

## 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 「日医工」**  
**リバスチグミンテープ 9mg 「日医工」**  
**リバスチグミンテープ 13.5mg 「日医工」**  
**リバスチグミンテープ 18mg 「日医工」**  
**Rivastigmine Tapes**

剤形	テープ剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	4.5mg : 1 枚中リバスチグミン 4.5mg 含有 9mg : 1 枚中リバスチグミン 9mg 含有 13.5mg : 1 枚中リバスチグミン 13.5mg 含有 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 洋名：Rivastigmine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2020 年 8 月 17 日 薬価基準収載：2020 年 12 月 11 日 販売開始：2020 年 12 月 11 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本 IF は 2023 年 8 月改訂（第 1 版）の添付文書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—

(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、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（<https://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。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>27</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	27
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	27
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>28</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	28
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	29
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	30
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	4. 吸収.....	30
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	30
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	30
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	30
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	30
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	31
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. その他.....	31
1. 物理化学的性質.....	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>32</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	32
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	32
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	32
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	32
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	33
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	35
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	35
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	37
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	17	10. 過量投与.....	37
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	17	11. 適用上の注意.....	38
9. 溶出性.....	17	12. その他の注意.....	39
10. 容器・包装.....	21	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>40</b>
11. 別途提供される資材類.....	21	1. 薬理試験.....	40
12. その他.....	21	2. 毒性試験.....	40
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>22</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>43</b>
1. 効能又は効果.....	22	1. 規制区分.....	43
2. 効能又は効果に関連する注意.....	22	2. 有効期間.....	43
3. 用法及び用量.....	22	3. 包装状態での貯法.....	43
4. 用法及び用量に関連する注意.....	22	4. 取扱い上の注意点.....	43
5. 臨床成績.....	23	5. 患者向け資材.....	43

## 略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	43
7.	国際誕生年月日 .....	43
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.....	43
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.....	43
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	43
11.	再審査期間 .....	43
12.	投薬期間制限に関する情報.....	44
13.	各種コード .....	44
14.	保険給付上の注意 .....	44
<b>X I.</b>	<b>文献</b> .....	<b>45</b>
1.	引用文献 .....	45
2.	その他の参考文献.....	45
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b> .....	<b>46</b>
1.	主な外国での発売状況.....	46
2.	海外における臨床支援情報 .....	48
<b>X III.</b>	<b>備考</b> .....	<b>49</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	49
2.	その他の関連資料.....	49

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
P.I.I.	一次刺激性インデックス

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、リバスチグミンを有効成分とするアルツハイマー型認知症治療剤である。

リバスチグミンテープ 4.5mg/9mg/13.5mg/18mg「日医工」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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し、2020年8月17日に承認を取得、2020年12月11日に販売を開始した。(薬食発1121第2号(平成26年11月21日)に基づき承認申請)

本剤は、後発医薬品として、日医工株式会社、祐徳薬品工業株式会社、株式会社陽進堂の3社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、リバスチグミンを有効成分とするアルツハイマー型認知症治療剤である。
- (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、脱水が報告されている。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、貼り心地・取扱いやすさを考慮した製剤である。
  - 1) 貼り心地を考慮し、円形のテープ剤にした。
  - 2) 本体に有効成分、含量、社名を表示した。(4.5mgのみ社名非表示)
  - 3) 本体に貼付日の記入ができる。
  - 4) 皮膚への追従性を考慮した支持体を使用した。
  - 5) 内袋への膏体付着などの品質劣化、及び患者様の皮膚への糊残りにつながるコールドフロー<sup>\*</sup>の発生防止を考慮した。

※コールドフロー：経皮吸収型製剤にて粘着剤層の露出部から粘着剤層成分が流出する現象。コールドフローの発生は、製剤取り出し時のトラブル(内袋への粘着基剤付着)や、貼付後の患者様皮膚への糊残りなどにつながる要因の一つとなる。
- (2) 取扱いやすさ・視認性を考慮したライナーである。
  - 1) 内袋からの取り出しやすさを考慮し、ライナーに凹凸を設け、内袋内側にくっつかないようにした。
  - 2) ライナー自体にデザイン表示を行い、ライナーを床等に落としても判別しやすいようにした。
  - 3) けが予防や取扱いやすさを考慮し、角を丸くした。
- (3) 安定性・取扱いやすさ・視認性を考慮した内袋である。
  - 1) 製剤イメージを表示した。
  - 2) 内袋に貼付予定日の記入ができる。
  - 3) 2方向4ヵ所の切り口から開封可能にした。
  - 4) 規格間の取り違えを防ぐため、色・他含量表示マーク・縦ライン本数を規格別にした。
  - 5) けが予防や取扱いやすさを考慮し、角を丸くした。
  - 6) 内袋での保管時における安定性確保のため、内袋内の酸素濃度を低くした。

#### 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	タイトル、参照先
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 「日医工」
- リバスチグミンテープ 9mg 「日医工」
- リバスチグミンテープ 13.5mg 「日医工」
- リバスチグミンテープ 18mg 「日医工」

#### (2) 洋名

Rivastigmine Tapes

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

リバスチグミン (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

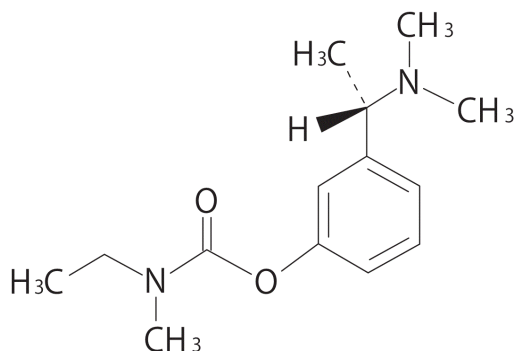
Rivastigmine (JAN)

#### (3) ステム (stem)

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

化学構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：250.34

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 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

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

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  :  $-44.0 \sim -38.0^\circ$  (脱水物換算0.3g、酢酸エチル、50mL、100mm)

#### 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

##### (1) 確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

ATR 法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸水素二ナトリウム十二水和物、水、リン酸、メタノール混液

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別

テープ剤

###### (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「日医工」	リバスチグミンテープ 9mg「日医工」
剤形・色調	ベージュ色の支持体、無色透明のライナー及び無色透明の膏体からなる円形のテープ剤	
外形		
面積 (cm <sup>2</sup> )	2.5	5
質量 (mg)	25	50
本体表示	4.5mg リバスチグミン	9mg リバスチグミン 日医工

販売名	リバスチグミンテープ 13.5mg「日医工」	リバスチグミンテープ 18mg「日医工」
剤形・色調	ベージュ色の支持体、無色透明のライナー及び無色透明の膏体からなる円形のテープ剤	
外形		
面積 (cm <sup>2</sup> )	7.5	10
質量 (mg)	75	100
本体表示	13.5mg リバスチグミン 日医工	18mg リバスチグミン 日医工

**(3) 識別コード**

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

**(4) 製剤の物性**

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

**(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**

販売名	リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」	リバスチグミンテープ 9mg「日医工」
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
添加剤	(膏体) アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸ヒドロキシエチル・メタクリル酸グリシジル共重合体 酢酸エチル・エタノール・ヘプタン・メタノール混液溶液、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE (支持体) ポリエチレンテレフタレートフィルム (ライナー) ポリエチレンテレフタレートセパレータ	

販売名	リバスチグミンテープ 13.5mg「日医工」	リバスチグミンテープ 18mg「日医工」
有効成分	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	(膏体) アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸ヒドロキシエチル・メタクリル酸グリシジル共重合体 酢酸エチル・エタノール・ヘプタン・メタノール混液溶液、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE (支持体) ポリエチレンテレフタレートフィルム (ライナー) ポリエチレンテレフタレートセパレータ	

**(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**

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 加速試験<sup>1)</sup>

本製剤の長期保存試験及び加速試験では、ブラケットティング法※を適用しており、中間用量（9mg 及び 13.5mg）の測定を全て省略した。9mg 及び 13.5mg 用量は両極端の用量に対し中間的な水準にあり、4.5 mg 及び 18mg 用量での結果を基に 9mg 及び 13.5mg 用量も同じ有効期間に設定できると判断した。

#### ※ブラケットティング法

全数試験において設定する全測定時点において、含量や容器サイズ等の試験要因の両極端のものを検体とする安定性試験の手法である。この手法は、中間的な水準にある検体の安定性は、両極端の検体の安定性により示されるとの仮定に基づいている。一連の異なる含量の製剤が試験される場合、製剤の成分が同一であるか類似しているならば、ブラケットティング法が適用できる。

