

適正使用ガイド

(本剤を使用するにあたっての注意点)

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

Donepezil Hydrochloride OD Tablets 3mg・5mg・10mg「KO」
(ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠)

【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

目次

1	はじめに	1
	ドネペジル塩酸塩の概要.....	1
2	アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症とは	2
3	ドネペジル塩酸塩を投与する前に	4
4	ドネペジル塩酸塩の使用に際して注意を要する患者	5
	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）.....	5
	2. 重要な基本的注意.....	5
	3. 高齢者への投与.....	5
	4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	6
	5. 小児への投与.....	6
5	適応となる患者とドネペジル塩酸塩の用法・用量	7
	1. 効能・効果.....	7
	2. 用法・用量.....	7
	3. 用法・用量に関連する使用上の注意.....	7
6	ドネペジル塩酸塩との併用に注意する薬剤	8
	1. 相互作用.....	8
7	ドネペジル塩酸塩のその他の使用上の注意	9
	1. 過量投与.....	9
	2. 適用上の注意.....	9
	3. その他の注意.....	9
8	ドネペジル塩酸塩を服用される方のご家族へ	10
9	ドネペジル塩酸塩の副作用とその対策	10
	1. 注意すべき副作用.....	10
	①QT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.....	10
	②心筋梗塞、心不全.....	10
	③消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血.....	10
	④肝炎、肝機能障害、黄疸.....	11
	⑤脳性発作、脳出血、脳血管障害.....	11
	⑥錐体外路障害.....	11
	⑦悪性症候群（Syndrome malin）.....	11
	⑧横紋筋融解症.....	11
	⑨呼吸困難.....	11
	⑩急性膵炎.....	11
	⑪急性腎障害.....	11
	⑫原因不明の突然死.....	11
	⑬血小板減少.....	11
	2. 高い頻度でみられる副作用.....	12
	消化器症状（食欲減退、嘔気、嘔吐、下痢など）.....	12
	Drug Information.....	13

1 はじめに

ドネペジル塩酸塩の有益性とリスクをご理解いただいた上で、ドネペジル塩酸塩を適正に使用していただくため、本冊子を作成いたしました。ドネペジル塩酸塩をアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の治療にお役立ていただくため、添付文書とともに本冊子をご利用くださいますようお願い申し上げます。

ドネペジル塩酸塩の概要

- 1) 識別性を考慮し、錠剤本体に識別コードを刻印している。
- 2) 水なし（唾液のみ）でも服用可能な口腔内崩壊錠である。
- 3) アセチルコリンエステラーゼを可逆的に阻害することによりシナプス間隙のアセチルコリン濃度を高め、脳内コリン作動性神経系を賦活して、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機能障害の進行を抑制する。
- 4) 1日1回経口投与である。
- 5) 重大な副作用として、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、心筋梗塞、心不全、消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血、肝炎、肝機能障害、黄疸、脳性発作、脳出血、脳血管障害、錐体外路障害、悪性症候群（Syndrome malin）、横紋筋融解症、呼吸困難、急性膵炎、急性腎障害、原因不明の突然死、血小板減少が報告されている（頻度不明）。また、その他の副作用として、発疹、そう痒感、食欲不振、嘔気、興奮、不穏、徘徊、振戦、LDHの上昇、AST（GOT）の上昇、動悸、血圧上昇、BUNの上昇、白血球減少、ヘマトクリット値減少、CK（CPK）の上昇、総コレステロールの上昇等が報告されている（頻度不明）。

2 アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症とは

アルツハイマー型認知症

(DSM-5における Alzheimer 型認知症 (major neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease) の診断基準)

- A. 認知症の診断基準に一致
- B. 少なくとも2つ以上の認知機能領域で障害が潜行性に発症し緩徐に進行する
- C. ほぼ確実な Alzheimer 型認知症：1か2のどちらかを満たす
 1. 家族歴または遺伝学的検査から Alzheimer 病の原因遺伝子変異がある
 2. 以下の3つすべてがある
 - a. 記憶・学習の低下および他の認知機能領域の1つ以上の低下
 - b. 着実に進行性で緩徐な認知機能低下で、進行が止まることはない
 - c. 混合性の原因がない（他の神経変性疾患や脳血管障害、他の神経疾患、精神疾患、全身疾患など）
- 疑いのある Alzheimer 型認知症：1か2を満たさない場合
- D. 脳血管障害、他の神経変性疾患、物質の影響、その他の精神・神経疾患または全身疾患ではうまく説明できない

(NIA-AA による診断ガイドライン)

