

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

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）

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

Rivastigmine Tapes

剤形	貼付剤（経皮吸収型製剤）
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「YP」：1枚中リバスチグミン4.5mg リバスチグミンテープ9mg「YP」：1枚中リバスチグミン9mg リバスチグミンテープ13.5mg「YP」：1枚中リバスチグミン13.5mg リバスチグミンテープ18mg「YP」：1枚中リバスチグミン18mg
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：祐徳薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	祐徳薬品工業株式会社 学術研修部 TEL 092-271-7702 FAX 092-271-6405 受付時間 9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.yutokuyakuhin.co.jp/info/index.html

本IFは2024年2月改訂（第1版）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ご確認ください。

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（<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 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. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名(命名法)	3
(2) 洋名(命名法)	3
(3) ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶解性	5
(3) 吸湿性	5
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	5
(5) 酸塩基解離定数	5
(6) 分配係数	5
(7) その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	5
(3) 予備容量	9
(4) 容器の材質	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 臨床薬理試験	12
(3) 用量反応探索試験	12
(4) 検証的試験	12
(5) 患者・病態別試験	13
(6) 治療の使用	14
(7) その他	14
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
(1) 作用部位・作用機序	15
(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
(3) 作用発現時間・持続時間	15
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	16
(1) 治療上有効な血中濃度	16
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	16
(3) 中毒域	17
(4) 食事・併用薬の影響	17
2. 薬物速度論的パラメータ	17
(1) 解析方法	17
(2) 吸収速度定数	17
(3) 消失速度定数	17
(4) クリアランス	17
(5) 分布容積	18
(6) その他	18
3. 母集団(ポピュレーション)解析	18
(1) 解析方法	18
(2) パラメータ変動要因	18
4. 吸収	18
(1) バイオアベイラビリティ	18
(2) 吸収部位	18
(3) 吸収率	18
5. 分布	19
(1) 血液-脳関門通過性	19
(2) 血液-胎盤関門通過性	19
(3) 乳汁中への移行性	19
(4) 髄液への移行性	19
(5) その他の組織への移行性	19
(6) 血漿蛋白結合率	19
6. 代謝	19
(1) 代謝部位及び代謝経路	19
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率	19
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
(1) 剤形の区別	6
(2) 製剤の外観及び性状	6
(3) 識別コード	6
(4) 製剤の物性	6
(5) その他	6
2. 製剤の組成	7
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	7
(2) 電解質等の濃度	7
(3) 熱量	7
3. 添付溶液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
(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	9
(2) 包装	9

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率	19
7. 排泄	19
(1) 排泄部位及び経路	19
(2) 排泄率	19
8. トランスポーターに関する情報	20
9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
(1) 腎機能障害患者	20
(2) 肝機能障害患者	20
(3) 高齢者	20
11. その他	20

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	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 重要な基本的注意とその理由	21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
(1) 合併症・既往歴等のある患者	22
(2) 腎機能障害患者	22
(3) 肝機能障害患者	22
(4) 生殖能を有する者	22
(5) 妊婦	22
(6) 授乳婦	22
(7) 小児等	23
(8) 高齢者	23
7. 相互作用	24
(1) 併用禁忌とその理由	24
(2) 併用注意とその理由	24
8. 副作用	25
(1) 重大な副作用と初期症状	25
(2) その他の副作用	25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 過量投与	26
11. 適用上の注意	26
12. その他の注意	27
(1) 臨床使用に基づく情報	27
(2) 非臨床試験に基づく情報	27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	28
(1) 薬効薬理試験	28

(2) 安全性薬理試験	28
(3) その他の薬理試験	28
2. 毒性試験	28
(1) 単回投与毒性試験	28
(2) 反復投与毒性試験	28
(3) 遺伝毒性試験	28
(4) がん原性試験	28
(5) 生殖発生毒性試験	28
(6) 局所刺激性試験	28
(7) その他の特殊毒性	29

X. 管理事項に関する項目

1. 規制区分	30
2. 有効期間	30
3. 包装状態での貯法	30
4. 取扱い上の注意	30
5. 患者向け資材	30
6. 同一成分・同効薬	30
7. 国際誕生年月日	30
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	31
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理由	31
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	31
11. 再審査期間	31
12. 投薬期間制限に関する情報	31
13. 各種コード	31
14. 保険給付上の注意	31

XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33

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	34
(1) 粉碎	34
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	34
2. その他の関連資料	34

【本剤の使用に際する注意事項】

以下の点を十分にご理解いただいた上で、本剤をご使用ください。

また、以下の点を含め、本剤の有効性、安全性及び使用方法について患者（及びそのご家族）に十分にご説明いただき、治療の同意を得た上で投与を開始してください。

1. 本剤は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ものではないことをご理解の上ご使用ください。

国内外の臨床試験において、アルツハイマー型認知症の認知症症状の進行抑制効果を示しましたが、アルツハイマー型認知症の病態（神経原線維変化、脳委縮等）そのものの進行を抑制するという成績は得られていません。（V 2.〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉の項参照）

2. 明らかに本剤の効果が期待できない場合や、アルツハイマー型認知症が高度まで進行した場合には、漫然と本剤の投与を継続しないでください。

本剤を投与しても効果が認められない場合は、漫然と本剤の投与を継続しないでください。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ません。（VIII 6.「重要な基本的注意」の項参照）

3. 本剤と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）との併用は避けてください。

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ます。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ります。（V 4.〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

略号表

略号	略号内容
ADAS-J cog	アルツハイマー型認知症評価尺度認知機能検査 日本語版
AUC	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
CIBIC plus-J	医師の面談および介護者の情報による変化の印象 日本語版
CYP	チトクロム P450
K_{el}	消失速度定数
P.I.I.	皮膚一次刺激性指数
LSmean	最小二乗平均
MMSE	ミニメンタルステート検査
RH	相対湿度
SD	標準偏差
SE	標準誤差
T_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
$T_{1/2}$	消失半減期

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、軽度から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を抑制するコリンエステラーゼ阻害作用を示すアルツハイマー型認知症治療剤である。

経皮吸収型製剤は、有効成分が皮膚から吸収され全身循環血流に送達されるよう設計されており、経口投与における消化管への副作用の軽減や、初回通過効果を受けない等の利点がある剤形である。

本剤は、祐徳薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、令和 2 年 8 月に製造販売承認を得た。

なお本剤は、後発医薬品として、祐徳薬品工業株式会社、日医工株式会社、株式会社陽進堂の 3 社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、製造販売承認を得た。

その後、加速試験及び長期保存試験結果に基づく有効期間の延長の一部承認事項変更承認申請を行い、2021 年 2 月に製造販売承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、生物学的同等性試験においてリバスチグミン標準製剤（経皮吸収型製剤，18mg）との生物学的同等性が確認されている。（「VII 1. 血中濃度の推移」の項参照）
- 2) 本剤は、リバスチグミンの血中濃度を長時間一定に維持する。（「VII 1. 血中濃度の推移」の項参照）
- 3) 本剤は、1 日 1 回の投与で、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者の認知症症状の進行を抑制する。
- 4) 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. 薬理作用」の項参照）
- 5) 本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
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

本剤は、下記の特性を有するよう設計した製剤である。

- 1) ライナーの形状・印字・凹凸加工、薬袋の素材・開封部・形状等、医療関係者、患者様の使いやすさにこだわり製剤設計している。
- 2) アクリル系粘着剤を用いた膏体で、貼付中に製剤が剥がれるリスクの低減を期待し、円形のテープ剤としている。
- 3) ベージュ色の支持体に黒色で成分・含量を印字しており、ボールペンや油性ペンで貼付した日を記入できる素材である。
- 4) 製剤保管時における安定性確保のため、薬袋内の酸素濃度を低減している。

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, 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル, 参照先
医薬品リスク管理計画 (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 「YP」
リバスチグミンテープ 9mg 「YP」
リバスチグミンテープ 13.5mg 「YP」
リバスチグミンテープ 18mg 「YP」

(2) 洋名

Rivastigmine Tapes 4.5mg “YP”
Rivastigmine Tapes 9mg “YP”
Rivastigmine Tapes 13.5mg “YP”
Rivastigmine Tapes 18mg “YP”

