

rivastigmine (JAN)
リバスチグミン
アルツハイマー型認知症治療剤

119

【基本電子添文】イクセロンパッチ・リバスタッチパッチ
2024年10月改訂，リバルエンLAパッチ2025年3月作成

【製品】 規制等：〔劇〕〔処方〕，〔保険通知〕 《イクセロンパッチ4.5・9・13.5・18mg，リバスタッチパッチ4.5・9・13.5・18mg 2011.04.22承認》
イクセロン Exelon パッチ4.5・9・13.5・18mg（ノバルティス）
リバスタッチ Rivastach パッチ4.5・9・13.5・18mg（小野薬品）
リバスチグミン テープ4.5・9・13.5・18mg（共創未来一三和化学 沢井 第一三共エスファ 帝國一共和薬品 東和薬品 日医工 ニプロ 久光 祐徳薬品一日本ケミファ 陽進堂）
リバルエンLA Rivaluen LA 持続放出性パッチ25.92・51.84mg（東和薬品）

【組成】 〔貼付剤（1日1回）〕：1枚中4.5mg，9mg，13.5mg，18mg
〔持続性貼付剤〕：1枚中25.92mg，51.84mg

【効能・効果】 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

効能関連注意 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 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性疾患において本剤の有効性は確認されていない ④他の認知症性疾患との鑑別診断に留意する ⑤本剤の使用が適切であるか，次に示す特性を十分に理解した上で慎重に判断する ⑥国内臨床試験において，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 ⑦〔1日1回製剤〕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） ⑧〔持続性製剤〕25.92mg製剤は，リバスチグミンを有効成分とする1日1回貼付の9mg製剤に相当するため，慎重に投与することが推奨される患者については，1日1回貼付の4.5mg製剤より投与を開始し4.5mgずつ18mgまで漸増することを考慮する

【用法・用量】 リバスチグミンとして
〔1日1回製剤〕：1日1回4.5mgから開始し，原則として4週毎に4.5mgずつ増量し，維持量として1日1回18mgを貼付。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。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。
用法関連注意 ①1日1回9mgより開始し，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 ②慎重に投与することが推奨される患者については，1日1

回4.5mgより開始し，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（特定背景関連注意①a～b②参照） ③1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 ④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）を用いて再開する。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原則として，1日1回につき1枚のみ貼付する（適用上の注意②f⑦参照） ⑥他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネベジル等）と併用しない ⑦医療従事者又は介護者等の管理のもとで投与する

〔持続性製剤〕：1回25.92mgから開始し，原則として4週後に維持量である1回51.84mgに増量。背部，上腕部，胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付する。原則として開始時は4日間貼付し，1枚を3～4日ごとに1回（週2回）貼り替える。
用法関連注意 ①1回あたりの貼付枚数は原則1枚とし，貼付期間は4日間を超えない。週2回行う貼り替えのタイミング（曜日）は原則固定する（適用上の注意②f⑧参照） ②25.92mgは有効用量ではなく，漸増又は一時的な減量を目的とした用量であるので，維持量である51.84mgまで増量する ③副作用（特に消化器系障害）に注意しながら，本剤の忍容性が良好と判断される場合に51.84mgへ増量する ④休薬期間が4日以上の場合は，原則として初回貼付用量（25.92mg）から投与を再開する。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増量する。休薬期間が4日未満の場合，休薬前と同じ用量または休薬前に忍容であった用量で投与を再開する ⑤コリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネベジル又はガランタミンの経口剤又は貼付剤，リバスチグミンの1日1回投与の貼付剤）と併用しない ⑥医療従事者又は介護者等の管理のもとで投与する

