



新基剤リバスチグミン貼付剤の皮膚障害が 継続使用に及ぼす実態調査

畠山 規明¹⁾, 松野 英子¹⁾, 長田 孝司²⁾⁴⁾
齋藤 邦明³⁾, 山村 恵子⁴⁾

要 旨

新基剤リバスチグミン貼付剤は皮膚への適用部位障害（以下、皮膚障害）を軽減することを期待して、2019年3月より従来のシリコン系基剤からゴム系基剤に変更された。本研究では、保険薬局において2020年8月から2021年1月の間に、新基剤リバスチグミン貼付剤を新規に処方された患者50名を対象に使用実態調査を行った。対象患者50名のうち、皮膚障害は患者14名（28.0%）に発現し、皮膚障

害が中止理由となった患者は6名（12.0%）であった。一方、皮膚障害があっても新基剤リバスチグミン貼付剤を継続使用した患者8名のうち、7名（87.5%）の患者が保湿剤やステロイド剤などの皮膚外用剤を使用していた。新基剤においても皮膚障害は発現するものの、皮膚外用剤の使用が新基剤リバスチグミン貼付剤の継続使用に繋がることが示唆された。

Key words: リバスチグミン, 基剤変更, 皮膚障害

1. はじめに

日本における認知症患者は、2012年に行われた調査研究では、65歳以上の高齢者における認知症の推定有病者数が約462万人（推定有病率15%）と算出されており（朝田，2013），さらに、2015年に行われた調査研究によれば、2025年には約650～700万人（推定有病率18.5～20.0%），2040年には約800～950万人（推定有病率20.7～24.6%）にまで増加することが予測されている（二宮，2015）。

現在、アルツハイマー型認知症治療薬として、コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミンの3剤、およびNMDA受容体阻害薬であるメマンチン塩酸塩が市販されている。これらの薬剤の中で、唯一の貼付タイプのアルツハイマー型認知症治療薬である

Survey of the effects of skin damage from the new base rivastigmine patch on continued use

Noriaki Hatakeyama¹⁾, Eiko Matsuno¹⁾, Takashi Osada²⁾⁴⁾, Kuniaki Saito³⁾, Keiko Yamamura⁴⁾

¹⁾ たんぼ薬局（株）〔〒500-8828 岐阜県岐阜市若宮町9丁目16番地 トーカイビル9階〕

Tanpopo Pharmacy Co., Ltd. (9F, Tokai Bldg., 9-16 Wakamiya-cho, Gifu, Gifu 500-8828, Japan)

²⁾ 知多小嶋記念病院薬剤部〔〒478-0017 愛知県知多市新知字永井2番地の1〕

Department of Pharmacy, Chita Kojima Memorial Hospital (2-1 Nagai, Shinchi, Chita, Aichi 478-0017, Japan)

³⁾ 藤田医科大学医療科学部病態制御解析学〔〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ケ窪1番地98〕

Department of Disease Control and Prevention, School of Health Sciences, Fujita Medical University (1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan)

⁴⁾ 藤田医科大学先進診断システム探索部門高度薬学情報管理学〔〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ケ窪1番地98〕

Division of Advanced Pharmaceutical Information Management, Department of Advanced Diagnostic System Research Laboratory, Fujita Medical University (1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan)

リバスチグミン貼付剤は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用のほかに、ブチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する点に特徴がある。アルツハイマー型認知症では、進行に伴いブチルコリンエステラーゼを多く放出するグリア細胞（神経細胞を支持する細胞）が増えると考えられている。そのため、ある程度進行したアルツハイマー型認知症にもリバスチグミンは有効であると考えられている（中村, 2012）。

リバスチグミン貼付剤は、血中濃度が安定することにより、吐気、嘔吐、下痢などの副作用が軽減され、効果も安定しやすいなどの特徴を有する（中村, 2012）。また、内服を嫌がる、飲み込むのに時間がかかるなど経口薬で治療が困難な場合に投与しやすい、貼付部位の状態を確認できる、薬剤の投与が短時間で済むなど服薬管理にあたる家族や介護者の負担が軽くなるメリットもある。一方で、貼付部位での有害事象（紅斑、掻痒感、皮膚炎）が発現するなどのデメリットもある（中村, 2012；今井, 2005）が、副作用が発現した場合には剥がすことにより、リバスチグミンの血中濃度を低下させ、副作用を軽減することが可能である（中村, 2012）。しかしながら、治療中にリバスチグミン貼付剤の皮膚障害によって、継続使用が困難となることも報告されている（皮膚障害発現率が 59.6%、中止率が 23.7%）（Osada et al., 2018）。

