目次

2.6.1 緒言 3

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
AChE	Acetylcholinesterase	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

2.6.1 緒言

TK-023（以下、「本剤」とする）は既承認医薬品であるドネペジル塩酸塩（販売名：アリセプト®、製造販売元：エーザイ株式会社）の遊離塩基（フリー体）であるドネペジルを新有効成分として含有する経皮吸収型製剤である。

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。日本では 1999 年 10 月に 3 mg 及び 5 mg 錠（以下、錠剤を「経口製剤」とする）が「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」を効能・効果として承認された。その後 2007 年に重症度に関係なく軽度から高度に至る「アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」に対する適応が承認され、さらに、2014 年には「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」に対する適応が承認された。現在、90 箇国以上で発売されている。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。

認知機能が低下した高齢者においては、服薬拒否、嚥下困難や寝たきりといった場合に経口投与に比して容易に投与可能な貼付剤を選択することでアドヒアランスの向上が期待される [1]と同時に、介護者による AD 患者の投薬管理も容易になると考えられる。そのようなメリットがあることから、貼付剤の AD 治療薬（イクセロン®パッチ、リバスタッチ®パッチ）は、AD 治療の選択肢として受け入れられている。その一方で、高度 AD の適応を有する貼付剤の AD 治療薬は、これまでに上市されていない。

以上の背景情報を踏まえ、帝國製薬株式会社は、AD 患者への投与方法や投薬管理に関する医療現場の幅広いニーズを充足するため、軽度から高度 AD 患者まで適応を有するドネペジルを含有した 1 日 1 回貼付経皮吸収型製剤である本剤を開発した。本剤は AD 治療の新たな選択肢となり得る有用な治療薬として期待される。

ドネペジルの構造式（図 2.6.1-1）、化学名、分子式及び分子量は以下のとおりである。

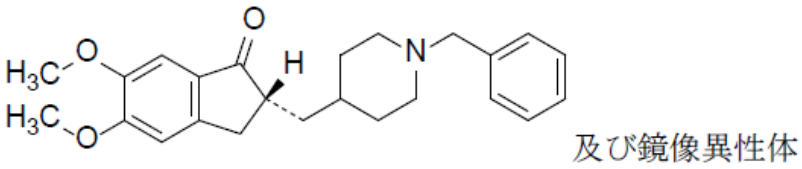


図 2.6.1-1 ドネペジルの化学構造

【医薬品一般的名称（JAN）】

ドネペジル（日本名）

Donepezil（英名）

【国際一般的名称（INN）】

Donepezil

【化学名（IUPAC）】

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

【分子式及び分子量】

$C_{24}H_{29}NO_3$ 379.49

申請効能・効果及び用法・用量を以下に記載する。

【申請効能・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

【申請用法・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。

参考文献

1) 公益社団法人日本医師会. 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. 2018 年 4 月.

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.1.2 副次的薬理試験 4
2.6.2.1.3 安全性薬理試験 4
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1 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（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.1.1.1、評価資料） 4
2.6.2.2.2 経口製剤初回申請資料（ホ項）からの主な結果 9
2.6.2.2.2.1 薬理作用 9
2.6.2.2.2.2 作用機序 11
2.6.2.2.2.3 代謝物及び光学異性体の AChE 阻害作用 12
2.6.2.3 副次的薬理試験 13
2.6.2.4 安全性薬理試験 13
2.6.2.4.1 経口製剤初回申請資料（ホ項）からの主な結果 13
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 14
2.6.2.6 考察及び結論 15
2.6.2.7 図表 16
2.6.2.8 参考文献 16

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	Acetylcholinesterase	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
ChE	Cholinesterase	コリンエステラーゼ
ED_{200}	200% effective dose	200%有効用量
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ID_{50}	50% inhibitory dose	50%阻害用量
MC	Methyl cellulose	メチルセルロース

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

TK-023 は既承認医薬品であるドネペジル塩酸塩（販売名：アリセプト®、以下「経口製剤」とする）のフリー体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る。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。

ドネペジル塩酸塩の薬理試験は経口製剤の承認申請時に実施されている。経口製剤の承認申請資料概要（1999 年 10 月 8 日承認時、以下「経口製剤初回申請資料」とする）（ホ項）に記載されているように、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。

今回、TK-023 の製造販売承認申請を行うにあたって、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新たに実施した。また、効力を裏付ける試験（2.6.2.2）及び安全性薬理試験（2.6.2.4）の項に、経口製剤初回申請資料（ホ項）の内容を抜粋し、参考として記載した。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

（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

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、媒体対照群では、偽手術群と比較して goal latency の有意な延長、移動距離の有意な延長及びプラットホーム位置の通過回数の有意な減少が認められた。一方、TK-023 の経皮投与群では、媒体対照群と比較して 0.625 mg/body で goal latency の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の増加傾向、2.5 mg/body で goal latency の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の有意な増加が認められた。また、ドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg（フリー体として）経口投与群では、媒体対照群と比較して goal latency の有意な短縮、移動距離の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の有意な増加が認められた。以上の結果から、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。

