

リバスチグミン 使用成績調査
(軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制) の最終集計結果 (再審査終了)

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、リバスチグミン（リバスタッチパッチ・イクセロンパッチ）4.5mg, 9mg, 13.5mg, 18mgの使用成績調査（軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制）の最終集計結果（再審査終了）を、小野薬品工業株式会社及びノバルティスファーマ株式会社医療関係者向け情報サイト（ONO MEDICAL NAVI及びDR's Net）に掲載致しました。

<留意点>

- 2011年8月～リバスタッチパッチ；2018年12月4日／イクセロンパッチ；2018年12月7日までに収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書：2020年7月改訂（第1版） 抜粋

【効能又は効果】

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはリバスチグミンとして1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持量として1日1回18mgを貼付する。また、患者の状態に応じて、1日1回9mgを開始用量とし、原則として4週後に18mgに増量することもできる。本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

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

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

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

小野薬品工業株式会社／ノバルティスファーマ株式会社

目次

目次	1
表一覧	2
図一覧	3
1 調査の要約	4
2 略号一覧	6
3 結果	7
3.1 対象患者及び施設数	7
3.2 症例構成	7
3.3 患者背景	8
3.3.1 前治療薬剤	12
3.4 本剤の使用状況	13
3.4.1 中止症例	13
3.5 安全性	14
3.5.1 有害事象発現状況	14
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	22
3.5.3 副作用発現状況	22
3.5.4 重篤な副作用	35
3.5.5 死亡例	35
3.5.6 患者背景要因別安全性解析	39
3.5.7 特別な背景を有する患者	45
3.5.8 体重の推移	60
3.6 有効性	62
3.6.1 全般改善度	62
3.6.2 MMSE	62
3.6.3 患者背景要因別有効性解析	64
3.6.4 特別な背景を有する患者	66
4 考察	67
4.1 調査結果及び結論	67
4.1.1 安全性	67
4.1.2 有効性	68
4.2 調査方法等の限界	69
4.3 結果の解釈	69
4.4 一般化可能性	69
5 結論	70

表一覧

Table 3-1	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例）.....9
Table 3-2	本剤投与開始前 2 ヶ月以内に中止・終了したアルツハイマー型認知症前治療薬剤の中止理由状況（安全性解析対象症例）.....12
Table 3-3	本剤投与開始前 2 ヶ月以内に中止・終了したアルツハイマー型認知症前治療薬剤一覧.....12
Table 3-4	中止理由一覧（安全性解析対象症例）.....13
Table 3-5	有害事象及び重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）.....14
Table 3-6	副作用及び重篤な副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）.....23
Table 3-7	発現時期別の副作用の発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）.....28
Table 3-8	死亡症例の一覧（安全性解析対象症例）.....36
Table 3-14	患者背景要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）.....40
Table 3-15	年齢（非高齢者・高齢者）別の副作用（安全性解析対象症例）.....46
Table 3-16	腎機能障害有無別の副作用（安全性解析対象症例）.....51
Table 3-17	肝機能障害有無別の副作用（安全性解析対象症例）.....56
Table 3-18	体重の推移（安全性解析対象症例）.....60
Table 3-21	全般改善度（有効性解析対象症例）.....62
Table 3-22	MMSE の平均値の変化（有効性解析対象症例）.....62
Table 3-23	MMSE 下位項目の平均値の推移 [6 ヶ月後]（有効性解析対象症例）....63
Table 3-24	MMSE 下位項目の平均値の推移 [最終評価時]（有効性解析対象症例）.....63
Table 3-25	MMSE の維持改善率 [6 ヶ月]（有効性解析対象症例）.....64
Table 3-26	MMSE の維持改善率 [最終評価時]（有効性解析対象症例）.....64
Table 3-27	患者背景要因別検討結果（有効性解析対象症例）.....65

図一覧

Figure 3-1	症例構成	8
Figure 3-2	体重の推移	61

1 調査の要約

調査の標題	リバスタッチパッチ・イクセロンパッチ使用成績調査（軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制）
キーワード	日本, リバスタチグミン, アルツハイマー型認知症, 非介入, 製造販売後調査
根拠及び背景	リバスタッチパッチ・イクセロンパッチは2011年4月22日軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制を効能又は効果として承認された。使用実態下における情報を収集する目的で、使用成績調査を実施した。
調査の課題及び目的	本調査は、使用成績調査として実施し、使用実態下において、未知の副作用（特に重要な副作用について）、及び副作用の発生状況の把握、並びに安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因の情報収集を目的とし、本剤の安全性及び有効性等について評価・検討することで適正使用情報の検出又は確認を行う。
調査デザイン	本調査は、GPSP 省令及び調査実施計画書に従い実施される、対照群を設定しない多施設共同の観察研究（使用成績調査）である。EDC システムを用い、中央登録方式により実施した。各症例の観察期間は本剤投与開始から6ヵ月間（24週間）とした。
調査の要件	調査対象とする施設は、本剤が採用・納入された施設とした。
対象患者	本剤の効能・効果及び用法・用量に従って本剤を使用する患者のうち、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象とする。ただし、本剤を過去に使用したことのある患者、本剤を対象とした他の製造販売後調査又は製造販売後臨床試験に参加、若しくは参加予定の患者は対象から除いた。
主な調査項目	患者背景、アルツハイマー型認知症前治療薬剤の投与状況、本剤投与状況、併用薬剤、併用療法、観察期間中の状況（体重、主たる貼付者、貼付状況、MMSE）、全般改善度、医師及び介護者の印象、臨床検査、本剤の終了・中止、有害事象
結果	<p>【調査の概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> 2011年8月1日より本調査を開始し、登録期間終了日（2013年7月31日）までに3919例の症例が登録された。 安全性解析対象症例は3671例、有効性解析対象症例は3377例であった。 安全性解析対象症例3671例中、男性が32.50%（1193例）、女性が67.50%（2478例）であった。平均年齢は81.0±6.95歳であり、65歳以上が97.74%と大多数を占めた。特別な背景を有する患者について、肝機能障害を合併する症例は3.30%（121例）、腎機能障害を合併する症例は8.06%（296例）であり、小児及び妊婦への使用例はなかった。 安全性解析対象症例3671例中、本剤の平均実貼付期間は132.8±51.64日であった。また、治療中止症例は37.59%であり、中止理由としては、「有害事象発現のため」が12.83%（471/3671例）と最も多かった。

	<p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 以下，安全性解析対象症例 3671 例について記載する。 885 例に副作用を認め，副作用発現割合は 24.11%であった。主な副作用は，適用部位そう痒感 5.77%，適用部位皮膚炎 3.60%，適用部位紅斑 3.32%，接触皮膚炎 2.59%，悪心 1.58%，そう痒症 1.42%，適用部位発疹 1.31%，食欲減退 1.20%であった。本調査の副作用の発現割合（24.11%）は，国内臨床試験の発現割合（78.84%）を上回るものではなく，また副作用の種類も，本調査と国内臨床試験で概ね類似していた。 患者要因別の副作用発現割合を検討した結果，調整解析を行っても，発現割合に統計的な有意差が認められた要因は 6 要因（合併症の有無，合併症（その他）の有無，本剤の使用状況（最大 1 日貼付量），併用薬剤の有無，前治療薬剤の有無，及び本剤使用開始時の MMSE）であった。それぞれ要因ごとに副作用の発現状況を検討した結果，副作用の種類に特記すべき傾向は認めおらず，臨床的に問題となるような結果は認めなかった。 高齢者，肝機能障害及び腎機能障害を合併する症例で特異的に発現する副作用は認めなかった。 <p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 以下，有効性解析対象症例 3377 例について記載する。 有効性解析対象症例の有効割合は，調査期間終了時 [本剤投与 6 ヶ月（24 週）後] あるいは中止時に全般改善度（Clinical Global Impression of Change, CGIC）を用いて，患者の全般臨床評価を調査開始時と比較し，「大幅な改善」，「中程度の改善」，「若干の改善」，「症状の変化なし」に該当する症例を「有効」と定義した。有効性解析対象症例の有効割合は 91.95%（3105/3377 例）であり，9 割以上の症例で有効性が確認された。 有効性解析対象症例 3377 例中，MMSE の変化量が算出可能な症例数は 879 例であり，24 週時あるいは中止時の MMSE 変化量は，1.3 ± 3.02 点であった。MMSE データが得られた症例は有効性解析対象症例全体の約 3 割と限定的であり解釈は難しいと考えられるが，879 例の平均変化量は 0 以上であり，有効性は確認された。 患者背景要因別の有効割合を検討した結果，調整解析を行っても有効割合に統計的な有意差が認められた要因は前治療薬剤の有無のみであった。前治療薬剤の有無別で有効割合に有意差が認められたものの，全体の有効割合と大きな違いはみられなかったことから，有効性に関して臨床的に問題となる結果は認めなかった。 高齢者，肝機能障害及び腎機能障害を合併する症例での有効性において，特記すべき事項は認められなかった。
考察	<p>本調査の結果から，軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して，問題は認められなかった。したがって，特段，追加の安全対策を講じる必要はないものとする。</p>

2 略号一覧

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

3 結果

本調査では、O社及びN社それぞれで集積されたデータについて、両社分を併合し集計・解析した。調査開始時（2011年8月1日）より調査終了日（O社；2018年12月4日／N社；2018年12月7日）までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

3.1 対象患者及び施設数

本調査では、752施設と契約し、3919例が登録された。そのうち、回収不能症例を除き、調査票が固定された症例数は3788例であった。

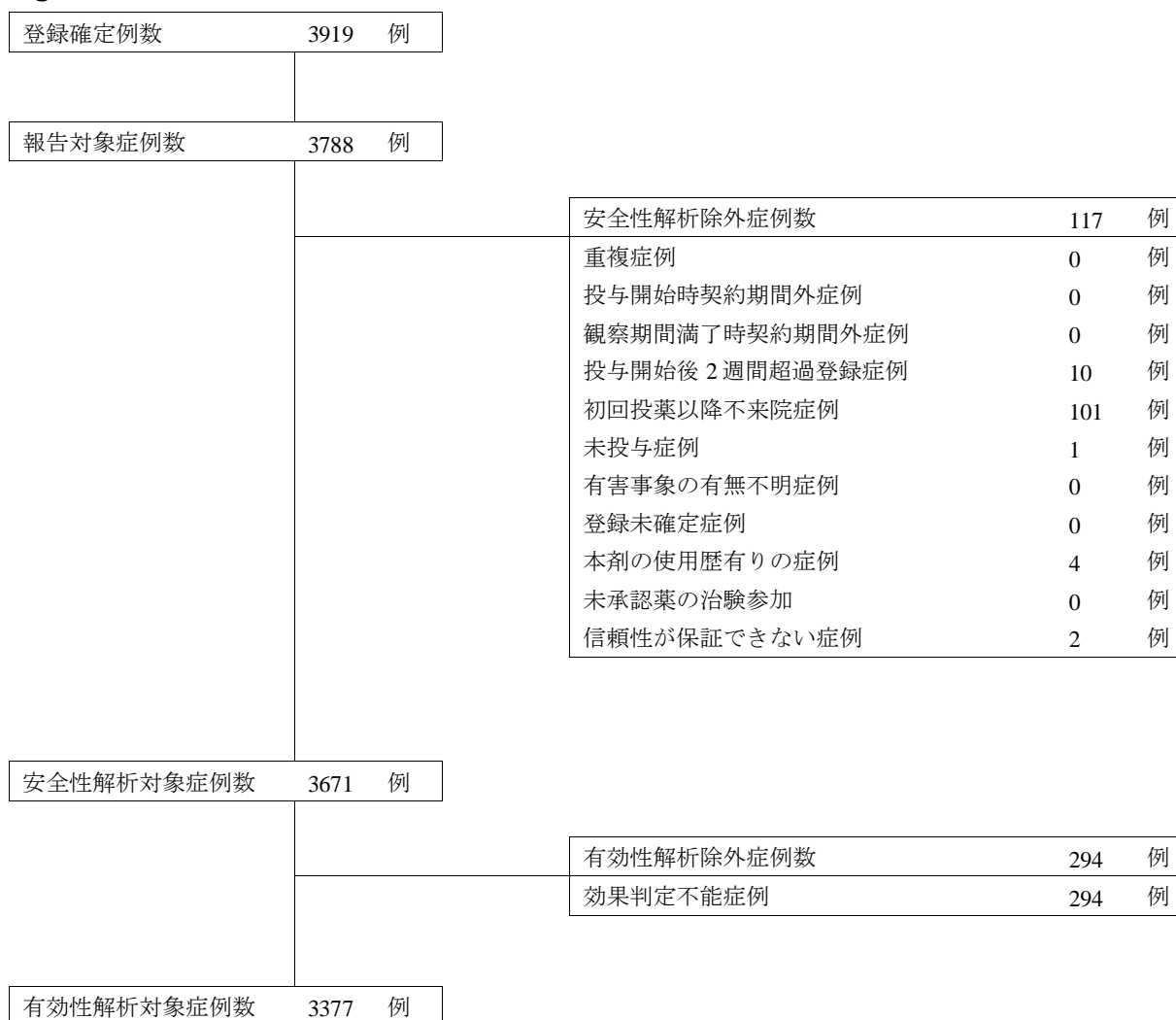
3.2 症例構成

症例構成を Figure 3-1 に示す。

報告対象（調査票固定）症例 3788 例のうち、投与開始後 2 週間超過登録症例，初回投薬以降不
来院症例，未投与症例，本剤の使用歴有りの症例，及び信頼性が保証できない症例（計 117 例）
を除外した 3671 例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例 3671 例のうち，効果判定不能症例 294 例を除外した 3377 例を有効性解析
対象症例とした。

Figure 3-1 症例構成



3.3 患者背景

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

安全性解析対象症例 3671 例中、男性が 32.50% (1193/3671 例)、女性が 67.50% (2478/3671 例) であった。本剤使用開始時の年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 81.0 ± 6.95 歳であり、65 歳以上が 97.74% (3588/3671 例) と大多数を占め、そのうち 75 歳以上が 84.75% (3111/3671 例)、85 歳以上が 30.48% (1119/3671 例) であった。なお、15 歳未満及び欧州規制に基づく 18 歳未満の小児はいなかった。

本剤使用開始時の「アルツハイマー型認知症の発症時期 (罹病期間)」（平均値 ± 標準偏差）は 21.0 ± 36.19 ヶ月、体重 (平均値 ± 標準偏差) は 50.00 ± 10.215 kg であった。本剤使用開始時に腎障害を合併する症例は 8.06% (296/3671 例)、肝障害を合併する症例は 3.30% (121/3671 例)、胃腸障害を合併する症例は 15.77% (579/3671 例)、心臓障害を合併する症例は 12.26% (450/3671

例)，アルツハイマー型認知症の家族歴ありの症例は 2.59% (95/3671 例)，介護者ありの症例は 91.66% (3365/3671 例) であった。本剤使用開始時の MMSE (平均値 ± 標準偏差) は 17.9 ± 5.76 点であった。

有効性解析対象症例 3377 例の人口統計学的特性及び疾患特性は、安全性解析対象症例と同様の傾向であった。

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

患者背景		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
		症例数	症例構成比 (%)	症例数	症例構成比 (%)
全体		3671	-	3377	-
性別	男	1193	32.50	1094	32.40
	女	2478	67.50	2283	67.60
妊娠	なし	2470	99.68	2275	99.65
	あり	0	0.00	0	0.00
	不明	8	0.32	8	0.35
年齢 a	15 歳未満	0	0.00	0	0.00
	15 歳以上	3671	100.00	3377	100.00
年齢 b	18 歳未満	0	0.00	0	0.00
	18 歳以上	3671	100.00	3377	100.00
年齢 c	65 歳未満	83	2.26	76	2.25
	65 歳以上	3588	97.74	3301	97.75
年齢 d	75 歳未満	560	15.25	515	15.25
	75 歳以上	3111	84.75	2862	84.75
年齢 e	85 歳未満	2552	69.52	2366	70.06
	85 歳以上	1119	30.48	1011	29.94
年齢統計量 (歳)	平均	81.0		81.0	
	標準偏差	6.95		6.92	
	最大	103		103	
	最小	48		48	
受診区分	外来	3461	94.28	3183	94.26
	入院	210	5.72	194	5.74
アルツハイマー型認知症の発症時期 (罹病期間) ※1	1 年未満	1213	33.04	1128	33.40
	1 年-5 年未満	1214	33.07	1115	33.02
	5 年-10 年未満	194	5.28	183	5.42
	10 年以上	32	0.87	31	0.92
	不明	1018	27.73	920	27.24

患者背景		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
		症例数	症例構成比 (%)	症例数	症例構成比 (%)
アルツハイマー型認知症の発症時期 (罹病期間) 統計量 (月) ※ ¹	例数	2232		2072	
	平均	21.0		21.0	
	標準偏差	36.19		37.11	
	最大	776		776	
	最小	0		0	
既往歴の有無	なし	2343	63.82	2177	64.47
	あり	954	25.99	886	26.24
	不明	374	10.19	314	9.30
合併症の有無	なし	1341	36.53	1244	36.84
	あり	2330	63.47	2133	63.16
合併症 (腎障害) の有無	なし	3375	91.94	3105	91.95
	あり	296	8.06	272	8.05
合併症 (肝障害) の有無	なし	3550	96.70	3268	96.77
	あり	121	3.30	109	3.23
合併症 (胃腸障害) の有無	なし	3092	84.23	2836	83.98
	あり	579	15.77	541	16.02
合併症 (心臓障害) の有無	なし	3221	87.74	2964	87.77
	あり	450	12.26	413	12.23
合併症 (その他) の有無	なし	1523	41.49	1408	41.69
	あり	2148	58.51	1969	58.31
アルツハイマー型認知症の家族歴	なし	2414	65.76	2231	66.06
	あり	95	2.59	92	2.72
	不明	1162	31.65	1054	31.21
介護者の有無	なし	238	6.48	218	6.46
	あり	3365	91.66	3104	91.92
	不明	68	1.85	55	1.63
過敏性素因	なし	3247	88.45	3004	88.95
	あり	39	1.06	34	1.01
	不明	385	10.49	339	10.04
本剤の使用状況 (実貼付期間) ※ ²	4 週未満	214	5.83	108	3.20
	4 週-12 週未満	539	14.68	404	11.96
	12 週-24 週	2918	79.49	2865	84.84
	不明	0	0.00	0	0.00
本剤の使用状況 (実貼付期間) 統計量 (日) ※ ²	平均	132.8		140.0	
	標準偏差	51.64		45.60	
	最大	168		168	
	最小	1		1	