上記のような状況をふまえ、皮膚刺激性を軽減し、治療継続性を向上させることを目的として、シリコン系基剤から合成ゴム基剤に変更した製剤（以下、新基剤リバスチグミンパッチ貼付剤）が 2019 年 3 月より発売された。

本研究では、保険薬局において新基剤リバスチグミン貼付剤の使用実態調査を行うなかで、皮膚障害への対応を検討し、治療の継続に必要な服薬指導の情報に繋げていくことを目的とした。

2. 対象と方法

2.1 対象

対象患者は、当薬局に来局し、新基剤リバスチグ

ミン貼付剤を 2020 年 8 月 1 日～2021 年 1 月 30 日に開始したアルツハイマー型認知症患者とした。

対象品目は、新基剤リバスチグミン貼付剤（イクセロン[®]パッチ、リバスタッチ[®]パッチ）とした。

選定基準として、以下の基準を満たす患者を対象とした。

- (1) 調査期間中に新基剤リバスチグミン貼付剤を使用するアルツハイマー型認知症患者。
- (2) 調査期間中に新基剤リバスチグミン貼付剤が中止となったアルツハイマー型認知症患者。
- (3) 年齢・性別不問。

なお、基剤変更前のリバスチグミン貼付剤を使用したことのある患者は除いた。

2.2 調査方法

保険薬局において管理されている調剤録および薬剤服用歴より、新基剤リバスチグミン貼付剤使用患者の年齢、性別、処方薬、用量、処方日数、使用期間、有害事象、有害事象発現時の用量、中止の理由、中止時の用量等を調査した。

2.3 倫理的配慮

本研究に関する情報を「臨床研究のお知らせ」として、たんぼ薬局ホームページ上に公開するとともに店頭掲示した。研究対象者に対して研究の実施と継続について拒否する機会を保証した。本研究は、通常の薬剤師業務の範囲内で行われ、保険薬局において既に管理されている調剤録および薬剤服用歴等既存情報を調査し検討するため、オプトアウトにより個別の同意は取得しなかった。

本研究は日本薬局学会倫理審査委員会にて倫理審査承認を受け実施した（倫理審査承認番号：21003-3）。

3. 結果

新基剤リバスチグミン貼付剤使用患者 50 名（男性：17 名、女性：33 名）が対象となり、平均年齢は 83.6 ± 6.8 （男性： 82.4 ± 5.3 、女性： 84.2 ± 7.4 ）歳であった。

対象患者 50 名のうち、患者 17 名（男性：4 名、

Table 1. Occurrence of adverse drug events in patients using the new base rivastigmine patch ($n=50$)

Category of adverse drug events	Male (%)	Female (%)	Total (%)
Skin damage	2 (4)	12 (24)	14 (28)
Metabolic/nutritional disorders : anorexia	2 (4)	2 (4)	4 (8)
Gastrointestinal disorders : stomach pain	1 (2)	0	1 (2)

Table 2. Main reasons for discontinuing the new base rivastigmine patch application ($n=50$)

Main reason	Male (%)	Female (%)	Total (%)
Skin damage	0	6 (12)	6 (12)
Metabolic/nutritional disorders : anorexia	1 (2)	1 (2)	2 (4)
Gastrointestinal disorders : stomach pain	1 (2)	0	1 (2)

女性：13名）（34.0%）に有害事象が発現した。皮膚障害は患者14名（男性：2名，女性：12名）（28.0%）に発現し，食欲不振等の栄養障害は患者4名（男性：2名，女性：2名）（8.0%）に発現し，胃腸障害は患者1名（男性：1名）（2.0%）に発現した（複数回答を含む）（Table 1）。

皮膚障害が発現した患者14名（男性：2名，女性：12名）の平均年齢は 86.0 ± 4.6 （男性： 81.5 ± 4.5 ，女性： 86.8 ± 4.2 ）歳，皮膚障害が発現しなかった患者36名（男性：15名，女性：21名）の平均年齢は 82.7 ± 7.3 （男性： 82.5 ± 5.4 ，女性： 82.8 ± 8.4 ）歳であった。皮膚障害が発現した女性患者で平均年齢が高い傾向にあるが有意差はなく，本調査で女性に皮膚障害が多かった背景は不明であった。また，アレルギー歴や抗ヒスタミン薬の服用歴など皮膚障害および有害事象の発現に影響を与える因子は確認できなかった。

対象患者50名のうち，患者9名（男性：2名，女性：7名）（18.0%）が使用中止となった。中止の主な理由として，皮膚障害は患者6名（女性：6名）（12.0%），食欲不振等の栄養障害は患者2名（男性：1名，女性：1名）（4.0%），胃腸障害は患者1名（男性：1名）（2.0%）であった（Table 2）。

