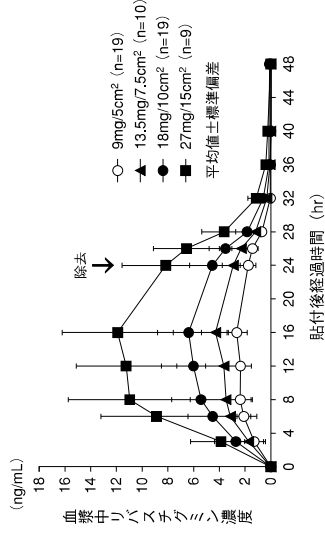
精製水又はリバスチグミン酒石酸塩経口投与後30分のラット全脳における薬物濃度及びAChE活性を測定した。濃度 (pmol/g) 及びAChE活性 (%) は平均値±標準誤差で示す (n=6~7)。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間  
日本人健康被験者18名に本剤9mg、13.5mg及び18mgを1日1回反復投与したときの投与5日目のT<sub>max</sub>の中央値は8時間であった(国内1101試験)<sup>6)</sup>
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 単回投与  
日本人健康被験者19名を対象に、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パラメータの比較

投与量	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> * (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
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	9	12.5 ± 4.41	16.00 (8.02-16.03)	216 ± 79.2	2.78 ± 0.31

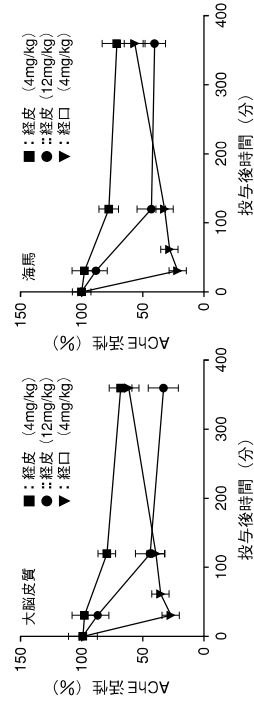
平均値 ± 標準偏差、\*：中央値 (最小値-最大値)

注) 本剤の用法・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。

### 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)

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。<sup>2)</sup>

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、雌性ラット(体重250g)の頸部を剃毛し、ヘアバンドで希釈したリバスチグミン(1、3mg/20μL)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

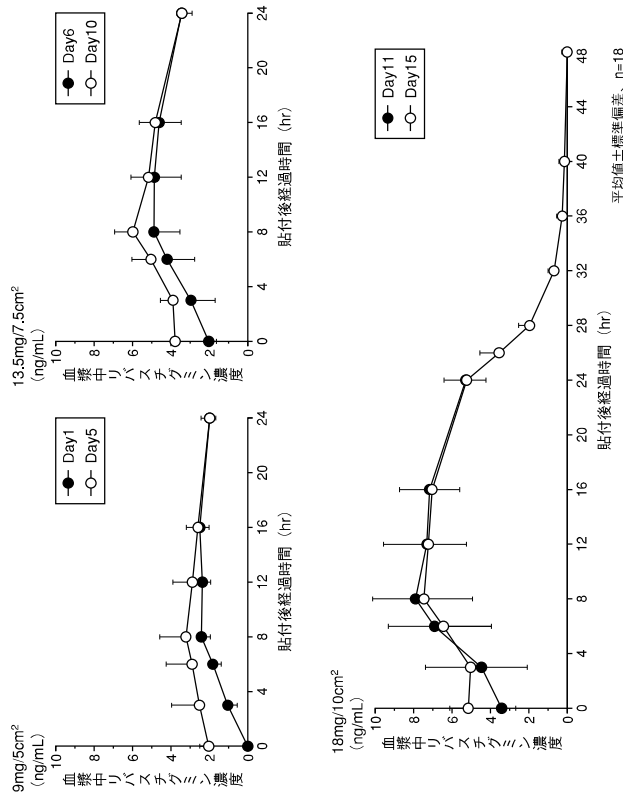
該当資料なし



2) 反復投与

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1101試験）<sup>6)</sup>

健康被験者に本剤を反復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	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> * (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
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) 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2320試験<sup>22)</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）。

4) 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%、C<sub>max</sub>で約60%上昇した（海外W251試験）<sup>23)</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2320試験）<sup>22)</sup>

5) 腎機能障害患者

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C<sub>max</sub>、AUC及びT<sub>1/2</sub>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る（海外W253試験）<sup>24)</sup>  
 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2320試験）<sup>22)</sup>

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 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>25)</sup>、フルフェラン（海外W362試験）<sup>26)</sup>、ジアゼパム（海外W363試験）<sup>27)</sup>又はフルオキセチン（海外W365試験）<sup>28)</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。

## (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

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、リバスタグミンパッチ剤 (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。体重がリバスタ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) はリバスタ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>22)</sup>

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはリバスタグミンとして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週毎に18mgを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. 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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(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曝露量を、リバスタグミン3.0mg経口液剤 (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/経口液剤) はCmaxで0.31倍、AUCinfで2.50倍であった。パッチ剤では経口液剤と比較してCmaxを抑えつつ、経口液剤より高いAUCinfが得られることが確認された (海外2332試験)。<sup>20)</sup>

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(参考：外国人データ)

健康被験者12名にリバスタグミン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/hr/kgであった (海外W361試験)。<sup>25)</sup>

(6) 分布容積

該当資料なし

(参考：外国人データ)

健康被験者12名にリバスタグミン1mgを1時間静脈内持続投与したときの分布容積は15L/kgであった (海外W361試験)。<sup>25)</sup>

(7) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)

限外ろ過法により測定した<sup>29)</sup>[<sup>3</sup>H]リバスタグミン (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>30)</sup> また、<sup>14</sup>C]リバスタグミン (最終濃度：400及び800ng/mL) の結合率は55%~59%であった。<sup>31)</sup>

## 3. 吸収

(1) 吸収部位：皮膚 (外国人データ)

海外2338試験<sup>23)</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曝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>23)</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。

(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タ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1101試験)。<sup>6)</sup>

