

劇薬、処方箋医薬品※

日本標準商品分類番号  
87119

|      |                               |
|------|-------------------------------|
| 貯法   | 室温保存<br>OD錠は湿気を避けて<br>保存すること。 |
| 使用期限 | 包装に表示の使用期限<br>内に使用すること。       |

**メモリー®錠5mg**  
**メモリー®錠10mg**  
**メモリー®錠20mg**  
**メモリー®OD錠5mg**  
**メモリー®OD錠10mg**  
**メモリー®OD錠20mg**

MEMARY® TABLETS, OD TABLETS

メマンチン塩酸塩製剤

|      | 錠5mg          | 錠10mg         | 錠20mg         |
|------|---------------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22300AMX00423 | 22300AMX00424 | 22300AMX00425 |
| 薬価収載 | 2011年3月       | 2011年3月       | 2011年3月       |
| 販売開始 | 2011年6月       | 2011年6月       | 2011年6月       |
| 国際誕生 | 2002年5月       |               |               |

|      | OD錠5mg        | OD錠10mg       | OD錠20mg       |
|------|---------------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22500AMX01942 | 22500AMX01943 | 22500AMX01944 |
| 薬価収載 | 2014年5月       | 2014年5月       | 2014年5月       |
| 販売開始 | 2014年5月       | 2014年5月       | 2014年5月       |
| 国際誕生 | 2002年5月       |               |               |

※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)  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

1. 組成

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

| 販売名         | 有効成分          | 添加物  |
|-------------|---------------|--|
| メモリー錠5mg    | メマンチン塩酸塩 5mg  | 乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ  |
| メモリー錠10mg   | メマンチン塩酸塩 10mg | 乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ  |
| メモリー錠20mg   | メマンチン塩酸塩 20mg | 乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ  |
| メモリーOD錠5mg  | メマンチン塩酸塩 5mg  | D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、アルファー化デンブ、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、タルク、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄、香料 |
| メモリーOD錠10mg | メマンチン塩酸塩 10mg | D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、アルファー化デンブ、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、タルク、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄、香料 |
| メモリーOD錠20mg | メマンチン塩酸塩 20mg | D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、アルファー化デンブ、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、タルク、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、香料         |

2. 製剤の性状

| 販売名           | 剤形                   | 色         | 外形                  |        |        |
|---------------|----------------------|-----------|---------------------|--------|--------|
|               |                      |           | 大きさ(mm)             | 厚さ(mm) | 重さ(mg) |
| メモリー錠5mg      | フィルムコーティング錠          | 淡赤色～帯黄淡赤色 |                     | 約2.7   | 約84    |
|               |                      |           | 6.1(直径)             |        |        |
| メモリー錠10mg     | フィルムコーティング錠          | 白色～帯黄白色   |                     | 約3.1   | 約130   |
|               |                      |           | 7.1(直径)             |        |        |
| メモリー錠20mg     | フィルムコーティング錠(楕円形・割線入) | 白色～帯黄白色   |                     | 約4.4   | 約259   |
|               |                      |           | 12.1(長径)<br>6.1(短径) |        |        |
| メモリーOD錠5mg    | 素錠(口腔内崩壊錠)           | 淡赤白色      |                     | 約3.2   | 約85    |
|               |                      |           | 6.1(直径)             |        |        |
| メモリーOD錠10mg   | 素錠(口腔内崩壊錠)           | 淡黄白色      |                     | 約3.6   | 約140   |
|               |                      |           | 7.6(直径)             |        |        |
| **メモリーOD錠20mg | 素錠(口腔内崩壊錠・割線入)       | 白色～微黄白色   |                     | 約4.9   | 約280   |
|               |                      |           | 9.1(直径)             |        |        |

**【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

**〈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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 1日1回5mgからの漸増投与は、副作用の発現を抑える目的であるので、維持量まで増量すること。
2. 高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス値:30mL/min未満)のある患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は1日1回10mgとすること(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。
3. 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。
4. OD錠は口腔内で速やかに崩壊するが、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) てんかん又は痙攣の既往のある患者[発作を誘発又は悪化させることがある。]
  - (2) 腎機能障害のある患者[本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害のある患者では排泄が遅延する(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)。]
  - (3) 尿pHを上昇させる因子(尿細管性アシドーシス、重症の尿路感染等)を有する患者[尿のアルカリ化により本剤の尿中排泄率が低下し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
  - (4) 高度の肝機能障害のある患者[使用経験がなく、安全性が確立していない。]
2. 重要な基本的注意
  - (1) 投与開始初期においてめまい、傾眠が認められることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、これらの症状により転倒等を伴うことがあるため、十分に注意すること。
  - (2) 通常、中等度及び高度アルツハイマー型認知症では、自動車の運転等危険を伴う機械の操作能力が低下することがある。また、本剤により、めまい、傾眠等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等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。
  - (3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
  - (4) 本剤投与により効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。
3. 相互作用
 

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  |
|---|-------------------------|--|
| ドパミン作動薬<br>レボドパ等  | ドパミン作動薬の作用を増強させるおそれがある。 | 本剤のNMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体拮抗作用が、ドパミン遊離を促進させる可能性がある。   |
| ヒドロクロロチアジド  | ヒドロクロロチアジドの血中濃度を低下させる。  | 機序は不明である。  |
| 腎尿細管分泌(カチオン輸送系)により排泄される薬剤<br>シメチジン等                                 | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。     | 本剤は一部が尿細管分泌(カチオン輸送系)により排泄されるため、同じ輸送系を介する薬剤と競合する可能性がある。 |
| 尿アルカリ化を起す薬剤 <sup>1)</sup><br>アセトゾラミド等                               | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。     | 尿のアルカリ化により、本剤の尿中排泄率が低下するため。                            |
| NMDA受容体拮抗作用を有する薬剤<br>アマンタジン<br>塩酸塩、<br>デキストロメト<br>ファン臭化水素<br>酸塩水和物等 | 相互に作用を増強させるおそれがある。      | 両薬剤ともNMDA受容体拮抗作用を有するため。                                |

4. 副作用

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。【承認時】

(1) 重大な副作用

- 1) 痙攣(0.3%)：痙攣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。
- 2) 失神(頻度不明<sup>注</sup>)、意識消失(頻度不明<sup>注</sup>)：失神、意識消失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。
- 3) 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<sup>注</sup>)：精神症状(激越、幻覚、錯乱等)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) 肝機能障害(頻度不明<sup>注</sup>)、黄疸(頻度不明<sup>注</sup>)：AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。
- 5) 横紋筋融解症(頻度不明<sup>注</sup>)：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不全の発症に注意すること。

(2) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

|       | 1～5%未満                                 | 1%未満                                  | 頻度不明 <sup>注</sup>                                       |
|-------|--|---------------------------------------|---|
| 過敏症   |  | 発疹                                    | 顔面浮腫、<br>眼瞼浮腫   |
| 精神神経系 | めまい、<br>頭痛                             | 傾眠、不眠、徘徊、<br>不穏、易怒性、不安                | 歩行障害、<br>不随意運動<br>(振戦、チック、<br>ジスキネジー等)、<br>活動性低下、<br>鎮静 |
| 腎臓    |  | 頻尿、尿失禁、<br>尿潜血、BUN上昇                  |   |
| 肝臓    | 肝機能異常                                  |                                       |   |
| 消化器   | 便秘、<br>食欲不振                            | 消化管潰瘍、悪心、<br>嘔吐、下痢、便失禁                |   |
| 循環器   | 血圧上昇                                   | 血圧低下、<br>上室性期外収縮                      |   |
| その他   | 血糖値上昇、<br>転倒、浮腫、<br>体重減少、<br>CK(CPK)上昇 | 貧血、倦怠感、発熱、<br>コレステロール上昇、<br>トリグリセリド上昇 | 脱力感   |

注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。【動物実験(ウサギ)で胎児への移行が認められている。また、動物実験(ラット)で胎児及び出生児の体重増加抑制が認められている。】
- (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。【動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が認められている。】

6. 小児等への投与

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) 症状(外国人における報告)

メマンチン塩酸塩400mg服用患者において、不穏、幻視、痙攣、傾眠、昏迷、意識消失等があらわれ、また、メマンチン塩酸塩2,000mg服用患者において、昏睡、複視及び激越があらわれ、それぞれ回復したとの報告がある。

### (2) 処置

過量投与に対する特異的な中和剤は知られていない。過量投与と考えられる症状がみられた場合には、投与を中止し、適切な対症療法等を行うこと。なお、尿の酸性化により、わずかに排泄が促進したとの報告がある。

## 8. 適用上の注意

(1) 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。)

### (2) 服用時：

1) OD錠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。

2) OD錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

## 9. その他の注意

ラットの高用量投与実験(メマンチン塩酸塩100mg/kg単回経口投与、25mg/kg/日以上14日間反復経口投与、又は100mg/kg/日14日間混餌投与)において、脳梁膨大皮質及び帯状回皮質に神経細胞の空胞化又は壊死が認められた。

## 【薬物動態】

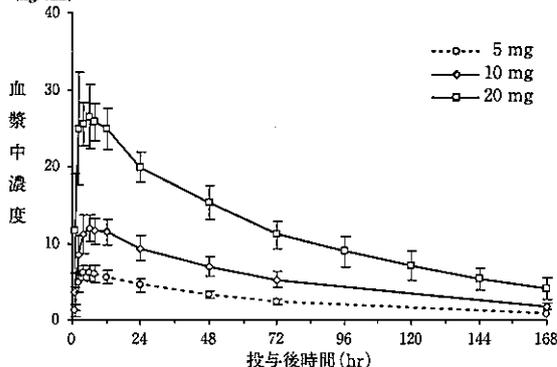
### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与

##### 1) メマンチン塩酸塩錠<sup>2)</sup>

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩5、10及び20mgを空腹時単回経口投与したとき、最高血漿中濃度(Cmax)と血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与量にほぼ比例して増加した。消失半減期(t<sub>1/2</sub>)は55.3~71.3時間であり、投与量による変化はみられなかった。

メマンチン塩酸塩単回経口投与時の血漿中濃度の推移  
(ng/mL)



メマンチン塩酸塩単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量  | n | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | AUC<br>(ng·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|------|---|-----------------|--------------|-------------------|--------------------------|
| 5 mg | 6 | 6.86±0.66       | 5.3±2.1      | 489.4±51.0        | 55.3±6.4                 |
| 10mg | 6 | 12.18±1.68      | 5.3±1.6      | 1,091.7±172.7     | 63.1±11.8                |
| 20mg | 6 | 28.98±3.65      | 6.0±3.8      | 2,497.6±482.8     | 71.3±12.6                |

(mean±SD)

##### 2) メマンチン塩酸塩OD錠<sup>3)</sup>

健康成人男性にメマンチン塩酸塩OD錠20mg(水なしで服用又は水で服用)又はメマンチン塩酸塩錠20mg(水で服用)を空腹時単回経口投与したとき、いずれの場合も両製剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは同様であった。メマンチン塩酸塩OD錠20mgは水なしで服用又は水で服用した場合のいずれも、メマンチン塩酸塩錠20mg(水で服用)と生物学的に同等であることが確認された。

メマンチン塩酸塩OD錠20mg(水なしで服用)又はメマンチン塩酸塩錠20mg(水で服用)を単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量                 | n  | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | AUC <sub>0-192h</sub><br>(ng·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|---------------------|----|-----------------|--------------|-------------------------------------|--------------------------|
| OD錠20mg<br>(水なしで服用) | 16 | 24.3±3.72       | 4.19±1.42    | 1,540±154                           | 53.6±5.75                |
| 錠20mg<br>(水で服用)     | 16 | 24.3±4.53       | 3.50±1.55    | 1,530±157                           | 55.4±8.14                |

(mean±SD)

メマンチン塩酸塩OD錠20mg(水で服用)又はメマンチン塩酸塩錠20mg(水で服用)を単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量               | n  | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | AUC <sub>0-192h</sub><br>(ng·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|-------------------|----|-----------------|--------------|-------------------------------------|--------------------------|
| OD錠20mg<br>(水で服用) | 15 | 24.9±2.37       | 4.80±2.11    | 1,510±114                           | 47.8±6.96                |
| 錠20mg<br>(水で服用)   | 15 | 25.8±3.07       | 4.40±2.29    | 1,540±140                           | 48.0±7.63                |

(mean±SD)

### (2) 反復投与<sup>4)</sup>

アルツハイマー型認知症患者(10mg/日:11例、20mg/日:12例)を対象に、メマンチン塩酸塩1日1回(朝食後)5mgから開始し、1週間ごとに5mgずつ漸増し10mg又は20mgを維持用量として24週間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与4週後ではほぼ定常状態に達しており、その時の血漿中濃度は10mg/日群で64.8~69.8ng/mL、20mg/日群で112.9~127.8ng/mLであった。

## 2. 分布

アルツハイマー型認知症患者にメマンチン塩酸塩を1日10mg又は20mgで24週間反復経口投与したとき、脳脊髄液中濃度の血漿中濃度に対する比は10mg/日群で0.63、20mg/日群で0.72であった。また、涙液中への移行が認められた。

### 参考(動物実験)

ラットに<sup>14</sup>C-標識体を単回経口投与したとき、放射能は主として消化管内容物、陰茎、腎臓、尿路、肝臓、肺、副腎、涙腺、ハーダー腺、唾液腺及び脾臓に分布した。ラットにメマンチン塩酸塩を混餌投与したとき、脳内メマンチンのAUCは血漿中メマンチンのAUCの18倍以上高かった。また、妊娠中のウサギに<sup>14</sup>C-標識体を単回静脈内投与したとき、放射能は胎児に移行した。授乳期のラットに<sup>14</sup>C-標識体を単回経口投与したとき、放射能は乳汁に移行した<sup>5)</sup>。

## 3. 代謝

高齢男性にメマンチン塩酸塩20mgを単回経口投与したとき、投与後72時間以内に未変化体が34.1%、代謝物であるフラノール型グルクロン酸が結合した抱合体が2.2%尿中に排泄された。メマンチン塩酸塩は、ヒトチトクロームP450(CYP)分子種を発現した細胞を用いた検討で、ヒトのP450で代謝されにくいことが示された。ヒト肝細胞においてCYP1A2、2C9、2E1、3A4及び3A5を誘導しなかった。臨床用量における血漿中濃度付近(1μmol/L)で、ヒト肝ミクロソームにおける各P450活性、エポキシド加水分解酵素(EH)活性、フラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO)活性、グルクロン酸転移酵素(UGT)活性及び硫酸転移酵素(SULT)活性を阻害しなかった。

## 4. 排泄(外国人における成績)

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩5mgを1日3回経口投与し、定常状態に到達した13日目の初回投与時に<sup>14</sup>C-標識体5mgを経口投与したところ、総放射能の尿中への累積排泄率は投与20日後までに83.2±11.7%であり、糞中への累積排泄率は7日後までに0.54±0.41%であった。

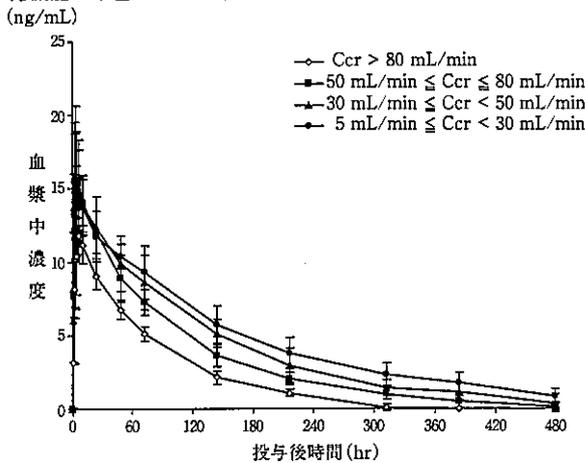
### 尿pHの影響<sup>1)</sup>

炭酸水素ナトリウムを併用し、尿pHをアルカリ性状態にした場合には、メマンチンの全身クリアランス(CL/F)は単独投与時と比べて大きく低下したとの報告がある。

## 5. 腎機能障害患者での体内動態<sup>6)</sup>

本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下する程度に応じて、本剤のt<sub>1/2</sub>の延長とAUCの増大が認められている。

メマンチン塩酸塩10mg単回経口投与時の腎機能障害患者及び腎機能正常者における平均血漿中濃度の推移



メマンチン塩酸塩10mg単回経口投与時の腎機能障害患者及び腎機能正常者での薬物動態パラメータ

| 腎機能 (Ccr)           | n | 平均Ccr(推定値) (mL/min) | Cmax (ng/mL) | AUC (ng·hr/mL) | t1/2 (hr)  | CL/F (mL/min) | CLr (mL/min) |
|---------------------|---|---------------------|--------------|----------------|------------|---------------|--------------|
| 正常者 (Ccr>80)        | 6 | 91.1                | 12.66±2.14   | 1,046±82       | 61.2±7.5   | 133.0±9.6     | 82.2±19.8    |
| 軽度障害患者 (50≤Ccr≤80)  | 6 | 62.7                | 17.25±3.94   | 1,640±180      | 83.0±17.0  | 85.3±8.8      | 62.1±10.9    |
| 中等度障害患者 (30≤Ccr<50) | 6 | 40.9                | 15.76±3.70   | 2,071±531      | 100.1±16.3 | 70.4±17.0     | 42.1±9.0     |
| 高度障害患者 (5≤Ccr<30)   | 7 | 19.1                | 15.83±0.62   | 2,437±451      | 124.3±21.0 | 58.6±11.3     | 28.5±12.2    |

(mean±SD)

【臨床成績】

1. 国内成績

(1) 中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア: 5点以上14点以下、FASTステージ: 6a以上7a以下)315例を対象にメマンチン塩酸塩10mg(5mg/日を1週間投与後、10mg/日を2週間投与: 計24週間投与)又は20mg(5mg/日、10mg/日及び15mg/日をそれぞれ順に1週間投与後、20mg/日を2週間投与: 計24週間投与)、もしくはプラセボを24週間投与する二重盲検比較(用量設定)試験を実施した<sup>7)</sup>。

