

## V. 治療に関する項目

発現率は投与初期と比較して低く、長期投与により副作用発現頻度が増加する傾向は認められず、新たに発現した特記すべき副作用は認められなかった。

これまでの国内の臨床試験で認められていない重篤な副作用として、ジストニア（筋緊張異常）、強直性間代性痙攣、胆道痛がみられているが、入院にて薬物治療等を行うことにより消失した。本剤のコリン賦活作用に基づく筋硬直や消化管機能亢進作用によって発現した可能性もあり、注意を要すると考えられた。臨床検査値異常変動発現率は、48.6% (126/259) であり、そのうち因果関係が否定できない異常変動発現率は26.6% (69/259) であった。因果関係が否定できない異常変動が多く認められた項目は、トリプシン、P-アミラーゼ、アミラーゼであった。これらの酵素の異常値により中止した症例が1例認められたが、それ以外の症例では投薬は継続され、自覚症状もなく特に治療を要する程ではなかった。以上より本剤は長期投薬することにより、24週以降に増加する特記すべき副作用及び臨床検査値異常変動は認められず、安全性に問題はないと考えられた。有効性解析対象例(PC解析対象例)178例において最終全般臨床症状の改善率(改善以上)は14.0% (25/178)、悪化率(軽度悪化以下)は46.6% (83/178) であった。CDR 合計得点、MMSE、MENSの経時変化において、8週後又は12週後には最も高い改善を示し、その後悪化傾向に推移し、24週後と36週後の間で投与前と比較して悪化に転じた。患者又は介護者の印象は24週後に悪化に転じた。これらの結果から本剤は投与前と比較して少なくとも約24週間症状の進行を抑制したものと考えられる。

### ②高度アルツハイマー型認知症

高度アルツハイマー型認知症患者を対象とした二重盲検比較試験(プラセボ群、5mg 群、10mg 群、24週間投与、以下231試験)の完了例を対象とし、漸増法を用いて10mg/日の長期投与(52週間)による安全性を検討した。なお、患者の症状によっては、5mg/日に減量可能とし、その後の症状の経過から10mg/日に再び増量できることとした。

安全性解析対象集団189例における副作用の発現率は、51.3% (97/189) であった。主な副作用は、悪心9.5% (18/189)、食欲不振及び下痢が各6.3% (12/189)、食欲減退5.8% (11/189)、不眠症及び嘔吐が各4.2% (8/189)、落ち着きのなさ3.7% (7/189) の順に高く、消化器症状が多かった。

本剤の薬理作用に基づくと考えられる消化器症状の副作用発現率は27.0% (51/189) であった。時別別の消化器症状の副作用発現率を検討した結果、6~8週の発現率が16.8% (31/184) で最も高く、次いで8~16週の発現率が6.1% (11/181)、2~6週の発現率が4.8% (9/188) で高かった。したがって、本剤の長期投与により遠発性の消化器症状の副作用が発現しやすくなる可能性は小さいと考えられた。また、消化器症状の副作用は10mg/日へ増量した直後に最も発現しやすいと考えられたが、高度の消化器症状の副作用はなかった。

有効性解析対象集団186例で、認知機能に関してSIBで検討した。本治療(52週間)において投与直前と比較して、少なくとも投与24週まで認知機能の改善が確認された。また、231試験の5mg 群及び10mg 群で本剤を24週間投与した後の休業(約2~8週間)により急速に認知機能が悪化する

### ③レビー小体型認知症

目的	臨床第II相二重盲検比較試験(431試験)を完了したDLB患者におけるドネペジル塩酸塩5mg/日長期投与の安全性及び有効性を検討する。また、5mg/日投与での治療継続困難例における3mg/日投与の安全性及び有効性を探索的に検討する。
治療デザイン	多施設共同、オープンラベル、継続投与試験
対象	DLB患者
試験方法	先行する431試験の終了から8週間後に、患者はドネペジル3mg/日の2週間投与を開始し、その後ドネペジル5mg/日を50週投与した。

DLB患者を対象としたプラセボ対照の二重盲検比較試験(431試験、3mg、5mg又は10mg/日の

## V. 治療に関する項目

12週間投与)を完了した108例を対象とし、5mgの長期投与(最大52週間)による安全性及び有効性を検討した結果、発現時期別の有害事象に大きな偏りはなく、長期投与による遠発性の有害事象が発現する可能性は小さいと考えられた。

通期において最も多く認められた有害事象は、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加及び嘔吐(各12例、11.1%)であった。次いで、鼻咽喉炎、血圧上昇及び転倒(各11例、10.2%)、下痢(10例、9.3%)、パーキンソンズミズム及び便秘(各8例、7.4%)、尿中血陽性及び尿中蛋白陽性(各7例、6.5%)、食欲減退、不眠症及び圧迫骨折(各6例、5.6%)が多くみられた。副作用については、パーキンソンズミズム及び便秘(各6例、5.6%)、転倒(5例、4.6%)、下痢、悪心及び血圧上昇(各4例、3.7%)、食欲減退、精神症状、腹部不快感及び末梢性浮腫(各3例、2.8%)が多かった。

また、有効性については431試験の美葉群で認められた有効性評価項目の改善効果が52週投与においても維持されており、長期投与により減弱する可能性は小さいと考えられた。忍容性については、有害事象の発現により3mg/日に減量した症例は3例と少なく、5mg/日の高い忍容性が示された。なお、3例中2例は3mg/日の服薬を継続した後に本治療を完了しており、3mg/日に減量することにより治療可能であった。

### DLB患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び継続長期投与オープン試験

目的	主要目的：DLB患者を対象に、MMSEを用いた認知機能、及びNPI-2(幻覚、認知機能変動)を用いた精神症状、行動障害を主要評価項目として、ドネペジル塩酸塩(5mg/日及び10mg/日、12週間投与)のプラセボに対する優越性を検証する。 副次目的：ドネペジル塩酸塩(5mg/日及び10mg/日、12週間投与)の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。さらに、ドネペジル塩酸塩5mg/日及び10mg/日長期投与の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、並行群間比較試験及びそれに続く継続投与試験
対象	DLB患者
試験方法	本試験は、観察期1~3週間及び治療期52週間によって構成された。さらに、治療期はプラセボ対照の二重盲検による観察期12週間と、検証期のデータを確定させるための期間としての移行期4週間、それに続く継続投与期36週間から成る。 治療期では、被験者は5mg 群、10mg 群、又はプラセボ群のいずれかに1:1:1の割合で無作為に割り付けられた。開群は、全被験者の治療期12週までのデータが固定された段階で行った。

通期(5mg 群及び10mg 群(美葉群合計)の被験者における長期安全性(投与期間:52週間)において、美葉群合計で発現率が高かった主な有害事象は、鼻咽喉炎(17.7% [1796])、パーキンソンズミズム(12.5% [1296])であった。美葉群合計で5%以上の被験者に認められた副作用はパーキンソンズミズム(10.4% [1096])のみであり、次いで、食欲減退及び不眠症(各4.2% [496])の発現率が高かった。なお、これらの副作用は、検証期において5mg 群の1例に認められた不眠症を除き、いずれも軽度又は中等度の事象であった。

## V. 治療に関する項目

また、「消化器症状」、「パーキンソン症状」、「精神症状」、「不整脈」の通期における有害事象発現率 (5mg 群、10mg 群、実薬群合計) は以下のとおりである。

### ①消化器症状

消化器症状の有害事象は、実薬群合計 (5mg 群+10mg 群) で 31.3% (30/96) の被験者に認められた。また、実薬群合計で 5%以上の被験者に認められた消化器症状の有害事象 (PT) は、下痢、食欲減退 (各 6.3% [6/96])、便秘、悪心 (各 5.2% [5/96]) であった。なお、実薬群で認められた消化器症状の有害事象は、治療期 24 週以降に 5mg 群の 1 例に認められた腸閉塞 (発現時投与量 10mg、治療薬との因果関係なし) を除き、いずれも軽度又は中等度の事象であった。

### ②パーキンソン症状

パーキンソン症状の有害事象は、実薬群合計 (5mg 群+10mg 群) で 12.5% (12/96) の被験者に認められ、その PT 別の発現率は、パーキンソンズム 12.5% (12/96)、体幹前屈症 1.0% (1/96) であった。また、これらの有害事象は、いずれも軽度又は中等度の事象であった。

### ③精神症状

精神症状の有害事象は、実薬群合計 (5mg 群+10mg 群) で 18.8% (18/96) の被験者に認められた。また、実薬群合計で 5%以上の被験者に認められた精神症状の有害事象 (PT) は不眠症のみであった (6.3% [6/96])。なお、実薬群で認められた高度の精神症状の有害事象は 5 例 10 件であり、このうち、治療期 24 週以降に認められたものは 2 例 3 件 (幻視 [発現時投与量 10mg]、幻覚及び妄想症 [発現時投与量 5mg]、いずれも治療薬との因果関係はなし) であった。

### ④不整脈

不整脈に関する有害事象は、実薬群合計 (5mg 群+10mg 群) で 9.4% (9/96) の被験者に認められた。また、実薬群合計の PT 別の不整脈に関する有害事象発現率は、いずれの事象も 5%未満であった。なお、実薬群で認められた不整脈に関する有害事象は、治療期 24 週以降に 10mg 群の 1 例に認められた意識消失 (発現時投与量 5mg、治療薬との因果関係はなし) を除き、いずれも軽度又は中等度の事象であった。

有効性について、MMSE では検証期に認められた改善が 52 週においても維持された。5mg 群では 10mg 増量後に点数が増加する傾向が認められ、特に 24 週時点での変化量が 3 点未満の集団では治療期 24 週に比して有意な増加が認められた。NPI-2 でも、5mg 群では治療期 12 週から 52 週にかけて、10mg 群では治療期 4 週から 52 週にかけてベースラインに比して有意な減少が認められた。

## 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

#### ①使用成績調査

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使用成績調査を中央登録方式により実施した。

国内 526 施設より収集した 3474 例のうち、3240 例を安全性集計対象症例とした。副作用発現率は 10.7% (346/3240) であり、承認時までの臨床試験 (二重盲検試験、用量検討試験、一般臨床試験) における副作用発現率 10.5% (48/457) と同程度であった。主な器官別大分類別副作用の発現率とその内訳は、胃腸障害 3.8% (122/3240、内訳：悪心 55 件、下痢 26 件、嘔吐 20 件、レッキング 13 件等)、精神障害 1.9% (63/3240、内訳：易興奮性 15 件、易刺激性 15 件、不眠症 10

## V. 治療に関する項目

件等)、代謝及び栄養障害 1.8% (59/3240、内訳：食欲不振 38 件、食欲減退 18 件等) であり、承認時までの臨床試験で発現した副作用の種類と大きく異なることはなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、最大投与量、肝機能障害の有無、併用薬剤の有無、投与期間により、副作用発現率に有意差が認められた。最大投与量別 (副作用発現率) では発現時の投与量 (223/2882) 及び 5mg/日超 66.7% (2/3) であり、3mg/日以下の患者で高かった。これは、投与初期に副作用が高い頻度で発現し、結果として 3mg/日未満及び初期投与量である 3mg/日の患者の副作用発現率が高くなったものと考えられた。肝機能障害の有無別については、「無」の患者の副作用発現率が 10.4% (330/3161)、「有」の患者では 20.3% (16/79) であった。肝機能障害の有無別に副作用発現率を検討したが、一定の傾向は認められず、副作用発現率の違いに影響する要因は特定できなかった。併用薬剤の有無別については、「無」の患者の副作用発現率が 8.1% (71/876)、「有」の患者では 11.6% (275/2364) であった。併用薬剤別の副作用発現率を検討したが、副作用をより多く引き起こす併用薬は特定できなかった。投与期間別の副作用発現率は、14 日以下 49.8% (123/247)、15 日以上 28 日以下 40.9% (81/198)、29 日以上 56 日以下 22.3% (58/260)、57 日以上 84 日以下 7.6% (30/395)、85 日以上 112 日以下 2.3% (33/1428)、113 日以上 140 日以下 2.8% (9/326)、141 日以上 168 日以下 3.5% (4/115) 及び 169 日以上 3.0% (8/270) であり、多くの症例において、投与初期に副作用が発現していた。また、投与後 14 日以内に発現した主な副作用は悪心 25 件、食欲不振 17 件、下痢 15 件等であった。

安全性集計対象症例 3240 例のうち、2846 例を有効性集計対象症例とした。全般臨床評価は、記憶・見当識等の知的機能、意欲・感情等の知的機能以外の精神機能、社会的行動、家庭内での生活等を総合して、投与 12 週間後 (又は中止時) に投与前と比較し、「著明改善、改善、軽度改善、不変、軽度悪化、悪化、著明悪化、判定不能」で評価した。その結果、判定不能を除いた 2805 例のうち、「軽度改善」以上と判断された症例の割合 (以下、「有効率」という) は 48.0% (1347/2805) (60/115) と同程度であった。また、「軽度悪化」以下と判断された症例の割合 (以下、「無効率」という) は 6.7% (188/2805) であり、承認時までの無効率 16.5% (19/115) より高くなかった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、入院・外来区分、併用薬剤の有無、投与期間により有効率に有意差が認められ、入院・外来区分、投与前重症度、投与前重症度、投与期間により無効率に有意差が認められた。入院・外来区分では、「外来⇒入院」の患者が最も有効率が低く (39.7%、27/68)、無効率は高かった (14.7%、10/68)。全身状態や症状の悪化があった症例が「外来⇒入院」の患者に多く含まれていたため、無効率が高くなったと考えられた。投与前重症度別の無効率は軽度 5.3% (78/1458) 及び中等度 8.2% (110/1347) であり、軽度の患者に比べて中等度の患者の無効率が高かった。併用薬剤の有無別の有効率は、「無」の患者 43.7% (330/755) 及び「有」の患者 49.6% (1017/2050) であり、「有」の患者で高かった。併用薬剤別の有効率を検討したが、特に有効性に顕著な影響を及ぼす併用薬は特定できなかった。投与期間については、投与期間が短い症例で有効率が低く無効率が高かった。投与期間ごとの有効率が最も低かったのは 15 日以上 28 日以下の 21.6% (19/88)、無効率が最も高かったのは 14 日以下の 23.8% (5/21) であった。これは、投与期間が短いために累積投与量が少なく、有効性に達しなかった可能性が考えられた。

肝機能障害を有する患者については、肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は 20.3% (16/79) であり、肝機能障害「無」の患者の 10.4% (330/3161) に比較して有意に高かった。肝機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は、悪心 3 件、血小板減少症、肝機能異常各 2 件であった。肝機能障害「有」の患者のみで発現した副作用は躁病、喘息、胃腸出血、筋痙攣及び腎機能障害各 1 件であったが、いずれも 1 件のみ発現した事象であり、肝機能障害「有」の患者で特異的に多いか否かの検討はできなかった。一方、肝機能障害「有」の患者の無効率は 8.8% (6/68) であり、肝

## V. 治療に関する項目

機能障害「無」の患者の無効率 6.6% (182/2737)と比較して、有意差は認められなかった。

### ②特別調査 BPSD (幻覚・幻想、徘徊、攻撃的行動)を随伴する患者に対する調査

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症で、幻覚・妄想、徘徊、攻撃的行動のうち1つ以上の症状を有する患者で、本剤の有効性及び安全性を確認すると共に、BPSDに対する影響を検討した。国内 67施設から収集した 319例のうち、252例を有効性集計対象症例とした。有効性集計対象症例の患者背景は、女性が多く (66.7%)、平均年齢は 78.0歳であった。また、79例 (31.3%)に本剤投与前から BPSD に対する処置薬が使用されていた。本剤の投与期間は平均 83.2日であり、BPSD に対する処置薬は 85例 (83.7%)に併用されていた。

有効性の評価項目である BPSD の変化は、幻覚・妄想、徘徊、攻撃的行動について、各症状の変化を投与前と比較し、「良くなった」と評価された例は悪くなった、悪くならない、悪くならない、判定不能を除く症例に対する「良くなった」と評価された症例の割合を改善率、「悪くなった」と判断された症例の割合を悪化率とした。最終評価時の改善率は、幻覚・妄想 60.1% (95/158)、徘徊 59.6% (53/89)、攻撃的行動 65.6% (80/122)であった。いずれの症状も投与期間が長くなるに従って、改善率が上昇した。最終評価時の悪化率は、幻覚・妄想 1.3% (2/158)、徘徊 3.4% (3/89)、攻撃的行動 1.6% (2/122)であった。また、妄想・幻覚、攻撃的行動では、BPSD に対する処置薬 (抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、睡眠薬等)の併用が「無」の症例で改善率が高かった。

認知機能については、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) が実施された 96例では、投与前 13.9±5.7 (平均値±S.D.) から最終評価時 14.9±6.4 となり、有意に改善した。MMSE が実施された 41例では投与前 17.9±4.5 から最終評価時 19.2±5.5 へと有意に改善した。

介護者の負担については、最終評価時、「負担なし」が 3.6% (8/222)、「負担は軽減した」が 54.1% (120/222)であった。一方、「負担は増加した」は 4.5% (10/222)であった。

以上より、本剤は認知機能障害のみならず、BPSD にも好影響を与え、約 6割の患者で介護者の負担の軽減に結びついたと考えられた。逆に、本剤の投与がアルツハイマー型認知症患者の精神状態を過度に賦活して BPSD を悪化させ、介護者の負担を増加させる可能性は低いと考えられた。(Ⅷ)

### ③特別調査 ADL (日常生活動作)に対する影響及び中止例の予後に対する調査

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に、患者の日常生活動作 (ADL) に対する本剤の影響を調査した。また、本剤投与後 12カ月以内に投与を中止・終了した症例について、3カ月間の追跡調査を行い、投与の中止・終了の理由と予後を調査した。

国内 103施設から収集した 623例のうち、446例を有効性集計対象症例とした。有効性集計対象症例 446例の患者背景は、女性が多く (66.4%)、平均年齢は 76.6歳であり、90.1%が外来患者であった。認知症の重症度は、軽度 (FAST 4) が 71.1%、中等度 (FAST 5) が 28.9%であった。本剤の投与期間は平均 318.6日で、68.2%の患者で併用薬が使用されていた。

ADL の評価である DAD (Disability Assessment for Dementia) は、総得点が投与前 59.2±25.5 (平均値±S.D.) から投与後最終 57.1±26.9 となり、投与前と比較すると減少していたものの、有意な変化は認められなかった。また、ドメイン (基本的 ADL と手段的 ADL)、サブドメイン (「衛生」、「着衣」、「食事の用意」、「電話をかける」等)別の得点も有意な変化は認められなかった。

DAD の総得点の変化量を目的変数とし、患者背景因子を説明変数とした重回帰分析を実施した結果、相対的に、罹病期間の長い症例、認知症の重症度が中等度より軽度の症例、合併症の有無は、DAD の総得点の悪化の割合が大きかった。合併症については、高血圧症等の個別の合併症の有無は、有意な説明変数として検出されず、特微的に DAD 総得点に影響を与える合併症は特定できなかった。認知症の重症度については、投与前に軽度の症例は、投与後最終では、改善 27.4% (82/299)、不変 58.5% (175/299)、悪化 14.0% (42/299) であり、有意に改善方向に推移した。一方、投与前に中等度の症例は、改善 23.2% (29/125)、不変 57.6% (72/125)、悪化 19.2% (24/125) であり、有意な推移は認められなかった。

認知機能については、本剤の投与前後で HDS-R が実施された 202例では、投与前 14.7±5.4 から投与後最終 15.4±6.1 になり、有意に改善した。また、MMSE が実施された 78例では、投与前 16.8

## V. 治療に関する項目

±5.9 から投与後最終 17.0±6.6 になり、有意差は認められなかった。

介護者の負担については、投与後最終で、「負担は軽減した」が 29.6% (112/378)、「負担は変わらない」が 46.8% (177/378)、「負担は増加した」が 23.5% (89/378)であった。評価時期別には、「負担は軽減した」症例の比率は、6カ月以降に降大きな変化はなかったが、投与期間が長くなるに従って「負担は変わらない」症例の比率は減少し、「負担は増加した」症例の比率は増加した。

12カ月後における「負担は増加した」症例の比率は 24.0% (55/229)であった。

調査票収集症例から本剤が投与されなかった症例及び投与 12カ月後の投与状況が不明の症例を除いた 588例において、12カ月以内に本剤の投与が中止された症例は 40.3%、12カ月以降も投与が継続された症例は 59.7%であった。中止理由は、「来院せず」が 108例と最も多く、次いで「有害事象発現」44例であった。

投与後 12カ月以内に本剤の投与が中止され、中止後も 1つ以上の有効性の評価項目の調査を実施できた症例 (予後調査集計対象症例) は 27例であった。予後調査集計対象症例の DAD 総得点は、投与前 69.9±21.5、投与後最終 63.6±24.6、中止後最終 58.5±27.5 であり、中止後最終では、投与前及び投与後最終と比較して有意に悪化した。

