

アリドネパッチ 27.5 mg

アリドネパッチ 55 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、帝國製薬株式会社に帰するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません

帝國製薬株式会社

目次

| | | |
|-------------|--|----|
| 1.5 | 起原又は発見の経緯及び開発の経緯..... | 3 |
| 1.5.1 | ドネペジル塩酸塩について..... | 3 |
| 1.5.2 | AD について..... | 3 |
| 1.5.3 | TK-023 の開発の経緯..... | 3 |
| 1.5.3.1 | 品質に関する試験の経緯..... | 6 |
| 1.5.3.1.1 | 原薬..... | 6 |
| 1.5.3.1.2 | 製剤..... | 6 |
| 1.5.3.2 | 非臨床試験の経緯..... | 6 |
| 1.5.3.2.1 | 薬理試験..... | 7 |
| 1.5.3.2.2 | 薬物動態試験..... | 7 |
| 1.5.3.2.3 | 毒性試験..... | 9 |
| 1.5.3.3 | 臨床試験の経緯..... | 10 |
| 1.5.3.3.1 | 第 I 相試験..... | 10 |
| 1.5.3.3.2 | 第 III 相試験..... | 10 |
| 1.5.3.3.2.1 | 軽度及び中等度 AD を対象とした非劣性試験+継続投与試験 (TK-023-0301 試験) | 10 |
| 1.5.3.3.2.2 | 高度 AD を対象とした長期投与試験 (TK-023-0302 試験) | 12 |
| 1.5.4 | 臨床試験結果を踏まえた有用性..... | 13 |
| 1.5.5 | 参考文献..... | 15 |

用語及び略語一覧

| 略語 | 定義 | 定義（日本語） |
|----------------------|---|---------------------------|
| ACh | Acetylcholine | アセチルコリン |
| AChE | Acetylcholine esterase | アセチルコリンエステラーゼ |
| AD | Alzheimer's disease | アルツハイマー型認知症 |
| ADAS-J cog | Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version | アルツハイマー病評定尺度 - 認知行動 - 日本版 |
| ADL | Activities of Daily Living | 日常生活動作 |
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度 - 時間曲線下面積 |
| AUC _{0-X h} | AUC from the time of dosing up to X hours | 時間 0 から X 時間までの AUC |
| BA | Bioavailability | バイオアベイラビリティ（生物学的利用率） |
| BPSD | Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia | 認知症の行動・心理症状 |
| ChEI | Cholinesterase Inhibitor | コリンエステラーゼ阻害剤 |
| C _{max} | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| C _{min} | Minimum plasma concentration | 最低血漿中濃度（トラフ値） |
| DAD | Disability Assessment for Dementia | 認知症機能障害尺度 |
| DLB | Dementia with Lewy bodies | レビー小体型認知症 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| MMRM | Mixed-effects model for repeated measures | 反復測定混合効果モデル |
| MMSE | Mini Mental State Examination | ミニメンタルステイト検査 |
| NMDA | N-methyl-D-aspartate | N-メチル-D-アスパラギン酸 |
| OC | Observed Case | — |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 |
| PPS | Per Protocol Set | 治験実施計画書に適合した対象集団 |
| QTc | Corrected QT | 補正 QT 時間 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| t _{1/2} | Elimination half-life | 消失半減期 |
| TK | Toxicokinetics | トキシコキネティクス |
| t _{max} | Time to reach the maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 ドネペジル塩酸塩について

ドネペジル塩酸塩は、エーザイ株式会社で創出されたピペリジンを骨格とする AChE 阻害剤である。ACh やグルタミン酸を含む多くの神経伝達物質の伝達障害が AD では知られており、ドネペジル塩酸塩はコリンエステラーゼの働きを阻害して神経伝達障害を改善することによって、認知機能を改善する^{1),2)}ことを目的に開発された。1996年に米国で承認されて以来、現在では世界100箇国以上で発売されている。

本邦では経口製剤（アリセプト[®]、製造販売元：エーザイ株式会社）として1999年10月に3mg及び5mg錠が「軽度及び中等度 AD における認知症症状の進行抑制」の効能・効果で承認された。2007年には10mg錠が「高度 AD における認知症症状の進行抑制」の効能・効果で承認され、2014年には「DLB における認知症症状の進行抑制」の効能・効果が追加で承認されている。なお、錠剤に加えて細粒剤、口腔内崩壊錠、内服ゼリー剤及びドライシロップ剤が販売されている。米国では2010年に23mg錠（徐放性製剤）が中等度及び高度の AD に対して承認されている。

1.5.2 AD について

AD は、初老期又は老年期に発症し、認知機能障害を中核症状とする進行性の神経変性疾患であり、病理学的特徴として、老人斑 [アミロイド β ($A\beta$) の凝集・蓄積]、神経原線維変化（細胞骨格タンパクであるタウの凝集・蓄積）の多発を特徴としている。神経薬理学的な病態としては、ACh 作動性神経細胞に変性・脱落が生じるために脳内の ACh の減少が生じることが主たる病態である（コリン仮説）。ACh 作動性神経細胞の変性・脱落は AD の病態では最下流に位置し、症状の発現に最も密接に関係していると考えられている。この病態に対する ACh の分解を抑制する AChE 阻害剤が AD 治療薬として医療現場で主に使用されている³⁾。

AD の臨床症状は、緩徐な発症と持続的な認知機能の低下を特徴とする。認知機能障害のうち、最も中核的な症候は記憶障害で、近時記憶障害で発症することが多い。認知機能障害の全般重症度の指標として一般的に用いられているミニメンタルステイト検査（MMSE）では、1年に平均3.3~3.4点ずつ減少していく経過をとる。また、疾患の進行とともに、認知機能障害に加えて意欲や感情の障害、妄想、幻覚、徘徊、興奮等の認知症の行動・心理症状（BPSD）が出現し、家族、介護者の負担となっている^{4),5)}。

AD の初期症状は主として記憶障害であり、それに続いて実行機能の障害、見当識障害、失行、失認等の症状が加わると、社会生活や日常生活に支障をきたすようになる。この段階で認知症と診断される。AD が進行すると、記憶障害の進行に加えて、手段的日常生活動作や基本的日常生活動作に障害が見られるようになる。AD の後期には、重度の日常生活動作（ADL）の低下に伴い、摂食・嚥下障害や肺炎、転倒・骨折等を併発し終末期を迎える⁶⁾。

1.5.3 TK-023 の開発の経緯

TK-023 は、ドネペジル塩酸塩の遊離塩基（フリー体）であるドネペジルを有効成分として含有する経皮吸収型製剤であり、有効成分が緩徐に体内へ吸収され、1日1回貼付の用法で定常状態

表 1.5.3-1 TK-023 の開発の経緯

| 試験項目 | | 内容 | 時期 | 資料番号 |
|------|-----------|--|---------------|---|
| 品質 | 原薬 | 分析法バリデーション | 20■年 | 3.2.S.4.3 |
| | 製剤 | 製剤開発 | 20■年～20■年 | 3.2.P.2 |
| | | 分析法バリデーション | 20■年～20■年 | 3.2.P.5.3 |
| | | 不純物の特性 | 20■年■～■月 | 3.2.P.5.5 |
| | | 安定性試験 | 20■年■月～20■年■月 | 3.2.P.8.3 |
| 非臨床 | 薬理 | 効力を裏付ける試験 | 20■年■月～20■年■月 | 4.2.1.1.1 |
| | 分布 | 分布 | 20■年■月～20■年■月 | 4.2.2.3.1、4.2.2.3.2 |
| | 毒性 | 反復投与毒性試験 | 20■年■月～20■年■月 | 4.2.3.2.2、4.2.3.2.4、 4.2.3.2.5 |
| | | がん原性試験 | 20■年■月～20■年■月 | 4.2.3.4.1.3 |
| | | 局所刺激 | 20■年■月～■月 | 4.2.3.6.2 |
| | | 不純物の毒性試験 | 20■年■月～20■年■月 | 4.2.3.7.6.1、4.2.3.7.6.2、 4.2.3.7.6.3、4.2.3.7.6.4、 4.2.3.7.6.5、4.2.3.7.6.6、 4.2.3.7.6.7 |
| | | その他の毒性試験 | 20■年■月～20■年■月 | 4.2.3.7.7.1、4.2.3.7.7.2、 4.2.3.7.7.3 |
| 臨床 | 第 I 相試験 | 比較 BA 試験及び生物学的同等性試験 | 20■年■月～■月 | 5.3.1.2.1 |
| | | 臨床薬物動態試験 | 20■年■月～■月 | 5.3.3.1.1、5.3.3.1.2 |
| | 第 III 相試験 | 軽度及び中等度アルツハイマー型認知症患者対象非劣性試験及び非盲検継続投与試験 | 20■年■月～20■年■月 | 5.3.5.1.1 |
| | | 高度アルツハイマー型認知症患者対象長期投与試験 | 20■年■月～20■年■月 | 5.3.5.2.1 |

評価資料について記載

1.5.3.1 品質に関する試験の経緯

1.5.3.1.1 原薬

規格及び試験方法は、本原薬の特性、ロット分析結果、安定性試験結果に基づいて設定した(2.3.S.4 参照)。

1.5.3.1.2 製剤

TK-023 の製剤設計において、経口製剤に含有されるドネペジル塩酸塩は経皮吸収性とテープ基剤への溶解性が劣ることから、塩酸を除いたドネペジルを有効成分として用いた。製剤の構成は、製剤周囲の剥がれを防止して 24 時間の貼付性をさらに高めるため、膏体(ドネペジルを含む粘着層) / 支持体の単層マトリクス型の薬物層及び ██████████ 粘着層と不織布で構成される固定用シートとの一体型製剤とした(2.3.P.2 参照)。なお、添加剤のうち #添加剤A 及び #添加剤B は、TK-023 における配合量および配合濃度を踏まえると国内の使用前例がないことから、新添加剤に該当する。当該新添加剤の安全性について毒性試験成績及び公表文献情報から評価した結果、TK-023 に配合される #添加剤A 及び #添加剤B の使用において安全性上の懸念はないものと判断した(2.3.A.3 及び 2.4.4.9.3 参照)。

規格及び試験方法は、TK-023 の特性、ロット分析及び安定性試験結果に基づいて設定した(2.3.P.5 参照)。

安定性については、長期保存試験(25℃/60%RH、24 箇月)を実施し、中間的試験(30℃/65%RH、12 箇月)及び加速試験(40℃/75%RH、6 箇月)の結果から、有効期間を 36 箇月と設定した(2.3.P.8 参照)。なお、長期保存試験は 36 箇月目まで継続する。

1.5.3.2 非臨床試験の経緯

経口製剤の有効成分であるドネペジル塩酸塩の体内における活性本体は、TK-023 の有効成分であるドネペジルと同一であることから、TK-023 は定常状態において、経口製剤と AUC_{0-24h} が生物学的に同等となるよう設計している。また、ヒト皮膚マイクロソームを用いて $[^{14}C]$ -ドネペジルの代謝を検討した結果、代謝物の生成は認められず、ヒト表皮モデルを用いた皮膚代謝試験においても、経口投与と異なる経皮特異的な代謝物は認められなかった。さらに、ミニブタ及びヒト(健康成人)において、ドネペジル塩酸塩を経口及び経皮投与した際の血漿中代謝物を比較した結果、代謝物の種類並びに生成量に大きな差がないことが明らかとなっている。

以上より、

██████████、20██年██月██日に実施した PMDA との ██████████ 相談(1.13.2.██)の結果を踏まえ、██████████ 以下のとおり実施した(2.4.1 参照)。

1.5.3.2.1 薬理試験

ドネペジル塩酸塩は *in vitro* で AChE を強力かつ選択的に阻害すること、*ex vivo* においても幅広い用量範囲で用量依存的に脳内 AChE を阻害すること、また、*in vivo* においては脳内及び細胞外 ACh を増加させ、コリン作動性神経機能低下ラットの記憶獲得障害を改善する作用を有することが確認されている。経皮吸収型製剤 TK-023 の効力を裏付ける試験として、TK-023 を用いた経皮投与による動物試験を実施した。

AD 動物モデルである基底核イボテン酸注入破壊ラットにおける学習障害に対する TK-023 の改善作用を、モーリス水迷路学習課題を用いて評価した。さらに、脳内 ACh 含量、血漿中及び脳内ドネペジル濃度を測定した。モーリス水迷路学習課題において、ドネペジル塩酸塩経口投与群と同様に、TK-023 経皮投与群においても学習障害の改善効果が認められた。血漿中及び脳内ドネペジル濃度の測定において、TK-023 投与後の血漿中及び脳内ドネペジル濃度は、用量に応じて上昇した (2.4.2.1 参照)。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

TK-023 の非臨床薬物動態試験では、投与経路の変更に伴い必要と判断した試験を対象とし、主にラット、イヌ及びミニブタを用いて、吸収を中心に評価した。経皮投与時のその他の薬物動態試験については、主にドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤を用いて、経口投与との比較を中心に分布、代謝及び排泄を評価した。これらの薬物動態試験で使用した動物種は、薬理試験及び毒性試験で使用したものと同一種 (同系統) であり、反復投与吸収試験の結果は、TK 試験の結果を用いて評価した。

(1) 吸収

雌ラットにドネペジル、ドネペジル + #添加剤C 及びドネペジル塩酸塩 + #添加剤Cを7日間反復経皮投与したとき、血漿中ドネペジルの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、全ての群で初回投与時と比較して増加した。ドネペジル群、ドネペジル + #添加剤C群及びドネペジル塩酸塩 + #添加剤C群において、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明確な差は認められなかった。

雄ミニブタにドネペジル塩酸塩を含有する 1 週間貼付製剤又はドネペジル塩酸塩錠を投与したとき、1 週間貼付製剤貼付開始後の AUC_{0-24h} は錠剤の経口投与と類似していた。1 週間貼付製剤剥離後の血漿中ドネペジル濃度は、72 時間後までにベースラインレベルに低下した。雌雄ラットに TK-023 を 28 日間反復経皮投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雌の方が雄より高く、 t_{max} に雌雄差は認められなかった。雌雄イヌに TK-023 を 28 日間反復経皮投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は Day 1 では雌雄差は見られず、Day 28 では 82.5 mg/body/day 群において雌より雄の方が高かったことを除いて、雌雄差は見られなかった。また、 t_{max} はいずれの投与日においても雌雄差は見られなかった。雄ミニブタに TK-023 を 28 日間反復経皮投与したとき、Day 1 における C_{max} 、 t_{max} 及び AUC_{0-24h} は両用量群においてほぼ同程度であった。Day 28 における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は Day 1 と比較し上昇し、 t_{max} は短縮した。Day 28 における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量比以上に増加した。TK-023 剥離後の血漿中ドネペジル濃度は経時的に減少した (2.4.3.1 参照)。

(2) 分布

有色ラットに $[^{14}\text{C}]$ -ドネペジル塩酸塩含有の1週間貼付製剤を24時間及び7日間経皮投与したときの放射能の組織内分布を評価した。また、ラットにTK-023を経皮投与したときの脳内ドネペジル濃度を評価した。

雄有色ラットに24時間経皮投与したとき、濃度が高かった組織は、投与部位の有色及び非有色皮膚、投与部位以外の有色皮膚、眼、肝臓、膵臓、下垂体、副腎、ハーダー腺並びに顎下腺であった（消化管及びその内容物を除外）。経皮投与後120時間には、眼、膵臓及び有色皮膚（投与部位以外）を除くほとんどの組織で定量下限未満の濃度となった。雄有色ラットに7日間経皮投与したとき、眼、有色及び非有色皮膚、膵臓、肝臓、腎臓、副腎、ハーダー腺並びに顎下腺で放射能濃度が高かった。大部分の組織では貼付終了後48時間で定量下限未満の濃度となり、貼付終了後14日においては、副腎、眼、有色及び非有色皮膚を除く組織で定量下限未満となり、組織への残留性は低いと考えられた。7日間経皮投与後の脳内の放射能濃度は低かった。 $[^{14}\text{C}]$ -ドネペジル塩酸塩を反復経口投与したとき、放射能は広く分布し、特に眼、有色皮膚及びハーダー腺で放射能濃度が高く、脳内の濃度は低かった。両投与経路共に、眼及び有色皮膚の濃度が高く、持続的であったため、メラニンへの結合性が考えられた。経皮投与部位（大部分の放射能が角質に存在）を除いて、経皮投与後の組織内分布は経口投与後と類似していた。イボテン酸注入学習障害モデル雄ラットにTK-023を1日1回、計5回経皮投与したときの脳内及び血漿中ドネペジル濃度は、用量に応じた濃度の上昇が認められた。（2.4.3.2 参照）。

(3) 代謝

ラットにドネペジル塩酸塩を反復経皮投与したときの血漿中代謝物を評価した。また、ミニブタ及びヒトにドネペジル塩酸塩1週間貼付製剤を経皮投与したときの血漿試料を用いて、代謝物を評価した。

雌雄ラットにドネペジル塩酸塩を添加剤と共に90日間経皮投与したときの血漿中代謝物プロファイルから、ラットに反復経皮及び経口（ドネペジル塩酸塩）投与したときの血漿中主代謝物及び血漿中未変化体に対する代謝物の比率は、両投与経路で類似していた。雌雄ミニブタにドネペジル塩酸塩1週間貼付製剤又はドネペジル塩酸錠をそれぞれ9箇月間経皮又は経口投与した試験、並びに男女ヒト（健康成人）にドネペジル塩酸塩1週間貼付製剤又はドネペジル塩酸錠をそれぞれ7日間経皮又は21日間経口投与した試験の血漿試料を用いて、代謝物を評価した結果、ラット血漿中の代謝物プロファイルと同様の代謝物の存在が確認された。ミニブタ及びヒトの各個体間に代謝プロファイルの実質的な違いは認められず、概して、血漿中の主代謝物の相対的存在量はミニブタとヒトで同程度であった。投与経路の違いによって血漿中代謝物の量に変化は認められなかった（2.4.3.3 参照）。

(4) 排泄

ラットに $[^{14}\text{C}]$ -ドネペジル塩酸塩含有の1週間貼付製剤を24時間及び7日間経皮投与したときの放射能の排泄を評価した。

雄ラットに 24 時間経皮投与又は $[^{14}\text{C}]$ -ドネペジル塩酸塩を単回経口投与したとき、投与した放射能の多くが糞中に排泄され、一部は尿中に排泄された。経皮投与後に糞中に排泄された放射能は、組織分布の結果も合わせて考えると、胆汁排泄に由来することが示唆された。経口投与後と比較して、24 時間経皮投与後の尿及び糞中への放射能の排泄は遅い傾向が認められた。両投与経路共に呼気中に放射能は排泄されなかった。雄ラットに 7 日間経皮投与又は反復経口投与したとき、投与した放射能の多くが糞中に排泄され、一部は尿中に排泄された (2.4.3.4 参照)。

1.5.3.2.3 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

TK-023 の単回投与毒性については、ラット及びイヌを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験の初回投与日の成績から評価した。いずれの試験においても単回投与後に死亡は見られず、概略の致死量はラットでは 15.625 mg/body 超、イヌでは 110 mg/body 超と考えられた (2.4.4.2 参照)。

(2) 反復投与毒性試験

TK-023 のラット及びイヌを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験、並びにドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤のミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験を実施した。

TK-023 及びドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤の反復経皮投与毒性試験では、いずれの試験においても全身への曝露が確認された。また、投与部皮膚に局所刺激性を示唆する反応が見られたが、いずれも休薬による回復性が認められた。したがって、反復投与毒性試験の成績から予測される TK-023 のヒト臨床使用における安全性上の懸念はないものと考えられた (2.4.4.3 参照)。

(3) がん原性試験

ドネペジルのラットを用いた経皮投与による 104 週間がん原性試験を実施した結果、がん原性を示唆する変化は認められなかった。投薬に関連した非腫瘍性病変は、投与部皮膚の表皮肥厚のみであった (2.4.4.5 参照)。

(4) 局所刺激性試験

TK-023 のミニブタを用いた 28 日間皮膚累積刺激性試験では、投与部皮膚にごく軽度～中等度から重度の紅斑及びごく軽度～軽度の浮腫、並びに炎症性変化が見られ、TK-023 の反復投与による皮膚累積刺激性が示唆された。連続投与群に比較して隔日投与群の皮膚反応は軽度であったことから、投与部位のローテーションにより皮膚刺激性の軽減が可能と考えられた (2.4.4.8 参照)。

(5) 不純物の安全性評価

TK-023 (分解物含有製剤) を被験物質に使用した遺伝毒性試験、皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験、皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施した。その結果、遺伝毒性、皮膚光毒性及び皮膚感作性は見られず、皮膚一次刺激性、皮膚累積刺激性及び皮膚光感作性に対する分解物の影響を示唆する反応は認められなかった (2.4.4.9.2 参照)。

1.5.3.3 臨床試験の経緯

1.5.3.3.1 第 I 相試験

ドネペジル 27.5 mg 含有製剤（試験製剤 TK-023-14-D）の血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付後、24 時間（中央値）で C_{max} に達し、その後も緩やかに上昇を続け、血漿中トラフ濃度の推移から Day17 には定常状態に達したと考えられた。ドネペジル 27.5 mg 含有製剤の 1 日 1 回貼付と経口製剤 5 mg 錠（開始 3 mg 錠）の 1 日 1 回経口投与は、定常状態で同等の AUC_{0-24h} を示し、ドネペジル 27.5 mg 含有製剤が経口製剤 5 mg 錠と同等の曝露量を示すことが推測された（TK-023-0109 試験、2.5.2 参照）。

健康高齢男性を対象とした線形性試験（TK-023-0110 試験）において、TK-023 13.75 mg、27.5 mg 又は 55 mg 反復貼付時の用量と C_{max} 及び AUC_{0-24h} の線形性をパワーモデルで検討した。その結果、定常状態の TK-023 は 13.75～55 mg の用量範囲で線形性が確認され、血漿中ドネペジルは用量に比例して増加すると考えられた（2.5.3.3 参照）。

健康高齢男性を対象とした貼付部位検討試験（TK-023-0111 試験）で、TK-023 13.75 mg を 17 日間反復貼付した際の背部と上腕部並びに背部と胸部の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（90% 信頼区間）は、いずれも 1 に近く、かつ対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ [後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（薬食審査発 0229 第 10 号平成 24 年 2 月 29 日）] の範囲内に含まれることから、背部と上腕部及び胸部貼付時の薬物動態は同等であることが確認された（2.5.3.3 参照）。

1.5.3.3.2 第 III 相試験

1.5.3.3.2.1 軽度及び中等度 AD を対象とした非劣性試験+継続投与試験（TK-023-0301 試験）

TK-023 27.5 mg を経口製剤 5 mg 錠と比較した結果、以下に示す成績が得られた（2.5.4.6 及び 2.5.5.8 参照）。

(1) 二重盲検期

- ・ PPS を対象とした 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の投与群間差（TK-023 27.5 mg 群 - 経口製剤 5 mg 群）（95% 信頼区間）は -0.9 ($-2.01 \sim 0.14$) であり、群間差の 95% 信頼区間の上限が事前に設定した非劣性限界値 2.15 を下回ったことから、経口製剤 5 mg 群に対する TK-023 27.5 mg 群の非劣性が検証された。FAS 及び MMRM 解析でも、PPS と同様の結果が得られた。
- ・ ChEI 前治療薬の有無別の 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 \pm 標準誤差は、ChEI 前治療薬「なし」では TK-023 27.5 mg 群で -0.8 ± 0.6 、経口製剤 5 mg 群で 0.1 ± 0.7 、ChEI 前治療薬「あり」では TK-023 27.5 mg 群で -0.6 ± 0.5 、経口製剤 5 mg 群で 0.3 ± 0.5 であった。TK-023 27.5 mg 群の 24 週時 ADAS-J cog の変化量は、ChEI 前治療の有無で差はなかった。
- ・ 24 週時の DAD のベースラインからの変化量の平均値 \pm 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群 -2.2 ± 12.3 、経口製剤 5 mg 群 -3.5 ± 10.9 であった。

- ・ 24 週時の ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群 -1.5 ± 7.7 、経口製剤 5 mg 群 -1.6 ± 7.2 であり、両群間で差はなかった。
- ・ 24 週時点での有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 76.9%（133/173 例）、経口製剤 5 mg 群 66.9%（111/166 例）であった。両群間で発現率が 10%以上の差を示した有害事象は、適用部位紅斑（TK-023 27.5 mg 群 24.9%、経口製剤 5 mg 群 10.8%）のみであった。
- ・ 重篤な有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 9.2%（16/173 例）、経口製剤 5 mg 群 7.8%（13/166 例）であった。治験薬と因果関係を否定できない重篤な有害事象は、TK-023 27.5 mg 群の食欲減退及び経口製剤 5 mg 群のネフローゼ症候群の計 2 例のみであった。食欲減退は、治験薬投与中止後、処置により軽快した。ネフローゼ症候群は、投与継続で処置により軽快した。
- ・ 治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 4.0%（7/173 例）、経口製剤 5 mg 群 3.6%（6/166 例）であった。治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 1.2%（2/173 例）、経口製剤 5 mg 群 1.8%（3/166 例）であった。
- ・ 胃腸障害に関連する主な有害事象である下痢、便秘、悪心及び嘔吐の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で各々 3.5%（6/173 例）、1.2%（2/173 例）、1.2%（2/173 例）及び 1.2%（2/173 例）、経口製剤 5 mg 群で各々 0.0%（0/166 例）、0.6%（1/166 例）、0.0%（0/166 例）及び 0.6%（1/166 例）と、TK-023 27.5 mg 群と経口製剤 5 mg 群で、同程度であった。
- ・ 発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では 0～12 週で 33.5%（58/173 例）、13～24 週で 15.8%（26/165 例）、経口製剤 5 mg 群では 0～12 週で 21.7%（36/166 例）、13～24 週で 11.8%（18/152 例）であった。いずれの事象も、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたが、ほとんど一過性で軽度であった。
- ・ 投与 2 週時点まで有害事象の発現率は、全体では TK-023 27.5 mg 群 27.2%（47/173 例）、経口製剤 5 mg 群 15.7%（26/166 例）、胃腸障害では TK-023 27.5 mg 群 3.5%（6/173 例）、経口製剤 5 mg 群 0.6%（1/166 例）であった。
- ・ 心臓障害の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 6.9%（12/173 例）、経口製剤 5 mg 群で 3.6%（6/166 例）であった。
- ・ 臨床検査の心電図に関連する主な有害事象である心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で各々 3.5%（6/173 例）及び 1.2%（2/173 例）、経口製剤 5 mg 群で各々 1.2%（2/166 例）及び 0.0%（0/166 例）であった。

(2) 非盲検期

- ・ 52 週時の ADAS-J cog のベースライン及び 24 週からの変化量の平均値±標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群で各々 1.2 ± 5.2 及び 2.1 ± 4.9 、経口製剤 5 mg から TK-023 27.5 mg への切り替え症例（以下、切り替え群）で各々 1.9 ± 5.4 及び 1.6 ± 5.4 であり、両群で同様の推移であった。

- ・ 52 週時の ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースライン及び 24 週からの変化量の平均値 ± 標準偏差は、TK-023 27.5 mg 群で各々 -3.2 ± 9.4 及び -2.6 ± 6.8 、切り替え群で各々 -4.7 ± 9.6 及び -2.8 ± 6.6 であり、両群で同様の推移であった。
- ・ 有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で 64.7% (101/156 例)、切り替え群で 73.8% (107/145 例) であった。
- ・ 治験薬投与期間中の死亡例は、切り替え群で 2.1% (3/145 例) に認められ、死亡に至った有害事象のリンパ腫は、治験薬との因果関係は「関連あり」、大動脈解離及びくも膜下出血は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。死亡を含む重篤な有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 10.3% (16/156 例)、切り替え群 6.2% (9/145 例) であった。治験薬と因果関係を否定できない重篤な有害事象は、TK-023 27.5 mg 群の体重減少及び切り替え群のリンパ腫の 2 例のみであった。体重減少は、治験薬投与中止後処置により回復した。
- ・ 治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 3.2% (5/156 例)、切り替え群 1.4% (2/145 例) であった。
- ・ 治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群 1.9% (3/156 例)、切り替え群 0.7% (1/145 例) であった。
- ・ 胃腸障害に関連する主な有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では便秘、悪心及び嘔吐が各 1.9% (3/156 例) 下痢及び歯周病が各 1.3% (2/156 例)、切り替え群では下痢が 2.1% (3/145 例)、齲歯及び上腹部痛が各 1.4% (2/145 例) であった。
- ・ 発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では、25～36 週で 13.5% (21/156 例)、37～48 週で 5.4% (8/147 例)、49 週以降で 3.5% (5/142 例)、切り替え群では、切り替え後 0～12 週で 37.2% (54/145 例)、13～24 週で 8.6% (12/140 例)、25 週以降で 1.4% (2/138 例) あった。
- ・ 心臓障害の有害事象の発現率は、TK-023 27.5 mg 群では 7.1% (11/156 例)、切り替え群では 3.4% (5/145 例) であった。
- ・ 臨床検査の心電図に関連する主な有害事象である心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転の発現率は、TK-023 27.5 mg 群で各々 0.6% (1/156 例) 及び 0.6% (1/156 例)、切り替え群で各々 0.7% (1/145 例) 及び 0.0% (0/145 例) であった。

1.5.3.3.2.2 高度 AD を対象とした長期投与試験 (TK-023-0302 試験)

TK-023 55 mg の 1 日 1 回貼付により、以下に示す成績が得られた (2.5.4.6 及び 2.5.5.8 参照)。

- ・ 24 及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、各々 -0.2 ± 3.0 及び -1.1 ± 3.4 であった。
- ・ 24 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、各々 -3.5 ± 10.0 及び -6.6 ± 11.8 であった。
- ・ 経口製剤 10 mg から TK-023 55 mg への切り替え後の 12 週時の MMSE 及び ABC 認知症スケールのベースラインからの変化量 (12 週時の値 - ベースラインの値) の平均値は、0.0 及び -0.6 であり、ベースラインから観察期スクリーニングまでの変化量 (スクリーニング時

の値 - ベースラインの値) の平均値 0.3 及び 1.8 と比べて、大きな変化は認められなかった。

- ・ 有害事象の発現率は 89.1% (57/64 例)、治験薬投与期間中の死亡例は 1.6% (1/64 例) であり、死亡に至った有害事象の誤嚥性肺炎は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。死亡を含む重篤な有害事象の発現率は 14.1% (9/64 例) であり、いずれの重篤な有害事象も、治験薬と因果関係は「関連なし」と判断された。
- ・ 治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 9.4% (6/64 例)、治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は 1.6% (1/64 例)、減量に至った有害事象の発現率は 1.6% (1/64 例)、治験薬と因果関係を否定できない有害事象 (副作用) 発現率は 68.8% (44/64 例) であった。
- ・ 胃腸障害に関連する主な有害事象の発現率は、便秘が 7.8% (5/64 例)、下痢が 6.3% (4/64 例)、嘔吐、胃食道逆流性疾患、歯周病及び大腸ポリープが各 3.1% (2/64 例) であった。
- ・ 発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、ベースライン～12 週で 54.7% (35/64 例)、13～24 週で 8.9% (5/56 例)、25～36 週で 19.2% (10/52 例)、37～48 週で 10.4% (5/48 例)、49 週以降で 2.2% (1/46 例) であった。
- ・ 心臓障害の有害事象の発現率は 12.5% (8/64 例)、臨床検査の心電図に関連する主な有害事象である心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転の発現率は、各々 1.6% (1/64 例) 及び 1.6% (1/64 例) であった。

1.5.4 臨床試験結果を踏まえた有用性

- (1) TK-023 27.5 mg の 1 日 1 回貼付は軽度及び中等度 AD の認知症症状の進行を経口製剤 5 mg と同様に抑制する

TK-023 27.5 mg の 1 日 1 回貼付は、主要評価項目の認知機能において経口製剤 5 mg との非劣性が示され、副次評価項目の ADL、BPSD の評価においても経口製剤 5 mg と同様の結果であったことから、軽度及び中等度 AD 患者の認知症症状に対する進行抑制作用を有すると考える。

- (2) TK-023 55 mg の 1 日 1 回貼付は高度 AD の認知症症状の進行を経口製剤 10 mg と同様に抑制する

TK-023 55 mg の 1 日 1 回貼付は、経口製剤 10 mg と同様に、高度 AD 患者の認知症症状に対する進行抑制作用を有すると考える。

- (3) TK-023 27.5 mg は漸増せずに投与が可能である

- (4) TK-023 は AD に対して長期投与が可能である

軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験において有害事象の発現状況は経口製剤と明らかな差はみられなかった。TK-023-0301 試験及び高度 AD を対象とした TK-023-0302 試験において、TK-023 27.5 mg 及び 55 mg の 1 日 1 回 1 枚貼付は、皮膚症状の有害事象の発現に留意し、使用可能であると考えられた。

(5) TK-023 は経口製剤で治療が困難な患者に対しても治療が容易である

誤嚥性肺炎等の患者の状態の変化や手術等により一時的に経口投与を中断する必要がある場合にも貼付による治療が継続できる。高度 AD に対する貼付剤として TK-023 は経口製剤で治療が困難な患者に対して新たな選択肢を提供できる。

(6) TK-023 は患者、介護者及び医療者にとって利便性がある

TK-023 は、軽度及び中等度 AD では漸増が不要であり、食事の時間に配慮する必要がなく、介護者等が視覚的に容易に貼付状況（貼付の有無、投与量）を確認できるため、介護者及び医療者にとって利便性がある。

以上のデータをもって、本剤について以下の効能又は効果、用法及び用量により医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【申請品目】

アリドネパッチ 27.5 mg

アリドネパッチ 55 mg

【効能又は効果】

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

【用法及び用量】

通常、軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、1日1回27.5 mgを貼付する。高度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、27.5 mgで4週間以上経過後、55 mgに増量する。なお、症状により1日1回27.5 mgに減量できる。

本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

1.5.5 参考文献

- 1) 下濱 俊. アルツハイマー病の治療－現状と解決すべき諸問題. 日本薬理学雑誌. 2008;131(5):351-356. (5.4.1)
- 2) 山西 嘉晴, 他. アルツハイマー病治療薬の基礎. 日本薬理学雑誌. 2007;130(6):489-493. (5.4.2)
- 3) 中村 祐. アルツハイマー型認知症の診断と治療. 精神神経学雑誌. 2008; 110(7): 577-584. (5.4.4)
- 4) 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編集, 日本神経学会監修. 認知症疾患診療ガイドライン2017. 医学書院. 2017; 204-209. (5.4.5)
- 5) 阿部 康二. 認知症の新しい治療薬の使い方. 日本内科学会雑誌. 2012; 101(6): 1684-1690. (5.4.6)
- 6) 神崎 恒一. アルツハイマー病の臨床診断. 日本老年医学会雑誌. 2012; 49(4): 419-424. (5.4.7)
- 7) 荒井 啓行, 他. 高齢者脳疾患と誤嚥性肺炎. 音声言語医学. 2002; 43(4): 467-472. (5.4.8)
- 8) 今井 幸充. 痴呆性高齢者の在宅服薬管理と介護負担の関連について. 治療. 2005; 87(2): 433-442. (5.4.9)

目次

| | |
|--|----|
| 付録：██████相談（██████_20██年██月██実施）を踏まえた TK-023-0301 試験の結果について..... | 3 |
| 1 ███████相談（██████）の主要な論点..... | 3 |
| 2 TK-023-0301 試験の対照群の設定と非劣性限界値の設定..... | 4 |
| 2.1 対照群の設定..... | 4 |
| 2.2 非劣性限界値の設定..... | 4 |
| 3 TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の試験計画..... | 6 |
| 3.1 選択除外基準、併用薬規定..... | 6 |
| 3.2 TK-023-0301 試験への ChEI 治療歴ありの被験者組み入れ..... | 9 |
| 3.2.1 ChEI 投与歴の有無別の結果..... | 10 |
| 4 TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の被験者背景..... | 12 |
| 5 AD 患者対象の二重盲検比較試験（文献等の情報）..... | 20 |
| 5.1 リバスタチグミン及びガランタミン臭化水素酸塩の国内臨床試験のプラセボ群..... | 20 |
| 5.2 その他の AD 患者対象二重盲検比較試験におけるプラセボの ADAS 変化量..... | 21 |
| 5.3 AD 患者対象の二重盲検比較試験におけるプラセボ群の設定状況..... | 23 |
| 6 新型コロナウイルス感染症拡大と TK-023-0301 試験の関連に関する解析..... | 25 |
| 7 考察..... | 28 |
| 8 参考文献..... | 39 |

用語及び略語一覧

| 略語 | 定義 | 定義（日本語） |
|------------|---|----------------------------|
| AChE | Acetylcholine esterase | アセチルコリンエステラーゼ |
| AD | Alzheimer's disease | アルツハイマー型認知症 |
| ADAS-cog | Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale | アルツハイマー型認知症評価尺度の認知機能評価下位尺度 |
| ADAS-J cog | Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version | アルツハイマー病評定尺度-認知行動-日本版 |
| CYP | Cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| DSM-5 | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition | 精神障害／疾患の診断・統計マニュアル 第5版 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| MMSE | Mini Mental State Examination | ミニメンタルステイト検査 |
| LOCF | Last Observation Carried Forward | — |
| OC | Observed Cace | — |
| PPS | Per Protocol Set | 治験実施計画書に適合した対象集団 |

[Redacted]

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

2 TK-023-0301 試験の対照群の設定と非劣性限界値の設定

2.1 対照群の設定

[Redacted] 相談（20[Redacted]年[Redacted]月実施）において、[Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]

2.2 非劣性限界値の設定

[Redacted] 相談（20[Redacted]年[Redacted]月実施）において [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]
 [Redacted]

TK-023-0301 試験の非劣性限界値は、24 週時 observed case (OC) の解析を主解析とし、24 週時の ADAS の投与前からの変化量の経口製剤 5 mg とプラセボとの差をメタアナリシスの手法を用いて算出し、その 95%信頼区間の上限値を設定する。メタアナリシスの対象とする試験は経口製剤の初回承認取得時に実施された 4 試験（表 2）とし、[Redacted]

メタアナリシスに用いる。

以上に基づいて設定される非劣性限界値は 2.15 であった（表 3 参照）。

表 2 非劣性限界値の設定に用いる軽度及び中等度アルツハイマー型認知症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験

| | 試験区分 | 試験 No. | 症例数 | 投与量 | 投与期間 |
|----|-----------|--------|-----|---------------------|-------|
| 国内 | 第 III 相試験 | 161 | 268 | プラセボ、5 mg | 24 週間 |
| 外国 | 第 II 相試験 | ■ | ■ | プラセボ、1 mg、3 mg、5 mg | ■ |
| | 第 III 相試験 | ■ | ■ | プラセボ、5 mg、10 mg | ■ |
| | 第 III 相試験 | ■ | ■ | プラセボ、5 mg、10 mg | ■ |

表 3 4 試験を対象としたメタアナリシス
 <24 週時（OC）における ADAS の投与前からの変化量>

| 試験 | プラセボ ^a | 経口製剤 5 mg ^a | 群間差 ^b 5 mg – プラセボ | 推定に用いたデータ |
|--------|-------------------|---------------------------|-------------------------------------|-----------|
| | 国内 161 試験 | n = 86 -0.05 | n = 96 -3.12 (5.06) ^c | |
| ■ | ■ ■ | ■ ■ | ■ ■ | ■ ■ |
| ■ | ■ ■ | ■ ■ | ■ ■ | ■ ■ |
| ■ | ■ ■ | ■ ■ | ■ ■ | ■ ■ |
| 併合 | — | — | -2.92 (-3.68, -2.15) | — |
| 均質性の検定 | — | — | p = 0.916 | — |

解析対象集団：161 試験は PC 解析対象集団、■ 試験は Efficacy Evaluatable Population、■ 試験及び ■ 試験は Fully Evaluatable Population

a：投与前値を共変量として含めた ANCOVA より算出した最小二乗平均値

b：上段は最小二乗平均値の差、下段は母数モデルより再算出した 95%信頼区間

c：Pooled SD

3 TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の試験計画

3.1 選択除外基準、併用薬規定

TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の選択基準、除外基準、併用薬規定について主な比較を以下に示す。

選択基準

TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の主な選択基準の比較を表 4 に示した。

表 4 軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の主な選択基準の比較

| 項目 | TK-023-0301 試験 (実薬対照非劣性試験) | E2020-J081-161 試験 (プラセボ対照比較試験) |
|-------------------|--|---|
| AD 診断 | DSM-5 による AD の診断基準に適合する者 改訂版 Hachinski の脳虚血スコアで 4 点以下の者 | DSM-IV による AD の診断基準に適合する者 Hachinski の脳虚血スコアで 4 点以下の者 |
| MMSE | ベースライン時の MMSE スコアが 10~26 点の者 | 観察開始日の MMSE スコアが 10~26 点の者 |
| 全般的重症度 | ベースライン時の ABC 認知症スケールが 71~100 の者 | 観察開始日及びベースライン時の CDR が 1 又は 2 の患者 |
| ADAS-Jcog | ベースライン時の ADAS-Jcog のスコアが 15 点以上の者 | 観察開始日及びベースライン時の ADAS-Jcog のスコアが 15 点以上の者 |
| 症状 | — | 観察期間中の 4 週間の症状の変動が少ない者 |
| 年齢 | 同意取得時の年齢が 50 歳以上である者 | — |
| 前治療薬 ^a | ChEI を除き、過去に AD 治療薬の使用歴がない者 | 観察期間中の 4 週間はコリン賦活薬、抗コリン薬、脳循環改善薬、脳代謝改善薬、向精神薬、睡眠薬、抗パーキンソン薬及び非ステロイド性抗炎症薬の投与を受けてない者 |

a：除外基準より改変

[表 2.7.3.1.4-1 を引用]

TK-023-0301 試験の AD の診断は精神障害／疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5)¹⁾により AD と診断され、Hachinski の脳虚血スコア²⁾で 4 点以下の患者とした。E2020-J081-161 試験では AD の診断は精神障害／疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV)⁴⁾で診断した。DSM-IV から DSM-5 への変更点は神経認知障害群という用語が新たに導入され、そのカテゴリーの中に認知症と軽度認知障害が分類されるようになったものであり、AD の診断として大きく変わるものではなかった。

疾患の重症度は、E2020-J081-161 試験と同様にミニメンタルステイト検査 (MMSE) 10~26 点、ABC 認知症スケール 71~100 点 [臨床認知症尺度 (CDR) の 1 又は 2 に相当⁵⁾] かつ ADAS-Jcog のスコアが 15 点以上の患者を対象とした。

除外基準

TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の主な除外基準の比較を表 5 に示した。

表 5 軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の主な除外基準の比較

| 項目 | TK-023-0301 試験 (実薬対照非劣性試験) | E2020-J081-161 試験 (プラセボ対照比較試験) |
|---------------------------|---|---|
| AD 以外の認知機能又は認知機能評価に影響する疾患 | 統合失調症、単極性及び双極性うつ病、パーキンソン病、血管性認知症、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、レビー小体型認知症、正常圧水頭症、脳腫瘍、進行性核上性麻痺、脳卒中、硬膜下血腫、多発性硬化症、てんかん、精神遅滞、HIV 感染症、神経梅毒、残存欠損を伴う重大な頭部外傷又は脳の構造上の異常、血清ビタミン B ₁₂ 、又は葉酸が異常値であり認知機能に影響していると診断される者、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、又は遊離サイロキシン (FT4) が異常値であり認知機能に影響していると診断される者 | 画像所見により認知症の原因と考えられる「限局性脳病変又は多発性梗塞」が認められる者、神経疾患（パーキンソニズム等）、明らかなくうつ症状を有する者、意識障害を伴う頭部外傷の既往のある者 |
| 認知症の危険因子 | コントロール不良の高血圧患者、コントロール不良の糖尿病患者、又は、観察期登録前 3 箇月以内に糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡、低血糖による入院歴を有する者 | — |
| 一般的な安全性 | 心疾患又は末梢血管疾患を合併し、観察期登録前 3 箇月間で病状が不安定である者、QT/QTc 間隔の著明な延長が認められる者、治験薬の吸収、分布、代謝に影響を及ぼす疾患を合併している者（例：炎症性腸疾患、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、肝疾患、重篤な乳糖不耐症）、消化管潰瘍、気管支喘息又は閉塞性肺疾患の合併がある者、悪性腫瘍の再発が懸念される既往又は合併がある者、授乳中、妊娠中あるいは妊娠している可能性のある者、薬物過敏症の既往のある者 | 重篤な肝・腎・心臓疾患、消化管潰瘍、悪性腫瘍を合併している者、授乳中、妊娠中あるいは妊娠している可能性のある者、薬物過敏症のある者 |
| 皮膚に対する安全性 | 貼付部位に活動性の皮膚病変や皮膚障害を合併している者（貼付剤の貼付部位周辺におけるアトピー性皮膚炎、皮膚の創傷、擦過傷、褥瘡等）、光線過敏症の既往がある者 | — |