患者背景		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
		症例数	症例構成比 (%)	症例数	症例構成比 (%)
本剤の使用状況（開始時の貼付量）	4.5 mg	3646	99.32	3355	99.35
	9.0 mg	14	0.38	12	0.36
	13.5 mg	6	0.16	5	0.15
	18.0 mg	3	0.08	3	0.09
	その他 ^{※3}	1	0.03	1	0.03
	不明	1	0.03	1	0.03
本剤の使用状況（最大1日貼付量）	4.5 mg	441	12.01	285	8.44
	9.0 mg	522	14.22	447	13.24
	13.5 mg	471	12.83	439	13.00
	18.0 mg	2235	60.88	2204	65.27
	18.0 mg< ^{※3}	1	0.03	1	0.03
	不明	1	0.03	1	0.03
併用薬剤の有無	なし	1418	38.63	1292	38.26
	あり	2253	61.37	2085	61.74
体重	40 kg 未満	281	7.65	255	7.55
	40 kg-50 kg 未満	813	22.15	753	22.30
	50 kg-60 kg 未満	608	16.56	570	16.88
	60 kg 以上	379	10.32	360	10.66
	未測	1590	43.31	1439	42.61
体重統計量 (kg)	平均	50.00		50.12	
	標準偏差	10.215		10.223	
	最大	88.0		88.0	
	最小	25.7		25.7	
前治療薬剤の有無	なし	2835	77.23	2610	77.29
	あり	776	21.14	718	21.26
	不明	60	1.63	49	1.45
本剤使用開始時の MMSE	10 点未満	183	4.99	178	5.27
	10 点-16 点未満	411	11.20	389	11.52
	16 点-21 点未満	713	19.42	664	19.66
	21 点以上	757	20.62	704	20.85
	未実施	1607	43.78	1442	42.70
MMSE 統計量 (点)	平均	17.9		17.8	
	標準偏差	5.76		5.79	
	最大	30		30	
	最小	0		0	

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

※2 「本剤の使用状況（実貼付期間）」は、本剤使用開始日から本剤の最終使用日までの休薬期間を除く実貼付期間で算出した。

※3 「その他」及び「18.0 mg<」に該当する症例は同一症例であった。

3.3.1 前治療薬剤

安全性解析対象症例 3671 例中、前治療薬剤「あり」の患者（本剤使用開始前 2 ヶ月以内に中止・終了したアルツハイマー型認知症前治療薬を有する患者）776 例の前治療薬剤の中止理由の内訳を Table 3-2 に、前治療薬剤一覧を Table 3-3 に示す。なお、前治療薬剤は、調査票「アルツハイマー型認知症に対する前治療薬剤」に記載された薬剤を集計した。

主な中止理由は、「効果不十分」が 53.48%（415/776 例）と最も多く、次いで「副作用発現」が 29.64%（230/776 例）であった。

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

		症例数（例）	症例の割合（%）
本剤投与開始前 2 ヶ月以内に中止・終了したアルツハイマー型認知症前治療薬を有する患者		776	100.00
中止理由	効果不十分	415	53.48
	副作用発現	230	29.64
	経口治療困難	94	12.11
	その他	96	12.37

同一症例で複数中止理由がある場合、それぞれの中止理由で集計

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

薬剤名	症例数（例）	症例の割合（%）
本剤投与開始前 2 ヶ月以内に中止・終了したアルツハイマー型認知症前治療薬を有する患者	776	100.00
シンメトレル	1	0.13
ジェイゾロフト	1	0.13
グラマリール	1	0.13
ドネペジル塩酸塩	52	6.70
アリセプト	434	55.93
アリセプト D	106	13.66
ドネペジル塩酸塩 OD	4	0.52
メマンチン塩酸塩	1	0.13
メモリー	52	6.70
ガランタミン臭化水素酸塩	4	0.52
レミニール	126	16.24
レミニール OD	22	2.84
抑肝散	4	0.52
ツムラ抑肝散エキス顆粒（医療用）	2	0.26

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

3.4 本剤の使用状況

安全性解析対象症例 3671 例の「本剤の使用状況（実貼付期間）」（平均値 ± 標準偏差）は 132.8 ± 51.64 日であった。「本剤の使用状況（開始時の貼付量）」では、99.32%（3646/3671 例）の症例が添付文書に規定された通常の開始用量である 4.5 mg から開始していた。また、添付文書に規定された最大用量を逸脱し、「本剤の使用状況（最大 1 日貼付量）」が「18 mg 超」に該当した症例は 1 例のみであり、本調査では、添付文書の用法及び用量に基づき本剤が使用されていた（Table 3-1）。なお、「18 mg 超」に該当した症例に有害事象の発現は認めなかった。

【添付文書の用法及び用量】

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

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

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

3.4.1 中止症例

安全性解析対象症例の中止理由一覧を Table 3-4 に示す。

治療中止症例は 37.59%（1380/3671 例）であり、中止理由の主な内訳は、「有害事象発現のため」が 12.83%（471/3671 例）と最も多く、「患者（の家族）から本剤使用中止の申し出のため」が 9.81%（360/3671 例）、「患者の再来院なし（調査途中から）」が 6.05%（222/3671 例）、「患者が転科・転院したため」が 5.72%（210/3671 例）であった。なお、「症状改善のため終了症例」は 0.30%（11/3671 例）であった。

Table 3-4 中止理由一覧（安全性解析対象症例）

内訳	全体 症例数 (%)
対象症例	3671 (100.00)
症状改善のため終了症例	11 (0.30)
観察期間満了時点で使用継続症例	-
24 週に到達している症例	2259 (61.54)
24 週に到達していない症例*1	21 (0.57)
治療中止症例	1380 (37.59)
理由*2	
患者の再来院なし（使用開始日以降）	1 (0.03)
患者の再来院なし（調査途中から）	222 (6.05)
患者が転科・転院したため	210 (5.72)
患者（の家族）から本剤使用中止の申し出のため	360 (9.81)

内訳		全体 症例数 (%)
	本剤の効果を期待できないと判断したため	63 (1.72)
	合併症が悪化したため	6 (0.16)
	有害事象発現のため	471 (12.83)
	死亡したため	52 (1.42)
	その他	58 (1.58)

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

*2:同一症例で複数中止理由がある場合、それぞれの中止理由で集計した。

3.5 安全性

安全性解析対象症例 3671 例の安全性について検討した。

3.5.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例 3671 例中、1103 例に 1478 件の有害事象を認めた。有害事象発現割合は 30.05% (1103/3671 例) であった (Table 3-5)。

主な有害事象 (1.00%以上) は、適用部位そう痒感 5.77% (212/3671 例)、適用部位皮膚炎 3.62% (133/3671 例)、適用部位紅斑 3.32% (122/3671 例)、接触皮膚炎 2.59% (95/3671 例)、悪心 1.80% (66/3671 例)、そう痒症 1.42% (52/3671 例)、食欲減退 1.36% (50/3671 例)、適用部位発疹 1.31% (48/3671 例) であり、適用部位に関する皮膚症状が多く認められた。

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

安全性解析対象症例数 (例)	3671			
	有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%))		重篤な有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) *1	
有害事象発現症例全体例数	1103	(30.05)	140	(3.81)
有害事象発現症例全体件数	1478	-	181	-
感染症および寄生虫症	40	(1.09)	20	(0.54)
脳膿瘍	1	(0.03)	1	(0.03)
気管支炎	2	(0.05)	1	(0.03)
爪の皮膚糸状菌症	1	(0.03)	0	(0.00)
胃腸炎	3	(0.08)	0	(0.00)
帯状疱疹	1	(0.03)	0	(0.00)
インフルエンザ	1	(0.03)	1	(0.03)
上咽頭炎	4	(0.11)	0	(0.00)
慢性中耳炎	1	(0.03)	0	(0.00)
咽頭炎	1	(0.03)	0	(0.00)
肺炎	12	(0.33)	11	(0.30)

安全性解析対象症例数 (例)	3671	
有害事象の種類	有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%))	重篤な有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1
インフルエンザ性肺炎	1 (0.03)	1 (0.03)
腎盂腎炎	1 (0.03)	0 (0.00)
敗血症	2 (0.05)	2 (0.05)
足部白癬	1 (0.03)	0 (0.00)
上気道感染	1 (0.03)	0 (0.00)
尿路感染	7 (0.19)	2 (0.05)
感染性胸水	1 (0.03)	1 (0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	17 (0.46)	16 (0.44)
胆管癌	2 (0.05)	2 (0.05)
結腸癌	3 (0.08)	3 (0.08)
胆嚢癌	1 (0.03)	1 (0.03)
胃癌	3 (0.08)	3 (0.08)
喉頭癌	1 (0.03)	1 (0.03)
悪性新生物	1 (0.03)	1 (0.03)
食道癌	2 (0.05)	2 (0.05)
卵巣癌	1 (0.03)	0 (0.00)
肺の悪性新生物	3 (0.08)	3 (0.08)
脳新生物	1 (0.03)	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	11 (0.30)	4 (0.11)
貧血	5 (0.14)	1 (0.03)
播種性血管内凝固	2 (0.05)	2 (0.05)
鉄欠乏性貧血	1 (0.03)	0 (0.00)
悪性貧血	2 (0.05)	1 (0.03)
腎性貧血	1 (0.03)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	77 (2.10)	25 (0.68)
悪液質	2 (0.05)	2 (0.05)
脱水	6 (0.16)	3 (0.08)
高コレステロール血症	1 (0.03)	0 (0.00)
高血糖	1 (0.03)	1 (0.03)
高尿酸血症	1 (0.03)	0 (0.00)
低カリウム血症	2 (0.05)	0 (0.00)
食欲亢進	1 (0.03)	0 (0.00)
マラスムス	13 (0.35)	13 (0.35)
栄養補給障害	1 (0.03)	1 (0.03)
栄養障害	1 (0.03)	1 (0.03)
食欲減退	50 (1.36)	5 (0.14)

安全性解析対象症例数 (例)	3671			
有害事象の種類	有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%))		重篤な有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1	
精神障害	101	(2.75)	3	(0.08)
異常な夢	1	(0.03)	0	(0.00)
攻撃性	6	(0.16)	0	(0.00)
激越	19	(0.52)	0	(0.00)
アルコールに関連する問題	1	(0.03)	0	(0.00)
怒り	13	(0.35)	0	(0.00)
不安	3	(0.08)	0	(0.00)
譫妄	7	(0.19)	0	(0.00)
妄想	2	(0.05)	0	(0.00)
抑うつ気分	1	(0.03)	0	(0.00)
幻覚	3	(0.08)	0	(0.00)
不眠症	19	(0.52)	0	(0.00)
易刺激性	8	(0.22)	0	(0.00)
気分変化	1	(0.03)	0	(0.00)
神経症	2	(0.05)	1	(0.03)
悪夢	1	(0.03)	0	(0.00)
記憶錯誤	1	(0.03)	0	(0.00)
妄想症	1	(0.03)	0	(0.00)
被害妄想	1	(0.03)	0	(0.00)
人格変化	1	(0.03)	0	(0.00)
徘徊癖	6	(0.16)	0	(0.00)
落ち着きのなさ	10	(0.27)	1	(0.03)
統合失調症	2	(0.05)	0	(0.00)
独語	1	(0.03)	0	(0.00)
精神状態変化	1	(0.03)	0	(0.00)
無為	1	(0.03)	0	(0.00)
抑うつ症状	1	(0.03)	0	(0.00)
不安障害	3	(0.08)	0	(0.00)
双極性障害	1	(0.03)	0	(0.00)
コミュニケーション障害	1	(0.03)	0	(0.00)
精神障害	2	(0.05)	2	(0.05)
精神症状	1	(0.03)	0	(0.00)
神経精神症状	1	(0.03)	0	(0.00)
神経系障害	70	(1.91)	12	(0.33)
意識変容状態	2	(0.05)	2	(0.05)
固定姿勢保持困難	1	(0.03)	0	(0.00)
運動緩慢	1	(0.03)	0	(0.00)
脳出血	3	(0.08)	2	(0.05)
脳梗塞	8	(0.22)	6	(0.16)

安全性解析対象症例数 (例)	3671	
有害事象の種類	有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%))	重篤な有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1
頸腕症候群	1 (0.03)	0 (0.00)
認知症	1 (0.03)	0 (0.00)
浮動性めまい	19 (0.52)	0 (0.00)
異常感覚	1 (0.03)	0 (0.00)
味覚異常	2 (0.05)	0 (0.00)
錐体外路障害	1 (0.03)	0 (0.00)
頭痛	5 (0.14)	0 (0.00)
片麻痺	1 (0.03)	0 (0.00)
運動過多	2 (0.05)	0 (0.00)
パーキンソニズム	2 (0.05)	0 (0.00)
精神運動亢進	3 (0.08)	0 (0.00)
傾眠	11 (0.30)	0 (0.00)
昏迷	1 (0.03)	0 (0.00)
くも膜下出血	1 (0.03)	1 (0.03)
振戦	2 (0.05)	0 (0.00)
刺激無反応	1 (0.03)	1 (0.03)
平衡障害	1 (0.03)	0 (0.00)
起立障害	1 (0.03)	0 (0.00)
パーキンソン病	1 (0.03)	0 (0.00)
不規則睡眠覚醒リズム障害	1 (0.03)	0 (0.00)
眼障害	4 (0.11)	0 (0.00)
眼瞼炎	1 (0.03)	0 (0.00)
結膜出血	1 (0.03)	0 (0.00)
羞明	1 (0.03)	0 (0.00)
視力低下	1 (0.03)	0 (0.00)
耳および迷路障害	1 (0.03)	0 (0.00)
回転性めまい	1 (0.03)	0 (0.00)
心臓障害	23 (0.63)	17 (0.46)
急性心筋梗塞	1 (0.03)	1 (0.03)
不整脈	1 (0.03)	1 (0.03)
心房細動	1 (0.03)	1 (0.03)
第一度房室ブロック	1 (0.03)	0 (0.00)
右脚ブロック	1 (0.03)	0 (0.00)
心停止	1 (0.03)	1 (0.03)
心不全	6 (0.16)	6 (0.16)
急性心不全	1 (0.03)	1 (0.03)
うっ血性心不全	3 (0.08)	2 (0.05)
心肺停止	1 (0.03)	1 (0.03)
心拡大	1 (0.03)	1 (0.03)

安全性解析対象症例数 (例)	3671	
有害事象の種類	有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%))	重篤な有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1
冠動脈塞栓症	1 (0.03)	1 (0.03)
心筋虚血	1 (0.03)	1 (0.03)
動悸	2 (0.05)	0 (0.00)
洞性徐脈	1 (0.03)	0 (0.00)
心肺不全	1 (0.03)	1 (0.03)
心障害	1 (0.03)	1 (0.03)
血管障害	14 (0.38)	0 (0.00)
高血圧	13 (0.35)	0 (0.00)
起立性低血圧	1 (0.03)	0 (0.00)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	22 (0.60)	14 (0.38)
急性呼吸不全	2 (0.05)	2 (0.05)
咳嗽	1 (0.03)	0 (0.00)
発声障害	1 (0.03)	0 (0.00)
呼吸困難	1 (0.03)	0 (0.00)
胸水	1 (0.03)	0 (0.00)
誤嚥性肺炎	10 (0.27)	10 (0.27)
湿性咳嗽	1 (0.03)	0 (0.00)
肺水腫	1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸不全	1 (0.03)	1 (0.03)
上気道の炎症	3 (0.08)	0 (0.00)
胃腸障害	141 (3.84)	17 (0.46)
腹痛	6 (0.16)	0 (0.00)
慢性胃炎	1 (0.03)	0 (0.00)
虚血性大腸炎	1 (0.03)	1 (0.03)
便秘	12 (0.33)	1 (0.03)
下痢	24 (0.65)	3 (0.08)
嚥下障害	3 (0.08)	2 (0.05)
腸炎	1 (0.03)	0 (0.00)
胃潰瘍	2 (0.05)	0 (0.00)
出血性胃潰瘍	2 (0.05)	1 (0.03)
胃炎	2 (0.05)	0 (0.00)
胃食道逆流性疾患	3 (0.08)	0 (0.00)
イレウス	1 (0.03)	0 (0.00)
腸閉塞	3 (0.08)	3 (0.08)
悪心	66 (1.80)	1 (0.03)
嘔吐	32 (0.87)	5 (0.14)
機械的イレウス	1 (0.03)	1 (0.03)
心窩部不快感	1 (0.03)	0 (0.00)
胃障害	1 (0.03)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数 (例)	3671	
有害事象の種類	有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%))	重篤な有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1
軟便	1 (0.03)	0 (0.00)
肝胆道系障害	6 (0.16)	1 (0.03)
胆嚢炎	1 (0.03)	1 (0.03)
肝機能異常	4 (0.11)	0 (0.00)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.03)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	198 (5.39)	2 (0.05)
皮膚炎	12 (0.33)	0 (0.00)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.05)	0 (0.00)
接触皮膚炎	95 (2.59)	0 (0.00)
蕁麻疹	1 (0.03)	1 (0.03)
皮膚乾燥	4 (0.11)	0 (0.00)
湿疹	7 (0.19)	1 (0.03)
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.05)	0 (0.00)
紅斑	8 (0.22)	0 (0.00)
汗疹	2 (0.05)	0 (0.00)
そう痒症	52 (1.42)	0 (0.00)
発疹	12 (0.33)	0 (0.00)
皮膚障害	3 (0.08)	0 (0.00)
皮膚病変	1 (0.03)	0 (0.00)
皮膚反応	1 (0.03)	0 (0.00)
皮膚潰瘍	1 (0.03)	0 (0.00)
蕁麻疹	2 (0.05)	0 (0.00)
皮膚症	1 (0.03)	0 (0.00)
全身紅斑	1 (0.03)	0 (0.00)
全身性そう痒症	1 (0.03)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	8 (0.22)	2 (0.05)
関節炎	2 (0.05)	1 (0.03)
背部痛	3 (0.08)	0 (0.00)
筋肉痛	1 (0.03)	0 (0.00)
頸部痛	1 (0.03)	0 (0.00)
変形性脊椎症	1 (0.03)	1 (0.03)
筋骨格硬直	1 (0.03)	0 (0.00)
腎および尿路障害	21 (0.57)	5 (0.14)
排尿困難	1 (0.03)	0 (0.00)
緊張性膀胱	4 (0.11)	0 (0.00)
頻尿	1 (0.03)	0 (0.00)
蛋白尿	1 (0.03)	0 (0.00)
腎不全	3 (0.08)	2 (0.05)
尿失禁	2 (0.05)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数 (例)	3671	
有害事象の種類	有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%))	重篤な有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1
腎機能障害	5 (0.14)	0 (0.00)
慢性腎臓病	3 (0.08)	1 (0.03)
急性腎障害	2 (0.05)	2 (0.05)
生殖系および乳房障害	1 (0.03)	1 (0.03)
前立腺出血	1 (0.03)	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	473 (12.88)	10 (0.27)
適用部位皮膚炎	133 (3.62)	1 (0.03)
適用部位紅斑	122 (3.32)	2 (0.05)
適用部位刺激感	2 (0.05)	0 (0.00)
適用部位疼痛	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位そう痒感	212 (5.77)	1 (0.03)
適用部位発疹	48 (1.31)	0 (0.00)
適用部位反応	4 (0.11)	0 (0.00)
胸部不快感	2 (0.05)	1 (0.03)
胸痛	1 (0.03)	0 (0.00)
死亡	3 (0.08)	3 (0.08)
異常感	5 (0.14)	0 (0.00)
熱感	1 (0.03)	0 (0.00)
歩行障害	2 (0.05)	0 (0.00)
倦怠感	5 (0.14)	0 (0.00)
浮腫	1 (0.03)	0 (0.00)
末梢性浮腫	2 (0.05)	0 (0.00)
発熱	2 (0.05)	0 (0.00)
突然死	2 (0.05)	2 (0.05)
腎疾患による浮腫	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位湿疹	23 (0.63)	0 (0.00)
適用部位蕁麻疹	1 (0.03)	0 (0.00)
体調不良	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位腫脹	5 (0.14)	0 (0.00)
適用部位不快感	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位過敏反応	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位びらん	1 (0.03)	0 (0.00)
副作用	1 (0.03)	0 (0.00)
多臓器機能不全症候群	1 (0.03)	1 (0.03)
臨床検査	30 (0.82)	2 (0.05)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.03)	0 (0.00)
血中クレアチニン増加	2 (0.05)	0 (0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.08)	0 (0.00)
血圧上昇	3 (0.08)	1 (0.03)

