3H4NC

※※2023年8月改訂（第3版）
※2021年2月改訂

日本標準商品分類番号
87119

アルツハイマー型認知症治療剤

劇薬
処方箋医薬品注）

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 Tape 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg"YP"

リバスチグミン経皮吸収型製剤

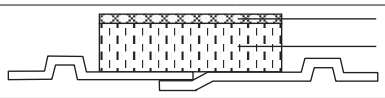
貯　　法：室温保存
※使用期限：外装に表示（3年）
使用期限内であっても，開封後はなるべく速やかに使用すること
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	4.5 mg	9 mg	13.5 mg	18 mg
承認番号	30200AMX00904000	30200AMX00905000	30200AMX00906000	30200AMX00907000
薬価収載	2020年12月	2020年12月	2020年12月	2020年12月
販売開始	2020年12月	2020年12月	2020年12月	2020年12月

●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

●組成・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」
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			
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。			
外形				
大きさ（約）	面積：2.5cm² 質量：25mg	面積：5cm² 質量：50mg	面積：7.5cm² 質量：75mg	面積：10cm² 質量：100mg
識別コード	YP-RT4.5	YP-RT9	YP-RT13.5	YP-RT18

●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

〈効能又は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）

●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。

〈用法及び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（「1. 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。

(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。(「2. 重要な基本的注意」及び「8. 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。

●使用上の注意

1. 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。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

※※(1)本剤の投与により，徐脈，房室ブロック，QT 延長，Torsade de pointes 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，電解質異常（低カリウム血症等）のある患者や QT 延長又はその既往歴・家族歴のある患者等では，重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。(「4. 副作用(1)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)リバスチ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。(「7. 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。(「4. 副作用(1)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，リバスチ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。

3. 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。

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。

4. 副作用

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。

(1)重大な副作用（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，QT 延長**：狭心症，心筋梗塞，徐脈，房室ブロック，洞不全症候群，QT 延長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。

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。

(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

	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，縮瞳

5. 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。〕

6. 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）。

7. 過量投与

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，けん怠感及び縮瞳等が認められている。

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。

8. 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。

(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。

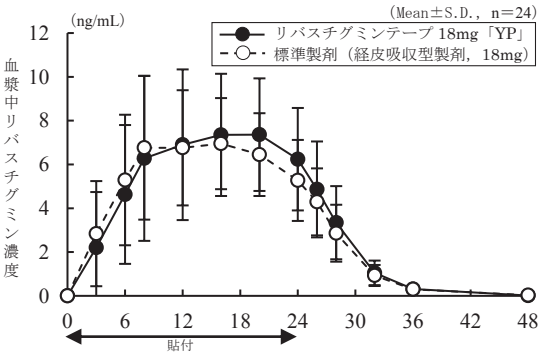
4)本剤を扱った後は，手を眼に触れず，手を洗うこと。

●薬物動態

生物学的同等性試験

リバスチグミンテープ18mg「YP」と標準製剤（経皮吸収型製剤，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）～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。[1)]

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，放出挙動が等しく，生物学的に同等とみなされた。[2)]



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to48}$ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (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
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

（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。

●薬効薬理

1. 作用機序

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

2. 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。[3)]

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。[4～6)]

●有効成分に関する理化学的知見

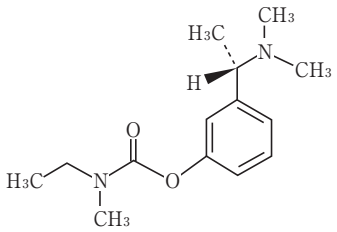
一般名：リバスチグミン（Rivastigmine）

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

分子式：$C_{14}H_{22}N_2O_2$

分子量：250.34

構造式：



性　状：無色～黄色又は微褐色澄明の粘性の液である。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。

※●取扱い上の注意

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃，相対湿度75%，6ヵ月）及び長期保存試験（25℃，相対湿度60%，30ヵ月）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)]

●包　　装

リバスチグミンテープ4.5mg「YP」：14枚［1枚（分包品）×14］
28枚［1枚（分包品）×28］
リバスチグミンテープ9mg「YP」：14枚［1枚（分包品）×14］
28枚［1枚（分包品）×28］
リバスチグミンテープ13.5mg「YP」：14枚［1枚（分包品）×14］
28枚［1枚（分包品）×28］
リバスチグミンテープ18mg「YP」：14枚［1枚（分包品）×14］
28枚［1枚（分包品）×28］

●主要文献

1）祐徳薬品工業株式会社：生物学的同等性に関する資料（社内資料）
2）祐徳薬品工業株式会社：放出性に関する資料（社内資料）
3）Cerbai, F. et al.: Eur J Pharmacol. 572(2-3), 142-150, 2007
4）Bejar, C. et al.: Eur J Pharmacol. 383(3), 231-240, 1999
5）Van Dam, D. et al.: Psychopharmacology 180(1), 177-190, 2005
6）Meunier, J. et al.: Br J Pharmacol. 149(8), 998-1012, 2006
7）祐徳薬品工業株式会社：安定性に関する資料（社内資料）

●文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ケミファ株式会社　安全管理部
〒101-0032　東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
TEL. 0120-47-9321　03-3863-1225
FAX. 03-3861-9567

販売元　日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2-3

製造販売元　祐徳薬品工業株式会社
佐賀県鹿島市大字納富分2596番地1

0000000