

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

アルツハイマー型認知症治療剤

リバスチグミン経皮吸収型製剤

リバスチグミンテープ4.5mg「サワイ」

リバスチグミンテープ9mg「サワイ」

リバスチグミンテープ13.5mg「サワイ」

リバスチグミンテープ18mg「サワイ」

RIVASTIGMINE Tapes [SAWAI]

剤形	貼付剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	テープ4.5mg : 1枚中リバスチグミン4.5mg含有 テープ9mg : 1枚中リバスチグミン9mg含有 テープ13.5mg : 1枚中リバスチグミン13.5mg含有 テープ18mg : 1枚中リバスチグミン18mg含有
一般名	和名: リバスチグミン(JAN) 洋名: Rivastigmine (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2020年8月17日 薬価基準収載年月日: 2020年12月11日 販売開始年月日: 2020年12月11日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元: 沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL: 0120-381-999、FAX: 06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト: https://med.sawai.co.jp/

本IFは2023年8月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	32
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	32
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	32
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	32
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	34
1. 販売名	3	8. 副作用	34
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	36
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	36
5. 化学名(命名法)又は本質	3	12. その他の注意	36
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	37
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	37
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	39
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	39
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	39
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	39
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	39
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	39
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	39
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	39
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	39
7. 調製法及び溶解後の安定性	17	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	40
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	18	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	40
9. 溶出性	18	11. 再審査期間	40
10. 容器・包装	21	12. 投薬期間制限に関する情報	40
11. 別途提供される資材類	21	13. 各種コード	40
12. その他	21	14. 保険給付上の注意	40
V. 治療に関する項目	22	XI. 文献	41
1. 効能又は効果	22	1. 引用文献	41
2. 効能又は効果に関連する注意	22	2. その他の参考文献	42
3. 用法及び用量	22	XII. 参考資料	43
4. 用法及び用量に関連する注意	22	1. 主な外国での発売状況	43
5. 臨床成績	23	2. 海外における臨床支援情報	43
VI. 薬効薬理に関する項目	26	XIII. 備考	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報	44
2. 薬理作用	26	2. その他の関連資料	44
VII. 薬物動態に関する項目	27		
1. 血中濃度の推移	27		
2. 薬物速度論的パラメータ	29		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	30		
4. 吸収	30		
5. 分布	30		
6. 代謝	30		
7. 排泄	31		
8. トランスポーターに関する情報	31		
9. 透析等による除去率	31		
10. 特定の背景を有する患者	31		
11. その他	31		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リバスチグミンテープ4.5mg/テープ9mg/テープ13.5mg/テープ18mg「サワイ」は、リバスチグミンを含有するアルツハイマー型認知症治療剤である。

本剤は、後発医薬品として、沢井製薬株式会社、共創未来ファーマ株式会社、第一三共エスファ株式会社、帝國製薬株式会社の計4社が共同開発を実施した。下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施のうえ、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2020年8月
上市	2020年12月

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、「軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」の効能又は効果を有する。(V. -1. 参照)
- 2) 本剤の用法は、「1日1回貼付」である。(V. -3. 参照)
- 3) リバスチグミンは、アセチルコリンを分解する酵素であるコリンエステラーゼを阻害することにより脳内アセチルコリン量を増加させ、脳内コリン作動性神経を賦活する。(VI. -2. 参照)
- 4) 重大な副作用として、狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群、QT延長、脳血管発作、痙攣発作、食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腸出血、肝炎、失神、幻覚、激越、せん妄、錯乱、脱水が報告されている。(VIII. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 薬物含有粘着層にゴム系基剤を採用している。
- 2) 支持体に成分名、含量及び貼付日記入欄を印字している。(IV. -1. 参照)
- 3) 開封用にヒートシール包装に4箇所切れ込みを施している。
- 4) 70枚包装を用意している。[テープ18mg] (IV. -10. 参照)
- 5) 個装箱はSカード仕様(1枚の切り取り片面カード)で、調剤棚カードとして利用可能である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2024年2月5日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

該当しない

I. 概要に関する項目

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

リバスチグミンテープ4.5mg「サワイ」
 リバスチグミンテープ9mg「サワイ」
 リバスチグミンテープ13.5mg「サワイ」
 リバスチグミンテープ18mg「サワイ」

2) 洋名

RIVASTIGMINE Tapes [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

リバスチグミン(JAN)

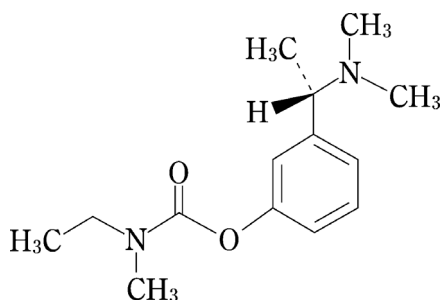
2) 洋名(命名法)

Rivastigmine (JAN)
 rivastigmine (INN)

3) ステム(stem)

-stigmine : acetylcholinesterase inhibitors

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₄H₂₂N₂O₂
 分子量 : 250.34

5. 化学名(命名法)又は本質

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

II. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………
- 1) 外観・性状
無色～黄色又は微褐色澄明の粘性の液である。
- 2) 溶解性
メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、水にやや溶けにくい。
- 3) 吸湿性
該当資料なし
- 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当資料なし
- 5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
- 6) 分配係数
該当資料なし
- 7) その他の主な示性値
該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………
該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………
- <確認試験法>
- 1) 赤外吸収スペクトル測定法
- 2) 液体クロマトグラフィー
- <定量法>
- 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

リバスチグミンテープ4.5mg/9mg/13.5mg/18mg「サワイ」：貼付剤

2) 製剤の外観及び性状

品名	リバスチグミン テープ4.5mg 「サワイ」	リバスチグミン テープ9mg 「サワイ」	リバスチグミン テープ13.5mg 「サワイ」	リバスチグミン テープ18mg 「サワイ」
外形				
性状	無色半透明の膏体をベージュ色の支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した丸型の貼付剤			
面積(cm ²)	2.5	5	7.5	10
重量(mg)	約35	約69	約104	約139

3) 識別コード

- リバスチグミンテープ4.5mg「サワイ」
表示部位：支持体(片面)
表示内容：4.5mg リバスチグミン サワイ
- リバスチグミンテープ9mg「サワイ」
表示部位：支持体(片面)
表示内容：9mg リバスチグミン サワイ
- リバスチグミンテープ13.5mg「サワイ」
表示部位：支持体(片面)
表示内容：13.5mg リバスチグミン サワイ
- リバスチグミンテープ18mg「サワイ」
表示部位：支持体(片面)
表示内容：18mg リバスチグミン サワイ

4) 製剤の物性

製剤均一性：規定の含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

放出性：規定の放出試験を行うとき、規格に適合する。

粘着性：日局一般試験法 粘着力試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

品名	リバスチグミン テープ4.5mg 「サワイ」	リバスチグミン テープ9mg 「サワイ」	リバスチグミン テープ13.5mg 「サワイ」	リバスチグミン テープ18mg 「サワイ」
有効成分 [1枚中]	リバスチグミン			
	4.5mg	9mg	13.5mg	18mg
添加剤	脂環族飽和炭化水素樹脂、水素添加ロジングリセリンエステル、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ハイスポリイソプレンゴム、その他2成分			