【禁忌】 本剤の成分又はカルバメート系誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①（〔持続性製剤〕定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し，）効果が認められない場合には，漫然と投与しない ②アルツハイマー型認知症は，自動車の運転等の機械操作能力を低下させる可能性がある。また，本剤は主に投与開始時又は増量時にめまい及び傾眠を誘発することがある。このため，自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に〔1日1回製剤〕従事させないよう注意する，〔持続性製剤〕従事しないよう患者等に十分説明する ③貼付により皮膚症状が現われることがあるため，貼付箇所を毎回変更する。皮膚症状が現れた場合には，ステロイド軟膏又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか，本剤の減量又は一時休薬，あるいは中止するなど適切な処置を行う（適用上の注意②c参照） ④同一箇所に連日貼付・除去を繰り返した場合，皮膚角質層の剥離等が生じ，血中濃度が増加するおそれがあるため，貼付箇所を毎回変更する（適用上の注意②c参照） ⑤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（過量投与①参照） ④〔1日1回製剤〕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 ⑤〔持続性製剤〕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て過量投与となり、重篤な副作用が発現するおそれがある ⑥嘔吐あるいは下痢の持続により脱水が現れることがある。脱水により、重篤な転帰をたどるおそれがあるので、嘔吐あるいは下痢がみられた場合には、観察を十分に行い適切な処置を行う（重大な副作用⑧参照） ⑦アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがある。また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害剤の投与により、体重減少が報告されているので、治療中は体重の変化に注意する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ①a洞不全症候群又は伝導障害（洞房ブロック、房室ブロック）等の心疾患のある患者：迷走神経刺激作用により徐脈又は不整脈が起こるおそれがある（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ①b心筋梗塞、弁膜症、心筋症等の心疾患、電解質異常（低カリウム血症等）等のある患者、QT延長又はその既往歴・家族歴のある患者：徐脈、房室ブロック、QT延長、Torsade de pointes等が起こるおそれがあるため、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行う（重大な副作用④、〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ①c胃潰瘍又は十二指腸潰瘍のある患者、あるいはこれらの既往歴のある患者：胃酸分泌量が増加し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させるおそれがある（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ①d尿路閉塞のある患者又はこれを起こしやすい患者：排尿筋を収縮させ症状を誘発又は悪化させるおそれがある（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ①e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（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ①f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（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ②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（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ③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（〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ④肝機能障害患者 重度の肝機能障害患者：治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与する。血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない（薬物動態⑥、〔1日1回製剤〕用法関連注意②参照） ⑤妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（ラット、ウサギ）において、本剤又はその代謝物の胎児への移行が認められている ⑥授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。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 ⑦小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

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

併用注意

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 ・〔1日1回製剤〕アクラトニウム コリンエステラーゼ阻害剤 ・アンペノニウム ・ジスチグミン ・ピリドスチグミン ・ネオスチグミン等	コリン刺激作用が増強され、コリン系副作用（悪心、嘔吐、徐脈等）を引き起こす可能性がある	本剤と同様にコリン作動性作用を有している
抗コリン作用を有する薬剤 ・トリヘキシフェニジル ・ピロヘプチン ・マザチコール ・〔1日1回製剤〕メチキセン ・ビペリデン等 アトロピン系抗コリン剤 ・ブチルスコポラミン ・アトロピン等	本剤と抗コリン作用を有する薬剤のそれぞれの効果が減弱する可能性がある	本剤と抗コリン作用を有する薬剤の作用が相互に拮抗する
サクシニルコリン系筋弛緩剤 ・スキサメトニウム等	サクシニルコリン系筋弛緩剤の作用が過剰に現れるおそれがある	本剤がコリンエステラーゼを阻害し、脱分極性筋弛緩剤の分解を抑制する
非ステロイド性消炎鎮痛剤	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させるおそれがある	コリン系の賦活により胃酸分泌量が増加する

