



リバスチグミン貼付薬（イクセロン[®] パッチ）の 実践的投与経験

山口 晴保¹⁾, 牧 陽子¹⁾, 山口 智晴¹⁾, 松本 美江²⁾
中島 智子²⁾, 野中 和英²⁾, 内田 成香²⁾, 高玉 真光²⁾

要 旨

【目的】アルツハイマー型認知症へのリバスチグミン貼付薬（イクセロン[®] パッチ）投与の後方視研究を行った。【方法】対象はもの忘れ外来の44例（79.8±6.7歳）で、評価はMMSE他を行った。【結果】1）経緯と有害事象：44例中16例が4～20週で投与中止となった。その理由は皮膚症状が11例と多くを占めた。継続例は28例で、47.87±27.0週間、16.2±3.5mgを投与し、うち21例が18mgで継続投与であった。2）効果：メマンチン併用5例を除き、MMSEを前後比較できた20例で、投与前18.0±6.6点から26.1±19.9週間後に20.2±6.2点と有意に改善した（ $p=0.022$ ）。3）有効5例を個別に紹介した。【まとめ】リバスチグミン貼付剤は認知機能維持・改善効果が優れているが、皮膚症状対策が必要である。

Key Words : リバスチグミン, アルツハイマー型
認知症, 皮膚症状

1. はじめに

アルツハイマー型認知症（Alzheimer-type dementia ; AD）治療薬であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（acetylcholinesterase inhibitor ; AChEI）はドネペジルに限られていたが、2011年にガランタミンとリバスチグミンが本邦で使えるようになった。リバスチグミン内服薬は海外で使われたが消化器系の副作用が多いため、貼付剤が開発され（Winblad et al. ; 2007）、本邦では貼付薬が発売された。

リバスチグミンには、AChEに加えてブチリルコリンエステラーゼ（butyrylcholinesterase ; BuChE）も阻害する作用がある。AD脳でのACh分解の主役は、初期にはAChEであるが、進行とともにAChEが減り、グリア細胞に由来するBuChEが増える（Ballard, 2002）。したがって、リバスチグミンは高度のADでも効果を発揮することが期待される薬剤であり、米国で実施された高度ADを対象とした大規模臨床試験で高用量製剤（本邦では認可されていない27mg貼付薬）の有効性が示され（Farlow et al., 2013）、高度ADに適応拡大となった。

発売前の国内臨床試験では、859例を対象として18mgの貼付薬を24週間、二重盲検で投与した結果、

Rivastigmine transdermal patch (ExelonTM) in clinical practice
Haruyasu Yamaguchi¹⁾, Yohko Maki¹⁾, Tomoharu Yamaguchi¹⁾, Mie
Matsumoto²⁾, Tomoko Nakajima²⁾, Kazuhide Nonaka²⁾, Haruka
Uchida²⁾, Masamitsu Takatama²⁾

¹⁾群馬大学大学院保健学研究科 [〒371-8514 前橋市昭和町3-39-22]

Gunma University Graduate School of Health Sciences [3-39-15 Showa, Maebashi 371-8514, Japan]

²⁾老年病研究所附属病院認知症疾患医療センター
Geriatrics Research Institute and Hospital

ADAS-Jcogでの認知機能低下抑制効果が示され (Nakamura et al., 2011), さらに, その後の経過観察で, 生活機能として IADL やコミュニケーション能力の維持効果が示されている (中村ら, 2012b).

今回, AD の 49 例に投与した経験をまとめた. これは研究プロトコルにしたがって実施した前向き研究ではなく, 一臨床医の後ろ向き研究であり, データは不完全であるが, 筆者の経験が, 一人ひとりの患者に向き合う診療に役立つと思ひ執筆した.