認知機能を評価するSIB-Jにおいて、主たる解析では投与24週後評価のスコア変化量で用量反応性が認められ、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の間に有意差が認められた(解析対象: 260例、p=0.0029、Wilcoxon検定)。日常生活動作を評価するADCS ADL-Jにおいては、主たる解析では投与24週後評価のスコア変化量で用量反応性は認められず、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の間に有意差は認められなかった(解析対象: 260例、p=0.8975、Wilcoxon検定)。

(2) 中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア: 5点以上14点以下、FASTステージ: 6a以上7a以下)432例を対象にメマンチン塩酸塩20mg(5mg/日、10mg/日及び15mg/日をそれぞれ順に1週間投与後、20mg/日を2週間投与: 計24週間投与)もしくはプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した<sup>8)</sup>。

認知機能を評価するSIB-Jのスコア変化量を表に示す。SIB-Jにおいて、主たる解析である投与24週後評価のプラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群のスコア変化量の差は4.53点であり、両群間に有意差が認められた(解析対象: 368例、p=0.0001、Wilcoxon検定)。最終評価時点においても両群間に有意差が認められた(解析対象: 424例、p<0.0001、Wilcoxon検定)。

また、SIB-Jのスコア変化量の経時的推移でもメマンチン塩酸塩20mg/日群は24週間にわたってプラセボ群を上回った。

投与24週後のSIB-Jのスコア変化量

| 投与群             | n   | 0週からの変化量 <sup>注1)</sup> | 変化量の差 <sup>注2)</sup> |
|-----------------|-----|-------------------------|----------------------|
| メマンチン塩酸塩20mg/日群 | 193 | -0.65±9.74              | 4.53                 |
| プラセボ群           | 175 | -5.18±11.66             | -                    |

注1) [24週後の値]-[0週の値](mean±SD)

注2) [メマンチン塩酸塩20mg/日群の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]

全般的臨床症状を評価するModified CIBIC plus-Jの投与24週後評価の平均値を表に示す。メマンチン塩酸塩20mg/日群はプラセボ群を上回ったが、両群間の差は0.11であり、有意差は認められなかった(解析対象: 367例、p=0.3189、Mantel検定)。

また、最終評価においても有意差は認められなかった(解析対象: 425例、p=0.1083、Mantel検定)。

投与24週後のModified CIBIC plus-J

| 投与群             | n   | 24週後(mean±SD) | 平均値の差 <sup>注)</sup> |
|-----------------|-----|---------------|---------------------|
| メマンチン塩酸塩20mg/日群 | 190 | 4.47±1.07     | -0.11               |
| プラセボ群           | 177 | 4.58±1.01     | -                   |

注) [メマンチン塩酸塩20mg/日群の24週後の平均値]-[プラセボ群の24週後の平均値]

\* (3) ドネペジル塩酸塩を服用中の中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア: 1点以上14点以下)546例を対象にメマンチン塩酸塩20mg(5mg/日、10mg/日及び15mg/日をそれぞれ順に1週間投与後、20mg/日を2週間投与: 計24週間投与)もしくはプラセボを24週間投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した<sup>9,10)</sup>。

認知機能を評価するSIB-Jのスコア変化量の結果を表に示す。SIB-Jにおいて、主たる解析である最終評価時点のメマンチン塩酸塩20mg/日併用群のスコア変化量はプラセボ併用群を上回ったが、両群間に有意差は認められなかった(解析対象: 527例、p=0.2437、0週時のSIB-Jスコア及びドネペジル塩酸塩の1日量を共変量とした共分散分析)。

最終評価時点のSIB-Jのスコア変化量

| 投与群               | n   | 0週からの変化量 <sup>注1)</sup> | 変化量の差 <sup>注2)</sup> |
|-------------------|-----|-------------------------|----------------------|
|                   |     | 最小二乗平均値 [95%信頼区間]       | 最小二乗平均値 [95%信頼区間]    |
| メマンチン塩酸塩20mg/日併用群 | 261 | -1.34 [-2.33, -0.35]    | 0.81 [-0.56, 2.19]   |
| プラセボ併用群           | 266 | -2.15 [-3.13, -1.18]    | -                    |

注1) [最終評価時点の値]-[0週の値]

注2) [メマンチン塩酸塩20mg/日併用群の0週からの変化量の最小二乗平均値]-[プラセボ併用群の0週からの変化量の最小二乗平均値]

※その他の解析として行ったWilcoxon順位検定においても、両群間に有意差は認められなかった(p=0.0563)。

2. 外国成績

米国において、ドネペジル塩酸塩の治療を6ヵ月以上受けている中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア: 5点以上14点以下)403例を対象にメマンチン塩酸塩20mg(5mg/日、10mg/日及び15mg/日をそれぞれ順に1週間投与後、20mg/日を2週間投与: 計24週間投与)もしくはプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した<sup>11)</sup>。

(1) 認知機能を評価するSIBの最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の差は3.4点であり、両群間に有意差が認められた(解析対象394例、p<0.001、2元配置共分散分析)。

最終評価時点のSIBのスコア変化量

| 投与群             | n   | 0週からの変化量 <sup>注1)</sup> | 変化量の差 <sup>注2)</sup> |
|-----------------|-----|-------------------------|----------------------|
| メマンチン塩酸塩20mg/日群 | 198 | 0.9±0.67                | 3.4                  |
| プラセボ群           | 196 | -2.5±0.69               | -                    |

注1) [最終評価時点の値]-[0週の値](最小二乗平均値±SE)

注2) [メマンチン塩酸塩20mg/日群の0週からの変化量の最小二乗平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の最小二乗平均値]

(2) 全般的臨床症状を評価するCIBIC-plusの最終評価時点の平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の差は0.25であり、両群間に有意差が認められた(解析対象394例、p=0.03、Cochran-Mantel Haenszel検定)。

最終評価時点のCIBIC-plus

| 投与群             | n   | 最終評価時点<br>(mean±SE) | 平均値の差 <sup>注)</sup> |
|-----------------|-----|---------------------|---------------------|
| メマンチン塩酸塩20mg/日群 | 198 | 4.41±0.074          | -0.25               |
| プラセボ群           | 196 | 4.66±0.075          | -                   |

注) [メマンチン塩酸塩20mg/日群の最終評価時点の平均値] - [プラセボ群の最終評価時点の平均値]

- (3) 日常生活動作を評価するADCS-ADL<sub>19</sub>の最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の差は1.4点であり、両群間に有意差が認められた(解析対象395例、p=0.03、2元配置共分散分析)。

最終評価時点のADCS-ADL<sub>19</sub>のスコア変化量

| 投与群             | n   | 0週からの変化量 <sup>注1)</sup> | 変化量の差 <sup>注2)</sup> |
|-----------------|-----|-------------------------|----------------------|
| メマンチン塩酸塩20mg/日群 | 198 | -2.0±0.50               | 1.4                  |
| プラセボ群           | 197 | -3.4±0.51               | -                    |

注1) [最終評価時点の値] - [0週からの値] (最小二乗平均値±SE)

注2) [メマンチン塩酸塩20mg/日群の0週からの変化量の最小二乗平均値] - [プラセボ群の0週からの変化量の最小二乗平均値]

【薬効薬理】

アルツハイマー型認知症ではグルタミン酸神経系の機能異常が関与しており、グルタミン酸受容体のサブタイプであるNMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体チャネルの過剰な活性化が原因の一つと考えられている。メマンチンはNMDA受容体チャネル阻害作用により、その機能異常を抑制する。

(1) NMDA受容体チャネルに対する阻害作用及び特性

- 1) ラット大脳皮質神経細胞膜画分のNMDA受容体チャネルに対して、選択的で低親和性の結合を示した<sup>12)</sup>。
- 2) ラット初代培養海馬神経細胞において、NMDA受容体チャネルの活性化によって生じる電流に対して膜電位依存性の阻害作用を示し、その作用の発現及び消失は速やかであった<sup>13)</sup>。
- 3) ラット海馬スライスのシナプス伝達の長期増強(記憶・学習の基本モデル)の形成に対して濃度依存的な抑制作用を示すが、NMDA受容体チャネル阻害作用のIC<sub>50</sub>値付近ではほとんど影響しなかった<sup>14)</sup>。

(2) 学習障害抑制作用

メマンチン塩酸塩投与により、次の作用が認められた。

- 1) ラット海馬へのアミロイドβ<sub>1-40</sub>及びイボテン酸(NMDA受容体作動薬)の注入により惹起された神経細胞傷害及び空間認知機能障害を抑制した。一方、正常ラットの空間認知機能には影響しなかった<sup>15)</sup>。
- 2) ラット腹腔内へのNMDAの投与により惹起された、神経細胞傷害に基づかない受動的回避学習障害を抑制した<sup>16)</sup>。
- 3) 正常ラットに高用量(腹腔内10mg/kg)を投与した場合、受動的回避学習を障害したとの報告<sup>17)</sup>がある。

【有効成分に関する理化学的知見】

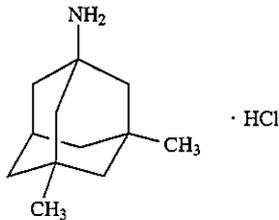
一般名：メマンチン塩酸塩(Memantine Hydrochloride)

化学名：3, 5-Dimethyltricyclo [3. 3. 1. 1<sup>3,7</sup>] dec-1-ylamine monohydrochloride

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N · HCl

分子量：215.76

構造式：



性状：白色の粉末である。胃酸又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水にやや溶けやすい。

分配係数：0.11(pH1、1-オクタノール/緩衝液)  
0.32(pH7、1-オクタノール/緩衝液)  
1.49(pH12、1-オクタノール/緩衝液)

【取扱い上の注意】

<OD錠>

1. 製剤の特性上、吸湿により錠剤表面がざらつくことがある。
2. 5 mg錠、10mg錠は、それぞれ錠剤表面に使用色素による赤色、黄色の斑点がみられることがある。

【包装】

|              |                      |             |                         |
|--------------|----------------------|-------------|-------------------------|
| メモリー錠 5 mg   | (プラスチックボトル)<br>(PTP) | 100錠<br>14錠 | 56錠<br>(14錠×4)          |
| メモリー錠 10mg   | (プラスチックボトル)<br>(PTP) | 100錠<br>14錠 | 56錠<br>(14錠×4)          |
| メモリー錠 20mg   | (プラスチックボトル)<br>(PTP) | 100錠<br>56錠 | 112錠<br>(14錠×4) (14錠×8) |
| メモリーOD錠 5 mg | (プラスチックボトル)<br>(PTP) | 100錠<br>14錠 | 56錠<br>(14錠×1) (14錠×4)  |
| メモリーOD錠 10mg | (プラスチックボトル)<br>(PTP) | 100錠<br>14錠 | 56錠<br>(14錠×1) (14錠×4)  |
| メモリーOD錠 20mg | (プラスチックボトル)<br>(PTP) | 100錠<br>56錠 | 112錠<br>(14錠×4) (14錠×8) |

【主要文献】

- 1) Freudenthaler S, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46 (6) : 541-546
- 2) 社内資料：健康成人男性における単回経口投与時の薬物動態の検討
- 3) 社内資料：健康成人男性を対象としたフィルムコーティング錠及び口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験
- 4) 社内資料：アルツハイマー型認知症患者における反復経口投与時の薬物動態の検討
- 5) 社内資料：ラットにおける<sup>14</sup>C-標識体を用いた乳汁中への移行
- 6) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討
- 7) 北村 伸ほか：老年精神医学雑誌 2011 ; 22(4) : 453-463
- 8) 中村 祐ほか：老年精神医学雑誌 2011 ; 22(4) : 464-473
- \* 9) 中村 祐ほか：Geriatr Med. 2016 ; 54(11) : 1147-1158
- \* 10) 社内資料：メマンチン塩酸塩のドネペジル塩酸塩併用時における中等度及び高度アルツハイマー型認知症に対する製造販売後臨床試験
- 11) Tariot PN, et al. : JAMA 2004 ; 291(3) : 317-324
- 12) 社内資料：NMDA受容体チャネル親和性の検討
- 13) Parsons CG, et al. : Neuropharmacology 1993 ; 32(12) : 1337-1350
- 14) Frankiewicz T, et al. : Br J Pharmacol. 1996 ; 117(4) : 689-697
- 15) Nakamura S, et al. : Eur J Pharmacol. 2006 ; 548(1-3) : 115-122
- 16) Zajackowski W, et al. : Neuropharmacology 1997 ; 36 (7) : 961-971
- 17) Misztal M, et al. : Behav Pharmacol. 1995 ; 6 : 550-561

【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も下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL : 0120-189-132

製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町 3-5-1

提携

メルツ ファーマシューティカルズ



\*\*2016年7月改訂(第6版)  
\*2015年8月改訂

アルツハイマー型認知症治療剤

日本標準商品分類番号 87119

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

**リバスタッチ<sup>®</sup>パッチ 4.5mg**  
**リバスタッチ<sup>®</sup>パッチ 9mg**  
**リバスタッチ<sup>®</sup>パッチ 13.5mg**  
**リバスタッチ<sup>®</sup>パッチ 18mg**

|        |                        |
|--------|------------------------|
| 承認番号   | 4.5mg : 22300AMX00533  |
|        | 9mg : 22300AMX00534    |
|        | 13.5mg : 22300AMX00535 |
|        | 18mg : 22300AMX00536   |
| 薬価収載   | 2011年7月                |
| 販売開始   | 2011年7月                |
| * 用法追加 | 2015年8月                |
| 国際誕生   | 2007年7月                |

《RIVASTACH<sup>®</sup>》

貯 法 : 室温保存  
使用期限 : 外箱に表示(2年)

リバスタッチ<sup>®</sup>経皮吸収型製剤

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

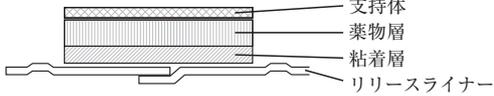
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

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

- \* 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)

〔組成・性状〕

|                |   |   |   |   |
|----------------|---|---|---|---|
| 販売名            | リバスタッチパッチ4.5mg  | リバスタッチパッチ9mg  | リバスタッチパッチ13.5mg   | リバスタッチパッチ18mg   |
| 成分・含量(1枚中の含有量) | リバスタチグミン4.5mg   | リバスタチグミン9mg   | リバスタチグミン13.5mg  | リバスタチグミン18mg  |
| 添加物            | トコフェロール、ジメチルポリシロキサン、ポリエチレンテレフタレートフィルム、その他3成分  |   |   |   |
| 剤形             | 経皮吸収型製剤   |   |   |   |
| 外形             |  |   |   |   |
|                |  |  |  |  |
| 大きさ(約)         | 面積: 2.5cm <sup>2</sup><br>質量: 22.5mg  | 面積: 5cm <sup>2</sup><br>質量: 45.0mg  | 面積: 7.5cm <sup>2</sup><br>質量: 67.5mg  | 面積: 10cm <sup>2</sup><br>質量: 90.0mg   |
| 性状             | 支持体がベージュ色の円形の平板   |   |   |   |

〔用法・用量〕

通常、成人にはリバスタチグミンとして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) リバスタチグミンとして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、リバスタチグミンとして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。(「重要な基本的注意」、「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。

〔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。
- (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、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。(「副作用」の項参照)

〔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」, 「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、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) 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。〔「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、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。〔「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                            |
|--|--|------------------------------------|
| <b>コリン作動薬</b><br>アセチルコリン<br>カルプロニウム<br>ベタネコール<br>アクラトニウム<br><b>コリンエステラーゼ阻害剤</b><br>アンベノニウム<br>ジスチグミン<br>ビリドスチグミン<br>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。              |
| <b>抗コリン作用を有する薬剤</b><br>トリヘキシフェニジル<br>ビロヘプチン<br>マザチコール<br>メチキセン<br>ビベリデン等<br><b>アトロピン系抗コリン剤</b><br>ブチルスコポラミン<br>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。        |
| <b>サクシニルコリン系筋弛緩剤</b><br>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

\* 国内臨床試験において安全性解析の対象となった1,073例中846例(78.8%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、適用部位紅斑404例(37.7%)、適用部位痒痒感393例(36.6%)、接触性皮膚炎273例(25.4%)、適用部位浮腫119例(11.1%)、嘔吐84例(7.8%)、悪心82例(7.6%)、食欲減退56例(5.2%)及び適用部位皮膚剥脱52例(4.8%)であった。(用法・用量一変承認時)

(1) 重大な副作用

\*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(0.3%)、心筋梗塞(0.3%)、徐脈(0.8%)、房室ブロック(0.2%)、洞不全症候群(頻度不明\*)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(0.3%)、痙攣発作(0.2%)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(いずれも頻度不明\*)、十二指腸潰瘍(0.1%)、胃腸出血(0.1%)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(頻度不明\*)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 (0.1%) 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 (0.2%)、激越 (0.1%)、せん妄、錯乱 (いずれも頻度不明\*) 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 (0.4%) 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

|              | 5%以上                  | 1~5%未満                         | 1%未満                       | 頻度不明*     |
|--------------|-----------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------|
| 感染症          |                       |                                | 尿路感染                       |           |
| 血液及びリンパ系障害   |                       |                                | 貧血、好酸球増加症                  |           |
| * 代謝及び栄養障害   | 食欲減退                  |                                | 糖尿病                        |           |
| ** 精神障害      |                       |                                | 不眠症、うつ病、落ち着きのなさ            | 不安、攻撃性、悪夢 |
| * 神経系障害      |                       | 浮動性めまい、頭痛                      | 傾眠、振戦                      |           |
| 心臓障害         |                       |                                | 上室性期外収縮、頻脈、心房細動            |           |
| 血管障害         |                       | 高血圧                            |                            |           |
| 胃腸障害         | 嘔吐、悪心                 | 下痢、腹痛、胃炎                       | 消化不良                       | 膵炎        |
| * 皮膚及び皮下組織障害 | 接触性皮膚炎                |                                | 発疹、湿疹、紅斑、痒痒症、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、倦怠感                 |           |
| * 適用部位障害     | 適用部位紅斑、適用部位痒痒感、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、血中アマラーゼ増加                 | 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        |