【副作用】次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用**（発現頻度は1日1回製剤、持続性製剤の順）
①a**狭心症**（0.3%、頻度不明）、**心筋梗塞**（0.3%、頻度不明）、**徐脈**（0.8%、頻度不明）、**房室ブロック**（0.2%、頻度不明）、**洞不全症候群**（頻度不明）、**QT延長**（0.6%、1%未満）：（特定背景関連注意①b参照） ①b**脳卒中**（0.3%、頻度不明）、**痙攣発作**（0.2%、頻度不明）：一過性脳虚血発作、脳出血及び脳梗塞を含む脳卒中、痙攣発作が現れることがある ①c**食道破裂を伴う重度の嘔吐**、**胃潰瘍**（いずれも頻度不明）、**十二指腸潰瘍**、**胃腸出血**（いずれも0.1%、いずれも頻度不明） ①d**肝炎**（頻度不明） ①e**失神**（0.1%、頻度不明） ①f**幻覚**（0.2%、頻度不明）、**激越**（0.1%、頻度不明）、**せん妄**、**錯乱**（いずれも頻度不明） ②**脱水**（0.4%、頻度不明）：嘔吐あるいは下痢の持続により脱水が現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中止するなど適切な処置を行う（重要な基本的注意⑥参照）

②その他の副作用 ①a〔1日1回製剤〕

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症			尿路感染	
血液及びリンパ系障害			貧血、好酸球増加症	
代謝及び栄養障害	食欲減退		糖尿病	
精神障害			不眠症、うつ病、落ち着きのなさ	不安、攻撃性、悪夢
神経系障害		浮動性めまい、頭痛	傾眠、振戦	
心臓障害			上室性期外収縮、頻脈、心房細動	

血管障害		高血圧		
胃腸障害	嘔吐、悪心	下痢、腹痛、胃炎	消化不良	膵炎
皮膚及び皮下組織障害	接触性皮膚炎		発疹、湿疹、紅斑、掻痒症、多汗症、アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹、水疱
腎及び尿路障害		血尿	頻尿、蛋白尿、尿失禁	
全身障害			疲労、無力症、倦怠感	
適用部位障害	適用部位紅斑、適用部位掻痒感、適用部位浮腫	適用部位皮膚剥脱、適用部位疼痛、適用部位亀裂、適用部位皮膚炎	適用部位反応、適用部位腫脹、適用部位刺激感	適用部位過敏反応
臨床検査		体重減少、血中アミラーゼ増加	肝機能検査異常、コリンエステラーゼ減少	

⑥〔持続性製剤〕

	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、幻視、易怒性	うつ病、落ち着きのなさ、不安、攻撃性、悪夢、興奮
神経系障害				浮動性めまい、頭痛、傾眠、振戦、錐体外路症状
心臓障害		期外収縮	不整脈、心房粗動	頻脈、心房細動
血管障害			高血圧	
胃腸障害		悪心、嘔吐	腹痛	下痢、胃炎、消化不良、膵炎
皮膚及び皮下組織障害	接触性皮膚炎		蕁麻疹	発疹、湿疹、紅斑、掻痒症、多汗症、アレルギー性皮膚炎、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	適用部位紅斑、適用部位掻痒感	適用部位浮腫、適用部位皮膚炎、適用部位発疹、適用部位水疱、適用部位腫脹	適用部位皮膚剥脱、適用部位湿疹、適用部位蕁麻疹	適用部位疼痛、適用部位亀裂、適用部位反応、適用部位刺激感、適用部位過敏反応
臨床検査		体重減少		肝機能検査異常、コリンエステラーゼ減少、

				血中アミラーゼ増加
その他			しゃっくり、耳鳴	転倒・転落、末梢性浮腫、縮腫

【過量投与】①症状 ①〔1日1回製剤〕外国において過量投与（1回108mg、2日間）の2週間後に死亡したとの報告がある。

また、外国における経口投与及び国内外における経皮投与による過量投与例では、嘔吐、悪心、下痢、腹痛、めまい、振戦、頭痛、失神、傾眠、錯乱状態、幻覚、多汗症、徐脈、高血圧、倦怠感及び縮腫等が認められている（重要な基本的注意⑤参照）