有害事象が発現した患者17名のうち，皮膚障害が主な中止理由となった患者6名の割合は，35.3%であった。また，使用中止となった患者9名のうち，皮膚障害が主な中止理由となった患者6名の割合

は，66.7%であった。

皮膚障害を発現した患者14名の皮膚障害発現時の新基剤リバスチグミン貼付剤の用量に関して，9 mg以下の低用量で発現する患者が10名（71.4%）と多かった（Table 3）。

皮膚障害を発現した患者14名の新基剤リバスチグミン貼付剤の最終的な用量に関して，保湿剤やステロイド剤などの皮膚外用剤の使用があった患者は8名であり，4.5 mgの患者が1名（女性：1名）（12.5%），9 mgの患者が4名（女性：4名）（50.0%），13.5 mgの患者が2名（男性：1名，女性：1名）（25.0%），18 mgの患者が1名（女性：1名）（12.5%）であった。皮膚外用剤使用なしの患者6名は，4.5 mgの患者が1名（女性：1名）（16.7%），9 mgの患者が3名（女性：3名）（50.0%），13.5 mgの患者が1名（女性：1名）（16.7%），18 mgの患者が1名（男性：1名）（16.7%）であった。最終的な用量が9 mg以下の低用量の割合は，保湿剤やステロイド剤などの皮膚外用剤を使った場合で62.5%，使わ

Table 3. Doses of the new base rivastigmine patch at the time of causing skin damage ($n=14$)

Dose (mg)	Male (%)	Female (%)	Total (%)
4.5	1 (7.1)	4 (28.6)	5 (35.7)
9		5 (35.7)	5 (35.7)
13.5	1 (7.1)	2 (14.3)	3 (21.4)
18		1 (7.1)	1 (7.1)
Total	2 (14.3)	12 (85.7)	14 (100)

Table 4. Usage of topical dermatological agents in patients with skin damage

	Continuation (<i>n</i> =8) (%)	Discontinuation (<i>n</i> =6) (%)
Free of topical dermatological agents	1 (12.5)	5 (83.3)
Total	1 (12.5)	5 (83.3)
Moisturizers	3 (37.5)	—
Corticosteroids	3 (37.5)	—
Both of moisturizers and corticosteroids	1 (12.5)	1 (16.7)
Total	7 (87.5)	1 (16.7)

なかった場合で 66.7% と使用の有無で最終的な用量に大きな差は認められなかった。

一方、有害事象が発現しなかった患者 33 名の最終的な新基剤リバスチグミン貼付剤の用量は、4.5 mg の患者が 6 名（男性：1 名，女性：5 名）（18.2%），9 mg の患者が 12 名（男性：5 名，女性：7 名）（36.4%），13.5 mg の患者が 3 名（男性：1 名，女性：2 名）（9.1%），18 mg の患者が 12 名（男性：6 名，女性：6 名）（36.4%）であった。最終的な用量が 9 mg 以下の低用量の割合は 54.6% で皮膚障害発現時の 64.3%（患者 14 名中 9 名）に比べて低く，18 mg の割合は 36.4% で皮膚障害発現時の 14.3%（患者 14 名中 2 名）に比べて高かった。

皮膚障害を発現した患者 14 名のうち，中止となった患者 6 名（42.9%）と継続使用できた患者 8 名（57.1%）の皮膚外用剤の使用状況を調査した。その結果，皮膚障害があっても継続使用できた患者 8 名（男性：2 名，女性：6 名）のうち，保湿剤やステロイド剤などの皮膚外用剤の使用があった患者 7 名（男性：1 名，女性：6 名）（87.5%），皮膚外用剤使用なしの患者 1 名（男性：1 名）（12.5%）であった。皮膚障害が主な中止理由となった患者 6 名（女性：6 名）のうち，保湿剤とステロイド剤の両方を使用した患者 1 名（女性：1 名）（16.7%），皮膚外用剤使用なしの患者 5 名（女性：5 名）（83.3%）であった（Table 4）。皮膚障害があっても保湿剤やステロイド剤などの皮膚外用剤を使用して新基剤リバスチグミン貼付剤を継続使用できた患者 7 名のうち，保湿剤単独使用患者 3 名はヘパリン類似物質油性クリームを使用していた。ステロイド剤は，strong や very strong のランク（加藤ら，2018）の

