

アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤

【劇薬、処方箋医薬品等】 注）注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号 87119

薬価基準収載

ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠

ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「DSEP」

ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「DSEP」

ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「DSEP」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TABLETS「DSEP」

先発医薬品名: アリセプト®D錠3mg/D錠5mg/D錠10mg【エーザイ】

医療事故防止への取り組み

表示を「より見易く」「より判り易く」工夫しました。

1 PTPシートの工夫

識別用オリジナルシンボル

受容体—拮抗薬の関係をイメージしたオリジナルシンボルマークとし、1錠毎PTPシート表面に表示しました。

1錠毎のGS1データバー

薬剤取り違い防止の負担を軽減する目的でPTPシートの裏面にGS1データバーを表示しています。

ピッチコントロール(定位置印刷)

ピッチコントロールを行うことにより、「製品名」「有効成分の含量」「DSEP」の表示を識別し易くしています。

2 錠剤の工夫

両面インクジェット印刷

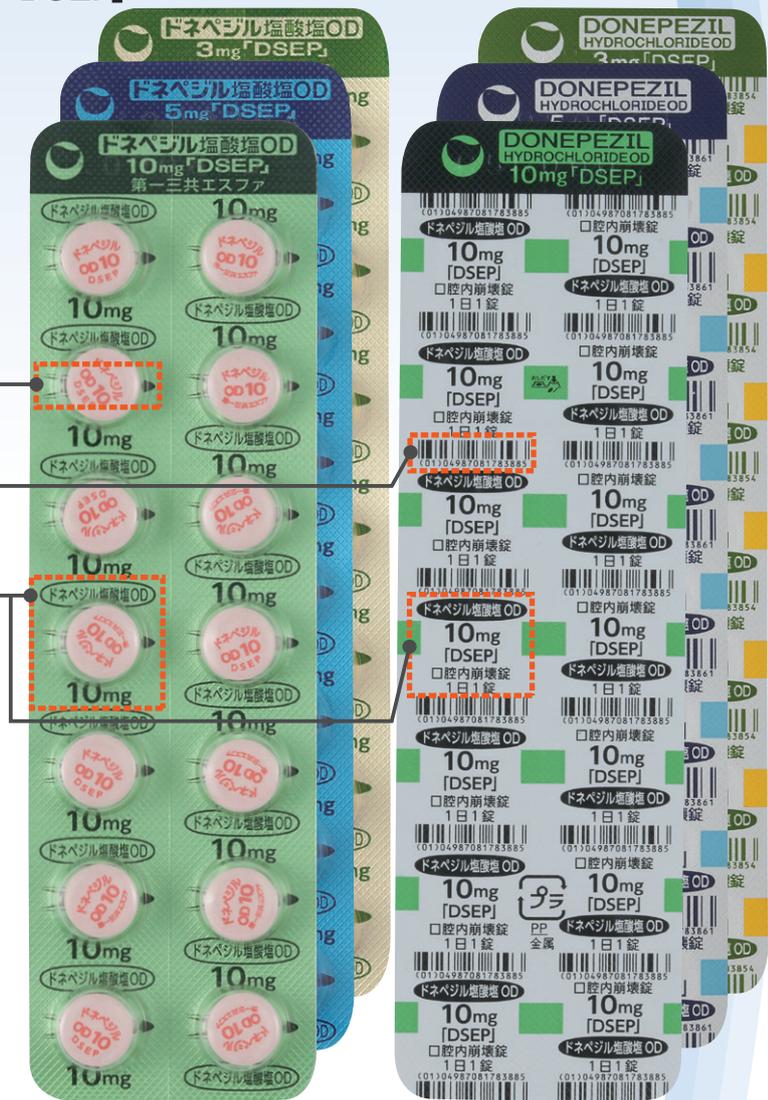
「製品名」「有効成分の含量」「表面:DSEP、裏面:会社名」を両面インクジェット印刷し、判別し易くしています。

