

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2013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 Tape

剤形	テープ剤
製剤の規制区分	劇薬，処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	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・発売年月日	承認年月日：2020年8月17日 薬価基準収載：2020年12月11日 発売年月日：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 https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2021年2月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 用法及び用量	21
1. 開発の経緯	1	3. 臨床成績	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	23
II. 名称に関する項目	2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
1. 販売名	2	2. 薬理作用	23
2. 一般名	2	VII. 薬物動態に関する項目	24
3. 構造式又は示性式	2	1. 血中濃度の推移・測定法	24
4. 分子式及び分子量	2	2. 薬物速度論的パラメータ	25
5. 化学名（命名法）	2	3. 吸収	25
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	4. 分布	26
7. CAS 登録番号	2	5. 代謝	26
III. 有効成分に関する項目	3	6. 排泄	26
1. 物理化学的性質	3	7. トランスポーターに関する情報	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	8. 透析等による除去率	26
3. 有効成分の確認試験法	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
4. 有効成分の定量法	3	1. 警告内容とその理由	27
IV. 製剤に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	27
1. 剤形	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	27
2. 製剤の組成	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	27
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	5	5. 慎重投与内容とその理由	27
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	7. 相互作用	29
6. 溶解後の安定性	12	8. 副作用	29
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	9. 高齢者への使用	30
8. 溶出性	13	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への使用	31
9. 生物学的試験法	18	11. 小児等への使用	31
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	18	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
11. 製剤中の有効成分の定量法	18	13. 過量投与	31
12. 力価	18	14. 適用上の注意	31
13. 混入する可能性のある夾雑物	18	15. その他の注意	32
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	18	16. その他	32
15. 刺激性	19	IX. 非臨床試験に関する項目	33
16. その他	20	1. 薬理試験	33
V. 治療に関する項目	21	2. 毒性試験	33
1. 効能又は効果	21		

X. 管理的事項に関する項目	34
1. 規制区分	34
2. 有効期間又は使用期限	34
3. 貯法・保存条件	34
4. 薬剤取扱い上の注意点	34
5. 承認条件等	34
6. 包装	34
7. 容器の材質	34
8. 同一成分・同効薬	34
9. 国際誕生年月日	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
11. 薬価基準収載年月日	35
12. 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	35
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	35
14. 再審査期間	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16. 各種コード	35
17. 保険給付上の注意	35
X I. 文献	36
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36
X II. 参考資料	36
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
X III. 備考	36
その他の関連資料	36

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、リバスチグミン経皮吸収型製剤で、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社と共同開発を実施し、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・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※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、ライナーの角を丸くした。

(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。
- ③2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) 重大な副作用（頻度不明）として、狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群、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。

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 Tape

(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)

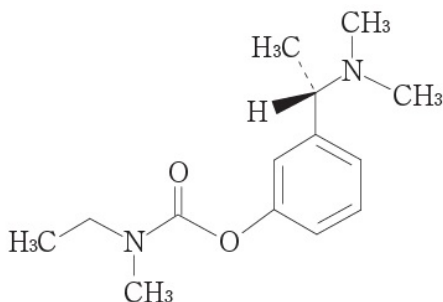
(2) 洋名 (命名法)

Rivastigmine (JAN)

(3) ステム

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬： - stigmine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₂₂N₂O₂

分子量：250.34

5. 化学名 (命名法)

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

7. CAS 登録番号

123441-03-2 (Rivastigmine)

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

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。

4. 有効成分の定量法

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

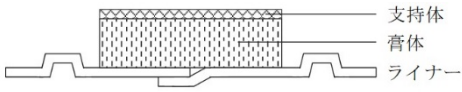




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別, 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」	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である。			
外形				
				
面積 (cm ²)	2.5	5	7.5	10
質量 (mg)	25	50	75	100
本体表示	4.5mg リバスチグミン	9mg リバスチグミン 日医工	13.5mg リバスチグミン 日医工	18mg リバスチグミン 日医工