ものが使用され，ステロイド剤単独使用患者 3 名はベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩クリーム（strong），デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏（strong），ベタメタゾンジプロピオン酸エステルクリーム（very strong），保湿剤とステロイド剤の両方使用患者 1 名はヘパリン類似物質ローションとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリーム（very strong）を使用していた。保湿剤とステロイド剤の両方を使用した患者 1 名は，ヘパリン類似物質外用泡スプレーとベタメタゾン吉草酸エステル軟膏（strong）を使用していた。

なお，保険薬局で確認可能な範囲で，保湿剤やステロイド剤などの皮膚外用剤は，新基剤リバスチグミン貼付剤による皮膚障害発現後から処方されていた。

4. 考 察

新基剤リバスチグミン貼付剤の皮膚障害発現率は全対象患者 50 名の 28.0% であった。一方，基剤変更前のリバスチグミン貼付剤の調査報告にある皮膚障害発現率は 59.6%（Osada et al., 2018）であり，新基剤リバスチグミン貼付剤は旧基剤に比較して皮膚障害の発現傾向が低かった。また，小野薬品工業のインタビューフォーム（2021）では，基剤変更前のリバスチグミン貼付剤の後期第 II 相／第 III 相長期投与試験において 637 例中 219 例（34.4%）に適用部位紅斑が報告されている。今回の調査結果においては，新基剤リバスチグミン貼付剤の皮膚障害発現率は 50 名中 14 名（28.0%）であり，旧基剤に比

較して低い傾向にあった。また、本調査における新基剤リバスチグミン貼付剤の有害事象による使用中止は18.0%であり、そのうち皮膚障害発現による使用中止は12.0%であった。皮膚障害発現が中止理由の66.7%を占め、皮膚障害が使用中止の主要因であることが示唆された。基剤変更前のリバスチグミン貼付剤の調査報告にある、312例中皮膚症状による中止が74例で23.7% (Osada et al., 2018) の報告や44例中皮膚症状による中止が11例で25.0% (山口ら, 2014) の報告と今回の調査結果を比較すると、新基剤リバスチグミン貼付剤は皮膚障害発現による継続使用ができなくなる割合が低いと考えられた。しかし、基剤が改良されても一定の皮膚障害が発現することが示された。基剤変更前では皮膚障害が9 mg 増量時まで61% 発現する (Osada et al., 2018) の報告があるが、本調査においても9 mg 増量時までの皮膚障害発現率は71.4% であり、基剤の種類に関わらず投与初期から皮膚障害が現れやすいことが明らかになった。リバスチグミンの皮膚刺激性が「局所のアセチルコリンが増加し、血管が拡張するため」との報告 (中村, 2013) があり、基剤の改良のみでは皮膚障害を解消することができずと考えられた。皮膚障害のため新基剤リバスチグミン貼付剤を中止した患者6名のうち、皮膚外用剤使用なしの患者5名が皮膚外用剤を使用しなかった理由の詳細は不明であるが、処方医が皮膚外用剤使用を追加しても継続使用が難しいと判断したからと考えられた。また、保険薬局から処方医への情報提供不足が考えられた。

新基剤リバスチグミン貼付剤において皮膚障害があっても継続使用できた患者のうち、87.5%の患者が保湿剤やステロイド剤などの皮膚外用剤を使用していた。患者が皮膚障害を改善し、リバスチグミン貼付剤を継続使用するために保湿剤やステロイド剤などの皮膚外用剤が重要な役割を果たすとの報告 (中村, 2012) があることから、早期からの皮膚ケアが大切であると考えられた。

新基剤が発売になった時点では保湿剤やステロイド剤の使用が普及した背景も否定できないが、今回の保険薬局における調査では保湿剤やステロイド剤

の処方による治療はいずれも皮膚有害事象の発現後である。従って、今回の調査結果で明らかにした新基剤使用後の皮膚有害事象の発現率が旧基剤使用時に比較して低い傾向になったのは基剤の変更による要因が高いと考えられる。一方、このことより、保険薬局薬剤師は処方開始から毎回の服薬指導時に家庭での皮膚ケアの必要性を説明することが大切であると考えられた。

皮膚セラミドを中心とする角質細胞間脂質、さらにアミノ酸や尿素などの角質細胞内天然保湿因子が加齢とともに減少してくるため、高齢者は老人性乾皮症の状態になりやすい。高齢者に新基剤リバスチグミン貼付剤が処方された場合、薬剤によるかゆみに対して無意識に掻いてしまい、それが湿疹化し、皮脂欠乏性湿疹を引き起こす可能性が高くなるため (佐藤ら, 2020; 敷地ら, 2001)、特に皮膚ケアを実施するよう指導する必要があると考えられる。

