

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「アメル」

リバスチグミンテープ 9mg「アメル」

リバスチグミンテープ 13.5mg「アメル」

リバスチグミンテープ 18mg「アメル」

Rivastigmine Tapes「AMEL」

剤形	経皮吸収型製剤（テープ剤）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	リバスチグミンテープ 4.5mg「アメル」：1 枚中、リバスチグミン 4.5mg を含有する。 リバスチグミンテープ 9mg「アメル」：1 枚中、リバスチグミン 9mg を含有する。 リバスチグミンテープ 13.5mg「アメル」：1 枚中、リバスチグミン 13.5mg を含有する。 リバスチグミンテープ 18mg「アメル」：1 枚中、リバスチグミン 18mg を含有する。
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：帝國製薬株式会社 発売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041-189（フリーダイヤル） FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本 IF は 2023 年 11 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 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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

I F 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。I F 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 I F 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、I F を利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。

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	12
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	12
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	13
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	16
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬理作用	16
6. RMPの概要	2	VII. 薬物動態に関する項目	17
II. 名称に関する項目	3	1. 血中濃度の推移	17
1. 販売名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	19
2. 一般名	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	19
3. 構造式又は示性式	3	4. 吸収	20
4. 分子式及び分子量	4	5. 分布	20
5. 化学名(命名法)又は本質	4	6. 代謝	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	7. 排泄	21
III. 有効成分に関する項目	5	8. トランスポーターに関する情報	21
1. 物理化学的性質	5	9. 透析等による除去率	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	10. 特定の背景を有する患者	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	11. その他	21
IV. 製剤に関する項目	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22
1. 剤形	6	1. 警告内容とその理由	22
2. 製剤の組成	7	2. 禁忌内容とその理由	22
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
4. 力価	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	5. 重要な基本的注意とその理由	22
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	7. 相互作用	24
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	8. 副作用	25
9. 溶出性	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 容器・包装	10	10. 過量投与	27
11. 別途提供される資材類	11	11. 適用上の注意	27
12. その他	11	12. その他の注意	28
V. 治療に関する項目	12		
1. 効能又は効果	12		
2. 効能又は効果に関連する注意	12		

IX. 非臨床試験に関する項目	29
1. 薬理試験.....	29
2. 毒性試験.....	29
X. 管理的事項に関する項目	31
1. 規制区分.....	31
2. 有効期間.....	31
3. 包装状態での貯法.....	31
4. 取扱い上の注意.....	31
5. 患者向け資材.....	31
6. 同一成分・同効薬.....	31
7. 国際誕生年月日.....	31
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.....	32
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.....	32
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	32
11. 再審査期間.....	32
12. 投薬期間制限に関する情報.....	32
13. 各種コード.....	32
14. 保険給付上の注意.....	32
X I . 文献	33
1. 引用文献.....	33
2. その他の参考文献.....	33
X II . 参考資料	34
1. 主な外国での発売状況.....	34
2. 海外における臨床支援情報.....	34
X III . 備考	35
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.....	35
2. その他の関連資料.....	35

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リバスタグミンテープ 4.5mg、9mg、13.5mg、18mg「アメル」は、後発医薬品として共創未来ファーマ株式会社、沢井製薬株式会社、第一三共エスファ株式会社、帝國製薬株式会社の4社と共同開発を実施した。「医薬品の承認申請について(平成26年11月21日 薬食発1121第2号)」に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、生物学的同等性試験、安定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、帝國製薬株式会社は2020年8月に承認を取得し2020年12月に共和薬品工業株式会社より発売した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) リバスタグミンは、神経のアセチルコリンエステラーゼ及びグリア細胞のブチリルコリンエステラーゼの活性を阻害し、シナプス間隙のアセチルコリンの分解を抑制する¹⁾。
- (2) 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、脱水があらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、有効成分であるリバスタグミンを粘着剤と均一に混合したマトリックス型のテープ剤(経皮吸収型製剤)である。(「IV.1.(1)剤形の区分」の項参照)
- (2) 本剤には、含量の異なる4製剤があり、誤投与防止のため、支持体に用量を記載した。また、個装箱及び包装袋は用量ごとに色を変えて区別している。(「IV.1.(2)製剤の外観及び性状」の項参照)
- (3) 本剤の支持体にはエンボス加工が施してあり、ペンや鉛筆などで貼付した日にちを記入することができる。
- (4) 包装袋に個別に貼付予定日を記入することができ、服薬アドヒアランスの向上が期待できる。
- (5) 使用期限は3年である。(「X.2.有効期間」の項参照)