以上より、本剤の投与 12カ月後まで ADL の評価尺度である DAD の得点は有意な低下がみられず、ADL の悪化を抑制した。また、約 7割の患者では介護者の負担の軽減・維持が認められた。(Ⅷ)

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

#### 承認条件

##### レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

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

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

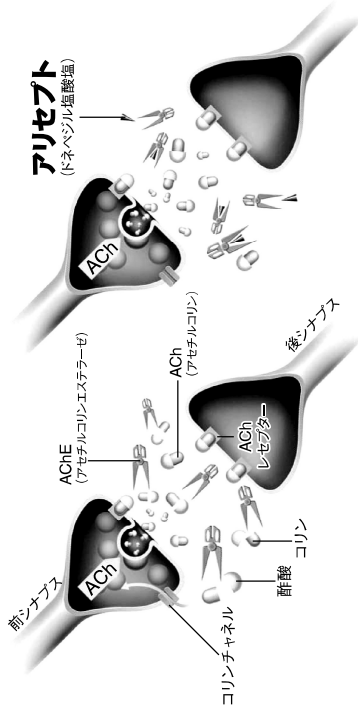
タクリン、リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

アルツハイマー型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬は、アセチルコリン (ACh) を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) を可逆的に阻害することにより脳内ACh量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活する。(15)(16)(18)

#### ■コリン作動性神経の神経伝達 ■アリセプト投与時の神経伝達



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. AChE阻害作用及びAChEに対する選択性 (in vitro)

コリンエステラーゼ (ChE) には神経に局在し神経活動と深い関わりを持つAChEと、末梢組織や脳においてはグリア細胞に存在するブチルコリンエステラーゼ (BuChE) があることが知られている。本薬は *in vitro* においてAChEに対し強力に選択的な阻害作用を示す。(15)

ドネベジル塩酸塩及びタクリンのAChE及びBuChE阻害作用

被験薬	IC <sub>50</sub> (nmol/L)		IC <sub>50</sub> 値の比 (BuChE/AChE)
	AChE活性	BuChE活性	
ドネベジル塩酸塩	6.7 ± 0.35	7400 ± 130	1100
タクリン	77 ± 1.4	69 ± 1.4	0.90

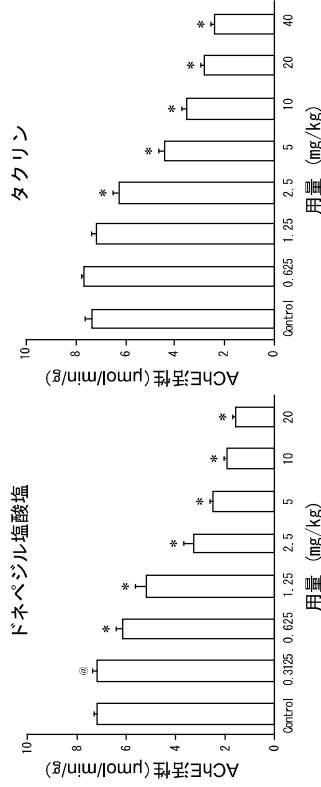
IC<sub>50</sub>値 (50%阻害濃度) は、4回の実験のMean ± S.E.を示す。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 脳内AChE阻害作用及びACh増加作用

#### ①脳内AChE阻害作用 (ラット)

本薬は0.625~20mg/kg経口投与で、ラット脳のAChEを用量依存的に阻害する。タクリンは2.5~40mg/kg経口投与で、ラット脳のAChEを用量依存的に阻害する。本薬はタクリンに比べ約4倍強力である。(16)



ドネベジル塩酸塩及びタクリンのラット脳内AChE阻害作用

被験薬を単回経口投与1時間後に脳を摘出した。(Controlは精製水を投与)

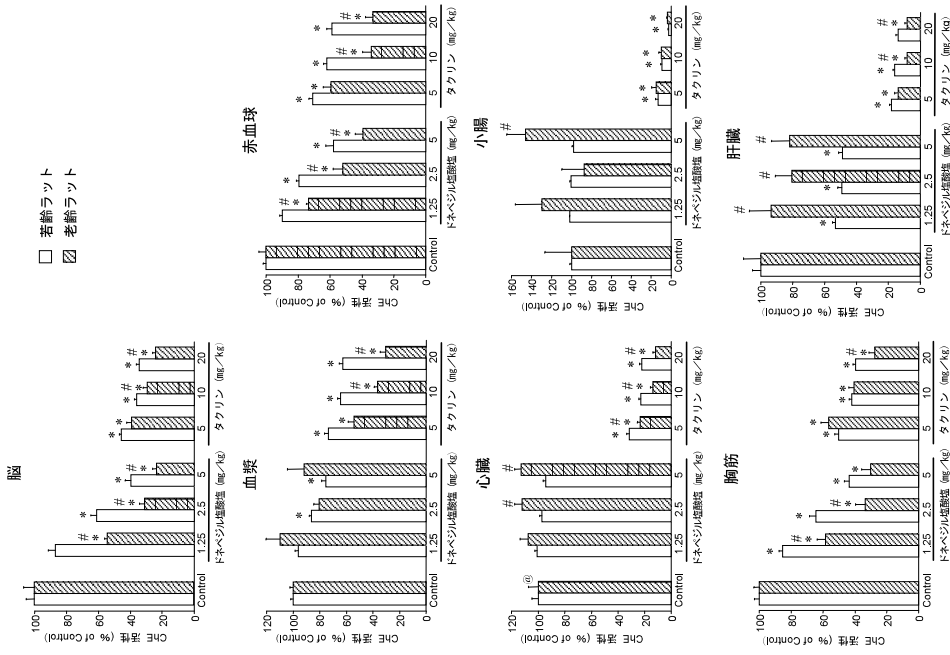
\* : p<0.05 (対照群との比較、Dunnett型多重比較検定)



VI. 薬効薬理に関する項目

②末梢組織中ChEに対する作用 (ラット)

本薬の末梢組織(心臓、小腸及び肝臓)のChEに対する阻害作用はタクリンより弱い。(10)



ドネペジル塩酸塩及びタクリンの老齢ラットの脳、血液及び末梢組織中ChEに対する阻害作用

被験薬を単回経口投与1時間後に各組織を抽出した。(Controlは精製水を投与)

データはMean±S.E.を表す (n=5, ただし⑩はn=4)。

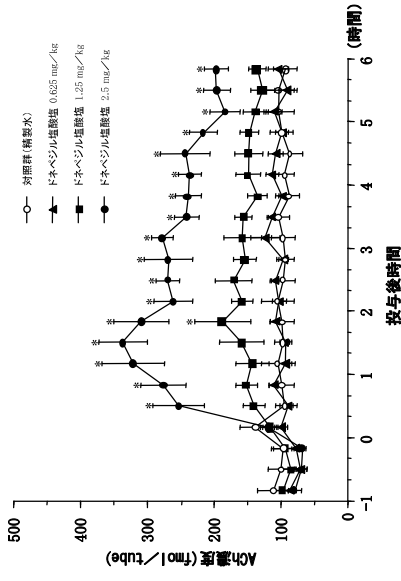
\* : p<0.05 (対照群との比較, Dunnett 型多重比較検定)

# : p<0.05 (対照群における若齢ラットとの比較, Student t-検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

3. 脳内ACh増加作用 (ラット)

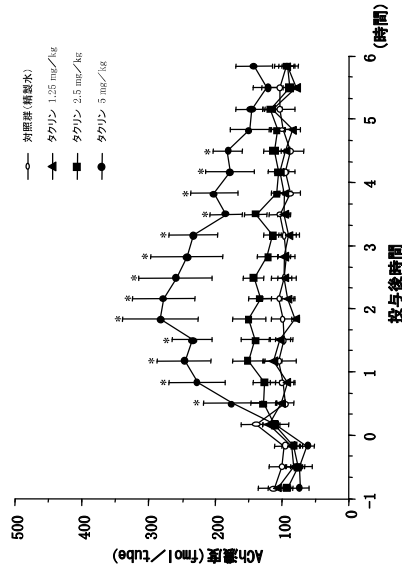
本薬は2.5mg/kg経口投与で、ラット海馬の細胞外ACh濃度を増加させる。タクリンは5mg/kg経口投与で効果を示す。本薬はタクリンに比べ約2倍強力である。(18)



ラット海馬細胞外ACh量に対するドネペジル塩酸塩の効果

(Mean±S.E., n=6)

\*: p<0.05(経時的分散分析後、Dunn 型多重比較検定)(時間)



ラット海馬細胞外ACh量に対するタクリンの効果

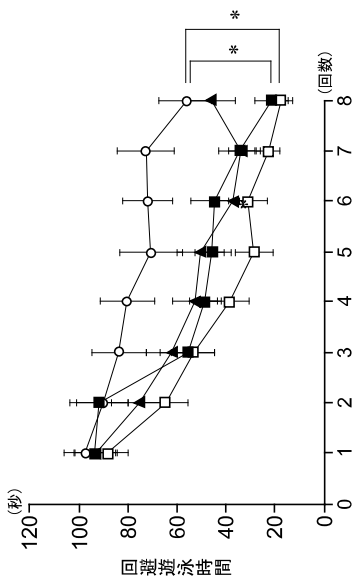
(Mean±S.E., n=6)

\*: p<0.05(経時的分散分析後、Dunn 型多重比較検定)(時間)

VI. 薬効薬理に関する項目

4. 学習障害改善作用 (ラット)

種々の脳内コリン作動性神経機能低下モデルにおいて、経口投与により学習障害改善作用を示す。  
 ①内側中間野破壊ラットの水迷路課題学習の獲得障害に対する作用  
 海馬に注射するコリン作動性神経の起始核が存在する内側中間野をキスカル酸注入により破壊したラットの水迷路課題学習の獲得障害に対し、本薬は0.5 mg/kg 経口投与で改善作用を示す。(⑬)



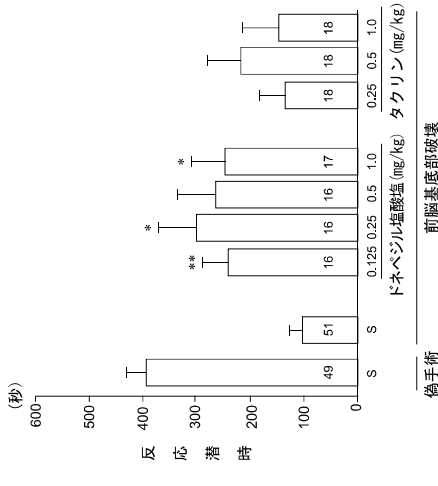
内側中間野破壊ラットの水迷路課題学習獲得に及ぼすドネベジル塩酸塩経口投与の影響 (Mean ± S.E.)

\* :  $p < 0.05$  (経時的分散分析後、Dunn 型多重比較検定)  
 □ : 偽手術-生理食塩液投与群 (n=10)  
 ○ : キスカル酸処置-生理食塩液投与群 (n=11)  
 ■ : キスカル酸処置-ドネベジル塩酸塩 (0.5 mg/kg) 投与群 (n=11)  
 ▲ : キスカル酸処置-ドネベジル塩酸塩 (2.0 mg/kg) 投与群 (n=11)

VI. 薬効薬理に関する項目

②前脳基底部破壊ラットの受動回避反応の獲得障害に対する作用

大脳皮質に注射するコリン作動性神経の起始核が存在する前脳基底部を破壊したラットの受動回避反応の獲得障害に対し、本薬は0.125、0.25及び1.0 mg/kg 経口投与で改善作用を示す。(⑭)



前脳基底部破壊ラットの受動回避反応獲得課題に及ぼすドネベジル塩酸塩経口投与の影響

データは Mean ± S.E. を表す  
 \* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  (Mann-Whitney U-検定)  
 S : 生理食塩液投与  
 カラム内の数字は使用動物数を示す。

③スコポラミンによって引き起こされるラットの8方向放射状迷路課題の遂行障害に対する作用  
 抗コリン剤であるスコポラミンによって引き起こされるラットの放射状迷路課題の遂行障害に対し、本薬は0.5 mg/kg 経口投与で改善作用を示す。(⑮)

スコポラミンによって引き起こされるラットの8方向放射状迷路課題の遂行障害に対するドネベジル塩酸塩の作用

処置	例数	
	誤選択数 (回)	走行時間 (秒)
生理食塩液 (スコポラミン処置前)	10	65.6 ± 6.78
生理食塩液/スコポラミン	10	194.1 ± 18.62 <sup>#</sup>
ドネベジル塩酸塩 0.25 mg/kg / スコポラミン	10	147.5 ± 21.12
ドネベジル塩酸塩 0.50 mg/kg / スコポラミン	10	127.5 ± 18.32*

スコポラミンは0.50 mg/kg を腹腔内投与した。  
 # :  $p < 0.05$ , 生理食塩液投与群のスコポラミン投与前後の値の比較 (paired t-検定)  
 \* :  $p < 0.05$ , 生理食塩液/スコポラミン投与前群との比較 (Dunnett 型多重比較検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

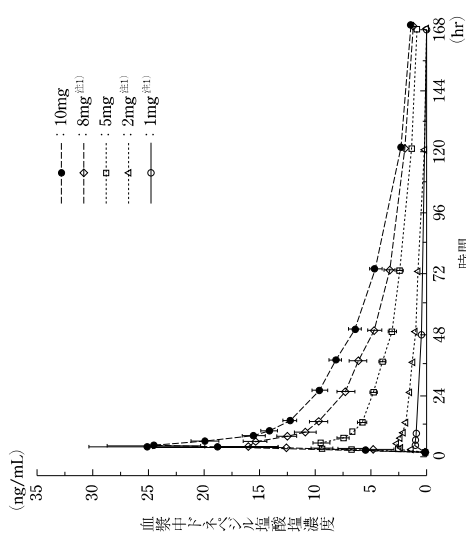
3.00±1.10hr (ドネベンジル塩酸塩として 5mg 単回経口投与时)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

〈錠剤のデータ〉

健康成人男子を対象に錠剤を絶食下単回経口投与时の平均血漿中濃度推移を図に示した。最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は投与量の増加に依存して高くなった。5mg 又は 10mg 単回投与时における薬物動態パラメータを表に示した。



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

健康成人男子に 5mg 又は 10mg 単回経口投与时の薬物動態パラメータ

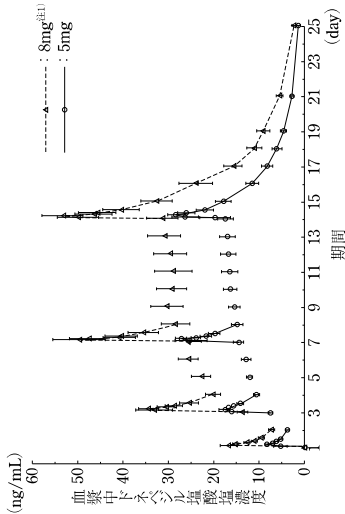
投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr/kg)
5mg	9.97 ±2.08	3.00 ±1.10	591.72 ±155.87	89.3 ±36.0	0.141 ±0.040
10mg	28.09 ±9.81	2.42 ±1.24	1098.40 ±304.63	75.7 ±17.3	0.153 ±0.043

CL/F: 総クリアランス  
(Mean±S.D., n=6)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与 (錠剤のデータ)

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



健康成人男子に 5mg 又は 8mg (錠剤) を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与时の平均血漿中濃度推移 (錠剤)  
(Mean±S.E., n=6)

健康成人男子に錠 5mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与时の際の血漿中ドネベンジル塩酸塩の薬物動態パラメータ (投与 14 日目)

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr/kg)
5mg	28.68 ±5.21	525.87 ±117.17	79.4 ±11.7	0.172 ±0.041

CL/F: 総クリアランス  
(Mean±S.D., n=6)

健康成人男子 (米国) を対象に、錠 3 又は 5mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与时した。上記の日本人のデータと比較して、日米での 5mg 群の最終投与後の消失半減期は日本人が 79.4 時間、米国人が 67.3 時間であり、5mg 群における薬物動態パラメータを日米で比較すると両者間で統計学的な差は認められなかった。また、3mg 群の最終投与後の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub>、血漿中濃度も 5mg 群と比べて投与量にほぼ応じた結果が得られた。

健康成人男子 (米国) に錠 3、5mg を 1 日 1 回 21 日間反復した際の血漿中ドネベンジル塩酸塩の薬物動態パラメータ (投与 21 日目)

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr/kg)
3mg	19.0±3.1	357.7±64.0	72.9±10.1	0.120±0.020
5mg	30.8±4.2	546.5±52.6	67.3±9.9	0.125±0.016

(Mean±S.D., n=6)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

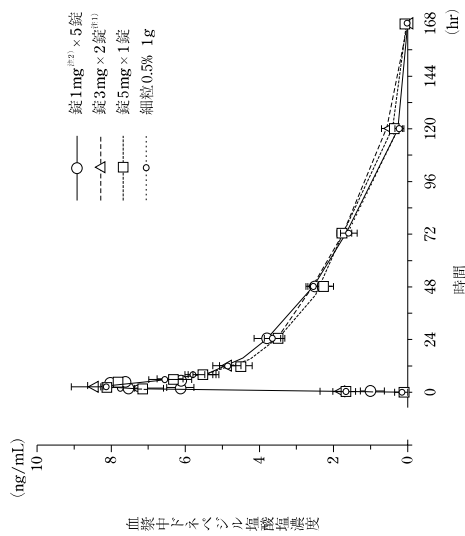
3) 生物学的同等性試験

(錠)

錠 10mg は錠 5mg と溶出挙動が同等であることを確認し、生物学的に同等とみなされた。

(細粒 0.5%)

健康成人男子 13 名を対象に細粒 0.5%、錠 1mg<sup>(注2)</sup>、錠 3mg、錠 5mg の生物学的同等性試験を実施した。その結果、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>(0-168)</sub> の両方で、細粒 0.5% 1g について、標準製剤を錠 5mg × 1錠、錠 3mg × 2錠<sup>(注1)</sup>、錠 1mg × 5錠とした場合のいずれにおいても、生物学的に同等であるとの結果が得られた。(錠 3mg × 2錠<sup>(注1)</sup> については、実測値から得られた値に 5/6 を乗じた) 以上より、細粒 0.5% は、錠 5mg、錠 3mg、錠 1mg<sup>(注2)</sup> に対して、生物学的に同等であることが確認された。



健康成人男子に細粒0.5% 1g、錠 1mg<sup>(注2)</sup> × 5錠、錠 3mg × 2錠<sup>(注1)</sup> 又は錠 5mg × 1錠を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (Mean±S.D., n=13)

(錠 3mg × 2錠<sup>(注1)</sup> については、実測値から得られた値に 5/6 を乗じた)

健康成人男子に 5mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

投与群	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>(0-168)</sub> (ng・hr/mL)
錠 1mg <sup>(注2)</sup> × 5錠	7.90 ± 1.51	290.78 ± 78.27
錠 3mg × 2錠 <sup>(注1)</sup>	8.88 ± 2.03	313.82 ± 90.08
錠 5mg × 1錠	8.71 ± 1.74	294.21 ± 83.95
細粒 0.5% 1g	8.68 ± 2.10	291.78 ± 78.90

(Mean±S.D., n=13)  
(錠 3mg × 2錠<sup>(注1)</sup> については、実測値から得られた値に 5/6 を乗じた)

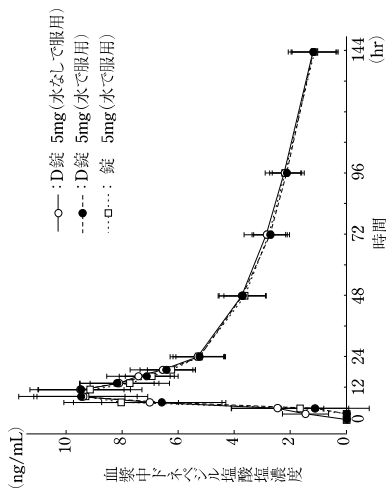
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(D錠)

健康成人男子を対象に実施した生物学的同等性試験の結果、錠 3mg と D錠 3mg (12名)、錠 5mg と D錠 5mg (12名) は、それぞれ生物学的に同等であることが確認された。

また、D錠 10mg は D錠 5mg と生物学的に同等とみなされた。

健康成人男子を対象に、D錠 5mg (水なしで服用)、D錠 5mg (水で服用) あるいは錠 5mg (水で服用) を絶食下単回投与したときの平均血漿中濃度推移は図のとおりであった。また、各投与群の薬物動態パラメータを表に示した。



健康成人男子に D錠 5mg 又は錠 5mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (Mean±S.D., n=12)

健康成人男子に D錠 5mg 又は錠 5mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

投与群	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>(0-144)</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
D錠 5mg (水なしで服用)	9.83 ± 2.02	3.8 ± 1.0	487.8 ± 113.5	70.66 ± 16.57
D錠 5mg (水で服用)	9.88 ± 1.49	3.3 ± 0.7	475.4 ± 96.2	69.78 ± 13.91
錠 5mg (水で服用)	9.93 ± 1.90	2.8 ± 0.7	479.7 ± 97.4	69.35 ± 10.11