[表 2.7.3.1.4-2 を引用]

AD 以外の認知症を除外するため AD 以外の認知機能又は認知機能評価に影響する中枢神経系疾患、又は全身性疾患を合併している患者、ビタミン B₁₂ 欠乏症又は甲状腺機能低下症が認知機能に影響していると診断される患者は除外した。また、認知症の危険因子と考えられている高血圧症及び糖尿病を有する患者は除外した。

TK-023 が皮膚に適用する製剤であることから、貼付部位での接着性及び皮膚症状評価に影響する可能性のある活動性の皮膚病変や皮膚障害を合併している患者（貼付剤の貼付部位周辺におけるアトピー性皮膚炎、皮膚の創傷、擦過傷、褥瘡等）は除外した。非臨床試験（モルモット）で皮膚光感作性が認められている（2.4.5）ことから光線過敏症を誘発するおそれがあることを考慮し、光線過敏症の既往がある患者は除外した。

その他、有効性評価への影響を除外するために、ChEI を除く AD 治療薬の使用歴がある患者及び有効性評価に影響する期間（観察期及び二重盲検期）に介護施設への入所を予定している患者は除外した。

併用薬

TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の併用薬及び併用療法（リハビリテーション）に関する規定を表 6 に示した。

表 6 軽度及び中等度 AD を対象とした TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の併用薬及び併用療法の規定

| 項目 | TK-023-0301 試験 (実薬対照非劣性試験) | | E2020-J081-161 試験 (プラセボ対照比較試験) |
|---|-------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| | 観察期・二重盲検期 | 非盲検期 | |
| 他の AD 治療薬 | 禁止 | 禁止 | — |
| コリン賦活薬 | 用法・用量を変更しない | 可能な限り用法・用量を変更しない | 禁止 |
| 抗コリン薬 | 用法・用量を変更しない | 可能な限り用法・用量を変更しない | 禁止 |
| 脳循環改善薬（狭義；脳代謝作用をほとんどもたないもの） | 用法・用量を変更しない | 可能な限り用法・用量を変更しない | 用法・用量を変更しない |
| 脳代謝改善薬 | 用法・用量を変更しない | 可能な限り用法・用量を変更しない | 禁止 |
| 睡眠薬 | 頓用のみ | — | 頓用のみ |
| 向精神薬（強力精神安定剤、緩和精神安定剤、抗うつ剤） | 用法・用量を変更しない | 可能な限り用法・用量を変更しない | 禁止 |
| 抗パーキンソン薬 | 用法・用量を変更しない | 可能な限り用法・用量を変更しない | 禁止 |
| 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs） | — | — | 頓用のみ |
| CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が強い（strong）薬剤 ^a | 禁止 | 禁止 | 併用注意 |
| CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が中程度（moderate）の薬剤 ^b | 用法・用量を変更しない | 可能な限り用法・用量を変更しない | 併用注意 |
| その他、認知機能に影響を与える薬剤（シロスタゾール、抑肝散） | 用法・用量を変更しない | 可能な限り用法・用量を変更しない | — |
| 外用剤（クリーム、軟膏、ローション、パウダー等） | 貼付箇所の使用は治験薬貼付 1 日以上前 | 貼付箇所の使用は治験薬貼付 1 日以上前 | — |
| 新たなリハビリテーション | 禁止 | 可能な限り禁止 | 禁止 |
| リハビリテーションの内容変更 | 禁止 | 可能な限り禁止 | 禁止 |

a : strong:血中濃度における AUC の値を 5 倍以上増加させるか、クリアランスを 80%以上減少させる。

b : moderate:血中濃度における AUC の値を 2 倍以上増加させるか、クリアランスを 50~80%減少させる。

[表 2.7.3.1.4-3 を引用]

TK-023-0301 試験では、被験者の安全性配慮及び適正に有効性を評価するため、他の AD 治療薬及びシトクロム P450（CYP）3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が強い（strong）薬剤を禁止した。コリン賦活薬、抗コリン薬、脳循環改善薬、脳代謝改善薬、向精神薬、抗パーキンソン薬、その他、認知機能に影響を与える薬剤及び CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が中程度（moderate）の薬剤は、有害事象の治療等のやむを得ない場合を除き観察期以前より使用している場合、用法・用量を変更せずに使用可能とした。その他、睡眠薬は指定された薬剤のみ頓用で使用可能（来院日の前日は可能な限り使用しない）とした。TK-023 が貼付剤であることから、外

3.2.1 ChEI 投与歴の有無別の結果

TK-0301 試験において PPS 解析対象集団の未治療例の割合は、TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群でそれぞれ 55/150 例及び 47/134 例であった（表 7 参照）。

表 7 TK-023-0301 試験に組入れられた ChEI 前治療有無別の割合（PPS）

| 項目 | 区分 | 例数 (%) | |
|---------------------|----|---------------------------|--------------------|
| | | TK-023 27.5 mg 群 n=150 | ドネペジル塩酸塩群 n=134 |
| ChEI 前治療薬の有無 | なし | 55 (36.7%) | 47 (35.1%) |
| | あり | 95 (63.3%) | 87 (64.9%) |
| ドネペジル塩酸塩服用経験の有無 | なし | 82 (54.7%) | 79 (59.0%) |
| | あり | 68 (45.3%) | 55 (41.0%) |
| ドネペジル塩酸塩以外服用経験の有無 | なし | 123 (82.0%) | 102 (76.1%) |
| | あり | 27 (18.0%) | 32 (23.9%) |
| リバスチグミン服用経験の有無 | なし | 139 (92.7%) | 115 (85.8%) |
| | あり | 11 (7.3%) | 19 (14.2%) |
| ガラントミン臭化水素酸塩服用経験の有無 | なし | 134 (89.3%) | 121 (90.3%) |
| | あり | 16 (10.7%) | 13 (9.7%) |

[表 2.5.4.3.2-2 を改変]

主要評価項目である 24 週時 ADAS-J cog の変化量について ChEI 前治療薬の有無別の結果を表 8 に示す。

TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群との最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は、前治療薬「なし」及び「あり」では、各々-1.0（-2.84～0.88）及び-0.9（-2.22～0.44）であった。ChEI 前治療薬の有無別で 24 週時 ADAS-J cog の変化量には差はみられなかった。

表 8 ChEI 前治療の有無別の 24 週時 ADAS-Jcog スコアのベースラインからの変化量 (PPS)

| 区分 | 統計量 | | TK-023 27.5 mg 群 | ドネペジル塩酸塩群 | |
|---------|---------|----------------|------------------|-----------------|----------------|
| なし | 要約統計量 | 変化量 | | | |
| | | 例数 | 49 | 41 | |
| | | 平均値 (標準偏差) | -0.850 (4.660) | 0.171 (4.054) | |
| | 95%信頼区間 | | -2.1880~0.4888 | -1.1085~1.4509 | |
| | 共分散分析 | 変化量 | 例数 | 49 | 41 |
| | | | 最小二乗平均値 (標準誤差) | -0.830 (0.6306) | 0.148 (0.6896) |
| 95%信頼区間 | | | -2.0837~0.4233 | -1.2226~1.5186 | |
| 投与群間差 | | 最小二乗平均値 (標準誤差) | -0.978 (0.9356) | - | |
| | | 95%信頼区間 | -2.8379~0.8814 | - | |
| あり | 要約統計量 | 変化量 | | | |
| | | 例数 | 89 | 82 | |
| | | 平均値 (標準偏差) | -0.618 (4.150) | 0.239 (4.660) | |
| | 95%信頼区間 | | -1.4920~0.2565 | -0.7845~1.2633 | |
| | 共分散分析 | 変化量 | 例数 | 89 | 82 |
| | | | 最小二乗平均値 (標準誤差) | -0.632 (0.4663) | 0.255 (0.4858) |
| 95%信頼区間 | | | -1.5530~0.2880 | -0.7037~1.2144 | |
| 投与群間差 | | 最小二乗平均値 (標準誤差) | -0.888 (0.6736) | - | |
| | | 95%信頼区間 | -2.2177~0.4420 | - | |

[表 2.5.4.3.5-1 を引用]

ドネペジル塩酸塩治療歴有無別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量 (共分散分析) を表 9 に示した。

TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群との最小二乗平均値の差 (95%信頼区間) は、ドネペジル塩酸塩前治療「あり」及び ChEI 前治療薬「なし」では、各々-1.3 (-2.93~0.37) 及び-1.0 (-2.84~0.88) であった。ドネペジル塩酸塩の治療歴有無別で 24 週時 ADAS-Jcog の変化量には明確な差はみられなかった。

表 9 ドネペジル塩酸塩前治療薬別の 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量

| サブグループ項目 | 区分 | 統計量 | TK-023 27.5 mg 群 | ドネペジル塩酸塩群 |
|-------------|---------|----------------|------------------|----------------|
| ドネペジル塩酸塩前治療 | あり | 変化量 | | |
| | | 例数 | 64 | 51 |
| | | 最小二乗平均値 (標準誤差) | -0.479 (0.5538) | 0.798 (0.6206) |
| | 95%信頼区間 | | -1.5766~0.6180 | -0.4320~2.0272 |
| | 投与群間差 | 最小二乗平均値 (標準誤差) | -1.277 (0.8329) | - |
| 95%信頼区間 | | -2.9271~0.3733 | - | |
| ChEI 前治療 | なし | 変化量 | | |
| | | 例数 | 49 | 41 |
| | | 最小二乗平均値 (標準誤差) | -0.830 (0.6306) | 0.148 (0.6896) |
| | 95%信頼区間 | | -2.0837~0.4233 | -1.2226~1.5186 |
| | 投与群間差 | 最小二乗平均値 (標準誤差) | -0.978 (0.9356) | - |
| 95%信頼区間 | | -2.8379~0.8814 | - | |

[表 2.5.4.3.5-1 及び表 2.5.4.3.5-2 を改変]

4 TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の被験者背景

2 試験の被験者背景を比較した（表 10 参照）。この結果、年齢、罹病期間、ベースライン時の MMSE 及び ADAS-J cog について試験間で異なる傾向が示唆されたため、これらの背景因子の分布と 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量の関係を以下に示す。

表 10 被験者背景の比較

| Trial name | TK-0301 ^a (ドネペジル塩酸塩) | TK-0301 ^a (TK-023 27.5 mg) | E-161 ^b (プラセボ) | E-161 ^b (ドネペジル塩酸塩) |
|--------------------------|------------------------------------|---|------------------------------|----------------------------------|
| Total number of patients | 134 | 150 | 112 | 116 |
| Female (%) | 84 (62.7) | 103 (68.7) | 74 (66) | 79 (68) |
| Male (%) | 50 (37.3) | 47 (31.3) | 38 (34) | 37 (32) |
| Age (years), Mean (SD) | 79.0 (6.8) | 79.5 (5.8) | 69.4 (8.8) | 70.1 (7.6) |
| 罹病期間 | | | | |
| <12, N (%) | 71 (53.0) | 88 (58.7) | 5 (4) | 5 (4) |
| ≥12, <60, N (%) | 53 (39.6) | 49 (32.7) | 83 (74) | 88 (76) |
| ≥60, <120, N (%) | 10 (7.5) | 12 (8.0) | 23 (21) | 19 (16) |
| ≥120, N (%) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 0 (0) | 1 (1) |
| Unknown | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1) | 3 (3) |
| BL 時 MMSE | | | | |
| Number | 134 | 150 | 112 | 116 |
| Mean (SD) | 19.0 (3.9) | 18.7 (4.0) | 16.6 (3.9) | 17.8 (3.9) |
| BL 時 ADAS-J cog | | | | |
| Number | 134 | 150 | 112 | 116 |
| Mean (SD) | 23.45 (6.96) | 23.95 (7.16) | 26.90 (9.84) | 22.91 (8.49) |

Abbreviations: -, absent data; SD, standard deviation.

a: 解析対象集団：PPS

b: 解析対象集団：PC [経口製剤初回承認時申請資料 トー1 p.326 表ト-128]

(1) 年齢

被験者の年齢について 2 試験の度数分布を図 1 に示す。

TK-023-0301 試験では、



E2020-J081-161 試験は

年齢と 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量について図 2 に示す。E2020-J081-161 試験のドネペジル塩酸塩群のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 65 歳未満において -4.38 ± 5.42 であったのに対し、65 歳以上では -2.66 ± 4.75 であり、65 歳以上と比較して 65 歳未満の変化量は改善方向に大きい傾向が示唆された。

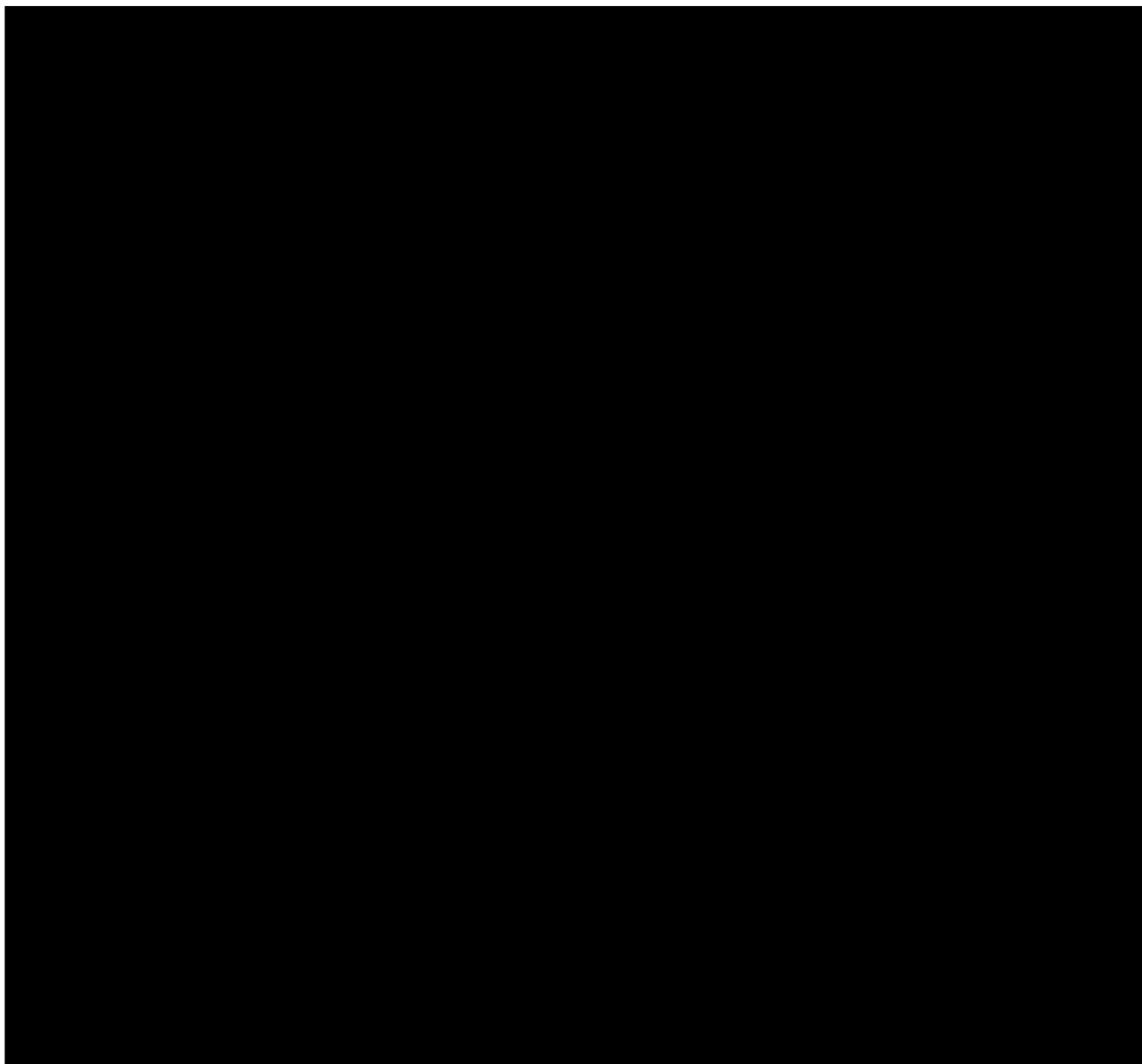


図 1 年齢の度数分布

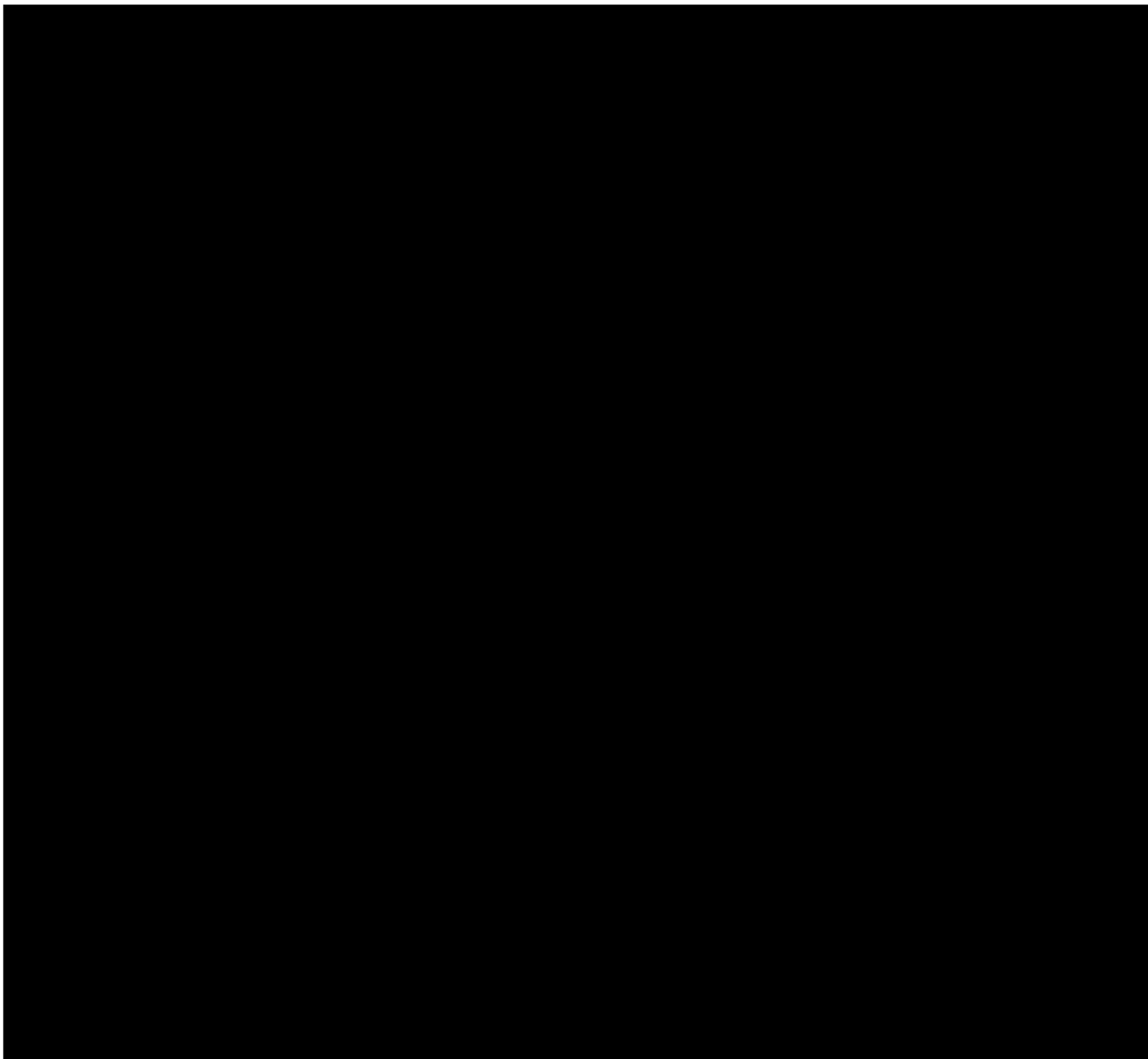


図 2 年齢と 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量

(2) 罹病期間

罹病期間について度数分布を図 3 に示す。

罹病期間と 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量について図 4 に示した。

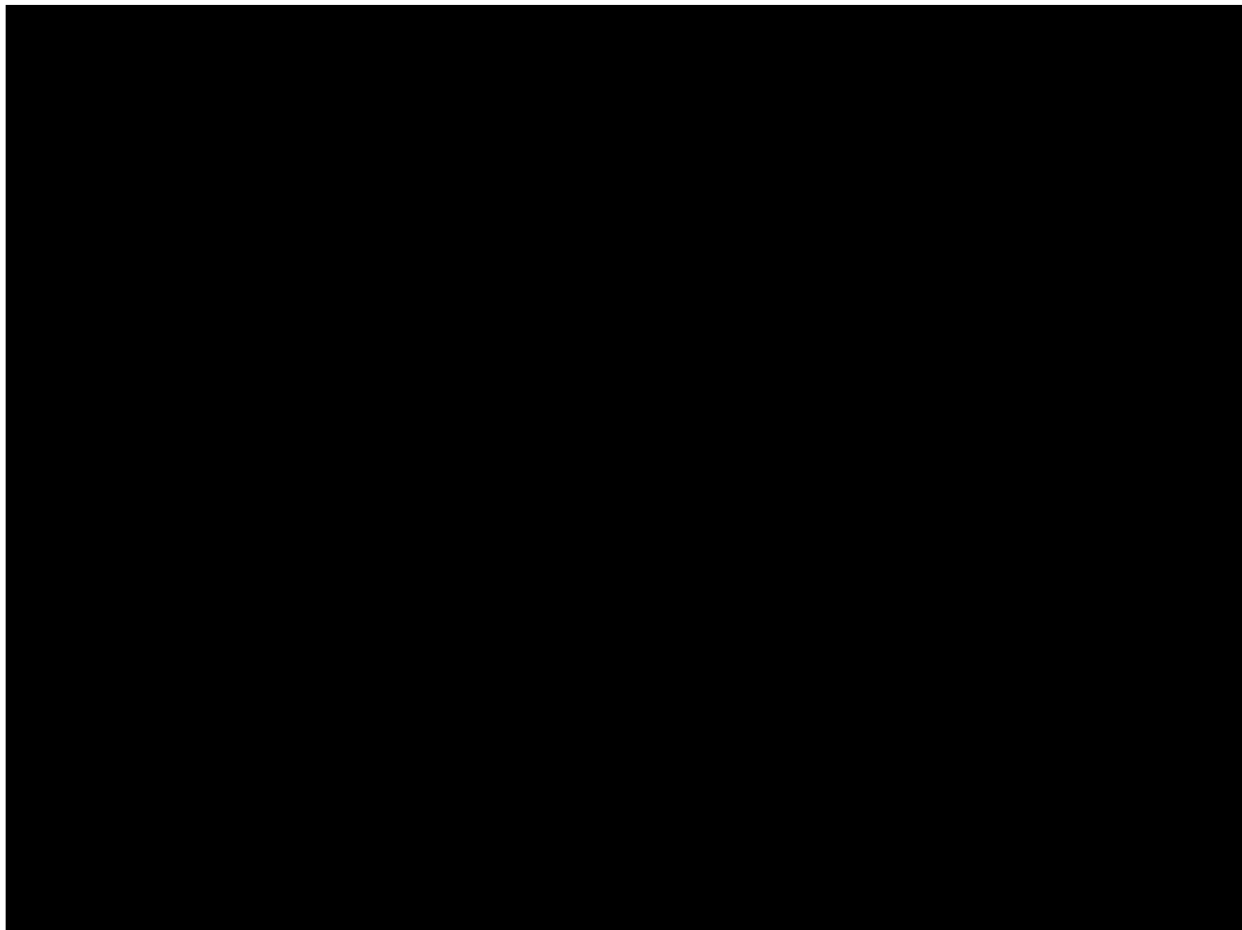


図 3 罹病期間の度数分布

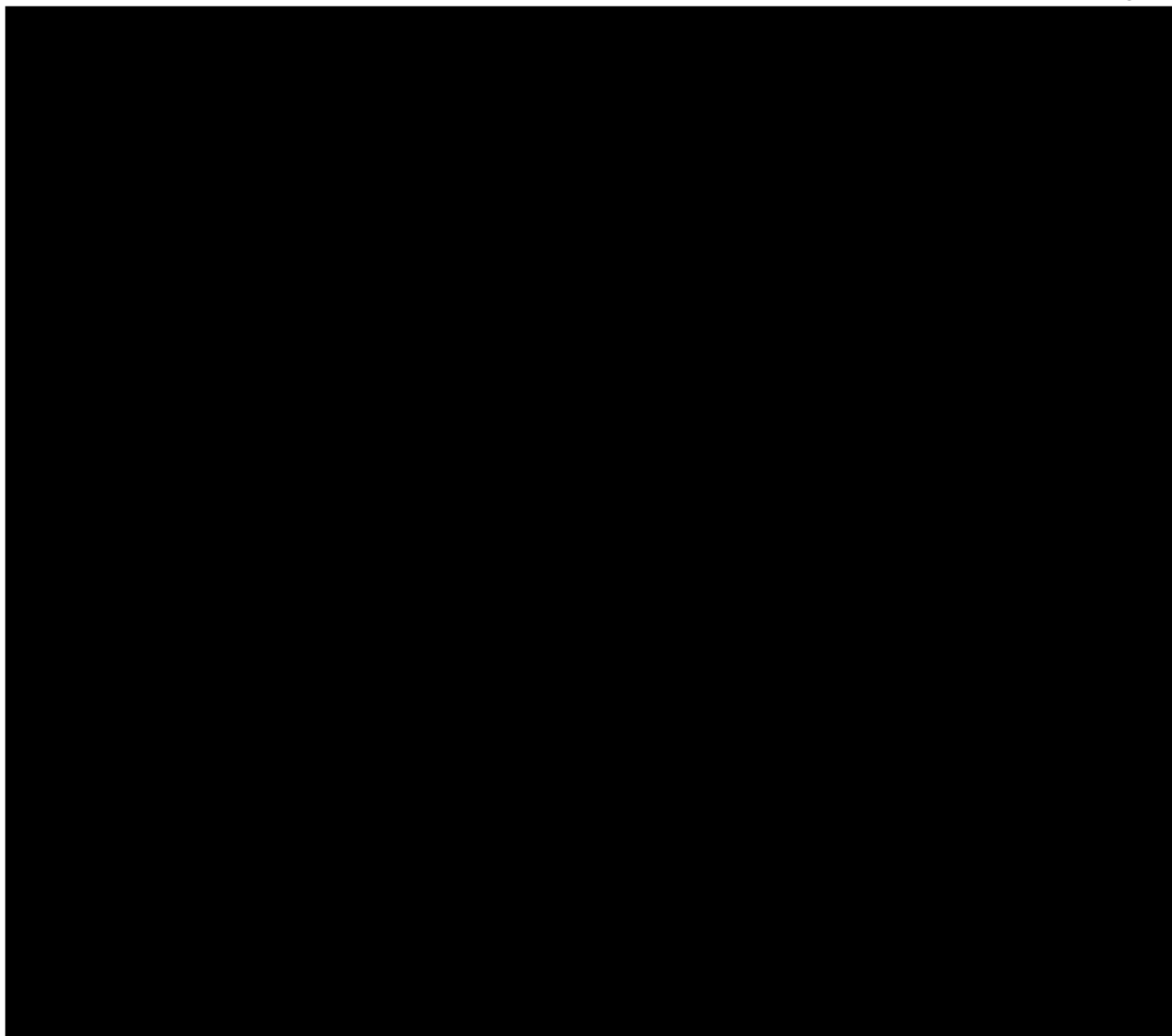


図 4 罹病期間と 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量

(3) ベースライン時の MMSE

ベースライン時の MMSE について度数分布を図 5 に示す。 [Redacted]

[Redacted]

ベースライン時 MMSE と 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量を図 6 に示す。 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

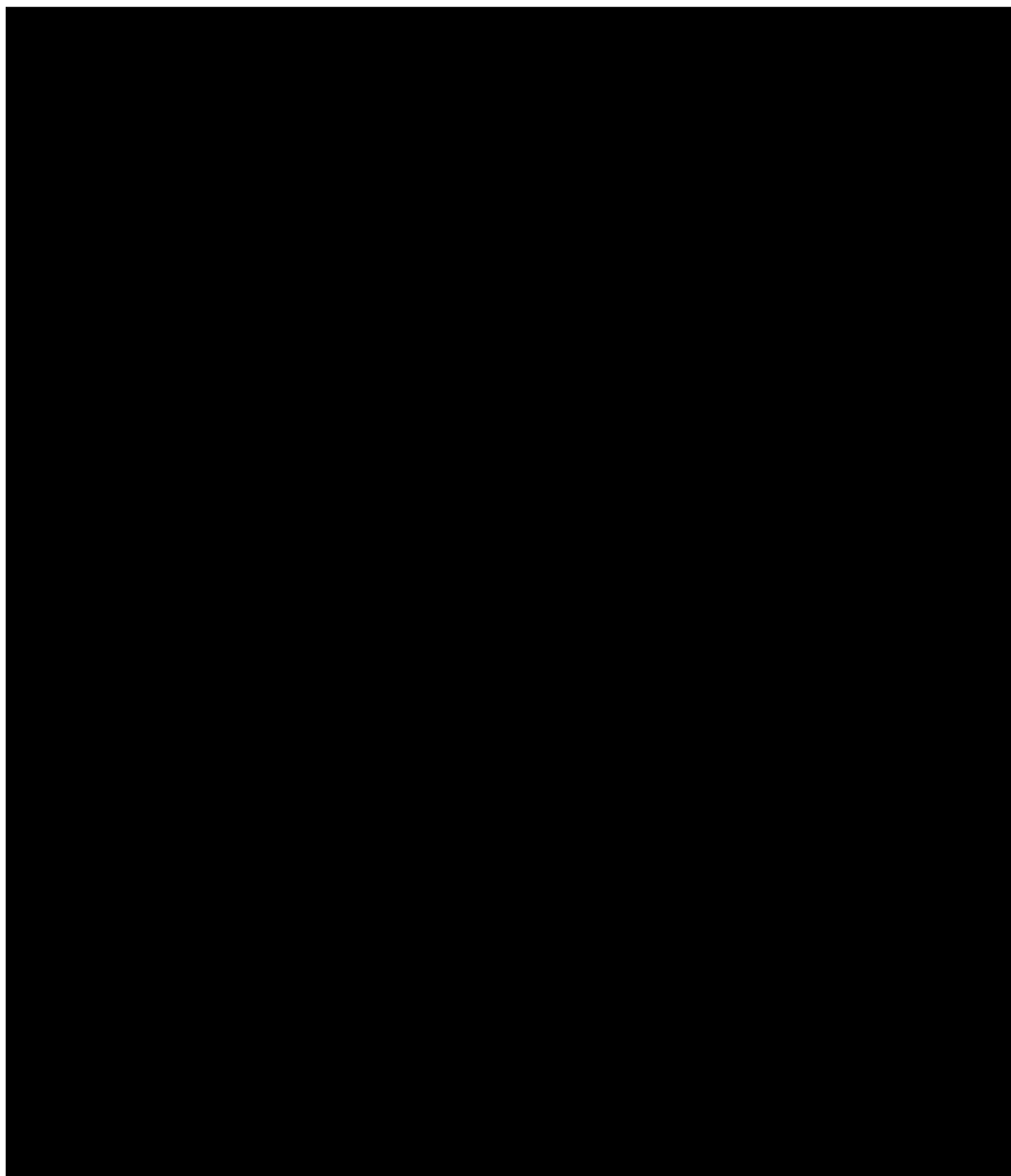


図 5 ベースライン時 MMSE の度数分布



図 6 ベースライン時 MMSE と 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量

(4) ベースライン時の ADAS-J cog

ベースライン時の ADAS-J cog について度数分布を図 7 に示す。

ベースライン時 ADAS-J cog 別の 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量を図 8 に示す。

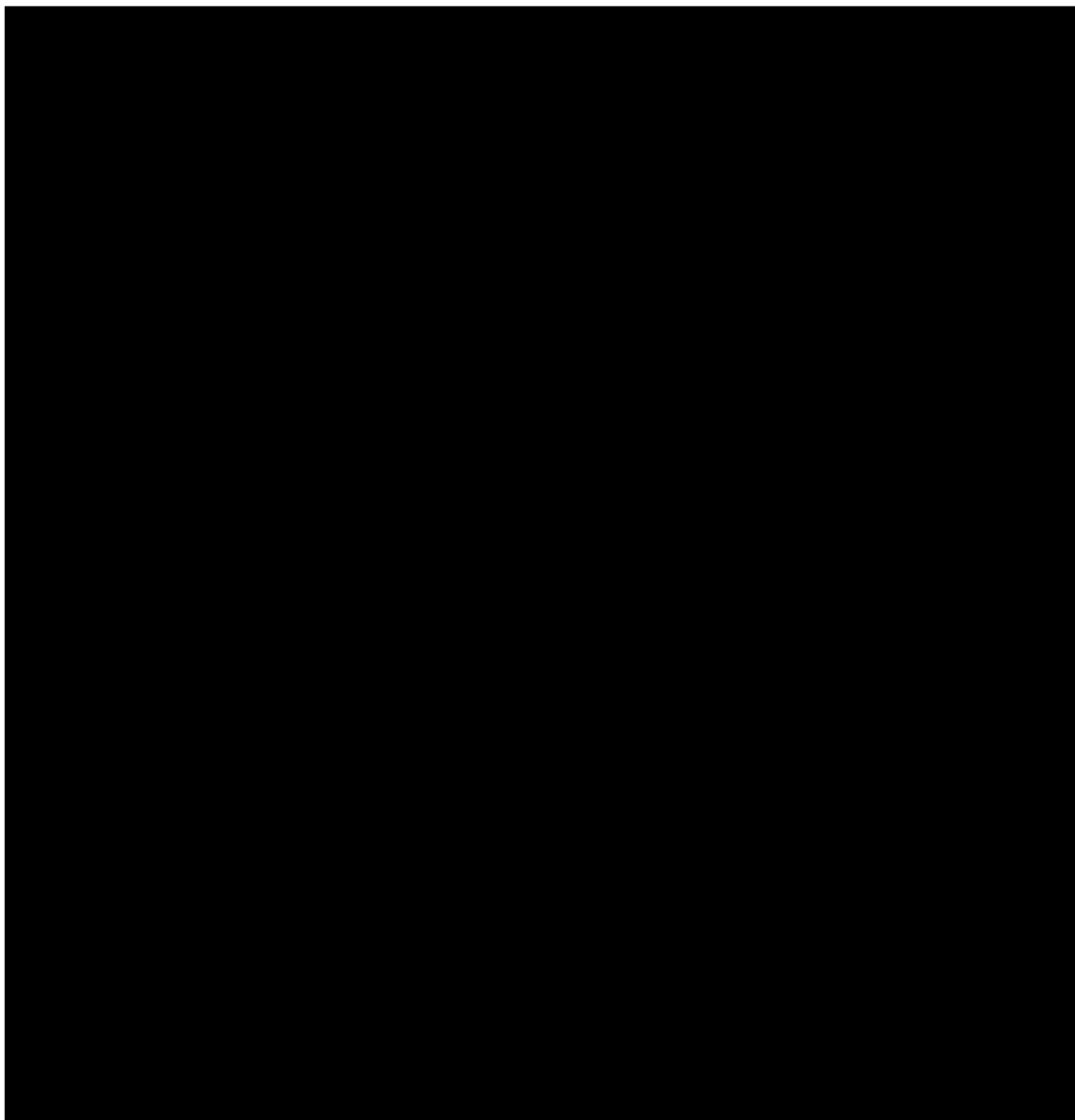


図 7 ベースライン時 ADAS-J cog の度数分布

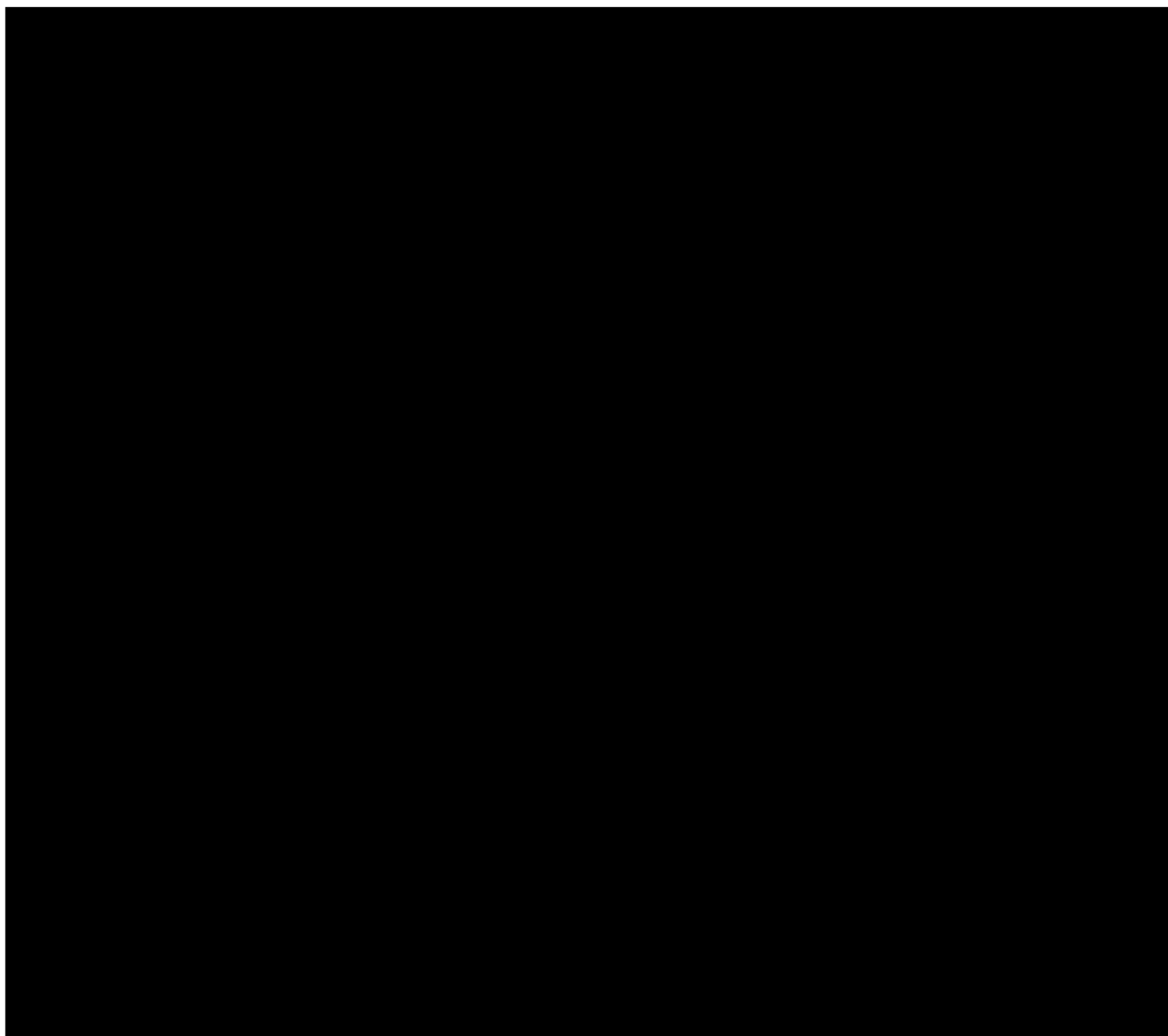


図 8 ベースライン時 ADAS-J cog と 24 週時 ADAS-J cog 変化量

5 AD 患者対象の二重盲検比較試験（文献等の情報）

5.1 リバスタチグミン及びガランタミン臭化水素酸塩の国内臨床試験のプラセボ群

リバスタチグミン及びガランタミン臭化水素酸塩の承認時の臨床データパッケージである国内臨床試験におけるプラセボ投与時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量を TK-023-0301 試験の結果と比較した（表 11 参照）。

TK-023-0301 試験のドネペジル塩酸塩群の 24 週時変化量の平均値は、PPS で 0.22、FAS で 0.34 であり、リバスタチグミンの D1301 試験のプラセボ群は 1.3 であった。ガランタミン臭化水素酸塩の GAL-JPN-5 試験のプラセボ群は 0.9 であった。

TK-023-0301 試験のドネペジル塩酸塩群は、リバスタチグミン及びガランタミン臭化水素酸塩の国内臨床試験におけるプラセボ投与時のベースラインからの ADAS-J cog の 24 週時変化量と比較して悪化の程度が小さく、進行抑制の効果がみられていると考える。

表 11 24 週投与時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量比較（国内臨床試験）

| 試験番号 (解析対象集団) | 試験時期 | 薬剤 | 例数 | BL | 24 週時 | 変化量 | | 群間差 | |
|--------------------------------------|---------------|-------------------|--------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | | Mean (SD) | Mean (SD) | Mean (SD) | LS mean (SE) | LS mean (SE) | 95%信頼 区間 |
| TK-0301 (PPS, FAS) | 20██ ~20██ | TK-023 27.5 mg | 138 (PPS) | 23.95 (7.16) | 22.99 (8.23) | -0.70 (4.32) | -0.71 (0.37) | -0.93 (0.54) | -2.01 ~-0.14 |
| | | ドネペジル 塩酸塩 | 123 (PPS) | 23.45 (6.96) | 23.33 (7.73) | 0.22 (4.45) | 0.23 (0.40) | — | — |
| | | TK-023 27.5 mg | 155 (FAS) | 23.75 (7.02) | 23.01 (8.28) | -0.49 (4.66) | -0.50 (0.36) | -0.84 (0.52) | -1.85 ~-0.17 |
| | | ドネペジル 塩酸塩 | 146 (FAS) | 22.88 (6.88) | 23.09 (7.62) | 0.34 (4.22) | 0.35 (0.37) | — | — |
| D1301 ^a (ITT- LOCF) | 2007 ~2009 | リバスチグ ミン 9 mg | 269 | 25.2 (9.62) | — | 0.5 (4.96) | — | -0.8 (0.43) | -1.7 ~-0.0 |
| | | リバスチグ ミン 18 mg | 273 | 25.0 (9.93) | — | 0.1 (5.04) | — | -1.2 (0.43) | -2.1 ~-0.4 |
| | | プラセボ | 268 | 24.8 (9.46) | — | 1.3 (5.07) | — | — | — |
| JPN-5 ^b (FAS- LOCF) | 2006 ~2008 | ガランタミ ン 16 mg | 191 | 26.55 (7.16) | 25.97 (9.30) | -0.58 (5.87) | — | -1.49 | -2.64 ~-0.34 |
| | | ガランタミ ン 24 mg | 192 | 27.29 (8.31) | 25.63 (9.62) | -1.66 (5.37) | — | -2.59 | -3.74 ~-1.44 |
| | | プラセボ | 191 | 26.46 (7.10) | 27.36 (10.12) | 0.90 (5.89) | — | — | — |

引用元 ; a: 参考文献⁶⁾、b: 参考文献⁷⁾

5.2 その他の AD 患者対象二重盲検比較試験におけるプラセボの ADAS 変化量

AD 患者におけるプラセボ効果について、1990 年~2010 年の文献に基づく AD 患者対象の二重盲検プラセボ対照試験で得られたプラセボ投与時の ADAS-cog の推移モデル (図 9)⁸⁾と TK-023-0301 試験におけるドネペジル塩酸塩群の 24 週までの推移 (図 10) を比較した場合、プラセボ投与時の予測される推移に比較して TK-023-0301 試験におけるドネペジル塩酸塩群では進行抑制方向に推移していた。同プラセボ効果の研究において示されたベースライン MMSE ごとの推定プラセボ効果 (図 11) を用いて、TK-023-0301 試験のドネペジル塩酸塩群のベースライン時の MMSE 平均値 19.0 よりプラセボ効果を推定したとき、プラセボ投与後 6 箇月の ADAS-cog 変化量は約 1 ~1.5 点と考えられた。

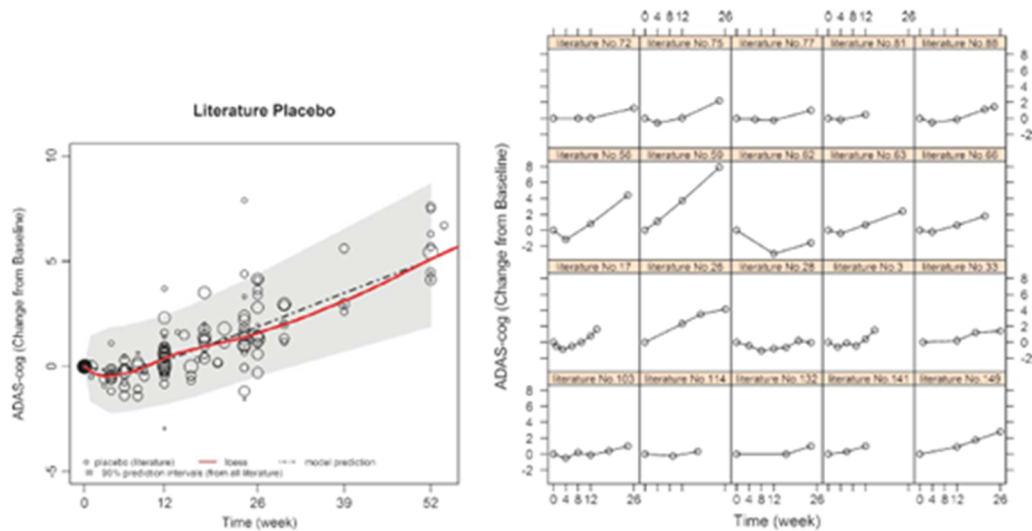
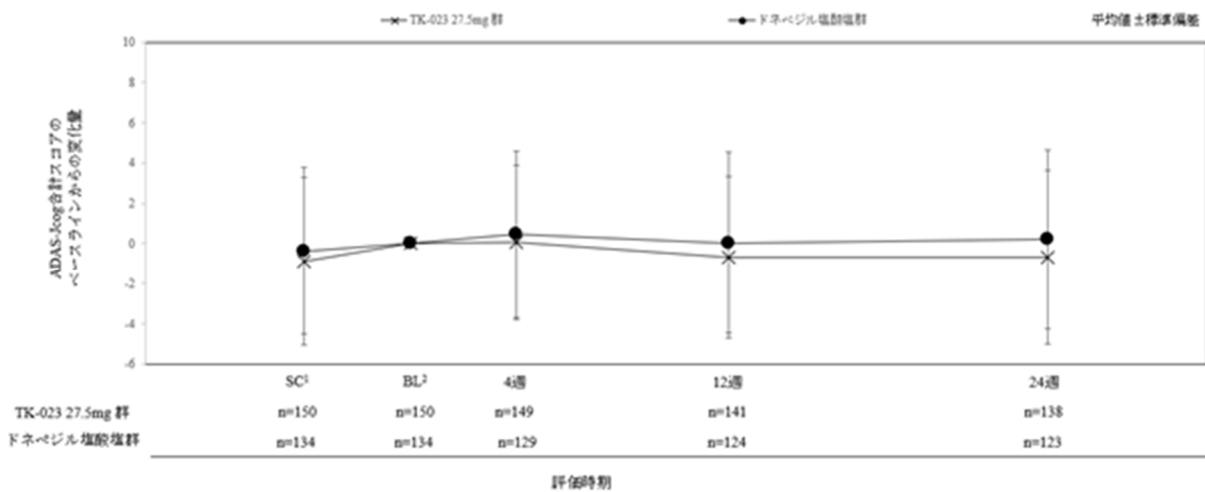


Fig. 2. Observed placebo response for change from baseline ADAS-cog from literature. Left: all literature data (point) with loess line (red solid), median model prediction (black dashed), and 90% prediction intervals (gray shade). The size of point is proportional to the number of patients in each treatment group. Right Panel: placebo response by each literature.