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、最適使用推進ガイドライン等	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

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

(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 「アメル」
リバスチグミンテープ 9mg 「アメル」
リバスチグミンテープ 13.5mg 「アメル」
リバスチグミンテープ 18mg 「アメル」

(2) 洋名

Rivastigmine Tapes 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「リバスチグミン」、剤形、規格(含量)、共和薬品工業株式会社の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

リバスチグミン(JAN)

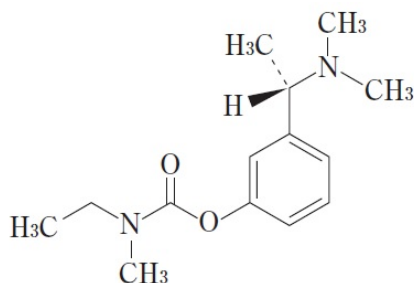
(2) 洋名(命名法)

Rivastigmine(JAN)
rivastigmine(INN)

(3) ステム(s t e m)

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬：-stigmine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{14}H_{22}N_2O_2$

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)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

TK-027

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

溶 媒	日局表現
メタノール エタノール(99.5)	極めて溶けやすい
水	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

有効成分の確認試験法：(1) 赤外吸収スペクトル測定法(液膜法)

(2) 液体クロマトグラフィー

有効成分の定量法：液体クロマトグラフィー

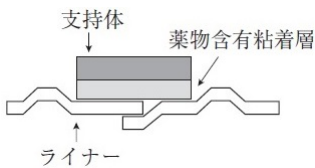




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

経皮吸収型製剤(有効成分であるリバスチグミンを合成ゴム系粘着剤とともに均一に混合した膏体(薬物含有粘着層)を支持体とライナーで支持した単層構造のマトリックス製剤)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	リバスチグミンテープ 4.5mg 「アメル」	リバスチグミンテープ 9mg 「アメル」	リバスチグミンテープ 13.5mg 「アメル」	リバスチグミンテープ 18mg 「アメル」
剤形	経皮吸収型製剤			
外形				
				
大きさ (約)	面積：2.5cm ² 質量：35mg	面積：5cm ² 質量：69mg	面積：7.5cm ² 質量：104mg	面積：10cm ² 質量：139mg
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である。			

※質量には、支持体及びライナーは含みません。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	リバスチグミンテープ 4.5mg「アメル」	リバスチグミンテープ 9mg「アメル」	リバスチグミンテープ 13.5mg「アメル」	リバスチグミンテープ 18mg「アメル」
有効成分	1枚中リバスチグミン 4.5mg	1枚中リバスチグミン 9mg	1枚中リバスチグミン 13.5mg	1枚中リバスチグミン 18mg
添加剤	スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、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、ハイシ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

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

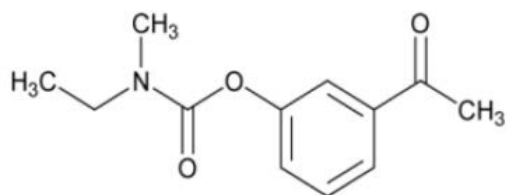
該当しない

4. 力価

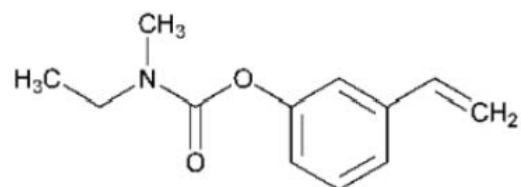
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