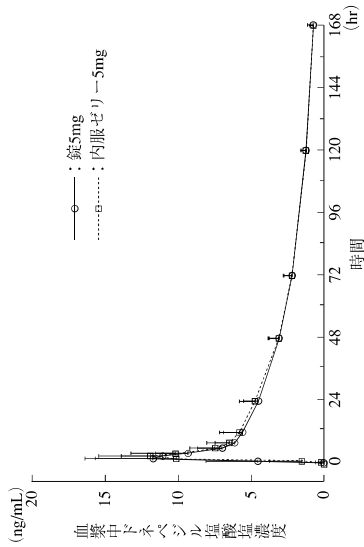
(Mean±S.D., n=12)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

〈内服ゼリー〉

健康成人男子を対象に実施した生物学的同等性試験の結果、錠 3mg と内服ゼリー 3mg (8名)、錠 5mg と内服ゼリー 5mg (9名) はそれぞれ生物学的に同等であることが確認された。また、内服ゼリー 10mg は錠 10mg と生物学的に同等とみなされた。

健康成人男子を対象に、内服ゼリー 5mg、錠 5mg を絶食下単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移は図のとおりであった。また、内服ゼリー 5mg、錠 5mg 単回投与時における薬物動態パラメータを表に示した。



健康成人男子に内服ゼリー 5mg 及び錠 5mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (Mean±S.D., n=9)

健康成人男子に内服ゼリー 5mg 及び錠 5mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ (内服ゼリー 1 剤及び錠剤)

投与群	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-108</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
内服ゼリー 5mg	12.70 ±3.90	3.0 (2.0-4.0)	442.7 ±102.8	62.2 ±4.9
錠 5mg	12.25 ±4.13	2.0 (2.0-3.0)	433.4 ±107.4	64.3 ±12.7

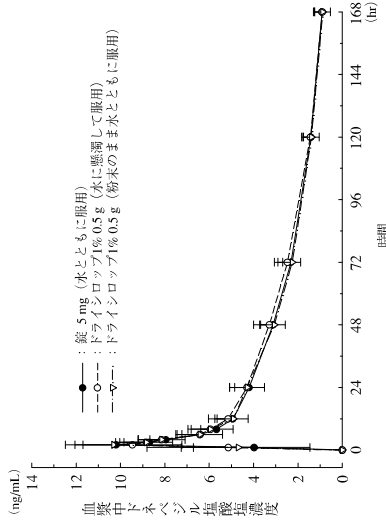
(Mean±S.D., ただし t<sub>max</sub> は中央値(最小値-最大値), n=9)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

〈ドライシロップ〉

健康成人男子 12 名を対象に実施した生物学的同等性試験の結果、ドライシロップ 1% 0.5g、錠 5mg は生物学的に同等であることが確認された。

健康成人男子を対象に、ドライシロップ 1% 0.5g、錠 5mg を絶食下単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移は図のとおりであった。なお、ドライシロップ 1% 0.5g は、水に懸濁して服用した場合と、粉末のまま水とともに服用した場合で検討した。



健康成人男子にドライシロップ 1% 0.5g 及び錠 5mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (Mean±S.D., n=12, ただし錠 5mg の投与後 72 hr では n=10, ドライシロップ 1% 0.5g (粉末のまま水とともに服用) の投与後 72 hr では n=11)

健康成人男子に 5mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ (ドライシロップ 1 剤及び錠剤)

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-108</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ドライシロップ 1% 0.5g (水に懸濁して服用)	9.97 ±1.64	2.0 (2.0-3.0)	443.35 ±90.73	65.43 ±10.71
ドライシロップ 1% 0.5g (粉末のまま水とともに服用)	10.55 ±1.78	2.0 (1.0-3.0)	428.09 ±80.41	68.86 ±12.96
錠 5mg	10.36 ±1.70	2.0 (2.0-3.0)	429.80 ±75.58	68.47 ±13.09

(Mean±S.D., ただし t<sub>max</sub> は中央値(最小値-最大値), n=12)

4) 高齢者、肝疾患及び腎機能障害患者における薬物動態

① 高齢者

高齢者を対象に錠 2mg (注) を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、消失半減期が 1.5 倍と健康成人と比較して有意に延長したが、C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub> 及び AUC に有意差は認められなかった。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### ② 肝疾患患者

アルコール性肝硬変患者（米国）を対象に錠 5mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較して  $C_{max}$  が 1.4 倍高く有意差が認められたが、他の薬物動態パラメータに有意差は認められなかった。(20)

### ③ 腎機能障害患者

腎機能障害患者（英国）を対象に錠 5mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人と有意差は認められなかった。(20)

(参考)

血液透析を受けている末期腎不全患者を対象にアリスレプト D 錠 3mg を単回経口投与した際の透析時および非透析時の薬物動態を検討したところ、透析時および非透析時のドネペジル塩酸塩の血中濃度一時間曲線および薬物動態パラメータのいずれもが近似しており、大きな差は認められなかった。(20)

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

健康成人男子を対象に吸収に及ぼす食事の影響を錠 2mg (注 1) で検討した結果、摂食時投与の血漿中濃度は絶食時とほぼ同様な推移を示し、食事による影響は認められなかった。

#### 2) 併用薬の影響

##### ① シメチジン

錠 5mg、シメチジン 800mg、又は錠 5mg + シメチジン 800mg をそれぞれ 7 日間反復経口投与し、相互作用を検討した(米国)。併用投与により血漿中ドネペジル塩酸塩濃度の  $C_{max}$ 、及び AUC は約 10% 上昇したが、その上昇は 20% 未満であり臨床的に問題とならない範囲と考えられた。また、併用群において投与 1 日目でシメチジンの  $C_{max}$  が高く、7 日目でシメチジンの  $t_{max}$  が短くなったが、シメチジンの体内動態としては大きな変化ではないと考えられた。

##### ② ジゴキシン

錠 5mg、ジゴキシン 0.25mg、又は錠 5mg + ジゴキシン 0.25mg をそれぞれ単回経口投与した(米国)。その結果、ジゴキシンとの相互作用はないことが確認された。

##### ③ テオファイリン

テオファイリン徐放製剤、又は錠 5mg + テオファイリン徐放製剤をそれぞれ 10 日間反復経口投与し、相互作用を検討した(英国)。その結果、テオファイリンの体内動態に本剤は影響を及ぼさないことが確認された。

##### ④ フルファラン

錠 5mg 及び 10mg を 19 日間反復経口投与し、投与期間中及び投与終了後の 2 回、フルファラン 25mg を経口投与し、相互作用を検討した(英国)。その結果、本剤はフルファランの体内動態及び薬理作用(プロトロンビン時間)に影響を及ぼさないことが確認された。

##### ⑤ 抗パーキンソン病薬

薬物相互作用試験は実施していないが、レビー小体型認知症の国内臨床試験(341 試験)において、抗パーキンソン病薬(レボドパ製剤、ドパミン作動薬)併用の有無別の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度を比較し、抗パーキンソン病薬が血漿中ドネペジル塩酸塩濃度に及ぼす影響を検討した結果、抗パーキンソン病薬併用の有無と血漿中ドネペジル濃度との関連はみられなかった。

しかし、本薬は CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝されることから、抗パーキンソン病薬のうち、CYP3A4

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

阻害作用を有するプロモクリプテンメシル酸塩及びイストラデフィリンは本薬の代謝を阻害し、本薬の曝露量を増加させる可能性があると考えた。そのため、プロモクリプテンメシル酸塩及びイストラデフィリンとの併用に関しては、添付文書の「併用注意」で注意喚起した。

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

レビー小体型認知症患者を対象とした 341 試験から得られた定常状態の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度データ (87 例、240 ポイント) を用いて母集団薬物動態解析を実施した。経口クリアラランス (CL/F) に対する共変量として、年齢、体重、性別、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、ALP、クレアチニンクリアランス、CYP2D6 遺伝子型、CYP2D6 阻害剤の併用、CYP3A4 阻害剤の併用に ついて検討した結果、統計学的に有意なもの認められなかった。また、ペイズ推定によって計算された 5mg 及び 10mg の投与 12 週時の CL/F は、それぞれ 0.149 及び 0.158L/h/kg であった。過去のアルツハイマー型認知症患者を対象とした臨床試験結果の統合解析の結果、AD 患者における CL/F は、5mg 及び 10mg でそれぞれ 0.168 及び 0.156L/h/kg であった。このことから、本薬はレビー小体型認知症患者においてもアルツハイマー型認知症患者と類似した薬物動態を示すと考えられた。

注 1) 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。

注 2) 1mg 錠は承認されていない。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

薬物動態パラメータはモデルインディペンデント解析を行った。

### (2) 吸収速度定数

1.487 ± 0.670 hr<sup>-1</sup> (ドネペジル塩酸塩として錠 5mg 単回経口投与時)

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数

0.008 hr<sup>-1</sup> (ドネペジル塩酸塩として錠 5mg 単回経口投与時)

### (5) クリアランス

0.141 ± 0.040 L/hr/kg (ドネペジル塩酸塩として錠 5mg 単回経口投与時の総クリアランス)

### (6) 分布容積

13.5 ± 1.5 L/kg (ドネペジル塩酸塩として錠 2mg (注 2) 反復経口投与時)

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (7) 血漿蛋白結合率

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

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。

### 3. 吸収

(参考)

胆管カニキュレーションを施した雌性ラットに <sup>14</sup>C-ドネペジル塩酸塩(1mg/kg)を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの胆汁中及び尿中に投与放射能量の各々 72.2%及び 23.7%が排泄され、この時の糞から投与放射能量の 0.38%が回収された。このことから、吸収率は 95%以上であることが示された。(28)

### 4. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

(参考)

ラットにおけるドネペジル塩酸塩の脳内移行は速やかであり、その濃度は血漿中濃度に準じて推移した。また、脳内ドネペジル塩酸塩濃度は、血漿中濃度よりも 3.16~10.7 倍高い値を示した。<sup>14</sup>C-ドネペジル塩酸塩をラットに経口投与した時の脳内放射能は、そのほとんどがドネペジル塩酸塩であり、代謝物の血液-脳関門の透過性は低かった。

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

(参考)

非絶食下妊娠 13 日目及び 19 日目のラットに <sup>14</sup>C-ドネペジル塩酸塩 (1mg/kg) を単回経口投与し、胎児移行性を検討した。  
妊娠 19 日目の投与後 3 及び 8 時間の胎児中の放射能濃度は、母動物の血漿中放射能濃度の各々 4.3 倍、2.0 倍高く、投与放射能の一部が胎盤関門を通過し、胎児が <sup>14</sup>C-ドネペジル塩酸塩及び代謝物に曝露されることが認められた。胎児中放射能濃度が最も高い妊娠 19 日目の投与後 3 時間においては、胎児 1 匹あたりへの放射能の移行量は投与量の 0.09%であった。(29)

#### (3) 乳汁への移行性

(参考)

授乳中ラットに <sup>14</sup>C-ドネペジル塩酸塩(1mg/kg)を単回経口投与し、放射能の乳汁中移行を検討した。乳汁中放射能濃度は投与後 2 時間に最高濃度に達し、その値は 207.0ng eq./g であった。また、この時の血漿中放射能濃度は、144.8ng eq./g であった。その後、乳汁中放射能濃度は速やかに低下し、投与後 48 時間には 2.5ng eq./g となった。乳汁中放射能濃度の推移は血漿中放射能濃度に準じて推移した。投与後 2 時間における乳汁/血漿比は 1.70 であり、投与 48 時間後には 0.97 に低下した。また、 $AUC_{0-48hr}$  の乳汁/血漿比は 1.11 であった。以上の結果、ラット新生児 1 匹当たりの放射能の最高 1 日摂取量は約 160ng eq./day と算出され、これは母動物に投与した投与量の 0.05%未満に相当した。(28)

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (4) 髄液への移行性

・外国人のデータ

脳髄液中濃度は  $3.0 \pm 1.2 \text{ ng/mL}$  であり、その時の血漿中濃度 ( $16.5 \text{ ng/mL}$ ) に対する割合は 18.4 ± 7.1%であった。(米国での 5mg 反復投与)  
(参考)

「Ⅶ-4-1 (5) その他の組織への移行性」の項参照

### (5) その他の組織への移行性

(参考)

雄性ラットに <sup>14</sup>C-ドネペジル塩酸塩を単回及び反復投与した時、放射能は速やかに各組織に分布し、特に胃腸管、肝臓、腎臓、副腎及び膀胱に高い放射能が認められた。小脳、大脳皮質、海馬、視床下部、延髄及び線条体における放射能濃度は、血漿あるいは他組織の濃度より低かった。脳においては顕著な放射能の局在性は認められなかった。単回投与及び反復投与 14 日目の投与後 24 時間では、胃腸管以外の全ての組織において放射能濃度は 0.5 時間時点よりも著しく低下していた。また、各投与後 24 時間のそれぞれの組織中濃度は近似していた。反復投与 14 日目の投与後 168 時間においては、ほとんどの組織中放射能濃度は定量限界未満であり、ドネペジル塩酸塩及び代謝物の著しい蓄積はなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

雄性ラットに<sup>14</sup>C-ドネペジル塩酸塩を1日1回14日間反復経口投与(1mg/kg/日)した時の組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq./g or mL)			
	第1日		第14日	
	投与後0.5時間	投与後24時間	投与後0.5時間	投与後24時間
脳脊	445.4±220.1	111.7±30.5	792.8±103.5	107.3±15.4
大動脈	184.7±50.0	13.6±1.6	303.7±33.4	27.3±1.3
血球	24.5±5.5	1.8±0.2	49.0±2.1	3.0±1.3
骨髄	91.1±49.4	13.7±2.9	173.1±24.4	13.8±2.6
小腸	41.0±19.5	2.9±0.7	85.6±9.1	2.5±0.6
大腸皮質	45.4±22.8	2.7±0.7	97.4±10.4	2.5±0.4
眼球	27.3±7.1	2.5±0.5	53.6±4.9	4.2±0.5
脂肪(褐色)	171.6±77.5	14.4±4.1	283.8±46.7	16.1±3.0
脂肪(未梢)	40.8±19.1	9.0±2.5	72.4±13.4	10.3±1.8
ハート一腺	139.6±81.5	61.3±7.7	339.6±61.7	75.5±15.3
心臓	85.1±29.5	5.2±0.7	165.7±10.6	8.0±2.2
海馬	41.5±20.4	3.0±0.7	67.8±18.1	BQL
脳下垂体	105.3±55.7	BQL	157.7±22.8	17.7±3.0
視床下部	45.5±22.2	BQL	93.5±11.1	2.3±0.4
腎臓	493.9±136.5	33.7±3.0	864.7±32.5	36.5±1.9
大腸壁	851.4±127.0	229.4±8.7	1147.8±202.3	426.1±9.9
肝臓	1862.4±244.2	90.7±13.6	2929.4±232.5	98.7±6.4
肺	217.8±86.5	13.8±2.6	463.8±39.3	15.8±2.2
リンパ節	130.9±63.8	25.3±3.6	273.4±32.4	24.0±4.5
延髄	46.1±20.6	4.2±1.0	92.7±10.4	3.4±0.5
筋肉(骨格筋)	40.2±16.6	2.9±0.6	75.5±11.0	3.1±0.4
神経(坐骨)	69.0±19.7	10.0±2.2	96.4±11.9	11.7±1.2
膀胱	388.9±176.7	366.3±104.0	1260.7±153.1	258.5±45.1
血漿	93.7±8.0	7.1±1.6	124.5±3.9	4.2±0.9
前立腺	124.2±64.0	32.2±6.8	198.6±36.8	28.0±4.7
精囊	58.9±27.5	9.4±1.8	102.5±13.6	15.3±2.7
皮膚	66.7±23.1	16.4±1.2	119.2±9.9	19.5±2.1
小腸壁	3877.7±645.3	176.7±7.6	6603.7±642.8	265.3±8.9
腎臓	48.4±19.5	4.8±1.1	155.5±70.8	4.2±0.8
脾臓	171.7±88.9	14.1±3.9	397.9±55.2	18.9±4.2
胃壁	10242.5±2564.1	150.2±28.7	9166.5±235.3	137.6±47.7
線条体	45.4±22.7	2.6±0.8	95.4±10.4	1.6±0.8
顎下腺	189.3±91.5	33.8±10.2	474.5±125.7	43.1±10.4
精巣	47.8±16.0	31.0±3.6	126.0±16.5	47.4±8.2
胸腺	75.8±37.3	12.7±2.8	204.1±42.3	17.2±6.1
中状腺	173.5±72.4	7.6±3.9	331.1±56.2	25.3±4.2
気管	245.2±103.8	7.9±4.4	230.5±50.4	14.3±2.2
膀胱	103.4±4.7	23.0±7.4	249.0±51.9	44.9±11.0
大動脈	115.5±22.8	BQL	119.4±12.9	BQL
血液	63.2±7.6	4.5±0.8	93.6±1.9	3.5±0.3

BQL: 定量限界未満 (Mean±S.E., n=3)

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

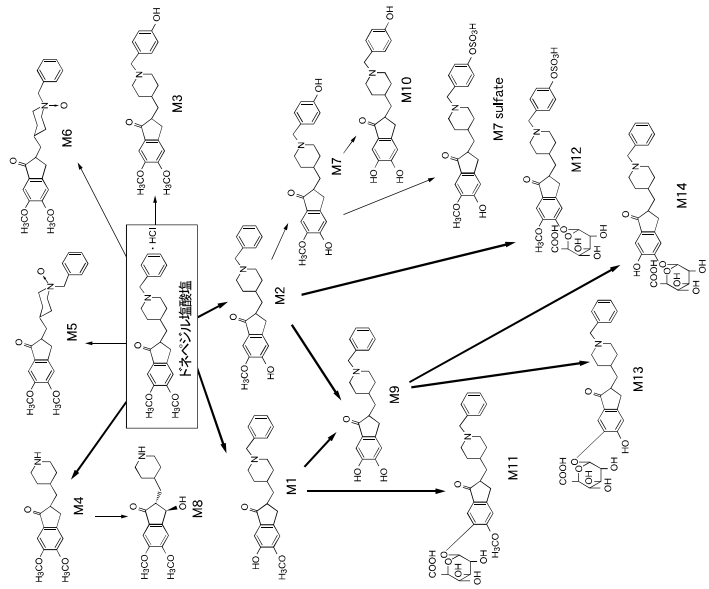
(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト肝ミクロソームを用いた検討からドネペジル塩酸塩は投与後、主として肝臓においてN-脱アルキル体(M4)に代謝される。また、O-脱メチル化反応により生成したM1及びM2は、さらにグルクロン酸抱合を受けて、排泄される。

(参考)

ドネペジル塩酸塩を投与したラットから採取した尿及び糞を用いて、代謝物の単離・精製を行い、Mass及びNMRを用いてその構造決定を行った。以下にラット及びヒトにおける推定代謝経路を示す。

(25/07)



トネペジル塩酸塩推定代謝経路  
 → 主たる代謝経路  
 → その他の代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

N-脱アルキル体(M4)は主としてCYP3A4により、O-脱メチル体(M1及びM2)は主としてCYP2D6により生成する。(28)



## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

(参考)

ラットにおける1mg/kg経口投与時の生物学的利用率は56.1%であった。これは、初回通過効果に起因するものと考えられた。

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

(参考)

ラットの脳ホモジネートを用いた*in vitro*での試験では、主代謝物のうちM1及びM3 HClは、ドネペジル塩酸塩とほぼ同程度のAChE阻害作用を有していた。一方、M2、M4 HCl、M5 HCl及びM6 HClのAChE阻害作用は、ドネペジル塩酸塩の1/110~1/2000であった。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主に尿中に排出される。

### (2) 排泄率

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

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。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透折等による除去率

「VII-1.1-(3)-4) 高齢者、肝疾患及び腎機能障害患者における薬物動態」の項参照。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

本剤の成分又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用につながるおそれがある。また、本剤はピペリジン骨格を有する化合物であることより、本剤又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者は投与禁忌とした。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

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

(解説)

本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、種々のコリン作動性作用を示すことが一般薬理試験結果(「VI-2. 薬理作用」の項参照)より推測される。本剤の持つコリン作動性作用により症状を誘発又は増悪させる可能性がある。

(1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者

(解説)

本剤のコリン作動性作用により迷走神経が刺激され、徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。

(2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者

(解説)

本剤のコリン作動性作用により迷走神経が刺激され、胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。

(3) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者

(解説)

本剤のコリン作動性作用により迷走神経が刺激され、気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。

(4) 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

(解説)

線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。

#### Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

##### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤の投与により、QT延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック (洞房ブロック、房室ブロック) 等があらわれることがあるので、特に心疾患 (心筋梗塞、弁膜症、心筋症等) を有する患者や電解質異常 (低カリウム血症等) のある患者等では、観察を十分に行うこと。

(解説)

心疾患や低カリウム血症等の背景を有する症例において、QT延長等から重篤な不整脈に至った症例が報告されているため、これらの背景を有する患者に本剤を投与する際は、観察を十分に行うために設定した。

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

(解説)