（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号）

試験実施期間：2019/5/27～2020/2/14

◇リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」 加速試験（40℃・75%RH）[最終包装形態]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 ＜ベージュ色の支持体、無色 透明のライナー及び無色透明 の膏体よりなるテープ剤＞	E0891 E1391 E1691	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (TLC)	E0891 E1391 E1691	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	E0891 E1391 E1691	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	E0891 E1391 E1691	1.73～2.48 1.22～1.32 1.10～1.78	—	—	4.73 <sup>※3</sup> 3.93 <sup>※3</sup> 3.76 <sup>※3</sup>
粘性 (N/cm <sup>2</sup> ) n=3 ＜20.0 N/cm <sup>2</sup> 以上＞	E0891 E1391 E1691	26.90～31.40 30.10～31.45 31.20～32.75	27.45～34.45 28.10～31.00 28.45～31.10	24.30～25.65 24.60～27.20 25.65～27.30	26.35～27.55 28.80～30.55 29.20～29.85
放出性 (%) n=3 ＜①0.5 時間：20～40%、 ②1.5 時間：40～60%、 ③5 時間：70%以上＞	E0891	①28.9～30.5	①25.0～26.8	①25.4～27.1	①27.0～27.6
		②47.7～50.6	②42.9～45.7	②43.1～45.5	②45.7～46.4
		③78.1～81.7	③72.2～74.5	③70.6～73.4	③74.6～75.5
	E1391	①29.0～30.2	①25.9～26.6	①26.2～26.7	①26.4～28.3
		②47.3～49.9	②44.9～45.6	②44.2～44.7	②44.7～47.2
		③77.7～80.8	③75.3～76.0	③71.9～72.7	③73.6～76.4
E1691	①27.5～28.8	①25.8～27.5	①25.9～27.5	①25.6～26.8	
	②47.5～49.3	②44.6～47.1	②43.8～46.1	②44.1～45.1	
	③78.8～80.6	③74.2～76.8	③70.3～74.5	③73.7～74.6	
含量 (%) <sup>※2</sup> n=3 ＜90.0～110.0%＞	E0891 E1391 E1691	98.01～98.56 99.62～101.16 98.81～101.29	94.15～97.06 96.68～97.83 95.26～96.72	94.51～96.69 95.55～98.05 96.42～98.83	94.74～95.15 94.91～96.71 94.81～96.74

※1：試料溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は、標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。（RRT0.97の類縁物質A及びRRT1.16の類縁物質Bのピーク面積は、自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数0.54及び0.33を乗じる。）

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：n=1

—：未実施

試験実施期間：2019/5/27～2020/2/14

◇リバスチグミンテープ 18mg「日医工」 加速試験（40℃・75%RH）[最終包装形態]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <ベージュ色の支持体、無色 透明のライナー及び無色透明 の膏体よりなるテープ剤>	E0891 E1391 E1691	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (TLC)	E0891 E1391 E1691	適合	—	—	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	E0891 E1391 E1691	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下>	E0891 E1391 E1691	1.44～1.94 0.84～1.01 1.25～2.35	—	—	4.56 <sup>※3</sup> 1.32 <sup>※3</sup> 3.40 <sup>※3</sup>
粘着性 (N/cm <sup>2</sup> ) n=3 <20.0 N/cm <sup>2</sup> 以上>	E0891 E1391 E1691	27.85～30.25 27.10～29.80 28.35～33.55	30.10～32.80 31.20～33.00 30.80～32.85	22.65～26.15 25.20～26.70 24.75～25.55	27.20～30.15 28.90～29.80 28.85～30.95
放出性 (%) n=3 <①0.5 時間：20～40%、 ②1.5 時間：40～60%、 ③5 時間：70%以上>	E0891	①29.5～30.3	①26.0～27.1	①27.6～29.4	①28.5～29.4
		②49.4～50.8	②44.6～46.6	②46.1～48.5	②48.0～49.2
		③80.4～81.2	③73.8～76.6	③75.3～77.6	③76.6～79.3
	E1391	①29.8～30.7	①26.2～29.0	①27.9～28.9	①26.7～28.2
		②50.0～50.9	②44.5～48.9	②47.0～48.4	②45.4～47.4
		③81.2～81.7	③75.4～80.0	③76.2～77.9	③74.9～77.6
E1691	①28.9～29.5	①26.8～28.3	①27.8～29.8	①26.5～29.1	
	②48.8～49.4	②45.4～47.7	②46.8～48.9	②44.9～48.4	
	③79.8～81.3	③75.0～77.9	③75.9～77.6	③73.9～78.0	
含量 (%) <sup>※2</sup> n=3 <90.0～110.0%>	E0891 E1391 E1691	98.01～99.59 100.26～101.71 99.67～100.34	96.05～96.27 98.94～99.74 97.60～98.31	95.28～96.74 97.60～98.41 97.55～98.04	93.63～95.91 97.05～97.88 95.72～96.73

※1：試料溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は、標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。（RRT0.97の類縁物質A及びRRT1.16の類縁物質Bのピーク面積は、自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数0.54及び0.33を乗じる。）

※2：表示量に対する含有率（%）

※3：n=1

—：未実施

(2) 長期保存試験<sup>1)</sup>

試験実施期間：2017/8/4～2020/9/14

◇リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」 長期保存試験 (25℃・60%RH) [最終包装形態]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月
性状 n=3 ＜ベージュ色の支持体、無色透明のライナー及び無色透明の膏体よりなるテープ剤＞	G1171 G1371 G1971	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (TLC)	G1171 G1371 G1971	適合	—	適合	適合	—
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞	G1171 G1371 G1971	適合	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	G1171 G1371 G1971	1.06～1.63 2.08～3.11 1.18～3.20	—	0.90～4.09 3.82～3.97 1.03～2.26	0.84～1.25 1.39～4.70 0.98～1.58	—
粘着性 (N/cm <sup>2</sup> ) n=3 ＜20.0N/cm <sup>2</sup> 以上＞	G1171 G1371 G1971	27.25～32.05 28.05～29.30 26.50～28.85	30.80～31.10 29.00～32.05 30.15～31.40	26.55～27.65 26.60～28.75 23.60～27.50	26.30～28.50 26.20～27.85 22.55～27.00	24.75～26.85 26.75～29.90 28.45～29.25
放出性 (%) n=3 ＜①0.5 時間：20～40%、 ②1.5 時間：40～60%、 ③5 時間：72～87%＞	G1171	①29.8～31.0	①27.8～28.7	①29.4～29.8	①29.0～31.2	①28.2～29.5
		②51.4～52.9	②48.4～50.0	②50.3～51.3	②49.7～51.8	②48.6～50.7
		③81.9～83.3	③79.2～79.9	③80.1～81.2	③79.3～82.3	③78.4～80.6
	G1371	①30.0～31.4	①26.9～28.4	①29.0～31.0	①28.0～30.5	①28.3～29.0
		②51.0～53.4	②46.9～49.0	②48.9～51.9	②48.1～51.2	②49.4～49.8
		③80.3～82.9	③76.7～79.4	③77.8～81.9	③77.3～81.0	③78.2～78.8
	G1971	①28.0～30.6	①26.4～28.5	①28.9～29.9	①28.7～30.3	①29.1～30.2
		②48.8～52.7	②47.3～49.9	②49.3～51.0	②48.3～50.9	②49.1～50.6
		③79.6～83.3	③77.9～80.8	③79.9～81.8	③78.1～81.6	③79.1～81.6
含量 (%) ※ <sup>2</sup> n=3 ＜90.0～110.0%＞	G1171 G1371 G1971	99.19～99.92 96.17～97.58 101.27～102.34	98.15～98.54 97.89～98.37 100.91～101.11	97.97～98.36 95.99～97.94 97.21～99.55	98.27～99.02 95.84～99.97 99.56～101.05	96.71～97.44 94.28～95.24 99.06～99.84

※1：試料溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。(RRT0.97の類縁物質A及びRRT1.16の類縁物質Bのピーク面積は、自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数0.54及び0.33を乗じる。)

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

試験実施期間：2017/8/4～2020/9/14

◇リバスチグミンテープ 18mg「日医工」 長期保存試験 (25℃・60%RH) [最終包装形態]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月
性状 n=3 <ベージュ色の支持体、無色透明のライナー及び無色透明の膏体よりなるテープ剤>	G1171					
	G1371	適合	適合	適合	適合	適合
	G1971					
確認試験 n=3 (TLC)	G1171					
	G1371	適合	—	適合	適合	—
	G1971					
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	G1171					
	G1371	適合	適合	適合	適合	適合
	G1971					
製剤均一性 (%) n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下>	G1171	1.03~1.44		0.89~1.15	1.99~4.56	
	G1371	1.82~3.43	—	2.23~3.96	2.69~3.72	—
	G1971	0.82~1.56		1.01~1.49	0.77~2.14	
粘着性 (N/cm <sup>2</sup> ) n=3 <20.0 N/cm <sup>2</sup> 以上>	G1171	26.10~28.90	28.60~31.30	25.10~29.45	28.30~30.45	27.25~28.90
	G1371	28.20~28.85	29.20~31.20	27.10~29.40	25.35~29.05	27.70~28.70
	G1971	26.40~27.70	30.10~31.25	26.05~27.70	26.65~29.20	29.00~30.35
放出性 (%) n=3 <①0.5 時間：20~40%、 ②1.5 時間：40~60%、 ③5 時間：75~88%>	G1171	①32.2~32.7	①30.6~31.7	①30.6~31.1	①31.7~33.2	①30.4~31.5
		②53.5~54.1	②51.9~53.0	②50.9~51.5	②52.4~53.6	②51.3~52.6
		③84.2~85.7	③83.0~84.6	③81.0~81.9	③83.3~85.1	③81.7~83.6
	G1371	①32.2~32.7	①29.9~30.9	①29.6~30.2	①30.6~31.4	①28.6~29.6
		②53.6~54.3	②50.6~51.5	②49.7~50.6	②51.1~52.6	②48.6~50.2
		③81.5~84.2	③80.7~82.0	③79.5~81.4	③80.8~81.7	③78.9~80.8
	G1971	①29.8~31.3	①30.2~31.1	①29.1~30.1	①30.2~30.9	①28.8~29.1
		②51.9~53.4	②51.3~52.4	②49.1~50.5	②49.0~50.9	②48.7~48.8
		③83.8~85.3	③79.7~83.9	③79.7~81.0	③81.5~82.6	③78.6~79.0
含量 (%) ※2 n=3 <90.0~110.0%>	G1171	99.02~100.87	98.29~ 99.19	98.70~ 99.22	99.07~102.38	98.59~ 99.17
	G1371	98.97~101.89	98.14~ 98.63	99.81~102.18	96.84~101.72	99.77~100.22
	G1971	99.80~100.58	100.59~101.17	99.72~100.16	99.92~102.88	99.04~ 99.83

