2024年4月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号
87119

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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
劇薬、処方箋医薬品注）

アリドネ®パッチ27.5mg
アリドネ®パッチ55mg

ALLYDONE®Patches

剤形	貼付剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	アリドネパッチ27.5mg：1枚中ドネペジル27.5mg含有 アリドネパッチ55mg　：1枚中ドネペジル55mg含有
一般名	和名：ドネペジル（JAN） 洋名：Donepezil（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年12月23日 薬価基準収載年月日：2023年 3月15日 販売開始年月日：2023年 4月14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：帝國製薬株式会社 販売元：興和株式會社
医薬情報担当者連絡先	
問い合わせ窓口	興和株式会社 くすり相談センター 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） 医療関係者向けホームページ https://medical.kowa.co.jp/product/

本IFは2024年4月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ､医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により利用者自らが整備するとともに、最新の添付文書を PMDA の医療用医薬品情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V．5．臨床成績」や「XII．参考資料」、「XIII．備考」等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

I.　概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 3

II.　名称に関する項目 4
1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

III.　有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

IV.　製剤に関する項目 6
1. 剤形 6
2. 製剤の組成 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

V.　治療に関する項目 10
1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
4. 用法及び用量に関連する注意 11
5. 臨床成績 12

VI.　薬効薬理に関する項目 29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 29
2. 薬理作用 29

VII.　薬物動態に関する項目 31
1. 血中濃度の推移 31
2. 薬物速度論的パラメータ 35
3. 母集団（ポピュレーション）解析 35
4. 吸収 36
5. 分布 36
6. 代謝 38
7. 排泄 39
8. トランスポーターに関する情報 39
9. 透析等による除去率 39
10. 特定の背景を有する患者 40
11. その他 40

VIII.　安全性（使用上の注意等）に関する項目 41
1. 警告内容とその理由 41
2. 禁忌内容とその理由 41
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 41
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 41
5. 重要な基本的注意とその理由 41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 42
7. 相互作用 43
8. 副作用 45
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 49
10. 過量投与 49
11. 適用上の注意 49
12. その他の注意 51

IX.　非臨床試験に関する項目 52
1. 薬理試験 52
2. 毒性試験 52

X.　管理的事項に関する項目 55
1. 規制区分 55
2. 有効期間 55
3. 包装状態での貯法 55
4. 取扱い上の注意 55
5. 患者向け資材 55
6. 同一成分・同効薬 55
7. 国際誕生年月日 55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 55
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 56
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 56
11. 再審査期間 56
12. 投薬期間制限に関する情報 56
13. 各種コード 56
14. 保険給付上の注意 56

XI. 文献 57
1. 引用文献 57
2. その他の参考文献 58

XII. 参考資料 59
1. 主な外国での発売状況 59
2. 海外における臨床支援情報 59

XIII. 備考 61
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 61
2. その他の関連資料 61

略語表

略語	略語内容
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-Jcog	AD Assessment Scale-cognitive component-Japanese version（AD 評定尺度-認知行動-日本版）
ADL	Activities of Daily Living（日常生活活動度）
AL-P	Alkaline Phosphatase（アルカリホスファターゼ）
AST	Aspartate transaminase（アスパラギン酸アミノ基転移酵素）
AUC	Area under the concentration-time curve（血漿中濃度曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}X\,h}$	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）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
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）
DAD	Disability Assessment for Dementia（認知症機能障害尺度）
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神障害／疾患の診断・統計マニュアル）
FAS	Full Analysis Set（最大解析対象集団）
IC_{50}	50% inhibitory-concentration（50%阻害濃度）
ID_{50}	50% inhibitory-dose（50%阻害用量）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/Japanese version（ICH 国際医薬用語集日本語版）
Mx	Metabolite x（M1～M14）（ドネペジル塩酸塩を経口投与した際に得られる代謝物）
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）
PT	Preferred Term（MedDRA の階層構造：基本語）
QTc	Corrected QT（補正 QT 時間）
SOC	System Organ Class（MedDRA の階層構造：器官別大分類）
$t_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
TDD	Three-Dimensional Distance（3 次元距離法）
t_{max}	Time to reach maximum concentration（最高血漿中濃度到達時間）

I.　概要に関する項目

1. 開発の経緯

アリドネ®パッチは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。アルツハイマー型認知症では、アセチルコリンやグルタミン酸を含めた多くの神経伝達物質の伝達障害が知られているが、ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼ阻害作用により脳内アセチルコリン量を増加させ、認知機能障害の進行を抑制すると考えられている[1~3]。ドネペジルはドネペジル塩酸塩経口製剤の体内における活性本体であり、経皮吸収性と貼付剤基剤への溶解性に適しているという特徴を持つ。

経皮吸収型製剤は、多剤の経口服薬、嚥下困難や寝たきりといった患者への投与の場合にもアドヒアランスの向上が期待され、同時に、介護者等による患者への投薬管理も容易になると考えられる。帝國製薬は、アルツハイマー型認知症の薬物療法に関する医療現場の幅広いニーズを充足するため、ドネペジル塩酸塩経口製剤1日1回投与と同等のドネペジルの $AUC_{0\text{-}24h}$ を得られる1日1回貼付の経皮吸収型製剤を開発した。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ドネペジル塩酸塩経口製剤との非劣性を二重盲検比較試験で検証し、高度アルツハイマー型認知症患者を対象に非盲検長期投与試験により安全性及び有効性を評価した。2022年12月に、効能又は効果を「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」として販売名「アリドネ®パッチ 27.5mg」及び「アリドネ®パッチ 55mg」が承認され、2023年4月に興和より販売された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 1日1回の貼付投与で、軽度から高度のアルツハイマー型認知症患者の認知症症状の進行を抑制した。レビー小体型認知症への適応はない。

（「V. 治療に関する項目」及び「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）

(2) 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。

（「VI. 2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

(3) 重大な副作用として、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）、失神、心筋梗塞、心不全、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、肝炎、肝機能障害、黄疸、脳性発作（てんかん、痙攣等）、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、血小板減少があらわれることがある。

（「VIII. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

(4) 貼付部位に適用部位そう痒感、適用部位紅斑、接触皮膚炎等の障害があらわれることがある。

（「VIII. 8.（2）その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) ドネペジルを有効成分として含有する経皮吸収型製剤（パッチ剤）である。定常状態において本剤 27.5mg の 1 日 1 回貼付がドネペジル塩酸塩経口製剤 5mg 1 日 1 回投与と同等の $AUC_{0\text{-}24h}$ を示した。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）

(2) 血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付後緩やかに上昇し、その後定常状態に達するため、軽度及び中等度アルツハイマー型認知症では投与開始時を含め用量調節は不要である。
（「V．3．用法及び用量」及び「VII．薬物動態に関する項目」の項参照）

(3) 本剤には、含量の異なる 2 製剤があり、誤投与防止のため、固定用シート及びライナーに用量を記載した。また、個装箱及び包装袋は用量ごとに色を変えて区別している。
（「IV．製剤に関する項目」の項参照）

(4) 薬物層に固定用シートを重ね、薬物層の 24 時間の貼付性を高めた一体型の製剤である。
（「IV．製剤に関する項目」の項参照）

(5) 包装袋は貼付予定の日時及び貼付位置を、本剤の固定用シートには貼付した日時をペンなどで記入することができる。（「IV．製剤に関する項目」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I．6．RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材（適正使用ガイド） （「XIII．2．その他の関連資料」の項参照） ・患者及び家族向け資材（アリドネパッチの使い方ガイド） （「XIII．2．その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当なし

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
徐脈、心ブロック、洞不全症候群、洞停止、QT 延長、心室頻拍（torsade de pointes を含む）、心室細動、失神 消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血 消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等） パーキンソン症状 心筋梗塞、心不全 肝炎、肝機能障害、黄疸 脳性発作、脳出血、脳血管障害 悪性症候群 横紋筋融解症 呼吸困難 急性膵炎 急性腎障害 血小板減少	光線過敏症 過量投与 原因不明の突然死	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査〔消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等）、光線過敏症〕
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者及び家族向け資材（アリドネパッチの使い方ガイド）の作成と提供

※最新の情報は，独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II.　名称に関する項目

1. 販売名

（1）和名

アリドネ®パッチ 27.5mg

アリドネ®パッチ 55mg

（2）洋名

ALLYDONE® Patches

（3）名称の由来

ALLYDONE の”Ally”（仏語読み）は、味方・仲間・協力者・支持者を、“done”は有効成分名に由来する。

2. 一般名

（1）和名（命名法）

ドネペジル（JAN）

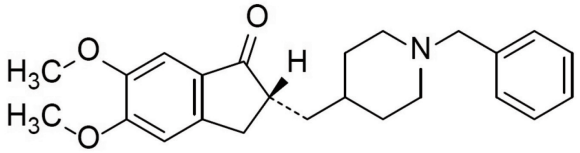
（2）洋名（命名法）

Donepezil（JAN、INN）

（3）ステム

不明

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{24}H_{29}NO_3$

分子量：379.49

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：TK-023

III.　有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解性
アセトニトリル	やや溶けやすい
メタノール	やや溶けやすい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性を有しない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点　95.0～96.7℃

(5) 酸塩基解離定数

p*Ka*＝8.90（ドネペジル塩酸塩における値）

(6) 分配係数

log P＝4.27（1－オクタノール／水）（ドネペジル塩酸塩における値）

(7) その他の主な示性値

メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

結晶多形が認められる。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃／60%RH	内袋：ポリエチレン袋 外袋：ポリエチレンテレフタレート袋 外装：ファイバードラム	36 ヵ月	規格内
加速試験	40℃／75%RH		6 ヵ月	規格内

試験項目：性状、類縁物質、水分、定量法、粉末 X 線回折、微生物限度試験

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定　量　法：液体クロマトグラフィー

IV.　製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

貼付剤

(2) 製剤の外観及び性状

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		断面図 粘着層（固定用シート） 不織布（固定用シート） 有効成分含有粘着層（薬物層） ライナー 支持体	
		平面図 アリドネパッチ 27.5mg 月　日　時	平面図 アリドネパッチ 55mg 月　日　時
大きさ	固定用シート	81mm×81mm（面積：63cm²）	89mm×134mm（面積：115cm²）
	薬 物 層	67mm×67mm（面積：44cm²）	75mm×120mm（面積：88cm²）

(3) 識別コード

販 売 名	アリドネパッチ 27.5mg	アリドネパッチ 55mg
包装の色	青色	緑色
識別表示	アリドネパッチ 27.5mg	アリドネパッチ 55mg
記載場所	固定用シートの表面・ライナー	

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

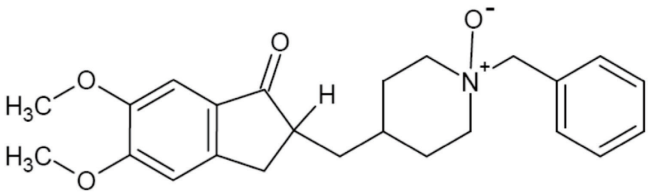
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物や製剤由来分解生成物である。

Donepezil N-Oxide

2,3-Dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-oxido-1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1*H*-inden-1-one



6. 製剤の各種条件下における安定性

〈アリドネパッチ 27.5mg〉

試験区分		保存条件	保存（包装）形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃／60%RH	アルミ包装 a)	36 ヵ月	規格内
中間的試験		30℃／65%RH	アルミ包装 a)	12 ヵ月	規格内
加速試験		40℃／75%RH	アルミ包装 a)	6 ヵ月	規格外 （類縁物質の増加を認め、6 ヵ月で規格外となった）
苛酷試験	熱	60℃	アルミ包装 a)	1 ヵ月	規格外 （類縁物質の増加を認め、2 週間で規格外となった）
	湿度	25℃／90%RH	無包装	1 ヵ月	規格内
	光	25℃／60%RH	無包装	120 万 lx･hr 以上及び 200W･h/m² 以上	規格外 （類縁物質の増加を認め、60 万 lx･hr で規格外となった）
			アルミ包装 a)		規格内

〈アリドネパッチ 55mg〉

試験区分		保存条件	保存（包装）形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃／60%RH	アルミ包装 a)	36 ヵ月	規格内
中間的試験		30℃／65%RH	アルミ包装 a)	12 ヵ月	規格内
加速試験		40℃／75%RH	アルミ包装 a)	6 ヵ月	規格外 （類縁物質の増加を認め、6 ヵ月で規格外となった）
苛酷試験	熱	60℃	アルミ包装 a)	1 ヵ月	規格外 （類縁物質の増加を認め、2 週間で規格外となった）
	湿度	25℃／90%RH	無包装	1 ヵ月	規格内
	光	25℃／60%RH	無包装	120 万 lx･hr 以上及び 200W･h/m² 以上	規格外 （類縁物質の増加を認め、60 万 lx･hr で規格外となった）
			アルミ包装 a)		規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性、形状試験、粘着性、放出性、定量

a)：アルミニウム積層フィルムの周囲をヒートシールした包装袋

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アリドネパッチ 27.5mg〉

（分包）：14 枚（1 枚×14）、28 枚（1 枚×28）

〈アリドネパッチ 55mg〉

（分包）：14 枚（1 枚×14）、28 枚（1 枚×28）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ヒートシール包装：アルミニウム積層フィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V.　治療に関する項目

1. 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

＜解説＞

本剤は、ドネペジル塩酸塩の体内における活性本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、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」※として市販されている。

本剤 27.5mg の定常状態におけるドネペジルの $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5mg と同等であり [4]、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二重盲検比較試験においてもドネペジル塩酸塩経口製剤 5mg に対する本剤 27.5mg の非劣性が確認された [5]。

本剤 55mg は、薬物層が本剤 27.5mg と同一処方で 2 倍の面積（88cm^2）を持つ製剤で、用量に比例した薬物動態を示し [6]、ドネペジル塩酸塩経口製剤 10mg から本剤 55mg に切り替えて実施した高度アルツハイマー型認知症患者を対象とした非盲検長期投与試験において、本剤 55mg の安全性及び有効性が確認された [7]。

以上のことから、本剤の効能又は効果を経口ドネペジル塩酸塩に倣い、「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。

※：本剤は、「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」は適応対象外である。

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。

＜解説＞

5.1-4 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の進行を抑制する。
本剤は、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行っていないため、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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、下記の薬物動態の特性を考慮し、ドネペジル塩酸塩経口製剤の用法及び用量を踏まえ設定した。