安全性解析対象症例数 (例)	3671	
有害事象の種類	有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%))	重篤な有害事象 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1
血中尿素異常	1 (0.03)	0 (0.00)
血中尿素増加	5 (0.14)	0 (0.00)
心電図異常	1 (0.03)	0 (0.00)
心電図QT延長	1 (0.03)	0 (0.00)
心電図ST部分下降	1 (0.03)	0 (0.00)
心電図T波振幅減少	1 (0.03)	0 (0.00)
血小板数異常	1 (0.03)	0 (0.00)
赤血球数減少	2 (0.05)	0 (0.00)
体重減少	3 (0.08)	0 (0.00)
白血球数異常	1 (0.03)	0 (0.00)
白血球数減少	2 (0.05)	1 (0.03)
白血球数増加	3 (0.08)	0 (0.00)
心電図異常T波	1 (0.03)	0 (0.00)
心電図PR延長	1 (0.03)	0 (0.00)
心筋虚血の心電図所見	1 (0.03)	0 (0.00)
傷害, 中毒および処置合併症	28 (0.76)	17 (0.46)
圧迫骨折	1 (0.03)	0 (0.00)
転倒	11 (0.30)	6 (0.16)
大腿骨頸部骨折	4 (0.11)	4 (0.11)
大腿骨骨折	4 (0.11)	3 (0.08)
骨折	5 (0.14)	2 (0.05)
上腕骨骨折	1 (0.03)	0 (0.00)
肋骨骨折	1 (0.03)	1 (0.03)
脊椎圧迫骨折	2 (0.05)	1 (0.03)
硬膜下血腫	2 (0.05)	0 (0.00)
気管閉塞	1 (0.03)	1 (0.03)
腰椎骨折	2 (0.05)	2 (0.05)
挫傷	1 (0.03)	1 (0.03)
脳挫傷	1 (0.03)	1 (0.03)
下肢骨折	1 (0.03)	1 (0.03)
社会環境	3 (0.08)	0 (0.00)
患者による治療拒否	3 (0.08)	0 (0.00)
製品の問題	1 (0.03)	0 (0.00)
製品付着性の問題	1 (0.03)	0 (0.00)

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

3.5.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例 3671 例中、140 例に 181 件の重篤な有害事象を認めた。重篤な有害事象発現割合は 3.81% (140/3671 例) であった (Table 3-5)。

本調査での主な重篤な有害事象 (0.10%以上) は、マラスムス (老衰) 0.35% (13/3671 例)、肺炎 0.30% (11/3671 例)、誤嚥性肺炎 0.27% (10/3671 例)、脳梗塞、心不全及び転倒が各 0.16% (6/3671 例)、食欲減退及び嘔吐が各 0.14% (5/3671 例)、大腿骨頸部骨折 0.11% (4/3671 例) であった。

一方、国内臨床試験 (1301, 1201, 1301E1, 1303 試験) の併合集計結果では、安全性解析対象症例 1073 例中、124 例に重篤な有害事象を認め、重篤な有害事象発現割合は 11.56% であった。臨床試験で認めた主な重篤な有害事象は、大腿骨頸部骨折 0.84% (9/1073 例)、肺炎 0.75% (8/1073 例)、脳梗塞 0.56% (6/1073 例)、胃腸炎 0.37% (4/1073 例)、脳出血、意識消失、急性心筋梗塞、誤嚥性肺炎、尿管ヘルニア、及び硬膜下血腫が各 0.28% (3/1073 例) であった。本調査の重篤な有害事象の発現割合 (3.81%) は、臨床試験時の発現割合 (11.56%) を上回るものではなかった。また、本調査の重篤な有害事象の種類は、国内臨床試験で認められた重篤な有害事象と概ね類似しており、本調査のみで発現した事象はマラスムス 0.35%、腸閉塞 0.08% と発現割合は低く、その他の事象も 1~2 例の発現であった。なお、マラスムスを発現した 13 例のうち、臨床試験で除外された 85 歳以上の条件に該当した症例は 10 例であった。

3.5.3 副作用発現状況

3.5.3.1 副作用の発現状況

安全性解析対象症例 3671 例中、885 例に 1116 件の副作用を認めた。副作用発現割合は 24.11% (885/3671 例) であった (Table 3-6)。

本調査での主な副作用 (1.00%以上) は、適用部位そう痒感 5.77% (212/3671 例)、適用部位皮膚炎 3.60% (132/3671 例)、適用部位紅斑 3.32% (122/3671 例)、接触皮膚炎 2.59% (95/3671 例)、悪心 1.58% (58/3671 例)、そう痒症 1.42% (52/3671 例)、適用部位発疹 1.31% (48/3671 例)、食欲減退 1.20% (44/3671 例) であった。

一方、最新の添付文書 (O 社 ; 第 7 版 / N 社 ; 第 8 版) に記載している国内臨床試験 (1301, 1201, 1301E1, 1303 試験) の併合集計結果では、安全性解析対象症例 1073 例中、846 例に副作用を認め、副作用発現割合は 78.84% であった。臨床試験で認めた主な副作用は、適用部位紅斑 37.65% (404/1073 例)、適用部位そう痒感 36.63% (393/1073 例)、接触皮膚炎 25.44% (273/1073 例)、適用部位浮腫 11.09% (119/1073 例)、嘔吐 7.83% (84/1073 例)、悪心 7.64% (82/1073 例)、食欲減退 5.22% (56/1073 例) 及び適用部位皮膚剥脱 4.85% (52/1073 例) であった。本調査の副作用の発現割合 (24.11%) は、国内臨床試験の発現割合 (78.84%) を上回るものではなかった。また、本調査の副作用の種類は、国内臨床試験で認められた副作用と概ね類似しており、

本調査のみで発現した事象は怒り 0.30%，譫妄 0.16%，攻撃性 0.14%，嚔下障害及び皮膚障害が各 0.08%と発現割合は低く，その他の事象も 1～2 例の発現であった。

Table 3-6 副作用及び重篤な副作用発現状況（SOC，PT 別）（安全性解析対象症例）

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

安全性解析対象症例数 (例)	3671	
副作用等の種類	副作用 発現症例数 (例) (発現割合 (%))	重篤な副作用 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1
落ち着きのなさ	8 (0.22)	0 (0.00)
独語	1 (0.03)	0 (0.00)
精神状態変化	1 (0.03)	0 (0.00)
無為	1 (0.03)	0 (0.00)
不安障害	1 (0.03)	0 (0.00)
コミュニケーション障害	1 (0.03)	0 (0.00)
精神障害	1 (0.03)	1 (0.03)
神経精神症状	1 (0.03)	0 (0.00)
神経系障害	42 (1.14)	0 (0.00)
固定姿勢保持困難	1 (0.03)	0 (0.00)
運動緩慢	1 (0.03)	0 (0.00)
浮動性めまい	13 (0.35)	0 (0.00)
味覚異常	2 (0.05)	0 (0.00)
錐体外路障害	1 (0.03)	0 (0.00)
頭痛	5 (0.14)	0 (0.00)
片麻痺	1 (0.03)	0 (0.00)
運動過多	2 (0.05)	0 (0.00)
パーキンソニズム	1 (0.03)	0 (0.00)
精神運動亢進	3 (0.08)	0 (0.00)
傾眠	9 (0.25)	0 (0.00)
昏迷	1 (0.03)	0 (0.00)
振戦	1 (0.03)	0 (0.00)
平衡障害	1 (0.03)	0 (0.00)
パーキンソン病	1 (0.03)	0 (0.00)
不規則睡眠覚醒リズム障害	1 (0.03)	0 (0.00)
眼障害	1 (0.03)	0 (0.00)
視力低下	1 (0.03)	0 (0.00)
心臓障害	5 (0.14)	1 (0.03)
第一度房室ブロック	1 (0.03)	0 (0.00)
急性心不全	1 (0.03)	1 (0.03)
うっ血性心不全	1 (0.03)	0 (0.00)
動悸	2 (0.05)	0 (0.00)
血管障害	5 (0.14)	0 (0.00)
高血圧	4 (0.11)	0 (0.00)
起立性低血圧	1 (0.03)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数 (例)	3671	
副作用等の種類	副作用 発現症例数 (例) (発現割合 (%))	重篤な副作用 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	4 (0.11)	0 (0.00)
咳嗽	1 (0.03)	0 (0.00)
発声障害	1 (0.03)	0 (0.00)
呼吸困難	1 (0.03)	0 (0.00)
上気道の炎症	1 (0.03)	0 (0.00)
胃腸障害	107 (2.91)	10 (0.27)
腹痛	4 (0.11)	0 (0.00)
便秘	7 (0.19)	0 (0.00)
下痢	16 (0.44)	1 (0.03)
嚥下障害	3 (0.08)	2 (0.05)
出血性胃潰瘍	1 (0.03)	1 (0.03)
胃炎	1 (0.03)	0 (0.00)
腸閉塞	1 (0.03)	1 (0.03)
悪心	58 (1.58)	1 (0.03)
嘔吐	26 (0.71)	4 (0.11)
心窩部不快感	1 (0.03)	0 (0.00)
軟便	1 (0.03)	0 (0.00)
肝胆道系障害	2 (0.05)	0 (0.00)
肝機能異常	2 (0.05)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	191 (5.20)	1 (0.03)
皮膚炎	12 (0.33)	0 (0.00)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.05)	0 (0.00)
接触皮膚炎	95 (2.59)	0 (0.00)
薬疹	1 (0.03)	1 (0.03)
皮膚乾燥	1 (0.03)	0 (0.00)
湿疹	5 (0.14)	0 (0.00)
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.05)	0 (0.00)
紅斑	8 (0.22)	0 (0.00)
汗疹	1 (0.03)	0 (0.00)
そう痒症	52 (1.42)	0 (0.00)
発疹	12 (0.33)	0 (0.00)
皮膚障害	3 (0.08)	0 (0.00)
皮膚病変	1 (0.03)	0 (0.00)
皮膚反応	1 (0.03)	0 (0.00)
蕁麻疹	2 (0.05)	0 (0.00)
皮膚症	1 (0.03)	0 (0.00)
全身紅斑	1 (0.03)	0 (0.00)
全身性そう痒症	1 (0.03)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数 (例)	3671	
副作用等の種類	副作用 発現症例数 (例) (発現割合 (%))	重篤な副作用 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.03)	0 (0.00)
筋肉痛	1 (0.03)	0 (0.00)
筋骨格硬直	1 (0.03)	0 (0.00)
腎および尿路障害	4 (0.11)	0 (0.00)
緊張性膀胱	1 (0.03)	0 (0.00)
頻尿	1 (0.03)	0 (0.00)
尿失禁	1 (0.03)	0 (0.00)
腎機能障害	1 (0.03)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	458 (12.48)	5 (0.14)
適用部位皮膚炎	132 (3.60)	1 (0.03)
適用部位紅斑	122 (3.32)	2 (0.05)
適用部位刺激感	2 (0.05)	0 (0.00)
適用部位疼痛	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位そう痒感	212 (5.77)	1 (0.03)
適用部位発疹	48 (1.31)	0 (0.00)
適用部位反応	4 (0.11)	0 (0.00)
胸痛	1 (0.03)	0 (0.00)
死亡	1 (0.03)	1 (0.03)
異常感	5 (0.14)	0 (0.00)
熱感	1 (0.03)	0 (0.00)
歩行障害	2 (0.05)	0 (0.00)
倦怠感	3 (0.08)	0 (0.00)
浮腫	1 (0.03)	0 (0.00)
突然死	1 (0.03)	1 (0.03)
適用部位湿疹	22 (0.60)	0 (0.00)
適用部位蕁麻疹	1 (0.03)	0 (0.00)
体調不良	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位腫脹	5 (0.14)	0 (0.00)
適用部位不快感	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位過敏反応	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位びらん	1 (0.03)	0 (0.00)
副作用	1 (0.03)	0 (0.00)
臨床検査	12 (0.33)	1 (0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.03)	0 (0.00)
血圧上昇	2 (0.05)	1 (0.03)
血中尿素増加	1 (0.03)	0 (0.00)
心電図QT延長	1 (0.03)	0 (0.00)
心電図T波振幅減少	1 (0.03)	0 (0.00)
体重減少	3 (0.08)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数 (例)	3671	
副作用等の種類	副作用 発現症例数 (例) (発現割合 (%))	重篤な副作用 発現症例数 (例) (発現割合 (%)) ※1
白血球数減少	1 (0.03)	0 (0.00)
白血球数増加	1 (0.03)	0 (0.00)
心電図P R 延長	1 (0.03)	0 (0.00)
傷害, 中毒および処置合併症	2 (0.05)	0 (0.00)
転倒	1 (0.03)	0 (0.00)
上腕骨骨折	1 (0.03)	0 (0.00)
社会環境	1 (0.03)	0 (0.00)
患者による治療拒否	1 (0.03)	0 (0.00)
製品の問題	1 (0.03)	0 (0.00)
製品付着性の問題	1 (0.03)	0 (0.00)

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

MedDRA/J Ver(21.1)

3.5.3.2 発現時期別の副作用の発現状況

本剤投与時期によって特徴的に発現する副作用を確認するため、発現時期別の副作用の発現状況を Table 3-7 に示す。発現時期は 0-16 週の漸増期のみ 4 週ごとに細分化し、「0-4 週」、「5-8 週」、「9-12 週」、「13-16 週」、「17-24 週」、「不明」の区分とした。

なお、本剤の使用開始は、添付文書に従い原則として 4 週ごとに 4.5 mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 18 mg を貼付し、また、症状によっては 18 mg を超えない範囲で用量の増減が可能である。したがって、多くの症例が漸増期は漸増用量を、維持投与期は維持量の投与を受けていると考えられる。

発現時期別の副作用発現割合は、「0-4 週」が 4.58% (168/3671 例)、「5-8 週」が 6.14% (210/3420 例)、「9-12 週」が 6.60% (208/3152 例)、「13-16 週」が 5.96% (172/2887 例)、「17-24 週」が 5.35% (143/2674 例)であり、「0-4 週」から「9-12 週」にわたりわずかに増加したが、「13-16 週」以降に増加することはなかった。3.5.3.1 で示した本調査の主な副作用 (1.00% 以上: 食欲減退, 悪心, 接触皮膚炎, そう痒症, 適用部位皮膚炎, 適用部位紅斑, 適用部位そう痒症, 適用部位発疹) も、悪心を除くすべての副作用で、「0-4 週」から「9-12 週」にわたりわずかに増加したが、「13-16 週」以降に増加することはなかった。悪心の発現時期別の副作用発現割合は、「0-4 週」が 0.35% (13/3671 例)、「5-8 週」が 0.26% (9/3420 例)、「9-12 週」が 0.22% (7/3152 例)、「13-16 週」が 0.62% (18/2887 例)、「17-24 週」が 0.41% (11/2674 例)であり、いずれの時期も発現割合は 1.00%未満ではあるが、「13-16 週」の発現割合が最も高かった。また、同様の傾向が嘔吐にもみられた。

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

	合計 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期						0-24 週 Total 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期 不明 発現症例数
		0-4 週 発現症例数 (発現割合 (%))	5-8 週 発現症例数 (発現割合 (%))	9-12 週 発現症例数 (発現割合 (%))	13-16 週 発現症例数 (発現割合 (%))	17-24 週 発現症例数 (発現割合 (%))			
安全性解析対象症例数 (例)	3671	3671	3420	3152	2887	2674	3671		
副作用発現症例全体	885 (24.11)	168 (4.58)	210 (6.14)	208 (6.60)	172 (5.96)	143 (5.35)	870 (23.70)	0	
感染症および寄生虫症	3 (0.08)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	3 (0.08)	0	
帯状疱疹	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
肺炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
尿路感染	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
胃癌	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
血液およびリンパ系障害	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
貧血	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0	
代謝および栄養障害	47 (1.28)	7 (0.19)	12 (0.35)	11 (0.35)	9 (0.31)	10 (0.37)	47 (1.28)	0	
脱水	3 (0.08)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	3 (0.08)	0	
低カリウム血症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
食欲亢進	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.03)	0	
食欲減退	44 (1.20)	6 (0.16)	12 (0.35)	11 (0.35)	8 (0.28)	9 (0.34)	44 (1.20)	0	
精神障害	74 (2.02)	14 (0.38)	19 (0.56)	14 (0.44)	13 (0.45)	15 (0.56)	72 (1.96)	0	
異常な夢	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.03)	0	
攻撃性	5 (0.14)	2 (0.05)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (0.14)	0	
激越	16 (0.44)	3 (0.08)	5 (0.15)	4 (0.13)	3 (0.10)	1 (0.04)	16 (0.44)	0	
怒り	11 (0.30)	1 (0.03)	2 (0.06)	2 (0.06)	2 (0.07)	2 (0.07)	9 (0.25)	0	
不安	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
譫妄	6 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)	3 (0.10)	1 (0.04)	6 (0.16)	0	
妄想	2 (0.05)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.05)	0	
抑うつ気分	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.03)	0	