※1：試料溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。(RRT0.97の類縁物質A及びRRT1.16の類縁物質Bのピーク面積は、自動積分法で求めた面積にそれぞれ感度係数0.54及び0.33を乗じる。)

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：未実施

リバスチグミンテープ 4.5mg 及び 18mg「日医工」の一定の流通期間中における安定性を確認するため、「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」（平成 3 年 2 月 15 日 薬審第 43 号）に準拠して、安定性試験の結果から、純度試験、粘着性、放出性及び定量法について検討した。その結果、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）の「長期データ及び加速データが経時的な変化及び変動をほとんど示さない場合」に該当すると考えられたことから、長期保存試験のデータがカバーする期間の2倍まで、かつ長期保存試験12ヶ月を超えない期間として、36ヶ月（30ヶ月+6ヶ月）までの外挿が可能と判断し、使用期限は36ヶ月とした。



(3) 苛酷試験<sup>1)</sup>

試験実施期間：2019/11/27～2020/5/15

◇リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」 熱苛酷 (50℃・75%RH) [遮光、気密容器 (内袋に入れた状態)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間	
		開始時	42日
性状 n=3 <ベージュ色の支持体、無色透明のライナー 及び無色透明の膏体よりなるテープ剤>	E1691	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	E1691	適合	適合
粘着性 (N/cm <sup>2</sup> ) n=3 <20.0N/cm <sup>2</sup> 以上>	E1691	26.05～28.05	28.50～29.65
含量 (%) ※2 n=3 <90.0～110.0%>	E1691	99.34～99.81	94.85～96.39

※1：試験溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は、標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」 光苛酷 (25℃・60%RH)、120万 Lx・hr\* (D65 ランプ、4000Lx) [遮光、気密容器 (内袋に入れた状態)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	3日	7日	14日
性状 n=3 <ベージュ色の支持体、無色透明のライナー 及び無色透明の膏体よりなるテープ剤>	E1691	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	E1691	適合	適合	適合	適合
粘着性 (N/cm <sup>2</sup> ) n=3 <20.0N/cm <sup>2</sup> 以上>	E1691	27.25～ 28.85	26.10～ 32.25	23.60～ 25.15	24.70～ 25.95
含量 (%) ※2 n=3 <90.0～110.0%>	E1691	96.52～ 101.38	99.70～ 100.46	99.69～ 100.18	99.80～ 100.99

\*：光安定性装置において、累積照度に到達後、光源が off になるように設定した。

※1：試験溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は、標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」 光苛酷(25℃・60%RH)、120万 Lx・hr\* (D65 ランプ、4000Lx)  
[内袋から出した状態]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	3日	7日	14日
性状 n=3 <ベージュ色の支持体、無色透明のライナー 及び無色透明の膏体よりなるテープ剤>	E1691	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	E1691	適合	適合	適合	適合
粘着性 (N/cm <sup>2</sup> ) n=3 <20.0N/cm <sup>2</sup> 以上>	E1691	28.85~ 30.05	27.20~ 31.80	23.15~ 26.10	28.35~ 29.65
含量 (%) ※ <sup>2</sup> n=3 <90.0~110.0%>	E1691	99.95~ 101.36	97.96~ 98.73	96.52~ 98.06	92.99~ 95.36

\* : 光安定性装置において、累積照度に到達後、光源が off になるように設定した。

※1 : 試験溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は、標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。

※2 : 表示量に対する含有率 (%)

◇リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」 実使用条件 (25℃・60%RH)、D65 ランプ (1000Lx) [内袋から出した状態]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間					
		開始時	1日	3日	7日	14日	21日
性状 n=3 <ベージュ色の支持体、無色透明のライナー 及び無色透明の膏体よりなるテープ剤>	E1691	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	E1691	適合	適合	適合	適合	適合	適合
粘着性 (N/cm <sup>2</sup> ) n=3 <20.0N/cm <sup>2</sup> 以上>	E1691	26.05~ 28.05	27.60~ 28.40	28.25~ 29.35	28.85~ 29.45	28.15~ 29.30	20.65~ 24.95
含量 (%) ※ <sup>2</sup> n=3 <90.0~110.0%>	E1691	99.34~ 99.81	98.15~ 98.78	97.91~ 98.56	96.23~ 96.61	94.20~ 95.52	93.83~ 94.26

※1 : 試験溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は、標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。

※2 : 表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：2019/11/27～2020/5/15

◇リバスチグミンテープ 18mg「日医工」 熱苛酷 (50℃・75%RH) [遮光、気密容器 (内袋に入れた状態)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間	
		開始時	42 日
性状 n=3 <ベージュ色の支持体、無色透明のライナー 及び無色透明の膏体よりなるテープ剤>	E1691	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	E1691	適合	適合
粘着性 (N/cm <sup>2</sup> ) n=3 <20.0N/cm <sup>2</sup> 以上>	E1691	27.10～29.30	28.80～30.15
含量 (%) ※ <sup>2</sup> n=3 <90.0～110.0%>	E1691	99.13～99.42	95.99～96.27

※1：試験溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は、標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇リバスチグミンテープ 18mg「日医工」 光苛酷 (25℃・60%RH)、120 万 Lx・hr\* (D65 ランプ、4000Lx) [遮光、気密容器 (内袋に入れた状態)]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	3 日	7 日	14 日
性状 n=3 <ベージュ色の支持体、無色透明のライナー 及び無色透明の膏体よりなるテープ剤>	E1691	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	E1691	適合	適合	適合	適合
粘着性 (N/cm <sup>2</sup> ) n=3 <20.0N/cm <sup>2</sup> 以上>	E1691	20.00～ 23.55	24.20～ 25.50	24.00～ 25.80	23.30～ 25.45
含量 (%) ※ <sup>2</sup> n=3 <90.0～110.0%>	E1691	100.12～ 100.67	99.52～ 99.68	99.43～ 100.69	99.71～ 99.95

\*：光安定性装置において、累積照度に到達後、光源が off になるように設定した。

※1：試験溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は、標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇リバスチグミンテープ 18mg「日医工」 光苛酷(25℃・60%RH)、120 万 Lx・hr\* (D65 ランプ、4000Lx)  
[内袋から出した状態]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	3 日	7 日	14 日
性状 n=3 <ベージュ色の支持体、無色透明のライナー 及び無色透明の膏体よりなるテープ剤>	E1691	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	E1691	適合	適合	適合	適合
粘着性 (N/cm <sup>2</sup> ) n=3 <20.0N/cm <sup>2</sup> 以上>	E1691	27.35～ 29.55	29.30～ 30.80	24.80～ 25.30	29.20～ 30.35
含量 (%) ※ <sup>2</sup> n=3 <90.0～110.0%>	E1691	99.38～ 100.28	98.05～ 99.78	97.76～ 99.67	96.62～ 96.73

\*：光安定性装置において、累積照度に到達後、光源が off になるように設定した。

※1：試験溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は、標準溶液のピーク面積の 3 倍より大きくない。

※2：表示量に対する含有率 (%)

◇リバスチグミンテープ 18mg「日医工」 実使用条件 (25℃・60%RH)、D65 ランプ (1000Lx) [内袋から出した状態]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間					
		開始時	1 日	3 日	7 日	14 日	21 日
性状 n=3 <ベージュ色の支持体、無色透明のライナー 及び無色透明の膏体よりなるテープ剤>	E1691	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	E1691	適合	適合	適合	適合	適合	適合
粘着性 (N/cm <sup>2</sup> ) n=3 <20.0N/cm <sup>2</sup> 以上>	E1691	27.10～ 29.30	27.15～ 27.85	28.60～ 29.20	28.05～ 28.80	28.25～ 29.45	24.65～ 25.60
含量 (%) ※ <sup>2</sup> n=3 <90.0～110.0%>	E1691	99.13～ 99.42	99.28～ 99.54	99.90～ 100.00	98.38～ 99.04	98.07～ 98.17	96.92～ 97.01

