

# 適正使用ガイド

本剤を使用するにあたっての注意点

劇薬、処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩錠

**ドネペジル塩酸塩錠 3mg/5mg/10mg「オーハラ」**

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/5mg/10mg「オーハラ」**

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者





# 目次

<b>1. はじめに</b> .....	2
ドネペジル塩酸塩の概要.....	2
<b>2. アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症とは</b> .....	3
<b>3. ドネペジル塩酸塩を投与する前に</b> .....	6
<b>4. ドネペジル塩酸塩の使用に際して注意を要する患者様</b> .....	6
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること).....	6
2. 重要な基本的注意.....	6
3. 高齢者への投与.....	7
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	7
5. 小児への投与.....	7
<b>5. 適応となる患者様とドネペジル塩酸塩の用法・用量</b> .....	8
1. 効能・効果.....	8
2. 用法・用量.....	8
3. 用法・用量に関連する使用上の注意.....	8
<b>6. ドネペジル塩酸塩との併用に注意する薬剤</b> .....	9
1. 相互作用.....	9
<b>7. ドネペジル塩酸塩のその他の使用上の注意</b> .....	10
1. 過量投与.....	10
2. 適用上の注意.....	10
3. その他の注意.....	10
<b>8. ドネペジル塩酸塩を服用される患者様のご家族へ</b> .....	11
<b>9. ドネペジル塩酸塩の副作用とその対策</b> .....	11
1. 注意を要する副作用.....	11
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.....	11
②心筋梗塞、心不全.....	11
③消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血.....	12
④肝炎、肝機能障害、黄疸.....	12
⑤脳性発作、脳出血、脳血管障害.....	12
⑥錐体外路障害.....	12
⑦悪性症候群.....	12
⑧横紋筋融解症.....	12
⑨呼吸困難.....	13
⑩急性膵炎.....	13
⑪急性腎障害.....	13
⑫原因不明の突然死.....	13
⑬血小板減少.....	13
2. 高い頻度でみられる副作用.....	13
消化器症状(食欲減退、悪心、嘔吐、下痢).....	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、錠剤本体に成分名及び規格を印字している。
- (2) 水なし(唾液のみ)でも服用可能な口腔内崩壊錠である[OD錠3 mg/OD錠5 mg/OD錠10 mg]。
- (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の診断基準

#### (DSM-5によるAlzheimer病の診断基準)

- 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研究班によるAlzheimer病の診断基準)

##### ほぼ確実なAlzheimer型認知症

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 $\beta$ 蓄積のバイオマーカー: CSF A $\beta$ 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・頭頂葉の委縮(MRI統計画像処理)