下記の2種類の類縁物質が確認されている。



3-Acetylphenyl ethyl(methyl)carbamate



3-Vinylphenyl ethyl(methyl)carbamate

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験での安定性²⁾

販売名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
リバスチグミンテープ 4.5mg 「アメル」	25℃、 60%RH	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	3年	規格内
リバスチグミンテープ 9mg 「アメル」				
リバスチグミンテープ 13.5mg 「アメル」				
リバスチグミンテープ 18mg 「アメル」				

測定項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、製剤均一性、放出性、粘着性、定量法

(2) 加速試験での安定性²⁾

販売名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
リバスチグミンテープ 4.5mg 「アメル」	40℃、 75%RH	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	6ヵ月	規格内
リバスチグミンテープ 9mg 「アメル」				
リバスチグミンテープ 13.5mg 「アメル」				
リバスチグミンテープ 18mg 「アメル」				

項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、製剤均一性、放出性、粘着性、定量法

(3) 苛酷試験での安定性²⁾

リバスチグミンテープ 4.5mg 「アメル」

試験条件	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加温	60℃	アルミ包装	1ヵ月	一部製剤の縁に沿って包装袋への粘着層の付着(性状：規格内) 放出性：規格外 その他試験項目：規格内
加湿	25℃、90%RH	アルミ包装	1ヵ月	規格内
曝光	D65 ランプ 2000 lux 照射、 温湿度成り行き	無包装	60 万 lux・hr 照射時点	純度試験(類縁物質)：規格外 その他試験項目：規格内
			120 万 lux・hr 照射時点	純度試験(類縁物質)：規格外 その他試験項目：規格内
		開封後遮光	60 万 lux・hr 照射時点	規格内
			120 万 lux・hr 照射時点	規格内

項目：性状、純度試験(類縁物質)、放出性、粘着性、定量法

リバスチグミンテープ 9mg 「アメル」

試験条件	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加温	60℃	アルミ包装	1 ヶ月	一部製剤の縁に沿って包装袋への粘着層の付着(性状：規格内) 放出性：規格外 その他試験項目：規格内
加湿	25℃、90%RH	アルミ包装	1 ヶ月	規格内
曝光	D65 ランプ 2000 lux 照射、 温湿度成り行き	無包装	60 万 lux・hr 照射時点	規格内
			120 万 lux・hr 照射時点	純度試験(類縁物質)：規格外 その他試験項目：規格内
		開封後遮光	60 万 lux・hr 照射時点	規格内
			120 万 lux・hr 照射時点	規格内

項目：性状、純度試験(類縁物質)、放出性、粘着性、定量法

リバスチグミンテープ 13.5mg 「アメル」

試験条件	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加温	60℃	アルミ包装	1 ヶ月	一部製剤の縁に沿って包装袋への粘着層の付着(性状：規格内) 放出性：規格外 その他試験項目：規格内
加湿	25℃、90%RH	アルミ包装	1 ヶ月	規格内
曝光	D65 ランプ 2000 lux 照射、 温湿度成り行き	無包装	60 万 lux・hr 照射時点	規格内
			120 万 lux・hr 照射時点	純度試験(類縁物質)：規格外 その他試験項目：規格内
		開封後遮光	60 万 lux・hr 照射時点	規格内
			120 万 lux・hr 照射時点	規格内

項目：性状、純度試験(類縁物質)、放出性、粘着性、定量法

リバスチグミンテープ 18mg 「アメル」

試験条件	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加温	60℃	アルミ包装	1 ヶ月	一部製剤の縁に沿って包装袋への粘着層の付着(性状：規格内) 放出性：規格外 その他試験項目：規格内
加湿	25℃、90%RH	アルミ包装	1 ヶ月	規格内
曝光	D65 ランプ 2000 lux 照射、 温湿度成り行き	無包装	60 万 lux・hr 照射時点	規格内
			120 万 lux・hr 照射時点	純度試験(類縁物質)：規格外 その他試験項目：規格内
		開封後遮光	60 万 lux・hr 照射時点	規格内
			120 万 lux・hr 照射時点	規格内