図 9 プラセボ投与時の ADAS-cog 推移

[K. Ito et al. Placebo Responses in Alzheimer’s Disease Trials Fig 2 引用]



1: スクリーニング
2: ベースライン

図 10 TK-023-0301 試験 ADAS-Jcog のベースラインからの変化量推移 (PPS)

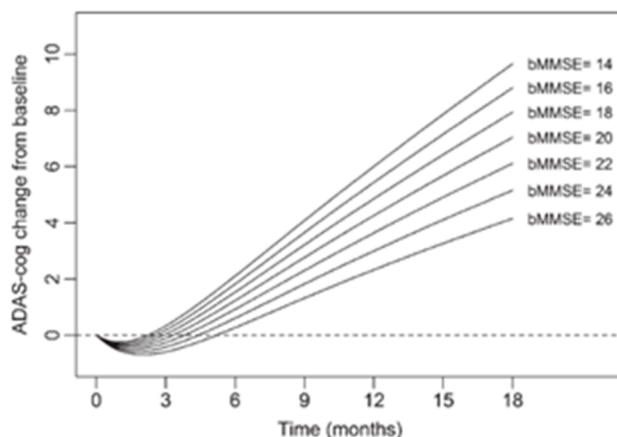


Fig. 8. Simulated longitudinal placebo response (ADAS-cog change from baseline) by different baseline severity.

図 11 ベースラインの MMSE ごとの ADAS-Jcog 推移予測

[K. Ito et al. Placebo Responses in Alzheimer's Disease Trials Fig 8 引用]

5.3 AD 患者対象の二重盲検比較試験におけるプラセボ群の設定状況

5.1 及び 5.2 で示したプラセボ対照試験はいずれも 2010 年より前に実施された試験であったことから、2010 年以降に実施された軽度又は中等度の AD 患者対象の二重盲検試験でプラセボ対照群の設定状況を調査した。PubMed を用いて検索用語「Alzheimer mild moderate ADAS placebo」かつ Filter「Randomized Controlled Trial」の検索結果のうち、2010 年以降に開始された臨床試験は 7 報確認された（表 12 参照）。しかしながら、1 報を除き 7 報中 6 報の試験が ChEI 及び／又はメマンチン塩酸塩が安定的に投与されている AD 患者を対象に当該薬剤の投与継続を可能としてプラセボを投与するデザインであった。回復不能な進行性の疾患である AD の比較試験で薬物療法を施さないプラセボ群を設定することは困難であることを示していると考えられる。

表 12 2010 年以降に開始された AD 患者対象プラセボ対照試験

| No. | 文献 A ⁹⁾ | | 文献 B ¹⁰⁾ | 文献 C ¹¹⁾ | 文献 D ¹²⁾ | | |
|-----------------------------|--------------------|-----------|---|---|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| 試験実施年 | 2012-2013 | | 2012-2013 | 2012-2017 | 2013-2017 | | |
| ChEI 又はメマンチン塩酸塩の併用 n (%) | - | - | Donepezil: 94 (64.4%) Rivastigmine: 51 (34.9%) | AChEI and/or Memantine: 583 (89.3%) | Donepezil 10mg: 304 (100%) | Donepezil 10mg: 279 (100%) | Donepezil: 224 (62.9%) Rivastigmine: 106 (29.8%) Galantamine: 26 (7.3%) |
| 投与群 | Donepezil 10 mg 群 | Placebo 群 | Placebo 群 | Placebo 群 | Study1 (Placebo+Donepezil 10mg) | Study2 (Placebo+Donepezil 10mg) | Study3 (Placebo+ChEI) |

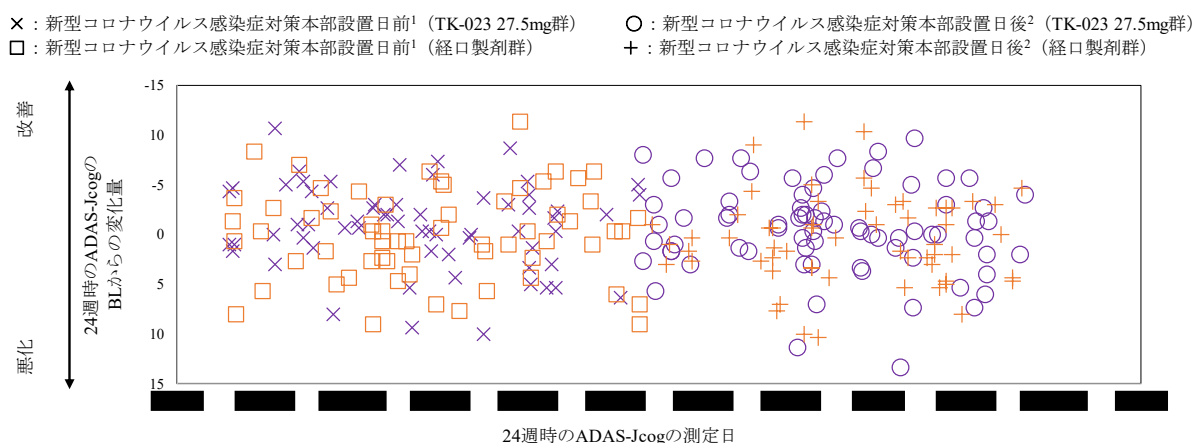
表 12 2010 年以降に開始された AD 患者対象プラセボ対照試験（続き）

| No. | 文献 E ¹³⁾ | | 文献 F ¹⁴⁾ | | 文献 G ¹⁵⁾ |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| 試験実施年 | 2011-2012 | | 2011-2014 | | 2011-2012 |
| ChEI 又はメマンチン塩酸塩の併用 n (%) | AChEI and/or Memantine: 92.3% | AChEI and/or Memantine: 82.4% | AChEI and/or Memantine: 87.1% | AChEI and/or Memantine: 86.9% | AChEI and/or Memantine Donepezil: 55 (64.7%) Rivastigmine: 19 (22.4%) Galantamine: 8 (9.4%) Memantine: 15 (17.6%) |
| 投与群 | Placebo 群 | Placebo 群 | Placebo 群 | Placebo 群 | Placebo 群 |

6 新型コロナウイルス感染症拡大と TK-023-0301 試験の関連に関する解析

TK-023-0301 試験の PPS を対象とした、群ごと、24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量について、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量の散布図の作成及び要約統計量を、それぞれ図 12 及び表 13 に示した。

24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後では、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で -0.9 ± 4.2 及び -0.6 ± 4.4 、ドネペジル塩酸塩群で 0.0 ± 4.5 及び 0.5 ± 4.4 であり、設置日前に比べ設置日後では若干悪化した。



1 : 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前 : 測定日 < 20 年 月 日
2 : 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後 : 20 年 月 日 ≤ 測定日

図 12 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量の散布図 (PPS) (TK-023-0301 試験)

[2.7.3.3.2.3 図 2.7.3.3.2-14 を引用]

表 13 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量の要約統計量 (PPS) (TK-023-0301 試験)

| 区分 | 統計量 | TK-023 27.5 mg 群 | ドネペジル塩酸塩群 |
|-----------------------------------|----------------|------------------------|-----------------------|
| 全体 | 例数 | 138 | 123 |
| | 平均値 (標準偏差) | -0.700 (4.322) | 0.217 (4.451) |
| | 中央値 (最小値, 最大値) | -0.835 (-10.66, 13.33) | 0.330 (-11.33, 10.33) |
| 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前 ^a | 例数 | 63 | 63 |
| | 平均値 (標準偏差) | -0.862 (4.221) | -0.016 (4.491) |
| | 中央値 (最小値, 最大値) | -1.000 (-10.66, 10.00) | -0.330 (-11.33, 9.00) |
| 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後 ^b | 例数 | 75 | 60 |
| | 平均値 (標準偏差) | -0.564 (4.429) | 0.461 (4.433) |
| | 中央値 (最小値, 最大値) | -0.660 (-9.66, 13.33) | 0.665 (-11.33, 10.33) |

a : 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前 : 測定日 < 20 年 月 日

b : 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後 : 20 年 月 日 ≤ 測定日

[2.7.3.3.2.3 表 2.7.3.3.2-26 を引用]

二重盲検期安全性解析対象集団を対象とした、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の中止理由を表 14 に示した。

投与中止例は、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後では、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で 7.7% (12/156 例) 及び 5.7% (5/88 例)、ドネペジル塩酸塩群で 9.5% (14/148 例) 及び 6.3% (5/79 例) であった。

表 14 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前後の中止理由（二重盲検期安全性解析対象集団）（TK-023-0301 試験）

| 時期 | 項目 | 例数 (%) | | |
|---------------------------------------|----------|-------------------------|---------------|----------|
| | | TK-023 27.5 mg 群 | ドネペジル 塩酸塩群 | |
| 新型コロナウイルス 感染症対策本部設置日前 ^j | 投与例 | 156 | 148 | |
| | 中止例 | 12 (7.7%) | 14 (9.5%) | |
| | 主な中止理由 | 有害事象 ^a | 5 (3.2%) | 5 (3.4%) |
| | | 原疾患の悪化 ^b | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | | 同意撤回 ^c | 3 (1.9%) | 8 (5.4%) |
| | | 介護者都合 ^d | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | | 治験対象外 ^e | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) |
| | | 施設入所 ^f | 2 (1.3%) | 1 (0.7%) |
| | | コンプライアンス不良 ^g | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | | 来院せず ^h | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| その他 ⁱ | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | | |
| 新型コロナウイルス 感染症対策本部設置日後 ^k | 投与例 | 88 | 79 | |
| | 中止例 | 5 (5.7%) | 5 (6.3%) | |
| | 主な中止理由 | 有害事象 ^a | 2 (2.3%) | 1 (1.3%) |
| | | 原疾患の悪化 ^b | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | | 同意撤回 ^c | 3 (3.4%) | 3 (3.8%) |
| | | 介護者都合 ^d | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | | 治験対象外 ^e | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | | 施設入所 ^f | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | | コンプライアンス不良 ^g | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| | | 来院せず ^h | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| その他 ⁱ | 0 (0.0%) | 1 (1.3%) | | |

a: 有害事象の発現が認められ継続投与が困難な場合

b: 原疾患の悪化（症状の進行に伴う BPSD も含む）により治験の継続が困難な場合

c: 被験者又は代諾者から中止の申し出や同意の撤回があった場合

d: 規定来院日の介護者の同伴ができなくなり治験継続が困難と判断される場合

e: 適格性を満たさない場合

f: 観察期及び二重盲検期で介護施設に入所（一時的な入所は除く）した場合

g: コンプライアンス不良（観察期、二重盲検期及び非盲検期に3週間を超えて休薬した場合）の場合

h: 被験者が来院しなくなり、治験責任/分担医師が治験継続を困難と判断した場合

i: その他、治験責任/分担医師が中止することが適当と判断した場合

j: 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日前: 中止日<20■■年■■月■■日

k: 新型コロナウイルス感染症対策本部設置日後: 20■■年■■月■■日<=中止日

[2.7.3.3.2.3 表 2.7.3.3.2-27 を引用]

7 考察

ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の審査時に提出された E2020-J081-161 試験（1996 年～1998 年実施）の主要評価項目の値（ADAS-J cog の 24 週時のベースラインからの変化量：-2.70）と、TK-023-0301 試験（20■■年～20■■年実施）のドネペジル塩酸塩 5 mg 錠に対する主要評価項目の値（ADAS-J cog の 24 週時のベースラインからの変化量：0.22）を臨床効果としてどのように捉えるかについて考察する。

TK-023-0301 試験の試験デザインは、実薬であるドネペジル塩酸塩 5mg 錠を対照群とする二重盲検並行群間非劣性試験である。これは経口剤であるドネペジル塩酸塩錠と同じような臨床効果を発揮できる経皮吸収型製剤として TK-023 が開発されている背景を踏まえる必要がある。

- ・ TK-023 は既承認のドネペジル塩酸塩錠の体内の有効成分であるドネペジルフリー体を有効成分とする経皮吸収型製剤である。
- ・ TK-023 27.5 mg の 1 日 1 回貼付とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の 1 日 1 回経口投与は、定常状態で同等の AUC_{0-24h} を示すことが確認されている（TK-023-0109 試験）。

有効性を証明することを目的とした臨床試験で対照群の選択に関する一般的な原則は、ICH E10 ガイドライン「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題について」（2001 年 2 月 27 日付 医薬審発第 136 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）に述べられている。これらの一般的な原則から TK-023-0301 試験の試験デザインの妥当性を考察するとともに、E2020-J081-161 試験と TK-023-0301 試験の実施時期による AD 治療や社会環境を含めた違いについても可能な範囲で検討する。

<TK-023-0301 試験の妥当性>

TK-023-0301 試験の目的は、TK-023 の臨床効果が既知の有効な治療と同程度であることを示すことである。このような非劣性試験で TK-023 の有効性を証明するためには、実薬対照であるドネペジル塩酸塩 5mg 錠が TK-023-0301 試験の条件下で有効であると仮定できる必要がある。

非劣性試験の分析感度を保証する上では、まず、TK-023-0301 試験で比較の公平性が維持されている必要がある。

用量

TK-023-0301 試験で用いた TK-023 27.5 mg の 1 日 1 回貼付とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の 1 日 1 回経口投与は、定常状態で有効成分としてのドネペジルフリー体の AUC_{0-24h} が同等である。TK-023-0301 試験に設定した実薬群と対照群の用法用量は妥当であり、比較の公平性は維持されている。

患者集団

TK-023-0301 試験の被験薬 TK-023 27.5 mg と実薬対照ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠は、体内での有効成分は同一であり、ICH E10 ガイドラインで考慮が必要とされている有効成分の違いによる

薬剤反応の違いはなく、当該試験の治験実施計画書に基づいて割り付けられた治療群によって公平性の偏りは生じないと考える。

エンドポイントの選択と評価時期

TK-023 はドネペジル塩酸塩錠と体内で作用を発揮する有効成分が同一であり、軽度及び中等度の AD に対する治療クラス（治療上の位置づけ）は同じである。TK-023-0301 試験は E2020-J081-161 試験の主要評価項目である ADAS-J cog の 24 週時のベースラインからの変化量をエンドポイントにしており、TK-023-0301 試験の TK-023 27.5 mg とドネペジル塩酸塩 5 mg 錠の比較の公平性は維持されている。

次に、実薬対照に対する被験治療の非劣性の証明を目的とした TK-023-0301 試験の分析感度について検討する。TK-023-0301 試験は、E2020-J081-161 試験を「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」としており、E2020-J081-161 試験に加えて外国 ██████████ 試験、██████████ 試験、██████████ 試験のプラセボに対するドネペジル塩酸塩錠 5 mg の有効性を踏まえて非劣性限界値を設定した。ドネペジル塩酸塩錠は軽度及び中等度 AD に対する認知症症状の進行抑制を効能効果として 1999 年 10 月に国内承認を取得し、その後、高度 AD に対する効能追加が 2007 年 8 月に承認され、これら AD 効能の再審査結果は 2010 年 5 月に通知された。E2020-J081-161 試験は適切にデザインされ実施された試験であり、プラセボに対して確実に優越性を示す既存の証拠となり得る。TK-023-0301 試験は E2020-J081-161 試験を参照するとともに、現在の AD 治療の実状を勘案してデザインされている。主要評価項目である ADAS-J cog の評価は適切な研修を受けた臨床心理士、言語聴覚士の資格を有する治験協力者が実施し、TK-023-0301 試験の 24 週の二重盲検期を通して同一評価者が評価した。

概括すると、ICH E10 ガイドラインの薬剤効果に対する感度の既存の証拠、E2020-J081-161 試験とのデザインの類似性、非劣性限界値の設定、及び適切な試験の実施の観点から、TK-023-0301 試験は適切な分析感度を有していると考えられる。

薬剤効果に対する感度の既存の証拠

E2020-J081-161 試験は適切にデザインされ実施された試験であり、プラセボに対して確実に優越性を示す既存の証拠となり得る。

E2020-J081-161 試験とのデザインの類似性

- ・ 対象集団：ChEI 治療歴有の被験者の組み入れ

E2020-J081-161 試験が実施された 1998 年は AD に対する有効な薬物療法が存在しなかったため、全ての被験者が試験組み入れ時は未治療患者であった。TK-023-0301 試験が実施された 20███ 年は ChEI が AD 治療として確立されており、AD 患者に対する薬物療法の処方数（20███ 年）のうち、ChEI の使用は約 70%であった。TK-023-0301 試験では、試験組み入れ前に ChEI を使用している場合は 4 週の wash-out 期間を設定した。また、未治療患者の組み入れ割合を 43 例/群以上とし、実際の組み入れは TK-023 27.5 mg 群及びドネペジル塩酸塩群でそれぞれ 55/150 例及び 47/134

例であった。TK-023 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩群との最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は、前治療薬「なし」及び「あり」では、各々-1.0（-2.84～0.88）及び-0.9（-2.22～0.44）であり、24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量として明らかに異なる値ではないと考えられた。

・ 対象集団：選択/除外基準の比較

3.1 に示した選択基準、除外基準の比較より、TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の対象集団に影響を与えるような相違点はみられなかった。

選択基準のうち、DSM は国際的に使用されている診断基準であり、E2020-J081-161 試験では DSM-IV が用いられ、TK-023-301 試験では DSM-5 が使用された。これは診断精度の向上に伴い改訂されたものであり、AD の診断に際して大きく変わるものではない。軽度及び中等度 AD の組み入れについて、TK-023-0301 試験では ABC 認知症スケールを新たな基準に追加しているが、MMSE 及び ADAS の指標とともに、両試験で同程度の重症度の被験者が選定可能な基準となっていると考える。

アルツハイマー型認知症以外の認知症状を示す疾患を有する患者を除外するため、TK-023-0301 試験では E2020-J081-161 試験以降に収集された認知症に関する種々の知見をもとに、認知症機能に影響を及ぼすビタミン B₁₂ 欠乏症や甲状腺機能低下症、認知症の危険因子と考えられる高血圧や糖尿病を除外している。TK-023-0301 試験では TK-023 が貼付剤であることを踏まえて皮膚症状に関する事項を追加した。また、TK-023-0301 試験実施時点では複数の AD 治療薬が存在し、ChEI と作用機序が異なるメマンチン塩酸塩の使用歴のある被験者は薬効評価への影響を考慮して除外した。その他の選択基準及び除外基準に関しては、外来患者であること、介護者の存在、認知機能検査が可能である患者の選択等、両試験において同様の規定となっている。

・ 併用療法

併用療法に関しては、両試験とも選択基準又は除外基準で規定することで、同様の制限としている。ただし、TK-023-0301 試験では CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が強い薬剤は、ドネペジル塩酸塩錠の併用注意薬剤とされていることを踏まえて併用禁止とした。また、CYP3A 阻害、誘導又は CYP2D6 阻害作用が中程度の薬剤に関しては、コリン賦活薬、抗コリン薬、脳代謝改善薬等とともに、被験者の治療上の有益性を考慮した上で、安全性への配慮並びに適正な有効性評価のため、観察期以前から使用している場合に限り用法・用量を変更せずに併用可能とした。

・ エンドポイント

主要評価項目については、TK-023-0301 試験では E2020-J081-161 試験と同じく ADAS-J cog とした。経時的な測定時点は、TK-023-0301 試験では被験者の負担や臨床現場における通常の来院間隔等を考慮して設定したため、一部 E2020-J081-161 試験とは異なるが、24 週時点での ADAS-J cog を主要評価とする点は E2020-J081-161 試験と同一である。

非劣性限界値の設定

TK-023-0301 試験の非劣性限界値は、24 週時 OC の解析を主解析とし、24 週時の ADAS の投与前からの変化量の経口製剤 5 mg とプラセボとの差をメタアナリシスの手法を用いて算出し、その 95%信頼区間の上限値を求めて設定した。経口製剤の初回承認取得時（1999 年 10 月承認）に実施された 4 試験 [国内 E2020-J081-161 試験、外国 ██████████ 試験、██████████ 試験、██████████ 試験] について、██████████メタアナリシスを実施し、非劣性限界値を 2.15 と設定した。

適切な試験の実施

TK-023-0301 試験の主要評価項目である ADAS-J cog の評価は、適切な研修を受けた臨床心理士、言語聴覚士（言語療法士）の治験協力者が実施し、二重盲検期（ベースライン、4、12、24 週時）では評価期間を通して同一の評価者が評価した。

<TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の臨床成績に関する被験者背景の違いからの考察>

TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の被験者背景について年齢、罹病期間、ベースライン時の MMSE 及びベースライン時の ADAS-J cog に着目して、これらの被験者背景と臨床成績との関連を検討した。

TK-023-0301 試験のドネペジル塩酸塩群は平均年齢 79.0 歳であるのに対して、E2020-J081-161 試験のドネペジル塩酸塩群の平均年齢は 70.1 歳であった。TK-023-0301 試験では ██████████E2020-J081-161 試験では ██████████

██████████年齢と 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量は、E2020-J081-161 試験のドネペジル塩酸塩群は 65 歳未満において平均-4.38 であったのに対し、65 歳以上では-2.66 であり、65 歳以上と比較して 65 歳未満の変化量が改善方向に大きい傾向がみられた。

TK-023-0301 試験では平均年齢が E2020-J081-161 試験より約 9 歳高い背景としては、E2020-J081-161 試験が実施された 1998 年の日本人の平均寿命は厚生労働統計平成 10 年簡易生命表より男性 77.16 歳及び女性 84.01 歳であるのに対し、20██████年の平均寿命（██████年簡易生命表）は男性 81.41 歳及び女性 87.45 歳であり、E2020-J081-161 試験から TK-023-0301 試験の実施までに 3 歳程度延びていること、1998 年より 20██████年は AD に対するケアサポートの体制が充実し、薬物治療以外の選択肢が増えていること等が考えられる。E2020-J081-161 試験が実施された当時は認知症という疾患概念が確立しておらず、高齢者の物忘れ（健忘）を治療対象としてとらえられていない懸念も推測される。被験者の年齢の違いは、薬物治療への反応性に影響し、高齢では一般的に反応性は低いとすると、TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の臨床成績に影響している可能性も考えられる。

被験者背景として罹病期間、ベースライン時の MMSE 及びベースライン時の ADAS-J cog の両試験での違いと、主要評価項目の 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量に明確な関連を見出すことはできなかった。

<AD 患者対象二重盲検比較試験におけるプラセボの ADAS 変化量>

ドネペジル塩酸塩錠以外の既承認 ChEI であるリバスチグミン及びガランタミン臭化水素酸塩の軽度及び中等度 AD におけるプラセボ投与群について、24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量をみると、リバスチグミンの D1301 試験のプラセボ群は 1.3、ガランタミン臭化水素酸塩の JPN-5 試験のプラセボ群は 0.9 であった。加えて、ガランタミン臭化水素酸塩の Phase 3 試験（JPN-3 試験_2001~2003）及びメマンチン塩酸塩の Phase 3 試験（MA3301 試験_2003~2007）を含む国内の軽度及び中等度 AD 対象に実施された 5 試験（E2020-J081-161 試験、JPN-3 試験、MA3301 試験、JPN-5 試験、D1301 試験）を用いたメタアナリシスにおいて、プラセボ群の 22 週又は 24 週時 ADAS-cog 変化量の平均値 ± 標準偏差は 1.11 ± 5.39 であった¹⁶⁾。また、1990 年～2010 年の文献に基づく AD 患者対象の二重盲検プラセボ対照試験で得られたプラセボ投与時の ADAS-cog の推移をベースライン MMSE ごとの推定として示した研究がある。これを TK-023-0301 試験のドネペジル塩酸塩群のベースライン時の MMSE 平均値 19.0 としてプラセボ効果を推定したとき、プラセボ投与後 6 箇月の ADAS-cog 変化量は約 1～1.5 点と考えられる。これはリバスチグミン及びガランタミン臭化水素酸塩のプラセボ群の 6 箇月後の ADAS-J cog 変化量の値と同様である。TK-023-0301 試験のドネペジル塩酸塩群の 6 箇月後の ADAS-J cog 変化量の値(0.22)はプラセボ群でみられている値(0.9～1.3)に比べて悪化の程度が小さく、AD 症状の進行を抑制していると考ええる。

<2010 年以降の AD 患者対象の二重盲検比較試験におけるプラセボ群の設定状況>

2010 年以降に実施された軽度又は中等度の AD 患者対象の二重盲検試験でプラセボ対照群の設定状況を調査した結果、2010 年以降に開始された臨床試験は 7 報確認された。しかしながら、1 報を除き 7 報中 6 報の試験が ChEI 及び／又はメマンチン塩酸塩が安定的に投与されている AD 患者を組み入れ、試験開始後も投与継続を可能としてプラセボを投与するデザインであった。回復不能な進行性の疾患である AD の比較試験で薬物療法を施さないプラセボ群を設定することは困難であり、TK-023-0301 試験の実施可能性の観点からプラセボ群を設定しなかったことと共通している。

<認知症に関する行政施策の変遷>

TK-023-0301 試験のドネペジル塩酸塩錠の臨床成績と、E2020-J081-161 試験のドネペジル塩酸塩錠の臨床成績を比較するにあたり、実施時期の違いによる AD 治療の位置づけや社会問題化している AD に対する国の施策の変化について整理した。これについては E2020-J081-161 試験後に承認された 2 つの ChEI の実施時期を含めて、E2020-J081-161 試験が実施された 1998 年、リバスチグミンの Phase 3 試験（D1301 試験_2007.1~2009.3）とガランタミン臭化水素酸塩の Phase 3 試験（JPN5 試験_2006.1~2008.9）が実施された 2006 年～2009 年、そして 2009 年以降から TK-023-0301 試験が実施された 2011 年までの状況に分けて以下に示す。

E2020-J081-161 試験が実施された 1998 年

痴呆症（認知症）の疾患としての認識は社会的に周知されていない状況であり、痴呆症（認知症）に対する国の行政施策は具体的には示されていない。2000年に介護保険法が施行され、痴呆症（認知症）に対する治療、介護等への国としての取り組みの必要性が認識されていったと考えられる。

このような時代背景で E2020-J081-161 試験に参加した被験者は、痴呆症（認知症）に対する医学的な対応の必要性を認識し治療への関心が高く、最新の AD に関する医療情報を適時に知り得る生活環境にあったと考えられる。ドネペジル塩酸塩錠の承認前後で AD 発症から初診までに要した期間を比較した研究では、ドネペジル塩酸塩錠の承認前の平均期間が 35.7 ± 16.5 箇月、ドネペジル塩酸塩錠の承認後が 24.9 ± 14.9 箇月であると報告されている¹⁷⁾。AD に対する治療の必要性に対する認識は、時代による違いがあったと考えられる。

リバスチグミン D1301 試験／ガランタミン臭化水素酸塩 JPN-5 試験が実施された 2006 年～2009 年

2003年に厚生労働省老健局の高齢者介護研究会がまとめた「2015年の高齢者介護」の4本柱の1つとして、痴呆ケアを今後の高齢者ケアの標準モデルとして示した¹⁸⁾。2004年に厚生労働省有識者会議は「痴呆」を「認知症」へ呼称を変更することを提案し、認知症に対する誤解や偏見を解消する必要性を指摘した。2006年に厚生労働省は従来の認知症関連事業を再編して「認知症対策等総合支援事業」を創設した¹⁹⁾。これにより、認知症の早期の適切な診断と正しい知識・理解に基づく本人や家族への支援、地域単位の継続的な支援体制を目指した。2008年には厚生労働省内横断的な「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」で今後の認知症対策の効果的な推進を目的とした総合的な施策をまとめた²⁰⁾。2004年以降の認知症に対する施策、認知症グループホーム等の地域密着型サービスの創設をはじめとする介護サービスの基盤整備や地域ケア体制の構築による認知症の人やその家族に対する支援の進展を受けて更なる質の向上を目指した。

2009年～20██年の状況

2012年に厚生労働省認知症施策検討プロジェクトチームは過去10年の認知症施策を再検証し²¹⁾、その結果を踏まえて2013年から2017年の認知症施策推進5カ年計画としてオレンジプラン²²⁾を策定した。2015年には新オレンジプラン²³⁾へ更新し、2017年に新オレンジプラン改訂²⁴⁾を公表した。2019年に認知症施策推進関係閣僚会議は認知症施策推進大綱として、認知症の人と家族が希望をもって日常生活を過ごせる社会を目指して共生と予防を両輪とする施策をまとめた²⁵⁾。

表 15 認知症に関する主な行政施策

| 主な施策 | 概略 |
|-----------------------------------|---|
| 2006 年 認知症対策等総合支援事業 | <ul style="list-style-type: none"> ✓ 認知症地域医療支援事業 早期診断のために従来の認知症サポート医に加えて、かかりつけ医に対する認知症対応力の研修 ✓ 認知症早期サービス等推進事業 改正介護保険法に基づく地域密着型サービスの理解促進 ✓ 認知症理解普及促進事業 認知症高齢者の家族に対する支援事業、認知症地域支援ネットワーク推進事業 ✓ 認知症介護実践者等養成事業（認知症ケアモデルの構築） 小規模多機能型サービス等計画作成担当者研修、認知症介護サービス事業開設者研修 ✓ 身体的拘束廃止推進事業 ✓ 認知症介護研究・研修センター運営事業 |
| 2008 年 認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト | <ul style="list-style-type: none"> ✓ 研究開発の促進 <ul style="list-style-type: none"> ・ 発症予防策：5年以内にアルツハイマー病の促進・予防因子の解明 ・ 診断技術：5年以内にバイオマーカーによる早期診断の実用化 ・ 治療法：10年以内に根本治療薬の実用化 ✓ 早期診断と適切な医療 <ul style="list-style-type: none"> ・ 認知症診療ガイドラインの開発と普及 ・ 認知症疾患医療センターを中核とする体制強化：全国へ150か所程度を設置 ⇒地域包括支援センターとの連携 ・ 認知症診療の研修充実：認知症サポート医、かかりつけ医 ・ 専門医療機関を軸にかかりつけ医、介護保険施設、精神病床等のケアパスを検討 ✓ 適切なケアの普及と本人・家族の支援 <ul style="list-style-type: none"> ・ 認知症ケアの標準化・高度化 ・ 医療と連携した地域包括ケア体制の強化：サポート医と連携した地域包括支援センターの整備 ・ 本人・家族の相談支援体制：都道府県・指定都市にコールセンター（専門機関の紹介等）を設置 ・ BPSD に対する緊急ショートステイ ・ 認知症介護研究・研修センターの推進 ・ 認知症サポーターの増員 |

表 15 認知症に関する主な行政施策（続き）

| 主な施策 | 概略 |
|-------------------|---|
| 2012 年 オレンジプラン | <ul style="list-style-type: none"> ✓ 認知症ケアパスの作成・普及 ・ 状態に応じた適切な支援サービス提供の流れ ✓ 早期診断・早期対応 ・ かかりつけ医研修受講者、認定サポート医研修受講者を増加 ・ 認知症初期集中支援チームを地域包括支援センターへ配置 ・ 早期診断の医療機関を二次医療圏に 1 か所以上（認知症疾患医療センターを含む） ・ 地域包括支援センターによる継続的ケアマネジメントとして地域ケア会議の定着 ✓ 地域での生活を支える医療サービス ・ 認知症の薬物治療に関するガイドラインを 2012 年度に策定 ・ 精神科病院に入院が必要な状態の明確化 ・ 退院支援・地域連携クリティカルパスの作成 ✓ 地域での生活を支える介護サービス ・ 住み慣れた地域で生活可能な介護サービス ✓ 地域での日常生活・家族の支援強化 ・ 認知症地域支援推進員の人数増加 ・ 認知症サポーターの人数増加 ・ 市町村における市民後見人の育成 ・ 認知症の人と家族への支援：認知症カフェの普及 ✓ 医療・介護サービスを担う人材の育成 ・ 介護実践リーダー研修、介護指導者養成研修 |

表 15 認知症に関する主な行政施策（続き）

| 主な施策 | 概略 |
|-----------------------------|--|
| 2015 年／2017 年改訂 新オレンジプラン | <ul style="list-style-type: none"> ✓ 認知症の理解に関する普及・啓発 ・ 認知症サポーターの人数増加、サポーター間の連携 ✓ 認知症の容態に応じた適時・適切な医療、介護の提供（早期診断・早期対応を含む） ・ 本人の価値観等を尊重した医療・介護 ・ かかりつけ医対応力向上研修、認知症サポート医研修の人数増 ・ 歯科医師、薬剤師の対応力研修（新設） ・ 認知症疾患医療センター：2020 年度末に 500 か所 ・ 認知症初期集中支援チームを全ての市町村へ ・ BPSD、身体合併症に対する循環型の仕組みの構築（退院支援・地域連携クリティカルパスの推進） ・ 認知症の人の生活を支える介護の提供：認知症介護実践者研修→介護実践リーダー研修→介護指導者養成研修 ステップアップする研修の受講者の増加 ・ 地域ごとの認知症ケアパスの確立：医療・介護連携の事例を地域ケア会議で共有 ・ 地域支援推進員の市町村ごとの配置 ✓ 認知症の人の介護者への支援 ・ 認知症カフェ：2020 年度末 全市町村へ普及 ✓ 高齢者へのやさしい地域づくり ✓ 認知症の予防・診断・治療、リハビリモデルの研究開発_2020 年まで ・ 診断・治療に資するバイオマーカー確立 ・ 日本発の認知症の疾患修飾候補の治験開始 ✓ 認知症の人やその家族の視点の重視 |

表 15 認知症に関する主な行政施策（続き）

| 主な施策 | 概略 |
|---------------------|--|
| 2019 年 認知症施策推進大綱 | <ul style="list-style-type: none"> ✓ 普及啓発・本人発信支援 ・ 認知症に関する理解促進：企業職域型の認知症サポーター ・ 相談先の周知：市町村の認知症ケアパス作成率 100% ・ 認知症の人本人の発信支援：希望宣言大使の創設 ✓ 予防 ・ 介護予防に資する通いの場への参加率向上 ・ 週 1 回以上のスポーツ実施率の向上 ✓ 医療・ケア・介護サービス・介護者への支援 ・ 早期発見・医療体制：初期集中支援チームの訪問数増加、認知症疾患医療センター：2020 年度末に 500 か所 ・ 医療従事者の認知症対応力向上研修の受講者増：かかりつけ医、認知症サポート医、歯科医師、薬剤師等 ・ 介護サービス基盤整備・介護人材確保：認知症介護実践者研修、介護実践リーダー研修、介護指導者養成研修等の受講者増 ・ 医療・介護の手法：認知症 BPSD ケアプログラム ・ 認知症の人の介護者の負担軽減：認知症カフェを 2020 年度末までに全市町村へ普及 ✓ 認知症バリアフリーの推進 ・ 全市町村に認知症サポーターを中心としたチームオレンジの整備 ✓ 研究 ・ 認知症バイオマーカーの POC を 3 件以上 ・ 日本発の認知症の疾患修飾候補の治験開始 ・ 認知症の予防・治療開発に資するデータベースの構築 ・ 薬剤治験に即刻対応可能なコホートの構築 |

認知症に関する行政施策は、2004 年に疾患に対する誤解や偏見をなくすために痴呆症から認知症へ疾患名が変更されてから、2006 年に認知症関連の施策を再編してこれに基づいてまとめられた 2008 年の施策は、医療と介護の連携によるケアパスを確立して認知症の人や家族への支援を行う枠組みとしてまとめられた。2012 年には過去 10 年の認知症施策を再検証した結果に基づいてオレンジプランが策定された。2015 年/2017 年の新オレンジプランは、2012 年のオレンジプランで示された認知症サポーターや認知症疾患医療センターの数や各種研修の受講者数の拡大を目指していると考えられる。2019 年の認知症施策推進大綱で示されている「共生」は認知症の人が尊厳と希望を持って同じ社会で共に生きるということであり、これは 2008 年以降の施策とも通じる考え方である。

このように、2006 年から 2008 年の施策検討から現在に至るまで基本的には同じ枠組みに基づいて更新されていると考えられる。

<まとめ>

TK-023-0301 試験と E2020-J081-161 試験の被験者背景の違いからみた検討では、TK-023-0301 試験の被験者の平均年齢が E2020-J081-161 試験の被験者の平均年齢より約 9 歳高いことが示された。E2020-J081-161 試験よりも高齢な被験者が多いことは TK-023-0301 試験のドネペジル塩酸塩群の 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量 (0.22) が E2020-J081-161 試験のドネペジル塩酸塩群 (-2.7) より改善を示す値として小さいことに関連する要素になるのではないかと考えた。これには試験実施の時代背景の違いとして、日本人の平均寿命の延伸や AD の疾患としての認知の程度、さらには AD 患者に対する国の行政施策に基づくケアサポート体制の充実の程度が E2020-J081-161 試験が実施された 1998 年と TK-023-0301 試験が実施された 20 年と異なることが考えられる。AD 患者に対する施策は 2006 年から 2008 年に基本となる枠組みが構築され、20 年に至るまでケアサポートの主要な要素（認知症疾患医療センター、認知症サポーター、地域包括支援センター等）の数的増大とこれらの有機的な連携を進めている。ドネペジル塩酸塩錠が 1999 年に承認されて以降、2011 年に ChEI としてリバスチグミン・ガランタミン臭化水素酸塩が承認された。リバスチグミン・ガランタミン臭化水素酸塩の国内臨床試験が実施された 2006 年～2009 年の社会環境は、E2020-J081-161 試験が実施された 1998 年とは異なり、TK-023-0301 試験が実施された 20 年に近いと考えられる。

また、TK-023-0301 試験のドネペジル塩酸塩群の臨床成績について AD 患者対象の二重盲検比較試験で得られている文献情報を引用して検討した。リバスチグミンの D1301 試験（2007 年～2009 年）及びガランタミン臭化水素酸塩の JPN5 試験（2006 年～2008 年）のプラセボ群の 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量は、それぞれ 1.3 及び 0.9 であり、TK-023-0301 試験の変化量 (0.22) はこれらのプラセボ群よりも改善方向の変化を示している。また、AD 患者におけるプラセボ効果について、1990 年～2010 年の文献に基づく AD 患者対象の二重盲検プラセボ対照比較試験で得られたプラセボ投与時のベースライン MMSE 点ごとの推定プラセボ効果を参照して、TK-023-0301 試験のドネペジル塩酸塩群のベースライン時の MMSE 平均値 19.0 よりプラセボ効果を推定したとき、プラセボ投与後 6 箇月の ADAS-cog 変化量は約 1～1.5 点と考えられた。2010 年以降に実施された軽度又は中等度の AD 患者対象の二重盲検比較試験の文献調査からは、回復不能な進行性の疾患である AD の比較試験で薬物療法を施さないプラセボ群の臨床成績は得られなかった。2010 年までの文献情報から得られる AD 患者対象の二重盲検比較試験の薬物療法を施さないプラセボ群の 24 週時 ADAS-J cog のベースラインからの変化量の値は、TK-023-0301 試験が実施された 20 年と AD 患者に対する社会環境は同様であり、TK-023-0301 試験のドネペジル塩酸塩群の臨床成績の考察に用いることは妥当であると考えられる。

なお、TK-023-0301 試験を実施中の 20 年は新型コロナウイルス感染症によるパンデミックという特異な環境であり、パンデミックによる医療の受診控えや介護サービスの利用減少が TK-023-0301 試験の臨床評価に影響を与えている可能性も否定できないと考える。TK-023-0301 試験の群ごと、24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）を、新型コロナウイルス感染症対策本部設置日（20 年 月 日）の前後でみると、それぞれ TK-023 27.5 mg 群で -0.9 ± 4.2 及び -0.6 ± 4.4 、ドネペジル塩酸塩群で 0.0 ± 4.5 及び 0.5 ± 4.4 であり、設置日前に比

べ設置日後では若干悪化していた。この傾向は高度 AD を対象とした TK-023-0302 試験でも同様であり、24 週時の MMSE のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、設置日前後で各々 1.5 ± 3.3 及び -0.9 ± 2.5 であった（2.7.3.3.2.3 参照）。

TK-023-0301 試験のドネペジル塩酸塩 5 mg 錠で得られた 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量（0.22）は、新型コロナウイルス感染症拡大という状況下で実施された治験であることを勘案すると、薬物療法を施さないプラセボ群で推定される値と比較して AD の進行抑制としての臨床効果を示していると考えられ、ドネペジル塩酸塩 5 mg 錠との非劣性が検証された TK-023 27.5 mg は AD の進行抑制に臨床効果を有すると考える。

8 参考文献

- 1) 日本精神神経学会日本語版用語監修, 高橋三郎監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院. 2014;602-603.
- 2) Hachinski VC, et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol. 1975 Sep;32(9):632-637.
- 3) Wilma G. Rosen, et al. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. Ann Neurol. 1980;7(5):486-488.
- 4) 高橋三郎和訳. DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院. 1996;147-157.
- 5) Mori T, et al. ABC Dementia Scale: A Quick Assessment Tool for Determining Alzheimer's Disease Severity. Dement Geriatr Cogn Disord Extra. 2018;8(1):85-97.
- 6) Nakamura Y, et al. A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of the Rivastigmine Patch in Japanese Patients with Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord Extra. 2011;1(1):163-179.
- 7) 本間昭, 他. ガランタミン臭化水素酸塩のアルツハイマー型認知症に対するプラセボ対照二重盲検比較試験. 老年精神医学雑誌. 2011;22(3):333-345.
- 8) K. Ito, et al. Understanding Placebo Responses in Alzheimer's Disease Clinical Trials from the Literature Meta-Data and CAMD Database. Journal of Alzheimer's Disease. 2013;37:173-183.
- 9) Gault LM, et al. ABT-126 monotherapy in mild-to-moderate ABT-126 monotherapy in mild-to-moderate blind, placebo and active controlled adaptive trial and open-label extension. Alzheimer's Res Ther. 2016;8(44).
- 10) Florian H, et al. Efficacy and safety of ABT-126 in subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease on stable doses of acetylcholinesterase inhibitors: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Alzheimer's Dis. 2016;51(4):1237-1247.
- 11) Egan MF, et al. Randomized trial of Verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2018;378(18):1691-1703.

