

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、リバスチグミン

資料 7-1	成分情報等	
	・ドネペジル塩酸塩	p. 2
	・ガランタミン臭化水素酸塩	p. 9
	・メマンチン塩酸塩	p. 15
	・リバスチグミン	p. 21
資料 7-2	関係医学会・医会見解	p. 54
資料 7-3	日本 OTC 医薬品協会見解	p. 66
参考資料 1	医薬品インタビューフォーム	
	・ドネペジル塩酸塩	p. 68
	・ガランタミン臭化水素酸塩	p. 123
	・メマンチン塩酸塩	p. 157
	・リバスチグミン	p. 212

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H29-1	
要望内容	成分名 (一般名)	ドネペジル塩酸塩
	効能・効果	アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制
医療用医薬品の情報	販売名	アリセプト錠 5mg (投与経路：経口) (剤形：フィルムコーティング錠)
	効能・効果	アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制
	用法・用量	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、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。 レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。
	会社名	エーザイ株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	<p>初回承認：1999年10月8日</p> <p>「高度アルツハイマー型認知症」に係る追加承認を取得： 2007年8月23日</p> <p>「レビー小体型認知症」に係る追加承認を取得： 2014年9月19日</p>
	再審査期間	<p>軽度及び中等度アルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制： 1999年10月8日～2005年10月7日</p> <p>レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制： 2014年9月19日～2018年9月18日</p>
	再審査結果 通知日	2010年3月24日
	再審査結果	薬事法第14条第2項各号の承認拒否事由のいずれにも該当しない。
	開発の経緯 ¹⁾	<p>本剤の有効成分であるドネペジル塩酸塩は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、①血漿中濃度消失半減期が長いこと、②末梢性の副作用が少ないこと、③生体利用率が高く脳移行性も良いこと、の3項目を満たす化合物としてエーザイ株式会社によって探索研究された結果、見出された。</p> <p>日本においては、1989年1月より臨床試験を開始し、1998年7月に申請し、優先審査により1999年10月承認された。また、米国では1991年2月より臨床試験を開始し、1996年3月に申請し、優先審査により1996年11月に承認された。さらに英国では、米国の臨床試験データを基本として1996年10月に申請、1997年2月に承認された。1999年の承認時点における日本での適応症は、「軽度及び中等度アルツハイマー型痴呆（認知症）における痴呆（認知症）症状の進行抑制」であった。2013年11月現在、軽度及び中等度アルツハイマー型認知症の効能97カ国で承認されている。</p> <p>その後日本では、「高度アルツハイマー型認知症」を対象とした臨床試験結果に基づき、錠剤、細粒剤、口腔内崩壊錠について2005年12月に効能・効果及び用法・用量変更の製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2007年8月に重症度に関係なく軽度から高度に至る「アルツハイマー</p>

	<p>型認知症における認知症症状の進行抑制」に対する適応が承認された。</p> <p>さらにレビー小体型認知症の患者を対象とした国内の臨床試験成績等に基づき、「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」の効能・効果及び用法・用量変更の製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2014年9月に承認された。</p> <p>日本において発売されている剤形については、錠剤（3mg、5mg含有）として1999年に承認されたが、対象患者は高齢者が多く、服用性の改善が要望されたことから、服用しやすい細粒剤（0.5%含有）を開発し、2001年3月承認された。その後、服薬困難を伴う患者に対して更に服用しやすい剤形が期待され、口腔内崩壊錠（以下D錠、3mg、5mg含有）を開発し、2004年2月に承認された。また2007年8月にアルツハイマー型認知症全般に対する適応が承認されると同時に10mg含有製剤（錠10mg、D錠10mg）が承認された。</p> <p>さらに、服薬コンプライアンス向上を目的として、内服ゼリー剤及びドライシロップ剤を開発し、それぞれ2009年7月、2013年2月に剤形追加が承認された。</p>
<p>治療学的・製剤学的特性¹⁾</p>	<p>(1) 強力かつ選択的なアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用を有する。</p> <p>(2) 血漿中濃度消失半減期が長いので、1日1回投与である。</p> <p>(3) 脳内のAChEを阻害し、脳内アセチルコリン量を増加させる。</p> <p>(4) アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の中核症状である認知機能障害の進行を抑制する。</p> <p>(5) D錠の特徴：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 口腔内で速やかに崩壊するため、服薬しやすい錠剤である。 <p>(6) 内服ゼリーの特徴：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 水分誤嚥のある嚥下障害の患者に対し、適度な硬さと粘性を有している。 ・ 服用に水を必要としないゼリー製剤であり、誤嚥の危険性や喉に詰まる危険性が低い。また、とろみをつける等の手間が省け服薬介護が簡便である。

		<p>(7) ドライシロップの特徴：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 服薬コンプライアンスに優れ、介護者負担も軽減できる用時懸濁製剤である。 ・ 粉末のままでも服用しやすいドライシロップ剤である。 		
安全性に関する情報(添付文書より)		<p><警告・禁忌> 警告内容：該当なし 禁忌内容：本剤の成分又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p><相互作用> 併用禁忌：該当なし 併用注意：添付文書参照</p> <p><副作用></p>		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="603 891 1082 1043">重大な副作用</th> <th data-bbox="1082 891 1391 1043">高頻度（5%以上）の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="603 1043 1082 1906"> 1) QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック、失神 2) 心筋梗塞、心不全 3) 消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血 4) 肝炎、肝機能障害、黄疸 5) 脳性発作、脳出血、脳血管障害 6) 錐体外路障害 7) 悪性症候群 8) 横紋筋融解症 9) 呼吸困難 10) 急性膵炎 11) 急性腎障害 12) 原因不明の突然死 13) 血小板減少 </td> <td data-bbox="1082 1043 1391 1906"> 該当なし </td> </tr> </tbody> </table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用			
1) QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック、失神 2) 心筋梗塞、心不全 3) 消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血 4) 肝炎、肝機能障害、黄疸 5) 脳性発作、脳出血、脳血管障害 6) 錐体外路障害 7) 悪性症候群 8) 横紋筋融解症 9) 呼吸困難 10) 急性膵炎 11) 急性腎障害 12) 原因不明の突然死 13) 血小板減少	該当なし			
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし		

	毒薬、劇薬等 への該当性 について	劇薬
推定使用者数 等	約 132 万～383 万人 <推定方法> 65 歳以上の高齢者における認知症有病率は 3.8～11.0% ²⁾	
同種同効薬・ 類薬のスイッ チ OTC 化の状 況について	該当なし	
関連するガイ ドライン等	認知症疾患治療ガイドライン 2010	
その他		

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国での承認状況	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは否。
 - ✓ アルツハイマー型認知症は、医師の正確な診断が必要であること。
 - ✓ 医師が患者の症状や薬剤の副作用等を適切に評価して、薬剤の選択や用法・用量を調節することが必要であること。

2. OTC とする際の留意事項について (薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等)

3. その他

5. 参考資料一覧

- 1) アリセプト錠 5mg 医薬品インタビューフォーム
- 2) 認知症疾患治療ガイドライン 2010

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H29-2	
要望内容	成分名 (一般名)	ガラントミン臭化水素酸塩
	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状の進行抑制
医療用医薬品の情報	販売名	レミニール錠 8mg (投与経路：経口) (剤形：フィルムコーティング錠)
	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状の進行抑制
	用法・用量	通常、成人にはガラントミンとして 1 日 8mg (1 回 4mg を 1 日 2 回) から開始し、4 週間後に 1 日 16mg (1 回 8mg を 1 日 2 回) に増量し、経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 24mg (1 回 12mg を 1 日 2 回) まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で 4 週間以上投与した後に増量する。
	会社名	ヤンセンファーマ株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2011年1月21日
	再審査期間	8年（再審査期間中）
	再審査結果 通知日	該当なし
	再審査結果	該当なし
	開発の経緯 1)	<p>ガラントアミンは、マツユキソウ (<i>Galanthus woronowi</i>) の球根から単離された第3級アルカロイドである。薬理試験の結果、ガラントアミンは、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用により脳内アセチルコリン (ACh) 濃度を上昇させるとともに、APL*としてニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の ACh 結合部とは異なる部位 (アロステリック部位) に結合し、ACh による nAChR の活性化を増強させることが示された (APL 作用)。これら2つの薬理作用 (デュアル・アクション) により、アルツハイマー型認知症で低下しているコリン機能を賦活化し、認知症症状の進行を抑制する。</p> <p>海外ではアルツハイマー型認知症患者を対象とした臨床試験を実施し、2010年4月現在「軽度から中等度のアルツハイマー型認知症」の治療薬として、錠剤、内用液は米国、フランス、英国、ドイツを含む、73の国と地域で承認されている。</p> <p>本邦では、ガラントアミン製剤 (レミニール®) として、錠剤に加え、嚥下機能等の問題による服薬コンプライアンス低下に対して有用と考えられる口腔内崩壊錠及び内用液の3種類の剤形で製造販売承認を申請し、2011年1月に承認された。</p> <p>*APL : allosteric potentiating ligand, アロステリック活性化リガンド</p>
	治療学的・製剤学的特性 1)	<p>(1) レミニールは、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用に加え、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) へのアロステリック増強作用 (APL 作用) を併せもつ薬剤です。 (<i>in vitro</i>、ラット)</p> <p>(2) 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を抑制します。</p> <p>(3) 神経細胞保護作用が認められています。 (<i>in vitro</i>)</p> <p>(4) 錠剤、口腔内崩壊錠及び内用液の3種類の製剤から、患者の状況に合わせて適切な剤形を選択することが可能</p>