2) 電解質等の濃度

該当しない

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

●リバスチグミンテープ4.5mg「サワイ」

1) 加速試験及び長期保存試験¹⁾

(1) 加速試験

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

IV. 製剤に関する項目

試験条件及び検体

保存条件	40±1℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)
ロット番号	①7824A1、②7825A1、③7826A1

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目		6ヵ月後		
		①	②	③
性状		無色半透明の膏体をベージュ色の支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した丸型の貼付剤		
確認試験		適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)		適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合
放出試験		適合	適合	適合
粘着力試験		適合	適合	適合
定量試験*		適合(97.4~99.5)		

※：表示量に対する含有率(%)の最小値~最大値

(2)長期保存試験

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH
保存期間	24ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)
ロット番号	①3806A1、②3807A1、③3808A1

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	24ヵ月後		
	①	②	③
性状	無色半透明の膏体をベージュ色の支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した丸型の貼付剤		
確認試験	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合
放出試験	適合	適合	適合
粘着力試験	適合	適合	適合
定量試験*	適合(101.7~102.8)		

※：表示量に対する含有率(%)の最小値~最大値

結論

加速試験及び長期保存試験(24ヵ月)の結果、本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推察された。

2) 苛酷試験¹⁾**目的**

本製剤に対する苛酷な条件の影響を確認するため、苛酷試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	熱	60±2℃	
	湿度	25±2℃/90±5%RH	
	光	成り行き温湿度、D65ランプ(2000lux/hr)	
保存形態	熱	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)	
	湿度	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)	
	光	曝光	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋から取り出し、テープ剤どうしが重ならないように並べた
		遮光	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋の一辺を開封し、全体をアルミ箱で覆った
試験回数	3回(放出試験のみ1回)		
ロット番号	7824A1		

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目	保存条件・期間	熱 (1ヵ月)	湿度 (1ヵ月)	光			
				総照度60万lux・hr		総照度120万lux・hr	
				曝光	遮光	曝光	遮光
性状	(a)*	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	
純度試験 (類縁物質)	適合	適合	類縁物質 増加 (規格外)	適合	類縁物質 増加 (規格外)	適合	
放出試験	放出率 低下 (規格外)	適合	適合	適合	適合	適合	
粘着力試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
定量試験*	適合 (92.1~ 96.3)	適合 (98.7~ 99.0)	適合 (97.1~ 97.7)	適合 (99.4~ 100.1)	適合 (95.9~ 96.2)	適合 (98.8~ 99.4)	

※：表示量に対する含有率(%)の最小値～最大値

(a)：無色半透明の膏体をベージュ色の支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した丸型の貼付剤

*：一部、製剤の縁に沿って包装袋への粘着層の付着が確認された。

結論

苛酷試験(熱)において一部の検体に包装袋への粘着層の付着が認められ、粘着層が部分的に剥離したことに伴い、放出率低下(規格外)が認められたが、その他の試験項目は規格に適合した。

苛酷試験(湿度)においては、すべての試験項目で規格に適合した。

苛酷試験(光)曝光条件において類縁物質増加(規格外)が認められたが、その他の試験項目は規格に適合した。

苛酷試験(光)遮光条件においては、すべての試験項目で規格に適合した。

●リバスチグミンテープ 9mg「サワイ」

1) 加速試験及び長期保存試験²⁾

(1) 加速試験

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±1℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)
ロット番号	①7824A2、②7825A2、③7826A2

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	6ヵ月後		
	①	②	③
性状	無色半透明の膏体をベージュ色の支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した丸型の貼付剤		
確認試験	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合
放出試験	適合	適合	適合
粘着力試験	適合	適合	適合
定量試験*	適合(98.5~99.4)		

※：表示量に対する含有率(%)の最小値~最大値

(2)長期保存試験**目的**

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH
保存期間	24ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)
ロット番号	①3806A2、②3807A2、③3808A2

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	24ヵ月後		
	①	②	③
性状	無色半透明の膏体をベージュ色の支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した丸型の貼付剤		
確認試験	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合
放出試験	適合	適合	適合
粘着力試験	適合	適合	適合
定量試験*	適合(102.2~103.7)		

※：表示量に対する含有率(%)の最小値~最大値

結論

加速試験及び長期保存試験(24ヵ月)の結果、本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推察された。

IV. 製剤に関する項目

2) 苛酷試験²⁾

目的

本製剤に対する苛酷な条件の影響を確認するため、苛酷試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	熱	60±2℃	
	湿度	25±2℃/90±5%RH	
	光	成り行き温湿度、D65ランプ(2000lux/hr)	
保存形態	熱	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)	
	湿度	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)	
	光	曝光	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋から取り出し、テープ剤どうしが重ならないように並べた
		遮光	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋の一辺を開封し、全体をアルミ箔で覆った
試験回数	3回(放出試験のみ1回)		
ロット番号	7824A2		

結果

試験項目	保存条件・期間	熱 (1ヵ月)	湿度 (1ヵ月)	光			
				総照度60万lux・hr		総照度120万lux・hr	
				曝光	遮光	曝光	遮光
性状		(a)*	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)
純度試験 (類縁物質)		適合	適合	適合	適合	類縁物質 増加 (規格外)	適合
放出試験		放出率 低下 (規格外)	適合	適合	適合	適合	適合
粘着力試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験*		適合 (96.2~ 96.6)	適合 (99.5~ 100.3)	適合 (97.9~ 98.3)	適合 (99.5~ 100.1)	適合 (96.9~ 97.3)	適合 (99.3~ 100.1)

※：表示量に対する含有率(%)の最小値~最大値

(a)：無色半透明の膏体をベージュ色の支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した丸型の貼付剤

*：一部、製剤の縁に沿って包装袋への粘着層の付着が確認された。

結論

苛酷試験(熱)において一部の検体に包装袋への粘着層の付着が認められ、粘着層が部分的に剥離したことに伴い、放出率低下(規格外)が認められたが、その他の試験項目は規格に適合した。

苛酷試験(湿度)においては、すべての試験項目で規格に適合した。

苛酷試験(光)において曝光条件(総照度120万lux・hr)で類縁物質増加(規格外)が認められたが、その他の試験項目は規格に適合した。

苛酷試験(光)遮光条件においては、すべての試験項目で規格に適合した。

●リバスチグミンテープ13.5mg「サワイ」

1) 加速試験及び長期保存試験³⁾

(1) 加速試験

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±1℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)
ロット番号	①7824A3、②7825A3、③7826A3

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	6ヵ月後		
	①	②	③
性状	無色半透明の膏体をベージュ色の支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した丸型の貼付剤		
確認試験	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合
放出試験	適合	適合	適合
粘着力試験	適合	適合	適合
定量試験*	適合(99.2~100.4)		

*：表示量に対する含有率(%)の最小値~最大値

(2) 長期保存試験

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH
保存期間	24ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)
ロット番号	①3806A3、②3807A3、③3808A3

IV. 製剤に関する項目

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

試験項目	24ヵ月後		
	①	②	③
性状	無色半透明の膏体をベージュ色の支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した丸型の貼付剤		
確認試験	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合
放出試験	適合	適合	適合
粘着力試験	適合	適合	適合
定量試験*	適合(101.3~104.6)		

※：表示量に対する含有率(%)の最小値~最大値

結論

加速試験及び長期保存試験(24ヵ月)の結果、本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推察された。