	合計 発現症例数 (発現割合 (%))		発現時期						0-24 週 Total 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期 不明 発現症例数					
			0-4 週 発現症例数 (発現割合 (%))	5-8 週 発現症例数 (発現割合 (%))	9-12 週 発現症例数 (発現割合 (%))	13-16 週 発現症例数 (発現割合 (%))	17-24 週 発現症例数 (発現割合 (%))								
幻覚	3	(0.08)	1	(0.03)	0	(0.00)	2	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(0.08)	0
不眠症	11	(0.30)	0	(0.00)	1	(0.03)	6	(0.19)	0	(0.00)	4	(0.15)	11	(0.30)	0
易刺激性	8	(0.22)	2	(0.05)	3	(0.09)	1	(0.03)	0	(0.00)	2	(0.07)	8	(0.22)	0
気分変化	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.04)	1	(0.03)	0
悪夢	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
記憶錯誤	1	(0.03)	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
妄想症	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
人格変化	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
徘徊癖	5	(0.14)	1	(0.03)	1	(0.03)	1	(0.03)	1	(0.03)	1	(0.04)	5	(0.14)	0
落ち着きのなさ	8	(0.22)	3	(0.08)	0	(0.00)	2	(0.06)	3	(0.10)	1	(0.04)	8	(0.22)	0
独語	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
精神状態変化	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
無為	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.04)	1	(0.03)	0
不安障害	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
コミュニケーション障害	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
精神障害	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
神経精神症状	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
神経系障害	42	(1.14)	10	(0.27)	9	(0.26)	7	(0.22)	10	(0.35)	5	(0.19)	41	(1.12)	0
固定姿勢保持困難	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0
運動緩慢	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
浮動性めまい	13	(0.35)	2	(0.05)	3	(0.09)	3	(0.10)	4	(0.14)	1	(0.04)	13	(0.35)	0
味覚異常	2	(0.05)	2	(0.05)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.05)	0
錐体外路障害	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
頭痛	5	(0.14)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	2	(0.07)	1	(0.04)	5	(0.14)	0
片麻痺	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
運動過多	2	(0.05)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.05)	0
パーキンソニズム	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.04)	1	(0.03)	0

	合計 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期						0-24 週 Total 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期 不明 発現症例数
		0-4 週 発現症例数 (発現割合 (%))	5-8 週 発現症例数 (発現割合 (%))	9-12 週 発現症例数 (発現割合 (%))	13-16 週 発現症例数 (発現割合 (%))	17-24 週 発現症例数 (発現割合 (%))			
精神運動亢進	3 (0.08)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.04)	3 (0.08)	0	
傾眠	9 (0.25)	3 (0.08)	5 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	9 (0.25)	0	
昏迷	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
振戦	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
平衡障害	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
パーキンソン病	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.03)	0	
不規則睡眠覚醒リズム障害	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
眼障害	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
視力低下	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
心臓障害	5 (0.14)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.11)	5 (0.14)	0	
第一度房室ブロック	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.03)	0	
急性心不全	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
うっ血性心不全	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.03)	0	
動悸	2 (0.05)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	2 (0.05)	0	
血管障害	5 (0.14)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.04)	4 (0.11)	0	
高血圧	4 (0.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.04)	3 (0.08)	0	
起立性低血圧	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.11)	3 (0.08)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.11)	0	
咳嗽	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
発声障害	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
呼吸困難	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
上気道の炎症	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	

	合計 発現症例数 (発現割合 (%))		発現時期						0-24 週 Total 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期 不明 発現症例数					
			0-4 週 発現症例数 (発現割合 (%))	5-8 週 発現症例数 (発現割合 (%))	9-12 週 発現症例数 (発現割合 (%))	13-16 週 発現症例数 (発現割合 (%))	17-24 週 発現症例数 (発現割合 (%))								
胃腸障害	107	(2.91)	25	(0.68)	19	(0.56)	14	(0.44)	29	(1.00)	19	(0.71)	106	(2.89)	0
腹痛	4	(0.11)	2	(0.05)	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(0.11)	0
便秘	7	(0.19)	1	(0.03)	3	(0.09)	0	(0.00)	2	(0.07)	1	(0.04)	7	(0.19)	0
下痢	16	(0.44)	7	(0.19)	5	(0.15)	0	(0.00)	3	(0.10)	1	(0.04)	16	(0.44)	0
嚥下障害	3	(0.08)	0	(0.00)	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.04)	3	(0.08)	0
出血性胃潰瘍	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0
胃炎	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
腸閉塞	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
悪心	58	(1.58)	13	(0.35)	9	(0.26)	7	(0.22)	18	(0.62)	11	(0.41)	58	(1.58)	0
嘔吐	26	(0.71)	2	(0.05)	5	(0.15)	4	(0.13)	9	(0.31)	6	(0.22)	26	(0.71)	0
心窩部不快感	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
軟便	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
肝胆道系障害	2	(0.05)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.04)	2	(0.05)	0
肝機能異常	2	(0.05)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.04)	2	(0.05)	0
皮膚および皮下組織障害	191	(5.20)	22	(0.60)	50	(1.46)	52	(1.65)	32	(1.11)	34	(1.27)	188	(5.12)	0
皮膚炎	12	(0.33)	1	(0.03)	3	(0.09)	4	(0.13)	2	(0.07)	1	(0.04)	11	(0.30)	0
アレルギー性皮膚炎	2	(0.05)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.04)	2	(0.05)	0
接触皮膚炎	95	(2.59)	11	(0.30)	22	(0.64)	24	(0.76)	19	(0.66)	19	(0.71)	94	(2.56)	0
薬疹	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
皮膚乾燥	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.04)	1	(0.03)	0
湿疹	5	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.03)	1	(0.03)	1	(0.03)	2	(0.07)	5	(0.14)	0
皮脂欠乏性湿疹	2	(0.05)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.04)	2	(0.05)	0
紅斑	8	(0.22)	2	(0.05)	4	(0.12)	2	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	8	(0.22)	0
汗疹	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.04)	1	(0.03)	0
そう痒症	52	(1.42)	6	(0.16)	13	(0.38)	17	(0.54)	7	(0.24)	8	(0.30)	51	(1.39)	0
発疹	12	(0.33)	3	(0.08)	5	(0.15)	2	(0.06)	1	(0.03)	1	(0.04)	12	(0.33)	0
皮膚障害	3	(0.08)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.06)	1	(0.03)	0	(0.00)	3	(0.08)	0

	合計 発現症例数 (発現割合 (%))		発現時期						0-24 週 Total 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期 不明 発現症例数					
			0-4 週 発現症例数 (発現割合 (%))	5-8 週 発現症例数 (発現割合 (%))	9-12 週 発現症例数 (発現割合 (%))	13-16 週 発現症例数 (発現割合 (%))	17-24 週 発現症例数 (発現割合 (%))								
皮膚病変	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
皮膚反応	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
蕁麻疹	2	(0.05)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	2	(0.05)	0
皮膚症	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
全身紅斑	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
全身性そう痒症	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
筋肉痛	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
筋骨格硬直	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
腎および尿路障害	4	(0.11)	0	(0.00)	2	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	3	(0.08)	0
緊張性膀胱	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
頻尿	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
尿失禁	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
腎機能障害	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	458	(12.48)	88	(2.40)	108	(3.16)	110	(3.49)	84	(2.91)	64	(2.39)	451	(12.29)	0
適用部位皮膚炎	132	(3.60)	21	(0.57)	28	(0.82)	34	(1.08)	24	(0.83)	23	(0.86)	129	(3.51)	0
適用部位紅斑	122	(3.32)	21	(0.57)	31	(0.91)	42	(1.33)	17	(0.59)	9	(0.34)	120	(3.27)	0
適用部位刺激感	2	(0.05)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	2	(0.05)	0
適用部位疼痛	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
適用部位そう痒感	212	(5.77)	41	(1.12)	51	(1.49)	48	(1.52)	40	(1.39)	28	(1.05)	208	(5.67)	0
適用部位発疹	48	(1.31)	14	(0.38)	11	(0.32)	13	(0.41)	8	(0.28)	2	(0.07)	48	(1.31)	0
適用部位反応	4	(0.11)	2	(0.05)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.04)	4	(0.11)	0
胸痛	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.04)	1	(0.03)	0
死亡	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
異常感	5	(0.14)	3	(0.08)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(0.07)	0	(0.00)	5	(0.14)	0
熱感	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0

	合計 発現症例数 (発現割合 (%))		発現時期						0-24 週 Total 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期 不明 発現症例数					
			0-4 週 発現症例数 (発現割合 (%))	5-8 週 発現症例数 (発現割合 (%))	9-12 週 発現症例数 (発現割合 (%))	13-16 週 発現症例数 (発現割合 (%))	17-24 週 発現症例数 (発現割合 (%))								
歩行障害	2	(0.05)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	1	(0.04)	2	(0.05)	0		
倦怠感	3	(0.08)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	3	(0.08)	0
浮腫	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
突然死	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
適用部位湿疹	22	(0.60)	4	(0.11)	2	(0.06)	3	(0.10)	7	(0.24)	6	(0.22)	22	(0.60)	0
適用部位蕁麻疹	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
体調不良	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
適用部位腫脹	5	(0.14)	1	(0.03)	2	(0.06)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(0.11)	0
適用部位不快感	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
適用部位過敏反応	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
適用部位びらん	1	(0.03)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
副作用	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
臨床検査	12	(0.33)	1	(0.03)	0	(0.00)	2	(0.06)	5	(0.17)	3	(0.11)	11	(0.30)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
血圧上昇	2	(0.05)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	2	(0.05)	0
血中尿素増加	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
心電図 Q T 延長	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
心電図 T 波振幅減少	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0
体重減少	3	(0.08)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	2	(0.07)	3	(0.08)	0
白血球数減少	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0
白血球数増加	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.04)	1	(0.03)	0
心電図 P R 延長	1	(0.03)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.03)	0	(0.00)	1	(0.03)	0

	合計 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期						0-24 週 Total 発現症例数 (発現割合 (%))	発現時期 不明 発現症例数
		0-4 週 発現症例数 (発現割合 (%))	5-8 週 発現症例数 (発現割合 (%))	9-12 週 発現症例数 (発現割合 (%))	13-16 週 発現症例数 (発現割合 (%))	17-24 週 発現症例数 (発現割合 (%))			
傷害, 中毒および処置合併症	2 (0.05)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.05)	0	
転倒	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
上腕骨骨折	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
社会環境	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
患者による治療拒否	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0	
製品の問題	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.03)	0	
製品付着性の問題	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.03)	0	

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

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

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

3.5.4 重篤な副作用

安全性解析対象症例 3671 例中、24 例に 28 件の重篤な副作用を認めた。重篤な副作用発現割合は 0.65% (24/3671 例) であった (Table 3-6)。

重篤な副作用の発現頻度は、嘔吐 0.11% (4/3671 例)、食欲減退 0.08% (3/3671 例)、脱水、嚥下障害及び適用部位紅斑が各 0.05% (2/3671 例) であり、その他の重篤な副作用はすべて 0.03% (1/3671 例) であった。

これら 24 例 28 件の重篤な副作用の転帰は、回復 17 件、軽快 5 件、未回復 (生存) 3 件、未回復 (死亡) 3 件 (肺炎, 死亡, 及び突然死が各 1 件) であった。死亡症例の詳細については、3.5.5 に詳述した。

3.5.5 死亡例

安全性解析対象症例 3671 例中、76 例の死亡症例を認めた (Table 3-8)。このうち、本剤との因果関係が否定できない有害事象により死亡した 5 例について以下に詳述する。なお、本項では安全性解析期間外に発現した有害事象を含む。

- 事象名 ; 死亡の症例

本症例は、合併症及び既往歴のない 81 歳の女性であった。アルツハイマー型認知症の罹病期間 (登録時) は 5.3 年であった。

本剤使用開始 44 日目、急変し救急搬送されたが、原因不明による死亡報告が、患者の家族からの電話でなされた。死亡日の本剤使用量は 9.0 mg であった。剖検は実施しなかった。

担当医師は、死亡と本剤との因果関係を否定できないと判断した。

- 事象名 ; 突然死の症例

本症例は、高血圧、アレルギー性皮膚炎、便秘、逆流性食道炎、下肢痛、消化管運動機能障害を合併し、既往歴に大腿骨頭人工関節置換術を有する 81 歳の女性であった。アルツハイマー型認知症の罹病期間 (登録時) は不明であった。

本剤使用開始 55 日目、精神症状に対して非定型抗精神病薬投与中、昼食中に突然死した。死亡日の本剤使用量は 4.5 mg であった。剖検は実施しなかった。

担当医師は、突然死の要因として誤嚥の可能性が考えられるが、本剤との因果関係も否定できないと判断した。

- 事象名 ; 肺炎の症例

本症例は、肝障害、狭心症、慢性胃炎、うつ病、閉塞性動脈硬化症、頸肩腕症候群、心房細動、うっ血性心不全、鉄欠乏性貧血/高尿酸血症、肺炎、慢性心不全を合併し、既往歴は不明の 83 歳

の女性であった。心房細動、慢性心不全により外来通院中の症例であり、アルツハイマー型認知症の罹病期間（登録時）は0.1年であった。

本剤使用開始 71 日目、肺炎を発現し、意識レベル低下傾向がみられ徐々に呼吸状態も不安定になり、肺炎発現から 7 日目に死亡した。肺炎発現時の使用量は 13.5 mg であった。剖検の有無は不明である。

担当医師は、肺炎と本剤との因果関係を否定できないと判断した。

- 事象名；心肺停止，安全性解析期間外の症例

本症例は、2型糖尿病、高血圧症、うっ血性心不全、統合失調症を合併し、既往歴なしの80歳の男性であった。アルツハイマー型認知症の罹病期間（登録時）は1.8年であった。

本剤使用開始 43 日目、うっ血性心不全の増悪を発現した。79 日目頃より、右に傾きあり、傾眠が強くなったため、頭部 CT 施行も異常はみられなかった。リスパダールの蓄積が考えられ、リスパダールの投与を中止し、経過観察となった。統合失調症による随時症状（傾眠、食事摂取困難等）があり、翌日、ラクテックの持続点滴施行した。本剤使用開始83日目、痛覚反応なく、心肺停止により死亡した。剖検は実施しなかった。死亡日の本剤使用量は 18.0 mg であった。

担当医師は、本剤とリスパダールを併用しているため、心肺停止と本剤との因果関係を否定できないと判断した。

- 事象名；完全房室ブロック，安全性解析期間外の症例

本症例は、高血圧症、糖尿病、前立腺癌、甲状腺機能低下症を合併し、既往歴に慢性硬膜下血腫、イレウス、間欠性右脚ブロックを有する 91 歳の男性であった。アルツハイマー型認知症の罹病期間（登録時）は2.0年であった。

本剤使用開始 183 日目、左脚ブロックを発現した。242 日目に救急外来を受診し、完全房室ブロックによる徐脈を認め、入院となった。入院 3 日後、肺炎を併発し、酸素吸入と抗生剤を投与したが、吐物を誤嚥し肺炎は悪化した。その後、全身状態が悪化し、入院から 15 日目に死亡した。剖検は実施しなかった。死亡日の本剤使用量は 18.0 mg であった。

担当医師は、単独の死亡原因を指摘することは困難であり、徐脈、肺炎、虚血性心疾患、心不全、糖尿病等種々の要因が複雑に関与して死亡に至ったものと考えた。また、本症例は間欠性右脚ブロックの既往を有し、完全房室ブロックの発現は本剤 18 mg に増量後約半年が経過していることから、担当医師は本剤との因果関係は低いものと考えられるが、否定できないと判断した。

Table 3-8 死亡症例の一覧（安全性解析対象症例）

番号	性別	年齢 (歳)	有害事象名 (医師記載名/PT)	発現までの日 数 ^{*1}	転帰までの日 数 ^{*2}	転帰	本剤との 因果関係
1	男	66	腰椎圧迫骨折に伴う腰痛/脊椎圧迫骨折	96	30	未回復（死亡）	関連なし
1	男	66	寝たきり状態/腰椎骨折	96	30	未回復（死亡）	関連なし

番号	性別	年齢 (歳)	有害事象名 (医師記載名/PT)	発現までの日 数※1	転帰までの日 数※2	転帰	本剤との 因果関係
1	男	66	肺炎/肺炎	114	12	未回復(死亡)	関連なし
2	女	75	老衰による死亡/マラスムス	32	1	未回復(死亡)	関連なし
3	女	81	老衰/マラスムス	127	1	未回復(死亡)	関連なし
4	女	90	心不全/心不全	152	1	未回復(死亡)	関連なし
5	女	88	胆管癌/胆管癌	49	42	未回復(死亡)	関連なし
6	男	84	肺炎/肺炎	154	1	未回復(死亡)	関連なし
7	女	81	脳腫瘍によるがん性悪液質/悪液質	40	32	未回復(死亡)	関連なし
8	女	102	老衰/マラスムス	19	1	未回復(死亡)	関連なし
9	女	88	老衰/マラスムス	4	1	未回復(死亡)	関連なし
9	女	88	心不全の悪化/心不全	4	1	未回復(死亡)	関連なし
10	男	87	誤嚥性肺炎/誤嚥性肺炎	98	10	未回復(死亡)	関連なし
11	女	80	冠動脈塞栓による急性心筋梗塞/冠動脈塞栓症	76	1	未回復(死亡)	関連なし
11	女	80	冠動脈塞栓による急性心筋梗塞/急性心筋梗塞	76	1	未回復(死亡)	関連なし
12	女	91	急性呼吸不全/急性呼吸不全	20	1	未回復(死亡)	関連なし
12	女	91	老衰/マラスムス	7	14	未回復(死亡)	関連なし
13	男	83	大腸癌/結腸癌	123	110	未回復(死亡)	関連なし
14	男	80	うっ血性心不全の増悪/うっ血性心不全	43	41	未回復(死亡)	関連なし
14	男	80	急性心肺停止/心肺停止	83	1	未回復(死亡)	関連あり
15	女	81	急性肺炎/肺炎	169	19	未回復(死亡)	関連なし
15	女	81	老衰/マラスムス	169	19	未回復(死亡)	関連なし
16	男	83	肺炎の増悪(誤嚥性)/誤嚥性肺炎	25	2	未回復(死亡)	関連なし
17	男	70	心筋梗塞により死亡/心筋梗塞	123	1	未回復(死亡)	関連なし
18	男	76	死亡→肺癌/肺の悪性新生物	97	1	未回復(死亡)	関連なし
19	女	84	敗血症/敗血症	93	1	未回復(死亡)	関連なし
19	女	84	dic/播種性血管内凝固	88	6	未回復(死亡)	関連なし
20	女	97	腸閉塞 単純性/腸閉塞	43	1	未回復(死亡)	関連なし
21	女	83	肺炎増悪/肺炎	71	7	未回復(死亡)	関連あり
22	男	83	総胆管癌の悪化/胆管癌	175	27	未回復(死亡)	関連なし
23	男	85	心不全の悪化/心不全	13	26	未回復(死亡)	関連なし
24	女	84	大腸がんの悪化/結腸癌	4	6	未回復(死亡)	関連なし
25	女	93	老衰/マラスムス	159	1	未回復(死亡)	関連なし
26	女	85	肺炎/肺炎	73	3	未回復(死亡)	関連なし
27	女	89	老衰/マラスムス	97	1	未回復(死亡)	関連なし
28	男	77	食道癌増悪による死亡/食道癌	86	1	未回復(死亡)	関連なし
28	男	77	便秘症/便秘	32	55	未回復(死亡)	関連なし
29	男	75	インフルエンザによる虚血性心停止/ 心停止	18	1	未回復(死亡)	関連なし
29	男	75	インフルエンザによる虚血性心停止/ インフルエンザ	18	1	未回復(死亡)	関連なし
29	男	75	インフルエンザによる虚血性心停止/ 心筋虚血	18	1	未回復(死亡)	関連なし