項目：性状、純度試験(類縁物質)、放出性、粘着性、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

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

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

該当しない

(2) 包装

〈リバスチグミンテープ 4.5mg 「アメル」〉

14 枚(分包品)、28 枚(分包品)

〈リバスチグミンテープ 9mg 「アメル」〉

14 枚(分包品)、28 枚(分包品)

〈リバスチグミンテープ 13.5mg 「アメル」〉

14 枚(分包品)、28 枚(分包品)

〈リバスチグミンテープ 18mg 「アメル」〉

14 枚(分包品)、28 枚(分包品)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ヒートシール包装：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

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

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

該当しない

(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

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。

- i. 認知機能検査(アルツハイマー型認知症評定尺度-認知行動-日本版(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^{3,4)}($p=0.005$ 、共分散分析)。

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)} (24 週時-ベース ライン)	Mean (SD)	1.3 (5.07)	0.1 (5.04)
	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を有する被験者

b) スコアの減少は改善を示す

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

ii. 全般臨床評価(老年期痴呆の全般臨床評価法-日本語版(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はみられなかった^{3, 4)}($p=0.067$ 、Wilcoxon 順位和検定)。

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	リバスチグミン経皮 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チ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。

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：リバスチ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：リバスチ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⁵⁾。副作用の発現率は1ステップ漸増法で58.9%(63/107例)、3ステップ漸増法で58.3%(63/108例)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⁶⁾。

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

該当しない

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

ドネペジル、ガランタミン、ネオスチグミン

注意：関連のある化合物の効能・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

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¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 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⁷⁾。

2) 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^{8~10)}。

(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

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 $3.39 \pm 1.44 \text{ ng/mL}$ 、18mg で $8.27 \pm 2.31 \text{ ng/mL}$ (平均値±標準偏差)であった¹¹⁾。

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

Tmax：最高血漿中濃度到達時間、AUC：血漿中濃度曲線下面積

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¹¹⁾。

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¹¹⁾。

2) 生物学的同等性試験

リバスチグミンテープ 18mg 「アメル」

リバスチグミンテープ 18mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、リバスチグミンテープ 18mg 「アメル」又はイクセロンパッチ 18mg を健康成人男子 30 例(1 群 15 例)に単回経皮投与し、血漿中リバスチグミン濃度を測定して、両製剤の生物学的同等性を検証した¹²⁾。

なお、4.5mg、9mg 及び 13.5mg の製剤は、「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」に基づき、18mg の製剤と生物学的に同等であることが示されている。

治験デザイン	「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)」に準じ、非盲検下における2剤2期のクロスオーバー法を用いた。第I期と第II期の間の休薬期間は13日間とした。
採血時点	治験薬投与前を含み投与後48時間までの合計17時点とした。
分析法	LC/MS法

<薬物動態パラメータ>

投与製剤	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
リバスチグミンテープ 18mg「アメル」	142.4±46.3	7.17±2.18	12.1±3.3	4.8±1.0
イクセロンパッチ 18mg	145.2±51.3	7.85±3.08	12.3±3.1	5.2±1.1

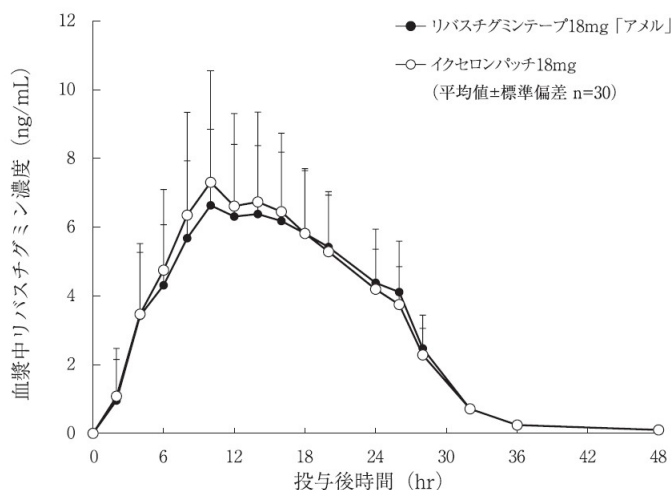
t_{1/2}：消失半減期

(平均値±標準偏差 n=30)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _{0→48}	Cmax
2 剤剤間の対数変換値の差	log(0.99)	log(0.94)
90%信頼区間	log(0.94)～log(1.05)	log(0.87)～log(1.02)