※：頻度不明は自発報告又は海外での報告による。

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕
- 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. 小児等への投与

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、倦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

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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

- 使用するまでは小袋内で保管すること。
- 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。
- 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。
- 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〕

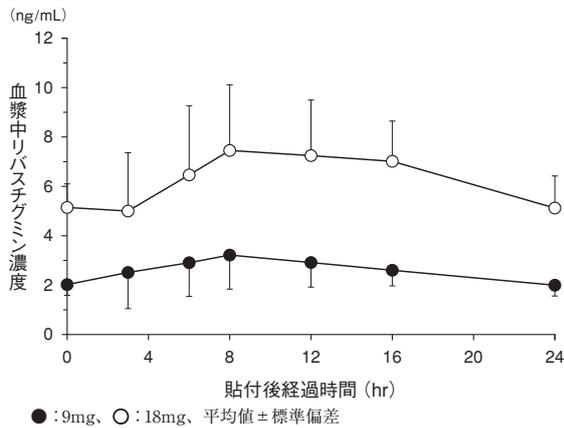
1. 血中濃度

健康成人に本剤9mgもしくは18mgを1日1回反復投与(5日間貼付)したときの投与5日目の血漿中リバスチグミン濃度推移を下図に示す。血漿中リバスチグミンは貼付8時間後に最高血漿中濃度(Cmax)に到達し、貼付24時間後(貼付終了時)まで緩やかに減少した。Cmaxは本剤9mgで3.39±1.44ng/mL、18mgで8.27±2.31ng/mL(平均値±標準偏差)であった。<sup>1)</sup>

〈健康成人に本剤9mgもしくは18mgを5日間反復投与したときの投与5日目の血漿中薬物動態パラメータ〉

| 投与量  | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax*<br>(hr) | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng·hr/mL) |
|------|-----------------|---------------|-----------------------------------|
| 9mg  | 3.39±1.44       | 8             | 62.9±18.7                         |
| 18mg | 8.27±2.31       | 8             | 153.3±41.5                        |

n=18、平均値±標準偏差、※：中央値



●: 9mg、○: 18mg、平均値 ± 標準偏差  
 <健康成人に本剤9mgもしくは18mgを5日間反復投与したときの投与5日目の血漿中薬物濃度推移>

本剤18mgを除去後の血漿中リバスチグミン濃度の消失半減期は3.3時間であった。いずれの用量でもリバスチグミンの本剤からの放出率は含量の約50%であった。<sup>1)</sup>

血漿中リバスチグミン濃度は投与開始3日で定常状態に到達した。本剤9mgの初回投与日及び投与5日目のAUC<sub>0-24</sub>比から求めた累積率は1.34であった。<sup>1)</sup>

2. 吸収 (参考: 外国人でのデータ)

背部、上腕部、胸部に貼付したとき、リバスチグミンの曝露量には貼付部位間で差が認められなかった。<sup>2,3)</sup>

3. 分布

リバスチグミンの血漿中蛋白結合率は、本剤投与後の血漿中濃度付近で約40%であった (*in vitro*)。<sup>4)</sup>

4. 代謝

リバスチグミンは、主にエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸抱合を受ける。CYPによる代謝はわずかである。

5. 排泄 (参考: 外国人でのデータ)

リバスチグミンの排泄は代謝物の腎排泄が主である。健康成人に<sup>14</sup>C標識リバスチグミンを経口投与したとき、24時間以内に90%以上が尿中へ排泄され、糞中への排泄は1%未満であった。<sup>5)</sup>

6. 肝機能障害患者 (参考: 外国人でのデータ)

本剤で肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。なお、リバスチグミンの経口剤 (国内未承認) を、Child-Pughスコアが5~12の肝硬変患者に単回投与したとき、健康成人と比較してリバスチグミンのAUCが約130%、Cmaxが約60%上昇した。<sup>6)</sup>

7. 薬物相互作用

本剤の薬物間相互作用を検討した試験はない。リバスチグミンの経口剤 (国内未承認) について、ジゴキシン<sup>7)</sup>、ワルファリン<sup>8)</sup>、ジアゼパム<sup>9)</sup>、フルオキセチン<sup>10)</sup> との薬物動態学的相互作用を検討した結果、リバスチグミンの薬物動態に対する併用薬の影響は認められなかった。リバスチグミンは主にエステラーゼにより代謝され、CYPによる代謝はわずかであることから、CYPを阻害する薬物と併用してもリバスチグミンの薬物動態は影響を受けないと考えられる。また、本剤18mgを貼付したときのリバスチグミンのCmaxはCYPに対するIC<sub>50</sub>値より十分低いことから、CYPにより代謝される併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。<sup>11)</sup>

【臨床成績】

1. 国内臨床試験 (アルツハイマー型認知症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験)

軽度及び中等度 (ミニメンタルステート検査 (MMSE): 10~20点) のアルツハイマー型認知症患者を対象とした本剤のプラセボ対照二重盲検比較試験 (24週間投与) の概要は次のとおりである。

(1) 認知機能検査 (ADAS-Jcog)

投与24週時のベースラインからの変化量 (平均値) は、プラセボ群で1.3点、本剤18mg群で0.1点であり、プラセボ群と本剤18mg群間には統計学的に有意な差がみられた (p=0.005、共分散分析)。<sup>12)</sup>

<日本人患者に対する投与24週時のADAS-Jcogの群間比較>

|  | プラセボ<br>N=268                        | 本剤18mg<br>N=273 |
|--|--------------------------------------|-----------------|
| 評価例数 <sup>a)</sup>                     | 265                                  | 268             |
| ベースライン                                 | Mean (SD) 24.8 ( 9.46)               | 25.0 ( 9.93)    |
| 24週時                                   | Mean (SD) 26.1 (11.49)               | 25.1 (11.25)    |
| 変化量 <sup>b)</sup><br>(24週時-<br>ベースライン) | Mean (SD) 1.3 (5.07)                 | 0.1 (5.04)      |
|  | LSmean (SE) <sup>c)</sup> 1.3 (0.31) | 0.1 (0.30)      |
| 投与群間差<br>(本剤-プラセボ)                     | LSmean (SE) <sup>c)</sup> —          | -1.2 (0.43)     |
|  | 95%信頼区間 <sup>c)</sup> —              | (-2.1~-0.4)     |

N: 有効性評価対象例

SD: 標準偏差 SE: 標準誤差 LSmean: 最小二乗平均

a) 評価例数: ベースライン及びベースライン後の評価の両方を有する被験者

b) スコアの減少は改善を示す

c) LSmeanとLSmeanの95%信頼区間は、投与を因子、ADAS-Jcogのベースラインを共変量とする共分散分析モデルから算出

(2) 全般臨床評価 (CIBIC plus-J)

投与24週時の全般臨床評価では、プラセボ群と本剤18mg群間には統計学的に有意な差はみられなかった (p=0.067、Wilcoxon順位和検定)。<sup>12)</sup>

<日本人患者に対する投与24週時のCIBIC plus-Jの群間比較>

|                           | プラセボ<br>N=268 | 本剤18mg<br>N=273 |
|---------------------------|---------------|-----------------|
| 評価例数 <sup>a)</sup>        | 267           | 270             |
| Mean (SD)                 | 4.4 (0.94)    | 4.2 (0.96)      |
| Score-n (%) <sup>b)</sup> |               |                 |
| (1) 大幅な改善                 | 0 ( 0.0)      | 0 ( 0.0)        |
| (2) 中程度の改善                | 5 ( 1.9)      | 6 ( 2.2)        |
| (3) 若干の改善                 | 36 (13.5)     | 53 (19.6)       |
| (4) 症状の変化なし               | 111 (41.6)    | 109 (40.4)      |
| (5) 若干の悪化                 | 84 (31.5)     | 78 (28.9)       |
| (6) 中程度の悪化                | 29 (10.9)     | 22 ( 8.1)       |
| (7) 大幅な悪化                 | 2 ( 0.7)      | 2 ( 0.7)        |

N: 有効性評価対象例

SD: 標準偏差

a) 評価例数: ベースライン後の評価を有する被験者

b) %は評価例数を分母として算出

\*2. 国内臨床試験 (アルツハイマー型認知症患者を対象とした2種類の漸増法を比較した二重盲検比較試験)

軽度及び中等度 (MMSE: 10~20点) のアルツハイマー型認知症患者を対象に、2種類の漸増法 (1ステップ漸増法: 本剤1日1回9mgから投与を開始し、原則として4週後に1日1回18mgに増量し、維持用量として1日1回18mgを投与した群、3ステップ漸増法: 本剤1日1回4.5mgから投与を開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持用量として1日1回18mgを投与した群) の忍容性を比較した、二重盲検比較試験 (24週間投与) の概要を以下に示す。

### 有害事象による中止率

有害事象による中止率は1ステップ漸増法で15.0% (16/107例)、3ステップ漸増法で18.5% (20/108例)であった。有害事象による中止率の群間差 (1ステップ漸増法-3ステップ漸増法) は-3.6% (95%信頼区間; -17.0~9.6) であった。<sup>13)</sup>

### 〔薬効薬理〕

#### 1. 作用機序

リバスタチグミンは、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. 薬理作用

##### (1) 脳内コリンエステラーゼ阻害作用及びアセチルコリン増加作用

ラットの脳内アセチルコリンエステラーゼ及びブチリルコリンエステラーゼを阻害し、アセチルコリンレベルを増加させる。<sup>14)</sup>

##### (2) 学習記憶改善作用

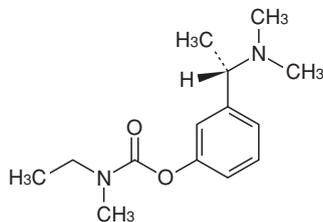
コリン作動性神経遮断モデル (スコポラミン処置ラット) やアルツハイマー病モデル (アミロイドβ脳内注入マウス及びAPP23マウス) の学習記憶障害を改善する。<sup>15~17)</sup>

### 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名: リバスタチグミン (Rivastigmine)

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

構造式:



分子式: C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量: 250.34

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。

分配係数: >100 (1-オクタノール/水)

### 〔包装〕

リバスタチグミンパッチ 4.5mg (分包): 14枚、28枚、140枚

リバスタチグミンパッチ 9mg (分包): 14枚、28枚、140枚

リバスタチグミンパッチ 13.5mg (分包): 14枚、28枚、140枚

リバスタチグミンパッチ 18mg (分包): 14枚、28枚、140枚

### 〔主要文献〕

- 1) 小野薬品工業: 国内第 I 相試験 (社内資料)
- 2) Lefèvre G. et al.: J. Clin. Pharmacol., **47**: 471, 2007
- 3) 小野薬品工業: 貼付部位別 PK 試験 (社内資料)
- 4) 小野薬品工業: 血漿中蛋白結合率 (社内資料)
- 5) 小野薬品工業: 経口投与時の健康成人 PK 試験 (社内資料)
- 6) 小野薬品工業: 経口投与時の肝機能障害患者 PK 試験 (社内資料)
- 7) 小野薬品工業: 経口投与時のジゴキシン併用薬物相互作用試験 (社内資料)
- 8) 小野薬品工業: 経口投与時のワルファリン併用薬物相互作用試験 (社内資料)
- 9) 小野薬品工業: 経口投与時のジアゼパム併用薬物相互作用試験 (社内資料)
- 10) 小野薬品工業: 経口投与時のフルオキセチン併用薬物相互作用試験 (社内資料)
- 11) 小野薬品工業: CYP 分子種への影響 (社内資料)
- 12) Nakamura Y. et al.: Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra, **1**: 163, 2011
- \*\*13) Nakamura Y. et al.: Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra, **5**: 361, 2015
- 14) Cerbai F. et al.: Eur. J. Pharmacol., **572**: 142, 2007
- 15) Bejar C. et al.: Eur. J. Pharmacol., **383**: 231, 1999
- 16) Van Dam D. et al.: Psychopharmacology, **180**: 177, 2005
- 17) Meunier J. et al.: Br. J. Pharmacol., **149**: 998, 2006

### 〔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下さい。

小野薬品工業株式会社 くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

### 〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望  
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

|      |              |   |
|------|--------------|---|
| 組織名  | 一般社団法人日本神経学会 |   |
| 要望番号 | H29-1～H29-4  |   |
| 要望内容 | 成分名<br>(一般名) | H29-1 ドネペジル塩酸塩<br>H29-2 ガランタミン臭化水素塩酸<br>H29-3 メマンチン塩酸塩<br>H29-4 リバスチグミン   |
|      | 効能・効果        | ドネペジル塩酸塩：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状の進行抑制<br><br>ガランタミン臭化水素塩酸：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<br><br>メマンチン塩酸塩：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状の進行抑制<br><br>リバスチグミン：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 |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

|                       |   |
|-----------------------|---|
| スイッチ<br>OTC 化の<br>妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について</p> <p>「否」</p> <p>[上記と判断した根拠]</p> <p>(1) 4 剤はアルツハイマー型認知症が（ドネペジルの場合は、さらにレビー小体型認知症も）適応であり、医師の正確な診断が必要である。</p> <p>(2) 医師が個々の患者さんの症状や薬剤の副作用等を適切に評価して、薬剤を使い分け用法・用量を調節することが必要である。</p> <p>(3) これらの薬剤を服用する場合は自動車運転が不可となること</p> |
|-----------------------|---|

|    |  |
|----|--|
|    | <p>から、薬剤師の指導のみの OTC とすることは不適切である。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>3. その他</p> |
| 備考 |  |

スイッチ O T C 医薬品の候補となる成分についての要望  
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

|       |                 |  |
|-------|-----------------|--|
| 組 織 名 | 公益社団法人 日本精神神経学会 |  |
| 要望番号  | H29-1～H29-4     |  |
| 要望内容  | 成分名<br>(一般名)    | ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素塩酸、メマンチン塩酸塩、リバスチグミン |
|       | 効能・効果           |  |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

|                       |  |
|-----------------------|--|
| スイッチ<br>OTC 化の<br>妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について<br/>否</p> <p>[上記と判断した根拠]</p> <p>1. 要望が挙げられた成分はすべてアルツハイマー型認知症（ドネペジル塩酸塩はアルツハイマー型認知症およびレビー小体型認知症）を適応疾患とする薬剤である。認知症であるかどうかの鑑別診断には医師の適切な診察が必要である。本成分はアルツハイマー型ないしレビー小体型以外の認知症には適応がなく、認知症の前段階とみなしうる軽度認知障害や健常者の認知症予防効果にはエビデンスがない。本成分が OTC になると、一般の方が認知症の診断が出ていない状況で使用する可能性が高く、薬剤の拡大使用につながる。</p> <p>2. アルツハイマー型認知症およびレビー小体型認知症は進行性の疾患であり、当該成分を服薬継続することの妥当性や的確な内服量の判断には定期的な医師の診察が必要になる。OTC とすることで、自己判断で薬を飲みっぱなしになったり、診察を受けない方が出てくる恐れがある。</p> <p>3. 禁忌、慎重投与、併用注意（相互作用）、重大な副作用が報告されており、医師の診断に基づく適切な使用でなければ危険性が高い。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について<br/>現状で当該成分を OTC とするのは時期早尚である。</p> <p>[上記と判断した根拠]</p> |
|-----------------------|--|

|    |                 |
|----|-----------------|
|    | 3. その他<br>特になし。 |
| 備考 |                 |

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望  
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

|      |                 |   |
|------|-----------------|---|
| 組織名  | 一般社団法人日本脳神経外科学会 |   |
| 要望番号 | H29-1～H29-4     |   |
| 要望内容 | 成分名<br>(一般名)    | H29-1 ドネペジル塩酸塩<br>H29-2 ガランタミン臭化水素塩酸<br>H29-3 メマンチン塩酸塩<br>H29-4 リバスチグミン   |
|      | 効能・効果           | ドネペジル塩酸塩：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状の進行抑制<br><br>ガランタミン臭化水素塩酸：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<br><br>メマンチン塩酸塩：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状の進行抑制<br><br>リバスチグミン：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 |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

|                |  |
|----------------|--|
| スイッチ OTC 化の妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について<br/>否</p> <p>[上記と判断した根拠]<br/>認知症の原因疾患の鑑別は混合病理が多く、臨床経過に応じて経時的に再評価が不可欠で、原因疾患の診断変更をしばしば経験する。医師でも鑑別診断は容易ではなく、コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン）、NMDA 受容体拮抗薬（メマンチン）の選択あるいは併用の選択などについては専門的知識と経験を要する。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について<br/>抗認知症薬の薬効は認知機能障害の進行抑制にとどまらず、行動・心理症状(BPSD)に対する治療効果が4剤では異なっていることか</p> |
|----------------|--|

|    |  |
|----|--|
|    | <p>ら専門的知識と経験に基づいて治療薬および用量を選択する必要がある。<br/>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>3. その他<br/>治療開始後は効果判定を客観的（他覚的）に行い，服薬継続あるいは中止を判断する必要があり，認知症診療に精通する医師の判断が不可欠である。</p> |
| 備考 |  |

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望  
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

|      |              |   |
|------|--------------|---|
| 組織名  | 日本臨床内科医会     |   |
| 要望番号 | H29-1～H29-4  |   |
| 要望内容 | 成分名<br>(一般名) | H29-1 ドネペジル塩酸塩<br>H29-2 ガランタミン臭化水素塩酸<br>H29-3 メマンチン塩酸塩<br>H29-4 リバスチグミン   |
|      | 効能・効果        | ドネペジル塩酸塩：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状の進行抑制<br><br>ガランタミン臭化水素塩酸：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<br><br>メマンチン塩酸塩：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状の進行抑制<br><br>リバスチグミン：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 |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

|                |   |
|----------------|---|
| スイッチ OTC 化の妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について<br/>否。<br/>OTC とする場合下記のようにかなりのリスクを懸念します。<br/>[上記と判断した根拠]<br/>実臨床での実感として副作用の頻度があまりに高いと感じている。<br/>運転免許の問題は、解決していないのが実情。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について<br/>まず副作用の周知が前提で、確実な指導が必要<br/>心症状や消化器症状は、かなりの頻度で見られる<br/>[上記と判断した根拠]<br/>副作用が出現した場合の対応について、「医師に相談」、「中止」となりそうですが、釈然としません。段階的な内服にも疑問あり。</p> <p>3. その他<br/>運転免許については、内服していれば基本的に運転をやめるよ</p> |
|----------------|---|

|    |                      |
|----|----------------------|
|    | う指導していますが、混乱が予想されます。 |
| 備考 |                      |