※1：試験溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は、標準溶液のピーク面積の 3 倍より大きくない。

※2：表示量に対する含有率 (%)

(4) 開封後の安定性試験<sup>2)</sup>

試験実施期間：2020/7/8～2020/7/23

◇リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」 一次包装開封※ [23.9～28.6℃、55～85%RH]

※：遮光した気密容器（複合フィルム）の切り口2辺を切り落とした

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	3日	7日
性状 n=3 ＜ベージュ色の支持体、無色透明のライナー 及び無色透明の膏体よりなるテープ剤＞	0F010	適合	適合	適合
純度試験（HPLC） n=3 ＜※1＞	0F010	適合	適合	適合
粘着性（N/cm <sup>2</sup> ） n=3 ＜20.0N/cm <sup>2</sup> 以上＞	0F010	24.10～31.40	28.85～33.00	25.40～34.40
含量（%）※ <sup>2</sup> n=3 ＜90.0～110.0%＞	0F010	100.93～101.69	100.45～101.38	100.53～101.43

※1：試験溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は、標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。

※2：表示量に対する含有率（%）

◇リバスチグミンテープ 18mg「日医工」 一次包装開封※ [23.9～28.6℃、55～85%RH]

※：遮光した気密容器（複合フィルム）の切り口2辺を切り落とした

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	3日	7日
性状 n=3 ＜ベージュ色の支持体、無色透明のライナー 及び無色透明の膏体よりなるテープ剤＞	0F010	適合	適合	適合
純度試験（HPLC） n=3 ＜※1＞	0F010	適合	適合	適合
粘着性（N/cm <sup>2</sup> ） n=3 ＜20.0N/cm <sup>2</sup> 以上＞	0F010	27.30～30.15	28.55～29.15	28.20～32.80
含量（%）※ <sup>2</sup> n=3 ＜90.0～110.0%＞	0F010	101.74～101.96	101.58～101.94	101.20～101.61

※1：試験溶液の類縁物質のピーク面積は、標準溶液のピーク面積より大きくない。また、類縁物質のピーク面積合計は、標準溶液のピーク面積の3倍より大きくない。

※2：表示量に対する含有率（%）

## 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

### （1）放出試験<sup>3)</sup>

<リバスチグミンテープ 18mg「日医工」>

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）

試験条件

装置：日本薬局方 放出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm 日局溶出試験第 2 液（pH6.8）

0.2%塩化ナトリウム溶液

0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）

薄めた McIlvaine 緩衝液（pH4.0）

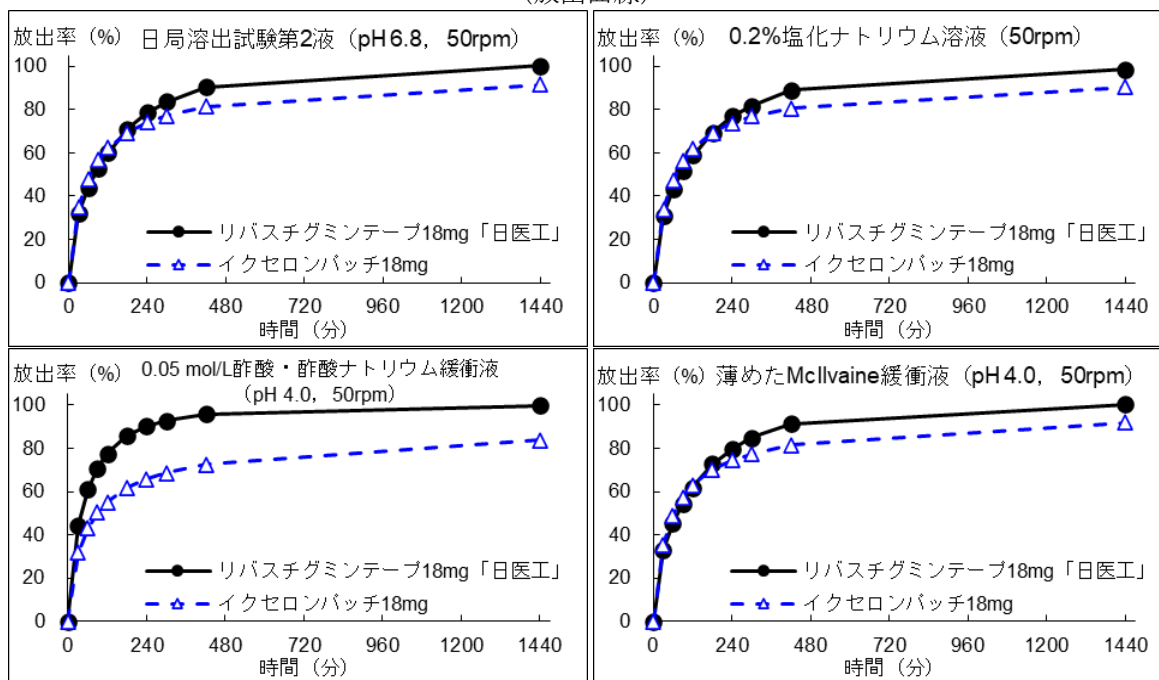
[判定]

- ・日局溶出試験第 2 液（pH6.8）、50rpm では、標準製剤の平均放出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品の平均放出率は標準製剤の平均放出率±10%の範囲にあった。
- ・0.2%塩化ナトリウム溶液、50rpm では、標準製剤の平均放出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品の平均放出率は標準製剤の平均放出率±10%の範囲にあった。
- ・0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）、50rpm では、標準製剤の平均放出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品の平均放出率は標準製剤の平均放出率±10%の範囲になかった。
- ・薄めた McIlvaine 緩衝液（pH4.0）、50rpm では、標準製剤の平均放出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品の平均放出率は標準製剤の平均放出率±10%の範囲にあった。

以上、リバスチグミンテープ 18mg「日医工」の放出挙動を標準製剤（イクセロンパッチ 18mg）と比較した結果、0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH4.0）を除く全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.0）については、判定基準に適合しなかったが、同一 pH で組成の異なる薄めた McIlvaine 緩衝液（pH 4.0）では判定基準に適合した。0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（pH 4.0）において確認された標準製剤と本品の放出挙動の差は、pH によるものではなく、緩衝液の種類によることが示された。

(放出曲線)



## 【選定した試験液について】

試験液／試験液の pH 及び界面活性剤の添加	選定理由
日局溶出試験第 2 液 (pH 6.8)	生物学的同等性試験ガイドライン、再評価に関する通知及び日本薬局方フォーラムのいずれにおいても規定されている試験液であることを考慮し、選定した。
0.2%塩化ナトリウム溶液	本来であれば水で実施すべきであるが、事前の検討で、当該条件では直線性に問題があることが明らかとなっている。そのため、含量違いガイドラインの第 4 章 溶出試験の記載*1を参考に、水の代わりに 0.2%塩化ナトリウム溶液を用いることとした。
0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.0)	事前の検討で、0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 4.0) においては標準製剤との放出挙動の同等性が取れないことが明らかとなっている。この試験液と同一 pH の薄めた McIlvaine 緩衝液についても試験を実施することとし、選定した。
薄めた McIlvaine 緩衝液 (pH 4.0)	

\* 1 : 水において薬物が添加剤やベッセルに吸着する場合、水に替えて 0.2%塩化ナトリウム溶液を用いてよい。

## 【パドル回転数、温度条件の設定について】

事前の検討で、リバスチグミンテープ 18mg 「日医工」と標準製剤の放出挙動はいずれもパドル回転数の変更 (50→100 rpm) の影響を受けないことが判明していることから、回転数は 50 rpm とした。温度条件について、本剤は経皮吸収製剤であることから、第十七改正 日本薬局方「6.13 皮膚に適用する製剤の放出試験法」の条件に従い、 $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$  とした。

(2) 含量が異なる製剤の生物学的同等性試験<sup>4)</sup>

<リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」>

リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」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（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、リバスチグミンテープ 18mg「日医工」を標準製剤としたとき、放出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方 放出試験法 パドル法

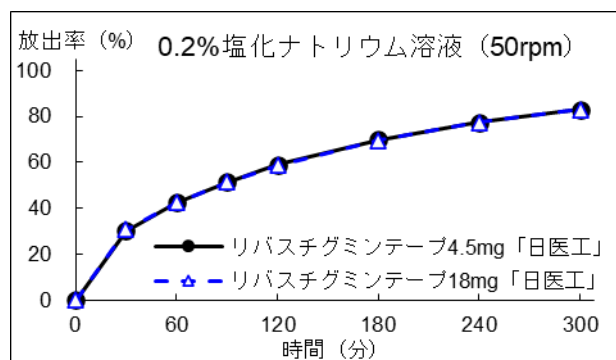
回転数及び試験液：50rpm（0.2%塩化ナトリウム溶液）

[判定]