本剤はAChE阻害剤であり、線条体のコリン系神経を亢進することにより、錐体外路症状を誘発する可能性がある。

レビュー小体型認知症を対象とした臨床試験では、12週間の投与において、パーキンソン症状に関する有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して大きな違いは認められなかった。しかし、パーキンソン症状が比較的強いと考えられる集団 (Hoehn & Yahr の重症度分類 III の集団、UPDRS part III が中央値を超える集団、抗パーキンソン病薬を併用している集団) において、当該事象の発現率が実薬群で高まる傾向がみられた。

また、長期投与では、パーキンソン症状に関する有害事象が12.4% (30/241例) に発現し、その発現率はアルツハイマー型認知症よりも高いと考えられた。パーキンソン症状が比較的強いと考えられる集団 (Hoehn & Yahr の重症度分類 III の集団、UPDRS part III が中央値を超える集団、抗パーキンソン病薬を併用している集団) では、当該事象の発現率が高まる傾向が示された(それぞれ24.1%、16.4%、28.3%)。これらの所見及び本薬の薬理作用を考慮し、設定した。

(3) 他の認知症疾患との鑑別診断に留意すること。

(解説)

他の治療法で治療可能な認知症疾患患者への投薬を避けるために設定した。

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

(解説)

「高度アルツハイマー型認知症」の効能追加に伴い、本剤を投与すべきでない患者の選択に関する重要な基本的注意事項として設定した。高度アルツハイマー型認知症の患者のうち、意思疎通がはかれない、寝たきりの状態又は身体症状が悪化した患者には、本剤を漫然と投与しないこと。

また、「レビュー小体型認知症」の効能追加に伴い、「定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し」を設定した。アルツハイマー型認知症及びレビュー小体型認知症に対して投与する場合、本剤の有効性が得られないにもかかわらず漫然と投与される可能性もあるため、本剤が適切な対象に使用されているか、定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認する必要があることから設定した。

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

(解説)

本剤と他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有するアルツハイマー型認知症治療剤との併用について、適正使用の観点から併用すべきではないと判断し設定した。

#### Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

(解説)

本剤服用による自動車運転の事故を未然に防ぐため、設定した。

〈アリセプトD錠3mg、アリセプトD錠5mg、アリセプトD錠10mg〉

(7) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。

(解説)

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されないため、通常の錠剤と同様に唾液又は水で服用するように設定した (Ⅷ-14. 適用上の注意) の項参照。

#### 7. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される (Ⅶ. 薬物動態に関する項目) の項参照。

##### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

##### (2) 併用注意とその理由

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム塩化物水合物	筋弛緩作用を増強する可能性がある。	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。
コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロニウム塩化物 ベタネコール塩化物 アクラトニウム ナバジンル酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 アンペンニウム塩化物 ジスチグミン真化物 ピリドスチグミン真化物 ネオスチグミン等	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。
CYP3A4阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等 プロモクリップチンシル酸塩 イストラテアフィリン キニジン硫酸塩水合物等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) 阻害作用による。
カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フィファンピシン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450 (CYP2D6) 阻害作用による。 併用薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) の誘導による。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェニジル塩酸塩 ピロヘプチン塩酸塩 マチチコール塩酸塩水和物 メチキセン塩酸塩 ピペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等 非ステロイド性消炎鎮痛剤	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。  消化性潰瘍を起こす可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。
	消化性潰瘍を起す可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症  
承認時までの臨床試験において、総症例 457 例中、48 例 (10.5%) の副作用が報告されている。  
また、98 例 (21.4%) の臨床検査値異常変動が報告されている。(承認時)  
使用成績調査において、総症例 3,240 例中、346 例 (10.7%) の副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が報告されている。(再審査終了時)  
高度のアルツハイマー型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例 386 例中、171 例 (44.3%) の副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が報告されている。(承認時)  
レビ小体型型認知症  
承認時までの臨床試験において、総症例 346 例中、169 例 (48.8%) の副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が報告されている。(承認時)

(2) 重大な副作用と初期症状

- QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック、失神、QT 延長 (0.1~1%未満)、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈 (各頻度不明)、心ブロック (洞房ブロック、房室ブロック)、失神 (各 0.1~1%未満) があらわれ、心停止に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 心筋梗塞、心不全 心筋梗塞、心不全 (各 0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血 本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍 (胃・十二指腸潰瘍) (0.1%未満)、十二指腸潰瘍穿孔 (頻度不明)、消化管出血 (0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 肝炎、肝機能障害、黄疸 肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (0.1~1%未満)、黄疸 (頻度不明) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 脳性痙攣、脳出血、脳血管障害 脳性痙攣 (てんかん、痙攣等) (0.1~1%未満)、脳出血、脳血管障害 (各 0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 錐体外路障害 (アルツハイマー型認知症：0.1~1%未満、レビ小体型型認知症：9.5%) 暴動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.1%未満) 無動脈性、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
- 横紋筋融解症 (頻度不明) 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 呼吸困難 (0.1%未満) 呼吸困難があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 急性肺炎 (0.1%未満) 急性肺炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 急性腎障害 (0.1%未満) 急性腎障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 原因不明の突然死 (0.1%未満)
- 血小板減少 (0.1%未満) 血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

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

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

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

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧  
 1) 軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時/再審査終了時及び高度アルツハイマー型認知症及びレビペー小体型認知症承認時における副作用・感染症の発現状況一覧表

副作用の種類	アルツハイマー型認知症				レビペー小体型認知症
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症		高度アルツハイマー型認知症		
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時	再審査終了時(使用成績調査)	計	再審査終了時(使用成績調査)	
症例数 (安全性解析対象集団)	457	3240	3697	386	4083
副作用等の発現症例数	48	346	394	171	565
副作用等の発現件数	74	489	563	310	873
副作用等の発現症例率 (%)	(10.50)	(10.68)	(10.66)	(44.30)	(13.84)
副作用の種類別発現症例(件数)	計	副作用の種類別発現症例 (%)	副作用の種類別発現症例 (%)	副作用の種類別発現症例 (%)	副作用の種類別発現症例 (%)
感染症および寄生虫症		1 (0.26)	1 (0.26)	2 (0.58)	346 (8.48)
肺炎				2 (0.58)	169 (4.34)
急性・慢性および詳細不明の新生物 (腫瘍およびウイルスを含む)					302 (7.62)
胆石					1 (0.26)
胆管癌					1 (0.26)
リンパ球減少症	11	0.30	1 (0.26)	12 (3.12)	1 (0.26)
血小板減少症	3	0.08	1 (0.26)	4 (1.04)	1 (0.26)
好中球減少症	4	0.11		4 (1.04)	1 (0.26)
白血球増加症	2	0.05		2 (0.05)	1 (0.26)
白血球減少症	5	0.14		5 (1.30)	1 (0.26)
貧血			1 (0.26)	1 (0.26)	1 (0.26)
内分泌障害					1 (0.26)
中脳線機能低下症	9	59	1.84	39 (10.10)	107 (2.62)
代謝および栄養障害					13 (3.76)
異食症				2 (0.52)	2 (0.05)
過小食				1 (0.26)	1 (0.02)
拒食	1	0.03			1 (0.02)
高コレステロール血症	1	0.03		1 (0.26)	2 (0.05)
高尿酸血症	1	0.03			1 (0.02)
高尿酸血症	10	56	1.79	34 (8.81)	100 (2.45)
便秘				1 (0.26)	1 (0.02)
糖尿病					1 (0.26)
精神障害	11	61	1.95	37 (9.59)	109 (2.67)
うつ病					30 (8.47)
リビドー亢進	1	0.03		2 (0.52)	3 (0.07)
異常行動	2	0.05			2 (0.05)
虚気				1 (0.26)	1 (0.02)
感情不安定	1	0.03			1 (0.26)
気分変化	2	0.05			2 (0.05)
激越	4	15	0.51	6 (1.55)	25 (0.61)
幻覚				1 (0.26)	5 (0.12)
幻聴					3 (0.87)
幻嗅					1 (0.26)
幻味					1 (0.26)
言葉もれ	1	0.03			2 (0.05)
攻撃性	6	0.16		4 (1.04)	10 (0.24)
錯覚	1	0.03			1 (0.02)
錯乱状態	1	0.03			1 (0.02)
失見当識	1	0.03			1 (0.02)
情動障害				1 (0.26)	1 (0.02)
睡眠障害				1 (0.26)	1 (0.02)
心的興奮					2 (0.58)
精神症状				6 (1.55)	6 (0.15)

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

	アルツハイマー型認知症				レビペー小体型認知症
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症		高度アルツハイマー型認知症		
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時	再審査終了時(使用成績調査)	計	再審査終了時(使用成績調査)	
再食障害			1 (0.03)		1 (0.02)
肺腫瘍				1 (0.26)	1 (0.02)
怒り			9 (0.24)		9 (0.22)
被害妄想			2 (0.05)		2 (0.05)
不安			3 (0.08)		3 (0.07)
不眠症	4	10	14 (0.38)	8 (2.07)	7 (0.20)
無感情			2 (0.05)		2 (0.05)
無関心			1 (0.03)		1 (0.02)
妄想			5 (0.14)	1 (0.26)	6 (0.15)
抑うつ症状					1 (0.26)
立ちまわりのなさ	3	7	10 (0.27)	10 (2.59)	20 (0.49)
徘徊	2	3	5 (0.14)	4 (1.04)	9 (0.22)
譫妄			4 (0.11)	4 (1.04)	8 (0.20)
脱臼	1	1	2 (0.05)		2 (0.05)
神経系障害	10	48	58 (1.57)	20 (5.18)	78 (1.91)
くも膜下出血					2 (0.05)
てんかん			4 (0.11)		4 (0.10)
パーキンソンズム			3 (0.08)	1 (0.26)	4 (0.10)
パーキンソン病			1 (0.03)		1 (0.02)
悪性症候群			1 (0.03)		1 (0.02)
意識レベルの低下			1 (0.03)	1 (0.26)	2 (0.05)
意識消失			2 (0.05)	2 (0.52)	4 (0.10)
意識喪失状態			1 (0.03)		1 (0.02)
運動過多			2 (0.05)	2 (0.52)	4 (0.10)
疲労状態	1		1 (0.03)		1 (0.02)
会話障害			2 (0.05)		2 (0.05)
睡眠	2	5	7 (0.19)	2 (0.52)	9 (0.22)
構音障害	1		1 (0.03)		1 (0.02)
失神					1 (0.26)
出血性脳梗塞				1 (0.26)	1 (0.02)
書き障害	1		1 (0.03)		1 (0.02)
振戦	4	8	12 (0.32)		12 (0.29)
睡眠の質低下			1 (0.03)		1 (0.02)
躯体外路障害			2 (0.05)		2 (0.05)
精神運動亢進				1 (0.26)	1 (0.02)
頭痛	2	10	12 (0.32)	4 (1.04)	16 (0.39)
認知障害			1 (0.03)	1 (0.26)	2 (0.05)
脱臼			1 (0.03)	2 (0.52)	3 (0.07)
脱臼			8 (0.22)	3 (0.78)	11 (0.27)
味覚異常			1 (0.03)		1 (0.02)
発熱			1 (0.03)		1 (0.02)
眼障害	1	1	2 (0.05)	2 (0.52)	3 (0.07)
白内症			1 (0.03)		1 (0.02)
耳鳴			3 (0.08)	3 (0.78)	6 (0.15)
耳および聴覚障害			2 (0.05)		2 (0.05)
回転性めまい			1 (0.03)		1 (0.02)
小腸障害	2	7	9 (0.24)	19 (4.92)	28 (0.69)
腸外出血				2 (0.52)	2 (0.05)
急性心筋梗塞				1 (0.26)	1 (0.02)
急性心不全			1 (0.03)		1 (0.02)
狭心症				1 (0.26)	1 (0.02)
左室肥大				1 (0.26)	1 (0.02)
三尖弁閉鎖不全症					1 (0.26)
後腹	1	2	3 (0.08)	1 (0.26)	4 (0.10)
上気管肺炎				1 (0.26)	1 (0.02)
心筋虚血				1 (0.26)	1 (0.02)
心筋梗塞			2 (0.05)		2 (0.05)
心室性房外収縮				5 (1.30)	5 (0.12)



Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	アルツハイマー型認知症		高度アルツハイマー型認知症		レビー小体型認知症承認時
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症		高度アルツハイマー型認知症		
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時	再審査終了時アルツハイマー型認知症承認時	軽度アルツハイマー型認知症承認時	高度アルツハイマー型認知症承認時	
白血球数減少	4	4	0(11)	2	0(58)
白血球数増加				1	0(20)
倦怠、中毒および処置合併症	3	3	0(8)	5	8
転倒		3	0(8)	5	13
転倒		3	0(8)	5	13

MedDRA Version (15.0)  
(2013年6月作成)

2) 臨床検査値異常変動一覽表\*

臨床検査項目	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時	再審査終了時アルツハイマー型認知症承認時	軽度アルツハイマー型認知症承認時	高度アルツハイマー型認知症承認時	レビー小体型認知症承認時
調査症例数	457	98	193	21,44	
臨床検査値異常の発現件数	457	98	193	21,44	
臨床検査値異常の発現症例率 (%)	100	100	100	100	
臨床検査値異常の種類	種別別発現件数	率 (%)			
血圧上昇	1	0.22			
アスバラギン酸/ミトトランスフェラーゼ増加	12	2.63			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	2.41			
血中ビリルビン増加	3	0.66			
血中ウロビリノーゲン増加	4	0.88			
γ-グルタミルトランスアミノ酵素増加	5	1.09			
γ-グルタミルトランスアミノ酵素減少	1	0.22			
血中アルカリホスファターゼ増加	13	2.84			
血中乳酸脱水素酵素増加	19	4.16			
血中乳酸脱水素酵素減少	1	0.22			
血中クレアチニン/ホスホキナーゼ増加	15	3.28			
血中カリウム増加	2	0.44			
血中ブドウ糖増加	2	0.44			
血中コレステロール増加	10	2.19			
血中コレステロール減少	1	0.22			
血中ナトリウム増加	2	0.44			
血中クロール減少	1	0.22			
総蛋白減少	3	0.66			
尿中ブドウ糖陽性	3	0.66			
血中尿素増加	13	2.84			
アミラーゼ増加	19	4.16			
血中トリグリセリド減少	3	0.66			
血中トリグリセリド増加	9	1.97			
血中アルブミン減少	3	0.66			
アミラーゼ減少	1	0.22			
高比重リポ蛋白増加	1	0.22			
高比重リポ蛋白減少	1	0.22			
血中クロール増加	2	0.44			
心拍数減少	1	0.22			
赤血球数増加	3	0.66			
赤血球数減少	3	0.66			
ヘマトクリット減少	5	1.09			
ヘマトクリット増加	4	0.88			
白血球数減少	3	0.66			
白血球数増加	3	0.66			
血小板数増加	2	0.44			
尿中蛋白陽性	3	0.66			
尿沈澱陽性	2	0.44			

1899年10月軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時MedDRA Version (15.0)

\*軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時には、臨床検査値異常変動は別集計としたため、別表にて記載した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

(軽度及び中等度アルツハイマー型認知症の臨床試験)

	患者背景別副作用発現頻度		副作用
	背景因子	副作用例数 (%)	
合併症	あり	22/197 (11.2)	副作用
	なし	26/260 (10.0)	
併用薬	あり	31/214 (14.5)	副作用
	なし	17/243 (7.0)	
前治療薬	あり	30/232 (11.9)	副作用
	なし	18/205 (8.8)	
用法・用量 <sup>3)</sup>	5mg未満	18/237 (7.6)	副作用
	5mg	26/200 (13.0)	
投与方法	漸増法	4/20 (20.0)	副作用
	～8週	20/74 (27.0)	
投与期間	9～12週	13/181 (7.2)	副作用
	13～24週	15/144 (10.4)	
投与前重症度	25～48週	0/45 (0.0)	副作用
	49～52週	0/6 (0.0)	
投与前重症度	53週～	0/7 (0.0)	副作用

(1899年10月軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時 エーザイ集計)

注) 承認用法・用量は「通常、成人にはト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。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)  
本剤の成分又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

過敏症<sup>3)</sup>: (0.1～1%未満) 発疹、痒痒感

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

動物実験(ラット、10mg/kg経口投与)で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加(26)抑制が報告されている。

#### Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

(解説)

ラットに<sup>14</sup>C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。(28)

#### 11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

(解説)

小児に対する使用経験がなく、その安全性は確立していない。また、小児は本剤の適応対象ではない。

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

#### 13. 過量投与

(1) 徴候・症状

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

(2) 処置

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

(解説)

動物実験において、本剤の作用メカニズムであるアセチルコリンエステラーゼ阻害作用すなわちコリン作動性の末梢又は中枢神経刺激に起因する予測可能な種々の変化が起きている。ヒト経口投与においても過量投与が起こり得る可能性があるために記載した。(30)

#### 14. 適用上の注意

(アリセプト錠 3mg、アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg)

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に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

(解説)

PTP包装の薬剤共通の注意である(平成8年3月27日 日薬連発第240号及び平成8年4月18日 日薬連発第304号に基づく)。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、さら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。

#### Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

(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に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

(2) 服用時

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

(解説)

(1) PTP包装の薬剤共通の注意である(平成8年3月27日 日薬連発第240号及び平成8年4月18日 日薬連発第304号に基づく)。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、さら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) 本剤を寝たままの状態の水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こすことが考えられる。

(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)

(1) 投与経路

内服用のみに使用させること。

(2) 薬剤交付時

1) 服用の直前にアルミ袋を開封するよう指導すること(主薬が酸化により分解されることがある)。  
2) 包装又はカップごと服用しないよう指導すること。

(3) 服用時

1) 本剤はカップ入りのゼリー製剤であり、スプーン等で投与しやすいため、ゼリーが気道を塞ぐ危険性を否定できないこと。  
2) カップ開封後はできるだけ速やかに服用させること。

(解説)

(1) 誤った服用を防ぐために記載している。

(2) 本剤は酸化により主薬の環線物質が増加することが判明している。そのため、アルミ袋内に脱酸素剤を封入しており、酸化防止を注意喚起する必要があると記載している。

(3) 安全性を鑑み、一度に多くのゼリーを嚥まずに飲み込むと、ゼリーが気道を塞ぐ危険性を否定できないこと、また本剤は多量の水分を含むため開封後にゼリーの乾燥に伴い形状変化が起こる可能性があることから、品質確保の観点で記載している。

(アリセプトドロライシロップ 1%)

服用時

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。

(解説)

用時懸濁剤の注意事項として、「服用直前に水で懸濁し速やかに服用する」を記載している。また、「粉末のまま水とともに服用することもできる」という記載は、臨床試験において水に懸濁して服用した場合、及び粉末のまま水とともに服用した場合の両服用方法において、生物学的に同等であることが確認されていることから記載している。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

15. その他の注意

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

(解説)

外国において実施された脳血管性認知症(本適応は国内未承認)を対象とした臨床試験結果について、アリセプトの安全性に関する参考情報として記載した。

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

(解説)

ケタミン・ペンタバルビタールで麻酔した雄ビーグル犬5匹にドネペジル塩酸塩 0.1、0.3 及び 1mg/kg を 20分間隔で累積的に静脈内投与し、呼吸、血行動態及び心電図におよぼす影響を検討した。ドネペジル塩酸塩の 0.1mg/kg 投与により5匹中2匹に呼吸停止が出現し、その後アノキシアに基づくと思われる循環虚脱となり死亡した。残り3匹中1匹では0.1、0.3mg/kg 投与後に1回換気量及び分時換気量の減少並びに代償性の呼吸増加が、1mg/kg では呼吸停止が出現し死亡した。しかし、残り2匹では0.3、1mg/kg 投与後に1回換気量及び分時換気量の減少が出現したものの呼吸停止にはいならなかった。

本剤は臨床での投与経路が経口投与であり、静脈内投与のような急速な血中濃度の上昇がないことを考えると、臨床用量において循環動態及び心電図への影響は少ないものと考えられた。ただし、経口投与においても過剰量が投与された場合には呼吸、循環動態及び心電図に影響を及ぼすことが考えられる。更に、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は麻酔剤との併用により、呼吸抑制、呼吸停止を生じる可能性があるため記載した。

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

ドネペジル塩酸塩の一般薬理作用及びラットにおける薬物相互作用を表にまとめて以下に示した。(70)