・27.5mg

本剤 27.5mg の定常状態におけるドネペジルの $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ドネペジル塩酸塩経口製剤 5mg と同等であり [4]、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二重盲検比較試験においてもドネペジル塩酸塩経口製剤 5mg※に対する本剤 27.5mg の非劣性が確認された [5]。

※：投与開始から 2 週間は 3mg 錠を投与した。

（「V．5．(4) 検証的試験」及び「VII．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

・55mg

本剤 55mg は、薬物層が本剤 27.5mg と同一処方で 2 倍の面積（88cm²）を持つ製剤で、用量に比例した薬物動態を示し [6]、ドネペジル塩酸塩経口製剤 10mg から本剤 55mg に切り替えて実施した高度アルツハイマー型認知症患者を対象とした非盲検長期投与試験において、本剤 55mg の安全性及び有効性が確認された [7]。

（「V．5．(4) 検証的試験」及び「VII．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

	本剤 27.5mg	本剤 55mg
製剤	81mm×81mm（面積：63cm²）	89mm×134mm（面積：115cm²）
薬物層	67mm×67mm（面積：44cm²）	75mm×120mm（面積：88cm²）

・貼付部位

貼付部位検討試験において、背部と上腕部又は胸部に反復貼付した際の血漿中ドネペジル濃度を比較した結果、これらの部位に貼付した時の薬物動態は同等であることが確認された [8]。

（「VII．1．(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

4. 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。

＜解説＞

7.1 本剤のアルツハイマー型認知症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、胃腸障害の副作用（3.4%（13/382 例））が確認されている [9]。ドネペジル塩酸塩経口製剤においても消化器系副作用に注意しながら使用することとされていることから設定した。

7.2 本剤の有効成分はコリンエステラーゼ阻害剤であり、コリン作動性の作用機序を有する薬剤との併用により、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、指示された用法及び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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

Phase	試験内容	試験番号 (実施国)	目的	試験デザイン	投与方法、投与量、投与期間	対象・例数 a)
第Ⅰ相	相対 BA 試験	TK-023-0109 (日本)	薬物動態、安全性	無作為化、非盲検、単施設	経皮投与、27.5mg 含有 b)、1 日 1 回、17 日 経口投与、ドネペジル塩酸塩（錠剤）5mg（開始 3mg）、1 日 1 回、21 日	健康高齢男性 48 例
第Ⅰ相	線形性試験	TK-023-0110 (日本)	薬物動態、安全性	無作為化、非盲検、クロスオーバー、単施設	経皮投与、本剤 13.75mg c)、1 日 1 回、51 日（17 日×3） 経皮投与、本剤 27.5mg、1 日 1 回、51 日（17 日×3） 経皮投与、本剤 55mg、1 日 1 回、51 日（17 日×3）	健康高齢男性 36 例
第Ⅰ相	貼付部位検討試験	TK-023-0111 (日本)	薬物動態、安全性	無作為化、非盲検、クロスオーバー、多施設	経皮投与、本剤 13.75mg c)、1 日 1 回、34 日（17 日×2）	健康高齢男性 64 例
第Ⅲ相	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 (日本)	有効性、安全性	0-24 週 無作為化、二重盲検、並行群間、実薬対照 24-52 週 非盲検、非対照	0-24 週 経皮投与、本剤 27.5mg、1 日 1 回、24 週 経口投与、ドネペジル塩酸塩（錠剤）5mg（開始 3mg）、1 日 1 回、24 週 24-52 週 経皮投与、本剤 27.5mg、1 日 1 回、28 週	軽度及び中等度 AD 患者 339 例 301 例
第Ⅲ相	高度 AD を対象とした長期投与試験	TK-023-0302 (日本)	有効性、安全性	非盲検、非対照、長期試験	経皮投与、本剤 55mg、1 日 1 回、52 週	高度 AD 患者 64 例

a)：安全性解析対象集団

b)：本剤 27.5mg と同一の薬剤層を持つ製剤

c)：本剤 27.5mg を裁断して使用

参考資料

Phase	試験内容	試験番号 （実施国）	目的	試験デザイン	投与方法、投与期間	対象・ 例数 a)
第Ⅰ相	代謝物・経路の推定	401108 （カナダ）	薬物動態	非盲検	経皮投与及び経口投与後の血漿サンプル	健康成人 12 例
第Ⅰ相	反復投与試験（単回投与経口製剤との比較）	E2022-J081-002 （日本）	薬物動態/薬力学、安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設	経皮投与、ドネペジル含有経皮吸収型製剤、1 日 1 回、17 日 経口投与、ドネペジル塩酸塩（錠剤）、1 日 1 回、1 日 経皮投与、プラセボ、1 日 1 回、17 日 経口投与、プラセボ（錠剤）、1 日 1 回、1 日	健康高齢 男性 16 例
第Ⅰ相	基剤の異なる製剤間の比較試験	E2022-J081-001 （日本）	薬物動態/薬力学、安全性	無作為化、非盲検試験、単施設	経皮投与、ドネペジル含有経皮吸収型製剤、1 日 1 回、2 日（1 日×2） 経口投与、ドネペジル塩酸塩（錠剤）、1 日 1 回、1 日	健康成人 男性 80 例
第Ⅰ相	基剤の異なる製剤間の比較試験	E2022-J081-006 （日本）	薬物動態/薬力学、安全性	非盲検・クロスオーバー	経皮投与、ドネペジル含有経皮吸収型製剤、プラセボ、1 日 1 回、2 日（1 日×2）	健康成人 男性 28 例
第Ⅰ相	貼付部位、貼付間隔検討試験（単回）	E2022-J081-003 （日本）	薬物動態/薬力学、安全性	非盲検・クロスオーバー	経皮投与、ドネペジル含有経皮吸収型製剤、1 日 1 回、4 日（1 日×4）	健康高齢 男性 48 例
第Ⅰ相	一体型テープ剤の貼付部位（単回）、貼付間隔（反復）検討試験	E2022-J081-007 （日本）	薬物動態/薬力学、安全性	非盲検・クロスオーバー	経皮投与、ドネペジル含有経皮吸収型製剤、1 日 1 回、4 日（1 日×4）	健康高齢 男性 48 例
第Ⅰ相	反復投与試験（反復投与経口製剤との比較）	TK-023-0108	薬物動態/薬力学、安全性	非盲検	経皮投与、ドネペジル含有経皮吸収型製剤、1 日 1 回、34 日 経口投与、ドネペジル塩酸塩（錠剤）、1 日 1 回、21 日	健康高齢 男性 24 例
第Ⅰ相	貼付間隔検討試験	TK-023-0112	薬物動態/薬力学、安全性	非盲検	経皮投与、本剤 b)、1 日 1 回、45 日（28 日、17 日）	健康高齢 男性 32 例

a）：安全性解析対象集団

b）：本剤を裁断して使用

(2) 臨床薬理試験

国内第Ⅰ相 健康高齢男性を対象としたドネペジル塩酸塩錠とドネペジル含有経皮吸収型製剤を用いた反復貼付試験（E2022-J081-002）[10)]

健康高齢男性 16 例を対象に、ドネペジル塩酸塩錠の単回投与とドネペジル含有経皮吸収型製剤を 17 日間反復貼付した際の血漿中ドネペジル濃度と赤血球中 AChE 阻害活性の関係は Emax（最大薬理効果）モデルに当てはまり、ドネペジル含有経皮吸収型製剤での赤血球中 AChE 阻害活性と血漿中ドネペジル濃度の関係はドネペジル塩酸塩錠と類似したプロファイルを示した。この結果により、定常状態でのドネペジルの $AUC_{0\text{-}24h}$ がドネペジル塩酸塩錠と生物学的に同等になる製剤であれば同様な薬理活性を有することが支持された。

安全性について、発現した有害事象はいずれも軽度の事象であり、重篤な有害事象及び試験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。また、臨床検査、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温）測定、12 誘導心電図記録においても、臨床上重要な異常は認められなかった。

ドネペジル含有経皮吸収型製剤群の全ての被験者において、貼付箇所に軽度の紅斑（±）と判定された皮膚症状が発現したが、いずれも回復に至った事象であり、そのほとんどが試験薬の剥離翌日には消失していた。一部の被験者では、紅斑＋浮腫、丘疹（＋＋）と判定された皮膚症状が複数の貼付箇所に発現し、また、その症状消失に数日を要した。貼付箇所以外においては、本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例のみであった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相 軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした非劣性試験及び継続投与試験（試験番号 TK-023-0301）[5)]

目的	非劣性試験 主要目的： 軽度及び中等度アルツハイマー型認知症患者を対象に、ADAS-Jcog を用いた認知機能評価のベースラインから 24 週時の変化量を主要評価項目として本剤 27.5mg のドネペジル塩酸塩 5mg 錠（以下、経口製剤 5mg）に対する非劣性を検証する。 継続投与試験 主要目的： 二重盲検期を終了した被験者を対象に本剤 27.5mg を 28 週継続（二重盲検期から通算して 52 週）貼付した際の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、非劣性試験
対象	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症 有効性解析対象例数： 二重盲検期 PPS：284 例（本剤 27.5mg 群 150 例、経口製剤 5mg 群 134 例） ChEI の治療歴を有しない未治療症例：102 例（本剤 27.5mg 群 55 例、経口製剤 5mg 群 47 例） FAS：338 例（本剤 27.5mg 群 173 例、経口製剤 5mg 群 165 例） 安全性解析対象例数：339 例 二重盲検期：339 例（本剤 27.5mg 群 173 例、経口製剤 5mg 群 166 例） 非盲検期：301 例（本剤 27.5mg 群 156 例、切り替え群 145 例）

主な登録基準	・精神障害／疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（DSM-5）によるアルツハイマー型認知症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。 ・ベースライン時の ABC 認知症スケールが 71～100 の者。 ・ベースライン時の MMSE スコアが 10～26 点の者。 ・ベースライン時の ADAS-Jcog のスコアが 15 点以上の者。 ・観察期登録前 24 ヵ月以内の画像検査（CT 又は MRI）でアルツハイマー型認知症の診断に一致する所見が認められる者。ただし、該当する画像検査結果がない場合、又は最終画像診断検査後から二重盲検期登録時までにアルツハイマー型認知症以外の認知症が疑われる場合は再検査し、確認する。 ・同意取得時の年齢が 50 歳以上である者。 等
主な除外基準	・アルツハイマー型認知症以外の、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者（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）。 ・テープ剤の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者（テープ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。 ・ドネペジル塩酸塩錠の成分（添加剤を含む）又はピペリジン誘導体に過敏症がある又は重篤な症状を呈したことがある者。 ・外用剤に薬物過敏症の既往がある者。 等
試験方法	本試験は、経口製剤を対照とした 24 週間の二重盲検の非劣性試験及び 28 週間の非盲検の継続投与試験で、単盲検の観察期（4 週）、二重盲検期（24 週）及び非盲検期（28 週）より構成された。 観察期： 観察期登録（スクリーニング）から二重盲検期登録（ベースライン）まで 4 週間の観察期間を設けた。プラセボテープ剤及びプラセボ錠を単盲検にて 4 週間投与した。スクリーニング時及びベースライン時に所定の検査を行った。 二重盲検期： 二重盲検期は 24 週間とし、未治療、既治療を層別因子として、本剤 27.5mg 群又は経口製剤群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けた。24 週時に主要評価を行った。 非盲検期： 非盲検期は 28 週間とし、本剤 27.5mg を非盲検で投与した。
有効性 評価項目	＜非劣性試験＞ 主要評価項目（検証的な解析項目） 認知機能：二重盲検期 24 週時における ADAS-Jcog 及びベースラインからの変化量 副次評価項目 認知機能：二重盲検期の各時点（4～12 週）における ADAS-Jcog 及びベースラインからの変化量 ADL の評価：二重盲検期の各時点（4～24 週）における DAD 及びベースラインからの変化量 全般臨床症状評価：二重盲検期の各時点（4～24 週）における ABC 認知症スケール及びベースラインからの変化量 ＜継続投与試験＞ 認知機能：非盲検期の各時点（28～52 週）における ADAS-Jcog 及びベースライン及び 24 週時からの変化量 全般臨床症状評価：非盲検期の各時点（28～52 週）における ABC 認知症スケールの合計スコアのベースラインと 24 週時からの変化量
安全性 評価項目	＜非劣性試験＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図 ＜継続投与試験＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図

患者背景は投与群間で差はなく、本剤 27.5mg 群及び経口製剤 5mg 群では、それぞれ女性の割合は 68.7%及び 62.7%、同意取得時平均年齢±標準偏差は 79.5±5.8 歳及び 79.0±6.8 歳、平均体重±標準偏差は 51.0±9.0kg 及び 54.1±10.1kg、コリンエステラーゼ阻害剤の投与歴有りの被験者の割合は 63.3%及び 64.9%であった。
ベースラインの ADAS-Jcog の平均値±標準偏差は、本剤 27.5mg 群 24.0±7.2 及び経口製剤 5mg 群 23.5±7.0、ChEI 前治療の有無及び ChEI 前治療薬の種類に投与群間で差はなかった。

＜結果＞

有効性評価項目

a）主要評価項目：24 週時における ADAS-Jcog のベースラインからの変化量
PPS を対象として、従属変数を 24 週時の ADAS-Jcog 合計スコアのベースラインからの変化量、独立変数をベースラインの ADAS-Jcog 合計スコア及び治療群とした共分散分析モデルに基づき本剤 27.5mg 群と経口製剤群の最小二乗平均値の差（本剤 27.5mg－経口製剤）の点推定値、標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出し、信頼区間の上限が予め規定した非劣性限界値 2.15 を下回ったときに本剤 27.5mg 群は経口製剤群に対して非劣性であると判定した。24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（共分散分析）を下表に示した。24 週時の ADAS-Jcog 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、本剤 27.5mg 群で−0.7±0.4、経口製剤 5mg 群で 0.2±0.4 であった。本剤 27.5mg 群と経口製剤 5mg 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 5mg 群に対する本剤 27.5mg 群の非劣性が検証された。