2) 苛酷試験³⁾

目的

本製剤に対する苛酷な条件の影響を確認するため、苛酷試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	熱	60±2℃	
	湿度	25±2℃/90±5%RH	
	光	成り行き温湿度、D65ランプ(2000lux/hr)	
保存形態	熱	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)	
	湿度	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)	
	光	曝光	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋から取り出し、テープ剤どうしが重ならないように並べた
		遮光	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋の一辺を開封し、全体をアルミ箔で覆った
試験回数	3回(放出試験のみ1回)		
ロット番号	7824A3		

結果

試験項目	保存条件・期間	熱 (1ヵ月)	湿度 (1ヵ月)	光			
				総照度60万lux・hr		総照度120万lux・hr	
				曝光	遮光	曝光	遮光
性状	(a)*	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)	
純度試験 (類縁物質)	適合	適合	適合	適合	類縁物質 増加 (規格外)	適合	
放出試験	放出率 低下 (規格外)	適合	適合	適合	適合	適合	
粘着力試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
定量試験*	適合 (97.3~ 97.4)	適合 (99.6~ 100.5)	適合 (98.8~ 99.2)	適合 (100.0~ 100.6)	適合 (96.7~ 98.6)	適合 (99.8~ 100.3)	

※：表示量に対する含有率(%)の最小値～最大値

(a)：無色半透明の膏体をベージュ色の支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した丸型の貼付剤

*：一部、製剤の縁に沿って包装袋への粘着層の付着が確認された。

結論

苛酷試験(熱)において一部の検体に包装袋への粘着層の付着が認められ、粘着層が部分的に剥離したことに伴い、放出率低下(規格外)が認められたが、その他の試験項目は規格に適合した。

苛酷試験(湿度)においては、すべての試験項目で規格に適合した。

苛酷試験(光)において曝光条件(総照度120万lux・hr)で類縁物質増加(規格外)が認められたが、その他の試験項目は規格に適合した。

苛酷試験(光)遮光条件においては、すべての試験項目で規格に適合した。

●リバスチグミンテープ18mg「サワイ」

1) 加速試験及び長期保存試験⁴⁾

(1) 加速試験

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±1℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)
ロット番号	①7824A4、②7825A4、③7826A4

IV. 製剤に関する項目

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	6ヵ月後		
	①	②	③
性状	無色半透明の膏体をベージュ色の支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した丸型の貼付剤		
確認試験	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合
放出試験	適合	適合	適合
粘着力試験	適合	適合	適合
定量試験*	適合(99.7~101.2)		

※：表示量に対する含有率(%)の最小値~最大値

(2)長期保存試験

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH
保存期間	24ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)
ロット番号	①3806A4、②3807A4、③3808A4

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	24ヵ月後		
	①	②	③
性状	無色半透明の膏体をベージュ色の支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した丸型の貼付剤		
確認試験	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合
放出試験	適合	適合	適合
粘着力試験	適合	適合	適合
定量試験*	適合(102.3~103.6)		

※：表示量に対する含有率(%)の最小値~最大値

結論

加速試験及び長期保存試験(24ヵ月)の結果、本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推察された。

2) 苛酷試験⁴⁾

目的

本製剤に対する苛酷な条件の影響を確認するため、苛酷試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	熱	60±2℃	
	湿度	25±2℃/90±5%RH	
	光	成り行き温湿度、D65ランプ(2000lux/hr)	
保存形態	熱	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)	
	湿度	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋(1枚/袋)	
	光	曝光	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋から取り出し、テープ剤どうしが重ならないように並べた
		遮光	アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋の一边を開封し、全体をアルミ箔で覆った
試験回数	3回(放出試験のみ1回)		
ロット番号	7824A4		

結果

試験項目	保存条件・期間	熱 (1ヵ月)	湿度 (1ヵ月)	光			
				総照度60万lux・hr		総照度120万lux・hr	
				曝光	遮光	曝光	遮光
性状		(a)*	(a)	(a)	(a)	(a)	(a)
純度試験 (類縁物質)		適合	適合	適合	適合	類縁物質 増加 (規格外)	適合
放出試験		放出率 低下 (規格外)	適合	適合	適合	適合	適合
粘着力試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験*		適合 (97.1~ 98.0)	適合 (99.7~ 100.4)	適合 (98.1~ 99.1)	適合 (100.0~ 100.3)	適合 (97.9~ 98.3)	適合 (95.1~ 100.6)

※：表示量に対する含有率(%)の最小値～最大値

(a)：無色半透明の膏体をベージュ色の支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した丸型の貼付剤

*：一部、製剤の縁に沿って包装袋への粘着層の付着が確認された。

結論

苛酷試験(熱)において一部の検体に包装袋への粘着層の付着が認められ、粘着層が部分的に剥離したことに伴い、放出率低下(規格外)が認められたが、その他の試験項目は規格に適合した。

苛酷試験(湿度)においては、すべての試験項目で規格に適合した。

苛酷試験(光)において曝光条件(総照度120万lux・hr)で類縁物質増加(規格外)が認められたが、その他の試験項目は規格に適合した。

苛酷試験(光)遮光条件においては、すべての試験項目で規格に適合した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....

該当しない

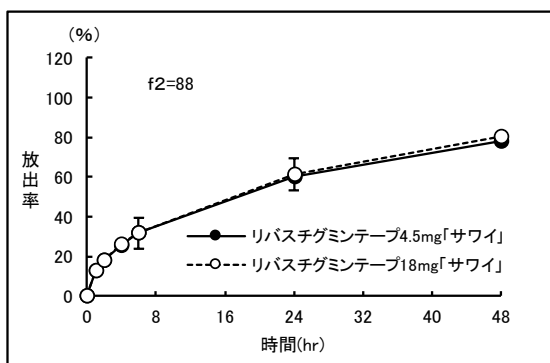
9. 溶出性.....

該当しない

<参考情報：放出試験>

●リバスチグミンテープ4.5mg「サワイ」⁵⁾

目的	含量が異なる試験製剤と標準製剤の薬物放出性の同等性を確認するため、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号))を参照し、評価する。	
方法	シリンダー法	
条件	回転数	100rpm
	試験液・液量	水・900mL
	液温度	32±0.5℃
	試験数	12ベッセル(6ベッセル×2回)
検体	試験製剤	リバスチグミンテープ4.5mg「サワイ」(ロット番号：3807A1)
	標準製剤	リバスチグミンテープ18mg「サワイ」(ロット番号：3807A4)
結果	規定された試験時間(24時間)における平均薬物放出率の1/2の平均薬物放出率を示す時点(6時間)及び規定された試験時間(24時間)において、試験製剤の平均薬物放出率は標準製剤の平均薬物放出率±8%以内であった。 参考として、f2関数の値が55以上であった。また、最終比較時点(48時間)における個々の薬物放出率は、それぞれの平均薬物放出率の±15%以内であった。	
結論	以上の結果より、試験製剤と標準製剤の放出挙動は同等と判断した。	

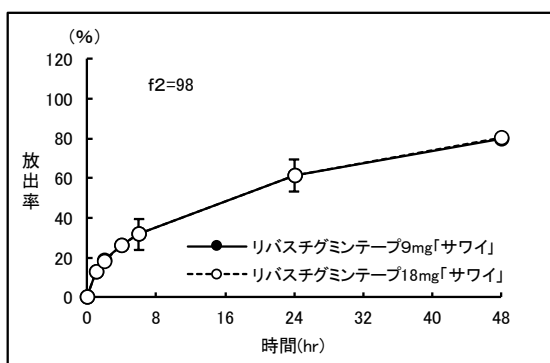


(I : 判定基準の適合範囲)