2. 対象と方法

2 医療機関（一般病院と診療所）のもの忘れ外来で, 2011 年 8 月～2013 年 4 月までにリバスチグミン貼付薬（全例イクセロン®パッチ）を投与した AD の 49 例のうち, 3 か月以内にかかりつけ医などへの転医や診療中断で経過を追えなかった 5 例を除く 44 例, 79.8±6.7 歳（平均±標準偏差）を分析の対象とし, 後方視的に検討した. AD の 44 例中 8 例では MRI で虚血性大脳白質病変や基底核のラクナ梗塞を認めた. 重症度は, 軽度認知症 (CDR 1) 32 例, 中等度認知症 (CDR 2) 9 例, 重度認知症 (CDR 3) であるが, MMSE は 8～11 点で歩行可能なレベル 3 例であった. AD の診断基準は NINCDS-ADRDA criteria (Dubois et al., 2007) を用いた.

AChEI 治療歴無し 30 例, 他の AChEI からの切り替え 14 例（ドネベジルから 11 例, ガランタミンから 3 例）であった.

投与量は 4 週ごとに 4.5 mg 増量して 18 mg

(10 cm²) で維持を原則としたが, 有害事象が見られた場合は, 介護家族や本人と相談して減量または中止とした.

併用薬については, メマンチン 10 mg/日が 2 例, 20 mg/日が 3 例, 抑肝散 2.5 g/日が 4 例, 5.0 g/日が 1 例で, 抗精神病薬は併用していない. これらの併用薬はリバスチグミン貼付薬使用前から継続使用しており, 評価期間中に用量の変更はなかった.

Mini-mental state examination (MMSE ; Folstein et al., 1975) を, 投与開始前と 3 か月以上経過後に評価した. 一部の症例（症例呈示）では, 認知症の行動・心理症状 (Behavioral and psychological symptoms of dementia ; BPSD) の指標として dementia behavior disturbance (DBD) スケール (溝口ら, 1993) や Neuropsychiatric Inventory (NPI ; 博野ら, 1997), 介護負担の指標として Zarit-8 (荒井ら, 2003) を用いた.

投与前後の比較には, Wilcoxon 符号順位検定を用いた. 年齢の群間比較は t 検定を用いた.

臨床データの利用については, 事前に本人や家族より了解を得た. なお, 本研究は群馬大学医学部疫学倫理委員会の承認を得ている.

3. 結果

3.1. 投与の経緯と有害事象

44 例中 28 例 (80.7±7.3 歳) が継続投与, 16 例 (78.9±6.1 歳) が投与中止となった (Table 1). 両群の年齢に有意差はなかった ($p=0.40$).

Table 1. Relation between dose at discontinuation and reason

Dose	4.5 mg	9 mg	13.5 mg	18 mg	Total
Discontinuation	5	3	3	5	16
Reason					
Skin irritation	2	2	2	5	11
Hyperactivity/irritability	2	1	0	0	3
Request of oral medicine	1	0	0	0	1
Cognitive decline*	0	0	1	0	1

*Switched form donepezil



Fig. 1. Example of skin irritation, causing discontinuation at 9 mg.
Caregiver everyday changed the place downward with changing right and left side for 1 week. Intense inflammation continued for 3 days after removing the patch, even though the subjects used skin moisture cream.

中止群の投与期間は 9.9 ± 5.7 週 (4~20 週) で、中止時の用量は 11.3 ± 5.7 mg であった。この 16 例中 6 例は投与開始 3 か月の時点では継続例であったが、その後の継続中に中止となったので、3 か月経過時点での中止は 10/44 (23%) である。中止の理由は皮膚症状 (発赤と掻痒など) が 11 例 (投与開始 49 例中の 22%; 解析 44 例中の 25%) と、中止 16 例の 2/3 を占めた (Fig. 1)。9 mg 以上となつてから中止した 11 例では 9 例が皮膚症状で、用量が増えると皮膚症状が問題となった。残り 2 例のうち 1 例は過活動・易怒性、1 例は切り替えにより認知機能が低下しドネペジルへの復帰を家族が希望した。一方 4.5 mg で中止した 5 例の理由は、皮膚症

