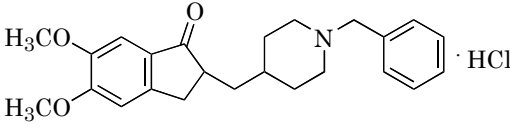


1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

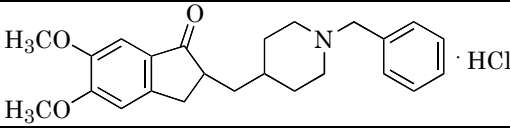
[現行]

化学名・別名	(±) -2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) メチル] -5,6-ジメトキシインダン-1-オン (別名ドネペジル), その塩類及びそれらの製剤					
構造式						
効能・効果	軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制					
用法・用量	通常, 成人には塩酸ドネペジルとして1日1回3 mgから開始し, 1~2週間後に5 mgに増量し, 経口投与する。					
劇薬等の指定	毒薬	原体	劇薬	製剤	指定・要指示	原体・製剤
市販名及び有効成分・分量	原体: アリセプト (塩酸ドネペジル) 製剤: アリセプト錠3 mg (1錠中に塩酸ドネペジル3 mgを含有) アリセプト錠5 mg (1錠中に塩酸ドネペジル5 mgを含有) アリセプトD錠3 mg (1錠中に塩酸ドネペジル3 mgを含有) アリセプトD錠5 mg (1錠中に塩酸ドネペジル5 mgを含有) アリセプト細粒0.5% (1 g中に塩酸ドネペジル5mgを含有)					
毒性	急性	LD50 (mg/kg)	経口	静脈内		
	マウス 雄	45.2		3.7		
	雌	48.1		4.8		
	ラット 雄	36.9		8.0		
	雌	32.6		7.6		
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
亜急性	ラット	13週	経口	0.3,1,3,10,20	3	顎下腺の腺房細胞肥大, 筋繊維束性攣縮, 縮腫, 流涎, 流涙, 体重増加抑制, 前胃粘膜浮腫, 下垂体中間部の肥大, 瞳孔反射の消失等, 尿中電解質の変化
	イヌ	13週	経口	0.3,1,3,6	3	筋繊維束性攣縮, 振戦, 縮腫, 粘液便, 痙攣, 流涎
慢性	ラット	52週	経口	1,3,10	3	縮腫, 流涎, 尿中電解質の変化, 唾液腺重量の増加, 体重増加抑制, 筋繊維束性攣縮
	イヌ	52週	経口	0.6,2,5	5	流涎, 流涙, 振戦, 自発運動亢進, 摂餌量の減少, 尿中電解質の変化

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用	総投薬症例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。（臨床第Ⅲ相試験終了時） (1) 重大な副作用 これまでに下記のような重大な副作用（頻度不明）が報告されている。 循環器：失神，徐脈，心ブロック（房室ブロック，洞房ブロック），心筋梗塞　消化器：消化性潰瘍（胃・十二指腸潰瘍），十二指腸潰瘍穿孔，消化管出血（出血性胃潰瘍，出血性食道炎） 肝臓：肝障害，肝炎　脳神経系：脳性発作，脳出血，脳血管障害，原因不明の突然死 (2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>3%以上</td><td>1～3%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>食欲不振，嘔気</td><td>嘔吐，下痢，便秘，腹痛</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>興奮，不穏，不眠，眠気</td></tr><tr><td>中枢・末梢神経系</td><td></td><td></td><td>徘徊，振戦，頭痛</td></tr><tr><td>肝　臓</td><td>LDHの上昇</td><td>GOT，GPT，γ-GTP， AL-Pの上昇</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>CPKの上昇</td><td>BUN，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，ヘマトクリット値の減少</td><td>顔面潮紅</td></tr></table>		3%以上	1～3%未満	1%未満	消化器		食欲不振，嘔気	嘔吐，下痢，便秘，腹痛	精神神経系			興奮，不穏，不眠，眠気	中枢・末梢神経系			徘徊，振戦，頭痛	肝　臓	LDHの上昇	GOT，GPT， γ -GTP， AL-Pの上昇		その他	CPKの上昇	BUN，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，ヘマトクリット値の減少	顔面潮紅
	3%以上	1～3%未満	1%未満																						
消化器		食欲不振，嘔気	嘔吐，下痢，便秘，腹痛																						
精神神経系			興奮，不穏，不眠，眠気																						
中枢・末梢神経系			徘徊，振戦，頭痛																						
肝　臓	LDHの上昇	GOT，GPT， γ -GTP， AL-Pの上昇																							
その他	CPKの上昇	BUN，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，ヘマトクリット値の減少	顔面潮紅																						
会社	エーザイ（株）　原体・製剤：製造																								

[変更]