(3) 名称の由来

有効成分の一般名＋剤形＋含量＋屋号

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リバスチグミン（JAN）

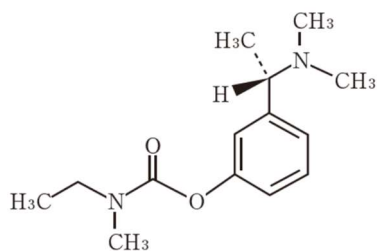
(2) 洋名（命名法）

Rivastigmine（JAN）

(3) ステム

-stigmine：アセチルコリンエステラーゼ阻害薬

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)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

開発番号：YP-118

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

本品は吸湿性がある。遮光した気密容器にて 25℃, 60%RH で 6 ヶ月保存したときの水分量は、0.09～0.12%から、0.19～0.37%に増加した。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

沸点: 300℃以上

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 8.95

(6) 分配係数

Log P: 2.45

(7) その他の主な示性値

旋光度: -44.0～-38.0° (脱水物として)

pH: 10.64 (1.0%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	包装形態	試験結果
長期保存試験	2～8℃	36 ヶ月	遮光した 気密容器*1	変化なし
加速試験	25±2℃ 60±5%RH	6 ヶ月	遮光した 気密容器*2	変化なし

*1: 遮光された琥珀色の高密度ポリエチレンのボトルに窒素雰囲気下で充填されたもの。

*2: アルミニウム容器に窒素雰囲気下で充填され、引き裂きリングを備えたポリエチレン製の栓と開封明示のラケット式引き剥がしリングを備えたポリプロピレンキャップにより密栓されたもの。

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法: 赤外吸収スペクトル測定法 (液膜法)

定量法: 液体クロマトグラフィー

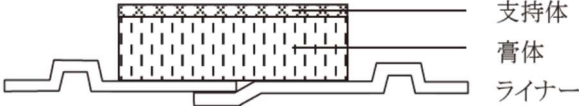


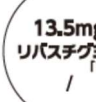
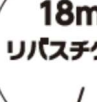
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

貼付剤（経皮吸収型製剤）

(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「YP」	リバスチグミン テープ 9mg「YP」	リバスチグミン テープ 13.5mg「YP」	リバスチグミン テープ 18mg「YP」
性状	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である。			
外観				
				
大きさ (約)	面積：2.5cm ² 質量*1：25mg	面積：5cm ² 質量*1：50mg	面積：7.5cm ² 質量*1：75mg	面積：10cm ² 質量*1：100mg
包装（薬袋， 個装箱）の色	桃色	だいたい色	黄緑色	紫色

*1：質量は，支持体及びライナーを除く。

(3) 識別コード

販売名	識別コード	記載場所
リバスチグミンテープ 4.5mg「YP」	YP-RT4.5	薬袋，個装箱
リバスチグミンテープ 9mg「YP」	YP-RT9	薬袋，個装箱
リバスチグミンテープ 13.5mg「YP」	YP-RT13.5	薬袋，個装箱
リバスチグミンテープ 18mg「YP」	YP-RT18	薬袋，個装箱

(4) 製剤の物性

該当しない

(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「YP」	リバスチグミン テープ 9mg「YP」	リバスチグミン テープ 13.5mg「YP」	リバスチグミン テープ 18mg「YP」
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	(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

本剤の安定性の評価については、ブラケットティング法を適用し、加速試験においては中間的な用量である 9mg 及び 13.5mg の 2 及び 4 ヶ月後におけるすべての測定を省略した。長期保存試験においては 9mg 及び 13.5mg の 3, 6, 9, 12 及び 30 ヶ月後におけるすべての測定を省略した。¹⁾

1) リバスチグミンテープ 4.5mg「YP」

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
加速試験*1	40±1℃ 75±5%RH	遮光した 気密容器*2	6 ヶ月	規格内
長期保存試験*1	25±2℃ 60±5%RH		30 ヶ月	規格内

*1：試験項目：性状，確認試験，純度試験（類縁物質），製剤均一性（含量均一性），粘着性，放出性，定量法（含量）

*2：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）の袋に1枚を入れ，ヒートシールしたもの。

2) リバステグミンテープ 9mg 「YP」

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
加速試験*1	40±1℃ 75±5%RH	遮光した 気密容器*2	6 ヶ月	規格内
長期保存試験*1	25±2℃ 60±5%RH		24 ヶ月	規格内