24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（共分散分析）（PPS）

	評価時期	統計量	本剤 27.5mg 群	ドネペジル塩酸塩 経口製剤 5mg 群
要約統計量	ベースライン	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-Jcog の変化量＝群＋ベースラインの ADAS-Jcog

b）副次評価項目

①ADAS-Jcog：二重盲検期

PPS を対象とした時点ごとの ADAS-Jcog のベースラインからの変化量を下表に示した。投与 4、12 及び 24 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、それぞれ本剤 27.5mg 群で 0.0±3.9、−0.7±4.0 及び−0.7±4.3 で、経口製剤 5mg 群で 0.5±4.2、0.0±4.5 及び 0.2±4.5 であった。

ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（PPS）

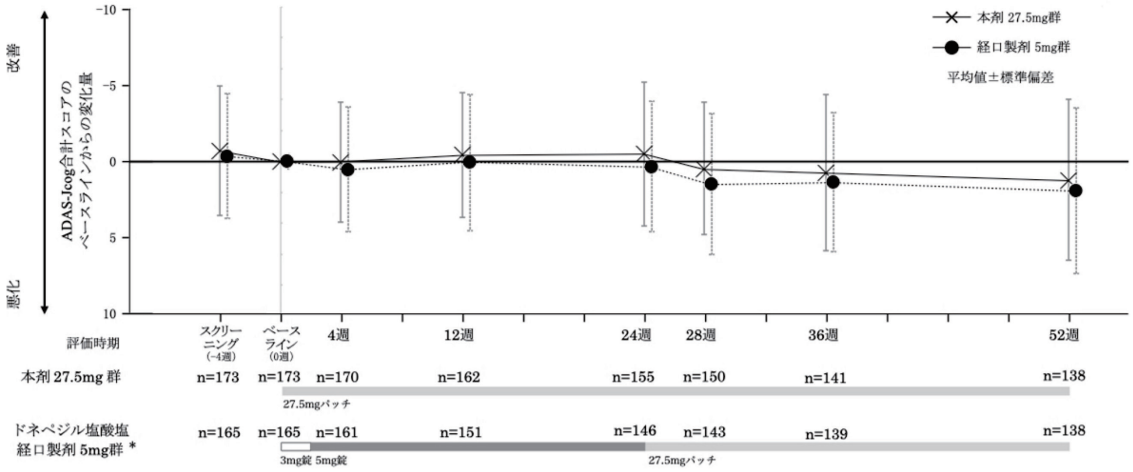
評価時期		統計量	本剤 27.5mg 群	ドネペジル塩酸塩経口製剤 5mg 群
スクリーニング	実測値	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	23.062（7.235）	23.087（7.445）
		中央値（最小値，最大値）	22.330（8.67, 51.00）	22.500（8.00, 56.33）
		95%信頼区間	21.8946～24.2292	21.8148～24.3591
	ベースラインからの変化量	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	-0.891（4.170）	-0.364（4.162）
		中央値（最小値，最大値）	-0.340（-18.67, 13.66）	-0.330（-12.67, 11.34）
		95%信頼区間	-1.5643～-0.2186	-1.0748～0.3474
ベースライン	実測値	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
4 週	実測値	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	23.998（7.202）	23.959（7.016）
		中央値（最小値，最大値）	23.670（9.33, 47.00）	23.670（8.67, 46.67）
		95%信頼区間	22.8320～25.1639	22.7365～25.1809
	ベースラインからの変化量	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	0.049（3.870）	0.454（4.170）
		中央値（最小値，最大値）	-0.330（-10.00, 9.67）	0.670（-13.66, 13.33）
		95%信頼区間	-0.5771～0.6758	-0.2720～1.1809
12 週	実測値	例数	141	124
		平均値（標準偏差）	22.667（7.683）	23.275（7.166）
		中央値（最小値，最大値）	21.670（8.67, 44.67）	22.330（9.00, 50.00）
		95%信頼区間	21.3874～23.9458	22.0007～24.5485
	ベースラインからの変化量	例数	141	124
		平均値（標準偏差）	-0.679（4.024）	0.027（4.500）
		中央値（最小値，最大値）	-0.670（-11.00, 12.33）	0.000（-11.34, 11.33）
		95%信頼区間	-1.3485～-0.0086	-0.7731～0.8268
24 週	実測値	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
	ベースラインからの変化量	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

②ADAS-Jcog：非盲検期

FAS を対象とした ADAS-Jcog のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の推移を下図に示した。

投与 28、36 及び 52 週時の ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、それぞれ本剤 27.5mg 群で 0.5±4.3、0.8±5.1 及び 1.2±5.2 で、切り替え群で 1.5±4.5、1.4±4.5 及び 1.9±5.4 であった。

投与 28、36 及び 52 週時の ADAS-Jcog の 24 週からの変化量の平均値±標準偏差は、それぞれ本剤 27.5mg 群で 1.1±4.6、1.4±4.8 及び 2.1±4.9 で、切り替え群で 1.1±4.0、1.0±4.2 及び 1.6±5.4 であった。



＊：24 週以降、経口製剤から本剤 27.5mg へ切り替えた

全期間での ADAS-Jcog のベースラインからの変化量の推移
（平均値±標準偏差）（FAS）

③DAD：二重盲検期

PPS を対象とした時点ごとの DAD のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を下表に示した。

投与 4、12 及び 24 週時の DAD のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、それぞれ本剤27.5mg群で−0.2±9.2、0.5±9.9及び−2.2±12.3で、経口製剤5mg群で−0.2±10.1、0.0±10.8 及び−3.5±10.9 であった。

DAD のベースラインからの変化量（PPS）

評価時期		統計量	本剤 27.5mg 群	ドネペジル塩酸塩 経口製剤 5mg 群
スクリーニング	実測値	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	71.138（19.257）	71.340（18.341）
		中央値（最小値, 最大値）	72.500（20.00,100.00）	74.340（22.50, 100.00）
		95%信頼区間	68.0316～74.2454	68.2063～74.4743
	ベースラインからの変化量	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	1.742（11.944）	0.113（11.929）
		中央値（最小値, 最大値）	2.500（-60.00, 36.63）	0.000（-36.69, 50.00）
		95%信頼区間	-0.1848～3.6693	-1.9253～2.1512
ベースライン	実測値	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	69.396（17.391）	71.227（17.711）
		中央値（最小値, 最大値）	70.000（32.50,100.00）	74.680（22.50, 97.50）
		95%信頼区間	66.5903～72.2021	68.2011～74.2536
4 週	実測値	例数	148	129
		平均値（標準偏差）	69.016（18.145）	70.741（18.942）
		中央値（最小値, 最大値）	70.000（32.50,100.00）	72.500（22.50, 100.00）
		95%信頼区間	66.0680～71.9631	67.4407～74.0406
	ベースラインからの変化量	例数	148	129
		平均値（標準偏差）	-0.243（9.161）	-0.239（10.141）
		中央値（最小値, 最大値）	0.000（-20.00, 31.39）	0.000（-42.11, 42.50）
		95%信頼区間	-1.7310～1.2453	-2.0061～1.5273
12 週	実測値	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	71.121（17.944）	72.032（18.464）
		中央値（最小値, 最大値）	74.360（27.50,100.00）	72.595（20.00, 100.00）
		95%信頼区間	68.0893～74.1529	68.7222～75.3412
	ベースラインからの変化量	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	0.473（9.904）	0.044（10.774）
		中央値（最小値, 最大値）	0.000（-23.78, 25.00）	0.000（-24.48, 57.69）
		95%信頼区間	-1.2002～2.1465	-1.8874～1.9748
24 週	実測値	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	68.335（19.286）	68.922（19.846）
		中央値（最小値, 最大値）	71.790（22.50,100.00）	72.360（7.50, 100.00）
		95%信頼区間	65.0647～71.6061	65.3343～72.5091
	ベースラインからの変化量	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	-2.160（12.279）	-3.483（10.917）
		中央値（最小値, 最大値）	-2.500（-37.05, 37.62）	-2.605（-52.14, 26.47）
		95%信頼区間	-4.2422～-0.0774	-5.4560～-1.5092

④ABC 認知症スケール（合計スコア）：二重盲検期

PPS を対象とした時点ごとの 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を下表に示した。

投与 4、12 及び 24 週時の合計スコアの変化量の平均値±標準偏差は、本剤 27.5mg 群で 0.5±6.0、−0.5±6.7 及び−1.5±7.7 で、経口製剤 5mg 群で−0.2±5.5、−0.2±6.2 及び−1.6±7.2 であった。

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（PPS）

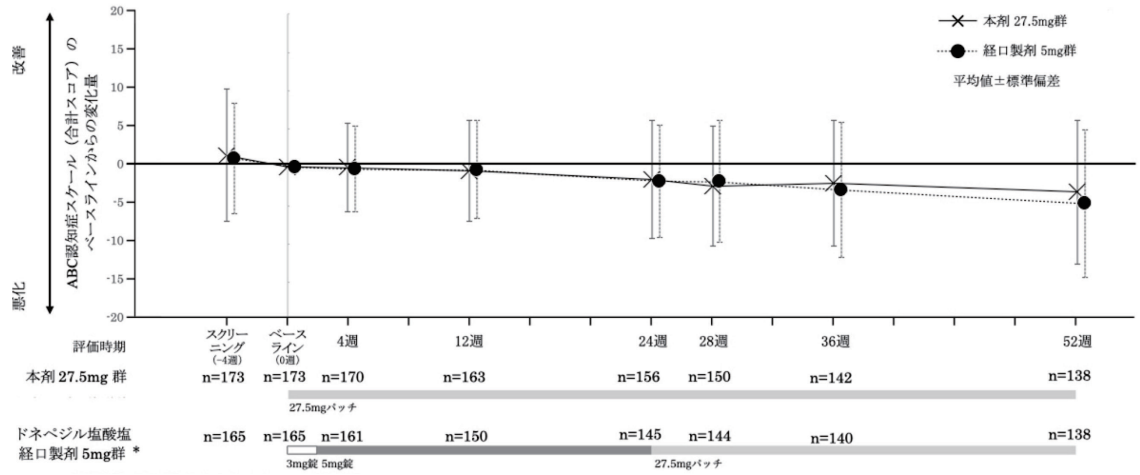
評価時期		統計量	本剤 27.5mg 群	ドネペジル塩酸塩経口製剤 5mg 群
スクリーニング	実測値	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	88.9（10.7）	90.4（9.8）
		中央値（最小値, 最大値）	91.0（54, 110）	91.5（53, 115）
		95%信頼区間	87.19～90.65	88.68～92.02
	ベースラインからの変化量	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	1.7（8.2）	1.7（7.4）
		中央値（最小値, 最大値）	2.0（-30, 21）	2.0（-30, 36）
		95%信頼区間	0.36～3.01	0.43～2.96
ベースライン	実測値	例数	150	134
		平均値（標準偏差）	87.2（8.0）	88.7（7.1）
		中央値（最小値, 最大値）	88.0（71, 100）	90.0（71, 100）
		95%信頼区間	85.94～88.52	87.44～89.87
4 週	実測値	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	87.7（9.1）	88.4（8.7）
		中央値（最小値, 最大値）	89.0（64, 110）	89.0（64, 111）
		95%信頼区間	86.21～89.17	86.89～89.93
	ベースラインからの変化量	例数	149	129
		平均値（標準偏差）	0.5（6.0）	-0.2（5.5）
		中央値（最小値, 最大値）	0.0（-22, 19）	0.0（-21, 21）
		95%信頼区間	-0.48～1.45	-1.14～0.79
12 週	実測値	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	87.3（10.2）	88.7（9.5）
		中央値（最小値, 最大値）	89.0（54, 109）	89.0（65, 114）
		95%信頼区間	85.59～89.04	87.00～90.40
	ベースラインからの変化量	例数	137	122
		平均値（標準偏差）	-0.5（6.7）	-0.2（6.2）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-26, 18）	0.0（-16, 20）
		95%信頼区間	-1.62～0.65	-1.27～0.95
24 週	実測値	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	86.1（11.2）	87.4（10.5）
		中央値（最小値, 最大値）	88.5（52, 109）	88.5（55, 111）
		95%信頼区間	84.22～88.02	85.51～89.31
	ベースラインからの変化量	例数	136	120
		平均値（標準偏差）	-1.5（7.7）	-1.6（7.2）
		中央値（最小値, 最大値）	-1.0（-25, 20）	-2.0（-36, 16）
		95%信頼区間	-2.83～-0.21	-2.88～-0.28

⑤ABC 認知症スケール（合計スコア）：非盲検期

FAS を対象とした 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（平均値±標準偏差）の推移を下図に示した。

投与 28、36 及び 52 週時の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、それぞれ本剤 27.5mg 群で−2.4±7.8、−2.1±8.2 及び−3.2±9.4 で、切り替え群で−1.8±7.9、−2.9±8.8 及び−4.7±9.6 であった。

投与 28、36 及び 52 週時の合計スコアの 24 週からの変化量の平均値±標準偏差は、それぞれ本剤 27.5mg 群で−1.0±4.3、−1.1±5.1 及び−2.6±6.8 で、切り替え群で−0.1±4.4、−1.0±4.9 及び−2.8±6.6 であった。



＊：24 週以降、経口製剤から本剤 27.5mg へ切り替えた

全期間での 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推移（平均値±標準偏差）（FAS）

安全性評価項目

a）有害事象

①二重盲検期

死亡を含む重篤な有害事象は、本剤 27.5mg 群 9.2%（16/173 例）、経口製剤 5mg 群 7.8%（13/166 例）であった。その内訳は本剤 27.5mg 群では脊椎圧迫骨折が 2.3%（4/173 例）、血栓性脳梗塞及び白内障が各 1.2%（2/173 例）、菌血症、憩室炎、肺炎、脳梗塞、食道癌、食欲減退、大腸ポリープ及び脱落胆石が各 0.6%（1/173 例）、経口製剤 5mg 群では脊椎圧迫骨折、硬膜下血腫、骨盤骨折、脳梗塞、脳出血、硬膜動静脈瘻、肺の悪性新生物、脳新生物、腎細胞癌、鼡経ヘルニア、急性膵炎、胆管炎、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、大動脈瘤、変形性関節症及びネフローゼ症候群が各 0.6%（1/166 例）であった。そのうち、本剤 27.5mg 群の食欲減退及び経口製剤 5mg 群のネフローゼ症候群は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