状が 2 例で、過活動・易怒性が 2 例、内服を希望が 1 例であった。胃腸障害による中止例はなかった。

継続できた 28 例では、 47.8 ± 27.0 週間と約 1 年間にわたつて、 16.2 ± 3.1 mg を投与した。このうち 22 例が 18 mg で継続投与できた。減量投与は、9 mg の 5 例と 13.5 mg の 1 例の合計 6 例 (継続 28 例中の 21%) で、嘔気・嘔吐などの胃腸障害が減量理由であった。減量により胃腸障害が消失して継続でき、中止には至らなかった。

3.2. 評価結果

認知機能に影響を及ぼすことが推測されるメマンチンの併用 5 例は除き、投与開始 3 か月以降に認知機能を事後評価できた 20 例で認知機能の評価を前後比較した。継続期間 26.1 ± 19.9 週間、投与量 16.2 ± 3.1 mg/日の時点で事後評価を行うと、MMSE は投与前 18.0 ± 6.6 点から、投与後 20.2 ± 6.2 点と有意に改善した ($p=0.022$; Wilcoxon 符号順位検定) (Table 2)。

この 20 例を、AChEI 治療歴無し例と切り替え例に分けると、治療歴無し 14 例では MMSE が 18.1 ± 6.8 点から 20.1 ± 6.1 点へと上昇したが、統計学的な有意差がみられなかった ($p=0.114$)。ドネペジルなどからの切り替え 6 例でも 17.7 ± 6.8 点から 20.2 ± 7.1 点と上昇したが、有意ではなかった ($p=0.084$) (Table 3)。

このほか、介護家族の声として、生活意欲の向上が多く聞かれた。

3.3. 有効例

MMSE が 6 点以上上昇した 4 例と、易怒性があつても投与でき BPSD が軽減した 1 例を示す。

症例 1: 70 代後半の女性。もの忘れて始まり徐々に進行し、初診時 MMSE 22 点だった。AD と診断し、

Table 2. Change of MMSE score

	Pre	Post	P value [#]
All (n=20)	18.0±6.6	20.2±6.2	0.022*
AChEI untreated (n=14)	18.1±6.8	20.1±6.1	0.114
AChEI switched (n=6)	17.7±6.8	20.2±7.1	0.084

[#] Wilcoxon signed-rank test; * <0.05

ガラタミン 8 mg/日で開始したが、4日で嘔吐が出現し、4 mg 朝のみに減量しても易怒性が出て中止した。1か月の休薬後にリバスチグミン貼付薬を開始した（開始時 MMSE 21 点）。3か月後の 13.5 mg で嘔気が出現し、9 mg に減量したが、エソメプラゾールを併用して 18 mg に増量可能で、18 mg を継続した。開始から1年6か月後に MMSE 27 点（+6 点）と改善した。畑に行ったり草むしりなどが日課で自宅にて過ごし、デイサービスには通っていない。リバスチグミン貼付薬では易怒性が出現しなかった。

症例 2：70 代前半の女性。もの忘れが出現してから4年経過し、初診時 MMSE 8 点だが、農家で1人暮らしのため、受診が遅れた AD 例である。デイサービスなどの利用なく、娘が通って介護をしている。治療前は、もの盗られ妄想などの BPSD が高度で NPI 29 点だった。1人暮らしで内服管理ができないため、リバスチグミン貼付薬を娘が毎日貼ることで開始した。抑肝散 2.5/夕を併用し、順調に 18 mg まで増量すると、4か月後には MMSE 16 点（+8 点）まで改善した。介護保険を申請し、デイサービスを週3回利用するようになったことも好影響している。その後投与開始から1年が経過して（18 mg 継続）、MMSE は 11 点（+3 点）、NPI は 5 点（-24 点）まで改善し、娘の支援で穏やかに独居を続けている。