(3) 腸肝循環

該当資料なし

## 4. 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タ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、リバスタグミンは血液-脳関門を良好に通過すると考えられた。<sup>30)</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]リバスタ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胎児中に母動物血液の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、胎児血液及び胎児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]リバスタグミンを妊娠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日目の授乳ラットに<sup>14</sup>C]リバスタ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〈外国人データ〉

移行する。

正常圧水頭症の疑いのある外国人被験者8名を対象に、リバスチグミンカンパセル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>35)</sup>

臓器・組織	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
T <sub>max</sub> (hr)	1.4±0.5	2.0±0.6	2.4±0.8	4.7±1.6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	100±3.2	49±0.6	2.7±1.1	3.6±0.7
AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	37±1.5	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)

雌性ラットに<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>36)</sup>

雌性ラットに<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
血液	38.5 ± 2.41	0.80 ± 0.20	0.49 ± 0.06
肝臓	708 ± 42.7	48.9 ± 5.09	30.2 ± 3.06
肺	50.3 ± 8.84	1.25 ± 0.18	0.90 ± 0.10
腎臓	211 ± 40.8	9.96 ± 5.25	6.93 ± 1.61
心臓	31.3 ± 2.44	1.06 ± 0.16	0.83 ± 0.11
脾臓	61.4 ± 13.3	2.04 ± 0.22	1.81 ± 0.21
筋肉	10.5 ± 1.65	0.59 ± 0.03	0.66 ± 0.02
脂肪	11.7 ± 3.71	0.80 ± 0.28	1.18 ± 0.46
精巣	97.4 ± 7.71	1.49 ± 0.10	0.91 ± 0.07
副腎	81.1 ± 21.7	3.01 ± 0.14	3.06 ± 0.41
下垂体	64.1 ± 5.58	2.95 ± 0.70	2.98 ± 0.48
甲状腺	50.3 ± 13.2	2.34 ± 0.51	2.75 ± 0.09
唾液腺	142 ± 17.5	1.87 ± 0.20	1.66 ± 0.32
脾臓	59.6 ± 6.89	1.84 ± 0.59	1.21 ± 0.18
リンパ節	18.3 ± 4.45	0.60 ± 0.05	0.64 ± 0.13
骨髄	63.2 ± 9.5	3.16 ± 0.43	2.80 ± 0.11
皮膚	16.9 ± 3.71	1.09 ± 0.51	3.14 ± 0.85
眼	24.4 ± 1.59	0.73 ± 0.09	0.51 ± 0.06

臓器・組織	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	—
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

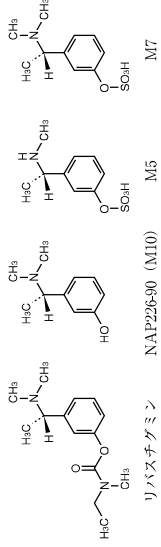
平均値±標準偏差 (n = 3), a) n = 4, b) 内容物を含む, —: 検出下限未満

5. 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、総血漿中放射能の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*皮付モデルでの<sup>14</sup>C]リバスチグミン(2, 10, 及び50µmol/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 (CYP450等) の分子種

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IC<sub>50</sub>値はすべて200µmol/L以上であり、リバスチグミン及びNAP226-90は、臨床に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>37)</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サセチンのリバスチグミンの加水分解反応に対するIC<sub>50</sub>は62～176µmol/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サセチンにより阻害された。しかし、リ

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

本剤の成分又はカルバマゼート系誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し過敏症のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられる。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴を有することが判明した場合には、本剤の投与は避けること。また、本剤はフェニカルバメート系の化合物であることから、カルバマゼート系誘導体においても同様の注意が必要である。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

- (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。
- (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。
- (3) アルツハイマー型認知症以外の認知症疾患において本剤の有効性は確認されていない。
- (4) 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。
  - 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。（副作用）の項参照）
  - 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）

### V. 治療に関する項目「1. 効能又は効果」の項（P.11）参照。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

- (1) リバスタグミンとして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増量法での投与の可否を判断すること。
- (2) 本剤を慎重に投与することが推奨される患者（「慎重投与」の項参照）については、リバスタグミンとして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。
- (3) 1日18mg未満は有効用量ではなく、増量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。
- (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。

リバスタ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タ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

該当しない

（参考：外国人のデータ）

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>0-24</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、初回通過効果の回差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>38）</sup>なお、上背部、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>39）</sup>

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

（参考）

NAP226-90のACHE阻害作用（ラット）  
NAP226-90はリバスタグミンの主代謝物の1つであり、リバスタ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18μM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。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

主に尿中に排泄される。

#### (2) 排泄率

リバスタ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タ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1101試験）。<sup>6）</sup>

#### (3) 排泄速度

該当資料なし

### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 8. 透析等による除去率

該当資料なし

- (5) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。（「重要な基本的注意」、「適用上の注意」の項参照）
- (6) 原則として、1日1回につき1枚のみ貼付すること。
- (7) 他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する回効薬（ドネペジル等）と併用しないこと。
- (8) 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）

## V. 治療に関する項目「2. 用法及び用量」の項（P12～13）参照。

## 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 本剤のコリン作動性作用により以下に示す患者では、症状を誘発又は悪化させるおそれがあるため慎重に投与すること。
  - 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るおそれがある。〕
  - 2) 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、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者〔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。〕
  - 3) 尿路閉塞のある患者又はこれを起しやすい患者〔排尿筋を取縮ませず症状を誘発又は悪化させるおそれがある。〕
  - 4) 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。〕
  - 5) 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。〕
  - 6) 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) 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。〕
- (2) 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。〕（「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）

（解説）

- (1) 本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、コリン作動性作用により、以下に示す患者に対しては症状を誘発又は悪化させるおそれがあることから慎重投与とした。
  - 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。
  - 2) 本剤のコリン作動性作用により胃酸分泌が増加し、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。
  - 3) 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。
  - 4) 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。
  - 5) 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。
  - 6) 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。
- 7) 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、製造販売後の使用成績調査中間結果（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ことから慎重投与とした。