●リバスチグミンテープ9mg「サワイ」⁶⁾

目的	含量が異なる試験製剤と標準製剤の薬物放出性の同等性を確認するため、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号))を参照し、評価する。	
方法	シリンダー法	
条件	回転数	100rpm
	試験液・液量	水・900mL
	液温度	32±0.5℃
	試験数	12ベッセル(6ベッセル×2回)

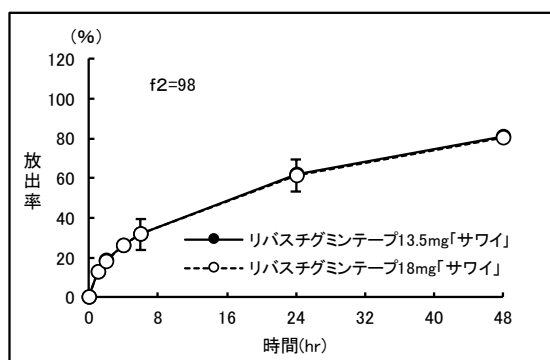
検体	試験製剤	リバスチグミンテープ 9mg「サワイ」(ロット番号：3807A2)
	標準製剤	リバスチグミンテープ 18mg「サワイ」(ロット番号：3807A4)
結果	規定された試験時間(24時間)における平均薬物放出率の1/2の平均薬物放出率を示す時点(6時間)及び規定された試験時間(24時間)において、試験製剤の平均薬物放出率は標準製剤の平均薬物放出率±8%以内であった。 参考として、f2関数の値が55以上であった。また、最終比較時点(48時間)における個々の薬物放出率は、それぞれの平均薬物放出率の±15%以内であった。	
結論	以上の結果より、試験製剤と標準製剤の放出挙動は同等と判断した。	



(I : 判定基準の適合範囲)

●リバスチグミンテープ13.5mg「サワイ」⁷⁾

目的	含量が異なる試験製剤と標準製剤の薬物放出性の同等性を確認するため、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号))を参照し、評価する。	
方法	シリンダー法	
条件	回転数	100rpm
	試験液・液量	水・900mL
	液温度	32±0.5℃
	試験数	12ベッセル(6ベッセル×2回)
検体	試験製剤	リバスチグミンテープ13.5mg「サワイ」(ロット番号：3807A3)
	標準製剤	リバスチグミンテープ18mg「サワイ」(ロット番号：3807A4)
結果	規定された試験時間(24時間)における平均薬物放出率の1/2の平均薬物放出率を示す時点(6時間)及び規定された試験時間(24時間)において、試験製剤の平均薬物放出率は標準製剤の平均薬物放出率±8%以内であった。 参考として、f2関数の値が55以上であった。また、最終比較時点(48時間)における個々の薬物放出率は、それぞれの平均薬物放出率の±15%以内であった。	
結論	以上の結果より、試験製剤と標準製剤の放出挙動は同等と判断した。	



(I : 判定基準の適合範囲)

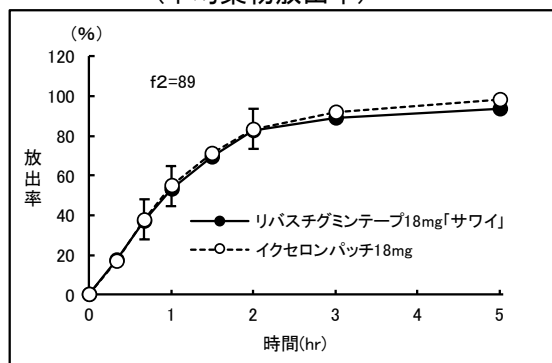
IV. 製剤に関する項目

●リバスチグミンテープ18mg「サワイ」⁸⁾

【薬物放出性の比較】

目的	疎水性溶媒における試験製剤と標準製剤の薬物放出性を比較する。	
方法	縦型拡散セル法	
条件	試験液	疎水性溶媒：カプリル酸(C8)トリグリセリド
	試験液量	10mL
	液温度	32±1.0℃
	試験数	6 ベッセル
検体	試験製剤	リバスチグミンテープ18mg「サワイ」(ロット番号：X712A4)
	標準製剤	イクセロンパッチ18mg(ロット番号：ALT027210)
結果	標準製剤の平均放出率が30%、50%、80%附近の適当な3時点(0.67、1、2時間)において、試験製剤の平均放出率が標準製剤の平均放出率±10%の範囲であった。また、0.33、0.67、1及び1.5時間の4時点からf2関数値を算出したところ、f2関数値は50以上であった。	
結論	以上の結果より、試験製剤と標準製剤の薬物放出性は同等と判断した。	

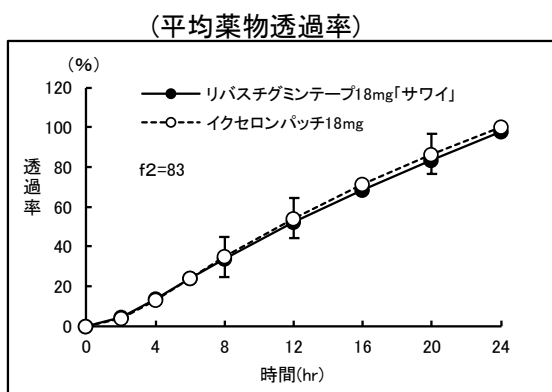
(平均薬物放出率)



([] : 判定基準の適合範囲)

【薬物透過性の比較】

目的	ヒト摘出皮膚を用いた試験製剤及び標準製剤の <i>in vitro</i> 薬物透過試験を実施し、薬物透過性を比較する。	
方法	フランツ型拡散セル	
条件	試験液	リン酸緩衝生理食塩水
	試験液量	10mL
	液温度	32±1.0℃
	試験数	6 ベッセル
検体	試験製剤	リバスチグミンテープ18mg「サワイ」(ロット番号：X712A4)
	標準製剤	イクセロンパッチ18mg(ロット番号：ALT027210)
結果	標準製剤の平均薬物透過率が30%、50%、80%附近の適当な3時点(8、12、20時間)において、試験製剤の平均薬物透過率が標準製剤の平均薬物透過率±10%の範囲であった。また、6、12、16及び24時間の4時点からf2関数値を算出したところ、f2関数値は50以上であった。	
結論	以上の結果より、試験製剤と標準製剤の薬物透過性は同等と判断した。	



([] : 判定基準の適合範囲)

10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

2) 包装

<p>22. 包装</p> <p><リバスチグミンテープ4.5mg「サワイ」> 14枚、28枚</p> <p><リバスチグミンテープ9mg「サワイ」> 14枚、28枚</p> <p><リバスチグミンテープ13.5mg「サワイ」> 14枚、28枚</p> <p><リバスチグミンテープ18mg「サワイ」> 14枚、28枚、70枚</p>

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

包装袋：アルミニウム積層フィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- 5.2 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- 5.3 アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。
- 5.4 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- 5.5 本剤の使用が適切であるか、以下に示す本剤の特性を十分に理解した上で慎重に判断すること。
 - 5.5.1 国内臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。
 - 5.5.2 通常、本剤は維持量に到達するまで12週間以上を要する。(開始用量を1日1回4.5mgとし、原則として4週毎に4.5mgずつ増量する場合)