②〔持続性製剤〕外国における経口投与及び国内外における経皮投与による過量投与例では、嘔吐、悪心、下痢、腹痛、めまい、振戦、頭痛、失神、傾眠、錯乱状態、幻覚、多汗症、徐脈、高血圧、倦怠感及び縮腫等が認められている。重篤例では、筋力低下、痙攣、呼吸停止などが発現し、致死的な転帰に至る可能性がある（重要な基本的注意⑤参照）

③処置：過量投与時には、速やかにすべて除去し、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。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を静注し、臨床反応に応じて追加する。解毒剤としてスコポラミンの使用は避ける 【適用上の注意】①薬剤交付時の注意 ①使用するまでは小袋内で保管する 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 ③薬剤貼付時の注意 ④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く、密着した衣服を着用してもこすれない箇所に貼付する ⑤貼付箇所の皮膚を拭い、清潔にしてから貼付する ⑥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 ⑦貼付する箇所にクリーム、ローション又はパウダーを塗布しない ⑧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（重要な基本的注意③④参照）

⑨⑩〔1日1回製剤〕原則、1回につき1枚のみ貼付し、貼付24時間後に新しい製剤に貼り替える（用法関連注意⑤参照）⑪〔持続性製剤〕原則、1回につき1枚のみ貼付し、週2回貼付、1回の貼付期間は4日間を超えない（用法関連注意①参照）⑫⑬〔1日1回製剤〕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（用法関連注意⑤参照）⑭〔持続性製剤〕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、予定していた次の貼り替え日に改めて新しい製剤に貼り替えを行う

⑮薬剤貼付後の注意 ①〔1日1回製剤〕貼付24時間後、〔持続性製剤〕貼り替え後も、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 ②本剤を扱った後は、手を眼に触れず、手を洗う

【保存等】室温保存。有効期間：〔イクセロン〕36ヵ月、〔リバスタッチ〕3年、〔リバルエンLA〕2年

【薬物動態】①血中濃度：反復投与 ①〔1日1回製剤〕健康成人18例に9mg又は18mgを1日1回反復投与（5日間貼付）時の5日目の血漿中濃度推移は電子添文参照。貼付8時間後（中央値）に最高血漿中濃度に到達し、貼付24時間後（貼付終了時）まで緩やかに減少。C_{max}（ng/mL）はそれぞれ3.39 ± 1.44、8.27 ± 2.31、AUC_{0-24h}（ng・hr/mL）は62.9 ± 18.7、153.3 ± 41.5。18mgを除去後の血漿中濃度の消失半減期は3.3時間。いずれの用量でもリバスタグミンの本剤からの放出

率は含量の約50%。血漿中濃度は投与開始3日で定常状態に到達。9mgの初回投与日及び投与5日目のAUC_{0-24h}比から求めた累積率は1.34 ⑥〔持続性製剤〕⑦外国人健康成人57例に本剤51.84mgを週2回（4日間と3日間の交互）又は1日1回製剤18mgを1日1回、上背部に11日間反復経皮投与時の平均血漿中濃度推移は電子添文参照、定常状態におけるPKパラメータは次表のとおり。また、1日1回製剤に対する本剤の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、C_{max}₉₆₋₂₆₄で1.051 [0.984, 1.124], C_{min}₉₆₋₂₆₄で1.078 [0.978, 1.189], C_{tau}₂₆₄で1.086 [1.018, 1.158] 及びAUC₉₆₋₂₆₄で1.136 [1.073, 1.203] であり、いずれも同程度であったことから、本剤51.84mgの週2回投与が1日1回製剤18mgの1日1回投与と同程度の曝露量を示すことを確認（海外データ）

	本剤	1日1回製剤
C _{max} ₉₆₋₂₆₄ (ng/mL)	9.92 ± 2.99	9.75 ± 3.92
C _{min} ₉₆₋₂₆₄ (ng/mL)	3.03 ± 1.13	2.87 ± 1.15
C _{tau} ₂₆₄ (ng/mL)	4.06 ± 1.31	3.73 ± 1.11
AUC ₉₆₋₂₆₄ (ng・h/mL)	1,060 ± 340	937 ± 330