ACh 含量の測定において、媒体対照群では偽手術群と比較して前頭皮質及び海馬の ACh 含量の有意な減少が認められた。以上、陽性対照群（ドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与群）における学習障害の改善効果、並びに媒体対照群における ACh 含量の有意な減少から、基底核イボテン酸注入破壊ラットを用いた評価系は成立していることが確認された。

血漿中及び脳内ドネペジル濃度の測定において、TK-023 の 0.625 及び 2.5 mg/body 経皮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。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

該当資料なし

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

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。また、2.6.2.2.2 項には、経口製剤初回申請資料（ホ項）の効力を裏付ける試験から抜粋し、参考として記載した。

2.6.2.2.1 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（試験番号 [redacted]、資料番号 4.2.1.1.1、評価資料）

AD 動物モデルである基底核イボテン酸注入破壊ラット [1), 2)]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。

Crlj：WI 雄性ラットの両側基底核にそれぞれイボテン酸 5 μg/0.5 μL ずつを注入し、イボテン酸注入後 11～15 日にモーリス水迷路学習課題を実施した。モーリス水迷路学習課題は、4 日間（1 日 2 回）の習得試行（goal latency 及び移動距離）を行い、習得試行終了日の翌日にプローブ試行[1]（第四象限の遊泳時間及びプラットホーム位置の通過回数）を 1 回行った。

群構成及び投与量を表 2.6.2-1 に示した。TK-023 は TK-023 27.5 mg 製剤を 1 及び 4 cm^2 のサイズにカットし、それぞれ 0.625 及び 2.5 mg/body 経皮投与群に設定した。また、偽手術群及び媒体対照群、陽性対照群［ドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg（フリー体として）］を設けた。TK-023 及びプラセボ貼付剤（TK-023P）の投与は、モーリス水迷路課題の習得試行実施期間中の各試行日の前日より 17 時間貼付し、各試行日の最初の試行の 1 時間前に除去するとともに 0.5% MC を経口投与した。また、プローブ試行実施日の TK-023 及び TK-023P の投与は試行前日より 17 時間貼付し、試行の 1 時間前に除去するとともに 0.5% MC を経口投与した。ドネペジル塩酸塩及び 0.5% MC の投与は、モーリス水迷路課題の習得試行実施期間中の各試行日の最初の試行 1 時間前、及びプローブ試行実施日の試行 1 時間前に経口投与した。

プローブ試行終了後に血漿及び脳を採取し、脳内 ACh 含量（全群、各 6 例）、血漿中及び脳内ドネペジル濃度（TK-023 及びドネペジル塩酸塩投与群、各 6 例）の測定に供した。脳内 ACh 含量は、前頭皮質及び海馬の ACh 含量を高速液体クロマトグラフィー・電気化学検出（HPLC-ECD）

[1] 第四象限に設置したプラットホームを取り外して、その付近での滞在（遊泳）時間及びプラットホームのあった位置の通過回数を観察し、空間認知及び場所学習の習得程度を確認

法により測定した。血漿中及び脳内ドネペジル濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定した。

表 2.6.2-1 群構成及び投与量

投与群	投与検体（経皮+経口）	投与量			投与期間	例数
		経皮		経口		
		mg/body[a]	cm^2	mg/kg[a]		
偽手術	TK-023P + 0.5% MC	0	4	0	1 日 1 回、5 日間	10
媒体対照	TK-023P + 0.5% MC	0	4	0	1 日 1 回、5 日間	10
TK-023	TK-023 + 0.5% MC	0.625	1	0	1 日 1 回、5 日間	10
TK-023	TK-023 + 0.5% MC	2.5	4	0	1 日 1 回、5 日間	10
ドネペジル塩酸塩	TK-023P + ドネペジル塩酸塩	0	4	0.5	1 日 1 回、5 日間	10

a：ドネペジルとしての投与量

TK-023P：プラセボ貼付剤

[4.2.1.1.1 21.3.1 項を改変]

（1） 習得試行：Goal latency

結果を図 2.6.2-1 に示した。

偽手術群では、8 回の試行を重ねるごとに goal latency の短縮が認められたが、媒体対照群では偽手術群と比較して第 4～第 8 回目の goal latency に有意な延長が認められた。また、反復測定分散分析においても goal latency に有意な差が認められた。

TK-023 の 0.625 mg/body 経皮投与群では、媒体対照群と比較して第 5 及び第 6 回目の goal latency に有意な短縮が認められたが、多重比較（Dunnett 型）検定においては goal latency に有意な差（$p = 0.0914$）は認められなかった。

TK-023 の 2.5 mg/body 経皮投与群では、媒体対照群と比較して第 4 及び第 6 回目の goal latency に有意な短縮が認められ、多重比較（Dunnett 型）検定においても goal latency に有意な差が認められた。

ドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与群では、媒体対照群と比較して第 5～第 8 回目の goal latency に有意な短縮が認められ、反復測定分散分析においても goal latency に有意な差が認められた。