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

6. 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。

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 リバスチグミンとして1日1回9mgより投与を開始し、原則として4週後に1日1回18mgまで増量する投与方法については、副作用(特に、消化器系障害(悪心、嘔吐等))の発現を考慮し、本剤の忍容性が良好と考えられる場合に当該漸増法での投与の可否を判断すること。
- 7.2 本剤を慎重に投与することが推奨される患者については、リバスチグミンとして1日1回4.5mgより投与を開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ1日1回18mgまで増量する投与方法を選択すること。[9.1.1-9.1.8、9.3.1参照]
- 7.3 1日18mg未満は有効用量ではなく、漸増又は一時的な減量を目的とした用量であるので、維持量である18mgまで増量すること。

- 7.4 本剤は、維持量に到達するまでは、1日量として18mgを超えない範囲で症状により適宜増減が可能である。消化器系障害(悪心、嘔吐等)がみられた場合は、減量するかこれらの症状が消失するまで休薬する。休薬期間が4日程度の場合は、休薬前と同じ用量又は休薬前に忍容であった用量で投与を再開する。それ以外の場合は本剤の開始用量(4.5mg又は9mg)を用いて投与を再開する。投与再開後は、再開時の用量を2週間以上投与し、忍容性が良好であることを確認した上で、減量前の用量までは2週間以上の間隔で増量する。
- 7.5 原則として、1日1回につき1枚のみ貼付すること。[14.2.6参照]
- 7.6 他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬(ドネペジル等)と併用しないこと。
- 7.7 医療従事者又は介護者等の管理のもとで投与すること。

5. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

2) 臨床薬理試験

該当資料なし

3) 用量反応探索試験

該当資料なし

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相/第Ⅲ相試験

軽度及び中等度(ミニメンタルステート検査(MMSE)：10～20点)のアルツハイマー型認知症患者を対象としたリバスチグミン経皮吸収型製剤のプラセボ対照二重盲検比較試験(24週間投与)の概要は次のとおりである。

(1) 認知機能検査(ADAS-J cog)

投与24週時のベースラインからの変化量(平均値)は、プラセボ群で1.3点、リバスチグミン経皮吸収型製剤18mg群で0.1点であり、プラセボ群とリバスチグミン経皮吸収型製剤18mg群間には統計学的に有意な差がみられた($p=0.005$ 、共分散分析)^{9,10}。

日本人患者に対する投与24週時のADAS-J cogの群間比較

		プラセボ N=268	リバスチグミン 経皮吸収型製剤 18mg N=273
	評価例数 ^{a)}	265	268
ベースライン	Mean(SD)	24.8(9.46)	25.0(9.93)
24週時	Mean(SD)	26.1(11.49)	25.1(11.25)
変化量 ^{b)}	Mean(SD)	1.3(5.07)	0.1(5.04)
(24週時-ベースライン)	LSmean(SE) ^{c)}	1.3(0.31)	0.1(0.30)
投与群間差 (リバスチグミン経皮吸 収型製剤-プラセボ)	LSmean(SE) ^{c)}	—	-1.2(0.43)
	95%信頼区間 ^{c)}	—	(-2.1~-0.4)

N：有効性評価対象例

SD：標準偏差 SE：標準誤差 LSmean：最小二乗平均

a) 評価例数：ベースライン及びベースライン後の評価の両方を有する被験者

b) スコアの減少は改善を示す

V. 治療に関する項目

c) LSmeanとLSmeanの95%信頼区間は、投与群を因子、ADAS-J cogのベースラインを共変量とする共分散分析モデルから算出

(2) 全般臨床評価 (CIBIC plus-J)

投与24週時の全般臨床評価では、プラセボ群とリバスタグミン経皮吸収型製剤18mg群間には統計学的に有意な差はみられなかった ($p=0.067$ 、Wilcoxon順位和検定)^{9,10}。

日本人患者に対する投与24週時のCIBIC plus-Jの群間比較

	プラセボ N=268	リバスタグミン 経皮吸収型製剤 18mg N=273
評価例数 ^{a)}	267	270
Mean (SD)	4.4 (0.94)	4.2 (0.96)
Score-n (%) ^{b)}		
(1) 大幅な改善	0 (0.0)	0 (0.0)
(2) 中程度の改善	5 (1.9)	6 (2.2)
(3) 若干の改善	36 (13.5)	53 (19.6)
(4) 症状の変化なし	111 (41.6)	109 (40.4)
(5) 若干の悪化	84 (31.5)	78 (28.9)
(6) 中程度の悪化	29 (10.9)	22 (8.1)
(7) 大幅な悪化	2 (0.7)	2 (0.7)

N：有効性評価対象例

SD：標準偏差

a) 評価例数：ベースライン後の評価を有する被験者

b) %は評価例数を分母として算出

副作用の発現率はリバスタグミン経皮吸収型製剤18mg群で73.2% (210/287例)であった。主な副作用は、適用部位紅斑39.4% (113/287例)、適用部位そう痒感34.8% (100/287例)、接触性皮膚炎23.7% (68/287例)、適用部位浮腫10.8% (31/287例)、悪心6.6% (19/287例)、嘔吐5.9% (17/287例)等であった。

17.1.2 国内第Ⅲb相試験

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

有害事象による中止率は1ステップ漸増法で15.0% (16/107例)、3ステップ漸増法で18.5% (20/108例)であった。有害事象による中止率の群間差 (1ステップ漸増法－3ステップ漸増法) は-3.6% (95%信頼区間；-17.0～9.6)であった¹¹。

副作用の発現率は1ステップ漸増法で58.9% (63/107例)、3ステップ漸増法で58.3% (63/108例)であった。主な副作用は、1ステップ漸増法で適用部位そう痒感22.4% (24/107例)、適用部位紅斑15.9% (17/107例)、接触性皮膚炎11.2% (12/107例)等、3ステップ漸増法で適用部位そう痒感22.2% (24/108例)、適用部位紅斑15.7% (17/108例)、接触性皮膚炎11.1% (12/108例)等であった¹²。

(2) 安全性試験

該当資料なし

5) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アセチルコリンエステラーゼ可逆的阻害作用：ドネペジル¹³⁾

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

リバスチグミンは、アセチルコリンを分解する酵素であるコリンエステラーゼを阻害することにより脳内アセチルコリン量を増加させ、脳内コリン作動性神経を賦活する。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 脳内コリンエステラーゼ阻害作用及びアセチルコリン増加作用

ラットの脳内アセチルコリンエステラーゼ及びブチリルコリンエステラーゼを阻害し、アセチルコリンレベルを増加させる¹⁴⁾。

18.3 学習記憶改善作用

コリン作動性神経遮断モデル(スコポラミン処置ラット)やアルツハイマー病モデル(アミロイドβ脳内注入マウス及びAPP23マウス)の学習記憶障害を改善する^{15~17)}。

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

健康成人にリバスチグミン経皮吸収型製剤 9mgもしくは18mgを1日1回反復投与(5日間貼付)したときの投与5日目の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血漿中リバスチグミンは貼付8時間後に最高血漿中濃度(Cmax)に到達し、貼付24時間後(貼付終了時)まで緩やかに減少した。Cmaxはリバスチグミン経皮吸収型製剤 9mgで 3.39 ± 1.44 ng/mL、18mgで 8.27 ± 2.31 ng/mL(平均値±標準偏差)であった¹⁸⁾。