スイッチ O T C 医薬品の候補となる成分についての要望  
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

|       |                            |  |
|-------|----------------------------|--|
| 組 織 名 | 一般社団法人 日本老年医学会             |  |
| 要望番号  | H29-1, H29-2, H29-3, H29-4 |  |
| 要望内容  | 成分名<br>(一般名)               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ドネペジル塩酸塩</li> <li>・ガランタミン臭化水素酸塩</li> <li>・メマンチン塩酸塩</li> <li>・リバスチグミン</li> </ul>  |
|       | 効能・効果                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ドネペジル塩酸塩 (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)</li> <li>・ガランタミン臭化水素酸塩 (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)</li> <li>・メマンチン塩酸塩 (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)</li> <li>・リバスチグミン (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)</li> </ul> |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

|                |  |
|----------------|--|
| スイッチ OTC 化の妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について<br/>表記 4 剤をスイッチ OTC 医薬品とすることは、多くの重大な問題を引き起こす可能性がありますので、日本老年医学会としては反対させていただきます。</p> <p>[上記と判断した根拠]</p> <p>1) 認知症の原因の 30～40%はアルツハイマー型認知症以外の疾患です。それ以前に、“認知症の疑い”で受診する人の相当数が認知症ではないという現状があり、医師による、認知症かどうか、認知症であれば原因がアルツハイマー型認知症かどうか、という診断が、服用にあたり必須です。</p> <p>2) アルツハイマー型認知症であっても、合併症の有無と種類・病状、年齢、併用薬、臨床症状等によって投与するかどうか、また 4 剤のうちどの薬剤を選択し、投与量をどう調整するか、等が、異なります。ここでも医師による医学的判断が必須です。ここを誤ると、</p> |
|----------------|--|

|    |  |
|----|--|
|    | <p>無効であったり、不適切な服用の結果、重篤な副作用が生じたり、認知症の行動心理症状をむしろ増悪させたりする可能性もあり、服用者の健康を害するとともに家族など介護者の負担を増大させる危険があります。</p> <p>3) これらの薬剤はいずれも副作用の出現状況を見ながら投与量を漸増する必要があるほか、服用者は自動車運転が認められないなど、投与にあたっては様々な医学的判断と指導が必要です。</p> <p>4) OTC 販売という方法で、「記憶を良くする薬」という誤解にもとづく乱用を防ぐことが十分できるかどうか疑問です。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>3. その他</p> |
| 備考 |  |

スイッチ O T C 医薬品の候補となる成分についての要望  
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

|       |                                    |  |
|-------|------------------------------------|--|
| 組 織 名 | 一般社団法人 日本認知症学会<br>公益社団法人 日本老年精神医学会 |  |
| 要望番号  | H29-1～H29-4                        |  |
| 要望内容  | 成分名<br>(一般名)                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ドネペジル塩酸塩</li> <li>・ガランタミン臭化水素酸塩</li> <li>・メマンチン塩酸塩</li> <li>・リバスチグミン</li> </ul>  |
|       | 効能・効果                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ドネペジル塩酸塩 (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)</li> <li>・ガランタミン臭化水素酸塩 (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)</li> <li>・メマンチン塩酸塩 (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)</li> <li>・リバスチグミン (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)</li> </ul> |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

|                |   |
|----------------|---|
| スイッチ OTC 化の妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について<br/>表記 4 剤をスイッチ OTC 医薬品とすることは、多くの重大な問題を引き起こす可能性がありますので、反対させていただきます。</p> <p>[上記と判断した根拠]</p> <p>1) 認知症の原因の 30～40%はアルツハイマー型認知症<u>以外</u>の疾患です。それ以前に、“認知症の疑い”で受診する人の相当数が認知症ではないという現状があり、医師による、認知症かどうか、認知症であれば原因がアルツハイマー型認知症かどうか、という診断が、服用にあたり必須です。</p> <p>2) アルツハイマー型認知症であっても、合併症の有無と種類・病状、年齢、併用薬、臨床症状等によって投与するかどうか、また 4 剤のうちどの薬剤を選択し、投与量をどう調整するか、等が、異なります。ここでも医師による医学的判断が必須です。ここを誤ると、無効であったり、不適切な服用の結果、重篤な副作用が生じたり、認知症の行動心理症状をむしろ増悪させたりする可能性もあり、服用者の健康を害するとともに家族など介護者の負担を増大させる</p> |
|----------------|---|

|    |   |
|----|---|
|    | <p>危険があります。</p> <p>3) これらの薬剤はいずれも副作用の出現状況を見ながら投与量を漸増する必要があるほか、服用者は自動車運転が認められないなど、投与にあたっては様々な医学的判断と指導が必要です。</p> <p>4) OTC 販売という方法で、「記憶を良くする薬」という誤解にもとづく乱用を防ぐことが十分できるかどうか疑問です。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>3. その他</p> |
| 備考 |   |

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望  
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

|      |                         |   |
|------|-------------------------|---|
| 組織名  | 日本 OTC 医薬品協会            |   |
| 要望番号 | H29-1、H29-2、H29-3、H29-4 |   |
| 要望内容 | 成分名<br>(一般名)            | ドネペジル塩酸塩<br>メマンチン塩酸塩<br>ガランタミン臭化水素酸塩<br>リバスチグミン   |
|      | 効能・効果                   | <ドネペジル塩酸塩><br>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<br><ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン><br>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<br><メマンチン塩酸塩><br>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 |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

|                |   |
|----------------|---|
| スイッチ OTC 化の妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について</p> <p>本剤の OTC 化は「否」と考える。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>要望された成分は、認知症のなかでもアルツハイマー型認知症（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）とレビー小体型認知症（ドネペジル塩酸塩）が対象である。アルツハイマー型認知症およびレビー小体型認知症の診断には、問診から始まり、身体診察、認知機能テスト、機器検査、血液検査などが必要なため、店頭で薬剤師が判断することは困難である。最初に医師の診断を受けたとしても症状が進行する疾患であり、薬剤の選択、投与量の増減、認知機能向上や認知症の行動・心理症状（BPSD）への対応や漫然と使用することがないように介護者の管理のもとで、定期的な医師の指導監督が必要である。</p> |
|----------------|---|

|    |  |
|----|--|
|    | <p>以上より、本剤の使用はセルフメディケーションの枠組みでは適用が困難と考えられる。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>3. その他</p> |
| 備考 |  |

## 医薬品インタビュフォーム

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、レビ－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<sup>®</sup>錠3mg**

**アリセプト<sup>®</sup>錠5mg**

**アリセプト<sup>®</sup>錠10mg**

**アリセプト<sup>®</sup>D錠3mg** **アリセプト<sup>®</sup>内服ゼリー3mg**

**アリセプト<sup>®</sup>D錠5mg** **アリセプト<sup>®</sup>内服ゼリー5mg**

**アリセプト<sup>®</sup>D錠10mg** **アリセプト<sup>®</sup>内服ゼリー10mg**

(ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠)

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩細粒

**アリセプト<sup>®</sup>細粒0.5%**

**アリセプト<sup>®</sup>ドラシロップ1%**

(ドネペジル塩酸塩製剤)

### Aricept<sup>®</sup>

| 剤形                        | フィルムコーティング錠・細粒剤・口腔内崩壊錠・内服ゼリー剤・ドラシロップ剤  |             |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |
|---------------------------|--|-------------|-----------|-------|----------------|------------|-------------|-------------|------------|-----------|------------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|------------------------|------------|-------------|---------------|------------|------------|
| 製剤の規制区分                   | 劇薬、処方箋医薬品<br>(注意—医師等の処方箋により使用すること)   |             |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |
| 規格・含量                     | 錠 3mg、錠 5mg、錠 10mg：<br>1錠中ドネペジル塩酸塩を 3mg、5mg、又は 10mg 含有<br>細粒 0.5%：1g 中ドネペジル塩酸塩を 5mg 含有<br>D錠 3mg、D錠 5mg、D錠 10mg：<br>1錠中ドネペジル塩酸塩を 3mg、5mg、又は 10mg 含有<br>内服ゼリー 3mg、内服ゼリー 5mg、内服ゼリー 10mg：<br>1個中ドネペジル塩酸塩を 3mg、5mg、又は 10mg 含有<br>ドラシロップ 1%：1g 中ドネペジル塩酸塩を 10mg 含有   |             |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |
| 一般名                       | 和名：ドネペジル塩酸塩<br>洋名：Donepezil Hydrochloride  |             |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・発売年月日 | <table border="1"> <tr> <th>製造販売承認年月日</th> <th>薬価基準収載年月日</th> <th>発売年月日</th> </tr> <tr> <td>アリセプト錠2mg・錠5mg</td> <td>1999年10月8日</td> <td>1999年11月19日</td> </tr> <tr> <td>アリセプト細粒0.5%</td> <td>2001年3月15日</td> <td>2001年7月6日</td> </tr> <tr> <td>アリセプトD錠3mg・D錠5mg</td> <td>2004年2月26日</td> <td>2004年6月25日</td> </tr> <tr> <td>アリセプトD錠10mg</td> <td>2007年8月23日</td> <td>2007年12月21日</td> </tr> <tr> <td>アリセプト内服ゼリー3mg・5mg・10mg</td> <td>2009年7月13日</td> <td>2009年11月13日</td> </tr> <tr> <td>アリセプトドラシロップ1%</td> <td>2013年2月15日</td> <td>2013年6月21日</td> </tr> </table> | 製造販売承認年月日   | 薬価基準収載年月日 | 発売年月日 | アリセプト錠2mg・錠5mg | 1999年10月8日 | 1999年11月19日 | アリセプト細粒0.5% | 2001年3月15日 | 2001年7月6日 | アリセプトD錠3mg・D錠5mg | 2004年2月26日 | 2004年6月25日 | アリセプトD錠10mg | 2007年8月23日 | 2007年12月21日 | アリセプト内服ゼリー3mg・5mg・10mg | 2009年7月13日 | 2009年11月13日 | アリセプトドラシロップ1% | 2013年2月15日 | 2013年6月21日 |
| 製造販売承認年月日                 | 薬価基準収載年月日  | 発売年月日       |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |
| アリセプト錠2mg・錠5mg            | 1999年10月8日   | 1999年11月19日 |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |
| アリセプト細粒0.5%               | 2001年3月15日   | 2001年7月6日   |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |
| アリセプトD錠3mg・D錠5mg          | 2004年2月26日   | 2004年6月25日  |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |
| アリセプトD錠10mg               | 2007年8月23日   | 2007年12月21日 |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |
| アリセプト内服ゼリー3mg・5mg・10mg    | 2009年7月13日   | 2009年11月13日 |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |
| アリセプトドラシロップ1%             | 2013年2月15日   | 2013年6月21日  |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |
| 開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名      | 製造販売元：エーザイ株式会社   |             |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |
| 医薬情報担当者の連絡先               | エーザイ株式会社 hhc ホットライン<br>フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720<br><a href="http://www.eisai.co.jp">http://www.eisai.co.jp</a>  |             |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |
| 問い合わせ窓口                   |  |             |           |       |                |            |             |             |            |           |                  |            |            |             |            |             |                        |            |             |               |            |            |

本IFは2017年5月改訂(アリセプト錠・細粒、アリセプトD錠、アリセプト内服ゼリー、アリセプトドラシロップ1%)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp>にてご確認ください。

## 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となる場合がある。

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充して対応してきている。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、日本薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビュフォーム」(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月に日本薬学第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年を経過し、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・医療環境が大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日本薬学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医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.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的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が添付文書を補充する適正使用情報として適切な審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビュ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、効率的な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充し、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、必要を補充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、添付文書で赤字・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。

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目                       |    |
| 1. 開業の経緯                          | 1  |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性                 | 1  |
| II. 名称に関する項目                      |    |
| 1. 販売名                            | 2  |
| (1) 和名                            | 2  |
| (2) 洋名                            | 2  |
| (3) 名称の由来                         | 2  |
| 2. 一般名                            | 2  |
| (1) 和名 (命名法)                      | 2  |
| (2) 洋名 (命名法)                      | 2  |
| (3) ステム                           | 2  |
| 3. 構造式又は示性式                       | 3  |
| 4. 分子式及び分子量                       | 3  |
| 5. 化学名 (命名法)                      | 3  |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号                 | 3  |
| 7. CAS登録番号                        | 3  |
| III. 有効成分に関する項目                   |    |
| 1. 物理化学的性質                        | 4  |
| (1) 外観・性状                         | 4  |
| (2) 溶解性                           | 4  |
| (3) 吸湿性                           | 4  |
| (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点               | 4  |
| (5) 酸塩基解離定数                       | 4  |
| (6) 分配係数                          | 4  |
| (7) その他の主な示性値                     | 4  |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性              | 4  |
| 3. 有効成分の確認試験法                     | 4  |
| 4. 有効成分の定量法                       | 4  |
| IV. 製剤に関する項目                      |    |
| 1. 剤形                             | 5  |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状                  | 5  |
| (2) 製剤の物性                         | 5  |
| (3) 識別コード                         | 6  |
| (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 | 6  |
| 2. 製剤の組成                          | 6  |
| (1) 有効成分 (活性成分) の含量               | 6  |
| (2) 添加物                           | 7  |
| (3) その他                           | 7  |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意               | 7  |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性                | 8  |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性                   | 13 |
| I. 概要に関する項目                       |    |
| 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)             | 14 |
| 7. 溶出性                            | 14 |
| 8. 生物学的試験法                        | 15 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法                 | 15 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法                  | 15 |
| 11. 力価                            | 15 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物                 | 15 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報       | 15 |
| 14. その他                           | 15 |
| V. 治療に関する項目                       |    |
| 1. 効能又は効果                         | 16 |
| 2. 用法及び用量                         | 16 |
| 3. 臨床成績                           | 19 |
| (1) 臨床データパッケージ                    | 19 |
| (2) 臨床効果                          | 21 |
| (3) 臨床薬理試験                        | 26 |
| (4) 探索的試験                         | 26 |
| (5) 検証的試験                         | 27 |
| (6) 無作為化並行用量反応試験                  | 27 |
| (7) 比較試験                          | 28 |
| (8) 安全性試験                         | 28 |
| (9) 患者・病態別試験                      | 31 |
| (10) 治療的使用                        | 31 |
| (11) 使用成績調査・特定使用成績調査 (市販後臨床試験)    | 31 |
| (12) 承認条件として実施予定の内容               | 34 |
| (13) 又は実施した試験の概要                  | 34 |
| VI. 薬効薬理に関する項目                    |    |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群             | 35 |
| 2. 薬理作用                           | 35 |
| (1) 作用部位・作用機序                     | 35 |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績                   | 35 |
| (3) 作用発現時間・持続時間                   | 40 |
| VII. 薬物動態に関する項目                   |    |
| 1. 血中濃度の推移・測定法                    | 41 |
| (1) 治療上有効な血中濃度                    | 41 |
| (2) 最高血中濃度到達時間                    | 41 |
| (3) 臨床試験で確認された血中濃度                | 41 |
| (4) 中毒域                           | 47 |
| (5) 食事・併用薬の影響                     | 47 |

② IP 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「IP 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。

(IP の作成)

- ① IP 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。
- ② IP に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IP 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するものと IP 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 「医薬品インタビュフォーム記載要領 2013」(以下、「IP 記載要領」) により作成された IP 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。

(IP の発行)

- ① 「IP 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、「IP 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 IP が改訂される。