ドネペジル塩酸塩の一般薬理作用一覽表

試験項目	動物種 <sup>(1)</sup>	投与量又は濃度	試験成績 <sup>(2)</sup>
一般症状及び行動	マウス	1、3、10mg/kg	影響なし。
自発運動量	マウス	1、3、10mg/kg	影響なし。
ペンタバルビタール麻酔	マウス	1、3、10mg/kg	影響なし。
中枢神経系	マウス	1、3、10mg/kg	影響なし。
中枢神経系	マウス	1、3、10mg/kg	影響なし。
痛覚(酢酸 writhing)	マウス	1、3、10mg/kg	影響なし。10mg/kg で苦痛状態が39%減少した。有意な影響なし。
体温	マウス	1、3、10mg/kg	10mg/kg で投与後1時間に有意な体温低下(対照群と比較して-0.6℃)。
呼吸運動	マウス	1、3、10mg/kg	0.1mg/kg：血行動態、心電図に変化なし。呼吸数、分時換気量の減少(-17.1、-19.1%)。1回換気量に影響なし。
血圧	マウス	1、3、10mg/kg	0.3mg/kg：1例で呼吸停止。4例で心拍数の減少(-25.9%)、PQ間隔の延長(+23.9%)がみられたが、血圧、心収縮力に影響なし。呼吸数、分時換気量の一過性減少(-56.6、-60.1%)。1回換気量の減少(-54.2%)。
心拍数	マウス	1、3、10mg/kg	1mg/kg：3例で呼吸停止。
心電図	マウス	1、3、10mg/kg	0.1mg/kg：循環動態に影響なし。QTc間隔は有意に延長(+2%)。
心拍数、心動脈圧	マウス	1、3、10mg/kg	0.3mg/kg から左総頸動脈血流量が有意に増加(0.3mg/kg：+31%、1mg/kg：+34%)。心拍数、平均左心室圧、左心室内圧、左心室最大値の増加(+23%、+13%、+62%)。PQ間隔の短縮(-20%)。
水及び電解質代謝	ラット	1、3、10mg/kg	1~3mg/kg：影響なし。10mg/kg：尿量、Na <sup>+</sup> ・Cl <sup>-</sup> 排泄有意に増加。有意な影響なし。
静止張力	ラット	in vitro	0.1、1、10µmol/L
モルモット	モルモット	in vitro	0.1、1、10µmol/L
アセチルコリン収縮	ラット	in vitro	10µmol/L：有意な取縮。0.1、10µmol/L：有意な影響なし。
塩化バリウム収縮	ラット	in vitro	10µmol/L：有意な取縮増強作用。アセチルコリン収縮のEC <sub>50</sub> 値には影響なし。
ヒスタミン収縮	モルモット	in vitro	0.1、1、10µmol/L
腸管輸送能	マウス	in vitro	1、3、10mg/kg
胃排出能	ラット	in vivo	1、3、10mg/kg
血糖値	ラット	in vivo	1、3、10mg/kg
神経、筋接合部に対する作用	ラット	in vivo	10、20、40、80、100、320µg/kg
ドネペジル塩酸塩過剰投与致死に対するアトロピン拮抗作用	マウス	in vivo	60mg/kg

注1) いずれも雄。\*は雌雄。

注2) 有意差が認められない変化についても、増加及び減少の程度を数値で記載した。



Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(1) 薬物薬理試験 (「Ⅵ. 薬物薬理」に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

- 1) 一般症状及び行動：本薬は1, 3及び10mg/kg経口投与でマウスの自発性、運動機能、中枢興奮症状、自律神経症状及び反射機能のいずれの観察項目についても変化を示さなかった。
- 2) 中枢神経系：本薬は1, 3及び10mg/kg経口投与でマウスの自発運動量、ペンテスト、バリエーション、酔時間及び酢酸writhingに対して影響を及ぼさず、痙攣増強作用や抗痙攣作用を示さなかった。一方、体温に対しては10mg/kgで投与後1時間目以降に下降作用を示した。
- 3) 呼吸及び循環器系：麻酔イスにおいて、本薬は0.1mg/kg静脈内投与で心電図に対して影響はなかったが、呼吸数及び分時換気量の減少(-17.1%及び-19.1%)が見られた。1回換気量には影響はなかった。0.3mg/kg投与では5例中1例に呼吸停止が認められた。残り4例では、心拍数の減少(-25.9%)並びにPQ間隔の延長(+23.9%)が認められた。呼吸機能に対しては1回換気量の減少(-54.2%)及び投与直後における呼吸数及び分時換気量の減少(それぞれ-56.6%及び-60.1%)が見られた。1mg/kg投与では4例中3例に呼吸停止が見られた。
- 4) 水及び電解質代謝に及ぼす影響：本薬は1及び3mg/kg経口投与でマウスの尿量及び尿中電解質排泄に影響はなかったが、10mg/kgで尿量、尿中Na<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>排泄を増加した。
- 5) 腸平滑筋に及ぼす影響：本薬はラット腸平滑筋の静止張力に対して有意な影響を示さなかった。また、セルモット抽出腸の静止張力を1µMで有意に収縮したが用量依存的ではなかった。本薬は10µM添加でアセチルコリン高濃度添加時の収縮を増強し、1µMでヒスタミン高濃度添加時の収縮を抑制した。塩化バリウムの収縮反応には影響を及ぼさなかった。
- 6) 消化器系に及ぼす影響：本薬は1, 3及び10mg/kg経口投与でマウスの腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。1及び3mg/kgではラットの胃排出能に影響はなかったが、10mg/kgで排出能を有意に抑制した。
- 7) 神経・筋接合部に及ぼす影響：本薬は10~320µg/kgの静脈内投与により、ラットの下肢三頭筋の収縮力を用量依存的に増強した。
- 8) 本薬過剰投与致死に対するアトロピンの拮抗作用：本薬の過剰投与(60mg/kg経口投与)によりマウスは全例死亡したが、本薬投与の前あるいは後にアトロピン300µg/kgを静注すると、90%の生存率が認められた。アトロピンの静注は本薬過剰投与によるマウスの致死に拮抗することが明らかになった。
- 9) 薬物相互作用：本薬は3mg/kg経口投与で、フロセミド、ワルファリン及びトルブタミドの各薬理作用に対して影響を及ぼさなかった。

ドネベシル塩酸塩の薬物相互作用

被験薬物	投与量 (mg/kg /日)	薬理作用	動物種 <sup>(a)</sup>	例 数	投与 経路	ドネベシル塩酸塩 の用量 (mg/kg)	試験成績
フロセミド	20×1	利尿作用	ラット	7	経口	3	相互作用なし
ワルファリン	0.5×2	抗凝血作用	ラット	6	経口	3	相互作用なし
トルブタミド	50×1	血糖低下作用	ラット	6	経口	3	相互作用なし

注) いずれも雌。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD <sub>50</sub> (mg/kg)	投与経路		経口投与		静脈内投与	
	動物	雄	雌	雄	雌	雌
マウス		45.2	48.1			4.8
ラット		36.9	32.6			7.6
イス <sup>(a)</sup>		15	15			—

注) 最小致死量

(a) (b) (c)

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット13週間投与試験及び5週間回復性試験

本薬0.3, 1, 3, 10及び20mg/kgをラットに13週間経口投与した。10及び20mg/kgについては回復群を設定した。なお、尿検査の定性試験及び沈渣には投与後0~4時間尿を、尿量、比重及び電解質測定には投与後4~23時間尿を使用した。0.3mg/kgで尿中電解質の変化、更に3mg/kgで軽度の筋線維束性萎縮及び縮腫、組織学的に顎下線の腺房細胞の肥大が認められた。これらの変化は本薬の薬理作用であるアセチルコリンエステラーゼ阻害作用すなわちコリン作動性の末梢性又は中枢神経刺激に起因するもので予測しうる変化と考えられた。これらの変化は軽度で、可逆的であったことから、毒性とは判断しなかった。10mg/kg以上では体重増加抑制、前胃粘膜下の浮腫の程度及び頻度の増加が認められ、毒性量と考えられた。したがって、無毒性量は3mg/kg/日と考えられた。

2) イス13週間投与試験及び5週間回復性試験

本薬0.3, 1, 3及び6mg/kgをイスに13週間経口投与した。3mg/kgについては回復群を設定した。当初、0.3, 1, 3及び8mg/kgで投与を開始したが、8mg/kgでは2回投与後までに5匹が死亡又は切迫屠殺したため、3回投与から8mg/kgの残りの5匹の内雌雄各2匹を3mg/kgに、雄1匹を6mg/kgに変更した。

3mg/kgで軽度の筋線維束性萎縮、振戦、縮腫及び粘液便が認められたが、ラットと同様に本薬の薬理作用に起因する予測しうる変化であり、軽度で、可逆的であったことから、毒性とは判断しなかった。8mg/kgではアセチルコリンエステラーゼ阻害に伴う呼吸抑制による死亡がみられ、組織学的に心筋原線維の変性、心内膜下出血及び肺の出血が認められたことから、毒性量と考えられた。したがって、無毒性量は3mg/kg/日と考えられた。

3) ラット12カ月間投与試験

本薬1, 3及び10mg/kgをラットに12カ月間経口投与した。なお、一部の動物については6カ月中で中間屠殺した。1及び3mg/kgで縮腫、尿中電解質の変化が認められたが、いずれも本薬の薬理作用に起因する変化であり、毒性とは判断しなかった。10mg/kgでは体重増加抑制がみられたため、毒性量と判断した。したがって無毒性量は3mg/kg/日と考えられた。(b)

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 4) 12 カ月間投与試験

本薬 0.6、2 及び 5mg/kg をイスに 12 カ月間経口投与した。なお、一部の動物については 6 カ月で中間屠殺した。

0.6mg/kg 以上で流涎、更に 2mg/kg 以上で自発運動の亢進、流涎及び振戦、尿中電解質の変化、5mg/kg では更に摂餌量の減少、摂水量の減少及び尿量の減少傾向が認められた。流涎、流尿、振戦等の一般状態の変化及び摂水量の減少は本薬の薬理作用に基づく変化であり、毒性とは判断しなかった。尿量及び尿中電解質の減少ないし減少傾向は、流涎及び流尿による水分や電解質の排泄経路の変化による尿中への排泄量の減少と考えられ、本薬の薬理作用に基づく二次的変化で、毒性とは判断しなかった。5mg/kg における摂餌量の減少は投与 1 週目のみに認められており、それ以降の試験期間では統計学的に有意な影響はみられなかった。したがって、投与 1 週における摂餌量の減少は毒性学的に意義のある変化とは考え難く、無毒性量は 5mg/kg/日と判断された。(55)

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I)

本薬 1、3 及び 10mg/kg を雄ラットに交配前 63 日間及び交配期間を含む剖検前日まで、雌ラットの帝王切開群では交配 2 週間前から妊娠 7 日まで、自然分娩群では交配 2 週間前から分娩後 20 日まで経口投与した。

その結果、1 及び 3mg/kg では本薬による影響は認められなかった。10mg/kg の親動物では同期の延長、投与初期の摂餌量の減少、授乳期間の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。しかし、胎児及び出生児への影響は認められなかった。

以上から、親動物の一般毒性学的無毒性量は雄で 10mg/kg/日、雌で 3mg/kg/日、生殖に対する無毒性量は 3mg/kg/日、次世代に対する無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。(56)

#### 2) 胎児の器官形成期投与試験 (Segment II)

##### ① ラットにおける試験

本薬 1、4 及び 16mg/kg を妊娠ラットの胎児の器官形成期に経口投与した。

その結果、母動物に対して 1mg/kg では本薬による影響は認められなかった。4mg/kg 以上で縮腫、体重増加抑制及び摂餌量の減少、16mg/kg では筋線維束性縮腫、流涎、流涎及び胎盤重量の減少が認められたが、分娩及び哺育への影響は認められなかった。胎児に対して、1 及び 4mg/kg では本薬による影響は認められなかった。16mg/kg で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少に起因する胎児体重の減少が認められた。しかし、胎児の化骨遅延傾向はなく、本薬に胚致死作用及び催奇形性はないものと考えられた。

また、16mg/kg では心室中隔欠損胎児の頻度が試験施設の背景データの範囲をわずかに越えていた。しかし、統計学的に用量相関性及び対照群との間に有意差がなく、同系ラットの背景データの範囲内であったことより、薬物投与による影響ではないと判断したが、心室中隔欠損の発現の有無を確認するため、追加試験を実施した。その結果、心室中隔欠損の発現頻度は背景データの範囲内であり、用量との対応も認められなかった。

以上から、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 1mg/kg/日、母動物の生殖及び胎児に対する無毒性量は 4mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 16mg/kg/日と判断された。(57)

##### ② ウサギにおける試験

本薬 1、3 及び 10mg/kg を妊娠ウサギの胎児の器官形成期に経口投与した。

その結果、1 及び 3mg/kg では本薬による影響は認められなかった。10mg/kg で母動物の体重増加抑制傾向及び摂餌量の減少が認められたが、胎児への影響は認められなかった。

以上から、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 3mg/kg/日、母動物の生殖及び胎児の発生に対する無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。(58)

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 3) 周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)

本薬 1、3 及び 10mg/kg を妊娠ラットの周産期及び授乳期に経口投与した。

その結果、母動物に対して 1mg/kg では本薬による影響は認められなかった。3mg/kg 以上で縮腫及び筋線維束性縮腫が認められ、10mg/kg では体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。出生児に対して、1 及び 3mg/kg では本薬による影響は認められなかった。10mg/kg で出生児の減少、死産児頻度の増加及び出生後体重の増加抑制が認められたが、形態分化、行動・機能検査及び生殖機能に影響は認められなかった。出生児の減少及び死産児頻度の増加は母動物で体重増加抑制、摂餌量の減少及び筋線維束性縮腫等の一般状態への影響が認められることより分娩直後の哺育行動抑制等による二次的影響と推察された。本薬を投与した母動物で観察された縮腫及び筋線維束性縮腫は本薬の薬理作用に関連した変化と考えられた。

以上から、母動物の一般毒性学的及び生殖に対する無毒性量、出生児に対する無毒性量はいずれも 3mg/kg/日と判断された。(59)

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 身体依存性

本薬 6～18mg/kg (低用量群) 又は 10～26mg/kg (高用量群) をそれぞれラットに 1 日 2 回最初の 4 週間は毎週一定量ずつ薬物を増量させ、投与 5 週以降は同一量を更に 3 週間経口投与して、以下の 3 種の試験を実施した。比較対照としてコデイン (10～50mg/kg) 及びフェノバルビタール (15～75mg/kg) を本薬と同様に投与した (ただし、コデイン群は皮下投与した)。

① 自然禁断試験：4 週間投与後 (1 回目) の検査、7 週間投与後 (2 回目) の検査とも本薬投与群に変化は認められず、本薬に薬物依存性は認められなかった。

② ドネペジル塩酸塩置換試験：本薬はコデインあるいはフェノバルビタール投与を中断したときにみられる体重減少を抑制しなかった。

③ ナロキソン試験：本薬投与群の少数例に Wet dog shake (全身の身震い行動) がみられたが、体重に変化はみられず、本薬投与動物にナロキソンを投与してもアヘン剤にみられるような禁断症状を誘発しなかった。

以上から、本薬に身体依存性はないと判断された。

#### 2) 抗原性

モルモットに本薬 1mg/匹 (1 回目) 及び 0.5mg/匹 (2 回目) をフロインドの完全アジュバントとともに 2 週間間隔で 2 回皮下投与し、全身性アナフィラキシー (ASA) 試験、受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験及び酵素免疫測定法 (ELISA) にて抗体の検索を実施した。

その結果、すべての動物で全身性アナフィラキシー反応は認められず、抗体も検出されなかった。以上から、本薬は抗原性を有さないものと判断された。

#### 3) 変異原性

##### ① 復帰突然変異試験

細菌を用いた復帰突然変異試験を 15.625～1000µg/プレートでプレインキュベーション法により実施した。

その結果、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰突然変異誘発作用は認められず、ドネペジル塩酸塩に遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった。

##### ② 染色体異常試験

哺乳類の培養細胞を用いて染色体異常誘発作用の有無を検討した。

その結果、染色体異常細胞の増加は、直接法では認められなかった。代謝活性化法の S9 mix 添加の 180、270µg/mL 及び S9 mix 無添加の 180µg/mL で染色分体型切断及び染色分体型交換

## IX. 非臨床試験に関する項目

の異常が認められたが、数的異常細胞の増加は認められなかった。

### ③マウス小核試験

本薬 2.5、5 及び 10mg/kg を雄マウスに単回あるいは 1 日 1 回 4 日間連続経口投与し、骨髄における染色体異常誘発作用の有無を小核試験により検討した。骨髄塗抹標本の作製は、投与 24 時間後に行った。

その結果、本薬による小核を有する多染性赤血球出現頻度に変化は認められず、骨髄における染色体異常誘発作用は認められなかった。

### ④ラット肝不定期 DNA 合成 (肝 UDS : unscheduled DNA synthesis) 試験

本薬 6、12 及び 25mg/kg を雄ラットに経口投与し、肝臓における DNA 損傷作用の有無を UDS 試験により検討した。投与から剖検までの時間は 2~4 及び 15~16 時間を設定した。

その結果、いずれの用量においても核ネットグレイン数の増加は認められず、本薬に DNA 損傷作用は認められなかった。

### ⑤マウスリンフォーマ tk 試験

哺乳類の培養細胞を用いて遺伝子突然変異誘発作用及び染色体異常誘発作用の有無を検討した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず、突然変異頻度は陰性対照群に比べ 2 倍以上の増加は観察されず、本薬には遺伝子突然変異誘発作用及び染色体異常誘発作用は認められなかった。

以上から、本薬には *in vitro* の試験のひとつで染色体異常誘発作用が認められたが、*in vivo* の試験で陰性であったこと、更に復帰突然変異試験及びラット肝 UDS 試験がともに陰性であったことから、本薬が生体において遺伝毒性を示す可能性はほとんどないものと判断された。

## 4) がん原性

### ①マウス 13 週間混餌投与がん原性子備試験

マウスに本薬 15、30、60 及び 90mg/kg を 13 週間混餌投与した。

その結果、60mg/kg では雄で体重増加抑制傾向、副腎重量の増加、90mg/kg では雌雄で体重増加抑制傾向、雄で副腎重量の増加が認められたのみで、最大耐量が求められなかったことから、がん原性試験の最高用量は雌雄とも 90mg/kg 以上と考えられた。

### ②ラット 13 週間混餌投与がん原性子備試験

ラットに本薬 15、30 及び 60mg/kg を 13 週間混餌投与した。

その結果、30mg/kg では雌雄で体重増加抑制、60mg/kg では雌雄で体重増加抑制、雄で摂餌量の減少、雌で振戦及び呼吸困難が認められたことから、がん原性試験の最高用量は 30mg/kg と考えられた。

### ③マウス 88 週間混餌投与がん原性試験

マウスに本薬 30、60、120 及び 180mg/kg を 88 週間混餌投与した。(78 週間投与した場合のがん原性を評価する目的で計画したが、78 週経過時に生存率が高かったため、投与期間を更に 10 週間延長した。)

その結果、60mg/kg では雄で尿による鼠径部の被毛の汚れ、会陰部の腫脹、120mg/kg では雌雄で円背位、被毛粗剛、尿による鼠径部の被毛の汚れ、体重増加抑制、摂餌量の減少、雄で生存率の低下、会陰部の腫脹、陰茎の放頓包莖が認められた。180mg/kg では雌雄で円背位、被毛粗剛、尿による鼠径部の被毛の汚れ、体重増加抑制、摂餌量の減少、雄で生存率の低下、自発運動の低下、会陰部の腫脹、脱毛、ただれなどの皮膚病変、腎臓の肥大、陰茎の放頓包莖、雌で振戦が認められた。しかし、本薬投与群で腫瘍の増加は認められなかった。

以上から、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないものと判断された。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### ④ラット 104 週間混餌投与がん原性試験

ラットに本薬 3、10 及び 30mg/kg を 104 週間混餌投与した。

その結果、10mg/kg では雌雄で脱毛、皮膚及び尾のただれ、雄で体重増加抑制、雌で足趾のただれ、後肢皮膚炎が認められた。30mg/kg では雌雄で脱毛、皮膚のただれ、体重増加抑制及び皮膚の病理組織学的変化 (後肢皮膚炎、精巣、前立腺、精囊の小型化とそれに対する組織学的変化 (精巣の変性と石灰沈着、精囊の萎縮と分泌低下) 並びに皮膚病変に関連した造血組織における顆粒球系過形成及びリンパ節における形質細胞の増加が認められた。しかし、本薬投与群で腫瘍の増加は認められなかった。

以上から、本薬はラットにおいてがん原性を示さないものと判断された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：アリセプト錠 3mg・錠 5mg・錠 10mg・細粒 0.5% 劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

アリセプトD錠 3mg・D錠 5mg・D錠 10mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

アリセプト内服ゼリー 3mg・内服ゼリー 5mg・内服ゼリー 10mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

アリセプトドライシロップ 1% 劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

<sup>(注)</sup> 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ドネペジル塩酸塩 毒薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

### 3. 貯法・保存条件

1. 室温保存
2. 細粒バラ包装は開栓後、光を遮り保存すること。(光により含量が低下することがある。なお、細粒分包装は遮光フィルムを使用している。)
3. <アリセプトD錠 3mg、アリセプトD錠 5mg、アリセプトD錠 10mg>  
PTP包装はアルミ袋開封後、湿気を避けて保存すること(なお、光により変色することがあるため、PTPにUVカットフィルムを使用している)。  
バラ包装はアルミ袋開封後、光を遮り、湿気を避けて保存すること(光により変色、湿気により吸湿することがある)。
4. <アリセプトドライシロップ1%>  
バラ包装は開栓後、光を遮り、湿気を避けて保存すること。(光により含量が低下することがある。また、湿気により吸湿することがある。)