0.2%塩化ナトリウム溶液（50rpm）では、標準製剤の平均放出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品の平均放出率は標準製剤の平均放出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（300 分）における本品の個々の放出率は、本品の平均放出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上、本品の放出挙動を標準製剤（リバスチグミンテープ 18mg「日医工」）と比較した結果、「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」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(放出曲線)



<リバスチグミンテープ 9mg「日医工」>

リバスチグミンテープ 9mg「日医工」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（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、リバスチグミンテープ 18mg「日医工」を標準製剤としたとき、放出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方 放出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm（0.2%塩化ナトリウム溶液）

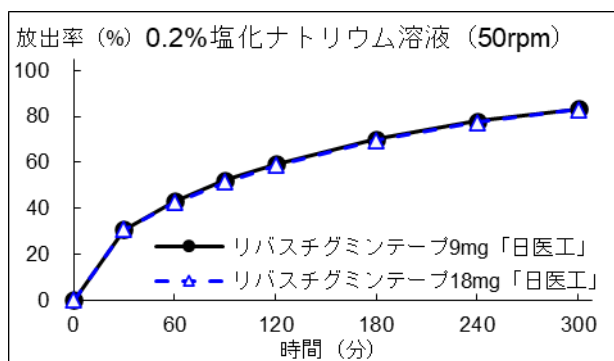
[判定]

0.2%塩化ナトリウム溶液（50rpm）では、標準製剤の平均放出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品の平均放出率は標準製剤の平均放出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点（300 分）における本品の個々の放出率は、本品の平均放出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。



以上、本品の放出挙動を標準製剤（リバスチグミンテープ 18mg「日医工」）と比較した結果、「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」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(放出曲線)



<リバスチグミンテープ 13.5mg「日医工」>

リバスチグミンテープ 13.5mg「日医工」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（平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号）」に基づき、リバスチグミンテープ 18mg「日医工」を標準製剤としたとき、放出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方 放出試験法 パドル法

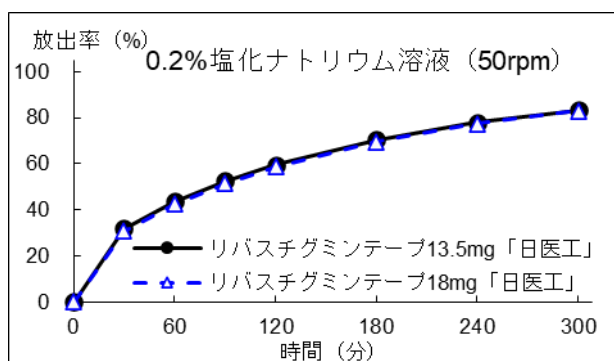
回転数及び試験液：50rpm (0.2%塩化ナトリウム溶液)

[判定]

0.2%塩化ナトリウム溶液 (50rpm) では、標準製剤の平均放出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品の平均放出率は標準製剤の平均放出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点 (300 分) における本品の個々の放出率は、本品の平均放出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上、本品の放出挙動を標準製剤（リバスチグミンテープ 18mg「日医工」）と比較した結果、「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」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(放出曲線)



## 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 「日医工」〉

14 枚 [1 枚×14 包]

28 枚 [1 枚×28 包]

#### 〈リバスチグミンテープ 9mg 「日医工」〉

14 枚 [1 枚×14 包]

28 枚 [1 枚×28 包]

140 枚 [1 枚×140 包]

#### 〈リバスチグミンテープ 13.5mg 「日医工」〉

14 枚 [1 枚×14 包]

28 枚 [1 枚×28 包]

#### 〈リバスチグミンテープ 18mg 「日医工」〉

14 枚 [1 枚×14 包]

28 枚 [1 枚×28 包]

140 枚 [1 枚×140 包]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

ライナー：ポリエチレンテレフタレートセパレータ

内袋：複合フィルム

(外側：ポリエチレンテレフタレート／アルミニウム／ポリエチレンテレフタレート：内側)

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当記載事項なし

## 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)

(解説)

- 5.1 先発医薬品の、国内の臨床試験において、本剤の有効性が確認されているのはアルツハイマー型認知症のみであるため、鑑別診断を十分に行い、他の認知症性疾患に投与されることがないよう注意を喚起した。
- 5.2 先発医薬品の、国内外の臨床試験において、本剤はアルツハイマー型認知症の認知症症状の進行を抑制させたが、アルツハイマー型認知症の病態(神経原線維変化、脳萎縮等)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ため注意を喚起した。
- 5.3 先発医薬品の、国内の臨床試験において、アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患では、本剤の有効性は確認されていないため注意を喚起した。
- 5.4 先発医薬品の、国内の臨床試験において、本剤の有効性が確認されているのはアルツハイマー型認知症のみであるため、それ以外の認知症性疾患に投与されないよう注意を喚起した。
- 5.5.2 本剤の[用法及び用量]は、副作用の発現を抑えるため、漸増法となっている。1日1回4.5mgより投与を開始し原則として4週毎4.5mgずつ1日1回18mgまで増量する投与方法では、維持量に到達するまで12週間を要する。また、消化器系障害(悪心、嘔吐等)により減量、休薬を要した場合は、維持量に到達するまで12週間以上を要する。  
以上を踏まえ、本剤の使用が適切であるかを慎重に判断するよう注意を喚起した。

### 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。

（解説）

- 7.1** 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では、より短期間での漸増を行うことから副作用（特に、悪心、嘔吐等の消化器系障害）の発現について特に慎重に配慮すべきと考えられることから設定した。
- 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、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べきと考えられることから設定した。
- 7.3** 本剤の有効性が確認されているのは1日18mgの用量のみであり、1日18mg未満の用量は漸増又は一時的な減量を目的とした用量であることから、1日18mg未満の用量が維持量として漫然と投与されることがないように注意を喚起した。
- 7.4** 国内の臨床試験では、有害事象の発現により忍容性に問題が生じた場合は減量するか休薬し、休薬期間が4日以内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、休薬期間が5日以上の場合は原則として開始用量で投与を再開することとし、再開後の増量は、減量前の用量までは2週間以上の間隔で実施することとしていた。これをもとに、より早く有効用量に増量でき、かつ安全な方法として本項を設定した。
- 7.5** 国内外において、本剤の誤用及び調剤過誤（先に貼付した製剤を除去せずに新たな製剤を貼付、1回に2枚以上の製剤を貼付など）による重篤な副作用が報告されていることから、本剤投与の際には、原則として1日1回につき1枚のみ貼付するよう注意を喚起した。
- 7.6** 本剤及び他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬では、悪心、嘔吐等の胃腸障害が発現頻度の高い副作用として報告されており、また、「重大な副作用」として、徐脈、房室ブロック等が報告されている。これらの副作用は本剤のコリン作動性作用によると考えられ、他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬との併用により、共通の副作用の発現又は重篤化の可能性がある。
- 7.7** アルツハイマー型認知症患者は指示された用法及び用量を十分に遵守できない可能性があるため、医療従事者、家族、介護資格者等の管理のもとで投与するよう注意事項を記載した。

## 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

#### 17.1.1 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貼付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、リバスチグミン貼付剤18mg群で0.1点であり、プラセボ群とリバスチグミン貼付剤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<sup>5)</sup>、<sup>6)</sup>。

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	リバスチグミン貼付剤 18mg N=273
	評価例数 <sup>a)</sup>	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 <sup>b)</sup> (24週時-ベースライン)	Mean (SD)	1.3 (5.07)	0.1 (5.04)
	LSmean (SE) <sup>c)</sup>	1.3 (0.31)	0.1 (0.30)
投与群間差 (リバスチグミン貼付剤-プラセボ)	LSmean (SE) <sup>c)</sup>	—	-1.2 (0.43)
	95%信頼区間 <sup>c)</sup>	—	(-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

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チグミン貼付剤 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)<sup>5)、6)</sup>。

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	リバスチグミン貼付剤 18mg N=273
評価例数 <sup>a)</sup>	267	270
Mean (SD)	4.4 (0.94)	4.2 (0.96)
Score-n (%) <sup>b)</sup>		
(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貼付剤 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：リバスチグミン貼付剤 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：リバスチグミン貼付剤 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<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。

## 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**

該当しない

## 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

アルツハイマー型認知症治療剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 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<sup>9)</sup>。

#### (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<sup>10)</sup>。

##### 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<sup>11-13)</sup>。

#### (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

##### 16.1.1 反復投与

健康成人にリバスチグミン貼付剤 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 日目の血漿中薬物動態パラメータを以下に示す。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 はリバスチグミン貼付剤 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<sup>15)</sup>。

健康成人に本剤 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 <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)
9mg	$3.39 \pm 1.44$	8	$62.9 \pm 18.7$
18mg	$8.27 \pm 2.31$	8	$153.3 \pm 41.5$

n=18、平均値±標準偏差、※：中央値

リバスチグミン貼付剤 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貼付剤からの放出率は含量の約 50%であった<sup>15)</sup>。

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。リバスチグミン貼付剤 9mg の初回投与日及び投与 5 日目の AUC<sub>0-24h</sub> 比から求めた累積率は 1.34 であった<sup>14)</sup>。