色調

含量規格に応じ、錠剤色(OD錠3mg:黄色、OD錠5mg:白色、OD錠10mg:淡赤色)を設定しました。

苦味マスキング

錠剤は甘く、苦味を矯味しています。



最新の電子化された添付文書(電子添文)は専用アプリ「添文ナビ」よりGS1データバーを読み取りの上、ご参照ください。
(01)14987081181916

OD錠3mg[PTP:14錠シート]L:130mm×W:38mm
OD錠5mg[PTP:14錠シート]L:130mm×W:38mm
OD錠10mg[PTP:14錠シート]L:130mm×W:38mm

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



OD錠3mg

OD錠5mg

OD錠10mg

●錠剤・PTPシートは実物大です。

ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「DSEP」/OD錠5mg「DSEP」/OD錠10mg「DSEP」 Drug Information

(一般名/ドネペジル塩酸塩)

| | |
|------|---|
| 規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品 ^(注) 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること |
| 貯法 | 室温保存 |
| 有効期間 | 3年 |

| | 承認番号 | 薬価収載 | 販売開始 | 効能追加 |
|----------|---------------|-----------|-----------|----------|
| OD錠 3mg | 22400AMX00354 | 2012年 6月 | 2012年 6月 | 2019年 3月 |
| OD錠 5mg | 22400AMX00355 | 2012年 6月 | 2012年 6月 | 2019年 3月 |
| OD錠 10mg | 22500AMX01492 | 2013年 12月 | 2013年 12月 | 2019年 3月 |

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 | 有効成分 | 添加剤 |
|-----------------------|---------------------------------|--|
| ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「DSEP」 | 1錠中 ドネペジル塩酸塩 (日局) 3mg | D-マンニトール、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、L-メントール、香料 |
| ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「DSEP」 | 1錠中 ドネペジル塩酸塩 (日局) 5mg | D-マンニトール、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、L-メントール、香料 |
| ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「DSEP」 | 1錠中 ドネペジル塩酸塩 (日局) 10mg | D-マンニトール、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、L-メントール、香料 |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | 剤形 | 色 | 外形 | | |
|-----------------------|----------------|-----|---|---|---|
| | | | 直径(mm) | 厚さ(mm) | 重さ(mg) |
| ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「DSEP」 | 素錠 (口腔内崩壊錠) | 黄色 |  |  |  |
| | | | 8.0 | 3.3 | 190 |
| ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「DSEP」 | 素錠 (口腔内崩壊錠) | 白色 |  |  |  |
| | | | 8.0 | 3.3 | 190 |
| ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「DSEP」 | 素錠 (口腔内崩壊錠) | 淡赤色 |  |  |  |
| | | | 9.5 | 4.0 | 340 |

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、認知症治療に精通し、「17. 臨床成績」の項の内容について十分に理解した医師又はその指導の下で、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、本剤の使用が適切と判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、全般臨床症状に対する本剤の有効性は確認されていない。[17.1.3、17.1.4、17.2.1 参照]

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。

投与開始12週間後までを目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。投与開始12週間後までの有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても、定期的に有効性評価を行い、投与継続の可否を判断すること。

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を行い、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(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 |
|---|--------------------------------------|---------------------------------|
| スク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 コリンエステラーゼ阻害剤 アンペニウム塩化物 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。 | 併用薬剤のチクロローム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 | | 併用薬剤のチクロローム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 フェントイン フェノバルビタール リファンピジン等 | 本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。 | 併用薬剤のチクロローム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 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(Torsade 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%)
寝動、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 急性脾炎(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、便秘 | |

| | 1~3%未満 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|----------|--------|---|------------------|---------------|
| 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 | 顔面潮紅、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

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。

14.2 薬剤服用時の注意

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 本剤は寝たままの状態では、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ベジル塩酸塩5mg群1.0%(2/198例)、ドネベジル塩酸塩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ベジル塩酸塩5mg群1.9%(4/208例)、ドネベジル塩酸塩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ベジル塩酸塩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ベジル塩酸塩(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ベ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。

20. 取扱い上の注意

20.1 遮光して保存すること。

20.2 開封後は、湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈ドネベジル塩酸塩OD錠3mg[DSEP]〉
(PTP:乾燥剤入り) 28錠(14錠×2)