症例 3：80 代後半の女性。8か月前からもの忘れが多くなった。脳梗塞の既往歴はあるが、運動麻痺はない。MMSE 14 点、DBD 18 点で、MRI にて大脳基底核のラクナ梗塞を認めた。リバスチグミン貼付薬を開始し、順調に 18 mg に増量して7か月の時点では、自分から日にちを確認する、洗濯機のボタンを押すなど、生活意欲が向上し、ウロウロすることもなくなった。開始 10 か月後には MMSE 20 点（+6 点）となった。開始前は落ち着きがなかったが、1年後には色鉛筆を使って1時間集中して描くことが可能となり、素晴らしい色使いを示した（Fig. 2）。当初は家族が施設入所を希望して受診したが、デイサービスを週2回使い、1年8か月後（18 mg）も在宅生活を継続できている。



Fig. 2. Case 3 colored this picture. She became to be able to concentrate on coloring for 1 hour after treated with rivastigmine transdermal patch for 1 year, although she could not use color pencils before the treatment.

症例 4：80 代後半の男性。2年前からもの忘れがあり、置き忘れが多発し、同じことを何度も尋ねる、道に迷うなどの症状が加わり受診した。MMSE 24 と得点は高かったが、視空間認知機能が低下しており、AD と診断した。リバスチグミン貼付薬を開始し、13か月後（18 mg 継続）に MMSE 30 点（+6 点）に上昇し、生活意欲も向上し、日々の生活を楽しんでいる。改善要因として、会長を務める会社に毎日通うという日課を持っていた。

症例 5：70 代後半の男性。20 年前と4年前に脳梗塞の既往があるが、運動麻痺はない。最近もの忘れが目立つようになり、易怒性もあり受診した。初診時、MMSE 21 点、HDS-R 17 点、ADAS-Jcog 14.4 点、NPI 18 点（興奮、無為無関心、脱抑制、易刺激性）、Zarit-8 7 点であった。MRI では大脳基底核のラクナ梗塞と虚血性大脳白質病変を認めたが、大きな梗塞巣はなかった。リバスチグミン貼付薬を開始3か月後（13.5 mg）、MMSE 23 点（+2 点）、Zarit-8 4 点（-3 点）と改善した。5か月後（18 mg）には NPI 12 点（-6 点；興奮、脱抑制、易刺激性の項目が消失）と改善した。易怒性があっても AChEI を使うことができ、認知機能向上とともに BPSD や介護負担が軽減した例である。

4. 考 察

今回、認知機能再評価まで平均 26 週間の投与で MMSE の有意な改善がみられた。本剤の国内臨床試験 (24 週投与) では、認知機能の低下抑制効果が示されたのみで、改善は示されなかった。発売後に国内で発表された論文では、安間 & 安間 (2012) が 18 mg 継続投与 57 例で、MMSE が使用前 19.2 ± 5.2 点から使用后 22.0 ± 5.0 点と有意に上昇した ($p < 0.001$) と、報告している。上田ら (2013) の 94 例では、HDS-R が使用前 16.2 ± 4.8 点から使用后 17.8 ± 5.7 点へと上昇したが、有意差はなかった。さらに、上田ら (2013) は 20 例で使用前後の脳血流 SPECT 所見を比較して、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、さらには視床や脳幹と広い範囲で脳血流が増えたと報告している。そして、前頭葉の血流改善が自覚・他覚症状の改善に関連していたという。

AChEI 治療歴無し例と切り替え例に分けると、両群ともに認知テストスコアの平均点が、有意ではないが上昇した。上田ら (2013) は、切り替え例でも治療歴無し例と同様に有効だと報告している。他の AChEI 使用例で効果がみられない場合は、本剤に切り替えてみるのも一つの方法であろう。

本剤は AD の進行とともに増加する BuChE の阻害作用も有するので、高度 AD でも有効性が期待されることから、やや重度に進行した 3 例 (投与前 MMSE 8~11 点) も対象に含めた。このうちの 2 例では投与後評価で MMSE が $8 \rightarrow 17$ 点、 $11 \rightarrow 14$ 点と上昇した。高度 AD の 716 例をランダム化した米国での臨床試験 (Farlow et al., 2013) により、認知機能と生活機能への有効性が示され、米国では 2013 年 6 月に高度 AD にも適応が拡大された (日本より高用量の 27 mg 製剤であるが)。