ほぼ確実な Alzheimer 型認知症

1. 認知症があり
 - A. 数か月から年余に緩徐進行
 - B. 認知機能低下の客観的病歴
 - C. 以下の1つ以上の項で病歴と検査で明らかに低下
 - a. 健忘症状
 - b. 非健忘症状：失語、視空間機能、遂行機能
 - D. 以下の所見がない場合
 - a. 脳血管障害
 - b. Lewy 小体型認知症
 - c. behavioral variant FTD
 - d. 進行性失語症 (semantic dementia, non-fluent/agrammatic PPA)
 - e. 他の内科・神経疾患の存在、薬剤性認知機能障害

ほぼ確実性の高い Probable Alzheimer 型認知症

認知機能検査の進行性低下例、原因遺伝子変異キャリアー

疑いのある Alzheimer 型認知症

非定型な臨床経過

他疾患の合併例

- a. 脳血管障害
- b. Lewy 小体型認知症
- c. 他の神経疾患や内科疾患、薬剤性

Alzheimer 病病理が存在するほぼ確実な Alzheimer 型認知症

脳 A β 蓄積のバイオマーカー：CSF A β 42 低下、アミロイド PET 陽性

2次性神経変性や障害のバイオマーカー：脳脊髄液総タウリン酸化タウ増加、側頭・頭頂葉の糖代謝低下 (FDG-PET)、側頭・頭頂葉の萎縮 (MRI 総計画像処理)

Alzheimer 病病理が存在する疑いのある Alzheimer 型認知症

非 Alzheimer 型認知症の臨床診断、バイオマーカー陽性か AD の脳病理診断

注：アミロイド PET、FDG-PET および脳脊髄液 A β 42 測定はわが国では保険適用外検査である。

レビー小体型認知症 (DLB)

(DLB の臨床診断基準 (2017))

DLB の診断には、社会的あるいは職業的機能や、通常の日常活動に支障を来す程度の進行性の認知機能低下を意味する認知症であることが必須である。初期には持続的で著明な記憶障害は認めなくてもよいが、通常進行とともに明らかになる。注意、遂行機能、視空間認知のテストによって著明な障害がしばしばみられる。

1. 中核的特徴 (最初の3つは典型的には早期から出現し、臨床経過を通して持続する)

- ・注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動
- ・繰り返し出現する構築された具体的な幻視
- ・認知機能の低下に先行することもあるレム期睡眠行動異常症
- ・特発性のパーキンソニズムの以下の症状のうち1つ以上：動作緩慢、寡動、静止時振戦、筋強剛

2. 支持的特徴

抗精神病薬に対する重篤な過敏性：姿勢の不安定性：繰り返す転倒：失神または一過性の無反応状態のエピソード：高度の自律機能障害（便秘、起立性低血圧、尿失禁など）：過眠：嗅覚鈍麻幻視以外の幻覚：体系化された妄想：アパシー、不安、うつ

3. 指標的バイオマーカー

- ・SPECT または PET で示される基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下
- ・MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下
- ・睡眠ポリグラフ検査による筋緊張低下を伴わないレム睡眠の確認

4. 支持的バイオマーカー

- ・CT や MRI で側頭葉内側部が比較的保たれる
- ・SPECT、PET による後頭葉の活性低下を伴う全般性の取り込み低下 (FDG-PET により cingulate island sign を認めることあり)
- ・脳波上における後頭部の著明な徐波活動

Probable DLB は、以下により診断される

- a. 2つ以上の中核的臨床的特徴が存在する
または
- b. 1つの中核的臨床的特徴が存在し、1つ以上の示唆的バイオマーカーが存在する
Probable DLB は示唆的バイオマーカーの存在のみで診断するべきではない

Possible DLB は、以下により診断される

- a. 1つの中核的臨床的特徴が存在するが、示唆的バイオマーカーの証拠を伴わない
または
- b. 1つ以上の示唆的バイオマーカーが存在するが、中核的臨床的特徴が存在しない

DLB の診断の可能性が低い

- a. DLB の診断を除外せず臨床症状に関与する複数の病理を示すことに役立つとしても、部分的にあるいは全体的に臨床像を説明しうる他の身体疾患または脳血管疾患などの脳の障害が存在する場合
- b. 重篤な認知症の時期になって初めてパーキンソニズムが出現した場合

DLB は認知症がパーキンソニズムの前か同時に出現したときに診断されるべきである。PDD は、明らかな Parkinson 病の経過中に起こった認知症を記載するために用いられるべきである。実際の場合では、その臨床的状況に最も適した用語が用いられるべきで、Lewy 小体病 (Lewy Body Disease) といった総称がしばしば役立つ。DLB と PDD の区別が必要な研究では、認知症の発症がパーキンソニズム発症の 1 年以内の場合 DLB とする “1 年ルール” を用いることが推奨される。