治験薬投与が中止に至った有害事象は、本剤 27.5mg 群 4.0%（7/173 例）、経口製剤 5mg 群 3.6%（6/166 例）であった。その内訳は、本剤 27.5mg 群で適用部位そう痒感が 1.2%（2/173 例）、脳梗塞、血栓性脳梗塞、食道癌、食欲減退及び全身性剥脱性皮膚炎が各 0.6%（1/173 例）、経口製剤 5mg 群で脳出血、てんかん、肺の悪性新生物、脳新生物、腎細胞癌、幻覚、落ち着きのなさ、うっ血性心不全、誤嚥性肺炎及び硬膜下血腫が各 0.6%（1/166 例）であった。そのうち、本剤 27.5mg 群の適用部位そう痒感の 2 例、及び食欲減退の 1 例、経口製剤 5mg 群では幻覚及び落ち着きのなさの 1 例の治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

副作用の発現率は本剤 27.5mg 群で 52.6%（91/173 例）、経口製剤 5mg 群 37.3%（62/166 例）であった。主な副作用は本剤 27.5mg 群で適用部位紅斑 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）等であり、経口製剤 5mg 群で適用部位そう痒感が 18.1%（30/166 例）、適用部位紅斑が 10.8%（18/166 例）、接触皮膚炎が 5.4%（9/166 例）であった。

②非盲検期

死亡を含む重篤な有害事象の発現率は、本剤 27.5mg 群 10.3%（16/156 例）、切り替え群 6.2%（9/145 例）であった。その内訳は本剤 27.5mg 群では大腿骨骨折、多発性外傷、硬膜下血腫、腰椎骨折、敗血症性ショック、COVID-19、卵巣癌、肝癌、急性心筋梗塞、心房細動、食欲減退、脳出血、回転性めまい、胸膜炎、変形性関節症、尿管結石症及び体重減少が各 0.6%（1/156 例）、切り替え群では胆管炎、股関節部骨折、熱中症、COVID-19、帯状疱疹、リンパ腫、くも膜下出血、大動脈解離、高血圧及び腸閉塞が各 0.7%（1/145 例）であった。そのうち、本剤 27.5mg 群の体重減少及び切り替え群のリンパ腫（死亡例）は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

治験薬投与が中止に至った有害事象の発現率は、本剤 27.5mg 群 3.2%（5/156 例）、切り替え群 1.4%（2/145 例）であった。その内訳は、本剤 27.5mg 群で卵巣癌、肝癌、心房細動、体重減少及び硬膜下血腫が各 0.6%（1/156 例）、切り替え群で食欲減退及びくも膜下出血が各 0.7%（1/145 例）であった。そのうち、本剤 27.5mg 群の体重減少の 1 例、切り替え群では食欲減退の 1 例の治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現率は、本剤 27.5mg 群 1.9%（3/156 例）、切り替え群 0.7%（1/145 例）であった。内訳は、本剤 27.5mg 群では薬疹、頭痛及び適用部位湿疹が各 0.6%（1/156 例）、切り替え群では湿疹が 0.7%（1/145 例）であった。本剤 27.5mg 群のいずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。切り替え群の湿疹 1 例は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

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、切り替え群では、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。

b）臨床検査値

①二重盲検期

臨床検査値に関する治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が本剤 27.5mg 群で 1 例、経口製剤 5mg 群で 1 例、血小板数減少が経口製剤 5mg 群で 1 例に認められた。いずれの事象も、重症度が Grade1 であった。

②非盲検期

臨床検査値に関する副作用は、切り替え群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチニン増加が各 1 例に認められた。いずれの事象も、重症度が Grade1 であった。

c）バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

①二重盲検期

異常が見られた項目は、本剤 27.5mg 群で心電図 QT 延長 3.5%（6/173 例）、体重減少、上室性期外収縮及び心室性期外収縮各 1.7%（3/173 例）、心電図 T 波逆転 1.2%（2/173 例）、洞性徐脈、血圧低下、不整脈、心房細動、徐脈、期外収縮、結節性調律、洞性不整脈及び頻脈が各 0.6%（1/173 例）、経口製剤 5mg 群で体重減少 1.8%（3/166 例）、心電図 QT 延長及び心室性期外収縮各 1.2%（2/166 例）、上室性期外収縮、急性心筋梗塞、右脚ブロック及びうっ血性心不全各 0.6%（1/166 例）であった。そのうち、心臓障害については、本剤 27.5mg 群で心電図 QT 延長 2.3%（4/173 例）、徐脈、結節性調律、上室性期外収縮、頻脈及び心室性期外収縮各 0.6%（1/173 例）が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。心電図 QT 延長（4/173 例）、上室性期外収縮、徐脈及び結節性調律は、重症度が Grade1 であった。心室性期外収縮、頻脈は、重症度が Grade2 であった。経口製剤 5mg 群で心電図 QT 延長、上室性期外収縮、心室性期外収縮及び右脚ブロック各 0.6%（1/166 例）が治験薬との因果関係が「関連あり」と判断され、重症度がいずれも Grade1 であった。

②非盲検期

異常が見られた項目は、本剤 27.5mg 群で高血圧が 3.8%（6/156 例）、上室性期外収縮が 2.6%（4/156 例）、心房細動が 1.9%（3/156 例）、急性心筋梗塞、心筋虚血、洞性不整脈、洞性徐脈、心室性期外収縮、心電図 QT 延長、心電図 T 波逆転、体重減少及び体重増加が各 0.6%（1/156 例）であった。そのうち、心筋虚血、洞性不整脈、洞性徐脈、心室性期外収縮、高血圧及び体重減少の各 0.6%（1 /156 例）で治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。心筋虚血、洞性不整脈、洞性徐脈、心室性期外収縮、及び高血圧（各 1 例）は、いずれも重症度が Grade1 であった。体重減少は、重症度が Grade3 であった。切り替え群で体重減少及び高血圧が 2.1%（3/145 例）、上室性期外収縮、心室性期外収縮、狭心症、不整脈、房室ブロック、心電図 QT 延長、体重増加及び低血圧が各 0.7%（1/145 例）であった。そのうち、高血圧、体重減少、房室ブロック及び体重増加の各 0.7%（1/145 例）で治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。高血圧、体重減少及び体重増加は、重症度が Grade2 であった。房室ブロックは、重症度が Grade1 であった。

2）安全性試験

国内第Ⅲ相 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
（試験番号 TK-023-0302）[7)]

目的	高度アルツハイマー型認知症患者を対象に、ドネペジル塩酸塩 10mg 錠を本剤 55mg へ切り替え後 52 週間貼付した際の安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期貼付試験
対象	高度アルツハイマー型認知症 安全性解析対象例数：64 例 有効性解析対象例数：FAS 63 例、PPS 50 例
主な登録基準	・DSM-5 によるアルツハイマー型認知症の診断基準に適合する者。 ・ベースライン時の MMSE スコアが 1～12 点の者。 ・ベースライン時の ABC 認知症スケールが 13～85 の者。 ・観察期登録前 24 ヵ月以内の画像検査（CT 又は MRI）でアルツハイマー型認知症の診断に一致する所見が認められる者。ただし、該当する画像検査結果がない場合、又は最終画像診断検査後からベースライン時までにアルツハイマー型認知症以外の認知症が疑われる場合は、再検査し、確認する。 ・メマンチン塩酸塩を服薬している場合は、20mg/日以下の同一用量で観察期登録前 3 ヵ月以上服薬している者。 ・観察期登録前にドネペジル塩酸塩 10mg/日（剤形問わず）を 3 ヵ月以上服薬している者。 ・同意取得時の年齢が 50 歳以上である者。 等
主な除外基準	・アルツハイマー型認知症以外の、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者（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）。 ・テープ剤の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者（テープ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。 ・ドネペジル塩酸塩錠の成分（添加剤を含む）又はピペリジン誘導体に過敏症がある又は重篤な症状を呈したことがある者。 ・外用剤に薬物過敏症の既往がある者。 等
試験方法	本治験は、観察期（4 週）及び貼付期（52 週）より構成された。 観察期：観察期登録（スクリーニング）からベースラインまで 4 週間の観察期間を設けた。ドネペジル塩酸塩 10mg/日［ドネペジル塩酸塩 10mg 錠（フィルムコーティング錠）1 錠］を 1 日 1 回服薬した。スクリーニング時及びベースライン時に所定の検査を行った。 貼付期：観察期終了後、本剤 55mg を 1 日 1 回、上腕部、背部又は胸部に 52 週間継続貼付した。また、貼付期 24 週より後は医師の判断により 27.5mg への減量を可能とした。減量後に医師の判断により増量が必要と判断された場合は、増量を可能とした。
安全性 評価項目	安全性評価項目 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図

有効性 評価項目	有効性評価項目 認知機能： ・観察期におけるスクリーニングからベースラインまでの MMSE スコア変化量 ・貼付期 12、24、52 週時におけるベースラインからの MMSE スコア変化量 全般臨床症状評価： ・観察期におけるスクリーニングからベースラインまでの ABC 認知症スケールの合計スコア（ドメインごとの合計及び 13 項目の合計）及び TDD の変化量 ・貼付期 12、24、52 週時におけるベースラインからの ABC 認知症スケールの合計スコア（ドメインごとの合計及び 13 項目の合計）及び TDD の変化量

＜結果＞

安全性評価項目

a）有害事象

死亡を含む重篤な有害事象は 14.1%（9/64 例）に認められた。その内訳は、誤嚥性肺炎及び大腸ポリープが各 3.1%（2/64 例）、脳幹梗塞、血栓性脳梗塞、顎の骨折、橈骨骨折、乳癌及び褥瘡性潰瘍が各 1.6%（1/64 例）であった。

重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「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は、9.4%（6/64 例）に認められた。内訳は、適用部位そう痒感、適用部位小水疱、乳癌、誤嚥性肺炎、心電図 QT 延長及び硬膜下血腫が各 1.6%（1/64 例）であった。適用部位そう痒感、適用部位小水疱及び心電図 QT 延長は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

副作用の発現率は 68.8%（44/64 例）であった。主な副作用は、適用部位紅斑が 29.7%（19/64 例）、適用部位そう痒感が 25.0%（16/64 例）、接触皮膚炎が 20.3%（13/64 例）、適用部位小水疱が 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）であった。

b）臨床検査値

臨床検査値に関する有害事象は、本剤 55mg では認められなかった。

c）バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

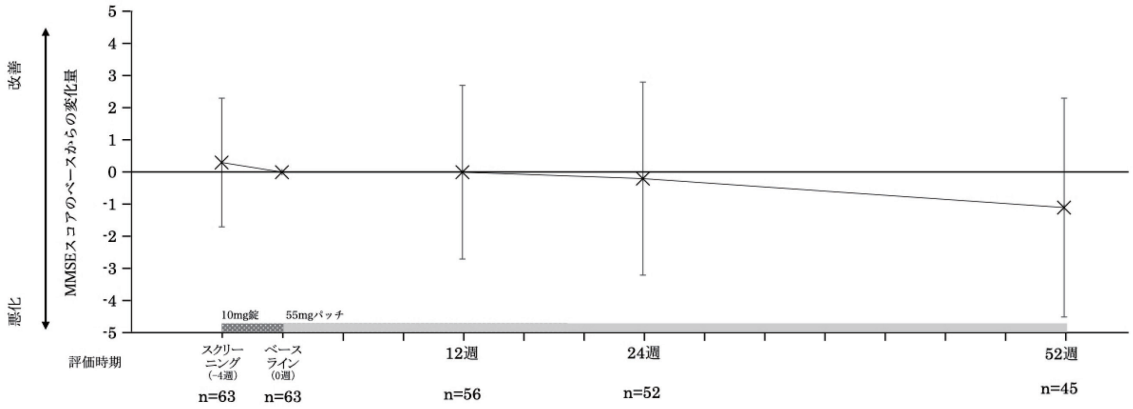
有害事象として報告された異常は、本剤 55mg で体重減少が 6.3%（4/64 例）、高血圧が 4.7%（3/64 例）、第一度房室ブロック及び上室性期外収縮が各 3.1%（2/64 例）、不整脈、心房細動、心不全、心室性期外収縮、心電図 QT 延長、心電図 ST 部分上昇及び体重増加が各 1.6%（1/64 例）に認められた。そのうち、心電図 QT 延長、高血圧は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。心電図 QT 延長は重症度が Grade1 であった。高血圧は重症度が Grade2 であった。

有効性評価項目

a）MMSE（認知機能）

FAS を対象とした MMSE スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の推移を下図に、投与 24 週後の変化量を下表に示した。

ドネペジル塩酸塩 10mg 錠投与の観察期において、スクリーニング時のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差が 0.3±2.0 であったが、本剤 55mg 切り替え後、12 週で 0.0±2.7、24 週で-0.2±3.0 と、ベースライン時に比べ、ほとんど変化はなく、52 週では-1.1±3.4 であった。



MMSE スコアのベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差）（FAS）

投与 24 週後の MMSE スコアのベースラインからの変化量（FAS）

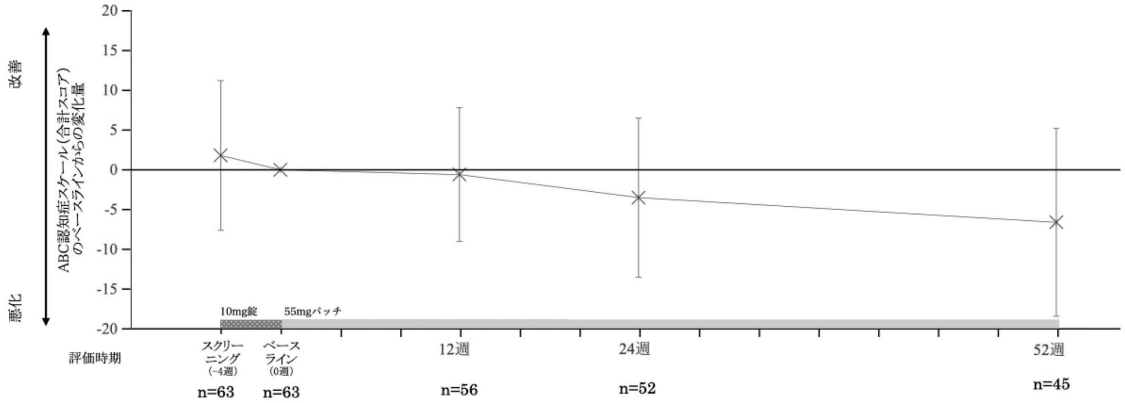
項目	統計量	ベースライン（実測値）	24 週後の変化量
		63 例	52 例
MMSE スコア	平均値（標準偏差）	8.1（3.4）	-0.2（3.0）
	中央値（最小値, 最大値）	9.0（1, 12）	-1.0（-7, 8）
	95%信頼区間	7.25～8.94	-1.02～0.63

b）ABC 認知症スケール：全般臨床症状

①合計スコア

FAS を対象とした 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（平均値±標準偏差）の推移を下図に、投与 24 週後の変化量を下表に示した。