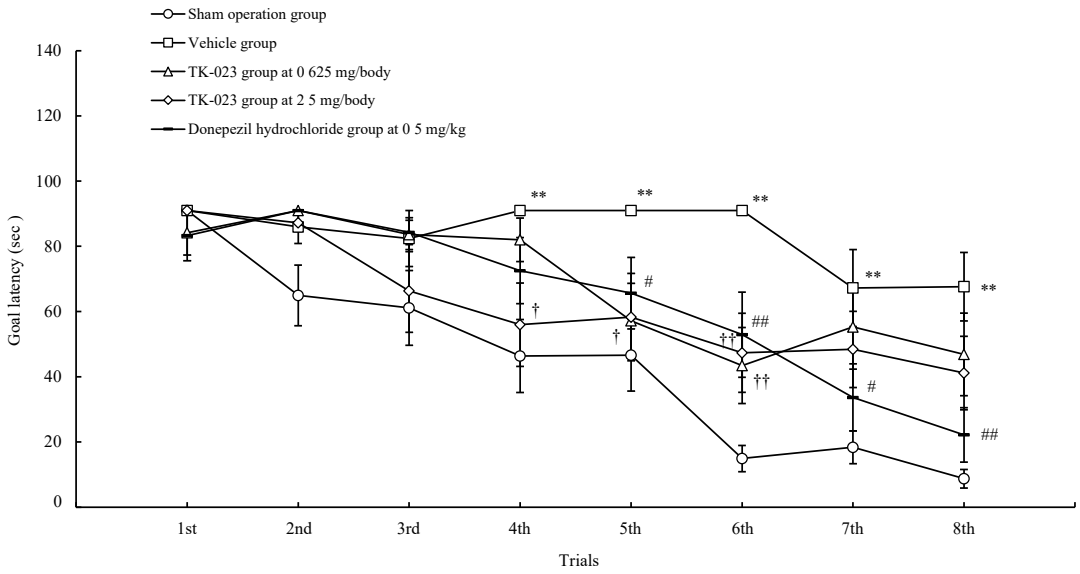


図 2.6.2-1 TK-023 の習得試行（Goal latency）に及ぼす影響

結果は平均値 ± 標準誤差（n = 10）を示す。

Significantly different from the sham operation group (**: p＜0.01 by two-group test).

Significantly different from the vehicle group (†: p＜0.05, ††: p＜0.01 by multi-group test).

Significantly different from the vehicle group (#: p＜0.05, ##: p＜0.01 by two-group test).

[4.2.1.1.1 Fig. 2-1 を改変]

（2） 習得試行：移動距離

結果を図 2.6.2-2 に示した。

偽手術群では、8 回の試行を重ねるごとに移動距離の短縮が認められたが、媒体対照群では偽手術群と比較して第 4～第 8 回目の移動距離に有意な延長が認められた。また、反復測定分散分析においても移動距離に有意な差が認められた。

TK-023 の 0.625 mg/body 経皮投与群では、媒体対照群と比較して第 6 回目の移動距離に有意な短縮が認められたが、TK-023 の 2.5 mg/body 経皮投与群では、媒体対照群と比較して有意な差は認められなかった。

ドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与群は、媒体対照群と比較して第 7 及び第 8 回目の移動距離に有意な短縮が認められ、反復測定分散分析においても移動距離に有意な差が認められた。

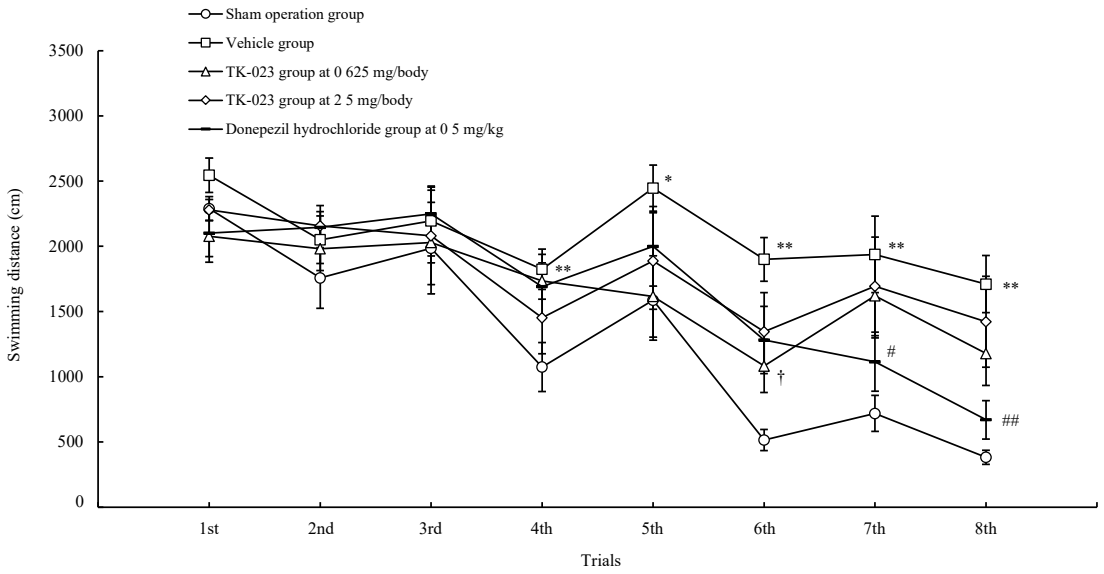


図 2.6.2-2　TK-023 の習得試行（移動距離）に及ぼす影響

結果は平均値 ± 標準誤差（n = 10）を示す。

Significantly different from the sham operation group (*: p＜0.05, **: p＜0.01 by two-group test).