番号	性別	年齢 (歳)	有害事象名 (医師記載名/PT)	発現までの日 数※1	転帰までの日 数※2	転帰	本剤との 因果関係
30	女	88	突然死/突然死	30	1	未回復 (死亡)	関連なし
31	男	84	老衰/マラスムス	1	43	未回復 (死亡)	関連なし
32	男	82	敗血症 慢性腎不全急性増悪 慢性心不全増悪/敗血症	82	20	未回復 (死亡)	関連なし
32	男	82	敗血症 慢性腎不全急性増悪 慢性心不全増悪/慢性腎臓病	82	20	未回復 (死亡)	関連なし
32	男	82	敗血症 慢性腎不全急性増悪 慢性心不全増悪/心不全	82	20	未回復 (死亡)	関連なし
33	男	94	老衰/マラスムス	53	17	未回復 (死亡)	関連なし
34	女	87	腎不全/腎不全	15	66	未回復 (死亡)	関連なし
34	女	87	食欲不振/食欲減退	15	66	未回復 (死亡)	関連なし
35	男	96	誤嚥性肺炎/誤嚥性肺炎	71	4	未回復 (死亡)	関連なし
36	男	83	内視鏡検査後に不詳の死亡/死亡	134	1	未回復 (死亡)	関連なし
37	女	83	急性腎不全/急性腎障害	20	2	未回復 (死亡)	関連なし
38	女	87	胆のう癌/胆嚢癌	2	16	未回復 (死亡)	関連なし
39	女	84	多臓器不全/多臓器機能不全症候群	86	1	未回復 (死亡)	関連なし
39	女	84	肛門周囲湿疹/湿疹	65	22	未回復 (死亡)	関連なし
39	女	84	摂食不能/栄養補給障害	52	35	未回復 (死亡)	関連なし
39	女	84	水様便/下痢	60	27	未回復 (死亡)	関連なし
39	女	84	播種性血管内凝固症候群/播種性血管内凝固	58	29	未回復 (死亡)	関連なし
40	女	84	大腸がん/結腸癌	64	1	未回復 (死亡)	関連なし
41	男	91	完全房室ブロック (徐脈) /完全房室ブロック	242	15	未回復 (死亡)	関連あり
41	男	91	肺炎/肺炎	245	12	未回復 (死亡)	関連なし
41	男	91	虚血性心疾患/心筋虚血	251	6	未回復 (死亡)	関連なし
41	男	91	心不全/心不全	250	7	未回復 (死亡)	関連なし
42	男	92	不整脈/不整脈	54	20	未回復 (死亡)	関連なし
43	男	79	死亡/死亡	43	1	未回復 (死亡)	関連なし
44	男	83	心不全/心不全	79	7	未回復 (死亡)	関連なし
45	女	81	原因不明の死亡/死亡	44	1	未回復 (死亡)	関連あり
46	女	87	死亡/脳新生物	30	1	未回復 (死亡)	関連なし
47	女	80	心肺停止/心肺停止	128	1	未回復 (死亡)	関連なし
48	女	84	誤嚥/誤嚥性肺炎	84	5	未回復 (死亡)	関連なし
49	男	90	患者逝去/死亡	90	1	未回復 (死亡)	関連なし
50	男	87	誤嚥性肺炎/誤嚥性肺炎	77	15	未回復 (死亡)	関連なし
51	女	79	老衰/マラスムス	181	1	未回復 (死亡)	関連なし
52	男	89	老衰/マラスムス	143	1	未回復 (死亡)	関連なし
53	男	82	肺炎/肺炎	117	39	未回復 (死亡)	関連なし
54	男	84	肺がんの悪化/肺の悪性新生物	139	31	未回復 (死亡)	関連なし
55	女	92	骨折/骨折	123	1	未回復 (死亡)	関連なし
55	女	92	肺炎/肺炎	123	1	未回復 (死亡)	関連なし
56	女	92	老衰/マラスムス	57	1	未回復 (死亡)	関連なし
57	男	81	肺炎/肺炎	133	61	未回復 (死亡)	関連なし

番号	性別	年齢 (歳)	有害事象名 (医師記載名/PT)	発現までの日 数 ^{※1}	転帰までの日 数 ^{※2}	転帰	本剤との 因果関係
58	男	82	癌悪液質/悪液質	25	9	未回復 (死亡)	関連なし
59	男	86	急性呼吸不全/急性呼吸不全	10	1	未回復 (死亡)	関連なし
60	女	85	死亡/死亡	5	1	未回復 (死亡)	関連なし
61	女	89	心不全の悪化/心不全	58	7	未回復 (死亡)	関連なし
62	男	90	死亡 (老衰) /マラスムス	16	1	未回復 (死亡)	関連なし
63	女	94	老衰/マラスムス	33	1	未回復 (死亡)	関連なし
64	女	88	老衰/マラスムス	22	1	未回復 (死亡)	関連なし
65	男	89	死亡 (老衰) /マラスムス	89	1	未回復 (死亡)	関連なし
66	女	89	老衰/マラスムス	154	1	未回復 (死亡)	関連なし
67	女	93	慢性心不全の増悪/慢性心不全	77	1	未回復 (死亡)	関連なし
68	女	82	労作性呼吸不全/呼吸不全	35	21	未回復 (死亡)	関連なし
68	女	82	白血球数減少/白血球数減少	54	2	未回復 (死亡)	関連なし
69	女	87	右第 4, 5 肋骨骨折/肋骨骨折	45	128	未回復 (死亡)	関連なし
70	女	81	突然死/突然死	55	1	未回復 (死亡)	関連あり
71	男	91	急性腎不全/急性腎不全	125	28	未回復 (死亡)	関連なし
72	男	70	食道がん/食道癌	1	117	未回復 (死亡)	関連なし
72	男	70	喉頭がん/喉頭癌	1	117	未回復 (死亡)	関連なし
73	男	79	誤嚥性肺炎/誤嚥性肺炎	64	6	未回復 (死亡)	関連なし
74	女	65	心臓疾患の悪化/心障害	8	1	未回復 (死亡)	関連なし
75	女	97	死亡/死亡	199	1	未回復 (死亡)	関連なし
76	男	88	誤嚥性肺炎/誤嚥性肺炎	47	1	未回復 (死亡)	関連なし

※1 有害事象の発現日-本剤投与開始日+1

※2 死亡に至った有害事象の転帰日-有害事象の発現日+1

本集計には、安全性解析期間外も含めた。

MedDRA/J version 21.1

3.5.6 患者背景要因別安全性解析

安全性解析対象症例 3671 例における、患者背景要因別の副作用発現状況を [Table 3-14](#) に示す。

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

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

患者背景要因別副作用発現状況結果

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

- 合併症の有無 (p = 0.0001)
- 合併症 (その他) の有無 (p = 0.0002)
- 本剤の使用状況 (最大 1 日貼付量) (p < 0.0001)

- 併用薬剤の有無 (p < 0.0001)
- 前治療薬剤の有無 (p = 0.0005)
- 本剤使用開始時の MMSE (p = 0.0007)

以下に、この6要因について詳述する。

Table 3-14 患者背景要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	副作用発現		検定結果	
				症例数	発現割合 (%)	検定	p 値
全体		3671	-	885	24.11		
性別	男	1193	32.50	258	21.63	Fisher	p=0.0151
	女	2478	67.50	627	25.30		
年齢 a	15歳未満	0	0.00	0	-		-
	15歳以上	3671	100.00	885	24.11		
年齢 b	18歳未満	0	0.00	0	-		-
	18歳以上	3671	100.00	885	24.11		
年齢 c	65歳未満	83	2.26	18	21.69	Fisher	p=0.6974
	65歳以上	3588	97.74	867	24.16		
年齢 d	75歳未満	560	15.25	135	24.11	Fisher	p=1.0000
	75歳以上	3111	84.75	750	24.11		
年齢 e	85歳未満	2552	69.52	637	24.96	Fisher	p=0.0715
	85歳以上	1119	30.48	248	22.16		
受診区分	外来	3461	94.28	848	24.50	Fisher	p=0.0246
	入院	210	5.72	37	17.62		
アルツハイマー型認知症の発症時期（罹病期間） ^{※1}	1年未満	1213	33.04	276	22.75	Mann-Whitney	p=0.0016
	1年-5年未満	1214	33.07	348	28.67		
	5年-10年未満	194	5.28	57	29.38		
	10年以上	32	0.87	6	18.75		
	不明	1018	27.73	198	19.45		
既往歴の有無	なし	2343	63.82	527	22.49	Fisher	p=0.0039
	あり	954	25.99	260	27.25		
	不明	374	10.19	98	26.20		
合併症の有無	なし	1341	36.53	275	20.51	Fisher	p=0.0001
	あり	2330	63.47	610	26.18		
合併症（腎障害）の有無	なし	3375	91.94	808	23.94	Fisher	p=0.4358
	あり	296	8.06	77	26.01		
合併症（肝障害）の有無	なし	3550	96.70	854	24.06	Fisher	p=0.6669
	あり	121	3.30	31	25.62		
合併症（胃腸障害）の有無	なし	3092	84.23	716	23.16	Fisher	p=0.0021
	あり	579	15.77	169	29.19		
合併症（心臓障害）の有無	なし	3221	87.74	752	23.35	Fisher	p=0.0047

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	副作用発現		検定結果	
				症例数	発現割合 (%)	検定	p 値
	あり	450	12.26	133	29.56		
合併症（その他）の有無	なし	1523	41.49	319	20.95	Fisher	p=0.0002
	あり	2148	58.51	566	26.35		
介護者の有無	なし	238	6.48	43	18.07	Fisher	p=0.0277
	あり	3365	91.66	824	24.49		
	不明	68	1.85	18	26.47		
過敏性素因	なし	3247	88.45	759	23.38	Fisher	p=0.1811
	あり	39	1.06	13	33.33		
	不明	385	10.49	113	29.35		
本剤の使用状況（最大 1 日貼付量）	4.5 mg	441	12.01	140	31.75	Mann-Whitney	p<0.0001
	9.0 mg	522	14.22	194	37.16		
	13.5 mg	471	12.83	207	43.95		
	18.0 mg	2235	60.88	344	15.39		
	18.0 mg<	1	0.03	0	0.00		
	不明	1	0.03	0	0.00		
併用薬剤の有無	なし	1418	38.63	203	14.32	Fisher	p<0.0001
	あり	2253	61.37	682	30.27		

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	副作用発現		検定結果	
				症例数	発現割合 (%)	検定	p 値
体重	40 kg 未満	281	7.65	73	25.98	Mann-Whitney	p=0.0920
	40 kg-50 kg 未満	813	22.15	211	25.95		
	50 kg-60 kg 未満	608	16.56	151	24.84		
	60 kg 以上	379	10.32	79	20.84		
	未測	1590	43.31	371	23.33		
前治療薬剤の有無	なし	2835	77.23	650	22.93	Fisher	p=0.0005
	あり	776	21.14	226	29.12		
	不明	60	1.63	9	15.00		
本剤使用開始時の MMSE	10 点未満	183	4.99	45	24.59	Mann-Whitney	p=0.0007
	10 点-16 点未満	411	11.20	81	19.71		
	16 点-21 点未満	713	19.42	161	22.58		
	21 点以上	757	20.62	222	29.33		
	未実施	1607	43.78	376	23.40		

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

3.5.6.1 合併症の有無

合併症の有無別の副作用発現割合は、合併症「なし」が 20.51%（275/1341 例）、「あり」が 26.18%（610/2330 例）であり、有意な差が認められた（ $p = 0.0001$, Fisher 直接確率計算法）。

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

主な副作用（1.00%以上）は、合併症「あり」の症例では、適用部位そう痒感 6.14%（143/2330 例）、適用部位紅斑 3.61%（84/2330 例）、適用部位皮膚炎 3.48%（81/2330 例）、接触皮膚炎 3.18%（74/2330 例）、悪心 1.85%（43/2330 例）、食欲減退 1.50%（35/2330 例）、そう痒症 1.33%（31/2330 例）、適用部位発疹 1.24%（29/2330 例）であった。合併症「なし」の症例では、適用部位そう痒感 5.15%（69/1341 例）、適用部位皮膚炎 3.80%（51/1341 例）、適用部位紅斑 2.83%（38/1341 例）、接触皮膚炎及びそう痒症が各 1.57%（21/1341 例）、適用部位発疹 1.42%（19/1341 例）、及び悪心 1.12%（15/1341 例）であった。

両カテゴリで発現した主な副作用の内訳は類似し、それらの発現割合に大きな差はなかった。また、合併症「あり」症例のみで発現した副作用は多種認められたが、それぞれの発現割合は 0.04%～0.21%と低く、特記すべき傾向は認められなかったため、追加の対応は必要ないとする。

3.5.6.2 合併症（その他）の有無

合併症（その他）「あり」症例は、3.5.6.1 に示す合併症「あり」症例のうち、合併症（腎障害・肝障害・胃腸障害・心臓障害）に該当しない合併症を有する症例とした。

合併症（その他）の有無別の副作用発現割合は、合併症（その他）「なし」が 20.95%（319/1523 例）、「あり」が 26.35%（566/2148 例）であり、有意な差が認められた（ $p=0.0002$, Fisher 直接確率計算法）。

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

主な副作用（1.00%以上）は、合併症（その他）「あり」の症例では、適用部位そう痒感 6.19%（133/2148 例）、適用部位紅斑 3.72%（80/2148 例）、適用部位皮膚炎 3.54%（76/2148 例）、接触皮膚炎 3.26%（70/2148 例）、悪心 1.82%（39/2148 例）、食欲減退 1.58%（34/2148 例）、適用部位発疹 1.26%（27/2148 例）、そう痒症 1.16%（25/2148 例）、嘔吐 1.07%（23/2148 例）であった。合併症（その他）「なし」の症例では、適用部位そう痒感 5.19%（79/1523 例）、適用部位皮膚炎 3.68%（56/1523 例）、適用部位紅斑 2.76%（42/1523 例）、そう痒症 1.77%（27/1523 例）、接触皮膚炎 1.64%（25/1523 例）、適用部位発疹 1.38%（21/1523 例）、及び悪心 1.25%（19/1523 例）であった。

両カテゴリの副作用の種類及びその発現割合は 3.5.6.1 の「合併症の有無」別とおよそ一致していることから、「合併症の有無」と同様に、追加の対応は必要ないと考える。

3.5.6.3 本剤の使用状況（最大 1 日貼付量）

「本剤の使用状況（最大 1 日貼付量）」別の副作用発現割合は、「4.5 mg」が 31.75%（140/441 例）、「9.0 mg」が 37.16%（194/522 例）、「13.5 mg」が 43.95%（207/471 例）、「18.0 mg」が 15.39%（344/2235 例）、「18.0 mg 超」が 0%（0/1 例）であった。本剤の使用状況（最大 1 日貼付量）の「18.0 mg」と比較し、「4.5 mg/9.0 mg/13.5 mg」のカテゴリで副作用発現割合が高く、有意な差が認められた（ $p<0.0001$, Mann-Whitney 検定）。なお、「本剤の使用状況（最大 1 日貼付量）」は観察期間中の最大 1 日貼付量を示したものであり、副作用発現時の最大貼付量を示したものではない。

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

主な副作用は、最大 1 日貼付量 4.5 mg の症例が、適用部位そう痒感 6.58%（29/441 例）、接触皮膚炎 3.40%（15/441 例）、適用部位皮膚炎及び適用部位発疹が各 3.17%（14/441 例）、悪心及び適用部位紅斑が各 2.49%（11/441 例）であった。9.0 mg の症例が、適用部位そう痒感 8.81%（46/522 例）、適用部位紅斑 5.36%（28/522 例）、適用部位皮膚炎 4.98%（26/522 例）、接触皮膚炎 4.02%（21/522 例）、食欲減退 2.49%（13/522 例）、そう痒症 2.30%（12/522 例）であった。13.5 mg の症例が、適用部位そう痒感 11.89%（56/471 例）、適用部位皮膚炎及び適用部位紅斑が各 7.22%（34/471 例）、接触皮膚炎及び適用部位発疹が各 3.18%（15/471 例）、悪心及びそう痒症が各 2.97%（14/471 例）、食欲減退 2.34%（11/471 例）であった。18.0 mg の症例が、適用部位そう痒感 3.62%（81/2235 例）、適用部位皮膚炎 2.60%（58/2235 例）、適用部位紅斑 2.19%

(49/2235 例) であった。発現割合が最も高かった 13.5 mg の症例のみで認められた副作用は、運動過多 0.42% (2/471 例) であり、その他の副作用は各 1 例であった。

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

3.5.6.4 併用薬剤の有無

併用薬剤の有無別の副作用発現割合は、併用薬剤「なし」が 14.32% (203/1418 例)、「あり」が 30.27% (682/2253 例) であり、有意な差が認められた ($p < 0.0001$, Fisher 直接確率計算法)。

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

主な副作用 (1.00%以上) は、併用薬剤「あり」の症例が、適用部位そう痒感 7.06% (159/2253 例)、適用部位紅斑 4.53% (102/2253 例)、適用部位皮膚炎 4.35% (98/2253 例)、接触皮膚炎 3.91% (88/2253 例)、悪心 1.82% (41/2253 例)、そう痒症 1.78% (40/2253 例)、食欲減退 1.51% (34/2253 例)、適用部位発疹 1.29% (29/2253 例) であった。併用薬剤「なし」の症例が、適用部位そう痒感 3.74% (53/1418 例)、適用部位皮膚炎 2.40% (34/1418 例)、適用部位紅斑 1.41% (20/1418 例)、適用部位発疹 1.34% (19/1418 例)、悪心 1.20% (17/1418 例) であった。

PT 別で両カテゴリの発現割合に差があった (1%以上) 副作用のうち、併用薬剤「あり」で発現割合が高かった副作用は、接触皮膚炎、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑、適用部位そう痒感であった。両カテゴリの合計の発現割合の差は、主に上述した副作用によるものであった。PT 別で両カテゴリの発現割合の差が大きかった副作用はすべて皮膚関連事象であり、添付文書に記載している発現割合を超えるものではなかった。よって、追加の対応は必要ないと考える。