		<p>です。</p> <p>(5) 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例 744 例中 431 例 (57.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められました。主なものは、悪心 111 例 (14.9%)、嘔吐 92 例 (12.4%)、食欲不振 62 例 (8.3%)、下痢 46 例 (6.2%)、食欲減退 40 例 (5.4%)、頭痛 34 例 (4.6%) でした。(承認時)</p> <p>なお、重大な副作用として、失神、徐脈、心ブロック、QT 延長、急性汎発性発疹性膿疱症、肝炎、横紋筋融解症があらわれることがあります。</p>												
安全性に関する情報(添付文書より)	<p><警告・禁忌> 警告内容：該当なし 禁忌内容：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p><相互作用> 併用禁忌：該当なし 併用注意：添付文書参照</p> <p><副作用></p> <table border="1" data-bbox="600 1122 1386 1532"> <thead> <tr> <th data-bbox="600 1122 1026 1227">重大な副作用</th> <th data-bbox="1026 1122 1386 1227">高頻度 (5%以上) の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="600 1227 1026 1332">14) 失神、徐脈、心ブロック、QT 延長</td> <td data-bbox="1026 1227 1386 1332">1) 食欲不振</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1332 1026 1438">15) 急性汎発性発疹性膿疱症</td> <td data-bbox="1026 1332 1386 1438">2) 食欲減退</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1438 1026 1489">16) 肝炎</td> <td data-bbox="1026 1438 1386 1489">3) 悪心</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1489 1026 1532">17) 横紋筋融解症</td> <td data-bbox="1026 1489 1386 1532">4) 嘔吐</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1532 1026 1583"></td> <td data-bbox="1026 1532 1386 1583">5) 下痢</td> </tr> </tbody> </table>	重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用	14) 失神、徐脈、心ブロック、QT 延長	1) 食欲不振	15) 急性汎発性発疹性膿疱症	2) 食欲減退	16) 肝炎	3) 悪心	17) 横紋筋融解症	4) 嘔吐		5) 下痢	
	重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用												
	14) 失神、徐脈、心ブロック、QT 延長	1) 食欲不振												
	15) 急性汎発性発疹性膿疱症	2) 食欲減退												
16) 肝炎	3) 悪心													
17) 横紋筋融解症	4) 嘔吐													
	5) 下痢													
習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし													
毒薬、劇薬等への該当性について	劇薬													
推定使用者数等	<p>約 132 万人～383 万人</p> <p><推定方法> 65 歳以上の高齢者における認知症有病率は 3.8～11.0%²⁾</p>													

同種同効薬・ 類薬のスイッ チ OTC 化の状 況について	該当なし
関連するガイ ドライン等	認知症疾患治療ガイドライン 2010
その他	

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国での承認状況	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは否。
 - ✓ アルツハイマー型認知症は、医師の正確な診断が必要であること。
 - ✓ 医師が患者の症状や薬剤の副作用等を適切に評価して、薬剤の選択や用法・用量を調節することが必要であること。

2. OTC とする際の留意事項について (薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等)

3. その他

5. 参考資料一覧

- 3) レミニール錠 8mg 医薬品インタビューフォーム
- 4) 認知症疾患治療ガイドライン 2010

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H29-3	
要望内容	成分名 (一般名)	メマンチン塩酸塩
	効能・効果	中等度及び高度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
医療用医薬品の情報	販売名	メモリー錠 20mg (投与経路：経口) (剤形：フィルムコーティング錠)
	効能・効果	中等度及び高度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
	用法・用量	通常、成人にはメマンチン塩酸塩として1日1回5mgから開始し、1週間に5mgずつ増量し、維持量として1日1回20mgを経口投与する。
	会社名	第一三共株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

<p>医療用医薬品 の特徴・概要</p> <p>開発の経緯 1)</p>	承認年月日	2011年1月21日
	再審査期間	8年（再審査期間中）
	再審査結果 通知日	該当なし
	再審査結果	該当なし
		<p>メマリー錠（メマンチン塩酸塩）は、ドイツの Merz Pharmaceuticals GmbH で開発された、グルタミン酸受容体サブタイプの1つである N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗を作用機序とするアルツハイマー型認知症の治療剤である。</p> <p>本剤は、各種の <i>in vitro</i> 試験により選択的な NMDA 受容体拮抗作用を有し、受容体に対して低親和性で、結合及び解離速度が速く、その作用は膜電位依存性を示す特徴を有すること、さらに生理的なグルタミン酸神経活動には影響せず、過剰なグルタミン酸による神経細胞毒性及び記憶・学習に深く関与する長期増強（long-term potentiation：LTP）形成障害に対して抑制作用を有することが示された。また、<i>in vivo</i> 学習障害病態モデルでは、本剤に学習障害抑制作用が認められた。</p> <p>本剤は、2002年に欧州医薬品庁（EMA）、2003年に米国食品医薬品局（FDA）よりアルツハイマー型認知症を適応として承認され、世界84の国や地域（2013年11月現在）で主に中等度から高度アルツハイマー型認知症を適応として上市されている。</p> <p>本邦においても、用量設定試験や二重盲検比較試験等の臨床試験を実施し、本剤の有効性と安全性が確認されたため、「中等度及び高度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」の効能・効果で国内製造販売承認申請を行い承認を取得し2011年6月にフィルムコーティング錠を発売した。</p> <p>近年、服用しやすい剤形として、口腔内崩壊錠が開発されている。特に、アルツハイマー型認知症では高齢者や嚥下困難な人が多いことから、メマンチン塩酸塩の口腔内崩壊錠を開発することは、アルツハイマー型認知症治療においてアドヒアランス向上、服薬を管理する介護者の負担軽減に有用であると判断し、口腔内崩壊錠の剤形追加を申請し、2013年12月に承認を取得した。</p>

	<p>治療学的・製剤学的特性¹⁾</p>	<p>(1) NMDA 受容体拮抗を作用機序 (<i>in vitro</i>) とする中等度及び高度アルツハイマー型認知症治療剤である。</p> <p>(2) 過剰なグルタミン酸による NMDA 受容体の活性化を抑制することにより、神経細胞保護作用 (ラット、<i>in vitro</i>) 及び記憶・学習機能障害抑制作用 (ラット) を有する。</p> <p>(3) 認知機能障害の進行を抑制し、言語、注意、実行及び視空間能力等の悪化の進行を抑制する。</p> <p>(4) 攻撃性、行動障害等の行動・心理症状の進行を抑制する。</p> <p>(5) 薬物代謝酵素 P450 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) による代謝の影響を受けにくい薬剤である (<i>in vitro</i>)。</p> <p>(6) メマリーOD錠は水なしでも服用可能な剤形であり、メマリー錠との生物学的同等性が確認されている。</p> <p>(7) 国内におけるメマリー錠承認時までの臨床試験において、1,115 例中 408 例 (36.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、めまい 4.7% (52 例)、便秘 3.1% (35 例)、体重減少 2.2% (24 例)、頭痛 2.1% (23 例) 等であった。</p> <p>[承認時]</p> <p>重大な副作用としては、痙攣 (0.3%)、失神 (頻度不明)、意識消失 (頻度不明)、精神症状 (激越 : 0.2%、攻撃性 : 0.1%、妄想 0.1%、幻覚、錯乱、せん妄 : 頻度不明)、肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (頻度不明)、横紋筋融解症 (頻度不明) があらわれることがある。</p>
--	---------------------------------	---

	安全性に関する情報(添付文書より)	<p><警告・禁忌> 警告内容：該当なし 禁忌内容：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p><相互作用> 併用禁忌：該当なし 併用注意：添付文書参照</p> <p><副作用></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重大な副作用</th> <th>高頻度（5%以上）の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18) 痙攣</td> <td rowspan="5">該当なし</td> </tr> <tr> <td>19) 失神、意識消失</td> </tr> <tr> <td>20) 精神症状</td> </tr> <tr> <td>21) 肝機能障害、黄疸</td> </tr> <tr> <td>22) 横紋筋融解症</td> </tr> </tbody> </table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	18) 痙攣	該当なし	19) 失神、意識消失	20) 精神症状	21) 肝機能障害、黄疸	22) 横紋筋融解症
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用									
18) 痙攣	該当なし									
19) 失神、意識消失										
20) 精神症状										
21) 肝機能障害、黄疸										
22) 横紋筋融解症										
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし								
	毒薬、劇薬等への該当性について	劇薬								
推定使用者数等	<p>約 132 万～383 万人</p> <p><推定方法> 65 歳以上の高齢者における認知症有病率は 3.8～11.0%²⁾</p>									
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	該当なし									
関連するガイドライン等	認知症疾患治療ガイドライン 2010									
その他										

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国での承認状況	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは否。
 - ✓ アルツハイマー型認知症は、医師の正確な診断が必要であること。
 - ✓ 医師が患者の症状や薬剤の副作用等を適切に評価して、薬剤の選択や用法・用量を調節することが必要であること。