健康成人にリバスチグミン経皮吸収型製剤 9mgもしくは18mgを5日間反復投与したときの投与5日目の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax [※] (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
9mg	3.39 ± 1.44	8	62.9 ± 18.7
18mg	8.27 ± 2.31	8	153.3 ± 41.5

n=18、平均値±標準偏差、※：中央値

リバスチグミン経皮吸収型製剤18mgを除去後の血漿中リバスチグミン濃度の消失半減期は3.3時間であった。いずれの用量でもリバスチグミンのリバスチグミン経皮吸収型製剤からの放出率は含量の約50%であった¹⁸⁾。

血漿中リバスチグミン濃度は投与開始3日で定常状態に到達した。リバスチグミン経皮吸収型製剤 9mgの初回投与日及び投与5日目のAUC_{0-24h}比から求めた累積率は1.34であった¹⁸⁾。

<生物学的同等性試験>

●リバスチグミンテープ18mg「サワイ」^{19,20)}

目的

リバスチグミンテープ18mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号以下、ガイドラインと記載)を参考に、リバスチグミンテープ18mg「サワイ」とイクセロンパッチ18mgを2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1枚(リバスチグミンとして18mg)健康成人男性に単回経皮投与(貼付時間24時間)し、血漿中リバスチグミン濃度を測定する。

採血時点	0、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、26、28、32、36、48hr
休薬期間	13日
測定方法	LC/MS法
試験製剤	リバスチグミンテープ18mg「サワイ」(ロット:X712A4)
標準製剤	イクセロンパッチ18mg(ロット:ALT027210)

VII. 薬物動態に関する項目

評価

・主要評価項目

ガイドラインの判定基準を参考に、両製剤のAUC_{0-48hr}およびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

・副次評価項目

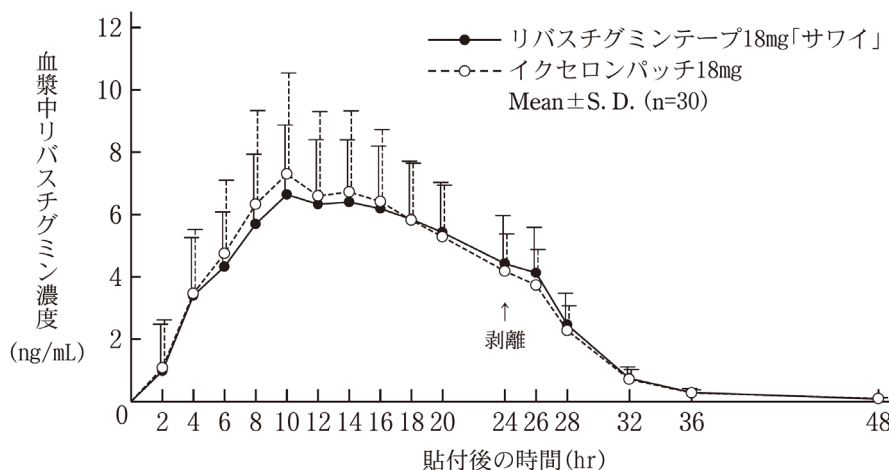
両製剤が全身作用性の24時間製剤であることから、両製剤のAUC_{0-24hr}の対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出し、ガイドラインの判定基準に従い、両製剤の生物学的同等性を評価する。

結果

各製剤1枚貼付時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-48hr} (ng・hr/mL)
リバスチグミンテープ18mg 「サワイ」	7.17±2.18	12.1±3.3	4.8±1.0	142.4±46.3
イクセロンパッチ18mg	7.85±3.08	12.3±3.1	5.2±1.1	145.2±51.3

(Mean±S.D., n=30)



主要評価項目

	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-48hr}	log(0.99)	log(0.94)～log(1.05)
C _{max}	log(0.94)	log(0.87)～log(1.02)

副次評価項目

	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-24hr}	log(0.99)	log(0.92)～log(1.05)

血漿中濃度ならびにAUC_t、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

主要評価項目であるAUC_{0-48hr}およびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると考えられた。副次評価項目として設定したAUC_{0-24hr}の対数値の平均値の差の90%信頼区間も同様にlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、貼付時間内における両製剤の生物学的同等性も確認された。以上の結果から、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響**16.7 薬物相互作用**

リバスチグミン経皮吸収型製剤の薬物間相互作用を検討した試験はない。リバスチグミンの経口剤(国内未承認)について、ジゴキシン、ワルファリン、ジアゼパム、フルオキセチンとの薬物動態学的相互作用を検討した結果、リバスチグミンの薬物動態に対する併用薬の影響は認められなかった^{21~24)}。リバスチグミンは主にエステラーゼにより代謝され、CYPによる代謝はわずかであることから、CYPを阻害する薬物と併用してもリバスチグミンの薬物動態は影響を受けないと考えられる。また、リバスチグミン経皮吸収型製剤18mgを貼付したときのリバスチグミンのC_{max}はCYPに対するIC₅₀値より十分低いことから、CYPにより代謝される併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる²⁵⁾。

VIII. -7. 参照**2. 薬物速度論的パラメータ**.....**1) 解析方法**

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) 消失速度定数

●リバスチグミンテープ18mg「サワイ」を健康成人男子に1枚(リバスチグミンとして18mg)単回経皮投与した場合の消失速度定数^{19,20)}

0.152±0.036hr⁻¹

4) クリアランス

該当資料なし

5) 分布容積

該当資料なし

6) その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団(ポピュレーション)解析

1) 解析方法

該当資料なし

2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2 吸収

背部、上腕部、胸部に貼付したとき、リバスチグミンの曝露量には貼付部位間で差が認められなかった^{26,27)} (外国人のデータ)。

5. 分布

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

VIII. -6. -5) 参照

3) 乳汁への移行性

VIII. -6. -6) 参照

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

リバスチグミンの血漿中蛋白結合率は、リバスチグミン経皮吸収型製剤投与後の血漿中濃度付近で約40%であった²⁸⁾ (*in vitro*)。

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

リバスチグミンは、主にエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸抱合を受ける。CYPによる代謝はわずかである²⁹⁾。

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VII. -6. -1) 参照

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

リバスチグミンの排泄は代謝物の腎排泄が主である。健康成人に¹⁴C標識リバスチグミンを経口投与したとき、90%以上が尿中へ排泄され、糞中への排泄は1%未満であった³⁰⁾ (外国人のデータ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

リバスチグミン経皮吸収型製剤で肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。なお、リバスチグミンの経口剤(国内未承認)を、Child-Pughスコアが5~12の肝硬変患者に単回投与したとき、健康成人と比較してリバスチグミンのAUCが約130%、Cmaxが約60%上昇した³¹⁾ (外国人のデータ)。[9.3.1参照]

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由……………
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分又はカルバメート系誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………
V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………
V. -4. 参照