3.5.6.5 前治療薬剤の有無

前治療薬剤の有無別の副作用発現割合は、前治療薬剤「なし」が 22.93% (650/2835 例)、「あり」が 29.12% (226/776 例) であり、有意な差が認められた ($p = 0.0005$, Fisher 直接確率計算法)。なお、前治療薬剤は、調査票「アルツハイマー型認知症に対する前治療薬剤」に記載された薬剤の内訳とした。

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

主な副作用（1.00%以上）は、前治療薬剤「あり」の症例では、適用部位そう痒感 6.19%（48/776 例）、適用部位紅斑 3.99%（31/776 例）、適用部位皮膚炎 3.74%（29/776 例）、接触皮膚炎 3.22%（25/776 例）、そう痒症 2.06%（16/776 例）、悪心 1.68%（13/776 例）、食欲減退及び激越が各 1.16%（9/776 例）、下痢及び適用部位発疹が各 1.03%（8/776 例）であった。前治療薬剤「なし」の症例では、適用部位そう痒感 5.68%（161/2835 例）、適用部位皮膚炎 3.60%（102/2835 例）、適用部位紅斑 3.14%（89/2835 例）、接触皮膚炎 2.40%（68/2835 例）、悪心 1.59%（45/2835 例）、適用部位発疹 1.41%（40/2835 例）、そう痒症 1.27%（36/2835 例）、食欲減退 1.23%（35/2835 例）であった。

両カテゴリ間の副作用発現割合の差（1%以上）は、SOC 別では精神障害、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害、一般・全身障害および投与部位の状態が認められたが、PT 別では認められなかったため、前治療薬剤「あり」の症例で特異的な副作用の発現はなかったと考える。また個々の事象で添付文書に記載している発現割合を超えるものはなかった。よって、追加の対応は必要ないものとする。

3.5.6.6 本剤使用開始時の MMSE

本剤使用開始時の MMSE 評価が未実施だった症例数は、安全性解析対象症例数の約 4 割以上（1607/3671 例）を占めたため、以下は参考データとして示す。

「本剤使用開始時の MMSE」スコア別の副作用発現割合は、「10 点未満」が 24.59%（45/183 例）、「10 点以上 16 点未満」が 19.71%（81/411 例）、「16 点以上 21 点未満」が 22.58%（161/713 例）、「21 点以上」が 29.33%（222/757 例）であり、有意な差が認められた（ $p=0.0007$, Mann-Whitney 検定）。

調整解析でも有意差が認められたことから「本剤使用開始時の MMSE」の副作用発現割合に対する影響については否定できなかった。

副作用の種類についてもカテゴリごとに確認したが、特記すべき傾向は認めておらず、追加の対応は必要ないものとする。

3.5.7 特別な背景を有する患者

3.5.7.1 小児（15 歳未満）

安全性解析対象症例 3671 例中、15 歳未満の小児への使用は認められなかった。

3.5.7.2 小児（18 歳未満）

安全性解析対象症例 3671 例中、18 歳未満の小児への使用は認められなかった。

3.5.7.3 高齢者（65歳以上）

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

安全性解析対象症例 3671 例中、3588 例（97.74%）が 65 歳以上の高齢者であった。

高齢者の副作用発現割合は 24.16%（867/3588 例）であり、非高齢者の副作用発現割合 21.69%（18/83 例）と比較して、有意な差は認められなかった（ $p = 0.6974$, Fisher 直接確率計算法）。

高齢者の主な副作用（上位 5 事象）の発現割合は、適用部位そう痒感 5.80%（208/3588 例）、適用部位皮膚炎 3.57%（128/3588 例）、適用部位紅斑 3.26%（117/3588 例）、接触皮膚炎 2.59%（93/3588 例）、悪心 1.62%（58/3588 例）であった。一方、非高齢者の副作用の発現割合は、適用部位紅斑 6.02%（5/83 例）、適用部位そう痒感及び適用部位皮膚炎が各 4.82%（4/3588 例）、接触皮膚炎 2.41%（2/83 例）、その他の副作用が各 1.20%（1/83 例）であった。

アルツハイマー型認知症を発症する患者の多くは高齢者であり、本調査でも高齢者が多くを占めるため、高齢者・非高齢者を比較することは困難であった。また、別のカテゴリ「75 歳未満・以上」、「85 歳未満・以上」の結果を踏まえても、高齢になるに従って副作用の発現割合が高くなる傾向は認められていない。よって、追加の対応は必要ないと考える。

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

安全性解析対象症例数（例）	83		3588	
副作用等の種類	65 歳未満 (発現割合 (%))		65 歳以上 (発現割合 (%))	
副作用発現症例全体	18	(21.69)	867	(24.16)
感染症および寄生虫症	0	(0.00)	3	(0.08)
帯状疱疹	0	(0.00)	1	(0.03)
肺炎	0	(0.00)	1	(0.03)
尿路感染	0	(0.00)	1	(0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.00)	1	(0.03)
胃癌	0	(0.00)	1	(0.03)
血液およびリンパ系障害	0	(0.00)	1	(0.03)
貧血	0	(0.00)	1	(0.03)
代謝および栄養障害	1	(1.20)	46	(1.28)
脱水	0	(0.00)	3	(0.08)
低カリウム血症	0	(0.00)	1	(0.03)
食欲亢進	0	(0.00)	1	(0.03)
食欲減退	1	(1.20)	43	(1.20)
精神障害	2	(2.41)	72	(2.01)
異常な夢	0	(0.00)	1	(0.03)
攻撃性	0	(0.00)	5	(0.14)
激越	0	(0.00)	16	(0.45)
怒り	0	(0.00)	11	(0.31)
不安	0	(0.00)	1	(0.03)

安全性解析対象症例数 (例)	83		3588	
副作用等の種類	65歳未満 (発現割合 (%))		65歳以上 (発現割合 (%))	
譫妄	0	(0.00)	6	(0.17)
妄想	1	(1.20)	1	(0.03)
抑うつ気分	0	(0.00)	1	(0.03)
幻覚	1	(1.20)	2	(0.06)
不眠症	0	(0.00)	11	(0.31)
易刺激性	0	(0.00)	8	(0.22)
気分変化	1	(1.20)	0	(0.00)
悪夢	0	(0.00)	1	(0.03)
記憶錯誤	0	(0.00)	1	(0.03)
妄想症	0	(0.00)	1	(0.03)
人格変化	0	(0.00)	1	(0.03)
徘徊癖	0	(0.00)	5	(0.14)
落ち着きのなさ	0	(0.00)	8	(0.22)
独語	0	(0.00)	1	(0.03)
精神状態変化	0	(0.00)	1	(0.03)
無為	0	(0.00)	1	(0.03)
不安障害	0	(0.00)	1	(0.03)
コミュニケーション障害	0	(0.00)	1	(0.03)
精神障害	0	(0.00)	1	(0.03)
神経精神症状	0	(0.00)	1	(0.03)
神経系障害	1	(1.20)	41	(1.14)
固定姿勢保持困難	0	(0.00)	1	(0.03)
運動緩慢	0	(0.00)	1	(0.03)
浮動性めまい	0	(0.00)	13	(0.36)
味覚異常	0	(0.00)	2	(0.06)
錐体外路障害	0	(0.00)	1	(0.03)
頭痛	1	(1.20)	4	(0.11)
片麻痺	0	(0.00)	1	(0.03)
運動過多	0	(0.00)	2	(0.06)
パーキンソニズム	0	(0.00)	1	(0.03)
精神運動亢進	0	(0.00)	3	(0.08)
傾眠	0	(0.00)	9	(0.25)
昏迷	0	(0.00)	1	(0.03)
振戦	0	(0.00)	1	(0.03)
平衡障害	0	(0.00)	1	(0.03)
パーキンソン病	0	(0.00)	1	(0.03)
不規則睡眠覚醒リズム障害	0	(0.00)	1	(0.03)
眼障害	0	(0.00)	1	(0.03)
視力低下	0	(0.00)	1	(0.03)

安全性解析対象症例数 (例)	83		3588	
副作用等の種類	65歳未満 (発現割合 (%))		65歳以上 (発現割合 (%))	
心臓障害	0	(0.00)	5	(0.14)
第一度房室ブロック	0	(0.00)	1	(0.03)
急性心不全	0	(0.00)	1	(0.03)
うっ血性心不全	0	(0.00)	1	(0.03)
動悸	0	(0.00)	2	(0.06)
血管障害	0	(0.00)	5	(0.14)
高血圧	0	(0.00)	4	(0.11)
起立性低血圧	0	(0.00)	1	(0.03)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	0	(0.00)	4	(0.11)
咳嗽	0	(0.00)	1	(0.03)
発声障害	0	(0.00)	1	(0.03)
呼吸困難	0	(0.00)	1	(0.03)
上気道の炎症	0	(0.00)	1	(0.03)
胃腸障害	1	(1.20)	106	(2.95)
腹痛	0	(0.00)	4	(0.11)
便秘	1	(1.20)	6	(0.17)
下痢	0	(0.00)	16	(0.45)
嚥下障害	0	(0.00)	3	(0.08)
出血性胃潰瘍	0	(0.00)	1	(0.03)
胃炎	0	(0.00)	1	(0.03)
腸閉塞	0	(0.00)	1	(0.03)
悪心	0	(0.00)	58	(1.62)
嘔吐	0	(0.00)	26	(0.72)
心窩部不快感	0	(0.00)	1	(0.03)
軟便	0	(0.00)	1	(0.03)
肝胆道系障害	0	(0.00)	2	(0.06)
肝機能異常	0	(0.00)	2	(0.06)
皮膚および皮下組織障害	4	(4.82)	187	(5.21)
皮膚炎	0	(0.00)	12	(0.33)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.00)	2	(0.06)
接触皮膚炎	2	(2.41)	93	(2.59)
薬疹	0	(0.00)	1	(0.03)
皮膚乾燥	0	(0.00)	1	(0.03)
湿疹	0	(0.00)	5	(0.14)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.00)	2	(0.06)
紅斑	0	(0.00)	8	(0.22)
汗疹	0	(0.00)	1	(0.03)
そう痒症	0	(0.00)	52	(1.45)
発疹	1	(1.20)	11	(0.31)
皮膚障害	1	(1.20)	2	(0.06)

安全性解析対象症例数 (例)	83		3588	
副作用等の種類	65歳未満 (発現割合 (%))		65歳以上 (発現割合 (%))	
皮膚病変	0	(0.00)	1	(0.03)
皮膚反応	0	(0.00)	1	(0.03)
蕁麻疹	0	(0.00)	2	(0.06)
皮膚症	0	(0.00)	1	(0.03)
全身紅斑	0	(0.00)	1	(0.03)
全身性そう痒症	0	(0.00)	1	(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.00)	1	(0.03)
筋肉痛	0	(0.00)	1	(0.03)
筋骨格硬直	0	(0.00)	1	(0.03)
腎および尿路障害	0	(0.00)	4	(0.11)
緊張性膀胱	0	(0.00)	1	(0.03)
頻尿	0	(0.00)	1	(0.03)
尿失禁	0	(0.00)	1	(0.03)
腎機能障害	0	(0.00)	1	(0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(13.25)	447	(12.46)
適用部位皮膚炎	4	(4.82)	128	(3.57)
適用部位紅斑	5	(6.02)	117	(3.26)
適用部位刺激感	0	(0.00)	2	(0.06)
適用部位疼痛	0	(0.00)	1	(0.03)
適用部位そう痒感	4	(4.82)	208	(5.80)
適用部位発疹	1	(1.20)	47	(1.31)
適用部位反応	0	(0.00)	4	(0.11)
胸痛	0	(0.00)	1	(0.03)
死亡	0	(0.00)	1	(0.03)
異常感	0	(0.00)	5	(0.14)
熱感	0	(0.00)	1	(0.03)
歩行障害	0	(0.00)	2	(0.06)
倦怠感	1	(1.20)	2	(0.06)
浮腫	0	(0.00)	1	(0.03)
突然死	0	(0.00)	1	(0.03)
適用部位湿疹	0	(0.00)	22	(0.61)
適用部位蕁麻疹	0	(0.00)	1	(0.03)
体調不良	0	(0.00)	1	(0.03)
適用部位腫脹	0	(0.00)	5	(0.14)
適用部位不快感	0	(0.00)	1	(0.03)
適用部位過敏反応	0	(0.00)	1	(0.03)
適用部位びらん	0	(0.00)	1	(0.03)
副作用	0	(0.00)	1	(0.03)

安全性解析対象症例数 (例)	83		3588	
副作用等の種類	65歳未満 (発現割合 (%))		65歳以上 (発現割合 (%))	
臨床検査	0	(0.00)	12	(0.33)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.00)	1	(0.03)
血圧上昇	0	(0.00)	2	(0.06)
血中尿素増加	0	(0.00)	1	(0.03)
心電図Q T延長	0	(0.00)	1	(0.03)
心電図T波振幅減少	0	(0.00)	1	(0.03)
体重減少	0	(0.00)	3	(0.08)
白血球数減少	0	(0.00)	1	(0.03)
白血球数増加	0	(0.00)	1	(0.03)
心電図P R延長	0	(0.00)	1	(0.03)
傷害, 中毒および処置合併症	0	(0.00)	2	(0.06)
転倒	0	(0.00)	1	(0.03)
上腕骨骨折	0	(0.00)	1	(0.03)
社会環境	0	(0.00)	1	(0.03)
患者による治療拒否	0	(0.00)	1	(0.03)
製品の問題	0	(0.00)	1	(0.03)
製品付着性の問題	0	(0.00)	1	(0.03)

MedDRA/J Ver(21.1)

3.5.7.4 妊婦

安全性解析対象症例 3671 例中、妊婦への使用は認められなかった。

3.5.7.5 腎機能障害を合併する症例

腎機能障害有無別の副作用を Table 3-16 に示す。

安全性解析対象症例 3671 例中、296 例 (8.06%) が、本剤使用開始時点に腎機能障害を合併する症例であった。

腎機能障害を合併する症例の副作用発現割合は 26.01% (77/296 例) であり、腎機能障害を合併しない症例の副作用発現割合 23.94% (808/3375 例) と比較し、有意な差は認められなかった ($p = 0.4358$, Fisher 直接確率計算法)。

腎機能障害を合併する症例の主な副作用 (1.00% 以上) の発現割合は、適用部位そう痒感 5.74% (17/296 例)、接触皮膚炎 5.41% (16/296 例)、適用部位紅斑 3.38% (10/296 例)、悪心 2.03% (6/296 例)、食欲減退、そう痒症及び適用部位皮膚炎が各 1.69% (5/296 例)、易刺激性、下痢及び適用部位発疹が各 1.01% (3/296 例) であった。

一方、腎機能障害を合併しない症例の主な副作用 (1.00% 以上) の発現割合は、適用部位そう痒感 5.78% (195/3375 例)、適用部位皮膚炎 3.76% (127/3375 例)、適用部位紅斑 3.32% (112/3375 例)、接触皮膚炎 2.34% (79/3375 例)、悪心 1.54% (52/3375 例)、そう痒症 1.39% (47/3375 例)、適用部位発疹 1.33% (45/3375 例)、食欲減退 1.16% (39/3375 例) であった。