- (2) 外国人肝硬変患者に対してリバスチグミンの経口剤（国内未承認）を投与したとき、健康成人と比較してリバスチグミンの血漿中濃度が上昇することが報告されている。<sup>20)</sup> 国内の臨床試験においては、肝機能障害を有する患者群で有害事象発現率が高くなることはなく、血漿中濃度が上昇することもなかったが、重度の肝機能障害を有する患者での安全性データは得られていないため慎重投与とした。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与により、徐脈、房室ブロック等があらわれることがあるため、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）のある患者等では、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (2) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- (3) 本剤投与で効果が認められない場合には、漫然と投与ししないこと。
- (4) 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。このため、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。
- (5) 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こと。また、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。
- (6) 本剤を同一箇所へ速日貼付・除去を繰り返すため、貼付箇所を毎回変更すること。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。
- (7) 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。（「過量投与」の項参照）
- (8) 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、重篤な転帰をとるおそれがあるため、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。（「重大な副作用」の項参照）
- (9) 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。
- (10) 重度の肝機能障害のある患者では、投与経験がなく、安全性が確立されていないため、治療上やむを得ないと判断される場合のみ投与すること。

（解説）

- (1) 国内外の臨床試験又は市販後調査において、徐脈、房室ブロック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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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、適用部位紅腫、適用部位瘙癢感、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。

(6) 本剤を同一箇所に通日貼付・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。

(7) 海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) 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。「**B. 副作用**」の(2) 重大な副作用と初期症状 7) 脱水の解説 (P.51) を参照)。

(9) 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。

(10) 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のみ投与するよう注意を喚起した。「**15. 慎重投与**」の項 (P.47～48) 参照)

## 7. 相互作用

本剤は、主にエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸塩合を受け、本剤のチトクロームP450 (CYP) による代謝はわずかである。「**薬物動態**」の項参照)

(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、その後硫酸塩合を受け、ことから代謝経路について記載した。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目 15. 代謝 (P.44) を参照。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 アンペンニウム ジスチグミン ピリドスチグミン ネオスチグミン等	コリン系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用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 ピロヘプトリン マザチコール メチキセン ピペリデン等 アトロピン系抗コリン剤 アチルスコポラミン 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

本剤がコリンエステラーゼを阻害し、胆管平滑筋弛緩剤の分解を抑制する。

(解説)

併用により、薬理作用から効果が増強され副作用の発現するおそれのある薬剤、及び効果が減弱される可能性のある薬剤について例示し、併用する場合には用量に留意して慎重に投与するなど注意するよう本項を設定した。

## 8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内臨床試験において安全性解析の対象となった1,073例中846例 (78.8%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は、適用部位紅腫404例 (37.7%)、適用部位痒痒感393例 (36.6%)、接触性皮炎273例 (25.4%)、適用部位浮腫119例 (11.1%)、嘔吐84例 (7.8%)、悪心82例 (7.6%)、食欲減退56例 (5.2%) 及び適用部位皮膚剥離52例 (4.8%) であった。(用法・用量一変承認時)

(解説)

本剤の国内で実施された臨床試験において発現した関連の否定できない副作用及び臨床検査値異常の異常変動を記載した。発現頻度一覧表を「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」(P.53～55) に示す。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群  
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\*) があらわれることがあるので、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。
- 2) 脳血管発作、痙攣発作  
一過性脳虚血発作、脳出血及び脳梗塞を含む脳血管発作 (0.3%)、痙攣発作 (0.2%) があらわれることがあるので、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。
- 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  
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 (0.1%)、胃腸出血 (0.1%) があらわれることがあるので、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。
- 4) 肝炎  
肝炎 (頻度不明\*) があらわれることがあるので、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。
- 5) 失神  
失神 (0.1%) があらわれることがあるので、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。
- 6) 幻覚、激越、せん妄、錯乱  
幻覚 (0.2%)、激越 (0.1%)、せん妄、錯乱 (いずれも頻度不明\*) があらわれることがあるので、このような場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) 脱水  
嘔吐あるいは下痢の持続により脱水 (0.4%) 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。

\*：頻度不明は自発報告又は海外での報告による。

(解説)

1) 狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群  
国内外の臨床試験又は市販後調査において、狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック及び洞不全症候群が報告されている。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。

2) 脳血管発作、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血管発作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。

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。

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。

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。

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。

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、脱水につながる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。

なお、発現頻度は、国内臨床試験の結果に基づき記載し、海外では発現しているものの国内臨床試験において発現していない副作用、又は国内市販後の自発報告の副作用については、「頻度不明」とした。

(3) 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	肺炎
皮膚及び皮下組織障害	接触性皮炎		発疹、湿疹、紅斑、痒疹症、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、倦怠感	
適用部位障害	適用部位紅腫、適用部位痒痒感、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、血中アミノラーゼ増加	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、米精性浮腫	縮瞳

\*：頻度不明は自発報告又は海外での報告による。

(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発現していない副作用、又は国内市販後の自発報告の副作用については「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・効果、用法・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。