Significantly different from the vehicle group (†: p＜0.05 by multi-group test).

Significantly different from the vehicle group (#: p＜0.05, ##: p＜0.01 by two-group test).

[4.2.1.1.1 Fig. 2-2 を改変]

（3）　プローブ試行：第四象限の遊泳時間及びプラットホーム位置の通過回数

結果を図 2.6.2-3 に示した。

第四象限の遊泳時間において、媒体対照群と偽手術群の間に差は認められなかった。また、媒体対照群といずれの被験物質投与群の間にも有意な差は認められなかった。

プラットホーム位置の通過回数において、媒体対照群では偽手術群と比較して通過回数の有意な減少が認められた。

TK-023 の 0.625 mg/body 経皮投与群では、媒体対照群と比較してプラットホーム位置の通過回数の増加は認められたが、有意な差ではなかった。一方、TK-023 の 2.5 mg/body 経皮投与群では、媒体対照群と比較して有意な増加が認められた。

ドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与群では、媒体対照群と比較してプラットホーム位置の通過回数の有意な増加が認められた。

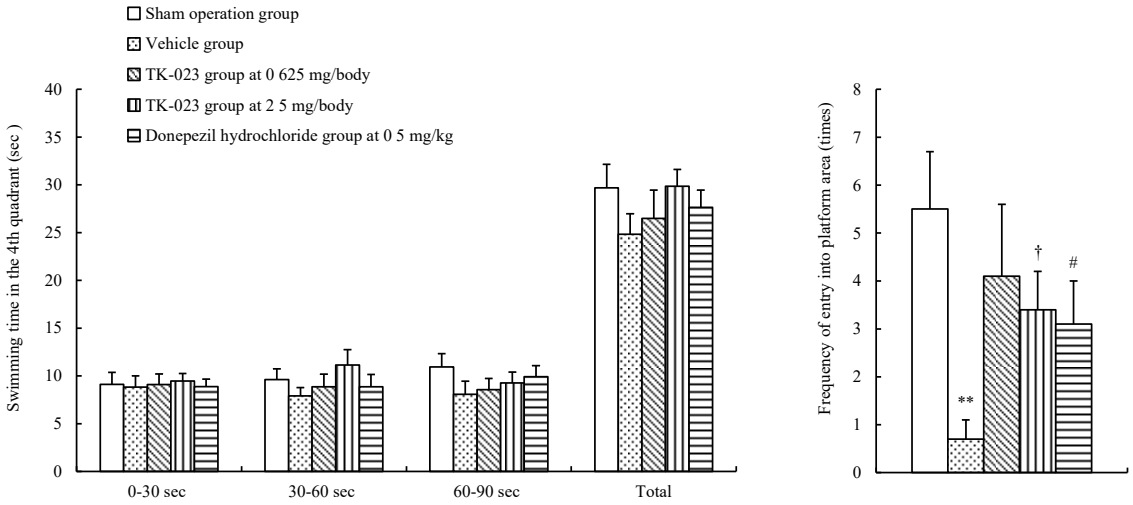


図 2.6.2-3　TK-023 のプローブ試行（第四象限の遊泳時間及びプラットホーム位置の通過回数）に及ぼす影響

結果は平均値 ± 標準誤差（n = 10）を示す。

Significantly different from the sham operation group (**: p＜0.01 by two-group test).

Significantly different from the vehicle group (†: p＜0.05 by multi-group test).

Significantly different from the vehicle group (#: p＜0.05 by two-group test).

[4.2.1.1.1 Fig. 2-3 を改変]

(4)　脳内 ACh 含量

結果を表 2.6.2-2 に示した。

媒体対照群では、偽手術群と比較して前頭皮質及び海馬の ACh 含量の有意な減少が認められた。

表 2.6.2-2　TK-023 の脳内 ACh 含量に及ぼす影響

投与群	脳内 ACh 含量（μg/g wet weight）	
	前頭皮質	海馬
偽手術	1.76 ± 0.13	2.73 ± 0.15
媒体対照	0.67 ± 0.04 **	1.82 ± 0.20 **

結果は平均値 ± 標準誤差（n = 6）を示す。

Significantly different from the sham operation group (**: p＜0.01 by two-group test).