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、スクリーニングで 1.8±9.4、12 週で-0.6±8.4、24 週で-3.5±10.0、52 週で-6.6±11.8 であった。



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推移
（平均値±標準偏差）（FAS）

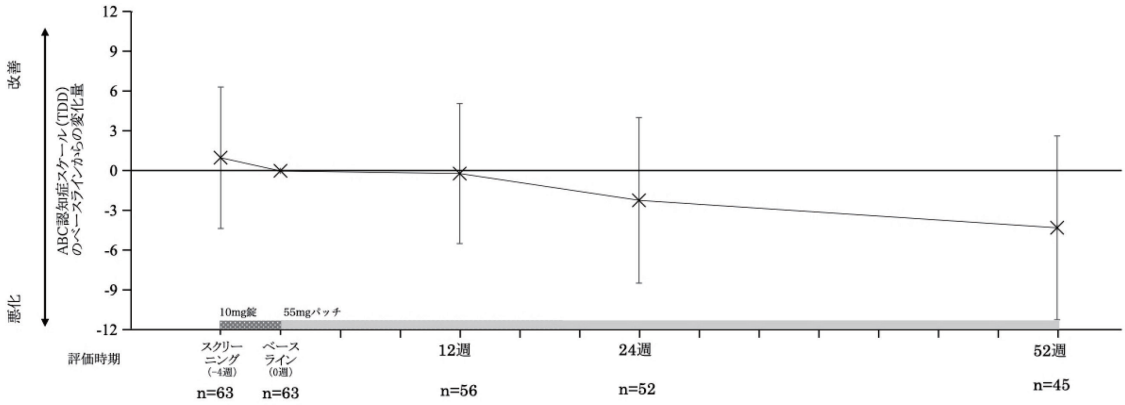
投与 24 週後の ABC 認知症スケール（合計スコア）のベースラインからの変化量（FAS）

項目	統計量	ベースライン（実測値）	24 週後の変化量
		63 例	52 例
ABC 認知症スケール（合計スコア）	平均値（標準偏差）	64.5（11.5）	-3.5（10.0）
	中央値（最小値, 最大値）	66.0（40, 85）	-3.0（-29, 27）
	95%信頼区間	61.65～67.43	-6.26～-0.66

②TDD

FAS を対象とした ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差）を下図に、投与 24 週後の変化量を下表に示した。

TDD のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、スクリーニングで 1.0±5.3、12 週で-0.2±5.3、24 週で-2.2±6.2、52 週で-4.3±6.9 であった。



ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量の推移
（平均値±標準偏差）（FAS）

投与 24 週後の ABC 認知症スケール（TDD）のベースラインからの変化量（FAS）

項目	統計量	ベースライン（実測値）	24 週後の変化量
		63 例	52 例
ABC 認知症スケール（TDD）	平均値（標準偏差）	40.84（7.04）	-2.22（6.24）
	中央値（最小値, 最大値）	42.46（25.7, 54.4）	-2.37（-19.9, 18.9）
	95%信頼区間	39.062～42.610	-3.959～-0.482

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査

調査目的	日常診療下で、アルツハイマー型認知症患者に本剤が使用された場合の消化器症状（食欲減退、悪心、嘔吐、下痢等）及び光線過敏症の発現状況を確認する。また、副次的に有効性についても検討する。
予定症例数	1,000 例
対象患者	本剤の効能・効果に従って、本剤を初めて使用する患者
調査方式	中央登録方式
観察期間	各症例の観察期間は、使用開始から最大 24 週間。 観察期間中に本剤の使用を中止した場合、中止時点までを観察期間とする。
実施予定期間	登録期間：2023 年 10 月～2024 年 9 月 調査期間：2023 年 10 月～2026 年 3 月

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当しない

VI.　薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

タクリン、リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。タクリンは国内未承認である。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アルツハイマー型認知症（AD）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、ACh を分解する酵素である 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[11~14]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）AChE 阻害作用及び AChE に対する選択性[11]

In vitro におけるドネペジル塩酸塩の AChE 阻害作用（IC_{50} 値：6.7nmol/L）はタクリン（IC_{50} 値：77nmol/L）より約 11 倍強かったが、ブチリルコリンエステラーゼに対する阻害作用（IC_{50} 値：7400nmol/L）はタクリン（IC_{50} 値：69nmol/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 に選択性の高い阻害作用を示した。

2）脳内 AChE 阻害作用及び ACh 増加作用[12、13]

ドネペジル塩酸塩は 0.625～20mg/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：2.6mg/kg）はタクリン（ID_{50} 値：9.5mg/kg）より 3.7 倍（モル濃度比で 6.4 倍）強かった。

ドネペジル塩酸塩は、2.5～20mg/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（$p<0.05$、Dunnett 型多重比較検定）。タクリン（5～40mg/kg 経口投与）は 40mg/kg のみで有意な増加（対照群比 111%）を示した。

3）学習障害改善作用

①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 0.5mg/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（$p<0.05$、Dunn 型多重比較検定）。2mg/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 2mg/kg 経口投与）では、有意な作用が認められなかった[14]。

②AD 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、学習障害に対する本剤の経皮投与による改善作用を、モーリス水迷路学習課題を用いて評価した。偽手術群と比較して、媒体投与を行った対照群では 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（Student の t 検定）。対照群と比較して、本剤群では 0.625mg/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、2.5mg/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（Dunnett 型多重比較検定）。一方、ドネペジル塩酸塩経口投与群（フリー体として 0.5mg/kg）では、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（Student の t 検定）。以上の結果から、本剤の経皮投与により学習改善効果が認められた[15]。

（3）作用発現時間・持続時間

ドネペジル塩酸塩（2.5mg/kg）及びタクリン（10mg/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（$p<0.05$、Dunnett 型多重比較検定）[12]。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

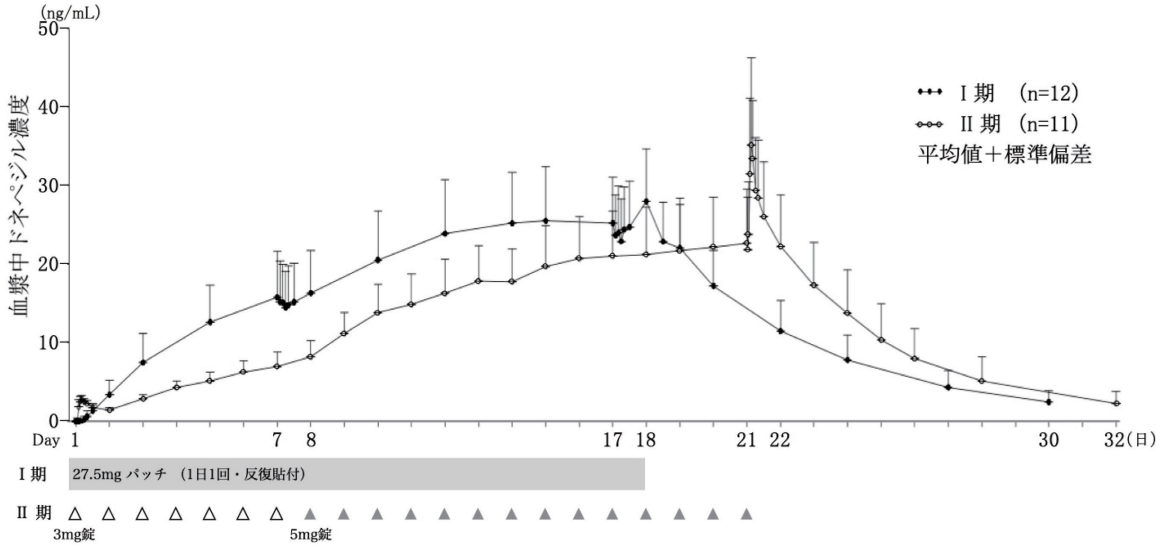
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康高齢男性を対象とした反復貼付試験（試験番号：TK-023-0109）[4)]

健康高齢男性 48 例（各群 12 例）を対象に、4 種類の試験製剤で 17 日間 1 日 1 回 1 枚反復貼付時（Ⅰ期）とドネペジル塩酸塩 5mg 錠 21 日間（開始用量 3mg 錠、7 日間）1 日 1 回 1 錠反復経口投与時（Ⅱ期）の血漿中ドネペジル濃度を比較した。

試験製剤 D（薬物層は、本剤 27.5mg と同一）とドネペジル塩酸塩経口製剤 5mg の定常状態におけるドネペジルの $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.96（0.82～1.12）であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号医薬食品局審査管理課長通知により一部改正）」の生物学的同等性の判定基準（90%信頼区間：0.80～1.25）を満たす範囲であったことから、試験製剤 D の 1 日 1 回貼付がドネペジル塩酸塩 5mg 経口製剤 1 日 1 回投与と同等のドネペジルの $AUC_{0\text{-}24h}$ を示すことが確認された。

また、血漿中ドネペジル濃度は、試験製剤 D の初回貼付後、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貼付 17 日には定常状態に達したと考えられた。



血漿中ドネペジル濃度の推移（試験製剤 D 群/経口投与群：平均値＋標準偏差）

Ⅰ期（27.5mg 反復貼付、D 群）：n＝12、採血時刻（Day1：貼付後 2、4、6、8、12 時間。Day7、17：貼付直前、貼付後 2、4、6、8、12 時間。Day18：剥離直後、剥離後 12 時間。その他の日は、貼付前又は貼り替え相当時間）

Ⅱ期（経口製剤 3→5mg 群）：n＝11、採血時刻（Day1：服用後 0.5、1、2、3、4、6、8、12 時間。Day21：服用直前、服用後 0.5、1、2、3、4、6、8、12 時間。その他の日は、服用前又は服用相当時間）

注）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。

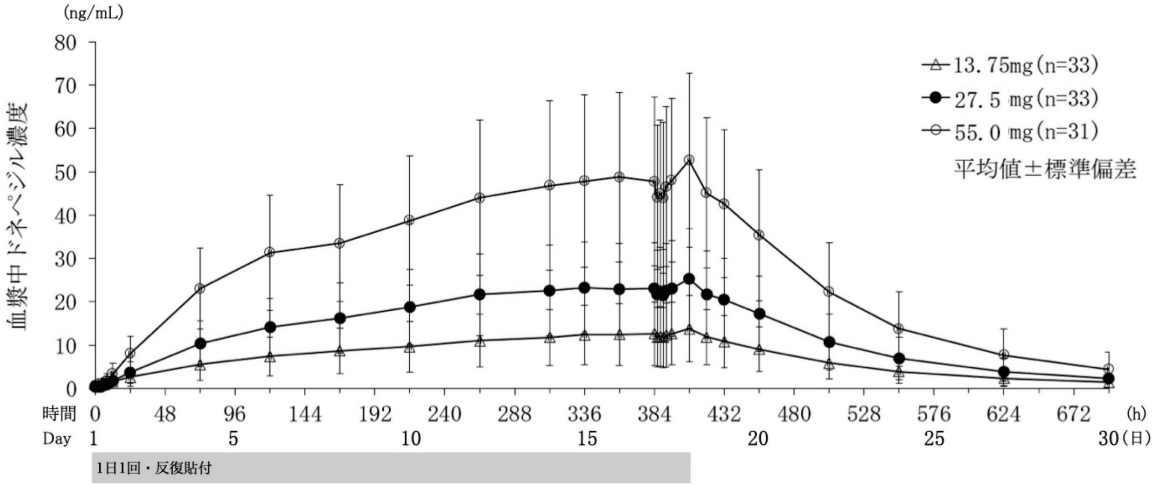
薬物動態パラメータ

群	投与時点	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 a)	90%信頼区間	
				下限値	上限値
本剤 27.5mg	初回投与時	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	0.66	0.45	0.97
		C_{max}（ng/mL）	1.05	0.79	1.41
	最終投与時	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	0.96	0.82	1.12
		C_{max}（ng/mL）	0.79	0.67	0.92

a）：本剤 27.5mg/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（試験番号：TK-023-0110）[6)]

健康高齢男性 36 例を対象に本剤 13.75mg、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。血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付（Day1）後、いずれの用量でも 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。最終貼付（Day17）後、いずれの用量でも 24 時間（中央値）で C_{max} に達し、最終剥離後、$t_{1/2}$ は 76～88 時間（平均値）で緩やかに消失した。定常状態のドネペジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は 13.75～55mg [注)] の用量範囲で線形性が確認され、用量に比例して増加すると考えられた。



用量別の反復貼付時の血漿中ドネペジル濃度の推移（平均値±標準偏差）

採血は、Day1（貼付後 2、4、6、8、12 時間）、Day17（貼付直前、貼付後 2、4、6、8、12 時間）、Day18（剥離直後、剥離後 12 時間）及び Day2、4、6、8、10、12、14、15、16、19、20、22、24、27、30 の貼り替え相当時間

薬物動態パラメータ

貼付時点	投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
初回貼付時	13.75mg	33	2.545± 2.143	37.46± 40.68	24.00 (24.0、24.0)	−
	27.5mg	33	3.592± 2.519	41.24± 40.08	24.00 (24.0、24.0)	−
	55mg	31	7.944± 4.023	84.64± 52.38	24.00 (24.0、24.0)	−
最終貼付時	13.75mg	33	13.867± 7.676	304.33±173.99	24.00 (0.0、24.0)	87.81±19.04
	27.5mg	33	25.464±11.580	557.48±262.43	24.00 (0.0、24.0)	81.54±22.50
	55mg	31	52.819±20.112	1153.49±446.92	24.00 (0.0、24.0)	75.86±17.89

C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $t_{1/2}$ は平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（最小値、最大値）

注）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。

3）健康高齢男性を対象とした貼付部位検討試験（試験番号：TK-023-0111）[8)]