(3) 製剤の物性

(「IV - 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(4) 識別コード

記載なし

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

該当資料なし

(6) 無菌の有無

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

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」	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 4.5mg	リバスチグミン 9mg	リバスチグミン 13.5mg	リバスチグミン 18mg
添加物	(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) 添加物

(「IV - 2(1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照)

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験及び長期保存試験¹⁾

加速試験 (40°C, 75%RH, 6 ヶ月) 及び長期保存試験 (25°C, 60%RH, 30 ヶ月) の結果より、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」及びリバスチグミンテープ 18mg「日医工」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。

※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°C・75%RH, 6 ヶ月) [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 ^{※3} 3.93 ^{※3} 3.76 ^{※3}
粘着性 (N/cm ²) n=3 <20.0 N/cm ² 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 時間の放出率：20~40% ②1.5 時間の放出率：40~60% ③5 時間の放出率：70%以上>	E0891	①28.9~30.5 ②47.7~50.6 ③78.1~81.7	①25.0~26.8 ②42.9~45.7 ③72.2~74.5	①25.4~27.1 ②43.1~45.5 ③70.6~73.4	①27.0~27.6 ②45.7~46.4 ③74.6~75.5
	E1391	①29.0~30.2 ②47.3~49.9 ③77.7~80.8	①25.9~26.6 ②44.9~45.6 ③75.3~76.0	①26.2~26.7 ②44.2~44.7 ③71.9~72.7	①26.4~28.3 ②44.7~47.2 ③73.6~76.4
	E1691	①27.5~28.8 ②47.5~49.3 ③78.8~80.6	①25.8~27.5 ②44.6~47.1 ③74.2~76.8	①25.9~27.5 ②43.8~46.1 ③70.3~74.5	①25.6~26.8 ②44.1~45.1 ③73.7~74.6
含量 (%) ^{※2} 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，6 ヶ月） [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 ^{※3} 1.32 ^{※3} 3.40 ^{※3}
粘着性 (N/cm ²) n=3 <20.0 N/cm ² 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 時間の放出率：20～40%， ②1.5 時間の放出率：40～60%， ③5 時間の放出率：70%以上>	E0891	①29.5～30.3 ②49.4～50.8 ③80.4～81.2	①26.0～27.1 ②44.6～46.6 ③73.8～76.6	①27.6～29.4 ②46.1～48.5 ③75.3～77.6	①28.5～29.4 ②48.0～49.2 ③76.6～79.3
	E1391	①29.8～30.7 ②50.0～50.9 ③81.2～81.7	①26.2～29.0 ②44.5～48.9 ③75.4～80.0	①27.9～28.9 ②47.0～48.4 ③76.2～77.9	①26.7～28.2 ②45.4～47.4 ③74.9～77.6
	E1691	①28.9～29.5 ②48.8～49.4 ③79.8～81.3	①26.8～28.3 ②45.4～47.7 ③75.0～77.9	①27.8～29.8 ②46.8～48.9 ③75.9～77.6	①26.5～29.1 ②44.9～48.4 ③73.9～78.0
含量 (%) ^{※2} 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

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 ²) n=3 <20.0N/cm ² 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 時間の放出率：20～40%, ②1.5 時間の放出率：40～60%, ③5 時間の放出率：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 (%) ※2 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 ²) n=3 <20.0 N/cm ² 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 時間の放出率: 20~40%, ②1.5 時間の放出率: 40~60%, ③5 時間の放出率: 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ヵ月を超えない期間として、36ヵ月(30ヵ月+6ヵ月)までの外挿が可能と判断し、使用期限は36ヵ月とした。

(2) 苛酷試験²⁾

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°C・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 ²) n=3 <20.0N/cm ² 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°C・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 ²) n=3 <20.0N/cm ² 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°C・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 ²) n=3 <20.0N/cm ² 以上>	E1691	28.85～30.05	27.20～31.80	23.15～26.10	28.35～29.65
含量 (%) ※2 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°C・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 ²) n=3 ＜20.0N/cm ² 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 (%) ※2 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°C・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 ²) n=3 ＜20.0N/cm ² 以上＞	E1691	27.10～29.30	28.80～30.15
含量 (%) ※2 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°C・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 ²) n=3 ＜20.0N/cm ² 以上＞	E1691	20.00～23.55	24.20～25.50	24.00～25.80	23.30～25.45
含量 (%) ※2 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°C・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 ²) n=3 ＜20.0N/cm ² 以上＞	E1691	27.35～29.55	29.30～30.80	24.80～25.30	29.20～30.35
含量 (%) ※2 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°C・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 ²) n=3 ＜20.0N/cm ² 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 (%) ※2 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 (%)