[4.2.1.1.1 Table 3 を改変]

(5)　血漿中及び脳内ドネペジル濃度

結果を表 2.6.2-3 に示した。

TK-023 の 0.625 及び 2.5 mg/body 経皮投与群とドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与群の血漿中ドネペジル濃度は、それぞれ 2.26 ± 0.61 ng/mL 及び 7.66 ± 2.57 ng/mL と 2.46 ± 1.27 ng/mL であっ

た。また、脳内ドネペジル濃度は、それぞれ 18.4 ± 3.0 ng/g 及び 49.0 ± 12.7 ng/g と 19.9 ± 5.6 ng/g であった。TK-023 経皮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。

表 2.6.2-3 血漿中及び脳内ドネペジル濃度

投与群	投与量	血漿中濃度（ng/mL）	脳内濃度（ng/g）
TK-023	0.625 mg/body	2.26 ± 0.61	18.4 ± 3.0
	2.5 mg/body	7.66 ± 2.57	49.0 ± 12.7
ドネペジル塩酸塩	0.5 mg/kg	2.46 ± 1.27	19.9 ± 5.6

結果は平均値 ± 標準偏差（n = 6）を示す。

[4.2.1.1.1 Attachment 3 Table 1 及び 2 を改変]

2.6.2.2.2 経口製剤初回申請資料（ホ項）からの主な結果

2.6.2.2.2.1 薬理作用

（1） 神経化学的作用

1） *In vitro* における ChE 阻害作用

ドネペジル塩酸塩の AChE 阻害作用（IC_{50} 値：6.7 nmol/L）はタクリン（IC_{50} 値：77 nmol/L）より 11 倍強かったが、ブチリルコリンエステラーゼ（BuChE）に対する阻害作用（IC_{50} 値：7400 nmol/L）はタクリン（IC_{50} 値：69 nmol/L）の 1/110 と弱かった。ドネペジル塩酸塩は、タクリンに比べて AChE に強力でかつ選択性の高い阻害作用を示した。

2） *Ex vivo* における ChE 阻害作用

a) 脳における AChE 阻害作用の用量反応

ドネペジル塩酸塩は 0.625～20 mg/kg の経口投与によりラット脳内 AChE を用量依存的に阻害した。ドネペジル塩酸塩の脳内 AChE 阻害作用（ID_{50} 値：2.6 mg/kg）はタクリン（ID_{50} 値：9.5 mg/kg）より 3.7 倍（モル濃度比で 6.4 倍）強かった。

b) AChE 阻害作用の持続性

ドネペジル塩酸塩（2.5 mg/kg）及びタクリン（10 mg/kg）は、経口投与後 12 時間においてもラット脳内 AChE を有意に阻害し、作用の持続が認められた。

c) 若齢及び老齢ラットにおける ChE 阻害作用の比較

ドネペジル塩酸塩（1.25～5 mg/kg 経口投与）の脳内及び赤血球中の ChE に対する阻害作用は、若齢ラットより老齢ラットにおいて、より強く発現した。ドネペジル塩酸塩は、若齢及び老齢ラットの心臓及び小腸中の ChE に影響を及ぼさなかったが、骨格筋である胸筋中の ChE を阻害した。タクリン（5～20 mg/kg 経口投与）は、若齢及び老齢いずれの動物においても、測定した全ての組織（脳、末梢組織）中の ChE を阻害した。

3） ACh 増加作用

a) 脳内 ACh 含量増加作用

ドネペジル塩酸塩は、2.5～20 mg/kg の経口投与においてラット脳内の ACh 含量を 117～120%（対照群との比）まで有意に増加した。タクリン（5～40 mg/kg 経口投与）は 40 mg/kg のみで有意な増加（対照群比 111%）を示した。

b) 海馬における細胞外 ACh 増加作用

ドネペジル塩酸塩（0.625～2.5 mg/kg 経口投与）は、ラットにおいて用量依存的に海馬における細胞外 ACh 量を増加した。2.5 mg/kg の増加作用は、投与後少なくとも 360 分持続した。タクリン（1.25～5 mg/kg 経口投与）の増加作用は、5 mg/kg で投与後 280 分まで持続した。ドネペジル塩酸塩の細胞外 ACh 増加作用（ED_{200} 値：1.1 mg/kg）は、タクリン（ED_{200} 値：2.6 mg/kg）より 2.4 倍強かった。

（2） 行動薬理学的作用

1） 内側中隔野破壊ラットの水迷路課題学習の獲得障害に対する作用

内側中隔野を破壊されたラットは、水迷路課題における課題学習獲得に障害を受けたが、ドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与により中隔野破壊の影響が有意に軽減された。2 mg/kg投与でも中隔野破壊の影響が軽減されたが、有意な効果ではなかった（$p = 0.055$）。タクリン（0.5 及び 2 mg/kg 経口投与）では、有意な作用が認められなかった。

2） スコポラミンによる放射状迷路の遂行障害に対する作用

スコポラミン投与によって放射状迷路課題の遂行に障害を受けたラットでは、ドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与により摂餌行動における誤選択回数が有意に減少し、走行時間も有意に短縮した。