*1：試験項目：性状，確認試験，純度試験（類縁物質），製剤均一性（含量均一性），粘着性，放出性，定量法（含量）

*2：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）の袋に1枚を入れ，ヒートシールしたもの。

3) リバステグミンテープ 13.5mg 「YP」

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
加速試験*1	40±1℃ 75±5%RH	遮光した 気密容器*2	6 ヶ月	規格内
長期保存試験*1	25±2℃ 60±5%RH		24 ヶ月	規格内

*1：試験項目：性状，確認試験，純度試験（類縁物質），製剤均一性（含量均一性），粘着性，放出性，定量法（含量）

*2：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）の袋に1枚を入れ，ヒートシールしたもの。

4) リバステグミンテープ 18mg 「YP」

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
加速試験*1	40±1℃ 75±5%RH	遮光した 気密容器*2	6 ヶ月	規格内
長期保存試験*1	25±2℃ 60±5%RH		30 ヶ月	規格内

*1：試験項目：性状，確認試験，純度試験（類縁物質），製剤均一性（含量均一性），粘着性，放出性，定量法（含量）

*2：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）の袋に1枚を入れ，ヒートシールしたもの。

【結論】

最終包装製品を用いた加速試験（40℃，相対湿度 75%，6 ヶ月）及び長期保存試験（25℃，相対湿度 60%，30 ヶ月）の結果，本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測された。

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

本剤の各用量について、試験液として 0.2%塩化ナトリウム溶液を用い、パドルオーバーディスク法（50rpm, 32±0.5℃, 試験液量 500mL）にて放出試験を実施した。試験結果を下表に示す²⁾。

表 本剤の各用量の各試験時間における放出率

	各試験時間における放出率*1（%, 平均値）						
	0.5h	1h	1.5h	2h	3h	4h	5h
リバスチグミンテープ 4.5mg 「YP」	30.2	42.5	51.6	59.1	69.9	77.5	82.9
リバスチグミンテープ 9mg 「YP」	30.8	43.0	52.2	59.4	70.3	78.1	83.2
リバスチグミンテープ 13.5mg 「YP」	32.0	43.7	52.6	59.7	70.4	78.0	83.3
リバスチグミンテープ 18mg 「YP」	30.8	42.5	51.4	58.6	69.5	77.4	83.0

*1：リバスチグミンの表示量に対する放出率

(n=12)

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 「YP」 14 枚（1 枚/袋×14 袋）、28 枚（1 枚/袋×28 袋）

リバスチグミンテープ 9mg 「YP」 14 枚（1 枚/袋×14 袋）、28 枚（1 枚/袋×28 袋）

リバスチグミンテープ 13.5mg 「YP」 14 枚（1 枚/袋×14 袋）、28 枚（1 枚/袋×28 袋）

リバスチグミンテープ 18mg 「YP」 14 枚（1 枚/袋×14 袋）、28 枚（1 枚/袋×28 袋）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

薬袋：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）

ライナー：ポリエチレンテレフタレートセパレータ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

【参考】

生物学的同等性試験における貼付力³⁾

リバスチグミンテープ 18mg 「YP」の生物学的同等性試験において、本剤剥離時の付着状況からリバスチグミンテープ 18mg 「YP」の貼付力を評価した。

リバスチグミンテープ 18mg 「YP」の貼付力（付着性）においては、すべての被験者で「90%以上が付着している」状態が観察された。

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使用上の注意

- 7.1 リバスタチミンとして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、リバスタチミンとして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

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）^{4),5)}

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）。

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 ^{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	LSmean (SE) ^{c)}	－	-1.2 (0.43)
(リバスチグミン貼付剤 －プラセボ)	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

c) LSmean と LSmean の 95%信頼区間は、投与群を因子、ADAS-Jcog 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）^{4),5)}

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）。

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 ^{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。

国内第IIIb 相試験^{6),7)}

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。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。

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
該当資料なし

(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

タクリン, フィゾスチグミン, ドネペジル, ガランタミン

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。⁸⁾

(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。⁹⁾

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。^{10~12)}

(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¹³⁾

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（ C_{max} ）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。 C_{max} 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 \pm 標準偏差）であった。

健康成人にリバスチグミン貼付剤 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	$C_{max}(\text{ng/mL})$	$T_{max}^*(\text{h})$	$AUC_{0-24h}(\text{ng} \cdot \text{h/mL})$
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 \pm 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。