### 3. IP の利用にあたって

「IP 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 IP 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「医薬品インタビュフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IP の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IP 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビュフォームにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IP 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、IP 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提供ホームページ等により薬剤師等自らが整備するとともに、IP の使用にあたっては、最新の添付文書や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観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に留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IP 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。IP 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、IP があくまでも添付文書を補完する情報資料であり、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)

|  |    |
|--|----|
| (6) 母集団(ポピュレーション)解析により<br>判明した薬物体内動態変動要因 | 48 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ                           | 48 |
| (1) 解析方法                                 | 48 |
| (2) 吸収速度定数                               | 48 |
| (3) バイオアベイラビリティ                          | 48 |
| (4) 消失速度定数                               | 48 |
| (5) クリアランス                               | 48 |
| (6) 分布容積                                 | 48 |
| (7) 血漿蛋白結合率                              | 49 |
| 3. 吸収                                    | 49 |
| 4. 分布                                    | 49 |
| (1) 血液-脳門通過性                             | 49 |
| (2) 血液-胎盤門通過性                            | 49 |
| (3) 乳汁への移行性                              | 49 |
| (4) 髄液への移行性                              | 50 |
| (5) その他の組織への移行性                          | 50 |
| 5. 代謝                                    | 52 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路                           | 52 |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等)<br>の分子種         | 52 |
| (3) 初回通過効果の有無及び<br>その割合                  | 53 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率                        | 53 |
| (5) 活性代謝物の速度論的<br>パラメータ                  | 53 |
| 6. 排泄                                    | 53 |
| (1) 排泄部位及び経路                             | 53 |
| (2) 排泄率                                  | 53 |
| (3) 排泄速度                                 | 53 |
| 7. トランスポーターに関する情報                        | 53 |
| 8. 透析等による除去率                             | 53 |
| <b>Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>             |    |
| 1. 警告内容とその理由                             | 54 |
| 2. 禁忌内容とその理由<br>(原則禁忌を含む)                | 54 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の<br>注意とその理由            | 54 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の<br>注意とその理由            | 54 |
| 5. 慎重投与内容とその理由                           | 54 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び<br>処置方法               | 55 |
| 7. 相互作用                                  | 56 |
| (1) 併用禁忌とその理由                            | 56 |
| (2) 併用注意とその理由                            | 56 |
| 8. 副作用                                   | 57 |
| (1) 副作用の概要                               | 57 |
| (2) 重大な副作用と初期症状                          | 57 |
| (3) その他の副作用                              | 58 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床<br>検査値異常一覧            | 59 |
| (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の<br>有無等背景別の副作用発現頻度  | 64 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び<br>試験法               | 64 |
| 9. 高齢者への投与                               | 64 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与                       | 64 |
| 11. 小児等への投与                              | 65 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響                         | 65 |
| 13. 過量投与                                 | 65 |
| 14. 適用上の注意                               | 65 |
| 15. その他の注意                               | 67 |
| 16. その他                                  | 67 |
| <b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b>                    |    |
| 1. 薬理試験                                  | 68 |
| (1) 薬効薬理試験                               | 69 |
| (2) 副次的薬理試験                              | 69 |
| (3) 安全性薬理試験                              | 69 |
| (4) その他の薬理試験                             | 70 |
| 2. 毒性試験                                  | 70 |
| (1) 単回投与毒性試験                             | 70 |
| (2) 反復投与毒性試験                             | 70 |
| (3) 生殖発生毒性試験                             | 71 |
| (4) その他の特殊毒性                             | 72 |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b>                    |    |
| 1. 規制区分                                  | 75 |
| 2. 有効期間又は使用期限                            | 75 |
| 3. 貯法・保存条件                               | 75 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意                             | 75 |
| (1) 薬局での取扱い上の留意点に<br>ついて                 | 75 |
| (2) 薬剤交付時の取扱いについて                        | 75 |
| (3) 調剤時の留意点について<br>(患者等に留意すべき必須事項等)      | 76 |
| 5. 承認条件等                                 | 76 |
| 6. 包装                                    | 76 |
| 7. 容器の材質                                 | 77 |
| 8. 同一成分・同効薬                              | 77 |
| 9. 国際誕生年月日                               | 77 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                      | 78 |
| 11. 薬価基準収載年月日                            | 78 |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量<br>変更追加等の年月日及びその内容   | 79 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日<br>及びその内容           | 80 |
| 14. 再審査期間                                | 80 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                      | 80 |
| 16. 各種コード                                | 81 |
| 17. 床際給付上の注意                             | 82 |
| <b>XI. 文献</b>                            |    |
| 1. 引用文献                                  | 83 |
| 2. その他の参考文献                              | 83 |
| <b>XII. 参考資料</b>                         |    |
| 1. 主な外国での発売状況                            | 84 |
| 2. 海外における臨床支援情報                          | 86 |
| <b>XIII. 備考</b>                          |    |
| その他の関連資料                                 | 87 |
| (別表)                                     | 88 |

|  |    |
|--|----|
| (6) 母集団(ポピュレーション)解析により<br>判明した薬物体内動態変動要因 | 48 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ                           | 48 |
| (1) 解析方法                                 | 48 |
| (2) 吸収速度定数                               | 48 |
| (3) バイオアベイラビリティ                          | 48 |
| (4) 消失速度定数                               | 48 |
| (5) クリアランス                               | 48 |
| (6) 分布容積                                 | 48 |
| (7) 血漿蛋白結合率                              | 49 |
| 3. 吸収                                    | 49 |
| 4. 分布                                    | 49 |
| (1) 血液-脳門通過性                             | 49 |
| (2) 血液-胎盤門通過性                            | 49 |
| (3) 乳汁への移行性                              | 49 |
| (4) 髄液への移行性                              | 50 |
| (5) その他の組織への移行性                          | 50 |
| 5. 代謝                                    | 52 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路                           | 52 |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等)<br>の分子種         | 52 |
| (3) 初回通過効果の有無及び<br>その割合                  | 53 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率                        | 53 |
| (5) 活性代謝物の速度論的<br>パラメータ                  | 53 |
| 6. 排泄                                    | 53 |
| (1) 排泄部位及び経路                             | 53 |
| (2) 排泄率                                  | 53 |
| (3) 排泄速度                                 | 53 |
| 7. トランスポーターに関する情報                        | 53 |
| 8. 透析等による除去率                             | 53 |
| <b>Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>             |    |
| 1. 警告内容とその理由                             | 54 |
| 2. 禁忌内容とその理由<br>(原則禁忌を含む)                | 54 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の<br>注意とその理由            | 54 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の<br>注意とその理由            | 54 |
| 5. 慎重投与内容とその理由                           | 54 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び<br>処置方法               | 55 |
| 7. 相互作用                                  | 56 |
| (1) 併用禁忌とその理由                            | 56 |
| (2) 併用注意とその理由                            | 56 |
| 8. 副作用                                   | 57 |
| (1) 副作用の概要                               | 57 |
| (2) 重大な副作用と初期症状                          | 57 |
| (3) その他の副作用                              | 58 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床<br>検査値異常一覧            | 59 |
| (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の<br>有無等背景別の副作用発現頻度  | 64 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び<br>試験法               | 64 |
| 9. 高齢者への投与                               | 64 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与                       | 64 |
| 11. 小児等への投与                              | 65 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響                         | 65 |
| 13. 過量投与                                 | 65 |
| 14. 適用上の注意                               | 65 |
| 15. その他の注意                               | 67 |
| 16. その他                                  | 67 |
| <b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b>                    |    |
| 1. 薬理試験                                  | 68 |
| (1) 薬効薬理試験                               | 69 |
| (2) 副次的薬理試験                              | 69 |
| (3) 安全性薬理試験                              | 69 |
| (4) その他の薬理試験                             | 70 |
| 2. 毒性試験                                  | 70 |
| (1) 単回投与毒性試験                             | 70 |
| (2) 反復投与毒性試験                             | 70 |
| (3) 生殖発生毒性試験                             | 71 |
| (4) その他の特殊毒性                             | 72 |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b>                    |    |
| 1. 規制区分                                  | 75 |
| 2. 有効期間又は使用期限                            | 75 |
| 3. 貯法・保存条件                               | 75 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意                             | 75 |
| (1) 薬局での取扱い上の留意点に<br>ついて                 | 75 |
| (2) 薬剤交付時の取扱いについて                        | 75 |
| (3) 調剤時の留意点について<br>(患者等に留意すべき必須事項等)      | 76 |
| 5. 承認条件等                                 | 76 |
| 6. 包装                                    | 76 |
| 7. 容器の材質                                 | 77 |
| 8. 同一成分・同効薬                              | 77 |
| 9. 国際誕生年月日                               | 77 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                      | 78 |
| 11. 薬価基準収載年月日                            | 78 |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量<br>変更追加等の年月日及びその内容   | 79 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日<br>及びその内容           | 80 |
| 14. 再審査期間                                | 80 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                      | 80 |
| 16. 各種コード                                | 81 |
| 17. 床際給付上の注意                             | 82 |
| <b>XI. 文献</b>                            |    |
| 1. 引用文献                                  | 83 |
| 2. その他の参考文献                              | 83 |
| <b>XII. 参考資料</b>                         |    |
| 1. 主な外国での発売状況                            | 84 |
| 2. 海外における臨床支援情報                          | 86 |
| <b>XIII. 備考</b>                          |    |
| その他の関連資料                                 | 87 |
| (別表)                                     | 88 |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

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。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で97カ国で承認されている。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。さらにレビコ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、「レビコ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。

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のと同時に10mg含有製剤（錠10mg、D錠10mg）が承認された。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。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (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（「VI-2. 薬理作用」の項参照）。
- (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（「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）。
- (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（「VI-2. 薬理作用」の項参照）。
- (4) アルツハイマー型認知症及びレビコ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。
- (5) D錠の特徴：
  - ・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。
- (6) 内服ゼリーの特徴：
  - ・水分摂取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。
- (7) ドライシロップの特徴：
  - ・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。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

- (1) 和名  
アリセプト®錠 3mg  
アリセプト®錠 5mg  
アリセプト®錠 10mg  
アリセプト®細粒 0.5%  
アリセプト®D錠 3mg  
アリセプト®D錠 5mg  
アリセプト®D錠 10mg  
アリセプト®内服ゼリー 3mg  
アリセプト®内服ゼリー 5mg  
アリセプト®内服ゼリー 10mg  
アリセプト®ドライシロップ 1%

### (2) 洋名

Aricept® Tablets 3mg  
Aricept® Tablets 5mg  
Aricept® Tablets 10mg  
Aricept® Fine Granules 0.5%  
Aricept® D Tablets 3mg  
Aricept® D Tablets 5mg  
Aricept® D Tablets 10mg  
Aricept® Oral Jelly 3mg  
Aricept® Oral Jelly 5mg  
Aricept® Oral Jelly 10mg  
Aricept® Dry Syrup 1%

### (3) 名称の由来

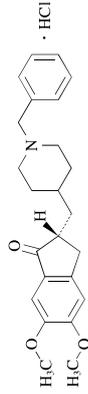
Ariceptの[Ari]はアルツハイマーを、[cept]は（アセチルコリン）レセプターをイメージしている。アリセプトD錠のDは [Disintegration (崩壊)] の頭文字Dを示している。

### 2. 一般名

- (1) 和名（命名法）  
ドネペジル塩酸塩（JAN）
- (2) 洋名（命名法）  
Donepezil Hydrochloride (JAN)  
Donepezil (INN)
- (3) ステム  
不明

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>・HCl  
分子量：415.95

### 5. 化学名（命名法）

(2*R*,5*S*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one  
monohydrochloride  
(IUPAC 命名法による)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E2020

### 7. CAS登録番号

120011-70-3

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

ドネペジル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

#### (2) 溶解性

ドネペジル塩酸塩は、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

#### (3) 吸湿性

吸湿性を有しない。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：223.5℃（分解）

#### (5) 酸塩基解離定数

p*K*<sub>a</sub>=8.90

#### (6) 分配係数

log P=4.27（1-オクタノール/水）

#### (7) その他の主な示性値

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。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### 1. 固体の安定性

| 試験     | 保存条件       | 包装形態                    | 保存期間 | 測定項目                     | 結果   |
|--------|------------|-------------------------|------|--------------------------|------|
| 苛酷試験   | 60℃        | ガラス瓶（密栓）                | 3カ月  | 性状<br>確認試験<br>類似物質<br>水分 | 変化なし |
|        | 40℃/90%RH  | ガラス瓶（開放）                | 3カ月  |                          | 変化なし |
|        | 25℃ 1000lx | 石英管（密栓）                 | 3カ月  |                          | 変化なし |
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH  | ポリエチレン袋2重<br>+フッアイバードラム | 36カ月 | エナンチオマー比<br>定量 (HPLC)    | 変化なし |
| 加速試験   | 40℃/75%RH  | ポリエチレン袋2重<br>+フッアイバードラム | 6カ月  | 粉末X線解析                   | 変化なし |

### 2. 水溶液中の安定性

ドネペジル塩酸塩は酸性及び中性下では顕著な分解生成物を認めなかった。塩基性下では、照射射下において2種類の主分解生成物を認めた。

### 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩の確認試験法による

### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外觀及び性状

| 販売名             | 剤形<br>識別コード | 外形  |         | 性状                               |
|-----------------|-------------|---|---------|----------------------------------|
|                 |             | 表   | 裏<br>側面 |                                  |
| アリセプト錠 3mg      | フィルムコーティング錠 |   |         | 黄色                               |
|                 | 777773      | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)<br>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                               |
|                 | 777775      | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)<br>7.1 140 3.5   |         |                                  |
| アリセプト錠 10mg     | フィルムコーティング錠 |   |         | 赤褐色                              |
|                 | 777770      | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)<br>8.6 278 4.8   |         |                                  |
| アリセプト細粒 0.5%    | 細粒剤         |   |         | 白色                               |
| アリセプトD錠 3mg     | 口腔内崩壊錠      |   |         | 黄色                               |
|                 | E247        | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)<br>8.0 168 3.3   |         |                                  |
| アリセプトD錠 5mg     | 口腔内崩壊錠      |   |         | 白色                               |
|                 | E248        | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)<br>8.0 168 3.3   |         |                                  |
| アリセプトD錠 10mg    | 口腔内崩壊錠      |   |         | 淡赤色<br>割線入り                      |
|                 | E250        | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)<br>8.0 168 3.4   |         |                                  |
| アリセプト内服ゼリー 3mg  | 内服ゼリー剤      | <p>(上から見た図)<br/>50<br/>40(径)<br/>36(厚径)<br/>70.5<br/>14.6<br/>厚さ単位: mm<br/>(横から見た図)</p> |         | 白色～微黄色のゼリー剤ではないか又はわずかに特有なにおいがある。 |
|                 | —           |   |         |                                  |
|                 | 内服ゼリー剤      |   |         |                                  |
|                 | —           |   |         |                                  |
| アリセプト内服ゼリー 5mg  | 内服ゼリー剤      |   |         | 淡黄色                              |
|                 | —           |   |         |                                  |
| アリセプト内服ゼリー 10mg | 内服ゼリー剤      |   |         | 淡黄色                              |
|                 | —           |   |         |                                  |
| アリセプトドライシロップ 1% | ドライシロップ剤    |   |         |                                  |

(2) 製剤の物性

(アリセプト錠 3mg、アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg)  
硬 度：39N 以上

IV. 製剤に関する項目

(アリセプト細粒 0.5%)

粒度分布：本剤につき、日本薬局方「製剤の粒度の試験法」により試験を行うとき、細粒剤の規定に適合する。

高密度：0.35～0.55g/mL

(アリセプトD錠 3mg、アリセプトD錠 5mg、アリセプトD錠 10mg)

硬 度：20N 以上

(アリセプト内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg)

硬 さ：3×10<sup>2</sup>～2×10<sup>3</sup>N/m<sup>2</sup> 内

(アリセプトドライシロップ 1%)

粒 度：18号 (850μm) ふるいを全量通過し、30号 (500μm) ふるいに残留するものは全量の10%以下である。

(3) 識別コード

アリセプト錠 3mg : Eアリセプト 3  
 アリセプト錠 5mg : Eアリセプト 5  
 アリセプト錠 10mg : Eアリセプト 10  
 アリセプト細粒 0.5% : なし  
 アリセプトD錠 3mg : E247  
 アリセプトD錠 5mg : E248  
 アリセプトD錠 10mg : E250  
 アリセプト内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg : なし  
 アリセプトドライシロップ 1% : なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

(アリセプト内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg)  
 pH 3.2～4.0 内服用無菌製剤

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

アリセプト錠 3mg : 1錠中にドネペジル塩酸塩 3mg を含有する。  
 アリセプト錠 5mg : 1錠中にドネペジル塩酸塩 5mg を含有する。  
 アリセプト錠 10mg : 1錠中にドネペジル塩酸塩 10mg を含有する。  
 アリセプト細粒 0.5% : 1g 中にドネペジル塩酸塩 5mg を含有する。  
 アリセプトD錠 3mg : 1錠中にドネペジル塩酸塩 3mg を含有する。  
 アリセプトD錠 5mg : 1錠中にドネペジル塩酸塩 5mg を含有する。  
 アリセプトD錠 10mg : 1錠中にドネペジル塩酸塩 10mg を含有する。  
 アリセプト内服ゼリー 3mg : 1個中にドネペジル塩酸塩 3mg を含有する。  
 アリセプト内服ゼリー 5mg : 1個中にドネペジル塩酸塩 5mg を含有する。  
 アリセプト内服ゼリー 10mg : 1個中にドネペジル塩酸塩 10mg を含有する。  
 アリセプトドライシロップ 1% : 1g 中にドネペジル塩酸塩 10mg を含有する。

#### IV. 製剤に関する項目

##### (2) 添加物

- アリセプト錠 3mg：  
 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、ヒドロキシプロピロセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000 を含有する。
- アリセプト錠 5mg：  
 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、ヒドロキシプロピロセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000 を含有する。
- アリセプト錠 10mg：  
 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、ヒドロキシプロピロセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000 を含有する。
- アリセプト細粒 0.5%：  
 添加物として軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒドロキシプロピロセルロース、D-マンニトールを含有する。
- アリセプト D 錠 3mg：  
 添加物として黄色三二酸化鉄、カラギーナン、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール、D-マンニトールを含有する。
- アリセプト D 錠 5mg：  
 添加物としてカラギーナン、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール、D-マンニトールを含有する。
- アリセプト D 錠 10mg：  
 添加物としてカラギーナン、軽質無水ケイ酸、三二酸化鉄、ポリビニルアルコール、D-マンニトールを含有する。
- アリセプト内服ゼリー 3mg・5mg・10mg：  
 添加物としてアセスルファムカリウム、安息香酸ナトリウム、エデト酸カルシウムナトリウム水和物、カラギーナン、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、乳酸カルシウム水和物、パラオキシ安息香酸エチル、プロピレングリコール、粉末還元麦芽糖水アメ、ペクチン、香料、安息香酸ベンジル、エタノール、パニリンを含有する。
- アリセプトドライシロップ 1%：  
 添加物として、黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、スクラロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピロセルロース、D-マンニトールを含有する。

##### (3) その他

該当しない

#### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 4. 製剤の各種条件下における安定性

アリセプト錠 3mg

| 試験   | 保存条件      | 保存形態      | 保存期間              | 試験項目                     | 結果※2               |
|------|-----------|-----------|-------------------|--------------------------|--------------------|
| 長期保存 | 25℃/60%RH | PTP+紙箱    | 36 カ月             | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
| 加速   | 40℃/75%RH | PTP+紙箱    | 6 カ月              | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
| 無包装  | 温度        | ガラス瓶 (密栓) | 3 カ月              | 性状<br>溶出性<br>硬度<br>含量    | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      | 湿度        | 散薬瓶 (開放)  | 6 カ月              |                          |                    |
|      | 光         | シャーレ (開放) | 2 カ月 +<br>41 時間※1 |                          |                    |

※1：白色蛍光ランプを 2 カ月間 (総照射 146 万 lx・hr)、近紫外光ランプを 41 時間 (総近紫外放射エネルギー 200W・h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※2：規格値内の変化は変化なしと判断した。