2. OTC とする際の留意事項について (薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等)

3. その他

5. 参考資料一覧

- 5) メマリー錠 20mg 医薬品インタビューフォーム
- 6) 認知症疾患治療ガイドライン 2010

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H29-4	
要望内容	成分名 (一般名)	リバスチグミン
	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
医療用医薬品の情報	販売名	リバスタッチパッチ 18mg (投与経路：経皮投与) (剤形：経皮吸収型製剤)
	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
	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。
	会社名	小野薬品工業株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	初回承認： 2011年4月22日 9mg から開始して原則 4 週後に 18mg に増量する用法の追加： 2015年8月24日
	再審査期間	初回承認：8年（再審査期間中） 9mg から開始して原則 4 週後に 18mg に増量する用法の追加：再審査期間中
	再審査結果 通知日	該当なし
	再審査結果	該当なし
	開発の経緯 ¹⁾	<p>リバスタッチ パッチ（一般名：リバスタグミン）は、スイスのノバルティス ファーマ社（旧サンド社）で創製された、1日1回貼付することで効果を示す経皮吸収型製剤（パッチ剤）のアルツハイマー型認知症（Alzheimer-type dementia/Alzheimer's disease、AD）治療薬である。</p> <p>アルツハイマー型認知症は臨床的には認知機能の低下、神経病理学的には老人斑と神経原線維変化を主徴とする進行性の神経変性疾患である。アルツハイマー型認知症脳の大脳皮質においてアセチルコリン（Acetylcholine：ACh）の生合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼの顕著な活性低下が報告されたことを契機として、コリンの取り込みの低下や ACh レベルの低下、マイネルト基底核のコリン作動性神経の脱落等が報告された。以上の神経化学的知見はアルツハイマー型認知症の認知機能の低下とよく相関すること、さらにムスカリン受容体拮抗薬であるスコポラミンにより記憶障害が生じるという薬理的知見によって確認されることとなり、「アルツハイマー型認知症の認知機能の低下は、コリン作動性神経機能の低下に基づく」とするコリン仮説の提唱に至った。</p> <p>リバスタグミンは可逆的かつ強力なコリンエステラーゼ（Cholinesterase：ChE）阻害作用を示す中枢移行性の高いフェニルカルバメート系化合物として見出された。リバスタグミンは最初に経口投与を目的として製剤化が行われ、アルツハイマー型認知症患者に対して有効性を示し、1997年7月にスイスでカプセル剤が承認された。続いて EU 及びア</p>

		<p>アメリカで承認され、経口剤（カプセル剤又は経口服液剤）は 98 の国と地域で承認されている（2016 年 7 月時点）。しかしながら、リバスチグミン経口剤では副作用として消化器症状（主に悪心、嘔吐）が認められ、これらの副作用は経口投与時の高い最高血漿中薬物濃度（Cmax）、あるいはそれに伴う血漿中薬物濃度の大きな変動に起因するものと考えられた。そのため、経口剤で得られた知見を踏まえ、これらの副作用の軽減を目指して薬物動態プロファイルを改善した経皮吸収型製剤（パッチ剤）を開発した。本剤は 2007 年 7 月にアメリカで最初に承認され、その後 EU 等、日本を含め世界 99 の国と地域で承認されている（2016 年 7 月時点）。パッチ剤としたことで、結果的に服薬状況が可視化され、服薬管理を行う介護者の負担軽減も期待されている。</p> <p>本邦では小野薬品工業株式会社とノバルティス ファーマ株式会社が、経皮吸収型製剤（パッチ剤）として共同で国内での臨床開発を行い、アルツハイマー型認知症に対する本剤の有効性及び安全性が確認され、2011 年 4 月に「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」の効能・効果で製造販売承認を取得した。</p> <p>また、漸増期間を短縮するために、本剤を 1 日 1 回 9mg から投与開始し 4 週後に 1 日 1 回 18mg に増量する投与方法と既承認用法との忍容性を比較した国内臨床試験を実施した結果、2015 年 8 月に用法・用量の一部変更承認を取得した。</p>
	<p>治療学的・製剤学的特性¹⁾</p>	<p>(1) 治療学的特性</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1 日 1 回の貼付投与で、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。 2) 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) コリン作動性神経遮断モデル（ラット）やアルツハイマー病モデル（マウス）の学習記憶障害を改善する。 4) 経皮吸収型製剤（パッチ剤）とすることで、血中濃度を長時間一定に維持する。 5) 本剤の代謝における CYP の寄与はわずかであるため、他の薬剤と併用しても薬物間相互作用が生じる可能性は低い。 6) 承認時及び用法・用量一変時の国内臨床試験において副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）は 78.8%（846

		<p>例/1,073 例) である。</p> <p>なお、国内外の臨床試験及び市販後において、重大な副作用として、1) 狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群、2) 脳血管発作、痙攣発作、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、4) 肝炎、5) 失神、6) 幻覚、激越、せん妄、錯乱、7) 脱水が報告されている。</p> <p>(2) 製剤学的特性</p> <p>経皮吸収型製剤（パッチ剤）であるため、患者、介護者又は医療従事者等にとって利便性の高い剤形である。</p> <p>1) 1日1回貼付の簡便な投与方法で効果を示す。また、食事の有無及び食事時間に配慮する必要がなく、他の併用薬剤の服薬時間による本剤の投与タイミングを制約する必要がない。</p> <p>2) 介護者等が視覚的に容易に貼付状況（貼付の有無、投与量等）を確認できるため、コンプライアンスの向上が期待できる。</p> <p>3) 患者が誤って過量投与した場合も、介護者等が視覚的に貼付状況を確認することで早期発見ができる。</p> <p>4) 本剤投与により重大な副作用が認められた場合、貼付した製剤を除去することで容易に投与を中止でき、副作用のさらなる重症化又は重篤化を回避することができる。</p> <p>5) 嚥下困難を有する場合、服薬状況の確認が難しい場合等、経口剤で治療が困難な患者に対しても治療を容易にする。</p>
--	--	---

安全性に関する情報(添付文書より)	<p><警告・禁忌> 警告内容：該当なし 禁忌内容：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</p> <p><相互作用> 併用禁忌：該当なし 併用注意：添付文書参照</p> <p><副作用></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重大な副作用</th> <th>高頻度（5%以上）の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>23) 狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群</td> <td>1) 食欲減退 2) 嘔吐 3) 悪心</td> </tr> <tr> <td>24) 脳血管発作、痙攣発作</td> <td>4) 接触性皮膚炎 5) 適用部位紅斑</td> </tr> <tr> <td>25) 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</td> <td>6) 適用部位そう痒感 7) 適用部位浮腫</td> </tr> <tr> <td>26) 肝炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>27) 失神</td> <td></td> </tr> <tr> <td>28) 幻覚、激越、せん妄、錯乱</td> <td></td> </tr> <tr> <td>29) 脱水</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	23) 狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群	1) 食欲減退 2) 嘔吐 3) 悪心	24) 脳血管発作、痙攣発作	4) 接触性皮膚炎 5) 適用部位紅斑	25) 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	6) 適用部位そう痒感 7) 適用部位浮腫	26) 肝炎		27) 失神		28) 幻覚、激越、せん妄、錯乱		29) 脱水	
	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用															
	23) 狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群	1) 食欲減退 2) 嘔吐 3) 悪心															
24) 脳血管発作、痙攣発作	4) 接触性皮膚炎 5) 適用部位紅斑																
25) 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	6) 適用部位そう痒感 7) 適用部位浮腫																
26) 肝炎																	
27) 失神																	
28) 幻覚、激越、せん妄、錯乱																	
29) 脱水																	
習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし																
毒薬、劇薬等への該当性について	劇薬																
推定使用者数等	<p>約 132 万～383 万人</p> <p><推定方法> 65 歳以上の高齢者における認知症有病率は 3.8～11.0%²⁾</p>																
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状	該当なし																

況について	
関連するガイドライン等	認知症疾患治療ガイドライン 2010
その他	以下も同一有効成分を同一含量配合する、同一剤形の製剤である。 イクセロンパッチ 18mg 製造販売元：ノバルティスファーマ株式会社

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国での承認状況	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
加国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・ OTC とすることは否。
 - ✓ アルツハイマー型認知症は、医師の正確な診断が必要であること。
 - ✓ 医師が患者の症状や薬剤の副作用等を適切に評価して、薬剤の選択や用法・用量を調節することが必要であること。

2. OTC とする際の留意事項について (薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等)

3. その他

5. 参考資料一覧

- 7) リバスタッチパッチ 18mg 医薬品インタビューフォーム
- 8) 認知症疾患治療ガイドライン 2010

*アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩錠

アリセプト[®]錠 3mg

アリセプト[®]錠 5mg

アリセプト[®]錠 10mg

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩細粒

アリセプト[®]細粒 0.5%

	錠 3 mg	錠 5 mg	錠10mg	細粒0.5%
承認番号	21100AMZ00662000	21100AMZ00663000	21900AMX01197000	21300AMZ00373000
薬価収載	1999年11月	1999年11月	2007年12月	2001年7月
販売開始	1999年11月	1999年11月	2007年12月	2001年9月
再審査結果	2010年3月	2010年3月	-	2010年3月
*効能追加	2014年9月			
国際誕生	1996年11月			

Aricept[®]

【貯 法】 室温保存

細粒バラ包装は開栓後、光を遮り保存すること。(光により含量が低下することがある。なお、細粒分包は遮光フィルムを使用している。)

【使用期限】 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はピペリジン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

錠 3 mg: 本剤は、1錠中にドネペジル塩酸塩 3mg を含有する黄色のフィルムコーティング錠である。

添加物として黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

錠 5 mg: 本剤は、1錠中にドネペジル塩酸塩 5mg を含有する白色のフィルムコーティング錠である。

添加物として結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

錠 10 mg: 本剤は、1錠中にドネペジル塩酸塩 10mg を含有する赤橙色のフィルムコーティング錠である。

添加物として結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

細粒0.5%: 本剤は、1g中にドネペジル塩酸塩 5mg を含有する白色の細粒剤である。

添加物として軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトールを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性 状
		表	裏	側 面	
アリセプト 錠 3mg	フィルムコーティング錠				黄 色
	€アリセプト3	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.1 140 3.5			
アリセプト 錠 5mg	フィルムコーティング錠				白 色
	€アリセプト5	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.1 140 3.5			
アリセプト 錠10mg	フィルムコーティング錠				赤 色
	€アリセプト10	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 8.6 278 4.8			
アリセプト 細粒0.5%	細粒剤				白 色

***【効能・効果】**

アルツハイマー型認知症及びレビー小体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における認知症症状の進行抑制

1. 本剤は、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。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

1. 本剤は、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

2. 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

両効能共通

1. 本剤がアルツハイマー型認知症及びレビー小体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。

2. アルツハイマー型認知症及びレビー小体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。

***【用法・用量】**

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、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。