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_{0-24h} 比から求めた累積率は 1.34 であった。

2) 生物学的同等性試験

リバスチグミンテープ 18mg「YP」とイクセロンパッチ 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, C_{max} ）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、両製剤の生物学的同等性が確認された。¹⁴⁾

また、リバスチグミンテープ 4.5mg「YP」、リバスチグミンテープ 9mg「YP」及びリバスチグミンテープ 13.5mg「YP」は、リバスチグミンテープ 18mg「YP」を標準製剤としたとき、放出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた。²⁾

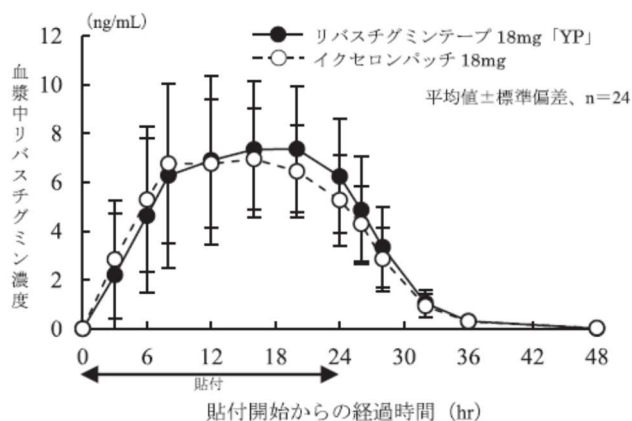


図 血漿中リバスチグミン濃度推移

表 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
リバスチグミンテープ 18mg 「YP」	168.67 ± 76.88	8.13 ± 3.15	15.42 ± 5.06	2.48 ± 0.41
イクセロンパッチ 18mg	161.94 ± 57.15	7.90 ± 2.66	13.58 ± 4.97	2.85 ± 0.78

(平均値±標準偏差, n=24)

血漿中濃度並びに AUC, 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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

製品名	K _{el} (/hr)
リバスチグミンテープ 18mg 「YP」	0.2854 ± 0.0393

(平均値±標準偏差, n=24)

(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

(1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(2) 吸収部位^{15),16)}

皮膚

〈外国人データ〉

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。

(3) 吸収率

該当資料なし

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

〈参考：動物〉

「Ⅷ. 6(5)妊婦」の項参照

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

〈参考：動物〉

「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¹⁷⁾

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約40%であった (in vitro)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁸⁾

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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種, 寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(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

(1) 排泄部位及び経路

主に尿中に排泄される。

(2) 排泄率

〈外国人データ〉

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%以上が尿中に排泄され、糞中への排泄は1%未満であった¹⁹⁾。

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

(1) 腎機能障害患者

該当資料なし

(2) 肝機能障害患者

肝機能障害患者

<外国人データ>

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%、 C_{max} が約 60%上昇した。²⁰⁾

(3) 高齢者

該当資料なし

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. 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
徐脈，房室ブロック，QT 延長，Torsade de points 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効性を考慮し，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。
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の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

分類 \ 頻度	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。

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」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) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験²¹⁾

ウサギを用いてリバスチグミンテープ 18mg「YP」及びリバスチグミン貼付剤 18mg の皮膚一次刺激性を検討した。いずれの製剤とも製剤除去後 1 時間, 24 時間において, 6 例中 3 例に非常に軽度な紅斑が認められ, 製剤除去後 48 時間には消失した。皮膚一次刺激指数はいずれの製剤とも 0.25 であり, 「弱い刺激物」に分類された。

従って, 本剤は, ウサギの皮膚に対して弱い一次刺激性を示すことが確認された。

試験物質		リバスチグミンテープ 18mg「YP」	リバスチグミン 貼付剤 18mg
動物数		6	6
平均 評 点	1 時間*1	0.5	0.5
	24 時間*1	0.5	0.5
	48 時間*1	0.0	0.0
	72 時間*1	0.0	0.0
P.I.I.		0.25	0.25
評価		弱い刺激物	弱い刺激物

*1: 試験物質除去後の時間

2) 生物学的同等性試験における皮膚刺激性³⁾

リバスチグミンテープ 18mg「YP」の生物学的同等性試験において、本剤剥離後における貼付部位の皮膚所見からリバスチグミンテープ 18mg「YP」の皮膚刺激性を評価した。