アリセプト錠 5mg

| 試験   | 保存条件      | 保存形態                      | 保存期間              | 試験項目                     | 結果※2               |
|------|-----------|---------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------|
| 長期保存 | 25℃/60%RH | PTP+紙箱<br>ポリエチレン容器<br>+紙箱 | 36 カ月             | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
| 加速   | 40℃/75%RH | PTP+紙箱<br>ポリエチレン容器<br>+紙箱 | 6 カ月              | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
| 無包装  | 温度        | ポリエチレン容器 (密栓)             | 6 カ月              | 性状<br>溶出性<br>硬度<br>含量    | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      | 湿度        | 散薬瓶 (開放)                  | 6 カ月              |                          |                    |
|      | 光         | シャーレ (開放)                 | 2 カ月 +<br>41 時間※1 |                          |                    |

※1：白色蛍光ランプを 2 カ月間 (総照射 146 万 lx・hr)、近紫外光ランプを 41 時間 (総近紫外放射エネルギー 200W・h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※2：規格値内の変化は変化なしと判断した。

IV. 製剤に関する項目

アリセプト錠 10mg

| 試験   | 保存条件      | 保存形態                      | 保存期間                | 試験項目                     | 結果 <sup>※2</sup>                              |
|------|-----------|---------------------------|---------------------|--------------------------|---|
| 長期保存 | 30℃/65%RH | PTP+紙箱<br>ポリエチレン容器<br>+紙箱 | 36 カ月               | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。                            |
|      |           |                           | 36 カ月               |                          |   |
| 加速   | 40℃/75%RH | PTP+紙箱<br>ポリエチレン容器<br>+紙箱 | 6 カ月                | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。                            |
|      |           |                           | 6 カ月                |                          |   |
| 無包装  | 40℃       | ガラス瓶 (密栓)                 | 3 カ月                | 性状<br>溶出性<br>硬度<br>含量    | いずれの試験項目においても変化なし。<br>硬度低下、その他の試験項目においては変化なし。 |
|      |           |                           | 6 カ月                |                          |   |
|      |           |                           | 60 時間 <sup>※1</sup> |                          |   |
| 無包装  | 25℃/75%RH | シャーレ (開放)                 | 6 カ月                | 性状<br>溶出性<br>硬度<br>含量    | いずれの試験項目においても変化なし。<br>硬度低下、その他の試験項目においては変化なし。 |
|      |           |                           | 60 時間 <sup>※1</sup> |                          |   |
|      |           |                           | 60 時間 <sup>※1</sup> |                          |   |
| 無包装  | 2 万 lx    | シャーレ (開放)                 | 60 時間 <sup>※1</sup> | 性状<br>溶出性<br>硬度<br>含量    | いずれの試験項目においても変化なし。<br>硬度低下、その他の試験項目においては変化なし。 |
|      |           |                           | 60 時間 <sup>※1</sup> |                          |   |
|      |           |                           | 60 時間 <sup>※1</sup> |                          |   |

※1：キセノンランプを 60 時間 (総照射 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※2：規格値内の変化は変化なしと判断した。

アリセプト細粒 0.5%

| 試験   | 保存条件        | 保存形態                               | 保存期間                          | 試験項目                     | 結果 <sup>※3</sup>   |
|------|-------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--|
| 長期保存 | 25℃/60%RH   | 着色ポリセロ分包<br>+紙箱<br>ポリエチレン容器<br>+紙箱 | 36 カ月                         | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。   |
|      |             |                                    | 36 カ月                         |                          |  |
| 加速   | 40℃/75%RH   | 着色ポリセロ分包<br>+紙箱<br>ポリエチレン容器<br>+紙箱 | 6 カ月                          | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。   |
|      |             |                                    | 6 カ月                          |                          |  |
| 開封後  | 1,000lx+近紫外 | 着色ポリセロ分包<br>ポリエチレン容器<br>+紙箱        | 2 カ月 +<br>49 時間 <sup>※1</sup> | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。   |
|      |             |                                    | 2 カ月 +<br>49 時間 <sup>※1</sup> |                          |  |
| 苛酷   | 40℃/60%RH   | 散薬瓶 (開放)                           | 6 カ月                          | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。   |
|      |             |                                    | 6 カ月                          |                          |  |
| 無包装  | 25℃/75%RH   | ガラス瓶 (密栓)<br>シャーレ (開放)             | 3 カ月                          | 性状<br>溶出性<br>含量          | いずれの試験項目においても変化なし。<br>光照射面ごくわずかに黄変、溶出性低下 (60 時間後規格値外)。その他の試験項目においては変化なし。 |
|      |             |                                    | 60 時間 <sup>※2</sup>           |                          |  |
| 無包装  | 2 万 lx      | シャーレ (蓋)                           | 60 時間 <sup>※2</sup>           | 性状<br>溶出性<br>硬度<br>含量    | いずれの試験項目においても変化なし。<br>硬度低下、その他の試験項目においては変化なし。                            |
|      |             |                                    | 60 時間 <sup>※2</sup>           |                          |  |

※1：白色蛍光ランプを 2 カ月間 (総照射 146 万 lx・hr)、近紫外光ランプを 41 時間 (総近紫外放射エネルギー 200W・h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※2：キセノンランプを 60 時間 (総照射 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※3：規格値内の変化は変化なしと判断した。

IV. 製剤に関する項目

アリセプト D 錠 3mg

| 試験   | 保存条件      | 保存形態                                 | 保存期間                | 試験項目                           | 結果 <sup>※3</sup>                              |
|------|-----------|--------------------------------------|---------------------|--------------------------------|---|
| 長期保存 | 25℃/60%RH | PTP (UV カットフィルム)<br>+乾燥剤+アルミ袋<br>+紙箱 | 36 カ月               | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。                            |
|      |           |                                      | 36 カ月               |                                |   |
| 加速   | 40℃/75%RH | PTP (UV カットフィルム)<br>+乾燥剤+アルミ袋<br>+紙箱 | 6 カ月                | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。                            |
|      |           |                                      | 6 カ月                |                                |   |
| 開封後  | 25℃/60%RH | PTP (UV カットフィルム)                     | 12 カ月               | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。<br>硬度低下、その他の試験項目においては変化なし。 |
|      |           |                                      | 61 時間 <sup>※1</sup> |                                |   |
|      |           |                                      | 61 時間 <sup>※1</sup> |                                |   |
| 無包装  | 40℃       | ガラス瓶 (密栓)                            | 3 カ月                | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。                            |
|      |           |                                      | 3 カ月                |                                |   |
|      |           |                                      | 60 時間 <sup>※2</sup> |                                |   |
| 無包装  | 25℃/75%RH | シャーレ (開放)                            | 3 カ月                | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。<br>硬度低下、その他の試験項目においては変化なし。 |
|      |           |                                      | 3 カ月                |                                |   |
|      |           |                                      | 60 時間 <sup>※2</sup> |                                |   |
| 無包装  | 2 万 lx    | シャーレ (開放)                            | 60 時間 <sup>※2</sup> | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。<br>硬度低下、その他の試験項目においては変化なし。 |
|      |           |                                      | 60 時間 <sup>※2</sup> |                                |   |
|      |           |                                      | 60 時間 <sup>※2</sup> |                                |   |

※1：キセノンランプを 61 時間 (総照射 122 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※2：キセノンランプを 60 時間 (総照射 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※3：規格値内の変化は変化なしと判断した。

アリセプト D 錠 5mg

| 試験   | 保存条件      | 保存形態                                 | 保存期間                | 試験項目                           | 結果 <sup>※3</sup>                              |
|------|-----------|--------------------------------------|---------------------|--------------------------------|---|
| 長期保存 | 25℃/60%RH | PTP (UV カットフィルム)<br>+乾燥剤<br>+アルミ袋+紙箱 | 36 カ月               | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。                            |
|      |           |                                      | 36 カ月               |                                |   |
| 加速   | 40℃/75%RH | PTP (UV カットフィルム)<br>+乾燥剤<br>+アルミ袋+紙箱 | 6 カ月                | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。<br>硬度低下、その他の試験項目においては変化なし。 |
|      |           |                                      | 6 カ月                |                                |   |
| 開封後  | 25℃/60%RH | PTP (UV カットフィルム)                     | 12 カ月               | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。<br>硬度低下、その他の試験項目においては変化なし。 |
|      |           |                                      | 61 時間 <sup>※1</sup> |                                |   |
|      |           |                                      | 61 時間 <sup>※1</sup> |                                |   |
| 無包装  | 40℃       | ガラス瓶 (密栓)                            | 3 カ月                | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。<br>硬度低下、その他の試験項目においては変化なし。 |
|      |           |                                      | 3 カ月                |                                |   |
|      |           |                                      | 60 時間 <sup>※2</sup> |                                |   |
| 無包装  | 25℃/75%RH | シャーレ (開放)                            | 3 カ月                | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。<br>硬度低下、その他の試験項目においては変化なし。 |
|      |           |                                      | 3 カ月                |                                |   |
|      |           |                                      | 60 時間 <sup>※2</sup> |                                |   |
| 無包装  | 2 万 lx    | シャーレ (開放)                            | 60 時間 <sup>※2</sup> | 性状<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。<br>硬度低下、その他の試験項目においては変化なし。 |
|      |           |                                      | 60 時間 <sup>※2</sup> |                                |   |
|      |           |                                      | 60 時間 <sup>※2</sup> |                                |   |

※1：キセノンランプを 61 時間 (総照射 122 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※2：キセノンランプを 60 時間 (総照射 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※3：規格値内の変化は変化なしと判断した。

IV. 製剤に関する項目

アリセプト D 錠 10mg

| 試験   | 保存条件      | 保存形態                         | 保存期間    | 試験項目                                 | 結果※2               |
|------|-----------|------------------------------|---------|--------------------------------------|--------------------|
| 加速   | 40℃/75%RH | PTP (UV カットフィルム) + アルミ袋 + 紙箱 | 6 カ月    | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      |           | アルミ袋 + 紙箱                    |         |                                      | いずれの試験項目においても変化なし。 |
| 無包装  | 湿度        | ガラス瓶 (密栓)                    | 3 カ月    | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      | 湿度        | シヤーレ (開放)                    | 3 カ月    | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      | 光         | シヤーレ (開放)                    | 60 時間※1 | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>硬度<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
| 半割状態 | 湿度        | シヤーレ (開放)                    | 3 カ月    | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>乾燥減量<br>含量      | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      | 光         | シヤーレ (開放)                    | 60 時間※1 | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>乾燥減量<br>含量      | いずれの試験項目においても変化なし。 |

※1：キセノンランプを 60 時間 (総照度 120 万 lx·hr、総近紫外放射エネルギー 200W·h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※2：規格値内の変化は変化なしと判断した。

アリセプト内服ゼリー 3mg

| 試験   | 保存条件      | 保存形態                     | 保存期間    | 試験項目                           | 結果※2               |
|------|-----------|--------------------------|---------|--------------------------------|--------------------|
| 長期保存 | 25℃/60%RH | カップ容器 + 脱酸素剤 + アルミ袋 + 紙箱 | 36 カ月   | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      |           | カップ容器 + 脱酸素剤 + アルミ袋 + 紙箱 |         |                                | いずれの試験項目においても変化なし。 |
| 加速   | 40℃/75%RH | カップ容器 + 脱酸素剤 + アルミ袋 + 紙箱 | 6 カ月    | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      |           | カップ容器 + 脱酸素剤 + アルミ袋 + 紙箱 |         |                                | いずれの試験項目においても変化なし。 |
| 開封後  | 湿度        | カップ容器                    | 6 カ月    | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      | 光         | カップ容器                    | 60 時間※1 | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |

※1：キセノンランプを 60 時間 (総照度 120 万 lx·hr、総近紫外放射エネルギー 200W·h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※2：規格値内の変化は変化なしと判断した。

IV. 製剤に関する項目

アリセプト内服ゼリー 5mg

| 試験   | 保存条件      | 保存形態                     | 保存期間    | 試験項目                           | 結果※2               |
|------|-----------|--------------------------|---------|--------------------------------|--------------------|
| 長期保存 | 25℃/60%RH | カップ容器 + 脱酸素剤 + アルミ袋 + 紙箱 | 36 カ月   | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      |           | カップ容器 + 脱酸素剤 + アルミ袋 + 紙箱 |         |                                | いずれの試験項目においても変化なし。 |
| 加速   | 40℃/75%RH | カップ容器 + 脱酸素剤 + アルミ袋 + 紙箱 | 6 カ月    | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      |           | カップ容器 + 脱酸素剤 + アルミ袋 + 紙箱 |         |                                | いずれの試験項目においても変化なし。 |
| 開封後  | 湿度        | カップ容器                    | 6 カ月    | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      | 光         | カップ容器                    | 60 時間※1 | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |

※1：キセノンランプを 60 時間 (総照度 120 万 lx·hr、総近紫外放射エネルギー 200W·h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※2：規格値内の変化は変化なしと判断した。

アリセプト内服ゼリー 10mg

| 試験   | 保存条件      | 保存形態                     | 保存期間    | 試験項目                           | 結果※2               |
|------|-----------|--------------------------|---------|--------------------------------|--------------------|
| 長期保存 | 25℃/60%RH | カップ容器 + 脱酸素剤 + アルミ袋 + 紙箱 | 36 カ月   | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      |           | カップ容器 + 脱酸素剤 + アルミ袋 + 紙箱 |         |                                | いずれの試験項目においても変化なし。 |
| 加速   | 40℃/75%RH | カップ容器 + 脱酸素剤 + アルミ袋 + 紙箱 | 6 カ月    | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      |           | カップ容器 + 脱酸素剤 + アルミ袋 + 紙箱 |         |                                | いずれの試験項目においても変化なし。 |
| 開封後  | 湿度        | カップ容器                    | 6 カ月    | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |
|      | 光         | カップ容器                    | 60 時間※1 | 性状<br>pH<br>総分解物量<br>溶出性<br>含量 | いずれの試験項目においても変化なし。 |

※1：キセノンランプを 60 時間 (総照度 120 万 lx·hr、総近紫外放射エネルギー 200W·h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※2：規格値内の変化は変化なしと判断した。

#### IV. 製剤に関する項目

##### アリセプトドライドシロップ1%

| 試験  | 保存条件       | 保存形態                | 保存期間   | 試験項目                                  | 結果※2                         |
|-----|------------|---------------------|--------|---------------------------------------|------------------------------|
| 加速  | 40°C/75%RH | アルミ分包+紙箱            | 6カ月    | 性状<br>類縁物質<br>溶出性<br>含量               | いずれの試験項目においても変化なし。           |
|     |            | ポリエチレン容器<br>+乾燥剤+紙箱 | 6カ月    | 性状<br>類縁物質<br>溶出性<br>含量               | いずれの試験項目においても変化なし。           |
| 無包装 | 温度         | ガラス瓶 (密栓)           | 3カ月    | 性状<br>類縁物質<br>溶出性<br>含量               | いずれの試験項目においても変化なし。           |
|     | 湿度         | シャーレ (開放)           | 6カ月    | 性状<br>類縁物質<br>溶出性<br>含量               | 軽度のフロッキング、その他の試験項目においては変化なし。 |
|     | 光          | シャーレ (開放)           | 60時間※1 | 類縁物質増加 (60時間後規格値外)、その他の試験項目においては変化なし。 |                              |

※1: キセノンランプを60時間 (総照度 120万lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>) 照射した。

※2: 規格値内の変化は変化なしと判断した。

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

アリセプトドライドシロップ1%の調製法

本剤は、服用直前に水で懸濁し速やかに服用するが、粉末のまま水とともに服用することもできる。  
(「VIII-14. 適用上の注意の項」参照)

アリセプトドライドシロップ1%の懸濁時間

アリセプトドライドシロップ1%の製剤特性を評価するため、攪拌法と振とう法を用いて均一な懸濁液となるまでの時間を測定した。

##### (1) 攪拌法

20mLのビーカーに水道水10mLを入れ、アリセプトドライドシロップ1% 0.5gあるいは1gを加え、直ちにガラス棒で毎秒2回転の速度で攪拌する。本品を水に加えた時点から均一な懸濁液となるまでの時間を測定した。

##### アリセプトドライドシロップ1%懸濁時間 (攪拌法)

| 濃度        | 均一な懸濁液となるまでの時間 (秒) |     |     |     |     |     | 平均 |
|-----------|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|
|           | 1回目                | 2回目 | 3回目 | 4回目 | 5回目 | 6回目 |    |
| 0.5g/10mL | 18                 | 19  | 20  | 19  | 24  | 19  | 20 |
| 1g/10mL   | 21                 | 17  | 24  | 20  | 23  | 22  | 21 |

水温 20°C

(エーザイ社内資料)

#### IV. 製剤に関する項目

##### (2) 振とう法

25mLの共栓付き試験管に水道水10mLを入れ、アリセプトドライドシロップ1% 0.5gあるいは1gを加え、直ちに1往復約2秒の速度で試験管を180度転倒 (振とう) する。本品を水に加えた時点から均一な懸濁液となるまでの時間を測定した。

##### アリセプトドライドシロップ1%懸濁時間 (振とう法)

| 濃度        | 均一な懸濁液となるまでの時間 (秒) |     |     |     |     |     | 平均 |
|-----------|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|
|           | 1回目                | 2回目 | 3回目 | 4回目 | 5回目 | 6回目 |    |
| 0.5g/10mL | 16                 | 15  | 14  | 15  | 18  | 12  | 15 |
| 1g/10mL   | 20                 | 20  | 17  | 20  | 18  | 19  | 19 |

水温 20°C

(エーザイ社内資料)

アリセプトドライドシロップ1%の懸濁液調製後の安定性

アリセプトドライドシロップ1% 1gに水10mLを加え懸濁液を調製した後、懸濁液を透明ガラス容器に入れ、25°C・1,000lxの環境で24時間まで保存し、安定性を評価した。この結果、pH・含量・類縁物質に変化は認められなかった。

| 試験項目      | 懸濁液調製時 | 25°C・1,000lx<br>24時間後 |
|-----------|--------|-----------------------|
| pH        | 5.1    | 5.2                   |
| 含量 (残存率%) | 100.0  | 100.6                 |
| 類縁物質      | 適合     | 適合                    |