3） あくび行動誘発作用

中枢コリン神経系賦活作用の指標としてのラットのあくび行動に対して、ドネペジル塩酸塩は、2.5 mg/kg 経口投与まで有意な増加を示さなかったが、5 及び 10 mg/kg 投与では、対照群との比較で有意な増加を示した。タクリン（1.25～20 mg/kg 経口投与）は、5 mg/kg 以上で有意な増加を示した。

4） コリン系末梢症状発現作用

ドネペジル塩酸塩（1.25～20 mg/kg 経口投与）は、2.5 mg/kg から筋線維束性攣縮を発現したが、流涎・流涙（20 mg/kg で変化なし）及び下痢（20 mg/kg で 1 例）は発現しにくいことが明らかとなった。タクリンは 5 mg/kg 経口投与で筋線維束性攣縮（6 例中 5 例）を、10 mg/kg で流涎を発現（1 例）したが、流涙及び下痢は 20 mg/kg でも発現しなかった。

（3） 反復投与時の効力

1） 脳における AChE 阻害作用（*ex vivo*）

ラット脳内 AChE 阻害作用において、ドネペジル塩酸塩 2.5 mg/kg の 8 日間反復経口投与と単回経口投与の間に差が認められなかった。一方、10 mg/kg では、反復投与時の阻害作用は単回投与時より有意に強くなった。タクリンは 5 及び 20 mg/kg のいずれの用量においても、反復投与により作用の増強が認められた。

2） あくび行動誘発作用

ドネペジル塩酸塩あるいはタクリン（いずれも 5 及び 10 mg/kg）の 8 日間反復経口投与により誘発されたラットのあくび行動数は、いずれも単回投与群との間に有意差はなく、反復投与による影響は認められなかった。

3） ラットの脳内ムスカリン受容体の変化

ラットにドネペジル塩酸塩 3 mg/kg/day を 13 週間反復経口投与した後の脳内ムスカリン受容体と ^{3}H-キヌクリジニルベンジレートの解離定数（K_D）及び結合部位の最大数（B_{max}）は、対照群と有意な差を認めず、ドネペジル塩酸塩は 3 mg/kg を長期投与してもコリン作動性ムスカリン受容体の親和性及び受容体数に影響を及ぼさなかった。一方、20 mg/kg 投与では受容体の親和性に影響を及ぼさなかったが、B_{max} が減少し受容体数の減少が認められた。

2.6.2.2.2.2 作用機序

（1） *In vitro* における AChE 阻害の様式と可逆性

1） AChE に対する阻害様式

ドネペジル塩酸塩の AChE に対する阻害様式は、タクリンと同様に非競合的であった。

2） AChE 阻害作用の可逆性

ドネペジル塩酸塩の AChE 阻害作用は、タクリンと同様に透析により完全に消失したことから、可逆的阻害であることが明らかとなった。

（2） その他の作用

1） 神経伝達物質受容体に対する結合能

a) 受容体結合プロファイル

ドネペジル塩酸塩は、5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT_1、5-HT_2 及び 5-HT_3）、ドパミン（D_1 及び D_2）、アドレナリン（α_1、α_2 及び β）、ヒスタミン（H_1）、ムスカリン性 ACh、γ-アミノ酪酸（GABA）$_A$ 及びベンゾジアゼピン受容体に対して、ほとんど親和性を示さなかったが、シグマ受容体には中等度の親和性（IC_{50} 値 : 47.5 nmol/L）を示した。タクリンはいずれの受容体に対してもほとんど親和性を示さなかった。

b) オピオイド受容体に対する結合能

ドネペジル塩酸塩及びタクリンはオピオイド受容体サブタイプ μ、κ 及び δ に対して親和性を示さなかった。

2） モノアミン取り込みに対する影響

ドネペジル塩酸塩は、^{3}H-5-HT、^{3}H-ドパミン及び ^{3}H-ノルアドレナリンのラット脳シナプトソームへの取り込みを濃度依存的に阻害したが、この阻害作用（IC_{50} 値：2.01～4.62 μmol/L）は AChE 阻害作用の 1/300~1/690 と弱いものであった。タクリンの阻害作用（IC_{50} 値）も 5.58~19.3 μmol/L と、AChE 阻害作用の 1/72～1/250 であった。

3） 脳内モノアミン代謝に対する影響

ドネペジル塩酸塩（5 及び 20 mg/kg 経口投与）は、脳内のノルアドレナリン、ドパミン及び 5-HT 濃度には有意な影響を及ぼさなかったが、ドパミンの代謝物（3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸、ホモバニリン酸）の濃度を有意に増加させた。タクリン（10 及び 40 mg/kg 経口投与）は、ドパミン濃度を有意に減少させ、ドパミンの代謝物濃度を増加させた。

4） 高濃度 KCl 刺激 ACh 遊離に対する影響

高濃度 KCl 刺激によるラット大脳皮質スライスからの ACh 遊離に対して、ドネペジル塩酸塩の 1 及び 10 μmol/L は影響を及ぼさなかったが、100 μmol/L では有意に阻害した。タクリンはいずれの濃度においても有意な影響を及ぼさなかった。