##### 16.1.2 生物学的同等性試験

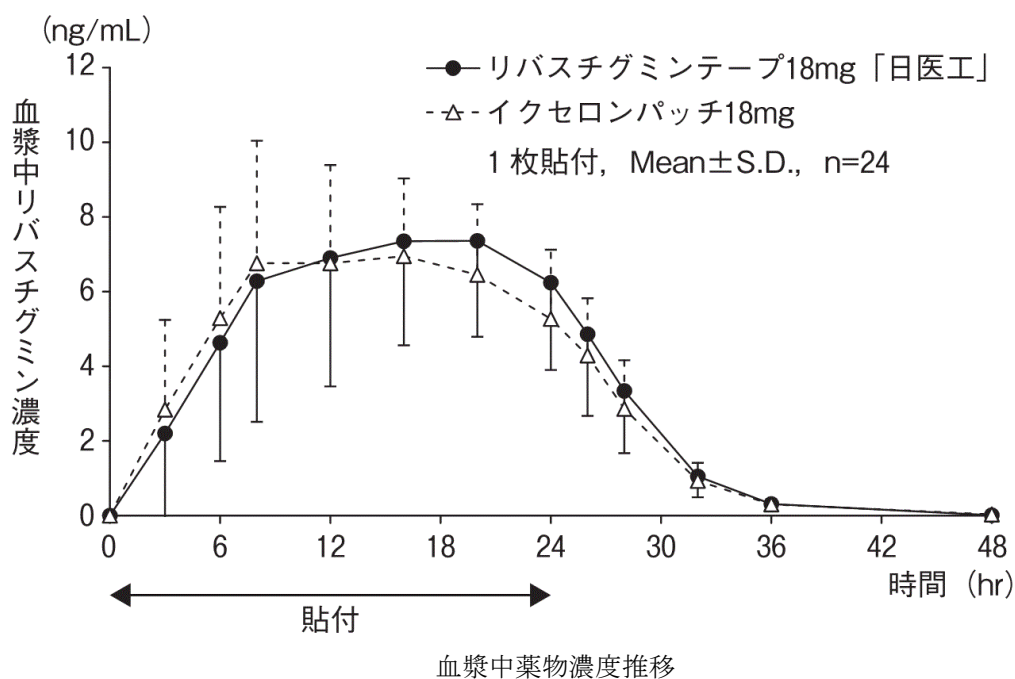
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)

リバスチグミンテープ 18mg 「日医工」及びイクセロンパッチ 18mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 枚 (リバスチグミンとして 18mg) 健康成人男子の背部に 24 時間単回貼付して血漿中リバスチグミン濃度を測定し、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、 $\log (0.80) \sim \log (1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>15)</sup>。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-48</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
リバスチグミンテープ 18mg 「日医工」	$168.67 \pm 76.88$	$8.13 \pm 3.15$	$15.42 \pm 5.06$	$2.48 \pm 0.41$
イクセロンパッチ 18mg	$161.94 \pm 57.15$	$7.90 \pm 2.66$	$13.58 \pm 4.97$	$2.85 \pm 0.78$

(1 枚貼付、Mean±S.D.、n=24)



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。

**16.8.1** リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」は、リバスチグミンテープ 18mg「日医工」を標準製剤としたとき、放出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた<sup>4)</sup>。

**16.8.2** リバスチグミンテープ 9mg「日医工」は、リバスチグミンテープ 18mg「日医工」を標準製剤としたとき、放出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた<sup>4)</sup>。

**16.8.3** リバスチグミンテープ 13.5mg「日医工」は、リバスチグミンテープ 18mg「日医工」を標準製剤としたとき、放出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた<sup>5) 4)</sup>。

(「IV. 9. 溶出性」の項参照)

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

リバスチグミン貼付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。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、リバスチグミン貼付剤 18mg を貼付したときのリバスチグミンの Cmax は CYP に対する IC<sub>50</sub> 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<sup>16-20)</sup>。

## 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

該当資料なし

### (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<sup>21)</sup>、<sup>22)</sup>（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) 妊婦」の項参照）

#### (3) 乳汁への移行性

（「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

#### (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

リバスチグミンの血漿中蛋白結合率は、リバスチグミン貼付剤投与後の血漿中濃度付近で 36～48%であった<sup>23)</sup>（*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

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。<sup>24)</sup>

#### (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 [<sup>14</sup>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<sup>25)</sup>（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

### 16.6.1 肝機能障害患者

リバスチグミン貼付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<sup>2,6)</sup>（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

（解説）

本剤はフェニルカルバメート系の化合物であり、過敏症の発現を避けるため、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を禁忌とした。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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ので、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。

（解説）

8.1 本剤を投与しても効果が認められない場合や、投与開始時には効果が認められても、アルツハイマー型認知症が高度まで進行し本剤の効果が認められなくなった場合に、漫然と本剤の投与が継続されることを避けるため記載した。なお、高度のアルツハイマー型認知症に対する本剤の有効性は示されていない。

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り、また、本剤の副作用としてめまい及び傾眠がみられていることから注意を喚起した。

- 8.3 先発医薬品の、国内の臨床試験において適用部位の皮膚反応及び刺激の有害事象として適用部位紅斑、適用部位そう痒感、接触性皮膚炎、適用部位浮腫及び適用部位皮膚剥脱等がみられていることから設定した。これらの皮膚症状が認められた場合は、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。
- 8.5 先発医薬品の、国内外の市販後調査において、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、悪心、嘔吐、脱水、めまい、傾眠、徐脈、錯乱等が発現した例が報告されており、一部では重篤例も報告されている。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に指導するよう注意を喚起した。
- 8.6 本剤の副作用として嘔吐及び下痢が認められており、これらの持続により脱水が発現し、重篤な転帰をたどる可能性があることから注意を喚起した（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.7 脱水」の解説を参照）。
- 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おり、アルツハイマー型認知症患者に本剤を投与することにより、体重減少の危険性が高まる可能性があることから注意を喚起した。

## 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]

(解説)

- 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では、本剤の迷走神経刺激作用により徐脈又は不整脈が誘発されることが考えられる。
- 9.1.2 先発医薬品の、国内外の臨床試験又は市販後において、徐脈、房室ブロック、QT延長、Torsade de pointes等がみられていることから、特に心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者、QT延長又はその既往歴・家族歴のある患者等では、本剤投与により重篤な不整脈に移行する可能性があるため、観察を十分に行

うよう注意を喚起した。

9.1.3 本剤のコリン作動性作用により胃液分泌が増加し、胃又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させることが考えられる。

9.1.4 本剤のコリン作動性作用により排尿筋が収縮し、尿路閉塞を誘発又は悪化させることが考えられる。

9.1.5 本剤のコリン作動性作用により痙攣閾値が低下し、痙攣発作を誘発させることが考えられる。

9.1.6 本剤のコリン作動性作用により気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌が亢進し、喘息又は閉塞性肺疾患の症状を悪化させることが考えられる。

9.1.7 本剤が線条体のコリン系神経を亢進し、錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）の症状を悪化させることが考えられる。

9.1.8 先発医薬品の、国内の臨床試験では、低体重患者における消化器系の有害事象がそれ以外の患者と比較して多く認められている。また消化器系の有害事象はコリンエステラーゼ阻害薬に特徴的な事象であり、当該事象の発現が投与継続に影響を及ぼす可能性がある。

## (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]

(解説)

重度の肝機能障害のある患者では、投与経験がなく、安全性データが得られていないことから、本項で治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与するよう注意を喚起した。

## (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。

(解説)

小児等への本剤投与に関する臨床データはなく、安全性が確立されていないことから設定した。

## (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。
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]

(解説)

#### 11.1.1 狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群、QT 延長

先発医薬品の、国内外の臨床試験又は市販後調査において、狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群、及び QT 延長が報告されている。本剤の迷走神経刺激作用による徐脈、不整脈がこれらの症状の発現に影響した可能性がある。このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.2 脳血管発作、痙攣発作

先発医薬品の、国内外の臨床試験又は市販後調査において、一過性脳虚血発作、脳出血及び脳梗塞を含む脳血管発作及び痙攣発作が報告されている。このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、痙攣発作については、本剤のコリン作動性作用によって痙攣閾値が低下することにより発現する可能性がある。

#### 11.1.3 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

先発医薬品の、国内外の臨床試験又は市販後調査において、食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び胃腸出血が報告されている。本剤のコリン作動性作用により重度の嘔吐がおこり、食道破裂につながる可能性がある。また、同作用により胃酸分泌が増加し、胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び胃腸出血が起こる可能性がある。このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.4 肝炎

先発医薬品の、海外の臨床試験及び市販後調査において、肝炎が報告されている。国内臨床試験では、報告されていないため頻度不明とした。このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.5 失神

先発医薬品の、国内外の臨床試験又は市販後調査において、失神が報告されている。このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.6 幻覚、激越、せん妄、錯乱

先発医薬品の、国内外の臨床試験又は市販後調査において、重篤な幻覚、激越、せん妄及び錯乱が報告されている。これらはアルツハイマー型認知症の症状としてもみられるものであるが、本剤投与中に発現している症例があり、本剤が関与した可能性も否定できない。このような症状があらわれた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.7 脱水