本剤の第一の特徴は、貼付薬という剤形にある。このため、貼っている間は血中濃度がほぼ一定に保たれ、嘔吐・嘔気などの胃腸障害発現頻度が少ない (Winblad et al., 2007)。さらに、剥がすとその効果が速やかに消える (半減期は約 3 時間)。このメリットは副作用出現時にある。嘔吐・嘔気などの胃腸障

害が出て、剥がすことによって速やかに消失する。生じる可能性のある副作用を事前に伝え、さらに副作用と思われる症状が出たらすぐに剥がすように本人・介護者に伝えておくことが、継続投与に有用であった。今回、胃腸障害が出現した場合は 9 mg や 13.5 mg に減量することで継続が可能となり、胃腸障害による中止が一例もなかったことは特筆できる。本剤は、4.5 mg で治療開始 4 週間後の段階で、本人・家族介護者から、「元気になった」「意欲が出た」「同じことの繰り返しが減った」などの効果が指摘されることが多く、「効いているので減量してでも続けたい」という家族の声が多かった。

カナダで 1,204 例を対象とした研究では、18 か月後も認知機能や生活機能が維持され、さらに、内服薬から切り替えた症例の介護者の 88% が、経口薬よりも貼付剤の方が好ましいと答えている (Gauthier et al., 2013)。その理由として、使いやすさ (56%) や本人の好み (43%) などをあげている。今回の研究でも、「服薬を確認できて良い」などという介護者の声が聞かれた。このほか、誤嚥性肺炎で内服困難例に貼付剤が有効だという報告もある (工藤ら, 2012)。

この貼付薬であるが故に、皮膚症状によって 11 例 (22%) の脱落例が出た。安間 & 安間 (2012) の 94 例中では皮膚症状による中止が 5 例 (5%) あった。上田ら (2013) の 94 例中では、局所皮膚発赤 17 例 (18%)、そう痒 15 例 (16%) であったが、これらによる中止率は 2% であった。谷内 (2012) の 22 例中では 2 例 (9%) が皮膚症状で中止している。発売前の国内臨床試験 (24 週) では、貼付部位の発赤が 39.4%、搔痒が 34.8% でみられているが (Nakamura, 2011)、皮膚症状で中止に至ったのは 8% であった (ノバルティスファーマ, 2012)。海外では、ヨーロッパで行った Winblad ら (2007) の皮膚症状での中止 2% や、米国で行った Cummings ら (2012) の貼付部位の紅斑 5.7%、搔痒 3.9% (中止 % は記載無し) と、皮膚症状発現率や中止率が低い報告がある一方、カナダでの 18 か月投与の研究では約 1 割 (搔痒 4%、紅斑 2.9%、貼付部位紅斑 1.6%、貼付部位搔痒 0.7% などの記載) が皮膚症状

で中止しており（Gauthier et al., 2013），また韓国でも皮膚症状で11%が中止という報告がある（Han et al., 2011）。

筆者らはQOLの面から発赤や掻痒を重く捉えて投与中止したので、皮膚症状による高い中止率となった。安間 & 安間（2012）は、ステロイドホルモン剤を貼付前使用すると皮膚症状を低減できるとしており（中村はローションタイプを奨めている；中村，2012a），そのような処置で脱落例を減らしていると推測される。しかし、行き過ぎた医療のパターンリズムは控えねばならない。

皮膚症状による脱落例を減らすためにはスキンケアが重要であり、保湿剤（ヒルドイド®）の使用も推奨されるが（中村，2012a），一方で、接着成分の見直しという根本的な改善も望まれる。