(4) 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	
副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
副作用発現例数 (%)			
血液及びリンパ系障害	15例 (1.4)	十二指腸潰瘍	1 (0.1)
貧血	6 (0.6)	心窩部不快感	1 (0.1)
鉄欠乏性貧血	4 (0.4)	心失禁	1 (0.1)
好酸球増加症	2 (0.2)	胃ポリープ	1 (0.1)
白血球増加症	2 (0.2)	出血性胃潰瘍	1 (0.1)
白血球減少症	1 (0.1)	胃腸出血	1 (0.1)
39例 (3.6)			
心臓障害	8 (0.7)	胃腸異常	1 (0.1)
心室性期外収縮	7 (0.7)	軟便	1 (0.1)
心房細動	6 (0.6)	おくび	1 (0.1)
徐脈	6 (0.6)	口腔内不快感	1 (0.1)
上室性期外収縮	3 (0.3)	口内炎	1 (0.1)
洞性徐脈	3 (0.3)	口内乾燥	1 (0.1)
急性心筋梗塞	3 (0.3)	亜イレウス	1 (0.1)
狭心症	2 (0.2)	過敏性腸症候群	1 (0.1)
期外収縮	2 (0.2)	515例 (48.0)	
不安定狭心症	1 (0.1)	一般・全身障害及び投与部位の状態	404 (37.7)
房室ブロック	1 (0.1)	適用部位紅腫	393 (36.6)
第一度房室ブロック	1 (0.1)	適用部位そう痒感	119 (11.1)
右脚ブロック	1 (0.1)	適用部位浮腫	52 (4.8)
心拡大	1 (0.1)	適用部位皮膚剥脱	25 (2.3)
伝導障害	1 (0.1)	適用部位亀裂	23 (2.1)
洞性不整脈	1 (0.1)	適用部位疼痛	15 (1.4)
洞性頻脈	1 (0.1)	適用部位皮膚炎	12 (1.1)
頻脈	1 (0.1)	適用部位発疹	6 (0.6)
4例 (0.4)			
耳及び迷路障害	2 (0.2)	適用部位刺激感	5 (0.5)
回転性めまい	1 (0.1)	未梢性浮腫	5 (0.5)
メニエール病	1 (0.1)	胸部不快感	4 (0.4)
耳鳴	1 (0.1)	適用部位湿疹	4 (0.4)
1例 (0.1)			
内分泌障害	1 (0.1)	疲労	4 (0.4)
甲状腺機能低下症	1 (0.1)	悪寒	3 (0.3)
4例 (0.4)			
眼障害	2 (0.2)	適用部位変色	3 (0.3)
結膜出血	1 (0.1)	異常感	2 (0.2)
閉塞隅角緑内障	1 (0.1)	疼痛	2 (0.2)
白内障	1 (0.1)	発熱	1 (0.1)
眼出血	1 (0.1)	適用部位森林疹	1 (0.1)
156例 (14.5)			
胃腸障害	84 (7.8)	適用部位不快感	1 (0.1)
嘔吐	82 (7.6)	適用部位ひらん	1 (0.1)
悪心	19 (1.8)	適用部位反応	1 (0.1)
下痢	16 (1.5)	適用部位小水疱	1 (0.1)
便秘	12 (1.1)	無力症	1 (0.1)
胃炎	9 (0.8)	胸痛	1 (0.1)
腹痛	5 (0.5)	状態悪化	1 (0.1)
上腹部痛	5 (0.5)	顔面浮腫	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	5 (0.5)	足のもつれ	1 (0.1)
腹部不快感	4 (0.4)	倦怠感	1 (0.1)
消化不良	2 (0.2)	死亡	1 (0.1)
肛門直腸不快感	1 (0.1)	4例 (0.4)	
口唇炎	1 (0.1)	肝胆道系障害	2 (0.2)
腸憩室	1 (0.1)	胆石症	2 (0.2)
		肝機能異常	2 (0.2)

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
9例 (0.8)			
感染症及び寄生虫症	2 (0.2)	高尿酸血症	2 (0.2)
帯状疱疹	2 (0.2)	高コレステロール血症	1 (0.1)
結膜炎	2 (0.2)	低ナトリウム血症	1 (0.1)
胃腸炎	2 (0.2)	過食	1 (0.1)
体部白癬	1 (0.1)	9例 (0.8)	
気管支炎	1 (0.1)	骨格系及び結合組織障害	2 (0.2)
鼻咽頭炎	1 (0.1)	骨節痛	2 (0.2)
尿道炎	1 (0.1)	姿勢異常	2 (0.2)
尿路感染	1 (0.1)	関節痛	1 (0.1)
		筋萎縮	1 (0.1)
		筋骨格硬直	1 (0.1)
		四肢痛	1 (0.1)
		脊柱管狭窄症	1 (0.1)
7例 (0.7)			
傷害、中毒及び処置合併症	3 (0.3)	良性、悪性及び詳細不明の新生生物 (嚢胞及びポリープを含む)	3例 (0.3)
挫傷	3 (0.3)	炎症性乳癌	1 (0.1)
転倒	2 (0.2)	隣接生物	1 (0.1)
大腿骨骨折	1 (0.1)	皮膚乳頭腫	1 (0.1)
硬膜下血腫	1 (0.1)	53例 (4.9)	
111例 (10.3)			
臨床検査	37 (3.4)	神経系障害	17 (1.6)
体重減少	18 (1.7)	頭痛	13 (1.2)
血中クレアチンホスホナーゼ増加	13 (1.2)	浮動性めまい	4 (0.4)
アミラーゼ増加	10 (0.9)	傾眠	2 (0.2)
尿中アルカリホスファターゼ増加	9 (0.8)	意識消失	2 (0.2)
心電図QT延長	6 (0.6)	痙攣	2 (0.2)
尿中蛋白陽性	5 (0.5)	ジスネジア	2 (0.2)
好酸球百分率増加	4 (0.4)	アルツハイマー型認知症	2 (0.2)
アラニンミトコンドリア酵素増加	3 (0.3)	脳出血	1 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性	3 (0.3)	脳梗塞	1 (0.1)
肝機能検査異常	2 (0.2)	一過性脳虚血発作	1 (0.1)
アスワキヤン酸γ/トランスアミラーゼ増加	2 (0.2)	語言障害	1 (0.1)
血圧上昇	2 (0.2)	意識レベルの低下	1 (0.1)
収縮期血圧上昇	2 (0.2)	よたれ	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)
体重増加	2 (0.2)	失神	1 (0.1)
白血球数増加	2 (0.2)	睡眠期リズム障害	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)	31例 (2.9)	
血中コレステララーゼ減少	1 (0.1)	精神障害	9 (0.8)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	不眠症	6 (0.6)
血圧低下	1 (0.1)	落ち着きのなさ	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)	易刺激性	2 (0.2)
血中尿素素増加	1 (0.1)	妄想	2 (0.2)
心電図ST-T変化	1 (0.1)	うつ病	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)	不快感	1 (0.1)
心拍数減少	1 (0.1)	幻覚	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.1)	幻視	1 (0.1)
白血球数減少	1 (0.1)	せっかち	1 (0.1)
		初期不眠症	1 (0.1)
74例 (6.9)			
代謝及び栄養障害	56 (5.2)	リビドー亢進	1 (0.1)
食欲減退	6 (0.6)	パニック反応	1 (0.1)
糖尿	4 (0.4)	睡眠障害	1 (0.1)
脱水	3 (0.3)		
低カリウム血症	3 (0.3)		
高脂血症	3 (0.3)		