2.6.2.2.2.3 代謝物及び光学異性体の AChE 阻害作用

（1） 代謝物の AChE 阻害作用

主代謝物のうち M1 及び M3 HCl はドネペジル塩酸塩と同程度の AChE 阻害作用を有していたが、その他の 4 代謝物の阻害作用はドネペジル塩酸塩の 1/110～1/2000 と弱かった（代謝物の詳細については 2.6.4.5.2 参照）。

（2） 光学異性体の AChE 阻害作用

1） *In vitro* における AChE 阻害作用

AChE に対するドネペジル塩酸塩、R 体及び S 体の IC_{50} 値は、それぞれ 7.2, 5.7 及び 8.9 nmol/L で、R 体の AChE 阻害作用は S 体の 1.6 倍であった。

2） *Ex vivo* における AChE 阻害作用

経口投与 1 時間後のラット脳内 AChE の阻害作用は、*in vitro* 阻害作用を反映して R 体が最も強く、ドネペジル塩酸塩、S 体の順であった。この活性順は 2 時間後も同様であった。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当資料なし

2.6.2.4 安全性薬理試験

日本人健康高齢男性を対象とした相対バイオアベイラビリティ試験（試験番号 TK-023-0109）において、定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ h}$ の幾何平均値の比が 1 に近く、C_{max} の幾何平均値の比が 0.8 程度と低かった（2.7.1.3.1 参照）。また、経口製剤で用量間（5 mg と 10 mg）の薬物動態の線形性が確認されていること、さらに、日本人健康高齢男性を対象とした線形性試験（試験番号 TK-023-0110）で TK-023 27.5 mg と TK-023 55 mg の用量線形性が確認された（2.5.4.5 参照）。TK-023 27.5 mg 及び TK-023 55 mg を貼付したときのドネペジル曝露量は経口製剤を承認用法・用量で投与したときの曝露量を大きく上回ることはないと考えられた。

ヒト皮膚ミクロソームを用いた試験において代謝物の生成は認められず、ヒト表皮モデルを用いた試験において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（2.5.3.1.1 参照）。また、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実質的な違いは認められなかった（2.6.4.5.1.2 参照）。これらの試験結果より、投与経路が異なる場合でも新たな代謝物による毒性が発現する可能性は低く、経皮投与による代謝物の安全性は経口製剤の有する情報で類推可能と考えられる。

以上より、TK-023 の有効成分ドネペジルは経口製剤の体内における活性本体と同一であり、経皮投与において経口投与と異なる代謝物が生成する可能性は低く、また、体循環血中に到達後の薬物動態は、経口製剤と同様であると考えられることから、TK-023 を用いた新たな安全性薬理試験は実施しなかった。2.6.2.4.1 項には、経口製剤初回申請資料（ホ項）の一般薬理試験から抜粋し、参考として記載した。

2.6.2.4.1 経口製剤初回申請資料（ホ項）からの主な結果

（1） 一般症状及び行動に及ぼす影響

ドネペジル塩酸塩は 1, 3 及び 10 mg/kg 経口投与でマウスの自発性、運動機能、中枢興奮症状、自律神経症状及び反射機能のいずれの観察項目についても変化を示さなかった。

（2） 中枢神経系に及ぼす影響

ドネペジル塩酸塩は 1, 3 及び 10 mg/kg 経口投与でマウスの自発運動量、ペントバルビタール麻酔時間及び酢酸ライジングに対して影響を及ぼさず、痙攣増強作用や抗痙攣作用を示さなかった。一方、体温に対しては 10 mg/kg で投与後 1 時間目に下降作用を示した。

（3） 呼吸及び心血管系に及ぼす影響

麻酔イヌにおいて、ドネペジル塩酸塩は 0.1 mg/kg 静脈内投与で血行動態及び心電図に対して影響しなかったが、呼吸数及び分時換気量の減少（-17.1%及び-19.1%）が見られた。1 回換気量には

影響しなかった。0.3 mg/kg 投与では 5 例中 1 例に呼吸停止が認められた。残り 4 例では、心拍数の減少（-25.9%）並びに PQ 間隔の延長（+23.9%）が認められた。呼吸機能に対しては 1 回換気量の減少（-54.2%）及び投与直後における呼吸数及び分時換気量の減少（それぞれ-56.6%及び-60.1%）が見られた。1 mg/kg 投与では 4 例中 3 例に呼吸停止が見られた。

人工呼吸下で、麻酔したイヌ 4 例にドネペジル塩酸塩 0.1, 0.3 及び 1 mg/kg を累積的に静脈内投与した結果、0.3 mg/kg から心拍数、平均大動脈圧及び左心室内圧一次微分最大値が増加（+23%、+13%及び+62%）し、平均左総頚動脈血流量は有意に増加した。心電図では、0.3 mg/kg から PQ 間隔が短縮（-20%）したが、QTc 間隔は 0.1 mg/kg から有意に延長した（0.1 mg/kg で+2%、0.3 mg/kg で+3%、1 mg/kg で+11%）。