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

Table 3-16 腎機能障害有無別の副作用（安全性解析対象症例）

安全性解析対象症例数（例）	3375	296
副作用等の種類	腎機能障害なし （発現割合（%））	腎機能障害あり （発現割合（%））
副作用発現症例全体	808 (23.94)	77 (26.01)
感染症および寄生虫症	2 (0.06)	1 (0.34)
帯状疱疹	1 (0.03)	0 (0.00)
肺炎	1 (0.03)	0 (0.00)
尿路感染	0 (0.00)	1 (0.34)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.03)	0 (0.00)
胃癌	1 (0.03)	0 (0.00)
血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	1 (0.34)
貧血	0 (0.00)	1 (0.34)
代謝および栄養障害	41 (1.21)	6 (2.03)
脱水	2 (0.06)	1 (0.34)
低カリウム血症	1 (0.03)	0 (0.00)
食欲亢進	1 (0.03)	0 (0.00)
食欲減退	39 (1.16)	5 (1.69)
精神障害	67 (1.99)	7 (2.36)
異常な夢	1 (0.03)	0 (0.00)
攻撃性	5 (0.15)	0 (0.00)
激越	15 (0.44)	1 (0.34)
怒り	10 (0.30)	1 (0.34)
不安	0 (0.00)	1 (0.34)
譫妄	6 (0.18)	0 (0.00)
妄想	2 (0.06)	0 (0.00)
抑うつ気分	1 (0.03)	0 (0.00)
幻覚	3 (0.09)	0 (0.00)
不眠症	10 (0.30)	1 (0.34)
易刺激性	5 (0.15)	3 (1.01)
気分変化	1 (0.03)	0 (0.00)
悪夢	1 (0.03)	0 (0.00)
記憶錯誤	1 (0.03)	0 (0.00)
妄想症	1 (0.03)	0 (0.00)
人格変化	1 (0.03)	0 (0.00)
徘徊癖	5 (0.15)	0 (0.00)
落ち着きのなさ	7 (0.21)	1 (0.34)
独語	1 (0.03)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数（例）	3375	296
副作用等の種類	腎機能障害なし (発現割合 (%))	腎機能障害あり (発現割合 (%))
精神状態変化	1 (0.03)	0 (0.00)
無為	1 (0.03)	0 (0.00)
不安障害	0 (0.00)	1 (0.34)
コミュニケーション障害	1 (0.03)	0 (0.00)
精神障害	1 (0.03)	0 (0.00)
神経精神症状	1 (0.03)	0 (0.00)
神経系障害	39 (1.16)	3 (1.01)
固定姿勢保持困難	1 (0.03)	0 (0.00)
運動緩慢	1 (0.03)	0 (0.00)
浮動性めまい	13 (0.39)	0 (0.00)
味覚異常	2 (0.06)	0 (0.00)
錐体外路障害	1 (0.03)	0 (0.00)
頭痛	5 (0.15)	0 (0.00)
片麻痺	1 (0.03)	0 (0.00)
運動過多	2 (0.06)	0 (0.00)
パーキンソニズム	1 (0.03)	0 (0.00)
精神運動亢進	2 (0.06)	1 (0.34)
傾眠	8 (0.24)	1 (0.34)
昏迷	1 (0.03)	0 (0.00)
振戦	1 (0.03)	0 (0.00)
平衡障害	0 (0.00)	1 (0.34)
パーキンソン病	1 (0.03)	0 (0.00)
不規則睡眠覚醒リズム障害	1 (0.03)	0 (0.00)
眼障害	1 (0.03)	0 (0.00)
視力低下	1 (0.03)	0 (0.00)
心臓障害	3 (0.09)	2 (0.68)
第一度房室ブロック	1 (0.03)	0 (0.00)
急性心不全	0 (0.00)	1 (0.34)
うっ血性心不全	1 (0.03)	0 (0.00)
動悸	1 (0.03)	1 (0.34)
血管障害	4 (0.12)	1 (0.34)
高血圧	3 (0.09)	1 (0.34)
起立性低血圧	1 (0.03)	0 (0.00)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (0.12)	0 (0.00)
咳嗽	1 (0.03)	0 (0.00)
発声障害	1 (0.03)	0 (0.00)
呼吸困難	1 (0.03)	0 (0.00)
上気道の炎症	1 (0.03)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数 (例)	3375	296
副作用等の種類	腎機能障害なし (発現割合 (%))	腎機能障害あり (発現割合 (%))
胃腸障害	96 (2.84)	11 (3.72)
腹痛	4 (0.12)	0 (0.00)
便秘	7 (0.21)	0 (0.00)
下痢	13 (0.39)	3 (1.01)
嚥下障害	1 (0.03)	2 (0.68)
出血性胃潰瘍	0 (0.00)	1 (0.34)
胃炎	1 (0.03)	0 (0.00)
腸閉塞	1 (0.03)	0 (0.00)
悪心	52 (1.54)	6 (2.03)
嘔吐	25 (0.74)	1 (0.34)
心窩部不快感	1 (0.03)	0 (0.00)
軟便	1 (0.03)	0 (0.00)
肝胆道系障害	2 (0.06)	0 (0.00)
肝機能異常	2 (0.06)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	169 (5.01)	22 (7.43)
皮膚炎	12 (0.36)	0 (0.00)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.06)	0 (0.00)
接触皮膚炎	79 (2.34)	16 (5.41)
薬疹	1 (0.03)	0 (0.00)
皮膚乾燥	1 (0.03)	0 (0.00)
湿疹	5 (0.15)	0 (0.00)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.03)	1 (0.34)
紅斑	8 (0.24)	0 (0.00)
汗疹	1 (0.03)	0 (0.00)
そう痒症	47 (1.39)	5 (1.69)
発疹	11 (0.33)	1 (0.34)
皮膚障害	3 (0.09)	0 (0.00)
皮膚病変	1 (0.03)	0 (0.00)
皮膚反応	1 (0.03)	0 (0.00)
蕁麻疹	2 (0.06)	0 (0.00)
皮膚症	1 (0.03)	0 (0.00)
全身紅斑	1 (0.03)	0 (0.00)
全身性そう痒症	1 (0.03)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.03)	0 (0.00)
筋肉痛	1 (0.03)	0 (0.00)
筋骨格硬直	1 (0.03)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数 (例)	3375	296
副作用等の種類	腎機能障害なし (発現割合 (%))	腎機能障害あり (発現割合 (%))
腎および尿路障害	3 (0.09)	1 (0.34)
緊張性膀胱	0 (0.00)	1 (0.34)
頻尿	1 (0.03)	0 (0.00)
尿失禁	1 (0.03)	0 (0.00)
腎機能障害	1 (0.03)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	429 (12.71)	29 (9.80)
適用部位皮膚炎	127 (3.76)	5 (1.69)
適用部位紅斑	112 (3.32)	10 (3.38)
適用部位刺激感	2 (0.06)	0 (0.00)
適用部位疼痛	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位そう痒感	195 (5.78)	17 (5.74)
適用部位発疹	45 (1.33)	3 (1.01)
適用部位反応	4 (0.12)	0 (0.00)
胸痛	1 (0.03)	0 (0.00)
死亡	1 (0.03)	0 (0.00)
異常感	5 (0.15)	0 (0.00)
熱感	1 (0.03)	0 (0.00)
歩行障害	2 (0.06)	0 (0.00)
倦怠感	3 (0.09)	0 (0.00)
浮腫	1 (0.03)	0 (0.00)
突然死	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位湿疹	21 (0.62)	1 (0.34)
適用部位蕁麻疹	1 (0.03)	0 (0.00)
体調不良	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位腫脹	5 (0.15)	0 (0.00)
適用部位不快感	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位過敏反応	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位びらん	1 (0.03)	0 (0.00)
副作用	1 (0.03)	0 (0.00)
臨床検査	10 (0.30)	2 (0.68)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.03)	0 (0.00)
血圧上昇	2 (0.06)	0 (0.00)
血中尿素増加	1 (0.03)	0 (0.00)
心電図Q T延長	1 (0.03)	0 (0.00)
心電図T波振幅減少	0 (0.00)	1 (0.34)
体重減少	3 (0.09)	0 (0.00)
白血球数減少	1 (0.03)	0 (0.00)
白血球数増加	0 (0.00)	1 (0.34)
心電図P R延長	1 (0.03)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数（例）	3375	296
副作用等の種類	腎機能障害なし （発現割合（%））	腎機能障害あり （発現割合（%））
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.06)	0 (0.00)
転倒	1 (0.03)	0 (0.00)
上腕骨骨折	1 (0.03)	0 (0.00)
社会環境	1 (0.03)	0 (0.00)
患者による治療拒否	1 (0.03)	0 (0.00)
製品の問題	1 (0.03)	0 (0.00)
製品付着性の問題	1 (0.03)	0 (0.00)

MedDRA/J Ver(21.1)

3.5.7.6 肝機能障害を合併する症例

肝機能障害有無別の副作用を Table 3-17 に示す。

安全性解析対象症例 3671 例中，121 例（3.30%）が，本剤使用開始時点で肝機能障害を合併する症例であった。

肝機能障害を合併する症例の副作用発現割合は 25.62%（31/121 例）であり，肝機能障害を合併しない症例の副作用発現割合 24.06%（854/3550 例）と比較して，有意な差は認められなかった（ $p = 0.6669$ ，Fisher 直接確率計算法）。

肝機能障害を合併する症例の主な副作用（1.00%以上）の発現割合は，適用部位そう痒感 9.92%（12/121 例），適用部位紅斑 5.79%（7/121 例），適用部位皮膚炎 4.96%（6/121 例），そう痒症 2.48%（3/121 例），高血圧，悪心及び接触皮膚炎が各 1.65%（2/121 例）であった。

一方，肝機能障害を合併しない症例の主な副作用（1.00%以上）の発現割合は，適用部位そう痒感 5.63%（200/3550 例），適用部位皮膚炎 3.55%（126/3550 例），適用部位紅斑 3.24%（115/3550 例），接触皮膚炎 2.62%（93/3550 例），悪心 1.58%（56/3550 例），そう痒症 1.38%（49/3550 例），適用部位発疹 1.35%（48/3550 例），食欲減退 1.21%（43/3550 例）であった。

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

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

Table 3-17 肝機能障害有無別の副作用（安全性解析対象症例）

安全性解析対象症例数（例）	3550	121
副作用等の種類	肝機能障害なし （発現割合（％））	肝機能障害あり （発現割合（％））
副作用発現症例全体	854 (24.06)	31 (25.62)
感染症および寄生虫症	2 (0.06)	1 (0.83)
帯状疱疹	1 (0.03)	0 (0.00)
肺炎	0 (0.00)	1 (0.83)
尿路感染	1 (0.03)	0 (0.00)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.03)	0 (0.00)
胃癌	1 (0.03)	0 (0.00)
血液およびリンパ系障害	1 (0.03)	0 (0.00)
貧血	1 (0.03)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	46 (1.30)	1 (0.83)
脱水	3 (0.08)	0 (0.00)
低カリウム血症	1 (0.03)	0 (0.00)
食欲亢進	1 (0.03)	0 (0.00)
食欲減退	43 (1.21)	1 (0.83)
精神障害	73 (2.06)	1 (0.83)
異常な夢	1 (0.03)	0 (0.00)
攻撃性	5 (0.14)	0 (0.00)
激越	16 (0.45)	0 (0.00)
怒り	10 (0.28)	1 (0.83)
不安	1 (0.03)	0 (0.00)
譫妄	6 (0.17)	0 (0.00)
妄想	2 (0.06)	0 (0.00)
抑うつ気分	1 (0.03)	0 (0.00)
幻覚	3 (0.08)	0 (0.00)
不眠症	11 (0.31)	0 (0.00)
易刺激性	8 (0.23)	0 (0.00)
気分変化	1 (0.03)	0 (0.00)
悪夢	1 (0.03)	0 (0.00)
記憶錯誤	1 (0.03)	0 (0.00)
妄想症	1 (0.03)	0 (0.00)
人格変化	1 (0.03)	0 (0.00)
徘徊癖	5 (0.14)	0 (0.00)
落ち着きのなさ	8 (0.23)	0 (0.00)
独語	1 (0.03)	0 (0.00)
精神状態変化	1 (0.03)	0 (0.00)
無為	1 (0.03)	0 (0.00)
不安障害	1 (0.03)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数（例）	3550	121
副作用等の種類	肝機能障害なし (発現割合 (%))	肝機能障害あり (発現割合 (%))
コミュニケーション障害	1 (0.03)	0 (0.00)
精神障害	1 (0.03)	0 (0.00)
神経精神症状	1 (0.03)	0 (0.00)
神経系障害	42 (1.18)	0 (0.00)
固定姿勢保持困難	1 (0.03)	0 (0.00)
運動緩慢	1 (0.03)	0 (0.00)
浮動性めまい	13 (0.37)	0 (0.00)
味覚異常	2 (0.06)	0 (0.00)
錐体外路障害	1 (0.03)	0 (0.00)
頭痛	5 (0.14)	0 (0.00)
片麻痺	1 (0.03)	0 (0.00)
運動過多	2 (0.06)	0 (0.00)
パーキンソニズム	1 (0.03)	0 (0.00)
精神運動亢進	3 (0.08)	0 (0.00)
傾眠	9 (0.25)	0 (0.00)
昏迷	1 (0.03)	0 (0.00)
振戦	1 (0.03)	0 (0.00)
平衡障害	1 (0.03)	0 (0.00)
パーキンソン病	1 (0.03)	0 (0.00)
不規則睡眠覚醒リズム障害	1 (0.03)	0 (0.00)
眼障害	1 (0.03)	0 (0.00)
視力低下	1 (0.03)	0 (0.00)
心臓障害	5 (0.14)	0 (0.00)
第一度房室ブロック	1 (0.03)	0 (0.00)
急性心不全	1 (0.03)	0 (0.00)
うっ血性心不全	1 (0.03)	0 (0.00)
動悸	2 (0.06)	0 (0.00)
血管障害	3 (0.08)	2 (1.65)
高血圧	2 (0.06)	2 (1.65)
起立性低血圧	1 (0.03)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.11)	0 (0.00)
咳嗽	1 (0.03)	0 (0.00)
発声障害	1 (0.03)	0 (0.00)
呼吸困難	1 (0.03)	0 (0.00)
上気道の炎症	1 (0.03)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数（例）	3550	121
副作用等の種類	肝機能障害なし (発現割合（%）)	肝機能障害あり (発現割合（%）)
胃腸障害	104 (2.93)	3 (2.48)
腹痛	4 (0.11)	0 (0.00)
便秘	7 (0.20)	0 (0.00)
下痢	15 (0.42)	1 (0.83)
嚥下障害	3 (0.08)	0 (0.00)
出血性胃潰瘍	1 (0.03)	0 (0.00)
胃炎	1 (0.03)	0 (0.00)
腸閉塞	1 (0.03)	0 (0.00)
悪心	56 (1.58)	2 (1.65)
嘔吐	25 (0.70)	1 (0.83)
心窩部不快感	1 (0.03)	0 (0.00)
軟便	1 (0.03)	0 (0.00)
肝胆道系障害	1 (0.03)	1 (0.83)
肝機能異常	1 (0.03)	1 (0.83)
皮膚および皮下組織障害	186 (5.24)	5 (4.13)
皮膚炎	12 (0.34)	0 (0.00)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.06)	0 (0.00)
接触皮膚炎	93 (2.62)	2 (1.65)
薬疹	1 (0.03)	0 (0.00)
皮膚乾燥	1 (0.03)	0 (0.00)
湿疹	5 (0.14)	0 (0.00)
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.06)	0 (0.00)
紅斑	8 (0.23)	0 (0.00)
汗疹	1 (0.03)	0 (0.00)
そう痒症	49 (1.38)	3 (2.48)
発疹	12 (0.34)	0 (0.00)
皮膚障害	3 (0.08)	0 (0.00)
皮膚病変	1 (0.03)	0 (0.00)
皮膚反応	1 (0.03)	0 (0.00)
蕁麻疹	2 (0.06)	0 (0.00)
皮膚症	1 (0.03)	0 (0.00)
全身紅斑	1 (0.03)	0 (0.00)
全身性そう痒症	1 (0.03)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.03)	0 (0.00)
筋肉痛	1 (0.03)	0 (0.00)
筋骨格硬直	1 (0.03)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数（例）	3550	121
副作用等の種類	肝機能障害なし （発現割合（%））	肝機能障害あり （発現割合（%））
腎および尿路障害	4 (0.11)	0 (0.00)
緊張性膀胱	1 (0.03)	0 (0.00)
頻尿	1 (0.03)	0 (0.00)
尿失禁	1 (0.03)	0 (0.00)
腎機能障害	1 (0.03)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	439 (12.37)	19 (15.70)
適用部位皮膚炎	126 (3.55)	6 (4.96)
適用部位紅斑	115 (3.24)	7 (5.79)
適用部位刺激感	2 (0.06)	0 (0.00)
適用部位疼痛	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位そう痒感	200 (5.63)	12 (9.92)
適用部位発疹	48 (1.35)	0 (0.00)
適用部位反応	4 (0.11)	0 (0.00)
胸痛	1 (0.03)	0 (0.00)
死亡	1 (0.03)	0 (0.00)
異常感	5 (0.14)	0 (0.00)
熱感	1 (0.03)	0 (0.00)
歩行障害	2 (0.06)	0 (0.00)
倦怠感	3 (0.08)	0 (0.00)
浮腫	1 (0.03)	0 (0.00)
突然死	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位湿疹	21 (0.59)	1 (0.83)
適用部位蕁麻疹	1 (0.03)	0 (0.00)
体調不良	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位腫脹	5 (0.14)	0 (0.00)
適用部位不快感	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位過敏反応	1 (0.03)	0 (0.00)
適用部位びらん	1 (0.03)	0 (0.00)
副作用	1 (0.03)	0 (0.00)

安全性解析対象症例数（例）	3550	121
副作用等の種類	肝機能障害なし (発現割合 (%))	肝機能障害あり (発現割合 (%))
臨床検査	12 (0.34)	0 (0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.03)	0 (0.00)
血圧上昇	2 (0.06)	0 (0.00)
血中尿素増加	1 (0.03)	0 (0.00)
心電図QT延長	1 (0.03)	0 (0.00)
心電図T波振幅減少	1 (0.03)	0 (0.00)
体重減少	3 (0.08)	0 (0.00)
白血球数減少	1 (0.03)	0 (0.00)
白血球数増加	1 (0.03)	0 (0.00)
心電図PR延長	1 (0.03)	0 (0.00)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.03)	1 (0.83)
転倒	1 (0.03)	0 (0.00)
上腕骨骨折	0 (0.00)	1 (0.83)
社会環境	1 (0.03)	0 (0.00)
患者による治療拒否	1 (0.03)	0 (0.00)
製品の問題	1 (0.03)	0 (0.00)
製品付着性の問題	1 (0.03)	0 (0.00)

MedDRA/J Ver(21.1)

3.5.8 体重の推移

アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがあり、また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害剤の投与により、体重減少が報告されているため、本調査では体重の推移を確認した。

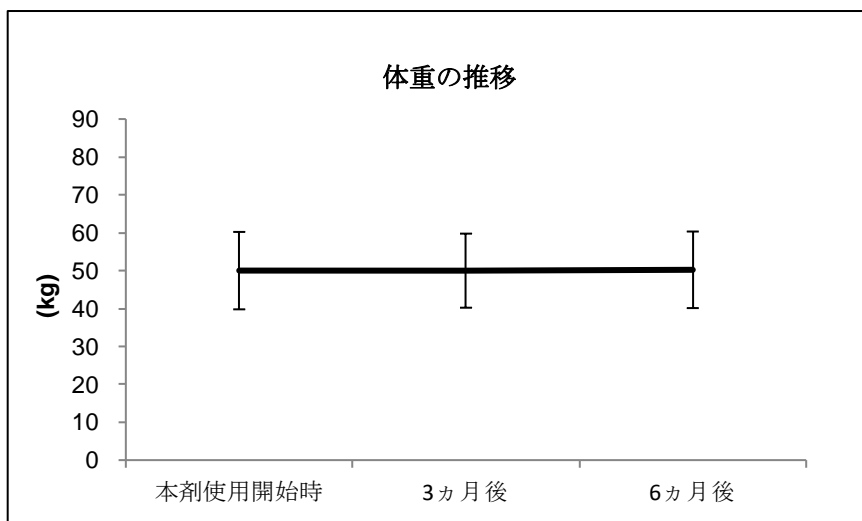
安全性解析対象症例 3671 例の体重の推移を [Table 3-18](#) 及び [Figure 3-2](#) に示す。

本剤使用開始時から 6 ヶ月後までの期間中、本剤使用による体重の減少は特にみられなかった。

Table 3-18 体重の推移（安全性解析対象症例）

時点	症例数	Mean	SD
本剤使用開始時	2081	50.00	10.215
3 ヶ月後	929	49.99	9.774
6 ヶ月後	699	50.22	10.101

Figure 3-2 体重の推移



3.6 有効性

有効性解析対象症例 3377 例の有効性について検討した。

3.6.1 全般改善度

有効性解析対象症例の調査期間終了時 [本剤投与 6 ヶ月 (24 週) 後] あるいは中止時の CGIC を用いて全般改善度を評価し、「大幅な改善」, 「中程度の改善」, 「若干の改善」, 「症状の変化なし」に該当する症例を「有効」と定義した。有効性解析対象症例の有効割合は 91.95% (3105/3377 例) であり, 9 割以上の症例で有効性が確認された (Table 3-21)。なお, 国内臨床試験 (1301 試験) では ADAS-J cog の変化量及び CIBIC plus-J スコアを主要評価項目として有効性を検討しており, 本調査の CGIC とは指標が異なるため, 比較は困難であった。

Table 3-21 全般改善度 (有効性解析対象症例)

全般改善度症例数 (例) (割合 (%))							
全体	大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	症状の変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化
	186(5.51)	588(17.41)	1052(31.15)	1279(37.87)	221(6.54)	40(1.18)	11(0.33)
3377 (100.00)	774(22.92)		2603(77.08)				
	1826(54.07)			1551(45.93)			
	3105(91.95)				272(8.05)		