(参考) 細粒: 通常、成人には1日1回0.6gから開始し、1~2週間後に1.0gに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、1.0gで4週間以上経過後、2.0gに増量する。なお、症状により適宜減量する。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。

(参考) 細粒: 通常、成人には1日1回0.6gから開始し、1~2週間後に1.0gに増量し、経口投与する。

1.0gで4週間以上経過後、2.0gに増量する。なお、症状により1.0gまで減量できる。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 3 mg/日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として1～2週間を超えて使用しないこと。
- 10mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。
- 医療従事者、家族など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投与すること）

本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、コリン作動性作用により以下に示す患者に対しては症状を誘発又は増悪する可能性があるため慎重に投与すること。

- 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者
〔迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起す可能性がある。〕
- 消化性潰瘍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
〔胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。〕
- 気管支喘息又は閉塞性肺疾患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が悪化する可能性がある。〕
- 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、症状を誘発又は増悪する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与により、QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック（洞房ブロック、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、観察を十分に行うこと。

* (2) レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。

(3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

* (4) 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。

(5) 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ガランタミン等）と併用しないこと。

* (6) アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者等に十分に説明すること。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2D6で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

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
スキサメトニウム塩化物水和物	筋弛緩作用を増強する可能性がある。	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。
コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロニウム塩化物 ベタネコール塩化物 アクラトニウムナパジシル酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 アンベニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピロスチグミン臭化物 ネオスチグミン等	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。
* CYP3A阻害剤 イトラコゾール エリスロマイシン等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450（CYP3A4）阻害作用による。
* プロモクリプチンメシル酸塩 イストラデフィリン キニジン硫酸塩水和物等		併用薬剤のチトクローム P450（CYP2D6）阻害作用による。
カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フェニバルビタール リファンピシリン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450（CYP3A4）の誘導による。
中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェンジル硫酸塩 ピロヘプチン硫酸塩 マザチコール塩酸塩水和物 メチキセン塩酸塩 ビペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 プチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起す可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

4. 副作用

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例457例中、48例（10.5%）の副作用が報告されている。また、98例（21.4%）の臨床検査値異常変動が報告されている。（承認時）

使用成績調査において、総症例3,240例中、346例（10.7%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（再審査終了時）

高度のアルツハイマー型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例386例中、171例（44.3%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（承認時）

* レビー小体型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例346例中、169例（48.8%）の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が報告されている。（承認時）

(1)重大な副作用

- *1)QT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック、失神 QT延長(0.1～1%未満)、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈(各頻度不明)、心ブロック(洞房ブロック、房室ブロック)、失神(各0.1～1%未満)があらわれ、心停止に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2)心筋梗塞、心不全 心筋梗塞、心不全(各0.1%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3)消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血 本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍(胃・十二指腸潰瘍)(0.1%未満)、十二指腸潰瘍穿孔(頻度不明)、消化管出血(0.1%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4)肝炎、肝機能障害、黄疸 肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1～1%未満)、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、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。
- 5)脳性発作、脳出血、脳血管障害 脳性発作(てんかん、痙攣等)(0.1～1%未満)、脳出血、脳血管障害(各0.1%未満)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- *6)錐体外路障害(アルツハイマー型認知症:0.1～1%未満、レビー小体型認知症:9.5%) 寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7)悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%未満) 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
- **8)横紋筋融解症(頻度不明) 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 9)呼吸困難(0.1%未満) 呼吸困難があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- *10)急性腭炎(0.1%未満) 急性腭炎があらわれることがあるので、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。
- **11)急性腎障害(0.1%未満) 急性腎障害があらわれることがあるので、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。
- 12)原因不明の突然死(0.1%未満)
- 13)血小板減少(0.1%未満) 血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、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。

(2)その他の副作用

	1～3%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹、痒痒感		
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	腹痛、便秘、流涎	嚥下障害、便失禁	
*精神神経系		興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、抑うつ、無感情	リビドー亢進、多弁、躁状態、錯乱	悪夢
中枢・末梢神経系		徘徊、振戦、頭痛、めまい	昏迷	
肝臓		LDH、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇		
**循環器		動悸、血圧上昇、血圧低下、上室性期外収縮、心室性期外収縮		心房細動
*泌尿器		BUNの上昇、尿失禁、頻尿		尿閉
血液		白血球減少、ヘマトクリット値減少、貧血		
**その他		CK(CPK)、総コレステロール、トリグリセライド、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒、筋痛、体重減少	顔面紅潮、脱力感、胸痛	発汗、顔面浮腫、発熱、縮瞳

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

*発現頻度は、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症承認時までの臨床試験及び使用成績調査、高度のアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症承認時までの臨床試験の結果をあわせて算出した。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療で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(ラット経口10mg/kg)で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。]
- (2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。
[ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。]

6. 小児等への投与

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

コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、虚脱、痙攣及び縮瞳等のコリン系副作用を引き起こす可能性がある。筋脱力の可能性もあり、呼吸筋の弛緩により死亡に至ることもあり得る。

(2) 処置

アトロピン硫酸塩水和物のような3級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の1.0～2.0mgを初期投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後の用量を決める。他のコリン作動薬では4級アンモニウム系抗コリン剤と併用した場合、血圧及び心拍数が不安定になることが報告されている。本剤あるいはその代謝物が透析（血液透析、腹膜透析又は血液濾過）により除去できるかどうかは不明である。

8. 適用上の注意

薬剤交付時（錠）

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

9. その他の注意

(1) 外国において、NINDS-AIREN診断基準に合致した脳血管性認知症（本適応は国内未承認）と診断された患者を対象（アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外）に6カ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験3試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.0%（2/198例）、ドネペジル塩酸塩10mg群2.4%（5/206例）及びプラセボ群3.5%（7/199例）であった。2番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.9%（4/208例）、ドネペジル塩酸塩10mg群1.4%（3/215例）及びプラセボ群0.5%（1/193例）であった。3番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.7%（11/648例）及びプラセボ群0%（0/326例）であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3試験を合わせた死亡率はドネペジル塩酸塩（5mg及び10mg）群1.7%、プラセボ群1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった。

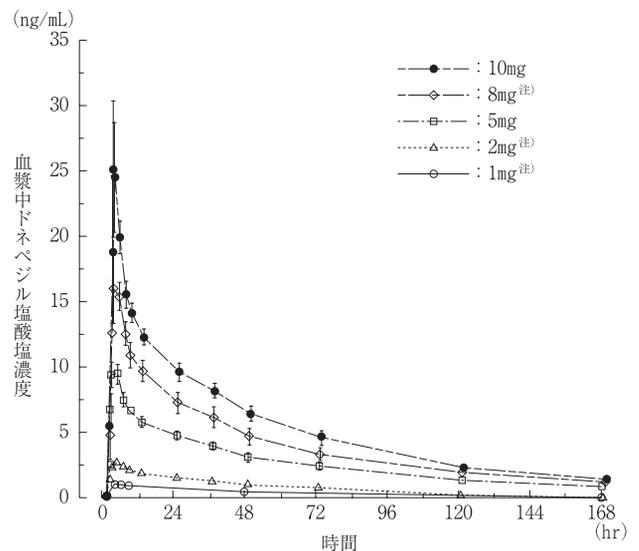
(2) 動物実験（イヌ）で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子を対象に、錠剤を絶食下单回経口投与したときの平均血漿中濃度推移を図に示した。最高血漿中濃度（ C_{max} ）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は投与量の増加に依存して高くなった。5mg又は10mg単回投与時における薬物動態パラメータを表に示した。



健康成人男子に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移（錠剤）
(Mean ± S.E., n = 6)

健康成人男子に5mg又は10mg単回経口投与した際の薬物動態パラメータ（錠剤）

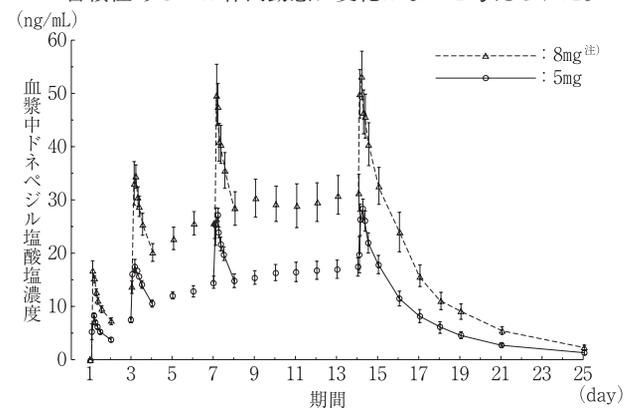
投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)
5 mg	9.97 ± 2.08	3.00 ± 1.10	591.72 ± 155.87	89.3 ± 36.0	0.141 ± 0.040
10mg	28.09 ± 9.81	2.42 ± 1.24	1098.40 ± 304.63	75.7 ± 17.3	0.153 ± 0.043

CL/F：総クリアランス

(Mean ± S.D., n = 6)

(2) 反復投与

健康成人男子を対象に、錠剤5mg又は8mg^注を1日1回14日間反復経口投与した。図に示すように、反復投与後の血漿中濃度は投与後約2週間で定常状態に達し、蓄積性あるいは体内動態に変化はないと考えられた。



健康成人男子に5mg又は8mg^注を1日1回14日間
反復経口投与したときの平均血漿中濃度推移（錠剤）

(Mean ± S.E., n = 6)

(3) 食事の影響

健康成人男子を対象に吸収に及ぼす食事の影響を錠2mg^注で検討した結果、摂食時投与の血漿中濃度は絶食時とほぼ同様な推移を示し、食事による影響は認められなかった。

(4) 生物学的同等性

健康成人男子13名を対象に実施した生物学的同等性試験の結果、細粒0.5%、錠5mg、錠3mgは生物学的に同等であることが確認された。また、錠10mgは錠5mgを標準製剤としたとき溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

2. 蛋白結合

*In vitro*試験において、ヒト血漿蛋白結合率は88.9%であり、*in vivo*での血清蛋白結合率は92.6%であった。

3.代謝

主代謝経路はN-脱アルキル化反応であり、それに次いでO-脱メチル化反応とそれに続くグルクロン酸抱合反応であると考えられた。

N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることが示唆された。(①)

4.排泄

健康成人男子を対象に錠2mg^錠を単回経口投与したとき、投与後7日目までに尿中に排泄された未変化体は投与量の9.4%であり、代謝物を含めると29.6%であった。また、10mgの単回経口投与後、11日目までに排泄された未変化体は尿中で10.6%、糞中で1.7%であった。未変化体及び代謝物を合計した尿中排泄率は35.9%であり、糞中排泄率は8.4%であった。

5.高齢者、肝疾患及び腎機能障害患者における薬物動態

(1)高齢者

高齢者を対象に錠2mg^錠を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して、消失半減期が1.5倍有意に延長したが、C_{max}、t_{max}及びAUCに有意な差は認められなかった。

(2)肝疾患患者

アルコール性肝硬変患者（米国）を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して肝疾患患者のC_{max}が1.4倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった。(②)

(3)腎機能障害患者

腎機能障害患者（英国）を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人のそれと有意差は認められなかった。(③)

注) 承認用法・用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネベジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネベジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。」である。

*【臨床成績】

1.軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者268例を対象に本剤5mg（3mg/日を1週間投与後、5mg/日を23週間投与）又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。最終全般臨床症状評価において5mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。「改善」以上の割合は5mg群17%、プラセボ群13%、「軽度悪化」以下の割合は5mg群17%、プラセボ群43%であった。

最終全般臨床症状評価

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
5mg	例数	1	19	40	36	15	4	0	1	116
	%	(1)	(16)	(34)	(31)	(13)	(3)	(0)	(1)	
	区分%		(17)	(34)	(31)	(17)				
プラセボ	例数	1	13	10	40	21	21	5	1	112
	%	(1)	(12)	(9)	(36)	(19)	(19)	(4)	(1)	
	区分%		(13)	(9)	(36)	(43)				

認知機能を評価するADAS-Jcog得点の経時変化を表に示す（最終解析対象：205例）。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後より5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。最終時の5mg群とプラセボ群の投与前後の変化量の差は2.44点であった。

ADAS-Jcogの経時変化

評価時期	投与群	0週からの変化量 ^{*1}	変化量の群間比較
		平均値±S.E.(n)	平均差 ^{*2}
12週	5mg	-3.03±0.47(106)	-
	プラセボ	-0.84±0.50(101)	2.19
24週	5mg	-3.07±0.50(96)	-
	プラセボ	-0.11±0.56(86)	2.96
最終 ^{*3}	5mg	-2.70±0.48(107)	-
	プラセボ	-0.26±0.52(98)	2.44

(マイナス値は改善を示す。)

重症度評価尺度であるCDRの経時変化を表に示す（最終解析対象：228例）。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後より5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。(④)

CDR合計点の経時変化

評価時期	投与群	0週からの変化量 ^{*1}	変化量の群間比較
		平均値±S.E.(n)	平均差 ^{*2}
12週	5mg	-0.12±0.08(113)	-
	プラセボ	0.23±0.10(109)	0.35
24週	5mg	-0.14±0.13(104)	-
	プラセボ	0.72±0.17(95)	0.86
最終 ^{*3}	5mg	-0.10±0.12(116)	-
	プラセボ	0.75±0.15(112)	0.85

(マイナス値は改善を示す。)

※1：[各評価時期の値]-[0週の値]

※2：[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

-[5mg群の0週からの変化量の平均値]

※3：最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、12週以上の服薬がある場合の最終データを解析の対象とした。

2.高度のアルツハイマー型認知症

高度のアルツハイマー型認知症患者302例を対象に本剤10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を18週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を22週間投与）又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

CIBIC plus（全般的臨床症状評価）において10mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた（最終解析対象：287例）。

最終時のCIBIC plus

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
10mg	例数	0	7	35	20	19	9	0	0	90
	%	(0)	(8)	(39)	(22)	(21)	(10)	(0)	(0)	
5mg	例数	0	4	27	26	30	9	0	0	96
	%	(0)	(4)	(28)	(27)	(31)	(9)	(0)	(0)	
プラセボ	例数	0	6	18	30	34	11	1	1	101
	%	(0)	(6)	(18)	(30)	(34)	(11)	(1)	(1)	

認知機能を評価するSIB得点の最終時の変化量を表に示す（最終解析対象：288例）。投与開始時との得点差の平均では、5mg群、10mg群それぞれ、6.7点、9.0点であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。(⑤)

最終時^{*1}のSIB

投与群	0週からの変化量 ^{*2}	変化量の群間比較
	平均値±S.E.(n)	平均差 ^{*3}
10mg	4.7±1.1(92)	9.0
5mg	2.5±1.0(95)	6.7
プラセボ	-4.2±1.0(101)	-

(プラス値は改善を示す。)

(裏面につづく)

- ※1：最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。
 ※2：[最終の値]-[0週の値]
 ※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値]
 -[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

*3. レビー小体型認知症

(1) レビー小体型認知症患者（MMSE得点：10点以上26点以下）140例を対象に本剤10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与）、3mg又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。
 全般臨床症状を評価するCIBIC plusにおいて、3mg群、5mg群、10mg群はいずれもプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終時のCIBIC plus

投与群	判定 例数	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
10mg	例数	1	3	13	8	1	0	0	26
	%	(4)	(12)	(50)	(31)	(4)	(0)	(0)	
5mg	例数	5	5	10	4	2	2	0	28
	%	(18)	(18)	(36)	(14)	(7)	(7)	(0)	
3mg	例数	1	5	14	6	1	0	1	28
	%	(4)	(18)	(50)	(21)	(4)	(0)	(4)	
プラセボ	例数	0	1	8	5	10	3	0	27
	%	(0)	(4)	(30)	(19)	(37)	(11)	(0)	

認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg群、5mg群、10mg群それぞれ1.8点、4.1点、2.8点であり、全ての群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{*1}のMMSE

投与群	0週からの変化量 ^{*2}		変化量の群間比較
	平均値±S.D.(n)		平均差 ^{*3}
10mg	2.3±3.2(30)		2.8
5mg	3.5±3.2(30)		4.1
3mg	1.2±3.8(30)		1.8
プラセボ	-0.6±2.7(28)		-

(プラス値は改善を示す。)

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価するNPI-2得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg群、5mg群、10mg群それぞれ-2.4点、-3.6点、-5.2点であり、5mg群、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{*1}のNPI-2

投与群	0週からの変化量 ^{*2}		変化量の群間比較
	平均値±S.D.(n)		平均差 ^{*3}
10mg	-5.1±4.6(31)		-5.2
5mg	-3.4±3.9(30)		-3.6
3mg	-2.2±6.1(30)		-2.4
プラセボ	0.2±4.0(28)		-

(マイナス値は改善を示す。)

本試験は探索的試験であり、主要評価項目は選択せず、評価項目毎・用量毎の検定の多重性も制御していない。
 (6)(7)

(2) レビー小体型認知症患者（MMSE得点：10点以上26点以下）142例を対象に本剤10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与）又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。
 認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、5mg群、10mg群それぞれ0.8点、1.6点であり、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{*1}のMMSE

投与群	0週からの変化量 ^{*2}		変化量の群間比較
	平均値±S.E.(n)		平均差 ^{*3}
10mg	2.2±0.4(49)		1.6
5mg	1.4±0.5(43)		0.8
プラセボ	0.6±0.5(44)		-

(プラス値は改善を示す。)

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価するNPI-2得点の最終時の変化量では、5mg群、10mg群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終時^{*1}のNPI-2

投与群	0週からの変化量 ^{*2}		変化量の群間比較
	平均値±S.E.(n)		平均差 ^{*3}
10mg	-2.8±0.5(49)		-0.7
5mg	-1.8±0.6(45)		0.4
プラセボ	-2.1±0.6(44)		-

(マイナス値は改善を示す。)

- ※1：最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。
 ※2：[最終の値]-[0週の値]
 ※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値]
 -[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

本試験では、認知機能障害、精神症状・行動障害の両症状に対する本剤の有効性がプラセボと比較して優れているという検証仮説は検証されていない。
 (8)

*【薬効薬理】

*1. 作用機序

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬は、アセチルコリン（ACh）を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ（AChE）を可逆的に阻害することにより脳内ACh量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活する。
 (9)(10)(11)(12)

2. AChE阻害作用及びAChEに対する選択性

*In vitro*でのAChE阻害作用のIC₅₀値は6.7nmol/Lであり、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用のIC₅₀値は7,400nmol/Lであった。AChEに対し選択的な阻害作用を示した。
 (9)

3. 脳内AChE阻害作用及びACh増加作用

経口投与により、ラット脳のAChEを阻害し、また脳内AChを増加させた。
 (10)(11)

4. 学習障害改善作用

脳内コリン作動性神経機能低下モデル（内側中隔野の破壊により学習機能が障害されたラット）において、経口投与により学習障害改善作用を示した。
 (12)

**【有効成分に関する理化学的知見】

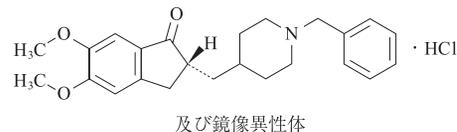
一般名：ドネペジル塩酸塩（Donepezil Hydrochloride）

化学名：(2*RS*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one monohydrochloride

分子式：C₂₄H₂₉NO₃・HCl

分子量：415.95

構造式：



物理化学的性状：ドネペジル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。
 本品は水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。
 本品の水溶液（1→100）は旋光性を示さない。
 本品は結晶多形が認められる。