①軽度及び中等度アルツハイマー型認知症患者に本剤51.84mg（最初の4週間は25.92mg）を週2回投与時の8, 16及び24週時における血漿中濃度の範囲は、1日1回製剤18mg（最初の4週間は9mg）を1日1回貼付時と同程度 ②吸収（外国人データ）③〔1日1回製剤〕背部、上腕部、胸部に貼付時、リバスチグミンの曝露量には貼付部位間で差が認められなかった ④〔持続性製剤〕本剤及び1日1回製剤の皮膚透過性は類似していることが示された（*in vitro*）。1日1回製剤18mgを背部、上腕部、胸部に貼付時、リバスチグミンの曝露量には貼付部位間で差が認められなかった ⑤分布（*in vitro*）⑥〔1日1回製剤〕血漿中蛋白結合率は、本剤投与後の血漿中濃度付近で約40% ⑦〔持続性製剤〕血漿中蛋白結合率は、36～48% ⑧代謝：主にエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸抱合を受ける。CYPによる代謝はわずか ⑨排泄：排泄は代謝物の腎排泄が主である。健康成人に¹⁴C-標識体を経口投与時、24時間以内に90%以上が尿中へ排泄され、糞中への排泄は1%未満（外国人データ）⑩特定の背景を有する患者 肝機能障害患者：1日1回製剤で肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は未実施。なお、リバスチグミンの経口剤（国内未承認）を、Child-Pughスコアが5～12の肝硬変患者に単回投与時、健康成人と比較してリバスチグミンのAUCが約130%, C_{max}が約60%上昇（外国人データ）（特定背景関連注意②参照）⑪薬物間相互作用：1日1回製剤の薬物間相互作用を検討した試験はない。リバスチグミンの経口剤（国内未承認）について、ジゴキシン、ワルファリン、ジアゼパム、フルオキセチンとの薬物動態学的相互作用を検討した結果、リバスチグミンの薬物動態に対する併用薬の影響は認められなかった。リバスチグミンは主にエステラーゼにより代謝され、CYPによる代謝はわずかであることから、CYPを阻害する薬物と併用してもリバスチグミンの薬物動態は影響を受けないと考えられる。また、1日1回製剤18mgを貼付時のC_{max}はCYPに対するIC₅₀値より十分低いことから、CYPにより代謝される併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①〔1

日1回製剤〕国内第Ⅱ相/第Ⅲ相試験：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 ②認知機能検査（ADAS-J cog）：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、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）

	プラセボ (265/268) ※1	本剤18mg (268/273) ※1
ベースライン：Mean (SD) 24週時：Mean (SD)	24.8 (9.46) 26.1 (11.49)	25.0 (9.93) 25.1 (11.25)
変化量※2：Mean (SD) (24週時－ベースライン)： LSmean (SE) ※3	1.3 (5.07) 1.3 (0.31)	0.1 (5.04) 0.1 (0.30)
投与群間差：LSmean (SE) ※3 (本剤－プラセボ)： 95%信頼区間※3	— —	－1.2 (0.43) (－2.1～－0.4)

SD：標準偏差。SE：標準誤差。LSmean：最小二乗平均。※1：評価例数/有効性評価対象例。評価例数は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。※2：スコアの減少は改善を示す。※3：LSmeanとLSmeanの95%信頼区間は、投与群を因子、ADAS-J cog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

③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）

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

※1：評価例数/有効性評価対象例。評価例数はベースライン後の評価を有する被験者。※2：%は評価例数を分母として算出 ④副作用の発現率は本剤18mg群で73.2%（210/287例）。主な副作用は、適用部位紅斑39.4%（113/287例）、適用部位痒痒感34.8%（100/287例）、接触性皮膚炎23.7%（68/287例）、適用部位浮腫10.8%（31/287例）、悪心6.6%（19/287例）、嘔吐5.9%（17/287例）等 ⑤〔1日1回製剤〕国内第Ⅲb相試験：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）の概要を次に示す ⑥