- 12) Atri A, et al. Effect of Idalopirdine as adjunct to cholinesterase inhibitors on change in cognition in patients with Alzheimer disease. JAMA. 2018;319(2):130-142.
- 13) Salloway S, et al. Amyloid positron emission tomography and cerebrospinal fluid results from a crenezumab anti-amyloid-beta antibody double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study in mild-to-moderate Alzheimer's disease (BLAZE). Alzheimer's Res Ther. 2018;10(1):96.
- 14) Cummings JL, et al. A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease. Neurology. 2018;90(21):e1889-e1897.
- 15) Lovestone S, et al. A phase II trial of Tideglusib in Alzheimer's disease. J Alzheimer's Dis. 2015;45(1):75-88.
- 16) Watanabe M, et al. Analyses of natural courses of Japanese patients with Alzheimer's disease using placebo data from placebo-controlled, randomized clinical trials: Japanese Study on the Estimation of Clinical course of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. 2019;5:398-408.
- 17) 谷口 優, 他. Mini-Mental State Examination により評価した認知機能低下と将来の要介護発生との関連. 日本老年医学会雑誌. 2015;52:86-93.
- 18) 厚生労働省 高齢者介護研究会. 2015 年の高齢者介護. [Internet]. [cited 2003 June 26]. Available from:
<https://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/kentou/15kourei/3.html>
- 19) 厚生労働省. 平成 18 年全国厚生労働関係部局長会議資料. [Internet]. [cited 2002 January 25]. Available from:
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/bukyoku/rouken/index.html>
- 20) 厚生労働省. 認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト報告書. [Internet]. [cited 2008 July]. Available from:
<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/07/dl/h0710-1a.pdf>
- 21) 厚生労働省 認知症施策検討プロジェクトチーム. 今後の認知症施策の方向性について. [Internet]. [cited 2012 June 18]. Available from:
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000079273.pdf>
- 22) 厚生労働省. 認知症施策推進 5 か年計画 (オレンジプラン). [Internet]. [cited 2012 September]. Available from:
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002j8dh-att/2r9852000002j8ey.pdf>
- 23) 厚生労働省. 認知症施策推進総合戦略 (新オレンジプラン) ～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～ (概要). 平成 27 年 1 月 27 日.

- 24) 厚生労働省. 認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～. 平成 29 年 7 月 5 日改訂.
- 25) 厚生労働省. 認知症施策推進関係閣僚会議. [Internet]. [cited 2019 18 June]. Available from:
<https://www.mhlw.go.jp/content/000522832.pdf>

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

外国において本剤は承認されていない。

目次

| | | |
|-----|---------------|---|
| 1.7 | 同種同効品一覧表..... | 2 |
|-----|---------------|---|

1.7 同種同効品一覧表

| | | | | | |
|-------------|-------------------------------|---|---|---|--|
| 販売名 | アリドネパッチ 27.5 mg/ 55 mg | アリセプト錠 3 mg/5 mg/ 10 mg アリセプト細粒 0.5% アリセプト D 錠 3 mg/5 mg/ 10 mg アリセプト内服ゼリー 3 mg/ 5 mg/10 mg アリセプトドライシロップ 1% | イクセロンパッチ 4.5 mg/ 9 mg/13.5 mg/18 mg | リバスタッチパッチ 4.5 mg/ 9 mg/13.5 mg/18 mg | レミニール錠 4 mg/8 mg/ 12 mg レミニール OD 錠 4 mg/8 mg /12 mg レミニール内用液 4 mg/mL |
| 一般名 | ドネペジル | ドネペジル塩酸塩 | リバスチグミン | リバスチグミン | ガラントミン臭化水素酸塩 |
| 会社名 | 帝國製薬株式会社 | エーザイ株式会社 | ノバルティスファーマ株式会 社 | 小野薬品工業株式会社 | ヤンセンファーマ株式会社 |
| 効能又は 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 | 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 | 軽度及び中等度のアルツハイ マー型認知症における認知症 症状の進行抑制 | 軽度及び中等度のアルツハイ マー型認知症における認知症 症状の進行抑制 | 軽度及び中等度のアルツハイ マー型認知症における認知症 症状の進行抑制 |
| 添付文書 改訂日 | — | 2020年7月 | 2021年12月 | 2021年7月 | 2021年6月 |

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号

87119

貯法：室温保存
有効期間：3年

| | 錠3mg | 錠5mg | 錠10mg | 細粒0.5% |
|------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 21100AMZ00662000 | 21100AMZ00663000 | 21900AMX01197000 | 21300AMZ00373000 |
| 販売開始 | 1999年11月 | 1999年11月 | 2007年12月 | 2001年9月 |

アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤
日本薬局方 ドネペジル塩酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品^注

アリセプト[®]錠 3mg
アリセプト[®]錠 5mg
アリセプト[®]錠 10mg
Aricept[®] Tablets

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩細粒

アリセプト[®]細粒 0.5%
Aricept[®] Fine Granules

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | アリセプト錠3mg | アリセプト錠5mg | アリセプト錠10mg | アリセプト細粒0.5% |
|------|---|---|---|---------------------------------------|
| 有効成分 | 1錠中 ドネペジル塩酸塩3mg | 1錠中 ドネペジル塩酸塩5mg | 1錠中 ドネペジル塩酸塩10mg | 1g中 ドネペジル塩酸塩5mg |
| 添加剤 | 黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000 | 結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000 | 結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000 | 軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | アリセプト錠3mg | アリセプト錠5mg | アリセプト錠10mg | アリセプト細粒0.5% | |
|---------|-------------|---|---|---|---|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 | フィルムコーティング錠 | フィルムコーティング錠 | 細粒剤 | |
| 識別コード | Ⓔアリセプト3 | Ⓔアリセプト5 | Ⓔアリセプト10 | - | |
| 外形 | 表 |  |  |  | - |
| | 裏 |  |  |  | - |
| | 側面 |  |  |  | - |
| 直径 (mm) | 7.1 | 7.1 | 8.6 | - | |
| 質量 (mg) | 140 | 140 | 278 | - | |
| 厚さ (mm) | 3.5 | 3.5 | 4.8 | - | |
| 色 | 黄色 | 白色 | 赤橙色 | 白色 | |

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤がアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。

5.2 アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

5.3 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

〈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〉

5.4 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

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

5.6 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

6. 用法及び用量

〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉

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

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

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。（参考）細粒：通常、成人には1日1回0.6gから開始し、1～2週間後に1.0gに増量し、経口投与する。1.0gで4週間以上経過後、2.0gに増量する。なお、症状により1.0gまで減量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 3mg/日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として1~2週間を超えて使用しないこと。
- 7.2 10mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。
- 7.3 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。[11.1.6参照]
- 8.2 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。
- 8.3 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（ガラントミン等）と併用しないこと。
- 8.4 アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者等に十分に説明すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者、電解質異常（低カリウム血症等）のある患者
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。[11.1.1参照]
- 9.1.2 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者
迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。
- 9.1.3 消化性潰瘍の既往歴のある患者
胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。
- 9.1.4 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者
気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。
- 9.1.5 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者
線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
動物実験（ラット経口10mg/kg）で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 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。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 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）
心停止に至ることがある。[9.1.1参照]

11.1.2 心筋梗塞、心不全（各0.1%未満）

11.1.3 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）

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。

11.1.4 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）

11.1.5 脳性発作（てんかん、痙攣等）（0.1～1%未満）、脳出血、脳血管障害（各0.1%未満）

11.1.6 錐体外路障害（アルツハイマー型認知症：0.1～1%未満、レビー小体型認知症：9.5%）

寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.7 悪性症候群（Syndrome malin）（0.1%未満）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK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。

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.9 呼吸困難（0.1%未満）

11.1.10 急性肺炎（0.1%未満）

11.1.11 急性腎障害（0.1%未満）

11.1.12 原因不明の突然死（0.1%未満）

11.1.13 血小板減少（0.1%未満）

11.2 その他の副作用

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

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

14.1.1 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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

外国において、NINDS-AIREN診断基準に合致した脳血管性認知症（本適応は国内未承認）と診断された患者を対象（アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外）に6カ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験3試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.0%（2/198例）、ドネペジル塩酸塩10mg群2.4%（5/206例）及びプラセボ群3.5%（7/199例）であった。

2番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.9%（4/208例）、ドネペジル塩酸塩10mg群1.4%（3/215例）及びプラセボ群0.5%（1/193例）であった。3番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.7%（11/648例）及びプラセボ群0%（0/326例）であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3試験を合わせた死亡率はドネペジル塩酸塩（5mg及び10mg）群1.7%、プラセボ群1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

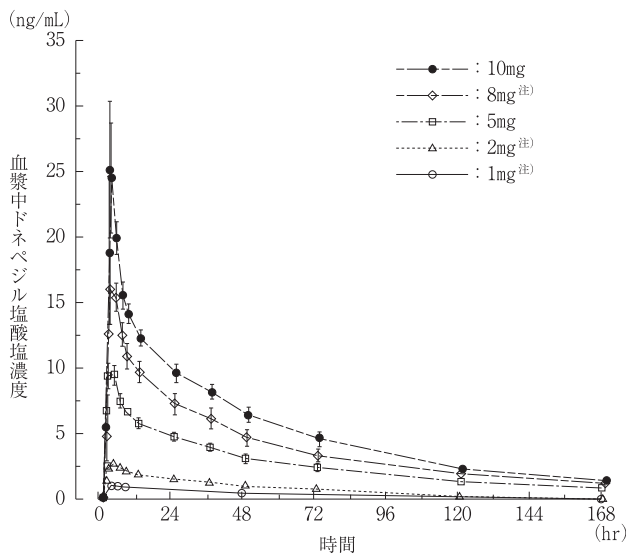
動物実験（イヌ）で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



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

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

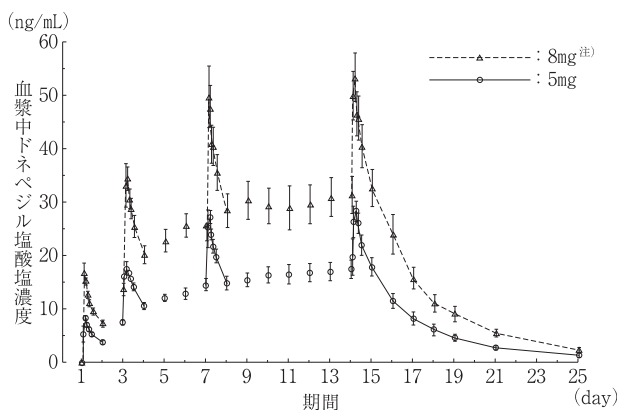
| 投与量 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | AUC (ng · hr/mL) | t _{1/2} (hr) | CL/F (L/hr/kg) |
|------|-----------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|-------------------|
| 5mg | 9.97 ±2.08 | 3.00 ±1.10 | 591.72 ±155.87 | 89.3 ±36.0 | 0.141 ±0.040 |
| 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)

16.1.2 反復投与

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



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

16.1.3 生物学的同等性

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

16.2 吸収

16.2.1 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)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。

16.3 分布

*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。

16.4 代謝

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

N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることが示唆された¹⁾。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男子を対象に錠2mg^(注)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。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人のそれと有意差は認められなかった²⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

アルコール性肝硬変患者を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して肝疾患患者のC_{max}が1.4倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった³⁾ (外国人データ)。

16.6.3 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健康成人と比較して、消失半減期が1.5倍有意に延長したが、C_{max}、t_{max}及びAUCに有意な差は認められなかった。

注) 承認用法及び用量は、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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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

最終全般臨床症状評価

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

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

ADAS-Jcogの経時変化

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

（マイナス値は改善を示す。）

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

CDR合計点の経時変化

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

（マイナス値は改善を示す。）

※1：[各評価時期の値] - [0週の値]

※2：[プラセボ群の0週からの変化量の平均値] - [5mg群の0週からの変化量の平均値]

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

〈高度のアルツハイマー型認知症〉

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

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

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

最終時のCIBIC plus

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

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

最終時^{*1}のSIB

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

（プラス値は改善を示す。）

※1：最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値] - [0週の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値] - [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

〈レビー小体型認知症〉

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

レビー小体型認知症患者（MMSE得点：10点以上26点以下）140例を対象に本剤10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与）、3mg又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

全般臨床症状を評価するCIBIC plusにおいて、3mg群、5mg群、10mg群はいずれもプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終時のCIBIC plus

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

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

最終時^{*1}のMMSE

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

（プラス値は改善を示す。）

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

最終時^{*1}のNPI-2

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

（マイナス値は改善を示す。）

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

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

レビー小体型認知症患者（MMSE得点：10点以上26点以下）142例を対象に本剤10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与）又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、5mg群、10mg群それぞれ0.8点、1.6点であり、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{*1}のMMSE

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

(プラス値は改善を示す。)

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

最終時^{*1}のNPI-2

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

(マイナス値は改善を示す。)

※1：最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値] - [0週の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値] - [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 AChE阻害作用及びAChEに対する選択性

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

18.3 脳内AChE阻害作用及びACh増加作用

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

18.4 学習障害改善作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

分子式：C₂₄H₂₉NO₃・HCl

分子量：415.95

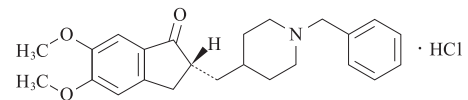
性状：ドネペジル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

本品の水溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

本品は結晶多形が認められる。

構造式：



及び鏡像異性体

融点：223.5℃ (分解)

分配係数：log P=4.27 (1-オクタノール/水)

20. 取扱い上の注意

〈細粒〉

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

21. 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。

22. 包装

〈アリセプト錠3mg〉

14錠 [14錠 (PTP) ×1]、28錠 [14錠 (PTP) ×2]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]

〈アリセプト錠5mg〉

56錠 [14錠 (PTP) ×4]、100錠 [ボトル、バラ]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]

〈アリセプト錠10mg〉

56錠 [14錠 (PTP) ×4]、100錠 [ボトル、バラ]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]

〈アリセプト細粒0.5%〉

16.8g [0.6g (分包) ×2×14]、56g [1.0g (分包) ×2×28]、100g [ボトル、バラ]

23. 主要文献

- 1) 松井賢司ら：薬物動態, 2000;15 (2) :101-111 [ART-0258]
- 2) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998;46. (S.1) :56-60 [ART-0033]
- 3) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998;46. (S.1) :51-55 [ART-0032]
- 4) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2000;11 (6) :299-313 [ART-0247]
- 5) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2008;25 (5) :399-407 [ART-1700]
- 6) 社内資料：レビー小体型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験 (2014年9月19日承認、CTD 2.7.6.1) [ART-2876]
- 7) Mori, E. et al. : Ann. Neurol., 2012;72 (1) :41-52 [ART-2536]
- 8) Ikeda, M. et al. : Alzheimers Res. Ther., 2015;7 (4) :1-10 [ART-2877]
- 9) 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998;26 (S) : S1277-S1282 [ART-0011]
- 10) 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998;26 (S) : S1283-S1294 [ART-0012]
- 11) 小笹貴史ら：薬理と治療, 1998;26 (S) : S1303-S1311 [ART-0014]
- 12) 小倉博雄ら：薬理と治療, 1998;26 (S) : S1313-S1320 [ART-0015]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号

87119

貯 法：室温保存
有効期間：3年

| | D錠3mg | D錠5mg | D錠10mg |
|------|------------------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 21600AMZ00405000 | 21600AMZ00406000 | 21900AMX01198000 |
| 販売開始 | 2004年7月 | 2004年7月 | 2007年12月 |

アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤
ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠

劇薬、処方箋医薬品^註

アリセプト[®]D錠3mg
アリセプト[®]D錠5mg
アリセプト[®]D錠10mg
Aricept[®] D Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | アリセプト D錠3mg | アリセプト D錠5mg | アリセプト D錠10mg |
|------|--|------------------------------------|--|
| 有効成分 | 1錠中 ドネペジル塩酸塩 3mg | 1錠中 ドネペジル塩酸塩 5mg | 1錠中 ドネペジル塩酸塩 10mg |
| 添加剤 | 黄色三二酸化鉄、カラギーナン、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール、D-マンニトール | カラギーナン、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール、D-マンニトール | カラギーナン、軽質無水ケイ酸、三二酸化鉄、ポリビニルアルコール、D-マンニトール |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | アリセプト D錠3mg | アリセプト D錠5mg | アリセプト D錠10mg | |
|---------|----------------|----------------|------------------|--|
| 剤形 | 口腔内崩壊錠 | 口腔内崩壊錠 | 口腔内崩壊錠 (割線入り) | |
| 識別コード | €247 | €248 | €250 | |
| 外形 | 表 | | | |
| | 裏 | | | |
| | 側面 | | | |
| 直径 (mm) | 8.0 | 8.0 | 8.0 | |
| 質量 (mg) | 168 | 168 | 168 | |
| 厚さ (mm) | 3.3 | 3.3 | 3.4 | |
| 色 | 黄色 | 白色 | 淡赤色 | |

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

（効能共通）

5.1 本剤がアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。

5.2 アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

5.3 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

（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）

5.4 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

（レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制）

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

5.6 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

6. 用法及び用量

（アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制）

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

（レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制）

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 3mg/日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として1～2週間を超えて使用しないこと。

7.2 10mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。

7.3 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。[11.1.6参照]

8.2 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。

8.3 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（ガラントミン等）と併用しないこと。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者、電解質異常（低カリウム血症等）のある患者
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。[11.1.1参照]
- 9.1.2 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者
迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。
- 9.1.3 消化性潰瘍の既往歴のある患者
胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。
- 9.1.4 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者
気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。
- 9.1.5 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者
線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット経口10mg/kg）で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 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。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--------------------------------|-----------------------------|
| スキサメトニウム塩化物水和物 | 筋弛緩作用を増強する可能性がある。 | 併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。 |
| コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロニウム塩化物 ベタネコール塩化物 アクラトニウムナパジシル酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 アンベノニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピロドスチグミン臭化物 ネオスチグミン等 | 迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。 | 本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--------------------------------------|---------------------------------|
| CYP3A阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等 | 本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。 | 併用薬剤のチトクロームP450（CYP3A4）阻害作用による。 |
| プロモクリプチンメシル酸塩 イストラデフィリン | | |
| キニジン硫酸塩水和物等 | | 併用薬剤のチトクロームP450（CYP2D6）阻害作用による。 |
| カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン等 | 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（CYP3A4）の誘導による。 |
| 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 マザチコール塩酸塩水和物 メチキセン塩酸塩 ビペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等 | 本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。 | 本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 | 消化性潰瘍を起こす可能性がある。 | コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 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）

心停止に至ることがある。[9.1.1参照]

- 11.1.2 心筋梗塞、心不全（各0.1%未満）

- 11.1.3 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）

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。

- 11.1.4 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）

- 11.1.5 脳性発作（てんかん、痙攣等）（0.1～1%未満）、脳出血、脳血管障害（各0.1%未満）

- 11.1.6 錐体外路障害（アルツハイマー型認知症：0.1～1%未満、レビー小体型認知症：9.5%）

寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがある。[8.1参照]

- 11.1.7 悪性症候群（Syndrome malin）（0.1%未満）

無動減熱、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。

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.9 呼吸困難（0.1%未満）

11.1.10 急性肺炎（0.1%未満）

11.1.11 急性腎障害（0.1%未満）

11.1.12 原因不明の突然死（0.1%未満）

11.1.13 血小板減少（0.1%未満）

11.2 その他の副作用

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

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 自動分包機を使用する場合は欠けることがあるため、カセットのセット位置及び錠剤投入量などに配慮すること。

14.3 薬剤服用時の注意

14.3.1 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。

14.3.2 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

外国において、NINDS-AIREN診断基準に合致した脳血管性認知症（本適応は国内未承認）と診断された患者を対象（アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外）に6カ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験3試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.0%（2/198例）、ドネペジル塩酸塩10mg群2.4%（5/206例）及びプラセボ群3.5%（7/199例）であった。

2番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.9%（4/208例）、ドネペジル塩酸塩10mg群1.4%（3/215例）及びプラセボ群0.5%（1/193例）であった。3番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.7%（11/648例）及びプラセボ群0%（0/326例）であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3試験を合わせた死亡率はドネペジル塩酸塩（5mg及び10mg）群1.7%、プラセボ群1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

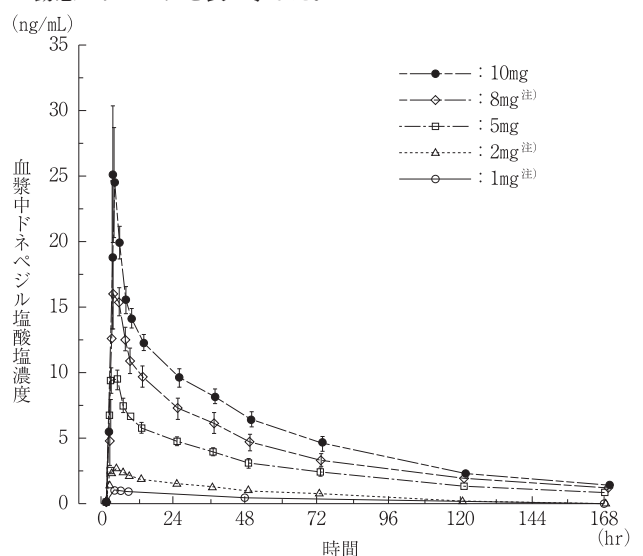
動物実験（イヌ）で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



健康成人男子に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移（錠剤）

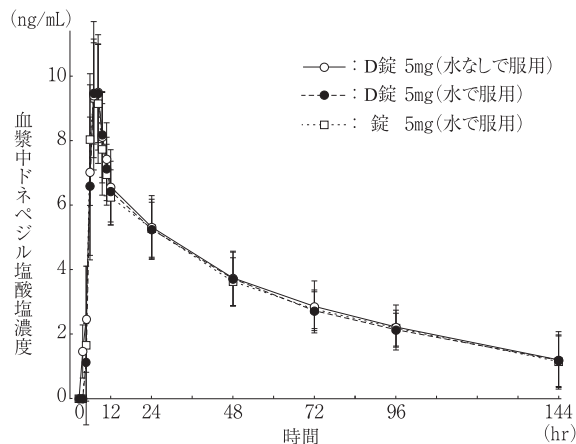
(Mean \pm S.E., n=6)

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

| 投与量 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | AUC (ng・hr/mL) | t _{1/2} (hr) | CL/F (L/hr/kg) |
|------|-----------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------|
| 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)

健康成人男子を対象に、アリセプトD錠（口腔内崩壊錠：以下D錠）5mg（水なしで服用）、D錠5mg（水で服用）あるいはアリセプト錠（フィルムコーティング錠：以下錠）5mg（水で服用）を絶食下单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。



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5mg単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

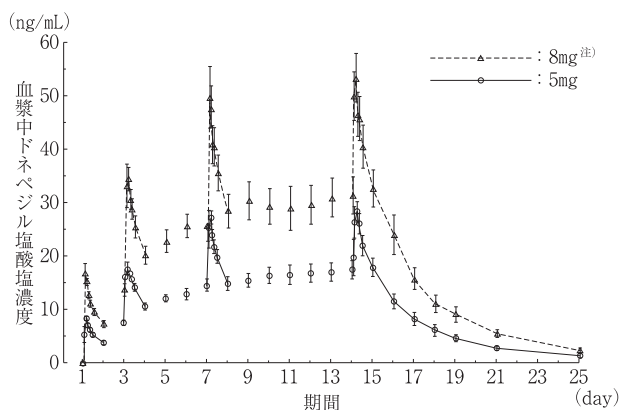
| 投与量 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | AUC ₀₋₁₄₄ (ng・hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|-------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| D錠5mg (水なしで服用) | 9.83 ±2.02 | 3.8 ±1.0 | 487.8 ±113.5 | 70.66 ±16.57 |
| D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)

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。

16.1.2 反復投与

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



健康成人男子に5mg又は8mg^{注)}を1日1回14日間反復経口投与したときの平均血漿中濃度推移（錠剤） (Mean±S.E., n=6)

16.2 吸収

16.2.1 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)}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。

16.3 分布

*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。

16.4 代謝

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

N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることが示唆された¹⁾。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男子を対象に錠2mg^{注)}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。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人のそれと有意差は認められなかった²⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

アルコール性肝硬変患者を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して肝疾患患者のC_{max}が1.4倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった³⁾（外国人データ）。

16.6.3 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健康成人と比較して、消失半減期が1.5倍有意に延長したが、C_{max}、t_{max}及びAUCに有意な差は認められなかった。

注) 承認用法及び用量は、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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症>

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者268例を対象にアリセプト錠5mg（3mg/日を1週間投与後、5mg/日を23週間投与）又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

最終全般臨床症状評価において5mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。「改善」以上の割合は5mg群17%、プラセボ群13%、「軽度悪化」以下の割合は5mg群17%、プラセボ群43%であった。

最終全般臨床症状評価

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

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

ADAS-Jcogの経時変化

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

（マイナス値は改善を示す。）

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

CDR合計点の経時変化

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

（マイナス値は改善を示す。）

※1：[各評価時期の値] - [0週の値]

※2：[プラセボ群の0週からの変化量の平均値] - [5mg群の0週からの変化量の平均値]

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

〈高度のアルツハイマー型認知症〉

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

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

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

最終時のCIBIC plus

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

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

最終時^{*1}のSIB

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

（プラス値は改善を示す。）

※1：最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値] - [0週の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値] - [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

〈レビー小体型認知症〉

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

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

最終時のCIBIC plus

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

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

最終時^{*1}のMMSE

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

（プラス値は改善を示す。）

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

最終時^{*1}のNPI-2

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

（マイナス値は改善を示す。）

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

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

レビー小体型認知症患者（MMSE得点：10点以上26点以下）142例を対象にアリセプト錠10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg

(3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与)又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、5mg群、10mg群それぞれ0.8点、1.6点であり、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{*1}のMMSE

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

(プラス値は改善を示す。)

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

最終時^{*1}のNPI-2

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

(マイナス値は改善を示す。)

※1：最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値] - [0週の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値] - [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 AChE阻害作用及びAChEに対する選択性

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

18.3 脳内AChE阻害作用及びACh増加作用

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

18.4 学習障害改善作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

分子式：C₂₄H₂₉NO₃・HCl

分子量：415.95

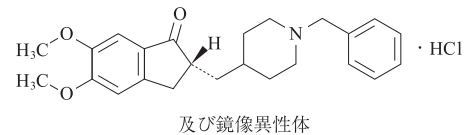
性状：ドネペジル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

本品の水溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

本品は結晶多形が認められる。

構造式：



融点：223.5℃ (分解)

分配係数：log P=4.27 (1-オクタノール/水)

20. 取扱い上の注意

20.1 製剤の特性上、擦れ等により錠剤表面が一部白く見えることがある。

20.2 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。

20.3 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)。

20.4 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)。

21. 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。

22. 包装

〈アリセプトD錠3mg〉

14錠 [14錠 (PTP) ×1]、28錠 [14錠 (PTP) ×2]、100錠 [アルミ袋、バラ]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]

〈アリセプトD錠5mg〉

56錠 [14錠 (PTP) ×4]、100錠 [アルミ袋、バラ]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]

〈アリセプトD錠10mg〉

56錠 [14錠 (PTP) ×4]、100錠 [アルミ袋、バラ]、140錠 [14錠 (PTP) ×10]

23. 主要文献

- 松井賢司ら：薬物動態, 2000;15 (2) :101-111 [ART-0258]
- Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998;46. (S.1) :56-60 [ART-0033]
- Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998;46. (S.1) :51-55 [ART-0032]
- Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2000;11 (6) :299-313 [ART-0247]
- Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2008;25 (5) :399-407 [ART-1700]
- 社内資料：レビー小体型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験 (2014年9月19日承認、CTD 2.7.6.1) [ART-2876]
- Mori, E. et al. : Ann. Neurol., 2012;72 (1) :41-52 [ART-2536]
- Ikeda, M. et al. : Alzheimers Res. Ther., 2015;7 (4) :1-10 [ART-2877]
- 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998;26 (S) : S1277-S1282 [ART-0011]
- 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998;26 (S) : S1283-S1294 [ART-0012]
- 小笹貴史ら：薬理と治療, 1998;26 (S) : S1303-S1311 [ART-0014]
- 小倉博雄ら：薬理と治療, 1998;26 (S) : S1313-S1320 [ART-0015]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10



貯 法：室温保存
有効期間：3年

| | 内服ゼリー3mg | 内服ゼリー5mg | 内服ゼリー10mg |
|------|------------------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 22100AMX02091000 | 22100AMX02095000 | 22100AMX02096000 |
| 販売開始 | 2009年12月 | 2009年12月 | 2009年12月 |

アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤
ドネペジル塩酸塩製剤

劇薬、処方箋医薬品^註

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
Aricept[®] Oral Jelly

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | 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 |
|------|---|-----------------------------|------------------------------|
| 有効成分 | 1個（10g）中 ドネペジル塩酸塩 3mg | 1個（10g）中 ドネペジル塩酸塩 5mg | 1個（10g）中 ドネペジル塩酸塩 10mg |
| 添加剤 | アセスルファミカリウム、安息香酸ナトリウム、エデト酸カルシウムナトリウム水和物、カラギーナン、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、乳酸カルシウム水和物、パラオキシ安息香酸エチル、プロピレングリコール、粉末還元麦芽糖水アメ、ペクチン、香料、安息香酸ベンジル、エタノール、バニリン | | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | 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 |
|---------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------|
| 剤形 | 内服ゼリー剤 | | |
| 性状 | 白色～微黄色 においはないか又はわずかに特有なにおいがある。 | | |
| pH | 3.2～4.0 | | |
| 外形 (容器の形状) | | | |

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤がアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。

5.2 アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

5.3 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

〈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〉

5.4 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

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

5.6 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

6. 用法及び用量

〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉

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

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 3mg/日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として1～2週間を超えて使用しないこと。

7.2 10mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。

7.3 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。[11.1.6参照]

8.2 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。

8.3 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（ガラントミン等）と併用しないこと。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者、電解質異常（低カリウム血症等）のある患者
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。[11.1.1参照]

9.1.2 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者

迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。

9.1.3 消化性潰瘍の既往歴のある患者

胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。

9.1.4 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者

気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。

9.1.5 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
動物実験（ラット経口10mg/kg）で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 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。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------|-------------------|----------------------------|
| スキサメトニウム塩化物水和物 | 筋弛緩作用を増強する可能性がある。 | 併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。 |

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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）

心停止に至ることがある。[9.1.1参照]

11.1.2 心筋梗塞、心不全（各0.1%未満）

11.1.3 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）

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。

11.1.4 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）

11.1.5 脳性発作（てんかん、痙攣等）（0.1～1%未満）、脳出血、脳血管障害（各0.1%未満）

11.1.6 錐体外路障害（アルツハイマー型認知症：0.1～1%未満、レビー小体型認知症：9.5%）

寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.7 悪性症候群（Syndrome malin）（0.1%未満）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK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。

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.9 呼吸困難（0.1%未満）

11.1.10 急性肺炎（0.1%未満）

11.1.11 急性腎障害（0.1%未満）

11.1.12 原因不明の突然死（0.1%未満）

11.1.13 血小板減少（0.1%未満）

11.2 その他の副作用

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

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

13. 過量投与

13.1 症状

コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、虚脱、痙攣及び縮腫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。

13.2 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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）。

14.1.2 包装又はカップごと服用しないよう指導すること。

14.1.3 誤用を避けるため他の容器に移し替えて保存しないよう指導すること。

14.1.4 小児等の手の届かないところに保存するよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 内服用のみに使用させること。

14.2.2 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大きさにして服用させること。

14.2.3 カップ開封後はできるだけ速やかに服用させること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

外国において、NINDS-AIREN診断基準に合致した脳血管性認知症（本適応は国内未承認）と診断された患者を対象（アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外）に6カ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験3試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.0%（2/198例）、ドネペジル塩酸塩10mg群2.4%（5/206例）及びプラセボ群3.5%（7/199例）であった。

2番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.9%（4/208例）、ドネペジル塩酸塩10mg群1.4%（3/215例）及びプラセボ群0.5%（1/193例）であった。3番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.7%（11/648例）及びプラセボ群0%（0/326例）であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3試験を合わせた死亡率はドネペジル塩酸塩（5mg及び10mg）群1.7%、プラセボ群1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

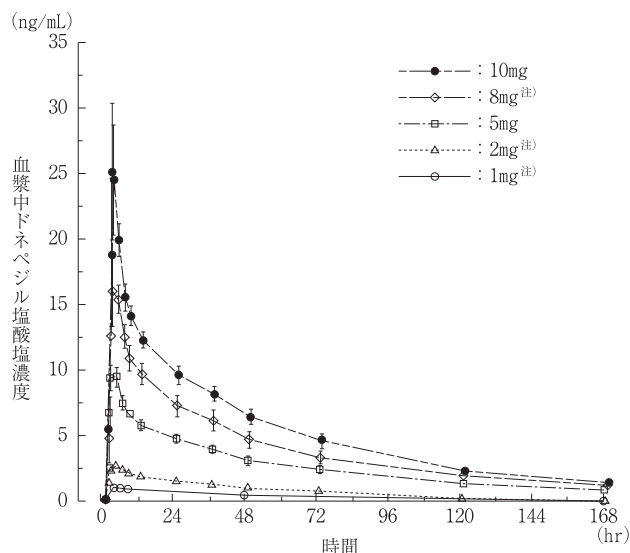
動物実験（イヌ）で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



健康成人男子に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (錠剤)

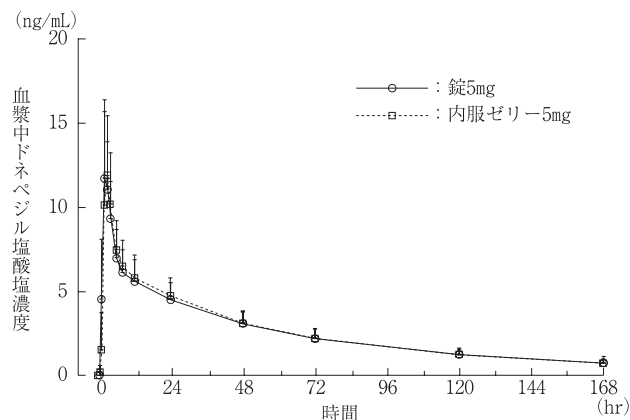
(Mean±S.E., n=6)

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

| 投与量 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | AUC (ng·hr/mL) | t _{1/2} (hr) | CL/F (L/hr/kg) |
|------|-----------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------|
| 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)

健康成人男子を対象に、アリセプト内服ゼリー5mg、錠5mgを絶食下单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。



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 (内服ゼリー剤及び錠剤)

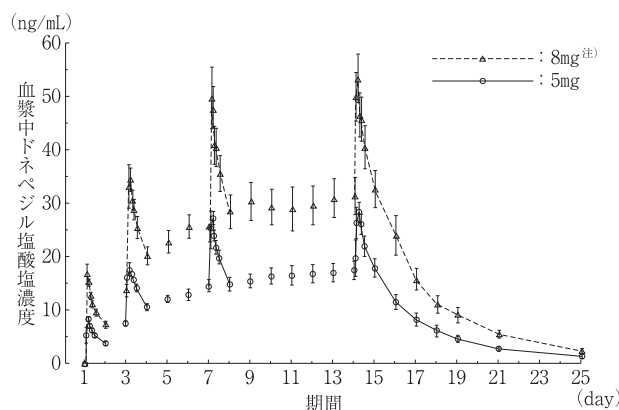
| 投与量 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|----------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| 内服ゼリー5mg | 12.70 ±3.90 | 3.0 (2.0-4.0) | 442.7 ±102.8 | 62.2 ±4.9 |
| 錠5mg | 12.25 ±4.13 | 2.0 (2.0-3.0) | 433.4 ±107.4 | 64.3 ±12.7 |

(Mean±S.D., ただしt_{max}は中央値 (最小値-最大値), n=9)

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。

16.1.2 反復投与

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



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

(Mean±S.E., n=6)

16.2 吸収

16.2.1 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)}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。

16.3 分布

*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。

16.4 代謝

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

N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることが示唆された¹⁾。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男子を対象に錠2mg^{注)}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。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人のそれと有意差は認められなかった²⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

アルコール性肝硬変患者を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して肝疾患患者のC_{max}が1.4倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった³⁾ (外国人データ)。

16.6.3 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健康成人と比較して、消失半減期が1.5倍有意に延長したが、C_{max}、t_{max}及びAUCに有意な差は認められなかった。

注) 承認用法及び用量は、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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者268例を対象にアリセプト錠5mg (3mg/日を1週間投与後、5mg/日を23週間投与) 又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

最終全般臨床症状評価において5mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。「改善」以上の割合は5mg群17%、プラセボ群13%、「軽度悪化」以下の割合は5mg群17%、プラセボ群43%であった。

最終全般臨床症状評価

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

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

ADAS-Jcogの経時変化

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

(マイナス値は改善を示す。)

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

CDR合計点の経時変化

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

(マイナス値は改善を示す。)

*1: [各評価時期の値] - [0週の値]

*2: [プラセボ群の0週からの変化量の平均値] - [5mg群の0週からの変化量の平均値]

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

〈高度のアルツハイマー型認知症〉

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

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

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

最終時のCIBIC plus

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

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

最終時*1のSIB

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

(プラス値は改善を示す。)

*1: 最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

*2: [最終の値] - [0週の値]

*3: [各投与群の0週からの変化量の平均値] - [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

〈レビー小体型認知症〉

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

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

最終時のCIBIC plus

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

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

最終時^{*1}のMMSE

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

(プラス値は改善を示す。)

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

最終時^{*1}のNPI-2

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

(マイナス値は改善を示す。)

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

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

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

最終時^{*1}のMMSE

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

(プラス値は改善を示す。)

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

最終時^{*1}のNPI-2

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

(マイナス値は改善を示す。)

※1：最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値] - [0週の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値] - [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬は、アセチルコリン (ACh) を分解する酵素であるアセチルコリンエ

ステラーゼ (AChE) を可逆的に阻害することにより脳内ACh量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活する^{9)~12)}。

18.2 AChE阻害作用及びAChEに対する選択性

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

18.3 脳内AChE阻害作用及びACh増加作用

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

18.4 学習障害改善作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

分子式：C₂₄H₂₉NO₃ · HCl

分子量：415.95

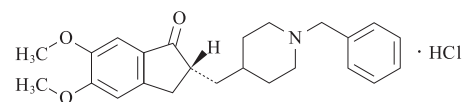
性状：ドネペジル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

本品の水溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

本品は結晶多形が認められる。

構造式：



及び鏡像異性体

融点：223.5°C (分解)

分配係数：log P=4.27 (1-オクタノール/水)

20. 取扱い上の注意

20.1 高温を避けて保存すること。

20.2 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。

20.3 アルミ袋の状態での保存すること（アルミ袋内に脱酸素剤を封入している）。

20.4 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。

21. 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。

22. 包装

〈アリセプト内服ゼリー3mg〉

14個（アルミ袋内に脱酸素剤封入）

〈アリセプト内服ゼリー5mg〉

14個（アルミ袋内に脱酸素剤封入）

〈アリセプト内服ゼリー10mg〉

14個（アルミ袋内に脱酸素剤封入）

23. 主要文献

1) 松井賢司ら：薬物動態, 2000;15 (2) :101-111 [ART-0258]

2) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin.