融 点：223.5℃（分解）
分配係数：log P=4.27（1-オクタノール/水）

*【承認条件】

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

レビー小体型認知症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

【包 装】

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩錠

アリセプト錠 3mg14錠(PTP14T×1)
28錠(PTP14T×2)
140錠(PTP14T×10)
アリセプト錠 5mg56錠(PTP14T×4)・100錠(バラ)
140錠(PTP14T×10)
アリセプト錠10mg56錠(PTP14T×4)・100錠(バラ)
140錠(PTP14T×10)

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩細粒

アリセプト細粒0.5%.....16.8g(分包0.6g×2×14)
56g(分包1.0g×2×28)・100g
140g(分包1.0g×2×70)

*【主要文献】

文献請求番号

- ① 松井賢司ら：薬物動態, 15, 101(2000) ART-0258
- ② Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol.,
46(S.1), 51(1998) ART-0032
- ③ Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol.,
46(S.1), 56(1998) ART-0033
- ④ Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord.,
11, 299(2000) ART-0247
- ⑤ Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord.,
25, 399(2008) ART-1700
- *⑥ 社内資料：レビー小体型認知症を対象とした
臨床第Ⅱ相試験 ART-2876
- *⑦ Mori, E. et al. : Ann. Neurol.,
72, 41(2012) ART-2536
- *⑧ Ikeda, M. et al. : Alzheimers Res. Ther.,
7, 4(2015) ART-2877
- ⑨ 山西嘉晴ら：薬理と治療,
26, S-1277(1998) ART-0011
- ⑩ 山西嘉晴ら：薬理と治療,
26, S-1283(1998) ART-0012
- ⑪ 小笹貴史ら：薬理と治療,
26, S-1303(1998) ART-0014
- ⑫ 小倉博雄ら：薬理と治療,
26, S-1313(1998) ART-0015

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

D32280-3



アルツハイマー型認知症治療剤

劇薬
処方箋医薬品*

レミニール錠 4mg

レミニール錠 8mg

レミニール錠 12mg

レミニールOD錠 4mg

レミニールOD錠 8mg

レミニールOD錠 12mg

レミニール内用液 4mg/mL

REMINYL Tablets, OD Tablets, Oral Solution
 ガランタミン臭化水素酸塩錠、口腔内崩壊錠、内用液

*注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	承認番号	薬価収載	販売開始	国際誕生
錠4mg	22300AMX00426000	2011年3月	2011年3月	2000年3月
錠8mg	22300AMX00427000			
錠12mg	22300AMX00428000			
OD錠4mg	22300AMX00429000			
OD錠8mg	22300AMX00430000			
OD錠12mg	22300AMX00431000			
内用液4mg/mL	22300AMX00432000			

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

<レミニール錠>

販売名	レミニール錠 4mg	レミニール錠 8mg	レミニール錠 12mg	
成分・含量 (1錠中)	ガランタミン 臭化水素酸塩 5.1mg (ガランタミンと して4mg)含有	ガランタミン 臭化水素酸塩 10.3mg (ガランタミンと して8mg)含有	ガランタミン 臭化水素酸塩 15.4mg (ガランタミンと して12mg)含有	
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、 ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒ プロメロース、プロピレングリコール、酸化チタ ン、タルク、黄色三酸化鉄 ^{注1)} 、三酸化鉄 ^{注2)}			
色・剤形	淡黄色のフィ ルムコーティ ング錠	桃色のフィ ルムコーティ ング錠	白色～淡黄色 のフィルムコー ティング錠	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径(mm)	5	7	8
	厚さ(mm)	2.8	3.1	3.6
	重量(mg)	64.4	127.0	189.3
識別記号	JANSSEN G4	JANSSEN G8	JANSSEN G12	

注1)レミニール錠4mgにのみ添加

注2)レミニール錠8mgにのみ添加

<レミニールOD錠>

販売名	レミニールOD 錠4mg	レミニールOD 錠8mg	レミニールOD 錠12mg	
成分・含量 (1錠中)	ガランタミン 臭化水素酸塩 5.1mg (ガランタミンと して4mg)含有	ガランタミン 臭化水素酸塩 10.3mg (ガランタミンと して8mg)含有	ガランタミン 臭化水素酸塩 15.4mg (ガランタミンと して12mg)含有	
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カル メロース、デンプングリコール酸ナトリウム、 アスパルテーム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸 マグネシウム、黄色三酸化鉄 ^{注1)} 、三酸化鉄 ^{注2)}			
色・剤形	微黄色の素錠 (口腔内崩壊錠)	微赤色の素錠 (口腔内崩壊錠)	白色の素錠 (口腔内崩壊錠)	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径(mm)	7	7	8
	厚さ(mm)	2.9	2.9	3.4
	重量(mg)	140	140	210
識別記号	JP110	JP111	JP112	

注1)レミニールOD錠4mgにのみ添加

注2)レミニールOD錠8mgにのみ添加

<レミニール内用液>

販売名	レミニール内用液4mg/mL		
成分・含量	1mL中ガランタミン臭化水素酸塩5.1mg(ガ ランタミンとして4mg)含有		
添加物	パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香 酸プロピル、サッカリンナトリウム水和物、水 酸化ナトリウム		
色・剤形	無色透明の液剤		
pH	4.0～6.0		
包装形態	分包品 (アルミラミネート製)		
	1mL	2mL	3mL
識別記号	JP115	JP116	JP117

【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》

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。

【用法・用量】

通常、成人にはガランタミンとして1日8mg(1回4mgを1日2回)から開始し、4週間後に1日16mg(1回8mgを1日2回)に増量し、経口投与する。なお、症状に応じて1日24mg(1回12mgを1日2回)まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で4週間以上投与した後に増量する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 1日8mg投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として4週間を超えて使用しないこと。
2. 中等度の肝障害患者^{注)}では、4mgを1日1回から開始し少なくとも1週間投与した後、1日8mg(4mgを1日2回)を4週間以上投与し、増量する。ただし、1日16mgを超えないこと。〔薬物動態〕の項参照
注) Child-Pugh分類を肝機能の指標とした中等度(B)の肝障害患者
3. 副作用を軽減するため、食後に投与することが望ましい。
4. 医療従事者、家族等の管理のもとで投与すること。

<OD錠>

本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能である。また、本剤は口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 本剤は、コリン作動性作用により以下に示す患者に対して症状を誘発又は増悪する可能性があるため、慎重に投与すること。
(1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者[迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。]
(2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与中の患者、消化管閉塞のある患者又は消化管手術直後の患者[胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により症状が悪化する可能性がある。]
(3) 下部尿路閉塞のある患者、又は膀胱手術直後の患者[症状が悪化する可能性がある。]
(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[痙攣発作を誘発する可能性がある。また、アルツハイマー型認知症に伴い、痙攣発作がみられることがある。]
(5) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患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が悪化する可能性がある。]
(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、症状を誘発又は増悪する可能性がある。]
- 2) 肝障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。] (〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔重要な基本的注意〕、〔薬物動態〕の項参照)
- 3) 腎障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。] (〔重要な基本的注意〕、〔薬物動態〕の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与により、徐脈、心ブロック、QT延長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。
- 2) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- 3) アルツハイマー型認知症患者では運転能力や機械操作能力が徐々に低下し、また、本剤の投与によりめまい、眠気が起こる可能性があるため、本剤投与中の患者(特に投与開始の数週間)には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意するよう指導すること。
- 4) 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において、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。
- 5) 本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。
- 6) 重度の肝障害患者(Child-Pugh分類を肝機能の指標とした重度(C)の肝障害患者)では、投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 7) 重度の腎障害患者(クレアチニンクリアランス9mL/分未満)では、投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 8) 他のアセチル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。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP2D6及びCYP3A4により代謝される。

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 ベタネコール アクラトニウム等 コリンエステラーゼ阻害剤 ネオスチグミン等	コリン刺激作用が増強され、著しい心拍数の低下等がおこる可能性がある。	本剤とこれらの薬剤のコリン作動作用が相加的に増強される。
スキサメトニウム	麻酔時のスキサメトニウムの筋弛緩作用が増強される可能性がある。	本剤が、スキサメトニウムの脱分極性筋弛緩作用を増強する。
ジコキシシン β遮断剤 プロプラノロール アテノロール カルベジロール等	著しい心拍数の低下等がおこる可能性がある。	伝導抑制作用が相加的に増強される。
抗コリン剤 アトロピン ブチルスコポラミン トリヘキシフェニジル ピペリデン等	相互に作用が減弱する可能性がある。	本剤とこれらの薬剤の作用が、相互に拮抗する。
アミトリプチリン フルボキサミン パロキセチン ¹⁾ キニジン等	本剤の血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐等がおこる可能性がある。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
イトラコナゾール エリスロマイシン ²⁾ 等		これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

4. 副作用

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例744例中431例(57.9%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、悪心111例(14.9%)、嘔吐92例(12.4%)、食欲不振62例(8.3%)、下痢46例(6.2%)、食欲減退40例(5.4%)、頭痛34例(4.6%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