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

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

3.6.2 MMSE

MMSE の結果を以下に示す。

なお, MMSE の本剤投与開始時からの変化量が算出可能な症例数は, 有効性解析対象症例数の約 3 割 (879/3377 例) と限定的であった。

3.6.2.1 MMSE 平均値の推移

有効性解析対象症例 3377 例中, MMSE の変化量が算出可能な症例における, 各評価時点 (本剤使用開始 6 ヶ月後, 最終評価時) の MMSE 平均値の変化を Table 3-22 に示す。

本剤使用開始時から 6 ヶ月後又は最終評価時までの変化量は, いずれの評価時点でも増加傾向がみられた。

Table 3-22 MMSE の平均値の変化 (有効性解析対象症例)

項目	評価時期	症例数	Mean (SD)	95%信頼区間
測定値	本剤使用開始時	879	17.3 (5.46)	-
	6 ヶ月後	800	18.6 (5.69)	-
	最終評価時	879	18.7 (5.73)	-

項目	評価時期	症例数	Mean (SD)	95%信頼区間
変化量	6ヵ月後	800	1.4 (3.01)	(1.2, 1.6)
	最終評価時	879	1.3 (3.02)	(1.1, 1.5)

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

また、MMSE 下位項目別について、各項目で MMSE の変化量が算出可能な症例における、各評価時点（本剤使用開始 6ヵ月後、最終評価時）の MMSE 平均値の変化を Table 3-23 及び Table 3-24 に示す。

すべての下位項目の変化量は 0 以上であり、MMSE が減少（悪化）する傾向はみられなかった。

Table 3-23 MMSE 下位項目の平均値の推移 [6ヵ月後] (有効性解析対象症例)

項目	症例数	開始時 Mean (SD)	6ヵ月後 Mean (SD)	6ヵ月後変化量 Mean (SD)	6ヵ月後変化量 95%信頼区間
1.時間の見当識	800	2.3 (1.46)	2.6 (1.50)	0.2 (1.06)	(0.2, 0.3)
2.場所の見当識	800	3.0 (1.40)	3.2 (1.40)	0.2 (0.89)	(0.1, 0.2)
3.即時想起	800	2.4 (0.86)	2.5 (0.77)	0.1 (0.60)	(0.1, 0.2)
4.計算	800	1.8 (1.41)	2.1 (1.48)	0.3 (1.12)	(0.2, 0.3)
5.遅延再生	800	1.0 (0.98)	1.2 (1.06)	0.3 (0.89)	(0.2, 0.3)
6.物品呼称	800	1.7 (0.53)	1.7 (0.51)	0.0 (0.39)	(0.0, 0.1)
7.文の復唱	800	0.8 (0.41)	0.8 (0.37)	0.1 (0.35)	(0.0, 0.1)
8.口頭指示	800	2.3 (0.93)	2.4 (0.85)	0.1 (0.64)	(0.1, 0.1)
9.書字指示	800	0.8 (0.36)	0.9 (0.34)	0.0 (0.28)	(0.0, 0.0)
10.自発書字	800	0.6 (0.48)	0.7 (0.46)	0.1 (0.38)	(0.0, 0.1)
11.図形描写	800	0.5 (0.50)	0.6 (0.50)	0.0 (0.36)	(0.0, 0.1)

6ヵ月後の変化量が算出可能な症例数を評価例数とした。

Table 3-24 MMSE 下位項目の平均値の推移 [最終評価時] (有効性解析対象症例)

項目	症例数	開始時 Mean (SD)	最終評価時 Mean (SD)	最終評価時変化量 Mean (SD)	最終評価時変化量 95%信頼区間
1.時間の見当識	879	2.4 (1.47)	2.6 (1.50)	0.2 (1.04)	(0.2, 0.3)
2.場所の見当識	879	3.0 (1.41)	3.2 (1.41)	0.2 (0.91)	(0.1, 0.2)
3.即時想起	879	2.4 (0.86)	2.5 (0.78)	0.1 (0.60)	(0.1, 0.2)
4.計算	879	1.8 (1.42)	2.1 (1.50)	0.3 (1.14)	(0.2, 0.3)
5.遅延再生	879	1.0 (0.98)	1.2 (1.07)	0.2 (0.89)	(0.2, 0.3)
6.物品呼称	879	1.7 (0.53)	1.8 (0.51)	0.0 (0.39)	(0.0, 0.1)
7.文の復唱	879	0.8 (0.41)	0.8 (0.38)	0.0 (0.35)	(0.0, 0.1)
8.口頭指示	879	2.3 (0.92)	2.4 (0.86)	0.1 (0.64)	(0.0, 0.1)
9.書字指示	879	0.8 (0.36)	0.9 (0.34)	0.0 (0.27)	(0.0, 0.0)
10.自発書字	879	0.6 (0.48)	0.7 (0.46)	0.1 (0.38)	(0.0, 0.1)
11.図形描写	879	0.5 (0.50)	0.6 (0.50)	0.0 (0.36)	(0.0, 0.1)

最終評価時の変化量が算出可能な症例数を評価例数とした。

3.6.2.2 MMSE の維持改善率

有効性解析対象症例 3377 例中、MMSE の各評価時点（本剤使用 6 ヶ月後、最終評価時）の変化量が算出可能な症例数において、MMSE の変化量が「0 以上」又は「0 未満」であった症例数とその割合を Table 3-25 及び Table 3-26 に示す。

本剤使用開始 6 ヶ月後の MMSE の維持改善率は 78.88%（631/800 例）、最終評価時が 78.16%（687/879 例）であった。

Table 3-25 MMSE の維持改善率 [6 ヶ月]（有効性解析対象症例）

評価例数	800
MMSE 変化量 \geq 0 症例数 (%)	631 (78.88)
MMSE 変化量 $<$ 0 症例数 (%)	169 (21.13)

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

6 ヶ月後の変化量が算出可能な症例数を評価例数とした。

Table 3-26 MMSE の維持改善率 [最終評価時]（有効性解析対象症例）

評価例数	879
MMSE 変化量 \geq 0 症例数 (%)	687 (78.16)
MMSE 変化量 $<$ 0 症例数 (%)	192 (21.84)

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

最終評価時の変化量が算出可能な症例数を評価例数とした。

3.6.3 患者背景要因別有効性解析

有効性解析対象症例 3377 例における、患者背景要因別検討結果（有効性）を Table 3-27 に示す。

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

患者背景要因別有効性結果

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

1. 前治療薬剤の有無 (p = 0.0009)

以下に、前治療薬剤の有無について詳述する。

Table 3-27 患者背景要因別検討結果（有効性解析対象症例）

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	全般改善度				検定結果	
				有効	症例率 (%)	無効	症例率 (%)	検定	p 値
全体		3377	-	3105	91.95	272	8.05		
性別	男	1094	32.40	1005	91.86	89	8.14	Fisher	p= 0.8927
	女	2283	67.60	2100	91.98	183	8.02		
年齢 a	15歳未満	0	0.00	0	-	0	-		-
	15歳以上	3377	100.00	3105	91.95	272	8.05		
年齢 b	18歳未満	0	0.00	0	-	0	-		-
	18歳以上	3377	100.00	3105	91.95	272	8.05		
年齢 c	65歳未満	76	2.25	67	88.16	9	11.84	Fisher	p= 0.2027
	65歳以上	3301	97.75	3038	92.03	263	7.97		
年齢 d	75歳未満	515	15.25	473	91.84	42	8.16	Fisher	p= 0.9299
	75歳以上	2862	84.75	2632	91.96	230	8.04		
年齢 e	85歳未満	2366	70.06	2173	91.84	193	8.16	Fisher	p= 0.7826
	85歳以上	1011	29.94	932	92.19	79	7.81		
受診区分	外来	3183	94.26	2930	92.05	253	7.95	Fisher	p= 0.3421
	入院	194	5.74	175	90.21	19	9.79		
アルツハイマー型認知症の発症時期（罹病期間） ^{※1}	1年未満	1128	33.40	1046	92.73	82	7.27	Mann-Whitney	p= 0.0103
	1年-5年未満	1115	33.02	1006	90.22	109	9.78		
	5年-10年未満	183	5.42	158	86.34	25	13.66		
	10年以上	31	0.92	31	100.00	0	0.00		
	不明	920	27.24	864	93.91	56	6.09		
既往歴の有無	なし	2177	64.47	2014	92.51	163	7.49	Fisher	p= 0.1063
	あり	886	26.24	804	90.74	82	9.26		
	不明	314	9.30	287	91.40	27	8.60		
合併症の有無	なし	1244	36.84	1154	92.77	90	7.23	Fisher	p= 0.1902
	あり	2133	63.16	1951	91.47	182	8.53		
合併症（腎障害）の有無	なし	3105	91.95	2856	91.98	249	8.02	Fisher	p= 0.8160
	あり	272	8.05	249	91.54	23	8.46		
合併症（肝障害）の有無	なし	3268	96.77	3007	92.01	261	7.99	Fisher	p= 0.3749
	あり	109	3.23	98	89.91	11	10.09		
合併症（胃腸障害）の有無	なし	2836	83.98	2617	92.28	219	7.72	Fisher	p= 0.1202
	あり	541	16.02	488	90.20	53	9.80		
合併症（心臓障害）の有無	なし	2964	87.77	2723	91.87	241	8.13	Fisher	p= 0.7720
	あり	413	12.23	382	92.49	31	7.51		
合併症（その他）の有無	なし	1408	41.69	1303	92.54	105	7.46	Fisher	p= 0.3049
	あり	1969	58.31	1802	91.52	167	8.48		
介護者の有無	なし	218	6.46	208	95.41	10	4.59	Fisher	p= 0.0529
	あり	3104	91.92	2847	91.72	257	8.28		
	不明	55	1.63	50	90.91	5	9.09		
過敏性素因	なし	3004	88.95	2763	91.98	241	8.02	Fisher	p= 0.5172
	あり	34	1.01	33	97.06	1	2.94		
	不明	339	10.04	309	91.15	30	8.85		

患者背景要因	症例数	症例構成比 (%)	全般改善度				検定結果		
			有効	症例率 (%)	無効	症例率 (%)	検定	p 値	
本剤の使用状況（最大1日貼付量）	4.5 mg	285	8.44	257	90.18	28	9.82	Mann-Whitney	p= 0.8292
	9.0 mg	447	13.24	413	92.39	34	7.61		
	13.5 mg	439	13.00	407	92.71	32	7.29		
	18.0 mg	2204	65.27	2026	91.92	178	8.08		
	18.0 mg<	1	0.03	1	100.00	0	0.00		
	不明	1	0.03	1	100.00	0	0.00		
併用薬剤の有無	なし	1292	38.26	1206	93.34	86	6.66	Fisher	p= 0.0192
	あり	2085	61.74	1899	91.08	186	8.92		
体重	40 kg 未満	255	7.55	232	90.98	23	9.02	Mann-Whitney	p= 0.5089
	40 kg-50 kg 未満	753	22.30	690	91.63	63	8.37		
	50 kg-60 kg 未満	570	16.88	514	90.18	56	9.82		
	60 kg 以上	360	10.66	337	93.61	23	6.39		
	未測	1439	42.61	1332	92.56	107	7.44		
前治療薬剤の有無	なし	2610	77.29	2420	92.72	190	7.28	Fisher	p= 0.0009
	あり	718	21.26	637	88.72	81	11.28		
	不明	49	1.45	48	97.96	1	2.04		
本剤使用開始時の MMSE	10 点未満	178	5.27	154	86.52	24	13.48	Mann-Whitney	p= 0.4552
	10 点-16 点未満	389	11.52	348	89.46	41	10.54		
	16 点-21 点未満	664	19.66	604	90.96	60	9.04		
	21 点以上	704	20.85	632	89.77	72	10.23		
	未実施	1442	42.70	1367	94.80	75	5.20		

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

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

3.6.3.1 前治療薬剤の有無

前治療薬剤「なし」の症例の有効割合は 92.72%（2420/2610 例）であり、「あり」の症例の有効割合 88.72%（637/718 例）と比較し、有意な差が認められた（ $p=0.0009$ ，Fisher 直接確率計算法）。なお、前治療薬剤は、調査票「アルツハイマー型認知症に対する前治療薬剤」に記載された薬剤の内訳とした。

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

本調査では、前治療薬剤の有無別での全般改善度有効割合に有意差が認められたものの、全体の全般改善度有効割合（91.95%）と大きな違いはみられなかった。

3.6.4 特別な背景を有する患者

3.6.4.1 小児（15 歳未満）

有効性解析対象症例 3377 例中、15 歳未満の小児への使用は認められなかった。

3.6.4.2 小児（18歳未満）

有効性解析対象症例 3377 例中、18歳未満の小児への使用は認められなかった。

3.6.4.3 高齢者

有効性解析対象症例 3377 例中、3301 例（97.75%）が 65 歳以上の高齢者であった。

高齢者の有効割合は 92.03%（3038/3301 例）であり、非高齢者の有効割合 88.16%（67/76 例）と比較して有意な差は認められなかった（ $p=0.2027$ ，Fisher 直接確率計算法）。

3.6.4.4 妊婦

有効性解析対象症例 3377 例中、妊婦への使用は認められなかった。

3.6.4.5 腎機能障害を合併する症例

有効性解析対象症例 3377 例中、腎機能障害を合併する症例は 272 例（8.05%）であった。

腎機能障害を合併する症例の有効割合は 91.54%（249/272 例）であり、腎機能障害を合併しない症例の有効割合 91.98%（2856/3105 例）と比較して有意な差は認められなかった（ $p=0.8160$ ，Fisher 直接確率計算法）。

3.6.4.6 肝機能障害を合併する症例

有効性解析対象症例 3377 例中、肝機能障害を合併する症例は 109 例（3.23%）であった。

肝機能障害を合併する症例の有効割合は 89.91%（98/109 例）であり、肝機能障害を合併しない症例での有効割合 92.01%（3007/3268 例）と比較して有意な差は認められなかった（ $p=0.3749$ ，Fisher 直接確率計算法）。

4 考察

4.1 調査結果及び結論

集積された情報に基づいた結果は、以下のとおりであった。

- 2011年8月1日より本調査を開始し、登録期間終了日（2013年7月31日）までに3919例の症例が登録された。
- 安全性解析対象症例は3671例、有効性解析対象症例は3377例であった。
- 安全性解析対象症例3671例中、男性が32.50%（1193例）、女性が67.50%（2478例）であった。平均年齢は 81.0 ± 6.95 歳であり、65歳以上が97.74%と大多数を占めた。特別な背景を有する患者について、肝機能障害を合併する症例は3.30%（121例）、腎機能障害を合併する症例は8.06%（296例）であり、小児及び妊婦への使用例はなかった。

4.1.1 安全性

本調査の安全性解析対象症例3671例の安全性の結果の概要を以下に示す。

- 重篤な有害事象を 140 例に認め、重篤な有害事象発現割合は 3.81%であった。主な重篤な有害事象は、マラスムス、肺炎、誤嚥性肺炎、脳梗塞、心不全、転倒、食欲減退、嘔吐、大腿骨頸部骨折であった。本調査の重篤な有害事象の発現割合（3.81%）は、臨床試験時の発現割合（11.56%）を上回るものではなかった。また、本調査の重篤な有害事象の種類は、国内臨床試験で認められた重篤な有害事象と概ね類似していた。
- 副作用を 885 例に認め、副作用発現割合は 24.11%であった。本調査での主な副作用は、適用部位そう痒感、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑、接触皮膚炎、悪心、そう痒症、適用部位発疹、食欲減退であった。本調査の副作用の発現割合（24.11%）は、国内臨床試験の発現割合（78.84%）を上回るものではなかった。また、本調査の副作用の種類は、国内臨床試験で認められた副作用と概ね類似していた。
- 発現時期別の副作用発現割合は、「0-4 週」から「9-12 週」にわたりわずかに増加したが、「13-16 週」以降に増加することはなかった。
- 患者要因別副作用発現割合を検討した結果、調整解析を行っても、発現割合に有意差が認められた要因は 6 要因（合併症の有無、合併症（その他）の有無、本剤の使用状況（最大 1 日貼付量）、併用薬剤の有無、前治療薬剤の有無、及び本剤使用開始時の MMSE）であった。それぞれ要因ごとに副作用の発現状況を検討した結果、臨床的に問題となるような結果は認めなかった。なお、臨床試験で除外された 85 歳以上の症例について、要因別解析にて 85 歳未満と比較して有意な差は認めなかった。
- 高齢者及び肝機能障害・腎機能障害を合併する症例で特異的に発現する副作用は認めなかった。

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

4.1.2 有効性

本調査の有効性解析対象症例 3377 例の有効性の結果の概要を以下に示す。

- 有効性解析対象症例の有効割合は、調査期間終了時 [本剤投与 6 ヶ月（24 週）後] あるいは中止時に全般改善度を用いて、患者の全般臨床評価を調査開始時と比較し、「大幅な改善」、「中程度の改善」、「若干の改善」、「症状の変化なし」に該当する症例を「有効」と定義した。有効性解析対象症例の有効割合は 91.95%（3105/3377 例）であり、9 割以上の症例で有効性が確認された。なお、国内臨床試験（1301 試験）では ADAS-J cog の変化量及び CIBIC plus-J スコアを主要評価項目として有効性を検討しており、本調査の CGIC とは指標が異なるため、比較は困難であるが、本調査の CGIC で 9 割以上の症例で有効性が確認されたため問題ないとする。

- MMSE の変化量が算出可能な症例数は 879 例であり、24 週時あるいは中止時の MMSE 変化量は、 1.3 ± 3.02 点であった。MMSE データが得られた症例の割合は有効性解析対象症例全体の約 3 割と限定的であったが、879 例の平均変化量は 0 以上であり、有効性は確認された。
- 患者背景要因別の有効割合を検討した結果、調整解析を行っても有効割合に統計的な有意差が認められた要因は前治療薬剤の有無のみであった。前治療薬剤の有無別で有効割合に有意差が認められたものの、全体の有効割合と大きな違いはみられず、有効性に関して臨床的に問題となる結果は認めなかった。なお、臨床試験で除外された 85 歳以上の症例について、要因別解析にて 85 歳未満と比較して有意な差は認めなかった。
- 高齢者、肝機能障害及び腎機能障害を合併する症例での有効性において、特記すべき事項は認められなかった。

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

4.2 調査方法等の限界

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

MMSE 平均値の推移について、評価対象として 879 例と十分な症例数が得られているものの、本調査の有効性解析対象集団（3377 例）に占める割合は約 3 割であり、有効性解析対象集団全体を代表した結果であるとは言及できない。

4.3 結果の解釈

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

4.4 一般化可能性

さまざまな地域の全国 752 施設と契約し、3000 例を上回る軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者のデータを確保することができたことから、地域に偏りのないデータ収集ができたと考えられるが、本調査の結果と比較できるような疫学調査が無いため、本邦での本剤使用患者の安全性及び有効性を一般的に反映していると言及できない。

5 結論

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