リバスチグミンテープ 18mg「YP」貼付部位（背部）の皮膚所見（皮膚刺激性）においては、主に適用部位の紅斑が認められ、数例に丘疹が認められたが、水疱等の強い反応は認められなかった。なお、適用部位に痒み、痛み、熱感等の自覚症状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. 管理事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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

有効成分：リバスチグミン 毒薬

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

設定されていない

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料：リバスチグミンテープ「YP」をご使用になる方と介護者の方へ
(「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)

また、貼付の状況を記入できる記録ノートを準備している。

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

イクセロンパッチ 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg (ノバルティス ファーマ)

リバスタッチパッチ 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg (小野薬品工業)

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「YP」	2020年8月17日	30200AMX00904000	2020年12月11日	2020年12月11日
リバスチグミンテープ 9mg「YP」	2020年8月17日	30200AMX00905000	2020年12月11日	2020年12月11日
リバスチグミンテープ 13.5mg「YP」	2020年8月17日	30200AMX00906000	2020年12月11日	2020年12月11日
リバスチグミンテープ 18mg「YP」	2020年8月17日	30200AMX00907000	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理由
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，投与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 (13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「YP」	1190700S1070	1190700S1070	14枚：1282818010101 28枚：1282818010102	622828101
リバスチグミンテープ 9mg「YP」	1190700S2076	1190700S2076	14枚：1282825010101 28枚：1282825010102	622828201
リバスチグミンテープ 13.5mg「YP」	1190700S3072	1190700S3072	14枚：1282832010101 28枚：1282832010102	622828301
リバスチグミンテープ 18mg「YP」	1190700S4079	1190700S4079	14枚：1282849010101 28枚：1282849010102	622828401

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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (安定性に関する資料)
- 2) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (放出性に関する資料)
- 3) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (貼付力及び皮膚刺激性の評価に関する資料)
- 4) Nakamura Y, et al. : Dementia Geriatr Cogn Disord Extra.2011 ; 1 (1) : 163-179
- 5) 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, CTD2.7.6.5.1.1)
- 6) Nakamura Y, et al. : Dementia Geriatr Cogn Disord Extra.2015 ; 5 (3) : 361-374
- 7) 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)
- 8) 薬理試験の概要文 (イクセロンパッチ : 2011 年 4 月 22 日承認, CTD2.6.2.6)
- 9) Cerbai F, et al.: Eur J Pharmacol, 572(2-3), 142-150, 2007
- 10) Bejar C, et al.: Eur J Pharmacol, 383(3), 231-240, 1999
- 11) Van Dam D, et al.: Psychopharmacology, 180(1), 177-190, 2005
- 12) Meunier J, et al.: Br J Pharmacol, 149(8), 998-1012, 2006
- 13) 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, CTD2.7.2.2.1.1.1)
- 14) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験, テープ 18mg)
- 15) Lefevre G, et al. : J Clin Pharmacol. 2007 ; 47 (4) : 471-478
- 16) 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, CTD2.7.1.2.1.1.2)
- 17) [³H] リバスタチグミンの血漿たん白結合率
(イクセロンパッチ : 2011 年 4 月 22 日承認, CTD2.6.4.4.3)
- 18) 代謝 (イクセロンパッチ : 2011 年 4 月 22 日承認, CTD2.7.2.3)
- 19) 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, CTD2.7.2.2.1.1)
- 20) 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, CTD2.7.2.2.2.1)
- 21) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (毒性に関する資料)

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

本剤は海外では発売されていない（2024年1月時点）

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する海外情報（オーストラリア分類）

出 典	分 類
オーストラリアの分類 An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B2 : (2024年1月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

< <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> >

2024年1月10日アクセス

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の通過性

該当しない

2. その他の関連資料

製品封入の患者指導箋

(表)

リバスチグミンテープ「YP」をご使用になる方と介護者の方へ

リバスチグミンテープ 4.5mg/ 9mg / 13.5mg/18mg 「YP」の使い方

医師の指示に従って正しく使用してください。




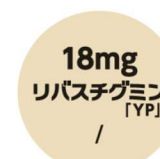
【注意事項】

- ・この説明書は大切に保管してください。
- ・処方された患者さん以外はお使いにならないようお願いいたします。

リバスチグミンテープ「YP」は、有効成分を皮膚から吸収させるようにしたお薬(テープ)で、もの忘れや判断力の低下などの症状の進行を遅らせる働きがあります。作用は24時間持続します。

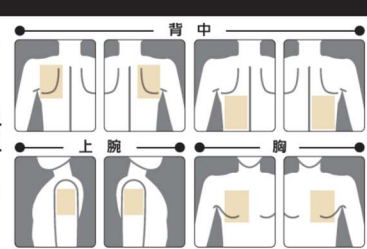
お薬の使用スケジュール・種類について

▶このお薬は、1日1回貼り替えてください。
▶このお薬は4種類の大きさがあり、面積が大きくなるほどお薬の含有量(4.5mg, 9mg, 13.5mg, 18mg)が多くなっています。
※テープ表面にはボールペンなどで日付を記入することができます。

リバスチグミンテープ「YP」				
実物大				
お薬の含有量	4.5mg	9mg	13.5mg	18mg
包装の色	桃色	だいだい色	黄緑色	紫色

お薬を貼るところ

▶右の図で示した部位のいずれか1ヵ所に貼ってください。
▶背中、上腕または胸の**正常な皮膚**に貼ってください。
▶傷や湿疹などのある部位は避けてください。
▶**清潔で乾燥した部位、体毛が少ない部位、密着した衣服を着用してもこすれにくい部位に貼ってください。**
▶オイル、ローション、パウダー、クリームなどが塗られていない部位、テープが良く貼れる部位に貼ってください。



貼るときの注意

▶**前回とは異なる部位(離れた部位)に貼ってください。**
▶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。
▶お薬は、毎日ほぼ同じ時間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。
▶入浴後に貼る場合は、水分をよく拭き取り、乾いてから貼ってください。

製品封入の患者指導箋
(裏)

<p>このお薬の貼り方</p>  <p>1 お薬を包装から取り出す 中のテープを傷つけないように、切り口に従って封を切り、テープを取り出してください。</p>  <p>2 日付を書き込む テープの表面にボールペンなどで「貼る当日の日付」を書き込んでください。</p>  <p>3 透明フィルムをはがす 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、はがしてください。</p>  <p>4 お薬を貼る 粘着面を背中、上腕、胸のいずれかにおて、残りの透明フィルムを剥がしてください。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>	<p>使い終わったお薬の捨て方</p> <p>▶ ゆっくりと優しく皮膚からはがしてください。</p> <p>▶ はがしたテープには、まだお薬の成分が残っていますので粘着面を内側にして半分に折ってください。必ず、子供の手や目の届かない場所に廃棄してください。</p> <p>▶ テープをはがした後は、はがした手で目に触れることがないように注意し、石鹸で手を洗ってください。</p> 
<p>保管上の注意</p> <p>▶ このお薬は1枚ずつ包装されています。包装は貼る直前まで開封しないでください。</p> <p>▶ このお薬は子供の手や目の届かない場所で保管してください。</p> <p>▶ 高温にならない場所で保管してください。</p>	
<p>その他の注意</p> <p>▶ 貼り忘れに気付いたときは、その時点で貼ってください。翌日からは、いつもと同じ時間に貼り替えてください。</p> <p>▶ 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。</p> <p>▶ 4日間以上貼っていない期間がある場合は、お薬の量を減らすことがありますので、お薬を貼る前に主治医にご相談ください。</p> <p>▶ 貼ったお薬がはがれたときは、残っている新しいお薬を貼り、翌日からはいつもと同じ時間に貼り替えてください。はがれたお薬は上記の「使い終わったお薬の捨て方」に従って、廃棄してください。</p> <p>▶ このお薬を開始した時または増量した時にめまいや眠気がみられることがありますので、自動車の運転など、危険をともなう機械の操作はしないでください。</p> <p>▶ 主な副作用として、お薬を貼った部位の皮膚症状(赤くなる、かゆみなど)、嘔吐、悪心などが報告されています。</p> <p>▶ このお薬を使用して体調不良などを感じるがあれば、主治医や薬剤師にご相談ください。</p>	

詳しい使用方法や副作用については、主治医や薬剤師におたずねください。

製造販売元  祐徳薬品工業株式会社

2020年8月作成

R-001
0000000