(レビー小体型認知症 (DLB) と認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) の異同)

- ①Lewy 小体病 Lewy body disease (LBD) は Lewy 小体を病理学的特徴とするすべての病態を包括する疾患概念である。
- ②DLB と PDD の間に本質的な違いがあるという証拠はない。DLB と PDD は LBD という 1 つの疾患スペクトラムで捉えることができる。
- ③研究などで用いられる操作的な基準として、認知症がパーキンソニズムに先行した場合 DLB、パーキンソニズムが認知症に 1 年以上先行した場合 PDD とする指摘もある。

参考文献

認知症疾患治療ガイドライン 2017 日本神経学会監修, 「認知症疾患治療ガイドライン」作成委員会編集. 医学書院.

3 ドネペジル塩酸塩を投与する前に

【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

4 ドネペジル塩酸塩の使用に際して注意を要する患者

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

- (1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者
(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。)
- (2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者
(胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。)
- (3) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者
(気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。)
- (4) 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者
(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。)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）等があらわれることがあるので、特に心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者等では、観察を十分に行うこと。
- (2) 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。
- (3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- (4) 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。
- (5) 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ガランタミン等）と併用しないこと。
- (6) 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。
- (7) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜からは吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。

3. 高齢者への投与

該当しない

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
(動物実験(ラット経口 10mg/kg)で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。)
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。
(ラットに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。)

5. 小児への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

5 適応となる患者とドネペジル塩酸塩の 用法・用量

1. 効能・効果

(1) 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

(2) 効能・効果に関連する使用上の注意

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

①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

①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。

②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。

両効能共通

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。

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。

2. 用法・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。

3. 用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。
- (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。
- (3) 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

6 ドネペジル塩酸塩との併用に注意する薬剤

1. 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。

- (1) 併用禁忌とその理由
該当しない
- (2) 併用注意とその理由
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム塩化物水和物	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 フェントイン フェノバルビタールリ ファンピシシン等	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。

7 ドネペジル塩酸塩のその他の使用上の注意

1. 過量投与

(1) 徴候・症状

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

(2) 処置

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

2. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

(2) 服用時

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

3. その他の注意

- (1) 外国において、NINDS-AIREN 診断基準に合致した脳血管性認知症（本適応は国内未承認）と診断された患者を対象（アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外）に6カ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験3試験が実施された。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。
- (2) 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。

8 ドネペジル塩酸塩を服用される方のご家族へ

症状の観察について

ドネペジル塩酸塩を服用される方のご家族には下記の内容をお伝えください。

- (1) ドネペジル塩酸塩は認知症の症状の進行を遅らせるお薬です。アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症は進行性の病気なので、症状に変化が見られなくても、何も治療をしていない場合より、症状の進行を遅らせていると考えられます。
- (2) 軽い吐き気や食欲不振が出たり、便が軟らかくなることがあります。
- (3) 活発になりすぎることがあります。
- (4) パーキンソン症状（動作が遅くなったり、無表情、筋肉のこわばり、小刻みで歩く、転びやすいなど）がある方では、パーキンソン症状が悪くなる可能性があります。

9 ドネペジル塩酸塩の副作用とその対策

1. 注意すべき副作用

- ①QT 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

注意点

■本剤のコリン作動性作用により迷走神経が刺激されて心拍数を減少させる（徐脈）ことがあるので、QT 間隔が延長する可能性があります。QT 延長は高度になると torsades de pointes と呼ばれる心室頻拍、あるいは心室細動などの重症心室性不整脈を生じて、めまい、失神等の脳虚血症状や突然死を来す恐れがあります。

■心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者等では、観察を十分に行ってください。

対処方法

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）、失神があらわれ、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ってください。

- ②心筋梗塞、心不全

注意点

発現機序は不明ですが、本剤の投与対象患者が高齢者であり、心機能低下状態のリスクを持っていると考えられるため、投与する際は心不全の発現にご注意ください。

対処方法

心筋梗塞、心不全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ってください。

- ③消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血

注意点

消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者では本剤による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ります。

対処方法

本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍（胃・十二指腸潰瘍）、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

④肝炎、肝機能障害、黄疸

対処方法

肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

⑤脳性発作、脳出血、脳血管障害

対処方法

脳性発作（てんかん、痙攣等）、脳出血、脳血管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ってください。

⑥錐体外路障害

注意点

錐体外路障害のある患者では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ります。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ってください。