Pharmacol., 1998;46. (S.1) :56-60

[ART-0033]

- 3) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998;46. (S.1) :51-55 [ART-0032]
- 4) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2000;11 (6) :299-313 [ART-0247]
- 5) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2008;25 (5) :399-407 [ART-1700]
- 6) 社内資料：レビー小体型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験（2014年9月19日承認、CTD 2.7.6.1） [ART-2876]
- 7) Mori, E. et al. : Ann. Neurol., 2012;72 (1) :41-52 [ART-2536]
- 8) Ikeda, M. et al. : Alzheimers Res. Ther., 2015;7 (4) :1-10 [ART-2877]
- 9) 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998;26 (S) : S1277-S1282 [ART-0011]
- 10) 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998;26 (S) : S1283-S1294 [ART-0012]
- 11) 小笹貴史ら：薬理と治療, 1998;26 (S) : S1303-S1311 [ART-0014]
- 12) 小倉博雄ら：薬理と治療, 1998;26 (S) : S1313-S1320 [ART-0015]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号

87119

貯 法：室温保存
有効期間：3年

承認番号 22500AMX00067000

販売開始 2013年6月

劇薬、処方箋医薬品^註

アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤
ドネペジル塩酸塩製剤

アリセプト[®]ドライシロップ1%
Aricept[®] Dry Syrup

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|------|---|
| 販売名 | アリセプトドライシロップ1% |
| 有効成分 | 1g中 ドネペジル塩酸塩10mg |
| 添加剤 | 黄色三酸化鉄、軽質無水ケイ酸、スクラロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール |

3.2 製剤の性状

| | |
|-----|----------------|
| 販売名 | アリセプトドライシロップ1% |
| 剤形 | ドライシロップ剤 |
| 色 | 淡黄色 |

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤がアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。

5.2 アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

5.3 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

〈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〉

5.4 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

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

5.6 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

6. 用法及び用量

〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mg（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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 3mg/日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として1～2週間を超えて使用しないこと。

7.2 10mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。

7.3 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。[11.1.6参照]

8.2 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。

8.3 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。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者、電解質異常（低カリウム血症等）のある患者

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。[11.1.1参照]

9.1.2 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者

迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。

9.1.3 消化性潰瘍の既往歴のある患者

胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。

9.1.4 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者

気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。

9.1.5 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット経口10mg/kg）で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 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。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--------------------------------|---------------------------------|
| スキサメトニウム塩化物水和物 | 筋弛緩作用を増強する可能性がある。 | 併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。 |
| コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロニウム塩化物 ベタネコール塩化物 アクラトニウムナパジシル酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 アンベノニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピロドスチグミン臭化物 ネオスチグミン等 | 迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。 | 本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。 |
| CYP3A阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等 プロモクリプチンメシル酸塩 イストラデフィリン キニジン硫酸塩水和物等 | 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 フェントイン フェノバルビタール リファンピシム等 | 本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。 | 併用薬剤のチトクロームP450（CYP3A4）の誘導による。 |

| 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 マザ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 プチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等 | 本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。 | 本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 | 消化性潰瘍を起こす可能性がある。 | コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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）

心停止に至ることがある。[9.1.1参照]

11.1.2 心筋梗塞、心不全（各0.1%未満）

11.1.3 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）

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。

11.1.4 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）

11.1.5 脳性発作（てんかん、痙攣等）（0.1～1%未満）、脳出血、脳血管障害（各0.1%未満）

11.1.6 錐体外路障害（アルツハイマー型認知症：0.1～1%未満、レビー小体型認知症：9.5%）

寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.7 悪性症候群（Syndrome malin）（0.1%未満）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK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。

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。

- 11.1.9 呼吸困難 (0.1%未満)
 11.1.10 急性肺炎 (0.1%未満)
 11.1.11 急性腎障害 (0.1%未満)
 11.1.12 原因不明の突然死 (0.1%未満)
 11.1.13 血小板減少 (0.1%未満)
 11.2 その他の副作用

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

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤服用時の注意

- 14.1.1 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

外国において、NINDS-AIREN診断基準に合致した脳血管性認知症（本適応は国内未承認）と診断された患者を対象（アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外）に6カ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験3試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.0% (2/198例)、ドネペジル塩酸塩10mg群2.4% (5/206例) 及びプラセボ群3.5% (7/199例) であった。

2番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.9% (4/208例)、ドネペジル塩酸塩10mg群1.4% (3/215例) 及びプラセボ群0.5% (1/193例) であった。3番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.7% (11/648例) 及びプラセボ群0% (0/326例) であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3試験を合わせた死亡率はドネペジル塩酸塩 (5mg及び10mg) 群1.7%、プラセボ群1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

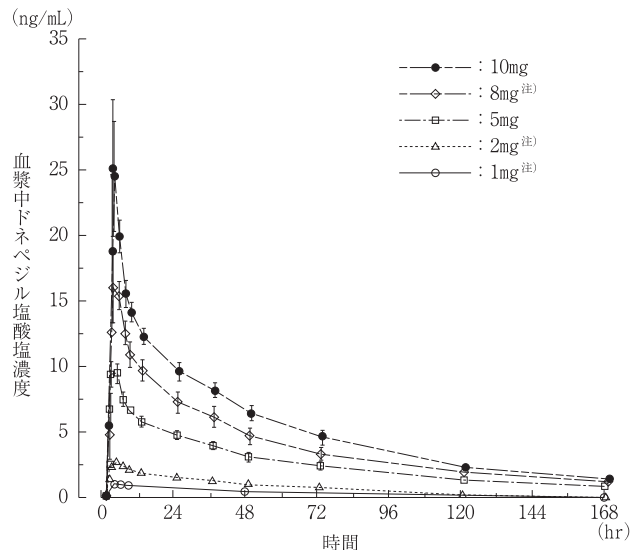
動物実験（イヌ）で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



健康成人男子に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (錠剤)

(Mean \pm S.E., n=6)

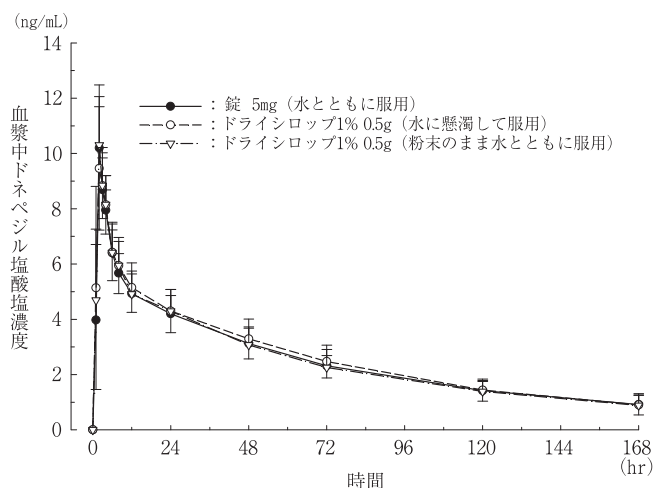
健康成人男子に5mg又は10mg単回経口投与した際の薬物動態パラメータ (錠剤)

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

CL/F: 総クリアランス

(Mean \pm S.D., n=6)

健康成人男子を対象に、ドライシロップ1%0.5g、錠5mgを絶食下单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72hr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72hr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 (ドライシロップ剤及び錠剤)

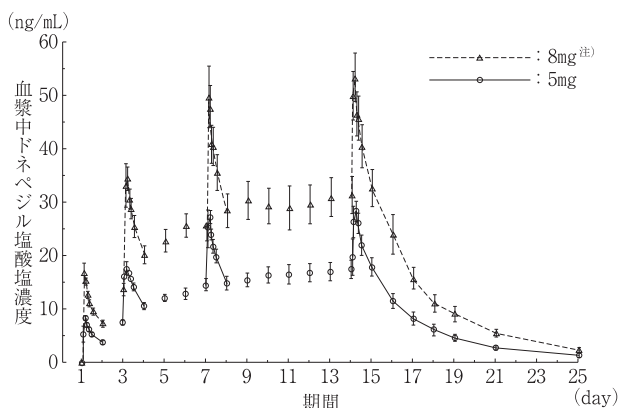
| 投与量 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|---|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| ドライシロップ1% 0.5g (水に懸濁して服用) | 9.97 ±1.64 | 2.0 (2.0-3.0) | 443.35 ±90.73 | 65.43 ±10.71 |
| 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_{max}は中央値 (最小値-最大値), n=12)

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。

16.1.2 反復投与

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



健康成人男子に5mg又は8mg^{注)}を1日1回14日間反復経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (錠剤) (Mean±S.E., n=6)

16.2 吸収

16.2.1 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)}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。

16.3 分布

*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。

16.4 代謝

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

N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることが示唆された¹⁾。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男子を対象に錠2mg^{注)}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。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人のそれと有意差は認められなかった²⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

アルコール性肝硬変患者を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して肝疾患患者のC_{max}が1.4倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった³⁾ (外国人データ)。

16.6.3 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健康成人と比較して、消失半減期が1.5倍有意に延長したが、C_{max}、t_{max}及びAUCに有意な差は認められなかった。

注) 承認用法及び用量は、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 (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 (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。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者268例を対象にアリセプト錠5mg (3mg/日を1週間投与後、5mg/日を23週間投与) 又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

最終全般臨床症状評価において5mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。「改善」以上の割合は5mg群17%、プ

ラセボ群13%、「軽度悪化」以下の割合は5mg群17%、プラセボ群43%であった。

最終全般臨床症状評価

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

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

ADAS-Jcogの経時変化

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

(マイナス値は改善を示す。)

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

CDR合計点の経時変化

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

(マイナス値は改善を示す。)

※1：[各評価時期の値] - [0週の値]

※2：[プラセボ群の0週からの変化量の平均値] - [5mg群の0週からの変化量の平均値]

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

〈高度のアルツハイマー型認知症〉

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

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

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

最終時のCIBIC plus

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

認知機能を評価するSIB得点の最終時の変化量を表に示す (最終解析対象：288例)。投与開始時との得点差の平均では、

5mg群、10mg群それぞれ、6.7点、9.0点であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた⁵⁾。

最終時^{*1}のSIB

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

(プラス値は改善を示す。)

※1：最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値] - [0週の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値] - [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

〈レビー小体型認知症〉

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

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

最終時のCIBIC plus

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

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

最終時^{*1}のMMSE

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

(プラス値は改善を示す。)

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

最終時^{*1}のNPI-2

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

(マイナス値は改善を示す。)

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

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

レビー小体型認知症患者（MMSE得点：10点以上26点以下）142例を対象にアリセプト錠10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与）又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

認知機能を評価するMMSE得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、5mg群、10mg群それぞれ0.8点、1.6点であり、10mg群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{*1}のMMSE

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

（プラス値は改善を示す。）

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

最終時^{*1}のNPI-2

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

（マイナス値は改善を示す。）

※1：最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値] - [0週の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値] - [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 AChE阻害作用及びAChEに対する選択性

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

18.3 脳内AChE阻害作用及びACh増加作用

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

18.4 学習障害改善作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ドネペジル塩酸塩（Donepezil Hydrochloride）

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

分子式：C₂₄H₂₉NO₃・HCl

分子量：415.95

性状：ドネペジル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

本品の水溶液（1→100）は旋光性を示さない。

本品は結晶多形が認められる。

構造式：



融点：223.5°C（分解）

分配係数：log P=4.27（1-オクタノール/水）

20. 取扱い上の注意

20.1 白い粉末がみられることがあるが、本剤由来のものである。

20.2 パラ包装は開栓後、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。なお、分包はアルミフィルムを使用している。）

21. 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。

22. 包装

〈アリセプトドライシロップ1%〉

8.4g [0.3g（分包）×2×14]、28g [0.5g（分包）×2×28]、70g [0.5g（分包）×2×70]、56g [1g（分包）×2×28]、100g [乾燥剤セットキャップ・ボトル、パラ]

23. 主要文献

- 1) 松井賢司ら：薬物動態，2000;15 (2) :101-111 [ART-0258]
- 2) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998;46. (S.1) :56-60 [ART-0033]
- 3) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998;46. (S.1) :51-55 [ART-0032]
- 4) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2000;11 (6) :299-313 [ART-0247]
- 5) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2008;25 (5) :399-407 [ART-1700]
- 6) 社内資料：レビー小体型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験（2014年9月19日承認、CTD 2.7.6.1） [ART-2876]
- 7) Mori, E. et al. : Ann. Neurol., 2012;72 (1) :41-52 [ART-2536]
- 8) Ikeda, M. et al. : Alzheimers Res. Ther., 2015;7 (4) :1-10 [ART-2877]
- 9) 山西嘉晴ら：薬理と治療，1998;26 (S) : S1277-S1282 [ART-0011]
- 10) 山西嘉晴ら：薬理と治療，1998;26 (S) : S1283-S1294 [ART-0012]
- 11) 小笹貴史ら：薬理と治療，1998;26 (S) : S1303-S1311 [ART-0014]
- 12) 小倉博雄ら：薬理と治療，1998;26 (S) : S1313-S1320 [ART-0015]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10



*2021年12月改訂（第2版）
2020年7月改訂

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87119

貯法：室温保存

アルツハイマー型認知症治療剤
リバスチグミン経皮吸収型製剤

*有効期間：36ヵ月

| | 4.5mg | 9mg | 13.5mg | 18mg |
|------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 承認番号 | 22300AMX 00529000 | 22300AMX 00530000 | 22300AMX 00531000 | 22300AMX 00532000 |
| 販売開始 | 2011年7月 | | | |

イクセロン®パッチ 4.5 mg

イクセロン®パッチ 9 mg

イクセロン®パッチ 13.5 mg

イクセロン®パッチ 18 mg

EXELON®PATCH

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)

NOVARTIS

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

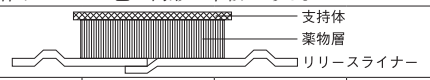
2.1 本剤の成分又はカルバメート系誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | イクセロンパッチ4.5mg | イクセロンパッチ9mg | イクセロンパッチ13.5mg | イクセロンパッチ18mg |
|------|--|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| 有効成分 | 1枚中 リバスチグミン 4.5mg | 1枚中 リバスチグミン 9mg | 1枚中 リバスチグミン 13.5mg | 1枚中 リバスチグミン 18mg |
| 添加剤 | スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、ポリエチレンテレフタレートフィルム | | | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | イクセロンパッチ4.5mg | イクセロンパッチ9mg | イクセロンパッチ13.5mg | イクセロンパッチ18mg |
|---------|---|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| 剤形 | 経皮吸収型製剤 | | | |
| 性状 | 支持体がベージュ色の円形の平板である。 | | | |
| 外形 |  | | | |
| 大きさ (約) | 面積：2.5cm ² 質量：100mg | 面積：5cm ² 質量：200mg | 面積：7.5cm ² 質量：300mg | 面積：10cm ² 質量：400mg |

4. 効能又は効果

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- 5.2 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- 5.3 アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。
- 5.4 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- 5.5 本剤の使用が適切であるか、以下に示す本剤の特性を十分に理解した上で慎重に判断すること。
 - 5.5.1 国内臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。
 - 5.5.2 通常、本剤は維持量に到達するまで12週間以上を要する。（開始用量を1日1回4.5mgとし、原則として4週毎に4.5mgずつ増量する場合）

6. 用法及び用量

通常、成人にはリバスチグミンとして1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持量として1日1回18mgを貼付する。また、患者の状態に応じて、1日1回9mgを開始用量とし、原則として4週後に18mgに増量することもできる。本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 リバスチグミンとして1日1回9mgより投与を開始し、原則として4週後に1日1回18mgまで増量する投与方法については、副作用（特に、消化器系障害（悪心、嘔吐等））の発現を考慮し、本剤の忍容性が良好と考えられる場合に当該漸増法での投与の可否を判断すること。
 - 7.2 本剤を慎重に投与することが推奨される患者については、リバスチグミンとして1日1回4.5mgより投与を開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ1日1回18mgまで増量する投与方法を選択すること。[9.1.1-9.1.8、9.3.1参照]
 - 7.3 1日18mg未満は有効用量ではなく、漸増又は一時的な減量を目的とした用量であるので、維持量である18mgまで増量すること。
 - 7.4 本剤は、維持量に到達するまでは、1日量として18mgを超えない範囲で症状により適宜増減が可能である。消化器系障害（悪心、嘔吐等）がみられた場合は、減量するかこれらの症状が消失するまで休薬する。休薬期間が4日程度の場合は、休薬前と同じ用量又は休薬前に忍容であった用量で投与を再開する。それ以外の場合は本剤の開始用量（4.5mg又は9mg）を用いて投与を再開する。投与再開後は、再開時の用量を2週間以上投与し、忍容性が良好であることを確認した上で、減量前の用量までは2週間以上の間隔で増量する。
 - 7.5 原則として、1日1回につき1枚のみ貼付すること。[14.2.6参照]
 - 7.6 他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネペジル等）と併用しないこと。
 - 7.7 医療従事者又は介護者等の管理のもとで投与すること。
- ### 8. 重要な基本的注意
- 8.1 本剤投与で効果が認められない場合には、漫然と投与しないこと。
 - 8.2 アルツハイマー型認知症は、自動車の運転等の機械操作能力を低下させる可能性がある。また、本剤は主に投与開始時又は増量時にめまい及び傾眠を誘発することがある。このため、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

8.3 本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の減量又は一時休薬、あるいは使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[14.2.5参照]

8.4 本剤を同一箇所に連日貼付・除去を繰り返した場合、皮膚角質層の剥離等が生じ、血中濃度が増加するおそれがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。[14.2.5参照]

8.5 本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付したために過量投与となり、重篤な副作用が発現した例が報告されている。貼り替えの際には先に貼付している製剤を除去したことを十分確認するよう患者及び介護者等に指導すること。[13.1参照]

8.6 嘔吐あるいは下痢の持続により脱水があらわれることがある。脱水により、重篤な転帰をたどるおそれがあるので、嘔吐あるいは下痢がみられた場合には、観察を十分に行い適切な処置を行うこと。[11.1.7参照]

8.7 アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがある。また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害剤の投与により、体重減少が報告されているので、治療中は体重の変化に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 洞不全症候群又は伝導障害（洞房ブロック、房室ブロック）等の心疾患のある患者

迷走神経刺激作用により徐脈又は不整脈が起こるおそれがある。[7.2参照]

9.1.2 心筋梗塞、弁膜症、心筋症等の心疾患や電解質異常（低カリウム血症等）等のある患者

徐脈、房室ブロック等が起こるおそれがあるため、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。[7.2、11.1.1参照]

9.1.3 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍のある患者、あるいはこれらの既往歴のある患者

胃酸分泌量が増加し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させるおそれがある。[7.2参照]

9.1.4 尿路閉塞のある患者又はこれを起こしやすい患者

排尿筋を収縮させ症状を誘発又は悪化させるおそれがある。[7.2参照]

9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させ痙攣発作を誘発させるおそれがある。[7.2参照]

9.1.6 気管支喘息又は閉塞性肺疾患、あるいはこれらの既往歴のある患者

気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状を悪化させるおそれがある。[7.2参照]

9.1.7 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者

線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を悪化させるおそれがある。[7.2参照]

9.1.8 低体重の患者

消化器系障害（悪心、嘔吐等）を発現しやすくなるおそれがある。[7.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与すること。血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[7.2、16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット、ウサギ）において、リバスチグミン又はその代謝物の胎児への移行が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主にエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸抱合を受ける。本剤のチトクロームP450（CYP）による代謝はわずかである。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|------------------------------------|
| コリン作動薬 アセチルコリン カルプロニウム ベタネコール アクラトニウム コリンエステラーゼ 阻害剤 アンベノニウム ジスチグミン ピリドスチグミン ネオスチグミン等 | コリン刺激作用が増強され、コリン系副作用（悪心、嘔吐、徐脈等）を引き起こす可能性がある。 | 本剤と同様にコリン作動性作用を有している。 |
| 抗コリン作用を有する薬剤 トリヘキシフェニジル ビロヘプチン マザチコール メチキセン ビベリデン等 アトロピン系抗コリン剤 プチルスコポラミン アトロピン等 | 本剤と抗コリン作用を有する薬剤のそれぞれの効果が減弱する可能性がある。 | 本剤と抗コリン作用を有する薬剤の作用が相互に拮抗する。 |
| サクシニルコリン系筋弛緩剤 スキサメトニウム等 | サクシニルコリン系筋弛緩剤の作用が過剰にあらわれるおそれがある。 | 本剤がコリンエステラーゼを阻害し、脱分極性筋弛緩剤の分解を抑制する。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 | 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させるおそれがある。 | コリン系の賦活により胃酸分泌量が増加する。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 狭心症（0.3%）、心筋梗塞（0.3%）、徐脈（0.8%）、房室ブロック（0.2%）、洞不全症候群（頻度不明）

[9.1.2参照]

11.1.2 脳血管発作（0.3%）、痙攣発作（0.2%）

一過性脳虚血発作、脳出血及び脳梗塞を含む脳血管発作、痙攣発作があらわれることがある。

11.1.3 食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍（いずれも頻度不明）、十二指腸潰瘍、胃腸出血（いずれも0.1%）

11.1.4 肝炎（頻度不明）

11.1.5 失神（0.1%）

11.1.6 幻覚（0.2%）、激越（0.1%）、せん妄、錯乱（いずれも頻度不明）

11.1.7 脱水（0.4%）

嘔吐あるいは下痢の持続により脱水があらわれることがあるので、このような場合には、補液の実施及び本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.6参照]

11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|------------|------|-----------|-----------------|-----------|
| 感染症 | - | - | 尿路感染 | - |
| 血液及びリンパ系障害 | - | - | 貧血、好酸球増加症 | - |
| 代謝及び栄養障害 | 食欲減退 | - | 糖尿病 | - |
| 精神障害 | - | - | 不眠症、うつ病、落ち着きのなさ | 不安、攻撃性、悪夢 |
| 神経系障害 | - | 浮動性めまい、頭痛 | 傾眠、振戦 | - |

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|------------|------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------|
| 心臓障害 | - | - | 上室性期外収縮、頻脈、心房細動 | - |
| 血管障害 | - | 高血圧 | - | - |
| 胃腸障害 | 嘔吐、悪心 | 下痢、腹痛、胃炎 | 消化不良 | 肺炎 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 接触性皮膚炎 | - | 発疹、湿疹、紅斑、そう痒症、多汗症、アレルギー性皮膚炎 | 蕁麻疹、水疱 |
| 腎及び尿路障害 | - | 血尿 | 頻尿、蛋白尿、尿失禁 | - |
| 全身障害 | - | - | 疲労、無力症、けん怠感 | - |
| 適用部位障害 | 適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位浮腫 | 適用部位皮膚剥脱、適用部位疼痛、適用部位亀裂、適用部位皮膚炎 | 適用部位反応、腫脹、適用部位刺激感 | 適用部位過敏反応 |
| 臨床検査 | - | 体重減少、血中アマラーゼ増加 | 肝機能検査異常、コリンエステラーゼ減少 | - |
| その他 | - | - | 転倒・転落、末梢性浮腫 | 縮瞳 |

13. 過量投与

13.1 症状

外国において本剤の過量投与（1回108mg、2日間）の2週間後に死亡したとの報告がある。また、外国における経口投与及び国内外における経皮投与による過量投与例では、嘔吐、悪心、下痢、腹痛、めまい、振戦、頭痛、失神、傾眠、錯乱状態、幻覚、多汗症、徐脈、高血圧、けん怠感及び縮瞳等が認められている。[8.5参照]

13.2 処置

過量投与時には、速やかに本剤をすべて除去し、その後24時間はそれ以上の貼付を行わない。重度の悪心、嘔吐には制吐剤の使用を考慮すること。また、大量の過量投与時には、アトロピン硫酸塩水和物を解毒剤として使用できる。最初にアトロピン硫酸塩水和物として1~2mgを静脈内投与し、臨床反応に応じて投与を追加する。解毒剤としてスコポラミンの使用は避けること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用するまでは小袋内で保管すること。

14.1.2 小児の手及び目の届かない、高温にならない所に保管すること。

14.2 薬剤貼付時の注意

14.2.1 本剤は、背部、上腕部又は胸部の正常で健康な皮膚で、清潔で乾燥した体毛が少ない、密着した衣服を着用してもこすれない箇所貼付すること。

14.2.2 貼付箇所の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。

14.2.3 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる箇所には貼付しないこと。

14.2.4 貼付する箇所にクリーム、ローション又はパウダーを塗布しないこと。

14.2.5 皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。[8.3、8.4参照]

14.2.6 原則、1回につき1枚のみ貼付し、貼付24時間後に新しい製剤に貼り替えること。[7.5参照]

14.2.7 本剤が剥がれた場合は、その時点で新しい製剤に貼り替え、翌日より通常通りの時間に貼り替えを行うこと。

14.3 薬剤貼付後の注意

14.3.1 貼付24時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。

14.3.2 本剤を扱った後は、手を眼に触れず、手を洗うこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

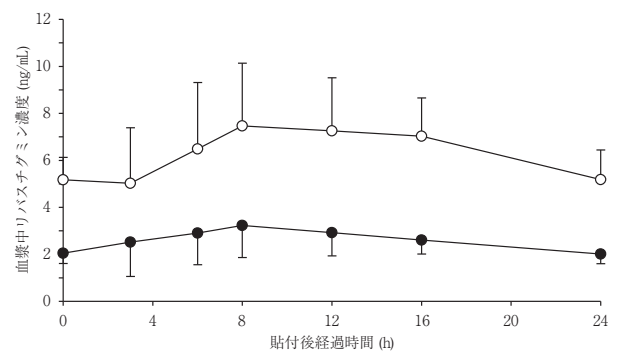
16.1.1 反復投与

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

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

| 投与量 | Cmax (ng/mL) | Tmax* (h) | AUC _{0-24h} (ng・h/mL) |
|------|-----------------|-----------|--------------------------------|
| 9mg | 3.39 ± 1.44 | 8 | 62.9 ± 18.7 |
| 18mg | 8.27 ± 2.31 | 8 | 153.3 ± 41.5 |

n=18、平均値±標準偏差、※：中央値



●：9mg、○：18mg、平均値±標準偏差

健康成人に本剤9mgもしくは18mgを5日間反復投与したときの投与5日目の血漿中薬物濃度推移

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

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

16.2 吸収

背部、上腕部、胸部に貼付したとき、リバスチグミンの曝露量には貼付部位間で差が認められなかった^{2,3)}（外国人のデータ）。

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤で肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。なお、リバスチグミンの経口剤（国内未承認）を、Child-Pughスコアが5~12の肝硬変患者に単回投与したとき、健康成人と比較してリバスチグミンのAUCが約130%、Cmaxが約60%上昇した⁶⁾（外国人のデータ）。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

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

はCYPに対するIC₅₀値より十分低いことから、CYPにより代謝される併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる¹¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II相/第III相試験

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

(1) 認知機能検査（ADAS-J cog）

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

日本人患者に対する投与24週時のADAS-J cogの群間比較

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

N：有効性評価対象例

SD：標準偏差 SE：標準誤差 LSmean：最小二乗平均

a) 評価例数：ベースライン及びベースライン後の評価の両方を有する被験者

b) スコアの減少は改善を示す

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

(2) 全般臨床評価（CIBIC plus-J）

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

日本人患者に対する投与24週時のCIBIC plus-Jの群間比較

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

N：有効性評価対象例

SD：標準偏差

a) 評価例数：ベースライン後の評価を有する被験者

b) %は評価例数を分母として算出

副作用の発現率は本剤18mg群で73.2%（210/287例）であった。主な副作用は、適用部位紅斑39.4%（113/287例）、適用部位そう痒感34.8%（100/287例）、接触性皮膚炎23.7%（68/287例）、適用部位浮腫10.8%（31/287例）、悪心6.6%（19/287例）、嘔吐5.9%（17/287例）等であった。

17.1.2 国内第IIIb相試験

軽度及び中等度（MMSE：10～20点）のアルツハイマー型認知症患者を対象に、2種類の漸増法（1ステップ漸増法：本剤1日1回9mgから投与を開始し、原則として4週後に1日1回18mgに増量し、維持用量として1日1回18mgを投与した群、3ステップ漸増法：本剤1日1回4.5mgから投与を開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持用量として1日1回18mgを投与した群）の忍容性を比較した、二重盲検比較試験（24週間投与）の概要を以下に示す。有害事象による中止率は1ステップ漸増法で15.0%（16/107例）、3ステップ漸増法で18.5%（20/108例）であった。有害事象による中止率の群間差（1ステップ漸増法

-3ステップ漸増法）は-3.6%（95%信頼区間：-17.0～9.6）であった¹³⁾。

副作用の発現率は1ステップ漸増法で58.9%（63/107例）、3ステップ漸増法で58.3%（63/108例）であった。主な副作用は、1ステップ漸増法で適用部位そう痒感22.4%（24/107例）、適用部位紅斑15.9%（17/107例）、接触性皮膚炎11.2%（12/107例）等、3ステップ漸増法で適用部位そう痒感22.2%（24/108例）、適用部位紅斑15.7%（17/108例）、接触性皮膚炎11.1%（12/108例）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リバスタグミンは、アセチルコリンを分解する酵素であるコリンエステラーゼを阻害することにより脳内アセチルコリン量を増加させ、脳内コリン作動性神経を賦活する。

18.2 脳内コリンエステラーゼ阻害作用及びアセチルコリン増加作用

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

18.3 学習記憶改善作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

リバスタグミン（Rivastigmine）

化学名

3- [(1S) -1- (Dimethylamino) ethyl] phenyl *N*-ethyl-*N*-methylcarbamate

分子式

C₁₄H₂₂N₂O₂

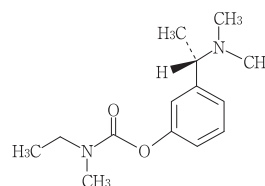
分子量

250.34

性状

無色～黄色又は微褐色澄明の粘性の液である。水にやや溶けにくく、メタノール、エタノール（99.5）に極めて溶けやすい。

化学構造式



分配係数

>100 (1-オクタノール/水)

* 22. 包装

〈イクセロンパッチ4.5mg〉

14枚（分包品）、28枚（分包品）

〈イクセロンパッチ9mg〉

14枚（分包品）、28枚（分包品）

〈イクセロンパッチ13.5mg〉

14枚（分包品）、28枚（分包品）

〈イクセロンパッチ18mg〉

14枚（分包品）、28枚（分包品）

23. 主要文献

- 社内資料：日本人健康被験者を対象とした反復投与試験（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1） [20111774]
- Lefevre, G. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2007 ;47 (4) , 471-478 [20103910]
- 社内資料：5種類の製剤を上背部及び下背部に貼付したときの薬物動態（2011年4月22日承認、CTD2.7.1.2.1.1.2） [20111775]

- 4) 社内資料：^[3H] リバスタチグミンの血漿たん白結合率及び血球移行率（2011年4月22日承認、CTD2.6.4.4）
[20111778]
- 5) 社内資料：健康成人男性を対象とした経口投与時の薬物動態（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1）
[20111781]
- 6) 社内資料：肝機能障害を有する被験者を対象とした経口投与時の薬物動態（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.2.2.1）
[20111783]
- 7) 社内資料：ジゴキシンとの併用による経口投与時の薬物相互作用、経口投与時のバイオアベイラビリティ（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1）
[20111785]
- 8) 社内資料：ワルファリンとの併用による経口投与時の薬物相互作用（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2）
[20111786]
- 9) 社内資料：ジアゼパムとの併用による経口投与時の薬物相互作用（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.2.3.3）
[20111787]
- 10) 社内資料：フルオキセチンとの併用による経口投与時の薬物相互作用（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.2.3.4）
[20111788]
- 11) 社内資料：薬物代謝酵素の阻害（2011年4月22日承認、CTD2.6.4.7.1）
[20111780]
- 12) Nakamura, Y. et al. : Dementia Geriatr. Cogn. Disord. Extra. 2011;1 (1) ,163-179 [20113055]
- 13) Nakamura, Y. et al. : Dementia Geriatr. Cogn. Disord. Extra. 2015; 5 (3) ,361-374 [20160141]
- 14) Cerbai, F. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2007;572 (2-3) , 142-150 [20110821]
- 15) Bejar, C. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1999;383 (3) , 231-240 [20110822]
- 16) Van Dam, D. et al. : Psychopharmacology 2005;180 (1) ,177-190 [20110823]
- 17) Meunier, J. et al. : Br. J. Pharmacol. 2006;149 (8) , 998-1012 [20110824]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1



26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

(11)

最新の添付文書を参照すること

*2021年7月改訂（第2版）
2020年7月改訂

貯 法：室温保存
*有効期間：3年

アルツハイマー型認知症治療剤
リバスタグミン経皮吸収型製剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

リバスタグミンパッチ 4.5mg

リバスタグミンパッチ 9mg

リバスタグミンパッチ 13.5mg

リバスタグミンパッチ 18mg

RIVASTACH[®] Patches

日本標準商品分類番号 87119

| | |
|------|----------------------|
| 承認番号 | 4.5mg：22300AMX00533 |
| | 9mg：22300AMX00534 |
| | 13.5mg：22300AMX00535 |
| | 18mg：22300AMX00536 |
| 販売開始 | 2011年7月 |

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

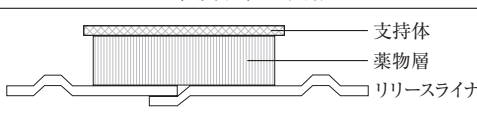



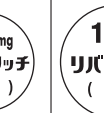
2. 1 本剤の成分又はカルバメート系誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | リバスタグミンパッチ 4.5mg | リバスタグミンパッチ 9mg | リバスタグミンパッチ 13.5mg | リバスタグミンパッチ 18mg |
|-------------------|--|----------------|-------------------|-----------------|
| 有効成分 (1枚中の含有量) | リバスタグミン 4.5mg | リバスタグミン 9mg | リバスタグミン 13.5mg | リバスタグミン 18mg |
| 添加剤 | スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、ポリエチレンテレフタレートフィルム | | | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | リバスタグミンパッチ 4.5mg | リバスタグミンパッチ 9mg | リバスタグミンパッチ 13.5mg | リバスタグミンパッチ 18mg |
|--------|---|---|---|---|
| 剤形 | 経皮吸収型製剤 | | | |
| 外形 |  | | | |
| |  |  |  |  |
| 大きさ(約) | 面積：2.5cm ² 質量：100mg | 面積：5cm ² 質量：200mg | 面積：7.5cm ² 質量：300mg | 面積：10cm ² 質量：400mg |
| 性状 | 支持体がベージュ色の円形の平板 | | | |

4. 効能又は効果

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5. 1 アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
5. 2 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
5. 3 アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。
5. 4 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
5. 5 本剤の使用が適切であるか、以下に示す本剤の特性を十分に理解した上で慎重に判断すること。

5. 5. 1 国内臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。
5. 5. 2 通常、本剤は維持量に到達するまで12週間以上を要する。(開始用量を1日1回4.5mgとし、原則として4週毎に4.5mgずつ増量する場合)

6. 用法及び用量

通常、成人にはリバスタグミンとして1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持量として1日1回18mgを貼付する。また、患者の状態に応じて、1日1回9mgを開始用量とし、原則として4週後に18mgに増量することもできる。

本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

7. 用法及び用量に関連する注意

7. 1 リバスタグミンとして1日1回9mgより投与を開始し、原則として4週後に1日1回18mgまで増量する投与方法については、副作用（特に、消化器系障害（悪心、嘔吐等））の発現を考慮し、本剤の忍容性が良好と考えられる場合に当該漸増法での投与の可否を判断すること。
7. 2 本剤を慎重に投与することが推奨される患者については、リバスタグミンとして1日1回4.5mgより投与を開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ1日1回18mgまで増量する投与方法を選択すること。[9.1.1-9.1.8, 9.3.1参照]
7. 3 1日18mg未満は有効用量ではなく、漸増又は一時的な減量を目的とした用量であるので、維持量である18mgまで増量すること。
7. 4 本剤は、維持量に到達するまでは、1日量として18mgを超えない範囲で症状により適宜増減が可能である。消化器系障害（悪心、嘔吐等）がみられた場合は、減量するかこれらの症状が消失するまで休薬する。休薬期間が4日程度の場合は、休薬前と同じ用量又は休薬前に忍容であった用量で投与を再開する。それ以外の場合は本剤の開始用量（4.5mg又は9mg）を用いて投与を再開する。投与再開後は、再開時の用量を2週間以上投与し、忍容性が良好であることを確認した上で、減量前の用量までは2週間以上の間隔で増量する。
7. 5 原則として、1日1回につき1枚のみ貼付すること。[14.2.6参照]
7. 6 他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネペジル等）と併用しないこと。
7. 7 医療従事者又は介護者等の管理のもとで投与すること。
- ## 8. 重要な基本的注意
8. 1 本剤投与で効果が認められない場合には、漫然と投与しないこと。

- 8.2 アルツハイマー型認知症は、自動車の運転等の機械操作能力を低下させる可能性がある。また、本剤は主に投与開始時又は増量時にめまい及び傾眠を誘発することがある。このため、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.3 本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の減量又は一時休薬、あるいは使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[14.2.5 参照]
- 8.4 本剤を同一箇所に連日貼付・除去を繰り返した場合、皮膚角質層の剥離等が生じ、血中濃度が増加するおそれがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。[14.2.5 参照]
- 8.5 本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付したために過量投与となり、重篤な副作用が発現した例が報告されている。貼り替えの際は先に貼付している製剤を除去したことを十分確認するよう患者及び介護者等に指導すること。[13.1 参照]
- 8.6 嘔吐あるいは下痢の持続により脱水があらわれることがある。脱水により、重篤な転帰をたどるおそれがあるため、嘔吐あるいは下痢がみられた場合には、観察を十分に行い適切な処置を行うこと。[11.1.7 参照]
- 8.7 アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがある。また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害剤の投与により、体重減少が報告されているので、治療中は体重の変化に注意すること。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 洞不全症候群又は伝導障害（洞房ブロック、房室ブロック）等の心疾患のある患者
迷走神経刺激作用により徐脈又は不整脈が起こるおそれがある。[7.2 参照]
- 9.1.2 心筋梗塞、弁膜症、心筋症等の心疾患や電解質異常（低カリウム血症等）等のある患者
徐脈、房室ブロック等が起こるおそれがあるため、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。[7.2、11.1.1 参照]
- 9.1.3 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍のある患者、あるいはこれらの既往歴のある患者
胃酸分泌量が増加し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させるおそれがある。[7.2 参照]
- 9.1.4 尿路閉塞のある患者又はこれを起こしやすい患者
排尿筋を収縮させ症状を誘発又は悪化させるおそれがある。[7.2 参照]
- 9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させ痙攣発作を誘発させるおそれがある。[7.2 参照]
- 9.1.6 気管支喘息又は閉塞性肺疾患、あるいはこれらの既往歴のある患者
気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状を悪化させるおそれがある。[7.2 参照]
- 9.1.7 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者
線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を悪化させるおそれがある。[7.2 参照]
- 9.1.8 低体重の患者
消化器系障害（悪心、嘔吐等）を発現しやすくなるおそれがある。[7.2 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能障害患者
治療上やむを得ないと判断される場合のみ投与すること。血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[7.2、16.6.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット、ウサギ）において、リバスチグミン又はその代謝物の胎児への移行が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主にエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸抱合を受ける。本剤のチトクローム P450 (CYP) による代謝はわずかである。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|------------------------------------|
| コリン作動薬 アセチルコリン カルプロニウム ベタネコール アクラトニウム コリンエステラーゼ阻害剤 アンベノニウム ジスチグミン ピリドスチグミン ネオスチグミン等 | コリン刺激作用が増強され、コリン系副作用（悪心、嘔吐、徐脈等）を引き起こす可能性がある。 | 本剤と同様にコリン作動性作用を有している。 |
| 抗コリン作用を有する薬剤 トリヘキシフェニジル ピロヘプチン マザチコール メチキセン ビベリデン等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン アトロピン等 | 本剤と抗コリン作用を有する薬剤のそれぞれの効果が減弱する可能性がある。 | 本剤と抗コリン作用を有する薬剤の作用が相互に拮抗する。 |
| サクシニルコリン系筋弛緩剤 スキサメトニウム等 | サクシニルコリン系筋弛緩剤の作用が過剰にあらわれるおそれがある。 | 本剤がコリンエステラーゼを阻害し、脱分極性筋弛緩剤の分解を抑制する。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 | 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させるおそれがある。 | コリン系の賦活により胃酸分泌量が増加する。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 狭心症（0.3%）、心筋梗塞（0.3%）、徐脈（0.8%）、房室ブロック（0.2%）、洞不全症候群（頻度不明）[9.1.2 参照]
- 11.1.2 脳血管発作（0.3%）、痙攣発作（0.2%）
一過性脳虚血発作、脳出血及び脳梗塞を含む脳血管発作、痙攣発作があらわれることがある。
- 11.1.3 食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍（いずれも頻度不明）、十二指腸潰瘍、胃腸出血（いずれも0.1%）
- 11.1.4 肝炎（頻度不明）
- 11.1.5 失神（0.1%）
- 11.1.6 幻覚（0.2%）、激越（0.1%）、せん妄、錯乱（いずれも頻度不明）
- 11.1.7 脱水（0.4%）
嘔吐あるいは下痢の持続により脱水があらわれることがあるので、このような場合には、補液の実施及び本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.6 参照]

11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|------------|------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------|
| 感染症 | | | 尿路感染 | |
| 血液及びリンパ系障害 | | | 貧血、好酸球増加症 | |
| 代謝及び栄養障害 | 食欲減退 | | 糖尿病 | |
| 精神障害 | | | 不眠症、うつ病、落ち着きのなさ | 不安、攻撃性、悪夢 |
| 神経系障害 | | 浮動性めまい、頭痛 | 傾眠、振戦 | |
| 心臓障害 | | | 上室性期外収縮、頻脈、心房細動 | |
| 血管障害 | | 高血圧 | | |
| 胃腸障害 | 嘔吐、悪心 | 下痢、腹痛、胃炎 | 消化不良 | 睇炎 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 接触性皮膚炎 | | 発疹、湿疹、紅斑、そう痒症、多汗症、アレルギー性皮膚炎 | 蕁麻疹、水疱 |
| 腎及び尿路障害 | | 血尿 | 頻尿、蛋白尿、尿失禁 | |
| 全身障害 | | | 疲労、無力症、けん怠感 | |
| 適用部位障害 | 適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位浮腫 | 適用部位皮膚剥脱、適用部位疼痛、適用部位亀裂、適用部位皮膚炎 | 適用部位反応、適用部位腫脹、適用部位刺激感 | 適用部位過敏反応 |
| 臨床検査 | | 体重減少、血中アミラーゼ増加 | 肝機能検査異常、コリンエステラーゼ減少 | |
| その他 | | | 転倒・転落、末梢性浮腫 | 縮瞳 |

13. 過量投与

13.1 症状

外国において本剤の過量投与（1回108mg、2日間）の2週間後に死亡したとの報告がある。また、外国における経口投与及び国内外における経皮投与による過量投与例では、嘔吐、悪心、下痢、腹痛、めまい、振戦、頭痛、失神、傾眠、錯乱状態、幻覚、多汗症、徐脈、高血圧、けん怠感及び縮瞳等が認められている。[8.5 参照]

13.2 処置

過量投与時には、速やかに本剤をすべて除去し、その後24時間はそれ以上の貼付を行わない。重度の悪心、嘔吐には制吐剤の使用を考慮すること。また、大量の過量投与時には、アトロピン硫酸塩水和物を解毒剤として使用できる。最初にアトロピン硫酸塩水和物として1~2mgを静脈内投与し、臨床反応に応じて投与を追加する。解毒剤としてスコポラミンの使用は避けること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用するまでは小袋内で保管すること。

14.1.2 小児の手及び目の届かない、高温にならない所に保管すること。

14.2 薬剤貼付時の注意

14.2.1 本剤は、背部、上腕部又は胸部の正常で健康な皮膚で、清潔で乾燥した体毛が少ない、密着した衣服を着用してもこすれない箇所に貼付すること。

14.2.2 貼付箇所の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。

14.2.3 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる箇所には貼付しないこと。

14.2.4 貼付する箇所にクリーム、ローション又はパウダーを塗布しないこと。

14.2.5 皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。[8.3、8.4 参照]

14.2.6 原則、1回につき1枚のみ貼付し、貼付24時間後に新しい製剤に貼り替えること。[7.5 参照]

14.2.7 本剤が剥がれた場合は、その時点で新しい製剤に貼り替え、翌日より通常通りの時間に貼り替えを行うこと。

14.3 薬剤貼付後の注意

14.3.1 貼付24時間後も本剤の成分が残っているため、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。

14.3.2 本剤を扱った後は、手を眼に触れず、手を洗うこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