副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
失見当識	1(0.1)	痰貯留	1(0.1)
被害妄想	1(0.1)	<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	<b>297例(27.7)</b>
激越	1(0.1)	接触性皮膚炎	273(25.4)
<b>腎及び尿路障害</b>	<b>18例(1.7)</b>	湿疹	8(0.7)
頻尿	8(0.7)	そう痒症	5(0.5)
血尿	3(0.3)	発疹	5(0.5)
排尿困難	2(0.2)	アレルギー性皮膚炎	3(0.3)
蛋白尿	2(0.2)	痒疹	3(0.3)
アルブミン尿	1(0.1)	皮膚乾燥	2(0.2)
尿路結石	1(0.1)	多汗症	2(0.2)
糖尿	1(0.1)	丘疹	2(0.2)
失禁	1(0.1)	皮膚病変	2(0.2)
尿閉	1(0.1)	皮膚炎	1(0.1)
<b>生殖系及び乳房障害</b>	<b>1例(0.1)</b>	紅斑	1(0.1)
萎縮性外陰陰炎	1(0.1)	紫斑	1(0.1)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	<b>11例(1.0)</b>	皮膚剥脱	1(0.1)
咳嗽	2(0.2)	皮膚刺激	1(0.1)
鼻漏	2(0.2)	中毒性皮膚疹	1(0.1)
喘息	1(0.1)	<b>血管障害</b>	<b>20例(1.9)</b>
鼻出血	1(0.1)	高血圧	15(1.4)
過換気	1(0.1)	低血圧	2(0.2)
間質性肺炎患	1(0.1)	循環虚脱	1(0.1)
鼻部不快感	1(0.1)	血管炎	1(0.1)
鼻茸	1(0.1)	静脈血栓症	1(0.1)

(用法・用量一変承認時集計)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**禁忌(次の患者には投与しないこと)**

本剤の成分又はカルバマゼム系誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項(P.46)参照

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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まわると判断される場合には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。〔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)

(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、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、必要な患者にのみ本剤を使用するよう注意を喚起した。

(2) 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、授乳を避けることを患者に説明するよう設定した。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

(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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

**徴候、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、錯乱状態、幻覚、多汗症、徐脈、高血圧、倦怠感及び縮瞳等が認められている。

**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。その他の有害事象に対しては、必要に応じて対症療法を行う。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)

**徴候、症状:** 海外における本剤の過量投与(1回108mg、2日間)の2週間後の死亡例について記載し、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364例でみられた症状を例示した。

さらに、国内で過量投与例にて縮瞳が認められた症例が報告されたことから、縮瞳についても追記し注意を喚起した。

**処置:** 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・効果を有しているため、その用法・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・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。

14. 適用上の注意

(1) 貼付時

- 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貼付すること。
- 2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。
- 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。
- 4) 貼付する箇所はクリーム、ローション又はパウダーを塗布しないこと。
- 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。
- 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交換すること。

- 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。
- (2) 保管・廃棄
- 1) 使用するまでは小袋内で保管すること。
  - 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。
  - 3) 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。
  - 4) 本剤を扱った後は、手を洗うこと。

(解説)

- (1) 貼付時の注意について設定した。
  - 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消毒で乾燥した体毛が少なく、密着した衣服を着用してもこすれない箇所を貼付することとした。
  - 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。
  - 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。
  - 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ことを防ぐため設定した。
  - 5) 本剤の副作用として適用部位紅腫、適用部位痒感、接触性皮膚炎、適用部位浮腫及び適用部位皮膚剥離等が報告されており、同一箇所を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。
  - 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。
  - 7) CCDS (P.52 参照) に本剤が剥がれた際の対処が追記されたことに伴い、添付文書にもその内容を追記した。
- (2) 保管廃棄に関する注意について設定した。
  - 1) 本剤の安定性を確保するために設定した。
  - 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。
  - 3) 貼付24時間後も本剤の成分が残っているため、使用済みの製剤に小児が誤って触れ事故につながるような設定した。
  - 4) 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。

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験 (VI. 薬効薬理に関する項目 (P.29~37) 参照)
- (2) 副次的薬理試験
  - 1) A $\beta$ 誘発神経細胞死に対する作用  
SH-SY5Y神経細胞に、リバスチグミン酒石酸塩1及び3 $\mu$ M、ドネペジル0.3及び1 $\mu$ M、又はガラランタミン0.3及び3 $\mu$ Mを添加し、その24時間後にA $\beta$ 25-35 10 $\mu$ M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 $\mu$ M、ドネペジル1 $\mu$ M及びガラランタミン0.3 $\mu$ Mの添加はA $\beta$ 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 $\mu$ mol/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。

### (3) 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 軽度の脱腫 3.2mg/kg:反応性低下、縮腫
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
リスサル (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
リスサル (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/系統 (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
リスサル (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

\*: リバスタグミン遊離塩基として記載

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

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
イス/ビーグル (雄/2)	経口, 0.3, 1.3, 5.0	5.0
イス/ビーグル (雌雄/各1)	静脈内, 雄: 0.15, 0.5, 雌: 1.5	>1.5

\*: リバスタグミン遊離塩基として記載

リバスタ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、並びにイス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、リバスタ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3.75mg/kg、雌で3.13mg/kg、雌で3.75mg/kg以上の投与で死亡が認められ、イスでは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。イスにおけるリバスタ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、口腔粘膜炎、流涎、尿失禁、瞳孔反射の遅れ、顔臥位、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、赤色尿、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、顔臥位、体勢異常、心拍数増加、ハモグロビン増加、ハマトクリット増加、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 /CD (SD)	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 (溶液), 5, 15, 50	雄: 15 雌: 5

\*: リバスタグミン遊離塩基として記載

リバスタ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/日以上以上の投与群の雌、並びに50mg/kg/日投与群の雄において筋緊張が認められた。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、投与早期に雌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て、15mg/kg/日以上以上の投与群の雌及び50mg/kg群の雌で、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。リバスタグミンをラットに4週間反復経皮投与した結果、50mg/kg/日投与群の雌及び15mg/kg/日以上以上の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) ミニピダにおける4週間反復経皮投与毒性試験