国内外の臨床試験又は市販後調査において、本剤投与後に嘔吐あるいは下痢が持続し、脱水につながった症例が報告されている。脱水は重篤な転帰をたどる可能性があり、実際に本剤による嘔吐に起因する脱水から急性腎不全が発現した症例が報告されている。持続する下痢あるいは嘔吐が発現した場合には、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。

(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

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、けん怠感及び縮腫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。

(解説)

13.1 海外におけるリバスチグミンテープ剤の過量投与（1回108mg、2日間）2週間後の死亡例について報告し、また、海外における本剤の過量投与例441例（経口投与385例、経皮投与11例、投与経路不明45例）のうち、有害事象発現例264例でみられた症状を例示した。さらに、国内において、過量投与例で縮瞳が認められた症例が報告されていることから、縮瞳についても注意を喚起した。

13.2 アトロピン硫酸塩水和物は、抗コリン作用があることから、副交感神経興奮剤の中毒に対し効能又は効果を有しているため、その用法及び用量をもとに具体的な処置方法を説明した。なお、スコポラミンも抗コリン作用があるが、副交感神経興奮剤の中毒に対し効能又は効果を有していないことから、解毒剤として使用を避けるよう注意を喚起した。

## 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。

(解説)

14.1.1 本剤の安定性を確保するために設定した。

14.1.2 小児が誤って本剤に触れ事故につながることを避けるため、また、本剤の安定性を確保するために設定した。

14.2.1 先発医薬品の、国内外の臨床試験で有効性及び安全性が確認されている貼付箇所を設定した。また、副作用発現を防ぐため正常で健康な皮膚に貼付することとし、本剤の粘着性が低下することを防ぐため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とした。

14.2.2 発汗、汚れ等のある皮膚では、本剤の粘着性が損なわれる可能性があるため設定した。

14.2.3 本剤の皮膚刺激性から、皮膚の損傷、湿疹・皮膚炎等が悪化するおそれがあるため注意喚起した。

14.2.4 貼付部位にクリーム、ローション又はパウダーを塗布することにより、本剤の粘着性が低下するのを防ぐため設定した。

14.2.5 本剤の副作用として適用部位紅斑、適用部位そう痒感、接触性皮膚炎、適用部位浮腫及び適用部位皮膚剥脱等が報告されており、同一箇所を繰り返し貼付することにより、皮膚症状が発現する可能性があるため設定した。

14.2.6 誤って貼付している製剤を除去せずに、新たな製剤が貼付され過量投与の状態になることを避けるために設定した。

14.2.7 本剤が剥がれた場合の対応について、CCDS\*の記載に準じ追記した。

14.3.1 貼付 24 時間後も本剤の成分が残っているため、使用済みの製剤に小児が誤って触れ事故につながらないように設定した。

14.3.2 本剤の取り扱い時に手に付着した成分の刺激性により、眼症状が起きることを防ぐため設定した。

\*CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、先発医薬品の CCDS はスイス・ノバルティス ファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

## 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<sup>27)</sup>

試験実施期間：2020/7/28～2020/9/14

ウサギ皮膚一次刺激性試験

[試験方法]

試験製剤：リバスチグミンテープ 18mg「日医工」(ロット番号 0F010)

動物：ウサギ (Slc : JW/CSK、雄 投与時 21 週齢)

10 匹中、馴化飼育及び除毛後に皮膚状態が良好な 6 匹を使用

投与経路：背部からの経皮投与

投与時間：24 時間

観察項目：試験製剤の剥離から 1、24、48 及び 72 時間後に投与部位の皮膚状態を観察し、Draize の判定基準<sup>※1</sup>に従い評点を付けた。また、「紅斑及び痂皮形成」及び「浮腫形成」の評点を合計し、個体別評点とし、観察時間毎の個体別評点を平均して平均評点とした。更に、剥離 1 時間後及び 48 時後の平均評点を平均し、P.I.I.<sup>※2</sup>を算出し皮膚一次刺激性を評価した。

※1 : Draize の判定基準

評価項目	評点	皮膚の状態
紅斑及び 痂皮形成	0	紅斑なし
	1	非常に軽度な紅斑 (かろうじて識別できる)
	2	はっきりした紅斑
	3	中等度ないし高度紅斑
	4	高度紅斑からわずかな痂皮の形成 (深部損傷まで)
浮腫形成	0	浮腫なし
	1	非常に軽度な浮腫 (かろうじて識別できる)
	2	軽度浮腫 (はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)
	3	中等度浮腫 (約 1mm の膨隆)
	4	高度浮腫 (1mm 以上の膨隆と曝露範囲を超えた広がり)

※2 : P.I.I. : 一次刺激性インデックス (Primary Irritation Index)

皮膚刺激性の程度 (刺激性なし、軽度刺激物、中程度刺激物および強度刺激物) を判断する指標。算出した指数を以下の表により評価する。

刺激性の評価区分

皮膚一次刺激性指数	評価区分
2 以下	軽度の刺激物
2 より大きく 5 以下	中等度の刺激物
5 より大きく 8 以下	強度の刺激物

[試験結果]

各個体の評点 (Draize の判定基準)

実験動物	評点							
	剥離から 1 時間後				剥離から 24 時間後			
	紅斑及び 痂皮形成	浮腫形成	個別別 評点	平均評点	紅斑及び 痂皮形成	浮腫形成	個別別 評点	平均評点
1	1	0	1	1.5	0	0	0	0.8
2	2	0	2		1	0	1	
3	2	0	2		1	0	1	
4	1	0	1		1	0	1	
5	1	0	1		1	0	1	
6	2	0	2		1	0	1	

実験動物	評点							
	剥離から 48 時間後				剥離から 72 時間後			
	紅斑及び 痂皮形成	浮腫形成	個別別 評点	平均評点	紅斑及び 痂皮形成	浮腫形成	個別別 評点	平均評点
1	0	0	0	0.3	0	0	0	0.0
2	0	0	0		0	0	0	
3	0	0	0		0	0	0	
4	1	0	1		0	0	0	
5	0	0	0		0	0	0	
6	1	0	1		0	0	0	

P.I.I 及び該当する評価区分

P.I.I	評価区分
0.9	軽度の刺激物

試験製剤では、剥離から 1 時間後に 3/6 例で「評点 1：非常に軽度な紅斑（かろうじて識別できる）」及び 3/6 例で「評点 2：はっきりした紅斑」が認められたが、全例に浮腫形成は認められなかった。紅斑は経時的に徐々に軽快し、剥離から 72 時間後には消失した。

P.I.I.（一次刺激性インデックス）による刺激性の評価区分は「軽度の刺激物」に分類された。

以上のことから、本試験条件下において試験製剤は、ウサギの皮膚に対して弱い一次刺激性を示すと考えられた。

(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

製剤	リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」 リバスチグミンテープ 9mg「日医工」 リバスチグミンテープ 13.5mg「日医工」 リバスチグミンテープ 18mg「日医工」	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意一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. 取扱い上の注意点

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

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：イクセロンパッチ 4.5mg/9mg/13.5mg/18mg

リバスタッチパッチ 4.5mg/9mg/13.5mg/18mg

### 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「日医工」	2020年 8月17日	30200AMX00912000	2020年 12月11日	2020年 12月11日
リバスチグミンテープ 9mg「日医工」	2020年 8月17日	30200AMX00913000	2020年 12月11日	2020年 12月11日
リバスチグミンテープ 13.5mg「日医工」	2020年 8月17日	30200AMX00914000	2020年 12月11日	2020年 12月11日
リバスチグミンテープ 18mg「日医工」	2020年 8月17日	30200AMX00915000	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「日医工」	1190700S1118	1190700S1118	128258001	622825801
リバスチグミンテープ 9mg「日医工」	1190700S2114	1190700S2114	128259701	622825901
リバスチグミンテープ 13.5mg「日医工」	1190700S3110	1190700S3110	128260301	622826001
リバスチグミンテープ 18mg「日医工」	1190700S4117	1190700S4117	128261001	622826101