#### 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

アリセプト細粒0.5%との併用が予想される内服薬剤との配合変化の詳細は、巻末の別表「アリセプト細粒0.5% 配合試験成績一覧」に示した。

アリセプト内服ゼリー5mgとの併用が予想される内服薬との配合変化の詳細は、巻末の別表「アリセプト内服ゼリー5mg 配合試験成績一覧」に示した。

アリセプトドライドシロップ1%との併用が予想される内服薬との配合変化の詳細は、巻末の別表「アリセプトドライドシロップ1% 配合試験成績一覧」に示した。

#### 7. 溶出性

日本薬局方「溶出試験法」パドル法により試験を行う。

(アリセプト錠3mg、アリセプト錠5mg、アリセプト錠10mg、アリセプト錠10mg、アリセプト細粒0.5%)

条件: 回転数 毎分50回転

試験液 溶出試験第2液

規格: 15分 80%以上

(アリセプトD錠3mg、アリセプトD錠5mg、アリセプトD錠10mg)

条件: 回転数 毎分50回転

試験液 0.1mol/L 塩酸試験液

規格: 15分 80%以上

#### IV. 製剤に関する項目

〈アリセプト内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg〉

条 件：回転数 毎分 50 回転  
試験液 0.1mol/L 塩酸試験液  
規 格：15 分 75%以上

〈アリセプトドライシロップ 1%〉

条 件：回転数 毎分 50 回転  
試験液 溶出試験第 2 液  
規 格：15 分 85%以上

#### 8. 生物学的試験法

該当しない

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方「紫外可視吸光度測定法」により吸収スペクトルを測定するとき、波長 228～232nm、269～273nm 及び 313～317nm に吸収の極大を示す。

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー法（測定波長：271nm）

#### 11. 力価

該当しない

#### 12. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の分解物として類縁物質が混入する可能性があるが、「IV-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項に示したようにいずれも品質に影響を与えない程度であった。

#### 13. 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

#### 14. その他

- 〈アリセプト内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg〉
  - ・ 常温で 3 年間の使用期限を保証するため、エージレス\*（脱酸素剤）をアルミピロー内部に糊付け封入している。
  - ・ 1 回分の容量は 10g のゼリーが充填されている（約 6 kcal）。
  - ・ 甘味料には自然な甘さの還元麦芽糖水あめとカロリーを抑えるためにアセスルフアムカリウムを用いており、はちみつレモン風味である。

#### V. 治療に関する項目

##### 1. 効能又は効果

- (1) 承認を受けた効能又は効果  
アルツハイマー型認知症及びびレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

- (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意

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びレビー小体型認知症以外の認知症疾患において本剤の有効性は確認されていない。

（解説）

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. 本剤の臨床試験ではアルツハイマー型認知症患者を対象に実施され、効果が認められたものであり、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. レビー小体型認知症の診断基準に基づき適切に診断され、投与継続の要否についても適切に判断されることが重要である。

2. 臨床試験において、レビー小体型認知症の精神症状・行動障害に対する有効性は示されていない。

両効能共通

1. 本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、コリン作動性神経系の賦活によりアルツハイマー型認知症及びびレビー小体型認知症の症状を改善することを目的としており、病態そのものの進行を抑制する薬剤ではない。

2. 本剤のアルツハイマー型認知症及びびレビー小体型認知症に対する有効性は臨床試験により確認されている。しかし、他の認知症疾患での認知機能、全般臨床症状に対する成績は得られていない。

##### 2. 用法及び用量

- (1) 承認を受けた用法及び用量

〈アリセプト錠 3mg、アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg〉〈アリセプト細粒 0.5%〉

〈アリセプト D 錠 3mg、アリセプト D 錠 5mg、アリセプト D 錠 10mg〉

〈アリセプト内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg〉

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 3 mg から開始し、1～2 週間後に 5 mg 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。

## V. 治療に関する項目

(参考) アリセプト細粒 0.5%

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

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

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。

(アリセプトドライトシロップ1%)

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(本剤0.3g)から開始し、1～2週間後に5mg(本剤0.5g)に増量し、経口投与する。高度アルツハイマー型認知症患者には、5mg(本剤0.5g)で4週間以上経過後、10mg(本剤1.0g)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(本剤0.3g)から開始し、1～2週間後に5mg(本剤0.5g)に増量し、経口投与する。5mg(本剤0.5g)で4週間以上経過後、10mg(本剤1.0g)に増量する。なお、症状により5mg(本剤0.5g)まで減量できる。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

(アリセプト錠 3mg、アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg、アリセプト細粒 0.5%)

(アリセプトD錠 3mg、アリセプトD錠 5mg、アリセプトD錠 10mg)

(アリセプト内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg)

- 3mg/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。

## V. 治療に関する項目

(アリセプトドライトシロップ1%)

- 3mg(本剤0.3g)/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(本剤1.0g)/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。

(解説)

- 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後期臨床第II相試験において、5mg(n=64)、3mg(n=64)又はプラセボ(n=59)を1日1回12週間経口投与する並行群間二重盲検比較試験を行った。その結果、5mg群は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に有効であるが、5mg群でみられた急性の消化器症状を防ぐ目的で、投与初期は低用量から開始することが望ましいと考えられた(詳細は「V-3-(5)-1」無作為化並行用量反応試験)の項参照。
- 「高度アルツハイマー型認知症」の効能追加時に実施した臨床試験では、10mg投与群における消化器系副作用に関する発現率が高く、また、10mg増量後の比較的短い時間で消化器系副作用が発現している。このため、高度アルツハイマー型認知症の患者に対して本剤を10mgに増量する場合には、消化器系の症状に注意することが必要と考えられた(詳細は「V-3-(5)-3」安全性試験②高度アルツハイマー型認知症」の項参照)。

【参考】「高度アルツハイマー型認知症」の効能追加に向けて実施した臨床試験(国内231試験)における消化器系副作用の発現時期別状況

| 投与期間        | 0週                   | 2週        | 6週     | 8週     | 16週   | 24週   |
|-------------|----------------------|-----------|--------|--------|-------|-------|
| プラセボ群       | ←                    |           |        |        |       |       |
| 5mg群        | ← 3mg ←              |           |        |        |       |       |
| 10mg群       | ← 3mg ← 5mg ← 10mg ← |           |        |        |       |       |
| 消化器系副作用発現状況 | 発現時期                 |           |        |        |       |       |
| 2週未満        | 2週以上                 | 6週以上      | 8週以上   | 16週以上  | 24週未満 | 16週以上 |
| 2(1.9)      | 2(1.9)               | 2(1.9)    | 5(5.1) | 5(5.1) | 0     | 0     |
| n=105       | n=105                | n=102     | n=99   | n=88   |       |       |
| 3(3.0)      | 2(2.0)               | 1(1.0)    | 3(3.2) | 0      |       |       |
| n=101       | n=98                 | n=96      | n=94   |        |       |       |
| 9(9.4*)     | 5(5.3)               | 11(12.5*) | 4(4.6) | 3(3.9) |       |       |
| n=96        | n=94                 | n=88      | n=87   | n=77   |       |       |

数値は例数、( )は%、n：解析対象例数  
 \* プラセボ群と比較して有意差あり(2週未満：p=0.028、6週以上8週未満：p<0.001；Fisherの正確確率法)

- 本剤投与の際には、医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 軽度及び中等度アルツハイマー型認知症 (国内)

| 試験区分     | 試験の種類   | 対象                | 症例数 | 投与量                             | 投与期間        |
|----------|---------|-------------------|-----|---------------------------------|-------------|
| 第 I 相    | 単盲検     | 健康成人男子            | 20  | 0.3mg, 1mg, 2mg, 5mg, 8mg, 10mg | 単回          |
| 第 II 相   | クロスオーバー | 健康成人男子            | 12  | 2mg                             | 単回          |
| 試験       | 食事効果    | 健康成人男子            | 9   | プラセボ, 2mg                       | 21 日間       |
|          | 反復 (1)  | 健康成人男子            | 19  | プラセボ, 5mg, 8mg                  | 14 日間       |
|          | 反復 (2)  | 健康成人男子            | 6   | 2mg                             | 単回          |
| 高齢者薬物動態  | オープン    | 高齢者               | 16  | 錠剤 (1.5, 5mg) 細粒 (5mg)          | 単回          |
| 同毒性試験    | クロスオーバー | 健康成人男子            | 64  | 1mg, 2mg                        | 8 週間~12 週間  |
| 前期第 II 相 | オープン    | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 9   | 3mg                             | 12 週間~18 週間 |
| 前期第 II 相 | オープン    | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 69  | 0.1mg, 2mg                      | 8 週間        |
| 後期第 II 相 | 二重盲検    | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 46  | 2mg                             | 24 週間~48 週間 |
| 後期第 II 相 | オープン    | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 39  | プラセボ, 2mg                       | 24 週間~48 週間 |
| 後期第 II 相 | 二重盲検    | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 20  | 3mg, 4mg, 5mg                   | 12 週間       |
| 後期第 II 相 | 漸増法     | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 190 | プラセボ, 3mg, 5mg                  | 12 週間       |
| 後期第 II 相 | 二重盲検    | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 268 | プラセボ, 5mg                       | 24 週間       |
| 長期投与試験   | オープン    | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 265 | 5mg                             | 52 週間       |

アリセプト錠で実施した臨床試験

2) 軽度及び中等度アルツハイマー型認知症 (外国)

| 試験区分                     | 試験の種類   | 対象          | 症例数 | 投与量                                | 投与期間  |
|--------------------------|---------|-------------|-----|------------------------------------|-------|
| 第 I 相・単回                 | 二重盲検    | 健康成人男子      | 48  | 0.3mg, 0.6mg, 0.9mg, 2mg, 4mg, 6mg | 単回    |
| 第 I 相・反復                 | 二重盲検    | 健康成人男子      | 27  | 1mg, 3mg, 5mg                      | 21 日間 |
| 臨床薬理試験                   | 二重盲検    | 健康成人        | 14  | 5mg, 10mg                          | 28 日間 |
| <sup>14</sup> C-E2020 単回 | オープン    | 健康成人        | 8   | 5mg                                | 単回    |
| 夜投与薬物動態                  | 二重盲検    | 健康成人        | 16  | 5mg, 10mg                          | 28 日間 |
| 肝疾患患者                    | オープン    | 肝疾患患者, 健康成人 | 20  | 5mg                                | 単回    |
| 肝疾患患者                    | オープン    | 肝疾患患者, 健康成人 | 35  | 5mg                                | 24 日間 |
| 腎障害患者                    | オープン    | 腎障害患者, 健康成人 | 22  | 5mg                                | 単回    |
| 腎障害患者                    | オープン    | 腎障害患者, 健康成人 | 36  | 5mg                                | 23 日間 |
| シメチジン                    | クロスオーバー | 健康成人男子      | 19  | 5mg (シメチジン: 800mg)                 | 7 日間  |
| 薬物相互作用                   | クロスオーバー | 健康成人男子      | 12  | 5mg (ジゴキシン: 0.25mg)                | 単回    |
| 薬物相互作用                   | クロスオーバー | 健康成人男子      | 13  | 5mg (テオフィリン: 200mg, 300mg)         | 10 日間 |
| 薬物相互作用                   | クロスオーバー | 健康成人男子      | 13  | 5mg, 10mg (ワルファリン: 5mg)            | 19 日間 |
| 薬物相互作用                   | クロスオーバー | 健康成人        | 18  | 5mg (ケトコナゾール: 200mg)               | 7 日間  |

V. 治療に関する項目

| 試験区分      | 試験の種類   | 対象                | 症例数 | 投与量                            | 投与期間   |
|-----------|---------|-------------------|-----|--------------------------------|--------|
| 薬物相互作用    | クロスオーバー | 健康成人              | 12  | 5mg (チオリダジン: 50mg)             | 15 日間  |
| 薬物相互作用    | オープン    | 統合失調症患者, 健康成人     | 24  | 5mg (リスペリドン: 1, 2, 3, 4mg)     | 7 日間   |
| 薬物相互作用    | クロスオーバー | パーキンソン病患者, 健康成人   | 51  | プラセボ, 5mg (レボドパ/カルベドパ: ~800mg) | 15 日間  |
| 第 II 相試験  | 二重盲検    | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 161 | プラセボ, 1mg, 3mg, 5mg            | 12 週間  |
| 第 II 相試験  | オープン    | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 133 | 3mg, 5mg, 7mg, 10mg            | 192 週間 |
| 第 III 相試験 | 二重盲検    | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 468 | プラセボ, 5mg, 10mg                | 12 週間  |
| 第 III 相試験 | 二重盲検    | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 473 | プラセボ, 5mg, 10mg                | 24 週間  |
| 第 III 相試験 | オープン    | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 763 | 5mg, 10mg                      | 144 週間 |
| 第 III 相試験 | 二重盲検    | 軽度・中等度アルツハイマー型認知症 | 818 | プラセボ, 5mg, 10mg                | 24 週間  |

アリセプト錠で実施した臨床試験

3) 高度アルツハイマー型認知症 (国内および外国)

| 試験区分            | 試験の種類 | 対象                | 症例数 | 投与量             | 投与期間   |
|-----------------|-------|-------------------|-----|-----------------|--------|
| 第 II 相試験 (国内)   | 二重盲検  | 高度アルツハイマー型認知症     | 302 | プラセボ, 5mg, 10mg | 24 週間  |
| 第 II 相試験 (国内)   | オープン  | 高度アルツハイマー型認知症     | 189 | 10mg            | 52 週間  |
| 外国臨床試験 (米国等)    | 二重盲検  | 高度アルツハイマー型認知症     | 343 | プラセボ, 10mg      | 24 週間  |
| 外国臨床試験 (カナダ等)   | 二重盲検  | 中等度・高度アルツハイマー型認知症 | 290 | プラセボ, 10mg      | 24 週間  |
| 外国臨床試験 (スウェーデン) | 二重盲検  | 高度アルツハイマー型認知症     | 248 | プラセボ, 10mg      | 180 日間 |

アリセプト錠で実施した臨床試験

4) レビー小体型認知症 (国内)

| 試験区分      | 試験の種類                  | 対象                        | 症例数  | 投与量  | 投与期間 |
|-----------|------------------------|---------------------------|--|--|------|
| 第 II 相試験  | プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 | Probable DLB <sup>a</sup> | 139 例 <sup>c</sup>   | プラセボ, 3mg, 5mg, 10mg   | 12 週 |
| 第 II 相試験  | 非対照非盲検試験               | Probable DLB <sup>a</sup> | 108 例 <sup>c</sup><br>52 週完了<br>81 例                               | 5mg (3mgへ減量可)  | 52 週 |
| 第 III 相試験 | プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 | Probable DLB <sup>a</sup> | 142 例 <sup>c</sup><br>52 週完了<br>100 例<br>うち全期間<br>うち全期間<br>実薬 66 例 | 0~12 週<br>プラセボ, 5mg, 10mg<br>12~24 週<br>プラセボ (16 週以降<br>5mg), 5mg, 10mg<br>24~52 週<br>10mg (5mgへ減量可) | 52 週 |

DLB = dementia with Lewy bodies  
a : CDLB ガイドライン臨床診断基準に合致する probable DLB 患者  
b : 漸増用量は記載せず、維持用量のみ記載  
c : 安全性解析対象例数

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

1) 軽度およ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 (p=0.000, U 検定)。「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  |      | 軽度改善 | 軽度悪化 | 著明改善 | 著明悪化 | 判定不能 | 合計    |
|------|-----|------|------|------|------|------|------|-------|
|      | 改善  | 悪化   |      |      |      |      |      |       |
| 5mg  | 例数  | 1    | 19   | 40   | 36   | 15   | 4    | 1     |
|      | %   | (1)  | (16) | (34) | (31) | (13) | (3)  | (1)   |
| プラセボ | 例数  | 1    | 13   | 10   | 40   | 21   | 21   | 5     |
|      | %   | (1)  | (12) | (9)  | (36) | (19) | (19) | (4)   |
|      | 区分% | (13) | (17) | (34) | (31) | (17) | (43) | (112) |

PC (Protocol Compatible) 解析を行っている。

認知機能評価する Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) の日本語版である ADAS-Jcog 得点を表に示す (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 (p<0.05, U 検定)。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 <sup>※1</sup> |       | 変化量の群間比較<br>平均差 <sup>※2</sup> |
|------------------|------|------------------------|-------|-------------------------------|
|                  |      | 平均値±S.E. (n)           | 標準差   |                               |
| 12週              | 5mg  | -3.03±0.47             | (106) | —                             |
|                  | プラセボ | -0.84±0.50             | (101) |                               |
| 24週              | 5mg  | -3.07±0.50             | (96)  | —                             |
|                  | プラセボ | -0.11±0.56             | (86)  |                               |
| 最終 <sup>※3</sup> | 5mg  | -2.70±0.48             | (107) | —                             |
|                  | プラセボ | -0.26±0.52             | (98)  |                               |

PC解析を行っている。(マイナス値は改善を示す。)

重症度評価尺度である Clinical Dementia Rating (CDR) 合計点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 (p<0.05, U 検定)。

CDR合計点の経時変化

| 評価時期 | 投与群  | 0週からの変化量 <sup>※1</sup> |       | 変化量の群間比較<br>平均差 <sup>※2</sup> |
|------|------|------------------------|-------|-------------------------------|
|      |      | 平均値±S.E. (n)           | 標準差   |                               |
| 12週  | 5mg  | -0.12±0.08             | (113) | —                             |
|      | プラセボ | 0.23±0.10              | (109) |                               |
| 24週  | 5mg  | -0.14±0.13             | (104) | —                             |
|      | プラセボ | 0.72±0.17              | (95)  |                               |

V. 治療に関する項目

CDR合計点の経時変化

| 評価時期             | 投与群  | 0週からの変化量 <sup>※1</sup> |       | 変化量の群間比較<br>平均差 <sup>※2</sup> |
|------------------|------|------------------------|-------|-------------------------------|
|                  |      | 平均値±S.E. (n)           | 標準差   |                               |
| 最終 <sup>※3</sup> | 5mg  | -0.10±0.12             | (116) | —                             |
|                  | プラセボ | 0.75±0.15              | (112) |                               |