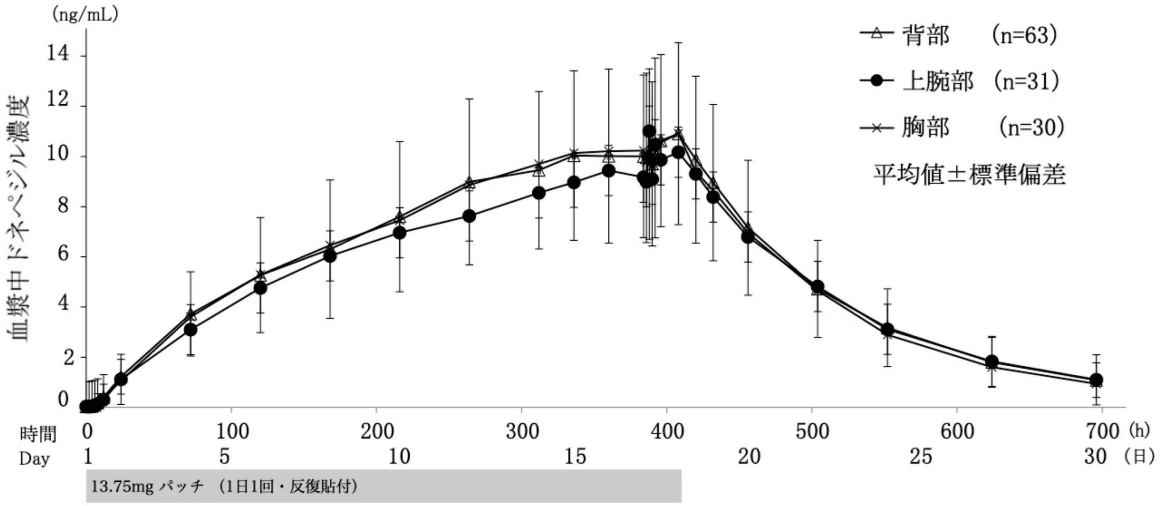
健康高齢男性 64 例を対象に、本剤 13.75mg を背部、上腕部又は胸部に 1 日 1 回 1 枚 17 日間反復貼付した。

血漿中ドネペジル濃度は、初回貼付（Day1）後、いずれの貼付部位でも 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。最終貼付（Day17）後、いずれの貼付部位でも 12～24 時間（中央値）で C_{max} に達し、最終剥離後、$t_{1/2}$ は 88～92 時間（平均値）で緩やかに消失した。

定常状態（Day17）における背部と上腕部の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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）であった。

血漿中ドネペジル濃度の推移は貼付部位間で類似しており、定常状態（Day17）における背部と上腕部の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）及び背部と胸部の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 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）～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（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号））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。

定常状態でのドネペジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の個体間変動（変動係数）は、それぞれ背部で 32.4%及び 32.8%、上腕部で 73.1%及び 39.6%、胸部で 42.5%及び 42.9%であり、上腕部の C_{max} の個体間変動が他の部位と比べて高かった。



貼付部位別の血漿中ドネペジル濃度の推移（平均値±標準偏差）

採血は、Day1（貼付後 2、4、6、8、12 時間）、Day17（貼付直前、貼付後 2、4、6、8、12 時間）、Day18（剥離直後、剥離後 12 時間）及び Day2、4、6、8、10、12、14、15、16、19、20、22、24、27、30 の貼り替え相当時間

貼付部位別の薬物動態パラメータの要約

貼付部位	貼付時期	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)	t_{max} (h) a)	$t_{1/2}$ (h)
背部	Day1	63	1.220±0.694	11.35± 9.69	24.00 (24.0～24.0)	－
	Day17	63	11.233±3.637	251.02± 82.24	12.00 (0.0～24.0)	87.55±15.73
上腕部	Day1	31	1.115±0.692	9.84± 10.00	24.00 (24.0～24.0)	－
	Day17	31	12.585±9.199	238.68± 94.43	12.00 (4.0～24.0)	92.01±22.66
胸部	Day1	30	1.056±0.914	10.29± 12.20	24.00 (24.0～24.0)	－
	Day17	30	11.237±4.770	249.68±107.01	24.00 (0.0～24.0)	87.58±13.71

C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び $t_{1/2}$ は平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（最小値～最大値）
a)：Day1 の例数は、背部 61 例、上腕部 30 例、胸部 25 例

Day17 における貼付部位間の薬物動態パラメータの同等性検討

貼付部位	パラメータ	貼付部位 a) (背部)	貼付部位 a) (上腕部又は胸部)	幾何平均値の比 b)	90%信頼区間	
					下限	上限
上腕部	C_{max} (ng/mL)	2.419	2.388	1.032	0.9568	1.1121
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)	5.49	5.41	1.08	1.025	1.138
胸部	C_{max} (ng/mL)	2.377	2.343	1.034	0.9626	1.1115
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)	5.48	5.44	1.04	0.965	1.120

a)：最小二乗平均
b)：背部／上腕部又は胸部

注）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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

＜参考：ドネペジル塩酸塩 経口投与＞[16)]

ドネペジル塩酸塩－シメチジンの併用により、血漿中ドネペジル塩酸塩の C_{max} 及び AUC は約10%上昇したが、その上昇は20%未満であり臨床的に問題とならない範囲と考えられた。

ドネペジル塩酸塩とジゴキシン、テオフィリン及びワルファリンの併用により、相互作用はないことが確認された（外国人データ）。

薬物相互作用試験は実施していないが、ドネペジル塩酸塩経口製剤の国内臨床試験において、抗パーキンソン病薬（レボドパ製剤、ドパミン作動薬）併用の有無別の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度を比較し、抗パーキンソン病薬が血漿中ドネペジル塩酸塩濃度に及ぼす影響を検討した結果、抗パーキンソン病薬併用の有無と血漿中ドネペジル濃度との関連はみられなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

相対的バイオアベイラビリティ[4)]

経口製剤に対する本剤の相対的 BA は、健康高齢男性を対象に、試験製剤 27.5mg の定常状態（Day17）とドネペジル塩酸塩錠 5mg の定常状態（Day21）の曝露量で比較した（TK-023-0109 試験）。

ドネペジルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.79（0.67～0.92）及び 0.96（0.82～1.12）であり、C_{max} は 0.8 程度と低かったが、$AUC_{0\text{-}24h}$ の幾何平均値の比は 1 に近かった。

定常状態での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の個体間変動（変動係数）は、試験製剤 27.5mg では、それぞれ 23.9%及び 23.1%、経口製剤では、それぞれ 30.2%及び 26.6%であり、試験製剤 27.5mg と経口製剤では同程度であった。

試験製剤 27.5mg から同一処方で固定用シートの大きさを変更した製剤を本剤 27.5mg とし、含量間の PK の線形性を検討した TK-023-0110 試験を実施した。TK-023-0110 試験で本剤 27.5mg を投与した時の C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、TK-023-0109 試験の結果と同様であることが確認された。

加温[17)]

ヒト摘出皮膚を用いた本剤 27.5mg の *in vitro* 薬物透過試験は、皮膚表面が加温された場合の累積透過量及び透過速度への影響について検討した。

累積透過量及び透過速度は、貼付部位の皮膚表面温度（試験温度）32℃に比べ、試験温度 42℃の方が増加した。

5. 分布

（1）血液-脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット、ドネペジル塩酸塩 静脈内投与、経口投与＞[18)]

雄ラットにドネペジル塩酸塩を単回静脈内（3mg/kg）又は単回経口投与（1、3、10mg/kg）し、血漿中及び脳内のドネペジル塩酸塩濃度を測定した。静脈内投与後、血漿中未変化体濃度は二相性に低下し、最終相の $t_{1/2}$ は 3.00 時間であった。経口投与後、ドネペジル塩酸塩は速やかに吸収され、脳内未変化体濃度は血漿中濃度よりも 3.2～10.7 倍高く推移した。[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1mg/kg）を単回経口投与したときの脳内放射能の大部分は未変化体であり、代謝物の血液脳関門の透過性は低いことが示唆された。

（2）血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット、ドネペジル塩酸塩 経口投与＞[19)]

妊娠ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1mg/kg）を単回経口投与したとき、投与された放射能の一部は胎盤を通過したが、胎児移行性は低かった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット、ドネペジル塩酸塩 経口投与＞[19)]

授乳期ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩（1mg/kg）を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 2 時間に C_{max} に達し、その後速やかに低下した。乳汁中放射能濃度推移は血漿中濃度推移に近似しており、$AUC_{0\text{-}48h}$ の乳汁／血漿比は 1.11 であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

＜参考：ドネペジル塩酸塩 経口投与＞[20)]

海外で実施されたドネペジル塩酸塩 5mg 及び 10mg 錠の反復投与試験では、脳髄液中濃度はそれぞれ 3.0±1.2ng/mL 及び 5.8±1.2ng/mL であり、その時の血漿中濃度に対する割合はそれぞれ 18.4±7.1%及び 13.0±2.4%、また 5mg 及び 10mg 錠の平均は 15.7%であった。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット、ドネペジル塩酸塩 経皮投与＞[21)]

雄有色ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩を 24 時間経皮的に投与（30mg/kg）したとき、ドネペジル塩酸塩の単回経口投与（30mg/kg）と比較すると、組織内分布は貼付部位の皮膚及び消化管（内容物を含む）を除き類似した。

(6) 血漿蛋白結合率

＜参考：ドネペジル塩酸塩 経口投与＞[22)]

In vitro でのヒト血漿蛋白結合率は 88.9%であり、国内単回経口投与試験（ドネペジル塩酸塩 10mg 錠）では、投与後 3 時間及び 8 時間における血清蛋白結合率の平均は 92.6%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

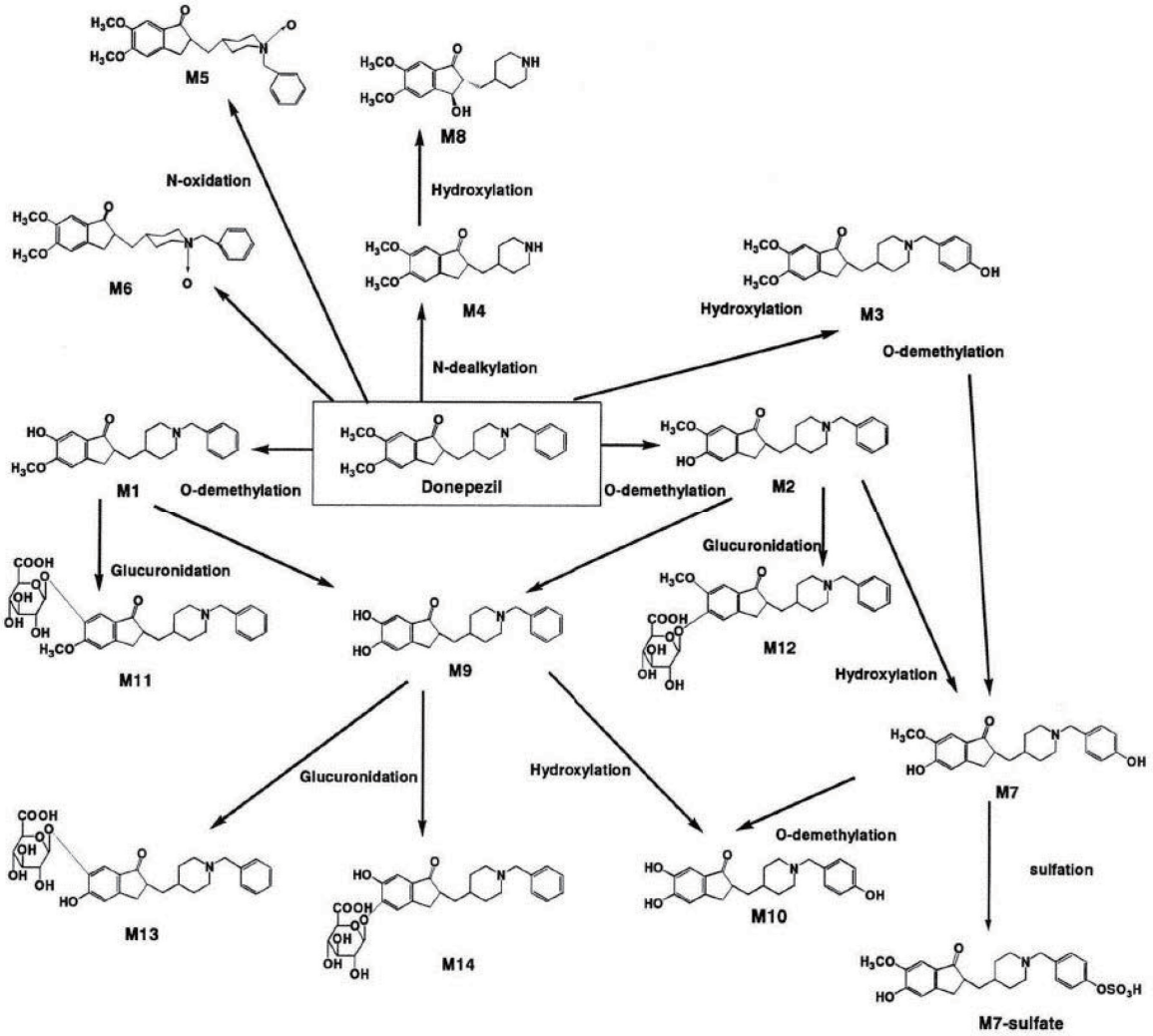
＜参考：ドネペジル塩酸塩＞[23)]

経皮投与及び経口投与でのドネペジル塩酸塩の代謝経路を推定した結果、血漿中の代謝物プロファイルから、N-脱アルキル化反応（M4）、N-酸化反応（M6）、O-脱メチル化反応（M1 及び M2）が確認され、経口製剤で既に報告されている代謝経路と同様であることが推定され、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。

ヒト皮膚ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝試験の結果、ヒトの皮膚ミクロソームではドネペジル塩酸塩が代謝されないことが示唆された。

＜参考：ラット、ドネペジル塩酸塩 経口投与＞[24、25)]

雄ラットに[^{14}C]-ドネペジル塩酸塩を経口投与後、尿及び糞中代謝物を単離、精製した検討により M1 から M14 までの構造が明らかにされている。ラット及びイヌにおける主代謝経路を以下に示す。



ドネペジルの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

＜参考：ドネペジル塩酸塩 経口投与＞[26]

ヒト P450 発現系ミクロソームによる代謝試験の結果、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[27]。生体における各 P450 分子種の存在割合を加味すると、*in vivo* でのドネペジル塩酸塩の代謝クリアランスは主として CYP3A4 に起因していることが示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