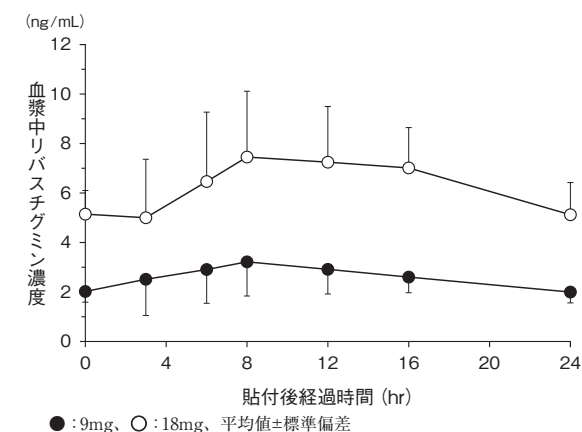
16.1.1 反復投与

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

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

| 投与量 | Cmax (ng/mL) | Tmax ^{**} (hr) | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) |
|------|-----------------|-------------------------|--------------------------------|
| 9mg | 3.39 ± 1.44 | 8 | 62.9 ± 18.7 |
| 18mg | 8.27 ± 2.31 | 8 | 153.3 ± 41.5 |

n=18、平均値±標準偏差、※：中央値



健康成人に本剤9mgもしくは18mgを5日間反復投与したときの投与5日目の血漿中薬物濃度推移

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

血漿中リバスチグミン濃度は投与開始3日で定常状態に到達した。本剤9mgの初回投与日及び投与5日目のAUC₀₋₂₄比から求めた累積率は1.34であった。¹⁾

16.2 吸収

背部、上腕部、胸部に貼付したとき、リバスチグミンの曝露量には貼付部位間で差が認められなかった（外国人のデータ）。^{2,3)}

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤で肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。なお、リバスチグミンの経口剤 (国内未承認) を、Child-Pughスコアが5~12の肝硬変患者に単回投与したとき、健康成人と比較してリバスチグミンのAUCが約130%、Cmaxが約60%上昇した (外国人のデータ)。⁶⁾ [9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

本剤の薬物間相互作用を検討した試験はない。リバスチグミンの経口剤 (国内未承認) について、ジゴキシン⁷⁾、ワルファリン⁸⁾、ジアゼパム⁹⁾、フルオキセチン¹⁰⁾ との薬物動態学的相互作用を検討した結果、リバスチグミンの薬物動態に対する併用薬の影響は認められなかった。リバスチグミンは主にエステラーゼにより代謝され、CYPによる代謝はわずかであることから、CYPを阻害する薬物と併用してもリバスチグミンの薬物動態は影響を受けないと考えられる。また、本剤18mgを貼付したときのリバスチグミンのCmaxはCYPに対するIC₅₀値より十分低いことから、CYPにより代謝される併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。¹¹⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相 / 第Ⅲ相試験

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

(1) 認知機能検査 (ADAS-Jcog)

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

日本人患者に対する投与24週時の ADAS-Jcog の群間比較

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

N : 有効性評価対象例

SD : 標準偏差 SE : 標準誤差 LSmean : 最小二乗平均

a) 評価例数 : ベースライン及びベースライン後の評価の両方を有する被験者

b) スコアの減少は改善を示す

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

(2) 全般臨床評価 (CIBIC plus-J)

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

日本人患者に対する投与24週時のCIBIC plus-Jの群間比較

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

N : 有効性評価対象例

SD : 標準偏差

a) 評価例数 : ベースライン後の評価を有する被験者

b) %は評価例数を分母として算出

副作用の発現率は本剤18mg群で73.2% (210/287例) であった。主な副作用は、適用部位紅斑39.4% (113/287例)、適用部位そう痒感34.8% (100/287例)、接触性皮膚炎23.7% (68/287例)、適用部位浮腫10.8% (31/287例)、悪心6.6% (19/287例)、嘔吐5.9% (17/287例) 等であった。

17.1.2 国内第Ⅲb相試験

軽度及び中等度 (MMSE : 10~20点) のアルツハイマー型認知症患者を対象に、2種類の漸増法 (1ステップ漸増法 : 本剤1日1回9mgから投与を開始し、原則として4週後に1日1回18mgに増量し、維持用量として1日1回18mgを投与した群、3ステップ漸増法 : 本剤1日1回4.5mgから投与を開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持用量として1日1回18mgを投与した群) の忍容性を比較した、二重盲検比較試験 (24週間投与) の概要を以下に示す。有害事象による中止率は1ステップ漸増法で15.0% (16/107例)、3ステップ漸増法で18.5% (20/108例) であった。有害事象による中止率の群間差 (1ステップ漸増法-3ステップ漸増法) は-3.6% (95%信頼区間 : -17.0~9.6) であった。¹³⁾ 副作用の発現率は1ステップ漸増法で58.9% (63/107例)、3ステップ漸増法で58.3% (63/108例) であった。主な副作用は、1ステップ漸増法で適用部位そう痒感22.4% (24/107例)、適用部位紅斑15.9% (17/107例)、接触性皮膚炎11.2% (12/107例) 等、3ステップ漸増法で適用部位そう痒感22.2% (24/108例)、適用部位紅斑15.7% (17/108例)、接触性皮膚炎11.1% (12/108例) 等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リバスチグミンは、アセチルコリンを分解する酵素であるコリンエステラーゼを阻害することにより脳内アセチルコリン量を増加させ、脳内コリン作動性神経を賦活する。

18.2 脳内コリンエステラーゼ阻害作用及びアセチルコリン増加作用

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

18.3 学習記憶改善作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：リバスタチグミン (Rivastigmine)

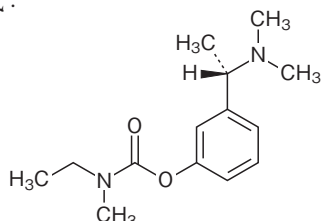
化学名：3-[(1S)-1-(Dimethylamino)ethyl]phenyl
N-ethyl-N-methylcarbamate

分子式：C₁₄H₂₂N₂O₂

分子量：250.34

性状：無色～黄色又は微褐色澄明の粘性の液である。水にやや溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5) に極めて溶けやすい。

化学構造式：



分配係数：>100 (1-オクタノール/水)

22. 包装

〈リバスタチグミンパッチ 4.5mg〉

(分包)：14枚、28枚、140枚

〈リバスタチグミンパッチ 9mg〉

(分包)：14枚、28枚、140枚

〈リバスタチグミンパッチ 13.5mg〉

(分包)：14枚、28枚、140枚

〈リバスタチグミンパッチ 18mg〉

(分包)：14枚、28枚、140枚

23. 主要文献

- 1) 小野薬品工業：国内第I相試験（社内資料）（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1）
- 2) Lefèvre G. et al. : J.Clin.Pharmacol., 2007 ; 47 : 471-478
- 3) 小野薬品工業：貼付部位別 PK 試験（社内資料）（2011年4月22日承認、CTD2.7.1.2.1.1.2）
- 4) 小野薬品工業：血漿中蛋白結合率（社内資料）（2011年4月22日承認、CTD2.6.4.4）
- 5) 小野薬品工業：経口投与時の健康成人 PK 試験（社内資料）（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1）
- 6) 小野薬品工業：経口投与時の肝機能障害患者 PK 試験（社内資料）（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.2.2.1）
- 7) 小野薬品工業：経口投与時のジゴキシン併用薬物相互作用試験（社内資料）（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1）
- 8) 小野薬品工業：経口投与時のワルファリン併用薬物相互作用試験（社内資料）（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2）
- 9) 小野薬品工業：経口投与時のジアゼパム併用薬物相互作用試験（社内資料）（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.2.3.3）
- 10) 小野薬品工業：経口投与時のフルオキセチン併用薬物相互作用試験（社内資料）（2011年4月22日承認、CTD2.7.2.2.2.3.4）
- 11) 小野薬品工業：CYP分子種への影響（社内資料）（2011年4月22日承認、CTD2.6.4.7.1）
- 12) Nakamura Y. et al. : Dement.Geriatr.Cogn.Disord.Extra, 2011 ; 1 : 163-179
- 13) Nakamura Y. et al. : Dement.Geriatr.Cogn.Disord.Extra, 2015 ; 5 : 361-374
- 14) Cerbai F. et al. : Eur.J.Pharmacol., 2007 ; 572 : 142-150
- 15) Bejar C. et al. : Eur.J.Pharmacol., 1999 ; 383 : 231-240
- 16) Van Dam D. et al. : Psychopharmacology, 2005 ; 180 : 177-190
- 17) Meunier J. et al. : Br.J.Pharmacol., 2006 ; 149 : 998-1012

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等**26.1 製造販売**

小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号



最新の添付文書を参照すること

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 87119 |

アルツハイマー型認知症治療剤

ガランタミン臭化水素酸塩錠、口腔内崩壊錠、内用液

劇薬
 処方箋医薬品*

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

| | 承認番号 | 販売開始 |
|-----------|------------------|---------|
| 錠4mg | 22300AMX00426000 | 2011年3月 |
| 錠8mg | 22300AMX00427000 | |
| 錠12mg | 22300AMX00428000 | |
| OD錠4mg | 22300AMX00429000 | |
| OD錠8mg | 22300AMX00430000 | |
| OD錠12mg | 22300AMX00431000 | |
| 内用液4mg/mL | 22300AMX00432000 | |

REMINYL® Tablets, OD Tablets, Oral Solution

*注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

〈レミニール錠〉

| 販売名 | レミニール錠 4mg | レミニール錠 8mg | レミニール錠 12mg |
|------|--|---|--|
| 有効成分 | (1錠中) ガランタミン 臭化水素酸塩 5.1mg (ガランタミンと して4mg) | (1錠中) ガランタミン 臭化水素酸塩 10.3mg (ガランタミンと して8mg) | (1錠中) ガランタミン 臭化水素酸塩 15.4mg (ガランタミンと して12mg) |
| 添加剤 | 乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄 ^{注1)} 、三二酸化鉄 ^{注2)} | | |

注1) レミニール錠4mgにのみ添加

注2) レミニール錠8mgにのみ添加

〈レミニールOD錠〉

| 販売名 | レミニールOD錠 4mg | レミニールOD錠 8mg | レミニールOD錠 12mg |
|------|---|---|--|
| 有効成分 | (1錠中) ガランタミン 臭化水素酸塩 5.1mg (ガランタミンと して4mg) | (1錠中) ガランタミン 臭化水素酸塩 10.3mg (ガランタミンと して8mg) | (1錠中) ガランタミン 臭化水素酸塩 15.4mg (ガランタミンと して12mg) |
| 添加剤 | 結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、デンブングリコール酸ナトリウム、アスパルテーム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄 ^{注1)} 、三二酸化鉄 ^{注2)} | | |

注1) レミニールOD錠4mgにのみ添加

注2) レミニールOD錠8mgにのみ添加

〈レミニール内用液〉

| 販売名 | レミニール内用液4mg/mL |
|------|---|
| 有効成分 | (1mL中) ガランタミン臭化水素酸塩5.1mg (ガランタミンとして4mg) |
| 添加剤 | パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、サッカリンナトリウム水和物、水酸化ナトリウム |

3.2 製剤の性状

〈レミニール錠〉

| 販売名 | レミニール錠 4mg | レミニール錠 8mg | レミニール錠 12mg |
|-------|-----------------|----------------|--------------------|
| 色・剤形 | 淡黄色のフィルムコーティング錠 | 桃色のフィルムコーティング錠 | 白色～淡黄色のフィルムコーティング錠 |
| 外形 | 表面 | | |
| | 裏面 | | |
| | 側面 | | |
| 大きさ | 直径(mm) | 5 | 7 |
| | 厚さ(mm) | 2.8 | 3.1 |
| | 重量(mg) | 64.4 | 127.0 |
| 識別コード | JANSSEN G4 | JANSSEN G8 | JANSSEN G12 |

〈レミニールOD錠〉

| 販売名 | レミニールOD錠 4mg | レミニールOD錠 8mg | レミニールOD錠 12mg |
|-------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 色・剤形 | 微黄色の素錠 (口腔内崩壊錠) | 微赤色の素錠 (口腔内崩壊錠) | 白色の素錠 (口腔内崩壊錠) |
| 外形 | 表面 | | |
| | 裏面 | | |
| | 側面 | | |
| 大きさ | 直径(mm) | 7 | 8 |
| | 厚さ(mm) | 2.9 | 2.9 |
| | 重量(mg) | 140 | 210 |
| 識別コード | JP110 | JP111 | JP112 |

〈レミニール内用液〉

| | | | |
|-------|--------------------|-------|-------|
| 色・剤形 | 無色澄明の液剤 | | |
| pH | 4.0~6.0 | | |
| 包装形態 | 分包品 (アルミラミネート製) | | |
| | 1mL | 2mL | 3mL |
| 識別コード | JP115 | JP116 | JP117 |

4. 効能又は効果

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

- アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において、本剤の有効性は確認されていない。
- 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 1日8mg投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として4週間を超えて使用しないこと。
- 中等度の肝障害患者（Child-Pugh分類を肝機能の指標とした中等度（B）の肝障害患者）では、4mgを1日1回から開始し少なくとも1週間投与した後、1日8mg（4mgを1日2回）を4週間以上投与し、増量する。ただし、1日16mgを超えないこと。[9.3、16.6.2参照]
- 副作用を軽減するため、食後に投与することが望ましい。
- 医療従事者、家族等の管理のもとで投与すること。

8. 重要な基本的注意

- アルツハイマー型認知症患者では運転能力や機械操作能力が徐々に低下し、また、本剤の投与によりめまい、眠気が起こる可能性があるため、本剤投与中の患者（特に投与開始の数週間）には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意するよう指導すること。
- アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがある。また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害剤において、体重減少が報告されているので、治療中は体重の変化に注意すること。
- 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。
- 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネペジル等）と併用しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 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
徐脈、心ブロック、QT延長等があらわれることがあるので、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。[11.1.1参照]
 - 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者
迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。[11.1.1参照]
 - 消化性潰瘍の既往歴のある患者、消化管閉塞のある患者又は消化管手術直後の患者
胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により症状が悪化する可能性がある。[10.2参照]
 - 下部尿路閉塞のある患者、又は膀胱手術直後の患者
症状が悪化する可能性がある。

9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣発作を誘発する可能性がある。また、アルツハイマー型認知症に伴い、痙攣発作がみられることがある。

9.1.6 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者

気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。

9.1.7 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者

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

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.3参照]

9.2.1 重度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス9mL/分未満）

投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.2参照]

9.3.1 重度の肝障害患者（Child-Pugh分類を肝機能の指標とした重度（C）の肝障害患者）

投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（ラット）で乳腺への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主としてCYP2D6及びCYP3A4により代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|------------------------------------|--|
| コリン作動薬 アセチルコリン ベタネコール アクラトニウム等 コリンエステラーゼ阻害剤 ネオスチグミン等 | コリン刺激作用が増強され、著しい心拍数の低下等がおこる可能性がある。 | 本剤とこれらの薬剤のコリン作動作用が相加的に増強される。 |
| スキサメトニウム | 麻酔時のスキサメトニウムの筋弛緩作用が増強される可能性がある。 | 本剤が、スキサメトニウムの脱分極性筋弛緩作用を増強する。 |
| ジゴキシン β遮断剤 プロプラノロール アテノロール カルベジロール等 | 著しい心拍数の低下等がおこる可能性がある。 | 伝導抑制作用が相加的に増強される。 |
| 抗コリン剤 アトロピン ブチルスコポラミン トリヘキシフェニジル ピペリデン等 | 相互に作用が減弱する可能性がある。 | 本剤とこれらの薬剤の作用が、相互に拮抗する。 |
| アミトリプチリン フルボキサミン パロキセチン ¹⁾ キニジン等 | 本剤の血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐等がおこる可能性がある。 | これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 |
| イトラコナゾール エリスロマイシン ²⁾ 等 | | これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 [9.1.3参照] | 本剤とこれらの薬剤の併用により消化器症状を悪化させる可能性がある。 | 本剤のコリン作動性作用による胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進が、これらの薬剤による消化器症状を悪化させる可能性がある。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に
行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適
切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 失神 (0.1%)、徐脈 (1.1%)、心ブロック (1.3%)、
QT延長 (0.9%) [9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 急性汎発性発疹性膿疱症 (頻度不明)

発熱、紅斑、多数の小膿疱等があらわれた場合には投与
を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 肝炎 (頻度不明)

11.1.4 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|----------------------|--|--|---|--|
| 感染症及び 寄生虫症 | | 鼻咽頭炎 | 膀胱炎、尿路感染 | |
| 血液及びリン パ系障害 | | 貧血 | | |
| 過敏症 | | | 発疹、そう痒症、 顔面浮腫 | 薬疹、全身性皮膚 疹、蕁麻疹 |
| 代謝及び 栄養障害 | 食欲不振、食 欲減退 | | 脱水 | |
| 精神障害 | | 不眠症 | 激越、怒り、攻撃 性、不安、譫妄、落 ち着きのなさ、幻覚 | うつ病、 幻視、幻 聴 |
| 神経系 障害 | | 頭痛、浮 動性めまい | 意識消失、傾眠、 痙攣、体位性めま い、振戦、アルツ ハイマー型認知症 の悪化、パーキン ソニズム | 嗜眠、味 覚異常、 過眠症、 錯感覚、 錐体外路 障害 |
| 眼障害 | | | | 霧視 |
| 耳及び迷 路障害 | | | | 耳鳴 |
| 心臓障害 | | 心室性期 外収縮 | 上室性期外収縮、 心房細動、動悸 | |
| 血管障害 | | 高血圧 | 低血圧 | 潮紅 |
| 呼吸器、 胸郭及び 縦隔障害 | | | 咳嗽 | |
| 胃腸障害 | 悪心 (14.9%)、 嘔吐 (12.4%)、 下痢 | 腹痛、便 秘、上腹 部痛、胃 不快感 | 胃炎、腹部膨満、 消化不良、胃潰 瘍、腸炎、萎縮性 胃炎、腹部不快 感、レッチング | |
| 肝胆道系 障害 | | | 肝機能異常 | |
| 皮膚及び皮 下組織障害 | | | 湿疹、皮下出血、 多汗症、紅斑 | |
| 筋骨格系 及び結合 組織障害 | | | 背部痛、筋力低下 | 筋痙縮 |
| 腎及び尿 路障害 | | | 頻尿、尿失禁、血 尿 | |
| 全身障害 及び投与 局所様態 | | 倦怠感、 異常感 | 無力症、発熱、胸 痛、疲労、歩行障 害 | |
| 臨床検査 | | 体重減少、 肝機能検 査値異常、 CK増加、 尿中白血 球陽性、 血圧上昇、 血中ブド ウ糖増加 | 尿中血陽性、血中 トリグリセリド増加、 尿中赤血球陽性、 白血球数増加、血 中コレステロール増 加、LDH増加、血 中カリウム減少、血 圧低下、血中尿酸 増加、心電図異常、 総蛋白減少 | |

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|----------------------|------|-----------|------|------|
| 傷害、中 毒及び処 置合併症 | | 転倒・転 落 | | |

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

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

13.2 処置

症状に応じて、アトロピン等の抗コリン剤の投与を行う。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

(錠、OD錠)

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

(内用液)

14.1.2 分包品においては、包装のまま服用しないように指
導すること。

14.2 薬剤服用時の注意

(OD錠)

14.2.1 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。

14.2.2 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させない
こと。

(内用液)

14.2.3 内服用にのみ使用させること。

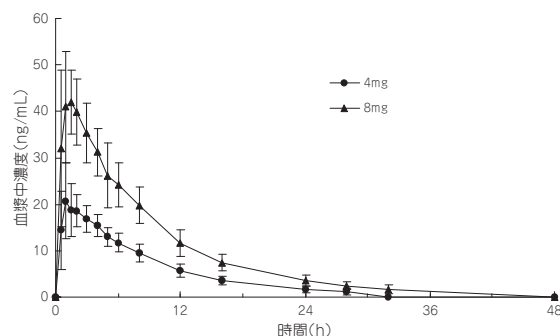
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 日本人単回投与試験

(錠)

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



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

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

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

注) 中央値 (範囲)

健康成人に4mg、8mg及び12mgを1日2回、7日間ごとの漸増法に
て反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度はいずれの用量に
おいても投与開始4日目までに定常状態に達した。定常状態にお
けるt_{max}に用量による違いはなく、C_{min,ss}、C_{max,ss}及びAUC_{r,ss}は用
量に比例して増加した。最終投与時 (12mg) のt_{1/2}と単回投与時
のt_{1/2}に大きな差異はなかった。^{3)、4)}



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

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

注) 中央値（範囲）

—：算出不能

(OD錠)

健康成人に8mg OD錠（水なしで服用）、8mg OD錠（水で服用）又は8mg錠（水で服用）を単回経口投与（空腹時）したとき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1.0時間でC_{max}に達し、6.7～6.9時間のt_{1/2}で低下した。OD錠は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれも、錠（水で服用）と生物学的に同等であった。⁵⁾

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

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

注) 中央値（範囲）

(内用液)

健康成人に4mg及び8mg錠を1日2回7日間反復経口投与（漸増法）したのち、12mg内用液又は12mg錠を1日2回7日間反復経口投与したとき（クロスオーバー法）、定常状態における血漿中未変化体のt_{max}に剤形による違いはなく、内用液と錠とは生物学的に同等であった⁶⁾。（外国人データ）

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

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

注) 中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 食事による影響

健康成人に4mg錠を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与ではt_{max}にわずかな遅れがみられたが、C_{max}及びAUCに差は認められなかった⁷⁾。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率：ガラントミン17.8%（*in vitro*、平衡透析法100ng/mL）⁸⁾

16.4 代謝

代謝酵素（チトクロームP450）の分子種：CYP2D6及びCYP3A4^{9)、10)}

16.5 排泄

健康成人に4mg及び8mg錠を単回経口投与したとき、投与後24時間までに尿中に排泄された未変化体は投与量の約13～15%であった。なお、健康成人に³H-ガラントミン4mgを内用液として単回経口投与したとき、投与後7日までに投与放射能の93.4%が尿中に、3.8%が糞便中に排泄された。^{3)、11)}（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者での成績

健康高齢者に4mg錠を単回経口投与（空腹時）したとき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1.0時間でC_{max}に達し、8.7時間のt_{1/2}で低下した。なお、C_{max}（34.4±7.8ng/mL）及びAUC_∞（296±50.5ng·h/mL）は、健康成人と比較して高値であった。¹²⁾

16.6.2 肝機能障害による影響

中等度の肝機能障害被験者に4mg錠を単回経口投与したとき、正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害被験者と比較してCL/Fの低下（約23%）及びt_{1/2}の延長（約30%）が認められた。なお、母集団薬物動態解析の結果、肝障害のある患者での用量調節の必要性が示唆された。¹³⁾（外国人データ）[7.2、9.3参照]

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

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

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

注2) 中央値（範囲）

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

16.6.3 腎機能障害による影響

中等度及び重度の腎機能障害被験者に8mg錠を単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、正常腎機能被験者と比較してAUC_∞の増加、t_{1/2}の延長、CL_Rの低下及び尿中排泄率の減少が認められた。なお、t_{max}及びC_{max}に差は認められなかった。¹⁴⁾（外国人データ）[9.2参照]

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

| 腎機能 ^(注1) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^(注2) (h) | AUC _∞ (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL _R (mL/分) |
|---------------------|-----------------------------|---|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 正常 (N=8) | 38.7±8.1 | 2.0 (1.0-4.0) | 419±94 | 7.7±1.7 | 71.8±21.5 |
| 中等度障害 (N=8) | 42.0±8.5 | 1.5 (0.5-2.1) | 577±212 | 10.5±4.1 | 39.7±18.0 ^(注3) |
| 重度障害 (N=9) | 43.0±11.6 | 2.1 (0.5-5.0) | 698±247 ^(注3) | 11.9±2.6 ^(注3) | 19.9±5.5 ^(注4) |

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

注2) 中央値（範囲）

注3) 正常腎機能被験者と有意差あり（p<0.01）

注4) 正常腎機能被験者と有意差あり（p<0.001）

16.7 薬物相互作用

健康成人を対象とした薬物相互作用の検討結果を示す。（外国人データ）

16.7.1 ガラントミンの薬物動態に対する他剤の影響

(1) パロキセチン併用時の血中濃度

パロキセチン併用（20mg/日反復経口投与）により、本剤16mg/日及び24mg/日投与時の血漿中ガラントミンのC_{max,ss}はそれぞれ31%及び37%増加、AUC_{r,ss}はそれぞれ45%及び48%増加した¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

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

注2) Mini-Mental State Examination

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

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

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、国内プラセボ対象比較試験のGAL-JPN-3試験、GAL-JPN-5試験及びGAL-JPN-3試験の被験者を対象とした長期投与時の安全性を検討したGAL-JPN-4試験における安全性評価対象症例744例中431例（57.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、悪心111例（14.9%）、嘔吐92例（12.4%）、食欲不振62例（8.3%）、下痢46例（6.2%）、食欲減退40例（5.4%）、頭痛34例（4.6%）であった。

17.1.1 国内Ⅲ相臨床試験

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

最終評価時のADAS-J cog

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

マイナス値は改善を示す。注) 共分散分析

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

最終評価時のCIBIC plus-J

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

注) Wilcoxonの順位和検定

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験

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

最終評価時のADAS-J cog

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

マイナス値は改善を示す。注) 共分散分析

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

最終評価時のCIBIC plus-J

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

注) Wilcoxonの順位和検定

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 薬理作用

18.2.1 AChE阻害作用

AChEを選択的かつ可逆的に競合阻害し、経口投与によりラット脳内アセチルコリン (ACh) 濃度を上昇させた^{16), 17)}。

18.2.2 nAChRに対するアロステリック増強作用

nAChRのACh結合部位とは異なる部位 (アロステリック部位) に結合し、AChのnAChRに対する作用を増強させた (アロステリック増強作用: APL作用)^{18), 19)}。

18.2.3 神経細胞保護作用

アミロイドβによる神経細胞障害に対して細胞保護作用を示した²⁰⁾。

18.2.4 記憶障害改善作用

スナネズミ脳虚血モデルにおいて、経口投与により記憶障害に対する改善が認められた^{21), 22)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ガラタミン臭化水素酸塩、Galantamine Hydrobromide

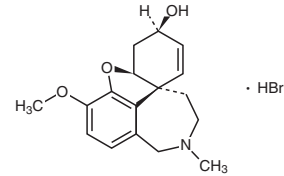
化学名: (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-e'] [2]benzazepin-6-ol monohydrobromide

分子式: C₁₇H₂₁NO₃ · HBr

分子量: 368.27

性状: 白色の粉末

化学構造式:



融点: 257℃ (分解)

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

溶解性 (20℃): 水: 33mg/mL

メタノール: 5.3mg/mL

エタノール: 0.52mg/mL

20. 取扱い上の注意

<製剤共通>

20.1 小児の手の届かない所に保管すること。

<OD錠>

20.2 高温多湿を避けて保管すること。

<内用液>

20.3 凍結を避けて保管すること。

22. 包装

<レミニール錠4mg>

56錠 [14錠 (PTP) × 4]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

100錠 [ボトル、バラ]

<レミニール錠8mg>

56錠 [14錠 (PTP) × 4]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

100錠 [ボトル、バラ]

<レミニール錠12mg>

56錠 [14錠 (PTP) × 4]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

100錠 [ボトル、バラ]

<レミニールOD錠4mg>

56錠 [14錠 (PTP) × 4]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

<レミニールOD錠8mg>

56錠 [14錠 (PTP) × 4]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

<レミニールOD錠12mg>

56錠 [14錠 (PTP) × 4]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

<レミニール内用液4mg/mL>

(分包品) 1mL×56包、2mL×56包、3mL×56包

23. 主要文献

- 社内資料: ガラタミンとパロキセチンの相互作用の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.31)
- 社内資料: ガラタミンとエリスロマイシンの相互作用の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.30)
- Zhao Q, et al.: J Clin Pharmacol. 2002; 42: 1002-1010
- 社内資料: ガラタミンの薬物動態の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.18)
- 社内資料: ガラタミンOD錠と錠剤の生物学的同等性試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.16)
- 社内資料: ガラタミン内用液と錠剤の生物学的同等性試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.15)
- 社内資料: ガラタミンの薬物動態に対する食事の影響試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.11)
- 社内資料: ガラタミンの蛋白結合率の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料: ガラタミンの代謝の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料: ガラタミンの代謝酵素の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料: ガラタミンの吸収、代謝及び排泄の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.19)
- 社内資料: 高齢者におけるガラタミンの薬物動態の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.22)
- Zhao Q, et al.: J Clin Pharmacol. 2002; 42: 428-436
- 社内資料: 腎機能障害被験者におけるガラタミンの薬物動態の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.25)
- 社内資料: ガラタミンの国内二重盲検比較試験 (2011年1月21日承認、CTD2.5.4)
- 社内資料: ガラタミンのニコチン性アセチルコリン受容体阻害作用 (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 社内資料: ガラタミンのラット脳内アセチルコリン濃度に対する作用 (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.2.1)
- 社内資料: ガラタミンのニコチン性アセチルコリン受容体に対する増強作用 (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.1.3)
- Samochocki M, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2003; 305: 1024-1036

- 20) 社内資料：ガラントミンの神経細胞保護作用（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.1.4）
- 21) 社内資料：ガラントミンのスナネズミ受動的回避学習試験に対する効果（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.2.6）
- 22) 社内資料：ガラントミンのスナネズミ能動的回避学習試験に対する効果（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.2.7）

***24. 文献請求先及び問い合わせ先**

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

***26. 製造販売業者等**

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

*製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

JP503055KN JP503056KN JP503062KN JP503063KN
77427-74 7047705037KN 7047700044KN

janssen 

目次

| | | |
|-----------|--------------------------------------|----|
| 1.8 | 添付文書（案） | 3 |
| 1.8.1 | 効能又は効果及びその設定根拠 | 3 |
| 1.8.1.1 | 軽度及び中等度 AD 患者対象非劣性試験（TK-023-0301 試験） | 3 |
| 1.8.1.2 | 高度 AD 患者対象長期投与試験（TK-023-0302 試験） | 4 |
| 1.8.2 | 用法及び用量及びその設定根拠 | 6 |
| 1.8.3 | 使用上の注意（案）及びその設定根拠 | 11 |
| 1.8.3.1 | 禁忌 | 11 |
| 1.8.3.2 | 効能又は効果に関連する注意 | 11 |
| 1.8.3.3 | 用法及び用量に関連する注意 | 12 |
| 1.8.3.4 | 重要な基本的注意 | 13 |
| 1.8.3.5 | 特定の背景を有する患者に関する注意 | 14 |
| 1.8.3.5.1 | 合併症・既往歴等のある患者 | 14 |
| 1.8.3.5.2 | 妊婦 | 14 |
| 1.8.3.5.3 | 授乳婦 | 15 |
| 1.8.3.5.4 | 小児等 | 15 |
| 1.8.3.6 | 相互作用 | 16 |
| 1.8.3.7 | 副作用 | 18 |
| 1.8.3.7.1 | 重大な副作用 | 18 |
| 1.8.3.7.2 | その他の副作用 | 19 |
| 1.8.3.8 | 過量投与 | 20 |
| 1.8.3.9 | 適用上の注意 | 21 |
| 1.8.3.9.1 | 薬剤交付時の注意 | 21 |
| 1.8.3.9.2 | 薬剤貼付部位に関する注意 | 21 |
| 1.8.3.9.3 | 薬剤貼付時の注意 | 22 |
| 1.8.3.9.4 | 薬剤貼付後の注意 | 22 |
| 1.8.3.10 | その他の注意 | 23 |

用語及び略語一覧

| 略語 | 定義 | 定義（日本語） |
|------------------|---|-----------------------|
| AD | Alzheimer's disease | アルツハイマー型認知症 |
| ADAS-J cog | Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese version | アルツハイマー病評定尺度-認知行動-日本版 |
| ADL | Activities of Daily Living | 日常生活動作 |
| ALP | Alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the concentration-time curve | 血漿中濃度 - 時間曲線下面積 |
| BA | Bioavailability | バイオアベイラビリティ（生物学的利用率） |
| BUN | Blood urea nitrogen | 血液尿素窒素 |
| C _{max} | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| ChEI | Cholinesterase inhibitor | コリンエステラーゼ阻害剤 |
| CK | Creatine kinase | クレアチンキナーゼ |
| CYP | Cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| DAD | Disability Assessment for Dementia | 認知症機能障害尺度 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| γ-GTP | Gamma-glutamyl transpeptidase | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |
| LDH | Lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| MMRM | Mixed-effects model for repeated measures | 反復測定混合効果モデル |
| MMSE | Mini Mental State Examination | ミニメンタルステイト検査 |
| PPS | Per Protocol Set | 治験実施計画書に適合した対象集団 |

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果及びその設定根拠

4. 効能又は効果

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

本剤はドネペジル塩酸塩のフリー体であるドネペジルを有効成分とする経皮吸収型製剤である。ドネペジル塩酸塩は経口製剤（以下、ドネペジル塩酸塩経口製剤）が「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」の効能又は効果として市販（販売名：アリセプト錠 3 mg・同 5 mg・同 10 mg 等）されている。

本剤 27.5 mg は定常状態における血漿中ドネペジル濃度（AUC_{0-24h}）が軽度及び中等度 AD に用いられるドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg と同等であることを確認している（TK-023-0109 試験）。本剤 27.5 mg と同一処方で製剤面積が 2 倍の本剤 55 mg は、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg と 10 mg の用量間関係と同様に薬物動態の用量線形性を示しており（TK-023-0110 試験）、高度 AD に用いられるドネペジル塩酸塩経口製剤 10 mg に相当する用量である。これを踏まえ、下記のとおり軽度及び中等度 AD 患者対象二重盲検比較試験においてドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg に対する本剤 27.5 mg の非劣性を検証し、ドネペジル塩酸塩経口製剤 10 mg から本剤 55 mg に切り替えて実施した高度 AD 患者対象非盲検試験において、本剤 55 mg の安全性及び有効性を確認したことから、本剤の効能又は効果（案）を「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」とした。

1.8.1.1 軽度及び中等度 AD 患者対象非劣性試験（TK-023-0301 試験）

軽度及び中等度 AD 患者を対象とした二重盲検比較試験では、本剤 27.5 mg の 1 日 1 回 1 枚 24 週間貼付により、以下に示す成績が得られた。

(1) 有効性

- ・ PPS を対象とした 24 週時の ADAS-J cog（認知機能評価）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の投与群間差（本剤 27.5 mg 群 - ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群）（95% 信頼区間）は -0.9（-2.01～0.14）であり、群間差の 95% 信頼区間の上限が事前に設定した非劣性限界値 2.15 を下回ったことから、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群に対する本剤 27.5 mg 群の非劣性が検証された（表 1.8.1.1-1 参照）。FAS 及び MMRM 解析でも、PPS と同様の結果が得られた。
- ・ ChEI 前治療薬の有無別の 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 ± 標準誤差は、ChEI 前治療薬「なし」では本剤 27.5 mg 群で -0.8 ± 0.6 、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群で 0.1 ± 0.7 、ChEI 前治療薬「あり」では本剤 27.5 mg 群で -0.6 ± 0.5 、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群で 0.3 ± 0.5 であった。本剤 27.5 mg 群の 24 週時 ADAS-J cog の変化量は、ChEI 前治療の有無で差はなかった。
- ・ 24 週時の DAD（ADL 評価）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、本剤 27.5 mg 群 -2.2 ± 12.3 、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群 -3.5 ± 10.9 であった。

- ・ 24 週時の ABC 認知症スケール（合計スコア、全般臨床症状評価）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、本剤 27.5 mg 群 -1.5 ± 7.7 、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群 -1.6 ± 7.2 であり、両群間で差はなかった。
- ・ 部分集団（性別、年齢、体重、ChEI 前治療薬の有無、ChEI 前治療薬別、ADAS-J cog のベースライン値、MMSE のベースライン値、罹病期間、リハビリテーションの有無）について、主要評価項目である 24 週時の ADAS-J cog の変化量を検討した結果、24 週時の ADAS-J cog の変化量の最小二乗平均値は、体重の「50 kg 以上 60 kg 未満」 -1.6 及び MMSE の「20 以上 26 以下」 -1.7 が、他の区分に比べ高かった。それ以外の部分集団間では 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量に大きな差は認められなかった。

表 1.8.1.1-1 24 週時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量（共分散分析）（PPS）
（TK-023-0301 試験）

| 評価時期 | | 統計量 | TK-023 27.5 mg 群 | ドネペジル塩酸塩群 |
|-------|-------|---------------|------------------------|-----------------------|
| 要約統計量 | BL | 例数 | 150 | 134 |
| | | 平均値（標準偏差） | 23.953 (7.156) | 23.451 (6.962) |
| | | 中央値（最小値, 最大値） | 22.670 (15.00, 54.00) | 22.330 (15.00, 48.67) |
| | | 95%信頼区間 | 22.7988~25.1080 | 22.2610~24.6402 |
| | 24 週 | 例数 | 138 | 123 |
| | | 平均値（標準偏差） | 22.986 (8.233) | 23.331 (7.731) |
| | | 中央値（最小値, 最大値） | 22.000 (9.67, 53.00) | 22.330 (11.67, 53.00) |
| | | 95%信頼区間 | 21.6001~24.3717 | 21.9509~24.7109 |
| | 変化量 | 例数 | 138 | 123 |
| | | 平均値（標準偏差） | -0.700 (4.322) | 0.217 (4.451) |
| | | 中央値（最小値, 最大値） | -0.835 (-10.66, 13.33) | 0.330 (-11.33, 10.33) |
| | | 95%信頼区間 | -1.4277~0.0275 | -0.5778~1.0111 |
| 共分散分析 | 変化量 | 例数 | 138 | 123 |
| | | 最小二乗平均値（標準誤差） | -0.708 (0.3737) | 0.226 (0.3958) |
| | | 95%信頼区間 | -1.4439~0.0277 | -0.5538~1.0051 |
| | 投与群間差 | 最小二乗平均値（標準誤差） | -0.934 (0.5446) | — |
| | | 95%信頼区間 | -2.0062~0.1387 | — |

解析モデル：ADAS-J cog の変化量 = 群 + BL の ADAS-J cog

BL = ベースライン

[2.5.4.3.4.1 表 2.5.4.3.4-1 を引用]

1.8.1.2 高度 AD 患者対象長期投与試験（TK-023-0302 試験）

高度 AD 患者を対象とした本剤 55 mg の 1 日 1 回 1 枚 52 週間貼付により、以下に示す成績が得られた。

- ・ 24 及び 52 週時の MMSE のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、各々 -0.2 ± 3.0 及び -1.1 ± 3.4 であった。
- ・ 24 及び 52 週時の ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、各々 -3.5 ± 10.0 及び -6.6 ± 11.8 であった。
- ・ ドネペジル塩酸塩経口製剤 10 mg から本剤 55 mg への切り替え後の 12 週時の MMSE 及び ABC 認知症スケールのベースラインからの変化量（12 週時の値-ベースラインの値）の平

均値は、0.0 及び-0.6 であり、ベースラインから 4 週間の観察期スクリーニングまでの変化量（スクリーニング時の値-ベースラインの値）の平均値 0.3 及び 1.8 と比べて、大きな変化は認められなかった。

1.8.2 用法及び用量及びその設定根拠

6. 用法及び用量

通常、軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、1日1回27.5 mgを貼付する。高度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、27.5 mgで4週間以上経過後、55 mgに増量する。なお、症状により1日1回27.5 mgに減量できる。

本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

日本人健康高齢男性を対象とした相対 BA 試験 (TK-023-0109) で、ドネペジル 27.5 mg 含有貼付剤である試験製剤 (TK-023-14-D) の 1 日 1 回貼付とドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg の 1 日 1 回経口投与の定常状態における AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は 1.0 (0.82~1.12) であったことから、本剤 27.5 mg の 1 日 1 回貼付がドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 1 日 1 回投与と同等の曝露量を示すことが確認された (2.7.1.2.2 参照)。また、ドネペジル塩酸塩経口製剤 10 mg に相当する用量として、本剤 27.5 mg と同一処方で製剤面積が 2 倍の本剤 55 mg について用量線形性を確認する日本人健康高齢男性を対象とした線形性試験 (TK-023-0110) を実施し、本剤 27.5 mg と本剤 55 mg の用量線形性が確認された (2.7.2.2.2.1 参照)。

その他、日本人健康高齢男性を対象とした貼付部位検討試験 (TK-023-0111) で、線形性試験 (TK-023-0110) で用量比例性が確認された試験製剤 (TK-023 13.75 mg) を背部に反復貼付した際の血漿中ドネペジル濃度を基準に、その他の部位 (上腕部及び胸部) での影響を検討した。その結果、背部と上腕部及び背部と胸部貼付時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、いずれも 1 に近く、かつ対数値の平均値の差の 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内に含まれることから、背部と上腕部及び胸部貼付時の薬物動態は同等であることが確認された (2.7.2.2.2.2 参照)。

軽度及び中等度 AD 患者を対象とした TK-023-0301 試験では、本剤 27.5 mg の 1 日 1 回貼付をドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 1 日 1 回経口投与と比較した結果、投与 24 週後の ADAS-J cog のベースラインからの変化量においてドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg に対する本剤 27.5 mg 群の非劣性が検証された (2.5.4.3.4.1 参照)。また、非盲検期において、ドネペジル塩酸塩 5 mg から本剤 27.5 mg への切り替え群の ADAS-J cog の 24 週時 (二重盲検期最終評価時) からの変化量は、非盲検期 28 週後まで本剤 27.5 mg 群と同様の推移を示した (2.5.4.3.6 参照)。

高度 AD 患者を対象とした TK-023-0302 試験で、本剤 55 mg を 1 日 1 回 52 週間貼付した結果、認知症評価の MMSE は投与 24 週後でベースラインと比べ、変化量の平均値が -0.2 であり、投与 52 週後で -1.1 であった (2.5.4.4.2 参照)。

なお、本剤 55 mg と本剤 27.5 mg との間に用量線形性が確認されていることと、経口製剤で用量間 (5 mg と 10 mg) の薬物動態の線形性及び有効性の用量反応性が確認されていることを踏まえ、TK-023-0301 試験でドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群に対する本剤 27.5 mg 群の非劣性が検証されたことから、高度 AD 患者に対する本剤 55 mg の有効性は推定可能と考えた。

また、ChEI (ドネペジル塩酸塩、リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩) は、いずれもコリン作動性作用による胃腸障害を軽減するために低用量からの漸増が規定されており、ドネペ

ジル塩酸塩では、国内後期 II 相試験において薬理作用に起因する消化器症状の発現がドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg で 13%に認められ、症状としては重篤ではないが、対象患者に高齢者が多いことを考慮し、副作用を軽減する目的で、開始用量を 1 日 1 回 3 mg とし、1~2 週間後に 5 mg へ漸増する用法用量が設定されている [経口製剤の承認申請資料概要（1999 年 10 月 8 日承認時承認申請資料の効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定の根拠参照]。本剤 27.5 mg は経皮吸収型の貼付剤であり、血漿中薬物濃度がドネペジル塩酸塩経口製剤と比べて緩徐に上昇すること、消化器症状に関する忍容性はおおむね良好であったこと（2.7.1.2.2 及び 2.7.2.2.2.1）から、漸増せずに TK-023-0301 試験で軽度及び中等度 AD 患者に本剤 27.5 mg を貼付した。その結果、ドネペジル塩酸塩経口製剤の漸増期である治験薬投与後 0~2 週（本剤 27.5 mg 群は本剤 27.5 mg/日、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群はドネペジル塩酸塩経口製剤 3 mg/日投与）で前治療「ドネペジル塩酸塩なし」において発現した胃腸障害の発現率は、本剤 27.5 mg 群 3.1% (3/98 例)、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群 1.0% (1/99 例) であり、両群間で明らかな差はみられず、2 週までに中止した被験者は、両群とも認められなかった。なお、前治療「ドネペジル塩酸塩あり」を含む全体において 0~2 週で発現した胃腸障害の発現率は、本剤 27.5 mg 群 3.5% (6/173 例)、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群 0.6% (1/166 例) であった。