(3) 開封後の安定性試験³⁾

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 ²) n=3 <20.0N/cm ² 以上>	0F010	24.10～31.40	28.85～33.00	25.40～34.40
含量 (%) ※2 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 ²) n=3 <20.0N/cm ² 以上>	0F010	27.30～30.15	28.55～29.15	28.20～32.80
含量 (%) ※2 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 (%)

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

8. 溶出性

[放出試験]

(1) 放出試験⁴⁾

<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)

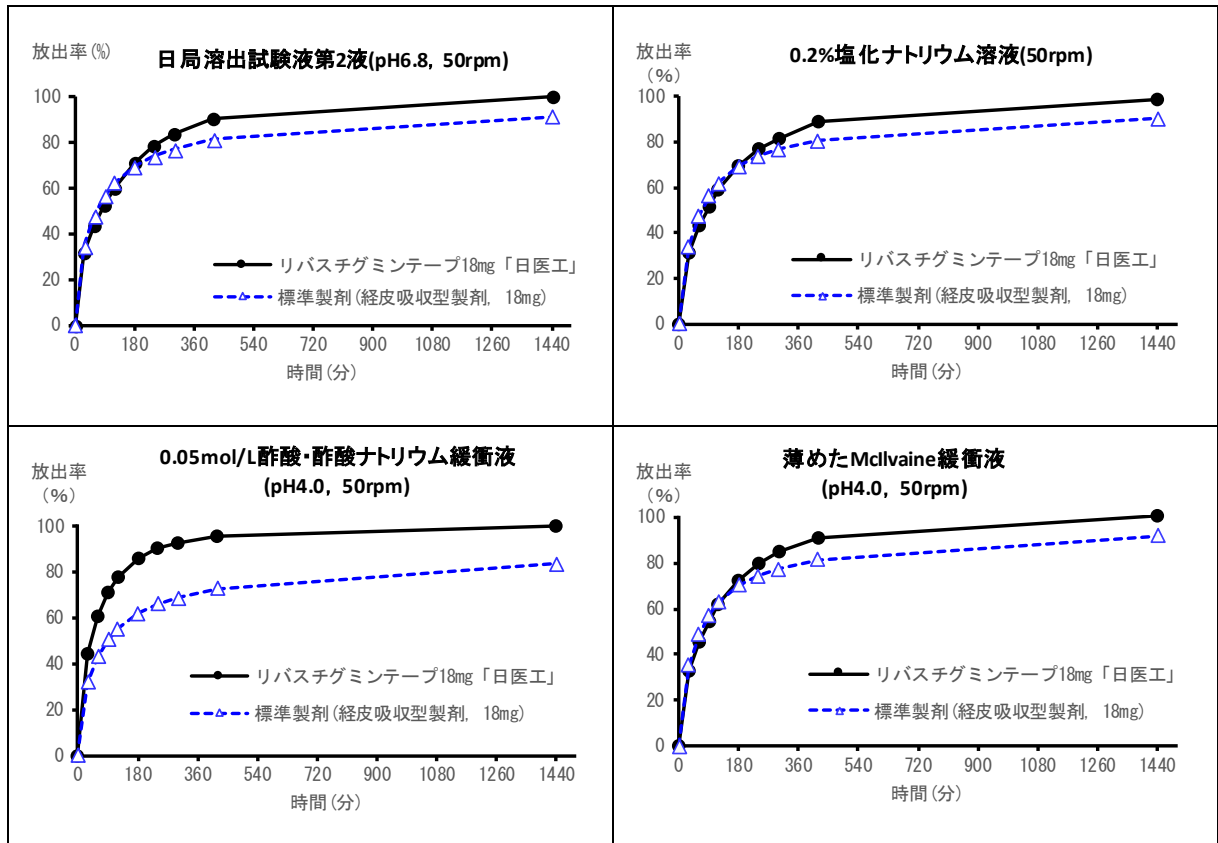
[判定]

- ・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（経皮吸収型製剤, 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±0.5℃とした。

(2) 含量が異なる製剤の生物学的同等性試験⁵⁾

<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

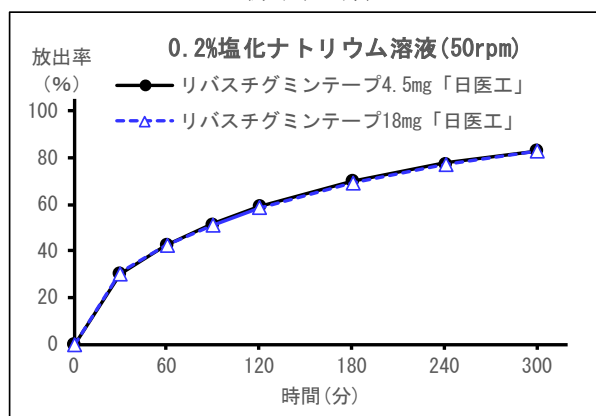
回転数及び試験液：50rpm（0.2%塩化ナトリウム溶液）

[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

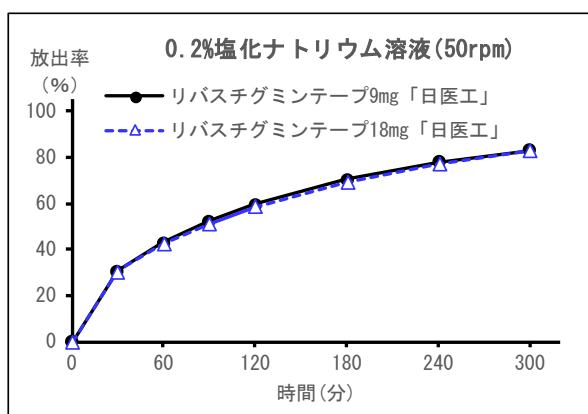
回転数及び試験液：50rpm（0.2%塩化ナトリウム溶液）

[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

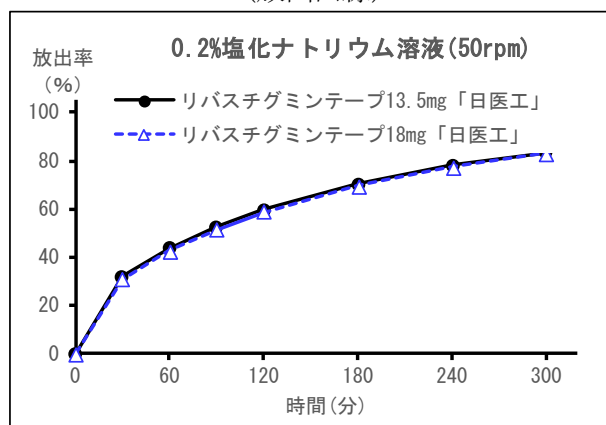
回転数及び試験液：50rpm（0.2%塩化ナトリウム溶液）

[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)



9. 生物学的試験法

該当資料なし

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得た橙色のスポットと色調及び R_f 値が等しい。

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相 A：リン酸水素二アンモニウム，水，リン酸混液

移動相 B：メタノール

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

局所刺激性試験⁶⁾

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^{*1}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、個別別評点とし、観察時間毎の個別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.^{*2}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。

16. その他

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (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。
- (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。
- (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。
- (4) 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。
 - 1) 国内臨床試験において、リバスチグミン経皮吸収型製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。
 - 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)

2. 用法及び用量

通常、成人にはリバスチグミンとして1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持量として1日1回18mgを貼付する。また、患者の状態に応じて、1日1回9mgを開始用量とし、原則として4週後に18mgに増量することもできる。

本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (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。
- (2) 本剤を慎重に投与することが推奨される患者(「慎重投与」の項参照)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。
- (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。
- (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。

続き

- (5) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。（「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項参照）
- (6) 原則として、1日1回につき1枚のみ貼付すること。
- (7) 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。
- (8) 医療従事者又は介護者等の管理のもとで投与すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

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

タクリン, フィズスチグミン, ドネペジル, ガランタミン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁷⁾

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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⁸⁾

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。

2) 学習記憶改善作用^{9) ~11)}

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。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」>⁵⁾

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。

<リバスチグミンテープ 9mg「日医工」>⁵⁾

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。

<リバスチグミンテープ 13.5mg「日医工」>⁵⁾

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。

<リバスチグミンテープ 18mg「日医工」>¹²⁾

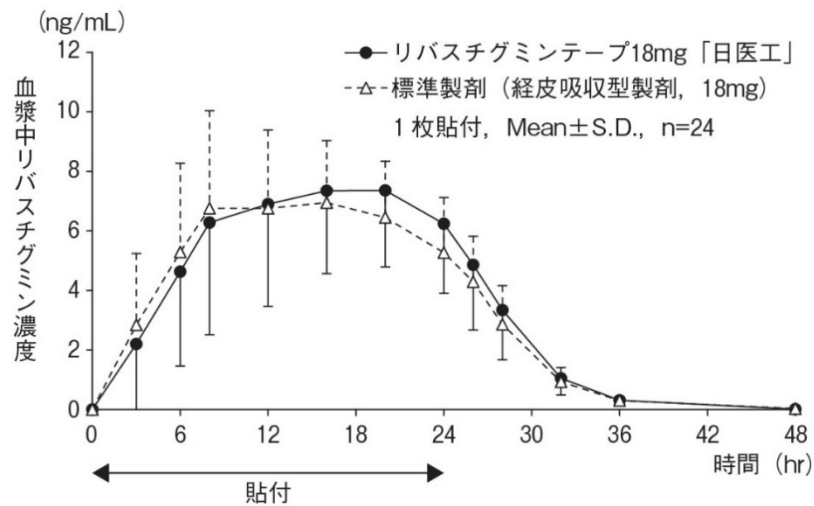
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

リバスチグミンテープ18mg「日医工」及び標準製剤を、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、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

[薬物速度論的パラメータ]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
リバスチグミンテープ 18mg「日医工」	168.67±76.88	8.13±3.15	15.42±5.06	2.48±0.41
標準製剤 (経皮吸収型製剤, 18mg)	161.94±57.15	7.90±2.66	13.58±4.97	2.85±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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(「VIII - 7. 相互作用」の項参照)

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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 - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への使用」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「Ⅷ - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への使用」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

5. 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 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

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使用上の注意とその理由

（「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照）

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

（「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照）

5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）】

（1）本剤のコリン作動性作用により以下に示す患者では、症状を誘発又は悪化させるおそれがあるため慎重に投与すること。

- 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。]
- 2) 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，非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者 [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。]
- 3) 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。]
- 4) 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。]
- 5) 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。]
- 6) 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) 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。]

（2）重度の肝機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与により、徐脈、房室ブロック等があらわれることがあるので、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）のある患者等では、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (2) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 本剤を同一箇所に連日貼付・除去を繰り返した場合、皮膚角質層の剥離等が生じ、血中濃度が増加するおそれがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。
- (7) リバスタグミン経皮吸収型製剤の貼り替えの際、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。（「過量投与」の項参照）
- (8) 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。（「重大な副作用」の項参照）
- (9) 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、リバスタグミン経皮吸収型製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。
- (10) 重度の肝機能障害のある患者では、投与経験がなく、安全性が確立されていないため、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。

7. 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

該当記載事項なし

(2) 併用注意とその理由

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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状 (頻度不明)

- 1) **狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群**：狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群があらわれることがあるので、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。
- 2) **脳血管発作、痙攣発作**：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ので、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。
- 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**：食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腸出血があらわれることがあるので、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。

続き

- 4) **肝炎**：肝炎があらわれることがあるので、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。
- 5) **失神**：失神があらわれることがあるので、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。
- 6) **幻覚，激越，せん妄，錯乱**：幻覚，激越，せん妄，錯乱があらわれることがあるので、このような場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) **脱水**：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。

(3) その他の副作用

	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	不安，攻撃性，悪夢，不眠症，うつ病，落ち着きのなさ
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	膵炎，嘔吐，悪心，下痢，腹痛，胃炎，消化不良
皮膚及び皮下組織障害	蕁麻疹，水疱，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
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，倦怠感
適用部位障害	適用部位過敏反応，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
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	縮瞳，転倒・転落，末梢性浮腫

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌**：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には使用しないこと。
- 2) **その他の副作用**：皮膚及び皮下組織障害（蕁麻疹，水疱，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）症状が認められる場合がある。

9. 高齢者への使用

該当記載事項なし

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への使用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。〔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。〕

11. 小児等への使用

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

13. 過量投与

(1) 徴候，症状

外国においてリバスチグミン経皮吸収型製剤の過量投与（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，倦怠感及び縮瞳等が認められている。

(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。その他の有害事象に対しては，必要に応じて対症療法を行う。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。

14. 適用上の注意

(1) 貼付時

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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) 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。

続き

(2) 保管・廃棄

- 1) 使用するまでは小袋内で保管すること。
- 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。
- 3) 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。
- 4) 本剤を扱った後は、手を眼に触れず、手を洗うこと。

15. その他の注意

該当記載事項なし

16. その他

該当記載事項なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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 (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. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。(3年:安定性試験結果に基づく)
使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

(「規制区分」, 「有効期間又は使用期限」の項参照)

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド:有, くすりのしおり:有

(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)の項参照)

(3) 調剤時の留意点について

該当記載事項なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

販売名	分包品
リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」	14枚, 28枚
リバスチグミンテープ 9mg「日医工」	14枚, 28枚, 140枚
リバスチグミンテープ 13.5mg「日医工」	14枚, 28枚
リバスチグミンテープ 18mg「日医工」	14枚, 28枚, 140枚

7. 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

(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)

8. 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

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」	2020年8月17日	30200AMX00912000
リバスチグミンテープ 9mg「日医工」	2020年8月17日	30200AMX00913000
リバスチグミンテープ 13.5mg「日医工」	2020年8月17日	30200AMX00914000
リバスチグミンテープ 18mg「日医工」	2020年8月17日	30200AMX00915000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」	2020年12月11日
リバスチグミンテープ 9mg「日医工」	2020年12月11日
リバスチグミンテープ 13.5mg「日医工」	2020年12月11日
リバスチグミンテープ 18mg「日医工」	2020年12月11日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

(「Ⅷ - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
リバスチグミンテープ 4.5mg「日医工」	1190700S1118	622825801	128258001
リバスチグミンテープ 9mg「日医工」	1190700S2114	622825901	128259701
リバスチグミンテープ 13.5mg「日医工」	1190700S3110	622826001	128260301
リバスチグミンテープ 18mg「日医工」	1190700S4117	622826101	128261001

17. 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。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (苛酷試験)
- 3) 日医工株式会社 社内資料 (一次包装開封後の安定性試験)
- 4) 日医工株式会社 社内資料 (放出試験 : 18mg)
- 5) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験 : 4.5mg, 9mg, 13.5mg)
- 6) 日医工株式会社 社内資料 (局所刺激性試験)
- 7) NEW 薬理学 (改訂第 7 版) , 株式会社南江堂, 240 (2019)
- 8) Cerbai, F. et al. : Eur. J. Pharmacol. 572 (2-3) , 142 (2007)
- 9) Bejar, C. et al. : Eur. J. Pharmacol. 383 (3) , 231 (1999)
- 10) Van Dam, D. et al. : Psychopharmacology 180 (1) , 177 (2005)
- 11) Meunier, J. et al. : Br. J. Pharmacol. 149 (8) , 998 (2006)
- 12) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験 : 18mg)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

なし

X III. 備考

その他の関連資料

なし