血漿中リバスチグミン濃度推移



血漿中濃度並びにAUC、Cmax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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

併用薬の影響

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^{13~16)}。リバスチグミンは主にエステラーゼにより代謝され、CYP (チトクロム P450)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 Cmax は CYP に対する IC₅₀ (50%阻害濃度)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¹⁷⁾。(「VIII. 7.相互作用」の項参照)

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

0.152±0.036 (hr⁻¹) (健康成人男子にリバスチグミンテープ 18mg 「アメル」を 1 枚投与した場合)

(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

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

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^{18,19)}(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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

乳汁中への移行が報告されている(ラット)。

(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

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²⁰⁾(*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

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²¹⁾。

(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

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 $[^{14}\text{C}]$ 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²²⁾(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

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²³⁾(外国人のデータ)。「VIII.6.(3) 肝機能障害患者」の項参照

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.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

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]

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]

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]

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]

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]

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]

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]

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

設定されていない

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ピペリデン等 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	膝炎
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	縮瞳

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

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 108 mg、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

過量投与时には、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、大量の過量投与时には、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1～2 mg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く、密着した衣服を着用してもこすれない箇所に貼付すること。

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」の項参照

(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

1) 皮膚一次刺激性試験²⁴⁾

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、本剤を 24 時間閉塞貼付し、皮膚の刺激性変化を Draize 法に従って皮膚一次刺激性指数(Primary irritation index : P.I.I.)の平均値を算出して刺激性の評価を行った。本剤の P.I.I.は 1.4 であり、Draize 法による刺激性区分は「軽度刺激物」と判断された。

2) 14 日間累積皮膚刺激性試験²⁴⁾

ウサギを用いた 14 日間累積皮膚刺激性試験において、本剤を 6 時間×14 日間閉塞貼付し、皮膚の刺激性変化を Draize 法に従って累積皮膚刺激性指数(Cumulative irritation index : C.I.I.)を算出して刺激性の評価を行った。本剤の C.I.I.は 2.0 であり、Draize 法による刺激性区分は「中等度刺激物」と判断された。

(7) その他の特殊毒性

皮膚感作性試験²⁴⁾

モルモットを用いた皮膚感作性試験において、本剤を1日6時間/週×3回感作のための投与を行い、2週間後に6時間閉塞貼付し惹起を行った。反応評価のため Magnusson and Kligman の等級付けに従って皮膚反応を観察した結果、本剤に皮膚感作性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：リバスチグミン 毒薬

2. 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

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : 有り

くすりのしおり : 有り

その他の患者向け資材：リバスチグミンテープ「アメル」を使用される方へ リバスチグミンテープ「アメル」の使い方(「X III.2.その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：イクセロンパッチ 4.5mg、イクセロンパッチ 9mg、イクセロンパッチ 13.5mg、イクセロンパッチ 18mg、リバスタッチパッチ 4.5mg、リバスタッチパッチ 9mg、リバスタッチパッチ 13.5mg、リバスタッチパッチ 18mg

同効薬 : ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、メマンチン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

不明

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

販売名	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 「アメル」	2020年8月17日	30200AMX00892000	2020年12月11日	2020年12月11日
リバスチグミンテープ 9mg 「アメル」	2020年8月17日	30200AMX00893000	2020年12月11日	2020年12月11日
リバスチグミンテープ 13.5mg 「アメル」	2020年8月17日	30200AMX00894000	2020年12月11日	2020年12月11日
リバスチグミンテープ 18mg 「アメル」	2020年8月17日	30200AMX00895000	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、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	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 (9桁)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 「アメル」	1190700S1088	1190700S1088	128380801	622838001
リバスチグミンテープ 9mg 「アメル」	1190700S2084	1190700S2084	128381501	622838101
リバスチグミンテープ 13.5mg 「アメル」	1190700S3080	1190700S3080	128382201	622838201
リバスチグミンテープ 18mg 「アメル」	1190700S4087	1190700S4087	128383901	622838301