- (1) 失神(0.1%)、徐脈(1.1%)、心ブロック(1.3%)、QT延長(0.9%)：失神、徐脈、心ブロック、QT延長等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- ※(2) **急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明^{注)})**：急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、多数の小膿疱等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) **肝炎(頻度不明^{注)})**：肝炎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。
- ※(4) **横紋筋融解症(頻度不明^{注)})**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
感染症および寄生虫症		鼻咽頭炎	膀胱炎、尿路感染	
血液およびリンパ系障害		貧血		
過敏症			発疹、そう痒症、顔面浮腫	薬疹、全身性皮疹、蕁麻疹
代謝および栄養障害	食欲不振、食欲減退		脱水	
精神障害		不眠症	激越、怒り、攻撃性、不安、譫妄、落ち着きのなさ、幻覚	うつ病、幻視、幻聴
神経系障害		頭痛、浮動性めまい	意識消失、傾眠、痙攣、体位性めまい、振戦、アルツハイマー型認知症の悪化、パーキンソンズム	嗜眠、味覚異常、過眠症、錯感覚、錐体外路障害
眼障害				霧視
耳および迷路障害				耳鳴
心臓障害		心室性期外収縮	上室性期外収縮、心房細動、動悸	
血管障害		高血圧	低血圧	潮紅
呼吸器、胸郭および縦隔障害			咳嗽	
胃腸障害	悪心(14.9%)、嘔吐(12.4%)、下痢	腹痛、便秘、上腹部痛、胃不快感	胃炎、腹部膨満、消化不良、胃潰瘍、腸炎、萎縮性胃炎、腹部不快感、レッチング	
肝胆道系障害			肝機能異常	
皮膚および皮下組織障害			湿疹、皮下出血、多汗症、紅斑	
筋骨格系および結合組織障害			背部痛、筋力低下	筋痙攣
腎および尿路障害			頻尿、尿失禁、血尿	
全身障害および投与局所様態		倦怠感、異常感	無力症、発熱、胸痛、疲労、歩行障害	
臨床検査		体重減少、肝機能検査値異常、CK(CPK)増加、尿中白血球陽性、血圧上昇、血中ブドウ糖増加	尿中血陽性、血中トリグリセリド増加、尿中赤血球陽性、白血球数増加、血中コレステロール増加、LDH増加、血中カリウム減少、血圧低下、血中尿酸増加、心電図異常、総蛋白減少	
傷害、中毒および処置合併症		転倒・転落		

注)市販後の国内報告あるいは外国で報告された副作用については頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。[ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(ラット)で乳腺への移行が認められている。]

6. 小児等への投与

小児等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：

他のコリン作動薬の過量投与時と同様に、筋力低下又は筋線維束収縮に加え、重度の悪心、嘔吐、消化管痙攣、流涎、流涙、排尿、排便、発汗、徐脈、低血圧、虚脱及び痙攣等の副作用が発現する可能性がある。呼吸筋の弛緩により、死に至る可能性もある。

処置：

一般的な支持療法を行う。症状に応じて、アトロピン等の抗コリン剤の投与を行う。本剤及びその代謝物が、透析(血液透析、腹膜透析又は血液濾過)により除去できるかどうかは不明である。

8. 適用上の注意

<錠、OD錠>

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

<OD錠>

服用時：

- 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

<内用液>

投与経路：内服用にのみ使用させること。

薬剤交付時：分包品においては、包装のまま服用しないように指導すること。

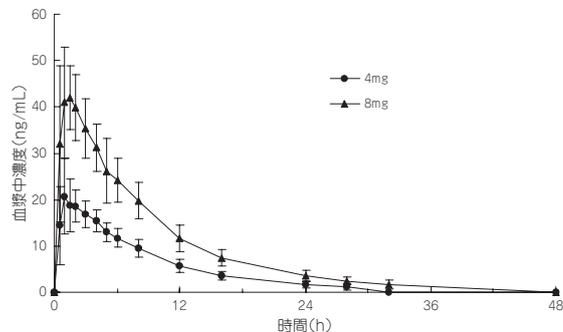
【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

1) 健康成人における薬物動態^{3)~6)}

<錠>

健康成人に4mg及び8mg錠を単回経口投与(空腹時)したとき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1.0~1.5時間にC_{max}に達し、8.0~9.4時間のt_{1/2}で低下した。



健康成人に4mg及び8mg錠を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移[平均値±S.D., N=12]

健康成人に4mg及び8mg錠を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., N=12]

用量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注1)} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _R (L/h)
4mg	23.0±5.1	1.5(0.5-3.0)	205±27.6	8.0±3.3	2.99±1.55
8mg	47.3±8.3	1.0(0.5-2.0)	431±74.4	9.4±7.0	3.23±2.24

注)中央値(範囲)

健康成人に4mg、8mg及び12mgを1日2回、7日間ごとの漸増法にて反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度はいずれの用量においても投与開始4日目までに定常状態に達した。定常状態におけるt_{max}に用量による違いはなく、C_{min,ss}、C_{max,ss}及びAUC_{τ,ss}は用量に比例して増加した。最終投与時(12mg)のt_{1/2}と単回投与時のt_{1/2}に大きな差異はなかった。

健康成人に4mg、8mg及び12mgを1日2回、7日間ごとの漸増法にて反復経口投与したときの各用量の定常状態(投与7日目)における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., N=8]

薬物動態 パラメータ	1週目	2週目	3週目
	1回4mg 1日2回投与	1回8mg 1日2回投与	1回12mg 1日2回投与
t _{max} ^{注1)} (h)	1.3(0.5-4.0)	2.0(1.5-4.0)	2.0(1.0-3.0)
C _{min,ss} (ng/mL)	8.20±1.57	16.4±4.3	25.0±4.7
C _{max,ss} (ng/mL)	33.8±9.0	54.0±11.1	81.9±13.0
AUC _{τ,ss} (ng·h/mL)	197±38.9	380±63.6	589±88.9
t _{1/2} (h)	—	—	10.7±7.2

注)中央値(範囲)

—:算出不能

<OD錠>

健康成人に8mg OD錠(水なしで服用)、8mg OD錠(水で服用)又は8mg錠(水で服用)を単回経口投与(空腹時)したとき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1.0時間でC_{max}に達し、6.7~6.9時間のt_{1/2}で低下した。OD錠は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれも、錠(水で服用)と生物学的に同等であった。

健康成人に8mg OD錠(水なしで服用)、8mg OD錠(水で服用)又は8mg錠(水で服用)を単回経口投与(空腹時)したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., N=21]

用量・剤形	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注1)} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
8mg OD錠 (水なしで服用)	47.8±8.38	1.0(0.5-2.0)	399±82.3	6.8±1.2
8mg OD錠 (水で服用)	50.6±8.93	1.0(0.5-2.0)	396±91.7	6.9±1.2
8mg錠 (水で服用)	48.0±9.98	1.0(0.5-3.0)	393±80.7	6.7±1.2

注)中央値(範囲)

<内用液>

健康成人(外国人)に4mg及び8mg錠を1日2回7日間反復経口投与(漸増法)したのち、12mg内用液又は12mg錠を1日2回7日間反復経口投与したとき(クロスオーバー法)、定常状態における血漿中未変化体のt_{max}に剤形による違いはなく、内用液と錠とは生物学的に同等であった。

健康成人に12mg内用液又は12mg錠を1日2回7日間反復経口投与したときの定常状態における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., N=27]

用量・剤形	C _{min,ss} (ng/mL)	t _{max} ^{注1)} (h)	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{τ,ss} (ng·h/mL)	C _{avg,ss} (ng/mL)
12mg内用液	29.8±10.2	1.0(0.5-2.0)	87.6±20.5	606±156	50.5±13.0
12mg錠	30.7±10.3	1.0(0.5-3.0)	89.4±18.3	623±147	51.9±12.2

注)中央値(範囲)

2) 高齢者における薬物動態⁷⁾

健康高齢者に4mg錠を単回経口投与(空腹時)したとき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1.0時間でC_{max}に達し、8.7時間のt_{1/2}で低下した。なお、C_{max}(34.4±7.8ng/mL)及びAUC_∞(296±50.5ng·h/mL)は、健康成人と比較して高値であった。

3) 食事による影響⁸⁾

健康成人に4mg錠を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与ではt_{max}にわずかな遅れがみられたが、C_{max}及びAUCに差は認められなかった。

4) 肝機能障害による影響(外国人)⁹⁾

中等度の肝機能障害被験者に4mg錠を単回経口投与したとき、正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害被験者と比較してCL/Fの低下(約23%)及びt_{1/2}の延長(約30%)が認められた。なお、母集団薬物動態解析の結果、肝障害のある患者での用量調節の必要性が示唆された。[「慎重投与」の項参照]

正常肝機能被験者及び種々の程度の肝機能障害被験者に4mg錠を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D.]

肝機能 ^{注1)}	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注2)} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/分)
正常 (N=8)	22.3±6.8	1.0(0.5-2.0)	208±47	8.1±1.5	334±66
軽度障害 (N=8)	19.0±5.0	1.7(0.5-3.0)	205±40	8.2±1.0	336±63
中等度障害 (N=8)	22.8±7.6	1.4(0.5-4.0)	277±74 ^{注3)}	10.5±1.5 ^{注3)}	258±65 ^{注3)}
重度障害 (N=1)	20.9	1.0	358	12.0	186

注1)Child-Pugh分類を肝機能の指標とした軽度(A)、中等度(B)及び重度(C)の肝機能障害被験者

注2)中央値(範囲)

注3)正常肝機能被験者と比較したときのp値: AUC_∞: p=0.051, t_{1/2}: p=0.003, CL/F: p=0.061

5) 腎機能障害による影響(外国人)¹⁰⁾

中等度及び重度の腎機能障害被験者に8mg錠を単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、正常腎機能被験者と比較してAUC_∞の増加、t_{1/2}の延長、CL_Rの低下及び尿中排泄率の減少が認められた。なお、t_{max}及びC_{max}に差は認められなかった。

正常腎機能被験者及び種々の程度の腎機能障害被験者に8mg錠を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D.]