5. 重要な基本的注意とその理由……………

8. 重要な基本的注意
- 8.1 本剤投与で効果が認められない場合には、漫然と投与しないこと。
 - 8.2 アルツハイマー型認知症は、自動車の運転等の機械操作能力を低下させる可能性がある。また、本剤は主に投与開始時又は増量時にめまい及び傾眠を誘発することがある。このため、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
 - 8.3 本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の減量又は一時休薬、あるいは使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[14.2.5参照]
 - 8.4 本剤を同一箇所に連日貼付・除去を繰り返した場合、皮膚角質層の剥離等が生じ、血中濃度が増加するおそれがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。[14.2.5参照]
 - 8.5 本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付したために過量投与となり、重篤な副作用が発現した例が報告されている。貼り替えの際は先に貼付している製剤を除去したことを十分確認するよう患者及び介護者等に指導すること。[13.1参照]
 - 8.6 嘔吐あるいは下痢の持続により脱水があらわれることがある。脱水により、重篤な転帰をたどるおそれがあるため、嘔吐あるいは下痢がみられた場合には、観察を十分に行い適切な処置を行うこと。[11.1.7参照]
 - 8.7 アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがある。また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害剤の投与により、体重減少が報告されているので、治療中は体重の変化に注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………

1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 洞不全症候群又は伝導障害(洞房ブロック、房室ブロック)等の心疾患のある患者
迷走神経刺激作用により徐脈又は不整脈が起こるおそれがある。[7.2参照]
 - 9.1.2 心筋梗塞、弁膜症、心筋症等の心疾患、電解質異常(低カリウム血症等)等のある患者、QT延長又はその既往歴・家族歴のある患者
徐脈、房室ブロック、QT延長、Torsade de pointes等が起こるおそれがあるため、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。[7.2、11.1.1参照]

<p>9.1.3 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍のある患者、あるいはこれらの既往歴のある患者 胃酸分泌量が増加し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させるおそれがある。[7.2参照]</p> <p>9.1.4 尿路閉塞のある患者又はこれを起こしやすい患者 排尿筋を収縮させ症状を誘発又は悪化させるおそれがある。[7.2参照]</p> <p>9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 痙攣閾値を低下させ痙攣発作を誘発させるおそれがある。[7.2参照]</p> <p>9.1.6 気管支喘息又は閉塞性肺疾患、あるいはこれらの既往歴のある患者 気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状を悪化させるおそれがある。[7.2参照]</p> <p>9.1.7 錐体外路障害(パーキンソン病、パーキンソン症候群等)のある患者 線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を悪化させるおそれがある。[7.2参照]</p> <p>9.1.8 低体重の患者 消化器系障害(悪心、嘔吐等)を発現しやすくなるおそれがある。[7.2参照]</p>
--

2) 腎機能障害患者

設定されていない

3) 肝機能障害患者

<p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重度の肝機能障害患者 治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与すること。血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[7.2、16.6.1参照]</p>
--

4) 生殖能を有する者

設定されていない

5) 妊婦

<p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット、ウサギ)において、リバスチグミン又はその代謝物の胎児への移行が認められている。</p>
--

6) 授乳婦

<p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が報告されている。</p>
--

7) 小児等

<p>9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>

8) 高齢者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

10. 相互作用

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

1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

2) 併用注意とその理由

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

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 狭心症(0.3%)、心筋梗塞(0.3%)、徐脈(0.8%)、房室ブロック(0.2%)、洞不全症候群(頻度不明)、QT延長(0.6%)

[9.1.2参照]

11.1.2 脳血管発作(0.3%)、痙攣発作(0.2%) 一過性脳虚血発作、脳出血及び脳梗塞を含む脳血管発作、痙攣発作があらわれることがある。
11.1.3 食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍(いずれも頻度不明)、十二指腸潰瘍、胃腸出血(いずれも0.1%)
11.1.4 肝炎(頻度不明)
11.1.5 失神(0.1%)
11.1.6 幻覚(0.2%)、激越(0.1%)、せん妄、錯乱(いずれも頻度不明)
11.1.7 脱水(0.4%) 嘔吐あるいは下痢の持続により脱水があらわれることがあるので、このような場合には、補液の実施及び本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.6参照]

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	—	—	尿路感染	—
血液及びリンパ系障害	—	—	貧血、好酸球増加症	—
代謝及び栄養障害	食欲減退	—	糖尿病	—
精神障害	—	—	不眠症、うつ病、落ち着きのなさ	不安、攻撃性、悪夢
神経系障害	—	浮動性めまい、頭痛	傾眠、振戦	—
心臓障害	—	—	上室性期外収縮、頻脈、心房細動	—
血管障害	—	高血圧	—	—
胃腸障害	嘔吐、悪心	下痢、腹痛、胃炎	消化不良	膵炎
皮膚及び皮下組織障害	接触性皮膚炎	—	発疹、湿疹、紅斑、そう痒症、多汗症、アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹、水疱
腎及び尿路障害	—	血尿	頻尿、蛋白尿、尿失禁	—
全身障害	—	—	疲労、無力症、けん怠感	—
適用部位障害	適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位浮腫	適用部位皮膚剥脱、適用部位疼痛、適用部位亀裂、適用部位皮膚炎	適用部位反応、適用部位腫脹、適用部位刺激感	適用部位過敏反応
臨床検査	—	体重減少、血中アミラーゼ増加	肝機能検査異常、コリンエステラーゼ減少	—
その他	—	—	転倒・転落、末梢性浮腫	縮腫

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国において本剤の過量投与(1回108mg、2日間)の2週間後に死亡したとの報告がある。また、外国における経口投与及び国内外における経皮投与による過量投与例では、嘔吐、悪心、下痢、腹痛、めまい、振戦、頭痛、失神、傾眠、錯乱状態、幻覚、多汗症、徐脈、高血圧、けん怠感及び縮瞳等が認められている。[8.5参照]

13.2 処置

過量投与時には、速やかに本剤をすべて除去し、その後24時間はそれ以上の貼付を行わない。重度の悪心、嘔吐には制吐剤の使用を考慮すること。また、大量の過量投与時には、アトロピン硫酸塩水和物を解毒剤として使用できる。最初にアトロピン硫酸塩水和物として1～2mgを静脈内投与し、臨床反応に応じて投与を追加する。解毒剤としてスコポラミンの使用は避けること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用するまでは小袋内で保管すること。

14.1.2 小児の手及び目の届かない、高温にならない所に保管すること。

14.2 薬剤貼付時の注意

14.2.1 本剤は、背部、上腕部又は胸部の正常で健康な皮膚で、清潔で乾燥した体毛が少ない、密着した衣服を着用してもこすれない箇所に貼付すること。

14.2.2 貼付箇所の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。

14.2.3 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる箇所には貼付しないこと。

14.2.4 貼付する箇所にクリーム、ローション又はパウダーを塗布しないこと。

14.2.5 皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。[8.3、8.4参照]

14.2.6 原則、1回につき1枚のみ貼付し、貼付24時間後に新しい製剤に貼り替えること。[7.5参照]

14.2.7 本剤が剥がれた場合は、その時点で新しい製剤に貼り替え、翌日より通常通りの時間に貼り替えを行うこと。

14.3 薬剤貼付後の注意

14.3.1 貼付24時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。

14.3.2 本剤を扱った後は、手を眼に触れず、手を洗うこと。

12. その他の注意

1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………
 - 1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
 - 2) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験……………
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
 - 6) 局所刺激性試験
 - リバチグミンテープ18mg「サワイ」³²⁾
 - 1) 皮膚一次刺激性試験
ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、本製剤を24時間貼付し、皮膚の刺激性変化をDraizeの判定基準に準拠して評価し、合計評点を算出した。この合計評点の平均値から一次刺激指数(Primary irritation index : P. I. I.)の平均値を算出し、刺激性の判定を行った。
その結果、本製剤のP. I. I. は1.4と算出され、Draize法による刺激性の程度は「軽度」と判定された。
 - 2) 14日間累積皮膚刺激性試験
ウサギを用いた14日間累積皮膚刺激性試験において、本製剤を6時間×14日間貼付し、皮膚の刺激性変化をDraizeの判定基準に準拠して評価し、合計評点を算出した。この合計評点の平均値から累積刺激指数(Cumulative irritation index : C. I. I.)を算出し、刺激性の判定を行った。