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

\*1: リバスタ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

リバスタグミンパッチ剤を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。リバスタグミンパッチ剤を2日に1回、同じ部位に貼付した結果、リバスタグミンの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、リバスタ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よ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 /Cöttingen	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)、72 (2箇所ローテーション群)	72

\*1: リバスタ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

ミニブタにリバスタ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。リバスタチグミン投与群及びプラセボ投与群において、軽微から軽度の紅腫及び皮膚炎がみられたが、これはリバスタ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腫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 /Cöttingen	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: リバスタ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

リバスタ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箇所を23時間貼付。)した場合、貼付部位において、局所的な紅腫が一過性に認められた。紅腫の程度は、貼付部位を6箇所とし、2枚(1枚18mg)のリバスタ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枚のリバスタ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、紅腫の程度は強い傾向がみられた。すべてのリバスタ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) 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	投与方法/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

\*: リバスタ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タ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、リバスタ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、反射精能、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、リバスタ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	投与方法/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

\*: リバスタ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タ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、その他リバスタ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	投与方法/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

\*: リバスタ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タ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、その他リバスタチグミン投与の影響はみられなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 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	ネズミチアフス菌 (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 代謝活性化系存在下 及び非存在下： 62.5～62500 $\mu$ g/mL	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： 6874 $\mu$ 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	3125mg/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しないと考えられた。

2) がん原性試験

投与期間	動物種/系統	動物数/群	投与方法	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 (澹布)	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。

3) 局所刺激性試験

試験系	動物種/系統	投与方法/投与期間	投与量
皮膚刺激性	ウサギ/NZW	経皮(貼付)、単回	18mg (10cm <sup>2</sup> パッチ)
	ウサギ/NZW	経皮(貼付)、28日間	18mg (10cm <sup>2</sup> パッチ)

皮膚刺激性については、パッチ和貼付群で頻度あるいは程度が高かったものの、プラセボパッチ和貼付群でも同様の紅斑及び浮腫の反応がみられたこと、また、28日間反復経皮投与の皮膚刺激性試験において、皮膚刺激性を示す病理組織学的所見(貼付部位で単核炎症細胞の浸潤、真皮の過形成、表皮肥厚、線維増殖、壊死)にプラセボパッチ和貼付群とリバスチグミンパッチ和貼付群で差がみられなかったことから、これらの皮膚反応は、主にパッチ和貼付に起因する非特異的な変化と考えられた。

4) 依存性試験

リバスチグミンの依存性について、アカネ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。

5) 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は、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、拳尾、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 後端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。

6) 皮膚感作性試験

試験系	動物種/系統	投与方法/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。

7) 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

### 1. 剤区分

製 剤：リバスタットチ パッチ 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>）  
有効成分：リバスタグミン  
毒薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示（2年）。（安定性試験結果に基づく）  
使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「14. 適用上の注意」の項（P.56～57）参照。  
患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

リバスタットチ パッチ 4.5mg (分包)：14枚、28枚、140枚  
リバスタットチ パッチ 9mg (分包)：14枚、28枚、140枚  
リバスタットチ パッチ 13.5mg (分包)：14枚、28枚、140枚  
リバスタットチ パッチ 18mg (分包)：14枚、28枚、140枚

### 7. 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

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イクセロン パッチ 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg（ノバルティス ファーマ株式会社）  
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

### 9. 国際誕生年月日

2007年7月6日（アメリカ）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

リバスタットチ パッチ 4.5mg  
製造販売承認年月日：2011年4月22日  
承認番号：22300AMX00533000  
リバスタットチ パッチ 9mg  
製造販売承認年月日：2011年4月22日  
承認番号：22300AMX00534000  
リバスタットチ パッチ 13.5mg  
製造販売承認年月日：2011年4月22日  
承認番号：22300AMX00535000  
リバスタットチ パッチ 18mg  
製造販売承認年月日：2011年4月22日  
承認番号：22300AMX00536000

### 11. 薬価基準収載年月日

リバスタットチ パッチ 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg：2011年7月19日

### 12. 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

追加年月日：2015年8月24日

（用法・用量）の追加箇所（一部分）

通常、成人にはリバスタグミンとして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。

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 14. 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状の進行抑制

8年：2011年4月22日～2019年4月21日

用法・用量追加

残余期間：2015年8月24日～2019年4月21日

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）と其の一部改正の厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬師基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
リバスタットチパッチ 4.5mg	120848101	1190700S1037	622084801
リバスタットチパッチ 9mg	120848801	1190700S2033	622084901
リバスタットチパッチ 13.5mg	120850401	1190700S3030	622085001
リバスタットチパッチ 18mg	120851101	1190700S4036	622085101

## 17. 保険給付上の注意

### 2. 薬価基準に伴う留意事項について (5)

①本製剤の用法及び用量に関連する使用上の注意に「原則として、1日1回につき1枚のみを貼付すること。」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・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。