##### 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

## Lewy 小体型認知症 (DLB) の臨床診断基準改定版 (認知症疾患治療ガイドライン2017)

- (1) **中心的特徴** (DLB ほぼ確実probable あるいは疑いpossible の診断に必要)  
 正常な社会および職業活動を妨げる進行性の認知機能低下として定義される認知症。  
 顕著で持続的な記憶障害は病初期には必ずしも起こらない場合があるが、通常、進行すると明らかになる。
- (2) **中核的特徴** (2つを満たせばDLB ほぼ確実、1つではDLB 疑い)
- 注意や覚醒レベルの顕著な変動を伴う動揺性の認知機能
  - 典型的には具体的で詳細な内容の、繰り返し出現する幻視
  - 自然発生の(誘因のない)パーキンソニズム
- (3) **示唆的特徴** (中核的特徴1つ以上に加え示唆的特徴1つ以上が存在する場合、DLBほぼ確実。中核的特徴がないが示唆的特徴が1つ以上あればDLB 疑いとする。示唆的特徴のみではDLBほぼ確実とは診断できない)
- レム期睡眠行動異常症(RBD)
  - 顕著な抗精神病薬に対する感受性
  - SPECTあるいはPETイメージングによって示される大脳基底核におけるドパミントランスポーター取り込み低下
- (4) **支持的特徴** (通常存在するが診断的特異性は証明されていない)
- 繰り返す転倒・失神
  - 一過性で原因不明の意識障害
  - 高度の自律神経障害(起立性低血圧、尿失禁等)
  - 幻視以外の幻覚
  - 系統化された妄想
  - うつ症状
  - CT/MRI で内側側頭葉が比較的保たれる
  - 脳血流SPECT/PET で後頭葉に目立つ取り込み低下
  - MIBG 心筋シンチグラフィで取り込み低下
  - 脳波で徐波化および側頭葉の一過性鋭波
- (5) **DLBの診断を支持しない特徴**
- 局在性神経徴候や脳画像上明らかな脳血管障害の存在
  - 臨床像の一部あるいは全体を説明できる他の身体的あるいは脳疾患の存在
  - 高度の認知症の段階になって初めてパーキンソニズムが出現する場合
- (6) **症状の時間的経過**  
 (パーキンソニズムが存在する場合)パーキンソニズム発症前あるいは同時に認知症が生じている場合、DLBと診断する。認知症を伴うParkinson病(PDD)という用語は、確固たるParkinson病(PD)の経過中に認知症を生じた場合に用いられる。実用的には、臨床的に最も適切な用語が用いられるべきであり、Lewy小体病のような包括的用語がしばしば有用である。DLBとPDD間の鑑別が必要な研究では、認知症の発症がパーキンソニズムの発症後の1年以内の場合をDLBとする“1年ルール”を用いることが推奨される。それ以外の期間を採用した場合、データの蓄積や比較に混乱を生じることが予想される。臨床病理学的研究や臨床試験を含む、それ以外の研究の場合は、DLBとPDDの両者は、Lewy小体病あるいは $\alpha$ シヌクレイン異常症のようなカテゴリーによって統合的に捉えることが可能である。

## 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

①臨床病名として、認知症症状が錐体外路症状に先行して発症している場合はDLB、確固としたParkinson 病(PD)の経過中に認知症症状が起こってきた場合にPDD(PD with dementia)という用語を用いる。②Lewy 小体病Lewy body disease(LBD)はLewy 小体の存在を特徴とするすべての病態を包括する疾患概念である。③DLB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の一つの疾患スペクトラムの中の認知障害や運動障害の時間的な出現順序や程度の違い、すなわち、同じ疾患の表現型のバリエーションと理解し得る。

### 参考文献

- 1 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005; 65:1863-72.
- 2 認知症疾患治療ガイドライン2010 コンパクト版2012. 日本神経学会監修, 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会編集. 医学書院.

## 3 ドネペジル塩酸塩を投与する前に

### 【禁忌】

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様

### 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。

### OD錠

- (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10 mg/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<sup>14</sup>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。)

### 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 適応となる患者様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

#### 錠、OD錠

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

### レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

#### 錠、OD錠

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

## 3. 用法・用量に関連する使用上の注意

#### 錠、OD錠

(1) 3 mg/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) 10 mg/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 フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクロームP450 (CYP3A4) の誘導による。
中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェニジル塩酸塩 ピロヘプチン塩酸塩 マザチコール塩酸塩水和物 メチキセン塩酸塩 ビペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

# 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1.0～2.0 mg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

### 錠

### (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)

### OD錠

### (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。
- 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5 mg群 1.0% (2/198例)、ドネペジル塩酸塩10 mg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5 mg群 1.9% (4/208例)、ドネペジル塩酸塩10 mg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5 mg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(5 mg及び10 mg)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

ドネペジル塩酸塩を処方される患者様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、たとえ症状に変化がみられなくとも、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でたり、便がやわ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. 注意を要する副作用

- 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(各頻度不明)、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。

**対処方法**

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****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. 高い頻度でみられる副作用

## 消化器症状(食欲減退、悪心、嘔吐、下痢)

## 対処方法

■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。

対処法は患者様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、継続投与が可能ながあります。また腸疾患治療薬との併用が有用な場合があります。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。



製造販売元

**大原薬品工業株式会社**

滋賀県甲賀市甲賀町烏居野121-15