AChEIで易怒性が出現することを、筆者は訴えてきた。筆者の外来はBPSDによる紹介患者が多いので、ドネペジル投与例の約1割に易怒性が見られ、減量で軽快することを報告した（山口ら，2010）。今回のリバスチグミン投与では、4.5 mgで2例、13.5 mgで1例に過活動・易怒性が見られて中止した。このような場合、メマンチンを使うと落ち着き、その後再開することも可能である。筆者は、抗精神病薬を追加してAChEIを継続することは好ましくないと考えている。一方、他剤で易怒性が見られた症例でも、リバスチグミン貼付剤で易怒性が生じなかった例（症例1）や、易怒性があっても使えた例（症例5）を示した。リバスチグミン貼付薬は、AChEIの中では易怒性が比較的生じにくい薬剤と思われる。

本剤は18 mgが維持用量になっているが、少量から有効な例や副作用により増量できない場合があり、添付文書に「適宜減」が加わることが望まれる。本来、医師には処方裁量権があるが、減量投与のレセプトが切られる可能性があることから、院外薬局からは減量投与をしないで欲しいと苦情が寄せられる。患者の状態によっては、「適宜減」が可能となるような添付文書上の柔軟性が期待される。

認知症は経過の長い疾患である。4週ごとにゆっくりと増量しながらその人の適量を見つけ、また経

過と共にその量を適宜見なおしていくという実践臨床の姿勢（ガイドラインを基本に、一人ひとりの患者の症状に合わせた医療）が必要であろう。メマンチンについても、20 mgでは過量で、10 mgが適量のケースが相当あることを指摘した（山口ら，2012）。添付文書と診断だけを元にした機械的な処方ではなく、患者・介護者の声に耳を傾けることが、その薬剤の真価を発揮させると考える。

文 献

- 荒井由美子，田宮菜奈子，矢野栄二（2003） Zarit 介護負担尺度日本語版の短縮版（J-ZBI_8）の作成：その信頼性と妥当性に関する検討。日老医誌 40：497-503
- Ballard CG（2002） Advances in the treatment of Alzheimer's disease： benefits of dual cholinesterase inhibition. Eur Neurol 47：64-70
- Cummings J, Froelich L, Black SE, Bakchine S, Bellelli G, Molinuevo JL, Kressig RW, Downs P, Caputo A, Strohmaier C（2012） Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch（15 vs. 10 cm²） in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 33：341-353
- Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M.（2013） A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. CNS Neurosci Ther [Epub ahead of Print]
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P（2007） Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease： revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol 6：734-746
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR（1975） "Mini-Mental State"； a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiat Res 12：189-198
- Gauthier S, Robillard A, Cohen S, Black S, Sampalis J, Colizza D, de Takacsy F, Schecter R； on behalf of the EMBRACE investigators.（2013） Real-life effectiveness and tolerability of rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease： The EMBRACE study. Curr Med Res Opin 29：989-1000
- Han HJ, Lee JJ, Park SA, Park HY, Kim JE, Shim YS, Shim DS,