健康高齢男性 16 例を対象に、ドネペジル塩酸塩錠の単回投与とドネペジル含有経皮吸収型製剤を 17 日間反復貼付した結果、いずれも代謝物のうち M6 は、血漿中濃度が検出されたものの未変化体に比べて著しく低く推移し、M1 及び M2 は、全ての採血時点において血漿中濃度が定量下限未満であった[10]。

なお、*in vitro* の試験では、主代謝物のうち M1 及び芳香環水酸化体（M3）HCl はドネペジル塩酸塩と同程度の AChE 阻害作用を有するが、その他の代謝物の阻害作用はドネペジル塩酸塩の 1/110～1/2000 であった[28]。

7. 排泄

＜参考：ドネペジル塩酸塩 経口投与＞[29]

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、ドネペジル塩酸塩 10mg 錠の単回経口投与後、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。

ドネペジル塩酸塩 2mg 錠の 21 日間反復経口投与において、投与終了後 18 日までに尿中に排泄された未変化体は 11.7%であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

（1）腎機能障害患者

該当資料なし

＜参考：ドネペジル塩酸塩 経口投与＞[30)]

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（外国人データ）。

（2）肝機能障害患者

該当資料なし

＜参考：ドネペジル塩酸塩 経口投与＞[31)]

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（外国人データ）。

（3）高齢者

該当資料なし

＜参考：ドネペジル塩酸塩 経口投与＞[32)]

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。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

＜解説＞

本剤はピペリジン骨格を有する化合物である。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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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ので、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］

＜解説＞

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には、異なる治療方法の検討などを行う必要がある。

8.2 本剤使用による自動車運転の事故を未然に防ぐため、設定した。

8.3 アルツハイマー型認知症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、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%等〕が副作用として報告されている[9]。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[33]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、過量投与となるおそれがあるため設定した。

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[34]、本剤剥離後も含めて注意喚起した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(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。

＜解説＞

9.1.1 アルツハイマー型認知症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、QT 延長、心ブロック等が報告されている[9]。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ことが考えられるため設定した。

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ため設定した。

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ことが考えられるため設定した。

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ため設定した。

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ため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 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。

＜解説＞

ラットにドネペジル塩酸塩 10mg/kg を経口投与した時、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[35]。

(6) 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。

＜解説＞

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報告されている[19]。

(7) 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。

＜解説＞

小児に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 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］

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 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		
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 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。

＜解説＞

本剤の有効成分であるドネペジルはドネペジル塩酸塩[27]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。

ドネペジルの薬理作用により、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。

8. 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) 重大な副作用と初期症状

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）

＜解説＞

ドネペジル塩酸塩経口製剤で確認されている重大な副作用は、本剤でも起こる可能性があるため、同様の注意喚起が必要と考え設定した。副作用の発現頻度は、アルツハイマー型認知症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験に基づいて示した[9)]。

(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)]
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）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電子添文に記載のある副作用を、頻度不明として記載した。

＜解説＞

本剤のアルツハイマー型認知症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験で、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[9)]。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。

副作用頻度一覧表等

＜参考情報＞副作用の種類別発現頻度

投与量		27.5mg*	55mg	合計
調査対象例数		318 例	64 例	382 例
副作用発現例数（副作用発現率%）		170（53.5）	44（68.8）	214（56.0）
副作用の種類		例数（%）		
貼付箇所の副作用	一般・全身障害および投与部位の状態	122（38.4）	32（50.0）	154（40.3）
	適用部位そう痒感	79（24.8）	16（25.0）	95（24.9）
	適用部位紅斑	74（23.3）	19（29.7）	93（24.3）
	適用部位小水疱	4（ 1.3）	3（ 4.7）	7（ 1.8）
	適用部位丘疹	3（ 0.9）	1（ 1.6）	4（ 1.0）
	適用部位変色	3（ 0.9）	1（ 1.6）	4（ 1.0）
	適用部位浮腫	1（ 0.3）	2（ 3.1）	3（ 0.8）
	適用部位皮膚剥脱	1（ 0.3）	2（ 3.1）	3（ 0.8）
	適用部位びらん	1（ 0.3）	1（ 1.6）	2（ 0.5）
	適用部位発疹	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	適用部位乾燥	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	適用部位湿疹	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	適用部位蕁麻疹	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	適用部位ざ瘡	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	皮膚および皮下組織障害	37（11.6）	13（20.3）	50（13.1）
	接触皮膚炎	35（11.0）	13（20.3）	48（12.6）
	湿疹	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
貼付箇所以外の副作用	痒疹	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	胃腸障害	12（ 3.8）	1（ 1.6）	13（ 3.4）
	下痢	4（ 1.3）	1（ 1.6）	5（ 1.3）
	胃炎	2（ 0.6）	0（ 0.0）	2（ 0.5）
	嘔吐	2（ 0.6）	0（ 0.0）	2（ 0.5）
	悪心	2（ 0.6）	0（ 0.0）	2（ 0.5）
	腹部不快感	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	慢性胃炎	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	消化不良	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	軟便	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	胃食道逆流性疾患	0（ 0.0）	1（ 1.6）	1（ 0.3）
	神経系障害	2（ 0.6）	1（ 1.6）	3（ 0.8）
	浮動性めまい	2（ 0.6）	1（ 1.6）	3（ 0.8）
	臨床検査	10（ 3.1）	1（ 1.6）	11（ 2.9）
	心電図 QT 延長	4（ 1.3）	1（ 1.6）	5（ 1.3）
	体重減少	2（ 0.6）	0（ 0.0）	2（ 0.5）
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	血中クレアチニン増加	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	体重増加	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）

＜参考情報＞副作用の種類別発現頻度（続き）

投与量		27.5mg*	55mg	合計
調査対象例数		318 例	64 例	382 例
副作用発現例数（副作用発現率%）		170（53.5）	44（68.8）	214（56.0）
副作用の種類		例数（%）		
貼付箇所以外の副作用	精神障害	9（ 2.8）	1（ 1.6）	10（ 2.6）
	不眠症	4（ 1.3）	0（ 0.0）	4（ 1.0）
	怒り	3（ 0.9）	0（ 0.0）	3（ 0.8）
	うつ病	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	易刺激性	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	攻撃性	0（ 0.0）	1（ 1.6）	1（ 0.3）
	代謝および栄養障害	6（ 1.9）	0（ 0.0）	6（ 1.6）
	食欲減退	4（ 1.3）	0（ 0.0）	4（ 1.0）
	高カリウム血症	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	高脂血症	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	心臓障害	9（ 2.8）	0（ 0.0）	9（ 2.4）
	心室性期外収縮	2（ 0.6）	0（ 0.0）	2（ 0.5）
	上室性期外収縮	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	房室ブロック	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	徐脈	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	心筋虚血	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	結節性調律	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	洞性不整脈	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	洞性徐脈	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	頻脈	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	血管障害	2（ 0.6）	1（ 1.6）	3（ 0.8）
	高血圧	2（ 0.6）	1（ 1.6）	3（ 0.8）
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	湿性咳嗽	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	鼻漏	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	腎および尿路障害	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	夜間頻尿	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	リンパ腫	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	血液およびリンパ系障害	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	貧血	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	肝胆道系障害	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）
	肝障害	1（ 0.3）	0（ 0.0）	1（ 0.3）

副作用の種類は、MedDRA/J Ver.23.1 の器官別大分類（SOC）、基本語（PT）を用いて表示
承認時社内集計（承認時評価資料）
＊：ドネペジル塩酸塩経口製剤からの切り替え症例と非切り替え症例での集計結果

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 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。

＜解説＞

ドネペジル塩酸塩を用いた動物実験において、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用（コリン作動性の末梢神経刺激又は中枢神経刺激）に起因する種々の変化が確認されている[36]。本剤においても過量投与が起こり得る可能性があり、その症状と処置について記載した。

11. 適用上の注意

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。

＜解説＞

14.1.1 本剤は遮光包装されており、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て事故につながることを防ぎ、本剤の安定性を確保するため設定した。
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もとに設定した。
14.2.2 皮膚の損傷や湿疹・皮膚炎等は、薬物の吸収に影響する可能性がある。また、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、本剤の粘着性が損なわれ、薬物の吸収に影響する可能性があるため設定した。
14.2.4 発汗、汚れ等のある皮膚に貼付した場合、本剤の粘着性が損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、同一部位に連続して貼付しないこと[9]。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。
14.3.1 貼付している製剤を除去せずに新たな製剤が貼付され、過量投与になるおそれがあるため設定した。
14.3.2 本剤が剥がれた場合の対応について設定した。
14.3.3 *in vitro* 試験の結果から、貼付部位の温度が上昇すると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ため設定した[17]。
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 本剤を切って使用したときの有効性及び安全性が検討されていないため、本剤は切らずにそのまま使用するように指導すること。
14.3.6 ライナーを剥がさず貼付した場合、有効成分が吸収されず効果が得られない。
14.4.1 貼付 24 時間後も本剤の有効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ないよう設定した。
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、眼症状が起きるおそれがあるため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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］

＜解説＞

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[34)]。

IX.　非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

＜参考：ドネペジル塩酸塩 経口投与＞[36)]

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 10mg/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 10mg/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 10mg/kg で投与後 1 時間目に有意な下降作用を示した。

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 0.1mg/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。0.3mg/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。1mg/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 1mg/kg を累積的に静脈内投与した結果、0.3mg/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、0.3mg/kg から PQ 間隔が短縮（−20%）したが、QTc 間隔は 0.1mg/kg から有意に延長した（0.1mg/kg で＋2%、0.3mg/kg で＋3%、1mg/kg で＋11%）。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本剤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 15.625mg/body 超、イヌでは 110mg/body 超と考えられた[37)]。

(2) 反復投与毒性試験

1) 4 週間反復経皮投与毒性試験（ラット）[37]

本剤を 0、1.875、3.75 及び 7.5mg/body/日の用量で、背部皮膚に 1 日 1 回、28 日間閉塞貼付した。本試験では死亡及び瀕死は認められなかった。一般状態の変化として、1.875mg/body/日以上の群の雌及び 3.75mg/body/日以上の群の雄で振戦、全ての投薬群で投与部皮膚の発赤及び炎症性変化が見られた。振戦はドネペジルの薬理作用に関連した変化と考えられ、皮膚症状より本剤の刺激性が示唆されたが、休薬による回復性が認められた。7.5mg/body/日群で体重増加の抑制が認められた。摂餌量及び眼科学的検査では異常は見られなかった。血液学的検査では 7.5mg/body/日群で好中球比の増加が見られ、尿検査では 3.75mg/body/日群の雄で K 及び Cl の減少、7.5mg/body/日群の雄で K の減少、雌で尿量、Na 及び Cl の減少が認められた。剖検及び病理組織学的検査では、投与部皮膚の発赤、並びに表皮肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤、出血及び皮膚の潰瘍が認められた。いずれの変化においても、休薬による回復性が認められた。以上の結果から、無毒性量は 3.75mg/body/日と考えられた。

2) 4 週間反復経皮投与毒性試験（イヌ）[37]

本剤を 0、41.25、82.5 及び 165mg/body/日の用量で背部皮膚に 1 日 1 回、28 日間閉塞貼付した。

本試験では死亡及び瀕死は認められなかった。一般状態の変化として、165mg/body/日群で振戦及び筋攣縮、雌で流涙が見られ、対照群を含む全ての投与群で投与部皮膚の発赤が認められた。165mg/body/日群の雌で摂餌量の減少が認められた。尿検査では、165mg/body/日群の雄で尿中 Na 排泄量の低値、雌で尿量の減少が認められた。病理組織学的検査では投与部皮膚の表皮肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤が認められた。いずれの変化においても休薬による回復性が認められた。なお、振戦等の一般状態の変化及び尿検査で見られた尿中電解質の変動は、ドネペジルの薬理作用に関連した変化と考えられた。また、投与部皮膚の変化として、可逆的なごく軽度の発赤及び炎症性変化が見られ、本剤の刺激性が示唆された。

無毒性量は、雄で 165mg/body/日、雌では摂餌量の減少が見られたことから 82.5mg/body/日と考えられた。

3) 39 週間反復経皮投与毒性試験（ミニブタ）[37]

ドネペジル塩酸塩 1 週間貼付製剤を 175、350 及び 700mg/body/週の用量で、背部皮膚に 1 週間に 1 回、39 週間閉塞貼付した。対照群には、無処置対照群、並びにプラセボ貼付剤及びドネペジル塩酸塩錠経口投与群（プラセボ貼付＋経口投与群）を設定した。プラセボ貼付＋経口投与群では、プラセボ貼付剤を 1 週間に 1 回貼付し、ドネペジル塩酸塩錠を 5mg 又は 10mg/body/日の用量で 1 日 1 回経口投与した。投薬に関連した毒性変化は認められず、病理組織学的検査では、プラセボ貼付＋経口投与群を含む全ての投薬群で中等度の皮膚刺激性が認められた。同様の変化は貼付部以外の皮膚でも見られたことから、貼付剤投与による変化ではなく、繰り返しの貼付及び清拭処置の影響と考えられた。本試験の無毒性量は経口投与では 10mg/body/日、経皮投与では 700mg/body/週であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

＜参考：ドネペジル塩酸塩 経口投与＞[38)]

ドネペジルの遺伝毒性については、経口製剤においてドネペジル塩酸塩として既に評価されていることから、新たな試験は実施しなかった。

ドネペジル塩酸塩は生体において遺伝毒性を示す可能性はほとんどないものと判断されている。

(4) 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[39)]。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

＜参考：ドネペジル塩酸塩 経口投与＞

ドネペジルの生殖発生毒性については、経口製剤においてドネペジル塩酸塩として既に評価されており、ドネペジルの特性を考慮すると、経皮投与による生殖発生毒性試験において新たな未知の毒性情報が得られる可能性はないと判断し、新たな試験は実施しなかった。

ドネペジル塩酸塩は、妊娠前及び妊娠初期投与試験（Segment Ⅰ、ラット）において、親動物の一般毒性学的無毒性量は雄で 10mg/kg/日、雌で 3mg/kg/日、生殖に対する無毒性量は 3mg/kg/日、次世代に対する無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている[40)]。ドネペジル塩酸塩の胎児の器官形成期投与試験（Segment Ⅱ）において、ラットでは、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 1mg/kg/日、母動物の生殖及び胎児に対する無毒性量は 4mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 16mg/kg/日と判断されている[41)]。ウサギでは、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 3mg/kg/日、母動物の生殖及び胎児の発生に対する無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている[42)]。ドネペジル塩酸塩の周産期及び授乳期投与試験（Segment Ⅲ、ラット）において、母動物の一般毒性学的及び生殖に対する無毒性量、出生児に対する無毒性量はいずれも 3mg/kg/日と判断されている[35)]。