**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) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：安定性試験（一次包装開封後）
- 3) 社内資料：放出試験（テープ 18mg）
- 4) 社内資料：放出試験（テープ 4.5mg、テープ 9mg、テープ 13.5mg）
- 5) Nakamura Y., et al. : *Dementia Geriatr. Cogn. Disord. Extra.* 2011 ; 1 (1) : 163-179 (PMID: 22163242)
- 6) 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、申請資料概要 2.7.6.5）
- 7) Nakamura Y., et al. : *Dementia Geriatr. Cogn. Disord. Extra.* 2015 ; 5 (3) : 361-374 (PMID: 26557135)
- 8) 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）
- 9) 薬理試験の概要文（イクセロンパッチ：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.6.2）
- 10) Cerbai F., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 2007 ; 572 (2-3) : 142-150 (PMID:17643410)
- 11) Bejar C., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 1999 ; 383 (3) : 231-240 (PMID:10594314)
- 12) Van Dam D., et al. : *Psychopharmacology.* 2005 ; 180 (1) : 177-190 (PMID : 15654502)
- 13) Meunier J., et al. : *Br. J. Pharmacol.* 2006 ; 149 (8) : 998-1012 (PMID : 17057756)
- 14) 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、申請資料概要 2.7.2.2）
- 15) 社内資料：生物学的同等性試験（テープ 18mg）
- 16) ジゴキシ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、申請資料概要 2.7.2.2）
- 17) 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、申請資料概要 2.7.2.2）
- 18) 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、申請資料概要 2.7.2.2）
- 19) 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：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 20) 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、申請資料概要 2.6.4.7）
- 21) Lefevre G., et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2007 ; 47 (4) : 471-478 (PMID:17389556)
- 22) 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、申請資料概要 2.7.1.2）
- 23) [<sup>3</sup>H] リバスタ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、申請資料概要 2.6.4.4）
- 24) 代謝（イクセロンパッチ：2011 年 4 月 22 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
- 25) 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、申請資料概要 2.7.2.2）
- 26) 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、申請資料概要 2.7.2.2）
- 27) 社内資料：局所刺激性試験

### 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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
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	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。

<DailyMed (USA)、2023年11月検索>

国名	米国
会社名	Novartis Pharmaceuticals Corporation
販売名	EXELON <sup>®</sup> rivastigmine patch, extended release
剤形・規格	4.6mg in 24h、9.5mg in 24h、13.3mg in 24h
<b>INDICATIONS AND USAGE</b>	
1.1 Alzheimer's Disease EXELON PATCH is indicated for the treatment of dementia of the Alzheimer's type (AD). Efficacy has been demonstrated in patients with mild, moderate, and severe Alzheimer's disease.	
1.2 Parkinson's Disease Dementia EXELON PATCH is indicated for the treatment of mild-to-moderate dementia associated with Parkinson's disease (PDD).	
<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>	
<b>2.1 Recommended Dosing</b>	
<u>Initial Dose</u> Initiate treatment with one 4.6 mg/24 hours EXELON PATCH applied to the skin once daily.	
<u>Dose Titration</u> Increase the dose only after a minimum of 4 weeks at the previous dose, and only if the previous dose has been tolerated. For mild-to-moderate AD and PDD patients, continue the effective dose of 9.5 mg/24 hours for as long as therapeutic benefit persists. Patients can then be increased to the maximum effective dose of 13.3 mg/24 hours dose. For patients with severe AD, 13.3 mg/24 hours is the effective dose. Doses higher than 13.3 mg/24 hours confer no appreciable additional benefit, and are associated with an increase in the incidence of adverse reactions.	
<i>Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease and Mild-to-Moderate Parkinson's Disease Dementia</i> The effective dosage of EXELON PATCH is 9.5 mg/24 hours or 13.3 mg/24 hours administered once per day; replace with a new patch every 24 hours.	
<i>Severe Alzheimer's Disease</i> The effective dosage of EXELON PATCH in patients with severe Alzheimer's disease is 13.3 mg/24 hours administered once per day; replace with a new patch every 24 hours.	
<u>Interruption of Treatment</u> If dosing is interrupted for 3 days or fewer, restart treatment with the same or lower strength	

EXELON PATCH. If dosing is interrupted for more than 3 days, restart treatment with the 4.6 mg/24 hours EXELON PATCH and titrate as described above.

## **2.2 Dosing in Specific Populations**

### Dosing Modifications in Patients with Hepatic Impairment

Consider using the 4.6 mg/24 hours EXELON PATCH as both the initial and maintenance dose in patients with mild (Child-Pugh score 5 to 6) to moderate (Child-Pugh score 7 to 9) hepatic impairment.

### Dosing Modifications in Patients with Low Body Weight

Carefully titrate and monitor patients with low body weight (less than 50 kg) for toxicities (e.g., excessive nausea, vomiting), and consider reducing the maintenance dose to the 4.6 mg/24 hours EXELON PATCH if such toxicities develop.

## **2.3 Switching to EXELON PATCH from EXELON Capsules or EXELON Oral Solution**

Patients treated with EXELON Capsules or Oral Solution may be switched to EXELON PATCH as follows:

- A patient who is on a total daily dose of less than 6 mg of oral rivastigmine can be switched to the 4.6 mg/24 hours EXELON PATCH.
- A patient who is on a total daily dose of 6 mg to 12 mg of oral rivastigmine can be switched to the 9.5 mg/24 hours EXELON PATCH.

Instruct patients or caregivers to apply the first patch on the day following the last oral dose.

## **2.4 Important Administration Instructions**

EXELON PATCH is for transdermal use on intact skin.

(a) Do not use the patch if the pouch seal is broken or the patch is cut, damaged, or changed in any way.

(b) Apply the EXELON PATCH once a day.

- Press down firmly for 30 seconds until the edges stick well when applying to clean, dry, hairless, intact healthy skin in a place that will not be rubbed against by tight clothing.
- Use the upper or lower back as the site of application because the patch is less likely to be removed by the patient. If sites on the back are not accessible, apply the patch to the upper arm or chest.
- Do not apply to a skin area where cream, lotion, or powder has recently been applied.

(c) Do not apply to skin that is red, irritated, or cut.

(d) Replace the EXELON PATCH with a new patch every 24 hours. Instruct patients to only wear 1 patch at a time (remove the previous day's patch before applying a new patch). If a patch falls off or if a dose is missed, apply a new patch immediately, and then replace this patch the following day at the usual application time.

(e) Change the site of patch application daily to minimize potential irritation, although a new patch can be applied to the same general anatomic site (e.g., another spot on the upper back) on consecutive days. Do not apply a new patch to the same location for at least 14 days.

(f) May wear the patch during bathing and in hot weather. Avoid long exposure to external heat sources (excessive sunlight, saunas, solariums).

(g) Place used patches in the previously saved pouch and discard in the trash, away from pets or children.

(h) Wash hands with soap and water after removing the patch. In case of contact with eyes or if the eyes become red after handling the patch, rinse immediately with plenty of water, and seek medical advice if symptoms do not resolve.

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	rivastigmine	B2

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category B2：

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

### 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通過性試験

該当しない

#### 2. その他の関連資料

患者向け資料

リバスチグミンテープ「日医工」を使用される方とご家族・介護者の方へ

## リバスチグミンテープ「日医工」

を使用される方とご家族・介護者の方へ

このお薬はアルツハイマー型認知症の認知症状の進行を遅らせるお薬です。  
皮膚から有効成分が吸収されるテープ剤で、24時間作用が持続します。

**▶ お薬の使用スケジュール**

適量は右のスケジュールに沿って1日1枚使用します。

スケジュール	1週～4週	5週～8週	9週～12週	13週～
お薬の種類 (形状)				
お薬の色	緑色	灰緑色	黄緑色	紫色

※1テープ剤は1日1枚貼付することが可能です。  
※お薬の色によってスケジュール、お薬の形状が異なる場合があります。

**▶ 使用前の注意事項**

次の方は非投薬または薬剤に相談してください。

- ※ 以前にお薬を使用して痒疹やかゆみが出たことがある方
- ※ 心臓や肝臓に病気がある方
- ※ 腎臓や心臓薬治療のある方、または過去に経験したことのある方
- ※ ステロイド性消炎薬剤を使用している方
- ※ 尿道閉塞のある方、またはなりやすい方
- ※ 他にお薬を使用している方
- ※ てんかん発作のけいれんを起こす方、または起こしたことのある方
- ※ 重度な低血圧やめまいのある方、または過去に経験したことのある方
- ※ P-アミノノン様薬と薬体外透達薬のある方
- ※ 妊娠又は授乳している可能性がある方、授乳中の方

**▶ 使用方法**

**お薬を貼る場所や貼る時の注意点**

- ※ 右図のように背中、上腕の無い側の1か所に貼ってください。
- ※ 痒や虫刺されのある場所に避け、清潔な皮膚に貼ってください。
- ※ 清潔で乾燥した場所、体毛が少ない場所、密着した衣類を着用してもこすれにくい場所に貼ってください。
- ※ 1日1回毎日同じ場所に貼りかえてください。
- ※ 剥がれとは異なる薬剤の薬剤に貼ってください。
- ※ 一度に2枚以上を貼らないように、剥がれたテープをむしりながら、新しいテープを貼ってください。
- ※ クリームやローション、パウダー、オイルが塗られていない場所、テープが貼れる場所に貼ってください。
- ※ 入浴後に貼る場合は、十分に水分を拭き取って、乾いてから貼ってください。

**リバスチグミンテープ「日医工」を貼る場所**

背



上腕に貼



**お薬の貼り方**

※ 包装から取り出す



※ 透明シールをはがす



※ お薬を貼る



※ お薬を押しやる



お薬の透明シールをはがすときは、お薬の表面を傷つけないようにご注意ください。  
透明シールをはがす際は、お薬の表面を傷つけないようにご注意ください。  
お薬を貼る際は、清潔で乾燥した場所に貼ってください。  
お薬を貼る際は、清潔で乾燥した場所に貼ってください。