（4） 水及び電解質代謝に及ぼす影響

ドネペジル塩酸塩は 1 及び 3 mg/kg 経口投与でラットの尿量及び尿中電解質排泄に影響しなかったが、10 mg/kg で尿量、尿中 Na^+及び Cl^-排泄を増加した。

（5） 摘出平滑筋に及ぼす影響

ドネペジル塩酸塩はラット摘出回腸の静止張力に対して有意な影響を示さなかった。また、モルモット摘出回腸の静止張力を 1 μmol/L で有意に収縮したが用量依存的ではなかった。ドネペジル塩酸塩は 10 μmol/L 添加で ACh 高濃度添加時の収縮を増強し、1 μmol/L でヒスタミン高濃度添加時の収縮を抑制した。塩化バリウムの収縮反応には影響を及ぼさなかった。

（6） 消化器系に及ぼす影響

ドネペジル塩酸塩は 1, 3 及び 10 mg/kg 経口投与でマウスの腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。1 及び 3 mg/kg ではラットの胃排出能に影響しなかったが、10 mg/kg で排出能を有意に抑制した。

（7） 神経・筋接合部に及ぼす影響

ドネペジル塩酸塩は 10～320 μg/kg の静脈内投与により、ラットの下腿三頭筋の収縮力を用量依存的に増強した。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

該当資料なし

2.6.2.6 考察及び結論

TK-023 はドネペジル塩酸塩のフリー体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る。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。

ドネペジル塩酸塩の薬理試験は経口製剤の承認申請時に実施されている。経口製剤初回申請資料（ホ項）に記載されているように、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。

今回、TK-023 の製造販売承認申請を行うにあたって、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新たに実施した。

ラットの前脳基底部にイボテン酸を注入して作製した基底核破壊ラットは、モーリス水迷路学習課題において学習障害を示し、AD 動物モデルとして使用されている[1),2)]。この基底核破壊ラットを用いて TK-023 による学習障害の改善作用を、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、媒体対照群では、偽手術群と比較して goal latency の有意な延長、移動距離の有意な延長及びプラットホーム位置の通過回数の有意な減少が認められた。TK-023 の経皮投与群では、媒体対照群と比較して 0.625 mg/body で goal latency の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の増加傾向、2.5 mg/body で goal latency の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の有意な増加が認められた。陽性対照であるドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与群では、媒体対照群と比較して goal latency の有意な短縮、移動距離の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の有意な増加が認められた。

ACh 含量の測定において、媒体対照群では偽手術群と比較して前頭皮質及び海馬の ACh 含量の有意な減少が認められた。

血漿中及び脳内ドネペジル濃度の測定において、TK-023 の 0.625 及び 2.5 mg/body 経皮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。

今回の基底核イボテン酸注入破壊ラットを用いた検討で、媒体対照群では習得試行及びプローブ試行において学習障害が認められ、前頭皮質及び海馬の ACh 含量の減少が認められた。さらに、陽性対照であるドネペジル塩酸塩 0.5 mg/kg 経口投与群では、習得試行及びプローブ試行において学習障害の改善効果が認められた。これらのことから、基底核イボテン酸注入破壊ラットを用いた評価系は成立していることが確認された。TK-023 の 0.625 mg/body 経皮投与群では、習得試行の goal latency の有意な短縮及びプローブ試行の通過回数に増加傾向が見られ、2.5 mg/body 経皮投与群では、goal latency の有意な短縮及びプラットホーム位置の通過回数の有意な増加が認められた。

以上、AD 動物モデル（基底核イボテン酸注入破壊ラット）を用いてドネペジル経皮吸収製剤 TK-023 の効力を検討した結果、ドネペジル塩酸塩経口投与群と同様に、TK-023 の経皮投与群で学習障害の有意な改善効果が認められた。したがって、TK-023 は経口製剤と同様に、AD 治療薬として期待される。

2.6.2.7 図表

本文中に記載

2.6.2.8 参考文献

1) Chopin P, Colpaert FC, Marien M. Effects of acute and subchronic administration of dexefaroxan, an α_2-adrenoceptor antagonist, on memory performance in young adult and aged rodents. J Pharmacol Exp Ther. 2002;301(1):187-96.

2) Arendt T, Lehmann K, Seeger G, Gärtner U. Synergistic effects of tetrahydroaminoacridine and lithium on cholinergic function after excitotoxic basal forebrain lesions in rat. Pharmacopsychiat. 1999;32:242-7.

目次

2.6.3 薬理試験の概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 3
2.6.3.4 安全性薬理試験 3
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 3

2.6.3 薬理試験の概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：ドネペジル

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
効力を裏付ける試験					
イボテン酸注入学習障害モデルに対する作用	ラット	経皮	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1.1
副次的薬理試験					
該当資料なし					
安全性薬理試験					
該当資料なし					
薬力学的薬物相互作用試験					
該当資料なし					

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

概要文中に記載

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当資料なし

2.6.3.4　安全性薬理試験

該当資料なし

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし