

◎アリセプトD錠・▼内服ゼリー [内]

【重要度】 【一般製剤名】ドネペジル塩酸塩 (U) Donepezil Hydrochloride 【分類】アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤 [コリンエステラーゼ阻害薬]

【単位】△3mg・◎5mg・△10mg/D錠・▼内服ゼリー

【常用量】■アルツハイマー型認知症：3mg/日から開始，1～2週後に5mg/日に増量 [高度のアルツハイマー型認知症：5mg/日で4週間以上経過後，10mgに増量，症状により適宜減量]

■レビー小体型認知症：3mgから開始し，1～2週間後に5mgに増量し，5mgで4週以上経過後に10mgに増量，症状により5mgに減量

【用法】1日1回

【透析患者への投与方法】腎不全における薬物動態に変化は小さいため常用量でよいと思われる (5)

【その他の報告】3mg/日3か月投与で血中濃度の蓄積性は認めず，副作用も出現しなかった (Suwata J, et al: Nephron 91: 330-2, 2002)

【保存期CKD患者への投与方法】尿中未変化体排泄率が低いため減量の必要性はないと思われる (5)

【その他の報告】Ccr 30mL/min未満でもPKに影響しない (Tiseo PJ, et al: Br J Clin Pharmacol 46 Suppl 1: 56-60, 1998)

【特徴】非競合的，選択的なアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤で，脳内でのAChEを可逆的に阻害し脳内アセチルコリン量を増加させアルツハイマー型認知症 (軽度及び中等度) の中核症状である認知機能障害の進行を抑制する。消失半減期が長く，末梢性の副作用が少ない。

【主な副作用・毒性】失神，徐脈，心ブロック，心筋梗塞，心不全，消化性潰瘍，消化管出血，肝機能障害，脳血管障害，錐体外路障害，悪性症候群，横紋筋融解症，急性腎不全，呼吸困難，CKの上昇，食欲不振，嘔気，発疹，嘔吐，振戦，白血球減少，貧血など

【安全性に関する情報】高齢者で失神，徐脈，ペースメーカー挿入，股関節部骨折の増加と関連している (Gill SS, et al: Arch Intern Med 169: 867-73, 2009)

【モニターすべき項目】胃酸分泌促進作用による消化管出血 (U) 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，虚脱及び痙攣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 (1) アトロピンのような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

【吸収】95%以上 (1)

【F】100%，食事の影響を受けない (U) Fは不明であるが経口吸収は良好 (13)

【tmax】約3時間 (1) 3～4hr (13) 4.1hr (Rogers SL and Friedhoff LT: Br J Clin Pharmacol Suppl 1: 1-6, 1998)

【Cmax】5mg/日経口投与時の定常状態で30.8ng/mL (13)

【代謝】主代謝経路はN-脱アルキル化反応で，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により代謝 (1) N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が，O-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与 (1) 一部代謝物に活性あり (1) 4種の主代謝物に代謝され，そのうち2種に活性が認められている。O-脱メチル化体は親化合物と同等のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を持つ (U) CYP2D6, CYP3A4, UGTにより代謝される (13) 肝障害時にもPKに影響なし (Tiseo PJ, et al: Br J Clin Pharmacol 46 Suppl 1: 51-5, 1998)

【排泄】尿中未変化体排泄率10.6% [po, 11日目まで] (1,13) 17% (U) 約10% (1) 尿中回収率約30% (1) 尿中回収率79%で主に代謝物 (Tiseo PJ, et al: Br J Clin Pharmacol 46 Suppl 1:19-24, 1998)

【CL】2.9mL/min/kg, 肝障害で低下 (13) 0.141±0.040L/hr/kg [po] (1)

【t1/2】79.4hr (1) 53.7hr, 加齢により延長 (13) 約70hr (U)81.5±22.0hr (Rogers SL and Friedhoff LT: Br J Clin Pharmacol Suppl 1: 1-6, 1998) 定常状態まで2～3週間 (Rogers SL, et al: Br J Clin Pharmacol 46 Suppl 1:7-12, 1998) 定常状態まで15日程度 (U)

【蛋白結合率】92.6% (1,13) 96% [Alb 75%, AAG 21%] (U)

【Vd】13.5±1.5L/kg [po] (1) 14L/kg, 加齢により上昇 (13) Vss=12L/kg (U)

【MW】415.96 (塩酸塩), 378.50

【透析性】資料なし (1) 蛋白結合率が高く，Vdが大きいため有効な透析性は得られないと考えられる (5)

【TDMのポイント】TDMの対象にならない。線形動態 (Rogers SL, and Friedhoff LT: Br J Clin Pharmacol Suppl 1: 1-6, 1998) 高い血中濃度は長期記憶の改善に関連 (Yang YH, et al: J Clin Psychopharmacol 33: 351-355, 2013) 血中濃度とアセチルコリンエステラーゼの阻害活性は相関 (Rogers SL, et al: Br J Clin Pharmacol 46 Suppl 1:1-6, 1998) CYP2D6の多型 (変異*10アレル) を有するとドネペジルの効果が高い (Zhong Y, et al: Am J Med Sci 345: 222-226, 2013) 夕食後投与でも良い (Tiseo PJ, et al: Br J Clin Pharmacol 46 Suppl 1: 13-18, 1998) 血清アルブミン値が低い方が効果が高い (Rozzini L, et al: Aging Clin Exp Res 20: 509-512, 2008) CYP3AではなくABC11の遺伝的多型がPKや効果に関連するかもしれない (Magliulo L, et al: Eur J Clin Pharmacol 67: 47-54, 2011) 【O/W係数】 2.3×10^4 [1-オクタノール水系] (1) 【pKa】8.90 (1)

【相互作用】コリン賦活剤，コリンエステラーゼ阻害剤：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 (1) 中枢性抗コリン剤，アトロピン系抗コリン剤：作用が相互に拮抗しそれぞれの効果を減弱させる可能性 (1,U) CYP3A4の誘導剤：代謝を促進し作用を減弱させる可能性 (1) CYP3A4の阻害剤：代謝を阻害し作用増強の可能性 (1) CYP2D6の阻害剤：代謝を阻害し作用増強の可能性 (1) CAM併用による徐脈等のイベント発生リスクは高くない (Hutson JR, et al: Drugs Aging 29: 205-11, 2012) セルトラリンとの相互作用を認めない (Nagy CF, et al: Br J Clin Pharmacol 58 Suppl 1: 25-33, 2004) リスペリドンとの相互作用を認めない (Reyes JF, et al: Br J Clin Pharmacol 58 Suppl 1: 50-7, 2004)

【備考】医療従事者、家族などの管理のもとで投与する (1) ピペリジン誘導体、偽性コリンエステラーゼ阻害作用は弱い (U)

【更新日】20220105

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。