平成23年7月19日付 保次発0719第5号 厚生労働省保険局医務課長通知

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 小野薬品工業社内資料 (皮膚刺激性試験：海外W160試験)
- 2) 小野薬品工業社内資料 (光毒性試験：海外2335試験)
- 3) 小野薬品工業社内資料 (光アレルギー性試験：海外2334試験)
- 4) Nakamura Y. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra, **1** (1) : 163, 2011 (国内1301試験)
- 5) Nakamura Y. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra, **5** : 361, 2015 (国内1303試験)
- 6) 小野薬品工業社内資料 (国内第I相試験：国内1101試験)
- 7) 小野薬品工業社内資料 (国内前期第II相I相非盲検試験：国内1201試験)
- 8) 小野薬品工業社内資料 (国内後期第II相I相III相長期投与試験：国内1301E1試験)
- 9) 中村 祐ほか：臨床精神医学, **44** (6) : 901, 2015
- 10) Ogura H. et al. : Methods Find Exp. Clin. Pharmacol., **22** (8) : 609, 2000
- 11) 小野薬品工業社内資料 (脳内AChE及びBuChE阻害作用：ラット)
- 12) Kosasa T. et al. : Eur. J. Pharmacol., **380** : 101, 1999
- 13) Cerbai F. et al. : Eur. J. Pharmacol., **572** (2-3) : 142, 2007
- 14) Scall C. et al. : J. Neural Transm., **109** : 1067, 2002
- 15) 小野薬品工業社内資料 (単回投与時の民族間比較PK試験：海外2335試験)
- 16) Bejar C. et al. : Eur. J. Pharmacol., **383** (3) : 231, 1999
- 17) Meunier J. et al. : Br. J. Pharmacol., **149** (8) : 998, 2006
- 18) Van Dam D. et al. : Psychopharmacology, **180** (1) : 177, 2005
- 19) Enz A. et al. : Prog. Brain Res., **98** : 431, 1993
- 20) Enz A. et al. : Biomed. Chromatogr., **18** : 160, 2004
- 21) 小野薬品工業社内資料 (経皮投与と経口投与による脳内AChE阻害作用の比較：ラット)
- 22) 小野薬品工業社内資料 (海外第III相II相重盲検比較試験 (海外2320試験) 薬物動態解析)
- 23) 小野薬品工業社内資料 (経口投与時の肝機能障害患者PK試験：海外W251試験)
- 24) 小野薬品工業社内資料 (経口投与時の腎機能障害患者PK試験：海外W253試験)
- 25) 小野薬品工業社内資料 (経口投与時のジゴキシン併用薬物相互作用試験：海外W361試験)
- 26) 小野薬品工業社内資料 (経口投与時のワルファリン併用薬物相互作用試験：海外W362試験)
- 27) 小野薬品工業社内資料 (経口投与時のジアゼパム併用薬物相互作用試験：海外W363試験)
- 28) 小野薬品工業社内資料 (経口投与時のフルオキサセチン併用薬物相互作用試験：海外W365試験)
- 29) Lefèvre G. et al. : J. Clin. Pharmacol., **48** : 246, 2008 (海外2332試験)
- 30) 小野薬品工業社内資料 ( $^3\text{H}$ リバスチグミン血漿蛋白結合率及び血球移行率)
- 31) 小野薬品工業社内資料 ( $^{14}\text{C}$ リバスチグミン血漿蛋白結合率及び血球移行率)
- 32) Lefèvre G. et al. : J. Clin. Pharmacol., **47** (4) : 471, 2007 (海外2338試験)
- 33) 小野薬品工業社内資料 (複製製剤別PK試験：海外W159試験)
- 34) 小野薬品工業社内資料 (脳内移行性：ラット)
- 35) 小野薬品工業社内資料 (脳脊髄液への移行性：海外A107試験)
- 36) 小野薬品工業社内資料 (組織移行性：ラット)
- 37) 小野薬品工業社内資料 (CYP分子種への影響)
- 38) Lefèvre G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **83** (1) : 106, 2008 (海外2331試験)

### 2. その他の参考文献

- 1) Whitehouse P. J. et al. : Science, **215** : 1237, 1982.
- 2) Francis P. T. et al. : J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., **66** : 137, 1999

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況 (2016年7月現在)

本剤はアメリカ、EU (欧州連合、中央審査方式) 等、世界99の国と地域 (日本を含む) で軽度～中等度のアルツハイマー型認知症の効能に対して、リバスチグミンを9mg及び18mg含有するパッチ剤 (それぞれのパッチサイズは5cm<sup>2</sup>及び10cm<sup>2</sup>) が承認されている。また一部の国では、さらに27mg、36mg含有のパッチ剤 (15cm<sup>2</sup>、20cm<sup>2</sup>) も承認されている。主要国での承認状況を、下表に示す。なお、アメリカ、韓国等では、高度のアルツハイマー型認知症、パーキンソン病に伴う軽度～中等度の認知症の効能も取得している。

#### 主要国での承認状況

国名	承認年月日	含量 (サイズ)	効能・効果*
アメリカ	2007年7月6日 2012年8月31日	9, 18mg (5, 10cm <sup>2</sup> ) 27mg (15cm <sup>2</sup> )	AD <sup>#</sup> 、PDD
ニュージーランド	2007年8月16日	9, 18, 27, 36mg (5, 10, 15, 20cm <sup>2</sup> )	AD
EU (中央審査方式)	2007年9月17日 2013年1月14日	9, 18mg (5, 10cm <sup>2</sup> ) 27mg (15cm <sup>2</sup> )	AD
ブラジル	2007年11月5日	9, 18, 27, 36mg (5, 10, 15, 20cm <sup>2</sup> )	AD, PDD
韓国	2007年11月20日 2013年6月11日	9, 18mg (5, 10cm <sup>2</sup> ) 27mg (15cm <sup>2</sup> )	AD <sup>#</sup> 、PDD
カナダ	2007年11月29日 2014年10月20日	9, 18mg (5, 10cm <sup>2</sup> ) 27mg (15cm <sup>2</sup> )	AD
スイス	2007年12月20日 2013年5月22日	9, 18mg (5, 10cm <sup>2</sup> ) 27mg (15cm <sup>2</sup> )	AD
インド	2008年1月28日	9, 18, 27, 36mg (5, 10, 15, 20cm <sup>2</sup> )	AD <sup>#</sup> 、PDD
オーストラリア	2008年3月12日 2015年3月27日	9, 18mg (5, 10cm <sup>2</sup> ) 27mg (15cm <sup>2</sup> )	AD
シンガポール	2008年4月28日 2014年2月5日	9, 18mg (5, 10cm <sup>2</sup> ) 27mg (15cm <sup>2</sup> )	AD <sup>#</sup> 、PDD

\* : AD ; 軽度～中等度のアルツハイマー型認知症 (# : 高度のアルツハイマー型認知症)