化学名・別名	(±) -2- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) メチル] -5,6-ジメトキシインダン-1-オン (別名ドネペジル), その塩類及びそれらの製剤					
構造式						
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, 成人には塩酸ドネペジルとして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。					
劇薬等の指定	毒薬	原体	劇薬	製剤	指定・要指示	原体・製剤
市販名及び有効成分・分量	原体: アリセプト (塩酸ドネペジル) 製剤: アリセプト錠3 mg (1錠中に塩酸ドネペジル3 mgを含有) アリセプト錠5 mg (1錠中に塩酸ドネペジル5 mgを含有) アリセプト錠10 mg (1錠中に塩酸ドネペジル10 mgを含有) アリセプトD錠3 mg (1錠中に塩酸ドネペジル3 mgを含有) アリセプトD錠5 mg (1錠中に塩酸ドネペジル5 mgを含有) アリセプトD錠10 mg (1錠中に塩酸ドネペジル10 mgを含有) アリセプト細粒0.5% (1 g中に塩酸ドネペジル5 mgを含有)					
毒性	急性	LD50 (mg/kg)	経口	静脈内		
		マウス 雄	45.2	3.7		
		雌	48.1	4.8		
		ラット 雄	36.9	8.0		
		雌	32.6	7.6		
		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
毒性	亜急性	ラット	13週	経口	0.3,1,3,10,20	3
						主な所見
						顎下腺の腺房細胞肥大, 筋線維束性攣縮, 縮瞳, 流涎, 流涙, 体重増加抑制, 前胃粘膜浮腫, 下垂体中間部の肥大, 瞳孔反射の消失等, 尿中電解質の変化
		イヌ	13週	経口	0.3,1,3,6	3
						筋線維束性攣縮, 振戦, 縮瞳, 粘液便, 痙攣, 流涎
	慢性	ラット	52週	経口	1,3,10	3
毒性						縮瞳, 流涎, 尿中電解質の変化, 唾液腺重量の増加, 体重増加抑制, 筋線維束性攣縮
		イヌ	52週	経口	0.6,2,5	5
						流涎, 流涙, 振戦, 自発運動亢進, 摂餌量の減少, 尿中電解質の変化

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症において、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。（軽度及び中等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。（高度アルツハイマー型認知症承認時） (1) 重大な副作用 1) 失神、徐脈、心ブロック、QT 延長、心筋梗塞、心不全 失神、徐脈、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）、QT 延長（各頻度不明）、心筋梗塞（1%未満）、心不全（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血（各頻度不明） 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）、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 肝炎、肝機能障害、黄疸（各頻度不明） 肝炎、肝機能障害、黄疸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。 4) 脳性発作、脳出血、脳血管障害 脳性発作（てんかん、痙攣等）、脳出血（各頻度不明）、脳血管障害（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。 5) 錐体外路障害（頻度不明） 寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明） 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。 7) 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不全の発症に注意すること。 8) 呼吸困難（頻度不明） 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。 9) 急性膵炎（頻度不明） 急性膵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。 10) 急性腎不全（頻度不明） 急性腎不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11) 原因不明の突然死（1%未満） (2) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>3%以上</th><th>1～3%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症⁽²⁾</td><td></td><td></td><td>発疹、痒痒感</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲不振、嘔気、嘔吐</td><td>下痢、腹痛</td><td>便秘、流涎</td><td>嚥下障害、便失禁</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>興奮、不穏、不眠</td><td>眠気、リビドー亢進、多弁、躁状態、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、抑うつ、多動</td><td>悪夢、錯乱、無感情</td></tr><tr><td>中枢・末梢神経系</td><td></td><td>徘徊</td><td>振戦、頭痛、めまい、昏迷</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>LDH、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP の上昇</td><td></td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>動悸、血圧上昇、血圧低下</td><td>心房細動</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td>BUNの上昇</td><td>尿失禁、頻尿</td><td>尿閉</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>白血球減少、ヘマトクリット値減少、血小板減少</td><td>貧血</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>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</td><td>顔面潮紅、倦怠感、脱力感、胸痛、筋痛、むくみ、転倒</td><td>発汗、顔面浮腫、発熱</td></tr></table> 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。		3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明	過敏症 ⁽²⁾			発疹、痒痒感		消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐	下痢、腹痛	便秘、流涎	嚥下障害、便失禁	精神神経系		興奮、不穏、不眠	眠気、リビドー亢進、多弁、躁状態、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、抑うつ、多動	悪夢、錯乱、無感情	中枢・末梢神経系		徘徊	振戦、頭痛、めまい、昏迷		肝臓		LDH、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP の上昇			循環器			動悸、血圧上昇、血圧低下	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、血小板減少	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	顔面潮紅、倦怠感、脱力感、胸痛、筋痛、むくみ、転倒	発汗、顔面浮腫、発熱
	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明																																															
過敏症 ⁽²⁾			発疹、痒痒感																																																
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐	下痢、腹痛	便秘、流涎	嚥下障害、便失禁																																															
精神神経系		興奮、不穏、不眠	眠気、リビドー亢進、多弁、躁状態、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、抑うつ、多動	悪夢、錯乱、無感情																																															
中枢・末梢神経系		徘徊	振戦、頭痛、めまい、昏迷																																																
肝臓		LDH、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP の上昇																																																	
循環器			動悸、血圧上昇、血圧低下	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、血小板減少	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	顔面潮紅、倦怠感、脱力感、胸痛、筋痛、むくみ、転倒	発汗、顔面浮腫、発熱																																															
会社	エーザイ（株） 原体・製剤：製造																																																		