〈ドネベジル塩酸塩OD錠5mg[DSEP]〉
(PTP:乾燥剤入り) 56錠(14錠×4) 140錠(14錠×10)
(プラスチックボトル:バラ:乾燥剤入り) 100錠

〈ドネベジル塩酸塩OD錠10mg[DSEP]〉
(PTP:乾燥剤入り) 56錠(14錠×4) 140錠(14錠×10)
(プラスチックボトル:バラ:乾燥剤入り) 100錠

ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「DSEP」/OD錠5mg「DSEP」/OD錠10mg「DSEP」

① 扱い易さ

■ 落下試験

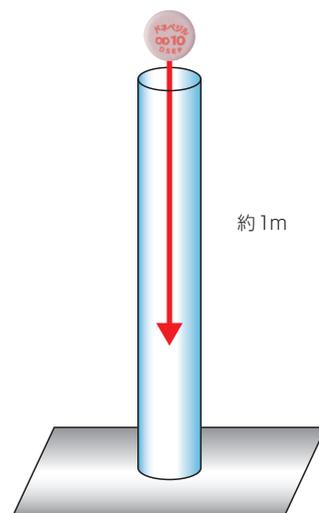
試験製剤：ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」(Lot No.001)、OD錠 5mg「DSEP」(Lot No.003)、OD錠 10mg「DSEP」(Lot No.1111)

試験方法：試験製剤各 50 錠を 1 錠ずつ、落下距離 約 1m の高さから落下させて、破損した錠数を数える。

■ 試験結果

| | OD錠3mg「DSEP」** | OD錠5mg「DSEP」* | OD錠10mg「DSEP」** |
|------|----------------|---------------|-----------------|
| 破損錠数 | 0 | 0 | 0 |

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」、OD錠 5mg「DSEP」、OD錠 10mg「DSEP」は、いずれも 1 錠の破損も認めなかった。



*石堂宏一：薬理と臨床 2012；22(4)；247-253 および、**社内資料より要約抜粋

② 飲み易さ

■ 味覚評価

軽度～中等度アルツハイマー型認知症患者およびその介護者等を対象としたドネペジル塩酸塩・口腔内崩壊錠の服用感アンケート調査結果

滋賀医科大学／椎野顯彦 小河孝夫 入川直矢 清水猛史 遠山育夫
新薬と臨床. 60：2122-2128(2011)より引用

調査方法：ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「DSEP」または対照製剤のいずれかの製剤を舌上で 15～30 秒転がし、味覚アンケート調査を実施した。

終了後、すべて吐き出し口腔内を十分嗽水洗し、もう一方の錠剤について同様の方法で調査を実施した。

調査対象：Mini-Mental State Examination (MMSE) が 11～23 点 (平均 19.3 点、標準偏差値：±3.8) の 22 名 (男性：14 名、女性：8 名、年齢：65～92 歳 平均 78.6 歳、標準偏差値：±6.9) および介護者もしくは患者家族の 23 名 (男性：6 名、女性：17 名、年齢：53～83 歳 平均 68.0 歳、標準偏差値：±9.9)。

調査結果：下記に記載

結論：軽度～中等度アルツハイマー型認知症患者に対して、苦味を抑えた口腔内崩壊錠の開発は、服薬コンプライアンスの向上が期待でき、ひいては患者の QOL 向上に貢献できると考える。

■ 服用感のアンケート調査結果

アルツハイマー型認知症患者(n=22)

味覚評価

| 製剤 | 味覚 | 苦い | やや苦い | 苦くない | 判断できず |
|-----------------------|----|----|------|------|-------|
| ドネペジル塩酸塩 OD錠5mg「DSEP」 | | 0 | 1 | 18 | 3 |
| 対照製剤 | | 1 | 8 | 10 | 3 |

介護者もしくは患者家族(n=23)

味覚評価

| 製剤 | 味覚 | 苦い | やや苦い | 苦くない |
|-----------------------|----|----|------|------|
| ドネペジル塩酸塩 OD錠5mg「DSEP」 | | 1 | 0 | 22 |
| 対照製剤 | | 9 | 10 | 4 |

● 本論文をご希望の際は、弊社 MR までお問い合わせください。