PDD ; パーキンソン病に伴う軽度～中等度の認知症

本剤における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国との承認状況とは異なる。

#### 【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。

## アメリカの添付文書 (2015年2月改訂) の概略

販売名	Exelon <sup>®</sup> Patch
剤形・含量	剤形：経皮パッチ ・Exelon パッチ 4.6mg/24hr : 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/24hr) ・Exelon パッチ 9.5mg/24hr : 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/24hr) ・Exelon パッチ 13.3mg/24hr : 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/24hr)
効能・効果	アルツハイマー病 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。 パーキンソン病に伴う認知症 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。
用法・用量	推奨用量 初回用量 : Exelon パッチ 4.6mg/24hr 1 枚の皮膚への貼付で治療を開始する。 増量方法 : 少なくとも 4 週間治療を行った後、増量前の用量で忍容性が良好な場合のみ増量すること。軽度～中等度の AD 及び PDD 患者には、治療パッチを継続させるために、推奨有効用量である 9.5mg/24hr で継続する。9.5mg/24hr で忍容性が良好な場合には 13.3mg/24hr に増量することもできる。高度 AD 患者には 13.3mg/24hr が推奨有効用量である。13.3mg/24hr 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。 軽度～中等度 AD 及び軽度～中等度 PDD : Exelon パッチの有効用量は 9.5mg/24hr 又は 13.3mg/24hr 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。 高度 AD : 高度 AD における Exelon パッチの有効用量は 13.3mg/24hr 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。 治療の中断 : 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/24hr で治療を再開し、上記に従って漸増すること。

## EU 共通の添付文書 (2015年11月改訂) の概略

販売名	Exelon
剤形・含量	剤形：経皮パッチ 4.6mg/24hr 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/24hr 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/24hr 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
効能・効果	軽度～中等度の高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。診断は最新の情報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のみ、本剤の投与を開始すること。 初回用量 4.6mg/24hr 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、忍容性が良好である場合は、4.6mg/24hr から推奨有効用量である 9.5mg/24hr に増量する。



### XIII. 備考

その他の関連資料（リバスタツチパッチの使い方（製剤封入の患者用しおり））

# リバスタツチパッチ® 4.5 mg / 9 mg 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にはお使いにならないようお願い致します。

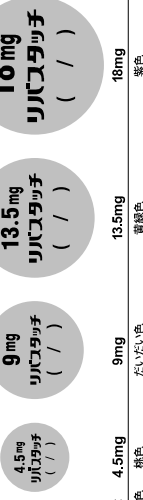
**リバスタツチパッチ**は、有効成分を皮膚から吸収させるようにしたお薬（パッチ）で、もの忘れや判断力の低下などの症状の進行を遅らせる働きがあります。作用は24時間持続します。

#### 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）が多くなっていきます。
- ※パッチ表面にはアルコールペンなどで日付を記入することができます。

#### リバスタツチパッチ

実物大

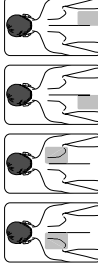


お薬の含有量	4.5mg	9mg	13.5mg	18mg
パッチ包装の色	紫色	淡い藍色	黄褐色	紫色

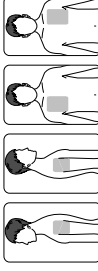
#### お薬の貼る場所

- 右の図で示した場所のいずれか1カ所に貼って下さい。
- 背中、上腕又は脚の**正常な皮膚**に貼って下さい。
- 傷や皮膚病のある場所は避けて下さい。
- 清潔で乾燥した場所、体毛が少ない場所、密着した衣服を**着用してもしもすぐ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：



上腕と脚：



#### 貼るときの注意

- 前回は**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。

<p><b>漸増方法</b></p> <p>1日の推奨維持用量は9.5mg/24hr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/24hr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/24hrを少なくとも6ヵ月間投与した後、忍容性が良好な場合に限り、13.5mg/24hrへの増量を考慮すること。リバスチアミンの臨床的な有益性は定期的に評価するべきであり、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。胃腸障害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/24hrで投与を再開すること。</p>
---

2. 海外における臨床支援情報  
妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）  
本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国FDA、オーストラリア分類方法とは異なる。

- 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」
- (1) 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕
  - (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。〔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。〕

	分類
FDA: Pregnancy Category	B (2007年7月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2006年6月)

#### （参考）分類の概要

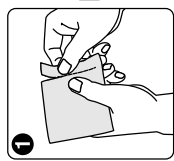
FDA: Pregnancy Category  
B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

オーストラリアの分類： An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy  
B 2 : 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.

※包装に記載のある使用期限内に使用して下さい。

### このお薬の貼り方

#### 1 お薬を包装から取り出す



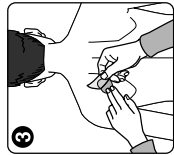
内部のバッチを手づかき  
なすように取り出し、  
はがした後は、手を洗って下さい。

#### 2 透明シートをはがす



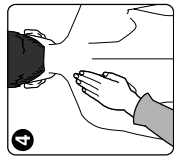
バッチには透明シートが  
ついています。使用時に  
はがし、粘着面に触らないよう  
に、はがして下さい。

#### 3 お薬を貼る



粘着面を背中、上腕部、  
腕のひらきかたに当て、  
透明シートをはがして  
下さい。

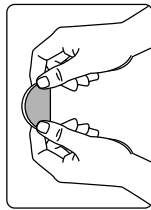
#### 4 お薬をおさえる



バッチがしっかりとくっつく  
まで手のひらで押えて  
下さい。

### 使い終わったお薬の捨て方

- バッチの端を押えてゆっくりと優しく皮膚から完全にをはがして下さい。
- はがしたバッチは、まだお薬の成分が残っているため粘着面を内側に折り返し込んで下さい。必ず、子供の手の届かないところに廃棄して下さい。
- バッチをはがした後は、手を目に触れず、石鹸を付け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時は、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、お薬の量を減らすとありますので、お薬を貼る前に主治医に相談して下さい。
- 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、翌日からいつもの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暈がみられることがありますので、自動車の運転など、危険をとも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事があれば、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。
- ・一般的な事項に関する質問は下記へお問い合わせ下さい。

 **小野薬品工業株式会社** ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

**0120-886-336**  
9:00~17:00 (土日・祝日・会社休日を除く)

7415015A12945