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）。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）⑤副作用の発現率は1ステップ漸増法で58.9%（63/107例）、3ステップ漸増法で58.3%（63/108例）。主な副作用は、1ステップ漸増法で適用部位癢痒感22.4%（24/107例）、適用部位紅斑15.9%（17/107例）、接触性皮膚炎11.2%（12/107例）等、3ステップ漸増法で適用部位癢痒感22.2%（24/108例）、適用部位紅斑15.7%（17/108例）、接触性皮膚炎11.1%（12/108例）等 ③〔持続性製剤〕国内第Ⅲ相試験：軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に本剤51.84mg（最初の4週間は25.92mg）を週2回（4日間と3日間の交互）で24週間又は1日1回製剤18mg（最初の4週間は9mg）を1日1回で24週間、背部、上腕部、胸部のいずれかに投与する二重盲検比較試験を実施④投与24週時におけるADAS-J cog（認知機能検査）のベースラインからの変化量を次表に示す。本剤群と1日1回製剤群との最小二乗平均値の群間差の95%信頼区間の上限が非劣性限界値1.1を下回ったことから、1日1回製剤群に対する本剤群の非劣性が検証された

	本剤群	1日1回製剤群
ベースライン	21.13 ± 5.99 (176例)	20.82 ± 6.74 (178例)
投与24週時	20.07 ± 7.17 (144例)	20.49 ± 7.72 (147例)
ベースラインからの変化量※1、※2	-0.54 [-1.150, 0.065]	0.30 [-0.306, 0.900]
変化量の群間差※1、※2	-0.84 [-1.695, 0.016]	—

※1：最小二乗平均値 [95%信頼区間]。※2：投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量としたMMRM（分散共分散構造はToeplitz）⑥二重盲検期の副作用の発現割合は本剤群で75.1%（136/181例）。主な副作用は、適用部位紅斑30.4%（55/181例）、適用部位癢痒感27.6%（50/181例）及び接触皮膚炎17.1%（31/181例）等 ⑦二重盲検期を完了した軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に本剤51.84mgを週2回（4日間と3日間の交互）で28週間投与する非盲検継続投与試験（本剤群は二重盲検期と併せて52週間投与、1日1回製剤群は本剤51.84mgに切り替えて28週間投与）を実施。本剤投与期間中の副作用の発現割合は本剤群（52週間）で77.3%（140/181例）、切り替え群

（28週間）で58.6%（85/145例）。主な副作用は、本剤群で適用部位紅斑30.4%（55/181例）、適用部位癢痒感28.2%（51/181例）及び接触皮膚炎17.1%（31/181例）で、切り替え群で適用部位紅斑30.3%（44/145例）、適用部位癢痒感20.0%（29/145例）及び接触皮膚炎12.4%（18/145例） 【薬効薬理】 ①作用機序：アセチルコリンを分解する酵素であるコリンエステラーゼを阻害することにより脳内アセチルコリン量を増加させ、脳内コリン作動性神経を賦活 ②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：ラットの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 ③学習記憶改善作用：コリン作動性神経遮断モデル（スコポラミン処置ラット）やアルツハイマー病モデル（アミロイドβ脳内注入マウス及びAPP23マウス）の学習記憶障害を改善

【性状】 リバステグミンは無色～黄色又は微褐色澄明の粘性の液である。水にやや溶けにくく、メタノール、エタノール（99.5）に極めて溶けやすい

【保険通知】 平成23年7月19日保医発0719第5号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について イクセロンパッチ4.5mg、同9mg、同13.5mg及び同18mg並びにリバスタッチパッチ4.5mg、同9mg、同13.5mg及び同18mg 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 令和2年12月10日保医発1210第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について リバステグミン製剤（リバステグミンテープ4.5mg、同テープ9mg、同テープ13.5mg及び同テープ18mg） 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