### 4. 薬剤取扱以上の注意点

- (1) 薬局での取扱い上の留意点について  
該当しない
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)  
患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り  
<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>
  1. 誤用を避けるため他の容器に移し替えて保存しないこと。
  2. 小児等の手の届かないところに保存すること。
  3. 高温を避けて保存すること。
  4. 包装に表示している上下の向きに注意して保存すること。
  5. アルミ袋の状態では保存すること(アルミ袋内に脱酸素剤を封入している)。
  6. ゼリー表面に水分がみられることがあるが、製剤由来のものである。  
(「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照)

## X. 管理的事項に関する項目

### (3) 調剤時の留意点について

<アリセプトD錠 3mg、アリセプトD錠 5mg、アリセプトD錠 10mg>

1. 自動分包装機を使用する場合は欠けることがあるため、カセットの位置及び錠剤投入量などに配慮すること。
2. 製剤の特性上、擦れ等により錠剤表面が一部白くみえることがある。
3. D錠 10mg は錠剤表面に赤い斑点がみられることがあるが、使用色素によるものである。

<アリセプトドライシロップ1%>

- ・白い粉末がみられることがあるが、本利由来のものである。

### 5. 承認条件等

承認条件

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

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

### 6. 包装

日本薬局方ドネペジル塩酸塩錠

アリセプト錠 3mg

14錠(PTP14T×1)・28錠(PTP14T×2)・140錠(PTP14T×10)

アリセプト錠 5mg

56錠(PTP14T×4)・100錠(バラ)・140錠(PTP14T×10)

アリセプト錠 10mg

56錠(PTP14T×4)・100錠(バラ)・140錠(PTP14T×10)

日本薬局方ドネペジル塩酸塩細粒

アリセプト細粒 0.5%

16.8g(分包装 0.6g×2×14)・56g(分包装 1.0g×2×28)・100g・140g(分包装 1.0g×2×70)

アリセプトD錠 3mg

14錠(PTP14T×1)・28錠(PTP14T×2)・100錠(バラ)・140錠(PTP14T×10)

アリセプトD錠 5mg

56錠(PTP14T×4)・100錠(バラ)・140錠(PTP14T×10)

アリセプトD錠 10mg

56錠(PTP14T×4)・100錠(バラ)・140錠(PTP14T×10)

アリセプト内服ゼリー 3mg

14個

アリセプト内服ゼリー 5mg

14個

アリセプト内服ゼリー 10mg

14個

アリセプトドライシロップ 1%

8.4g(分包装 0.3g×2×14)・28g(分包装 0.5g×2×28)・70g(分包装 0.5g×2×70)・56g(分包装 1g×2×28)・100g

## X. 管理的事項に関する項目

### 7. 容器の材質

- (1) アリセプト錠 3mg  
PTP：ポリプロピレン、アルミ
- (2) アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg  
PTP 包装品  
PTP：ポリプロピレン、アルミ  
バラ包装品  
容器：ポリエチレン  
キャップ：ポリエチレン
- (3) アリセプト細粒 0.5%  
分包装品  
着色ポリセロファン  
バラ包装品  
容器：ポリエチレン  
キャップ：ポリエチレン
- (4) アリセプト D錠 3mg、アリセプト D錠 5mg、アリセプト D錠 10mg  
PTP 包装品  
PTP：ポリプロピレン (UVカットフィルム)、アルミ  
袋：アルミラミネート  
バラ包装品  
袋：アルミラミネート
- (5) 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  
カップ：ポリプロピレン (容器)、アルミ (蓋)  
袋：アルミラミネート
- (6) アリセプトドライシロップ 1%  
分包装品  
アルミラミネート  
バラ包装品  
容器：ポリエチレン  
キャップ：ポリエチレン (乾燥剤セットキャップ)

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg [EE]・5mg [EE] (救急薬品ーエルメットエーザイ) 等  
同 効 薬：リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩、メマンチン塩酸塩

### 9. 国際誕生年月日

1996年11月25日 (米国)

## X. 管理的事項に関する項目

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

[製造販売承認年月日]

- アリセプト錠 3mg：1999年10月8日  
アリセプト錠 5mg：1999年10月8日  
アリセプト錠 10mg：2007年8月23日  
アリセプト細粒 0.5%：2001年3月15日  
アリセプトD錠 3mg：2004年2月26日  
アリセプトD錠 5mg：2004年2月26日  
アリセプトD錠 10mg：2007年8月23日  
アリセプト内服ゼリー 3mg：2009年7月13日  
アリセプト内服ゼリー 5mg：2009年7月13日  
アリセプト内服ゼリー 10mg：2009年7月13日  
アリセプトドライシロップ 1%：2013年2月15日
- [承認番号]
- アリセプト錠 3mg：21100AMZ00662000  
アリセプト錠 5mg：21100AMZ00663000  
アリセプト錠 10mg：21900AMX01197000  
アリセプト細粒 0.5%：21300AMZ00373000  
アリセプトD錠 3mg：21600AMZ00405000  
アリセプトD錠 5mg：21600AMZ00406000  
アリセプトD錠 10mg：21900AMX01198000  
アリセプト内服ゼリー 3mg：22100AMX02091000  
アリセプト内服ゼリー 5mg：22100AMX02095000  
アリセプト内服ゼリー 10mg：22100AMX02096000  
アリセプトドライシロップ 1%：22500AMX00067000

### 11. 薬価基準収載年月日

- アリセプト錠 3mg：1999年11月19日  
アリセプト錠 5mg：1999年11月19日  
アリセプト錠 10mg：2007年12月21日  
アリセプト細粒 0.5%：2001年7月6日  
アリセプトD錠 3mg：2004年6月25日  
アリセプトD錠 5mg：2004年6月25日  
アリセプトD錠 10mg：2007年12月21日  
アリセプト内服ゼリー 3mg：2009年11月13日  
アリセプト内服ゼリー 5mg：2009年11月13日  
アリセプト内服ゼリー 10mg：2009年11月13日  
アリセプトドライシロップ 1%：2013年6月21日

## X. 管理的事項に関する項目

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

(アリセプト錠 3mg・錠 5mg、アリセプト細粒 0.5%、アリセプト D 錠 3mg・D 錠 5mg)

効能・効果・用法・用量の一部変更承認：2007年8月23日

従来、「軽度及び中等度アルツハイマー型認知症」に限定されていた効能・効果・効果・用法・用量について、「高度アルツハイマー型認知症」に係る追加承認を取得したことにより下記のとおり効能・効果・効果・用法・用量となった。

・効能・効果：アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

・用法・用量：通常、成人には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。

(アリセプト錠 3mg・錠 5mg・錠 10mg、アリセプト細粒 0.5%、アリセプト D 錠 3mg・D 錠 5mg・D 錠 10mg、アリセプト内服ゼリー 3mg・内服ゼリー 5mg・内服ゼリー 10mg、アリセプトドライシロップ 1%)

効能・効果・用法・用量の一部変更承認：2014年9月19日

従来、「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」に限定されていた効能・効果・効果・用法・用量について、「レビー小体型認知症」に係る追加承認を取得したことにより下記のとおり効能・効果・効果・用法・用量となった。

・効能・効果：アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

・用法・用量：

アリセプト錠 3mg・錠 5mg・錠 10mg、アリセプト細粒 0.5%、アリセプト D 錠 3mg・D 錠 5mg・D 錠 10mg、アリセプト内服ゼリー 3mg・内服ゼリー 5mg・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。高度アルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

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

アリセプトドライシロップ 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。

## X. 管理的事項に関する項目

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2010年3月24日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない  
効能・効果・効果・用法・用量変更なし

### 14. 再審査期間

軽度及び中等度アルツハイマー型認知症における痴呆症状の進行抑制

アリセプト錠 3mg・錠 5mg : 1999年10月8日～2005年10月7日：終了

アリセプト細粒 0.5% : 2001年3月15日～2005年10月7日：終了

アリセプト D 錠 3mg・D 錠 5mg : 2004年2月26日～2005年10月7日：終了

アリセプト錠 10mg・D 錠 10mg : 該当しない

アリセプト内服ゼリー 3mg・5mg・10mg : 該当しない

アリセプトドライシロップ 1% : 該当しない

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

アリセプト錠 3mg・錠 5mg・錠 10mg : 2014年9月19日～2018年9月18日

アリセプト細粒 0.5% : 2014年9月19日～2018年9月18日

アリセプト D 錠 3mg・D 錠 5mg・D 錠 10mg : 2014年9月19日～2018年9月18日

アリセプト内服ゼリー 3mg・5mg・10mg : 2014年9月19日～2018年9月18日

アリセプトドライシロップ 1% : 2014年9月19日～2018年9月18日

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

X. 管理的事項に関する項目

17. 保険給付上の注意

該当しない

16. 各種コード

包装	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アリセプト錠 3mg			
PTP 14T	1016352 01 0204		
PTP 28T	1016352 01 0201	1190 012F 1026	610432042
PTP 140T	1016352 01 0203		
アリセプト錠 5mg			
PTP 56T	1016369 01 0202		
PTP 140T	1016369 01 0204	1190 012F 2022	610432043
バラ 100T	1016369 01 0101		
アリセプト錠 10mg			
PTP 56T	1182316 01 0101		
PTP 140T	1182316 01 0102	1190 012F 5021	620005908
バラ 100T	1182316 01 0201		
アリセプト細粒 0.5%			
16.8g(0.6g×2×14)	1139303 01 0101		
56g(1g×2×28)	1139303 01 0201		
140g(1g×2×70)	1139303 01 0202	1190 012C 1020	610453016
100g	1139303 01 0301		
アリセプトD錠 3mg			
PTP 14T	1162578 01 0301		
PTP 28T	1162578 01 0302	1190 012F 3029	620001922
バラ 100T	1162578 01 0401		
PTP 140T	1162578 01 0303		
アリセプトD錠 5mg			
PTP 56T	1162585 01 0301		
バラ 100T	1162585 01 0401	1190 012F 4025	620001923
PTP 140T	1162585 01 0302		
アリセプトD錠 10mg			
PTP 56T	1182323 01 0301		
バラ 100T	1182323 01 0401	1190 012F 6028	620005909
PTP 140T	1182323 01 0302		
アリセプト内服ゼリー3mg			
14個	1195781 01 0101	1190 012Q 1027	621957801
アリセプト内服ゼリー5mg			
14個	1195788 01 0101	1190 012Q 2023	621957901
アリセプト内服ゼリー10mg			
14個	1195804 01 0101	1190 012Q 3020	621958001
アリセプトドライシロップ1%			
8.4g(分包0.3g×2×14)	1225679 01 0101		
28g(分包0.5g×2×28)	1225679 01 0201		
70g(分包0.5g×2×70)	1225679 01 0202	1190 012R 1022	622256701
56g(分包1g×2×28)	1225679 01 0301		
100g	1225679 01 0401		

XI. 文献

1. 引用文献

- ① 本間 昭ら：臨床評価, 26, 251 (1998) ART-0039
- ② Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 11, 299 (2000) ART-0247
- ③ Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 25, 399 (2008) ART-1700
- ④ 社内資料：レビノ小体型認知症を対象とした臨床第Ⅱ試験 ART-2876
- ⑤ Mori, E. et al. : Ann. Neurol., 72, 41 (2012) ART-2536
- ⑥ Ikeda, M. et al. : Alzheimers Res. Ther., 7, 4 (2015) ART-2877
- ⑦ 今井幸充ら：臨床評価, 26, 145 (1998) ART-0034
- ⑧ 本間 昭ら：臨床評価, 26, 185 (1998) ART-0036
- ⑨ 本間 昭ら：臨床評価, 26, 209 (1998) ART-0037
- ⑩ 今井幸充ら：臨床評価, 26, 233 (1998) ART-0038
- ⑪ 長谷川和夫ら：臨床精神薬理, 4, 81 (2001) ART-0485
- ⑫ 東儀英夫ら：臨床評価, 28, 97 (2000) ART-0313
- ⑬ Tanaka, T. et al. : Psychogeriatrics, 8, 114 (2008) ART-1819
- ⑭ 本間 昭 : Geriatr. Med., 47, 1047 (2009) ART-1970
- ⑮ 山西嘉晴ら：薬理と治療, 26, S-1277 (1998) ART-0011
- ⑯ 山西嘉晴ら：薬理と治療, 26, S-1283 (1998) ART-0012
- ⑰ 山西嘉晴ら：薬理と治療, 26, S-1295 (1998) ART-0013
- ⑱ 小笹貴史ら：薬理と治療, 26, S-1303 (1998) ART-0014
- ⑳ 小倉博雄ら：薬理と治療, 26, S-1313 (1998) ART-0015
- ㉑ Rogers, S.L. et al. : E2020 - the pharmacology of a piperidine cholinesterase inhibitor. In: Becker, R., Giacobini, E. (Eds.), Cholinergic basis for Alzheimer therapy, Vol. 3, Birkhäuser, Boston, 314 (1991) ART-0045
- ㉒ 杉本八郎ら：薬学雑誌, 119, 101 (1999) ART-0001
- ㉓ Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 46 (S.1), 51 (1998) ART-0032
- ㉔ Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 46 (S.1), 56 (1998) ART-0033
- ㉕ 石上裕剛ら：腎と透析, 71, 144 (2011) ART-2357
- ㉖ 松井賢司ら：薬理と治療, 26, S-1339 (1998) ART-0017
- ㉗ 松井賢司ら：薬理と治療, 26, S-1379 (1998) ART-0020
- ㉘ 松井賢司ら：薬理と治療, 26, S-1357 (1998) ART-0018
- ㉙ 松井賢司ら：薬物動態, 15, 101 (2000) ART-0258
- ㉚ 丹羽信裕ら：薬理と治療, 26, S-1263 (1998) ART-0010
- ㉛ 小野英樹ら：薬理と治療, 26, S-1321 (1998) ART-0016
- ㉜ 有賀文彦ら：薬理と治療, 26, S-1163 (1998) ART-0003
- ㉝ 有賀文彦ら：薬理と治療, 26, S-1157 (1998) ART-0002
- ㉞ 野口正義ら：薬理と治療, 26, S-1169 (1998) ART-0004
- ㉟ Auletta, C. et al. : 薬理と治療, 26, S-1177 (1998) ART-0005
- ㊱ Auletta, C. et al. : 薬理と治療, 26, S-1197 (1998) ART-0006
- ㊲ 川口 陸ら：薬理と治療, 26, S-1227 (1998) ART-0007
- ㊳ 島津 宏ら：薬理と治療, 26, S-1241 (1998) ART-0008
- ㊴ 梅村建夫ら：薬理と治療, 26, S-1255 (1998) ART-0009

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ドネペジル塩酸塩は1996年11月25日に米国FDAで承認を取得して以来、2013年1月現在、97カ国で販売されている。なお、本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

アルツハイマー型認知症及びレビノ小体型認知症における認知症症状の進行抑制

【用法・用量】

アリセプト錠 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。

レビノ小体型認知症における認知症症状の進行抑制

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

(参考) (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

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

レビノ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1日1回0.6gから開始し、1～2週間後に1.0gに増量し、経口投与する。1.0gで4週間以上経過後、2.0gに増量する。なお、症状により1.0gまで減量できる。

(アリセプトドロップ 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。高度の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。

レビノ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。

国名	アメリカ	イギリス
会社名	Elsai	
販売名	ARICEPT, ARICEPT ODT	Aricept, Aricept Evess
剤形・規格	5mg又は10mgのフィルムコート錠及び口内崩壊錠、25mgフィルムコート錠*	
発売年月**	1997年1月	1997年4月



国名	アメリカ	イギリス
効能・効果	<p>ARICEPT is indicated for the treatment of dementia of the Alzheimer's type. Efficacy has been demonstrated in patients with mild, moderate, and severe Alzheimer's disease.</p> <p>ARICEPT should be taken in the evening, just prior to retiring.</p> <p>ARICEPT can be taken with or without food. The 23 mg tablet should not be split, crushed or chewed because this may increase its rate of absorption.</p> <p>Allow ARICEPT ODT to dissolve on the tongue and follow with water.</p> <p><b>Mild to Moderate Alzheimer's Disease</b></p> <p>The dosages of ARICEPT shown to be effective in controlled clinical trials are 5 mg and 10 mg administered once per day.</p> <p>The higher dose of 10 mg did not provide a statistically significantly greater clinical benefit than 5 mg. There is a suggestion, however, based upon order of group mean scores and dose trend analyses of data from these clinical trials, that a daily dose of 10 mg of ARICEPT might provide additional benefit for some patients. Accordingly, whether or not to employ a dose of 10 mg is a matter of prescriber and patient preference.</p> <p><b>Moderate to Severe Alzheimer's Disease</b></p> <p>ARICEPT has been shown to be effective in controlled clinical trials at doses of 10 mg and 23 mg administered once daily. Results of a controlled clinical trial in moderate to severe Alzheimer's Disease that compared ARICEPT 23 mg once daily to 10 mg once daily suggest that a 23 mg dose of ARICEPT provided additional benefit.</p>	<p>ARICEPT tablets are indicated for the symptomatic treatment of mild to moderately severe Alzheimer's dementia.</p> <p>Adults/Elderly:</p> <p>Treatment is initiated at 5 mg/day (once-a-day dosing). ARICEPT should be taken orally, in the evening, just prior to retiring. The 5 mg/day dose should be maintained for at least one month in order to allow the earliest clinical responses to treatment to be assessed and to allow steady-state concentrations of donepezil hydrochloride to be achieved. Following a one-month clinical assessment of treatment at 5 mg/day, the dose of ARICEPT can be increased to 10 mg/day (once-a-day dosing). The maximum recommended daily dose is 10 mg. Doses greater than 10 mg/day have not been studied in clinical trials.</p> <p>Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the diagnosis and treatment of Alzheimer's dementia. Diagnosis should be made according to accepted guidelines (e.g. DSM IV, ICD 10). Therapy with donepezil should only be started if a caregiver is available who will regularly monitor drug intake for the patient. Maintenance treatment can be continued for as long as a therapeutic benefit for the patient exists. Therefore, the clinical benefit of donepezil should be reassessed on a regular basis.</p> <p>Discontinuation should be considered when evidence of a therapeutic effect is no longer present. Individual response to donepezil cannot be predicted.</p> <p>Upon discontinuation of treatment, a gradual abatement of the beneficial effects of ARICEPT is seen.</p> <p>Renal and hepatic impairment:</p> <p>A similar dose schedule can be followed for patients with renal impairment, as clearance of donepezil hydrochloride is not affected by this condition.</p> <p>Due to possible increased exposure in mild to moderate hepatic impairment (see section 5.2), dose escalation should be performed according to individual tolerability. There are no data for patients with severe hepatic impairment.</p> <p>Children:</p> <p>ARICEPT is not recommended for use in children.</p>
用法・用量	<p>The recommended starting dose of ARICEPT is 5 mg once daily. Evidence from the controlled trials in mild to moderate Alzheimer's disease indicates that the 10 mg dose, with a one week titration, is likely to be associated with a higher incidence of cholinergic adverse events compared to the 5 mg dose. In open-label trials using a 6 week titration, the type and frequency of these same adverse events were similar between the 5 mg and 10 mg dose groups. Therefore, because ARICEPT steady state is achieved about 15 days after it is started and because the incidence of untoward effects may be influenced by the rate of dose escalation, a dose of 10 mg should not be administered until patients have been on a daily dose of 5 mg for 4 to 6 weeks. A dose of 23 mg once daily can be administered once patients have been on a dose of 10 mg once daily for at least 3 months.</p>	<p>Children:</p> <p>ARICEPT is not recommended for use in children.</p>

※ 23mg アリセプト錠は、アメリカのみ2010年8月に発売。  
 ※※ 5mg・10mg アリセプト錠は、アメリカの発売年月を示した。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】

「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にはのみ投与すること。

〔動物実験（ラット経口 10mg/kg）で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。〕

2. 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

〔ラットに<sup>14</sup>C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。〕

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	分類
	B 3

(2016年12月時点)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類

B 3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する海外情報

本邦における使用上の注意では「小児等への投与」の項は以下のとおりであり、米国添付文書の記載とはほぼ同様である。

【使用上の注意】

「小児等への投与」

小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

出典	記載内容
米国添付文書 (2015年7月時点)	<b>Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of ARICEPT in pediatric patients have not been established.
欧州 SmPC (2016年11月時点)	<b>Paediatric Population</b> DONEPEZIL is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age.