来局する多くの患者が抱える背景には薬剤開発時の条件と異なる併用薬剤や生活環境等の因子があり、毎回の服薬指導時には患者個々の背景に沿った説明をすることが求められる。そのためには、患者の疾患・併用薬剤の情報はもちろんのこと、食事の状況や薬を管理するのは誰なのかなどの生活環境を聞き取り、薬を適正に使用できるための情報を提供することが求められる。本研究で調査したリバスチグミン貼付剤の継続使用には家族の協力が不可欠であり、皮膚を保護するための外用剤の重要性を意識づけるための実態調査結果となった。

今後、患者個々の背景や薬の使用状況を服薬指導やテレホンサポート時に聞き取り、その情報とともに継続使用に向けて必要と考えられる場合には皮膚外用剤の処方提案を含めて保険薬局から処方医に情報提供を行う必要があると考えられた。

文 献

- 朝田 隆 (2013) 厚生労働省科学研究費補助金 (認知症対策総合研究) 「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」平成24年度 総括・分担研究報告書, pp 1-65
- 今井幸充 (2005) 痴呆性高齢者の在宅服薬管理と介護負担

- の関連について. 治療 87: 433-442
- 加藤則人, 大矢幸弘, 池田政憲, 海老原全, 片山一朗, 佐伯秀久, 下条直樹, 田中暁生, 中原剛士, 長尾みづほ, 秀道広, 藤田雄治, 藤澤隆夫, 二村昌樹, 益田浩司, 室田浩之, 山本貴和子 (2018) アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018. 日皮会誌 128: 2431-2502
- 中村重信 (2013) 認知症に対する新しいアプローチ. 洛和会病院医学雑誌 24: 1-16
- 中村 祐 (2012) 3つのコリンエステラーゼ阻害薬と MND 受容体拮抗薬. Prog Med 32: 2563-2569
- 二宮利治 (2015) 厚生労働省科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究) 「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」平成 26 年度 総括・分担研究報告書, pp 2-19
- Osada T, Watanabe N, Asano N, Adachi Y, Yamamura K (2018) Adverse drug events affecting medication persistence with rivastigmine patch application. Patient Prefer Adherence 12: 1247-1252
- 佐藤貴浩, 横関博雄, 室田浩之, 戸倉新樹, 椛島健治, 高森建二, 塩原哲夫, 森田栄伸, 相場節也, 青山裕美, 端本宇志, 片山一朗 (2020) 皮膚癢痒症診療ガイドライン 2020. 日皮会誌 130: 1589-1606
- 敷地孝法, 原田勝博, 広瀬憲志, 荒瀬誠治 (2001) 老人性乾皮症, 皮膚そう痒症, 皮脂欠乏性湿疹. 四国医誌 57: 63-66
- 山口晴保, 牧 陽子, 山口智晴, 松本美江, 中島智子, 野中和英, 内田成香, 高玉真光 (2014) リバスタグミン貼付薬 (イクセロン®パッチ) の実践的投与経験. Dementia Japan 28: 108-115

Survey of the effects of skin damage from the new base rivastigmine patch on continued use

Noriaki Hatakeyama¹⁾, Eiko Matsuno¹⁾, Takashi Osada²⁾⁴⁾, Kuniaki Saito³⁾, Keiko Yamamura⁴⁾

¹⁾Tanpopo Pharmacy Co., Ltd.

²⁾Department of Pharmacy, Chita Kojima Memorial Hospital

³⁾Department of Disease Control and Prevention, School of Health Sciences, Fujita Medical University

⁴⁾Division of Advanced Pharmaceutical Information Management,

Department of Advanced Diagnostic System Research Laboratory, Fujita Medical University

The new base rivastigmine patch was changed from a conventional silicone base to a rubber base in March 2019 in the hope of reducing damage to the skin at the application site (hereinafter, “skin damage”). In this study, we surveyed 50 patients who were newly prescribed the new base rivastigmine patch at a health insurance pharmacy between August 2020 and January 2021. Out of these 50 patients, skin damage was observed in 14 patients (28.0%), and skin damage became the reason for discontinuation for 6 patients (12.0%). Among the eight patients who continued to use the new base rivastigmine patch despite skin damage, seven (87.5%) were using topical dermatological agents such as moisturizers and corticosteroids. This indicates that the use of the topical agents could lead to continued use of the new base rivastigmine patch, even in cases of skin damage caused by the new base agent.

Key words : rivastigmine patch, base change, skin damage

Address correspondence to Noriaki Hatakeyama, Tanpopo Pharmacy Co., Ltd. (9F, Tokai Bldg., 9-16 Wakamiya-cho, Gifu, Gifu 500-8828, Japan)