IX. 非臨床試験に関する項目

その結果、本製剤のC. I. I. は2.0と算出され、Draize法による刺激性の程度は「中等度刺激物(中程度)」と判定された。

3)皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験において、本製剤を1日6時間/週×3回感作後、2週間後に本製剤を6時間閉塞貼付し、惹起を行った。

『惹起パッチテスト反応評価のためのMagnusson and Kligmanの等級付け』に従い皮膚反応を観察した結果、本製剤に皮膚感作性は認められなかった。

7)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分	
製剤	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	毒薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

VIII. -11. 参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：イクセロンパッチ4.5mg/パッチ9mg/パッチ13.5mg/パッチ18mg

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

同効薬：アセチルコリンエステラーゼ可逆的阻害作用

ドネペジル¹³⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

●リバスチグミンテープ4.5mg「サワイ」

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
リバスチグミン テープ4.5mg「サワイ」	2020年8月17日	30200AMX00896000	2020年12月11日	2020年12月11日

●リバスチグミンテープ9mg「サワイ」

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
リバスチグミン テープ9mg「サワイ」	2020年8月17日	30200AMX00897000	2020年12月11日	2020年12月11日

X. 管理的事項に関する項目

●リバスチグミンテープ13.5mg「サワイ」

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
リバスチグミン テープ13.5mg「サワイ」	2020年8月17日	30200AMX00898000	2020年12月11日	2020年12月11日

●リバスチグミンテープ18mg「サワイ」

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
リバスチグミン テープ18mg「サワイ」	2020年8月17日	30200AMX00899000	2020年12月11日	2020年12月11日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間
該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報
本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号	レセプト電算処理 システム用コード
リバスチグミン テープ4.5mg「サワイ」	1190700S1096	1190700S1096	128321101	622832101
リバスチグミン テープ9mg「サワイ」	1190700S2092	1190700S2092	128322801	622832201
リバスチグミン テープ13.5mg「サワイ」	1190700S3099	1190700S3099	128323501	622832301
リバスチグミン テープ18mg「サワイ」	1190700S4095	1190700S4095	128324201	622832401

14. 保険給付上の注意
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文 献

1. 引用文献
- 1) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] リバスタッチパッチ4.5mg「サワイ」
 - 2) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] リバスタッチパッチ9mg「サワイ」
 - 3) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] リバスタッチパッチ13.5mg「サワイ」
 - 4) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] リバスタッチパッチ18mg「サワイ」
 - 5) 沢井製薬(株) 社内資料[放出試験] リバスタッチパッチ4.5mg「サワイ」
 - 6) 沢井製薬(株) 社内資料[放出試験] リバスタッチパッチ9mg「サワイ」
 - 7) 沢井製薬(株) 社内資料[放出試験] リバスタッチパッチ13.5mg「サワイ」
 - 8) 沢井製薬(株) 社内資料[放出試験] リバスタッチパッチ18mg「サワイ」
 - 9) Nakamura, Y. et al. : Dementia Geriatr. Cogn. Disord. Extra, 2011 ; 1 (1) : 163-179
 - 10) 国内第Ⅱ相/第Ⅲ相試験(イクセロンパッチ/リバスタッチパッチ : 2011年4月22日承認、申請資料概要2.7.6.5)
 - 11) Nakamura, Y. et al. : Dementia Geriatr. Cogn. Disord. Extra, 2015 ; 5 (3) : 361-374
 - 12) 国内第Ⅲ相試験(イクセロンパッチ/リバスタッチパッチ : 2015年8月24日承認、審査報告書)
 - 13) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>
(2024/2/5 アクセス)
 - 14) Cerbai, F. et al. : Eur. J. Pharmacol., 2007 ; 572(2-3) : 142-150
 - 15) Bejar, C. et al. : Eur. J. Pharmacol., 1999 ; 383(3) : 231-240
 - 16) Van Dam, D. et al. : Psychopharmacology, 2005 ; 180(1) : 177-190
 - 17) Meunier, J. et al. : Br. J. Pharmacol., 2006 ; 149(8) : 998-1012
 - 18) 日本人健康被験者を対象とした反復投与試験(イクセロンパッチ/リバスタッチパッチ : 2011年4月22日承認、申請資料概要2.7.2.2.1.1.1)
 - 19) 中川美聡他 : 診療と新薬, 2020 ; 57(12) : 1024-1032
 - 20) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] リバスタッチパッチ18mg「サワイ」
 - 21) ジゴキシンの併用による経口投与時の薬物相互作用、経口投与時のバイオアベイラビリティ(イクセロンパッチ/リバスタッチパッチ : 2011年4月22日承認、申請資料概要2.7.2.2.3.1)
 - 22) ワルファリンとの併用による経口投与時の薬物相互作用(イクセロンパッチ/リバスタッチパッチ : 2011年4月22日承認、申請資料概要2.7.2.2.3.2)
 - 23) ジアゼパムとの併用による経口投与時の薬物相互作用(イクセロンパッチ/リバスタッチパッチ : 2011年4月22日承認、申請資料概要2.7.2.2.3.3)
 - 24) フルオキセチンとの併用による経口投与時の薬物相互作用(イクセロンパッチ/リバスタッチパッチ : 2011年4月22日承認、申請資料概要2.7.2.2.3.4)
 - 25) 薬物代謝酵素の阻害(イクセロンパッチ/リバスタッチパッチ : 2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.4.7.1)
 - 26) Lefevre, G. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2007 ; 47(4) : 471-478
 - 27) 5種類の製剤を上背部及び下背部に貼付したときの薬物動態(イクセロンパッチ/リバスタッチパッチ : 2011年4月22日承認、申請資料概要2.7.1.2.1.1.2)
 - 28) [³H]リバスタッチパッチの血漿たん白結合率及び血球移行率(イクセロンパッチ/リバスタッチパッチ : 2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.4.4)
 - 29) 代謝(イクセロンパッチ/リバスタッチパッチ : 2011年4月22日承認、申請資料概要2.7.2.3)

X I. 文献

- 30) 健康成人男性を対象とした経口投与時の薬物動態(イクセロンパッチ/リバスタッチパッチ：2011年4月22日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.1.1)
- 31) 肝機能障害を有する被験者を対象とした経口投与時の薬物動態(イクセロンパッチ/リバスタッチパッチ：2011年4月22日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.2.1)
- 32) 沢井製薬(株) 社内資料[刺激性試験に関する資料] リバスタチグミンテープ18mg「サワイ」

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

1) 粉碎

該当しない

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

患者向け資材

- ・リバスチグミンテープ4.5mg/9mg/13.5mg/18mg「サワイ」の使い方
- ・リバスチグミンテープカレンダー
- ・サワイの認知症治療薬を処方された患者さんとご家族・介護者の方へ 症状確認手帳
- ・みんなで知ろう！アルツハイマー型認知症
- ・自動車運転等はしないでください・お知らせ指導箋

医療関係者向け資材

- ・リバスチグミンテープ4.5mg/9mg/13.5mg/18mg「サワイ」 適正使用のお願い

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