腎機能 ^{注1)}	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注2)} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _R (mL/分)
正常 (N=8)	38.7±8.1	2.0(1.0-4.0)	419±94	7.7±1.7	71.8±21.5
中等度障害 (N=8)	42.0±8.5	1.5(0.5-2.1)	577±212	10.5±4.1	39.7±18.0*
重度障害 (N=9)	43.0±11.6	2.1(0.5-5.0)	698±247*	11.9±2.6*	19.9±5.5**

*: 正常腎機能被験者と有意差あり(p<0.01)

** : 正常腎機能被験者と有意差あり(p<0.001)

注1)クレアチンクリアランスを腎機能の指標とした正常腎機能被験者[70mL/分/1.73m²以上]、並びに中等度[30~60mL/分/1.73m²]及び重度[5~29mL/分/1.73m²]の腎機能障害被験者

注2)中央値(範囲)

2. 血漿蛋白結合率¹¹⁾

ヒト血漿蛋白結合率: ガランタミン17.8% (in vitro、平衡透析法100ng/mL)

3. 代謝^{12)、13)}

代謝酵素(チトクロームP450)の分子種: CYP2D6及びCYP3A4

4. 排泄^{9)、14)}

健康成人に4mg及び8mg錠を単回経口投与したとき、投与後24時間までに尿中に排泄された未変化体は投与量の約13~15%であった。なお、健康成人(外国人)に3H-ガランタミン4mgを内用液として単回経口投与したとき、投与後7日までに投与放射能の93.4%が尿中に、3.8%が糞便中に排泄された。

5. 相互作用(外国人): ガランタミンの薬物動態に対する他剤の影響

健康成人を対象とした薬物相互作用の検討結果を示す。

<パロキセチン併用時の血中濃度>¹⁾

パロキセチン併用(20mg/日反復経口投与)により、本剤16mg/日及び24mg/日投与時の血漿中ガランタミンのC_{max,ss}はそれぞれ31%及び37%増加、AUC_{τ,ss}はそれぞれ45%及び48%増加した。

【臨床成績】

NINCDS-ADRDA^{注1)}の診断基準によりprobable ADと診断され、MMSE^{注2)}スコアが10~22点、ADAS-J cog^{注3)}合計スコアが18点以上の軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象とした国内二重盲検比較試験(JPN-3試験(398例)及びJPN-5試験(580例))において、本剤16mg/日(8mg/日を4週間→16mg/日を18又は20週間)、24mg/日(8mg/日を4週間→16mg/日を4週間→24mg/日を14又は16週間)又はプラセボ(22又は24週間)を食後に投与した¹⁵⁾。主要評価項目は、認知機能を評価するADAS-J cog及び全般臨床評価であるCIBIC plus-J^{注4)}とした。

注1)National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

注2)Mini-Mental State Examination

注3)Alzheimer's Disease Assessment Scale Japan-cognitive subscale

注4)Clinician's Interview-Based Impression of Change-plus caregiver input Japan

<JPN-3試験>

ADAS-J cogにおいて、16mg/日群はプラセボ群との間に有意差は認められなかったが、24mg/日群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終評価時のADAS-J cog

投与群	0週からの変化量 平均値±S.D.(n)	最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]	p値*
プラセボ	1.46±5.72(118)	—	—
16mg/日	0.37±5.25(107)	-1.05 [-2.45~0.34]	p=0.1388
24mg/日	-0.49±4.80(88)	-1.89 [-3.36~-0.41]	p=0.0123

マイナス値は改善を示す。*：共分散分析

CIBIC plus-Jにおいて、16mg/日群はプラセボ群と比較して有意に優れていたが、24mg/日群はプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終評価時のCIBIC plus-J

投与群	大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	症状の変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化	評価不能	合計	p値*
プラセボ	1 (0.9%)	5 (4.3%)	20 (17.1%)	24 (20.5%)	43 (36.8%)	18 (15.4%)	6 (5.1%)	1	118	—
16mg/日	0 (0%)	12 (11.0%)	24 (22.0%)	27 (24.8%)	34 (31.2%)	12 (11.0%)	0 (0%)	0	109	p=0.0076
24mg/日	0 (0%)	4 (4.5%)	20 (22.7%)	18 (20.5%)	39 (44.3%)	7 (8.0%)	0 (0%)	0	88	p=0.1193

*：Wilcoxonの順位和検定

<JPN-5試験>

ADAS-J cogにおいて、16mg/日群及び24mg/日群ともにプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終評価時のADAS-J cog

投与群	0週からの変化量 平均値±S.D.(n)	最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]	p値*
プラセボ	0.90±5.89(191)	—	—
16mg/日	-0.58±5.87(191)	-1.49 [-2.64~-0.34]	p=0.0113
24mg/日	-1.66±5.37(192)	-2.59 [-3.74~-1.44]	p<0.0001

マイナス値は改善を示す。*：共分散分析

CIBIC plus-Jにおいて、16mg/日群及び24mg/日群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終評価時のCIBIC plus-J

投与群	大幅な改善	中程度の改善	若干の改善	症状の変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大幅な悪化	評価不能	合計	p値*
プラセボ	0 (0%)	7 (3.7%)	36 (18.8%)	64 (33.5%)	62 (32.5%)	22 (11.5%)	0 (0%)	0	191	—
16mg/日	0 (0%)	12 (6.3%)	39 (20.4%)	60 (31.4%)	64 (33.5%)	16 (8.4%)	0 (0%)	0	191	p=0.3287
24mg/日	1 (0.5%)	4 (2.1%)	32 (16.7%)	73 (38.0%)	61 (31.8%)	20 (10.4%)	1 (0.5%)	0	192	p=0.8757

*：Wilcoxonの順位和検定

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- 1) アセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害作用^{16), 17)}**
AChEを選択的かつ可逆的に競合阻害し、経口投与によりラット脳内アセチルコリン(ACh)濃度を上昇させた。
- 2) ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)に対するアロステリック増強作用^{18), 19)}**
nAChRのACh結合部位とは異なる部位(アロステリック部位)に結合し、AChのnAChRに対する作用を増強させた(アロステリック増強作用：APL作用)。
- 3) 神経細胞保護作用²⁰⁾**
アミロイドβによる神経細胞障害に対して細胞保護作用を示した。
- 4) 記憶障害改善作用^{21), 22)}**
スナネズミ脳虚血モデルにおいて、経口投与により記憶障害に対する改善が認められた。

2. 作用機序

アルツハイマー型認知症では、脳内コリン機能の低下が認められ記憶障害の原因と考えられている。ガランタミンは、AChEを競合的に阻害することで脳内ACh濃度を上昇させ、かつnAChRに対するAPL作用により脳内コリン機能を増強させる。更に、神経細胞保護作用により神経細胞の機能低下を抑制する。

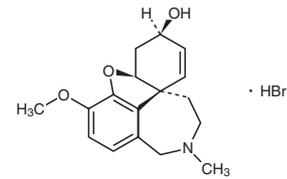
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ガランタミン臭化水素酸塩(JAN)、Galantamine Hydrobromide(JAN)
化学名：(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol monohydrobromide

分子式：C₁₇H₂₁NO₃·HBr

分子量：368.27

化学構造式：



性状：白色の粉末

溶解性(20℃)：水：33mg/mL

メタノール：5.3mg/mL

エタノール：0.52mg/mL

融点：257℃(分解)

分配係数：logP=-0.44(1-オクタノール/pH 7.0リン酸緩衝液)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。
OD錠：高温多湿を避けて保管すること。
内用液：凍結を避けて保管すること。

【包装】

レミニール錠4mg	：56錠(14錠×4)、140錠(14錠×10)
	100錠(バラ)
レミニール錠8mg	：56錠(14錠×4)、140錠(14錠×10)
	100錠(バラ)
レミニール錠12mg	：56錠(14錠×4)、140錠(14錠×10)
	100錠(バラ)
レミニールOD錠4mg	：56錠(14錠×4)、140錠(14錠×10)
レミニールOD錠8mg	：56錠(14錠×4)、140錠(14錠×10)
レミニールOD錠12mg	：56錠(14錠×4)、140錠(14錠×10)
レミニール内用液4mg/mL	：分包包 1mL×56包
	2mL×56包
	3mL×56包

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- Hust, R., et al. : ガランタミンとパロキセチンの相互作用の検討(社内資料)
- Bortel, LV., et al. : ガランタミンとエリスロマイシンの相互作用の検討(社内資料)
- Zhao, Q., et al. : J. Clin. Pharmacol., **42**, 1002, 2002
- 深瀬広幸：ガランタミンの薬物動態の検討(社内資料)
- 塚本友子：ガランタミンOD錠と錠剤の生物学的同等性試験(社内資料)
- Janssen, T.J., et al. : ガランタミン内用液と錠剤の生物学的同等性試験(社内資料)
- 深瀬広幸：高齢者におけるガランタミンの薬物動態の検討(社内資料)
- 塚本友子：ガランタミンの薬物動態に対する食事の影響試験(社内資料)
- Zhao, Q., et al. : J. Clin. Pharmacol., **42**, 428, 2002
- Levron, J.C., et al. : 腎機能障害被験者におけるガランタミンの薬物動態の検討(社内資料)
- Mannens, G., et al. : ガランタミンの蛋白結合率の検討(社内資料)
- Vermeir, M., et al. : ガランタミンの代謝の検討(社内資料)
- Bohets, H., et al. : ガランタミンの代謝酵素の検討(社内資料)
- Snel, W., et al. : ガランタミンの吸収、代謝及び排泄の検討(社内資料)
- ガランタミンの国内二重盲検比較試験(社内資料)
- Peeters, D., et al. : ガランタミンのコリンエステラーゼ阻害作用(社内資料)
- Scheller, D., et al. : ガランタミンのラット脳内アセチルコリン濃度に対する作用(社内資料)
- Grantham, C. J., et al. : ガランタミンのニコチン性アセチルコリン受容体に対する増強作用(社内資料)
- Samochocki, M., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **305**, 1024, 2003
- Van Den Kieboom, G., et al. : ガランタミンの神経細胞保護作用(社内資料)
- ガランタミンのスナネズミ受動的回避学習試験に対する効果(社内資料)
- ガランタミンのスナネズミ能動的回避学習試験に対する効果(社内資料)

(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

FAX 0120-275-831

受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

販売

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen 

- 42 - JP503060HN JP503061HN 77429-71
7047706042HN 7047706500HN