対処法

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ってください。

⑦悪性症候群（Syndrome malin）

対処方法

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ってください。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ります。

⑧横紋筋融解症

対処方法

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、適切な処置を行ってください。

また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意してください。

⑨呼吸困難

注意点

呼吸困難の発現機序は明確ではありません。しかし、本剤の迷走神経刺激作用による肺迷走神経を介する呼吸中枢の抑制、あるいは徐脈や血圧低下による循環動態低下により生じたものとも考えられます。

対処方法

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、適切な呼処置を行ってください。

⑩急性膵炎

対処方法

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ってください。

⑪急性腎障害

対処方法

急性腎障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

⑫原因不明の突然死

⑬血小板減少

対処方法

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ってください。

2. 高い頻度で見られる副作用

消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢など）

対処法

- ・消化器症状は、ドネペジル塩酸塩投与初期に発現することが多く、ある程度連用すると慣れが生じ、消失する場合があります。
- ・消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐など）は、ドネペジル塩酸塩のコリンエステラーゼ阻害作用により、アセチルコリンの2種類の受容体のうち末梢のムスカリン受容体へのアセチルコリン作用が増強したために発現すると考えられます。

対処法は患者によって異なりますが、消化器症状がごく軽微な場合には、経過観察のみで症状が軽減し、継続投与が可能なことがあります。また腸疾患治療薬との併用が有用な場合もあります。症状が重い場合には、ドネペジル塩酸塩の一時的な減量または休薬をご検討ください。

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

の D.I.

	3mg	5mg	10mg
承認番号	22300AMX01056	22300AMX01054	22500AMX01470
承認年月日	2011年7月15日	2011年7月15日	2013年8月15日
薬価基準記載	2011年11月	2011年11月	2013年12月
販売開始	2011年11月	2011年11月	2013年12月

商品名	和名 ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「KO」	洋名 DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TAB. 3mg「KO」	和名 ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「KO」	洋名 DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TAB. 5mg「KO」	和名 ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「KO」	洋名 DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TAB. 10mg「KO」
効能・効果	<p>・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</p> <p>(効能・効果に関連する使用上の注意)</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>1. 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。</p> <p>レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制</p> <p>1. 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。</p> <p>2. 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。</p> <p>両効能共通</p> <p>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。</p> <p>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。</p>					
用法・用量	<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。</p> <p>レビー小体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。</p> <p>(用法・用量に関する使用上の注意)</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>3. 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。</p>					
使用上の注意	<p>1. 禁忌</p> <p>本剤の成分又はペバリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 慎重投与</p> <p>本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、コリン作動性作用により以下に示す患者に対しては症状を誘発又は増悪する可能性があるため慎重に投与すること。</p> <p>(1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者</p> <p>(2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者</p> <p>(3) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者</p> <p>(4) 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者</p> <p>3. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与により、QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）、等があらわれることがあるので、特に心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者等では、観察を十分に行うこと。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ガラントミン等）と併用しないこと。</p> <p>(6) 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、本罪により、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。</p> <p>(7) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜からは吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。</p> <p>4. 相互作用</p> <p>本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝されるため、以下の薬剤との併用には注意すること。</p> <p>スクサメトニウム塩化物、水和物コリン賦活剤（アセチルコリン塩化物、カルプロニウム塩化物、タネコール塩化物、アクラトニウム、ナバジシル塩化物）、コリンエステラーゼ阻害剤（アンペノニウム塩化物、ジスチグミン臭化物、ピロドスチグミン臭化物）、ネオスチグミン等イトラコナゾール、エリスロマイシン等、キノ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、ピロヘプテン塩酸塩、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（プチルスコボラミン臭化物、アトロピン硫酸塩水和物等）非ステロイド性消炎鎮痛剤</p> <p>5. 副作用</p> <p>本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>(1) 重大な副作用（頻度不明）</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</p> <p>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）、失神があらわれ、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、心不全があらわれることがあるので、このような症状が現れた場合には、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）、十二指腸潰瘍穿孔、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、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</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）、脳出血、脳血管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>6) 錐体外路障害 暴動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の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）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> <p>8) 横紋筋融解症 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。</p> <p>9) 呼吸困難 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。</p> <p>10) 急性肺炎 急性肺炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 急性腎障害 急性腎障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 原因不明の突然死</p> <p>13) 血小板減少 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。</p>					
取り扱い上の注意	<p>劇薬、処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること</p> <p>貯法：気密容器、遮光保存</p> <p>使用期限：外箱に記載（使用期限を過ぎた製品は使用しないこと）</p>					

製造販売元 **寿製薬株式会社**
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198

2018年12月作成