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) 田中千賀子他編, NEW 薬理学, 改訂第 7 版, 南江堂, 2017, p.313.
- 2) 帝國製薬株式会社 社内資料(安定性に関する資料)
- 3) Nakamura Y, et al. : Dementia Geriatr Cogn Disord Extra. 2011 ; 1 (1) : 163-179 (PMID : 22163242)
- 4) 国内試験 : 国内 1301 試験(イクセロンパッチ : 2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.5)
- 5) Nakamura Y, et al. : Dementia Geriatr Cogn Disord Extra. 2015 ; 5 (3) : 361-374 (PMID : 26557135)
- 6) 国内第Ⅲ相試験(イクセロンパッチ : 2015 年 8 月 24 日承認、審査報告書)
- 7) Cerbai F, et al. : Eur J Pharmacol. 2007 ; 572 (2-3) : 142-150 (PMID : 17643410)
- 8) Bejar C, et al. : Eur J Pharmacol. 1999 ; 383 (3) : 231-240 (PMID : 10594314)
- 9) Van Dam D, et al. : Psychopharmacology. 2005 ; 180 (1) : 177-190 (PMID : 15654502)
- 10) Meunier J, et al. : Br J Pharmacol. 2006 ; 149 (8) : 998-1012 (PMID : 17057756)
- 11) 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 : 2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2)
- 12) 帝國製薬株式会社 社内資料(生物学的同等性試験に関する資料)
- 13) 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 : 2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2)
- 14) 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 : 2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2)
- 15) 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 : 2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2)
- 16) フルオキシ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 : 2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2)
- 17) 薬物代謝酵素の阻害(イクセロンパッチ : 2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.4.7)
- 18) Lefevre G, et al. : J Clin Pharmacol. 2007 ; 47 (4) : 471-478 (PMID : 17389556)
- 19) 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 : 2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.1.2)
- 20) [³H]リバスチグミンの血漿たん白結合率及び血球移行率(イクセロンパッチ : 2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.4.4)
- 21) 代謝(イクセロンパッチ : 2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.3)
- 22) 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 : 2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2)
- 23) 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 : 2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.2.2)
- 24) 帝國製薬株式会社 社内資料(皮膚刺激性試験に関する資料)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