## その他の関連資料

該資料なし

## 〈別表〉

## アリセプト細粒 0.5% 配合試験成績一覧

## 1. アリセプト細粒分包時の安定性

保存条件	量(g)	分包材質	変化所見
25℃/75%RH 4週間	1.0	グラシンポリラミネート紙	4週間まで外観・におい・含量共変化なし

## 2. 配合薬保存上の注意

アリセプト細粒 0.5%は光に不安定なので、配合・分包後は光を遮り保存すること。  
(なお、細粒分包は遮光フィルムを用いている)

## 3. 配合試験成績一覧

配合割合：アリセプト細粒 0.5% 1g、配合薬 1g

保存条件：グラシンポリラミネート紙で分包後、25℃/75%RH(遮光下)にて 4 週間保存 (直後、2

週、4 週経過後に評価)

測定項目：外観・におい・ドネペジル塩酸塩含量 (残存率 95%以上を「変化なし」と記載)

配合薬	変化所見
112：セルシン散 1% (ジアゼパム) (白色の細粒を含む粉末)	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし
武田デバ＝武田 112：Ⓔフェノバルビタール散 10% フェノバル散 10% (フェノバルビタール) (淡紅色の散剤)	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし
藤永＝第一三共 112：ベンザリン細粒 1% (ニトラゼパム) (白色の細粒)	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし
塩野義 112：レキソタン細粒 1% (プロマゼパム) (白色の細粒)	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし
中外＝エーザイ	

## XII. 備考

配合薬	変化所見
113: ㊟フエニトイン散 アレピアチン散 10% (フエニトイン) (白色の散剤) 大日本住友 113: エビレオプチマル散 50% (エトスクシミド) (白色の散剤) エーザイ	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし    4 週間まで外観・におい・含量共変化なし
113: セレニカR 顆粒 40% (バルプロ酸ナトリウム) (白色の顆粒剤) 興和=田辺三菱	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし
113: テグレートール顆粒 50% (カルバマゼピン) (白色の顆粒) サンファーマ=田辺三菱	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし
114: ロキソニン顆粒 10% (ロキソプロフェンナトリウム水和物) (ごくうすい紅色の顆粒) 第一三共	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし
115: シンメトレル顆粒 10% (アママンタジン塩酸塩) (白色の顆粒) サンファーマ=田辺三菱	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし
116: アーテン散 1% (トリヘキシフェニジル塩酸塩) (白色の顆粒状の粉末) ファイザー	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし

## XIII. 備考

配合薬	変化所見
116: アキネトン顆粒 1% (ピペリدين塩酸塩) (白色の顆粒) 大日本住友=マイランN.V.グループ 117: インプロロミン顆粒 1% (プロムベリドール) (白色・顆粒) ヤンセン=田辺三菱=吉富薬品 117: ㊟ハロベリドール顆粒 セレネース顆粒 1% (ハロベリドール) (白色の顆粒) 大日本住友 117: ㊟エチゾラム顆粒 デパス顆粒 1% (エチゾラム) (白色・顆粒剤) 田辺三菱=吉富薬品 117: ヒルナミン顆粒 10% (レボプロマジンマレイン酸塩) (白色の顆粒剤) 塩野義=共和 117: プロピタン散 10% (ヒンバベンロン塩酸塩) (白色の散剤) サンノーンパ=エーザイ 117: ㊟リスベリドロン顆粒 リスパダール顆粒 1% (リスベリドロン) (白色の顆粒) ヤンセン	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし   4 週間まで外観・におい・含量共変化なし  4 週間まで外観・におい・含量共変化なし  4 週間まで外観・におい・含量共変化なし  4 週間まで外観・におい・含量共変化なし  4 週間まで外観・におい・含量共変化なし  4 週間まで外観・におい・含量共変化なし  4 週間まで外観・におい・含量共変化なし  4 週間まで外観・におい・含量共変化なし  4 週間まで外観・におい・含量共変化なし  4 週間まで外観・におい・含量共変化なし  4 週間まで外観・におい・含量共変化なし

XII. 備考

配合薬	変化所見
118：PI配合顆粒 (サリチルアミド ・アセトアミノプロフェン ・無水カフェイン ・ブロメタジンメチレンジサリチル酸塩)  (白色の顆粒) 塩野義	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
119：グラマリール顆粒 10% (シアブリアド塩酸塩)  (白色～微帯黄白色の顆粒) アステラス=SANOPI	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
124：コロババン顆粒 2% (ブトロピウム臭化物)  (白色～帯黄白色の顆粒) エーザイ	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
124：ミオナール顆粒 10% (エバリンゾン塩酸塩)  (白色～帯黄白色の顆粒) エーザイ	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
124：ワゴスチグミン散(0.5%) (ネオスチグミン臭化物)  (白色の散剤) 塩野義=共和	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
218：㊟プラバスチナンナトリウム顆粒 メバロチン顆粒 0.5% (プラバスチナンナトリウム)  (白色の顆粒) 第一三共	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
219：㊟ニセルゴリン散 サアミオン散 1% (ニセルゴリン)  (白色の散剤) 田辺三菱	4週間まで外観・におい・含量共変化なし

XIII. 備考

配合薬	変化所見
219：ベルジベン散 10% (ニカルジベン塩酸塩)  (淡黄色の散剤) アステラス	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
219：ユベラン顆粒 40% (トコフェロールニコチン酸エステル)  (白色～淡黄白色の顆粒) エーザイ	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
231：ラックピート散 (耐性乳酸菌製剤)  (白色～灰黄白色の散剤) 興和=興和創薬	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
232：セルベックス顆粒 10% (テブレンオン)  (白色～帯黄白色の顆粒) エーザイ=EAファーマ	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
233：S・M配合散 (タカチアスタターゼ・生薬配合剤)  (淡灰色～灰褐色の粉末) 第一三共エスファア=第一三共	4週間まで外観・におい・含量共変化なし

(2017年4月作成)

XVII. 備考

アリセプト内服ゼリー5mg 配合試験成績一覧

1. アリセプト内服ゼリーの性状及び pH

性状：白色～微黄色のゼリー剤において、微黄色のゼリー剤にはわずかに特有なにおいがある。  
pH : 3.2~4.0

2. 配合試験成績一覧

配合割合：アリセプト内服ゼリー5mg 1個 (10g) に対し配合薬 1回投与量 (投与量に幅があるものは最大量)

保存条件：小皿に入れ開放状態とし、25℃/75%RH・遮光下にて24時間保存

測定項目：性状、pH、ドネペジル塩酸塩含量を測定

性状は配合直後・1時間・2時間後に評価 (開放状態で24時間放置すると表面がバサついたり服用に適さなくなる)

pHと含量は配合直後と24時間後に測定

変化所見：pHは実測値を記載し、24時間で1以上変動があった場合に「上昇」もしくは「低下」と表示含量は配合直後を100%としたときの24時間後の残存率で示し、95%以内を「変化なし」と記載。

配合相手薬		配合変化	
製品名	配合量	pH	変化所見
112：セルシン散1% (ジアゼパム) (白色の細粒を含む粉末) 武田薬品工業	0.5g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 1時間後：わずかに離水 2時間後：わずかに離水 含量変化なし
112：⑥フェノバルビタル散10% (フェノバルビタル) (淡紅色の散剤) 藤永=第一三共	2g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：淡紅色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 1時間後：わずかに離水 (淡紅色・濁り) 2時間後：離水の濁り消失 含量変化なし
112：ベンザリン細粒1% (ニトラゼパム) (白色の細粒) 塩野義=共和	1g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 1時間後：わずかに離水 (白濁) 2時間後：離水消失 含量変化なし
112：レキソタン細粒1% (フロマゼパム) (白色の細粒) 中外=エーザイ	0.75g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 1時間後：わずかに離水 2時間後：離水減少 含量変化なし
113：⑤フェニトイン散 アレビアチン散10% (フェニトイン) (白色の散剤) 大日本住友	1g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 1時間後：わずかに粘度増加 2時間後：離水 含量変化なし

XVII. 備考

配合相手薬		配合変化	
製品名	配合量	pH	変化所見
113：エビゾプロチマル散50% (エトスチンミド) (白色の散剤) エーザイ	1g	3.7 ↓ 3.8	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに甘いにおいあり 2時間後：弾力増加 含量変化なし
113：セレニカR顆粒40% (バルプロ酸ナトリウム) (白色の顆粒) 興和=興和創薬	1.5g	上昇 3.8 ↓ 7.4	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり (配合薬溶解せず) 2時間後：変化なし 含量変化なし
113：アグレート細粒50% (カルバマゼピン) (白色の細粒) サンファーマ=田辺三菱	1.2g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 2時間後：変化なし 含量変化なし
115：シンメトレル細粒10% (アマントジン塩酸塩) (白色の細粒) サンファーマ=田辺三菱	1g	3.5 ↓ 3.5	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 1時間後：わずかに離水 2時間後：におい減少 含量変化なし
116：④トリヘキシフェエニジル塩酸塩錠 アーテレン散1% (トリヘキシフェエニジル塩酸塩) (白色の細粒状の粉末) ファイザー	0.33g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 2時間後：変化なし 含量変化なし
116：アキネトン細粒1% (ピバピデン塩酸塩) (白色の細粒) 大日本住友=マイライN.V.グループ	0.3g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 2時間後：弾力増加白濁化 含量変化なし
117：インプロモタン細粒1% (プロムベリドール) (白色の細粒) ヤンセン=田辺三菱=吉富	1.8g	3.8 ↓ 3.8	性状 直後：白色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 1時間後：わずかに粘度増加 含量変化なし
117：⑧モサブリドクエン酸塩散 ガスモチン散1% (モサブリドクエン酸塩水和物) (白色の散剤) 大日本住友	0.5g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 2時間後：わずかに離水 含量変化なし
117：ジプロレキサ細粒1% (オランザピン) (微黄色の細粒) 日本イーライリリー	1g	3.9 ↓ 3.9	性状 直後：白黄色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 1時間後：わずかに離水 (微黄色透明) 2時間後：離水ほぼ消失 含量変化なし

配合相手薬		配合変化	
製品名	配合量	pH	変化所見
117: ㊟ハロペリドール細粒 セレネース細粒1% (ハロペリドール) (白色の細粒)	0.6g	3.7 ↓ 3.8	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり 1時間後：わずかに離水 2時間後：離水消失 含量変化なし
大日本住友			
117: ㊟クエチピンブマール酸塩細粒 セロクエル細粒50% (クエチピンブマール酸塩) (白色の細粒)	0.4g	4.0 ↓ 4.0	性状 直後：白色のゼリー剤、わずかに特有のにおい あり 1時間後：わずかに離水(白濁) 2時間後：離水量減少 含量変化なし
アステラス=Astra Zeneca			
117: ドグマチール細粒50% (スルピリド)	0.4g	5.9 ↓ 5.9	性状 直後：微黄色で低粘度のゼリー剤、わずかに特 有のにおいあり(配合薬溶解せず) 1時間後：粘度減少 含量変化なし
アステラス=SANOFI			
117: ㊟エチゾラム細粒 デバス細粒1% (エチゾラム) (白色の細粒)	0.3g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり 2時間後：変化なし 含量変化なし
田辺三菱=吉富薬品			
117: ナウゼリンドライシロップ1% (ドンパリドン)	1g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 のにおいあり 2時間後：わずかに離水 含量変化なし
(白色・粉末を含む微細な粒子)			
協和発酵キリン			
117: ナウゼリン細粒1% (ドンパリドン)	1g	3.7 ↓ 3.8	性状 直後：白色のゼリー剤、わずかに特有のにおい あり 2時間後：変化なし 含量変化なし
(白色・細粒)			
協和発酵キリン			
117: ヘルナミン細粒10% (レボメプロマジンマレイン酸塩) (白色の細粒)	1g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色のゼリー剤、わずかに特有なにおい あり 1時間後：わずかに離水 2時間後：におい減少、離水量減少 含量変化なし
塩野義=共和			
117: ㊟リスベリドン細粒 リスバダール細粒1% (リスベリドン)	0.3g	3.7 ↓ 3.8	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり 1時間後：におい減少、極わずかに離水 2時間後：離水消失 含量変化なし
(白色の細粒)			
ヤンセン			

配合相手薬		配合変化	
製品名	配合量	pH	変化所見
117: ㊟リスベリドン内用液 リスバダール内用液1mg/mL (リスベリドン) (無色透明の液剤)	3mL	3.4 ↓ 3.4	性状 直後：微黄色のゼリー剤、わずかに特有なにお いあり(配合薬液混合不十分) 2時間後：わずかに離水 含量変化なし
ヤンセン			
118: PL配合顆粒 (サリチルアミド ・アセトアミノフェン ・無水カフェイン ・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩) (白色の顆粒)	1g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり(配合薬溶解せず、分散) 1時間後：わずかに離水 2時間後：離水消失 含量変化なし
塩野義			
119: グラマール細粒10% (チアプリアド塩酸塩) (白色～微帯黄白色の細粒)	0.5g	3.8 ↓ 3.9	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり 1時間後：離水あり 2時間後：離水減少 含量変化なし
アステラス=SANOFI			
124: コリオオパム顆粒2% (プトロビウム臭化物) (白色～帯黄白色の顆粒剤)	0.5g	3.9 ↓ 3.9	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり(配合薬溶解せず、分散) 2時間後：配合薬膨潤 含量変化なし
エーザイ			
124: ミオナール顆粒10% (エペリゾン塩酸塩) (白色～帯黄白色の顆粒剤)	0.5g	3.7 ↓ 3.8	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかにメ ン トール系のにおいあり 2時間後：変化なし 含量変化なし
エーザイ			
218: ㊟ブラバスタチンナトリウム細粒 メバロチン細粒0.5% (フラバスタチンナトリウム) (白色の細粒)	1g	4.9 ↓ 5.6	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり、離水あり 2時間後：変化なし 含量変化なし
第一三共			
218: ㊟ニセルゴリン散 サアミオン散1% (ニセルゴリン) (白色の散剤)	0.5g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり、わずかに離水 2時間後：変化なし 含量変化なし
田辺三菱			
219: ユベパン細粒40% (トコフェロールニコチン酸エステル) (白色～淡黄白色の細粒)	0.5g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：白色のゼリー剤、わずかに粉っぽいにお いあり 2時間後：ゼリー剤の特有なにおいあり 含量変化なし
エーザイ			

配合相手薬		配合変化	
製品名	配合量	pH	変化所見
231：ラックビー-R 散 (酸性乳酸菌製剤) (白色～灰黄白色の散剤) 興和＝興和卸薬	1g	6.0 ↓ 6.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに粘り、わずかにゼリー剤特有なにおいにおいこと粉っぽいにおいあり 2 時間後：粘度増加 含量変化なし
232：セルベックス細粒 10% (テブレノン)	0.5g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 2 時間後：変化なし 含量変化なし
233：S・M配合散 (タカザアスターゼ・生薬配合剤) (淡灰色～灰褐色の粉末) 第一三共エスファーマ	1.3g	上昇 8.0 ↓ 9.1	性状 直後：淡灰色～灰褐色のわずかに粘りある液体、漢方薬特有のにおいあり 1 時間後：わずかに粘度増加 2 時間後：一部固結 含量 配合直後より低く規格値外(60.6%→69.4%)
313：メチコソバル細粒 0.1% (メコバラミン) (桃赤色の細粒剤) エーザイ	0.5g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：桃赤色のゼリー剤、わずかに特有のにおいあり 1 時間後：わずかに離水(桃赤色透明) 2 時間後：弾力増加、におい弱まる離水消失 含量変化なし

(2017年4月作成)

アリセプトドライシロップ 1% 配合試験成績一覧  
1. アリセプトドライシロップ 1% 分包時の安定性

保存条件	量(g)	保存形態	変化所見
25℃/75%RH 4 週間(遮光下)	0.5	ポリセロ分包	4 週間後、軽度のプロッキングが*。 含量は変化なし。

\* 簡単に崩れる程度の軽度なものである。

2. 配合時の注意

- ・アリセプトドライシロップ 1%は光に対して不安定なので、光を透過する材質で分包した後は光を遮って保存すること。(なお、ドライシロップ分包は遮光性のあるアルミフィルムを用いている。)
- ・アリセプトドライシロップ 1%には保存剤を配合していないので、懸濁液は用事調製とし、調製後は速やかに服用すること。

3. 配合試験成績一覧

配合保存条件

① 製剤(粉末や顆粒剤)での配合

配合：アリセプトドライシロップ 1% 0.5g (ドネペジル塩酸塩として 5mg)、及び下記配合薬所定量(表記載)を量りとり、軽く混合して配合剤とした。

保存条件：ポリセロ分包で 25℃/75%RH(遮光下)にて 4 週間保存。(直後、1 週、2 週、4 週間経過後に評価)

試験項目：外観・におい・含量(残存率%)

② 懸濁液(水を加え懸濁溶解した場合)での配合

配合：アリセプトドライシロップ 1% 0.5g (ドネペジル塩酸塩として 5mg)、及び下記配合薬所定量(表記載)を蓋のできるガラス容器に入れ、水 20mL を加え容器を 10 回振って(倒立・正立往復)懸濁液とした。

保存条件：ガラス容器中で室温・室内散光下にて 1 時間保存。

試験項目：pH・外観・におい・含量(残存率%)・懸濁液 pH\*・再分散性\*\*

\*：pH 変動 1.0 未満は「変化なし」と記載。

\*\*：再分散性はガラス容器を 10 回振って(倒立・正立往復)均一化した場合は「再分散性良好」、均一化しなかった場合は「再分散性不良」とした。

配合薬		変化所見	
製品名	配合量	製剤	懸濁液
113：デバケン細粒 20% (バルプロ酸ナトリウム)	1g	・直後：淡黄色～白色の粉末・顆粒混合物。 ・2 週間後：外観変化なし。 ・4 週間後：含量残存率 98.8%、わずかに塊状、ごくわずかに特異臭。	・直後：pH6.3、淡黄色の懸濁液、白色沈殿あり、わずかに特異臭、再分散性不良。 ・1 時間後：含量残存率 100.2%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
(白色細粒) 協和発酵キリン			
114：Ⓞアスピリン アスピリン「バイエル」 (アスピリン)	1g	・直後：淡黄色～白色の粉末・結晶混合物。 ・4 週間後：含量残存率 100.9%、わずかに塊状あり、ごくわずかに特異臭。	・直後：pH2.8、淡黄色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1 時間後：含量残存率 98.5%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
(白色の結晶、粒又は粉末) バイエル	1g		

XIII. 備考

配合薬		変化所見	
製品名	配合量	製品名	配合量
116：シンメトレル細粒 10% (アマニタジン塩酸塩)	0.5g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末と細粒混合物。 ・4週間後：含量残存率 99.1%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
(白色の細粒)		懸濁液	・直後：pH 6、淡黄色の懸濁液、再分散性良好。 ・1時間後：含量残存率 101.9%、ごくわずかに沈殿、pH・再分散性変化なし。
サンフアーママ＝田辺三菱	0.2g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・4週間後：含量残存率 100.2%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
116：アキネトン散 1% (トリヘキシフェニエジル塩酸塩)		懸濁液	・直後：pH 6.1、淡黄色の懸濁液、再分散性良好。 ・1時間後：含量残存率 101.4%、わずかに白色沈殿、pH・再分散性変化なし。
(白色の細粒状の粉末)	0.2g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末・細粒混合物。 ・4週間後：含量残存率 100.4%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
ファイザー		懸濁液	・直後：pH 5.0、淡黄色の懸濁液、わずかに白色沈殿、再分散性良好。 ・1時間後：含量残存率 98.4%、pH・外観・再分散性変化なし。
大日本住友＝マイランN.V.グループ	0.1g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末・細粒混合物。 ・4週間後：含量残存率 97.4%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
117：Ⓞエチゾラム細粒 デパス細粒 1% (エチゾラム)		懸濁液	・直後：pH 5.3、淡黄色の懸濁液、僅かに白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 97.4%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
(白色・細粒剤)	0.2g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末・細粒混合物。 ・4週間後：含量残存率 100.7%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
田辺三菱＝吉富薬品		懸濁液	・直後：pH 7.6、淡黄色の懸濁液、再分散性良好。 ・1時間後：含量残存率 99.5%、ごくわずかに淡黄色沈殿あり、pH・再分散性変化なし。
117：Ⓞリスベリドン細粒 リスバダール細粒 1% (リスベリドン)	1g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末・顆粒混合物、わずかに特異臭。 ・4週間後：含量残存率 103.5%、外観変化なし、わずかに特異臭。
(白色の細粒)		懸濁液	・直後：pH 9、帯黄白色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 99.7%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
ヤンセン	1g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末・顆粒混合物、わずかに特異臭。 ・4週間後：含量残存率 103.5%、外観変化なし、わずかに特異臭。
118：P.L.配合顆粒 (サリチルアミド ・アセトアミノフェン ・無水カフェイン ・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩)		懸濁液	・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・4週間後：含量残存率 97.6%、外観変化なし。
(白色の顆粒)	1g	懸濁液	・直後：pH 6、淡黄色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 98.8%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
塩野義		製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末・細粒混合物。 ・4週間後：含量残存率 99.7%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。