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験に基づく安全性

(1) TK-023-0301 試験（二重盲検期）

- ・ 有害事象の発現率は、本剤 27.5 mg 群 76.9% (133/173 例)、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群 66.9% (111/166 例) であった。両群間で発現率が 10%以上の差を示した有害事象は、適用部位紅斑（本剤 27.5 mg 群 24.9%、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群 10.8%）のみであった。
- ・ 副作用の発現率は、本剤 27.5 mg 群で 52.6% (91/173 例)、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群で 37.3% (62/166 例) であった。
- ・ 治験薬投与期間中の死亡例は、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群で 0.6% (1/166 例) に認められ、死亡に至った有害事象（うっ血性心不全）は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。死亡を含む重篤な有害事象の発現率は、本剤 27.5 mg 群 9.2% (16/173 例)、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群 7.8% (13/166 例) であった。治験薬と因果関係を否定できない重篤な有害事象は、本剤 27.5 mg 群の食欲減退及びドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群のネフローゼ症候群の計 2 例のみであった。食欲減退は、治験薬投与中止後、処置により軽快した。ネフローゼ症候群は、投与継続で処置により軽快した。
- ・ 治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤 27.5 mg 群 4.0% (7/173 例)、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群 3.6% (6/166 例) であった。治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、本剤 27.5 mg 群 1.2% (2/173 例)、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群 1.8% (3/166 例) であった。
- ・ 胃腸障害に関連する主な有害事象である下痢、便秘、悪心及び嘔吐の発現率は、本剤 27.5 mg 群で各々 3.5% (6/173 例)、1.2% (2/173 例)、1.2% (2/173 例) 及び 1.2% (2/173 例)、ドネ

ペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群で各々0.0% (0/166 例)、0.6% (1/166 例)、0.0% (0/166 例) 及び0.6% (1/166 例) と、本剤 27.5 mg 群とドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群で、同程度であった。

- ・ 発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、本剤 27.5 mg 群では0~12週で33.5% (58/173 例)、13~24週で15.8% (26/165 例)、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群では0~12週で21.7% (36/166 例)、13~24週で11.8% (18/152 例) であった。いずれの事象も、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断されたが、ほとんど一過性で軽度であった。
- ・ 投与2週時点まで有害事象の発現率は、全体では本剤 27.5 mg 群 27.2% (47/173 例)、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群 15.7% (26/166 例)、胃腸障害では本剤 27.5 mg 群 3.5% (6/173 例)、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群 0.6% (1/166 例) であった。
- ・ ChEI 前治療別 (ドネペジル塩酸塩、リバスチグミン及びガランタミン臭化水素酸塩) による部分集団の有害事象の発現率は、部分集団間で大きな違いはなかった。
- ・ 心臓障害の有害事象の発現率は、本剤 27.5 mg 群で6.9% (12/173 例)、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群で3.6% (6/166 例) であった。
- ・ 臨床検査の心電図に関連する主な有害事象である心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転の発現率は、本剤 27.5 mg 群で各々3.5% (6/173 例) 及び1.2% (2/173 例)、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5 mg 群で各々1.2% (2/166 例) 及び0.0% (0/166 例) であった。

(2) TK-023-0301 試験 (非盲検期)

- ・ 有害事象の発現率は、本剤 27.5 mg 群で64.7% (101/156 例)、切り替え群で73.8% (107/145 例) であった。
- ・ 副作用の発現率は、本剤 27.5 mg 群で20.5% (32/156 例)、切り替え群で46.9% (68/145 例) であった。
- ・ 治験薬投与期間中の死亡例は、切り替え群で2.1% (3/145 例) に認められ、死亡に至った有害事象のリンパ腫は治験薬との因果関係は「関連あり」、大動脈解離及びくも膜下出血は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。死亡を含む重篤な有害事象の発現率は、本剤 27.5 mg 群 10.3% (16/156 例)、切り替え群 6.2% (9/145 例) であった。治験薬と因果関係を否定できない重篤な有害事象は、本剤 27.5 mg 群の体重減少及び切り替え群のリンパ腫の2例のみであった。体重減少は、治験薬投与中止後処置により回復した。
- ・ 治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤 27.5 mg 群 3.2% (5/156 例)、切り替え群 1.4% (2/145 例) であった。
- ・ 治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、本剤 27.5 mg 群 1.9% (3/156 例)、切り替え群 0.7% (1/145 例) であった。
- ・ 胃腸障害に関連する主な有害事象の発現率は、本剤 27.5 mg 群で便秘、悪心及び嘔吐が各1.9% (3/156 例)、下痢及び歯周病が各1.3% (2/156 例)、切り替え群で下痢が2.1% (3/145 例)、齧歯及び上腹部痛が各1.4% (2/145 例) であった。

- ・ 発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、本剤 27.5 mg 群では、25～36 週で 13.5% (21/156 例)、37～48 週で 5.4% (8/147 例)、49 週以降で 3.5% (5/142 例)、切り替え群では、切り替え後 0～12 週で 37.2% (54/145 例)、13～24 週で 8.6% (12/140 例)、25 週以降で 1.4% (2/138 例) あった。
- ・ ChEI 前治療別による部分集団の有害事象の発現状況は、部分集団にかかわらず同様であった。
- ・ 心臓障害の有害事象の発現率は、本剤 27.5 mg 群では 7.1% (11/156 例)、切り替え群では 3.4% (5/145 例) であった。
- ・ 臨床検査の心電図に関連する主な有害事象である心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転の発現率は、本剤 27.5 mg 群で各々 0.6% (1/156 例) 及び 0.6% (1/156 例)、切り替え群で各々 0.7% (1/145 例) 及び 0.0% (0/145 例) であった。

(3) TK-023-0302 試験

- ・ 有害事象の発現率は 89.1% (57/64 例) であった。
- ・ 副作用の発現率は 68.8% (44/64 例) であった。
- ・ 治験薬投与期間中の死亡例は 1.6% (1/64 例) であり、死亡に至った有害事象の誤嚥性肺炎は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。死亡を含む重篤な有害事象の発現率は 14.1% (9/64 例) であった。いずれの事象も、治験薬と因果関係は「関連なし」と判断された。
- ・ 治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 9.4% (6/64 例) であった。
- ・ 治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は 1.6% (1/64 例) であった。
- ・ 治験薬の減量に至った有害事象は、1.6% (1/64 例) に認められた。
- ・ 胃腸障害に関連する主な有害事象の発現率は、便秘が 7.8% (5/64 例)、下痢が 6.3% (4/64 例)、嘔吐、胃食道逆流性疾患、歯周病及び大腸ポリープが各 3.1% (2/64 例) であった。
- ・ 発現時期別の貼付箇所の有害事象の発現率は、ベースライン～12 週で 54.7% (35/64 例)、13～24 週で 8.9% (5/56 例)、25～36 週で 19.2% (10/52 例)、37～48 週で 10.4% (5/48 例)、49 週以降で 2.2% (1/46 例) であった。
- ・ 心臓障害の有害事象の発現率は 12.5% (8/64 例) であった。
- ・ 臨床検査の心電図に関連する主な有害事象である心電図 QT 延長及び心電図 T 波逆転の発現率は、各々 1.6% (1/64 例) 及び 1.6% (1/64 例) であった。

TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験では、臨床検査値及びバイタルサインで、臨床的に問題となる所見は認められなかった。また、性別、年齢別、体重別、既往歴の有無別、肝機能障害の有無別、腎機能障害の有無別、ChEI 前治療の有無別、罹病期間別、リハビリテーション歴の有無別及びメマンチン塩酸塩との併用の有無別による有害事象の発現率は同様であると考えられた。

以上より、本剤の軽度及び中等度 AD 患者に対する推奨用法・用量は、「通常、ドネペジルとして、1日1回 27.5 mg を貼付する。本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。」と設定した。

高度 AD 患者に対する推奨用法・用量は、ドネペジル塩酸塩経口製剤の用法・用量を踏まえ「通常、27.5 mg で 4 週間以上経過後、55 mg に増量する。なお、症状により 1日1回 27.5 mg に減量できる。本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 禁忌

2. 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

本剤はピペリジン骨格を有する化合物であり、過敏症の発現を避けるため、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を投与禁忌とした。

1.8.3.2 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。

5.2 アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

5.3 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

5.4 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

5.1 本剤の有効成分は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を持ち、コリン作動性神経系の賦活によりアルツハイマー型認知症の症状を改善することを目的としている。本剤により病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていないため設定した。

5.2 本剤の有効性が確認されているのはアルツハイマー型認知症のみであり、アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患についての臨床試験は実施していない。

5.3 他の治療法で治療可能な認知症性疾患患者への投薬を避けるために設定した。

5.4 国内臨床試験において、有効性が確認されているのは、アルツハイマー型認知症患者のみである。他の認知症性疾患に使用されることがないように注意喚起のため設定した。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 55mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら使用すること。

7.2 他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネペジル塩酸塩、リバスチグミン、ガランタミン）と併用しないこと。

7.3 医療従事者、家族などの管理のもとで使用すること。

7.1 本剤においても消化器系副作用がみられ、ドネペジル塩酸塩経口製剤に準じて設定した。なお、本剤の国内臨床試験において、胃腸障害の副作用の発現率は3.4%（13/382例）であった（2.7.4.2参照）。

7.2 本剤は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推測される。本剤と同効薬との併用により作用が増強する可能性があるため設定した。

7.3 アルツハイマー型認知症患者は指示された用法・用量を十分に遵守できない可能性があるため、医療従事者、家族などの管理のもとで使用するよう、注意喚起した。

1.8.3.4 重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

- 8.1 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤使用で効果が認められない場合、漫然と使用しないこと。
- 8.2 アルツハイマー型認知症では、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。
- 8.3 本剤の貼付による皮膚症状を避けるため、貼付部位を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の一時休薬、あるいは使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[14.2.5 参照]
- 8.4 本剤を同一部位に連日貼付・除去を繰り返した場合、皮膚角質層の剥離等が生じ、血中濃度が増加するおそれがあるため、貼付部位を毎回変更すること。[14.2.5 参照]
- 8.5 本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付すると過量投与となるおそれがあるため、貼り替えの際は先に貼付している製剤を除去したことを十分確認するよう患者及び介護者等に指導すること。[13.1 参照]
- 8.6 光線過敏症が発現するおそれがあるため、衣服で覆う等、貼付部位への直射日光を避けること。また、本剤を剥がした後も、貼付していた部位への直射日光を避けること。[14.2.6、15.2.2 参照]

8.1、8.2 については、ドネペジル塩酸塩経口製剤に準じて設定した。

- 8.1 本剤使用で効果が認められない場合には、適切な対象に使用されているかを確認し、異なる治療方法の検討などを行う必要がある。漫然と継続して使用することを防ぐため設定した。
- 8.2 アルツハイマー型認知症による認知機能の低下による事故及び本剤使用中の副作用による自動車運転等の事故を未然に防ぐため、設定した。本剤の国内臨床試験において、安全性解析の対象となる 382 例の内、浮動性めまい 0.8%（3 例）の副作用が報告されている（2.7.4.8 参照）。
- 8.3 国内臨床試験において、安全性解析の対象となる 382 例の内、適用部位障害〔適用部位そう痒感 24.9%（95 例）、適用部位紅斑 24.3%（93 例）、接触皮膚炎 12.6%（48 例）等〕が副作用として報告されている（2.7.4.8 参照）。また、28 日間皮膚累積刺激性試験（ミニブタ）において、本剤の反復投与による皮膚累積刺激性が示唆されている（2.6.6.8.2.4）ことも考慮して設定した。
- 8.4 本剤を同一部位に連日貼付・除去を繰り返した場合、皮膚角質層の剥離等が生じ、血中濃度が増加するおそれがあるため、貼付箇所を毎回変更するよう注意喚起した。
- 8.5 貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合に、過量投与となるおそれがあるため記載した。
- 8.6 本剤を用いた皮膚光感作性試験（モルモット）において本剤による皮膚光感作性が示唆されており（2.6.6.8.2.7）、本剤剥離後も含めて注意喚起した。

1.8.3.5 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.3.5.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者、電解質異常（低カリウム血症等）のある患者

QT 延長、心室頻拍（torsade 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。[11.1.1 参照]

9.1.2 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者

迷走神経刺激作用により、徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。

9.1.3 消化性潰瘍の既往歴のある患者

胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により、消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。

9.1.4 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者

気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により、症状が悪化する可能性がある。

9.1.5 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者

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

9.1.1 国内臨床試験において、QT 延長、心ブロック等が報告されていることから、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）のある患者では、本剤使用により重篤な不整脈に移行する可能性があるため、観察を十分に行うよう注意喚起した。

9.1.2 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がある患者では、本剤の迷走神経刺激作用により徐脈又は不整脈が誘発されることが考えられることから設定した。

9.1.3 本剤のコリン作動性作用により胃酸分泌及び消化管運動が促進され、消化性潰瘍を悪化させる可能性があることから設定した。

9.1.4 本剤のコリン作動性作用により気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌が亢進し、気管支喘息又は閉塞性肺疾患の症状が悪化することが考えられることから設定した。

9.1.5 本剤のコリン作動性作用により線条体のコリン系神経が亢進し、錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）の症状を誘発又は悪化させることが考えられることから設定した。

1.8.3.5.2 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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使用すること。ドネペジル塩酸塩経口製剤において、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。

ドネペジル塩酸塩経口製剤に準じて設定した。動物実験（ラット、ドネペジル塩酸塩 10 mg/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抑制が報告されている（2.6.6.6 参照）。

1.8.3.5.3 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ラットに ^{14}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。

ドネペジル塩酸塩経口製剤に準じて設定した。ラットに ^{14}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（2.6.4.6.5 参照）。

1.8.3.5.4 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

本剤において小児に対する使用経験がないことから設定した。

1.8.3.6 相互作用

10. 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。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

本剤は、ドネペジル塩酸塩経口製剤と同様に、主に薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝されると考えられる（2.5.3.2.2 参照）。

本剤の薬理作用により、作用を増強させる可能性のある薬剤や作用を減弱させる可能性のある薬剤について記載し、併用注意として設定した。

1.8.3.7 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

1.8.3.7.1 重大な副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 QT 延長（1～3%未満）、心室頻拍（torsade de pointes を含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈（いずれも頻度不明）、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）（0.1～1%未満）、失神（頻度不明）

心停止に至ることがある。[9.1.1 参照]

11.1.2 心筋梗塞、心不全（いずれも頻度不明）

11.1.3 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（いずれも頻度不明）

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。

11.1.4 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）

11.1.5 脳性発作（てんかん、痙攣等）、脳出血、脳血管障害（いずれも頻度不明）

11.1.6 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。

11.1.7 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、使用を中止し、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 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。

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK の上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等があらわれた場合には、使用を中止し、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。

11.1.9 呼吸困難（頻度不明）

11.1.10 急性膵炎（頻度不明）

11.1.11 急性腎障害（頻度不明）

11.1.12 原因不明の突然死（頻度不明）

11.1.13 血小板減少（頻度不明）

いずれもドネペジル塩酸塩経口製剤に準じて設定した。副作用の発現頻度は、国内第Ⅲ相臨床試験（TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験）に基づく（2.7.4.8 参照）。

1.8.3.7.2 その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | | |
|--------------|--|-----------------------------------|---|--|
| | 3%以上 | 1～3%未満 | 1%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
| 適用部位障害 | 適用部位そう痒感 (24.9%)、 適用部位紅斑 (24.3%)、接触皮 膚炎(12.6%) | 適用部位小水 疱、適用部位 丘疹、適用部 位変色 | 適用部位浮腫、適用 部位皮膚剥脱、適用 部位びらん、適用部 位発疹、適用部位乾 燥、適用部位湿疹、 適用部位蕁麻疹、適 用部位ざ瘡 | |
| 皮膚 | | | 痒疹、湿疹 | 発疹、そう痒感 |
| 消化器 | | 下痢、食欲不 振 | 胃炎、嘔気、嘔吐、 腹部不快感、消化不 良、胃食道逆流性疾 患、軟便 | 腹痛、便秘、流涎、嚥下障害、便失禁 |
| 精神神経系 | | 不眠 | 易怒性、攻撃性、抑 うつ、易刺激性 | 興奮、不穏、眠気、幻覚、せん妄、妄 想、多動、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 | | | めまい | 徘徊、振戦、頭痛、昏迷 |
| 肝臓 | | | ALT、 γ -GTPの上 昇 | LDH、AST、Al-Pの上昇 |
| 循環器 | | | 心室性期外収縮、徐 脈、心筋虚血、結節 性調律、不整脈、上 室性期外収縮、頻 脈、血圧上昇 | 動悸、血圧低下、心房細動 |
| 泌尿器 | | | 夜間頻尿 | BUNの上昇、尿失禁、頻尿、尿閉 |
| 血液 | | | 貧血 | 白血球減少、ヘマトクリット値減少 |
| その他 | | | CK、トリグリセラ イドの上昇、体重減 少、体重増加、湿性 咳嗽、鼻漏 | 総コレステロール、アミラーゼ、尿アミ ラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒、 筋痛、顔面紅潮、脱力感、胸痛、発汗、 顔面浮腫、発熱、縮瞳 |

注1) 本剤承認時までの臨床試験では発現していないが、ドネペジル塩酸塩経口製剤の添付文書に記載のある副作用を、頻度不明として記載した。

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験（TK-023-0301 試験及び TK-023-0302 試験）で、本剤の安全性解析の対象となった 382 例に認められた副作用を記載した（2.7.4.8 参照）。

「11.2 その他の副作用」では3%以上、1~3%未満、1%未満の区切りで記載し、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では認められず、ドネペジル塩酸塩経口製剤でのみ報告されている副作用については、頻度不明とした。

1.8.3.8 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、虚脱、痙攣及び縮瞳等のコリン系副作用を引き起こす可能性がある。筋脱力の可能性もあり、呼吸筋の弛緩により死亡に至ることもあり得る。[8.5 参照]

13.2 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。

ドネペジル塩酸塩を用いた動物実験において、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確認されている（2.4.2 参照）。本剤においても過量投与が起こり得る可能性があり、その際に生じる症状と処置について、ドネペジル塩酸塩経口製剤に準じて設定した。

1.8.3.9 適用上の注意

1.8.3.9.1 薬剤交付時の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。

14.1.2 小児の手及び目の届かない、高温にならない所に保管すること。

14.1.1 本剤の安定性を確保するために設定した。

14.1.2 小児が誤って本剤に触れ事故につながることを避け、本剤の安定性を確保できる場所に保管されるよう設定した。

1.8.3.9.2 薬剤貼付部位に関する注意

14.2 薬剤貼付部位に関する注意

14.2.1 本剤は、背部、上腕部又は胸部の正常で健康な皮膚で、清潔で乾燥した体毛が少ない、衣服を着用してもこすれにくい部位に貼付すること。

14.2.2 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位には貼付しないこと。

14.2.3 貼付部位にクリーム、ローション又はパウダー等を塗布しないこと。

14.2.4 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。

14.2.5 皮膚刺激を避けるため、貼付部位を毎回変更し、同一部位への貼付は、7日以上の間隔をあけること。[8.3、8.4 参照]

14.2.6 本剤を剥がした後は、貼付部位への直射日光を3週間は避けるよう指導すること。[8.6 参照]

14.2.1 国内臨床試験で有効性及び安全性が確認されている貼付部位を設定した。また、副作用発現を防ぐため正常で健康な皮膚に貼付することとし、本剤の粘着性が低下することを防ぐため清潔で乾燥した体毛が少ない、衣服を着用してもこすれにくい部位に貼付することとした。

14.2.2 本剤の皮膚刺激性から皮膚の損傷、湿疹・皮膚炎等が悪化するおそれがあるため、注意喚起のため設定した。

14.2.3 貼付部位にクリーム、ローション又はパウダー等を塗布することにより、本剤の粘着性が低下するのを防ぐため設定した。

14.2.4 発汗、汚れ等のある皮膚では、本剤の粘着性がそこなわれる可能性があるため設定した。

14.2.5 本剤の副作用として適用部位紅斑、適用部位そう痒感、接触皮膚炎等が報告されており、同一部位に繰り返し貼付することにより、皮膚症状が発現する可能性があるため設定した。また、同一部位への貼付間隔については、国内臨床試験での使用方法等を参考に設定した。

14.2.6 国内臨床試験時の実施状況を踏まえ、直射日光を避ける期間を設定した。

1.8.3.9.3 薬剤貼付時の注意

14.3 薬剤貼付時の注意

- 14.3.1 原則、1回につき1枚のみ貼付すること。また、貼付24時間後に新しい製剤に貼り替えること。
- 14.3.2 本剤が剥がれた場合は、その時点で新しい製剤に貼り替え、予定していた次の貼り替え時間に改めて新しい製剤に貼り替えること。
- 14.3.3 貼付部位を外部熱（過度の直射日光、あんか、サウナ等のその他の熱源）に曝露させないこと。貼付部位の温度が上昇すると本剤からのドネペジルの吸収量が増加し、血中濃度が上昇するおそれがある。
- 14.3.4 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。
- 14.3.5 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。
- 14.3.6 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。

- 14.3.1 誤って、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤が貼付され、過量投与になることを避けるため設定した。
- 14.3.2 本剤が剥がれた場合の対応について記載した。
- 14.3.3 *In vitro* 皮膚透過性試験より、貼付部位の温度が上昇すると本剤からのドネペジル吸収量が増加し、血中濃度が上昇するおそれがある（2.7.2.3.5.6）と考えられることから記載した。
- 14.3.4 開封時にハサミ等により誤って本剤を切断するおそれがあるため設定した。
- 14.3.5 本剤をハサミ等で切って使用されることを防止するため設定した。
- 14.3.6 本剤を適切に使用するため設定した。

1.8.3.9.4 薬剤貼付後の注意

14.4 薬剤貼付後の注意

- 14.4.1 貼付24時間後も本剤の成分が残っているため、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。
- 14.4.2 本剤を扱った後は、手に付着した薬剤を除去するため、手を洗うこと。手洗い前に目に触れないこと。

- 14.4.1 貼付24時間後も本剤の成分が残っているため、使用済みの製剤に小児が誤って触れ事故につながらないように設定した。
- 14.4.2 本剤の取り扱い時、手に有効成分が付着する可能性がある。付着した成分によって、眼症状が起きることを防ぐため設定した。

1.8.3.10 その他の注意

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（イヌ）で、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。

15.2.2 本剤を用いた動物実験（モルモット）で、皮膚光感作性が確認されている。[8.6 参照]

15.2.1 ドネペジル塩酸塩経口製剤に準じて設定した。

15.2.2 モルモットを用い、皮膚光感作性を確認した結果、ごく軽度から明瞭な紅斑及び軽度の浮腫が認められ、皮膚光感作性が示唆された（2.6.6.8.2.7 参照）。

貯 法：室温保存
有効期間：3年
劇薬、処方箋医薬品^注

| | | |
|------|--------|------|
| | 27.5mg | 55mg |
| 承認番号 | ●●●● | ●●●● |
| 販売開始 | | - |

アルツハイマー型認知症治療剤
ドネペジル経皮吸収型製剤

アリドネ[®]パッチ 27.5mg

アリドネ[®]パッチ 55mg

ALLYDONE[®] Patches

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

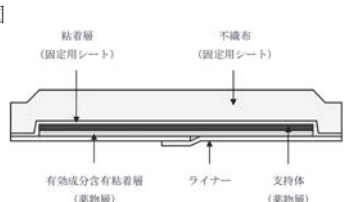
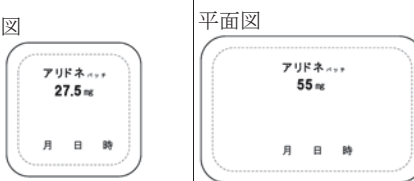
本剤の成分又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| | | |
|------|---|-----------------|
| 販売名 | アリドネパッチ 27.5mg | アリドネパッチ 55mg |
| 有効成分 | 1 枚中 ドネペジル 27.5mg | 1 枚中 ドネペジル 55mg |
| 添加剤 | スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、水素添加ロジングリセリンエステル、流動パラフィン、その他 3 成分 | |

3.2 製剤の性状

| | | | |
|-------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 販売名 | アリドネパッチ 27.5mg | アリドネパッチ 55mg | |
| 外観・性状 | 白色～淡黄色半透明の膏体を支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した四隅が丸い四角形の製剤に、固定用の粘着シートを重ね合わせた経皮吸収型製剤である。 | | |
| 外形 | <p>断面図</p>  <p>平面図</p>  | | |
| 大きさ | 固定用シート | 81mm×81mm 面積：63cm ² | 89mm×134mm 面積：115cm ² |
| | 薬物層 | 67mm×67mm 面積：44cm ² | 75mm×120mm 面積：88cm ² |

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 1 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- 2 アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。
- 3 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- 4 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

6. 用法及び用量

通常、軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、1日1回27.5mgを貼付する。高度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、27.5mgで4週間以上経過後、55mgに増量する。なお、症状により1日1回27.5mgに減量できる。
本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 1 55mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら使用すること。
- 2 他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネペジル塩酸塩、リバスチグミン、ガランタミン）と併用しないこと。
- 3 医療従事者、家族などの管理のもとで使用すること。

8. 重要な基本的注意

- 1 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤使用で効果が認められない場合、漫然と使用しないこと。
- 2 アルツハイマー型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者等に十分に説明すること。
- 3 本剤の貼付による皮膚症状を避けるため、貼付部位を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の一時休薬、あるいは使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[14.2.5 参照]
- 4 本剤を同一部位に連日貼付・除去を繰り返した場合、皮膚角質層の剥離等が生じ、血中濃度が増加するおそれがあるため、貼付部位を毎回変更すること。[14.2.5 参照]
- 5 本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付すると過量投与となるおそれがあるため、貼り替えの際は先に貼付している製剤を除去したことを十分確認するよう患者及び介護者等に指導すること。[13.1 参照]
- 6 光線過敏症が発現するおそれがあるため、衣服で覆う等、貼付部位への直射日光を避けること。また、本剤を剥がした後も、貼付していた部位への直射日光を避けること。[14.2.6、15.2.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者、電解質異常（低カリウム血症等）のある患者

QT延長、心室頻拍（torsade 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。[11.1.1 参照]

9.1.2 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者

迷走神経刺激作用により、徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。

9.1.3 消化性潰瘍の既往歴のある患者

胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により、消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。

9.1.4 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者

気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により、症状が悪化する可能性がある。

9.1.5 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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使用すること。ドネペジル塩酸塩経口製剤において、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 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。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--------------------------------|------------------------------------|
| スキサメトニウム塩化物水和物 | 筋弛緩作用を増強する可能性がある。 | 併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。 |
| コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロニウム塩化物 ベタネコール塩化物 アクラトニウム ナバジシル酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 アンベノニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピリドスチグミン臭化物 ネオスチグミン等 | 迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。 | 本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。 |
| CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等 | 本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。 | 併用薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) 阻害作用による。 |
| プロモクリプチン メシル酸塩 イストラデフィリン | | |

| | | |
|--|--------------------------------------|------------------------------------|
| キニジン硫酸塩水和物等 | | 併用薬剤のチトクローム P450 (CYP2D6) 阻害作用による。 |
| カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン等 | 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 (CYP3A4) の誘導による。 |
| 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 マザ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 | 本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。 | 本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 | 消化性潰瘍を起こす可能性がある。 | コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 QT延長（1～3%未満）、心室頻拍（torsade de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈（いずれも頻度不明）、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）（0.1～1%未満）、失神（頻度不明）

心停止に至ることがある。[9.1.1 参照]

11.1.2 心筋梗塞、心不全（いずれも頻度不明）

11.1.3 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（いずれも頻度不明）

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。

11.1.4 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）

11.1.5 脳性発作（てんかん、痙攣等）、脳出血、脳血管障害（いずれも頻度不明）

11.1.6 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。

11.1.7 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、使用を中止し、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 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。

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK の上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等があらわれた場合には、使用を中止し、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。

11.1.9 呼吸困難（頻度不明）

11.1.10 急性肺炎（頻度不明）

11.1.11 急性腎障害（頻度不明）

11.1.12 原因不明の突然死（頻度不明）

11.1.13 血小板減少（頻度不明）

11.2 その他の副作用

| | 3%以上 | 1～3%未満 | 1%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|----------|--|---|---|--|
| 適用部位障害 | 適用部位 そう痒感 (24.9%)、 適用部位紅 斑(24.3%) 、接触皮膚 炎(12.6%) | 適用部位 小水疱、 適用部位 丘疹、適 用部位変 色 | 適用部位浮腫 、適用部位皮 膚剥脱、適用 部位びらん、 適用部位発疹 、適用部位乾 燥、適用部位 湿疹、適用部 位蕁麻疹、適 用部位ざ瘡 | |
| 皮膚 | | | 痒疹、湿疹 | 発疹、そう痒感 |
| 消化器 | | 下痢、食 欲不振 | 胃炎、嘔気、 嘔吐、腹部不 快感、消化不 良、胃食道逆 流性疾患、軟 便 | 腹痛、便秘、 流涎、嚥下障 害、便失禁 |
| 精神神経系 | | 不眠 | 易怒性、攻撃 性、抑うつ、 易刺激性 | 興奮、不穏、 眠気、幻覚、 せん妄、妄想 、多動、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 | | | めまい | 徘徊、振戦、 頭痛、昏迷 |
| 肝臓 | | | ALT、 γ -GTPの上昇 | LDH、AST、 ALPの上昇 |
| 循環器 | | | 心室性期外収 縮、徐脈、心 筋虚血、結節 性調律、不整 脈、上室性期 外収縮、頻脈 、血圧上昇 | 動悸、血圧低 下、心房細動 |
| 泌尿器 | | | 夜間頻尿 | BUNの上昇、 尿失禁、頻尿 、尿閉 |
| 血液 | | | 貧血 | 白血球減少、 ヘマトクリッ ト値減少 |
| その他 | | | CK、トリグリ セライドの上 昇、体重減少 、体重増加、 湿性咳嗽、鼻 漏 | 総コレステロ ール、アミラ ーゼ、尿アミ ラーゼの上昇 、倦怠感、む くみ、転倒、 筋痛、顔面紅 潮、脱力感、 胸痛、発汗、 顔面浮腫、発 熱、縮瞳 |

注1) 本剤承認時までの臨床試験では発現していないが、ドネペジル塩酸塩経口製剤の添付文書に記載のある副作用を、頻度不明として記載した。

13. 過量投与

13.1 症状

コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、虚脱、痙攣及び縮瞳等のコリン系副作用を引き起こす可能性がある。筋脱力の可能性もあり、呼吸筋の弛緩により死亡に至ることもあり得る。[8.5 参照]

13.2 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。
- 14.1.2 小児の手及び目の届かない、高温にならない所に保管すること。

14.2 薬剤貼付部位に関する注意

- 14.2.1 本剤は、背部、上腕部又は胸部の正常で健康な皮膚で、清潔で乾燥した体毛が少ない、衣服を着用してもこすれにくい部位に貼付すること。
- 14.2.2 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位には貼付しないこと。
- 14.2.3 貼付部位にクリーム、ローション又はパウダー等を塗布しないこと。
- 14.2.4 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。
- 14.2.5 皮膚刺激を避けるため、貼付部位を毎回変更し、同一部位への貼付は、7日以上の間隔をあけること。[8.3、8.4 参照]
- 14.2.6 本剤を剥がした後は、貼付部位への直射日光を3週間は避けるよう指導すること。[8.6 参照]

14.3 薬剤貼付時の注意

- 14.3.1 原則、1回につき1枚のみ貼付すること。また、貼付24時間後に新しい製剤に貼り替えること。
- 14.3.2 本剤が剥がれた場合は、その時点で新しい製剤に貼り替え、予定していた次の貼り替え時間に改めて新しい製剤に貼り替えること。
- 14.3.3 貼付部位を外部熱（過度の直射日光、あんか、サウナ等のその他の熱源）に曝露させないこと。貼付部位の温度が上昇すると本剤からのドネペジルの吸収量が増加し、血中濃度が上昇するおそれがある。
- 14.3.4 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。
- 14.3.5 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。
- 14.3.6 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。

14.4 薬剤貼付後の注意

- 14.4.1 貼付24時間後も本剤の成分が残っているため、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。
- 14.4.2 本剤を扱った後は、手に付着した薬剤を除去するため、手を洗うこと。手洗い前に目に触れないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 動物実験（イヌ）で、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。
- 15.2.2 本剤を用いた動物実験（モルモット）で、皮膚光感作性が確認されている。[8.6 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

(1) 健康高齢男性を対象とした反復貼付試験

健康高齢男性12例を対象にドネペジル27.5mg含有製剤を貼付した時の血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付後、24時間で C_{max} に達し、その後も緩やかに上昇を続け、血漿中トラフ濃度の推移から投与17日には定常状態に達したと考えられた。ドネペジル27.5mg含有製剤とドネペジル塩酸塩経口製剤5mgの定常状態における AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は1.0（0.82～1.12）であったことから、本剤27.5mgの1日1回貼付がドネペジル塩酸塩5mg経口製剤1日1回投与と同等の曝露量を示すことが確認された¹⁾。

薬物動態パラメータの比較

| 投与時点 | 薬物動態パラメータ | 幾何平均値の比 ^{注2)} | 90%信頼区間 | |
|-------|-----------------------------------|------------------------|---------|------|
| | | | 下限値 | 上限値 |
| 初回投与時 | AUC _{0-24h} (ng・h/mL) | 0.7 | 0.45 | 0.97 |
| | C _{max} (ng/mL) | 1.1 | 0.79 | 1.41 |
| 最終投与時 | AUC _{0-24h} (ng・h/mL) | 1.0 | 0.82 | 1.12 |
| | C _{max} (ng/mL) | 0.8 | 0.67 | 0.92 |

注2) ドネペジル 27.5mg 含有製剤/ドネペジル塩酸塩経口製剤 5mg

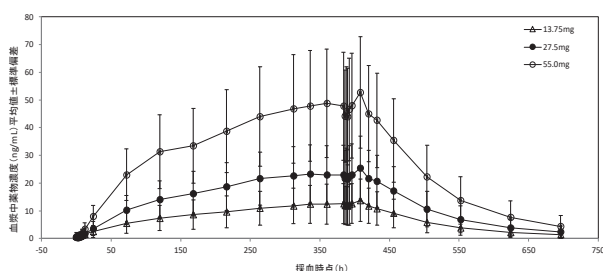
(2) 健康高齢男性を対象とした用量と血漿中ドネペジル濃度に関する線形性試験

健康高齢男性を対象に本剤 27.5mg 及び 55mg を背部に 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した時の血漿中ドネペジル濃度推移を図に示した。定常状態の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 13.75~55mg^{注3)} の用量範囲で線形性が確認され、血漿中ドネペジルは用量に比例して増加すると考えられた²⁾。

薬物動態パラメータ

| 貼付時点 | 投与量 | 例数 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-24h} (ng・h/mL) | t _{max} (h) | t _{1/2} (h) |
|-------|--------|----|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 初回貼付時 | 27.5mg | 33 | 3.59 ± 2.52 | 41.24 ± 40.08 | 24 | - |
| | 55mg | 31 | 7.94 ± 4.02 | 84.64 ± 52.38 | 24 | - |
| 最終貼付時 | 27.5mg | 33 | 25.46 ± 11.58 | 557.48 ± 262.43 | 24 | 81.54 ± 22.50 |
| | 55mg | 31 | 52.82 ± 20.11 | 1153.49 ± 446.92 | 24 | 75.86 ± 17.89 |

C_{max}、AUC_{0-24h} 及び t_{1/2} は平均値±標準偏差、t_{max} は中央値



13.75 mg : n = 33、27.5 mg : n = 33、55 mg : n = 31

用量別の反復貼付時の血漿中ドネペジル濃度の推移^{注3)}

(3) 健康高齢男性を対象とした貼付部位検討試験

健康高齢男性 64 例を対象に、本剤 13.75mg を背部、上腕部又は胸部に 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した際、定常状態 (Day17) における背部と上腕部の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ 1.03 (0.96~1.11) 及び 1.08 (1.03~1.14) で、背部と胸部の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ 1.03 (0.96~1.11) 及び 1.04 (0.97~1.12) であることから、背部と上腕部及び胸部貼付時の薬物動態は同等であることが確認された³⁾。

注3) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、軽度~中等度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、1 日 1 回 27.5mg を貼付する。高度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、27.5mg で 4 週間以上経過後、55mg に増量する。なお、症状により 1 日 1 回 27.5mg に減量できる。本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24 時間毎に貼り替える。」である。

16.3 分布

In vitro において、ヒト血漿蛋白結合率の平均は 88.9%であり、in vivo での血清蛋白結合率は 92.6%であった⁴⁾。

16.4 代謝

主代謝経路は N-脱アルキル化反応であり、それに次いで O-脱メチル化反応とそれに続くグルクロン酸抱合反応であると考えられた。N-脱アルキル化反応には主として CYP3A4 が、また O-脱メチル化反応には主として CYP2D6 が関与していることが示唆された⁵⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性を対象にドネペジル塩酸塩経口製剤 2mg 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⁶⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象にドネペジル塩酸塩経口製剤 5mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、健康成人と比較して差異は認められなかった⁷⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

アルコール性肝硬変患者を対象にドネペジル塩酸塩経口製剤 5mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、健康成人と比較して肝疾患患者の C_{max} が 1.4 倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった⁸⁾ (外国人データ)。

16.6.3 高齢者

高齢者を対象にドネペジル塩酸塩経口製剤 2mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して、消失半減期が 1.5 倍有意に延長したが、C_{max}、t_{max} 及び AUC に有意な差は認められなかった⁹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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本剤 27.5mg を 24 週間又はドネペジル塩酸塩経口製剤 5mg を 24 週間 (3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 22 週間投与) 投与する二重盲検比較試験を実施した。24 週時の ADAS-J cog (認知機能検査) のベースラインからの変化量を以下に示す。本剤 27.5mg 群とドネペジル塩酸塩経口製剤群との最小二乗平均値の差 (95%信頼区間) は -0.9 (-2.01~0.14) であり、群間差の 95%信頼区間の上限が非劣性限界値 2.15 を下回ったことから、ドネペジル塩酸塩経口製剤群に対する本剤 27.5mg 群の非劣性が検証された。

投与 24 週後の ADAS-J cog の変化量 (共分散分析) (認知機能検査)

| | 統計量 | 本剤 27.5mg (n=138) | ドネペジル塩酸塩 経口製剤 (n=123) |
|--------------|----------------|----------------------|-----------------------------|
| 24 週後 変化量 | 最小二乗平均値 ± 標準誤差 | -0.71 ± 0.37 | 0.23 ± 0.40 |
| | 95%信頼区間 | -1.44~0.03 | -0.55~1.01 |
| 投与群間 差 | 最小二乗平均値 ± 標準誤差 | -0.93 ± 0.54 | - |
| | 95%信頼区間 | -2.01~0.14 | - |

解析モデル : ADAS-J cog の変化量 = 群 + ベースラインの ADAS-J cog

二重盲検期の副作用の発現率は本剤 27.5mg 群で 52.6% (91/173 例) であった。主な副作用は、適用部位紅斑 24.9% (43/173 例)、適用部位そう痒感 22.5% (39/173 例) 及び接触皮膚炎 11.0% (19/173 例) 等であった¹⁰⁾。

二重盲検期を完了した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本剤 27.5mg を 28 週間投与する非盲検継続投与試験 (本剤 27.5mg 群は二重盲検期と併せて 52 週間投与、ドネペジル塩酸塩経口製剤群は本剤 27.5mg に切り替えて 28 週間投与) を実施した。非盲検期の副作用の発現率は本剤 27.5mg 群で 20.5% (32/156 例)、切り替え群で 46.9% (68/145 例) であった。主な副作用は、本剤 27.5mg 群で適用部位紅斑が 9.0% (14/156 例)、適用部位そう痒感が 7.7% (12/156 例)、接触皮膚炎が 2.6% (4/156 例) であり、切り替え群で適用部位そう痒感が 23.4% (34/145 例)、適用部位紅斑が 15.9% (23/145 例)、接触皮膚炎が 9.0% (13/145 例) であった¹⁰⁾。

〈高度のアルツハイマー型認知症〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

ドネペジル塩酸塩経口製剤 10mg を 3 ヶ月以上投与している高度のアルツハイマー型認知症患者を対象に本剤 55mg を 52 週間投与する非盲検長期投与試験を実施した。本剤 55mg 投与後の MMSE (認知機能検査) 及び ABC 認知症スケール (全般臨床症状評価) のベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

投与 24 週後の MMSE の変化量 (認知機能検査)

| 評価時期 | 統計量 | 本剤 55mg |
|----------|------------|------------|
| ベースライン | 例数 | 63 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 8.1 ± 3.4 |
| | 95%信頼区間 | 7.25~8.94 |
| 24 週後変化量 | 例数 | 52 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | -0.2 ± 3.0 |
| | 95%信頼区間 | -1.02~0.63 |

投与 24 週後の ABC 認知症スケールの変化量 (全般臨床症状評価)

| 評価時期 | 統計量 | 本剤 55mg |
|----------|------------|-------------|
| ベースライン | 例数 | 63 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 64.5 ± 11.5 |
| | 95%信頼区間 | 61.65~67.43 |
| 24 週後変化量 | 例数 | 52 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | -3.5 ± 10.0 |
| | 95%信頼区間 | -6.26~-0.66 |

副作用の発現率は本剤 55mg 群で 68.8% (44/64 例) であった。主な副作用は、適用部位紅斑 29.7% (19/64 例)、適用部位そう痒感 25.0% (16/64 例)、接触皮膚炎 20.3% (13/64 例)、適用部位小水疱 4.7% (3/64 例)、適用部位皮膚剥脱及び適用部位浮腫が各 3.1% (2/64 例) 等であった¹¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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。ドネペジルは、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¹²⁻¹⁵⁾。

18.2 AChE 阻害作用及び AChE に対する選択性

ドネペジル塩酸塩において *in vitro* での AChE 阻害作用の IC₅₀ 値は 6.7nmol/L であり、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用の IC₅₀ 値は 7,400nmol/L であった。AChE に対し選択的な阻害作用を示した¹²⁾。

18.3 脳内 AChE 阻害作用及び ACh 増加作用

ドネペジル塩酸塩の経口投与により、ラット脳の AChE を阻害し、また脳内 ACh を増加させた¹³⁻¹⁴⁾。

18.4 学習障害改善作用

- (1) 脳内コリン作動性神経機能低下モデル (内側中隔野の破壊により学習機能が障害されたラット) において、ドネペジル塩酸塩の経口投与により学習障害改善作用を示した¹⁵⁾。
- (2) アルツハイマー病の動物モデルである基底核イボテン酸注入破壊ラットにおいて、本剤の経皮投与により学習改善効果が認められた¹⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ドネペジル (Donepezil) (JAN, INN)

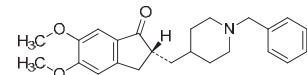
化学名：(2*R*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one

分子式：C₂₄H₂₉N_O₃

分子量：379.49

性状：白色の結晶性の粉末である。

構造式：



及び鏡像異性体

融点：95.0~96.7°C

22. 包装

〈アリドネパッチ 27.5mg〉

14 枚 (1 枚×14)、28 枚 (1 枚×28)

〈アリドネパッチ 55mg〉

14 枚 (1 枚×14)、28 枚 (1 枚×28)

23. 主要文献

- 1) 社内資料：相対バイオアベイラビリティ試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.1.2.2)
- 2) 社内資料：線形性試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1)
- 3) 社内資料：貼付部位検討試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.2.2)
- 4) 社内資料：分布 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.3.2)
- 5) 松井賢司ほか：薬物動態。2000;15 (2) :101-111
- 6) 社内資料：代謝及び排泄 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.3.3)
- 7) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1998;46 (S.1) :56-60
- 8) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1998;46 (S.1) :51-55
- 9) 社内資料：年齢 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.3.5.1)
- 10) 社内資料：軽度及び中等度アルツハイマー病患者を対象とした非劣性試験及び継続投与試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.5.5.3、2.7.3.3、2.7.4.2)
- 11) 社内資料：高度アルツハイマー病患者を対象とした長期投与試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2)
- 12) 山西嘉晴ほか：薬理と治療。1998;26 (S) :S1277-S1282
- 13) 山西嘉晴ほか：薬理と治療。1998;26 (S) :S1283-S1294
- 14) 小笹貴史ほか：薬理と治療。1998;26 (S) :S1303-S1311
- 15) 小倉博雄ほか：薬理と治療。1998;26 (S) :S1313-S1320
- 16) 社内資料：イボテン酸注入学習障害モデルラットに対する効力を裏付ける試験 (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

興和株式会社 くすり相談センター

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

25. 保険給付上の注意

薬価収載時に記載予定

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

帝國製薬株式会社

香川県東かがわ市三本松 567 番地

26.2 販売元

興和株式会社

東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

目次

| | | |
|-----|-----------------|---|
| 1.9 | 一般的名称に係る文書..... | 2 |
|-----|-----------------|---|

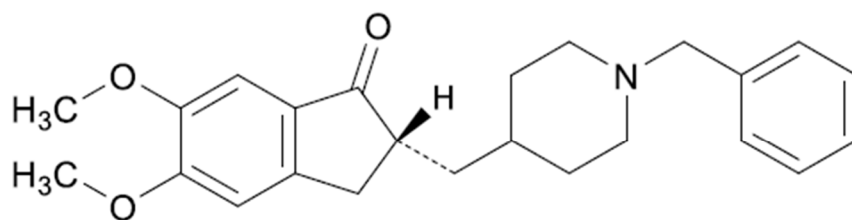
1.9 一般的名称に係る文書

本申請品目に係る有効成分の一般的名称は、「医薬品の一般的名称について」（令和3年1月20日付薬生薬審発0120第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により以下のとおり通知された。

登録番号 302-3-B10

JAN（日本名）：ドネペジル

JAN（英名）：Donepezil



及び鏡像異性体

$C_{24}H_{29}NO_3$

(2RS)-2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]-5,6-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

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

目次

| | |
|------------------------------|---|
| 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ | 2 |
|------------------------------|---|

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

平成 26 年 9 月 19 日一部変更承認時のアリセプト錠 3 mg 他 10 品目承認申請資料概要 M.1.10 より引用 (化学名、構造式について改変)

| | |
|---------------|--|
| 化学名・別名 | (2 <i>RS</i>)-2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]-5,6-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-1-オン (別名：ドネペジル)、その塩類及びその製剤 |
| 構造式 | <p>及び鏡像異性体</p> |
| 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 | <p>(錠剤について記載する)</p> <p><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></p> <p>通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1~2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。</p> <p><レビー小体型認知症における認知症症状の改善></p> <p>通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1~2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により 5 mg まで減量できる。</p> |
| 劇薬等の指定 | 毒薬：原体、劇薬：製剤、指定・要指示：原体・製剤 |
| 市販名および有効成分・分量 | <p>原体：アリセプト (ドネペジル塩酸塩)</p> <p>製剤：アリセプト錠 3 mg (1 錠中にドネペジル塩酸塩 3 mg を含有)</p> <p>アリセプト錠 5 mg (1 錠中にドネペジル塩酸塩 5 mg を含有)</p> <p>アリセプト錠 10 mg (1 錠中にドネペジル塩酸塩 10 mg を含有)</p> <p>アリセプト細粒 0.5% (1 g 中にドネペジル塩酸塩 5 mg を含有)</p> <p>アリセプト D 錠 3 mg (1 錠中にドネペジル塩酸塩 3 mg を含有)</p> <p>アリセプト D 錠 5 mg (1 錠中にドネペジル塩酸塩 5 mg を含有)</p> <p>アリセプト D 錠 10 mg (1 錠中にドネペジル塩酸塩 10 mg を含有)</p> <p>アリセプト内服ゼリー 3 mg (1 個中にドネペジル塩酸塩 3 mg を含有)</p> <p>アリセプト内服ゼリー 5 mg (1 個中にドネペジル塩酸塩 5 mg を含有)</p> <p>アリセプト内服ゼリー 10 mg (1 個中にドネペジル塩酸塩 10 mg を含有)</p> <p>アリセプトドライシロップ 1% (1 g 中にドネペジル塩酸塩 10 mg を含有)</p> |

| | | | | | | | |
|----|-----|------|---------|------|-------------------|-------------------|---|
| 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 | 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 |

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

- 8) 横紋筋融解症（頻度不明） 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 9) 呼吸困難（0.1%未満） 呼吸困難があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 急性膵炎（0.1%未満） 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。
- 11) 急性腎不全（0.1%未満） 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。
- 12) 原因不明の突然死（0.1%未満）
- 13) 血小板減少（0.1%未満） 血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| | 1～3%未満 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------------------|---------------|---|------------------|---------------|
| 過敏症 ^{注)} | | 発疹、掻痒感 | | |
| 消化器 | 食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢 | 腹痛、便秘、流涎 | 嚥下障害、便失禁 | |
| 精神神経系 | | 興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、抑うつ、無感情 | リビドー亢進、多弁、躁状態、錯乱 | 悪夢 |
| 中枢・末梢神経系 | | 徘徊、振戦、頭痛、めまい | 昏迷 | |
| 肝臓 | | LDH、AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-Pの上昇 | | |
| 循環器 | | 動悸、血圧上昇、血圧低下 | | 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 | 顔面紅潮、脱力感、胸痛 | 発汗、顔面浮腫、発熱、縮瞳 |

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

| | |
|----|---|
| | 発現頻度は、軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時までの臨床試験及び使用成績調査、高度のアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症承認時までの臨床試験の結果をあわせて算出した。 |
| 会社 | エーザイ株式会社 原体・製剤：製造 |

| | |
|---------------------------|---|
| 化学名・ 別名 | |
| 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、軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、1日1回27.5 mgを貼付する。高度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、27.5 mgで4週間以上経過後、55 mgに増量する。なお、症状により1日1回27.5 mgに減量できる。 本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。 |
| 劇薬等の 指定 | |
| 市販名お よび有効 成分・分 量 | 原体：ドネペジル 製剤：アリドネパッチ 27.5 mg (1枚中にドネペジル 27.5 mg を含有) アリドネパッチ 55 mg (1枚中にドネペジル 55.0 mg を含有) |

| 毒性 | | 動物種 | 投与 期間 | 投与 経路 | 投与量 (mg/body/ 日) | 無毒性量 (mg/body/ 日) | 主な所見 |
|----|-----|----------|----------|----------|------------------------------------|-------------------------|---|
| | 亜急性 | ラット | 4週間 | 経皮 | 1.875、 3.75、7.5 | 3.75 | 全身性：振戦、体重増加の抑制、好中球比の増加、尿中電解質の変化 投与部位：発赤、表皮肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤、出血、皮膚の潰瘍 |
| | | イヌ | 4週間 | 経皮 | 41.25、 82.5、165 | 165 (雄) 82.5 (雌) | 全身性：振戦、筋攣縮、流涙、摂餌量の減少、尿量の減少、尿中電解質の変化 投与部位：発赤、表皮肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤 |
| | 慢性 | ミニブ タ | 39週間 | 経皮 | 175、350、 700 (mg/body/ 週) | 700 (mg/body/ 週) | 全身性：所見なし 投与部位：皮膚刺激 |

| | |
|-----|---|
| 副作用 | 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 |
| | 副作用発現率 170/318 例=53.5% |
| | 副作用の種類 件数 |
| | 適用部位そう痒感 96 |
| | 適用部位紅斑 89 |
| | 接触皮膚炎 37 |
| | 適用部位小水疱 5 |
| | 心電図 QT 延長 4 |
| | 高度のアルツハイマー型認知症 |
| | 副作用発現率 44/64 例=68.8% |
| | 副作用の種類 件数 |
| | 適用部位紅斑 20 |
| | 適用部位そう痒感 20 |
| | 接触皮膚炎 13 |
| | 適用部位小水疱 6 |
| | 適用部位皮膚剥脱 5 |
| | 1. 重大な副作用 |
| | 1.1 QT 延長（1～3%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（いずれも頻度不明）、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）（0.1～1%未満）、失神（頻度不明） 心停止に至ることがある。 |
| | 1.2 心筋梗塞、心不全（いずれも頻度不明） |
| | 1.3 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（いずれも頻度不明） 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。 |
| | 1.4 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明） |
| | 1.5 脳性発作（てんかん、痙攣等）、脳出血、脳血管障害（いずれも頻度不明） |
| | 1.6 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。 |
| | 1.7 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、使用を中止し、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 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。 |
| | 1.8 横紋筋融解症（頻度不明） |

筋肉痛、脱力感、CKの上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等があらわれた場合には、使用を中止し、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。

1.9 呼吸困難（頻度不明）

1.10 急性膵炎（頻度不明）

1.11 急性腎障害（頻度不明）

1.12 原因不明の突然死（頻度不明）

1.13 血小板減少（頻度不明）

2. その他の副作用

| | 3%以上 | 1～3%未満 | 1%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|----------|---|-----------------------|---|---|
| 適用部位障害 | 適用部位そう痒感 (24.9%)、適用部位紅斑 (24.3%)、接触皮膚炎 (12.6%) | 適用部位小水疱、適用部位丘疹、適用部位変色 | 適用部位浮腫、適用部位皮膚剥脱、適用部位びらん、適用部位発疹、適用部位乾燥、適用部位湿疹、適用部位蕁麻疹、適用部位ざ瘡 | |
| 皮膚 | | | 痒疹、湿疹 | 発疹、そう痒感 |
| 消化器 | | 下痢、食欲不振 | 胃炎、嘔気、嘔吐、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、軟便 | 腹痛、便秘、流涎、嚥下障害、便失禁 |
| 精神神経系 | | 不眠 | 易怒性、攻撃性、抑うつ、易刺激性 | 興奮、不穏、眠気、幻覚、せん妄、妄想、多動、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 | | | めまい | 徘徊、振戦、頭痛、昏迷 |
| 肝臓 | | | ALT、 γ -GTPの上昇 | LDH、AST、Al-Pの上昇 |
| 循環器 | | | 心室性期外収縮、徐脈、心筋虚血、結節性調律、不整脈、上室性期外収縮、頻脈、血圧上昇 | 動悸、血圧低下、心房細動 |
| 泌尿器 | | | 夜間頻尿 | BUNの上昇、尿失禁、頻尿、尿閉 |
| 血液 | | | 貧血 | 白血球減少、ヘマトクリット値減少 |

| | | | | | |
|---|------------------------------------|--|--|----------------------------------|--|
| | その他 | | | CK、トリグリセライドの上昇、体重減少、体重増加、湿性咳嗽、鼻漏 | 総コレステロール、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒、筋痛、顔面紅潮、脱力感、胸痛、発汗、顔面浮腫、発熱、縮腫 |
| 注1) 本剤承認時までの臨床試験では発現していないが、ドネペジル塩酸塩経口製剤の添付文書に記載のある副作用を、頻度不明として記載した。 | | | | | |
| 会社 | ■■■■■■■■■■ 原体：製造 帝國製薬株式会社 製剤：製造 | | | | |

1.12 添付資料一覧

第3部 (モジュール3)

| 添付資料 番号 | 試験番号 | タイトル | 報種類 (国内、海外) | 評価資料・ 参考資料の別 |
|---------------|----------------|---|----------------|-----------------|
| 3.2 データ又は報告書 | | | | |
| 3.2.S 原薬 | | | | |
| 3.2.S.1 一般情報 | | | | |
| 3.2.S.1.1 | — | 名称 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.1.2 | — | 構造 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.1.3 | — | 一般特性 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.2 製造 | | | | |
| 3.2.S.2.1 | — | 製造業者 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.2 | — | 製造方法及びプロセス・コントロール | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.3 | — | 原材料の管理 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4 | — | 重要工程及び重要中間体の管理 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.5 | — | プロセス・バリデーション/プロセス評価 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.6 | — | 製造工程の開発の経緯 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.3 特性 | | | | |
| 3.2.S.3.1 | — | 構造その他の特性の解明 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.3.2 | — | 不純物 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.4 原薬の管理 | | | | |
| 3.2.S.4.1 | — | 規格及び試験方法 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.2 | — | 試験方法 (分析方法) | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3 | — | 試験方法 (分析方法) のバリデーション | 国内 | 評価資料 |
| | W-0081 | 付録1: ドネペジルの [] に関する 分析法バリデーション [] 及び [] | 国内 | 評価資料 |
| | W-0083 | 付録2: ドネペジルの [] の分析法バリデーション | 国内 | 評価資料 |
| | W-0368 | 付録3: ドネペジルの [] の分析法バリデー ション | 国内 | 評価資料 |
| | TK-023-ASV-009 | 付録4: ドネペジル原薬の分析法バリデーション [] ([]) — | 国内 | 評価資料 |

| 添付資料 番号 | 試験番号 | タイトル | 報種類 (国内、海外) | 評価資料・ 参考資料の別 |
|-------------------|------------|--|----------------|-----------------|
| | W-████0367 | 付録5：ドネペジルの██████████の分析法バリデーション | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.4 | — | ロット分析 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.5 | — | 規格及び試験方法の妥当性 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.5 標準品又は標準物質 | | | | |
| 3.2.S.5 | — | 標準品又は標準物質 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.6 容器及び施栓系 | | | | |
| 3.2.S.6 | — | 容器及び施栓系 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.7 安定性 | | | | |
| 3.2.S.7.1 | — | 安定性のまとめ及び結論 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.7.2 | — | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.S.7.3 | — | 安定性データ | 国内 | 評価資料 |
| | W-████0082 | 付録1：ドネペジルの██████████の分析法バリデーション-██████及び██████ | 国内 | 評価資料 |
| | W-████0830 | 付録2：ドネペジルの██████████に関する分析法ベリフィケーション報告書 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P 製剤 | | | | |
| 3.2.P.1 製剤及び処方 | | | | |
| 3.2.P.1 | — | 製剤及び処方 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.2 製剤開発の経緯 | | | | |
| 3.2.P.2 | — | 製剤開発の経緯 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.3 製造 | | | | |
| 3.2.P.3.1 | — | 製造者 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.2 | — | 製造処方 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.3 | — | 製造工程及びプロセス・コントロール | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.4 | — | 重要工程及び重要中間体の管理 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.5 | — | プロセス・バリデーション/プロセス評価 | 国内 | 評価資料 |

| 添付資料 番号 | 試験番号 | タイトル | 報種類 (国内、海外) | 評価資料・ 参考資料の別 |
|----------------|--|--|----------------|-----------------|
| 3.2.P.4 添加剤の管理 | | | | |
| 3.2.P.4.1 | — | 規格及び試験方法 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.2 | — | 試験方法（分析方法） | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.3 | — | 試験方法（分析方法）のバリデーション | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.4 | — | 規格及び試験方法の妥当性 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.5 | — | 該当なし | — | — |
| 3.2.P.4.6 | — | 新規添加剤 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.5 製剤の管理 | | | | |
| 3.2.P.5.1 | — | 規格及び試験方法 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2 | — | 試験方法（分析方法） | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3 | — | 試験方法（分析方法）のバリデーション | 国内 | 評価資料 |
| | TK-023-ASV-001 | 付録1：TK-023の分析法バリデーション-定量法-の最終報告書 | 国内 | 評価資料 |
| | TK-023-ASV-002 | 付録2：TK-023の分析法バリデーション-放出性-の最終報告書 | 国内 | 評価資料 |
| | TK-023-ASV-003 | 付録3：TK-023の分析法バリデーション-純度試験（類縁物質）-の最終報告書 | 国内 | 評価資料 |
| | TK-023-ASV-004 | 付録4：TK-023の分析法バリデーション-確認試験-の最終報告書 | 国内 | 評価資料 |
| | TK-023-ASV-005 | 付録5：TK-023の分析法バリデーション- XXXXXXXXXX （類縁物質）-の最終報告書 | 国内 | 評価資料 |
| | TK-023-ASV-007 | 付録6：TK-023の分析法バリデーション-精度-の最終報告書 | 国内 | 評価資料 |
| | CC XXXX 0595 | 付録7：TK-023（ドネペジルテープ剤）の XXXXXXXXXX バリデーションの最終報告書 | 国内 | 評価資料 |
| | TK-023-IANV-019 | 付録8：ドネペジル一体型テープ剤の分析法バリデーション-残留溶媒- （ XXXXXXXXXX ）の最終報告書 | 国内 | 評価資料 |
| | TK-023-IANV-019-1 | 付録9：ドネペジル一体型テープ剤の分析法バリデーション-残留溶媒- （ XXXXXXXXXX ）の最終報告書 | 国内 | 評価資料 |
| | TK-023-IANV-020 | 付録10：ドネペジル一体型テープ剤の分析法バリデーション-残留溶媒- （ XXXXXXXXXX ）の最終報告書 | 国内 | 評価資料 |

| 添付資料 番号 | 試験番号 | タイトル | 報種類 (国内、海外) | 評価資料・ 参考資料の別 |
|-------------------|----------------|-------------------------|----------------|-----------------|
| 3.2.P.5.4 | — | ロット分析 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.5 | — | 不純物の特性 | 国内 | 評価資料 |
| | A-0459N | 付録1：TK-023 試験報告書 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.6 | — | 規格及び試験方法の妥当性 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.6 標準品又は標準物質 | | | | |
| 3.2.P.6 | — | 標準品又は標準物質 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.7 容器及び施栓系 | | | | |
| 3.2.P.7 | — | 容器及び施栓系 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.8 安定性 | | | | |
| 3.2.P.8.1 | — | 安定性のまとめ及び結論 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.2 | — | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3 | — | 安定性データ | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.A その他 | | | | |
| 3.2.A.1 | — | 該当なし | — | — |
| 3.2.A.2 | — | 該当なし | — | — |
| 3.2.A.3 | — | 添加剤 | 国内 | 評価資料 |
| | TK-023-ASV-008 | #添加剤B の分析法バリデーション—純度試験— | 国内 | 評価資料 |
| 3.2.R 各極の要求資料 | | | | |
| 3.2.R | — | 該当なし | — | — |

1.12 添付資料一覧

第3部 (モジュール3)

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 報種類 (国内、海外) | 掲載誌・その他 | 評価資料・ 参考資料の別 |
|------------|--------------------------------|------------|----------------|--|-----------------|
| 3.3 参考文献 | | | | | |
| 3.3.1 | 医薬品の安定性-よりよい開発と評価のための基礎から実際まで- | 吉岡澄江 | — | 1995:33-34.94-99 | 参考資料 |
| 3.3.2 | 職場のあんぜんサイト：化学物質： [REDACTED] | 厚生労働省 | — | [Internet]. [cited 2021 Oct 5]. Available from: [REDACTED] | 参考資料 |
| 3.3.3 | [REDACTED] | The Hague. | — | [REDACTED] | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

第4部 (モジュール4)

| 添付資料 番号 | 試験番号 | タイトル | 報種類 (国内、海外) | 評価資料・ 参考資料の別 |
|-------------------------|------------|---|----------------|-----------------|
| 4.2 試験報告書 | | | | |
| 4.2.1 薬理試験 | | | | |
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験 | | | | |
| 4.2.1.1.1 | ██████ | イボテン酸注入学習障害モデルラットに対するTK-023 の作用 | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.1.2 副次的薬理試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.1.3 安全性薬理試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.2 薬物動態試験 | | | | |
| 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書 | | | | |
| 4.2.2.1.1 | ██████ | Validation of the bioanalytical method for the measurement of E2022 in rat plasma | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.2 | ██████████ | Assay validation report: Quantitative determination of donepezil in rat dried blood spot (EDTA) by LC/MS/MS | 海外 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.3 | ██████ | Validation of the bioanalytical method for the measurement of E2020 in rat plasma | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.4 | ██████████ | LC/MS/MS法によるラット、イヌ及びミニブタ血漿中ドネペジル濃度測定法バリデーション | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.5 | ██████████ | LC/MS/MS法によるラット脳内ドネペジル濃度測定法バリデーション | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.6 | ██████████ | LC/MS/MS法によるイヌ血漿中ドネペジル濃度測定法パーシャルバリデーション | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.7 | ██████ | Full validation of an LC-MS/MS assay for E2020 in minipig plasma with sodium heparin | 海外 | 評価資料 |

| 添付資料 番号 | 試験番号 | タイトル | 報種類 (国内、海外) | 評価資料・ 参考資料の別 |
|---------------------------|--------|---|----------------|-----------------|
| 4.2.2.2 吸収 | | | | |
| 4.2.2.2.1 | ██████ | Donepezil transdermal formulations: Assessment of pharmacokinetics after topical application to gottingen mini-pigs and comparison to oral and intravenous delivery | 海外 | 参考資料 |
| 4.2.2.3 分布 | | | | |
| 4.2.2.3.1 | ██████ | ¹⁴ C-donepezil: Tissue distribution, excretion and mass balance of radioactivity in male rats following a single oral gavage or transdermal administration (including quantitative whole-body autoradioluminography) | 海外 | 評価資料 |
| 4.2.2.3.2 | ██████ | ¹⁴ C-donepezil: Tissue distribution, excretion and mass balance of radioactivity in male rats following a repeated oral gavage or transdermal administration (including microautoradiography and qualitative whole-body autoradioluminography) | 海外 | 評価資料 |
| 4.2.2.4 代謝 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.2.5 排泄 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.2.7 その他の薬物動態試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3 毒性試験 | | | | |
| 4.2.3.1 単回投与毒性試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3.2 反復投与毒性試験 | | | | |
| 4.2.3.2.1 | ██████ | TK-023のラットを用いる14日間反復経皮投与毒性試験（予備試験） | 国内 | 参考資料 |
| 4.2.3.2.2 | ██████ | TK-023 のラットを用いる28 日間反復経皮投与毒性試験及び14 日間回復性試験 | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.3 | ██████ | TK-023のイヌを用いる14日間反復経皮投与毒性試験（予備試験） | 国内 | 参考資料 |

| 添付資料 番号 | 試験番号 | タイトル | 報種類 (国内、海外) | 評価資料・ 参考資料の別 |
|-------------------------------------|--------|--|----------------|-----------------|
| 4.2.3.2.4 | ██████ | TK-023 のイヌを用いる28 日間反復経皮投与毒性試験及び14 日間回復性試験 | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.5 | ██████ | A nine month dermal and oral GLP toxicity study of donepezil in gottingen mini-pigs | 海外 | 評価資料 |
| 4.2.3.3 遺伝毒性試験 | | | | |
| 4.2.3.3.1 <i>In vitro</i> 遺伝毒性試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3.3.2 <i>In vivo</i> 遺伝毒性試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3.4 がん原性試験 | | | | |
| 4.2.3.4.1 長期がん原性試験 | | | | |
| 4.2.3.4.1.1 | ██████ | Donepezil HCl: A 13-week dose-range study with topical administration to Sprague-Dawley rats and a comparison to oral gavage | 海外 | 参考資料 |
| 4.2.3.4.1.2 | ██████ | E2022: A 7-day dermal administration toxicokinetics study in rats | 国内 | 参考資料 |
| 4.2.3.4.1.3 | ██████ | E2022: A dermal carcinogenicity study in rats | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3.4.3 その他の試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験 | | | | |
| 4.2.3.5.1 受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |

| 添付資料 番号 | 試験番号 | タイトル | 報種類 (国内、海外) | 評価資料・ 参考資料の別 |
|--------------------------------|------|--|----------------|-----------------|
| 4.2.3.6 局所刺激性試験 | | | | |
| 4.2.3.6.1 | ■ | E2022: A combined single dose and 4-week dermal irritation and toxicity study of the transdermal formulation (E2022) in minipigs | 海外 | 参考資料 |
| 4.2.3.6.2 | ■ | TK-023 のミニブタを用いた28 日間皮膚累積刺激性試験 | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.3.7 その他の毒性試験 | | | | |
| 4.2.3.7.1 抗原性試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.2 免疫毒性試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.4 依存性試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験 | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験 | | | | |
| 4.2.3.7.6.1 | ■ | TK-023 (分解物含有製剤) の細菌を用いる復帰突然変異試験 | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6.2 | ■ | TK-023 (分解物含有製剤) のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6.3 | ■ | TK-023 のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6.4 | ■ | TK-023 (分解物含有製剤) のミニブタを用いた28 日間皮膚累積刺激性試験 | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6.5 | ■ | TK-023 のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Adjuvant and Patch Test 法) | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6.6 | ■ | TK-023 のモルモットを用いた皮膚光毒性試験 (森川法) | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.6.7 | ■ | TK-023 のモルモットを用いた皮膚光感作性試験 (Adjuvant and Strip 法) | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.7 その他の毒性試験 (新添加物の毒性試験) | | | | |
| 4.2.3.7.7.1 | ■ | #添加剤B (バッチ番号■) の細菌を用いる復帰突然変異試験 | 国内 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.7.2 | ■ | #添加剤B (バッチ番号■) のTK6 細胞を用いる <i>in vitro</i> 小核試験 | 国内 | 評価資料 |

| 添付資料 番号 | 試験番号 | タイトル | 報種類 (国内、海外) | 評価資料・ 参考資料の別 |
|-------------|------|--|----------------|-----------------|
| 4.2.3.7.7.3 | ■ | #添加剤B : A 14-day cumulative skin irritation study in rabbits | 国内 | 評価資料 |

1.12 添付資料一覧
 第4部(モジュール4)

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 報種類 (国内、海外) | 掲載誌・その他 | 評価資料・ 参考資料の別 |
|------------|---|----------------------|----------------|--|-----------------|
| 4.3 参考文献 | | | | | |
| 4.3.1 | Effects of acute and subchronic administration of dexefaroxan, an α_2 -adrenoceptor antagonist, on memory performance in young adult and aged rodents. | Chopin P, et al. | — | J Pharmacol Exp Ther. 2002;301(1):187-96. | 参考資料 |
| 4.3.2 | Synergistic effects of tetrahydroaminoacridine and lithium on cholinergic function after excitotoxic basal forebrain lesions in rat. | Arendt T, et al. | — | Pharmacopsychiat. 1999;32:242-7. | 参考資料 |
| 4.3.3 | Correlation of the intrinsic clearance of donepezil (Aricept [®]) between <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> studies in rat, dog and human. | Matsui K, et al. | — | Xenobiotica. 1999;29(11):1059-72. | 参考資料 |
| 4.3.4 | The melanin affinity of chloroquine and chlorpromazine studied by whole body autoradiography. | Lindquist NG, et al. | — | Acta Pharmacol Toxicol. 1972;31:1-32. | 参考資料 |
| 4.3.5 | Accumulation of drugs on melanin. | Lindquist NG, et al. | — | Acta Radiol Diagn. 1973;Suppl 325:1-92. | 参考資料 |
| 4.3.6 | | ██████████, et al. | — | Toxicol Sci. ██████████. | 参考資料 |
| 4.3.7 | | ██████████, et al. | — | Annu Rev Pharmacol Toxicol. ██████████. | 参考資料 |
| 4.3.8 | 超高齢社会におけるかかりつけ医のための適正処方の手引き 2.認知症 | 公益社団法人日本医師会 | — | 2018年4月 | 参考資料 |
| 4.3.9 | | OECD SIDS | — | — | 参考資料 |
| 4.3.10 | The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. | Bos JD, et al. | — | Exp Dermatol. 2000;9(3):165-9. | 参考資料 |
| 4.3.11 | Primary dermal irritancy test in rabbits. | ██████████ | 海外 | — | 参考資料 |

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 報種類 (国内、海外) | 掲載誌・その他 | 評価資料・ 参考資料の別 |
|------------|---|--------------------------|----------------|---|-----------------|
| 4.3.12 | Buehler sensitization test. | ■■■■■■■■■■ | 海外 | — | 参考資料 |
| 4.3.13 | Cytotoxicity testing – By the USP elution method. | ■■■■■■■■■■ | 海外 | — | 参考資料 |
| 4.3.14 | ■■■■■■■■■■ | EURAR | — | European Union Risk Assessment Report 1st priority list, ■■■■■■■■■■ | 参考資料 |
| 4.3.15 | 化学物質の初期リスク評価書 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ | 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構 | — | 化学物質の初期リスク評価書 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ | 参考資料 |
| 4.3.16 | 化学物質の初期リスク評価書 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ | 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構 | — | 化学物質の初期リスク評価書 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

第5部 (モジュール5)

| 添付資料 番号 | 試験番号 | タイトル | 報種類 (国内、海外) | 評価資料・ 参考資料の別 | 申請電子 データ有無 |
|---------------------------------------|----------------|---|----------------|-----------------|---------------|
| 5.3 臨床試験報告書及び関連情報 | | | | | |
| 5.3.1 生物薬剤学試験報告書 | | | | | |
| 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 | | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — | — |
| 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 | | | | | |
| 5.3.1.2.1 | TK-023-0109 | TK-023の反復貼付による薬物動態試験 | 国内 | 評価資料 | ■ |
| 5.3.1.2.2 | E2022-J081-006 | E2022 テープ剤の現行製剤と新製剤間の比較検討 | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書 | | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — | — |
| 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書 | | | | | |
| 5.3.1.4.1 | P840 | Quantitation of donepezil in human plasma via HPLC with MS/MS detection | 海外 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.1.4.2 | ■ | Validation of a bioanalytical method for determination of E2020 concentrations in human plasma by liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.1.4.3 | ■ | TK-023 (ドネペジルテープ剤, ■mg及び27.5mg含有) の残存量測定のための分析法バリデーション | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.1.4.4 | ■ | TK-023 (ドネペジルテープ剤, 13.75mg, 27.5mg及び55.0mg含有) の残存量測定のための分析法バリデーション | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 | | | | | |
| 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 | | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — | — |
| 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 | | | | | |
| 5.3.2.2.1 | B■001 | E2020: Comparison of ¹⁴ C-E2020 metabolites in human liver and skin microsomes in vitro | 国内 | 参考資料 | ■ |

| 添付資料 番号 | 試験番号 | タイトル | 報種類 (国内、海外) | 評価資料・ 参考資料の別 | 申請電子 データ有無 |
|---------------------------------|----------------------|---|----------------|-----------------|---------------|
| 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 | | | | | |
| 5.3.2.3.1 | 401079 | Donepezil: Assessment of metabolism in the reconstituted human epidermis model | 海外 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.2.3.2 | 401108 | Metabolite profile and structure elucidation of metabolites in plasma samples from humans and gottingen swine administered donepezil HCl via oral or transdermal delivery | 海外 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.2.3.3 | TK-023-IVH-01 | ヒト摘出皮膚を用いたドネペジル含有テープ剤の <i>in vitro</i> 薬物透過試験 | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書 | | | | | |
| 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | |
| 5.3.3.1.1 | TK-023-0110 | TK-023の反復貼付による線形性試験 | 国内 | 評価資料 | ■ |
| 5.3.3.1.2 | TK-023-0111 | TK-023の貼付部位検討試験 | 国内 | 評価資料 | ■ |
| 5.3.3.1.3 | E2022-J081-001 | E2022 経皮吸収型製剤の臨床第I 相単回投与試験 | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.3.1.4 | E2022-J081-003 | E2022 テープ剤の貼付部位及び同一箇所への貼付間隔検討試験 | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.3.1.5 | E2022-J081-007 | E2022 テープ剤 (固定用シート一体型E2022 ■ mg 含有テープ剤) の貼付部位及び同一箇所への貼付間隔検討試験 | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.3.1.6 | TK-023-0108 | TK-023の反復貼付による薬物動態試験 | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.3.1.7 | TK-023-0112 | TK-023の貼付間隔検討試験 | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.3.1.8 | TK-023-0110-post hoc | TK-023の反復貼付による線形性試験 (追加解析) | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — | — |
| 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — | — |
| 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — | — |
| 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書 | | | | | |

| 添付資料 番号 | 試験番号 | タイトル | 報種類 (国内、海外) | 評価資料・ 参考資料の別 | 申請電子 データ有無 |
|-----------------------------------|----------------|---|----------------|-----------------|---------------|
| 5.3.3.5.1 | 母集団薬物動態解析 | 母集団薬物動態解析報告書：日本人健康高齢男性を対象としTK-023を反復貼付した臨床第1相試験の統合解析 (治験実施計画書番号：TK-023-0109、TK-023-0110) | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書 | | | | | |
| 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | |
| 5.3.4.1.1 | E2022-J081-002 | E2022テープ剤の臨床第I相反復貼付試験 | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — | — |
| 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 | | | | | |
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | | | |
| 5.3.5.1.1 | TK-023-0301 | TK-023の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした第III相試験 —TK-023 27.5 mgのドネペジル塩酸塩5 mg錠対照、24週間多施設共同二重盲検並行群間非劣性試験— —TK-023 27.5 mgの非盲検継続投与試験— | 国内 | 評価資料 | ■ |
| 5.3.5.2 非対照試験報告書 | | | | | |
| 5.3.5.2.1 | TK-023-0302 | TK-023の高度アルツハイマー型認知症を対象とした長期投与試験 | 国内 | 評価資料 | ■ |
| 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 | | | | | |
| 5.3.5.3.1 | 国内試験統合解析 | TK-023の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした第III相試験及びTK-023の高度アルツハイマー型認知症を対象とした長期投与試験（統合解析） | 国内 | 参考資料 | ■ |
| 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書 | | | | | |
| 該当なし | — | — | — | — | — |
| 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 | | | | | |
| 5.3.6.1 | — | Periodic safety update report for donepezil international birth date: 25 November 1996 date of this report final 6 Jan 2021 | - | 参考資料 | ■ |

| 添付資料 番号 | 試験番号 | タイトル | 報種類 (国内、海外) | 評価資料・ 参考資料の別 | 申請電子 データ有無 |
|----------------------|-------------|--------------------------------------|----------------|-----------------|---------------|
| 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録 | | | | | |
| 5.3.7.1 症例一覧表 | | | | | |
| 5.3.7.1.1 | TK-023-0301 | TK-023の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした第Ⅲ相試験 | 国内 | 評価資料 | ■ |
| 5.3.7.1.2 | TK-023-0302 | TK-023の高度アルツハイマー型認知症を対象とした長期投与試験 | 国内 | 評価資料 | ■ |
| 5.3.7.2 副作用一覧表 | | | | | |
| 5.3.7.2.1 | TK-023-0301 | TK-023の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした第Ⅲ相試験 | 国内 | 評価資料 | ■ |
| 5.3.7.2.2 | TK-023-0302 | TK-023の高度アルツハイマー型認知症を対象とした長期投与試験 | 国内 | 評価資料 | ■ |
| 5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表 | | | | | |
| 5.3.7.3.1 | TK-023-0301 | TK-023の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした第Ⅲ相試験 | 国内 | 評価資料 | ■ |
| 5.3.7.3.2 | TK-023-0302 | TK-023の高度アルツハイマー型認知症を対象とした長期投与試験 | 国内 | 評価資料 | ■ |
| 5.3.7.4 臨床検査値一覧表 | | | | | |
| 5.3.7.4.1 | TK-023-0301 | TK-023の軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした第Ⅲ相試験 | 国内 | 評価資料 | ■ |
| 5.3.7.4.2 | TK-023-0302 | TK-023の高度アルツハイマー型認知症を対象とした長期投与試験 | 国内 | 評価資料 | ■ |

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 報種類 (国内、海外) | 掲載誌・その他 | 評価資料・ 参考資料の別 |
|------------|---------------------------|---------------------------------|----------------|---|-----------------|
| 5.4 参考文献 | | | | | |
| 5.4.1 | アルツハイマー病の治療－現状と解決すべき諸問題 | 下濱俊 | － | 日本薬理学雑誌 2008;131(5):351-356 | 参考資料 |
| 5.4.2 | アルツハイマー病治療薬の基礎 | 山西嘉晴, 他 | － | 日本薬理学雑誌 2007;130(6):489-493 | 参考資料 |
| 5.4.3 | 認知症疾患診療ガイドライン2017 | 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編集、日本神経学会監修 | － | 2017.p.16-17 | 参考資料 |
| 5.4.4 | アルツハイマー型認知症の診断と治療 | 中村祐 | － | 精神神経学雑誌 2008;110(7):577-584 | 参考資料 |
| 5.4.5 | 認知症疾患診療ガイドライン2017 | 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編集、日本神経学会監修 | － | 2017.p.204-209 | 参考資料 |
| 5.4.6 | 認知症の新しい治療薬の使い方 | 阿部康二 | － | 日本内科学会雑誌 2012;101(6):1684-1690 | 参考資料 |
| 5.4.7 | アルツハイマー病の臨床診断 | 神崎恒一 | － | 日本老年医学会雑誌 2012;49(4):419-424 | 参考資料 |
| 5.4.8 | 高齢者脳疾患と誤嚥性肺炎 | 荒井啓行, 他 | － | 音声言語医学 2002;43(4):467-472 | 参考資料 |
| 5.4.9 | 痴呆性高齢者の在宅服薬管理と介護負担の関連について | 今井幸充 | － | 治療2005;87(2):433-442 | 参考資料 |
| 5.4.10 | 平成29年（2017）患者調査の概況 | 厚生労働省 | － | [Internet]. [cited 2019年3月1日]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/kanja.pdf | 参考資料 |

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 報種類 (国内、海外) | 掲載誌・その他 | 評価資料・ 参考資料の別 |
|------------|---|---------------------------------|----------------|---|-----------------|
| 5.4.11 | 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究 総括研究報告書 | 二宮利治 | — | [Internet].[cited 2015年3月]. Available from: https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2014/141031/201405037A_upload/201405037A0003.pdf | 参考資料 |
| 5.4.12 | 認知症疾患診療ガイドライン2017 | 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編集、日本神経学会監修 | — | 2017.p.224-229 | 参考資料 |
| 5.4.13 | 貼布試験標準化の基礎的研究 | 川村太郎, 他 | — | 日本皮膚科学会雑誌 1970;80(5):301-314 | 参考資料 |
| 5.4.14 | 接触皮膚炎診療ガイドライン | 高山 かおる, 他 | — | 日本皮膚科学会雑誌. 2009;119(9):1757-1793 | 参考資料 |
| 5.4.15 | Absorption, distribution, metabolism, and excretion of donepezil (Aricept) after a single oral administration to rat. | Kenji Matsui, et al. | — | Drug Metabolism and Disposition.1999;27(12):1406-1414 | 参考資料 |
| 5.4.16 | Correlation of the intrinsic clearance of donepezil (Aricept®) between in vivo and in vitro studies in rat, dog and human | Kenji Matsui, et al. | — | Xenobiotica. 1999;29(11):1059-1072 | 参考資料 |
| 5.4.17 | DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル | 日本精神神経学会日本語版用語監修、高橋三郎監訳 | — | 医学書院. 2014;602-603 | 参考資料 |
| 5.4.18 | Cerebral blood flow in dementia | Vladimir C. Hachinski, et al. | — | Arch Neurol. 1975;32(9):632-637 | 参考資料 |
| 5.4.19 | ABC Dementia Scale: A quick assessment tool for determining alzheimer's disease severity | Takahiro Mori, et al | — | Dement Geriatr Cogn Disord Extra. 2018;8(1):85-97 | 参考資料 |
| 5.4.20 | Functional staging of dementia of the alzheimer type | Barry Reisberg, et al. | — | Ann NY Acad Sci. 1984;435(1):481-483 | 参考資料 |

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 報種類 (国内、海外) | 掲載誌・その他 | 評価資料・ 参考資料の別 |
|------------|---|------------------------|----------------|---|-----------------|
| 5.4.21 | Dementia staging in chronic care populations | Barry Reisberg, et al. | — | Alzheimer Dis Assoc Dis.1994;8(Supp1):S188-S205 | 参考資料 |
| 5.4.22 | Guidance for industry alzheimer's disease:Developing drugs for the treatment of early stage disease | U.S.FDA | — | [Internet]. [cited 2013 February]. Available from: https://isctm.org/public_access/FDAGuidance_AD_Developing_Drugs_Early_Stage_Treatment.pdf | 参考資料 |
| 5.4.23 | Guideline on medicinal products for the treatment of alzheimer's disease and other dementias | EMA | — | [Internet]. [cited 2008 July 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-products-treatment-alzheimers-disease-other-dementias-revision-1_en.pdf | 参考資料 |
| 5.4.24 | アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題 について | 東京大学医学部附属病院 | — | [Internet]. [cited 2017年3月]. Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000221584.pdf | 参考資料 |
| 5.4.25 | Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本版の作成 | 本間昭, 他 | — | 老年精神医学雑誌. 1992;3(6):647-655 | 参考資料 |
| 5.4.26 | 平成30年度 介護給付費等実態統計の概況 (平成30年5月審査分～平成31年4月審査分) | 厚生労働省 | — | [Internet]. [cited 2019年11月28日]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kaigo/kyufu/18/dl/11.pdf | 参考資料 |

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 報種類 (国内、海外) | 掲載誌・その他 | 評価資料・ 参考資料の別 |
|------------|--|-----------------------------|----------------|--|-----------------|
| 5.4.27 | 1. 高齢者の人口 | 総務省統計局 | — | [Internet]. [cited 2019年9月15日]. 1. 高齢者の人口. Available from: https://www.stat.go.jp/data/topics/topi1211.html | 参考資料 |
| 5.4.28 | Development of a functional measure for persons with alzheimer's disease: the disability assessment for dementia | Isabelle Gelinas, et al. | — | The American Journal of Occupational Therapy. 1999;53(5):471-481 | 参考資料 |
| 5.4.29 | “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician | Marshal F. Folstein, et al. | — | J Psychiat Res. 1975;12(3):189-198 | 参考資料 |
| 5.4.30 | A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with alzheimer's disease. | S.L. Rogers, et al. | — | Neurology. 1998;50(1):136-145 | 参考資料 |
| 5.4.31 | Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias | Wilma G. Rosen, et al. | — | Ann Neurol. 1980;7(5):486-488 | 参考資料 |
| 5.4.32 | DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル | 高橋三郎和訳 | — | 医学書院.1996;147-157 | 参考資料 |
| 5.4.33 | 介護サービスの利用による認知症患者の介護状況の変化に関する調査とその変化がCIBIC-plus評価に及ぼす影響についての考察 | 中村祐 | — | 老年精神医学雑誌. 2010;21(6):685-694 | 参考資料 |

1.12 添付資料一覧

提出する資料がない項目一覧

| 添付資料 番号 | 項目名 |
|--------------|---------------------------|
| 第2部 (モジュール2) | |
| 2.3.R | 各極の要求資料 |
| 第3部 (モジュール3) | |
| 3.2.P.4.5 | ヒト又は動物起源の添加剤 |
| 3.2.A.1 | 製造施設及び設備 |
| 3.2.A.2 | 外来性感染性物質の安全性評価 |
| 3.2.R | 各極の要求資料 |
| 第4部 (モジュール4) | |
| 4.2.1.2 | 副次的薬理試験 |
| 4.2.1.3 | 安全性薬理試験 |
| 4.2.1.4 | 薬力学的薬物相互作用試験 |
| 4.2.2.4 | 代謝 |
| 4.2.2.5 | 排泄 |
| 4.2.2.6 | 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床) |
| 4.2.2.7 | その他の薬物動態試験 |
| 4.2.3.1 | 単回投与毒性試験 |
| 4.2.3.3.1 | <i>In vitro</i> 遺伝毒性試験 |
| 4.2.3.3.2 | <i>In vivo</i> 遺伝毒性試験 |
| 4.2.3.4.2 | 短期又は中期がん原性試験 |
| 4.2.3.4.3 | その他の試験 |
| 4.2.3.5.1 | 受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 |
| 4.2.3.5.2 | 胚・胎児発生に関する試験 |
| 4.2.3.5.3 | 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 |
| 4.2.3.5.4 | 新生児を用いた試験 |
| 4.2.3.7.1 | 抗原性試験 |
| 4.2.3.7.2 | 免疫毒性試験 |
| 4.2.3.7.3 | 毒性発現の機序に関する試験 |
| 4.2.3.7.4 | 依存性試験 |
| 4.2.3.7.5 | 代謝物の毒性試験 |

| 添付資料 番号 | 項目名 |
|-------------|-------------------------------|
| 第5部（モジュール5） | |
| 5.3.1.1 | バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 |
| 5.3.1.3 | In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書 |
| 5.3.2.1 | 血漿蛋白結合試験報告書 |
| 5.3.3.2 | 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 |
| 5.3.3.3 | 内因性要因を検討したPK試験報告書 |
| 5.3.3.4 | 外因性要因を検討したPK試験報告書 |
| 5.3.4.2 | 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 |
| 5.3.5.4 | その他の臨床試験報告書 |