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

患者指導箋

表面

裏面

リバステグミンテープ「アメル」を使用される方へ	リバステグミンテープ「アメル」を使うときの注意															
<h3 style="text-align: center;">リバステグミンテープ「アメル」の使い方</h3> <p>このお薬は、皮膚から吸収された有効成分によって、 もの忘れなどの認知症の症状進行を遅らせる働きがあります。</p> <p>医師の指示に従って正しく使用してください。 1日1回、貼り替えるお薬です。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <h4>テープを貼る場所</h4> <ul style="list-style-type: none"> ●右の図で示した、背中、背中、上腕、胸のいずれか1か所に貼ります。 (<u>正常な皮膚で、清潔で乾燥した体毛が少ない場所、密着した衣服を 着用してもこすれない場所を選んで貼ってください。</u>) ●あらかじめ乾いたタオルなどで貼る場所を拭いて、水分や汗をよく 取り除いてください。 ●傷や湿疹・皮膚炎などがある場所には貼らないでください。 ●貼る場所にクリーム、ローション、パウダーなどを塗らないでください。 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <h4>貼るときの注意</h4> <ul style="list-style-type: none"> ●貼る場所は毎回変え、同じ場所に続けて貼らないでください。 ●一度に2枚以上を貼らないように、まず前回貼ったテープをはがしてから、新しいテープを貼って ください。 ●1日1回、ほぼ同じ時間(約24時間毎)に新しいテープに貼り替えてください。 ●このお薬は、切って使うことはできません。 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <h4>テープの貼り方</h4> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p>1 包装袋から取り出す</p> <p>内部のテープを傷つけないように、 手またはハサミで包装袋を切り、 テープを取り出してください。</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>2 日付を記入する</p> <p>テープ表面に、貼る日にちをペン・ ボールペンなどで記入してください。 (衣服への色移りにご注意ください。)</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>3 透明フィルムを半分はがす</p> <p>テープには透明フィルムがついてい ます。粘着面に触れないように、透明 フィルムの半分をはがしてください。</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%;"> <p>4 テープを貼る</p> <p>粘着面を背中、上腕、胸の いずれかにあて、テープを 貼ります。次に、残りの透明 フィルムをはがしながら 貼ってください。</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>5 テープを押さえる</p> <p>テープがしっかりとくっつく まで手のひらで押さえて ください。</p> </div> </div> <p style="text-align: right; font-size: small;">(裏面も読みください)</p> </div>	<div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <h4>貼り忘れたとき、はがれたときの注意</h4> <ul style="list-style-type: none"> ●貼り忘れに気付いたときは、そのときに貼ってください。次からはいつもと同じ時間に貼り替えて ください。貼り替えていないことに気付いた場合でも、一度に2回分を貼らないでください。 ●4日間以上貼っていない場合は、医師にご相談ください。 ●はがれたときは、新しいお薬に貼り替え、次からはいつもと同じ時間に貼り替えてください。 </div> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <h4>副作用に関する注意</h4> <ul style="list-style-type: none"> ●このお薬を開始したとき、または増量したときに、めまいや眩気がみられることがありますので、 自動車の運転や危険な機械の操作はしないでください。 ●主な副作用として、お薬を貼った場所の皮膚症状(赤くなる、かゆみ、など)、嘔吐、悪心などが 報告されています。気になる症状があらわれた場合は、医師または薬剤師にご相談ください。 </div> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <h4>保管上の注意</h4> <ul style="list-style-type: none"> ●包装袋は貼る直前まで開けないでください。 ●子供やペットの届かないところに保管してください。 ●高温にならないところに保管してください。 ●このお薬を家族や他の人にゆずってはいけません。 </div> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <h4>テープを捨てるときの注意</h4> <ul style="list-style-type: none"> ●皮膚を傷つけないよう、ゆっくりとやさしくはがしてください。 ●はがしたテープは、まだお薬の成分が残っているため、接着面を内側にして 半分に折りたたみ、子供やペットの届かないところに廃棄してください。 ●テープをはがした手で目に触れないでください。 ●テープをはがした後は、手を洗ってください。 </div> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; font-size: x-small;"> <thead> <tr> <th>テープイメージ (実物大)</th> <th>4.5 mg リバステグミン 「アメル」</th> <th>9 mg リバステグミン 「アメル」</th> <th>13.5 mg リバステグミン 「アメル」</th> <th>18 mg リバステグミン 「アメル」</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>※数字は有効成分の 含有量を示します</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>包装袋の色</td> <td>桃色</td> <td>だいだい色</td> <td>黄緑色</td> <td>紫色</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: x-small;">このお薬について分からないことがありましたら、担当の医師または薬剤師にご相談ください。</p> <p style="text-align: right; font-size: x-small;">02601-0511201 2020年8月現在</p> <p style="text-align: right; font-size: x-small;">共和薬品工業株式会社</p>	テープイメージ (実物大)	4.5 mg リバステグミン 「アメル」	9 mg リバステグミン 「アメル」	13.5 mg リバステグミン 「アメル」	18 mg リバステグミン 「アメル」	※数字は有効成分の 含有量を示します					包装袋の色	桃色	だいだい色	黄緑色	紫色
テープイメージ (実物大)	4.5 mg リバステグミン 「アメル」	9 mg リバステグミン 「アメル」	13.5 mg リバステグミン 「アメル」	18 mg リバステグミン 「アメル」												
※数字は有効成分の 含有量を示します																
包装袋の色	桃色	だいだい色	黄緑色	紫色												