XIII. 備考

配合薬		変化所見	
製品名	配合量	製品名	配合量
119：グラマリーール細粒 10% (チアブリード塩酸塩)	0.5g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末・細粒混合物。 ・4週間後：含量残存率 99.7%、外観変化なし。
(白色～微帯黄白色細粒)		懸濁液	・直後：pH 7.0、淡黄色の懸濁液、白色沈殿・浮遊物あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 104.8%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
アステラス＝SANOFI	0.5g	製剤	・直後：淡黄色～微紅色の粉末・細粒混合物。 ・4週間後：含量残存率 98.3%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
218：Ⓞプラバスタチンナトリウム細粒 メバロチン細粒 1% (プラバスタチンナトリウム)		懸濁液	・直後：pH 8.2、淡橙色の懸濁液、再分散性良好。 ・1時間後：含量残存率 98.6%、わずかに白色沈殿あり、pH・再分散性変化なし。
(微紅色細粒)	0.5g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・4週間後：含量残存率 100.1%、外観変化なし。
第一三共		懸濁液	・直後：pH 7.3、淡黄色の懸濁液、再分散性良好。 ・1時間後：含量残存率 99.5%、ごくわずかに白色沈殿あり、pH・再分散性変化なし。
219：Ⓞニセルゴリン散 サアミオン散 1% (ニセルゴリン)	0.5g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・4週間後：含量残存率 106.3%、塊状あり。
(白色散剤)		懸濁液	・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・1週間後：塊状。 ・4週間後：含量残存率 106.3%、塊状あり。
田辺三菱	1.0g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・1週間後：塊状。 ・4週間後：含量残存率 100.0%、白色沈殿増加。pH・再分散性変化なし、配合薬のにおいあり。
231：ピオフェルミン配合散 (ラクトミン・糖化剤)		懸濁液	・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・1週間後：塊状。 ・4週間後：含量残存率 100.0%、白色沈殿増加。pH・再分散性変化なし、配合薬のにおいあり。
(白色粉末)	1g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・4週間後：含量残存率 101.1%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
ピオフェルミン＝武田		懸濁液	・直後：pH 4.5、帯黄白色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 100.6%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
231：ラククビ微粒 N (ピロイダズス菌製剤)	1g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・4週間後：含量残存率 97.6%、外観変化なし。
(白色～灰黄白色散剤)		懸濁液	・直後：pH 7.6、淡黄色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 98.8%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
興和＝興和創薬	1g	製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・4週間後：含量残存率 97.6%、外観変化なし。
232：Ⓞファモチジン散 ガスター散 2% (ファモチジン)		懸濁液	・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・4週間後：含量残存率 97.6%、外観変化なし。
(白色散剤)	1g	懸濁液	・直後：pH 4.9、帯黄白色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 99.7%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
アステラス		製剤	・直後：淡黄色～白色の粉末・細粒混合物。 ・4週間後：含量残存率 99.7%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。



XIII. 備考

配合薬		変化所見	
製品名	配合量	製品名	配合量
232：セルバックス細粒10% (アプレノン)	0.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：淡黄色～白色の粉末・細粒混合物、わずかに特異臭。</li> <li>・4週間後：含量残存率99.7%、外観変化なし、わずかに特異臭。</li> </ul>
(白色～帯黄白色細粒剤) エーザイ=EAフアーマ		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：pH5.4、淡黄色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。</li> <li>・1時間後：含量残存率102.3%、pH・外観変化なし、再分散性不良。</li> </ul>
234：ムコスタ顆粒20% (レバミピド)	0.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：淡黄色～白色の粉末・顆粒混合物、わずかに特異臭。</li> <li>・4週間後：含量残存率99.9%、外観変化なし。</li> </ul>
(白色～微黄白色のフィアルムコート顆粒) 大塚		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：pH5.6、帯黄白色の懸濁液、白色沈殿あり、わずかに特異臭、再分散性不良。</li> <li>・1時間後：含量残存率99.3%、pH・外観変化なし、再分散性不良。</li> </ul>
234：㊟酸化マグネシウム 酸化マグネシウム「コサカイ・M」 (酸化マグネシウム)	0.2g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：淡黄色～白色の粉末・粒混合物。</li> <li>・4週間後：含量残存率97.2%、外観変化なし。</li> </ul>
(白色の粉末又は粒) 小堺		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：pH9.4、淡黄色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。</li> <li>・1時間後：含量残存率101.9%、pH・外観変化なし、再分散性不良。</li> </ul>
239：ナウゼリン細粒1% (ドンベリドン)	0.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：淡黄白色の粉末・細粒混合物。</li> <li>・4週間後：含量残存率103.7%、外観変化なし。</li> </ul>
(白色・細粒) 協和発酵キリン		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：pH7.1、淡黄白色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。</li> <li>・1時間後：含量残存率99.1%、pH変化なし、白色沈殿増加、再分散性不良。</li> </ul>
242：㊟乾燥甲狀腺 チラーゼン末 (乾燥甲狀腺)	0.1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：淡黄色～灰褐色の粉末混合物、わずかに特異臭あり。</li> <li>・2週間後：含量残存率97.7%、外観変化なし、特異臭。</li> </ul>
(現在は販売されていない) (淡黄色～灰褐色粉末)		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：pH6.9、淡黄褐色の懸濁液、灰褐色沈殿あり、特異臭、再分散性不良。</li> <li>・1時間後：含量残存率101.7%、pH・外観変化なし、再分散性不良。</li> </ul>
245：ブレドニゾン散「タケダ」1% (ブレドニゾン)	0.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。</li> <li>・4週間後：含量残存率96.0%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。</li> </ul>
(白色の粉末) 武田テバ=武田		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：pH5.6、淡黄色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。</li> <li>・1時間後：含量残存率101.3%、pH・外観変化なし、再分散性不良。</li> </ul>

XIII. 備考

配合薬		変化所見	
製品名	配合量	製品名	配合量
319：調剤用ペンシタン末 (レチノール・カルシウム配合剤)	1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：淡黄色～橙黄色の粉末混合物、レモン臭。</li> <li>・2週間後：わずかに塊状あり。</li> <li>・4週間後：含量残存率98.2%、ごくわずかに褐色粒あり、わずかに塊状、わずかにレモン臭・特異臭。</li> </ul>
(橙黄色の粉末) 武田テバ=武田		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：pH3.8、黄色の懸濁液、白色沈殿あり、特異臭、再分散性不良。</li> <li>・1時間後：含量残存率102.4%、粒状白色浮遊物あり、pH変化なし。</li> </ul>
322：アスバラカリウム散50% (L-アスバラギン酸カリウム)	1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：淡黄色～白色粉末の混合物。</li> <li>・4週間後：含量残存率106.3% (含量増加倍理由不明)、吸湿し塊状多い、ごくわずかに特異臭。</li> </ul>
(白色の散剤) 田辺三菱=田辺		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：pH5.0、淡黄色の懸濁液、白色沈殿・浮遊物あり、再分散性不良。</li> <li>・1時間後：含量残存率98.7%、pH・外観変化なし、再分散性不良。</li> </ul>
322：フェロミア顆粒8.3% (フェン酸第一鉄ナトリウム)	1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：淡黄色～緑白色の粉末・顆粒の混合物、甘いにおいあり。</li> <li>・4週間後：含量残存率102.8%、外観変化なし、わずかに甘いにおい。</li> </ul>
(緑白色～緑黄白色顆粒剤) サンノーパーエーザイ		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：pH6.3、帯緑白色の懸濁液、帯緑白色沈殿あり、特異臭、再分散性不良。</li> <li>・1時間後：含量残存率101.7%、緑褐色の懸濁液に変化、帯緑白色沈殿あり。pH変化なし、再分散性不良。</li> </ul>
339：パナルジン細粒10% (チクロピジン塩酸塩)	1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：淡黄色～白色の粉末・細粒混合物。</li> <li>・4週間後：含量残存率99.3%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。</li> </ul>
(白色～微黄白色・コーティング細粒) サノファイ		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：pH3.4、淡黄色の懸濁液、白色沈殿・浮遊物あり、特異臭、再分散性不良。</li> <li>・1時間後：含量残存率99.3%、白色沈殿・浮遊物あり、pH変化なし、特異臭、再分散性不良。</li> </ul>
520：ソムラ抑肝散エキス顆粒(医療用) (抑肝散エキス)	2.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：淡黄色粉末と淡灰褐色顆粒の混合物、特異臭、再分散性不良。</li> <li>・2週間後：含量残存率96.6%、吸湿し、抑肝散部分は塊状となる、特異臭。</li> <li>・4週間後：含量残存率96.6%、抑肝散の塊状部分増加、特異臭。</li> </ul>
(淡灰褐色の顆粒剤) ツムラ		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：pH5.6、淡黄褐色の懸濁液、淡灰褐色沈殿、抑肝散のにおいあり、再分散性不良。</li> <li>・1時間後：含量残存率96.0%、褐色が濃くなる、抑肝散のにおいあり、pH変化なし、再分散性不良。</li> </ul>

XIV. 備考

配合薬		変化所見
製品名	配合量	
711：⑧乳糖水和物 乳糖水和物「ヨシダ」 (乳糖水和物)	0.5g	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。</li> <li>・2週間後：わずかに吸湿。</li> <li>・4週間後：含量残存率99.1%、吸湿し、わずかに塊状あり、ごくわずかに特異臭。</li> </ul>
(白色の結晶又は粉末) 吉田		

(2017年4月作成)



エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIP記載要領2008に準拠して作成

アルツハイマー型認知症治療剤  
 レミニール錠 4mg    **レミニールOD錠 4mg**    **レミニール内用液 4mg/mL**  
 レミニール錠 8mg    **レミニールOD錠 8mg**  
 レミニール錠 12mg    **レミニールOD錠 12mg**

劇薬 処方箋医薬品\*

### Reminyl®

\*注意-医師等の処方箋により使用すること

剤形	レミニール®錠：フィルムコート錠 レミニール®OD錠：素錠（口腔内崩壊錠） レミニール®内用液：液剤
製剤の規制区分	劇薬・処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	レミニール®錠 4mg、錠 8mg、錠 12mg：1錠中ガラランタミン臭化水素酸塩を5.1mg、10.3mg、又は15.4mg（ガラランタミンとして4mg、8mg、又は12mg）含有 レミニール®OD錠 4mg、OD錠 8mg、OD錠 12mg：1錠中ガラランタミン臭化水素酸塩を5.1mg、10.3mg、又は15.4mg（ガラランタミンとして4mg、8mg、又は12mg）含有 レミニール®内用液 4mg/mL：1mL中ガラランタミン臭化水素酸塩を5.1mg（ガラランタミンとして4mg）含有
一般名	和名：ガラランタミン臭化水素酸塩（JAN） 洋名：Galantamine Hydrobromide（JAN）
製造販売承認年月日	2011年1月21日
薬価基準収載年月日	2011年3月11日
発売年月日	2011年3月22日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社 販売提携：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先（電話番号・FAX番号等）	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコーポレーション フリーダイヤル 0120-183-275 FAX 0120-275-831 受付時間 9：00～17：40（土・日・祝日・会社休日を除く） URL <a href="http://www.janssen.com/japan">http://www.janssen.com/japan</a> 医薬品情報サイト <a href="http://www.janssenpro.jp">http://www.janssenpro.jp</a> 販売提携：武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.takedamed.com">http://www.takedamed.com</a>
問い合わせ窓口	

本IPは2015年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
 最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## IP利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付けする更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日本薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IPと略す）の位置付け並びにIP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月に日本薬学術第3小委員会においてIP記載要領の改訂が行われた。

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

### 2. IPとは

IPは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとりて日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIP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IPは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IPの様式]

- ①規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IP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]

- ①IP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。
- ②IP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との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をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IP記載要領2008」と略す）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。

## 目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	21
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	21
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	21
		(1) 作用部位・作用機序	21
II. 名称に関する項目	2	(2) 薬効を裏付ける試験成績	21
1. 販売名	2	(3) 作用発現時間・持続時間	25
2. 一般名	2	VI. 薬物動態に関する項目	26
3. 構造式又は示性式	2	1. 血中濃度の推移、測定法	26
4. 分子式及び分子量	2	(1) 治療上有効な血中濃度	26
5. 化学名 (命名法)	2	(2) 最高血中濃度到達時間	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	26
7. CAS 登録番号	2	(4) 中毒域	32
		(5) 食事・併用薬の影響	32
III. 有効成分に関する項目	3	(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により	33
1. 物理化学的性質	3	判明した薬物体内動態変動要因	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 薬物速度論的パラメータ	33
3. 有効成分の確認試験法	3	(1) コンパートメントモデル	33
4. 有効成分の定量法	3	(2) 吸収速度定数	33
IV. 製剤に関する項目	4	(3) バイオアベイラビリティ	33
1. 剤形	4	(4) 消失速度定数	34
2. 製剤の組成	5	(5) クリアランス	34
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(6) 分布容積	34
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(7) 血漿蛋白結合率	34
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	3. 吸収	34
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	8	(1) 吸収部位	34
7. 溶出性	8	(2) 吸収率	34
8. 生物学的試験法	8	(3) 腸肝循環	34
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	4. 分布	34
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	(1) 血液-脳関門通過性	34
11. 力価	8	(2) 血液-胎盤関門通過性	35
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	(3) 乳汁への移行性	35
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9	(4) 唾液への移行性	35
14. その他	9	(5) その他の組織への移行性	35
V. 治療に関する項目	10	5. 代謝	37
1. 効能又は効果	10	(1) 代謝部位及び代謝経路	37
2. 用法及び用量	10	(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種	37
3. 臨床成績	11	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	37
(1) 臨床データパッケージ	11	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	37
(2) 臨床効果	11	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	37
(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	12	6. 排泄	37
(4) 探索的試験：用量反応探索試験	12	(1) 排泄部位及び経路	37
(5) 検証的試験	12	(2) 排泄率	37
(6) 治療的使用	20	(3) 排泄速度	37
		7. 透析等による除去率	37

### 【IF の発行】

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果 (臨床再評価) が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替えて、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報を高める必要がある。また、随時改訂されたビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項については、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の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留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができず、医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補充する情報資料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# I. 概要に関する項目

IV. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	38
1. 警告内容とその理由	38
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	38
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	38
5. 慎重投与内容とその理由	39
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	40
7. 相互作用	41
8. 副作用	43
(1) 副作用の概要	43
(2) 重大な副作用と初期症状	43
(3) その他の副作用	44
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	45
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	49
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	49
9. 高齢者への投与	49
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	49
11. 小児等への投与	49
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
13. 過量投与	49
14. 適用上の注意	50
15. その他の注意	50
16. その他	50
IX. 非臨床試験に関する項目	51
1. 薬理試験	51
(1) 薬効薬理試験	51
(2) 副次的薬理試験	51
(3) 安全性薬理試験	51
(4) その他の薬理試験	53
2. 毒性試験	53
(1) 単回投与毒性試験	53
(2) 反復投与毒性試験	53
(3) 生殖発生毒性試験	55
(4) その他の特殊毒性	56
1) 遺伝毒性試験	56
2) がん原性試験	56
3) 依存性試験	56
4) 局所刺激性試験	56
X. 管理的事項に関する項目	57
1. 規制区分	57
2. 有効期間又は使用期限	57
3. 貯法・保存条件	57
4. 薬剤取扱い上の注意点	57
(1) 薬局での取扱いについて	57
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	57
5. 承認条件等	57
6. 包装	57
7. 容器の材質	57
8. 同一成分・同効薬	58
9. 国際誕生日	58
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	58
11. 薬価基準収載年月日	58
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	58
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
14. 再審査期間	58
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	58
16. 各種コード	58
17. 保険給付上の注意	58
XI. 文献	59
1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	60
XII. 参考資料	61
1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	62
XIII. 備考	62
その他の関連資料	62

## 1. 開発の経緯

ガラランタミンは、マツユキソウ (*Galanthus woronowii*) の球根から単離された第3級アルカロイドである。薬理試験の結果、ガラランタミンは、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用により脳内アセチルコリン (ACh) 濃度を上昇させるとともに、APL\*としてニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の ACh 結合部とは異なる部位 (アロステリック部位) に結合し、ACh による nAChR の活性化を増強させることが示された (APL 作用)。これら2つの薬理作用 (デュアル・アクション) により、アルツハイマー型認知症で低下しているコリン機能を賦活化し、認知症症状の進行を抑制する。

海外ではアルツハイマー型認知症患者を対象とした臨床試験を実施し、2010年4月現在「軽度から中等度のアルツハイマー型認知症」の治療薬として、錠剤、内用液は米国、フランス、英国、ドイツを含む、73の国と地域で承認されている。

本邦では、ガラランタミン製剤 (レミニール<sup>®</sup>) として、錠剤に加え、嚥下機能等の問題による服薬コンプライアンス低下に対して有用と考えられる口腔内崩壊錠及び内用液の3種類の剤形で製造販売承認を申請し、2011年1月に承認された。

\* APL: allosteric potentiating ligand, アロステリック活性化リガンド

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) レミニール<sup>®</sup> は、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用に加え、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) へのアロステリック増強作用 (APL作用) を併せもつ薬剤です。(in vitro, ラット) (Ⅴ-2-(2)の項参照)
- (2) 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行を抑制します。(Ⅴ-3-(5)の項参照)
- (3) 神経細胞保護作用が認められています。(in vitro) (Ⅴ-2-(2)の項参照)
- (4) 錠剤、口腔内崩壊錠及び内用液の3種類の製剤から、患者の状況に合わせて適切な剤形を選択することが可能です。(Ⅱ-1の項参照)
- (5) 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例744例中431例 (57.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められました。主なものは、悪心111例 (14.9%)、嘔吐92例 (12.4%)、食欲不振62例 (8.3%)、下痢46例 (6.2%)、食欲減退40例 (5.4%)、頭痛34例 (4.6%) でした。(承認時)  
なお、重大な副作用として、失神、徐脈、心ブロック、QT延長、急性汎発性発疹性膿疱症<sup>注1)</sup>、肝炎<sup>注2)</sup>、横紋筋融解症<sup>注3)</sup> があらわれることがあります。(Ⅲ-8-(4)の項参照)  
注) 市販後の国内報告あるいは外国で報告された副作用については脚注不明とした。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

レミニール®錠 4mg  
 レミニール®錠 8mg  
 レミニール®錠 12mg  
 レミニール®OD錠 4mg  
 レミニール®OD錠 8mg  
 レミニール®OD錠 12mg  
 レミニール®内用液 4mg/mL

(2) 洋名

Reminyl® Tablets 4mg  
 Reminyl® Tablets 8mg  
 Reminyl® Tablets 12mg  
 Reminyl® OD Tablets 4mg  
 Reminyl® OD Tablets 8mg  
 Reminyl® OD Tablets 12mg  
 Reminyl® Oral Solution 4mg/mL

(3) 名称の由来

「remind」、「remember」(記憶に関連する用語) から命名

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ガランタミン臭化水素酸塩 (JAN)

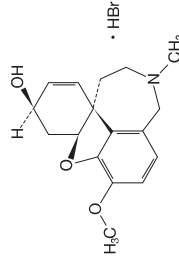
(2) 洋名 (命名法)

Galantamine Hydrobromide (JAN)

(3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



分子式:  $C_{17}H_{21}NO_2 \cdot HBr$

分子量: 368.27

(4aS,6R,8aS)4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]

[2]benzazepin-6-ol monohydrobromide (IUPAC 命名法による)

R113675

1953-04-4

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

7. CAS 登録番号

## III. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

(1) 外觀・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)
水	33
メタノール	5.3
エタノール	0.52

該当資料なし

融点: 257°C (分解)

pKa = 8.1

(6) 分配係数

分配系	分配係数 (23°C)
1-オクタノール/クエン酸-塩酸緩衝液 (pH2.0)	- 2.40
1-オクタノール/酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液 (pH5.1)	- 1.67
1-オクタノール/リン酸緩衝液 (pH7.0)	- 0.44
1-オクタノール/ホウ酸-塩化カリウム-水酸化ナトリウム緩衝液 (pH9.0)	1.00
1-オクタノール/リン酸-水酸化ナトリウム緩衝液 (pH12.0)	1.09

旋光性:  $[\alpha]_D^{20} = -94.60^\circ$  (lg, 水, 50 mL, 100 mm)

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH 30°C/70%RH <sup>a)</sup>	二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム	36か月	いずれの試験項目においても、経時的な変化は認められなかった。
	加温試験		6か月	いずれの試験項目においても、経時的な変化は認められなかった。
苛酷試験	40°C/75%RH	二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム	3か月	いずれの試験項目においても、経時的な変化は認められなかった。
	50°C		8時間	類似物質にわずかな増加が認められたが、規格の範囲内であった。
光試験	曝光 <sup>b)</sup>	透明のベトリ皿	8時間	類似物質にわずかな増加が認められたが、規格の範囲内であった。

試験項目: 性状、溶状 (長期保存試験、加速試験でのみ実施)、揮発物質、光学異性体、乾燥減量、含量  
 a) 30°C/70%RHの条件下で24か月間保存した後、30°C/65%RHに保存条件を変更して長期保存試験を継続した。  
 b) ICHガイドライン Q1B, オフショーン1に拠った (総照度: 120万 lux・hr以上、総照射エネルギー: 200W・hr/m<sup>2</sup>以上)

(1) 臭化物の沈殿反応

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (炭化カリウム錠剤法)

(3) 液体クロマトグラフィー

液体クロマトグラフィー