- Kim EJ, Yoon SJ, Choi SH (2011) Efficacy and safety of switching from oral cholinesterase inhibitors to the rivastigmine transdermal patch in patients with probable Alzheimer's disease. *J Clin Neurol* 7: 137-142
- 博野信次, 森 悦朗, 池尻義隆, 今井 徹, 下村辰雄, 橋本衛, 山下 光, 池田 学 (1997) 日本語版 Neuropsychiatric Inventory-痴呆の精神症状評価法の有用性の検討. *脳と神経* 49: 266-271
- 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 小坂敦二, 今井幸充, 長谷川和夫 (1991) 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. *老精医誌* 2: 1339-1347
- 工藤千秋, 本多 満, 中村 祐 (2012) 誤嚥性肺炎により入院したアルツハイマー型認知症患者におけるリバスチグミンパッチの認知機能悪化抑制効果: 入院中も貼付型アルツハイマー型認知症治療薬を継続使用することは有効か? *老精医誌* 23: 1129-1132
- 溝口 環, 飯島 節, 江藤文夫, 石塚彰映, 折茂 肇 (1993) DBD スケール (Demetia Behavior Disturbance Scale) による老年期痴呆患者の行動異常評価に関する研究. *日老医誌* 30: 835-840
- Nakamura Y, Imai Y, Shigeta M, Graf A, Shirahase T, Kim H, Fujii A, Mori J, Homma A (2011) A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 1: 163-179. doi: 10.1159/000328929
- 中村 祐 (2012a) 3つのコリンエステラーゼ阻害薬と MNDA 受容体拮抗薬. *Prog Med* 32: 2563-2569
- 中村 祐, 今井幸充, 繁田雅弘, 白波瀬徹, 金 孝成, 藤井章史, 森 丈治, 本間 昭 (2012b) 軽度および中等度アルツハイマー型認知症患者を対象とした rivastigmine パッチの国内第 IIb/III 相試験における事後の追加解析結果: ADAS-Jcog, DAD, MENFIS, BEHAVE-AD, および改訂クリクトン尺度の下位項目別の探索的追加解析. *臨床精神薬理* 15: 575-583
- ノバルティスファーマ (2012) イクセロン® パッチ, 医薬品インタビューフォーム
- 谷内弘道 (2012) アルツハイマー型認知症の認知機能に対するリバスチグミンの効果. *Progress in Medicine* 32: 2145-2149
- 上田 孝, 近藤隆司, 矢野英一, 小城亜樹, 小田憲紀, 黒木修平, 黒木詠治, 村山知秀 (2013) 局所脳血流から見たリバスチグミンパッチの有用性について. *新薬と臨床* 62: 242-251
- Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrij M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R (2007) A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 22: 456-467
- 山口晴保, 牧 陽子 (2010) 塩酸ドネペジルの有害事象と少量維持投与の必要性 易怒性や暴言・暴力などの効き過ぎ症状と循環器系有害事象の低減. *老精医誌*, 21 (増刊 II): 127
- 山口晴保, 牧 陽子, 山口智晴, 松本美江, 中島智子, 野中和英, 高玉真光 (2012) 認知症への memantine 実践的投与: 沈静効果による介護負担軽減と活動性低下などの副作用を減らす減量投与について. *臨床精神薬理* 15: 1517-1524
- 安間芳秀, 安間祥子 (2012) アルツハイマー病治療のための新たな経皮吸収型リバスチグミンパッチ剤の著効例報告: 単独療法と併用療法についての考察. *老精医誌* 23: 1109-1115

Rivastigmine transdermal patch (Exelon™) in clinical practice.

Haruyasu Yamaguchi¹, Yohko Maki¹, Tomoharu Yamaguchi¹, Mie Matsumoto², Tomoko Nakajima², Kazuhide Nonaka²,
Haruka Uchida² and Masamitsu Takatama²

¹Gunma University Graduate School of Health Sciences

²Geriatrics Research Institute and Hospital

Purpose : Practical clinical application of rivastigmine transdermal patch for Alzheimer-type dementia.

Participants : 44 outpatients, aged 79.8 ± 6.7 y, of memory clinic.

Medication : Dose of rivastigmine transdermal patch (Exelon™) was increased up to 18 mg (10 cm^2 ; 9 mg/day), if adverse effect was not appeared.

Evaluation : Cognitive function was evaluated by Mini-mental state examination (MMSE).

Results : In 44 subjects, 16 discontinued at 4 to 20 weeks by adverse events : 11 with skin irritation, 3 with mental irritability and 2 others. Remaining 28 subjects continued the medication, and MMSE score was significantly improved ($n=20, p=0.022$, Wilcoxon) from 18.0 ± 6.6 to 20.2 ± 6.2 . We described clinical courses of 5 subjects, who showed marked improvement.

Conclusion : Treatment with the rivastigmine transdermal patch has significant benefit to maintain/improve cognitive function. However, high-frequency adverse events of skin irritation should be prevented.

Address Correspondence to Dr. Haruyasu Yamaguchi, Gunma University Graduate School of Health Sciences (3-39-15 Showa, Maebashi 371-8514, Japan)