(6) 局所刺激性試験

28 日間皮膚累積刺激性試験（ミニブタ）[33)]

投与部皮膚にごく軽度～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、本剤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。

(7) その他の特殊毒性

皮膚光感作性試験（モルモット）[34)]

Adjuvant and Strip 法により検討した結果、本剤感作群の本剤で光惹起した部位でごく軽度から明瞭な紅斑及び軽度の浮腫が認められ、陽性率は 30%であった。

X.　管理的事項に関する項目

1. 規制区分

（1）製　　剤：アリドネパッチ 27.5mg・55mg　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

（2）有効成分：ドネペジル　毒薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

アリドネパッチの使い方ガイド（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

アリドネパッチを使用される方へ

（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

患者日記

（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：アリセプト錠、イクセロンパッチ、リバスタッチパッチ、レミニール錠、メマリー錠 等

7. 国際誕生年月日

2022 年 12 月 23 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アリドネパッチ 27.5mg	2022 年 12 月 23 日	30400AMX00451000	2023 年 3 月 15 日	2023 年 4 月 14 日
アリドネパッチ 55mg	2022 年 12 月 23 日	30400AMX00452000	2023 年 3 月 15 日	2023 年 4 月 14 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年間（2022 年 12 月 23 日～2030 年 12 月 22 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
アリドネパッチ 27.5mg	1190701S1023	1190701S1023	129308101	622930801
アリドネパッチ 55mg	1190701S2020	1190701S2020	129309801	622930901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1）下濱俊：日本薬理学雑誌．2008；131（5）：351-356
2）山西嘉晴ほか：日本薬理学雑誌．2007；130（6）：489-493
3）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
4）社内資料：相対バイオアベイラビリティ試験（試験番号 TK-023-0109）（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.1.2.2）
5）社内資料：軽度及び中等度アルツハイマー型認知症を対象とした非劣性試験及び継続投与試験（試験番号 TK-023-0301）（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2）
6）社内資料：用量比例性（試験番号 TK-023-0110）（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
7）社内資料：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（試験番号 TK-023-0302）（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2）
8）社内資料：貼付部位検討試験（試験番号 TK-023-0111）（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
9）社内資料：アルツハイマー型認知症を対象とした国内第Ⅲ相試験で確認された有害事象及び副作用（試験番号 TK-023-0301、TK-023-0302）（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.4.2.1）
10）社内資料：反復投与試験（単回投与経口製剤との比較）（試験番号 E2022-J081-002）（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.6.2.4）
11）山西嘉晴ほか：薬理と治療．1998；26（S.6）：S1277-S1282
12）山西嘉晴ほか：薬理と治療．1998；26（S.6）：S1283-S1294
13）小笹貴史ほか：薬理と治療．1998；26（S.6）：S1303-S1311
14）小倉博雄ほか：薬理と治療．1998；26（S.6）：S1313-S1320
15）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（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.6.2.2.1）
16）社内資料：併用薬物の影響（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.2.3.5.5）
17）社内資料：薬物動態に影響を与える要因の検討（加温の影響）（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.2.3.5.6）
18）社内資料：ドネペジル塩酸塩の単回静脈内及び経口投与時の吸収（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.6.4.3.1.1）
19）松井賢司ほか：薬理と治療．1998；26（S.6）：S1379-1390
20）社内資料：ドネペジル塩酸塩の髄液への移行性（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.2.3.2.1）
21）社内資料：ドネペジル塩酸塩貼付製剤の経皮投与時の組織分布（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.6.4.4.1）
22）社内資料：ドネペジル塩酸塩の蛋白結合率（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.2.3.2.2）
23）社内資料：ドネペジル塩酸塩の代謝物と代謝経路（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2.1）
24）Matsui，K. et al.：Drug Metab Disposition．1999；27（12）：1406-1414（PMID：10570021）
25）Matsui，K. et al：Xenobiotica．1999；29（11）：1059-1072（PMID：10598742）
26）社内資料：ドネペジル塩酸塩の代謝に関するヒト P450 分子種の同定（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.2.3.3.1）
27）松井賢司ほか：薬物動態．2000；15（2）：101-111
28）社内資料：ドネペジル塩酸塩の代謝物の活性（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.6.2.2.2.3）
29）社内資料：ドネペジル塩酸塩の経口投与時の排泄（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.3.3.3）

30）Tiseo，PJ．et al．：Br J Clin Pharmacol．1998；46（S.1）：56-60（PMID：9839768）
31）Tiseo，PJ．et al．：Br J Clin Pharmacol．1998；46（S.1）：51-55（PMID：9839767）
32）社内資料：特定の背景を有する患者（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.7.2.3.5）
33）社内資料：ミニブタを用いた皮膚累積刺激性試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.6.6.7.2）
34）社内資料：モルモットを用いた皮膚光感作性試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.6.6.8.2.7）
35）丹羽信裕ほか：薬理と治療．1998；26（S.6）：S1263-1276
36）小野英樹ほか：薬理と治療．1998；26（S.6）：S1321-1338
37）社内資料：反復投与毒性試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.6.6.3）
38）社内資料：遺伝毒性試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.4.4.4）
39）社内資料：がん原性試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2.4.4.5）
40）川口隆ほか：薬理と治療．1998；26（S.6）：S1227-1240
41）島津宏ほか：薬理と治療．1998；26（S.6）：S1241-1254
42）梅村建夫ほか：薬理と治療．1998；26（S.6）：S1255-1261

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ドネペジル塩酸塩の経口製剤は、1997 年以降、アメリカ、欧州各国、カナダ、オーストラリア、アジア各国の 30 を超える国々において、錠剤、OD 錠、徐放性製剤が販売されている。
ドネペジル塩酸塩の貼付剤は米国（ADLARITY）が、ドネペジルの貼付剤は韓国（Donerion）が 2022 年より存在するが、本剤とは用法及び用量が異なる。（2024 年 3 月現在）

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、ドネペジル塩酸塩経口製剤の米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

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 ^{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。

米国の添付文書* （2018 年 12 月）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary There are no adequate data on the developmental risks associated with the use of ARICEPT in pregnant women. In animal studies, developmental toxicity was not observed when donepezil was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis, but administration to rats during the latter part of pregnancy and throughout lactation resulted in increased stillbirths and decreased offspring survival at clinically relevant doses [see Data]. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. Data *Animal Data* Oral administration of donepezil to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis did not produce any teratogenic effects at doses up to 16 mg/kg/day (approximately 6 times the maximum recommended human dose [MRHD] of 23 mg/day on a mg/m^2 basis) and 10 mg/kg/day (approximately 7 times the MRHD on a mg/m^2 basis), respectively. Oral administration of donepezil (1, 3, 10 mg/kg/day)

	to rats during late gestation and throughout lactation to weaning produced an increase in stillbirths and reduced offspring survival through postpartum day 4 at the highest dose. The no-effect dose of 3 mg/kg/day is approximately equal to the MRHD on a mg/m^2 basis. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of donepezil or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ARICEPT and any potential adverse effects on the breastfed infant from ARICEPT or from the underlying maternal condition.
オーストラリア分類 （An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy） （2024 年 3 月）	Category B3 Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

*：海外における臨床支援情報として、ドネペジル塩酸塩経口製剤の情報を記載した。

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児への投与」の項は以下のとおりであり、ドネペジル塩酸塩経口製剤の米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

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。

米国の添付文書* （2018 年 12 月）	**8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国の SPC* （2022 年 12 月）	*Paediatric population* ARICEPT is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age.

*：海外における臨床支援情報として、ドネペジル塩酸塩経口製剤の情報を記載した。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資材

・適正使用ガイド

患者及び家族向け資材

・アリドネパッチの使い方ガイド

・アリドネパッチを使用される方へ

(https://medical.kowa.co.jp/product/item-82.html 参照)

・患者日記

問い合わせ窓口 興和株式会社 くすり相談センター
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）

医薬品リスク管理計画
（RMP）

アリドネ®パッチを
使用される方とご家族・介護者の方へ

アリドネ®パッチの使い方ガイド

監修：香川大学医学部 精神神経医学講座 教授　中村 祐 先生

アリドネパッチを使用される方へ

アリドネ®パッチを使用される方へ

このお薬は、皮膚から吸収された有効成分によって、記憶障害などの症状の進行を遅らせる働きがあります。

医師や薬剤師の指示に従ってご使用ください。

お薬を貼る場所・貼る時の注意

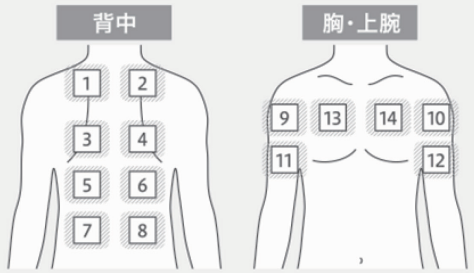
【貼る時間について】

●毎日1回、同じ時間にお薬を貼ります。

【貼る場所について】

●背中、上腕、胸のいずれかに貼ります。
●貼る場所は毎回変え、同じ場所に続けて貼らないでください。
●一度貼った場所には7日間以上の間隔をあけてから貼ります。

貼る順番の一例です。



□の中の数字はお薬を貼る順番を示しています。
14まで終わったら、再び1に戻って同じ順番を繰り返します。

イラストのように貼る順番を決めて毎日貼っていくと、一度貼った場所へもう一度貼るまで、7日間以上の間隔をあけることができます。

【貼る場所の注意】

●直射日光があたらないよう、衣服などで隠れる場所を選んでください。
●清潔で乾燥した場所、体毛が少ない場所、衣服を着用してもこすれにくい場所に貼ってください。
●傷や湿疹・皮膚炎などがある場所には貼らないでください。
●クリーム、ローション、パウダー、軟膏などをぬったばかりの場所ははがれやすいため、貼らないでください。

【貼る前の注意】

●必ず古いお薬をはがしてから新しいお薬を貼ってください。
●貼る場所を乾いたタオルなどでふいて、清潔にします。水分や汗をよく取り除いてください。

お薬の貼り方

1 包装袋からお薬を取り出す

内部のパッチを傷つけないように、包装袋の2ヵ所を番号順(①→②)に手で切り取り、中のパッチを取り出してください。

2 日時を記入する

パッチ表面に、貼る日付と時間をペン・ボールペンなどで記入してください。
(衣服などにインクが付く場合があります。水性ペンは乾きが遅いのでご注意ください)

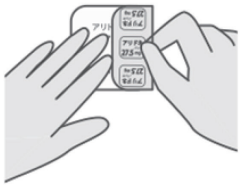
3 透明フィルムを半分はがす

パッチには透明フィルムがついています。
粘着面に触れないように、透明フィルムの半分をはがしてください。

※一度山折りすると、透明フィルムがはがれやすくなります。

4 お薬を貼る

粘着面を背中、上腕、胸のいずれかに押しあて、半分だけパッチを貼ってください。
貼った部分を押さえて、残りの透明フィルムをはがしながら貼ってください。
(お薬は、ハサミなどで切って使用しないでください)



5 お薬を押さえる

パッチがしっかりとくっつくまで、手のひらで押さえてください。

6 手を洗う

パッチを貼り終わったら、手を流水で洗ってください。手にお薬がついていることもあるため、手を洗う前に、目や口に触れないようにしてください。

アリドネパッチを使用される方へ（裏面）

貼り忘れたとき、はがれたときの注意

●貼り忘れに気づいたときは、気づいた時点で新しいお薬を貼ってください。
次からはいつもと同じ時間に貼りかえてください。貼り忘れに気づいても2回分以上を一度に貼ってはいけません。

●はがれそうなときは、再度手で押さえて貼ってください。
完全にはがれたときは、新しいお薬に貼りかえ、はがれたお薬は捨ててください。
次からはいつもと同じ時間に貼りかえてください。

貼っている間の注意

●お薬を貼っている間とはがした後の3週間は、貼った場所を衣服でおおうなどして、直射日光があたらないようにしてください。

●お薬を貼った場所が、過度の直射日光、あんか、サウナなどで熱くならないようにしてください。

●車の運転や危険を伴う機械の操作はしないでください。

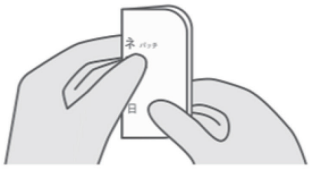
副作用について

●主な副作用として、皮膚症状（お薬を貼った場所がかゆくなる、赤くなるなど）や消化器症状（下痢、食欲不振、吐き気、嘔吐など）が報告されています。

●お薬を使用して気になる症状があらわれた場合は、医師または薬剤師に相談してください。

お薬の捨て方

●お薬をはがすときは、皮膚を傷つけないよう、ゆっくりとやさしくはがしてください。使用済みのお薬には成分が残っているため、粘着面を内側にして折りたたみ、子どもの目や手の届かないところに捨ててください。



保管上の注意

●子どもの目や手の届かないところで、高温を避けて保管してください。

●お薬は折り曲げないでください。

●包装袋は貼る直前まで開けないでください。

●処方された患者さん以外は使用しないでください。

包装袋の活用

●包装袋（裏面）には、貼る日時の記入欄、貼る場所のチェックボックスがあり、あらかじめ貼る予定の日時、場所を書きとめておくことができます。

このお薬について分からないことがありましたら、医師または薬剤師にご相談ください。

販売元
興和株式會社

2022年12月作成
No.72006

アリドネ®パッチを
使用される方とご家族・介護者の方へ

アリドネ®パッチ お薬の日記

アリドネ®パッチは
1日1回、毎日貼りかえて使用するお薬です。
「前日のパッチをはがして、別の場所に新しいパッチを貼ること」を
毎日の習慣にしていきましょう 。

この日記は、貼った日時や場所を記録し、正しく貼りかえられるよう
毎日チェックしていくものです 。
お薬の使用状況について、
医師とお話しされる際にも
ご活用ください。

お薬について
分からないことや
不安なことがありましたら、
医師や薬剤師、看護師に
ご相談ください。

販売元(文献請求先及び問い合わせ先)
興和株式會社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

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

2024年4月改訂

2404_5.0