PC解析を行っている。(マイナス値は改善を示す。)

※1: [各評価時期の値]-[0週時の値]

※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。

なお、副作用の発現率は 5mg 群 10% (14/136)、プラセボ群 8% (10/131) であり、両群間に有意差は認められなかった。5mg 群における主な副作用は消化器症状であり、下痢及び嘔気各 3 件 (2%)、便秘 2 件 (1%)、腹痛、嘔吐、食欲不振及び腹部膨満各 1 件 (1%) であった。これらの症状を含めすべての症状において両群間に有意差は認められなかった。(②)

■ADAS-Jcog

認知機能評価するための方法であり、「単語再生、口頭言語能力、言語の聴覚的理解、自発語における喚語困難、口頭命令に従う、手指および物品呼称、構成行為、観念運動、見当識、単語再認、テスト教示の再生能力」の項目より評価する。得点の範囲は 0~70 点 (正常→重度) である。

■CDR

認知症の重症度を評価するための方法であり、「記憶・見当識・判断力と問題解決・社会適応・家族状況及び趣味・介護状況」について、患者の診察や周囲の人からの情報で評価する。健康 (CDR 0)、認知症の疑い (CDR 0.5)、軽度認知症 (CDR 1)、中等度認知症 (CDR 2)、重度認知症 (CDR 3) のいずれかに評定する。

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 |     | 軽度改善 |      | 軽度悪化 |      | 著明悪化 |     | 判定不能 | 合計 |
|------|----|------|-----|------|------|------|------|------|-----|------|----|
|      |    | 例数   | %   | 例数   | %    | 例数   | %    | 例数   | %   |      |    |
| 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) |      |    |

V. 治療に関する項目

認知機能の評価する The Severe Impairment Battery (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。

| 最終時 <sup>※1</sup> の SIB |                | 0 週からの変化量 <sup>※2</sup> | 変化量の群間比較          |
|-------------------------|----------------|-------------------------|-------------------|
| 投与群                     | 平均値±S.E. (n)   |                         | 平均差 <sup>※3</sup> |
| 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) |                         | —                 |

※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週時の値]  
 ※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]  
 (プラス値は改善を示す。)

なお、副作用の発現率は、プラセボ群、5mg 群、10mg 群それぞれ 21.0% (22/105)、28.7% (29/101)、46.9% (45/96) であり、10mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた (p<0.001; Fisher の直接確率法)。実薬群における主な副作用は消化器症状であり、3例以上発現した消化器症状として、嘔吐が14例 (5mg 群: 2例、10mg 群: 12例)、悪心が7例 (5mg 群: 4例、10mg 群: 3例)、食欲不振が6例 (5mg 群: 0例、10mg 群: 6例)、食欲減退が5例 (5mg 群: 1例、10mg 群: 4例)、下痢が5例 (5mg 群: 1例、10mg 群: 4例)、便秘が3例 (5mg 群: 1例、10mg 群: 2例) に認められた。嘔吐の副作用発現率は、10mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた (p=0.035; Fisher の直接確率法)。

■ CIBIC plus

患者の臨床症状を4領域(状態のあらまし、認知機能、行動、日常生活動作能力)に分けて評価する方法である。それぞれの項目について患者と介護者に面接し、患者の症状について投与前と比較し、全般的な変化を「大幅な改善、中程度の改善、若干の改善、不変、若干の悪化、中程度の悪化、大幅な悪化」の7段階の評価と判定不能で評価する。CIBIC plusの評価は、評価の偏りを避けるために患者の担当医とは異なる医師を評価者としており、患者だけでなく介護者にも面接をする。

■ SIB

高度に障害された認知機能の評価するもので、高度の認知症患者を念頭において作成されている。SIBは高度例に対する認知機能検査として、信頼性の高い評価方法である。SIBは、社会的相互行為、記憶、見当識、注意、実行、視空間能力、言語、構成、名前への志向の9項目(40の質問項目)から構成され、患者との面接によって合計得点100点で評価する。

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例を対象にアリセプト錠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。

\* Mini-Mental State Examination

V. 治療に関する項目

最終時の CIBIC plus

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

認知機能の評価する 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<sup>※1</sup>の MMSE

| 投与群  | 0 週からの変化量 <sup>※2</sup> |  | 変化量の群間比較          |  |
|------|-------------------------|--|-------------------|--|
|      | 平均値±S.D. (n)            |  | 平均差 <sup>※3</sup> |  |
| 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。

\* Neuropsychiatric Inventory

最終時<sup>※1</sup>の NPI-2

| 投与群  | 0 週からの変化量 <sup>※2</sup> |  | 変化量の群間比較          |  |
|------|-------------------------|--|-------------------|--|
|      | 平均値±S.D. (n)            |  | 平均差 <sup>※3</sup> |  |
| 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。(4)(5)

## V. 治療に関する項目

### ■MMSE

認知機能の評価する方法で、「見当識、記憶、注意、計算、近時・遠隔記憶、了解、読書、書き・デザイン」から評価する。簡単に種々の認知能力を評価でき、さらに動作性能力も評価できる。得点の範囲は30～0点（正第一重度）である。

### ■NPI

介護者による精神症状を評価するための方法。妄想、幻覚、興奮、うつ、不安、多幸、多幸、無感情、脱抑制、易刺激性、異常行動の10項目につき、それぞれの頻度を1～4の4段階で、重症度を1～3の3段階で評価する。点数が高いほど頻度、重症度が大きいことを示している。各項目のスコアは頻度×重症度で表され(1～12点)、10項目で合計1～120点となる。

(2) レビュー小体型認知症患者(MMSE得点:10点以上26点以下)142例を対象にアリセプト錠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。

認知機能の評価する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<sup>※1</sup>のMMSE

| 投与群  | 0週からの変化量 <sup>※2</sup> |      | 変化量の群間比較          |                   |
|------|------------------------|------|-------------------|-------------------|
|      | 平均値±S.E.               | (n)  | 平均値 <sup>※3</sup> | 平均差 <sup>※3</sup> |
| 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<sup>※1</sup>のNPI-2

| 投与群  | 0週からの変化量 <sup>※2</sup> |      | 変化量の群間比較          |                   |
|------|------------------------|------|-------------------|-------------------|
|      | 平均値±S.E.               | (n)  | 平均値 <sup>※3</sup> | 平均差 <sup>※3</sup> |
| 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」— [10週の時]

※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に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。(6)

## V. 治療に関する項目

### (3) 臨床薬理試験

健康成人男子を対象に単回投与試験(0.3～10mg<sup>①</sup>)、食事効果試験(2mg<sup>②</sup>、単回)及び21日間反復投与試験(2mg<sup>③</sup>/日)を実施した。10mg単回投与時にはアセチルコリン刺激によると思われる消化器症状が高頻度で認められたが、8mg<sup>④</sup>以下の用量で認められた有害事象は軽度であり、安全性には問題なかった。臨床問題となる臨床検査値異常変動は認められなかった。

本剤の単回投与時の消失半減期が約80時間であることを考慮すると、本剤反復投与時の未変化体血漿中濃度が10mg単回投与の最高血漿中未変化体濃度を超えないと予測される反復投与の用量は2mg<sup>⑤</sup>/日と判断された。2mg<sup>⑥</sup>/日反復投与試験の結果、安全性上問題となる所見は認められなかった。2mg<sup>⑦</sup>単回投与による食事効果試験においても安全性に問題は認められなかった。65歳以上85歳未満の高齢者を対象に本剤2mg<sup>⑧</sup>を単回投与した結果、忍容性に問題はなかった。

その後、後期臨床第II相の前段階での試験結果から、2mg<sup>⑨</sup>/日の用量ではアルツハイマー型認知症患者の認知機能を改善できず、3mg/日以上で用量反応関係を検討することが必要と考えられた。このため、健康成人男子を対象に本剤5mg/日又は8mg<sup>⑩</sup>/日又は14日間反復投与する試験を追加した。5mg/日では6名中2名に副作用が認められたものの、いずれも軽度で一過性であり、また、臨床検査及びその他の検査において臨床問題となる変化が認められなかったことから、5mg反復投与では安全性に問題はないと考えられた。8mg<sup>⑪</sup>/日では副作用の発現が多く、軽度から中等度の副作用が6名中5名に認められた。以上、反復投与試験の結果から5mg/日が好ましいと判断された。

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。」、レビュー小体型認知症では「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。」である。

### (4) 探索的試験

#### ①アルツハイマー型認知症

10mg単回投与において有害事象が高頻度でみられ、反復投与試験で安全性を確実に確保できる臨床用量は2mg<sup>⑫</sup>/日であると判断された。そこで、2mg<sup>⑬</sup>/日を中心とした用量で種々の試験を実施し、投与期間の延長や認知機能評価尺度ADAS-Jcogの使用によって有効性を検討しようとした。その結果、2mg<sup>⑭</sup>/日では明らかな有効性は認められなかった。一方、米国における臨床第II相試験の結果、5mg/日では有効性及び安全性が認められた。以上から、後期臨床第II相試験の後半の用量設定試験は、5mg/日まで増量することとした。

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症64例を対象に、本剤1mg<sup>⑮</sup>又は2mg<sup>⑯</sup>を1日1回、8～12週間投与するオープン試験を実施した。その結果、長谷川式簡易知覚機能評価スケール(以下、HDS)、MMSEでは改善はみられなかったが、臨床症状のうち知的機能の改善が示された(「軽度改善」以上の割合:1mg<sup>⑰</sup>群42%(13/31)、2mg<sup>⑱</sup>群43%(12/28))。副作用及び臨床検査値の異常変動に高度なものは認められなかった。

アルツハイマー型認知症は慢性的に進行する疾患であり、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の有効性を証明する場合に適切な投与期間を検討する必要がある。また、本試験開始当時、アルツハイマー型認知症に対する米国FDAガイドライン案が公表され、認知機能の評価方法としてADAS-cogが推奨され、日本でもその日本語版(ADAS-Jcog)が作成された。しかし、日本ではADAS-Jcogの使用経験が十分でなかったため、用量設定試験を実施する前に、臨床評価方法としてのADAS-Jcogを用いた評価も検討があった。したがって、臨床評価方法及び投与期間の妥当性を検討することを目的として、i)～iii)の3試験を実施した。投与量は2mg<sup>⑲</sup>/日とした。更に、3mg/日以上のご容性を確認するため、漸増法によるオープン試験を実施した。

## V. 治療に関する項目

- i) 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 69 例を対象に、本剤 0.1mg<sup>②</sup>又は 2mg<sup>②</sup>を 1 日 1 回、8 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。有効性評価には認知機能検査として ADAS-Jcog、HDS、MMSE、臨床症状評価として Mental Function Impairment Scale (以下、MENFIS) 及び日常生活動作を評価する N (西村) 式 ADL を用いた。その結果、MENFIS 合計点の最終と投与前の差の平均値は 2mg<sup>②</sup>群、0.1mg<sup>②</sup>群それぞれ -2.5、-0.4 であり、2mg<sup>②</sup>群と 0.1mg<sup>②</sup>群との間に有意差が認められた (p=0.046、U 検定、MENFIS の得点低下は改善を示す)。しかし、HDS、MMSE 及び ADAS-Jcog の改善は 2mg<sup>②</sup>群でも認められなかった。ADAS の評価指標としての妥当性を検討することは本試験目的の一つであったが、試験に用いた用量あるいは投与期間が不十分であったためか、認知機能の変化を鋭敏にとらえることができるか否かを評価することは出来なかった。
  - ii) 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 46 例を対象に本剤 2mg<sup>②</sup>を 1 日 1 回、24~48 週間投与し、主に安全性を検討した。その結果、中等度の副作用が 1 例認められたのみで、臨床検査値の異常変動にも高度なものとはみられなかった。したがって、安全性の観点からは 2mg<sup>②</sup>/日は長期投与と可能な用量と判断した。全般改善度の「改善」以上の割合は 24、48 週でそれぞれ 6% (2/35)、9% (2/22) であり、十分な改善率は得られなかった。
  - iii) 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 39 例を対象に、プラセボ又は本剤 2mg<sup>②</sup>を 1 日 1 回、24~48 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。有効性評価には HDS、MMSE、MENFIS 及び N 式 ADL を用いた。本試験の結果、最終全般改善度の「改善」以上の割合はプラセボ群 20% (3/15)、2mg<sup>②</sup>群 13% (2/15) であり、有効性が確認できなかった。副作用及び臨床検査値の異常変動に高度なものは認められなかった。長期投与においても 2mg<sup>②</sup>/日の有効性が確認できなかったことから、増量することが必要と判断した。
  - iv) 3mg/日以上の安全性を検討するため、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 20 例を対象に、4 週間ごとに 3mg/日、4mg/日、5mg/日と強制増量するオープン試験を実施した<sup>②</sup>。その結果、副作用は 20 例中 4 例にみられたが、重篤なものはなく、臨床検査値の異常変動も軽度であった。
- 注) アルツハイマー型認知症の承認用法・用量は「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。」である。

### ②レビー小体型認知症

「V.-3.-(2) 臨床効果」の項参照。

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

#### ①錠剤の並行用量比較試験

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 190 例を対象に、プラセボ、本剤 3mg、5mg を 1 日 1 回、12 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。その結果、最終全般改善度、ADAS-Jcog 得点のいずれにおいても投与群間に有意差が認められなかった。組み入れられた患者の背景を調査したところ認知機能が正常に近い例が含まれていることが判明した。そこで、開票後に認知機能が正常に近い症例 (投与前 ADAS-Jcog が 15 点未満) を除いた層別解析を追加した結果、最終全般改善度の「改善」以上の割合は、プラセボ群 16% (7/43)、3mg 群 14% (6/42)、5mg 群 37% (14/38) であり、用量反応性が有意となり、3mg 群と 5mg 群の間に反応の変化点があることが示唆された (p=0.007、max t 検定)。また、プラセボ群と 5mg 群の対比較が有意となり、5mg 群がプラセボ群に比べて優った (p=0.044、Dunnett 型多重比較)。更に、投与前 ADAS-Jcog が 15 点未満の症例を除いた場合には、投与前と最終時を比較したときの ADAS-Jcog 変化度は、プラセボ群、3mg

## V. 治療に関する項目

群、5mg 群それぞれ -1.63 点、-1.75 点、-3.89 点となった。その結果、群間比較では用量反応性が有意となり、3mg 群と 5mg 群の間に反応の変化点があることが示唆された (p=0.032、max t 検定)。なお、この時のプラセボ群と本剤各投与群の対比較は有意とならなかった。

副作用の発現率はプラセボ群、3mg 群、5mg 群それぞれ 7% (4/59)、6% (4/64)、19% (12/64) であった。5mg 群では 12 例の副作用発現例のうち薬理作用に基づくと考えられる嘔気・嘔吐等の消化器系の副作用が 7 例に認められた。これらの消化器症状はすべて投与開始後 1 週間以内発現し、症状は軽度から中等度で、投与継続もしくは中止により消失又は軽快した。また、臨床検査値の異常変動が散見されたが、ほとんどは一過性で軽度なものであり、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

以上から、全症例では用量反応関係を明らかにすることはできなかったが、開票後に追加した解析から、認知機能が正常に近い症例を除いた投与前 ADAS-Jcog が 15 点以上の軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症を対象にした場合には、用量反応性が有意となり、3mg 群と 5mg 群の間に反応の変化点があることが示唆された。

### ②細粒の一般臨床試験

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症に対する本剤 0.5%細粒の 24 週間投与 (3mg/日を 1 週間投与後、5mg/日を 23 週間投与) における有効性、安全性をオープン試験にて検討した。主要評価項目である最終全般臨床症状評価では、PC (Protocol Compatible) 解析の対象となった 41 例において、「改善」以上の割合は 34% (14/41)、悪化率 (軽度悪化) 以下の合計%) は 20% (8/41) を示した。もう一つの主要評価項目である最終 ADAS-Jcog 得点変化において、投与前からの変化量は -2.09 点で投与前に比べ有意な得点の減少 (改善) を示すことが確認された (p=0.012、Wilcoxon 符号付き順位検定)。また、副次的評価項目である MENFIS 及び家族又は介護者の印象においては、投与前からの変化量はそれぞれ -3.78 点、-2.46 点で投与前に比べ有意に改善していることが確認された (MENFIS; p=0.002、家族又は介護者の印象; p=0.021、Wilcoxon 符号付き順位検定)。なお、CDR においては投与前前と比べ有意な変化は認められなかった。副作用の発現率は 22% (12/54) で食欲不振、嘔吐等の消化器症状が主なものであった。ほとんどの副作用が軽度から中等度であったが、1 例のみ高度の不穏が認められた。本症例の不穏症状は投与終了後消失した。また、臨床検査値においては治療を必要とするような異常変動は認められなかった。以上より、本剤 0.5%細粒剤は軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症に対して有用な薬剤であることが確認された。

## 2) 比較試験

「V.-3.-(2) 臨床効果」の項参照

## 3) 安全性試験

### ①軽度及び中等度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に対して本剤を 52 週間投与 (3mg/日を 1 週間投与後、5mg/日を 51 週間投与) し、長期投与による本剤の安全性と有効性について検討した。全症例 265 例中安全性解析対象から除外された症例は 5 例であり、260 例を対象に安全性の解析を行った。概括安全性は、「安全性に問題なし」が 72.7% (189/260)、「安全性にやや問題あり」が 18.5% (48/260)、「安全性に問題あり」が 4.6% (12/260)、「安全性にかなり問題あり」が 4.2% (11/260) であった。有害事象の発現率は 45.0% (117/260) であり、このうち副作用は 27.3% (71/260) であった。

主な副作用は、本剤の薬理作用に基づくと考えられる消化器症状であった。副作用の程度は主に軽度から中等度であり、高度の副作用が 2 例 (4 件) で認められたが、本剤を中止又は休薬することにより症状は消失又は軽快した。副作用の発現時期別では、投与 24 週後から 52 週後までの副作用