

アルツハイマー型認知症治療剤

劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

リバスチグミンテープ4.5mg「ニプロ」

リバスチグミンテープ9mg「ニプロ」

リバスチグミンテープ13.5mg「ニプロ」

リバスチグミンテープ18mg「ニプロ」

RIVASTIGMINE TAPES

貯法：室温保存

使用期限：容器等に記載

製造後2年

注意：「取扱い上の注意」参照

	テープ4.5mg	テープ9mg	テープ13.5mg	テープ18mg
承認番号	30200AMX00921	30200AMX00922	30200AMX00923	30200AMX00924
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】

1. 組成

本剤には含量の異なる4製剤があり、単位面積あたりの放出速度はいずれも同一である。

販売名	リバスチグミンテープ4.5mg「ニプロ」	リバスチグミンテープ9mg「ニプロ」	リバスチグミンテープ13.5mg「ニプロ」	リバスチグミンテープ18mg「ニプロ」
有効成分（1枚中）	リバスチグミン			
添加物	アクリル酸2-エチルヘキシル・アクリル酸ブチル・ジアセトンアクリルアミド重合体溶液			

2. 製剤の性状

	リバスチグミンテープ4.5mg「ニプロ」	リバスチグミンテープ9mg「ニプロ」	リバスチグミンテープ13.5mg「ニプロ」	リバスチグミンテープ18mg「ニプロ」
外形				
形状	無色半透明～淡黄色半透明の膏体を支持体に展延し、剥離ライナーに覆われた四隅が丸い四角形のテープ剤			
大きさ	縦(mm)×横(mm) 面積 (cm ²)	16×16 2.5	22.5×22.5 5	27.7×27.7 7.5
				32×32 10

【効能・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〉

- 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。
- 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。
- 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。
- 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) 他社が実施した国内臨床試験において、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。（「4. 副作用」の項参照）
 - 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・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〉

- 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。
- 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。
- 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。

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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（トネペジル等）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。（「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) 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。（「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、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。
- 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 ・ピバリデン等 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、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
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。

(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

種類\頻度	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、けん怠感
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

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。[動物試験（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

1) 徴候、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。

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】

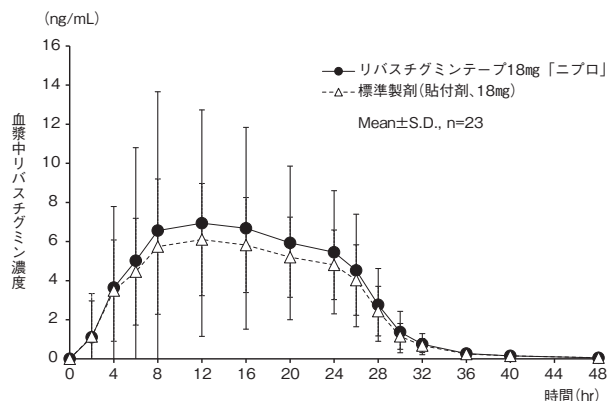
生物学的同等性試験

リバスチグミンテープ18mg「ニプロ」

リバスチグミンテープ18mg「ニプロ」と標準製剤のそれぞれ1枚（リバスチグミンとして18mg）を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に上腕部貼付（24時間）して血漿中リバスチグミン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC_{0→48hr}、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
リバスチグミンテープ18mg「ニプロ」	155.49 ±123.99	7.74±6.88	15.48±5.02	4.34±2.74
標準製剤 (貼付剤、18mg)	137.66 ±58.94	6.73±3.14	14.09±4.65	5.37±3.58

(Mean±S.D., n=23)



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】

リバスチグミンは、アセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼの両者を選択的に阻害することにより、アセチルコリン濃度を高めコリン作動性神経伝達を促進する。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

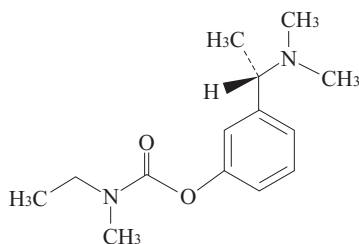
一般名：リバスチグミン (Rivastigmine)

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

分子式：C₁₄H₂₂N₂O₂

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。

・水にやや溶けにくく、メタノール、エタノール(99.5)に極めて溶けやすい。

・旋光度 [α]_D²⁰：-37.0～-27.0° (0.3g、メタノール、50mL、100mm)。

【取扱い上の注意】

安定性試験

1. リバスチグミンテープ4.5mg「ニプロ」

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、2年)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、リバスチグミンテープ4.5mg「ニプロ」は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。³⁾

2. リバスチグミンテープ9mg「ニプロ」

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、2年)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、リバスチグミンテープ9mg「ニプロ」は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。⁴⁾

3. リバスチグミンテープ13.5mg「ニプロ」

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、2年)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、リバスチグミンテープ13.5mg「ニプロ」は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。⁵⁾

4. リバスチグミンテープ18mg「ニプロ」

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、2年)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、リバスチグミンテープ18mg「ニプロ」は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。⁶⁾

【包装】

リバスチグミンテープ4.5mg「ニプロ」： 14枚
28枚
リバスチグミンテープ9mg「ニプロ」： 14枚
28枚
リバスチグミンテープ13.5mg「ニプロ」： 14枚
28枚
リバスチグミンテープ18mg「ニプロ」： 14枚
28枚

【主要文献】

- 1)ニプロ(株)：社内資料 生物学的同等性試験(テープ18mg)
- 2)北村伸：日本生物学的精神医学会誌, 22 (4), 249 (2011)
- 3)ニプロ(株)：社内資料 安定性試験(テープ4.5mg)
- 4)ニプロ(株)：社内資料 安定性試験(テープ9mg)
- 5)ニプロ(株)：社内資料 安定性試験(テープ13.5mg)
- 6)ニプロ(株)：社内資料 安定性試験(テープ18mg)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄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。

ニプロ株式会社 医薬品情報室

〒531-8510 大阪市北区本庄西3丁目9番3号

☎ 0120-226-898

FAX 06-6375-0177



製造販売 ニプロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号